(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201124137 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：099132976 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 09 月 28 日
(51)Int. Cl.： *A61K31/407 (2006.01)* *A61K31/427 (2006.01)*
C07D487/04 (2006.01) *A61P31/14 (2006.01)*
(30)優先權：2009/09/28 美國 61/246,465
2010/04/14 美國 61/324,251
2010/05/18 美國 61/345,737
2010/05/19 美國 61/346,238
2010/09/24 美國 12/890,475
(71)申請人：因特蒙公司 (美國) INTERMUNE, INC. (US)
美國
(72)發明人：布克曼 布來德 BUCKMAN, BRAD (US)；尼可拉斯 約翰B NICHOLAS, JOHN B. (US)；班傑明 李歐尼德 BEIGELMAN, LEONID (US)；沙瑞萊安妮 維拉迪米爾 SEREBRYANY, VLADIMIR (US)；史托伊其瓦 安堤沙 迪米崔瓦 STOYCHEVA, ANTITSA DIMITROVA (BG)；索瑞基爾 提摩西 THRAILKILL, TIMOTHY (US)；賽維特 史考特D SEIWERT, SCOTT D. (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：83 項 圖式數：0 共 564 頁

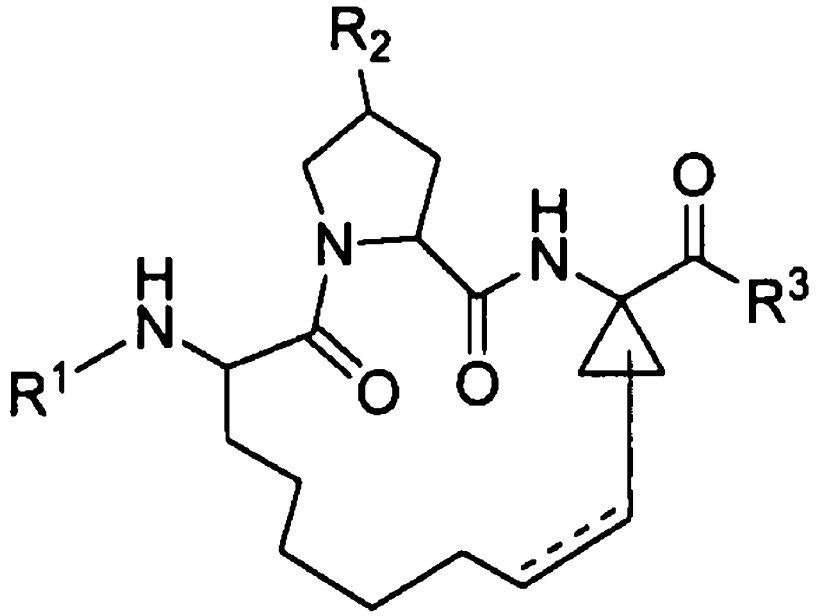
(54)名稱

C型肝炎病毒複製之新穎大環抑制劑

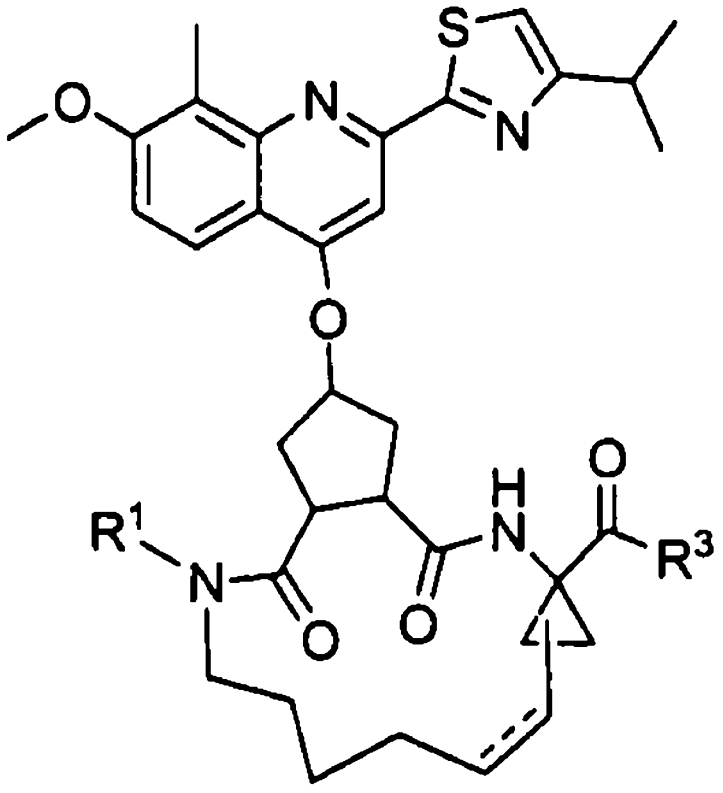
NOVEL MACROCYCLIC INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS REPLICATION

(57)摘要

本發明實施例提供通式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI及XII之化合物，以及組合物，包括包含標的化合物之醫藥組合物。該等實施例進一步提供治療方法，包括治療C型肝炎病毒感染之方法及治療肝纖維化之方法，該等方法大致涉及向有此需要之個體投與有效量之標的化合物或組合物。



(I)



(XII)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201124137 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：099132976 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 09 月 28 日
(51)Int. Cl.： *A61K31/407 (2006.01)* *A61K31/427 (2006.01)*
C07D487/04 (2006.01) *A61P31/14 (2006.01)*
(30)優先權：2009/09/28 美國 61/246,465
2010/04/14 美國 61/324,251
2010/05/18 美國 61/345,737
2010/05/19 美國 61/346,238
2010/09/24 美國 12/890,475
(71)申請人：因特蒙公司 (美國) INTERMUNE, INC. (US)
美國
(72)發明人：布克曼 布來德 BUCKMAN, BRAD (US)；尼可拉斯 約翰B NICHOLAS, JOHN B. (US)；班傑明 李歐尼德 BEIGELMAN, LEONID (US)；沙瑞萊安妮 維拉迪米爾 SEREBRYANY, VLADIMIR (US)；史托伊其瓦 安堤沙 迪米崔瓦 STOYCHEVA, ANTITSA DIMITROVA (BG)；索瑞基爾 提摩西 THRAILKILL, TIMOTHY (US)；賽維特 史考特D SEIWERT, SCOTT D. (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：83 項 圖式數：0 共 564 頁

(54)名稱

C型肝炎病毒複製之新穎大環抑制劑

NOVEL MACROCYCLIC INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS REPLICATION

(57)摘要

本發明實施例提供通式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI及XII之化合物，以及組合物，包括包含標的化合物之醫藥組合物。該等實施例進一步提供治療方法，包括治療C型肝炎病毒感染之方法及治療肝纖維化之方法，該等方法大致涉及向有此需要之個體投與有效量之標的化合物或組合物。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於化合物、其合成方法、組合物及治療C型肝炎病毒(HCV)感染之方法。

本申請案主張以下美國臨時申請案之權利：2009年9月28日申請之第61/246,465號；2010年4月14日申請之第61/324,251號；2010年5月18日申請之第61/345,737號；及2010年5月19日申請之第61/346,238號；其全部均以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

在美國，C型肝炎病毒(HCV)感染係最常見的慢性血液傳播感染。儘管許多新感染已衰退，但慢性感染之負擔相當大，疾病控制中心(Centers for Disease Control)估計美國有390萬(1.8%)感染者。慢性肝病為美國成年人中之第十種主要死亡原因，係每年約25,000人死亡，或所有死亡人數之約1%的原因。研究表明40%之慢性肝病與HCV有關，從而估計每年有8,000-10,000人死亡。HCV相關終末期肝病為成年人中肝移植之最常見適應症。

過去十年，慢性C型肝炎之抗病毒療法已快速發展，在治療功效方面可見明顯改善。然而，即使使用聚乙二醇化IFN-α加上病毒唑(ribavirin)之組合療法，仍然有40%至50%之患者治療失敗，即為無反應者(NR)或復發者。目前，此等患者無有效治療替代品。詳言之，經過肝活組織檢查具有晚期纖維化或硬化之患者處於發展晚期肝病併發

症(包括腹水、黃疸、靜脈曲張出血、腦病及進行性肝功能衰竭)的重大風險，以及顯著增加之肝細胞癌風險中。

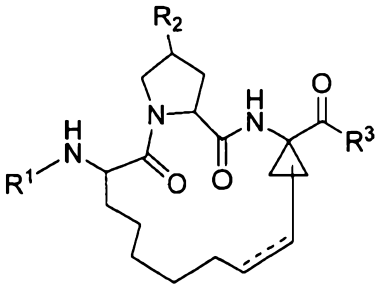
在美國，慢性HCV感染之高流行率牽涉到重要的公眾健康關係，產生將來慢性肝病之負擔。來源於國家健康與營養調查(National Health and Nutrition Examination Survey，NHANES III)之資料表明自60年代末至80年代初發生之新HCV感染速率大大增加，尤其是在20歲到40歲之人中。據估計長期HCV感染20年或更久之人數自1990年至2015年可能會翻兩番以上，即自750,000至超過3百萬。感染30年或40年之人數的成比例增加將甚至更大。因為HCV相關慢性肝病之風險與感染持續時間有關，其中硬化風險對於感染超過20年之人而言逐漸遞增，所以此將導致在1965-1985年之間感染的患者中硬化相關發病率及死亡率大為增加。

HCV係黃病毒科(Flaviviridae family)之一種包膜正股RNA病毒。單股HCV RNA基因組之長度為約9500個核苷酸且具有編碼含約3000個胺基酸之單一大聚合蛋白的單一開放閱讀框架(ORF)。在受感染細胞中，此聚合蛋白藉由細胞及病毒蛋白酶在多個位點進行裂解，產生病毒之結構及非結構(NS)蛋白質。在HCV情況下，成熟非結構蛋白質(NS2、NS3、NS4、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B)係藉由兩種病毒蛋白酶來產生。第一種病毒蛋白酶在聚合蛋白之NS2-NS3接合處裂解。第二種病毒蛋白酶為NS3之N端區域內所含的絲胺酸蛋白酶(本文中稱為「NS3蛋白酶」)。NS3

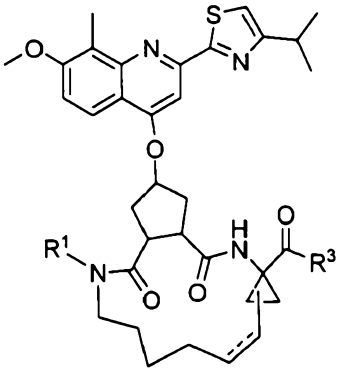
蛋白酶介導聚合蛋白中之NS3位置下游位點(亦即，位於NS3之C端與聚合蛋白之C端之間的位點)的所有後續裂解事件。NS3蛋白酶以順式形式在NS3-NS4裂解位點處展現活性，而對於其餘NS4A-NS4B、NS4B-NS5A及NS5A-NS5B位點係以反式形式展現活性。咸信NS4A蛋白質發揮多種功能，即充當NS3蛋白酶之輔因子及可能輔助NS3及其他病毒複製酶組分之膜定位。顯然，在NS3與NS4A之間形成複合物為NS3介導之加工事件所必需的且提高NS3所識別之所有位點處的蛋白水解效率。NS3蛋白酶亦展現核苷三磷酸酶及RNA解旋酶活性。NS5B係一種與HCV RNA複製有關之RNA依賴性RNA聚合酶。

【發明內容】

本發明實施例提供通式I或XII之化合物：



(I),



(XII)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中：

R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$，視情況經取代之雜芳基，及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、

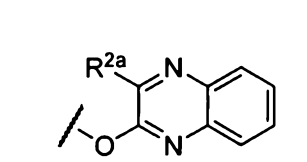
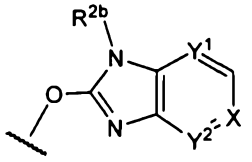
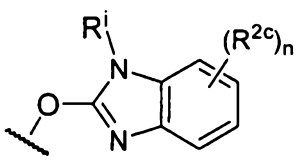
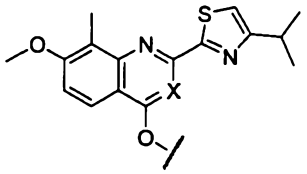
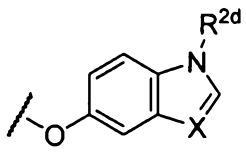
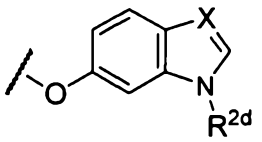
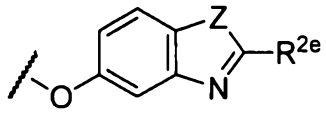
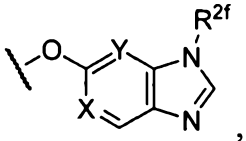
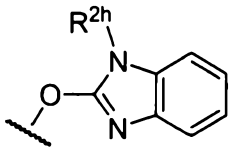
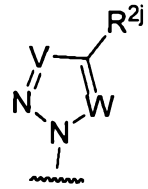
-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}、-C(O)OR^{1c}及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群。

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代。

R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C$_{1-4}$烷氧基、C$_{1-6}$烷基、C$_{3-7}$環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

R^{2}係選自由以下組成之群：


，

，

，

，

，

，

，

，

及

；

X、Y、Y^{1}及Y^{2}各獨立地選自-CH-或-N-，其中X及Y不皆為-CH-，且X、Y^{1}及Y^{2}不均為-CH-；Z為O(氧)或S(硫)；V及W各獨立地選自-CR^{2k}-或-N-，其中V及W不皆為-CR^{2k}-；n為1、2或3；且R^{2j}及R^{2k}各獨立地選自由H、鹵基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基組成之群；或R^{2j}及R^{2k}一起形成視情況經1-3個R^{2g}取代之芳環。

R^{2a}、R^{2e}及R^{2g}各獨立地選自由鹵基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)NR'R''、-NR'R''、-NHC(O)NR'R''、-NHC(O)OR^{1c}、-NHS(O)$_2$R^{1c}、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

各**R^{2c}**係獨立地選自由鹵基、-C(O)O**R^{1c}**、-C(O)N**R'R''**、-N**R'R''**、-NHC(O)N**R'R''**、-NHC(O)O**R^{1c}**、-NHS(O)$_2$**R^{1c}**、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、芳烷基、多環部分、芳基及雜芳基組成之群，其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、芳烷基、多環部分、芳基及雜芳基各視情況經一或多個**R^{12}**取代。各**R^{12}**係獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、雜芳基、芳烷基、芳基、-F(氟)、-Cl(氯)、-CN、-CF_3、-OCF_3、-C(O)N**R'R''**及-N**R'R''**組成之群，其中該C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、雜芳基、芳烷基、環烷基烷基及芳基各視情況經一或多個**R^{12a}**取代。各**R^{12a}**係獨立地選自由-F、-Cl、-CF_3、-OCF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群。

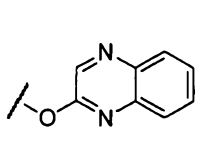
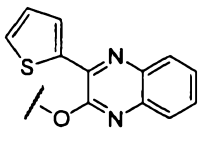
各N**R'R''**分別經選擇，其中**R'**及**R''**各獨立地選自由-H(氫)、鹵基、-C(O)N**R'R''**、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之雜芳基組成之群；或**R'**及**R''**與其所連接之氮一起形成雜環基。

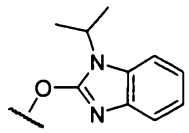
R^{2b}、R^{2d}及R^{2f}各獨立地選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；R^{2h}係選自由丙基、丁基及苯基組成之群；R^{i}為視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基。

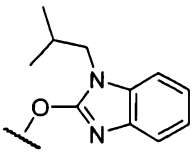
R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

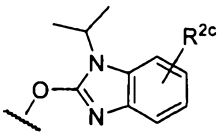
R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代；各t獨立地為0、1或2；且各q獨立地為0、1或2。

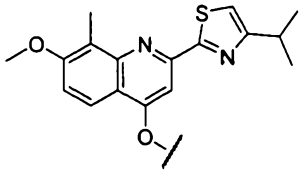
由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

其限制條件為若R^2為  或  ，則R^1不為苯基。

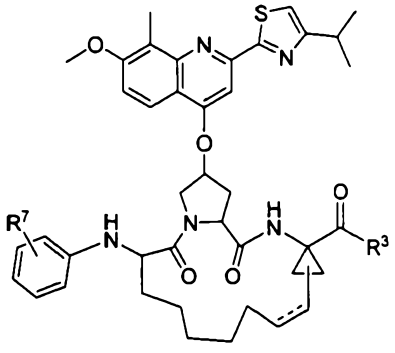
其限制條件為若R^2為  ，則R^1不為-C(O)O-第三丁基、苯基或經一或多個選自由氟、氯及-CF_3組成之群的取代基取代之苯基。

其限制條件為若R^2為  ，則R^1不為-C(O)O-第三丁基或經一或多個選自由氟及-CF_3組成之群取代基取代之苯基。

其限制條件為若R^2為  且R^{2c}為-F或甲基，則R^1不為-C(O)O-第三丁基或苯基。

其限制條件為若R^2為  ，則R^1不為-C(O)O-第三丁基、苯并噁唑基、第三丁基噻唑基、苯基或經一或多個選自由氟、氯、甲基、-CF_3及-OCF_3組成之群的取代基取代之苯基。

一些實施例提供一種具有式IIa-1結構之化合物：



(IIa-1)或其醫藥學上可接受之鹽或前

藥，其中R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

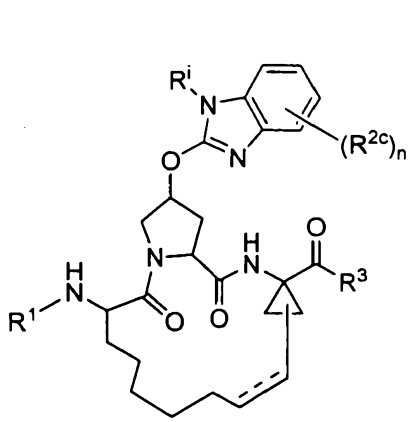
各t獨立地為0、1或2；且各q獨立地為0、1或2。

R^7係選自由$-NH_2$、$-NH_2{\cdot}HCl$、-COOH、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$及含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子的雜芳基組成之群；R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}

環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

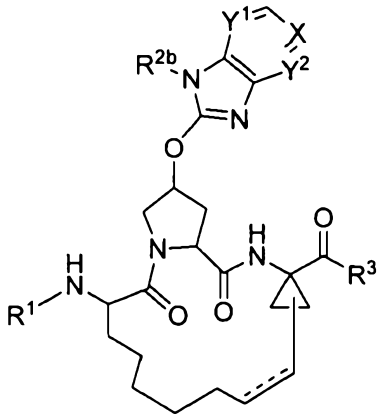
由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

一些實施例提供一種具有式III或IV結構之化合物：



(III)

或



(IV)

，

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群。

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代。

R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

X、Y、Y^1及Y^2各獨立地選自-CH-或-N-，其中X及Y不皆為-CH-，且X、Y^1及Y^2不均為-CH-；

R^{2b}係選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

各R^{2c}係獨立地選自由鹵基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)N$R'R''$、-N$R'R''$、-NHC(O)N$R'R''$、-NHC(O)OR^{1c}、-NHS$(O)_2R^{1c}$、C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、芳烷基、多環部分、芳基及雜芳基組成之群，該C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、芳烷基、多環部分、芳基及雜芳基各視情況經一或多個R^{12}取代。各R^{12}係獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、雜芳基、芳烷基、芳基、-F(氟)、-Cl(氯)、-CN、-CF_3、-OCF_3、-C(O)N$R'R''$及-N$R'R''$組成之群，其中該C_{2-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、雜芳基、芳烷基、環烷基烷基及芳基各視情況經一或多個R^{12a}取代。各R^{12a}係獨立地選自由-F、-Cl、-CF_3、-OCF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群。

各N$R'R''$分別經選擇，其中R'及R''各獨立地選自由-H(氫)、鹵基、-C(O)N$R'R''$、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之雜芳基組成之群；或R'及R''與其所連接之氮一起形成雜環基。

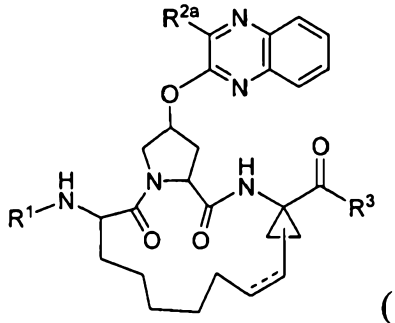
R^i為視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基。

R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

各t獨立地為0、1或2；且各q獨立地為0、1或2。由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

一些實施例提供一種具有式V結構之化合物：



(V)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群。

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代。

R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

R^{2a}係選自由-H、$-C(O)OR^{1c}$、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

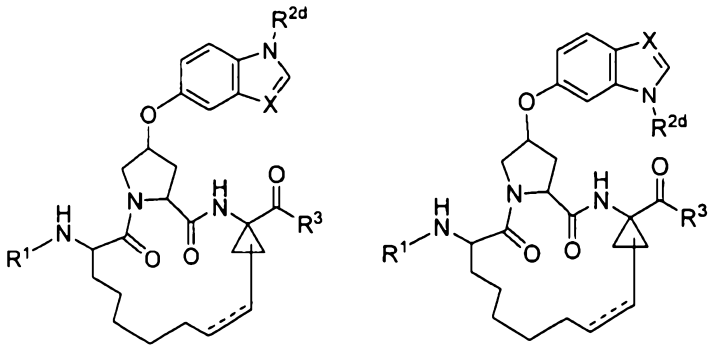
R^3為$-OH$、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷

基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

各t獨立地為0、1或2；且各q獨立地為0、1或2。由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

一些實施例提供一種具有式VI-1或VI-2結構之化合物：



(VI-1)　或　(VI-2)　，

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：-$C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經

一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群。

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之含有1-3個獨立地選自N及O之雜原子的雜芳基之取代基取代；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

X為-N-或-CH-；R^{2d}係選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

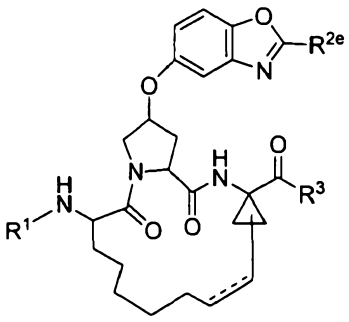
R^3為$-OH$、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或

多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

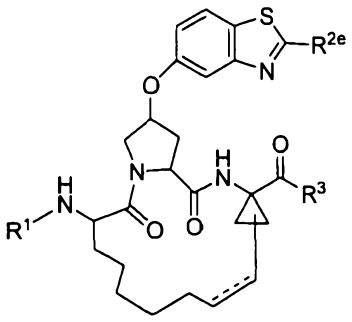
各t獨立地為0、1或2；各q獨立地為0、1或2；且由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

一些實施例提供一種具有式VIIa或VIIb結構之化合物：



(VIIa)

或



(VIIb)

，

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：-$C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-$C(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群。

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、視情況經取代之芳基及視情況經取代之含有1-3個獨立地選自N及O之雜原子的雜芳基之取代基取代；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

R^{2e}係選自由-H、-Br、-Cl、-C(O)OR^{1c}、-C(O)NR'R''、-NR'R''、-NHC(O)NR'R''、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；其中R'及R''各獨立地選自由-H、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

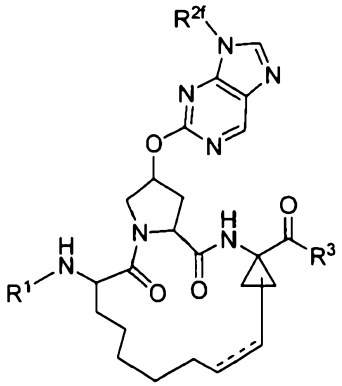
R^3為-OH、-$NHS(O)_2R^{3a}$、-$NHS(O)_2OR^{3a}$或-$NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、-$(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經

一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

各t獨立地為0、1或2；各q獨立地為0、1或2；且由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

一些實施例提供一種具有式VIIIa結構之化合物：



(VIIIa)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群。

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之含有1-3個獨立地選自N及O之雜原子的雜芳基之取代基取代；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

R^{2f}係選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

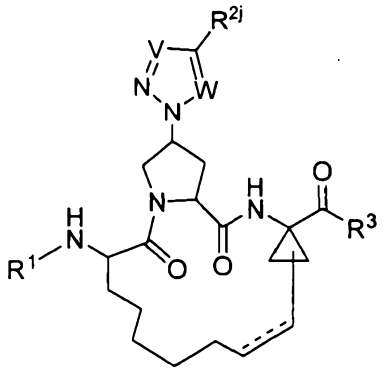
R^3為$-OH$、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情

況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

各t獨立地為0、1或2；各q獨立地為0、1或2；且由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

一些實施例提供一種具有式IX結構之化合物：



(IX)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群。

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之含有1-3個獨立地選自N及O之雜原子的雜芳基之取代基取代；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由

-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

R^{2g}係選自由-H、-Br、-Cl、$-C(O)OR^{1c}$、-C(O)NR'R''、-NR'R''、-NHC(O)NR'R''、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；其中R'及R''各獨立地選自由-H、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

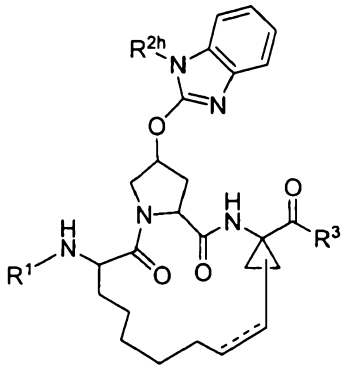
R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情

況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

各t獨立地為0、1或2；各q獨立地為0、1或2；且由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

一些實施例提供一種具有式X結構之化合物：



(X)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群。

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之含有1-3個獨立地選自N及O之雜原子的雜芳基之取代基取代；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由

-H、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

R^{2h}係選自由正丙基、環丙基、正丁基、第三丁基、1-第二丁基及苯基組成之群。

R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-((CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

各t獨立地為0、1或2；各q獨立地為0、1或2；且由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

一些實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接

受之賦形劑及式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI及XII中之任一者的化合物或本文所揭示之任何化合物。

一些實施例提供一種抑制NS3/NS4蛋白酶活性之方法，其包含使NS3/NS4蛋白酶與式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI及XII中之任一者的化合物、本文所揭示之任何化合物或本文所揭示之醫藥組合物接觸。

一些實施例提供一種治療個體肝纖維化之方法，該方法包含向該個體投與有效量之式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI及XII中之任一者的化合物、本文所揭示之任何化合物或本文所揭示之醫藥組合物。

一些實施例提供一種增強感染C型肝炎病毒之個體的肝功能之方法，該方法包含向該個體投與有效量之式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI及XII中之任一者的化合物、本文所揭示之任何化合物或本文所揭示之醫藥組合物。

【實施方式】

定義

如本文中所使用，常見有機物縮寫定義如下：

Ac	乙醯基
Ac_2O	乙酸酐
aq.	水溶液

Bn	苯甲基
Bz	苯甲醯基
BOC或Boc	第三丁氧羰基
Bu	正丁基
cat.	催化
Cbz	苯甲氧羰基
CDI	1,1'-羰基二咪唑
Cy(c-C_6H_{11})	環己基
℃	以攝氏度表示溫度
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIEA	二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMAP	4-(二甲胺基)吡啶
DME	二甲氧基乙烷
DMF	N,N'-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
g	公克
h	小時
HATU	六氟磷酸2-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓

HOBT	1-羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析
iPr	異丙基
IU	國際單位
LCMS	液相層析-質譜法
LDA	二異丙胺基鋰
mCPBA	間氯過氧苯甲酸
MeOH	甲醇
MeCN	乙腈
mL	毫升
MTBE	甲基第三丁基醚
NH_4OAc	乙酸銨
PG	保護基
Pd/C	鈀/活性碳
ppt	沈澱物
PyBOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三(N-吡咯啶基)鏻
RCM	閉環複分解
rt	室溫
sBuLi	第二丁基鋰
TEA	三乙胺
TCDI	1,1'-硫羰基二咪唑
Tert、t	第三
TFA	三氟乙酸

THF　　四氫呋喃

TLC　　薄層層析

TMEDA　　四甲基乙二胺

μL　　微升。

如本文中所使用，術語「肝纖維化(hepatic fibrosis)」在本文中可與「肝纖維化(liver fibrosis)」互換使用，係指在慢性肝炎感染之情形下可出現在肝中之瘢痕組織生長。

術語「個體(individual/subject)」、「宿主」及「患者」在本文中可互換使用，且係指哺乳動物，包括(但不限於)靈長類，包括猴類及人類。

如本文中所使用，術語「肝功能」係指肝之正常功能，包括(但不限於)合成功能，包括(但不限於)合成諸如血清蛋白(例如白蛋白、凝血因子、鹼性磷酸酶、胺基轉移酶(例如丙胺酸轉胺酶、天冬胺酸轉胺酶)、5'-核苷酶、γ-麩醯胺醯基轉肽酶等)之蛋白、合成膽紅素、合成膽固醇及合成膽汁酸；肝代謝功能，包括(但不限於)碳水化合物代謝、胺基酸及氨代謝、激素代謝及脂質代謝；外源性藥物之解毒；血液動力學功能，包括內臟及門靜脈血液動力學；及其類似功能。

如本文中所使用，術語「持續病毒反應」(SVR；亦稱為「持續反應」或「持久反應」)係指個體在血清HCV效價方面對HCV感染治療療程之反應。一般而言，「持續病毒反應」係指患者血清中不存在可檢測到之HCV RNA(例如每毫升血清小於約500個、小於約200個或小於約100個

基因組複本)，歷時停止治療後至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月或至少約6個月之時段。

如本文中所使用，「治療失敗患者」一般係指無法對HCV之先前療法作出反應的HCV感染患者(稱為「無反應者」)或起初對先前療法作出反應但未維持治療反應之HCV感染患者(稱為「復發者」)。該先前療法一般可包括用IFN-α單一療法或IFN-α組合療法治療，其中該組合療法可包括投與IFN-α及諸如病毒唑之抗病毒劑。

如本文中所使用，術語「治療」及其類似術語係指獲得所需藥理學及/或生理學作用。該作用就完全或部分預防疾病或其症狀而言可為預防性作用及/或就部分或完全治癒疾病及/或可由該疾病引起之不良影響而言可為治療性作用。如本文中所使用，「治療」涵蓋對哺乳動物(尤其人類)疾病之任何治療，且包括：(a)預防可能易患疾病但尚未診斷為患病之個體出現疾病；(b)抑制疾病，亦即停止其發展；及(c)緩解疾病，亦即使疾病消退。

術語「個體」、「宿主」及「患者」在本文中可互換使用，且係指哺乳動物，包括(但不限於)鼠類、猿類、人類、哺乳動物農畜、哺乳動物運動型動物及哺乳動物寵物。

如本文中所使用，術語「I型干擾素受體促效劑」係指人類I型干擾素受體之任何天然存在或非天然存在的配位體，該配位體結合於該受體並經由受體引起信號轉導。I

型干擾素受體促效劑包括干擾素，包括天然存在之干擾素、經修飾之干擾素、合成干擾素、聚乙二醇化干擾素、包含干擾素及異源蛋白之融合蛋白、經改組之干擾素；對於干擾素受體具有特異性之抗體；非肽化學促效劑；及其類似物。

如本文中所使用，術語「II型干擾素受體促效劑」係指人類II型干擾素受體之任何天然存在或非天然存在的配位體，該配位體結合於該受體並經由受體引起信號轉導。II型干擾素受體促效劑包括天然人類干擾素-γ、重組IFN-γ種類、糖基化IFN-γ種類、聚乙二醇化IFN-γ種類、經修飾或變異IFN-γ種類、IFN-γ融合蛋白、對於受體具有特異性之抗體促效劑、非肽促效劑及其類似物。

如本文中所使用，術語「III型干擾素受體促效劑」係指人類IL-28受體α(「IL-28R」)(其胺基酸序列由Sheppard等人(下文)描述)之任何天然存在或非天然存在的配位體，該配位體結合於該受體並經由受體引起信號轉導。

如本文中所使用，術語「干擾素受體促效劑」係指任何I型干擾素受體促效劑、II型干擾素受體促效劑或III型干擾素受體促效劑。

如本文中所使用，術語「給藥事件」係指向有需要之患者投與抗病毒劑，該事件可涵蓋抗病毒劑一或多次自藥物施配裝置中釋放。因此，如本文中所使用，術語「給藥事件」包括(但不限於)安裝連續傳遞裝置(例如泵或其他控制釋放可注射系統)；及單次皮下注射，隨後安裝連續傳遞

系統。

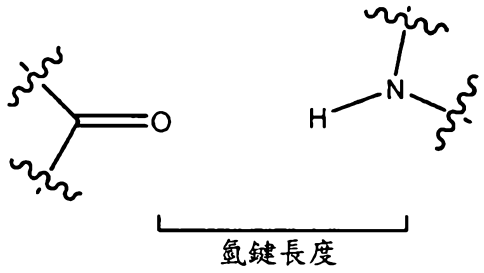
如本文中所使用，「連續傳遞」(例如在「向組織連續傳遞物質」之情形下)意謂將藥物移動至傳遞部位，例如以經所選時段將所需量之物質傳遞至組織中的方式移動至組織中，其中在所選時段內之每一分鐘大約相同藥物量被患者接受。

如在例如「實質上連續輸注」或「實質上連續傳遞」之情形下所使用，「實質上連續」意指以實質上不間斷歷時預選藥物傳遞時段之方式傳遞藥物，其中在預選時段內之任何8小時間隔內被患者接受之藥物量決不會降至零。此外，「實質上連續」藥物傳遞亦可涵蓋以實質上恆定之預選速率或速率範圍(例如每單位時間之藥物量，或歷時單位時間之藥物調配物體積)傳遞藥物，該傳遞實質上不間斷歷時預選藥物傳遞時段。

如在可作為時間函數變化之生物參數情形下所使用，「實質上穩定狀態」意謂在一定時程內該生物參數展現實質上恆定的值，以使得在該時程內之任何8小時時段內由隨時間函數變化之生物參數值定義的曲線下面積(AUC8hr)高於在該時程內之8小時時段內生物參數之平均曲線下面積(平均AUC8hr)不超過約20%或低於不超過約20%，且較佳地高於不超過約15%或低於不超過約15%，且更佳地高於不超過約10%或低於不超過約10%。平均AUC8hr定義為在整個時程內生物參數之曲線下面積(總AUC)除以在該時程內之8小時間隔數(總天數/3天)的商(q)，亦即q=(總

AUC)/(總天數/3天)。舉例而言，在藥物血清濃度之情形下，當在一定時程內之任何8小時時段內該藥物血清濃度隨時間變化之曲線下面積(AUC8hr)高於在該時程內之8小時時段內藥物血清濃度之平均曲線下面積(平均AUC8hr)不超過約20%或低於不超過約20%，亦即AUC8hr高於在該時程內藥物血清濃度之平均AUC8hr不超過20%或低於不超過約20%時，該藥物血清濃度在該時程內維持實質上穩定狀態。

如本文中所使用，「氫鍵」係指負電原子(諸如氧、氮、硫或鹵素)與共價鍵聯於另一負電原子(諸如氧、氮、硫或鹵素)之氫原子之間的吸引力。參見例如Stryer等人「Biochemistry」，2002年第五版，Freeman & Co. N.Y.。氫鍵通常位於氫原子與另一原子之兩個未共用電子之間。當氫所共價鍵結之負電原子與氫所吸引之另一負電原子之間的距離為2.2埃(angstrom)至約3.8埃時，可存在氫鍵，且由三個原子(共價結合於氫之負電原子、氫及非共價結合之負電原子)所形成之角度偏離180度約60度或更小。兩個負電原子之間的距離可在本文中稱為「氫鍵長度」，且由三個原子(共價結合於氫之負電原子、氫及非共價結合之負電原子)所形成之角度可在本文中稱為「氫鍵角度」，如圖X中所示：



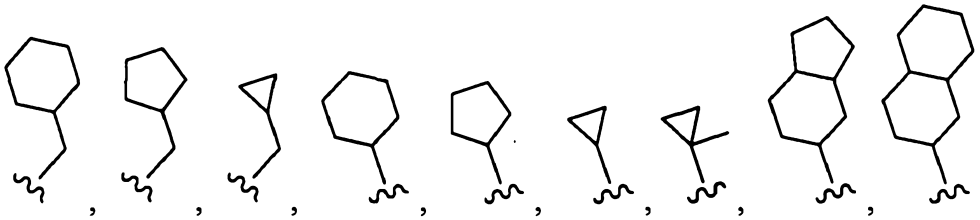
。

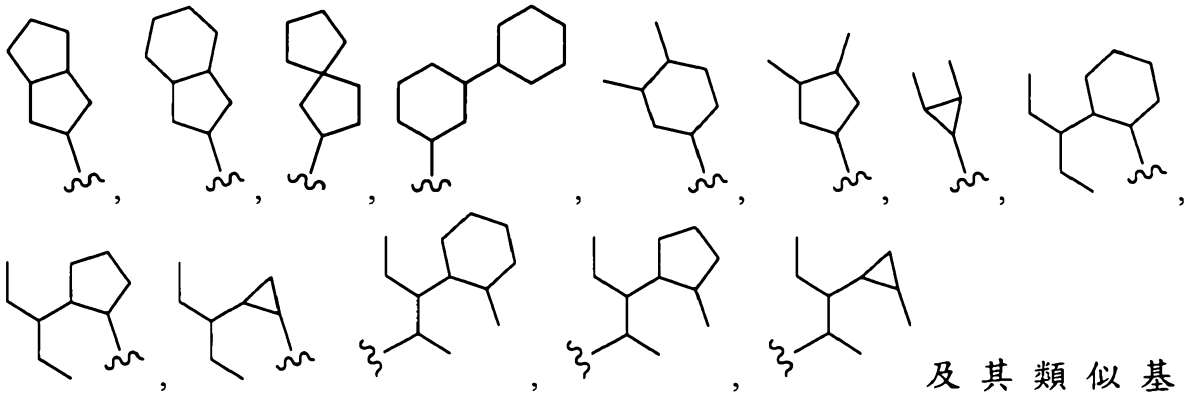
在一些情況下，當氫鍵長度較短時，形成較強氫鍵；因此，在一些情況下，氫鍵長度可在約2.4埃至約3.6埃或約2.5埃至約3.4埃之範圍內。在一些情況下，當氫鍵角度較接近直線時，形成較強氫鍵；因此，在一些情況下，氫鍵角度可偏離180度約25度或更小、或約10度或更小。

如本文中所使用，「非極性相互作用」係指非極性原子、分子或部分接近另一原子、分子或部分，或具有低極性之原子、分子或部分接近另一原子、分子或部分，此足以在該等原子/分子之間形成凡得瓦爾力(van der Waals)相互作用。參加例如Stryer等人「Biochemistry」，2002年第五版，Freeman & Co. N.Y。通常，非極性相互作用部分之重(非氫)原子之間的距離足夠近以排斥極性溶劑分子(諸如水分子)。非極性相互作用可在約2.5埃至約4.8埃、約2.5埃至約4.3埃、或約2.5埃至約3.8埃之範圍內。如本文中所使用，非極性部分或具有低極性之部分係指具有低偶極矩之部分(通常偶極矩小於H_2O之O-H鍵及NH_3之N-H鍵的偶極矩)，及/或氫鍵鍵結或靜電相互作用中通常不存在之部分。具有低極性之部分的實例為烷基、烯基及未經取代之芳基部分。在一些實施例中，術語「非極性相互作用」係指「疏水相互作用」及/或「凡得瓦爾力相互作用」。

如本文中所使用，NS3蛋白酶S1'凹穴部分係指NS3蛋白酶中與位於由NS3蛋白酶裂解之受質多肽之裂解位點的C端一個殘基之胺基酸相互作用之部分，如以全文引用的方式併入本文中之WO 2007/015824的第**[0066]**段中所述。例示性部分包括(但不限於)胺基酸Lys136、Gly137、Ser139、His57、Gly58、Gln41、Ser42及Phe43之肽骨架或側鏈的原子，參見Yao.等人，Structure 1999, 7, 1353，其以全文引用的方式併入本文中。

如本文中所使用，NS3蛋白酶S2凹穴部分係指NS3蛋白酶中與位於由NS3蛋白酶裂解之受質多肽之裂解位點的N端兩個殘基之胺基酸相互作用之部分，如以全文引用的方式併入本文中之WO 2007/015824的第**[0067]**段中所述。例示性部分包括(但不限於)胺基酸Tyr56、Gly58、Ala59、Gly60、Gln41、His57、Val78、Asp79、Gln80及Asp81之肽骨架或側鏈的原子，參見Yao.等人，Structure 1999, 7, 1353。

如本文中所使用，術語「烷基」係指完全飽和烴基，包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基(isopropyl/i-propyl)、正丁基、異丁基、第三丁基(tert-butyl/t-butyl)、正己基、 



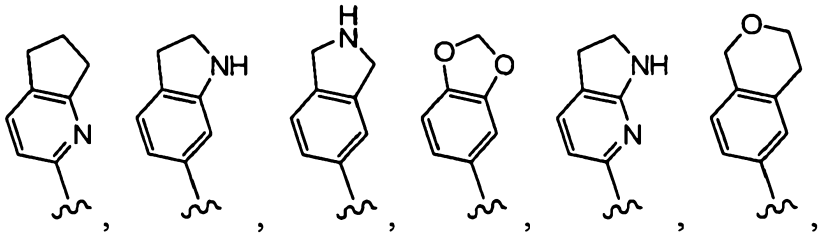
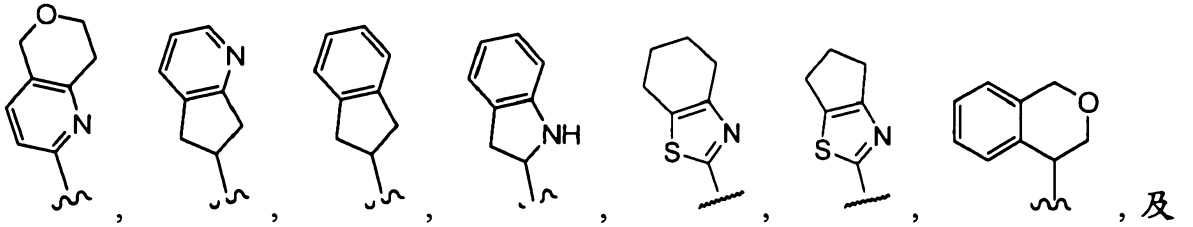
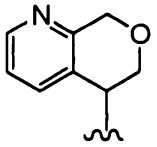
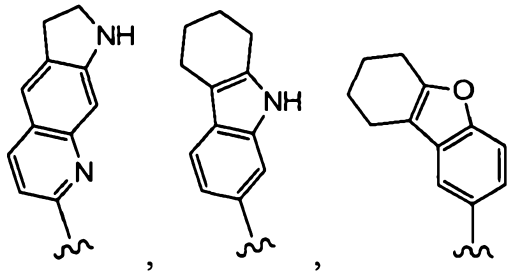
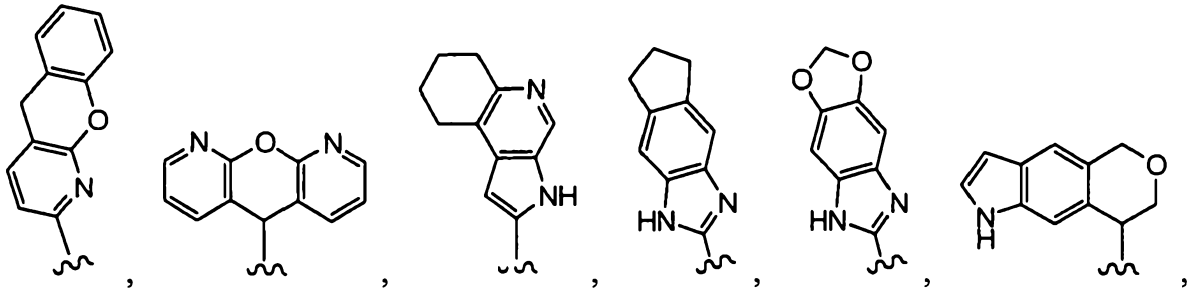
及其類似基團。舉例而言，如本文中所使用，術語「烷基」包括由以下通式定義之完全飽和烴基：不含環狀結構之直鏈或分支鏈完全飽和烴的通式為C_nH_{2n+2}；含有一個環之完全飽和烴的通式為C_nH_{2n}；含有兩個環之完全飽和烴的通式為$C_nH_{2(n-1)}$；含有三個環之飽和烴的通式為$C_nH_{2(n-2)}$。當對於烷基(諸如丙基、丁基等)使用較特定術語而不指定直鏈或分支鏈時，該術語應解釋為包括直鏈及分支鏈烷基。

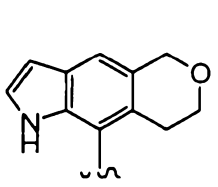
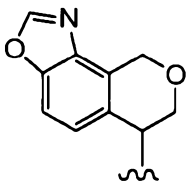
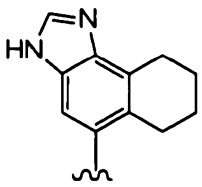
本文中所使用之術語「鹵基」係指氟、氯、溴或碘。

本文中所使用之術語「烷氧基」係指直鏈或分支鏈烷基經由--O--鍵共價鍵結於母分子。烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基及其類似基團。當對於烷氧基(諸如丙氧基、丁氧基等)使用較特定術語而不指定直鏈或分支鏈時，該術語應解釋為包括直鏈及分支鏈烷氧基。

本文中所使用之術語「烯基」係指含有碳雙鍵且具有2至20個碳原子之單價直鏈或分支鏈基團，包括(但不限於)1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及其類似基團。

本文中所使用之術語「炔基」係指含有碳參鍵且具有2至20個碳原子之單價直鏈或分支鏈基團，包括(但不限於)1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及其類似基團。

本文中所使用之術語「多環部分」係指視情況含有一或多個雜原子之雙環部分或三環部分，其中至少一個環為芳基或雜芳基環且至少一個環不為芳基或雜芳基環。該雙環部分含有兩個環，其中該等環稠合。雙環部分可在兩個環之任何位置附接。舉例而言，雙環部分可指包括(但不限於)以下之基團：  ，  ，及  。該三環部分含有雙環部分及另一稠環。三環部分可在三個環之任何位置附接。舉例而言，三環部分可指包括(但不限於)以下之基團：  ，  ，



及

。

本文中所使用之術語「芳基」係指為一個環或多個稠環之同素環狀芳族基。芳基之實例包括(但不限於)苯基、萘基、菲基、稠四苯基及其類似基團。

本文中所使用之術語「環烷基」係指具有3至20個碳原子之飽和脂族環系統基團，包括(但不限於)環丙基、環戊基、環己基、環庚基及其類似基團。

本文中所使用之術語「環烯基」係指具有3至20個碳原子且環中具有至少一個碳-碳雙鍵之脂族環系統基團。環烯基之實例包括(但不限於)環丙烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、雙環[3.1.0]己基及其類似基團。

本文中所使用之術語「雜環」或「雜環基」或「雜環烷基」係指具有至少一個環之環狀非芳環系統基團，其中一或多個環原子不為碳，亦即為雜原子。在稠環系統中，該一或多個雜原子可僅存在於一個環中。雜環基之實例包括(但不限於)嗎啉基、四氫呋喃基、二氧戊環基、吡咯啶基、哌喃基、哌啶基、哌嗪基、氧雜環丁烷基及其類似基團。

本文中所使用之術語「雜芳基」係指無論為一個環抑或多個稠環且包含一或多個雜原子之芳族基。當存在兩個或兩個以上雜原子時，其可為相同或不同。在稠環系統中，該一或多個雜原子可僅存在於一個環中。雜芳基之實例包

括(但不限於)苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹啉基、異喹啉基、喹喏啉基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、吲哚基、噻唑基及其類似基團。

本文中所使用之術語「雜原子」係指S(硫)、N(氮)及O(氧)。

本文中所使用之術語「芳烷基」係指一或多個芳基附接於烷基。芳烷基之實例包括(但不限於)苯甲基、苯乙基、苯丙基、苯丁基及其類似基團。

本文中所使用之術語「環烷基烷基」係指一或多個環烷基附接於烷基。環烷基烷基之實例包括(但不限於)環己基甲基、環己基乙基、環戊基甲基、環戊基乙基及其類似基團。

本文中所使用之術語「雜芳烷基」係指一或多個雜芳基附接於烷基。雜芳烷基之實例包括(但不限於)吡啶基甲基、呋喃基甲基、噻吩基乙基及其類似基團。

本文中所使用之術語「芳氧基」係指芳基經由--O--鍵共價鍵結於母分子。

本文中所使用之術語「烷硫基」係指直鏈或分支鏈烷基經由--S--鍵共價鍵結於母分子。烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基及其類似基團。

本文中所使用之術語「芳硫基」係指芳基經由--S--鍵共價鍵結於母分子。

本文中所使用之術語「烷基胺基」係指一或多個烷基連

接於氮基團。因此，單烷基胺基係指一個烷基連接於氮基團且二烷基胺基係指兩個烷基連接於氮基團。

本文中所使用之術語「氰基胺基」係指氰基連接於氮基團。

本文中所使用之術語「羥基烷基」係指一或多個羥基附接於烷基。

本文中所使用之術語「胺基烷基」係指一或多個胺基附接於烷基。

本文中所使用之術語「芳烷基」係指一或多個芳基附接於烷基。

本文中所使用之術語「胺甲醯基」係指RNHCOO--。

本文中所使用之術語「酮」及「羰基」係指C=O。

本文中所使用之術語「羧基」係指-COOH。

本文中所使用之術語「胺磺醯基」係指-SO_2NH_2。

本文中所使用之術語「磺醯基」係指-SO_2-。

本文中所使用之術語「亞磺醯基」係指-SO-。

本文中所使用之術語「硫羰基」係指C=S。

本文中所使用之術語「硫羧基」係指CSOH。

如本文中所使用，基團指示具有一或多個未成對電子之物質以使得含有該基團之物質可共價鍵結於一或多個其他物質。因此，在此情形下，基團不一定為自由基。相反，基團指示較大分子之特定部分。術語「基(radical)」可與術語「基團(group)」及「部分」互換使用。

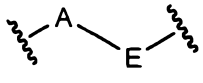
如本文中所使用，經取代之基團係衍生自未經取代之母

結構，其中一或多個氫原子換成另一原子或基團。除非另有指示，否則當經取代時，取代基為一或多個個別地且獨立地選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、C_3-C_7環烷基(視情況經鹵基、烷基、烷氧基、羧基、CN、-SO_2-烷基、-CF_3及-OCF_3取代)、C_3-C_6雜環烷基(例如四氫呋喃基)(視情況經鹵基、烷基、烷氧基、羧基、CN、-SO_2-烷基、-CF_3及-OCF_3取代)、芳基(視情況經鹵基、烷基、烷氧基、羧基、CN、-SO_2-烷基、-CF_3及-OCF_3取代)、雜芳基(視情況經鹵基、烷基、烷氧基、羧基、CN、-SO_2-烷基、-CF_3及-OCF_3取代)、鹵基(例如氯、溴、碘及氟)、氰基、羥基、C_1-C_6烷氧基、芳氧基、氫硫基(巯基)、C_1-C_6烷硫基、芳硫基、單-及二-(C_1-C_6)烷基胺基、四級銨鹽、胺基(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基胺基、胺基(C_1-C_6)烷硫基、氰基胺基、硝基、胺甲醯基、酮(側氧基)、羰基、羧基、乙醇醯基、甘胺醯基、肼基、甲脒基(guanyl)、胺磺醯基、磺醯基、亞磺醯基、硫羰基、硫羧基及其組合。可形成以上取代基之保護性衍生物的保護基為此項技術者所已知且可見於諸如Greene and Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley and Sons: New York, 1999之參考文獻中。除非本文另外明確指示，否則當取代基被描述為「視情況經取代」時，該取代基可經以上取代基取代。

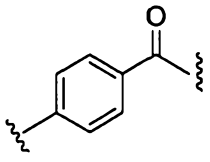
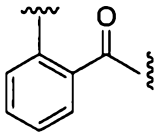
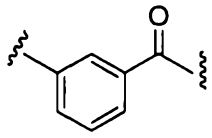
不對稱碳原子可存在於所述化合物中。所有該等異構體(包括非對映異構體及對映異構體)以及其混合物均欲包括

在所述化合物之範疇內。在某些情況下，化合物可以互變異構形式存在。所有互變異構形式均欲包括在範疇內。同樣，當化合物含有烯基或伸烯基時，可能存在化合物之順式及反式異構形式。涵蓋順式及反式異構體，以及順式與反式異構體之混合物。因此，除非本文另外明確指示，否則本文中提及化合物包括所有上述異構形式。

同位素可存在於所述化合物中。如化合物結構中所呈現之各化學元素可包括該元素之任何同位素。舉例而言，在化合物結構中，氫原子可明確地揭示或理解為存在於化合物中。在化合物中可存在氫原子之任何位置，氫原子可為氫之任何同位素，包括(但不限於)氕-1(氕)及氘-2(氘)。因此，除非本文另外明確指示，否則本文中提及化合物涵蓋所有可能的同位素形式。

當取代基被描述為二基團(亦即具有兩個連接點連接於分子之其餘部分)時，應瞭解除非另有指示，否則該取代基可以任何定向構型連接。因此，舉例而言，描述為-AE-或  之取代基包括經定向以使得A連接於分子之最左側連接點以及連接於分子之最右側連接點的取代基。

應瞭解某些基團命名常規可包括單基團或二基團，此視上下文而定。舉例而言，當取代基需要兩個連接點連接於分子之其餘部分時，應瞭解該取代基為二基團。鑑別為烷基且需要兩個連接點之取代基包括諸如$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$及其類似基團之二基團；描述為烷氧基且需要兩個連接點之取代基包括諸如$-OCH_2-$、$-OCH_2CH_2-$、

-$OCH_2CH(CH_3)CH_2$-及其類似基團之二基團：且描述為芳基C(O)-且需要兩個連接點之取代基包括諸如  ，  ，  及其類似基團之二基團。

實施例中包括各種形式，包括多晶型物、溶劑合物、水合物、構象異構體、鹽及前藥衍生物。多晶型物為具有相同化學式但結構不同之組合物。溶劑合物為藉由溶劑化作用所形成之組合物(溶劑分子與溶質分子或離子之組合)。水合物為藉由合併水所形成之化合物。構象異構體為構象異構體結構。構象異構現象為具有相同結構式但原子圍繞旋轉鍵之構象不同(構象異構體)的分子現象。化合物之鹽可藉由此項技術者已知之方法來製備。舉例而言，化合物之鹽可藉由使適當鹼或酸與化學計量當量之化合物反應來製備。前藥為經歷生物轉化(化學轉化)後展現藥理學作用之化合物。舉例而言，前藥因此可視為含有以暫時方式用於改變或消除母分子之不當性質的專用保護基之藥物。因此，除非本文另外明確指示，否則本文中提及化合物包括所有上述異構形式。

當提供值之範圍時，應瞭解該範圍之上限與下限之間的各居中值(除非本文另外明確指示，否則至下限最小整數之十分之一)及該指定範圍內之任何其他指定值或居中值涵蓋於實施例中。在指定範圍內之任何特定排除界限的條件下，可獨立地包括在較小範圍內之此等較小範圍的上限

及下限亦涵蓋於本發明中。當指定範圍包括一個或兩個界限時，不包括任一個或兩個彼等所包括之界限的範圍亦包括在實施例中。

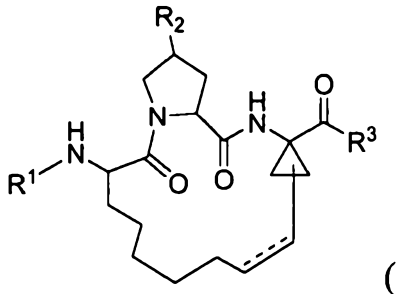
除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有與實施例所屬技術之一般技術者通常所瞭解相同的含義。儘管類似或等效於本文所述之彼等方法及材料的任何方法及材料亦可用於實施例之實踐或測試中，但現仍描述較佳方法及材料。所有本文中所提及之公開案均以引用的方式併入本文中以揭示並描述與該等公開案一起引用之方法及/或材料。

必須指出，如本文及隨附申請專利範圍中所使用，除非本文另外明確指示，否則單數形式「一個(種)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「一種方法」包括多種該等方法且提及「一個劑量」包括提及一或多個劑量及此項技術者已知之其等效物，諸如此類。

本發明實施例提供式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI及XII之化合物，以及包含任何式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI及XII之化合物的醫藥組合物及調配物。標的化合物適用於治療HCV感染及如下文所論述之其他病症。

式I

本發明實施例提供一種具有式I結構之化合物：



(I)

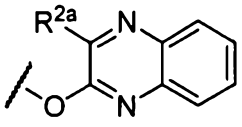
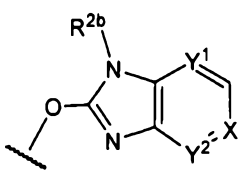
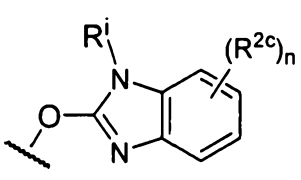
或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$組成之群的取代基取代之芳基。在一些實施例中，該雜芳基含有1-3個獨立地選自S、N或O之雜原子。

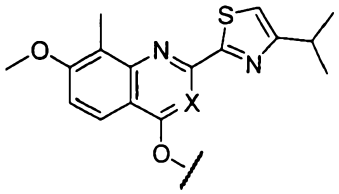
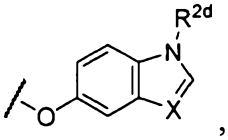
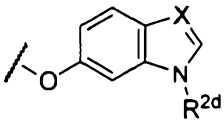
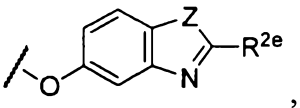
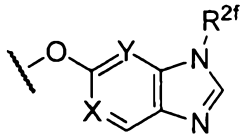
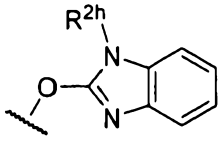
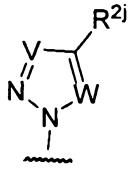
R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群。

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子。

R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

R^2係選自由以下基團組成之群：


,

,

,







及

。

X、**Y**、**Y**^{1}及**Y**^{2}各獨立地選自-CH-或-N-，其中**X**及**Y**不皆為-CH-，且**X**、**Y**^{1}及**Y**^{2}不均為-CH-；Z為O或S；V及W各獨立地選自-CR^{2k}-或-N-，其中V及W不皆為-CR^{2k}-；n為1、2或3；且R^{2j}及R^{2k}各獨立地選自由H、鹵基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基組成之群；或R^{2j}及R^{2k}一起形成視情況經1-3個R^{2g}取代之芳環。

R^{2a}、R^{2e}及R^{2g}各獨立地選自由鹵基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)NR'R''、-NR'R''、-NHC(O)NR'R''、-NHC(O)OR^{1c}、-NHS(O)$_2$R^{1c}、視情況經至多5個氟取代之C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{3-7}$環烷基、視情況經取代之C$_{1-6}$烷氧基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

各R^{2c}係獨立地選自由鹵基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)NR'R''、-NR'R''、-NHC(O)NR'R''、-NHC(O)OR^{1c}、-NHS(O)$_2$R^{1c}、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{3-7}$環烷基、C$_{1-6}$烷氧基、芳烷基、多環部分、芳基及雜芳基組成之群，其中該C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{3-7}$環烷基、C$_{1-6}$烷氧基、芳烷基、多環部分、芳基及雜芳基各視情況經一或多個R^{12}取代。各R^{12}係獨立地選自由C$_{1-6}$烷基、C$_{3-7}$環烷基、C$_{1-6}$烷氧基、雜芳基、芳烷基、芳基、-F(氟)、-Cl(氯)、-CN、-CF$_3$、-OCF$_3$、-C(O)NR'R''

及-NR'R''組成之群，其中該C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、雜芳基、芳烷基、環烷基烷基及芳基各視情況經一或多個R^{12a}取代。各R^{12a}係獨立地選自由-F、-Cl、-CF_3、-OCF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群。

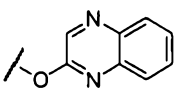
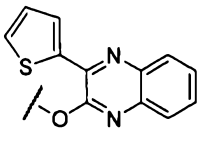
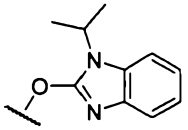
各NR'R''分別經選擇，其中R'及R''各獨立地選自由-H(氫)、鹵基、-C(O)NR'R''、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之雜芳基組成之群；或R'及R''與其所連接之氮一起形成雜環基。

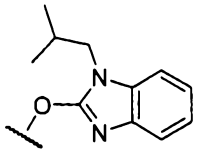
R^{2b}、R^{2d}及R^{2f}各獨立地選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；R^{2h}係選自由丙基、丁基及苯基組成之群；R^{i}為視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基。

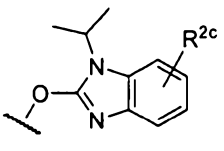
R^3為-OH、-$NHS(O)_2R^{3a}$、-$NHS(O)_2OR^{3a}$或-$NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、-$((CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

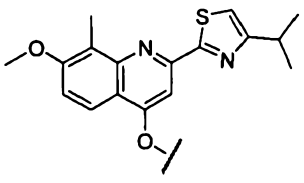
R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、

-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及C_6或$_{10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且其中該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代；各t獨立地為0、1或2；且各q獨立地為0、1或2。由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

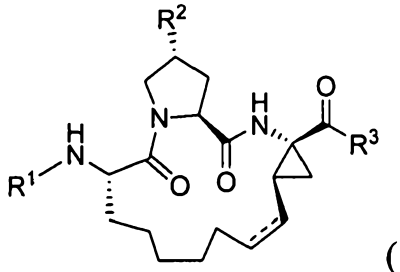
其限制條件為若R^2為  或  ，則R^1不為苯基；其限制條件為若R^2為  ，則R^1不為-C(O)O-第三丁基、苯基或經一或多個選自由氟、氯及-CF_3組成之群的取代基取代之苯基。

其限制條件為若R^2為  ，則R^1不為-C(O)O-第三丁基或經一或多個選自由氟及-CF_3組成之群取代基取代之苯基。

其限制條件為若R^2為  且R^{2c}為-F或甲基，則R^1不為-C(O)O-第三丁基或苯基。

其限制條件為若R^2為  ，則R^1不為-C(O)O-第三丁基、苯并噁唑基、第三丁基噻唑基、苯基或經一或多個選自由氟、氯、甲基、$-CF_3$及$-OCF_3$組成之群的取代基取代之苯基。

在一些實施例中，式I化合物具有式Ia結構：



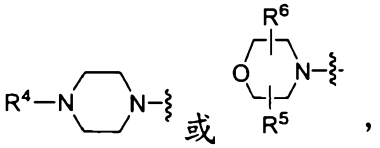
(Ia)，

其中R^1、R^2及R^3與上文所定義相同。

一些實施例提供式I或式Ia之化合物，其中R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)O-R^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由C_{1-6}烷基、氟、胺基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、-C(O)OH及噁唑基組成之群的取代基取代之芳基。在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、羥基-C_{1-6}烷基、胺基-C_{1-6}烷基、芳基-C_{1-6}烷基、視情況經取代之芳基及雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；且R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成

之群。

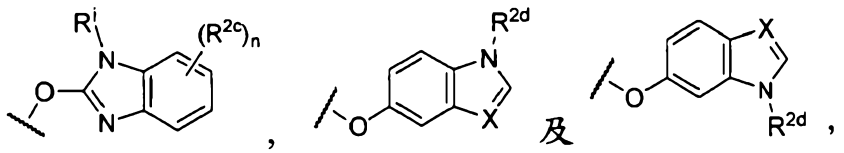
一些實施例提供式I或式Ia之化合物，其中R^1為視情況經一或多個各獨立地選自由-C(O)$NR^{1a}R^{1b}$及-NHC(O)$NR^{1a}R^{1b}$組成之群的取代基取代之芳基，其中R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經C_{1-6}烷基、羥基-C_{1-6}烷基、胺基-C_{1-6}烷基、芳基-C_{1-6}烷基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、視情況經取代之芳基及雜芳基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子。在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成：



或 ，

其中R^4係選自由-H，視情況經一或多個胺、芳基或羥基取代之C_{1-6}烷基，視情況經C_{1-4}烷基、-CF_3或-OCF_3取代之芳基及-C(O)R^{4a}組成之群，其中R^{4a}係選自由C_{1-4}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群；且R^5及R^6各獨立地為-H或視情況經苯基取代之C_{1-6}烷基。

一些實施例提供式I或式Ia之化合物，其中R^2係選自由以下組成之群：



， 及 ，

其中各R^{2c}係獨立地選自由-CF_3、-Br、-Cl、-C(O)OH、-C(O)NR'R''、-NR'R''、-NHC(O)NR'R''、-NHC(O)OR^{1c}、

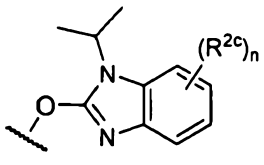
$-NHS(O)_2R^{1c}$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、多環部分、苯基及雜芳基組成之群，該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、多環部分、芳基及雜芳基各視情況經一或多個R^{12}取代；且在一些實施例中，該雜芳基可選自由呋喃基、噻唑基、噁唑基、噻吩基、吡唑基及苯并噻唑基組成之群。

各R^{12}係獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基、-F(氟)、-Cl(氯)、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、-C(O)NR'R''、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、C_{3-7}環烷基-烷基組成之群，其中該C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基各視情況經一或多個R^{12a}取代。

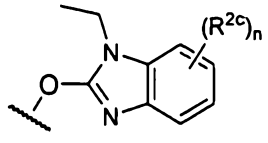
各NR'R''分別經選擇，其中R'及R''各獨立地選自由-H(氫)、-F、-Cl、-C(O)NR'R''、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、苯基、苯基烷基及雜芳基組成之群且各R^{12a}係獨立地選自由-F、-Cl、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群。

R^{2d}係選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；且R^i為乙基或異丙基。

一些實施例提供式I或式Ia之化合物，其中R^2為



或



。

在一些實施例中，各R^{2c}係獨立地選自由$-CF_3$、-Br、

-Cl、-C(O)OH, -C(O)NR'R''、-NR'R''、-NHC(O)NR'R''、-NHC(O)OR^{1c}、-NHS(O)$_2$R^{1c}、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、多環部分、苯基及雜芳基組成之群，該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、多環部分、芳基及雜芳基各視情況經一或多個R^{12}取代；且在一些實施例中，該雜芳基可選自由呋喃基、噻唑基、噁唑基、噻吩基、吡唑基及苯并噻唑基組成之群。

在一些實施例中，各R^{12}係獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基、-F(氟)、-Cl(氯)、-CN、-CF_3、-OCF_3、-C(O)NR'R''及嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、C_{3-7}環烷基-烷基組成之群，其中該C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基各視情況經一或多個R^{12a}取代。

在一些實施例中，各**R^{12a}**係獨立地選自由-F、-Cl、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群。

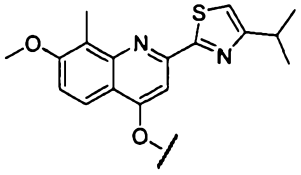
在一些實施例中，各NR'R''分別經選擇，其中**R'**及**R''**各獨立地選自由-H(氫)、-F、-Cl、-C(O)N**R'R''**、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、苯基、苯基烷基及雜芳基組成之群；或**R'**及**R''**與其所連接之氮一起形成雜環基。

在一些實施例中，各R^{2c}獨立地為視情況經鹵基、氰基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基或視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C(O)NR'R''取代之芳基，其中R'及R''獨立地為視情況經取代之C_{1-6}烷基。在其他實施例中，

各R^{2c}獨立地為雜芳基或多環部分，各視情況經芳基、芳烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、雜芳基、雜環基、C_{3-7}環烷基或C_{3-7}環烷基-烷基取代；其中該芳基、雜芳基及雜環基可進一步經C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵基或苯基取代。

在一些實施例中，R^1係選自由$-C(O)OR^{1e}$或視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之芳基組成之群，且R^{3a}為$-NHS(O)_2R^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基及$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基組成之群，各視情況經C_{1-6}烷基取代。

一些實施例提供式I或式Ia之化合物，其中R^3為$-NHS(O)_2R^{3a}$或$-NHS(O)_2OR^{3a}$，其中R^{3a}為視情況經C_{1-6}烷基取代之C_{3-7}環烷基。

一些實施例提供式I或式Ia之化合物，其中R^1為經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、$-COOH$、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$及含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子的雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；R^2為  ；且R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基及$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基組成之群，各視情況經C_{1-6}烷基取代。

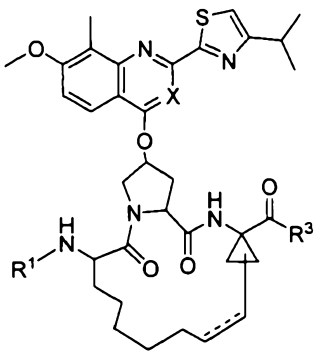
在一些實施例中，R^1為經一或多個各獨立地選自由

-C(O)NR^{1a}R^{1b}及-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}組成之群的取代基取代之芳基；R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、羥基-C_{1-6}烷基、胺基-C_{1-6}烷基、芳基-C_{1-6}烷基、視情況經C_{1-6}烷基或經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基取代之芳基及雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；且R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

在一些實施例中，R^{1}為經一或多個各獨立地選自由-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}及雜芳基組成之群取代基取代之苯基，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；且R^{3}為-NHS(O)$_2$R^{3a}或-NHS(O)$_2$NR^{3b}R^{3c}，其中R^{3a}為視情況經甲基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}為甲基。

式II

一些實施例提供式II化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中X為-CH-或-N-；R^1

係選自由以下組成之群：-C(O)OR^{1e}、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)NR^{1a}R^{1b}、-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}、-C(O)OR^{1c}及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基。在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子。

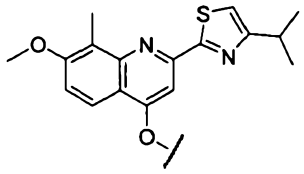
R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群。

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

R^{3}為-OH、-NHS(O)$_2$R^{3a}、-NHS(O)$_2$OR^{3a}或-NHS(O)$_2$NR^{3b}R^{3c}；R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_q$$C_{3-7}$環烷基、-$((CH_2)_q$$C_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、-$(CH_2)_t$$C_{3-7}$環烷基、$C_{2-6}$烯基、羥基-$C_{1-6}$烷基、視情況經至多5個氟取代之$C_{1-6}$烷基及視情況經至多5個氟取代之$C_{1-6}$烷氧基組成之群的取代基取代；且R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_q$$C_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥

基、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且其中該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

各t獨立地為0、1或2；且各q獨立地為0、1或2。由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。其限制條件為若R^2為

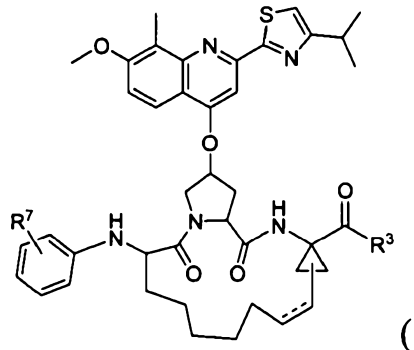


，則R^1不為-C(O)O-第三丁基、苯并噁唑基、第三丁基噻唑基、苯基或經一或多個選自由氟、氯、甲基、-CF_3及-OCF_3組成之群的取代基取代之苯基。

在一些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：-C(O)O-第三丁基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-$C(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基。在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子。

在一些實施例中，式II化合物係選自由如以下實例中所示之化合物901、101-129、601-602、1001-1002及1733組成之群。

一些實施例提供式IIa-1化合物：



(IIa-1)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-((CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且其中該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

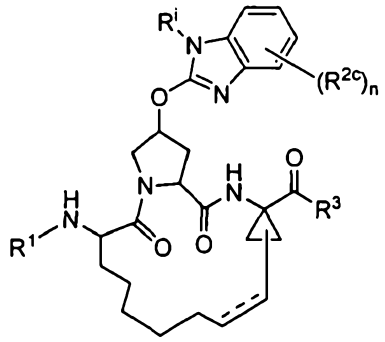
各t獨立地為0、1或2；且各q獨立地為0、1或2。

R^7係選自由$-NH_2$、$-NH_2 \cdot HCl$、-COOH、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$及含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子的雜芳基組成之群；R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

在一些實施例中，R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}為視情況經甲基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}為甲基；且R^7係選自由$-NH_2$、$-NH_2 \cdot HCl$、-COOH、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$及雜芳基組成之群。在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子，其中R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自C_{1-6}烷基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、羥基-C_{1-6}烷基、胺基-C_{1-6}烷基、芳基-C_{1-6}烷基、視情況經C_{1-6}烷基或$-CF_3$取代之苯基、及雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子。

式III

一些實施例提供一種具有式III結構之化合物：



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：-C(O)OR^{1e}、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)N$R^{1a}R^{1b}$、-NHC(O)N$R^{1a}R^{1b}$、-C(O)OR^{1c}及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基。在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；且R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

R^i為視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基。

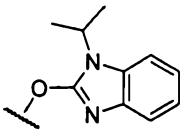
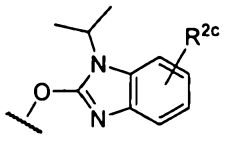
各R^{2c}係獨立地選自由鹵基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)N$R'R''$、

-NR'R''、-NHC(O)NR'R''、-NHC(O)OR^{1c}、-NHS(O)$_2$R^{1c}、C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、芳烷基、多環部分、芳基及雜芳基組成之群，該C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、芳烷基、多環部分、芳基及雜芳基各視情況經一或多個R^{12}取代。各R^{12}係獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、雜芳基、芳烷基、芳基、-F(氟)、-Cl(氯)、-CN、-CF_3、-OCF_3、-C(O)NR'R''及-NR'R''組成之群，其中該C_{2-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、雜芳基、芳烷基、環烷基烷基及芳基各視情況經一或多個R^{12a}取代。各R^{12a}係獨立地選自由-F、-Cl、-CF_3、-OCF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群。

各NR'R''分別經選擇，其中R'及R''各獨立地選自由-H(氫)、鹵基、-C(O)NR'R''、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之雜芳基組成之群；或R'及R''與其所連接之氮一起形成雜環基。

R^{3}為-OH、-NHS(O)$_2$R^{3a}、-NHS(O)$_2$OR^{3a}或-NHS(O)$_2$NR^{3b}R^{3c}；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_q$$C_{3-7}$環烷基、-$((CH_2)_q$$C_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、-$(CH_2)_t$$C_{3-7}$環烷基、$C_{2-6}$烯基、羥基-$C_{1-6}$烷基、視情況經至多5個氟取代之$C_{1-6}$烷基及視情況經至多5個氟取代之$C_{1-6}$烷氧基組成之群

的取代基取代；其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且其中該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

各t獨立地為0、1或2；且各q獨立地為0、1或2。n為1、2或3。由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。其限制條件為若R^2為  ，則R^1不為-C(O)O-第三丁基、苯基或經一或多個選自由氟、氯及$-CF_3$組成之群的取代基取代之苯基；且其限制條件為若R^2為  且R^{2c}為-F或甲基，則R^1不為-C(O)O-第三丁基或苯基。

在一些實施例中，式III化合物係選自由如以下實例中所示之化合物201-204、210-293、1201-1222、1401-1436、1701-1732及1734-1778組成之群。

在一些實施例中，各R^{2c}係獨立地選自由$-CF_3$、-Br(溴)、-Cl(氯)、-C(O)OH、-C(O)NR'R''、-NR'R''、-NHC(O)NR'R''、$-NHC(O)OR^{1c}$、$-NHS(O)_2R^{1c}$、C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷

氧基、多環部分、苯基及雜芳基組成之群，該C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、多環部分、芳基及雜芳基各視情況經一或多個R^{12}取代；且在一些實施例中，該雜芳基可選自由呋喃基、噻唑基、噁唑基、噻吩基、吡唑基及苯并噻唑基組成之群。

各R^{12}係獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基、-F(氟)、-Cl(氯)、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、-C(O)NR'R''、-NR'R''、C_{3-7}環烷基-烷基組成之群，其中該C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基及-NR'R''各視情況經一或多個R^{12a}取代。

在一些實施例中，各R^{12a}係獨立地選自由-F、-Cl、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群。

在一些實施例中，各NR'R''分別經選擇，其中R'及R''各獨立地選自由-H(氫)、-F、-Cl、-C(O)NR'R''、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、苯基、苯基烷基及雜芳基組成之群；或R'及R''與其所連接之氮一起形成雜環基。在一些實施例中，該雜環基可為嗎啉基、吡咯啶基或哌啶基。

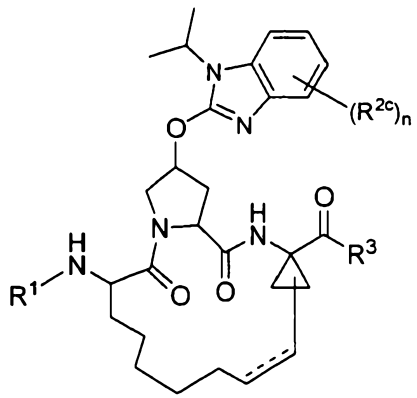
在一些實施例中，各R^{2c}獨立地為視情況經鹵基、氰基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基或視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C(O)NR'R''取代之芳基，其中R'及R''獨立地為視情況經取代之C_{1-6}烷基。在其他實施例中，各R^{2c}獨立地為雜芳基或多環部分，各視情況經芳基、芳烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、雜芳基、雜環

基、C_{3-7}環烷基或C_{3-7}環烷基-烷基取代；其中該芳基、雜芳基及雜環基可進一步經C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵基或苯基取代。

在一些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：-C(O)O-第三丁基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之苯基；在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；且R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}為視情況經C_{1-6}烷基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}獨立地選自-H或C_{1-6}烷基。

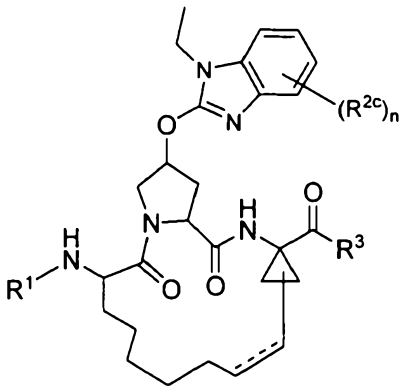
在一些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：-C(O)O-第三丁基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基組成之群的取代基取代之苯基；且R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}為視情況經C_{1-6}烷基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}獨立地選自-H或C_{1-6}烷基。

一些實施例提供一種具有式IIIa或IIIb結構之化合物：



(IIIa)

或



(IIIb)

；

其中R^1、R^{2c}、R^3及n與上文所定義相同。

在一些實施例中，各R^{2c}係獨立地選自由-CF_3、-Br(溴)、-Cl(氯)、-C(O)OH、-C(O)NR'R''、-NR'R''、-NHC(O)NR'R''、-NHC(O)OR^{1c}、-$NHS(O)_2R^{1c}$、C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、多環部分、苯基及雜芳基組成之群，該C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、多環部分、芳基及雜芳基各視情況經一或多個R^{12}取代；且在一些實施例中，該雜芳基可選自由呋喃基、噻唑基、噁唑基、噻吩基、吡唑基及苯并噻唑基組成之群。

各R^{12}係獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基、-F(氟)、-Cl(氯)、-CN、-CF_3、-OCF_3、-C(O)NR'R''、-NR'R''、C_{3-7}環烷基-烷基組成之群，其中該C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基及-NR'R''各視情況經一或多個R^{12a}取代。

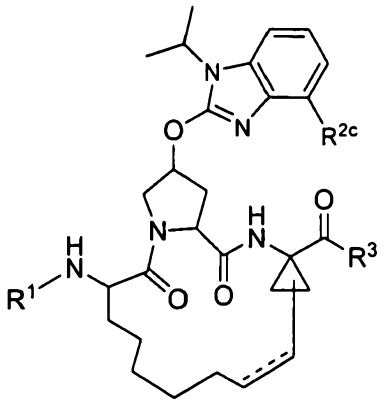
在一些實施例中，各R^{12a}係獨立地選自由-F、-Cl、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群。

在一些實施例中，各NR'R''分別經選擇，其中R'及R''各

獨立地選自由-H(氫)、-F、-Cl、-C(O)NR'R''、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、苯基、苯基烷基及雜芳基組成之群；或R'及R''與其所連接之氮一起形成雜環基。在一些實施例中，該雜環基可為嗎啉基、吡咯啶基或哌啶基。

在一些實施例中，各R^{2c}獨立地為視情況經一或多個選自由鹵基、氰基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基或視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C(O)NR'R''組成之群的取代基取代之芳基，其中R'及R''獨立地為視情況經取代之C_{1-6}烷基。在其他實施例中，各R^{2c}獨立地為雜芳基或多環部分，各視情況經-CF_3、芳基、芳烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、雜芳基、雜環基、C_{3-7}環烷基或C_{3-7}環烷基-烷基取代；其中該芳基、雜芳基及雜環基可進一步經C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵基或苯基取代。

在一些實施例中，化合物可具有式(IIIa-1)結構：



(IIIa-1)

，其中R^1、R^{2c}及R^3如對於式IIIa或IIIb所定義。

在一些實施例中，式IIIa或IIIb中之R^{2c}係選自由-CF_3、-Br(溴)、-Cl(氯)、-C(O)OH、-C(O)NR'R''、-NR'R''、

-NHC(O)NR'R''、-NHC(O)OR^{1c}、-NHS(O)$_2$R^{1c}、C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、多環部分、苯基及雜芳基組成之群，該C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、多環部分、芳基及雜芳基各視情況經一或多個R^{12}取代；且在一些實施例中，該雜芳基可選自由呋喃基、噻唑基、噁唑基、噻吩基、吡唑基及苯并噻唑基組成之群。

各R^{12}係獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基、-F(氟)、-Cl(氯)、-CN、-CF_3、-OCF_3、-C(O)NR'R''、-NR'R''、C_{3-7}環烷基-烷基組成之群，其中該C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基及-NR'R''各視情況經一或多個R^{12a}取代。

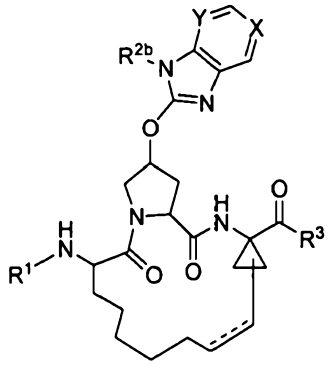
在一些實施例中，各R^{12a}係獨立地選自由-F、-Cl、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群。

在一些實施例中，各NR'R''分別經選擇，其中R'及R''各獨立地選自由-H(氫)、-F、-Cl、-C(O)NR'R''、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、苯基、苯基烷基及雜芳基組成之群；或R'及R''與其所連接之氮一起形成雜環基。在一些實施例中，該雜環基可為嗎啉基、吡咯啶基或哌啶基。

在一些實施例中，R^{1c}係選自由C_{1-6}烷基、芳基及芳烷基組成之群。

式IV

一些實施例提供一種具有式IV結構之化合物：



(IV)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：-C(O)OR^{1e}、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)$NR^{1a}R^{1b}$、-NHC(O)$NR^{1a}R^{1b}$、-C(O)OR^{1c}及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

X及Y各獨立地選自-CH-或-N-，其中X及Y不皆為-CH-。

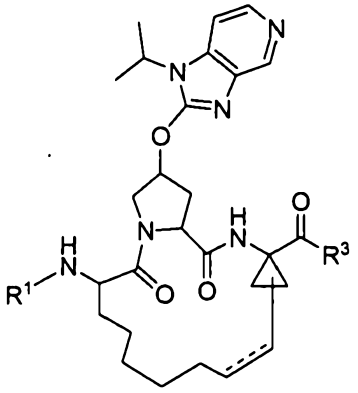
R^3為-OH、-$NHS(O)_2R^{3a}$、-$NHS(O)_2OR^{3a}$或-$NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、-$((CH_2)_qC_{6或10}$

芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及C_6或$_{10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且其中該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

各t獨立地為0、1或2；且各q獨立地為0、1或2。由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

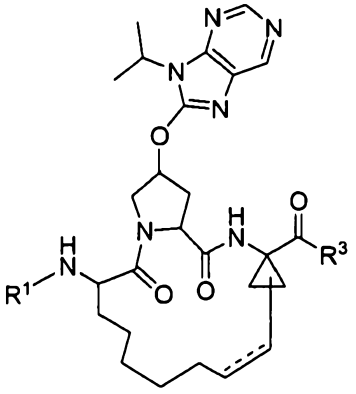
一些實施例提供一種具有選自由化合物209及501-504組成之群的結構之化合物。

一些實施例提供一種具有式IVa或IVb結構之化合物：



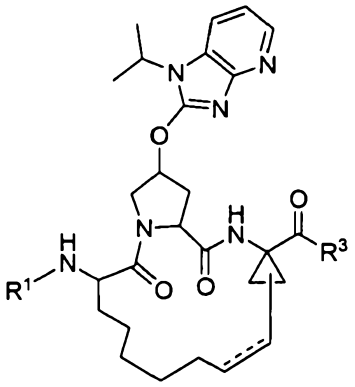
(IVa)

，



(IVb)

或

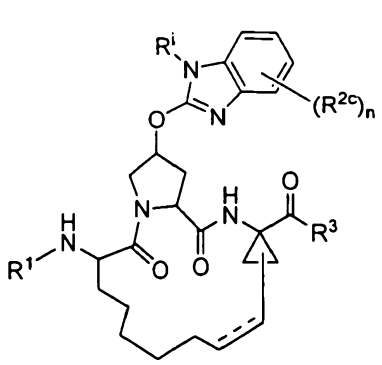


(IVc)

其中R^1及R^3如上文所定義。

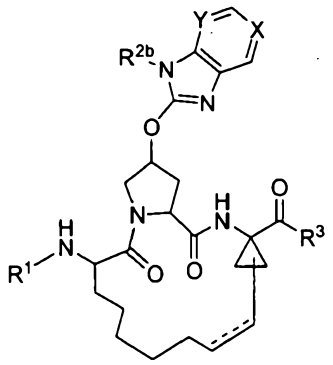
在一些實施例中，在式IV、IVa、IVb及IVc中之任一者中，R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子的雜芳基組成之群的取代基取代之苯基；且R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}為視情況經甲基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}為甲基。

一些實施例提供一種具有式III或IV結構之化合物：



(III)

、



(IV)

，

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中：R^1係選自由以下組成之群：-C(O)OR^{1e}、視情況經取代之含有1-3個獨立地選自S、N或O之雜原子的雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)N$R^{1a}R^{1b}$、-NHC(O)N$R^{1a}R^{1b}$、-C(O)OR^{1c}及含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子的雜芳基組成之群的取代基取代之芳基。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及含有1-3個獨立地選自N、O及S之雜原子的雜環基組成之群。R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、視情況經取代之芳基及視情況經取代之含有1-3個獨立地選自N及O之雜原子的雜芳基之取代基取代。R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、直鏈及分支鏈C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及含有1-3個獨立地選自N、O及S之雜原子的雜芳基組成之群。

X及Y各獨立地選自-CH-或-N-，其中X及Y不皆為-CH-；

(c)R^{2b}係選自由直鏈及分支鏈視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之含有1-3個獨立地選自S、N或O之雜原子的雜芳基組成之群。

各R^{2c}係獨立地選自由-Br、-Cl、-CF_3、C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、-C(O)N**R'R''**、-N**R'R''**、-NHC(O)N**R'R''**、-NHC(O)OR^{1c}、-$NHS(O)_2R^{1c}$、-C(O)OH、芳基及含有1-3個獨立地選自S、N或O之雜原子的雜芳基組成之群，其中該雜芳基視情況經一或多個選自由-CF_3、直鏈及分支鏈C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳烷基及芳基組成之群的取代基取代，且該芳基視情況經一或多個選自由-F、-CN、-CF_3、-OCF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及C(O)N**R'R''**組成之群的取代基取代；其中**R'**及**R''**各獨立地選自由-H、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之含有1-3個獨立地選自S、N或O之雜原子的雜芳基組成之群。

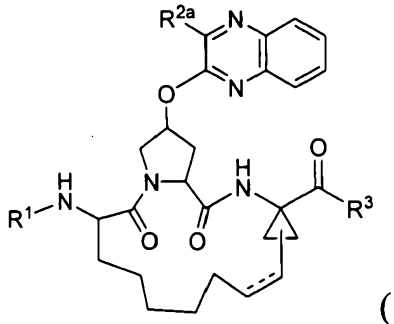
R^i為視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基。R^3為-OH、-$NHS(O)_2R^{3a}$、-$NHS(O)_2OR^{3a}$或-$NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、-$((CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成含有1-3個獨立地選自S、N或O之雜原子的三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

各**t**獨立地為0、1或2；且各**q**獨立地為0、1或2。**n**為1、2或3；且由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

式V

一些實施例提供一種具有式V結構之化合物：



(V)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧

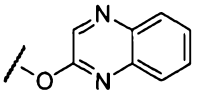
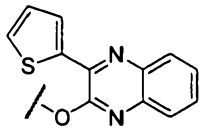
基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

R^{2a}係選自由-H、$-C(O)OR^{1c}$、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-((CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、

羥基、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且其中該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

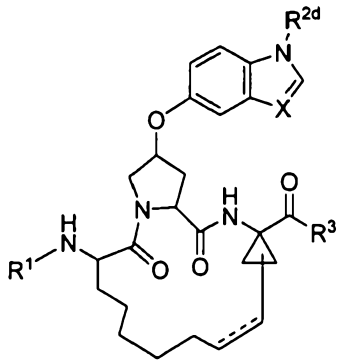
各t獨立地為0、1或2；且各q獨立地為0、1或2。其限制條件為若R^2為  或  ，則R^1不為苯基。

由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

在一些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：-C(O)O-第三丁基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基組成之群的取代基取代之苯基；且R^3為-OH、-$NHS(O)_2R^{3a}$或-$NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}為視情況經C_{1-6}烷基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}獨立地選自-H或C_{1-6}烷基。一些實施例提供一種選自由化合物301-312組成之群的式V化合物。

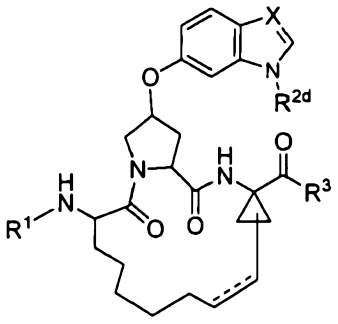
式VI

一些實施例提供一種具有式VI-1或或VI-2結構之化合物：



(VI-1)

或



(VI-2)

，

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中X為-N-或-CH-；R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

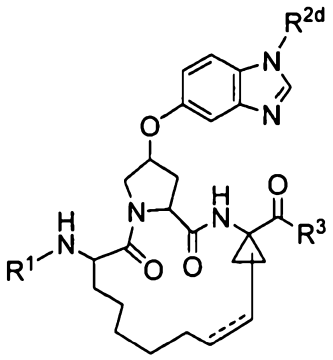
R^{2d}係選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況

經取代之雜芳基組成之群。

R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-((CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且其中該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

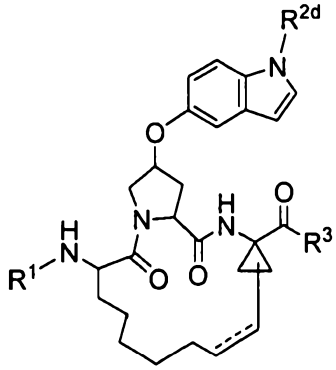
各t獨立地為0、1或2；且各q獨立地為0、1或2。由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

在一些實施例中，化合物可具有以下各式中之一的結構：



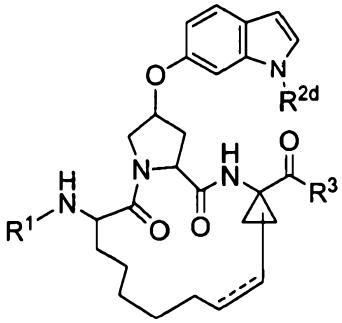
(VI-1a)

，



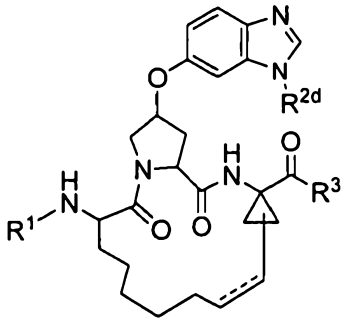
(VI-1b)

，



(VI-2a)

或



(VI-2b)

，其中R^1、R^3及R^{2d}如上文所定義。

在一些實施例中，R^1可選自由-C(O)O-第三丁基組成之群，且R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}為視情況經甲基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}為甲基。

在一些實施例中，R^{2d}係選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經取代之芳基組成之群。在一些實施例中，R^{2d}為甲基、乙基、異丙基或苯基。

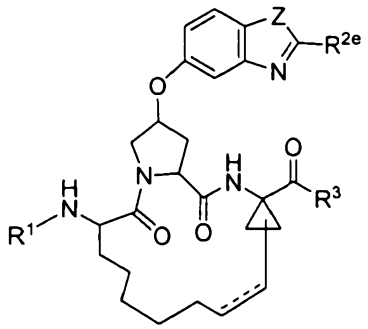
一些實施例提供一種選自由化合物294-299及701-702組成之群的式VI化合物。

在一些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：-C(O)O-第三丁基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基組成之群的取

代基取代之苯基；且R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}為視情況經C_{1-6}烷基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}獨立地選自-H或C_{1-6}烷基。

式VII

一些實施例提供一種具有式VII結構之化合物：



(VII)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中Z為O或S；R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代，其中在一些實

施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

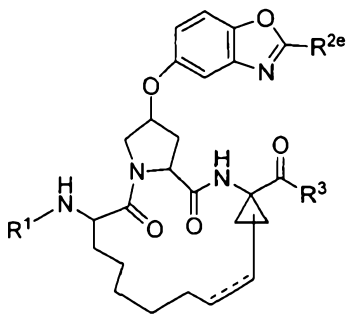
R^{2e}係選自由-H、鹵基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)NR'R''、-NR'R''、-NHC(O)NR'R''、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；其中R'及R''各獨立地選自由-H、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

R^3為-OH、-$NHS(O)_2R^{3a}$、-$NHS(O)_2OR^{3a}$或-$NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、-$((CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且其中

該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

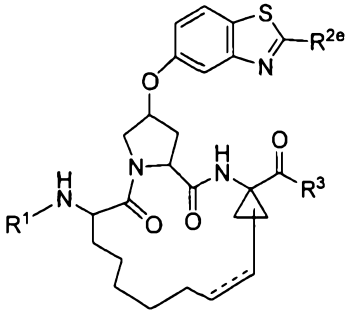
各t獨立地為0、1或2；各q獨立地為0、1或2；且由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

在一些實施例中，化合物可具有以下各式中之一的結構：



(VIIa)

或



(VIIb)

，

其中R^1、R^3及R^{2e}如上文所定義。

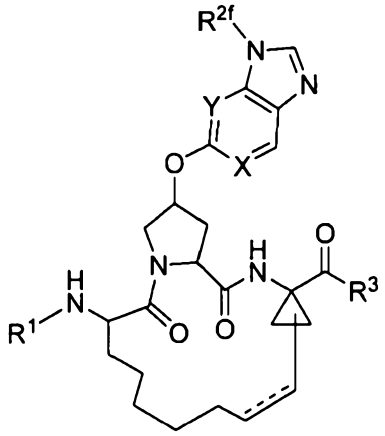
一些實施例提供一種選自由化合物1251-1253組成之群的式VII化合物。

在一些實施例中，在式VII、VIIa或VIIb中，R^1係選自由以下組成之群：-C(O)O-第三丁基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基組成之群的取代基取代之苯基；且R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}為視情況經C_{1-6}烷基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}獨立地選自-H或C_{1-6}烷

基。

式VIII

一些實施例提供一種具有式VIII結構之化合物：



(VIII)

，

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：-C(O)OR^{1e}、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)$NR^{1a}R^{1b}$、-NHC(O)$NR^{1a}R^{1b}$、-C(O)OR^{1c}及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群。

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之

雜原子；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

X及Y各獨立地選自-CH-或-N-，其中X及Y不皆為-CH-；R^{2f}係選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；

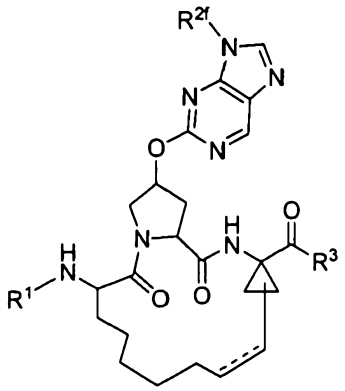
R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-((CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且其中該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

各t獨立地為0、1或2；各q獨立地為0、1或2；且由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的

鍵。

一些實施例提供一種具有式VIIIa結構之化合物：



(VIIIa)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：-C(O)OR^{1e}、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)$NR^{1a}R^{1b}$、-NHC(O)$NR^{1a}R^{1b}$、-C(O)OR^{1c}及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群。

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

R^{2f}係選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-((CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且其中該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

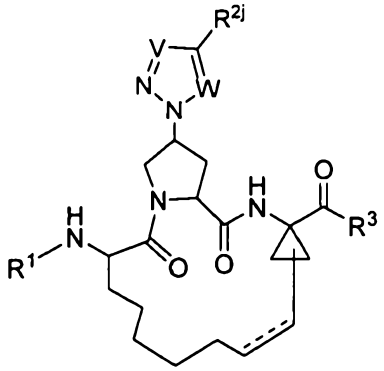
各t獨立地為0、1或2；各q獨立地為0、1或2；且由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

一些實施例提供一種選自化合物505或506之式VIII化合物。

在一些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：-C(O)O-第三丁基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基組成之群的取代基取代之苯基；且R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}為視情況經C_{1-6}烷基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}獨立地選自-H或C_{1-6}烷基。

式IX

一些實施例提供一種具有式IX結構之化合物：



(IX)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中V及W各獨立地選自$-CR^{2k}-$或-N-，其中V及W不皆為$-CR^{2k}-$；R^{2j}及R^{2k}各獨立地選自由H、鹵基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基組成之群；或R^{2j}及R^{2k}一起形成視情況經1-3個R^{2g}取代之芳環。

R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、

-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}、-C(O)OR^{1c}及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；且R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群。

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

R^{2g}係選自由-H、鹵基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)NR'R''、-NR'R''、-NHC(O)NR'R''、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；R'及R''各獨立地選自由-H、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之雜芳基組成之群。

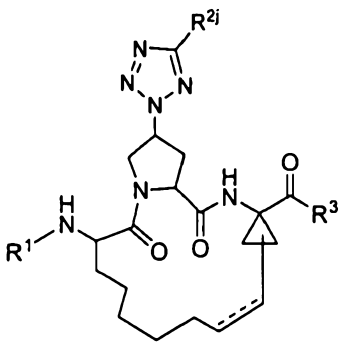
R^{3}為-OH、-NHS(O)$_2$R^{3a}、-NHS(O)$_2$OR^{3a}或-NHS(O)$_2$NR^{3b}R^{3c}；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_q$$C_{3-7}$環烷基、-$((CH_2)_q$$C_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、-$(CH_2)_t$$C_{3-7}$環烷基、$C_{2-6}$烯基、羥基-$C_{1-6}$烷基、視情況經至多5個氟取代之$C_{1-6}$烷基及視情況經至多5個氟取代之$C_{1-6}$烷氧基組成之群

的取代基取代。

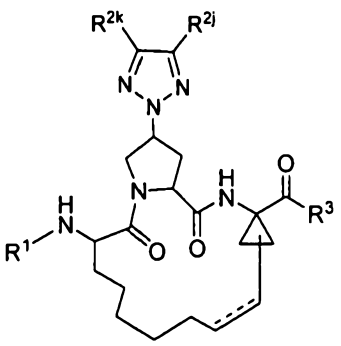
其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且其中該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

各t獨立地為0、1或2；各q獨立地為0、1或2；且由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

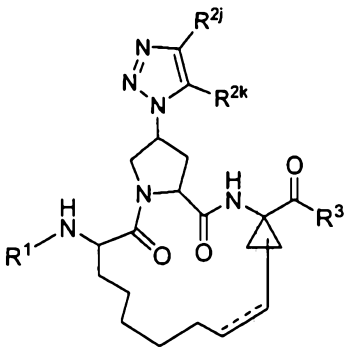
一些實施例提供一種選自以下各式之式IX化合物：



(IXa)，



(IXb)或



(IXc)。

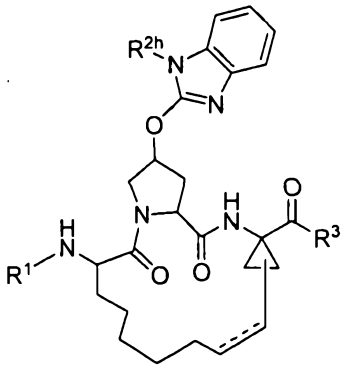
一些實施例提供一種選自由化合物801-805及1501-1506組成之群式IX化合物。

在一些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：-C(O)O-第三丁基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺

基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基組成之群的取代基取代之苯基；且R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}為視情況經C_{1-6}烷基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}獨立地選自-H或C_{1-6}烷基。

式X

一些實施例提供一種具有式X結構之化合物：



(X)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯

基、C_{2-6}炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

R^{2h}係選自由正丙基、環丙基、正丁基、第三丁基、1-第二丁基及苯基組成之群。

R^3為-OH、-$NHS(O)_2R^{3a}$、-$NHS(O)_2OR^{3a}$或-$NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、-$((CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

各t獨立地為0、1或2；各q獨立地為0、1或2；且由虛線

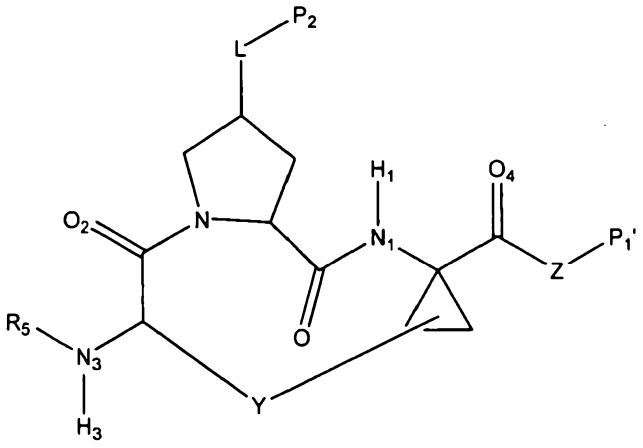
及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

一些實施例提供一種選自由化合物200及205-208組成之群的式X化合物。

在一些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：-C(O)O-第三丁基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基組成之群的取代基取代之苯基；且R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}為視情況經C_{1-6}烷基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}獨立地選自-H或C_{1-6}烷基。

式XI

本發明實施例提供具有式XI結構之化合物：



(XI)

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或酯，其中：

(a) Z之組態係以氫鍵鍵結於NS3蛋白酶His57咪唑部分，及與位置137之NS3胺基酸之骨架醯胺基的氫及氮以氫鍵鍵結之基團；

(b) P_1'之組態係與至少一個選自由Lys136、Gly137、Ser139、His57、Gly58、Gln41、Ser42及Phe43組成之群的NS3蛋白酶S1'凹穴部分形成非極性相互作用之基團；

(g) L為由1至5個選自由碳、氧、氮、氫及硫組成之群的原子組成之鍵聯基團；

(h) P_2係選自由未經取代之芳基、經取代之芳基、未經取代之雜芳基、經取代之雜芳基、未經取代之雜環及經取代之雜環組成之群；P_2之組態係與至少一個選自由Tyr56、Gly58、Ala59、Gly60、Gln41、His57、Val78、Asp79、Gln80及Asp81組成之群的NS3蛋白酶S2凹穴部分形成非極性相互作用，且P_2之組態係使得P_2之原子均不與位置155之胺基酸的ε、ζ或η側鏈原子產生非極性相互作用；

