



(21)申請案號：102117266

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 10 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4178 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/11 美國 61/186,291

2009/09/16 美國 61/242,836

2009/09/18 美國 61/243,596

(71)申請人：亞培公司 (美國) ABBOTT LABORATORIES (US)

美國

(72)發明人：狄喬尹 大衛 A DEGOEY, DAVID A. (US)；凱帝 威倫 M KATI, WARREN M. (US)；修欽斯 查爾斯 W HUTCHINS, CHARLES W. (US)；唐諾 帕梅拉 L DONNER, PAMELA L. (US)；可路格 艾倫 C KRUEGER, ALLAN C. (US)；倫道夫 約翰 T RANDOLPH, JOHN T. (US)；莫特 克里斯多夫 E MOTTER, CHRISTOPHER E. (US)；奈森 莉紗 T NELSON, LISSA T. (US)；佩多 莎金 V PATEL, SACHIN V. (US)；馬土崙柯 馬克 A MATULENKO, MARK A. (US)；凱蒂 萊恩 G KEDDY, RYAN G. (CA)；金克森 譚米 K JINKERSON, TAMMIE K. (US)；霍金森 道格拉斯 K HUTCHINSON, DOUGLAS K. (US)；費藍季 查爾斯 A FLENTGE, CHARLES A. (US)；瓦諾 羅夫 WAGNER, ROLF (US)；馬林 可拉倫斯 J MARING, CLARENCE J. (US)；度法諾 麥可 D TUFANO, MICHAEL D. (US)；貝特班諾 大衛 A BETEBENNER, DAVID A. (US)；羅克威 塔德 W ROCKWAY, TODD W. (US)；呂戴均 LIU, DACHUN (CN)；普拉特 約翰 K PRATT, JOHN K. (US)；莎瑞思 凱西 SARRIS, KATHY (US)；沃樂 凱文 R WOLLER, KEVIN R. (US)；瓦高 司柏 H WAGAW, SEBLE H. (US)；卡力芬諾 珍 C CALIFANO, JEAN C. (US)；李文珂 LI, WENKE (CN)；卡司皮 丹尼爾 D CASPI, DANIEL D. (US)；貝理茲 梅瑞 E BELLIZZI, MARY E. (US)；高宜 GAO, YI (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW I402070B

WO 2008/144380A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：0 共 543 頁

(54)名稱

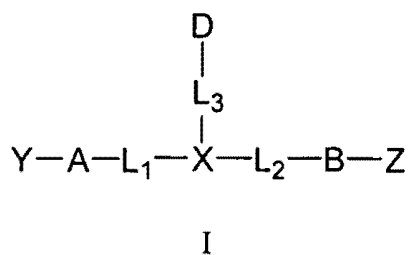
抗病毒化合物

ANTI-VIRAL COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係描述有效抑制 C 型肝炎病毒("HCV")複製之化合物。本發明亦關於製造此種化合物之方法，包含此種化合物之組合物，及使用此種化合物以治療 HCV 感染之方法。

Compounds effective in inhibiting replication of Hepatitis C virus (“HCV”) are described. This invention also relates to processes of making such compounds, compositions comprising such compounds, and methods of using such compounds to treat HCV infection.



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

抗病毒化合物

ANTI-VIRAL COMPOUNDS

【技術領域】

本發明係關於有效抑制C型肝炎病毒("HCV")複製之化合物。本發明亦關於包含此等化合物之組合物，及使用此等化合物以治療HCV感染之方法。

本申請案係主張2009年6月11日提出申請之美國專利臨時申請案序號61/186,291、2009年9月16日提出申請之美國專利臨時申請案序號61/242,836及2009年9月18日提出申請之美國專利臨時申請案序號61/243,596之整體內容之權益，且併入供參考。

【先前技術】

HCV為歸屬於黃病毒科中肝病毒屬之RNA病毒。經包膜之HCV病毒粒子含有使所有已知病毒專一蛋白質編碼之正股鏈RNA基因組，在單獨不間斷開放譯讀骨架中。該開放譯讀骨架包含大約9500個核苷酸，且使約3000個胺基酸之單一大的多蛋白編碼。該多蛋白包含核心蛋白質，被膜蛋白質E1與E2，細胞膜結合之蛋白質p7，及非結構性蛋白質NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B。

HCV感染係與進行性肝臟病理學疾病有關聯，包括肝硬化與肝細胞癌。慢性C型肝炎可以PEG干擾素- α 且併用三唑核苷而被治療。對功效與耐受性之實質限制仍然存在，因許多使用者遭遇到副作用，且病毒自身體排除經常不充分。因此，有需要治療HCV感染之新穎藥物。

【發明內容】

本發明之特徵為式I、I_A、I_B、I_C及I_D化合物，及其藥學上可接受之鹽。此等化合物與鹽可抑制HCV之複製，因此可用以治療HCV感染。

本發明之特徵亦為組合物，其包含本發明之化合物或鹽。

組合物亦可包含其他治療劑，譬如HCV解螺旋酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV NS5A抑制劑、CD81抑制劑、環菲林(cyclophilin)抑制劑或內部核糖體進入位置(IRES)抑制劑。

本發明之進一步特徵為使用本發明之化合物或鹽以抑制HCV複製之方法。此等方法包括使被HCV病毒感染之細胞與本發明之化合物或鹽接觸，藉以抑制HCV病毒在該細胞中之複製。

此外，本發明之特徵為使用本發明之化合物或鹽或包含彼等之組合物以治療HCV感染之方法。此等方法包括對有需要之病患投予本發明之化合物或鹽，或包含彼等之醫藥組合物，藉以降低HCV病毒在病患中之血液或組織含量。

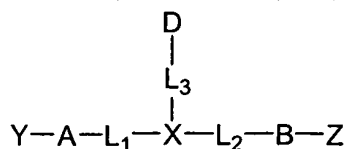
本發明之特徵亦為本發明之化合物或鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療HCV感染。

再者，本發明之特徵為製造本發明之化合物或鹽之方法。

本發明之其他特徵、目的及優點係在下文詳細說明中顯而易見。但應明瞭的是，詳細說明雖然指示本發明之較佳具體實施例，但僅以說明方式給予，並非限制。在本發明範圍內之各種改變與修正，將為熟諳此藝者自詳細說明而明瞭。

詳細說明

本發明之特徵為具有式I之化合物，及其藥學上可接受之鹽，



I

其中：

X為C₃-C₁₂碳環或3-至12-員雜環，且視情況被一或多個R_A取代；

L₁與L₂係各獨立選自鍵結；或C₁-C₆伸烷基、C₂-C₆伸烯基或C₂-C₆伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個R_L取代；

L₃為鍵結或-L_S-K-L_S'-，其中K係選自鍵結、-O-、-S-、-N(R_B)-、-C(O)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-OS(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-S(O)O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R_B)-、-N(R_B)C(O)-、-N(R_B)C(O)O-、-OC(O)N(R_B)-、-N(R_B)S(O)-、-N(R_B)S(O)₂-、-S(O)N(R_B)-、-S(O)₂N(R_B)-、-C(O)N(R_B)C(O)-、-N(R_B)C(O)N(R_B')-、-N(R_B)SO₂N(R_B')-或-N(R_B)S(O)N(R_B')-；

A與B係各獨立為C₃-C₁₂碳環或3-至12-員雜環，且係各獨立視情況被一或多個R_A取代；

D為C₃-C₁₂碳環或3-至12-員雜環，且視情況被一或多個R_A取代；或D為氫或R_A；

Y係選自-T'-C(R₁R₂)N(R₅)-T-R_D、-T'-C(R₃R₄)C(R₆R₇)-T-R_D、-L_K-T-R_D或-L_K-E；

R₁與R₂係各獨立為R_C，且R₅為R_B；或R₁為R_C，且R₂與R₅和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；

R₃、R₄、R₆及R₇係各獨立為R_C；或R₃與R₆係各獨立為R_C，且R₄與R₇和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員碳環或雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；

Z係選自-T'-C(R₈R₉)N(R₁₂)-T-R_D、-T'-C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)-T-R_D、-L_K-T-R_D或-L_K-E；

R₈與R₉係各獨立為R_C，且R₁₂為R_B；或R₈為R_C，且R₉與R₁₂和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；

R_{10} , R_{11} , R_{13} 及 R_{14} 係各獨立為 R_C ；或 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，且 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員碳環或雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

T與T'在每一存在處係各獨立選自鍵結、 $-L_S-$ 、 $-L_S-M-L_S'-$ 或 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ ，其中M與M'在每一存在處係各獨立選自鍵結、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-$ 、 $-S(O)N(R_B)-$ 、 $-S(O)_2N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$ 、 C_3-C_{12} 碳環或3-至12-員雜環，且其中該 C_3-C_{12} 碳環與3-至12-員雜環係各獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_A 取代；

L_K 在每一存在處係獨立選自鍵結、 $-L_S-N(R_B)C(O)-L_S'-$ 或 $-L_S-C(O)N(R_B)-L_S'-$ ；或 C_1-C_6 伸烷基、 C_2-C_6 伸烯基或 C_2-C_6 伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_L 取代；或 C_3-C_{12} 碳環或3-至12-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_A 取代；

E在每一存在處係獨立選自 C_3-C_{12} 碳環或3-至12-員雜環，且係獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_A 取代；

R_D 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_A ；

R_A 在每一存在處係獨立選自鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ ，其中兩個相鄰 R_A 和彼等所連接之原子及該彼等所連接原子間之任何原子一起採用，可視情況形成碳環或雜環；

R_B 與 R_B' 在每一存在處係各獨立選自氫；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦

氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基或3-至6-員碳環或雜環；或3-至6-員碳環或雜環；其中在 R_B 或 R_B' 中之各3-至6-員碳環或雜環係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；

R_C 在每一存在處係獨立選自氫、鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基或3-至6-員碳環或雜環；或3-至6-員碳環或雜環；其中在 R_C 中之各3-至6-員碳環或雜環係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；

R_E 在每一存在處係獨立選自 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-OS(O)-R_S$ 、 $-OS(O)_2-R_S$ 、 $-S(O)_2 OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-S(O)-N(R_S R_S')$ 或 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取

代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；

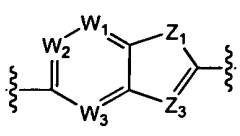
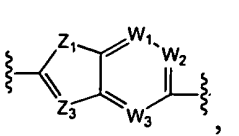
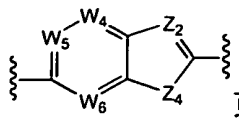
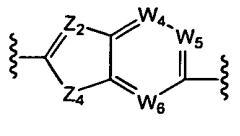
R_L 在每一存在處係獨立選自鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 或 $-N(R_S)C(O)R_S'$ ；或 C_3 - C_6 碳環3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，

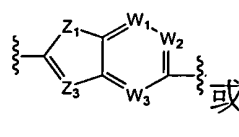
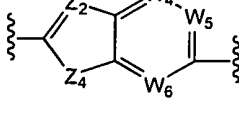
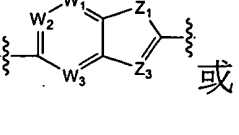
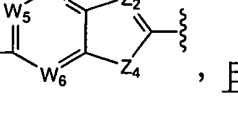
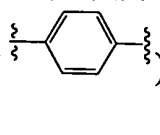
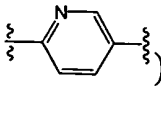
取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；其中兩個相鄰 R_L 和彼等所連接之原子及該彼等所連接原子間之任何原子一起採用，可視情況形成碳環或雜環；

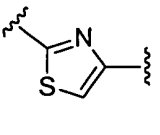
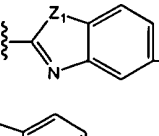
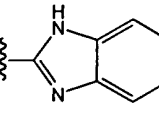
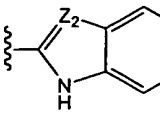
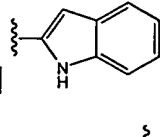
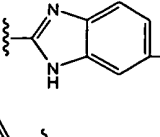
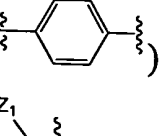
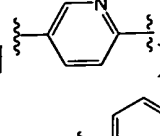
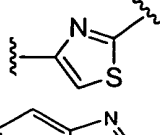
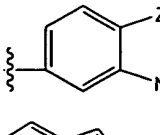
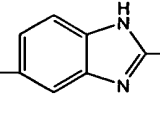
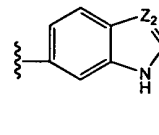
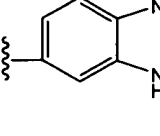
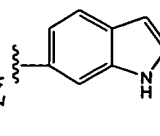
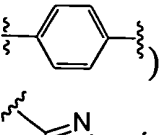
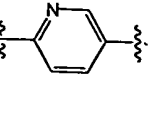
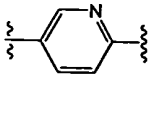
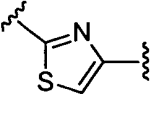
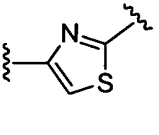
L_S 、 L_S' 及 L_S'' 在每一存在處係各獨立選自鍵結；或 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_L 取代；且

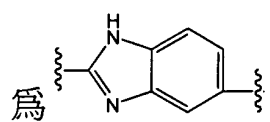
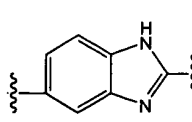
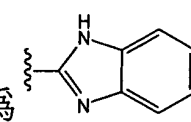
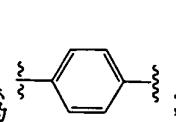
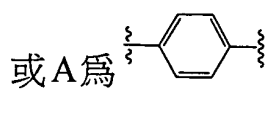
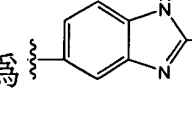
R_S 、 R_S' 及 R_S'' 在每一存在處係各獨立選自氫； C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基或3-至6-員碳環或雜環；或3-至6-員碳環或雜環；其中在 R_S 、 R_S' 或 R_S'' 中之各3-至6-員碳環或雜環係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。

A與B較佳係獨立選自 C_5 - C_6 碳環(例如苯基)、5-至6-員雜環(例如

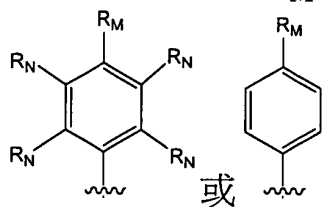
吡啶基或噻唑基)或8-至12-員雙環，譬如  ,  ,  或  , 其中Z₁在每一存在處係獨立選自O、S、NH或CH₂，Z₂在每一存在處係獨立選自N或CH，Z₃在每一存在處係獨立選自N或CH，Z₄在每一存在處係獨立選自O、S、NH或CH₂，且W₁，W₂，W₃，W₄，W₅及W₆在每一存在處係各獨立選自CH或N。A與B係各獨立視情況被一或多個R_A取代。

更佳情況是，A係選自C₅-C₆碳環、5-至6-員雜環、 或  , 且視情況被一或多個R_A取代；B係選自C₅-C₆碳環、5-至6-員雜環、 或  , 且視情況被一或多個R_A取代；其中Z₁，Z₂，Z₃，Z₄，W₁，W₂，W₃，W₄，W₅，W₆均如上文定義。較佳情況是，Z₃為N，且Z₄為NH。例如，A可選自苯基(例如 )、吡啶基(例如 )

、噻唑基(例如 )、 (例如 )或  (例如  或 )，且視情況被一或多個R_A取代；而B可選自苯基(例如 )、吡啶基(例如 )、噻唑基(例如 )、 (例如 )或  (例如  或 )，且視情況被一或多個R_A取代。高度較佳情況是，A與B均為苯基(例如A與B均為 )。亦高度較佳情況是，A為  ，且B為  ；或A為  ，且B為  ；或A

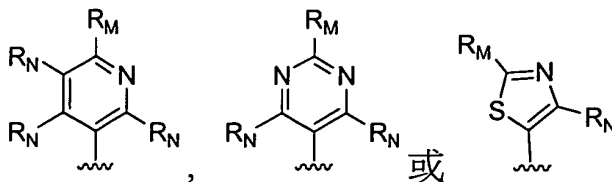
為 ，且 B 為 ；或 A 為 ，且 B 為 ；
或 A 為 ，且 B 為 ；其中各 A 與 B 係獨立視情況被一或多個 R_A 取代。

D 較佳係選自 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或6-至12-員雙環，且視情況被一或多個 R_A 取代。D 較佳亦可選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，且視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。更佳情況是，D 為 C_5 - C_6 碳環(例如苯基)、5-至6-員雜環(例如吡啶基、嘧啶基、噻唑基)或6-至12-員雙環(例如氫茚基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、吲唑基、苯并[d][1,3]二氧伍園烯-5-基)，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ 。亦較佳情況是，D 為苯基，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，D 為苯基，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 係如上文定義。



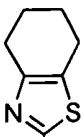
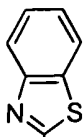
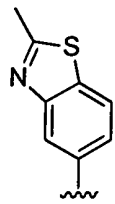
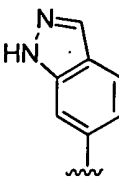
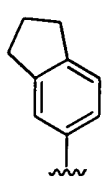
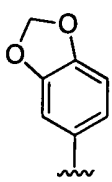
高度較佳情況是，D 為  或 ，其中 R_M 係如上文定義，且各 R_N 係獨立選自 R_D ，及較佳為氫。一或多個 R_N 亦可較佳為鹵基，譬如 F。

D 亦較佳為吡啶基、嘧啶基或噻唑基，視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，D 為吡啶基、嘧啶基或噻唑基，且係被一或多個 R_M 取代。



高度較佳情況是，D 為 ， 或 ，其中 R_M 係如上文定義，且各 R_N 係獨立選自 R_D ，及較佳為氫。一或多個 R_N 亦可較佳為鹵基，譬如 F。D 亦較佳為氫茚基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基或吲唑基，且係視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況

是，D為氫茛基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、吲唑基或苯并[d][1,3]二氧伍園烯-5-基，且係被一或多個 R_M 取代。高度較佳

情況是，D為  ,  ,  ,  ,  或  , 且係視情況被一或多個 R_M 取代。

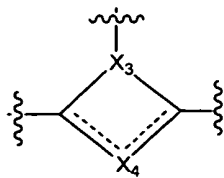
較佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。更佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。高度較佳情況是， R_M 為 C_1 - C_6 烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。

亦較佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基或氰基；或 R_M 為 $-L_S-R_E$ ，其中 L_S 為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基，且 R_E 為 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-O-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)C(O)R_{S'}$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_{S'}$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-SR_S$ 或 $-P(O)(OR_S)_2$ ，其中 R_S 與 $R_{S'}$ 可例如各獨立地在每一存在處選自(1)氫，或(2) C_1 - C_6 烷基，視情況在每一存在處被一或多個鹵素、羥基、 $-O-C_1$ - C_6 烷基或3-至6-員雜環取代；或 R_M 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6

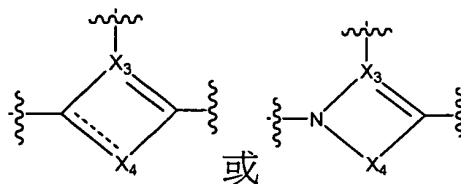
烯基或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或R_M為C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基、C₂-C₆鹵炔基、-C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。更佳情況是，R_M為鹵素(例如氟基、氯基、溴基、碘基)、羥基、巯基、胺基、羧基或C₁-C₆烷基(例如甲基、異丙基、第三-丁基)、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、氰基或羧基。例如，R_M為CF₃、-C(CF₃)₂-OH、-C(CH₃)₂-CN、-C(CH₃)₂-CH₂OH或-C(CH₃)₂-CH₂NH₂。亦較佳情況是，R_M為-L_S-R_E，其中L_S為鍵結，且R_E為-N(R_SR_S')、-O-R_S、-N(R_S)C(O)OR_S'、-N(R_S)SO₂R_S'、-SO₂R_S或-SR_S。例如，其中L_S為鍵結，R_E為-N(C₁-C₆烷基)₂(例如-NMe₂)；-N(C₁-C₆伸烷基-O-C₁-C₆烷基)₂(例如-N(CH₂CH₂OMe)₂)；-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆伸烷基-O-C₁-C₆烷基)(例如-N(CH₃)(CH₂CH₂OMe))；-O-C₁-C₆烷基(例如-O-Me、-O-Et、-O-異丙基、-O-第三-丁基、-O-正-己基)；-O-C₁-C₆鹵烷基(例如-OCF₃、-OCH₂CF₃)；-O-C₁-C₆伸烷基-六氫吡啶(例如-O-CH₂CH₂-1-六氫吡啶基)；-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基(例如-N(CH₃)C(O)O-CH₂CH(CH₃)₂)、-N(C₁-C₆烷基)SO₂C₁-C₆烷基(例如-N(CH₃)SO₂CH₃)；-SO₂C₁-C₆烷基(例如-SO₂Me)；-SO₂C₁-C₆鹵烷基(例如-SO₂CF₃)；或-S-C₁-C₆鹵烷基(例如SCF₃)。亦較佳情況是，R_M為-L_S-R_E，其中L_S為C₁-C₆伸烷基(例如-CH₂-、-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-)，且R_E為-O-R_S、-C(O)OR_S、-N(R_S)C(O)-OR_S'或-P(O)(OR_S)₂。例如，R_M為-C₁-C₆伸烷基-O-R_S(例如

-C(CH₃)₂-CH₂-OMe)；-C₁-C₆伸烷基-C(O)OR_S(例如-C(CH₃)₂-C(O)-OMe)；-C₁-C₆伸烷基-N(R_S)C(O)OR_S' (例如-C(CH₃)₂-CH₂-NHC(O)-OCH₃)；或-C₁-C₆伸烷基-P(O)(OR_S)₂(例如-CH₂-P(O)(OEt)₂)。亦更佳情況是，R_M為C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基、C₂-C₆鹵炔基、-C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。例如，R_M為環烷基(例如環丙基、2,2-二氯-1-甲基環丙-1-基、環己基)、苯基、雜環基(例如嗎福啉-4-基、1,1-二氧化硫代嗎福啉-4-基、4-甲基六氫吡啶-1-基、4-甲氧羰基六氫吡啶-1-基、四氫吡咯-1-基、六氫吡啶-1-基、4-甲基六氫吡啶-1-基、3,5-二甲基六氫吡啶-1-基、4,4-二氟六氫吡啶-1-基、四氫吡喃-4-基、吡啶基、吡啶-3-基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基)。高度較佳情況是，R_M為C₁-C₆烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基(例如第三-丁基CF₃)。

X較佳為C₅-C₆碳環、5-至6-員雜環或6-至12-員雙環，且視情況被一或多個R_A取代。X亦可為C₅-C₆碳環或5-至6-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代，其中在X上之兩個相鄰R_A和彼等所連接之環原子一起採用，視情況形成5-至6-員碳環或雜環。亦較佳情況是，X為

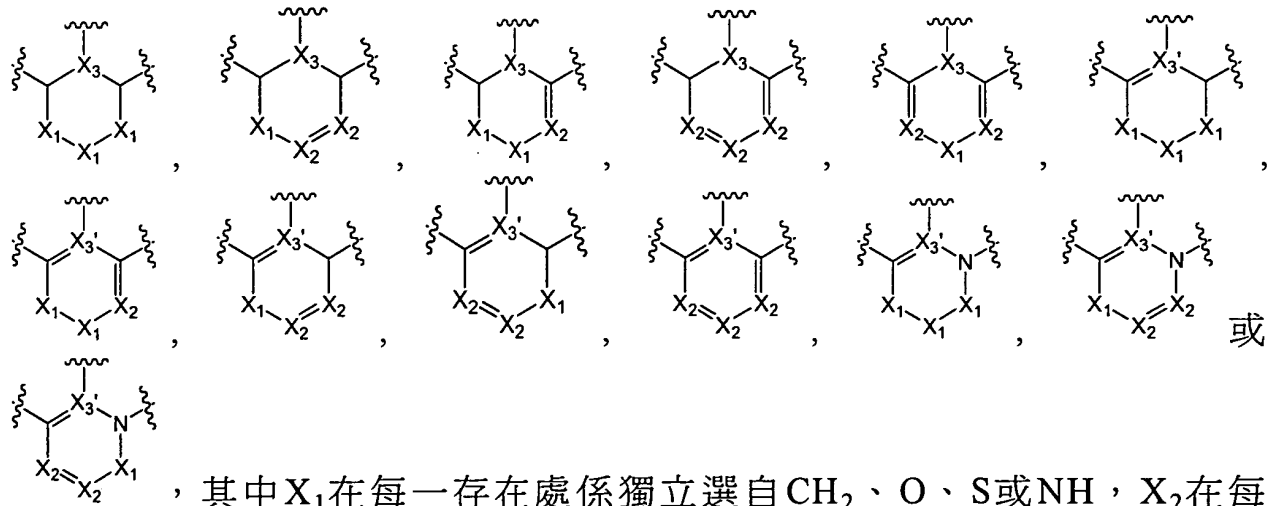
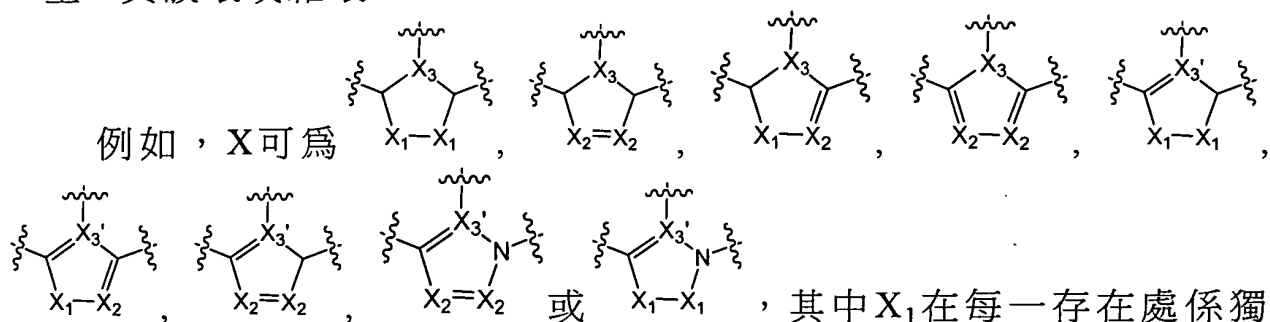


，其中X₃為C(H)或較佳為N，且係直接附加至-L₃-D；X₄為C₂-C₄伸烷基、C₂-C₄伸烯基或C₂-C₄伸炔基，其每一個視情況含有一或兩個選自O、S或N之雜原子；且X係視情況被一或多個R_A取代，及在X上之兩個相鄰R_A和彼等所連接之環原子一起採用，可視情況形成

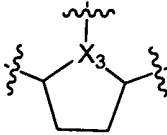
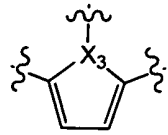
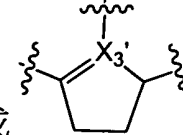


5-至6-員碳環或雜環。此外，X可為
為C，且係直接連結至-L₃-D

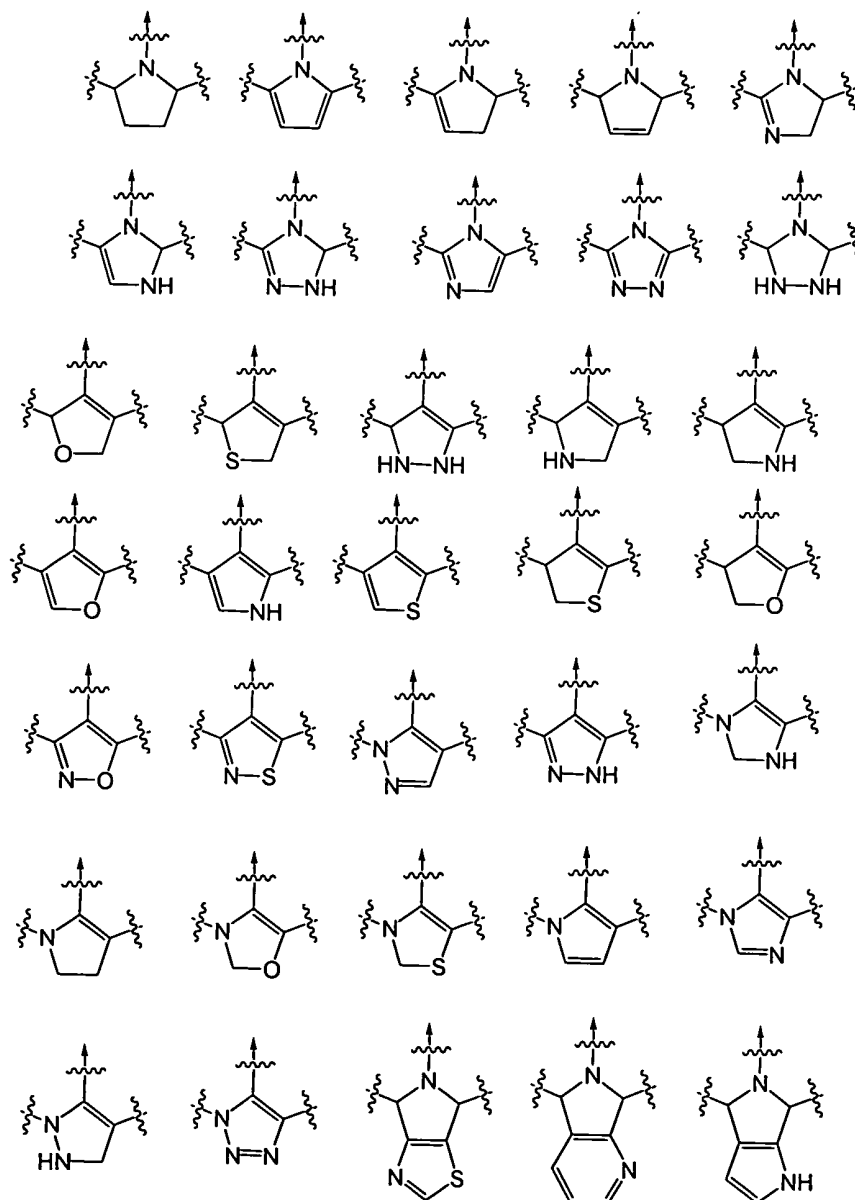
，X₄為C₂-C₄伸烷基、C₂-C₄伸烯基或C₂-C₄伸炔基，其每一個視情況含有一或兩個選自O、S或N之雜原子，且X係視情況被一或多個R_A取代，及在X上之兩個相鄰R_A和彼等所連接之環原子一起採用，視情況形成5-至6-員碳環或雜環。

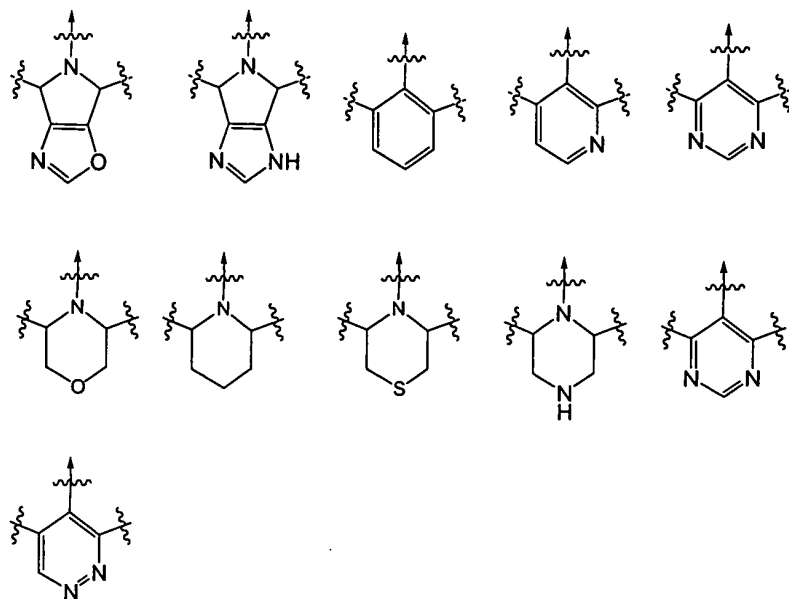


5-至6-員碳環或雜環。

高度較佳情況是，X爲 ， 或 ，其中X₃爲C(H)或N，且係直接連結至-L₃-D，X₃'爲C，且係直接連結至-L₃-D，及其中X係視情況被一或多個R_A取代，且在X上之兩個相鄰R_A和彼等所連接之環原子一起採用，視情況形成5-至6-員碳環或雜環。更佳情況是，X₃爲N。

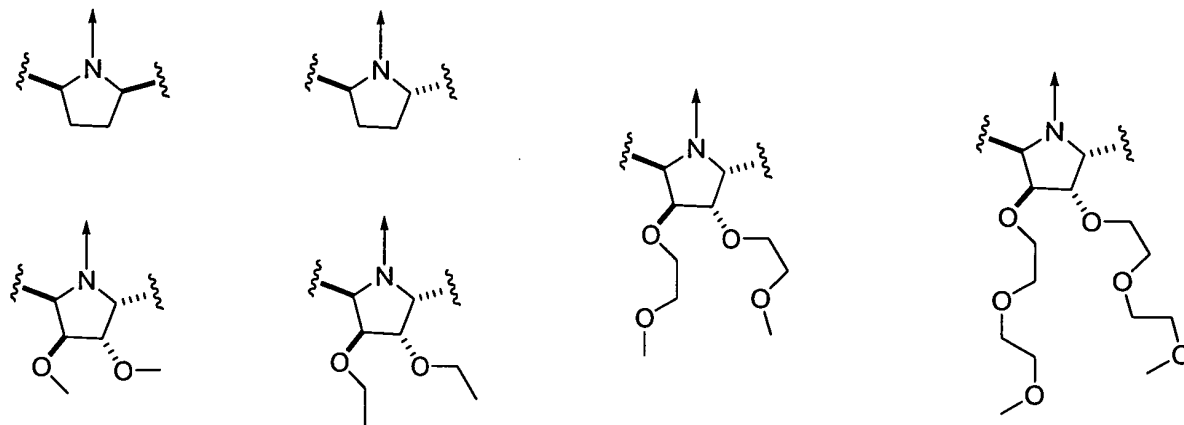
X之非限制性實例包括：





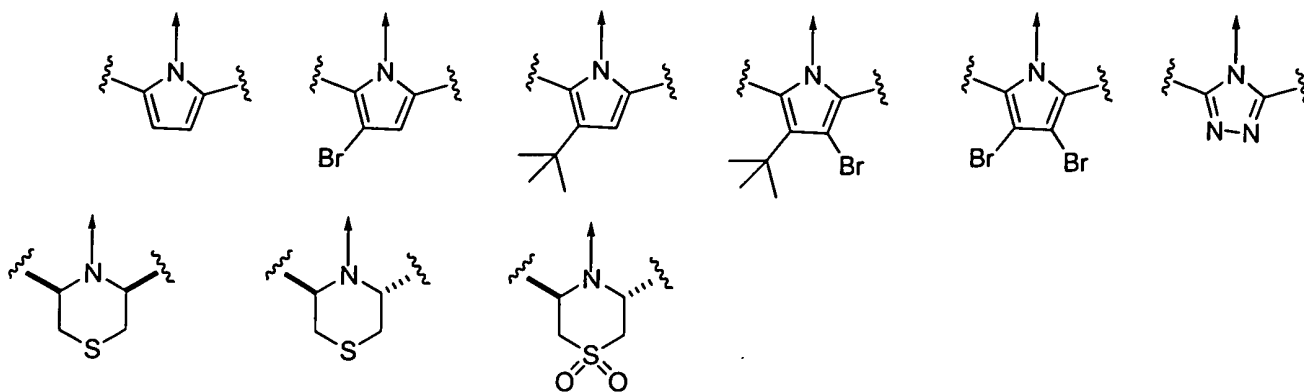
其中"→"表示對-L₃-D之共價連接。各X可視情況被一或多個R_A取代，且在X上之兩個相鄰R_A和彼等所連接之環原子一起採用，視情況形成5-至6-員碳環或雜環。

較佳X之非限制性實例包括下列四氫吡咯環，其每一個係視情況被一或多個R_A取代：



如所示，在上文四氫吡咯環之2-與5-位置處之相對立體化學可為順式或反式。在四氫吡咯之3-或4-位置處之選用取代基R_A之立體化學可相對於四氫吡咯環上之任何其他位置處之任何取代基而改變。依連接至四氫吡咯之特定取代基而定，在任何碳上之立體化學可為(R)或(S)。

較佳X之非限制性實例亦包括下列吡咯、三唑或硫代嗎福啉環，其每一個係視情況被一或多個R_A取代：

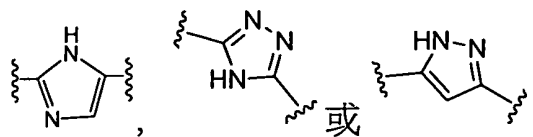


如所示，在硫代嗎福啉環之3-與5-位置處之相對立體化學可為順式或反式。依連接至硫代嗎福啉之特定取代基而定，在任何碳上之立體化學可為(R)或(S)。

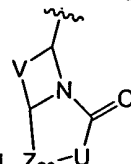
● L_1 與 L_2 較佳係獨立為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 較佳係選自鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個 R_L 取代。更佳情況是， L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$)，且係各獨立視情況被一或多個 R_L 取代。高度較佳情況是， L_1 、 L_2 及 L_3 為鍵結。

Y 較佳係選自 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ 、 $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-$

L_S-E 或 $-C(O)N(R_B)-L_S-E$ 。G為 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環，譬如

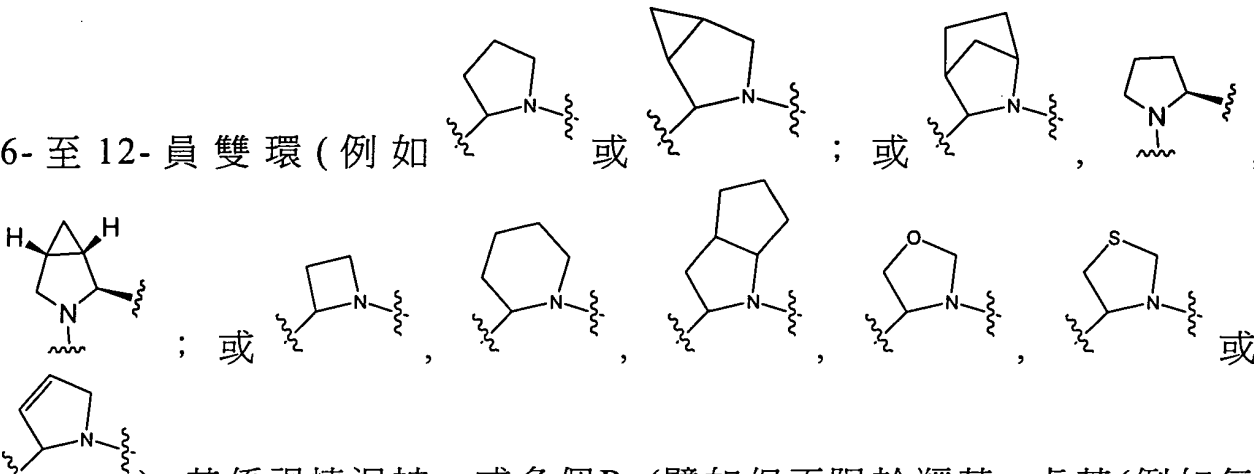


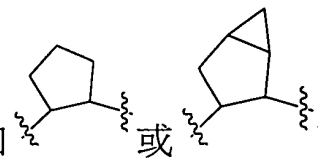
，且視情況被一或多個 R_A (例如一或多個



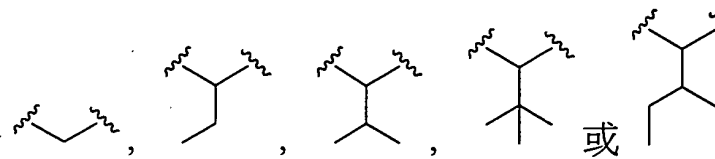
氨基或溴基)取代。 E 較佳為7-至12-員雙環(譬如 $Z_{20}-U$ ，其中 U 在每一存在處係獨立選自 $-(CH_2)-$ 或 $-(NH)-$ ； V 與 Z_{20} 係各獨立選自 C_1 - C_4 伸烷基、 C_2 - C_4 伸烯基或 C_2 - C_4 伸炔基，其中至少一個碳原子可獨立地視情

況被O、S或N置換)，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是， R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員雜環或

6-至12-員雙環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A (譬如但不限於羥基、鹵基(例如氟基)、 C_1 - C_6 烷基(例如甲基)或 C_2 - C_6 烯基(例如烯丙基))取代；且 R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-

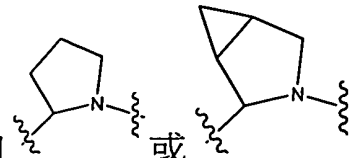
員碳環/雜環或6-至12-員雙環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A (譬如但不限於羥基、鹵基(例如氟基)、 C_1 - C_6 烷基(例如甲基)或 C_2 - C_6 烯基(例如烯丙基))取代。

Y亦可選自 $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-L_Y'-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-L_Y'-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_Y'-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ 或 $-L_S-C(R_3R_4)-C(R_6R_7)-L_Y'-M'-R_D$ ，其中M較佳為鍵結、 $-C(O)N(R_B)-$ 或 $-N(R_B)-C(O)-$ ， M' 較佳為鍵結、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $N(R_B)C(O)N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 或 $-N(R_B)S(O)_2-$ ，且 L_Y' 較佳為 C_1 - C_6 伸烷基，其係視情況被一或多個 R_L 取代。 L_Y' 例如為 C_1 - C_6 伸烷基，譬如

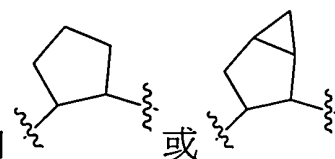
但不限於  ；且選用 R_L 為取代

基，譬如但不限於苯基、-SMe或甲氧基。於基團 L_Y' 內之碳上之任何立體化學可為(R)或(S)。

更佳情況是， R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成

5-至6-員雜環或6-至12-員雙環(例如 )，其係視情況

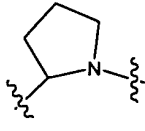
被一或多個 R_A (例如一或多個羥基)取代；且 R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，及 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員碳環/雜環或6-至

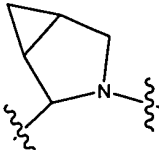
12-員雙環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

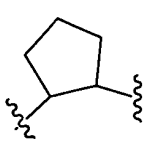
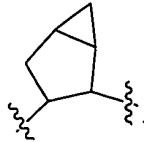
亦較佳情況是，Y係選自 $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)-N(R_5)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)-N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)-N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)-N(R_5)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-$

$C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$ 或 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-R_D$ ，其中 L_Y' 較佳為 C_1-C_6 伸烷基，

其係視情況被一或多個 R_L 取代。 R_1 可為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之

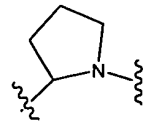
原子一起採用，可形成5-至6-員雜環或6-至12-員雙環(例如 )

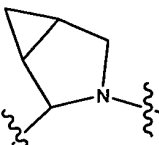
或 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_3 與 R_6 可各獨立為 R_C ，及 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，可形成5-至6-員碳環/雜

環或6-至12-員雙環(例如  或 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

高度較佳情況是， Y 係選自 $-N(R_B'')CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ 或 $-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ ，或 Y 為 $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ ，其中 L_Y 為視情況被一或多個 R_L 取代之 C_1-C_6 伸烷基，且 R_B'' 係各獨立為 R_B 。

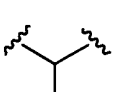
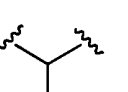
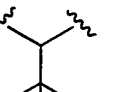
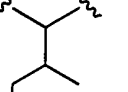
R_B'' 與 R_1 係各較佳為氫或 C_1-C_6 烷基，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一

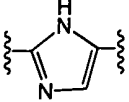
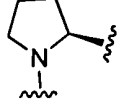
起採用，較佳係形成5-至6-員雜環或6-至12-員雙環(例如  或

)，其係視情況被一或多個 R_A (譬如但不限於羥基、鹵基(例如

氟基)、 C_1-C_6 烷基(例如甲基)或 C_2-C_6 烯基(例如烯丙基))取代。較佳情況是， L_Y 為 C_1-C_6 伸烷基，被一或多個 R_L 譬如 C_3-C_6 碳環、3-至6-員雜環取代，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、

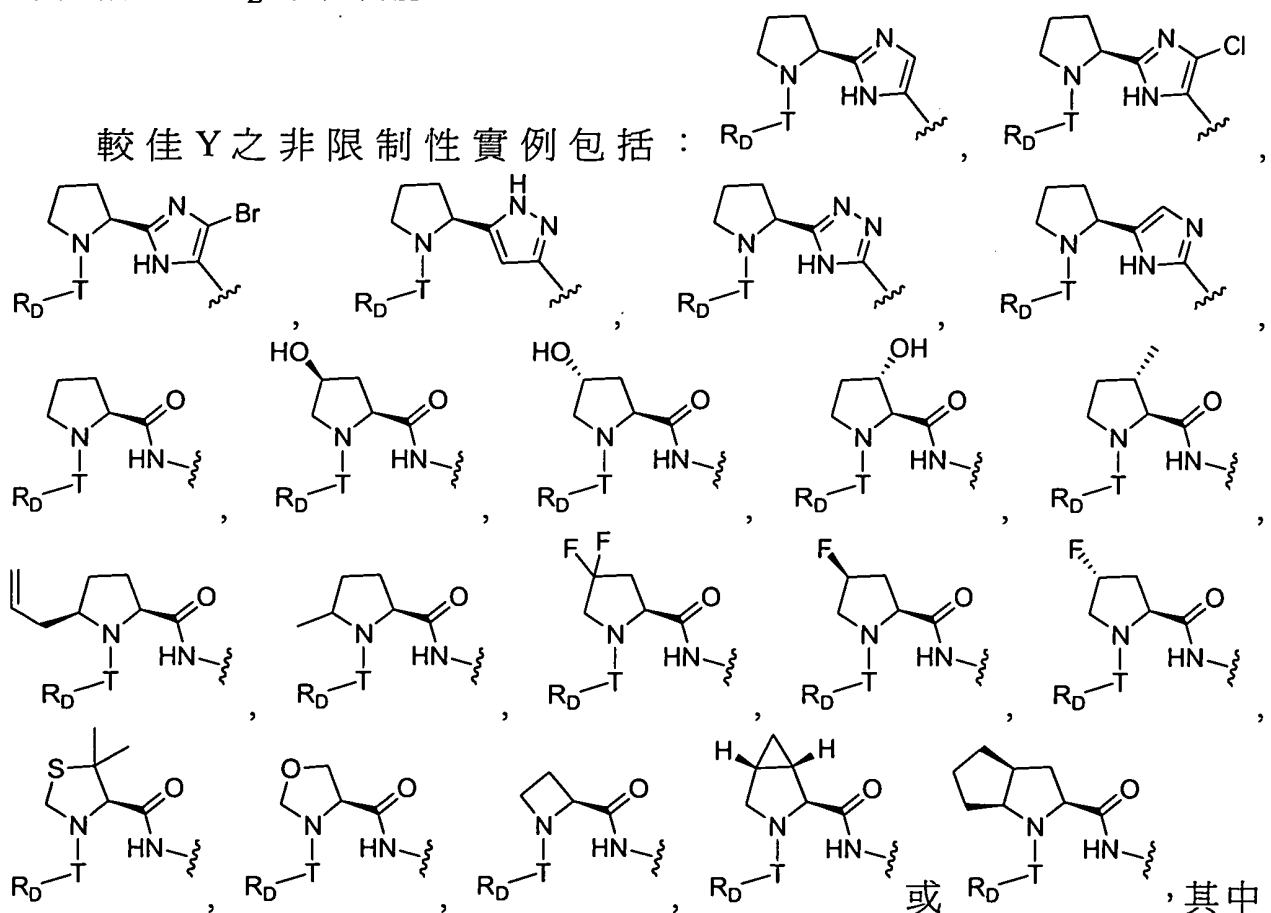
氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基或C₂-C₆鹵炔基。高度較佳情況是，L_Y為C₁-C₆伸烷基，譬如但不限

於 , , ,  或  (在基團L_Y內之碳上之立體化學可為(R)或(S))，L_Y係視情況被一或多個R_L(例如一或多個苯基或甲

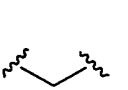
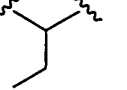
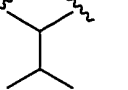
氧基)取代，G較佳為 ，R_B"為氫；-C(R₁R₂)N(R₅)-為 ；L_S

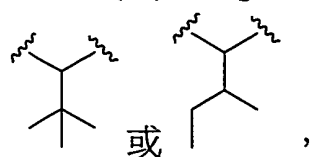
為鍵結；且R_E為甲氧基。

較佳Y之非限制性實例包括：

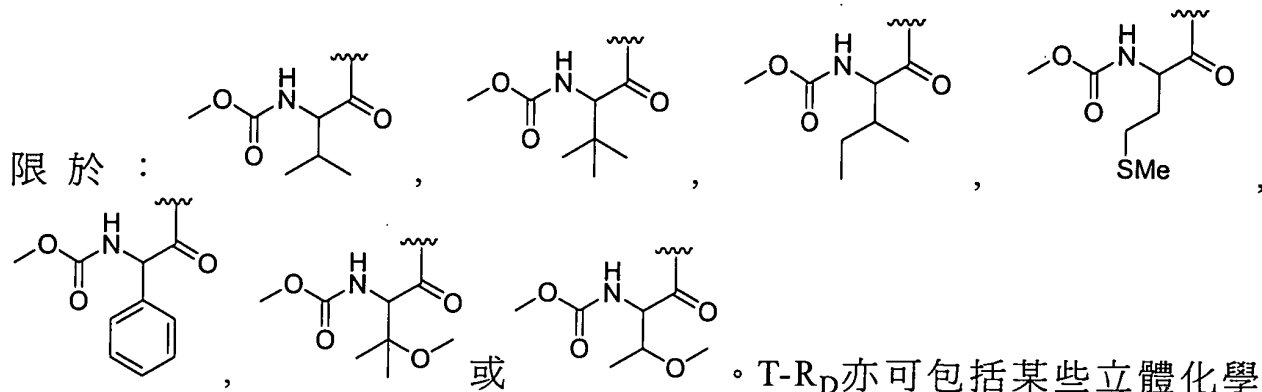


其中T與R_D均如本文定義。T例如可為-L_S-M-L_S'-M'-L_S'-，其中L_S為鍵結；

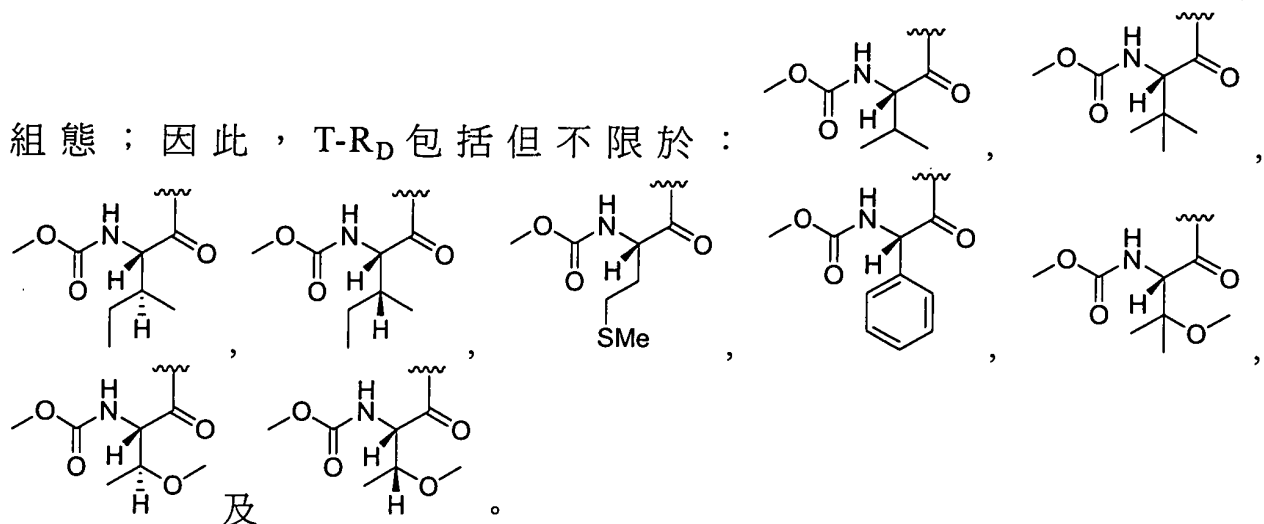
M為C(O)；L_S'為C₁-C₆伸烷基，譬如但不限於 , , ,



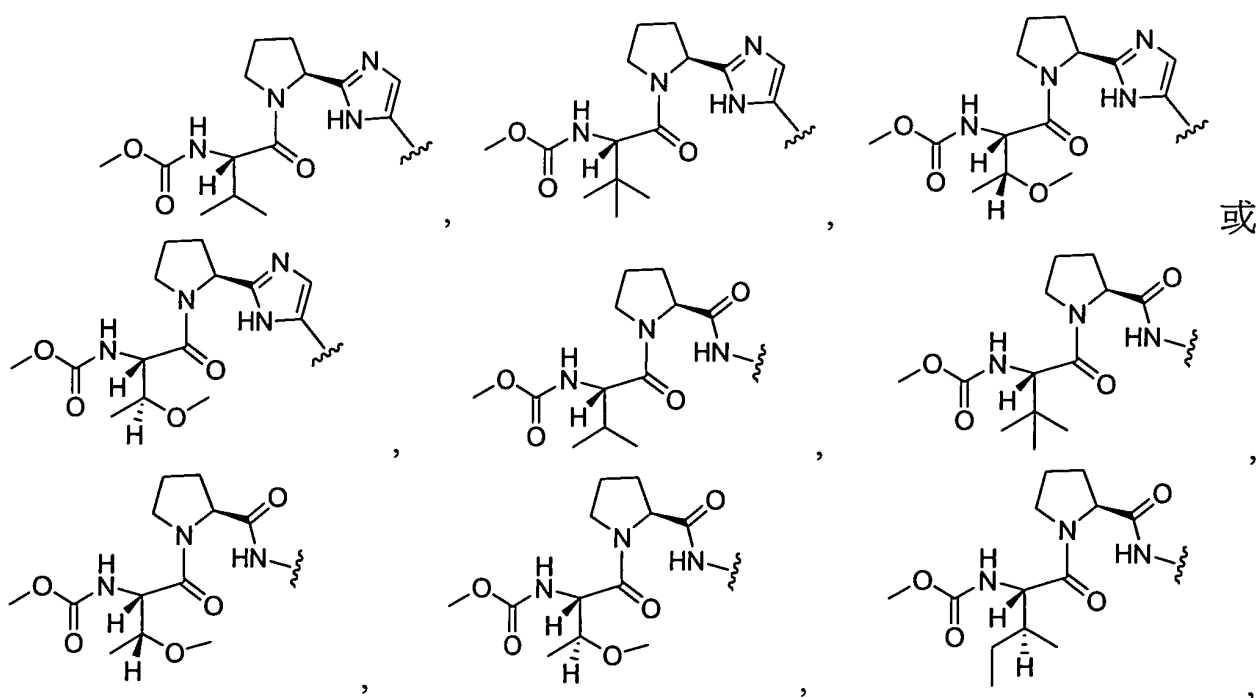
其中 L_S' 係視情況被一或多個 R_L 取代； R_L 為取代基，譬如但不限於苯基或甲氧基； M' 為 $-NHC(O)-$ 或 $-NMeC(O)-$ ；且 L_S'' 為鍵結。在基團 L_S' 內之碳上之任何立體化學可為(R)或(S)。 R_D 例如為甲氧基。 $T-R_D$ 包括但不

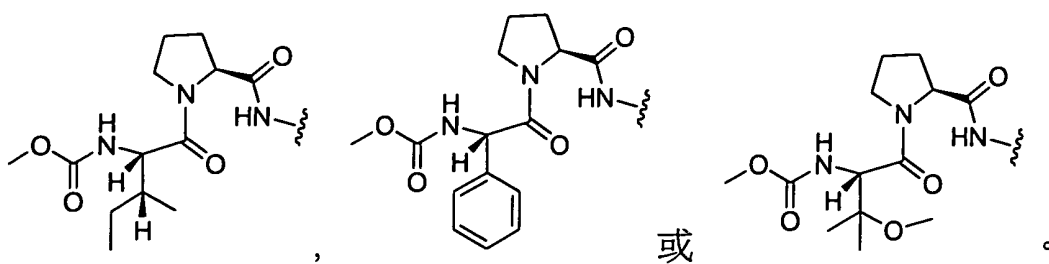


$T-R_D$ 亦可包括某些立體化學

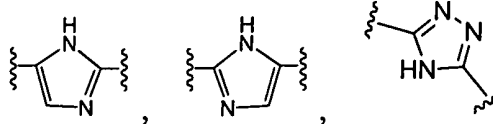
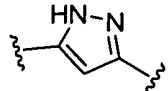


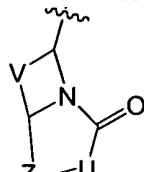
較佳Y之非限制性實例亦包括：



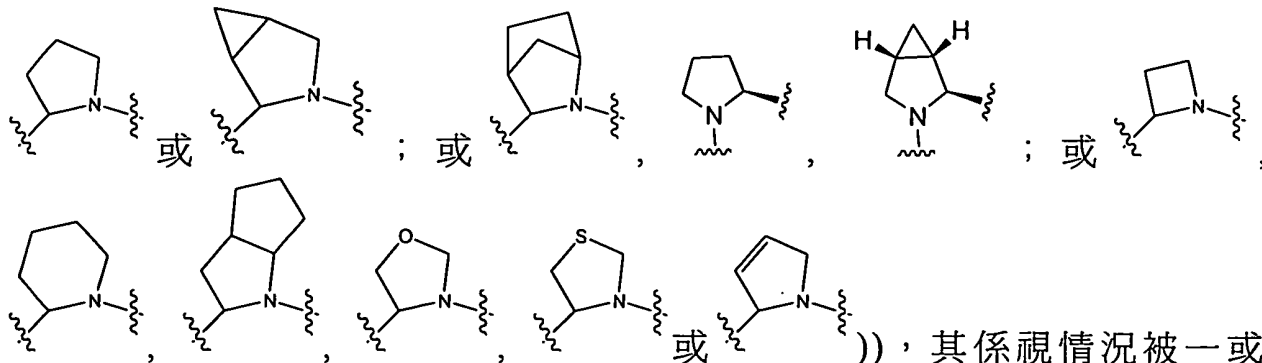


Z 較佳係選自 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})-C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})-C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S-E$ 或 $-C(O)N(R_B)-L_S-E$ 。G 為

C_5-C_6 碳環或 5-至 6-員雜環，譬如  或 ，且視情況被一或多個 R_A (例如一或多個氨基或溴基) 取代。E

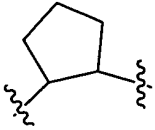


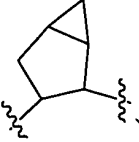
較佳為 8-至 12-員雙環 (譬如 $Z_{20}-U$ ，其中 U 在每一存在處係獨立選自 $-(CH_2)-$ 或 $-(NH)-$ ；且 V 與 Z_{20} 係各獨立選自 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基或 C_2-C_4 伸炔基，其中至少一個碳原子係獨立視情況被 O、S 或 N 置換)，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是， R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員雜環或 6-至 12-員雙環 (例如



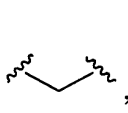
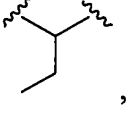
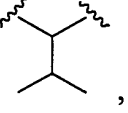
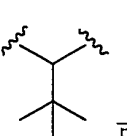
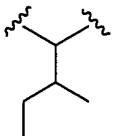
多))，其係視情況被一或多個 R_A (譬如但不限於羥基、鹵基 (例如氟基)、 C_1-C_6 烷基 (例如甲基) 或 C_2-C_6 烯基 (例如烯丙基)) 取代；

及 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，且 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採

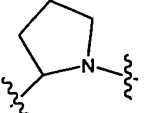
用，形成5-至6-員碳環/雜環或6-至12-員雙環(例如  或

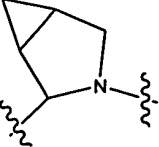
)，其係視情況被一或多個 R_A (譬如但不限於羥基、鹵基(例如氟基)、 C_1 - C_6 烷基(例如甲基)或 C_2 - C_6 烯基(例如烯丙基))取代。

Z亦可選自 $-M-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_8R_9)-N(R_{12})-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)-N(R_{12})-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ 或 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-L_{Y'}-M'-R_D$ ，其中M較佳為鍵結、 $-C(O)N(R_B)-$ 或 $-N(R_B)C(O)-$ ，M'較佳為鍵結、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $N(R_B)C(O)N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 或 $-N(R_B)S(O)_2-$ ，且 $L_{Y'}$ 較佳為 C_1 - C_6 伸烷基，其係視情況被一或多個 R_L

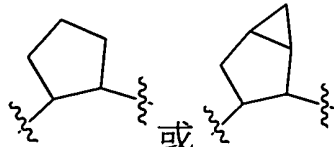
取代。 $L_{Y'}$ 例如為 C_1 - C_6 伸烷基，譬如但不限於 , , ,  或 ；且選用 R_L 為取代基，

譬如但不限於苯基、 $-SMe$ 或甲氧基。在基團 $L_{Y'}$ 內之碳上之任何立體化學可為(R)或(S)。更佳情況是， R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原

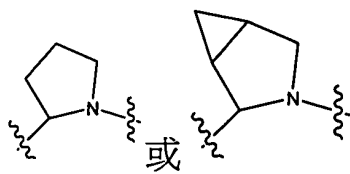
子一起採用，形成5-至6-員雜環或6-至12-員雙環(例如  或

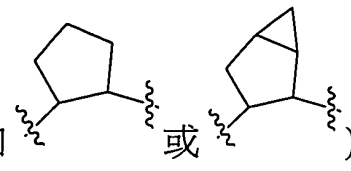
)，其係視情況被一或多個 R_A (例如一或多個羥基)取代；及 R_{10}

與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，且 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，形成

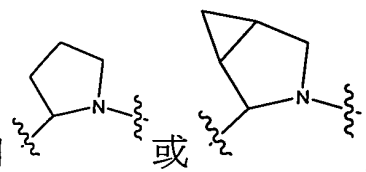
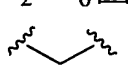
5-至6-員碳環/雜環或6-至12-員雙環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

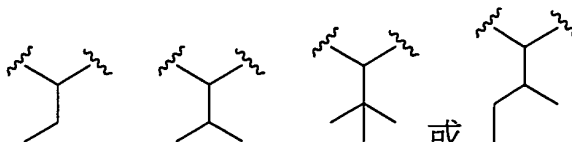
亦較佳情況是， Z 係選自 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}$ 、 $-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_BR_{B'})-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-N(R_BR_{B'})-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_{Y'}-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_BR_{B'})-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})-C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})-C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-N(R_BR_{B'})-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})-C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_{Y'}-R_D$ 或 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$ ，其中 $L_{Y'}$ 較佳為 C_1-C_6 伸烷基，其係視情況被一或多個 R_L 取代。 R_8 可為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，可形成成5-至6-員雜環或6-至12-員雙環(例如

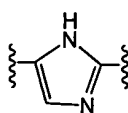
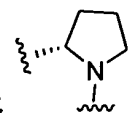

)，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 可各獨立為 R_C ，及 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，可形成5-至

6-員碳環/雜環或6-至12-員雙環(例如
 
)，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

高度較佳情況是， Z 係選自 $-N(R_B'')CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ 或 $-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ ，或 Z 為 $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ ，其中 L_Y 為視情況被一或多個 R_L 取代之 C_1-C_6 伸烷基，且 R_B'' 係各獨立為 R_B 。 R_B'' 與 R_8 各較佳為氫或 C_1-C_6 烷基，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，

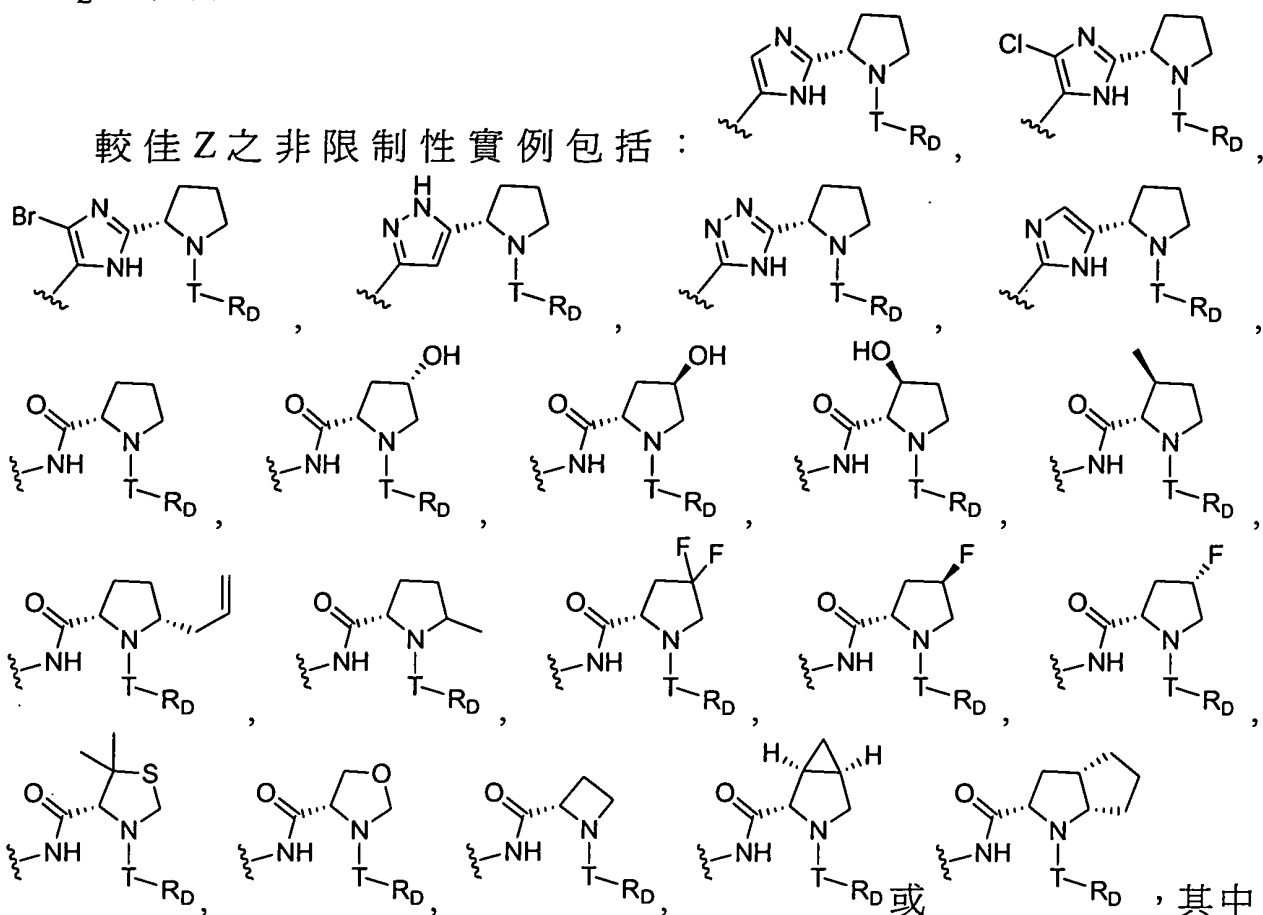
較佳係形成5-至6-員雜環或6-至12-員雙環(例如
 
)，其係視情況被一或多個 R_A (譬如但不限於羥基、鹵基(例如氟基)、 C_1-C_6 烷基(例如甲基)或 C_2-C_6 烯基(例如烯丙基))取代。較佳情況是， L_Y 為 C_1-C_6 伸烷基，被一或多個 R_L 譬如 C_3-C_6 碳環、3-至6-員雜環取代，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基。高度較佳情況是， L_Y 為 C_1-C_6 伸烷基，譬如但不限於
 
 ,


 (在基團 L_Y 內之碳上之立體化學可為

(R)或(S))； L_Y 係視情況被一或多個 R_L (例如一或多個苯基或甲氧基)取代； G 較佳為
 
 ； R_B'' 為氫； $-C(R_8R_9)N(R_{12})-$ 為
 
 ； L_S 為鍵結；

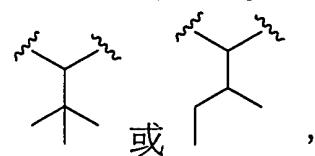
且 R_E 為甲氧基。

較佳 Z 之非限制性實例包括：

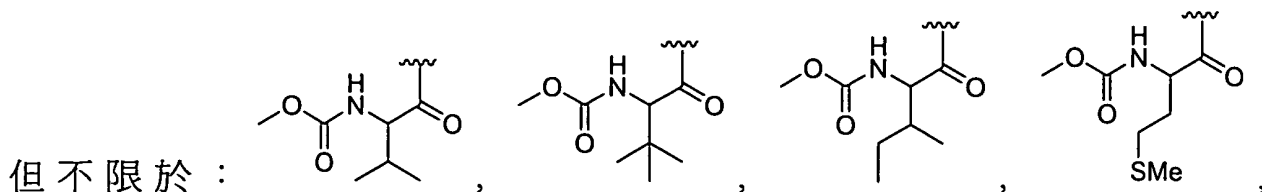


T 與 R_D 均如本文定義。 T 例如可為 $-L_S-M-L_{S'}-M'-L_{S''}-$ ，其中 L_S 為鍵結；

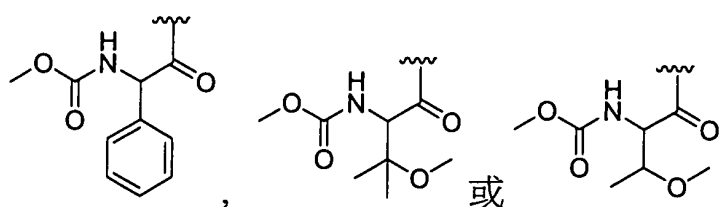
M 為 $C(O)$ ； $L_{S'}$ 為 C_1-C_6 伸烷基，譬如但不限於



其中 $L_{S'}$ 係視情況被一或多個 R_L 取代；選用 R_L 為取代基，譬如但不限於苯基或甲氧基； M' 為 $-NHC(O)-$ 或 $-NMeC(O)-$ ；且 $L_{S''}$ 為鍵結。在基團 $L_{S'}$ 內之碳上之任何立體化學可為(R)或(S)。 R_D 例如為甲氧基。 $T-R_D$ 包括

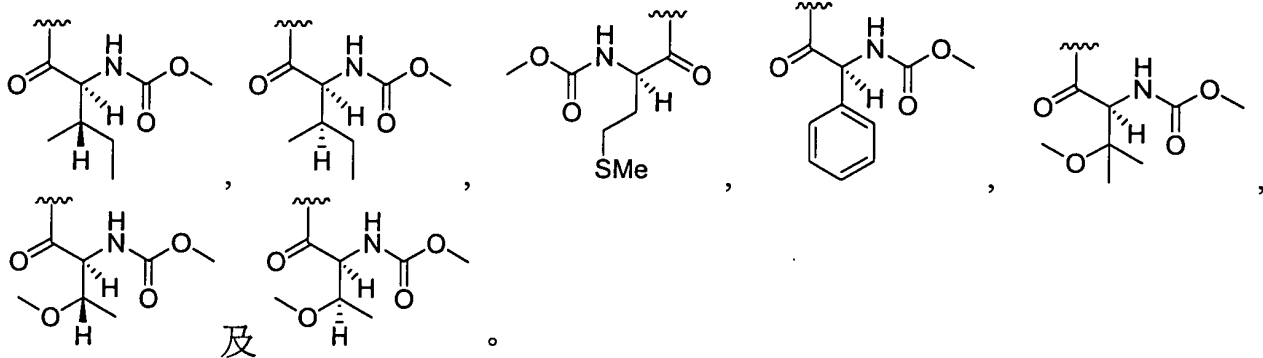


但不限於：

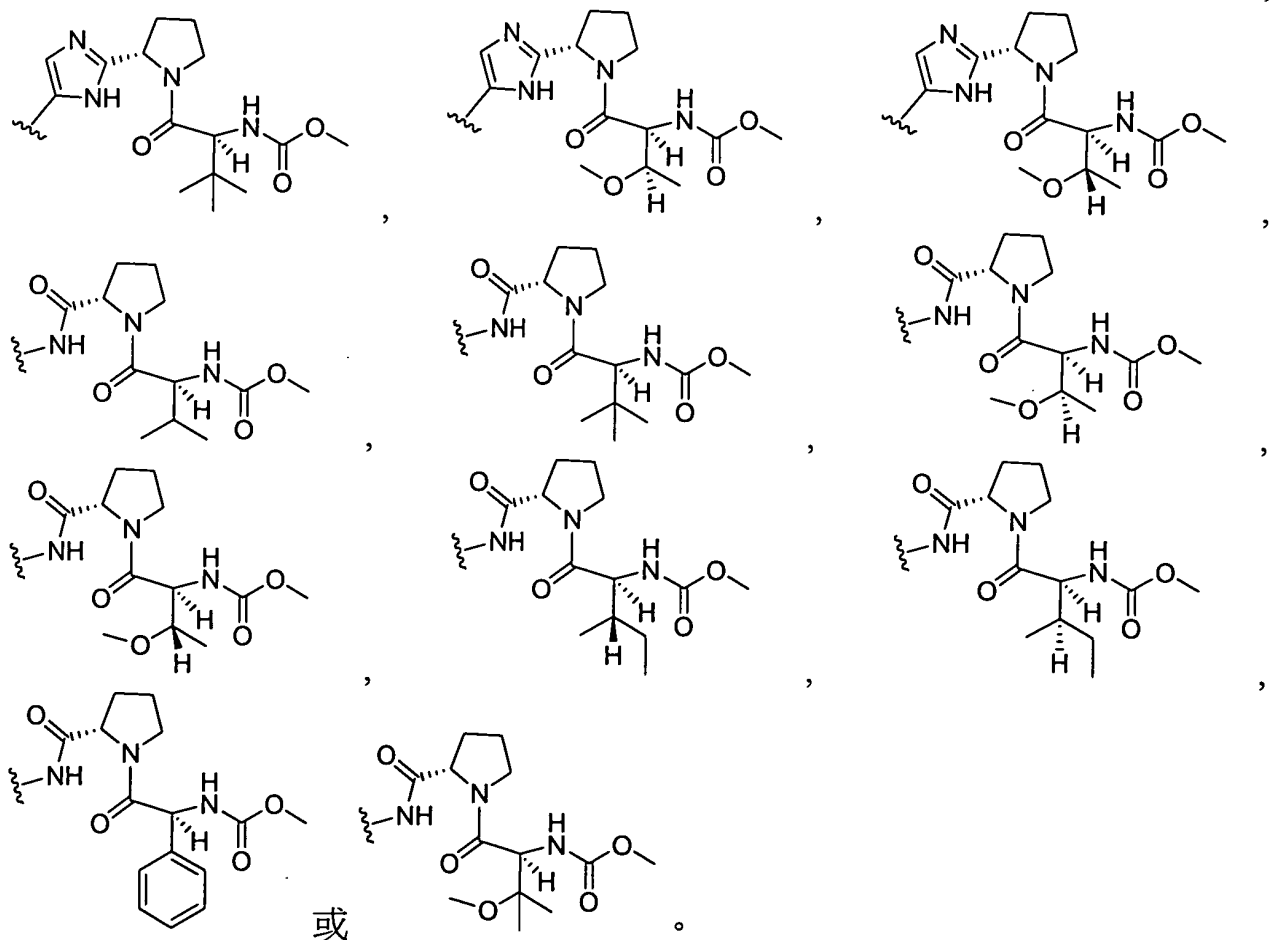


。T-R_D亦可包括某些立體化學

組態；因此，T-R_D包括但不限於：

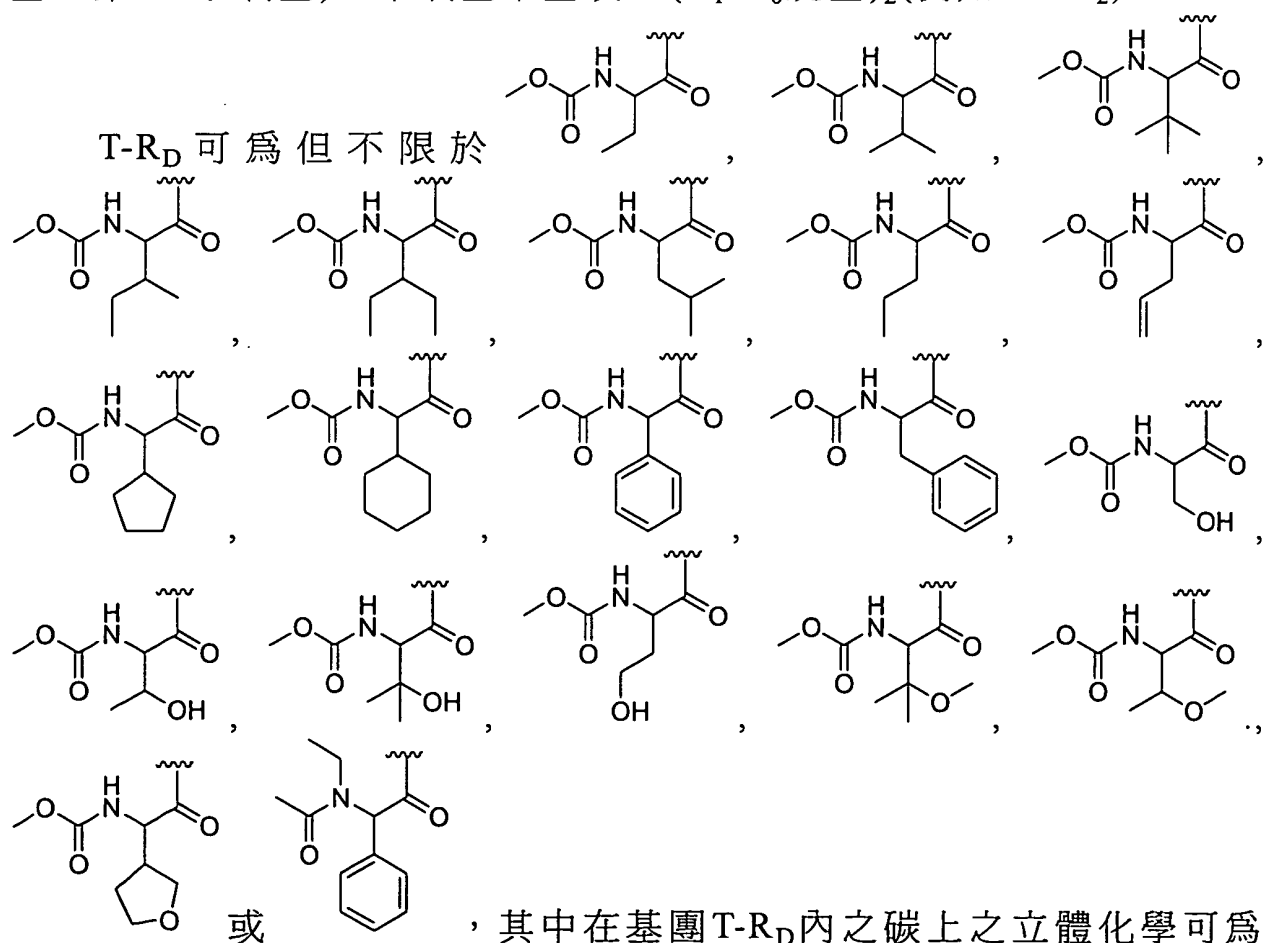


較佳 Z 之非限制性實例亦包括：



T可以但不限於在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_S'-$ 、 $-C(O)O-L_S'-$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_S'--N(R_B)-L_S''-$ 。T較佳係獨立在每一存在處選自 $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S''-$ 。T更佳係獨立在每一存在處選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-C(O)O-L_S''-$ 。

T亦可為例如 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ ，其中 L_S 為鍵結；M為 $C(O)$ ； L_S' 為 C_1-C_6 伸烷基(例如 )，其中 L_S' 係視情況被 R_T 取代；選用 R_T 為取代基，選自 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_1-C_6$ 烷基-OH、 $-C_1-C_6$ 烷基-O- C_1-C_6 烷基、3-至6-員雜環(例如四氫呋喃基)或 C_3-C_6 碳環基(例如苯基、環己基)；M'為 $-NHC(O)-$ 、 $-N(Et)C(O)-$ 或 $-N(Me)C(O)-$ ；且 L_S'' 為鍵結。 R_D 較佳為氫、 $-C_1-C_6$ 烷基(例如甲基)、 $-O-C_1-C_6$ 烷基(例如、甲氧基、第三-丁氧基)、甲氧基甲基或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ (例如 $-NMe_2$)。



—

1



基、 C_2 - C_6 伸炔基、 C_3 - C_{10} 碳環或3-至10-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基，其中 L_S 與 L_S' 均如上文定義。

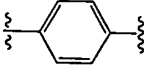
關於下文所述之式I以及式 I_A 、 I_B 、 I_C 及 I_D ，包括其下方所述之個別及每一項具體實施例， R_A 較佳為鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；或 $-L_A-O-R_S$ 、 $-L_A-S-R_S$ 、 $-L_A-C(O)R_S$ 、 $-L_A-OC(O)R_S$ 、 $-L_A-C(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-S(O)R_S$ 、 $-L_A-SO_2R_S$ 、 $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-L_A-SO_2N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-OS(O)-R_S$ 、 $-L_A-OS(O)_2-R_S$ 、 $-L_A-S(O)_2OR_S$ 、 $-L_A-S(O)OR_S$ 、 $-L_A-OC(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$ 或 $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ，其中 L_A 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸炔基。

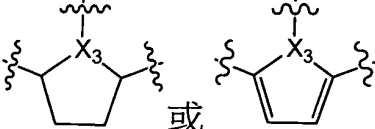
更佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦

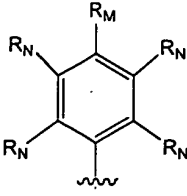
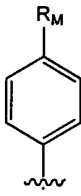
酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基或C₂-C₆鹵炔基。高度較佳情況是，R_A為鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

L_S、L_S'及L_S"較佳係各獨立地在每一存在處選自鍵結；或C₁-C₆伸烷基、C₂-C₆伸烯基或C₂-C₆伸炔基。

A與B可為相同或不同。同樣地，L₁與L₂，或Y與Z，或Y-A-與Z-B-，或-A-L₁-與-B-L₂-，可為相同或不同。於一些情況中，Y-A-L₁-係與Z-B-L₂-相同。在一些其他情況中，Y-A-L₁-係不同於Z-B-L₂-。

於一項具體實施例中，A與B各獨立為5-或6-員碳環或雜環(例如苯基，譬如 )，且各獨立視情況被一或多個R_A取代。X為5-或6-

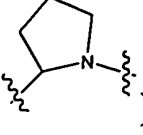
員碳環或雜環或6-至12-員雙環(例如 ，其中X₃為N，且係直接連結至-L₃-D)，且視情況被一或多個R_A取代。X之特殊實例係描述於上文。D為C₅-C₆碳環或5-至6-員雜環(例如苯基)，且視情況

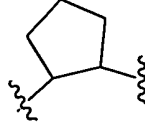
被一或多個R_A取代。較佳情況是，D為  或 ，其中R_M與R_N均如上文定義。L₁與L₂係各獨立為鍵結或C₁-C₆伸烷基，且L₃為鍵結、C₁-C₆伸烷基或-C(O)-，及L₁、L₂及L₃係各獨立視情況被一或多個R_L取代。L₁、L₂及L₃較佳為鍵結。Y為-N(R_B)C(O)C(R₁R₂)N(R₅)-T-R_D

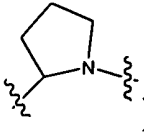
或 $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, 且 Z 為

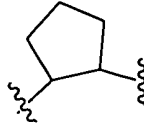
$-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-N(R_B)C(O)-$

$C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 。R₁為R_C，且R₂與R₅和彼等所連接之原子一

起採用，形成5-至6-員雜環(例如 )，其係視情況被一或多個R_A取代；R₃與R₆係各獨立為R_C，且R₄與R₇和彼等所連接之原子一起採

用，形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環(例如 )，其係視情況被一或多個R_A取代。R₈為R_C，且R₉與R₁₂和彼等所連接之原子一起採用，

形成5-至6-員雜環(例如 )，其係視情況被一或多個R_A取代；且R₁₀與R₁₃係各獨立為R_C，及R₁₁與R₁₄和彼等所連接之原子一起採用，

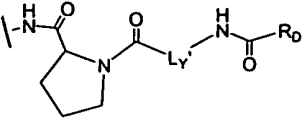
形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環(例如 )，其係視情況被一或多

個R_A取代。T較佳係獨立地在每一存在處選自 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_S$ ''-或 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_S$ ''-。L_{Y'}係各獨立為L_{S'}，且較佳係各獨立為C₁-C₆伸烷基(例如-CH₂-)，及視情況被一或多

個選自R_L之取代基取代。T亦可以但不限於選自 $-C(O)-L_{Y'}-L_S$ ''-、

$-C(O)-L_{Y'}-O-L_S$ ''-、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_S$ ''- 或

$-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_S$ ''-。在一些情況中，Y與Z之至少一個係為或Y

與Z兩者係獨立為 ，其中R_D之非限制性實例包括(1)

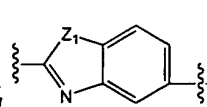
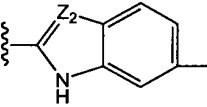
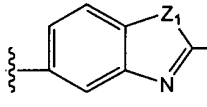
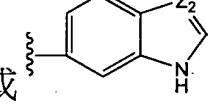
-O-C₁-C₆烷基、-O-C₂-C₆烯基、-O-C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基

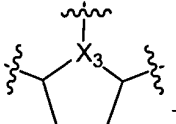
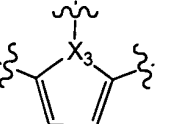
或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基

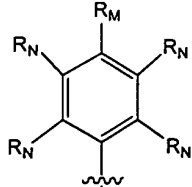
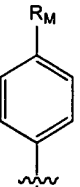
取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦

氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環；

或(2) C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基或C₂-C₆鹵炔基；且L_Y'之非限制性實例包括C₁-C₆伸烷基，視情況被鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、膦氧基、-O-C₁-C₆烷基、-O-C₂-C₆烯基、-O-C₂-C₆炔基或3-至6-員碳環或雜環取代，該3-至6-員碳環或雜環係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基或C₂-C₆鹵炔基。

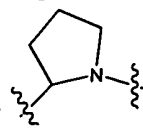
於另一項具體實施例中，A為  或 ，且視情況被一或多個R_A取代；B為  或 ，且視情況被一或多個R_A取代。Z₁在每一存在處係獨立選自O、S、NH或CH₂；且Z₂在每一存在處係獨立選自N或CH。X為5-或6-員碳環或雜環或6-至12-

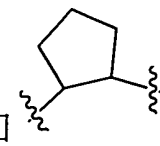
員雙環(例如  或 ，其中X₃為N，且係直接連結至-L₃-D)，且視情況被一或多個R_A取代。X之特殊實例係描述於上文。D為C₅-C₆碳環或5-至6-員雜環(例如苯基)，且視情況被一或多個R_A取

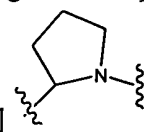
代。較佳情況是，D為  或 ，其中R_M與R_N均如上文定義。

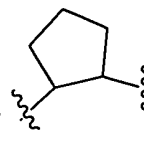
L₁與L₂係各獨立為鍵結或C₁-C₆伸烷基，且L₃為鍵結、C₁-C₆伸烷基或-C(O)-，及L₁、L₂及L₃係各獨立視情況被一或多個R_L取代。L₁、L₂及L₃較佳為鍵結。Y為-L₅-C(R₁R₂)N(R₅)-T-R_D或

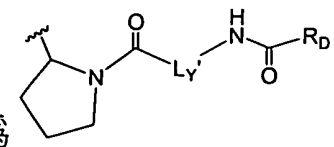
$-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ，且 Z 為 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 。 R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子

一起採用，形成5-至6-員雜環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採

用，形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，

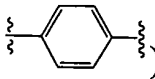
形成5-至6-員雜環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，及 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，

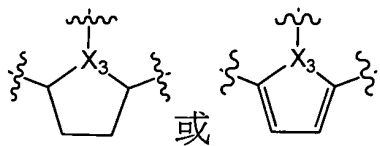
形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 T 較佳係獨立地在每一存在處選自 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_S''$ -或 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_S''$ -。 $L_{Y'}$ 係各獨立為 L_S' ，且較佳係獨立為 C_1-C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，且視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。 T 亦可以但不限於選自 $-C(O)-L_{Y'}-L_S''$ -、 $-C(O)-L_{Y'}-O-L_S''$ -、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_S''$ -或 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_S''$ -。在一些情況中， Y

與 Z 之至少一個係為或 Y 與 Z 兩者係獨立為 ，其中 R_D

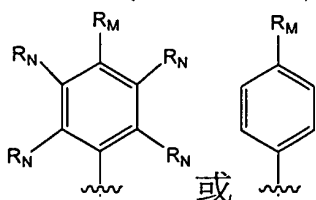
之非限制性實例包括(1) $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_2-C_6$ 烯基、 $-O-C_2-C_6$ 炔基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環；或(2) C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥

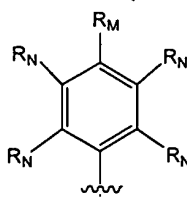
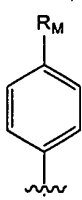
基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；且 L_Y '之非限制性實例包括 C_1 - C_6 伸烷基，視情況被鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、膦氧基、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_2-C_6$ 烯基、 $-O-C_2-C_6$ 炔基或3-至6-員碳環或雜環取代，該3-至6-員碳環或雜環係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。

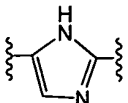
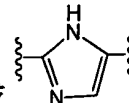
於又再更另一項具體實施例中，A與B係各獨立為5-或6-員碳環或雜環(例如A與B係各獨立為苯基，譬如 )，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。X為5-或6-員碳環或雜環或6-至12-員雙環(例如

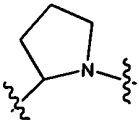


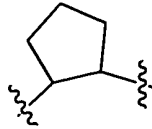
，其中 X_3 為N，且係直接連結至 $-L_3-D$)，且視情況被一或多個 R_A 取代。X之特殊實例係描述於上文。D可為例如 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環(例如苯基)，且係視情況被一或多個 R_A 取代。較佳情

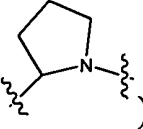


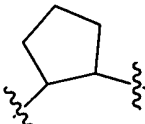
況是，D為  或 ，其中 R_M 與 R_N 均如上文定義。 L_1 與 L_2 係各獨立為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基，且 L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，及 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個 R_L 取代。 L_1 、 L_2 及 L_3 較佳為鍵結。 Y 為 $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ，且 Z 為 $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 。 G 係獨立為

C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環，譬如  或 ，且係獨立視情況被一或多個 R_A 取代。 R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，

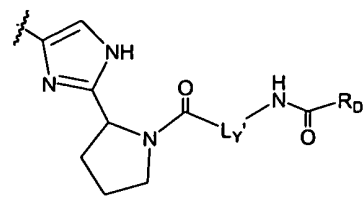
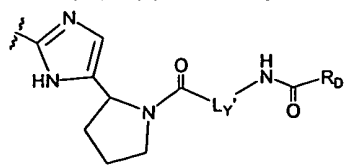
形成5-至6-員雜環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-

至6-員碳環狀或雜環狀環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員

雜環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，及 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員碳

環狀或雜環狀環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。T較佳係獨立地在每一存在處選自 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_S-$ 或 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_S-$ 。 $L_{Y'}$ 係各獨立為 L_S' ，且較佳係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，及視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。T亦可以但不限於選自 $-C(O)-L_{Y'}-L_S-$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-O-L_S-$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_S-$ 或 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_S-$ 。在一些情況中，Y與Z之至少

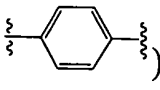
一個係為或Y與Z兩者係獨立為

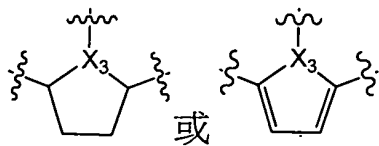


或

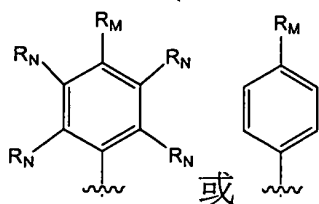
，其中 R_D 之非限制性實例包括(1) $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_2-C_6$ 烯基、 $-O-C_2-C_6$ 炔基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環；或(2) C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取

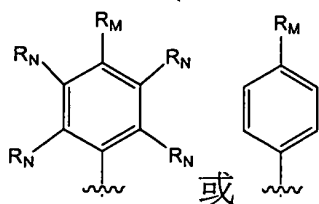
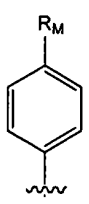
代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；且 L_Y' 之非限制性實例包括 C_1 - C_6 伸烷基，視情況被鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、膦氧基、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_2-C_6$ 烯基、 $-O-C_2-C_6$ 炔基或3-至6-員碳環或雜環取代，該3-至6-員碳環或雜環係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。

於又再另一項具體實施例中，A與B係各獨立為5-或6-員碳環或雜環(例如A與B係各獨立為苯基，譬如 )，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。X為5-或6-員碳環或雜環或6-至12-員雙環(例如

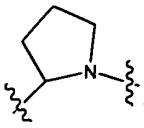


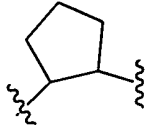
，其中 X_3 為N，且係直接連結至 $-L_3-D$)，且視情況被一或多個 R_A 取代。X之特殊實例係描述於上文。D可為例如 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環(例如苯基)，且視情況被一或多個 R_A 取代。較佳情況

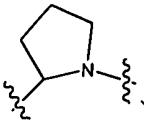


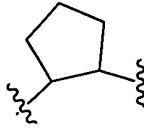
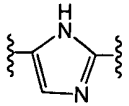
是，D為  或 ，其中 R_M 與 R_N 均如上文定義。 L_1 與 L_2 係各獨立為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基，且 L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，及 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個 R_L 取代。 L_1 、 L_2 及 L_3 較佳為鍵結。

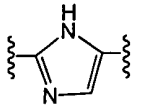
Y 為 $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-$ T- R_D 或 $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-$ T- R_D ，且Z為 $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-$ T- R_D 或 $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-$ T- R_D ；或Y為 $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-$ T- R_D 或 $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-$ T- R_D ，且Z為 $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-$ T- R_D 或 $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-$ T- R_D 。 R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連

接之原子一起採用，形成5-至6-員雜環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子

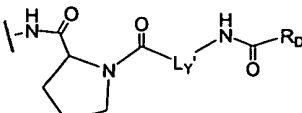
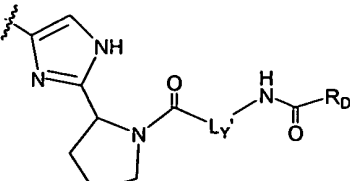
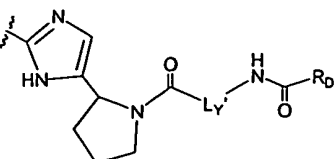
一起採用，形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一

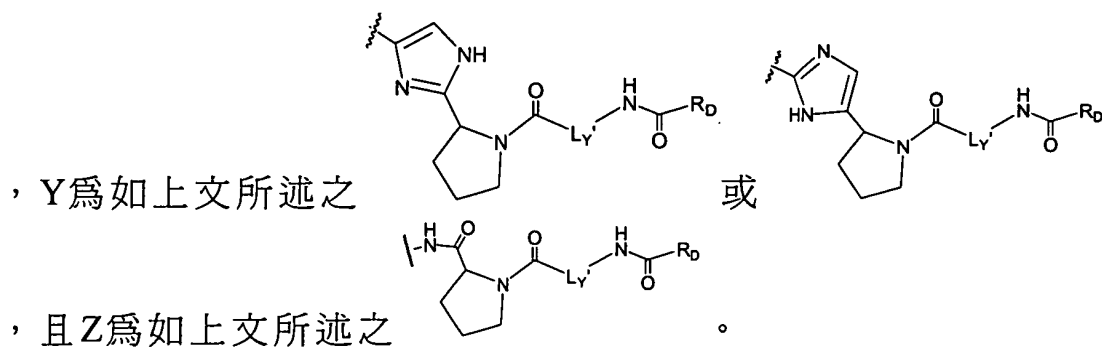
起採用，形成5-至6-員雜環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，且 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一

起採用，形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 G 係獨立為 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環，譬如 

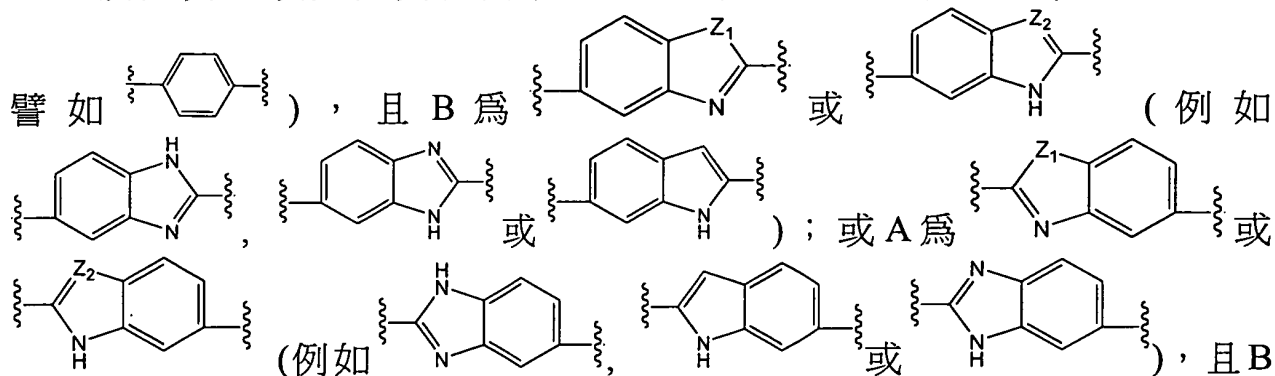
或 ，且係獨立視情況被一或多個 R_A 取代。 T 較佳係獨立地在每一

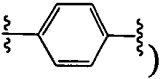
存在處選自 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_S-$ 或 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_S-$ 。 $L_{Y'}$ 係各獨立為 L_S' ，且較佳係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，及視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。 T 亦可以但不限於選自 $-C(O)-L_{Y'}-L_S-$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-O-L_S-$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_S-$ 或 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_S-$ 。在一些情況中， Y 為如上文

所述之 ，且 Z 為如上文所述之  或 。在一些其他情況中

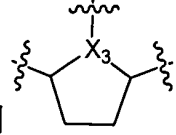
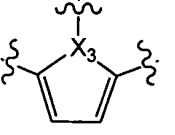


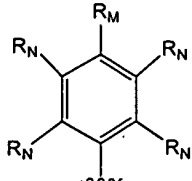
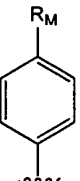
於又另一項具體實施例中， A 為 5-或 6-員碳環或雜環(例如苯基，

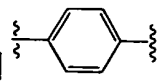


為 5-或 6-員碳環或雜環(例如苯基， 譬如 )。 A 與 B 係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。 Z_1 在每一存在處係獨立選自 O、S、NH 或 CH_2 ；

且 Z_2 在每一存在處係獨立選自 N 或 CH。 X 為 5-或 6-員碳環或雜環或 6-至

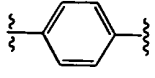
12-員雙環(例如  或 )， 其中 X_3 為 N， 且係直接連結至 - L_3 -D)， 且視情況被一或多個 R_A 取代。 X 之特殊實例係描述於上文。 D 為 C_5 - C_6 碳環或 5-至 6-員雜環(例如苯基)， 且視情況被一或多個 R_A 取

代。較佳情況是， D 為  或 ， 其中 R_M 與 R_N 均如上文定義。

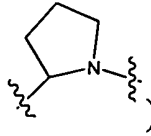
L_1 與 L_2 係各獨立為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基， 且 L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 -C(O)-， 及 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個 R_L 取代。 L_1 、 L_2 及 L_3 較佳為鍵結。 當 A 為 5-或 6-員碳環或雜環(例如苯基， 譬如 )

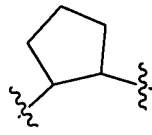
時， Y 為 -N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T- R_D 、
-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T- R_D 、 -G-C(R_1R_2)N(R_5)-T- R_D 或

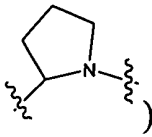
$-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ，且 Z 為 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 。當 B 為 5-或 6-員碳環或雜環(例如苯基，

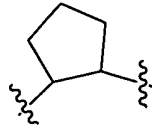
譬如 ) 時， Y 為 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ ，且 Z 為 $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$

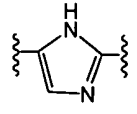
、 $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 。 R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子

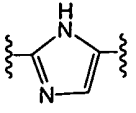
一起採用，形成 5-至 6-員雜環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採

用，形成 5-至 6-員碳環狀或雜環狀環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，

形成 5-至 6-員雜環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，及 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，

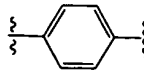
形成 5-至 6-員碳環狀或雜環狀環(例如 )，其係視情況被一或多

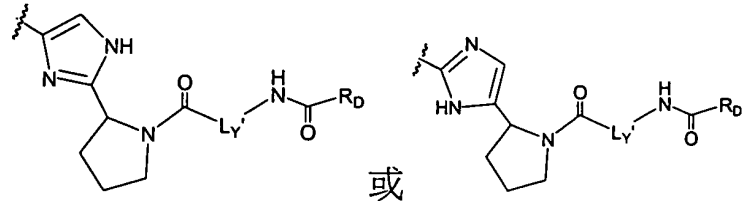
個 R_A 取代。 G 係獨立為 C_5 - C_6 碳環或 5-至 6-員雜環，譬如  或

，且係獨立視情況被一或多個 R_A 取代。 T 較佳係獨立地在每一

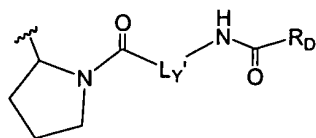
存在處選自 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_S''$ -或 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_S''$ -。

$L_{Y'}$ 係各獨立為 L_S' ，且較佳係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，及視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。 T 亦可以但不限於選自 $-C(O)-L_{Y'}-L_S''$ -、 $-C(O)-L_{Y'}-O-L_S''$ -、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_S''$ - 或 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_S''$ -。在一些情況中，當 A 為 5-或 6-員碳環或雜

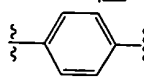
環(例如苯基, 譬如 )時, Y為如上文所述之

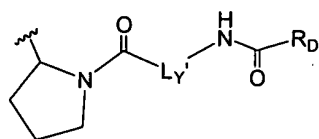


, 且Z為如上文所述之

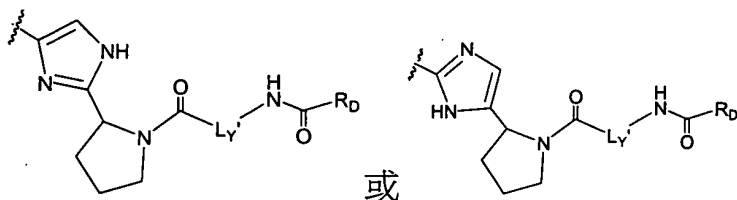
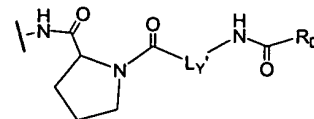


。在一些其他情況中, 當B為

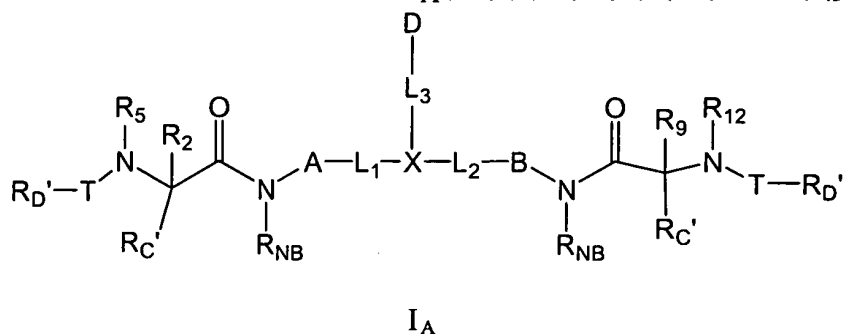
5-或6-員碳環或雜環(例如苯基, 譬如 )時, Y為如上文所述之



, 且Z為如上文所述之



於另一方面, 本發明之特徵為式I_A化合物及其藥學上可接受之鹽。



其中：

R_{NB}係各獨立選自R_B；

R_{C'}係各獨立選自R_C；

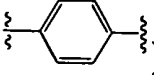
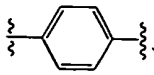
R_{D'}係各獨立選自R_D；

R₂與R₅和彼等所連接之原子一起採用, 形成3-至12-員雜環, 其係視情況被一或多個R_A取代；

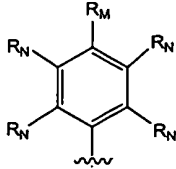
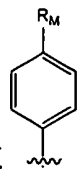
R₉與R₁₂和彼等所連接之原子一起採用, 形成3-至12-員雜環, 其

係視情況被一或多個 R_A 取代；

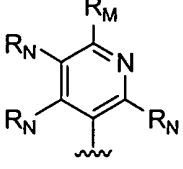
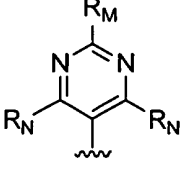
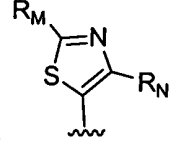
A, B, D, X, L_1 , L_2 , L_3 , T, R_A , R_B , R_C 及 R_D 均如上文在式I中所述。

於此方面，A與B較佳係獨立選自 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，A與B之至少一個為苯基(例如 )，且係視情況被一或多個 R_A 取代。高度較佳情況是，A與B兩者係各獨立為苯基(例如 )，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。

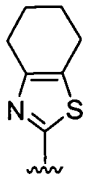
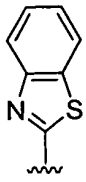
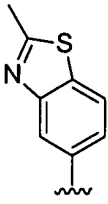
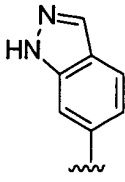
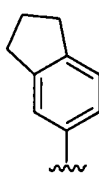
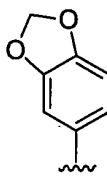
D較佳係選自 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或8-至12-員雙環，且視情況被一或多個 R_A 取代。D較佳亦可選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，且視情況被一或多個 R_L 取代。更佳情況是，D為 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或6-至12-員雙環，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_5-R_E$ 。亦較佳情況是，D為苯基，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，D為苯基，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 係如上文定義。高度較佳情況是，

D為  或 ，其中 R_M 係如上文定義，且各 R_N 係獨立選自 R_D ，及較佳為氫。一或多個 R_N 亦可較佳為鹵基，譬如F。

D亦較佳為視情況被一或多個 R_A 取代之吡啶基、嘧啶基或噻唑基。更佳情況是，D為吡啶基、嘧啶基或噻唑基，且係被一或多個 R_M

取代。高度較佳情況是，D為 ,  或 ，其中 R_M 係如上文定義，且各 R_N 係獨立選自 R_D ，及較佳為氫。一或多個 R_N 亦可較佳為鹵基，譬如F。D亦較佳為氫茛基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基或吲唑基，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情

況是，D為氫茛基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、吲唑基或苯并[d][1,3]二氧五環烯-5-基，且係被一或多個 R_M 取代。高度較

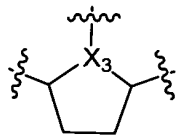
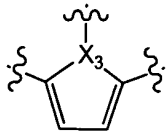
佳情況是，D為 , , , ,  或 , 且視情況被一或多個 R_M 取代。

較佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。更佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。高度較佳情況是， R_M 為 C_1 - C_6 烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。

亦較佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基或氰基；或 R_M 為 $-L_S-R_E$ ，其中 L_S 為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基，且 R_E 為 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-O-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)C(O)R_{S'}$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_{S'}$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-SR_S$ 或 $-P(O)(OR_S)_2$ ，其中 R_S 與 $R_{S'}$ 可例如各獨立地在每一存在處選自(1)氫，或(2) C_1 - C_6 烷基，視情況在每一存在處被一或多個鹵素、羥基、 $-O-C_1$ - C_6 烷基或3-至6-員雜環取代；或 R_M 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6

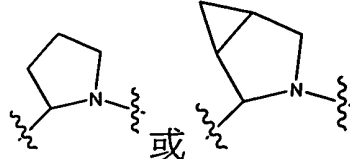
烯基或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或R_M為C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基、C₂-C₆鹵炔基、-C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。更佳情況是，R_M為鹵素(例如氟基、氯基、溴基、碘基)、羥基、巯基、胺基、羧基或C₁-C₆烷基(例如甲基、異丙基、第三-丁基)、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、氰基或羧基。例如，R_M為CF₃、-C(CF₃)₂-OH、-C(CH₃)₂-CN、-C(CH₃)₂-CH₂OH或-C(CH₃)₂-CH₂NH₂。亦較佳情況是，R_M為-L_S-R_E，其中L_S為鍵結，且R_E為-N(R_SR_S')、-O-R_S、-N(R_S)C(O)OR_S'、-N(R_S)SO₂R_S'、-SO₂R_S或-SR_S。例如，其中L_S為鍵結，R_E為-N(C₁-C₆烷基)₂(例如-NMe₂)；-N(C₁-C₆伸烷基-O-C₁-C₆烷基)₂(例如-N(CH₂CH₂OMe)₂)；-N(C₁-C₆伸烷基-O-C₁-C₆烷基)(例如-N(CH₃)(CH₂CH₂OMe))；-O-C₁-C₆伸烷基(例如-O-Me、-O-Et、-O-異丙基、-O-第三-丁基、-O-正-己基)；-O-C₁-C₆鹵烷基(例如-OCF₃、-OCH₂CF₃)；-O-C₁-C₆伸烷基-六氫吡啶(例如-O-CH₂CH₂-1-六氫吡啶基)；-N(C₁-C₆伸烷基)C(O)OC₁-C₆伸烷基(例如-N(CH₃)C(O)O-CH₂CH(CH₃)₂)、-N(C₁-C₆伸烷基)SO₂C₁-C₆伸烷基(例如-N(CH₃)SO₂CH₃)；-SO₂C₁-C₆伸烷基(例如-SO₂Me)；-SO₂C₁-C₆鹵烷基(例如-SO₂CF₃)；或-S-C₁-C₆鹵烷基(例如SCF₃)。亦較佳情況是，R_M為-L_S-R_E，其中L_S為C₁-C₆伸烷基(例如-CH₂-、-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-)，且R_E為-O-R_S、-C(O)OR_S、-N(R_S)C(O)OR_S'或-P(O)(OR_S)₂。例如，R_M為-C₁-C₆伸烷基-O-R_S(例如

-C(CH₃)₂-CH₂-OMe) ; -C₁-C₆ 伸 烷 基 -C(O)OR_S(例 如 -C(CH₃)₂-C(O)OMe) ; -C₁-C₆伸烷基 -N(R_S)C(O)OR_S' (例如 -C(CH₃)₂-CH₂-NHC(O)OCH₃) ; 或 -C₁-C₆ 伸 烷 基 -P(O)(OR_S)₂(例 如 -CH₂-P(O)-(OEt)₂)。亦更佳情況是，R_M為C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基、C₂-C₆鹵炔基、-C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。例如，R_M為環烷基(例如環丙基、2,2-二氯-1-甲基環丙-1-基、環己基)、苯基、雜環基(例如嗎福啉-4-基、1,1-二氧化硫代嗎福啉-4-基、4-甲基六氫吡啶-1-基、4-甲氧羰基六氫吡啶-1-基、四氫吡咯-1-基、六氫吡啶-1-基、4-甲基六氫吡啶-1-基、3,5-二甲基六氫吡啶-1-基、4,4-二氟六氫吡啶-1-基、四氫吡喃-4-基、吡啶基、吡啶-3-基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基)。高度較佳情況是，R_M為C₁-C₆烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基(例如第三-丁基、CF₃)。

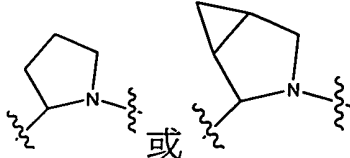
X較佳為C₅-C₆碳環、5-至6-員雜環或6-至12-員雙環(例如  或 )，其中X₃為N，且係直接連結至-L₃-D)，且視情況被一或多個R_A取代。X之非限制性實例係描述於上文。

L₁與L₂較佳係獨立為鍵結或C₁-C₆伸烷基，L₃較佳係選自鍵結、C₁-C₆伸烷基或-C(O)-，及L₁、L₂及L₃係各獨立視情況被一或多個R_L取代。更佳情況是，L₁、L₂及L₃係各獨立為鍵結或C₁-C₆伸烷基(例如-CH₂-或-CH₂CH₂-)，且係各獨立視情況被一或多個R_L取代。L₁、L₂及L₃高度較佳為鍵結。

R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成5-至6-員雜環

或6-至12-員雙環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成5-至6-員雜環

或6-至12-員雙環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

$-T-R_D'$ 可以但不限於在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_Y'$ 、 $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ ，其中 L_Y' 係各獨立為 L_S' ，且較佳係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，及視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。較佳情況是， $-T-R_D'$ 係獨立在每一存在處選自 $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 。 $-T-R_D'$ 更佳係獨立在每一存在處選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 。高度較佳情況是， $-T-R_D'$ 係獨立在每一存在處選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ ，其中 L_Y' 較佳係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，且視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。

R_{NB} 與 R_C 較佳為氫，且 R_D' 較佳係獨立地在每一存在處選自 R_E 。更佳情況是， R_D' 係獨立在每一存在處選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環；或 C_3-C_6

碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基或C₂-C₆鹵炔基。

R_A較佳為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基或C₂-C₆鹵炔基；或-L_A-O-R_S、-L_A-S-R_S、-L_A-C(O)R_S、-L_A-OC(O)R_S、-L_A-C(O)OR_S、-L_A-N(R_SR_S')、-L_A-S(O)R_S、-L_A-SO₂R_S、-L_A-C(O)N(R_SR_S')、-L_A-N(R_S)C(O)R_S'、-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S'')、-L_A-N(R_S)SO₂R_S'、-L_A-SO₂N(R_SR_S')、-L_A-N(R_S)SO₂N(R_S'R_S'')、-L_A-N(R_S)S(O)-N(R_S'R_S'')、-L_A-OS(O)-R_S、-L_A-OS(O)₂-R_S、-L_A-S(O)₂OR_S、-L_A-S(O)OR_S、-L_A-OC(O)OR_S、-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'、-L_A-OC(O)-N(R_SR_S')、-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'、-L_A-S(O)N(R_SR_S')或-L_A-C(O)N(R_S)-C(O)-R_S'，其中L_A為鍵結、C₁-C₆伸烷基、C₂-C₆伸烯基或C₂-C₆伸炔基。

更佳情況是，R_A為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，其每一

個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。

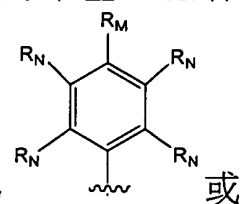
高度較佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

L_S 、 $L_{S'}$ 及 $L_{S''}$ 較佳係各獨立地在每一存在處選自鍵結；或 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸炔基。

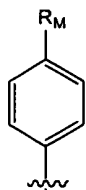
A與B可為相同或不同。同樣地， L_1 與 L_2 可為相同或不同。

在此方面之一項具體實施例中，A、B及D係各獨立為苯基，且係

各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。較佳情況是，D為

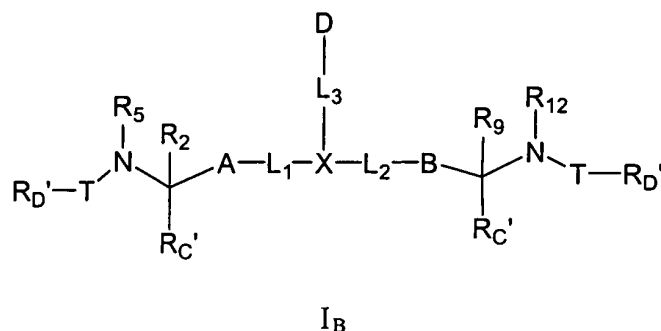


或



，其中 R_M 與 R_N 均如上文定義。 L_1 與 L_2 係各獨立為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基，且 L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，及 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個 R_L 取代。 L_1 、 L_2 及 L_3 較佳為鍵結。 $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_{S''}-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_{S''}-R_D'$ ，其中 L_Y' 為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-\text{CH}_2-$)，且視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代，及 $L_{S''}$ 較佳為鍵結。 $-T-R_D'$ 亦可以但不限於選自 $-C(O)-L_Y'-L_{S''}-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_{S''}-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_{S''}-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}-R_D'$ 。

於又另一方面，本發明之特徵為式I_B化合物及其藥學上可接受之鹽：



其中：

R_{C'}係各獨立選自R_C；

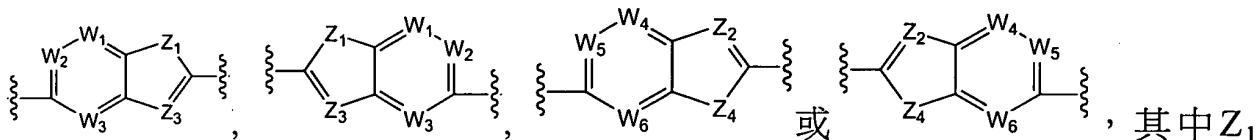
R_{D'}係各獨立選自R_D；

R₂與R₅和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；

R₉與R₁₂和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；

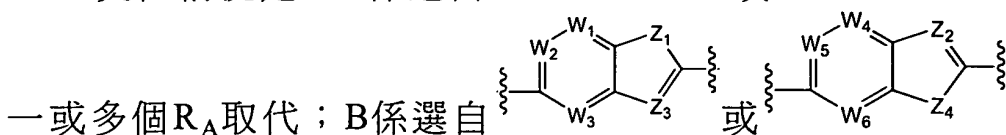
A, B, D, X, L₁, L₂, L₃, T, R_A, R_C及R_D均如上文在式I中所述。

在此方面，A與B較佳係獨立選自8-至12-員雙環，譬如



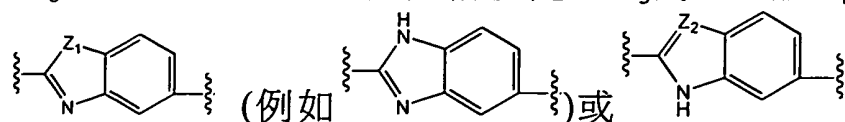
在每一存在處係獨立選自O、S、NH或CH₂，Z₂在每一存在處係獨立選自N或CH，Z₃在每一存在處係獨立選自N或CH，Z₄在每一存在處係獨立選自O、S、NH或CH₂，且W₁, W₂, W₃, W₄, W₅及W₆在每一存在處係各獨立選自CH或N。A與B係各獨立視情況被一或多個R_A取代。

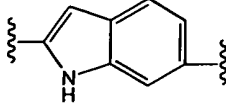
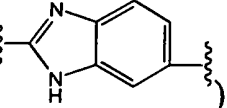
更佳情況是，A係選自

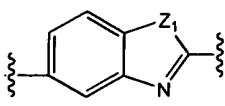
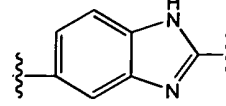
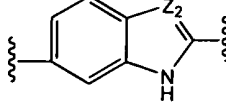
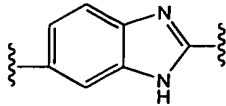
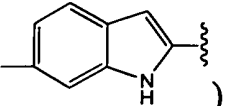


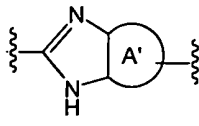
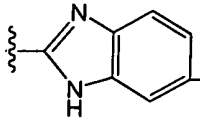
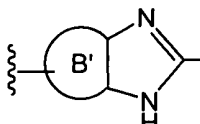
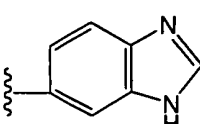
，且視情況被一或多個R_A取代，其中Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, W₁, W₂, W₃, W₄, W₅,

W_6 均如上文定義。較佳情況是， Z_3 為N，且 Z_4 為NH。例如，A可選自

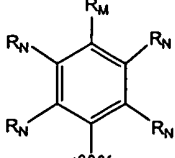
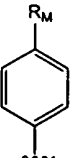


(例如 ) 或 )，且視情況被一或多個 R_A 取代；及B

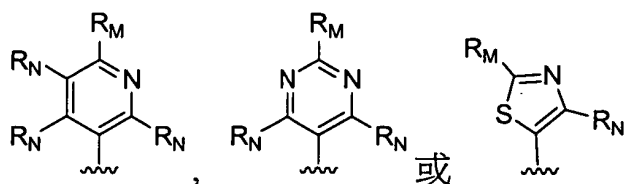
可選自  (例如 ) 或  (例如 ) 或 )，且視情況被一或多個 R_A 取代。

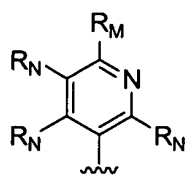
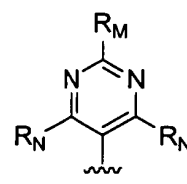
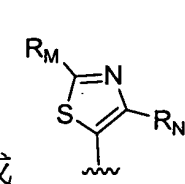
亦較佳情況是，A為  (例如 )，且B為  (例如 )，其中A'與B'係獨立選自 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環，且A與B係獨立視情況被一或多個 R_A 取代。

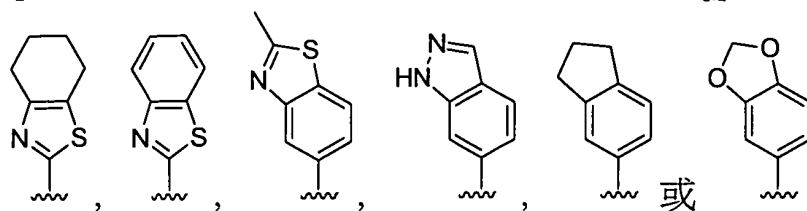
D較佳係選自 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或6-至12-員雙環，且視情況被一或多個 R_A 取代。D較佳亦可選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，且視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。更佳情況是，D為 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或6-至12-員雙環，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ 。亦較佳情況是，D為苯基，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，D為苯基，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 係如上文定義。高度較佳

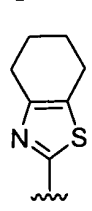
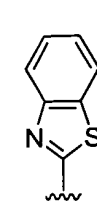
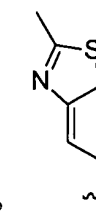
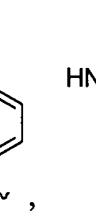
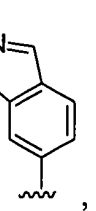
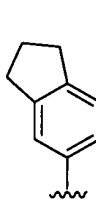
情況是，D為  或 ，其中 R_M 係如上文定義，且各 R_N 係獨立選自 R_D ，及較佳為氫。一或多個 R_N 亦可較佳為鹵基，譬如F。

D較佳亦為視情況被一或多個 R_A 取代之吡啶基、嘧啶基或噻唑基。更佳情況是，D為吡啶基、嘧啶基或噻唑基，且係被一或多個 R_M



取代。高度較佳情況是，D為 ,  或 ，其中 R_M 係如上文定義，且各 R_N 係獨立選自 R_D ，及較佳為氫。一或多個 R_N 亦可較佳為鹵基，譬如F。D亦較佳為氫茛基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基或吲唑基，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，D為氫茛基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、吲唑基或苯并[d][1,3]二氧伍圓烯-5-基，且係被一或多個 R_M 取代。高度較



佳情況是，D為 , , , ,  或 ，且視情況被一或多個 R_M 取代。

較佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。更佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。高度較佳情況是， R_M 為 C_1 - C_6 烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。

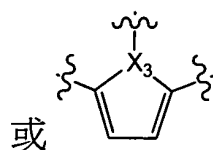
亦較佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮

基、磷氧基、磷酸基、硫酮基或氰基；或 R_M 為 $-L_S-R_E$ ，其中 L_S 為鍵結或 C_1-C_6 伸烷基，且 R_E 為 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-O-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)C(O)R_{S'}$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ 、 $-N(R_S)SO_2R_{S'}$ 、 $-SO_2R_S$ 、 $-SR_S$ 或 $-P(O)(OR_S)_2$ ，其中 R_S 與 $R_{S'}$ 可例如各獨立地在每一存在處選自(1)氫，或(2) C_1-C_6 烷基，視情況在每一存在處被一或多個鹵素、羥基、 $-O-C_1-C_6$ 烷基或3-至6-員雜環取代；或 R_M 為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、磷氧基、磷酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 R_M 為 C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、磷氧基、磷酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基、 C_2-C_6 鹵炔基、 $-C(O)OR_S$ 或 $-N(R_S R_{S'})$ 。更佳情況是， R_M 為鹵素(例如氟基、氯基、溴基、碘基)、羥基、巯基、胺基、羧基或 C_1-C_6 烷基(例如甲基、異丙基、第三-丁基)、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、氰基或羧基。例如， R_M 為 CF_3 、 $-C(CF_3)_2-OH$ 、 $-C(CH_3)_2-CN$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2OH$ 或 $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$ 。亦較佳情況是， R_M 為 $-L_S-R_E$ ，其中 L_S 為鍵結，且 R_E 為 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ 、 $-N(R_S)SO_2R_{S'}$ 、 $-SO_2R_S$ 或 $-SR_S$ 。例如，其中 L_S 為鍵結， R_E 為 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ (例如 $-NMe_2$)； $-N(C_1-C_6\text{伸烷基}-O-C_1-C_6\text{烷基})_2$ (例如 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$)； $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{伸烷基}-O-C_1-C_6\text{烷基})$ (例如 $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$)； $-O-C_1-C_6\text{烷基}$ (例如 $-O-Me$ 、 $-O-Et$ 、 $-O$ -異丙基、 $-O$ -第三-丁基、 $-O$ -正-己基)； $-O-C_1-C_6\text{鹵烷基}$ (例如 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$)； $-O-C_1-C_6\text{伸烷基}-6\text{氫吡啶}$ (例如 $-O-CH_2CH_2-1\text{-}6\text{氫吡啶基}$)； $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)OC_1-C_6\text{烷基}$ (例如

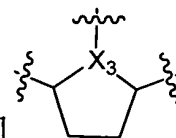
-N(CH₃)C(O)O-CH₂CH(CH₃)₂)、-N(C₁-C₆ 烷基)SO₂C₁-C₆ 烷基(例如 -N(CH₃)SO₂CH₃)；-SO₂C₁-C₆ 烷基(例如 -SO₂Me)；-SO₂C₁-C₆ 鹵烷基(例如 -SO₂CF₃)；或 -S-C₁-C₆ 鹵烷基(例如 SCF₃)。亦較佳情況是，R_M 為 -L_S-R_E，其中 L_S 為 C₁-C₆ 伸烷基(例如 -CH₂-、-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-)，且 R_E 為 -O-R_S、-C(O)OR_S、-N(R_S)-C(O)OR_S' 或 -P(O)(OR_S)₂。例如，R_M 為 -C₁-C₆ 伸烷基 -O-R_S(例如 -C(CH₃)₂-CH₂-OMe)；-C₁-C₆ 伸烷基 -C(O)OR_S(例如 -C(CH₃)₂-C(O)OMe)；-C₁-C₆ 伸烷基 -N(R_S)C(O)OR_S'(例如 -C(CH₃)₂-CH₂-NHC(O)OCH₃)；或 -C₁-C₆ 伸烷基 -P(O)(OR_S)₂(例如 -CH₂-P(O)(OEt)₂)

。亦更佳情況是，R_M 為 C₃-C₆ 碳環或 3-至 6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₂-C₆ 鹵烯基、C₂-C₆ 鹵炔基、-C(O)OR_S 或 -N(R_SR_S')。例如，R_M 為環烷基(例如環丙基、2,2-二氯-1-甲基環丙-1-基、環己基)、苯基、雜環基(例如嗎福啉-4-基、1,1-二氧化硫代嗎福啉-4-基、4-甲基六氫吡啶-1-基、4-甲氧羰基六氫吡啶-1-基、四氫吡咯-1-基、六氫吡啶-1-基、4-甲基六氫吡啶-1-基、3,5-二甲基六氫吡啶-1-基、4,4-二氟六氫吡啶-1-基、四氫吡喃-4-基、吡啶基、吡啶-3-基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基)。高度較佳情況是，R_M 為 C₁-C₆ 烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基(例如第三-丁基、CF₃)。

X 較佳為 C₅-C₆ 碳環、5-至 6-員雜環或 6-至 12-員雙環(例如



或

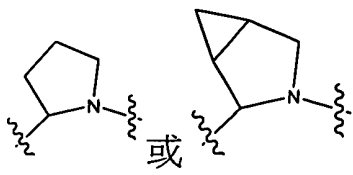


，其中 X₃ 為 N，且係直接連結至 -L₃-D)，及視情況被一或多

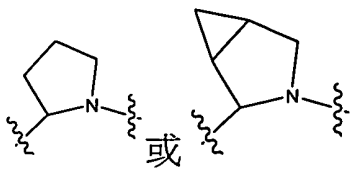
個 R_A 取代。X之非限制性實例係描述於上文。

L_1 與 L_2 較佳係獨立為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 較佳係選自鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個 R_L 取代。更佳情況是， L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，且係各獨立視情況被一或多個 R_L 取代。高度較佳情況是， L_1 、 L_2 及 L_3 為鍵結。

R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成5-至6-員雜環



或6-至12-員雙環(例如)，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成5-至6-員雜



環或6-至12-員雙環(例如)，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

$-T-R_D'$ 可以但不限於在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ ，其中 L_Y' 係各獨立為 L_S' ，且較佳係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-\text{CH}_2-$)，及視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 。更佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 。高度較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ ，其中 L_Y' 較佳係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-\text{CH}_2-$)，及視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。

R_C' 較佳為氫，且 R_D' 較佳係獨立地在每一存在處選自 R_E 。

更佳情況是， R_D' 在每一存在處係獨立選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。

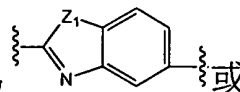
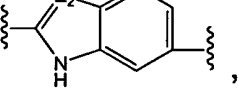
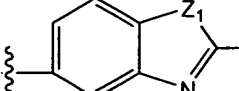
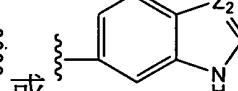
R_A 較佳為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；或 $-L_A-O-R_S$ 、 $-L_A-S-R_S$ 、 $-L_A-C(O)R_S$ 、 $-L_A-OC(O)R_S$ 、 $-L_A-C(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-S(O)R_S$ 、 $-L_A-SO_2 R_S$ 、 $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-L_A-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)-N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-OS(O)-R_S$ 、 $-L_A-OS(O)_2-R_S$ 、 $-L_A-S(O)_2 OR_S$ 、 $-L_A-S(O)OR_S$ 、 $-L_A-OC(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A-OC(O)-N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$ 或 $-L_A-C(O)N(R_S)-C(O)-R_S'$ ，其中 L_A 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸炔基。

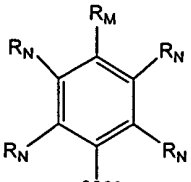
更佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。

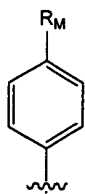
高度較佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

L_S 、 L_S' 及 L_S'' 較佳係各獨立地在每一存在處選自鍵結；或 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸炔基。

A與B可為相同或不同。同樣地， L_1 與 L_2 可為相同或不同。

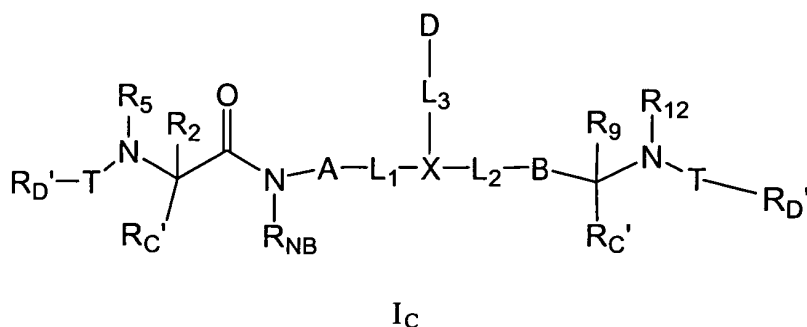
在此方面之一項具體實施例中，A為  或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；B為  或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；及D為 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環(例如苯

基)，且視情況被一或多個 R_A 取代。較佳情況是，D為  或



，其中 R_M 與 R_N 均如上文定義。 Z_1 在每一存在處係獨立選自O、S、NH或 CH_2 ；且 Z_2 在每一存在處係獨立選自N或CH。 L_1 與 L_2 係各獨立為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基，且 L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，及 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個 R_L 取代。 L_1 、 L_2 及 L_3 較佳為鍵結。 $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_Y' 為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，且視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代，及 L_S'' 較佳為鍵結。 $-T-R_D'$ 亦可以但不限於選自 $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 。