(i) R^5係選自由H、$C(O)NR^6R^7$及$C(O)OR^8$組成之群；

(j) R^6及R^7各獨立地為H、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基或苯基，該苯基視情況經至多三個鹵基、氰基、硝基、羥基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基取代；或R^6及R^7與其所連接之氮一起形成吲哚啉基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基或嗎啉基；

(k) R^8為C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基，其均視情況經鹵基、氰基、硝基、羥基、C_{1-6}烷氧基或苯基取代一至三次；或R^8為$C_{6或10}$芳基，其視情況經至多三個鹵

基、氰基、硝基、羥基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基取代；或R^8為視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基；或R^8為經由四氫呋喃環之C_3或C_4位置鍵聯的四氫呋喃環；或R^8為經由四氫哌啶基環之C_4位置鍵聯的四氫哌啶基環；

(l) Y為C_{5-7}飽和或不飽和鏈，視情況含有一或兩個選自O、S或NR^9R^{10}之雜原子；且

(m) R^9及R^{10}各獨立地為H、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}環烷基-烷基或經取代或未經取代之苯基；或R^9及R^{10}與其所連接之氮一起形成吲哚啉基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基或嗎啉基。

本發明實施例亦提供具有式(XI)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或酯，其中：

(a) Z之組態係以氫鍵鍵結於NS3蛋白酶His57咪唑部分，及與位置137之NS3胺基酸之骨架醯胺基的氫及氮以氫鍵鍵結之基團；

(b) P_1'之組態係與至少一個選自由Lys136、Gly137、Ser139、His57、Gly58、Gln41、Ser42及Phe43組成之群的NS3蛋白酶S1'凹穴部分形成非極性相互作用之基團；

(g) L為由1至5個選自由碳、氧、氮、氫及硫組成之群的原子組成之鍵聯基團；

(h) P_2係選自由未經取代之芳基、經取代之芳基、未經

取代之雜芳基、經取代之雜芳基、未經取代之雜環及經取代之雜環組成之群；P_2之組態係與至少一個選自由Tyr56、Gly58、Ala59、Gly60、Gln41、His57、Val78、Asp79、Gln80及Asp81組成之群的NS3蛋白酶S2凹穴部分形成非極性相互作用，且P_2之組態係使得P_2之原子均不與位置155之胺基酸的ε、ζ或η側鏈原子產生非極性或極性相互作用；

(i) R^5係選自由H、$C(O)NR^6R^7$及$C(O)OR^8$組成之群；

(j) R^6及R^7各獨立地為H、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基或苯基，該苯基視情況經至多三個鹵基、氰基、硝基、羥基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基取代；或R^6及R^7與其所連接之氮一起形成吲哚啉基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基或嗎啉基；

(k) R^8為C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基，其均視情況經鹵基、氰基、硝基、羥基、C_{1-6}烷氧基或苯基取代一至三次；或R^8為C_6或$_{10}$芳基，其視情況經至多三個鹵基、氰基、硝基、羥基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基取代；或R^8為視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基；或R^8為經由四氫呋喃環之C_3或C_4位置鍵聯的四氫呋喃環；或R^8為經由四氫哌喃基環之C_4位置鍵聯的四氫哌喃基環；

(l) Y為C_{5-7}飽和或不飽和鏈，視情況含有一或兩個選自O、S或NR^9R^{10}之雜原子；且

(m) R^9及R^{10}各獨立地為H、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}環烷基-烷基或經取代或未經取代之苯基；或R^9及R^{10}與其所連接之氮一起形成吲哚啉基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基或嗎啉基。

亦提供野生型NS3蛋白酶之50%抑制濃度(IC_{50})為20 nM或更小之化合物。進一步提供在位置155突變之NS3蛋白酶的IC_{50}為200 nM或更小之化合物。亦提供野生型NS3蛋白酶之50%抑制濃度(IC_{50})為20 nM或更小且在位置155突變之NS3蛋白酶的IC_{50}為200 nM或更小之化合物。

本文亦提供含有經構建以與NS3蛋白酶之特定區域、特定胺基酸殘基或特定原子相互作用的部分之化合物。本文所提供之一些化合物含有一或多個經構建以與NS3蛋白酶在特定區域、胺基酸殘基或原子處形成氫鍵之部分。本文所提供之一些化合物含有一或多個經構建以與NS3蛋白酶在特定區域、胺基酸殘基或原子處形成氫鍵或非極性相互作用之部分。舉例而言，具有通式XI之化合物可含有一或多個與位於NS3蛋白酶之受質結合凹穴中之肽骨架原子或側鏈部分形成氫鍵之部分。在另一實例中，具有通式XI之化合物可含有一或多個與位於NS3蛋白酶之受質結合凹穴中之肽骨架或側鏈原子形成非極性相互作用之部分。

如具有通式XI之化合物所提供，Z之組態係與位於NS3蛋白酶之受質結合凹穴中之肽骨架原子或側鏈部分(包括

(但不限於)NS3蛋白酶His57咪唑部分及NS3蛋白酶之位置137之胺基酸的氫及氮原子)形成氫鍵。在一些情況下，Z之組態係與NS3蛋白酶His57咪唑部分及與NS3蛋白酶之位置137之胺基酸的氫及氮原子形成氫鍵。

具有通式XI之化合物的P1'基團之組態係與位於NS3蛋白酶之受質結合凹穴中之肽骨架或側鏈原子(包括(但不限於)形成NS3蛋白酶S1'凹穴之胺基酸殘基)形成非極性相互作用。舉例而言，P1'基團可與至少一個選自Lys136、Gly137、Ser139、His57、Gly58、Gln41、Ser42及Phe43之胺基酸形成非極性相互作用。

具有通式XI之化合物的P_2基團之組態係與位於NS3蛋白酶之受質結合凹穴中之肽骨架或側鏈原子(包括(但不限於)形成NS3蛋白酶S2凹穴之胺基酸殘基)形成非極性相互作用。舉例而言，P_2基團可與至少一個選自Tyr56、Gly58、Ala59、Gly60、Gln41、His57、Val78、Asp79、Gln80及Asp81之胺基酸形成非極性相互作用。P_2基團之組態亦與位於NS3蛋白酶之受質結合凹穴中之肽骨架或側鏈原子(包括(但不限於)形成NS3蛋白酶S2凹穴之胺基酸殘基)形成極性相互作用。舉例而言，P_2基團可與至少一個選自Tyr56、Gly58、Ala59、Gly60、Gln41、His57、Val78、Asp79、Gln80及Asp81之胺基酸形成極性相互作用。P_2基團之組態亦與位於NS3蛋白酶之受質結合凹穴中之肽骨架或側鏈原子(包括(但不限於)形成NS3蛋白酶S2凹穴之胺基酸殘基)形成氫鍵。舉例而言，P_2基團可與至少一個選自

Tyr56、Gly58、Ala59、Gly60、Gln41、His57、Val78、Asp79、Gln80及Asp81之胺基酸形成氫鍵。在一些情況下，P_2可與位於NS3蛋白酶之受質結合凹穴中之肽骨架或側鏈部分或原子形成非極性相互作用、極性相互作用及氫鍵中之兩者或兩者以上，該等胺基酸選自Tyr56、Gly58、Ala59、Gly60、Gln41、His57、Val78、Asp79、Gln80及Asp81。該等氫鍵、極性相互作用及非極性相互作用可與NS3蛋白酶S2凹穴中之同一胺基酸殘基或不同胺基酸殘基發生。在一些實施例中，P_2可選自由未經取代之芳基、經取代之芳基、未經取代之雜芳基、經取代之雜芳基、未經取代之雜環及經取代之雜環組成之群。

具有通式XI之化合物的P_2基團之組態係使得P_2之原子均不與位置155之胺基酸的ε、ζ或η側鏈原子產生非極性或極性相互作用。舉例而言，P_2基團之組態係使得P_2之原子均不與Arg155之ε、ζ或η側鏈原子產生非極性或極性相互作用。在另一實例中，P_2基團之組態係使得P_2之原子均不與155處之非精胺酸胺基酸的ε、ζ或η側鏈原子產生非極性或極性相互作用。155處之非精胺酸胺基酸的實例包括Lys155及Gln155

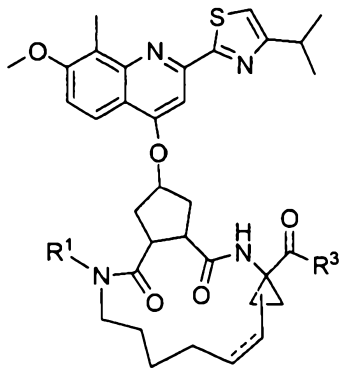
如具有通式XI之化合物所提供，L可為使P_2鍵聯於式XI化合物之雜環骨架的鍵聯基團。鍵聯基團L可含有適於將P_2置於NS3蛋白酶受質結合凹穴中之各種原子及部分中之任一者。在一實施例中，L可含有1至5個選自由碳、氧、氮、氫及硫組成之群的原子。在另一實施例中，L可含有2

至5個選自由碳、氧、氮、氫及硫組成之群的原子。舉例而言，L可含有具有式-W-C(=V)-之基團，其中V及W各個別地選自O、S或NH。L之特定例示性基團包括(但不限於)酯、醯胺、胺基甲酸酯、硫酯及硫代醯胺。

式XI化合物亦可含有R^5基團，其中該R^5基團可含有羧基部分。R^5之例示性羧基部分包括$C(O)NR^6R^7$及$C(O)OR^8$，其中R^6及R^7各獨立地為H、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基或苯基，該苯基視情況經至多三個鹵基、氰基、硝基、羥基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基取代；或R^6及R^7與其所連接之氮一起形成吲哚啉基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基或嗎啉基；且其中R^8為C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基，其均視情況經鹵基、氰基、硝基、羥基、C_{1-6}烷氧基或苯基取代一至三次；或R^8為$C_{6或10}$芳基，其視情況經至多三個鹵基、氰基、硝基、羥基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基取代；或R^8為視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基；或R^8為經由四氫呋喃環之C_3或C_4位置鍵聯的四氫呋喃環；或R^8為經由四氫哌喃基環之C_4位置鍵聯的四氫哌喃基環。

式XII

本發明實施例提供具有式XII結構之化合物：



(XII)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代，其中在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子；且R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-((CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選

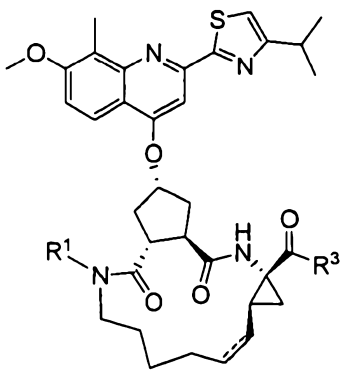
自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。

R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6\&10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與N一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。

各t獨立地為0、1或2；各q獨立地為0、1或2；且由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

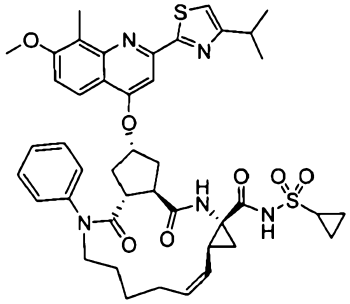
在一些實施例中，R^1可選自由以下組成之群：-C(O)O-第三丁基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-$C(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、-$C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基。在一些實施例中，該雜芳基可含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子。

在一些實施例中，式I化合物具有式XIIa結構：



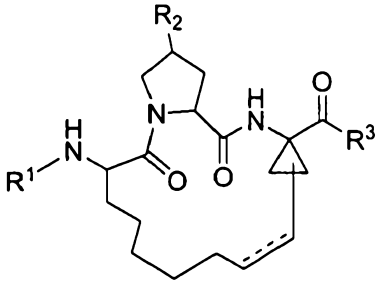
(XIIa)。

在一實施例中，式XII化合物為：

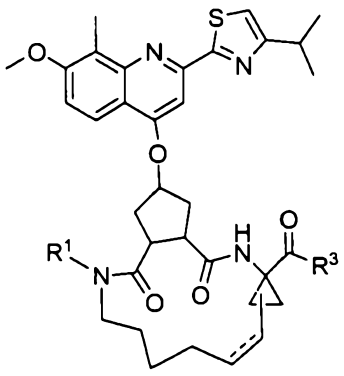


(1601)。

一些實施例提供一種具有式I或XII結構之化合物：



(I),

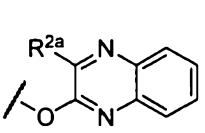
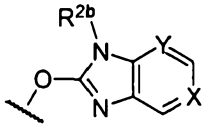
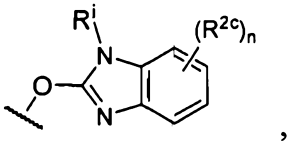
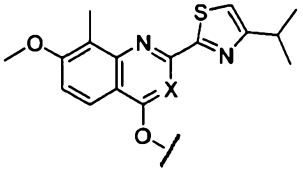
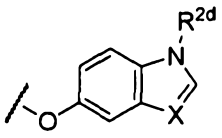
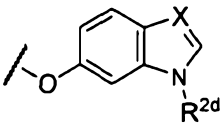
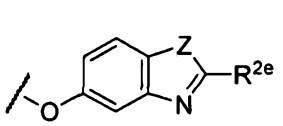
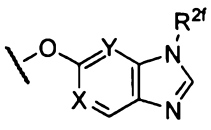
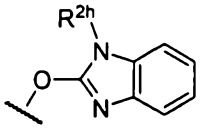
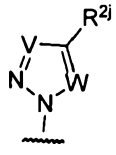


(XII)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中：$\mathbf{R^1}$係選自由以下組成之群：-C(O)O$\mathbf{R^{1e}}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$、-NHC(O)N$\mathbf{R^{1a}R^{1b}}$、-C(O)O$\mathbf{R^{1c}}$及含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子的雜芳基

組成之群的取代基取代之芳基。

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及含有1-3個獨立地選自N、O及S之雜原子的雜環基組成之群。R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之含有1-3個獨立地選自N及O之雜原子的雜芳基之取代基取代。R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、直鏈及分支鏈C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及含有1-3個獨立地選自N、O及S之雜原子的雜芳基組成之群。

R^2係選自由  、  、  、  、  、  、  、  、  及  組成之群；其中**X**及**Y**各獨立地選自-CH-或-N-，其中**X**及**Y**不皆為-CH-；**Z**為O或S；**V**及**W**各獨立地選自$-CR^{2k}-$或-N-，其中**V**及**W**不皆為$-CR^{2k}-$；n為1、2或3。

R^{2j}及R^{2k}各獨立地選自由H、鹵基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之含有1-3獨立地選自S、N或O之個雜原子的雜芳基組成之群；或R^{2j}及R^{2k}一起形成視情況經1-3個R^{2g}取代之芳環。

R^{2a}、R^{2c}、R^{2e}及R^{2g}各獨立地選自由鹵基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)N$R'R''$、-N$R'R''$、-NHC(O)N$R'R''$、-NHC(O)OR^{1c}、-NHS(O)$_2R^{1c}$、視情況經至多5個氟取代之直鏈及分支鏈C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之含有1-3個獨立地選自S、N或O之雜原子的雜芳基組成之群。

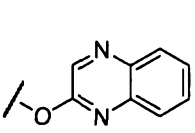
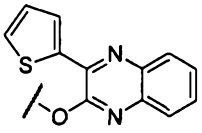
R^{2b}、R^{2d}及R^{2f}各獨立地選自由視情況經至多5個氟取代之直鏈及分支鏈C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之含有1-3個獨立地選自S、N或O之雜原子的雜芳基組成之群。

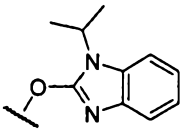
R^{2h}係選自由丙基、丁基及苯基組成之群；R^{i}為視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基；R'及R''各獨立地選自由-H、視情況經取代之直鏈及分支鏈C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之含有1-3個獨立地選自S、N或O之雜原子的雜芳基組成之群。

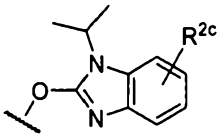
R^{3}為-OH、-NHS(O)$_2R^{3a}$、-NHS(O)$_2$OR^{3a}或-NHS(O)$_2$N$R^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、-$((CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代。R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳

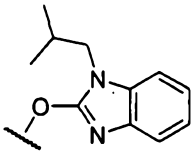
基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成含有1-3個獨立地選自S、N或O之雜原子的三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代。各t獨立地為0、1或2；且各q獨立地為0、1或2。

由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

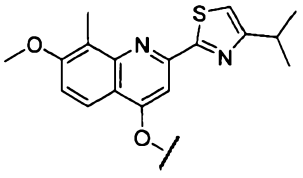
其限制條件為若R^2為  或  ，則R^1不為苯基。

其限制條件為若R^2為  ，則R^1不為-C(O)O-第三丁基、苯基或經一或多個選自由氟、氯及-CF_3組成之群的取代基取代之苯基。

其限制條件為若R^2為  且R^{2c}為-F或甲基，則R^1不為-C(O)O-第三丁基或苯基。

其限制條件為若R^2為  ，則R^1不為-C(O)O-第三丁基或經一或多個選自由氟及-CF_3組成之群取代基取代之

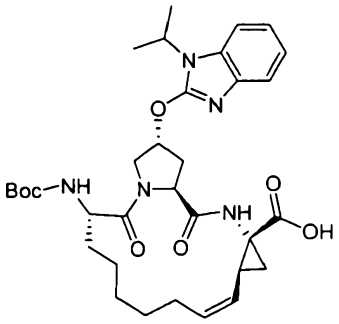
苯基。



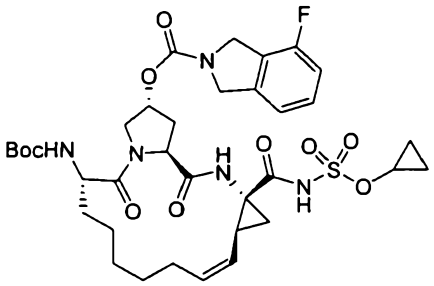
其限制條件為若$\mathbf{R}^2$為 ，則$\mathbf{R}^1$不為-C(O)O-第三丁基、苯并噁唑基、第三丁基噻唑基、苯基或經一或多個選自由氟、氯、甲基、$-CF_3$及$-OCF_3$組成之群的取代基取代之苯基。

鹽及其他化合物

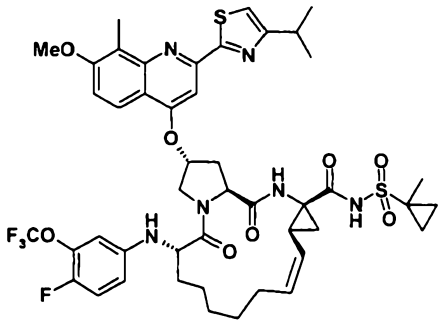
一些實施例提供一種選自由以下組成之群的化合物：



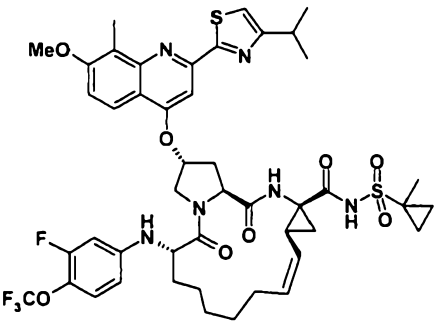
(208),



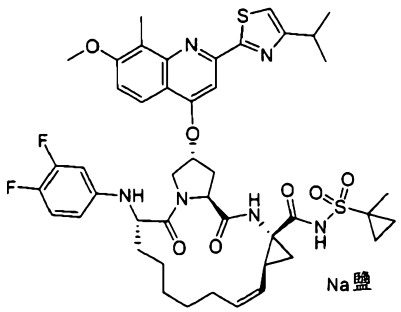
(401),



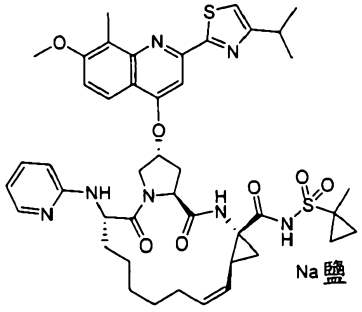
(601),



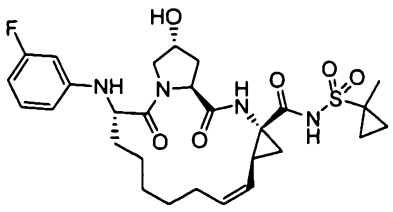
(602),



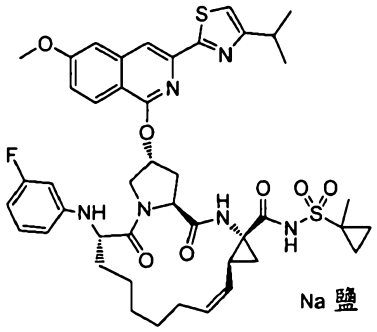
(1001),



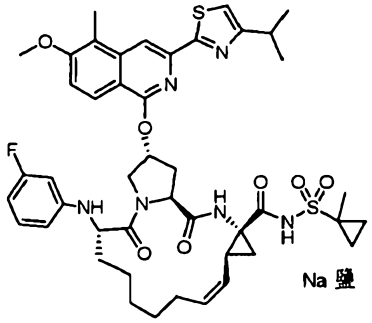
(1002),



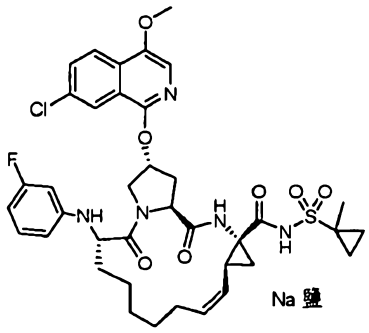
(1003),



(1004),



(1005S) 及



(1101S)。

對於以上各式中之任一者，在一些實施例中，C_{1-6}烷基可包括直鏈及分支鏈C_{1-6}烷基，且C_{1-6}烷氧基可包括直鏈及分支鏈C_{1-6}烷氧基。

組合物

本發明實施例進一步提供組合物，包括包含通式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI及XII之化合物或本文所揭示之任何化合物的醫藥組合物。

標的醫藥組合物包含標的化合物；及醫藥學上可接受之賦形劑。各種醫藥學上可接受之賦形劑為此項技術所已知且不必在此贅述。醫藥學上可接受之賦形劑已在各種公開案中充分描述，包括例如A. Gennaro (2000)「Remington: The Science and Practice of Pharmacy,」第20版，Lippincott, Williams, & Wilkins；Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel等人編，第7版，Lippincott, Williams, & Wilkins；及Handbook

of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe等人編，第3版Amer. Pharmaceutical Assoc。

公眾易於購得醫藥學上可接受之賦形劑(諸如媒劑、佐劑、載劑或稀釋劑)。此外，公眾易於購得醫藥學上可接受之助劑物質(諸如pH值調節劑及緩衝劑、張力調節劑、穩定劑、潤濕劑及其類似物)。

本發明實施例提供一種抑制NS3/NS4蛋白酶活性之方法，其包含使NS3/NS4蛋白酶與本文所揭示之化合物接觸。

本發明實施例提供一種藉由調節NS3/NS4蛋白酶來治療肝炎之方法，其包含使NS3/NS4蛋白酶與本文所揭示之化合物接觸。

式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI及XII之化合物的實例包括如本文中所闡述之編號101-129、200-299、301-312、401、501-506、601-602、701-702、801-805、901、1001-1003、1102-1103、1201-1224、1251-1253、1401-1436及1701-1780之化合物。另外，亦揭示化合物401、1004、1005、1005S、1101、1101S。

較佳實施例提供一種治療個體C型肝炎病毒感染之方法，該方法包含向該個體投與有效量之包含較佳化合物的組合物。

較佳實施例提供一種治療個體肝纖維化之方法，該方法包含向該個體投與有效量之包含較佳化合物的組合物。

較佳實施例提供一種增強感染丙型肝炎病毒之個體的肝功能之方法，該方法包含向該個體投與有效量之包含較佳化合物的組合物。

在許多實施例中，標的化合物抑制C型肝炎病毒(HCV)NS3蛋白酶之酶活性。標的化合物是否抑制HCV NS3蛋白酶可容易使用任何已知方法來確定。典型方法涉及確定HCV聚合蛋白或包含NS3識別位點之其他多肽是否在藥劑存在下由NS3裂解。在許多實施例中，與化合物不存在下NS3之酶活性相比，標的化合物抑制NS3酶活性至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、或至少約90%或更多。

在許多實施例中，標的化合物以小於約50 μM之IC_{50}抑制HCV NS3蛋白酶之酶活性，例如標的化合物以小於約40 μM、小於約25 μM、小於約10 μM、小於約1 μM、小於約100 nM、小於約80 nM、小於約60 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM、小於約1 nM或小於約0.5 nM或更小之IC_{50}抑制HCV NS3蛋白酶。

在許多實施例中，標的化合物抑制C型肝炎病毒(HCV)NS3解螺旋酶之酶活性。標的化合物是否抑制HCV NS3解螺旋酶可容易使用任何已知方法來確定。在許多實施例中，與化合物不存在下NS3之酶活性相比，標的化合物抑制NS3酶活性至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少

約60%、至少約70%、至少約80%、或至少約90%或更多。

在許多實施例中，標的化合物抑制HCV病毒複製。舉例而言，與化合物不存在下HCV病毒複製相比，標的化合物抑制HCV病毒複製至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、或至少約90%或更多。標的化合物是否抑制HCV病毒複製可使用此項技術中已知之方法來確定，包括活體外病毒複製檢定。

治療肝炎病毒感染

本文所述之方法及組合物一般適用於治療HCV感染。

標的方法是否有效治療HCV感染可藉由病毒負荷降低、血清轉化時間縮短(在患者血清中檢測不到病毒)、對療法之持續病毒反應的速率增加、臨床結果中之發病率或死亡率降低、或疾病反應之其他指標來判定。

一般而言，式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的有效量為有效降低病毒負荷或達成對療法之持續病毒反應的量。

標的方法是否有效治療HCV感染可藉由量測病毒負荷或藉由量測與HCV感染相關之參數來判定，該參數包括(但不限於)肝纖維化、血清轉胺酶含量升高及肝內之壞死性炎症活性。下文詳細論述肝纖維化之指標。

方法涉及投與有效量之式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所

揭示之任何化合物，視情況與有效量之一或多種其他抗病毒劑組合。在一些實施例中，式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的有效量為有效使病毒效價降低至檢測不到之含量，例如降低至每毫升血清約1000至約5000、約500至約1000、或約100至約500個基因組複本之量。在一些實施例中，式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的有效量為有效使病毒負荷降低至每毫升血清低於100個基因組複本之量。

在一些實施例中，式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的有效量為有效降低個體血清中之病毒效價1.5-log、2-log、2.5-log、3-log、3.5-log、4-log、4.5-log或5-log之量。

在許多實施例中，式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的有效量為有效達成持續病毒反應之量，例如患者血清中未發現可檢測或實質上可檢測之HCV RNA(例如每毫升血清小於約500個、小於約400個、小於約200個或小於約100個基因組複本)，歷時停止治療後至少約1個月、至少約2個月、至少3三個月、至少約4個月、至少約5個月或至少約6個月

之時段。

如上文所述，標的方法是否有效治療HCV感染可藉由量測與HCV感染相關之參數(諸如肝纖維化)來判定。下文詳細論述判定肝纖維化程度之方法。在一些實施例中，肝纖維化之血清標記含量指示肝纖維化程度。

作為一個非限制性實例，使用標準檢定量測血清丙胺酸轉胺酶(ALT)之含量。一般而言，小於約45個國際單位之ALT含量視為正常。在一些實施例中，式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的有效量為有效使ALT含量降低至每毫升血清小於約45 IU之量。

與未經處理之個體的標記含量或經安慰劑處理之個體相比，式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的治療有效量為有效使肝纖維化標記之血清含量降低至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、或至少約80%或更多之量。量測血清標記之方法包括基於免疫學之方法，例如酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、放射免疫檢定及其類似方法，該等方法使用對於特定血清標記具有特異性之抗體。

在許多實施例中，式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-

2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及另一抗病毒劑之有效量為協同量。該另一抗病毒劑可自身為抗病毒劑之組合，例如聚乙二醇化干擾素-α與病毒唑之組合。如本文中所使用，式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及另一抗病毒劑之「協同組合」或「協同量」為比可自以下僅僅累加組合預測或期望之治療結果中的遞增改善更有效地治療性或預防性處理HCV感染之組合劑量：(i)式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物在投藥劑量與單一療法相同時之治療性或預防性益處；及(ii)另一抗病毒劑在投藥劑量與單一療法相同時之治療性或預防性益處。

在一些實施例中，所選量之式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及所選量之另一抗病毒劑在用於疾病組合療法中時為有效的，但該所選量之式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及/或該所選量之另一抗病毒劑在用於疾病單一療法中時為無效的。因此，實施例涵蓋(1)如下療程，其中所選量之另一抗病毒劑在用於疾病組合療法中時增強所選量之式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物的治療性益處，其中該所選量之另一抗

病毒劑在用於疾病單一療法中時不提供治療性益處；(2)如下療程，其中所選量之式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物在用於疾病組合療法中時增強所選量之另一抗病毒劑的治療性益處，其中該所選量之式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物在用於疾病單一療法中時不提供治療性益處；及(3)如下療程，其中所選量之式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及所選量之另一抗病毒劑在用於疾病組合療法中時提供治療性益處，其中該所選量之式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及另一抗病毒劑各自在用於疾病單一療法中時分別不提供治療性益處。如本文中所使用，應瞭解「協同有效量」之式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及另一抗病毒劑及其語法等效物包括由以上(1)-(3)中任一者所涵蓋之任何療程。

纖維化

實施例提供治療肝纖維化(包括由HCV感染引起或與HCV感染相關之肝纖維化形式)之方法，其一般涉及投與治療量之式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合

物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑。有效量之存在及不存在一或多種其他抗病毒劑的式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物以及給藥療程如下文所論述。

用式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑治療是否有效減少肝纖維化藉由多種量測肝纖維化及肝功能之任一公認技術來判定。肝纖維化減少藉由分析肝活組織檢查樣品來判定。肝活組織檢查之分析包含評估兩個主要要素：由作為嚴重性及形成中之疾病活性的量度之「等級」評估的壞死性炎症，及由反映長期疾病進展之「階段」評估的纖維化及實質性或血管重塑之病變。參見例如Brunt (2000) Hepatol. 31:241-246；及METAVIR (1994) Hepatology 20:15-20。基於肝活組織檢查之分析，賦予分值。存在多種標準化評分系統，其提供纖維化之程度及嚴重性的定量評估。此等評分系統包括METAVIR、Knodell、Scheuer、Ludwig及Ishak評分系統。

METAVIR評分系統係基於對肝活組織檢查之各種特徵的分析，該等特徵包括纖維化(門靜脈纖維化、小葉中心纖維化及硬化)；壞死(碎片狀壞死及小葉壞死、嗜酸性收縮(acidophilic retraction)及氣球樣變性)；炎症(門靜脈管炎症、門靜脈淋巴凝集及門靜脈炎症分佈)；膽管變化；及Knodell指數(門靜脈周壞死、小葉壞死、門靜脈炎症、纖

維化及總疾病活性之分值)。METAVIR系統中各階段之定義如下：分值：0，無纖維化；分值：1，門靜脈管星形擴張但未形成隔膜；分值：2，門靜脈管擴張並形成少量隔膜；分值：3，大量隔膜但無硬化；及分值：4，硬化。

Knodell評分系統(亦稱為肝炎活性指數)基於四類組織學特徵之分值將試樣分類：I.門靜脈周壞死及/或橋接壞死；II.小葉內變性及局灶性壞死；III.門靜脈炎症；及IV.纖維化。在Knodell分期系統中，分值如下：分值：0，無纖維化；分值：1，輕度纖維化(纖維狀門靜脈擴大)；分值：2，中度纖維化；分值：3，重度纖維化(橋接纖維化)；及分值：4，硬化。分值愈高，肝組織損傷愈嚴重。Knodell (1981) Hepatol. 1:431。

在Scheuer評分系統中，分值如下：分值：0，無纖維化；分值：1，纖維變性門靜脈管擴張；分值：2，門靜脈周或門靜脈-門靜脈隔膜，但結構完整；分值：3，纖維化並結構扭曲，但無明顯硬化；分值：4，可能或肯定硬化。Scheuer (1991) J. Hepatol. 13:372。

Ishak評分系統描述於Ishak (1995) J. Hepatol. 22:696-699中。0期，無纖維化；1期，一些門靜脈區纖維狀擴大，有或無短纖維狀隔膜；2期，大多數門靜脈區纖維狀擴大，有或無短纖維狀隔膜；3期，大多數門靜脈區纖維狀擴大，偶爾有門靜脈-門靜脈(P-P)橋接；4期，門靜脈區纖維狀擴大，有顯著橋接(P-P)以及門靜脈-中心(P-C)；5期，顯著橋接(P-P及/或P-C)，偶爾有節結(不完全硬化)；

6期，硬化，可能或肯定。

抗纖維變性療法之益處亦可藉由使用Child-Pugh評分系統來量測及評估，該評分系統包含基於血清膽紅素含量、血清白蛋白含量、凝血酶原時間之異常、腹水之存在與嚴重性、及腦病之存在與嚴重性的多要素評分系統。基於此等參數之異常的存在與嚴重性，可將患者歸為臨床疾病嚴重性遞增之三個類別之一：A、B或C。

在一些實施例中，式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的治療有效量為基於治療前及治療後肝活組織檢查實現纖維化階段中之一個單位或更多單位變化的量。在特定實施例中，在METAVIR、Knodell、Scheuer、Ludwig或Ishak評分系統中，治療有效量之式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑使肝纖維化降低至少一個單位。

亦可使用肝功能之次要或間接指數來評估用式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物治療之功效。亦可基於膠原蛋白及/或肝纖維化之血清標記的特殊染色從形態上量測電腦半自動化評估肝纖維化之定量程度，該評估亦可作為標的治療方法功效之指示。肝功能之次要指數包括(但不限於)血清轉胺酶含量、凝血酶原時間、膽紅

素、血小板計數、門靜脈壓、白蛋白含量及Child-Pugh分值之評估。

與未經處理之個體的肝功能指數或經安慰劑處理之個體相比，式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的有效量為有效使肝功能指數增加至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、或至少約80%或更多之量。此項技術者可容易使用標準檢定方法量測該等肝功能指數，許多方法可購得，且通常用於臨床環境中。

亦可量測肝纖維化之血清標記作為標的治療方法之功效的指示。肝纖維化之血清標記包括(但不限於)玻尿酸酯、N端原膠原III肽、IV型膠原蛋白之7S域、C端原膠原I肽及層黏連蛋白。肝纖維化之其他生物化學標記包括α-2-巨球蛋白、觸珠蛋白、γ球蛋白、載脂蛋白A及γ麩胺醯基轉肽酶。

與未經處理之個體的標記含量或經安慰劑處理之個體相比，式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的治療有效量為有效使肝纖維化之標記的血清含量降低至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約

40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、或至少約80%或更多之量。此項技術者可容易使用標準檢定方法量測肝纖維化之該等血清標記，許多方法可購得，且通常用於臨床環境中。量測血清標記之方法包括基於免疫學之方法，例如酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、放射免疫檢定及其類似方法，該等方法使用對於特定血清標記具有特異性之抗體。

亦可使用功能性肝儲備之定量測試來評估用干擾素受體促效劑及吡非尼酮(pirfenidone)(或吡非尼酮類似物)治療之功效。此等測試包括：靛菁綠清除(ICG)、半乳糖消除能力(GEC)、胺基吡啉呼吸測試(ABT)、安替比林(antipyrine)清除、單乙基甘胺酸-二甲基苯胺(MEG-X)清除及咖啡鹼清除。

如本文中所使用，「與肝硬化相關之併發症」係指失代償性肝病之後遺症病症，亦即在發展肝纖維化之後及作為其結果發生，並包括(但不限於)發展腹水、靜脈曲張出血、門靜脈高壓症、黃疸、進行性肝功能不全、腦病、肝細胞癌、需要肝移植之肝功能衰竭及肝相關死亡。

與未經處理之個體或經安慰劑處理之個體相比，式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的治療有效量為有效使與肝硬化相關之病症的發病率(例如個體將會發展病症之可能性)降

低至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、或至少約80%或更多之量。

用式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑治療是否有效降低與肝硬化相關之病症的發病率可容易由此項技術者判定。

肝纖維化減少可增強肝功能。因此，實施例提供增強肝功能之方法，其一般涉及投與治療有效量之式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑。肝功能包括(但不限於)合成諸如血清蛋白(例如白蛋白、凝血因子、鹼性磷酸酶、胺基轉移酶(例如丙胺酸轉胺酶、天冬胺酸轉胺酶)、5'-核苷酶、γ-麩醯胺醯基轉肽酶等)的蛋白、合成膽紅素、合成膽固醇及合成膽汁酸；肝代謝功能，包括(但不限於)碳水化合物代謝、胺基酸及氨代謝、激素代謝及脂質代謝；外源性藥物之解毒；血液動力學功能，包括內臟及門靜脈血液動力學；及其類似功能。

肝功能是否增強可容易由此項技術者使用公認之肝功能測試來確定。因此，合成肝功能之標記(諸如白蛋白、鹼性磷酸酶、丙胺酸轉胺酶、天冬胺酸轉胺酶、膽紅素等)可藉由量測血清中此等標記之含量，使用標準免疫學及酶

檢定來評估。內臟循環及門靜脈血液動力學可藉由門靜脈嵌入壓及/或阻力，使用標準方法來量測。代謝功能可藉由量測血清中氨之含量來量測。

由肝正常分泌之血清蛋白是否在正常範圍內可藉由量測該等蛋白之含量，使用標準免疫學及酶檢定來判定。此項技術者已知該等血清蛋白之正常範圍。以下為非限制性實例。丙胺酸轉胺酶之正常含量為每毫升血清約45 IU。天冬胺酸轉胺酶之正常範圍為每升血清約5個至約40個單位。使用標準檢定量測膽紅素。正常膽紅素含量通常小於約1.2 mg/dL。使用標準檢定量測血清白蛋白通常。血清白蛋白之正常含量通常在約35 g/L至約55 g/L之範圍內。使用標準檢定量測凝血酶原時間之延長。正常凝血酶原時間小於約4秒，此比對照組長。

式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的治療有效量為有效使肝功能增強至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%或更多之量。舉例而言，式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的治療有效量為有效使肝功能之血清標記的高含量降低至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%或更多，或

使肝功能之血清標記的含量降低至正常範圍內之量。式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的治療有效量亦為有效使肝功能之血清標記的低含量增加至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%或更多，或使肝功能之血清標記的含量增加至正常範圍內之量。

劑型、調配物及投藥途徑

在標的方法中，可使用能夠產生所需治療作用之任何適宜方法向宿主投與活性劑(例如式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑)。因此，可將該藥劑併入各種調配物中以供治療性投藥。更特定而言，實施例之藥劑可藉由與適當醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑組合而調配成醫藥組合物，且可調配成固體、半固體、液態或氣態形式之製劑，諸如錠劑、膠囊、散劑、顆粒、軟膏、溶液、栓劑、注射液、吸入劑及氣溶膠。

調配物

可使用熟知試劑及方法來調配上文所論述之活性劑。以具有醫藥學上可接受之賦形劑的調配物形式提供組合物。各種醫藥學上可接受之賦形劑為此項技術所已知且不必在此贅述。醫藥學上可接受之賦形劑已在各種公開案中充分

描述，包括例如A. Gennaro (2000)「Remington: The Science and Practice of Pharmacy,」第20版，Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel等人編，第7版，Lippincott, Williams, & Wilkins；及Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe等人編，第3版Amer. Pharmaceutical Assoc。

公眾易於購得醫藥學上可接受之賦形劑(諸如媒劑、佐劑、載劑或稀釋劑)。此外，公眾易於購得醫藥學上可接受之助劑物質(諸如pH值調節劑及緩衝劑、張力調節劑、穩定劑、潤濕劑及其類似物)。

在一些實施例中，用水性緩衝液調配藥劑。適合之水性緩衝液包括(但不限於)乙酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽及磷酸鹽緩衝液，其濃度在約5 mM至約100 mM之範圍內。在一些實施例中，水性緩衝液包括提供等張溶液之試劑。該等試劑包括(但不限於)氯化鈉；及糖，例如甘露糖醇、右旋糖、蔗糖及其類似物。在一些實施例中，水性緩衝液進一步包括非離子性界面活性劑，諸如聚山梨醇酯20或80。視情況，調配物可進一步包括防腐劑。適合之防腐劑包括(但不限於)苯甲醇、苯酚、氯丁醇、氯苄烷銨及其類似物。在許多情況下，將調配物儲存於約4℃下。調配物亦可加以凍乾，在該情況下，其一般包括低溫保護劑，諸如蔗糖、海藻糖、乳糖、麥芽糖、甘露糖醇及其類似物。凍乾調配物可長時間儲存，即使在周圍溫度下亦可以。

因此，藥劑之投藥可以多種方式實現，包括經口、頰內、經直腸、非經腸、腹膜內、皮內、皮下、肌肉內、經皮、氣管內等投藥。在許多實施例中，投藥藉由快速注射來進行，例如皮下快速注射、肌肉內快速注射及其類似注射。

實施例之醫藥組合物可經口、非經腸或經由植入式儲集器投與。經口投藥或藉由注射投藥為較佳。

實施例之醫藥組合物的皮下投藥使用標準方法及裝置來完成，例如針及注射器、皮下注射口傳遞系統及其類似物。參見例如美國專利第3,547,119號；第4,755,173號；第4,531,937號；第4,311,137號；及第6,017,328號。皮下注射口與用於經由該口向患者投與實施例之醫藥組合物的裝置之組合在本文中稱為「皮下注射口傳遞系統」。在許多實施例中，皮下投藥藉由使用針及注射器之快速傳遞來完成。

在醫藥劑型中，藥劑可以其醫藥學上可接受之鹽形式投與，或其亦可單獨使用或與其他醫藥活性化合物適當結合使用，以及組合使用。以下方法及賦形劑僅為例示性的且決無限制。

對於口服製劑而言，藥劑可單獨使用或與適當添加劑組合使用以製備錠劑、散劑、顆粒或膠囊，例如與以下物質組合：習知添加劑，諸如乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；黏合劑，諸如結晶纖維素、纖維素衍生物、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；崩解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴

薯澱粉或羧甲基纖維素鈉；潤滑劑，諸如滑石或硬脂酸鎂；及(需要時)稀釋劑、緩衝劑、潤濕劑、防腐劑及調味劑。

藥劑可藉由將其溶解、懸浮或乳化於水性或非水性溶劑中而調配成注射用製劑，該溶劑諸如植物油或其他類似油、合成脂族酸甘油酯、高碳脂族酸或丙二醇之酯；及(需要時)含有習知添加劑，諸如增溶劑、等張劑、懸浮劑、乳化劑、穩定劑及防腐劑。

此外，藥劑可藉由與多種基劑(諸如乳化基劑或水溶性基劑)混合而製成栓劑。實施例之化合物可藉由栓劑經直腸投與。栓劑可包括諸如可可脂、碳蠟及聚乙二醇之媒劑，其在體溫下融化，但在室溫下凝固。

可提供用於經口或經直腸投藥之單位劑型(諸如糖漿、酏劑及懸浮液)，其中各劑量單位(例如茶匙量、湯匙量、錠劑或栓劑)含有預定量之含有一或多種抑制劑的組合物。類似地，用於注射或靜脈內投藥之單位劑型可在呈無菌水、生理鹽水或另一醫藥學上可接受之載劑的溶液形式之組合物中包含抑制劑。

如本文中所使用，術語「單位劑型」係指適合用作人類及動物個體之單位劑量的物理個別單位，各單位含有經計算量足以產生所需作用之量的預定量之實施例的化合物與醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或媒劑結合。實施例之新穎單位劑型的規格視所用之特定化合物及欲達成之作用以及宿主體內與各化合物相關之藥效學而定。

公眾易於購得醫藥學上可接受之賦形劑(諸如媒劑、佐劑、載劑或稀釋劑)。此外，公眾易於購得醫藥學上可接受之助劑物質(諸如pH值調節劑及緩衝劑、張力調節劑、穩定劑、潤濕劑及其類似物)。

其他抗病毒劑或抗纖維化劑

如上文所論述，在一些實施例中，標的方法將藉由投與NS3抑制劑(亦即式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物)及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑來進行。

在一些實施例中，該方法進一步包括投與一或多種干擾素受體促效劑。本文描述干擾素受體促效劑。

在其他實施例中，方法進一步包括投與吡非尼酮或吡非尼酮類似物。本文描述吡非尼酮及吡非尼酮類似物。

適用於組合療法之其他抗病毒劑包括(但不限於)核苷酸及核苷類似物。非限制性實例包括疊氮胸苷(AZT)(齊多夫定(zidovudine))及其類似物與衍生物；2',3-雙去氧肌苷(DDI)(去羥肌苷)及其類似物與衍生物；2',3'-雙去氧胞苷(DDC)(雙去氧胞苷)及其類似物與衍生物；2',3'-雙去氫-2',3'-雙去氧胸苷(D4T)(司他夫定(stavudine))及其類似物與衍生物；可比韋(combivir)；阿巴卡韋(abacavir)；阿的法偉(adefovir dipoxil)；西多福韋(cidofovir)；病毒唑；病毒唑類似物；及其類似物。

在一些實施例中，方法進一步包括投與病毒唑。病毒

唑，1-β-D-呋喃核糖基-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲醯胺，購自ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif.，描述於默克索引(Merck Index)第11版中為化合物第8199號。其製備及調配描述於美國專利第4,211,771號中。一些實施例亦涉及病毒唑衍生物之用途(參見例如美國專利第6,277,830號)。病毒唑可以膠囊或錠劑形式經口投與，或以與NS-3抑制劑化合物相同或不同之投藥形式及以與其相同或不同之途徑投與。當然，涵蓋兩種藥劑之其他投藥類型(當其變得可用時)，諸如藉由鼻用噴霧、經皮、靜脈內、藉由栓劑、藉由持續釋放劑型等。任何投藥形式將起作用，只要傳遞適當劑量而不破壞活性成分即可。

在一些實施例中，方法進一步包括投與利托那韋(ritonavir)。利托那韋，10-羥基-2-甲基-5-(1-甲基乙基)-1-[2-(1-甲基乙基)-4-噻唑基]-3,6-二側氧基-8,11-雙(苯甲基)-2,4,7,12-四氮雜十三碳烷-13-酸5-噻唑基甲酯[5*S*-(5*R**,8*R**,10*R**,11*R**)]，購自Abbott Laboratories，為人類免疫缺陷病毒蛋白酶之抑制劑，而且亦為通常與治療性分子在人體內之肝代謝有關的細胞色素P450 3A及P450 2D6肝酶抑制劑。由於其對細胞色素P450 3A之強抑制作用及對細胞色素P450 2D6之抑制作用，故可將劑量低於正常治療性劑量之利托那韋與其他蛋白酶抑制劑組合以達成第二蛋白酶抑制劑之治療性水準，同時減少所需劑量單位之數目、降低給藥頻率或兩者。

低劑量利托那韋之共投藥亦可用於補償傾向於降低由

CYP3A代謝之蛋白酶抑制劑含量的藥物相互作用。其結構、合成、製造及調配描述於美國專利第5,541,206號、美國專利第5,635,523號、美國專利第5,648,497號、美國專利第5,846,987號及美國專利第6,232,333號中。利托那韋可以膠囊或錠劑或口服溶液形式經口投與，或以與NS3抑制劑化合物相同或不同之投藥形式及以與其相同或不同之途徑投與。當然，涵蓋兩種藥劑之其他投藥類型(當其變得可用時)，諸如藉由鼻用噴霧、經皮、靜脈內、藉由栓劑、藉由持續釋放劑型等。任何投藥形式將起作用，只要傳遞適當劑量而不破壞活性成分即可。

在一些實施例中，另一抗病毒劑在整個NS3抑制劑化合物治療過程期間投與。在其他實施例中，另一抗病毒劑之投藥時段可與NS3抑制劑化合物治療之投藥時段重疊，例如另一抗病毒劑治療可在NS3抑制劑化合物治療開始之前開始且在NS3抑制劑化合物治療結束之前結束；另一抗病毒劑治療可在NS3抑制劑化合物治療開始之後開始且在NS3抑制劑化合物治療結束之後結束；另一種抗病毒劑治療可在NS3抑制劑化合物治療開始之後開始並且在NS3抑制劑化合物治療結束之前結束；或另一抗病毒劑治療可在NS3抑制劑化合物治療開始之前開始且在NS3抑制劑化合物治療結束之後結束。

治療方法

單一療法

本文所述之NS3抑制劑化合物可用於HCV疾病之短期或

長期療法。在許多實施例中，NS3抑制劑化合物之投藥時段為約1天至約7天、或約1週至約2週、或約2週至約3週、或約3週至約4週、或約1個月至約2個月、或約3個月至約4個月、或約4個月至約6個月、或約6個月至約8個月、或約8個月至約12個月、或至少一年，且投藥時段可更長。NS3抑制劑化合物之投藥可為每天5次、每天4次、每天三次(tid)、每天兩次(bid)、每天(qd)、每隔一天(qod)、每週兩次(biw)、每週三次(tiw)、每週一次(qw)、每隔一週(qow)、每月三次或每月一次。在其他實施例中，以連續輸注形式投與NS3抑制劑化合物。

在許多實施例中，經口投與實施例之NS3抑制劑化合物。

就上述治療患者HCV疾病之方法而言，如本文所述之NS3抑制劑化合物投與該患者之劑量可為每天每公斤患者體重約0.01 mg至約100 mg，每天分1至5個分次劑量給藥。在一些實施例中，NS3抑制劑化合物之投藥劑量為每天每公斤患者體重約0.5 mg至約75 mg，每天分1至5個分次劑量給藥。

可與載劑物質組合產生劑型之活性成分的量可視欲治療之宿主及特定投藥方式而變化。典型醫藥製劑可含有約5%至約95%活性成分(w/w)。在其他實施例中，醫藥製劑可含有約20%至約80%活性成分。

此項技術者應容易瞭解，劑量可隨特定NS3抑制劑化合物之功能、症狀之嚴重性及個體對副作用之敏感性而變

化。特定NS3抑制劑化合物之較佳劑量可容易由此項技術者藉由各種方法來確定。較佳方法為量測特定干擾素受體促效劑之生理學效力。

在許多實施例中，投與多次劑量之NS3抑制劑化合物。舉例而言，NS3抑制劑化合物之投藥為每月一次、每月兩次、每月三次、每隔一週(qow)、每週一次(qw)、每週兩次(biw)、每週三次(tiw)、每週四次、每週五次、每週六次、每隔一天(qod)、每天(qd)、每天兩次(qid)或每天三次(tid)，時段範圍為約1天至約1週、約2週至約4週、約1個月至約2個月、約2個月至約4個月、約4個月至約6個月、約6個月至約8個月、約8個月至約1年、約1年至約2年、或約2年至約4年或更長時間。

與病毒唑之組合療法

在一些實施例中，本方法提供一種組合療法，其包括投與如上文所述之NS3抑制劑化合物與有效量之病毒唑。病毒唑之投藥劑量可為每天約400 mg、約800 mg、約1000 mg或約1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包括向患者共同投與治療有效量之病毒唑，歷時NS3抑制劑化合物療程所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以包括向患者每天經口共同投與約800 mg至約1200 mg病毒唑，歷時NS3抑制劑化合物療程所需之持續時間。在另一實施例中，任一上述方法可經修改以包括如下：(a)若患者體重小

於75 kg，則每天經口共同投與患者1000 mg病毒唑；(b)若患者體重大於或等於75 kg，則每天經口共同投與患者1200 mg病毒唑，其中視情況將病毒唑之日劑量分成2次劑量，歷時NS3抑制劑化合物療程所需之持續時間。

與左旋韋林(levovirin)之組合療法

在一些實施例中，本方法提供一種組合療法，其包括投與如上文所述之NS3抑制劑化合物與有效量之左旋韋林。左旋韋林之投藥量範圍一般為每天約30 mg至約60 mg、約60 mg至約125 mg、約125 mg至約200 mg、約200 mg至約300 gm、約300 mg至約400 mg、約400 mg至約1200 mg、約600 mg至約1000 mg、或約700至約900 mg，或每天每公斤體重約10 mg。在一些實施例中，左旋韋林之經口投藥劑量為每天約400、約800、約1000或約1200 mg，歷時NS3抑制劑化合物所需之治療過程。

與偉拉咪定(viramidine)之組合療法

在一些實施例中，本方法提供一種組合療法，其包括投與如上文所述之NS3抑制劑化合物與有效量之偉拉咪定。偉拉咪定之投藥量範圍一般為每天約30 mg至約60 mg、約60 mg至約125 mg、約125 mg至約200 mg、約200 mg至約300 mg、約300 mg至約400 mg、約400 mg至約1200 mg、約600 mg至約1000 mg、或約700至約900 mg，或每天每公斤體重約10 mg。在一些實施例中，偉拉咪定之經口投藥劑量為每天約800 mg或約1600 mg，歷時NS3抑制劑化合物所需之治療過程。

與利托那韋之組合療法

在一些實施例中，本方法提供一種組合療法，其包括投與如上文所述之NS3抑制劑化合物與有效量之利托那韋。利托那韋之投藥量範圍一般為約50 mg至約100 mg、約100 mg至約200 mg、約200 mg至約300 mg、約300 mg至約400 mg、約400 mg至約500 mg、或約500 mg至約600 mg，每天兩次。在一些實施例中，利托那韋之經口投藥劑量為約300 mg或約400 mg或約600 mg，每天兩次，歷時NS3抑制劑化合物所需之治療過程。

與α-葡糖苷酶抑制劑之組合療法

適合之α-葡糖苷酶抑制劑包括任一上述亞胺基-糖，包括如美國專利公開案第2004/0110795號中所揭示之亞胺基糖的長烷基鏈衍生物；內質網相關α-葡糖苷酶之抑制劑；結合膜之α-葡糖苷酶的抑制劑；米格列醇(miglitol) Glyset®)、及其活性衍生物與類似物；及阿卡波糖(acarbose)(Precose®)、及其活性衍生物與類似物。

在許多實施例中，方法提供包含投與如上文所述之NS3抑制劑化合物與有效量之α-葡糖苷酶抑制劑的組合療法，其投藥時段為約1天至約7天、或約1週至約2週、或約2週至約3週、或約3週至約4週、或約1個月至約2個月、或約3個月至約4個月、或約4個月至約6個月、或約6個月至約8個月、或約8個月至約12個月、或至少一年，且投藥時段可更長。

α-葡糖苷酶抑制劑之投藥可為每天5次、每天4次、每天

三次(tid)、每天兩次、每天、每隔一天、每週兩次、每週三次、每週一次、每隔一週、每月三次或每月一次。在其他實施例中，以連續輸注形式投與α-葡糖苷酶抑制劑。

在許多實施例中，經口投與α-葡糖苷酶抑制劑。

就上述治療黃病毒感染、治療HCV感染及治療因HCV感染而發生之肝纖維化的方法而言，該方法提供包含投與如上文所述之NS3抑制劑化合物與有效量之α-葡糖苷酶抑制劑的組合療法，該抑制劑投與患者之劑量為每天約10 mg至每天約600 mg，分次給藥，例如每天約10 mg至每天約30 mg、每天約30 mg至每天約60 mg、每天約60 mg至每天約75 mg、每天約75 mg至每天約90 mg、每天約90 mg至每天約120 mg、每天約120 mg至每天約150 mg、每天約150 mg至每天約180 mg、每天約180 mg至每天約210 mg、每天約210 mg至每天約240 mg、每天約240 mg至每天約270 mg、每天約270 mg至每天約300 mg、每天約300 mg至每天約360 mg、每天約360 mg至每天約420 mg、每天約420 mg至每天約480 mg、或每天約480 mg至每天約600 mg。

在一些實施例中，方法提供包含投與如上文所述之NS3抑制劑化合物與有效量之α-葡糖苷酶抑制劑的組合療法，該抑制劑之投藥劑量為約10 mg，每天三次。在一些實施例中，α-葡糖苷酶抑制劑之投藥劑量為約15 mg，每天三次。在一些實施例中，α-葡糖苷酶抑制劑之投藥劑量為約20 mg，每天三次。在一些實施例中，α-葡糖苷酶抑制劑之投藥劑量為約25 mg，每天三次。在一些實施例中，α-

葡糖苷酶抑制劑之投藥劑量為約30 mg，每天三次。在一些實施例中，α-葡糖苷酶抑制劑之投藥劑量為約40 mg，每天三次。在一些實施例中，α-葡糖苷酶抑制劑之投藥劑量為約50 mg，每天三次。在一些實施例中，α-葡糖苷酶抑制劑之投藥劑量為約100 mg，每天三次。在一些實施例中，α-葡糖苷酶抑制劑之投藥劑量為每天約75 mg至每天約150 mg，分兩個或三個分次劑量給藥，其中個體體重為60 kg或更輕。在一些實施例中，α-葡糖苷酶抑制劑之投藥劑量為每天約75 mg至每天約300 mg，分兩個或三個分次劑量給藥，其中個體體重為60 kg或更重。

可與載劑物質組合產生劑型之活性成分(例如α-葡糖苷酶抑制劑)的量可視欲治療之宿主及特定投藥方式而變化。典型醫藥製劑可含有約5%至約95%活性成分(w/w)。在其他實施例中，醫藥製劑可含有約20%至約80%活性成分。

此項技術者應容易瞭解，劑量可隨特定α-葡糖苷酶抑制劑之功能、症狀之嚴重性及個體對副作用之敏感性而變化。特定α-葡糖苷酶抑制劑之較佳劑量可容易由此項技術者藉由各種方法來確定。典型方法為量測特定活性劑之生理學效力。

在許多實施例中，投與多次劑量之α-葡糖苷酶抑制劑。舉例而言，方法提供包含投與如上文所述之NS3抑制劑化合物與有效量之α-葡糖苷酶抑制劑的組合療法，該抑制劑之投藥為每月一次、每月兩次、每月三次、每隔一週

(qow)、每週一次(qw)、每週兩次(biw)、每週三次(tiw)、每週四次、每週五次、每週六次、每隔一天(qod)、每天(qd)、每天兩次(qid)或每天三次(tid)，時段範圍為約1天至約1週、約2週至約4週、約1個月至約2個月、約2個月至約4個月、約4個月至約6個月、約6個月至約8個月、約8個月至約1年、約1年至約2年、或約2年至約4年或更長時間。

與胸腺素-α之組合療法

在一些實施例中，方法提供包含投與如上文所述之NS3抑制劑化合物與有效量之胸腺素-α的組合療法。胸腺素-α(Zadaxin™)一般藉由皮下注射來投與。胸腺素-α之投藥可為每天三次、每天兩次、每天、每隔一天、每週兩次、每週三次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、實質上連續或連續，歷時所需NS3抑制劑化合物治療過程。在許多實施例中，胸腺素-α之投藥為每週兩次，歷時所需NS3抑制劑化合物治療過程。胸腺素-α之有效劑量範圍為約0.5 mg至約5 mg，例如約0.5 mg至約1.0 mg、約1.0 mg至約1.5 mg、約1.5 mg至約2.0 mg、約2.0 mg至約2.5 mg、約2.5 mg至約3.0 mg、約3.0 mg至約3.5 mg、約3.5 mg至約4.0 mg、約4.0 mg至約4.5 mg、或約4.5 mg至約5.0 mg。在特定實施例中，胸腺素-α之投藥劑量含有1.0 mg或1.6 mg之量。

胸腺素-α之投藥時段可為如下範圍：約1天至約1週、約2週至約4週、約1個月至約2個月、約2個月至約4個月、約4個月至約6個月、約6個月至約8個月、約8個月至約1年、

約1年至約2年、或約2年至約4年或更長時間。在一實施例中，投與胸腺素-α歷時所需NS3抑制劑化合物治療過程。

與干擾素之組合療法

在許多實施例中，方法提供包含投與如上文所述之NS3抑制劑化合物與有效量之干擾素受體促效劑的組合療法。在一些實施例中，在本文所述之治療方法中共同投與式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI或XII之化合物或本文所揭示之任何化合物及I型或III型干擾素受體促效劑。適用於本文之I型干擾素受體促效劑包括任何干擾素-α(IFN-α)。在某些實施例中，干擾素-α為聚乙二醇化干擾素-α。在某些其他實施例中，干擾素-α為複合干擾素，諸如INFERGEN®干擾素阿法空-1(alfacon-1)。在其他實施例中，干擾素-α為單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合干擾素。

IFN-α之有效劑量範圍為約3 μg至約27 μg、約3 MU至約10 MU、約90 μg至約180 μg、或約18 μg至約90 μg。Infergen®複合IFN-α之有效劑量包括每劑約3 μg、約6 μg、約9 μg、約12 μg、約15 μg、約18 μg、約21 μg、約24 μg、約27 μg或約30 μg藥物。IFN-α2a及IFN-α2b之有效劑量範圍為每劑3個百萬單位(MU)至10 MU。PEGASYS®聚乙二醇化IFN-α2a之有效劑量每劑含有約90 μg至270 μg或約180 μg藥物量。PEG-INTRON®聚乙二醇化IFN-α2b之有效劑量每劑含有每公斤體重約0.5 μg至3.0 μg藥物量。聚乙二醇化複合干擾素(PEG-CIFN)之有效劑量每劑PEG-

CIFN含有約18 μg至約90 μg、或約27 μg至約60 μg、或約45 μg量之CIFN胺基酸重量。單聚乙二醇(30 kD，線性)化CIFN之有效劑量每劑含有約45 μg至約270 μg、或約60 μg至約180 μg、或約90 μg至約120 μg藥物量。IFN-α之投藥可為每天、每隔一天、每週一次、一週三次、每隔一週、每月三次、每月一次、實質上連續或連續。

在許多實施例中，I型或III型干擾素受體促效劑及/或II型干擾素受體促效劑之投藥時段為約1天至約7天、或約1週至約2週、或約2週至約3週、或約3週至約4週、或約1個月至約2個月、或約3個月至約4個月、或約4個月至約6個月、或約6個月至約8個月、或約8個月至約12個月、或至少一年，且投藥時段可更長。給藥療程可包括每天三次、每天兩次、每天、每隔一天、每週兩次、每週三次、每週一次、每隔一週、每月三次或每月投藥。一些實施例提供任一上述方法，其中所需劑量之IFN-α藉由每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次或每月快速傳遞來皮下投與患者，或藉由實質上連續或連續傳遞每天皮下投與患者，歷時所需治療持續時間。在其他實施例中，可實踐任一上述方法，其中所需劑量之聚乙二醇化IFN-α(PEG-IFN-α)藉由每週一次、每隔一週、每月三次或每月快速傳遞來皮下投與患者，歷時所需治療持續時間。

在其他實施例中，在實施例之治療方法中共同投與NS3抑制劑化合物及II型干擾素受體促效劑。適用於本文之II

型干擾素受體促效劑包括任何干擾素-γ(IFN-γ)。

IFN-γ之有效劑量範圍可為約0.5 μg/m^{2}至約500 μg/m^2、通常為約1.5 μg/m^{2}至200 μg/m^2，此視患者體型而定。此活性係基於每50 μg蛋白10^6個國際單位(U)。IFN-γ之投藥可為每天、每隔一天、一週三次、或實質上連續或連續。

在所關注之特定實施例中，以約25 μg至約500 μg、約50 μg至約400 μg、或約100 μg至約300 μg之單位劑型向個體投與IFN-γ。在所關注之特定實施例中，劑量為約200 μg IFN-γ。在所關注之許多實施例中，投與IFN-γ1b。

當劑量為每劑200 μg IFN-γ時，每公斤體重IFN-γ之量(假設體重範圍為約45 kg至約135 kg)之範圍為每公斤體重約4.4 μg IFN-γ至每公斤體重約1.48 μg IFN-γ。

個體之體表面積範圍一般為約1.33 m^{2}至約2.50 m^2。因此，在許多實施例中，IFN-γ劑量範圍為約150 μg/m^{2}至約20 μg/m^2。舉例而言，IFN-γ劑量範圍為約20 μg/m^{2}至約30 μg/m^2、約30 μg/m^{2}至約40 μg/m^2、約40 μg/m^{2}至約50 μg/m^2、約50 μg/m^{2}至約60 μg/m^2、約60 μg/m^{2}至約70 μg/m^2、約70 μg/m^{2}至約80 μg/m^2、約80 μg/m^{2}至約90 μg/m^2、約90 μg/m^{2}至約100 μg/m^2、約100 μg/m^{2}至約110 μg/m^2、約110 μg/m^{2}至約120 μg/m^2、約120 μg/m^{2}至約130 μg/m^2、約130 μg/m^{2}至約140 μg/m^2、或約140 μg/m^{2}至約150 μg/m^2。在一些實施例中，劑量組之範圍為約25 μg/m^{2}至約100 μg/m^2。在其他實施例中，劑量組之範圍為約25 μg/m^{2}至約50 μg/m^2。

在一些實施例中，在第一給藥療程中、隨後在第二給藥療程中投與I型或III型干擾素受體促效劑。I型或III型干擾素受體促效劑之第一給藥療程(亦稱為「誘導療程」)一般涉及投與較高劑量之I型或III型干擾素受體促效劑。舉例而言，在Infergen®複合IFN-α(CIFN)之情況下，該第一給藥療程包含投與約9 μg、約15 μg、約18 μg或約27 μg之CIFN。第一給藥療程可包涵單一給藥事件，或至少兩個或兩個以上給藥事件。I型或III型干擾素受體促效劑之第一給藥療程的投藥可為每天、每隔一天、一週三次、每隔一週、每月三次、每月一次、實質上連續或連續。

投與I型或III型干擾素受體促效劑之第一給藥療程歷時第一時段，該時段可為至少約4週、至少約8週或至少約12週。

I型或III型干擾素受體促效劑之第二給藥療程(亦稱為「維持劑量」)一般涉及投與較低量之I型或III型干擾素受體促效劑。舉例而言，在CIFN情況下，該第二給藥療程包含投與劑量為至少約3 μg、至少約9 μg、至少約15 μg或至少約18 μg之CIFN。第二給藥療程可包涵單一給藥事件，或至少兩個或兩個以上給藥事件。

I型或III型干擾素受體促效劑之第二給藥療程的投藥可為每天、每隔一天、一週三次、每隔一週、每月三次、每月一次、實質上連續或連續。

在一些實施例中，當投與I型或III型干擾素受體促效劑之「誘導」/「維持」給藥療程時，包括II型干擾素受體促

效劑(例如IFN-γ)之「致敏(priming)」劑量。在此等實施例中，IFN-γ之投藥時段為在開始用I型或III型干擾素受體促效劑治療之前約1天至約14天、約2天至約10天、或約3天至約7天。此段時間係稱為「致敏」階段。

在一些此等實施例中，II型干擾素受體促效劑治療持續整個I型或III型干擾素受體促效劑之治療時段。在其他實施例中，II型干擾素受體促效劑治療在用I型或III型干擾素受體促效劑治療結束之前停止。在此等實施例中，用II型干擾素受體促效劑治療之總時間(包括「致敏」階段)為約2天至約30天、約4天至約25天、約8天至約20天、約10天至約18天、或約12天至約16天。在其他實施例中，II型干擾素受體促效劑治療在I型或III型干擾素受體促效劑治療開始之後停止。

在其他實施例中，在單一給藥療程中投與I型或III型干擾素受體促效劑。舉例而言，在CIFN情況下，CIFN之劑量範圍一般為約3 μg至約15 μg或約9 μg至約15μg。該劑量之I型或III型干擾素受體促效劑的投藥一般為每天、每隔一天、一週三次、每隔一週、每月三次、每月一次或實質上連續。該劑量之I型或III型干擾素受體促效劑的投藥為一段時間，該時段可為例如至少約24週至至少約48週或更長時間。

在一些實施例中，當投與I型或III型干擾素受體促效劑之單一給藥療程時，包括「致敏」劑量之II型干擾素受體促效劑(例如IFN-γ)。在此等實施例中，IFN-γ之投藥時段

為在開始用I型或III型干擾素受體促效劑治療之前約1天至約14天、約2天至約10天、或約3天至約7天。此段時間係稱為「致敏」階段。在一些此等實施例中，II型干擾素受體促效劑治療持續整個I型或III型干擾素受體促效劑之治療時段。在其他實施例中，II型干擾素受體促效劑治療在用I型或III型干擾素受體促效劑結束之前停止。在此等實施例中，用II型干擾素受體促效劑治療之總時間(包括「致敏」階段)為約2天至約30天、約4天至約25天、約8天至約20天、約10天至約18天、或約12天至約16天。在其他實施例中，II型干擾素受體促效劑治療在I型或III型干擾素受體促效劑治療開始之後停止。

在其他實施例中，在本文所述之方法中共同投與NS3抑制劑化合物、I型或III型干擾素受體促效劑及II型干擾素受體促效劑，歷時所需治療持續時間。在一些實施例中，在本文所述之方法中共同投與NS3抑制劑化合物、干擾素-α及干擾素-γ，歷時所需治療持續時間。

在一些實施例中，本發明提供使用有效治療患者HCV感染之量的I型或III型干擾素受體促效劑、II型干擾素受體促效劑及NS3抑制劑化合物之方法。一些實施例提供使用有效量之IFN-α、IFN-γ及NS3抑制劑化合物來治療患者HCV感染之方法。一個實施例提供一種使用有效量之複合IFN-α、IFN-γ及NS3抑制劑化合物來治療患者HCV感染之方法。

一般而言，以1 μg CIFN:10 μg IFN-γ之劑量比率提供適

用於實施例方法之有效量之複合干擾素(CIFN)及IFN-γ，其中CIFN與IFN-γ均為未聚乙二醇化及未糖基化種類。

在一實施例中，本發明提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之INFERGEN®複合IFN-α及IFN-γ來治療患者之HCV感染，該方法包含向該患者投與每劑INFERGEN®含有約1 μg至約30 μg藥物量之INFERGEN®劑量與每劑IFN-γ含有約10 μg至約300 μg藥物量之IFN-γ劑量之組合，該INFERGEN®之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、或每天實質上連續或連續，該IFN-γ之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之INFERGEN®複合IFN-α及IFN-γ來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑INFERGEN®含有約1 μg至約9 μg藥物量之INFERGEN®劑量與每劑IFN-γ含有約10 μg至約100 μg藥物量之IFN-γ劑量之組合，該INFERGEN®之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、或每天實質上連續或連續，該IFN-γ之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之INFERGEN®複合IFN-α及IFN-γ來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑INFERGEN®含有約1 μg藥物量之INFERGEN®劑量與每劑IFN-γ含有約10 μg至約50 μg藥物量之IFN-γ劑量之組合，該INFERGEN®之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、或每天實質上連續或連續，該IFN-γ之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之INFERGEN®複合IFN-α及IFN-γ來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑INFERGEN®含有約9 μg藥物量之INFERGEN®劑量與每劑IFN-γ含有約90 μg至約100 μg藥物量之IFN-γ劑量之組合，該INFERGEN®之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、或每天實質上連續或連續，該IFN-γ之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之INFERGEN®複合IFN-α及IFN-γ來治療患者之病毒感

染，該方法包含向該患者投與每劑INFERGEN®含有約30 μg藥物量之INFERGEN®劑量與每劑IFN-γ含有約200 μg至約300 μg藥物量之IFN-γ劑量之組合，該INFERGEN®之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、或每天實質上連續或連續，該IFN-γ之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之聚乙二醇化複合IFN-α及IFN-γ來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑PEG-CIFN含有約4 μg至約60 μg量之CIFN胺基酸重量的聚乙二醇化複合IFN-α(PEG-CIFN)劑量與含有每週約30 μg至約1,000 μg藥物量之總每週IFN-γ劑量之組合，該PEG-CIFN之皮下投藥為每週一次、每隔一週、每月三次或每月，該IFN-γ之皮下投藥(分次給藥)為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次，或投藥為實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之聚乙二醇化複合IFN-α及IFN-γ來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑PEG-CIFN含有約18 μg至約24 μg量之CIFN胺基酸重量的聚乙二醇化複合IFN-α(PEG-CIFN)劑量與含有每週約100 μg至約300 μg藥物量之總每週

IFN-γ劑量之組合，該PEG-CIFN之皮下投藥為每週一次、每隔一週、每月三次或每月，該IFN-γ之皮下投藥(分次給藥)為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、或實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

一般而言，以1個百萬單位(MU)IFN-α 2a或2b或2c:30 μg IFN-γ之劑量比率提供適用於實施例方法之有效量之IFN-α 2a或2b或2c及IFN-γ，其中IFN-α 2a或2b或2c與IFN-γ均為未聚乙二醇化及未糖基化種類。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之IFN-α 2a或2b或2c及IFN-γ來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑IFN-α 2a、2b或2c含有約1 MU至約20 MU藥物量之IFN-α 2a、2b或2c劑量與每劑IFN-γ含有約30 μg至約600 μg藥物量之IFN-γ劑量之組合，該IFN-α 2a、2b或2c之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、或每天實質上連續或連續，該IFN-γ之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之IFN-α 2a或2b或2c及IFN-γ來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑IFN-α 2a、2b或2c含有約3 MU藥物量之IFN-α 2a、2b或2c劑量與每劑IFN-γ含有約100 μg藥物量之IFN-γ劑量之組合，該IFN-α 2a、2b或2c之皮下投藥

為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、或每天實質上連續或連續，該IFN-γ之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之IFN-α 2a或2b或2c及IFN-γ來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑IFN-α 2a、2b或2c含有約10 MU藥物量之IFN-α 2a、2b或2c劑量與每劑IFN-γ含有約300 μg藥物量之IFN-γ劑量之組合，該IFN-α 2a、2b或2c之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、或每天實質上連續或連續，該IFN-γ之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之PEGASYS®聚乙二醇化IFN-α2a及IFN-γ來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑PEGASYS®含有約90 μg至約360 μg藥物量之PEGASYS®劑量與含有每週約30 μg至約1,000 μg藥物量之總每週IFN-γ劑量之組合，該PEGASYS®之皮下投藥為每週一次、每隔一週、每月三次或每月，該IFN-γ之皮下投藥(分次給藥)為每天、每隔一天、每週三次、或每週兩次，或投藥為實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之PEGASYS®聚乙二醇化IFN-α2a及IFN-γ來治療患者之病

毒感染，該方法包含向該患者投與每劑PEGASYS®含有約180 μg藥物量之PEGASYS®劑量與含有每週約100 μg至約300 μg藥物量之總每週IFN-γ劑量之組合，該PEGASYS®之皮下投藥為每週一次、每隔一週、每月三次或每月，該IFN-γ之皮下投藥(分次給藥)為每天、每隔一天、每週三次、或每週兩次，或投藥為實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之PEG-INTRON®聚乙二醇化IFN-α2b及IFN-γ來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑PEG-INTRON®含有每公斤體重約0.75 μg至約3.0 μg藥物量之PEG-INTRON®劑量與含有每週約30 μg至約1,000 μg藥物量之總每週IFN-γ劑量之組合，該PEG-INTRON®之皮下投藥為每週一次、每隔一週、每月三次或每月，該IFN-γ之皮下投藥(分次給藥)為每天、每隔一天、每週三次、或每週兩次，或投藥為實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之PEG-INTRON®聚乙二醇化IFN-α2b及IFN-γ來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑PEG-INTRON®含有每公斤體重約1.5 μg藥物量之PEG-INTRON®劑量與含有每週約100 μg至約300 μg藥物量之總每週IFN-γ劑量之組合，該PEG-INTRON®之皮下投藥為每週一次、每隔一週、每月三次或每月，該IFN-γ之皮下投

藥(分次給藥)為每天、每隔一天、每週三次、或每週兩次，或投藥為實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每天一次或每週三次皮下投與9 μg INFERGEN®複合IFN-α及每天一次經口投與病毒唑之療程，其中治療持續時間為48週。在此實施例中，病毒唑之投藥量對於體重小於75 kg之個體而言為1000 mg，且對於體重為75 kg或更重之個體而言為1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每天一次或每週三次皮下投與9 μg INFERGEN®複合IFN-α、每週三次皮下投與50 μg Actimmune®人類IFN-γ1b及每天一次經口投與病毒唑之療程，其中治療持續時間為48週。在此實施例中，病毒唑之投藥量對於體重小於75 kg之個體而言為1000 mg，且對於體重為75 kg或更重之個體而言為1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每天一次或每週三次皮下投與9 μg INFERGEN®複合IFN-α、每週三次皮下投與100 μg Actimmune®人類IFN-γ1b及每天一次經口投與病毒唑之療程，其中治療持續時間為48週。在此實施例中，病毒唑之投藥量對於體重小於75 kg之個體而言為

1000 mg，且對於體重為75 kg或更重之個體而言為1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每天一次或每週三次皮下投與9 μg INFERGEN®複合IFN-α及每週三次皮下投與50 μg Actimmune®人類IFN-γ1b之療程，其中治療持續時間為48週。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每天一次或每週三次皮下投與9 μg INFERGEN®複合IFN-α及每週三次皮下投與100 μg Actimmune®人類IFN-γ1b之療程，其中治療持續時間為48週。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每天一次或每週三次皮下投與9 μg INFERGEN®複合IFN-α、每週三次皮下投與25 μg Actimmune®人類IFN-γ1b及每天一次經口投與病毒唑之療程，其中治療持續時間為48週。在此實施例中，病毒唑之投藥量對於體重小於75 kg之個體而言為1000 mg，且對於體重為75 kg或更重之個體而言為1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每天一次或每週三次皮下投與9 μg INFERGEN®複合IFN-α、每週三次皮下投與200 μg Actimmune®人類IFN-γ1b及每天一次經口

投與病毒唑之療程，其中治療持續時間為48週。在此實施例中，病毒唑之投藥量對於體重小於75 kg之個體而言為1000 mg，且對於體重為75 kg或更重之個體而言為1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每天一次或每週三次皮下投與9 μg INFERGEN®複合IFN-α及每週三次皮下投與25 μg Actimmune®人類IFN-γ1b之療程，其中治療持續時間為48週。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每天一次或每週三次皮下投與9 μg INFERGEN®複合IFN-α及每週三次皮下投與200 μg Actimmune®人類IFN-γ1b之療程，其中治療持續時間為48週。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每週一次皮下投與100 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α及每天一次經口投與病毒唑之療程，其中治療持續時間為48週。在此實施例中，病毒唑之投藥量對於體重小於75 kg之個體而言為1000 mg，且對於體重為75 kg或更重之個體而言為1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每週一次皮下投與100 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合

IFN-α、每週三次皮下投與50 μg Actimmune®人類IFN-γ1b及每天一次經口投與病毒唑之療程，其中治療持續時間為48週。在此實施例中，病毒唑之投藥量對於體重小於75 kg之個體而言為1000 mg，且對於體重為75 kg或更重之個體而言為1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每週一次皮下投與100 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α、每週三次皮下投與100 μg Actimmune®人類IFN-γ1b及每天一次經口投與病毒唑之療程，其中治療持續時間為48週。在此實施例中，病毒唑之投藥量對於體重小於75 kg之個體而言為1000 mg，且對於體重為75 kg或更重之個體而言為1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每週一次皮下投與100 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α及每週三次皮下投與50 μg Actimmune®人類IFN-γ1b之療程，其中治療持續時間為48週。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每週一次皮下投與100 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α及每週三次皮下投與100 μg Actimmune®人類IFN-γ1b之療程，其中治療持續時間為48週。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有

HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每週一次皮下投與150 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α及每天一次經口投與病毒唑之療程，其中治療持續時間為48週。在此實施例中，病毒唑之投藥量對於體重小於75 kg之個體而言為1000 mg，且對於體重為75 kg或更重之個體而言為1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每週一次皮下投與150 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α、每週三次皮下投與50 μg Actimmune®人類IFN-γ1b及每天一次經口投與病毒唑之療程，其中治療持續時間為48週。在此實施例中，病毒唑之投藥量對於體重小於75 kg之個體而言為1000 mg，且對於體重為75 kg或更重之個體而言為1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每週一次皮下投與150 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α、每週三次皮下投與100 μg Actimmune®人類IFN-γ1b及每天一次經口投與病毒唑之療程，其中治療持續時間為48週。在此實施例中，病毒唑之投藥量對於體重小於75 kg之個體而言為1000 mg，且對於體重為75 kg或更重之個體而言為1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每

週一次皮下投與150 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α及每週三次皮下投與50 μg Actimmune®人類IFN-γ1b之療程，其中治療持續時間為48週。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每週一次皮下投與150 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α及每週三次皮下投與100 μg Actimmune®人類IFN-γ1b之療程，其中治療持續時間為48週。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每週一次皮下投與200 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α及每天一次經口投與病毒唑之療程，其中治療持續時間為48週。在此實施例中，病毒唑之投藥量對於體重小於75 kg之個體而言為1000 mg，且對於體重為75 kg或更重之個體而言為1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每週一次皮下投與200 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α、每週三次皮下投與50 μg Actimmune®人類IFN-γ1b及每天一次經口投與病毒唑之療程，其中治療持續時間為48週。在此實施例中，病毒唑之投藥量對於體重小於75 kg之個體而言為1000 mg，且對於體重為75 kg或更重之個體而言為1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有

HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每週一次皮下投與200 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α、每週三次皮下投與100 μg Actimmune®人類IFN-γ1b及每天一次經口投與病毒唑之療程，其中治療持續時間為48週。在此實施例中，病毒唑之投藥量對於體重小於75 kg之個體而言為1000 mg，且對於體重為75 kg或更重之個體而言為1200 mg。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每週一次皮下投與200 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α及每週三次皮下投與50 μg Actimmune®人類IFN-γ1b之療程，其中治療持續時間為48週。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包含向具有HCV感染之個體投與有效量之NS3抑制劑；及每10天或每週一次皮下投與200 μg單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α及每週三次皮下投與100 μg Actimmune®人類IFN-γ1b之療程，其中治療持續時間為48週。

涉及投與NS3抑制劑、I型干擾素受體促效劑(例如IFN-α)及II型干擾素受體促效劑(例如IFN-γ)之任一上述方法可藉由投與有效量之TNF-α拮抗劑(例如除吡非尼酮或吡非尼酮類似物外之TNF-α拮抗劑)來擴充。適用於該組合療法之例示性非限制性TNF-α拮抗劑包括ENBREL®、REMICADE®及HUMIRA™。

一個實施例提供一種使用有效量之ENBREL®、有效量

之IFN-α、有效量之IFN-γ及有效量之NS3抑制劑來治療患者HCV感染之方法，其包含向該患者皮下投與每劑含有約0.1 μg至約23 mg、約0.1 μg至約1 μg、約1 μg至約10 μg、約10 μg至約100 μg、約100 μg至約1 mg、約1 mg至約5 mg、約5 mg至約10 mg、約10 mg至約15 mg、約15 mg至約20 mg、或約20 mg至約23 mg量之ENBREL®的ENBREL®劑量，該投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次或每隔一月一次、或每天實質上連續或連續，歷時治療所需之持續時間。

一個實施例提供一種使用有效量之REMICADE®、有效量之IFN-α、有效量之IFN-γ及有效量之NS3抑制劑來治療患者HCV感染之方法，其包含向該患者靜脈內投與每劑含有約0.1 mg/kg至約4.5 mg/kg、約0.1 mg/kg至約0.5 mg/kg、約0.5 mg/kg至約1.0 mg/kg、約1.0 mg/kg至約1.5 mg/kg、約1.5 mg/kg至約2.0 mg/kg、約2.0 mg/kg至約2.5 mg/kg、約2.5 mg/kg至約3.0 mg/kg、約3.0 mg/kg至約3.5 mg/kg、約3.5 mg/kg至約4.0 mg/kg、或約4.0 mg/kg至約4.5 mg/kg量之REMICADE®的REMICADE®劑量，該投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次或每隔一月一次、或每天實質上連續或連續，歷時治療所需之持續時間。

一個實施例提供一種使用有效量之HUMIRA™、有效量之IFN-α、有效量之IFN-γ及有效量之NS3抑制劑來治療患

者HCV感染之方法，其包含向該患者皮下投與每劑含有約0.1 μg至約35 mg、約0.1 μg至約1 μg、約1 μg至約10 μg、約10 μg至約100 μg、約100 μg至約1 mg、約1 mg至約5 mg、約5 mg至約10 mg、約10 mg至約15 mg、約15 mg至約20 mg、約20 mg至約25 mg、約25 mg至約30 mg、或約30 mg至約35 mg量之HUMIRA™的HUMIRA™劑量，該投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次或每隔一月一次、或每天實質上連續或連續，歷時治療所需之持續時間。

與吡非尼酮之組合療法

在許多實施例中，方法提供包含投與如上文所述之NS3抑制劑化合物及有效量之吡非尼酮或吡非尼酮類似物的組合療法。在一些實施例中，在實施例之治療方法中共同投與NS3抑制劑化合物、一或多種干擾素受體促效劑及吡非尼酮或吡非尼酮類似物。在某些實施例中，共同投與NS3抑制劑化合物、I型干擾素受體促效劑及吡非尼酮(或吡非尼酮類似物)。在其他實施例中，共同投與NS3抑制劑化合物、I型干擾素受體促效劑、II型干擾素受體促效劑及吡非尼酮(或吡非尼酮類似物)。適用於本文之I型干擾素受體促效劑包括任何IFN-α，諸如干擾素α-2a、干擾素α-2b、干擾素阿法空-1及聚乙二醇化IFN-α，諸如聚乙二醇化干擾素α-2a、聚乙二醇化干擾素α-2b及聚乙二醇化複合干擾素，諸如單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合干擾素。適用於本文之II型干擾素受體促效劑包括任何干擾素-γ。

吡非尼酮或吡非尼酮類似物之投藥可為每月一次、每月兩次、每月三次、每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次、每週五次、每週六次、每天，或範圍為每天一次至每天5次之每天分次給藥，時段範圍為約一天至約一週、約兩週至約四週、約一個月至約兩個月、約兩個月至約四個月、約四個月至約六個月、約六個月至約八個月、約八個月至約1年、約1年至約2年、或約2年至約4年或更長時間。

吡非尼酮或特定吡非尼酮類似物之有效劑量包括範圍為每天約5 mg/kg至每天約125 mg/kg之基於體重的劑量，或每天約400 mg至約3600 mg、或每天約800 mg至約2400 mg、或每天約1000 mg至約1800 mg、或每天約1200 mg至約1600 mg之固定劑量，每天分一到五個分次劑量經口投與。適用於治療纖維變性疾病之吡非尼酮及特定吡非尼酮類似物的其他劑量及調配物描述於美國專利第5,310,562號、第5,518,729號、第5,716,632號及第6,090,822號中。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以包括向患者共同投與治療有效量之吡非尼酮或吡非尼酮類似物，歷時所需NS3抑制劑化合物療程之持續時間。

與TNF-α拮抗劑之組合療法

在許多實施例中，方法提供包含在治療HCV感染之組合療法中投與有效量之如上文所述之NS3抑制劑化合物及有效量之TNF-α拮抗劑的組合療法。

TNF-α拮抗劑之有效劑量範圍為每劑0.1 μg至40 mg，例

如每劑約0.1 μg至約0.5 μg、每劑約0.5 μg至約1.0 μg、每劑約1.0 μg至每劑約5.0 μg、每劑約5.0 μg至約10 μg、每劑約10 μg至約20 μg、每劑約20 μg至每劑約30 μg、每劑約30 μg至每劑約40 μg、每劑約40 μg至每劑約50 μg、每劑約50 μg至每劑約60 μg、每劑約60 μg至每劑約70 μg、每劑約70 μg至約80 μg、每劑約80 μg至每劑約100 μg、每劑約100 μg至約150 μg、每劑約150 μg至約200 μg、每劑約200 μg至每劑約250 μg、每劑約250 μg至約300 μg、每劑約300 μg至約400 μg、每劑約400 μg至約500 μg、每劑約500 μg至約600 μg、每劑約600 μg至約700 μg、每劑約700 μg至約800 μg、每劑約800 μg至約900 μg、每劑約900 μg至約1000 μg、每劑約1 mg至約10 mg、每劑約10 mg至約15 mg、每劑約15 mg至約20 mg、每劑約20 mg至約25 mg、每劑約25 mg至約30 mg、每劑約30 mg至約35 mg、或每劑約35 mg至約40 mg。

在一些實施例中，TNF-α拮抗劑之有效劑量以每公斤體重毫克數表示。在此等實施例中，TNF-α拮抗劑之有效劑量為每公斤體重約0.1 mg至每公斤體重約10 mg，例如每公斤體重約0.1 mg至每公斤體重約0.5 mg、每公斤體重約0.5 mg至每公斤體重約1.0 mg、每公斤體重約1.0 mg至每公斤體重約2.5 mg、每公斤體重約2.5 mg至每公斤體重約5.0 mg、每公斤體重約5.0 mg至每公斤體重約7.5 mg、或每公斤體重約7.5 mg至每公斤體重約10 mg。

在許多實施例中，TNF-α拮抗劑之投藥時段為約1天至約

7天、或約1週至約2週、或約2週至約3週、或約3週至約4週、或約1個月至約2個月、或約3個月至約4個月、或約4個月至約6個月、或約6個月至約8個月、或約8個月至約12個月、或至少一年，且投藥時段可更長。TNF-α拮抗劑之投藥可為每天三次、每天兩次、每天、每隔一天、每週兩次、每週三次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、實質上連續或連續。

在許多實施例中，投與多次劑量之TNF-α拮抗劑。舉例而言，TNF-α拮抗劑之投藥為每月一次、每月兩次、每月三次、每隔一週(qow)、每週一次(qw)、每週兩次(biw)、每週三次(tiw)、每週四次、每週五次、每週六次、每隔一天(qod)、每天(qd)、每天兩次(qid)或每天三次(tid)、實質上連續或連續，時段範圍為約一天至約一週、約兩週至約四週、約一個月至約兩個月、約兩個月至約四個月、約四個月至約六個月、約六個月至約八個月、約八個月至約1年、約1年至約2年、或約2年至約4年或更長時間。

一般以各別調配物形式投與TNF-α拮抗劑及NS3抑制劑。TNF-α拮抗劑及NS3抑制劑可實質上同時投與，或在彼此約30分鐘、約1小時、約2小時、約4小時、約8小時、約16小時、約24小時、約36小時、約72小時、約4天、約7天或約2週內投與。

一個實施例提供一種使用有效量之TNF-α拮抗劑及有效量之NS3抑制劑來治療患者HCV感染之方法，其包含向該患者皮下投與每劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗

劑的TNF-α拮抗劑劑量，該投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

一個實施例提供一種使用有效量之ENBREL®及有效量之NS3抑制劑來治療患者HCV感染之方法，其包含向該患者皮下投與每劑含有0.1 μg至約23 mg、約0.1 μg至約1 μg、約1 μg至約10 μg、約10 μg至約100 μg、約100 μg至約1 mg、約1 mg至約5 mg、約5 mg至約10 mg、約10 mg至約15 mg、約15 mg至約20 mg、或約20 mg至約23 mg量之ENBREL®的ENBREL®劑量，該投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次或每隔一月一次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

一個實施例提供一種使用有效量之REMICADE®及有效量之NS3抑制劑來治療患者HCV感染之方法，其包含向該患者靜脈內投與每劑含有約0.1 mg/kg至約4.5 mg/kg、約0.1 mg/kg至約0.5 mg/kg、約0.5 mg/kg至約1.0 mg/kg、約1.0 mg/kg至約1.5 mg/kg、約1.5 mg/kg至約2.0 mg/kg、約2.0 mg/kg至約2.5 mg/kg、約2.5 mg/kg至約3.0 mg/kg、約3.0 mg/kg至約3.5 mg/kg、約3.5 mg/kg至約4.0 mg/kg、或約4.0 mg/kg至約4.5 mg/kg量之REMICADE®的REMICADE®劑量，該投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次或每隔一月一次、或每天實質上連續或連續，歷時用

NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

一個實施例提供一種使用有效量之HUMIRA™及有效量之NS3抑制劑來治療患者HCV感染之方法，其包含向該患者皮下投與每劑含有約0.1 μg至約35 mg、約0.1 μg至約1 μg、約1 μg至約10 μg、約10 μg至約100 μg、約100 μg至約1 mg、約1 mg至約5 mg、約5 mg至約10 mg、約10 mg至約15 mg、約15 mg至約20 mg、約20 mg至約25 mg、約25 mg至約30 mg、或約30 mg至約35 mg量之HUMIRA™的HUMIRA™劑量，該投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次或每隔一月一次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

與胸腺素-α之組合療法

在許多實施例中，方法提供包含在治療HCV感染的組合療法中投與有效量之如上文所述之NS3抑制劑化合物及有效量之胸腺素-α的組合療法。

胸腺素-α之有效劑量範圍為約0.5 mg至約5 mg，例如約0.5 mg至約1.0 mg、約1.0 mg至約1.5 mg、約1.5 mg至約2.0 mg、約2.0 mg至約2.5 mg、約2.5 mg至約3.0 mg、約3.0 mg至約3.5 mg、約3.5 mg至約4.0 mg、約4.0 mg至約4.5 mg、或約4.5 mg至約5.0 mg。在特定實施例中，胸腺素-α之投藥劑量含有1.0 mg或1.6 mg的量。

一個實施例提供一種使用有效量之ZADAXIN™胸腺素-α及有效量之NS3抑制劑來治療患者HCV感染之方法，其包

含每週兩次向該患者皮下投與每劑含有約1.0 mg至約1.6 mg量之ZADAXIN™劑量，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

與TNF-α拮抗劑及干擾素之組合療法

一些實施例提供一種治療具有HCV感染之個體之HCV感染的方法，該方法包含投與有效量之NS3抑制劑、及有效量之TNF-α拮抗劑、及有效量之一或多種干擾素。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之IFN-γ及有效量之TNF-α拮抗劑來治療患者之HCV感染，該方法包含向該患者投與每劑IFN-γ含有約10 μg至約300 μg藥物量之IFN-γ劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該IFN-γ之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、或每天實質上連續或連續，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之IFN-γ及有效量之TNF-α拮抗劑來治療患者之HCV感染，該方法包含向該患者投與每劑IFN-γ含有約10 μg至約100 μg藥物量之IFN-γ劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該IFN-γ之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、或每天實質上連續或連

續，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之IFN-γ及有效量之TNF-α拮抗劑來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與含有每週約30 μg至約1,000 μg藥物量之總每週IFN-γ劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該IFN-γ之皮下投藥(分次給藥)為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次，或為實質上連續或連續投藥，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之IFN-γ及有效量之TNF-α拮抗劑來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與含有每週約100 μg至約300 μg藥物量之總每週IFN-γ劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該IFN-γ之皮下投藥(分次給藥)為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次，或為實質上連續或連續投藥，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量

之INFERGEN®複合IFN-α及有效量之TNF-α拮抗劑來治療患者之HCV感染，該方法包含向該患者投與每劑INFERGEN®含有約1 μg至約30 μg藥物量之INFERGEN®劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該INFERGEN®之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、或每天實質上連續或連續，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

一個實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之INFERGEN®複合IFN-α及TNF-α拮抗劑來治療患者之HCV感染，該方法包含向該患者投與每劑INFERGEN®含有約1 μg至約9 μg藥物量之INFERGEN®劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該INFERGEN®之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、每週一次、每隔一週、每月三次、每月一次、或每天實質上連續或連續，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之聚乙二醇化複合IFN-α及有效量之TNF-α拮抗劑來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑聚乙二醇化

複合IFN-α(PEG-CIFN)含有約4 μg至約60 μg量之CIFN胺基酸重量的PEG-CIFN劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該PEG-CIFN之皮下投藥為每週一次、每隔一週、每月三次或每月，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之聚乙二醇化複合IFN-α及有效量之TNF-α拮抗劑來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑聚乙二醇化複合IFN-α(PEG-CIFN)含有約18 μg至約24 μg量之CIFN胺基酸重量的PEG-CIFN劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該PEG-CIFN之皮下投藥為每週一次、每隔一週、每月三次或每月，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之IFN-α 2a或2b或2c及有效量之TNF-α拮抗劑來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑IFN-α 2a、2b或2c含有約1 MU至約20 MU藥物量之IFN-α 2a、2b或2c劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該IFN-α 2a、2b或2c之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、或每天實質上連續

或連續，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之IFN-α 2a或2b或2c及有效量之TNF-α拮抗劑來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑IFN-α 2a、2b或2c含有約3 MU藥物量之IFN-α 2a、2b或2c劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該IFN-α 2a、2b或2c之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、或每天實質上連續或連續，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之IFN-α 2a或2b或2c及有效量之TNF-α拮抗劑來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑IFN-α 2a、2b或2c含有約10 MU藥物量之IFN-α 2a、2b或2c劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該IFN-α 2a、2b或2c之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次、每週兩次、或每天實質上連續或連續，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量

之PEGASYS®聚乙二醇化IFN-α2a及有效量之TNF-α拮抗劑來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑PEGASYS®含有約90 μg至約360 μg藥物量之PEGASYS®劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該PEGASYS®之皮下投藥為每週一次、每隔一週、每月三次或每月，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之PEGASYS®聚乙二醇化IFN-α2a及有效量之TNF-α拮抗劑來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑PEGASYS®含有約180 μg藥物量之PEGASYS®劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該PEGASYS®之皮下投藥為每週一次、每隔一週、每月三次或每月，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之PEG-INTRON®聚乙二醇化IFN-α2b及有效量之TNF-α拮抗劑來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑PEG-INTRON®含有每公斤體重約0.75 μg至約3.0 μg藥物量之PEG-INTRON®劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該PEG-

INTRON®之皮下投藥為每週一次、每隔一週、每月三次或每月，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

另一實施例提供任一上述方法，其經修改以使用有效量之PEG-INTRON®聚乙二醇化IFN-α2b及有效量之TNF-α拮抗劑來治療患者之病毒感染，該方法包含向該患者投與每劑PEG-INTRON®含有每公斤體重約1.5 μg藥物量之PEG-INTRON®劑量與每劑TNF-α拮抗劑含有約0.1 μg至約40 mg量之TNF-α拮抗劑劑量之組合，該PEG-INTRON®之皮下投藥為每週一次、每隔一週、每月三次或每月，該TNF-α拮抗劑之皮下投藥為每天、每隔一天、每週三次或每週兩次、或每天實質上連續或連續，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

與其他抗病毒劑之組合療法

諸如HCV NS3解旋酶之抑制劑的其他藥劑亦為對於組合療法具有吸引力之藥物，且預期用於本文所述之組合療法中。諸如錘頭核酶(Heptazyme™)之核糖核酸酶及與HCV蛋白序列互補且抑制病毒核心蛋白表達之硫代磷酸酯寡核苷酸亦適用於本文所述之組合療法中。

在一些實施例中，在整個用本文所述之NS3抑制劑化合物治療的過程期間投與其他抗病毒劑，且治療時段之開始及結束同時發生。在其他實施例中，其他抗病毒劑之投藥時段與NS3抑制劑化合物治療之投藥時段重疊，例如用其

他抗病毒劑治療在NS3抑制劑化合物治療之前開始且在NS3抑制劑化合物治療結束之前結束；用其他抗病毒劑治療在NS3抑制劑化合物治療開始之後開始且在NS3抑制劑化合物治療結束之後結束；用其他抗病毒劑治療在NS3抑制劑化合物治療開始之後開始且在NS3抑制劑化合物治療結束之前結束；或用其他抗病毒劑治療在NS3抑制劑化合物治療開始之前開始且在NS3抑制劑化合物治療結束之後結束。

NS3抑制劑化合物可與一或多種其他抗病毒劑一起投與(亦即以各別調配物形式同時投與；以同一調配物形式同時投與；以各別調配物形式且在約48小時內、在約36小時內、在約24小時內、在約16小時內、在約12小時內、在約8小時內、在約4小時內、在約2小時內、在約1小時內、在約30分鐘內或在約15分鐘或更短時間內投與)。

作為非限制性實例，以IFN-α療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α療程替換標的IFN-α療程：皮下投與每劑含有100 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α療程替換標的IFN-α療程：皮下投與每劑含有150 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，

該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α療程替換標的IFN-α療程：皮下投與每劑含有200 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之INFERGEN®干擾素阿法空-1療程替換標的IFN-α療程：皮下投與每劑含有9 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量，該投藥為每天一次或每週三次，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之INFERGEN®干擾素阿法空-1療程替換標的IFN-α療程：皮下投與每劑含有15 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量，該投藥為每天一次或每週三次，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-γ為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-γ療程替換標的IFN-γ療程：每週三次皮下投與每劑含有25 μg藥物量之IFN-γ劑量，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-γ為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-γ療程替換標的IFN-γ療程：每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-γ為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-γ療程替換標的IFN-γ療程：每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)皮下投與每劑含有100 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；及(b)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以TNF拮抗劑療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之TNF拮抗劑療程替換標的TNF拮抗劑療程：投與一定劑量之選自由以下組成之群的TNF拮抗劑：(a)每劑25 mg藥物量之依那西普(etanercept)，每週兩次皮下投與；(b)每劑每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗(infliximab)，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(c)每劑40 mg藥物量之阿達木單抗(adalimumab)，每週一次或每2週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)皮下投與每劑含有100 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；及(b)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)皮下投與每劑含有150 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；及(b)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)皮下投與每劑含有150 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；及(b)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)皮下投與每劑含

有200 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；及(b)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)皮下投與每劑含有200 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；及(b)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有9 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；及(b)每週三次皮下投與每劑含有25 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有9 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；及(b)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之

任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有9 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；及(b)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)每天一次皮下投與每劑含有9 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；及(b)每週三次皮下投與每劑含有25 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)每天一次皮下投與每劑含有9 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；及(b)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)每天一次皮下投與每劑含有9 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；及(b)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之

任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有15 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；及(b)每週三次皮下投與每劑含有25 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有15 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；及(b)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有15 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；及(b)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)每天一次皮下投與每劑含有15 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；及(b)每週三次皮下投與每劑含有25 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之

任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)每天一次皮下投與每劑含有15 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；及(b)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與IFN-γ組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與IFN-γ組合療程替換標的IFN-α與IFN-γ組合療程：(a)每天一次皮下投與每劑含有15 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；及(b)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)皮下投與每劑含有100 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；(b)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合

療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)皮下投與每劑含有100 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；(b)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)皮下投與每劑含有150 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；(b)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合

療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)皮下投與每劑含有150 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；(b)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)皮下投與每劑含有200 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；(b)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合

療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)皮下投與每劑含有200 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；(b)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有9 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；(b)每週三次皮下投與每劑含有25 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-

α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有9 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；(b)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有9 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；(b)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)每天一次皮下投與每劑含有9 μg

藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；(b)每週三次皮下投與每劑含有25 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)每天一次皮下投與每劑含有9 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；(b)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)每天一次皮下投與每劑含有9 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；(b)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與

一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有15 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；(b)每週三次皮下投與每劑含有25 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有15 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；(b)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英

利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有15 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；(b)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)每天一次皮下投與每劑含有15 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；(b)每週三次皮下投與每劑含有25 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下

投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)每天一次皮下投與每劑含有15 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；(b)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α、IFN-γ及TNF拮抗劑組合療程：(a)每天一次皮下投與每劑含有15 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量；(b)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；及(c)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與TNF拮抗劑組合療程為

特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α與TNF拮抗劑組合療程：(a)皮下投與每劑含有100 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；及(b)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α與TNF拮抗劑組合療程：(a)皮下投與每劑含有150 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；及(b)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α與TNF拮抗劑組合療

程：(a)皮下投與每劑含有200 μg藥物量之單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α劑量，該投藥為每週一次、每8天一次或每10天一次；及(b)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α與TNF拮抗劑組合療程：(a)皮下投與每劑含有9 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量，該投藥為每天一次或每週三次；及(b)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-α與TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-α與TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-α與TNF拮抗劑組合療程：(a)皮下投與每劑含有15 μg藥物量之INFERGEN®干擾素阿法空-1劑量，該投藥為每天一次或每週三次；及(b)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那