於又再另一方面，本發明之進一步特徵為式 I_C 化合物及其藥學上可接受之鹽。



其中：

R_{NB} 為 R_B ；

R_C' 係各獨立選自 R_C ；

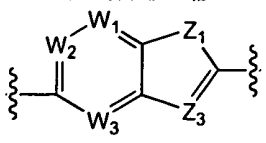
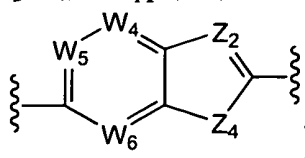
R_D' 係各獨立選自 R_D ；

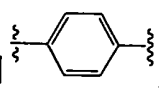
R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

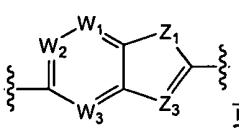
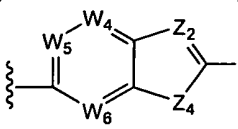
R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

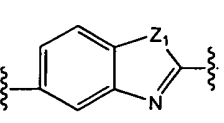
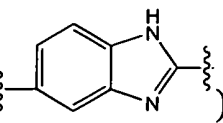
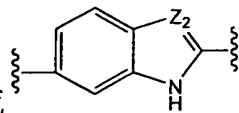
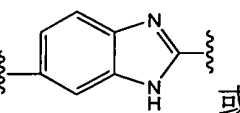
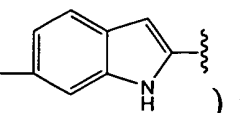
A, B, D, X, L₁, L₂, L₃, T, R_A, R_B, R_C及R_D均如上文在式I中所述。

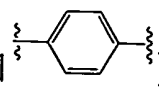
在此方面，A較佳為C₅-C₆碳環或5-至6-員雜環，且視情況被一或

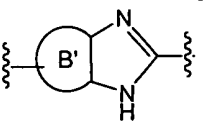
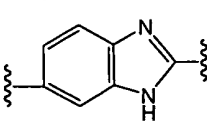
多個R_A取代；及B較佳為8-至12-員雙環(譬如  或 )，且係視情況被一或多個R_A取代。Z₁為O、S、NH或CH₂；Z₂為N或CH；Z₃為N或CH；Z₄為O、S、NH或CH₂；且W₁, W₂, W₃, W₄, W₅及W₆係各獨立選自CH或N。

更佳情況是，A為苯基(例如 )，且係視情況被一或多個R_A

取代；及B為  或 ，且視情況被一或多個R_A取代，其中Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, W₁, W₂, W₃, W₄, W₅, W₆均如上文定義。較佳情

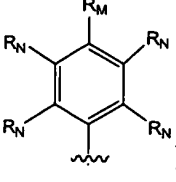
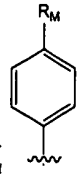
況是，Z₃為N，且Z₄為NH。例如，B可為  (例如 ) 或  (例如  或 )，且視情況被一或多個R_A取代。

亦較佳情況是，A為C₅-C₆碳環(例如苯基，譬如 )或5-至6-

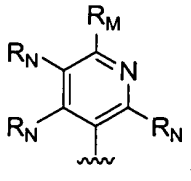
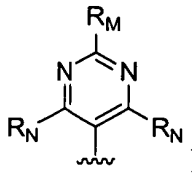
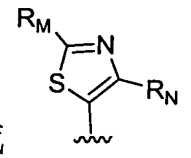
員雜環；且B為  (例如 )，其中B'係選自C₅-C₆碳環或5-至6-員雜環。A與B係獨立視情況被一或多個R_A取代。

D較佳係選自C₅-C₆碳環、5-至6-員雜環或6-至12-員雙環，且視情況被一或多個R_A取代。D較佳亦可選自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，且視情況被一或多個選自R_L之取代基取代。更佳情況是，D為C₅-C₆碳環、5-至6-員雜環或6-至12-員雙環，且係被一或多個R_M取代，其中R_M為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或-L_S-R_E。

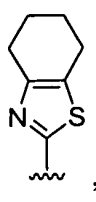
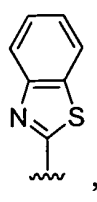
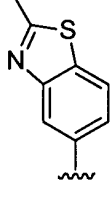
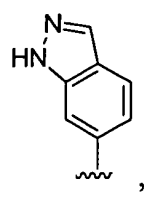
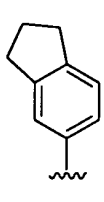
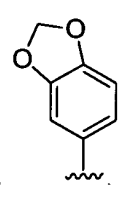
亦較佳情況是，D爲苯基，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，D爲苯基，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 係如上文定義。高度較佳

情況是，D爲  或 ，其中 R_M 係如上文定義，且各 R_N 係獨立選自 R_D ，及較佳爲氫。一或多個 R_N 亦可較佳爲鹵基，譬如F。

D亦較佳爲視情況被一或多個 R_A 取代之吡啶基、嘧啶基或噻唑基。更佳情況是，D爲吡啶基、嘧啶基或噻唑基，且係被一或多個 R_M

取代。高度較佳情況是，D爲 ,  或 ，其中

R_M 係如上文定義，且各 R_N 係獨立選自 R_D ，及較佳爲氫。一或多個 R_N 亦可較佳爲鹵基，譬如F。D亦較佳爲氫茛基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基或吲唑基，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，D爲氫茛基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、吲唑基或苯并[d][1,3]二氧伍圓烯-5-基，且係被一或多個 R_M 取代。高度較

佳情況是，D爲 , , , ,  或 ，且視情況被一或多個 R_M 取代。

較佳情況是， R_M 爲鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮

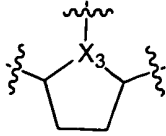
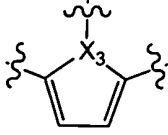
基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。更佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。高度較佳情況是， R_M 為 C_1 - C_6 烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。

亦較佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基或氰基；或 R_M 為 $-L_S-R_E$ ，其中 L_S 為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基，且 R_E 為 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-O-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)C(O)R_{S'}$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_{S'}$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-SR_S$ 或 $-P(O)(OR_S)_2$ ，其中 R_S 與 $R_{S'}$ 可例如各獨立地在每一存在處選自(1)氫，或(2) C_1 - C_6 烷基，視情況在每一存在處被一或多個鹵素、羥基、 $-O-C_1$ - C_6 烷基或3-至6-員雜環取代；或 R_M 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基、 C_2 - C_6 鹵炔基、 $-C(O)OR_S$ 或 $-N(R_S R_{S'})$ 。更佳情況是， R_M 為鹵素(例如氟基、氯基、溴基、碘基)、羥基、巰基、胺基、羧基或 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、異丙基、第三-丁基)、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、氰基或羧基。例如， R_M 為 CF_3 、 $-C(CF_3)_2-OH$ 、 $-C(CH_3)_2-CN$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2OH$ 或 $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$ 。亦較佳情況是， R_M 為 $-L_S-R_E$ ，其中 L_S 為鍵結，且

R_E 為 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_{S'}$ 、 $-SO_2 R_S$ 或 $-SR_S$ 。例如，其中 L_S 為鍵結， R_E 為 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ (例如 $-NMe_2$)； $-N(C_1-C_6\text{伸烷基}-O-C_1-C_6\text{烷基})_2$ (例如 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$)； $-N(C_1-C_6\text{伸烷基})(C_1-C_6\text{伸烷基}-O-C_1-C_6\text{烷基})$ (例如 $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$)； $-O-C_1-C_6\text{烷基}$ (例如 $-O-Me$ 、 $-O-Et$ 、 $-O$ -異丙基、 $-O$ -第三-丁基、 $-O$ -正-己基)； $-O-C_1-C_6\text{鹵烷基}$ (例如 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$)； $-O-C_1-C_6\text{伸烷基}-六氫吡啶$ (例如 $-O-CH_2CH_2-1-六氫吡啶基$)； $-N(C_1-C_6\text{烷基})C(O)OC_1-C_6\text{烷基}$ (例如 $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$)、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})SO_2 C_1-C_6\text{烷基}$ (例如 $-N(CH_3)SO_2 CH_3$)； $-SO_2 C_1-C_6\text{烷基}$ (例如 $-SO_2 Me$)； $-SO_2 C_1-C_6\text{鹵烷基}$ (例如 $-SO_2 CF_3$)；或 $-S-C_1-C_6\text{鹵烷基}$ (例如 SCF_3)。亦較佳情況是， R_M 為 $-L_S-R_E$ ，其中 L_S 為 $C_1-C_6\text{伸烷基}$ (例如 $-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$)，且 R_E 為 $-O-R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)-C(O)OR_{S'}$ 或 $-P(O)(OR_S)_2$ 。例如， R_M 為 $-C_1-C_6\text{伸烷基}-O-R_S$ (例如 $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$)； $-C_1-C_6\text{伸烷基}-C(O)OR_S$ (例如 $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$)； $-C_1-C_6\text{伸烷基}-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ (例如 $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$)；或 $-C_1-C_6\text{伸烷基}-P(O)(OR_S)_2$ (例如 $-CH_2-P(O)(OEt)_2$)。

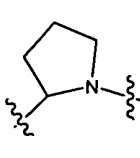
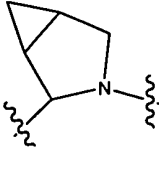
。亦更佳情況是， R_M 為 C_3-C_6 碳環或 3-至 6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_1-C_6\text{鹵烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{鹵烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{鹵炔基}$ 、 $-C(O)OR_S$ 或 $-N(R_S R_{S'})$ 。例如， R_M 為環烷基 (例如環丙基、2,2-二氫-1-甲基環丙-1-基、環己基)、苯基、雜環基 (例如嗎福啉-4-基、1,1-二氧化硫代嗎福啉-4-基、4-甲基六氫吡啶-1-基、4-甲氧羰基六氫吡啶-1-基、四氫吡咯-1-基、六氫吡啶-1-基、4-甲基六氫吡啶-1-基、3,5-二甲基六氫吡啶-1-基、4,4-二氟六氫吡啶-1-基、四氫吡喃-4-基、吡啶基、吡啶-3-基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基)。高度較佳情況是，

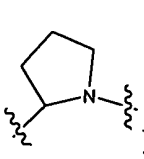
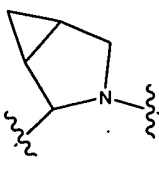
R_M 為 C_1 - C_6 烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基(例如第三-丁基、 CF_3)。

X 較佳為 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或6-至12-員雙環(例如  或 )，其中 X_3 為 N，且係直接連結至 $-L_3-D$)，及視情況被一或多個 R_A 取代。 X 之非限制性實例係描述於上文。

L_1 與 L_2 較佳係獨立為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 較佳係選自鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個 R_L 取代。更佳情況是， L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$)，且係各獨立視情況被一或多個 R_L 取代。高度較佳情況是， L_1 、 L_2 及 L_3 為鍵結。 L_1 與 L_2 可為相同或不同。

R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成5-至6-員雜環

或6-至12-員雙環(例如  或 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成5-至6-員雜

環或6-至12-員雙環(例如  或 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

$-T-R_D'$ 可以但不限於在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_Y'-R_D'$

、 $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ ，其中 L_Y' 係各獨立為 L_S' ，且較佳係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，及視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處

係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 。更佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 。高度較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ ，其中 L_Y' 較佳係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，及視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。

R_{NB} 與 R_C' 較佳為氫，且 R_D' 較佳係獨立地在每一存在處選自 R_E 。更佳情況是， R_D' 係獨立在每一存在處選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環；或 C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基。

R_A 較佳為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基；或 $-L_A-O-R_S$

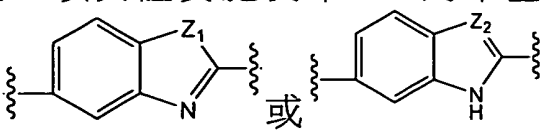
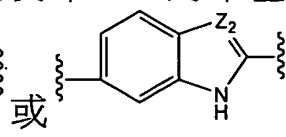
、 $-L_A-S-R_S$ 、 $-L_A-C(O)R_S$ 、 $-L_A-OC(O)R_S$ 、 $-L_A-C(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-S(O)R_S$ 、 $-L_A-SO_2R_S$ 、 $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ 、

$-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-L_A-SO_2N(R_SR_S')$ 、
 $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S'R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S'')$ 、 $-L_A-OS(O)-R_S$ 、
 $-L_A-OS(O)_2-R_S$ 、 $-L_A-S(O)_2OR_S$ 、 $-L_A-S(O)OR_S$ 、 $-L_A-OC(O)OR_S$ 、
 $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A-OC(O)N(R_SR_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、
 $-L_A-S(O)N(R_SR_S')$ 或 $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ，其中 L_A 為鍵結、 C_1-C_6 伸
 烷基、 C_2-C_6 伸烯基或 C_2-C_6 伸炔基。

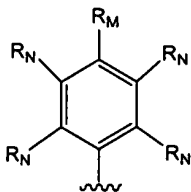
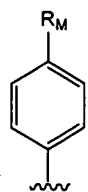
更佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、
 膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔
 基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取
 代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦
 酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一
 個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵
 素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮
 基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、
 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基。

高度較佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、
 酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或
 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取
 代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧
 基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

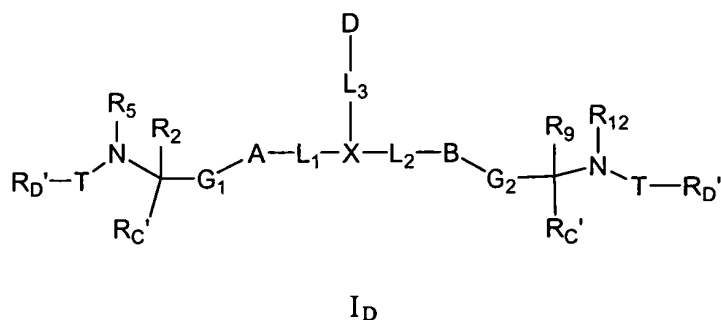
L_S 、 L_S' 及 L_S'' 較佳係各獨立地在每一存在處選自鍵結；或 C_1-C_6 伸
 烷基、 C_2-C_6 伸烯基或 C_2-C_6 伸炔基。

在此方面之一項具體實施例中，A為苯基，且視情況被一或多個
 R_A 取代；及B為
 
 或
 
 ，且視情況被一或多個
 R_A 取代，其中 Z_1 為O、S、NH或 CH_2 ；且 Z_2 為N或CH。D為 C_5-C_6 碳環或

5-至6-員雜環(例如苯基)，且視情況被一或多個 R_A 取代。較佳情況是，

D為  或 ，其中 R_M 與 R_N 均如上文定義。 L_1 與 L_2 係各獨立為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基，且 L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，及 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個 R_L 取代。 L_1 、 L_2 及 L_3 較佳為鍵結。 $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_Y' 為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，且視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代，及 L_S'' 較佳為鍵結。 $-T-R_D'$ 亦可以但不限於選自 $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 。

於又再另一方面，本發明之特徵為式 I_D 化合物及其藥學上可接受之鹽。



其中：

G_1 與 G_2 係各獨立選自 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代；

R_C' 係各獨立選自 R_C ；

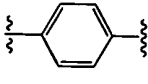
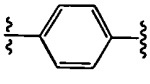
R_D' 係各獨立選自 R_D ；

R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

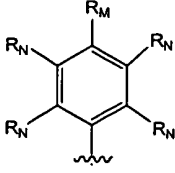
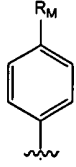
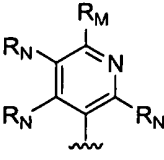
R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其

係視情況被一或多個 R_A 取代；

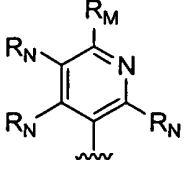
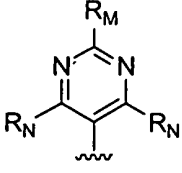
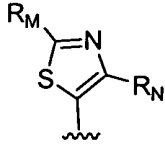
A, B, D, X, L_1 , L_2 , L_3 , T, R_A , R_C 及 R_D 均如上文在式I中所述。

在此方面，A與B較佳係獨立選自 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，A與B之至少一個為苯基(例如 )，且係視情況被一或多個 R_A 取代。高度較佳情況是，A與B兩者係各獨立為苯基(例如 )，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。

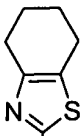
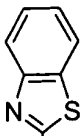
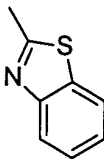
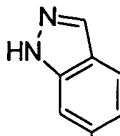
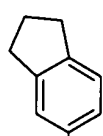
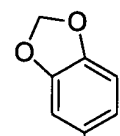
D較佳係選自 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或8-至12-員雙環，且視情況被一或多個 R_A 取代。D較佳亦可選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，且視情況被一或多個 R_L 取代。更佳情況是，D為 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或6-至12-員雙環，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ 。亦較佳情況是，D為苯基，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，D為苯基，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 係如上文定義。高度較佳情況是，

D為 ,  或 , 其中 R_M 係如上文定義，且各 R_N 係獨立選自 R_D ，及較佳為氫。一或多個 R_N 亦可較佳為鹵基，譬如F。

D亦較佳為視情況被一或多個 R_A 取代之吡啶基、嘧啶基或噻唑基。更佳情況是，D為吡啶基、嘧啶基或噻唑基，且係被一或多個 R_M

取代。高度較佳情況是，D為 ,  或 , 其中 R_M 係如上文定義，且各 R_N 係獨立選自 R_D ，及較佳為氫。一或多個 R_N 亦可較佳為鹵基，譬如F。D亦較佳為氫茛基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基或吡啶基，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情

況是，D為氫茛基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、呋唑基或苯并[d][1,3]二氧伍園烯-5-基，且係被一或多個 R_M 取代。高度較

佳情況是，D為  ,  ,  ,  ,  或  , 且視情況被一或多個 R_M 取代。

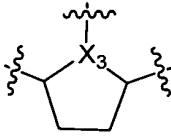
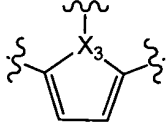
較佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。更佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。高度較佳情況是， R_M 為 C_1 - C_6 烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。

亦較佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基或氰基；或 R_M 為 $-L_S-R_E$ ，其中 L_S 為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基，且 R_E 為 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-O-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)C(O)R_{S'}$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_{S'}$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-SR_S$ 或 $-P(O)(OR_S)_2$ ，其中 R_S 與 $R_{S'}$ 可例如各獨立地在每一存在處選自(1)氫，或(2) C_1 - C_6 烷基，視情況在每一存在處被一或多個鹵素、羥基、 $-O-C_1$ - C_6 烷基或3-至6-員雜環取代；或 R_M 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6

烯基或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或R_M為C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基、C₂-C₆鹵炔基、-C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。更佳情況是，R_M為鹵素(例如氟基、氯基、溴基、碘基)、羥基、巰基、胺基、羧基或C₁-C₆烷基(例如甲基、異丙基、第三-丁基)、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、氰基或羧基。例如，R_M為CF₃、-C(CF₃)₂-OH、-C(CH₃)₂-CN、-C(CH₃)₂-CH₂OH或-C(CH₃)₂-CH₂NH₂。亦較佳情況是，R_M為-L_S-R_E，其中L_S為鍵結，且R_E為-N(R_SR_S')、-O-R_S、-N(R_S)C(O)OR_S'、-N(R_S)SO₂R_S'、-SO₂R_S或-SR_S。例如，其中L_S為鍵結，R_E為-N(C₁-C₆烷基)₂(例如-NMe₂)；-N(C₁-C₆伸烷基-O-C₁-C₆烷基)₂(例如-N(CH₂CH₂OMe)₂)；-N(C₁-C₆伸烷基-O-C₁-C₆烷基)(例如-N(CH₃)(CH₂CH₂OMe))；-O-C₁-C₆伸烷基(例如-O-Me、-O-Et、-O-異丙基、-O-第三-丁基、-O-正-己基)；-O-C₁-C₆鹵烷基(例如-OCF₃、-OCH₂CF₃)；-O-C₁-C₆伸烷基-六氫吡啶(例如-O-CH₂CH₂-1-六氫吡啶基)；-N(C₁-C₆伸烷基)C(O)OC₁-C₆伸烷基(例如-N(CH₃)C(O)O-CH₂CH(CH₃)₂)、-N(C₁-C₆伸烷基)SO₂C₁-C₆伸烷基(例如-N(CH₃)SO₂CH₃)；-SO₂C₁-C₆伸烷基(例如-SO₂Me)；-SO₂C₁-C₆鹵烷基(例如-SO₂CF₃)；或-S-C₁-C₆鹵烷基(例如SCF₃)。亦較佳情況是，R_M為-L_S-R_E，其中L_S為C₁-C₆伸烷基(例如-CH₂-、-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-)，且R_E為-O-R_S、-C(O)OR_S、-N(R_S)-C(O)OR_S'或-P(O)(OR_S)₂。例如，R_M為-C₁-C₆伸烷基-O-R_S(例如

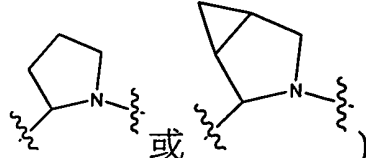
-C(CH₃)₂-CH₂-OMe) ; -C₁-C₆ 伸烷基 -C(O)OR_S(例如 -C(CH₃)₂-C(O)OMe) ; -C₁-C₆ 伸烷基 -N(R_S)C(O)OR_S' (例如 -C(CH₃)₂-CH₂-NHC(O)OCH₃) ; 或 -C₁-C₆伸烷基-P(O)(OR_S)₂(例如-CH₂-P(O)(OEt)₂)

。亦更佳情況是，R_M為C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基、C₂-C₆鹵炔基、-C(O)OR_S或-N(R_SR_S')。例如，R_M為環烷基(例如環丙基、2,2-二氯-1-甲基環丙-1-基、環己基)、苯基、雜環基(例如嗎福啉-4-基、1,1-二氧化硫代嗎福啉-4-基、4-甲基六氫吡啶-1-基、4-甲氧羰基六氫吡啶-1-基、四氫吡咯-1-基、六氫吡啶-1-基、4-甲基六氫吡啶-1-基、3,5-二甲基六氫吡啶-1-基、4,4-二氟六氫吡啶-1-基、四氫吡喃-4-基、吡啶基、吡啶-3-基、6-(二甲胺基)吡啶-3-基)。高度較佳情況是，R_M為C₁-C₆烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基或羧基(例如第三-丁基、CF₃)。

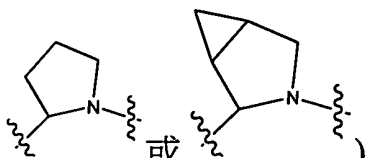
X較佳為C₅-C₆碳環、5-至6-員雜環或6-至12-員雙環(例如  或 ，其中X₃為N，且係直接連結至-L₃-D)，且視情況被一或多個R_A取代。X之非限制性實例係描述於上文。

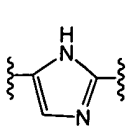
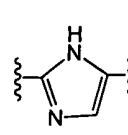
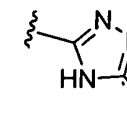
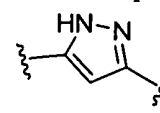
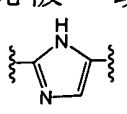
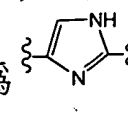
L₁與L₂較佳係獨立為鍵結或C₁-C₆伸烷基，L₃較佳係選自鍵結、C₁-C₆伸烷基或-C(O)-，且L₁、L₂及L₃係各獨立視情況被一或多個R_L取代。更佳情況是，L₁、L₂及L₃係各獨立為鍵結或C₁-C₆伸烷基(例如-CH₂-或-CH₂CH₂-)，且係各獨立視情況被一或多個R_L取代。高度較佳情況是，L₁、L₂及L₃為鍵結。

R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成5-至6-員雜環

或6-至12-員雙環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成5-至6-員雜環

或6-至12-員雙環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

G_1 與 G_2 較佳係各獨立選自 , ,  或 , 且係各獨立視情況被一或多個 R_A (例如一或多個氨基或溴基)取代。更佳情況是， G_1 為  (包括其任何互變異構物)，且 G_2 為  (包括其任何互變異構物)，及各 G_1 與 G_2 係獨立視情況被一或多個 R_A (例如一或多個氨基或溴基)取代。

$-T-R_D'$ 可以但不限於在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_Y'$ 、 $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ ，其中 L_Y' 係各獨立為 L_S' ，且較佳係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，及視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 。更佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 。高度較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ 或

$-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ ，其中 L_Y' 較佳係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，及視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。

R_C' 較佳為氫，且 R_D' 較佳係獨立地在每一存在處選自 R_E 。

更佳情況是， R_D' 係獨立地在每一存在處選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環；或 C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基。

R_A 較佳為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基；或 $-L_A-O-R_S$ 、 $-L_A-S-R_S$ 、 $-L_A-C(O)R_S$ 、 $-L_A-OC(O)R_S$ 、 $-L_A-C(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S R_S')$

、 $-L_A-S(O)R_S$ 、 $-L_A-SO_2R_S$ 、 $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-L_A-SO_2N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-OS(O)-R_S$ 、 $-L_A-OS(O)_2-R_S$ 、 $-L_A-S(O)_2OR_S$ 、 $-L_A-S(O)OR_S$ 、 $-L_A-OC(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、

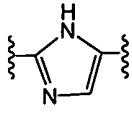
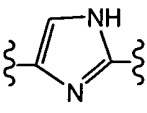
$-L_A-S(O)N(R_S R_{S'})$ 或 $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_{S'}$ ，其中 L_A 為鍵結、 C_1-C_6 伸烷基、 C_2-C_6 伸烯基或 C_2-C_6 伸炔基。

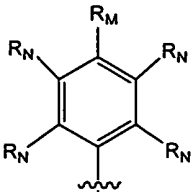
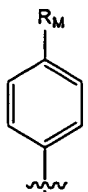
更佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3-C_6 碳環或 3-至 6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基。

高度較佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

L_S 、 $L_{S'}$ 及 $L_{S''}$ 較佳係各獨立地在每一存在處選自鍵結；或 C_1-C_6 伸烷基、 C_2-C_6 伸烯基或 C_2-C_6 伸炔基。

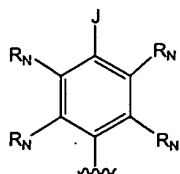
A 與 B 可為相同或不同。同樣地， L_1 與 L_2 可為相同或不同。

在此方面之一項具體實施例中，A、B 及 D 係各獨立為苯基，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代；及 G_1 為 ， G_2 為 ，且各 G_1 與 G_2 係獨立視情況被一或多個 R_A (例如一或多個氨基或溴基) 取

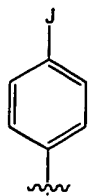
代。較佳情況是，D 為  或 ，其中 R_M 與 R_N 均如上文定義。

L_1 與 L_2 係各獨立為鍵結或 C_1 - C_6 伸烷基，且 L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，及 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個 R_L 取代。 L_1 、 L_2 及 L_3 較佳為鍵結。 $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_Y' 為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，且視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代，及 L_S'' 較佳為鍵結。 $-T-R_D'$ 亦可以但不限於選自 $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 。

本發明之特徵亦為如本文中所述之式I, I_A , I_B , I_C 及 I_D 化合物(包括本文中所述之各具體實施例)或其鹽，惟D為 C_3 - C_{12} 碳環或3-至12-員雜環，其係被J取代，且視情況被一或多個 R_A 取代，其中J為 C_3 - C_{12} 碳環或3-至12-員雜環，且視情況被一或多個 R_A 取代，或J為 $-SF_5$ 。較佳情況是，D為 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或6-至12-員雙環，且視情況被一或多個 R_A 取代，及J為 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，且係視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，D為 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環，且係視情況被一或多個 R_A 取代，及J為 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，且係視情況被一或多個 R_A 取代。高度較佳情況是，D為被J取代之苯基，且係視情況被一或多個 R_A 取代，其中J為 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，且係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_A 較佳係如上述。於一項具體實施例中，D為

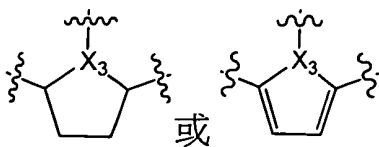


，其中各 R_N 係獨立選自 R_D ，且較佳為氫，及J係如上文定義，且較佳為 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，視情況被一或多個 R_A 取代。於另一項具



體實施例中，D爲 ，且J爲C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，及係視情況被一或多個R_A取代。

再者，本發明之特徵爲如本文中所述之式I, I_A, I_B, I_C及I_D化合物(包括本文中所述之各具體實施例，以及其中D爲被J取代之C₃-C₁₂碳環或3-至12-員雜環，且視情況被一或多個如本文上述之R_A取代)或其鹽，惟X係視情況被一或多個R_A'取代。X之特殊實例均如上述，譬如



，其中X₃爲N，且係直接連結至-L₃-D。各R_A'係獨立爲R_A；或C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或C₂-C₁₀炔基，其每一個係含有0, 1, 2, 3, 4或5個選自O、S或N之雜原子，且係視情況被一或多個R_L取代。R_A係如上文定義。於一項具體實施例中，各R_A'係獨立爲R_A；或C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或C₂-C₁₀炔基，其每一個係含有0, 1, 2, 3, 4或5個選自O、S或N之雜原子，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。在另一項具體實施例中，各R_A'係獨立選自R_A；或C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或C₂-C₁₀炔基，其每一個係含有0, 1, 2, 3, 4或5個O，且係視情況被一或多個R_L取代。於進一步具體實施例中，各R_A'係獨立選自C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或C₂-C₁₀炔基，其每一個係含有0, 1, 2或3個O，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

於本發明之另一方面，各R_A'係獨立爲R_A或-(R_X-R_Y)_N-(R_X-R_Y)'，其中N爲0, 1, 2, 3, 4；各R_X係獨立爲O、S或N(R_B)；各R_Y係獨立爲C₁-C₆伸烷基、C₂-C₆伸烯基或C₂-C₆伸炔基，其每一個係視情況被一或多個

取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 R_Y' 係獨立為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。 R_A 與 R_B 均如上文定義。於一項具體實施例中，各 R_X 為 O。例如，各 R_A' 係選自 $-(O-C_1-C_6 \text{ 伸烷基})_N-(O-C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ，其中 N 較佳為 0, 1, 2 或 3。

此外，本發明之特徵為如本文中所述之式 I, I_A , I_B , I_C 及 I_D 化合物 (包括本文中所述之各具體實施例，以及其中 D 為被 J 取代之 C_3-C_{12} 碳環或 3-至 12-員雜環，且視情況被一或多個如本文上述之 R_A 取代，或其中 X 係視情況被一或多個如本文上述之 R_A' 取代)，其中：

R_E 在每一存在處係獨立選自 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-OS(O)-R_S$ 、 $-OS(O)_2-R_S$ 、 $-S(O)_2 OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-S(O)-N(R_S R_S')$ 、 $-P(O)(OR_S)_2$ 或 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3-C_6 碳環或 3-至 6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基、 C_2-C_6 鹵炔基、 $C(O)OR_S$ 或 $-N(R_S R_S')$ ；且

R_S 、 R_S' 及 R_S'' 在每一存在處係各獨立選自氫； C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6

烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_1-C_6$ 伸烷基、 $-O-C_1-C_6$ 烷基或3-至6-員碳環或雜環；或3-至6-員碳環或雜環；其中在 R_5 、 R_5' 或 R_5'' 中之各3-至6-員碳環或雜環係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基。

本發明化合物可以鹽形式使用。依特定化合物而定，化合物之鹽可為有利的，此係由於鹽之一或多個物理性質所致，譬如在某些條件下之經加強醫藥安定性，或在水或油中之所要溶解度。於一些情況中，化合物之鹽可用於該化合物之單離或純化。

在意欲將鹽投予病患之情況下，此鹽較佳為藥學上可接受的。藥學上可接受之鹽包括但不限於酸加成鹽、鹼加成鹽及鹼金屬鹽。

藥學上可接受之酸加成鹽類可製自無機或有機酸類。適當無機酸類之實例包括但不限於鹽酸、氫溴酸、氫離子性酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。適當有機酸類之實例包括但不限於有機酸類之脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環基、羧酸及磺酸種類。適當有機酸類之特殊實例包括醋酸鹽、三氟醋酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、乙醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、二葡萄糖酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、醛糖酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丙酮酸鹽、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、鄰胺基苯甲酸、甲烷磺酸鹽、硬脂酸鹽、柳酸鹽、對-羥基苯甲酸鹽、苯基醋酸鹽、苯乙醇酸鹽、雙羥基苯酸鹽(雙羥苯酸鹽)、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、泛酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、磺胺酸鹽、環己胺基磺酸

鹽、海藻酸、b-羥丁酸、半乳糖二酸鹽、半乳糖醛酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、酸性硫酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二基硫酸鹽、糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基醋酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。

藥學上可接受之鹼加成鹽包括但不限於金屬鹽與有機鹽。適當金屬鹽之非限制性實例包括鹼金屬(第Ia族)鹽、鹼土金屬(第IIa族)鹽及其他藥學上可接受之金屬鹽。此種鹽可製自而不限於鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉或鋅。適當有機鹽之非限制性實例可製自三級胺類與四級胺，譬如丁三醇胺、二乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、甲基葡胺(N-甲基葡萄糖胺)及普魯卡因。鹼性含氮基團可以作用劑四級化，譬如烷基鹵化物(例如甲基、乙基、丙基、丁基、癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物/溴化物/碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽)、芳烷基鹵化物(例如苄基與苯乙基溴化物)及其他。

本發明之化合物或鹽可以溶劑合物之形式存在，譬如具有水(意即水合物)或具有有機溶劑(例如具有甲醇、乙醇或乙腈，以個別形成甲醇化物、乙醇化物或乙腈化物)。

本發明之化合物或鹽亦可以前體藥物形式使用。一些前體藥物為衍生自本發明化合物上之酸性基團之脂族或芳族酯類。其他為本發明化合物上之羥基或胺基之脂族或芳族酯類。羥基之磷酸鹽前體藥物為較佳前體藥物。

本發明化合物可包含經不對稱取代之碳原子，稱為對掌中心。此等化合物可在非限制下以單一立體異構物(例如單一對掌異構物或單一非對映異構物)、立體異構物之混合物(例如對掌異構物或非對映異

構物之混合物)或外消旋混合物存在。於本文中經確認為單一立體異構物之化合物，係意欲描述以實質上不含其他立體異構物(例如實質上不含其他對掌異構物或非對映異構物)之形式存在之化合物。所謂"實質上不含"係意指在組合物中之至少80%化合物係為所述之立體異構物；較佳為在組合物中之至少90%化合物係為所述之立體異構物；而更佳為在組合物中之至少95%、96%、97%、98%或99%化合物係為所述之立體異構物。在對掌性碳之立體化學未在化合物之化學結構中被指定之情況下，該化學結構係意欲涵蓋含有對掌中心之任一種立體異構物之化合物。

本發明化合物之個別立體異構物可使用此項技藝中已知之多種方法製備。此等方法包括但不限於立體特異性合成、非對映異構物之層析分離、對掌異構物之層析解析，在對掌異構混合物中之對掌異構物之轉化成非對映異構物，接著為非對映異構物之層析方式分離，及個別對掌異構物之再生，以及酵素解析。

立體特異性合成典型上係涉及利用適當光學上純(對掌異構上純)或實質光學上純物質，及不會造成對掌中心處之立體化學之消旋作用或逆轉之合成反應。由於合成反應所造成化合物之立體異構物混合物，包括外消旋混合物，可例如藉由層析技術分離，如一般熟諳此項技藝者所明瞭。對掌異構物之層析解析可利用對掌性層析樹脂達成，其中許多係為市購可得。在一項非限制性實例中，係將外消旋物置於溶液中，並裝填至含有對掌固定相之管柱上。然後，可藉HPLC分離對掌異構物。

對掌異構物之解析亦可以下述方式達成，使混合物中之對掌異構物經由與對掌性輔助劑反應，而被轉化成非對映異構物。所形成之非對映異構物可藉管柱層析或結晶化作用/再結晶作用分離。當欲被分離之化合物含有將與對掌性輔助劑形成鹽或共價鍵之羧基、胺基或羥基

時，此項技術可以使用。適當對掌性輔助劑之非限制性實例包括對掌上純胺基酸類、有機羧酸類或有機磺酸類。一旦非對映異構物被層析分離，即可使個別對掌異構物再生。對掌性輔助劑經常可被回收且再一次使用。

酵素，譬如酯酶、磷酸酶或脂肪酶，可用於對掌異構混合物中之對掌異構物衍生物之解析。例如，在欲被分離化合物中之羧基之酯衍生物，可以會選擇性地僅使混合物中之一種對掌異構物水解之酵素處理。所形成之對掌異構上純酸可接著自未經水解之酯分離。

或者，在混合物中之對掌異構物之鹽，可使用此項技藝中已知之任何適當方法製備，包括該羧酸以適當光學上純鹼處理，譬如植物鹼或苯乙胺，接著為對掌異構上純鹽之沉澱作用或結晶化作用/再結晶作用。適用於解析/分離立體異構物之混合物包括外消旋混合物之方法，可參閱對掌異構物、外消旋物及解析(Jacques等人, 1981, John Wiley & Sons, New York, NY)。

本發明化合物可具有一或多個不飽和碳-碳雙鍵。所有雙鍵異構物，譬如順式(Z)與反式(E)異構物及其混合物，係意欲被涵蓋在所敘述化合物之範圍內，除非另有指明。此外，在化合物以各種互變異構形式存在之情況下，所敘述之化合物並不限於任一種特定互變異構物，而是意欲涵蓋所有互變異構形式。

本發明之某些化合物可以可分離之不同安定構形形式存在。歸因於環繞不對稱單鍵之受限制旋轉所致之扭轉不對稱性，例如由於立體阻礙或環應變，可允許不同構形異構物之分離。本發明係涵蓋此等化合物之各構形異構物及其混合物。

本發明之某些化合物亦可以兩性離子性形式存在，且本發明係涵蓋此等化合物之各兩性離子性形式及其混合物。

本發明化合物係一般性地使用標準命名法描述於本文中。關於具

有不對稱中心之所敘述化合物，應明瞭的是，化合物之所有立體異構物及其混合物，係被涵蓋在本發明中，除非另有指明。立體異構物之非限制性實例包括對掌異構物、非對映異構物及順式-反式異構物。在所敘述之化合物以各種互變異構形式存在之情況下，該化合物係意欲涵蓋所有互變異構形式。某些化合物係使用包含變數(例如A、B、D、X、L₁、L₂、L₃、Y、Z、T、R_A或R_B)之通式被描述本文中。除非另有指明，否則在此種化學式內之各變數係被定義，而與任何其他變數無關，且在式中出现超過一次之任何變數係在每一存在處獨立地被定義。若部份基團係被描述為"獨立地"選自一種基團，則各部份基團係與他者獨立地經選擇。因此，各部份基團可相同於或不同於其他一或多個部份基團。

在烴基部份基團中之碳原子數可藉由字首"C_x-C_y"指示，其中x為在部份基團中之最低，而y為最高碳原子數。因此，例如"C₁-C₆烷基"係指含有1至6個碳原子之烷基取代基。進一步說明，C₃-C₆環烷基係意謂含有3至6個碳環原子之飽和烴基環。經連接至多成份取代基之字首，僅應用於緊接跟隨在該字首後之第一種成份。茲說明之，"碳環基烷基"一詞係含有兩種成份：碳環基與烷基。因此，例如C₃-C₆碳環基C₁-C₆烷基係指C₃-C₆碳環基，經過C₁-C₆烷基附加至母分子部份基團。

除非另有指明，否則當連結構件係連結所描繪化學結構中之兩種其他構件時，該連結構件之最左邊所描述成份係被結合至所描繪結構中之左邊構件，且該連結構件之最右邊所描述成份係被結合至所描繪結構中之右邊構件。茲說明之，若化學結構為-L_S-M-L_S'-，且M為-N(R_B)S(O)-，則此化學結構為-L_S-N(R_B)S(O)-L_S'-。

若在所描繪結構中之連結構件為鍵結，則該連結構件左邊之構件係經由共價鍵直接被接合至該連結構件右邊之構件。例如，若一個化

學結構係被描述為 $-L_S-M-L_S'$ ，且 M 係經選擇為鍵結，則該化學結構為 $-L_S-L_S'$ 。若兩個或多個相鄰連結構件在所描繪之結構中為鍵結，則此等連結構件左邊之構件係經由共價鍵直接被接合至此等連結構件右邊之構件。例如，若一個化學結構係被描述為 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''$ ，且 M 與 L_S' 係經選擇為鍵結，則該化學結構為 $-L_S-M'-L_S''$ 。同樣地，若化學結構係被描述為 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''$ ，且 M 、 L_S' 及 M' 為鍵結，則該化學結構為 $-L_S-L_S''$ 。

當使用化學式以描述部份基團時，破折號係表示具有自由態價鍵之部份基團之部份。

若部份基團被描述為"視情況經取代"，則部份基團可為經取代或未經取代。若部份基團被描述為視情況被至高特定數目之非氫基團取代，則該部份基團可為未經取代，或被至高該特定數目之非氫基團，或被至高該部份基團上可取代位置之最高數目取代，看那一個較少。因此，例如，若部份基團被描述為雜環，視情況被至高三個非氫基團取代，則具有低於三個可取代位置之任何雜環，係視情況被至高只有與該雜環所具有可取代位置一樣多之非氫基團取代。茲說明之，四唑基(其僅具有一個可取代位置)係視情況被至高一一個非氫基團取代。茲進一步說明之，若胺基氮被描述為視情況被至高兩個非氫基團取代，則一級胺基氮係視情況被至高兩個非氫基團取代，然而二級胺基氮係視情況被至高只有一個非氫基團取代。

"烯基"一詞係意謂含有一或多個雙鍵之直鏈或分枝狀烴基鏈。各碳-碳雙鍵可具有順式或反式幾何形狀在烯基部份基團內，相對於雙鍵碳上所取代之基團。烯基之非限制性實例包括乙烯基(ethenyl)(乙烯基(vinyl))、2-丙烯基、3-丙烯基、1,4-戊二烯基、1,4-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及3-丁烯基。

"伸烯基"一詞係指二價不飽和烴基鏈，其可為線性或分枝狀，且

其具有至少一個碳-碳雙鍵。伸烯基之非限制性實例包括 -C(H)=C(H)- 、 $\text{-C(H)=C(H)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C(H)=C(H)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C(H)=C(H)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C(H)=C(H)-CH(CH}_3\text{)-}$ 及 $\text{-CH}_2\text{-C(H)=C(H)-CH(CH}_2\text{CH}_3\text{)-}$ 。

"烷基"一詞係意謂直鏈或分枝狀飽和烴基鏈。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、異戊基及己基。

"伸烷基"一詞表示二價飽和烴基鏈，其可為線性或分枝狀。伸烷基之代表性實例包括但不限於 $\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 及 $\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$ 。

"炔基"一詞係意謂含有一或多個參鍵之直鏈或分枝狀烴基鏈。炔基之非限制性實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丙炔基、癸炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及3-丁炔基。

"伸炔基"一詞係指二價不飽和烴基，其可為線性或分枝狀，且其具有至少一個碳-碳參鍵。代表性伸炔基，舉例言之，係包括 $\text{-C}\equiv\text{C-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-CH(CH}_3\text{)-}$ 及 $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH(CH}_2\text{CH}_3\text{)-}$ 。

"碳環"或"碳環族"或"碳環基"術語，係指飽和(例如"環烷基")、部份飽和(例如"環烯基"或"環炔基")或完全不飽和(例如"芳基")環系統，含有零個雜原子環原子。"環原子"或"環員"係為經結合在一起以形成一或多個環之原子。碳環基可為但不限於單環，兩個稠合環，或經橋接或螺環。經取代之碳環基可具有順式或反式幾何形狀。碳環基之代表性實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環戊烯基、環戊二烯基、環己二烯基、金剛烷基、十氫-萘基、八氫-茛基、環己烯基、苯基、萘基、氫茛基、1,2,3,4-四氫-萘基、茛基、異茛基、十氫萘基及正苸基。碳環可經過任何可取代碳環原子連

接至母分子部份基團。在碳環為連結所描繪化學結構中之兩個其他構件之二價部份基團之情況下(譬如在式I中之A)，該碳環可經過任兩個可取代環原子連接至該兩個其他構件。同樣地，在碳環為連結所描繪化學結構中之三個其他構件之三價部份基團之情況下(譬如在式I中之X)，該碳環可經過任三個可取代環原子個別連接至該三個其他構件。

"碳環基烷基"一詞係指經過伸烷基附加至母分子部份基團之碳環基。例如， C_3 - C_6 碳環基 C_1 - C_6 烷基係指經過 C_1 - C_6 伸烷基附加至母分子部份基團之 C_3 - C_6 碳環基。

"環烯基"一詞係指非芳族、部份不飽和碳環基部份基團，具有零個雜原子環員。環烯基之代表性實例包括但不限於環丁烯基、環戊烯基、環己烯基及八氫萘基。

"環烷基"一詞係指含有零個雜原子環員之飽和碳環基。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、十氫萘基及正苻基。

"鹵基"字首係表示字首所連接之取代基係被一或多個獨立選擇之鹵素基團取代。例如，" C_1 - C_6 鹵烷基"係意謂 C_1 - C_6 烷基取代基，其中一或多個氫原子係被獨立經選擇之鹵素基團置換。 C_1 - C_6 鹵烷基之非限制性實例包括氨基甲基、1-溴基乙基、氟基甲基、二氟甲基、三氟甲基及1,1,1-三氟乙基。應明瞭的是，若取代基係被超過一個鹵素基團取代，則此等鹵素基團可為相同或不同(除非另有述及)。

"雜環"或"雜環并"或"雜環基"術語係指飽和(例如"雜環烷基")、部份不飽和(例如"雜環烯基"或"雜環炔基")或完全不飽和(例如"雜芳基")環系統，其中至少一個環原子為雜原子(意即氮、氧或硫)，其中其餘環原子係獨立選自下列組成之組群：碳、氮、氧及硫。雜環可為但不限於單環，兩個稠合環，或經橋接或螺環。雜環基團可經由此基團中之任何可取代碳或氮原子，被連結至母分子部份基團。

在雜環基團為連結所描繪化學結構中之兩個其他構件之二價部份基團之情況下(譬如在式I中之A)，該雜環基團可經過任兩個可取代環原子連接至該兩個其他構件。同樣地，在雜環基團為連結所描繪化學結構中之三個其他構件之三價部份基團之情況下(譬如在式I中之X)，該雜環基團可經過任三個可取代環原子個別連接至該三個其他構件。

雜環基可為但不限於單環，其含有單一個環。單環之非限制實例包括呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、吡咯基、異吡咯基、二氫吡咯基、四氫吡咯基、咪唑基、異咪唑基、二氫咪唑基、四氫咪唑基、吡唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、三唑基、四唑基、二硫伍圓基、氧硫伍圓基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、硫二唑基、噁噻唑基、噁二唑基(包括1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基(亦稱為"偶氮胍基")、1,2,5-噁二唑基(亦稱為"呋咕基")及1,3,4-噁二唑基)、噁三唑基(包括1,2,3,4-噁三唑基與1,2,3,5-噁三唑基)、二噁唑基(包括1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基及1,3,4-二噁唑基)、氧硫伍圓基、哌喃基(包括1,2-哌喃基與1,4-哌喃基)、二氫哌喃基、吡啶基、六氫吡啶基、二吡基(包括嗒吡基(亦稱為"1,2-二吡基")、嘧啶基(亦稱為"1,3-二吡基")及吡吡基(亦稱為"1,4-二吡基"))、六氫吡吡基、三吡基(包括對稱-三吡基(亦稱為"1,3,5-三吡基")、不對稱-三吡基(亦稱為1,2,4-三吡基)及毗-三吡基(亦稱為"1,2,3-三吡基")、噁吡基(包括1,2,3-噁吡基、1,3,2-噁吡基、1,3,6-噁吡基(亦稱為"戊噁唑基")、1,2,6-噁吡基及1,4-噁吡基)、異噁吡基(包括鄰-異噁吡基與對-異噁吡基)、四氫噁唑基、異四氫噁唑基、噁噻吡基(包括1,2,5-噁噻吡基或1,2,6-噁噻吡基)、噁二吡基(包括1,4,2-噁二吡基與1,3,5,2-噁二吡基)、嗎福啉基、一氮七圓烯基、氧七圓烯基、硫七圓烯基、硫代嗎福啉基及二氮七圓烯基。

雜環基亦可為但不限於含有兩個稠合環之雙環，譬如噻啉基(包括[1,8]噻啉基與[1,6]噻啉基)、噻唑啉基、噻吩并噻啉基、噻啉并噻啉基、吡啉并噻啉基、吡啉并噻啉基、吡啉并噻啉基、吡啉并噻啉基、4H-噻吩基、噻吩基、吡啉并吡啉基(包括吡啉并[3,4-b]-吡啉基、吡啉并[3,2-b]-吡啉基及吡啉并[4,3-b]-吡啉基)、吡啉并噻啉及噻啉基。稠合環雜環基之其他非限制性實例包括苯并稠合雜環基，譬如吡啉基、異吡啉基、吡啉烯基(亦稱為"假吡啉基")、異吡啉基(亦稱為"苯并吡啉基"或吡啉基)、苯并吡啉基(包括噻吩基(亦稱為"1-苯并吡啉基")與異噻吩基(亦稱為"2-苯并吡啉基"))、苯并咪唑基、吡啉基、噻吩基、苯并二吡啉基(包括噻吩基(亦稱為"1,2-苯并二吡啉基")與噻吩基(亦稱為"1,3-苯并二吡啉基"))、苯并噻吩基(包括"噻吩基"與"異噻吩基")、苯并硫代噻吩基(亦稱為"硫噻吩基")、苯并噻吩基、吡啉噻吩基(亦稱為"苯并異噻吩基")、苯甲醯亞胺基、苯并二氧五環烯基、苯并二氧陸環基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基(亦稱為"香豆酮基")、異苯并呋喃基、苯并噻吩基(亦稱為"苯并硫苯基"、"硫苯基"及"苯并硫代呋喃基")、異苯并噻吩基(亦稱為"異苯并苯硫基"、"異硫苯基"及"異苯并硫代呋喃基")、苯并噻啉基、4,5,6,7-四氫苯并[d]噻啉基、苯并噻二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基(包括1,3,2-苯并噻吩基、1,4,2-苯并噻吩基、2,3,1-苯并噻吩基及3,1,4-苯并噻吩基)、苯并異噻吩基(包括1,2-苯并異噻吩基與1,4-苯并異噻吩基)及四氫異噻吩基。

雜環基亦可為但不限於螺環系統，例如1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸基。

雜環基可包含一或多個硫原子作為環員；而在一些情況中，硫原子係被氧化成SO或SO₂。在雜環基中之氮雜原子可以或可以不被四級化，且可以或可以不被氧化成N-氧化物。此外，氮雜原子可以或可以不經N-保護。

在化學式中之 $\equiv$ 係指單或雙鍵。

"藥學上可接受"一詞係以形容詞方式使用，意謂被修飾之名詞適合作為醫藥產物或作為醫藥產物之一部份使用。

"治療上有效量"一詞，係指各活性物質之總量，其足以顯示有意義之病患利益，例如降低病毒負載。

"前體藥物"一詞係指本發明化合物之衍生物，其具有化學上或代謝上可分裂之基團，且藉由溶劑分解或在生理學條件下變成本發明化合物，其在活體內係為醫藥活性。化合物之前體藥物可經由化合物官能基(譬如胺基、羥基或羧基)之反應，以習用方式形成。前體藥物經常在哺乳動物中提供溶解度、組織相容性或延遲釋出之利益(參閱 Bungard, H., 前體藥物之設計, 第7-9, 21-24頁, Elsevier, Amsterdam 1985)。前體藥物包括此項技藝之執行者所習知之酸衍生物，例如經由母體酸性化合物與適當醇之反應所製成之酯類，或經由母體酸化合物與適當胺之反應所製成之醯胺類。前體藥物之實例包括但不限於本發明化合物內之醇或胺官能基之醋酸酯、甲酸酯、苯甲酸酯或其他醯基化衍生物。

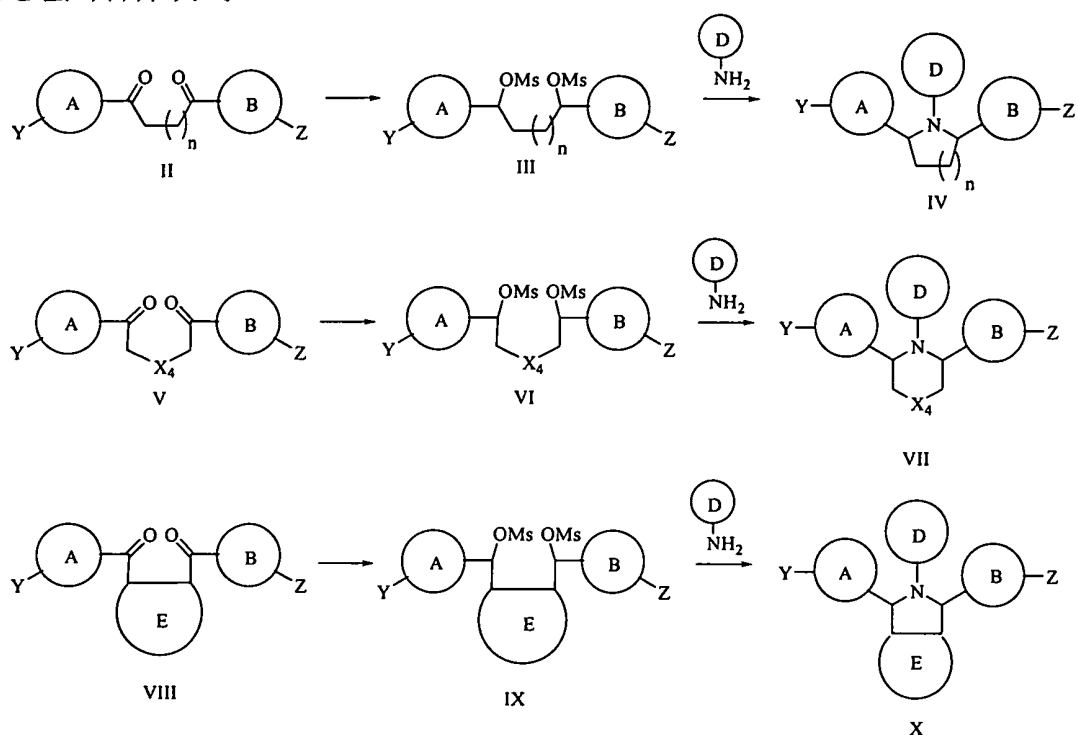
"溶劑合物"一詞係指本發明化合物與一或多個無論是有機或無機之溶劑分子之物理締合作用。此物理締合作用經常包括氫鍵。在某些情況中，溶劑合物係能夠隔離，例如當一或多個溶劑分子被併入結晶性固體之晶格中時。"溶劑合物"涵蓋溶液相與可單離溶劑合物兩者。舉例之溶劑合物包括但不限於水合物、乙醇化物及甲醇化物。

"N-保護基"或"經N-保護"術語係指能夠保護胺基以防止不期望反應之基團。常用N-保護基係被描述於Greene與Wuts, 化學合成上之保護基(第3版, John Wiley & Sons, NY (1999))中。N-保護基之非限制性實例包括醯基，譬如甲醯基、乙醯基、丙醯基、三甲基乙醯基、第三-丁基乙醯基、2-氯基乙醯基、2-溴基乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、鄰苯二甲醯基、鄰-硝基苯氧基乙醯基、苯甲醯基、4-氯基苯甲醯

基、4-溴基苯甲醯基或4-硝基苯甲醯基；磺醯基，譬如苯磺醯基或對-甲磺醯基；硫基，譬如苯基硫基(苯基-S-)或三苯甲基硫基(三苯甲基-S-)；亞磺醯基，譬如對-甲基苯亞磺醯基(對-甲基苯基-S(O)-)或第三-丁基亞磺醯基(t-Bu-S(O)-)；可形成胺基甲酸酯之基團，譬如苄氧羰基、對-氯苄基氧基羰基、對-甲氧基苄氧羰基、對-硝基苄氧羰基、2-硝基苄基氧基羰基、對-溴基苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、3,5-二甲氧基苄氧羰基、2,4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧羰基、1-(對-聯苯基)-1-甲基乙氧羰基、二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基、二苯甲基氧基羰基、第三-丁氧羰基、二異丙基甲氧羰基、異丙氧羰基、乙氧羰基、甲氧羰基、烯丙氧基羰基、2,2,2-三氯-乙氧基羰基、苯氧基羰基、4-硝基-苯氧基羰基、環戊氧基羰基、金鋼烷基氧基羰基、環己基氧基羰基或苯基硫代羰基；烷基，譬如苄基、對-甲氧基苄基、三苯甲基或苄氧基甲基；對-甲氧苯基；及矽烷基，譬如三甲基矽烷基。較佳N-保護基包括甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、三甲基乙醯基、第三-丁基乙醯基、苯磺醯基、苄基、第三-丁氧羰基(Boc)及苄氧羰基(Cbz)。

本發明化合物可使用多種方法製成。作為非限制性實例，本發明化合物可根據圖式I，自式II (例如 $n = 0$ 至8)、式V (X_4 可為例如O或 NR_A ，其中 R_A 係如上文所述，且較佳為H，或如上文所定義之 R_E ，譬如C1-C6烷基、3-至12-員碳環或雜環、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-SO_2N(R_S R_{S'})$ 、 $-S(O)_2OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-S(O)N(R_S R_{S'})$)，或適當保護基，譬如Boc或Fmoc)或式VIII (E可為例如3-至7-員碳環或雜環，且係視情況被一或多個 R_A 取代)化合物開始而製成，其中A, B, D, Y, Z及 R_A 均如上述。1,4-二酮類II、V及VIII可使用下文所述之方法被還原成1,4-二醇類，且所形成之外消旋、對掌異構上富含或內消旋1,4-二醇類可藉由下文所述之方法被轉化成二甲烷磺酸鹽III、VI或IX，或

者，轉化成二(三氟甲烷磺酸鹽)、二甲苯磺酸鹽或二鹵化物。二甲烷磺酸鹽III、VI及IX，二(三氟甲烷磺酸鹽)、二甲苯磺酸鹽或二鹵化物，可與胺，包括但不限於苯胺、3,5-二氟苯胺、3,4-二氟苯胺、4-氟苯胺、3-氟苯胺、4-三氟甲基苯胺、4-氯苯胺、雜芳基胺類、烷基胺類、環烷基胺類、經取代之苄基胺類或烯丙基胺，在下文所述之條件下反應，而得本發明化合物。L₁與L₂可容易地被引進式II、V及VIII，如熟諳此藝者在明白本發明之後所明瞭。同樣地，D-L₃-NH₂可代替D-NH₂使用，如熟諳此藝者所明瞭。



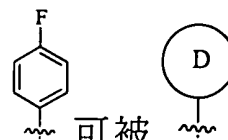
圖式I

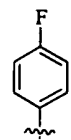
作為另一項非限制性實例，本發明化合物可自式II與式III化合物開始而製成，如圖式II中所示。1,4-二酮類，譬如式IV，可使用已知方法製成(參閱Nevar等人, Synthesis: 1259- 1262 (2000)，譬如 α -溴基酮類，譬如式II，與甲基酮類，譬如式III，於適當路易士酸譬如ZnCl₂或Ti(OiPr)₄存在下之反應。

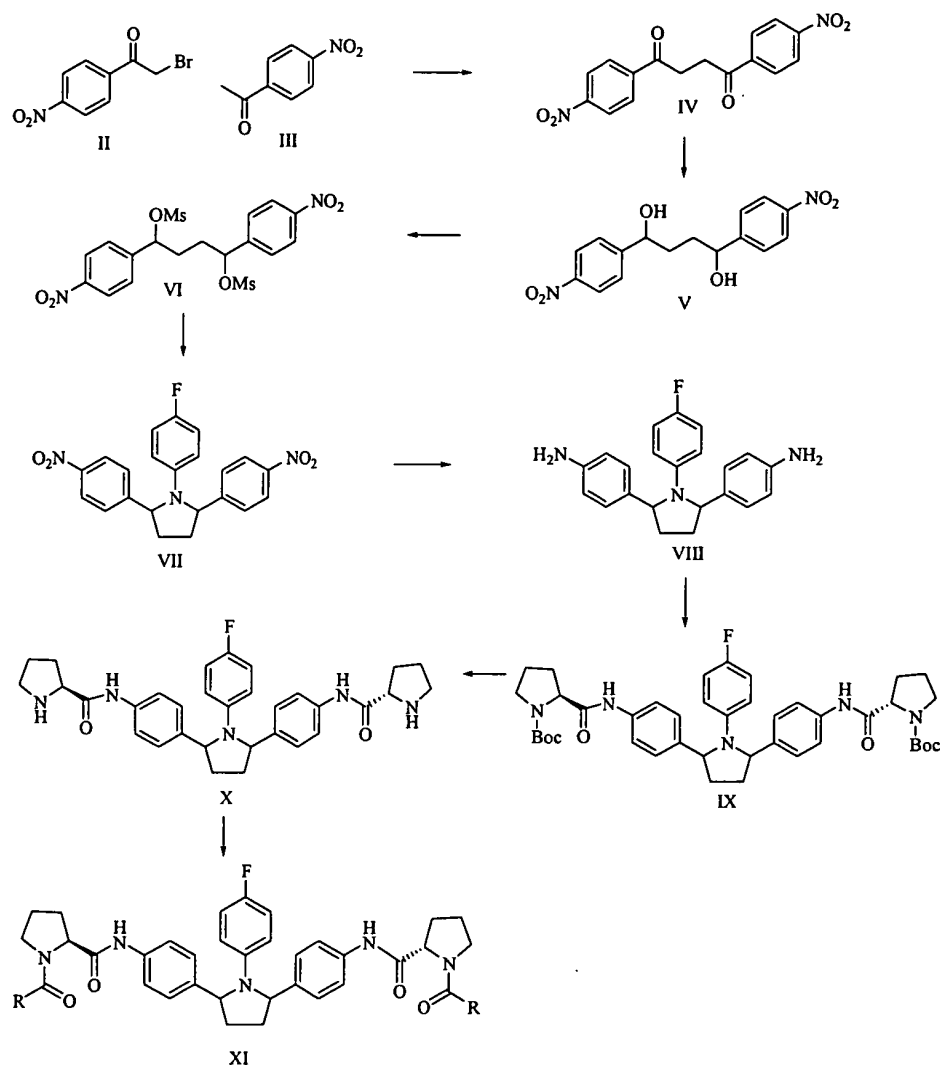
1,4-二酮類IV可藉由NaBH₄、LiAlH₄或DIBAL之作用，被還原成1,4-二醇類，譬如V。或者，1,4-二酮類譬如式IV之對掌選擇性還原作

用可藉由所報告之方法類推而達成(參閱Chong等人, *Tetrahedron : Asymmetry* 6 : 409-418 (1995), Li等人, *Tetrahedron* 63 : 8046-8053 (2007), Aldous等人, *Tetrahedron : Asymmetry* 11 : 2455-2462 (2000), Masui等人, *Synlett* : 273-274 (1997), Jing等人, *Adv. Synth. Catal.* 347 : 1193-1197 (2005), Sato等人, *Synthesis* : 1434-1438 (2004)), 譬如以(-)或(+)-二異松樟苯基氯基硼烷(DIP-氯化物)之還原作用, 使用硼烷與氧氮硼烷啖觸媒, 或以不對稱氫化作用, 於適當鈦(II)觸媒存在下, 譬如 $[\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-BINAP}\}\{(\text{R,R})\text{-DPEN}\}]$ (BINAP=2,2'-雙(二芳基膦基)-1,1'-二萘; DPEN=1,2-二苯基乙二胺)。可使所形成之外消旋、對掌異構上富含或內消旋1,4-二醇類V, 與氯化甲烷磺醯反應, 以提供二甲烷磺酸鹽式VI。或者, 式V可藉由氯化對-甲苯磺醯或三氟甲烷磺酐之作用, 被轉化成二(三氟甲烷磺酸鹽)或二甲苯磺酸鹽, 或藉由 PPh_3 , 於 CCl_4 或 CBr_4 存在下之作用, 或藉由 SOCl_2 、 POCl_3 或 PBr_3 之作用, 被轉化成二鹵化物, 譬如二溴化物或二氯化物。可使二甲烷磺酸鹽、二(三氟甲烷磺酸鹽)、二甲苯磺酸鹽或二鹵化物與胺, 譬如4-氟苯胺(如圖式II中所示以供說明), 使用或未使用共溶劑, 譬如DMF, 於室溫至 100°C 下反應, 而得四氫吡咯, 譬如式VII。除了4-氟苯胺以外, 可使替代胺類與二甲烷磺酸鹽式VI反應, 該胺類包括但不限於苯胺、3,5-二氟苯胺、3,4-二氟苯胺、3-氟苯胺、4-三氟甲基苯胺、4-氯苯胺、雜芳基胺類、烷基胺類、環烷基胺類、經取代之苄基胺類或烯丙基胺。二硝基式VII可使用Fe, 於 NH_4Cl 、HCl或醋酸存在下, 或經由以氫化物還原劑, 譬如硼氫化鈉(添加或未添加過渡金屬鹽, 譬如 BiCl_3 、 SbCl_3 、 NiCl_2 、 Cu_2Cl_2 或 CoCl_2), 在溶劑譬如乙醇或THF中處理, 而被還原成二胺基式VIII。或者, 式VII可藉由於適當觸媒譬如鈀或鉑觸媒或阮尼鎳存在下之氫化作用, 被還原成產物式VIII。可使二胺式VIII與經適當保護之脯胺酸(Boc係經顯示, 惟Cbz、Troc或Fmoc可經取代), 於肽

偶合試劑存在下，譬如EDAC/HOBT、PyBOP、HATU或DEBPT，在溶劑譬如THF、DMF、二氯甲烷或DMSO中反應，添加或未添加胺鹼，譬如Hunig氏鹼、吡啶、2,6-二甲基吡啶或三乙胺，而得式IX。Boc保護基之移除而得X，可藉由以酸譬如TFA、HCl或甲酸處理而達成。本發明之化合物可經由式X與所選擇之酸，使用上述標準肽偶合試劑及條件之偶合而製成。或者，可使二胺VIII與N-取代之脯胺酸，於肽偶合試劑存在下，譬如EDAC/HOBT、PyBOP、HATU、T₃P或DEBPT，在溶劑譬如THF、DMF、二氯甲烷或DMSO中反應，添加或未添加胺鹼，譬如Hunig氏鹼、吡啶、2,6-二甲基吡啶或三乙胺，以直接地獲得



本發明之化合物(式XI)。在圖式II內，於各化學式中之  可被  置換，其中D係定義於上文，且此種化合物可容易地根據圖式II中所述之方法製備(包括直接地自化合物VIII製造化合物XI)。

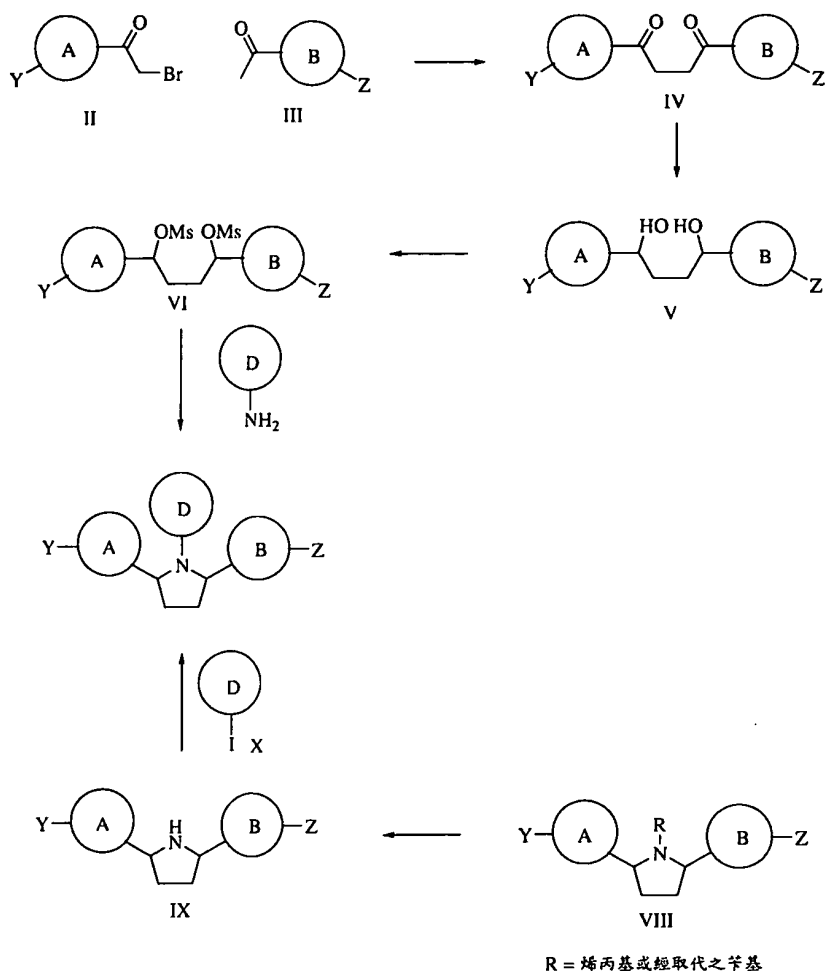


圖式II

作為又另一項非限制性實例，本發明化合物可自式II與式III化合物開始而製成，如圖式III中所示，其中A, B, D, Y及Z均如上述，使用類似上文圖式II中關於IV製備所述之條件。同樣地，所形成之1,4-二酮IV可使用上文關於圖式II所述之方法，被還原成1,4-二醇類V。所形成之外消旋、對掌異構上富含或內消旋1,4-二醇類V可藉由上述方法被轉化成二甲烷磺酸鹽VI，或者，轉化成二(三氟甲烷磺酸鹽)、二甲苯磺酸鹽或二鹵化物。可使二甲烷磺酸鹽VI、二(三氟甲烷磺酸鹽)、二甲苯磺酸鹽或二鹵化物與胺，包括但不限於苯胺、3,5-二氟苯胺、3,4-二氟苯胺、4-氟苯胺、3-氟苯胺、4-三氟甲基苯胺、4-氯苯胺、雜芳基胺類、烷基胺類、環烷基胺類、經取代之苄基胺類或烯丙基胺，在上述

條件下反應，獲得本發明化合物。或者，可將譬如VIII之化合物，其中R爲譬如烯丙基、4-甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基之基團，以可用於移除R基團之試劑處理(對於R = 烯丙基爲銠觸媒，譬如 $\text{Rh}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cl}$ ，對於R = 4-甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基，爲以酸譬如TFA或HCl之處理，對於R = 經取代之苄基，爲以Pd觸媒之氫解作用)，以產生譬如IX之化合物。可使胺IX與芳基鹵化物或三氟甲烷磺酸鹽，譬如X (碘化物，經顯示以供說明)，採用Buchwald-Hartwig反應，於鈀觸媒(譬如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)與膦配位體(譬如三苯膦或黃磷(XantPhos))及鹼(譬如鈉雙(三甲基矽烷基)胺、第三-丁醇鉀或 K_3PO_4)存在下反應，而得本發明化合物。或者，本發明化合物可以下述方式獲得，IX與醛或酮，經過還原胺化作用，於氫化物還原劑存在下，譬如硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉(添加或未添加酸，譬如醋酸)，在溶劑譬如乙醇、甲苯、THF或二氯甲烷中之反應。或者，還原胺化作用可經由利用氫化作用，於適當觸媒譬如鈀或鉑觸媒或阮尼鎳存在下進行。

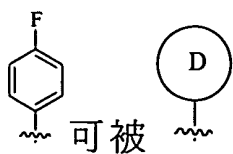
或者，可使胺IX與親電子性試劑，譬如烷基鹵化物，或與芳基親電子劑(適當地爲缺電子芳基與雜芳基鹵化物及三氟甲烷磺酸鹽)，經過親核性芳香族取代反應而進行反應，獲得本發明化合物。

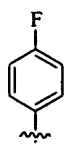


圖式III

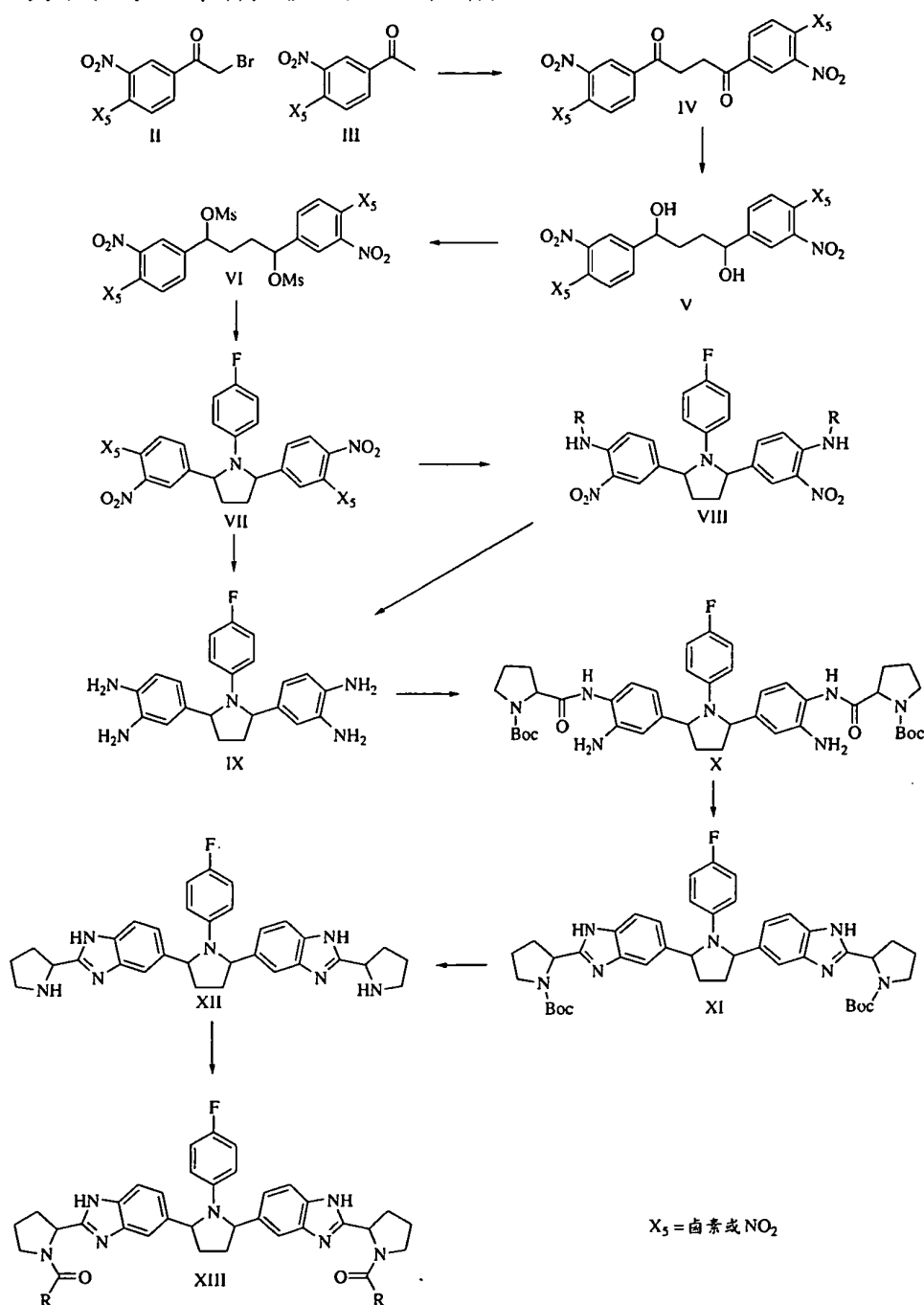
作為進一步非限制性實例，本發明化合物可自式II與式III化合物開始而製成，如圖式IV中所示，其中在式II與式III中之X₅表示鹵素(例如Cl、Br或F)或硝基。1,4-二酮類，譬如IV，可使用上文關於圖式II之IV製備所述之已知方法製成。1,4-二酮類IV可藉由NaBH₄、LiAlH₄或DIBAL之作用，被還原成1,4-二醇類，譬如V。或者，1,4-二酮譬如IV之對掌選擇性還原作用可藉由上文關於圖式II之V製備所述之方法達成。可使所形成之外消旋、對掌異構上富含或內消旋1,4-二醇類V，與氯化甲烷磺醯反應，以提供二甲烷磺酸鹽VI。或者，V可藉由上文關於圖式II所述之方法，被轉化成二(三氟甲烷磺酸鹽)或二甲苯磺酸鹽。可使二甲烷磺酸鹽、二(三氟甲烷磺酸鹽)、二甲苯磺酸鹽或二鹵化物與胺反應，該胺包括但不限於苯胺、3,5-二氟苯胺、3,4-二氟苯胺、4-

氟苯胺、3-氟苯胺、4-三氟甲基苯胺、4-氯苯胺、雜芳基胺類、烷基胺類、環烷基胺類、經取代之苄基胺類或烯丙基胺，而得VII。當在式VII中之 X_5 為硝基時，硝基可使用Fe，於 NH_4Cl 、HCl或醋酸存在下，或使用氫化物還原劑，譬如硼氫化鈉(添加或未添加過渡金屬鹽，譬如 $BiCl_3$ 、 $SbCl_3$ 、 $NiCl_2$ 、 Cu_2Cl_2 或 $CoCl_2$)，在溶劑譬如乙醇或THF中被還原成四胺基產物IX。或者，VII (X_5 =硝基)可藉由於適當觸媒譬如鈀或鉑觸媒或阮尼鎳存在下之氫化作用，被還原成產物IX。或者，可使其中 X_5 =鹵素之化合物VII，與氨($R = H$)或帶有適當保護基之胺(R =經取代之苄基，譬如4-甲氧基苄基或2,4二甲氧基苄基，或 R =烯丙基)反應。可將所形成之產物VIII，以可用於移除R保護基之試劑處理(對於 R =烯丙基為銻觸媒，譬如 $Rh(Ph_3P)_3Cl$ ，對於 R =4-甲氧基苄基或2,4二甲氧基苄基，為以酸譬如TFA或HCl之處理，對於 R =經取代之苄基，為以Pd觸媒之氫解作用)，而得產物IX。可使式IX與經適當保護之脯胺酸(Boc係經顯示，惟Cbz、Troc或Fmoc可經取代)，於肽偶合試劑存在下，譬如EDAC/HOBT、PyBOP、HATU或DEBPT，在溶劑譬如THF、DMF、二氯甲烷或DMSO中反應，添加或未添加胺鹼，譬如Hunig氏鹼、吡啶、2,6-二甲基吡啶或三乙胺，而得X，為醯胺產物之混合物。轉化成苯并咪唑化合物XI可經由將X在醋酸中加熱(50-100°C)而達成。或者，XI可經由IX與醛之反應，接著為以氧化劑譬如 $Cu(OAc)_2$ 或 MnO_2 之處理而製成(參閱Penning等人, Bioorg. Med. Chem. 16: 6965-6975 (2008)。自XI移除Boc保護基(藉由以酸譬如TFA、HCl或甲酸之處理而達成)之後，本發明化合物可使用上文關於圖式II所述之標準肽偶合試劑及條件，經由所形成之二胺XII與所選擇酸之偶合而製成。在圖式IV內，於



各化學式中之  可被  置換，其中D係定義於上文，且此種化合物

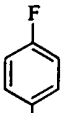
可容易地根據圖式IV中所述之方法製備。

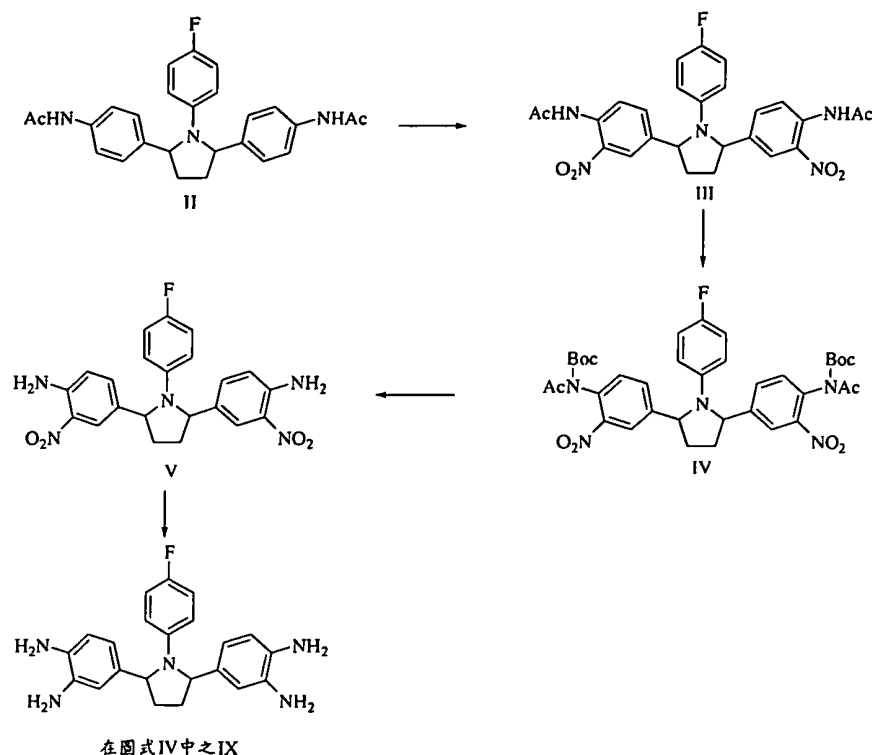


圖式IV

或者，在圖式IV中之IX可製自式II化合物，如圖式V中所示。可將得自圖式II之化合物VIII以醯化劑譬如氯化乙醯或醋酸酐處理，而得化合物II (圖式V)。化合物II之硝化作用以提供III可使用已知方法達成，譬如以硝酸或硝酸鉀，於酸譬如硫酸存在下之處理，或以 NO_2BF_4 之處理。乙醯胺保護基之移除可經由以Boc酐，於DMAP存在下之處理

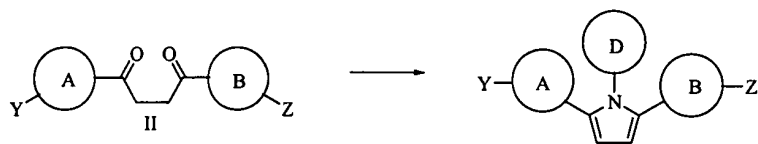
而達成，獲得IV，接著為IV使用氫氧化物(譬如NaOH、KOH或LiOH)以移除乙醯基，及使用強酸譬如TFA或HCl以移除Boc保護基之相繼處理。在V中之硝基可使用上文關於圖式IV所述之方法被還原成胺基。

在圖式V內，於各化學式中之  可被  置換，其中D係定義於上文，且此種化合物可容易地根據圖式V中所述之方法製備。



圖式V

作為又另一項非限制性實例，本發明化合物可自式II化合物開始而製成，如圖式VI中所示，其中A, B, D, Y及Z均如上述。可使式II 1,4-二酮化合物(按圖式III中所述製成)與胺，包括但不限於苯胺、3,5-二氟苯胺、3,4-二氟苯胺、4-氟苯胺、3-氟苯胺、4-三氟甲基苯胺、4-氯苯胺、雜芳基胺類、烷基胺類、環烷基胺類、經取代之苄基胺類或烯丙基胺，在酸催化之條件譬如醋酸、TFA、甲酸或HCl下反應，而得本發明化合物。



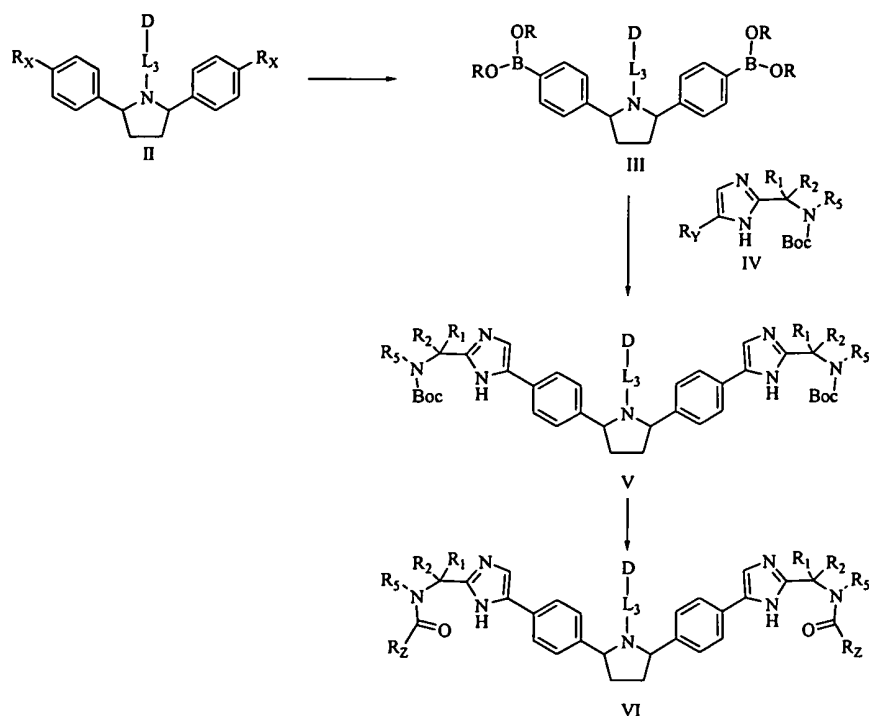
圖式VI

作為進一步非限制性實例，本發明化合物可製自式II化合物，如圖式VII中所示。式II化合物，其中 R_x 為鹵素，譬如溴基、氯基或碘基，或三氟甲烷磺酸鹽或九氟烷磺酸鹽，可被轉化成二羥基硼烷或酯，譬如式III，其中R為氫、甲基、乙基或環狀品叻可酸酯。例如，式II化合物可被轉變成III之化合物，其方式是以品叻可-硼烷，於觸媒例如參(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)與配位體例如三-第三-丁基磷存在下，在溶劑例如四氫呋喃、二氧陸園或甲苯中，於環境至約130°C範圍之溫度下處理。或者，可使化合物II與雙(品叻可基)二硼，於觸媒存在下，例如Combiphos-Pd6 (CombiPhos觸媒公司(NJ, USA)、二氯[1,1'-雙(二苯基磷基)二環戊二烯鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物或醋酸鈀，於配位體例如2-二環己基磷基-2',4',6'-三異丙基聯苯基(XPhos)與鹼例如醋酸鉀存在下，在溶劑中，例如甲苯、二氧陸園、四氫呋喃、二甲基甲醯胺或二甲亞砜，於約60至約130°C之溫度下反應，而得化合物III。或者，可使式II化合物與有機鋰試劑譬如n-BuLi、sec-BuLi或t-BuLi反應，接著為與硼酸三甲酯或硼酸三乙酯之反應，而得式III化合物。

可使在圖式VII中之式III化合物與式IV化合物，其中 R_y 為鹵素，譬如溴基、氯基或碘基，於Suzuki反應條件下偶合，以提供式V化合物。此種條件包括例如使用鈀觸媒，例如參(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)、醋酸鈀、氯化雙(三苯磷)鈀(II)、肆(三苯磷)鈀或二氯[1,1'-雙(二苯基磷基)二環戊二烯鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物；鹼，例如碳酸鉀、磷酸鉀、第三-丁醇鉀、碳酸鈉、碳酸銨或氟化銨；及溶劑，例如甲苯、乙醇、水或四氫呋喃，或其混合物，在約40至約130°C範圍之溫度中加熱。

自V移除Boc保護基可藉由以酸譬如TFA、HCl或甲酸處理而達

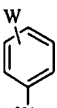
成。本發明之化合物，譬如VI，可經由使所形成之胺基化合物與所選擇之酸，使用標準肽偶合試劑，譬如EDAC/ HOBt、PyBOP、HATU或DEBPT，在溶劑譬如THF、DMF、二氯甲烷或DMSO中偶合而製成，添加或未添加胺鹼，譬如Hunig氏鹼、吡啶、2,6-二甲基吡啶或三乙胺。各 R_Z 係獨立為 $-L_Y'-M'-R_D$ (例如 $-L_Y'-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$)，且D, L_3 , R_1 , R_2 , R_5 , L_Y , R_B'' , L_S , R_E , L_Y' , M' 及 R_D 均如上文定義。

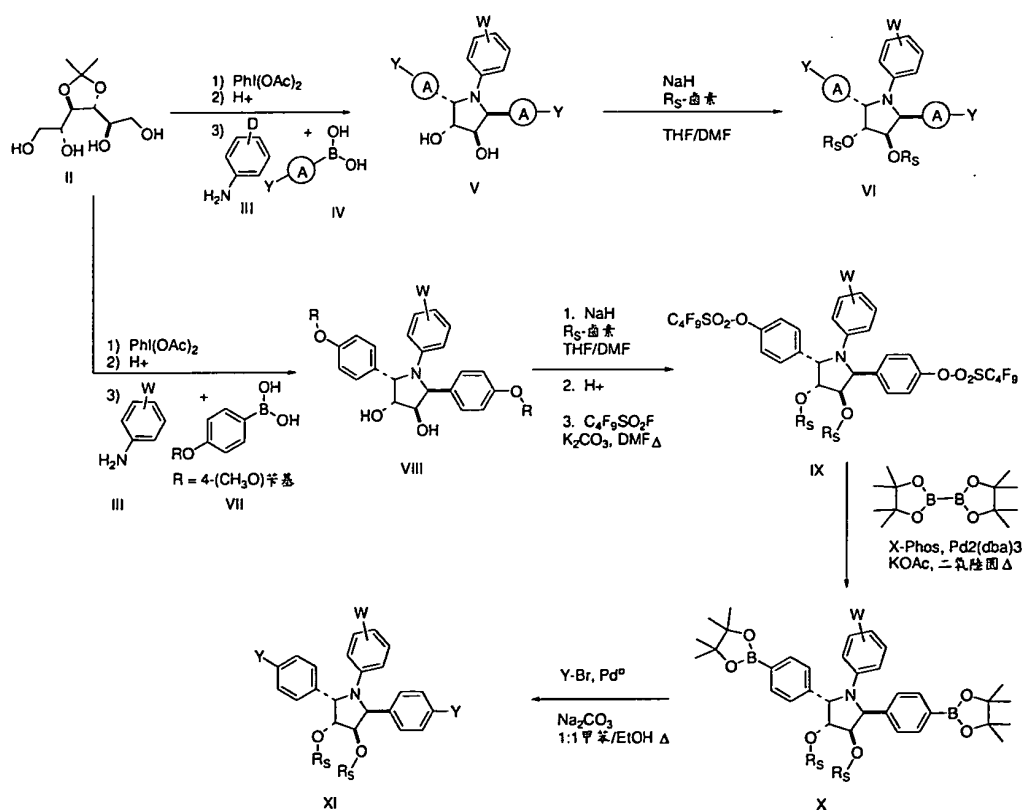


圖式VII

作為另一項非限制性實例，本發明化合物可根據圖式VIII，自式II化合物開始而製成，首先以氧化方式使二醇分裂，接著為丙酮化物之後續酸水解。然後，將此二醛中間物以芳基二羥基硼烷酯或芳基二羥基硼烷(化合物IV，其中A與Y均如前述，或化合物VII)與苯胺III (其中W為 R_M 或J，且 R_M 與J均如上文定義)處理，個別造成式V或式VIII之形成。式V可藉由使羥基以強鹼譬如氫化鈉、丁基鋰或氫化鉀去質子化，接著為以 R_S -鹵素之烷基化作用而被衍化。或者，式VIII可以強鹼(例如氫化鈉)被去質子化，及亦以 R_S -鹵素被烷基化，接著為酚保

護基之酸水解。該酚類以氟化九氟丁基磺醯，於中和劑譬如碳酸鉀存在下，在極性非質子性溶劑譬如DMF中之磺醯化作用，接著為加熱，係提供式IX化合物。式X二羟基硼烷酯係經由將式IX與雙(品叻可基)二硼，於X-phos與鈀觸媒譬如Pd2(dba)3及鹼譬如醋酸鉀存在下，在有機溶劑譬如二氧陸圓中加熱而產生。式X係藉由將經適當取代之雜芳基鹵化物，於鈀觸媒譬如PdCl2(dppf)存在下，於鹼譬如碳酸鈉存在下，在甲苯與乙醇之混合物中加熱，而被進一步衍化成最後產物。R_S係如

上文定義。在圖式VIII內，於各化學式中之  可被  置換，其中D係定義於上文，且此種化合物可容易地根據圖式VIII中所述之方法製備。

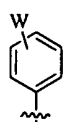
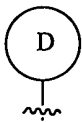


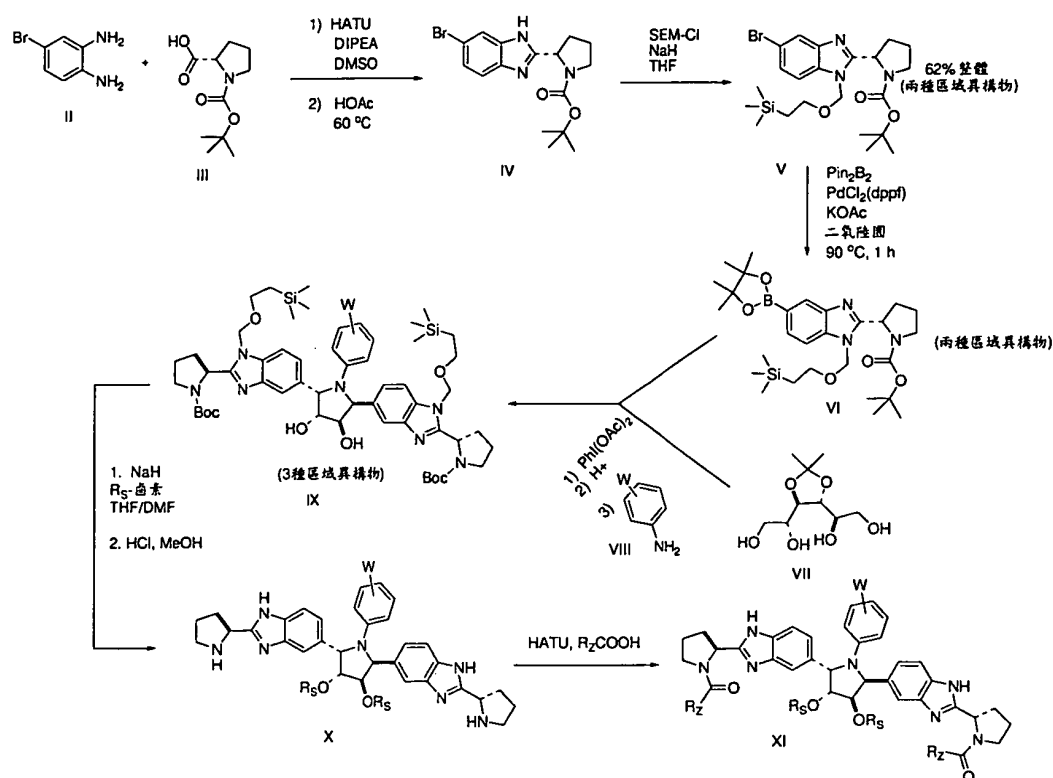
圖式VIII

作為又另一項非限制性實例，本發明化合物可根據圖式IX，自式II與式III化合物開始而製成。式III羧酸係針對偶合而被活化，使用試劑，譬如氯甲酸異丁酯、DCC、EDAC或HATU，於有機鹼譬如二異丙

基乙胺存在下。於活化作用時，將式II二苯胺添加至反應物中，伴隨著中間物醯胺之單離，其係在醋酸中，較佳係於60°C下加熱，而產生式IV化合物。將式IV苯并咪唑以SEM-Cl，於鹼存在下，在非質子性溶劑譬如THF中處理，產生兩種經保護之苯并咪唑區域異構物V。二羥基硼烷酯類VI係經由將式V與雙(品叻可基)二硼，於鈀觸媒譬如PdCl₂(dppf)、XPhos及鹼譬如醋酸鉀存在下，在有機溶劑譬如二氧陸圜中加熱而產生。加熱係產生兩種苯并咪唑區域異構物VI。以氧化方式使二醇VII分裂，接著為丙酮化物之後續酸水解。然後，將此二醛中間物以芳基二羥基硼烷酯VI與苯胺VIII (其中W為R_M或J，且R_M與J均如上文定義)處理，而造成形成3種式IX苯并咪唑區域異構物。式X係以下述方式產生，使羥基以強鹼譬如氫化鈉、丁基鋰或氫化鉀去質子化，接著為以R_S-鹵素之烷基化作用，接著為四氫吡咯與苯并咪唑保護基之酸水解，較佳係經由以礦酸，譬如鹽酸，在醇性溶劑譬如甲醇中處理。羧酸R_Z-COOH係針對偶合而被活化，使用試劑，譬如氯甲酸異丁酯、DCC、EDAC或HATU，於有機鹼譬如二異丙基乙胺存在下。於活化作用時，將式X添加至反應物中，伴隨著式XI之單離。在圖式IX內，於

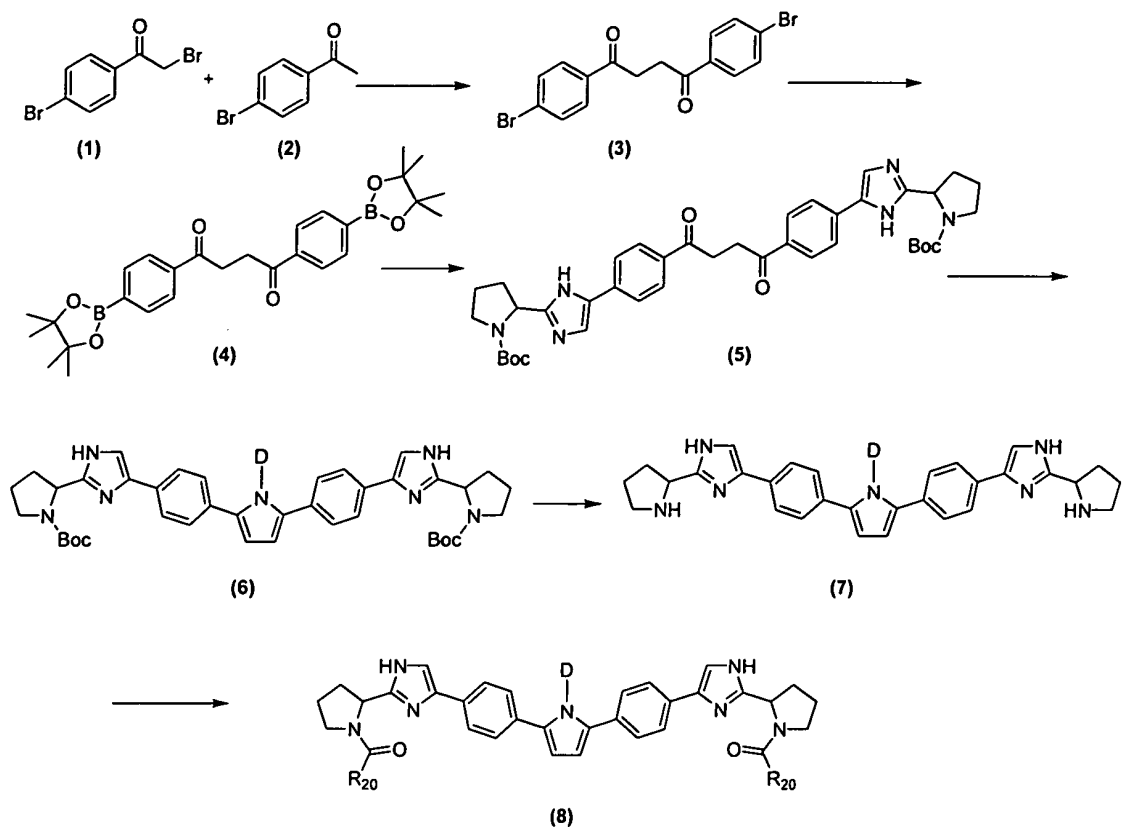


各化學式中之  可被  置換，其中D係定義於上文，且此種化合物可容易地根據圖式IX中所述之方法製備。



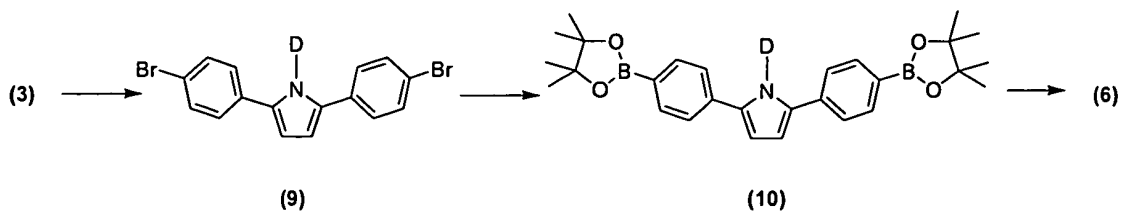
圖式IX

本發明之通式(8)化合物，其中 R_{20} 為 $-\text{L}_5'-\text{M}'-\text{L}_5''-\text{R}_D$ ，且D係如上述，可根據圖式X之方法製成。溴基烷基酮(1)可與芳烷基酮(2)，使用上文圖式II中所述之路易士酸所媒介之條件反應，而得二芳基二酮(3)。二酮(3)可被轉化成雙二羥基硼烷酯(4)，其方式是與雙(品吡可基)二硼烷，於鹼(譬如醋酸鉀)、觸媒(譬如 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)存在下，在溶劑譬如DMSO、二甲氧基乙烷或二氧陸圓中反應，伴隨著加熱至60-100°C之間。雙二羥基硼烷酯(4)可藉由Suzuki反應，以類似方式使用圖式VII中所述之Suzuki條件，被轉化成中間物(5)。中間物(5)可經由與胺 $\text{D}-\text{NH}_2$ ，在圖式VI中所述之類似條件下反應，而被轉化成(6)。例如，(5)與 $\text{D}-\text{NH}_2$ ，於酸譬如但不限於TFA存在下，在溶劑譬如但不限於甲苯中反應，且伴隨著加熱至高達110°C，可提供一般結構(6)之中間物。化合物(6)可以類似方式使用圖式VII中所述之方法，被轉化成通式(7)，接著為(8)化合物。



圖式X

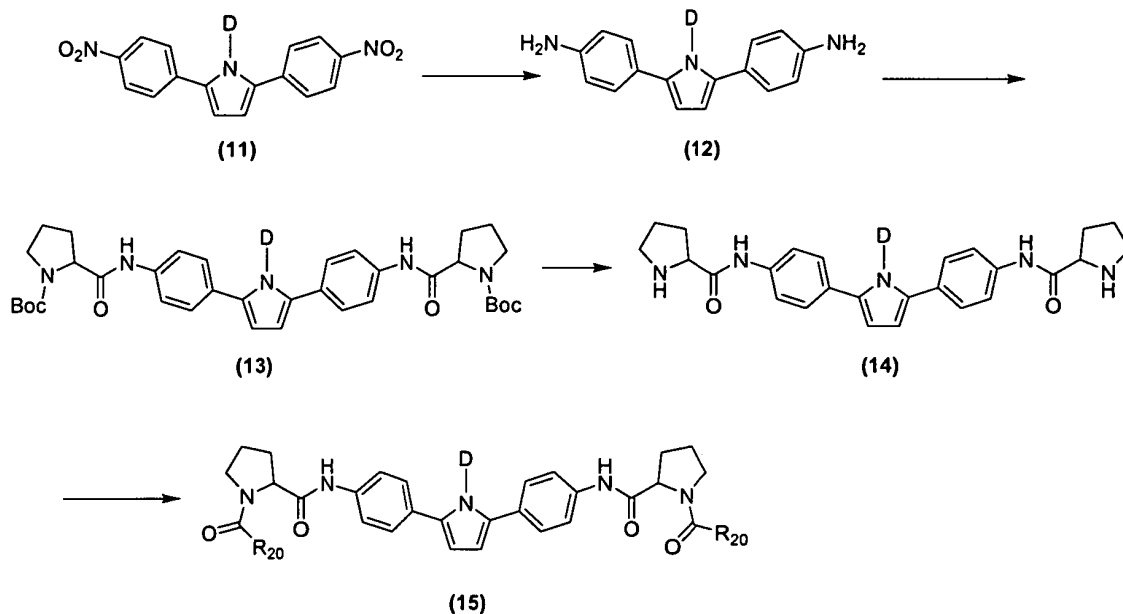
中間物(6)亦可使用圖式XI中所描繪之途徑製成。中間物(3)可以類似方式使用圖式VI與X中所述之條件，與胺D-NH₂反應，以提供中間物(9)，其可以類似方式使用如上文圖式X中所述之條件被轉化成(10)；且(10)依次可使用圖式VII中所述之Suzuki反應條件，被轉化成化合物(6)。



圖式XI

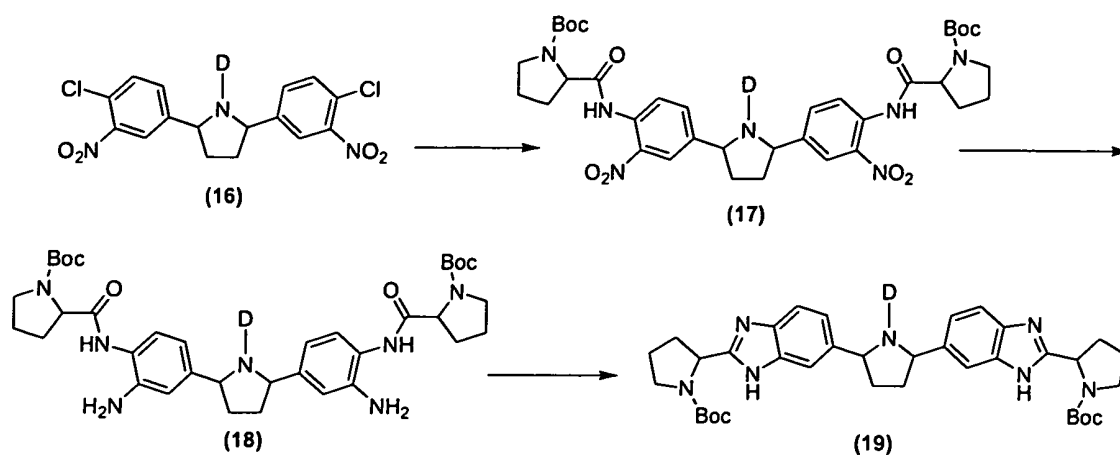
本發明之通式(15)化合物，其中R₂₀為-L_S'-M'-L_S''-R_D，且D係如上述，可根據圖式XII之方法製成。化合物(11)可根據程序製成，以使(3)轉化成(9)，使用如圖式VI中所述之一般條件，譬如經由使適當硝基苯基二酮與胺D-NH₂反應，伴隨著在醋酸中加熱至溫度為約70℃。化合

物(11)可使用圖式II中所述之還原條件，被轉化成(12)。化合物(12)可以類似方式利用上文圖式II中所述之方法，相繼地被轉化成通式(13)、(14)及(15)化合物。



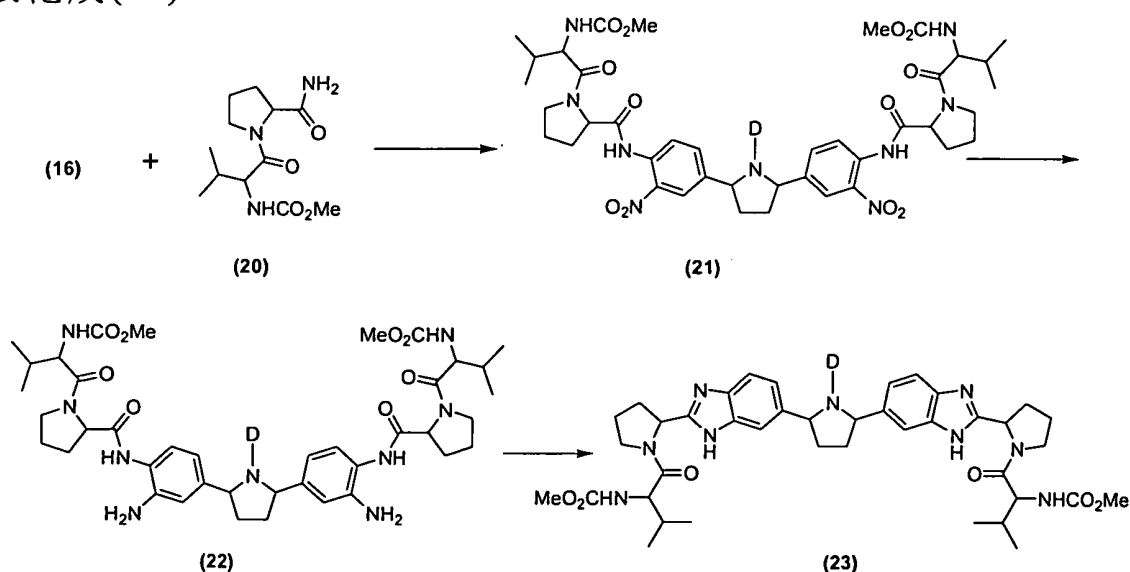
圖式XII

通式(19)化合物，其中D係如上述，可根據圖式XIII之方法製成。通式(16)化合物可使用與第三-丁基-2-胺甲醯基四氫吡咯-1-羧酸酯之Buchwald反應，被轉化成通式(17)化合物。此Buchwald反應可於鹼(例如碳酸鈉)、鈀觸媒(例如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0))、膦配位體(例如4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呿喃)存在下，在溶劑譬如二氧陸圀中進行，伴隨著加熱至約80-120℃。中間物(17)可以類似方式使用一般性地於圖式IV中所描述之條件，被還原成(18)，且被環化成(19)。化合物(19)可如圖式IV中所示進一步反應，以提供本發明化合物。



圖式 XIII

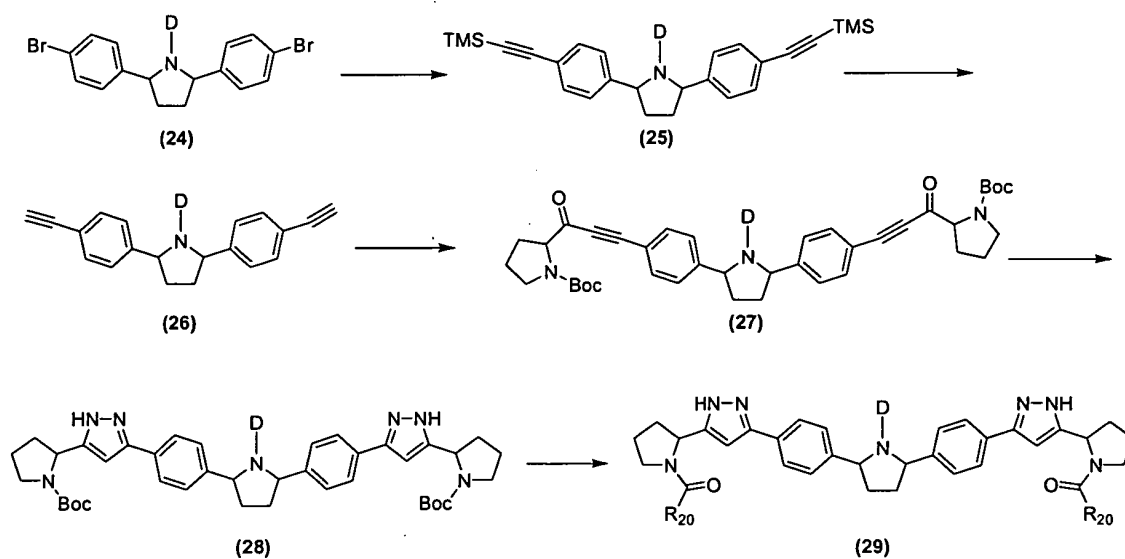
本發明之通式(23)化合物，其中D係如上述，可根據圖式XIV之方法製成。化合物(16)可使用如一般性地於圖式XIII中所描述之Buchwald反應，與化合物(20)反應，以提供化合物(21)。化合物(21)可以類似方式使用一般性地於前文圖式中所描述之條件，被還原成化合物(22)，且被環化成(23)。



圖式 XIV

本發明之通式(29)化合物，其中 R_{20} 為 $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ ，且D係如上述，可根據圖式XV之方法製成。式(24)化合物可被轉化成式(25)化合物(Sonogashira反應)，其方式是與三甲基矽烷基乙炔、鈀觸媒(例如氯化雙(三苯膦)鈀(II))、銅觸媒(例如碘化銅(I))及鹼(例如三乙胺)反應，其中胺鹼亦可作為溶劑使用。化合物(25)可經由與氟化物來源(例如氟

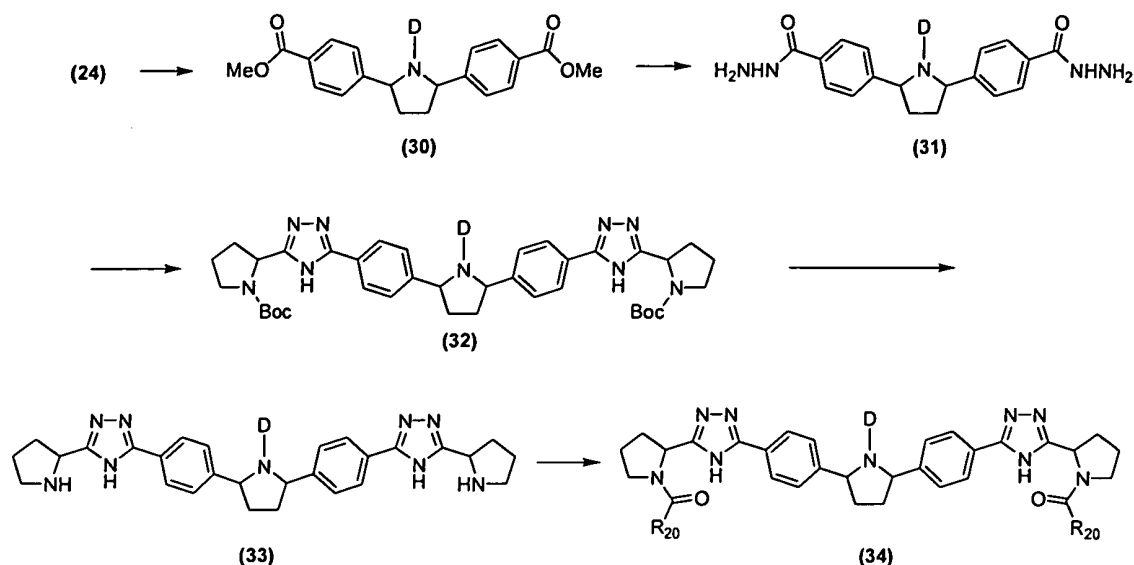
化四丁基銨)，在溶劑譬如THF中反應，而被脫矽烷基化成化合物(26)。
 化合物(26)可藉由以正-丁基鋰形成(26)之二價陰離子，及與Weinreb
 醯胺(例如N-(第三-丁氧羰基)-L-脯氨酸-N'-甲氧基-N'甲基醯胺)之後續
 反應，而被轉化成化合物(27)。此反應可在適當溶劑譬如THF或二甲氧
 基乙烷中進行。化合物(27)可經由與肼，在溶劑譬如乙醇中反應，而
 被轉化成化合物(28)。化合物(28)可使用一般性地於前文圖式中所描述
 之方法，被轉化成化合物(29)。



圖式 XV

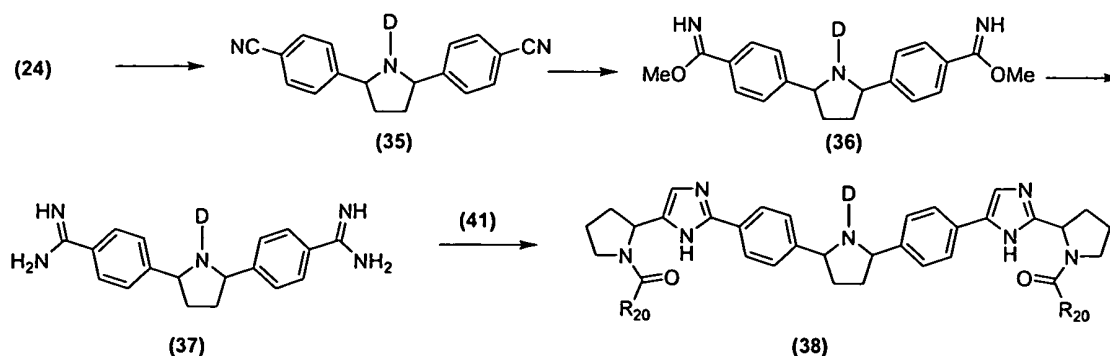
本發明之通式(34)化合物，其中 R_{20} 為 $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ ，且D係如上述，可根據圖式XVI之方法製成。化合物(24)可被轉化成化合物(30)，其方式是(24)與CO(氣體)，在壓力(約60 psi)下，於鈀觸媒(例如 $PdCl_2(dppf)$)存在下，在作為溶劑之甲醇中之反應，且伴隨著加熱至約 $100^\circ C$ 。化合物(30)可被轉化成化合物(31)，其方式是與肼，在溶劑譬如甲醇中反應，伴隨著加熱至約 $60-80^\circ C$ 。化合物(31)可被轉化成化合物(32)，其方式是與N-Boc-2-氰基-四氫吡咯，於鹼(例如碳酸鉀)存在下，在溶劑譬如丁醇中反應，且伴隨著以照射，在微波反應器中加熱至約 $150^\circ C$ 。化合物(32)可以類似方式使用一般性地於前文圖式中所描

述之條件，被去除保護成化合物(33)，且被醯基化成(34)。



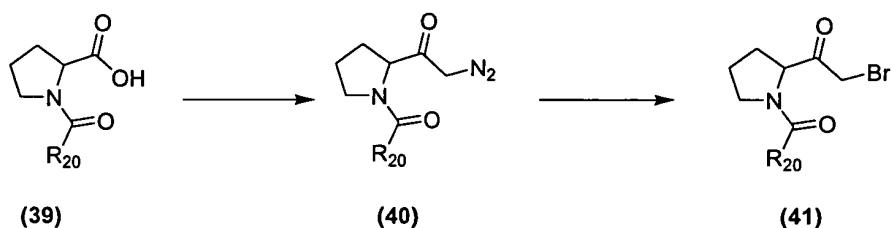
圖式XVI

本發明之通式(38)化合物，其中R₂₀為-L_S'-M'-L_S''-R_D，且D係如上述，可根據圖式XVII之方法製成。式(24)化合物可被轉化成化合物(35)，其方式是與CuCN，在溶劑譬如DMF中反應，且伴隨著以微波照射加熱至約160℃。化合物(35)可被轉化成化合物(36)，其方式是與HCl(氣體)，於無水甲醇中，在0℃下反應，伴隨著溫熱至室溫。化合物(36)可被轉化成化合物(37)，其方式是與NH₃(氣體)，於無水甲醇中，在0℃下反應，伴隨著溫熱至室溫。化合物(37)可經由與(41)，在THF中，於鹼(例如碳酸鉀)存在下反應，而被轉化成化合物(38)。



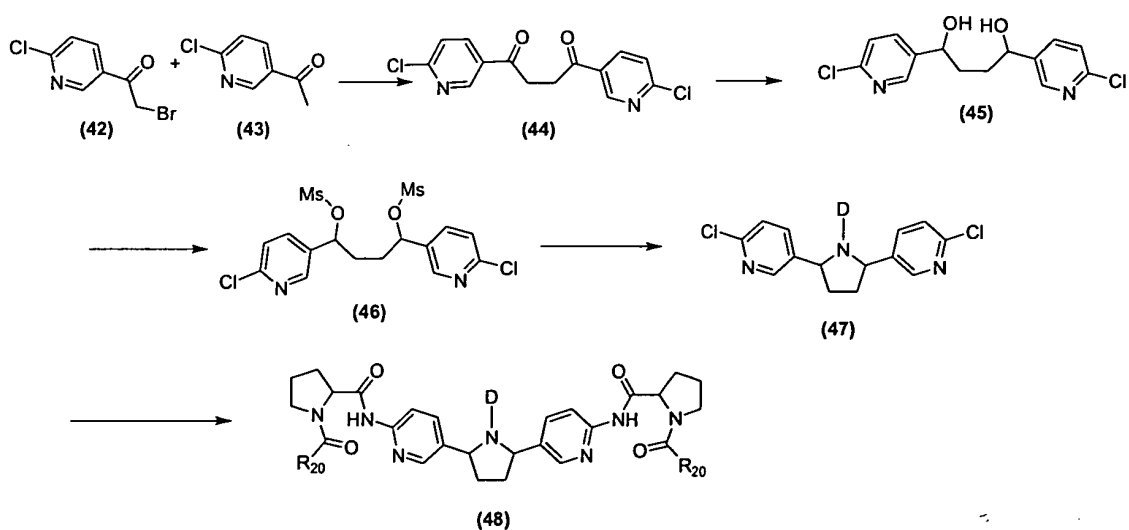
圖式XVII

式(41)化合物，其中 R_{20} 為 $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ ，可使用圖式XVIII之方法製成。化合物(39)可經由(39)與氯甲酸異丁酯，在THF中，於 0°C 下，接著與重氮甲烷之連續反應，而被轉化成化合物(40)。化合物(40)可經由與HBr，在醋酸中之反應，而被轉化成化合物(41)。



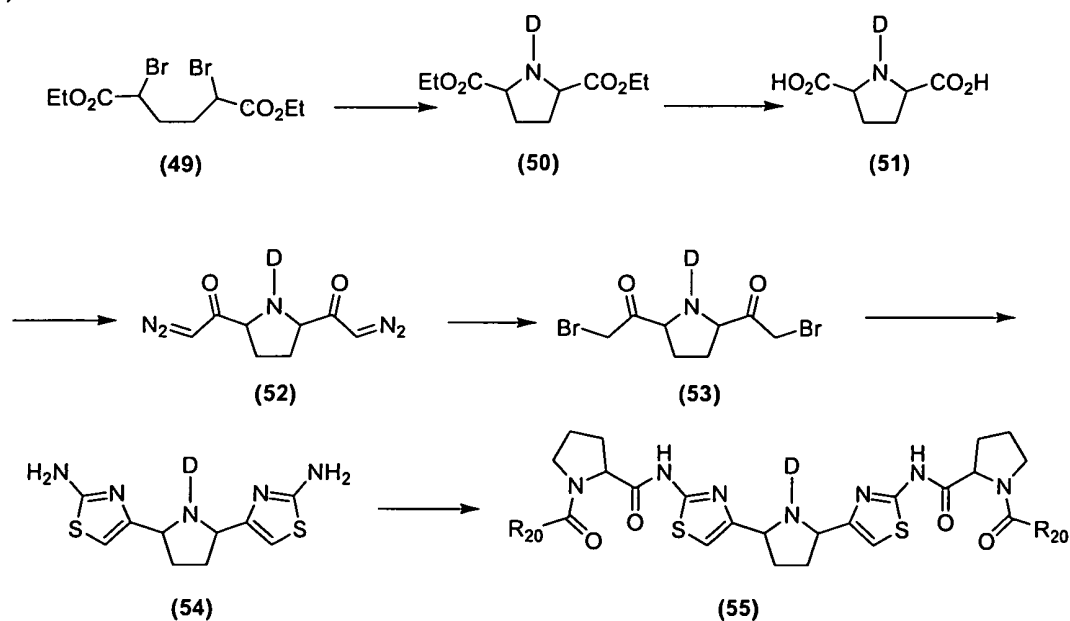
圖式XVIII

本發明之通式(48)化合物，其中 R_{20} 為 $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ ，且D係如上述，可根據圖式XIX之方法製成。化合物(42)可以類似方式使用上文圖式II中所述之路易士酸所媒介之條件，與化合物(43)反應，以提供化合物(44)。化合物(44)可以類似方式使用圖式II之條件，相繼地被轉化成二醇(45)、甲烷磺酸鹽(46)及環狀中間物(47)。化合物(47)可被轉化成化合物(48)，其方式是與(20)，在Buchwald條件下反應，譬如參考圖式XIV且於圖式XIII中所述者。



圖式XIX

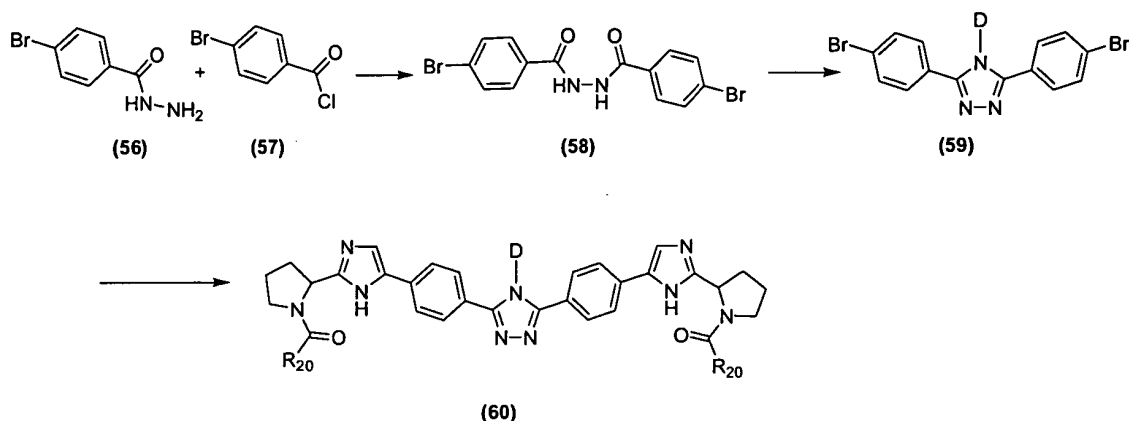
本發明之通式(55)化合物，其中 R_{20} 為 $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ ，且D係如上述，可根據圖式XX之方法製成。內消旋-2,5-二溴基己二酸二乙酯(49)可與胺 $D-NH_2$ ，在溶劑譬如THF、二氧陸園或二甲氧基乙烷中反應，伴隨著自50加熱至100°C，而得化合物(50)。化合物(50)可藉由以鹼(例如NaOH、KOH)，在用於溶劑之醇(例如甲醇、乙醇)與水混合物中之鹼性水解作用，而被轉化成(51)。化合物(51)可藉由首先與氯化草醯之反應，及中間物氯化醯在0°C下，以重氮甲烷之處理，而被轉化成(52)。化合物(52)可經由與HBr水溶液之反應，而被轉化成(53)。化合物(53)可經由與硫脲，在乙醇或類似溶劑中之反應，而被轉化成化合物(54)。化合物(54)可以類似方式使用上文圖式II中所述之條件，被轉化成化合物(55)。



圖式XX

本發明之通式(60)化合物，其中 R_{20} 為 $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ ，且D係如上述，可根據圖式XXI之方法製成。化合物(56)可在吡啶中，與化合物(57)反應，伴隨著加熱至約135°C，以形成化合物(58)。化合物(58)可被轉化成化合物(59)，其方式是胺 $D-NH_2$ 與 $POCl_3$ 反應，接著添加(58)，並在約200°C下，於1,2-二氯苯中加熱。化合物(59)可以類似方式使用上

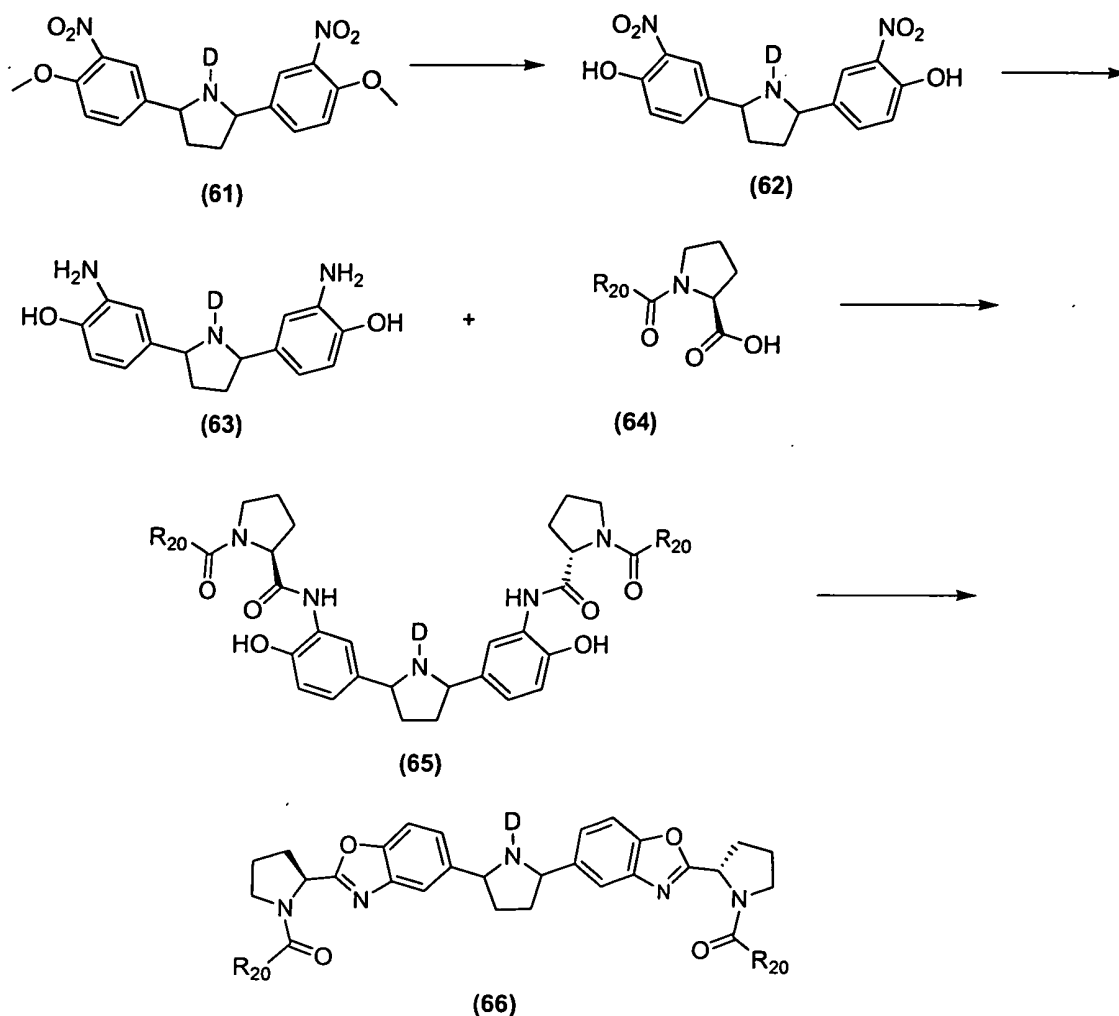
文圖式VII中所述之條件，被轉化成化合物(60)。



圖式XXI

本發明之通式(66)化合物，其中 R_{20} 為 $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ ，且D係如上述，可根據圖式XXII之方法製成。通式(61)化合物可與三溴化硼，於二氯甲烷中，在 0°C 下反應，而得化合物(62)

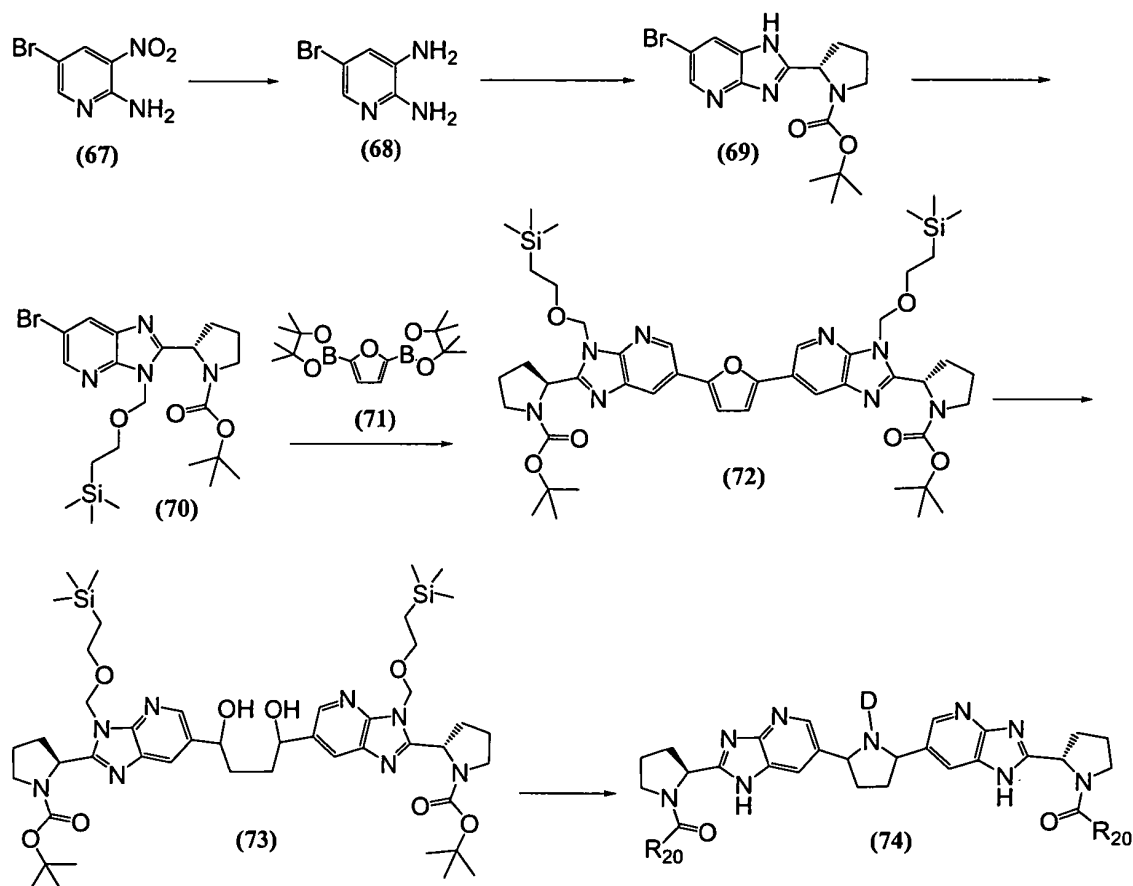
，可使其接受氫化條件，使用氧化鉑(II)，獲得化合物(63)。在化合物(63)與脯胺酸衍生物(64)間之偶合，可使用上述標準偶合條件進行，而得化合物(65)，其可藉由偶氮二羧酸二乙酯與三苯膦，在THF中之作用，被轉化成(66)。



圖式XXII

本發明之通式(74)化合物，其中R₂₀為-L_{S'}-M'-L_{S''}-R_D，且D係如上述，可根據圖式XXIII之方法製成。化合物(67)可藉由硝基，使用氯化錫(II)，在乙醇中之還原作用，被轉化成(68)。化合物(69)可製自(68)，其方式是與Boc-脯胺酸之肽偶合，接著於醋酸中，在80℃下加熱所形成之醯胺。化合物(69)可與SEM-Cl及二異丙基乙胺，在二氯甲烷中反應，而得(70)，其可與(71)，使用鈀觸媒，譬如PXPd，使用鹼，譬如氟化銨，於溶劑譬如N,N-二甲基甲醯胺中，在100℃下偶合，獲得(72)。化合物(72)可被轉化成(73)，其方式是與Selectfluor[®]，在THF與水之混合物中反應，接著為使用3% Pt/碳，於醋酸乙酯中之氫化作用，然後為使用硼氫化鈉，在甲醇中之還原作用。化合物(73)可與氯化甲烷磺醯及三乙胺，於二氯甲烷中，在-10℃下反應，接著添加胺(H₂N-D)，

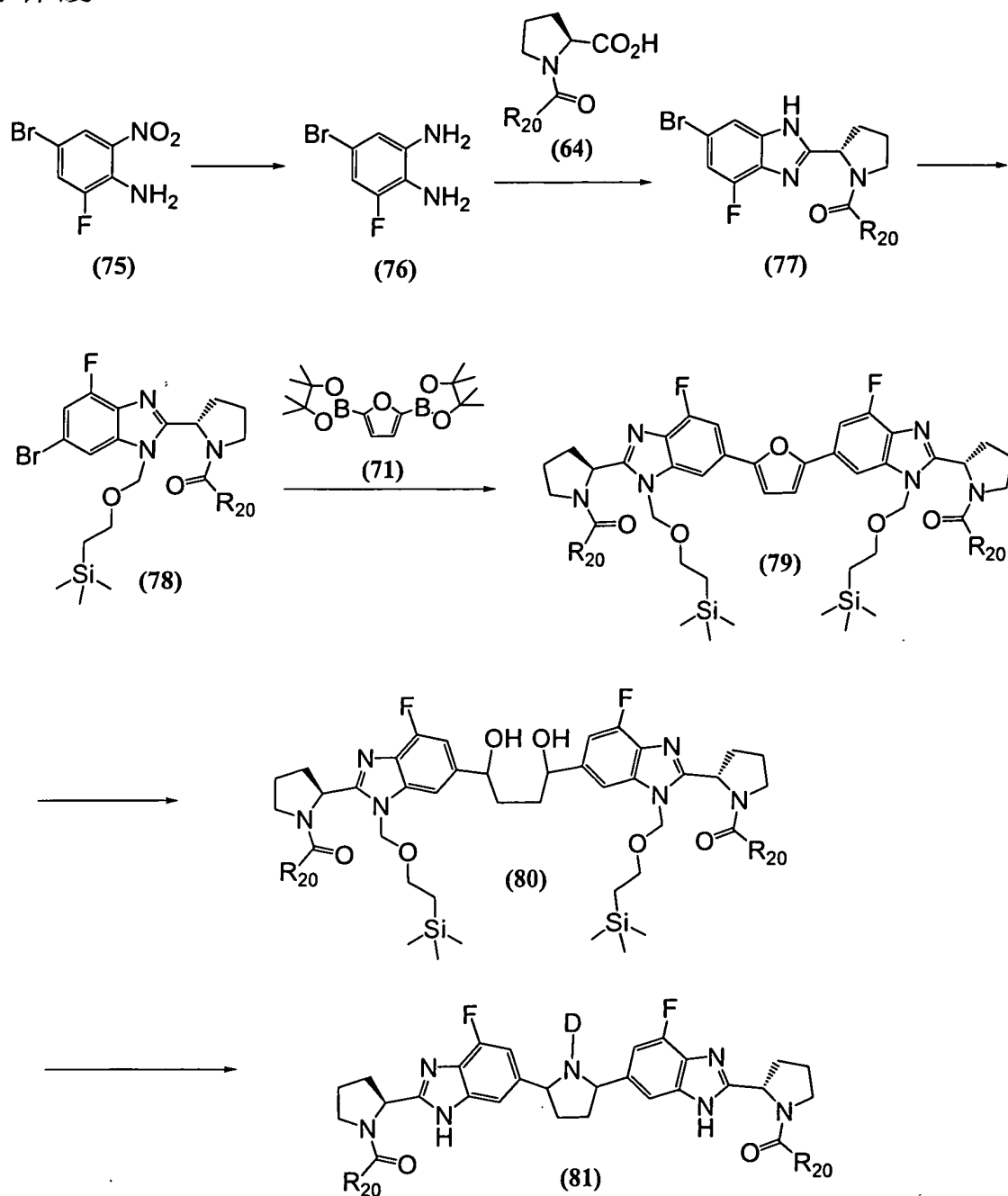
而得中間物，其可被轉化成(74)，其方式是使用4N HCl，在1,4-二氧陸圖中之去除保護，然後使用上述肽偶合程序，與 $R_{20}CO_2H$ 偶合。



圖式XXIII

本發明之通式(81)化合物，其中 R_{20} 為 $-L_s'-M'-L_s''-R_D$ ，且D係如上述，可根據圖式XXIV之方法製成。化合物(75)可使用 $SnCl_2$ ，在乙醇中被轉化成(76)。(76)與(64)，使用上述肽偶合程序之偶合，獲得醯胺，其可於醋酸中，在 $100^\circ C$ 下加熱，而得(77)。化合物(77)可與SEM-Cl及二異丙基乙胺，在二氯甲烷中反應，獲得(78)，其可與如上述之(71)反應，而得(79)。化合物(79)可使用Selectfluor[®]，在THF與水之混合物中，接著為以Pt/碳，於醋酸乙酯之氫化作用，及以硼氫化鈉，在甲醇中之還原作用，而被轉化成(80)。化合物(80)可被轉化成化合物(81)，其方式是以氯化甲烷磺醯與三乙胺，在低於 $0^\circ C$ 溫度下之甲磺醯化作

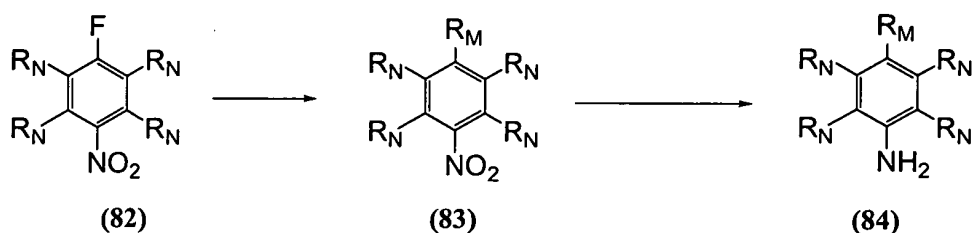
用，接著為與一級胺 H_2N-D 之反應，及使用4N HCl，在1,4-二氧陸園中之去除保護。



圖式XXIV

在前文圖式中之某些胺類， $D-NH_2$ ，係以式(84)表示，並可根據圖式XXV中所示之一般方法製成，其中 R_N 係如上文定義(例如鹵素、烷基、鹵烷基)，且 R_M 為 $-N(R_S R_{S'})$ (例如 $-NEt_2$)、雜環基(例如四氫吡咯-1-基、六氫吡啶-1-基等)或 $-OR_S$ (例如-O-第三-丁基、-O-異丙基等)。氟基硝基苯(82)可與適當胺，於二鹽基性磷酸鉀存在下，在溶劑譬如

DMSO中反應，視情況伴隨著加熱，獲得中間物(83)，其中 R_M 為 $-N(R_S R_{S'})$ (例如 $-NEt_2$)或雜環基(例如四氫吡咯-1-基、六氫吡啶-1-基等)。氟基硝基苯(82)亦可與鹼金屬烷氧化物(例如第三-丁醇鉀)反應，而得中間物(83)，其中 R_M 為 $-OR_S$ (例如 $-O$ -第三-丁基、 $-O$ -異丙基等)。中間物(83)可使用習知硝基還原條件被轉化成(84)。例如，(83)可藉催化性氫化作用，使用鈀/碳被轉化成(84)。或者，(83)可經由與鐵/氯化銨，在作為溶劑之THF/甲醇/水中反應，而被轉化成(84)。關於達成硝基還原作用之其他條件，包括在前文圖式所述者及熟諳此藝者一般所已知者。



圖式XXV

在前文圖式中，係顯示其中芳族環(例如苯基)係被呈特定區域化學(例如對位)之基團取代之化合物。具有對位-取代之起始物質或中間物係於前文圖式中提供具有對位-取代之最後產物。熟諳此藝者應明瞭的是，在前文圖式中，具有不同區域化學(例如間位)之起始物質或中間物之取代，係提供具有不同區域化學之最後產物。例如，於前文圖式中，經對位取代之起始物質或中間物以經間位取代之起始物質或中間物之置換，會導致經間位取代之產物。

若本文中所述之部份基團(例如 $-NH_2$ 或 $-OH$)與合成方法不能相容，則部份基團可以適當保護基保護，其對使用於此等方法中之反應條件為安定的。保護基可在反應順序中之適當時點被移除，以提供所要之中間物或標的化合物。適當保護基與保護或去除保護部份基團之

方法，係為此項技藝中所習知，其實例可參閱Greene與Wuts，同前文出處。關於各個別步驟之最適宜反應條件與反應時間可依所採用之特定反應物與存在於所使用反應物中之取代基而改變。溶劑、溫度及其他反應條件可容易地由一般熟諳此藝者，以本發明為基礎經選擇。

其他本發明化合物可同樣地根據上述圖式以及下述實例中所述之程序製成，如熟諳此藝者所明瞭。應明瞭的是，上述具體實施例與圖式及下述實例係以說明方式給予，而非限制。在本發明範圍內之各種改變與修正係為熟諳此藝者自本說明文而明瞭。

【實施方式】

下文實例化合物係使用化學製圖(ChemDraw) 9.0版本或ACD 12版本(ACD v12)命名。關於實例1-50之最後化合物係使用化學製圖(ChemDraw)命名，除非另有指出係使用ACD v12命名。在實例50後之最後化合物係使用ACD v12命名。中間物係使用化學製圖(ChemDraw)命名，除非另有指出係使用ACD v12命名。

在下文實例中之某些化合物係使用逆相HPLC純化。純化係使用C18或C8逆相管柱進行。化合物係使用約10-100%乙腈在0.1% TFA水溶液中；約60-100%甲醇在10 mM醋酸銨水溶液中；或約10-95%甲醇在10 mM醋酸銨水溶液中之梯度液溶離。關於以TFA所進行之純化，如此獲得之產物可呈TFA鹽形式。在中和作用、萃取及單離之後，化合物可以TFA鹽或以自由態鹼表現其特徵。

在下文實例中之某些化合物係使用正相矽膠層析純化，包括傳統急驟式層析或自動化純化系統(例如Isco Combi- Flash, Analogix Intelliflash)，使用預填充之矽膠管柱(55或35微米矽膠，Isco金管柱)

關於矽膠層析之典型溶劑包括：在己烷中之醋酸乙酯，在己烷中之乙醚，在己烷中之THF，在二氯甲烷中之醋酸乙酯，在二氯甲烷中之甲醇，在二氯甲烷與NH₄OH中之甲醇，在己烷中之丙酮，及在己烷

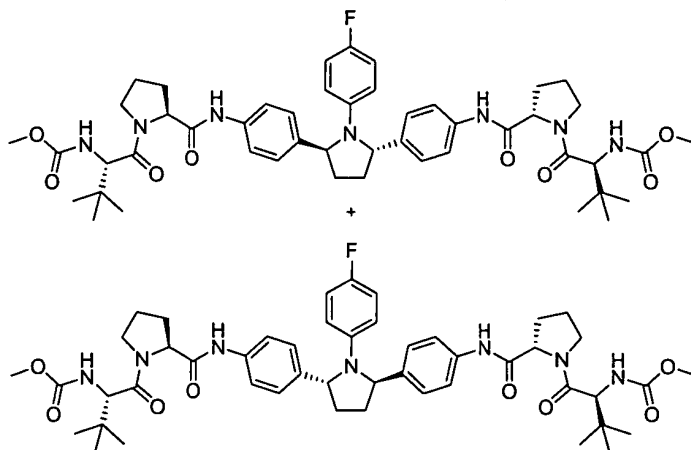
中之二氯甲烷。

實例1

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例1A

1,4-雙(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二酮

將無水氯化鋅(II) (2.73克，20.00毫莫耳)在無水苯(15毫升)中攪拌，同時添加二乙胺(1.558毫升，15.00毫莫耳)與第三-丁醇(1.435毫升，15.00毫莫耳)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌90分鐘，獲得混濁溶液。於此混合物中，添加2-溴基-1-(4-硝基苯基)乙酮(2.44克，10.00毫莫耳)與1-(4-硝基苯基)乙酮(2.477克，15.00毫莫耳)，且將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。將混合物倒入水(50毫升)中，並以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。將所形成之殘留物以二氯甲烷研製，獲得橘色固體，將其藉

過濾收集，及乾燥，而得標題化合物(2.0克，61%產率)。

實例1B

1,4-雙(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇

於得自實例1A之產物(1.0克，3.05毫莫耳)在無水THF (30毫升)中之溶液內，在0℃下，添加硼氫化鈉(0.357克，9.44毫莫耳)。將所形成之混合物在50℃下攪拌過夜。將已冷卻之混合物倒入水中，以醋酸乙酯萃取，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將所形成之固體以二氯甲烷研製，獲得黃褐色固體，將其藉過濾收集，及乾燥，而得標題化合物(0.82克，81%產率)。

實例1C

二甲烷磺酸1,4-雙(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二基酯

於得自實例1B之產物(0.80克，2.407毫莫耳)在無水CH₂Cl₂ (25毫升)中之溶液內，在0℃下，添加三乙胺(1.007毫升，7.22毫莫耳)，接著逐滴添加氯化甲烷磺醯(0.469毫升，6.02毫莫耳)。將所形成之混合物在0℃下攪拌30分鐘，於此段時間內，起始物質慢慢地溶解。於0℃下再攪拌1小時後，沉澱物開始形成。添加飽和NH₄Cl水溶液(4毫升)，並在室溫下持續攪拌20分鐘。將混合物以水(2 x 10毫升)洗滌，且將有機層以己烷(10毫升)處理，獲得橘色固體，將其藉過濾收集，而得標題化合物(0.75克，64%產率)。

實例1D

1-(4-氟苯基)-2,5-雙(4-硝基苯基)四氫吡咯

將得自實例1C之產物(0.6克，1.228毫莫耳)與4-氟苯胺(2.0毫升，20.82毫莫耳)合併，且於50℃下攪拌過夜。使所形成之混合物於0.2N HCl (50毫升)與醋酸乙酯(3 x 50毫升)之間作分液處理，並使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉層析純化，使用0-40%醋酸乙酯在己烷中之溶劑梯度液，而得標題

化合物，為順式與反式異構物之混合物(0.5克，100%產率)。

實例1E

4,4'-(1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺

於得自實例1D之產物(0.501克，1.23毫莫耳)在乙醇(5毫升)與THF (5.00毫升)中之溶液內，添加鐵粉(0.412克，7.38毫莫耳)與氯化銨(0.197克，3.69毫莫耳)在水(1.0毫升)中之溶液。將所形成之混合物在80℃下攪拌45分鐘。使混合物冷卻，經過矽藻土過濾，以乙醇洗滌，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉層析純化，使用0-100%醋酸乙酯在己烷中之溶劑梯度液，而得標題化合物，為順式與反式異構物之混合物(0.135克，32%)。

實例1F

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於得自實例1E之產物(0.13克，0.374毫莫耳)、(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(0.201克，0.935毫莫耳)及HATU (0.356克，0.935毫莫耳)在DMSO (3毫升)中之混合物內，添加Hunig氏鹼(0.196毫升，1.123毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌90分鐘。將混合物倒入水中，且藉由醋酸乙酯萃取。使有機萃液以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析純化，以5-100%醋酸乙酯在己烷中之溶劑梯度液溶離，而得標題化合物(0.28克，100%)。

實例1G

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

於CH₂Cl₂(2.0毫升)中之得自實例1F之產物(0.28克，0.377毫莫耳)內，添加TFA (2.0毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌45分鐘，及在真

空中濃縮。使殘留物於3:1 CH₂Cl₂ : 2-PrOH與飽和NaHCO₃水溶液之間作分液處理。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物(0.195克，95%產率)。

實例1H

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

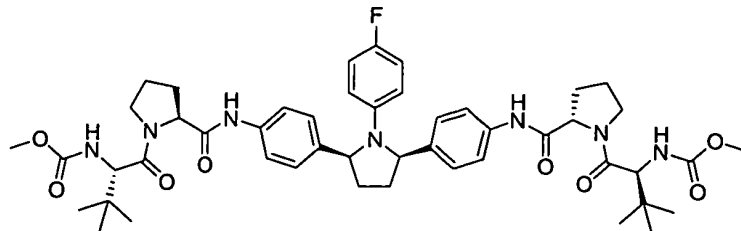
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於得自實例1G之產物(0.03克，0.055毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸(0.0262克，0.138毫莫耳)及HATU(0.0526克，0.138毫莫耳)在DMSO(0.5毫升)中之混合物內，添加Hunig氏鹼(0.029毫升，0.166毫莫耳)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌90分鐘。將混合物倒入水(2毫升)中，且藉由醋酸乙酯(2 x 2毫升)萃取，及使合併之有機層濃縮，並使其在半製備型C18逆相管柱上接受HPLC純化，使用10-100%乙腈在0.1% TFA水溶液中之梯度液，反式-取代之四氫吡咯異構物為所溶離之2種立體異構物之第一個，提供標題化合物，為非對映異構物之1:1混合物(0.014克，29%產率)：¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.93-1.01 (m, J=4.99 Hz, 18H) 1.62-1.68 (m, 2H) 1.81-1.93 (m, 6H) 1.94-2.04 (m, 2H) 2.09-2.20 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.59-3.69 (m, 2H) 3.73-3.81 (m, 2H) 4.18-4.24 (m, 2H) 4.43 (dd, J=7.81, 5.42 Hz, 2H) 5.16 (d, 2H) 6.20 (dd, J=9.05, 4.39 Hz, 2H) 6.78 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.09 (d, J=8.89 Hz, 2H) 7.12 (d, 4H) 7.50 (d, J=8.02 Hz, 4H) 9.99 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題

化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。1b-Con1複製子檢測係描述於下文
中。

實例2

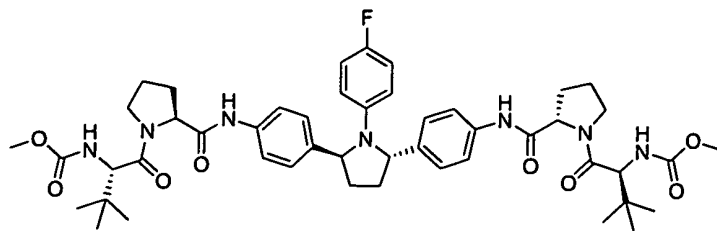
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2S,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯
-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-
二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



於得自實例1G之產物(0.03克，0.055毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸(0.0262克，0.138毫莫耳)及HATU (0.0526克，0.138毫莫耳)在DMSO (0.5毫升)中之混合物內，添加Hunig氏鹼(0.029毫升，0.166毫莫耳)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌90分鐘。將混合物倒入水(2毫升)中，且藉由醋酸乙酯(2 x 2毫升)萃取，及使合併之有機層濃縮，並使其在半製備型C18逆相管柱上接受HPLC純化，使用10-100%乙腈在0.1% TFA水溶液中之梯度液。順式-取代之四氫吡咯異構物為所溶離之2種立體異構物之第二個，提供標題化合物(0.018克，37%產率)：¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 0.93-1.01 (m, J=3.04 Hz, 18H) 1.75-1.94 (m, 6H) 1.94-2.05 (m, 2H) 2.11-2.22 (m, 2H) 2.31-2.35 (m, 1H) 3.54 (s, 6H) 3.61-3.70 (m, 2H) 3.74-3.83 (m, 2H) 4.22 (d, J=8.78 Hz, 2H) 4.46 (dd, J=8.02, 5.42 Hz, 2H) 4.65 (t, 2H) 6.34 (dd, 2H) 6.86 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.08 (d, 2H) 7.43 (d, J=7.81 Hz, 4H) 7.60 (d, J=8.57 Hz, 4H) 10.05 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例3

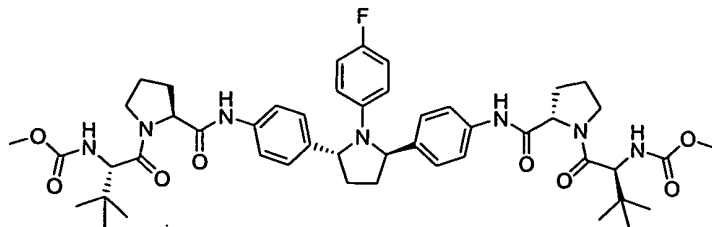
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



使得自實例1H之產物於Chiralpak AD-H半製備型管柱上藉對掌性層析純化，以己烷：(2:1 IPA：EtOH)之1:1混合物溶離。標題化合物為所溶離之2種立體異構物之第一個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.97 (s, 18H) 1.61-1.67 (m, J=5.64 Hz, 2H) 1.79-1.92 (m, 6H) 1.93-2.04 (m, J=5.86 Hz, 2H) 2.07-2.20 (m, J=6.51 Hz, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.59-3.69 (m, 2H) 3.71-3.83 (m, 2H) 4.21 (d, J=8.89 Hz, 2H) 4.43 (dd, J=7.97, 5.37 Hz, 2H) 5.15 (d, J=6.51 Hz, 2H) 6.20 (dd, 2H) 6.78 (t, J=8.95 Hz, 2H) 7.13 (d, J=8.57 Hz, 4H) 7.50 (d, J=8.57 Hz, 4H) 9.99 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例4

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



將得自實例1H之產物於Chiralpak AD-H半製備型管柱上藉對掌性層析分離，以己烷：(2:1 IPA：EtOH)之1:1混合物溶離。標題化合物為

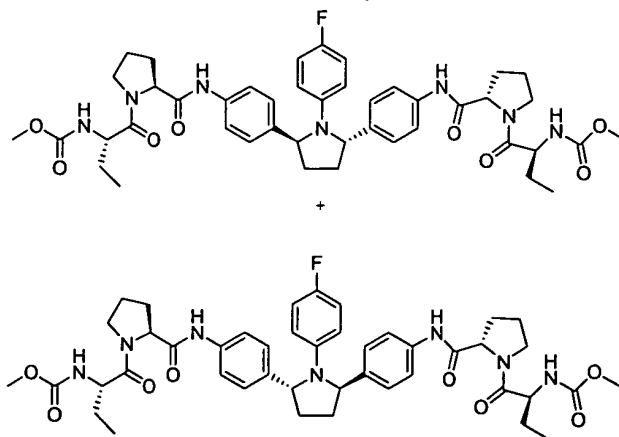
所溶離之2種立體異構物之第二個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.96 (s, 18H) 1.64 (d, J=5.53 Hz, 2H) 1.78-1.93 (m, 6H) 1.94-2.06 (m, 2H) 2.09-2.21 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.59-3.69 (m, 2H) 3.72-3.83 (m, 2H) 4.20 (d, J=8.89 Hz, 2H) 4.43 (dd, J=7.92, 5.42 Hz, 2H) 5.16 (d, J=6.29 Hz, 2H) 6.20 (dd, J=9.16, 4.39 Hz, 2H) 6.77 (t, J=8.95 Hz, 2H) 7.12 (d, J=8.57 Hz, 4H) 7.50 (d, J=8.57 Hz, 4H) 9.99 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例5

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例5A

4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺與

4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺

使得自實例1E之產物於矽膠上藉管柱層析純化，以0-100%醋酸乙

酯在己烷中之溶劑梯度液溶離。標題化合物係溶離，為2種立體異構物之第一個，且係以反式非對映異構物之外消旋混合物獲得。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.57 (d, J=5.64 Hz, 2H) 2.36-2.42 (m, 2H) 4.86-4.91 (m, 4H) 4.96 (d, J=6.61 Hz, 2H) 6.17-6.25 (m, 2H) 6.47 (d, J=8.35 Hz, 4H) 6.74 (t, 2H) 6.82 (d, J=8.35 Hz, 4H)。

實例5B

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯與(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

使得自實例5A之產物(50毫克，0.144毫莫耳)接受實例1F中所述之條件，而得標題化合物，為非對映異構物之1:1混合物(105毫克，98%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.34 (d, 18H) 1.66 (d, J=5.10 Hz, 2H) 1.74-1.89 (m, 6H) 2.07-2.23 (m, 2H) 4.15-4.25 (m, 2H) 5.18 (d, J=3.47 Hz, 2H) 6.18-6.25 (m, 2H) 6.78 (t, J=8.95 Hz, 2H) 7.14 (d, J=8.24 Hz, 4H) 7.51 (t, J=8.29 Hz, 4H) 9.92 (d, 2H)。

實例5C

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺與(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

使得自實例5B之產物接受實例1G中所述之條件，而得標題化合物，為非對映異構物之1:1混合物。

實例5D

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-

二基))雙(1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯與
 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二
 基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))
 雙(1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

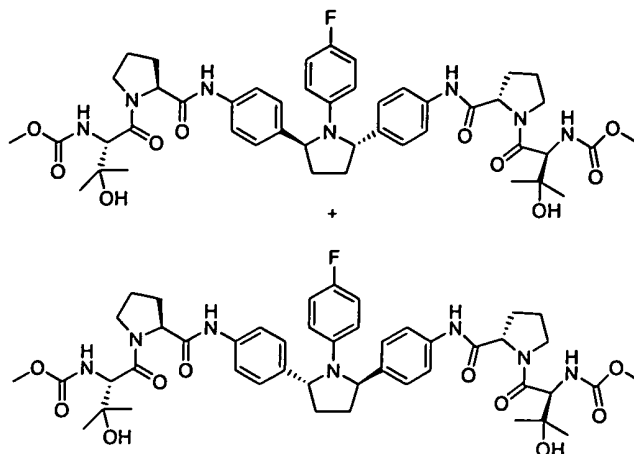
於得自實例5C之產物(0.102克, 0.188毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺
 基)丁酸(0.064克, 0.395毫莫耳)及HATU (0.150克, 0.395毫莫耳)在
 DMSO (2毫升)中之混合物內, 添加Hunig氏鹼(0.099毫升, 0.565毫莫
 耳), 並將反應物在室溫下攪拌45分鐘。使反應混合物於水與醋酸乙酯
 之間作分液處理, 且使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 及在真空中
 濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化, 使用0-4% MeOH在二氯甲
 烷中之溶劑梯度液, 而得標題化合物, 為立體異構物之1:1混合物(0.158
 克, 94%產率): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.86-0.96 (m, 6H)
 1.53 (d, J=4.34 Hz, 2H) 1.59-1.73 (m, 2H) 1.80-1.96 (m, J=6.29 Hz, 4H)
 1.96-2.06 (m, 2H) 2.08-2.20 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.67-3.79 (m, 2H)
 4.12-4.23 (m, 2H) 4.42 (dd, J=8.13, 4.66 Hz, 2H) 5.16 (d, J=6.40 Hz, 2H)
 6.20 (dd, J=9.22, 4.45 Hz, 2H) 6.77 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.12 (d, J=7.59
 Hz, 4H) 7.30 (dd, J=7.59, 3.25 Hz, 2H) 7.50 (d, J=8.24 Hz, 4H) 8.16 (s,
 2H) 9.95 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中, 於5% FBS存在下,
 標題化合物顯示EC₅₀值為約0.1至約1 nM。

實例6

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯
 -2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-
 二基))雙(3-羥基-3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯
 與

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯
 -2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-

二基))雙(3-羥基-3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



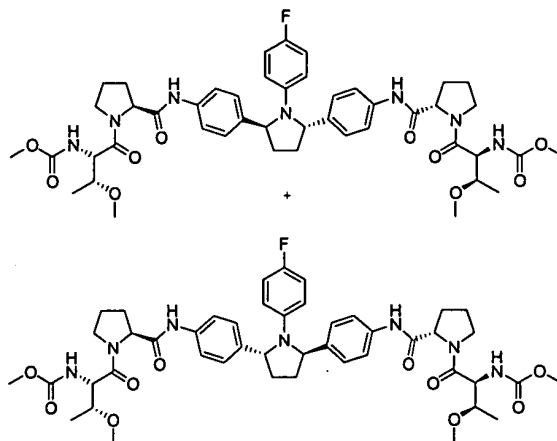
於得自實例5C之產物(0.1克, 0.185毫莫耳)、(S)-3-羥基-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.074克, 0.388毫莫耳)及HATU (0.147克, 0.388毫莫耳)在DMSO (2毫升)中之混合物內, 添加Hunig氏鹼(0.097毫升, 0.554毫莫耳), 並將反應混合物在室溫下攪拌45分鐘。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理, 且使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化, 使用0-4% MeOH在二氯甲烷中之溶劑梯度液, 而得標題化合物, 為立體異構物之1:1混合物(0.162克, 97%產率): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.15 (d, $J=10.19$ Hz, 12H) 1.64 (d, $J=5.64$ Hz, 2H) 1.87-1.98 (m, 6H) 2.09-2.22 (m, 2H) 3.55 (s, 6H) 3.58-3.66 (m, 2H) 3.66-3.74 (m, 2H) 3.83-3.92 (m, 2H) 4.37 (s, 2H) 4.44-4.50 (m, 2H) 5.07 (s, 2H) 5.11 (s, 2H) 5.17 (d, $J=6.18$ Hz, 2H) 6.15-6.28 (m, 2H) 6.78 (t, $J=8.89$ Hz, 2H) 7.13 (d, $J=8.13$ Hz, 4H) 7.51 (d, $J=7.81$ Hz, 4H) 8.11-8.23 (m, 2H) 9.67 (d, $J=9.11$ Hz, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中, 於5% FBS存在下, 標題化合物顯示 EC_{50} 值為低於約0.1 nM。

實例7

(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯

-2,1-二基))雙(3-甲氧基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯
與

(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四
氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡
咯-2,1-二基))雙(3-甲氧基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

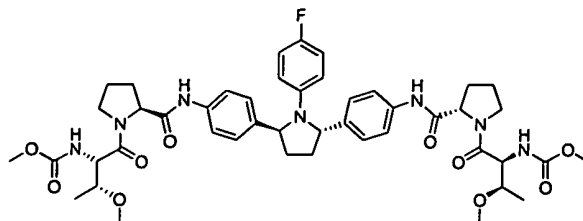


於得自實例5C之產物(0.025克，0.046毫莫耳)、(2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧羰基胺基)丁酸(0.01941克，0.102毫莫耳)及HATU (0.0439克，0.115毫莫耳)在DMSO (0.2毫升)中之混合物內，添加Hunig氏鹼(0.024毫升，0.138毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌2小時，然後倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。使有機相以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，且使粗產物於矽膠上藉層析純化，使用0-5% MeOH在 CH_2Cl_2 中之溶劑梯度液，而得標題化合物(0.040克，93%產率)： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.09-1.31 (m, 6H) 1.64 (d, $J=5.10$ Hz, 2H) 1.83-1.93 (m, $J=12.42$, 12.42 Hz, 4H) 1.93-2.03 (m, 2H) 2.11-2.19 (m, 2H) 3.10-3.18 (m, $J=6.94$ Hz, 2H) 3.24 (d, $J=4.99$ Hz, 6H) 3.42-3.49 (m, $J=10.84$, 6.72 Hz, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.58-3.70 (m, 2H) 3.79-3.89 (m, 2H) 4.26 (t, $J=7.10$ Hz, 2H) 4.41 (dd, $J=7.97$, 4.93 Hz, 2H) 5.16 (d, $J=6.29$ Hz, 2H) 6.20 (dd, $J=9.11$, 4.34 Hz, 2H) 6.78 (t, $J=8.95$ Hz, 2H) 7.12 (d, 4H) 7.33 (dd, $J=7.70$, 3.47 Hz, 2H) 7.50 (d, $J=8.13$ Hz, 4H) 9.95 (s,

2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為約0.1至約1 nM。

實例8

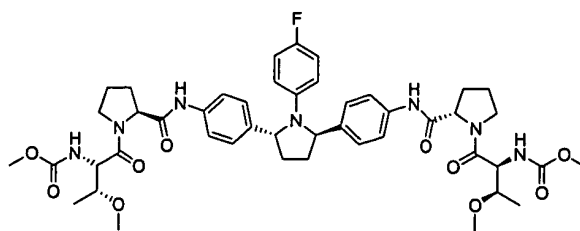
(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲氧基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



使得自實例7之產物於Chiralpak AD-H半製備型管柱上藉對掌性層析純化，以己烷：(1:1 IPA：EtOH)之1:3混合物溶離。標題化合物為所溶離之2種立體異構物之第一個。1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 1.13 (d, J=6.18 Hz, 6H) 1.64 (d, J=5.64 Hz, 2H) 1.82-1.93 (m, 4H) 1.95-2.04 (m, 2H) 2.10-2.19 (m, 2H) 3.25 (s, 6H) 3.44-3.48 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.62-3.71 (m, 2H) 3.79-3.87 (m, 2H) 4.26 (t, J=7.75 Hz, 2H) 4.41 (dd, J=7.92, 4.99 Hz, 2H) 5.16 (d, J=6.51 Hz, 2H) 6.20 (dd, J=9.16, 4.39 Hz, 2H) 6.78 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.13 (d, J=8.57 Hz, 4H) 7.34 (d, J=7.92 Hz, 2H) 7.50 (d, J=8.57 Hz, 4H) 9.95 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例9

(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲氧基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



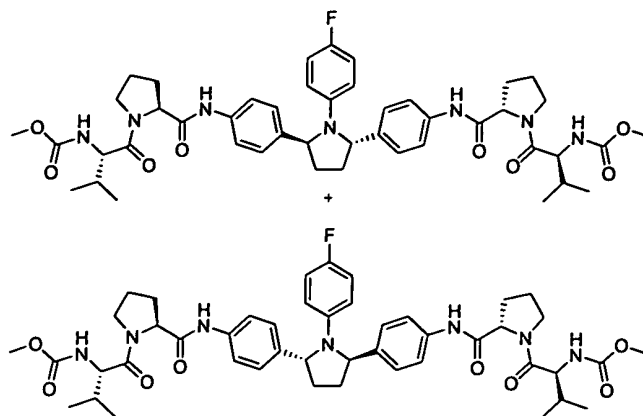
使得自實例7之產物於Chiralpak AD-H半製備型管柱上藉對掌性層析純化，以己烷：(1:1 IPA：EtOH)之1:3混合物溶離。標題化合物為所溶離之2種立體異構物之第二個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 1.12 (d, J=6.18 Hz, 6H) 1.64 (d, J=5.64 Hz, 2H) 1.82-1.93 (m, 4H) 1.95-2.06 (m, 2H) 2.10-2.21 (m, 2H) 3.24 (s, 6H) 3.42-3.48 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.61-3.73 (m, 2H) 3.78-3.88 (m, 2H) 4.26 (t, J=7.75 Hz, 2H) 4.41 (dd, J=7.92, 4.99 Hz, 2H) 5.16 (d, J=6.18 Hz, 2H) 6.20 (dd, 2H) 6.78 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.13 (d, J=8.46 Hz, 4H) 7.33 (d, J=7.81 Hz, 2H) 7.49 (d, J=8.46 Hz, 4H) 9.95 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為約0.1至約1 nM。

實例10

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



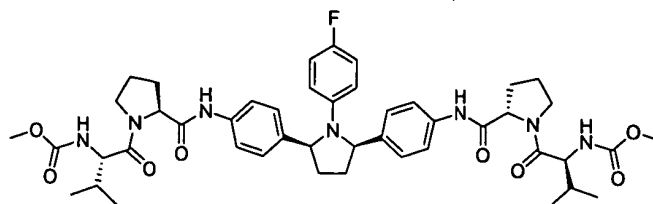
於得自實例1G之產物(0.030克，0.055毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.024克，0.14毫莫耳)及HATU (0.052克，0.14毫莫耳)在DMSO (0.3毫升)中之混合物內，添加Hunig氏鹼(0.024毫升，0.166毫莫耳)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌90分鐘。使混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理，且濃縮有機層，及使其在半製備型C18逆相管柱上接受HPLC純化，使用10-100%乙腈在0.1% TFA水溶液中之梯度液。

反式-取代之四氫吡咯異構物為所溶離之2種立體異構物之第一個，提供標題化合物，為非對映異構物之1:1混合物(9毫克，16%)：¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 0.85-0.96 (m, 12H) 1.64 (d, J=5.75 Hz, 2H) 1.82-1.92 (m, 6H) 1.95-2.06 (m, 2H) 2.08-2.20 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.57-3.68 (m, 2H) 3.74-3.86 (m, J=5.86 Hz, 2H) 4.02 (t, J=8.35 Hz, 2H) 4.42 (dd, J=7.92, 4.88 Hz, 2H) 5.16 (d, J=6.18 Hz, 2H) 6.20 (dd, J=9.16, 4.39 Hz, 2H) 6.77 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.12 (dd, J=8.51, 1.68 Hz, 4H) 7.31 (dd, J=8.24, 3.36 Hz, 2H) 7.50 (d, J=7.26 Hz, 4H) 9.99 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例11

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-

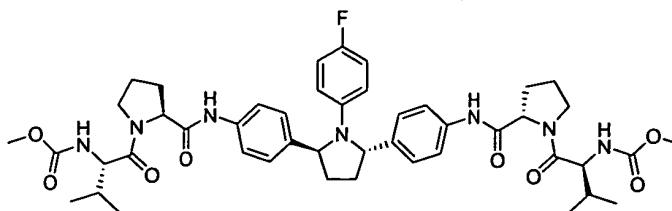
二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



於得自實例1G之產物(0.030克，0.055毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.024克，0.14毫莫耳)及HATU (0.052克，0.14毫莫耳)在DMSO (0.3毫升)中之混合物內，添加Hunig氏鹼(0.024毫升，0.166毫莫耳)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌90分鐘。使混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理，且濃縮有機層，及使其在半製備型C18逆相管柱上接受HPLC純化，使用10-100%乙腈在0.1% TFA水溶液中之梯度液。順式-取代之四氫吡咯異構物為所溶離之2種立體異構物之第二個，提供標題化合物(11毫克，20%)：¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 9.35 (s, 2H) 8.26 (s, 2H) 7.77-7.83 (m, 4H) 7.68-7.73 (m, 4H) 7.01 (t, J=8.95 Hz, 2H) 6.61-6.71 (m, 2H) 6.23 (d, J=8.35 Hz, 2H) 4.87-4.97 (m, 2H) 4.67-4.78 (m, 2H) 4.42-4.52 (m, 2H) 3.99-4.09 (m, 2H) 3.87-3.97 (m, 2H) 3.84 (s, 6H) 1.22 (dd, J=6.78, 2.11 Hz, 6H) 1.15 (dd, J=6.72, 2.06 Hz, 6H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例12

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

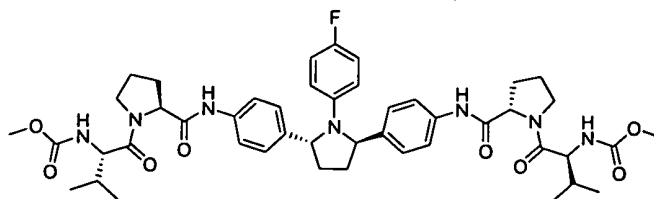


將得自實例10之產物於Chiralpak AD-H半製備型管柱上藉對掌性

層析分離，以己烷：(2:1 2-PrOH：EtOH)之1:1混合物溶離。標題化合物係溶離，為2種立體異構物之第一個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.84-0.97 (m, 12H) 1.64 (d, *J*=5.64 Hz, 2H) 1.88 (s, 6H) 1.95-2.05 (m, 2H) 2.08-2.19 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.58-3.66 (m, 2H) 3.76-3.85 (m, 2H) 4.02 (t, *J*=8.51 Hz, 2H) 4.42 (dd, *J*=8.02, 4.88 Hz, 2H) 5.15 (d, *J*=6.51 Hz, 2H) 6.20 (dd, *J*=9.16, 4.39 Hz, 2H) 6.78 (t, *J*=8.89 Hz, 2H) 7.13 (d, *J*=8.46 Hz, 4H) 7.31 (d, *J*=8.35 Hz, 2H) 7.50 (d, *J*=8.46 Hz, 4H) 9.99 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例13

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



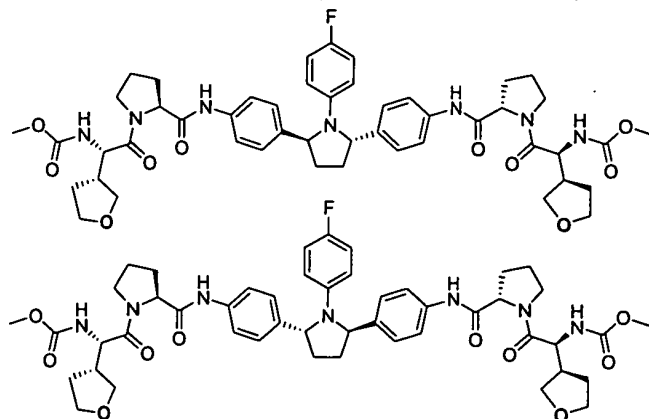
將得自實例10之產物於Chiralpak AD-H半製備型管柱上藉對掌性層析分離，以己烷：(2:1 2-PrOH：EtOH)之1:1混合物溶離。標題化合物係溶離，為2種立體異構物之第二個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.82-0.97 (m, 12H) 1.65 (d, 2H) 1.80-2.05 (m, 8H) 2.08-2.20 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.57-3.68 (m, 2H) 3.76-3.87 (m, 2H) 4.01 (t, 2H) 4.42 (dd, 2H) 5.16 (d, *J*=6.40 Hz, 2H) 6.20 (dd, *J*=9.22, 4.45 Hz, 2H) 6.77 (t, *J*=8.95 Hz, 2H) 7.12 (d, *J*=8.57 Hz, 4H) 7.30 (d, *J*=8.35 Hz, 2H) 7.50 (d, *J*=8.46 Hz, 4H) 9.98 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例14

(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(2-酮基-1-((R)-四氫呋喃-3-基)乙烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(2-酮基-1-((R)-四氫呋喃-3-基)乙烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

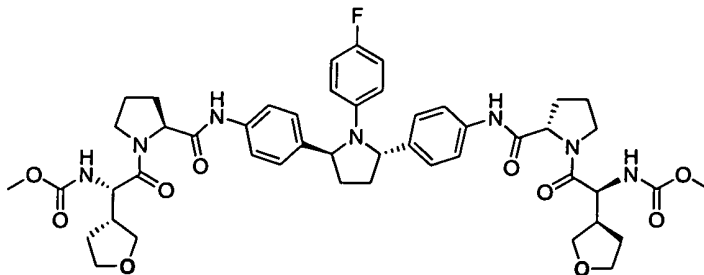


於得自實例5C之產物(0.013克，0.024毫莫耳)、HATU(0.02275克，0.060毫莫耳)及(S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)醋酸(0.0107克，0.053毫莫耳)在DMSO(0.200毫升)中之混合物內，添加Hunig氏鹼(0.013毫升，0.072毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌2小時，倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。使有機萃液以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，且使粗製物質於半製備型C18逆相管柱上純化，使用10-100%乙腈在0.1% TFA水溶液中之梯度液，而得標題化合物(6.9毫克，28%產率)：¹H NMR (TFA鹽)(400 MHz, DMSO-D₆)δppm 1.61-1.77 (m, 4H) 1.80-1.94 (m, 6H) 1.93-2.06 (m, 2H) 2.08-2.21 (m, 2H) 3.44 (dd, J=8.46, 6.29 Hz, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.56-3.68 (m, 8H) 3.68-3.77 (m, 2H) 3.80-3.90 (m, 2H) 4.23 (t, J=8.84 Hz, 2H) 4.43 (dd, J=8.02, 4.77 Hz, 2H) 5.16 (d, J=6.29 Hz, 2H) 6.20 (dd, J=9.11, 4.45 Hz, 2H) 6.77 (t, J=8.95 Hz, 2H) 7.13 (d, J=8.57 Hz, 4H) 7.50 (d, J=8.57 Hz,

4H) 7.60 (d, $J=7.92$ Hz, 2H) 9.98 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示 EC_{50} 值為約0.1至約1 nM。

實例15

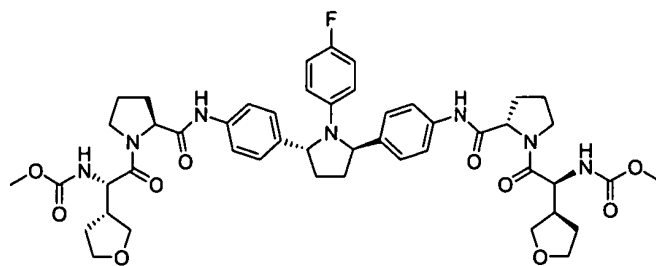
(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(2-酮基-1-((R)-四氫呋喃-3-基)乙烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



將得自實例14之產物於Chiralpak AD-H半製備型管柱上藉對掌性層析分離，以己烷：(1:1 2-PrOH：EtOH)之2:3混合物溶離。標題化合物係溶離，為2種立體異構物之第一個。 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.59-1.78 (m, 4H) 1.79-1.94 (m, 6H) 1.94-2.05 (m, 2H) 2.09-2.23 (m, $J=5.10$ Hz, 2H) 3.44 (dd, $J=8.35, 6.40$ Hz, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.57-3.73 (m, 8H) 3.71-3.80 (m, 2H) 3.81-3.89 (m, 2H) 4.23 (t, $J=8.78$ Hz, 2H) 4.43 (dd, $J=7.97, 4.83$ Hz, 2H) 5.16 (d, $J=6.07$ Hz, 2H) 6.16-6.24 (m, 2H) 6.78 (t, $J=8.89$ Hz, 2H) 7.13 (d, $J=8.57$ Hz, 4H) 7.50 (d, $J=8.46$ Hz, 4H) 7.60 (d, $J=8.02$ Hz, 2H) 9.98 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示 EC_{50} 值為低於約0.1 nM。

實例16

(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(2-酮基-1-((R)-四氫呋喃-3-基)乙烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

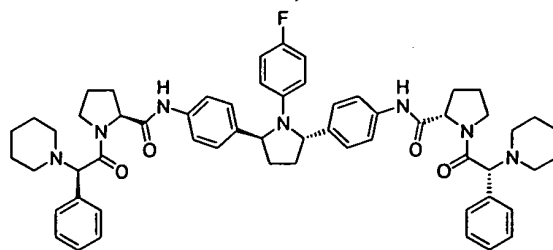


將得自實例14之產物於Chiralpak AD-H半製備型管柱上藉對掌性層析分離，以己烷：(1:1 2-PrOH：EtOH)之2:3混合物溶離。標題化合物係溶離，為2種立體異構物之第二個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 1.61-1.77 (m, 4H) 1.80-1.94 (m, 6H) 1.93-2.06 (m, 2H) 2.08-2.21 (m, 2H) 3.44 (dd, J=8.46, 6.29 Hz, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.56-3.68 (m, 8H) 3.68-3.77 (m, 2H) 3.80-3.90 (m, 2H) 4.23 (t, J=8.84 Hz, 2H) 4.43 (dd, J=8.02, 4.77 Hz, 2H) 5.16 (d, J=6.29 Hz, 2H) 6.20 (dd, J=9.11, 4.45 Hz, 2H) 6.77 (t, J=8.95 Hz, 2H) 7.13 (d, J=8.57 Hz, 4H) 7.50 (d, J=8.57 Hz, 4H) 7.60 (d, J=7.92 Hz, 2H) 9.98 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為約0.1至約1 nM。

實例17

(R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1-((R)-2-苯基-2-(六氫吡啶-1-基)乙醯基)四氫吡咯-2-羧醯胺)與

(R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1-((R)-2-苯基-2-(六氫吡啶-1-基)乙醯基)四氫吡咯-2-羧醯胺)

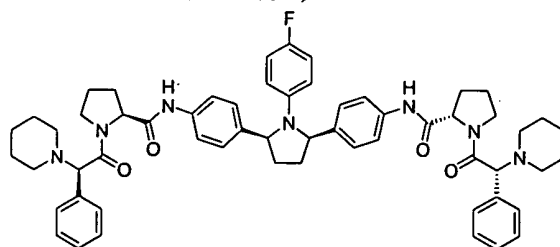


於(R)-2-苯基-2-(六氫吡啶-1-基)醋酸TFA鹽(0.0455毫克，0.137毫莫耳)、得自實例1G之產物(0.030克，0.055毫莫耳)及HATU (0.0526克，

0.138毫莫耳)在DMSO (0.300毫升)中之混合物內，添加Hunig氏鹼(0.029.0毫升，0.166毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌2小時。使混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理，使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於半製備型C18逆相管柱上接受HPLC純化，使用10-100%乙腈在0.1% TFA水溶液中之梯度液(8.3毫克，11%)：¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 1.20-1.42 (m, 4H) 1.61-2.02 (m, 16H) 2.62-2.81 (m, 4H) 3.01-3.23 (m, J=9.32 Hz, 4H) 3.87-3.98 (m, 2H) 4.40-4.47 (m, J=8.24 Hz, 2H) 5.14-5.24 (m, 2H) 5.50 (d, J=8.78 Hz, 2H) 6.23 (dd, J=8.89, 4.34 Hz, 2H) 6.75-6.84 (m, 2H) 7.16 (d, J=7.81 Hz, 4H) 7.48-7.59 (m, 12H) 7.62 (d, J=3.69 Hz, 4H) 9.89 (s, 2H) 10.17 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為約0.1至約1 nM。

實例18

(R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1-((R)-2-苯基-2-(六氫吡啶-1-基)乙醯基)四氫吡咯-2-羧醯胺)

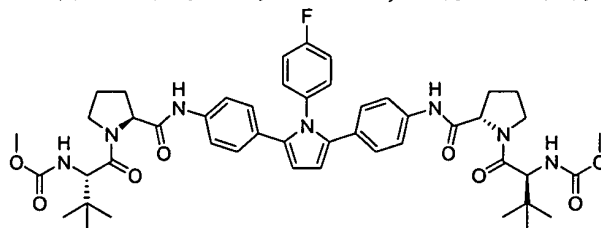


於(R)-2-苯基-2-(六氫吡啶-1-基)醋酸TFA鹽(0.0455毫克，0.137毫莫耳)、得自實例1G之產物(0.030克，0.055毫莫耳)及HATU (0.0526克，0.138毫莫耳)在DMSO (0.300毫升)中之混合物內，添加Hunig氏鹼(0.029.0毫升，0.166毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌2小時。使混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理，使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於半製備型C18逆相管柱

上接受HPLC純化，使用10-100%乙腈在0.1% TFA水溶液中之梯度液(8.7毫克，12%)：¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D6) δppm 1.22-1.43 (m, 4H) 1.62-2.03 (m, J=80.02 Hz, 16H) 2.08-2.18 (m, 2H) 2.62- 2.85 (m, 4H) 3.04-3.24 (m, 4H) 3.88-3.99 (m, 2H) 4.41-4.52 (m, 2H) 4.64- 4.72 (m, 2H) 5.52 (d, J=8.24 Hz, 2H) 6.36 (dd, J=9.05, 4.50 Hz, 2H) 6.88 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.41-7.68 (m, 18H) 9.89 (s, 2H) 10.23 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例19

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-氟苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例19A

1-(4-氟苯基)-2,5-雙(4-硝基苯基)-1H-吡咯

於得自實例1A之產物(1.5克，4.57毫莫耳)在醋酸(22.85毫升)中之漿液內，添加4-氟苯胺(4.33毫升，45.7毫莫耳)。將混合物加熱至70℃，歷經24小時。於冷卻至室溫後，將混合物以水與醚稀釋，並激烈攪拌，過濾，及乾燥，提供1.67克(91%)標題化合物。

實例19B

4,4'-(1-(4-氟苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)二苯胺

於實例19A (1.017克，2.496毫莫耳)在乙醇(15毫升)與THF (15毫升)中之溶液內，添加鐵粉(0.836克，14.98毫莫耳)，接著為氯化銨(0.401

克，7.49毫莫耳)與水(3.75毫升)。使反應混合物回流45分鐘。經過矽藻土過濾漿液，以乙醇洗滌，濃縮合併之濾液，並使殘留物藉管柱層析純化(30%至50% EtOAc：己烷之梯度溶離)，提供1.09克(77%)標題化合物。

實例19C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-氟苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於實例19B (1.09克，3.17毫莫耳)在DMF (15.87毫升)中之溶液內，在室溫下，添加HATU (2.66克，6.98毫莫耳)、(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(1.503克，6.98毫莫耳)及Hunig氏鹼(2.218毫升，12.70毫莫耳)。持續攪拌過夜。使混合物於所添加之水與EtOAc之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(20%至50% EtOAc/己烷之梯度溶離)。MS (ESI; M+H) $m/z = 738$ 。

實例19D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-氟苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

於 CH_2Cl_2 (2.0毫升)中之得自實例19C之產物(100毫克，0.136毫莫耳)內，添加TFA (1.0毫升)，並將反應物攪拌1小時。濃縮混合物，使殘留物於水與25% IPA- CHCl_3 之間作分液處理，且以 NaHCO_3 中和。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物，為白色固體，使用之而無需進一步純化。MS (DCI; M+H) $m/z = 538$ 。

實例19E

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-氟苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

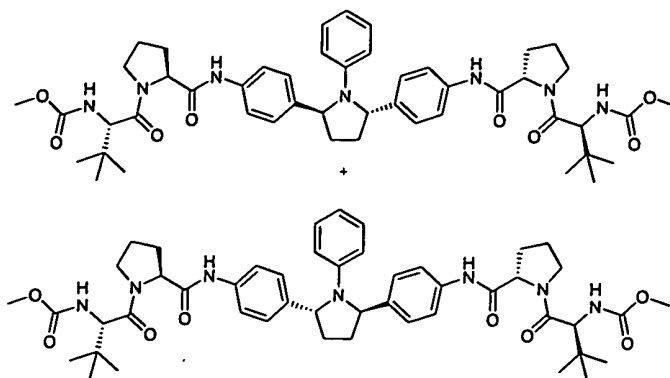
於得自實例19D之產物(0.073克，0.136毫莫耳)在CH₂Cl₂(10毫升)中之混合物內，在室溫下，添加Hunig氏鹼(0.070毫升，0.407毫莫耳)。然後，於其中添加(S)-2-甲氧羰基胺基-3,3-二甲基-丁酸(0.054克，0.285毫莫耳)，接著為HATU (0.114克，0.299毫莫耳)。將混合物攪拌2小時，然後以飽和NaHCO₃洗滌，並濃縮有機相，且使殘留物藉管柱層析純化(0%至3% MeOH- CH₂Cl₂之1%梯度溶離)，以提供所要之化合物，為淡黃褐色固體。MS (ESI; M+H) m/z = 881; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.96 (s, 18H), 1.81-1.89 (m, 4H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 2H), 3.53 (s, 6H), 3.61-3.65 (m, 2H), 3.75-3.79 (m, 2H), 4.20 (d, J=8.85 Hz, 2H), 4.39-4.42 (m, 2H), 6.39 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.69 Hz, 4H), 7.07-7.10 (m, 4H), 7.17 (dd, J=8.70, 8.70 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.70 Hz, 4H), 10.01 (br s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例20

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-苯基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-苯基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例20A

2,5-雙(4-硝基苯基)-1-苯基四氫吡咯

將得自實例1C之產物(50毫克, 0.102毫莫耳)與苯胺(0.2毫升, 2.19毫莫耳)之混合物在室溫下攪拌48小時。使混合物於1N HCl水溶液與醋酸乙酯之間作分液處理, 並使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化, 使用0-50%醋酸乙酯在己烷中之溶劑梯度液。獲得標題化合物, 為黃色固體(19毫克, 48%)。

實例20B

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-苯基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

使得自實例20A之產物(19毫克, 0.049毫莫耳)接受實例1E中所述之條件。使粗產物接受實例1F中所述之條件, 而得標題化合物(33毫克, 93%)。

實例20C

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-苯基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

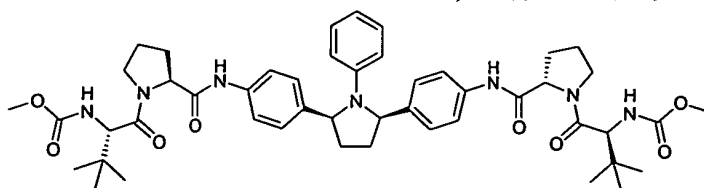
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-苯基四氫吡咯-2,5-二

基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))
雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

使得自實例20B之產物(30毫克, 0.041毫莫耳)接受實例1G中所述之條件, 並使粗產物接受實例1H中所述之條件。使粗產物於半製備型C18逆相管柱上接受HPLC純化, 使用10-100%乙腈在0.1% TFA水溶液中之梯度液。反式-取代之四氫吡咯異構物為所溶離之2種立體異構物之第一個, 提供標題化合物, 為非對映異構物之1:1混合物(7毫克, 19%): ¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 0.95 (d, J=5.31 Hz, 18H) 1.59-1.67 (m, 2H) 1.79-1.91 (m, 4H) 1.91-2.02 (m, 2H) 2.08-2.17 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.58-3.68 (m, 2H) 3.71-3.82 (m, 2H) 4.19 (d, J=9.00 Hz, 2H) 4.42 (dd, 2H) 5.17 (d, J=5.64 Hz, 2H) 6.24 (d, J=8.35 Hz, 2H) 6.39 (t, J=7.37 Hz, 2H) 6.90 (t, J=7.92 Hz, 2H) 7.07 (d, 2H) 7.11 (d, 4H) 7.48 (d, J=8.24 Hz, 4H) 9.98 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中, 於5% FBS存在下, 標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例21

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5R)-1-苯基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))
雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



使得自實例20B之產物(30毫克, 0.041毫莫耳)接受實例1G中所述之條件, 並使粗產物接受實例1H中所述之條件。使粗產物於半製備型C18逆相管柱上接受HPLC純化, 使用10-100%乙腈在0.1% TFA水溶液中之梯度液。順式-取代之四氫吡咯異構物為所溶離之2種立體異構物之第二個, 提供標題化合物(8.5毫克, 24%): ¹H NMR (TFA鹽) (400

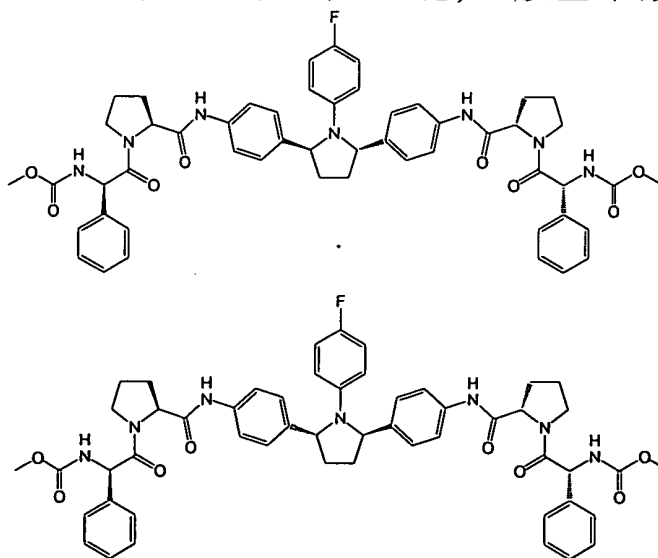
MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.96 (d, J=3.25 Hz, 18H) 1.74-1.91 (m, 6H) 1.93-2.03 (m, 2H) 2.10-2.20 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.58-3.69 (m, 2H) 3.72-3.83 (m, 2H) 4.20 (d, J=8.89 Hz, 2H) 4.45 (dd, J=7.97, 5.37 Hz, 2H) 4.68 (t, J=5.20 Hz, 2H) 6.37 (d, J=8.24 Hz, 2H) 6.56 (t, J=7.26 Hz, 2H) 6.98 (t, J=7.92 Hz, 2H) 7.07 (d, 2H) 7.42 (d, J=8.02 Hz, 4H) 7.58 (d, J=8.57 Hz, 4H) 10.03 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例22

(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(2-酮基-1-苯基乙烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(2-酮基-1-苯基乙烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



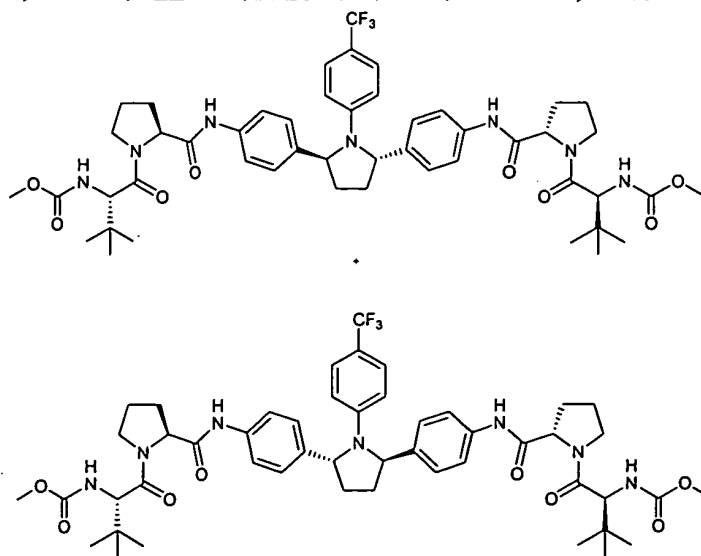
使得自實例5C之產物(25毫克，0.046毫莫耳)接受實例5D中所述之條件，以(R)-2-(甲氧羰基胺基)-2-苯基醋酸取代(S)-2-(甲氧羰基胺基)丁酸，而得標題化合物，為非對映異構物之1:1混合物(42毫克，48%)：

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 9.83 (s, 2H) 7.67 (d, $J=7.81$ Hz, 2H) 7.51-7.57 (m, 4H) 7.29-7.44 (m, 8H) 7.15 (d, $J=8.46$ Hz, 4H) 6.74-6.83 (m, 2H) 6.17-6.28 (m, $J=9.00$, 4.34 Hz, 2H) 5.48 (d, $J=7.81$ Hz, 2H) 5.12-5.24 (m, 1H) 4.33-4.43 (m, $J=8.13$ Hz, 2H) 3.75-3.87 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 1.73-2.05 (m, 8H) 1.62-1.70 (m, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示 EC_{50} 值為低於約0.1 nM。

實例23

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯
與

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例23A

4,4'-((2S,5S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺與
4,4'-((2R,5R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺
使得自實例1C之產物(0.74克，1.5毫莫耳)接受實例1D中所述之條

件，以4-(三氟甲基)苯胺取代4-氟苯胺。使如此獲得之產物接受實例1E中所述之條件，獲得標題化合物，為反式-取代之四氫吡咯立體異構物之外消旋混合物(0.10克，17%)。

實例23B

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺與

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

使得自實例23A之產物(0.95克，0.24毫莫耳)接受實例1F中所述之條件，獲得固體(0.166克，88%)，使其溶於1,4-二氧陸園中之4M HCl (2毫升)內，並將所形成之混合物在室溫下攪拌30分鐘。使所形成之混合物濃縮，且在真空中乾燥，獲得標題化合物之HCl鹽，為立體異構物之1:1混合物。

實例23C

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯與

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

使得自實例23B之產物(58毫克，0.083毫莫耳)接受實例1H中所述之條件，而得標題化合物，為無色固體(30毫克，39%)：¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 10.03 (s, 2H) 7.52 (d, J=8.46 Hz, 4H) 7.25 (d, J=8.89 Hz, 2H) 7.14 (d, J=7.48 Hz, 4H) 7.06-7.11 (m, 2H) 6.36 (d, J=8.35 Hz, 2H) 5.23-5.33 (m, 2H) 4.39-4.48 (m, 2H) 4.21 (d,

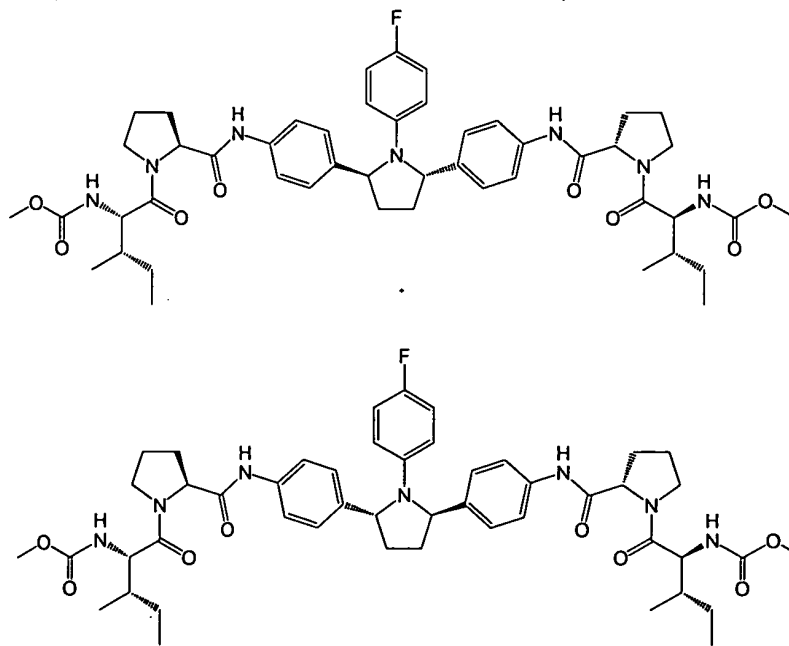
$J=8.46$ Hz, 2H) 3.71-3.82 (m, 2H) 3.58-3.69 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 2.08-2.21 (m, 2H) 1.93-2.06 (m, 2H) 1.76-1.94 (m, 4H) 1.61-1.73 (m, 2H) 0.96 (m, 18H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示 EC_{50} 值為低於約0.1 nM。

實例24

(2S,2'S,3S,3'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基戊烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

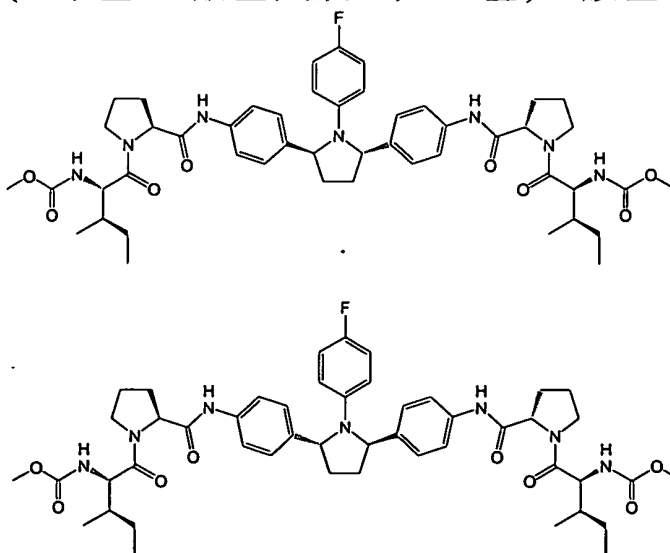
(2S,2'S,3S,3'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基戊烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



使得自實例1G之產物(20毫克，0.037毫莫耳)接受實例1H中所述之條件，以(2S,3S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基戊酸(15.4毫克，0.081毫莫耳)取代(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸。於矽膠層析(0-5% MeOH/CH₂Cl₂)後，獲得標題化合物，為非對映異構物之1:1混合物(13.5毫克，41%)：¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.99 (s,

(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基戊烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基戊烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

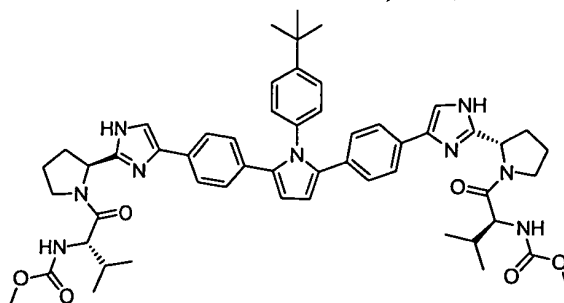


C172212A.doc

耳)取代(S)-2-(甲氧羰基氨基)-3,3-二甲基丁酸。於矽膠層析(0-5% MeOH/CH₂Cl₂)後,獲得標題化合物,為非對映異構物之1:1混合物(20.5毫克, 50%): ¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 9.96 (s, 2H) 7.49 (d, J=8.35 Hz, 4H) 7.14 (t, J=7.43 Hz, 4H) 6.77 (t, J=8.89 Hz, 2H) 6.20 (dd, J=9.11, 4.45 Hz, 2H) 5.16 (d, J=6.40 Hz, 2H) 4.38-4.48 (m, 2H) 4.18-4.28 (m, 2H) 3.69-3.82 (m, 2H) 3.55-3.64 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 2.09-2.20 (m, 2H) 1.95-2.05 (m, 2H) 1.72-1.95 (m, 6H) 1.58-1.70 (m, J=5.64 Hz, 2H) 1.40-1.55 (m, 2H) 1.06-1.18 (m, 2H) 0.79-0.91 (m, 12H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中,於5% FBS存在下,標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例26

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例26A

(S)-2-甲醯基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

於以氮滌氣之經烘箱乾燥500毫升3頸燒瓶中,添加氯化草醯(5.32毫升, 60.8毫莫耳)與無水二氯甲烷(125毫升),並使溶液冷卻至-78°C。從恒定-壓力添液漏斗,逐滴添加無水DMSO (7.30毫升, 103毫莫耳)在無水二氯甲烷(25毫升)中之溶液,歷經20分鐘期間。從恒定-壓力添液漏斗,逐滴添加(S)-2-(羥甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(9.41克,

46.8毫莫耳)在無水二氯甲烷(50毫升)中之溶液，歷經20分鐘期間，然後，將反應混合物於-78℃下攪拌30分鐘。經由注射器逐滴添加三乙胺(32.6毫升，234毫莫耳)，歷經5分鐘期間，且將濃稠白色混合物在冰水浴中攪拌30分鐘。以10% (w/v)檸檬酸水溶液(30毫升)使反應淬滅，將反應物以Et₂O (550毫升)與10% (w/v)檸檬酸水溶液傾倒至分液漏斗中，分離液層，並將有機相以水與鹽水洗滌。使有機相以無水Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得黃色油(9.4克)，將其直接使用於下一反應。

實例26B

(S)-2-(1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

使得自實例26A之產物(20克，100毫莫耳)溶於甲醇(50.2毫升)中，並添加氫氧化鉍(50.2毫升)。於此溶液中，逐滴添加乙二醛(40%，在水中；24.08毫升，211毫莫耳)，歷經10分鐘。將反應物在室溫下攪拌過夜。使反應物在減壓下濃縮，以50毫升水稀釋，接著以醋酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮成黃褐色固體。將固體以醚處理，及濃縮。然後，將固體以2:1乙醚：己烷(150毫升)研製，而得17克固體，將其直接使用於下一反應。

實例26C

(S)-2-(4,5-二溴基-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

將N-溴基琥珀醯亞胺(108毫莫耳)添加至得自實例26B之產物(12.05克，50.8毫莫耳)在二氯甲烷(200毫升)中之冷(0℃)溶液內。將其在冰浴中攪拌2小時，然後濃縮，溶於醋酸乙酯(250毫升)中，以水(3 x 150毫升)、鹽水(1 x 100毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及濃縮成極暗色殘留物，以二氯甲烷/己烷(1:1)溶出，以獲得褐色固體(~19克)。將固體以醚(~100毫升)研製，過濾，以單離黃褐色固體(13.23克，65%產率)。

實例26D

(S)-2-(5-溴基-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯或

(S)-2-(4-溴基-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

於裝有冷凝器與玻璃塞之1升圓底燒瓶中，使得自實例26C之產物(6.25克，15.82毫莫耳)溶於二氧陸圓(200毫升)與水(200毫升)中，添加亞硫酸鈉(22.38克，174毫莫耳)在水(200毫升)中之溶液，並於回流下以加熱罩加熱16小時。反應物為帶紅色-琥珀色均勻溶液。使反應物冷卻至室溫，藉迴轉式蒸發，移除二氧陸圓與若干水，以二氯甲烷萃取，將合併之有機萃液以鹽水(50毫升)洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮，與2:1己烷/二氯甲烷(100毫升)共蒸發，獲得米黃色泡沫物(4.38克)。使泡沫物溶於二氯甲烷(2毫升)中，添加己烷(2毫升)，將溶液施加至管柱中，並藉矽膠急驟式層析純化，以30%至80%醋酸乙酯/己烷溶離，而得標題化合物，為白色固體(3.48克)。

實例26E

1,4-雙(4-溴苯基)丁烷-1,4-二酮

於氯化鋅(II) (19.62克，144毫莫耳)在苯(108毫升)中之溶液內，添加二乙胺(11.16毫升，108毫莫耳)與2-甲基丙-2-醇(10.32毫升，108毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌2小時。以一份添加2-溴基-1-(4-溴苯基)乙酮(20.0克，72毫莫耳)與1-(4-溴苯基)乙酮(21.48克，108毫莫耳)，且將混合物攪拌過夜(18小時)。以5% H_2SO_4 (500毫升)使反應淬滅，及激烈攪拌，以引致產物之沉澱作用，將其藉真空過濾收集，並以苯、水、甲醇，接著以二氯甲烷連續地洗滌。使產物在真空下乾燥，而得標題化合物，為白色固體(11.15克，39.1%產率)。

實例26F

2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)-1H-吡咯

於得自實例26E之產物(4.00克，10.10毫莫耳)在甲苯(40毫升)中之溶液內，添加4-第三-丁基苯胺(1.81克，12.12毫莫耳)

，接著為TFA (2.30克，20.20毫莫耳)。將混合物加熱至110°C，歷經2小時。使混合物冷卻至室溫，並添加水與乙醚。攪拌15分鐘，過濾，以水與乙醚洗滌，及乾燥，以提供標題化合物，為白色固體(4.61克；90%產率)。

實例26G

1-(4-第三-丁基苯基)-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)-1H-吡咯

於得自實例26F之產物(2.32克，4.56毫莫耳)在DMSO (26毫升)中之溶液內，在室溫下，添加雙(品叻可基)二硼烷(2.54克，10.02毫莫耳)、醋酸鉀(5.00克，36.4毫莫耳)及PdCl₂(dppf) (744毫克，0.91毫莫耳)。使混合物脫氣，並加熱至85°C。4小時後，使混合物冷卻至室溫，以二氯甲烷稀釋，且以水，接著以鹽水洗滌。使有機相脫水乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮。使殘留物溶於20%醋酸乙酯：己烷中，並經過短矽膠充填柱過濾(以20%醋酸乙酯：己烷溶離)，及濃縮，而得標題化合物，為淡黃色固體(1.62克；59%產率)。

實例26H

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

使得自實例26D之產物(664毫克，2.10毫莫耳)、得自實例26G之產物(1.48克，2.45毫莫耳)、2M碳酸鈉(1400微升，2.80毫莫耳)及Pd(dppf)Cl₂ (51.2毫克，0.070毫莫耳)在DME (2800微升)中之混合物，於140°C下接受微波照射20分鐘。以醋酸乙酯稀釋混合物，然後以水與鹽水洗滌，並以Na₂SO₄脫水乾燥。使產物於矽膠上純化，以30至70%醋酸乙酯：己烷溶離，以提供標題化合物(140毫克；24%產率)。

實例26I

(2S,2'S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙

(4,1-伸苯基))雙(2-(四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)

於得自實例26H之產物(135毫克, 0.164毫莫耳)在二氯甲烷(2毫升)中之溶液內, 在室溫下, 添加TFA (0.60毫升)。3小時後, 移除溶劑, 並使殘留物於水與25%異丙醇: CHCl₃之間作分液處理; 以NaHCO₃中和。使有機相脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及濃縮。將殘留物直接使用於下一反應(98毫克; 96%產率)。

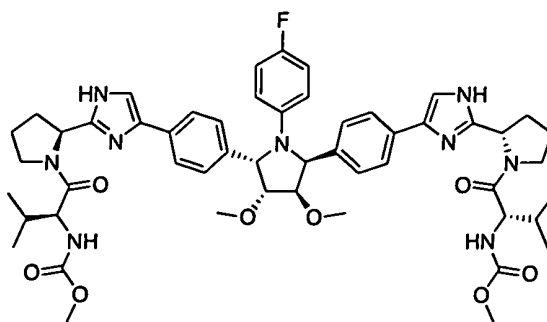
實例26J

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於得自實例26I之產物(98毫克, 0.158毫莫耳)在DMF (2毫升)中之溶液內, 在室溫下, 添加(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(61毫克, 0.347毫莫耳)、EDAC (66毫克, 0.347毫莫耳)及1-羥基苯并三唑水合物(53毫克, 0.347毫莫耳)。3小時後, 將混合物以醋酸乙酯與水轉移至分液漏斗。使有機相濃縮, 並使殘留物藉層析純化(0%至4%甲醇: 二氯甲烷之1%梯度溶離), 以提供所要之物質, 為淡黃色固體(70毫克; 30%產率)。¹HNMR (MeOH-d₄; 400 MHz): δ7.55-7.30 (m, 6H), 7.25-6.96 (m, 8H), 6.45 (s, 2H), 5.12 (dd, J=5.43, 5.43 Hz, 2H), 4.20 (d, J=7.26 Hz, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.36-1.93 (m, 10H), 1.31 (s, 9H), 0.97-0.86 (m, 12H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中, 於5% FBS存在下, 標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例27

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(2S,3R,4R,5S)-1-(4-氟苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例27A

(2S,3R,4R,5S)-2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-3,4-二醇

將3,4-O-亞異丙基-D-甘露醇(2.24克，10.08毫莫耳)在2:1甲醇-二氯甲烷(45毫升)中之溶液，以碘苯二醋酸鹽(7.95克，24.19毫莫耳)處理，然後在室溫下攪拌5小時。使混合物藉迴轉式蒸發濃縮，並使殘留物溶於0.1M硫酸水溶液(20.6毫升)中，接著在室溫下攪拌18小時。藉由添加固態碳酸氫鈉將混合物調整至pH 6。然後，將混合物相繼地以4-氟苯胺(1.96毫升，20.16毫莫耳)、4-溴苯基二羥基硼烷(3.64克，18.14毫莫耳)及無水乙醇(40毫升)處理。接著，將混合物於油浴(110℃)中在回流下加熱20小時。使深褐色混合物冷卻至室溫，及在真空中濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯(100毫升)中，以水(50毫升)、0.33M三鹽基性磷酸鉀水溶液(2 x 50毫升)及鹽水(50毫升)洗滌。使有機相以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並使濾液藉迴轉式蒸發濃縮成暗紅褐色油。使此油溶於二氯甲烷-己烷中，在真空中濃縮，及在真空中乾燥，獲得深褐色泡沫物。藉矽膠急驟式層析純化，以10%至15%醋酸乙酯/二氯甲烷之階式梯度液溶離，獲得純產物，為黃色固體(1.216克，24%)。

實例27B

(2S,3R,4R,5S)-2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-氟苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯

於氮大氣下，使實例27A之產物(237毫克，0.467毫莫耳)溶於THF(3毫升)與DMF(1毫升)之混合物中，並冷卻至0℃。分次添加礦油中之

60%氫化鈉分散液(56.1毫克，1.402毫莫耳)，且將混合物在0℃下攪拌15分鐘。然後添加純碘甲烷(65微升，1.028毫莫耳)，移除冷卻浴，並將反應物在室溫下攪拌14.5小時。在醋酸乙酯(50毫升)中稀釋反應物，以飽和氯化銨水溶液(25毫升)、水(2 x 25毫升)及鹽水(25毫升)洗滌。使有機相以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及使濾液藉迴轉式蒸發濃縮。使黃色殘留物藉矽膠急驟式層析純化，以30%己烷/二氯甲烷溶離，而得標題化合物，為白色泡沫物(206毫克，82%)。

實例27C

(2S,3R,4R,5S)-1-(4-氟苯基)-3,4-二甲氧基-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)四氫吡咯

於經氮滌氣之燒瓶中，裝填實例27B之產物(204毫克，0.381毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼(242毫克，0.953毫莫耳)、醋酸鉀(112毫克，1.143毫莫耳)及無水二氧陸園(2毫升)。使混合物以氮噴射30分鐘，添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(31.1毫克，0.038毫莫耳)，

使混合物再一次以氮噴射5分鐘，並於85℃下之油浴中加熱6小時。使反應物經過小矽藻土床545真空過濾，將已收集之固體以5%甲醇/二氯甲烷充分洗滌，且在真空中濃縮濾液，以二氯甲烷/己烷溶出殘留物，獲得黃褐色固體。藉矽膠急驟式層析純化，以5%醋酸乙酯/二氯甲烷溶離，獲得標題化合物，為鮭魚色固體(238毫克，99%)。

實例27D

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-氟苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於經氮滌氣之5毫升微波管中，裝填實例27C之產物(237毫克，

0.377毫莫耳)、得自實例26D之產物(298毫克, 0.941毫莫耳)及無水乙醇(1.5毫升)與甲苯(1.5毫升)之混合物。音振, 以獲得混濁橘色混合物, 添加1M碳酸鈉水溶液(0.941毫升, 0.941毫莫耳), 並以氮噴射20分鐘。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(30.8毫克, 0.038毫莫耳), 使混合物再一次以氮噴射5分鐘, 將反應管件以捲曲鋁蓋密封, 並在微波反應器中加熱, 且於100℃下攪拌1小時。使反應物冷卻至室溫, 在醋酸乙酯(75毫升)中稀釋, 以水(2 x 25毫升)與鹽水(25毫升)洗滌, 使有機相以無水硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及使濾液藉迴轉式蒸發濃縮成暗黃色固體。藉矽膠急驟式層析純化, 以4%甲醇/二氯甲烷溶離, 獲得標題化合物, 為黃色固體(221毫克, 69%)。

實例27E

(S)-4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-氟苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)

將實例27D之產物(147.5毫克, 0.174毫莫耳)在無水二氯甲烷(2毫升)中之溶液, 於氮氣下以TFA (1毫升)處理, 並於室溫下攪拌30分鐘。在真空中移除溶劑, 且以1:10二氯甲烷-己烷(3 x 50毫升)溶出, 而得淡黃色固體(193毫克)。使固體TFA鹽溶於無水甲醇(15毫升)中, 以無水Amberlite IRA-400(OH)樹脂(1.66克, 先前將10克經潤濕之樹脂(Supelco)以去離子水(3 x 25毫升)與甲醇(3 x 25毫升)洗滌, 接著在真空中乾燥)處理, 並在室溫下攪拌2小時。然後, 將混合物經真空過濾, 以甲醇充分洗滌已收集之樹脂, 使濾液藉迴轉式蒸發濃縮, 且以1:10二氯甲烷-己烷溶出殘留物, 而得標題化合物, 為淡黃色固體(94毫克, 0.145毫莫耳, 83%)。

實例27F

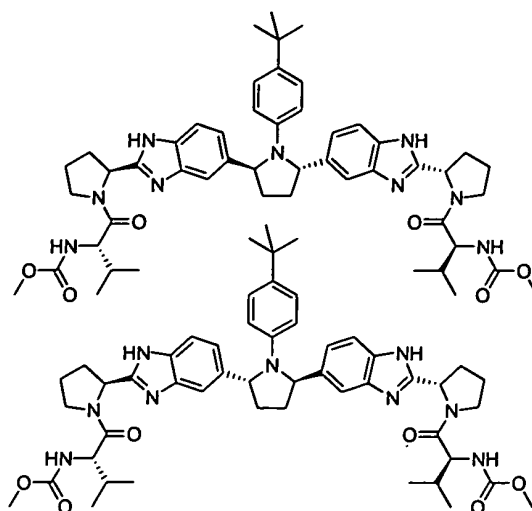
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-氟苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-

二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基
甲酸二甲酯

在經烘箱乾燥過之圓底燒瓶中，於氮氣下，使實例27E之產物(92毫克，0.142毫莫耳)溶於DMF (1毫升)與DMSO (1毫升)之混合物中，並使溶液冷卻至0℃。連續添加(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(53.5毫克，0.305毫莫耳)、EDAC (61.1毫克，0.312毫莫耳)、1-羥基苯并三唑水合物(47.8毫克，0.312毫莫耳)及N-甲基嗎福啉(47微升，0.426毫莫耳)。移除冷卻浴，並於室溫下攪拌15小時。將反應物以醋酸乙酯(50毫升)稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液(25毫升)、水(2 x 25毫升)及鹽水(25毫升)洗滌。使有機相以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及使濾液藉迴轉式蒸發濃縮。藉矽膠急驟式層析純化，以5%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得標題化合物，為淡黃色固體(78毫克，56%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δppm 0.86 (dd, J=17.67, 6.72 Hz, 12H), 0.97-1.37 (m, 3H), 1.41-2.29 (m, 11H), 3.53 (s, 6H), 3.69-3.86 (m, 4H), 4.04 (q, J=8.02 Hz, 2H), 4.12-4.23 (m, 2H), 5.07 (d, J=3.80 Hz, 2H), 5.35-5.48 (m, 2H), 6.31 (dd, J=9.16, 4.39 Hz, 2H), 6.74 (t, J=8.89 Hz, 2H), 7.12-7.71 (m, 12H), 11.53-12.31 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 963 (M+H)⁺。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例28

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯與
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例28A

1,4-雙(4-氨基-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二酮

於室溫及氮大氣下，將氯化鋅(27.4克，201毫莫耳)、二乙胺(15.6毫升，151毫莫耳)及第三-丁醇(14.4毫升，151毫莫耳)在苯(151毫升)中合併，且攪拌2小時。添加1-(4-氨基-3-硝基苯基)乙酮(30.1克，151毫莫耳)與2-溴基-1-(4-氨基-3-硝基苯基)乙酮(28克，101毫莫耳)。將混合物激烈攪拌20小時，並藉由過濾收集固體產物，且以苯、水、甲醇及二氯甲烷沖洗。使固體在真空烘箱中乾燥。

實例28B

1,4-雙(4-氨基-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇

於室溫下，使實例28A之產物(5.75克，14.48毫莫耳)溶於乙醇(150毫升)中，並以硼氫化鈉(1.21克，31.9毫莫耳)分次處理，歷經5分鐘。將溶液在70℃下加熱1小時，然後冷卻至室溫，以水使反應淬滅，於醋酸乙酯中萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮至乾涸，獲得4.81克(83%)灰白色固體。

實例28C

二甲烷磺酸1,4-雙(4-氨基-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二基酯

於室溫下，使實例28B之產物(4.81克，11.99毫莫耳)與三乙胺(5.85毫升，42.0毫莫耳)溶於二氯甲烷(80毫升)中，並以氯化甲烷磺醯(2.34

毫升，30.0毫莫耳)逐滴處理，歷經10分鐘。將所形成之溶液攪拌2小時，然後濃縮至乾涸，且直接使用於下一步驟中。

實例28D

1-(4-第三-丁基苯基)-2,5-雙(4-氯基-3-硝基苯基)四氫吡咯

將得自實例28C之產物(6.6克，11.84毫莫耳)在DMF (30毫升)中配成漿液，並添加4-第三-丁基苯胺(18.7毫升，118毫莫耳)，且將溶液在55℃下加熱2小時，然後冷卻，並倒入水中，且於二氯甲烷中萃取。濃縮有機物質，並使殘留物於矽膠120克管柱上藉層析純化，以0-5%醋酸乙酯/己烷溶離，獲得4.41克(72%)濃稠油。

實例28E

4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(N-(4-甲氧基苄基)-2-硝基苯胺)

將得自實例28D之產物(4.41克，8.57毫莫耳)與對-甲氧基苄胺(8.93毫升，68.6毫莫耳)於不含溶劑下合併，且在145℃下加熱1小時。將混合物以二氯甲烷稀釋，及過濾。將濾液以0.5M HCl，接著以NaHCO₃溶液，然後以鹽水洗滌，濃縮，並於具有80克管柱之矽膠上藉層析純化，以0-50%醋酸乙酯/己烷溶離，獲得4.13克(67%)橘色泡沫狀固體。

實例28F

4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(N1-(4-甲氧基苄基)苯-1,2-二胺)

使得自實例28E之產物(2克，2.79毫莫耳)溶於THF (15毫升)、乙醇(15毫升)及醋酸乙酯(5毫升)之混合物中，然後經由THF漿液添加氧化鉑(0.254克，1.12毫莫耳)。將燒瓶抽氣，並以氮滌氣兩次，接著抽氣，且開放至氫氣瓶。將混合物於室溫下攪拌20小時，接著經過矽藻土過濾，濃縮，及在具有80克管柱之矽膠上藉層析純化，以0-40%醋酸乙酯/二氯甲烷溶離，獲得反式產物之第一個吸收峰0.508克(28%)。

實例28G

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-(4-甲氧基苄胺基)-5,1-伸苯基)雙(氮二基)雙(酮基亞甲基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於室溫下，使得自實例28F之產物(0.422克，0.643毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.674毫升，3.86毫莫耳)溶於DMSO (6毫升)中，並以S-Boc-脯胺酸(0.319克，1.48毫莫耳)，接著以HATU (0.514克，1.35毫莫耳)處理。將溶液在室溫下攪拌1小時，然後以水稀釋，並濾出固體產物，且於具有40克管柱之矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷中之0-50%醋酸乙酯溶離，獲得0.565克(84%)黃色固體。

實例28H

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-胺基-5,1-伸苯基)雙(氮二基)雙(酮基亞甲基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於室溫下，使得自實例28G之產物(0.565克，0.538毫莫耳)溶於二氯甲烷(5毫升)與水(0.25毫升)中，並以DDQ (0.244克，1.076毫莫耳)分次處理，歷經2分鐘。以碳酸氫鈉溶液稀釋混合物，於二氯甲烷中萃取，濃縮，且於具有40克管柱之矽膠上藉層析純化，以0-15%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得0.355克(81%)黃色固體。

實例28I

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

使得自實例28H之產物溶於純醋酸(3毫升)中，並在72°C下加熱2小時。使溶液濃縮，然後倒入水中，且以碳酸氫鈉調整pH至~7-8。將產物於二氯甲烷中萃取，濃縮，及在具有40克管柱之矽膠上藉層析純化，以0-5%甲醇/二氯甲烷溶離，獲得0.185克(55%)淡黃色固體。

實例28J

(S)-5,5'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)

於室溫下，使得自實例28I之產物(0.204克，0.264毫莫耳)溶於THF (2毫升)中，並以二氧陸園中之4M鹽酸(2毫升)處理。使混合物濃縮至乾涸，且直接使用於下一步驟中。

實例28K

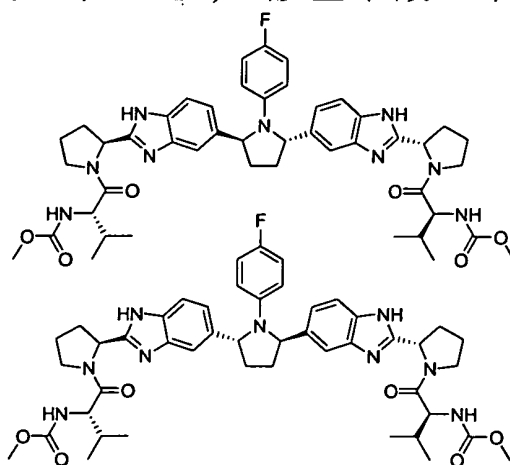
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯與
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於室溫下，使得自實例28J之產物(0.150克，0.261毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.365毫升，2.09毫莫耳)溶於DMSO (3毫升)中，並以(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.105克，0.601毫莫耳)，接著以HATU (0.204克，0.536毫莫耳)處理。將溶液在室溫下攪拌1小時，然後以水稀釋，且濾出固體產物，及在具有12克管柱之矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷中之0-8%甲醇溶離，獲得0.143克(60%)黃色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.75-0.92 (m, 12H) 1.07 (s, 9H) 1.64-1.76 (m, 2H) 1.85-2.04 (m, 6H) 2.12-2.26 (m, 4H) 2.43 (dd, J=7.75, 4.07 Hz, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.76-3.87 (m, 4H) 4.04 (dd, J=11.49, 6.51 Hz, 2H) 5.12 (t, J=7.59 Hz, 2H) 5.35 (d, J=3.25 Hz, 2H) 6.25 (d, J=8.46 Hz, 2H) 6.85-6.96 (m, 2H) 7.07 (t, J=7.97 Hz, 2H) 7.19 (s, 1H) 7.28 (d, J=8.35 Hz, 3H) 7.38 (dd, J=8.19, 1.90 Hz, 1H) 7.46 (d, J=8.13 Hz, 1H) 11.97-12.09 (m, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀

值為低於約0.1 nM。

實例29

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯與
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例29A

2,5-雙(4-氨基-3-硝基苯基)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯

將得自實例28C之產物(2.9克，5.2毫莫耳)與4-氟苯胺(5.0毫升，52.0毫莫耳)於不含溶劑下合併，且在45°C下加熱20小時，然後冷卻，並倒入水中，且於二氯甲烷中萃取。濃縮有機物質，使殘留物於具有120克管柱之矽膠上藉層析純化，以0-5%醋酸乙酯/己烷溶離，獲得0.59克(24%)濃稠油。

實例29B

4,4'-(1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(N-(4-甲氧基苄基)-2-硝基苯胺)

將得自實例29A之產物(0.88克，1.86毫莫耳)與4-甲氧基苄胺(3.64

毫升，28.0毫莫耳)合併，且於微波反應器中在145℃下加熱1小時。以二氯甲烷稀釋混合物，並過濾。使濾液濃縮，且於具有330克管柱之矽膠上藉層析純化，以0-60%醋酸乙酯/己烷溶離，獲得0.79克(62%)橘色泡沫物固體。

實例29C

4,4'-(1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-硝基苯胺)

於室溫下，使得自實例29B之產物(0.78克，1.15毫莫耳)溶於二氯甲烷(10毫升)中，並以TFA (1.8毫升，23.0毫莫耳)處理3小時。使殘留物濃縮，且於二氯甲烷與碳酸氫鈉溶液之間作分液處理。濃縮有機物質，並於具有40克管柱之矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷溶離，獲得0.218克(43%)反式異構物。

實例29D

4,4'-(1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯-1,2-二胺

使得自實例29C之產物(0.218克，0.50毫莫耳)溶於DMF (5毫升)中，然後經由THF漿液添加氧化鉑(0.226克，0.99毫莫耳)。將燒瓶抽氣，並以氮滌氣兩次，接著抽氣，且開放至氫氣瓶。將混合物於室溫下攪拌20小時。將溶液取至下一步驟，無需純化。

實例29E

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-胺基-5,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

將得自實例29D之產物之粗製DMF溶液以二異丙基乙胺(0.296毫升，1.70毫莫耳)與S-Boc-脯胺酸(0.192克，0.89毫莫耳)，接著以HATU (0.322克，0.85毫莫耳)處理。將溶液在室溫下攪拌1.5小時，然後以水稀釋，並濾出固體產物，且於具有12克管柱之矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷中之0-3%甲醇溶離，獲得0.235克(72%)黃色固體。

實例29F

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

使得自實例29E之產物溶於純醋酸(2毫升)中，並在60℃下加熱1小時。使溶液濃縮，然後倒入水中，且以碳酸氫鈉調整pH至~7-8。將產物於二氯甲烷中萃取，濃縮，及在具有12克管柱之矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷中之0-20%醋酸乙酯溶離，獲得0.124克(55%)淡黃色固體。

實例29G

(S)-5,5'-(1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)

於室溫下，使得自實例29F之產物(0.120克，0.163毫莫耳)溶於二氯甲烷(2毫升)中，並以TFA (1毫升)處理。使混合物濃縮至乾涸，溶於25%異丙醇/二氯甲烷中，且以碳酸氫鈉溶液洗滌。濾出所形成之固體，並脫水乾燥，且濃縮有機物質，及乾燥，而得標題化合物(0.062克，72%產率)灰白色固體。

實例29H

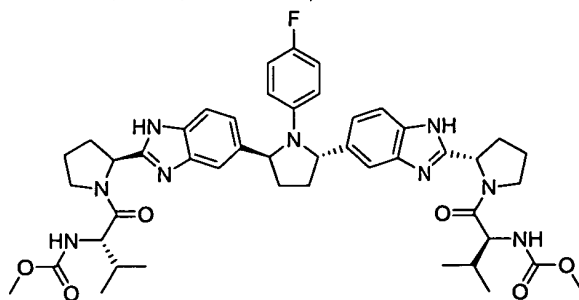
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯與
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於室溫下，使得自實例29G之產物(0.062克，0.116毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.101毫升，0.58毫莫耳)溶於DMSO (2毫升)中，並以(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.051克，0.289毫莫耳)，接著以HATU (0.092克，0.243毫莫耳)處理。將溶液在室溫下攪拌1小時，然後以水稀釋，

且濾出固體產物，及在具有12克管柱之矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷中之0-7%甲醇溶離，獲得0.021克(21%)黃色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.78-0.90 (m, 12H) 1.70 (s, 2H) 1.87-2.03 (m, 6H) 2.13-2.26 (m, 4H) 2.54-2.62 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.82 (s, 4H) 4.03-4.11 (m, 2H) 5.09-5.18 (m, 2H) 5.32-5.42 (m, 2H) 6.28 (dd, J=8.89, 4.34 Hz, 2H) 6.70-6.80 (m, 2H) 7.01-7.10 (m, 2H) 7.20 (d, J=9.32 Hz, 1H) 7.27-7.34 (m, 3H) 7.38 (dd, J=8.13, 2.71 Hz, 1H) 7.45 (d, J=8.02 Hz, 1H) 12.03 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例30

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((5,5'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

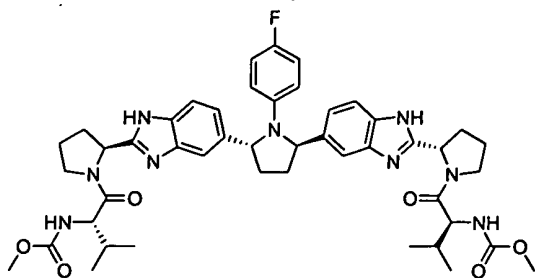


使得自實例29H之產物於Chirapak IA管柱上藉對掌性層析純化，以己烷/EtOH/MeOH/1,2二氯乙烷/二乙胺(25/25/25/25/0.1)之混合物溶離。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.75-0.89 (m, 12H) 1.64-1.73 (m, 2H) 1.85-2.03 (m, 6H) 2.12-2.24 (m, 4H) 2.81-2.90 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.76-3.87 (m, 4H) 4.01-4.09 (m, 2H) 5.08-5.16 (m, 2H) 5.34 (q, J=6.65 Hz, 2H) 6.26 (dd, J=9.05, 4.50 Hz, 2H) 6.67-6.78 (m, 2H) 7.03 (t, J=8.02 Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.24-7.32 (m, 3H) 7.36 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.44 (d, J=7.92 Hz, 1H) 12.01-12.07 (m, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢

測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例31

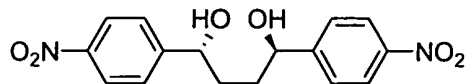
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



使得自實例29H之產物於Chirapak IA管柱上藉對掌性層析純化，以己烷/EtOH/MeOH/1,2二氯乙烷/二乙胺(25/25/25/25/0.1)之混合物溶離。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.74-0.93 (m, 12H) 1.69 (t, J=9.65 Hz, 2H) 1.82-2.06 (m, 6H) 2.09-2.26 (m, 4H) 3.04-3.23 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.73-3.90 (m, 4H) 4.06 (t, J=8.46 Hz, 2H) 5.05-5.21 (m, 2H) 5.29-5.44 (m, 2H) 6.21-6.32 (m, 2H) 6.67-6.86 (m, 2H) 7.05 (t, J=8.78 Hz, 2H) 7.18 (s, 1H) 7.23-7.33 (m, 3H) 7.37 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.45 (d, J=8.02 Hz, 1H) 12.04 (d, J=14.96 Hz, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例32

(1R,4R)-1,4-雙(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇



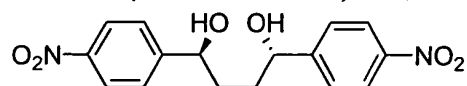
在23℃下，於(S)-(-)-α,α-二苯基-2-四氫吡咯甲醇(2.71克，10.70毫莫耳)中，添加THF (80毫升)。將極稀懸浮液以硼酸三甲酯(1.44克，13.86毫莫耳)處理，歷經30秒，並將所形成之溶液在23℃下混合1小時。使溶液冷卻至16-19℃，且經由注射器逐滴添加N,N-二乙基苯胺硼烷(21.45克，132毫莫耳)，歷經3-5分鐘(注意：激烈H₂釋出)，同時內

部溫度係被保持在16-19°C下。15分鐘後，H₂釋出已停止。於個別容器中，添加得自實例1A之產物(22.04克，95重量%，63.8毫莫耳)，接著為THF (80毫升)，以形成橘色漿液。使漿液冷卻至11°C後，將硼烷溶液經由套管轉移至二酮漿液中，歷經3-5分鐘。

在這段期間內，漿液之內部溫度上升至16°C。在添加完成後，使反應物於20-27°C下再保持2.5小時。於反應完成後，使混合物冷卻至5°C，並逐滴添加甲醇(16.7克，521毫莫耳)，歷經5-10分鐘，保持內部溫度<20°C(註：激烈H₂釋出)。於放熱已停止(約10分鐘)後，調整溫度至23°C，且將反應物混合，直到已發生固體之完全溶解為止。添加醋酸乙酯(300毫升)與1M HCl (120毫升)，並使液相進行分液處理。然後，將有機相以1M HCl (2 x 120毫升)、H₂O (65毫升)及10% NaCl水溶液(65毫升)連續洗滌。使有機物質以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。在濃縮期間，發生產物之結晶化作用。使漿液溫熱至50°C，並添加庚烷(250毫升)，歷經15分鐘。接著，將漿液在23°C下混合30分鐘，及過濾。將濕濾餅以3:1庚烷：醋酸乙酯(75毫升)洗滌，並使橘色結晶性固體在45°C下乾燥24小時，以提供標題化合物(15.35克，99.3% ee，61%產率)，其係被11%內消旋異構物污染(與dl異構物比較)。

實例33

(1S,4S)-1,4-雙(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇



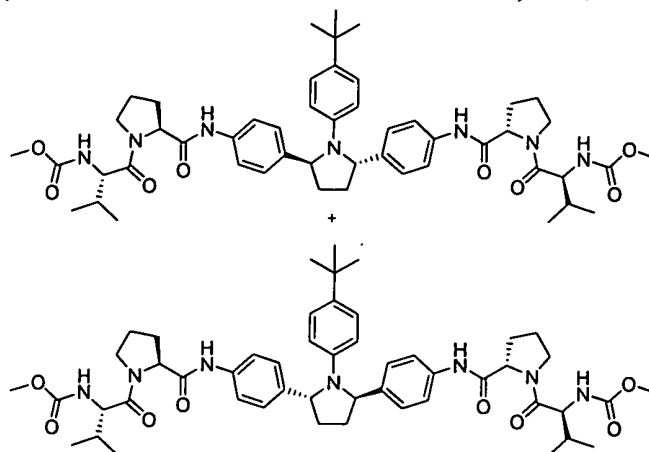
使得自實例1A之產物(30克，95重量%，91.4毫莫耳)接受實例32中所述之條件，以(R)-(-)- α,α -二苯基-2-四氫吡咯甲醇取代(S)-(-)- α,α -二苯基-2-四氫吡咯甲醇，而得標題化合物(20.14克，>99.55 ee，61%產率)，其係被9.7%內消旋異構物污染(與dl異構物比較)。

實例34

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例34A

1-(4-第三-丁基苯基)-2,5-雙(4-硝基苯基)四氫吡咯

將DMF (40毫升)中之得自實例1C之產物(3.67克, 7.51毫莫耳)與4-第三-丁基苯胺(11.86毫升, 75毫莫耳)於氮氣及50℃下攪拌4小時。將所形成之混合物於醋酸乙酯中稀釋, 以1M HCl處理, 攪拌10分鐘, 並過濾, 以移除固體。將濾液有機層以鹽水洗滌兩次, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化, 以己烷中之醋酸乙酯(5%至30%)溶離, 獲得固體。將固體在最少體積之1:9醋酸乙酯/己烷中研製, 獲得淡黃色固體, 為反式與順式異構物之混合物(1.21克, 36%)。

實例34B

4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺與

4,4'-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺

在50毫升壓力瓶中，於得自實例34A之產物(1.1克，2.47毫莫耳)在乙醇(20毫升)與THF (20毫升)中之溶液內，添加PtO₂(0.22克，0.97毫莫耳)，並於30 psi氫下在室溫下攪拌1小時。使混合物經過尼龍薄膜過濾，且蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷(20%至60%)中之醋酸乙酯溶離。標題化合物係溶離，為2種立體異構物之第一個(反式異構物，0.51克，54%)。

實例34C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯與(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於得自實例34B之產物(250毫克，0.648毫莫耳)、(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(307毫克，1.427毫莫耳)及HATU (542毫克，1.427毫莫耳)在DMSO (10毫升)中之混合物內，添加Hunig氏鹼(0.453毫升，2.59毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。使混合物以醋酸乙酯與水進行分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之醋酸乙酯(10%至50%)溶離，而得標題化合物(500毫克，99%)。

實例34D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺與
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

於二氯甲烷(4毫升)中之得自實例34C之產物(498毫克，0.638毫莫耳)

耳)內，添加TFA (6毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，並在真空中濃縮。使殘留物於3:1 CHCl₃：異丙醇與飽和NaHCO₃水溶液之間作分液處理。將水層藉由3:1 CHCl₃：異丙醇再一次萃取。使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物(345毫克，93%)。

實例34E

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

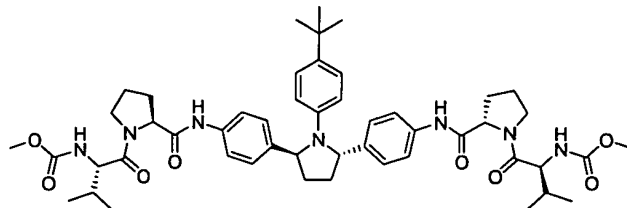
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

將得自實例34D之產物(29.0毫克，0.050毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(19.27毫克，0.110毫莫耳)、EDAC (21.09毫克，0.110毫莫耳)、HOBT (16.85毫克，0.110毫莫耳)及N-甲基嗎福啉(0.027毫升，0.250毫莫耳)在DMF (2毫升)中合併。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。使混合物以醋酸乙酯與水進行分液處理。將有機層以鹽水洗滌兩次，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之醋酸乙酯(50%至80%)溶離，獲得固體。將固體以醋酸乙酯/己烷研製，而得標題化合物(13毫克，29%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.85-0.95 (m, 12H) 1.11 (s, 9H) 1.59-1.65 (m, 2H) 1.79-2.04 (m, 8H) 2.10-2.18 (m, 2H) 2.41-2.46 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.57-3.67 (m, 2H) 3.76-3.86 (m, 2H) 4.00 (t, J=7.56 Hz, 2H) 4.39-4.46 (m, 2H) 5.15 (d, J=7.00 Hz, 2H) 6.17 (d, J=7.70 Hz, 2H) 6.94 (d, J=8.78 Hz, 2H) 7.13 (d, J=7.37 Hz, 4H) 7.30 (d, J=8.20 Hz, 2H) 7.50 (d, J=8.24

Hz, 4H) 9.98 (s, 2H) ; (ESI+) m/z 895 (M+H)⁺。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例35

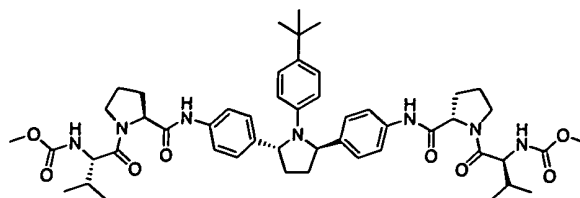
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



使得自實例34E之產物於Chiralpak AD-H半製備型管柱上藉對掌性層析純化，以己烷：(2:1異丙醇：EtOH)之2:1混合物溶離。標題化合物為所溶離之2種非對映異構物之第一個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6)δppm 0.88 (d, J=6.61 Hz, 6H) 0.93 (d, J=6.72 Hz, 6H) 1.11 (s, 9H) 1.63 (d, J=5.42 Hz, 2H) 1.80-2.04 (m, 8H) 2.09-2.19 (m, 2H) 2.44-2.47 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.59-3.66 (m, 2H) 3.77-3.84 (m, 2H) 4.02 (t, J=8.40 Hz, 2H) 4.42 (dd, J=7.86, 4.83 Hz, 2H) 5.14 (d, J=6.18 Hz, 2H) 6.17 (d, J=8.67 Hz, 2H) 6.94 (d, J=8.78 Hz, 2H) 7.13 (d, J=8.46 Hz, 4H) 7.31 (d, J=8.35 Hz, 2H) 7.50 (d, J=8.35 Hz, 4H) 9.98 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例36

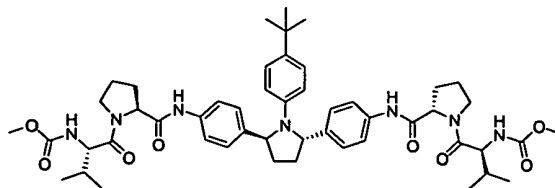
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



使得自實例34E之產物於Chiralpak AD-H半製備型管柱上藉對掌性層析純化，以己烷：(2:1異丙醇：EtOH)之2:1混合物溶離。標題化合物為所溶離之2種非對映異構物之第二個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.87 (d, J=6.51 Hz, 6H) 0.92 (d, J=6.72 Hz, 6H) 1.11 (s, 9H) 1.63 (d, J=5.53 Hz, 2H) 1.82-2.04 (m, 8H) 2.09-2.18 (m, 2H) 2.41-2.47 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.58-3.67 (m, 2H) 3.75-3.84 (m, 2H) 4.02 (t, J=7.26 Hz, 2H) 4.43 (dd, J=7.92, 4.88 Hz, 2H) 5.14 (d, J=6.18 Hz, 2H) 6.17 (d, J=8.78 Hz, 2H) 6.94 (d, J=8.67 Hz, 2H) 7.12 (d, J=8.46 Hz, 4H) 7.31 (d, J=8.35 Hz, 2H) 7.49 (d, J=8.46 Hz, 4H) 9.98 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例37

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例37A

(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸2,5-二酮基四氫吡咯-1-基酯

於(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(19.66克，112毫莫耳)與N-羥基琥珀醯亞胺(13.29克，116毫莫耳)之混合物中，添加醋酸乙酯(250毫升)，並使混合物冷卻至0-5℃。添加二異丙基碳化二亞胺(13.88克，110

毫莫耳)，且將反應混合物在0-5℃下攪拌約1小時。使反應混合物溫熱至室溫。過濾固體(二異丙基脲副產物)，並以醋酸乙酯沖洗。使濾液在真空中濃縮成油狀物。將異丙醇(200毫升)添加至此油中，且將混合物加熱至約50℃，以獲得均勻溶液。在冷卻時，結晶性固體形成。過濾固體，並以異丙醇(3 x 20毫升)洗滌，及乾燥，而得標題化合物，為白色固體(23.2克，77%產率)。

實例37B

(S)-1-((S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁醯基)四氫吡咯-2-羧酸

於L-脯氨酸(4.44克，38.6毫莫耳)、水(20毫升)、乙腈(20毫升)及DIEA (9.5克，73.5毫莫耳)之混合物中，添加得自實例37A之產物(10克，36.7毫莫耳)在乙腈(20毫升)中之溶液，歷經10分鐘。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。使溶液在真空下濃縮，以移除乙腈。於所形成之透明水溶液中，添加6N HCl (9毫升)，直到pH~2為止。將溶液轉移至分液漏斗，並添加25% NaCl (10毫升)，且將混合物以醋酸乙酯(75毫升)，接著再一次以醋酸乙酯(6 x 20毫升)萃取，及將合併之萃液以25% NaCl (2 x 10毫升)洗滌。蒸發溶劑，獲得濃稠油。添加庚烷，並蒸發溶劑，獲得泡沫物，使其在高真空下乾燥。添加乙醚，且蒸發溶劑，獲得泡沫物，使其在高真空下乾燥，而得標題化合物(10.67克)，為白色固體。

實例37B之化合物亦可根據下述程序製成：

於燒瓶中，裝填L-纈氨酸(35克，299毫莫耳)、1N氫氧化鈉溶液(526毫升，526毫莫耳)及碳酸鈉(17.42克，164毫莫耳)。將混合物攪拌15分鐘，以使固體溶解，然後冷卻至15℃。將氯甲酸甲酯(29.6克，314毫莫耳)慢慢添加至反應混合物中。接著，將混合物於室溫下攪拌30分鐘。使混合物冷卻至15℃，且以濃HCl溶液調整pH至~5.0。添加100毫升2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)，並持續調整pH，直到pH值抵達~2.0為

止。添加150毫升2-MeTHF，且將混合物攪拌15分鐘。分離液層，並將水層以100毫升2-MeTHF萃取。使合併之有機層以無水Na₂SO₄脫水乾燥，且過濾，及將Na₂SO₄濾餅以50毫升2-MeTHF洗滌。使產物溶液濃縮至~100毫升，以120毫升IPAc溶出兩次。慢慢裝填250毫升庚烷，然後使混合物之體積濃縮至300毫升。將混合物加熱至45°C，並裝填160毫升庚烷。在2小時內，使混合物冷卻至室溫，攪拌30分鐘，過濾，及以2-MeTHF/庚烷混合物(1:7，80毫升)洗滌。使濕濾餅在55°C下乾燥24小時，獲得47.1克Moc-*L*-Val-OH產物，為白色固體(90%)。

將Moc-*L*-Val-OH (150克，856毫莫耳)、HOBt水合物(138克，899毫莫耳)及DMF (1500毫升)添加至燒瓶中。將混合物攪拌15分鐘，獲得透明溶液。裝填EDC鹽酸鹽(172克，899毫莫耳)，並混合20分鐘。使混合物冷卻至13°C，且裝填(*L*)-脯氨酸苄基酯鹽酸鹽(207克，856毫莫耳)。然後在30分鐘內，裝填三乙胺(109克，1079毫莫耳)。將所形成之懸浮液在室溫下混合1.5小時。使反應混合物冷卻至15°C，並在1.5小時內，

裝填1500毫升6.7% NaHCO₃，接著添加1200毫升水，歷經60分鐘。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，過濾，及以水/DMF混合物(1:2，250毫升)，然後以水(1500毫升)洗滌。使濕濾餅在55°C下乾燥24小時，獲得282克產物，為白色固體(90%)。

將所形成之固體(40克)與5% Pd/氧化鋁添加至帕爾反應器中，接著為THF (160毫升)。密封反應器，並以氮(6 x 20 psig)滌氣，然後為氫滌氣(6 x 30 psig)。將反應器以氫加壓至30 psig，並在室溫下攪拌大約15小時。經過GF/F濾器過濾所形成之漿液，及濃縮成大約135克溶液。添加庚烷(120毫升)，且將溶液攪拌，直到固體形成為止。於添加2-3小時後，逐滴添加另外之庚烷(240毫升)，將漿液攪拌大約1小時，接著過濾。使固體乾燥，而得標題化合物。

實例37C

二甲烷磺酸(1R,4R)-1,4-雙(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二基酯

將得自實例32之產物(5.01克，13.39毫莫耳)與2-甲基四氫呋喃(70毫升)合併，且冷卻至-5℃，並添加N,N-二異丙基乙胺(6.81克，52.7毫莫耳)，歷經30秒。個別地製成甲烷磺酸酐(6.01克，34.5毫莫耳)在2-甲基四氫呋喃(30毫升)中之溶液，並添加至二醇漿液中，歷經3分鐘，保持內部溫度在-15℃與-25℃之間。於-15℃下混合5分鐘後，移除冷卻浴，且使反應物慢慢溫熱至23℃，及混合30分鐘。於反應完成後，使粗製漿液直接進行至下一步驟。

實例37D

(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-2,5-雙(4-硝基苯基)四氫吡咯

在23℃下，於得自實例37C之粗產物溶液(7.35克，13.39毫莫耳)中，添加4-第三-丁基苯胺(13.4克，90毫莫耳)，歷經1分鐘。將反應物加熱至65℃，歷經2小時。於完成後，使反應混合物冷卻至23℃，並以2-甲基四氫呋喃(100毫升)與1M HCl (150毫升)稀釋。於液相之分配作用後，將有機相以1M HCl (140毫升)、2-甲基四氫呋喃(50毫升)及25重量% NaCl水溶液(100毫升)處理，且使液相進行分液處理。將有機相以25重量% NaCl水溶液(50毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至大約20毫升。添加庚烷(30毫升)與另外之2-甲基四氫呋喃，以引致結晶化作用。使漿液進一步濃縮，並慢慢添加另外之庚烷(40毫升)，且過濾漿液，以2-甲基四氫呋喃：庚烷(1:4，20毫升)洗滌。使固體懸浮於MeOH (46毫升)中，歷經3小時，過濾，及將潮濕固體以另外之MeOH (18毫升)洗滌。使固體在真空烘箱中於45℃下乾燥16小時，以提供標題化合物(3.08克，51% 2-步驟產率)。

實例37E

4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺

在氮氣流下，於160毫升帕爾攪拌器氫化器皿中，添加得自實例37D之產物(2克，4.49毫莫耳)，接著為60毫升THF與阮尼鎳Grace 2800 (1克，50重量% (乾重為基準))。裝配反應器，並以氮(8 x 20 psig)滌氣，然後以氫(8 x 30 psig)滌氣。接著，將反應器以氫加壓至30 psig，且開始攪拌(700 rpm)，及在室溫下持續，歷經總計16小時。將漿液藉真空過濾，使用GF/F Whatman玻璃纖維濾器過濾。蒸發濾液，而得漿液，然後添加庚烷，並過濾，獲得粗製標題化合物，使其乾燥，且直接使用於下一步驟中。

實例37F

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基)雙(酮基亞甲基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於DMF (20毫升)中之得自實例37E之產物(1.64克，4.25毫莫耳)得自實例37B之產物(2.89克，10.63毫莫耳)及HATU (4.04克，10.63毫莫耳)在DMF (150毫升)中之溶液內，添加三乙胺(1.07克，10.63毫莫耳)，並將溶液於室溫下攪拌90分鐘。於反應混合物中，傾倒20毫升水，且過濾所獲得之白色沉澱物，及將固體以水(3x5毫升)洗滌。使固體吹送乾燥1小時。將粗製物質裝填在矽膠管柱上，並以梯度液溶離，以醋酸乙酯/庚烷(3/7)開始，且以純醋酸乙酯終止。合併所要之溶離份，及蒸餾出溶劑，獲得極淡黃色固體，使其在真空烘箱中於45°C下以氮滌氣而乾燥，歷經15小時，而得標題化合物(2.3克，61%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.88 (d, J=6.61 Hz, 6H) 0.93 (d, J=6.72 Hz, 6H) 1.11 (s, 9H) 1.63 (d, J=5.42 Hz, 2H) 1.80-2.04 (m, 8H) 2.09-2.19 (m, 2H) 2.44-2.47 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.59-3.66 (m, 2H) 3.77-3.84 (m, 2H) 4.02 (t, J=8.40 Hz, 2H) 4.42 (dd, J=7.86, 4.83 Hz, 2H) 5.14 (d, J=6.18 Hz, 2H) 6.17 (d, J=8.67 Hz, 2H) 6.94 (d, J=8.78 Hz, 2H) 7.13 (d, J=8.46 Hz, 4H)

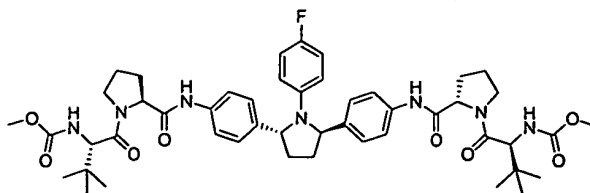
7.31 (d, J=8.35 Hz, 2H) 7.50 (d, J=8.35 Hz, 4H) 9.98 (s, 2H)。

或者，使得自實例37E之產物(11.7克，85重量%，25.8毫莫耳)與得自實例37B之產物(15.45克，56.7毫莫耳)懸浮於EtOAc (117毫升)中，添加二異丙基乙胺(18.67克，144毫莫耳)，並使溶液冷卻至0°C。在另一個燒瓶中，使1-丙烷膦酸環酐(T3P®) (46.0克，50重量%，在EtOAc中，72.2毫莫耳)溶於EtOAc (58.5毫升)中，且裝填至添液漏斗中。將T3P溶液逐滴添加至反應混合物中，歷經3-4小時，並攪拌，直到反應完成為止。使反應物溫熱至室溫，且以1M HCl/7.5重量% NaCl (100毫升)洗滌，接著以5% NaHCO₃(100毫升)洗滌，然後以5% NaCl溶液(100毫升)洗滌。使溶液濃縮至大約60毫升，添加EtOH (300毫升)，並使溶液濃縮成84克溶液。

將一部份產物之EtOH溶液(29克)加熱至40°C，並添加134克H₂O中之40重量% EtOH。添加晶種在58重量/重量% EtOH/ H₂O中之漿液，將其在40°C下攪拌數小時，然後冷卻至0°C。接著過濾漿液，且以58重量/重量% EtOH/H₂O洗滌。使產物於40-60°C及真空下乾燥，然後，在真空烘箱中藉由放置一盤水之再水合作用，而得標題化合物。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例38

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例38A

二甲烷磺酸(1S,4S)-1,4-雙(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二基酯

標題化合物係使用得自實例37C之方法，以得自實例33之產物取代得自實例32之產物而製成。

實例38B

(2R,5R)-1-(4-氟苯基)-2,5-雙(4-硝基苯基)四氫吡咯

標題化合物係使用得自實例37D之方法，以4-氟苯胺取代4-第三-丁基苯胺而製成。

實例38C

4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺

在250毫升不銹鋼壓力瓶中，於得自實例38B之產物(2.34克，5.74毫莫耳)在1:1乙醇：THF (60毫升)中之溶液內，添加PtO₂(0.47克，2.06毫莫耳)，並將所形成之混合物置於H₂壓力(30 psi)下，且於室溫下攪拌90分鐘。經過尼龍薄膜過濾混合物，並使濾液在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-65%醋酸乙酯在己烷中之溶劑梯度液，而得標題化合物，為固體(0.736克，37%)。

實例38D

(2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於得自實例38C之產物(3.54克，10.19毫莫耳)、(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(5.48克，25.5毫莫耳)及HATU (9.69克，25.5毫莫耳)在無水NMP (50毫升)中之溶液內，添加N,N-二異丙基乙胺(5.29毫升，30.6毫莫耳)，並將反應混合物於室溫下攪拌30-45分鐘。以水(500毫升)稀釋反應混合物。過濾已沉澱之產物，且以水(3 x 100毫升)、碳酸氫鈉溶液(50毫升)及水(50毫升)洗滌。使產物於40℃下乾燥15小時。使此物質(8.5克)通過矽膠墊，並以醋酸乙酯溶離，而得白色固體產物(7.9克，99%)。

實例38E

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

於得自實例38D之產物(7.9克，10.65毫莫耳)在二氯甲烷(50毫升)中之溶液內，添加異丙醇中之5M HCl溶液(50毫升)，並將反應混合物在室溫下攪拌16小時。在真空下藉由迴轉式蒸發器蒸發溶劑，且使粗製物質溶於含有20%甲醇之二氯甲烷(200毫升)中。將溶液以5%氫氧化銨溶液(90毫升)、鹽水(50毫升)洗滌，並以MgSO₄脫水乾燥。過濾溶液，及濃縮，而得6.5克粗產物。使此物質自醋酸乙酯/庚烷(8/2)再結晶，而得標題化合物(5.0克，87%產率)。

實例38F

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於得自實例38E之產物(4.14克，7.64毫莫耳)、(S)-2-甲氧羰基胺基-3,3-二甲基-丁酸(3.62克，19.11毫莫耳)及EDAC (3.66克，19.11毫莫耳)在無水DMF (80毫升)中之溶液內，添加N,N-二異丙基乙胺(2.96克，22.93毫莫耳)，並將溶液於室溫下攪拌4小時。將反應混合物倒入400毫升水中，且過濾所獲得之白色沉澱物，及以水(3x50毫升)、碳酸氫鈉(50毫升)、水(50毫升)洗滌，並在真空烘箱中於45℃下以氮滌氣而乾燥，歷經15小時，獲得7.0克粗產物。將粗製物質裝填在矽膠管柱(150克矽膠)上，且以梯度液溶離，以醋酸乙酯/庚烷(7/3)開始，及以醋酸乙酯終止。合併所要之溶離份，且蒸餾出溶劑，獲得極淡黃色油，將其以MTBE/庚烷(1:9)研製1小時。過濾如此獲得之白色固體，並在真空烘箱中以氮滌氣而乾燥，獲得6.1克產物。使固體5.5克溶於16毫升甲醇中，且於500毫升燒瓶中，將此溶液添加至水(220毫升)中。將漿液攪

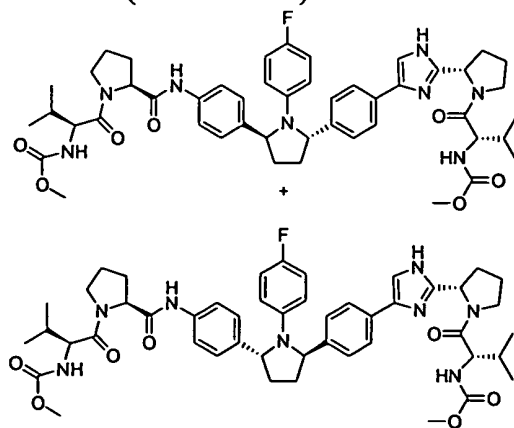
拌30分鐘，並藉過濾收集固體，於45℃下以氮滌氣而乾燥，歷經15小時，而得標題化合物(5.4克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.96 (s, 18H) 1.64 (d, J=5.53 Hz, 2H) 1.78-1.93 (m, 6H) 1.94-2.06 (m, 2H) 2.09-2.21 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.59-3.69 (m, 2H) 3.72-3.83 (m, 2H) 4.20 (d, J=8.89 Hz, 2H) 4.43 (dd, J=7.92, 5.42 Hz, 2H) 5.16 (d, J=6.29 Hz, 2H) 6.20 (dd, J=9.16, 4.39 Hz, 2H) 6.77 (t, J=8.95 Hz, 2H) 7.12 (d, J=8.57 Hz, 4H) 7.50 (d, J=8.57 Hz, 4H) 9.99 (s, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例39

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-(4-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-L-脯胺鹽胺
(ACD v12)

與

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-(4-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-L-脯胺鹽胺
(ACD v12)



實例39A

1-(4-溴苯基)-4-(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二酮

將苯(108毫升)添加至無水氯化鋅(II) (19.62克, 144毫莫耳)中, 接著添加二乙胺(11.16毫升, 108毫莫耳)與2-甲基丙-2-醇(10.32毫升, 108毫莫耳), 並於室溫下攪拌2小時。一起添加2-溴基-1-(4-溴苯基)乙酮(20克, 72.0毫莫耳)與1-(4-硝基苯基)乙酮(17.83克, 108毫莫耳), 且將混合物攪拌18小時。添加5%硫酸水溶液(50毫升), 並激烈攪拌, 然後藉過濾收集產物, 以苯、水、甲醇、二氯甲烷沖洗, 及在真空下乾燥, 以提供產物(15.0克, 58%產率, 無色粉末)。

實例39B

1-(4-溴苯基)-4-(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇

使得自實例39A之產物(3.64克, 10.05毫莫耳)溶於乙醇(67毫升)中, 並分次添加硼氫化鈉(0.837克, 22.11毫莫耳)。在室溫下攪拌1小時後, 使混合物經過矽藻土過濾, 且以甲醇與醋酸乙酯洗滌, 及使濾液濃縮成固體。使固體溶於醋酸乙酯(200毫升)中, 並以1N HCl水溶液(200毫升), 接著以鹽水萃取, 且使有機層脫水乾燥, 及濃縮成無色油(3.68克, 100%), 將其直接使用於下一反應。

實例39C

二甲烷磺酸1-(4-溴苯基)-4-(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二基酯

使得自實例39B之產物(3.68克, 10.05毫莫耳)溶於二氯甲烷(167毫升)中。並使溶液於冰浴中冷卻, 接著逐滴添加三乙胺(4.20毫升, 30.1毫莫耳)與氯化甲烷磺醯(1.96毫升, 25.1毫莫耳)。在攪拌15分鐘後, 使溶液濃縮成固體(5.25克, 100%), 將其直接使用於下一反應。

實例39D

2-(4-溴苯基)-1-(4-氟苯基)-5-(4-硝基苯基)四氫吡咯

使得自實例39C之產物(5.25克, 10.05毫莫耳)溶於DMF (31毫升)中, 然後添加4-氟苯胺(9.65毫升, 101毫莫耳), 並將溶液在50℃下加

熱18小時。使溶液冷卻至室溫，且添加1N HCl水溶液(100毫升)，接著以醋酸乙酯(2 x 200毫升)萃取，然後，將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮成琥珀色油，於其中添加甲醇(10毫升)，及在3小時後，造成黃色固體(1.05克，24%)，為標題化合物，為反式四氫吡咯異構物之1/1混合物。

實例39E

1-(4-氟苯基)-2-(4-硝基苯基)-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圖-2-基)苯基)四氫吡咯

使得自實例39D之產物(1.05克，2.38毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍圖) (0.725克，2.86毫莫耳)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氫鈹(II) (0.194克，0.238毫莫耳)及醋酸鉀(0.35克，3.57毫莫耳)溶於二氧陸圖(20毫升)中，然後使氮氣起泡經過溶液，歷經10分鐘，接著在100℃下加熱1.5小時。使溶液冷卻至室溫，然後經過矽藻土過濾，並以醋酸乙酯(20毫升)洗滌。使濾液脫水乾燥，濃縮，及使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，以10-50%醋酸乙酯在己烷中之溶劑梯度液分離，而得標題化合物(1.09克，94%)，為黃色固體，且為反式立體異構物之1/1混合物。

實例39F

(2S)-2-(4-(4-(1-(4-氟苯基)-5-(4-硝基苯基)四氫吡咯-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

使得自實例39E之產物(1.05克，2.15毫莫耳)、得自實例26D之產物(0.748克，2.365毫莫耳)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氫鈹(II) (0.176克，0.215毫莫耳)溶於甲苯(10毫升)、乙醇(10毫升)及1N碳酸氫鈉水溶液(2.58毫升，2.58毫莫耳)之混合物中，並使氮氣起泡經過溶液，歷經10分鐘，接著在90℃下加熱3小時。

使溶液冷卻至室溫，且添加水(20毫升)，然後以二氯甲烷(50毫升)萃取，接著脫水乾燥，濃縮，及使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，以0-100%醋酸乙酯在己烷中之溶劑梯度液溶離，而得標題化合物(0.28克，72%)，為黃色固體，且為反式立體異構物之1/1混合物。

實例39G

(2S)-2-(4-(4-(5-(4-胺基苯基)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

使得自實例39F之產物(300毫克，0.502毫莫耳)溶於乙醇(5毫升)與THF (5毫升)中，然後添加氧化鉑(IV) (22.8毫克，0.1毫莫耳)與氫氣瓶，並將溶液在室溫下攪拌2.5小時。使溶液經過矽藻土過濾，且以甲醇(10毫升)洗滌，接著濃縮，而得標題化合物(285毫克，100%)，為無色半固體，及為立體異構物之1/1混合物。

實例39H

(2S)-2-(4-(5-(4-(2-((S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2-基)苯胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

使得自實例39G之產物(285毫克，0.502毫莫耳)、(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(162毫克，0.753毫莫耳)、HATU (305毫克，0.803毫莫耳)及Hunig氏鹼(0.263毫升，1.506毫莫耳)溶於DMSO (5毫升)中，並於室溫下攪拌1小時。添加二氯甲烷(50毫升)，然後以水(2 x 50毫升)萃取，使有機萃液脫水乾燥，濃縮，且使殘留物溶於甲醇(10毫升)中，接著添加碳酸鉀(400毫克，2.89毫莫耳)，並將鮮明黃色溶液在室溫下攪拌30分鐘。然後過濾溶液，及使濾液濃縮成油狀物，使其溶於95/5二氯甲烷/甲醇混合物(50毫升)中，且以水(20毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥，及濃縮，而得標題產物(350毫克，91%)，為淡黃色固體，且為立體異構物之1/1混合物。