西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-γ與TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-γ與TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-γ與TNF拮抗劑組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有25 μg藥物量之IFN-γ劑量；(b)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-γ與TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-γ與TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-γ與TNF拮抗劑組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有50 μg藥物量之IFN-γ劑量；(b)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以IFN-γ與TNF拮抗劑組合療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之IFN-γ與TNF拮抗劑組合療程替換標的IFN-γ與TNF拮抗劑組合療程：(a)每週三次皮下投與每劑含有100 μg藥物量之IFN-γ劑量；(b)投與一定劑量之選自以下的TNF拮抗劑：(i)25 mg量之依那西普，每週兩次皮下投與；(ii)每公斤體重3 mg藥物量之英利昔單抗，第0、2及6週以及之後每8週靜脈內投與；或(iii)40 mg量之阿達木單抗，每週一次或每隔一週一次皮下投與；歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，包括單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α療程之任一上述方法可經修改以用包含以下之聚乙二醇化干擾素α-2a療程替換單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α療程：每週一次皮下投與每劑含有180 μg藥物量之聚乙二醇化干擾素α-2a劑量，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，包括單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α療程之任一上述方法可經修改以用包含以下之聚乙二醇化干擾素α-2b療程替換單聚乙二醇(30 kD，線性)化複合IFN-α療程：每週一或兩次皮下投與每劑含有1.0 μg至1.5 μg藥物量之聚乙二醇化干擾素α-2b劑量，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，任一上述方法可經修改以包括每天經口投與含有400 mg、800 mg、1000 mg或1200 mg藥物量

之病毒唑劑量，每天分兩個或兩個以上分次劑量給藥，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，任一上述方法可經修改以包括投與含有以下之病毒唑劑量：(i)對於體重小於75 kg之患者而言為每天口服1000 mg藥物量；(ii)對於體重大於或等於75 kg之患者而言為每天口服1200 mg藥物量，視情況每天分兩個或兩個以上分次劑量給藥，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，任一上述方法可經修改以用包含以下之NS3抑制劑療程替換標的NS3抑制劑療程：每天經口投與每公斤體重0.01 mg至0.1 mg藥物劑量，視情況每天分兩個或兩個以上分次劑量給藥，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，任一上述方法可經修改以用包含以下之NS3抑制劑療程替換標的NS3抑制劑療程：每天經口投與每公斤體重0.1 mg至1 mg藥物劑量，視情況每天分兩個或兩個以上分次劑量給藥，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，任一上述方法可經修改以用包含以下之NS3抑制劑療程替換標的NS3抑制劑療程：每天經口投與每公斤體重1 mg至10 mg藥物劑量，視情況每天分兩個或兩個以上分次劑量給藥，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，任一上述方法可經修改以用包含以

下之NS3抑制劑療程替換標的NS3抑制劑療程：每天經口投與每公斤體重10 mg至100 mg藥物劑量，視情況每天分兩個或兩個以上分次劑量給藥，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以NS5B抑制劑療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之NS5B抑制劑療程替換標的NS5B抑制劑療程：每天經口投與每公斤體重0.01 mg至0.1 mg藥物劑量，視情況每天分兩個或兩個以上分次劑量給藥，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以NS5B抑制劑療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之NS5B抑制劑療程替換標的NS5B抑制劑療程：每天經口投與每公斤體重0.1 mg至1 mg藥物劑量，視情況每天分兩個或兩個以上分次劑量給藥，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以NS5B抑制劑療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之NS5B抑制劑療程替換標的NS5B抑制劑療程：每天經口投與每公斤體重1 mg至10 mg藥物劑量，視情況每天分兩個或兩個以上分次劑量給藥，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

作為非限制性實例，以NS5B抑制劑療程為特色之任一上述方法可經修改以用包含以下之NS5B 抑制劑療程替換標的NS5B 抑制劑療程：每天經口投與每公斤體重10 mg至100 mg藥物劑量，視情況每天分兩個或兩個以上分次劑量給藥，歷時用NS3抑制劑化合物治療所需之持續時間。

本發明實施例提供一種治療C型肝炎病毒感染之方法，其包含根據護理療程標準(SOC)向人類投與一定劑量之聚乙二醇化干擾素α-2a及病毒唑與ITMN-191或其醫藥學上可接受之鹽的組合。ITMN-191之化學結構展示如下。在一些實施例中，聚乙二醇化干擾素α-2a及病毒唑與ITMN-191或其醫藥學上可接受之鹽的組合係組合投與且在處理14天後提供低於約43 IU/mL、低於約25 IU/mL或低於約9.3 IU/mL之HCV RNA含量。在一些實施例中，聚乙二醇化干擾素α-2a之劑量可為每劑約180 μg聚乙二醇化干擾素α-2a，每週一次皮下投與，歷時所需治療持續時間。在一些實施例中，聚乙二醇化干擾素α-2a之劑量可為在每劑每公斤體重約1.0 μg至約1.5 μg藥物之範圍內的量，每週一或兩次皮下投與，歷時用ITMN-191及利巴韋林治療所需之持續時間。在一些實施例中，病毒唑之劑量可為每天口服約400 mg、約800 mg、約1000 mg或約1200 mg藥物，視情況每天分兩個或兩個以上分次劑量，歷時用聚乙二醇化干擾素α-2a及ITMN-191治療所需之持續時間。在一些實施例中，病毒唑之劑量可為對於體重小於75 kg之患者而言每天口服約1000 mg藥物之量，或對於體重大於或等於75 kg之患者而言每天口服約1200 mg藥物之量，視情況每天分兩個或兩個以上分次劑量，歷時用聚乙二醇化干擾素α-2a及ITMN-191治療所需之持續時間。

在一些實施例中，SOC療程中之聚乙二醇化干擾素α-2a及病毒唑之投藥量可由於與ITMN-191組合而降低。舉例

而言，聚乙二醇化干擾素α-2a及病毒唑之量可在組合治療期間降低至低於SOC約10%至約75%。

患者鑑別

在某些實施例中，根據患者所展現之某些疾病參數，諸如初始病毒負荷、患者HCV感染之基因型、患者肝纖維化之肝組織學及/或階段來選擇用於治療HCV患者之藥物療法的特定療程。

因此，一些實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以持續48週治療曾經治療失敗之患者。

其他實施例提供任一上述用於HCV之方法，其中標的方法經修改以治療無反應患者，其中該患者接受48週治療過程。

其他實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以治療復發患者，其中該患者接受48週治療過程。

其他實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以治療感染HCV基因型1但未曾接受過治療之患者，其中該患者接受48週治療過程。

其他實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以治療感染HCV基因型4但未曾接受過治療之患者，其中該患者接受48週治療過程。

其他實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以治療感染HCV基因型1但未曾接受過

治療之患者，其中該患者具有高病毒負荷(HVL)，其中「HVL」係指HCV病毒負荷大於每毫升血清2×10^6個HCV基因組複本，且其中該患者接受48週治療過程。

一個實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)藉由Knodell分值3或4所量測，鑑別具有晚期或嚴重期肝纖維化之患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時約24週至約60週、或約30週至約一年、或約36週至約50週、或約40週至約48週、或至少約24週、或至少約30週、或至少約36週、或至少約40週、或至少約48週、或至少約60週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)藉由Knodell分值3或4所量測，鑑別具有晚期或嚴重期肝纖維化之患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時約40週至約50週或約48週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)鑑別具有HCV基因型1感染且初始病毒負荷大於每毫升患者血清2百萬個病毒基因組複本之患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時約24週至約60週、或約30週至約一年、或約36週至約50週、或約40週至約48週、或至少約24週、或至少約30週、或至少約36週、或至少約40週、或至少約48週、或至少約60週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)鑑別具有HCV基因型1感染且初始病毒負荷大於每毫升患者血清2百萬個病毒基因組複本之患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時約40週至約50週或約48週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)鑑別具有HCV基因型1感染且初始病毒負荷大於每毫升患者血清2百萬個病毒基因組複本且如藉由Knodell分值0、1或2所量測無肝纖維化或有早期肝纖維化之患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時約24週至約60週、或約30週至約一年、或約36週至約50週、或約40週至約48週、或至少約24週、或至少約30週、或至少約36週、或至少約40週、或至少約48週、或至少約60週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)鑑別具有HCV基因型1感染且初始病毒負荷大於每毫升患者血清2百萬個病毒基因組複本且如藉由Knodell分值0、1或2所量測無肝纖維化或有早期肝纖維化之患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時約40週至約50週或約48週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)鑑別具有HCV基因型1感染且初始病毒負荷小於或等於每毫升患者血清2百萬個病毒基因組複本之患者；接著(2)向該患者投與標的方法

之藥物療法，歷時約20週至約50週、或約24週至約48週、或約30週至約40週、或至多約20週、或至多約24週、或至多約30週、或至多約36週、或至多約48週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)鑑別具有HCV基因型1感染且初始病毒負荷小於或等於每毫升患者血清2百萬個病毒基因組複本之患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時約20週至約24週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)鑑別具有HCV基因型1感染且初始病毒負荷小於或等於每毫升患者血清2百萬個病毒基因組複本之患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時約24週至約48週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)鑑別具有HCV基因型2或3感染之患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時約24週至約60週、或約30週至約一年、或約36週至約50週、或約40週至約48週、或至少約24週、或至少約30週、或至少約36週、或至少約40週、或至少約48週、或至少約60週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)鑑別具有HCV基因型2或3感染之患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時約20週至約50週、或約24週至約48週、或約30

週至約40週、或至多約20週、或至多約24週、或至多約30週、或至多約36週、或至多約48週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)鑑別具有HCV基因型2或3感染之患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時約20週至約24週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)鑑別具有HCV基因型2或3感染之患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時至少約24週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)鑑別具有HCV基因型1或4感染之患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時約24週至約60週、或約30週至約一年、或約36週至約50週、或約40週至約48週、或至少約24週、或至少約30週、或至少約36週、或至少約40週、或至少約48週、或至少約60週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)鑑別特徵為任一HCV基因型5、6、7、8及9之HCV感染的患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時約20週至約50週之時段。

另一實施例提供任一上述用於治療HCV感染之方法，其中標的方法經修改以包括以下步驟：(1)鑑別特徵為任一

HCV基因型5、6、7、8及9之HCV感染的患者；接著(2)向該患者投與標的方法之藥物療法，歷時至少約24週及至多約48週之時段。

適於治療之個體

可向已診斷具有HCV感染之個體投與任一上述治療療程。可向先前HCV感染治療失敗之個體(「治療失敗患者」，包括無反應者及復發者)投與任一上述治療療程。

在許多實施例中，特別關注臨床上已診斷為感染HCV之個體。感染HCV之個體藉由其血液中具有HCV RNA及/或其血清中具有抗HCV抗體來鑑別。該等個體包括抗HCV ELISA陽性個體，及重組免疫墨點檢定(RIBA)呈陽性之個體。該等個體亦可能(但不一定)具有高血清ALT含量。

臨床上診斷為感染HCV之個體包括未處理個體(例如先前未治療HCV之個體，尤其為先前未接受基於IFN-α及/或基於病毒唑之療法的個體)及先前HCV感染治療失敗之個體(「治療失敗」患者)。治療失敗患者包括無反應者(亦即藉由先前對HCV之治療，例如先前IFN-α單一療法、先前IFN-α與病毒唑之組合療法或先前聚乙二醇化IFN-α與病毒唑之組合療法，HCV效價未顯著或充分降低之個體)；及復發者(亦即先前治療HCV(例如接受先前IFN-α單一療法、先前IFN-α與病毒唑之組合療法或先前聚乙二醇化IFN-α與病毒唑之組合療法)、HCV效價降低但隨後增加之個體)。

在所關注之特定實施例中，個體之HCV效價為每毫升血清至少約10^5、至少約5×10^5、或至少約10^6、或至少約

2×10^6個HCV基因組複本。患者可感染任何HCV基因型(基因型1，包括1a及1b、2、3、4、6等及亞型(例如2a、2b、3a等))，尤其為難以治療之基因型(諸如HCV基因型1)及特定HCV亞型與準種(quasispecies)。

亦關注HCV陽性個體(如上文所述)，其由於慢性HCV感染而展現嚴重纖維化或早期硬化(非失代償性，Child-Pugh之A類或更低級)或較晚期硬化(失代償性，Child-Pugh之B類或C類)，且儘管先前用基於IFN-α之療法進行抗病毒治療，但仍具有病毒血症(viremic)，或無法耐受基於IFN-α之療法，或對該等療法具有禁忌症。在所關注之特定實施例中，根據METAVIR評分系統具有3期或4期肝纖維化之HCV陽性個體適於用本文所述之方法來治療。在其他實施例中，適合於用實施例方法治療之個體為具有出現臨床症狀之失代償性硬化的患者，包括具有極晚期肝硬化之患者，包括等待肝移植之患者。在其他實施例中，適於用本文所述之方法治療的個體包括具有輕度纖維化之患者，包括具有早期纖維化(METAVIR、Ludwig及Scheuer評分系統中的1期及2期；或Ishak評分系統中的1期、2期或3期)之個體。

製備NS3抑制劑

方法

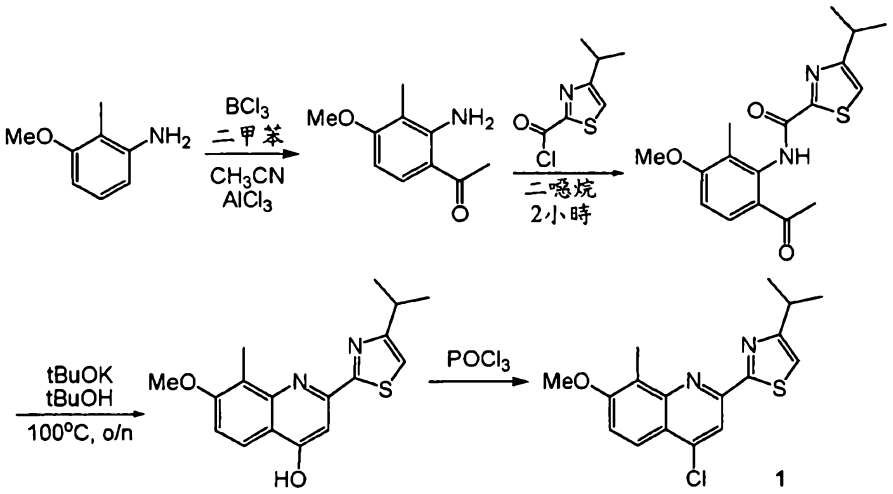
以下部分中之HCV蛋白酶抑制劑可根據各部分中所示之程序及流程來製備。每一以下NS3抑制劑製備部分(包括通用方法或通用程序名稱)之編號僅欲用於該特定流程，且

不應與其他部分中之相同編號(若存在)相聯繫或相混淆。

製備NS3抑制劑：第I部分

實例1：

1.1 製備2-(4-異丙基噻唑-2-基)-4-氯-7-甲氧基-8-甲基-喹啉(1)



視情況經取代之2-(噻唑-2-基)-4-氯-7-烷氧基-8-烷基-喹啉 2-苯基-4-氯-7-烷氧基-喹啉(諸如2-(4-異丙基噻唑-2-基)-4-氯-7-甲氧基-8-甲基-喹啉(1))可如上文所示來合成。3-烷氧基-2-烷基-苯胺(諸如3-甲氧基-2-甲基-苯胺)可在路易斯酸(Lewis acid)(例如三氯化硼及三氯化鋁)存在下與乙腈(CH_3CN)反應，得到2-烷基-3-烷氧基-6-乙醯基-苯胺(諸如2-甲基-3-甲氧基-6-乙醯基-苯胺)。2-烷基-3-烷氧基-6-乙醯基-苯胺(諸如2-甲基-3-甲氧基-6-乙醯基-苯胺)可與視情況經取代之噻唑-2-甲酸氯化物(諸如4-異丙基噻唑-2-羰基氯化物)偶合，得到視情況經取代之1-乙醯基-2-[(噻唑-2-基)-羰基胺基]-3-烷基-4-烷氧基-苯(諸如1-乙醯基-2-[(4-異丙基-噻唑-2-基)-羰基胺基]-3-甲基-4-甲氧基-苯)。視情

況經取代之1-乙醯基-2-[(噻唑-2-基)-羰基胺基]-3-烷基-4-烷氧基-苯(諸如1-乙醯基-2-[(4-異丙基-噻唑-2-基)-羰基胺基]-3-甲基-4-甲氧基-苯)可在鹼性條件(例如第三丁醇鈉之第三丁醇溶液)下環化，得到視情況經取代之2-(噻唑-2-基)-4-羥基-7-烷氧基-8-烷基-喹啉(諸如2-(4-異丙基噻唑-2-基)-4-羥基-7-甲氧基-8-甲基-喹啉)。最後，視情況經取代之2-(噻唑-2-基)-4-羥基-7-烷氧基-8-烷基-喹啉(諸如2-(4-異丙基噻唑-2-基)-4-羥基-7-甲氧基-8-甲基-喹啉)可與氯化劑(例如氧氯化磷、乙二醯氯、亞硫醯氯及其類似物)反應，得到視情況經取代之2-(噻唑-2-基)-4-氯-7-烷氧基-8-烷基-喹啉 2-苯基-4-氯-7-烷氧基-喹啉(諸如2-(4-異丙基噻唑-2-基)-4-氯-7-甲氧基-8-甲基-喹啉)。

製備2-甲基-3-甲氧基-6-乙醯基-苯胺：在0℃下經20分鐘將三氯化硼(1 M二氯甲烷溶液，31.4 mL，31.4 mmol，1.05當量)逐滴添加至3-甲氧基-2-甲基-苯胺(4.10 g，29.9 mmol，1.0當量)之二甲苯(48 mL)溶液中。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，接著逐滴添加乙腈(4.06 mL，77.71 mmol，2.6當量)，保持反應混合物在0-10℃範圍內。再持續攪拌30分鐘，保持溫度低於10℃。將反應混合物轉移至滴液漏斗中，使用二氯甲烷(20 mL)沖洗初始反應燒瓶。在0℃下將此溶液逐滴添加至經攪拌之氯化鋁(4.18 g，31.38 mmol，1.05當量)的二氯甲烷(10 mL)懸浮液中。接著在回流下加熱所得反應混合物15小時。將反應混合物冷卻至0℃且緩慢添加冰冷2 M鹽酸(120 mL)，產生淡黃色懸

浮液。接著在80℃下攪拌懸浮液約90分鐘直至獲得透明黃色溶液。使反應混合物冷卻至周圍溫度且用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。合併有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下移除溶劑。用乙醚(2×5 mL)洗滌所得固體且藉由過濾收集，產生2.31 g(43%)呈米色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.66 (d, *J*=8.98 Hz, 1 H), 6.45 (br. s, 2 H), 6.31 (d, *J*=9.14 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H)。LC-MS：97% (UV), t_R 1.16分鐘，*m/z* $[M+1]^+$ 180.10。

製備1-乙醯基-2-[(4-異丙基-噻唑-2-基)-羰基胺基]-3-甲基-4-甲氧基-苯：在周圍溫度下將乙二醯氯(5.71 g，45 mmol，3.0當量)逐滴添加至4-異丙基-噻唑-2-甲酸(3.85 g，22.5 mmol，1.5當量)之甲苯(40 mL)溶液中。在周圍溫度下持續攪拌直至停止鼓泡。接著在回流下再加熱反應混合物1小時。用甲醇淬滅之等分試樣的LCMS分析揭露酸完全轉化為酸氯化物。使反應混合物冷卻至周圍溫度且在真空下移除溶劑。用無水二噁烷(40 mL)稀釋殘餘物。依序逐滴添加二異丙基乙胺(3.9 g，30 mmol，2當量)、2-甲基-3-甲氧基-6-乙醯基-苯胺(2.7 g，15.0 mmol，1.0當量)。在周圍溫度下攪拌反應混合物15小時。LCMS分析顯示起始物質完全轉化為產物。在真空下移除溶劑且用乙酸乙酯(75 mL)溶解殘餘物。用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下移除溶劑。藉由急驟管柱層析，使用庚烷：乙

酸乙酯(4:1至6:4)之梯度來純化殘餘物。合併相關溶離份且在真空下移除溶劑，產生4.55 g(91%)呈淺黃色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.28 (br. s, 1 H), 7.76 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.79 (d, J=8.70 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.23 (spt, J=6.89 Hz, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.42 (d, J=6.87 Hz, 6 H)。LC-MS：99% (UV), tR 2.24分鐘，m/z [M+1]+ 333.05。

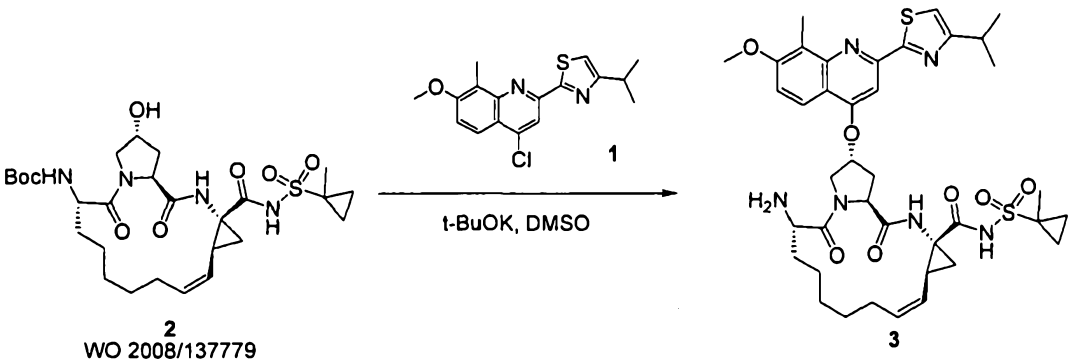
製備2-(4-異丙基噻唑-2-基)-4-羥基-7-甲氧基-8-甲基-喹啉：在周圍溫度下將第三丁醇鈉(3.20 g，28.6 mmol，2.1當量)分批添加至1-乙醯基-2-[(4-異丙基-噻唑-2-基)-羰基胺基]-3-甲基-4-甲氧基-苯(4.52 g，13.6 mmol，1.0當量)之無水第三丁醇(45 mL)溶液中。在90℃下攪拌反應混合物4小時。LCMS分析顯示反應完成。使反應混合物冷卻至周圍溫度，接著用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。用1 M硫酸氫鉀水溶液(75 mL)、水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下移除溶劑，產生4.63 g(99%)呈灰白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.59 (br. s, 1 H), 8.26 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.03 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.20 (spt, J=6.87 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 1.39 (d, J=7.02 Hz, 6 H)。LC-MS：95% (UV), tR 2.24分鐘，m/z [M+1]+ 315.15。

製備2-(4-異丙基噻唑-2-基)-4-氯-7-甲氧基-8-甲基-喹啉(1)：將2-(4-異丙基噻唑-2-基)-4-羥基-7-甲氧基-8-甲基-喹

啉(4.63 g，13.6 mmol，1.0當量)裝入100 mL圓底燒瓶中。添加氧氯化磷(45 mL)且在90℃下攪拌反應混合物3小時。藉由^{1}H NMR監測反應混合物，顯示起始物質完全耗盡。使反應混合物冷卻至周圍溫度且在真空下移除溶劑。用乙酸乙酯(80 mL)稀釋殘餘物且使反應混合物冷卻至0℃。分批添加2 M氫氧化鈉水溶液直至水相之pH值為14(在每次添加NaOH之間攪拌反應混合物1分鐘)。分離兩個層且進一步用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下移除溶劑，產生4.11 g(91%)呈淡棕色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.28 (s, 1 H), 8.09 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.20 (spt, J=6.87 Hz, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 1.40 (d, J=6.87 Hz, 6 H)。

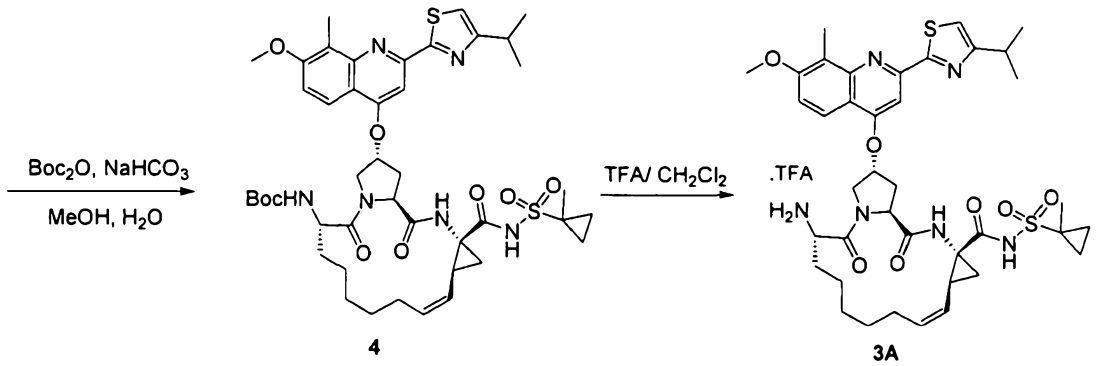
1.2 合成大環前驅物

流程1A



2
WO 2008/137779

3



4 3A

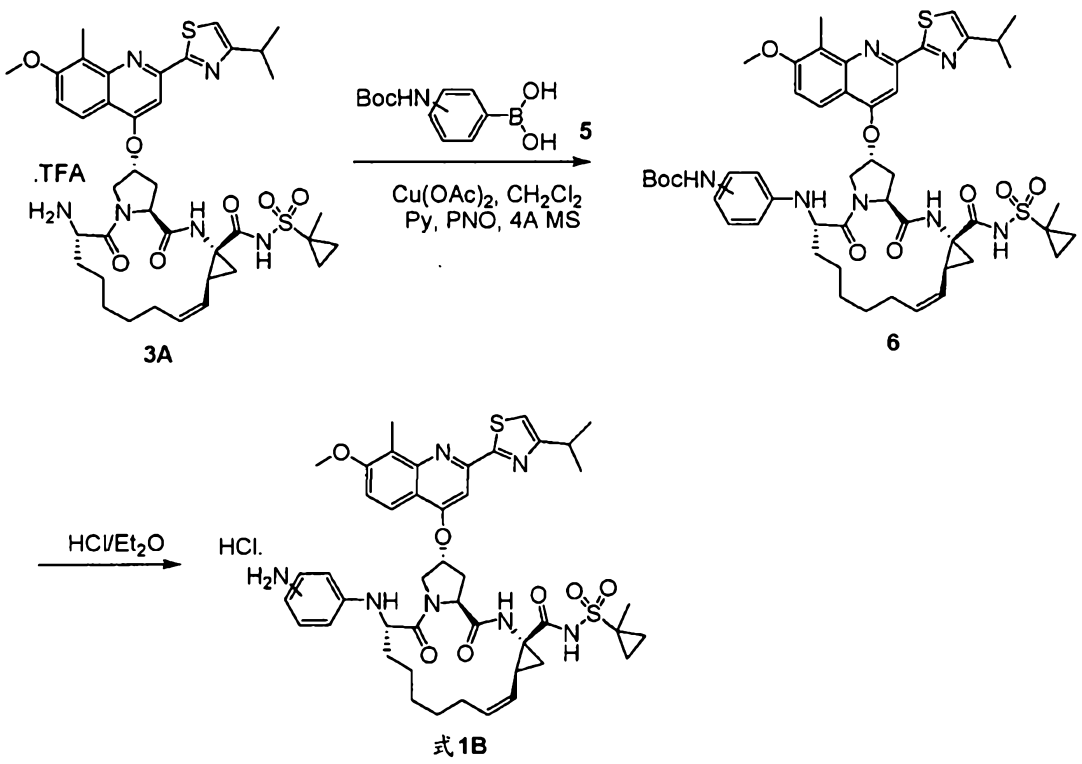
根據WO 2008/137779合成化合物**2**。在周圍溫度下向化合物**2**(1.56 g，2.67 mmol)之30 mL DMSO溶液中分批添加t-BuOK(1.5 g，13.35 mmol)，接著在周圍溫度下攪拌混合物15分鐘。隨後，添加化合物**1**(1.065 g，3.2 mmol)，在30℃下攪拌所得混合物12小時，藉由LC-MS監測反應。反應完成後，由冰水冷卻混合物，藉由添加冰水(2 mL)來驟冷。接著用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取混合物，使水層酸化至pH=6且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，得到粗產物化合物**3**。

在周圍溫度下向粗化合物**3**(2 g，2.67 mmol)於30 mL MeOH及水(1 mL)之溶液中分批添加Boc_2O(873 mg，4.0 mmol)及$NaHCO_3$(672 mg，8.0 mmol)，接著在周圍溫度下攪拌混合物2小時。反應完成後，蒸發溶劑且用急驟層析(石油醚：乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物，得到化合物**4**(1.55 g，66%)。

向化合物**4**(1.55 g，1.76 mmol)之6 mL CH_2Cl_2溶液中添加3 mL TFA。在室溫下攪拌所得混合物2小時。隨後，蒸發溶劑，用乙酸乙酯(150 mL)稀釋混合物，用飽和

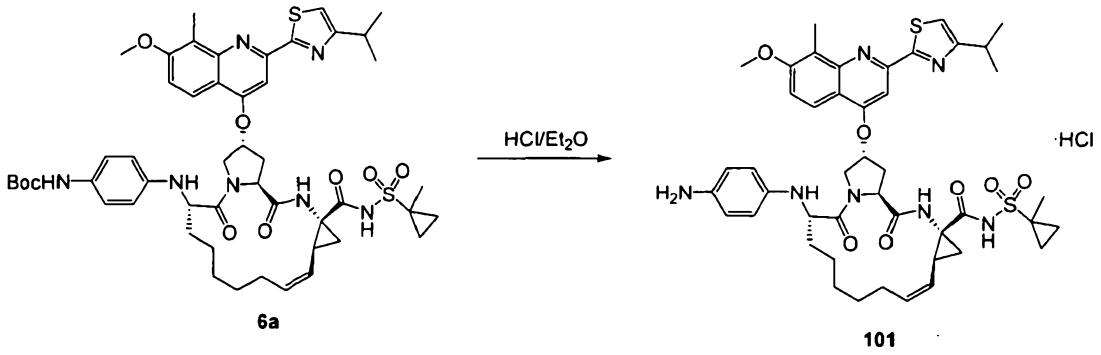
$NaHCO_3$水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥有機層，在減壓下移除溶劑，得到化合物**3A**(1.3 g，95%)。

流程1B



在室溫下在氧氣氛圍下攪拌化合物**3A**(1當量)、經取代之苯基硼酸**5**(3當量)、$Cu(OAc)_2$(2當量)、吡啶(10當量)、N-氧化吡啶(1當量)及分子篩4Å於二氯甲烷(4 mL)中之混合物。藉由LC-MS監測反應。反應完成後，藉由過濾移除固體，移除溶劑且藉由製備型TLC或製備型HPLC純化粗混合物，產生化合物**6**。在0℃下攪拌化合物**6**於HCl/Et_2O(5 mL)溶液中之溶液，由氮氣保護1.5小時。真空乾燥所得混合物，產生式**1B**化合物。

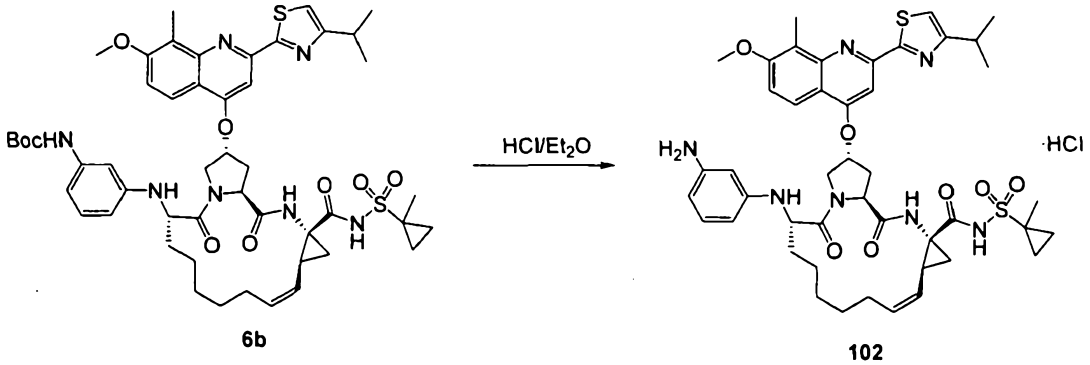
1.3 合成化合物101



6a　　101

在0℃下攪拌化合物**6a**於HCl/Et_2O(5 mL)溶液中之溶液，由氮氣保護1.5小時。真空乾燥所得混合物，產生標題化合物**101**。5 mg，46%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 870.2。

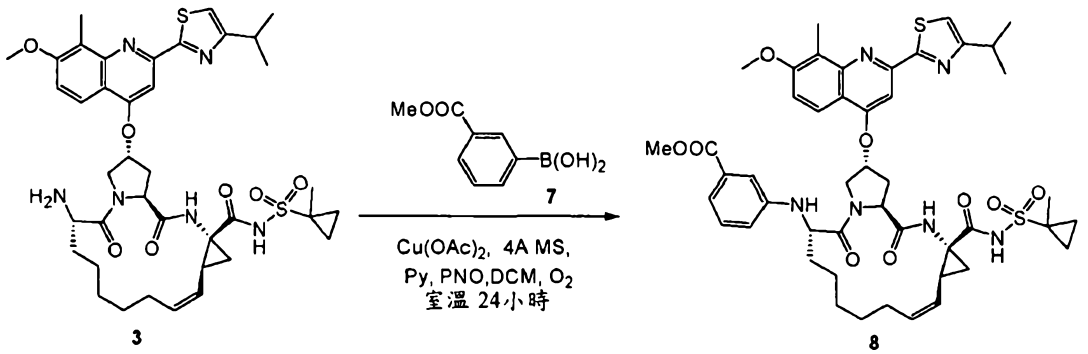
1.4 合成化合物102



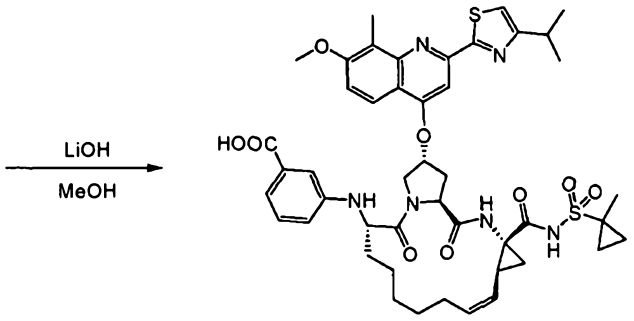
6b　　102

使用與化合物**101**類似之程序製備化合物**102**。6 mg，46%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 870.2。

1.5 合成化合物103



3　　8



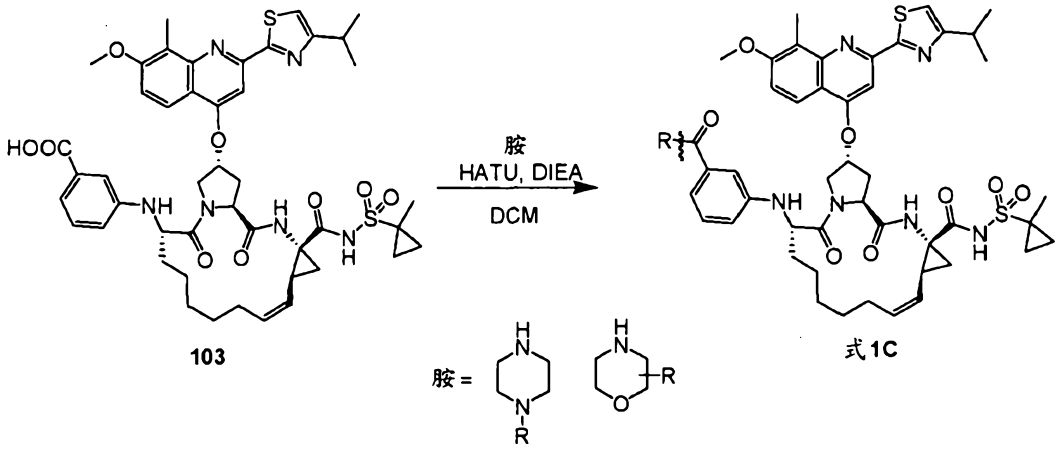
103

在室溫下在氧氣氛圍下將化合物**3**(400 mg，0.52 mmol)、醚酸**7**(276.6 mg，1.54 mmol)、$Cu(OAc)_2$(188 mg，1.04 mmol)、吡啶(410.8 mg，5.2 mmol)、N-氧化吡啶(247 mg，2.6 mmol)及分子篩4A於二氯甲烷(20 mL)中之混合物攪拌24小時。藉由TLC監測反應。反應完成後，過濾固體且藉由管柱純化粗混合物，產生粗化合物**8**(800 mg，純度20%)。

將化合物**8**(800 mg，純度20%)溶解於10 mL甲醇中，添加LiOH(240 mg)及2 mL水，將所得混合物加熱至回流隔夜，反應完成後，由冰水冷卻混合物，添加2 M HCl以使混合物酸化至pH=3-4，接著用EtOAc萃取混合物，合併有機層，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，在減壓下移除溶劑，用製備型HPLC純化粗物質，獲得120 mg化合物**103**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 898.8。

1.6 合成醯胺文庫

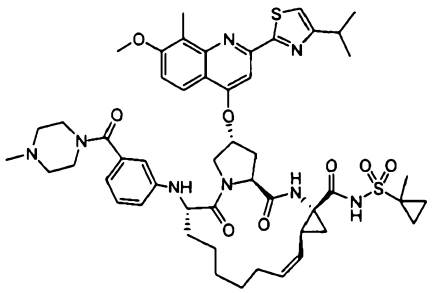
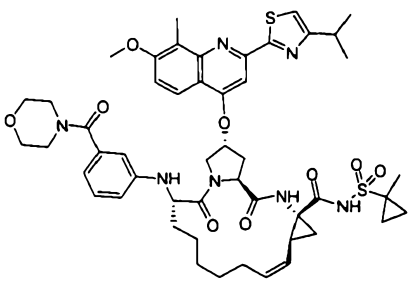
流程1C

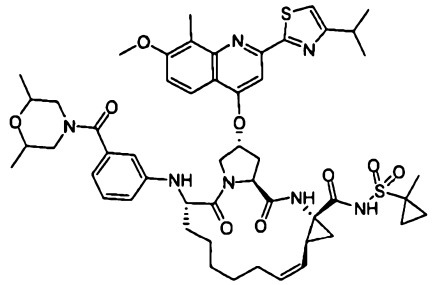
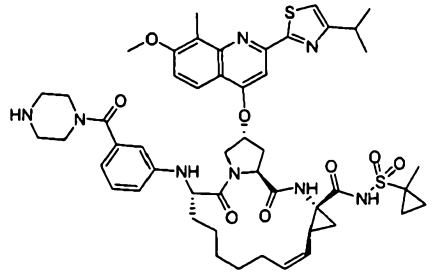
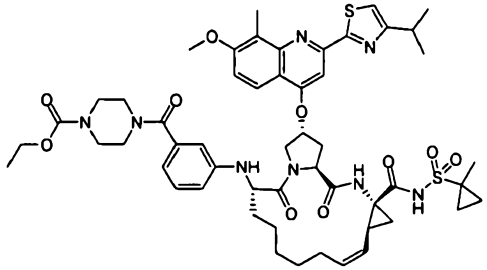
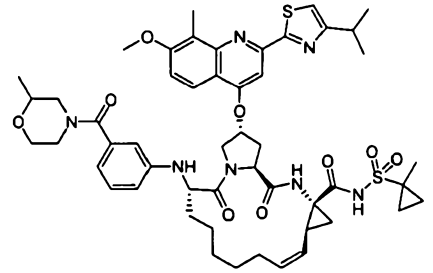
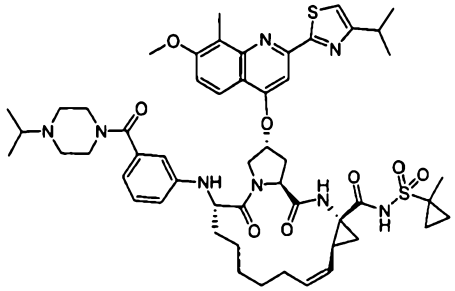
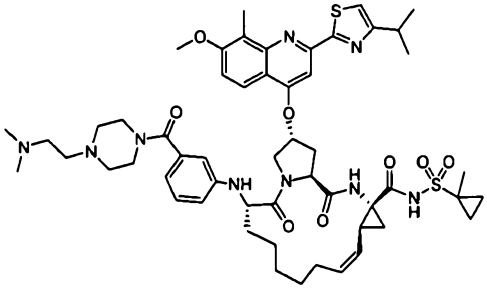


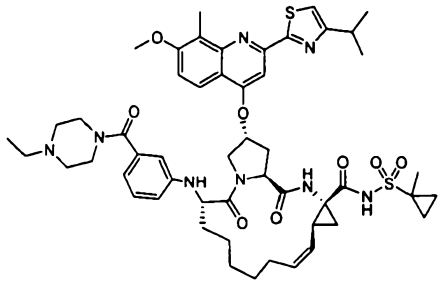
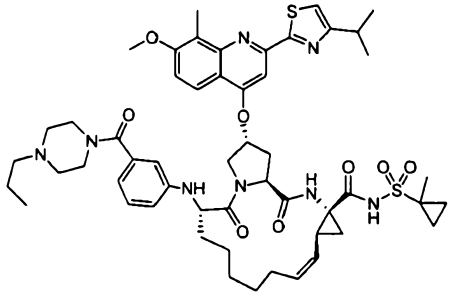
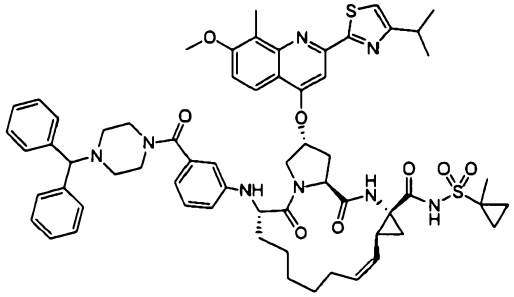
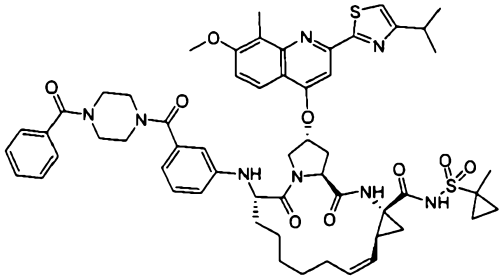
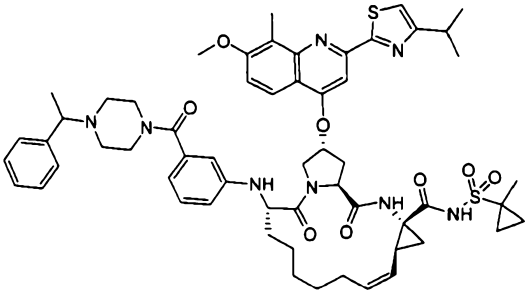
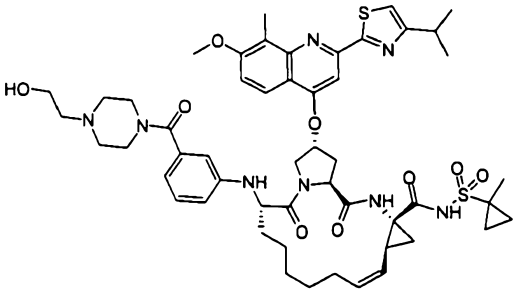
向化合物**103**(1當量)之無水DCM(5 mL)溶液中添加胺(1.5當量)，隨後添加DIEA(5當量)及HATU(1.8當量)，由氮氣保護反應混合物且在室溫下攪拌隔夜。用EtOAc稀釋所得混合物且用水洗滌。乾燥有機層並濃縮，產生殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到最終化合物**式1C**。

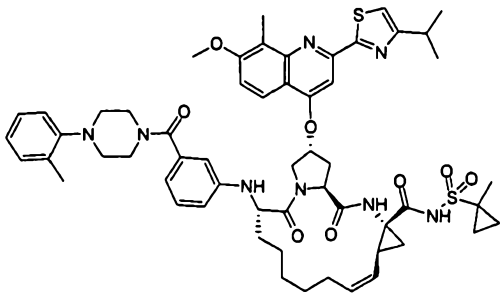
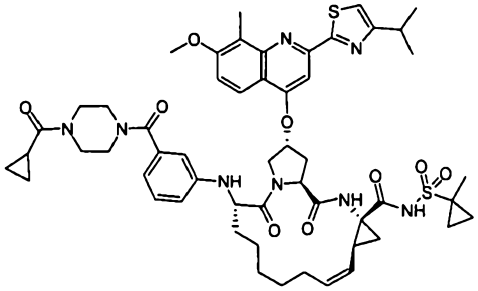
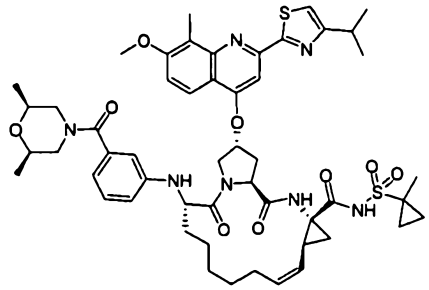
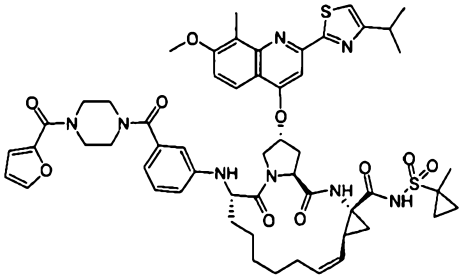
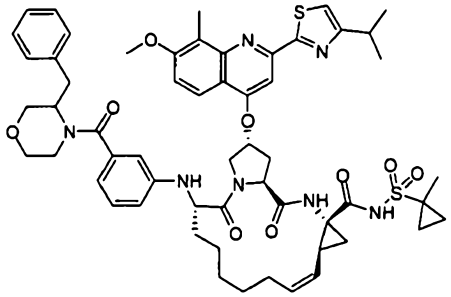
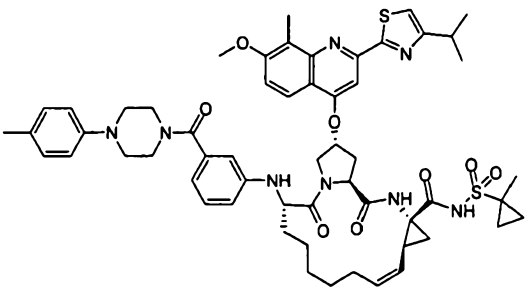
使用以上程序製備以下化合物。

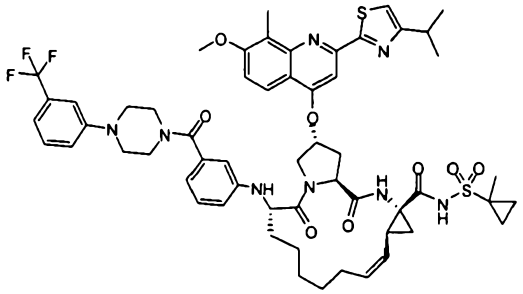
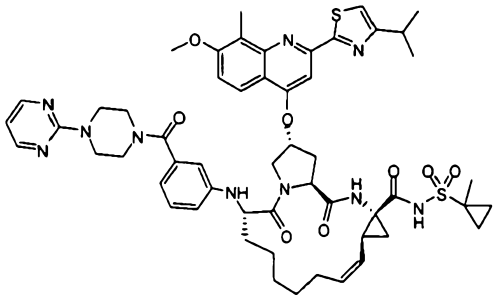
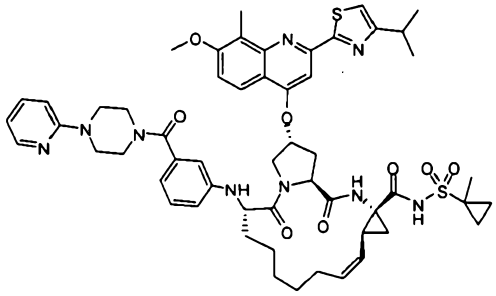
表1. 根據流程**1C**製備之化合物

化合物	結構	產率
104		28.1 mg，26%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 981.1
105		60 mg，62%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 968

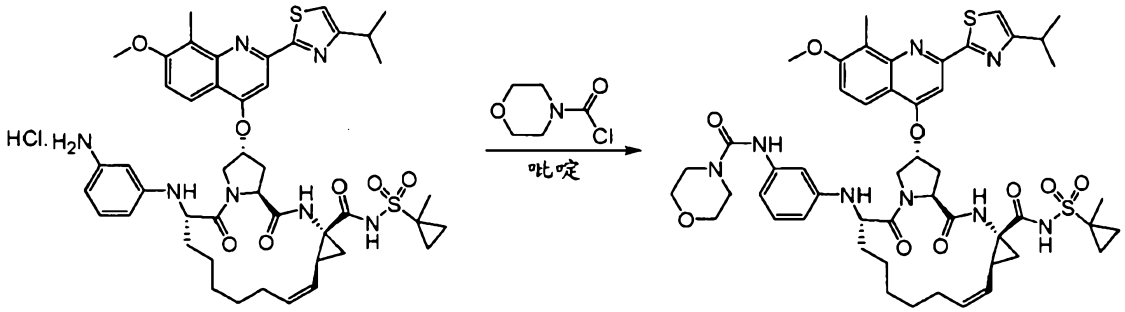
106		10 mg，45%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 996.4
107		31 mg，32%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 967.3
108		20 mg，46%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1039
109		14 mg，34%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 982.1
110		7 mg，16%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1011
111		10.7 mg，23%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1039

112		27.8 mg，62%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 995.1
113		20.9 mg，46%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1009
114		10.3 mg，21%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1133
115		12 mg，25%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1073
116		11 mg，23%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1071
117		12 mg，27%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1011.3

118		14 mg，30%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1057
119		19 mg，41%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1035
120		14 mg，32%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 996.2
121		11 mg，23%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1061
122		11 mg，25%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1058.5
123		12 mg，27%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1057.4

124		9.7 mg，21%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1111.3
125		6.4 mg，16%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1045.4
126		6.8 mg，16%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 1044.4

1.7 合成化合物127

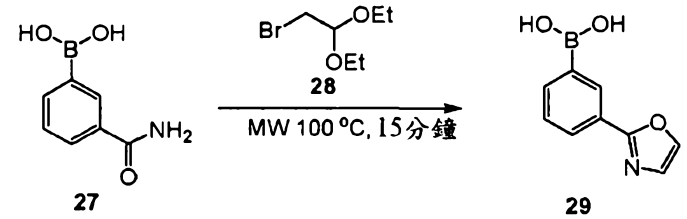


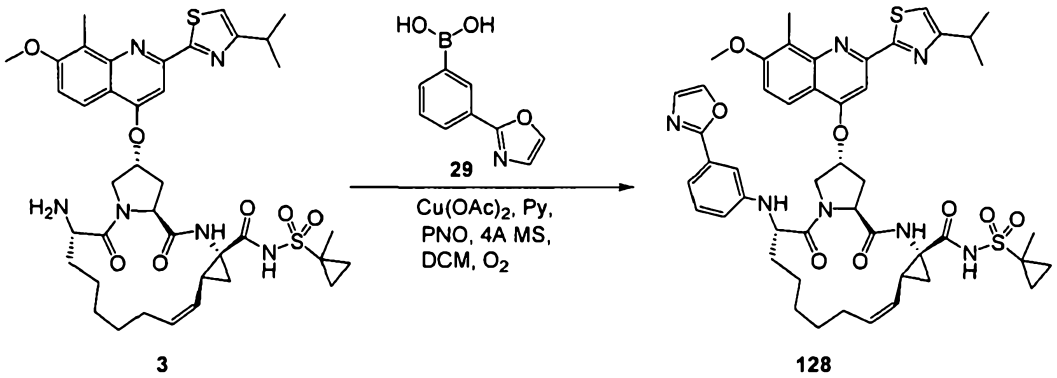
102 127

向經攪拌之**102**(25 mg，1當量)的吡啶(11.5 mL，143 mmol)溶液中添加嗎啉-4-羰基氯化物(10.2 mL，132 mmol)。在40℃下攪拌反應溶液2小時。接著用水淬滅反應物且用EtOAc萃取，乾燥有機層並濃縮，產生殘餘物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**127**。26 mg，

50%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 983.1。

1.8 合成化合物128

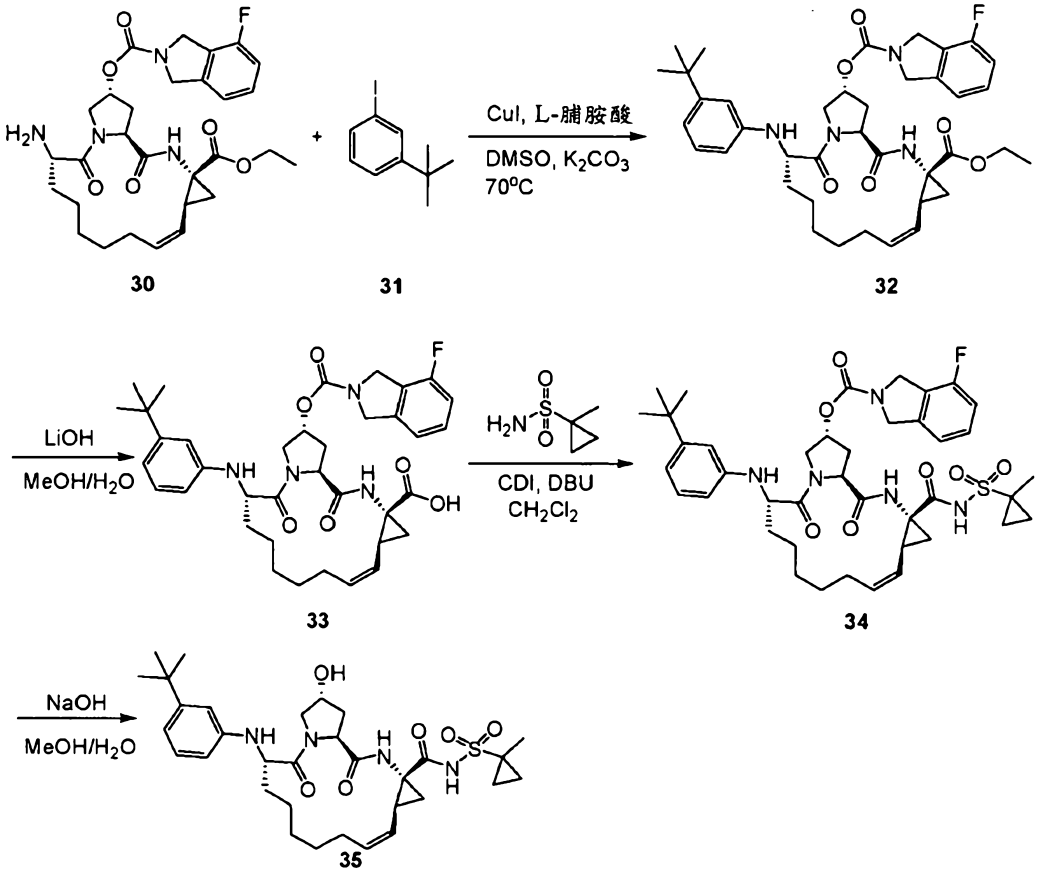




向微波管中裝入化合物**27**及**28**，將反應溶液加熱至100℃後維持15分鐘。接著用鹽水淬滅反應物且用EtOAc萃取。經Na_2SO_4乾燥有機相，過濾並真空乾燥，產生粗化合物**29**。藉由製備型TLC，由EtOAc溶離來純化標題化合物(230 mg，100%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 189.8。^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 7.49 (t, *J*=15.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.65 (s, 1H)。

藉由按照合成化合物**103**之第一步驟合成化合物**128**，除了使用化合物**29**替代化合物**7**。32 mg，13%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 922.1。

1.9 合成化合物200及129



30 31 32 33 34 35

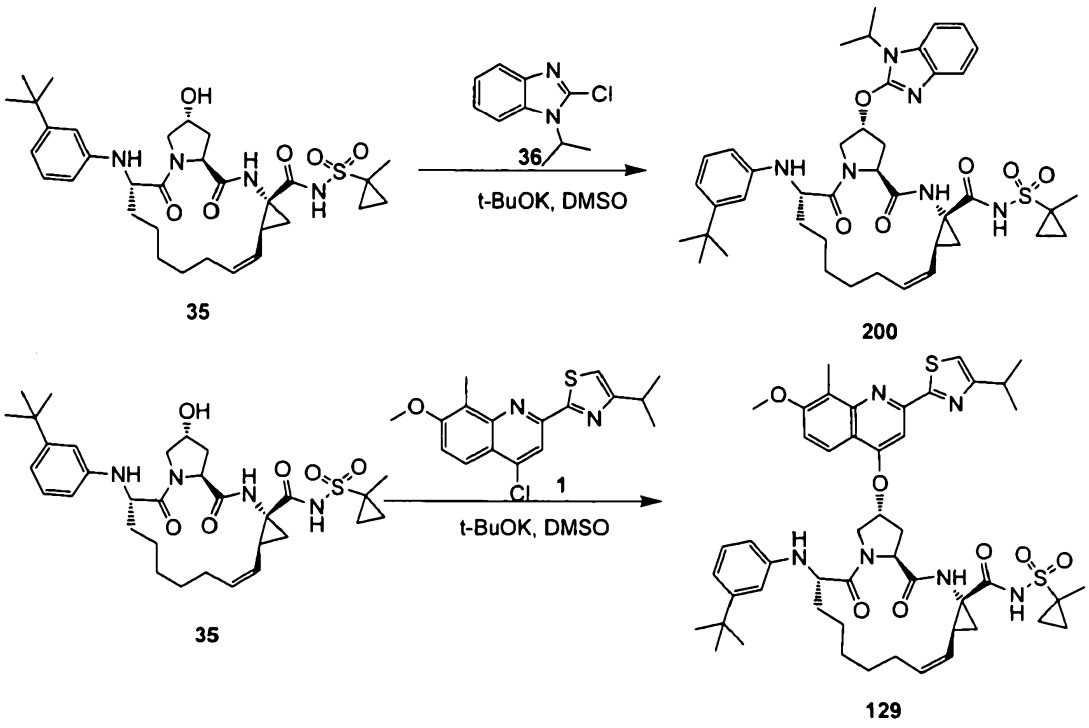
向試管(40 mL)中裝入化合物**30**(850 mg，1.5 mmol)、CuI(57 mg，0.3 mmol)、L-脯胺酸(69 mg，0.6 mmol)及K_2CO_3(1.24 g，9 mmol)，排空且用氬氣回填。依次添加DMSO(10 mL)及1-第三丁基-3-碘苯**31**(1.95 g，7.5 mmol)。密封該試管且在70℃下加熱48小時。LCMS監測反應，在物質耗盡後，使反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，過濾。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。用急驟層析(石油醚：乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物，得到化合物**32**(350 mg，35%)。

向化合物**32**(350 mg，0.51 mmol)於甲醇(20 mL)及水(1 mL)中之溶液中分批添加LiOH(144 mg，6.0 mmol)，在室溫下攪拌所得混合物隔夜。反應完成後，蒸發溶劑，由

HCl水溶液(1 N)使殘餘物酸化至pH=5-6，接著由乙酸乙酯萃取混合物，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，得到粗化合物**33**(400 mg，119%)。

在回流下在氮氣保護下將化合物**33**(350 mg粗物質，0.53 mmol)與CDI(172 mg，1.06 mmol)於10 mL無水CH_2Cl_2中之混合物攪拌2小時。LCMS偵測所形成之中間物。接著使混合物冷卻至室溫，添加磺醯胺(287 mg，2.12 mmol)及DBU(323 mg，2.12 mmol)。在60℃下加熱反應混合物15小時。反應完成後，使混合物冷卻至室溫，添加水(10 mL)，用HCl水溶液(1 M)酸化至pH=5-6，用EtOAc(30 mL×3)萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，得到粗產物。用製備型TLC(PE:EA=1:1)純化，得到化合物**34**(200 mg，48%)。

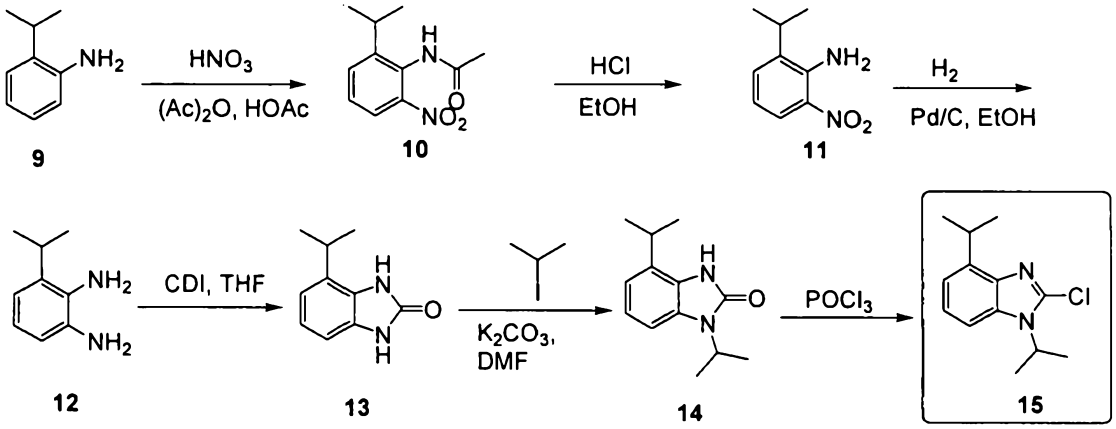
向化合物**34**(200 mg，0.257 mmol)之MeOH(10 mL)溶液中添加NaOH(308 mg，7.7 mmol)之H_2O(1.5 mL)溶液，在50℃下加熱混合物。用LCMS監測反應。當反應完成時，使反應混合物冷卻至室溫，在減壓下移除溶劑。用水稀釋殘餘物且用HCl水溶液(1 M)酸化至pH=5~6，用EtOAc(30 mL×3)萃取。合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，得到粗產物化合物**35**。其直接用於下一步驟(180 mg粗物質，114%)。



按照以上所示之通用程序製備化合物**200**(26.3 mg，12%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 773.2)及**129**(6.3 mg，9%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 911.4)。

實例2：苯并咪唑類似物

2.1 合成前驅化合物15



在0℃下向化合物**9**(5 g，37.0 mmol)於20 mL乙酸及7 mL乙酸酐中之溶液中添加3.1 mL發菸硝酸。再攪拌溶液1小時，接著達室溫，並繼續攪拌16小時。TLC分析顯示反應完成。將反應混合物傾倒於冰水中且在EtOAc與水之間分

配。用鹽水洗滌有機層，經$NaSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮，產生棕色油狀物。藉由急驟層析純化，產生呈白色固體狀之化合物**10**(2.5 g，30.5%)。

在回流下將經攪拌之化合物**10**(2.5 g，11.3 mmol)於15 mL乙醇及20 mL濃鹽酸的溶液加熱17小時。TLC分析顯示反應完成。使反應混合物冷卻至室溫且傾倒於冰中。用5%氫氧化鈉水溶液鹼化混合物。藉由過濾收集所得固體且用水充分洗滌。獲得呈黃色固體狀之化合物**11**(2.0 g，98%)。

向Pd/C(0.2 g)之10 mL乙醇懸浮液中添加化合物**11**(2.0 g，11.1 mmol)之20 mL乙醇溶液。在25℃下在氫氣氛圍(30 psi)下攪拌反應混合物16小時。TLC分析顯示反應完成。過濾混合物。濃縮濾液，獲得呈棕色固體狀之化合物**12**(1.6 g，96%)。

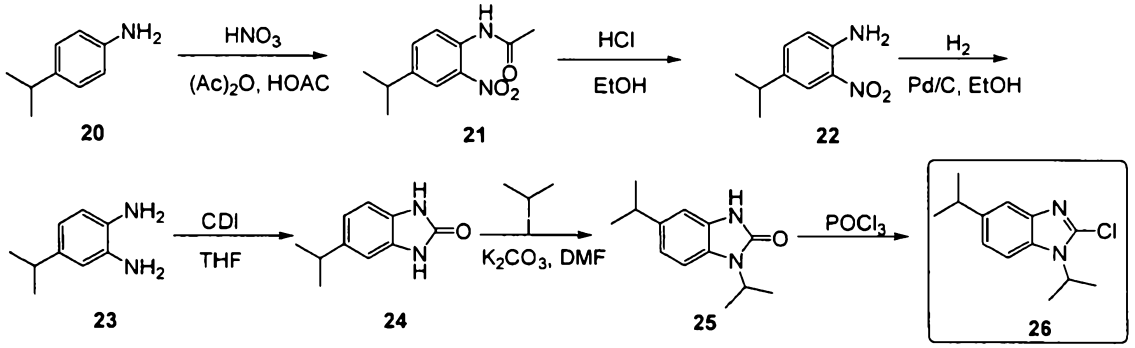
向化合物**12**(2 g，13.3 mmol)之30 mL無水THF溶液中添加CDI(8.69 g，53.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。TLC分析顯示反應完成。在減壓下移除所有揮發性物質。用10 mL水稀釋殘餘物，用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，產生棕色固體。藉由在CH_2Cl_2中再結晶來純化，產生呈灰白色固體狀之化合物**13**(1.7 g，72.6%)。

向**13**(100 mg，0.567 mmol)之1 mL DMF溶液中添加K_2CO_3(157 mg，1.135 mmol)及2-碘丙烷(193 mg，1.135 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。TLC分析顯示反應

完成。用3 mL水稀釋混合物，用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到棕色固體。藉由TLC純化，產生呈黃色固體狀之化合物**14**(34 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.1 (s, 1H), 6.99-7.09 (m, 3H), 4.79 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 1.61 (d, *J*=7.2 Hz, 6H), 1.38 (d, *J*=6.8 Hz , 6H)。

將**14**(290 mg，1.33 mmol)之4 mL $POCl_3$溶液加熱至回流後維持16小時。TLC分析顯示反應完成。將混合物傾倒於冰水中，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，接著用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，產生化合物**15**(240 mg，76%)。粗化合物**15**直接用於合成化合物**201**。

2.2 合成前驅化合物26



在冰水浴中向燒瓶中裝入化合物**20**(15 g)及HOAc(63 mL)。分批添加Ac_2O(21 mL)以維持溫度低於15℃，接著分批添加發菸硝酸以維持溫度低於15℃。1小時30分鐘後，添加600 mL水以停止反應。分離出黃色固體，藉由再結晶(HOAc)純化固體，產生呈黃色固體狀之化合物**21**(9.8 g，39.8%)。

在回流下向燒瓶中裝入化合物**21**(5 g，22.5 mmol)、EtOH及濃鹽酸(20 mL，33.8 mmol)。使混合物靜置隔夜。接著向混合物中添加水(100 mL)，由NaOH水溶液鹼化，用EtOAc萃取。乾燥並濃縮，產生化合物**22**(3.8 g，94%)。

向化合物**22**(2.2 g)之50 mL乙醇溶液中添加Pd/C(700 mg)。在室溫下在氫氣氛圍(30 psi)下攪拌所得混合物隔夜。TLC分析顯示反應完成。接著過濾並濃縮，產生化合物**23**(1.69 g，92%)。

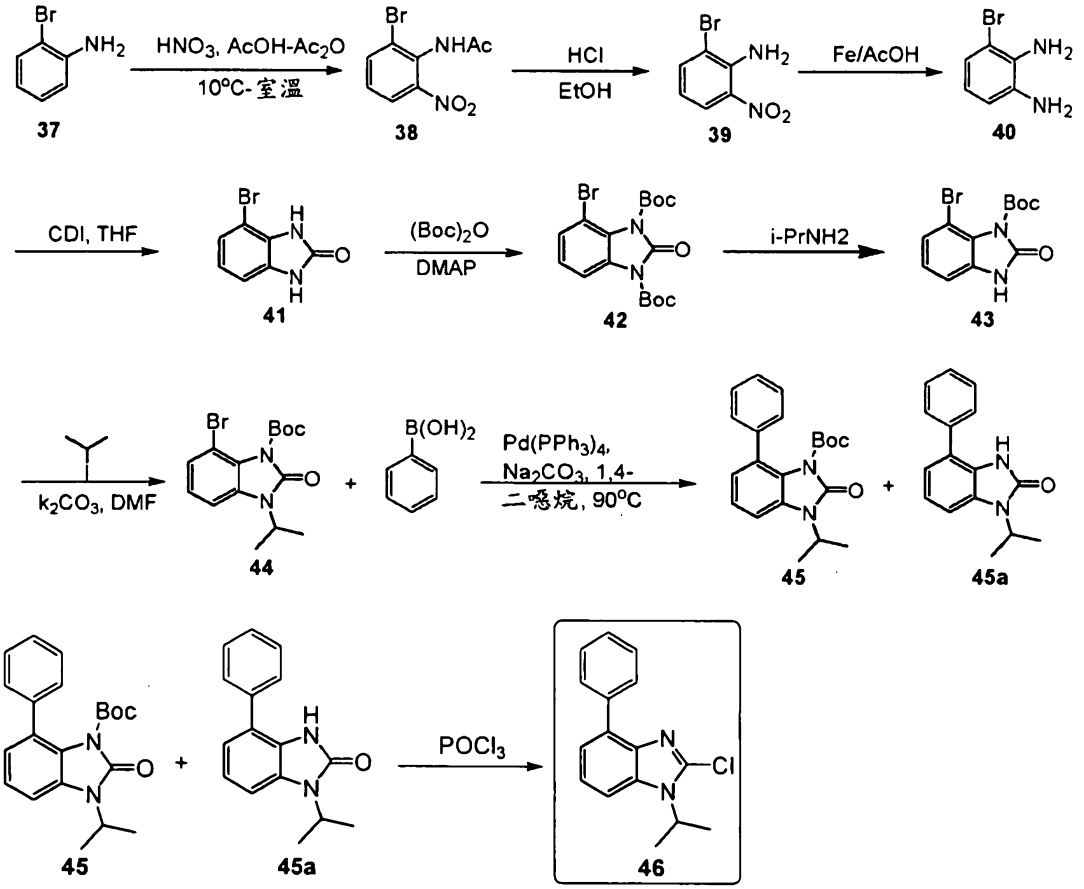
向化合物**23**(1.5 g，10 mmol)之10 mL無水THF溶液中添加CDI(6.52 g，40 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。添加水(50 mL)，隨後停止反應，分離出白色固體並過濾，得到固體產物且藉由管柱層析來純化，產生化合物**24**(1.1 g，62.5%)。

向**24**(500 mg，2.8 mmol)之5 mL DMF溶液中添加K_2CO_3(579 mg，4.2 mmol)及2-碘丙烷(714 mg，4.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。TLC分析顯示反應完成。用10 mL水稀釋混合物，用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，產生棕色固體。藉由TLC純化，產生呈黃色固體狀之化合物**25**(138 mg，22.2%)。

在回流下加熱**25**(600 mg，2.75 mmol)之4 mL $POCl_3$溶液16小時。TLC分析顯示反應完成。將混合物傾倒於冰水中，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，接著由乙酸乙酯(20

mL×3)萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，產生化合物**26**(159 mg，24%)。粗化合物**26**直接用於合成化合物**202**。

2.3 合成前驅化合物46



在10℃下向化合物**37**(20 g，0.116 mol)之AcOH(65 mL)溶液中緩慢添加Ac_2O(22 mL)，隨後在相同溫度下逐滴添加HNO_3，接著使混合物升溫至室溫並攪拌隔夜，將反應混合物傾倒於冰水中，用EtOAc萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，接著在減壓下移除溶劑，用二氯甲烷-環己烷使粗物質再結晶，得到化合物**38**(5.5 g，18.3%)。

向化合物**38**(5.5 g，21.2 mmol)之乙醇(50 mL)溶液中添

加濃鹽酸(30 mL)，將所得混合物加熱至回流隔夜。藉由TLC監測反應。反應完成後，由冰水冷卻混合物，由$NH_3.H_2O$鹼化，用EtOAc萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，接著在減壓下移除溶劑，粗產物**39**(4.2 g，91.3%)直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, *J*=2.4 Hz , 1H), 7.73 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H)。

在0℃下向化合物**39**(1.5 g)之甲醇(15 mL)溶液中添加鐵粉(1.17 g，20.9 mmol)及AcOH(376 mg，6.27 mmol)，接著使混合物升溫至室溫並攪拌隔夜，藉由TLC 監測反應。反應完成後，濾出固體，由冰水冷卻濾液，由$NH_3.H_2O$鹼化，用EtOAc萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，在減壓下移除溶劑。藉由急驟管柱層析純化，產生呈棕色固體狀之化合物**40**(0.7 g，54%)。

向化合物**40**(10 g，53.5 mmol)之無水THF(100 mL)溶液中添加CDI(17.5 g，107 mmol)，在室溫下攪拌所得混合物隔夜。藉由TLC監測反應。反應完成後，在減壓下移除溶劑，用HCl水溶液(2 M)中和殘餘物。過濾及收集固體，真空乾燥，得到化合物**41**(6.1 g，54.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=8 Hz , 1H), 6.84-6.93 (m, 2H)。

向化合物**41**(100 mg，0.47 mmol)之無水THF(2 mL)溶液中添加Boc_2O(409.8 mg，1.88 mmol)，接著添加DMAP(57

mg，0.47 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由TLC監測反應。反應完成後，在減壓下移除溶劑，藉由管柱層析(PE:EA=3:1)純化殘餘物，得到化合物**42**(170 mg，87.6%)。

向化合物**42**(65 mg，0.16 mmol)之無水THF(2 mL)溶液中添加異丙胺(18.6 mg，0.32 mmol)，在室溫下攪拌所得混合物3小時。TLC顯示反應完成，在減壓下移除溶劑，粗產物**43**直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 7.27-7.13 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 1.60 (s, 9H)。

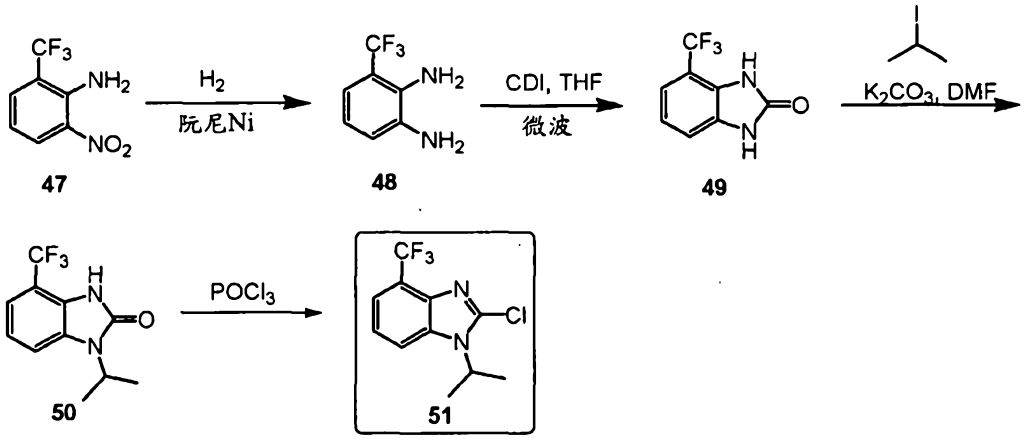
向化合物**43**(50.0 mg，0.16 mmol)之無水DMF(1.5 mL)溶液中添加K_2CO_3(44 mg，0.32 mmol)及2-碘丙烷(54 mg，0.32 mmol)，在室溫下攪拌反應物隔夜，用TLC監測反應。反應完成後，用水(10 mL)稀釋反應混合物，用HCl水溶液(2 M)中和，用EtOAc(15 mL×3)萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，接著在減壓下移除溶劑，用製備型TLC純化粗物質，得到化合物**44**(25 mg，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19-7.17 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 4.62-4.54 (m, 1H), 1.61(s, 9H), 1.46 (d, *J*=8.0 Hz, 6H)。

向燒瓶中裝入化合物**44**(110 mg，0.31 mmol)、Na_2CO_3(65.7 mg，0.62 mmol)、苯基硼酸(75.8 mg，0.62 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(71.6 mg，0.062 mmol)，用氮氣使該燒瓶脫氣三次，接著添加1,4-二噁烷(2 mL)及一滴水，在氮

氣保護下將所得混合物加熱至回流隔夜。反應完成後，使混合物冷卻至室溫且用EtOAc(20 mL)稀釋，過濾固體，在真空中濃縮濾液。藉由製備型TLC純化所得殘餘物，產生化合物**45**與**45a**之混合物(105 mg，73%)。

向燒瓶中裝入化合物**45**及**45a**(105 mg)，接著添加3 mL $POCl_3$且將所得混合物加熱至回流隔夜。反應完成後，移除溶劑，將粗產物溶解於EtOAc(50 mL)中，用$NH_3.H_2O$水溶液鹼化，分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，在減壓下移除溶劑，產生化合物**46**(50 mg，61.7%)。化合物**46**用於合成化合物**203**。

2.4 合成前驅化合物51



向化合物**47**(780 mg，3.78 mmol)之MeOH(20 mL)溶液中添加阮尼Ni(0.5 g)，在50 psi壓力下氫化反應混合物6小時。TLC指示反應完成。濾出催化劑且在真空中蒸發濾液，產生呈棕色固體狀之化合物**48**(580 mg，87%)。

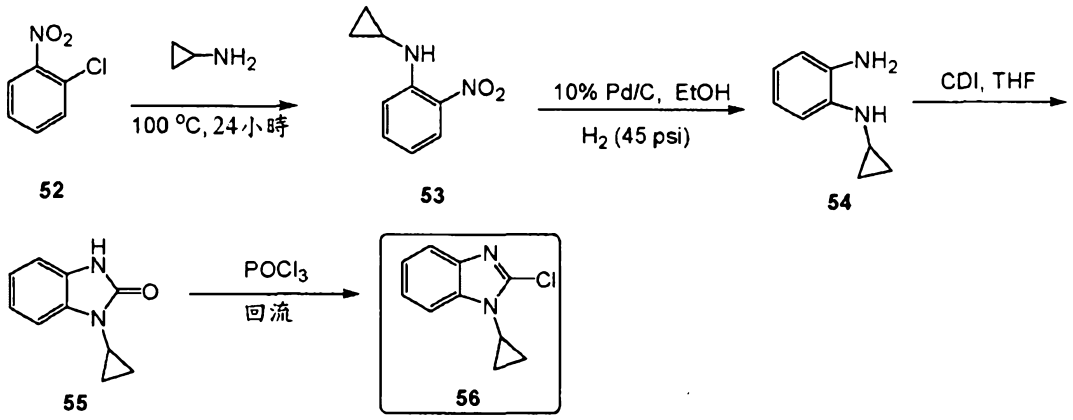
向微波管中裝入化合物**48**(500 mg，2.84 mmol)、CDI(1.85 g，11.36 mmol)及無水THF(20 mL)，在120℃下

在微波下加熱反應混合物20分鐘。冷卻至室溫後，濃縮混合物，用管柱層析(PE:EA=1:1)純化殘餘物，得到化合物**49**(300 mg，52%)。

向**49**(150 mg，1.08 mmol)之5 mL DMF溶液中添加K_2CO_3(200 mg，1.48 mmol)及2-碘丙烷(100 mg，0.59 mmol)。在室溫下攪拌混合物24小時。LCMS監測反應。接著用20 mL水稀釋混合物，用EtOAc(20 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。用製備型TLC純化所得殘餘物，得到化合物**50**(20 mg，11%)。

將**50**(30 mg，0.12 mmol)於5 mL $POCl_3$中之混合物加熱至回流後維持4小時。TLC分析顯示反應完成。將混合物傾倒於冰水中，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，接著用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，產生化合物**51**(32 mg，100%)。粗化合物**51**直接用於合成化合物**204**。

2.5 合成前驅化合物56



將2-氯硝基苯**52**(3.14 g，20 mmol)與環丙基-胺(3.5 mL，50 mmol)之混合物置於高壓容器中且在100℃下加熱

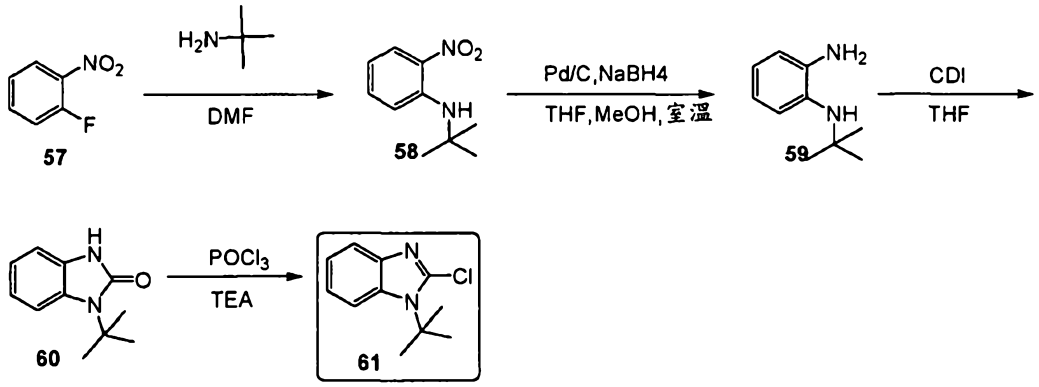
24小時。接著打開反應器，用水稀釋反應混合物且用CH_2Cl_2萃取，用水洗滌萃取物並經Na_2SO_4乾燥。在真空中蒸發溶劑，且藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈橙色油狀物之化合物**53**(2.55 g，71.6%)。

在45 psi下經10%鈀/碳(0.6 g)氫化化合物**53**(2.55 g，14.3 mmol)之EtOH(100 mL)溶液4小時。濾出催化劑且在真空中蒸發濾液，產生化合物**3**(1.8 g，85.1%)。

在室溫下將化合物**54**(500 mg，3.38 mmol)及N,N-羰基二咪唑(550 mg，3.38 mmol)於無水THF(10 mL)中之溶液攪拌20小時，接著蒸發。將殘餘物溶解於水中且用CH_2Cl_2萃取。蒸發乾燥有機相，且藉由急驟層析純化殘餘物，產生呈棕色固體狀之化合物**55**(500 mg，85.0)。

在150℃下在30 mL高壓容器中將化合物**55**(250 mg，1.44 mmol)與$POCl_3$(4 mL)及HCl(2滴)一起加熱3小時。將反應混合物傾倒於冰水中，用50% NaOH中和，且用CH_2Cl_2萃取。用水洗滌萃取物，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到呈棕色固體狀之化合物**56**(260 mg，94%)。其用於製備化合物**205**。

2.6 合成前驅化合物61



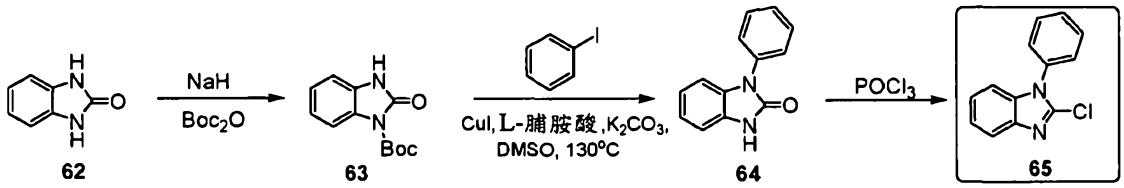
向2-氟硝基苯**57**(2.8 g，20 mmol)之DMF溶液中添加第三丁基胺(4.38 mL，60 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，藉由TLC偵測反應，反應完成後，用水稀釋混合物且用EtOAc萃取，用鹽水洗滌萃取物並經Na_2SO_4乾燥。在真空中蒸發溶劑，且藉由急驟層析純化殘餘物，得到化合物**58**(3.5 g，90%)。

向化合物**58**(900 mg，4.6 mmol)、360 mg 5%鈀/碳及360 mg硼氫化鈉於無水THF(15 mL)中之懸浮液中逐滴添加7.5 mL甲醇。藉由TLC偵測反應。反應完成後，濾出催化劑且將濾液傾倒於飽和氯化銨水溶液中，用乙酸乙酯萃取，分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，產生化合物**59**(754 mg，100%)。

在室溫下攪拌化合物**59**(754 mg，4.6 mmol)及N,N-羰基二咪唑(1.9 g，11.5 mmol)於無水THF(10 mL)中之溶液20小時，接著蒸發。將殘餘物溶解於水中且用EtOAc萃取。蒸發乾燥有機相，且藉由急驟層析純化殘餘物，產生化合物**60**(600 mg，68.6%)。

向燒瓶(10 mL)中添加化合物**60**(95 mg，0.5 mmol)及Et_3N(50.5 mg，0.5 mmol)，接著添加3 mL $POCl_3$且將所得混合物加熱至回流隔夜。反應完成後，移除溶劑，將粗產物溶解於EtOAc中，用$NaHCO_3$水溶液鹼化，分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，接著移除溶劑，產生粗化合物**61**(90%)。化合物**61**用於製備化合物**206**。

2.7 合成前驅化合物65

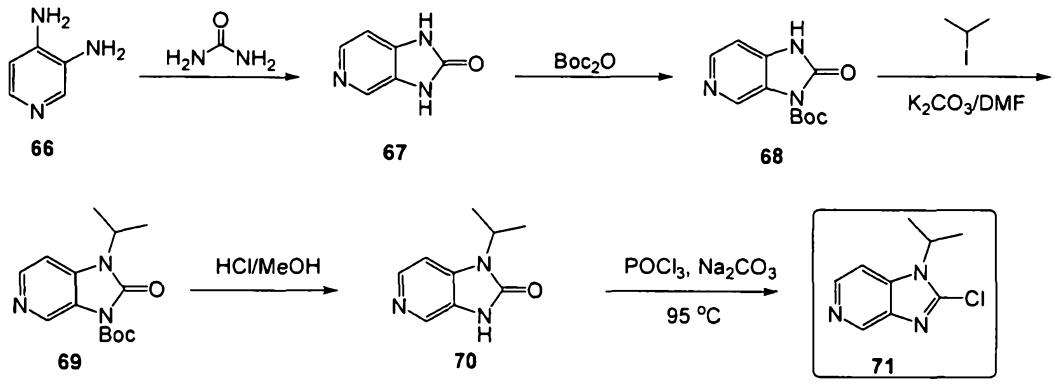


將NaH(60%，於礦物油中，228 mg，5.7 mmol)分批添加至經攪拌之化合物**62**(0.7 g，5.2 mmol)的無水DMF(8 mL)溶液中，維持在N_2氛圍下。75分鐘後，逐滴添加二碳酸二第三丁酯(1.1 g，5.2 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。TLC與LCMS皆顯示反應完成。將所得混合物傾倒於冰冷飽和NH_4Cl溶液中且分離固體，過濾，乾燥，產生粗產物**63**(1.0 g，83.3%)。

向施蘭克試管(schlenk tube)中裝入化合物**63**(1當量)、CuI(0.2當量)、反式-4-羥基-L-脯胺酸(0.4當量)及K_2CO_3(2.0當量)，排空且用氮氣回填。依次添加碘苯(1.0當量)及DMSO。在130℃下攪拌反應混合物隔夜。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒於飽和NH_4Cl溶液中。用乙酸乙酯萃取混合物。經Na_2SO_4乾燥有機層，濃縮且藉由矽膠管柱層析來純化，得到化合物**64**(產率為37.9%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (m, 4 H), 7.50 (m, 1 H), 7.00~7.20 (m, 4 H)。

將化合物**64**於$POCl_3$中之混合物回流6小時。在真空中移除大部分$POCl_3$，用冰水使殘餘物驟冷且用$NaHCO_3$水溶液鹼化至pH=7-8。用乙酸乙酯萃取混合物。經Na_2SO_4乾燥有機層並蒸發，得到粗產物**65**(產率為92%)。化合物**65**用於製備化合物**207**。

2.8 合成前驅化合物71



在165℃下加熱**66**(5 g，45.9 mmol)與尿素(16.5 g，275 mmol)之混合物4小時。冷卻至室溫後，添加水(300 mL)，加熱混合物至回流直至固體溶解。接著使混合物冷卻至室溫並置放28小時。過濾及收集固體，得到化合物**67**(4.1 g，66%)。

在0℃下向**67**(3 g，22.2 mmol)之DMF(30 mL)溶液中分批添加NaH(60%，924 mg，23.1 mmol)。攪拌30分鐘後，添加Boc_2O(5.28 g，24.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應完成後，在真空中移除DMF，將殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中，添加PE，形成沈澱物，過濾且得到化合物**68**(1.8 g，34.5%)。

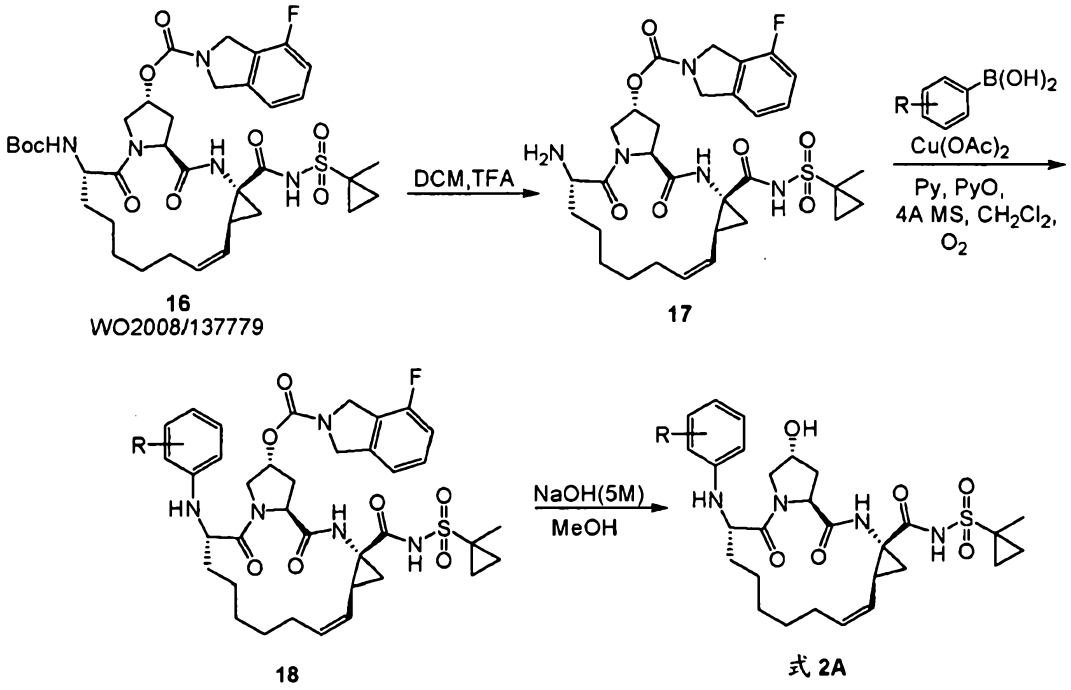
向**68**(1.8 g，7.7 mmol)之DMF(18 mL)溶液中添加K_2CO_3(2.11 g，15.3 mmol)及2-碘丙烷(2.5 g，14.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物。TLC監測反應。將反應混合物傾倒於飽和NH_4Cl溶液中。用乙酸乙酯萃取混合物。經Na_2SO_4乾燥有機層，濃縮且藉由矽膠管柱層析來純化，得到化合物**69**(500 mg，24%)。

在室溫下攪拌化合物**69**(0.53 g，1.9 mmol)於6 mL HCl/MeOH中之溶液16小時。TLC分析顯示反應完成。在減壓下移除所有揮發性物質。用$NH_3.H_2O$中和殘餘物，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，且粗化合物**70**直接用於下一步驟(0.33 g，97%)。

向化合物**70**(200 mg，1.13 mmol)之3 mL $POCl_3$溶液中添加Na_2CO_3(120 mg，1.13 mmol)。在回流下加熱反應混合物16小時。TLC分析顯示反應完成。將混合物傾倒於冰水中，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，接著用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，產生化合物**71**(80 mg，36.2%)。粗化合物**71**直接用於合成化合物**209**。

2.9 合成大環前驅物

流程2A



16
WO2008/137779

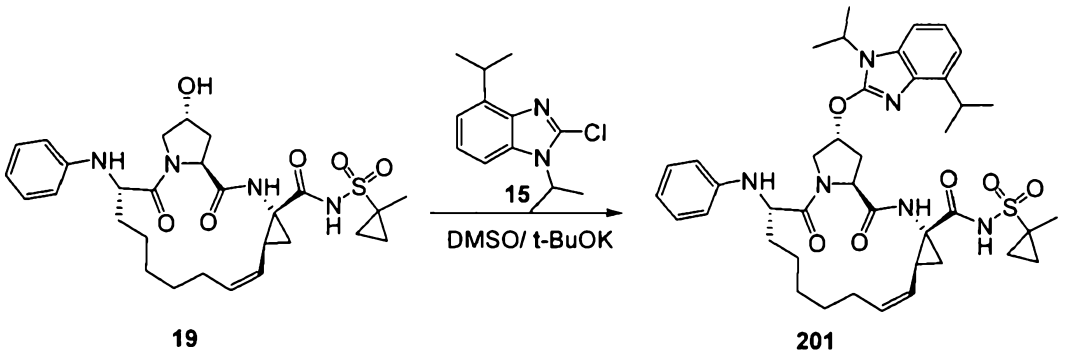
17

18

式2A

異吲哚啉胺基甲酸酯**16**可根據WO 2008/137779合成。化合物**16**可用酸(例如TFA之DCM溶液)處理，以移除Boc保護基，由此得到化合物**17**。化合物**17**可在Cu^{2+}催化條件下用視情況經取代之芳基硼酸處理，由此得到具有通用結構**18**之異吲哚啉胺基甲酸酯。具有通用結構**18**之異吲哚啉胺基甲酸酯可在鹼性條件(例如氫氧化鈉之甲醇溶液)下處理，以水解異吲哚啉胺基甲酸酯，由此得到具有通用結構式**2A**之醇。

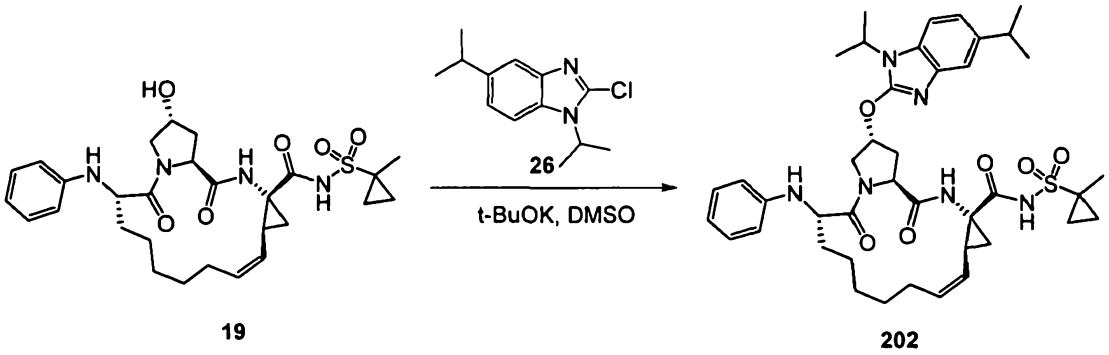
2.10 合成化合物201



19 **201**

根據流程**2A**合成化合物**19**。在周圍溫度下向化合物**19**(150 mg，0.27 mmol)之2 mL DMSO溶液中分批添加t-BuOK(151 mg，1.35 mmol)，接著在周圍溫度下攪拌混合物2小時。隨後，添加化合物**7**(76 mg，0.32 mmol)，在周圍溫度下攪拌所得混合物12小時，藉由LCMS監測反應。反應完成後，由冰水冷卻混合物，由HCl水溶液(2 M)酸化至pH=5-6，接著用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取混合物，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，藉由製備型HPLC純化粗產物，得到化合物**201**。77.3 mg，36.8%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 759。

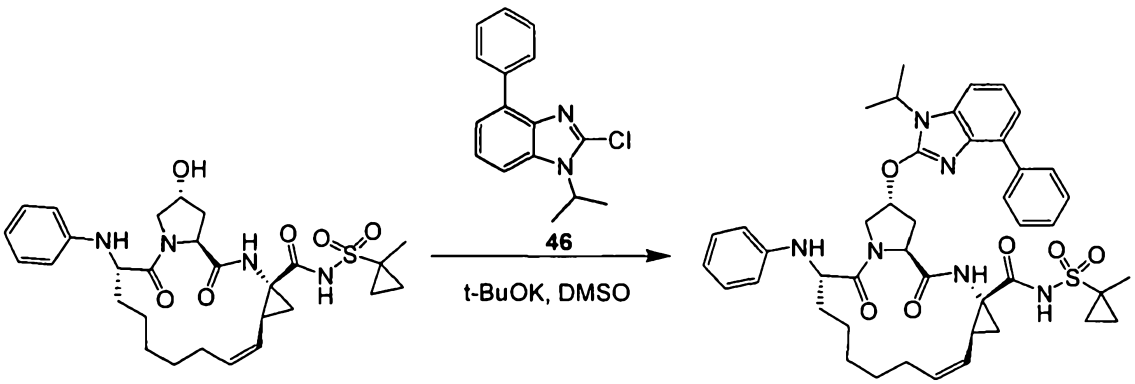
2.11 合成化合物202



19 202

使用與化合物**201**類似之程序製備化合物**202**。56.3 mg，17.1%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 758.9。

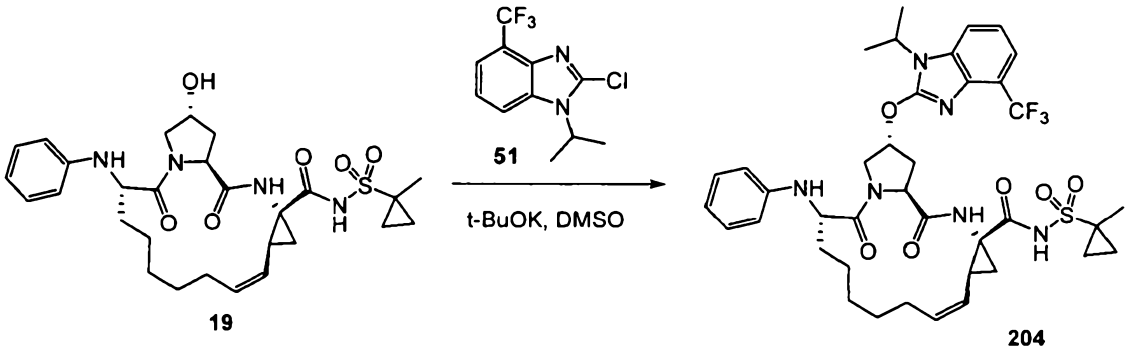
2.12 合成化合物203



19 203

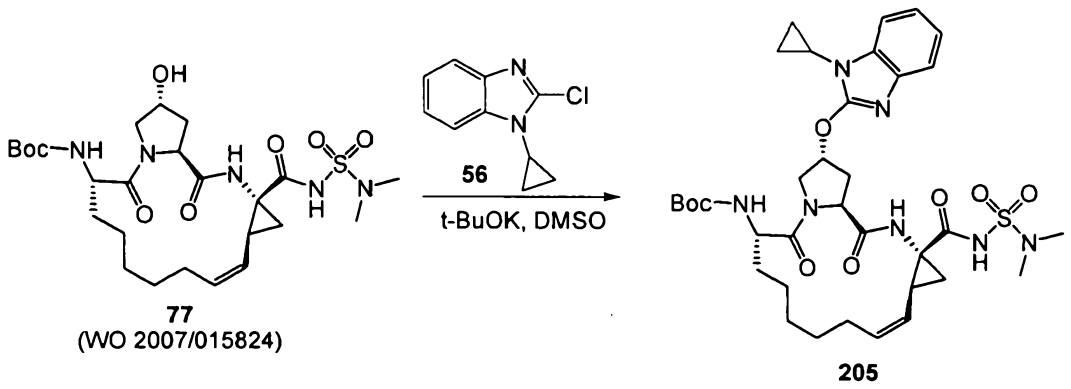
向化合物**19**(310 mg，0.55 mmol)之4 mL DMSO溶液中添加t-BuOK(215 mg，1.92 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1.5小時，隨後添加化合物**46**(150 mg，0.55 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應完成後，用水(10 mL)淬滅反應物，添加HCl水溶液(2 M)以使混合物酸化至pH=6，接著由EtOAc(30 mL×3)萃取混合物，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。用製備型HPLC純化殘餘物，產生化合物**203**(97 mg，22.5%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 793.2。

2.13 合成化合物204



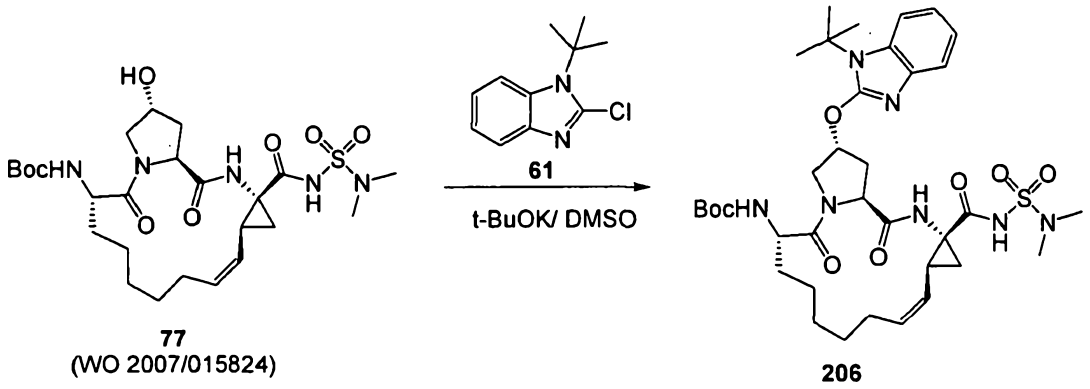
使用與化合物**203**類似之程序製備化合物**204**。16 mg，12%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 785.3。

2.14 合成化合物205



使用PCT公開案第WO 2007/015824號中所述之方法製備化合物**77**，該案以全文引用的方式併入本文中。向化合物**77**(1當量)之4 mL DMSO溶液中添加t-BuOK(5當量)。在室溫下攪拌所得混合物1.5小時，隨後添加化合物**56**(1.5當量)，且攪拌隔夜。用水(10 mL)淬滅反應物，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到殘餘物，藉由製備型HPLC純化，產生目標化合物。71.3 mg，28.0%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 728.1。

2.15 合成化合物206

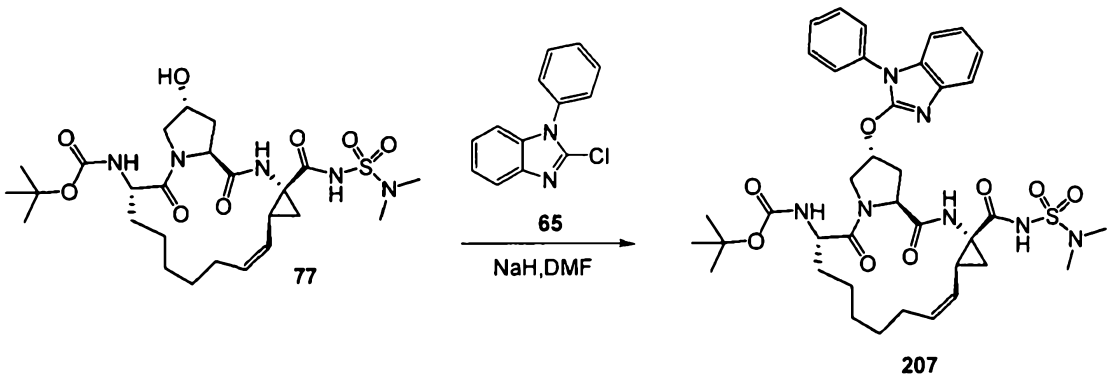


77
(WO 2007/015824)