實例39I

(2S)-N-(4-(1-(4-氟苯基)-5-(4-(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)四氫吡咯-2-基)苯基)四氫吡咯-2-羧醯胺鹽酸鹽

使得自實例39H之產物(350毫克, 0.458毫莫耳)溶於二氧陸園中之4M鹽酸溶液(6毫升)內, 並將溶液在室溫下攪拌30分鐘, 然後, 使混合物在高真空下濃縮成固體(約310毫克), 為鹽酸鹽, 將其直接使用於下一反應。

實例39J

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基-N-(4-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-L-脯胺醯胺

(ACD v12)

與

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基-N-(4-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-L-脯胺醯胺

(ACD v12)

於得自實例39I之產物(300毫克, 0.45毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(173毫克, 0.99毫莫耳)及HATU (428毫克, 1.125毫莫耳)在DMSO (5毫升)中之混合物內, 添加Hunig氏鹼(0.786毫升, 4.5毫莫耳), 並將反應物在室溫下攪拌1小時。添加二氯甲烷(50毫升), 然後以水(2 x 25毫升)萃取, 使有機萃液脫水乾燥, 濃縮, 且使殘留物溶於甲醇(15毫升)中, 接著添加碳酸鉀(300毫克, 2.17毫莫耳), 並於室溫下攪拌20分鐘。然後過濾溶液, 及使濾液濃縮成油狀物, 使其溶於95/5二氯甲烷/甲醇混合物(50毫升)中, 且以水(20毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥, 及濃縮, 並使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化, 以0-25%

甲醇在二氯甲烷中之溶劑梯度液溶離，獲得標題化合物(0.13克，33%)，為無色固體，且為非對映異構物之1/1混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11.64 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.33 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.08 (m, 4H), 6.72 (m, 2H), 6.17 (m, 2H), 5.15 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.87 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 0.82 (m, 12H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例40

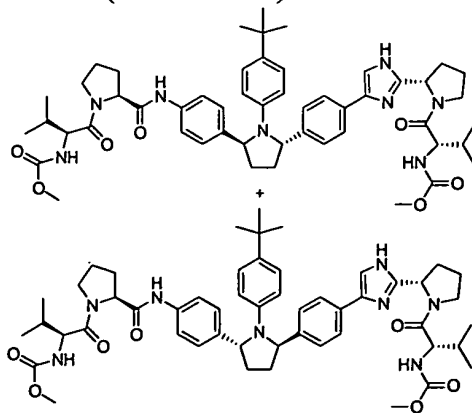
N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-(4-{(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-咪唑-4-基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-L-脯胺鹽胺

(ACD v12)

與

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-(4-{(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-咪唑-4-基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-L-脯胺鹽胺

(ACD v12)



實例40A

2-(4-溴苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-硝基苯基)四氫吡咯

根據實例39D中之程序，使得自實例39C之產物(10.86克，20.79毫莫耳)、DMF (65毫升)及4-第三-丁基苯胺(26.5毫升，166毫莫耳)反應，以提供標題化合物(5.0克，50%，黃色固體)，為順式與反式四氫吡咯立體異構物之混合物。

實例40B

1-(4-第三-丁基苯基)-2-(4-硝基苯基)-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)四氫吡咯

根據實例39E中之程序，使二氧陸園(35毫升)中之得自實例40A之產物(2.0克，4.17毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍園)(1.27克，5.01毫莫耳)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II) (0.681克，0.834毫莫耳)及醋酸鉀(0.614克，6.26毫莫耳)反應，以提供標題化合物(1.5克，68%，黃色固體)，為立體異構物之混合物。

實例40C

(2S)-2-(4-(4-(1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-硝基苯基)四氫吡咯-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

根據實例39F中之程序，使甲苯(6毫升)、乙醇(6毫升)及1N碳酸氫鈉水溶液(1.6毫升，1.6毫莫耳)之混合物中之得自實例40B之產物(0.7克，1.33毫莫耳)、(S)-2-(4-溴基-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.462克，1.463毫莫耳)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II) (0.109克，0.133毫莫耳)反應，以提供標題化合物(0.66克，78%，黃色固體)，為立體異構物之混合物。

實例40D

(2S)-2-(4-(4-(5-(4-胺基苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

於乙醇(10毫升)與THF (10毫升)中之得自實例40C之產物(1.37克，2.153毫莫耳)內，接著添加氧化鉑(IV) (196毫克，0.862毫莫耳)與

氫氣瓶，並將溶液在室溫下攪拌48小時。然後，根據實例39G中之程序，將反應物處理，以提供標題化合物(1.3克，100%)，為立體異構物之混合物。

實例40E

(2R)-2-(4-(5-(4-(2-((S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2-基)苯胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

根據實例39H中之程序，使DMSO (20毫升)中之得自實例40D之產物(1.3克，2.146毫莫耳)、(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(1.386克，6.44毫莫耳)、HATU (1.305克，3.43毫莫耳)及Hunig氏鹼(1.124毫升，6.44毫莫耳)反應，以提供標題化合物(1.01克，59%)，為立體異構物之混合物。

實例40F

(2R)-N-(4-(1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)四氫吡咯-2-基)苯基)四氫吡咯-2-羧醯胺鹽酸鹽

根據實例39I中之程序，使二氧陸園溶液中之2M鹽酸(10毫升)內之得自實例40E之產物(610毫克，0.76毫莫耳)反應，以提供標題化合物(495毫克)，為鹽酸鹽與立體異構物之混合物。

實例40G

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基-N-(4-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-L-脯胺醯胺

(ACD v12)

與

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基-N-(4-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]四氫吡咯-2-

基}-1H-咪唑-4-基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-L-脯胺醯胺

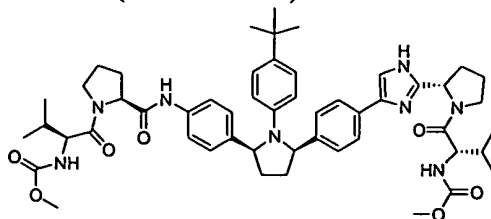
(ACD v12)

根據實例39J中之程序，使DMSO (6毫升)與Hunig氏鹼(1.078毫升，6.17毫莫耳)中之得自實例40F之產物(372毫克，0.617毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(324毫克，1.851毫莫耳)、HATU (821毫克，2.16毫莫耳)反應，然後，將反應物以乙腈與水(0.1% TFA)稀釋，並藉逆相層析純化(C18)，以水(0.1% TFA)中之10-100%乙腈溶離，獲得標題化合物(68毫克，12%產率，白色固體)，為非對映異構物之1/1混合物。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.80-0.96 (m, 12H), 1.10 (s, 9H), 1.65 (d, J=6.07 Hz, 2H), 1.82-2.04 (m, 8H), 2.07-2.20 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.73-3.85 (m, 3H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.43 (dd, J=7.97, 4.93 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=6.99, 2.87 Hz, 1H), 5.17 (d, J=6.40 Hz, 2H), 6.20 (d, J=8.89 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.89 Hz, 2H), 7.14 (dd, J=8.51, 2.87 Hz, 4H), 7.30 (t, J=9.11 Hz, 2H), 7.37 (d, J=1.84 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.02 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.13 Hz, 2H), 9.98 (s, 1H), 11.68 (s, 1H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例41

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基-N-(4-{(2S,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]四氫吡咯-2-基}-1H-咪唑-4-基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-L-脯胺醯胺

(ACD v12)



根據實例39J中之程序，使DMSO (8.2毫升)與Hunig氏鹼(1.5毫

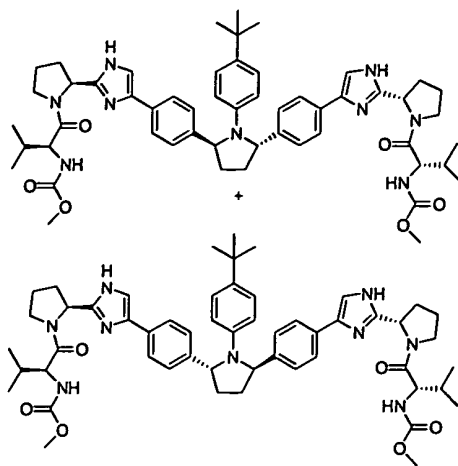
升，8.59毫莫耳)中之得自實例40F之產物(493毫克，0.818毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(430毫克，2.454毫莫耳)、HATU (1088毫克，2.86毫莫耳)反應，然後，將殘留物以乙腈與水(0.1% TFA)稀釋，並藉逆相層析純化(C18)，以水(0.1% TFA)中之10-100%乙腈溶離，而得標題化合物(80毫克，11%產率，白色固體)。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.89-1.04 (m, 12H), 1.20 (s, 9H), 1.86-2.12 (m, 10H), 2.15-2.27 (m, 3H), 2.43-2.49 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.81-3.93 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.52 (dd, J=7.86, 4.61 Hz, 1H), 4.74 (d, J=5.20 Hz, 2H), 5.14 (dd, J=6.99, 3.31 Hz, 1H), 6.40 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.47 (d, J=1.73 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.81 Hz, 4H), 7.65 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.24 Hz, 2H), 10.10 (s, 1H), 11.76 (s, 1H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例42

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例42A

1,4-雙(4-溴苯基)丁烷-1,4-二醇

使得自實例26E之產物(3.42克，8.63毫莫耳)接受實例39B中所述之條件，以提供標題產物(3.45克，100%產率，無色油)。

實例42B

二甲烷磺酸1,4-雙(4-溴苯基)丁烷-1,4-二基酯

使得自實例42A之產物(3.45克，8.63毫莫耳)接受實例39C中所述之條件，以提供標題產物(4.8克，100%)。

實例42C

2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯

使得自實例42B之產物(5.2克，9.35毫莫耳)接受實例39D中所述之條件，以4-第三-丁基苯胺(11.91毫升，74.8毫莫耳)取代4-氟苯胺，以提供標題產物(3.89克，81%)，為異構物之混合物。

實例42D

1-(4-第三-丁基苯基)-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)四氫吡咯

使得自實例42C之產物(3.88克，7.56毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍園)(6.72克，26.5毫莫耳)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氫鈣(II) (0.617克，0.756毫莫耳)及醋酸鉀(3.34

克，34.0毫莫耳)溶於二甲氧基乙烷(70毫升)中，並使氮氣起泡經過溶液，歷經10分鐘，接著在85℃下加熱1小時。使溶液冷卻至室溫，然後經過矽藻土過濾，且以醋酸乙酯(20毫升)洗滌，使濾液脫水乾燥，接著濃縮，及使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，以0-10%醋酸乙酯在己烷中之溶劑梯度液溶離，然後所形成之固體以乙醚之研製，獲得標題化合物(1.14克，25%)，為反式立體異構物之1/1混合物。

實例42E

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

使得自實例42D之產物(0.915克，1.506毫莫耳)、得自實例26D之產物(1.429克，4.52毫莫耳)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯化鈹(II) (0.123克，0.151毫莫耳)溶於甲苯(7毫升)、乙醇(7毫升)及2N碳酸氫鈉水溶液(2.64毫升，5.28毫莫耳)之混合物中，並使氮氣起泡經過溶液，歷經10分鐘，接著在100℃下加熱3小時。使溶液冷卻至室溫，並添加水(20毫升)，然後以二氯甲烷(50毫升)萃取，接著脫水乾燥，濃縮，及使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，以0-80%醋酸乙酯在己烷中之溶劑梯度液溶離，而得標題化合物(0.93克，75%)，為反式立體異構物之1/1混合物。

實例42F

(S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)鹽酸鹽

根據實例39I中之程序，使二氧陸圓中之4M鹽酸溶液(5毫升)內之得自實例42E之產物(1.11克，1.344毫莫耳)反應，以提供標題化合物(1.12克)，為鹽酸鹽與立體異構物之混合物。

實例42G

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯

基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫
吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

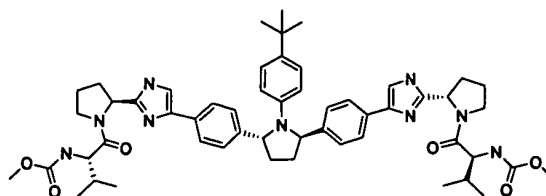
與

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯
基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫
吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於得自實例42F之產物(1.04克，1.662毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺
基)-3-甲基丁酸(0.728克，4.15毫莫耳)及HATU (1.295克，3.41毫莫耳)
在DMSO (20毫升)中之混合物內，添加Hunig氏鹼(2.322毫升，13.29毫
莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌1小時。添加水(20毫升)，以形成固體，
使其溶於二氯甲烷中，且於矽膠上藉管柱層析純化，以0-5%甲醇在二
氯甲烷中之溶劑梯度液溶離，獲得固體，將其以乙腈與水(0.1% TFA)
稀釋，及進一步藉逆相層析純化(C18)，以水(0.1% TFA)中之10-100%
乙腈溶離，而得標題化合物(92毫克，6%產率，白色固體)，為非對映
異構物之1/1混合物。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆)δppm
0.78-0.92 (m, 12H), 1.09 (s, 9H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 6H),
2.05-2.16 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 3.70-3.82 (m, 4H),
4.02-4.09 (m, 2H), 5.04 (dd, J=6.67, 3.20 Hz, 2H), 5.19 (t, J=6.18 Hz,
2H), 6.21 (d, J=8.57 Hz, 2H), 6.91 (dd, J=7.16, 1.63 Hz, 2H), 7.14 (dd,
J=8.19, 2.22 Hz, 4H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.36 (d, J=1.19 Hz, 2H), 7.61
(d, J=8.13 Hz, 4H), 11.67 (d, J=4.01 Hz, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢
測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例43

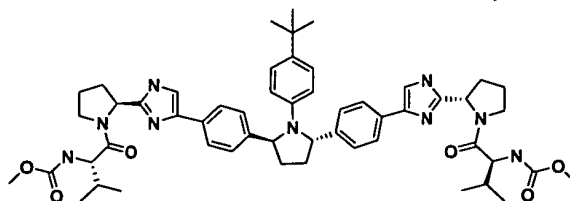
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯
基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫
吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



使得自實例42G之產物於Chirapak IB管柱上藉對掌性層析純化，以己烷/THF/MeOH (80/10/10)之混合物溶離。標題化合物為所溶離之2種非對映異構物之第一個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δppm 0.78-0.92 (m, 12H), 1.09 (s, 9H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 6H), 2.05-2.16 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 3.70-3.82 (m, 4H), 4.02-4.09 (m, 2H), 5.04 (dd, J=6.67, 3.20 Hz, 2H), 5.19 (t, J=6.18 Hz, 2H), 6.21 (d, J=8.57 Hz, 2H), 6.91 (dd, J=7.16, 1.63 Hz, 2H), 7.14 (dd, J=8.19, 2.22 Hz, 4H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.36 (d, J=1.19 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.13 Hz, 4H), 11.67 (d, J=4.01 Hz, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例44

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



使得自實例42G之產物於Chirapak IB管柱上藉對掌性層析純化，以己烷/THF/MeOH (80/10/10)之混合物溶離。標題化合物為所溶離之2種非對映異構物之第二個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.78-0.92 (m, 12H), 1.09 (s, 9H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 6H), 2.05-2.16 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 3.70- 3.82 (m, 4H), 4.02-4.09 (m, 2H), 5.04 (dd, J=6.67, 3.20 Hz, 2H), 5.19 (t, J=6.18 Hz,

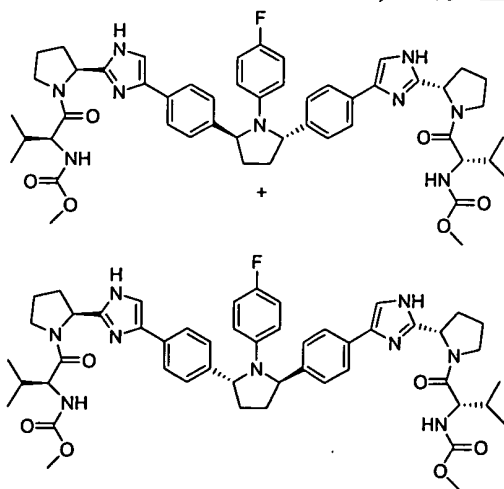
2H), 6.21 (d, J=8.57 Hz, 2H), 6.91 (dd, J=7.16, 1.63 Hz, 2H), 7.14 (dd, J=8.19, 2.22 Hz, 4H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.36 (d, J=1.19 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.13 Hz, 4H), 11.67 (d, J=4.01 Hz, 2H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例45

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例45A

2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯

使得自實例42B之產物(5.2克，9.35毫莫耳)接受實例39D中所述之條件，以提供標題產物(6.41克，48%)，為順式與反式異構物之混合物。

實例45B

1-(4-氟苯基)-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)四氫吡咯

使得自實例45A之產物(2.17克，4.57毫莫耳)接受實例42D中所述之條件，並於矽膠上藉管柱層析純化，以0-15%醋酸乙酯在己烷中之溶劑梯度液溶離，而得標題化合物(1.65克，64%)，為順式與反式立體異構物之混合物。

實例45C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

使得自實例45B之產物(1.0克，1.756毫莫耳)接受實例42E中所述之條件，以提供標題產物(1.0克，72%)，為順式與反式異構物之混合物。

實例45D

(S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)

使得自實例45C之產物(150毫克，0.19毫莫耳)溶於二氯甲烷(1毫升)與TFA (1毫升)中，並將溶液在室溫下攪拌1小時，

然後使混合物在高真空下濃縮，獲得固體，將其以乙腈與水(0.1% TFA)稀釋，並藉逆相層析純化(C18)，以水(0.1% TFA)中之10-100%乙腈溶離，而得標題化合物(62毫克，55%產率)，

為所溶離之反式非對映異構物接著為順式異構物之1/1混合物。

實例45E

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

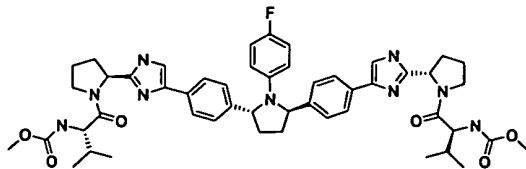
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-

二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於得自實例45D之產物(47毫克, 0.08毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(29毫克, 0.168毫莫耳)及HATU (61毫克, 0.16毫莫耳)在DMSO (0.8毫升)中之混合物內, 添加Hunig氏鹼(0.035毫升, 0.2毫莫耳), 根據實例39J中之程序反應, 然後, 將殘留物以乙腈與水(0.1% TFA)稀釋, 並藉逆相層析純化(C18), 以水(0.1% TFA)中之10-100%乙腈溶離, 而得標題化合物(54毫克, 75%產率, 白色固體), 為非對映異構物之1/1混合物。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 11.62-12.13 (m, 2H), 7.59-7.71 (m, J=8.13 Hz, 3H), 7.46-7.57 (m, J=8.24 Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.84 Hz, 2H), 7.10-7.32 (m, 6H), 6.72-6.83 (m, 2H), 6.19-6.31 (m, 2H), 5.17-5.28 (m, 2H), 5.02-5.11 (m, J=6.72 Hz, 2H), 4.05 (t, J=8.40 Hz, 2H), 3.71-3.85 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.05-2.21 (m, 4H), 1.94 (s, 6H), 1.64-1.78 (m, 2H), 0.77-0.95 (m, 12H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中, 於5% FBS存在下, 標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例46

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

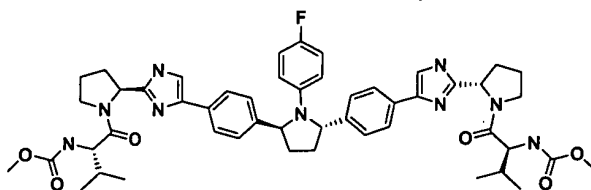


使得自實例45E之產物於Chirapak IB管柱上藉對掌性層析純化, 以己烷/THF/MeOH (85/7.5/7.5)之混合物溶離。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 11.62-12.13 (m, 2H), 7.59-7.71 (m, J=8.13 Hz, 3H), 7.46-7.57 (m, J=8.24 Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.84 Hz, 2H), 7.10-7.32 (m,

6H), 6.72-6.83 (m, 2H), 6.19-6.31 (m, 2H), 5.17-5.28 (m, 2H), 5.02-5.11 (m, J=6.72 Hz, 2H), 4.05 (t, J=8.40 Hz, 2H), 3.71-3.85 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.05-2.21 (m, 4H), 1.94 (s, 6H), 1.64-1.78 (m, 2H), 0.77-0.95 (m, 12H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例47

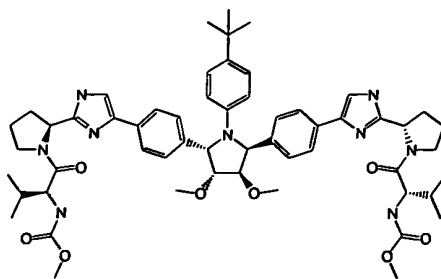
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



使得自實例45E之產物於Chirapak IB管柱上藉對掌性層析純化，以己烷/THF/MeOH (85/7.5/7.5)之混合物溶離。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 11.62-12.13 (m, 2H), 7.59-7.71 (m, J=8.13 Hz, 3H), 7.46-7.57 (m, J=8.24 Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.84 Hz, 2H), 7.10-7.32 (m, 6H), 6.72-6.83 (m, 2H), 6.19-6.31 (m, 2H), 5.17-5.28 (m, 2H), 5.02-5.11 (m, J=6.72 Hz, 2H), 4.05 (t, J=8.40 Hz, 2H), 3.71-3.85 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.05-2.21 (m, 4H), 1.94 (s, 6H), 1.64-1.78 (m, 2H), 0.77-0.95 (m, 12H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。

實例48

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例48A

(2S,3R,4R,5S)-2,5-雙(4-(苄氧基)苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-3,4-二醇

於(1R,1'R)-1,1'-((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4,5-二基)二乙烷-1,2-二醇(200毫克, 0.90毫莫耳)在甲醇(6毫升)與二氯甲烷(3毫升)中之溶液內, 添加碘苯二醋酸鹽(696毫克, 2.16毫莫耳), 並將溶液於室溫下攪拌5小時。使溶液濃縮, 且於殘留物中, 添加0.1M H_2SO_4 (4毫升), 及在室溫下持續攪拌18小時。以固體 NaHCO_3 調整pH值至~6, 並添加4-第三-丁基苯胺(287微升, 1.80毫莫耳), 接著為4-苄氧基苯基二羥基硼烷(369毫克, 1.62毫莫耳)與六氟異丙醇(4毫升), 且於60°C下攪拌2小時。濃縮溶劑, 並使殘留物溶於醋酸乙酯中, 以 H_2O 、0.33M K_3PO_4 、鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na_2SO_4), 過濾, 及濃縮, 而得粗產物, 使其在矽膠上藉層析純化, 以0-20%醋酸乙酯/二氯甲烷溶離, 而得標題化合物(249毫克, 46%)。

實例48B

(2S,3R,4R,5S)-2,5-雙(4-(苄氧基)苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯

於得自實例48A之產物(200毫克, 0.33毫莫耳)在THF (2.1毫升)與DMF (0.7毫升)中之溶液內, 在0°C下, 分次添加礦油中之氫化鈉60% (40.0毫克, 1.0毫莫耳), 並在0°C下持續攪拌20分鐘。添加碘甲烷(0.046毫升, 0.734毫莫耳), 且在室溫下持續攪拌過夜。以醋酸乙酯稀釋, 以飽和 NH_4Cl 、 H_2O 、鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na_2SO_4), 過濾, 及濃縮,

而得粗產物，使其在矽膠上藉層析純化，以0-20%醋酸乙酯/二氯甲烷溶離，而得標題化合物(170毫克，80%)。

實例48C

4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)二酚

於得自實例48B之產物(168毫克，0.268毫莫耳)在醋酸乙酯(3毫升)中之溶液內，添加10%鈹/碳(17毫克)，並將燒瓶抽氣，且以H₂氣體逆充填。將溶液於H₂氣體之氣瓶下攪拌20小時，經過矽藻土過濾，並以醋酸乙酯與甲醇洗滌。濃縮濾液，且使殘留物與醚共沸，而得標題化合物(120毫克，100%)，為白色固體。

實例48D

4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基)雙(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸鹽)

於得自實例48C之產物(117毫克，0.261毫莫耳)在DMF (1.3毫升)中之溶液內，添加K₂CO₃(81毫克，0.588毫莫耳)與氟化1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺鹽(0.101毫升，0.575毫莫耳)，並將溶液於100°C下攪拌1小時。以醋酸乙酯稀釋已冷卻之溶液，以H₂O、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及濃縮，而得油狀物，使其在矽膠上藉層析純化，以0-20%醋酸乙酯/己烷溶離，而得標題化合物(195毫克，73.7%產率)。

實例48E

(2S,3R,4R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)苯基)四氫吡咯

於耐壓管中，添加得自實例48D之產物(193毫克，0.191毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍圓) (102毫克，0.401毫莫耳)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(X-Phos) (14.55毫克，0.031毫莫耳)、醋酸鉀(112毫克，1.145毫莫耳)及二氧陸圓(1.5毫升)，

並使溶液以N₂氣體脫氣30分鐘。添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈮(0) (6.99毫克，7.63微莫耳)，且再持續脫氣10分鐘。將管件密封，並加熱，且在100℃下攪拌過夜。將已冷卻之溶液以醋酸乙酯稀釋，以H₂O、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及將濾液以3-(巰基丙基)矽膠處理1小時。過濾溶液，並移除溶劑，獲得黃色固體，使其在矽膠上藉層析純化，以0-20%醋酸乙酯/己烷溶離，而得標題化合物(99毫克，78%產率)，為白色固體。

實例48F

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

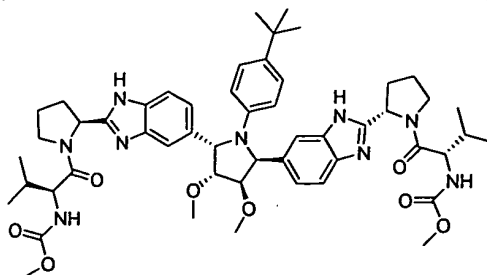
於密封管中，合併得自實例48E之產物(97毫克，0.145毫莫耳)、得自實例26D之產物(115毫克，0.363毫莫耳)、1M Na₂CO₃(0.363毫升，0.363毫莫耳)、EtOH (1.0毫升)及甲苯(1.0毫升)，並使溶液以N₂氣體脫氣30分鐘。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵二氯鈮(II)二氯甲烷複合物(10.63毫克，0.015毫莫耳)，且再持續脫氣10分鐘。將管件密封，並在100℃下加熱3小時。將已冷卻之溶液以醋酸乙酯稀釋，經過矽藻土過濾，且以醋酸乙酯洗滌殘留物。使濾液在真空中濃縮，並使所形成之物質於矽膠上藉層析純化，使用12克矽膠管柱，以0-2%甲醇/二氯甲烷溶離，而得標題化合物(85毫克，66.1%產率)。

實例48G

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於得自實例48F之產物(83毫克，0.094毫莫耳)在二氯甲烷(1.0毫

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例49A

(S)-2-(2-胺基-5-溴苯基胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

將2-胺基-4-溴基苯胺(6.0克，32.1毫莫耳)、Boc-Pro-OH (6.90克，32.1毫莫耳)及HATU (13.42克，35.3毫莫耳)在無水DMSO (160毫升)中之溶液，以二異丙基乙胺(14.0毫升，10.4克，80毫莫耳)處理，接著在室溫下攪拌18小時。將混合物以醋酸乙酯稀釋，並以水(3x)與飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得褐色固體，將其直接使用於下一步驟。

實例49B

(S)-2-(5-溴基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

使實例49A之化合物在冰醋酸中之溶液(75毫升)於60°C下溫熱3小時。使混合物冷卻，並以甲苯稀釋，及在真空中濃縮。將醋酸之其餘部份藉由與甲苯一起共沸(2x)而移除，且使殘留物於360克矽膠藥筒上層析，以25-75%醋酸乙酯在二氯甲烷中之溶離。此等程序獲得產物(10.0克，85%)，為淡米黃色硬質泡沫物。

實例49C

(S)-2-(6-溴基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

將實例49B之化合物(2.25克，6.14毫莫耳)在無水THF (25毫升)中之溶液以氫化鈉(295毫克，60%，於油中，177毫克，7.37毫莫耳)處理，接著在室溫下攪拌1小時。然後，將溶液以SEM-氯化物(1.20毫升，1.13克，6.76毫莫耳)處理，接著在室溫下攪拌18小時。藉由添加水使混合物淬滅，並以醋酸乙酯稀釋混合物。將混合物以水與飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得油狀物，使其在100克矽膠藥筒上層析，以己烷中之20-75%醋酸乙酯溶離。此等程序獲得產物(2.24克，73%)，為重油，其係在凝結數天後固化。此兩種區域異

構性SEM衍生物之混合物並未分離，供使用於下一步驟。

實例49D

(S)-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

於可再密封耐壓管中，使實例49C之化合物(2.24克，4.51毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(1.26克，4.96毫莫耳)及醋酸鉀(1.33克，13.53毫莫耳)在無水二氧陸園(23毫升)中之溶液藉由氮噴射30分鐘而脫氣。將溶液以1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(111毫克，0.14毫莫耳)處理，接著再脫氣5分鐘。將耐壓管密封，並在90℃下溫熱4小時。使混合物冷卻，且以醋酸乙酯稀釋，然後以水與飽和氯化鈉溶液萃取。使溶液脫水乾燥(Na_2SO_4)，並與3-(巰基丙基)矽膠一起攪拌1小時。在真空中過濾與濃縮後，使褐色油在100克矽膠藥筒上層析，以二氯甲烷中之15-70%醋酸乙酯溶離。此等程序獲得產物(1.99克，81%)，為白色硬質泡沫物。

實例49E

(S)-2-(6-((2S,3R,4R,5S)-5-(2-((S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二羥基四氫吡咯-2-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

將2,3-O-亞異丙基-D-甘露醇(144毫克，0.65毫莫耳)與碘苯二醋酸鹽(501毫克，1.56毫莫耳)在2:1甲醇-二氯甲烷(3毫升)中之溶液，於室溫下攪拌5小時。使混合物在真空中濃縮成白色糊劑，然後懸浮於0.1M硫酸溶液(1.0毫升)中，接著在室溫下攪拌18小時。藉由添加固態碳酸氫鈉將溶液調整至pH 6，然後添加4-第三-丁基苯胺(206微升，193毫克，1.30毫莫耳)、得自實例49D之產物(634毫克，1.17毫莫耳)及六氟異丙醇(2.6毫升)。接著，使溶液在70℃下溫熱小時。使溶液冷卻，及

在真空中濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以0.33M三鹽基性磷酸鉀溶液與飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得褐色油，使其在50克矽膠藥筒上層析，以二氯甲烷中之15-85%醋酸乙酯溶離。

此等程序獲得已回收之二羥基硼烷酯(208毫克)，為黏稠褐色油。然後，使管柱以二氯甲烷中之0-20%甲醇再溶離，而得產物(159毫克，23%)，為褐色固體。

實例49F

(S)-2-(6-((2S,3R,4R,5S)-5-(2-((S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2-基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

將得自實例49E之產物(154毫克，0.14毫莫耳)在無水THF中之溶液，以氫化鈉(13毫克，60%，於油中，8毫克，0.33毫莫耳)處理，接著在室溫下攪拌30分鐘。將混合物以碘化甲烷(19微升，43毫克，0.30毫莫耳)處理，然後在室溫下攪拌2小時。將混合物以醋酸乙酯稀釋，並藉由添加水使反應淬滅。將混合物以水與飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得褐色油，使其在25克矽膠藥筒上層析，以二氯甲烷中之0-15%甲醇溶離。此等程序獲得產物(121毫克，77%)，為米黃色泡沫物。

實例49G

(S)-5,5'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)

將實例49F之化合物(111毫克，0.10毫莫耳)在乙醇(1毫升)中之溶液以4N鹽酸溶液(2.0毫升)處理，接著於60℃下溫熱18小時。使溶液冷卻，並在真空中與乙醇-甲苯混合物一起濃縮(2x)，而得四鹽酸鹽，為

淡黃色固體。使此物質溶於甲醇(3毫升)中，且與Amberlyte IRA 400 (OH-形式，1.4莫耳當量/克，577毫克，0.81莫耳當量)一起攪拌1小時。藉過濾移除樹脂，並使濾液在真空中濃縮，而得產物(29毫克，45%)，為淡琥珀色玻璃物質。

實例49H

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

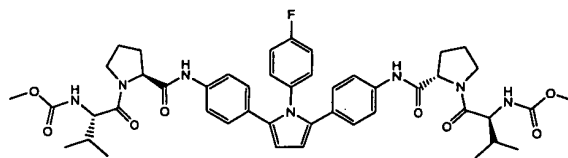
將實例49G之化合物(29毫克，0.046毫莫耳)、HOBt水合物(18毫克，0.114毫莫耳)、EDAC (22毫克，0.114毫莫耳)及(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(20毫克，0.114毫莫耳)在無水DMF (0.5毫升)中之溶液，在0℃下，以N-甲基嗎福啉(15微升，14毫克，0.137毫莫耳)處理，接著在0℃下攪拌30分鐘，並溫熱至室溫，歷經2小時。以醋酸乙酯稀釋混合物，且以水(3x)與飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得油狀物，使其溶於甲醇中，並以少量碳酸鉀處理。於攪拌1小時後，將混合物過濾，及在真空中濃縮，而得黃色油，使其在25克矽膠藥筒上層析，以二氯甲烷中之0-15%甲醇溶離，獲得產物(14毫克，32%)，為白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (m, 4H), 7.30 (m, 4H), 7.07 (t, $J=9.1$ Hz, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.31 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.54 (m, 2H), 5.14 (dd, $J=7.6, 4.6$ Hz, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.51 (m, 6H), 3.28 (m, 6H), 2.15 (m, 4H), 1.04 (s, 9H), 0.86 (m, 12H)。在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示 EC_{50} 值為約0.1至約1 nM。

實例50

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-(五氟硫基)苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-(五氟硫基)苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

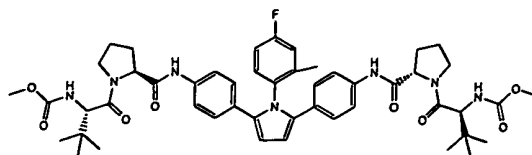
標題化合物係使用得自實例26J之方法，以得自實例50D之產物取代得自實例26I之產物而製成，以提供所要之化合物。¹H NMR (DMSO-d₆; 400 MHz): δ 11.75 (br s, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.56 (表觀d, J=8.35 Hz, 4H), 7.45 (br s, 2H), 7.27 (m, 4H), 6.96 (表觀d, J=8.35 Hz, 4H), 6.50 (s, 2H), 5.04 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.11-1.85 (m, 10H), 0.86 (d, J=6.72 Hz, 6H), 0.82 (d, J=6.72 Hz, 6H)。在 HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下，標題化合物顯示EC₅₀值為低於約0.1 nM。



實例51

([1-(4-氟苯基)-1H-吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

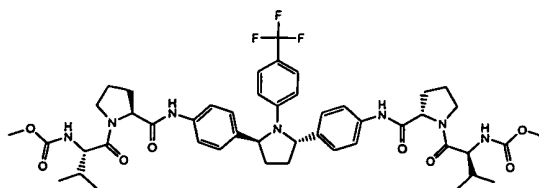
實例19D (150毫克)與(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸係使用實例19E之方法(以DMF取代作為溶劑)進行，以提供標題化合物，使其純化，使用梯度液矽膠層析(30-70% EtOAc在己烷中) (70毫克)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 9.76 (s, 2H), 7.16 (d, J=8.7, 4H), 7.06 (d, J=8.4, 2H), 6.92 (t, J=8.7, 2H), 6.83 (dd, J=5.0, 8.9, 2H), 6.71 (d, J=8.7, 4H), 6.14 (s, 2H), 4.15 (dd, J=5.1, 7.9, 2H), 3.77 (t, J=8.5, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.27 (s, 6H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.79-1.52 (m, 8H), 0.67 (d, J=6.8, 6H), 0.62 (d, J=6.7, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 853。



實例52

([1-(4-氟基-2-甲基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲
醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})
雙胺基甲酸二甲酯

實例1A係使用4-氟基-2-甲基苯胺及得自實例19A、19B、19C、19D
及51 (使用(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸)之方法進行，以提供
標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.98 (s, 2H), 7.44-7.36 (m,
5H), 7.09-6.96 (m, 8H), 6.42 (s, 2H), 4.39 (dd, J=5.5, 8.1, 2H), 4.19 (d,
J=8.7, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 2.20-2.06
(m, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 0.94 (s,
18H). MS (ESI; M+H) m/z = 895.



實例53

(({(2S,5S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二
基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二
基]})雙胺基甲酸二甲酯

實例53A

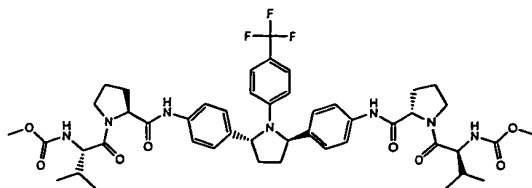
(({(2S,5S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二
基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二
基]})雙胺基甲酸二甲酯與(({(2R,5R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯
-2,5-二基}雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基
-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

於得自實例23B之產物(84毫克, 0.142毫莫耳)在DMSO (1.5毫升)中之溶液內, 添加(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(62.2毫克, 0.355毫莫耳)、HATU (135毫克, 0.355毫莫耳)及Hunig氏鹼(0.074毫升, 0.426毫莫耳), 並將所形成之混合物在室溫下攪拌90分鐘, 然後, 於H₂O (1毫升)與EtOAc (2 x 2毫升)之間作分液處理。使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。濾出乾燥劑, 且使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化, 使用1-3% MeOH在CH₂Cl₂中之溶劑梯度液, 獲得標題化合物, 為1:1混合物。

實例53B

(({(2S,5S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

將得自實例53A之產物在Chiralpak AD-H管柱上使用1:1己烷:(1:1 EtOH:2-PrOH)分離。標題化合物為所溶離之第一個成份。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.88 (d, J=6.61 Hz, 6H), 0.93 (d, J=6.61 Hz, 6H), 1.63-1.72 (m, 2H), 1.78-2.06 (m, 8H), 2.06-2.20 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.73-3.86 (m, 2H), 4.03 (t, J=8.51 Hz, 2H), 4.42 (dd, J=7.92, 4.88 Hz, 2H), 5.27 (d, J=6.61 Hz, 2H), 6.36 (d, J=8.67 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.57 Hz, 4H), 7.25 (d, J=8.89 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.35 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.57 Hz, 4H), 10.01 (s, 2H); MS (ESI) m/z 906.3 (M+H)⁺。

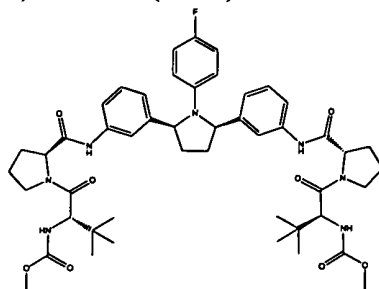


實例54

(({(2R,5R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二

基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]))雙胺基甲酸二甲酯

將得自實例53A之產物在Chiralpak AD-H管柱上使用1:1己烷:(1:1 EtOH:2-PrOH)分離。標題化合物為溶離之第二個成份。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6)δppm 0.87 (d, J=6.61 Hz, 6H), 0.92 (d, J=6.72 Hz, 6H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.78-2.06 (m, 8H), 2.06-2.22 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.75-3.86 (m, 2H), 3.97-4.08 (m, 2H), 4.37-4.48 (m, 2H), 5.28 (d, J=6.51 Hz, 2H), 6.36 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.57 Hz, 4H), 7.25 (d, J=8.89 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.57 Hz, 4H), 10.01 (s, 2H); MS (ESI) m/z 906.3 (M+H)⁺。



實例55

([(2R,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-3,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]))雙胺基甲酸二甲酯

實例55A

1,4-雙(3-硝基苯基)丁烷-1,4-二酮

於氮氣下，將無水氯化鋅(II) (5.42克，39.7毫莫耳)在無水苯(50毫升)中攪拌，同時添加二乙胺(3.10毫升，29.8毫莫耳)與第三-丁醇(2.85毫升，29.8毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌90分鐘，獲得混濁溶液。於其中添加1-(3-硝基苯基)乙酮(4.97克，29.8毫莫耳)，接著為2-溴基-1-(3-硝基苯基)乙酮(5.00克，19.87毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。隨後藉由傾析移除大部份苯。然後，於分液

漏斗中，將所形成之混合物以5%硫酸(25毫升)處理，且抽除水相。將有機相以水(2x25毫升)洗滌。第三次洗滌會造成乳化液。將漏斗之內容物注入大量水(750毫升)中，於其中添加氯化鈉，並將水混合物中之油迅速地攪拌。嘗試分次添加甲醇(75毫升)，且分散油狀物，及促進產物之固化。於攪拌接近四十八小時後，產物係固化，並藉真空過濾收集。將濾餅經水洗滌，首先在空氣中，接著在真空烘箱中於55℃下乾燥，以提供標題化合物(5.85克，90%產率)，為淡黃色固體，將其直接使用於下一步驟。

實例55B

1,4-雙(3-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇

將硼氫化鈉(0.6173克，17.74毫莫耳)添加至實例55A (2.71克，8.26毫莫耳)在乙醇(150毫升)中之懸浮液內，並於環境溫度下攪拌3小時。以水(~50毫升)使反應淬滅，且濃縮成糊劑，使其溶於1:1 MeOH: THF中。使此懸浮液經過矽藻土填充柱過濾，及濃縮。使殘留物溶於甲苯中，並加熱，且攪拌，以形成白色糊劑，然後使其音振，及刮削，直到可過濾之固體形成為止。將其過濾，以甲苯沖洗，及在真空下乾燥，而得2.84克(100%)標題化合物，為灰白色固體。MS (DCI) m/z 350 ($M+NH_4$)⁺。

實例55C

二甲烷磺酸1,4-雙(3-硝基苯基)丁烷-1,4-二基酯

將氯化甲烷磺醯(0.3毫升，3.87毫莫耳)逐滴添加至實例55B (0.5089克，1.531毫莫耳)與三乙胺(0.65毫升，4.66毫莫耳)在THF (10毫升)中之冷(0℃)溶液內。自冰浴移除反應物，並於環境溫度下攪拌30分鐘。在真空下移除溶劑，以提供標題化合物，為固體，使用之而無需純化。

實例55D

1-(4-氟苯基)-2,5-雙(3-硝基苯基)四氫吡咯

將實例55C (0.733克，1.5毫莫耳)與4-氟苯胺(1.5毫升，15.63毫莫耳)及DMF (3毫升)混合。將反應物在50℃下攪拌24小時。使反應混合物在EtOAc與水之間作分液處理，將有機部份以水(2x)、鹽水(1x)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，濃縮。藉急驟式層析純化(矽膠，0-50% EtOAc/己烷)。使此物質溶於EtOAc中，並以1M HCl (2x)洗滌，以移除殘留苯胺，以水(1x)、飽和NaHCO₃水溶液(1x)及鹽水(1x)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及濃縮，而得標題化合物，為反式與順式異構物之混合物(0.45克，73%)。

實例55E

3,3'-(1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺

於N₂下，將Pd/C (0.0527克，0.050毫莫耳)在THF (2毫升)中之懸浮液添加至實例55D (0.45克，1.105毫莫耳)在THF (7毫升)/EtOH (7毫升)中之溶液內。以H₂沖洗燒瓶，並於1大氣壓H₂下攪拌20小時。使反應物經過矽藻土填充柱過濾，以~100毫升(1:1 EtOH: THF)沖洗，且在真空下移除溶劑。使用此物質而無需純化。MS (DCI) m/z 348 (M+H)⁺。

實例55F

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-((2S,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(3,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

將二異丙基乙胺(0.8毫升，4.58毫莫耳)添加至實例55E (0.382克，1.1毫莫耳)、(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(0.5950克，2.76毫莫耳)及HATU (0.9196克，2.419毫莫耳)在二氯甲烷(12毫升)中之混合物內。將反應物在室溫下攪拌1小時，以二氯甲烷稀釋，以水(2x)、鹽水(1x)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及濃縮，而得褐色殘留物。使殘留物溶於醚中，音振，並過濾，而得標題化合物，為黃褐色固體。反式異構物仍然存在於醚溶液中，且係進一步描述於實例83中。LC/MS Rt

2.27 m/z 742 (M+H)⁺。

實例55G

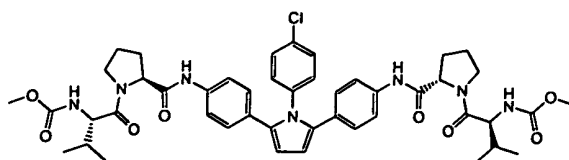
(2S,2'S)-N,N'-(3,3'-((2S,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙
(3,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

將TFA (3毫升，38.9毫莫耳)添加至實例55F (0.4033克，0.544毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液內。90分鐘後，使反應物濃縮。使殘留物連續地溶於其中，並在真空中自下列溶劑濃縮：二氯甲烷(2x)、甲醇(2x)及醚(1x)。使此半固體溶於二氯甲烷中，且以飽和NaHCO₃水溶液(2x)、水(1x)、鹽水(1x)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及過濾，以提供標題化合物。LC/MS Rt 1.31 m/z 542 (M+H)⁺。

實例55H

([(2R,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-3,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙
胺基甲酸二甲酯

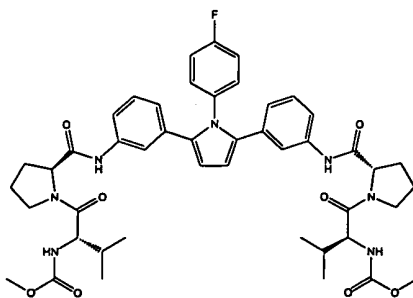
將二異丙基乙胺(0.5毫升，2.86毫莫耳)添加至實例55G、(S)-2-甲氧羰基胺基-3,3-二甲基-丁酸(0.2600克，1.374毫莫耳)及HATU (0.4527克，1.191毫莫耳)在二氯甲烷(15毫升)中之混合物內。將反應物於環境溫度下攪拌18小時。以二氯甲烷稀釋反應物，以水(2x)、鹽水(1x)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，濃縮，並藉急驟式層析純化(矽膠，0-30% EtOAc/二氯甲烷)，而得0.14克(30%)標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ0.96 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 2.06-1.71 (m, 8H), 2.25-2.07 (m, 2H), 2.42 (t, J=7.1, 2H), 3.54 (d, J=3.2, 6H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.86-3.72 (m, 2H), 4.22 (d, J=8.9, 2H), 4.51-4.37 (m, 2H), 4.69 (t, J=11.9, 2H), 6.42-6.28 (m, 2H), 6.96-6.83 (m, 2H), 7.08 (t, J=8.5, 2H), 7.39-7.18 (m, 4H), 7.76-7.54 (m, 4H), 10.03 (d, J=9.8, 2H). MS (ESI) m/z 884 (M+H)⁺, 882 (M-H)⁺。



實例56

[[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]]雙胺基甲酸二甲酯

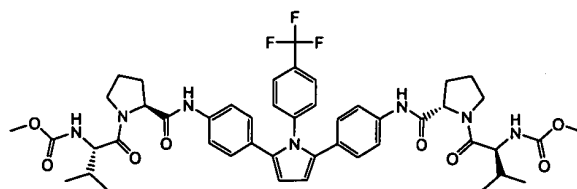
實例1A係使用4-氯苯胺及得自實例19A、19B、19C、19D及51之方法進行，以提供標題化合物(72毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 2H), 7.45-7.36 (m, 6H), 7.31 (d, J=8.3, 2H), 7.04 (d, J=8.4, 2H), 6.96 (d, J=8.6, 4H), 6.39 (s, 2H), 4.44-4.37 (m, 2H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 2.20-2.06 (m, 2H), 2.04-1.79 (m, 8H), 0.92 (d, J=6.7, 6H), 0.88 (d, J=6.7, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 869。



實例57

[[1-(4-氟苯基)-1H-吡咯-2,5-二基]雙{苯-3,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]]雙胺基甲酸二甲酯

實例55A係使用實例19A、19B、19C、19D及19E之方法進行，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99-0.84 (m, 12H), 2.05-1.76 (m, 8H), 2.22-2.05 (m, 2H), 3.53 (s, 6H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.88-3.71 (m, 2H), 4.11-3.93 (m, 2H), 4.42 (dd, J=4.9, 7.9, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.54 (d, J=7.9, 2H), 7.18-6.98 (m, 6H), 7.34 (dd, J=8.3, 15.4, 4H), 7.55 (s, 2H), 9.96 (d, J=11.2, 2H). MS (ESI) m/z 852 (M+H)⁺。



實例58

((1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

實例58A

2,5-雙(4-硝基苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯

於得自實例1A之產物(1.00克，3.05毫莫耳)在醋酸(30毫升)中之漿液內，添加4-(三氟甲基)苯胺(1.9毫升，15毫莫耳)。

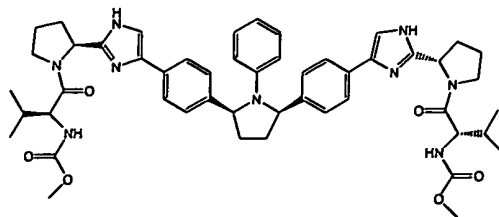
將混合物於微波照射下加熱至170℃，歷經15分鐘。以水與乙醚稀釋已冷卻之混合物，並激烈攪拌15分鐘，然後過濾。使粗產物於矽膠上藉層析純化，以0-30%醋酸乙酯在己烷中之溶劑梯度液溶離。合併含有產物之溶離份，及在減壓下濃縮，接著以乙醚研製，而得標題化合物(110毫克，8%產率)。

實例58B

((1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

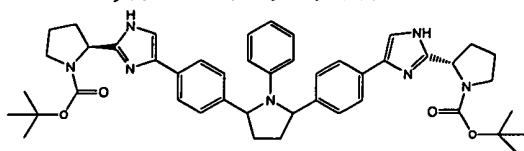
實例58A係使用實例19B、19C、19D及51之方法進行，以提供標題化合物(44毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ10.01 (s, 2H), 7.71 (d, J=8.6, 2H), 7.42 (d, J=8.7, 4H), 7.31 (d, J=8.2, 2H), 7.22 (d, J=8.3, 2H), 6.95 (d, J=8.6, 4H), 6.43 (s, 2H), 4.39 (dd, J=5.2, 8.1, 2H), 4.03 (d, J=8.3, 2H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.01-1.79 (m, 8H), 0.92 (d, J=6.7, 6H), 0.87 (d, J=6.6, 6H). MS

(ESI ; M+H) m/z = 903 。



實例59

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-苯基四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯



實例59A

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-苯基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

實例42B與苯胺係使用實例39D、42D及42E之方法進行，以提供標題化合物，為立體異構物之混合物。MS (ESI) m/z 770 (M+H)⁺。

實例59B

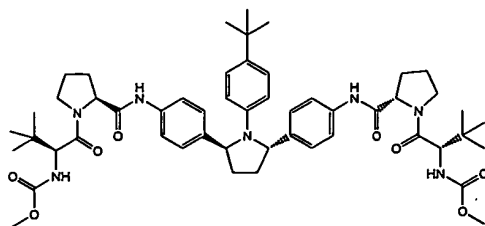
4,4'-{[(2R,5S)-1-苯基四氫吡咯-2,5-二基]二苯-4,1-二基}雙
{2-[(2S)-四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑}(ACD v12)

於實例59A之產物(30毫克，0.039毫莫耳)中，添加二甲氧基乙烷(1.5毫升)與4N鹽酸在二氧陸圓中之溶液(3毫升)，並將所形成之溶液於室溫下攪拌1.5小時。然後在真空下移除溶劑，且將所形成之殘留物以乙腈與水(0.1% TFA)稀釋，及藉逆相層析純化(C18)，以水(0.1% TFA)中之10-100%乙腈溶離，而得9.8毫克(44%)標題化合物與8.5毫克反式非對映異構物之混合物(MS (ESI) m/z 570 (M+H)⁺)，其係按實例89中所述進行。關於標題化合物：MS (ESI) m/z 570 (M+H)⁺。

實例59C

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-苯基四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於DMSO (1毫升)中之得自實例59B之產物(9.8毫克, 0.012毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸(5.4毫克, 0.031毫莫耳)及HATU (10.3毫克, 0.027毫莫耳)內, 添加Hunig氏鹼(0.017毫升, 0.098毫莫耳), 並將反應混合物在室溫下攪拌1小時。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理, 且使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物藉逆相層析純化(C18), 以水(0.1% TFA)中之10-100%乙腈溶離, 而得4.5毫克(41%)標題化合物。¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 14.50 (bs, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.78 (m, 4H), 7.65 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.02 (t, J=8.0 Hz, 2H), 6.63 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.11 (t, J=6.9 Hz, 2H), 4.83 (m, 2H), 4.10 (t, J=7.7 Hz, 2H), 3.82 (m, 6H), 3.48 (s, 6H), 2.40 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.00 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.80 (m, 12H); MS (ESI) m/z 884 (M+H)⁺。



實例60

([(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

實例60A

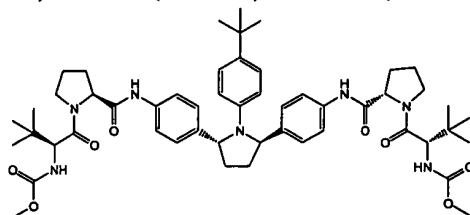
(([(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基
 胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二
 基}])雙胺基甲酸二甲酯

實例60B

([(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基
 胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二
 基]})雙胺基甲酸二甲酯

使得自實例60A之產物於Chiralpak AD-H半製備型管柱上藉對掌性層析純化，以己烷：(2:1 IPA：EtOH)之3:1混合物溶離。標題化合物為所溶離之2種非對映異構物之第一個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.97 (s, 18H) 1.11 (s, 9H) 1.60-1.65 (m, 2H) 1.79-1.91 (m, 4H) 1.94-2.03 (m, 2H) 2.10-2.18 (m, 2H) 2.44-2.50 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.59-3.67 (m, 2H) 3.71-3.82 (m, 2H) 4.21 (d, J=8.89 Hz, 2H) 4.43 (dd, J=7.92, 5.42 Hz, 2H) 5.14 (d, J=6.40 Hz, 2H) 6.18 (d, J=8.89 Hz,

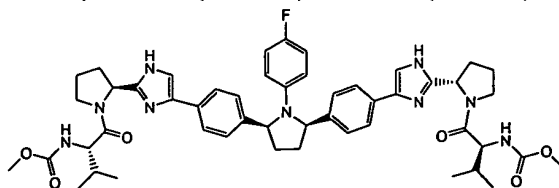
2H) 6.94 (d, J=8.78 Hz, 2H) 7.08 (d, J=8.78 Hz, 2H) 7.13 (d, J=8.57 Hz, 4H) 7.50 (d, J=8.46 Hz, 4H) 9.99 (s, 2H) ; MS (ESI+) m/z 923 (M+H)⁺。



實例61

(([(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基
胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二
基}])雙胺基甲酸二甲酯

使得自實例60A之產物於Chiralpak AD-H半製備型管柱上藉對掌性層析純化，以己烷：(2:1 IPA：EtOH)之3:1混合物溶離。標題化合物為所溶離之2種非對映異構物之第二個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.96 (s, 18H) 1.11 (s, 9H) 1.60-1.66 (m, 2H) 1.78-1.92 (m, 4H) 1.94-2.04 (m, 2H) 2.08-2.19 (m, 2H) 2.42-2.50 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.59-3.67 (m, 2H) 3.74-3.81 (m, 2H) 4.20 (d, J=8.89 Hz, 2H) 4.43 (dd, J=7.97, 5.37 Hz, 2H) 5.15 (d, J=6.29 Hz, 2H) 6.17 (d, J=8.89 Hz, 2H) 6.94 (d, J=8.89 Hz, 2H) 7.07 (d, J=8.89 Hz, 2H) 7.13 (d, J=8.46 Hz, 4H) 7.50 (d, J=8.57 Hz, 4H) 9.99 (s, 2H) ; MS (ESI+) m/z 923 (M+H)⁺。



實例62

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-氟苯
基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯
-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡
咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例62A

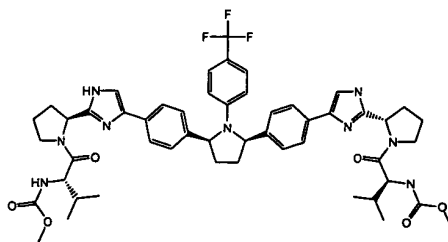
4,4'-{[(2R,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]二苯-4,1-二基}雙
{2-[(2S)-四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑} (ACD v12)

將CH₂Cl₂(1毫升)中之得自實例45C之產物(0.15克，0.190毫莫耳)以TFA (1毫升)處理，並將所形成之混合物在室溫下攪拌1小時，然後在真空中濃縮。使粗產物於C18矽膠上藉管柱層析純化，使用10-100% CH₃CN在0.1% TFA水溶液中之溶劑梯度液。所要之順式-四氫吡咯異構物為所溶離之2種成份之第二個。匯集含有純順式異構物之溶離份，及在真空中濃縮。使殘留物於飽和NaHCO₃水溶液與CH₂Cl₂: 2-PrOH (3x)之3:1混合物之間作分液處理。使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物(32毫克，28%)。

實例62B

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-氟苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

使得自實例62A之產物(32毫克，54毫莫耳)接受實例5D中所述之方法，以(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸取代(S)-2-(甲氧羰基胺基)丁酸，而得標題化合物(34毫克，69%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.78-0.93 (m, 12H), 1.78-2.24 (m, 12H), 2.37-2.46 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 3.68-3.87 (m, 4H), 4.66-4.79 (m, 2H), 5.02-5.13 (m, 2H), 6.39 (dd, J=9.16, 4.50 Hz, 2H), 6.81-6.92 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.39-7.80 (m, 12H), 11.67-12.12 (m, 2H); MS (ESI) m/z 902.7 (M+H)⁺。



實例63

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例63A

(2R,5S)-2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯

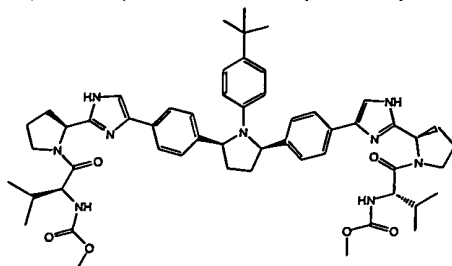
將得自實例42B之產物(11.13克，20.0毫莫耳)與4-(三氟甲基)苯胺(Aldrich，32.2克，200毫莫耳)在DMF (50毫升)中合併，於50°C及氮氣下攪拌16小時，冷卻，並濃縮。將殘留物以醋酸乙酯稀釋，以1M HCl處理，攪拌10分鐘，且過濾，以移除固體。將濾液之有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(矽膠，0至1%醋酸乙酯/己烷)，而得標題化合物(1.0克，10%)，為第二個溶離之立體異構物。MS (ESI+) m/z 526 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例63B

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

得自實例63A之產物(1.0克，1.90毫莫耳)係使用實例42D、42E、42F及42G中所述之方法進行，而得標題化合物。¹H NMR (自由態鹼)(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.80-0.95 (m, 12H) 1.83-2.18 (m, 14H) 3.54 (s,

6H) 3.79 (d, J=6.18 Hz, 3H) 3.97-4.15 (m, 3H) 4.87 (d, J=4.88 Hz, 2H) 5.02-5.14 (m, 2H) 6.54 (d, J=8.67 Hz, 2H) 7.15-7.80 (m, 14H) 11.56-12.30 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 953 (M+H)⁺。



實例64

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例64A

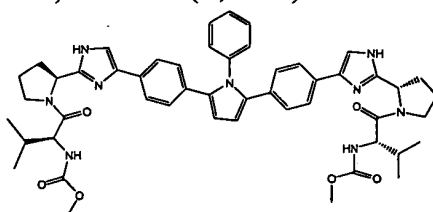
(2S,2'R)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑)雙三氟基醋酸鹽

實例42C係使用實例42D、42E及42F之方法進行，以提供順/反四氫吡咯異構物之混合物。使立體異構物之混合物溶於10毫升80% (0.1% TFA/水): 20% CH₃CN中，並施加至13克C18矽膠管柱中。使管柱以0.1% TFA (水溶液): CH₃CN; 80/20至50:50之梯度液溶離，歷經25分鐘，獲得標題化合物之順式立體異構物，為淡黃色固體三氟醋酸鹽，88.6毫克，58%。

實例64B

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

使得自實例64A之產物溶於1毫升DMF中，並逐滴添加至含有0.5毫升DMF中之(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.41克，0.232毫莫耳)、HOBt (0.036克，0.232毫莫耳)、EDAC (0.045克，0.232毫莫耳)及4-甲基嗎福啉(0.138克，0.150毫升，1.364毫莫耳)之急冷(0-5°C)溶液內。度量溶液之pH值，並發現為8。將反應物在冰浴中攪拌總計3.5小時。以50毫升EtOAc稀釋反應混合物，且以10% NaHCO₃、10% NaCl洗滌，以無水Na₂SO₄(固體)脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，留下略帶粉紅色油。使此油溶於5毫升CH₂Cl₂中，並施加至12克矽膠管柱中。使管柱以CH₂Cl₂/MeOH 99/1至94/6之梯度液溶離，歷經25分鐘，獲得標題化合物，為白色固體，12.5毫克，11%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.85 (s, 12H) 1.13 (s, 9H) 1.95 (s, 6H) 2.15 (s, 4H) 2.50 (s, 3H) 3.43 (s, 1H) 3.54 (s, 5H) 3.80 (s, 4H) 4.05 (s, 2H) 4.70 (s, 2H) 5.07 (s, 1H) 6.36 (d, J=8.78 Hz, 2H) 7.01 (s, 2H) 7.28 (s, 2H) 7.47 (s, 6H) 7.70 (s, 4H) 11.71 (s, 2H) 12.09 (s, 2H) ESI+ : 940.8



實例65

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-苯基-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例65A

(2S,2'R)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-苯基-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

實例26E與苯胺係使用實例19A、26G及26H之方法進行，以提供

標題化合物(150毫克)。

實例65B

(S)-4,4'-(4,4'-(1-苯基-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙
(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)

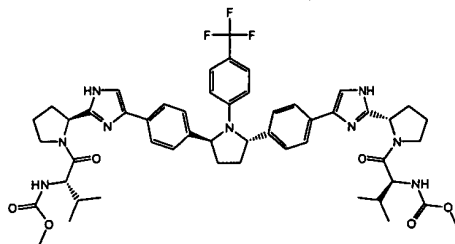
於得自實例65A之產物(186毫克, 0.243毫莫耳)在二氧陸園(5毫升)中之懸浮液內, 添加HCl/二氧陸園(5毫升, 20毫莫耳)。將混合物攪拌30分鐘, 然後在減壓下濃縮, 以提供標題化合物, 為鹽酸鹽。

實例65C

{{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-苯基-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

使由DMF (1.6毫升)中之N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(90毫克, 0.47毫莫耳)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(72毫克, 0.47毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(82毫克, 0.47毫莫耳)及4-甲基嗎福啉(0.28毫升, 2.6毫莫耳)所組成之溶液在冰浴中冷卻。於此混合物中, 逐滴添加得自實例65B之產物(150毫克, 0.23毫莫耳)在DMF (0.5毫升)中之溶液。將另外之4-甲基嗎福啉添加至混合物中, 直到調整pH值至8為止。將反應物攪拌3.5小時, 然後移除冰浴, 並將反應物再攪拌16小時。接著, 將水添加至反應混合物中, 且藉過濾回收所形成之沉澱物。將殘留物以大量水, 然後以乙醚洗滌。使粗產物於矽膠上藉層析純化, 以0-5%甲醇在CH₂Cl₂中之溶劑梯度液溶離, 以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ12.12-11.64 (m, 2H), 7.57-7.45 (m, 4H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.29-7.05 (m, 4H), 7.04-6.91 (m, 4H), 6.54-6.43 (m, 2H), 5.06-4.96 (m, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.84-3.67 (m, 4H), 3.52 (s,

6H), 2.17-1.80 (m, 10H), 0.91-0.76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 881.



實例66

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例66A

(2R,5R)-2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯

與

(2S,5S)-2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯

將得自實例42B之產物(11.13克，20.0毫莫耳)與4-(三氟甲基)苯胺(32.2克，200毫莫耳)在DMF (50毫升)中合併。將混合物在50℃及氮氣下攪拌過夜。使反應混合物蒸發，並將殘留物以醋酸乙酯稀釋，以1M HCl處理，攪拌10分鐘，且過濾，以移除固體。將濾液之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯/己烷(0至1%)溶離。標題化合物(500毫克，5%)係溶離，為2種立體異構物之第一個，且係以反式非對映異構物之混合物獲得。

實例66B

(2R,5R)-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯

與

(2S,5S)-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯

將得自實例66A之產物(500毫克，0.952毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼(725毫克，2.86毫莫耳)、醋酸鉀(374毫克，3.81毫莫耳)及氯化雙(三苯膦)鈹(II) (66.8毫克，0.095毫莫耳)在1,2-二甲氧基乙烷(10毫升)中合併。將混合物以氮滌氣15分鐘，並於85°C下攪拌2小時。使反應混合物於醋酸乙酯與1M HCl之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷至醋酸乙酯/己烷(10%)溶離，獲得固體，將其以二氯甲烷/己烷(1:3)研製，獲得標題化合物(370毫克，63%)。

實例66C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

與

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

將得自實例66B之產物(257毫克，0.415毫莫耳)、得自實例26D之產物(341毫克，1.079毫莫耳)、三鹽基性磷酸鉀(352毫克，1.660毫莫耳)及1,1'-雙(二-第三-丁基膦)二環戊二烯鐵二氯化鈹(27.0毫克，0.041毫莫耳)在THF (4.5毫升)/水(1.5毫升)中合併。將混合物以氮滌氣15分鐘，並於70°C下攪拌6小時。使反應混合物於醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以甲醇/二氯甲烷(1%至3%)

溶離，獲得標題化合物(286毫克，82%)，為固體。

實例66D

(S)-4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)

與

(S)-4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)

於二氧陸園(6毫升)中之得自實例66C之產物(385毫克，0.459毫莫耳)內，添加二氧陸園中之4M鹽酸(10毫升，40.0毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌1小時。在高真空下蒸發溶劑，獲得標題化合物(約360毫克)，為鹽酸鹽。

實例66E

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

與

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

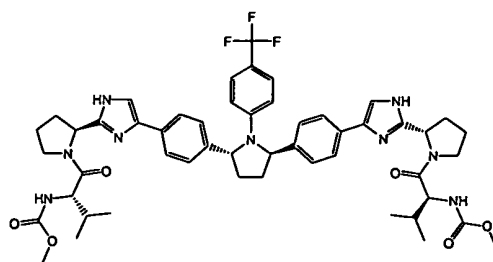
將得自實例66D之產物(360毫克，0.459毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(161毫克，0.919毫莫耳)、4-甲基嗎福啉(0.404毫升，3.68毫莫耳)、N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(194毫克，1.011毫莫耳)及1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(155毫克，1.011毫莫耳)在DMF(10毫升)中合併。將混合物於室溫下攪

拌20小時。使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水(兩次)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以甲醇/二氯甲烷(1%至6%)溶離，獲得標題化合物(223毫克，51%)，為固體。

實例66F

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

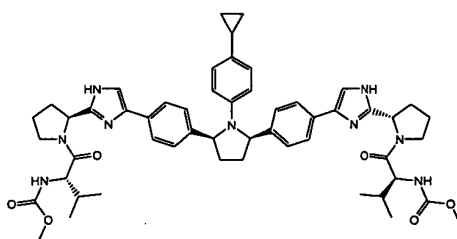
使得自實例66E之產物於Chiralpak IB管柱上藉對掌性層析純化，以己烷/THF/甲醇(8/1/1)之混合物溶離。標題化合物為所溶離之2種非對映異構物之第一個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.78-0.90 (m, 12H) 1.71-1.77 (m, 2H) 1.86-2.02 (m, 6H) 2.09-2.18 (m, 4H) 2.51-2.54 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.74-3.84 (m, 4H) 4.04 (t, J=8.35 Hz, 2H) 5.06 (dd, J=6.83, 3.14 Hz, 2H) 5.28-5.41 (m, 2H) 6.41 (d, J=8.67 Hz, 2H) 7.12-7.33 (m, 8H) 7.36-7.72 (m, 6H) 11.62-12.13 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 953 (M+H)⁺。



實例67

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

使得自實例66E之產物於Chiralpak IB管柱上藉對掌性層析純化，以己烷/THF/甲醇(8/1/1)之混合物溶離。標題化合物為所溶離之2種非對映異構物之第二個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.79-0.91 (m, 12H) 1.71-1.77 (m, 2H) 1.88-2.01 (m, 6H) 2.08-2.17 (m, 4H) 2.51-2.54 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.74-3.82 (m, 4H) 4.05 (t, J=8.40 Hz, 2H) 5.00-5.13 (m, 2H) 5.29-5.40 (m, 2H) 6.40 (d, J=8.57 Hz, 2H) 7.12-7.31 (m, 8H) 7.36-7.72 (m, 6H) 11.52-12.15 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 953 (M+H)⁺。



實例68

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-環丙基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例68A

2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-環丙基苯基)四氫吡咯

將得自實例42B之產物(3.14克，5.64毫莫耳)與4-環丙基苯胺(6.01克，45.2毫莫耳)在DMF (20毫升)中合併。將混合物於50℃及氮氣下攪拌3小時。使反應混合物於1M HCl與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌三次，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯/己烷(0.5%至1%)溶離，而得標題化合物(2.12克，76%)，為立體異構物之混合物，為黏性固體。

實例68B

1-(4-環丙基苯基)-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)四氫吡咯

將得自實例68A之產物(2.12克，4.26毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(3.25克，12.79毫莫耳)、醋酸鉀(1.674克，17.05毫莫耳)及氯化雙(三苯膦)鈹(II) (0.299克，0.426毫莫耳)在1,2-二甲氧基乙烷(40毫升)中合併。將混合物以氮滌氣15分鐘，並於85℃下攪拌2小時。使反應混合物於醋酸乙酯與1M HCl之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷至醋酸乙酯/己烷(10%)溶離，獲得固體，將其以乙醚/己烷(1/3)研製，而得標題化合物(1.05克，42%)，為立體異構物之混合物，為白色固體。

實例68C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-環丙基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

將得自實例68B之產物(1.04克，1.759毫莫耳)、得自實例26D之產物(1.446克，4.57毫莫耳)、PdCl₂(dppf) (0.129克，0.176毫莫耳)及1.0M碳酸鈉(4.57毫升，4.57毫莫耳)在乙醇(5毫升)/甲苯(5毫升)之混合溶劑中合併。將混合物以氮滌氣15分鐘，並於80℃下攪拌2小時。使反應混合物於醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉、鹽水之間作分液處理，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以甲醇/二氯甲烷(1%至3%)溶離，而得標題化合物(1.28克，90%)，為立體異構物之混合物，為固體。

實例68D

(S)-4,4'-(4,4'-((2R,5S)-1-(4-環丙基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)

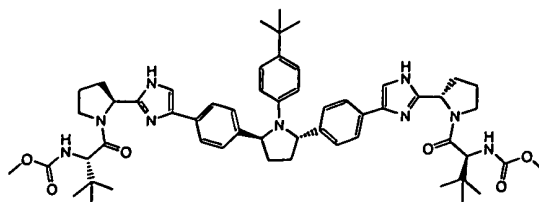
使得自實例68C之產物(1.27克，1.568毫莫耳)溶於二氯甲烷(12毫

升)中。使混合物冷卻至0℃，並慢慢添加三氟醋酸(8毫升，104毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫，且攪拌1小時。蒸發溶劑，並使殘留物於矽膠上藉層析純化，以甲醇/二氯甲烷(1%至10%)溶離。標題化合物(310毫克，32%)係溶離，為2種立體異構物之第二個。

實例68E

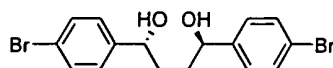
{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-環丙基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

將實例68D之產物(90毫克，0.148毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(51.7毫克，0.295毫莫耳)、4-甲基嗎福啉(0.130毫升，1.181毫莫耳)、N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(62.2毫克，0.325毫莫耳)及1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(49.7毫克，0.325毫莫耳)在DMF (10毫升)中合併。將混合物於室溫下攪拌2小時。使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水(兩次)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以甲醇/二氯甲烷(1%至4%)溶離，而得標題化合物(40毫克，29%)，為固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.39-0.47 (m, 2H) 0.71-0.78 (m, 2H) 0.82-0.92 (m, 12H) 1.65-1.72 (m, 1H) 1.82-2.03 (m, 8H) 2.09-2.17 (m, 4H) 2.40-2.45 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.75-3.83 (m, 4H) 4.02-4.09 (m, 2H) 4.64-4.75 (m, 2H) 5.03-5.11 (m, 2H) 6.32 (d, J=8.67 Hz, 2H) 6.73 (d, J=8.35 Hz, 2H) 7.29 (d, J=8.02 Hz, 2H) 7.37-7.81 (m, 10H) 11.47-12.17 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 924.7 (M+H)⁺。



實例69

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3,3-二甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯



實例69A

(1R,4R)-1,4-雙(4-溴苯基)丁烷-1,4-二醇

在23°C下，於(S)-(-)- α,α -二苯基-2-四氫吡咯甲醇(3.81克，15.04毫莫耳)中，添加THF (140毫升)。將稀漿液以硼酸三甲酯(2.189毫升，19.63毫莫耳)處理，以形成透明溶液。在攪拌1.5小時後，使溶液冷卻至10-15°C，並經由注射器添加N,N-二乙基苯胺硼烷(33.1毫升，186毫莫耳)，歷經5-10分鐘。稍微放熱，且發現H₂釋出。於個別容器中，裝填實例26E (35.045克，88毫莫耳)，接著為THF (140毫升)，以形成漿液。使漿液冷卻至10°C。將已冷卻之硼烷溶液經由套管轉移至二酮漿液中，歷經大約5分鐘，保持內部溫度<25°C。於完成轉移後，使漿液在15°C下保持5分鐘，然後，使溫度在23°C下保持3小時。於反應完成後，使溶液冷卻至5°C，並慢慢添加甲醇(31.6毫升，780毫莫耳)，以保持溫度<20°C(註：氫之激烈釋出)。將混濁溶液再混合1小時，以確保完全使反應淬滅。將混濁溶液以EtOAc (500毫升)與1M HCl (220毫升)稀釋。使液相進行分液處理，且將有機相連續以1M HCl (2 x 220毫升)、H₂O (110毫升)及25% NaCl水溶液(110毫升)洗滌。使有機層在真

空中濃縮，接著溶於EtOAc中，過濾，濃縮，及自EtOAc/己烷結晶，以提供標題化合物(16.92克；100 %ee；47%經單離之產率)。

實例69B

(2S,5S)-2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯

於得自實例69A之產物(0.60克，1.500毫莫耳)在無水CH₂Cl₂ (15毫升)中之混合物內，在0℃下，添加Et₃N (0.627毫升，4.50毫莫耳)，並將所形成之混合物在0℃下攪拌10分鐘，直到獲得均勻溶液為止。於已冷卻之溶液中，逐滴添加氯化甲烷磺醯(0.292毫升，3.75毫莫耳)，且將所形成之混合物在0℃下攪拌1.5小時，直到當藉TLC (1:1 EtOAc:己烷)測定時，反應已完成為止。於真空中移除溶劑，獲得固體，使其在真空中乾燥。使固體溶於無水DMF (5毫升)中，並添加4-第三-丁基苯胺(2.39毫升，15毫莫耳)。將所形成之混合物在40℃下攪拌4小時，然後，於1N HCl水溶液(30毫升)與EtOAc (30毫升)之間作分液處理。將有機層以H₂O洗滌，且以Na₂SO₄脫水乾燥。濾出乾燥劑，於真空中移除溶劑，及使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-20% EtOAc在己烷中之溶劑梯度液。獲得標題化合物，為無色固體(0.71克，92%)。 ¹H NMR顯示此物質為反式：順式四氫吡咯異構物之87:13混合物。

實例69C

(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)四氫吡咯

使得自實例69B之產物(0.71克，1.38毫莫耳)接受實例42D中所述之條件，而得標題化合物，為無色固體(0.56克，66%)。

實例69D

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸
第三-丁酯

使得自實例69C之產物(0.55克，0.91毫莫耳)接受實例42E中所述之條件，而得標題化合物(0.27克，36%)。

實例69E

(S)-4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)

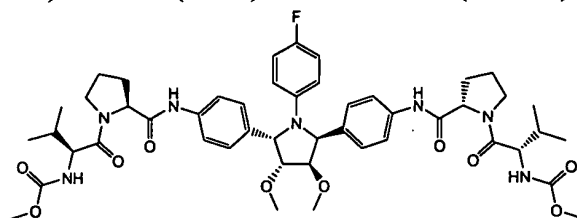
將得自實例69D之產物(0.27克，0.33毫莫耳)在CH₂Cl₂：TFA之1:1混合物(4毫升)之溶液中，於室溫下攪拌40分鐘，然後在真空中濃縮。使殘留物於飽和NaHCO₃水溶液與CH₂Cl₂：2-PrOH (2x)之3:1混合物之間作分液處理，並使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥。濾出乾燥劑，且於真空中移除溶劑，而得標題化合物，為非晶質固體(0.18克，87%)。

實例69F

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3,3-二甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於得自實例69E之產物(0.10克，0.16毫莫耳)與(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸(76毫克，0.40毫莫耳)在無水DMSO (1.6毫升)中之混合物內，添加HATU (152毫克，0.40毫莫耳)與Hunig氏鹼(84微升，0.48毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌90分鐘，然後，於H₂O (5毫升)與EtOAc (2 x 5毫升)之間作分液處理。在真空中濃縮合併之有機層，並使殘留物溶於MeOH (1毫升)中。於此溶液中，添加固體K₂CO₃(1-2毫克)，且將所形成之混合物在室溫下攪拌30分鐘。過濾混合物，及在真空中濃縮，並使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-5% MeOH在CH₂Cl₂中之溶劑梯度液，而得標題化合物(0.12克，78%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.94 (s, 18H), 1.10 (s, 9H), 1.63-1.77 (m, 2H), 1.84-2.25 (m, 10H), 3.55 (s, 6H), 3.66-3.87 (m, 2H),

4.16-4.28 (m, 2H), 5.03-5.12 (m, 2H), 5.15-5.28 (m, 2H), 6.22 (d, $J=8.46$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.67$ Hz, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.15 (d, $J=8.13$ Hz, 4H), 7.23 (d, 1H), 7.38 (d, $J=1.41$ Hz, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.62 (d, $J=8.02$ Hz, 4H), 11.66-12.10 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 969.1 ($M+H$)⁺。



實例70

[[[(2S,3R,4R,5S)-1-(4-氟苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基]雙
{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷
-1,2-二基}}]雙胺基甲酸二甲酯

實例70A

4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-氟苯基)-3,4-二羥基四氫吡咯-2,5-二基)
雙(4,1-伸苯基)二胺基甲酸第三-丁酯

將3,4-O-亞異丙基-D-甘露醇(444毫克, 2.0毫莫耳)在2:1甲醇-二氯甲烷(8毫升)中之溶液, 以碘苯二醋酸鹽(1.54克, 4.79毫莫耳)處理, 接著在室溫下攪拌5小時。使混合物在真空中濃縮, 以移除有機溶劑, 並使殘留物懸浮於0.1M硫酸溶液(4毫升)中, 然後在室溫下攪拌18小時。藉由添加固態碳酸氫鈉將混合物調整至pH 6。接著, 將混合物相繼地以4-氟苯胺(383微升, 444毫克, 4.00毫莫耳)、4-(第三-丁氧羰基胺基)苯基二羥基硼烷(853毫克, 3.60毫莫耳)及六氟異丙醇(8毫升)處理。使混合物在50℃下溫熱2小時。使溶液冷卻, 且在真空中濃縮。使混合物溶於醋酸乙酯中, 並以水、0.33M三鹽基性磷酸鉀溶液及飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4), 及在真空中濃縮, 獲得褐色固體, 使其在100克矽膠藥筒上層析, 以二氯甲烷中之5-70%醋酸乙酯溶離。此等程序獲得標題化合物(770毫克, 67%), 為接近白色固體。¹H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 4H), 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 4H), 6.67 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.22 (dd, $J=9.1, 4.3$ Hz, 2H), 5.15 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 1.51 (s, 18H). MS+ESI m/z (相對豐度) 580 (100, $M+H$), 602 (15, $M+Na$), 1159 (18, $2M+H$)。

實例70B

二醋酸(2S,3R,4R,5S)-2,5-雙(4-(第三-丁氧羰基胺基)苯基)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-3,4-二基酯

將實例70A之化合物(314毫克, 0.54毫莫耳)、三乙胺(227微升, 164毫克, 1.65毫莫耳)及DMAP (13毫克, 0.11毫莫耳)在1:1醋酸乙酯-四氫呋喃(2.8毫升)中之溶液, 以醋酸酐(128微升, 138毫克, 1.35毫莫耳)處理, 然後在室溫下攪拌1小時。將混合物以水處理, 接著在室溫下攪拌30分鐘。將混合物以醋酸乙酯稀釋, 並以水、飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4), 及在真空中濃縮, 獲得標題化合物(330毫克, 92%), 為乳黃色固體, 足夠純以供進一步使用。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 4H), 7.07 (d, $J=8.5$ Hz, 4H), 6.66 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.47 (s, 2H), 6.25 (dd, $J=9.2, 4.3$ Hz, 2H), 5.53 (dd, $J=5.5, 1.9$ Hz, 2H), 5.46 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.83 (s, 6H), 1.51 (s, 18H). MS+ESI m/z (相對豐度) 664 (100, $M+H$)。

實例70C

二醋酸(2S,3R,4R,5S)-2,5-雙(4-胺基苯基)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-3,4-二基酯二鹽酸鹽

將4N氯化氫在二氧陸園中之溶液(8毫升)以實例70B之化合物(136毫克, 0.21毫莫耳)處理, 接著在室溫下攪拌2小時。

(在此段期間內, 單-去除保護產物開始沉澱, 並添加約4毫升二氯甲烷, 以藉由使單-鹽酸鹽溶解而加速反應), 將混合物添加至過量醚中, 並藉過濾收集產物, 且以醚洗滌。在真空烘箱中於 50°C 下乾燥18小時

後，此等程序獲得標題化合物(92毫克，84%)，為灰白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ7.28 (m, 8H), 6.81 (t, J=8.9 Hz, 2H), 6.33 (m, 2H), 5.63 (m, 2H), 5.51 (dd, J=5.5, 1.9 Hz, 2H), 1.79 (s, 6H)。

實例70D

(2S,3R,4R,5S)-2,5-雙(4-胺基苯基)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-3,4-二醇
於25毫升圓底燒瓶中，使實例70C (160.5毫克，0.299毫莫耳)溶於MeOH (3毫升)中，添加碳酸鉀(165毫克，1.197毫莫耳)，並於25℃下攪拌1.5小時。濾出固體，以MeOH洗滌，及使濾液藉迴轉式蒸發濃縮至乾涸。藉急驟式層析純化(矽膠，Alltech Extract-Clean 10克管柱，8% MeOH/CH₂Cl₂)，而得標題化合物，為黃色固體(85毫克，75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 4.10-4.19 (m, 2H), 4.73 (d, J=2.71 Hz, 2H), 4.80-4.88 (m, 2H), 4.84 (s, 4H), 6.21 (dd, J=9.22, 4.55 Hz, 2H), 6.45 (d, J=8.35 Hz, 4H), 6.72 (t, J=8.95 Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.24 Hz, 4H); MS (DCI+) 380 (M+H)⁺。

實例70E

4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-氟苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二
基)二苯胺

於氮氣下，在經烘箱乾燥過之25毫升圓底燒瓶中，使實例70D之產物(83.6毫克，0.220毫莫耳)溶於無水THF (3毫升)中，在冰水浴中冷卻至0℃，添加礦油中之60重量% NaH分散液(18.51毫克，0.463毫莫耳)，並在0℃下攪拌15分鐘。然後，經由微型注射器添加碘甲烷(0.028毫升，0.441毫莫耳)，且在0℃下攪拌1小時，接著於25℃下3小時。藉迴轉式蒸發移除溶劑，及使殘留物在真空中乾燥。藉急驟式層析純化(矽膠，Alltech Extract-Clean 10克管柱，1%至2% MeOH/CH₂Cl₂之梯度液)，而得標題化合物，為黃色固體(59毫克，66%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 3.25 (s, 6H), 3.92-4.17 (m, 2H), 4.91 (s, 4H), 5.07-5.24

(m, 2H), 6.28 (dd, $J=9.16, 4.50$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J=8.46$ Hz, 4H), 6.73 (t, $J=8.95$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.35$ Hz, 4H); MS (DCI+) m/z 408 ($M+H$)⁺。

實例70F

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,3R,3R,5S)-1-(4-氟苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於氮氣下，在10毫升圓底燒瓶中，使實例70E之產物(57毫克，0.140毫莫耳)溶於無水DMSO (1.2毫升)中，添加(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(76毫克，0.350毫莫耳)、HATU (137毫克，0.350毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.073毫升，0.420毫莫耳)，並將鮮明黃色溶液於25℃下攪拌1小時。以EtOAc (50毫升)稀釋反應物，以H₂O (3 x 25毫升)與鹽水(15毫升)洗滌，使有機相以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮成黃色殘留物。藉急驟式層析純化(矽膠，Alltech Extract-Clean 10克管柱，3% MeOH/CH₂Cl₂)，而得標題化合物，為黃色固體(118毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.29 (s, 11H), 1.39 (s, 7H), 1.72-1.95 (m, 6H), 2.08-2.25 (m, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.35-3.49 (m, 3H), 4.12 (d, $J=0.87$ Hz, 2H), 4.15-4.29 (m, 2H), 5.30-5.45 (m, 2H), 6.28 (dd, $J=9.22, 4.45$ Hz, 2H), 6.75 (t, $J=8.89$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.35$ Hz, 4H), 7.50 (t, $J=8.89$ Hz, 4H), 9.70-10.14 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 802 ($M+H$)⁺。

實例70G

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-氟苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙((4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

於氮氣下，使實例70F之產物(112毫克，0.140毫莫耳)溶於無水CH₂Cl₂(1毫升)中，添加TFA (1毫升)，並於25℃下攪拌30分鐘。藉迴轉式蒸發移除溶劑，再溶於1:5 v/v CH₂Cl₂/己烷中，及在真空中濃縮。使

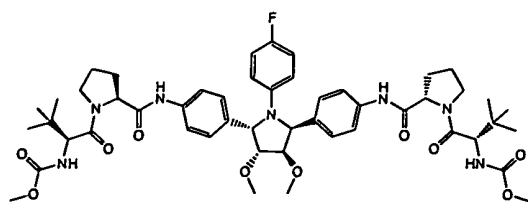
殘留物溶於EtOAc (50毫升)中，以飽和NaHCO₃水溶液(2 x 15毫升)洗滌，使有機相以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮，而得標題化合物，為黃色固體(72毫克，84%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 1.57-1.69 (m, 4H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.82-2.95 (m, 4H), 3.28 (s, 6H), 3.66 (dd, J=8.84, 5.58 Hz, 2H), 4.07-4.17 (m, 2H), 5.30-5.49 (m, 2H), 6.28 (dd, J=9.16, 4.39 Hz, 2H), 6.75 (t, J=8.89 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.57 Hz, 4H), 7.56 (d, J=8.57 Hz, 4H), 9.90 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 602 (M+H)⁺。

實例70H

([(2S,3R,4R,5S)-1-(4-氟苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

於氮氣下，使實例70G之產物(69.3毫克，0.115毫莫耳)溶於無水DMF (1.2毫升)中，冷卻至0℃，然後連續添加(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(50.4毫克，0.288毫莫耳)、HOBT單水合物(44.1毫克，0.288毫莫耳)、EDAC (56.3毫克，0.288毫莫耳)及N-甲基嗎福啉(0.038毫升，0.346毫莫耳)。移除冷卻浴，並於25℃下攪拌13小時。以EtOAc (50毫升)稀釋反應物，以飽和NaHCO₃水溶液(25毫升)、H₂O (2 x 25毫升)及鹽水(25毫升)洗滌。使有機相以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮。藉急驟式層析純化(矽膠，2.5公分 x 15公分，6% MeOH/CH₂Cl₂)，而得標題化合物，為白色固體(48毫克，85%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.88 (d, J=6.61 Hz, 6H), 0.93 (d, J=6.72 Hz, 6H), 1.80-2.05 (m, 8H), 2.08-2.22 (m, 2H), 3.28 (s, 6H), 3.52 (s, 6H), 3.56-3.69 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 2H), 4.03 (t, J=8.51 Hz, 2H), 4.07-4.16 (m, 2H), 4.43 (dd, J=7.97, 4.83 Hz, 2H), 5.29-5.44 (m, 2H), 6.27 (dd, J=9.22, 4.45 Hz, 2H), 6.75 (t, J=8.89 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.46 Hz, 4H),

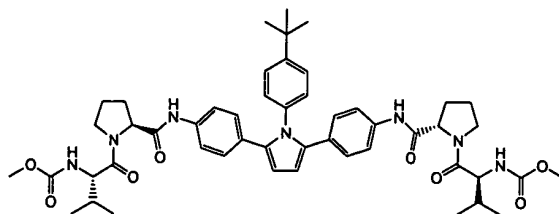
7.31 (d, $J=8.46$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=8.57$ Hz, 4H), 9.99 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 408 (M+H)⁺。



實例71

[[[(2S,3R,4R,5S)-1-(4-氟苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]]雙胺基甲酸二甲酯

於氮氣下，使實例70D之產物(58.5毫克，0.097毫莫耳)溶於無水DMF (1毫升)中，冷卻至0℃，然後連續添加(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸(46.0毫克，0.243毫莫耳)、HOBt單水合物(37.2毫克，0.243毫莫耳)、EDAC (47.5毫克，0.243毫莫耳)及4-甲基嗎福啉(0.032毫升，0.292毫莫耳)。移除冷卻浴，並於25℃下攪拌過夜，歷經16小時。以EtOAc (50毫升)稀釋反應物，以飽和NaHCO₃水溶液(25毫升)、H₂O (2 x 25毫升)及鹽水(25毫升)洗滌。使有機相以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮。藉急驟式層析純化(矽膠，2.5公分 x 15公分，4% MeOH/CH₂Cl₂)，而得標題化合物，為乳黃色固體(66毫克，72%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.96 (s, 18H), 1.79-1.94 (m, 4H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 3.28 (s, 6H), 3.54 (s, 6H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.71-3.86 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.21 (d, $J=8.89$ Hz, 2H), 4.44 (dd, $J=7.92, 5.31$ Hz, 2H), 5.31-5.39 (m, 2H), 6.27 (dd, $J=9.22, 4.45$ Hz, 2H), 6.75 (t, $J=8.89$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.78$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.57$ Hz, 4H), 7.49 (d, $J=8.57$ Hz, 4H), 9.99 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 945 (M+H)⁺。



實例72

([1-(4-第三-丁基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯
 基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基
 甲酸二甲酯

實例72A

4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)二苯胺

實例1A係使用一般在實例26F與19B中所述之方法進行，以提供標題化合物。MS (ESI; M+H) m/z = 382。

實例72B

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基)雙(酮基亞甲基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於得自實例72A之產物(0.310克，0.813毫莫耳)在DMF (5毫升)中之溶液內，添加(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(0.385克，1.79毫莫耳)、1-羥基苯并三唑水合物(0.274克；1.79毫莫耳)及N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.343克，1.79毫莫耳)，並將混合物攪拌過夜。將混合物倒入水中，且以CH₂Cl₂萃取。使有機萃液脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及濃縮，而得粗產物，使其藉由以醚研製而純化，獲得325毫克(51%)標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δ1.25 (s, 24H) 1.83 (s, 6H) 2.15 (s, 2H) 3.45 (m, 4H) 4.18 (s, 2H) 6.40 (s, 2H) 6.98 (s, 6H) 7.37 (s, 6H) 9.98 (s, 2H)。

實例72C

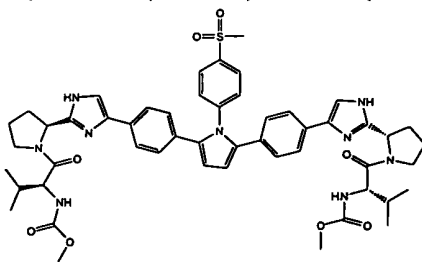
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙
(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

於得自實例72B之產物(0.325克, 0.419毫莫耳)在CH₂Cl₂(5毫升)中之溶液內, 在室溫下, 添加TFA (1.0毫升), 並持續攪拌5小時。濃縮反應物, 且使殘留物於水與25%異丙醇-CHCl₃之間作分液處理。使有機相脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及濃縮, 以提供標題化合物, 直接使用於下一反應。MS (DCI; M+H) m/z = 576。

實例72D

[[1-(4-第三-丁基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}]雙胺基甲酸二甲酯

得自實例72C之產物與(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸之產物係使用實例72B中所述之方法進行。使粗製殘留物藉矽膠層析純化(0%至4% MeOH : CH₂Cl₂之1%梯度溶離), 提供129毫克(35%)標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.89 (s, 12H) 1.25 (s, 9H) 1.89 (s, 6H) 1.98 (s, 2H) 2.13 (s, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.61 (s, 2H) 3.80 (s, 2H) 4.00 (s, 2H) 4.39 (s, 2H) 6.38 (s, 2H) 6.95 (s, 6H) 7.34 (s, 8H) 9.96 (s, 2H)。

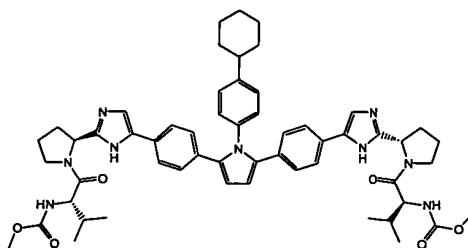


實例73

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例26E與4-(甲磺醯基)苯胺係使用實例26F、26G、26H、65B及65C之方法進行, 以提供標題化合物(78毫克)。¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d6) δ 12.17-11.67 (m, 2H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.62-7.49 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.39-7.15 (m, 4H), 7.08-6.92 (m, 4H), 6.59-6.47 (m, 2H), 5.08-4.99 (m, 2H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.84-3.69 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.24 (d, $J=1.9$, 3H), 2.20-1.81 (m, 10H), 0.91-0.77 (m, 12H). MS (ESI; $M+H$) $m/z = 959$ 。



實例74

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[1-(4-環己基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例74A

2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-環己基苯基)-1H-吡咯

得自實例26E之產物與4-環己基苯胺(Alfa)係使用實例26F中所述之方法進行，提供1.23克(91%)標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, 苯-D6) δ 1.09 (s, 5H) 1.60 (s, 5H) 2.14 (s, 1H) 6.52 (s, 2H) 6.67 (s, 4H) 6.84 (s, 4H) 7.11 (s, 4H)。

實例74B

1-(4-環己基苯基)-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)-1H-吡咯

得自實例74A之產物係使用實例26G中所述之方法進行，提供1.58克(60%)標題化合物。MS (ESI; $M+H$) $m/z = 630$ 。

實例74C

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(4,4'-(1-(4-環己基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-5,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

將得自實例74B之產物(0.400克，0.635毫莫耳)與得自實例26D之產物(0.442克，1.40毫莫耳)在甲苯(3毫升)與乙醇(3毫升)中之溶液，以1M碳酸鈉(2毫升)，接著以1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(0.052克，0.064毫莫耳)處理，使混合物脫氣(3x真空/滌氣N₂)，然後加熱至90°C，歷經4小時。濃縮反應物，並使殘留物於25%異丙醇-CHCl₃之間作分液處理。使有機相脫水乾燥(Na₂SO₄)，濃縮，且使殘留物溶於醚中，音振，過濾，及乾燥，提供499毫克(93%)標題化合物。MS (ESI; M+H) m/z = 848。

實例74D

(S)-5,5'-(4,4'-(1-(4-環己基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)

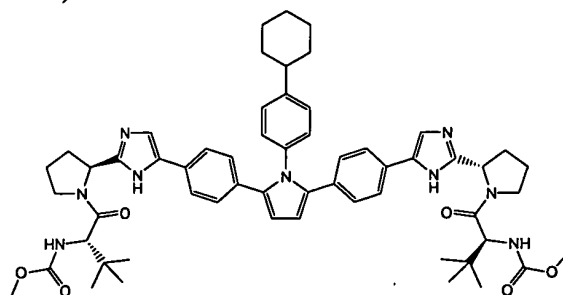
得自實例74C之產物係使用實例19D中所述之方法進行，以提供標題化合物。MS (ESI; M+H) m/z = 648。

實例74E

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[1-(4-環己基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於得自實例74D之產物(0.190克，0.293毫莫耳)在DMF (5毫升)中之溶液內，添加(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.113克，0.645毫莫耳)、1-羥基苯并三唑水合物(0.099克；0.645毫莫耳)及N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.124克，0.645毫莫耳)，並將混合物攪拌3小時。將混合物倒入水中，且以CH₂Cl₂萃取。濃縮有機層，及使殘留物藉層析純化(0%至4% MeOH-CH₂Cl₂之梯度溶離)，提供100毫克

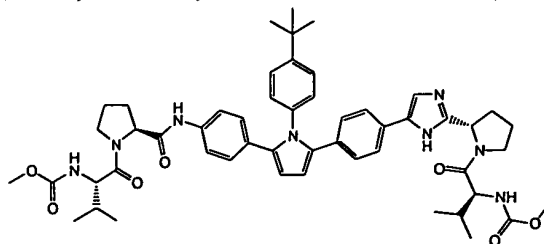
(35%)標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.84 (d, J=6.62 Hz, 6H) 0.87 (d, J=6.72 Hz, 6H) 1.20 (m, 2H) 1.35 (m, 4H) 1.78 (m, 4H) 1.92 (m, 6H) 2.10 (m, 4H) 3.52 (s, 6H) 3.76 (m, 4H) 4.02 (m, 2H) 5.03 (m, 2H) 6.47 (m, 2H) 6.99 (m, 6H) 7.18 (m, 3H) 7.27 (m, 2H) 7.41 (m, 2H) 7.51 (m, 4H) 11.74 (s, 2H)。



實例75

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[1-(4-環己基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)氨基]-3,3-二甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3,3-二甲基-1-酮基丁-2-基}氨基甲酸甲酯

得自實例74D之產物與(S)-2-甲氧羰基氨基-3,3-二甲基-丁酸(Org. Process Res. Develop. 2008, 12, 69)係使用實例74E中所述之方法進行，提供 165 毫克 (57%) 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.86-0.96 (m, 18H) 1.23 (m, 2H) 1.36 (m, 4H) 1.78 (m, 4H) 1.88-2.00 (m, 4H) 2.10 (m, 4H) 3.54 (s, 6H) 3.77 (m, 4H) 4.21 (m, 2H) 5.05 (m, 2H) 6.46 (s, 2H) 6.96-7.03 (m, 6H) 7.19 (m, 2H) 7.38-7.55 (m, 7H) 7.70 (d, J=8.35 Hz, 1H) 7.97 (d, J=8.46 Hz, 1H) 11.76 (s, 2H)。



實例76

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-(4-{1-(4-第三-丁基苯基)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-咪唑-5-基)苯基]-1H-吡咯-2-基}苯基)-L-脯胺鹽胺

實例76A

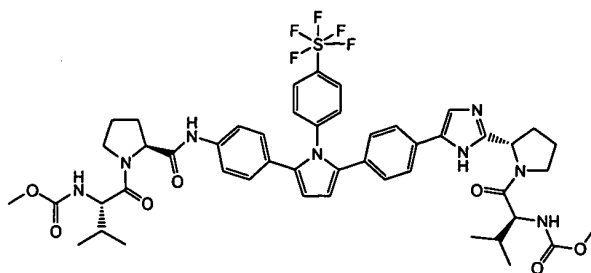
2-(4-溴苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-硝基苯基)-1H-吡咯

將TFA (0.6毫升, 7.79毫莫耳)添加至得自實例39A之產物(1.2335克, 3.41毫莫耳)與4-第三-丁基苯胺(0.8毫升, 5.07毫莫耳)在甲苯(30毫升)中之混合物內, 並在110°C下加熱17小時。將已冷卻之反應混合物倒入醚/水中, 且攪拌, 直到良好固體形成爲止。過濾混合物, 而得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 苯-D6)δ1.02 (s, 9H), 6.48 (d, J=3.8, 1H), 6.52 (d, J=3.8, 1H), 6.63 (d, J=8.5, 2H), 6.80 (d, J=8.5, 2H), 6.84 (d, J=8.9, 2H), 6.89 (d, J=8.5, 2H), 7.10 (d, J=8.5, 2H), 7.70 (d, J=8.9, 2H)。

實例76B

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-(4-{1-(4-第三-丁基苯基)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-咪唑-5-基)苯基]-1H-吡咯-2-基}苯基)-L-脯胺鹽胺

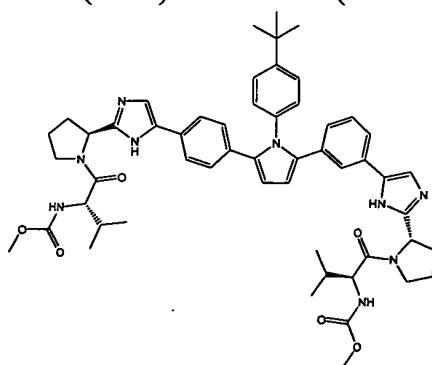
實例76A係相繼使用實例19B、55F、39E (反應溫度= 85°C)、39F、55G及26J (反應溶劑=二氯甲烷)之方法進行, 以提供標題化合物(0.14克)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D4)δ0.94 (ddd, J=21.1, 19.5, 6.7, 12H), 1.30 (s, 10H), 2.36-1.92 (m, 10H), 3.63 (s, 6H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 2H), 4.19 (d, J=7.9, 2H), 4.50 (dd, J=8.1, 5.3, 1H), 5.11 (dd, J=7.6, 5.5, 1H), 6.39 (d, J=3.7, 1H), 6.43 (d, J=3.6, 1H), 7.01 (dt, J=28.2, 8.3, 6H), 7.20 (s, 1H), 7.40 (ddd, J=19.1, 11.9, 5.7, 6H). MS (ESI) m/z 913 (M+H)⁺。



實例77

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-(4-{5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-咪唑-5-基)苯基]-1-[4-(五氟-λ~6~-硫基)苯基]-1H-吡咯-2-基}苯基)-L-脯胺鹽胺

實例39A與五氟化4-胺基苯基硫係相繼使用實例76A、19B、55F、39E (反應溫度= 85°C)、39F、55G及26J (反應溶劑= DMF)之方法進行，以提供標題化合物(0.36克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.86 (ddd, J=6.9, 15.8, 21.6, 12H), 2.04-1.76 (m, 7H), 2.24-2.04 (m, 3H), 3.53 (d, J=3.0, 6H), 3.61 (dd, J=6.7, 16.0, 1H), 3.88-3.67 (m, 3H), 4.03 (dd, J=8.3, 14.1, 2H), 4.40 (dd, J=5.0, 8.0, 1H), 5.12-4.92 (m, 1H), 6.49 (ddd, J=3.6, 14.2, 18.1, 2H), 7.09-6.84 (m, 4H), 7.38-7.12 (m, 4H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.58 (dd, J=8.3, 16.7, 2H), 7.89 (t, J=8.7, 2H), 10.01 (d, J=20.9, 1H), 12.16-11.66 (m, 1H). MS (ESI) m/z 983 (M+H)⁺, 981 (M-H)⁺。

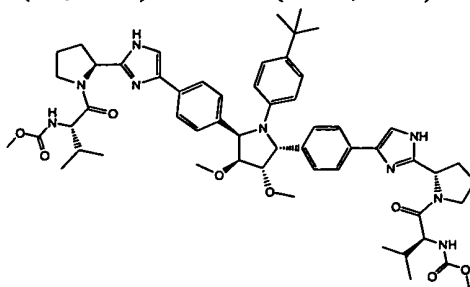


實例78

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{3-[1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁鹽基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基)-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基

-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

2,4'-二溴苯乙酮與3'-溴苯乙酮係相繼使用實例26E、26F、26G、74C、19D及74E之方法進行，以提供標題化合物(232毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ0.81-0.91 (m, 12H) 1.25 (s, 9H) 1.93 (m, 4H) 2.11 (m, 4H) 3.53 (s, 6H) 3.78 (m, 4H) 4.04 (m, 2H) 5.03 (m, 2H) 6.49 (m, 2H) 6.90-7.08 (m, 5H) 7.11-7.21 (m, 1H) 7.27-7.55 (m, 9H) 7.71 (d, J=8.35 Hz, 1H) 7.94-8.01 (m, 2H) 11.72 (br s, 2H)。



實例79

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,3S,4S,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例79A

1,2 : 3,4 : 5,6-三-O-亞異丙基-L-甘露醇

將L-甘露醇酸γ-內酯(9.87克，55.4毫莫耳)在甲醇(150毫升)中之溶液，在0℃下以硼氫化鋰(2.1克，97毫莫耳)處理30分鐘。於添加完成後，使混合物溫熱至室溫，歷經30分鐘。然後，將混合物以氯化氫在二氧陸園中之溶液(4N，2毫升)小心地處理。接著，使溶液在真空中濃縮，首先於迴轉式蒸發器上，然後在高真空(0.3毫米Hg)下，同時以加熱槍溫熱，以移除最後微量甲醇。接著，使所獲得之固體懸浮於丙酮(50毫升)中，並以2,2-二甲氧基丙烷(41毫升，34.6克，332毫莫耳)與氯化氫在二氧陸園中之溶液(4N，42毫升，

166毫莫耳)處理，然後在室溫下攪拌18小時。使混合物在真空中濃縮至約20%原先體積，且將不均勻混合物添加至飽和碳酸氫鈉溶液(200毫升)中，接著攪拌48小時。藉過濾收集沉澱物，並以水洗滌，及風乾。使白色固體溶於乙醇(200標準純度，175毫升)中，且經過矽藻土過濾，以移除微粒子物質。使溶液冷卻至-78℃，以達成結晶化作用。藉過濾收集固體，並使母液濃縮至約一半體積，且再冷卻至-78℃。藉過濾收集第二份收取之結晶，及以乙醇洗滌。在真空烘箱中於50℃下乾燥3小時後，此等程序獲得標題化合物(9.88克，59%)，為絨毛狀白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ4.19 (dt, J=6.0, 3.0 Hz, 2H), 4.08 (dd, J=8.3, 6.4 Hz, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.39 (s, 6H), 1.36 (s, 6H). MS (+ESI) m/z (相對豐度) 303 (100, M+H), 320 (43, M+NH₄)。

實例79B

3,4-O-亞異丙基-L-甘露醇

於1升圓底燒瓶中，使實例79A之化合物(9.88克，32.7毫莫耳)懸浮於水中之60% (v/v)醋酸(150毫升)內，並將燒瓶置於旋轉蒸發器上，且在加熱浴中於45℃下旋轉1.5小時。使加熱浴在溫度上降低至40℃，並將真空泵之管線連接至旋轉蒸發器。使混合物於約1毫米Hg壓力濃縮成潮濕固體。將此物質以二氯甲烷(100毫升)稀釋，且於室溫下攪拌10分鐘。使溶液經過矽藻土過濾，並在真空中濃縮濾液。使殘留物溶於甲苯中，及在真空中濃縮(2x)，以移除殘留醋酸。然後，將白色固體以醚(60毫升)研製，並藉過濾收集。在真空烘箱中乾燥18小時後，此等程序獲得標題化合物(2.46克，34%)，為白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ5.07 (d, J=4.5 Hz, 2H), 4.45 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86 (dd, J=4.9, 1.5 Hz, 2H), 3.54 (ddd, J=10.9, 5.5, 3.1 Hz, 2H), 3.48 (d, J=4.6 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 1.28 (s, 6H)。

實例79C

(2R,3S,4S,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-2,5-雙(4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-四氫吡咯-3,4-二醇

於實例79B (1.0克，4.5毫莫耳)在CH₃OH (12.0毫升)與CH₂Cl₂ (6.0毫升)中之溶液內，添加碘苯二醋酸鹽(3.48克，10.8毫莫耳)，並將溶液於室溫下攪拌5小時。於真空中移除溶劑，且於殘留物中，添加0.1M H₂SO₄(4毫升)，並將溶液於室溫下攪拌18小時。以固體NaHCO₃調整pH值至~6，且添加4-第三-丁基苯胺(1.43毫升，9.0毫莫耳)，接著為4-(4-甲氧基苄氧基)苯基二羥基硼烷(2.09克，8.1毫莫耳)與六氟異丙醇(8毫升)。將溶液在50℃下加熱2小時，冷卻，並在真空中移除溶劑，留下水層，其含有頗為少量之固體物質。將混合物以H₂O稀釋，且添加0.33M K₃PO₄，及將混合物激烈攪拌。藉過濾收集所形成之白色固體，並在真空烘箱中乾燥，而得標題化合物(1.49克，2.26毫莫耳，50%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δppm 1.10 (s, 9H) 3.75 (s, 6H) 4.21 (s, 2H) 4.95 (s, 2H) 5.02 (d, J=6.9 Hz, 2H) 5.75 (s, 2H) 6.20 (d, J=8.9 Hz, 2H) 6.85-6.97 (m, 10H) 7.05 (d, J=8.6 Hz, 4H) 7.37 (d, J=8.7 Hz, 4H)。

實例79D

(2R,3S,4S,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基-2,5-雙-(4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)四氫吡咯

於實例79C (1.49克，2.26毫莫耳)在THF (17毫升)與DMF (5.7毫升)中之溶液內，在0℃下，分次添加礦油中之NaH 60% (0.27克，6.77毫莫耳)，並將混合物在0℃下攪拌20分鐘。添加碘甲烷(0.31毫升，4.97毫莫耳)，且將反應混合物在室溫下攪拌18小時，以EtOAc稀釋，以飽和NH₄Cl、H₂O及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在真空中移除溶劑，而得油性產物。將此油以最少醚稀釋，且此油開始固化，及標題化合物係被單離成無色固體(1.55克，2.25毫莫耳，100%)

。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δppm 1.16 (s, 6H) 3.44 (s, 6H) 3.82 (s, 6H)

4.12-4.17 (m, 2H) 4.94 (s, 4H) 5.22 (dd, $J=5.2, 1.63$ Hz, 2H) 6.29 (d, $J=8.9$ Hz, 2H) 6.88-7.00 (m, 10H) 7.12 (d, $J=8.6$ Hz, 4H) 7.34 (d, $J=8.6$ Hz, 4H). MS (ESI) m/z 688 ($M+H$)⁺。

實例79E

4,4'-((2R,3S,4S,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)二酚

於實例79D (1.55克, 2.25毫莫耳)在CH₂Cl₂(9毫升)中之溶液內, 添加三氟醋酸(9毫升, 117毫莫耳), 並在室溫下持續攪拌1小時。移除溶劑, 且使粗製殘留物溶於1:1 EtOAc/飽和NaHCO₃中。分離有機層, 以鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中移除溶劑, 而得標題化合物(1.0克, 2.23毫莫耳, 99%)。MS (ESI) m/z 448 ($M+H$)⁺。

實例79F

4,4'-((2R,3S,4S,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基)雙(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸鹽)

於實例79E (1.0克, 2.23毫莫耳)在DMF (12毫升)中之溶液內, 添加K₂CO₃(0.695克, 5.0毫莫耳)與氟化1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺醯(0.86毫升, 4.9毫莫耳), 並將溶液於100°C下攪拌1小時。以EtOAc稀釋已冷卻之溶液, 以H₂O、鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中移除溶劑, 而得粗產物, 使其在矽膠上藉急驟式層析純化, 以0-20% EtOAc/己烷溶離, 而得標題化合物(1.63克, 1.61毫莫耳, 72%)。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (s, 9H) 3.42 (s, 6H) 4.10 (dd, $J=5.3, 1.90$ Hz, 2H) 5.30 (dd, $J=5.2, 1.9$ Hz, 2H) 6.19 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 6.99-7.03 (m, 2H) 7.21-7.29 (m, 8H). MS (ESI) m/z 1012 ($M+H$)⁺。

實例79G

(2R,3S,4S,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)苯基)四氫吡咯

於耐壓管中，合併實例 79F (216 毫克，0.21 毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍圈)(114 毫克，0.45 毫莫耳)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(16.3 毫克，0.034 毫莫耳)、醋酸鉀(126 毫克，1.28 毫莫耳)及二氧陸圈(2 毫升)，並使混合物以 N₂ 氣體脫氣 30 分鐘。添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (7.8 毫克，8.54 毫莫耳)，且持續脫氣 10 分鐘。將管件密封，並在 100°C 下加熱 30 分鐘。以 EtOAc 稀釋已冷卻之溶液，以 H₂O、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，並將濾液以 3-巰基丙基官能基化矽膠處理 1 小時，過濾，及在真空中移除溶劑，而得標題化合物(143 毫克，100%)。

實例 79H

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,3S,4S,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基)雙(1H-咪唑-4,2-二基))二

(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

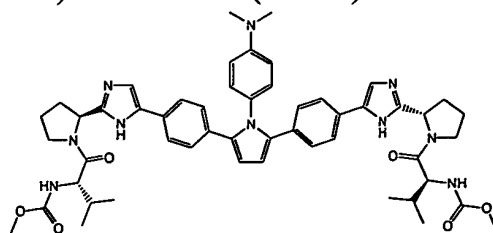
於耐壓管中，合併實例 79G (140 毫克，0.21 毫莫耳)、(S)-2-(4-溴基-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(實例 26D) (166 毫克，0.524 毫莫耳)、1M Na₂CO₃(0.524 毫升，0.524 毫莫耳)、EtOH (1 毫升)及甲苯(1 毫升)，並使混合物以 N₂ 氣體脫氣 30 分鐘。添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵二氯鈹(II)二氯甲烷複合物(15.3 毫克，0.021 毫莫耳)，且持續脫氣 10 分鐘。將管件密封，並在 100°C 下加熱 3 小時，然後於室溫下攪拌 16 小時。將溶液以 EtOAc 稀釋，經過矽藻土過濾，且將濾液以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在真空中移除溶劑。在矽膠上藉急驟式層析純化，以 0-100% EtOAc/己烷溶離，而得標題化合物(119 毫克，0.135 毫莫耳，64%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δppm 1.13 (s, 9H) 1.49 (s, 18H) 1.88-2.02 (m, 2H) 2.06-2.22 (m, 4H) 2.99 (s, 2H) 3.33-3.48 (m, 4H) 3.43 (s, 6H) 4.23 (s, 2H) 4.96 (d, J=5.3 Hz, 2H) 5.29 (d, J=6.9 Hz, 2H) 6.29 (d, J=8.9 Hz, 2H) 6.94 (d, J=8.4 Hz, 2H)

7.13-7.29 (m, 8H). MS (ESI) m/z 886 (M+H)⁺.

實例79I

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,3S,4S,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二甲氧基-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

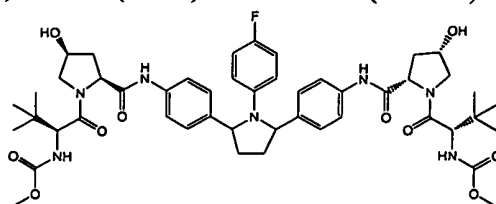
於實例79H (30毫克，0.034毫莫耳)在CH₂Cl₂(1毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸(1毫升)，並將溶液於室溫下攪拌1小時。於真空中移除溶劑，然後溶於DMSO (0.5毫升)中。添加N,N-二異丙基乙胺，直到pH 9-10為止，接著添加(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(14.8毫克，0.085毫莫耳)，然後為HATU (32毫克，0.085毫莫耳)，並將溶液於室溫下攪拌1小時。以EtOAc稀釋溶液，以H₂O、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在真空中移除溶劑。使殘留物溶於CH₃OH (2毫升)中，添加固體K₂CO₃，並於室溫下攪拌30分鐘。濾出固體，且在真空中濃縮濾液，及使殘留物於矽膠上藉急驟式層析純化，以0-5% CH₃OH/CH₂Cl₂溶離，而得標題化合物(21.6毫克，0.022毫莫耳，63%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.85 (s, 12H) 1.13 (s, 9H) 1.82-2.03 (m, 2H) 2.02-2.24 (m, 4H) 2.32 (br s, 2H) 3.04 (br s, 2H) 3.43 (s, 6H) 3.53-3.65 (m, 2H) 3.70 (s, 6H) 3.75-3.90 (m, 2H) 4.22 (s, 2H) 4.31 (d, J=15.7 Hz, 2H) 5.16-5.33 (m, 4H) 5.37 (d, J=9.1 Hz, 2H) 6.29 (d, J=8.9 Hz, 2H) 6.94 (s, 2H) 7.16 (s, 2H) 7.22 (d, J=8.0 Hz, 4H) 7.31-7.52 (m, 2H) 7.60-7.87 (m, 2H) 10.26 (s, 1H) 10.64 (s, 1H). MS (ESI) m/z 1000 (M+H)⁺.



實例80

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{1-[4-(二甲胺基)苯基]-5-(4-{2-[(2S)-1-
 {(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-
 基}苯基)-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基
 -1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例26E與N,N-二甲基-對-苯二胺係相繼使用實例76A、39E、
 39F、55G (用於萃取之25%異丙醇/氯仿)及26J (反應溶劑=二氯甲烷)之
 方法進行，以提供標題化合物(5.6毫克)。¹H NMR (400 MHz,
 DMSO-d₆)δ0.94-0.75 (m, 12H), 2.04-1.78 (m, 6H), 2.21-2.03 (m, 4H),
 2.89 (s, 6H), 3.38 (s, 1H), 3.53 (s, 6H), 3.84-3.68 (m, 3H), 4.10-3.96 (m,
 2H), 5.04 (dd, J=2.9, 6.7, 2H), 6.53-6.37 (m, 2H), 6.70-6.54 (m, 2H),
 7.12-6.85 (m, 6H), 7.33-7.12 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.60-7.46 (m,
 4H), 12.11-11.64 (m, 2H). MS (ESI) m/z 923 (M+H)⁺。



實例81

([(2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯
 基[(2S,4S)-4-羥基四氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷
 -1,2-二基}])雙胺基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯
 基[(2S,4S)-4-羥基四氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷
 -1,2-二基}])雙胺基甲酸二甲酯

實例81A

(2S,4S)-1-(第三-丁氧羰基)-4-羥基四氫吡咯-2-羧酸

於(2S,4S)-4-羥基四氫吡咯-2-羧酸(3.9克，29.7毫莫耳)在THF(26.7毫升)與水(13.3毫升)中之溶液內，添加二碳酸二-第三-丁酯(7.14克，32.7毫莫耳)與氫氧化鈉(2.0N，22.9毫升，45.8毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。然後，於混合物中，添加10%檸檬酸(50毫升)，接著為EtOAc，且以水與鹽水萃取。使有機萃液脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得5.31克(77%)標題化合物。MS (ESI) m/z 232 (M+H)⁺。

實例81B

(2S,4S)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)四氫吡咯-2-羧酸

於實例81A (5.31克，22.96毫莫耳)與咪唑(7.82克，115毫莫耳)在二氯甲烷(106毫升)與DMF (21.3毫升)中之溶液內，添加氯化第三-丁基二甲基矽烷(7.61克，50.5毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。然後，於混合物中，添加水(425毫升)，且以EtOAc萃取溶液，及使有機萃液濃縮成殘留物，使其溶於25% EtOAc與75%己烷中，接著以鹽水萃取，並使有機萃液濃縮成固體。使所形成之固體溶於甲醇(65毫升)與水(85毫升)中，然後，添加氫氧化鋰單水合物(1.93克，46毫莫耳)，且將溶液於室溫下攪拌2小時。接著添加水(106毫升)與1N鹽酸水溶液，直到達成pH值為2止。然後，將混合物以25% EtOAc與75%己烷之混合物萃取，使有機萃液脫水乾燥，過濾，及濃縮成無色固體。MS (ESI) m/z 346 (M+H)⁺。

實例81C

(3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(3-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯)

與

(3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二

基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(3-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯)

實例81B之產物(149毫克，0.432毫莫耳)與得自實例5A之產物(50毫克，0.144毫莫耳)係使用實例1F中所述之方法進行，而得74毫克(51%)標題化合物，為非對映異構物之1:1混合物。MS (ESI) m/z 1002 (M+H)⁺。

實例81D

(2S,2'S,4S,4'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(4-羥基四氫吡咯-2-羧醯胺)

與

(2S,2'S,4S,4'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(4-羥基四氫吡咯-2-羧醯胺)

使實例81C之產物(74毫克，0.074毫莫耳)溶於三氟醋酸(4毫升)、水(0.2毫升)及二氯甲烷(0.2毫升)中，並將混合物於室溫下攪拌3小時。然後，使混合物濃縮成油狀物，使其溶於75% CHCl₃與25%異丙醇中，接著以飽和碳酸氫鈉水溶液萃取，分離有機萃液，脫水乾燥，過濾，及濃縮成無色固體。MS (ESI) m/z 574 (M+H)⁺。

實例81E

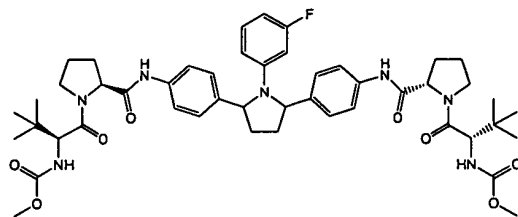
([(2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基}[(2S,4S)-4-羥基四氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]))雙胺基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基}[(2S,4S)-4-羥基四氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]))雙胺基甲酸二甲酯

於DMSO (3毫升)中之得自實例81D之產物(40毫克，0.072毫莫耳)

耳)、(S)-2-(甲氧羰基氨基)-3,3-二甲基丁酸(34.1毫克, 0.18毫莫耳)及 HATU (60.2毫克, 0.158毫莫耳)內, 添加Hunig氏鹼(0.063毫升, 0.36毫莫耳), 並將反應混合物在室溫下攪拌1小時。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理, 且使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化, 使用0-10% MeOH在二氯甲烷中之溶劑梯度液, 而得標題化合物, 為立體異構物之1:1混合物(21毫克, 32%產率): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 9.94 (s, 2H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 4H), 7.07 (m, 6H) 6.74 (t, J=8.9 Hz, 2H), 6.15 (dd, J=9.1, 4.4 Hz, 2H), 5.26 (dd, J=6.1, 3.3 Hz, 2H), 5.11 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.33 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.48 (s, 6H), 2.34 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 0.91 (m, 18H)。



實例82

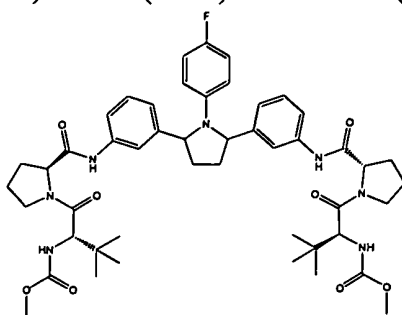
([(2S,5S)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙
胺基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(3-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙
胺基甲酸二甲酯

實例1C與3-氟苯胺係相繼使用實例1D、1E、1F、1G及1H之方法進行, 以提供標題化合物。反式非對映異構物係在4,4'-(1-(3-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺之階段下, 自順式非對映異構物分離。關於

標題化合物之數據。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-d₆)δppm
 0.96 (d, J=2.17 Hz, 18H), 1.75-1.92 (m, 7H), 1.93-2.05 (m, 2H),
 2.10-2.21 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 2H), 3.43-3.51 (m, 4H), 3.53 (s, 6H),
 3.59-3.73 (m, 6H), 3.73-3.82 (m, 2H), 4.21 (d, J=8.89 Hz, 2H), 4.46 (dd,
 J=7.92, 5.31 Hz, 2H), 4.70 (t, J=4.66 Hz, 2H), 6.07 (d, J=12.90 Hz, 1H),
 6.19 (dd, J=8.35, 1.63 Hz, 1H), 6.37 (dt, J=8.35, 2.06 Hz, 1H), 6.97-7.05
 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.67 Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.26 Hz, 4H), 7.60 (d,
 J=8.57 Hz, 4H), 10.07 (s, 2H). MS (ESI) m/z 885 (M+H)⁺。



實例83

([(2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-3,1-二基胺甲醯
 基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙
 胺基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-3,1-二基胺甲醯
 基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙
 胺基甲酸二甲酯

實例83A

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙
 (3,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯
 與

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙

(3,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯
 將得自實例55F之處理之醚溶離份使用急驟式層析純化(矽膠，
 0-30% EtOAc/二氯甲烷)，而得標題化合物，為反式非對映異構物之混
 合物。MS (ESI) m/z 742 ($M+H$)⁺。

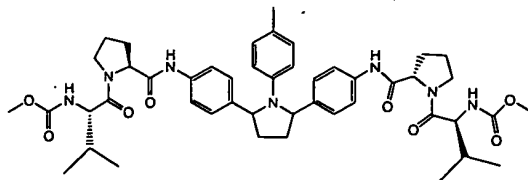
實例83B

([(2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-3,1-二基胺甲醯
 基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙
 胺基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-3,1-二基胺甲醯
 基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙
 胺基甲酸二甲酯

得自實例83A之產物係使用實例55G與55H中所述之方法進行，而
 得標題化合物(0.18克，27%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.97 (d,
 J=4.5, 18H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 5H), 2.05-1.92 (m, 3H),
 2.23-2.05 (m, 2H), 3.54 (d, J=1.5, 6H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.85-3.71 (m,
 2H), 4.21 (d, J=8.9, 2H), 4.50-4.37 (m, 2H), 5.14 (d, J=5.7, 2H),
 6.30-6.19 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.88 (d, J=7.7, 2H), 7.09 (d, J=8.7,
 2H), 7.23 (t, J=7.9, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.1, 2H),
 10.07-9.96 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 884 ($M+H$)⁺, 882 ($M-H$)⁺。



實例84

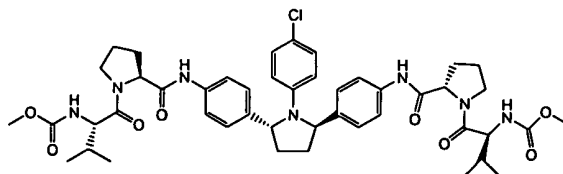
([(2S,5S)-1-(4-甲基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲
 醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺

基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(4-甲基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲
 醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺
 基甲酸二甲酯

標題化合物係使用關於實例34A、34B、34C、34D及34E合成所述
 之程序，以4-甲基苯胺取代4-第三-丁基苯胺而製成。¹H NMR (500
 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.85-0.90 (m, 6H), 0.90-0.95 (m, 6H), 1.61-1.65
 (m, 2H), 1.82-2.01 (m, 8H), 2.03 (s, 3H), 2.09-2.16 (m, 2H), 3.52 (s, 6H),
 3.58-3.66 (m, 2H), 3.77-3.84 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 4.40- 4.45 (m, 2H),
 5.14 (d, J=6.6 Hz, 2H), 6.13-6.18 (m, 2H), 6.72 (d, J=8.4 Hz, 2H),
 7.08-7.14 (m, 4H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 4H), 9.98 (s, 2H) ;
 MS m/z 852.3 (M+H)⁺。



實例85

([(2S,5S)-1-(4-氯苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯
 基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基
 甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(4-氯苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯
 基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基
 甲酸二甲酯

實例85A

1-(4-氯苯基)-2,5-雙(4-硝基苯基)四氫吡咯

使實例1B之產物(0.50克，1.51毫莫耳)懸浮於CH₂Cl₂(15毫升)中。在0℃下添加三乙胺(0.626毫升，4.51毫莫耳)，將所形成之混合物攪拌30分鐘，並添加氯化甲烷磺醯(0.293毫升，3.76毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌1小時，然後在真空中濃縮，獲得淡黃色固體。使固體溶於DMF (6毫升)中，添加4-氯苯胺(1.92克，15.05毫莫耳)，且將所形成之混合物在50℃下攪拌過夜。使混合物於EtOAc與1N HCl水溶液之間作分液處理，並使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-12% EtOAc在己烷中之溶劑梯度液，而得標題化合物(0.226克，35%)。

實例85B

4,4'-(反式-1-(4-氯苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺

於實例85A之產物(0.214克，0.505毫莫耳)在EtOH (2.52毫升)與THF (2.52毫升)中之溶液內，添加氧化鉑(IV) (0.115克，0.505毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫及1大氣壓H₂下攪拌過夜。使混合物經過矽藻土過濾，且在真空中濃縮濾液。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-12% EtOAc在己烷中之溶劑梯度液，獲得標題化合物與若干脫氯化產物(4,4'-(反式-1-苯基四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺)之混合物。

實例85C

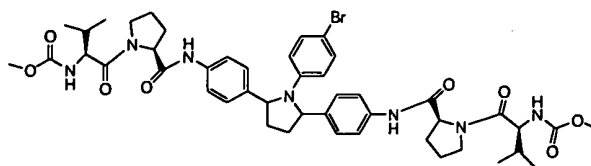
([(2S,5S)-1-(4-氯苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(4-氯苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

使得自實例85B之產物之混合物接受實例34C、34D及34E中所述

之程序，獲得不含脫氯化產物之標題化合物。¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.84-0.89 (m, 6H), 0.89-0.94 (m, 6H), 1.61-1.66 (m, 2H), 1.80-2.03 (m, 8H), 2.06-2.18 (m, 2H), 3.51 (s, 6H), 3.56-3.65 (m, 2H), 3.74-3.84 (m, 2H), 4.01 (t, J=8.4 Hz, 2H), 4.36-4.44 (m, 2H), 5.16 (d, J=6.3 Hz, 2H), 6.21 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.93 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.08-7.13 (m, 4H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 4H), 9.99 (s, 2H). MS m/z 872.3 (M+H)⁺。



實例86

([(2S,5S)-1-(4-溴苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(4-溴苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

實例86A

1-(4-溴苯基)-2,5-雙(4-硝基苯基)四氫吡咯

使得自實例1C之產物(0.7克，1.433毫莫耳)與4-溴基苯胺(2.54克，14.33毫莫耳)懸浮於DMF (6毫升)中，並於50℃下攪拌過夜。使所形成之混合物於醋酸乙酯(100毫升)與水(50毫升)之間作分液處理。將有機相以1N HCl (2x50毫升)洗滌，接著為鹽水洗滌，然後以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物於矽膠上藉層析純化，使用2-50%醋酸乙酯在己烷中之溶劑梯度液，而得標題化合物，為立體異構物之混合

物(74.4毫克，11%產率)。

實例86B

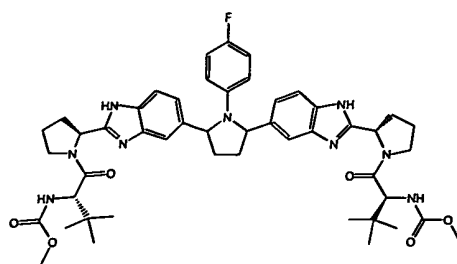
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-溴苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

實例86A係使用實例1E、1F及1G之方法進行，以提供標題化合物，為立體異構物之混合物。

實例86C

([1-(4-溴苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

於室溫及氮大氣下，將二甲基甲醯胺(1.4毫升)中之得自實例86B之產物(78.0毫克，0.129毫莫耳)與EDAC (67.0毫克，0.347毫莫耳)、1-羥基苯并三唑水合物(49.0毫克，0.323毫莫耳)及(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(61.0毫克，0.346毫莫耳)合併。於此溶液中，添加二異丙基乙胺(0.113毫升，0.645毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌過夜，接著在醋酸乙酯(20毫升)與水(5毫升)之間分配。將有機相以水(3x5毫升)洗滌，然後以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使粗產物藉由逆相(C₁₈) HPLC層析，提供標題化合物，為(反式)非對映異構物之1:1混合物(0.045克，38%產率)，為灰白色固體。1H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 0.72-1.03 (m, 12H) 1.65 (s, 2H) 1.79-2.19 (m, 11H) 3.52 (s, 6H) 3.58-3.67 (m, 2H) 3.75-3.86 (m, 2H) 3.95-4.09 (m, 2H) 4.43 (dd, J=7.92, 4.88 Hz, 2H) 5.08-5.25 (m, 2H) 6.19 (d, J=8.89 Hz, 2H) 7.06 (d, J=8.89 Hz, 2H) 7.12 (d, J=7.16 Hz, 4H) 7.31 (dd, J=8.29, 3.96 Hz, 2H) 7.51 (dd, J=8.46, 1.52 Hz, 4H) 10.00 (s, 2H). MS ESI (+) m/z@916.6 (M+H)+。



實例87

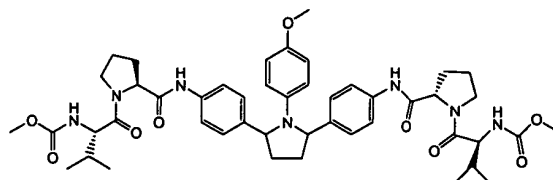
{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-氟苯基)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3,3-二甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-氟苯基)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3,3-二甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

將得自實例29G之產物(0.045克, 0.084毫莫耳)、(S)-2-甲氧羰基胺基-3,3-二甲基-丁酸(0.037克, 0.193毫莫耳)、4-甲基嗎福啉(0.037毫升, 0.336毫莫耳)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(0.028克, 0.185毫莫耳)及N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(0.035克, 0.185毫莫耳)在2毫升DMF中合併, 且攪拌2小時。使反應混合物於EtOAc與水之間作分液處理。將有機層以3 X 20毫升鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na_2SO_4), 過濾, 及濃縮。使粗製物質於4克Isco金矽膠藥筒上急驟式層析, 以二氯甲烷中之1.5-8% MeOH溶離。第二次逆相C-18製備型層析法, 以9:1水/乙腈-->100%乙腈溶離, 獲得標題化合物(29毫克, 28%; 反式非對映異構物之混合物), 為淡黃褐色粉末。 ^1H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.84-0.95 (m, 18H) 1.21-1.46 (m, 4H) 1.75-2.27 (m, 8H) 3.56 (s, 6H) 3.86 (t, $J=5.26$ Hz, 4H) 4.22 (dd, $J=8.57$,

4.45 Hz, 2H) 5.15-5.24 (m, 2H) 5.53 (d, $J=4.88$ Hz, 2H) 6.30 (dd, $J=9.11$, 4.34 Hz, 2H) 6.75-6.83 (m, 2H) 7.29 (d, $J=8.57$ Hz, 2H) 7.35 (d, $J=8.46$ Hz, 2H) 7.48 (d, $J=7.92$ Hz, 2H) 7.69 (d, $J=7.37$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 879 (M+H)⁺。



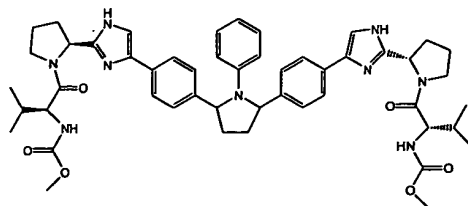
實例88

([(2S,5S)-1-(4-甲氧苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲
醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺
基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(4-甲氧苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲
醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺
基甲酸二甲酯

標題化合物係使用關於實例34A、34B、34C、34D及34E合成所述之程序，以4-甲氧基苯胺取代4-第三-丁基苯胺而製成。1H NMR (TFA 鹽) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.85-0.90 (m, 6H), 0.90-0.95 (m, 6H), 1.60-1.66 (m, 2H), 1.81-2.04 (m, 8H), 2.08-2.19 (m, 2H), 3.52 (s, 9H), 3.57-3.66 (m, 2H), 3.77-3.85 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 4.39-4.46 (m, 2H), 5.12 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 6.18 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.09-7.15 (m, 4H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 4H), 9.97 (s, 2H); MS m/z 868.5 (M+H)⁺。



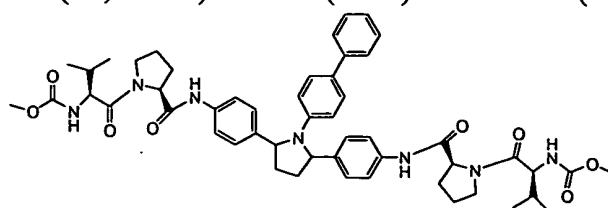
實例89

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-苯基四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-苯基四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於DMSO (1毫升)中之實例59B中所獲得之反式非對映異構物(8.5毫克, 0.0107毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(4.67毫克, 0.027毫莫耳)及HATU (8.9毫克, 0.023毫莫耳)內, 添加Hunig氏鹼(0.015毫升, 0.085毫莫耳), 並將反應混合物在室溫下攪拌1小時。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理, 且使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物藉逆相層析純化(C18), 以水(0.1% TFA)中之10-100%乙腈溶離, 而得5.0毫克(53%)標題化合物, 為反式非對映異構物之混合物。¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 14.45 (bs, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.66 (m, 4H), 7.38 (m, 4H), 7.31 (d, J=7.4 Hz, 2H), 6.92 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.28 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.37 (m, 2H), 5.09 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.09 (t, J=7.7 Hz, 2H), 3.81 (m, 6H), 3.53 (s, 6H), 2.40 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.80 (m, 12H); MS (ESI) m/z 884 (M+H)⁺。

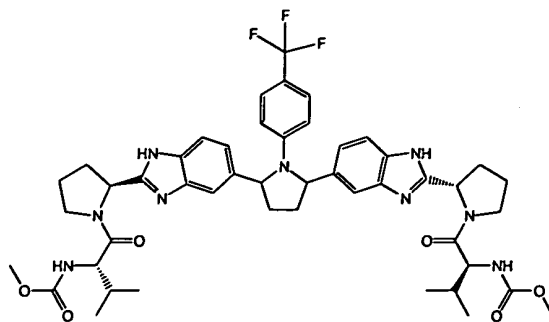


實例90

([(2S,5S)-1-(聯苯-4-基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯
與

([(2R,5R)-1-(聯苯-4-基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

將已溶於THF (1毫升)和水(0.3毫升)溶液中之得自實例86C之產物(24.9毫克, 0.027毫莫耳)與苯基二羥基硼烷(6.90毫克, 0.054毫莫耳)、三鹽基性磷酸鉀(13.37毫克, 0.063毫莫耳)及1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵二氯化鈮(1.42毫克, 2.17微莫耳)在微波管件中合併。將管件密封, 並在室溫下使氮起泡通過, 歷經五分鐘。接著移除所有氣體管線, 且將反應容器浸沒於50°C油浴中, 並加熱兩個半小時。使管件之內容物於醋酸乙酯(5毫升)與鹽水(1毫升)之間作分液處理。將有機相以鹽水(2 x 1毫升)洗滌, 然後以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗產物藉矽膠層析純化, 以5% EtOAc-己烷溶離, 且發展至(75% EtOAc-己烷) + 3%甲醇, 以(反式)非對映異構物之1:1混合物提供標題化合物(18.6毫克, 75%產率), 為乳黃色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.76-0.99 (m, 12H) 1.67 (s, 2H) 1.77-2.19 (m, 11H) 3.52 (s, 6H) 3.58-3.65 (m, 2H) 3.74-3.86 (m, 2H) 3.96-4.08 (m, 2H) 4.44 (d, J=4.99 Hz, 2H) 5.25 (s, 2H) 6.35 (d, J=8.02 Hz, 2H) 7.17 (d, J=7.26 Hz, 5H) 7.24-7.34 (m, 6H) 7.45 (d, J=7.92 Hz, 2H) 7.52 (d, J=7.81 Hz, 4H) 10.00 (s, 2H). MS ESI(+) m/z@915.1 (M+H)⁺, m/z@972.3 (M+CH₃CN+NH₄)⁺。



實例91

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例91A

氯化(2S,2'S)-2,2'(6,6'-(1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-6,2-二基))二四氫吡咯

實例28C與4-三氟甲基苯胺係使用實例28D-28J之方法進行，以提供標題化合物，為順式與反式立體異構物之混合物。

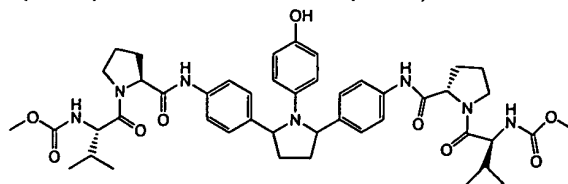
實例91B

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

將得自實例91A之產物(順式與反式異構物之1:1混合物)，0.018克，0.027毫莫耳)、HOBt (0.013克，0.082毫莫耳)、EDAC (0.016克，0.082毫莫耳)及(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.014克，0.082毫莫耳)在20毫升圓底燒瓶中合併，且於室溫下溶於1毫升DMF中，添加4-甲基嗎福啉(0.015毫升，0.137毫莫耳)，並將所形成之透明稍微褐色溶液於室溫下攪拌2小時。反應混合物係藉LC-MS分析，且經測定為完成。將反應混合物以50毫升EtOAc稀釋，以10% NaHCO₃與10% NaCl洗滌，以無水Na₂SO₄(固體)脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，留下標題化合物，為淡褐色固體。使此物質於Phenomenex Luna C8(2) 5微米100ÅXIA管柱(30毫米x 75毫米)上，藉製備型HPLC純化。在50毫升/分鐘之流率下，使用乙腈(A)與水中之0.1%三氟醋酸(B)之梯度液(0-0.5分鐘10% A，0.5-7.0分鐘線性梯度10-95% A，7.0-10.0分鐘95% A，10.0-12.0分鐘線性梯度95-10% A)。收集產物溶離份，並在真空中蒸發至乾涸，留下標題化合物，為黃褐色固體(11毫克，44%)與非對映異構反式異構物之混合物。1H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.67-0.94 (m, 12H) 1.95 (m, 18H) 3.79-3.89 (m, 6H) 4.10 (s, 2H) 5.19 (s, 1H) 5.64 (s, 2H) 6.45 (s, 2H) 7.28 (s, 4H) 7.47 (s, 4H) 7.69 (s, 4H), 12.1 (b, 2H) ESI+(m/z) : 900.6, ESI-(m/z) : 898.8。



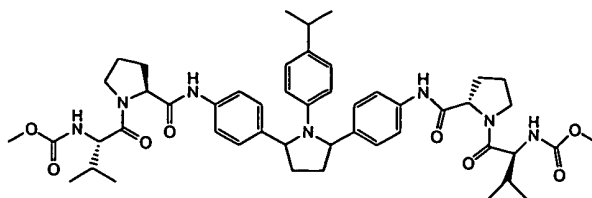
實例92

([(2S,5S)-1-(4-羥苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基
甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(4-羥苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基
甲酸二甲酯

於得自實例88之產物(0.050克，0.058毫莫耳)在CH₂Cl₂(1毫升)中之溶液內，在-78℃下，添加三溴化硼在CH₂Cl₂中之1.0M溶液(0.29毫升，0.29毫莫耳)。將所形成之深紅色溶液於-78℃下攪拌4小時，接著溫熱至室溫，並以水洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-7.5% MeOH在CH₂Cl₂中之溶劑梯度液，而得標題化合物(5.5毫克，12%)，為反式非對映異構物之混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.86-0.90 (m, 6H), 0.90-0.95 (m, 6H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.82-2.04 (m, 8H), 2.08-2.19 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.77-3.84 (m, 2H), 4.02 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.40-4.46 (m, 2H), 5.08 (d, J=6.3 Hz, 2H), 6.08 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.38 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.08-7.13 (m, 4H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 4H), 8.27 (d, J=1.2 Hz, 1H), 9.96 (s, 2H); MS m/z 854.4 (M+H)⁺。



實例93

(({(2S,5S)-1-[4-(丙-2-基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})

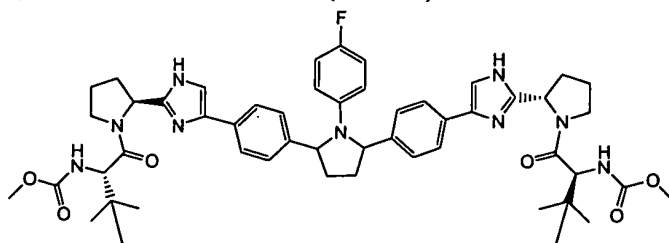
雙胺基甲酸二甲酯

與

((2R,5R)-1-[4-(丙-2-基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二基
胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})

雙胺基甲酸二甲酯

標題化合物係使用關於實例34A、34B、34C、34D及34E合成所述之程序，以4-異丙基苯胺取代4-第三-丁基苯胺而製成，為反式非對映異構物之混合物。¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D6)δppm 0.85-0.90 (m, J=5.8, 5.8 Hz, 6H), 0.90-0.96 (m, 6H), 1.02-1.06 (m, 6H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.81-2.04 (m, 8H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 3.52 (s, 6H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.76-3.85 (m, 2H), 4.02 (t, J=8.3 Hz, 2H), 4.40-4.45 (m, 2H), 5.14 (d, J=6.5 Hz, 2H), 6.15-6.20 (m, 2H), 6.79 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.09-7.16 (m, 4H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 4H), 9.97 (s, 2H); MS m/z 880.5 (M+H)⁺。



實例94

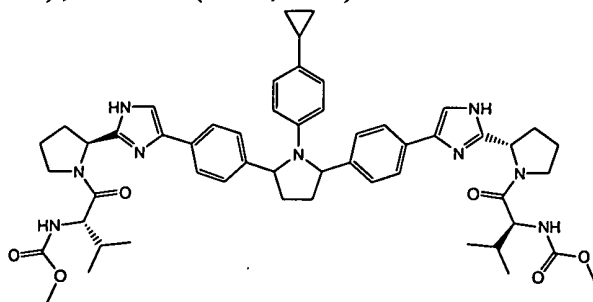
{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-氟苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3,3-二甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-氟苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基}四氫

吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四
 氫吡咯-1-基]-3,3-二甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

使得自實例45D之產物(28毫克, 0.048毫莫耳)接受實例45E中所述之條件, 以(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸取代(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸, 而得標題化合物(18毫克, 41%), 為非對映異構物之混合物。¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 0.86 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.94-2.25 (m, 6H), 2.34-2.44 (m, 2H), 3.55 (s, 6H), 3.72-3.95 (m, 4H), 4.19 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.09 (t, J=7.2 Hz, 2H), 5.35 (d, J=6.1 Hz, 2H), 6.26 (dd, J=9.1, 4.4 Hz, 2H), 6.81 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J=7.2 Hz, 4H), 7.68 (dd, J=7.8, 5.4 Hz, 4H), 7.97 (s, 2H), 14.46 (br s, 2H); MS m/z 930.8 (M+H)⁺。



實例95

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-環丙基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-環丙基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例95A

(S)-4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-環丙基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙
(4,1-伸苯基))雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)

與

(S)-4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-環丙基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙
(4,1-伸苯基))雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)

使得自實例68C之產物(1.27克，1.568毫莫耳)溶於二氯甲烷(12毫升)中。使混合物冷卻至0℃，並慢慢添加三氟醋酸(8毫升，104毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫，且攪拌1小時。蒸發溶劑，並使殘留物於矽膠上藉層析純化，以甲醇/二氯甲烷(1%至10%)溶離。標題化合物係溶離，為2種立體異構物之第一個，且係以反式非對映異構物之混合物獲得(510毫克，53%)。

實例95B

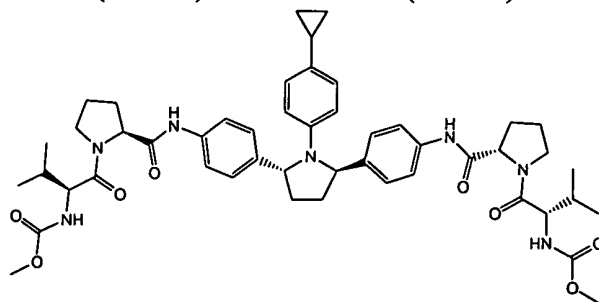
{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-環丙基苯基)-5-(4-{2-
[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-
咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-
基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-環丙基苯基)-5-(4-{2-
[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-
咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-
基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

將得自實例95A之產物(150毫克，0.246毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基
胺基)-3-甲基丁酸(86毫克，0.492毫莫耳)、4-甲基嗎福啉(0.216毫升，
1.968毫莫耳)、N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺
鹽酸鹽(104毫克，0.541毫莫耳)及1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(83

毫克，0.541毫莫耳)在DMF (10毫升)中合併。將混合物於室溫下攪拌2小時。使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以飽和碳酸氫鈉、鹽水(兩次)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以甲醇/二氯甲烷(1%至4%)溶離，而得標題化合物(78毫克，34%)，為固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.35-0.41 (m, 2H) 0.65-0.72 (m, 2H) 0.81-0.92 (m, 12H) 1.58-1.64 (m, 1H) 1.66-1.72 (m, 2H) 1.86-2.03 (m, 6H) 2.07-2.17 (m, 4H) 2.24-2.30 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.74-3.82 (m, 4H) 4.04 (t, J=7.86 Hz, 2H) 5.06 (dd, J=6.72, 2.93 Hz, 2H) 5.14-5.26 (m, 2H) 6.19 (d, J=8.67 Hz, 2H) 6.64 (d, J=8.24 Hz, 2H) 7.10-7.30 (m, 6H) 7.34-7.69 (m, 6H) 11.64-12.11 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 924.8 (M+H)⁺。

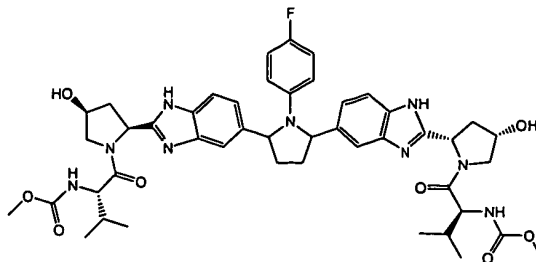


實例96

([(2R,5R)-1-(4-環丙基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

實例38A與4-環丙基苯胺係相繼使用實例34A、34B、34C、66D及66E之方法進行，以提供標題化合物(62毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.36-0.46 (m, 2H) 0.63-0.77 (m, 2H) 0.87 (d, J=6.61 Hz, 6H) 0.92 (d, J=6.72 Hz, 6H) 1.52-2.46 (m, 15H) 3.52 (s, 6H) 3.57-3.66 (m, 2H) 3.75-3.85 (m, 2H) 4.02 (t, J=8.46 Hz, 2H) 4.42 (dd, J=8.02, 4.88 Hz, 2H) 5.14 (d, J=6.40 Hz, 2H) 6.14 (d, J=8.78 Hz, 2H) 6.65 (d, J=8.67 Hz,

2H) 7.10 (d, J=8.57 Hz, 4H) 7.30 (d, J=8.35 Hz, 2H) 7.48 (d, J=8.57 Hz, 4H) 9.97 (s, 2H) MS (APCI) m/z 878 (M+H)⁺。

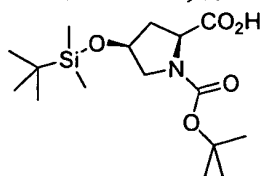


實例97

{(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-氟苯基)-5-{2-[(2S,4S)-4-羥基-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-羥基四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-氟苯基)-5-{2-[(2S,4S)-4-羥基-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-羥基四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯



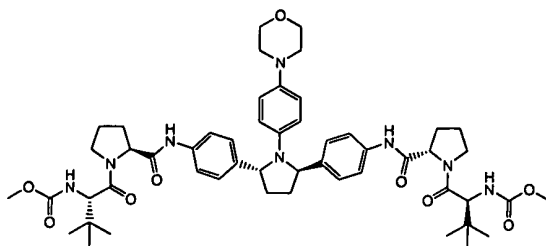
實例97A

(2S,4S)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)四氫吡咯-2-羧酸

於環境溫度下，將(2S,4S)-1-(第三-丁氧羰基)-4-羥基四氫吡咯-2-羧酸(5.31克，22.96毫莫耳)與咪唑(7.82克，115毫莫耳)在二氯甲烷(106毫升)與二甲基甲醯胺(22毫升)中合併，且以第三-丁基氨基二甲基矽烷(7.61克，50.5毫莫耳)之分次添加而處理。將混合物攪拌18小時，然後以水稀釋，並於醋酸乙酯中萃取，及濃縮，以提供標題化合物。

實例97B

得自實例29D之產物(0.906克，2.62毫莫耳)係按實例29E、29F、29G及29H進行，於步驟29E中，以實例97A取代S-Boc-脯胺酸，獲得標題化合物(0.012克，13%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.69-0.85 (m, 12H) 1.27-1.39 (m, 1H) 1.53 (dt, J=21.31, 6.64 Hz, 1H) 1.71 (s, 4H) 1.80-1.90 (m, 2H) 2.02 (d, J=7.70 Hz, 2H) 2.54-2.62 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.68 (t, J=10.63 Hz, 2H) 3.93-4.00 (m, 2H) 4.39 (s, 2H) 5.13 (s, 2H) 5.38 (s, 2H) 6.19-6.38 (m, 4H) 6.74 (d, J=2.60 Hz, 2H) 7.08 (s, 2H) 7.21-7.36 (m, 4H) 7.40-7.51 (m, 2H) 12.21-12.38 (m, 2H); MS TFA+ m/z 882.5 (M+H)⁺。



實例98

((2R,5R)-1-[4-(嗎福啉-4-基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

實例98A

4-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-硝基苯基)四氫吡咯-1-基)苯基)嗎福啉

得自實例38A之產物與4-嗎福啉基苯胺係使用實例1D中所述之方法進行，使用NMP作為溶劑，而得標題化合物。MS (ESI) m/z 475 (M+H)⁺。

實例98B

4,4'-((2R,5R)-1-(4-嗎福啉基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺

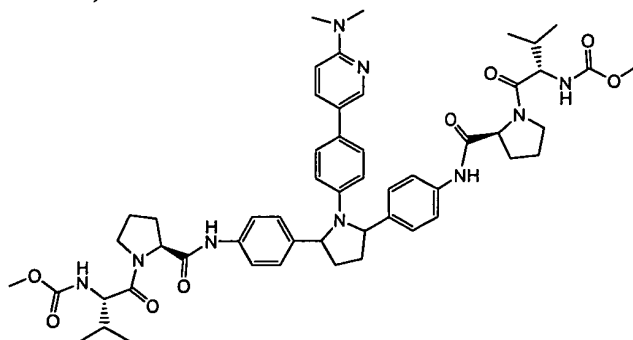
於50毫升壓力瓶中，將四氫呋喃中之得自實例98A之產物(20毫升)

添加至Ra-Ni (經水潤濕，A-7000，0.8克，12.63毫莫耳)中，並於環境溫度及30 psi之氬下攪拌2小時。使混合物經過尼龍薄膜過濾，及濃縮，而得標題化合物(0.31克，44%)。MS (DCI) m/z 415 ($M+H$)⁺。

實例98C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-嗎福啉基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

得自實例98B之產物係相繼使用實例55F、55G及26J (使用(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸)之方法進行，而得標題化合物(0.13克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.93 (d, $J=20.5$, 17H), 1.92-1.79 (m, 4H), 2.05-1.93 (m, 3H), 2.21-2.08 (m, 2H), 2.43 (t, $J=6.1$, 3H), 2.84-2.75 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 3.68-3.58 (m, 6H), 3.83-3.70 (m, 2H), 4.20 (d, $J=8.9$, 2H), 4.43 (dd, $J=7.9$, 5.3, 2H), 5.12 (d, $J=6.3$, 2H), 6.17 (d, $J=9.1$, 2H), 6.60 (d, $J=9.1$, 2H), 7.07 (d, $J=8.8$, 2H), 7.11 (d, $J=8.5$, 4H), 7.48 (d, $J=8.5$, 4H), 9.98 (s, 2H). 不純物¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.63 (d, $J=5.6$, 2H), 3.17 (d, $J=5.3$, 3H), 4.09 (q, $J=5.3$, 1H). MS (ESI) m/z 952 ($M+H$)⁺。



實例99

([(2S,5S)-1-{4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

與

[[[(2R,5R)-1-{4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]]}雙胺基甲酸二甲酯

實例99A

5-(4-(2,5-雙(4-硝基苯基)四氫吡咯-1-基)苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺

將得自實例86A之產物(25.7毫克，0.055毫莫耳)與6-(二甲胺基)吡啶-3-基二羥基硼烷(17.49毫克，0.105毫莫耳)、三鹽基性磷酸鉀(24.70毫克，0.116毫莫耳)及1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵二氯化鈮(2.504毫克，3.84微莫耳)在微波管件合併。將管件密封，並經由注射器添加THF (2毫升)與水(0.6毫升)之溶劑混合物。使反應混合物在室溫下以氮噴射三分鐘，於此段時間內，溶液轉變成黑色。層析分析顯示反應已完成。使微波管件之內容物於鹽水(3毫升)與醋酸乙酯(3毫升)之間作分液處理。抽除水，且使有機相以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物於矽膠上藉層析，己烷中之2至高達20%醋酸乙酯純化，以提供標題化合物(26.8毫克，96%產率)，為橘色固體，為立體異構物之混合物。MS ESI(+) m/z@510.4 (M+H)+。

實例99B

4,4'-(1-(4-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺

於圓底燒瓶中，使得自實例99A之產物(26.8毫克，0.053毫莫耳)溶於THF (526微升)中，接著，於其中添加乙醇(526微升)，造成黃色沉澱物。於此懸浮液中，添加氧化鉑(IV) (3.16毫克，0.014毫莫耳)。將燒瓶以隔片加蓋，並使內容物經真空脫氣三次。經由氣瓶引進氫，且將混合物在室溫下攪拌兩個半小時。使反應混合物經過砂與矽藻土填充柱真空過濾，將其以THF與甲醇沖洗，直到濾液為u.v.(-)為止。使濾

液在真空中濃縮，以定量產率提供標題化合物，為白色固體，為立體異構物之混合物。MS ESI(+), $m/z@450.7$ ($M+H$)⁺。

實例99C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

按實例1F中所述，使用少許修正，使得自實例99B之產物(23.83毫克，0.053毫莫耳)與(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(27.8毫克，0.129毫莫耳)反應。藉由反應混合物在醋酸乙酯(10毫升)與水(3毫升)間之分配，回收粗產物。將有機相以水(3x3毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。於矽膠上層析，使用2-100%醋酸乙酯在己烷中之溶劑梯度液，提供標題化合物(32.6毫克，73%產率)，為乳黃色固體，為立體異構物之混合物。

實例99D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

按實例1G中所述，使得自實例99C之產物(32.6毫克，0.039毫莫耳)與三氟醋酸(0.071毫升，0.927毫莫耳)反應，以提供標題化合物(22.5毫克，90%產率)，為乳黃色固體，為立體異構物之混合物。

實例99E

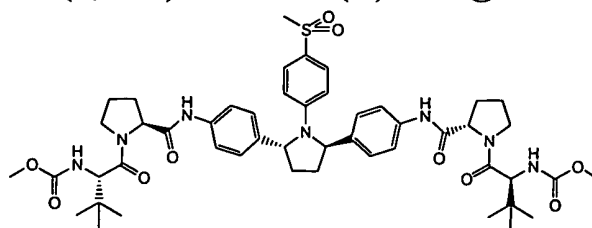
([(2S,5S)-1-{4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-{4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁

烷-1,2-二基}})雙胺基甲酸二甲酯

按實例86C中所述，使得自實例99D之產物(22.5毫克，0.035毫莫耳)與(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(19.41毫克，0.111毫莫耳)反應。於矽膠上層析(10%醋酸乙酯/90%己烷至100%醋酸乙酯/4%甲醇)，提供標題化合物(14.5毫克，43.3%產率)，橘黃色固體，其係在靜置時稍微變深，為反式非對映異構物之1:1混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.77-0.99 (m, 12H) 1.67 (s, 2H) 1.76-2.24 (m, 11H) 2.98 (s, 6H) 3.52 (s, 6H) 3.58-3.65 (m, 2H) 3.76-3.90 (m, J=9.54 Hz, 2H) 3.95-4.11 (m, 2H) 4.36-4.47 (m, 2H) 5.19-5.27 (m, 2H) 6.30 (s, 2H) 6.58 (d, J=9.00 Hz, 1H) 7.17 (t, J=8.08 Hz, 4H) 7.30 (d, J=8.02 Hz, 3H) 7.52 (d, J=7.37 Hz, 4H) 7.57-7.63 (m, 1H) 7.63-7.68 (m, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.18-8.22 (m, 1H) 10.00 (s, 2H). MS ESI(+) m/z@959.4 (M+H)⁺。

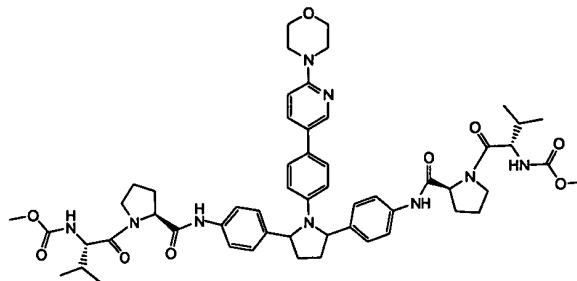


實例100

(({(2R,5R)-1-[4-(甲磺醯基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}})雙胺基甲酸二甲酯

實例38A與4-(甲磺醯基)苯胺係相繼使用實例98A、98B、55F、55G及26J (使用(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸；反應溶劑=二氯甲烷)之方法進行，以提供標題化合物(55毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δ0.96 (d, J=5.1, 18H), 1.24 (s, 1H), 1.69 (d, J=5.7, 2H), 2.04-1.74 (m, 7H), 2.22-2.07 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.54 (s, 6H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.83-3.70 (m, 2H), 4.20 (d, J=8.9, 2H), 4.43 (dd,

$J=7.8, 5.4, 2\text{H}$), 5.32 (d, $J=6.1, 2\text{H}$), 6.39 (d, $J=9.0, 2\text{H}$), 7.08 (d, $J=8.8, 2\text{H}$), 7.15 (d, $J=8.6, 4\text{H}$), 7.43 (d, $J=9.0, 2\text{H}$), 7.53 (d, $J=8.6, 4\text{H}$), 10.03 (s, 2H). MS (ESI) m/z 966 ($M+\text{Na}$)⁺, 943 ($M-\text{H}$)⁺。



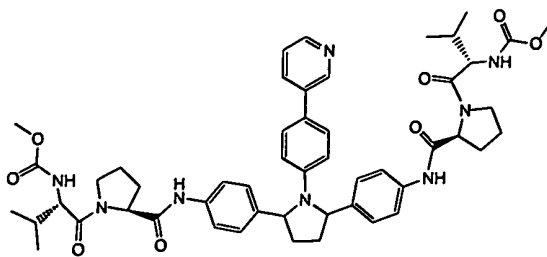
實例101

([(2S,5S)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

實例86A與4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-基)嗎福啉係相繼使用實例99A、99B、1F、1G及86C之方法進行，以提供標題化合物，為反式非對映異構物之1:1混合物。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm $0.78\text{--}1.00$ (m, 12H) 1.67 (s, 2H) $1.75\text{--}2.20$ (m, 11H) $3.36\text{--}3.41$ (m, 4H) 3.52 (s, 6H) $3.57\text{--}3.65$ (m, 2H) $3.65\text{--}3.72$ (m, 4H) 3.79 (s, 2H) 4.02 (s, 2H) $4.36\text{--}4.48$ (m, 2H) 5.24 (s, 2H) 6.32 (d, $J=7.70$ Hz, 2H) 6.78 (d, $J=9.00$ Hz, 1H) $7.12\text{--}7.18$ (m, 4H) 7.21 (d, $J=8.78$ Hz, 2H) 7.31 (d, $J=8.35$ Hz, 2H) 7.52 (d, $J=7.48$ Hz, 4H) $7.63\text{--}7.69$ (m, 1H) $8.22\text{--}8.27$ (m, 1H) 10.00 (s, 2H). MS ESI(+) $m/z@1000.6$ ($M+\text{H}$)⁺。



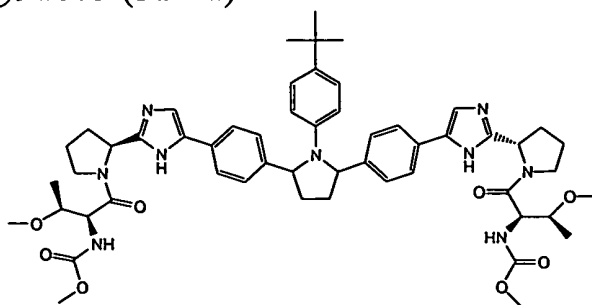
實例102

(({(2S,5S)-1-[4-(吡啶-3-基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

與

(({(2R,5R)-1-[4-(吡啶-3-基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

實例86A與吡啶-3-基二羥基硼烷係相繼使用實例99A、99B、1F、1G及86C之方法進行，以提供標題化合物，為反式非對映異構物之1:1混合物(35.8毫克)。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 0.71-1.05 (m, 11H) 1.68 (s, 2H) 1.87 (s, 8H) 2.06-2.21 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.56-3.67 (m, 2H) 3.80 (s, 2H) 4.02 (d, J=1.73 Hz, 2H) 4.43 (dd, J=7.97, 4.93 Hz, 2H) 5.26 (d, J=6.29 Hz, 2H) 6.37 (d, J=7.92 Hz, 2H) 7.17 (dd, J=8.57, 1.95 Hz, 4H) 7.28-7.36 (m, 5H) 7.52 (d, J=7.81 Hz, 4H) 7.82-7.87 (m, 1H) 8.36 (dd, J=4.72, 1.36 Hz, 1H) 8.69 (s, 1H) 10.00 (s, 2H). MS ESI(+) m/z@915.6 (M+H)+



實例103

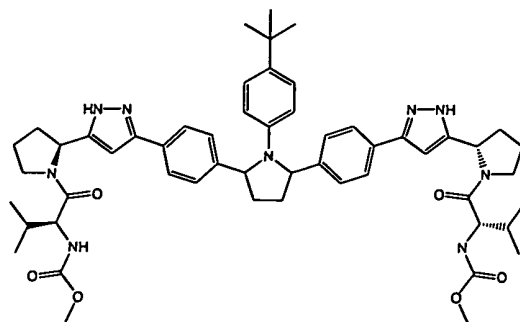
[(2S,3S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-[4-(2-
 {(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-O-甲基-D-羥丁胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-咪
 唑-5-基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-
 甲氧基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

與

[(2S,3S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-[4-(2-
 {(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-O-甲基-D-羥丁胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-咪
 唑-5-基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-
 甲氧基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

將得自實例201A之產物(0.122克，0.639毫莫耳)與HOBt (0.098克，0.639毫莫耳)合併，且溶於2毫升DMF中，然後於冰浴中在0-5℃之間冷卻。於此溶液中，添加EDAC (0.123克，0.639毫莫耳)，接著為4-甲基嗎福啉(0.211毫升，1.917毫莫耳)，並將混合物攪拌5分鐘，然後逐滴添加得自實例42F之產物(0.2克，0.320毫莫耳)在具有DMF洗液(1毫升)之DMF (2毫升)中之混合物。以另外之4-甲基嗎福啉(0.1毫升，0.96毫莫耳)調整溶液之pH值，且將混合物在冰浴中攪拌總計90分鐘。在90分鐘之時，反應混合物係藉LC-MS分析，及經測定反應已完成。將反應混合物以100毫升EtOAc稀釋，並以25毫升水洗滌。分離液層，且以另外之100毫升EtOAc萃取水層。將合併之有機萃液以10% NaHCO₃與10% NaCl洗滌，以無水Na₂SO₄(固體)脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，留下紫色油。使此油溶於10毫升CH₂Cl₂中，並施加至12克矽膠管柱中。使管柱以CH₂Cl₂/MeOH 99/1至95/5之梯度液溶離，歷經25分鐘。標題化合物係被單離成淡黃色固體，60毫克，19%。
 1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.86 (m, 2H) 1.00-1.18 (m, 15H) 1.27 (m, 2H) 1.70 (m, s, H) 1.99 (m, 2H) 2.15 (m, 4H) 3.18 (d, J=10.08 Hz, 6H) 3.54 (s, 6H) 3.81 (m, 4H) 4.27 (m, 2H) 5.06 (m, 2H) 5.21 (d, 2H)

6.21 (d, 2H) 6.94 (d, 2H) 7.17 (d, 2H) 7.29 (d, 2H) 7.38 (d, J=1.73 Hz, 2H) 7.51 (d, 2H) 7.62 (d, J=8.02 Hz, 2H) 11.68 (s, 2H), 12.01 (m, 2H) ;
ESI+ : 972.6



實例105

{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-吡唑-5-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-吡唑-5-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例105A

1-(4-第三-丁基苯基)-2,5-雙(4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)四氫吡咯

於以氮滌氣之經烘箱乾燥微波管件(尺寸M, 5毫升)中, 添加實例42C之產物(340毫克, 0.662毫莫耳)、雙(三苯膦)二氯化鈹(II) (18.60毫克, 0.026毫莫耳)、THF (2毫升)及三乙胺(2毫升)。於室溫下攪拌5分鐘, 然後添加碘化銅(I) (2.52毫克, 0.013毫莫耳), 將黃色混合物攪拌2分鐘, 接著使氮起泡通過, 歷經15分鐘。添加三甲基矽烷基乙炔(0.374

毫升，2.65毫莫耳)，將管件以捲曲鋁蓋密封，並於70℃下之油浴中加熱20小時。使反應物冷卻至室溫，添加新的雙(三苯膦)二氯化鈮(II) (18.60毫克，0.026毫莫耳)與碘化銅(I) (2.52毫克，0.013毫莫耳)，添加另外之三甲基矽烷基乙炔(0.374毫升，2.65毫莫耳)，且於80℃下持續加熱24小時。使反應物冷卻至室溫，以Et₂O (50毫升)稀釋，以H₂O (2 x 25毫升)與鹽水(25毫升)洗滌，使有機相以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮成淡黃褐色泡沫物(470毫克)。藉急驟式層析純化(矽膠，2.5公分x 10公分，2% Et₂O/己烷)，而得標題產物，為黃色泡沫物(324毫克，89%)，為立體異構物之混合物。MS (ESI+) m/z 548 (M+H)⁺。

實例105B

1-(4-第三-丁基苯基)-2,5-雙(4-乙炔基苯基)四氫吡咯

於氮氣下，使實例105A之產物(322毫克，0.588毫莫耳)溶於無水THF (5毫升)中，添加THF中之1M TBAF (1.322毫升，1.322毫莫耳)，並於25℃下攪拌30分鐘。在添加時，反應物立即變深色，且在整個反應中，仍然保持褐色。藉迴轉式蒸發移除溶劑，使殘留物溶於Et₂O (50毫升)中，以H₂O (2 x 25毫升)與鹽水(25毫升)洗滌，使有機相以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮成淡黃褐色泡沫物(289毫克)。藉急驟式層析純化(矽膠，3.8公分x 14公分，20% CH₂Cl₂/己烷)成標題化合物，為淡黃色泡沫物(176毫克，74%)，為立體異構物之混合物。MS (ESI+) m/z 404 (M+H)⁺。

實例105C

(S)-3,3'-(4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1-(4,1-伸苯基))雙(1-(N-Boc-(S)-四氫吡咯-2-基)丙-2-炔-1-酮

於氮氣下，在經火焰乾燥過之10毫升圓底燒瓶中，使實例105B之產物(94.3毫克，0.234毫莫耳)溶於無水THF (2毫升)中，並冷卻至

-78°C，經由不透氣注射器，慢慢地以逐滴方式添加己烷中之1.6M n-BuLi (0.365毫升，0.584毫莫耳)，並將綠黃色溶液於-78°C下攪拌1小時。於以氮滌氣之另一個經火焰乾燥10毫升圓底燒瓶中，製成N-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸N'-甲氧基-N'-甲基醯胺(166毫克，0.631毫莫耳)在無水THF (1毫升)中之溶液，且冷卻至-78°C。經由裝有16G針頭之不透氣注射器，將二價陰離子混合物逐滴添加至Weinreb醯胺溶液中，並於-78°C下攪拌30分鐘，以冰水浴置換乾冰-丙酮浴，及在0°C下攪拌1小時。移除冷卻浴，且於室溫下攪拌1小時，混濁黃色混合物變成深黃色溶液。以飽和NH₄Cl水溶液(10毫升)使反應淬滅，以Et₂O (2 x 25毫升)萃取，將合併之含醚萃液以H₂O (2 x 25毫升)與鹽水(25毫升)洗滌，使有機相以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮成黃色油(214毫克)。藉急驟式層析純化(矽膠，Alltech Extract-Clean 10克管柱，5%至7% EtOAc/CH₂Cl₂之梯度液)，而得標題化合物，為黃色固體(77毫克，41%)，為立體異構物之混合物。MS (ESI+) m/z 798 (M+H)⁺, 1595 (2M+H)⁺。

實例105D

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-(4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-吡唑-5,3-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於氮氣下，使實例105C之產物(75毫克，0.094毫莫耳)溶於無水無水EtOH (1毫升)中，添加胼水合物(0.023毫升，0.235毫莫耳)，並將黃色溶液在室溫下攪拌1小時。藉迴轉式蒸發移除溶劑，使黃色油與甲苯(2 x 5毫升)共沸，再溶於1:5 v/v CH₂Cl₂/己烷中，濃縮，及使淡黃色固體在真空中乾燥。藉急驟式層析純化(矽膠，2.5公分 x 15公分，4% MeOH/CH₂Cl₂)

，而得標題化合物，為白色固體(59毫克，76%)，為立體異構物之混合物。MS (ESI+) m/z 826 (M+H)⁺, 848 (M+Na)⁺。

實例105E

(S)-3,3'-(4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸
苯基))雙(5-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-吡啶

於氮氣下，使實例105D之產物(57.5毫克，0.070毫莫耳)溶於無水CH₂Cl₂(2毫升)中，添加TFA (1毫升，12.98毫莫耳)，並於25℃下攪拌30分鐘。藉迴轉式蒸發移除溶劑，使殘留物溶於1:5 v/v CH₂Cl₂/己烷中，濃縮成黃色殘留物，並在真空中乾燥(83毫克)。於氮氣下，使TFA鹽溶於無水MeOH (7毫升)中，以預洗滌(H₂O與MeOH)處理，且使Amberlite IRA-400 (OH)樹脂(750毫克，~15當量之OH⁻，以~1.4毫莫耳當量/克無水樹脂為基準)乾燥，並於25℃下攪拌2小時。在布氏漏斗中經真空過濾，且將樹脂以MeOH充分洗滌。使濾液藉迴轉式蒸發濃縮，使殘留物溶於1:5 v/v CH₂Cl₂/己烷中，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為淡黃色固體(41毫克，94%)，為立體異構物之混合物。MS (ESI+) m/z 626 (M+H)⁺, 1251 (2M+H)⁺。

實例105F

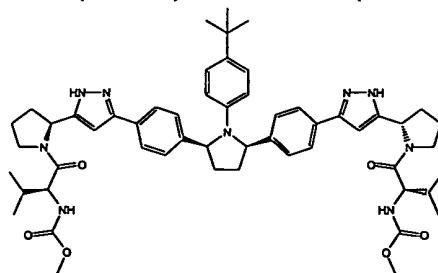
{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{5-
[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-
基]-1H-吡啶-3-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-吡啶-5-基)四氫吡咯
-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{5-
[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-
基]-1H-吡啶-3-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-吡啶-5-基)四氫吡咯
-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於以氮滌氣之經烘箱乾燥10毫升圓底燒瓶中，使實例105E之產物(39.7毫克，0.063毫莫耳)溶於無水DMF (1毫升)中，並冷卻至0℃。連

續添加(S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁酸(23.89毫克, 0.136毫莫耳)、HOBt水合物(21.37毫克, 0.140毫莫耳)、EDAC (27.3毫克, 0.140毫莫耳)及N-甲基嗎福啉(0.021毫升, 0.190毫莫耳)。移除冷卻浴, 並將深黃色溶液於25°C下攪拌1小時。以EtOAc (50毫升)稀釋反應物, 以H₂O (3 x 25毫升)與鹽水(25毫升)洗滌, 使有機相以無水MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及藉迴轉式蒸發濃縮成淡桃色固體(63毫克)。使粗製物質溶於CH₂Cl₂中, 並藉急驟式層析純化(矽膠, 2.5公分 x 10公分, 5% MeOH/CH₂Cl₂), 而得1:1.25反式:順式產物混合物(34毫克, 94%純度)。使殘留物溶於1:1 v/v DMSO/MeOH (2毫升)中, 且藉由RP-C₁₈HPLC純化(Waters製備型LC, 具有Nova Pak HR C₁₈6微米40x100毫米製備型Pak藥筒之40毫米模組), 於20毫升/分鐘下, 以90:10 H₂O中之0.1% TFA/AcCN至100% AcCN之30分鐘梯度液溶離。使含有反式非對映異構物之混合物之溶離份藉迴轉式蒸發濃縮, 使殘留物溶於1:5 v/v CH₂Cl₂/己烷中, 並蒸發(5次), 及在真空中乾燥, 而得標題化合物, 為乳黃色固體(12毫克, 16%)。¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.76-0.94 (m, 12H), 1.10 (s, 9H), 1.13-1.31 (m, 3H), 1.71 (d, J=5.42 Hz, 2H), 1.82-2.17 (m, 9H), 3.53 (s, 6H), 3.70-3.85 (m, 4H), 4.05 (t, J=8.08 Hz, 2H), 5.09-5.19 (m, 2H), 5.26 (d, J=5.96 Hz, 2H), 6.22 (d, J=8.78 Hz, 2H), 6.39 (d, J=1.30 Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.67 Hz, 2H), 7.20-7.31 (m, 6H), 7.62 (d, J=7.92 Hz, 4H); MS (ESI+) m/z 940 (M+H)⁺。

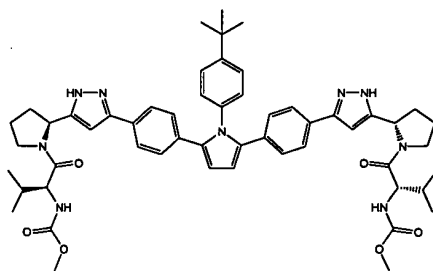


實例106

{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2R,5S)-1-(4-第三-丁基苯

基)-5-(4-{5-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-吡啶-3-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-吡啶-5-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

自實例105F之製備型HPLC分離，獲得標題化合物(順式)，為黃色固體(16毫克，21%)。¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D6)δppm 0.77-0.93 (m, 12H), 1.14 (s, 9H), 1.17-1.31 (m, 2H), 1.80-2.18 (m, 11H), 3.35 (d, J=8.02 Hz, 1H), 3.54 (s, 6H), 3.72-3.85 (m, 4H), 4.06 (t, J=8.29 Hz, 2H), 4.71-4.79 (m, 2H), 5.13-5.20 (m, 2H), 6.35 (d, J=8.78 Hz, 2H), 6.43 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.35 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.24 Hz, 4H), 7.71 (d, J=7.59 Hz, 4H); MS (ESI+) m/z 940 (M+H)⁺。

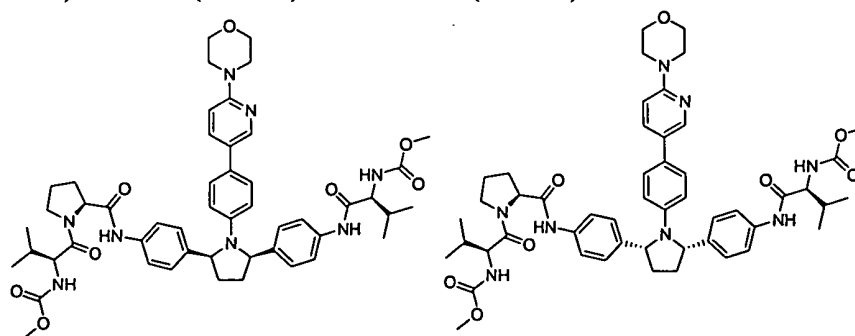


實例107

{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{5-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-吡啶-3-基}苯基)-1H-吡啶-5-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於以氮滌氣之經烘箱乾燥5毫升圓底燒瓶中，使實例105E之產物(5.1毫克，8.15微莫耳)溶於無水DMF (400微升)中，並冷卻至0℃。連續添加(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(3.07毫克，0.018毫莫耳)、HOBt水合物(2.75毫克，0.018毫莫耳)、EDAC (3.51毫克，0.018毫莫耳)及N-甲基嗎福啉(2.69微升，0.024毫莫耳)。移除冷卻浴，並將深黃色溶液於25℃下攪拌18小時。將反應物在EtOAc (50毫升)中稀釋，以H₂O

(2 x 10毫升)與鹽水(10毫升)洗滌，使有機物以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮成黃色固體(9.6毫克)。溶於1:1 v/v MeOH/DMSO (1.5毫升)中，且藉由RP-C₁₈HPLC純化(Waters製備型LC，具有Nova Pak HR C₁₈6微米40x100毫米製備型Pak藥筒之40毫米模組)，在20毫升/分鐘下，以90:10 H₂O中之0.1% TFA/AcCN至100% AcCN之30分鐘梯度液溶離。使純溶離份藉迴轉式蒸發濃縮，與甲苯(25毫升)共沸，使殘留物溶於1:5 v/v CH₂Cl₂/己烷中，並蒸發(3次)，然後在真空中乾燥，而得標題化合物，為灰白色固體(2.5毫克，25%)。¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.76-0.92 (m, 12H), 1.27 (s, 9H), 1.80-2.15 (m, 10H), 3.53 (s, 6H), 3.69-3.84 (m, 4H), 4.05 (t, J=8.24 Hz, 2H), 5.08-5.16 (m, 2H), 6.39 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 7.06 (dd, J=8.29, 2.87 Hz, 6H), 7.26 (d, J=8.35 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.44-7.55 (m, 4H), 12.92 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 936 (M+H)⁺。



實例108

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-{4-[(2S,5R)-5-(4-{[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]胺基}苯基)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2-基]苯基}-L-脯胺鹽胺

與

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-{4-[(2R,5S)-5-(4-{[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]胺基}苯基)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2-基]苯基}-L-脯胺鹽胺

實例108A

4-(5-(4-(2,5-雙(4-硝基苯基)四氫吡咯-1-基)苯基)吡啶-2-基)嗎福啉

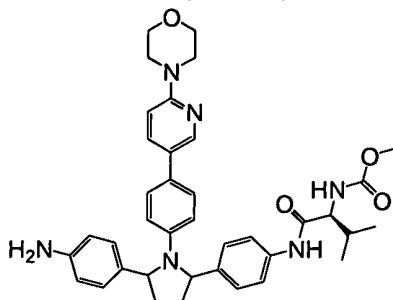
於經氮滌氣且以橡膠隔片密封之微波管件(尺寸L, 20毫升)中, 使實例86A之產物(160毫克, 0.342毫莫耳)與4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-基]嗎福啉(153毫克, 0.512毫莫耳)溶於THF (6毫升)中, 添加磷酸鉀(176毫克, 0.803毫莫耳)在水(2毫升)中之溶液, 並使反應溶液以氮噴射5分鐘。添加1,1'-雙(二-第三-丁基膦基)二環戊二烯鐵二氯化鈮(12.02毫克, 0.018毫莫耳), 且於25°C下攪拌15分鐘。在此方法期間, 反應物迅速地變深成褐色。以EtOAc (50毫升)稀釋反應物, 以鹽水(10毫升)洗滌, 使有機相以無水MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及藉迴轉式蒸發濃縮。使殘留物溶於CH₂Cl₂中, 並藉急驟式層析純化(矽膠, Alltech Extract- Clean 10克管柱, 20% EtOAc/CH₂Cl₂), 而得標題化合物, 為固體(176毫克, 93%), 為立體異構物之混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 1.82-1.94 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 4H), 3.64-3.74 (m, 4H), 5.03 (t, J=5.37 Hz, 2H), 6.40 (d, J=8.89 Hz, 2H), 6.82 (d, J=9.00 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.69 (dd, J=8.84, 2.55 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.78 Hz, 4H), 8.28 (d, J=8.78 Hz, 4H), 8.29-8.31 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 552 (M+H)⁺。

實例108B

4,4'-(1-(4-(6-嗎福啉基吡啶-3-基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺

於100毫升圓底燒瓶中, 裝填實例108A之產物(174.7毫克, 0.317毫莫耳), 部份溶於THF (12.50毫升)與無水EtOH (2.50毫升)中, 在罩框真空下抽氣, 並將燒瓶充填氮, 然後添加氧化鉑(IV) (14.38毫克, 0.063毫莫耳), 將燒瓶在罩框真空下抽氣, 且自氣瓶充填氮, 重複抽氣/充填循環3次, 並將非均相反應混合物於氮(1大氣壓)下激烈攪拌。2小時後, 於反應物中, 裝填另外之氧化鉑(IV) (14.38毫克, 0.063毫莫耳),

且於氫及25℃下持續激烈攪拌。5小時後，添加另外之氧化鉑(IV) (14.38毫克，0.063毫莫耳)。接著，使反應混合物在布氏漏斗中經過矽藻土545床真空過濾，將過濾墊以CHCl₃(100毫升)與熱CHCl₃(2 x 50毫升)洗滌，及使濾液藉迴轉式蒸發濃縮，而得標題化合物，為黃色固體(101毫克，65%)，為立體異構物之混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 1.71-1.87 (m, 2H), 2.24-2.31 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 4H), 3.64-3.74 (m, 4H), 4.57 (t, J=4.99 Hz, 2H), 4.95 (s, 4H), 6.42-6.53 (m, 3H), 6.57 (d, J=8.35 Hz, 4H), 6.76-6.89 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.35 Hz, 4H), 7.26 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.68 (dd, J=8.84, 2.44 Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.39 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺。



實例108C

(2S)-1-(4-(5-(4-胺基苯基)-1-(4-(6-嗎福啉基吡啶-3-基)苯基)四氫吡咯-2-基)苯基胺基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸甲酯

於以氮滌氣之經烘箱乾燥5毫升圓底燒瓶中，使實例108B之產物(70毫克，0.142毫莫耳)與(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(26.2毫克，0.150毫莫耳)溶於無水DMSO (1.5毫升)中，添加HATU (58.6毫克，0.150毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.050毫升，0.285毫莫耳)，並將深黃色溶液於25℃下攪拌15分鐘。以MeOH (1.5毫升)稀釋反應物，且藉由RP-C₁₈HPLC純化(Waters製備型LC，具有Nova Pak HR C₁₈6微米40x100毫米製備型Pak藥筒之40毫米模組)，在20毫升/分鐘下，以95:5 H₂O中之0.1% TFA/AcCN至25:75 H₂O中之0.1% TFA/AcCN之30分鐘梯度液溶

離，接著為10分鐘至100% AcCN。使純溶離份藉迴轉式蒸發(水浴35°)濃縮至小體積，於20% iPrOH/CHCl₃(50毫升)與飽和NaHCO₃水溶液(15毫升)之間作分液處理，分離液層，使有機萃液以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮，而得標題化合物，為淡黃色固體(48毫克，52%)。1H NMR顯示此物質為~3:1反式：順式混合物；MS (ESI+) m/z 649 (M+H)⁺, 1297 (2M+H)⁺。

實例108D

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-{4-[(2S,5R)-5-(4-{[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]胺基}苯基)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2-基]苯基}-L-脯胺鹽基-ACD v12

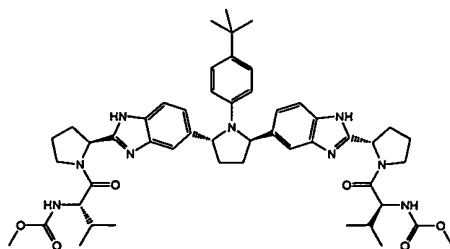
與

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-{4-[(2R,5S)-5-(4-{[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]胺基}苯基)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2-基]苯基}-L-脯胺鹽基ACD v12

於以氮滌氣之經烘箱乾燥5毫升圓底燒瓶中，使實例108C之3:1反式/順式混合物(44毫克，0.068毫莫耳)與實例37B之產物(20.31毫克，0.075毫莫耳)溶於無水DMSO (1毫升)中，添加HATU (29.2毫克，0.075毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.024毫升，0.136毫莫耳)，並將黃色溶液於25°C下攪拌30分鐘。以MeOH (1毫升)稀釋反應物，且藉由RP-C₁₈HPLC純化(Waters製備型LC，具有Nova Pak HR C₁₈6微米40x100毫米製備型Pak藥筒之40毫米模組)，在20毫升/分鐘下，以95:5 H₂O中之0.1% TFA/AcCN至25:75 H₂O中之0.1% TFA/AcCN之30分鐘梯度液溶離，接著為10分鐘至100% AcCN。較早溶離之化合物(18.8毫克，31%)係藉¹H NMR測定為反式非對映異構物。使較晚溶離峰之溶離份藉迴轉式蒸發(水浴35°C)濃縮至小體積，於20% iPrOH/CHCl₃(50毫升)與飽和NaHCO₃水溶液(15毫升)之間作分液處理，分離液層，使有機相以無水MgSO₄

脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮，而得2:3反式：順式混合物，為灰白色固體(10毫克)。使混合物溶於1:1 v/v MeOH/DMSO (1.5毫升)中，且藉由RP-C₁₈HPLC純化(Phenomenex Luna C₈(2) 5微米100ÅAXIA管柱(30毫米x 75毫米))，以90:10 10 mM NH₄OAc:MeOH至100% MeOH之梯度液溶離，而得標題順式化合物，為淡米黃色固體(2毫克，3%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.85-0.98 (m, 12H), 1.77-2.06 (m, 7H), 2.09-2.21 (m, 1H), 2.36-2.45 (m, 1H), 3.37-3.42 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.59-3.70 (m, 6H), 3.75-3.86 (m, 1H), 3.95 (t, J=8.13 Hz, 1H), 4.02 (t, J=8.57 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=8.19, 4.72 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.43 (d, J=8.89 Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.89 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.44 (dd, J=8.57, 2.71 Hz, 4H), 7.54-7.64 (m, 4H), 7.67 (dd, J=8.89, 2.49 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.49 Hz, 1H), 10.04 (s, 2H) ; MS (ESI+) m/z 903 (M+H)⁺, 920 (M+NH₄)⁺, 961 (M+AcCN+NH₄)⁺。



實例109

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例109A

2-溴基-1-(4-氯基-3-硝基苯基)乙酮

方法A：

於裝有磁攪拌棒之燒瓶中，且於N₂大氣下，添加4'-氯基-3'-硝基苯乙酮(10.0克，50.1毫莫耳)與THF (100毫升)。於此攪拌之混合物中，分次添加三溴化苯基三甲基銨(19.78克，52.6毫莫耳)，歷經15分鐘時期。然後，將所形成之混合物一起攪拌，及經由LCMS每小時監測。3小時後，接著過濾混合物，並將所形成之固體以EtOAc洗滌。然後，使有機溶液濃縮，添加H₂O與10% NaHCO₃水溶液，且以EtOAc (2 x 300毫升)洗滌。接著，將合併之有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。然後，經由結晶化作用，使殘留物物質接受純化(使此物質溶於100毫升EtOAc中，並慢慢添加己烷，直到混濁為止-使其靜置數小時)，而產生9.81克(70%) 2-溴基-1-(4-氯基-3-硝基苯基)乙酮，為灰白色固體產物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.00 (s, 2H) 7.98 (d, J=8.54 Hz, 1H) 8.24 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1H) 8.61 (d, J=1.98 Hz, 1H)。

方法B：

於500毫升圓底燒瓶中，添加苯(75毫升)中之1-(4-氯基-3-硝基苯基)乙酮(11.98克，60毫莫耳)，獲得白色懸浮液。逐滴添加溴(9.59克，60.0毫莫耳)，歷經5分鐘，獲得深紅色溶液。攪拌1小時，獲得黃色溶液，使其在真空中濃縮成黃色固體。自9:1己烷/醋酸乙酯再結晶，獲得2-溴基-1-(4-氯基-3-硝基苯基)乙酮，為黃色針狀物。

實例109B

1,4-雙(4-氯基-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二酮

將氯化鋅(II) (14.68克，108毫莫耳)添加至甲苯(81毫升)中，然後添加二乙胺(8.35毫升，81毫莫耳)與第三-丁醇(7.73毫升，81毫莫耳)，並將所形成之非均相溶液於室溫下攪拌約2小時。接著，將實例109A (15.0克，53.9毫莫耳)與4'-氯基-3'-硝基苯乙酮(16.13克，81毫莫耳)以一份添加至溶液中，且將所形成之混合物於室溫下攪拌42小時。然後，

以5%硫酸水溶液(500毫升)使反應淬滅，並激烈攪拌，以引致固體形成。將所形成之固體經真空過濾，接著以甲苯、水及甲醇連續洗滌。然後，將固體添加至熱醋酸乙酯之溶液中，且將所形成之非均相溶液攪拌30分鐘，接著收集固體，及在真空烘箱中乾燥過夜，提供16.6克(78%)標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ8.61 (d, J=1.9 Hz, 2H), 8.27 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.48 (s, 4H)。

實例109C

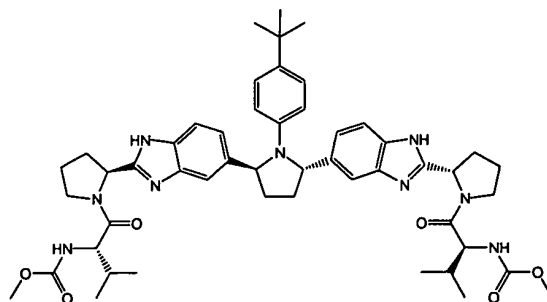
(1S,4S)-1,4-雙(4-氨基-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇

於環境溫度下，在乾燥燒瓶中，於氮氣下，使(R)-(+)-α,α-二苯基-2-四氫吡咯甲醇(1.08克，4.28毫莫耳)溶於70毫升THF中，並逐滴添加硼酸三甲酯(650微升，5.54毫莫耳)。將所形成之溶液攪拌1小時。使溶液在冷浴中冷卻至~10°C，逐滴添加N,N-二乙基苯胺硼烷(9.18毫升，51.6毫莫耳)，伴隨著一些起泡。15分鐘後，將此溶液轉移至添液漏斗，且逐滴添加至已懸浮於200毫升THF中之1,4-雙(4-氨基-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二酮(實例109B) (10.0克，25.2毫莫耳)內，及冷卻至~10°C。發現起泡。於添加後，將混合物於環境溫度下攪拌4小時。使混合物於冰浴中冷卻，並逐滴添加30毫升MeOH，直到起泡停止，然後，將混合物於環境溫度下攪拌30分鐘。過濾混合物，以排除微量不溶性未反應之SM。使濾液濃縮，倒入1M HCl中，且於醋酸乙酯中萃取，以硫酸鈉脫水乾燥；濃縮，而得標題化合物(9.9克，99%)，為黃色蠟狀固體。對掌性HPLC e.e. (對掌異構物過量) >99.9% (RR二醇係為不可測得)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ7.94 (d, J=1.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 2H), 4.65 (m, 2H), 1.62 (m, 4H)。

實例109D

實例109C之產物係按實例113A、113B、113C及113D進行，於步驟113A程序中，以4-第三-丁基苯胺取代4-環己基苯胺，獲得0.212克

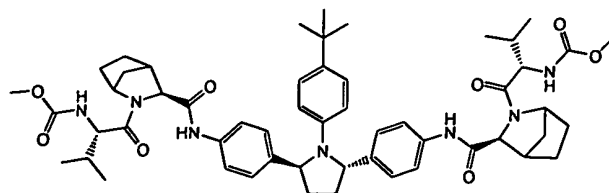
(22%)標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.74-0.92 (m, 12H) 1.07 (s, 9H) 1.69 (d, J=4.01 Hz, 2H) 1.86-2.05 (m, 6H) 2.13-2.24 (m, 4H) 2.54 (d, J=2.60 Hz, 2H) 3.51-3.56 (m, 6H) 3.81 (s, 4H) 4.05 (t, J=8.13 Hz, 2H) 5.09-5.18 (m, 2H) 5.35 (d, J=3.47 Hz, 2H) 6.25 (d, J=8.78 Hz, 2H) 6.86-6.96 (m, 2H) 7.07 (t, J=7.81 Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.26-7.32 (m, 3H) 7.38 (d, J=8.24 Hz, 1H) 7.46 (d, J=8.24 Hz, 1H) 11.98-12.08 (m, 2H); MS TFA+ m/z 889。



實例110

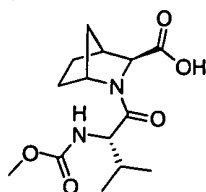
{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

使得自實例28K之產物於Chirapak IA管柱上藉對掌性層析純化，以己烷/甲醇/四氫呋喃(3:1:1)之混合物溶離，而得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.78-0.91 (m, 12H) 1.07 (s, 9H) 1.64-1.73 (m, 2H) 1.89-2.00 (m, 6H) 2.12-2.23 (m, 4H) 3.14-3.24 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.76-3.85 (m, 4H) 4.05 (td, J=8.38, 2.33 Hz, 2H) 5.07-5.16 (m, 2H) 5.30-5.39 (m, 2H) 6.23 (d, J=8.78 Hz, 2H) 6.90 (ddd, J=8.95, 4.72, 4.55 Hz, 2H) 7.06 (t, J=9.22 Hz, 2H) 7.17 (s, 1H) 7.23-7.31 (m, 3H) 7.37 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.44 (d, J=8.24 Hz, 1H) 12.02 (d, J=23.42 Hz, 2H); MS ESI+ m/z 888 (M+H)⁺。



實例111

([(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基
胺甲醯基(3S)-2-氮雙環并[2.2.1]庚烷-3,2-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁
烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯



實例111A

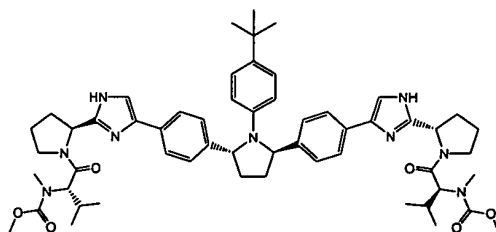
(3S)-2-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)-2-氮雙環并[2.2.1]
庚烷-3-羧酸

於環境溫度下，將(3S)-2-氮雙環并[2.2.1]庚烷-3-羧酸乙酯(1.25克，7.39毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(1.42克，8.13毫莫耳)、二異丙基乙胺(6.45毫升，36.9毫莫耳)及HATU (2.95克，7.76毫莫耳)在二甲基甲醯胺(40毫升)中合併，且攪拌2小時。將溶液以水稀釋，並過濾產物，且乾燥。使已乾燥之酯(1.0克，3.06毫莫耳)溶於水(15毫升)與乙醇(15毫升)中，並以氫氧化鈉(0.5克，12.5毫莫耳)於環境溫度下處理17小時。將溶液以醚洗滌，接著以濃HCl使水溶液中和至pH 7，並將產物於醋酸乙酯中萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得標題化合物，為蠟狀固體。

實例111B

([(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基
胺甲醯基(3S)-2-氮雙環并[2.2.1]庚烷-3,2-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁
烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

於環境溫度下，將得自實例37E之產物(0.05克，0.13毫莫耳)、得自實例111A之產物(0.097克，0.324毫莫耳)、二異丙基乙胺(0.113毫升，0.648毫莫耳)及HATU (0.104克，0.272毫莫耳)在二甲基甲醯胺(2毫升)中合併，且攪拌3小時。將溶液倒入鹽水中，於醋酸乙酯中萃取，濃縮，及藉由combi-flash 12克矽膠管柱純化，以二氯甲烷中之0-6%甲醇溶離，而得標題化合物，為固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.91 (d, J=6.72 Hz, 6H) 0.98 (d, J=6.72 Hz, 6H) 1.11 (s, 9H) 1.32 (d, J=8.89 Hz, 2H) 1.36-1.46 (m, 2H) 1.59-1.74 (m, 6H) 1.76-1.84 (m, 2H) 1.90 (td, J=13.88, 6.94 Hz, 2H) 2.01-2.09 (m, 2H) 2.40-2.47 (m, 2H) 2.60 (d, J=1.19 Hz, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.94 (s, 2H) 4.04-4.15 (m, 2H) 4.46 (s, 2H) 5.15 (d, J=6.51 Hz, 2H) 6.17 (d, J=8.78 Hz, 2H) 6.94 (d, J=8.78 Hz, 2H) 7.13 (d, J=8.57 Hz, 4H) 7.22 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.49 (d, J=8.57 Hz, 4H) 9.95 (s, 2H)

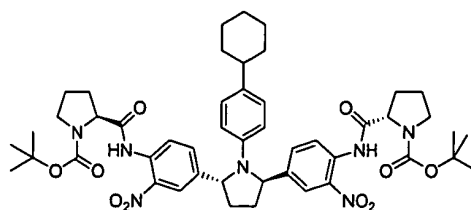


實例112

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1- {(2S)-2-[(甲氧羰基)(甲基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}甲基胺基甲酸甲酯

得自實例126H之產物係按實例42B-42G進行，於步驟42G中，以(S)-2-(甲氧羰基(甲基)胺基)-3-甲基丁酸取代(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸，獲得0.07克(40%)標題化合物，為白色固體。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.76 (d, J=6.61 Hz, 6H) 0.83 (d,

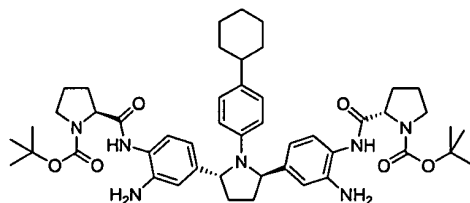




實例113B

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-環己基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-硝基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

將得自實例113A之產物(1.29克，2.39毫莫耳)、(S)-2-胺甲醯基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(1.53克，7.16毫莫耳)、碳酸鉀(2.33克，7.16毫莫耳)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.33克，0.573毫莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (0.328克，0.358毫莫耳)在二氧陸圓(18毫升)中合併，且使氮起泡經過此溶液，歷經15分鐘，然後，將燒瓶以回流冷凝管加蓋，並將溶液在100℃下加熱8小時。於經過矽藻土過濾及濃縮後，使殘留物藉由combi-flash 80克矽膠管柱純化，以二氯甲烷中之0-20%醋酸乙酯溶離，獲得1.71克(80%)標題化合物。



實例113C

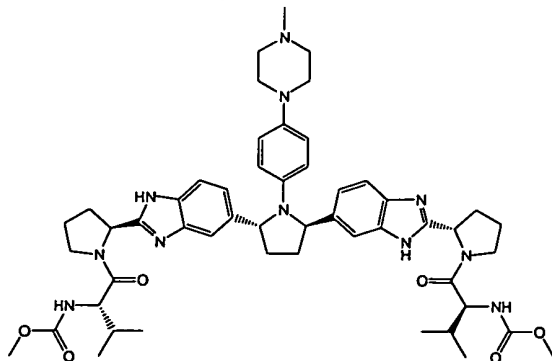
(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-環己基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-胺基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於環境溫度下，使得自實例113B之產物(1.71克，1.91毫莫耳)溶於四氫呋喃(10毫升)與乙醇(10毫升)中，並以氧化鉑(IV) (0.11克，0.48毫莫耳)處理。將燒瓶抽氣，且開放至氫氣瓶，並攪拌18小時，然後經過矽藻土過濾，及濃縮，而得標題化合物。

實例113D

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-環己基苯基)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例113C係使用實例28I、28J及28K之方法進行，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 0.76-0.91 (m, 12H) 1.03-1.29 (m, 6H) 1.55-1.74 (m, 7H) 1.84-2.06 (m, 6H) 2.11-2.25 (m, 6H) 3.53 (s, 6H) 3.81 (s, 4H) 4.02-4.13 (m, 2H) 5.08-5.18 (m, 2H) 5.32-5.38 (m, 2H) 6.24 (d, J=8.57 Hz, 2H) 6.68-6.77 (m, 2H) 7.06 (t, J=7.54 Hz, 2H) 7.19 (s, 1H) 7.26-7.32 (m, 3H) 7.37 (d, J=8.24 Hz, 1H) 7.45 (d, J=8.35 Hz, 1H) 11.98-12.05 (m, 2H); MS ESI+ m/z 914.5。

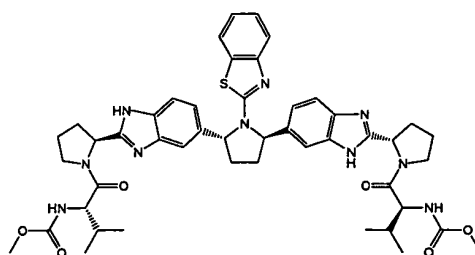


實例114

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例109C之產物(1.0克，2.49毫莫耳)係按實例113A-113D進行，於實例113A之程序中，以4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯胺取代4-環己基苯胺，且於實例113C之程序中，以四氫呋喃中之阮尼鎳取代四氫呋喃與乙醇中之氧化鉑(IV)，獲得0.028克(50%)標題化合物，為固體。¹H

NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.77-0.90 (m, 12H) 1.65-1.72 (m, 2H) 1.85-2.04 (m, 8H) 2.13 (s, 3H) 2.15-2.23 (m, 4H) 2.32 (s, 2H) 2.77 (s, 6H) 3.54 (s, 6H) 3.82 (d, J=4.66 Hz, 4H) 4.02-4.08 (m, 2H) 5.09-5.18 (m, 2H) 5.28-5.37 (m, 2H) 6.23 (d, J=8.78 Hz, 2H) 6.54 (ddd, J=9.00, 4.66, 4.55 Hz, 2H) 7.02-7.08 (m, 2H) 7.19 (s, 1H) 7.26-7.31 (m, 3H) 7.36 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.44 (d, J=8.35 Hz, 1H) 12.01 (s, 2H); MS ESI+ m/z 556 (M+H)⁺。



實例115

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例115A

(2R,5R)-1-烯丙基-2,5-雙(4-氯基-3-硝基苯基)四氫吡咯

得自實例109C之產物(5.0克,12.46毫莫耳)與烯丙基胺係按實例113A進行，獲得1.5克(39%)標題化合物，為濃稠油。

實例115B

(2R,5R)-2,5-雙(4-氯基-3-硝基苯基)四氫吡咯

使得自實例115A之產物(2.0克，4.74毫莫耳)溶於乙腈(40毫升)與水(4毫升)中，並以氯化銻(三苯膦)鎘(I) (0.219克，0.237毫莫耳)處理。將混合物在100℃下加熱，且使氮起泡經過此溶液，歷經3小時。使混合物於5%碳酸氫鈉溶液與醋酸乙酯之間作分液處理，接著濃縮有機物

質，及使產物藉由combiFlash 80克矽膠管柱純化，以二氯甲烷溶離，獲得1.33克(74%)標題化合物。

實例115C

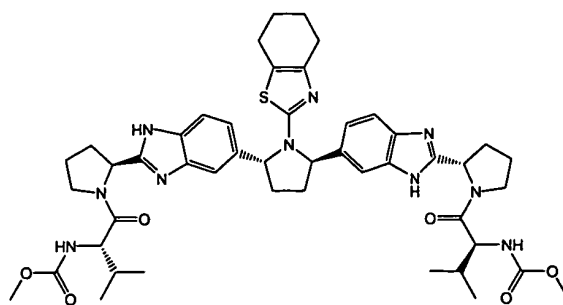
2-((2R,5R)-2,5-雙(4-氨基-3-硝基苯基)四氫吡咯-1-基)苯并[d]噻唑

將得自實例115B之產物(0.335克，0.877毫莫耳)、2-溴基苯并[d]噻唑(0.281克，1.32毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) 0.08克(0.088毫莫耳)、BINAP (0.055克，0.088毫莫耳)及第三-丁醇鈉(0.126克，1.32毫莫耳)在二氧陸園(8毫升)中合併，且使氮起泡經過此溶液，歷經10分鐘。將管件密封，並在100℃下加熱18小時。使反應混合物於鹽水與二氯甲烷之間作分液處理，且濃縮有機物質，及藉由combi-flash 24克矽膠管柱純化，以1:1己烷：二氯甲烷，接著以100%二氯甲烷溶離，獲得0.165克(37%)標題化合物。

實例115D

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

得自實例115C之產物係按實例113B、113C及113D進行，獲得0.040克(38%)標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.74-0.88 (m, 12H) 1.76-1.84 (m, 2H) 1.85-1.94 (m, 3H) 1.95-2.07 (m, 4H) 2.14-2.26 (m, 4H) 2.61-2.71 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.76-3.85 (m, 4H) 4.05 (t, J=8.51 Hz, 2H) 5.10-5.18 (m, 2H) 6.90 (t, J=7.54 Hz, 2H) 7.07-7.16 (m, 3H) 7.22-7.35 (m, 4H) 7.40 (d, J=8.13 Hz, 2H) 7.47 (d, J=8.35 Hz, 1H) 7.52-7.59 (m, 1H) 12.07 (s, 2H); MS ESI+ m/z 889。



實例116

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-(4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-基)四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例116A

(S)-四氫吡咯-2-羧醯胺鹽酸鹽

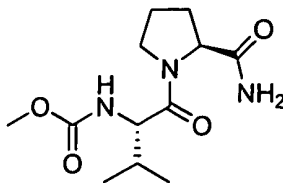
於(S)-2-胺甲醯基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(29.8克，139毫莫耳)中，添加4N HCl在二氧陸園中之溶液(209毫升，836毫莫耳)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌18小時。然後濃縮混合物，且以乙醚研製，接著經真空過濾，及在真空下乾燥，提供21.6克(104%)標題產物，為無色固體。

實例116B

(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸

在已溶於二氧陸園(277毫升)中之(S)-2-胺基-3-甲基丁酸(57克，487毫莫耳)內，添加2N氫氧化鈉水溶液(803毫升，1606毫莫耳)，接著逐滴添加氯甲酸甲酯(75毫升，973毫莫耳)，歷經1小時，其會造成溶液之溫熱發生。於添加後，將混合物在60℃下加熱22小時，然後冷卻，並以二氯甲烷(400毫升)萃取。使所形成之水層在冰浴中冷卻，接著逐滴添加12N鹽酸，直到pH值為2止。將所形成之混合物在0℃下攪拌2小時，然後，將所形成之固體經真空過濾，及在真空烘箱中乾燥，提供80克(94%)標題化合物，為無色固體。¹H NMR (400 MHz,

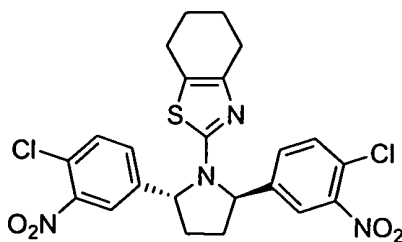
DMSO-d₆) δ 12.50 (bs, 1H), 7.34 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.84 (dd, J=8.6, 6.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.86 (t, J=7.0 Hz, 6H)。



實例116C

(S)-1-((S)-2-胺甲醯基四氫吡咯-1-基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基
甲酸甲酯

使實例116A之產物(21.6克，144毫莫耳)、實例116B之產物(29.1克，166毫莫耳)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(27.6克，180毫莫耳)、N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(34.6克，180毫莫耳)及4-甲基嗎福啉(63.5毫升，578毫莫耳)溶於二氯甲烷(960毫升)中，並於室溫下攪拌18小時。接著，使所形成之溶液濃縮成殘留物，然後添加水，且以氯仿溶液中之25%異丙醇(2 x 2000毫升)萃取溶液，將有機層以鹽水洗滌，接著，使有機萃液以MgSO₄脫水乾燥，然後濃縮成黃色油，使其藉管柱層析純化，以0-10%甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離，提供25克(64%)標題化合物，為無色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.24 (dd, J=8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.00 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 0.92 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J=8.6 Hz, 3H)。

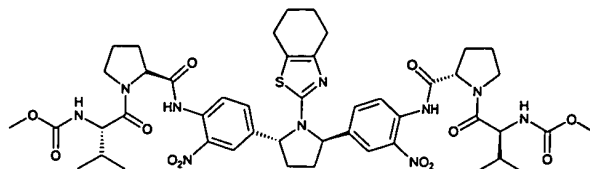


實例116D

2-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯基-3-硝基苯基)四氫吡咯-1-基)-4,5,6,7-四

氫苯并[d]噻唑

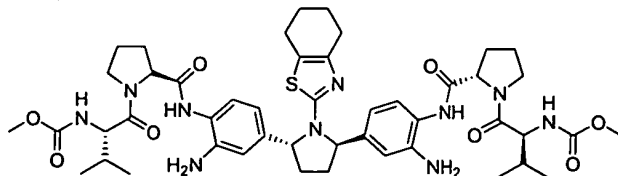
得自實例109C之產物(0.80克，1.489毫莫耳)與4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-胺係使用實例113A之方法進行，獲得0.375克(50%)標題化合物。



實例116E

(([(2R,5R)-1-(4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{(2-硝基苯-4,1-二基)胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯(ACD v12))

得自實例116D之產物(0.375克，0.722毫莫耳)係按實例113B進行，以得自實例116C之產物取代(S)-2-胺甲醯基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯，獲得0.59克(83%)標題化合物。



實例116F

(([(2R,5R)-1-(4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{(2-胺基苯-4,1-二基)胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯(ACD v12))

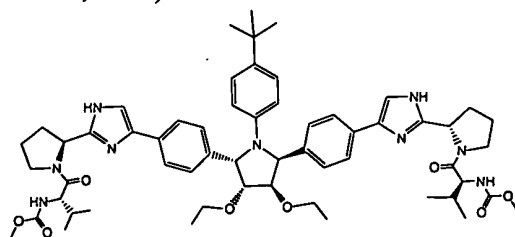
使得自實例116E之產物(0.59克，0.596毫莫耳)溶於四氫呋喃(15毫升)中，並以水中之阮尼鎳漿液(0.25毫升)處理。將燒瓶抽氣，且開放至氫氣瓶，並於環境溫度下攪拌1小時。使溶液經過矽膠填充柱過濾，及濃縮至乾涸，而得標題化合物。

實例116G

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺

基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-(4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-基)四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

使得自實例116F之產物(0.55克, 0.592毫莫耳)溶於甲苯(6毫升)中, 並以醋酸(0.34毫升, 5.92毫莫耳)處理, 且加熱至65°C, 歷經4小時。使溶液濃縮至乾涸, 及藉由combi-flash 12克矽膠管柱純化, 以二氯甲烷中之0-6%甲醇溶離, 獲得0.245克(48%)標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.78-0.92 (m, 12H) 1.53-1.61 (m, 4H) 1.67-1.75 (m, 2H) 1.88-2.07 (m, 6H) 2.15-2.27 (m, 6H) 2.41-2.47 (m, 2H) 2.59 (d, J=1.63 Hz, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.79-3.87 (m, 4H) 4.07 (t, J=8.57 Hz, 2H) 5.12-5.20 (m, 2H) 5.38-5.46 (m, 2H) 7.05 (dd, J=12.79, 9.00 Hz, 2H) 7.22-7.33 (m, 4H) 7.39 (d, J=8.46 Hz, 1H) 7.46 (d, J=8.46 Hz, 1H) 12.06 (d, J=6.83 Hz, 2H); MS ESI+ m/z 893.5。

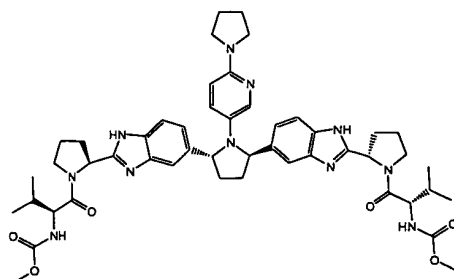


實例117

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,3R,4R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-3,4-二乙氧基-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

3.4-O-亞異丙基-D-甘露醇係使用實例79C、79D、79E、79F、79G、79H及79I之方法進行, 以提供標題化合物, 其中, 於O-烷基化作用步驟(實例79D之方法)中, 使用碘化乙烷代替碘甲烷。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.86 (t, J=7.4 Hz, 12H) 1.04 (t, J=7.0 Hz, 6H) 1.13 (s, 9H)

1.85-2.03 (m, 4H) 2.03-2.13 (m, 2H) 2.13-2.24 (m, 2H) 2.24-2.40 (m, 2H) 3.03 (m, 2H) 3.54-3.89 (m, 9H) 3.69 (d, $J=1.7$ Hz, 6H) 4.25 (d, $J=5.3$ Hz, 2H) 4.31 (br s, 2H) 5.19-5.29 (m, 4H) 5.36 (br s, 2H) 6.28 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 6.90-6.98 (m, 4H) 7.12-7.23 (m, 6H). MS (ESI) m/z 1029 ($M+H$)⁺。



實例118

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-[6-(四氫吡咯-1-基)吡啶-3-基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例118A

5-硝基-2-(四氫吡咯-1-基)吡啶

於2-氨基-5-硝基吡啶(10克, 63.1毫莫耳)在EtOH (100毫升)中之漿液內, 在室溫下, 添加四氫吡咯(15.72毫升, 189毫莫耳), 並將混合物在70℃下加熱18小時。在真空中濃縮已冷卻之溶液, 且使殘留物於CH₂Cl₂與1M NaOH之間作分液處理。使有機層脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中移除溶劑, 而得標題化合物(9.52克, 78%)。MS (ESI) m/z 194 ($M+H$)⁺。

實例118B

6-(四氫吡咯-1-基)吡啶-3-胺

使得自實例118A之物質(9.52克, 49.3毫莫耳)溶於THF (50毫升)與DMF (40毫升)中, 並添加至含有阮尼鎳2800水漿液(45%) (9.52克,

162毫莫耳)之壓力瓶中，於30 psi下在H₂氣體下攪拌2小時。使溶液經過尼龍薄膜過濾，以CH₃OH洗滌，且使濾液在真空中濃縮，而得標題化合物(7.78克，97%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δppm 1.81-1.91 (m, 4H) 3.17-3.29 (m, 4H) 4.30 (s, 2H) 6.25 (d, J=8.7, 1H), 6.90 (dd, J=2.8, 8.7, 1H), 7.55 (d, J=2.6, 1H). MS (ESI) m/z 164 (M+H)⁺。

實例118C

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(6-(四氫吡咯-1-基)吡啶-3-基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

實例118B與實例109C係相繼使用實例113A、113B、116F及28I之方法進行，以提供標題化合物。

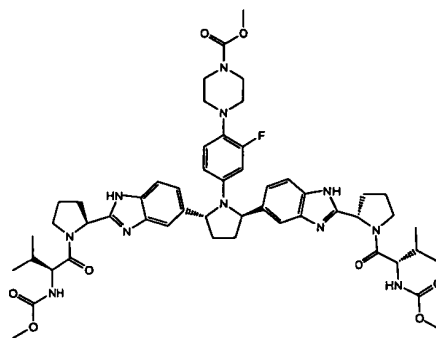
實例118D

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-[6-(四氫吡咯-1-基)吡啶-3-基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於實例118C (741毫克，0.94毫莫耳)在二氧陸園(4毫升)中之溶液內，添加二氧陸園中之4M HCl (4.0毫升)，並將溶液於室溫下攪拌30分鐘。在真空中移除溶劑，且使殘留物溶於DMF (9.4毫升)中。添加N,N-二異丙基乙胺(0.99毫升，5.65毫莫耳)，接著為(S)-2-(甲氧羰基-胺基)-3-甲基丁酸(379毫克，

2.16毫莫耳)、HOBT (331毫克，2.16毫莫耳)及EDC (415毫克，2.16毫莫耳)，並於室溫下攪拌18小時。倒入EtOAc中，以H₂O、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在真空中移除溶劑，獲得粗產物，使其在矽膠上藉急驟式層析純化，以0-6% CH₃OH/CH₂Cl₂溶離，而得標題化合物(165毫克，0.183毫莫耳，19%)。¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 0.73-0.95 (m, 12H) 1.66-2.27 (m, 12H) 3.09 (br s, 5H) 3.53 (s, 6H) 3.81 (br s, 4H) 4.06 (t, J=8.4 Hz, 2H) 5.13 (br s, 2H) 5.33 (br s, 2H) 6.12 (br s, 1H) 6.64 (br s, 1H) 7.00-7.47 (m, 10H) 12.02 (s, 2H). MS (ESI) m/z 903 (M+H)⁺。



實例119

4-{4-[(2R,5R)-2,5-雙(2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)四氫吡咯-1-基]-2-氟苯基}六氫吡啶-1-羧酸甲酯

實例119A

1-(2-氟基-4-硝基苯基)六氫吡啶

於六氫吡啶(7.78克，90毫莫耳)在DMSO (40毫升)中之溫溶液內，逐滴添加1,2-二氟-4-硝基苯(2.0毫升，18.07毫莫耳)。將溶液在70℃下攪拌2小時，冷卻至室溫，以EtOAc稀釋，以H₂O、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在真空中移除溶劑，而得標題化合物(4.05克，17.98毫莫耳，100%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.03-3.09 (m, 4H) 3.26-3.29 (m, 4H) 6.91 (t, J=8.8 Hz, 1H) 7.91 (dd, J=13.1, 2.6 Hz, 1H) 7.96-8.01 (m, 1H). MS (ESI) m/z 226 (M+H)⁺。

實例119B

4-(2-氟基-4-硝基苯基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯

於實例119A (4.0克，17.76毫莫耳)在二氧陸圓(40毫升)中之溶液內，在0℃下，添加2M NaOH (29.3毫升，58.6毫莫耳)，接著逐滴添加

氯甲酸甲酯(2.75毫升, 35.5毫莫耳)。使溶液溫熱至室溫, 並攪拌2小時。以EtOAc稀釋, 且添加1N HCl, 直到所有固體已溶解為止, 分離液相, 並將有機相以1N HCl、H₂O、鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中移除溶劑, 而得標題化合物(4.69克, 16.56毫莫耳, 93%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm 3.20-3.31 (m, 4H) 3.62-3.71 (m, 4H) 3.75 (s, 3H) 6.92 (t, J=8.8 Hz, 1H) 7.93 (dd, J=12.9, 2.6 Hz, 1H) 7.98-8.02 (m, 1H). MS (ESI) m/z 284 (M+H)⁺。

實例119C

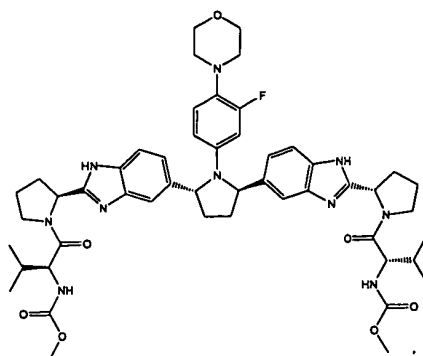
4-(4-胺基-2-氟苯基)六氫吡啶-1-羧酸甲酯

於實例119B (3.0克, 10.59毫莫耳)在EtOAc (40毫升)中之溶液內, 添加10%鈀/碳(300毫克), 並將溶液於H₂氣體之氣瓶下攪拌1.5小時。使溶液經過矽藻土過濾觸媒, 以EtOAc洗滌, 及使濾液在真空中濃縮, 而得標題化合物(2.68克, 10.59毫莫耳, 100%)。

實例119D

4-{4-[(2R,5R)-2,5-雙(2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)四氫吡咯-1-基]-2-氟苯基}六氫吡啶-1-羧酸甲酯

實例119C與實例109C係相繼使用實例113A-113C、26I及118D之方法進行, 以提供標題化合物。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 0.75-0.93 (m, 12H) 1.69 (br s, 2H) 1.82-2.07 (m, 7H) 2.10-2.28 (m, 4H) 2.61-2.73 (m, 5H) 3.54 (s, 6H) 3.56 (s, 3H) 3.82 (br s, 4H) 3.99-4.11 (m, 2H) 5.09-5.19 (m, 2H) 5.29-5.41 (m, 2H) 6.01-6.13 (m, 2H) 6.61-6.72 (m, 1H) 7.06 (s, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.29 (d, J=9.1 Hz, 3H) 7.38 (d, J=8.1 Hz, 1H) 7.46 (d, 1H) 12.04 (s, 2H). MS (ESI) m/z 993 (M+H)⁺。



實例120

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-氟基-4-(嗎福啉-4-基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例120A

4-(2-氟基-4-硝基苯基)嗎福啉

將嗎福啉(4.72毫升，4.72克，54.2毫莫耳)與二鹽基性磷酸鉀(9.44克，54.2毫莫耳)在DMSO (27毫升)中之懸浮液以3,4-二氟硝基苯(3.0毫升，4.31克，27.1毫莫耳)處理，於60℃下溫熱18小時。使溶液冷卻，並以醋酸乙酯稀釋，且以水(3x)與飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得標題化合物(6.32克，約100%)，為黃色固體。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (ddd, $J=9.0, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=13.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.88 (m, 4H), 3.29 (dd, $J=5.5, 4.0$ Hz, 4H). MS+DCI m/z (相對豐度) 227 (10, $\text{M}+\text{H}$), 244 (100, $\text{M}+\text{NH}_4$)。

實例120B

3-氟基-4-嗎福啉基苯胺

將實例120A之化合物(2.26克，10.00毫莫耳)在醋酸乙酯(35毫升)中之溶液以10%鈀/碳(300毫克)處理，接著在一大氣壓下氫化6小時。使混合物經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為白

色固體。

實例120C

4-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯基-3-硝基苯基)四氫吡咯-1-基)-2-氟苯基)嗎福啉

將實例109C之化合物(2.00克，4.99毫莫耳)與三乙胺(4.17毫升，3.03克，29.9毫莫耳)在無水二氯甲烷(25毫升)中之溶液，在0℃下，以氯化甲烷磺醯(1.17毫升，1.71克，14.96毫莫耳)處理，接著在0℃下攪拌30分鐘。使溶液溫熱至室溫，然後在真空中濃縮。將殘留物與實例120B之化合物及N,N-二甲苯胺(1.26毫升，1.21克，9.98毫莫耳)合併，且溶於無水DMF (14毫升)中，接著在50℃下溫熱2小時。使溶液冷卻，並以醋酸乙酯稀釋，接著，以水(3x)與1N鹽酸溶液(2x)及飽和氯化鈉溶液萃取。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮，獲得橘色油，使其在340克矽膠藥筒上層析，以己烷中之10-80%醋酸乙酯溶離。此等程序獲得標題化合物(1.39克，50%)，為橘色硬質泡沫物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (m, 2H), 7.58 (m, 9H), 7.31 (dd, $J=8.3, 2.1$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.99 (m, 2H), 5.20 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.79 (m, 4H), 2.92 (m, 6H), 2.54 (m, 2H), 1.88 (m, 2H)。

實例120D

(2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(3-氟基-4-嗎福啉基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-硝基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於微波管件中，使實例120C (1.39克，2.48毫莫耳)、實例116C之化合物(2.02克，7.43毫莫耳)、黃磷(XantPhos) (129毫克，0.22毫莫耳)及碳酸鉍(2.42克，7.43毫莫耳)在二氧陸圓(14毫升)中之懸浮液藉由氮噴射30分鐘而脫氣。將混合物以參(二苯亞甲基丙酮)二鉀(0) (68毫克，

0.074毫莫耳)處理，接著再脫氣5分鐘。將微波管件密封，並使混合物在100℃下溫熱2小時。使混合物冷卻，且以醋酸乙酯稀釋，及以水(3x)與飽和氯化鈉溶液萃取。使溶液脫水乾燥(Na_2SO_4)，並與3-(巰基丙基)矽膠一起攪拌過夜。在真空中過濾與濃縮，獲得固體，使其在340克矽膠藥筒上層析，以二氯甲烷中之0-10%甲醇溶離。此等程序獲得標題化合物，為橘色固體。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80-0.90 (m, 12H) 1.74 (br s, 2H) 1.82-2.03 (m, 10H) 2.08-2.20 (m, 2H) 2.71-2.81 (m, 4H) 3.52 (s, 6H) 3.62 (m, 4H) 3.76 (s, 2H) 4.02 (m, 2H) 4.50 (d, $J=4.4$ Hz, 2H) 5.39 (s, 2H) 6.04-6.19 (m, 2H) 6.72-6.81 (m, 1H) 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) 7.47-7.60 (m, 4H) 7.80 (d, $J=1.5$ Hz, 2H) 10.41 (s, 2H). MS (ESI) m/z 1031 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例120E

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3-氟基-4-嗎福啉基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-胺基-4,1-伸苯基)雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基)雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

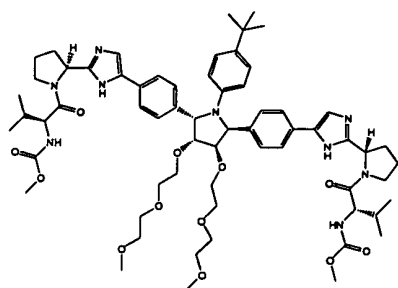
於實例120D (640毫克，0.621毫莫耳)在EtOH (4毫升)與THF (4毫升)中之溶液內，添加 PtO_2 (35毫克)，並將溶液於 H_2 氣體之氣瓶下攪拌16小時。使溶液經過矽藻土過濾，且以EtOAc洗滌。使濾液在真空中濃縮，而得標題化合物(322毫克，0.332毫莫耳，53%)。

實例120F

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-氟基-4-(嗎福啉-4-基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於實例120E (320毫克，0.33毫莫耳)在甲苯(1.5毫升)中之溶液內，

添加冰醋酸(0.057毫升, 0.99毫莫耳), 並將溶液在50℃下攪拌3小時。使已冷卻之溶液在真空中濃縮, 且與甲苯共沸2次。使粗產物在矽膠上藉急驟式層析純化, 以0-4% CH₃OH/CH₂Cl₂溶離, 而得標題化合物(100毫克, 0.107毫莫耳, 32%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δppm 0.72-0.92 (m, 12H) 1.69 (br s, 2H) 1.81-2.10 (m, 8H) 2.11-2.28 (m, 4H) 2.64-2.78 (m, 4H) 3.54 (s, 6H) 3.59 (s, 4H) 3.73-3.92 (m, 4H) 4.06 (s, 2H) 5.02-5.21 (m, 2H) 5.36 (s, 2H) 6.03-6.14 (m, 2H) 6.60-6.73 (m, 1H) 7.00-7.15 (m, 2H) 7.15-7.37 (m, 4H) 7.36-7.61 (m, 2H) 12.06 (br s, 2H). MS (ESI) m/z 935 (M+H)⁺。

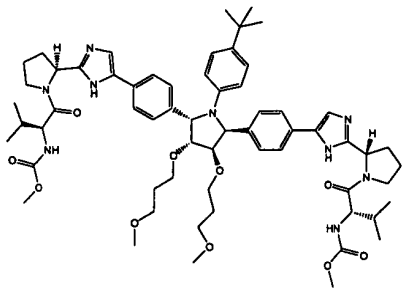


實例121

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2S,3R,4R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-3,4-雙[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

3,4-O-亞異丙基-D-甘露醇係相繼使用實例79C、79D (1-溴基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷作為烷基化劑, 並添加碘化鈉)、79E-79G、79H (18小時反應時間)、66D及66E之方法進行, 以提供標題化合物(46毫克), 為淡黃色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ7.60 (d, J=7.9 Hz, 4H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.29 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 4H), 6.90 (m, 2H), 6.27 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.07 (d, J=3.6 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.78 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.66 (d, J=4.2

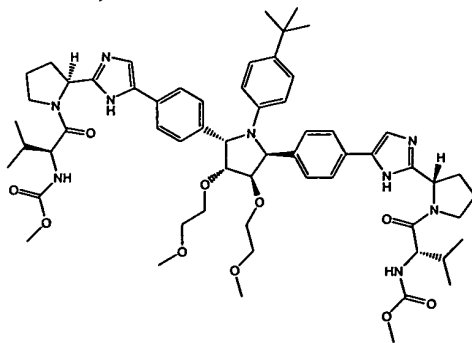
Hz, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.17 (s, 6H), 2.10 (m, 4H), 1.93 (m, 4H), 1.07 (s, 9H), 0.86 (m, 12H). MS (+ESI) m/z (相對豐度) 1177 (100, M+H), 1199 (5, M+Na)。



實例122

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,3R,4R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)氨基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-3,4-雙(3-甲氧基丙氧基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}氨基甲酸甲酯

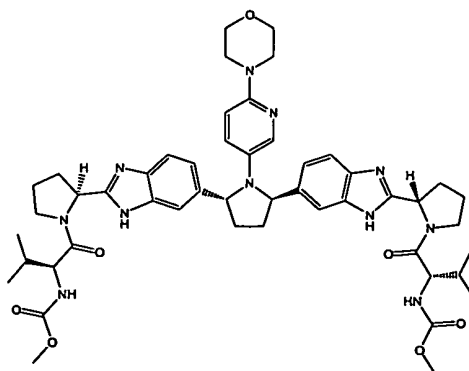
3,4-O-亞異丙基-D-甘露醇係相繼使用實例79C、79D (1-溴基-3-甲氧基丙烷作為烷基化劑，並添加碘化鈉)、79E-79H、66D及66E之方法進行，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (s, 4H), 7.52 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.18 (d, $J=7.1$ Hz, 4H), 6.91 (m, 2H), 6.24 (m, 2H), 5.40 (m, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.66 (m, 4H), 3.56 (m, 10H), 3.14 (m, 14H), 2.14 (m, 6H), 1.94 (d, $J=3.5$ Hz, 8H), 1.43 (m, 6H), 1.07 (s, 10H), 0.89 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 0.84 (d, $J=5.9$ Hz, 6H)。



實例123

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,3R,4R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2- [(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-3,4-雙(2-甲氧基乙氧基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

3.4-O-亞異丙基-D-甘露醇係相繼使用實例79C、79D (1-溴基-2-甲氧基乙烷作為烷基化劑，並添加碘化鈉)、79E、79F、79G及79H之方法進行，其中，在施用實例79H之方法中，以實例126G置換(S)-2-(4-溴基-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯，以提供標題化合物(43毫克)，為淡米黃色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ7.60 (d, J=8.0 Hz, 4H), 7.47 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.19 (s, 4H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.26 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.06 (d, J=3.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.66 (m, 6H), 3.53 (s, 6H), 3.25 (m, 6H), 3.12 (s, 6H), 2.13 (m, 4H), 1.94 (m, 6H), 1.07 (s, 9H), 0.89 (d, J=6.6 Hz, 6H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 6H). MS+ESI m/z (相對豐度) 1088 (100, M+H)。

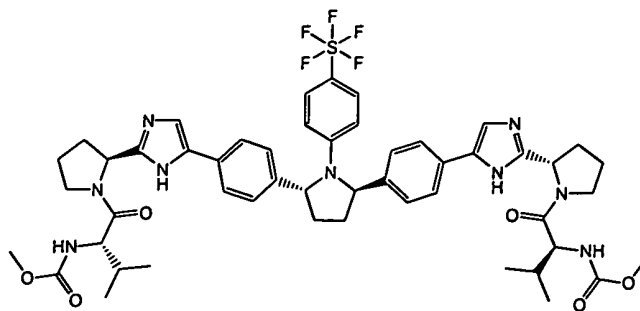


實例124

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-

•





實例126

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)氨基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1-[4-(五氟-λ~6~-硫基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]氨基甲酸甲酯

實例126A

(S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁酸

使(S)-2-氨基-3-甲基丁酸(10.0克，85.0毫莫耳)、NaOH (3.41克，85.0毫莫耳)及NaHCO₃(4.7克，44.4毫莫耳)在H₂O (85毫升)中之混合物冷卻至0℃。將已溶於Et₂O (40毫升)中之氯甲酸甲酯之混合物(7.3毫升，94.0毫莫耳)慢慢添加至含水混合物中，並攪拌20小時，來到環境溫度。以HCl (濃)將混合物調整至pH 2.0。以CH₂Cl₂(3 x 100毫升)萃取混合物，接著脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮，而得7.5克(50%)標題化合物。MS (ESI) m/z 176 (M+H)⁺。

實例126B

(S)-2-甲醯基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

使氯化草醯(14.1毫升，161毫莫耳)在CH₂Cl₂(331毫升)中之混合物冷卻至-75℃。慢慢添加CH₂Cl₂(70毫升)中之二甲亞砜(19.4毫升，273毫莫耳)，歷經30分鐘，接著於-75℃下再攪拌15分鐘。在-75℃下，慢慢添加CH₂Cl₂(132毫升)中之(S)-2-(羥甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(25.0克，124毫莫耳)，

歷經一小時，接著再攪拌15分鐘。然後，仍然在-75℃下，添加Et₃N (87毫升，621毫莫耳)，歷經30分鐘，接著再攪拌15分鐘。然後，將混合物在0℃下攪拌90分鐘。於0℃下以10%檸檬酸水溶液使混合物淬滅。將混合物以10%檸檬酸水溶液稀釋，並進行分液處理。將有機物以H₂O (5 x 150毫升)與鹽水洗滌。接著，使有機物脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮，而得24.7克(100%)標題化合物。MS (ESI) m/z 200 (M+H)⁺。

實例126C

(S)-2-(1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

將實例126B (24.7克，124.0毫莫耳)與NH₄OH (62.0毫升，497毫莫耳)在甲醇(62毫升)中之混合物，於0℃下攪拌，接著緩慢添加乙二醛水合物(29.9毫升，262毫莫耳)，歷經10分鐘。將混合物於環境溫度下攪拌16小時。使混合物濃縮，以H₂O稀釋，並以EtOAc (3 x 200毫升)萃取。然後，使有機物脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。藉由以tBuOMe研製而純化，獲得15.5克(53%)標題化合物。MS (ESI) m/z 238 (M+H)⁺。

實例126D

(S)-2-(4,5-二溴基-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

將實例126C (15.5克，65.4毫莫耳)在CH₂Cl₂(260毫升)中之混合物，於0℃下攪拌，接著分批添加1-溴基四氫吡咯-2,5-二酮(24.5克，137.0毫莫耳)，歷經10分鐘。將混合物在0℃下攪拌90分鐘。使混合物濃縮，以EtOAc (600毫升)稀釋，並以H₂O (3 x 200毫升)與鹽水洗滌。接著，使有機物脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。藉由以Et₂O研製而純化，獲得24.9克(96%)標題化合物。MS (ESI) m/z 396 (M+H)⁺。

實例126E

(S)-2-(5-溴基-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

於實例126D (12.5克，31.5毫莫耳)在二氧陸圓(400毫升)與H₂O (400毫升)中之混合物，添加Na₂SO₃(43.7克，347毫莫耳)在H₂O (400毫

升)中之溶液，並加熱至回流，歷經21小時。使混合物濃縮至一半體積，且以CH₂Cl₂(3 x 200毫升)萃取。然後，將有機物以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。藉由研製(CH₂Cl₂、tBuOMe及己烷)純化，獲得5.2克(52%)標題化合物。MS (ESI) m/z 317 (M+H)⁺。

實例126F

(S)-5-溴基-2-(四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑鹽酸鹽

將實例126E (5.0克，15.8毫莫耳)在4M HCl/二氧陸園(40毫升)中之混合物攪拌一小時。使混合物濃縮，獲得3.99克(100%)標題化合物。MS (ESI) m/z 217 (M+H)⁺。

實例126G

(S)-1-((S)-2-(5-溴基-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基)-3-甲基-1-酮基 丁-2-基胺基甲酸甲酯

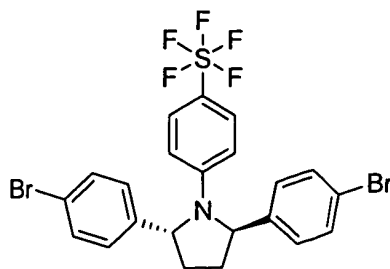
將實例126F (3.99克，15.8毫莫耳)、實例126A (2.77克，15.8毫莫耳)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(3.63克，19.0毫莫耳)、1-羥基-苯并三唑水合物(2.90克，19.0毫莫耳)及N-甲基嗎福啉(12.2毫升，111.0毫莫耳)在DMF (150毫升)中之混合物攪拌過夜。以H₂O稀釋混合物，並以EtOAc (3 x 300毫升)萃取。將有機物質以H₂O與鹽水洗滌。接著，使有機物脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。藉層析純化(矽膠，75% EtOAc在己烷中)，獲得5.2克(88%)標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 0.79 (dd, J=6.67, 3.63 Hz, 6H), 1.84-1.96 (m, 3H), 2.02-2.14 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.66-3.80 (m, 2H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.91-4.99 (m, 1H), 7.06 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.46 Hz, 1H), 12.01 (s, 1H). MS (ESI) m/z 373 (M+H)⁺。

實例126H

(1S,4S)-1,4-雙(4-溴苯基)丁烷-1,4-二醇

(1S,4S)-1,4-雙(4-溴苯基)丁烷-1,4-二醇係使用69A與(R)-α,α-二苯

基-2-四氫吡咯甲醇)之方法實例製成。



實例126I

(2R,5R)-2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-硫五氟化物苯基)四氫吡咯

使甲烷磺酸酐(2.95毫升，23.02毫莫耳)在2-Me THF (15毫升)中之溶液於冰/鹽浴中冷卻至 $\sim 0^{\circ}\text{C}$ 。於此冷溶液中，逐滴添加實例126H (4.0524克，10.13毫莫耳)與N,N-二異丙基乙胺(5.5毫升，31.8毫莫耳)在2-Me THF (40毫升)中之溶液，歷經40分鐘。使反應物慢慢溫熱至 20°C 。此時，添加五氟化4-胺基苯基硫(7.1238克，32.5毫莫耳)，並使混合物溫熱至 38°C ，歷經17小時。使反應物冷卻，且在EtOAc與水之間作分液處理。將有機離份以水(2x)、鹽水(1x)洗滌，及濃縮。藉急驟式層析純化(矽膠，EtOAc/己烷)，獲得標題化合物(1.95克，33%)。LC/MS Rt 2.38 m/z 584 (M+H)⁺。

實例126J

(2R,5R)-1-(4-硫五氟化物苯基)-2,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)四氫吡咯

得自實例126I之產物係使用實例39E中所述之方法進行，而得標題化合物(1.67克，74%)。MS (ESI) m/z 678 (M+H)⁺。

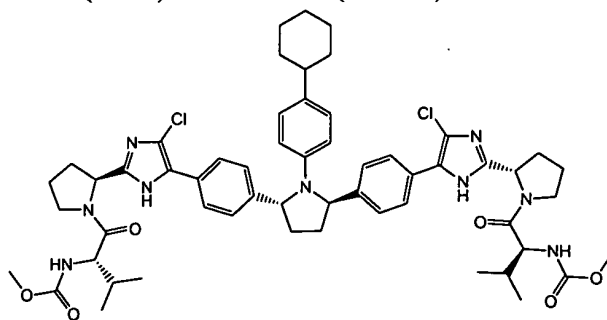
實例126K

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1-[4-(五氟- λ ~6~-硫基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯



基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基
-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例126H與4-環己基苯胺係使用實例126I、126J及126K之方法進行，以提供標題化合物(0.14克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.85 (dd, J=16.6, 6.9, 12H), 1.32-1.06 (m, 8H), 1.65 (dd, J=19.1, 6.2, 7H), 2.27-1.82 (m, 13H), 3.53 (s, 6H), 3.78 (d, J=6.8, 2H), 4.10- 3.95 (m, 2H), 5.06 (dd, J=6.9, 3.1, 2H), 5.19 (t, J=6.7, 2H), 6.21 (d, J=8.7, 2H), 6.76 (dd, J=8.6, 3.7, 2H), 7.19-7.08 (m, 4H), 7.34-7.19 (m, 2H), 7.37 (d, J=1.8, 1H), 7.50 (t, J=11.3, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 11.68 (s, 1H), 12.10-11.93 (m, 1H). MS (ESI) m/z 966 (M+H)⁺。

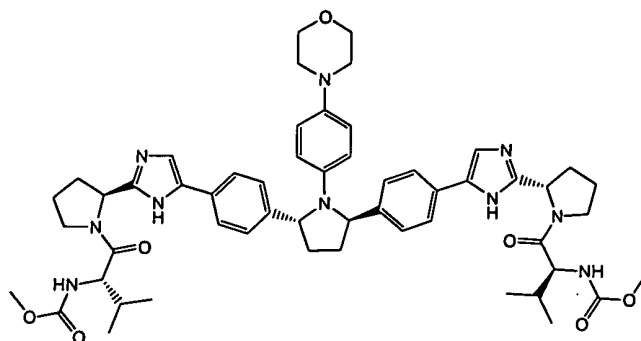


實例129

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-氯基-5-{4-[(2R,5R)-5-(4-{4-氯基
-2-[(2S)-1-{(2S)- 2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-
基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1-(4-環己基苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪
唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

將N-氯基琥珀醯亞胺(0.046克，0.342毫莫耳)添加至得自實例128之產物(0.1435克，0.149毫莫耳)在二氯甲烷(7毫升)中之溶液內，並於環境溫度下攪拌17小時。將反應物以二氯甲烷稀釋，且以飽和NaHCO₃水溶液洗滌(2x)，及濃縮。使殘留物藉急驟式層析(矽膠，MeOH/二氯甲烷)，然後藉製備型HPLC純化，而得標題化合物(20.4毫克，13%)。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.94-0.73 (m, 12H),

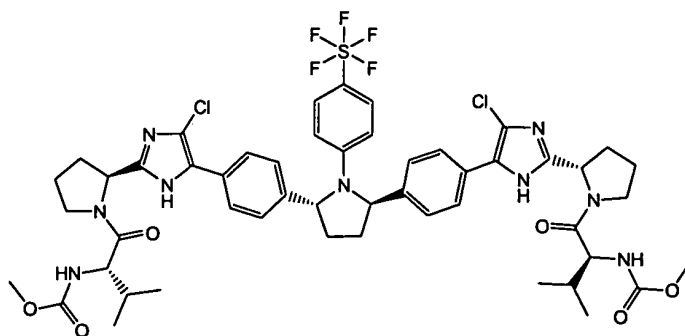
1.39-0.99 (m, 8H), 1.75-1.41 (m, 6H), 2.27-1.77 (m, 12H), 3.53 (s, 6H), 3.86-3.66 (m, 3H), 4.08- 3.96 (m, 2H), 5.11-4.89 (m, 2H), 5.30-5.12 (m, 1H), 5.55-5.33 (m, 1H), 6.21 (d, J=8.7, 1H), 6.88-6.67 (m, 2H), 6.94 (dd, J=4.3, 8.4, 1H), 7.42-7.02 (m, 6H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.61 (t, J=8.5, 1H), 11.68 (d, J=10.7, 1H), 12.49- 12.26 (m, 1H). MS (ESI) m/z 1034 (M+H)⁺。



實例130

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)氨基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1-[4-(嗎福啉-4-基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

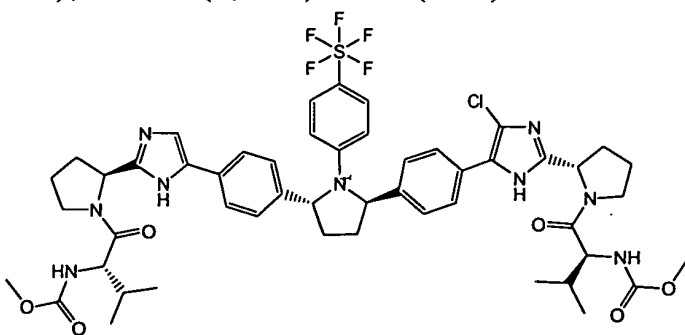
實例126H與4-嗎福啉基苯胺係相繼使用實例126I、39E、39F、39I及26J (反應溶劑=二氯甲烷)之方法進行，以提供標題化合物(0.16克)。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 0.86 (dd, J=12.2, 6.6, 12H), 1.77-1.55 (m, 2H), 2.03-1.77 (m, 6H), 2.21-2.03 (m, 4H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.67-3.57 (m, 4H), 3.77 (d, J=6.1, 3H), 4.04 (t, J=8.3, 2H), 5.06 (dd, J=6.7, 3.0, 2H), 5.18 (t, J=5.0, 2H), 6.22 (d, J=9.0, 2H), 6.58 (dd, J=9.0, 1.9, 2H), 7.14 (d, J=8.4, 4H), 7.32-7.17 (m, 3H), 7.37 (d, J=1.8, 2H), 7.55-7.41 (m, 1H), 7.63 (t, J=10.0, 4H), 11.68 (s, 1H), 12.15-11.90 (m, 1H). MS (ESI) m/z 969 (M+H)⁺。



實例131

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-氯基-5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{4-氯基-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1-[4-(五氟-λ~6~-硫基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

得自實例126K之產物係使用實例129中所述之方法進行。使單與二氯化產物之混合物經由逆相HPLC純化，而得標題化合物(90.9毫克，19%)。¹H NMR (自由態鹼) (500 MHz, DMSO-D₆) δ0.84 (dd, J=6.8, 16.1, 12H), 2.23-1.70 (m, 13H), 3.53 (s, 6H), 3.85-3.66 (m, 4H), 4.02 (ddd, J=4.8, 10.8, 16.1, 3H), 5.05-4.91 (m, 2H), 5.43 (d, J=5.8, 2H), 6.36 (d, J=9.1, 2H), 7.28 (d, J=8.4, 2H), 7.34 (d, J=8.3, 4H), 7.46 (d, J=9.4, 2H), 7.72-7.58 (m, 4H), 12.43 (s, 2H). MS (ESI) m/z 1078 (M+H)⁺。

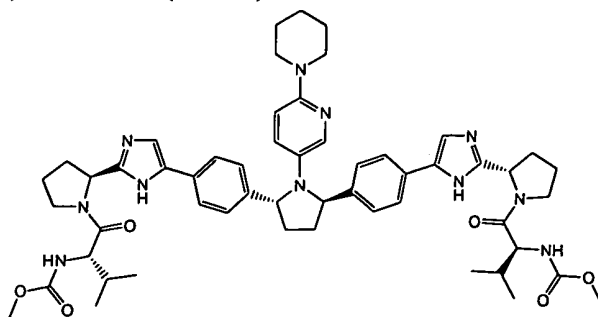


實例132

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-氯基-5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1-[4-(五氟-λ~6~-硫基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁

-2-基]胺基甲酸甲酯

得自實例126K之產物係使用實例129中所述之方法進行。使單與二氯化產物之混合物經由逆相HPLC純化，而得標題化合物(33.3毫克，7%)。¹H NMR (自由態鹼) (500 MHz, DMSO-D₆) δ0.94-0.76 (m, 12H), 2.24-1.63 (m, 13H), 3.53 (d, J=1.2, 6H), 3.86-3.68 (m, 4H), 4.10-3.98 (m, 2H), 5.02-4.93 (m, 1H), 5.06 (dd, J=3.2, 7.1, 1H), 5.48-5.30 (m, 2H), 6.35 (d, J=9.1, 2H), 7.21-7.10 (m, 2H), 7.36-7.21 (m, 4H), 7.58-7.38 (m, 4H), 7.73-7.59 (m, 4H), 12.50-11.65 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 1044 (M+H)⁺, 1042 (M-H)⁺。

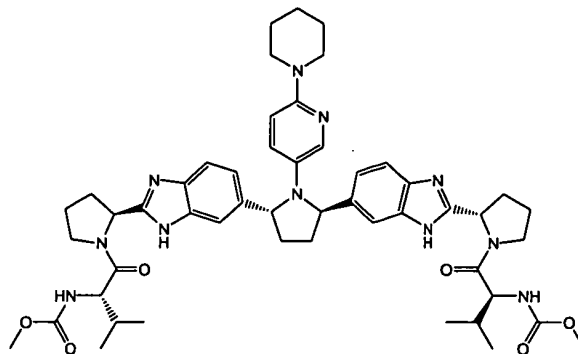


實例133

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1-[6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例126H與6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-胺係相繼使用實例126I、39E、39F、39I及26J (反應溶劑=二氯甲烷)之方法進行，以提供標題化合物(91.4毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- D₆) δ0.85 (dt, J=7.1, 14.3, 12H), 1.24 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.70 (d, J=5.2, 2H), 2.04-1.82 (m, 6H), 2.23-2.04 (m, 4H), 3.21-3.03 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.87-3.67 (m, 4H), 4.12-3.96 (m, 2H), 5.06 (dd, J=3.2, 7.0, 2H), 5.20 (t, J=6.8, 2H), 6.49 (dd, J=3.1, 9.1, 1H), 6.60 (dd, J=2.9, 9.2, 1H), 7.20-7.10 (m, 4H),

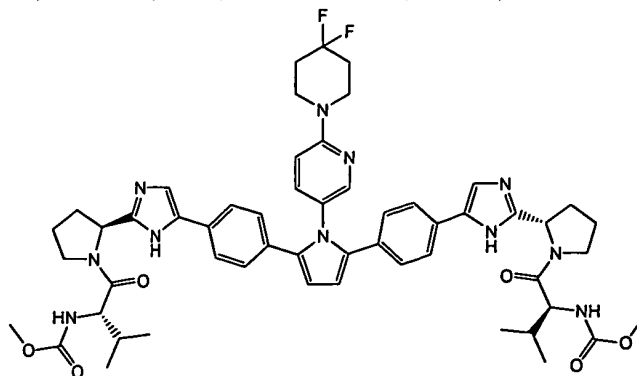
7.33-7.20 (m, 3H), 7.38 (d, $J=1.8$, 2H), 7.51 (t, $J=10.4$, 1H), 7.64 (dd, $J=8.1, 15.7$, 3H), 11.69 (s, 1.4H), 12.06 (t, $J=32.1$, 0.6H)。



實例134

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-[6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例109C與6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-胺係相繼使用實例113A、113B、116F (Ra-Ni還原作用係在SS壓力瓶中，於30 psi下，在室溫下進行120分鐘)、28I (反應係在50℃下進行4小時)、39I及26J (反應溶劑=二氯甲烷)之方法進行，以提供標題化合物(71毫克)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.89 (ddd, $J=6.5, 20.7, 26.0$, 12H), 1.62-1.43 (m, 6H), 2.48-1.80 (m, 13H), 2.72-2.60 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 4H), 3.64 (s, 6H), 3.93-3.78 (m, 2H), 4.09-3.94 (m, 2H), 4.22 (d, $J=7.3$, 2H), 5.21 (dd, $J=5.2, 7.6$, 1H), 5.44-5.30 (m, 2H), 6.50 (d, $J=9.1$, 1H), 6.83-6.71 (m, 1H), 7.59-7.15 (m, 7H). MS (ESI) m/z 916 ($M+H$)⁺, 914 ($M-H$)⁺。



實例135

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{1-[6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例135A

2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-5-硝基吡啶

於2-氨基-5-硝基吡啶(5克，31.5毫莫耳)與4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽(4.97克)在乙醇(40毫升)中之漿液內，在環境溫度下，添加N,N-二異丙基乙胺(12.00毫升，69.4毫莫耳)，並將混合物加熱至70℃，歷經18小時。使反應物濃縮，於CH₂Cl₂與1M NaOH之間作分液處理。濃縮有機相，且藉層析純化(以2% MeOH-CH₂Cl₂，接著以3% MeOH-CH₂Cl₂溶離)，以提供標題化合物，為黃色油。MS (DCI) m/z 261 (M+NH₄)⁺。

實例135B

6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-3-胺

於250毫升SS壓力瓶中，將得自實例135A之產物(4.56克，18.75毫莫耳)與溶劑THF (20毫升)/DMF添加至Ra-Ni 2800水漿液(4.56克，78毫莫耳)中，並在30 psi及環境溫度下攪拌2小時。使混合物經過尼龍薄膜過濾，且以MeOH洗滌。使濾液濃縮，及在真空下乾燥，而得標題化合物(3.40克，85%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ2.03-1.88 (m, 4H), 3.49-3.38 (m, 4H), 4.61 (s, 2H), 6.73 (d, J=8.8, 1H), 6.93 (dd, J=2.9, 8.8, 1H), 7.61 (d, J=2.6, 1H). MS (ESI) m/z 214 (M+H⁺)。

實例135C

5-(2,5-雙(4-(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)-1H-吡咯-1-基)-2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶

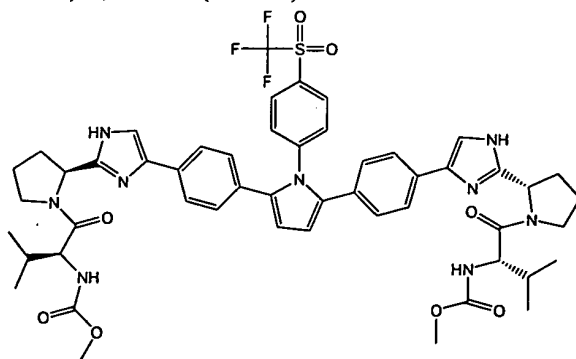
將TFA (0.046毫升，0.596毫莫耳)添加至得自實例138B之產物

(0.2114克，0.298毫莫耳)與得自實例135B之產物(0.095克，0.447毫莫耳)在甲苯(2.98毫升)中之混合物內。將混合物在110℃下加熱18小時。使反應物冷卻，並添加另外之TFA (0.023毫升，0.298毫莫耳)，且再攪拌一小時。於減壓下移除溶劑，並與甲苯共沸，而得標題化合物。

實例135D

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{1-[6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

得自實例135C之產物係使用實例26J中所述之方法進行，而得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 0.94-0.73 (m, 12H), 2.03-1.82 (m, 10H), 2.20-2.04 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.64 (s, 4H), 3.86-3.69 (m, 4H), 4.04 (dd, 2H), 5.04 (dd, J=3.0, 7.0, 2H), 6.53-6.39 (m, 2H), 6.93-6.79 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.4, 3H), 7.13 (dd, J=10.9, 19.3, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.42 (d, J=1.7, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.66-7.49 (m, 4H), 7.85 (dd, J=2.7, 9.7, 1H), 12.16-11.64 (m, 2H). MS (ESI) m/z 1000 (M+H)⁺, 998 (M-H)⁺。



實例136

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-{4-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-

基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例136A

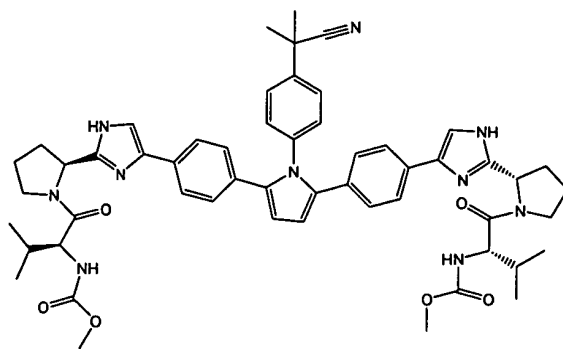
2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-(三氟甲基磺醯基)苯基)-1H-吡咯

於得自實例26E之產物(0.60克, 1.52毫莫耳)與4-(三氟甲基磺醯基)苯胺(0.51克, 2.27毫莫耳)在甲苯(12毫升)中之漿液內, 添加氯化鈦(IV)(1.6毫升, 1.6毫莫耳)在甲苯中之1N溶液。將混合物於室溫下攪拌過夜, 然後加熱至回流, 歷經3小時。過濾已冷卻之混合物, 並使固體殘留物懸浮於水與乙醚之混合物中。將固體以水與醚稀釋, 且激烈攪拌15分鐘。過濾混合物, 接著以乙醚充分洗滌, 而得標題化合物, 為粗製混合物, 將其使用於後續反應中, 無需進一步純化(0.60克, 68%產率粗製)。

實例136B

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-{4-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

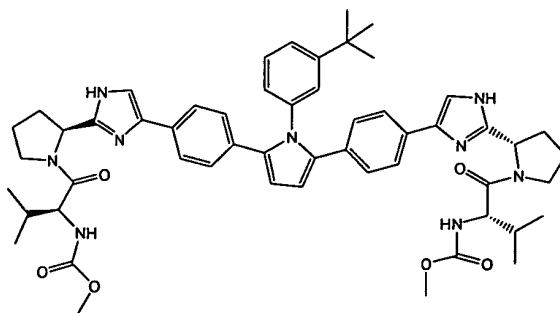
實例136A係相繼使用實例26G、26H、65B及65C之方法進行, 以提供標題化合物(90毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ12.20-11.68 (m, 2H), 8.17-8.04 (m, 2H), 7.63-7.42 (m, 8H), 7.31-7.15 (m, 2H), 7.02-6.90 (m, 4H), 6.64-6.53 (m, 2H), 5.08-4.97 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.83-3.69 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.18-1.79 (m, 10H), 0.90-0.78 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1013。



實例137

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(2-氰基丙-2-基)苯基]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例26E與2-(4-胺基苯基)-2-甲基丙腈係相繼使用實例26F、26G、26H、65B及65C之方法進行，以提供標題化合物(100毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12.15-11.68 (m, 0H), 7.58-7.44 (m, 0H), 7.44-7.36 (m, 0H), 7.30-7.12 (m, 0H), 7.07-6.91 (m, 0H), 6.55-6.42 (m, 0H), 5.06-4.96 (m, 0H), 4.02 (t, J=8.3, 0H), 3.81-3.67 (m, 0H), 3.52 (s, 0H), 2.15-1.82 (m, 0H), 1.65 (s, 0H), 0.90-0.74 (m, 1H). MS (ESI; M+H) m/z = 948。



實例138

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(3-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基)-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

•

•



縮，並使殘留物藉層析純化(30%至100%醋酸乙酯-己烷之梯度溶離)，以提供標題化合物(1.90克，59%)，為淡黃褐色固體。¹H NMR (DMSO-d₆; 400 MHz): δ 12.06 (m, 2H), 8.04-7.96 (m, 4H), 7.89-7.78 (m, 4H), 7.69 (m, 2H), 4.85-4.75 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.24-1.87 (m, 10H), 1.39 (br s, 8H), 1.14 (br s, 10H). MS (ESI; M+H) m/z = 709。

實例138C

(S)-4,4'-(4,4'-(1-(3-第三-丁基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)

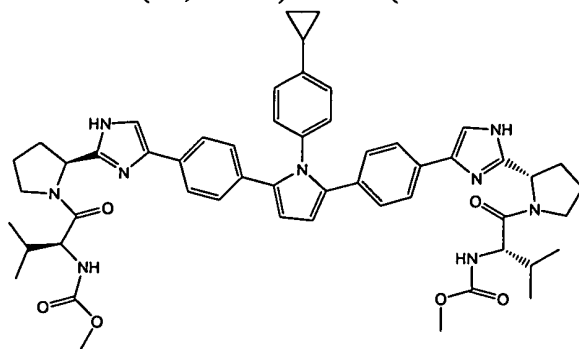
於得自實例138B之產物(180毫克，0.25毫莫耳)與3-第三-丁基苯胺(57毫克，0.38毫莫耳)在甲苯(2.0毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸(39微升，0.50毫莫耳)。將混合物加熱至110℃過夜。於已冷卻之混合物中，添加三氟醋酸(0.4毫升)，並將混合物在室溫下攪拌1小時。在減壓下濃縮混合物。使殘留物於CHCl₃中之25%異丙醇與飽和碳酸氫鈉溶液之間作分液處理。分離有機層，並以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，以提供標題化合物。

實例138D

{{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(3-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

使由DMF (2.6毫升)中之N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(109毫克，0.57毫莫耳)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(87毫克，0.57毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(100毫克，0.57毫莫耳)及4-甲基嗎福啉(0.14毫升，1.0毫莫耳)所組成之溶液在冰浴中冷卻。於此混合物中，添加得自實例138C之產物(161毫克，

- 0.26毫莫耳)。將另外之4-甲基嗎福啉添加至混合物中，直到調整pH值
- 至8為止。將反應物攪拌3.5小時，然後移除冰浴，並將反應物再攪拌16小時。接著，將水添加至反應混合物中，且藉過濾回收所形成之沉澱物。將殘留物以大量水，然後以乙醚洗滌。使粗產物於矽膠上藉層析純化，以0-5%甲醇在CH₂Cl₂中之溶劑梯度液溶離，以提供標題化合物(15毫克，6%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ12.04-11.65 (m, 2H), 7.57-7.45 (m, 4H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.33-7.08 (m, 5H), 7.05-6.91 (m, 4H), 6.79 (t, J=7.5, 1H), 6.53-6.40 (m, 2H), 5.05-4.99 (m, 2H), 4.02 (t, J=8.3, 2H), 3.82- 3.68 (m, 4H), 3.56-3.47 (m, 6H), 2.18-1.79 (m, 10H), 1.09 (s, 9H), 0.89-0.75 (m, 12H). MS (ESI ; M+H) m/z = 937。



實例139

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(4-環丙基苯

基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例139A

(S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-環丙基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)肆(2,2,2-三氟醋酸鹽)

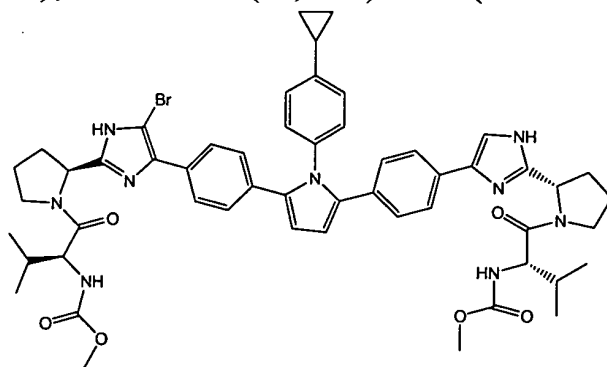
於得自實例138B之產物(0.30克，0.43毫莫耳)與4-環丙基苯胺(85毫克，0.64毫莫耳)在甲苯(3.4毫升)中之溶液內，添加三氟醋酸(65微升，0.85毫莫耳)。將混合物加熱至110℃過夜。於已冷卻之混合物中，

添加三氟醋酸(1.0毫升)，並將混合物在室溫下攪拌1小時。使混合物在減壓下濃縮，接著以乙醚研製，以提供標題化合物(0.42克，28%產率)。

實例139B

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(4-環丙基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

標題化合物係使用得自實例138D之方法，以得自實例139A之產物取代得自實例138C之產物而製成，以提供標題化合物(150毫克，40%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12.09-11.63 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 4H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.30-7.11 (m, 2H), 7.07-6.88 (m, 8H), 6.54-6.39 (m, 2H), 5.07-4.97 (m, 2H), 4.03 (t, J=8.3, 2H), 3.83-3.66 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 2.18-1.79 (m, 10H), 1.26-1.19 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.90-0.74 (m, 12H), 0.69-0.60 (m, 2H). MS (ESI; M+H) m/z = 921.