206

向化合物77(190 mg，0.33 mmol)之4 mL DMSO溶液中添加t-BuOK(184.8 mg，1.65 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1.5小時，隨後添加化合物**61**(76 mg，0.37 mmol)，且攪拌隔夜。用水(10 mL)淬滅反應物，添加2 M HCl以使混合物酸化至pH=6，接著由EtOAc萃取混合物，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，用製備型HPLC純化粗物質，產生化合物**206**(51 mg，20.7%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 744。

2.16 合成化合物207



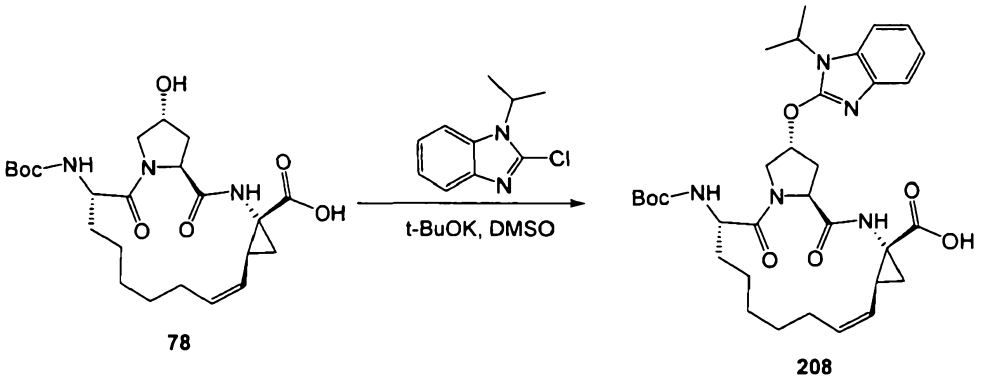
77

207

在0℃下向化合物77(1當量)之DMF溶液中添加NaH(6當量)。在0℃下在N_2下攪拌反應混合物1小時。在0-5℃下向所得溶液中添加化合物**65**(1.2當量)。在室溫下在N_2下攪拌反應混合物隔夜。向反應混合物中添加水。用乙酸乙酯萃取混合物並經Na_2SO_4乾燥。移除溶劑，產生粗混合物，藉

由製備型HPLC純化，產生化合物**207**。67.2 mg，26.7%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 764.2。

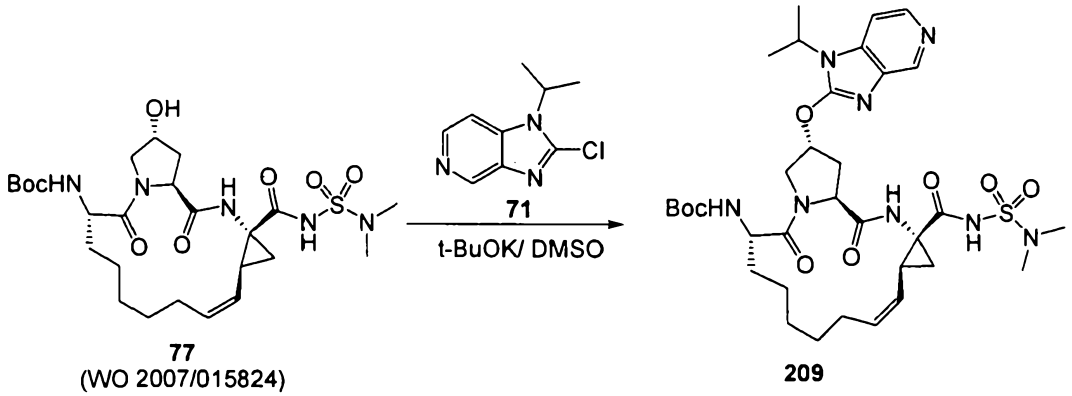
2.17 合成化合物208



78　　208

根據PCT公開案第WO 2007/015824號製備化合物**78**，該案以全文引用的方式併入本文中。按照與化合物**206**類似之程序製備化合物**208**。11 mg，18%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 624.2

2.18 合成化合物209

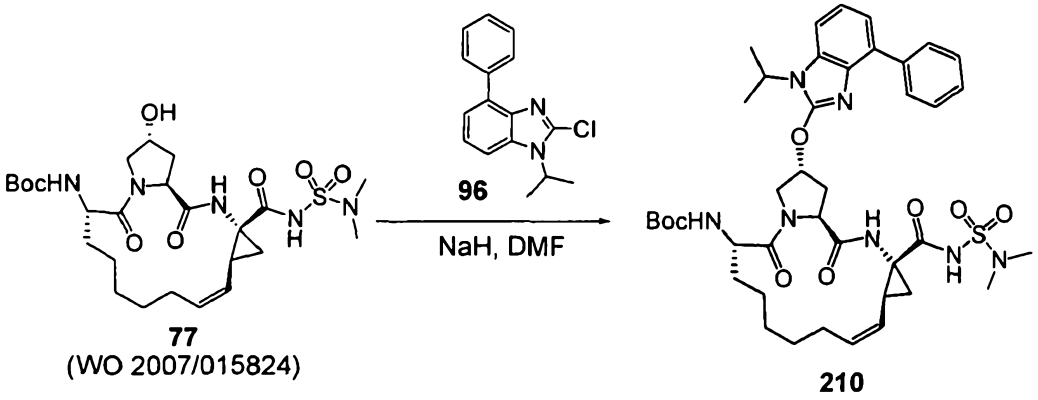


77
(WO 2007/015824)　　209

在周圍溫度下向化合物77(1當量)之2 mL DMSO溶液中分批添加t-BuOK(5當量)，接著在周圍溫度下攪拌混合物2小時。隨後，添加化合物**71**(1.2當量)，在周圍溫度下攪拌所得混合物12小時，藉由LCMS監測反應。反應完成後，由冰水冷卻混合物，由HCl水溶液(2 M)酸化至pH=8，接著

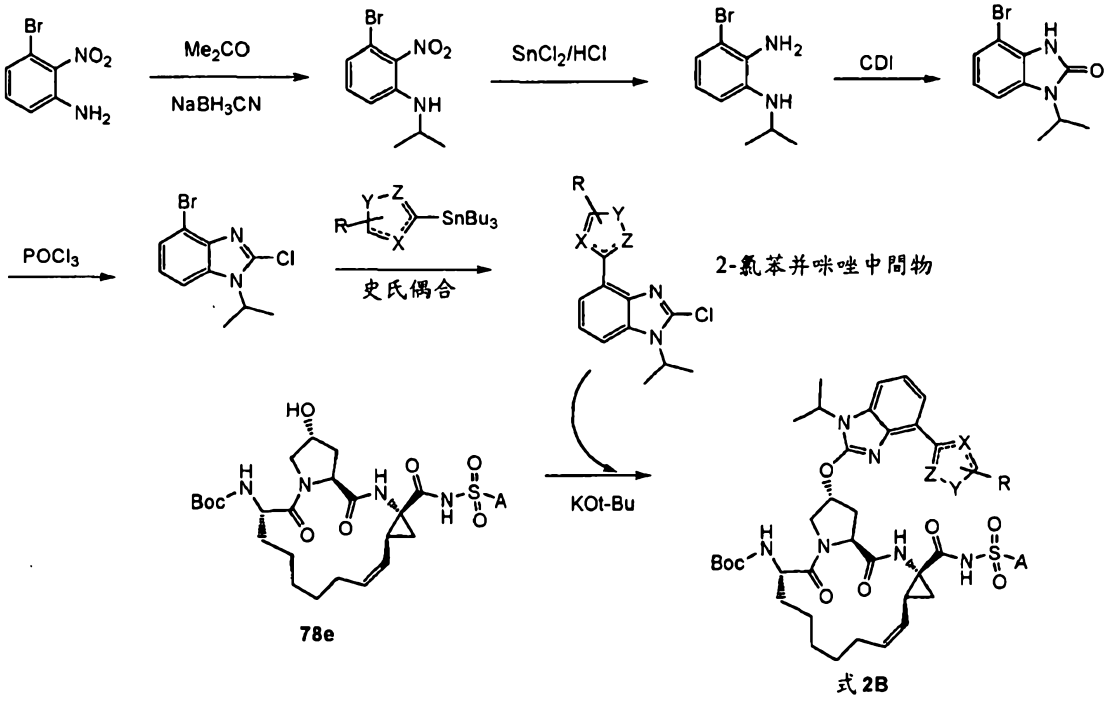
用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取混合物，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，藉由HPLC純化粗產物，得到化合物**209**。38 mg，10.4%。MS (ESI) m/z $(M+Na)^+$ 731。

2.19 合成化合物210



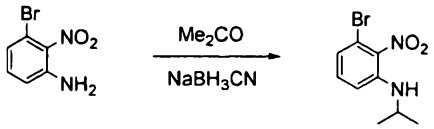
根據PCT公開案第WO 2007/015824號製備化合物**77**，該案以全文引用的方式併入本文中。按照與化合物**209**類似之程序製備化合物**210**。6.3 mg，9%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 806.3。

流程2B



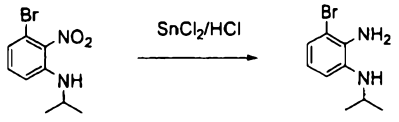
2.20 合成2-氯苯并咪唑中間物

階段1-1. 3-溴-N-異丙基-2-硝基苯胺



向3-溴-2-硝基苯胺(5.425 g，25 mmol)之甲醇(80 mL)溶液中添加丙酮(3.67 mL，50 mmol)及濃鹽酸(2.7 mL)且在室溫下攪拌混合物1小時。在0℃下分批添加氰基硼氫化鈉(2.36 g，37.5 mmol)之甲醇(20 mL)溶液且在室溫下攪拌混合物2小時。使反應混合物呈鹼性(pH 9)且在減壓下移除大部分溶劑。將殘餘物溶解於DCM-水中，分離有機相，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下移除溶劑。藉由管柱層析，用5至20%乙酸乙酯-己烷分離出呈油狀物之標題化合物。產量5.24 g(80.9%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 7.12 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.54 (br. s, 1H), 3.70 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)。

階段1-2. 3-溴-N1-異丙基苯-1,2-二胺



向硝基苯胺(5.24 g，20.2 mmol)之甲醇(50 mL)溶液中依序添加二水合氯化錫(II)(13.7 g，60.6 mmol)、濃鹽酸水溶液(8 mL)。使反應物回流6小時，接著冷卻至室溫。添加矽藻土(約10 g)且在冷卻下藉由添加氫氧化銨(30 ml)小心地中和反應物。濾出固體且用DCM洗滌。分離有機層，用

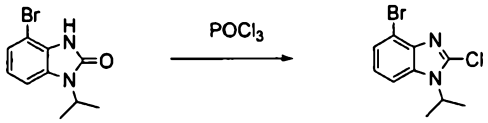
水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空下蒸發。藉由管柱層析，用20-50%乙酸乙酯-己烷分離出呈淺黃色固體狀之雙胺基化合物。產量：4.29 g(92.8%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 6.91 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.60 (dd, 1H), 3.74 (br. s, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.20 (br. s, 1H), 1.23 (d, 6H)。

階段1-3. 4-溴-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮



向雙胺基化合物(4.29 g，18.7 mmol)之THF(30 mL)溶液中添加羰基二咪唑(4.55 g，28 mmol)且使反應物回流10小時。添加2 N HCl水溶液(30 mL)且用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥並蒸發，得到4.59 g(96%)灰白色固體，其不經任何進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 8.47 (br. s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.71 (m, 1H), 1.54 (d, 6H)。

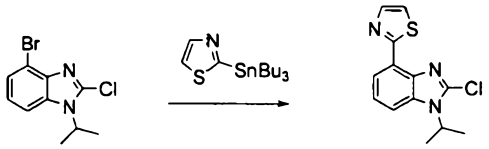
階段1-4. 4-溴-2-氯-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑



向來自前一步驟之2-羥基苯并咪唑(4.59 g，18 mmol)中添加氧氯化磷(V)(5 ml)且使混合物回流隔夜。冷卻至0℃後，藉由小心添加冰來使反應物驟冷且由氫氧化銨水溶液(約25 mL)中和。藉由DCM萃取產物；經硫酸鈉乾燥有機相並蒸發。進行管柱層析(10至20%乙酸乙酯-己烷)，得到呈白色固體狀之標題化合物。產量：4.85 g(98.6%)。^{1}H-

NMR ($CDCl_3$), δ: 7.46 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 4.92 (m, 1H), 1.66 (d, 6H)。

階段1-5. 2-(2-氯-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)噻唑

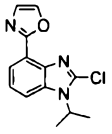
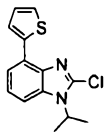


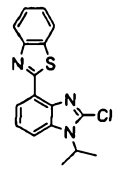
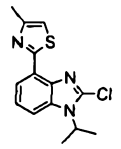
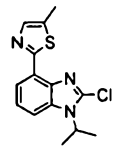
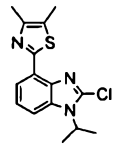
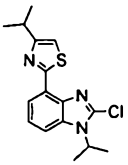
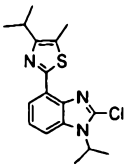
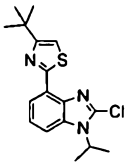
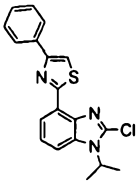
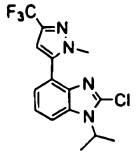
98a

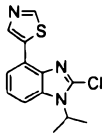
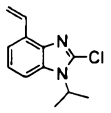
在小瓶中，藉由鼓泡氬氣使芳基溴化物(121 mg，0.44 mmol)及三丁基錫噻唑(166 mg，0.44 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶液脫氣20分鐘。添加$Pd[P(Ph)_3]_4$(23 mg，0.02 mmol)，密封該小瓶且在155℃下使用微波裝置加熱3小時。經由矽膠墊過濾反應混合物，蒸發且藉由管柱層析，用15至30%乙酸乙酯-己烷分離。產量：85 mg(69.6%)。白色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 8.21 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 4.97 (m, 1H), 1.69 (d, 6H)。

按照上述程序合成以下2-氯苯并咪唑中間物。

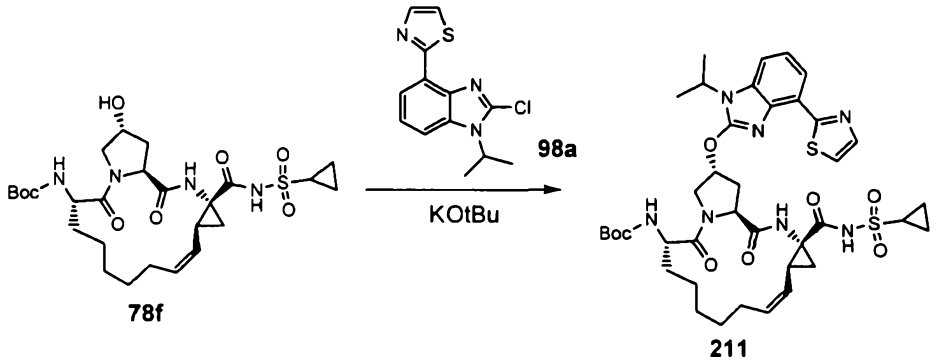
表2. 所製備之2-氯苯并咪唑中間物

中間物	結構	產率
98b		產率：53%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 7.99 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.97 (m, 1H), 1.67 (d, 6H)。
98c		產率：83%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 8.01 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H)。

中間物	結構	產率
98d		產率：57%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 8.39 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.50 (ddd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 5.0 (m, 1H), 1.71 (d, 6H)。
98e		產率：72%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 8.19 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.04 (q, 1H), 4.96 (m, 1H), 2.56 (d, 3H), 1.69 (d, 6H)。
98f		產率：75%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 8.14 (dd, 1H), 7.59 (q, 1H, 7.51 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.97 (m, 1H), 2.55 (d, 3H), 1.69 (d, 6H)。
98g		產率：58%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 8.13 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.95 (m, 1H), 2.43 (s, 6H), 1.68 (d, 6H)。
98h		產率：62%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 8.22 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 1.68 (d, 6H), 1.38 (d, 6H)。
98i		產率：39%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 8.19 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.68 (d, 3H), 1.34 (d, 6H)。
98j		產率：72%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 8.25 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.96 (m, 1H), 1.68 (d, 6H), 1.42 (s, 9H)。
98k		產率：74%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 8.40 (dd, 1H), 8.05-8.08 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.35 (m, 1H)。
98l		產率：45%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 7.61 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.70 (d, 6H)。

中間物	結構	產率
98m		產率：72%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 8.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 4.96 (m, 1H), 1.69 (d, 6H)。
98n		產率：65%。^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 7.20-7.40 (m, 4H), 6.24 (dd, 1H), 5.48 (dd, 1H), 4.92 (m, 1H), 1.65 (d, 6H)。

2.21 合成化合物211-237

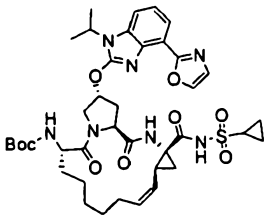
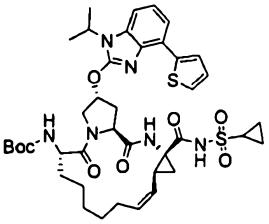


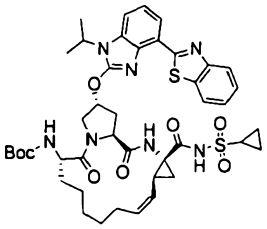
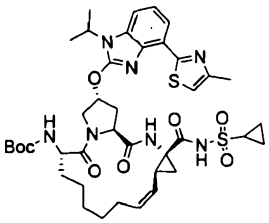
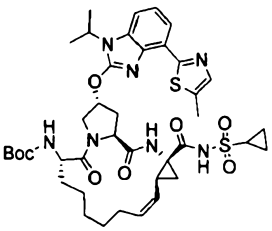
向羥基大環中間物**78f**(192 mg，0.336 mmol)及苯并咪唑**98a**(85 mg，0.306 mmol)於無水DMSO(5 mL)中之溶液中添加第三丁酯鉀(151 mg，1.344 mmol)且使反應在室溫下進行2小時。添加水後，藉由2 N鹽酸水溶液(0.8 mL)中和反應物且用乙酸乙酯萃取。由鹽水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷(50至100%)作為溶離劑來純化殘餘物。產量：92 mg(37%)。白色泡沫。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.13 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.43 (dd, 1H), 3.97-4.07 (m, 2H), 2.69-2.88 (m, 2H), 2.61-

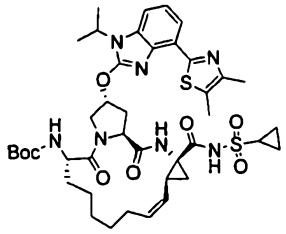
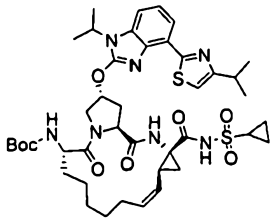
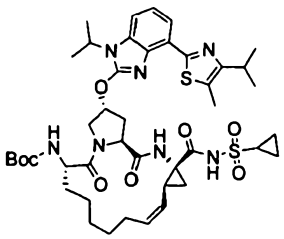
2.65 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 2H), 1.58-1.60 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.30-1.44 (m, 5H), 1.28 (s, 9H), 1.18-1.22 (m, 2H), 0.96-1.14 (m, 5H)。

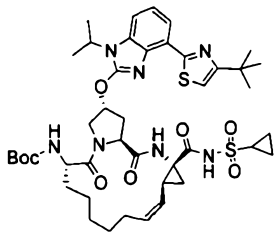
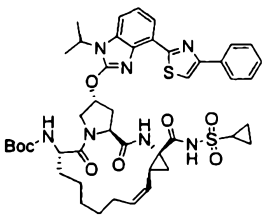
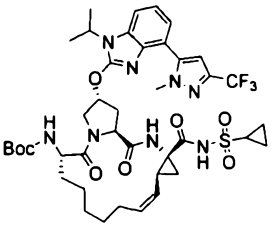
根據流程**2B**製備以下化合物**212-237**。

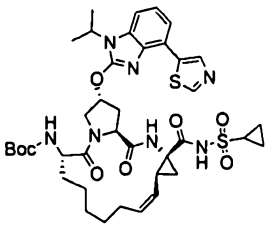
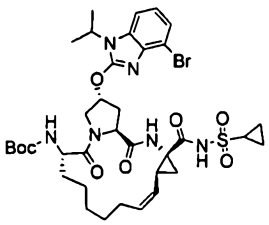
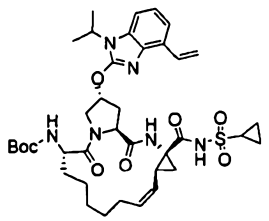
表3. 根據流程2B製備之化合物

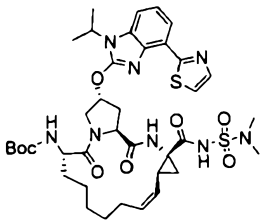
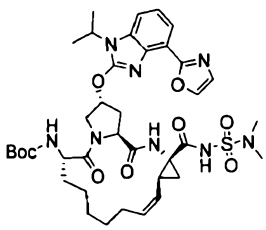
化合物	結構	產率
212		產率：28%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.09 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.41 (s, 1H)。7.22 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.40 (dd, 1H), 3.92 (dd, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.58-2.80 (m, 2H), 2.30-2.42 (m, 2H), 1.62-1.80 (m, 2H), 1.56-1.60 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.30-1.42 (m, 5H), 1.27 (s, 9H), 0.94-1.22 (m, 7H)。
213		產率：47%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.11 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.10-7.19 (m, 3H), 5.80 (m, 1H), 5.60 (dt, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 2.56-2.94 (m, 3H), 2.28-2.46 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 2H), 1.50 (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.30-1.44 (m, 5H), 1.28 (s, 9H), 0.94-1.22 (m, 7H)。

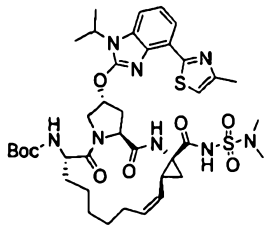
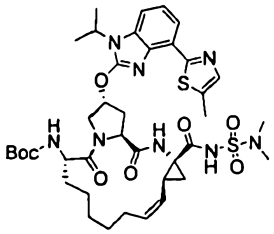
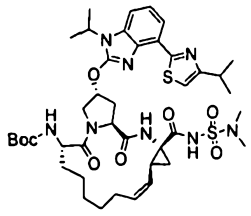
214		產率：27%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.14 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.13 (dd, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.00-4.18 (m, 1H), 2.78-2.96 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.28-2.56 (dd, 1H), 1.62-1.80 (m, 3H), 1.58 (d, 2H), 1.53 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.30-1.46 (m, 5H), 1.27 (s, 9H), 0.98-1.24 (m, 7H)。
215		產率：60%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.12 (s, 1H), 8.93 (s, 1H)7.97 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.43 (dd, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 2.54-2.96 (m, 3H), 2.45 (d, 3H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.32 (dd, 1H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.30-1.42 (m, 5H), 1.28 (s, 9H), 0.96-1.24 (m, 7H)。
216		產率：61%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.12 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.43 (dd, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 2.58-2.94 (m, 3H), 2.52 (d, 3H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.32 (dd, 1H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.58 (d, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.30-1.44 (m, 5H), 1.28 (s, 9H), 0.98-1.14 (m, 7H)

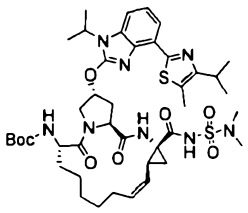
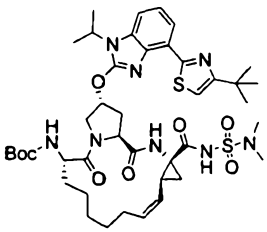
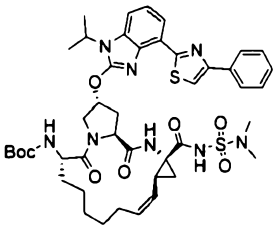
217		產率：47%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.12 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.51 (d, 1H, 4.43 (dd, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.28-2.32 (dd, 1H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.58 (d, 2H), 1.50 (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.31-1.44 (m, 5H), 1.28 (s, 9H), 0.96-1.22 (m, 7H)。
218		產率：70%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.12 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H)7.14 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.43 (dd, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.32 (dd, 1H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.58 (d, 2H), 1.34-1.44 (m, 5H), 1.32 (d, 6H), 1.27 (s, 9H), 0.98-1.24 (m, 7H)。
219		產率：58%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.12 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.43 (dd, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.54-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (dd, 1H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.58 (d, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.31-1.44 (m, 5H), 1.27 (s, 9H), 1.27 (d, 6H), 0.96-1.24 (m, 7H)。

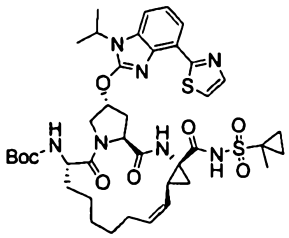
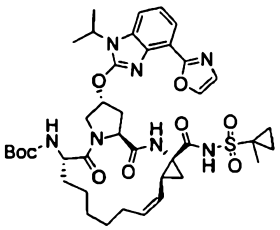
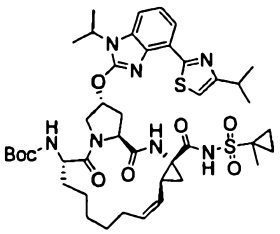
220		產率：64%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.12 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.60 (dt, 1H), 5.11 (dd, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.43 (dd, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.32 (dd, 1H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.58 (d, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.30-1.44 (m, 12 H), 1.27 (s, 9H), 0.98-1.24 (m, 7H)。
221		產率：65%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.13 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.44 (dd, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 2.78-2.96 (m, 2H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 1H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.58 (d, 2H), 1.53 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.31-1.46 (m, 5H), 1.28 (s, 9H), 0.96-1.24 (m, 7H)。
222		產率：63%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.07 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.09 (dd, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.43 (dd, 1H), 3.96-4.02 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (dd, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.28-2.39 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.48 (d, 6H), 1.26-1.42 (m, 5H), 1.18 (s, 9H), 0.92-1.18 (m, 7H)。

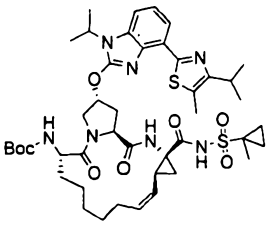
223		產率：55%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.11 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.72-2.84 (m, 1H), 2.56-2.72 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 1H), 1.64-1.82 (m, 2H), 1.58 (d, 2H), 1.50 (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.30-1.44 (m, 5H), 1.27 (s, 9H), 0.96-1.24 (m, 7H)。
224		產率：39%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.07 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.60 (dt, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.56-2.76 (m, 2H), 2.30-2.44 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.58 (d, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 1.30-1.42 (m, 5H), 1.26 (s, 9H), 0.96-1.24 (m, 7H)。
225		產率：19%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 11.07 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.04-7.14 (m, 3H), 6.31 (dd, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.60 (dt, 1H), 5.39 (dd, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.0-4.07 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.55-2.78 (m, 2H), 2.29-2.45 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.57 (d, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.1.45 (d, 3H), 1.32-1.42 (m, 5H), 1.28 (s, 9H), 0.94-1.24 (m, 7H)。

226		產率：82%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 10.83 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.63 (dt, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 3.95-4.08 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.60-2.63 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.28 (dd, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.54-1.58 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.31-1.44 (m, 5H), 1.27 (s, 9H), 1.04-1.24 (m, 3H)。產率：89%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 10.79 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.28-2.44 (m, 2H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.30-1.42 (m, 5H), 1.27 (s, 9H), 1.00-1.24 (m, 3H)。
227		產率：89%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 10.79 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.28-2.44 (m, 2H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.30-1.42 (m, 5H), 1.27 (s, 9H), 1.00-1.24 (m, 3H)。

228		產率：69.6%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 10.82 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.62 (dt, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 3.76-4.04 (m, 2H), 2.76-2.84 (dd, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.28 (dd, 1H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.30-1.45 (m, 5H), 1.27 (s, 9H), 1.04-1.24 (m, 3H)。
229		產率：75%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 10.82 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.63 (dt, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.52 (d, 3H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.29 (dd, 1H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.30-1.42 (m, 5H), 1.27 (s, 9H), 1.02-1.24 (m, 3H)。
230		產率：71%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 10.82 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.62 (dt, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.55 (d, !H), 4.48 (dd, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.38-2.70m, 1H), 2.29 (dd, 1H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.53-1.58 (m, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.34-1.42 (m, 5H), 1.32 (d, 6H), 1.27 (s, 9H), 1.04-1.24 (m, 3H)。

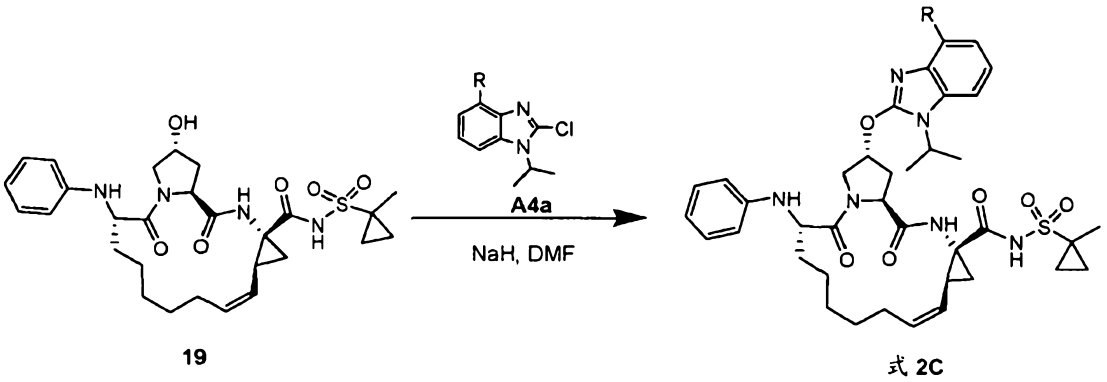
231		產率：68%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 10.81 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.62 (dt, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.78 (m, 1H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.43-2.46 (m, 1H), 2.28 (dd, 1H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.30-1.44 (m, 5H), 1.26-1.28 (d, s, 15H), 1.10-1.24 (m, 3H)。
232		產率：63%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 10.82 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.63 (dt, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.56-2.68 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.29 (dd, 1H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.54-1.58 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.30-1.44 (m及s, 14H), 1.27 (s, 9H), 1.04-1.24 (m, 3H)。
233		產率：63%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 10.83 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.63 (dt, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.02-4.08 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.30 (dd, 1H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.30-1.48 (m, 5H), 1.27 (s, 9H), 1.02-1.24 (m, 3H)。

234		產率：61%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 10.88 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.47 (dd, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 2.83 (dd, 1H), 2.54-2.68 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.33 (dd, 1H), 1.66-1.80 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.02-1.44 (m, 21H), 0.82-0.90 (m, 2H)。
235		產率：52%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 10.85 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.60 (dt, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.56-2.68 (m, 1H), 2.31-2.42 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.48 (d, 6H), 1.30-1.42 (m, 9H), 1.26 (s, 9H), 1.02-1.22 (m, 3H), 0.80-0.90 (m, 2H)。
236		產率：58%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 10.88 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.47 (dd, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.56-2.68 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.32 (dd, 1H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.32-1.44 (m, 8H), 1.32 (d, 6H), 1.27 (s, 9H), 1.02-1.24 (m, 3H), 0.82-0.90 (m, 2H)。

237		產率：57%。^{1}H-NMR (DMSO-d_6), δ: 10.87 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.61 (dt, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.42-4.54 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.54-2.68 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (dd, 1H), 1.66-1.80 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.50 (d, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.31-1.45 (m, 8H), 1.06-1.32 (m, 18H), 0.81-0.90 (m, 2H)。

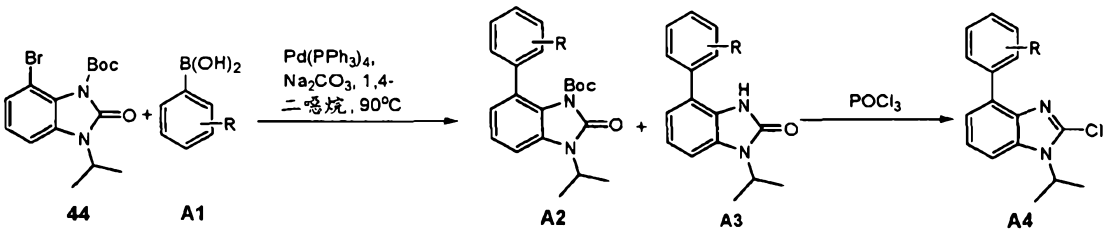
2.22 合成化合物238-253

流程2C



19　　式 2C

合成中間物A4



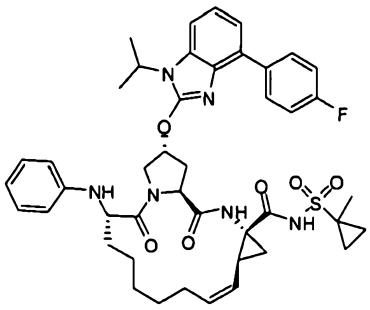
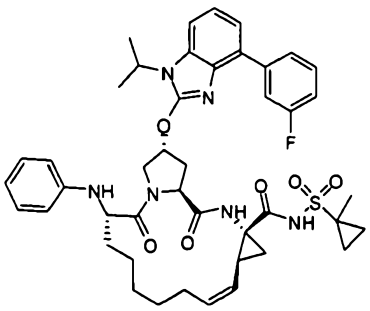
44　A1　A2　A3　A4

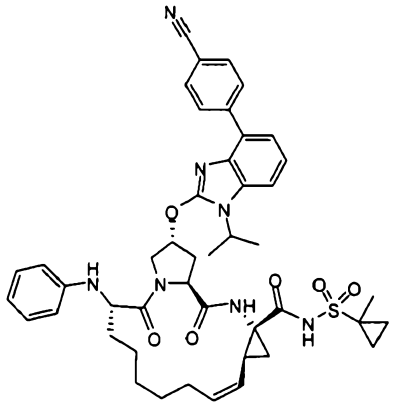
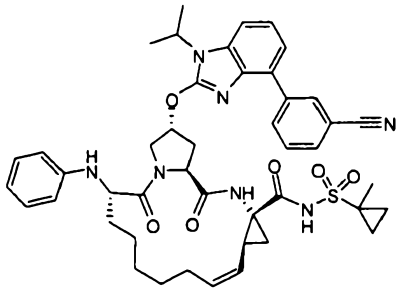
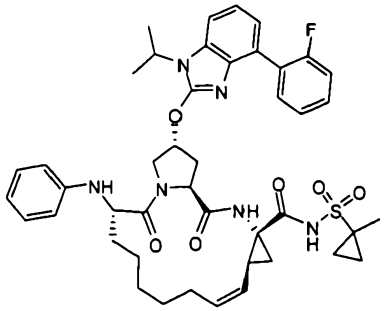
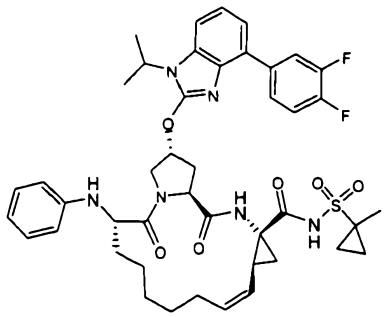
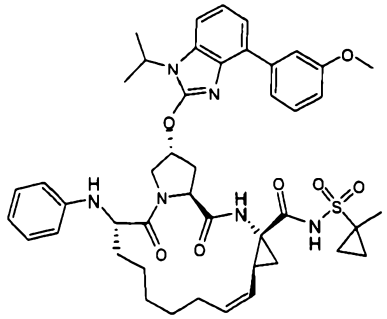
向燒瓶中裝入化合物**44**(1.0當量)、化合物**A1**(2當量)、$Pd(PPh_3)_4$(0.1當量)、Na_2CO_3(2當量)、1,4-二噁烷(2 mL)及一滴水。用氮氣淨化該燒瓶後，在90℃下攪拌混合物隔夜。過濾混合物並濃縮，接著用製備型TLC純化，分別產生化合物**A2**及**A3**。向燒瓶中裝入化合物**A2**、**A3**及$POCl_3$

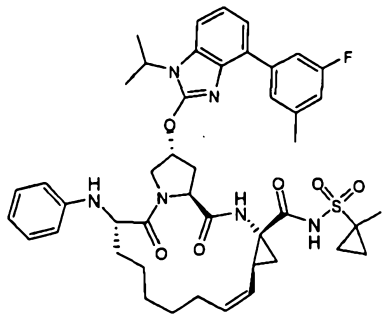
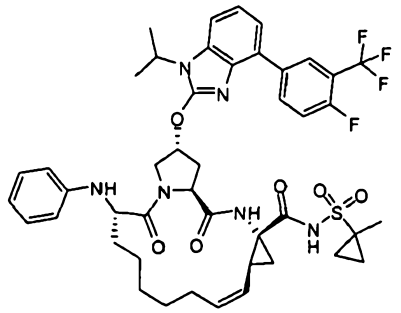
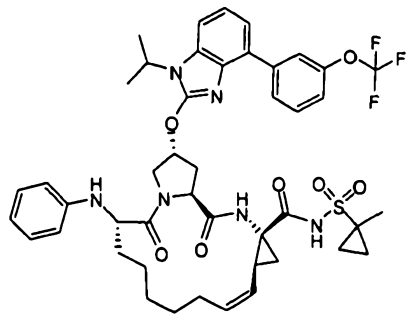
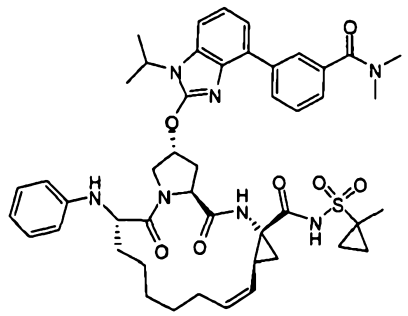
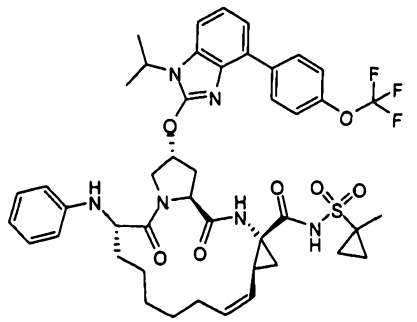
之混合物。在100℃下攪拌混合物8小時，接著傾倒於冰水中，用EtOAc萃取，由飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到化合物**A4**。

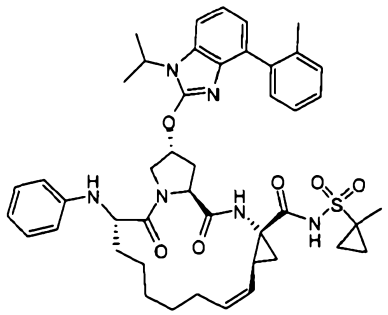
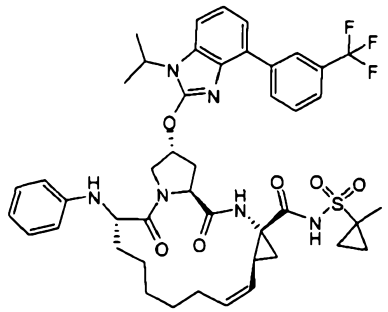
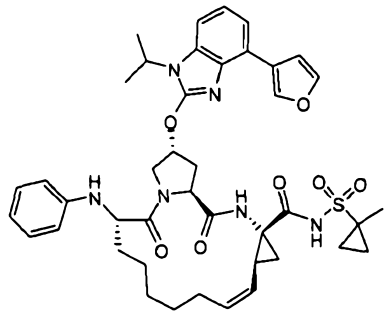
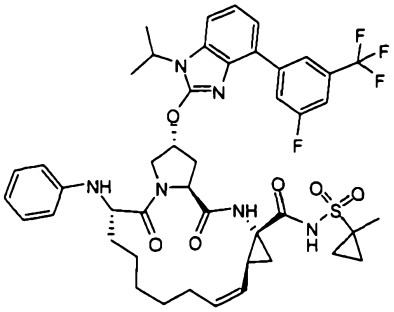
根據流程2C製備化合物**238-253**。在0℃下向NaH(60%礦物油分散液，8當量)之DMF(2 mL)懸浮液中添加化合物**19**(50 mg，0.089 mmol)。在0-5℃下攪拌2小時後，添加化合物**A4a**(1.2當量)，使所得混合物升溫至室溫且攪拌12小時。反應完成後，由冰水冷卻混合物，用HCl水溶液(1 N)酸化至pH=5-6，接著用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取混合物，合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，藉由製備型HPLC純化殘餘物，產生式2C。

表4. 根據流程**2C**製備之化合物。

化合物	結構	產量
238		9.8 mg，14%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 811.3。
239		9.7 mg，14%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 811.3。

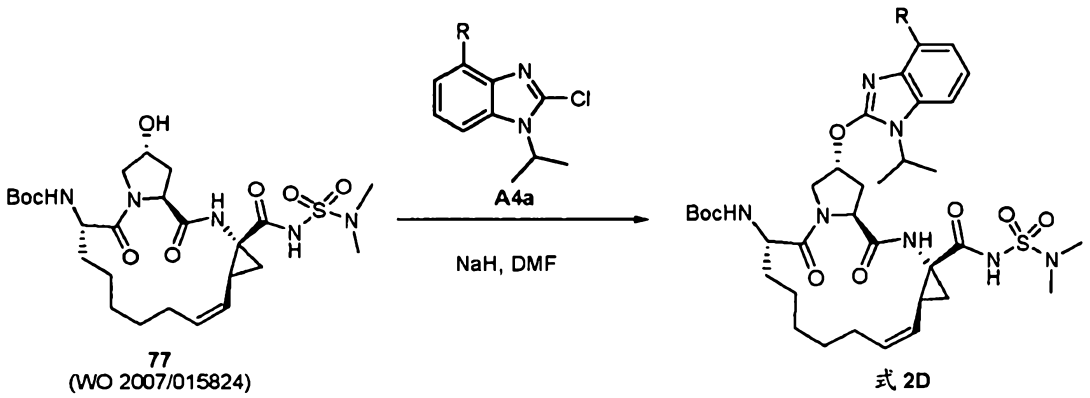
化合物	結構	產量
240		19.4 mg，27%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 818.3。
241		9.2 mg，13%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 818.3。
242		6.2 mg，9%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 810.9。
243		9.8 mg，13%。MS (ESI) m/z $(M+Na)^+$ 851
244		9.9 mg，14%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 823

化合物	結構	產量
245		9.4 mg，16%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 825
246		6.7 mg，9%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 879.3。
247		5.3 mg，7%。MS (ESI) m/z $(M+Na)^+$ 899.3。
248		5.3 mg，7%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 864.3
249		23 mg，30%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 877.3

化合物	結構	產量
250		5 mg，7%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 807.2
251		20.3 mg，27%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 861.3
252		8.4 mg，12%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 783.3
253		8.8 mg，12%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 842.3

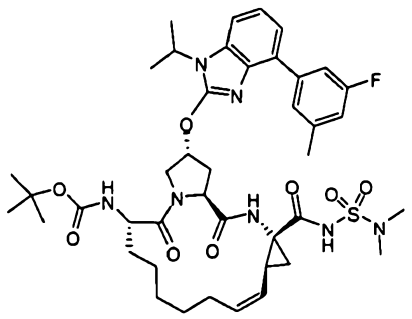
2.23 合成化合物254-261

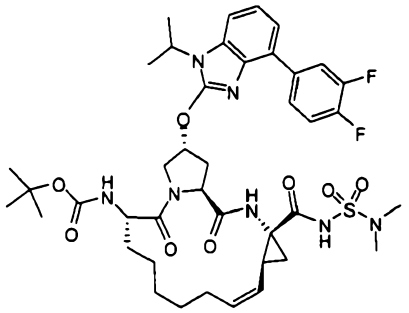
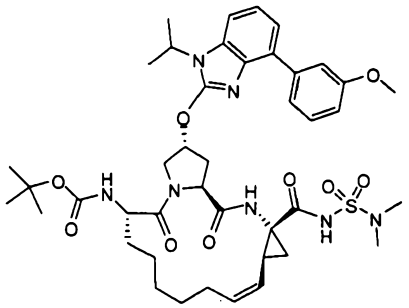
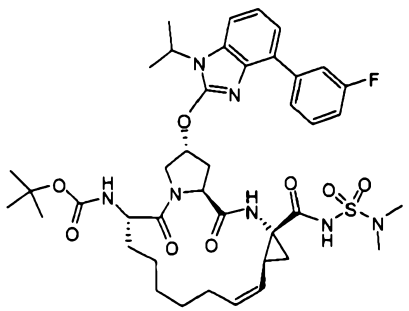
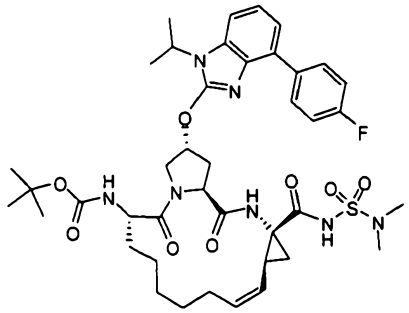
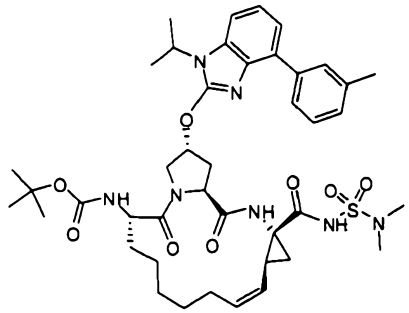
流程2D

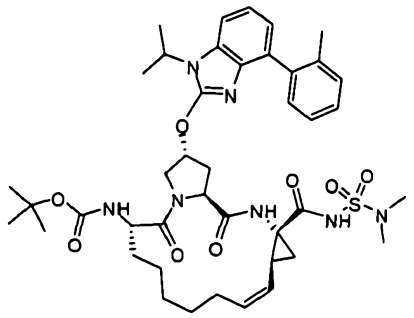
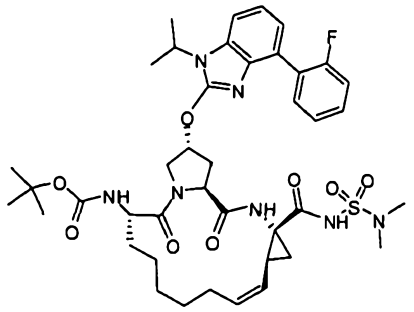


在0℃下向NaH(60%礦物油分散液，20 mg，0.558 mmol)之DMF(1.5 mL)懸浮液中添加化合物77(40 mg，0.0697 mmol)。在0-5℃下攪拌1小時後，添加化合物**A4a**(1.2當量)，使所得混合物升溫至室溫且攪拌12小時。反應完成後，由冰水冷卻混合物，用HCl水溶液(1 N)酸化至pH=5-6，接著用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取混合物，合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，藉由製備型HPLC純化殘餘物，產生式**2D**。

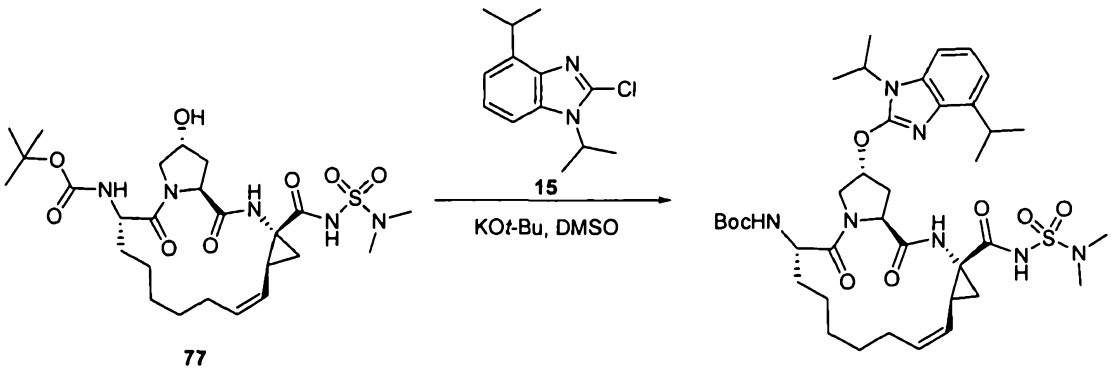
表5. 根據流程2D製備之化合物

化合物	結構	產量
254		9.8 mg，14%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 811.3。

化合物	結構	產量
255		9.7 mg，14%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 811.3。
256		19.4 mg，27%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 818.3。
257		9.2 mg，13%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 818.3。
258		6.2 mg，9%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 810.9。
259		9.8 mg，13%。MS (ESI) m/z $(M+Na)^+$ 851

化合物	結構	產量
260		9.9 mg，14%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 823
261		9.4 mg，16%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 825

2.24 合成化合物288(2.2)

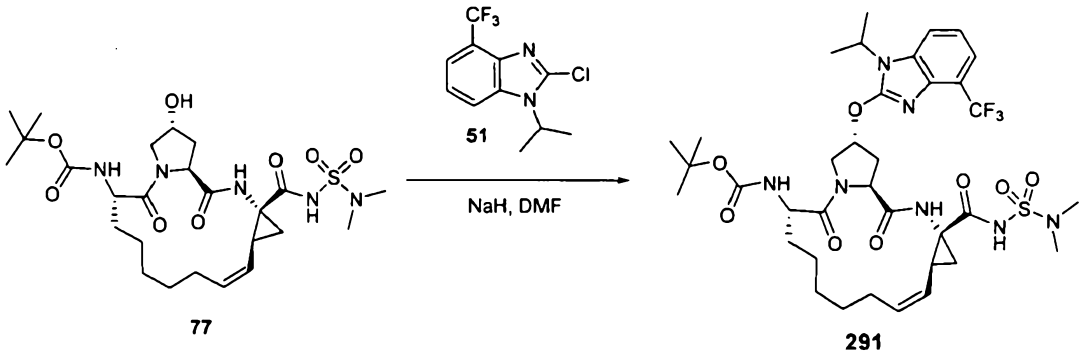


77 288

在0℃下向化合物**77**(100 mg，0.175 mmol，1當量)之2 mL DMSO溶液中分批添加KOt-Bu(118 mg，1.05 mmol，6當量)，接著在周圍溫度下攪拌混合物30分鐘。隨後，添加化合物**15**(50 mg，0.21 mmol，1.2當量)，在周圍溫度下攪拌所得混合物12小時。藉由LCMS監測反應。反應完成後，由冰水冷卻混合物，由HCl水溶液(1 M)酸化至pH=8，由乙酸乙酯(50 mL×3)萃取混合物，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑且藉由製備

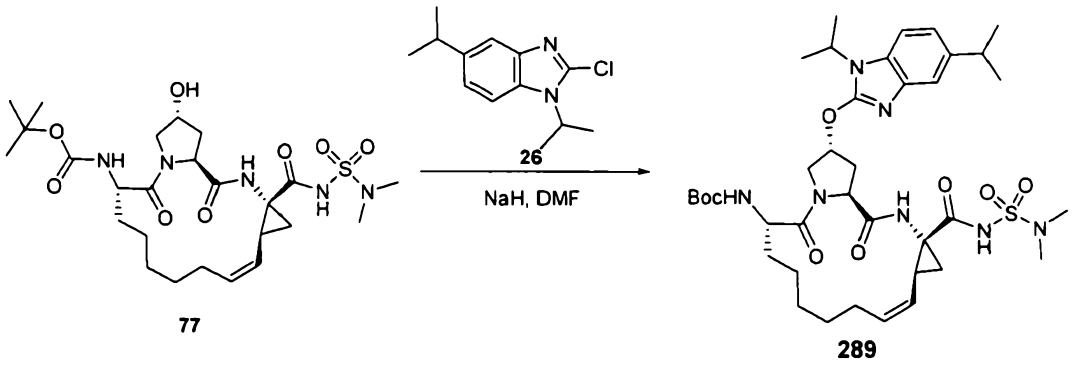
型HPLC純化殘餘物，產生化合物**288**(9.5 mg，7.0%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 772.3。

2.25 合成化合物291(2.3)



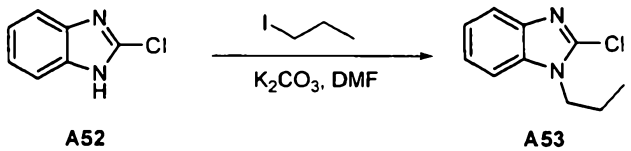
使用上述通用程序製備化合物**291**。產量為12.4 mg(20%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 798.4。

2.26 合成化合物289(2.4)



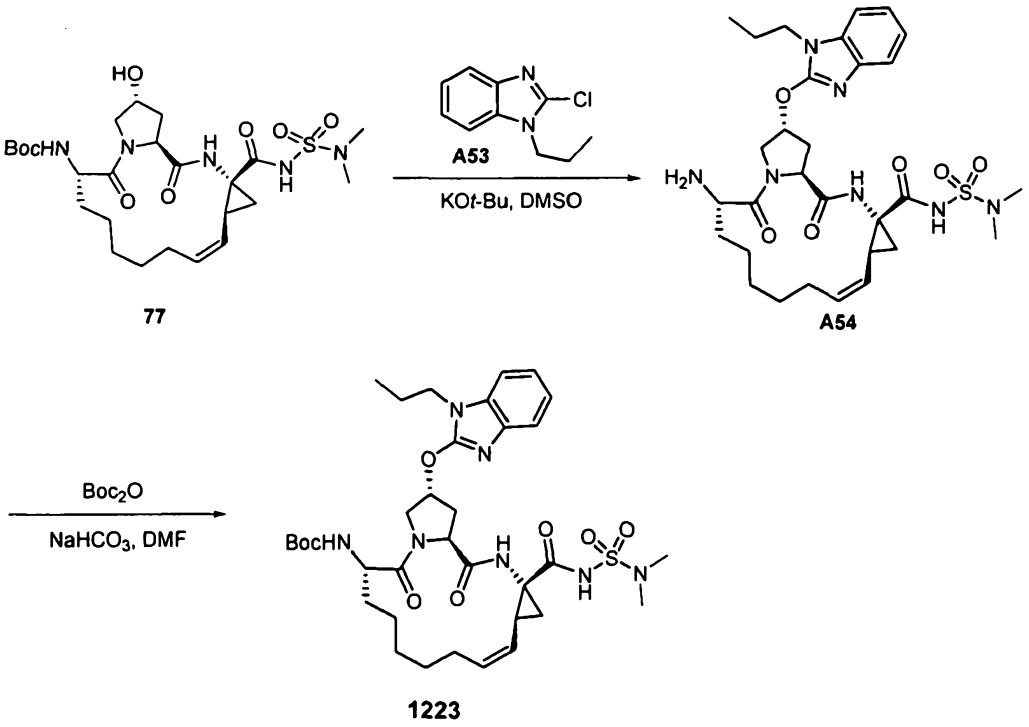
使用上述通用程序製備化合物**289**。產量為10 mg(8%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 772.4。

2.27 合成化合物1223及1224(2.5)



製備化合物**1223**：向化合物**A52**(1.0 g，6.5 mmol)之DMF(5 mL)溶液中添加K_2CO_3(1.8 g，13.1 mmol)及1-碘丙烷(2.2 g，13.1 mmol)，在室溫下攪拌反應物隔夜。用TLC

監測反應混合物。反應完成後，用水稀釋反應混合物，用HCl水溶液(1 M)中和，用EtOAc(70 mL×3)萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著在減壓下移除溶劑，藉由矽膠管柱層析，由石油醚及乙酸乙酯(4:1)溶離來純化殘餘物，得到化合物**A53**(1.19 g，93%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.61 (dd, *J*=3.6, 2.4Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 3H), 4.07 (t, *J*=12Hz, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H), 0.89 (t, *J*=12Hz, 3H)。



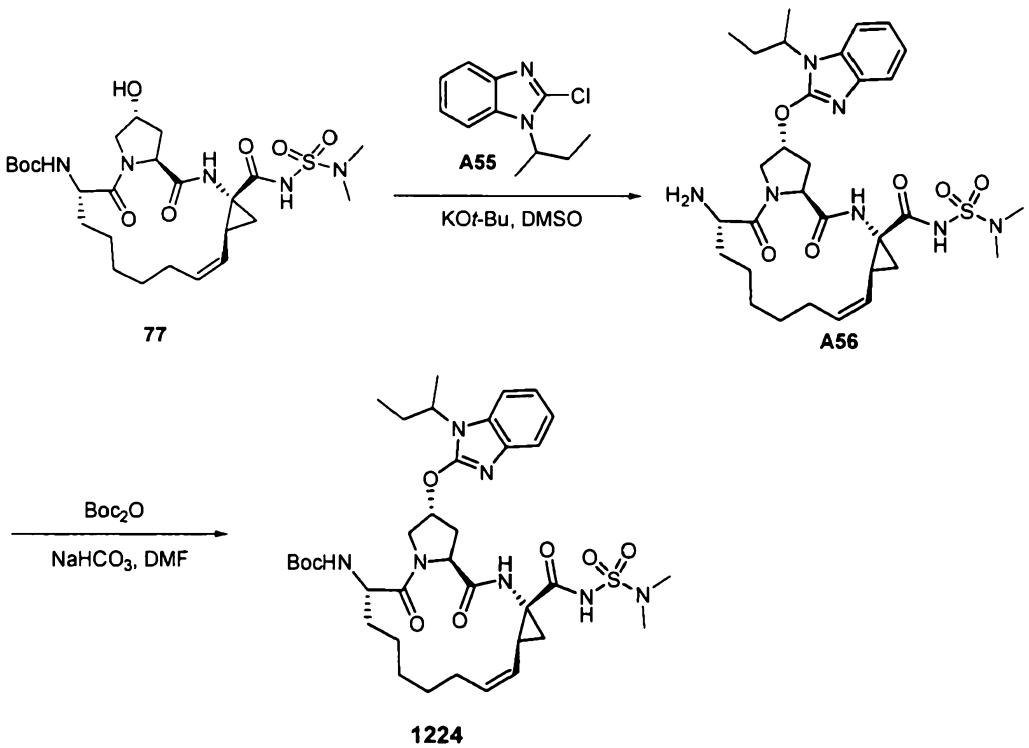
1223

在0℃下向化合物**77**(1.0當量)之DMSO溶液中添加KO*t*-Bu(4.0當量)，在0℃下攪拌混合物10分鐘，接著添加化合物**A53**(1.1當量)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用LCMS監測反應混合物。物質耗盡後，用水稀釋反應混合物，用HCl水溶液(1 M)中和，用EtOAc萃取且用鹽水洗滌，濃縮有機層並不經進一步純化即可直接使用。

將粗化合物**A54**(1.0當量)溶解於DMF中。向所得溶液中

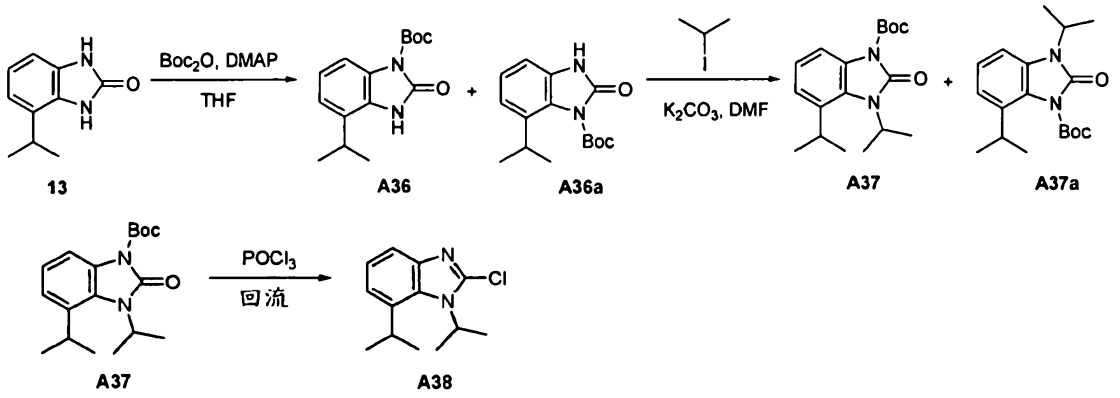
添加Boc_2O(1.1當量)且添加$NaHCO_3$(2.0當量)，在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用TLC監測反應混合物。反應完成後，用水稀釋混合物，用HCl水溶液(1 M)中和，用EtOAc萃取且用鹽水洗滌；在真空中濃縮有機層且藉由製備型HPLC純化，得到化合物**1223**(53.4 mg，41%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 730.6。

製備化合物**1224**：向化合物**A52**(1.0 g，6.5 mmol)之DMF(5 mL)溶液中添加K_2CO_3(1.8 g，13.1 mmol)及2-碘丁烷(2.4 g，13.1 mmol)，在室溫下攪拌反應物隔夜。用TLC監測反應混合物。反應完成後，用水稀釋反應混合物，用HCl水溶液(1 M)中和，用EtOAc(70 mL×3)萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著在減壓下移除溶劑，藉由矽膠管柱層析，由石油醚及乙酸乙酯(4:1)溶離來純化殘餘物，得到化合物**A55**(1 g，73%)。



使用如部分2.26中所述用於製備化合物**1223**之相同程序來製備化合物**1224**(48.5 mg，37%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 744.4。

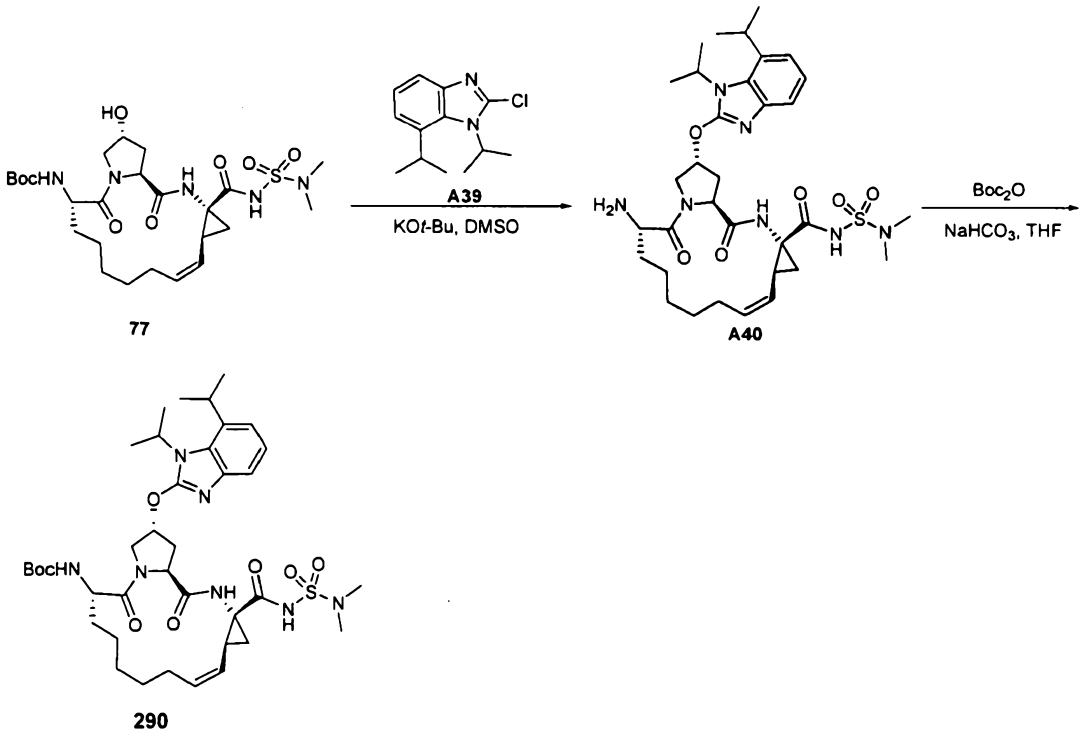
2.28 合成化合物290(2.7)



向化合物**13**(1 g，5.7 mmol)之無水THF(20 mL)溶液中添加DMAP(700 mg，3.3 mmol)及Boc_2O(1.3 g，6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。用水稀釋混合物，用EtOAc(70 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，並在減壓下蒸發至乾。藉由矽膠管柱層析，由石油醚及乙酸乙酯(2:1)溶離來純化粗產物，產生呈白色固體狀之化合物**A36**與**A36a**之混合物(1.4 g，89%)。

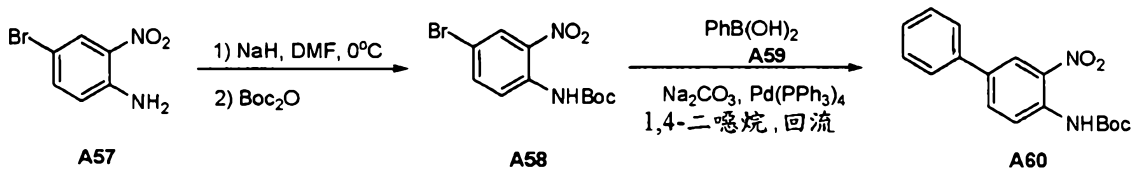
向化合物**A36**及**A36a**(1.4 g，5 mmol)於DMF(9 mL)中之溶液中添加碘異丙烷(1.7 g，10 mmol)及K_2CO_3(1.4 g，10 mmol)。在室溫下攪拌溶液16小時。用水稀釋反應混合物，用EtOAc(70 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，並在減壓下蒸發至乾。藉由製備型TLC分離出呈白色固體狀之化合物**A37**且用**NOE**分析鑑別(160 mg，10%)。

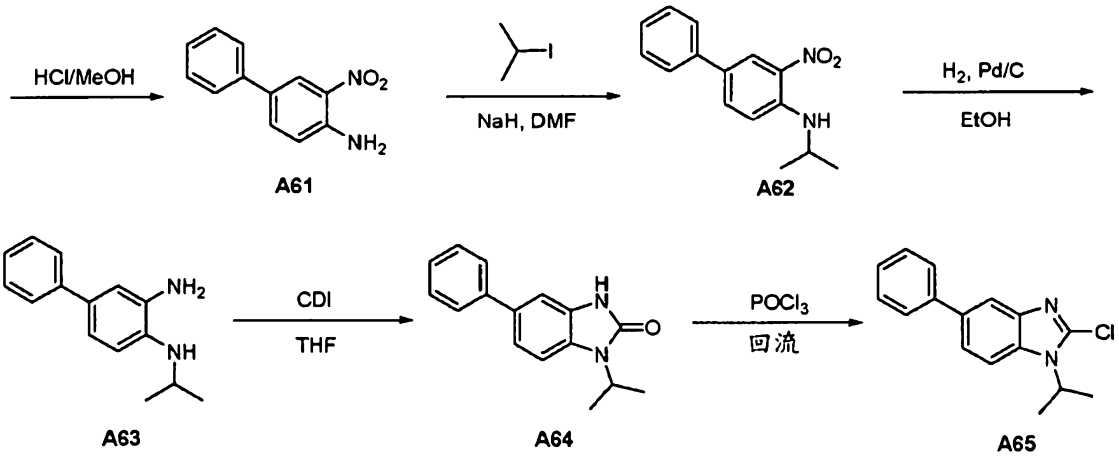
向燒瓶(50 mL)中裝入化合物**A37**(160 mg，0.5 mmol)及$POCl_3$(4 mL)。向混合物中添加TEA(50 mg，0.5 mmol)。在110℃下攪拌所得混合物8小時。物質耗盡後，用EtOAc(100 mL)稀釋混合物，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC純化粗產物，產生呈白色固體狀之化合物**A38**(38 mg，32%)。



使用如部分2.26中所述用於製備化合物**1223**之相同程序來製備化合物**290**(6.2 mg，11%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 772.4。

2.29 合成化合物262(2.8)





在0℃下向化合物**A57**(5 g，23.04 mmol)之DMF(25 mL)溶液中分批添加NaH(60%，1.01 g，25.3 mmol)。H_2析出完成後，經30分鐘將Boc_2O(5.53 g，25.3 mmol)之5 mL DMF溶液緩慢添加至反應混合物中。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。TLC顯示反應完成。用水淬滅反應物，將混合物溶解於水中且用乙酸乙酯(70 mL×3)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到化合物**A58**(3.2 g，43.8%)。

向燒瓶中裝入化合物**A58**(3.2 g，10.09 mmol)、Na_2CO_3 2.14 g，20.19 mmol)、化合物**A59**(2.7 g，20.19 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(2.33 g，2.018 mmol)。用氮氣使該燒瓶脫氣三次，接著添加1,4-二噁烷(20 mL)及一滴水。在氮氣保護下將所得混合物加熱至回流隔夜。反應完成後，使反應物冷卻至室溫且蒸發溶劑，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋殘餘物。濾出固體並在真空中濃縮濾液。藉由急驟層析純化殘餘物，得到化合物**A60**(1.5 g，47.3%)。

將化合物**A60**(1.5 g，4.78 mmol)溶解於HCl之MeOH溶液

(4 M，15 mL)中。在室溫下攪拌混合物18小時。TLC分析顯示反應完成。在減壓下濃縮反應混合物；將殘餘物溶解於水中且用飽和$NaHCO_3$水溶液鹼化，用乙酸乙酯(70 mL×3)萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，產生粗化合物**A61**，其不經進一步純化即可直接用於下一步驟(1.0 g，98%)。

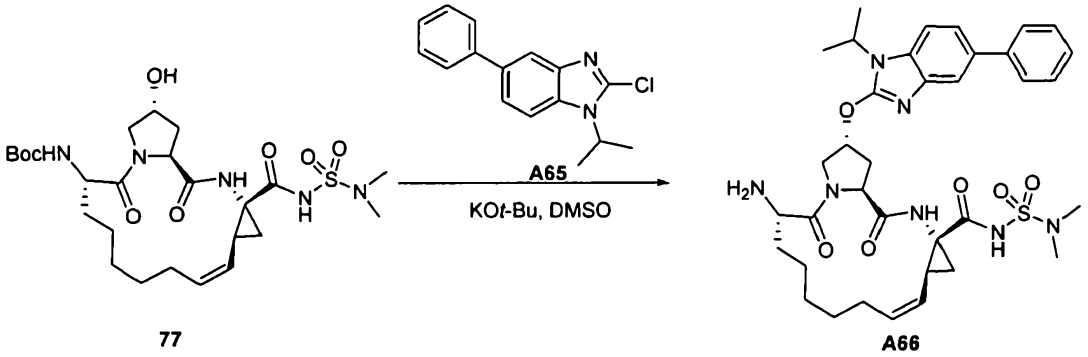
在0℃下向化合物**A61**(490 mg，2.29 mmol)之DMF(5 mL)溶液中分批添加NaH(60%，110 mg，2.75 mmol)。攪拌15分鐘後，向其中添加2-碘丙烷(389 mg，2.29 mmol)。在室溫下攪拌混合物20小時。TLC分析顯示反應完成。用水稀釋混合物，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**A62**(200 mg，34.0%)。

用氫氣使化合物**A62**(200 mg，1.17 mmol)與Pd/C(30 mg)於EtOH(10 mL)中之混合物脫氣三次，接著在室溫下在氫氣氛圍壓力(30 psi)下攪拌18小時。反應完成後，過濾混合物且在真空中濃縮濾液，得到粗化合物**A63**，其不經進一步純化即可直接用於下一步驟(250 mg，95%)。

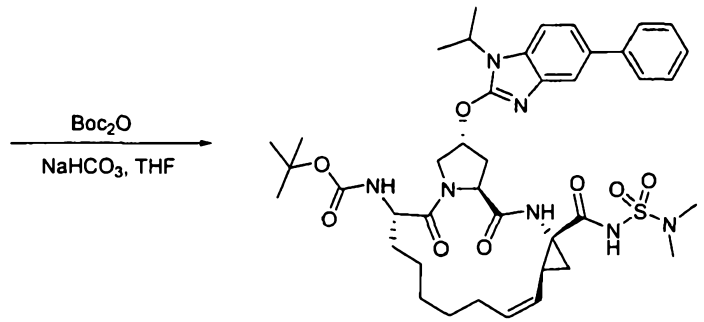
向化合物**A63**(250 mg，1.1 mmol)之THF(5 mL)溶液中添加CDI(361 mg，2.2 mmol)，在室溫下攪拌所得混合物隔夜。用TLC監測反應物。反應完成後，在減壓下移除溶劑，且藉由製備型TLC純化所得混合物，產生呈棕色固體狀之化合物**A64**(200 mg，72%)。

將化合物**A64**(120 mg，0.47 mmol)之$POCl_3$(3 mL)溶液加

熱至回流後維持16小時。TLC分析顯示反應完成。冷卻至室溫後，將混合物傾倒於冰水中，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，接著用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮，產生粗化合物**A65**(120 mg，94%)，其不經進一步純化即可直接用於下一步驟。



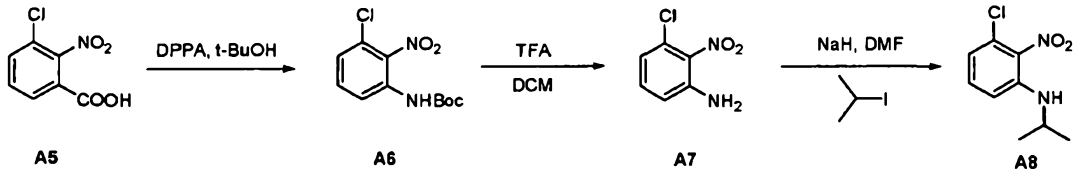
77　　A66



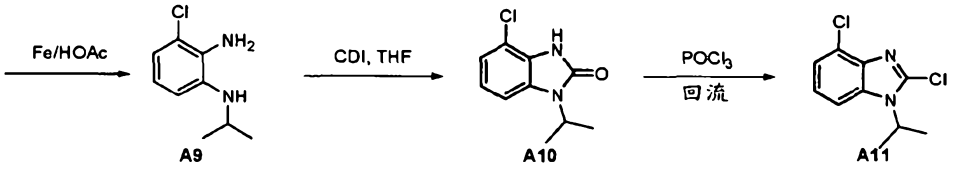
262

使用如部分2.26中所述用於製備化合物**1223**之相同程序來製備化合物**262**(54.4 mg，17.5%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 806.5。

2.30 合成化合物263及264



A5　　A6　　A7　　A8



用DPPA(5.75 g，20.9 mmol)處理含有Et_3N(2.9 mL，20.9mmol之化合物**A5**(4 g，19.9 mmol)之t-BuOH(20 mL)溶液且在100℃下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，將混合物傾倒於水中且用EtOAc(100 mL×3)萃取，合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮。用矽膠管柱層析，由石油醚及乙酸乙酯(7:1)溶離來純化殘餘物，得到化合物**A6**(5 g，92%)。

向燒瓶中裝入化合物**A6**(5 g，18 mmol)、TFA(5 mL)及無水CH_2Cl_2(15 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。物質耗盡後，在減壓下移除過量TFA。將殘餘物溶解於水中且用NH_4OH鹼化。用EtOAc(100 mL×3)萃取水層，合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，得到化合物**A7**(3 g，95%)。

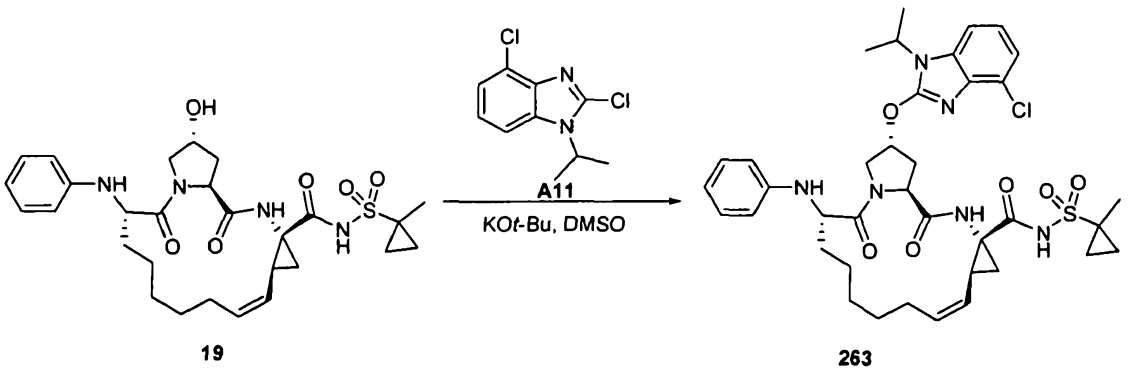
向燒瓶中裝入化合物**A7**(2 g，11.6 mmol)及DMF(15 mL)且用氮氣淨化。在0℃下向所得混合物中分批添加NaH(60%，0.93 g，23.2 mmol)。在0℃下攪拌30分鐘後，向其中逐滴添加2-碘丙烷(3.9 g，23.2 mmol)。接著使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。藉由添加MeOH緩慢淬滅混合物，接著溶解於水中。用EtOAc(70 mL×3)萃取水層，合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，得到化合物**A8**(1.8 g，72%)，其不經進一步純化即可

直接用於下一步驟。

向圓底燒瓶中裝入化合物**A8**(1.3 g，6.06 mmol)；添加MeOH(20 mL)及HOAc(6 mL)以將其溶解。在室溫下向所得混合物中分批添加鐵粉(1.35 g，24.24 mmol)。藉由TLC監測反應。攪拌1小時後，反應完成，在減壓下移除溶劑，用飽和$NaHCO_3$水溶液使殘餘物鹼化至pH=9-10，添加EtOAc(150 mL)。過濾混合物，且用鹽水洗滌濾液，經無水Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，得到呈棕色油狀物之化合物**A9**(0.5 g，45%)。

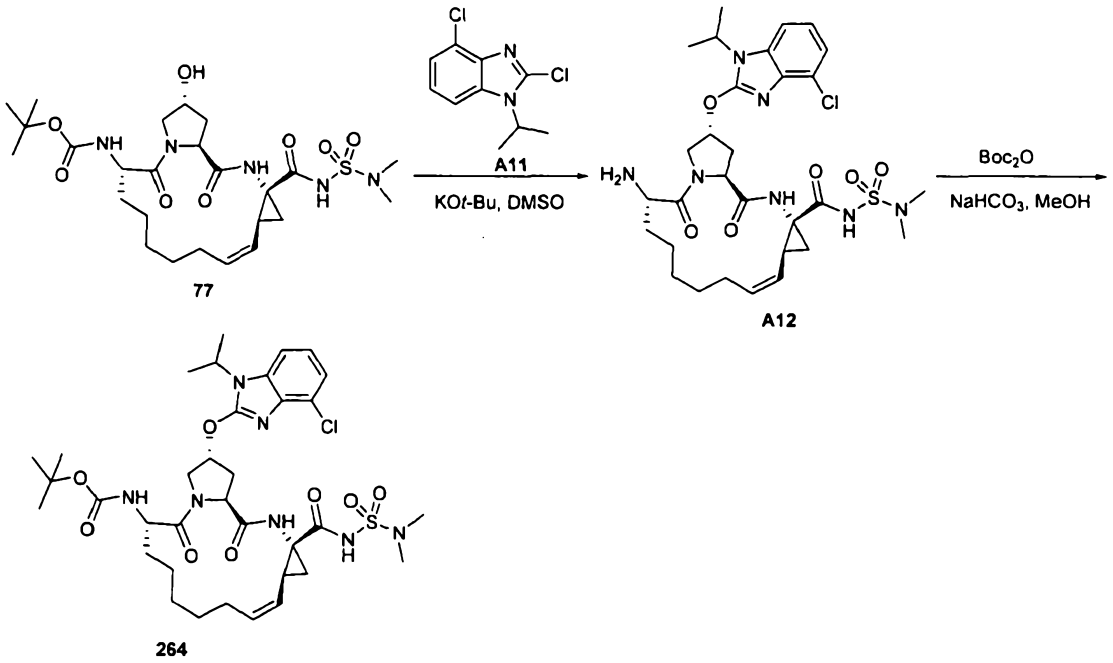
向微波管中裝入化合物**A9**(550 mg，3 mmol)、CDI(0.97 g，6 mmol)及無水THF(5 mL)，在120℃下在微波下加熱反應混合物1小時。冷卻至室溫後，濃縮混合物，用矽膠管柱層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**A10**(200 mg，32%)。

使用如部分2.28中所述用於製備化合物**A65**之程序來製備化合物**A11**(40 mg，91%)。



向燒瓶中裝入化合物**19**(56 mg，0.1 mmol)及DMSO(1.5 mL)，用氮氣淨化溶液，接著向其中添加KOt-Bu(45 mg，0.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。添加化合物

A11(23 mg，0.1 mmol)且在室溫下攪拌混合物12小時。LCMS顯示反應完成且由冰水使反應物驟冷，用HCl水溶液(1 N)酸化至pH=5-6，用EtOAc(20 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。用製備型HPLC純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之**263**(17 mg，23%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 751.3。

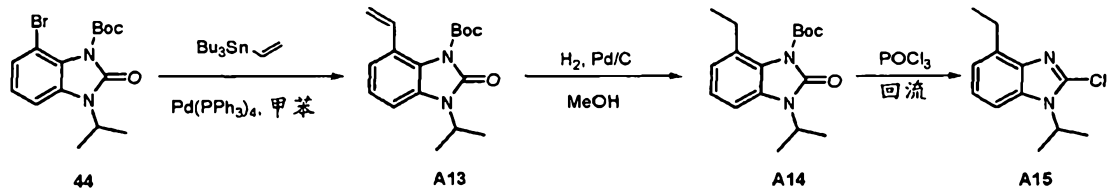


向燒瓶中裝入化合物77(57 mg，0.1 mmol)及DMSO(1.5 mL)，用氮氣淨化溶液，接著向其中添加KOt-Bu(45 mg，0.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。添加化合物**A11**(23 mg，0.1 mmol)且在室溫下攪拌混合物12小時。LCMS顯示反應完成且化合物**A12**為主要產物。由冰水使反應物驟冷，用HCl水溶液(1 M)中和至pH=6-7，所得混合物直接用於下一步驟。

向以上所得混合物中添加MeOH(2 mL)、水(0.2 mL)及$NaHCO_3$(10 mg，0.12 mmol)。接著亦添加Boc_2O(22 mg，

0.1 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。接著蒸發甲醇，用HCl水溶液(1 N)使混合物酸化至pH=5-6，用EtOAc(15 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。用製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之化合物**264**(21 mg，28%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 764.2。

2.31 合成化合物265(1.5)

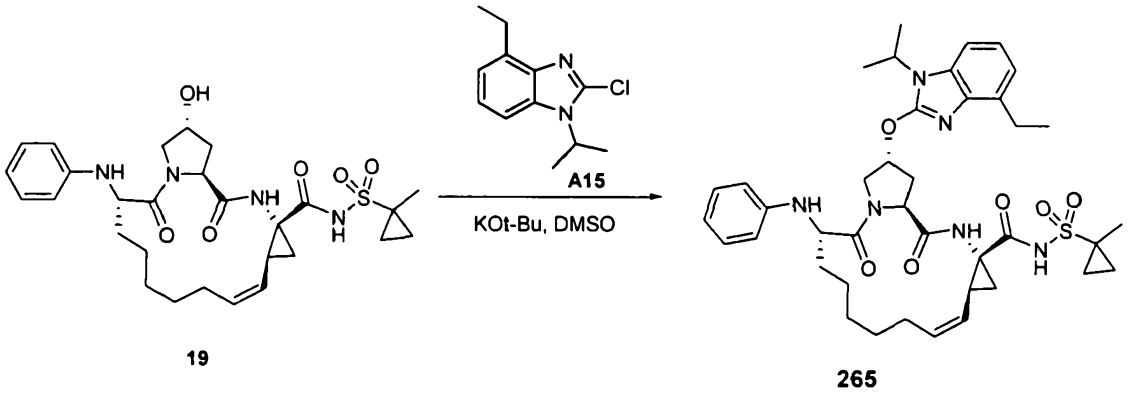


向化合物**44**(0.12 g，0.34 mmol)之甲苯(20 mL)溶液中添加三丁基伸乙基錫(0.32 g，1.02 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.04 g，0.034 mmol)。用氮氣使混合物脫氣三次且在氮氣氛圍下加熱至回流後維持12小時。在真空中移除溶劑，且藉由製備型TLC純化殘餘物，產生呈淡黃色油狀物之化合物**A13**(70 mg，68%)。^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 7.18-7.14 (m, 2H), 7.02 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.88-6.74 (m, 1H), 5.15 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.55 (d, *J*=6.8Hz, 6H)。

在氮氣氛圍下向高壓釜中裝入化合物**A13**(0.07 g，2.23 mmol)、MeOH(10 mL)及Pd/C(0.01 g)。接著用氫氣使混合物脫氣三次且在室溫下在氫氣氛圍(30 psi)下攪拌4小時。反應完成後，過濾混合物，且濃縮濾液，產生呈淡黃色油

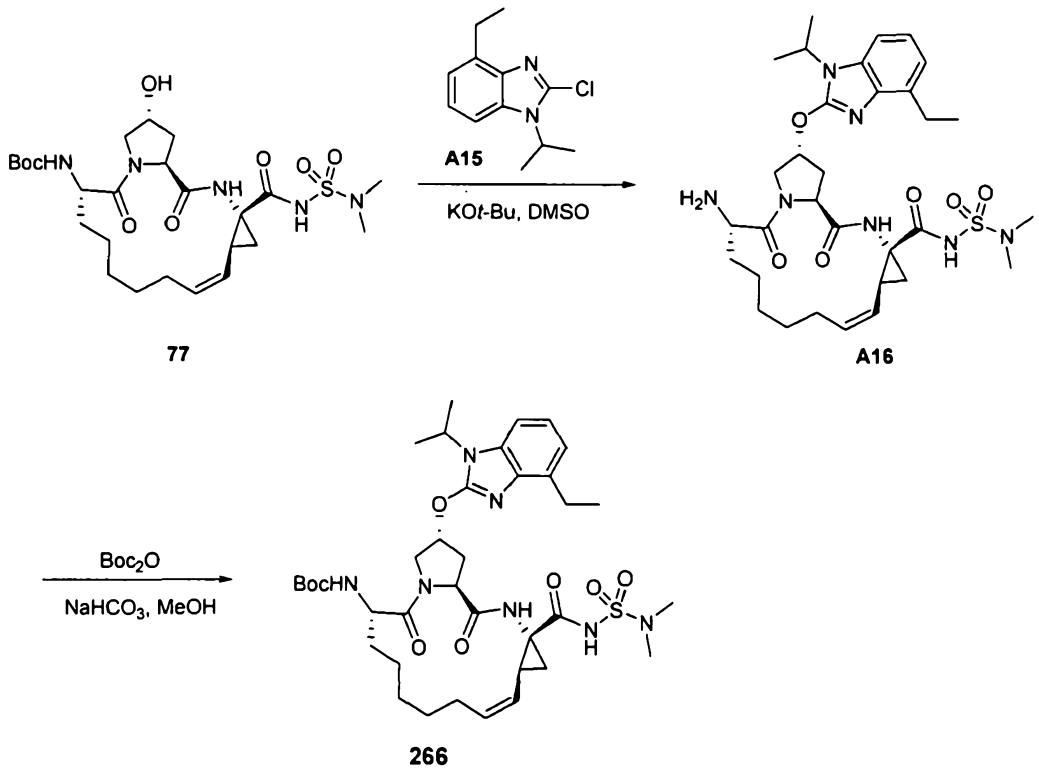
狀物之化合物**A14**(70 mg，99%)。

使用如部分2.28中所述用於製備化合物**A65**之程序來製備化合物**A15**。



使用如部分2.22中所述用於製備化合物**288**之相同程序來製備化合物**265**(9 mg，17%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 745.4。

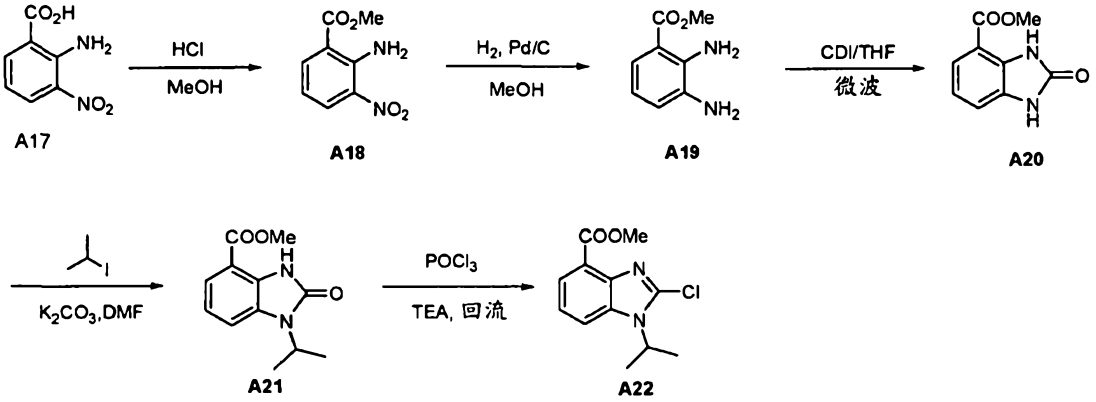
2.32 合成化合物266(2.10)



使用如部分2.26中所述用於製備化合物**1223**之相同程序

來製備化合物**266**(4.5 mg，12%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 758.4。

2.33 合成化合物267-275(1.6)



將化合物**A17**(20 g，109.9 mmol)溶解於HCl/甲醇溶液(4 M，300 mL)中且在氮氣下使混合物回流12小時。反應完成後，在減壓下濃縮混合物，接著用飽和$NaHCO_3$水溶液中和。用EtOAc(200 mL×3)萃取水層，合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，產生粗產物，用矽膠管柱層析(PE:EtOAc=30:1)純化，得到化合物**A18**(20.1 g，93%)。

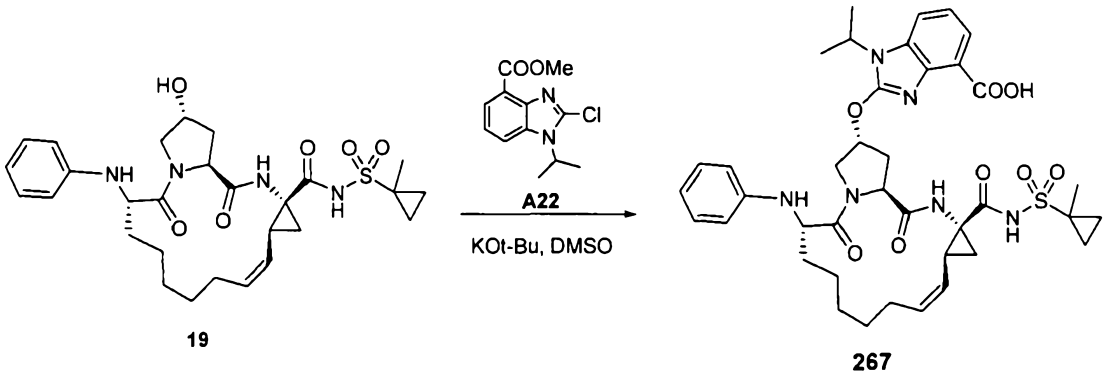
向化合物**A18**(20.0 g，102 mmol)之MeOH(1 L)溶液中添加Pd/C(4 g)。在室溫下在50 psi壓力下使反應混合物氫化12小時。反應完成後，過濾混合物並在減壓下濃縮，產生粗產物**A19**(14.0 g，83%)，其不經進一步純化即可直接用於下一步驟。

向化合物**A19**(14.0 g，84.3 mmol)之無水THF(400 mL)溶液中添加CDI(54.6 g，337 mmol)。在120℃下在微波作用器中照射混合物20分鐘。隨後，使混合物冷卻至室溫且用

HCl水溶液(0.1 M)中和。過濾混合物且用EtOAc(150 mL×3)萃取，合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，產生粗化合物**A20**(13.5 g，83%)，其不經進一步純化即可直接用於下一步驟。

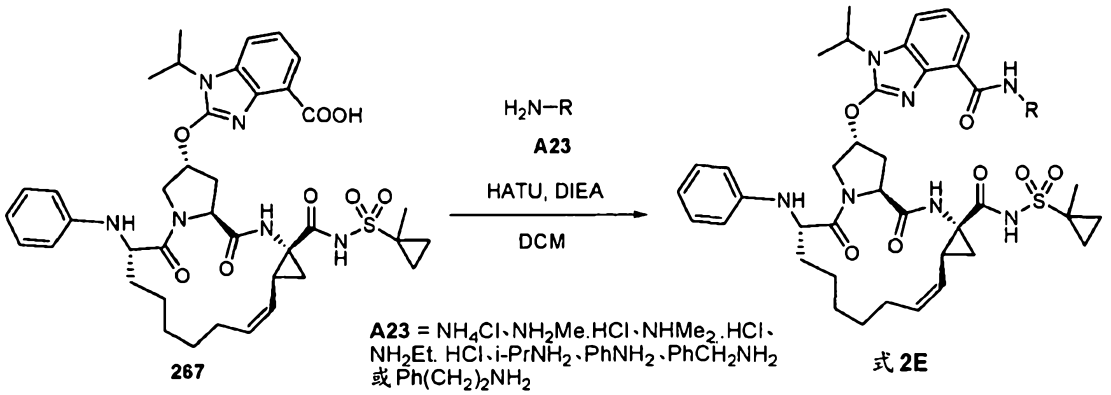
向化合物**A20**(2.0 g，11.4 mmol)及無水K_2CO_3(3.2 g，22.7 mmol)於DMF(60 mL)中之混合物中添加2-碘丙烷(2.3 g，13.6 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將混合物溶解於水中且用HCl水溶液(1 M)中和。用EtOAc(70 mL×3)萃取混合物，合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，產生粗產物。用矽膠管柱層析(PE:EtOAc=20:1)純化，得到化合物**A21**(1.3 g，49%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 234.7。**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.96 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 4.68-4.64 (m, 1H), 1.39 (d, *J*=6.4Hz, 6H)。

使用如部分2.28中所述用於製備化合物**A65**之程序來製備化合物**A22**(3 g，41%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 252.8。



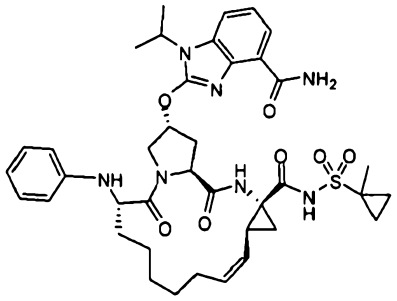
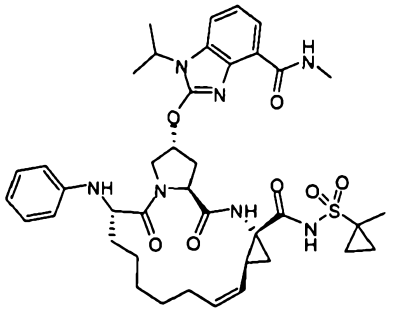
使用如部分2.22中所述用於製備化合物**288**之程序來製備化合物**267**(29 mg，19%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$

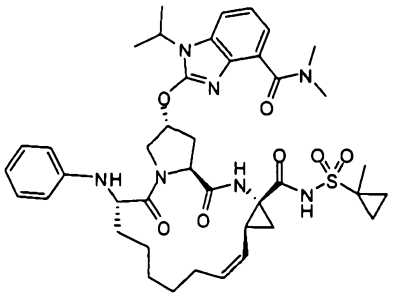
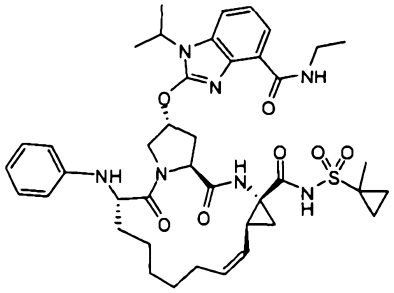
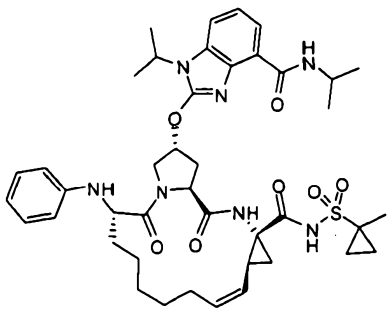
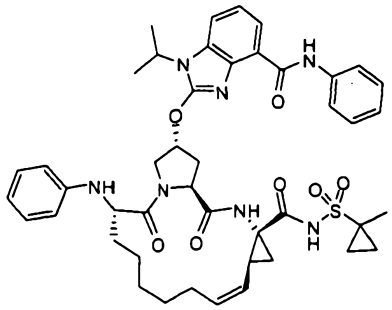
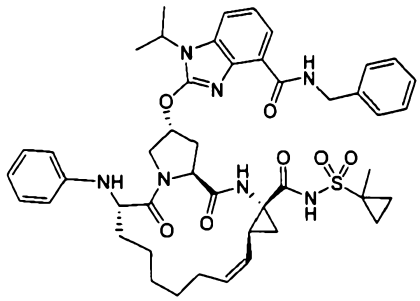
761.5。

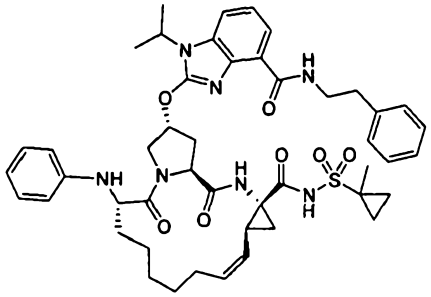


向化合物**267**(1當量)之CH_2Cl_2溶液中添加HATU(1.5當量)、DIEA(4.0當量)及胺**A23**(1.2當量)。在室溫下攪拌反應混合物12小時。LCMS監測反應，接著在真空中濃縮混合物。用製備型HPLC純化殘餘物，得到**式2E**。使用此程序製備以下化合物。

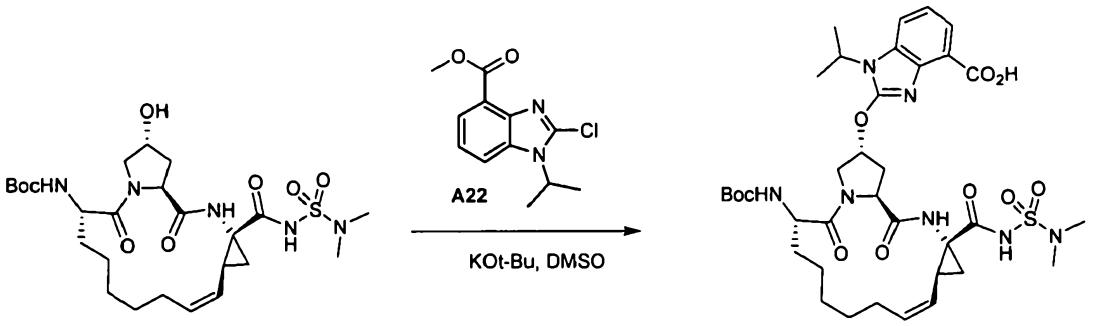
表6. 根據用於製備**式2E**之程序製備之化合物

化合物	結構	產量
268		35 mg，92%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 760.5。
269		19 mg，49%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 774.3。

化合物	結構	產量
270		20 mg，51%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 788.6。
271		22.1 mg，56%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 788.6。
272		16 mg，40%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 802.3。
273		18 mg，43%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 836.3。
274		13.5 mg，32%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 850.3。

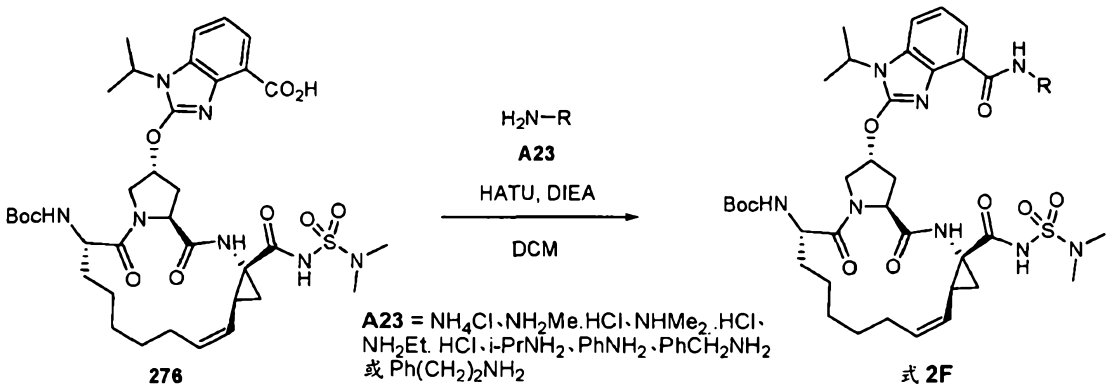
化合物	結構	產量
275		15.5 mg，34%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 864.3。

2.34 合成化合物276-284(2.11)



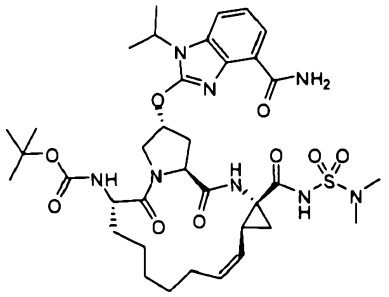
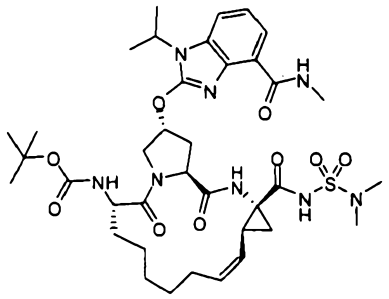
77 276

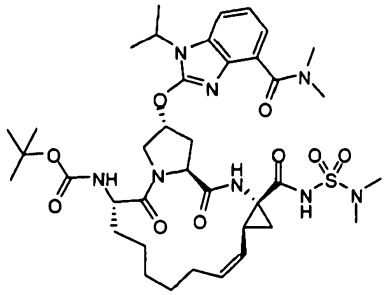
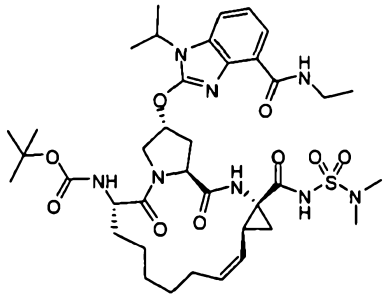
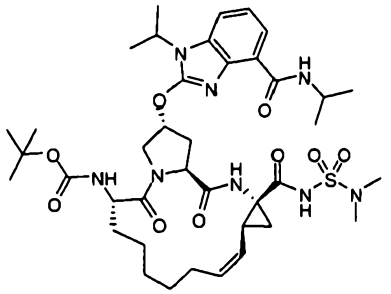
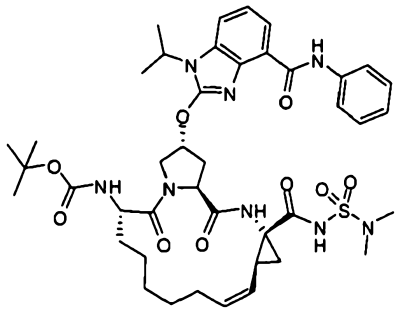
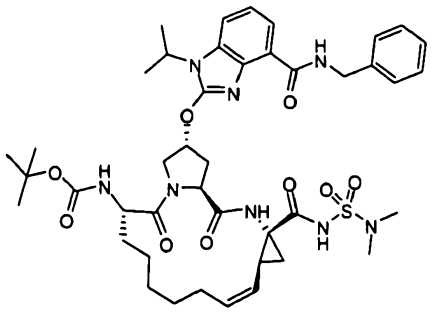
向燒瓶中裝入化合物77(114 mg，0.2 mmol)、KO*t*-Bu(101 mg，0.9 mmol)及DMSO(3 mL)。在0℃下在氮氣下攪拌所得混合物30分鐘。接著向其中添加化合物**A22**(60 mg，0.24 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。用LCMS監測反應。LCMS顯示反應完成且**276**為主要產物。由冰水使反應混合物驟冷，用HCl水溶液(1 M)酸化至pH=6，用EtOAc(30 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。用製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**276**(31.5 mg，20%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 774.5。