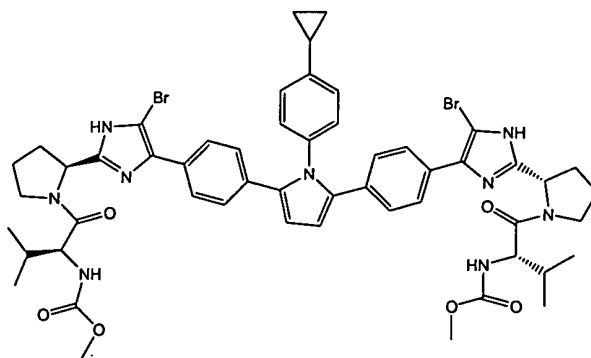


實例140

[(2S)-1-[(2S)-2-[5-溴基-4-(4-{1-(4-環丙基苯基)-5-[4-(2-[(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]四氫吡咯-2-基}-1H-咪唑-4-基)苯基]-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

於得自實例139之產物(47毫克，0.051毫莫耳)在CH₂Cl₂(0.5毫升)中之懸浮液內，添加1-溴基四氫吡咯-2,5-二酮(9.1毫克，0.051毫莫耳)

- 在CH₂Cl₂(0.5毫升)中之混合物。將混合物於室溫下攪拌過夜，然後於減壓下濃縮，並以乙醚研製，以提供經溴化之化合物之混合物，使其接受逆相HPLC純化，以10-100% CH₃CN在0.1%三氟醋酸水溶液中之梯度液溶離，而得標題化合物(8毫克，13%產率)。¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆) δ14.32 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62-7.48 (m, 4H), 7.31 (d, J=8.4, 1H), 7.24 (d, J=8.5, 1H), 7.18-7.08 (m, 4H), 7.09-7.00 (m, 4H), 6.61 (d, J=3.7, 1H), 6.57 (d, J=3.7, 1H), 5.07 (t, J=7.0, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.08 (t, J=7.9, 1H), 4.02 (t, J=8.3, 1H), 3.90-3.67 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.18-1.83 (m, 10H), 1.22 (s, 1H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.89-0.72 (m, 12H), 0.70-0.62 (m, 2H). MS (ESI; M+H) m/z = 1000。

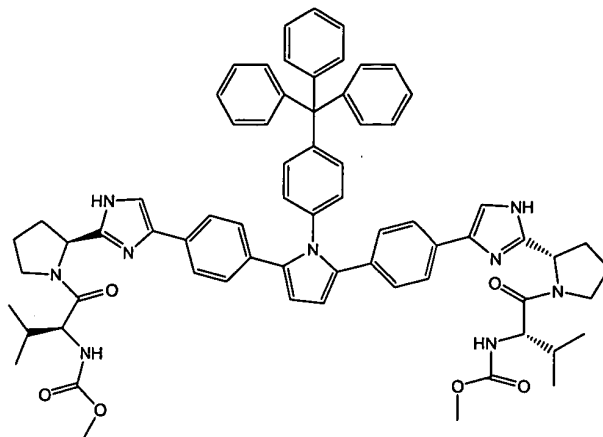


實例141

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-溴基-4-{4-[5-(4-{5-溴基-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-(4-環丙基苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

標題化合物係以實例140中之另外產物形成。使產物之混合物接受逆相HPLC純化，以10-100% CH₃CN在0.1%三氟醋酸水溶液中之梯度液溶離，而得標題化合物(15毫克，23%產率)。¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆) δ12.43 (s, 2H), 7.54 (dd, 4H), 7.25 (d, J=8.4, 2H), 7.15-7.08 (m, 4H), 7.08-7.00 (m, 4H), 6.55 (s, 2H), 4.99-4.89 (m, 2H),

4.02 (t, J=8.3, 2H), 3.82-3.68 (m, 4H), 3.51 (s, 6H), 2.22-2.03 (m, 4H), 2.00-1.81 (m, 6H), 1.27-1.19 (m, 1H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.90-0.77 (m, 12H), 0.70-0.61 (m, 2H). MS (ESI; M+H) m/z = 1078.



實例142

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-(4-三苯甲基苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例142A

(S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-三苯甲基苯基)-1H-吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑)肆(2,2,2-三氟醋酸鹽)

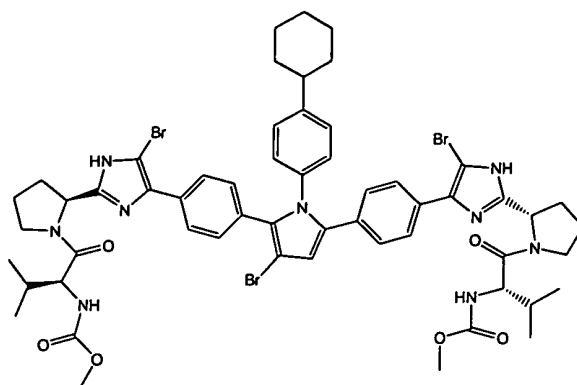
標題化合物係使用得自實例139A之方法，以4-三苯甲基苯胺取代4-環丙基苯胺而製成，以提供標題化合物。

實例142B

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-溴基-4-{4-[5-(4-{5-溴基-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-(4-環丙基苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

標題化合物係使用得自實例138D之方法，以得自實例142A之產物取代得自實例138C之產物而製成，以提供標題化合物(71毫克，43%產

- 率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12.15-11.69 (m, 2H), 7.61-7.48 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.35-7.15 (m, 11H), 7.10-6.91 (m, 14H), 6.55-6.44 (m, 2H), 5.11-5.00 (m, 2H), 4.03 (t, J=8.5, 2H), 3.86-3.70 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 2.21-1.83 (m, 10H), 0.92-0.76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1123。



實例143

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-溴基-4-{4-[4-溴基-5-(4-{5-溴基-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-(4-環己基苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於得自實例74之產物(100毫克, 0.10毫莫耳)在CH₂Cl₂(1.0毫升)中之懸浮液內, 在-78℃下, 添加1-溴基四氫吡咯-2,5-二酮(59毫克, 0.33毫莫耳)在CH₂Cl₂(1.0毫升)中之混合物。將混合物攪拌3小時, 溫熱至室溫, 然後於減壓下濃縮, 並以乙醚研製, 以提供標題化合物(103毫克, 83%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12.47 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.54 (d, J=26.1, 4H), 7.29-6.98 (m, 10H), 6.71 (s, 1H), 5.01-4.90 (m, 2H), 4.02 (t, J=8.1, 2H), 3.86-3.67 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 2.18-1.58 (m, 16H), 1.35-1.20 (m, 5H), 0.90-0.76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1200。



於得自實例144A之產物(130.4克，629毫莫耳)與二碳酸二-第三-丁酯(165克，755毫莫耳)在乙醇(750毫升)中之溶液內，添加PtO₂(5.4克，24毫莫耳)。將混合物在40 psi下以H₂加壓，並於室溫下攪拌過夜。

為確保完全反應，添加另外之PtO₂(3.2克，14毫莫耳)，且將經加壓之混合物加熱至50℃，歷經1小時。然後，將混合物過濾，在減壓下濃縮，及吸附至矽膠上，並置於3000毫升燒結玻璃漏斗中之4至5"矽膠填充柱上方。使此物質以CH₂Cl₂中之15%乙醚溶離，且使濾液在減壓下濃縮，並將殘留物以沸騰之己烷研製。回收另外之產物，在濃縮濾液時，接著，使其在矽膠上層析，以CH₂Cl₂中之10%乙醚溶離。收集適當溶離份，及濃縮，然後以沸騰之己烷研製。將兩批次之薰衣草色固體合併，提供標題化合物(100克，57%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ9.02 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 6.74 (d, J=9.1, 1H), 3.42-3.37 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 6H), 1.45 (q, 1H)。

實例144C

6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-胺二鹽酸鹽

將得自實例144B之產物(1.00克，3.62毫莫耳)慢慢添加至4M鹽酸(10毫升，40毫莫耳)中，並於室溫下攪拌。在攪拌過夜後，添加醚，且將固體過濾。於真空烘箱中乾燥成白色固體(0.817克；84%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ1.77 (s, 6H), 3.65 (s, 4H), 7.41 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=2.7, 9.8 Hz, 1H)。

實例144D

5-(2,5-雙(4-(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-1H-吡咯-1-基)-2-(六氫吡啶-1-基)吡啶

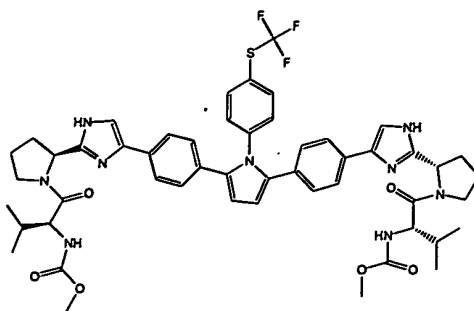
於得自實例138B之產物(0.20克，0.28毫莫耳)與得自實例144C之產物(0.11克，0.42毫莫耳)在甲苯(2.8毫升)中之溶液內，添加TFA (22微升，0.28毫莫耳)。將混合物在110℃下攪拌3小時。於已冷卻之混合物中，添加TFA (0.5毫升)，並將混合物在室溫下攪拌1小時。然後於減壓下移除溶劑，且以乙醚研製，及乾燥，提供0.31克所要之化合物，為TFA鹽。¹H NMR (DMSO-d₆; 400 MHz) : δ9.78 (br s, 2H), 7.84 (d,

$J=2.71$ Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.67 (AA'XX', $J=8.34$ Hz, 4H), 7.35 (dd, $J=9.11$, 2.71 Hz, 1H), 7.18 (AA'XX', $J=8.46$ Hz, 4H), 6.79 (d, $J=9.11$ Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.79 (app t, $J=7.81$ Hz, 2H), 3.4-3.2 (m, 4H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.25-1.98 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 6H)。

實例144E

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基]-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

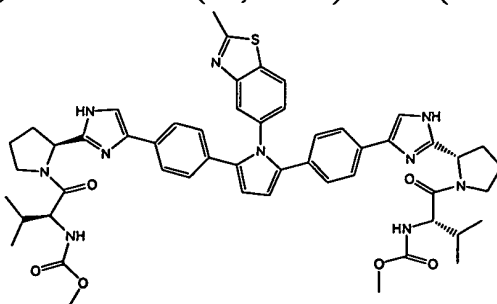
於N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(0.17克, 0.89毫莫耳)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(0.14克, 0.89毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.16克, 0.89毫莫耳)在DMF (1.0毫升)中之溶液內, 添加4-甲基嗎福啉(0.3毫升, 2.7毫莫耳)。將此混合物在室溫下攪拌15分鐘, 然後添加至得自實例144D之產物(0.31克, 0.25毫莫耳)與4-甲基嗎福啉(0.2毫升, 1.8毫莫耳)在DMF (0.7毫升)中之溶液內。於攪拌4小時後, 將水添加至此混合物中, 並藉過濾收集固體, 接著以水與乙醚洗滌。使殘留物在矽膠上純化, 以60% THF/己烷溶離, 提供100毫克標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.17-11.70 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.64-7.50 (m, 4H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.31-7.02 (m, 7H), 6.76-6.69 (m, 1H), 6.52-6.41 (m, 2H), 5.09-5.01 (m, 2H), 4.04 (t, $J=8.3$, 2H), 3.83-3.71 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.50-3.44 (m, 4H), 2.18-2.04 (m, 4H), 2.03-1.86 (m, 6H), 1.61-1.46 (m, 6H), 0.90-0.79 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 965。



實例145

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例 138B 與 4-(三氟甲基硫基)苯胺係使用實例 139A 與 138D 之方法進行，以提供標題化合物 (19 毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12.18-11.65 (m, 2H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 4H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.31-7.15 (m, 4H), 7.06-6.92 (m, 4H), 6.58-6.46 (m, 2H), 5.08-5.00 (m, 2H), 4.03 (t, J=8.4, 2H), 3.85-3.69 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.23-1.79 (m, 10H), 0.93-0.77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 981.

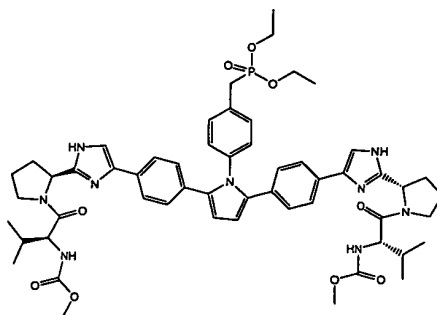


實例146

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例 138B 與 2-甲基苯并[d]噁唑-5-胺二鹽酸鹽係使用實例 139A 與

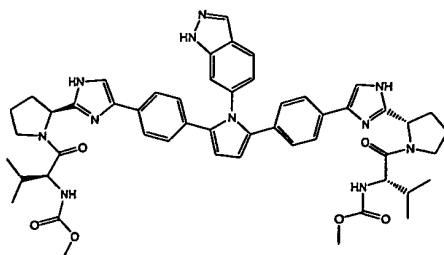
138D之方法進行，以提供標題化合物(19毫克)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12.04-11.63 (m, 2H), 8.02-6.85 (m, 15H), 6.58-6.45 (m, 2H), 5.07-4.96 (m, 2H), 4.02 (t, $J=8.4$, 2H), 3.86-3.67 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.21-1.78 (m, 10H), 0.93-0.76 (m, 12H). MS (ESI ; $\text{M}+\text{H}$) $m/z = 952$ 。



實例147

(4-{2,5-雙[4-(2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-咪唑-4-基)苯基]-1H-吡咯-1-基}苄基)磷酸二乙酯

實例138B與4-胺基苄基磷酸二乙酯係使用實例139A與138D之方法進行，以提供標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12.19-11.63 (m, 2H), 7.56-7.44 (m, 4H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.32-7.10 (m, 4H), 7.10-6.91 (m, 6H), 6.53-6.40 (m, 2H), 5.10-4.98 (m, 2H), 4.03 (t, $J=8.4$, 2H), 3.91-3.67 (m, 8H), 3.53 (s, 6H), 3.23 (d, $J=21.8$, 2H), 2.22-1.80 (m, 10H), 1.15-1.04 (m, 6H), 0.92-0.77 (m, 12H). MS (ESI ; $\text{M}+\text{H}$) $m/z = 1031$ 。

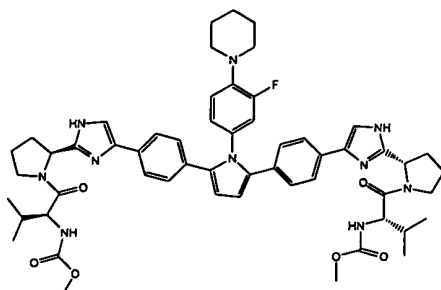


實例148

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(1H-咪唑-6-基)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁鹽基]四氫吡咯

-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

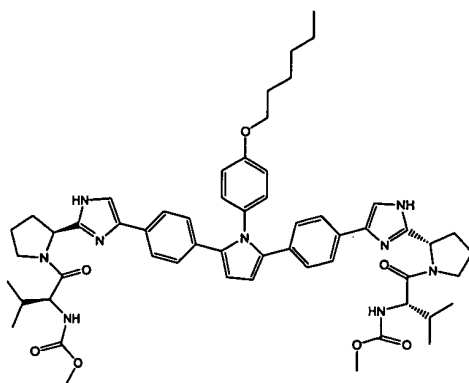
實例138B與1H-吡啶-6-胺係使用實例139A與138D之方法進行，以提供標題化合物(24毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 13.08-12.99 (m, 1H), 12.05-11.62 (m, 2H), 8.13-8.04 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.31-7.09 (m, 3H), 7.05-6.77 (m, 5H), 6.58-6.47 (m, 2H), 5.06-4.97 (m, 2H), 4.02 (t, J=8.4, 2H), 3.83-3.66 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.20-1.78 (m, 10H), 0.89-0.76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 921。



實例149

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[3-氟基-4-(六氫吡啶-1-基)苯基]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

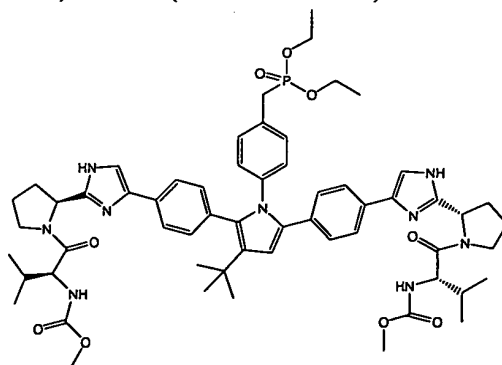
實例138B與3-氟基-4-(六氫吡啶-1-基)苯胺係使用實例139A與138D之方法進行，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12.15-11.69 (m, 2H), 7.62-7.49 (m, 4H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.32-7.15 (m, 2H), 7.12-6.77 (m, 7H), 6.52-6.42 (m, 2H), 5.08-4.99 (m, 2H), 4.04 (t, J=8.4, 2H), 3.84-3.70 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.01-2.89 (m, 4H), 2.19-1.82 (m, 10H), 1.68-1.43 (m, 6H), 0.92-0.75 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 982。



實例150

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(己氧基)苯基]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例138B與4-(己氧基)苯胺係使用實例139A與138D之方法進行，以提供標題化合物(15毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δ12.12-11.67 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 4H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.30-7.13 (m, 2H), 7.08-6.96 (m, 6H), 6.90-6.83 (m, 2H), 6.52-6.42 (m, 2H), 5.07-5.01 (m, 2H), 4.04 (t, J=8.5, 2H), 3.92 (t, J=6.4, 2H), 3.83-3.70 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.19-1.83 (m, 10H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.45-1.21 (m, 6H), 0.92-0.77 (m, 15H). MS (ESI; M+H) m/z = 981。

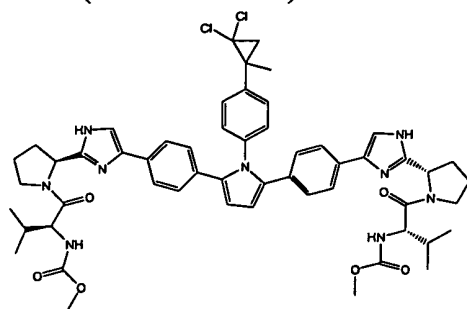


實例 151

(4-{3-第三-丁基-2,5-雙[4-(2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺
醯基]四氫吡咯-2-基}-1H-咪唑-4-基)苯基]-1H-吡咯-1-基}苄基)膦酸二

乙酯

標題化合物係以得自實例147之另外產物形成。使產物之混合物於矽膠上藉層析純化，以0-5%甲醇在CH₂Cl₂中之溶劑梯度液溶離，提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11.68 (d, J=13.5, 2H), 7.55-7.39 (m, 5H), 7.37-7.23 (m, 3H), 7.21-6.90 (m, 8H), 6.43 (s, 1H), 5.07-4.99 (m, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.83-3.58 (m, 8H), 3.53 (s, 6H), 3.07 (d, J=21.5, 2H), 2.20-1.81 (m, 10H), 1.15 (s, 9H), 0.98 (t, J=7.0, 6H), 0.90-0.78 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1087。



實例152

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(2,2-二氯-1-甲基環丙基)苯基]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)氨基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例138B與4-(2,2-二氯-1-甲基環丙基)苯胺係使用實例139A與138D之方法進行，以提供標題化合物(36毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12.18-11.68 (m, 2H), 7.55-7.42 (m, 4H), 7.41-7.22 (m, 6H), 7.17-6.90 (m, 6H), 6.57-6.44 (m, 2H), 5.08-5.00 (m, 2H), 4.03 (t, J=8.3, 2H), 3.86-3.69 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.22 (t, J=8.5, 1H), 2.18-1.81 (m, 10H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 0.92-0.77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1003。



4-(5-硝基吡啶-2-基)嗎福啉

標題化合物係使用得自實例144A之方法，以嗎福啉取代六氫吡啶而製成，以提供標題化合物。

實例154B

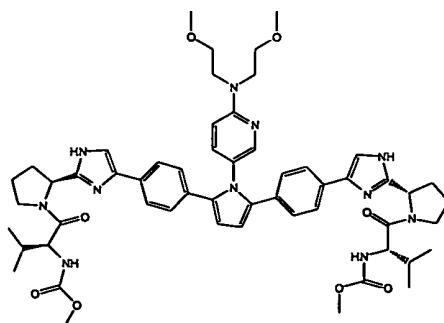
6-嗎福啉基吡啶-3-胺

在500毫升SS壓力瓶中，於得自實例154A之產物(12.5, 59.5毫莫耳)在THF (150毫升)中之溶液內，添加Ra-Ni 2800水漿液(12.5克，212毫莫耳)。將混合物加壓(H₂，30 psi)，並在室溫下攪拌2小時。將混合物過濾，然後在減壓下濃縮，以提供標題化合物。

實例154C

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例138B與實例154B係使用實例139A與138D之方法進行，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ12.16-11.69 (m, 2H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.63-7.50 (m, 4H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.39-7.02 (m, 7H), 6.80-6.71 (m, 1H), 6.52-6.41 (m, 2H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.04 (t, J=8.7, 2H), 3.85-3.72 (m, 4H), 3.69-3.59 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.45-3.37 (m, 4H), 2.20-1.82 (m, 10H), 0.94-0.77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 967。



實例155

{{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-{6-[雙(2-甲氧基乙基)胺基]吡啶-3-基}-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例155A

N,N-雙(2-甲氧基乙基)-5-硝基吡啶-2-胺

標題化合物係使用得自實例144A之方法，以雙(2-甲氧基乙基)胺取代六氫吡啶而製成，以提供標題化合物。

實例155B

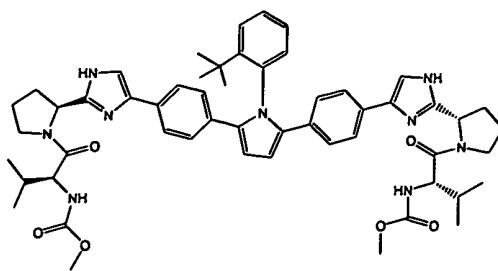
N₂,N₂-雙(2-甲氧基乙基)吡啶-2,5-二胺

實例155A係使用實例154B之方法進行，以提供標題化合物。

實例155C

{{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-{6-[雙(2-甲氧基乙基)胺基]吡啶-3-基}-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

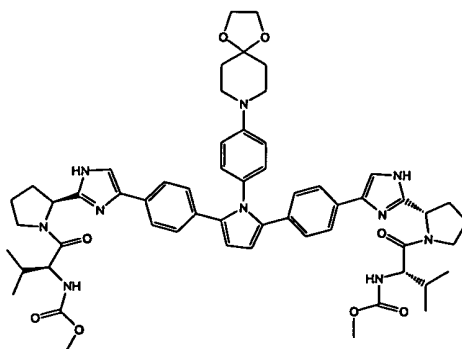
實例138B與實例155B係使用實例139A與138D之方法進行，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12.17-11.67 (m, 2H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.63-7.49 (m, 4H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.34-7.20 (m, 3H), 7.20-7.03 (m, 4H), 6.64-6.56 (m, 1H), 6.52-6.40 (m, 2H), 5.09-5.00 (m, 2H), 4.04 (t, J=8.2, 2H), 3.84-3.69 (m, 4H), 3.65-3.57 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.47-3.40 (m, 4H), 3.21 (s, 6H), 2.20-1.84 (m, 10H), 0.84 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1013。



實例156

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(2-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1H-吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例138B與2-第三-丁基苯胺係使用實例139A與138D之方法進行，以提供標題化合物(10毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6)δ12.07-11.64 (m, 2H), 7.61-7.11 (m, 12H), 7.06-6.93 (m, 4H), 6.65-6.49 (m, 2H), 5.08-4.97 (m, 2H), 4.04 (t, J=7.2, 2H), 3.82-3.69 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.17-1.83 (m, 10H), 0.92-0.77 (m, 21H). MS (ESI; M+H) m/z = 937。

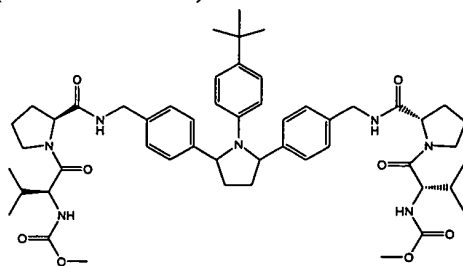


實例157

[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸-8-基)苯基]-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例138B與4-(1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸-8-基)苯胺係使用實例139A

與138D之方法進行，以提供標題化合物(156毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12.06-11.65 (m, 2H), 7.59-7.46 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.30-7.13 (m, 2H), 7.09-6.96 (m, 4H), 6.90 (p, 4H), 6.53- 6.39 (m, 2H), 5.08-4.98 (m, 2H), 4.04 (t, J=8.4, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.86-3.71 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.29-3.20 (m, 4H), 2.19-1.83 (m, 10H), 1.73-1.64 (m, 4H), 0.93-0.77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 1022。



實例158

[[1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基甲烷二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]]雙胺基甲酸二甲酯

實例158A

4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯并脒

將實例42C (2.0克, 3.9毫莫耳)與氰化銅(I) (1.047克, 11.69毫莫耳)在DMF (19毫升)中之溶液，於微波中，在160℃下加熱7小時。然後，將混合物傾倒在水(700毫升)中，接著添加濃氫氧化銨(40毫升)，並以EtOAc萃取溶液。使有機萃液脫水乾燥，過濾，濃縮，及使殘留物藉急驟式層析純化(矽膠，EtOAc/己烷)，而得1.23克(78%)標題化合物。MS (ESI) m/z 406 (M+H)+。

實例158B

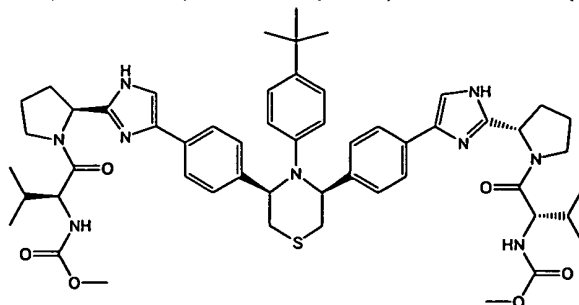
4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基)二甲胺於實例158A (0.63克, 1.554毫莫耳)在THF (21毫升)中之溶液內，添加氫化鋰鋁(0.236克, 6.21毫莫耳)，然後在室溫下攪拌20分鐘，並

- 於70°C下1小時。接著，使混合物在冰浴中冷卻，且添加飽和氯化銨水溶液，然後以EtOAc萃取，並將有機層以Rochelle氏溶液萃取。接著，使有機溶液脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物。MS (ESI) m/z 414 (M+H)⁺。

實例158C

([1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基甲烷二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

於DMSO (3毫升)中之得自實例158B之產物(45毫克，0.109毫莫耳)、得自實例37B之產物(62.2毫克，0.228毫莫耳)及HATU (91毫克，0.239毫莫耳)內，添加Hunig氏鹼(0.095毫升，0.544毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌1小時。使反應混合物於水與二氯甲烷之間作分液處理，且使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。藉急驟式層析純化(矽膠，0-10%甲醇/二氯甲烷)，獲得55毫克(55%)標題化合物，為立體異構物之混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.11 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.95 (m, 8H), 6.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.97 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.01 (m, 2H), 4.15 (m, 4H), 4.05 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 2.40 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.70 (m, 2H), 0.65 (m, 12H); MS (ESI) m/z 923 (M+H)⁺。



實例159

{{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3S,5R)-4-(4-第三-丁基苯

基)-5-(4-{2-[(2S)-1- {(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)硫代嗎福啉-3-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例159A

2,2'-硫雙(1-(4-溴苯基)乙酮)

使2-溴基-1-(4-溴苯基)乙酮溶液(27.8克，100毫莫耳)溶於丙酮中，使溶液在冰浴中冷卻，然後逐滴添加已溶於水(100毫升)中之硫化鈉九水合物(12.01克，50毫莫耳)，歷經45分鐘時間。將所形成之溶液於室溫下再攪拌2小時，將反應中所形成之固體收集，接著以水，然後以乙醇洗滌，及在真空烘箱中乾燥，提供18.5克(43%)標題化合物。

實例159B

2,2'-硫雙(1-(4-溴苯基)乙醇)

於實例159A (5.0克，11.68毫莫耳)在乙醇(78毫升)中之溶液內，分次添加硼氫化鈉(0.972克，25.7毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌20分鐘。然後，使溶液濃縮，接著添加1N鹽酸水溶液(100毫升)，且以EtOAc萃取。使有機萃液脫水乾燥，過濾，並濃縮成5.05克(100%)無色固體，為標題化合物。

實例159C

N,N'-(2,2'-硫雙(1-(4-溴苯基)乙烷-2,1-二基))雙(4-第三-丁基苯胺)

於實例159B (5.05克，11.68毫莫耳)在THF (145毫升)與二氯甲烷(145毫升)中之溶液內，添加三乙胺(4.86毫升，35.1毫莫耳)，並使混合物在冰浴中冷卻。於此溶液中，逐滴添加氯化甲烷磺醯(2.276毫升，29.2毫莫耳)，接著在0°C下攪拌另外30分鐘，然後於室溫下濃縮成殘留物。使所形成之殘留物溶於DMF (39毫升)中，接著添加4-第三-丁基苯胺(18.62毫升，117毫莫耳)，且將混合物在50°C下加熱5小時。然後，添加1N鹽酸水溶液，接著以EtOAc萃取。使有機萃液脫水乾燥，過濾，

- 及濃縮。藉急驟式層析純化(矽膠，0-30% EtOAc/己烷)，獲得2.67克(42%)標題化合物。

實例159D

3,5-雙(4-溴苯基)-4-(4-第三-丁基苯基)硫代嗎福啉

於實例159C (350毫克，0.504毫莫耳)在甲苯(5毫升)中之溶液內，添加已經由在真空烘箱中於180°C下加熱3小時而脫水之矽膠(1.0克)與三氟甲烷磺酸(0.045毫升，0.504毫莫耳)，並在100°C下加熱3小時。於冷卻至環境溫度後，添加二氯甲烷，且藉過濾移除矽膠，並將溶液以半飽和碳酸氫鈉水溶液萃取。使有機萃液脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得220毫克(80%)標題化合物，為異構物之混合物。MS (ESI) m/z 546 (M+H)⁺。

實例159E

4-(4-第三-丁基苯基)-3,5-雙(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)硫代嗎福啉

實例159D之產物(200毫克，0.367毫莫耳)係使用實例42D中所述之方法進行，提供105毫克(45%)標題化合物，為異構物之混合物。MS (ESI) m/z 640 (M+H)⁺。

實例159F

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(4-(4-第三-丁基苯基)硫代嗎福啉-3,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

實例159E之產物(190毫克，0.297毫莫耳)與得自實例26D之產物(282毫克，0.891毫莫耳)係使用實例42E中所述之方法進行，提供110毫克(43%)標題化合物，為異構物之混合物。MS (ESI) m/z 859 (M+H)⁺。

實例159G

4-(4-第三-丁基苯基)-3,5-雙(4-(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)硫代嗎福啉

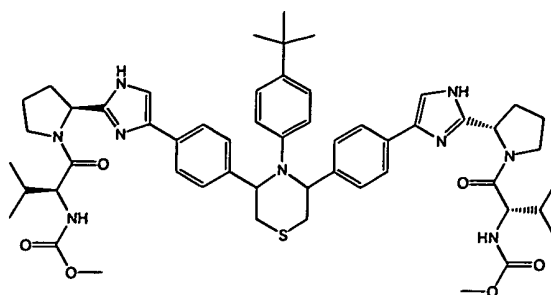
於實例159F之產物(110毫克，0.128毫莫耳)中，添加二甲氧基乙烷(5毫升)與4N鹽酸在二氧陸圜中之溶液(5毫升)，並將所形成之溶液在室溫下攪拌1小時。然後於真空下移除溶劑，且將所形成之殘留物以乙腈與水(0.1% TFA)稀釋，及藉逆相層析純化(C18)，以水(0.1% TFA)中之10-100%乙腈溶離，而得12毫克(14%)標題化合物，為立體異構物之混合物。MS (ESI) m/z 658 (M+H)⁺。

實例159H

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3S,5R)-4-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1- {(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)硫代嗎福啉-3-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於DMSO (0.5毫升)中之得自實例159G之產物(10毫克，0.015毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(5.86毫克，0.033毫莫耳)及HATU (12.71毫克，0.033毫莫耳)內，添加Hunig氏鹼(0.013毫升，0.076毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時。使反應混合物於水與二氯甲烷之間作分液處理，且使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物再溶於甲醇(5毫升)中，然後添加碳酸鉀(50毫克)，接著在室溫下攪拌20分鐘，藉過濾移除固體，濃縮濾液，及藉層析純化(矽膠，0-10%甲醇/二氯甲烷)，而得7毫克(47%)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11.65 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.23 (m, 4H), 6.85 (m, 4H), 5.02 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 3.10 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 0.97 (s, 9H), 0.82 (m, 12H); MS (ESI) m/z 973 (M+H)⁺。



實例160

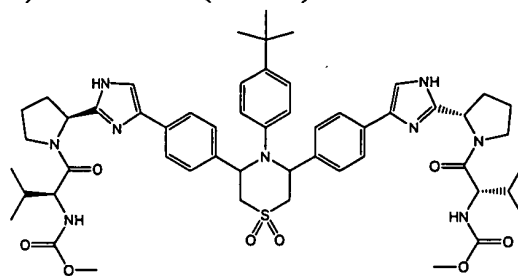
{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3S,5S)-4-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}]四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)硫代嗎福啉-3-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3R,5R)-4-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}]四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)硫代嗎福啉-3-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

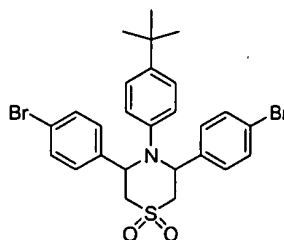
使得自實例159E之產物(100毫克，0.156毫莫耳)、得自實例126G之產物(146毫克，0.391毫莫耳)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷加成物(25.5毫克，0.031毫莫耳)溶於甲苯(3毫升)、乙醇(3毫升)及1N碳酸氫鈉水溶液(0.469毫升，4.69毫莫耳)之混合物中，並使氮氣起泡經過溶液，歷經10分鐘，接著在80℃下加熱18小時。使溶液冷卻至室溫，且添加水(20毫升)，然後以二氯甲烷(50毫升)萃取，接著脫水乾燥，濃縮，及使殘留物藉逆相層析純化(C18)，以水(0.1% TFA)中之10-100%乙腈溶離，而得8.5毫克(6%)標題化合物，為立體異構物之混合物。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 11.70 (bs, 2H), 7.64 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.46 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.38 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.10 (m, 2H), 2.12 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 1.12 (s, 9H),

0.86 (m, 12H) ; MS (ESI) m/z 973 (M+H)⁺。



實例161

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1,1-二氧化硫代嗎福啉-3-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯



實例161A

3,5-雙(4-溴苯基)-4-(4-第三-丁基苯基)硫代嗎福啉1,1-二氧化物
(ACD v12)

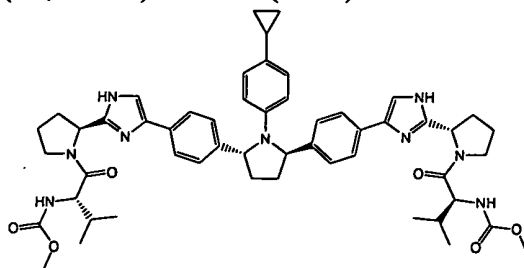
於實例159D (850毫克, 1.56毫莫耳)在丙酮(15毫升)、水(5毫升)及THF (5毫升)之混合物中之溶液內, 添加四氧化鐵溶液(2.5%, 在第三-丁醇中, 0.587毫升, 0.047毫莫耳), 並將混合物在室溫下攪拌1.5小時。然後, 將溶液以水稀釋, 且以EtOAc萃取, 使有機萃液脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得900毫克(100%)標題化合物。MS (ESI) m/z 578 (M+H)⁺。

實例161B

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1,1-二氧化硫代嗎福啉-3-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯

-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

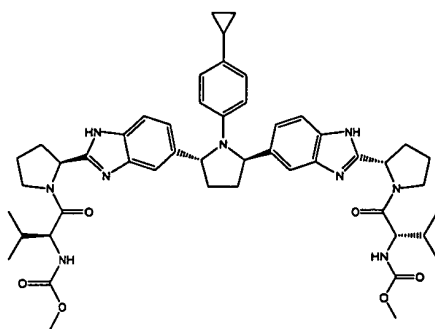
實例161A係相繼使用實例42D、42E、159G及159H之方法進行，以提供標題化合物，為反式立體異構物之混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 11.73 (bs, 2H), 7.64 (m, 4H), 7.55 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 5.48 (m, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.78 (m, 6H), 3.52 (s, 6H), 2.11 (m, 4H), 1.92 (m, 6H), 1.13 (s, 9H), 0.92 (m, 12H); MS (ESI) m/z 1005 (M+H)⁺。



實例162

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-環丙基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

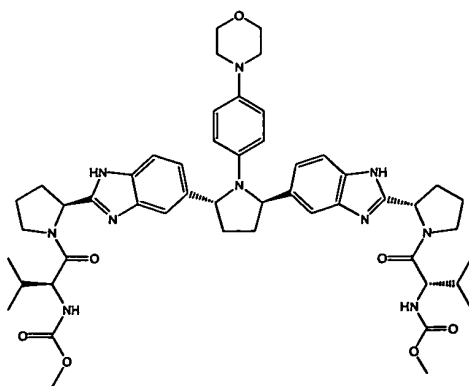
使得自實例95B之產物於Chiralpak IB管柱上藉對掌性層析純化，以己烷/THF/甲醇(85/10/5)之混合物溶離。標題化合物為所溶離之2種非對映異構物之第一個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.33-0.43 (m, 2H) 0.65-0.72 (m, 2H) 0.79-0.91 (m, 12H) 1.56-1.64 (m, 1H) 1.66-1.72 (m, 2H) 1.84-2.03 (m, 6H) 2.06-2.19 (m, 4H) 3.53 (s, 6H) 3.73-3.84 (m, 4H) 4.04 (t, J=8.35 Hz, 2H) 5.06 (dd, J=6.89, 3.09 Hz, 2H) 5.14-5.23 (m, 2H) 6.19 (d, J=8.67 Hz, 2H) 6.60-6.67 (m, 2H) 7.09-7.31 (m, 6H) 7.34-7.68 (m, 6H) 11.62-12.11 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 924.6 (M+H)。



實例 163

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-環丙基苯基)-5-{2-[(2S)-1-
{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑
-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮
基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

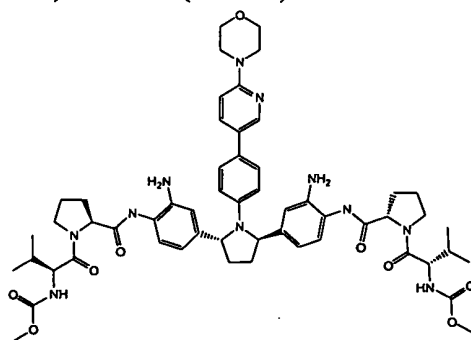
實例109C與4-環丙基苯胺係相繼使用實例113A (環化反應係在室溫下進行過夜)、113B、113C、28I (反應係在50℃下進行3小時)、28J及66E之方法進行,以提供標題化合物(122毫克),爲固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.32-0.39 (m, 2H) 0.63-0.69 (m, 2H) 0.77-0.90 (m, 12H) 1.53-1.61 (m, 1H) 1.66-1.74 (m, 2H) 1.86-2.04 (m, 8H) 2.14-2.23 (m, 4H) 3.54 (s, 6H) 3.78-3.87 (m, 4H) 4.00-4.07 (m, 2H) 5.10-5.18 (m, 2H) 5.31-5.39 (m, 2H) 6.22 (d, J=8.67 Hz, 2H) 6.57-6.65 (m, 2H) 7.00-7.07 (m, 2H) 7.16-7.32 (m, 4H) 7.36 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.44 (d, J=8.24 Hz, 1H) 11.97-12.27 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 872.5 (M+H)⁺。



實例164

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(嗎福啉-4-基)苯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例109C與4-嗎福啉基苯胺係相繼使用實例113A (環化反應係在室溫下進行過夜)、113B、113C、28I (反應係在50℃下進行2小時)、28J及28K之方法進行，以提供標題化合物(100毫克)，為固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.76-0.91 (m, 12H) 1.66-1.72 (m, 2H) 1.87-2.03 (m, 8H) 2.15-2.22 (m, 4H) 2.72-2.78 (m, 4H) 3.53 (s, 6H) 3.57-3.62 (m, 4H) 3.78-3.86 (m, 4H) 4.00-4.12 (m, 2H) 5.09-5.18 (m, 2H) 5.30-5.37 (m, 2H) 6.25 (d, J=8.78 Hz, 2H) 6.52-6.59 (m, 2H) 7.05 (t, J=7.54 Hz, 2H) 7.18-7.32 (m, 4H) 7.36 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.44 (d, J=8.24 Hz, 1H) 11.91-12.28 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 917.5 (M+H)⁺。



實例165

([(2R,5R)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2,5-二基]雙{(2-胺基苯-4,1-二基)胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

實例165A

(2R,5R)-2,5-雙(4-氨基-3-硝基苯基)-1-(4-碘苯基)四氫吡咯

實例109C (3.34克，6.0毫莫耳)與4-碘基苯胺(7.88克，36.0毫莫耳)係使用實例113A之方法進行，並使反應於室溫下進行4天，提供標題

化合物(2.01克，57%)，為黃色固體。

實例165B

4-(5-(4-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯基-3-硝基苯基)四氫吡咯-1-基)苯基)吡啶-2-基)嗎福啉

將得自165A之產物(1.869克，3.2毫莫耳)、4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-基)嗎福啉(0.929克，3.20毫莫耳)、磷酸鉀(1.359克，6.40毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (0.029克，0.032毫莫耳)及1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧-6-磷金剛烷(0.028克，0.096毫莫耳)在THF (18毫升)/水(6毫升)中合併。將混合物以氮滌氣15分鐘，並於室溫下攪拌24小時。使反應混合物於醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物在矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯/己烷(20%至40%)溶離，獲得標題化合物(1.01克，51%)，為固體。

實例165C

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(6-嗎福啉基吡啶-3-基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-硝基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

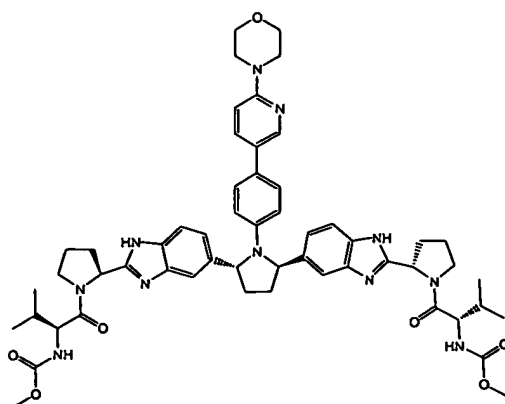
將得自實例165B之產物(683毫克，1.10毫莫耳)、得自實例116C之產物(895毫克，3.30毫莫耳)、碳酸銨(1004毫克，3.08毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (60.4毫克，0.066毫莫耳)及(9,9-二甲基-9H-二苯并呋喃-4,5-二基)雙(二苯磷) (115毫克，0.198毫莫耳)在二氧陸園(15毫升)中合併。將混合物以氮滌氣15分鐘，並於100℃下攪拌3小時。使混合物於醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物在矽膠上藉層析純化，以甲醇/二氯甲烷(1%至3%)溶離，而得標題化合物(631毫克，53%)，

為固體。

實例165D

([(2R,5R)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2,5-二基]雙{(2-胺基苯-4,1-二基)胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

將得自實例165C之產物(628毫克, 0.576毫莫耳)與Ra-Ni 2800 (628毫克)在THF (40毫升)中合併。使混合物於30psi下氫化4小時。將混合物過濾, 並蒸發濾液。使殘留物在矽膠上藉層析純化, 以甲醇/二氯甲烷(2%至5%)溶離, 而得標題化合物(590克, 99%), 為固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.88 (d, J=6.61 Hz, 6H) 0.91 (d, J=6.72 Hz, 6H) 1.62-1.69 (m, 2H) 1.82-2.04 (m, 8H) 2.10-2.20 (m, 2H) 2.52-2.56 (m, 2H) 3.37-3.41 (m, 4H) 3.52 (s, 6H) 3.56-3.62 (m, 2H) 3.65-3.70 (m, 4H) 3.78-3.85 (m, 2H) 3.98-4.07 (m, 2H) 4.36-4.44 (m, 2H) 4.87 (s, 4H) 5.06 (d, J=6.32 Hz, 2H) 6.36 (d, J=8.78 Hz, 2H) 6.42 (d, J=8.02 Hz, 2H) 6.57 (d, J=1.19 Hz, 2H) 6.78 (d, J=8.89 Hz, 1H) 6.96 (d, J=8.02 Hz, 2H) 7.23 (d, J=8.78 Hz, 2H) 7.36 (d, J=8.24 Hz, 2H) 7.68 (dd, J=8.78, 2.49 Hz, 1H) 8.27 (d, J=2.49 Hz, 1H) 9.24 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 1030.6 (M+H)⁺。

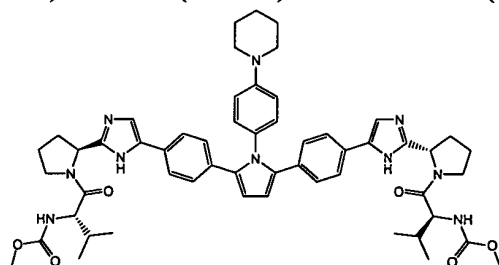


實例166

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺

基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-{4-[6-(嗎福
啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯
-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

將得自實例165D之產物(520克, 0.505毫莫耳)與醋酸(0.087毫升, 1.514毫莫耳)在甲苯(10毫升)中合併。將混合物於50°C下攪拌4小時。蒸發溶劑, 並使殘留物在矽膠上藉層析純化, 以甲醇/二氯甲烷(2%至5%)溶離, 而得標題化合物(309毫克, 62%), 為固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.73-0.90 (m, 12H) 1.70-1.76 (m, 2H) 1.84-2.05 (m, 8H) 2.14-2.21 (m, 2H) 2.55-2.60 (m, 2H) 3.34-3.39 (m, 4H) 3.53 (s, 6H) 3.62-3.69 (m, 4H) 3.75-3.87 (m, 4H) 4.02-4.08 (m, 2H) 5.06-5.17 (m, 2H) 5.40-5.47 (m, 2H) 6.40 (d, J=8.67 Hz, 2H) 6.75 (d, J=8.89 Hz, 1H) 7.02-7.20 (m, 4H) 7.25 (s, 1H) 7.28 (d, J=8.46 Hz, 2H) 7.34 (s, 1H) 7.39 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.24 Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.60 Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 11.96-12.11 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 994.5 (M+H)⁺。

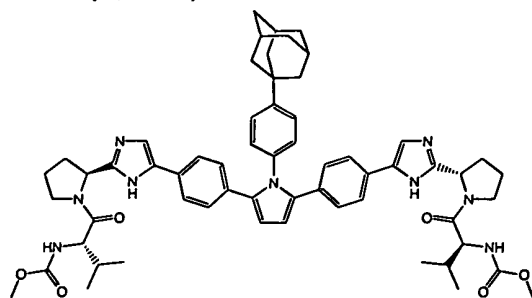


實例167

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺
基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1-[4-(六氫吡
啶-1-基)苯基]-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲
基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例26E與4-六氫吡啶基苯胺(Maybridge)係相繼使用實例26F、
26G、74C、19D及74E之方法進行, 以提供標題化合物(106毫克)。¹H
NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.83 (d, J=6.73 Hz, 6H) 0.87 (d, J=6.73 Hz,

6H) 1.50-1.62 (m, 6H) 1.90-2.15 (m, 10H) 3.13 (m, 4H) 3.53 (s, 6H) 3.77 (m, 4H) 4.04 (m, 2H) 5.04 (m, 2H) 6.47 (m, 2H) 6.80-7.35 (m, 10H) 7.42 (m, 2H) 7.53 (m, 4H) 11.73 (s, 2H)。

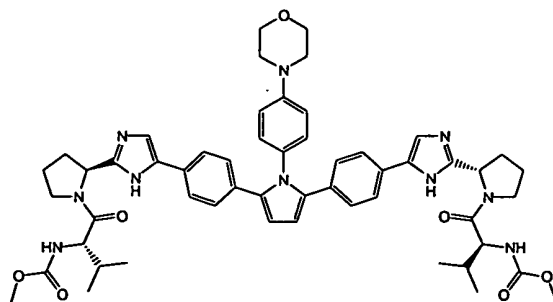


實例168

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1-[4-(三環并[3.3.1.1~3,7~]癸-1-基)苯基]-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例26E與4-(1-金剛烷基)苯胺鹽酸鹽(Enamine)係相繼使用實例26F、26G、74C、19D及74E之方法進行，以提供標題化合物(320毫克)。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ 0.91 (m, 12H) 1.75-2.35 (m, 25H) 3.64 (s, 6H) 3.84 (m, 2H) 4.00 (m, 2H) 4.20 (m, 2H) 5.12 (m, 2H) 6.48 (s, 2H) 7.02 (m, 6H) 7.31 (m, 4H) 7.46 (m, 6H) 7.72 (d, $J=8.13$ Hz, 1H) 7.82 (d, $J=8.24$ Hz, 1H)。

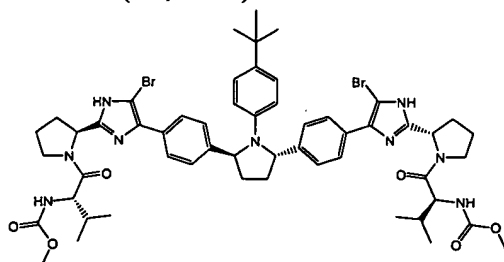


實例169

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1-[4-(嗎福

啉-4-基)苯基]-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氢吡咯-1-基}-3-甲
基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例26E與4-嗎福啉基苯胺(Aldrich)係相繼使用實例26F、26G、74C、19D及74E之方法進行，以提供標題化合物(133毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δ0.83 (d, J=6.83 Hz, 6H) 0.87 (d, J=6.61 Hz, 6H) 1.88-2.17 (m, 10H) 3.11 (m, 4H) 3.53 (s, 6H) 3.70-3.80 (m, 8H) 3.97-4.08 (m, 2H) 5.04 (m, 2H) 6.41-6.51 (m, 2H) 6.84-7.35 (m, 10H) 6.93-7.02 (m, 6H) 11.71-12.03 (m, 2H)。

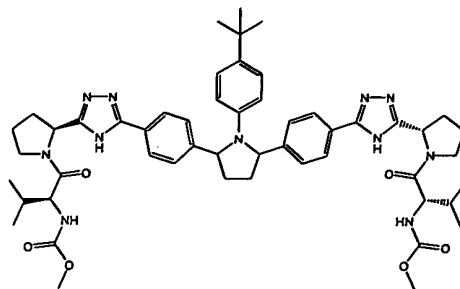


實例 170

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-溴基-4-{4-[(2S,5S)-5-(4-{5-溴基-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於實例44 (0.100克, 0.106毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (5毫升)中之溶液內, 在室溫下, 添加N-溴基琥珀醯亞胺(0.019毫升, 0.223毫莫耳)。15分鐘後, 將反應物以飽和 NaHCO_3 洗滌, 及濃縮。使殘留物藉層析純化(1% 梯度溶離從0%至4% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 12克管柱), 提供60毫克(51%)標題化合物, 為淡黃色固體。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.8 (d, $J=6.61$ Hz, 6H) 0.87 (d, $J=6.56$ Hz, 6H) 1.11 (s, 9H) 1.72-1.75 (m, 2H) 1.87-1.98 (m, 7H) 2.10-2.15 (m, 5H) 3.53 (s, 6H) 3.70-3.75 (m, 4H) 4.00-4.06 (m, 2H) 4.96-5.00 (m, 2H) 5.27-5.35 (m, 2H) 6.24 (d, $J=8.78$ Hz, 2H) 6.97 (d, $J=8.78$ Hz, 2H) 7.24-7.35 (m, 6H) 7.60-7.65 (m, 4H)

12.41 (m, 2H)。



實例171

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{5-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-4H-1,2,4-三唑-3-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{5-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-4H-1,2,4-三唑-3-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例171A

4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯甲酸二甲酯

使實例42C (0.5克，0.974毫莫耳)、Et₃N (0.407毫升，2.92毫莫耳)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II) (71.3毫克，0.097毫莫耳)在甲醇(20毫升)中之混合物於100℃下接受一氧化碳氣體大氣(60 psi)，歷經24小時。使混合物經過矽藻土過濾，及濃縮。藉層析純化(矽膠，25% EtOAc在己烷中)，獲得396毫克(86%)標題化合物。MS (ESI) m/z 472 (M+H)⁺。

實例171B

4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯并醯肼

使實例171A (350毫克，0.742毫莫耳)與肼(0.140微升，4.45毫莫耳)

在甲醇(10毫升)中之混合物回流72小時。使混合物濃縮，獲得350毫克標題化合物，為立體異構物之混合物。MS (ESI) m/z 472 ($M+H$)⁺。

實例171C

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(4H-1,2,4-三唑-5,3-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

將實例171B (105毫克，0.223毫莫耳)、(S)-1-N-Boc-2-氰基-四氫吡咯(175毫克，0.891毫莫耳)及K₂CO₃(9.23毫克，0.067毫莫耳)在正-丁醇(0.5毫升)中之混合物於微波中加熱至150°C，歷經90分鐘。將混合物以EtOAc稀釋，接著以H₂O與鹽水洗滌。然後，使有機物質脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。藉層析純化(矽膠，90% EtOAc在己烷中)，獲得59毫克(32%)標題化合物，為立體異構物之混合物。MS (ESI) m/z 829 ($M+H$)⁺。

實例171D

(S)-5,5'-(4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(3-((S)-四氫吡咯-2-基)-4H-1,2,4-三唑)五鹽酸鹽

將實例171C (59毫克，0.071毫莫耳)在4M HCl/二氧陸園(2毫升)中之混合物攪拌一小時。使混合物濃縮，獲得58毫克(100%)標題化合物，為立體異構物之混合物。MS (ESI) m/z 628 ($M+H$)⁺。

實例171E

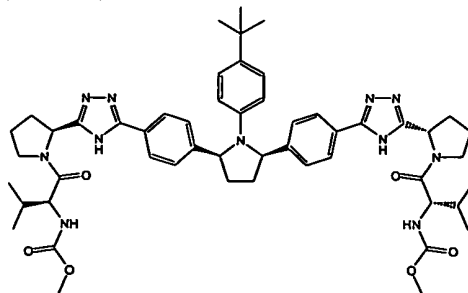
{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{5-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-4H-1,2,4-三唑-3-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯

基)-5-(4-{5-[(2S)-1- {(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]- 4H-1,2,4-三唑-3-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-4H-1,2,4-三唑-3-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

將實例171D (58毫克, 0.071毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(25毫克, 0.142毫莫耳)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(30毫克, 0.157毫莫耳)、1-羥基-苯并三唑水合物(24毫克, 0.157毫莫耳)及N-甲基嗎福啉(78微升, 0.712毫莫耳)在DMF (1毫升)中之混合物攪拌過夜。以EtOAc稀釋混合物。然後, 將有機物質以H₂O與鹽水洗滌。接著, 使有機物質脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及濃縮。使化合物於半製備型C18逆相管柱上接受HPLC純化, 使用10-100%乙腈在0.1% TFA水溶液中之梯度液, 而得實例171之兩種標題化合物(24毫克, 70%), 其係第一個溶離(反式異構物), 與實例172之標題化合物, 其係第二個溶離(順式異構物)。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-d₆)δppm 0.27 (d, J=6.72 Hz, 2H), 0.71 (dd, J=6.61, 2.49 Hz, 2H), 0.78-0.95 (m, 9H), 1.03 (d, J=6.07 Hz, 12H), 1.09 (s, 9H), 1.22 (s, 2H), 1.65-1.77 (m, 3H), 1.82-2.30 (m, 10H), 3.52 (s, 6H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.71-3.92 (m, 3H), 4.00-4.16 (m, 2H), 5.07-5.15 (m, 1H), 5.25-5.34 (m, 2H), 5.65 (d, J=4.88 Hz, 1H), 6.21 (dd, J=8.73, 3.20 Hz, 2H), 6.94 (dd, J=8.78, 2.82 Hz, 2H), 7.16-7.46 (m, 6H), 7.83-7.92 (m, 4H), 14.01 (s, 1H); MS (ESI) m/z 943 (M+H)⁺。

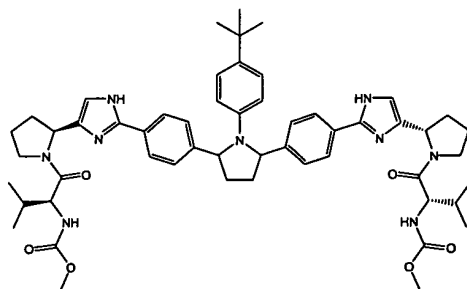


實例172

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5S)-1-(4-第三-丁基苯

基)-5-(4-{5-[(2S)-1- {(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]- 4H-1,2,4-三唑-3-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-4H-1,2,4-三唑-3-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

標題化合物實例172為實例171E之程序中所述之第二個溶離化合物。此程序係獲得21毫克(61%)標題化合物(順式異構物)。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-d₆)δppm 0.27 (d, J=6.29 Hz, 2H), 0.71 (d, J=6.61 Hz, 2H), 0.81-0.96 (m, 9H), 1.03 (d, J=6.07 Hz, 12H), 1.12 (s, 9H), 1.22 (s, 2H), 1.82-2.30 (m, 12H), 3.52 (s, 6H), 3.72-3.91 (m, 4H), 4.03-4.17 (m, 2H), 4.33 (d, J=4.23 Hz, 1H), 4.73-4.83 (m, 2H), 5.09-5.18 (m, 2H), 6.33 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.03 (dd, J=8.78, 3.04 Hz, 2H), 7.29 (d, J=7.70 Hz, 1H), 7.57-7.69 (m, 4H), 7.92-8.01 (m, 4H), 13.84 (s, 2H); MS (ESI) m/z 943 (M+H)⁺。



實例173

{(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{4-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-2-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-4-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{4-[(2S)-1- {(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-2-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-4-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例173A

4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯并脞

將實例42C (1.0克，1.948毫莫耳)與CuCN (523毫克，5.84毫莫耳)在二甲基甲醯胺(9.5毫升)中之混合物於微波中加熱至160°C，歷經4.5小時。將混合物倒入二甲胺/H₂O混合物(1/10)中，並以EtOAc (3 x 150毫升)萃取。將合併之有機物質以H₂O與鹽水洗滌。然後，使有機物質脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。藉層析純化(矽膠，20% EtOAc在己烷中)，獲得395毫克(50%)標題化合物。MS (ESI) m/z 406 (M+H)⁺。

實例173B

4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯并醯亞胺酸二甲酯

於實例173A (0.5克，1.233毫莫耳)在無水MeOH (12毫升)中之混合物內，在0°C下，使過量HCl (氣體)起泡45分鐘。然後，將混合物於環境溫度下攪拌24小時，接著濃縮，而得標題化合物。

實例173C

4,4'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯并醯亞胺醯胺

於實例173B (0.579克，1.233毫莫耳)在無水MeOH (12毫升)中之混合物內，在0°C下，使過量NH₃(氣體)起泡45分鐘。然後，將混合物於環境溫度下攪拌24小時，接著濃縮，並使其經由層析接受純化(C18逆相管柱，使用10-100%乙腈在0.1% TFA水溶液中之梯度液)，而得標題化合物，為反式異構物之混合物；拋棄順式異構物。MS (ESI) m/z 440 (M+H)⁺。

實例173D

(S)-1-((S)-2-(2-重氮基乙醯基)四氫吡咯-1-基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸甲酯

於實例37B (100毫克，0.367毫莫耳)與Et₃N (154微升，1.102毫莫

耳)在四氫呋喃(4毫升)中之混合物內，在0℃下，添加氯甲酸異丁酯(50微升，0.386毫莫耳)。然後，將混合物於0℃下攪拌30分鐘，接著添加Et₂O中之過量重氮甲烷。使混合物慢慢來到環境溫度，歷經3小時。然後濃縮混合物，並以EtOAc稀釋。接著，將有機物質以飽和NaHCO₃水溶液與鹽水洗滌。使有機物質脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。藉層析純化(矽膠，100% EtOAc)，獲得82毫克(75%)標題化合物。MS (ESI) m/z 297 (M+H)⁺。

實例173E

(S)-1-((S)-2-(2-溴基乙醯基)四氫吡咯-1-基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基
胺基甲酸甲酯

於實例173D (70毫克，0.236毫莫耳)在HOAc (0.6毫升)中之混合物內，在環境溫度下，添加48% HBr (80微升，0.709毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌1小時。將混合物倒入冰/H₂O中，並以CH₂Cl₂(3 x 75毫升)萃取。使有機物質脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及濃縮，獲得63毫克(76%)標題化合物。MS (ESI) m/z 350 (M+H)⁺。

實例173F

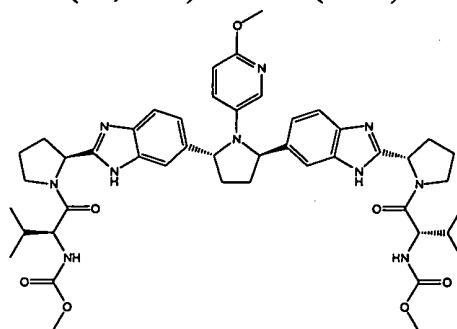
{(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{4-[(2S)-1- {(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-2-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-4-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{4-[(2S)-1- {(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-2-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-4-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

使實例173E (59.6毫克，0.171毫莫耳)、實例173C (25毫克，0.057

毫莫耳)及 K_2CO_3 (65毫克, 0.470毫莫耳)在四氫呋喃(1毫升)中之混合物回流4小時。將混合物以 CH_2Cl_2 稀釋, 並以 H_2O 與鹽水洗滌。然後, 使有機物質脫水乾燥($MgSO_4$), 過濾, 及濃縮。使化合物於半製備型C18逆相管柱上接受HPLC純化, 使用10-100%乙腈在0.1% TFA水溶液中之梯度液, 而得4.5毫克(6.7%)標題化合物實例173 (反式異構物)。 1H NMR (自由態鹼) (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.78-0.89 (m, 12H), 1.09 (s, 9H), 1.68-1.74 (m, 4H), 1.88-2.04 (m, 8H), 3.52 (s, 6H), 3.70-3.78 (m, 4H), 4.04 (t, $J=8.19$ Hz, 2H), 5.07 (t, $J=4.61$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.21 (d, $J=8.46$ Hz, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.93 (d, $J=8.67$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.89$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.13$ Hz, 4H), 7.78 (d, $J=8.13$ Hz, 4H), 7.82 (d, $J=7.70$ Hz, 2H), 12.11-12.20 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 941 ($M+H$) $^+$ 。

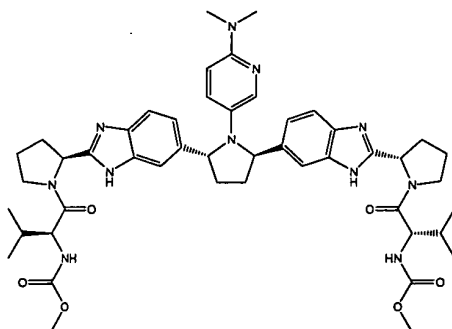


實例174

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例109C與6-甲氧基吡啶-3-胺係相繼使用實例113A (使用二氯甲烷作為溶劑, 且環化作用係在室溫下進行過夜)、165C、113C及166之方法進行, 以提供標題化合物, 使其在半製備型C18逆相管柱上藉HPLC純化, 使用10-100%乙腈在0.1% TFA水溶液中之梯度液, 而得27毫克標題化合物。 1H NMR (自由態鹼) (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm

0.76-0.86 (m, 12H), 1.69-1.76 (m, 2H), 1.84-2.04 (m, 4H), 2.13-2.22 (m, 4H), 2.52-2.60 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.55 (s, 3H), 3.76-3.85 (m, 4H), 4.05 (t, $J=8.40$ Hz, 2H), 5.08-5.16 (m, 2H), 5.31-5.41 (m, 2H), 6.36-6.45 (m, 2H), 6.74 (dd, $J=9.00, 3.04$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J=8.57$ Hz, 2H), 7.15-7.24 (m, $J=17.02$ Hz, 3H), 7.28 (d, $J=8.46$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.13$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.13$ Hz, 1H), 12.03 (s, 2H); MS (ESI) m/z 864 ($M+H$)⁺。



實例175

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-3-基]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例175A

N,N-二甲基-5-硝基吡啶-2-胺

將2-氯基-5-硝基吡啶(5.0克, 31.5毫莫耳)與40%二甲胺溶液(10.66克, 95毫莫耳)在乙醇(40毫升)中之混合物加熱至75°C, 歷經1小時。使混合物冷卻至環境溫度, 以CH₂Cl₂稀釋, 並以飽和NaHCO₃水溶液(3 x 100毫升)與鹽水洗滌。使有機物質脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及濃縮, 而得5.27克(100%)標題化合物。MS (ESI) m/z 168 ($M+H$)⁺。

實例175B

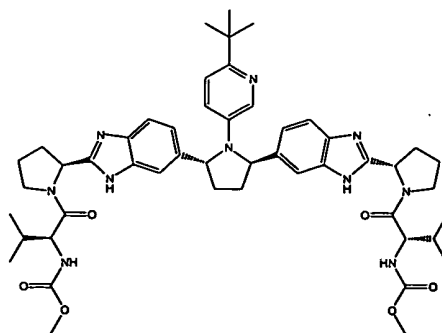
N²,N²-二甲基吡啶-2,5-二胺

使實例175A (5.27克, 31.5毫莫耳)與阮尼鎳(5.27克, 90毫莫耳)在四氫呋喃(60毫升)中之混合物於環境溫度下接受氫大氣(30 psi), 歷經2小時。過濾混合物, 並濃縮, 而得4.3克(100%)標題化合物。MS (ESI) m/z 138 ($M+H$)⁺。

實例175C

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例175B係使用實例174中所指稱或所述之方法進行, 以提供標題化合物(8.5毫克)。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.75-0.86 (m, 12H), 1.71 (d, $J=4.99$ Hz, 2H), 1.86-2.05 (m, 6H), 2.12-2.23 (m, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.70 (s, 6H), 3.16 (s, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.05 (t, $J=8.35$ Hz, 2H), 5.09-5.18 (m, 2H), 5.33 (d, $J=5.53$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J=9.00$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J=9.05, 2.98$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.70$ Hz, 2H), 7.19-7.31 (m, 4H), 7.34-7.48 (m, 2H), 12.02 (s, 2H); MS (ESI) m/z 877 ($M+H$)⁺。

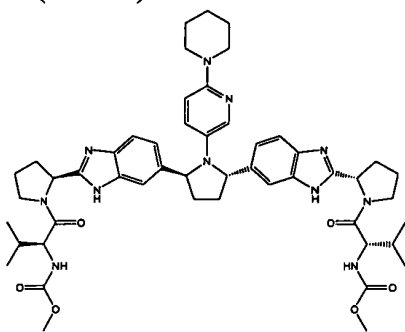


實例176

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(6-第三-丁基吡啶-3-基)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

6-第三-丁基吡啶-3-胺係使用實例174中所指稱或所述之方法進行，以提供標題化合物(62.5毫克)。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-d₆)δppm 0.74-0.88 (m, 12H), 1.08 (s, 9H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.83-2.04 (m, 7H), 2.12-2.23 (m, 4H), 2.53-2.61 (m, 2H), 3.16 (d, J=5.20 Hz, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.76-3.85 (m, 4H), 4.00-4.11 (m, 3H), 5.08-5.16 (m, 2H), 5.37-5.46 (m, 2H), 6.54-6.61 (m, 1H), 6.88-6.96 (m, 2H), 7.08 (t, J=9.00 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.39 (d, J=8.13 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.24 Hz, 1H), 7.60 (d, J=3.25 Hz, 1H), 12.04 (d, J=27.76 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 890 (M+H)⁺。



實例177

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-[6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例177A

5-((2S,5S)-2,5-雙(4-氯基-3-硝基苯基)四氫吡咯-1-基)-2-(六氫吡啶-1-基)吡啶

(1R,4R)-1,4-雙(4-氯基-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇(使用(S)-(+)-α,α-二苯基-2-四氫吡咯甲醇及實例109C之方法製成)(0.60克, 1.5毫莫耳)係使用實例182A中所述之方法進行，而得標題化合物(0.41

克，50%)。

實例177B

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-硝基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

將得自實例177A之產物(0.20克，0.369毫莫耳)與得自實例116C之產物(0.30克，1.11毫莫耳)、碳酸鉍(0.336克，1.03毫莫耳)、黃磷(Xantphos) (38毫克，0.066毫莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈮(20.3毫克，0.022毫莫耳)合併。添加無水1,4-二氧陸園(3.7毫升)，並使混合物以N₂氣體起泡15分鐘。將所形成之混合物在密封管中於100℃下攪拌2小時。使混合物冷卻至環境溫度，以水稀釋，且以醋酸乙酯萃取。將有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥(NaSO₄)，過濾，及濃縮。藉急驟式層析純化兩次(矽膠，0-10% MeOH/CH₂Cl₂)，獲得標題化合物(235毫克，60%)。

實例177C

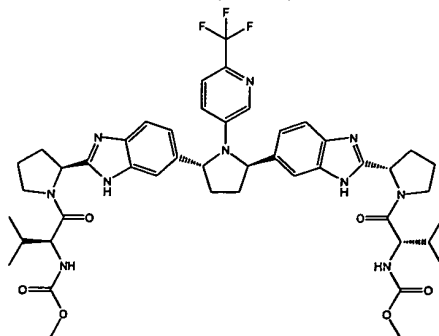
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-胺基-4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於得自實例177B之產物(237毫克，0.234毫莫耳)在乙醇(1.2毫升)與四氫呋喃(1.2毫升)中之溶液內，添加氧化鉑(IV) (13.29毫克，0.059毫莫耳)。將混合物在氫大氣下放置約1小時。將混合物於矽藻土上過濾，以甲醇洗滌，及濃縮。藉急驟式層析純化(矽膠，0-10% MeOH/CH₂Cl₂)，獲得標題化合物(186毫克，84%)。

實例177D

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-[6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於得自實例177C之產物(113毫克, 0.119毫莫耳)在甲苯(1.2毫升)中之溶液內, 添加醋酸(34微升, 0.593毫莫耳)與3A分子篩。將混合物加熱至60°C, 歷經2小時。使反應物冷卻至環境溫度, 並以醋酸乙酯稀釋。將有機相以飽和NaHCO₃水溶液洗滌, 脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及濃縮。使粗產物藉逆相HPLC (C18)純化, 使用10-90% CH₃CN在水(0.1% TFA)中之溶劑梯度液。匯集含有所要產物之溶離份, 並在真空中濃縮, 且使殘留物於飽和NaHCO₃水溶液與CH₂Cl₂之間作分液處理。使有機層脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及濃縮, 而得標題化合物(9毫克, 8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.78-0.85 (m, 7H), 0.87 (dd, J=6.7, 3.0 Hz, 6H), 1.23 (s, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.72 (s, 2H), 1.97 (s, 5H), 2.18 (s, 3H), 3.09 (s, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.53 (d, J=1.5 Hz, 6H), 3.81 (s, 4H), 4.07 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.48 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.59-6.64 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 12.06 (s, 2H); MS (ESI) m/z 916 (M+H)⁺。



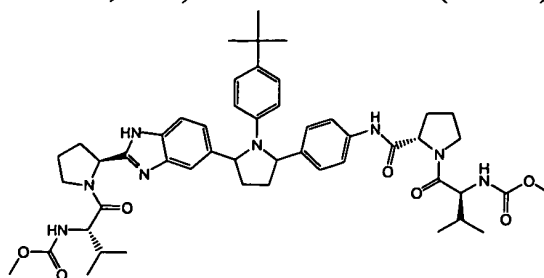
實例178

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-[6-(三氟甲

基)吡啶-3-基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例109C與5-胺基-2-(三氟甲基)吡啶係相繼使用實例182A

、177B、177C及177D之方法進行，以提供標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.79-0.89 (m, 15H), 1.61 (s, 4H), 1.97 (s, 6H), 2.19 (s, 5H), 3.50-3.58 (m, 7H), 3.82 (s, 4H), 3.99-4.10 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.89-6.98 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.36 (d, J=8.2 Hz, 1H), 11.94 (d, J=12.9 Hz, 2H). MS m/z 901 (M+H)⁺。



實例179

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-{4-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(2-[(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基)四氫吡咯-2-基]苯基}-L-脯胺鹽胺

與

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-{4-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(2-[(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基)四氫吡咯-2-基]苯基}-L-脯胺鹽胺

實例179A

1-(4-氨基-3-硝基苯基)-4-(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二酮

於氯化鋅(39.1克，287毫莫耳)在苯(215毫升)中之混合物內，添加二乙胺(22.24毫升，215毫莫耳)與2-甲基丙-2-醇(20.57毫升，215毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌2小時，並以一份添加2-溴基-1-(4-硝基苯基)乙酮(35.0克，143毫莫耳)與1-(4-氨基-3-硝基苯基)乙酮

(42.9克，215毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。添加5% H_2SO_4 水溶液(50毫升)，並激烈攪拌，以誘發沉澱作用。藉過濾收集所形成之固體，且以苯、水、甲醇及 CH_2Cl_2 連續洗滌。使固體在真空中乾燥，而得標題化合物。

實例179B

1-(4-氯基-3-硝基苯基)-4-(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇

於得自實例179A之產物(10.0克，27.6毫莫耳)在EtOH (220毫升)中之溶液內，以數份添加硼氫化鈉(2.190克，57.9毫莫耳)，歷經1小時。將所形成之混合物於室溫下攪拌1小時，經過矽藻土過濾，及在真空中濃縮。使殘留物溶於EtOAc中，並藉由1N HCl水溶液洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物(9.29克，92%)。

實例179C

1-(4-第三-丁基苯基)-2-(4-氯基-3-硝基苯基)-5-(4-硝基苯基)四氫吡咯

於得自實例179B之產物(9.29克，25.3毫莫耳)在無水 CH_2Cl_2 (200毫升)中之溶液內，在0℃下，添加三乙胺(10.53毫升，76毫莫耳)，接著逐滴添加氯化甲烷磺醯(4.93毫升，63.3毫莫耳)。將所形成之混合物於0℃下攪拌2小時，然後在真空中濃縮。使所形成之固體溶於無水DMF (70毫升)中，添加4-第三-丁基苯胺(40.4毫升，253毫莫耳)，並將所形成之混合物在50℃下攪拌1小時。使所形成之混合物冷卻至室溫，並倒入冰冷1N HCl水溶液(500毫升)中，獲得黃色沉澱物。藉過濾收集沉澱物，及乾燥，而得標題化合物(13.2克)。

實例179D

4-(1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-硝基苯基)四氫吡咯-2-基)-N-(4-甲氧基苄基)-2-硝基苯胺

合併得自實例179C之產物(13.2克，27.5毫莫耳)與4-甲氧基苄胺(18毫升，139毫莫耳)，且於145°C下攪拌1.5小時。使混合物冷卻至室溫，並添加CH₂Cl₂。濾出所形成之沉澱物，且將濾液連續以1N HCl水溶液與飽和NaHCO₃水溶液洗滌。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-25% EtOAc在己烷中之溶劑梯度液，而得標題化合物(5.0克，31%)。

實例179E

4-(5-(4-胺基苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2-基)-N1-(4-甲氧基苄基)苯-1,2-二胺

於得自實例179D之產物(2.74克，4.72毫莫耳)在EtOH (25毫升)與THF (25毫升)中之溶液內，添加氧化鉑(IV) (0.5克，2.2毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下於1大氣壓之H₂下攪拌過夜。使混合物經過矽藻土過濾，以甲醇洗滌，及在真空中濃縮濾液。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-45% EtOAc在己烷中之溶劑梯度液，而得標題化合物(1.74克，71%)。

實例179F

(2S)-2-(4-(5-(3-((S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧醯胺基)-4-(4-甲氧基苄胺基)苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2-基)苯胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

於得自實例179E之產物(1.74克，3.33毫莫耳)、(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(1.793克，8.33毫莫耳)及HATU (3.17克，8.33毫莫耳)在DMSO (33毫升)中之混合物內，添加Hunig氏鹼(1.746毫升，10.00毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌1小時，並於H₂O與CH₂Cl₂之間作分液處理。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-25% EtOAc在己烷中之溶劑梯度液，而得標題化合物(2.1克，69%)。

實例179G

(2S)-2-(4-(5-(4-胺基-3-((S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧醯胺基)苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2-基)苯胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

於得自實例179F之產物(1.06克，1.16毫莫耳)在CH₂Cl₂(40毫升)與H₂O (2毫升)中之溶液內，以數份添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ) (0.316克，1.393毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌20分鐘，並以飽和NaHCO₃水溶液洗滌。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-25% EtOAc在己烷中之溶劑梯度液，而得標題化合物(0.53克，57%)。

實例179H

(2S)-2-(4-(5-(2-((S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2-基)苯胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

將得自實例179G之產物(0.526克，0.662毫莫耳)在醋酸(4.73毫升，83毫莫耳)中之溶液於65°C下攪拌1小時。使所形成之混合物於CH₂Cl₂與飽和NaHCO₃水溶液之間作分液處理。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-2.5% MeOH在CH₂Cl₂中之溶劑梯度液，而得標題化合物(0.23克，45%)。

實例179I

(S)-N-(4-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)四氫吡咯-2-基)苯基)四氫吡咯-2-羧醯胺
與

(S)-N-(4-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)四氫吡咯-2-基)苯基)四氫吡咯-2-羧醯胺

於得自實例179H之產物(0.302克，0.389毫莫耳)在CH₂Cl₂(3毫升)中之溶液內，添加TFA (2.5毫升)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌1.5小時。於真空中濃縮混合物，且使粗產物藉逆相HPLC (C18)純化，使用10-100%乙腈在H₂O (0.1% TFA)中之溶劑梯度液。反式-四氫吡咯異構物係溶離出，然後為順式-四氫吡咯異構物。使含有反式異構物之溶離份在真空中濃縮，並使殘留物於CH₂Cl₂與飽和NaHCO₃水溶液之間作分液處理。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物(83毫克，37%)。

實例179J

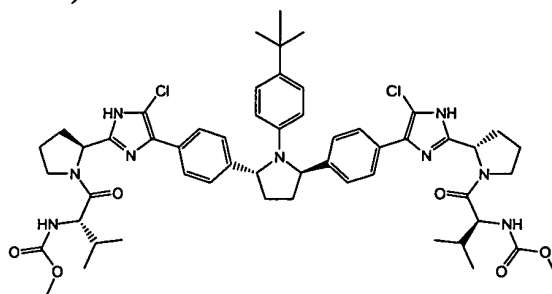
N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-{4-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(2-[(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基])-1H-苯并咪唑-5-基)四氫吡咯-2-基]苯基}-L-脯胺鹽胺

與

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-{4-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(2-[(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基])-1H-苯并咪唑-5-基)四氫吡咯-2-基]苯基}-L-脯胺鹽胺

於得自實例179I之產物(83毫克，0.144毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(63毫克，0.361毫莫耳)及HATU (0.137克，0.361毫莫耳)在DMSO (1.5毫升)中之混合物內，添加Hunig氏鹼(0.101毫升，0.578毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌1小時。使混合物於CH₂Cl₂與H₂O之間作分液處理。將有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-3.5% MeOH在CH₂Cl₂中之溶劑梯度液，獲得標題化合物(80毫克，60%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.74-0.99 (m, 12H), 1.09 (s, 9H), 1.59-1.73 (m, 2H), 1.81-2.05 (m, 6H), 2.07-2.24 (m, 2H), 3.50-3.56 (m, 6H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 2H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.43 (dd, J=8.0, 4.9 Hz,

1H), 5.08-5.16 (m, 1H), 5.16-5.25 (m, 1H), 5.26-5.37 (m, 1H), 6.21 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.88-6.97 (m, 2.5H), 7.00-7.08 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, $J=5.7$ Hz, 2.5H), 7.21-7.34 (m, 2H), 7.37 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 0.5H), 7.45 (d, $J=8.3$ Hz, 0.5H), 7.50 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 9.98 (s, 1H), 12.01 (m, 1H); MS m/z 891.6 ($M+H$)⁺。

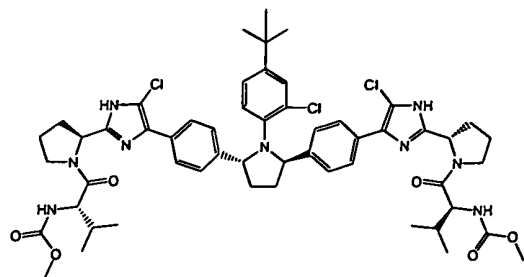


實例180

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{5-氯基-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-5-氯基-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於得自實例43之產物(114毫克, 0.121毫莫耳)在CH₂Cl₂(1.2毫升)中之溶液內, 添加N-氯基琥珀醯亞胺(54毫克, 0.41毫莫耳), 並將所形成之混合物在室溫下攪拌9小時。將混合物藉由CH₂Cl₂稀釋, 且以飽和NaHCO₃水溶液洗滌。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物接受逆相HPLC (C18), 使用40%-100%乙腈在水(0.1% TFA)中之溶劑梯度液。匯集含有所要產物之溶離份, 並在真空中濃縮。將殘留物於製備型TLC板上純化, 以CH₂Cl₂中之3% MeOH溶離, 而得標題化合物(3.5毫克, 3%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.80-0.92 (m, 12H), 1.11 (s, 9H), 1.72 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 1.87-2.04 (m, 6H), 2.05-2.23 (m, 2H), 3.53 (s, 6H), 3.72-3.82 (m, 2H), 4.04 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.98 (dd, $J=6.8, 3.5$ Hz, 2H), 5.29 (dd, $J=3.5, 2.5$ Hz, 2H), 6.23 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.32

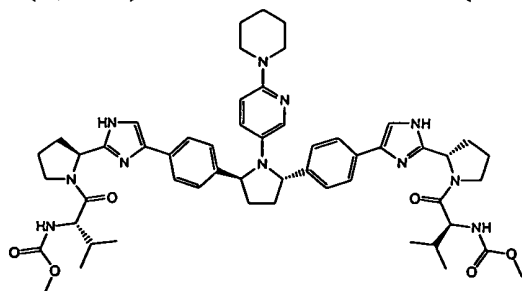
(d, J=8.2 Hz, 4H), 7.61 (d, J=8.1 Hz, 4H), 12.41 (s, 2H); MS m/z 1009.1 (M+H)⁺。



實例181

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基-2-氯苯基)-5-(4-{5-氯基-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-5-氯基-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

使得自實例43之產物(114毫克, 0.121毫莫耳)接受實例180中所述之程序, 而得標題化合物(4.7毫克, 4%)。¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.78-0.89 (m, 12H), 1.05 (s, 9H), 1.85-1.97 (m, 10H), 2.04-2.18 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 3.69-3.81 (m, 4H), 4.03 (t, J=8.3 Hz, 2H), 4.95 (dd, J=7.0, 4.0 Hz, 2H), 5.53 (d, J=7.5 Hz, 2H), 6.91-6.95 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.30-7.41 (m, 4H), 7.49 (d, J=7.6 Hz, 4H), 12.34 (s, 2H); MS m/z 1045.1 (M+H)⁺。



實例182

[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯

-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

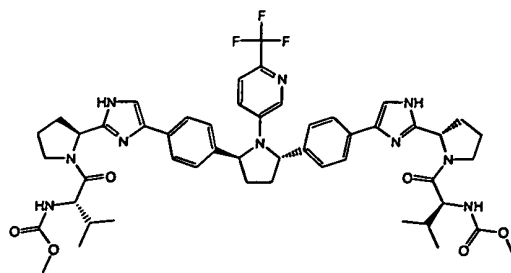
實例182A

5-((2S,5S)-2,5-雙(4-溴苯基)四氫吡咯-1-基)-2-(六氫吡啶-1-基)吡啶於實例69A之產物(0.50克, 1.25毫莫耳)在無水CH₂Cl₂(12毫升)中之懸浮液內, 在0°C下, 添加Et₃N (0.52毫升, 3.75毫莫耳), 接著為氯化甲烷磺醯(0.243毫升, 3.12毫莫耳)。將所形成之混合物於0°C下攪拌90分鐘, 然後蒸發至乾涸。使固體溶於無水DMF (10毫升)中, 並添加實例144C (1108毫克, 6.25毫莫耳)。將所形成之混合物在40°C下攪拌過夜, 且於0.2N HCl水溶液與EtOAc之間作分液處理。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化, 使用EtOAc與己烷之溶劑梯度液, 而得標題化合物(107毫克, 16%)。

實例182B

[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-((2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

使得自實例182A之產物接受實例42D、42E、42F及42G中所述之程序, 而得標題化合物。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.80-0.94 (m, 12H), 1.24 (s, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.89-2.04 (m, 6H), 2.07-2.20 (m, 4H), 3.12 (s, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.77 (d, J=6.7 Hz, 2H), 4.05 (t, J=8.4 Hz, 2H), 5.06 (dd, J=6.7, 3.0 Hz, 2H), 5.19 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.45-6.53 (m, 1H), 6.56-6.63 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 4H), 7.21-7.32 (m, 4H), 7.38 (d, J=1.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 4H), 11.69 (s, 2H); MS m/z = 968.8 (M+H)⁺。



實例183

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例183A

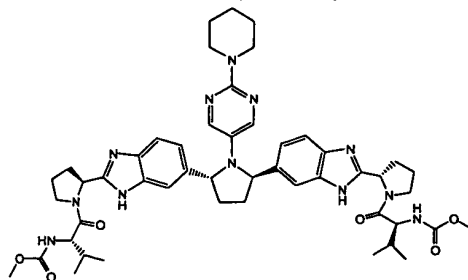
5-((2S,5S)-2,5-雙(4-溴苯基)四氫吡咯-1-基)-2-(三氟甲基)吡啶
使得自實例69A之產物(1.0克，2.5毫莫耳)接受實例182A中所述之程序，以6-(三氟甲基)吡啶-3-胺取代實例144C，而得標題化合物(0.13克，10%)。

實例183B

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]四氫吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

使得自實例183A之產物接受實例42D、42E、42F及42G中所述之程序，而得標題化合物。¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 0.75-0.91 (m, 12H), 1.84 (d, J=5.6 Hz, 2H), 1.96-2.10 (m, 6H), 2.11-2.20 (m, J=10.8, 5.5 Hz, 2H), 3.54 (s, 6H), 3.76-3.91 (m, 4H), 4.10 (t, J=7.9 Hz, 2H), 5.11 (t, J=6.8 Hz, 2H), 5.56 (d, J=5.1 Hz, 2H), 6.74 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.8 Hz, 4H), 7.44-7.48 (m, J=8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 4H), 7.76 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.97

(s, 2H), 14.50 (s, 2H); MS m/z 953.6 (M+H)⁺。



實例184

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-[2-(六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例184A

2-(六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-胺

於2-氨基-5-硝基嘧啶(1.5克，9.40毫莫耳)在EtOH (15毫升)中之懸浮液內，添加六氫吡啶(2.79毫升，28.2毫莫耳)，並使所形成之混合物回流2小時。使已冷卻之混合物在真空中濃縮，並使殘留物於CH₂Cl₂與飽和NaHCO₃水溶液之間作分液處理。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得固體(1.65克，84%)。將固體放置在250毫升不銹鋼壓力瓶中，並溶於THF (20毫升)中。添加水漿液中之阮尼-Ni 2800 (1.650克，28.1毫莫耳)，且將混合物在室溫下於H₂氣體下在30 psi壓力下攪拌2小時。使混合物經過尼龍薄膜過濾，並於真空中濃縮，而得標題化合物(1.4克，99%)。

實例184B

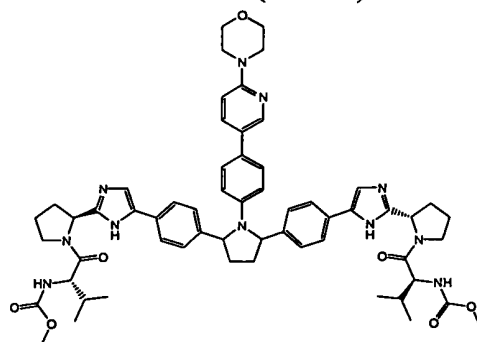
5-((2R,5R)-2,5-雙(4-氨基-3-硝基苯基)四氫吡咯-1-基)-2-(六氫吡啶-1-基)嘧啶

使得自實例109C之產物(1.09克，2.72毫莫耳)接受實例182A中所述之條件，以實例184A取代實例144C，而得標題化合物(0.59克，40%)。

實例184C

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-[2-(六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

使得自實例184B之產物接受實例177B、177C及177D中所述之程序，而得標題化合物。¹H NMR (TFA鹽) (400 MHz, DMSO- D₆)δppm 0.71-0.91 (m, 12H), 1.24 (s, 2H), 1.32-1.41 (m, 4H), 1.44-1.52 (m, 2H), 1.82 (d, J=5.1 Hz, 2H), 1.92-2.26 (m, 12H), 3.86 (s, 6H), 4.12 (t, J=8.0 Hz, 2H), 5.20 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 2H), 5.54 (d, J=6.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 2H); MS m/z 917.5 (M+H)⁺。



實例185

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四

氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例185A

2,5-雙(4-溴苯基)-1-(4-碘苯基)四氫吡咯

將DMF (6.25毫升)中之得自實例42B之產物(1.39克, 2.499毫莫耳)以4-碘基苯胺(Aldrich, 4.38克, 19.99毫莫耳)處理, 於40-50°C下加熱兩小時, 冷卻, 並在EtOAc中稀釋。將EtOAc層以1M HCl, 以水、鹽水洗滌3 X 50毫升, 脫水乾燥(Na_2SO_4)

, 過濾, 及濃縮。於ISCO 40克矽膠藥筒上藉急驟式層析純化, 以己烷中之0-20% EtOAc溶離, 獲得標題化合物, 為黃褐色泡沫物, 為立體異構物之混合物(0.96克, 66%)。MS (ESI) m/z 584 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例185B

4-(5-(4-(2,5-雙(4-溴苯基)四氫吡咯-1-基)苯基)吡啶-2-基)嗎福啉

將得自實例185A之產物(0.1克, 0.171毫莫耳)、4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)吡啶-2-基)嗎福啉(0.050克, 0.171毫莫耳)、磷酸鉀(0.028毫升, 0.343毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (1.570毫克, 1.715微莫耳)及1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧-6-磷金剛烷(1.504毫克, 5.14微莫耳)在THF (1.2毫升)/水(0.4毫升)中合併。將混合物以氮噴射15分鐘, 於EtOAc中稀釋, 以1M碳酸氫鈉、鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na_2SO_4)

, 過濾, 及濃縮。於Isco 12克矽膠藥筒上藉急驟式層析純化, 以己烷中之20-70% EtOAc溶離, 獲得標題化合物, 為乳黃色粉末(91毫克, 86%)。MS (ESI) m/z 620 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例185C

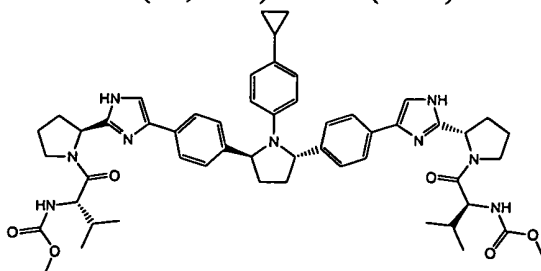
{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四

氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-5-基}苯基)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

得自實例185B之產物係按實例42D、42E、42F及42G中所述進行，而得標題化合物。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-d₆) δ0.77-0.94 (m, 12H) 1.71-2.47 (m, 16H) 3.36-3.42 (m, 4H) 3.53 (s, 6H) 3.63-3.71 (m, 4H) 3.74-3.84 (m, 3H) 4.00-4.08 (m, 1H) 4.79 (d, J=4.23 Hz, 1H) 5.02-5.11 (m, 2H) 5.24-5.32 (m, 1H) 6.37 (d, J=8.89 Hz, 1H) 6.49 (d, J=8.78 Hz, 1H) 6.79 (dd, J=14.91, 8.95 Hz, 1H) 7.12-7.78 (m, 15H) 8.23-8.31 (m, 1H) 11.64-12.11 (m, 2H). MS (ESI) m/z 1046 (M+H)⁺。

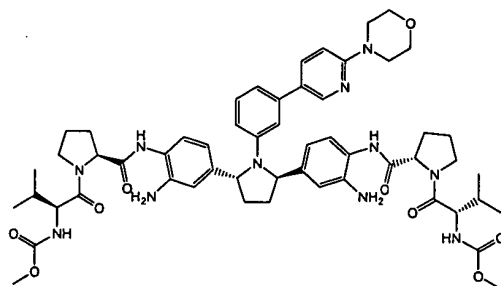


實例186

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-環丙基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

使得自實例95B之產物於Chiralpak IB管柱上藉對掌性層析純化，以己烷/THF/甲醇(85/10/5)之混合物溶離。標題化合物為所溶離之2種非對映異構物之第二個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 0.35-0.42 (m, 2H) 0.65-0.73 (m, 2H) 0.80-0.92 (m, 12H) 1.58-1.65 (m, 1H)

1.67-1.71 (m, 2H) 1.87-2.02 (m, 6H) 2.07-2.17 (m, 4H) 3.53 (s, 6H)
 3.70-3.85 (m, 4H) 4.05 (t, J=8.35 Hz, 2H) 5.06 (dd, J=6.72, 2.82 Hz, 2H)
 5.16-5.25 (m, 2H) 6.19 (d, J=8.67 Hz, 2H) 6.64 (d, J=8.57 Hz, 2H)
 7.09-7.32 (m, 6H) 7.36-7.69 (m, 6H) 11.60-12.09 (m, 2H); MS (ESI+)
 m/z 924.6 (M+H)。



實例187

[(2R,5R)-1-{3-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2,5-二基]雙{(2-胺基苯-4,1-二基)胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

實例187A

(2R,5R)-2,5-雙(4-氯基-3-硝基苯基)-1-(3-碘苯基)四氫吡咯

將DMF (15毫升)中之實例109C之甲烷磺酸鹽(4.17克, 7.48毫莫耳)以3-碘基苯胺(Aldrich, 7.2毫升, 59.8毫莫耳)處理, 於環境溫度下攪拌48小時, 及在EtOAc中稀釋。將EtOAc層以1M HCl, 以水、鹽水洗滌3 X 50毫升, 脫水乾燥(Na_2SO_4), 過濾, 及濃縮。於Isco 300克矽膠藥筒上藉急驟式層析純化, 以己烷中之10-30% EtOAc溶離, 獲得標題化合物, 為鮮明黃色泡沫物(2.6克, 60%)。MS (ESI) m/z 584 (M+H)⁺。

實例187B

4-(5-(3-((2R,5R)-2,5-雙(4-氯基-3-硝基苯基)四氫吡咯-1-基)苯基)吡啶-2-基)嗎福啉

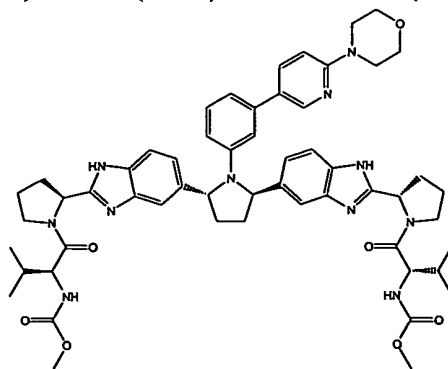
將得自實例187A之產物(1.4克, 2.396毫莫耳)、4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)吡啶-2-基)嗎福啉(0.695克, 2.396毫莫耳)、

磷酸鉀(1.017克, 4.79毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)(0.022克, 0.024毫莫耳)及1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧-6-磷金剛烷(0.021克, 0.072毫莫耳)在THF (18毫升)/水(6毫升)中合併。將混合物以氮噴射15分鐘, 攪拌6小時, 於EtOAc中稀釋, 以1M碳酸氫鈉、鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na_2SO_4), 過濾, 及濃縮。於Isco 120克矽膠藥筒上藉急驟式層析純化, 以己烷中之20-60% EtOAc溶離, 獲得標題化合物, 為黃色玻璃物質(1.1克, 74%)。MS (ESI) m/z 620 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例187C

([(2R,5R)-1-{3-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2,5-二基]雙{(2-胺基苯-4,1-二基)胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

得自實例187B之產物(0.5克, 0.806毫莫耳)係使用實例165C與165D中之方法進行, 而得標題化合物(400毫克, 45%, 兩個步驟)。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.89 (dd, $J=11.82, 6.61$ Hz, 12H) 1.35-2.22 (m, 14H) 3.36-3.46 (m, 8H) 3.52 (s, 6H) 3.56-3.86 (m, 4H) 3.97-4.43 (m, 4H) 4.85 (s, 4H) 5.09 (s, 2H) 6.25 (d, $J=7.26$ Hz, 1H) 6.42-6.51 (m, 3H) 6.58 (s, 2H) 6.66 (d, $J=7.59$ Hz, 1H) 6.81 (d, $J=8.78$ Hz, 1H) 6.95-7.02 (m, 3H) 7.36 (d, $J=8.35$ Hz, 2H) 7.51 (dd, $J=8.73, 2.33$ Hz, 1H) 8.12 (d, $J=2.06$ Hz, 1H) 9.23 (s, 2H). MS (ESI) m/z 1031 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

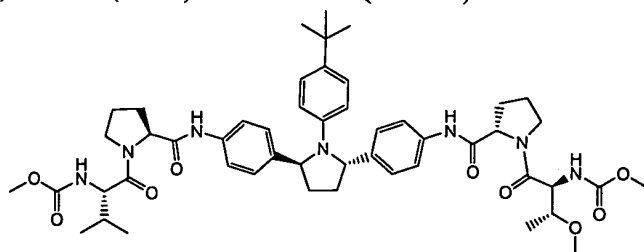


實例188

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺

基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-{3-[6-(嗎福
 啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯
 -1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於50°C下，將得自實例187C之產物(0.4克，0.388毫莫耳)以醋酸
 (0.089毫升，1.553毫莫耳)在甲苯(7.77毫升)中處理4小時，冷卻，及濃
 縮。使殘留物溶於EtOAc中，以10%碳酸氫鈉、鹽水洗滌，脫水乾燥
 (Na₂SO₄)，過濾，及濃縮。於Isco Gold 12克矽膠藥筒上藉急驟式層析
 純化，以二氯甲烷中之1-6% MeOH溶離，獲得標題化合物(183毫克，
 45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ0.71-0.90 (m, 12H) 1.62-2.28 (m,
 14H) 3.37-3.43 (m, 4H) 3.53 (s, 6H) 3.64-3.68 (m, 4H) 3.80 (s, 4H) 4.05
 (t, J=8.35 Hz, 2H) 5.08-5.19 (m, 2H) 5.48 (s, 2H) 6.29 (d, J=8.02 Hz, 1H)
 6.54-6.64 (m, 2H) 6.76 (d, J=8.89 Hz, 1H) 6.93 (d, J=4.66 Hz, 1H) 7.11
 (d, J=8.13 Hz, 2H) 7.23-7.30 (m, 3H) 7.34-7.40 (m, 2H) 7.46 (s, 2H) 8.05
 (s, 1H) 12.01 (s, 2H). MS (ESI) m/z 995 (M+H)⁺。



實例189

[(2S,3R)-1-{(2S)-2-[(4-{(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯
 基)-5-[4-({[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯
 -2-基]羰基}胺基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-
 基}-3-甲氧基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例189A

(S)-2-(4-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰
 基胺基)-3-甲基丁醯基)四氫吡咯-2-羧醯胺基)苯基)四氫吡咯-2-基)苯

胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

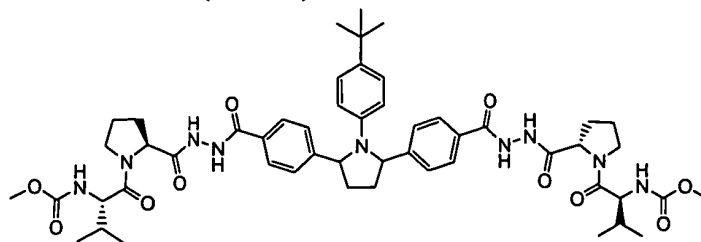
於得自實例213之產物(33毫克，0.052毫莫耳)在無水DMSO (0.5毫升)中之溶液內，添加(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(13.3毫克，0.062毫莫耳)、HATU (23.5毫克，0.062毫莫耳)及Hunig氏鹼(18微升，0.10毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌90分鐘，然後於H₂O與EtOAc之間作分液處理。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-10% MeOH在CH₂Cl₂中之溶劑梯度液，而得標題化合物(33毫克，76%)。

實例189B

[(2S,3R)-1-{(2S)-2-[(4-{(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-[4-({[(2S)-1- {(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]羰基}胺基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基}-3-甲氧基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

將得自實例189A之產物(30毫克，0.036毫莫耳)在CH₂Cl₂：TFA之1:1混合物(0.4毫升)中之溶液於室溫下攪拌45分鐘。在真空中濃縮混合物，並使殘留物於飽和NaHCO₃水溶液與EtOAc之間作分液處理(2x)。使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得固體。使固體接受實例189A中所述之程序(27毫克)，以(2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧羰基胺基)丁酸取代(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸，而得標題化合物(17毫克，52%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.85-0.97 (m, 6H), 1.08-1.19 (m, 12H), 1.60-1.66 (m, 2H), 1.80-2.05 (m, 8H), 2.08-2.20 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.42-3.50 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.58-3.72 (m, 2H), 3.76-3.87 (m, 2H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.26 (t, J=7.81 Hz, 1H), 4.38-4.46 (m, 2H), 5.15 (d, J=6.40 Hz, 2H), 6.17 (d, J=8.78 Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.89 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.24 Hz, 4H), 7.32 (t, J=8.84 Hz, 2H), 7.49 (dd, J=8.57, 2.06 Hz, 4H), 9.96 (d, J=15.51

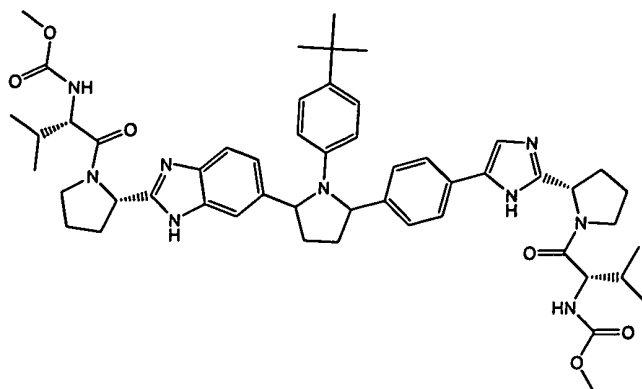
Hz, 2H). MS (ESI) m/z 910.6 (M+H)⁺。



實例190

([1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基羰基
肼-2,1-二基羰基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-
二基]})雙胺基甲酸二甲酯)

於得自實例171B之產物(50毫克，0.106毫莫耳)與得自實例37B之
產物(72毫克，0.27毫莫耳)在無水DMSO (1毫升)中之溶液內，添加
HATU (100毫克，0.27毫莫耳)與Hunig氏鹼(56微升，0.32毫莫耳)。將
所形成之混合物在室溫下攪拌90分鐘，然後於H₂O與EtOAc之間作分液
處理(2x)。使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃
縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-10% MeOH在CH₂Cl₂
中之溶劑梯度液，而得標題化合物(68毫克，65%)，為順式與反式立體
異構物之混合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.81-0.98 (m,
12H), 1.08-1.17 (m, 9H), 1.64-1.77 (m, 2H), 1.78-2.06 (m, 8H), 2.07-2.22
(m, 2H), 3.50-3.55 (m, 6H), 3.58-3.69 (m, 2H), 3.70-3.83 (m, 2H),
3.96-4.08 (m, 2H), 4.38-4.49 (m, J=8.13 Hz, 2H), 4.76-4.87 (m, 0.7H),
5.28-5.40 (m, 1.3H), 6.14-6.33 (m, 2H), 6.92-7.08 (m, 2H), 7.27-7.38 (m,
J=8.02 Hz, 5H), 7.62 (d, J=8.35 Hz, 1H), 7.79-7.96 (m, 4H), 9.87-9.98
(m, 2H), 10.31-10.44 (m, 2H); MS (ESI) m/z 981.1 (M+H)⁺。



實例191

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例191A

1-(4-溴苯基)-4-(4-氯基-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二酮

將氯化鋅(2.73克，20毫莫耳)以無水苯(10毫升)，接著以二乙胺(1.55毫升，15毫莫耳)與第三-丁醇(1.4毫升，15毫莫耳)處理，並將所形成之漿液於室溫下攪拌1.75小時，直到所有固體已溶解為止。於混濁懸浮液中，添加4'-氯基-3'-硝基苯乙酮，接著為2,4'-二溴苯乙酮，且將所形成之淡黃色漿液在室溫下攪拌68小時。將所形成之濃稠白色漿液以25毫升5%硫酸水溶液處理，並攪拌，及過濾所形成之漿液。將固體以水(50毫升)、MeOH (50毫升)及CH₂Cl₂(50毫升)洗滌，然後在真空中於室溫下乾燥1小時，並在55°C下5小時，獲得標題化合物，為白色

固體，3.4克，86%。

實例191B

1-(4-溴苯基)-4-(4-氯基-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇

將得自實例191A之產物(4.62克，11.65毫莫耳)與EtOH (100毫升)混合，並將所形成之漿液以固體NaBH₄(0.97克，25.6毫莫耳)分次處理，歷經五分鐘期間。將所形成之發泡漿液攪拌，並於回流下加熱1小時。藉LC-MS，反應被視為已完成。使反應混合物冷卻至室溫，及在真空中濃縮成油狀殘留物。使殘留物溶於CH₂Cl₂中，並施加至80克矽膠管柱中。將管柱以己烷/丙酮90/10至20/80之梯度液溶離，歷經32分鐘。匯集含有產物之溶離份，及在真空中濃縮，獲得標題化合物，為白色固體，3.14克，67%。

實例191C

二甲烷磺酸1-(4-溴苯基)-4-(4-氯基-3-硝基苯基)丁烷-1,4-二基酯

使得自實例191B之產物(3.14克，7.84毫莫耳)溶於70毫升CH₂Cl₂中，並在冰-丙酮浴中冷卻至-10℃。將三乙胺(3.82毫升，27.4毫莫耳)逐滴添加至冷溶液中，接著逐滴添加20毫升CH₂Cl₂中之氯化甲烷磺醯(1.53毫升，19.59毫莫耳)，歷經10分鐘。將所形成之透明溶液在冷浴中攪拌90分鐘。藉LC-MS分析，反應被視為已完成，並於真空中移除溶劑，留下淡黃色固體，為標題化合物(4.36克，100%)，將其直接使用於下一反應。

實例191D

2-(4-溴苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-氯基-3-硝基苯基)四氫吡咯

將實例191C中所獲得之淡黃色固體(4.36克，7.84毫莫耳)以DMF (15毫升)處理，接著逐滴添加4-第三-丁基苯胺(12.47毫升，78毫莫耳)，然後置於52℃下之油浴中，並攪拌總計12小時。使反應混合物在真空中濃縮成油狀殘留物。將混合物以100毫升EtOAc稀釋，且以50毫升

- 0.5M HCl洗滌。以100毫升EtOAc逆萃取水層。將合併之有機萃液以10% NaHCO₃、10% NaCl洗滌，以無水Na₂SO₄(固體)脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，留下帶紅色油。使此油溶於CH₂Cl₂(10毫升)中，並施加至80克矽膠管柱中。將管柱以己烷/丙酮90/10至30/70之梯度液溶離，歷經32分鐘。標題化合物係以順式與反式-四氫吡咯異構物之1:1混合物單離，3.13克，75%。

實例191E

4-(5-(4-溴苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-硝基苯胺

將得自實例191D之產物(1.1克，2.14毫莫耳)以2,4-二甲氧基苄胺(3.22毫升，21.41毫莫耳)處理，並將所形成之漿液於140°C(油浴)下加熱1小時。使所形成之均勻紅色反應混合物在真空中濃縮，留下紅色油。將此油以30毫升CH₂Cl₂稀釋，過濾固體，並將濾液施加至120克矽膠管柱中。將管柱以CH₂Cl₂溶離，歷經25分鐘期間。匯集溶離份，及在真空中濃縮，獲得標題化合物，為橘色泡沫狀固體，為立體異構物之混合物(1.18克)。

實例191F

4-(5-(4-溴苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2-基)-N1-(2,4-二甲氧基苄基)苯-1,2-二胺

使得自實例191E之產物(1.18克，1.831毫莫耳)溶於THF (10毫升)：EtOH (10毫升)：EtOAc (10毫升)之混合物中，以PtO₂(42毫克)處理，並抽氣10分鐘，接著經由氣瓶引進H₂(氣體)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。隔天將反應混合物過濾，及在真空中移除溶劑，留下深綠色泡沫狀固體。使固體溶於10毫升CH₂Cl₂中，施加至40克矽膠管柱中，並以己烷/EtOAc；90/10至30/70之梯度液溶離，歷經20分鐘。標題化合物係被單離成白色泡沫狀固體，為異構物之混合物，0.54克，

48%。

實例191G

(2S)-1-((2S)-2-(5-(5-(4-溴苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2-基)-2-(2,4-二甲氧基苄胺基)苯胺甲醯基)四氫吡咯-1-基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸甲酯

使(S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)四氫吡咯-2-羧酸(0.339克，1.245毫莫耳)與HOBt (0.191克，1.245毫莫耳)溶於DMF (4毫升)中，在冰浴中冷卻，及以EDAC (0.245克，1.245毫莫耳)與N-甲基嗎福啉(NMM) (0.55毫升，4.98毫莫耳)處理。將所形成之溶液於冰浴中攪拌5分鐘，以得自實例191F之產物在DMF (4毫升)中逐滴處理，並將所形成之暗色混合物於冰浴中攪拌1小時，然後在室溫下18小時。隔天將反應混合物以EtOAc (50毫升)稀釋，且將有機層以10% NaHCO₃與10% NaCl洗滌，以無水Na₂SO₄(固體)脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，留下油狀殘留物，為標題化合物，為異構物之混合物(0.65克)。ESI+ (m/z)：868.2。

實例191H

(2S)-1-((2S)-2-(2-胺基-5-(5-(4-溴苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2-基)苯胺甲醯基)四氫吡咯-1-基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸甲酯

使得自實例191G之產物(0.65克，0.748毫莫耳)溶於CH₂Cl₂ (10毫升)中，然後添加濃三氟醋酸(2毫升，26毫莫耳)，並將反應混合物攪拌10分鐘。在真空中移除溶劑，且使殘留物自CH₂Cl₂再蒸發兩次，及自甲苯一次。使殘留物溶於EtOAc (100毫升)中，以10% NaHCO₃洗滌，以無水Na₂SO₄(固體)脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，留下褐色泡沫狀物質，為標題化合物，為異構物之混合物(0.5克)。

實例191I

(2S)-1-((2S)-2-(6-(5-(4-溴苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基
甲酸甲酯

將得自實例191H之產物(0.5克，0.696毫莫耳)以醋酸(5毫升，87毫莫耳)處理，並於75°C下之油浴中加熱70分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，及在真空中濃縮，留下油狀殘留物。使殘留物溶於EtOAc (100毫升)中，以10% NaHCO₃(20毫升)與10% NaCl (20毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄(固體)脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，留下褐色泡沫狀固體。使殘留物溶於10毫升CH₂Cl₂中，並施加至12克矽膠管柱中。將管柱以CH₂Cl₂/MeOH 99/1至95/5之梯度液溶離，歷經15分鐘，且產物係被單離成黃褐色固體，為異構物之混合物(0.31克)。ESI(m/z)+：702.3。

實例191J

(2S)-1-((2S)-2-(6-(1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸甲酯

將得自實例191I之產物(0.31克，0.442毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼(0.34克，1.327毫莫耳)及醋酸鉀(0.17克，1.77毫莫耳)合併，且溶於甲苯(5毫升)中，添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵二氯鈹(II)二氯甲烷複合物(32毫克，0.044毫莫耳)，並使反應混合物以N₂起泡5分鐘，密封，及在95°C下之油浴中放置2小時。使混合物冷卻至室溫，並以EtOAc (100毫升)稀釋，以水(20毫升)與10% NaCl (20毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄ (固體)脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，留下褐色油。使此油溶於CH₂Cl₂(10毫升)中，施加至12克矽膠管柱中，並將管柱以己烷：EtOAc 50:50至0:100之梯度液溶離，歷經18分鐘。標題化合物係被單離成白色固體，為異構物之

混合物(0.23克)。

實例191K

(2S)-2-(5-(4-(1-(4-第三-丁基苯基)-5-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)四氫吡咯-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

將得自實例191J之產物(0.23克，0.308毫莫耳)與得自實例26D之產物(0.195克，0.615毫莫耳)在20毫升微波管件中合併，且溶於甲苯(1.5毫升)/乙醇(1.5毫升)中。於此溶液中，添加1M碳酸鈉水溶液0.92毫升，0.92毫莫耳)，接著為1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵二氯鈹(II)二氯甲烷複合物(23毫克，0.036毫莫耳)，並使所形成之混合物以N₂起泡10分鐘，

密封，及在100°C下加熱2小時。使反應混合物冷卻至室溫，並以EtOAc (50毫升)稀釋。分離含水碳酸酯層，且將有機層以水(20毫升)與10% NaCl (20毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄(固體)脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，留下泡沫狀固體。使固體溶於10毫升CH₂Cl₂中，並施加至12克矽膠管柱中。將管柱以CH₂Cl₂/MeOH 99/1至95/5之梯度液溶離，歷經20分鐘。獲得標題化合物，為黃褐色固體，為異構物之混合物(0.11克)。

實例191L

氯化(2S)-2-(5-(4-(1-(4-第三-丁基苯基)-5-(2-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)四氫吡咯-2-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯鎔

使得自實例191K之產物(0.11克，0.28毫莫耳)溶於二氧陸圓(2毫升)中，然後添加4N HCl/二氧陸圓(1毫升)。將所形成之固體物質在室溫下攪拌30分鐘。於真空中移除溶劑，留下黃褐色固體，為標題化合物，為異構物之混合物(0.092克)，其係在真空下儲存過夜。

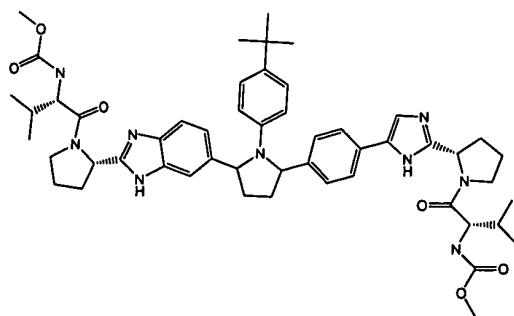
實例191M

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

將得自實例191L之產物(0.092克，0.116毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(0.020克，0.116毫莫耳)及HOBt (0.018克，0.116毫莫耳)在25毫升RB燒瓶中合併，且溶於DMF (1毫升)中。將反應混合物放置在冰浴中，並以EDAC (0.022克，0.116毫莫耳)與N-甲基嗎福啉(0.12毫升，1.091毫莫耳)處理。將淡黃色反應混合物在冰浴中攪拌1小時，然後於室溫下攪拌9小時。將反應混合物以EtOAc (100毫升)稀釋，以水(20毫升)與10% NaCl (20毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄ (固體)脫水乾燥，過濾，及在真空中移除溶劑，留下油狀殘留物。使殘留物溶於5毫升CH₂Cl₂中，並施加至12克矽膠管柱中。將管柱以CH₂Cl₂/MeOH 99/1至95/5之梯度液溶離，歷經22分鐘。標題化合物係從第一個自管柱流出之溶離份單離，為白色固體，包含反式-四氫吡咯異構物之混合物，21毫克，19%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δppm 0.71-0.95 (m, 12H) 1.11 (s, 9H) 1.99 (m, 6H) 2.13 (m, 4H) 3.53 (s, 6H) 3.81 (m, 4H) 4.04 (m, 4H) 5.06 (m, 2H) 5.11-5.15 (m, 1H) 5.18-5.26 (m, 1H) 5.32 (m, 1H) 6.25 (m, 2H) 6.86-6.96 (m, 1H) 7.05 (m, 2H) 7.33 (m, 6H) 7.61 (m, 2H) 11.53 (s, 1H) 11.68 (s, 1H) 12.00 (m, 2H)；ESI⁺：914.5。



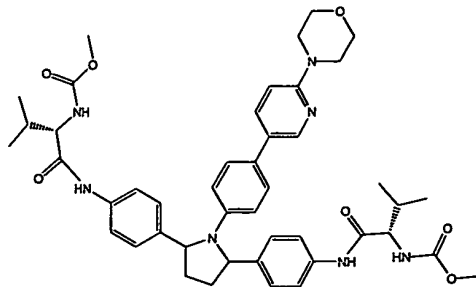
實例192

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)氨基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)氨基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

標題化合物係從實例191M中所述之較遲自管柱流出之溶離份單離，為白色固體，為順式四氫吡咯異構物之混合物，18毫克，17%。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 0.71-0.95 (m, 12H) 1.11 (s, 9H) 1.99 (m, 6H) 2.13 (m, 4H) 3.53 (s, 6H) 3.81 (m, 4H) 4.04 (m, 4H) 4.72 (m, 1H), 4.83 (m, 1H) 5.11-5.15 (m, 1H) 5.18-5.26 (m, 1H) 5.32 (m, 1H) 6.25 (m, 2H) 6.86-6.96 (m, 1H) 7.05 (m, 2H) 7.33 (m, 6H) 7.61 (m, 2H) 11.53 (s, 1H) 11.68 (s, 1H) 12.00 (m, 2H); ESI⁺: 914.5。



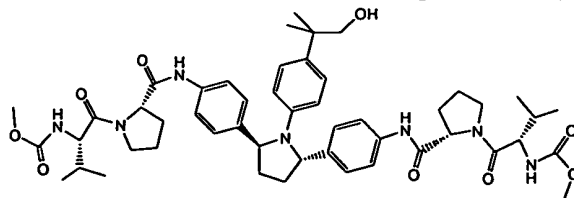
實例193

(([(2S,5S)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基亞胺基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基
甲酸二甲酯

與

(([(2R,5R)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基亞胺基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基
甲酸二甲酯

實例86A與4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-基)嗎福啉係相繼使用實例99A、99B及1F (以(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(38.2毫克, 0.218毫莫耳)取代(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸)之方法進行。逆相(C₁₈) HPLC係提供標題化合物白色固體, 為反式非對映異構物之1:1混合物(40.4毫克, 50.6%產率)。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 0.89 (d, J=6.72 Hz, 12H) 1.67 (d, J=5.64 Hz, 2H) 1.92-2.04 (m, 2H) 3.37-3.41 (m, 4H) 3.53 (d, J=2.06 Hz, 6H) 3.67 (d, J=5.10 Hz, 4H) 3.94 (t, J=8.08 Hz, 2H) 5.25 (s, 2H) 6.33 (d, J=8.67 Hz, 2H) 6.78 (d, J=8.89 Hz, 1H) 7.14-7.23 (m, 6H) 7.32 (d, J=8.67 Hz, 2H) 7.54 (d, J=7.92 Hz, 4H) 7.66 (dd, J=8.84, 2.55 Hz, 1H) 8.26 (d, J=2.49 Hz, 1H) 10.01 (s, 2H). MS ESI(+) m/z@806.5 (M+H)⁺。



實例194

(([(2S,5S)-1-[4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯)

實例194A

2-甲基-2-(4-硝基苯基)丙酸乙酯

於裝有機械攪拌器之500毫升Morton燒瓶中，在室溫及氮氣下，添加2-(4-硝基苯基)醋酸乙酯(10.0克，55.2毫莫耳)、無水二甲基甲醯胺(200毫升)、18-冠-6醚(2.189克，8.28毫莫耳)及碘化甲烷(23.13毫升，370毫莫耳)。使燒瓶在冰浴中冷卻，並分次添加作成60%礦油分散液之氫化鈉(7.73克，193毫莫耳)，以致能夠保持內部溫度在於或低於+10°C。添加需要五十三分鐘。在添加完成時，使反應混合物慢慢溫熱至室溫，並攪拌過夜。在冰浴中後續冷卻，接著逐滴添加水(200毫升)，並激烈攪拌。使混合物於水(1200毫升)與乙醚(200毫升)之間作分液處理。將水相以乙醚(3x各200毫升)萃取，且使合併之有機物質經水洗滌(3x150毫升)，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，以接近定量產率提供標題化合物，足夠純以供單離時使用。

實例194B

2-甲基-2-(4-硝基苯基)丙-1-醇

於得自實例194A之產物(12.32克，55.2毫莫耳)在無水THF (300毫升)中之溶液內，在室溫及氮氣下，經由套管逐滴添加THF中之1M BH₃(200毫升)，歷經十又半分鐘。在添加完成時，將燒瓶裝上冷凝器，並將混合物於氮氣下在油浴中加熱至回流，歷經十小時，然後冷卻至室溫。藉由小心逐滴添加甲醇(60毫升)使反應淬滅。使所形成之混合物濃縮成油狀物，接著，使其溶於醋酸乙酯(150毫升)中，並以1N HCl處理，且將其在室溫下攪拌一小時。將所形成之有機相以鹽水(4x50毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物溶於甲苯(25毫升)中，且再濃縮。使此油性固體懸浮於己烷(50毫升)中，並藉真空過濾收集。以己烷(50毫升)洗滌濾餅，然後在真空下乾燥，以提供標題化合物(9.55克，89%產率)，為淡橘色固體。MS (DCI+) m/z@213.1

(M+NH₄)⁺。

實例194C

2-(4-胺基苯基)-2-甲基丙-1-醇

使得自實例194B之產物(0.321克，1.644毫莫耳)溶於THF (10毫升)與乙醇(2毫升)之混合物中。於其中添加氧化鉑(IV) (0.030克，0.131毫莫耳)。將燒瓶以隔片加蓋，並使內容物真空脫氣三次。經由氣瓶引進氫，且將混合物於室溫下攪拌。以兩液份添加另外38.2毫克(0.167毫莫耳)觸媒，然後，層析分析顯示起始物質被消耗。在氫下攪拌過夜後，使混合物經過矽/矽藻土填充柱過濾，接著為醋酸乙酯沖洗。使濾液濃縮至乾涸，並使殘留物於經胺改質之矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯-己烷溶離，在8%下開始，且進展至66%醋酸乙酯，以提供標題化合物(0.3645克，68%產率)，為透明油。MS (DCI⁺) m/z@183.1 (M+NH₄)⁺。

實例194D

2-(4-((2S,5S)-2,5-雙(4-硝基苯基)四氫吡咯-1-基)苯基)-2-甲基丙-1-醇

將得自實例194C之產物(0.595克，3.60毫莫耳)與按實例37C中所述製成之二甲烷磺酸(1R,4R)-1,4-雙(4-硝基苯基)丁烷-1,4-二基酯(0.259克，0.530毫莫耳)在DMF (3毫升)中合併，然後，於氮氣下，在50°C下之油浴中加熱過夜。使反應混合物於醋酸乙酯(50毫升)與水(50毫升)之間作分液處理。使有機相經水洗滌(3x25毫升)，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮成油狀物。於矽膠上層析，以醋酸乙酯-己烷溶離，提供標題化合物(0.0835克，34.1%產率)，為橘色半固體。

實例194E

2-(4-((2S,5S)-2,5-雙(4-胺基苯基)四氫吡咯-1-基)苯基)-2-甲基丙-1-醇

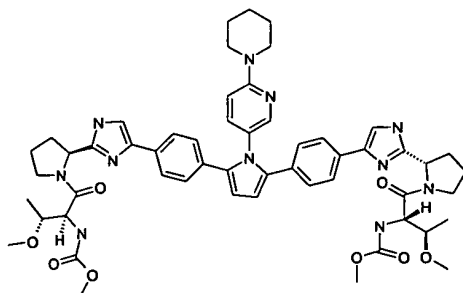
使得自實例194D之產物(83.5毫克，0.181毫莫耳)按實例99B中所

述反應，以提供標題化合物，定量產率，為淡黃色固體。MS (DCI+) $m/z@402.3$ (M+H)+。

實例194F

((2S,5S)-1-[4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯)

按實例37F中所述，使得自實例194E之產物(73.0毫克，0.181毫莫耳)與得自實例37B之產物(104.0毫克，0.380毫莫耳)反應。在藉逆相(C18) HPLC純化後，標題化合物係被單離成灰白色固體(97.4毫克，59%產率)。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.79-0.96 (m, 12H) 1.03 (s, 6H) 1.61 (s, 2H) 1.76-2.04 (m, 8H) 2.04-2.17 (m, 2H) 3.20 (dd, J=5.42, 1.84 Hz, 2H) 3.51 (s, 6H) 3.60 (dd, 2H) 3.78 (s, 2H) 4.01 (t, J=8.46 Hz, 2H) 4.35-4.49 (m, 3H) 5.14 (s, 2H) 6.16 (d, J=8.78 Hz, 2H) 6.89 (d, J=8.78 Hz, 2H) 7.12 (d, J=8.57 Hz, 4H) 7.29 (d, J=8.35 Hz, 2H) 7.48 (d, J=8.46 Hz, 4H) 9.97 (s, 2H). MS ESI(+), $m/z@910.7$ (M+H)+。

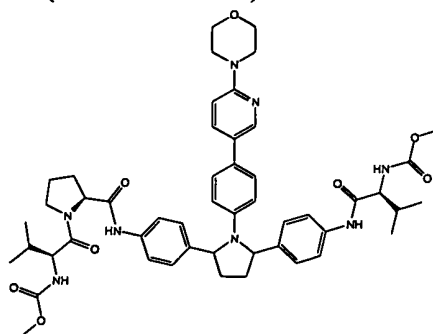


實例195

[(1S,2R)-2-甲氧基-1-((2S)-2-[4-(4-{5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-O-甲基-L-羥丁胺醯基]四氫吡咯-2-基}-1H-咪唑-4-基)苯基]-1-(6-六氫吡啶-1-基吡啶-3-基)-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}羰基)丙基]胺基甲酸甲酯

標題化合物係使用得自實例144E之方法，以(2S,3S)-3-甲氧基

-2-(甲氧羰基氨基)丁酸取代(S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁酸而製成，以提供標題化合物(280毫克，37%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6)δ12.12-11.70 (m, 2H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.63-7.49 (m, 4H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.34-7.03 (m, 7H), 6.77-6.69 (m, 1H), 6.54-6.41 (m, 2H), 5.08-4.99 (m, 2H), 4.27 (t, J=7.6, 2H), 3.86-3.75 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 3.50-3.43 (m, 4H), 3.17 (s, 6H), 2.19-1.88 (m, 10H), 1.61-1.44 (m, 6H), 1.12-0.99 (m, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 997。

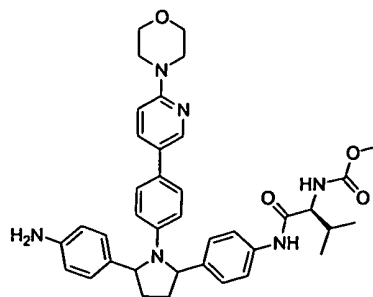


實例196

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基-N-{4-[(2S,5S)-5-(4-{[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]胺基}苯基)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2-基]苯基}-L-脯胺醯胺

與

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基-N-{4-[(2R,5R)-5-(4-{[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]胺基}苯基)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2-基]苯基}-L-脯胺醯胺



實例196A

(2S)-1-(4-(5-(4-胺基苯基)-1-(4-(6-嗎福啉基吡啶-3-基)苯基)四氫

吡咯-2-基)苯基胺基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸甲酯

在以氮滌氣之經烘箱乾燥5毫升圓底燒瓶中，使4,4'-(1-(4-(6-嗎福啉基吡啶-3-基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺(30毫克，0.061毫莫耳；使用實例99A與99B之方法，製自實例86A與4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-基)嗎福啉)及(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(11.22毫克，0.064毫莫耳)溶於無水DMSO (1毫升)中，添加HATU (26.3毫克，0.067毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.021毫升，0.122毫莫耳)，並將黃色溶液在25℃下攪拌30分鐘。將反應物以MeOH (1毫升)稀釋，並藉RP-C₁₈HPLC純化(Waters製備型LC，具有Nova Pak HR C₁₈6微米40x100毫米製備型Pak藥筒之40毫米模組)，在20毫升/分鐘下，以95:5 H₂O中之0.1% TFA/AcCN至25:75 H₂O中之0.1% TFA/AcCN之30分鐘梯度液溶離，然後為10分鐘至100% AcCN。使純溶離份藉迴轉式蒸發(水浴35°)濃縮至小體積，於20% iPrOH/CHCl₃(50毫升)與飽和NaHCO₃水溶液(15毫升)之間作分液處理，分離液層，使有機萃液以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮，而得標題化合物，為灰白色固體(14.6毫克，37%)，為立體異構物之混合物。MS (ESI+) m/z 649 (M+H)⁺, 707 (M+AcCN+NH₄)⁺, 1297 (2M+H)⁺。

實例196B

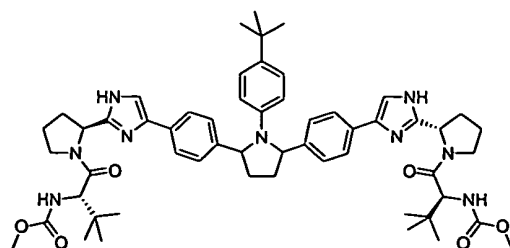
N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基-N-{4-[(2S,5S)-5-(4-{[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]胺基}苯基)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2-基]苯基}-L-脯胺醯胺

與

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基-N-{4-[(2R,5R)-5-(4-{[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]胺基}苯基)-1-{4-[6-(嗎福啉-4-基)吡啶-3-基]苯基}四氫吡咯-2-基]苯基}-L-脯胺醯胺

在經氮滌氣之5毫升圓底燒瓶中，使實例196A之產物(14毫克，

0.022毫莫耳)溶於無水DMSO (1毫升)中，添加實例37B之產物(6.46毫克，0.024毫莫耳)、HATU (9.30毫克，0.024毫莫耳)及二異丙基乙胺(7.54微升，0.043毫莫耳)。於25℃下攪拌1小時，將反應物以MeOH (1毫升)稀釋，並藉RP-C₁₈HPLC純化(Waters製備型LC，具有Nova Pak HR C₁₈6微米40x100毫米製備型Pak藥筒之40毫米模組)，在20毫升/分鐘下，以95:5 H₂O中之0.1% TFA/AcCN至25:75 H₂O中之0.1% TFA/AcCN之30分鐘梯度液溶離，然後為10分鐘至100% AcCN。使純溶離份藉迴轉式蒸發(水浴35℃)濃縮至接近乾涸，使殘留物溶於1:5 v/v CH₂Cl₂/己烷中，並蒸發(3次)，且使殘留物在真空中乾燥，獲得黃色固體(11毫克)。使TFA鹽溶於20% iPrOH/CHCl₃(30毫升)中，以飽和NaHCO₃水溶液(5毫升)充分洗滌，以20% iPrOH/CHCl₃(20毫升)萃取水相，使合併之有機萃液以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮，而得標題化合物，為白色固體(7毫克，35%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- D₆)δppm 0.83-0.96 (m, 12H), 1.60-1.71 (m, 2H), 1.81-2.21 (m, 7H), 3.36-3.43 (m, 4H), 3.49-3.56 (m, 6H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 4H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.94 (t, J=8.08 Hz, 1H), 4.02 (t, J=8.19 Hz, 1H), 4.42 (dd, J=7.86, 4.93 Hz, 1H), 5.24 (d, J=5.31 Hz, 2H), 6.32 (d, J=8.35 Hz, 2H), 6.78 (d, J=9.00 Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 4H), 7.21 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 4H), 7.66 (dd, J=7.86, 1.14 Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.17 Hz, 1H), 10.00 (d, J=3.47 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 903 (M+H)⁺。



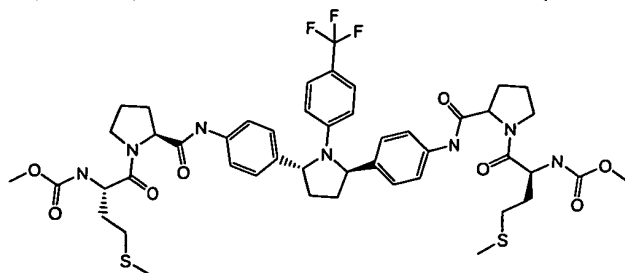
實例197

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3,3-二甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

與

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3,3-二甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

得自實例42F之產物(0.228克，0.364毫莫耳)係按實例1H進行，獲得0.035克(10%)標題化合物，為固體，為反式異構物之混合物。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.91 (d, J=7.59 Hz, 18H) 1.08 (s, 9H) 1.63-1.73 (m, 2H) 1.83-2.24 (m, 12H) 3.54 (s, 6H) 3.70-3.80 (m, 2H) 4.21 (d, J=7.92 Hz, 2H) 5.06 (dd, J=6.99, 3.52 Hz, 2H) 5.15-5.25 (m, 2H) 6.21 (d, J=8.67 Hz, 2H) 6.92 (dd, J=8.73, 2.44 Hz, 2H) 7.05 (d, J=8.78 Hz, 2H) 7.14 (dd, J=8.24, 3.47 Hz, 4H) 7.37 (s, 2H) 7.61 (d, J=8.02 Hz, 4H) 11.69 (s, 2H); MS ESI+ m/z 968.8 (M+H)⁺。



實例198

[(2S)-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-{4-[(1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-4-(甲硫基)丁醯基]四氫吡咯-2-基}羰基)胺基]苯基}-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基}-4-(甲硫基)-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例198A

(S)-2-(甲氧羰基氨基)-4-(甲硫基)丁酸

於(S)-2-氨基-4-(甲硫基)丁酸(1.0克，6.7毫莫耳)在二氧陸圖中之溶液內，在0°C下，添加NaOH (11.06克，22.12毫莫耳)，接著逐滴添加氯甲酸甲酯(1.04毫升，13.4毫莫耳)，並使溶液溫熱至室溫，且攪拌2小時。將溶液以EtOAc稀釋，以1N HCl、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中移除溶劑，而得標題化合物(1.3克，6.27毫莫耳，94%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.95-2.07 (m, 1H) 2.07-2.13 (m, 3H) 2.14-2.28 (m, 1H) 2.59 (t, $J=7.4$ Hz, 2H) 3.71 (s, 3H) 4.52 (br s, 1H) 5.33 (br s, 1H)。

實例198B

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-

二基)雙(4,1-伸苯基)二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

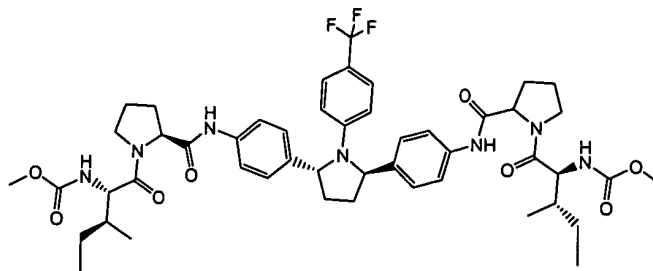
實例38A與4-三氟甲基苯胺係使用實例34A、34B、34C及34D之方法進行，以提供標題化合物。

實例198C

[(2S)-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-{4-[(1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)氨基]-4-(甲硫基)丁醯基]四氫吡咯-2-基}羰基)胺基]苯基}-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基}-4-(甲硫基)-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例198B與實例198A係使用實例1H之方法進行，以提供標題化合物，將其在矽膠上藉急驟式層析純化，以10-80% EtOAc/ CH_2Cl_2 溶離(29毫克)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.78 (d, $J=6.1$ Hz, 2H) 1.83-2.00 (m, 6H) 2.02 (s, 6H) 2.04-2.26 (m, 4H) 2.43-2.61 (m, 8H) 3.47-3.83 (m, 4H) 3.69 (s, 6H) 4.75 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 4H) 5.15 (d, $J=6.7$ Hz, 2H) 5.43 (d, 2H) 6.32 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) 7.09 (d, $J=8.5$ Hz, 4H) 7.18

(d, J=8.8 Hz, 2H) 7.42 (d, J=8.6 Hz, 4H) 9.05 (s, 2H). MS (ESI) m/z 971 (M+H)⁺。



實例199

[(2S,3S)-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-[(1-{(2S,3S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基戊醯基}四氫吡咯-2-基)羰基]胺基}苯基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基戊烷-2-基]胺基甲酸甲酯

實例199A

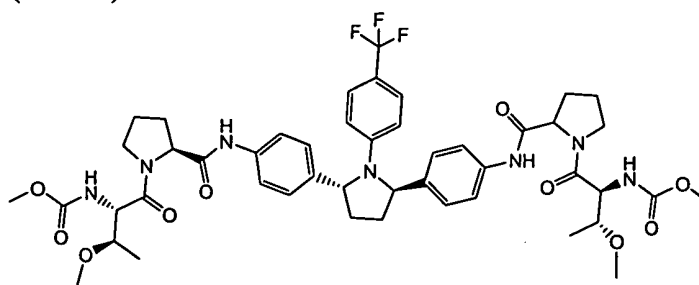
(2S,3S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基戊酸

於(2S,3S)-2-胺基-3-甲基戊酸(1.0克，7.62毫莫耳)在二氧陸園(10毫升)中之溶液內，在0℃下，添加NaOH(12.58克，25.2毫莫耳)，接著逐滴添加氯甲酸甲酯(1.18毫升，15.25毫莫耳)。使溶液溫熱至室溫，並攪拌2小時，以EtOAc稀釋，以1N HCl、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在真空中移除溶劑，而得標題化合物(1.4克，7.4毫莫耳，97%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δppm 1.27-1.39 (m, 1H) 1.38-1.53 (m, 2H) 1.58-1.72 (m, 3H) 1.82-1.94 (m, 2H) 2.04 (d, J=3.8 Hz, 2H) 3.70 (s, 3H) 4.94 (br s, 1H)。

實例199B

[(2S,3S)-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-[(1-{(2S,3S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基戊醯基}四氫吡咯-2-基)羰基]胺基}苯基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基戊烷-2-基]胺基甲酸甲酯

於實例198B (60毫克, 0.101毫莫耳)在DMSO (0.5毫升)中之溶液內, 添加實例199A (48毫克, 0.254毫莫耳), 接著為HATU (96毫克, 0.254毫莫耳)與N,N-二異丙基乙胺(0.089毫升, 0.507毫莫耳), 並將溶液於室溫下攪拌1小時。以EtOAc稀釋, 以H₂O、鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中移除溶劑, 獲得粗產物, 將其在矽膠上藉急驟式層析純化, 以10-80% EtOAc/CH₂Cl₂溶離, 而得標題化合物(11毫克, 0.012毫莫耳, 12%)。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃)δppm 0.78-1.00 (m, 12H) 1.69-1.81 (m, 4H) 1.81-1.94 (m, 2H) 1.99-2.10 (m, 2H) 2.09-2.24 (m, 2H) 2.50 (br s, 2H) 2.53-2.61 (m, 2H) 3.63 (br s, 2H) 3.68 (s, 6H) 3.75-3.87 (m, 2H) 4.34 (t, J=8.5 Hz, 2H) 4.79 (d, J=6.3 Hz, 2H) 5.14 (d, J=6.6 Hz, 2H) 5.28 (d, J=9.3 Hz, 2H) 6.32 (d, J=8.7 Hz, 2H) 7.08 (d, J=8.4 Hz, 4H) 7.18 (d, J=8.8 Hz, 2H) 7.41 (d, J=8.5 Hz, 4H) 9.23 (s, 2H). MS (ESI) m/z 935 (M+H)⁺。



實例200

[(2S,3R)-3-甲氧基-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S,3R)-3-甲氧基-2-[(甲氧羰基)胺基]丁醯基}四氫吡咯-2-基)羰基]胺基}苯基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基}-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例200A

(2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧羰基胺基)丁酸

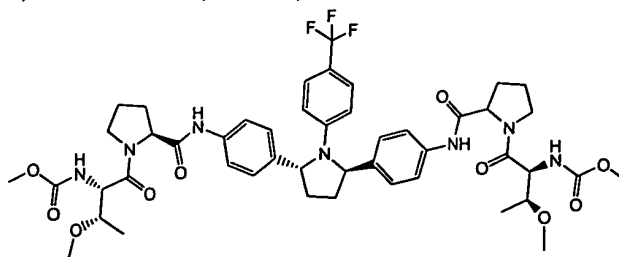
將O-甲基-L-蘇胺酸(1.01克, 7.59毫莫耳)在飽和重碳酸鹽溶液(93毫升)中之溶液以氯甲酸甲酯(900微升, 1.10克, 11.61毫莫耳)逐滴處

理，接著於室溫下攪拌24小時。將混合物以甲基第三-丁基醚萃取，並冷卻至0℃。藉由添加濃鹽酸溶液將混合物調整至pH 1-2。將混合物以醋酸乙酯萃取(3x)，且將合併之萃液以飽和氯化鈉溶液萃取，並脫水乾燥(Na_2SO_4)。使溶液在真空中濃縮，而得標題化合物(1.31克，90%)，為白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.44 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J=6.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS (+ESI) m/z (相對豐度) 192 (60, $M+H$), 209 (100, $M+\text{NH}_4$)。

實例200B

[(2S,3R)-3-甲氧基-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-[(1-{(2S,3R)-3-甲氧基-2-[(甲氧羰基)胺基]丁基)四氫吡咯-2-基)羰基]胺基}苯基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)胺甲羰基]四氫吡咯-1-基}-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例198B (60毫克，0.101毫莫耳)與實例200A(48.5毫克，0.254毫莫耳)係以如實例199B之相同方式進行，而得標題化合物(10.5毫克，0.011毫莫耳，11%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.19 (s, 3H) 1.21 (s, 3H) 1.78 (d, $J=6.1$ Hz, 2H) 1.94-2.16 (m, 6H) 2.40-2.57 (m, 4H) 3.36 (s, 6H) 3.66-3.84 (m, 6H) 3.69 (s, 6H) 4.64-4.72 (m, 2H) 4.81 (d, $J=8.1$ Hz, 2H) 5.14 (d, $J=6.7$ Hz, 2H) 5.64 (d, $J=7.9$ Hz, 2H) 6.31 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 7.08 (d, $J=8.6$ Hz, 4H) 7.18 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 7.43 (d, $J=8.6$ Hz, 4H) 8.85 (s, 2H). MS (ESI) m/z 939 ($M+H$)⁺。



實例201

[(2S,3S)-3-甲氧基-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S,3S)-3-甲
 氧基-2-[(甲氧羰基)胺基]丁醯基}四氫吡咯-2-基)羰基]胺基}苯
 基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-
 基}-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例201A

(2S,3S)-3-甲氧基-2-(甲氧羰基胺基)丁酸

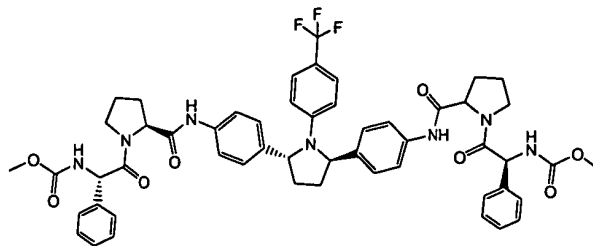
將別-O-甲基-L-蘇胺酸(519毫克，3.90毫莫耳)在飽和碳酸氫鈉溶液(47.6毫升)中之溶液以氯甲酸甲酯(453微升，553毫克，5.85毫莫耳)逐滴處理，接著在室溫下攪拌18小時。將混合物以醚萃取，並使水相冷卻至0°C，及藉由添加濃鹽酸溶液酸化至pH 2-3。將混合物以醋酸乙酯萃取(3x)。將合併之有機層以飽和氯化鈉溶液萃取，並脫水乾燥(Na₂SO₄)。在真空中濃縮，獲得標題化合物(640毫克，86%)，為無色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ5.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J=4.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.6 Hz, 3H)。

實例201B

[(2S,3S)-3-甲氧基-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S,3S)-3-甲
 氧基-2-[(甲氧羰基)胺基]丁醯基}四氫吡咯-2-基)羰基]胺基}苯
 基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-
 基}-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例198B (40毫克，0.068毫莫耳)與實例201A (32.3毫克，0.169毫莫耳)係以如實例199B之相同方式進行，而得標題化合物(22毫克，0.023毫莫耳，35%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm 1.24 (s, 3H) 1.25 (s, 3H) 1.78 (d, J=6.2 Hz, 2H) 1.87-1.99 (m, 2H) 1.99-2.16 (m, 4H) 2.45-2.58 (m, 4H) 3.20 (s, 6H) 3.46-3.56 (m, 2H) 3.65-3.83 (m, 6H) 3.69 (s, 6H) 4.51-4.59 (m, 2H) 4.78 (d, J=6.7 Hz, 2H) 5.14 (d, J=6.7 Hz, 2H) 5.39 (d, J=9.3 Hz, 2H) 6.30 (d, J=8.7 Hz, 2H) 7.08 (d, J=8.5 Hz, 4H) 7.16

(d, J=8.8 Hz, 2H) 7.40 (d, J=8.5 Hz, 4H) 8.94 (s, 2H). MS (ESI) m/z 939 (M+H)⁺。



實例202

[(1S)-2-[(2S)-2-[(4-[(2R,5R)-5-(4-[(1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-2-苯乙醯基}四氫吡咯-2-基)羰基]胺基}苯基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基]-2-酮基-1-苯基乙基]胺基甲酸甲酯

實例202A

(S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-苯基醋酸

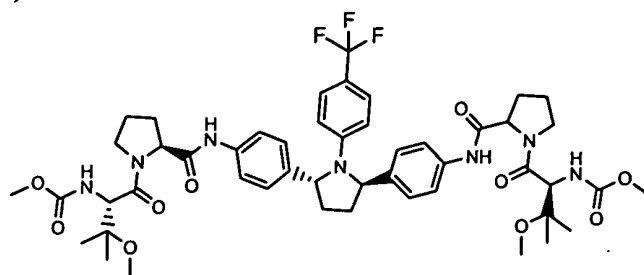
於(S)-2-胺基-2-苯基醋酸(0.5克, 3.31毫莫耳)在二氧陸圜中之溶液內, 在0°C下, 添加NaOH (5.46克, 10.92毫莫耳), 接著逐滴添加氯甲酸甲酯(0.51毫升, 6.62毫莫耳), 並使溶液溫熱至室溫, 且攪拌1小時。以EtOAc稀釋, 以1N HCl、鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中移除溶劑, 而得標題化合物(0.35克, 1.673毫莫耳, 51%)。

實例202B

[(1S)-2-[(2S)-2-[(4-[(2R,5R)-5-(4-[(1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-2-苯乙醯基}四氫吡咯-2-基)羰基]胺基}苯基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基]-2-酮基-1-苯基乙基]胺基甲酸甲酯

實例198B (40毫克, 0.068毫莫耳)與實例202A (35毫克, 0.169毫莫耳)係以如實例199B之相同方式進行, 而得標題化合物(7.5毫克, 7.7微莫耳, 11%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δppm 1.76-2.05 (m, 8H)

2.43-2.58 (m, 4H) 3.18-3.29 (m, 2H) 3.57-3.65 (m, 2H) 3.67 (s, 6H)
 4.82-4.86 (m, 2H) 5.18 (d, J=6.9 Hz, 2H) 5.48 (d, J=7.7 Hz, 2H) 5.99 (d,
 J=7.7 Hz, 2H) 6.35 (d, J=8.8 Hz, 2H) 7.11 (d, J=8.5 Hz, 4H) 7.21 (d,
 J=8.7 Hz, 2H) 7.27-7.32 (m, 4H) 7.32-7.43 (m, 10H) 8.92 (s, 2H). MS
 (ESI) m/z 975 (M+H)⁺。



實例203

[(2S)-3-甲氧基-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S)-3-甲氧基
 -2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基)羰基]胺基}苯
 基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-
 基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例203A

(S)-(第三-丁氧羰基胺基)-3-羥基-3-甲基丁酸

將(S)-2-胺基-3-羥基-3-甲基丁酸(252毫克, 1.89毫莫耳)在飽和碳
 酸氫鈉溶液(6.3毫升)與四氫呋喃(6.3毫升)中之溶液以二碳酸二-第三-
 丁酯(764毫克, 3.50毫莫耳)處理, 接著於室溫下攪拌24小時。使混合
 物在真空中濃縮, 以移除四氫呋喃, 並以己烷萃取混合物。使水相冷
 卻至0°C, 且藉由添加1M檸檬酸溶液酸化至pH 3。將混合物以醋酸乙
 酯萃取, 並使合併之有機層脫水乾燥(Na₂SO₄)。在真空中濃縮, 獲得
 膠黏固體, 除了所要之產物以外, 其含有其他不純物。使此物質溶於
 醋酸乙酯中, 且使混合物經過微孔濾器過濾, 以移除未溶解物質。使
 濾液在真空中濃縮, 並於安置在室溫下一週後, 最後固化, 而得標題
 化合物, 為白色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄)δ4.08 (s, 1H), 1.45

(s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). MS (-ESI) m/z (相對豐度) 232 (100, M-H)。

實例203B

(S)-2-(第三-丁氧羰基胺基)-3-甲氧基-3-甲基丁酸

於實例203A (363毫克, 1.56毫莫耳)在THF (7毫升)中之溶液內, 在0℃下, 添加NaH (373毫克, 9.34毫莫耳), 並持續攪拌15分鐘。添加碘甲烷(0.78毫升, 12.45毫莫耳), 且使溶液溫熱至室溫, 並攪拌18小時。以H₂O使溶液淬滅, 以EtOAc稀釋, 以H₂O、鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及移除溶劑, 而得標題化合物(165毫克, 0.67毫莫耳, 43%)。MS (ESI) m/z 248 (M+H)⁺。

實例203C

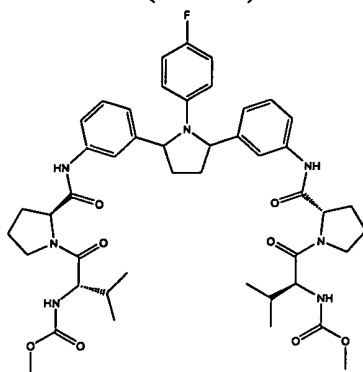
(S)-3-甲氧基-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸

於實例203B (163毫克, 0.66毫莫耳)在CH₂Cl₂(2毫升)中之溶液內, 添加三氟醋酸(2毫升), 並將溶液在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑, 且使殘留物懸浮於飽和NaHCO₃中, 以EtOAc萃取, 合併有機萃液, 以鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中移除溶劑。使殘留物溶於二氧陸圀(1毫升)中, 並添加1M NaOH (1.1毫升, 2.175毫莫耳), 接著逐滴添加氯甲酸甲酯(0.102毫升, 1.3毫莫耳)。將溶液於室溫下攪拌16小時, 以EtOAc稀釋, 以1N HCl、鹽水洗滌, 脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中移除溶劑, 而得標題化合物(96毫克, 0.468毫莫耳, 71%)。

實例203D

[(2S)-3-甲氧基-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-[(1-{(2S)-3-甲氧基-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基)羰基]胺基}苯基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2-基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

實例198B (80.7毫克, 0.136毫莫耳)與實例203C (70毫克, 0.341毫莫耳)係以如實例199B之相同方式進行, 而得標題化合物(62毫克, 0.064毫莫耳, 47%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.25 (s, 3H) 1.33 (s, 3H) 1.39 (s, 2H) 1.74-1.82 (m, 2H) 1.89 (s, 2H) 1.93-2.16 (m, 5H) 2.38-2.59 (m, 4H) 3.16-3.27 (m, 2H) 3.24 (s, 3H) 3.43-3.56 (m, 2H) 3.69 (s, 3H) 3.71-3.78 (m, 2H) 3.80 (s, 3H) 3.84-3.94 (m, 1H) 4.61 (s, 1H) 4.70-4.81 (m, 2H) 5.15 (d, $J=6.3$ Hz, 2H) 5.58 (s, 1H) 6.32 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) 7.05-7.13 (m, 4H) 7.19 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) 7.33-7.50 (m, 4H) 8.71 (s, 1H) 8.92 (s, 1H). MS (ESI) m/z 967 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



實例204

([(2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-3,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-3,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

實例204A

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-((2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(3,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

與

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-((2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(3,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

使得自實例55F處理之醚溶離份濃縮，並藉急驟式層析純化(矽膠，二氯甲烷/EtOAc)，而得標題化合物，為反式非對映異構物之混合物(0.20克，10%)。MS (ESI) m/z 742 ($M+H$)⁺。

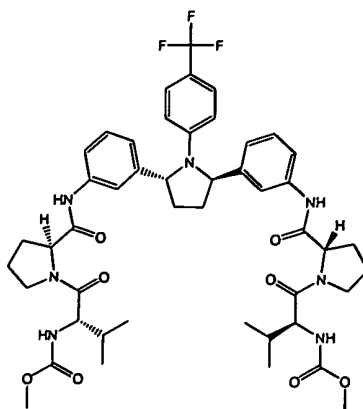
實例204B

([(2S,5S)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-3,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(4-氟苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-3,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

得自實例204A之產物係使用實例19D與19E (使用(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸)中所述之方法進行，而得標題化合物(60.5毫克，22%)。 ¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.99-0.81 (m, 12H), 1.67 (dd, $J=3.4, 5.0$, 3H), 2.06-1.79 (m, 8H), 2.20-2.06 (m, 5H), 3.52 (d, $J=2.3$, 6H), 3.63 (q, $J=7.1$, 1H), 3.88-3.75 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 2H), 4.41 (dt, $J=12.8, 25.2$, 2H), 5.11 (d, $J=28.1$, 2H), 6.24 (dd, $J=6.0, 10.9$, 2H), 6.80 (td, $J=4.2, 8.9$, 2H), 6.88 (dd, $J=5.5, 6.4$, 2H), 7.22 (ddd, $J=5.3, 10.4, 20.8$, 2H), 7.32 (d, $J=8.3$, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.57 (d, $J=7.8$, 2H), 10.00 (d, $J=7.8$, 2H)。MS (ESI) m/z 856 ($M+H$)⁺。



實例205

(({(2R,5R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-3,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

實例205A

(1S,4S)-1,4-雙(3-硝基苯基)丁烷-1,4-二醇

得自實例55A之產物係使用實例33中所述之方法進行，而得標題化合物(1.74克，84%)。MS (DCI) m/z 350 ($M+NH_4$)⁺。

實例205B

(2R,5R)-2,5-雙(3-硝基苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯

得自實例205A之產物與4-胺基三氟化甲苯係使用實例55C與55D中所述之方法進行，而得標題化合物(0.27克，19%)。MS (ESI) m/z 858 ($M+H$)⁺。

實例205C

3,3'-((2R,5R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二苯胺

得自實例205B之產物係使用實例55E中所述之方法進行。

標題化合物係藉急驟式層析(矽膠，甲醇/二氯甲烷)單離。MS (ESI) m/z 398 ($M+H$)⁺, 396 ($M-H$)⁺。

實例205D

(2S,2'S)-2,2'-((3,3'-((2R,5R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)四氫吡咯-2,5-二

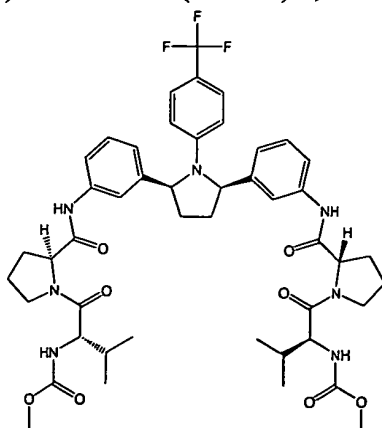
基)雙(3,1-仲苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

得自實例205C之產物係使用實例19C中所述之方法，以二氯甲烷置換DMF進行，而得標題化合物(0.36克，77%)。MS (ESI) m/z 792 ($M+H^+$)。

實例205E

(({(2R,5R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-3,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

得自實例205D之產物係使用實例19D與19E (使用(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸，並以HOBt與EDC置換HATU)中所述之方法進行，而得標題化合物(13.5毫克，3%)。 1H NMR (TFA鹽) (400 MHz, 甲醇- D_4) δ 1.08-0.89 (m, 12H), 1.88-1.73 (m, 2H), 2.32- 1.93 (m, 10H), 2.62 (t, $J=6.9$, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.77-3.67 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 2H), 4.20 (d, $J=8.0$, 2H), 4.56-4.45 (m, 2H), 5.26 (d, $J=6.5$, 2H), 6.42 (d, $J=8.8$, 2H), 6.98 (d, $J=7.6$, 2H), 7.17 (d, $J=7.4$, 2H), 7.27 (t, $J=7.8$, 2H), 7.52-7.37 (m, 4H). MS (ESI) m/z 906 ($M+H^+$), 904 ($M-H^+$)。

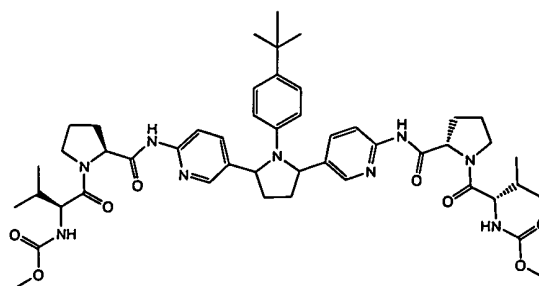


實例206

(({(2R,5S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-3,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二

基}})雙胺基甲酸二甲酯

關於實例206之產物係自實例205E之純化單離(12.5毫克, 3%)。¹H NMR (TFA 鹽) (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.90 (dt, J=6.2, 10.3, 12H), 2.23-1.73 (m, 12H), 2.47-2.39 (m, 6H), 3.52 (d, J=3.3, 4H), 3.89- 3.73 (m, 2H), 4.03 (t, J=8.4, 2H), 4.44 (dd, J=4.9, 7.8, 2H), 4.83 (t, J=5.5, 2H), 6.50 (d, J=8.7, 2H), 7.36-7.15 (m, 6H), 7.39 (d, J=8.7, 2H), 7.73-7.57 (m, 4H), 10.04 (d, J=10.0, 2H). MS (ESI) m/z 906 (M+H)⁺, 904 (M-H)⁺。



實例207

([(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{吡啶-5,2-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}})雙胺基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{吡啶-5,2-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}})雙胺基甲酸二甲酯

實例207A

1,4-雙(6-氯基吡啶-3-基)丁烷-1,4-二酮

將氯化鋅(3.04克, 22.82毫莫耳)、第三-丁醇(1.576毫升, 16.71毫莫耳)及二乙胺(1.731毫升, 16.71毫莫耳)在苯(12毫升)中合併。將所形成之漿液於室溫下攪拌2小時, 直到所有固體溶解為止。於此漿液中, 添加1-(6-氯基吡啶-3-基)乙酮(2.60克, 16.71毫莫耳; 參考: *Bioorganic*

& *Medicinal Chemistry Letters*, 1998, 8, 3087-3092), 接著為2-溴基-1-(6-氯基吡啶-3-基)乙酮(2.61克, 11.14毫莫耳; 參考: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1998, 8, 3087-3092)。將所形成之透明黃色溶液在室溫下攪拌88小時。將濃稠反應混合物以5% H_2SO_4 (10毫升)處理, 攪拌30分鐘, 過濾, 及乾燥, 而得標題化合物(2.91克, 85%), 為固體。

實例207B

1,4-雙(6-氯基吡啶-3-基)丁烷-1,4-二醇

於0°C下, 將得自實例207A之產物(2.90克, 9.38毫莫耳)與硼氫化鈉(0.745克, 19.70毫莫耳)在乙醇(94毫升)中合併。使混合物溫熱至室溫, 並攪拌6小時。蒸發溶劑, 且使殘留物於醋酸乙酯與1M HCl 之間作分液處理。將有機層以水、鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得標題化合物(2.62克, 89%)。

實例207C

二甲烷磺酸1,4-雙(6-氯基吡啶-3-基)丁烷-1,4-二基酯

將得自實例207B之產物(2.23克, 7.12毫莫耳)與三乙胺(2.98毫升, 21.36毫莫耳)在二氯甲烷(50毫升)中合併。使混合物冷卻至-20°C, 並添加氯化甲烷磺醯(1.383毫升, 17.80毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌1小時。蒸發溶劑, 獲得標題產物(約3.34克), 將其直接使用於下一反應。

實例207D

5,5'-(1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-氯吡啶)

將得自實例207C之產物(3.34克, 7.12毫莫耳)與4-第三-丁基苯胺(6.38克, 42.7毫莫耳)在DMF(20毫升)中合併。將混合物於室溫下攪拌24小時。使反應混合物在醋酸乙酯與1M HCl 之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌兩次, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使殘留物於

- 矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯/己烷(5%至30%)溶離，而得標題化合物(2.95克，97%)，為黃色固體，為立體異構物之混合物。

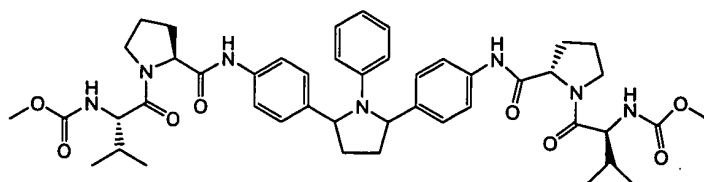
實例207E

([(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{吡啶-5,2-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

與

([(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{吡啶-5,2-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

將得自實例207D之產物(0.171克，0.40毫莫耳)、得自實例116C之產物(0.326克，1.200毫莫耳)、碳酸鉍(0.365克，1.120毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (0.022克，0.024毫莫耳)及(9,9-二甲基-9H-二苯并呖喃-4,5-二基)雙(二苯膦) (0.042克，0.072毫莫耳)在二氧陸園(4毫升)中合併。將混合物以氮滌氣15分鐘，並於100℃下攪拌3小時。使反應混合物在醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以甲醇/二氯甲烷(1%至4%)溶離，而得標題化合物(5毫克，1%)，為反式非對映異構物之混合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.88 (t, J=6.41 Hz, 6H) 0.92 (t, J=7.32 Hz, 6H) 1.12 (s, 9H) 1.68-1.75 (m, 2H) 1.81-1.99 (m, 8H) 2.07-2.18 (m, 2H) 2.50-2.53 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.57-3.64 (m, 2H) 3.78-3.86 (m, 2H) 3.98-4.03 (m, 2H) 4.55-4.63 (m, 2H) 5.27 (d, J=6.26 Hz, 2H) 6.18-6.27 (m, 2H) 6.99 (dd, J=8.77, 1.60 Hz, 2H) 7.28-7.37 (m, 2H) 7.59 (dd, J=8.62, 2.06 Hz, 2H) 7.96 (d, J=8.39 Hz, 2H) 8.12-8.20 (m, 2H) 10.53 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 896.6 (M+H)⁺。



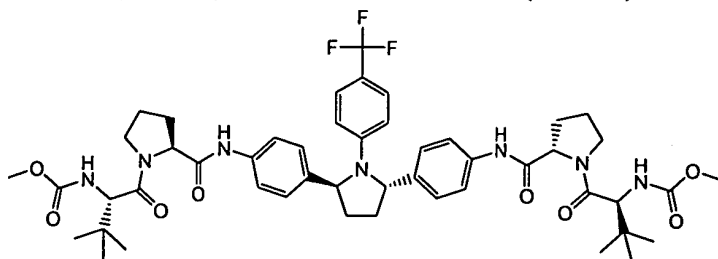
實例208

([(2S,5S)-1-苯基四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)
四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二
甲酯

與

([(2R,5R)-1-苯基四氫吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)
四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二
甲酯

標題化合物係自實例85C單離，為附加產物。¹H NMR (TFA鹽)
(400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.83-0.88 (m, 6H), 0.88-0.94 (m, 6H),
1.60-1.65 (m, 2H), 1.79-2.02 (m, 8H), 2.06-2.18 (m, 2H), 3.51 (s, 6H),
3.55- 3.64 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 2H), 4.01 (t, J=8.3 Hz, 2H), 4.38-4.43
(m, 2H), 5.16 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.39 (t, J=7.3
Hz, 1H), 6.90 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.09-7.14 (m, 4H), 7.25-7.31 (m, 2H),
7.45-7.50 (m, 4H), 9.97 (s, 2H); MS m/z 838.4 (M+H)⁺。

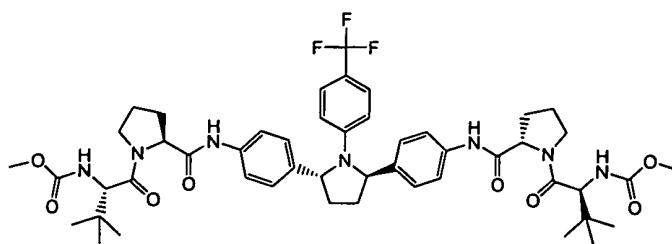


實例209

(({(2S,5S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二
基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二
基]})雙胺基甲酸二甲酯

使得自實例23C之產物於Chiralpak AD-H半製備型管柱上藉對掌

- 性層析分離，以40% 2-PrOH : EtOH (1:1)/60%己烷溶離。標題化合物
- 為所溶離之2種成份之第一個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.97 (s, 18H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.75-1.93 (m, 4H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.08-2.21 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 3.57-3.70 (m, 2H), 3.70- 3.83 (m, 2H), 4.21 (d, J=8.89 Hz, 2H), 4.38-4.48 (m, 2H), 5.27 (d, J=6.51 Hz, 2H), 6.37 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.89 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.57 Hz, 4H), 7.25 (d, J=8.89 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.57 Hz, 4H), 10.02 (s, 2H); MS (ESI) m/z 951.6 (M+H)⁺。



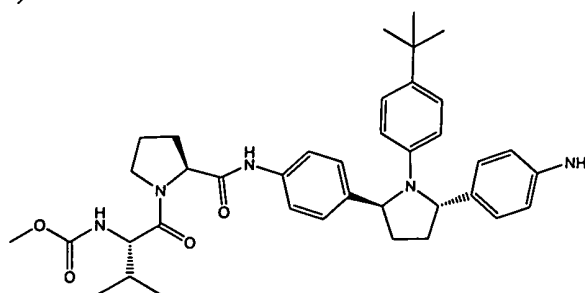
實例210

(({(2R,5R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]四氫吡咯-2,5-二基}雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

使得自實例23C之產物於Chiralpak AD-H半製備型管柱上藉對掌性層析分離，以40% 2-PrOH : EtOH (1:1)/60%己烷溶離。標題化合物為所溶離之2種成份之第二個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.96 (s, 18H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.76-1.93 (m, 4H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.07-2.21 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.70- 3.86 (m, 2H), 4.20 (d, J=8.89 Hz, 2H), 4.38-4.47 (m, 2H), 5.28 (d, J=6.18 Hz, 2H), 6.36 (d, J=8.89 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.89 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.57 Hz, 4H), 7.25 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.57 Hz, 4H), 10.03 (s, 2H); MS (ESI) m/z 951.4 (M+H)⁺。



- 所分離之2種成份之第二個。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.80 (t, J=7.37 Hz, 6H), 0.88 (d, J=6.72 Hz, 6H), 1.02-1.18 (m, 2H), 1.41-1.59 (m, 2H), 1.59-1.75 (m, 4H), 1.80-1.95 (m, 4H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.74-3.89 (m, 2H), 4.07 (t, J=8.95 Hz, 2H), 4.39-4.47 (m, 2H), 5.16 (d, J=6.18 Hz, 2H), 6.20 (dd, J=9.22, 4.45 Hz, 2H), 6.78 (t, J=8.95 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.46 Hz, 4H), 7.35 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.57 Hz, 4H), 9.99 (s, 2H); MS (ESI) m/z 884.4 (M+H)⁺。

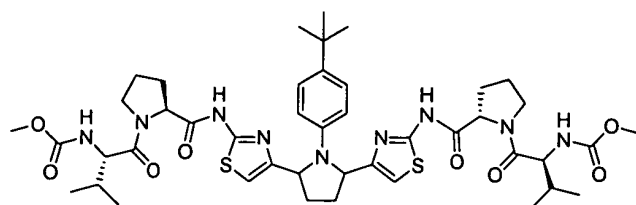


實例213

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-{4-[(2S,5S)-5-(4-胺基苯基)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2-基]苯基}-L-脯胺鹽基

於得自實例37B之產物(17.7毫克，0.065毫莫耳)與得自實例37E之產物(50毫克，0.130毫莫耳)在無水DMSO (1.3毫升)中之溶液內，添加 HATU (27.1毫克，0.071毫莫耳)與Hunig氏鹼(0.015毫升，0.084毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後於H₂O (5毫升)與EtOAc (3 x 5毫升)之間作分液處理。使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥。濾出乾燥劑，及在真空中移除溶劑。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-5% MeOH在CH₂Cl₂中之溶劑梯度液，而得標題化合物(20毫克，24%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.88 (d, J=6.72 Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.72 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H), 1.52-1.66 (m, 2H), 1.79-2.06 (m, 4H), 2.06-2.20 (m, 1H), 2.34-2.47 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.56- 3.67 (m, 1H), 3.74-3.87 (m, 1H), 4.02 (t, J=8.51 Hz, 1H), 4.42 (dd, J=8.08,

4.83 Hz, 1H), 4.83-4.94 (m, 2H), 5.02 (d, $J=7.16$ Hz, 0.5H), 5.08 (d, $J=7.59$ Hz, 0.5H), 6.18 (d, $J=8.78$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J=8.35$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.35$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.89$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.57$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.35$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.57$ Hz, 2H), 9.97 (s, 1H); MS (ESI) m/z 640.3 (M+H)⁺。



實例214

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(噻唑-4,2-二基)雙(氮二基)雙(酮基亞甲基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(噻唑-4,2-二基)雙(氮二基)雙(酮基亞甲基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

實例214A

1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二羧酸二乙酯

將內消旋-2,5-二溴基己二酸二乙酯(2.0克, 5.55毫莫耳)與4-第三-丁基苯胺(3.32克, 22.22毫莫耳)在二甲氧基乙烷(12毫升)中之溶液於回流下攪拌10小時。使已冷卻之混合物在EtOAc (100毫升)與1N HCl水溶液(2x100毫升)之間作分液處理, 並使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥。濾出乾燥劑, 並於真空中移除溶劑。使粗產物在矽膠上藉管柱層析純化, 使用0-20% EtOAc在己烷中之溶劑梯度液, 而得標題化合物, 為油狀物(1.95克, 定量)。¹H NMR顯示順式: 反式四氫吡咯異構物之3:2混合物。

實例214B

1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二羧酸

於得自實例214A之產物(1.95克，5.61毫莫耳)在MeOH (50毫升)中之溶液內，添加NaOH (0.95克，23.8毫莫耳)在H₂O (10毫升)中之溶液。將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。使混合物在真空中濃縮成約10毫升，並倒入1N HCl (50毫升)中。將混合物以CH₂Cl₂(3 x 50毫升)萃取，且使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥。濾出乾燥劑，並於真空中移除溶劑，而得標題化合物，為淡橘色固體(1.42克，87%)，為立體異構物之混合物。

實例214C

反式-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二羧酸

使得自實例214B之產物於C18矽膠上接受管柱層析，使用10-60% 乙腈在H₂O (0.1% TFA)中之溶劑梯度液。標題化合物為所溶離之2種主要成份之第一個。

實例214D

1,1'-(反式-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(2-重氮基乙酮)

於得自實例214C之產物(0.963克，3.31毫莫耳)在無水CH₂Cl₂(20毫升)中之溶液內，在0℃下，添加氯化草醯(1.157毫升，13.22毫莫耳)，接著為2-3滴DMF，並將所形成之混合物於室溫下攪拌30分鐘，直到未發現進一步起泡為止。使已冷卻之混合物藉由以乾燥N₂蒸發而濃縮，且使殘留物溶於無水CH₂Cl₂(10毫升)中。在0℃溶液中，添加重氮甲烷在Et₂O中之溶液(~0.6M，20毫升)，並將所形成之混合物於0℃下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物，且使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-100% EtOAc在己烷中之溶劑梯度液，而得標題化合物(0.54克，48%)。

實例214E

4,4'-(反式-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)二噻唑-2-胺

將得自實例214D之產物(0.50克, 1.47毫莫耳)在Et₂O (10毫升)中之溶液以48%溴化氫水溶液(0.500毫升, 4.42毫莫耳)逐滴處理。將所形成之混合物於室溫下攪拌30分鐘。添加水(1毫升), 並以Et₂O (3 x 10毫升)萃取混合物。使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物溶於EtOH (15毫升)中。於所形成之溶液中, 添加硫脲(0.45克, 5.89毫莫耳), 並將所形成之混合物在室溫下攪拌1小時, 然後濃縮成約1毫升。添加水(10毫升), 且使用飽和NaHCO₃水溶液使pH中和。藉過濾收集所形成之固體, 及在真空中乾燥, 而得標題化合物(0.455克, 77%)。

實例214F

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(反式-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(噻唑-4,2-二基)雙(氮二基)雙(酮基亞甲基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

將得自實例214E之產物(0.2克, 0.501毫莫耳)、(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(0.431克, 2.002毫莫耳)及N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(1.151克, 6.01毫莫耳)在DMF (4毫升)與吡啶(4毫升)中之混合物於室溫下攪拌過夜。使混合物在1N HCl水溶液與EtOAc之間作分液處理(3x), 並使合併之有機層以Na₂SO₄脫水乾燥。濾出乾燥劑, 並於真空中移除溶劑。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化, 使用0-100% EtOAc在己烷中之溶劑梯度液, 獲得標題化合物(0.28克, 71%), 為反式非對映異構物之混合物。

實例214G

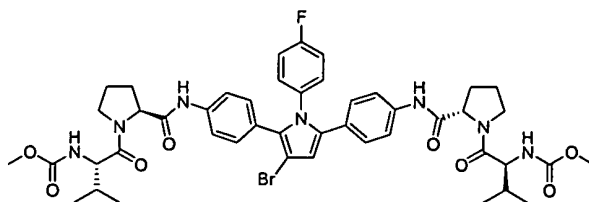
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(噻唑-4,2-二基)雙(氮二基)雙(酮基亞甲基))雙(四氫

吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

與

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基)雙(噻唑-4,2-二基)雙(氮二基)雙(酮基亞甲基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

將得自實例214F之產物之溶液在二氧陸園中之2N HCl (0.4毫升)內攪拌1小時，然後於真空中濃縮。使殘留物接受實例10中所述之程序，而得標題化合物，為反式非對映異構物之混合物。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.80-0.97 (m, 14H), 1.12-1.16 (m, 9H), 1.69-2.06 (m, 8H), 2.08-2.22 (m, 2H), 3.51-3.57 (m, 6H), 3.57-3.68 (m, 2H), 3.77-3.91 (m, 2H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.47-4.59 (m, J=7.16 Hz, 1H), 5.08-5.17 (m, 2H), 6.31 (t, J=8.24 Hz, 2H), 6.70 (d, J=21.04 Hz, 2H), 7.02 (dd, J=8.67, 6.40 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.35 Hz, 2H), 12.24 (s, 2H)。

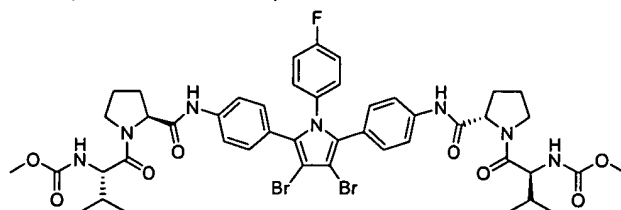


實例215

[[3-溴基-1-(4-氟苯基)-1H-吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}})雙胺基甲酸二甲酯

於得自實例51之產物(455毫克，0.534毫莫耳)在CH₂Cl₂(2.7毫升)中之懸浮液內，添加1-溴基四氫吡咯-2,5-二酮(95毫克，0.534毫莫耳)在CH₂Cl₂(2.7毫升)中之混合物。將混合物在室溫下攪拌過夜，然後於減壓下濃縮，及以乙醚研製，以提供化合物之混合物，使其接受逆相HPLC純化，以60-100% MeOH在10mM醋酸銨中之梯度液溶離，而得

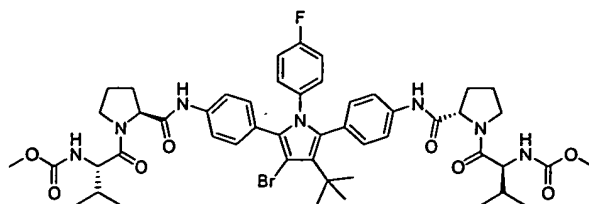
標題化合物(84毫克, 17%產率)。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10.06 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.7, 2H), 7.41 (d, J=8.7, 2H), 7.30 (d, J=7.7, 2H), 7.15-7.03 (m, 6H), 6.98 (d, J=8.7, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 4.01 (t, J=7.7, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.51 (s, 6H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.03-1.77 (m, 8H), 0.97-0.79 (m, 12H). MS (ESI; M+H) m/z = 933。



實例216

[[3,4-二溴基-1-(4-氟苯基)-1H-吡咯-2,5-二基]雙{苯-4,1-二基胺甲
醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}]雙胺
基甲酸二甲酯

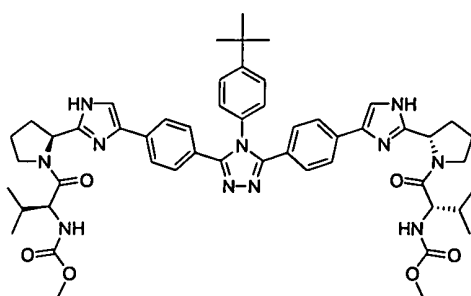
標題化合物係以實例215中之附加產物形成。使產物之混合物接受逆相HPLC純化, 以60-100% MeOH在10mM醋酸銨中之梯度液溶離, 而得標題化合物(125毫克, 23%產率)。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10.08 (bs, 2H), 7.47 (d, J=8.7, 4H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.13-7.01 (m, 8H), 4.43-4.35 (m, 2H), 4.01 (t, J=8.4, 2H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.51 (s, 6H), 2.21-2.05 (m, 2H), 2.05-1.78 (m, 8H), 0.91 (d, J=6.7, 6H), 0.86 (d, J=6.6, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 1011。



實例217

標題化合物係以實例215中之副產物形成。使產物之混合物接受

逆相HPLC純化，以60-100% MeOH在10mM醋酸銨中之梯度液溶離，而得標題化合物(61毫克，12%產率)。¹H NMR (自由態鹼) (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10.00 (s, 2H), 7.41 (d, J=8.7, 2H), 7.38 (d, J=8.9, 2H), 7.29 (d, J=6.6, 2H), 7.14 (d, J=7.3, 1H), 7.11-7.05 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.89 (t, J=8.7, 2H), 4.37 (dd, J=4.9, 7.4, 2H), 4.00 (t, J=8.4, 2H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.51 (s, 6H), 2.19-2.05 (m, 2H), 2.03-1.78 (m, 8H), 1.23 (s, 9H), 0.91 (dd, J=2.1, 6.6, 6H), 0.86 (d, J=6.4, 6H). MS (ESI; M+H) m/z = 989。



實例218

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例218A

4-溴-N'-(4-溴基苯甲醯基)苯甲醯基醯肼

在氮氣下，使等莫耳量之4-溴基苯并醯肼(1.097克，5毫莫耳)與氯化4-溴基苯甲醯(1.120克，5毫莫耳)溶於無水吡啶(25毫升)中，並在回流(油浴135°C)下加熱6小時。使反應物冷卻至室溫，將混合物傾倒至無水EtOH (100毫升)中，並於冷凍庫中冷卻過夜，而得白色結晶。藉真空過濾收集固體，以無水EtOH (2 x 5毫升)洗滌固體，及在真空中乾燥，而得標題化合物，為白色固體(953毫克，48%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.75 (d, J=8.57 Hz, 4H), 7.86 (d, J=8.46 Hz, 4H), 10.63

(s, 2H); MS (ESI-) m/z 395/397/399 (M-H)⁻, 伴隨著兩種溴。

實例218B

3,5-雙(4-溴苯基)-4-(4-第三-丁基苯基)-4H-1,2,4-三唑

於裝有隔片及以氮滌氣之經烘箱乾燥10毫升圓底燒瓶中，使4-第三-丁基苯胺(450毫克，3.01毫莫耳)溶於無水1,2-二氯苯(1.5毫升)中，並使溶液冷卻至0℃。自氣密注射器以逐滴方式慢慢添加氯化磷醯(0.047毫升，0.502毫莫耳)在無水1,2-二氯苯(0.5毫升)中之溶液。在添加完成時，移除冷卻浴，並於室溫下攪拌1小時，當場形成磷醯三胺(反應物漸進地變混濁)。然後添加實例218A之產物(200毫克，0.502毫莫耳)，以回流冷凝管置換隔片，並將反應物在200℃下之油浴中加熱4小時。使淡褐色溶液冷卻至室溫，接著於冷凍庫中放置3天，及藉真空過濾收集灰白色固體(20毫克，4-溴-N-(4-第三-丁基苯基)苯甲醯胺副產物)。將濾液以己烷(~50毫升)處理，且使混濁溶液在冷凍庫中冷卻30分鐘。藉真空過濾收集灰白色固體(73毫克)，並使濾液藉迴轉式蒸發濃縮成產物在1,2-二氯苯中之溶液。使後者藉急驟式層析純化(矽膠，3.8公分x 15公分床，CH₂Cl₂、20% EtOAc/CH₂Cl₂及30% EtOAc/CH₂Cl₂之梯度液)，而得標題化合物，為絨毛狀白色固體(154毫克，60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36 (s, 9H), 7.06 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.57 Hz, 4H), 7.43 (d, J=8.57 Hz, 4H), 7.46 (d, J=8.57 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 510/512/514 (M+H)⁺, 伴隨著兩種溴。

實例218C

4-(4-第三-丁基苯基)-3,5-雙((4(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑

於以氮滌氣之經烘箱乾燥25毫升圓底燒瓶中，裝填實例218B之產物(144.2毫克，0.282毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼(215毫克，0.846毫莫耳)、醋酸鉀(90毫克，0.917毫莫耳)及無水二氧陸園(1.5毫升)。將混合

物以氮噴射30分鐘，添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(23.03毫克，0.028毫莫耳)，以氮再噴射5分鐘，以玻璃塞置換橡膠隔片，並於油浴(85°C)中加熱2小時。使反應物冷卻至室溫，經過小矽藻土545床真空過濾，以CH₂Cl₂充分洗滌觸媒，且使濾液藉迴轉式蒸發濃縮成深褐色油。藉急驟式層析純化(矽膠，Alltech Extract-Clean 10克管柱，1:1 EtOAc/ CH₂Cl₂)，而得暗米黃色固體(230毫克)。藉急驟式層析再純化(矽膠，Alltech Extract-Clean 10克管柱，3% MeOH/CH₂Cl₂)，溶離，以獲得標題化合物，為米黃色固體(171毫克，100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δppm 1.27 (s, 9H), 1.33 (s, 24H), 7.06 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 6H), 7.71 (d, J=7.92 Hz, 4H)；MS (ESI+) m/z 606 (M+H)⁺, 1211 (2M+H)⁺。

實例218D

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(4-(4-第三-丁基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3,5-二基)雙(4,1-伸苯基))雙(1H-咪唑-4,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於經氮滌氣之微波管件(M尺寸，5毫升)中，裝填實例218C之產物(171毫克，0.282毫莫耳)、實例26D之產物(223毫克，0.706毫莫耳)及無水EtOH (1.5毫升)與甲苯(1.5毫升)之混合物，然後添加1M碳酸鈉水溶液(0.706毫升，0.706毫莫耳)，並將混合物以氮噴射20分鐘。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(23.07毫克，0.028毫莫耳)，再一次以氮噴射5分鐘，將管件以鋁捲曲蓋密封，並在微波反應器(Personal Chemistry Emrys Creator)中加熱，且於100°C下攪拌1小時。使反應物冷卻至室溫，將反應物在EtOAc (75毫升)中稀釋，以H₂O (2 x 25毫升)與鹽水(25毫升)洗滌，使有機相以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮成黃色固體(330毫克)。藉急驟式層析純化(矽膠，3.8公分x 15公分，4%、6%、8%及10% MeOH/CH₂Cl₂)

之梯度液)，而得標題化合物，為淡黃色固體(135毫克，58%)。MS (ESI+) m/z 824 (M+H)⁺。

實例218E

4-(4-第三-丁基苯基)-3,5-雙(4-(2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑

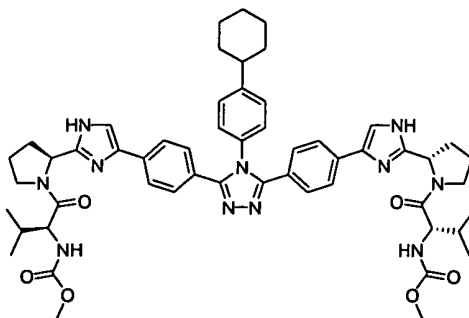
在氮氣下，使實例218D之產物(131.5毫克，0.160毫莫耳)溶於無水CH₂Cl₂(2毫升)中，添加三氟醋酸(1毫升，12.85毫莫耳)，並在25°C下攪拌30分鐘。藉迴轉式蒸發移除溶劑，使殘留物溶於20% iPrOH/CHCl₃(50毫升)中，以飽和NaHCO₃水溶液(10毫升)洗滌，以20% iPrOH/CHCl₃(2 x 25毫升)萃取水相，使合併之有機萃液以無水MgSO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮。使殘留物溶於1:5 v/v CH₂Cl₂/己烷中，並在真空中濃縮，而得標題化合物，為淡黃褐色固體(114毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.30 (s, 9H), 1.66-1.94 (m, 6H), 1.98-2.12 (m, 2H), 2.80-3.07 (m, 4H), 3.70-3.86 (m, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 4.34 (d, J=4.01 Hz, 1H), 7.34 (t, J=8.08 Hz, 6H), 7.47-7.57 (m, 4H), 7.68 (d, J=8.35 Hz, 4H), 11.90 (s, 2H); MS (ESI+) 624 (M+H)⁺; (ESI-) m/z 622 (M-H)⁻。

實例218F

(({(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-第三-丁基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

在以氮滌氣之經烘箱乾燥5毫升圓底燒瓶中，使實例218E之產物(50毫克，0.080毫莫耳)溶於無水DMF (1毫升)中，並冷卻至0°C。相繼添加(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸(29.5毫克，0.168毫莫耳)、HOBt水合物(27.6毫克，0.180毫莫耳)、EDAC (35.3毫克，0.180毫莫耳)及

N-甲基嗎福啉(0.035毫升, 0.321毫莫耳)。將溶液於25°C下攪拌15小時。將反應物在EtOAc (50毫升)中稀釋, 以飽和NaHCO₃水溶液(25毫升)、H₂O (3 x 25毫升)及鹽水(25毫升)洗滌, 使有機相以無水MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及藉迴轉式蒸發濃縮成灰白色固體(72毫克)。藉急驟式層析純化(矽膠, Alltech Extract-Clean 10克管柱, 6%至8% MeOH/CH₂Cl₂之梯度液), 而得標題化合物, 為灰白色固體(49毫克, 65%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.82 (d, J=6.72 Hz, 6H), 0.86 (d, J=6.72 Hz, 6H), 1.29 (s, 9H), 1.79-2.01 (m, 5H), 2.03-2.22 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 3.70-3.86 (m, 4H), 4.04 (t, J=8.35 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=6.67, 3.20 Hz, 2H), 7.23-7.43 (m, 8H), 7.48-7.60 (m, 4H), 7.61-7.73 (m, 4H), 11.77-12.21 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 939 (M+H)⁺。



實例219

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-環己基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

實例219A

3,5-雙(4-溴苯基)-4-(4-環己基苯基)-4H-1,2,4-三唑

在裝有隔片及以氮滌氣之經烘箱乾燥10毫升圓底燒瓶中, 使4-環己基苯胺(545毫克, 3.01毫莫耳)溶於無水1,2-二氯苯(1.5毫升)中, 並使溶液冷卻至0°C。自氣密注射器以逐滴方式慢慢添加氯化磷醯(78毫

克，0.502毫莫耳)在無水1,2-二氯苯(0.5毫升)中之溶液。反應物變成不可攪拌之固態凝膠；移除冷卻浴，添加另外之1,2-二氯苯(0.5毫升)，使混合物音振，並將濃稠懸浮液在室溫下攪拌1小時，當場形成磷醯三胺。添加實例218A之產物(200毫克，0.502毫莫耳)，以回流冷凝管置換隔片，且將反應物於氮氣下在200℃下之油浴中加熱4小時。在回流時，反應物快速地變成均勻金色溶液。使溶液冷卻至室溫，並藉急驟式層析純化(矽膠，3.8公分x 15公分，CH₂Cl₂至20% EtOAc/CH₂Cl₂至40% EtOAc/CH₂Cl₂之梯度液)，而得標題化合物，為絨毛狀白色固體(201毫克，

74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δppm 1.19-1.33 (m, 1H) 1.35-1.50 (m, 4H) 1.78 (d, J=14.42 Hz, 1H) 1.84-1.98 (m, 4H) 2.51-2.65 (m, 1H) 7.04 (d, J=8.35 Hz, 2H) 7.28 (d, J=8.57 Hz, 6H) 7.43 (d, J=8.57 Hz, 4H)；MS (ESI+) m/z 536/538/540 (M+H)⁺, 1072/1074/1076 (2M+H)⁺，伴隨著兩種溴。

實例219B

4-(4-環己基苯基)-3,5-雙(4(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑

於以氮滌氣之經烘箱乾燥10毫升圓底燒瓶中，裝填實例219A之產物(100毫克，0.186毫莫耳)、雙(品吡可基)二硼(142毫克，0.558毫莫耳)、醋酸鉀(59.4毫克，0.605毫莫耳)及無水二氧陸園(3毫升)。將濃稠白色混合物以氮噴射30分鐘，添加1,1'-雙(二苯基磷基)二環戊二烯鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(15.20毫克，0.019毫莫耳)，以氮再噴射5分鐘，以玻璃塞置換橡膠隔片，並在油浴(85℃)中加熱。於加熱時，反應物變得均勻，且隨著時間變深成紅褐色。TLC (SiO₂，50% EtOAc/CH₂Cl₂)。2小時後，使反應物冷卻至室溫，添加另外之雙(品吡可基)二硼(71毫克，~1.5當量)與醋酸鉀(30毫克，~1.75當量)，並於85℃

下加熱1小時。使褐色反應物冷卻至室溫，經過小矽藻土545床真空過濾，將所收集之固體以 CH_2Cl_2 充分洗滌，且使濾液藉迴轉式蒸發濃縮成褐色泡沫物。藉矽膠急驟式層析純化(Alltech Extract-Clean管柱，10克床)，以30% EtOAc/ CH_2Cl_2 溶離，而得產物，為淡褐色油(190毫克)。藉矽膠急驟式層析再純化(Alltech Extract-Clean管柱，10克床)，以3% MeOH/ CH_2Cl_2 溶離，而得標題化合物，為淡米黃色泡沫物(122毫克，100%)。MS (ESI+) m/z 632 ($M+H$)⁺, 1263 ($2M+H$)⁺。

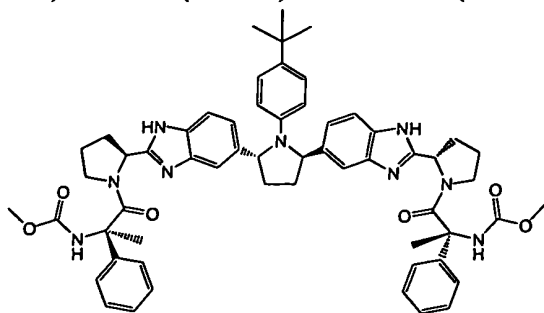
實例219C

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-環己基苯基)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯基}-1H-咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

於經氮滌氣之微波管件(M尺寸，5毫升)中，裝填實例219B之產物(118毫克，0.187毫莫耳)、實例126G之產物(174毫克，0.467毫莫耳)及無水EtOH (1毫升)與甲苯(1毫升)之混合物，然後添加1M碳酸鈉水溶液(0.467毫升，0.467毫莫耳)，並將混合物以氮噴射20分鐘。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(15.26毫克，0.019毫莫耳)，再一次以氮噴射5分鐘，將管件以鋁捲曲蓋密封，並在微波反應器(Personal Chemistry Emrys Creator)中加熱，且於100°C下攪拌1小時。使反應物冷卻至室溫，將反應物在EtOAc (50毫升)中稀釋，以 H_2O (2 x 25毫升)與鹽水(25毫升)洗滌，使有機相以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮成固體。藉急驟式層析純化(矽膠，階式梯度液5%至8%至10% MeOH/ CH_2Cl_2)，而得產物，為黃褐色固體(72毫克)，其為~85%純(2種主要不純物)。使不純產物溶於1.5毫升1:1 v/v MeOH/DMSO中，並藉RP-C18 HPLC純化(Waters製備型LC，具有Nova Pak HR C₁₈6微米40x100毫米製備型Pak藥筒之40毫米模組)，在20

實例220

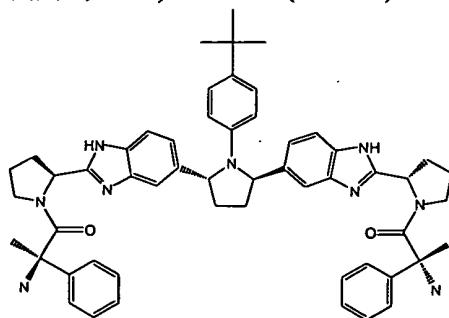
6.84-6.97 (m, 2H), 7.06 (dd, $J=8.29, 2.55$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J=9.43$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8.24$ Hz, 1H) 7.45 (d, $J=8.24$ Hz, 1H), 12.02 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 916 ($M+H$)⁺。



實例221

(([(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{1H-苯并咪唑-5,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2R)-1-酮基-2-苯基丙烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03-1.10 (m, 9H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.67 (d, $J=16.70$ Hz, 6H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.50 (s, 6H), 3.61-3.91 (m, 1H), 5.08-5.22 (m, 2H), 5.29-5.49 (m, 2H), 6.21-6.39 (m, 2H), 6.84-6.99 (m, 2H), 7.07-7.50 (m, 17H), 7.53 (d, $J=8.24$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 12.10 (兩個s, 2H); MS (ESI+) m/z 984 ($M+H$)⁺。

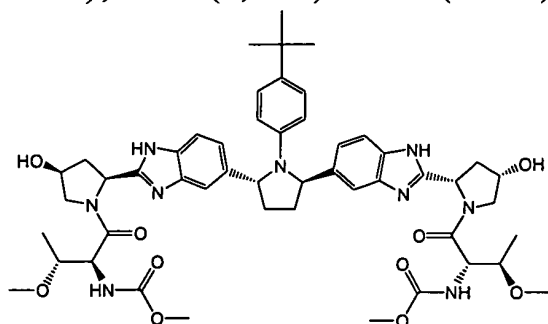


實例222

(2R,2'R)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙[1H-苯并咪唑-5,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙(2-胺基-2-苯基丙-1-酮)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.10 (s, 9H), 1.55-1.66 (m, 3H), 1.68-1.82 (m, 4H), 1.83-2.02 (m, 5H), 1.93 (s, 6H), 2.12-2.31 (m,

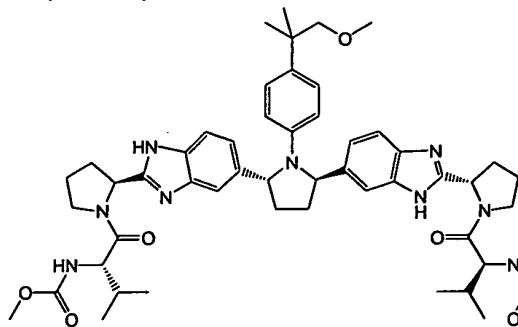
3H), 2.57 (d, J=3.90 Hz, 2H), 5.26-5.36 (m, 2H), 5.41-5.57 (m, 2H), 6.30 (d, J=8.78 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.17-7.31 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.47-7.66 (m, 13H), 8.43 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 868 (M+H)⁺。



實例223

{(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(2-{(2S,4S)-4-羥基-1-[N-(甲氧羰基)-O-甲基-L-羥丁胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-羥基四氫吡咯-1-基]-3-甲氧基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δppm 0.96 (d, J=5.96 Hz, 6H), 1.09 (s, 9H), 1.74 (d, J=5.64 Hz, 2H), 2.06-2.15 (m, 3H), 2.96-3.03 (m, 1H), 3.10 (s, 6H), 3.55 (s, 6H), 3.72 (dd, J=9.65, 2.39 Hz, 3H), 3.94 (dd, J=10.25, 4.72 Hz, 2H), 4.23-4.33 (m, 2H), 4.38 (t, J=7.10 Hz, 1H), 4.44-4.53 (m, 2H), 5.26 (dd, J=8.46, 4.23 Hz, 2H), 5.49 (d, J=5.53 Hz, 2H), 6.25 (d, J=8.78 Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.78 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.37 (d, J=7.59 Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.69 (d, J=7.92 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 952 (M+H)⁺。

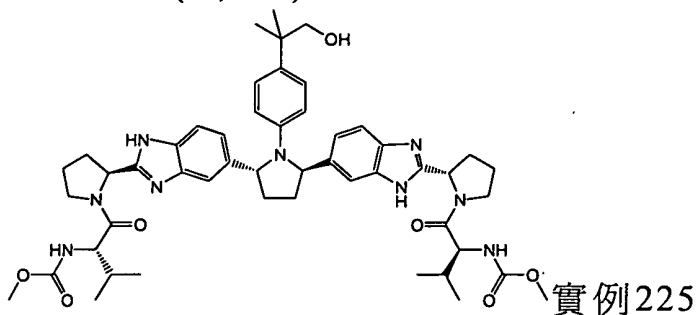


實例224

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺

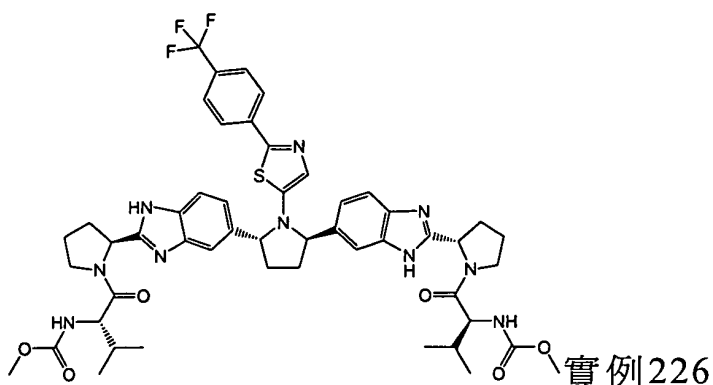
基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)苯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.74-0.93 (m, 12H) 1.04 (s, 6H) 1.69 (d, $J=4.34$ Hz, 2H) 1.85-1.94 (m, 2H) 1.95-2.03 (m, 6H) 2.13-2.25 (m, 2H) 2.53-2.63 (m, 4H) 3.11 (s, 3H) 3.53 (s, 6H) 3.81 (s, 4H) 4.05-4.15 (m, 2H) 5.09-5.19 (m, 2H) 5.32-5.41 (m, 2H) 6.25 (d, $J=8.78$ Hz, 2H) 6.87 (ddd, $J=8.89, 4.77, 4.55$ Hz, 2H) 7.07 (t, $J=7.37$ Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.25-7.33 (m, 3H) 7.38 (d, $J=8.24$ Hz, 1H) 7.46 (d, $J=8.46$ Hz, 1H) 12.00-12.09 (m, 2H); MS ESI+ 918.



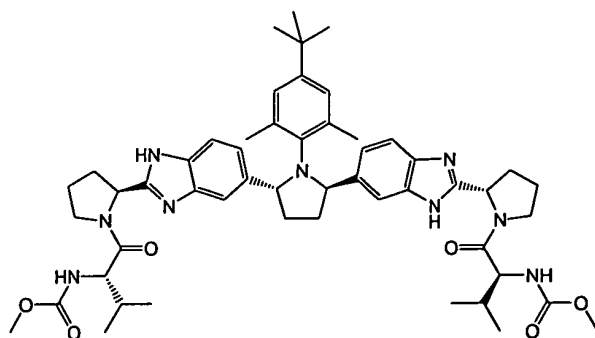
{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.76-0.91 (m, 12H) 1.01 (d, $J=2.60$ Hz, 6H) 1.64-1.72 (m, 2H) 1.91 (dd, $J=14.42, 6.83$ Hz, 2H) 1.95-2.05 (m, 4H) 2.14-2.23 (m, 4H) 2.54-2.60 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.76-3.87 (m, 4H) 4.11 (q, $J=4.77$ Hz, 4H) 4.42 (s, 1H) 5.09-5.17 (m, 2H) 5.31-5.40 (m, 2H) 6.25 (d, $J=8.78$ Hz, 2H) 6.83-6.92 (m, 2H) 7.07 (t, $J=7.21$ Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.26-7.32 (m, 3H) 7.38 (d, $J=8.13$ Hz, 1H) 7.46 (d, $J=8.35$ Hz, 1H) 11.99-12.06 (m, 2H); MS ESI+ m/z 904.5

(M+H)⁺。

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-{2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

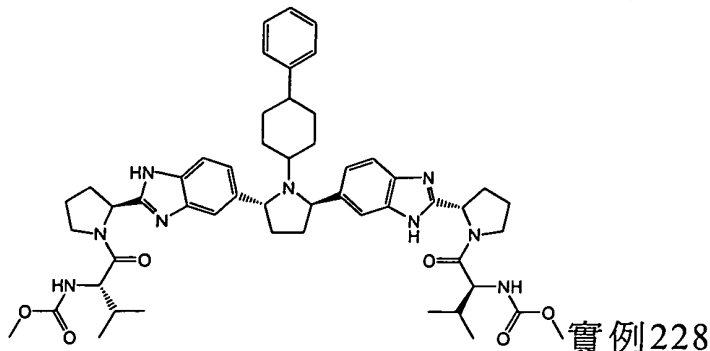
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.73-0.91 (m, 12H) 1.79-1.95 (m, 4H) 1.96-2.06 (m, 4H) 2.15-2.27 (m, 2H) 2.69-2.76 (m, 2H) 3.43-3.50 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.78-3.88 (m, 4H) 4.01-4.10 (m, 2H) 5.11-5.18 (m, 2H) 5.32-5.41 (m, 2H) 6.43 (s, 1H) 7.09-7.18 (m, 2H) 7.27 (dd, J=8.24, 2.39 Hz, 2H) 7.35 (s, 1H) 7.41-7.46 (m, 2H) 7.51 (d, J=8.35 Hz, 1H) 7.57-7.62 (m, 2H) 7.64-7.70 (m, 2H) 12.12 (s, 2H); MS ESI⁺ m/z 983.4 (M+H)⁺。



{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基-2,6-二甲基苯基)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯

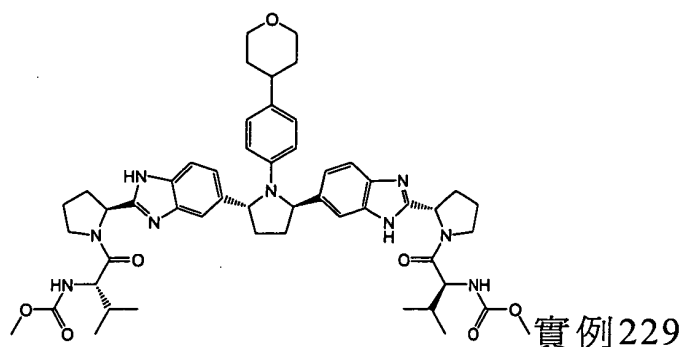
-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.77-0.89 (m, 12H) 1.02 (s, 9H) 1.84-2.05 (m, 10H) 2.13-2.19 (m, 4H) 2.24-2.30 (m, 6H) 3.53 (s, 6H) 3.80 (s, 4H) 4.04 (t, $J=8.08$ Hz, 2H) 5.07-5.14 (m, 2H) 5.25 (s, 2H) 6.61 (dd, $J=5.10, 2.71$ Hz, 2H) 7.06 (dd, $J=11.87, 8.51$ Hz, 2H) 7.20-7.37 (m, 6H) 11.89 (s, 1H) 11.99 (s, 1H); MS ESI+ m/z 916.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



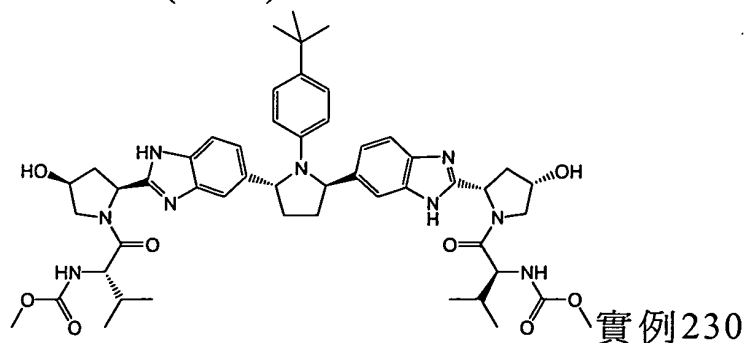
{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-(4-苯基環己基)四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.78-0.93 (m, 12H) 1.15-1.44 (m, 4H) 1.46-1.59 (m, 2H) 1.67-1.78 (m, 2H) 1.84-1.96 (m, 4H) 1.98-2.10 (m, 4H) 2.14-2.27 (m, 4H) 2.67-2.75 (m, 2H) 3.07-3.21 (m, 1H) 3.45-3.52 (m, 1H) 3.54 (s, 6H) 3.78-3.91 (m, 4H) 4.03-4.13 (m, 2H) 4.64-4.73 (m, 2H) 5.17 (d, $J=4.88$ Hz, 2H) 7.00-7.06 (m, 2H) 7.09 (t, $J=7.32$ Hz, 2H) 7.14-7.24 (m, 3H) 7.30 (d, $J=8.46$ Hz, 2H) 7.38 (d, $J=8.02$ Hz, 1H) 7.43-7.50 (m, 3H) 12.00 (s, 2H); MS ES/MSD+ m/z 914。



{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(四氫-2H-呋喃-4-基)苯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

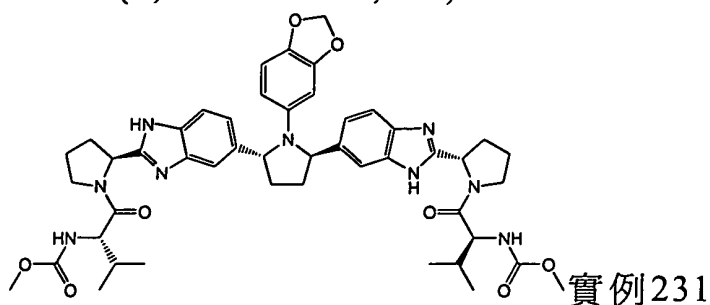
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.73-0.94 (m, 12H) 1.41-1.60 (m, 6H) 1.65-1.75 (m, 2H) 1.86-1.94 (m, 2H) 1.95-2.05 (m, 4H) 2.14-2.24 (m, 4H) 2.37-2.46 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.77-3.86 (m, 7H) 4.02-4.10 (m, 2H) 5.09-5.17 (m, 2H) 5.32-5.39 (m, 2H) 6.26 (d, J=8.67 Hz, 2H) 6.72-6.81 (m, 2H) 7.06 (t, J=7.64 Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.26-7.31 (m, 3H) 7.37 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.45 (d, J=8.13 Hz, 1H) 12.00-12.05 (m, 2H); MS ESI⁺ m/z 917 (M+H)⁺.



{(2S)-1-[(2S,4S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-{2-[(2S,4S)-4-羥基-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-羥基四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

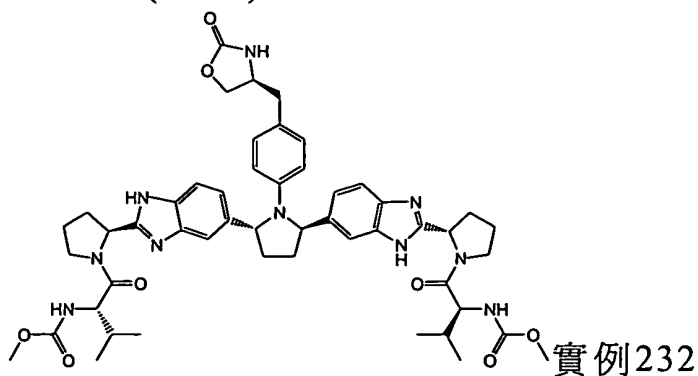
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.67-0.91 (m, 12H) 1.07 (s,

9H) 1.69 (d, J=3.97 Hz, 2H) 1.78-1.89 (m, 2H) 2.01 (d, J=13.12 Hz, 2H) 2.37-2.44 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.67 (d, J=10.07 Hz, 2H) 3.95-4.07 (m, 4H) 4.38 (s, 2H) 5.12 (s, 2H) 5.37 (s, 2H) 6.25 (d, J=8.54 Hz, 2H) 6.34 (s, 2H) 6.86-6.94 (m, 2H) 7.09 (d, J=7.93 Hz, 2H) 7.22-7.33 (m, 4H) 7.39-7.51 (m, 2H) 12.27 (d, J=21.05 Hz, 2H); MS ESI⁺ m/z 920。



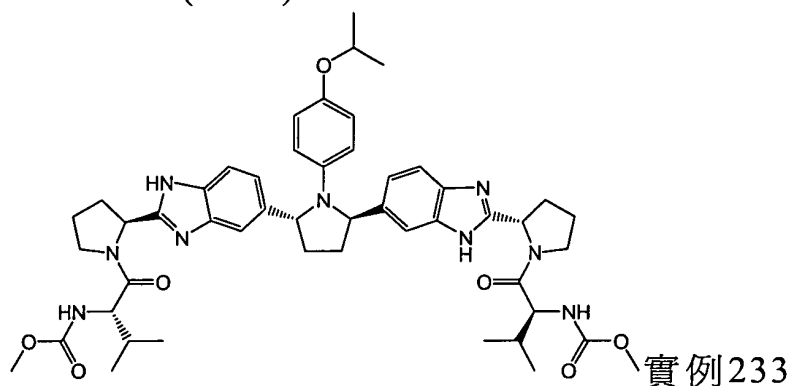
{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(1,3-苯并二氧伍園烯-5-基)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.78-0.91 (m, 12H) 1.64-1.72 (m, 2H) 1.86-2.04 (m, 6H) 2.14-2.24 (m, 4H) 3.29 (s, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.82 (s, 4H) 4.05-4.11 (m, 2H) 5.10-5.18 (m, 2H) 5.29-5.36 (m, 2H) 5.66 (d, J=2.93 Hz, 1H) 5.70-5.75 (m, 2H) 5.99 (d, J=2.28 Hz, 1H) 6.45-6.51 (m, 1H) 7.02-7.09 (m, 2H) 7.21 (s, 1H) 7.28 (s, 1H) 7.31 (d, J=6.40 Hz, 2H) 7.37 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.45 (d, J=8.24 Hz, 1H) 12.03 (s, 2H); MS TFA⁺ m/z 876.8 (M+H)⁺。



{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-(4-{[(4S)-2-酮基-1,3-四氢嘧啶-4-基]甲基}苯基)四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氢吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

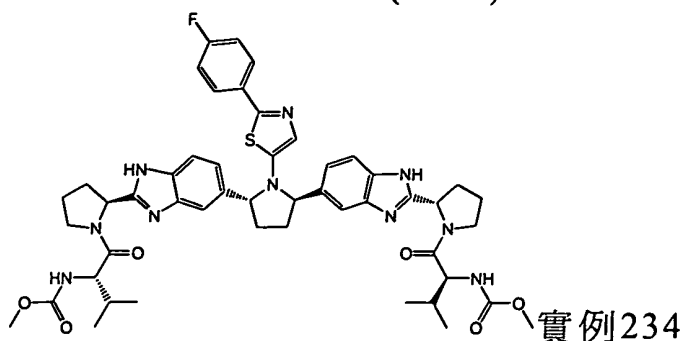
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.77-0.92 (m, 12H) 1.63-1.74 (m, 2H) 1.86-2.04 (m, 6H) 2.13-2.26 (m, 4H) 2.55-2.65 (m, 2H) 3.25-3.33 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.75-3.87 (m, 6H) 4.05-4.17 (m, 3H) 5.09-5.19 (m, 2H) 5.36 (d, J=5.10 Hz, 2H) 6.27 (d, J=8.57 Hz, 2H) 6.71-6.79 (m, 2H) 7.05 (t, J=9.60 Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.27-7.33 (m, 3H) 7.37 (d, J=8.24 Hz, 1H) 7.45 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.63 (s, 1H) 12.03 (s, 2H); MS ESI+ m/z 931.5 (M+H)⁺。



{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(丙-2-基氧基)苯基]四氢吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氢吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

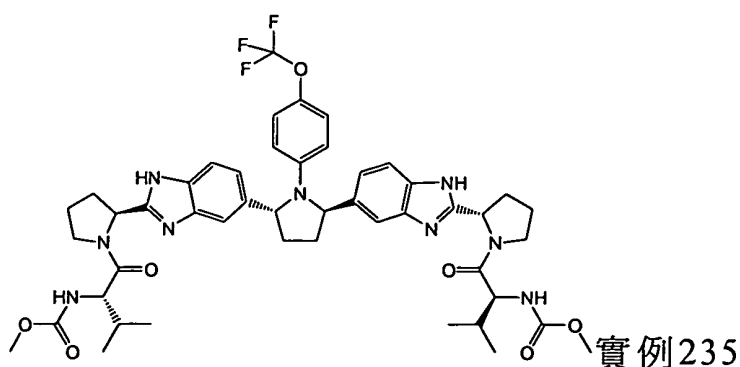
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.76-0.89 (m, 12H) 1.07 (t, J=5.42 Hz, 6H) 1.68 (d, J=3.47 Hz, 2H) 1.85-2.05 (m, 6H) 2.14-2.25 (m, 4H) 2.58 (d, J=4.77 Hz, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.81 (s, 4H) 4.05 (t, J=8.40 Hz, 2H) 4.13-4.25 (m, 1H) 5.08-5.20 (m, 2H) 5.32 (d, J=5.31 Hz, 2H) 6.23 (d, J=9.00 Hz, 2H) 6.45-6.55 (m, 2H) 7.05 (t, J=8.19 Hz, 2H) 7.20 (s, 1H)

7.26-7.33 (m, 3H) 7.37 (d, J=8.24 Hz, 1H) 7.44 (d, J=8.35 Hz, 1H) 12.02 (d, J=4.55 Hz, 2H); MS ESI+ m/z 890.4 (M+H)+。



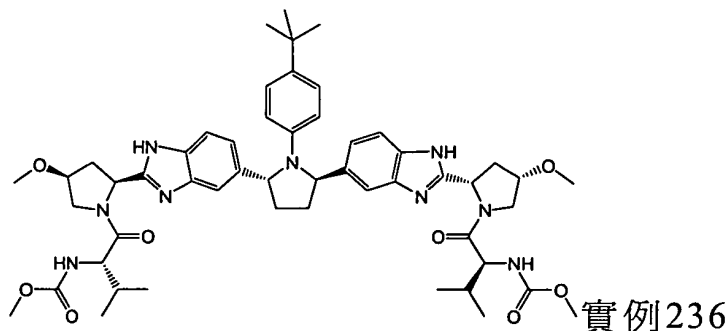
{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-基]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.75-0.85 (m, 12H) 1.77-1.83 (m, 2H) 1.87-1.93 (m, 2H) 1.95-2.06 (m, 4H) 2.14-2.25 (m, 6H) 3.53 (s, 6H) 3.77-3.86 (m, 4H) 4.03-4.10 (m, 2H) 5.12-5.18 (m, 2H) 5.28-5.35 (m, 2H) 7.06-7.16 (m, 5H) 7.28 (dd, J=8.29, 2.01 Hz, 2H) 7.33 (s, 1H) 7.40-7.45 (m, 2H) 7.47-7.55 (m, 3H) 12.10 (s, 2H); MS ESI+ m/z 933.4 (M+H)+。



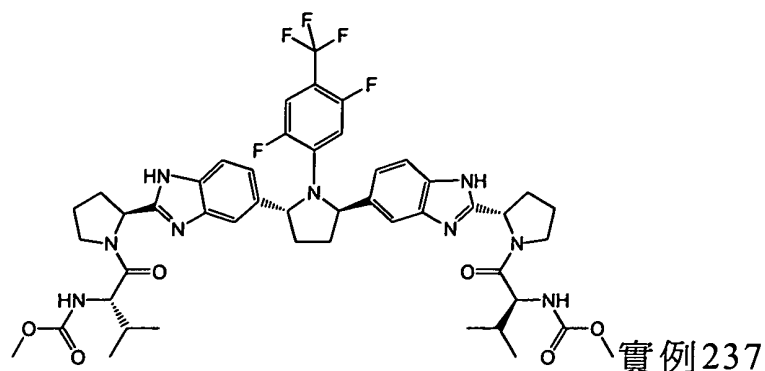
{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.74-0.87 (m, 12H) 1.67-1.76 (m, 2H) 1.86-1.92 (m, 2H) 1.96-2.06 (m, 4H) 2.15-2.23 (m, 6H) 3.53 (s, 6H) 3.77-3.88 (m, 4H) 4.05 (t, $J=8.84$ Hz, 2H) 5.12 (t, $J=7.05$ Hz, 2H) 5.37-5.46 (m, 2H) 6.34 (d, $J=9.11$ Hz, 2H) 6.89 (q, $J=7.30$ Hz, 2H) 7.02-7.11 (m, 2H) 7.21 (s, 1H) 7.26-7.33 (m, 3H) 7.39 (d, $J=8.35$ Hz, 1H) 7.47 (d, $J=8.13$ Hz, 1H) 12.06 (d, $J=17.02$ Hz, 2H); MS ESI+ m/z 916.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



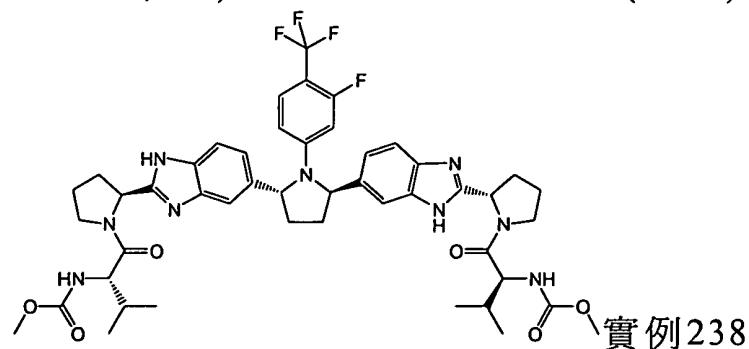
{(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-{2-[(2S,4S)-4-甲氧基-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)氨基]-3-甲基丁酰基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-甲氧基四氢吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}氨基甲酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.75-0.88 (m, 12H) 1.07 (s, 9H) 1.67-1.76 (m, 2H) 1.88-2.00 (m, 4H) 2.06-2.16 (m, 2H) 3.12-3.21 (m, 2H) 3.25 (d, $J=4.23$ Hz, 6H) 3.54 (s, 6H) 3.59-3.69 (m, 2H) 4.02-4.13 (m, 4H) 4.16-4.28 (m, 2H) 5.11 (td, $J=9.38, 6.51$ Hz, 2H) 5.35 (t, $J=5.37$ Hz, 2H) 6.23-6.28 (m, 2H) 6.90 (d, $J=8.89$ Hz, 2H) 7.06 (d, $J=10.19$ Hz, 2H) 7.22 (d, $J=3.25$ Hz, 1H) 7.25-7.32 (m, 3H) 7.38 (d, $J=8.35$ Hz, 1H) 7.45 (d, $J=8.24$ Hz, 1H) 11.79 (d, $J=18.32$ Hz, 2H); MS ESI+ m/z 948.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

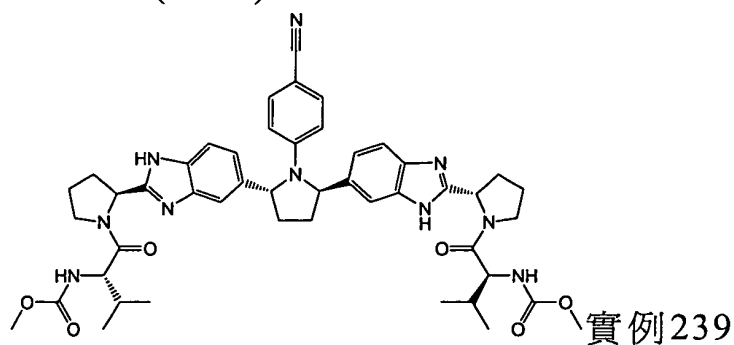
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.74-0.90 (m, 12H) 1.74-1.83 (m, 2H) 1.86-1.93 (m, 2H) 1.94-2.05 (m, 4H) 2.13-2.25 (m, 4H) 3.44-3.48 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.77-3.88 (m, 4H) 4.06 (t, $J=4.23$ Hz, 2H) 5.10-5.16 (m, 2H) 5.63-5.74 (m, 2H) 6.60-6.73 (m, 1H) 7.04-7.20 (m, 4H) 7.24-7.31 (m, 3H) 7.38 (d, $J=8.46$ Hz, 1H) 7.46 (d, $J=8.13$ Hz, 1H) 12.08 (d, $J=27.11$ Hz, 2H); MS ESI+ m/z 936.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-氟基-4-(三氟甲基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

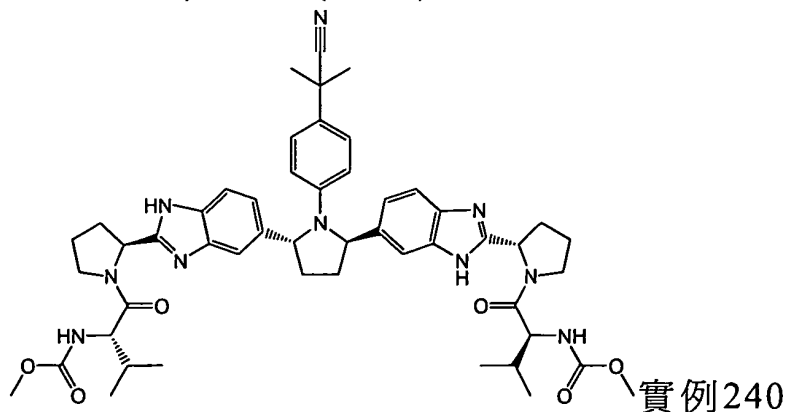
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.75-0.90 (m, 12H) 1.71-1.79 (m, 2H) 1.87-1.95 (m, 2H) 1.97-2.04 (m, 4H) 2.13-2.25 (m,

6H) 3.53 (s, 6H) 3.77-3.86 (m, 4H) 4.04-4.11 (m, 2H) 5.11-5.18 (m, 2H) 5.46-5.56 (m, 2H) 6.24 (dd, $J=8.24, 2.39$ Hz, 2H) 7.04-7.11 (m, 2H) 7.19-7.25 (m, 2H) 7.28 (dd, $J=8.46, 3.69$ Hz, 2H) 7.32 (s, 1H) 7.41 (d, $J=8.13$ Hz, 1H) 7.49 (d, $J=8.24$ Hz, 1H) 12.09 (dd, $J=15.72, 2.17$ Hz, 2H); MS ESI+ m/z 918.4 (M+H)⁺。



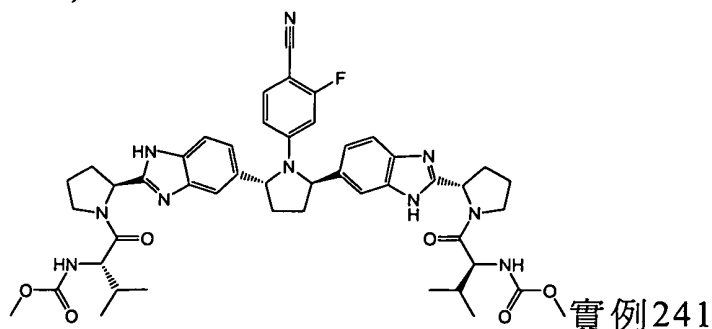
{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-氰基苯基)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)氨基]-3-甲基丁酰基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氢吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}氨基甲酸甲酯

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.76-0.90 (m, 12H) 1.70-1.79 (m, 2H) 1.90 (dd, $J=12.25, 6.40$ Hz, 2H) 1.95-2.02 (m, 4H) 2.15-2.24 (m, 6H) 3.54 (s, 6H) 3.78-3.85 (m, 4H) 4.06 (t, $J=8.29$ Hz, 2H) 5.10-5.16 (m, 2H) 5.46-5.55 (m, 2H) 6.42 (d, $J=8.67$ Hz, 2H) 7.05 (dd, $J=12.90, 8.57$ Hz, 2H) 7.22 (s, 1H) 7.25-7.34 (m, 5H) 7.40 (d, $J=8.24$ Hz, 1H) 7.47 (d, $J=8.24$ Hz, 1H) 12.09 (s, 2H); MS ESI+ m/z 857.4 (M+H)⁺。



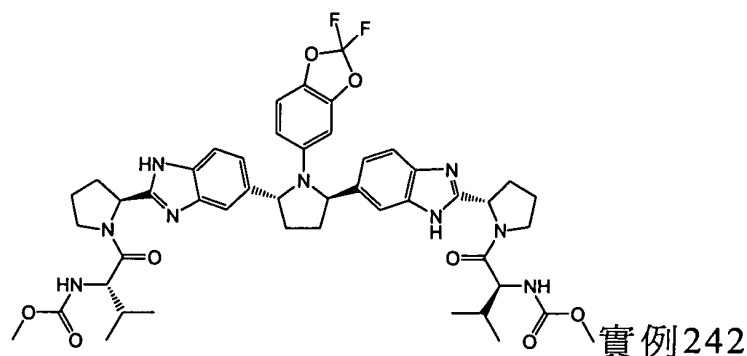
{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(2-氰基丙-2-基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氢吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.75-0.91 (m, 12H) 1.47 (s, 6H) 1.67-1.76 (m, 2H) 1.85-1.95 (m, 2H) 1.96-2.03 (m, 4H) 2.15-2.24 (m, 6H) 3.53 (s, 6H) 3.77-3.85 (m, 4H) 4.05 (t, $J=8.46$ Hz, 2H) 5.10-5.17 (m, 2H) 5.37-5.45 (m, 2H) 6.34 (d, $J=8.89$ Hz, 2H) 6.97-7.04 (m, 2H) 7.07 (t, $J=8.35$ Hz, 2H) 7.21 (s, 1H) 7.28 (d, $J=10.52$ Hz, 3H) 7.39 (d, $J=8.13$ Hz, 1H) 7.47 (d, $J=8.24$ Hz, 1H) 12.05 (d, $J=13.01$ Hz, 2H); MS ESI+ m/z 899.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



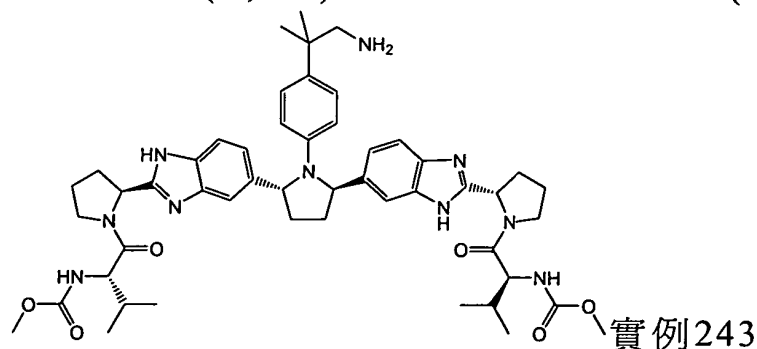
{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-氰基-3-氟苯基)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氢吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.74-0.92 (m, 12H) 1.74 (t, $J=9.00$ Hz, 2H) 1.87-1.94 (m, 2H) 1.96-2.06 (m, 4H) 2.15-2.25 (m, 4H) 2.55-2.63 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.82 (s, 4H) 4.06 (t, $J=8.40$ Hz, 2H) 5.14 (d, $J=2.28$ Hz, 2H) 5.55 (dd, $J=16.26, 6.07$ Hz, 2H) 6.18-6.33 (m, 2H) 7.01-7.15 (m, 2H) 7.23 (s, 1H) 7.25-7.35 (m, 4H) 7.42 (d, $J=7.70$ Hz, 1H) 7.49 (d, $J=8.46$ Hz, 1H) 12.10 (s, 2H); MS ESI+ m/z 875.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧伍園烯-5-基)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

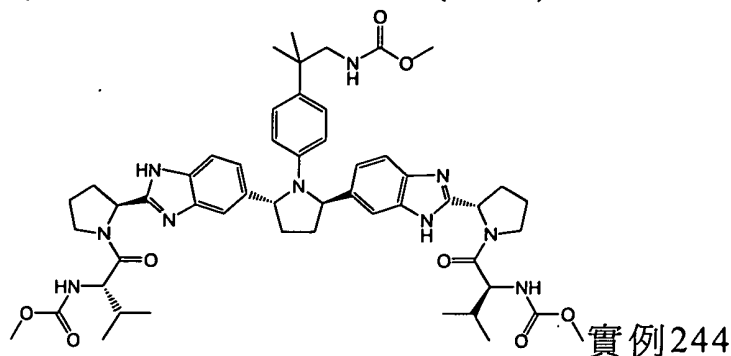
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.75-0.91 (m, 12H) 1.69-1.77 (m, 2H) 1.91 (dd, $J=14.26, 6.67$ Hz, 2H) 1.96-2.07 (m, 4H) 2.14-2.24 (m, 4H) 2.54-2.60 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.78-3.86 (m, 4H) 4.06 (t, $J=8.40$ Hz, 2H) 5.10-5.17 (m, 2H) 5.36-5.44 (m, 2H) 6.05 (dd, $J=9.11, 2.17$ Hz, 1H) 6.29 (d, $J=2.60$ Hz, 1H) 6.89-6.95 (m, 1H) 7.06 (t, $J=8.51$ Hz, 2H) 7.22 (s, 1H) 7.26-7.33 (m, 3H) 7.39 (d, $J=8.35$ Hz, 1H) 7.47 (d, $J=7.59$ Hz, 1H) 12.03-12.09 (m, 2H); MS ESI+ m/z 912.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(1-胺基-2-甲基丙-2-基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.74-0.92 (m, 12H) 1.01 (d,

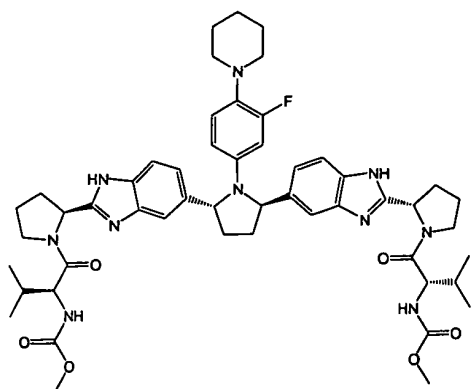
- J=5.20 Hz, 6H) 1.65-1.76 (m, 2H) 1.86-1.93 (m, 2H) 1.98 (d, J=4.01 Hz, 4H) 2.13-2.25 (m, 4H) 2.41 (s, 2H) 2.53-2.61 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.81 (s, 4H) 4.05 (t, J=8.35 Hz, 2H) 5.08-5.17 (m, 2H) 5.32-5.41 (m, 2H) 6.27 (d, J=8.89 Hz, 2H) 6.81-6.92 (m, 2H) 7.07 (t, J=7.97 Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.25-7.32 (m, 3H) 7.38 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.46 (d, J=8.13 Hz, 1H) 12.02 (d, J=19.63 Hz, 2H) ; MS ESI+ m/z 903.4 (M+H)+。



(2-{4-[(2R,5R)-2-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)氨基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)氨基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-1-基]苯基}-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.75-0.91 (m, 12H) 1.00 (d, J=6.07 Hz, 6H) 1.64-1.75 (m, 2H) 1.83-1.94 (m, 2H) 1.96-2.05 (m, 4H) 2.14- 2.23 (m, 4H) 2.89-3.00 (m, 2H) 3.17 (d, J=5.20 Hz, 2H) 3.42 (s, 3H) 3.53 (s, 6H) 3.77-3.87 (m, 4H) 3.99-4.07 (m, 2H) 5.08-5.20 (m, 2H) 5.32-5.42 (m, 2H) 6.27 (d, J=8.46 Hz, 2H) 6.72-6.80 (m, 1H) 6.83-6.93 (m, 2H) 7.07 (t, J=8.62 Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.26-7.33 (m, 3H) 7.38 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.45 (d, J=8.57 Hz, 1H) 12.03 (d, J=12.36 Hz, 2H)

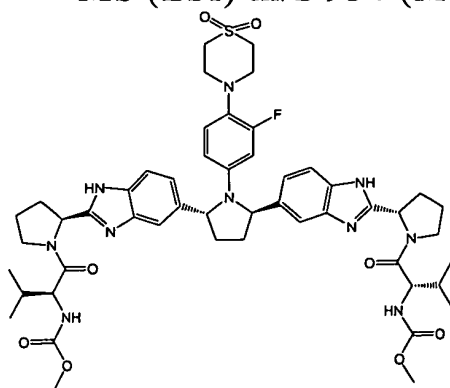
MS ESI+ m/z 961.4 (M+H)+



實例245

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-氟基-4-(六氫吡啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

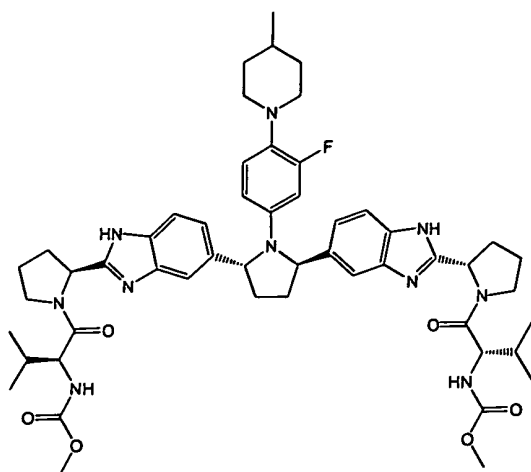
MS (ESI) m/z 934 (M+H)⁺



實例246

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(1,1-二氧化硫代嗎福啉-4-基)-3-氟苯基]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

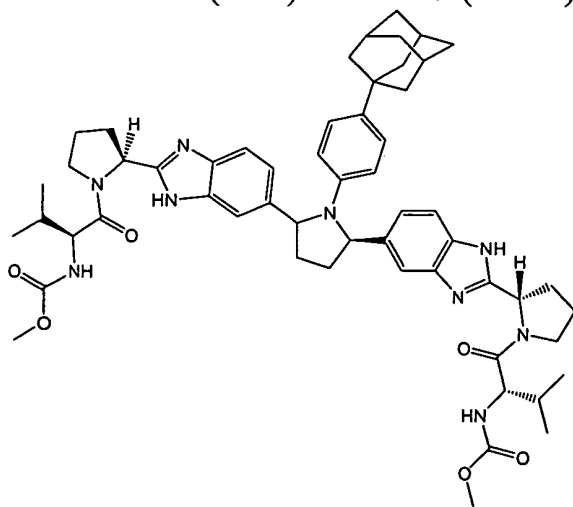
MS (ESI) m/z 984 (M+H)⁺



實例247

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-氟基-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

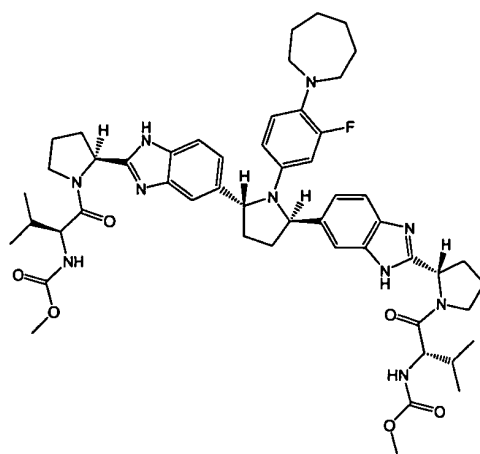
MS (ESI) m/z 948 ($M+H$)⁺



實例248

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(三環并[3.3.1.1.1~3,7~]癸-1-基)苯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

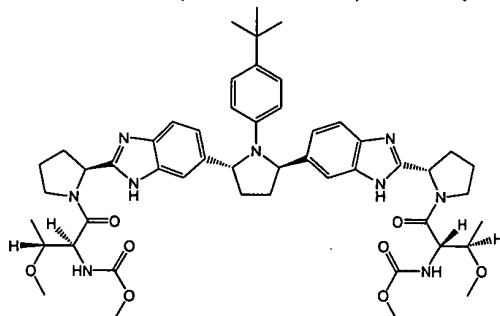
+ESI m/z (相對豐度) 967 (100, $M+H$)



實例249

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(一氮七環烷-1-基)-3-氟苯基]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

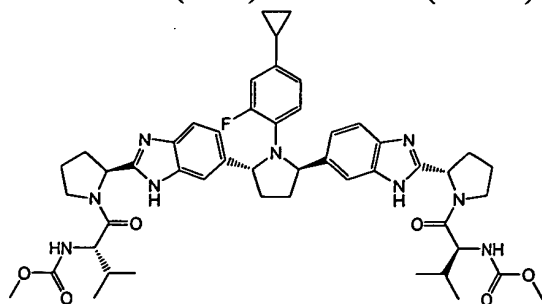
+ESI m/z (相對豐度) 948 (100, M+H)



實例250

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(2-((2S)-1-[N-(甲氧羰基)-O-甲基-L-羥丁胺醯基]四氫吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基)四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲氧基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

MS (ESI) m/z 920 (M+H)⁺。

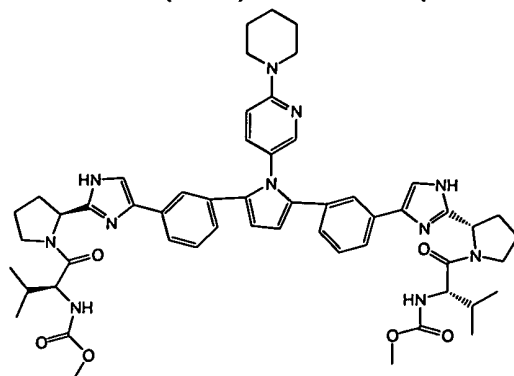


實例251

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-環丙基-2-氟苯基)-5-{2-[(2S)-1-

{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

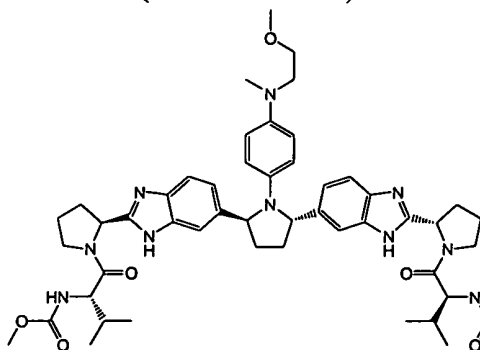
MS (ESI) m/z 890 ($M+H$)⁺。



實例252

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(3-{5-(3-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-[6-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基]-1H-吡咯-2-基}苯基)-1H-咪唑-2-基]四氫吡咯-1-基}-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

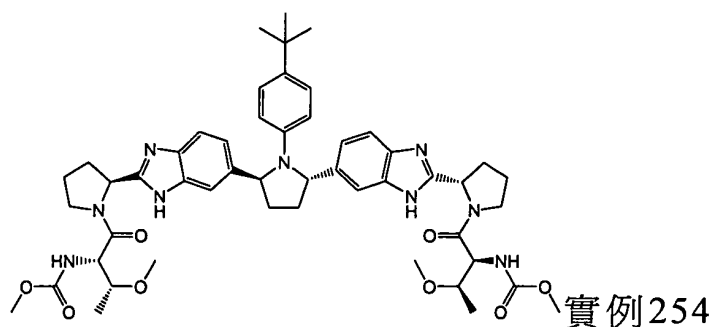
MS (ESI ; $M+H$) m/z = 964.5 。



實例253

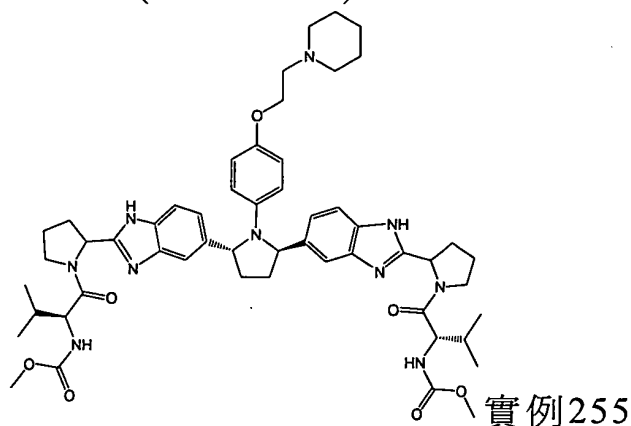
{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-{4-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]苯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

MS (ESI ; $M+H$) m/z = 919.4



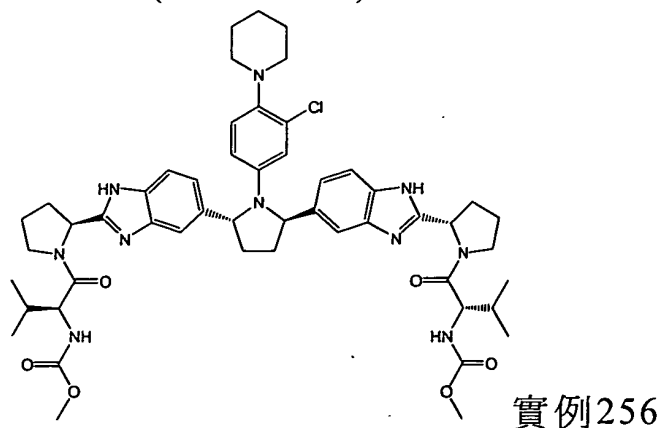
{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{6-[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-(2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-O-甲基-L-羥丁胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-6-基)四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲氧基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

MS (ESI ; M+H) m/z = 920.5



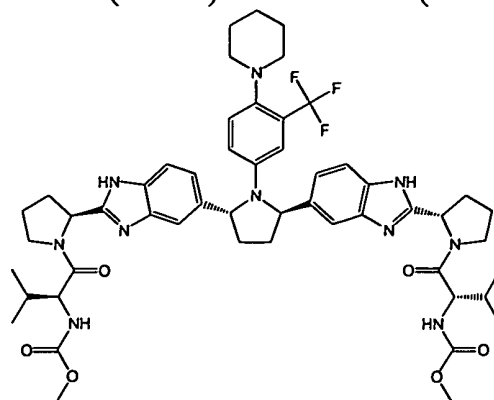
[(2S)-1-(2-{5-[(2R,5R)-5-[2-(1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁鹽基}四氫吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-1-{4-[2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基]苯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基]胺基甲酸甲酯

MS (ESI ; M+H) m/z = 959.6



{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-氨基-4-(六氢吡啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氢吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

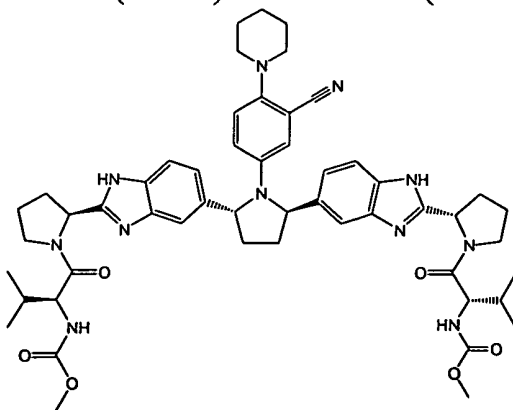
(ESI+) m/z 949.5 (M+H)+



實例257

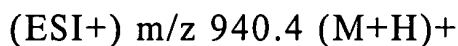
{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-1-[4-(六氢吡啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]四氢吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氢吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

(ESI+) m/z 983.5 (M+H)+



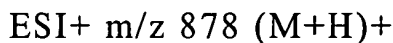
實例258

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-氨基-4-(六氢吡啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氢吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯



實例259

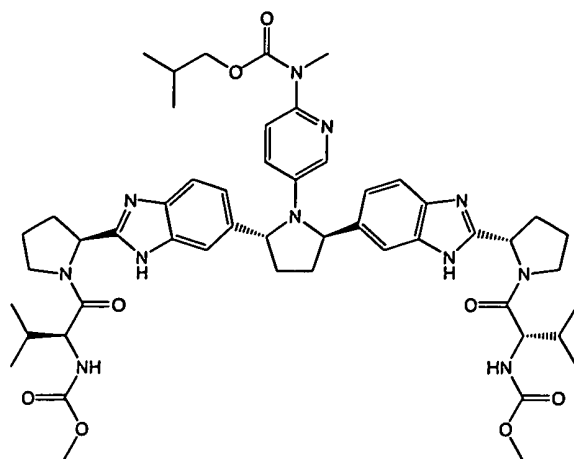
{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(6-乙氧基吡啶-3-基)-5-{2-[(2S)-1-
{(2S)-2-[(甲氧羰基)氨基]-3-甲基丁酰基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑
-6-基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氢吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮
基丁-2-基}氨基甲酸甲酯



實例260

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁酰基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-{6-[甲基(甲磺酰基)胺基]吡啶-3-基}四氢吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氢吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

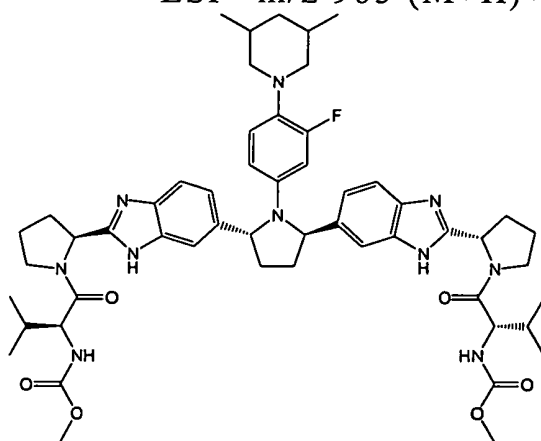
ESI+ m/z 940 (M+H)+



實例261

{5-[(2R,5R)-2,5-雙(2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-6-基)四氫吡咯-1-基]吡啶-2-基}甲基胺基
甲酸2-甲基丙酯

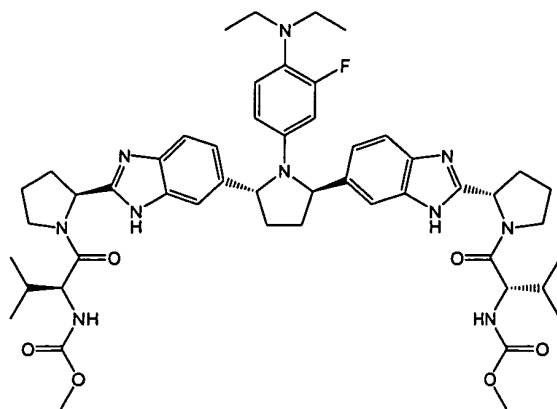
ESI+ m/z 963 (M+H)+



實例262

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(3,5-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-氟
苯基]-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁鹽基}四氫吡咯
-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡
咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

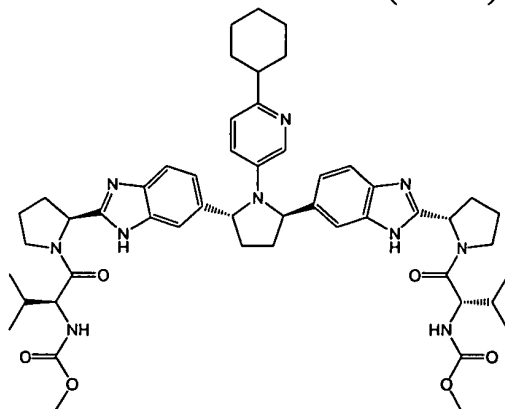
ESI+ m/z 962 (M+H)+



實例263

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(二乙胺基)-3-氟苯基]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}]四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

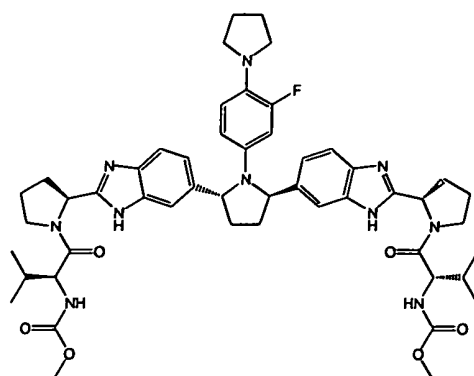
ESI+ m/z 922 (M+H)+



實例264

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(6-環己基吡啶-3-基)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}]四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

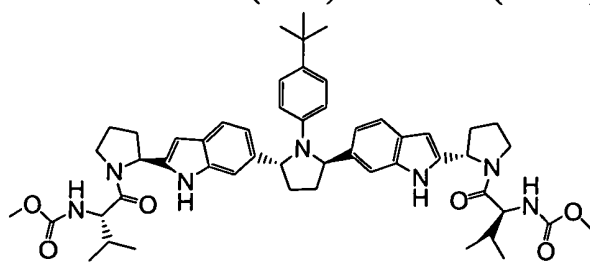
LC/MS : m/z 916.4 TFA方法



實例265

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-氟基-4-(四氫吡咯-1-基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

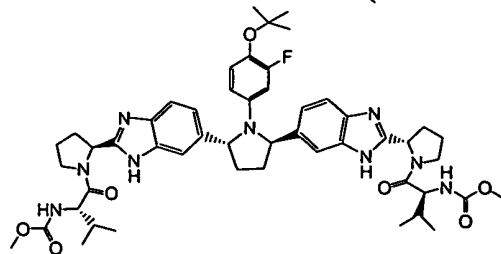
ESI+ (m/z) : 919.4 (m+H)



實例266

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-吡啶-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-吡啶-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

m/z = 886.5 (LC/MS)

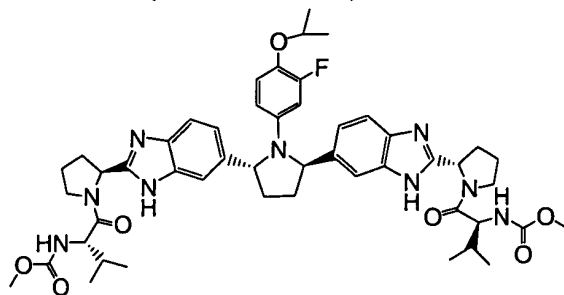


實例267

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁氧基-3-氟苯基)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

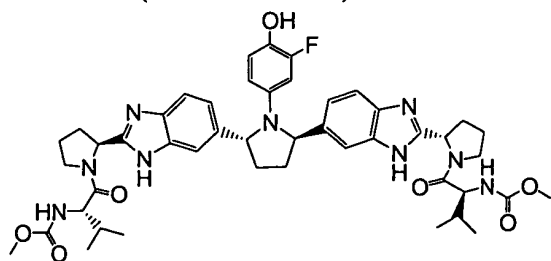
(ESI ; M+H) m/z = 922.4



實例268

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-氟基-4-(丙-2-基氧基)苯基]-5-
{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-
基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯
-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

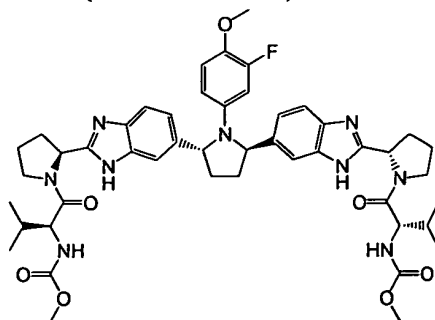
(ESI ; M+H) m/z = 908.5



實例269

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(3-氟基-4-羥苯基)-5-{2-[(2S)-1-
{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑
-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮
基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

(ESI ; M+H) m/z = 866.3

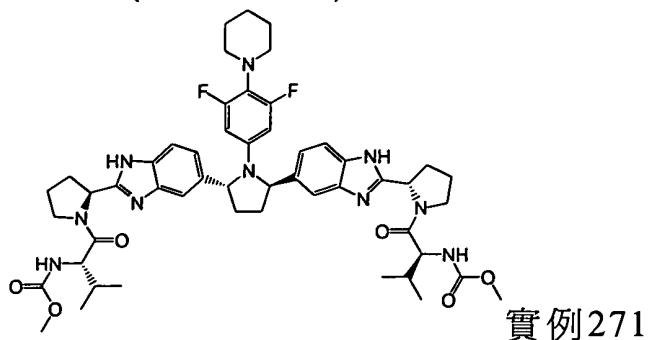


實例270

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(3-氟基-4-甲氧苯基)-5-{2-[(2S)-1-

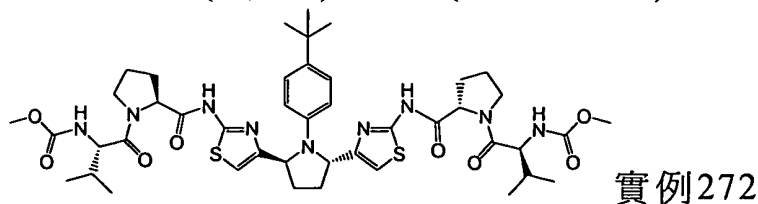
{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

(ESI ; M+H) m/z = 880



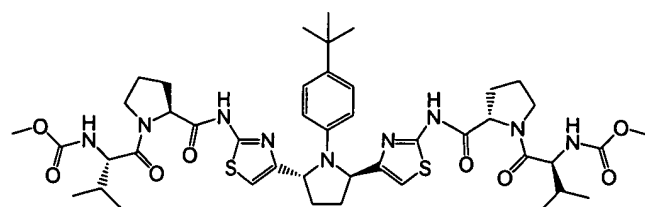
{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-二氟-4-(六氫吡啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.73-0.90 (m, 12H) 1.32-2.28 (m, 20H) 2.76 (s, 4H) 3.54 (s, 6H) 3.82 (s, 4H) 3.99-4.12 (m, 2H) 5.10-5.20 (m, 2H) 5.36 (d, $J=7.59$ Hz, 2H) 5.83-5.95 (m, 2H) 7.01-7.14 (m, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.26-7.33 (m, 3H) 7.41 (d, $J=8.24$ Hz, 1H) 7.49 (d, $J=8.24$ Hz, 1H) 12.01-12.31 (m, 2H) ; MS (ESI ; M+H) m/z = 951.5 。



[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{1,3-噻唑-4,2-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}雙胺基甲酸二甲酯

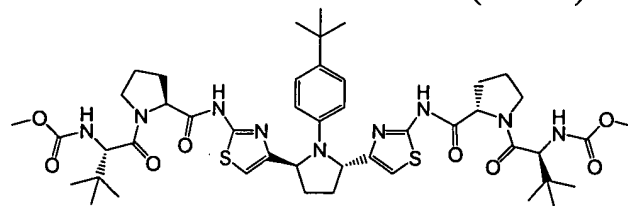
ESI m/z 908.4 (M+H)



實例273

([(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{1,3-噻唑
-4,2-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷
-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

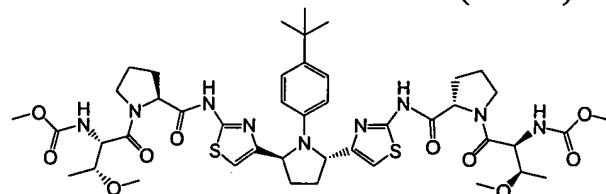
ESI m/z 908.4 (M+H)



實例274

([(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{1,3-噻唑
-4,2-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷
-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

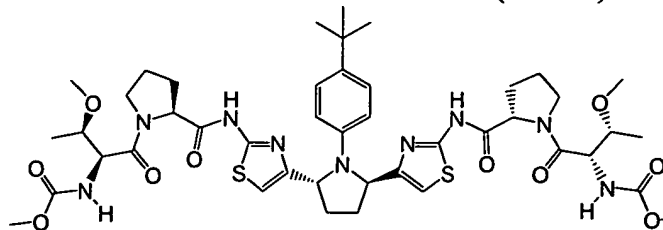
ESI m/z 936.5 (M+H)



實例275

([(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{1,3-噻唑
-4,2-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S,3R)-3-甲氧基-1-酮基丁
烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

ESI m/z 940.5 (M+H)



實例276

([(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{1,3-噻唑
-4,2-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S,3R)-3-甲氧基-1-酮基丁

•

COC(=O)N[C@H]1C[C@@H](C)[C@H](C)[C@H]1C(=O)N2C[C@H](C)[C@H]2C(=O)NC(=O)Nc3nc4c(s3)[C@H](c5ccc(cc5)C(C)(C)C)N6C[C@H](c7nc8c(s7)NC(=O)N[C@@H]9C[C@H](C)[C@H]9C(=O)NC(=O)OC)[C@H]6

[(2S,5S)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{1,3-噻唑
-4,2-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S,3S)-3-甲基-1-酮基戊烷
-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

COC(=O)N[C@H]1C[C@@H](C)C(=O)N1C(=O)Nc2nc3c(ncn3C4CC[C@H](C4)c5ccc(cc5)C6(C)(C)C)sc7c2n[nH]7C(=O)N[C@H]8C[C@@H](C)C(=O)N8C(=O)OC

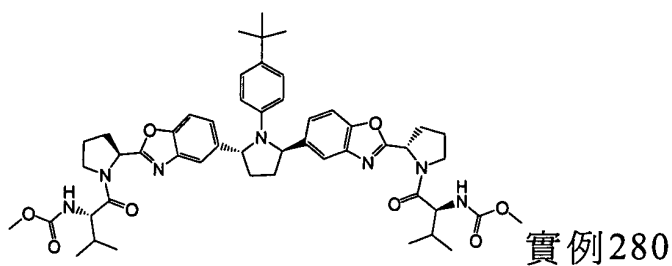
[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙{1,3-噻唑
 -4,2-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S,3S)-3-甲基-1-酮基戊烷
 -1,2-二基]}雙胺基甲酸二甲酯

CCOC(=O)N[C@@H](C)C(=O)N1CCC[C@H]1C2=NC3=C(N2)N=CN=C3C4=CC=CC=C4N5CCC[C@H]5C6=NC7=C(N6)N=CN=C7C8=CC=C(C(C)(C)C)C=C8C9=CC=CC=C9N10CCC[C@H]10C(=O)N[C@@H](C)C(=O)OC

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[1-(4-第三-丁基苯

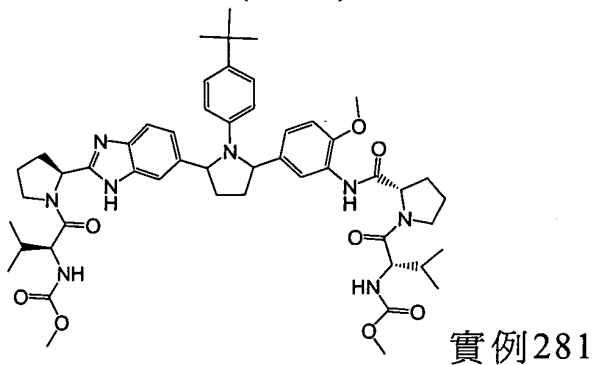
基)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁酰基}四氢吡咯-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}四氢吡咯-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}四氢吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

C172212A.doc



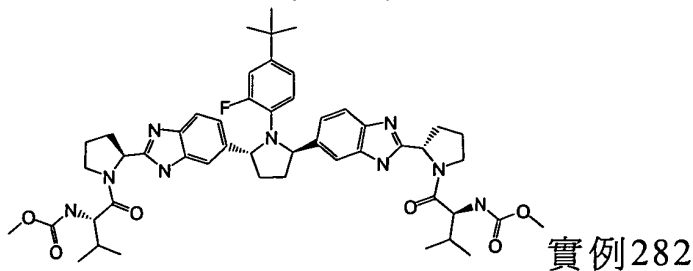
{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-{2-[(2S)-1-
{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1,3-苯并咪唑
-6-基}四氫吡咯-2-基]-1,3-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮
基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

ESI+ : (M+H) : 890.5



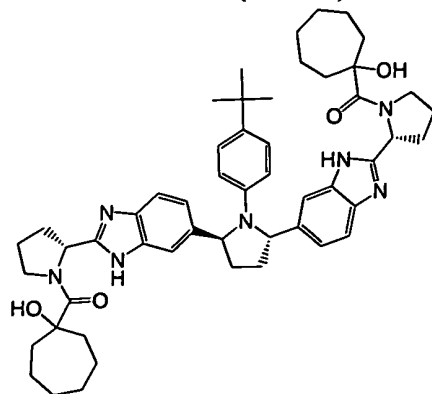
N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基-N-{5-[1-(4-第三-丁基苯基)-
5-(2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并
咪唑-6-基)四氫吡咯-2-基]-2-甲氧苯基}-L-脯胺醯胺

ESI+ : (M+H) : 921.5



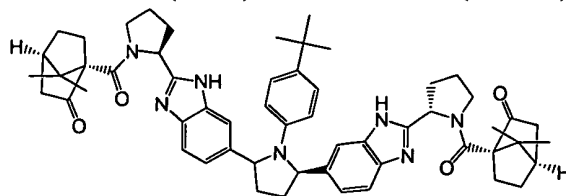
{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基-2-氟苯
基)-5-{2-[(2S)-1- {(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯
-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡
咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

ESI+ : (M+H) : 906.4



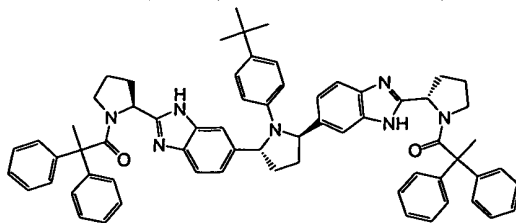
實例283

{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙[1H-苯并咪唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙[(1-羥基環庚基)甲酮]

MS (ESI)正離子 854 (M+H)⁺。

實例284

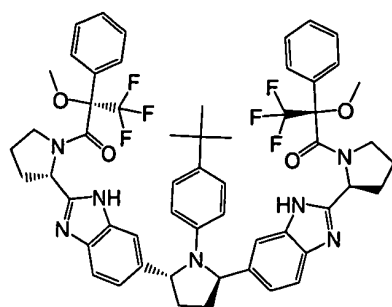
(1S,4R,1'S,4'R)-1,1'-{[(2R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙[1H-苯并咪唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基羰基]}雙(7,7-二甲基雙環并[2.2.1]庚-2-酮)

MS (ESI)正離子 902 (M+H)⁺。

實例285

1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙[1H-苯并咪唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙(2,2-二苯基丙-1-酮)

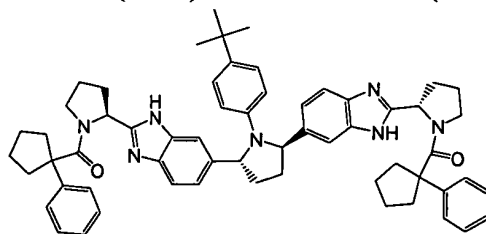
未發現MS (ESI)正離子(M+H)⁺，但發現MS (APCI)正離子 990 (M+H)⁺



實例286

(2S,2'S)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]
雙[1H-苯并咪唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙(3,3,3-三氟-2-甲
氧基-2-苯基丙-1-酮)

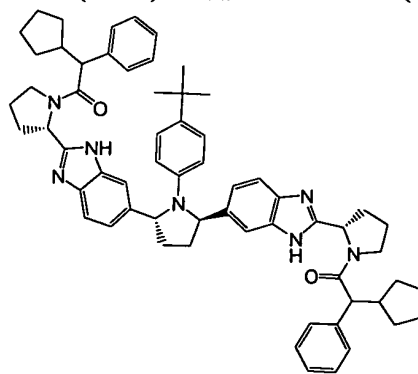
MS (ESI)正離子 1006 (M+H)⁺。



實例287

{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙[1H-苯并咪
唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙[(1-苯基環戊基)甲酮]

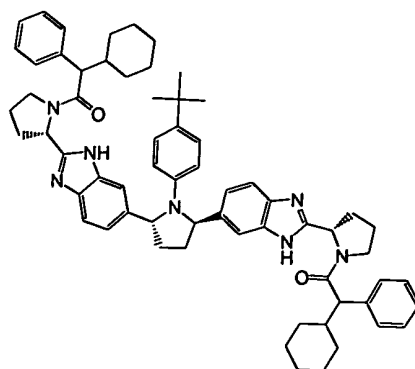
MS (ESI)正離子 918.6 (M+H)⁺。



實例288

1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙[1H-
苯并咪唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙(2-環戊基-2-苯基乙酮)

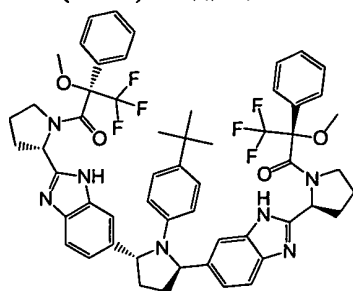
MS (ESI)正離子 946 (M+H)⁺。



實例289

1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙[1H-苯并咪唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙(2-環己基-2-苯基乙酮)

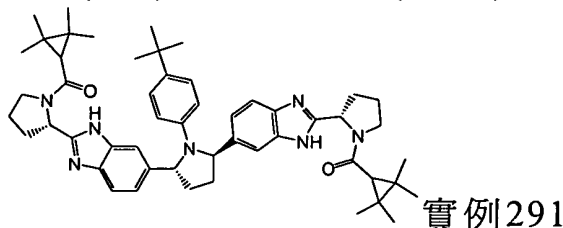
MS (ESI)正離子 974 (M+H)⁺。



實例290

(2R,2'R)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙[1H-苯并咪唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙(3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙-1-酮)

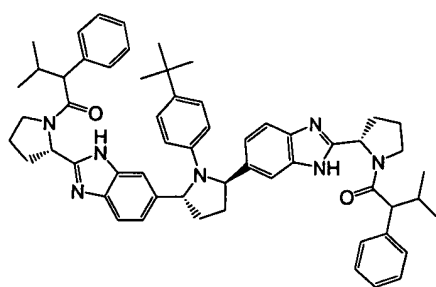
MS (ESI)正離子 1006 (M+H)⁺。



實例291

{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙[1H-苯并咪唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲酮]

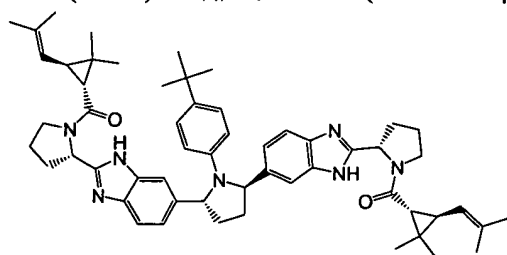
MS (ESI)正離子 822 (M+H)⁺。



實例292

1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙[1H-苯并咪唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙(3-甲基-2-苯基丁-1-酮)

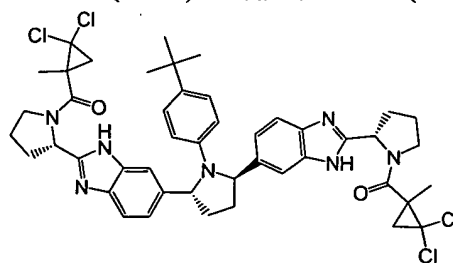
MS (ESI)正離子893 ($M+NH_4-H_2O$)⁺。



實例293

{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙[1H-苯并咪唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙{[(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(2-甲基丙-1-烯-1-基)環丙基]甲酮}

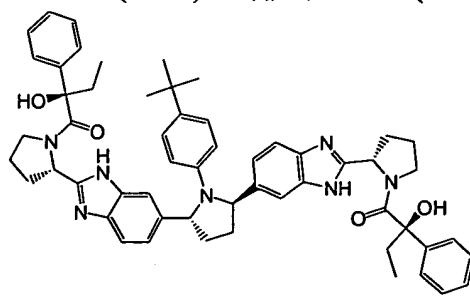
MS (ESI)正離子874 ($M+H$)⁺。



實例294

{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙[1H-苯并咪唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙[(2,2-二氯-1-甲基環丙基)甲酮]

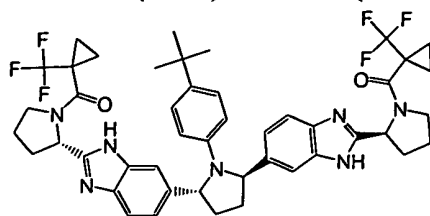
MS (ESI)正離子874 ($M+H$)⁺。



實例295

(2R,2'R)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]
雙[1H-苯并咪唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙(2-羥基-2-苯基丁
-1-酮)

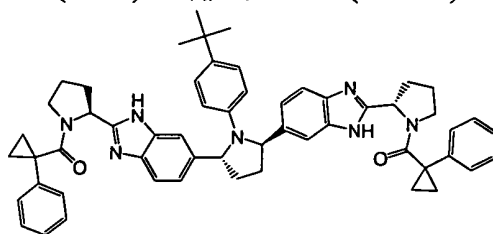
MS (ESI)正離子(M+H)⁺。



實例296

{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙[1H-苯并咪
唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙{[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮}

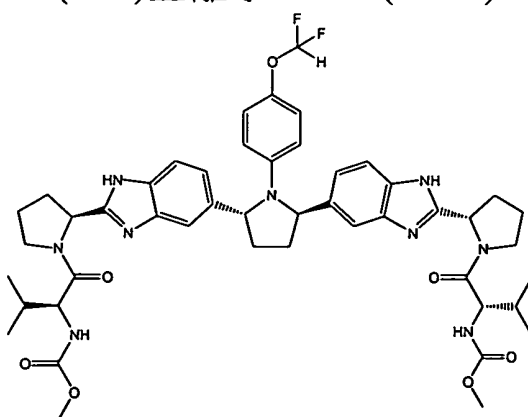
MS (ESI)正離子846 (M+H)⁺。



實例297

{[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)四氫吡咯-2,5-二基]雙[1H-苯并咪
唑-6,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基]}雙[(1-苯基環丙基)甲酮]

MS (ESI)正離子862.5 (M+H)⁺。

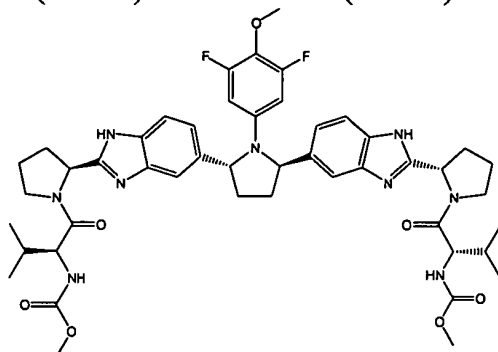


實例298

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(二氟甲氧基)苯
基]-5-{2-[(2S)-1- {(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯

-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

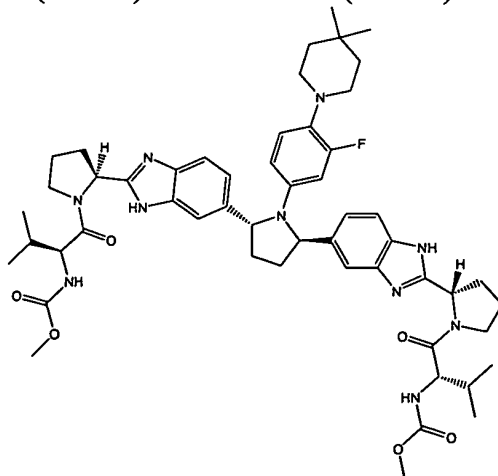
(ESI+) m/z 898.4 (M+H)+



實例299

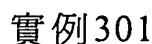
{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,5-二氟-4-甲氧基)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

(ESI+) m/z 898.4 (M+H)+



實例300

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-氟苯基]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

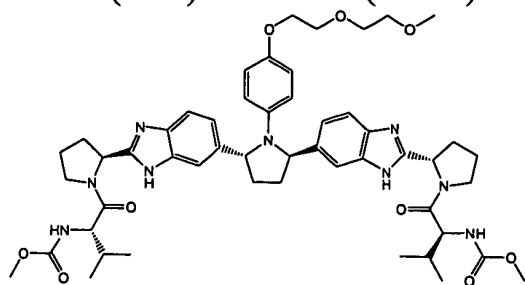


實例302

COC(=O)NC(C)C(=O)N1CCCC1[C@H]2c3ccc[nH]3C=C2N4CCCC4[C@@H]5C6=CC=C(F)C(C7CC7)=C6[N+]5=C4C8=CC=C(N9CCCC9C(=O)NC(C)C(=O)N10CCCC10)[N+]8=C3

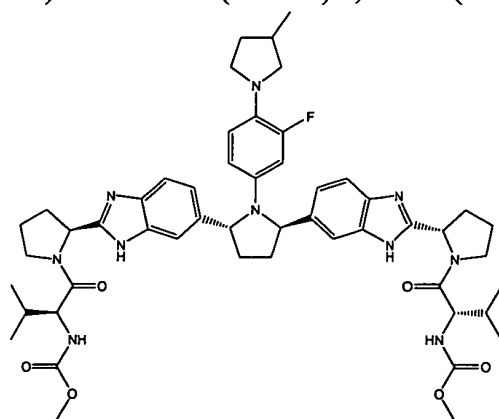
C172212A.doc

基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

MS (ESI) m/z 891 (M+H)⁺

實例303

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-{4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

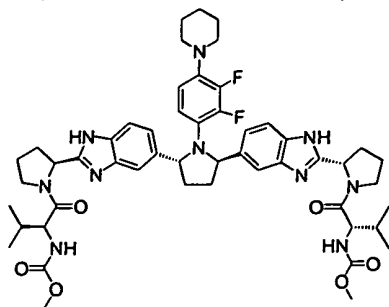
MS (ESI) m/z 950 (M+H)⁺, 948 (M-H)⁺.