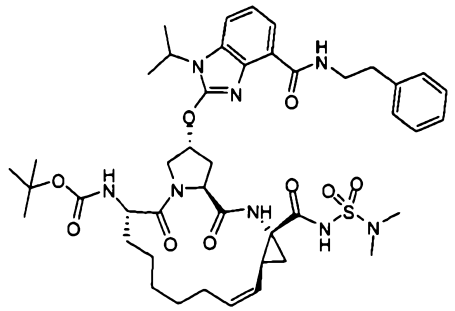


向化合物**276**(1當量)之CH_2Cl_2溶液中添加HATU(1.5當量)、DIEA(4.0當量)及胺**A23**(1.2當量)。在室溫下攪拌反應混合物12小時。LCMS監測反應。反應完成後，在真空中濃縮混合物。用製備型HPLC純化殘餘物，得到式**2F**。使用此程序製備以下化合物。

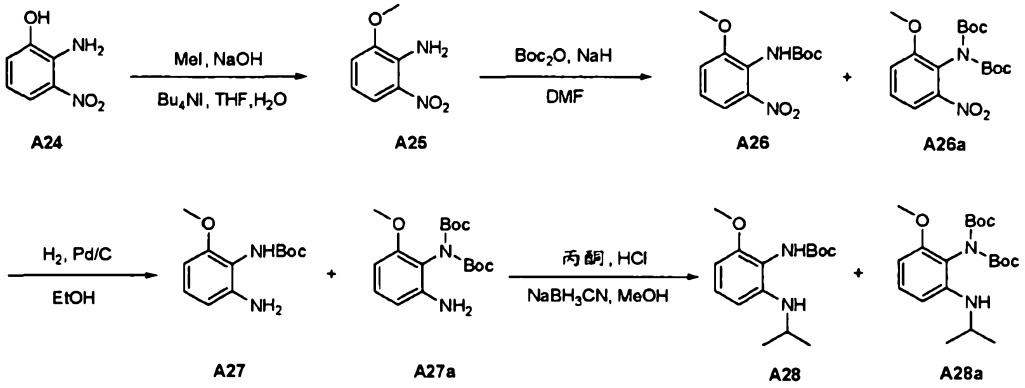
表7. 根據用於製備式**2F**之程序製備之化合物

化合物	結構	產量
277		16 mg，41%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 773.6。
278		12.5 mg，32%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 787.6。

化合物	結構	產量
279		29.5 mg，74%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 801.6。
280		26 mg，65%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 801.6。
281		17.5 mg，43%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 815.6。
282		8 mg，20%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 849.5。
283		12.5 mg，38%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 863.4。

化合物	結構	產量
284		13 mg，46%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 877.5。

2.35 合成化合物285(1.7)



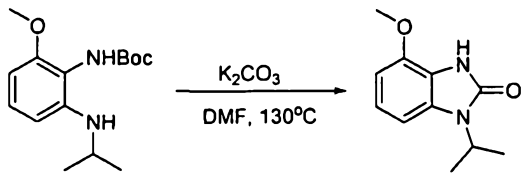
將碘化四丁基銨(0.4 g，1.08 mmol，0.4當量)、氫氧化鈉(4 g，100 mmol，3.8當量，於4 mL水中)及碘代甲烷(3.4 mL，64.8 mmol，2.5當量)添加至化合物**A24**(4 g，25.95 mmol，1當量)之80 mL THF溶液中。在室溫下攪拌混合物隔夜。TLC分析顯示反應完成。在真空下移除溶劑，且用水稀釋殘餘物，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，產生粗化合物**A25**(4.5 g，103%)，其不經進一步純化即可直接用於下一步驟。

向燒瓶中裝入NaH(60%，0.71 g，17.8 mmol)及5 mL DMF。在0℃下將化合物**A25**(2 g，11.89 mmol)之15 mL DMF溶液添加至該燒瓶中。攪拌30分鐘後，在0℃下添加

二碳酸二第三丁酯(2.59 g，11.89 mmol)之6 mL DMF溶液。使混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。TLC分析顯示物質耗盡。用水稀釋混合物，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，產生化合物**A26**與**A26a**之混合物(1.47 g)。

使用與部分2.32中所述用於製備化合物**A19**的程序類似之程序製備中間物**A27**及**A27a**。

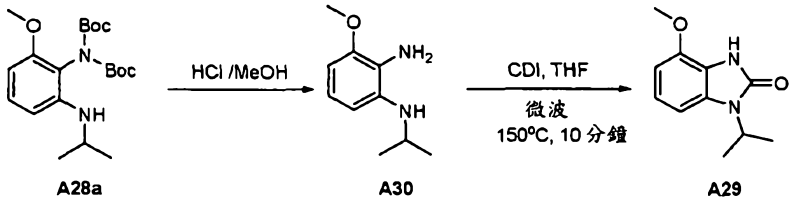
向化合物**A27**及**A27a**(600 mg)於MeOH(4.5 mL)中之溶液中添加丙酮(0.37 mL，5.0 mmol)及濃鹽酸(0.27 mL)且在室溫下再攪拌混合物1小時。隨後，在0℃下分批添加氰基硼氫化鈉且在室溫下攪拌混合物2小時。將反應混合物溶解於水中且用飽和$NaHCO_3$水溶液鹼化至pH=9。用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取混合物。合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，分別產生化合物**5**(180 mg)及**5a**(270 mg)。



A28 **A29**

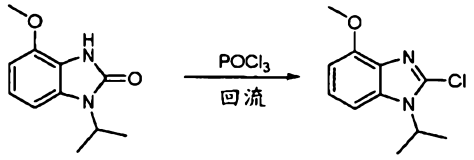
向化合物**A28**(100 mg，0.356 mmol)之DMF(3 mL)溶液中添加K_2CO_3(52 mg，0.36 mmol)。在130℃下加熱反應混合物8小時。TLC分析顯示反應完成。用水稀釋混合物，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮。藉由製備型TLC純化殘

餘物，產生化合物**A29**(50 mg，68%)。



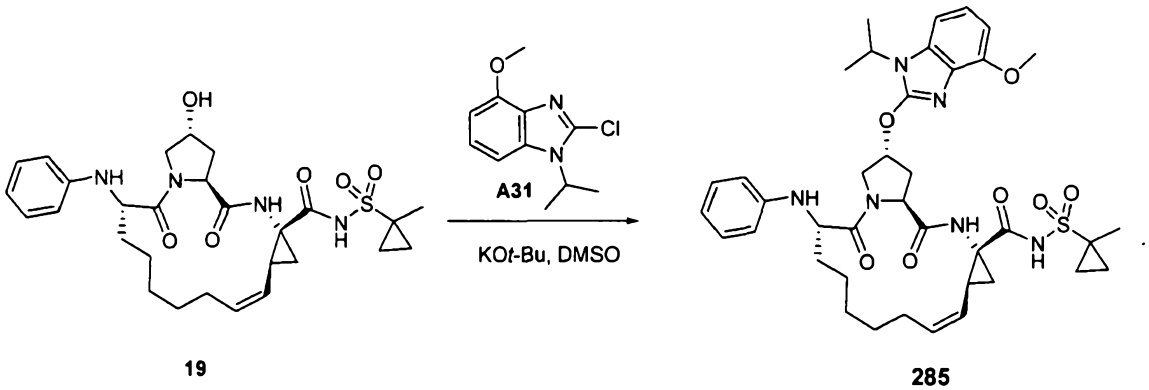
A28a　　A30　　A29

向游離胺**A30**(0.5 g，3.62 mmol)之8 mL THF溶液中添加CDI(2.36 g，14.48 mmol)。在150℃下微波加熱反應容器10分鐘。TLC分析顯示反應完成。使反應混合物冷卻至室溫，在真空中濃縮。用HCl水溶液(1 M)酸化殘餘物。形成沈澱物且藉由過濾收集。固體為化合物**A29**(90 mg，65%)。



A29　　A31

按照如部分2.28中所述用於製備化合物**A65**之程序來製備化合物**A31**。

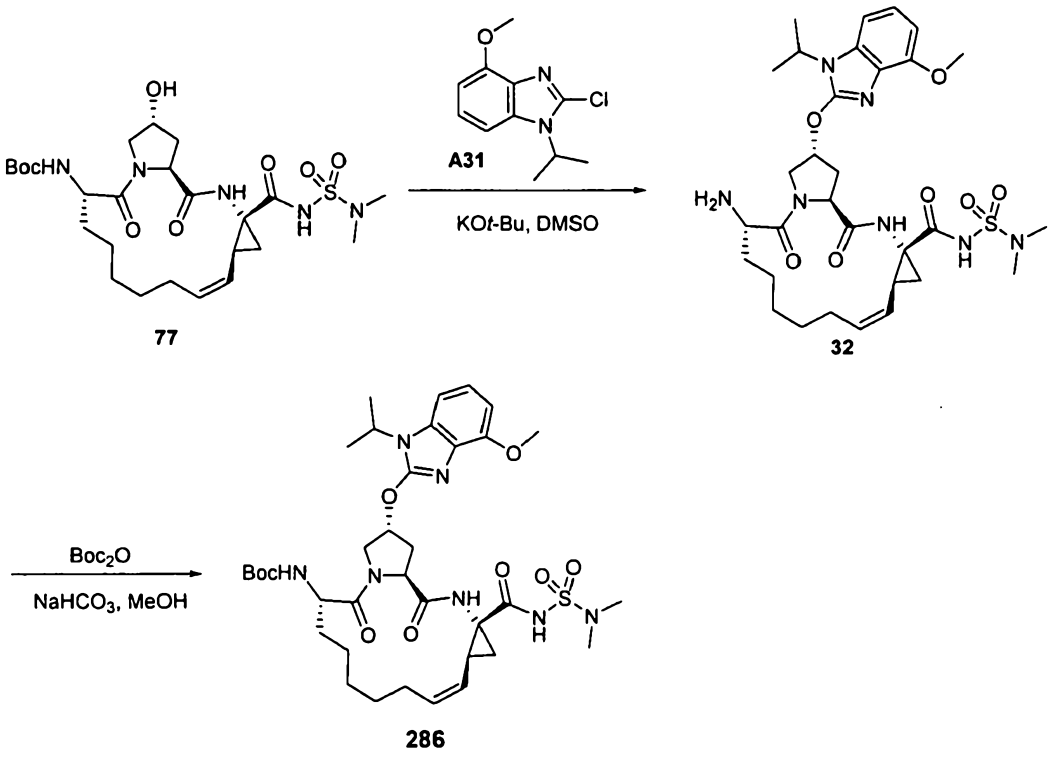


19　　285

使用如部分2.22中所述用於製備化合物**288**之相同程序來製備化合物**285**(15.2 mg，23%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$

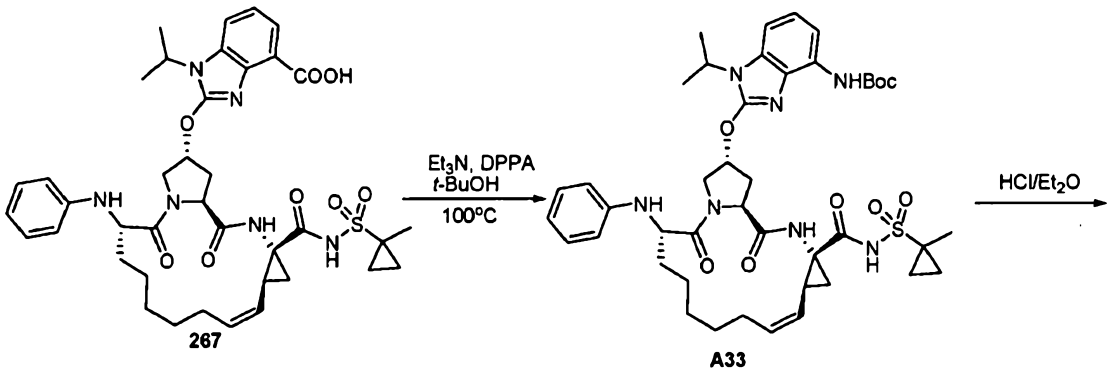
747.4。

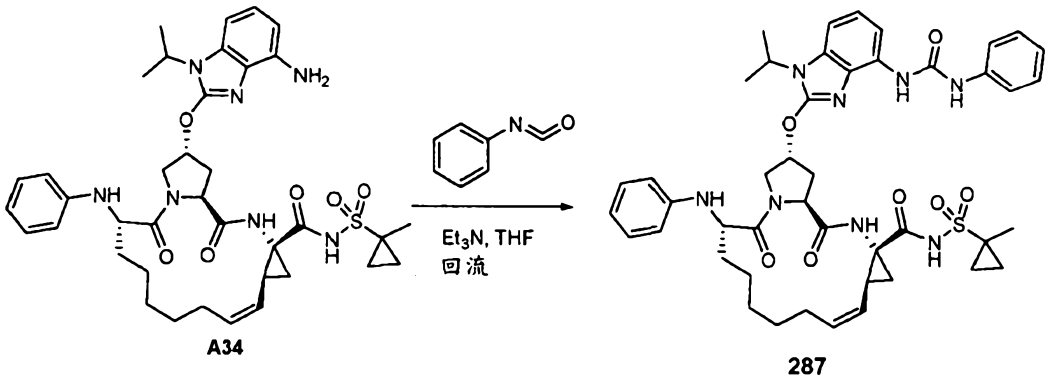
2.36 合成化合物286(2.12)



使用如部分2.25中所述用於製備化合物**1217**之相同程序來製備化合物**286**(17 mg，30%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 760.3。

2.37 合成化合物287(1.8)





A34　　287

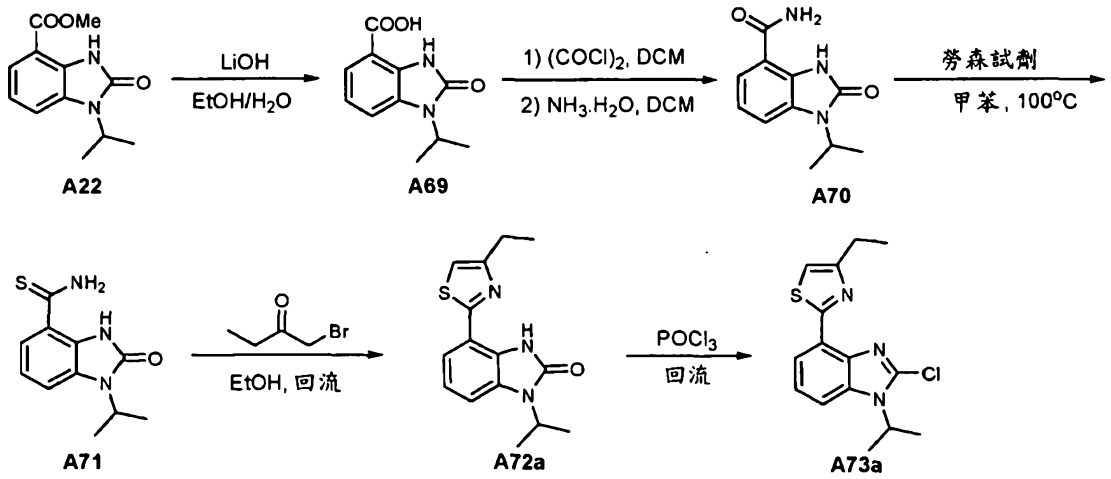
向化合物**267**(40 mg，0.053 mmol)之*t*-BuOH(2 mL)溶液中添加DPPA(15.2 mg，0.055 mmol)及Et_3N(22 mg，0.210 mmol)。在100℃下加熱混合物4.5小時。LCMS顯示反應完成。冷卻後，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應混合物，用檸檬酸水溶液(5%)及飽和$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在真空下濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，產生呈黃色固體狀之化合物**A33**(11 mg，23%)。

向燒瓶中裝入化合物**A33**(11 mg，0.013 mmol)及HCl(氣體)之Et_2O溶液(3 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。TLC分析顯示反應完成。在真空下移除溶劑，產生呈淡黃色固體狀之化合物**A34**，其直接用於下一步驟(10 mg，99%)。

向化合物**A34**(15 mg，0.0195 mmol)之無水THF(2 mL)溶液中添加1-異氰酸酯基苯及Et_3N(3 mg，0.0293 mmol)。將反應混合物加熱至回流後維持8小時。用LCMS監測反應。反應完成後，在真空中濃縮混合物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**287**(2.4 mg，15%)。MS (ESI) m/z

$(M+H)^+$ 851.4。

2.38 合成化合物292及293



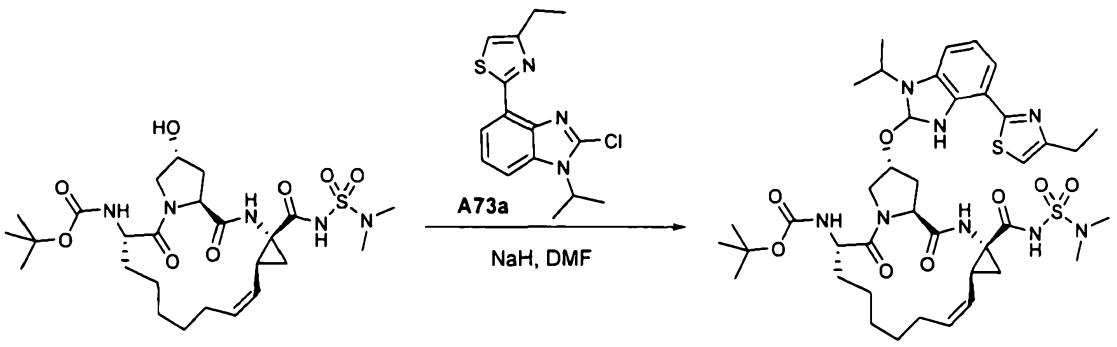
製備化合物**A73a**：將化合物**A22**(323 mg，1.38 mmol)溶解於乙醇(4 mL)及水(2 mL)中，向所得溶液中添加LiOH(165 mg，6.9 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，在減壓下移除溶劑，用HCl水溶液(1 M)使水層酸化至pH=4-5，用EtOAc萃取(40 mL×3)，用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，產生粗化合物**A69**(300 mg，99%)，其不經進一步純化即可直接用於下一步驟。

在0℃下向化合物**A69**(200 mg，0.91 mmol)之無水CH_2Cl_2(5 mL)溶液中添加乙二醯氯(127 mg，1 mmol)及DMF(一小滴)。在室溫下攪拌混合物40分鐘。接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於無水CH_2Cl_2(5 mL)中，向所得溶液中添加氨(0.5 mL)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應完成後，過濾混合物並濃縮，產生呈白色固體狀之化合物**A70**(130 mg，65%)。

向燒瓶中裝入化合物**A70**(300 mg，1.36 mmol)、勞森試劑(278 mg，0.682 mmol)及甲苯(8 mL)。在100℃下攪拌混合物3小時。用LCMS監測反應。反應完成後，在真空中濃縮混合物且用製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**A71**(200 mg，62%)。

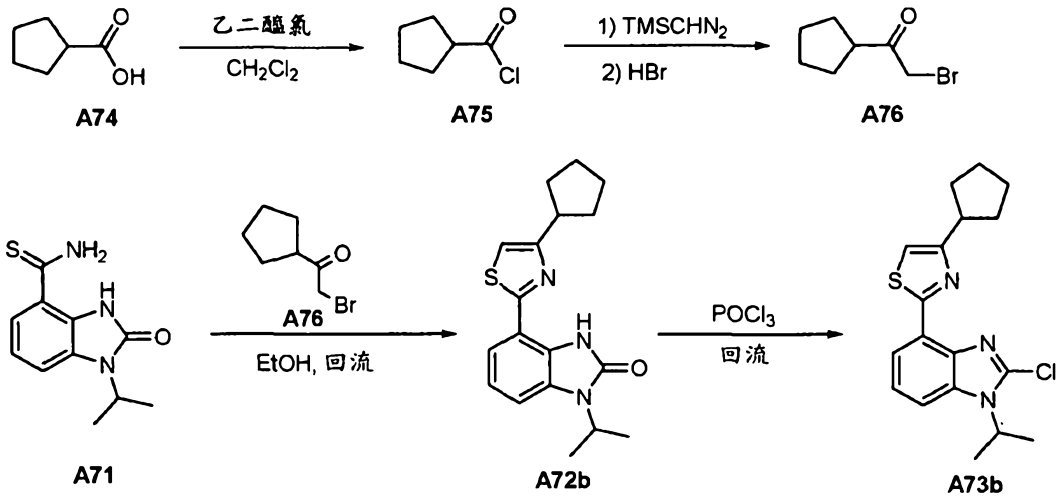
向燒瓶中裝入化合物**A71**(30 mg，0.128 mmol)、1-溴丁-2-酮(20 mg，0.128 mmol)及乙醇(2 mL)。在100℃下攪拌反應混合物1小時。用LCMS監測反應。反應完成後，在真空中濃縮混合物且用製備型TLC純化殘餘物，產生產物**6**(21 mg，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 9.90 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.77 (d, *J*=28Hz, 1H), 2.86 (d, *J*=22Hz, 2H), 1.58-1.55 (m, 6H), 1.35 (d, *J*=15.2Hz, 6H)。

向燒瓶中裝入化合物**A72**(21 mg，0.07 mmol)及$POCl_3$(1 mL)。在100℃下攪拌混合物5小時。冷卻至室溫後，將混合物傾倒於冰水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮，產生化合物**A73a**(22 mg，100%)。



77　　292

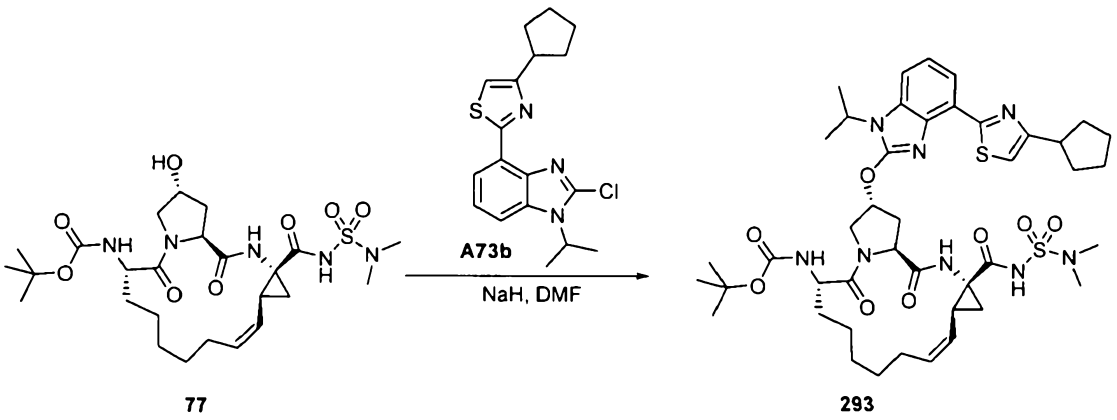
製備化合物**292**：在0℃下向化合物**77**(50 mg，0.087 mmol)之DMF(1 mL)溶液中添加NaH(60%，25 mg，0.632 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物1小時，接著向其中添加化合物**A73a**(29 mg，0.097 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用LCMS監測反應。反應完成後，用冰水使混合物驟冷，用HCl水溶液(1 M)酸化至pH=5-6，用EtOAc(30 mL×3)萃取，用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，產生呈白色固體狀之化合物**292**(20 mg，27%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 841.4。



製備化合物**A73b**：在0℃下向化合物**A74**(2.5 g，21.9 mmol)之無水CH_2Cl_2(30 mL)溶液中添加乙二醯氯(2.37 mL，28 mmol)及一滴DMF。在室溫下攪拌所得混合物2小時。接著在真空中濃縮混合物且將殘餘物溶解於無水THF(20 mL)中，得到化合物**A75**。向溶液中逐滴添加$TMSCHN_2$(2.0 M THF溶液，52 mL，105 mmol)。添加完成後，在0℃下攪拌混合物1小時。隨後，添加HBr/AcOH溶

液(6.1 mL)。在0℃下持續攪拌30分鐘，接著在室溫下攪拌12小時。將混合物傾倒於水中且用EtOAc(100 mL×3)萃取，用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，得到粗**A76**(4 g，95%)，其不經進一步純化即可直接用於下一步驟。

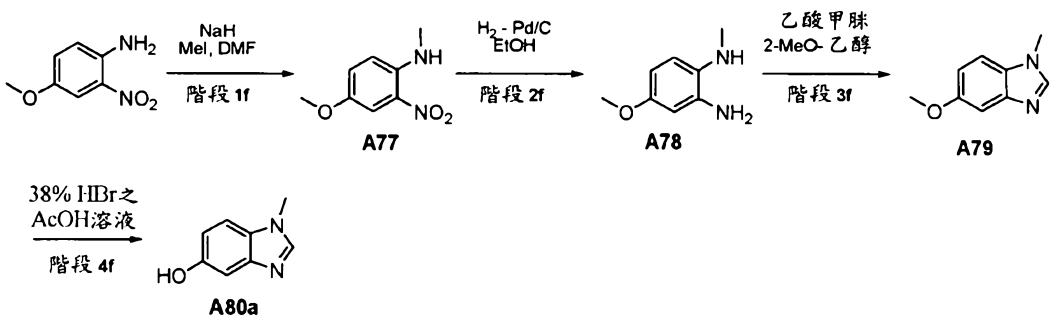
按照以上用於製備化合物**A72a**及**A73a**之相同程序，使用化合物**A76**製備化合物**A72b**(150 mg，61%，MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 327.9)及**A73b**(150 mg，95%，MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 345.8)。



77　　293

使用與製備化合物**292**相同之程序，使用化合物**A73b**替代化合物**A73a**來製備化合物**293**。得到66 mg，21%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 881.3。

2.39 合成化合物294-299



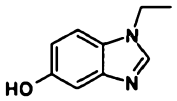
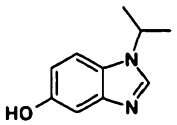
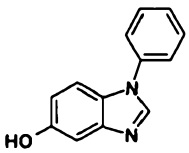
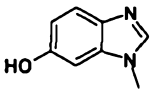
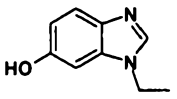
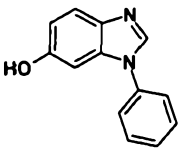
製備前驅物：將4-甲氧基-2-硝基-苯胺(2.0 g，11.9 mmol，1.0當量)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中且在冰浴上冷卻溶液。將氫化鈉(60%油分散液，522 mg，13.1 mmol，1.1當量)分批添加至冷溶液中。在周圍溫度下再攪拌反應混合物10分鐘。以單份形式添加碘代甲烷(1.11 mL，17.8 mmol，1.5當量)。在35℃下攪拌反應混合物90分鐘。反應完成後，使反應混合物分配於水(50 mL)與乙酸乙酯(50 mL)之間。收集有機相且進一步用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水相。合併有機相，用水(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生2.16 g(99%產率)呈紅色固體狀之化合物**A77**，其不經進一步純化即可用於下一步驟。LC-MS：純度93% (UV), t_R 1.84分鐘，m/z $[M+H]^+$ 182.95 (MET/CR/1278)。

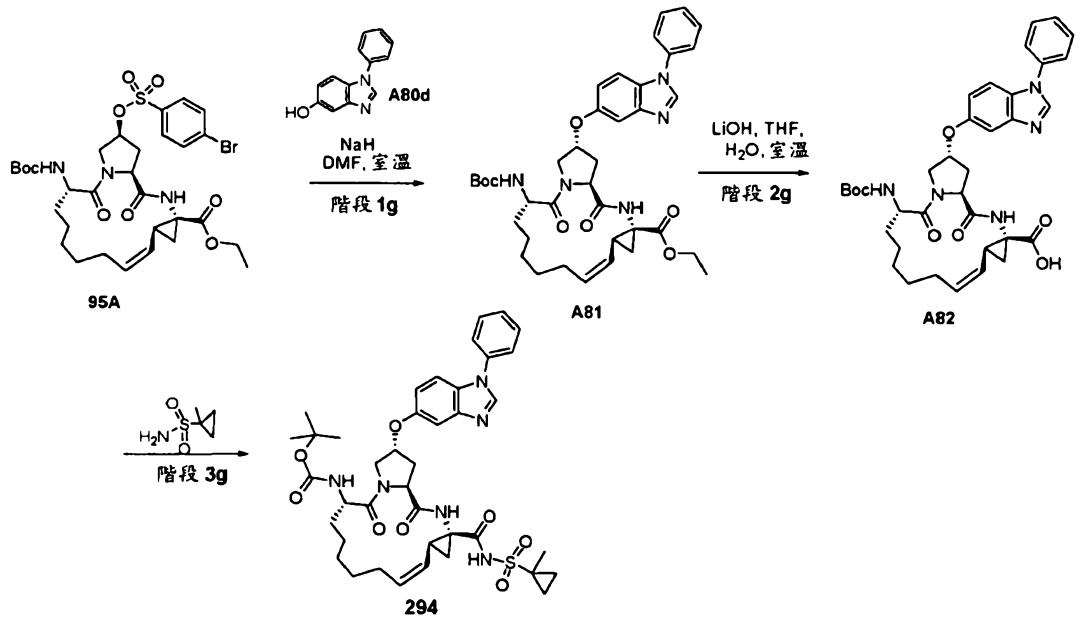
將2-甲胺基-5-甲氧基-硝基苯**A77**(2.16 g，11.9 mmol，1.0當量)溶解於乙醇(47 mL)與四氫呋喃(9 mL)之混合物中。添加10% Pd/C(50%濕的，432 mg，10 wt%)且用氮氣沖洗反應燒瓶3次，接著置於氫氣氛圍下12小時。在微纖維玻璃紙上過濾反應混合物且在真空中移除溶劑，產生1.75 g(99%產率)呈紅色固體狀之化合物**A78**，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.62 (d, *J*=8.39 Hz, 1 H) 6.35-6.42 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.05-3.58 (m, 2 H) 2.83 (s, 3 H) 1.27 (s, 1 H)。LC-MS：純度99% (UV), t_R 0.49分鐘，m/z $[M+H]^+$ 153.00 (MET/CR/1278)。

將2-甲胺基-5-甲氧基-苯胺**A78**(1.75 g，11.8 mmol，1.0當量)及乙酸甲脒(2.47 g，23.6 mmol，2.0當量)溶解於2-甲氧基-乙醇(30 mL)中且在回流下加熱反應混合物15小時。在真空中移除溶劑且使殘餘物分配於二氯甲烷(20 mL)與水(20 mL)之間。收集有機相且進一步用二氯甲烷(3×20 mL)萃取水相。合併有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生2.2 g(99%產率，對於溶劑進行校正)呈棕色固體狀之化合物**A79**，其含有15% w/w甲氧基乙醇。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80-8.02 (m, 1 H) 7.22-7.34 (m, 2 H) 6.99 (dd, *J*=8.83, 2.28 Hz, 1 H) 3.86-3.92 (m, 3 H) 3.84 (s, 3 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 0.82分鐘，m/z $[M+H]^+$ 162.95 (MET/CR/1278)。

將1-甲基-5-甲氧基-苯并咪唑**A79**(1.0 g，6.17 mmol，1.0當量)溶解於38% HBr之乙酸溶液(60 mL)中且在回流下加熱溶液48小時。在真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析(二氯甲烷/甲醇梯度)純化殘餘物，產生146 mg(16%產率)呈紅色固體狀之化合物**A80a**(1-甲基-5-羥基-苯并咪唑)。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.94 (s, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 6.83 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H)。

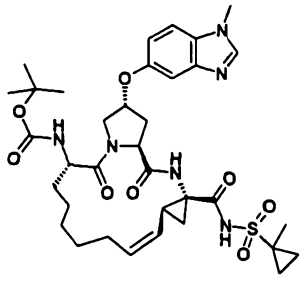
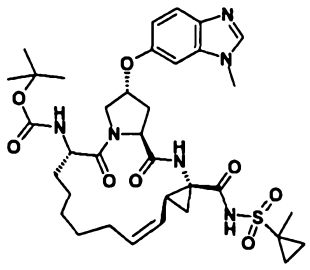
表8. 使用部分2.38中之方法製備之化合物A80b-A80g

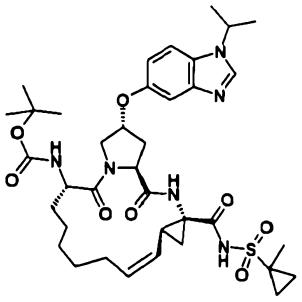
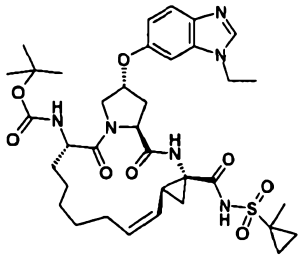
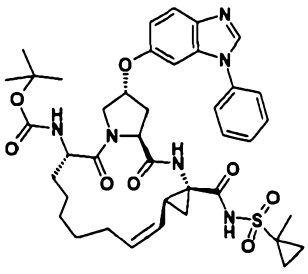
化合物	結構	產量
A80b		68 mg(8%)，呈紅色固體狀。^{1}H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 8.12 (s, 1 H) 7.36 (d, *J*=8.68 Hz, 1 H) 7.05 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 6.87 (dd, 1 H) 4.24 (q, *J*=7.26 Hz, 2 H) 1.47 (t, *J*=7.31 Hz, 3 H)。
A80c		332 mg(35%)，呈棕色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.13 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.03 (d, *J*=2.29 Hz, 1 H) 6.80-6.88 (m, 1 H) 4.69 (spt, *J*=6.74 Hz, 1 H) 1.60 (d, 6 H)。
A80d		350 mg(36%)，呈紅色固體狀。^{1}H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 8.31 (s, 1 H) 7.59-7.64 (m, 4 H) 7.50 (dd, *J*=9.06, 4.95 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H) 7.12 (d, *J*=2.28 Hz, 1 H) 6.90 (dd, *J*=8.76, 2.36 Hz, 1 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 1.25分鐘，m/z $[M+H]^+$ 210.90 (MET/CR/1278)。
A80e		330 mg(50%)，呈棕色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.92 (s, 1 H) 7.44 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 6.85 (d, *J*=2.29 Hz, 1 H) 6.79 (dd, *J*=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 3.78 (s, 3 H)。
A80f		760 mg(82%)，呈棕色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.99 (s, 1 H) 7.45 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 6.88 (d, *J*=2.29 Hz, 1 H) 6.79 (dd, *J*=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 4.63 (s, 0 H) 4.22 (q, *J*=7.32 Hz, 2 H) 1.48 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H)。LC-MS：純度100% (ELS), t_R 0.52分鐘，m/z $[M+H]^+$ 162.95 (MET/CR/1278)。
A80g		135 mg(48%)，呈棕色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.20 (br. s., 1 H) 7.70 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 7.55-7.61 (m, 2 H) 7.48-7.52 (m, 3 H) 7.03 (br. s., 1 H) 6.97 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H)。LC-MS：純度99% (ELS), t_R 1.11分鐘，m/z $[M+H]^+$ 210.95 (MET/CR/1278)。



製備化合物**294-299**：使用以下部分7.2中所述之相同方法，用前驅化合物**A80d**製備化合物**294**。在急驟管柱層析後，得到51 mg(14%)呈玻璃狀固體之化合物**294**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.89-10.45 (m, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 7.58-7.66 (m, 2 H) 7.49-7.57 (m, 3 H) 7.40-7.48 (m, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 7.01 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 5.68-5.78 (m, 1 H) 5.34 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 5.18 (br. s., 1 H) 5.02 (t, J=9.61 Hz, 1 H) 4.64 (t, J=7.93 Hz, 1 H) 4.25-4.45 (m, 2 H) 3.92-4.01 (m, 1 H) 2.57 (br. s., 2 H) 2.28 (q, J=8.65 Hz, 1 H) 1.58-2.00 (m, 5 H) 1.50-1.54 (m, 1 H) 1.49 (s, 3 H) 1.38-1.46 (m, 2 H) 1.36 (s, 9 H) 1.28-1.33 (m, 2 H) 1.19-1.27 (m, 4 H) 0.79-0.86 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.51分鐘，m/z $[M+H]^+$ 775.30 (MET/CR/1416)。使用相同方法，分別使用前驅化合物**A80a**、**A80e**、**A80c**、**A70f**及**A80 g**製備化合物**295-299**。

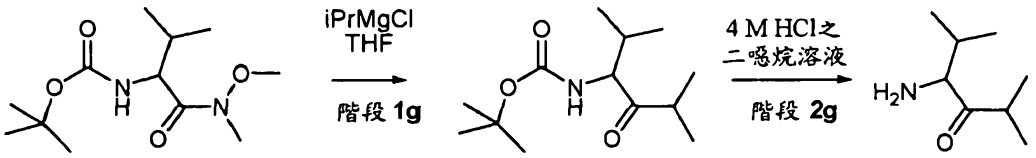
甲醇：. 化合物296-299

化合物	結構	產量
295		在製備型HPLC後，17 mg(15%)，呈白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.28 (br. s., 1 H) 8.30 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 7.28-7.44 (m, 3 H) 7.00 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 5.71 (q, 1 H) 5.25 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 5.14 (br. s., 1 H) 5.02 (t, J=9.61 Hz, 1 H) 4.62 (t, J=7.48 Hz, 1 H) 4.33-4.42 (m, 1 H) 4.27 (d, J=10.83 Hz, 1 H) 3.95-4.02 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 2.44-2.60 (m, 3 H) 2.30 (q, J=8.90 Hz, 1 H) 1.88-1.96 (m, 2 H) 1.74-1.85 (m, 2 H) 1.60-1.68 (m, 1 H) 1.50-1.57 (m, 2 H) 1.49 (s, 3 H) 1.39-1.47 (m, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 1.33-1.36 (m, 1 H) 1.25-1.33 (m, 2 H) 0.77-0.87 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 3.71分鐘，m/z $[M+H]^+$ 713.30 (MET/CR/1416)。
296		30.1 mg(31%)，呈白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84 (br. s., 1 H) 7.61- 7.73 (m, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 6.78-6.93 (m, 2 H) 5.71 (q, J=9.05 Hz, 1 H) 5.30 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 5.11 (br. s., 1 H) 4.99 (t, J=9.61 Hz, 1 H) 4.57-4.73 (m, 2 H) 4.41 (t, J=8.70 Hz, 1 H) 4.31 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 3.93 (dd, J=10.99, 3.66 Hz, 1 H) 3.77-3.86 (m, 3 H) 2.41-2.60 (m, 3 H) 2.32 (q, J=8.85 Hz, 1 H) 1.70-1.99 (m, 4 H) 1.55-1.67 (m, 1 H) 1.49 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 1.17-1.54 (m, 8 H) 0.79-0.86 (m, 2 H)。LC-MS：純度96% (UV), t_R 3.71 分鐘，m/z $[M+H]^+$ 713.30 (MET/CR/1416)。

化合物	結構	產量
297		在急驟管柱層析後，12.0 mg(20%)，呈米色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.22 (br. s., 1 H) 8.58 (br. s., 1 H) 7.29-7.56 (m, 3 H) 7.02 (d, 1 H) 5.71 (q, 1 H) 5.21-5.28 (m, 1 H) 5.18 (br. s., 1 H) 5.03 (t, J=9.77 Hz, 1 H) 4.68-4.78 (m, 1 H) 4.60-4.67 (m, 1 H) 4.33-4.39 (m, 1 H) 4.28 (d, J=10.99 Hz, 1 H) 4.03 (d, J=11.14 Hz, 1 H) 2.51-2.61 (m, 3 H) 2.25-2.34 (m, 3 H) 2.12-2.19 (m, 2 H) 1.88-1.96 (m, 2 H) 1.73-1.77 (m, 1 H) 1.69 (d, J=5.34 Hz, 6 H) 1.46-1.53 (m, 1 H) 1.49 (s, 3 H) 1.39-1.44 (m, 2 H) 1.27-1.41 (m, 9 H) 1.23-1.29 (m, 3 H) 0.78-0.87 (m, 2 H)。LC-MS：純度94% (UV), t_R 3.83分鐘，m/z $[M+H]^+$ 741.75 (MET/CR/1416)。
298		在急驟管柱層析後，66 mg(47%)，呈白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.82-10.69 (m, 1 H) 8.53 (br. s., 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.61-7.75 (m, 2 H) 6.71-6.95 (m, 2 H) 5.63-5.77 (m, 1 H) 5.35 (d, J=8.39 Hz, 1 H) 5.05-5.23 (m, 1 H) 4.99 (t, J=9.54 Hz, 1 H) 4.63 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 4.42 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 4.31 (d, J=11.14 Hz, 1 H) 4.20 (q, J=6.87 Hz, 2 H) 3.87-4.07 (m, 1 H) 2.43-2.60 (m, 3 H) 2.27-2.40 (m, 1 H) 1.84-1.98 (m, 2 H) 1.70-1.86 (m, 2 H) 1.57-1.66 (m, 1 H) 1.53 (t, J=7.25 Hz, 3 H) 1.48 (s, 3 H) 1.46-1.51 (m, 2 H) 1.40-1.45 (m, 2 H) 1.34-1.40 (m, 1 H) 1.37 (s, 9 H) 1.24-1.34 (m, 2 H) 0.76-0.88 (m, 2 H)。LC-MS：純度99% (UV), t_R 3.78分鐘，m/z $[M+H]^+$ 727.75 (MET/CR/1416)。
299		在急驟管柱層析後，51 mg(50%)，呈白色玻璃狀固體。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.12 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 7.78 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 7.59-7.65 (m, 2 H) 7.52 (d, J=7.78 Hz, 3 H) 6.96-7.05 (m, 2 H) 6.93 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 5.71 (q, 1 H) 5.21

化合物	結構	產量
		(d, J=8.39 Hz, 1 H) 5.06-5.16 (m, 1 H) 4.99 (t, J=9.54 Hz, 1 H) 4.54-4.66 (m, 1 H) 4.31-4.40 (m, 2 H) 3.90 (dd, J=11.14, 3.36 Hz, 1 H) 2.45-2.58 (m, 3 H) 2.31 (q, J=8.49 Hz, 1 H) 1.85-1.95 (m, 3 H) 1.64-1.85 (m, 1 H) 1.59 (t, J=11.67 Hz, 2 H) 1.49-1.53 (m, 1 H) 1.48 (s, 3 H) 1.37-1.45 (m, 3 H) 1.34 (s, 9 H) 1.25-1.31 (m, 3 H) 0.82 (br. s., 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.53分鐘，m/z $[M+H]^+$ 775.30 (MET/CR/1416)。

2.40 合成化合物1201-1207



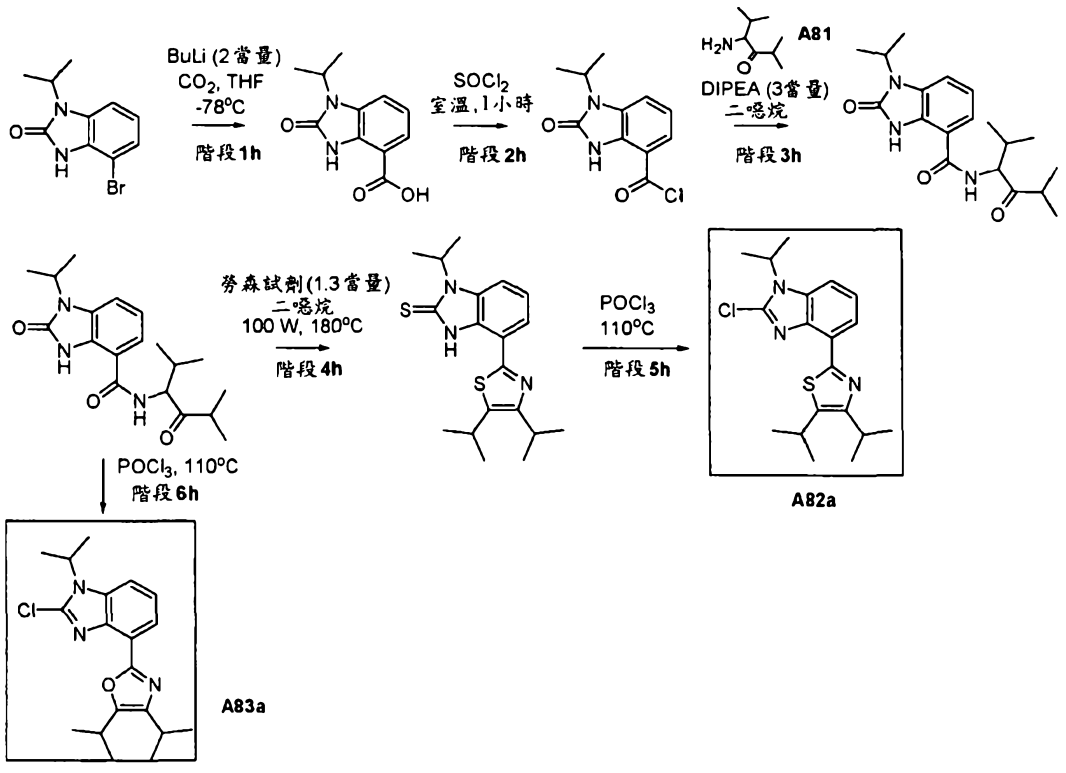
A81

製備前驅物：在0℃下將氯化異丙基鎂(2 M乙醚溶液，24 mL，49.9 mmol，5.0當量)逐滴添加至經攪拌之N-(第三丁氧羰基)-L-纈胺酸 N'-甲氧基-N'-甲基醯胺(2.6 g，9.9 mmol，1.0當量)的無水THF(15 mL)溶液中。在周圍溫度下攪拌混合物2小時，接著在0℃下小心地用1 M鹽酸(3 mL)淬滅且用乙醚(3×50 mL)萃取。合併有機萃取物且用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析純化殘餘物(乙酸乙酯：庚烷梯度)，產生1.5 g(62%產率)呈透明油狀物之[(*3S*)-2,5-二甲基-4-側氧基己-3-基]胺基甲酸第三丁酯。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.14 (d, *J*=8.39 Hz, 1 H) 4.43 (dd, *J*=9.00, 4.27 Hz, 1 H) 2.81 (spt, *J*=6.87 Hz, 1 H) 2.09-2.22

(m, 1 H) 1.44 (s, 9 H) 1.14 (d, *J*=7.02 Hz, 3 H) 1.09 (d, *J*=6.56 Hz, 3 H) 1.01 (d, *J*=6.71 Hz, 3 H) 0.78 (d, *J*=6.87 Hz, 3 H)。LC-MS：純度64% (UV), t_R 2.15分鐘，m/z $[M+Na]^+$ 266.053 (MET/CR/1278)。

將[(*3S*)-2,5-二甲基-4-側氧基己-3-基]胺基甲酸第三丁酯(1.0 g，4.1 mmol，1.0當量)溶解於4 M HCl之二噁烷溶液(5 mL)中且在40℃下加熱所得溶液1小時。在真空中移除溶劑且殘餘物(*S*)-4-胺基-2,5-二甲基-己-3-酮鹽酸鹽**A81**(灰白色固體)不經純化即可直接用於下一步驟。LC-MS：純度100% TIC (無UV或ELS反應), t_R 0.57分鐘，m/z $[M+H]^+$ 143.95 (MET/CR/1278)。

2-氯-苯并咪唑建構塊件(building block)製備：



階段1h：在-78℃下在氮氣下將4-溴-1-異丙基-1,3-二氫-

苯并咪唑-2-酮(2.0 g，7.8 mmol，1.0當量，關於製備參見部分2.20)之無水四氫呋喃(10 mL)黃色溶液逐滴添加至經攪拌之正丁基鋰(2.5 M己烷溶液，7.8 mL，2.5當量)的無水四氫呋喃(10 mL)溶液中。經20分鐘使所得橙棕色溶液緩慢升溫至0℃且使無水二氧化碳氣體鼓泡通過溶液歷時30分鐘。接著用飽和氯化銨溶液(40 mL)淬滅所得亮黃色懸浮液。用乙酸乙酯(2×40 mL)洗滌水層，用1 M鹽酸酸化至pH 2-3且用乙酸乙酯(3×60 mL)萃取。合併有機萃取物，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且在真空中移除溶劑，產生983 mg(57%產率)呈灰白色固體狀之1-異丙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-4-甲酸，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.15 (br. s., 1 H) 7.79 (dd, J=7.99, 0.84 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.09-7.22 (m, 1 H) 4.76 (d, J=7.01 Hz, 1 H) 1.58 (d, J=7.01 Hz, 6 H)。LC-MS：純度94% (UV), t_R 1.51分鐘，m/z $[M+H]^+$ 220.95 (MET/CR/1278)。

階段2-3h：在氮氣下將1-異丙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-4-甲酸(575 mg，2.61 mmol，1當量)溶解於亞硫醯氯(6 mL)中，在周圍溫度下攪拌溶液1小時且在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於無水二噁烷(5 mL)中且逐滴添加二異丙基乙胺(1.36 mL，7.83 mmol，3當量)。分批添加呈二噁烷(10 mL)懸浮液形式之(*S*)-4-胺基-2,5-二甲基-己-3-酮鹽酸鹽(738 mg，4.10 mmol，1.5當量)且在周圍溫度下再持續攪拌4小時。用水(50 mL)稀釋溶液且用乙酸乙酯

(3×100 mL)萃取。合併有機萃取物且用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生900 mg(99%產率)呈淡色油狀物之1-異丙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-4-甲酸-((*S*)-1-異丙基-3-甲基-2-側氧基-丁基)-醯胺，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.32 (br. s., 1 H) 7.26-7.30 (m, 1 H) 7.24 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.09 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H) 6.91 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 5.03 (dd, *J*=8.62, 4.20 Hz, 1 H) 4.74 (spt, *J*=7.04 Hz, 1 H) 2.89 (spt, *J*=6.84 Hz, 1 H) 2.24-2.36 (m, 1 H) 1.54 (d, *J*=6.87 Hz, 6 H) 1.18 (d, *J*=7.02 Hz, 3 H) 1.14 (d, *J*=6.71 Hz, 3 H) 1.07 (d, *J*=6.71 Hz, 3 H) 0.87 (d, *J*=6.87 Hz, 3 H)。LC-MS：純度95% (UV), t_R 2.00分鐘，m/z $[M+H]^+$ 346.55 (MET/CR/1278)。

階段4h：將1-異丙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-4-甲酸-((*S*)-1-異丙基-3-甲基-2-側氧基-丁基)-醯胺(651 mg，1.88 mmol，1.0當量)、勞森試劑(994 mg，2.45 mmol，1.3當量)及無水二噁烷(7 mL)裝入微波管中。接著在聚焦微波裝置(100 W，180℃)中照射反應混合物30分鐘。在真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析(乙酸乙酯：庚烷梯度)純化殘餘物，產生449 mg(66%產率)呈淡黃色固體狀之4-(4,5-二異丙基-噻唑-2-基)-1-異丙基-1,3-二氫-苯并咪唑-2-硫酮。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.22 (br. s., 1 H) 7.46 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.37 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.18 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H) 5.57-5.72 (m, 1 H) 3.33 (spt,

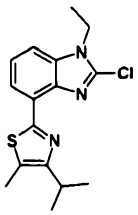
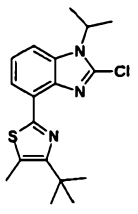
J=6.76 Hz, 1 H) 3.16 (spt, *J*=6.97 Hz, 1 H) 1.61 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H) 1.38 (d, *J*=6.87 Hz, 6 H) 1.35 (d, *J*=6.87 Hz, 6 H)。LC-MS：純度92% (UV), t_R 2.51分鐘，m/z $[M+H]^+$ 360.45 (MET/CR/1278)。

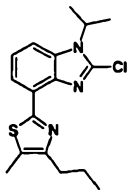
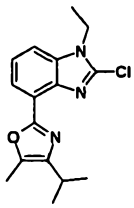
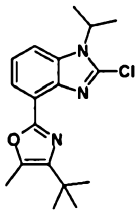
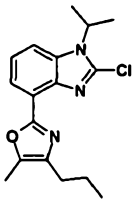
階段5h：將4-(4,5-二異丙基-噻唑-2-基)-1-異丙基-1,3-二氫-苯并咪唑-2-硫酮(449 mg，1.25 mmol，1.0當量)溶解於氧氯化磷(5 mL)中且在110℃下加熱反應混合物18小時。在真空中移除溶劑且使殘餘物分配於水(5 mL)與乙酸乙酯(5 mL)之間。用飽和碳酸氫鈉中和混合物(pH=7)且進一步用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取水層。用水(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生350 mg(99%產率)呈黃色固體狀之1-異丙基-2-氯-4-(4,5-二異丙基-噻唑-2-基)-苯并咪唑**A82a**，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.25 (br. s., 1 H) 7.49 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.33 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H) 4.96 (spt, *J*=6.97 Hz, 1 H) 3.34 (spt, *J*=6.76 Hz, 1 H) 3.09-3.24 (m, 1 H) 1.68 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H) 1.31-1.42 (m, 12 H)。LC-MS：純度96% (UV), t_R 2.45分鐘，m/z $[M+H]^+$ 363.00 (MET/CR/1278)。

階段6h：將1-異丙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-4-甲酸-((*S*)-1-異丙基-3-甲基-2-側氧基-丁基)-醯胺(308 mg，0.88 mmol，1.0當量)溶解於氧氯化磷(3 mL)中且在110℃下在氮氣下加熱溶液3小時。使所得棕色溶液冷卻至室溫且在真空中移除溶劑。將棕色油狀物溶解於二氯甲烷

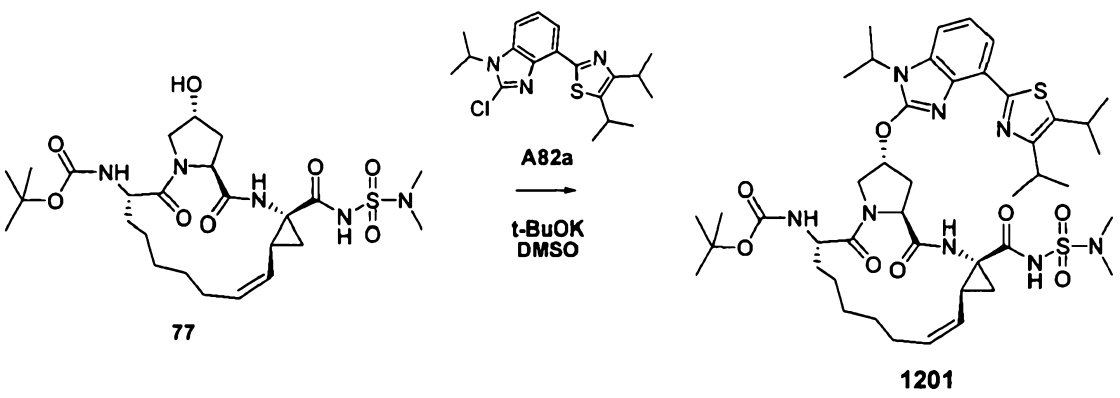
(3 mL)中且添加蒸餾水(3 mL)。使用飽和碳酸氫鈉將水層之pH值調整至pH 7-8。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥且在真空中移除溶劑，得到298 mg(98%產率)呈棕色油狀物之1-異丙基-2-氯-4-(4,5-二異丙基-噁唑-2-基)-苯并咪唑**A83a**，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.30 (t, J=7.93 Hz, 1 H) 4.90-4.98 (m, 1 H) 3.13-3.21 (m, 1 H) 2.96-3.07 (m, 1 H) 1.65 (d, J=7.02 Hz, 5 H) 1.35 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.32 (d, J=7.02 Hz, 6 H)。LC-MS：純度98% (UV), t_R 2.57分鐘，m/z $[M+H]^+$ 346.40, 348.05 (MET/CR/1278)。

表10. 前驅化合物**A82b-A82d**及**A83b-A83d**。

化合物	結構	產量
A82b		在處理後，32 mg(99%)，呈棕色固體狀。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.33 (d, *J*=7.61 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 7.61 (t, *J*=7.92 Hz, 1 H) 4.42 (q, *J*=7.26 Hz, 2 H) 3.44 (spt, *J*=7.03 Hz, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 1.41-1.59 (m, 9 H)。LC-MS：純度79% (UV), t_R 2.25分鐘，m/z $[M+H]^+$ 320.00 (MET/CR/1278)。
A82c		在處理後，160 mg(96%)，呈米色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.20 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.47 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.32 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H) 4.94 (spt, *J*=6.99 Hz, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 1.67 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H) 1.49 (s, 9 H)。LC-MS：純度80% (UV), t_R 2.87分鐘，m/z $[M+H]^+$ 348.40 (MET/CR/1278)。

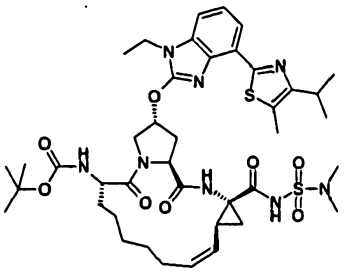
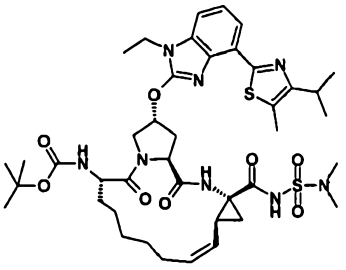
化合物	結構	產量
A82d		在處理後，163 mg(85%)，呈棕色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.14 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.47 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.30 (t, *J*=8.01 Hz, 1 H) 4.92 (spt, *J*=6.99 Hz, 1 H) 2.73 (t, *J*=7.55 Hz, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 1.77 (sxt, *J*=7.45 Hz, 2 H) 1.64 (d, *J*=7.17 Hz, 6 H) 0.97 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H)。LC-MS：純度88% (UV), t_R 2.22分鐘，m/z $[M+H]^+$ 334.40 (MET/CR/1278)。
A83b		在處理後，40 mg(100%)，呈米色固體狀。^{1}H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.35 (d, *J*=7.61 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 6.86 (t, *J*=7.77 Hz, 1 H) 3.69 (q, *J*=6.85 Hz, 2 H) 2.40-2.47 (m, 1 H) 1.74 (s, 3 H) 0.64 (t, *J*=7.01 Hz, 3 H) 0.56 (d, *J*=7.01 Hz, 6 H)。LC-MS：純度93% (UV), t_R 2.19分鐘，m/z $[M+H]^+$ 304.05 (MET/CR/1278)。
A83c		在處理後，102 mg(100%)，呈米色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (br. s., 1 H) 7.58 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.35 (t, *J*=8.01 Hz, 1 H) 4.96 (spt, *J*=7.02 Hz, 1 H) 2.58 (s, 3 H) 1.67 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H) 1.43 (s, 9 H)。LC-MS：純度95% (UV), t_R 2.46分鐘，m/z $[M+H]^+$ 332.45 (MET/CR/1278)。
A83d		在處理後，103 mg(100%)，呈米色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (br. s., 1 H) 7.62 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.38 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H) 4.98 (spt, *J*=6.99 Hz, 1 H) 2.60 (t, *J*=7.17 Hz, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 1.77 (sxt, *J*=7.42 Hz, 2 H) 1.69 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H) 0.98 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 2.26分鐘，m/z $[M+H]^+$ 318.10 (MET/CR/1278)。

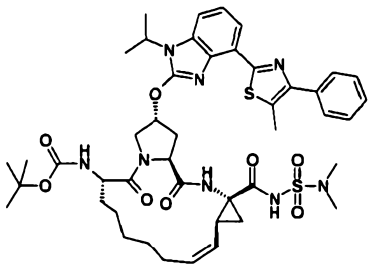
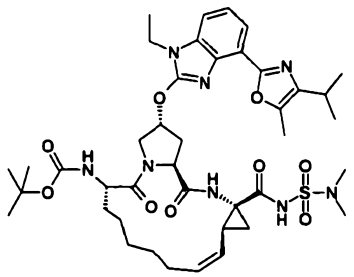
製備化合物**1201-217**：

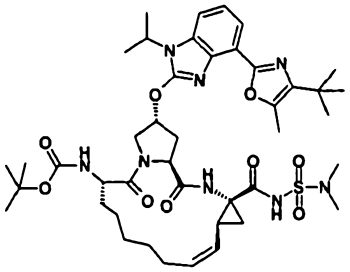
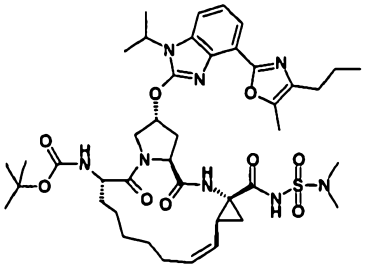


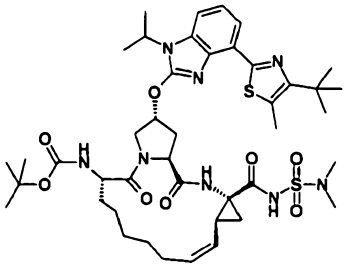
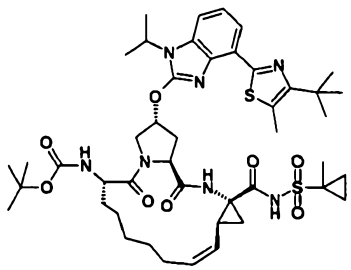
將羥基脯胺酸大環**77**(92 mg，0.161 mmol，1.1當量)、1-異丙基-2-氯-4-(4,5-二異丙基-噻唑-2-基)-苯并咪唑**A82a**(53 mg，0.146 mmol，1.0當量)及無水二甲亞碸(1 mL)裝入7 mL小瓶中。整份添加第三丁醇鉀(66 mg，0.585 mg，4.0當量)且在周圍溫度下攪拌反應混合物1小時。用水(4 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(5×4 mL)萃取。用水(5×4 mL)洗滌合併之有機萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。藉由製備型HPLC純化殘餘物，產生28 mg(21%產率)呈灰白色固體狀之化合物**1201**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.67-10.31 (m, 1 H) 7.88-8.40 (m, 1 H) 7.12-7.27 (m, 1 H) 6.53-6.89 (m, 1 H) 6.01 (br. s., 1 H) 5.76 (q, J=8.95 Hz, 1 H) 4.95-5.10 (m, 2 H) 4.51-4.82 (m, 3 H) 4.25-4.39 (m, 1 H) 3.98-4.15 (m, 1 H) 3.28-3.45 (m, 1 H) 3.08-3.29 (m, 1 H) 2.88 (s, 6 H) 2.81-2.87 (m, 1 H) 2.72-2.81 (m, 1 H) 2.49-2.66 (m, 1 H) 2.18-2.31 (m, 1 H) 1.84-2.09 (m, 3 H) 1.66-1.85 (m, 2 H) 1.58-1.67 (m, 2 H) 1.54 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.43-1.52 (m, 4 H) 1.39 (d, J=6.56 Hz, 12 H) 1.36 (s, 9 H) 1.10-1.24 (m, 1 H)。LC-MS：純度97% (UV), t_R 5.03分鐘，m/z $[M+H]^+$ 897.38 (MET/CR/1426)。

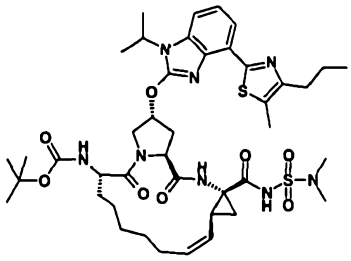
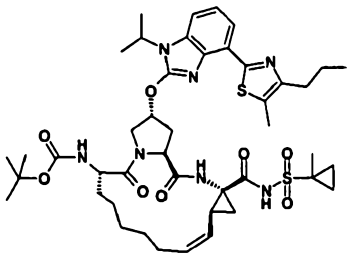
表 11. 化合物 1202-1217

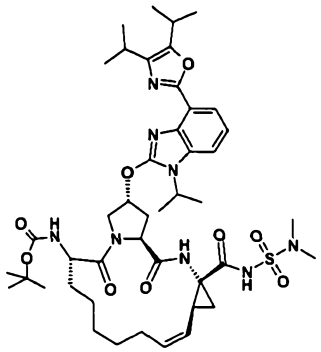
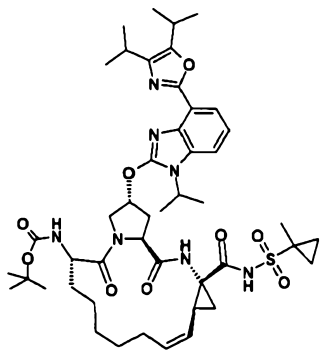
化合物	結構	產量
1202A		在製備型HPLC後，3.4 mg(5.1%)，呈白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.01 (br. s., 1 H) 8.14 (br. s., 1 H) 7.27-7.29 (m, 1 H) 7.20-7.25 (m, 1 H) 7.13-7.19 (m, 1 H) 6.69 (br. s., 1 H) 5.95 (br. s., 1 H) 5.71-5.81 (m, 1 H) 4.98-5.08 (m, 2 H) 4.61 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 4.55 (d, J=12.14 Hz, 1 H) 4.24-4.34 (m, 1 H) 4.09-4.17 (m, 1 H) 3.97-4.08 (m, 2 H) 3.17 (br. s., 1 H) 2.89 (s, 6 H) 2.71-2.85 (m, 2 H) 2.53-2.64 (m, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.18-2.27 (m, 1 H) 1.86-1.96 (m, 2 H) 1.75-1.85 (m, 2 H) 1.59-1.62 (m, 1 H) 1.47 (br. s., 5 H) 1.37 (d, J=3.78 Hz, 3 H) 1.36 (d, J=4.10 Hz, 6 H) 1.34 (br. s., 9 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.79分鐘，m/z $[M+H]^+$ 855.10 (MET/CR/1416)。
1202B		在製備型HPLC後，26 mg(41%)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.04 (br. s., 1 H) 8.16 (br. s., 1 H) 7.27 (s, 3 H) 7.11-7.26 (m, 2 H) 6.72 (br. s., 1 H) 5.85-6.05 (m, 1 H) 5.68-5.82 (m, 1 H) 4.90-5.14 (m, 2 H) 4.43-4.72 (m, 2 H) 4.22-4.36 (m, 1 H) 4.09-4.18 (m, 1 H) 3.96-4.09 (m, 2 H) 2.89 (s, 6 H) 2.71-2.85 (m, 2 H) 2.53-2.64 (m, 1 H) 2.50 (br. s., 3 H) 2.16-2.27 (m, 1 H) 1.71-1.98 (m, 4 H) 1.55-1.69 (m, 1 H) 1.35-1.54 (m, 11 H) 1.34 (s, 9 H) 1.14-1.32 (m, 3 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.72分鐘，m/z $[M+H]^+$ 855.39 (MET/CR/1426)。

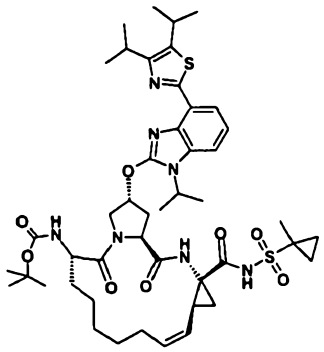
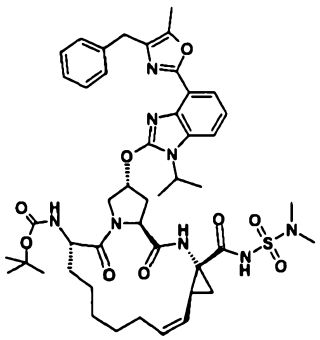
化合物	結構	產量
1203		在管柱層析後，4.5 mg(10%)，呈白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.89 (br. s., 1 H) 7.21 (dd, J=8.62, 3.89 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J=10.83, 9.00 Hz, 1 H) 6.74 (br. s., 1 H) 5.98 (br. s., 1 H) 5.70-5.80 (m, 1 H) 4.98-5.08 (m, 2 H) 4.45-4.62 (m, 3 H) 4.24-4.33 (m, 1 H) 3.98 (dd, J=11.67, 2.67 Hz, 1 H) 2.94-3.03 (m, 1 H) 2.87 (s, 6 H) 2.73-2.83 (m, 1 H) 2.64-2.73 (m, 1 H) 2.51-2.63 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.24 (q, J=7.99 Hz, 1 H) 1.83-1.95 (m, 2 H) 1.73-1.83 (m, 1 H) 1.56-1.63 (m, 2 H) 1.50 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.43-1.50 (m, 2 H) 1.36 (s, 9 H) 1.34 (dd, J=7.02, 1.53 Hz, 6 H) 1.19-1.31 (m, 4 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.20分鐘，m/z $[M+H]^+$ 871.75 (MET/CR/1416)。
1204		在製備型HPLC後，14.2 mg(14%)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.97 (br. s., 1 H) 7.79-7.90 (m, 1 H) 7.16-7.25 (m, 2 H) 6.68-6.87 (m, 1 H) 6.09 (br. s., 1 H) 5.67-5.82 (m, 1 H) 4.92-5.11 (m, 2 H) 4.61 (t, J=7.93 Hz, 1 H) 4.51 (d, J=11.90 Hz, 1 H) 4.27 (t, J=7.02 Hz, 1 H) 3.91-4.13 (m, 3 H) 2.92-3.06 (m, 1 H) 2.88 (s, 6 H) 2.65-2.83 (m, 2 H) 2.49-2.62 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.18-2.29 (m, 1 H) 1.86-1.95 (m, 2 H) 1.70-1.80 (m, 2 H) 1.54-1.67 (m, 1 H) 1.43-1.54 (m, 3 H) 1.37-1.43 (m, 2 H) 1.34 (br. s., 9 H) 1.31-1.33 (m, 6 H) 1.17-1.31 (m, 4 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.14分鐘，m/z $[M+H]^+$ 839.30 (MET/CR/1416)。

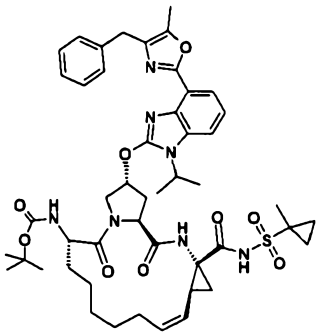
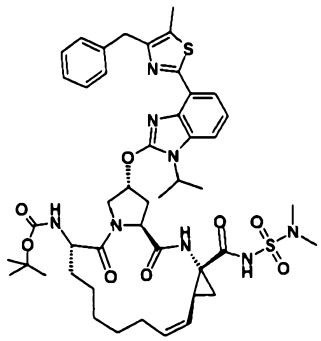
化合物	結構	產量
1205		在製備型HPLC後，44 mg(34%)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.73-10.10 (m, 1 H) 7.64-8.10 (m, 1 H) 7.29-7.37 (m, 1 H) 7.17-7.24 (m, 1 H) 6.63-6.88 (m, 1 H) 6.03 (br. s., 1 H) 5.69-5.83 (m, 1 H) 4.96-5.11 (m, 2 H) 4.45-4.66 (m, 3 H) 4.24-4.35 (m, 1 H) 3.95-4.14 (m, 1 H) 2.88 (s, 6 H) 2.80-2.87 (m, 1 H) 2.67-2.78 (m, 1 H) 2.54 (s, 3 H) 2.48-2.63 (m, 1 H) 2.22-2.31 (m, 1 H) 2.06-2.22 (m, 3 H) 1.72-1.96 (m, 3 H) 1.57-1.66 (m, 1 H) 1.52 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.43 (s, 9 H) 1.36 (s, 9 H) 1.15-1.56 (m, 4 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.57分鐘，m/z $[M+H]^+$ 867.41 (MET/CR/1426)。
1206		在製備型HPLC後，43 mg(31%)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.83-10.28 (m, 1 H) 7.81 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.24-7.39 (m, 1 H) 7.10-7.23 (m, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 6.09 (br. s., 1 H) 5.73 (q, J=8.95 Hz, 1 H) 5.15 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 4.90-5.07 (m, 1 H) 4.53-4.65 (m, 2 H) 4.48 (d, J=11.60 Hz, 1 H) 4.24-4.38 (m, 1 H) 3.95-4.23 (m, 1 H) 2.85 (s, 6 H) 2.72-2.80 (m, 1 H) 2.62-2.72 (m, 1 H) 2.53-2.61 (m, 1 H) 2.51 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 2.38 (s, 3 H) 2.21-2.32 (m, 1 H) 1.81-1.93 (m, 2 H) 1.75-1.81 (m, 1 H) 1.66-1.77 (m, 2 H) 1.53-1.63 (m, 1 H) 1.50 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.34 (s, 9 H) 1.14-1.47 (m, 7 H) 0.97 (t, J=7.32 Hz, 3 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.29 分鐘，m/z $[M+H]^+$ 852.42 (MET/CR/1426)。

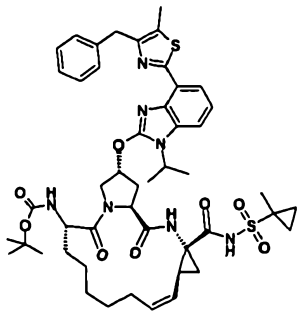
化合物	結構	產量
1207		在製備型HPLC後，41 mg(40%)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.89-10.42 (m, 1 H) 7.98-8.19 (m, 1 H) 7.22-7.26 (m, 1 H) 7.15-7.22 (m, 1 H) 6.73-7.05 (m, 1 H) 5.95 (br. s., 1 H) 5.74 (q, J=8.85 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 5.03 (t, J=9.16 Hz, 1 H) 4.55-4.65 (m, 2 H) 4.51 (d, J=11.60 Hz, 1 H) 4.33 (d, J=6.41 Hz, 1 H) 4.09-4.26 (m, 1 H) 2.86 (s, 6 H) 2.76-2.84 (m, 1 H) 2.66-2.75 (m, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 2.51-2.59 (m, 1 H) 2.18-2.33 (m, 1 H) 1.84-1.97 (m, 2 H) 1.72-1.83 (m, 1 H) 1.57-1.69 (m, 1 H) 1.53 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.49 (s, 9 H) 1.36 (s, 9 H) 1.12-1.57 (m, 7 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.78 分鐘，m/z $[M+H]^+$ 882.41 (MET/CR/1426)。
1208		在製備型HPLC後，47 mg(46%)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.22 (br. s., 1 H) 8.09 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.25-7.33 (m, 1 H) 7.17-7.25 (m, 1 H) 7.06 (br. s., 1 H) 5.94 (br. s., 1 H) 5.72 (q, J=8.65 Hz, 1 H) 4.90-5.18 (m, 2 H) 4.57-4.68 (m, 2 H) 4.51 (d, J=11.60 Hz, 1 H) 4.28-4.39 (m, 1 H) 4.21 (br. s., 1 H) 2.80-2.92 (m, 1 H) 2.69-2.80 (m, 1 H) 2.61 (s, 3 H) 2.46-2.58 (m, 1 H) 2.22-2.35 (m, 1 H) 1.88-2.00 (m, 2 H) 1.72-1.87 (m, 2 H) 1.60-1.71 (m, 1 H) 1.54 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.51 (br. s., 6 H) 1.50 (br. s., 9 H) 1.39-1.58 (m, 4 H) 1.37 (s, 9 H) 1.14-1.26 (m, 1 H) 0.77-0.87 (m, 2 H)。LC-MS：純度99% (UV), t_R 4.86分鐘，m/z $[M+H]^+$ 894.42 (MET/CR/1426)。

化合物	結構	產量
1209		在製備型HPLC後，72 mg(54%)，呈米色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.94-10.36 (m, 1 H) 8.09 (d, J=6.71 Hz, 1 H) 7.22-7.29 (m, 1 H) 7.12-7.22 (m, 1 H) 6.98 (br. s., 1 H) 5.94 (br. s., 1 H) 5.73 (q, J=8.75 Hz, 1 H) 5.21 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.46 Hz, 1 H) 4.54-4.67 (m, 2 H) 4.50 (d, J=11.60 Hz, 1 H) 4.26-4.40 (m, 1 H) 4.07-4.25 (m, 1 H) 2.84 (s, 6 H) 2.77-2.90 (m, 1 H) 2.74 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 2.63-2.71 (m, 1 H) 2.51-2.62 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.18-2.33 (m, 1 H) 1.82-1.97 (m, 2 H) 1.70-1.82 (m, 4 H) 1.55-1.67 (m, 1 H) 1.52 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.39-1.50 (m, 5 H) 1.35 (s, 9 H) 1.23-1.32 (m, 1 H) 0.98 (t, J=7.32 Hz, 3 H)。LC-MS：純度98% (UV), t_R 4.61分鐘，m/z $[M+H]^+$ 869.37 (MET/CR/1426)。
1210		在製備型HPLC後，67 mg(50%)，呈米色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.22 (br. s., 1 H) 8.09 (d, J=6.41 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.14-7.22 (m, 1 H) 7.11 (br. s., 1 H) 5.96 (br. s., 1 H) 5.70 (q, J=8.75 Hz, 1 H) 5.21 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 5.00 (t, J=9.46 Hz, 1 H) 4.54-4.81 (m, 2 H) 4.28-4.54 (m, 2 H) 4.09-4.27 (m, 1 H) 2.77-2.87 (m, 1 H) 2.74 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 2.70 (d, J=4.58 Hz, 1 H) 2.48-2.61 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.31 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 1.84-1.98 (m, 2 H) 1.70-1.84 (m, 4 H) 1.56-1.68 (m, 1 H) 1.52 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.48 (s, 3 H) 1.40-1.56 (m, 5 H) 1.37 (s, 9 H) 1.24-1.41 (m, 2 H) 1.12-1.23 (m, 3 H) 0.98 (t, J=7.32 Hz, 3 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.66分鐘，m/z $[M+H]^+$ 880.37 (MET/CR/1426)。

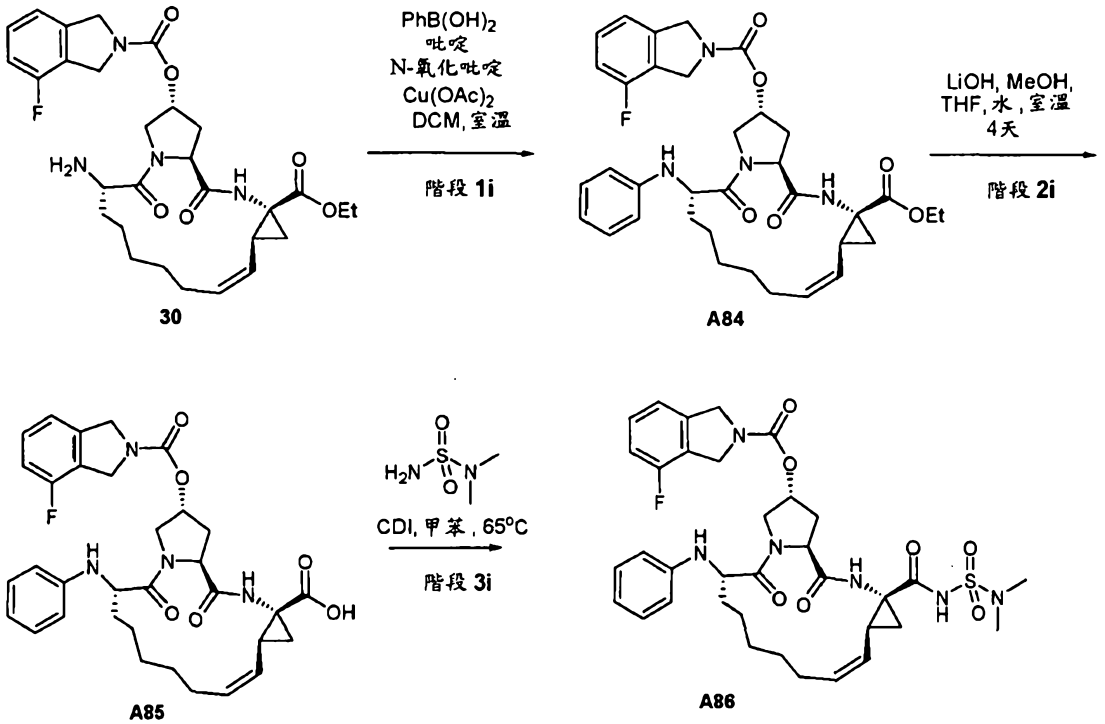
化合物	結構	產量
1211		在製備型HPLC後，38 mg(31%)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.67-10.29 (m, 1 H) 7.66-8.04 (m, 1 H) 7.30 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.14-7.24 (m, 1 H) 6.56-6.87 (m, 1 H) 5.90-6.09 (m, 1 H) 5.76 (q, J=9.10 Hz, 1 H) 4.92-5.11 (m, 2 H) 4.48-4.75 (m, 3 H) 4.22-4.36 (m, 1 H) 3.93-4.15 (m, 1 H) 3.17 (spt, J=7.02 Hz, 1 H) 2.95-3.10 (m, 1 H) 2.89-2.95 (m, 1 H) 2.88 (s, 6 H) 2.66-2.78 (m, 1 H) 2.49-2.62 (m, 1 H) 2.27 (q, J=8.39 Hz, 1 H) 1.83-2.03 (m, 6 H) 1.72-1.83 (m, 1 H) 1.56-1.68 (m, 1 H) 1.52 (d, J=6.41 Hz, 6 H) 1.44-1.49 (m, 2 H) 1.36-1.41 (m, 6 H) 1.36 (br. s., 9 H) 1.34 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.09-1.20 (m, 1 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.66 分鐘，m/z $[M+H]^+$ 881.41 (MET/CR/1426)。
1212		在製備型HPLC後，32 mg(26%)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.90-10.31 (m, 1 H) 7.66-8.04 (m, 1 H) 7.28-7.39 (m, 1 H) 7.15-7.25 (m, 1 H) 6.58-6.86 (m, 1 H) 5.90-6.10 (m, 1 H) 5.74 (q, J=8.80 Hz, 1 H) 4.94-5.10 (m, 2 H) 4.47-4.74 (m, 3 H) 4.25-4.35 (m, 1 H) 3.93-4.16 (m, 1 H) 3.17 (spt, J=7.02 Hz, 1 H) 2.96-3.10 (m, 1 H) 2.88-2.96 (m, 1 H) 2.67-2.79 (m, 1 H) 2.48-2.62 (m, 1 H) 2.30 (q, J=8.70 Hz, 1 H) 1.87-1.98 (m, 2 H) 1.79-1.86 (m, 6 H) 1.73-1.78 (m, 1 H) 1.57-1.68 (m, 1 H) 1.51-1.56 (m, 6 H) 1.50-1.51 (m, 1 H) 1.43-1.48 (m, 2 H) 1.37-1.42 (m, 6 H) 1.36 (br. s., 9 H) 1.34 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.25-1.31 (m, 2 H) 1.10-1.20 (m, 1 H) 0.78-0.87 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.79分鐘，m/z $[M+H]^+$ 892.40 (MET/CR/1426)。

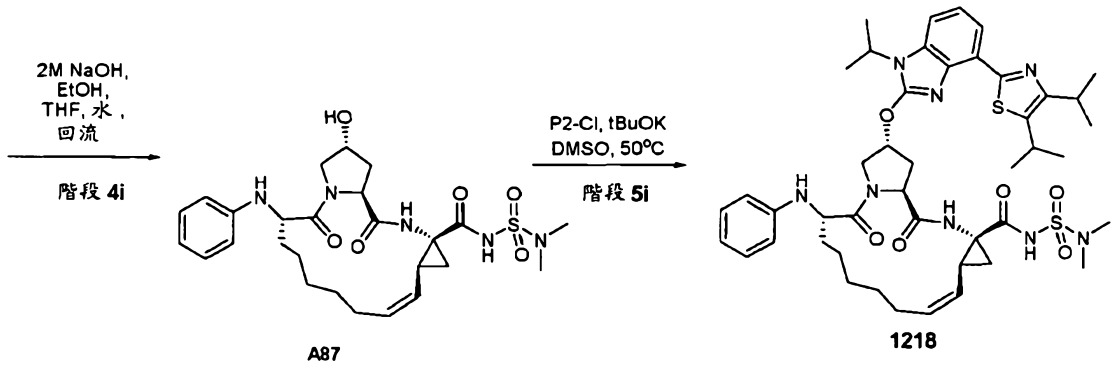
化合物	結構	產量
1213		在製備型HPLC後，49 mg(36%)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.86-10.48 (m, 1 H) 7.81-8.29 (m, 1 H) 7.22-7.27 (m, 1 H) 7.14-7.23 (m, 1 H) 6.62-6.87 (m, 1 H) 5.91-6.11 (m, 1 H) 5.74 (q, J=8.80 Hz, 1 H) 4.94-5.11 (m, 2 H) 4.49-4.79 (m, 3 H) 4.26-4.41 (m, 1 H) 4.00-4.16 (m, 1 H) 3.26-3.42 (m, 1 H) 3.05-3.24 (m, 1 H) 2.81-2.92 (m, 1 H) 2.67-2.81 (m, 1 H) 2.46-2.64 (m, 1 H) 2.26-2.35 (m, 1 H) 1.86-1.98 (m, 2 H) 1.71-1.87 (m, 3 H) 1.57-1.72 (m, 3 H) 1.53 (d, J=6.56 Hz, 6 H) 1.50-1.52 (m, 2 H) 1.45-1.49 (m, 2 H) 1.42-1.45 (m, 1 H) 1.38-1.45 (m, 6 H) 1.38 (d, J=3.05 Hz, 6 H) 1.36 (br. s., 9 H) 1.24-1.32 (m, 2 H) 1.11-1.22 (m, 1 H) 0.77-0.87 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.10分鐘，m/z $[M+H]^+$ 908.39 (MET/CR/1426)。
1214		在製備型HPLC後，47 mg(29%)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.92 (br. s., 1 H) 7.82 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=7.17 Hz, 2 H) 7.31 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 7.28-7.31 (m, 1 H) 7.22 (d, J=7.17 Hz, 1 H) 7.18 (m, J=7.93 Hz, 1 H) 6.68 (br. s., 1 H) 6.08 (br. s., 1 H) 5.76 (q, J=9.16 Hz, 1 H) 4.98-5.07 (m, 2 H) 4.53-4.65 (m, 2 H) 4.50 (d, J=11.75 Hz, 1 H) 4.25-4.32 (m, 1 H) 4.02 (dd, J=11.60, 2.75 Hz, 1 H) 3.96 (s, 2 H) 2.88 (s, 6 H) 2.66-2.81 (m, 2 H) 2.51-2.63 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.25 (q, J=8.44 Hz, 1 H) 1.83-1.95 (m, 2 H) 1.72-1.83 (m, 1 H) 1.55-1.62 (m, 1 H) 1.52 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.44-1.49 (m, 2 H) 1.38-1.44 (m, 2 H) 1.35 (s, 9 H) 1.23-1.32 (m, 2 H) 1.18 (br. s., 1 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.67分鐘，m/z $[M+H]^+$ 901.95 (MET/CR/1426)。

化合物	結構	產量
1215		在製備型HPLC後，53 mg(32%)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.92-10.14 (m, 1 H) 7.83 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.28-7.35 (m, 5 H) 7.22 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 7.19 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 6.73 (br. s., 1 H) 6.09 (br. s., 1 H) 5.74 (q, J=8.80 Hz, 1 H) 4.98-5.07 (m, 2 H) 4.53-4.64 (m, 2 H) 4.50 (d, J=11.75 Hz, 1 H) 4.26-4.33 (m, 1 H) 4.00-4.07 (m, 1 H) 3.96 (s, 2 H) 2.66-2.81 (m, 2 H) 2.50-2.61 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.25-2.32 (m, 1 H) 1.85-1.97 (m, 2 H) 1.73-1.85 (m, 3 H) 1.55-1.64 (m, 2 H) 1.52 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.49 (s, 3 H) 1.44-1.47 (m, 1 H) 1.38-1.44 (m, 2 H) 1.35 (s, 9 H) 1.27 (br. s., 2 H) 1.14-1.23 (m, 1 H) 0.78-0.86 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.72分鐘，m/z $[M+H]^+$ 912.75 (MET/CR/1426)。
1216		在製備型HPLC後，74 mg(55%)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s, 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 7.24-7.32 (m, 5 H) 7.15-7.23 (m, 2 H) 6.65-6.72 (m, 1 H) 5.96 (br. s., 1 H) 5.76 (q, J=9.16 Hz, 1 H) 4.99-5.07 (m, 2 H) 4.49-4.66 (m, 3 H) 4.28-4.35 (m, 1 H) 4.21 (br. s., 2 H) 4.10-4.17 (m, 1 H) 2.89 (s, 6 H) 2.80-2.86 (m, 1 H) 2.71-2.80 (m, 1 H) 2.53-2.63 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 2.24 (q, J=8.34 Hz, 1 H) 1.84-1.95 (m, 2 H) 1.75-1.84 (m, 1 H) 1.57-1.66 (m, 1 H) 1.54 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.40-1.52 (m, 4 H) 1.36 (s, 9 H) 1.26-1.33 (m, 2 H) 1.11-1.22 (m, 1 H)。LC-MS：純度98% (UV), t_R 4.97分鐘，m/z $[M+H]^+$ 917.70 (MET/CR/1426)。

化合物	結構	產量
1217		在製備型HPLC後，70 mg(51%)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.13 (s, 1 H) 8.03-8.19 (m, 1 H) 7.25-7.34 (m, 5 H) 7.16-7.24 (m, 2 H) 6.75 (br. s., 1 H) 5.98 (br. s., 1 H) 5.75 (q, J=8.85 Hz, 1 H) 4.98-5.11 (m, 2 H) 4.51-4.66 (m, 3 H) 4.29-4.38 (m, 1 H) 4.21 (br. s., 2 H) 4.12-4.19 (m, 1 H) 2.70-2.92 (m, 2 H) 2.52-2.64 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.30 (q, J=8.70 Hz, 1 H) 1.88-1.99 (m, 2 H) 1.76-1.87 (m, 2 H) 1.58-1.67 (m, 2 H) 1.55 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.51 (s, 3 H) 1.40-1.50 (m, 4 H) 1.37 (s, 9 H) 1.24-1.34 (m, 2 H) 1.14-1.23 (m, 1 H) 0.80-0.87 (m, 2 H)。LC-MS：純度98% (UV), t_R 5.03分鐘，m/z $[M+H]^+$ 928.80 (MET/CR/1426)。

2.41 合成化合物1218





階段1i：將P4胺基大環中間物**30**(500 mg，0.90 mmol，1.0當量)、吡啶-N-氧化物(436 mg，4.49 mmol，5.0當量)、吡啶(0.726 mL，8.98 mmol，10當量)、苯基硼酸(328 mg，2.69 mmol，3.0當量)、乙酸銅(II)(326 mg，1.80 mmol，2.0當量)、4Å分子篩及二氯甲烷(10 mL)裝入25 mL燒瓶中。在周圍溫度下在空氣氛圍下攪拌反應混合物15小時。藉由過濾移除該等分子篩且藉由添加1 M鹽酸使反應混合物酸化至pH 2-3。分離出兩個相且進一步用二氯甲烷(10 mL)萃取水相。經硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析(甲醇/二氯甲烷梯度)純化殘餘物，產生310 mg(54%產率)呈黃色油狀物之化合物**A84**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77-7.94 (m, 1 H) 7.22-7.34 (m, 1 H) 7.02-7.18 (m, 3 H) 6.90-7.00 (m, 1 H) 6.47-6.71 (m, 3 H) 5.46-5.61 (m, 1 H) 5.37 (br. s., 1 H) 5.27 (t, *J*=9.61 Hz, 1 H) 4.78-4.87 (m, 1 H) 4.75 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H) 4.45-4.67 (m, 2 H) 4.39 (t, *J*=7.02 Hz, 1 H) 4.05-4.22 (m, 2 H) 3.93-4.03 (m, 1 H) 3.82-3.93 (m, 1 H) 2.70-2.88 (m, 1 H) 2.11-2.33 (m, 4 H) 1.91-2.04 (m, 1 H) 1.84 (dt, *J*=8.16, 5.53 Hz, 1 H) 1.64-1.79 (m, 1 H) 1.56 (dd,

J=9.46, 5.49 Hz, 1 H) 1.12-1.51 (m, 10 H)。LC-MS：純度96% (UV), t_R 2.39分鐘，m/z $[M+H]^+$ 633.75 (MET/CR/1278)。

階段2i：將化合物**A84**(310 mg，0.49 mmol，1.0當量)、甲醇(7 mL)、水(7 mL)及四氫呋喃(17 mL)裝入50 mL圓底燒瓶中且在冰浴上冷卻反應混合物。分批添加單水合氫氧化鋰(41 mg，0.98 mmol，2.0當量)且持續攪拌冷溶液4小時。移除冰浴且在周圍溫度下繼續攪拌15小時。因為反應未完成，所以再添加單水合氫氧化鋰(20 mg，0.49 mmol，1.0當量)且在周圍溫度下再繼續攪拌24小時，此時達到約80%轉化率。添加單水合氫氧化鋰(20 mg，0.49 mmol，1.0當量)且在周圍溫度下再繼續攪拌72小時，此時反應完成。用1 M乙酸水溶液中和反應混合物且用二氯甲烷(3×7 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中移除溶劑，產生278 mg(93%產率)呈黃色泡沫固體狀之化合物**A85**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.20-7.32 (m, 2 H) 7.03-7.12 (m, 2 H) 6.94-7.01 (m, 1 H) 6.61 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 6.49-6.59 (m, 1 H) 5.54-5.68 (m, 1 H) 5.38-5.46 (m, 1 H) 5.19-5.26 (m, 1 H) 4.69-4.84 (m, 3 H) 4.55-4.64 (m, 1 H) 4.45-4.54 (m, 1 H) 4.36 (t, *J*=7.02 Hz, 1 H) 3.89-4.01 (m, 2 H) 2.66-2.80 (m, 1 H) 2.11-2.32 (m, 4 H) 1.88-2.02 (m, 2 H) 1.79-1.88 (m, 1 H) 1.66-1.79 (m, 1 H) 1.53-1.66 (m, 1 H) 1.16-1.53 (m, 9 H)。LC-MS：純度96% (UV), t_R 2.17分鐘，m/z $[M+H]^+$ 605.55

(MET/CR/1278)。

階段3i：將化合物**A85**(278 mg，0.41 mmol，1.0當量)及無水甲苯(5 mL)裝入50 mL圓底燒瓶中。添加1,1'-羰基二咪唑(82 mg，0.50 mmol，1.2當量)且在65℃下加熱反應混合物2小時。添加N,N-二甲基磺醯胺(63 mg，0.50 mmol，1.2當量)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(93 mg，0.60 mmol，1.5當量)且在65℃下持續攪拌1.5小時，接著在周圍溫度下攪拌15小時。在真空中移除溶劑。添加水(5 mL)且用1 M鹽酸將pH值調整至1。用二氯甲烷(2×5 mL)萃取水相且經硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析(甲醇/二氯甲烷梯度)純化殘餘物，產生163 mg(55%產率)呈黃色油狀物之化合物**A86**。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.87-10.21 (m, 1 H) 7.40 (br. s., 1 H) 7.22-7.38 (m, 1 H) 6.84-7.18 (m, 4 H) 6.33-6.70 (m, 3 H) 5.76 (q, *J*=8.93 Hz, 1 H) 5.62-5.85 (m, 1 H) 5.48 (br. s., 1 H) 5.02 (dd, *J*=10.36, 8.53 Hz, 1 H) 4.65-4.88 (m, 2 H) 4.35-4.66 (m, 3 H) 4.12-4.29 (m, 1 H) 3.89-4.09 (m, 2 H) 2.87 (s, 6 H) 2.04-2.68 (m, 6 H) 1.64-2.03 (m, 3 H) 1.06-1.63 (m, 6 H)。LC-MS：純度91% (UV)，t_R 2.40分鐘，m/z $[M+H]^+$ 711.55 (MET/CR/1278)。

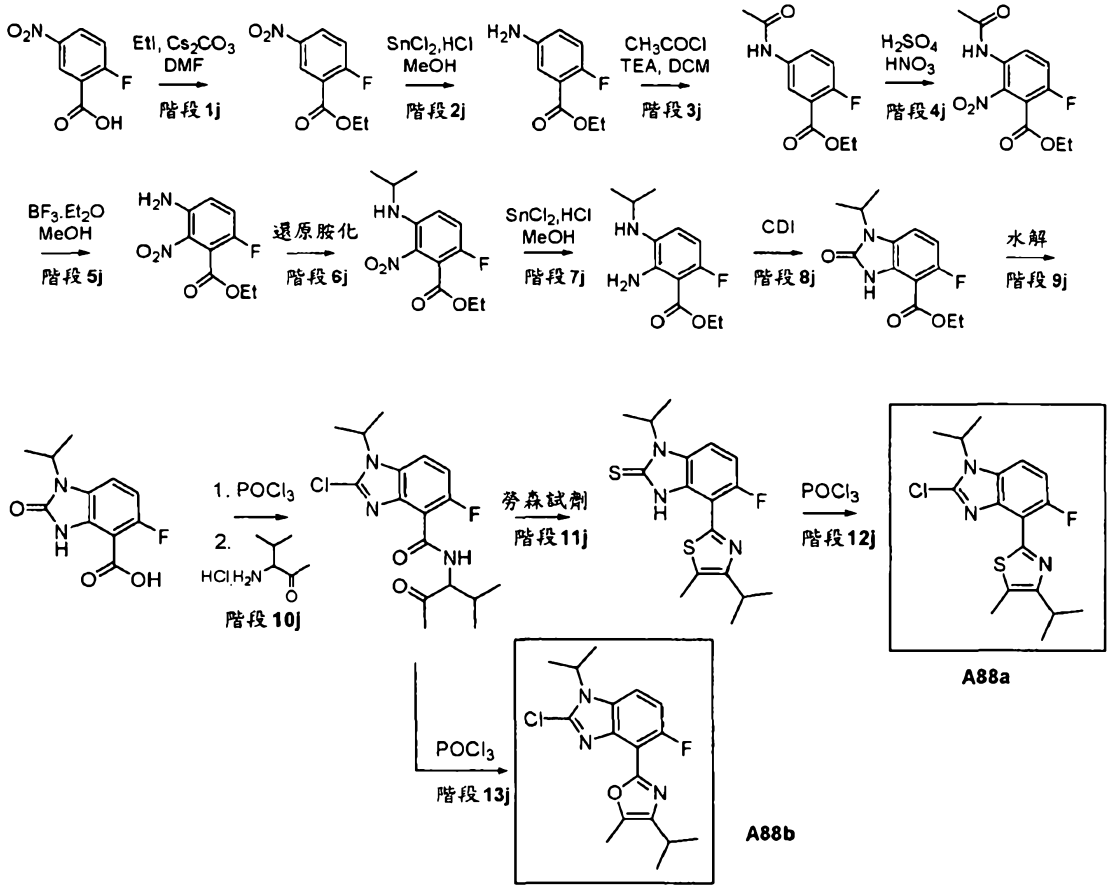
階段4i：將化合物**A86**(163 mg，0.23 mmol，1.0當量)、2 M氫氧化鈉水溶液(1.2 mL，2.4 mmol，10當量)及乙醇(4 mL)裝入10 mL圓底燒瓶中。在回流下加熱反應混合物2小時，接著在周圍溫度下持續攪拌60小時。在真空中移除乙

醇。用0.2 M鹽酸將殘餘水溶液之pH值調整至4且用二氯甲烷(2×20 mL)萃取混合物。用0.2 M鹽酸將水相之pH值調整至1且用乙酸乙酯(20 mL)萃取混合物。合併二氯甲烷與乙酸乙酯萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生125 mg(100%產率)呈米色固體狀之化合物**A87**，其不經進一步純化即可用於下一步驟。LC-MS：純度99% (ELS), t_R 2.05分鐘，m/z $[M+H]^+$ 548.55 (MET/CR/1278)。

階段5i：將化合物**A87**(125 mg，0.23 mmol，1.0當量)、1-異丙基-2-氯-4-(4,5-二異丙基-噻唑-2-基)-苯并咪唑(109 mg，0.30 mmol，1.3當量)及無水二甲亞碸(4 mL)裝入12 mL小瓶中。以單份添加第三丁醇鉀(135 mg，1.20 mmol，5.2當量)且在周圍溫度下攪拌反應混合物15小時。用水(16 mL)、1 M鹽酸(2 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中移除溶劑。藉由製備型HPLC純化殘餘物，產生52 mg(25%產率)呈米色固體狀之化合物**1218**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.88-10.10 (m, 1 H) 7.99-8.36 (m, 1 H) 7.17-7.36 (m, 1 H) 6.65-6.92 (m, 3 H) 6.50-6.58 (m, 1 H) 6.40-6.49 (m, 2 H) 5.82-5.91 (m, 1 H) 5.70-5.83 (m, 1 H) 4.90-5.11 (m, 2 H) 4.57-4.76 (m, 2 H) 4.43-4.57 (m, 1 H) 4.21-4.31 (m, 1 H) 4.07-4.21 (m, 1 H) 3.30-3.48 (m, 1 H) 2.89 (s, 6 H) 2.77-2.86 (m, 1 H) 2.65-2.76 (m, 1 H) 2.44-2.63 (m, 1 H) 2.10-2.25 (m, 1 H) 1.88-1.99 (m, 3 H) 1.76-1.88 (m, 2 H) 1.56-1.63 (m, 1 H) 1.49-1.56 (m, 4 H) 1.45

(d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.39-1.43 (m, 9 H) 1.36 (d, J=6.87 Hz, 3 H) 1.27-1.35 (m, 3 H)。LC-MS：純度95% (UV), t_R 5.06分鐘，m/z $[M+H]^+$ 873.33 (MET/CR/1426)。

2.42 合成化合物1219



階段1j-2-氟-5-硝基苯甲酸乙酯：將2-氟-5-硝基-苯甲酸(2.01 g，10.8 mmol，1.0當量)、碳酸銫(7.66 g，21.71 mmol，2.0當量)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(20 mL)裝入50 mL燒瓶中。逐滴添加碘代乙烷(1.04 g，13.03 mmol，1.2當量)且在70℃下加熱反應混合物4小時。將反應混合物傾倒於水(80 mL)中且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取溶液。合併有機萃取物，用水(5×20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析(乙酸

乙酯/庚烷梯度)純化殘餘物，產生1.9 g(82%產率)呈無色油狀物之2-氟-5-硝基苯甲酸乙酯。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.79 (dd, *J*=6.24, 2.89 Hz, 1 H) 8.36 (ddd, *J*=9.06, 3.96, 2.97 Hz, 1 H) 7.15-7.35 (m, 1 H) 4.40 (q, *J*=7.16 Hz, 2 H) 1.38 (t, *J*=7.16 Hz, 3 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 1.96分鐘未離子化 (MET/CR/1278)。

階段2j-2-氟-5-胺基苯甲酸乙酯：將2-氟-5-硝基苯甲酸乙酯(1.9 g，9.05 mmol，1.0當量)溶解於甲醇(40 mL)中。分批添加二水合氯化錫(10.2 g，45.26 mmol，5.0當量)且在回流下加熱反應混合物2小時，接著在周圍溫度下攪拌15小時。將反應混合物冷卻至0℃且用濃氨水(20 mL)淬滅，導致形成白色黏性固體。將Celite®(1 g)添加至反應燒瓶中且再攪拌漿料10分鐘。藉由過濾移除固體且用二氯甲烷(100 mL)萃取濾餅。合併濾液與有機萃取物並使其分離。丟棄水相且用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生1.69 g(100%產率)呈黃色油狀物之標題化合物，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.20 (dd, *J*=5.72, 2.98 Hz, 1 H) 6.90-6.96 (m, 1 H) 6.80 (dt, *J*=8.58, 3.41 Hz, 1 H) 4.38 (q, *J*=7.17 Hz, 2 H) 3.45-3.94 (m, 2 H) 1.39 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 1.32分鐘，m/z $[M+H]^+$ 183.95 (MET/CR/1278)。

階段3j-2-氟-5-乙醯基胺基苯甲酸乙酯：將2-氟-5-胺基

苯甲酸乙酯(1.69 g，9.22 mmol，1.0當量)及二氯甲烷(35 mL)裝入100 mL圓底燒瓶中。以單份添加三乙胺(1.93 g，13.83 mmol，1.5當量)且使反應混合物冷卻至0℃。逐滴添加乙醯氯(1.31 g，18.45 mmol，2.0當量)且在0℃下再攪拌反應混合物1小時。用水(2×20 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌反應混合物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生1.66 g(80%產率)呈黃色固體狀之標題化合物，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.81-7.93 (m, 2 H) 7.29-7.42 (m, 1 H) 7.06-7.16 (m, 1 H) 4.35-4.44 (m, 2 H) 2.16-2.23 (m, 3 H) 1.38-1.43 (m, 3 H)。LC-MS：純度92% (UV), t_R 1.62分鐘，m/z $[M+H]^+$ 225.90 (MET/CR/1278)。

階段4j-2-硝基-3-乙醯基胺基-6-氟-苯甲酸乙酯：將硫酸(13 mL)裝入50 mL燒瓶中且冷卻至0℃。分批添加2-氟-5-乙醯基胺基苯甲酸乙酯(1.65 g，7.32 mmol，1.0當量)，產生橙色溶液。經10分鐘將濃硝酸(13 mL)逐滴添加至冷反應混合物中。在0℃下再持續攪拌30分鐘。LCMS分析顯示反應完成，但可偵測到2種異構體。將反應混合物小心地傾倒於碎冰(200 g)中且用玻璃棒攪拌漿料，導致黏性黃色膠狀物沈澱。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取水性混合物。合併有機萃取物，用水(100 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生紅色油狀殘餘物，藉由急驟管柱層析(乙酸乙酯/庚烷梯度)純化，產生825 mg(42%產率)呈淺黃

色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.25 (br. s., 1 H) 8.61 (dd, *J*=9.38, 4.96 Hz, 1 H) 7.36-7.46 (m, 1 H) 4.44 (q, *J*=7.17 Hz, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 1.39 (t, *J*=7.17 Hz, 3 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 1.69分鐘，m/z $[M+H]^+$ 270.95 (MET/CR/1278)。

階段5j-2-硝基-3-胺基-6-氟-苯甲酸乙酯：將2-硝基-3-乙醯基胺基-6-氟-苯甲酸乙酯(825 mg，3.07 mmol，1.0當量)及甲醇裝入50 mL圓底燒瓶中。在周圍溫度下逐滴添加醚合三氟化硼(1.7 mL，13.78 mmol，4.5當量)且在回流下加熱反應混合物2小時。用固體碳酸氫鈉(3.5 g)中和反應混合物且在真空中移除溶劑。使殘餘物分配於水(45 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。進一步用水(45 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥且在真空中移除溶劑，產生702 mg(100%產率)呈黃橙色固體狀之標題化合物，其以粗物質形式用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.22 (dd, *J*=8.85, 7.93 Hz, 1 H) 6.86 (dd, *J*=9.31, 4.73 Hz, 1 H) 5.96 (br. s., 2 H) 4.45 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 1.39 (t, *J*=7.17 Hz, 3 H)。LC-MS：純度99% (UV), t_R 1.78分鐘，m/z $[M-H]^-$ 226.95 (MET/CR/1278)。

階段6j-2-硝基-3-異丙胺基-6-氟-苯甲酸乙酯：將2-硝基-3-胺基-6-氟-苯甲酸乙酯(702 mg，3.07 mmol，1.0當量)、二氯甲烷(4 mL)及乙酸(2 mL)裝入10 mL圓底燒瓶中。添加丙酮(360 mg，4.92 mmol，1.6當量)且在周圍溫度下攪拌反應混合物5分鐘。將反應混合物冷卻至0℃且逐滴添加

甲硼烷二甲硫複合物(350 mg，3.69 mmol，1.2當量)。接著在周圍溫度下再攪拌反應混合物15小時。使反應混合物冷卻至0℃且用飽和氯化銨水溶液(1.5 mL)淬滅。用鹽水(20 mL)洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生799 mg(96%產率)呈深黃色固體狀之標題化合物，其以粗物質形式用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 (d, *J*=6.41 Hz, 1 H) 7.22-7.32 (m, 1 H) 6.91 (dd, *J*=9.69, 4.65 Hz, 1 H) 4.44 (q, *J*=7.17 Hz, 2 H) 3.75-3.87 (m, 1 H) 1.39 (t, *J*=7.17 Hz, 3 H) 1.32 (d, *J*=6.41 Hz, 6 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 2.17分鐘，m/z $[M+H]^+$ 271.00 (MET/CR/1278)。

階段7j-2-胺基-3-異丙胺基-6-氟-苯甲酸乙酯：將2-硝基-3-異丙胺基-6-氟-苯甲酸乙酯(690 mg，2.55 mmol，1.0當量)及甲醇(7 mL)裝入25 mL圓底燒瓶中。分批添加二水合氯化錫(225 g，2.88 mmol，5.0當量)且在回流下加熱反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至0℃且用濃氨水(2 mL)淬滅。經celite®墊過濾所得漿料。用二氯甲烷(15 mL)洗滌固體。合併濾液與有機洗滌液並使其分離。丟棄水相且用水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生540 mg(88%產率)呈黃色漿狀物之標題化合物，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.76 (dd, *J*=8.24, 5.04 Hz, 1 H) 6.37 (dd, *J*=11.29, 8.55 Hz, 1 H) 5.71 (br. s., 2 H) 4.38 (q, *J*=7.17 Hz, 2 H) 3.46 (spt, *J*=6.21 Hz, 1 H)

1.63 (br. s., 1 H) 1.40 (t, *J*=7.17 Hz, 3 H) 1.19 (d, *J*=6.26 Hz, 6 H)。LC-MS：純度98% (UV), t_R 1.79分鐘，m/z $[M+H]^+$ 241.05 (MET/CR/1278)。

階段8j-1-異丙基-2-側氧基-4-乙氧羰基-5-氟-苯并咪唑：將2-胺基-3-異丙胺基-6-氟-苯甲酸乙酯(540 mg，2.25 mmol，1.0當量)及四氫呋喃(3 mL)裝入10 mL小瓶中。以單份添加1,1'-羰基二咪唑(546 mg，3.37 mmol，1.5當量)且在回流下加熱反應混合物15小時。使反應混合物冷卻至周圍溫度且用2 M鹽酸(4 mL)稀釋。用乙酸乙酯(10×3 mL)萃取溶液。合併有機萃取物，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生600 mg(100%產率)呈黃色固體狀之標題化合物，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.14 (br. s., 1 H) 7.16 (dd, *J*=8.62, 3.74 Hz, 1 H) 6.82 (dd, *J*=11.75, 8.70 Hz, 1 H) 4.71 (spt, *J*=7.04 Hz, 1 H) 4.45 (q, *J*=7.17 Hz, 2 H) 1.53 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H) 1.43 (t, *J*=7.17 Hz, 3 H)。LC-MS：純度97% (UV), t_R 1.88分鐘，m/z $[M+H]^+$ 267.00 (MET/CR/1278)。

階段9j-1-異丙基-2-側氧基-4-羧基-5-氟-苯并咪唑鋰鹽：將1-異丙基-2-側氧基-4-乙氧羰基-5-氟-苯并咪唑(600 mg，2.25 mmol，1.0當量)、甲醇(0.3 mL)及四氫呋喃(0.6 mL)裝入7 mL小瓶中。將單水合氫氧化鋰(472 mg，11.3 mmol，5當量)溶解於水(0.3 mL)中且將溶液以單份添加至反應混合物中。接著在70℃下加熱反應混合物2小時。在

真空中移除溶劑且使殘餘物與甲苯(5 mL)共沸兩次，產生540 mg(100%產率)呈灰白色固體狀之標題化合物。LC-MS：純度97% (UV), t_R 1.51分鐘，m/z $[M+H]^+$ 238.95 (MET/CR/1278)。

階段10j-1-異丙基-2-氯-4-[(4-甲基-戊-2-酮-3-基)-胺基羰基]-5-氟-苯并咪唑：將1-異丙基-2-側氧基-4-羧基-5-氟-苯并咪唑鋰鹽(65 mg，0.27 mmol，1.0當量)及氧氯化磷(1 mL)裝入7 mL小瓶中。在110℃下加熱反應混合物15小時，接著在真空中移除溶劑。將無水二噁烷(3 mL)添加至殘餘物中，隨後添加二異丙基乙胺(0.149 mL，0.85 mmol，3當量)及1-胺基-4-甲基-戊-2-酮鹽酸鹽(59 mg，0.39 mmol，1.5當量)且在周圍溫度下攪拌反應混合物15小時。用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。合併有機萃取物，用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生44 mg(47%產率)呈黏性膠狀物之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.67 (d, *J*=7.48 Hz, 1 H) 7.56 (dd, *J*=9.00, 3.66 Hz, 1 H) 7.11 (m, *J*=11.75, 9.00 Hz, 1 H) 4.94 (spt, *J*=6.99 Hz, 1 H) 4.78 (dd, *J*=7.78, 4.43 Hz, 1 H) 2.35-2.48 (m, 1 H) 2.28 (s, 3 H) 1.56-1.76 (m, 6 H) 0.97-1.15 (m, 6 H)。LC-MS：純度92% (UV), t_R 2.11分鐘，m/z $[M+H]^+$ 354.45 (MET/CR/1278)。

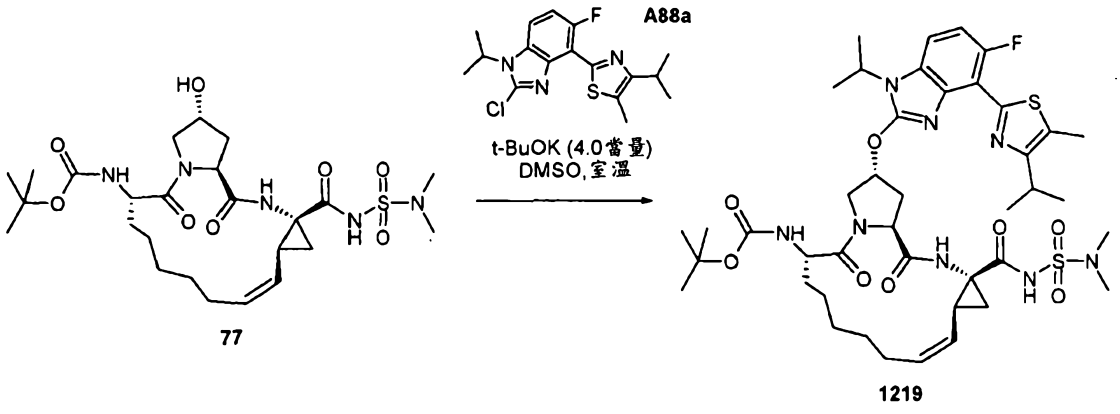
階段11j-1-異丙基-2-硫酮基(thioxo)-4-(4-異丙基-5-甲基-噻唑-2-基)-5-氟-苯并咪唑：將1-異丙基-2-氯-4-[(4-甲基-

戊-2-酮-3-基)-胺基羰基]-5-氟-苯并咪唑(41 mg，0.122 mmol，1.0當量)及勞森試劑(59 mg，0.146 mmol，1.2當量)裝入微波管中。添加二噁烷(0.4 mL)且以聚焦微波(180℃/100 W)加熱該管15分鐘。在真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析(10%乙酸乙酯之庚烷溶液)純化殘餘物，產生22 mg(50%產率)呈米色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.49 (br. s., 1 H) 7.20 (dd, *J*=8.77, 3.89 Hz, 1 H) 6.93 (dd, *J*=11.52, 8.77 Hz, 1 H) 5.55 (m, *J*=14.15, 7.04, 7.04 Hz, 1 H) 3.10 (spt, *J*=6.84 Hz, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 1.52 (d, *J*=7.17 Hz, 6 H) 1.26 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H)。LC-MS：純度90% (UV), t_R 2.43分鐘，m/z $[M+H]^+$ 350.40 (MET/CR/1278)。

階段12j-1-異丙基-2-氯-4-(4-異丙基-5-甲基-噻唑-2-基)-5-氟-苯并咪唑：將1-異丙基-2-硫酮基-4-(4-異丙基-5-甲基-噻唑-2-基)-5-氟-苯并咪唑(23 mg，0.065 mmol，1.0當量)溶解於氧氯化磷(0.5 mL)中且在110℃下加熱反應混合物15小時。在真空中移除溶劑且使殘餘物與庚烷共沸。使殘餘物分配於二氯甲烷(2 mL)與水(1 mL)之間。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(約1 mL)直至達到中性pH值。分離有機層，用水(1 mL)洗滌。用二氯甲烷(2×1 mL)反萃取水層。合併有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生15 mg(65%產率)呈漿狀物之標題化合物**A88a**，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.66 (d, *J*=5.19 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=9.61 Hz,

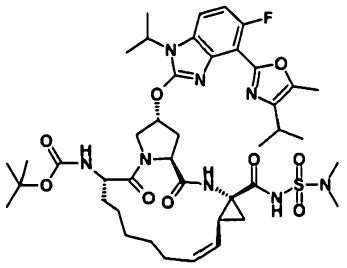
1 H) 4.98 (spt, *J*=6.84 Hz, 1 H) 3.28-3.45 (m, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 1.68 (m, *J*=7.02 Hz, 6 H) 1.45 (m, *J*=6.87 Hz, 6 H)。LC-MS：純度92% (UV), t_R 2.13分鐘，m/z $[M+H]^+$ 353.00 (MET/CR/1981)。

階段13j-1-異丙基-2-氯-4-(4-異丙基-5-甲基-噁唑-2-基)-5-氟-苯并咪唑：將1-異丙基-2-氯-4-[(4-甲基-戊-2-酮-3-基)-胺基羰基]-5-氟-苯并咪唑(19 mg，0.054 mmol，1當量)溶解於氧氯化磷(1 mL)中且在110℃下加熱反應混合物24小時。在真空中移除溶劑且使殘餘物與庚烷共沸，產生35 mg(>100%產率)呈淡棕色油狀物之標題化合物A88b，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.24 (dd, *J*=9.08, 4.04 Hz, 1 H) 7.47 (dd, *J*=11.22, 9.23 Hz, 1 H) 5.16 (spt, *J*=6.84 Hz, 1 H) 2.58-2.67 (m, 3 H) 1.77-1.83 (m, 1 H) 1.69-1.76 (m, 6 H) 1.41-1.47 (m, 6 H)。LC-MS：純度86% (UV), t_R 2.29分鐘，m/z $[M+H]^+$ 336.40 (MET/CR/1278)。



使用以上部分2.39中所述用於製備化合物**1201**之相同方法，分別使用前驅化合物**A88a**及**A88b**製備化合物**1219**及

1220。在急驟管柱層析後，得到13 mg(32%)呈白色固體狀之化合物**1219**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (br. s., 1 H) 7.12-7.21 (m, 1 H) 6.98 (dd, J=11.22, 8.93 Hz, 1 H) 6.77 (br. s., 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.75 (q, J=9.05 Hz, 1 H) 4.96-5.14 (m, 2 H) 4.50-4.62 (m, 2 H) 4.26-4.36 (m, 1 H) 4.03-4.24 (m, 1 H) 3.19 (spt, J=6.71 Hz, 1 H) 2.88 (s, 6 H) 2.79-2.86 (m, 1 H) 2.66-2.76 (m, 1 H) 2.52-2.62 (m, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.25 (q, J=8.80 Hz, 1 H) 1.86-1.95 (m, 2 H) 1.73-1.84 (m, 2 H) 1.58-1.69 (m, 1 H) 1.52 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.46-1.50 (m, 2 H) 1.37-1.43 (m, 6 H) 1.36 (br. s., 9 H) 1.17-1.33 (m, 5 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.13分鐘，m/z $[M+H]^+$ 887.65 (MET/CR/1416)。

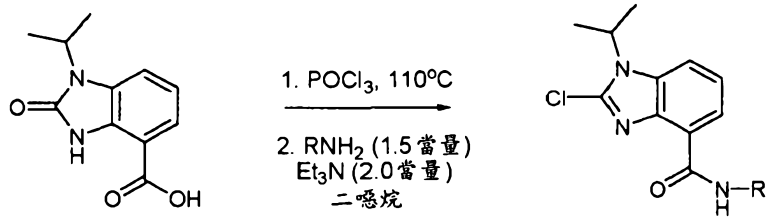


1220

在急驟管柱層析後，得到13 mg(62%)呈白色固體狀之化合物**1220**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.89 (br. s., 1 H) 7.21 (dd, J=8.62, 3.89 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J=10.83, 9.00 Hz, 1 H) 6.74 (br. s., 1 H) 5.98 (br. s., 1 H) 5.70-5.80 (m, 1 H) 4.98-5.08 (m, 2 H) 4.45-4.62 (m, 3 H) 4.24-4.33 (m, 1 H) 3.98 (dd, J=11.67, 2.67 Hz, 1 H) 2.94-3.03 (m, 1 H) 2.87 (s, 6 H) 2.73-2.83 (m, 1 H) 2.64-2.73 (m, 1 H) 2.51-2.63 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.24 (q, J=7.99 Hz, 1 H) 1.83-1.95

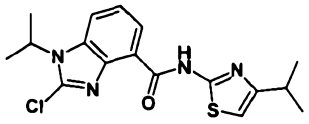
(m, 2 H) 1.73-1.83 (m, 1 H) 1.56-1.63 (m, 2 H) 1.50 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.43-1.50 (m, 2 H) 1.36 (s, 9 H) 1.34 (dd, J=7.02, 1.53 Hz, 6 H) 1.19-1.31 (m, 4 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.20分鐘，m/z $[M+H]^+$ 871.75 (MET/CR/1416)。

2.43 合成化合物1221及1222



A89

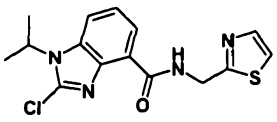
製備前驅物2-氯-1-異丙基-苯并咪唑-4-甲酸 (4-異丙基-噻唑-2-基)-醯胺 **A89a**及2-氯-1-異丙基-苯并咪唑-4-甲酸(4-異丙基-噻唑-2-基-甲基)-醯胺 **A89b**：



A89a

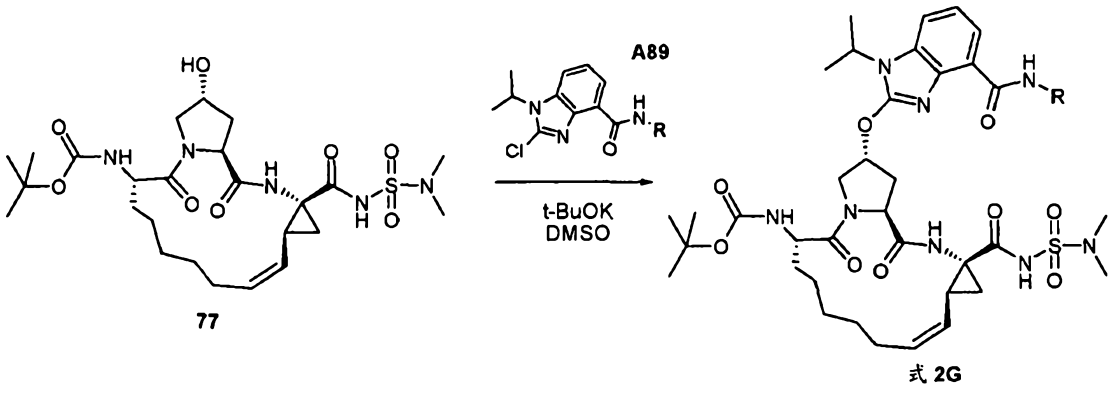
將1-異丙基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并咪唑-4-甲酸(100 mg，0.454 mmol，1.0當量)溶解於氧氯化磷(2 mL)中且在110℃下加熱反應混合物15小時。在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於無水二噁烷(2 mL)中且以單份添加三乙胺(0.126 mL，0.908 mmol，2.0當量)。用無水二噁烷(1 mL)稀釋2-胺基-4-異丙基-噻唑(72 mg，0.476 mmol，1.05當量)，將所得溶液逐滴添加至反應混合物中且在周圍溫度下再持續攪拌2小時。用水(4 mL)稀釋反應混合物且用乙

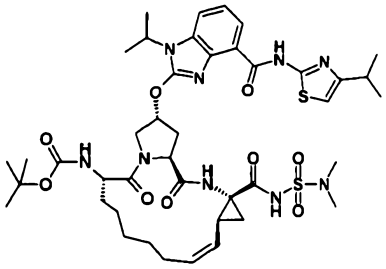
酸乙酯(3×10 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生124 mg(75%產率)呈淡黃色固體狀之化合物**A89a**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.58 (br. s., 1 H) 8.22 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.72 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.42 (t, *J*=8.01 Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 5.00 (spt, *J*=6.94 Hz, 1 H) 3.00-3.09 (m, 1 H) 1.67-1.73 (m, 3 H) 1.30-1.35 (m, 3 H) 1.17-1.30 (m, 6 H)。LC-MS：純度60% (UV), t_R 2.56分鐘，m/z $[M+H]^+$ 363.40 (MET/CR/1278)。



A89b

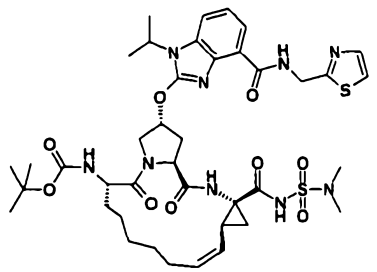
使用以上方法製備化合物**A89b**，在急驟管柱層析後，得到95 mg(62%)，呈白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.58 (br. s., 1 H) 8.22 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.72 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.42 (t, *J*=8.01 Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 5.00 (spt, *J*=6.94 Hz, 1 H) 3.00-3.09 (m, 1 H) 1.67-1.73 (m, 3 H) 1.30-1.35 (m, 3 H) 1.17-1.30 (m, 6 H)。LC-MS：純度72% (UV), t_R 1.94分鐘，m/z $[M+H]^+$ 334.95 (MET/CR/1278)。





1221

根據部分2.36如中所述用於製備化合物**1201**之方法，分別使用前驅化合物**A89a**及**A89b**製備化合物**1221**及**1222**。在製備型HPLC後，得到26 mg(18%)呈米色固體狀之化合物**1221**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.81 (br. s., 1 H) 9.94 (br. s., 1 H) 8.11 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.41-7.57 (m, 1 H) 7.27-7.32 (m, 1 H) 6.63-6.82 (m, 1 H) 6.46-6.61 (m, 1 H) 5.88-6.10 (m, 1 H) 5.67-5.84 (m, 1 H) 4.98-5.14 (m, 1 H) 4.81-4.98 (m, 1 H) 4.54-4.73 (m, 2 H) 4.14-4.30 (m, 1 H) 3.97-4.14 (m, 1 H) 2.95-3.11 (m, 1 H) 2.88 (s, 6 H) 2.75-2.86 (m, 2 H) 2.52-2.69 (m, 1 H) 2.19-2.32 (m, 1 H) 1.83-1.98 (m, 2 H) 1.72-1.83 (m, 1 H) 1.56 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.45-1.53 (m, 3 H) 1.36-1.45 (m, 3 H) 1.33 (d, J=5.65 Hz, 6 H) 1.27-1.31 (m, 2 H) 1.23 (br. s., 9 H) 1.05-1.14 (m, 1 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.77分鐘，m/z $[M+H]^+$ 998.32 (MET/CR/1426)。



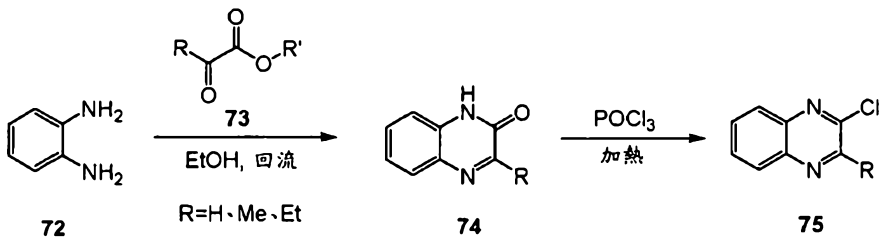
1222

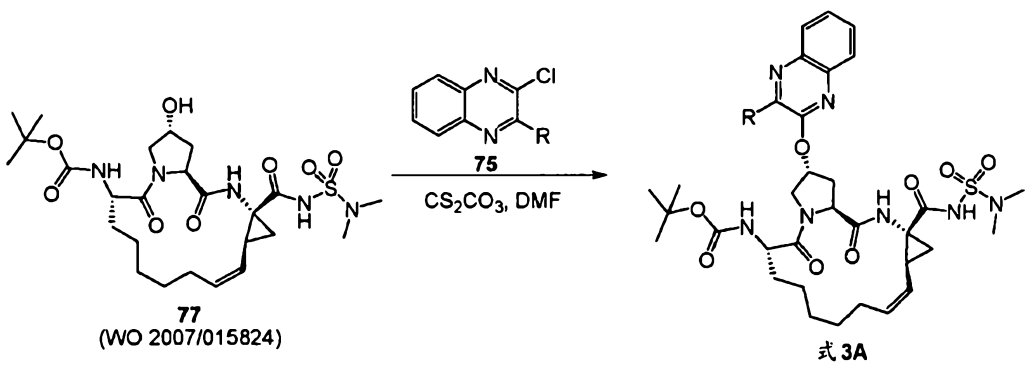
在製備型HPLC後，得到23 mg(17%)呈灰白色固體狀之

化合物**1222**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.04-10.41 (m, 2 H) 8.07 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.77-7.87 (m, 1 H) 7.38-7.46 (m, 2 H) 7.22-7.27 (m, 1 H) 6.79-6.97 (m, 1 H) 5.81-5.92 (m, 1 H) 5.75 (q, J=9.10 Hz, 1 H) 5.25 (dd, J=15.72, 6.10 Hz, 1 H) 4.96-5.12 (m, 3 H) 4.49-4.68 (m, 3 H) 4.24-4.34 (m, 1 H) 3.94-4.23 (m, 1 H) 2.90 (s, 6 H) 2.74-2.83 (m, 1 H) 2.64-2.74 (m, 1 H) 2.48-2.62 (m, 1 H) 2.25 (q, J=8.85 Hz, 1 H) 1.86-1.97 (m, 3 H) 1.77-1.85 (m, 1 H) 1.53 (dd, J=6.79, 2.98 Hz, 6 H) 1.45-1.51 (m, 3 H) 1.38-1.44 (m, 2 H) 1.34 (s, 9 H) 1.24-1.31 (m, 1 H) 1.19-1.23 (m, 1 H)。LC-MS：純度98% (UV), t_R 3.96分鐘，m/z $[M+H]^+$ 870.29 (MET/CR/1426)。

實例3：喹喏啉類似物

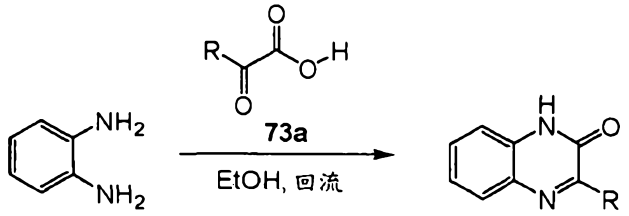
流程3A





3.1 合成前驅化合物74

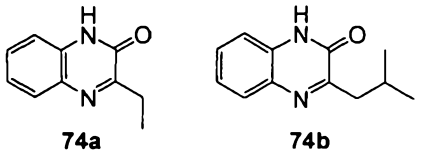
方法A：由酸得到



72　　74

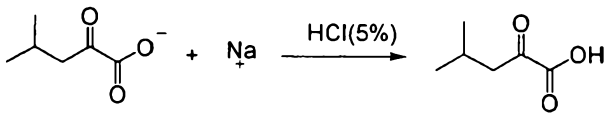
在氮氣氛圍下使鄰苯二胺**72**(1當量)與酸**73a**(1當量)於乙醇中之混合物回流16小時。收集在此期間形成之沈澱物且用乙醇洗滌，產生呈固體狀之化合物**74**。

使用方法A製備以下前驅物：



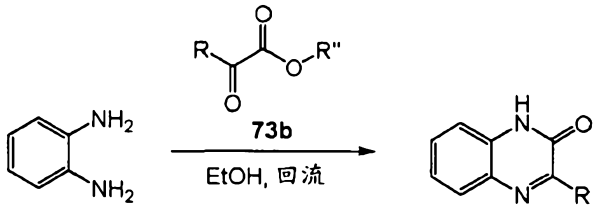
74a　　**74b**

對於化合物**74b**，由鈉鹽轉化4-甲基-2-側氧基戊酸：



向4-甲基-2-側氧基戊酸鈉鹽(370 mg，2.43 mmol)之3 mL水溶液中小心地添加HCl水溶液(5%)，調節至pH 6。由乙酸乙酯(20 mL×3)萃取混合物，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，產生酸(250 mg，79%)，其直接用於下一步驟。

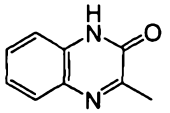
方法B：由酯得到

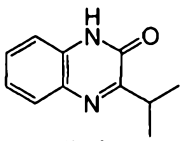


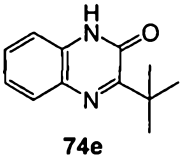
72　　74

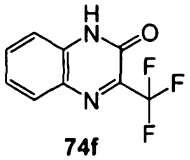
在室溫下在氮氣氛圍下攪拌鄰苯二胺72(1當量)與酯73b(1當量)於乙醇中之混合物。起始物質耗盡後，收集在此期間形成之沈澱物且用乙醇洗滌，產生呈固體狀之中間物74。

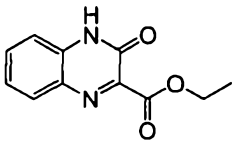
使用方法B製備以下前驅物：

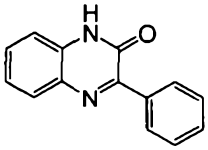

74c

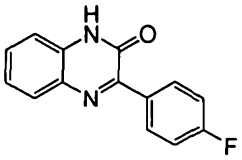

74d


74e


74f

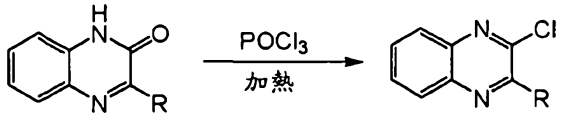

74g


74h


74i

。

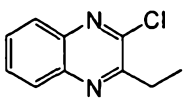
3.2 合成前驅化合物75

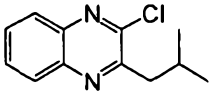


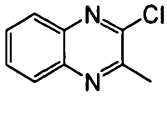
74 75

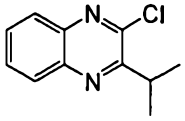
在120℃下將化合物74與$POCl_3$之混合物加熱至回流。物質耗盡後，使反應混合物冷卻至室溫，接著用冰水溶解。用飽和$NaHCO_3$水溶液中和水層，用EtOAc萃取。用水及鹽水洗滌萃取物，經無水硫酸鈉乾燥。在真空中移除溶劑且藉由管柱層析，使用PE:EA=10:1作為溶離劑來純化殘餘物，產生化合物75。

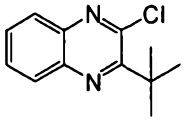
採用此方法製備以下氯化物75：

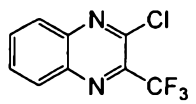

75a


75b

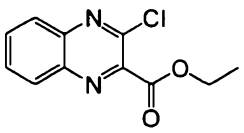

75c


75d

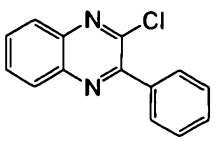

75e



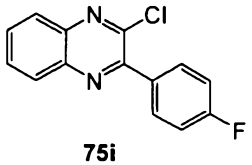
75f



75g



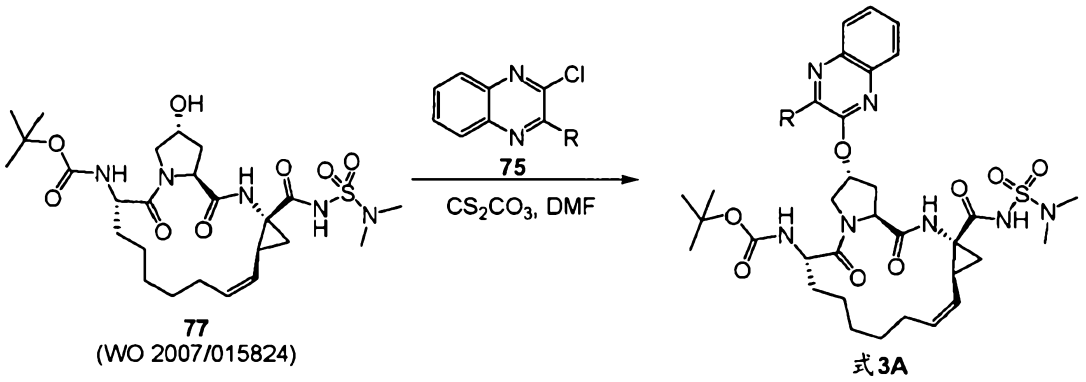
75h



75i

。

3.3 合成式3A之大環化合物



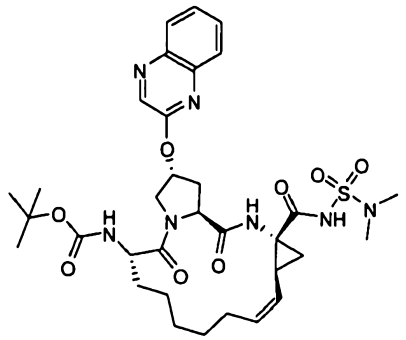
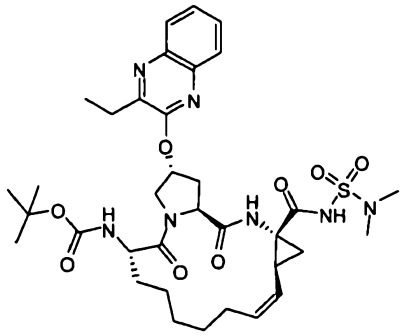
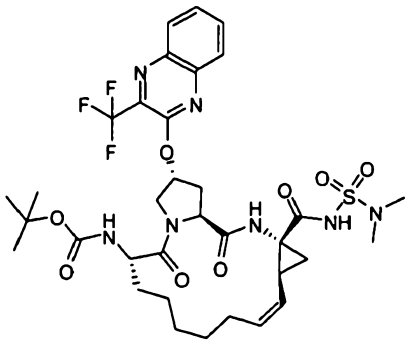
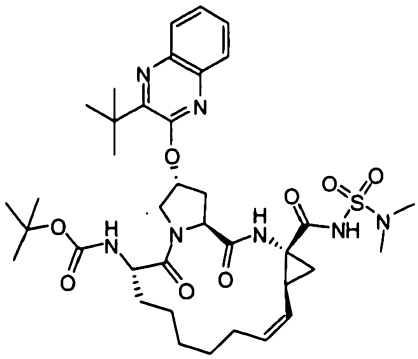
77
(WO 2007/015824)

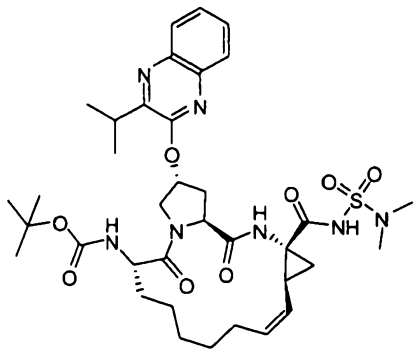
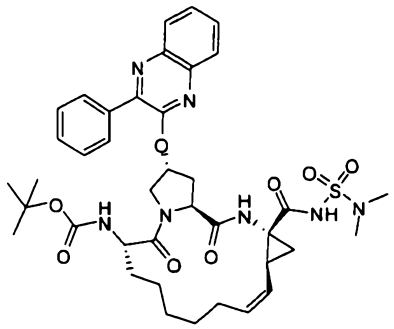
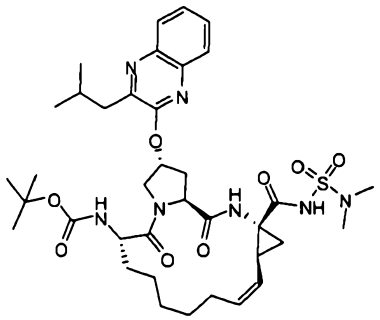
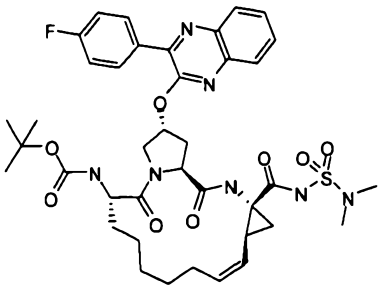
式3A

向燒瓶中裝入化合物77(1當量)及DMF。用氮氣淨化混合物三次。添加碳酸銫(6當量)且在室溫下保持攪拌10分鐘。隨後添加化合物75(1.3當量)。在60~70℃下加熱反應混合物12小時。物質耗盡後，使反應物冷卻至室溫且添加水，用HCl水溶液(1 N)使混合物酸化至pH=5-6，接著用乙酸乙酯萃取，用水及鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層且移除溶劑。用製備型HPLC純化殘餘物，產生標題化合物。

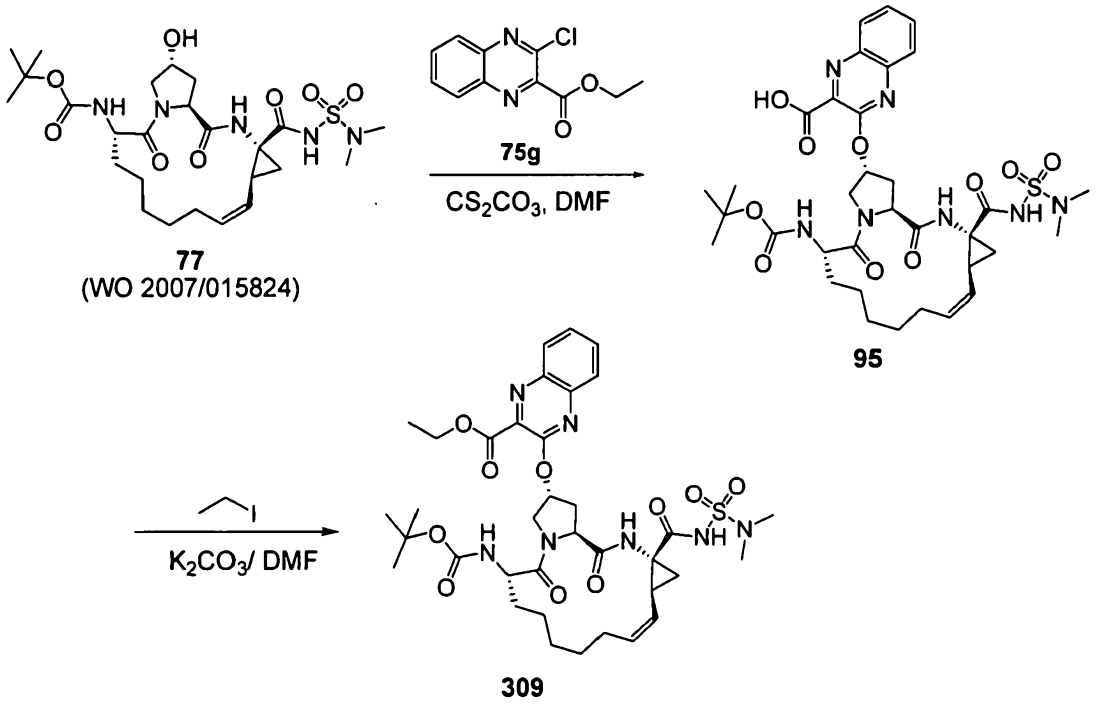
採用此方法製備化合物**301-308**。

表12. 使用流程3A製備之化合物

化合物	結構	產量
301		64.2 mg，29%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 700.1
302		5.3 mg，11%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 728.2
303		8.8 mg，13%。MS (ESI) m/z $(M+Na)^+$ 790.1
304		7.6 mg，12%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 756.2

化合物	結構	產量
305		71.1 mg，22%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 742.2
306		9.1 mg，14%。MS (ESI) m/z $(M+Na)^+$ 798.2
307		9.7 mg，15%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 755.9
308		9.9 mg，14%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 794.0

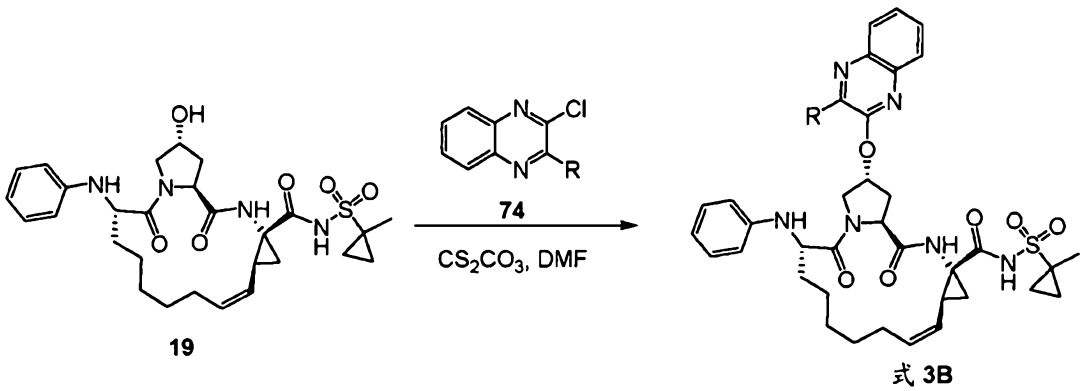
3.4 合成化合物309



向化合物**95**(20 mg，0.0269 mmol)於0.5 mL DMF中之溶液中添加K_2CO_3(3.7 mg，0.0269 mmol)及碘乙烷(4 mg，0.0269 mmol)。攪拌混合物12小時，藉由LCMS監測反應。反應完成後，由乙酸乙酯(20 mL×3)萃取混合物，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，藉由製備型HPLC純化粗產物，得到化合物**309**。8.4 mg，40.6%。MS (ESI) m/z $(M+Na)^+$ 794.2。

3.5 合成式3B之大環化合物

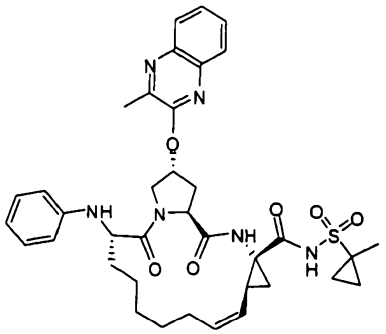
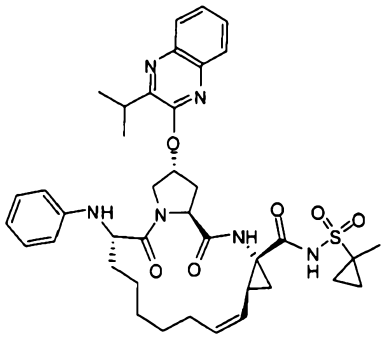
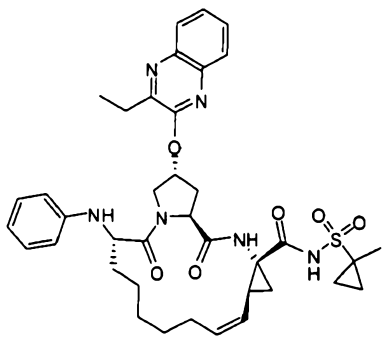
流程3B



根據流程**2A**合成化合物**19**。向燒瓶中裝入化合物**19**(1當量)、Cs_2CO_3(6.0當量)及DMF(2 mL)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物20分鐘。添加化合物**74**(1.2當量，73 mg，0.41 mmol)。攪拌反應混合物12小時。LCMS顯示反應完成，用冰水使反應物驟冷，用HCl水溶液(1 N)酸化至pH=5-6，用EtOAc萃取，經硫酸鈉乾燥，濃縮，產生式**3B**粗產物，用製備型HPLC純化，產生所需產物。

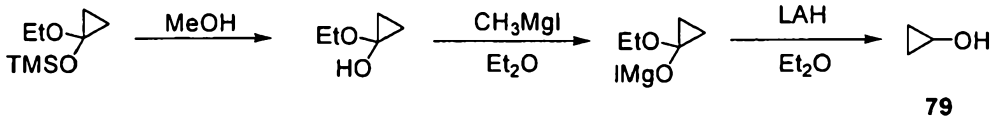
採用此方法製備化合物**310-312**。

表13. 根據實例3.5製備之化合物

化合物	結構	產量
310		121.8 mg，51%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 701.1
311		5.2 mg，13%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 729.3
312		6.7 mg，13%。MS (ESI) m/z $(M+Na)^+$ 715.0

實例4

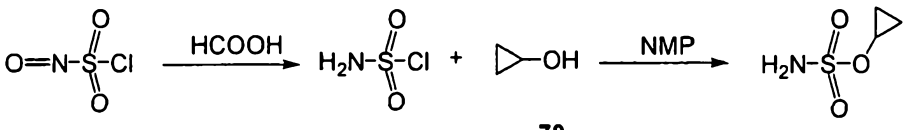
4.1 合成前驅化合物82



79

在室溫下攪拌1-乙氧基-1-三甲基矽烷氧基環丙烷(17.4 g，0.1 mol)之150 mL甲醇溶液8小時。在室溫下在旋轉蒸發器上緩慢移除溶劑且短程蒸餾得到純1-乙氧基環丙醇(5.5 g，54%)。

在0℃下在冰浴下向1-乙氧基環丙醇(2 g，20 mmol)之無水乙醚溶液中添加碘化甲基鎂溶液(3.0 M乙醚溶液，6.7 mL，20 mmol)。析出氣體(可能為甲烷)，同時形成白色懸浮液。向經攪拌之懸浮液中分批添加氫化鋰鋁(1.14 g，30 mmol)。添加結束後，使反應混合物達到室溫(30分鐘)，接著在回流下用油浴維持2小時。接著將混合物冷卻至室溫且藉由添加濕硫酸鈉水解。分離乙醚層，用水(1 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，蒸餾乙醚且獲得呈無色油狀物之殘餘物(化合物**79**)，其直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ3.43 (m, 1H), 2.38 (s, 1 H), 0.50 (m, 4 H)。



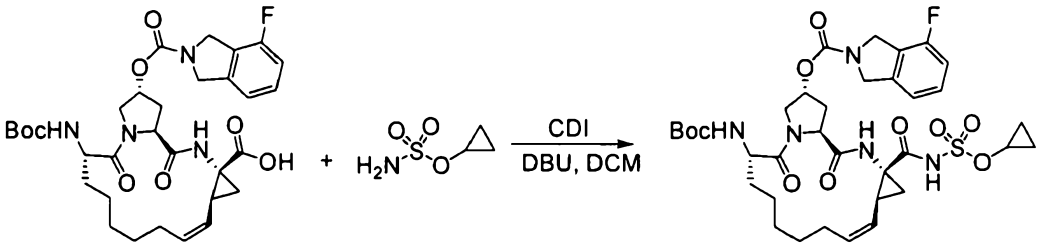
80 **81** **79** **82**

使含有異氰酸氯磺醯酯**80**(1.8 mL)之燒瓶冷卻至0℃，在快速攪拌下逐滴添加甲酸(0.77 mL)，觀察到氣體析出，在甲酸添加完成後，使反應物升溫至室溫，在此溫度下攪拌

混合物(化合物**81**)2小時。

在0℃下向化合物**81**之反應混合物中添加化合物**79**之5 mL NMP溶液，使反應混合物升溫至室溫，攪拌3小時後，將反應混合物傾倒於冰鹽水中，接著用EtOAc萃取混合物，分離有機層，由鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，在減壓下移除溶劑，化合物**82**之棕色溶液(400 mg)直接用於下一步驟。

4.2 合成大環化合物401



83
(WO 2007/015824)

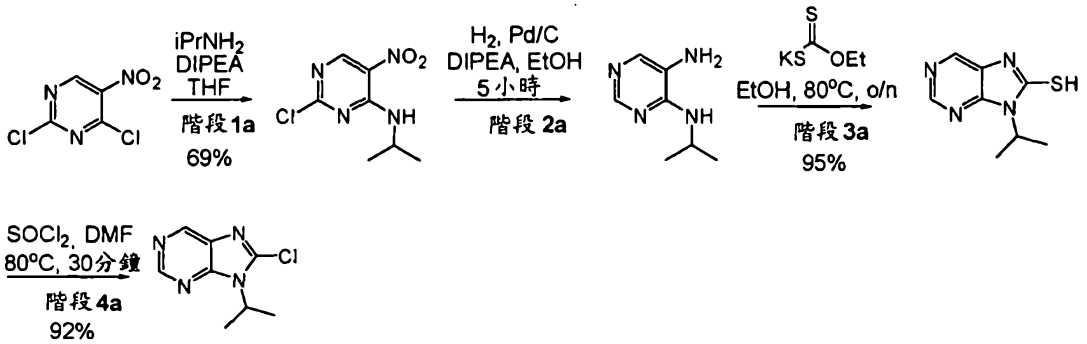
82

401

根據PCT公開案第WO 2007/015824號中所述之方法獲得化合物**83**，該案以全文引用的方式併入本文中。向化合物**83**(400 mg，0.64 mmol)之無水二氯甲烷(20 mL)溶液中添加CDI(415.2 mg，2.56 mmol)。在40-50℃下攪拌所得混合物4小時，接著添加化合物**82**(400 mg)及DBU(0.39 mL，2.55 mmol)，在室溫下再攪拌所得混合物12小時且藉由LCMS監測反應。反應完成後，移除溶劑且藉由製備型HPLC純化粗物質，產生呈白色固體狀之化合物**401**。(25 mg，5.0%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 769.8。

實例5：嘌呤類似物

5.1 合成前驅化合物8-氯-9-異丙基-嘌呤



階段1a-2-氯-4-異丙胺基-5-硝基-嘧啶：將2,4-二氯-5-硝基-嘧啶(11.9 g，61.30 mmol，1.0當量)及四氫呋喃(180 mL)裝入置於冰/水浴中之500 mL圓底燒瓶中。分批添加二異丙基乙胺(75 mL，0.429 mol，7.0當量)。用四氫呋喃(35 mL)稀釋異丙胺(5.22 mL，61.30 mmol，1.0當量)。經15分鐘將該溶液逐滴添加至反應混合物中。再持續攪拌5分鐘且藉由LCMS檢查，顯示反應完成。過濾反應混合物且在真空下移除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(130 mL)中且用10%檸檬酸水溶液(2×55 mL)洗滌有機相。經硫酸鈉乾燥有機相，過濾且在真空下移除溶劑，產生深色油狀物(12.9 g)。藉由急驟管柱層析，使用庚烷：乙酸乙酯梯度(純庚烷至10%乙酸乙酯之庚烷溶液)純化該油狀物。合併相關溶離份且在真空下移除溶劑後，分離出8.37 g(69%)呈黃色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.03 (s, 1 H) 8.24 (br. s., 1 H) 4.43-4.64 (m, 1 H) 1.34 (d, *J*=6.55 Hz, 6 H)。LC-MS：純度99% (UV), *m/z* $[M+H]^+$ 216.90, 1.90分鐘(MET/CR/1278)。

階段2a-4-異丙胺基-5-胺基-嘧啶：在裝備有三路栓(3 way tap)之500 mL圓底燒瓶中用乙醇(200 mL)稀釋2-氯-4-

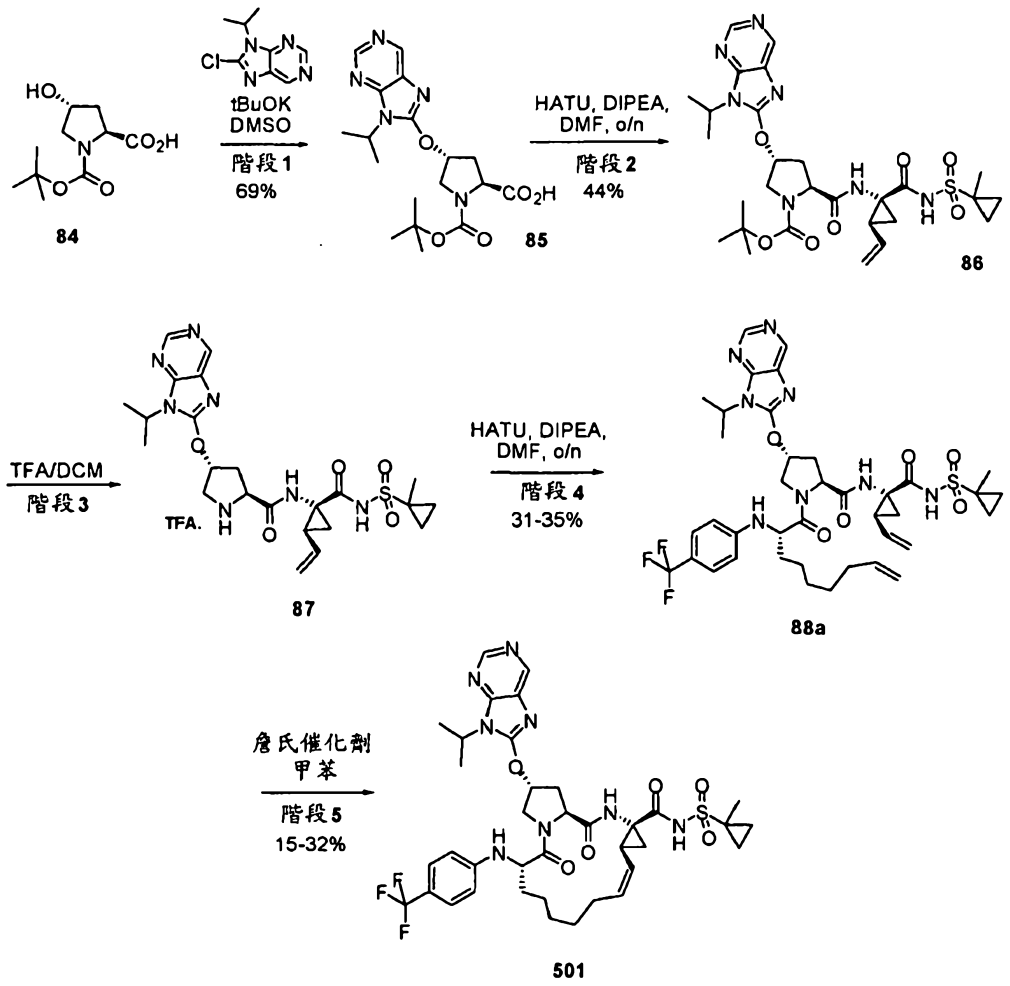
異丙胺基-5-硝基-嘧啶(6.28 g，29.0 mmol，1.0當量)。逐滴添加二異丙基乙胺(30.3 mL，174.0 mmol，6.0當量)。以單份添加10% Pd/C(50%濕，1.25 g，10 wt%催化劑)。用氮氣/真空循環使反應混合物脫氣(3次)，接著用氫氣沖洗。接著在氫氣氛圍下攪拌反應混合物15小時。藉由過濾移除催化劑且濾液直接用於階段3a。LC-MS：純度83% (UV), *m/z* $[M+H]^+$ 153.00, 1.32分鐘(MET/CR/1278)。

階段3a-8-硫基-9-異丙基-嘌呤：向來自階段2a之乙醇濾液中添加乙基黃原酸鉀(9.30 g，58 mmol，2.0當量)。在80℃下加熱反應混合物15小時，此時LCMS分析顯示反應完成。過濾反應混合物且在真空下移除溶劑。添加水(100 mL)且添加1 M鹽酸直至pH=4。用氯仿/甲醇(7:3，2×300 mL)萃取溶液且在真空下移除溶劑，產生5.35 g(95%)呈淡棕色固體狀之標題化合物，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.85 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 5.40 (spt, *J*=6.94 Hz, 1 H) 2.26-3.08 (m, 1 H) 1.69 (d, *J*=6.87 Hz, 6 H)。LC-MS：純度92% (UV), *m/z* $[M+H]^+$ 194.90, 1.52分鐘(MET/CR/1278)。

階段4a-8-氯-9-異丙基-嘌呤：將8-硫基-9-異丙基-嘌呤(420 mg，2.61 mmol，1.0當量)、亞硫醯氯(3 mL)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.2 mL)裝入10 mL燒瓶中。在(80℃)下加熱反應混合物30分鐘。在真空下移除溶劑且使殘餘物與甲苯(10 mL)共沸兩次，產生391 mg(92%，對於溶劑內含物校正)呈米色固體狀之標題化合物。化合物不經進一步純化

即可用於下一階段。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.73 (s, 1 H) 8.47 (br. s., 1 H) 4.80 (spt, *J*=6.88 Hz, 1 H) 1.62 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H)。LC-MS：純度73% (UV), *m/z* $[M+H]^+$ 196.90, 1.51分鐘(MET/CR/1278)。

5.2 合成大環化合物501、502及503



階段1-(*2S,4R*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-4-(9-異丙基-嘌呤-2-氧基)-脯胺酸(**85**)：將(*2S,4R*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-4-羥基-脯胺酸(**84**)(500 mg，2.17 mmol，1.0當量)及二甲亞碸(7.5 mL)裝入25 mL圓底燒瓶中。在周圍溫度下經10分鐘分批添加第三丁醇鉀(509 mg，4.54 mmol，2.1當量)。在周圍溫度下再攪拌反應混合物1小時。分批添加8-

氯-9-異丙基-嘌呤(425 mg，2.17 mmol，1.0當量)且在50℃下持續攪拌15小時，此時反應混合物之LCMS分析顯示殘餘氯嘌呤為約35%(UV)。添加第三丁醇鉀(242 mg，2.17 mmol，1.0當量)且在50℃下再攪拌反應混合物15小時。反應混合物之LCMS分析顯示反應完成。用甲醇(7 mL)稀釋反應混合物且攪拌30分鐘。使反應混合物冷卻至周圍溫度且用乙酸乙酯(10 mL)及水(4 mL)稀釋。用1 M鹽酸使水相酸化至pH=3且用乙酸乙酯(3×8 mL)萃取。合併有機萃取物，用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下移除溶劑，產生910 mg(69%，583 mg，對於溶劑內含物校正)呈黏性膠狀物之標題化合物**85**，其含有二甲亞碸(36% w/w，根據^{1}H NMR得知)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.82 (s, 1 H) 8.78 (br. s., 1 H) 5.76 (br. s., 1 H) 4.88 (dt, *J*=13.66, 6.75 Hz, 1 H) 4.42-4.66 (m, 1 H) 3.81-3.96 (m, 1 H) 2.65-2.85 (m, 1 H) 2.48-2.65 (m, 1 H) 1.57 (d, *J*=6.87 Hz, 6 H) 1.53 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H) 1.45 (d, *J*=7.17 Hz, 9 H) 1.35-1.43 (m, 1 H)。LC-MS：純度100% (UV), m/z $[M+H]^+$ 392.10, 1.62分鐘(MET/CR/1981)。

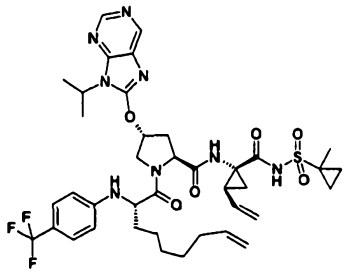
階段2-化合物**86**：在氮氣下將(*2S,4R*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-4-(9-異丙基-嘌呤-2-氧基)-脯胺酸(**85**)(582 mg，1.49 mmol，1.0當量)及*N,N*-二甲基甲醯胺(12 mL)裝入50 mL圓底燒瓶中。在0℃下添加HATU(737 mg，1.94 mmol，1.3當量)及二異丙基乙胺(1.6 mL，8.93 mmol，6.0當量)且

在周圍溫度下再攪拌反應混合物30分鐘。在0℃下經15分鐘逐滴添加預先溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(6 mL)中之(*1R,2S*)-1-胺基-2-乙烯基-環丙烷-1-羧基-(1'-甲基)環丙烷-磺醯胺鹽酸鹽(364 mg，1.49 mmol，1.0當量)且在周圍溫度下持續攪拌21小時。藉由LCMS監測反應程度，顯示起始物質接近完全耗盡。在真空下移除溶劑且使殘餘物分配於水(60 mL)與乙酸乙酯(60 mL)之間。分離各相且用水(60 mL)及鹽水(60 mL)洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下移除溶劑。藉由急驟管柱層析，使用甲醇：二氯甲烷梯度(純二氯甲烷至2%甲醇之二氯甲烷溶液)純化殘餘物。合併相關溶離份及移除溶劑後，分離出406.0 mg(44%)呈棕色油狀物之標題化合物**86**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.83 (br. s., 1 H) 8.68 (s, 1 H) 8.64 (br. s., 1 H) 8.03 (s, 1 H) 5.54-5.70 (m, 2 H) 4.95-5.04 (m, 1 H) 4.75 (dt, *J*=13.66, 6.75 Hz, 1 H) 4.30 (t, *J*=8.01 Hz, 1 H) 3.69-3.90 (m, 1 H) 2.36-2.55 (m, 2 H) 2.08-2.16 (m, 1 H) 1.73-1.89 (m, 1 H) 1.51-1.58 (m, 1 H) 1.48 (br. s., 1 H) 1.44 (dd, *J*=6.71, 2.75 Hz, 6 H) 1.40 (s, 3 H) 1.36 (d, *J*=5.34 Hz, 12 H) 0.67-0.83 (m, 2 H)。LC-MS：純度84% (UV), m/z $[M+H]^+$ 618.15, 1.71分鐘(MET/CR/1981)。

階段3-化合物**87**：將階段2中間化合物**86**(406 mg，0.657 mmol，1.0當量)及二氯甲烷(13 mL)裝入50 mL圓底燒瓶中且使反應混合物冷卻至0℃。經5分鐘逐滴添加三氟乙酸(2.3 mL)且在周圍溫度下攪拌暗橙色反應混合物1小時。

LCMS分析顯示起始物質完全耗盡。在真空下移除溶劑且進一步在高度真空下乾燥殘餘物4小時，產生420 mg(100%)呈棕色固體狀之標題化合物**87**。該產物不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS：純度89% (UV), m/z $[M+H]^+$ 518.05, 1.28分鐘(MET/CR/1278)。

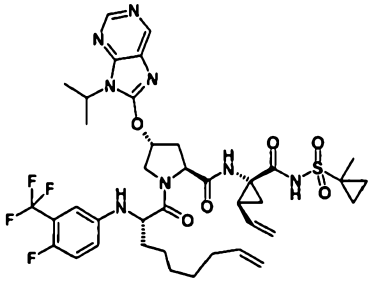
階段4-合成中間物**88a**、**88b**及**88c**：



88a

在氮氣下將階段3中間化合物**87**(三氟乙酸鹽，127 mg，0.202 mmol，1.0當量)及N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)裝入10 mL圓底燒瓶中。在0℃下添加HATU(100 mg，0.263 mmol，1.3當量)及二異丙基乙胺(0.211 mL，1.212 mmol，6.0當量)且在周圍溫度下再攪拌反應混合物15分鐘。以單份添加(*2S*)-2-(4-三氟甲基-苯基胺基)-壬-8-烯酸(64 mg，0.202 mmol，1.0當量)且在周圍溫度下再持續攪拌15小時。在真空下移除溶劑且使殘餘物分配於乙酸乙酯(6 mL)與水(6 mL)之間。有機相進一步用水(2×3 mL)及鹽水(6 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮至乾。藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯作為溶離劑來純化殘餘物。合併相關溶離份後，在真空下移除溶劑，產生58 mg(35%)呈黃色油狀物之標題化合物**88a**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.05 (br. s., 1 H) 8.75-8.86 (m, 2 H) 6.54 (d, *J*=8.39

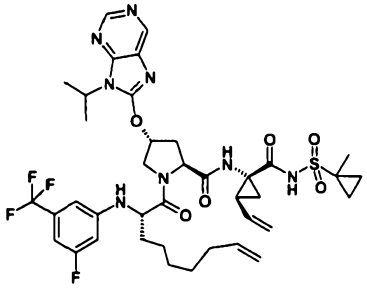
Hz, 2 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.67-5.83 (m, 2 H) 5.24 (d, *J*=16.94 Hz, 1 H) 5.12 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 4.98 (dd, *J*=17.09, 1.37 Hz, 1 H) 4.92 (d, *J*=10.22 Hz, 1 H) 4.83 (m, *J*=13.73, 6.87, 6.87, 6.87, 6.87 Hz, 1 H) 4.49 (t, *J*=8.09 Hz, 1 H) 4.14-4.23 (m, 2 H) 4.16 (br. s., 1 H) 4.07-4.11 (m, 1 H) 2.55-2.70 (m, 2 H) 2.09 (q, *J*=8.80 Hz, 1 H) 1.96-2.04 (m, 3 H) 1.73-1.87 (m, 2 H) 1.62-1.74 (m, 3 H) 1.51-1.58 (m, 3 H) 1.50 (d, *J*=7.32 Hz, 6 H) 1.41-1.47 (m, 3 H) 1.29-1.41 (m, 6 H) 0.91 (d, *J*=3.36 Hz, 1 H) 0.80-0.88 (m, 1 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 2.18分鐘，m/z $[M+H]^+$ 815.35 (MET/CR/1981)。



88b

如對於化合物**88a**所述，以化合物**87**(207 mg，0.328 mmol)作為起始物質來製備化合物**88b**。得到呈黃色油狀物之化合物**88b**，98 mg(36%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.10 (s, 1 H) 8.81 (d, *J*=17.70 Hz, 2 H) 7.00-7.15 (m, 1 H) 6.91 (t, *J*=9.31 Hz, 1 H) 6.70-6.77 (m, 1 H) 6.68 (dd, *J*=5.34, 2.90 Hz, 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.71-5.86 (m, 2 H) 5.24 (d, *J*=17.09 Hz, 1 H) 5.14 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 4.99 (d, *J*=17.09 Hz, 1 H) 4.94 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 4.76-4.86 (m, 1 H) 4.74 (br. s., 1 H) 4.42 (t, *J*=8.32 Hz, 1 H) 4.08-

4.13 (m, 2 H) 4.06 (d, *J*=5.65 Hz, 1 H) 2.64 (d, *J*=7.17 Hz, 2 H) 2.06-2.11 (m, 2 H) 2.01-2.05 (m, 2 H) 1.72-1.85 (m, 3 H) 1.70 (br. s., 2 H) 1.58 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 1.53 (d, *J*=6.87 Hz, 3 H) 1.48-1.51 (m, 6 H) 1.43-1.48 (m, 2 H) 1.31-1.43 (m, 5 H)。LC-MS：純度100% (UV), m/z $[M+H]^+$ 833.30, 2.64分鐘(MET/CR/1278)。

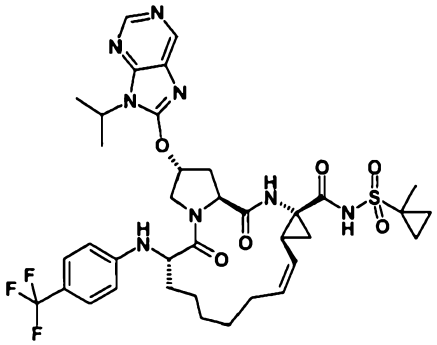


88c

如對於化合物**88a**所述，以化合物**87**(207 mg，0.328 mmol)作為起始物質來製備化合物**88c**。得到84 mg(31%)呈黃色油狀物之化合物**88c**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.97-10.20 (m, 1 H) 8.72-8.86 (m, 2 H) 7.08-7.41 (m, 1 H) 6.58 (br. s., 2 H) 6.33 (d, *J*=10.68 Hz, 1 H) 5.91 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 5.71-5.84 (m, 2 H) 5.24 (d, *J*=17.09 Hz, 1 H) 5.13 (dd, *J*=10.30, 2.82 Hz, 1 H) 5.06 (d, *J*=9.31 Hz, 1 H) 4.98 (d, *J*=16.94 Hz, 1 H) 4.93 (d, *J*=10.22 Hz, 1 H) 4.81 (td, *J*=6.79, 4.12 Hz, 1 H) 4.40-4.50 (m, 1 H) 4.08-4.13 (m, 3 H) 2.55-2.70 (m, 2 H) 2.05-2.13 (m, 1 H) 1.99-2.04 (m, 3 H) 1.71-1.87 (m, 3 H) 1.68 (d, *J*=4.88 Hz, 2 H) 1.49-1.59 (m, 7 H) 1.49 (d, *J*=2.44 Hz, 3 H) 1.42-1.47 (m, 2 H) 1.29-1.43 (m, 5 H)。LC-MS：純度97% (UV), m/z $[M+H]^+$

833.25, 2.67分鐘(MET/CR/1278)。

階段5-合成化合物**501**、**502**及**503**：

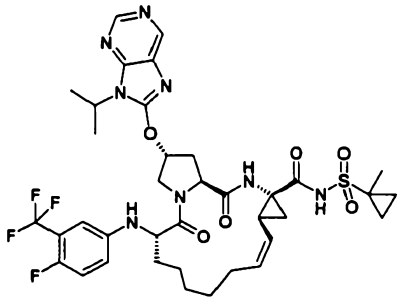


501

將階段4中間物(化合物**88a**，58 mg，0.070 mmol，1.0當量)及甲苯(9 mL，藉由將氮氣鼓泡通過溶劑30分鐘來預先脫氣)裝入預先用氮氣沖洗之25 mL圓底燒瓶中。添加脫色木炭(20 mg，約30 wt%)且將反應混合物加熱至65℃後維持25分鐘。藉由過濾移除木炭且將濾液轉移至乾淨25 mL燒瓶中。添加詹氏催化劑(Zhan catalyst)(0.92 mg，2 mol%)且在65℃下再加熱反應混合物30分鐘，將恆定氮氣鼓泡通過反應混合物(經由針)。在此期間，反應混合物顏色由淺黃色變為稻草色(59%轉化率，根據LCMS-UV得知)。添加另一催化劑等分試樣(0.46 mg，1 mol%)且再攪拌反應混合物30分鐘。因為LCMS分析顯示反應接近完成(81%轉化率，根據LCMS-UV得知)，再攪拌反應混合物30分鐘。LCMS分析顯示起始物質完全耗盡。在真空下移除溶劑。

藉由急驟管柱層析，使用純乙酸乙酯作為溶離劑來純化殘餘物。合併相關溶離份及移除溶劑後，分離出呈淡棕色固體狀之16 mg(29%)標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz,

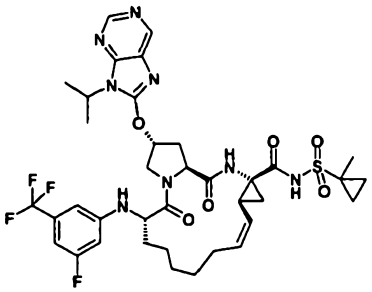
$CDCl_3$) δ ppm 10.12 (br. s., 1 H) 8.71-8.94 (m, 2 H) 7.15 (d, J=8.54 Hz, 2 H) 7.06 (br. s., 1 H) 6.49 (d, J=8.54 Hz, 2 H) 5.84 (br. s., 1 H) 5.68-5.80 (m, 1 H) 5.00 (t, J=9.61 Hz, 1 H) 4.78 (spt, J=6.84 Hz, 1 H) 4.59-4.71 (m, 2 H) 4.34 (d, J=11.90 Hz, 1 H) 4.23-4.31 (m, 1 H) 4.19 (dd, J=11.90, 3.66 Hz, 1 H) 2.63-2.79 (m, 2 H) 2.44 (br. s., 1 H) 2.27 (q, J=8.85 Hz, 1 H) 1.96-2.09 (m, 1 H) 1.84-1.96 (m, 2 H) 1.73-1.85 (m, 2 H) 1.65 (br. s., 3 H) 1.52 (s, 2 H) 1.50 (s, 6 H) 1.46 (d, J=10.99 Hz, 3 H) 1.43 (d, J=6.87 Hz, 5 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.92分鐘，m/z $[M+H]^+$ 787.25 (MET/CR/1416)。



502

如對於化合物**501**所述，以化合物**88b**(98.0 mg，0.118 mmol)作為起始物質來製備化合物**502**。得到14 mg(15%)呈淡棕色固體狀之化合物**502**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.14 (br. s., 1 H) 8.83 (br. s., 1 H) 7.15 (br. s., 1 H) 6.66-6.75 (m, 2 H) 6.56-6.67 (m, 1 H) 5.85 (br. s., 1 H) 5.67-5.78 (m, 1 H) 4.99 (t, J=9.69 Hz, 1 H) 4.72-4.82 (m, 1 H) 4.65 (t, J=7.32 Hz, 1 H) 4.39 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 4.13-

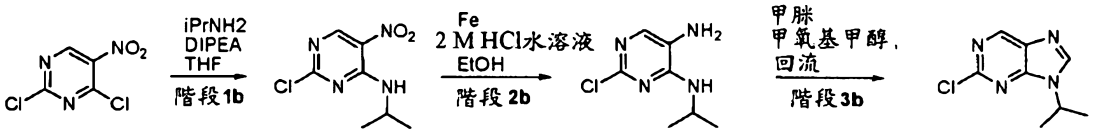
4.28 (m, 3 H) 2.60-2.77 (m, 2 H) 2.35-2.49 (m, 1 H) 2.28 (q, J=8.70 Hz, 1 H) 1.95-2.10 (m, 2 H) 1.79-1.94 (m, 3 H) 1.74-1.79 (m, 2 H) 1.63-1.74 (m, 3 H) 1.51 (d, J=6.87 Hz, 3 H) 1.49 (s, 3 H) 1.45 (d, J=6.87 Hz, 3 H) 1.37-1.41 (m, 1 H) 1.27-1.37 (m, 3 H) 0.80-0.86 (m, 2 H)。LC-MS：純度97% (UV), t_R 4.96分鐘，m/z $[M+H]^+$ 805.25 (MET/CR/1416)。



503

如對於化合物**501**所述，以化合物**88c**(84.0 mg，0.101 mmol)作為起始物質來製備化合物**503**。得到26 mg(32%)呈淡棕色固體狀之化合物**503**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.16 (br. s., 1 H) 8.83 (br. s., 2 H) 7.21 (s, 1 H) 6.55 (br. s., 2 H) 6.28 (d, J=10.83 Hz, 1 H) 5.86 (br. s., 1 H) 5.64-5.80 (m, 1 H) 4.98 (t, J=9.69 Hz, 1 H) 4.75-4.83 (m, 1 H) 4.74 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 4.69 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 4.16-4.30 (m, 3 H) 2.71-2.81 (m, 1 H) 2.61-2.71 (m, 1 H) 2.34-2.50 (m, 1 H) 1.98-2.12 (m, 1 H) 1.84-1.97 (m, 2 H) 1.69-1.85 (m, 4 H) 1.55-1.58 (m, 1 H) 1.53 (d, J=6.87 Hz, 3 H) 1.49 (s, 3 H) 1.47 (d, J=6.87 Hz, 3 H) 1.38-1.45 (m, 3 H) 1.26-1.38 (m, 3 H) 0.78-0.87 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.09分鐘，m/z $[M+H]^+$ 805.20 (MET/CR/1416)。

5.3 合成前驅化合物2-氯-9-異丙基-嘌呤



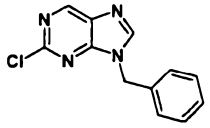
階段1b-2-氯-4-異丙胺基-5-硝基-嘧啶：將2,4-二氯-5-硝基-嘧啶(11.9 g，61.30 mmol，1.0當量)及四氫呋喃(180 mL)裝入置於冰/水浴中之500 mL圓底燒瓶中。分批添加二異丙基乙胺(75 mL，0.429 mol，7.0當量)。用四氫呋喃(35 mL)稀釋異丙胺(5.22 mL，61.30 mmol，1.0當量)。經15分鐘將該溶液逐滴添加至反應混合物中。再持續攪拌5分鐘且藉由LCMS檢查，顯示反應完成。過濾反應混合物且在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(130 mL)中且用10%檸檬酸水溶液(2×55 mL)洗滌有機相。經硫酸鈉乾燥有機相，過濾且在真空中移除溶劑，產生深色油狀物(12.9 g)。藉由急驟管柱層析，使用庚烷：乙酸乙酯梯度(純庚烷至10%乙酸乙酯之庚烷溶液)純化該油狀物。合併相關溶離份及在真空中移除溶劑後，分離出8.37 g(69%)呈黃色油狀物之標題化合物。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.03 (s, 1 H) 8.24 (br. s., 1 H) 4.43-4.64 (m, 1 H) 1.34 (d, *J*=6.55 Hz, 6 H)。LC-MS：純度99% (UV), *m/z* $[M+H]^+$ 216.90, 1.90分鐘(MET/CR/1278)。

階段2b-2-氯-4-異丙胺基-5-胺基-嘧啶：將2-氯-4-異丙胺基-5-硝基-嘧啶(1.0 g，4.62 mmol，1.0當量)及乙醇(15 mL)裝入50 mL圓底燒瓶中。分批添加2 M鹽酸(15 mL)且在

冰/水浴上冷卻反應混合物。經5分鐘分批添加鐵(1.68 g，30.0 mmol，6.5當量)。接著在回流下加熱反應混合物30分鐘，此時反應完成。藉由過濾移除鐵粉且在真空中移除溶劑。用二氯甲烷(30 mL)稀釋殘餘物且用飽和碳酸氫鈉水溶液(3×15 mL)洗滌溶液。經硫酸鈉乾燥有機相，過濾且在真空中移除溶劑，得到733 mg(85%產率)呈固體狀之標題化合物，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.58 (s, 1 H) 4.96 (d, *J*=7.31 Hz, 1 H) 4.21-4.44 (m, 1 H) 3.02 (br. s., 2 H) 1.25 (d, *J*=6.55 Hz, 6 H)。LC-MS：純度96% (UV), t_R 1.22分鐘，m/z $[M+H]^+$ 186.90 (MET/CR/1278)。

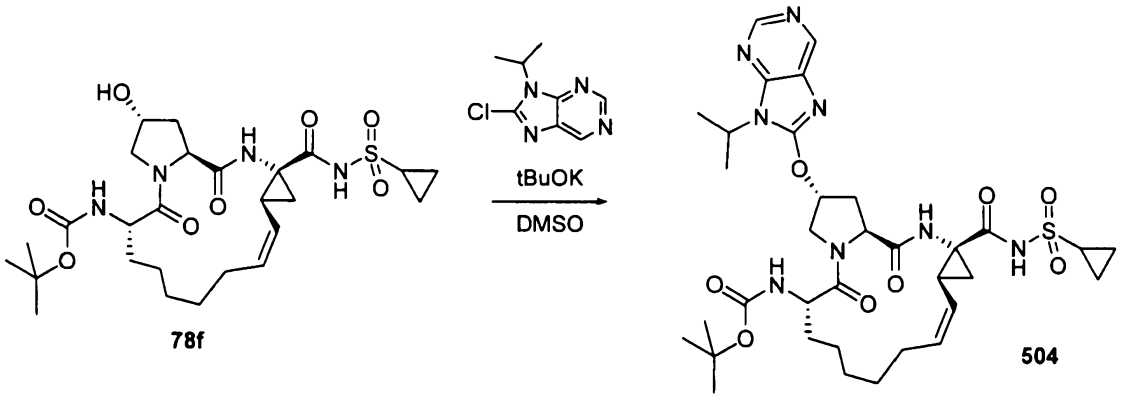
階段3b-2-氯-9-異丙基-嘌呤：將2-氯-4-異丙胺基-5-胺基-嘧啶(100 mg，0.54 mmol，1.0當量)溶解於甲氧基乙醇(1.5 mL)中。分批添加乙酸甲脒(112 mg，1.08 mmol，2.0當量)且在回流下加熱反應混合物3小時。使反應混合物冷卻至周圍溫度且在真空中移除溶劑。使殘餘物分配於乙酸乙酯(2 mL)與水(2 mL)之間。用乙酸乙酯(2 mL)反萃取水相。合併有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯/庚烷梯度純化殘餘物，得到76 mg(72%產率)呈固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.99 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 4.95 (spt, *J*=6.83 Hz, 1 H) 1.66 (d, *J*=6.85 Hz, 6 H)。LC-MS：純度99% (UV), t_R 1.45分鐘，m/z $[M+H]^+$ 196.90 (MET/CR/1278)。

5.4 合成前驅化合物2-氯-9-苯甲基-嘌呤



按照對於2-氯-9-異丙基-嘌呤所述之方法來製備2-氯-9-苯甲基-嘌呤，得到68 mg(65%)，呈米色固體狀。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.02 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.36-7.45 (m, 3 H) 7.29-7.37 (m, 2 H) 5.44 (s, 2 H)。LC-MS：純度99% (UV), t_R 1.73分鐘，m/z $[M+H]^+$ 244.95 (MET/CR/1278)。

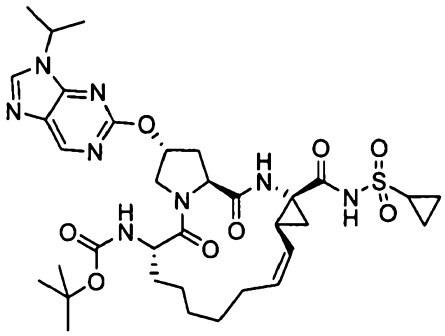
5.5 合成化合物504、505及506



78f　　504

將大環前驅物**78f**(260 mg，0.458 mmol，1.0當量)、8-氯-9-異丙基-嘌呤(90 mg，0.458 mmol，1當量)及無水二甲亞碸(5 mL)裝入10 mL圓底燒瓶中。分批添加第三丁醇鉀(334 mg，1.83 mmol，4.0當量)且在周圍溫度下再攪拌懸浮液2小時。添加水(20 mL)且用2 M鹽酸中和溶液。用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取所得溶液。合併有機相，用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析，使用庚烷/乙酸乙酯/甲醇梯度純化殘餘

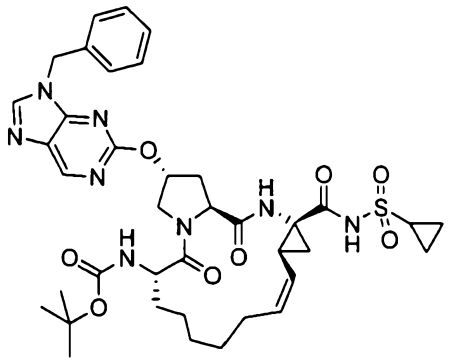
物，得到100 mg黃色油狀物(50%純，根據LCMS-UV得知)。進一步藉由製備型HPLC純化殘餘物，產生20.6 mg(6%產率)呈白色固體狀之化合物**504**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.26 (br. s., 1 H) 8.80 (d, J=5.04 Hz, 2 H) 6.91-7.04 (m, 1 H) 5.85 (br. s., 1 H) 5.70-5.78 (m, 1 H) 4.96-5.04 (m, 2 H) 4.83-4.89 (m, 1 H) 4.66-4.74 (m, 1 H) 4.57-4.64 (m, 1 H) 4.19-4.29 (m, 1 H) 4.00-4.06 (m, 1 H) 2.85-2.95 (m, 1 H) 2.66-2.78 (m, 2 H) 2.55-2.62 (m, 1 H) 2.27-2.35 (m, 1 H) 1.68-1.98 (m, 7 H) 1.53-1.60 (m, 6 H) 1.39-1.51 (m, 5 H) 1.27 (s, 9 H) 1.11 (br. s., 2 H) 0.88-0.98 (m, 1 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.32分鐘，m/z $[M+H]^+$ 729.80 (MET/CR/1416)。



505

按照對於化合物**504**所述之方法來製備化合物**505**，在製備型HPLC後，得到26 mg(13%)，呈白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.27 (s, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 5.67 (br. s., 2 H) 5.08-5.14 (m, 1 H) 4.86-4.95 (m, 1 H) 4.75-4.81 (m, 1 H) 4.55-4.61 (m, 1 H) 4.21-4.38 (m, 2 H) 3.92-4.00 (m, 1 H) 2.79-2.89 (m, 1 H) 2.41-2.61 (m, 3

H) 2.17-2.26 (m, 1 H) 1.74-1.88 (m, 3 H) 1.52-1.65 (m, 10 H) 1.28-1.46 (m, 6 H) 1.19 (s, 9 H) 1.02-1.11 (m, 2 H) 0.81-0.88 (m, 1 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.41分鐘，m/z $[M+H]^+$ 729.80 (MET/CR/1416)。

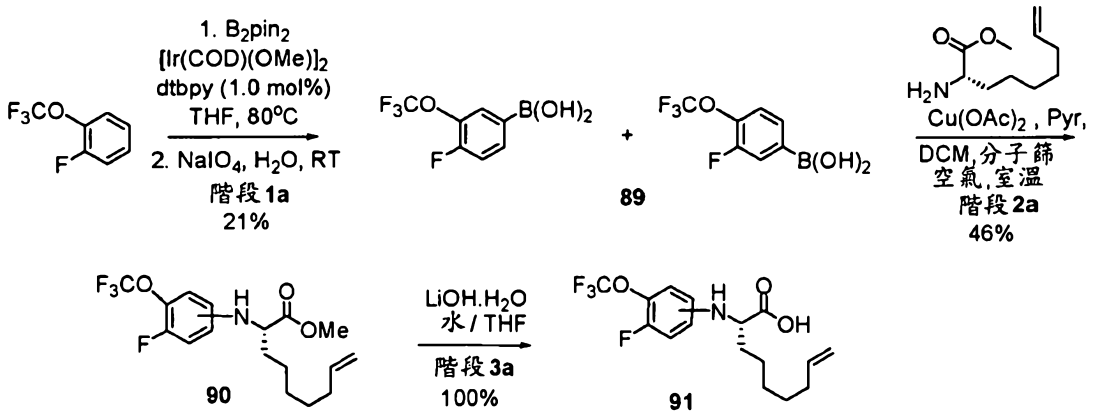


506

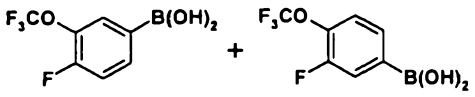
按照對於化合物**504**所述之方法來製備化合物**506**，在製備型HPLC後，得到49 mg(22%)，呈白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.23 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.26-7.34 (m, 3 H) 7.20-7.24 (m, 2 H) 7.01 (br. s., 1 H) 5.61-5.69 (m, 2 H) 5.24-5.34 (m, 2 H) 5.03-5.07 (m, 1 H) 4.88-4.94 (m, 1 H) 4.57 (t, 1 H) 4.31-4.36 (m, 1 H) 4.18-4.24 (m, 1 H) 3.88-3.95 (m, 1 H) 2.81-2.88 (m, 1 H) 2.40-2.57 (m, 3 H) 2.16-2.25 (m, 1 H) 1.79-1.89 (m, 2 H) 1.38-1.54 (m, 4 H) 1.22-1.35 (m, 6 H) 1.19 (s, 9 H) 0.99-1.10 (m, 2 H) 0.82-0.90 (m, 1 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.54分鐘，m/z $[M+H]^+$ 777.70 (MET/CR/1416)。

實例6：MMQ類似物

6.1 合成前驅化合物



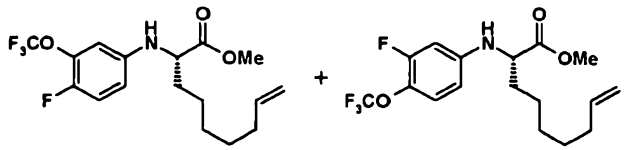
階段1a：3-(三氟甲氧基)-4-氟-苯基硼酸(**89a**)及3-氟-4-(三氟甲氧基)-苯基硼酸(**89b**)



在4個密封管中，使用以下數量平行進行反應。將2-三氟甲基-氟苯(901 mg，5.0 mmol，1.0當量)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.09 g，0.43 mmol，0.86當量)、甲氧基(環辛二烯)銥(I)二聚體(17 mg，0.025 mmol，0.5 mol%)、二第三丁基吡啶(13 mg，0.5 mmol，10 mol%)及四氫呋喃(5 mL)裝入密封管中。將反應混合物加熱至80℃且再攪拌15小時。合併所有四種反應混合物且添加水(16 mL)，隨後添加過碘酸鈉(12.8 g，60 mmol，3當量)。在周圍溫度下再攪拌反應混合物15分鐘直至不再注意到起泡。在此期間形成白色懸浮液。添加1 M鹽酸(40 mL)且在周圍溫度下攪拌所得混合物2小時。接著用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取混合物。合併有機萃取物，用水(80 mL)及鹽水(2×80 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下移除溶劑。藉由急驟管柱層析，使用庚烷：乙酸乙酯梯度(純庚烷至40%乙酸乙酯之庚烷溶液)來純化殘餘物。合併相關溶離份及移除溶

劑後，分離出962 mg(21%)呈灰白色固體狀之兩種異構體的混合物(化合物**89**)，其不經進一步純化即可用於下一步驟。LC-MS：純度83% (UV), t_R 1.87分鐘，m/z $[M+H]^+$ 223.90 (MET/CR/1278)。

階段2a：2-[3-(三氟甲氧基)-4-氟-苯基胺基]-壬-8-烯酸甲酯(**90a**)及2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)-苯基胺基]-壬-8-烯酸甲酯(**90b**)：

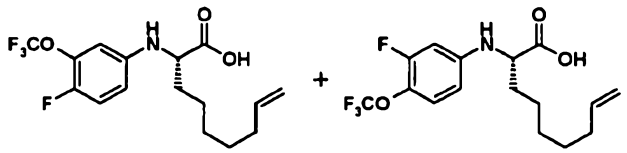


次要　　主要

將2-胺基-壬-8-烯酸甲酯(250 mg，1.34 mmol，1當量)、乙酸銅(II)(268 mg，1.47 mmol，1.1當量)、吡啶(0.076 mL，2.68 mmol，2.0當量)及二氯甲烷(10 mL)裝入25 mL圓底燒瓶中。添加4Å分子篩，隨後添加階段1a之**89a**與**89b**的異構體混合物(600 mg，2.68 mmol，2.0當量)。在周圍溫度下在空氣氛圍下震盪反應混合物15小時。藉由添加1 M鹽酸使反應混合物酸化至pH=1。用二氯甲烷(3×10 mL)反萃取水相。合併有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下移除溶劑。藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯：庚烷梯度(純庚烷至3%乙酸乙酯之庚烷溶液)純化殘餘物。合併相關溶離份及移除溶劑後，分離出228 mg(46%)呈淺黃色油狀物之標題化合物**90**。由6:4比率之3-F-異構體與4-F-異構體構成之混合物不經進一步純化即用於下一步驟。

LC-MS：純度93% (UV), t_R 2.77分鐘，m/z $[M+H]^+$ 364.35 (MET/CR/1278)。

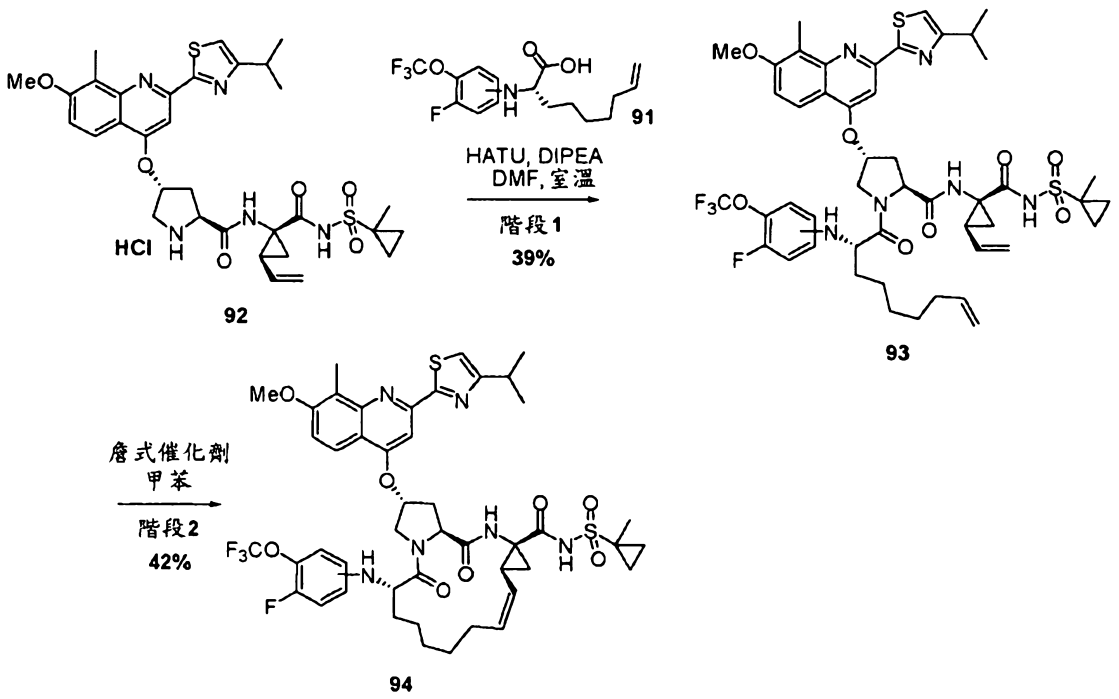
階段3a：2-[3-(三氟甲氧基)-4-氟-苯基胺基]-壬-8-烯酸(**91a**)及2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)-苯基胺基]-壬-8-烯酸(**91b**)：



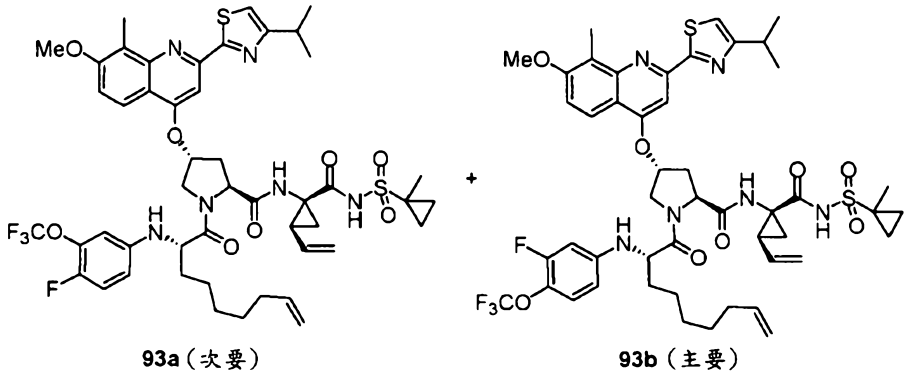
次要　　主要

將階段2a之酯**90a**與**90b**的混合物(228 mg，0.63 mmol，1.0當量)及四氫呋喃(7 mL)裝入25 mL圓底燒瓶中。將單水合氫氧化鋰(79 mg，1.88 mmol，3.0當量)溶解於水(7 mL)中。將氫氧化物溶液逐滴添加至反應混合物中且在周圍溫度下攪拌所得混合物15小時。在此階段，反應混合物之LCMS分析顯示水解完成。在真空下移除四氫呋喃且用1 M鹽酸使水相酸化至pH=1。用二氯甲烷(3×20 mL)萃取酸性相。合併有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下移除溶劑，產生224 mg(100%)呈淺黃色半固體狀之異構體(**91a**與**91b**)(66:33)的混合物，其含有殘餘二氯甲烷(<5% w/w)。LC-MS：純度97% (UV), t_R 2.51分鐘，m/z $[M+H]^+$ 350.10 (MET/CR/1278)。

6.2 合成大環化合物601及602



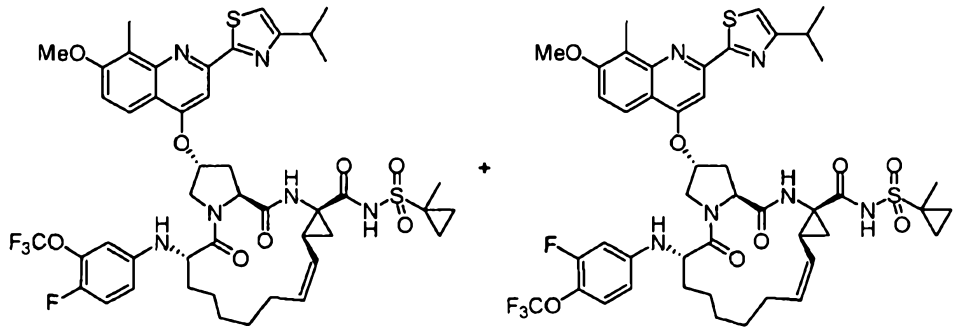
階段1-合成化合物**93a**及**93b**：



根據同在申請中之美國申請案第12/423,681號製備化合物**92**，該案以全文引用的方式併入本文中。將來自實例5.1之階段3a的甲酸異構體(**91a**與**91b**)之混合物(200 mg，0.573 mmol，1.1當量)及HATU(237 mg，0.625 mmol，1.2當量)裝入*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中。將反應混合物冷卻至0℃，且依次添加二異丙基乙胺(0.544 mL，3.126 mmol，6.0當量)及化合物**92**(360 mg，0.521 mmol，1.0當量)。再持續攪拌2小時。藉由LCMS監測反應轉化，顯示

起始物質完全耗盡。在真空下移除溶劑且使殘餘物分配於乙酸乙酯(15 mL)與水(10 mL)之間。進一步用水(4×10 mL)洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮至乾。藉由急驟管柱層析，使用庚烷：乙酸乙酯梯度(純庚烷至40%乙酸乙酯之庚烷溶液)純化殘餘物。合併相關溶離份後，在真空下移除溶劑，產生220 mg(39%，灰白色固體)呈異構體(**93a**與**93b**)混合物形式之標題化合物**93**。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.57分鐘，m/z $[M+H]^+$ 985.36 (MET/CR/1426)。

階段2-合成化合物**601**及**602**：

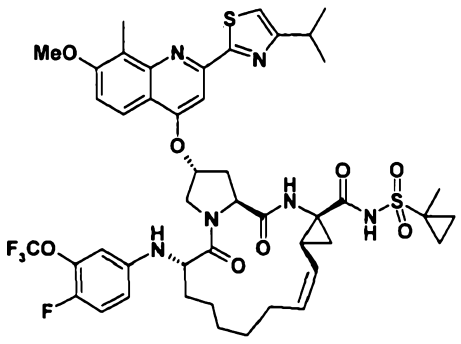


601(次要)　　**602**(主要)

將階段1之異構體**93a**與**93b**的混合物(200 mg，0.199 mmol，1.0當量)溶解於甲苯(30 mL)中且添加脫色木炭(60 mg，約30 wt%)。在65℃下加熱漿料20分鐘且藉由過濾移除該木炭，同時仍為熱的。將溶液轉移至50 mL圓底燒瓶中且將反應混合物加熱至65℃。添加詹氏催化劑(0.6 mg，1 mol%)且在65℃下再加熱反應混合物20分鐘，將恆定氮氣鼓泡通過反應混合物(經由針)。在此期間，反應混合物顏色由淺黃色變為稻草色(87%轉化率，根據LCMS-UV得

知)。添加另一催化劑等分試樣(0.3 mg，0.5 mol%)且再攪拌反應混合物30分鐘。因為LCMS分析顯示一些殘餘起始物質(93%轉化率，根據LCMS-UV)，再持續攪拌20分鐘。LCMS-UV分析顯示起始物質完全耗盡。在真空下移除溶劑且藉由急驟管柱層析，使用甲醇：二氯甲烷梯度(純二氯甲烷至0.5%甲醇之二氯甲烷溶液)純化殘餘物。合併相關溶離份及移除溶劑後，分離出112 mg呈玻璃固體狀之標題化合物**94**。進一步藉由超臨界流體製備型層析(Chiralpak IA(2×15 cm)，30%乙醇/0.1%二乙胺/CO_2，100巴，50 mL/min，220 nm，注射體積：2 mL，9 mg/mL甲醇)純化固體，產生2個溶離份(化合物**601**及**602**)。對於各溶離份，藉由在乙酸乙酯：1 M鹽酸(1:1，1當量HCl)之混合物中攪拌來釋放二乙胺鹽。收集有機相且在真空下移除溶劑。

溶離份1(t_R 2.56分鐘)：

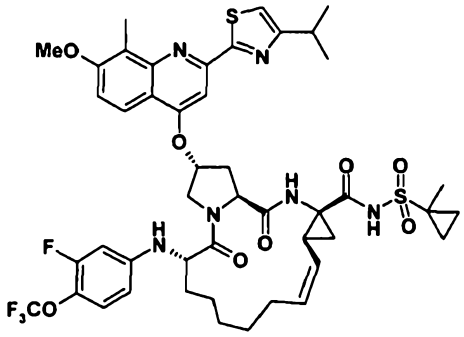


601

化合物**601**，24.7 mg(13%)，黃色固體。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.07 (s, 1 H) 7.72 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.15 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 6.96

(br. s., 1 H) 6.48-6.55 (m, 1 H) 6.44 (t, J=9.38 Hz, 1 H) 6.20 (dt, J=8.85, 3.13 Hz, 1 H) 5.66-5.80 (m, 1 H) 5.58 (br. s., 1 H) 5.01 (t, J=9.54 Hz, 1 H) 4.68 (t, J=7.86 Hz, 1 H) 4.18-4.24 (m, 1 H) 4.08-4.18 (m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.22 (spt, J=6.79 Hz, 1 H) 2.74 (d, J=6.26 Hz, 2 H) 2.71 (s, 3 H) 2.42-2.56 (m, 1 H) 2.21 (q, J=8.95 Hz, 1 H) 1.93-2.03 (m, 1 H) 1.92 (d, J=6.87 Hz, 1 H) 1.74-1.83 (m, 3 H) 1.59-1.71 (m, 2 H) 1.51-1.60 (m, 1 H) 1.50 (s, 3 H) 1.43-1.48 (m, 3 H) 1.41 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.25-1.35 (m, 3 H) 0.83 (br. s., 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.34分鐘，m/z $[M+H]^+$ 957.36 (MET/CR/1426)

溶離份2(t_R 3.15分鐘)：



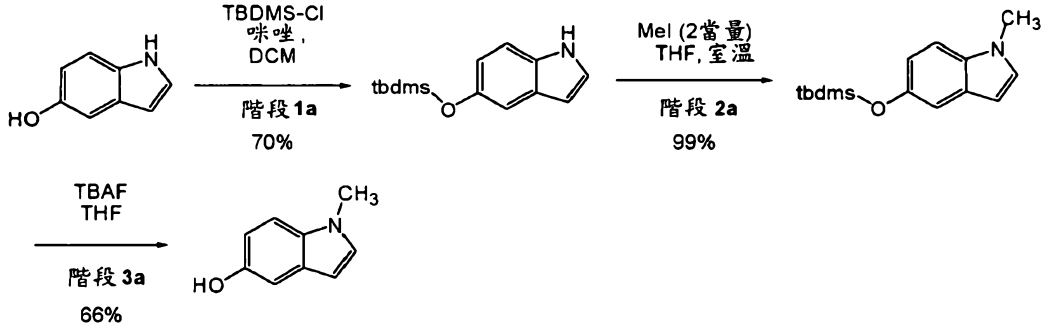
602

化合物**602**，54.7 mg(29%)，黃色固體。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.07 (s, 1 H) 7.78 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.16 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.57 (t, J=8.54 Hz, 1 H) 6.33 (dd, J=11.98, 2.67 Hz, 1 H) 6.04 (dd, J=8.77, 2.06 Hz, 1 H) 5.68-5.78 (m, 1 H) 5.59 (br. s., 1 H) 5.01 (t, J=9.61 Hz, 1 H) 4.69 (t, J=7.93 Hz, 1

H) 4.26 (d, J=11.75 Hz, 1 H) 4.13-4.18 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 3.23 (spt, J=6.89 Hz, 1 H) 2.71-2.78 (m, 2 H) 2.70 (s, 3 H) 2.41-2.54 (m, 1 H) 2.20 (q, J=8.80 Hz, 1 H) 1.94-2.04 (m, 1 H) 1.90 (dd, J=8.09, 6.10 Hz, 1 H) 1.75-1.88 (m, 4 H) 1.52 (br. s., 2 H) 1.50 (s, 3 H) 1.44-1.49 (m, 3 H) 1.41 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.28-1.37 (m, 3 H) 0.83 (d, J=1.22 Hz, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.34分鐘，m/z $[M+H]^+$ 957.36 (MET/CR/1426)。