實例304

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-氟基-4-(3-甲基四氫吡咯-1-基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.76-0.89 (m, 12H) 0.95 (d, J=6.72 Hz, 3H) 1.62-1.72 (m, 2H) 1.83-2.06 (m, 9H) 2.09-2.24 (m, 6H) 2.52-2.61 (m, 2H) 2.91-3.15 (m, 4H) 3.52 (s, 6H) 3.74-3.86 (m, 4H) 4.05

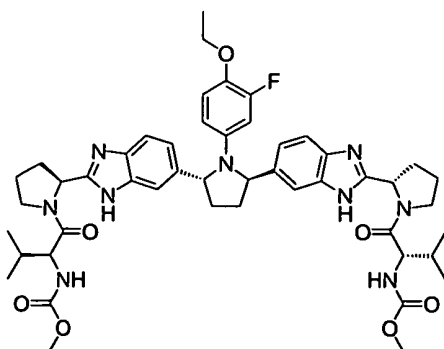
(t, J=8.35 Hz, 2H) 5.08-5.17 (m, 2H) 5.26-5.38 (m, 2H) 5.97-6.10 (m, 2H) 6.35-6.45 (m, 1H) 7.01-7.08 (m, 2H) 7.19 (s, 1H) 7.25-7.32 (m, 3H) 7.36 (d, J=8.24 Hz, 1H) 7.44 (d, J=7.92 Hz, 1H) 12.01 (s, 2H)。



實例305

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[2,3-二氟-4-(六氫吡啶-1-基)苯基]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

ESI+ (m/z) : 951.5 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 0.74-0.90 (m, 12H) 1.35-1.41 (m, 2H) 1.44-1.51 (m, 4H) 1.73-1.83 (m, 2H) 1.86-2.02 (m, 6H) 2.14-2.23 (m, 4H) 2.59-2.72 (m, 6H) 3.53 (s, 6H) 3.77-3.84 (m, 4H) 3.97-4.10 (m, 2H) 5.06-5.18 (m, 2H) 5.46-5.56 (m, 2H) 6.36-6.47 (m, 2H) 7.03-7.11 (m, 2H) 7.23-7.45 (m, 6H) 11.95-12.10 (m, 2H)

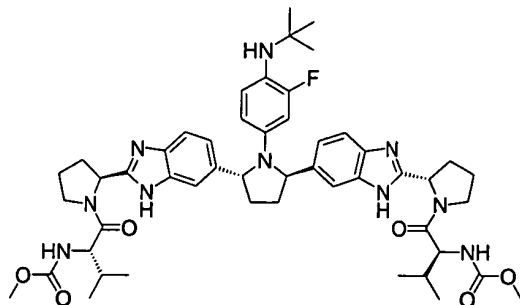


實例306

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-乙氧基-3-氟苯基)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑

-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡咯-1-基]-3-甲基-1-酮
基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

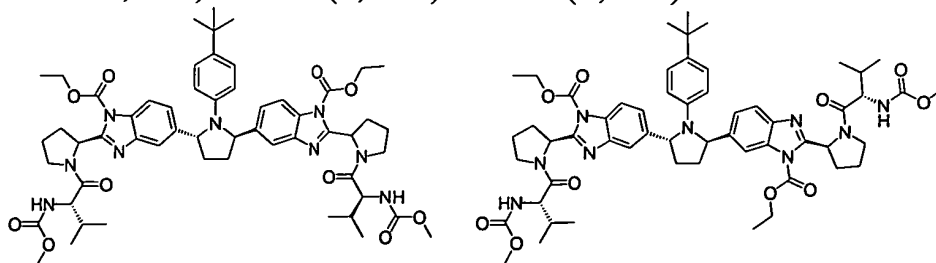
ESI+ (m/z) : 894.4



實例307

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(第三-丁基胺基)-3-氟苯
基]-5-{2- [(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯
-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}四氫吡
咯-1-基]-3-甲基-1-酮基丁-2-基}胺基甲酸甲酯

ESI+ (m/z) : 922 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)δppm 0.75-0.90
(m, 12H) 0.97 (s, 9H) 1.61-1.71 (m, 2H) 1.83-2.04 (m, 6H) 2.12-2.23 (m,
4H) 3.52 (s, 6H) 3.76-3.86 (m, 4H) 4.01-4.08 (m, 2H) 5.09-5.17 (m, 2H)
5.27-5.37 (m, 2H) 5.98-6.07 (m, 2H) 6.56-6.66 (m, 1H) 7.06 (t, J=7.92
Hz, 2H) 7.19 (s, 1H) 7.27 (d, J=9.00 Hz, 3H) 7.38 (d, J=8.24 Hz, 1H)
7.46 (d, J=8.13 Hz, 1H) 12.00 (s, 1H) 12.08 (s, 1H)



實例308

5-[(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-[1-(乙氧羰
基)-2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯
并咪唑-5-基]四氫吡咯-2-基}-2-{1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]四

氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-1-羧酸乙酯

與

5-{(2R,5R)-1-(4-第三-丁基苯基)-5-[1-(乙氧羰

基)-2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-6-基]四氫吡咯-2-基}-2-{(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-1-羧酸乙酯

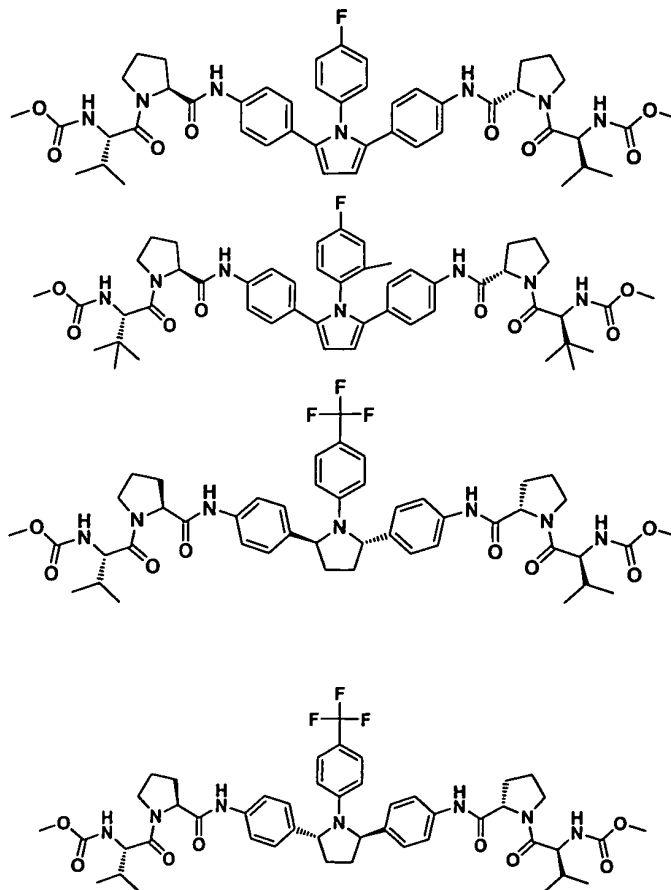
ESI+ (m/z): 1032.5; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δppm 0.70-1.04 (m, 12H) 1.08 (s, 9H) 1.33-1.46 (m, 6H) 1.65-1.77 (m, 2H) 1.81-2.13 (m, 8H) 2.20-2.28 (m, 2H) 2.55-2.62 (m, 2H) 3.53 (d, J=4.23 Hz, 6H) 3.80-3.92 (m, 4H) 4.04-4.13 (m, 2H) 4.41-4.59 (m, 4H) 5.38-5.49 (m, 2H) 5.66-5.76 (m, 2H) 6.17-6.33 (m, 2H) 6.82-7.00 (m, 3H) 7.18-7.56 (m, 5H) 7.75-7.91 (m, 2H)

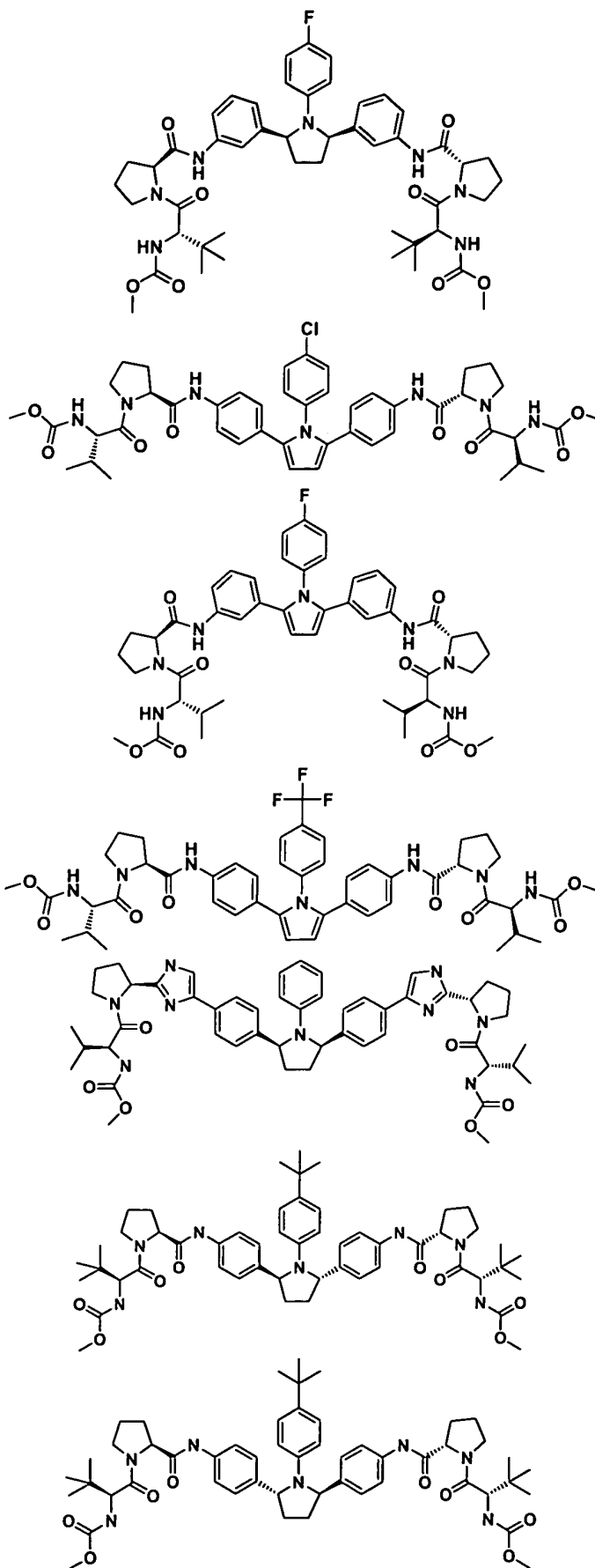
實例52, 53, 54, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 101, 102, 103, 109, 110, 111, 112, 113, 117, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 144, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 161, 162, 163, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 173, 176, 178, 179, 180, 181, 183, 184, 185, 186, 188, 189, 191, 192, 194, 195, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 205, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 224, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 240, 241, 242, 245, 247, 248, 250, 251, 252, 254, 256, 257, 258, 262, 263, 264, 266, 267, 268, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 282, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 305及306之標題化合物係在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下顯示EC₅₀值低於約0.1 nM。實例51, 55, 56, 57, 70, 71, 72, 73,

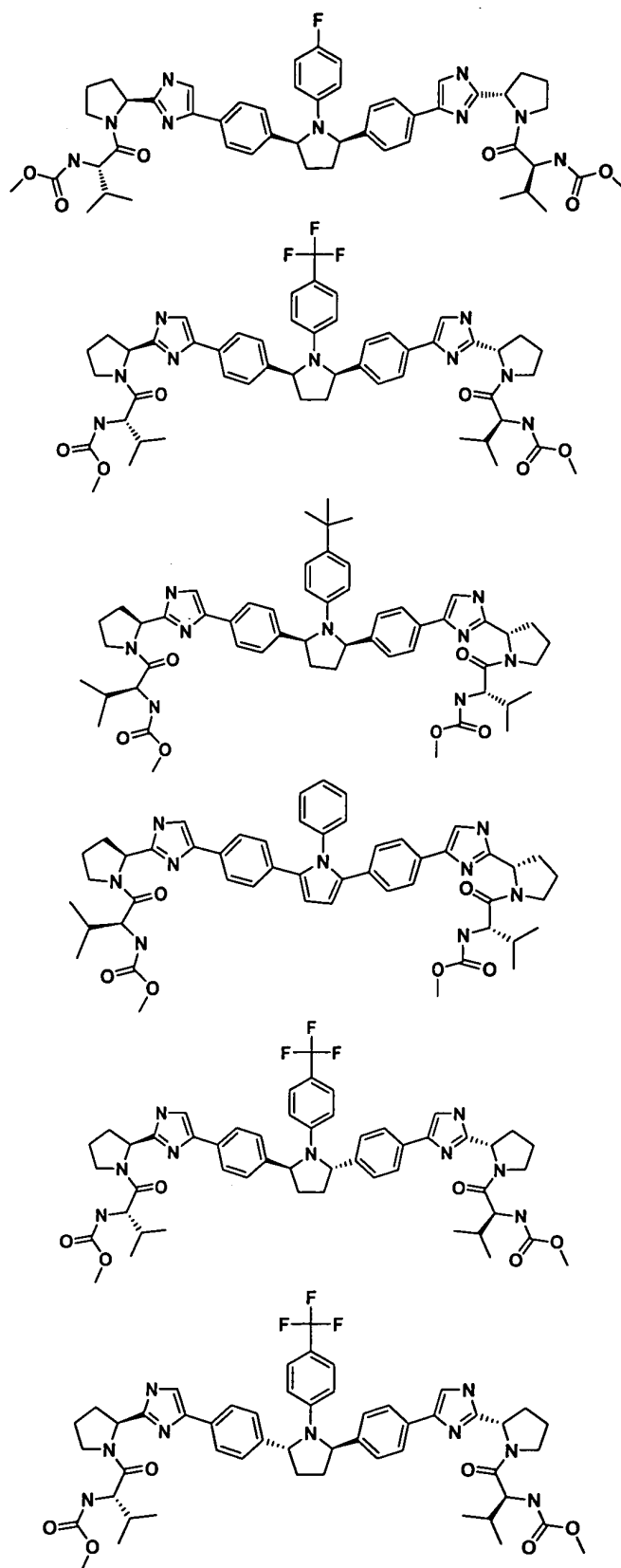
78, 98, 100, 108, 114, 115, 116, 119, 120, 133, 134, 142, 143, 147, 164, 172, 174, 182, 196, 204, 206, 222, 223, 225, 239, 244, 249, 253, 259, 261, 265, 281, 287, 288, 292, 303, 304, 307及308之標題化合物係在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下顯示 EC_{50} 值為約0.1至約1 nM。實例92, 105, 106, 107, 118, 124, 158, 165, 175, 177, 187, 190, 193, 213, 232, 243, 246, 255, 260, 269, 279, 280, 283, 284, 285, 286, 289, 290, 291及293之標題化合物係在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下顯示 EC_{50} 值為約1至約100 nM。

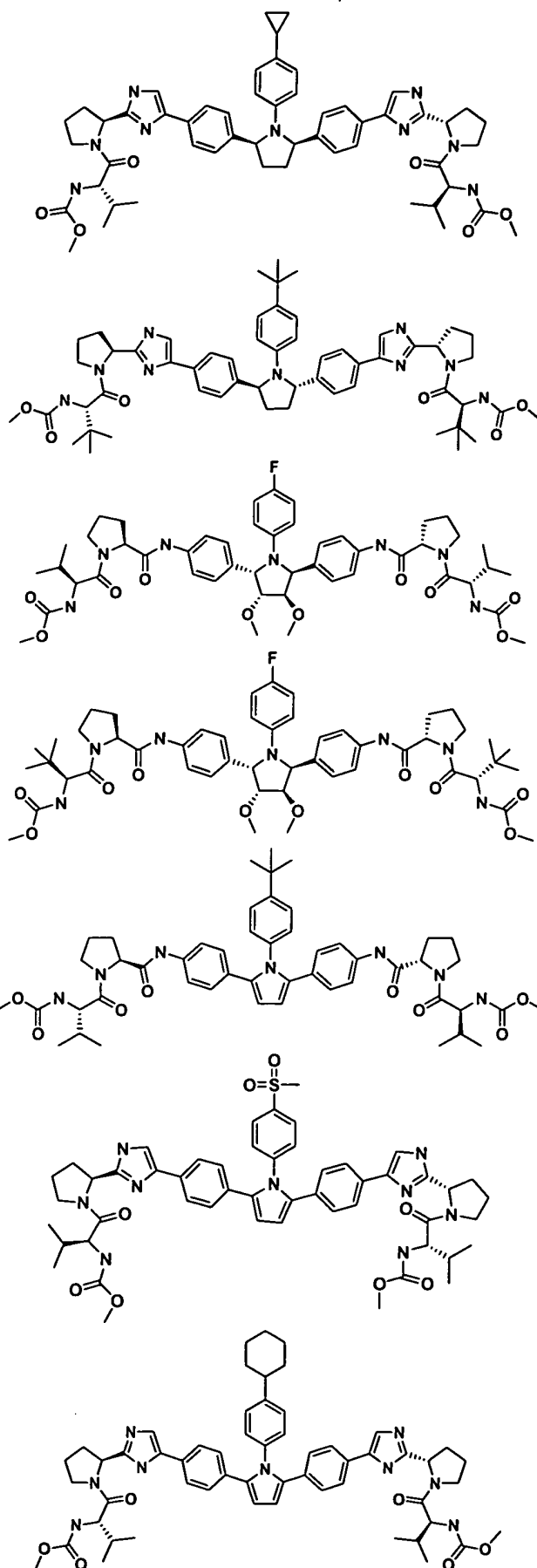
本發明亦意欲涵蓋在實例1-308中之各化合物之藥學上可接受鹽，以及下文所述各化合物之藥學上可接受鹽。

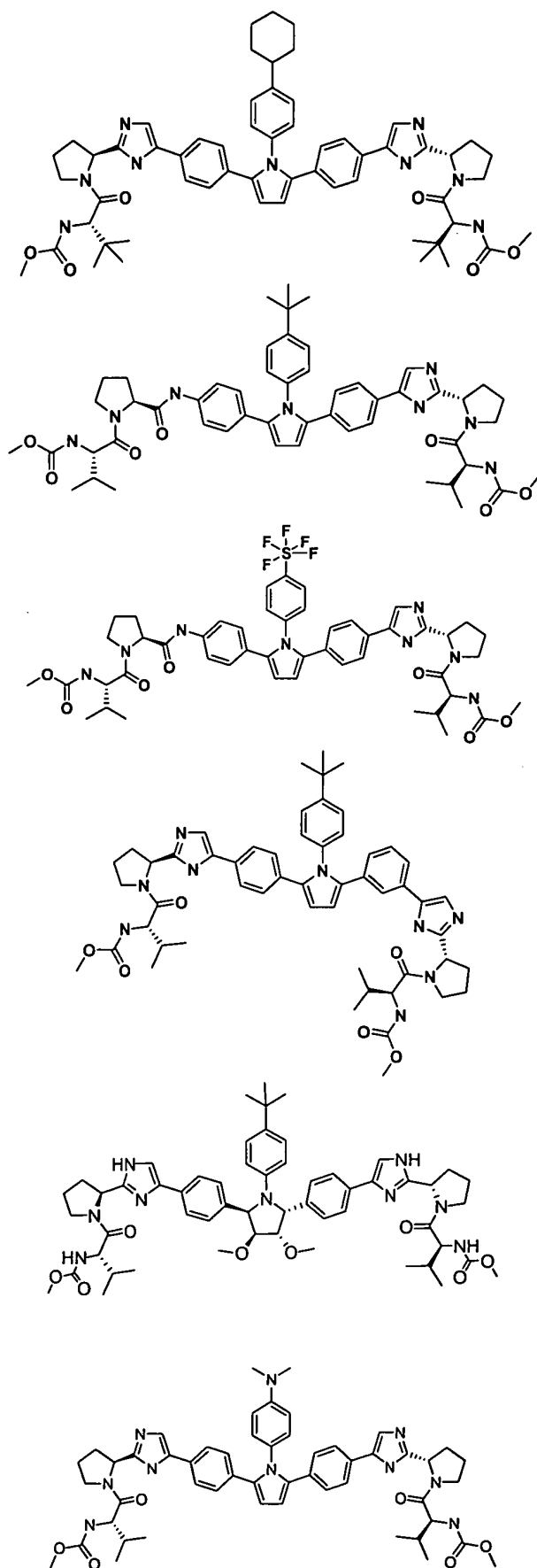
下列化合物係以類似方式，根據上文所述之程序製成：





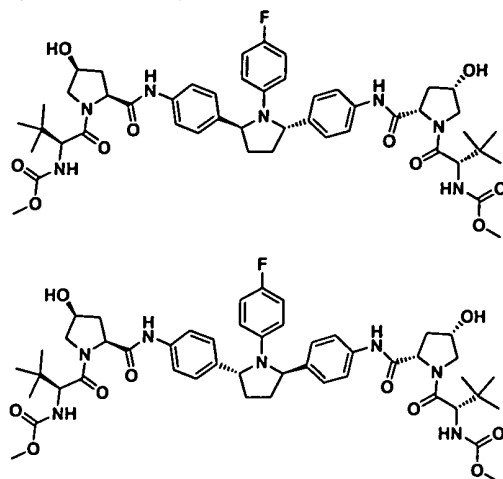




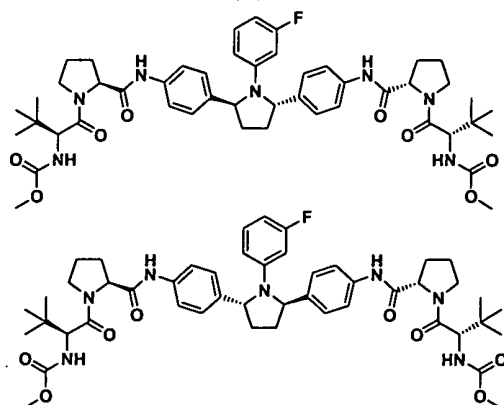


當使用HCV 1b-Con1複製子檢測，於5% FBS存在下測試時，
各上述化合物係顯示EC₅₀值低於1 nM。

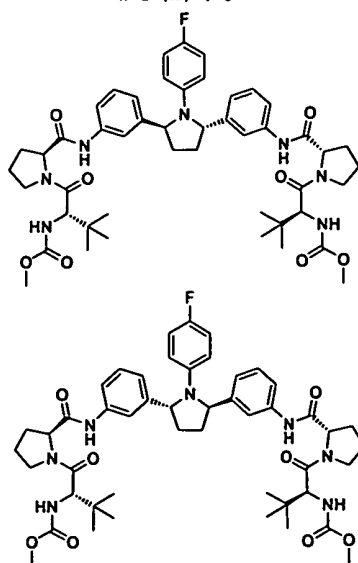
此外，立體異構物之下列混合物係根據類似上述之程序製成，其中於各立體異構物混合物中之各化合物可容易地使用如熟諳此藝者所明瞭之對掌性層析或其他適當方法單離，因此，本發明之特徵亦為在此等立體異構物混合物中之各化合物：



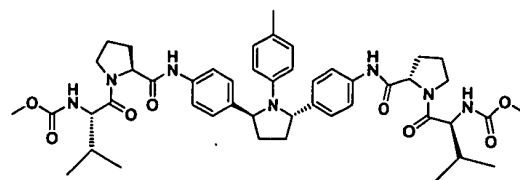
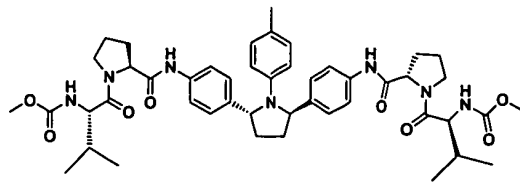
混合物1



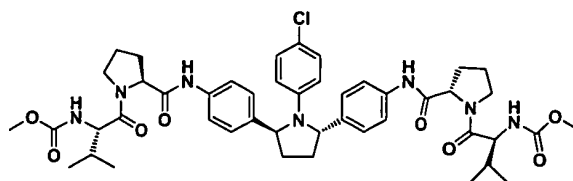
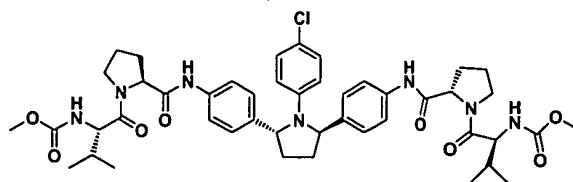
混合物2



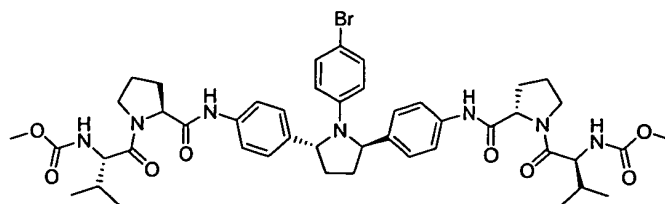
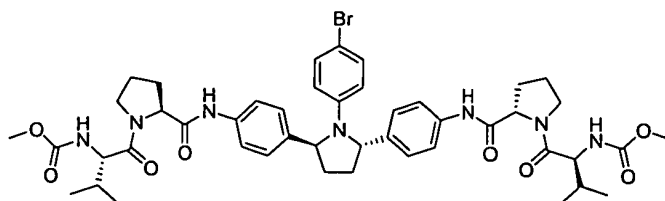
混合物3



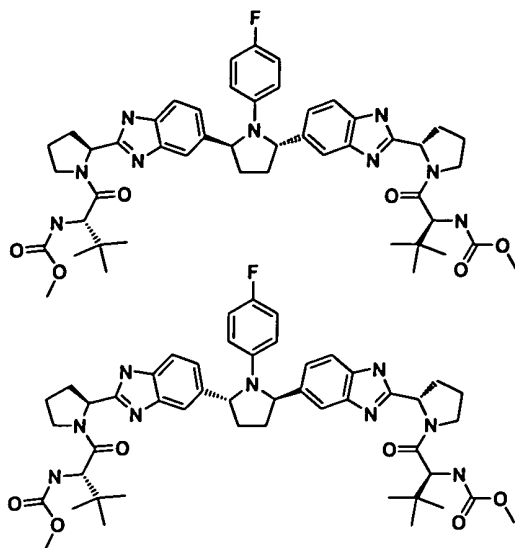
混合物4



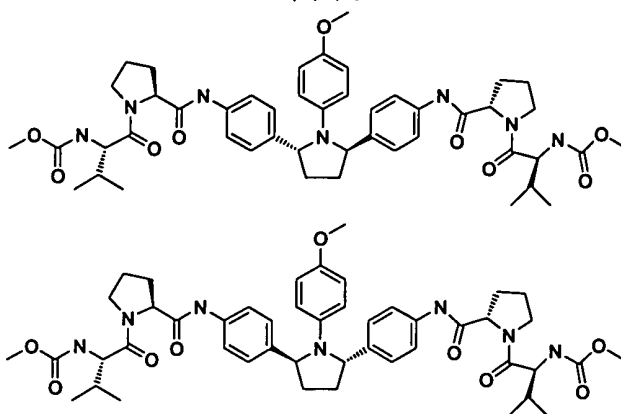
混合物5



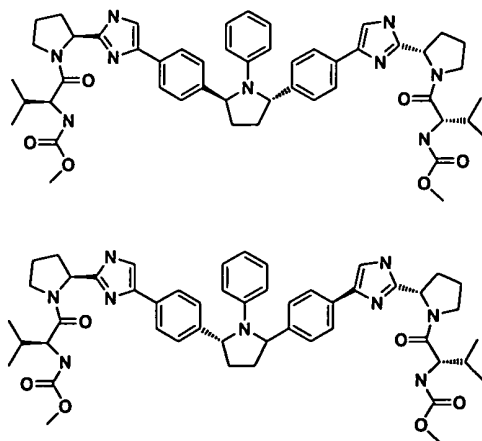
混合物6



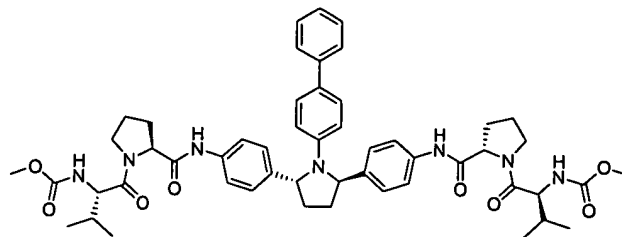
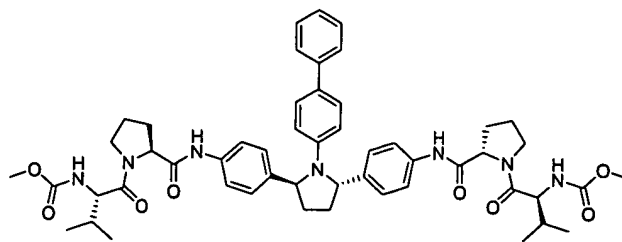
混合物7



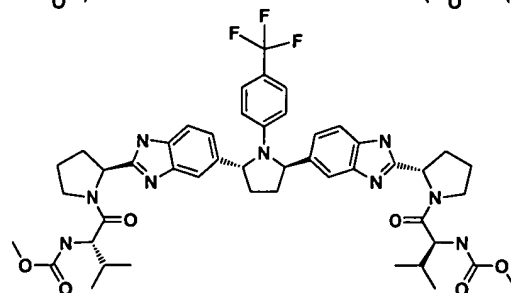
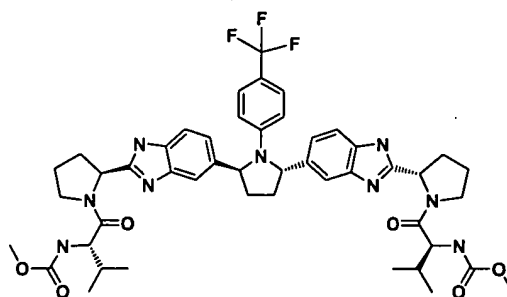
混合物8



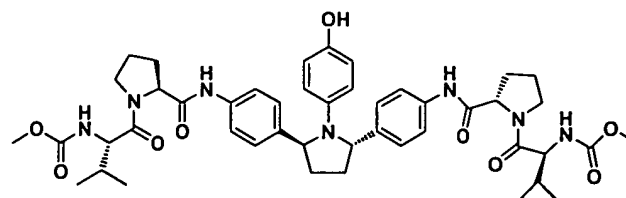
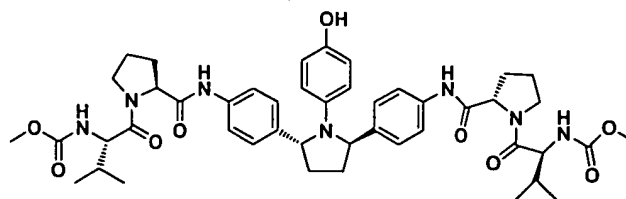
混合物9



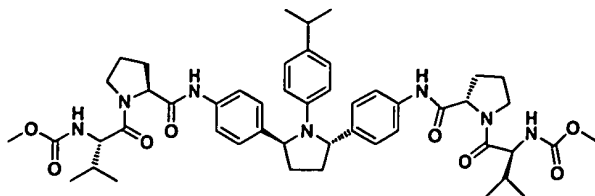
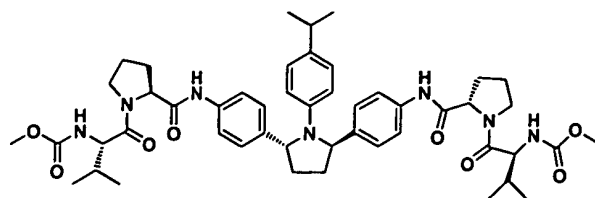
混合物10



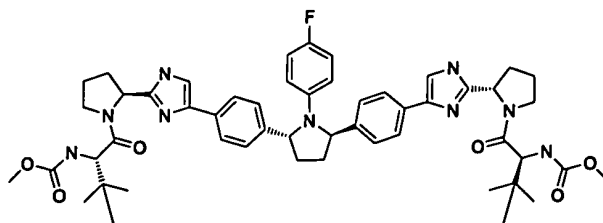
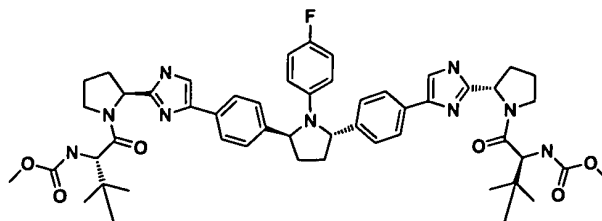
混合物11



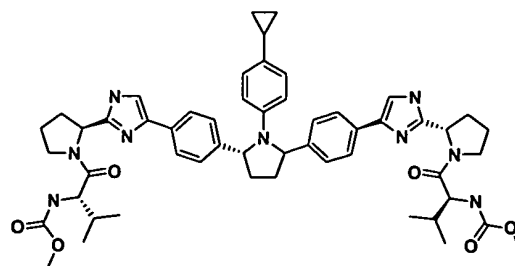
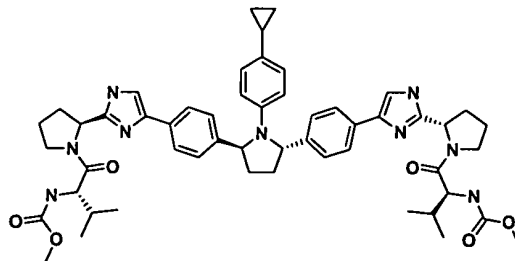
混合物12



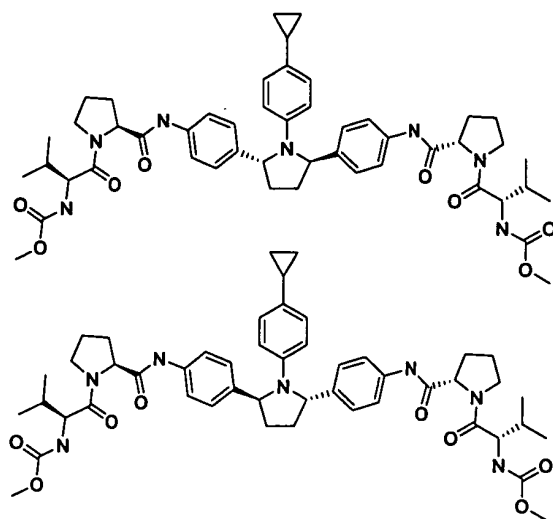
混合物13



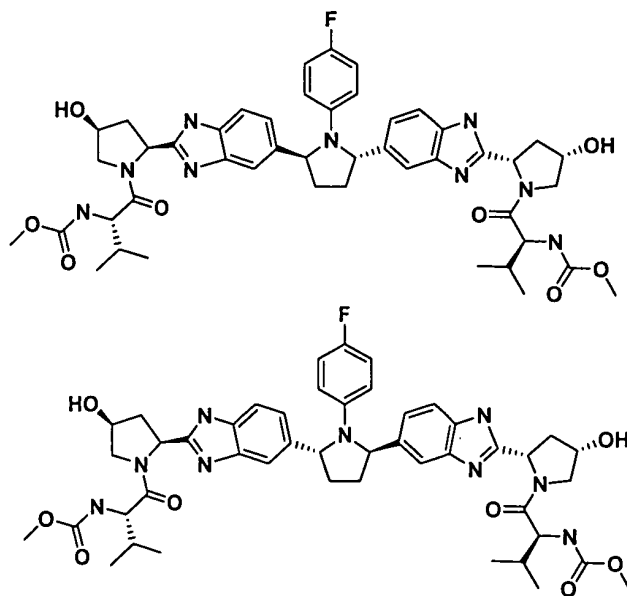
混合物14



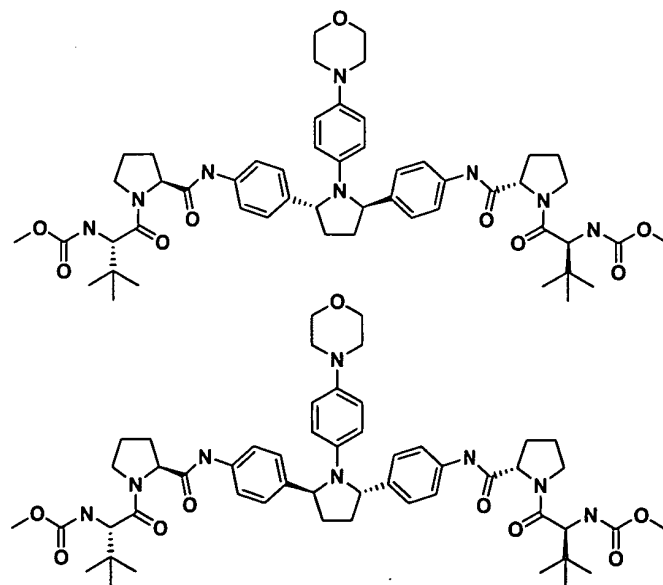
混合物15



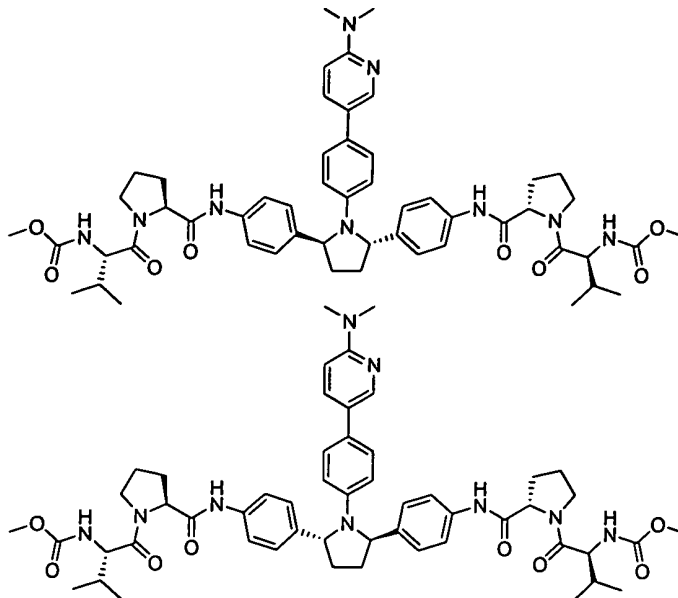
混合物16



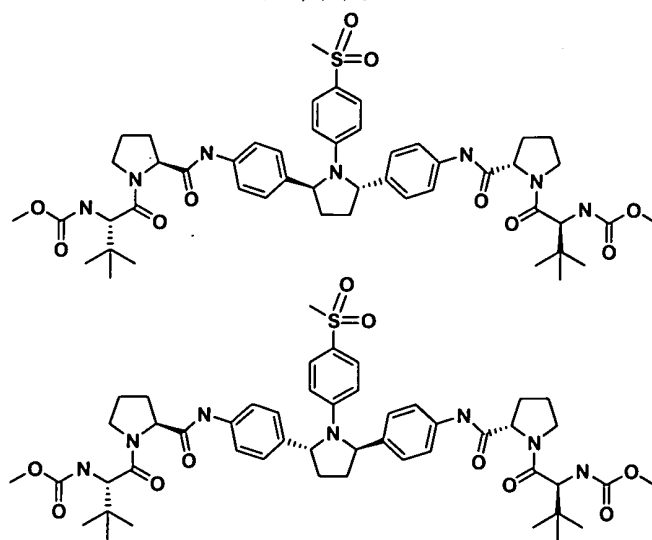
混合物17



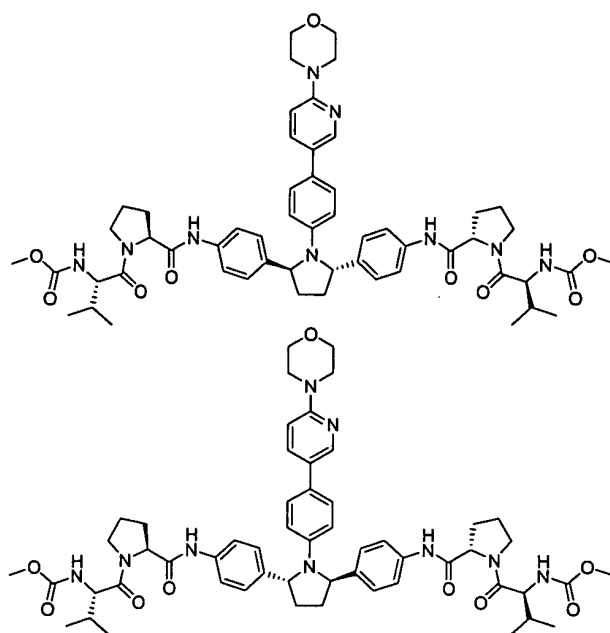
混合物18



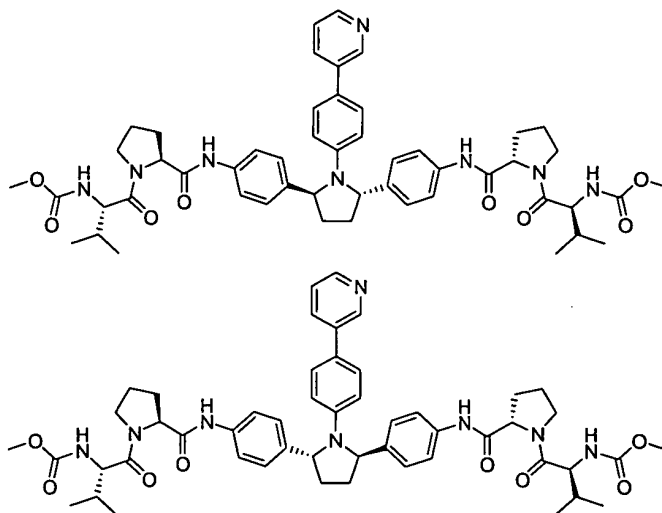
混合物19



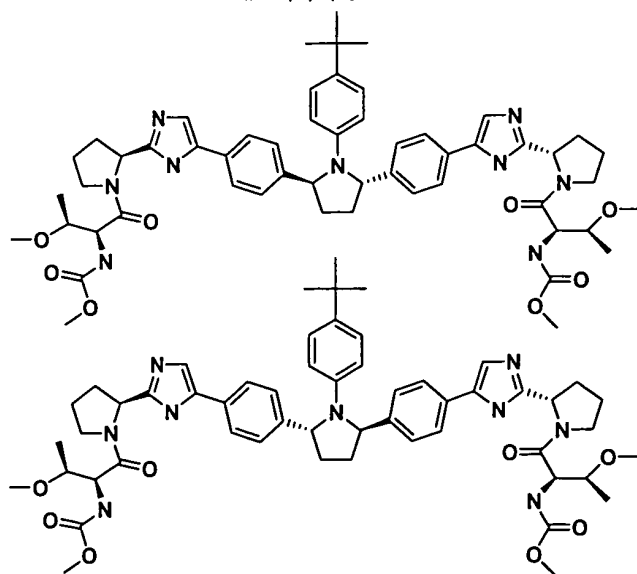
混合物20



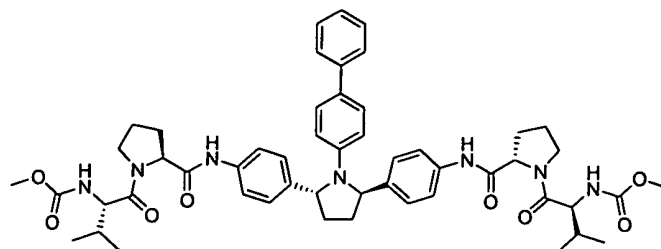
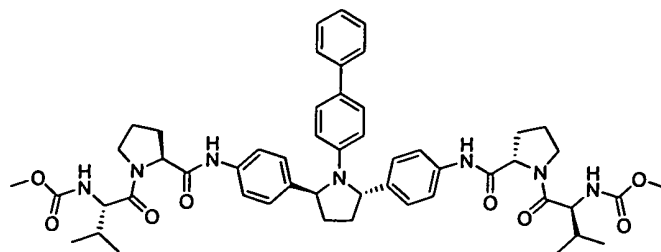
混合物21



混合物22



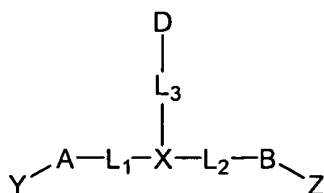
混合物23



混合物24

當使用HCV 1b-Con1複製子檢測，於5% FBS存在下測試時，各上述混合物(惟混合物12除外)係顯示EC₅₀值低於1 nM。混合物12係在HCV 1b-Con1複製子檢測中，於5% FBS存在下顯示EC₅₀值為約1至10 nM。

同樣地，下列式I化合物或其藥學上可接受之鹽可以類似方式根據上述圖式與程序製成，



I

其中A係選自表1a，B係選自表1b，D係選自表2，Y與Z係各獨立

選自表3，及 $\begin{array}{c} \text{L}_3 \\ | \\ \text{L}_1-\text{X}-\text{L}_2 \end{array}$ 係選自表4，且A, B, D及X係各獨立視情況被一或多個R_A取代，且其中L₁、L₂、L₃及R_A均如上述。L₁、L₂及L₃較佳為鍵結。

表 1a. A

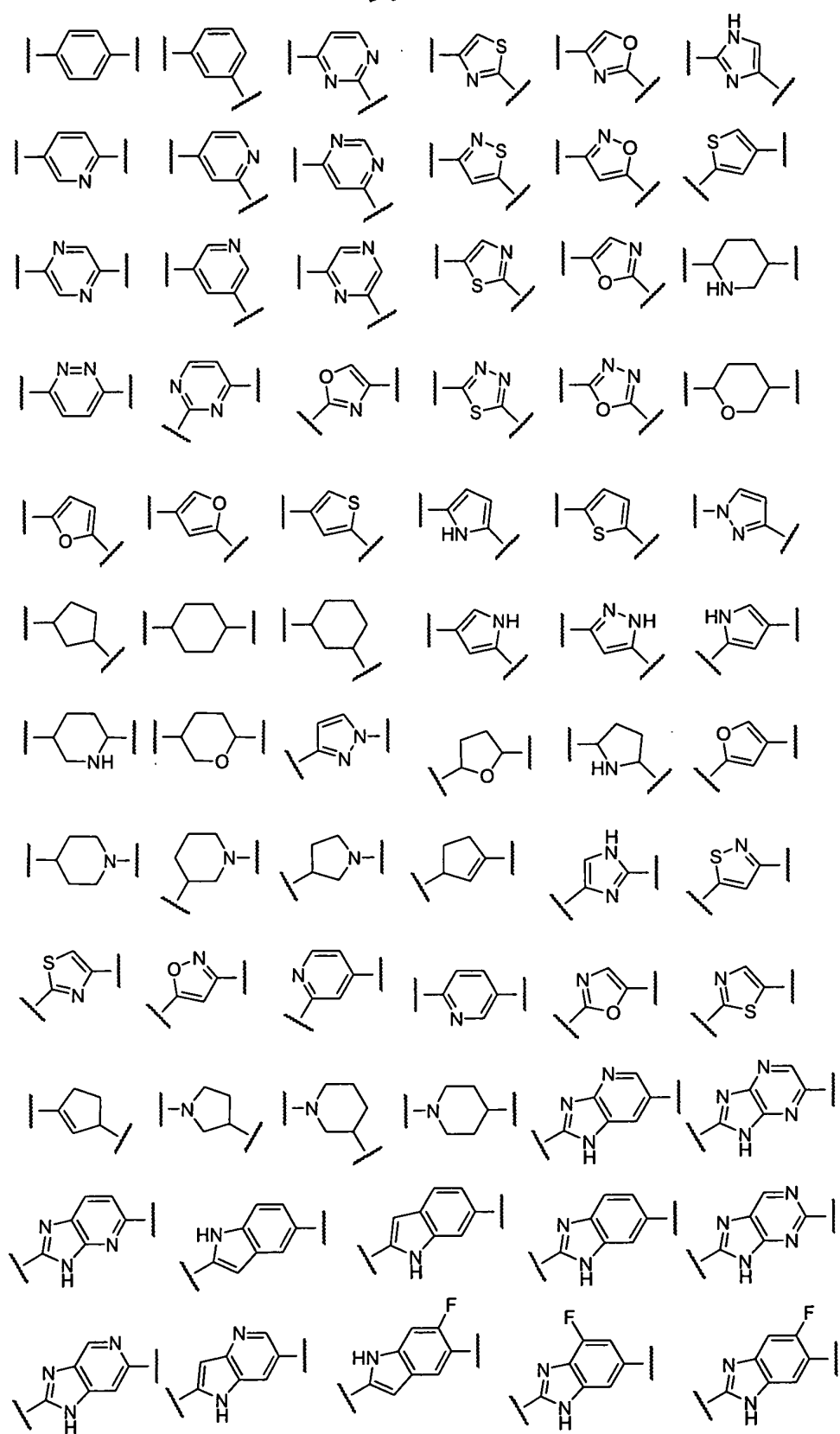


表 1b. B

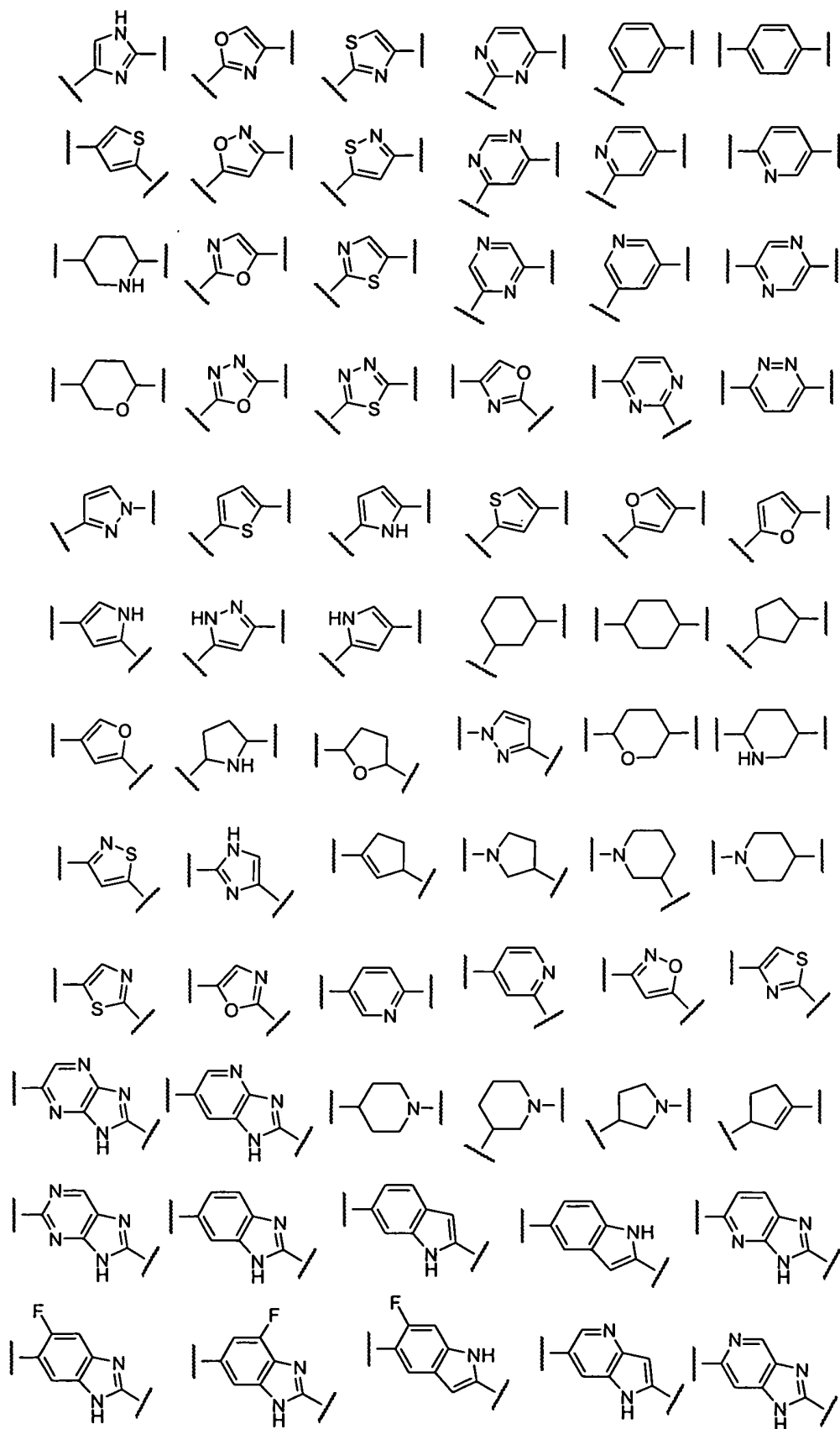


表2. D

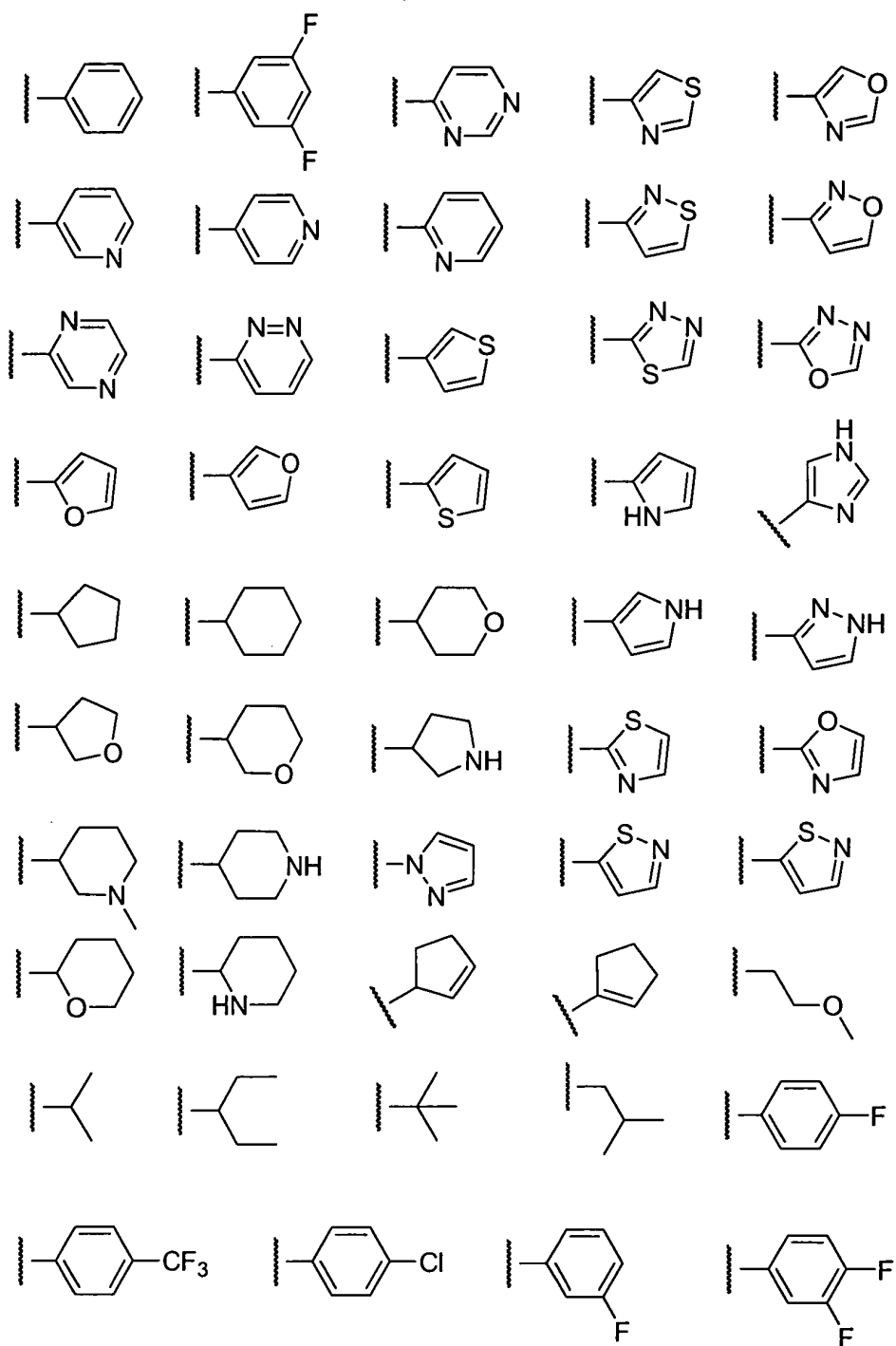


表3. Y與Z (續)

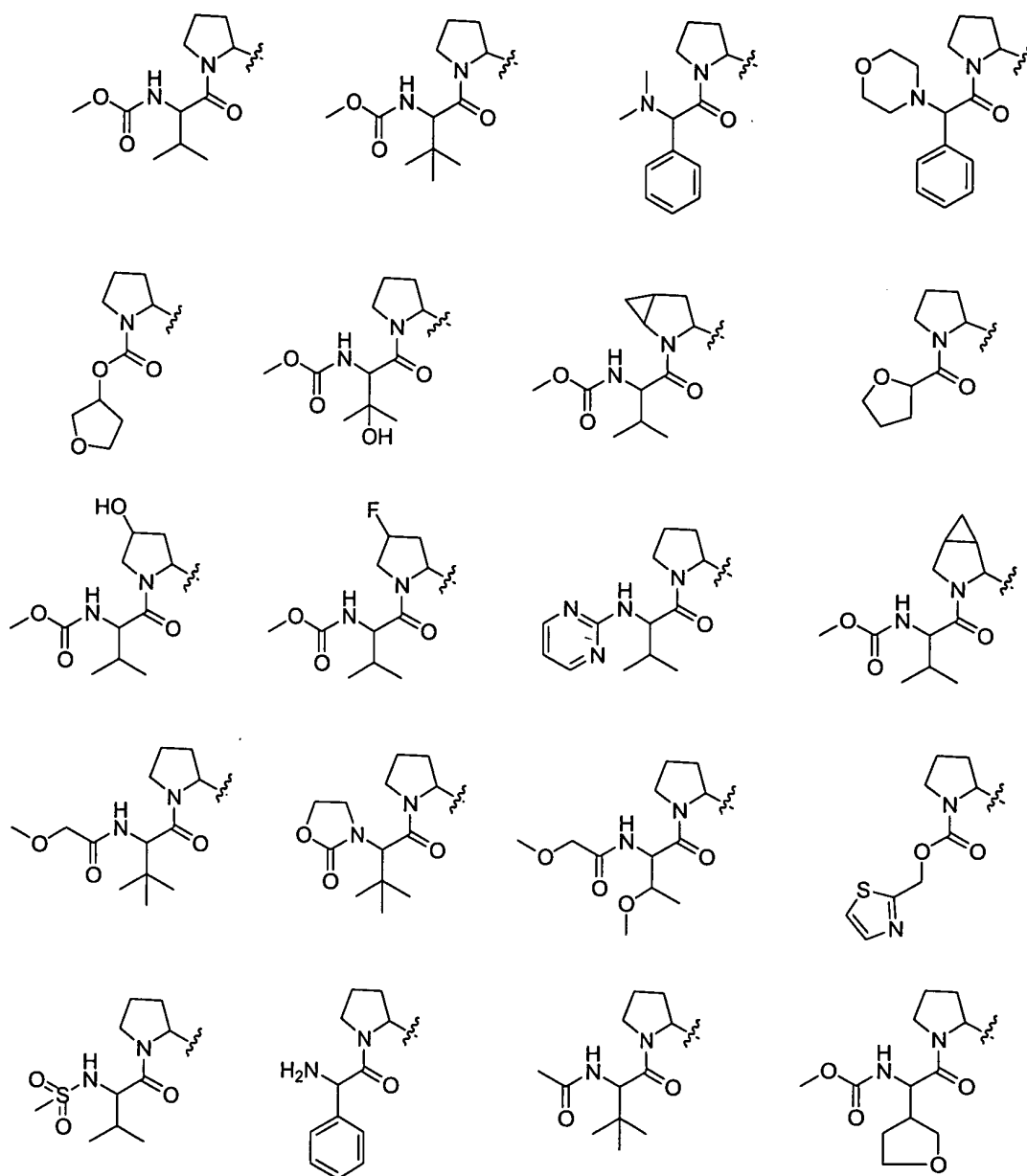


表3. Y與Z (續)

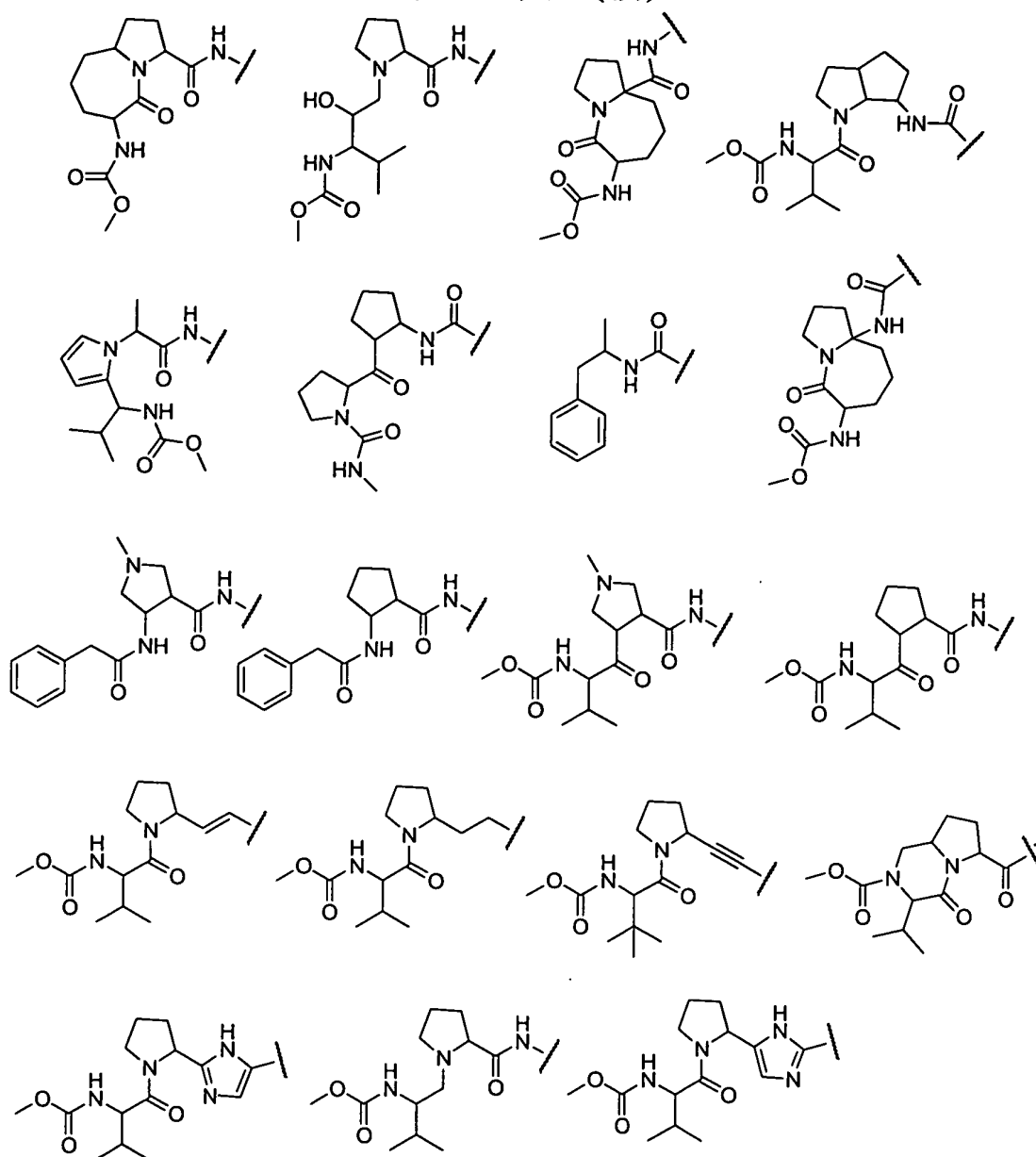
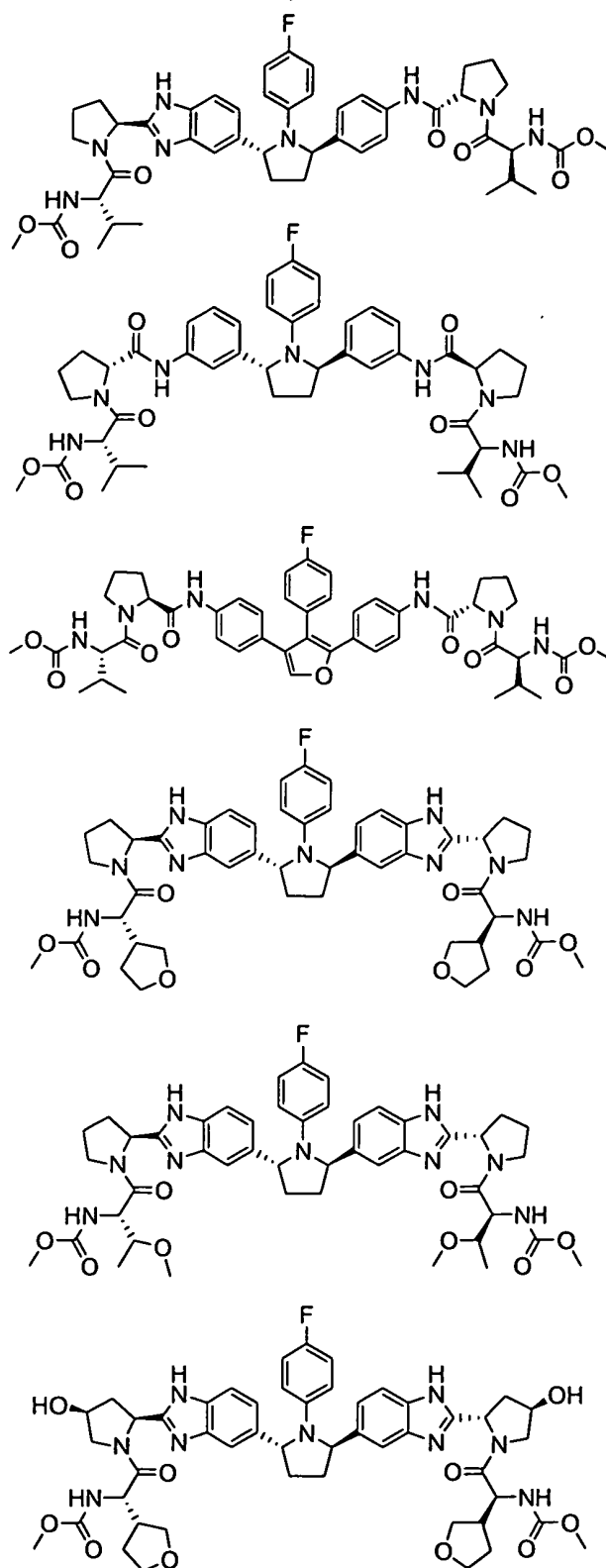


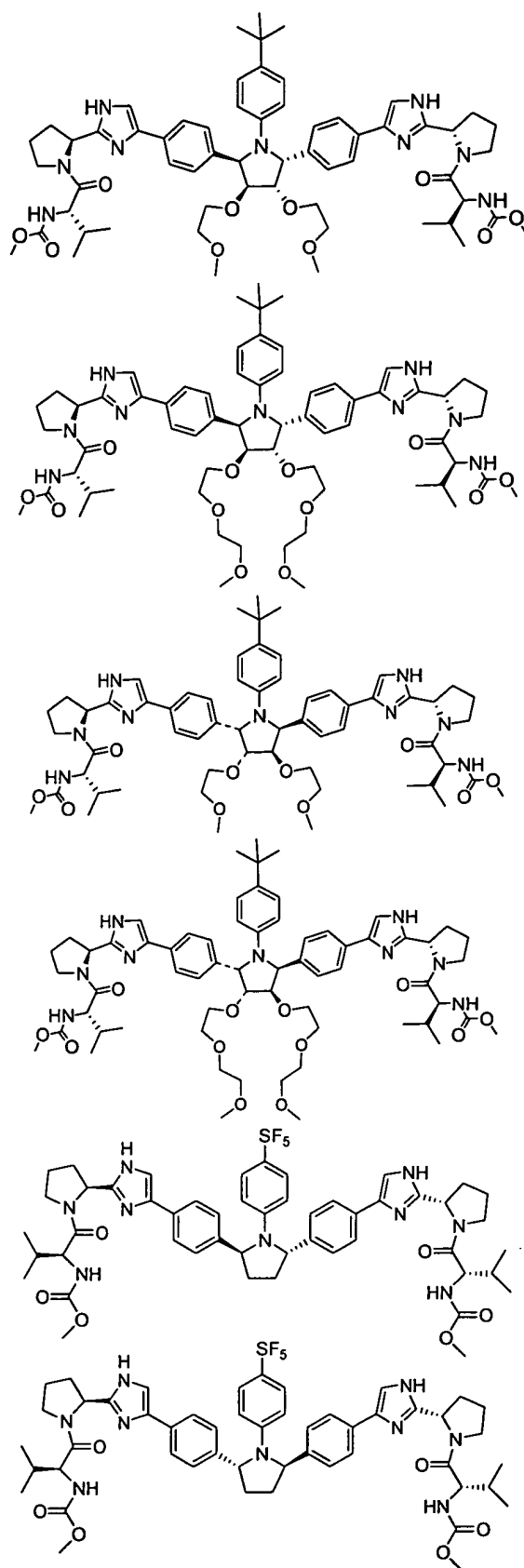
表4. $L_1 - \overset{|}{X} - L_2$

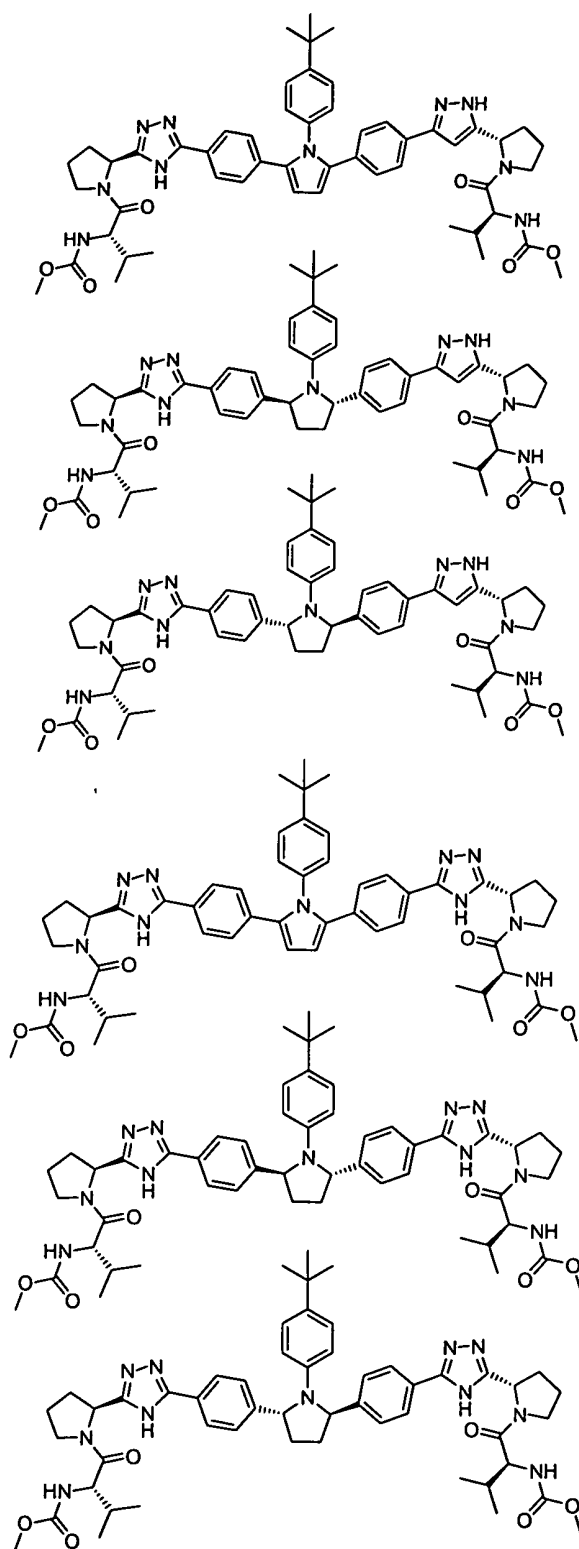


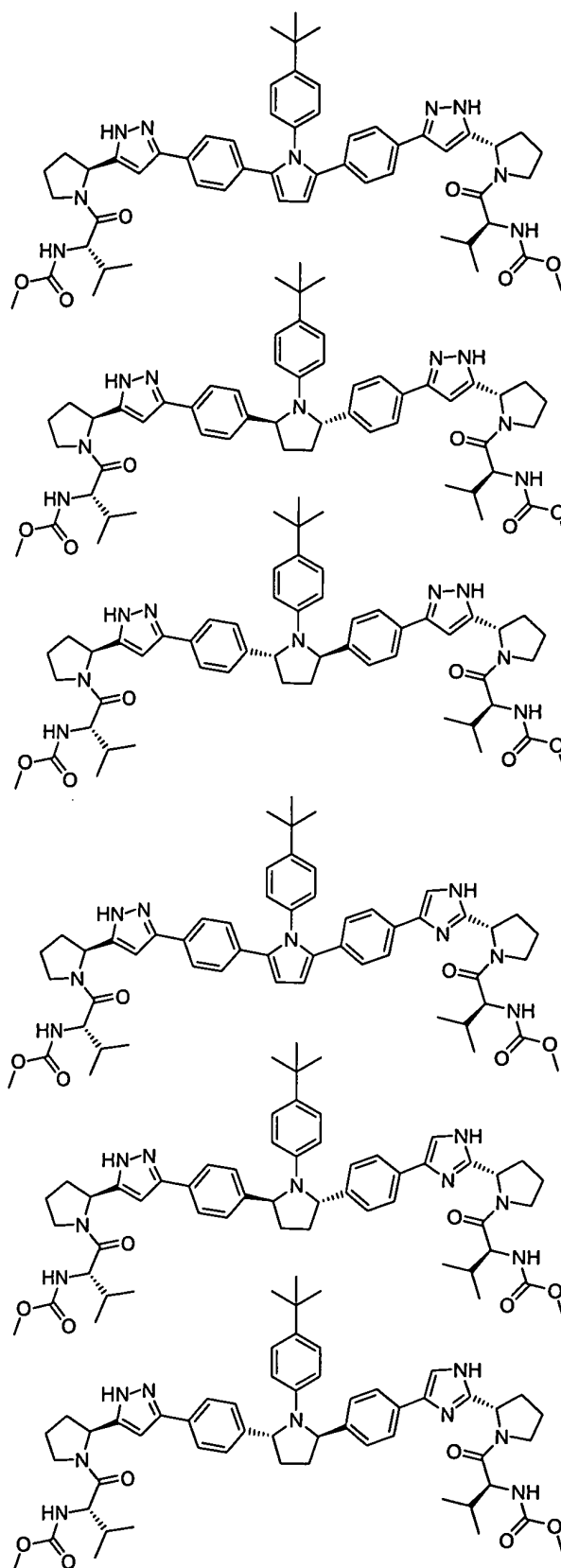
式I化合物之其他實例係提供在表5中。

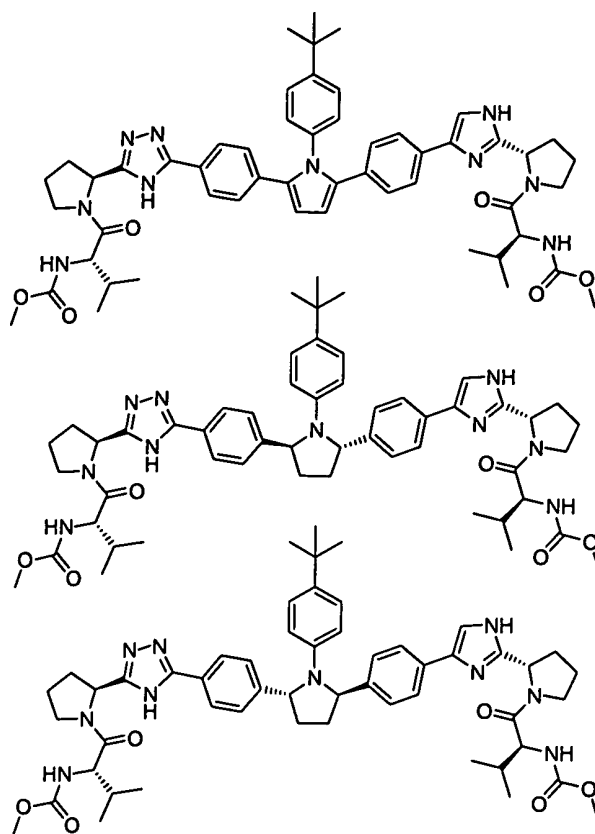
表5











各化合物之抗-HCV活性可藉由度量蟲螢光素酶報告子基因在複製子中，於5% FBS存在下之活性而測得。蟲螢光素酶報告子基因係被置於灰質炎病毒IRES而非HCV IRES之轉譯控制下，且HuH-7細胞係用以支援複製子之複製。

本發明化合物之抑制活性可使用此項技藝中已知之多種檢測評估。例如，兩種安定亞基因組複製子細胞系可在細胞培養物中被使用於化合物特徵鑒定：一種衍生自基因型1a-H77，而另一種衍生自基因型1b-Con1，個別得自德克薩斯(Texas)醫學分部大學, Galveston, TX或Apath, LLC, St. Louis, Mo。複製子構造物可為雙順反子亞基因組複製子。基因型1a複製子構造物含有衍生自HCV之H77菌種(1a-H77)之NS3-NS5B密碼區域。該複製子亦具有螢火蟲螢光素酶報告子與新黴素磷酸轉移酶(Neo)可選擇標記物。藉由FMDV 2a蛋白酶分離之此兩種編碼區域係包含雙順反子複製子構造物之第一個順反子，其中第二個順反子含有NS3-NS5B密碼區域，伴隨著添加適合突變型E1202G、

K1691R、K2040R及S2204I。1b-Con1複製子構造物係與1a-H77複製子相同，惟HCV 5'UTR、3' UTR及NS3-NS5B密碼區域係衍生自1b-Con1菌種，且適合突變型為K1609E、K1846T及Y3005C。此外，1b-Con1複製子構造物含有灰質炎病毒IRES在HCV IRES與蟲螢光素酶基因之間。複製子細胞系可被保持在含有10% (v/v)牛胎兒血清(FBS)、100 IU/毫升青黴素、100毫克/毫升鏈黴素(Invitrogen)及200毫克/毫升G418(Invitrogen)之Dulbecco氏變性Eagles培養基(DMEM)中。

本發明化合物對於HCV複製之抑制作用可藉由度量蟲螢光素酶報告子基因之活性而測得。例如，可將含複製子之細胞於密度為每井5000個細胞下，在含有5% FBS之100微升DMEM中，接種至96井板中。隔天，可將化合物在二甲亞砜(DMSO)中稀釋，以在一系列八種半對數稀釋液中產生200x儲備液。然後，可將此稀釋系列在含有5% FBS之培養基中進一步稀釋100倍。將具有抑制劑之培養基添加至已經包含具有5% FBS之100微升DMEM之過夜細胞培養板中。在度量於人類血漿存在下之抑制活性之檢測中，得自過夜細胞培養板之培養基可被含有40%人類血漿與5% FBS之DMEM置換。可將細胞在組織培養培養器中培養三天，於此段時間後，30微升被動溶胞緩衝劑(Promega)可被添加至各井中，接著，將板培養15分鐘，伴隨著搖動，以使細胞溶解。可將蟲螢光素溶液(100微升，Promega)添加至各井中，且蟲螢光素酶活性可以Victor II發光計(Perkin-Elmer)度量。HCV RNA複製之抑制百分比可針對各化合物濃度計算，且 EC_{50} 值可使用吻合至4-參數計算等式之非線性回歸曲線及GraphPad Prism 4軟體計算而得。使用上述檢測或同樣以細胞為基礎之複製子檢測，本發明之代表性化合物係顯示抵抗HCV複製之顯著抑制活性。

本發明之特徵亦為包含本發明化合物之醫藥組合物。本發明之醫藥組合物可包含一或多種本發明之化合物，其每一個具有式I (或 I_A 、

I_B 、 I_C 或 I_D)。

此外，本發明之特徵為包含本發明化合物之藥學上可接受鹽、溶劑合物或前體藥物之醫藥組合物。在非限制下，藥學上可接受之鹽可為兩性離子，或衍生自藥學上可接受之無機或有機酸或鹼。較佳情況是，藥學上可接受之鹽係保留該化合物之自由態酸或鹼之生物有效性，而無不當毒性、刺激性或過敏性回應，具有合理利益/風險比，且係對其所意欲之用途有效，及不會在生物學上或在其他方面是不期望的。

本發明之進一步特徵為包含本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)與另一種治療劑之醫藥組合物。以下述作為說明而非限制，此等其他治療劑可選自抗病毒劑(例如抗-HIV劑、抗-HBV劑或其他抗-HCV劑，譬如HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、HCV解螺旋酶抑制劑、IRES抑制劑或NS5A抑制劑)、抗細菌劑、抗真菌劑、免疫調制劑、抗癌或化學治療劑、消炎劑、反有意義RNA、siRNA、抗體或關於治療肝硬化或肝臟發炎之藥劑。此等其他治療劑之特殊實例包括但不限於三唑核苷、 α -干擾素、 β -干擾素、經PEG化之干擾素- α 、經PEG化之干擾素- λ 、三唑核苷、維拉嘧啶(viramidine)、R-5158、尼塔唑奈得(nitazoxanide)、金剛胺、Debio-025、NIM-811、R7128、R1626、R4048、T-1106、PSI-7851 (Pharmasset) (核苷聚合酶抑制劑)、PSI-938 (Pharmasset) (核苷聚合酶抑制劑)、PF-00868554、ANA-598、IDX184 (核苷聚合酶抑制劑)、IDX102、IDX375 (非核苷聚合酶抑制劑)、GS-9190 (非核苷聚合酶抑制劑)、VCH-759、VCH-916、MK-3281、BCX-4678、MK-3281、VBY708、ANA598、GL59728、GL60667、BMS-790052 (NS5A抑制劑)、BMS-791325 (蛋白酶抑制劑)、BMS-650032、BMS-824393、GS-9132、ACH-1095 (蛋白酶抑制劑)、AP-H005、A-831 (Arrow Therapeutics) (NS5A抑制劑)、A-689 (Arrow Therapeutics) (NS5A抑制

劑)、INX08189 (Inhibitex) (聚合酶抑制劑)、AZD2836

、特拉普瑞維(telaprevir)(蛋白酶抑制劑)、玻西瑞維(boceprevir) (蛋白酶抑制劑)、ITMN-191 (Intermune/Roche)、BI-201335 (蛋白酶抑制劑)、VBY-376、VX-500 (Vertex) (蛋白酶抑制劑)、PHX-B

、ACH-1625、IDX136、IDX316、VX-813 (Vertex) (蛋白酶抑制劑)、SCH 900518 (Schering-Plough)、TMC-435 (Tibotec) (蛋白酶抑制劑)、ITMN-191 (Intermune, Roche) (蛋白酶抑制劑)、MK-7009 (Merck) (蛋白酶抑制劑)、IDX-PI (Novartis)、BI-201335 (Boehringer Ingelheim)、R7128 (Roche) (核苷聚合酶抑制劑)、MK-3281 (Merck)

、MK-0608 (Merck) (核苷聚合酶抑制劑)、PF-868554 (Pfizer) (非核苷聚合酶抑制劑)、PF-4878691 (Pfizer)、IDX-184 (Novartis)、IDX-375 (Pharmasset)、PPI-461 (Presidio)(NS5A抑制劑)、BILB-1941 (Boehringer Ingelheim)、GS-9190 (Gilead)、BMS-790052 (BMS)、阿布非隆(Albuzeron)(Novartis)、ABT-450 (Abbott/Enanta) (蛋白酶抑制劑)、ABT-333 (Abbott) (非核苷聚合酶抑制劑)、ABT-072 (Abbott) (非核苷聚合酶抑制劑)、利托那伯(ritonavir)、另一種細胞色素P450單氧化酶抑制劑或其任何組合。

於一項具體實施例中，本發明之醫藥組合物包含一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)，與一或多種其他抗病毒劑。

於另一項具體實施例中，本發明之醫藥組合物包含一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)，與一或多種其他抗-HCV劑。例如，本發明之醫藥組合物可包含具有式I、I_A、I_B、I_C或I_D之本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)，與一種藥劑，選自HCV聚合酶抑制劑(包括聚合酶抑制劑之核苷或非核苷類型)、HCV蛋白酶抑制劑、HCV解螺旋酶抑制劑、CD81抑制劑、環菲林(cyclophilin)抑制劑、IRES抑制劑或NS5A抑制劑。

於又另一項具體實施例中，本發明之醫藥組合物包含一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)，與一或多種其他抗病毒劑，譬如抗-HBV、抗-HIV劑或抗-A型肝炎、抗-D型肝炎、抗-E型肝炎或抗-G型肝炎劑。抗-HBV劑之非限制性實例包括阿迪弗伐(adefovir)、拉米五定(lamivudine)及天諾弗伐(tenofovir)。抗-HIV藥物之非限制性實例包括利托那伯(ritonavir)、洛平那伯(lopinavir)、因地那伯(indinavir)、尼爾非那伯(nelfinavir)、沙昆那伯(saquinavir)、安普瑞那伯(amprenavir)、阿塔那伯(atazanavir)、提普蘭那伯(tipranavir)、TMC-114、弗山普那伯(fosamprenavir)、寄多夫定(zidovudine)、拉米五定(lamivudine)、二丹諾辛(didanosine)、史塔五定(stavudine)、天諾弗伐(tenofovir)、佳西塔賓(zalcitabine)、阿巴卡伐(abacavir)、依發伯恩姿(efavirenz)、聶伯拉平(nevirapine)、迪拉伯汀(delavirdine)、TMC-125、L-870812、S-1360、恩弗維太(enfuvirtide)、T-1249，或其他HIV蛋白酶、反轉錄酶、整合酶或融合抑制劑。任何其他所要之抗病毒劑亦可被加入本發明之醫藥組合物中，如熟諳此藝者所明瞭。

於一項較佳具體實施例中，本發明之醫藥組合物係包含本發明化合物(例如式I, I_A, I_B, I_C或I_D化合物，或較佳為選自實例1-308之化合物，或其鹽、溶劑合物或前體藥物)，及HCV蛋白酶抑制劑。在另一項較佳具體實施例中，本發明之醫藥組合物係包含本發明化合物(例如式I, I_A, I_B, I_C或I_D化合物，或較佳為選自實例1-308之化合物，或其鹽、溶劑合物或前體藥物)，及HCV聚合酶抑制劑(例如非核苷聚合酶抑制劑，或較佳為核苷聚合酶抑制劑)。於又再另一項較佳具體實施例中，本發明之醫藥組合物包含(1)本發明化合物(例如式I, I_A, I_B, I_C或I_D化合物，或較佳為選自實例1-308之化合物，或其鹽、溶劑合物或前體藥物)，(2) HCV蛋白酶抑制劑，及(3) HCV聚合酶抑制劑(例如非核苷聚合酶抑制劑，或較佳為核苷聚合酶抑制劑)。蛋白酶與聚合酶抑制劑之非

限制性實例係描述於上文。

本發明之醫藥組合物典型上包含藥學上可接受之載劑或賦形劑。適當藥學上可接受之載劑/賦形劑之非限制性實例包括糖類(例如乳糖、葡萄糖或蔗糖)、澱粉(例如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉)、纖維素或其衍生物(例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素或纖維素醋酸酯)、油類(例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油或大豆油)、二醇類(例如丙二醇)、緩衝劑(例如氫氧化鎂或氫氧化鋁)、瓊脂、海藻酸、粉末狀西黃蓍樹膠、麥芽、明膠、滑石、可可豆脂、不含熱原水、等滲鹽水、林格氏溶液、乙醇或磷酸鹽緩衝溶液。潤滑劑、著色劑、離型劑、塗覆劑，增甜、矯味或芳香劑，防腐劑或抗氧化劑，亦可被加入本發明之醫藥組合物中。

本發明之醫藥組合物可以其投藥途徑為基礎，使用此項技藝中所習知之方法調配。例如，無菌可注射製劑可使用適當分散或潤濕劑與懸浮劑，製成無菌可注射水性或油性懸浮液。供直腸投藥用之栓劑可經由將藥物與適當無刺激性賦形劑譬如可可豆脂或聚乙二醇混合而製成，該賦形劑在一般溫度下為固體，但在直腸溫度下為液體，因此將在直腸中溶解並釋出藥物。供口服投藥之固體劑型可為膠囊、片劑、丸劑、粉末或顆粒。在此種固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑譬如蔗糖、乳糖或澱粉互混。除了惰性稀釋劑以外，固體劑型亦可包含其他物質，譬如潤滑劑。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，該劑型亦可包含緩衝劑。片劑與丸劑可另外被製成具有腸溶性塗層。供口服投藥之液體劑型，可包括藥學上可接受之乳化液、溶液、懸浮液、糖漿或酏劑，含有此項技藝中常用之惰性稀釋劑。液體劑型亦可包含潤濕、乳化、懸浮、增甜、矯味或芳香劑。本發明之醫藥組合物亦可以微脂粒形式投藥，如在美國專利6,703,403中所述者。可應用於本發明之藥物配方係一般性地討論於例如 Hoover, John E.,

REMINGTON 氏醫藥科學 (Mack 出版公司 (Easton, PA) : 1975) 與 Lachman, L. 編著, 醫藥劑型 (Marcel Decker, New York, N. Y., 1980) 中。

本文中所述之任何化合物或其藥學上可接受之鹽可用以製備本發明之醫藥組合物。

於一項較佳具體實施例中, 本發明化合物(例如式I, I_A, I_B, I_C或I_D化合物, 或較佳為選自實例1-308之化合物, 或其鹽、溶劑合物或前體藥物), 係經調配在固態分散體中, 其中可以分子方式使本發明化合物分散在包含藥學上可接受親水性聚合體之非晶質基質中。該基質亦可含有藥學上可接受之界面活性劑。關於調配本發明化合物之適當固態分散體技術, 包括但不限於熔融壓出、噴霧乾燥、共沉澱、凍乾或其他溶劑蒸發技術, 其中熔融壓出與噴霧乾燥為較佳。在一項實例中, 本發明化合物係經調配在包含共波威酮(copovidone)與維生素E TPGS之固態分散體中。在另一項實例中, 本發明化合物係經調配在包含共波威酮(copovidone)與Span 20之固態分散體中。

本文中所述之固態分散體可含有至少30%重量比之藥學上可接受親水性聚合體, 或此種親水性聚合體之組合。固態分散體較佳係含有至少40%重量比之藥學上可接受親水性聚合體, 或此種親水性聚合體之組合。固態分散體更佳係含有至少50% (包括例如至少60%、70%、80%或90%)重量比之藥學上可接受親水性聚合體, 或此種聚合體之組合。本文中所述之固態分散體亦可含有至少1%重量比之藥學上可接受界面活性劑, 或此種界面活性劑之組合。固態分散體較佳係含有至少2%重量比之藥學上可接受界面活性劑, 或此種界面活性劑之組合。固態分散體更佳係含有4%至20%重量比之界面活性劑, 譬如5%至10%重量比之界面活性劑。此外, 本文中所述之固態分散體可含有至少1%重量比之本發明化合物, 較佳為至少5%, 包括例如至少10%。在一項實例中, 固態分散體包含5%本發明化合物(例如式I, I_A, I_B, I_C或I_D化合

物，或較佳為選自實例1-308之化合物，或其鹽、溶劑合物或前體藥物)，其係以分子方式被分散在包含7%維生素E-TPGS與88%共波威酮(copovidone)之非晶質基質中；固態分散體亦可與其他賦形劑譬如甘露醇/氣相二氧化矽(aerosil)(99:1)混合，且固態分散體對於其他賦形劑之重量比可涵蓋範圍從5:1至1:5，其中1:1為較佳。在另一項實例中，固態分散體包含5%本發明化合物(例如式I, I_A, I_B, I_C或I_D化合物，或較佳為選自實例1-308之化合物，或其鹽、溶劑合物或前體藥物)，其係以分子方式被分散在包含5% Span 20與90%共波威酮(copovidone)之非晶質基質中；固態分散體亦可與其他賦形劑譬如甘露醇/氣相二氧化矽(aerosil) (99:1)混合，且固態分散體對於其他賦形劑之重量比可涵蓋範圍從5:1至1:5，其中1:1為較佳。

各種添加劑亦可被加入固態分散體中或與其混合。例如，選自流量調節劑、黏合劑、潤滑劑、填料、崩解劑、增塑劑、著色劑或安定劑之至少一種添加劑可用於將固態分散體壓縮成片劑。此等添加劑可在壓實之前，與經磨碎或研磨之固態分散體一起混合。崩解劑係促進壓實物在胃中之快速分解，且保持所釋出之顆粒與彼此分離。適當崩解劑之非限制性實例為交聯聚合體，譬如交聯聚乙烷基四氫吡咯酮、交聯羧甲基纖維素鈉(cross-linked sodium carboxymethylcellulose)或交聯羧甲基纖維素鈉(sodium croscarmellose)。

適當填料(亦被稱為膨鬆化劑)之非限制性實例為乳糖單水合物、磷酸氫鈣、微晶性纖維素(例如Avicel)、矽酸鹽，特別是二氧化矽、氧化鎂、滑石、馬鈴薯或玉米澱粉、異麥芽糖或聚乙烯醇。適當流量調節劑之非限制性實例包括高度分散之矽石(例如膠態二氧化矽，譬如氣相二氧化矽(Aerosil))，及動物或植物脂肪類或蠟類。適當潤滑劑之非限制性實例包括聚乙二醇(例如具有分子量為1000至6000)、硬脂酸鎂與鈣、硬脂基反丁烯二酸鈉等。安定劑之非限制性實例包括抗氧化劑、光安

定劑、自由基清除劑或針對微生物攻擊之安定劑。

本發明之進一步特徵為使用本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)以抑制HCV複製之方法。此等方法包括使被HCV病毒感染之細胞與有效量之本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)接觸，藉以抑制HCV病毒在該細胞中之複製。於本文中使用的"抑制"係意謂顯著地降低或廢除正被抑制之活性(例如病毒複製)。在許多情況中，本發明之代表性化合物可降低HCV病毒之複製(例如，在如上文所述之一種HCV複製子檢測中)達至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或更多。

本發明化合物可抑制一或多種HCV亞型。易於接受本發明之HCV亞型之實例包括但不限於HCV基因型1、2、3、4、5及6，包括HCV基因型1a、1b、2a、2b、2c、3a或4a。於一項具體實施例中，係使用一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)以抑制HCV基因型1a之複製。於另一項具體實施例中，係使用一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)以抑制HCV基因型1b之複製。於又再另一項具體實施例中，係使用一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)以抑制HCV基因型1a與1b兩者之複製。

本發明之特徵亦為使用本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)以治療HCV感染之方法。該方法典型上包括對HCV病患投予治療有效量之本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)或包含彼等之醫藥組合物，藉以降低病患之血液或肝臟中之HCV病毒含量。於本文中使用的"治療"一詞係指逆轉、減輕、抑制或預防此種術語所適用之病症或症狀或此種病症或症狀之一或多種病徵之進展。"治療法"一詞係指治療行為。於一項具體實施例中，此等方法係包括對HCV病患投予治療有效量之兩種或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)或包含彼等之醫藥組合物，藉以降低病患之血液或肝臟中之HCV病

毒含量。

本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)可以單獨活性藥劑投予，或併用另一種所要之藥物，譬如其他抗-HCV劑、抗-HIV劑、抗-HBV劑、抗-A型肝炎劑、抗-D型肝炎劑、抗-E型肝炎劑、抗-G型肝炎劑或其他抗病毒藥物。本文所述之任何化合物或其藥學上可接受之鹽可被採用於本發明之方法中。於一項具體實施例中，本發明之特徵為治療HCV感染之方法，其中該方法包括對HCV病患投予本發明化合物(例如式I, I_A, I_B, I_C或I_D化合物，或較佳為選自實例1-308之化合物，或其鹽、溶劑合物或前體藥物)、干擾素及三唑核苷。干擾素較佳為 α -干擾素，而更佳為經PEG化之干擾素- α ，譬如佩加西斯(PEGASYS)(PEG干擾素 α -2a)。

本發明化合物(或其鹽、溶劑或前體藥物)可以單一劑量或分離劑量投予病患。典型日服劑量範圍可為但不限於0.1至200毫克/公斤體重，譬如0.25至100毫克/公斤體重。單一劑量組合物可含有此等量或其約數，以構成日服劑量。各劑量較佳係含有足量之本發明化合物，其係有效降低病患之血液或肝臟中之HCV病毒負載。活性成份或合併之活性成份產生單一劑型之量，可依待治療之宿主及特定投藥模式而改變。應明瞭的是，對任何特定病患之特定劑量程度係依多種因素而定，包括所採用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀態、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄速率、藥物組合及接受治療之特定疾病之嚴重性。

本發明之進一步特徵為使用本發明之醫藥組合物以治療HCV感染之方法。該方法典型上係包括對HCV病患投予本發明之醫藥組合物，藉以降低病患之血液或肝臟中之HCV病毒含量。本文所述之任何醫藥組合物可被使用於本發明之方法中。

此外，本發明之特徵為本發明之化合物或鹽於藥劑製造上之用

途，該藥劑係用於治療HCV感染。本文中所述之任何化合物或其藥學上可接受之鹽可用以製造本發明之藥劑。

本發明化合物亦可以同位素方式經取代。較佳同位素取代包括以安定或非放射性同位素之取代，譬如氘、 ^{13}C 、 ^{15}N 或 ^{18}O 。重原子之併入，譬如以氘取代氫，可導致同位素效應，其可改變藥物之藥物動力學。在一項實例中，於本發明化合物中之至少5莫耳% (例如至少10莫耳%)氫係被氘取代。在另一項實例中，於本發明化合物中之至少25莫耳%氫係被氘取代。在其他實例中，於本發明化合物中之至少50、60、70、80或90莫耳%氫係被氘取代。氘之天然豐度為約0.015%。氘取代或富含可在非限制下，藉由以氘交換質子，或藉由合成具有經富含或取代之起始物質之分子而達成。此項技藝中已知之其他方法亦可用於同位素取代。

本發明之前述描述文係提供說明與描述，但並非意欲為毫無遺漏地，或將本發明限制於明確之所揭示者。修正與變型在明白上述陳述內容後是可能的，或可獲取自本發明之實施。因此，應注意的是，本發明之範圍係由請求項及其等效事物所界定。

發明摘要

公告本

※ 申請案號： 102117266 (由99119001分割)

※ 申請日： 99.6.10

※IPC 分類：

A61K;A61P, C07D
31/478 31/14 403/14

(2006.01) (2006.01) (2006.01)

【發明名稱】

抗病毒化合物

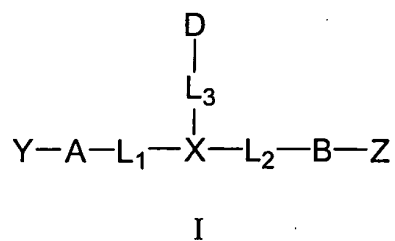
ANTI-VIRAL COMPOUNDS

【中文】

本發明係描述有效抑制C型肝炎病毒("HCV")複製之化合物。本發明亦關於製造此種化合物之方法，包含此種化合物之組合物，及使用此種化合物以治療HCV感染之方法。

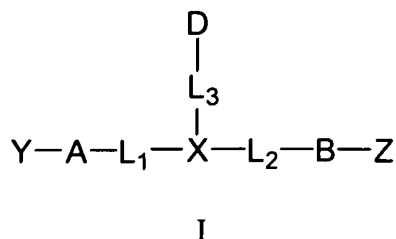
【英文】

Compounds effective in inhibiting replication of Hepatitis C virus ("HCV") are described. This invention also relates to processes of making such compounds, compositions comprising such compounds, and methods of using such compounds to treat HCV infection.

【代表圖】**【本案指定代表圖】：**(無)**【本代表圖之符號簡單說明】：****【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**

申請專利範圍

1. 一種式I化合物或其藥學上可接受之鹽，



其中：

X為C₃-C₁₂碳環或3-至12-員雜環，且視情況被一或多個R_A取代；

L₁與L₂係各獨立選自鍵結；或C₁-C₆伸烷基、C₂-C₆伸烯基或C₂-C₆伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個R_L取代；

L₃為鍵結或-L_S-K-L_S'-，其中K係選自鍵結、-O-、-S-、-N(R_B)-、-C(O)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-OS(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-S(O)O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R_B)-、-N(R_B)C(O)-、-N(R_B)C(O)O-、-OC(O)N(R_B)-、-N(R_B)S(O)-、-N(R_B)S(O)₂-、-S(O)N(R_B)-、-S(O)₂N(R_B)-、-C(O)N(R_B)C(O)-、-N(R_B)C(O)N(R_B')-、-N(R_B)SO₂N(R_B')-或-N(R_B)S(O)N(R_B')-；

A與B係各獨立為C₃-C₁₂碳環或3-至12-員雜環，且係各獨立視情況被一或多個R_A取代；

D為C₃-C₁₂碳環或3-至12-員雜環，且視情況被一或多個R_A取代；

Y係選自-T'-C(R₁R₂)N(R₅)-T-R_D、-T'-C(R₃R₄)C(R₆R₇)-T-R_D、-L_K-T-R_D或-L_K-E；

R₁與R₂係各獨立為R_C，且R₅為R_B；或R₁為R_C，且R₂與R₅和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；

R_3 , R_4 , R_6 及 R_7 係各獨立為 R_C ；或 R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員碳環或雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

Z 係選自 $-T'-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-T'-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-L_K-T-R_D$ 或 $-L_K-E$ ；

R_8 與 R_9 係各獨立為 R_C ，且 R_{12} 為 R_B ；或 R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

R_{10} , R_{11} , R_{13} 及 R_{14} 係各獨立為 R_C ；或 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，且 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員碳環或雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

T與T'在每一存在處係各獨立選自鍵結、 $-L_S-$ 、 $-L_S-M-L_S'-$ 或 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ ，其中M與M'在每一存在處係各獨立選自鍵結、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-$ 、 $-S(O)N(R_B)-$ 、 $-S(O)_2N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$ 、 C_3-C_{12} 碳環或3-至12-員雜環，且其中該 C_3-C_{12} 碳環與3-至12-員雜環在每一存在處係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代；

L_K 在每一存在處係獨立選自鍵結、 $-L_S-N(R_B)C(O)-L_S'-$ 或 $-L_S-C(O)N(R_B)-L_S'-$ ；或 C_1-C_6 伸烷基、 C_2-C_6 伸烯基或 C_2-C_6 伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_L 取代；或 C_3-C_{12} 碳環或3-至12-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_A 取代；

E在每一存在處係獨立選自 C_3-C_{12} 碳環或3-至12-員雜環，且係

獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_A 取代；

R_D 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_A ；

R_A 在每一存在處係獨立選自鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ ，其中兩個相鄰 R_A 和彼等所連接之原子及該彼等所連接原子間之任何原子一起採用，可視情況形成碳環或雜環；

R_B 與 R_B' 在每一存在處係各獨立選自氫；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、

羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基或3-至6-員碳環或雜環；或3-至6-員碳環或雜環；其中在 R_B 或 R_B' 中之各3-至6-員碳環或雜環係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基；

R_C 在每一存在處係獨立選自氫、鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基；其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基或3-至6-員碳環或雜環；或3-至6-員碳環或雜環；其中在 R_C 中之各3-至6-員碳環或雜環係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔

基；

R_E 在每一存在處係獨立選自 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-OS(O)-R_S$ 、 $-OS(O)_2-R_S$ 、 $-S(O)_2 OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-S(O)N(R_S R_S')$ 或 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3-C_6 碳環或 3-至 6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基；

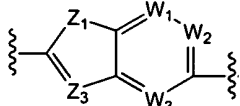
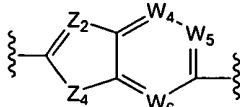
R_L 在每一存在處係獨立選自鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 或 $-N(R_S)C(O)R_S'$ ；或 C_3-C_6 碳環、3-至 6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基；

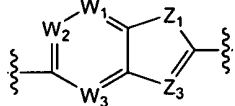
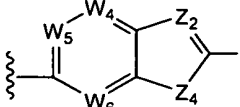
L_S 、 L_S' 及 L_S'' 在每一存在處係各獨立選自鍵結；或 C_1-C_6 伸烷基、 C_2-C_6 伸烯基或 C_2-C_6 伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一

存在處被一或多個 R_L 取代；且

R_S 、 R_S' 及 R_S'' 在每一存在處係各獨立選自氫； C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基或3-至6-員碳環或雜環；或3-至6-員碳環或雜環；其中在 R_S 、 R_S' 或 R_S'' 中之各3-至6-員碳環或雜環係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。

2. 如請求項1之化合物或鹽，其中：

A 係選自 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環、 或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；

B 係選自 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環、 或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；

D係選自 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環，且視情況被一或多個 R_A 取代；

Z_1 在每一存在處係獨立選自O、S、NH或 CH_2 ；

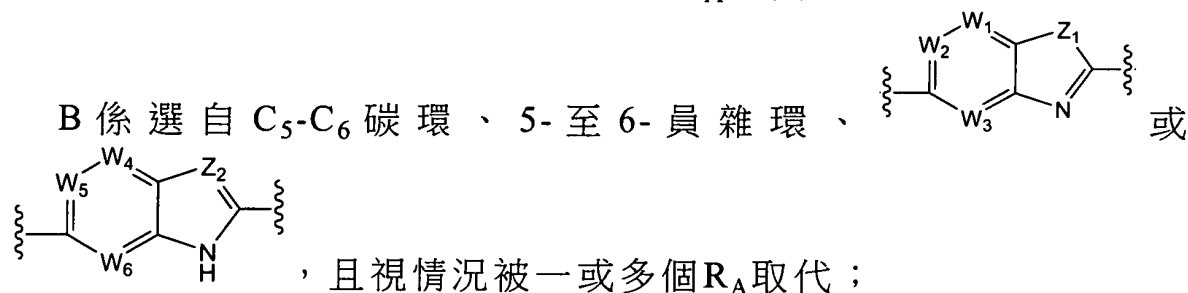
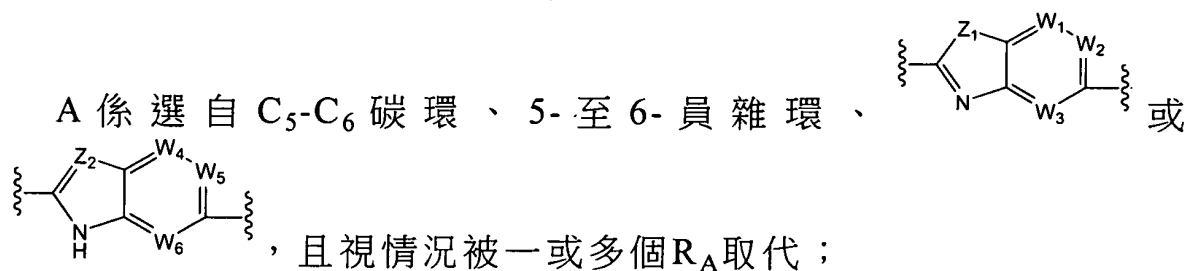
Z_2 在每一存在處係獨立選自N或CH；

Z_3 在每一存在處係獨立選自N或CH；

Z_4 在每一存在處係獨立選自O、S、NH或 CH_2 ；且

W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 及 W_6 係各獨立在每一存在處選自CH或N。

3. 如請求項1之化合物或鹽，其中：



D係選自C₅-C₆碳環或5-至6-員雜環，且視情況被一或多個R_A取代；

Z₁在每一存在處係獨立選自O、S、NH或CH₂；

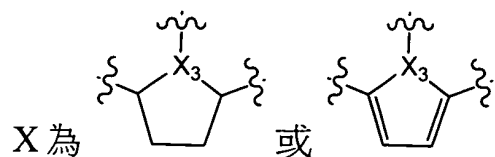
Z₂在每一存在處係獨立選自N或CH；且

W₁, W₂, W₃, W₄, W₅及W₆係各獨立在每一存在處選自CH或N。

4. 如請求項1之化合物或鹽，其中：

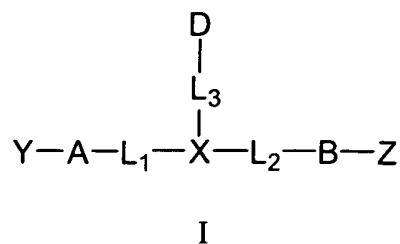
A與B係各獨立為C₅-C₆碳環或5-至6-員雜環，且係各獨立視情況被一或多個R_A取代；

D係選自C₅-C₆碳環或5-至6-員雜環，且視情況被一或多個R_A取代；且

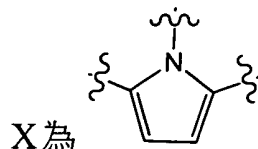


，其中X₃為N，且係直接連結至-L₃-D，及X係視情況被一或多個R_A取代，且在X上之兩個相鄰R_A和彼等所連接之環原子一起採用，視情況形成5-至6-員碳環或雜環。

5. 一種式I化合物或其藥學上可接受之鹽，

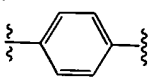


其中：



，其中氮環原子係直接連結至 $-\text{L}_3-\text{D}$ ，且其中X係視情況被一或多個 R_A 取代；

L_1 、 L_2 及 L_3 為鍵結；

A與B係各獨立為 ，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代；

D為 C_3 - C_{12} 碳環或3-至12-員雜環，且視情況被一或多個 R_A 取代；

Y為 $-\text{G}-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)\text{N}(\text{R}_5)-\text{T}-\text{R}_\text{D}$ 、 $-\text{G}-\text{C}(\text{R}_3\text{R}_4)\text{C}(\text{R}_6\text{R}_7)-\text{T}-\text{R}_\text{D}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_\text{B})-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)\text{N}(\text{R}_5)-\text{T}-\text{R}_\text{D}$ 或 $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_3\text{R}_4)\text{C}(\text{R}_6\text{R}_7)-\text{T}-\text{R}_\text{D}$ ；

Z為 $-\text{G}-\text{C}(\text{R}_8\text{R}_9)\text{N}(\text{R}_{12})-\text{T}-\text{R}_\text{D}$ 、 $-\text{G}-\text{C}(\text{R}_{10}\text{R}_{11})\text{C}(\text{R}_{13}\text{R}_{14})-\text{T}-\text{R}_\text{D}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_8\text{R}_9)\text{N}(\text{R}_{12})-\text{T}-\text{R}_\text{D}$ 或 $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_{10}\text{R}_{11})-\text{C}(\text{R}_{13}\text{R}_{14})-\text{T}-\text{R}_\text{D}$ ；

R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員碳環或雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，且 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員碳環或雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

G係各獨立為 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環，且係各獨立視情況被

一或多個 R_A 取代；

T係各獨立在每一存在處選自鍵結、 $-L_S-$ 、 $-L_S-M-L_S'-$ 或 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ ，其中M與M'在每一存在處係各獨立選自鍵結、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-$ 、 $-S(O)N(R_B)-$ 、 $-S(O)_2N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$ 、 C_3-C_{12} 碳環或3-至12-員雜環，且其中該 C_3-C_{12} 碳環與3-至12-員雜環在每一存在處係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代；

R_D 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_A ；

R_A 在每一存在處係獨立選自鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ ；

R_B 與 R_B' 在每一存在處係各獨立選自氫；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基或3-至6-員碳環或雜環；或3-至6-員碳環或雜環；其中在 R_B 或 R_B' 中之各3-至6-員碳環或雜環係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基；

R_C 在每一存在處係獨立選自氫、鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、

胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、
 氰基或3-至6-員碳環或雜環；或3-至6-員碳環或雜環；其中在 R_C
 中之各3-至6-員碳環或雜環係獨立視情況在每一存在處被一或多
 個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝
 基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、
 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔
 基；

R_E 在每一存在處係獨立選自 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、
 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、
 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、
 $-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、
 $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-OS(O)-R_S$ 、 $-OS(O)_2-R_S$ 、 $-S(O)_2 OR_S$ 、
 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-OC(O)N(R_S R_S')$ 、
 $-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-S(O)N(R_S R_S')$ 或 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ；或 C_1 - C_6
 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存
 在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺
 基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰
 基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一
 存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、
 胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、
 氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6
 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；

R_L 在每一存在處係獨立選自鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸
 基、硫酮基、氰基、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、
 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 或 $-N(R_S)C(O)R_S'$ ；
 或 C_3 - C_6 碳環、3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在

處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；

L_S 、 L_S' 及 L_S'' 在每一存在處係各獨立選自鍵結；或 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_L 取代；且

R_S 、 R_S' 及 R_S'' 在每一存在處係各獨立選自氫； C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基或3-至6-員碳環或雜環；或3-至6-員碳環或雜環；其中在 R_S 、 R_S' 或 R_S'' 中之各3-至6-員碳環或雜環係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。

6. 如請求項5之化合物或鹽，其中：

T係獨立在每一存在處選自 $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S''-$ ；且

L_S' 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基，且係獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_L 取代。

7. 如請求項5之化合物或鹽，其中：

Y為 $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ；

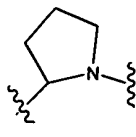
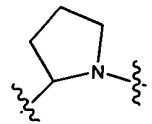
Z為 $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ；

T係獨立在每一存在處選自 $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-$ ；且

D為 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或6-至10-員雙環，且係被一或多

個 R_A 取代。

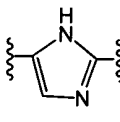
8. 如請求項7之化合物或鹽，其中T係獨立在每一存在處選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ ；且 R_2 與

R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成 ，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 ，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

9. 如請求項5之化合物或鹽，其中：

Y為 $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ ；

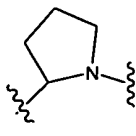
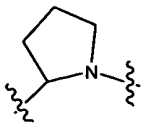
Z為 $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ；

G係各獨立在每一存在處選自 ，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代；

T係獨立在每一存在處選自 $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-$ ；且

D為 C_5-C_6 碳環、5-至6-員雜環或6-至10-員雙環，且係被一或多個 R_A 取代。

10. 如請求項9之化合物或鹽，其中T係獨立在每一存在處選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ ；且 R_2 與

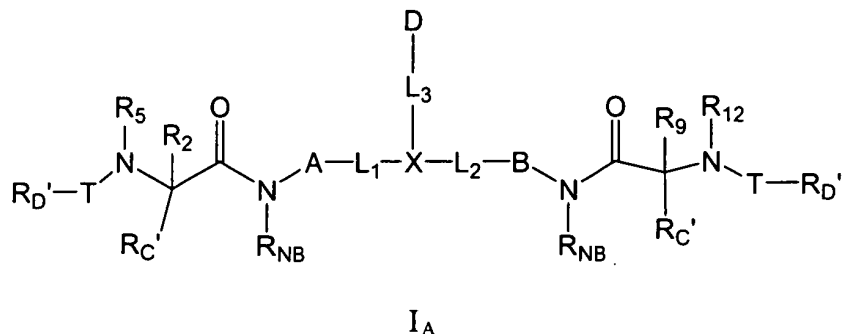
R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成 ，其係視情況被一或多個 R_A 取代；及 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 ，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或鹽。

12. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或鹽，及另一種抗

-HCV劑。

13. 如請求項1之化合物或鹽，其中該化合物具有式I_A



其中：

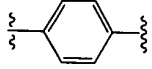
R_{NB}係各獨立選自R_B；

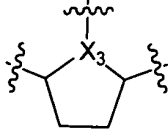
R_{C'}係各獨立選自R_C；

R_{D'}係各獨立選自R_D；

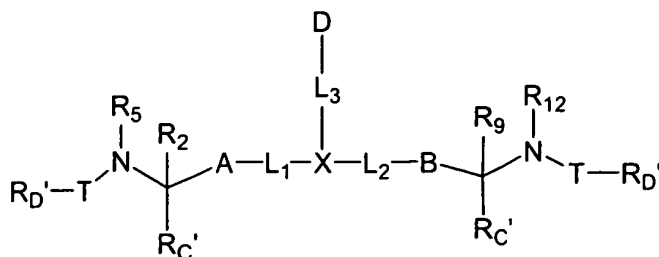
R₂與R₅和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；

R₉與R₁₂和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；且

A與B係各獨立為 , 且係各獨立視情況被一或多個R_A取代。

14. 如請求項13之化合物或鹽，其中X , 且視情況被一或多個R_A取代，其中X₃為N且係直接連結至-L₃-D，且其中L₁、L₂及L₃為鍵結。

15. 如請求項1之化合物或鹽，其中該化合物具有式I_B



I_B

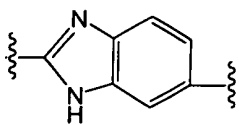
其中：

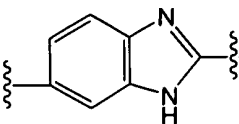
R_C'係各獨立選自R_C；

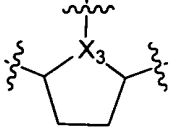
R_D'係各獨立選自R_D；

R₂與R₅和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；

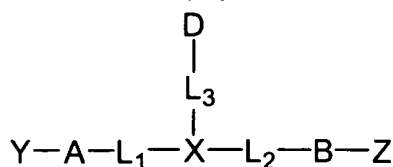
R₉與R₁₂和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；

A為  且視情況被一或多個R_A取代；且

B為  且視情況被一或多個R_A取代。

16. 如請求項15之化合物或鹽，其中X ，且視情況被一或多個R_A取代，其中X₃為N且係直接連結至-L₃-D，且其中L₁、L₂及L₃為鍵結。

17. 一種式I化合物或其藥學上可接受之鹽，



I

其中：

X為C₃-C₁₂碳環或3-至12-員雜環，且視情況被一或多個R_A取代；

L₁與L₂係各獨立選自鍵結；或C₁-C₆伸烷基、C₂-C₆伸烯基或C₂-C₆伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個R_L取代；

L₃為鍵結或-L_S-K-L_S'-，其中K係選自鍵結、-O-、-S-、-N(R_B)-、

-C(O)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-OS(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-S(O)O-、
 -C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R_B)-、-N(R_B)C(O)-、
 -N(R_B)C(O)O-、-OC(O)N(R_B)-、-N(R_B)S(O)-、-N(R_B)S(O)₂-、
 -S(O)N(R_B)-、-S(O)₂N(R_B)-、-C(O)N(R_B)C(O)-、
 -N(R_B)C(O)N(R_B')-、-N(R_B)SO₂N(R_B')-或-N(R_B)S(O)N(R_B')-；

A與B係各獨立為C₃-C₁₂碳環或3-至12-員雜環，且係各獨立視情況被一或多個R_A取代；

D為C₃-C₁₂碳環或3-至12-員雜環，其係被J取代，且視情況被一或多個R_A取代，其中J為C₃-C₁₂碳環或3-至12-員雜環，且視情況被一或多個R_A取代，或J為-SF₅；

Y係選自 -T'-C(R₁R₂)N(R₅)-T-R_D、-T'-C(R₃R₄)C(R₆R₇)-T-R_D、
 -L_K-T-R_D或-L_K-E；

R₁與R₂係各獨立為R_C，且R₅為R_B；或R₁為R_C，且R₂與R₅和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；

R₃，R₄，R₆及R₇係各獨立為R_C；或R₃與R₆係各獨立為R_C，且R₄與R₇和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員碳環或雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；

Z係選自 -T'-C(R₈R₉)N(R₁₂)-T-R_D、-T'-C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)-
 T-R_D、-L_K-T-R_D或-L_K-E；

R₈與R₉係各獨立為R_C，且R₁₂為R_B；或R₈為R_C，且R₉與R₁₂和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；

R₁₀，R₁₁，R₁₃及R₁₄係各獨立為R_C；或R₁₀與R₁₃係各獨立為R_C，
 且R₁₁與R₁₄和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員碳環或雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；

T與T'在每一存在處係各獨立選自鍵結、 $-L_S-$ 、 $-L_S-M-L_S'-$ 或 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ ，其中M與M'在每一存在處係各獨立選自鍵結、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-$ 、 $-S(O)N(R_B)-$ 、 $-S(O)_2N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$ 、 C_3-C_{12} 碳環或3-至12-員雜環，且其中該 C_3-C_{12} 碳環與3-至12-員雜環在每一存在處係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代；

L_K 在每一存在處係獨立選自鍵結、 $-L_S-N(R_B)C(O)-L_S'-$ 或 $-L_S-C(O)N(R_B)-L_S'-$ ；或 C_1-C_6 伸烷基、 C_2-C_6 伸烯基或 C_2-C_6 伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_L 取代；或 C_3-C_{12} 碳環或3-至12-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_A 取代；

E在每一存在處係獨立選自 C_3-C_{12} 碳環或3-至12-員雜環，且係獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_A 取代；

R_D 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_A ；

R_A 在每一存在處係獨立選自鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ ，其中兩個相鄰 R_A 和彼等所連接之原子及該彼等所連接原子間之任何原子一起採用，可視情況形成碳環或雜環；

R_B 與 R_B' 在每一存在處係各獨立選自氫；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基或3-至6-員碳環或雜環；或3-至6-員碳環或雜環；其中在 R_B 或 R_B' 中之各3-至

6-員碳環或雜環係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；

R_C 在每一存在處係獨立選自氫、鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基或3-至6-員碳環或雜環；或3-至6-員碳環或雜環；其中在 R_C 中之各3-至6-員碳環或雜環係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；

R_E 在每一存在處係獨立選自 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-OS(O)-R_S$ 、 $-OS(O)_2-R_S$ 、 $-S(O)_2OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-S(O)N(R_S R_S')$ 或 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、

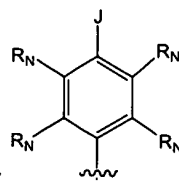
胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、
 氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6
 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；

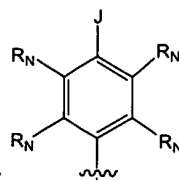
R_L 在每一存在處係獨立選自鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸
 基、硫酮基、氰基、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、
 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 或 $-N(R_S)C(O)R_S'$ ；
 或 C_3 - C_6 碳環、3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在
 處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、
 羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、
 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基
 或 C_2 - C_6 鹵炔基；

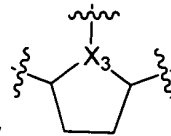
L_S 、 L_S' 及 L_S'' 在每一存在處係各獨立選自鍵結；或 C_1 - C_6 伸烷
 基、 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一
 存在處被一或多個 R_L 取代；且

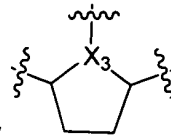
R_S 、 R_S' 及 R_S'' 在每一存在處係各獨立選自氫； C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6
 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多
 個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝
 基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基或3-至6-員
 碳環或雜環；或3-至6-員碳環或雜環；其中在 R_S 、 R_S' 或 R_S'' 中之各
 3-至6-員碳環或雜環係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代
 基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮
 基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6
 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。

18. 如請求項17之化合物或鹽，其中D為 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環，
 且視情況被一或多個 R_A 取代，且J為 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，
 且視情況被一或多個 R_A 取代。

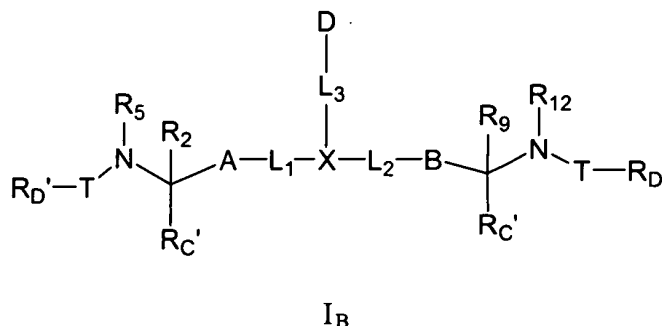


19. 如請求項17之化合物或鹽，其中D為 ，且各R_N係獨立選自R_D。



20. 如請求項17之化合物或鹽，其中X為 ，且視情況被一或多個R_A取代，其中X₃為N且係直接連結至-L₃-D，且其中L₁、L₂及L₃為鍵結。

21. 如請求項17之化合物或鹽，其中該化合物具有式I_B



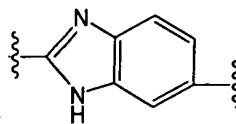
其中：

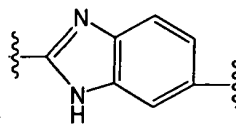
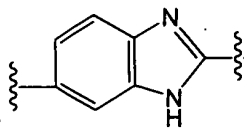
R_{C'}係各獨立選自R_C；

R_{D'}係各獨立選自R_D；

R₂與R₅和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；

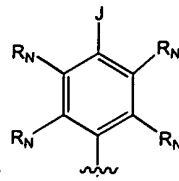
R₉與R₁₂和彼等所連接之原子一起採用，形成3-至12-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代。

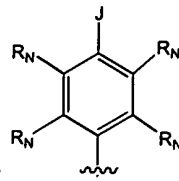


22. 如請求項21之化合物或鹽，其中A為 且視情況被一或多個R_A取代；且B為 且視情況被一或多個R_A取代。

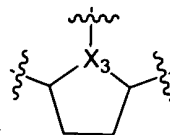
23. 如請求項21之化合物或鹽，其中D為C₅-C₆碳環或5-至6-員雜環，且視情況被一或多個R_A取代，且J為C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，

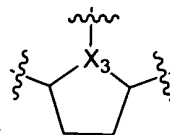
且視情況被一或多個 R_A 取代。



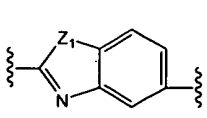
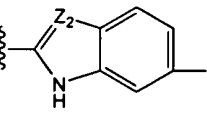
24. 如請求項21之化合物或鹽，其中D為 ，且各 R_N 係獨立選自 R_D 。

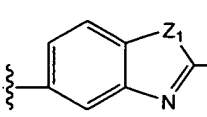
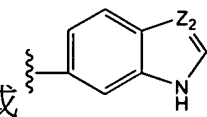
25. 如請求項21之化合物或鹽，其中 $-T-R_D'$ 係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ ，且其中 L_Y' 係各獨立為 L_S' 。



26. 如請求項21之化合物或鹽，其中X為 ，且視情況被一或多個 R_A 取代，其中 X_3 為N且係直接連結至 $-L_3-D$ ，且其中 L_1 、 L_2 及 L_3 為鍵結。

27. 如請求項21之化合物或鹽，其中

A為 或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；

B為 或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；

D為 C_5-C_6 碳環或5-至6-員雜環，且視情況被一或多個 R_A 取代；

Z_1 在每一存在處係獨立選自O、S、NH或 CH_2 ；

Z_2 在每一存在處係獨立選自N或CH；

L_1 、 L_2 及 L_3 為鍵結；

其中 $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_Y' 為 C_1-C_6 伸烷基且視情況被一或多個選自 R_L 之取代基取代。