實例7：吲哚類似物

7.1 建構塊件合成



階段1a-合成5-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1H-吲哚：將1-H-吲哚-5-醇(1.0 g，7.5 mmol，1.0當量)及N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)裝入50 mL圓底燒瓶中。將咪唑(1.12 g，16.5 mmol，2.2當量)及氯化第三丁基二甲基矽烷(1.24 g，8.3 mmol，1.1當量)溶解於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中且將所得溶液逐滴添加至反應混合物中。在周圍溫度下再攪拌反應混合物15小時。添加水(40 mL)。用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取溶液且用水(2×40 mL)洗滌合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟

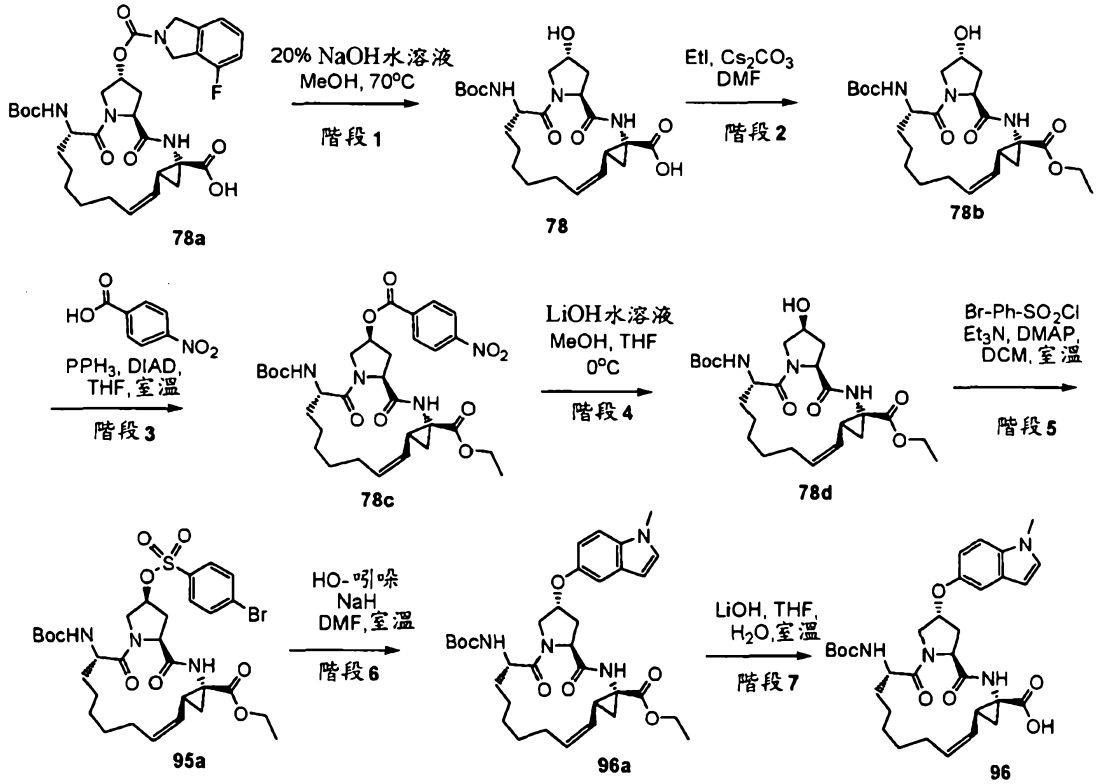
管柱層析，使用10%乙酸乙酯之庚烷溶液純化殘餘物。合併相關溶離份且在真空中移除溶劑，產生1.3 g(70%產率)呈淺黃色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (br. s., 1 H) 7.24 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 7.18 (t, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.08 (d, *J*=2.29 Hz, 1 H) 6.77 (dd, *J*=8.62, 2.37 Hz, 1 H) 6.45 (t, *J*=2.06 Hz, 1 H) 1.02 (s, 9 H) 0.20 (s, 6 H)。LC-MS：100% (UV), t_R 2.64分鐘，m/z $[M+H]^+$ 248.05 (MET/CR/1278)

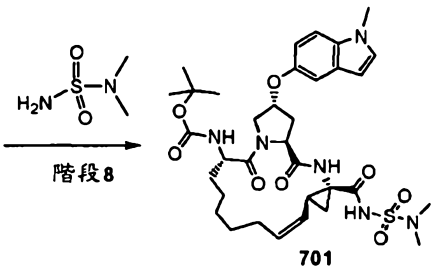
階段2a-合成1-甲基-5-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1H-吲哚：將5-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1H-吲哚(500 mg，2.0 mmol，1.0當量)溶解於無水四氫呋喃(10 mL)中且將燒瓶置於冰浴上。分批添加氫化鈉(60%油懸浮液，120 mg，3.0 mmol，1.5當量)直至氣體停止析出。逐滴添加碘甲烷(568 mg，4.0 mmol，2.0當量)。再攪拌混合物1.5小時，接著傾倒於碎冰上。用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取漿料且經硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中移除溶劑，產生510 mg(95%產率)呈淡棕色油狀物之標題化合物，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.16 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 7.06 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 6.79 (dd, *J*=8.62, 2.21 Hz, 1 H) 6.26-6.45 (m, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 1.01 (s, 9 H) 0.20 (s, 6 H)。LC-MS：87% (UV), t_R 2.38分鐘，m/z $[M+H]^+$ 262.05 (MET/CR/1981)。

階段3a-合成1-甲基-1H-吲哚-5-醇：將1-甲基-5-{[第三

丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1H-吲哚(510 mg，1.95 mmol，1.0當量)溶解於無水四氫呋喃(7.5 mL)中。添加氟化四丁基銨(1.56 g，2.34 mmol，1.2當量)且在周圍溫度下攪拌反應混合物1.5小時。在真空中移除溶劑。藉由過濾移除乙腈(50 mL)及沈澱之固體。在真空中濃縮濾液且藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯/庚烷梯度純化殘餘物，得到190 mg(34%產率)呈淺黃色固體狀之標題化合物，其含有少量雙烷基化副產物(<5% w/w)。產物不經進一步純化即可用於下一階段。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.19 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 7.01-7.05 (m, 2 H) 6.81 (dd, *J*=8.70, 2.44 Hz, 1 H) 6.36 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 4.50 (br. s., 1 H) 3.77 (s, 3 H)。LC-MS：86% (UV), t_R 1.50分鐘，m/z $[M+H]^+$ 147.95 (MET/CR/1278)。

7.2 合成化合物701及702





701

階段1：根據PCT公開案第WO 2007/015824號製備化合物**78a**，該案以全文引用的方式併入本文中。將大環酸**78a**(10 g，15.9 mmol，1當量)及甲醇(100 mL)裝入500 mL圓底燒瓶中。分批添加20%氫氧化鈉水溶液且在70℃下加熱反應混合物15小時。在真空中移除甲醇且用水稀釋殘餘物。將反應混合物冷卻至0℃且藉由逐滴添加2 M鹽酸水溶液將pH值調整至2-3。接著用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取水相。合併有機萃取物，用鹽水(400 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於甲醇(80 mL)中且在回流下用脫色木炭(2.0 g)處理溶液20分鐘。過濾混合物且在真空中移除溶劑，產生6.18 g(83%產率)呈淡棕色泡沫固體狀之標題化合物**78**。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (br. s., 1 H) 6.82 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 5.49 (q, 1 H) 5.28 (t, *J*=9.77 Hz, 1 H) 5.10 (d, *J*=3.36 Hz, 1 H) 4.40 (d, *J*=2.29 Hz, 1 H) 4.30 (t, *J*=7.71 Hz, 1 H) 4.13-4.19 (m, 1 H) 3.57-3.66 (m, 2 H) 2.34-2.44 (m, 2 H) 2.13 (q, *J*=8.85 Hz, 1 H) 1.92-1.98 (m, 2 H) 1.78-1.89 (m, 1 H) 1.60-1.73 (m, 1 H) 1.41-1.49 (m, 2 H) 1.36-1.41 (m, 3 H) 1.35 (s, 9 H) 1.21-1.32 (m, 4 H)。LC-MS：92% (UV), t_R 1.76分鐘，m/z $[M+H]^+$ 466.15 (MET/CR/1278)。

階段2：將化合物**78**(6.18 g，9.29 mmol，1.0當量)及N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)裝入250 mL圓底燒瓶中。添加碘乙烷(2.98 g，1.5 mL，18.6 mmol，2.0當量)及碳酸銫(6.62 g，18.6 mmol，2.0當量)且在50℃下加熱反應混合物1小時。添加水(270 mL)且用乙酸乙酯(3×240 mL)萃取所得乳狀混合物。合併有機萃取物，用水(4×270 mL)及鹽水(270 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生6.0 g泡沫狀固體。藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯/庚烷梯度純化固體。合併相關溶離份後，在真空中移除溶劑，產生3.88 g(67%產率)呈乳膏固體狀之標題化合物**78b**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.22 (br. s., 1 H) 5.48-5.57 (m, 1 H) 5.35 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 5.25 (t, *J*=9.61 Hz, 1 H) 4.79 (dd, *J*=8.16, 5.72 Hz, 1 H) 4.56 (br. s., 1 H) 4.45-4.51 (m, 1 H) 4.03-4.17 (m, 2 H) 3.94 (d, *J*=11.14 Hz, 1 H) 3.66 (dd, *J*=10.99, 4.58 Hz, 1 H) 2.60 (dt, *J*=13.35, 5.38 Hz, 1 H) 2.05-2.25 (m, 4 H) 1.81-1.93 (m, 2 H) 1.53-1.67 (m, 2 H) 1.44-1.51 (m, 1 H) 1.42 (s, 9 H) 1.28-1.40 (m, 4 H) 1.26-1.29 (m, 1 H) 1.20 (t, *J*=7.10 Hz, 4 H)。LC-MS：99% (UV)，t_R 1.91分鐘，m/z $[M+H]^+$ 494.25 (MET/CR/ 1278)。

階段3：將化合物**78b**(1.73 g，3.33 mmol，1.0當量)、4-硝基-苯甲酸(0.568 g，3.33 mmol，1.0當量)、三苯基膦(1.76 g，6.66 mmol，2.0當量)及無水四氫呋喃(86 mL)裝入250 mL圓底燒瓶中。在冰浴上冷卻反應混合物且逐滴添

加偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD，1.38 mL，6.66 mmol，2.0當量)。移除冷卻浴且在周圍溫度下再持續攪拌3小時，此時t.l.c.及LCMS分析顯示起始物質完全耗盡。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(11 mL)且再攪拌反應混合物5分鐘。接著用二氯甲烷(3×35 mL)萃取反應混合物。合併有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析，使用30%乙酸乙酯之庚烷溶液作為溶離劑來純化殘餘物。合併相關溶離份及移除溶劑後，分離出1.7 g(79%產率)呈棕色油狀物之標題化合物**78c**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.23-8.27 (m, 2 H) 8.19-8.23 (m, 2 H) 7.10 (br. s., 1 H) 5.65 (t, *J*=5.65 Hz, 1 H) 5.47 (td, *J*=11.06, 5.04 Hz, 1 H) 5.34 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 5.17 (t, *J*=9.69 Hz, 1 H) 5.04 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 4.62 (t, *J*=7.48 Hz, 1 H) 4.36 (dd, *J*=12.28, 5.87 Hz, 1 H) 3.87 (d, *J*=12.21 Hz, 1 H) 3.65-3.73 (m, 2 H) 2.98 (d, *J*=14.34 Hz, 1 H) 2.23-2.35 (m, 2 H) 2.15 (q, 1 H) 1.91-2.03 (m, 3 H) 1.68-1.78 (m, 2 H) 1.47-1.56 (m, 2 H) 1.46 (s, 9 H) 1.38-1.44 (m, 1 H) 1.14-1.25 (m, 3 H) 1.05 (t, *J*=7.17 Hz, 3 H)。LC-MS：92% (UV), t_R 2.14分鐘，m/z $[M+Na]^+$ 664.95 (MET/CR/1981)。

階段4：將化合物**78c**(1.7 g，2.51 mmol，1.0當量)、甲醇(42 mL)、水(42 mL)及四氫呋喃(85 mL)裝入100 mL圓底燒瓶中且在冰浴上冷卻反應混合物5分鐘。將5 M氫氧化鋰水溶液(12.6 mL，12.6 mmol，5.0當量)逐滴添加至反應混合物中且在冰浴上持續攪拌。藉由t.l.c.(UV及茚三酮染色)

有規律地檢查反應程度。1小時後，反應好像完成。藉由添加1 M乙酸水溶液使反應混合物呈中性，接著用二氯甲烷(3×35 mL)萃取。合併有機萃取物，用飽和碳酸氫鈉水溶液(85 mL)、水(70 mL)及鹽水(70 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相，過濾且在真空中移除溶劑，產生1.06 g(85%產率)呈奶油泡沫狀之所需產物**78d**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.31 (br. s., 1 H) 5.57 (td, *J*=9.84, 7.32 Hz, 1 H) 5.29 (d, *J*=9.61 Hz, 1 H) 5.21-5.27 (m, 1 H) 4.90 (d, *J*=10.68 Hz, 1 H) 4.76 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 4.44-4.54 (m, 2 H) 4.09-4.18 (m, 2 H) 3.90 (dd, *J*=11.06, 4.35 Hz, 1 H) 3.75 (d, *J*=11.14 Hz, 1 H) 2.44 (d, *J*=14.19 Hz, 1 H) 2.05-2.25 (m, 4 H) 1.77-1.88 (m, 2 H) 1.64-1.75 (m, 1 H) 1.54 (dd, *J*=9.61, 5.34 Hz, 1 H) 1.44 (s, 9 H) 1.37-1.43 (m, 2 H) 1.26-1.37 (m, 4 H) 1.24 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H)。LC-MS：90% (UV), t_R 2.01分鐘，*m/z* $[M+Na]^+$ 516.15 (MET/CR/1278)。

階段5：將化合物**78d**(200 mg，0.39 mmol，1.0當量)及無水甲苯(1.0 mL)裝入10 mL小瓶中。以單份添加4-溴-苯磺醯氯(115 mg，0.43 mmol，1.1當量)且在冰浴上冷卻反應混合物5分鐘。將第三丁醇鉀(54 mg，0.47 mmol，1.2當量)溶解於四氫呋喃(0.4 mL)中且將所得溶液逐滴添加至冷反應混合物中。在周圍溫度下再攪拌反應混合物15小時。因為反應未完成，所以進一步添加第三丁醇鉀(0.4當量)且再繼續攪拌15小時。此時之後，用1 M氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)、1 M鹽酸(0.5 mL)及水(0.5 mL)洗滌反應混合

物。經硫酸鎂乾燥有機相，過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯/庚烷梯度(純庚烷至50%乙酸乙酯之庚烷溶液)純化殘餘物。合併相關溶離份及移除溶劑後，分離出119 mg(42%產率)呈灰白色固體狀之所需產物**95a**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.83 (d, *J*=8.70 Hz, 2 H) 7.72 (d, *J*=8.70 Hz, 2 H) 6.90 (s, 1 H) 5.50 (td, *J*=10.76, 5.19 Hz, 1 H) 5.28 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 5.15-5.24 (m, 2 H) 4.80 (dd, *J*=9.00, 1.68 Hz, 1 H) 4.48-4.56 (m, 1 H) 4.24 (dd, *J*=12.13, 6.03 Hz, 1 H) 4.07-4.17 (m, 1 H) 3.95-4.04 (m, 1 H) 3.78-3.87 (m, 1 H) 2.67 (d, *J*=14.50 Hz, 1 H) 2.21-2.35 (m, 1 H) 2.04-2.18 (m, 2 H) 1.91-2.04 (m, 3 H) 1.69-1.75 (m, 1 H) 1.60-1.69 (m, 1 H) 1.48-1.53 (m, 1 H) 1.44 (s, 9 H) 1.34-1.40 (m, 1 H) 1.28-1.33 (m, 3 H) 1.23-1.25 (m, 1 H) 1.20 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H)。LC-MS：純度98% (UV), t_R 2.58分鐘，m/z $[M+Na]^+$ 734.15/736.00 (MET/CR/1278)。

階段6：將1-甲基-1*H*-吲哚-5-醇(31 mg，0.21 mmol，1.0當量)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)裝入10 mL小瓶中且在冰浴上使溶液冷卻至5℃。分批添加氫化鈉(60%油分散液，8.8 mg，0.22 mmol，1.1當量)且在周圍溫度下再攪拌反應混合物20分鐘。將化合物**95a**(150 mg，0.21 mmol，1.0當量)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中且將溶液逐滴添加至反應混合物中。在周圍溫度下攪拌反應混合物5小時。因為轉化較慢，所以添加碳酸銫(68 mg，0.21

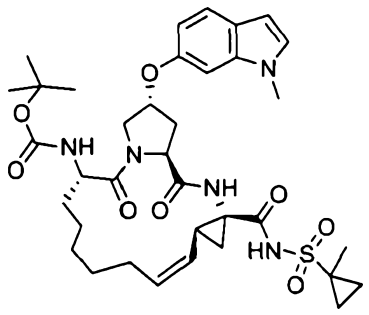
mmol，1.0當量)且在50℃下持續攪拌16小時。使反應混合物冷卻至周圍溫度且用水(12 mL)稀釋。用乙酸乙酯(2×12 mL)萃取水相。用水(2×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌合併之有機萃取物且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯/庚烷梯度純化殘餘物。合併相關溶離份且在真空中移除溶劑，產生42 mg(51%未校正產率)呈白色固體狀之標題化合物**96a**，其含有殘餘起始物質(<10% w/w)。該固體不經進一步純化即可用於下一階段。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.22 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.04 (d, *J*=3.05 Hz, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 6.85 (dd, *J*=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 6.41 (d, *J*=3.05 Hz, 1 H) 5.48-5.57 (m, 2 H) 5.44-5.48 (m, 1 H) 5.22-5.29 (m, 1 H) 4.99-5.09 (m, 1 H) 4.84-4.92 (m, 1 H) 4.56-4.65 (m, 1 H) 4.06-4.20 (m, 3 H) 3.94-4.03 (m, 1 H) 3.83-3.94 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 2.82-2.91 (m, 1 H) 2.08-2.32 (m, 5 H) 1.83-1.98 (m, 2 H) 1.72-1.82 (m, 1 H) 1.60-1.69 (m, 1 H) 1.52-1.60 (m, 1 H) 1.39-1.47 (m, 9 H) 1.14-1.34 (m, 5 H)。LC-MS：純度89% (UV), t_R 2.47分鐘，m/z $[M+Na]^+$ 645.30 (MET/CR/1278)。

階段7：將化合物**96a**(42 mg，0.07 mmol，1.0當量)、四氫呋喃(0.4 mL)、甲醇(0.2 mL)及水(0.2 mL)裝入10 mL小瓶中。分批添加單水合氫氧化鋰(17 mg，0.40 mmol，6.0當量)且在40℃下加熱反應混合物4小時。在周圍溫度下持續攪拌16小時。在真空中移除溶劑且用水(5 mL)稀釋殘餘物。添加0.5 M鹽酸(2 mL)且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取溶

液。經硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中移除溶劑，產生39 mg(97%產率)呈淺黃色固體狀之標題化合物**96**，其不經進一步純化即可用於下一階段。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.05-7.10 (m, 1 H) 7.12 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 7.01 (br. s., 1 H) 6.95 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 6.74 (dd, *J*=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 6.32 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 5.43-5.59 (m, 1 H) 5.32-5.43 (m, 1 H) 5.10-5.19 (m, 1 H) 4.84-4.96 (m, 1 H) 4.56-4.70 (m, 1 H) 4.36-4.47 (m, 1 H) 3.91-4.06 (m, 1 H) 3.69-3.76 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 2.43-2.59 (m, 1 H) 2.23-2.40 (m, 1 H) 1.88-2.19 (m, 3 H) 1.60-1.85 (m, 2 H) 1.38-1.58 (m, 3 H) 1.35 (s, 9 H) 1.06-1.32 (m, 6 H)。LC-MS：純度92% (UV), t_R 2.21分鐘，m/z $[M+Na]^+$ 617.40 (MET/CR/1278)。

階段8：將化合物**96**(39 mg，0.07 mmol，1.0當量)及二氯乙烷(0.7 mL)裝入7 mL小瓶中。以單份添加1,1-羰基二咪唑(13.0 mg，0.08 mmol，1.2當量)且在50℃下加熱懸浮液1.5小時。以單份添加N,N-二甲基磺醯胺(12 mg，0.10 mmol，1.5當量)，隨後逐滴添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(18 mg，0.11 mmol，1.5當量)。在50℃下持續攪拌5小時，接著在周圍溫度下攪拌15小時。在真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯/庚烷/甲酸(40:60:1)作為溶離劑來純化殘餘物。合併相關溶離份且在真空中移除溶劑，產生10 mg(22%產率)呈灰白色泡沫固體狀之標題化合物**701**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

9.94-10.06 (m, 1 H) 7.19-7.26 (m, 1 H) 7.09-7.19 (m, 1 H) 7.04-7.07 (m, 1 H) 7.00-7.04 (m, 1 H) 6.80-6.89 (m, 1 H) 6.35-6.44 (m, 1 H) 5.66-5.79 (m, 1 H) 5.26-5.35 (m, 1 H) 5.06-5.17 (m, 1 H) 4.96-5.05 (m, 1 H) 4.58-4.65 (m, 1 H) 4.32-4.43 (m, 1 H) 4.24-4.32 (m, 1 H) 3.81-3.98 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 2.88 (s, 6 H) 2.55-2.63 (m, 1 H) 2.44-2.51 (m, 1 H) 2.22-2.32 (m, 1 H) 1.76-1.96 (m, 4 H) 1.67-1.75 (m, 1 H) 1.53-1.67 (m, 2 H) 1.46-1.53 (m, 1 H) 1.42 (s, 9 H) 1.33-1.39 (m, 3 H) 1.28-1.33 (m, 1 H)。LC-MS：純度92% (UV), t_R 4.89分鐘，m/z $[M+Na]^+$ 723.40 (MET/CR/1416)。



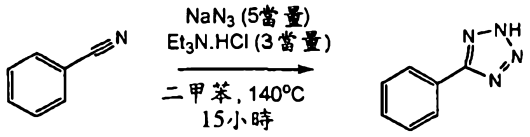
702

按照本文所述之方法製備化合物**702**。在急驟管柱層析後，產量為85 mg(88%)，呈米色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.11 (br. s., 1 H) 7.51 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=2.90 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 6.74 (dd, J=8.55, 1.98 Hz, 1 H) 6.42 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 5.68-5.76 (m, 1 H) 5.27 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 5.11 (br. s., 1 H) 5.01 (t, J=9.54 Hz, 1 H) 4.59 (t, J=7.63 Hz, 1 H) 4.42 (t, J=8.39 Hz, 1 H) 4.30 (d, J=10.99 Hz, 1 H) 3.89 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 2.44-2.63 (m, 3 H) 2.26-2.35 (m, 1

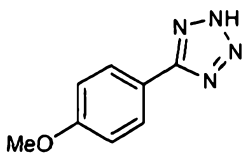
H) 1.87-1.98 (m, 2 H) 1.76-1.87 (m, 2 H) 1.56-1.61 (m, 1 H) 1.52 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 1.49 (s, 3 H) 1.42-1.48 (m, 2 H) 1.40 (s, 9 H) 1.35-1.38 (m, 3 H) 1.31 (d, J=8.24 Hz, 3 H) 0.79-0.86 (m, 2 H)。LC-MS：純度99% (UV), t_R 5.01分鐘，m/z $[M+Na]^+$ 734.45 (MET/CR/1416)。

實例8：芳基四唑類似物

8.1 建構塊件合成

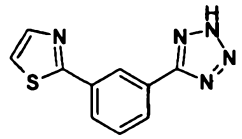


製備5-苯基-四唑：將苯甲腈(410 mg，3.97 mmol，1.0當量)及二甲苯(6 mL)裝入20 mL壓力管中。添加疊氮化鈉(1.30 g，19.9 mmol，5.0當量)及三乙胺鹽酸鹽(1.67 g，11.9 mmol，3.0當量)且在回流下加熱懸浮液16小時。使反應混合物冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯(36 mL)與10%檸檬酸水溶液(24 mL)之間。用水(2×12 mL)及鹽水(2×12 mL)洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生516 mg(89%產率)呈米色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.04 (dd, J=7.48, 1.98 Hz, 2 H) 7.57-7.65 (m, 3 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 1.29分鐘，m/z $[M+H]^+$ 146.90 (MET/CR/1278)。



製備5-(4-甲氧基-苯基)-四唑：將4-甲氧基-苯甲腈(550

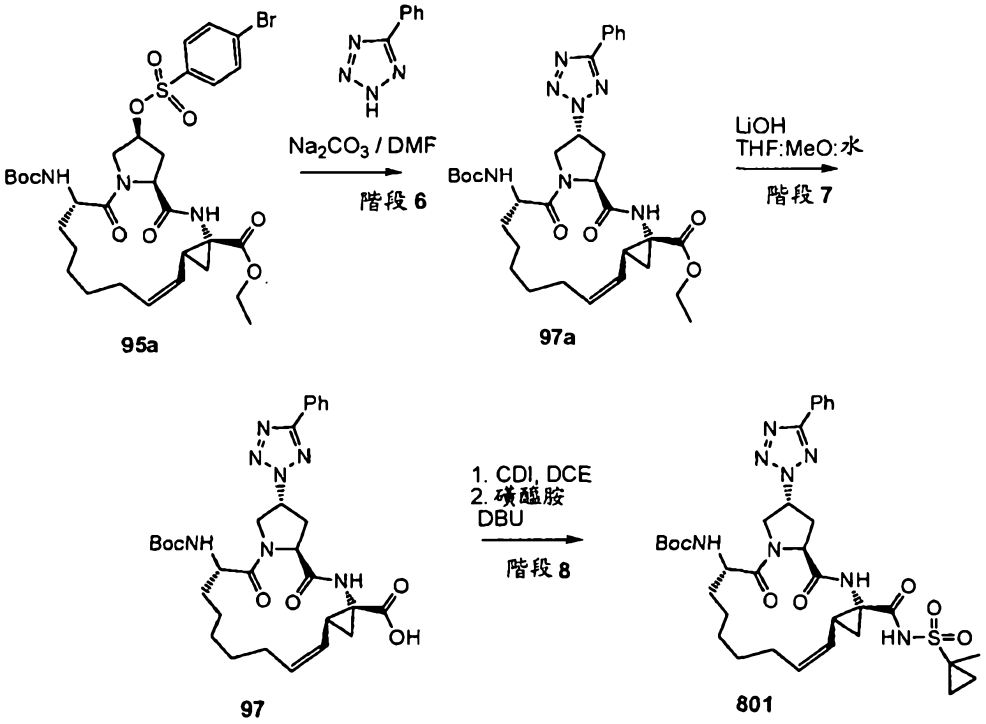
mg，4.01 mmol，1.0當量)及二甲苯(6 mL)裝入20 mL壓力管中。添加疊氮化鈉(1.30 g，19.9 mmol，5.0當量)及三乙胺鹽酸鹽(1.67 g，11.9 mmol，3.0當量)且在回流下加熱懸浮液16小時。使反應混合物冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯(36 mL)與10%檸檬酸水溶液(24 mL)之間。用水(2×12 mL)及鹽水(2×12 mL)洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生531 mg(75%產率)呈米色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.98 (d, J=9.00 Hz, 2 H) 7.16 (d, J=8.85 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 1.40分鐘，m/z $[M+H]^+$ 176.95 (MET/CR/1278)。



製備5-(3-噻唑-2-基-苯基)-四唑：將3-(噻唑-2-基)-苯甲腈(400 mg，1.93 mmol，1.0當量)及二甲苯(6 mL)裝入20 mL壓力管中。添加疊氮化鈉(0.635 g，9.7 mmol，5.0當量)及三乙胺鹽酸鹽(0.815 g，5.8 mmol，3.0當量)且在回流下加熱懸浮液16小時。使反應混合物冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯(36 mL)與10%檸檬酸水溶液(24 mL)之間。用水(2×12 mL)及鹽水(2×12 mL)洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生340 mg(76%產率)呈米色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1 H) 8.15 (dt, J=7.78, 1.83 Hz, 2 H) 8.02 (d,

J=3.20 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=3.20 Hz, 1 H) 7.75 (t, *J*=7.78 Hz, 1 H)。LC-MS：純度99% (UV), t_R 1.56分鐘，m/z $[M+H]^+$ 229.90 (MET/CR/1278)。

8.2 合成化合物801-805



階段1至5中間物之製備已在部分7.2中描述。

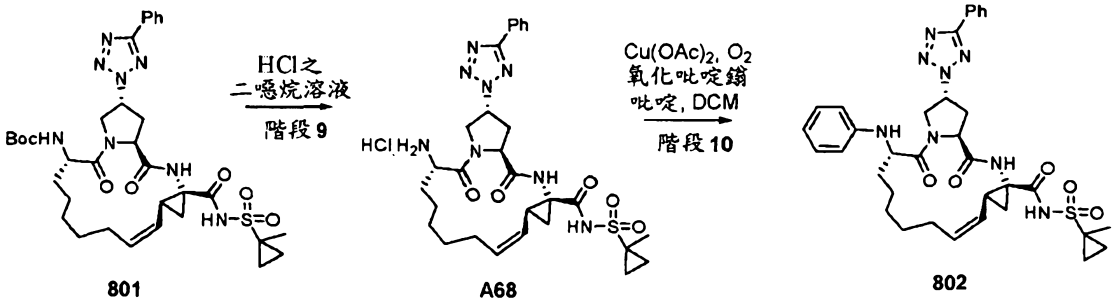
階段6：將化合物**95a**(120 mg，0.16 mmol，1.0當量)、5-苯基-四唑(71 mg，0.48 mmol，3.0當量)及N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)裝入12 mL小瓶中。分批添加碳酸鈉(104 mg，0.96 mmol，6.0當量)且在60℃下加熱反應混合物15小時。用水(24 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3×18 mL)萃取。用水(3×12 mL)及鹽水(12 mL)洗滌合併之有機萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生98 mg(98%產率)呈黃色油狀物之標題化合物**97a**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05-8.14 (m, 2 H) 7.40-7.50 (m,

3 H) 7.27 (br. s., 1 H) 5.61-5.74 (m, 1 H) 5.46-5.57 (m, 1 H) 5.35 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 5.18-5.28 (m, 1 H) 4.95-5.07 (m, 1 H) 4.44-4.53 (m, 1 H) 4.35-4.44 (m, 1 H) 4.19-4.25 (m, 1 H) 4.15 (d, *J*=7.17 Hz, 1 H) 4.06-4.12 (m, 1 H) 3.05-3.20 (m, 1 H) 2.72-2.83 (m, 1 H) 2.05-2.26 (m, 3 H) 1.79-1.94 (m, 2 H) 1.58-1.72 (m, 1 H) 1.49-1.58 (m, 1 H) 1.33-1.48 (m, 6 H) 1.30 (s, 9 H) 1.24-1.28 (m, 3 H)。LC-MS：純度92% (UV), t_R 2.35分鐘，m/z $[M+Na]^+$ 644.30 (MET/CR/ 1278)。

階段7：將化合物**97a**(109 mg，0.16 mmol，1.0當量)、四氫呋喃(0.8 mL)、甲醇(0.4 mL)及水(0.4 mL)裝入10 mL小瓶中。分批添加單水合氫氧化鋰(40 mg，0.95 mmol，6.0當量)且在周圍溫度下攪拌反應混合物16小時。在真空中移除溶劑且用乙酸乙酯(5 mL)稀釋殘餘物。添加水(5 mL)且用1 M鹽酸將水相之pH值調整至2-3。收集有機相且進一步用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取水相。經硫酸鎂乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中移除溶劑，產生88 mg(94%產率)呈灰白色固體狀之標題化合物**97**，其不經進一步純化即可用於下一階段。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (br. s., 2 H) 7.48-7.57 (m, 1 H) 7.44 (br. s., 3 H) 5.65-5.85 (m, 1 H) 5.56 (br. s., 1 H) 5.33-5.43 (m, 1 H) 5.16-5.28 (m, 1 H) 4.92-5.09 (m, 1 H) 4.44 (br. s., 2 H) 4.16-4.29 (m, 1 H) 2.97-3.20 (m, 1 H) 2.75-2.93 (m, 1 H) 2.21 (br. s., 2 H) 2.08-2.15 (m, 1 H) 1.83 (br. s., 2 H) 1.59

(br. s., 2 H) 1.32-1.46 (m, 5 H) 1.26-1.31 (m, 9 H) 1.23-1.25 (m, 2 H)。LC-MS：純度95% (UV), t_R 2.12分鐘，m/z $[M+Na]^+$ 612.25 (MET/CR/1278)。

階段8：將化合物**97**(88 mg，0.15 mmol，1.0當量)及二氯乙烷(1.6 mL)裝入7 mL小瓶中。以單份添加1,1-羰基二咪唑(37 mg，0.22 mmol，1.5當量)且在50℃下加熱懸浮液1.5小時。以單份添加甲基環丙基磺醯胺(30 mg，0.22 mmol，1.5當量)，隨後逐滴添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(51 mg，0.33 mmol，1.5當量)。在50℃下持續攪拌5小時。在真空中移除溶劑且藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯/庚烷/甲酸(40:60:1)作為溶離劑來純化殘餘物。合併相關溶離份且在真空中移除溶劑，產生71 mg(67%產率)呈灰白色泡沫固體狀之標題化合物**801**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.18 (s, 1 H) 8.12 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H) 7.44-7.50 (m, 3 H) 7.12 (s, 1 H) 5.73 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H) 5.04 (d, *J*=9.31 Hz, 2 H) 4.89 (t, *J*=7.55 Hz, 1 H) 4.69 (d, *J*=11.29 Hz, 1 H) 4.19-4.28 (m, 2 H) 3.05-3.17 (m, 1 H) 2.85-2.97 (m, 1 H) 2.46-2.64 (m, 1 H) 2.24 (q, *J*=8.49 Hz, 1 H) 1.86-1.97 (m, 2 H) 1.75-1.84 (m, 2 H) 1.61-1.72 (m, 1 H) 1.53 (br. s., 2 H) 1.50 (s, 3 H) 1.48 (br. s., 1 H) 1.42 (d, *J*=0.92 Hz, 2 H) 1.30-1.39 (m, 3 H) 1.30 (br. s., 1 H) 1.19 (s, 9 H) 0.84 (d, *J*=1.53 Hz, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.92分鐘，m/z $[M+Na]^+$ 733.40 (MET/CR/1416)。

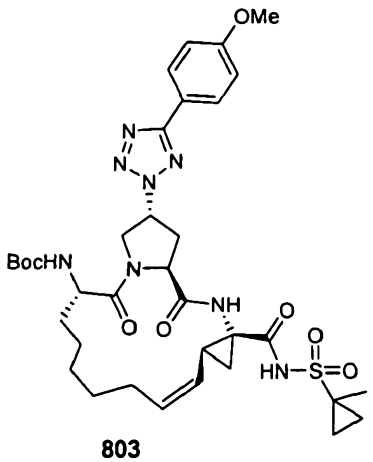


將化合物**801**(64.0 mg，0.086 mmol，1當量)溶解於二噁烷(0.45 mL)中。逐滴添加4 M HCl之二噁烷溶液(0.21 mL，0.860 mmol，10當量)且在周圍溫度下攪拌反應混合物15小時，此時LCMS分析等分試樣顯示反應完成。在真空中移除溶劑，產生52 mg(99%產率)呈淺黃色固體狀之化合物**A68**。該固體不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS：純度100% (UV), t_R 1.68分鐘，m/z $[M+H]^+$ 611.25 (MET/CR/1981)。

使化合物**A68**(52 mg，0.080 mmol，1.0當量)分配於乙酸乙酯(1 mL)與碳酸氫鈉水溶液(1 mL)之間。攪拌兩相混合物10分鐘，接著收集有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。用二氯甲烷(2.6 mL，預先用空氣脫氣30分鐘)稀釋殘餘物且將溶液轉移至10 mL小瓶中。添加苯基硼酸(31 mg，0.24 mmol，3.0當量)、吡啶(0.065 mL，0.81 mmol，10當量)、N-氧化吡啶鎓(119 mg，1.21 mmol)及乙酸銅(II)(31 mg，0.16 mmol，2.0當量)且在空氣氛圍下攪拌反應混合物15小時。添加乙酸乙酯(10 mL)，導致青綠色固體沈澱，藉由過濾移除。在真空中濃縮濾液且藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯/庚烷/甲酸(50:50:1)作為溶離

劑來純化殘餘物。合併相關溶離份且在真空中移除溶劑，產生22 mg(39%產率)呈米色固體狀之化合物**802**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.23 (s, 1 H) 8.01-8.18 (m, 2 H) 7.69-7.85 (m, 1 H) 7.40-7.52 (m, 3 H) 6.91-7.02 (m, 2 H) 6.51-6.64 (m, 1 H) 6.30-6.44 (m, 1 H) 5.64-5.85 (m, 2 H) 4.93-5.12 (m, 1 H) 4.52-4.72 (m, 6 H) 4.29-4.47 (m, 2 H) 4.11-4.20 (m, 1 H) 2.84-3.00 (m, 1 H) 2.59-2.72 (m, 1 H) 2.46-2.59 (m, 1 H) 2.07-2.16 (m, 1 H) 1.74-2.00 (m, 6 H) 1.51 (s, 3 H) 1.44-1.55 (m, 2 H) 1.36-1.43 (m, 2 H) 0.80-0.87 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.95分鐘，m/z $[M+H]^+$ 687.21 (MET/CR/1416)。

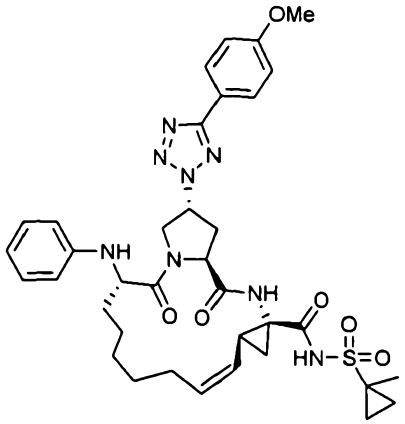
使用以上對於製備化合物**801**或**802**所述之方法製備化合物**803-805**。



803

得到103 mg(74%產率)，呈白色泡沫狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.27 (s, 1 H) 8.04 (d, J=8.54 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 6.97 (d, J=8.85 Hz, 2 H) 5.64-5.75 (m, 2 H) 5.17 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 5.01 (t, J=9.46 Hz, 1 H) 4.88 (t,

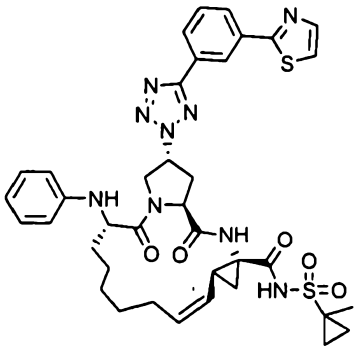
J=7.55 Hz, 1 H) 4.66 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.26 (d, J=4.12 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.03-3.19 (m, 1 H) 2.76-2.91 (m, 1 H) 2.45-2.62 (m, 1 H) 2.17-2.32 (m, 1 H) 1.85-1.94 (m, 2 H) 1.71-1.82 (m, 2 H) 1.49 (s, 3 H) 1.41-1.47 (m, 2 H) 1.38-1.41 (m, 3 H) 1.32-1.37 (m, 2 H) 1.29 (d, J=6.26 Hz, 2 H) 1.21 (s, 9 H) 0.81-0.83 (m, 2 H)。LC-MS：純度98% (UV), t_R 4.90分鐘，m/z $[M+Na]^+$ 763.25 (MET/CR/1416)。



804

得到3.2 mg(4%產率)，呈白色泡沫狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (d, J=8.55 Hz, 2 H) 7.40-7.53 (m, 1 H) 6.98-7.08 (m, 2 H) 6.95 (d, J=8.70 Hz, 2 H) 6.38-6.64 (m, 1 H) 6.11-6.38 (m, 1 H) 5.64-5.81 (m, 2 H) 5.04 (t, J=9.46 Hz, 1 H) 4.57-4.69 (m, 1 H) 4.37-4.45 (m, 1 H) 4.30-4.37 (m, 1 H) 3.86-3.90 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 2.88-2.97 (m, 1 H) 2.65-2.76 (m, 1 H) 2.47-2.60 (m, 1 H) 2.10-2.17 (m, 1 H) 1.87-1.99 (m, 3 H) 1.75-1.87 (m, 3 H) 1.53-1.62 (m, 5 H) 1.51 (s, 3 H) 1.44 (br. s., 3 H) 1.30 (br. s., 2 H) 0.82-0.87 (m, 2 H)。LC-MS：純度88% (UV), t_R 4.89分

鐘，m/z $[M+H]^+$ 717.25 (MET/CR/1416)。

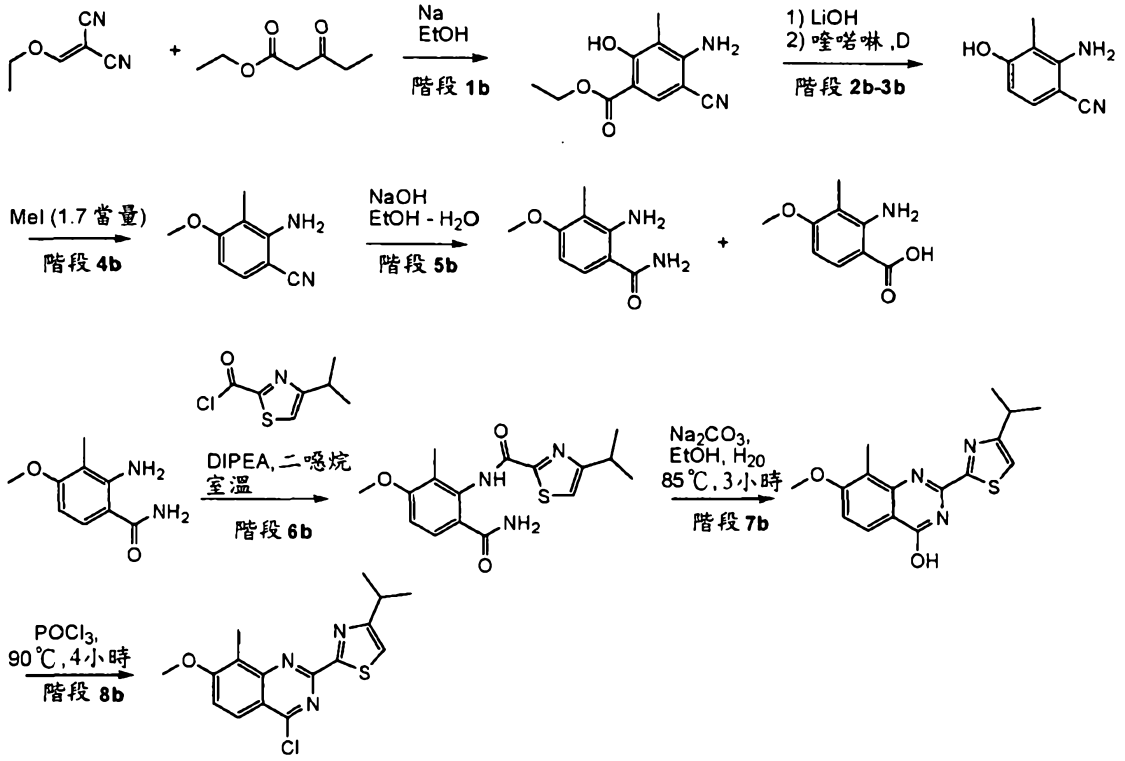


805

得到26 mg(14%產率)，呈白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.22 (br. s., 1 H) 8.76 (br. s., 1 H) 8.23 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.90 Hz, 1 H) 7.58 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=3.05 Hz, 1 H) 7.35 (br. s., 1 H) 5.77 (d, J=5.34 Hz, 1 H) 5.69-5.76 (m, 1 H) 5.02-5.10 (m, 2 H) 4.99 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 4.71 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 4.25 (dd, J=11.22, 5.11 Hz, 1 H) 4.19 (t, J=9.84 Hz, 1 H) 3.06-3.13 (m, 1 H) 2.95 (dt, J=13.89, 6.79 Hz, 1 H) 2.54-2.65 (m, 1 H) 2.22-2.29 (m, 1 H) 1.95 (t, J=6.71 Hz, 1 H) 1.84-1.92 (m, 1 H) 1.77-1.84 (m, 2 H) 1.56-1.62 (m, 2 H) 1.55 (br. s., 1 H) 1.52 (s, 3 H) 1.40-1.51 (m, 3 H) 1.28-1.40 (m, 3 H) 1.14 (s, 9 H) 0.85 (br. s., 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.01分鐘，m/z $[M+Na]^+$ 794.40 (MET/CR/1416)。

實例9：喹唑啉類似物

9.1 建構塊件合成



階段1b-2-羥基-3-甲基-4-胺基-5-氰基-苯甲酸乙酯：將乙醇裝入1 L三頸燒瓶中且使溶劑升溫至50℃。經30分鐘以小份添加鈉(3.27 g，142.2 mmol，2.05當量)。持續加熱直至所有鈉塊溶解。接著使反應混合物冷卻至0℃，且逐滴添加乙酸乙基丙醯酯(10 g，69.4 mmol，1.0當量)。在周圍溫度下攪拌反應混合物1小時，接著分批添加乙氧基亞甲基丙二腈(8.47 g，69.4 mmol，1.0當量)。在回流下再加熱反應混合物2小時，接著經15小時在攪拌下使其冷卻至周圍溫度。藉由較慢添加1.5 M鹽酸中和溶液至pH=7。接著在真空中移除溶劑。用水(50 mL)濕磨殘餘物且藉由過濾收集所得固體。用5%乙酸乙酯之庚烷溶液洗滌粗固體，過濾並在高度真空下乾燥，得到11.9 g(78%產率)呈橙黃粉末狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.69 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 4.75 (br. s., 2 H) 4.38 (q,

J=7.17 Hz, 2 H) 2.07 (s, 3 H) 1.41 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H)。LC-MS：純度89% (UV), t_R 2.09分鐘，m/z $[M+H]^+$ 220.95 (MET/CR/1278)

階段2b-2-羥基-3-甲基-4-胺基-5-氯基-苯甲酸：將單水合氫氧化鋰(4.54 g，108.2 mmol，2.0當量)溶解於水(75 mL)中。用乙醇(75 mL)稀釋溶液及分批添加2-羥基-3-甲基-4-胺基-5-氯基-苯甲酸乙酯(11.91 g，54.07 mmol，1.0當量)。在80℃下加熱反應混合物4小時，接著冷卻至周圍溫度。在真空中移除溶劑且使殘餘物分配於水(80 mL)與乙酸乙酯/庚烷(1:1，80 mL)之間。收集水層，用1.5 M鹽酸酸化至pH=5且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生9.56 g(92%產率)呈黃色固體狀之標題化合物，其不經進一步純化即可用於下一階段。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.88 (br. s., 1 H) 2.04 (s, 3 H)。LC-MS：純度88% (UV), t_R 1.46分鐘，m/z $[M+H]^+$ 193.00(MET/CR/1278)。

階段3b-2-甲基-3-羥基-5-氯基-苯胺：將2-羥基-3-甲基-4-胺基-5-氯基-苯甲酸(9.56 g，49.74 mmol，1.0當量)及喹啉(25 mL)裝入50 mL圓底燒瓶中。在170℃下加熱懸浮液2小時直至氣體停止析出。使溶液冷卻至周圍溫度且添加1 M氫氧化鈉水溶液。用己烷(3×250 mL)洗滌水相以移除喹啉。接著用1.5 M鹽酸使水相酸化至pH=5，導致形成固體，藉由過濾收集。進一步用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取水

相。將該固體溶解於合併之有機萃取物中且用鹽水(200 mL)洗滌所得溶液，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生6.41 g(86%產率)呈深黃色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.07 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 6.21 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 2.00 (s, 3 H)。LC-MS：純度998% (UV), t_R 1.25分鐘，m/z $[M+H]^+$ 148.90(MET/CR/1278)。

階段4b-2-甲基-3-甲氧基-5-氰基-苯胺：將2-甲基-3-羥基-5-氰基-苯胺(6.4 g，43.2 mmol，1.0當量)、碳酸鉀(5.9 g，43.2 mmol，1.0當量)及N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)裝入250 mL燒瓶中。添加碘甲烷(3.2 g，51.8 mmol，1.2當量)且在周圍溫度下攪拌反應混合物15小時。用水(400 mL)稀釋反應混合物且用30:1乙酸乙酯/庚烷(3×150 mL)萃取。用水(2×200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生5.34 g(76%)呈棕色黏性固體狀之標題化合物，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.25 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 6.42 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 2.01 (s, 3 H)。LC-MS：純度96% (UV), t_R 1.57分鐘，m/z $[M+H]^+$ 162.85 (MET/CR/1981)。

階段5b-2-胺基-3-甲基-4-甲氧基-苯甲醯胺：將2-甲基-3-甲氧基-5-氰基-苯胺(1.0 g，6.15 mmol，1.0當量)溶解於乙醇(8 mL)中。添加2 M氫氧化鈉溶液(8 mL，15.4 mmol，2.5當量)且在回流下攪拌反應混合物8小時。使反應混合物

冷卻1小時且藉由過濾收集沈澱之固體。進一步在高度真空下乾燥奶油狀固體4小時。第1批：629 mg(57%產率)。在回流下再加熱濾液15小時隔夜。使反應混合物冷卻至周圍溫度，導致沈澱更多奶油狀固體，藉由過濾收集並在高度真空下乾燥4小時。第2批：112 mg(10%產率)。總體而言，分離出741 mg(67%產率)標題化合物，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.62 (br. s., 1 H) 7.47 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 6.91 (br. s., 1 H) 6.51 (s, 2 H) 6.24 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 1.89 (s, 3 H)。LC-MS：純度97% (UV), t_R 1.24分鐘，m/z $[M+H]^+$ 180.95 (MET/CR/1278)。

階段6b-2-[(3-異丙基-噻唑-2-基)-羰基胺基]-3-甲基-4-甲氧基-苯甲醯胺：在周圍溫度下將乙二醯氯(1.1 mL，12.6 mmol，3.6當量)逐滴添加至4-異丙基-噻唑-2-甲酸(742 mg，4.2 mmol，1.2當量)之甲苯(7.5 mL)溶液中。在周圍溫度下持續攪拌直至停止鼓泡。接著在回流下再加熱反應混合物1小時。用甲醇淬滅之等分試樣的LCMS分析揭露酸完全轉化為酸氯化物。使反應混合物冷卻至周圍溫度且在真空下移除溶劑。用無水二噁烷(7.5 mL)稀釋殘餘物。逐滴添加二異丙基乙胺(1.2 mL，7.0 mmol，2.0當量)，隨後添加2-胺基-3-甲基-4-甲氧基-苯甲醯胺(629 mg，3.49 mmol，1.0當量)。在周圍溫度下攪拌反應混合物15小時。LCMS分析顯示起始物質完全轉化為產物。在真空下移除溶劑且用乙酸乙酯(15 mL)溶解殘餘物。用飽和碳酸氫鈉

水溶液(9 mL)、水(9 mL)及鹽水(9 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生642 mg(55%產率，第1批)呈淡棕色固體狀之標題化合物。

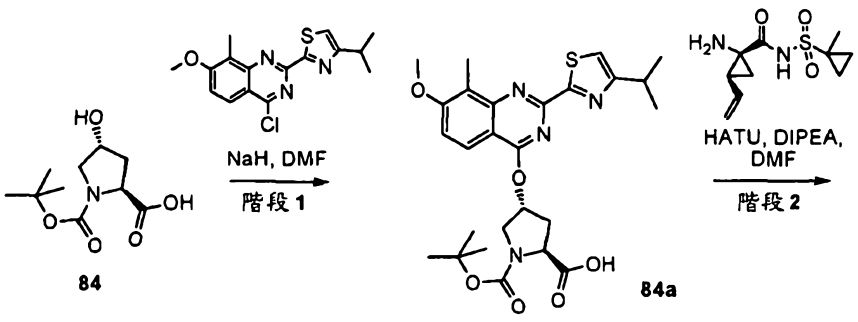
進一步用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生260 mg(22%產率，第2批)呈白色固體狀之標題化合物。第1批與第2批皆顯示類似分析。總體而言，分離出902 mg(78%產率)標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.26 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.56 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 6.96 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.13 (spt, *J*=6.87 Hz, 1 H) 2.00 (s, 3 H) 1.31 (d, *J*=6.87 Hz, 6 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 1.91分鐘，m/z $[M+H]^+$ 334.05 (MET/CR/1278)。

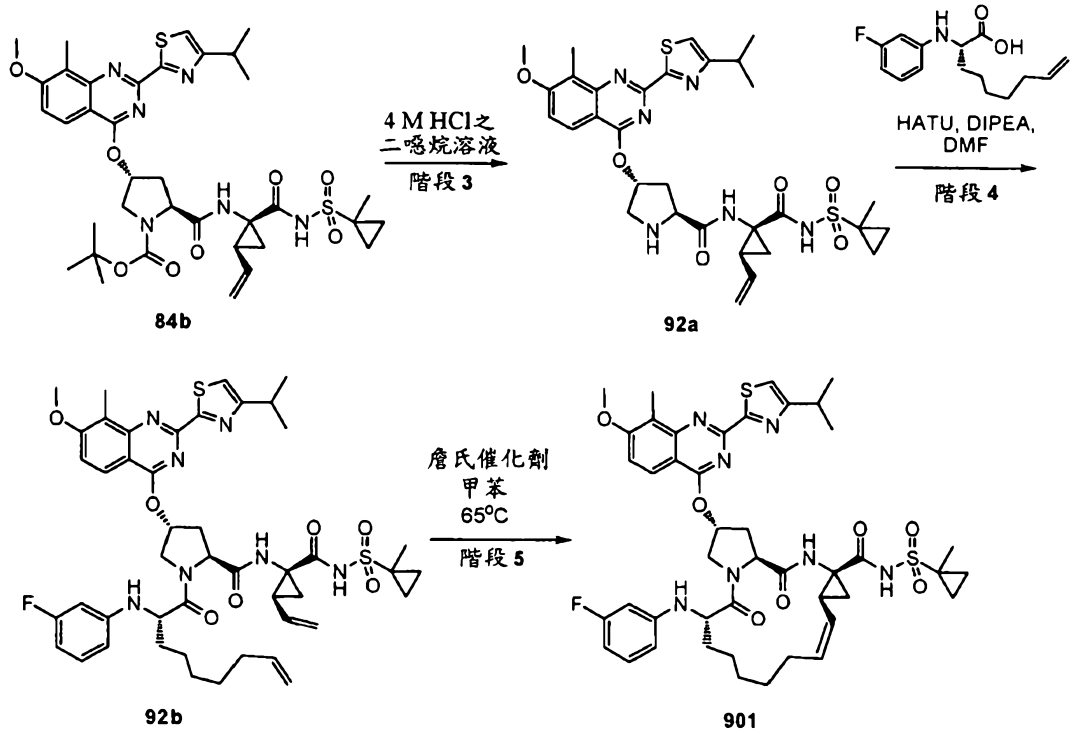
階段7b-2-(4-異丙基噻唑-2-基)-4-羥基-7-甲氧基-8-甲基-喹唑啉：將階段5b中間物(903 mg，2.71 mmol，1.0當量)、乙醇(10 mL)及水(10 mL)裝入50 mL圓底燒瓶中。添加碳酸鈉(717 mg，6.77 mmol，2.5當量)且在回流下攪拌反應混合物3小時。經16小時使反應混合物冷卻以使產物緩慢沈澱出。藉由過濾收集固體，用微冷乙醇沖洗濾餅。進一步在高度真空下乾燥，得到666 mg(78%產率)呈白色粉末狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.09 (br. s., 1 H) 8.21 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.11 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.15 (spt, *J*=6.79 Hz, 1 H) 2.54 (s, 3 H) 1.36 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H)。LC-MS：純度

100% (UV), t_R 2.41分鐘，m/z $[M+H]^+$ 316.00 (MET/CR/1278)。

階段8b-2-(4-異丙基噻唑-2-基)-4-氯-7-甲氧基-8-甲基-喹唑啉：將2-(4-異丙基噻唑-2-基)-4-羥基-7-甲氧基-8-甲基-喹唑啉(100 mg，0.35 mmol，1.0當量)裝入10 mL小瓶中。添加氧氯化磷(1.5 mL)且在90℃下攪拌反應混合物2小時。藉由^{1}H NMR監測反應混合物顯示起始物質完全耗盡。使反應混合物冷卻至周圍溫度且在真空下移除溶劑。用乙酸乙酯(20 mL)稀釋殘餘物且使反應混合物冷卻至0℃。分批添加2 M氫氧化鈉水溶液直至水相之pH值為14。進一步用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取水相。用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在真空下移除溶劑，產生108 mg(93%)呈淡棕色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=9.31 Hz, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 3.18 (spt, J=6.87 Hz, 1 H) 2.57 (s, 3 H) 1.33 (d, J=6.87 Hz, 6 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 1.69分鐘，m/z $[M+H]^+$ 333.95 (MET/CR/1278)。

9.2 合成化合物901





階段 1-(*2S,4R*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-4-[2-(3'-異丙基-噻唑-2基)-7-甲氧基-8-甲基-喹唑啉-4-氧基]-脯胺酸：將(*2S,4R*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-4-羥基-脯胺酸(**84**)(35 mg，0.157 mmol，1.0當量)及*N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)裝入10 mL小瓶中且使反應混合物冷卻至0℃。分批添加氫化鈉(60%油分散液，12 mg，0.317 mmol，2.0當量)且使反應混合物再攪拌10分鐘。分批添加2-(4-異丙基噻唑-2-基)-4-氯-7-甲氧基-8-甲基-喹唑啉(50 mg，0.157 mmol，1.0當量)。在周圍溫度下持續攪拌2小時。用甲醇(1 mL)淬滅反應混合物且攪拌30分鐘。添加水(4 mL)且用1 M鹽酸使水相酸化至pH=3，導致形成固體，藉由過濾收集。進一步在高度真空下乾燥，產生57 mg(72%產率)呈灰色固體狀之標題化合物**84a**，其含有一些2-(4-異丙基噻唑-2-基)-4-甲氧基-7-甲氧基-8-甲基-喹唑啉(約8% w/w)。產物不經進一步

純化即可用於下一階段。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.97 (d, *J*=9.16 Hz, 2 H) 7.21 (t, 1 H) 7.07 (d, *J*=11.44 Hz, 1 H) 6.05 (d, 1 H) 4.45-4.73 (m, 1 H) 4.33 (t, 0 H) 3.97 (d, *J*=2.44 Hz, 3 H) 3.83-3.96 (m, 2 H) 3.23-3.43 (m, 1 H) 2.67-2.80 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.53-2.62 (m, 1 H) 1.76-1.83 (m, 1 H) 1.44 (s, 9 H) 1.38 (t, *J*=4.96 Hz, 6 H)。LC-MS：純度80% (UV), t_R 2.17分鐘，m/z $[M+H]^+$ 529.30 (MET/CR/1278)。

階段2：在氮氣下將(*2S,4R*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-4-[2-(3'-異丙基-噻唑-2yl)-7-甲氧基-8-甲基-喹唑啉-4-氧基]-脯胺酸(**84a**)(528 mg，0.208 mmol，1.0當量)及*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)裝入25 mL圓底燒瓶中。在0℃下添加HATU(103 mg，0.270 mmol，1.3當量)及二異丙基乙胺(0.217 mL，1.248 mmol，6.0當量)且在周圍溫度下再攪拌反應混合物30分鐘。在0℃下經15分鐘逐滴添加預先溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之(*1R,2S*)-1-胺基-2-乙烯基-環丙烷-1-羰基-(1'-甲基)環丙烷-磺醯胺鹽酸鹽(244 mg，0.208 mmol，1.0當量)且在周圍溫度下持續攪拌2小時。藉由LCMS監測反應轉化，顯示起始物質完全耗盡。在真空下移除溶劑且使殘餘物分配於水(12 mL)與乙酸乙酯(12 mL)之間。分離各相且進一步用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水相。用水(2×10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生150 mg(95%粗物質產率)標題化合物**84b**，其不經進一步純化

即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.98 (br. s., 1 H) 7.91 (d, *J*=9.00 Hz, 1 H) 7.29-7.48 (m, 1 H) 7.16 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H) 7.02-7.10 (m, 1 H) 5.95 (br. s., 1 H) 5.70-5.85 (m, 1 H) 5.17-5.34 (m, 1 H) 5.05 (d, *J*=10.53 Hz, 1 H) 4.39 (t, *J*=8.01 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.86-3.91 (m, 1 H) 3.76 (d, *J*=12.66 Hz, 1 H) 3.24 (dt, *J*=13.73, 6.87 Hz, 1 H) 2.70-2.77 (m, 3 H) 2.38-2.54 (m, 1 H) 2.14-2.28 (m, 1 H) 1.82-2.02 (m, 1 H) 1.70-1.82 (m, 1 H) 1.58-1.70 (m, 1 H) 1.47 (s, 3 H) 1.38-1.45 (m, 9 H) 1.34-1.36 (m, 2 H) 1.31-1.33 (m, 6 H) 0.73-0.87 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 2.36分鐘，m/z $[M+H]^+$ 754.90 (MET/CR/1981)。

階段3：將化合物**84b**(160 mg，0.211 mmol，1.0當量)及二噁烷(1.5 mL)裝入10 mL小瓶中。逐滴添加4 M HCl之二噁烷溶液(1.5 mL)且在周圍溫度下攪拌反應混合物1小時。LCMS分析顯示起始物質完全耗盡。在真空下移除溶劑且進一步在高度真空下乾燥殘餘物4小時，產生137 mg(99%產率)呈黃色固體狀之標題化合物**92a**。LC-MS：純度100% (UV), t_R 1.48分鐘，m/z $[M+H]^+$ 655.30 (MET/CR/1981)。

階段4：在氮氣下將(*2S*)-2-(3-氟-苯基胺基)-壬-8-烯酸(55 mg，0.209 mmol，1.0當量)及N,N-二甲基甲醯胺(2.1 mL)裝入10 mL小瓶中。在0℃下添加HATU(103 mg，0.271 mmol，1.3當量)及二異丙基乙胺(0.22 mL，1.26 mmol，6.0當量)且在周圍溫度下再攪拌反應混合物30分鐘。以單

份添加化合物**92a**(鹽酸鹽，137 mg，0.21 mmol，1.0當量)且在周圍溫度下再持續攪拌2小時。藉由LCMS監測反應轉化，顯示起始物質完全耗盡。在真空下移除溶劑且使殘餘物分配於乙酸乙酯(5 mL)與水(5 mL)之間。進一步用水(5 mL×4)洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮至乾。藉由急驟管柱層析，使用二氯甲烷/乙酸乙酯梯度純化殘餘物。合併相關溶離份後，在真空下移除溶劑，產生72 mg(38%)呈黃色固體狀之標題化合物**92b**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.17 (br. s., 1 H) 7.83 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 7.39 (br. s., 1 H) 7.15 (d, *J*=9.00 Hz, 1 H) 6.36 (br. s., 2 H) 6.13-6.25 (m, 2 H) 5.71-5.87 (m, 2 H) 5.22 (d, *J*=17.09 Hz, 1 H) 5.10 (d, *J*=10.53 Hz, 1 H) 4.98 (d, *J*=17.09 Hz, 1 H) 4.92 (d, *J*=9.92 Hz, 1 H) 4.57-4.84 (m, 1 H) 4.50 (t, *J*=8.24 Hz, 1 H) 4.04-4.20 (m, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 3.18-3.34 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.42-2.59 (m, 2 H) 2.13 (q, *J*=8.80 Hz, 1 H) 1.94-2.03 (m, 2 H) 1.60-1.87 (m, 4 H) 1.52-1.60 (m, 1 H) 1.51 (s, 3 H) 1.43-1.50 (m, 2 H) 1.39 (d, *J*=5.95 Hz, 6 H) 1.28-1.37 (m, 3 H) 1.21-1.27 (m, 3 H) 0.91 (d, *J*=6.41 Hz, 1 H) 0.87 (br. s., 1 H) 0.80-0.86 (m, 1 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 2.54分鐘，m/z $[M+H]^+$ 901.95 (MET/CR/1981)。

階段5：將化合物**92b**(70 mg，0.076 mmol，1.0當量)及甲苯(7 mL)裝入25 mL燒瓶中。添加脫色木炭(21 mg)且在65℃下加熱懸浮液20分鐘。藉由過濾移除木炭且再用甲苯

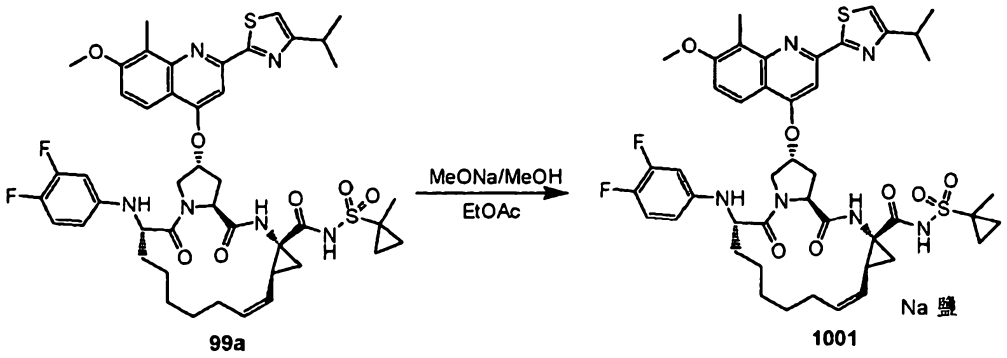
(3.5 mL)沖洗濾餅。將濾液轉移至25 mL圓底燒瓶中且藉由將氮氣鼓泡通過溶劑15分鐘脫氣(重要的是保持反應混合物在保護性氮氣氛圍下)。添加詹氏催化劑(1.0 mg，2 mol%)且在65℃下再加熱反應混合物20分鐘，將恆定氮氣鼓泡通過反應混合物(經由針)。在此期間，反應混合物顏色由淺黃色變為稻草色(90%轉化率，根據LCMS-UV得知)。添加另一催化劑等分試樣(1.0 mg，2 mol%)且再攪拌反應混合物20分鐘。LCMS-UV分析顯示起始物質完全耗盡。在真空下移除溶劑。

藉由急驟管柱層析，使用甲醇/二氯甲烷梯度(純二氯甲烷至0.5%甲醇之二氯甲烷溶液)純化殘餘物。合併相關溶離份及移除溶劑後，分離出16 mg(24%)呈米色固體狀之標題化合物**901**。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.23 (br. s., 1 H) 7.79 (d, *J*=9.00 Hz, 1 H) 7.36 (br. s., 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.08 (d, *J*=9.00 Hz, 1 H) 6.82-6.92 (m, 1 H) 6.22-6.33 (m, 3 H) 6.14 (d, *J*=11.14 Hz, 1 H) 5.67-5.81 (m, 1 H) 5.02 (t, *J*=9.61 Hz, 1 H) 4.61 (t, *J*=7.48 Hz, 1 H) 4.33-4.45 (m, 1 H) 4.25-4.33 (m, 1 H) 4.11-4.24 (m, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 3.25-3.42 (m, 1 H) 2.70-2.79 (m, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 2.55-2.62 (m, 1 H) 2.45-2.55 (m, 1 H) 2.13-2.22 (m, 1 H) 1.91-2.07 (m, 2 H) 1.90 (dd, *J*=7.78, 6.10 Hz, 1 H) 1.77-1.87 (m, 4 H) 1.56 (br. s., 1 H) 1.51 (s, 3 H) 1.49 (br. s., 2 H) 1.43 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H) 1.28-1.39 (m, 2 H) 1.19-1.24 (m, 1 H) 0.84 (dd, *J*=3.51, 2.44 Hz, 2 H)。LC-MS：純度98% (UV),

t_R 4.99分鐘，m/z $[M+H]^+$ 874.40 (MET/CR/1426)。

實例10：鈉鹽

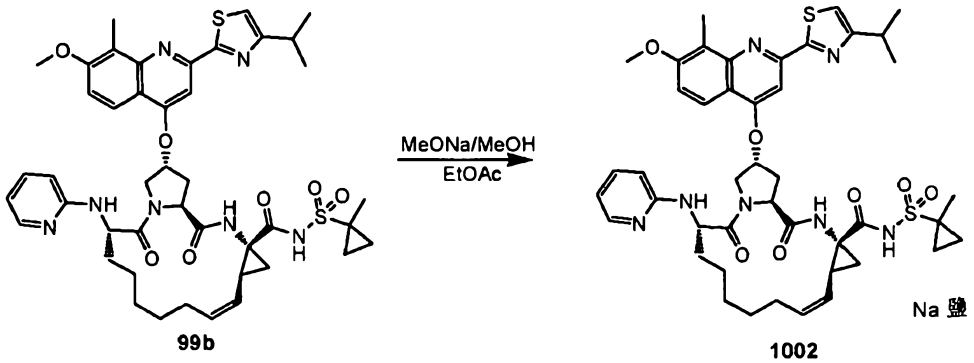
10.1 合成化合物1001



99a　　1001

在0℃下向化合物**99a**(根據同在申請中之美國申請案第12/423,681號製備)(1當量)之EtOAc溶液中緩慢添加MeONa(1當量)/MeOH溶液(30%)，在0℃下攪拌混合物1小時。接著真空處理溶劑，產生呈淡黃色固體狀之化合物**1001**。56 mg，98%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 891。

10.2 合成化合物1002

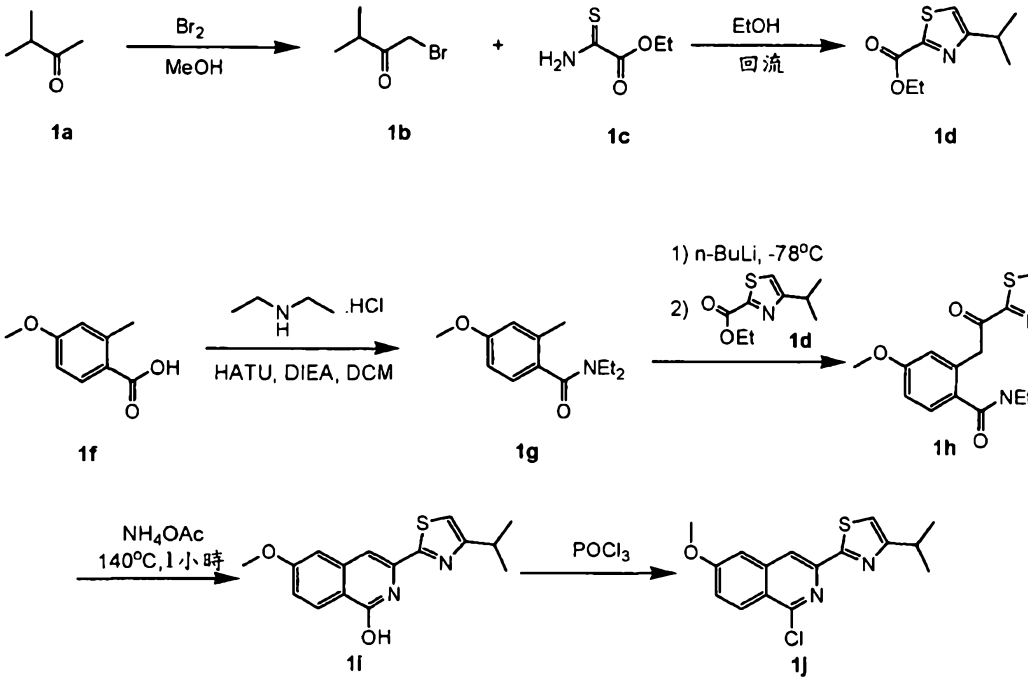


99b　　1002

在0℃下向化合物**99b**(50 mg，0.06 mmol)之EtOAc(2 mL)溶液中緩慢添加MeONa(3.2 mg，0.06 mmol)及MeOH(0.5 mL)，在0℃下攪拌混合物1小時。接著蒸發溶劑，產生呈淡黃色固體狀之化合物**1002**。53 mg，100%。MS (ESI)

m/z $(M+H)^+$ 856.2。

10.3 合成建構塊件



向化合物**1a**(5 g，58 mmol)之甲醇(30 mL)溶液中添加溴(9.26 g，58 mmol)。使反應物在低於10℃下進行。接著在室溫下持續攪拌30分鐘，隨後添加水(18 mL)。15分鐘後，用水(50 mL)稀釋混合物且用乙醚萃取四次。依次用10% Na_2CO_3溶液、水、鹽水洗滌乙醚萃取物，並經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，產生呈液體狀之化合物**1b**(5 g，52%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.99 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 1.17 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)。

在15分鐘期間向沸騰之化合物**1c**(4 g，30 mmol)的乙醇(30 mL)溶液中逐滴添加化合物**1b**(5 g，30 mmol)。使溶液回流1小時。將溶液添加至100 mL冰冷水中且用濃氨溶液鹼化。用EtOAc萃取此混合物兩次。用鹽水洗滌有機相，

經Na_2SO_4乾燥並在減壓下蒸發。藉由管柱層析，用二氯甲烷純化粗產物，產生4.4 g目標產物**1d**(73%)。^1H NMR ($CDCl_3$)：7.12 (s,1H), 4.47-4.37 (m,2H), 3.23-3.14 (m,1H), 1.37 (t, *J*=9.2 Hz, 3H), 1.27 (d, *J*=9.2 Hz, 6H)。

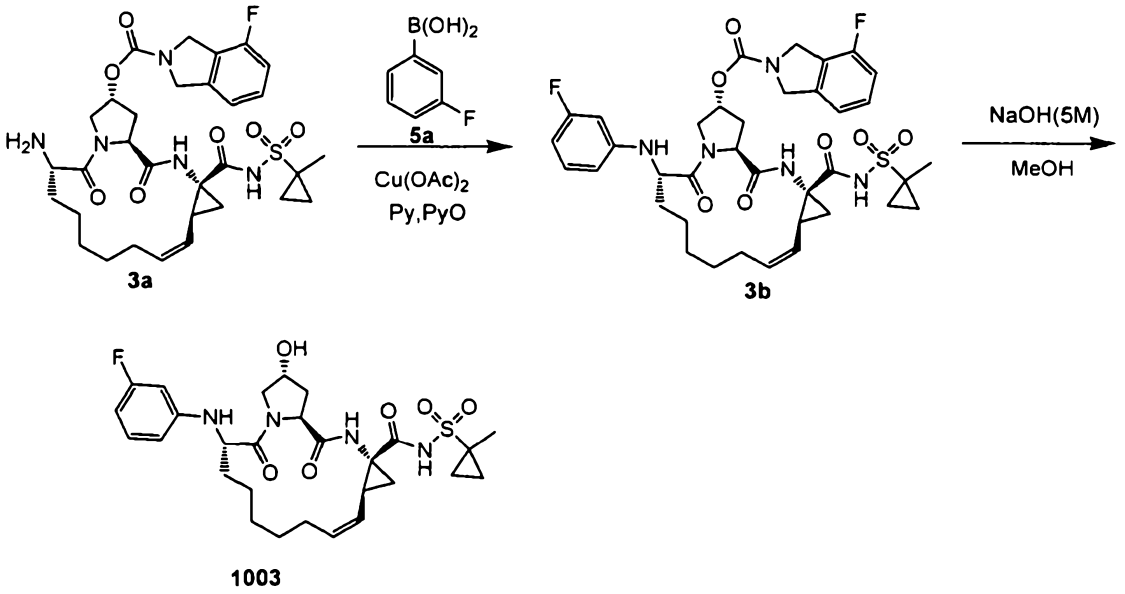
向燒瓶(100 mL)中裝入化合物**1f**(4.4 g，26.5 mmol)及CH_2Cl_2(50 mL)。向混合物中添加HATU(15 g，40 mmol)及DIEA(13.7 g，106 mmol)、二乙胺鹽酸鹽(3.49 g，31.8 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物12小時。S.M耗盡後，用EtOAc(100 mL)稀釋混合物，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，產生黃色油狀物。用矽膠管柱層析(用PE:EA=3:1溶離)分離，得到呈黃色油狀物之**1g**(5.5 g，94%)。

在-78℃下在氮氣下向化合物**1g**(300 mg，1.36 mmol)之無水THF(10 mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5 M己烷溶液，1.11 mL，2.78 mmol)。在-78℃下再保持溶液30分鐘。接著逐滴添加化合物**1d**(320 mg，1.6 mmol)之無水THF(3 mL)溶液。攪拌2小時後，使反應物分配於冰冷水與EtOAc之間。藉由管柱層析純化，得到呈黃色油狀物之化合物**1h**(400 mg，79%)。

在140℃下藉由微波加熱化合物**1h**(190 mg，0.51 mmol)與乙酸銨(1.17 g，15.2 mmol)之混合物15分鐘，接著冷卻至室溫。使反應混合物分配於冰冷水與CH_2Cl_2之間，乾燥並經二氧化矽過濾，產生呈白色固體狀之化合物**1i**(100 mg，65%)。

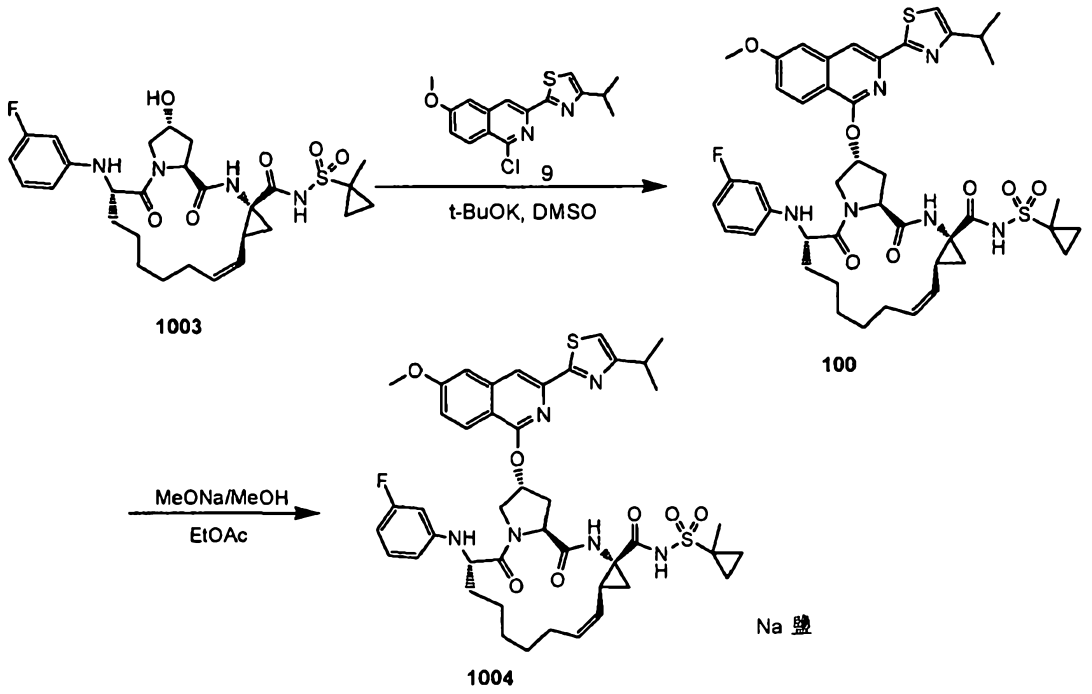
向燒瓶中裝入化合物**1i**(30 mg)及$POCl_3$(2 mL)。在回流下加熱4小時。TLC顯示反應完成。將混合物傾倒於冰水中。由氨中和且用EtOAc萃取。經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，產生化合物**1j**(10 mg，31%)。

10.4 製備化合物1003



在室溫下在氧氣氛圍下將化合物**3a**(350 mg，0.54 mmol)、酮酸**5a**(228 mg，1.63 mmol)、$Cu(OAc)_2$(295 mg，1.63 mmol)、吡啶(43 mg，5.4 mmol)、N-氧化吡啶(513 mg，5.4 mmol)及分子篩4Å於二氯甲烷(20 mL)中之混合物攪拌12小時。藉由LCMS監測反應。反應完成後，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋反應混合物並過濾。用鹽水洗滌濾液，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析純化殘餘物，產生化合物**1003**(170 mg，42.6%)。

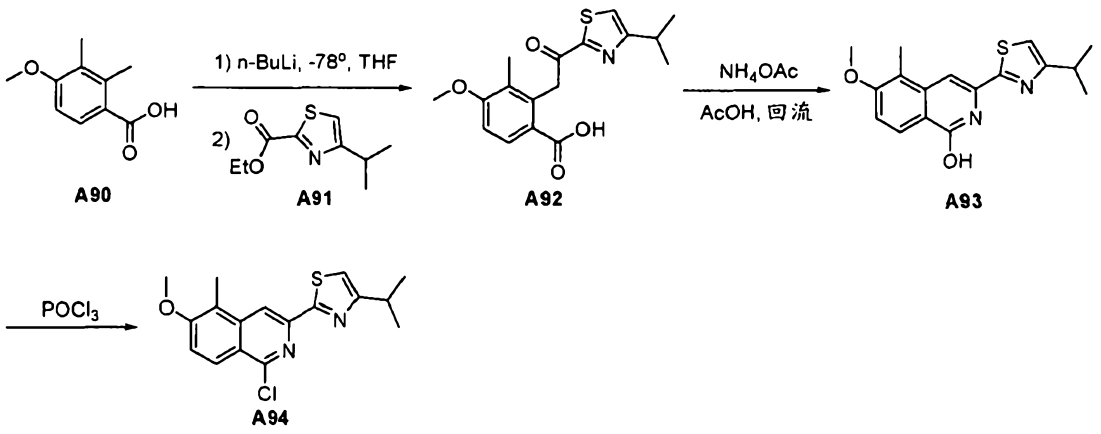
10.5 合成化合物1004



在氮氣下向燒瓶中裝入**1003**(96 mg，0.156 mmol)、t-BuOK(87 mg，0.78 mmol)及DMSO(2 mL)且在室溫下攪拌20分鐘。接著添加化合物**9**(74 mg，0.234 mmol)且攪拌混合物12小時。LCMS顯示反應完成且由冰水使反應物驟冷，用HCl水溶液(1 N)酸化至pH=5-6，且用EtOAc萃取三次。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，產生粗產物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到化合物**100**(30 mg，21%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 859.2。

在0℃下向化合物**100**(62.0 mg，0.07 mmol)之EtOAc溶液中緩慢添加MeONa(1當量)/MeOH溶液(30%)，在0℃下攪拌混合物1小時。接著在真空中蒸發溶劑，產生呈淡黃色固體狀之化合物**100**之Na鹽，即化合物**1004**。63.6 mg，100%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 858.9。

10.6 合成化合物1005及1006



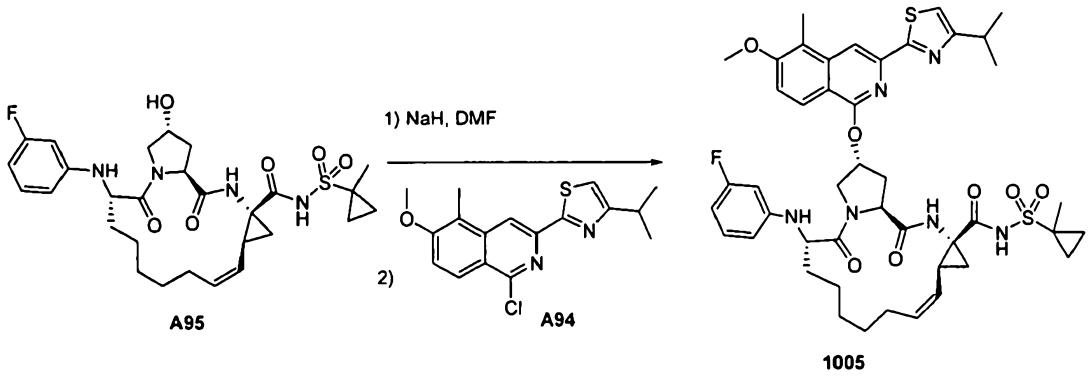
製備前驅物：在-78℃下在氮氣下向化合物**A90**(1.8 g，10 mmol)之無水THF(40 mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5 M己烷溶液，12 mL，30 mmol)。在-78℃下再保持溶液30分鐘。接著逐滴添加化合物**A91**(2.4 g，12 mmol)之無水THF(10 mL)溶液。添加完成後，使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌12小時。LCMS監測反應。在0℃下用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物，且調整至pH=4-5，用EtOAc(40 mL×3)萃取混合物，用鹽水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮。藉由逆相HPLC來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**A92**(750 mg，22.5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (brs, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1 H), 7.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.21-3.13 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.32 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

向化合物**A92**(250 mg，0.75 mmol)與乙酸(2 mL)之混合物中添加NH_4OAc(2 g，26.25 mmol)，在130℃下加熱所得混合物5小時。LCMS監測反應。當物質耗盡時，使混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc萃取(20 mL×3)，用飽和

$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮。用矽膠管柱層析(用PE:EA=4:1溶離)分離殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**A93**(230 mg，88%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (brs, 1H), 8.25 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.88 (s, 3 H), 3.08-3.00 (m, 1 H), 2.34(s, 3 H), 1.27 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)。

向燒瓶中裝入化合物**A93**(300 mg，096 mmol)及$POCl_3$(20 mL)，在回流下加熱混合物4小時。TLC顯示反應完成。冷卻至室溫後，在減壓下移除大部分$POCl_3$。用冰水稀釋殘餘物，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和且用EtOAc(30 mL×3)萃取，用鹽水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，產生呈灰白色固體狀之化合物**A94**(220 mg，68%)。

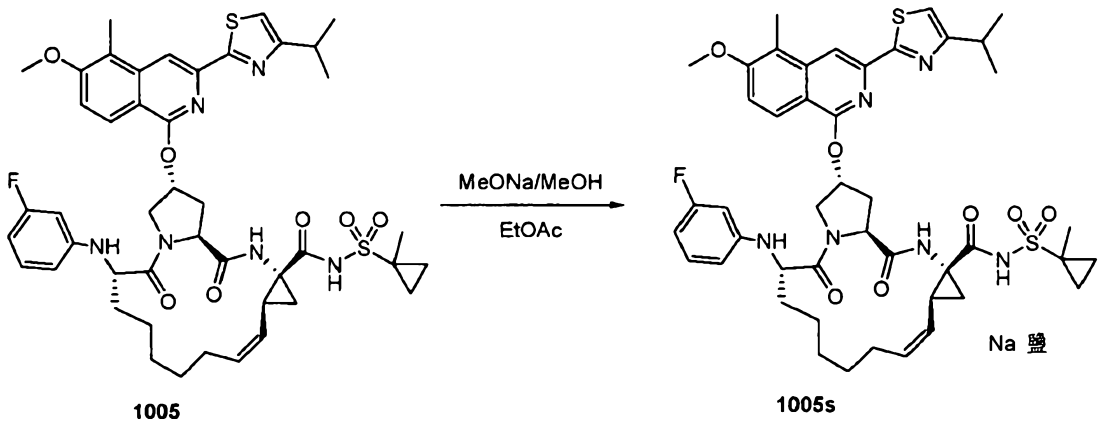
製備化合物**1005**：



向經氮氣淨化之乾燥燒瓶中裝入化合物**A95**(200 mg，0.347 mmol)及DMF(6 mL)，向所得溶液中分批添加NaH(60%礦物油分散液，140 mg，3.47 mmol)。在室溫下

攪拌混合物1小時，接著添加化合物**A94**(127 mg，0.382 mmol)，持續攪拌12小時。LCMS顯示反應完成。藉由添加水淬滅反應物，用1 N. HCl使水層酸化至pH≈5-6，且用EtOAc(30 mL×3)萃取，用鹽水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之化合物**1005**(60 mg，20%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 873.3。

製備化合物**1005S**：

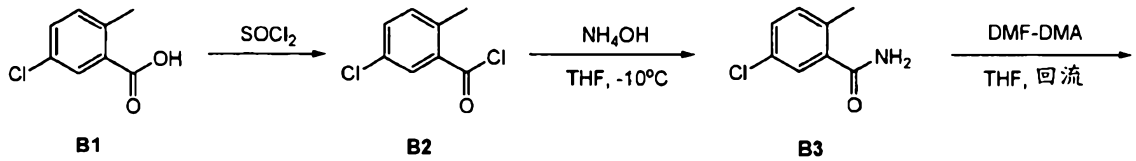


1005 **1005s**

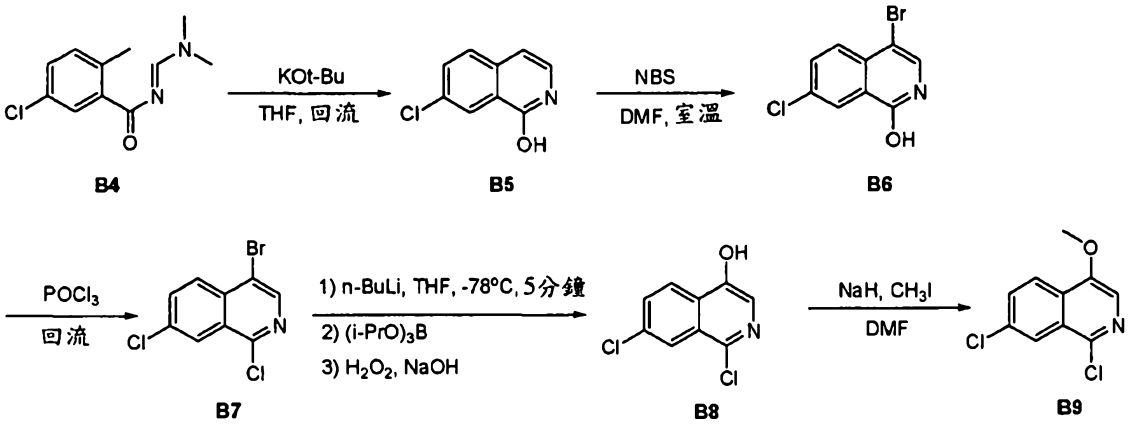
在0℃下向化合物**1005**(60 mg，0.07 mmol)之EtOAc(5 mL)溶液中緩慢添加MeONa(1當量)/MeOH溶液(30%)，在0℃下攪拌混合物1小時。接著在真空中蒸發溶劑，產生呈灰白色固體狀之化合物**1005**之Na鹽(化合物**1005S**)(63 mg，100%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 873.4。

實例11：

11.1 合成化合物1101及1101S



B1 **B2** **B3**



B4 B5 B6 B7 B8 B9

製備前驅物：將化合物**B1**(20 g，0.18 mol)之亞硫醯氯漿料(42.3 mL，0.54 mol)緩慢加熱至平緩回流且在此溫度下維持2小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且在真空中移除過量亞硫醯氯。將殘餘物溶解於無水DCM(50 mL)中，且接著在真空中移除溶劑。接著將所得產物溶解於無水THF(80 mL)中，所得溶液直接用於下一步驟。

向由鹽-冰浴(-10℃)冷卻之30%氨(70 mL)的水(250 mL)溶液中逐滴添加化合物**B2**之THF溶液(0.18 mol)。添加完成後，在-10℃下攪拌所得反應混合物1小時。使反應混合物升溫至室溫且傾析。接著用水(50 mL)濕磨反應容器中之殘餘固體。接著重複此濕磨及傾析之過程。過濾殘餘固體且收集濾餅。在真空中乾燥固體，得到呈白色晶體狀之化合物**B3**(16.5 g，54%)。

將化合物**B3**(16.5 g，0.1 mol)、DMF-DMA(16 mL，0.12 mol)及無水THF(200 mL)之混合物加熱至回流且在此溫度下維持2小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且在真空中移除揮發性物質。使所得殘餘物自正己烷(200 mL)再結晶，得到呈白色針狀物之化合物**B4**(19.5 g，87%)。^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.50 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 3.12 (d, *J*=4.0Hz, 6H), 2.5 (s, 3H)。

將化合物**B4**(19.5 g，87 mmol)與KOtBu(19.5 g，174 mmol)於THF(250 mL)中之混合物加熱至回流且在此溫度下攪拌2小時。接著藉由蒸餾出約100 mL溶劑來減小反應混合物之體積。接著將所得溶液小心地傾倒於水(1 L)中，接著過濾所得混合物，用水充分洗滌所收集之固體，在真空中乾燥隔夜，得到呈灰白色粉末狀之化合物**B5**(9.8 g，63%)。

向燒瓶中裝入化合物**B5**(9.84 g，54.8 mmol)、NBS(9.75 g，54.8 mmol)及DMF(300 mL)。在室溫下在氮氣下攪拌反應混合物2小時。用TLC監測反應。反應完成後，用水稀釋反應混合物，用EtOAc(150 mL×3)萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，得到化合物**B6**(6.8 g，48%)，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.27 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.51 (s, 1H)。

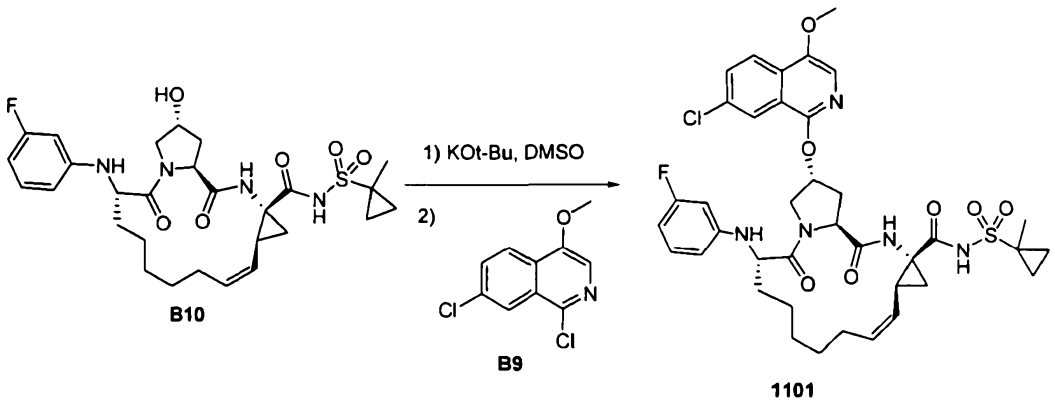
將化合物**B6**(6.8 g，26.4 mmol)於$POCl_3$(80 mL)中之異質溶液緩慢加熱至回流後維持4小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮以移除過量$POCl_3$。將所得殘餘物溶解於冰水中，且小心地用$NaHCO_3$中和直至混合物略呈鹼性(pH=8)。用EtOAc(100 mL×3)萃取水層，合併有機

層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由管柱層析純化粗產物，得到化合物**B7**(7.0 g，95.8%)。

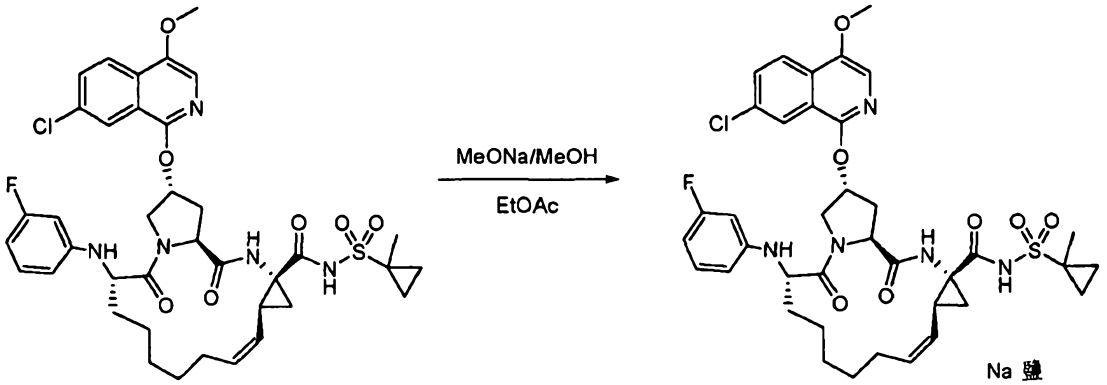
在-78℃下經15分鐘經由注射器向化合物**B7**(1.0 g，3.6 mmol)之THF溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5 M己烷溶液，11.5 mL，28.6 mmol)。攪拌所得溶液10分鐘，隨後經10分鐘經由注射器逐滴添加$(i\text{-}PrO)_3B$(3 mL，7.2 mmol)。自-78℃開始攪拌所得反應混合物6小時至室溫。藉由TLC檢查反應完成後，使反應混合物冷卻至-78℃且經10分鐘經由注射器逐滴添加H_2O_2溶液(30%，4 mL，38.8 mmol)，隨後添加NaOH(144 mg，3.6 mmol)。移除冷卻浴，使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌2小時。藉由TLC證實反應完成後，接著使反應混合物冷卻至-40℃，經30分鐘經由注射器逐滴添加Na_2SO_3(4.5 g)之20 mL水溶液以淬滅過量H_2O_2。接著在0℃下用HCl水溶液(6 M)酸化所得溶液直至pH=6，接著用EtOAc稀釋並傾析至分液漏斗中。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下移除溶劑。由DCM洗滌粗產物，藉由過濾收集固體，乾燥，產生化合物**B8**(300 mg，39%)。

向化合物**B8**(180 mg，0.84 mmol)之DMF(8 mL)溶液中分批添加NaH(60%，40 mg，1.0 mmol)。在0℃下在氮氣下攪拌混合物30分鐘，接著添加CH_3I(0.07 mL，1.26 mmol)。在25℃下持續攪拌3小時。藉由TLC監測反應。反應完成後，將反應混合物傾倒於冰水中，用HCl水溶液(1 M)中和，用EtOAc(40 mL×3)萃取，合併有機層且用鹽水洗滌，

經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑。用製備型TLC純化粗產物，產生化合物**B9**(120 mg，62.5%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.18 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (dd, *J*=2.0, 12Hz, 1H), 4.05(s, 3H)。



製備化合物**1101**：向燒瓶中裝入化合物**B10**(170 mg，0.295 mmol)及DMSO(4 mL)，用氮氣淨化溶液，接著向其中添加KOt-Bu(166 mg，1.475 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。接著添加化合物**B9**(73 mg，0.32 mmol)且在室溫下攪拌混合物12小時。LCMS顯示反應完成且由冰水使反應物驟冷，用HCl水溶液(1 M)酸化至pH=5-6，用EtOAc(40 mL×3)萃取，合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，產生粗產物。用製備型HPLC純化，產生化合物**1101**(58 mg，25.6%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 768.2。

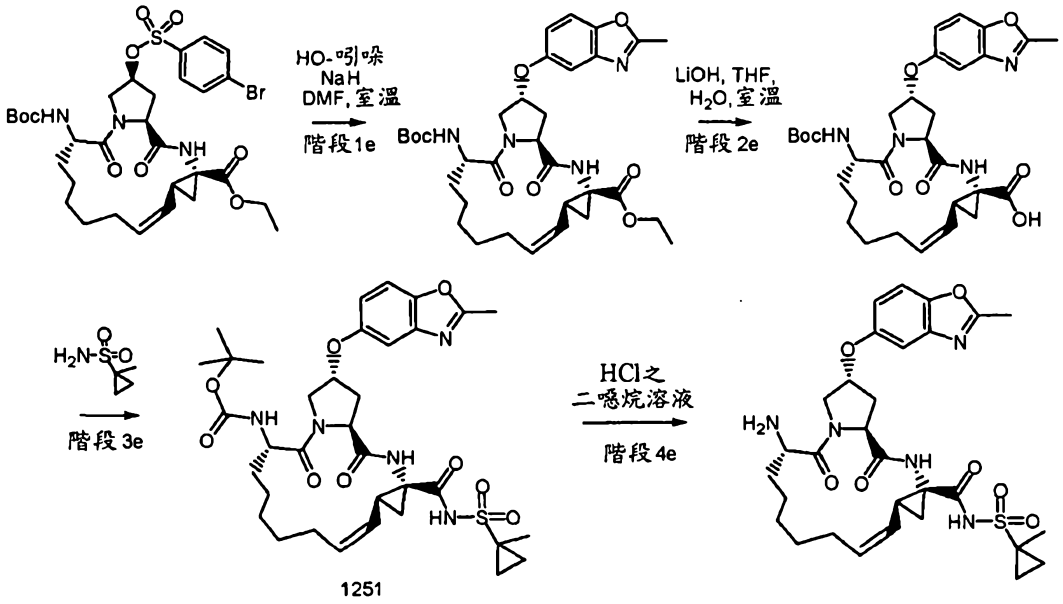


1101　　1101S

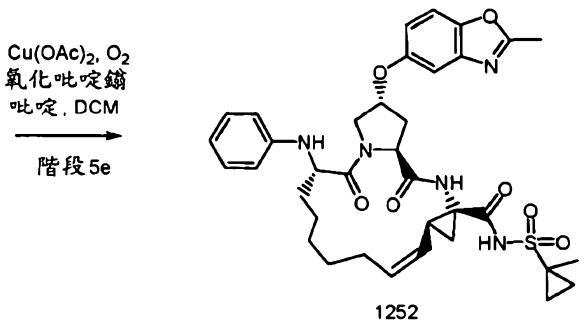
製備化合物**1101S**：在0℃下向化合物**1101**(58 mg，0.0755 mmol)之EtOAc(2 mL)溶液中緩慢添加MeONa(1當量)/MeOH溶液(30%)，在0℃下攪拌混合物1小時。接著在真空中蒸發溶劑，產生**1101**之Na鹽(化合物**1101S**)(59.5 mg，100%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 768.2。

實例12

12.1：合成化合物1251-1253



1251

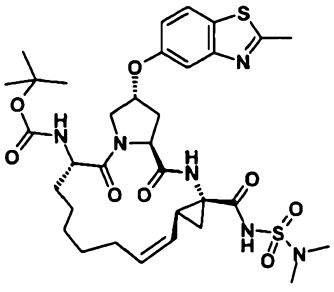


1252

按照以上部分7.2中對於製備化合物**702**所述之方法製備化合物**1251**。在製備型HPLC後，14.5 mg(14%)，呈白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.07 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 6.86 (dd, J=8.70, 2.44 Hz, 1 H) 6.79 (br. s., 1 H) 5.72 (q, J=8.75 Hz, 1 H) 5.18-5.28 (m, 1 H) 5.09 (br. s., 1 H) 5.00 (t, J=9.54 Hz, 1 H) 4.58 (t, J=7.93 Hz, 1 H) 4.24-4.40 (m, 2 H) 3.83-3.95 (m, 1 H) 2.63 (s, 3 H) 2.55 (dd, J=7.93, 3.20 Hz, 3 H) 2.30 (q, J=8.65 Hz, 1 H) 1.85-1.97 (m, 2 H) 1.74-1.85 (m, 2 H) 1.66 (br. s., 4 H) 1.51-1.55 (m, 1 H) 1.49 (s, 3 H) 1.46-1.51 (m, 1 H) 1.42-1.44 (m, 1 H) 1.37 (s, 9 H) 1.24-1.34 (m, 2 H) 0.78-0.89 (m, 2 H)。LC-MS：純度99% (UV), t_R 4.71分鐘，m/z $[M+H]^+$ 714.30 (MET/CR/1416)。

按照以上部分8.2中對於製備化合物**802**所述之方法製備化合物**1252**。在製備型HPLC後，10.4 mg(33%)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d^6) δ ppm 10.88 (br. s., 1 H) 9.01 (br. s., 1 H) 7.58-7.62 (m, 1 H) 7.29-7.31 (m, 1 H) 6.91-6.95 (m, 1 H) 6.86-6.91 (m, 2 H) 6.45-6.52 (m, 2 H) 5.58-5.68 (m, 2 H) 5.27-5.32 (m, 1 H) 5.00-5.05 (m, 1

H) 4.41 (dd, J=8.85, 7.93 Hz, 1 H) 4.18-4.28 (m, 2 H) 3.85-3.91 (m, 1 H) 2.57-2.60 (m, 3 H) 2.23-2.32 (m, 2 H) 1.71-1.87 (m, 2 H) 1.56-1.60 (m, 1 H) 1.46-1.51 (m, 2 H) 1.39-1.44 (m, 3 H) 1.37-1.39 (m, 3 H) 1.25-1.31 (m, 2 H) 1.19-1.25 (m, 3 H) 1.13-1.19 (m, 2 H) 0.82-0.92 (m, 3 H)。LC-MS：純度99% (UV), t_R 4.80分鐘，m/z $[M+H]^+$ 690.05 (MET/CR/1416)。

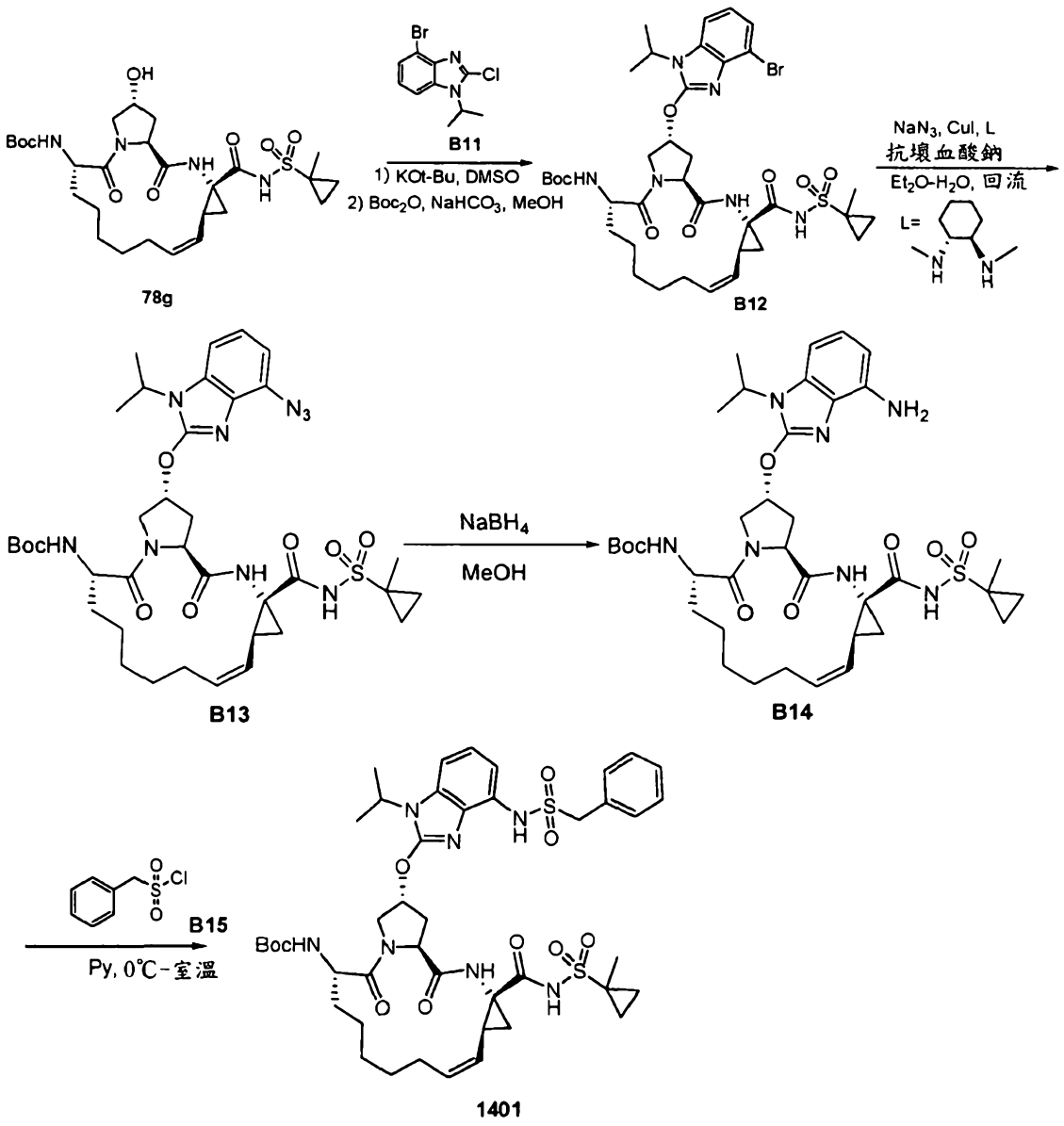


1253

按照以上部分7.2中對於製備化合物**702**所述之方法製備化合物**1253**。在製備型HPLC後，8.2 mg(10%)，呈白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.99 (br. s., 1 H) 7.69 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.35-7.47 (m, 1 H) 6.86-7.02 (m, 2 H) 5.74 (q, J=8.80 Hz, 1 H) 5.20-5.27 (m, 1 H) 5.09-5.20 (m, 1 H) 5.01 (t, J=9.38 Hz, 1 H) 4.54-4.71 (m, 1 H) 4.23-4.40 (m, 2 H) 3.89-4.05 (m, 1 H) 2.88 (s, 6 H) 2.83 (s, 3 H) 2.46-2.64 (m, 3 H) 2.26 (q, J=9.00 Hz, 1 H) 1.74-1.95 (m, 4 H) 1.52-1.64 (m, 2 H) 1.44 (br. s., 3 H) 1.35 (s, 9 H) 1.29-1.31 (m, 2 H)。LC-MS：純度94% (UV), t_R 4.77分鐘，m/z $[M+H]^+$ 719.30 (MET/CR/1416)。

實例14

14.1 合成化合物1401



在周圍溫度下向化合物**78g**(200 mg，0.34 mmol，1當量)之2 mL DMSO溶液中分批添加KO*t*-Bu(192 mg，1.72 mmol，5當量)，接著在周圍溫度下攪拌混合物2小時。隨後，添加化合物**B11**(103 mg，0.38 mmol，1.1當量)，在室溫下攪拌所得混合物20小時，藉由LCMS監測反應。偵測

脫去Boc之產物，由冰水冷卻混合物，由HCl水溶液(2 M)酸化至pH=7-8。接著添加Boc_2O(74 mg，0.34 mmol，1當量)及$NaHCO_3$(32 mg，0.38 mmol，1.1當量)。再攪拌混合物2小時，由乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**B12**(180 mg，產率79%)。

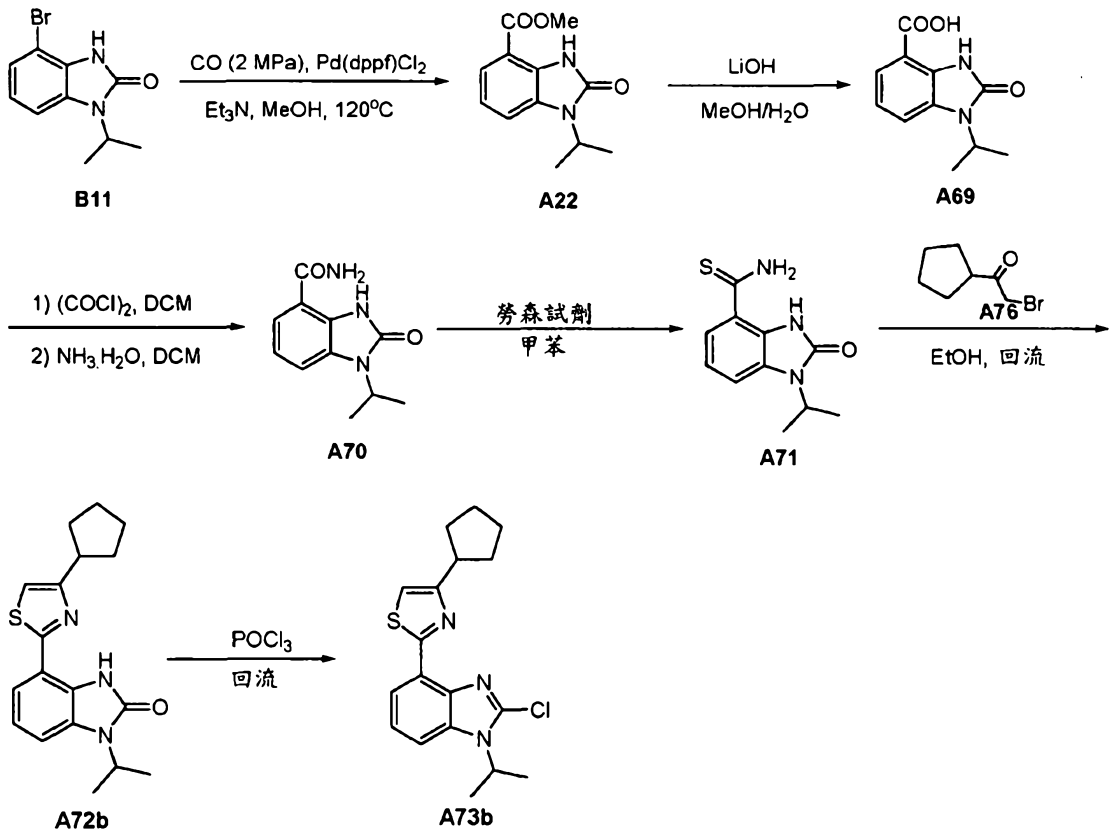
將化合物**B12**(180 mg，0.22 mmol，1當量)、NaN_3(29 mg，0.32 mmol，2當量)、配位體(15.6 mg，0.11 mmol，0.5當量)、CuI(42 mg，0.22 mmol，1當量)、抗壞血酸鈉(44 mg，0.22 mmol，1當量)及2 mL EtOH-H_2O(7:3)引入配備有攪拌棒及回流冷凝器之圓底燒瓶中。用氮氣使燒瓶脫氣後，在回流下攪拌反應混合物8小時，藉由LCMS監測反應。反應完成後，使混合物冷卻至室溫，由乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**B13**(30 mg，產率17.4%)。

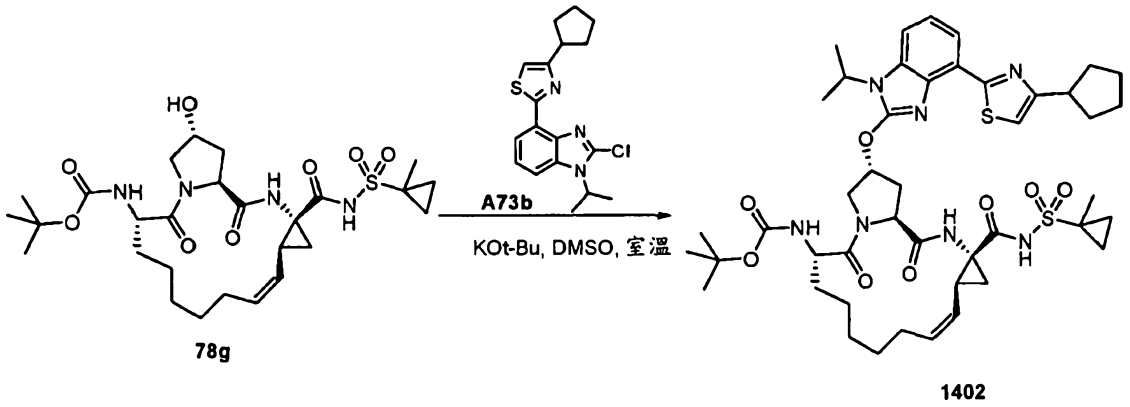
向化合物**B13**(30 mg，0.038 mmol，1當量)之3 mL甲醇溶液中添加$NaBH_4$(14.5 mg，0.38 mmol，30當量)。在室溫下攪拌溶液。TLC分析顯示反應完成。在減壓下移除所有揮發性物質。用水稀釋殘餘物，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**B14**(20 mg，產率69.7%)。

在0℃下向化合物**B14**(20 mg，0.026 mmol，1當量)之2

mL吡啶溶液中添加化合物**B15**(14.8 mg，0.078 mmol，3當量)。在0℃下攪拌溶液2小時，接著使其升溫至室溫，且再繼續攪拌18小時。LCMS分析顯示反應完成。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用HCl水溶液(1 N)、飽和$NaHCO_3$水溶液及水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾。在減壓下移除溶劑，藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**1401**(8.3 mg，產率35.0%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 910.5。

14.2 合成化合物1402





78g

1402

向高壓釜中裝入化合物**B11**(10.85 g，42.55 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(3.1 g，4.26 mmol)、Et_3N(8.88 mL，63.83 mmol)及MeOH(500 mL)，接著用CO脫氣。在120℃下在CO(2 MPa)下攪拌混合物2天。過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。殘餘物(16 g)不經進一步純化即可直接用於下一步驟。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 235.0。

向化合物**A22**(4.0 g，17.1 mmol)於MeOH(40 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加LiOH(4.0 g，171 mmol)。在室溫下攪拌混合物12小時。隨後，在減壓下移除溶劑，用HCl水溶液(2 M)使水層酸化至pH=3，接著用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，產生粗產物化合物**A69**，其直接用於下一步驟(3.6 g，產率96%)。

在0℃下向化合物**A69**(3.6 g，16 mmol)之無水DCM(80 mL)溶液中添加乙二醯氯(2.7 g，21 mmol)，且隨後在0℃下添加DMF(兩滴)。在0℃下攪拌混合物15分鐘，接著在室溫下攪拌30分鐘。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，產生粗產物。向所得產物之無水DCM(80 mL)溶液中添加氨(14 mL)，接著在室溫下攪拌混合物12小時。隨後，濾出固

體，用DCM洗滌，並經真空冷凍乾燥器乾燥，產生白色固體，化合物**A70**，其直接用於下一步驟(3.2 g，產率91%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 220.8。

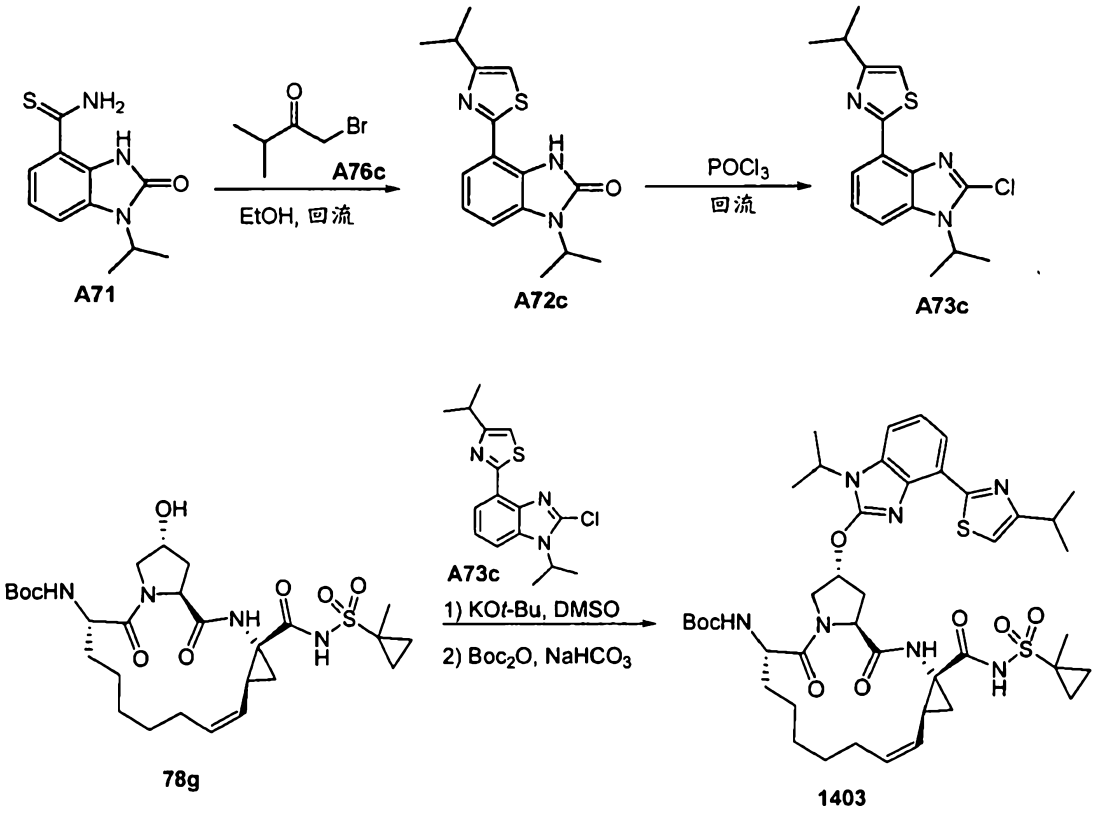
向燒瓶中裝入化合物**A70**(3.2 g，14.6 mmol)、勞森試劑(3.0 g，7.3 mmol)及無水甲苯(60 mL)。在氮氣下使混合物回流。反應完成後，濾出固體且用EtOAc洗滌，產生黃色粗產物化合物**A71**，其直接用於下一步驟(2.14 g，產率62%)。

向化合物**A71**(3.35 g，14.2 mmol)之EtOH(60 mL)溶液中添加化合物**A76**(3.4 g，17.8 mmol)。在氮氣下使混合物回流。移除溶劑後，用EtOAc(60 mL)稀釋反應混合物，用水(50 mL)及鹽水(30 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，接著在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，產生化合物**A72b**(3.0 g，產率64%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 328.2。

將化合物**A72b**(3.0 g，9.17 mmol)溶解於$POCl_3$(15 mL)中，接著在氮氣下使混合物回流。反應完成後，用冰水溶解反應混合物，在冷卻下用氨中和，用EtOAc(40 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，產生粗化合物**A73b**，其直接用於下一步驟(3.1 g，產率98%)。MS (ESI) m /z $(M+H)^+$ 345.9。

按照實例2中所述之通用程序製備化合物**1402**。得到250.2 mg，16.3%，白色固體。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 892.3。

14.3 合成化合物1403



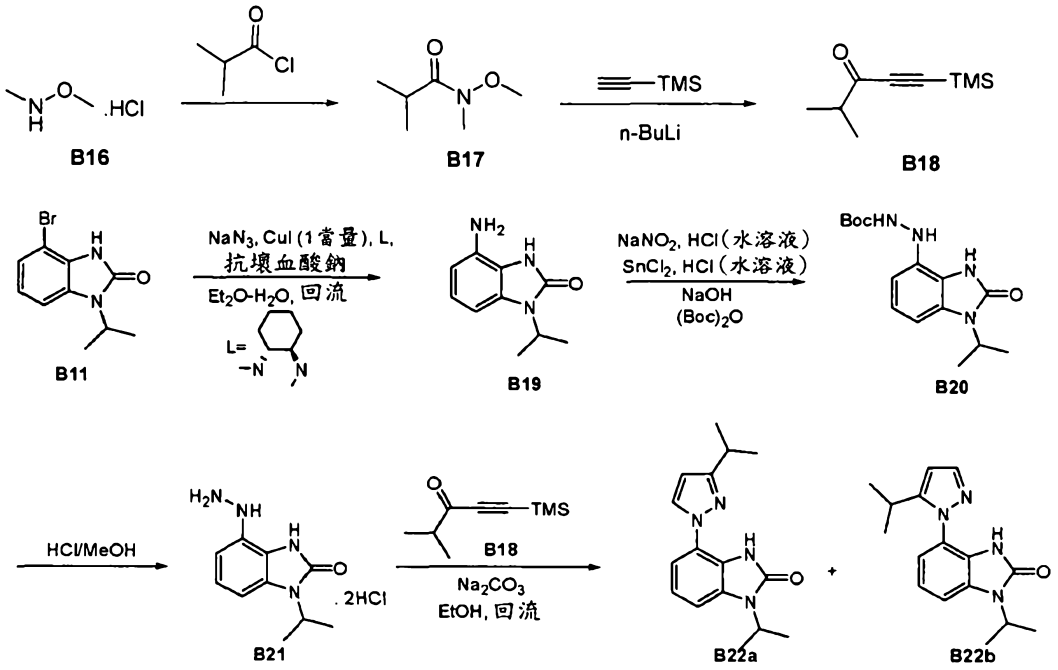
向化合物**A71**(2.0 g，8.5 mmol)之EtOH(20 mL)溶液中添加化合物**A76c**(2.8 g，17.0 mmol)。在氮氣下使混合物回流。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑。加入DCM(20 mL)，濾出固體且用DCM洗滌，產生呈白色固體狀之化合物**A72c**(2.5 g，產率97%)。MS (ESI) m/z , 301.9。

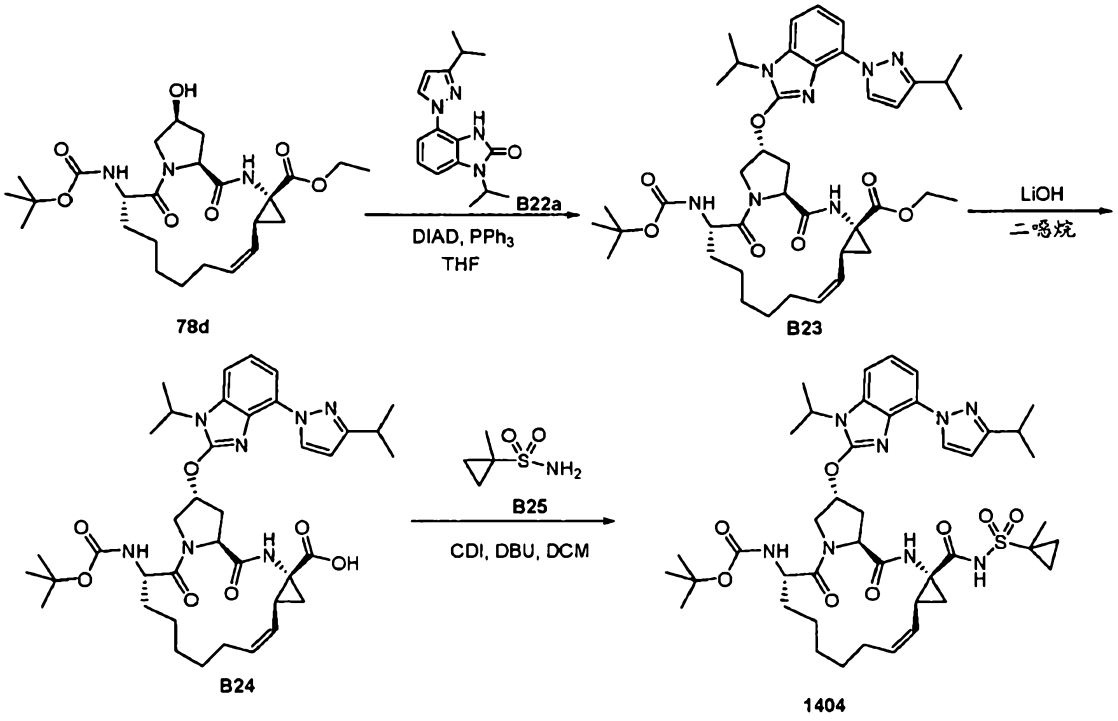
將化合物**A72c**(2.5 g，8.3 mmol)溶解於$POCl_3$(20 mL)中，接著在氮氣下使混合物回流。反應完成後，將反應混合物溶解於冰水中，在冷卻下用氨中和，用EtOAc(40 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，產生粗產物化合物**A73c**，其直接用於下一步驟(1.8 g，產率66%)。MS (ESI) m /z 319.8

將合物**78g**(500 mg，0.86 mmol)溶解於DMSO(7 mL)中且用氮氣使溶液脫氣。接著添加KO*t*-Bu(404 mg，3.61

mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌混合物1小時。接著添加化合物**A73c**(275 mg，0.86 mmol)，接著在室溫下在氮氣下攪拌混合物12小時。物質耗盡後，藉由LCMS偵測脫去Boc之產物。用冰水使反應物驟冷。用HCl水溶液(0.1 M)將混合物調整至pH=6~7，接著添加MeOH(4 mL)、$NaHCO_3$(87 mg，1.03 mmol)、Boc_2O(187 mg，0.86 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。隨後，在減壓下蒸發MeOH且用HCl水溶液(0.1 M)使所得混合物酸化至pH=5~6，用EtOAc(20 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，產生粗產物，藉由製備型HPLC純化，得到化合物**1403**(320 mg，產率43%)。MS (ESI) m /z 866.4。

14.4 合成化合物1404





在0℃下向N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(5.0 g，28.7 mmol)及TEA(8.8 mL，63.2 mL)於無水DCM(50 mL)中之溶液中添加異丁醯氯(3.1 mL，28.7 mmol)，使所得混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。藉由TLC偵測反應。反應完成後，在真空中濃縮混合物並過濾，用鹽水洗滌濾液且用EtOAc萃取，在真空中濃縮有機層，產生黃色殘餘物。藉由管柱層析(石油醚：EtOAc=10:1)純化殘餘物。獲得呈淡黃色油狀物之化合物**B17**(1.2 g，產率32%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 132.0。

將乙炔基三甲基矽烷(1.0 g，10.7 mmol)溶解於無水THF(25 mL)中，使溶液冷卻至-65℃，接著逐滴添加n-BuLi(2.5 M己烷溶液，4.8 mL，11.7 mmol)。隨後，使溶液緩慢升溫至-30℃後維持1小時。接著使溶液再冷卻至-65℃且經由注射器緩慢添加含化合物**B17**(1.4 g，10.7

mmol)之THF(20 mL)使反應物緩慢升溫至0℃且再攪拌3小時。TLC顯示反應完成。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應混合物且用EtOAc萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層並濃縮，產生淡黃色油狀物。粗化合物**B18**足夠純以用於下一步驟(1.6 g，產率89%)。

向化合物**B11**(2.0 g，7.9 mmol)、抗壞血酸鈉(779 mg，3.9 mmol)、CuI(1.5 g，7.9 mmol)、*N,N'*-二甲基-環己-1,2-二胺(110 mg，0.8 mmol)於EtOH-H_2O(v/v=7:3)(50 mL)中之混合物中添加NaN_3(1.1 g，15.8 mmol)。在60℃下攪拌所得混合物6小時。藉由TLC偵測反應。反應完成後，過濾混合物，用鹽水洗滌濾液且用EtOAc萃取，乾燥有機層並濃縮，產生黃色殘餘物，藉由製備型TLC(DCM: CH_3OH 20:1)純化殘餘物。獲得呈淡黃色固體狀之化合物**B19**(1.4 g，產率93%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 192.0。

向化合物**B19**(564 mg，3.0 mmol)之1.5 mL濃鹽酸懸浮液中添加1 mL亞硝酸鈉水溶液(204 mg，3.0 mmol)，在0℃下攪拌混合物30分鐘。將氯化錫(II)(2.0 g，9.1 mmol)溶解於1 mL濃鹽酸中，在0℃下將溶液添加至反應混合物中。1小時後，藉由氫氧化鈉水溶液(12 N)鹼化混合物，隨後將乙酸乙酯添加至懸浮液中。添加二碳酸二第三丁酯(2.2 g，9.1 mmol)後，在室溫下攪拌混合物2小時。用乙酸乙酯萃取反應混合物且用鹽水洗滌；經硫酸鈉乾燥有機層且在真空中濃縮。在真空下乾燥殘餘物，產生580 mg呈黃色晶體狀之化合物**B20**。粗化合物足夠純以用於下一步驟(790

mg，產率89%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 307.1。

將化合物**B20**(700 mg，2.3 mmol)溶解於鹽酸之甲醇溶液(4 M，15 mL)中，在室溫下攪拌所得溶液4小時。藉由LCMS偵測反應。反應完成後，在真空中濃縮反應溶液，產生呈深紅色固體狀之化合物**B21**(623 mg，產率97%)。MS (ESI) m/z $(M+Na)^+$ 229.0。

向回流之化合物**B21**(460 mg，1.7 mmol)及**B18**(304 mg，1.8 mmol)於EtOH中的溶液中緩慢添加飽和Na_2CO_3水溶液(437 mg，4.1 mmol)。再攪拌混合物15小時，接著用H_2O稀釋並用EtOAc萃取。乾燥EtOAc層及在真空下移除溶劑後，獲得黏性油狀物。藉由製備型TLC(石油醚：EtOAc=2:1)純化該油狀物。分離出呈淡黃色固體狀之化合物**B22a**(130 mg，產率28%)，且亦分離出異構體**B22b**(140 mg，產率29%)。化合物**B22a**：^1H NMR ($CDCl_3$)：9.52 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.28 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.54 (d, 6H), 1.30 (d, 6H)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 285.0。

將大環**78d**(148 mg，0.3 mmol)、**B22a**(80 mg，0.3 mmol)、三苯基膦(274 mg，1.0 mmol)及無水四氫呋喃(20 mL)裝入100 mL三頸燒瓶中。在冰浴上冷卻反應混合物且逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD，0.3 mL，1.0 mmol)。移除冷卻浴且在周圍溫度下再持續攪拌3小時，此時TLC及LCMS分析顯示起始物質完全耗盡。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(2 mL)且再攪拌反應混合物5分鐘，接著用DCM萃取反應混合物。合併有機層，在真空中濃縮。藉由

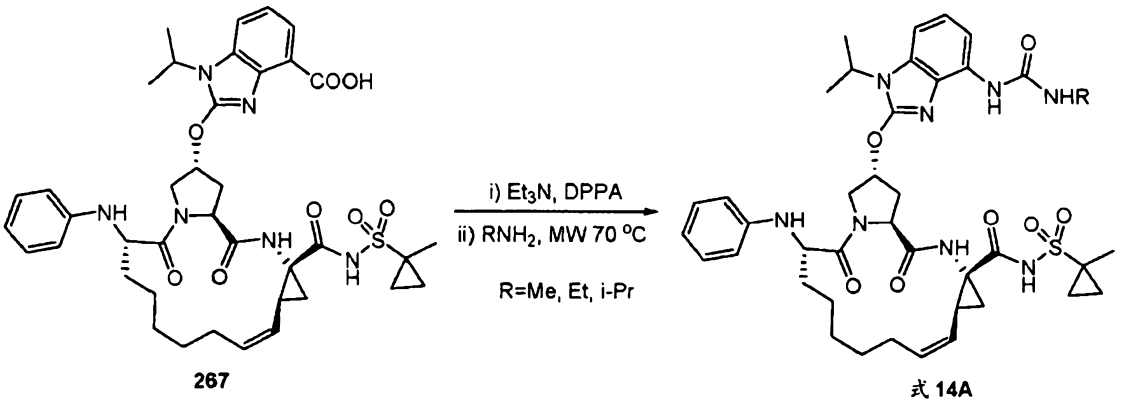
製備型TLC(石油醚：EtOAc 1:1)純化殘餘物。分離出呈棕色油狀物之化合物**B23**(120 mg，產率53%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 760.4。

向中間物**B23**(160 mg，0.2 mmol)之15 mL二噁烷溶液中添加5 mL氫氧化鋰水溶液(1 N，5 mmol)。將反應物加熱至40℃隔夜。自LCMS得知反應好像完成。由乙酸中和混合物且用EtOAc萃取。合併有機萃取物，用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。在真空中乾燥有機相，產生呈奶油狀泡沫之化合物**B24**(152 mg，產率98%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$732.3。

在氮氣氛圍下在回流下將化合物**B24**(80 mg，0.1 mmol)及CDI(106 mg，0.6 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液攪拌4小時，接著添加磺醯胺**B25**(54 mg，0.4 mmol)及DBU(121 mg，0.8 mmol)。在回流下攪拌所得混合物隔夜。用EtOAc稀釋反應溶液，用鹽水洗滌且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化最終化合物，得到化合物**1404**(71 mg，產率77%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 849.5。

14.5 合成化合物1405-1407

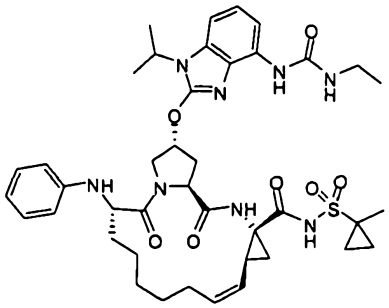
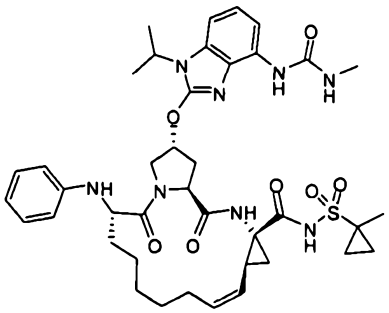
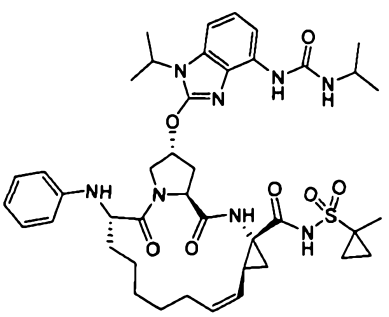
流程14A



267　　式14A

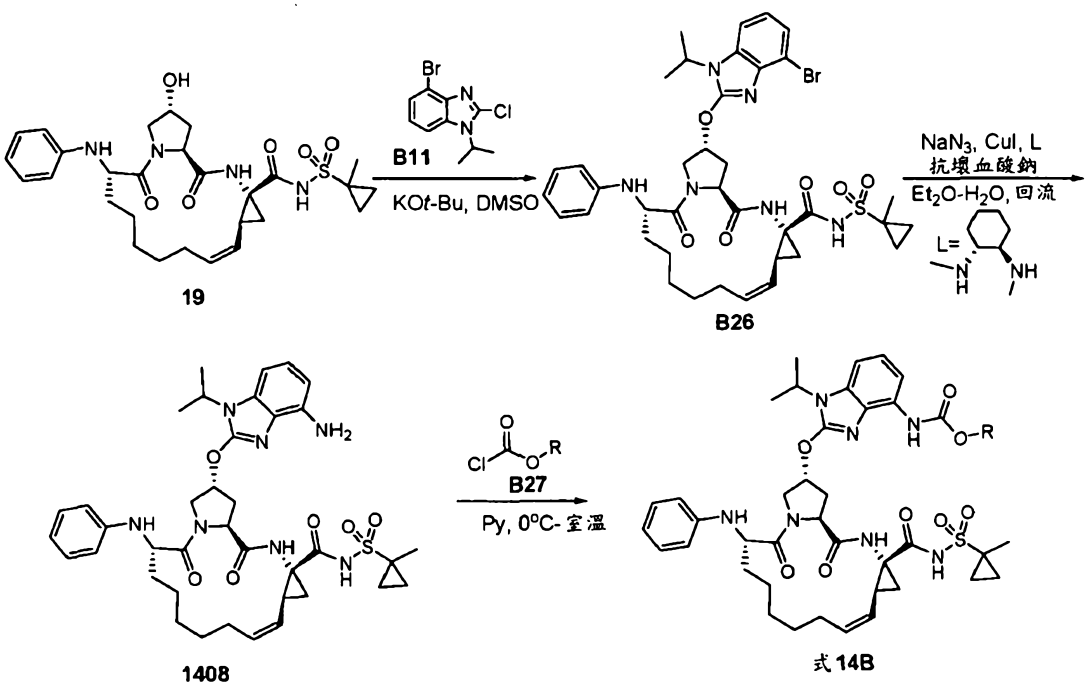
通用程序：向大環中間物**267**(50 mg，0.066 mmol)之無水甲苯溶液中添加TEA(33 mg，0.33 mmol)及DPPA(54 mg，0.20 mmol)，在60℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物。藉由LCMS偵測反應。反應完成後，將混合物引入微波管中，接著添加胺(0.20 mmol)且密封該管。在70℃下藉由微波加熱混合物20分鐘。接著用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用鹽水洗滌。收集有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到式**14A**化合物。根據流程14A製備以下化合物。

表14. 根據流程14A製備之化合物

化合物	結構	產量
1405		9.4 mg，產率18%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 803.2
1406		12.4 mg，產率24%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 789.2
1407		6.4 mg，產率16%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 817.4

14.6 合成化合物1408-1410

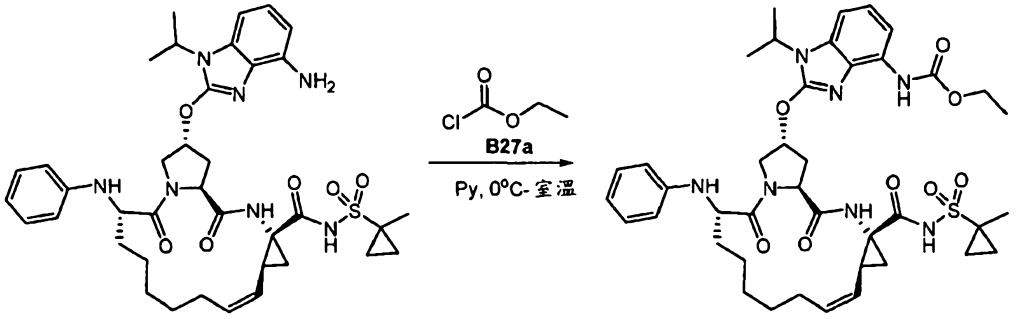
流程14B



在周圍溫度下向化合物**19**(200 mg，0.36 mmol，1當量)之2 mL DMSO溶液中分批添加KO*t*-Bu(1 mg，1.75 mmol，5當量)，接著在周圍溫度下攪拌混合物2小時。隨後，添加化合物**B11**(108 mg，0.39 mmol，1.1當量)，在周圍溫度下攪拌所得混合物20小時，藉由LCMS監測反應。反應完成後，由冰水冷卻混合物，由HCl水溶液(2 M)酸化至pH=6-7，用EtOAc萃取三次。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，產生粗產物。用製備型TLC純化，產生化合物**B26**(120 mg，產率42%)。

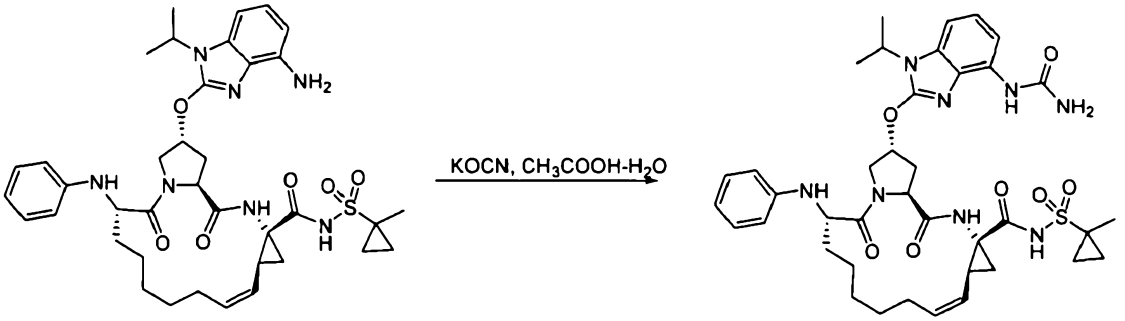
將化合物**B26**(160 mg，0.20 mmol，1當量)、NaN_3(26 mg，0.40 mmol，2當量)、配位體(14.2 mg，0.1 mmol，0.5當量)、CuI(38 mg，0.20 mmol，1當量)、抗壞血酸鈉

(40 mg，0.20 mmol，1當量)及2 mL EtOH-H_2O(7:3)引入配備有攪拌棒及回流冷凝器之圓底燒瓶中。脫氣後，接著在氮氣氛圍下引入，在回流下攪拌反應混合物8小時，藉由LCMS監測反應。反應完成後，使混合物冷卻至室溫，由乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**1408**(100 mg，產率68%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 732.3。



1408　　1409

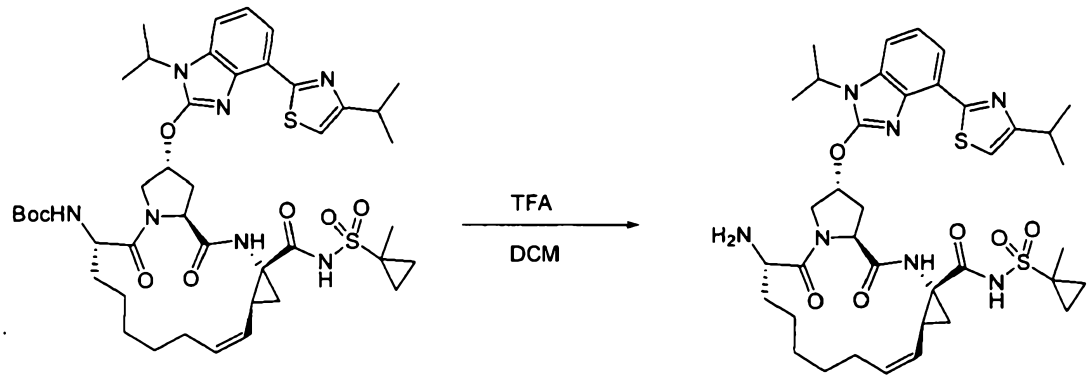
在0℃下向化合物**1408**(40 mg，0.054 mmol，1當量)之2 mL吡啶溶液中添加化合物**B27a**(1.1當量)。在0℃下攪拌溶液2小時，接著使其升溫至室溫，且再繼續攪拌18小時。LCMS分析顯示反應完成。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用HCl水溶液(1 N)、飽和$NaHCO_3$水溶液及水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾。在減壓下移除溶劑，藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**1409**(15.1 mg，產率34.4%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 804.2。



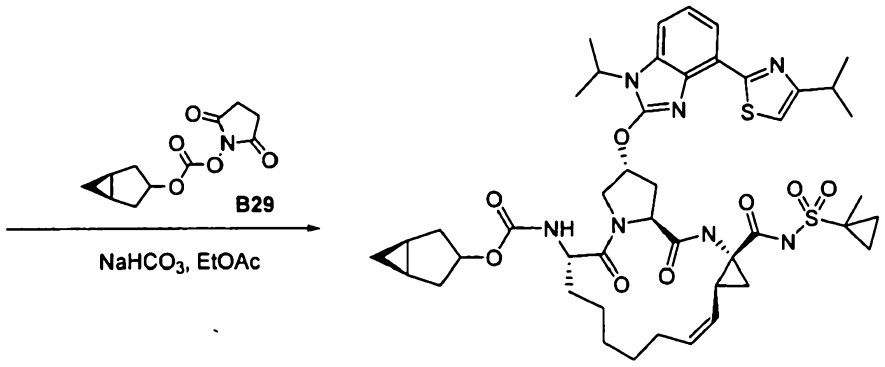
1408 1410

在30分鐘內向**1408**(40 mg，0.055 mmol，1當量)於1 mL HOAc及1.8 mL H_2O中之溶液中分批添加含KOCN(4.4 mg，0.055 mmol，1當量)之1 mL H_2O。隨後，在30-40℃下再攪拌反應混合物18小時。LCMS顯示反應完成。用水稀釋混合物，用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮；藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**1410**(16.3 mg，產率39%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 775.2。

14.7 合成化合物1411-1415



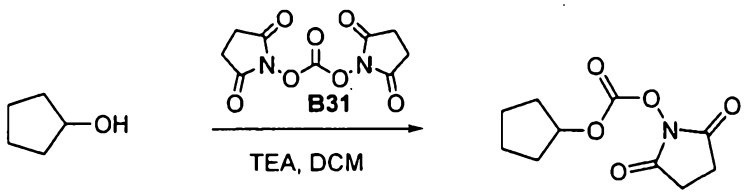
1403 B28



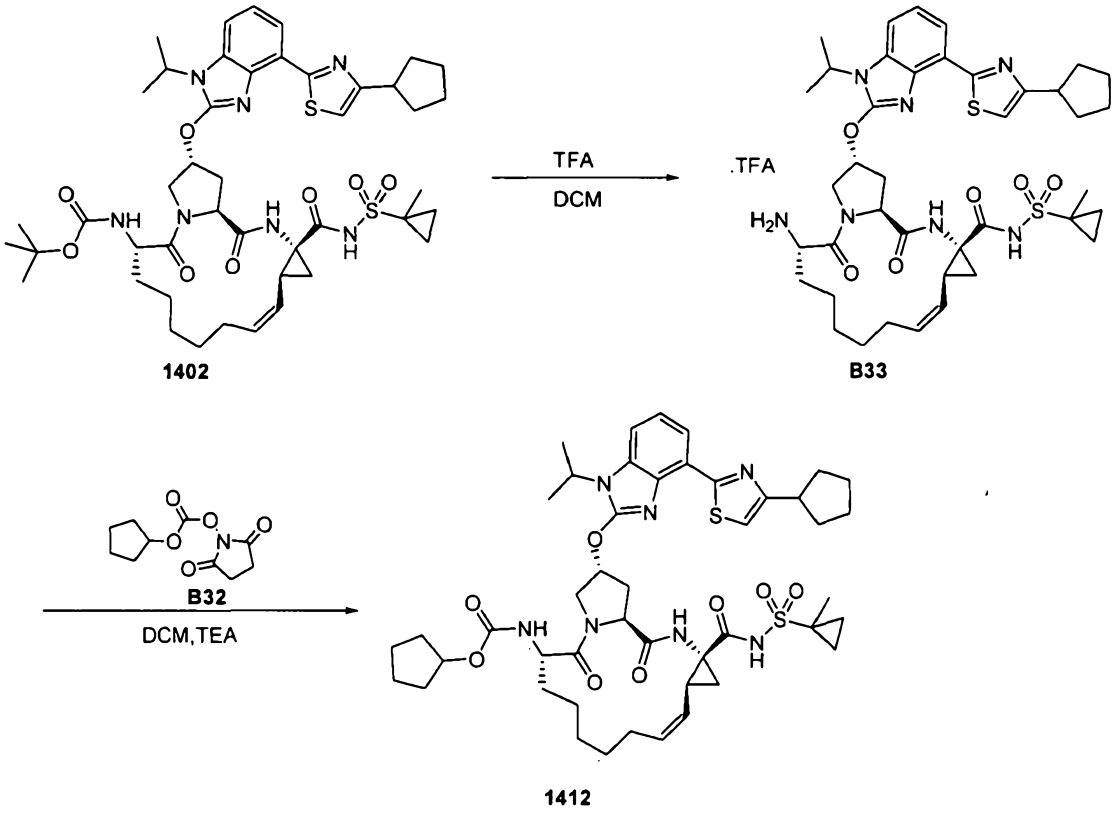
1411

向燒瓶中裝入化合物**1403**(128 mg，0.147 mmol)、CF_3COOH(0.9 mL)及DCM(6 mL)，在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物且用EtOAc(50 mL)稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，產生化合物**B28**(100 mg，89%)。

向燒瓶中裝入**B28**(80 mg，0.091 mml)、EtOAc(1 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。接著添加化合物**B29**(30 mg，0.091 mmol)之EtOAc(1 mL)溶液且在室溫下持續攪拌1小時。分離有機層並濃縮，藉由製備型HPLC純化，得到化合物**1411**(40 mg，產率50%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 890.4。



B30　　B32

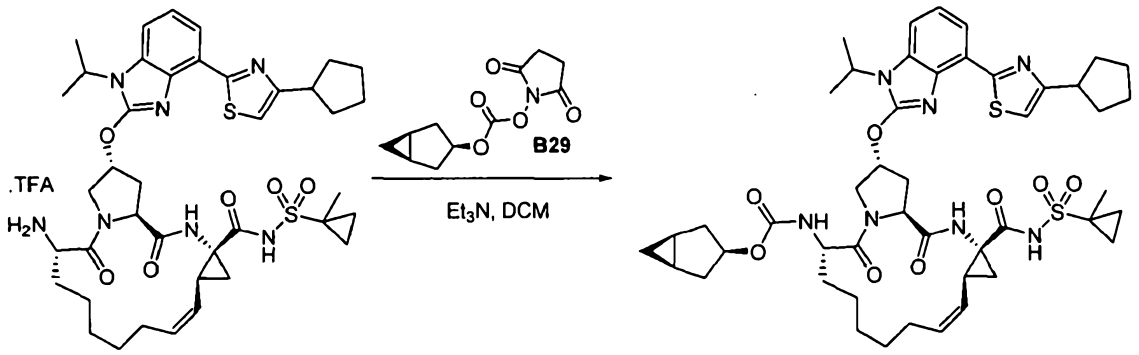


向化合物**B30**(870 mg，10 mmol)之無水DCM溶液中添加TEA(1.5 g，15 mmol)及化合物**B31**(3.84 g，15 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2天。藉由TLC監測反應。反應完成後，在減壓下移除溶劑。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到化合物**B32**(600 mg，產率28%)。

向燒瓶中裝入化合物**1402**(140 mg，0.15 mmol)、CF_3COOH(0.5 mL)及無水DCM(3 mL)。在室溫下攪拌所得混合物3小時。藉由LCMS監測反應。反應完成後，在減壓下移除溶劑，得到化合物**B33**(140 mg，產率100%)。粗產物不經純化即可直接用於下一步驟。

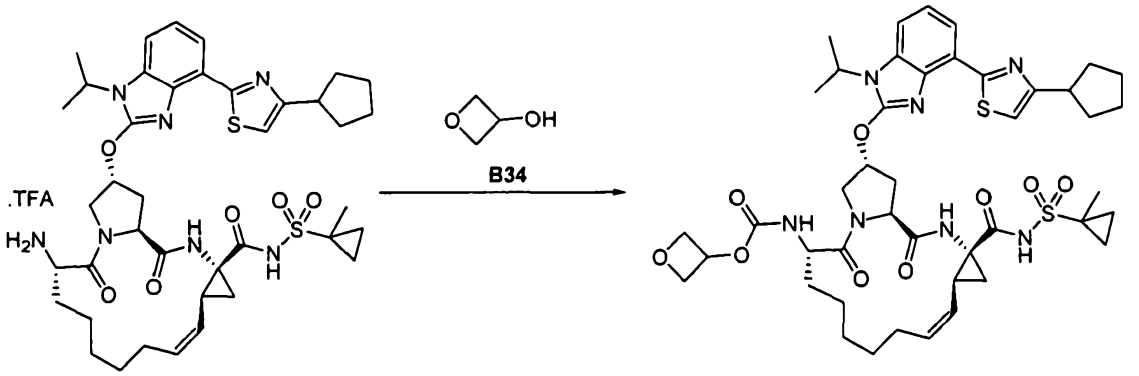
向燒瓶中裝入化合物**B33**(80 mg，0.1 mmol)、TEA(0.05 mL，0.4 mmol)及無水DCM(4 mL)。在室溫下攪拌30分鐘後，添加化合物**B32**(43 mg，0.2 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物16小時。藉由LCMS監測反應。反應完成後，在

減壓下移除溶劑。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**1412**(32.1 mg，產率36%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 904.4。



B33　　1413

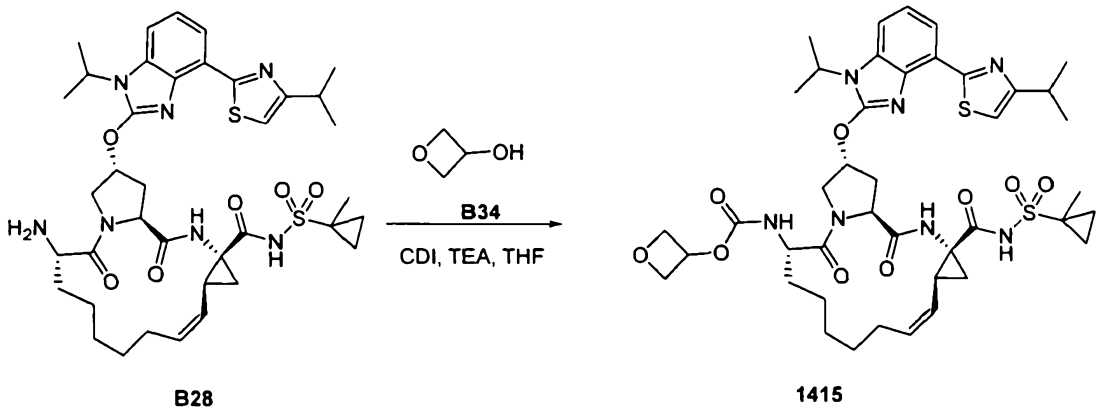
將化合物**B33**(133 mg，0.15 mmol)及TEA(0.1 mL)溶解於DCM(4 mL)中，隨後添加化合物**B29**(54 mg，0.225 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應完成後，用DCM(20 mL)稀釋反應混合物，用水(10 mL)及鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，產生呈白色固體狀之化合物**1413**(105.7 mg，產率70%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 916.3。



B28　　1414

將化合物**B28**(121 mg，1.64 mmol)及TEA(0.4 mL)添加至8 mL無水THF中且攪拌10分鐘。接著添加CDI(177 mg，

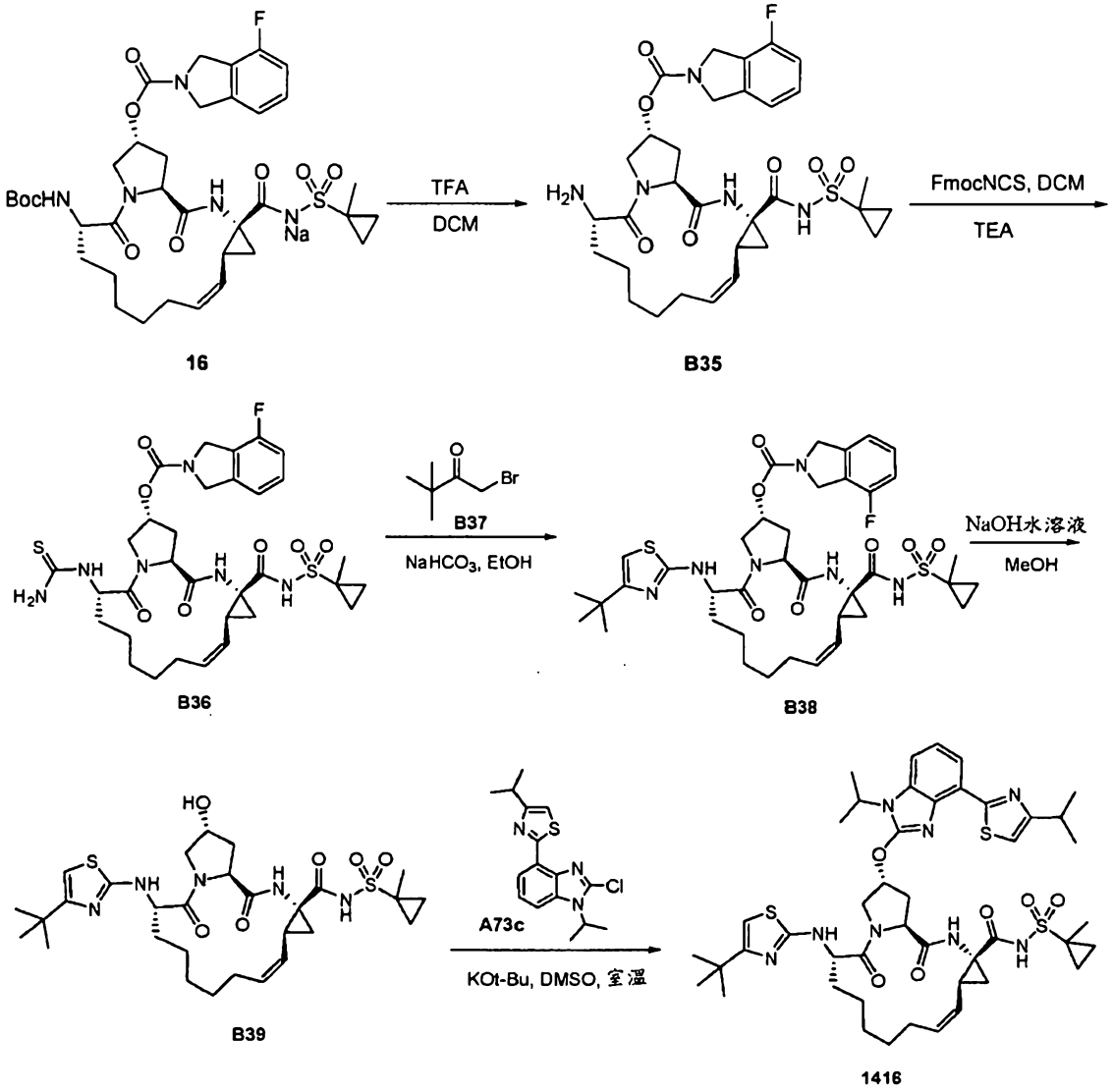
1.64 mmol)，在室溫下攪拌混合物隔夜。將化合物**B34**(130 mg，0.164 mmol)添加至以上溶液中。在室溫下攪拌混合物12小時。由水淬滅反應物，在真空中濃縮混合物。藉由製備型TLC(DCM/MeOH=20:1)純化所得殘餘物，得到呈白黃色固體狀之化合物**1414**(50 mg，產率34%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 892.2。



B28　　1415

將化合物**B28**(170 mg，0.231 mmol)及TEA(279 mg，2.77 mmol)添加至5 mL無水THF中。攪拌所得混合物10分鐘。向其中添加CDI(249 mg，2.31 mmol)，接著在室溫下攪拌混合物隔夜。接著向其中添加化合物**B34**(176 mg，0.231 mmol)。在室溫下攪拌混合物12小時。由水淬滅反應物，在真空中濃縮混合物。藉由製備型TLC(DCM/MeOH=20:1)純化所得殘餘物，產生化合物**1415**(102 mg，產率51%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 866.2。

14.7 合成化合物1416-1418



將化合物**B34**(1.5 g，1.96 mmol)及TFA(3 mL)添加至10 mL DCM中。在室溫下攪拌混合物2小時。TLC(PE/EA=1:3)顯示化合物**B34**耗盡。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液來鹼化溶液，在減壓下濃縮有機層，產生粗化合物**B35**(890 mg，產率71%)。

又將化合物**B35**(700 mg，1.085 mmol)、FmocNCS(365 mg，1.3 mmol)及TEA(328 mg，3.3 mmol)添加至10 mL DCM中。在室溫下攪拌混合物1天且由水淬滅。由HCl水溶液(1 M)將混合物調整至pH=7，用EtOAc(20 mL×3)萃取。經無水Na_2SO_4乾燥有機層並濃縮。在真空中乾燥殘餘

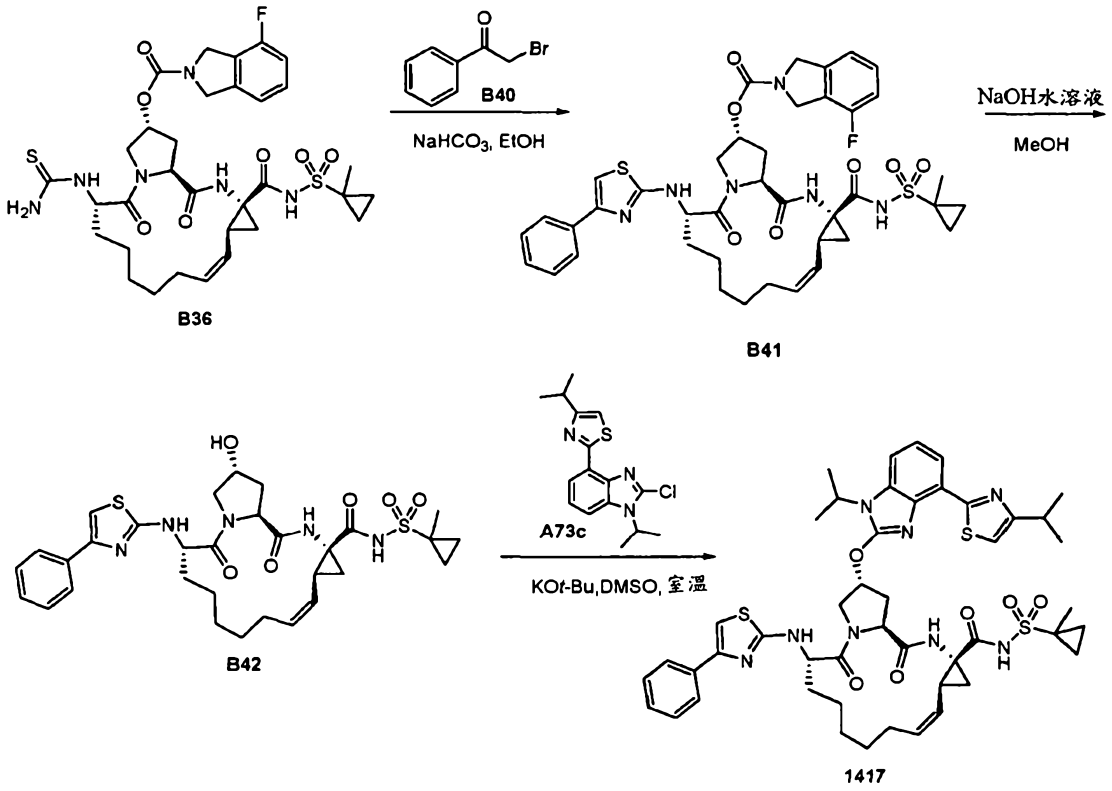
物，產生呈黃色固體狀之化合物**B36**(715 mg，產率93%)。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 705。

又將化合物**B36**(500 mg，0.71 mmol)、化合物**B37**(254 mg，1.42 mmol)及$NaHCO_3$(119 mg，1.42 mmol)添加至10 mL EtOH中。將混合物加熱至回流後維持2小時並由水淬滅。用EtOAc(15 mL×3)萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE/EA=8:1→6:1→4:1→1:1→1:2)純化殘餘物，產生呈淺黃色固體狀之化合物**B38**(450 mg，產率81%)。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 785。

將化合物**B38**(410 mg，0.52 mmol)及NaOH(624 mg，15.6 mmol)於2 mL水中之溶液添加至10 mL MeOH中。在40℃下攪拌混合物4天。濃縮溶液至4 mL且用HCl水溶液(1 M)酸化至pH=5~6，接著用EtOAc(20 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之粗化合物**B39**(306 mg，產率95%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 622。

向化合物**B39**(140 mg，0.225 mmol)之DMSO(8 mL)溶液中添加KOt-Bu(106 mg，0.945 mmol)，在室溫下在氮氣下攪拌混合物1小時。隨後，向其中添加化合物**A73c**(72 mg，0.215 mmol)，在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成後，由冰水使反應物驟冷。由HCl水溶液(1 M)中和混合物，接著用EtOAc(20 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由製備型

HPLC純化殘餘物，產生呈白色固體狀之化合物**1416**(31 mg，產率15%)。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 905.3。

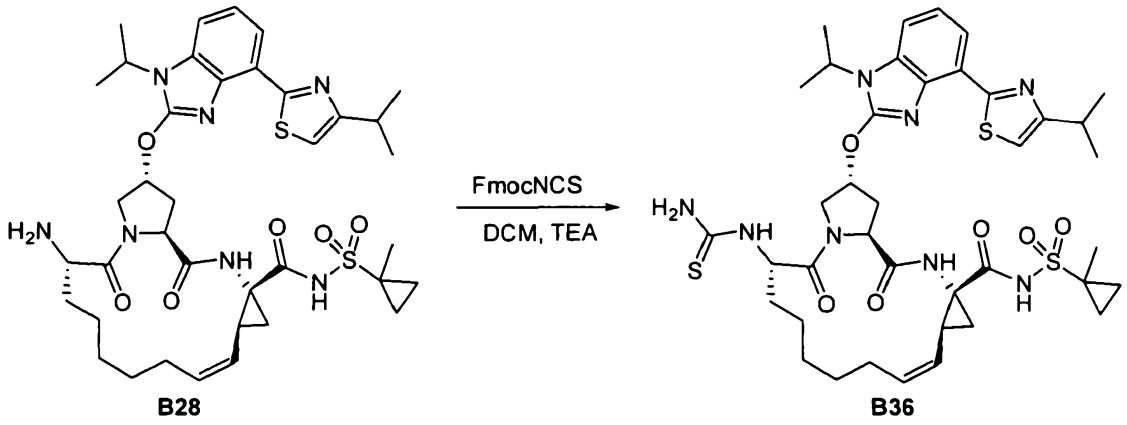


又將化合物**B36**(500 mg，0.71 mmol)、化合物**B40**(283 mg，1.42 mmol)及$NaHCO_3$(120 mg，1.42 mmol)添加至15 mL EtOH中。將混合物加熱至回流後維持1.5小時且由水淬滅。用EtOAc(30 mL×3)萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE/EA=8:1→6:1→4:1→1:1→1:2)純化殘餘物，產生呈黃色固體狀之化合物**B41**(520 mg，產率91%)。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 805。

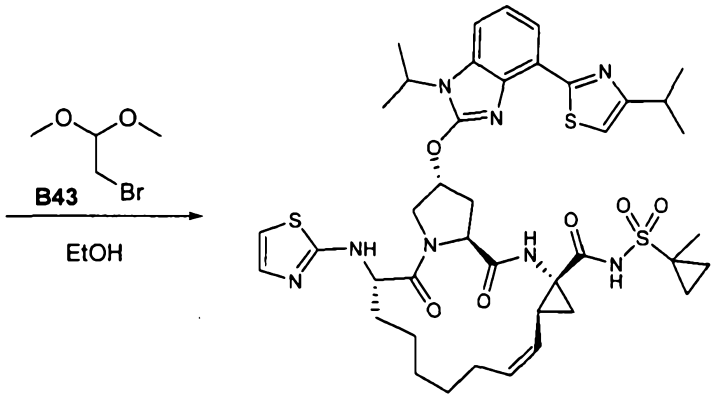
將化合物**B41**(320 mg，0.4 mmol)及NaOH(477 mg，12 mmol)於2 mL水中之溶液添加至15 mL MeOH中。在40℃下攪拌混合物4天。濃縮溶液至4 mL且用HCl水溶液(1 M)酸

化至pH=5~6，接著用EtOAc(20 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之粗化合物**B42**(231 mg，產率92%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 642.2。

使用與製備化合物**1416**類似之程序製備化合物**1417**(65 mg，產率38%)。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 925.2。



B28　　B36



1418

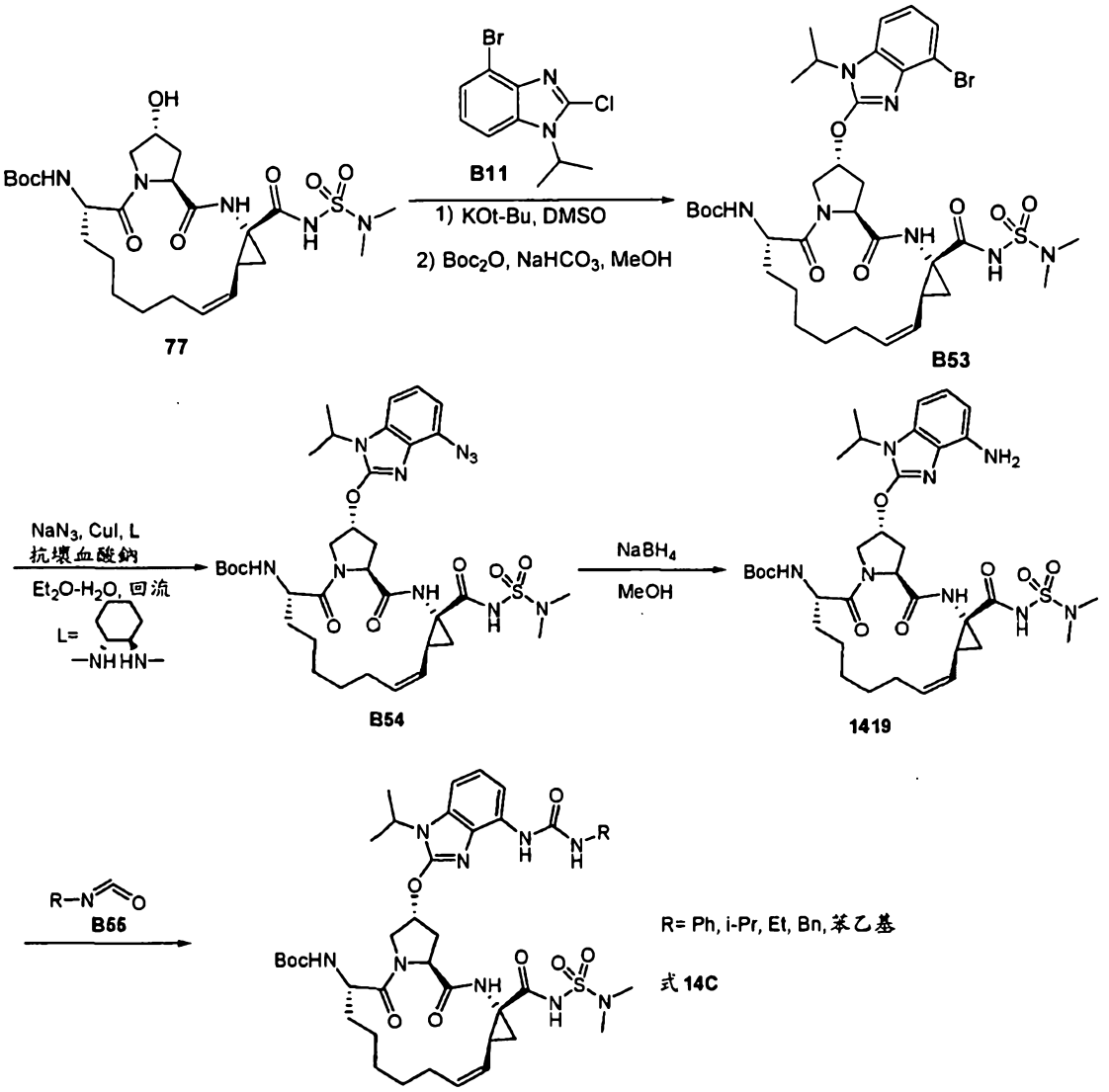
又在0℃下將化合物**B28**(370 mg，0.48 mmol)、FmocNCS(202 mg，0.72 mmol)及TEA(2.5 mL)添加至10 mL DCM中。在0℃下攪拌15分鐘後，移除冰浴且在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由LCMS監測反應。反應完成後，用HCl水溶液(0.1 M)中和混合物至pH=6~7，接著用EtOAc(100 mL)稀釋。分離有機相，用鹽水洗滌，經無水

Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，產生粗產物，藉由製備型TLC純化，得到化合物**B36**(300 mg，產率76%)。

向化合物**B36**(30 mg，0.036 mmol)之EtOH(3 ml)溶液中添加化合物**B43**(30.4 mg，0.18 mmol)。在氮氣下將混合物加熱至回流。藉由LCMS監測反應。反應完成後，在減壓下濃縮混合物，產生粗產物，藉由製備型HPLC純化，得到化合物**1418**(18 mg，產率60%)。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 849.3。

14.8 合成化合物1419-1426

流程14C



在周圍溫度下向化合物**77**(200 mg，0.35 mmol，1當量)之2 mL DMSO溶液中分批添加t-BuOK(196 mg，1.75 mmol，5當量)，接著在周圍溫度下攪拌混合物2小時。隨後，添加化合物**B11**(105 mg，0.38 mmol，1.1當量)，在周圍溫度下攪拌所得混合物20小時，藉由LCMS監測反應。反應完成後，由冰水冷卻混合物，由HCl水溶液(2 M)酸化至pH=7-8。接著添加$NaHCO_3$(35.6 mg，0.42 mmol，1.2當量)。再攪拌混合物17小時，由乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**B53**(130 mg，57.5%)。

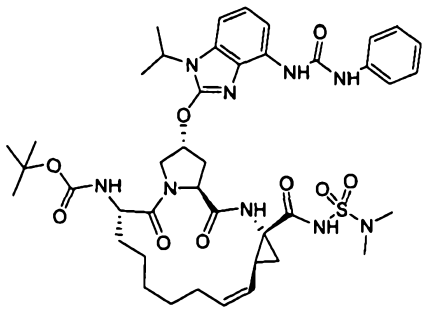
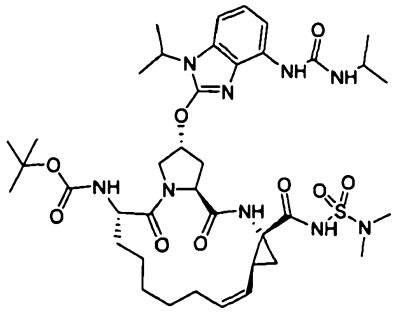
將化合物**B53**(130 mg，0.16 mmol，1當量)、NaN_3(21 mg，0.32 mmol，2當量)、配位體(3.4 mg，0.024 mmol，0.15當量)、CuI(31 mg，0.16 mmol，1當量)、抗壞血酸鈉(32 mg，0.16 mmol，1當量)及2 mL EtOH-H_2O(7:3)引入配備有攪拌棒及回流冷凝器之圓底燒瓶中。脫氣後，接著在氮氣氛圍下引入，在回流下攪拌反應混合物8小時，藉由LCMS監測反應。反應完成後，使混合物冷卻至室溫，由乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**B54**(80 mg，66.7%)。

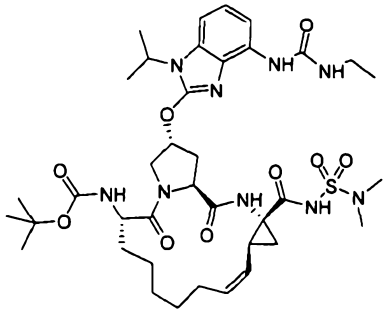
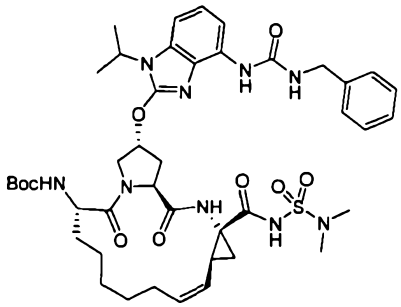
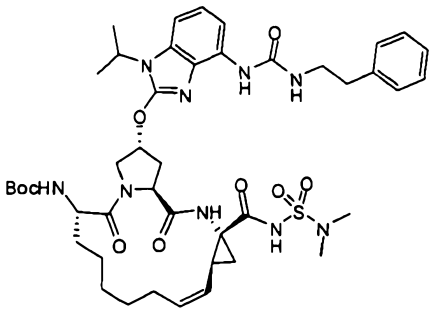
向化合物**B54**(35 mg，0.045 mmol，1當量)之3 mL甲醇溶液中添加$NaBH_4$(51 mg，1.36 mmol，30當量)。在室溫下攪拌溶液。TLC分析顯示反應完成。在減壓下移除所有

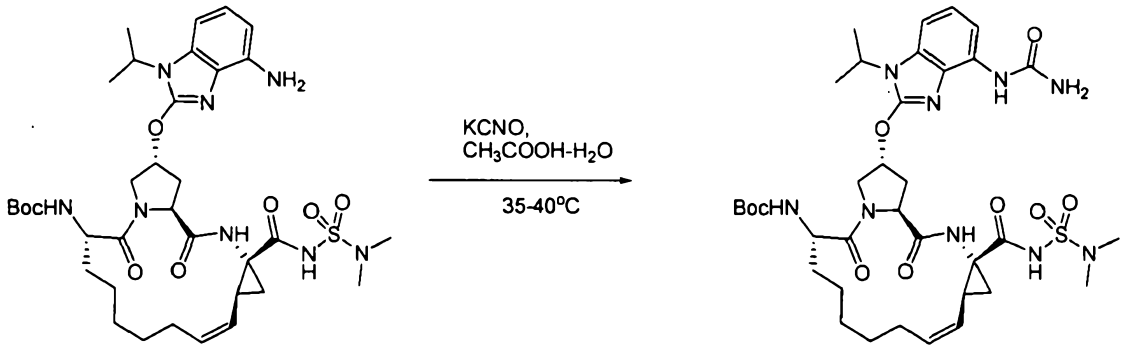
揮發性物質。用水稀釋殘餘物，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**1419**(20 mg，60.6%)。

向化合物**1419**(1當量)之1 mL DMAC或THF溶液中添加化合物**B55**(1.1當量)。將混合物加熱至60℃後維持20小時。TLC分析顯示反應完成。用水稀釋反應混合物，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑；藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物式**14C**。根據此步驟製備以下化合物。

表15. 化合物**1420-1424**。

化合物	結構	產量
1420		13.4 mg，29.2%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 864.4。
1421		20.0 mg，44.9%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 830.3。

化合物	結構	產量
1422		8.8 mg，44.9%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 815.8。
1423		15.6 mg，44.6%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 878.3。
1424		25 mg，70.2%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 891.6。

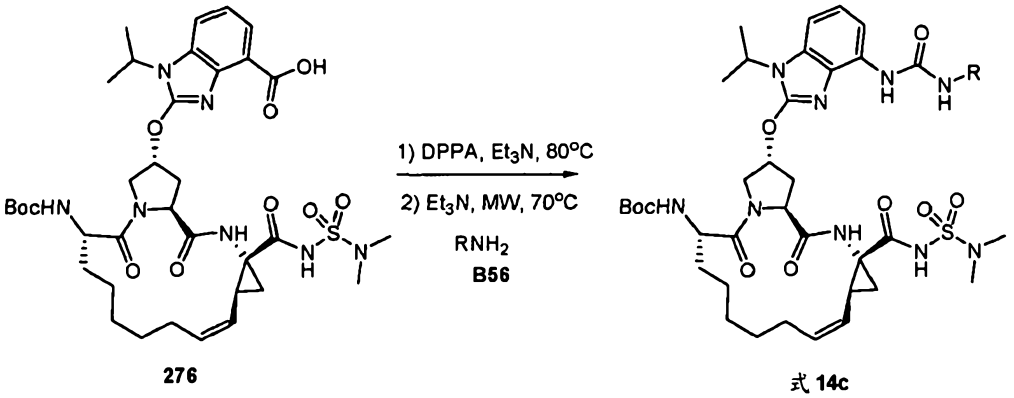


1419 **1425**

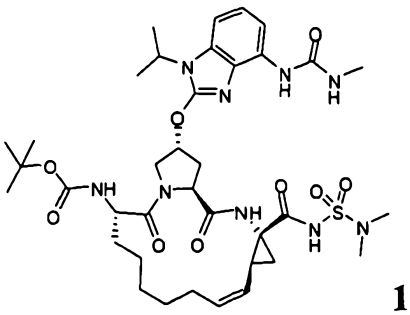
在30分鐘內向化合物**1419**(40 mg，1當量)於1 mL乙酸及1.8 mL H_2O中之溶液中分批添加含KCNO(1當量)之1 mL H_2O。隨後，在30-40℃下再攪拌反應混合物18小時。LCMS顯示反應完成。用水稀釋混合物，用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃

縮，藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**1425**，16.3 mg，38.8%，MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 788.3。

流程14D



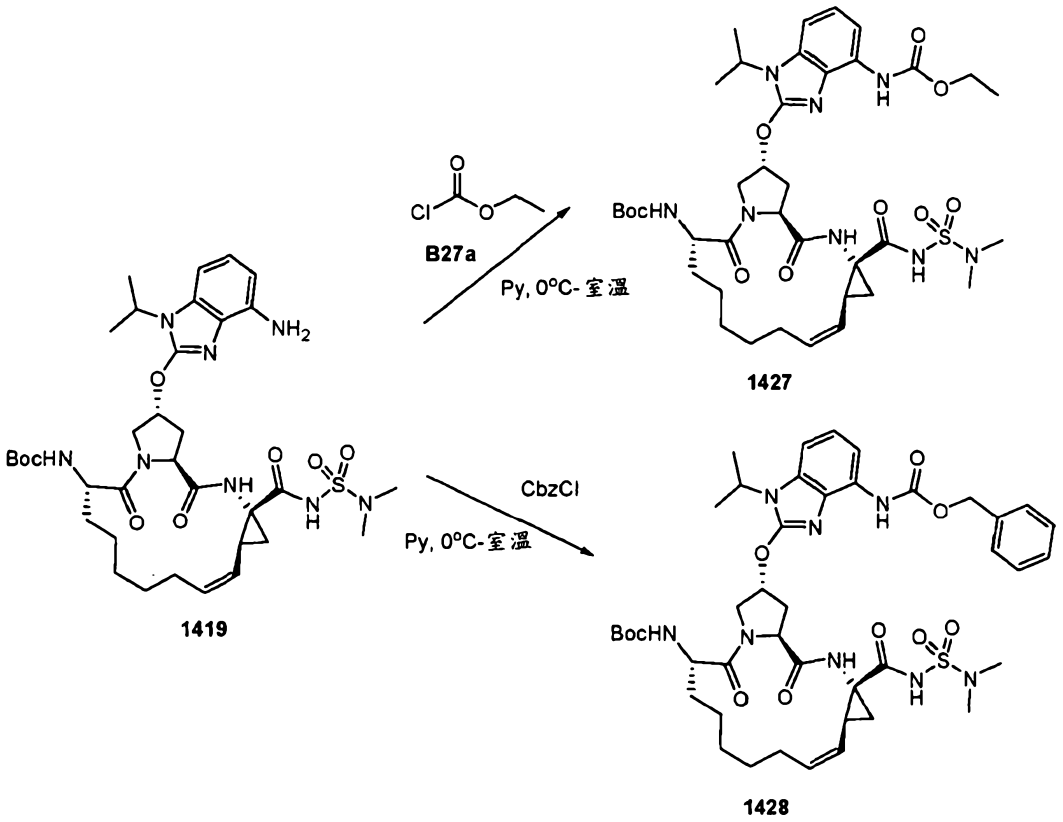
通用程序：向大環中間物**276**之無水甲苯溶液中添加TEA(5當量)及DPPA(3當量)，在80℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物。藉由LCMS偵測反應。反應完成後，將混合物傾倒於微波管中，接著添加胺**B56**(3當量)並密封。在70℃下藉由微波加熱混合物20分鐘。接著用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用鹽水洗滌。收集有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，產生**式14C**化合物。



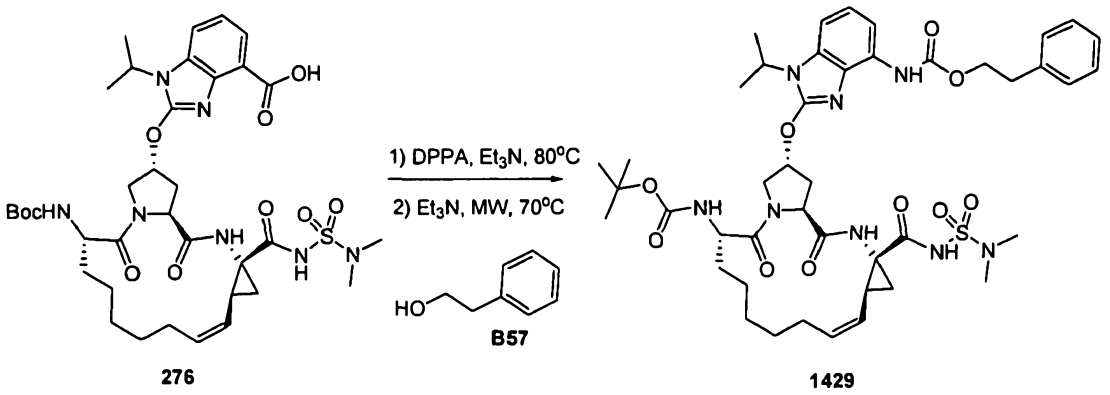
1426

根據流程14D製備化合物**1426**(5.7 mg，20.6%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 802.3)。

14.9 合成化合物1427-1429

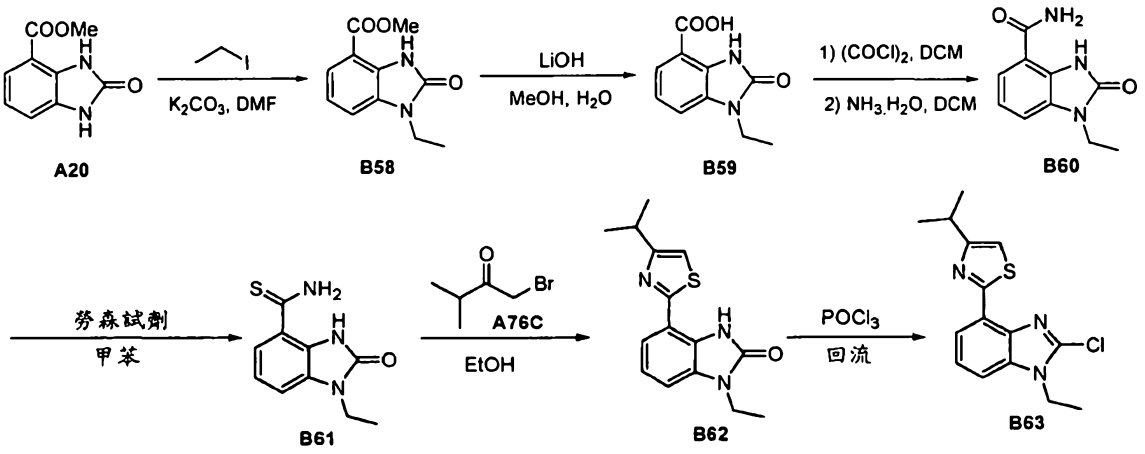


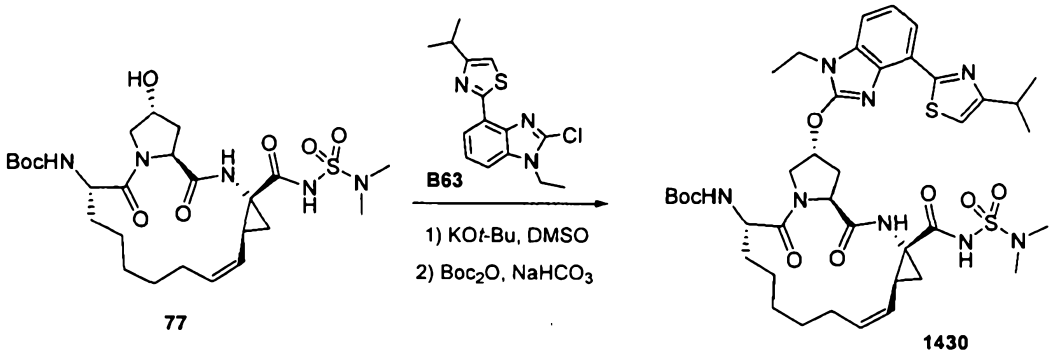
在0℃下向化合物**1419**(40 mg，0.054 mmol，1當量)之2 mL吡啶溶液中添加化合物**B27a**(1.1當量)。在0℃下攪拌溶液2小時，接著使其升溫至室溫，且持續攪拌18小時。LCMS分析顯示反應完成。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用HCl水溶液(1 M)、飽和$NaHCO_3$水溶液及水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾。在減壓下移除溶劑，藉由製備型TLC純化殘餘物，得到化合物**1427**(7.7 mg，17.5%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 817.3。亦根據相同程序製備化合物**1428**(18.4 mg，40.0%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 879.3)。



向大環中間物**276**之無水甲苯溶液中添加TEA(5當量)及DPPA(3當量)，在80℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物。藉由LCMS偵測反應。反應完成後，將混合物傾倒於微波管中，接著添加化合物**B57**(3當量)並密封該管。在70℃下藉由微波加熱混合物20分鐘。接著用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用鹽水洗滌。收集有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，產生化合物**1429**。6.9 mg，產率15%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 894.0。

14.10 合成化合物1430-1436





向化合物**A20**(4.6 g，23.9 mmol)及K_2CO_3(6.6 g，47.9 mmol)於無水DMF(100 mL)中之溶液中添加碘乙烷(4.1 g，26.3 mmol)。在室溫下在氮氣下攪拌混合物12小時。反應完成後，用HCl水溶液(2 M)中和混合物，接著用EtOAc(50 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，產生粗產物，藉由矽膠管柱層析(溶離劑PE/EA=10:1~3:1)純化，得到化合物**B58**(2.7 g，產率51%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 220.8。

向化合物**B58**(2.7 g，12.3 mmol)之MeOH(40 mL)及水(20 mL)溶液中添加LiOH(3.0 g，123 mmol)。在室溫下攪拌混合物12小時。隨後，用HCl水溶液(2 M)使反應混合物酸化至pH=3，接著用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，產生粗產物**B59**，其直接用於下一步驟(2.5 g，產率98%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 206.8。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.6 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=7.8Hz, 1H), 7.04 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 1.15 (t, *J*=7.2Hz, 3H)。

在0℃下向化合物**B59**(2.5 g，12.1 mmol)之無水DCM(60 mL)溶液中添加乙二醯氯(4.6 g，36.4 mmol)，且隨後在

0℃下添加DMF(兩滴)。在0℃下攪拌混合物15分鐘，接著在室溫下攪拌15分鐘。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，產生粗醯氯。向醯氯之無水DCM(80 mL)溶液中添加氨(9.7 mL)，接著在室溫下攪拌混合物12小時。隨後，濾出固體，用DCM洗滌，並經真空冷凍乾燥器乾燥，產生白色固體化合物**B60**，其直接用於下一步驟(2.0 g，產率81%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 205.9。

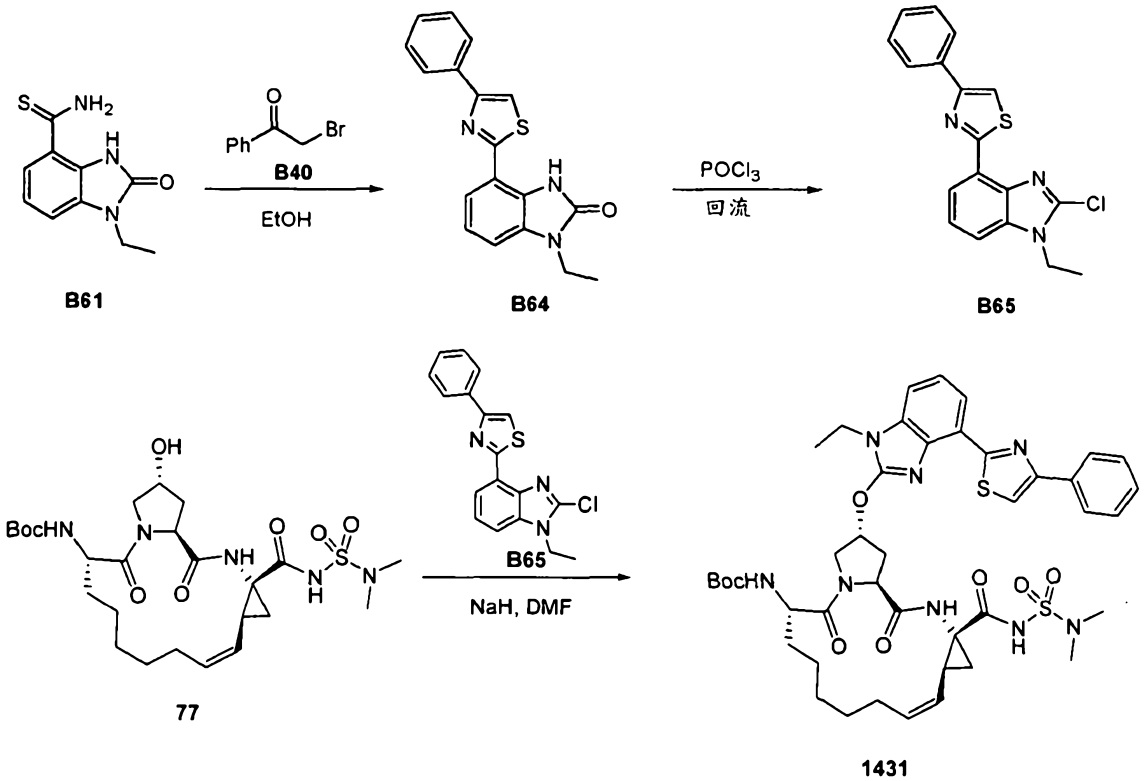
向燒瓶中裝入化合物**B60**(2.0 g，9.8 mmol)、勞森試劑(2.0 g，4.9 mmol)及無水甲苯(60 mL)。在氮氣下使混合物回流。反應完成後，濾出固體且用EtOAc洗滌，得到黃色粗產物化合物**B61**，其直接用於下一步驟(1.6 g，產率72%)。

向化合物**B61**(345 mg，1.56 mmol)之EtOH(5 mL)溶液中添加化合物**A76c**(514 mg，3.12 mmol)。在氮氣下使混合物回流。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，產生粗產物，藉由製備型TLC(PE/EA=3:1)分離，得到化合物**B62**(201 mg，產率45%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 287.8。

將化合物**B62**(201 mg，0.70 mmol)溶解於$POCl_3$(3 mL)中，接著在氮氣下使混合物回流。反應完成後，蒸發出大部分$POCl_3$，接著用冰水溶解混合物，在冷卻下用氨中和，接著用EtOAc(20 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，產生粗產物(化合物**B63**)，其直接用於下一步驟(168 mg，產率79%)。

將化合物77(314 mg，0.55 mmol)溶解於DMSO(4 mL)中

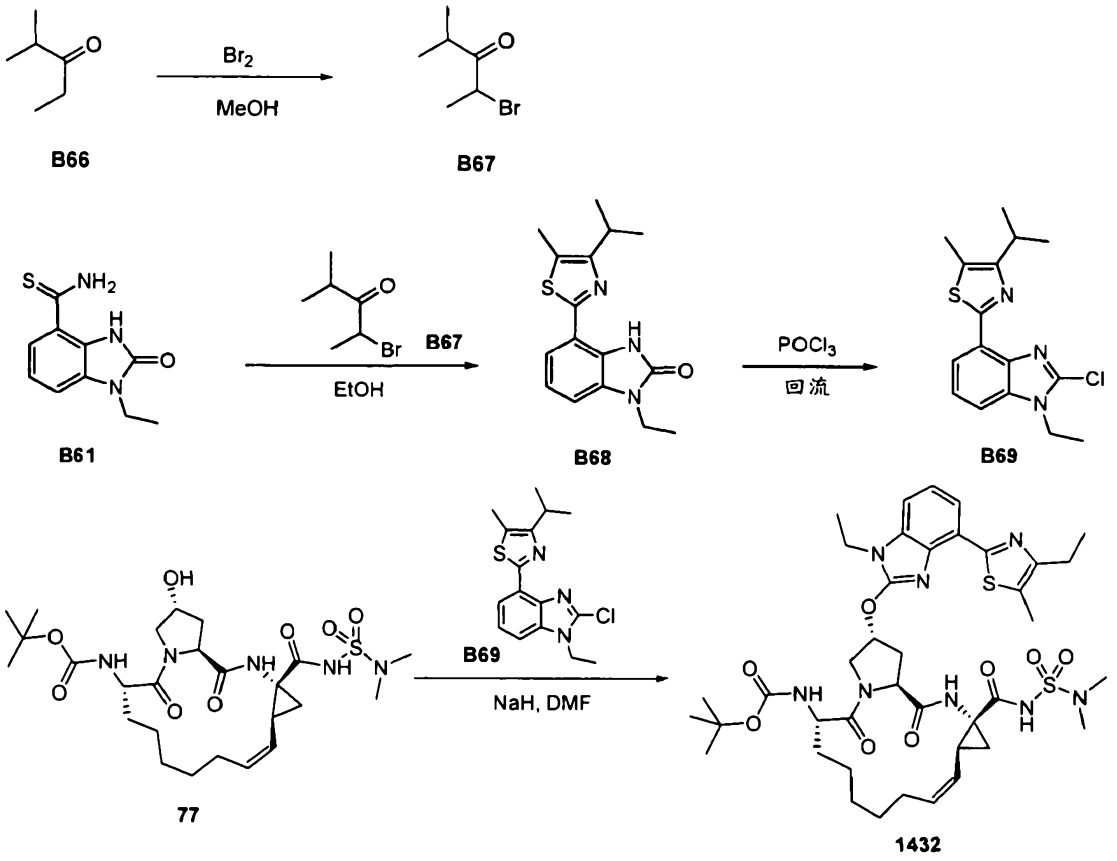
且用氮氣使溶液脫氣。接著向其中添加KO*t*-Bu(278 mg，2.48 mmol)且在室溫下在氮氣下攪拌混合物1小時。隨後，添加化合物**B63**(168 mg，0.55 mmol)，接著在室溫下在氮氣下攪拌混合物12小時。藉由LCMS監測反應。偵測脫去之Boc產物。用冰水使反應物驟冷。用HCl水溶液(0.1 M)使混合物酸化至pH=6~7，接著添加MeOH(5 mL)、$NaHCO_3$(55 mg，0.66 mmol)、Boc_2O(120 mg，0.55 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。隨後，在減壓下蒸發MeOH且用HCl水溶液(0.1 M)使所得混合物酸化至pH=5~6，接著用EtOAc(30 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，產生粗產物，藉由製備型HPLC純化，得到化合物**1430**(73.4 mg，產率17%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 841.2。



向化合物**B60**(150 mg，0.68 mmol)之EtOH(3 mL)溶液中添加化合物**B40**(162 mg，0.81 mmol)。在氮氣下使混合物回流。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，產生粗產物，藉由製備型TLC(PE/EA=3:1)純化，得到化合物**B64**(128 mg，產率59%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 321.8。

將化合物**B64**(128 mg，0.40 mmol)溶解於$POCl_3$(3 mL)中，接著在氮氣下使混合物回流。反應完成後，蒸發出大部分$POCl_3$，接著用冰水溶解混合物，在冷卻下用氨中和，接著用EtOAc(20 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，產生粗產物化合物**B65**，其直接用於下一步驟(123 mg，產率91%)。

將化合物**77**(206 mg，0.36 mmol)溶解於DMF(2 mL)中且用氮氣使溶液脫氣。接著使溶液冷卻至0℃且添加NaH(60%礦物油分散液，115 mg，2.88 mmol)。在0℃下在氮氣下攪拌混合物1小時。接著添加化合物**B65**(123 mg，0.36 mmol)，接著在室溫下在氮氣下攪拌混合物12小時。藉由LCMS監測反應。反應完成後，用冰水使反應物驟冷，且用HCl水溶液(0.1 M)中和，用EtOAc(20 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮，得到粗產物，藉由製備型HPLC純化，得到化合物**1431**(75.5 mg，產率24%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 875.3。

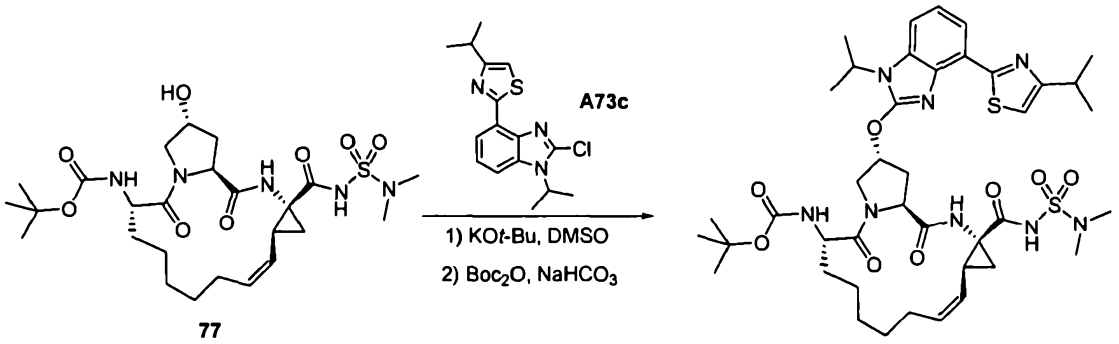


在0℃下向化合物**B66**(15 g，150 mmol)之MeOH(150 mL)溶液中分批添加Br_2(9 mL，180 mmol)。在室溫下攪拌混合物1.5小時且添加水(150 mL)，接著再攪拌15分鐘。濃縮混合物且用EtOAc萃取。依次用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，產生粗化合物**B67**(10 g)，其直接用於下一步驟。

向燒瓶中裝入化合物**B61**(44 mg，0.199 mmol)、**B67**(0.1 mL，粗物質)及EtOH(2 mL)。在110℃下攪拌混合物2小時。反應完成後，濃縮混合物且藉由製備型TLC純化，得到化合物**B68**(20 mg，產率33%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 9.64 (s, 1H), 7.26 (t, *J*=13.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 1.36-1.29 (m, 9H)。

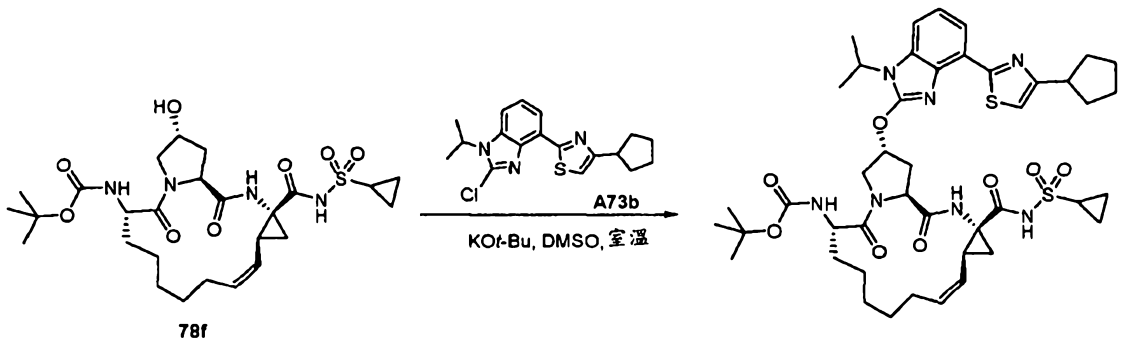
將化合物**B68**(20 mg，0.06 mmol)溶解於$POCl_3$(2 mL)中，接著在氮氣下使混合物回流4小時。反應完成後，蒸發出大部分$POCl_3$，接著用冰水溶解混合物，在冷卻下用氨中和，接著用EtOAc(20 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，產生粗產物化合物**B69**，其直接用於下一步驟(20 mg，產率94%)。

製備化合物**1432**之程序與製備化合物**1431**類似。7 mg，產率12%。MS (ESI) m/z (M+H)+ 855.4。



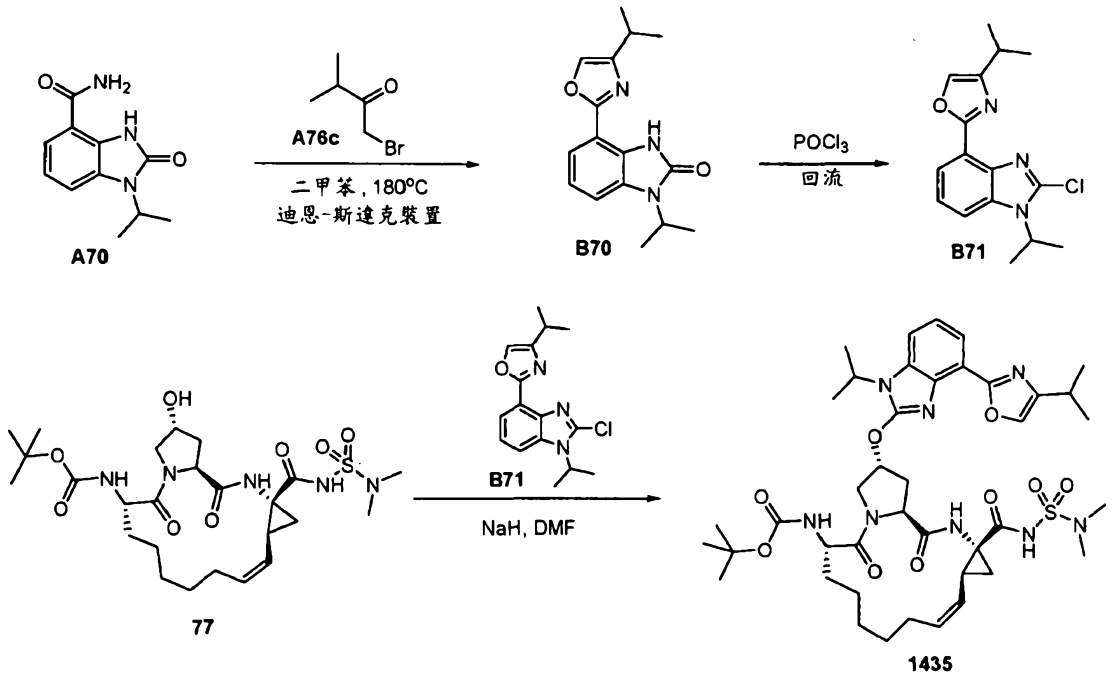
77　　1433

製備化合物**1433**之程序與製備化合物**1431**類似。230 mg，產率51%。MS (ESI) m/z (M+H)+ 855.3。



78f　　1434

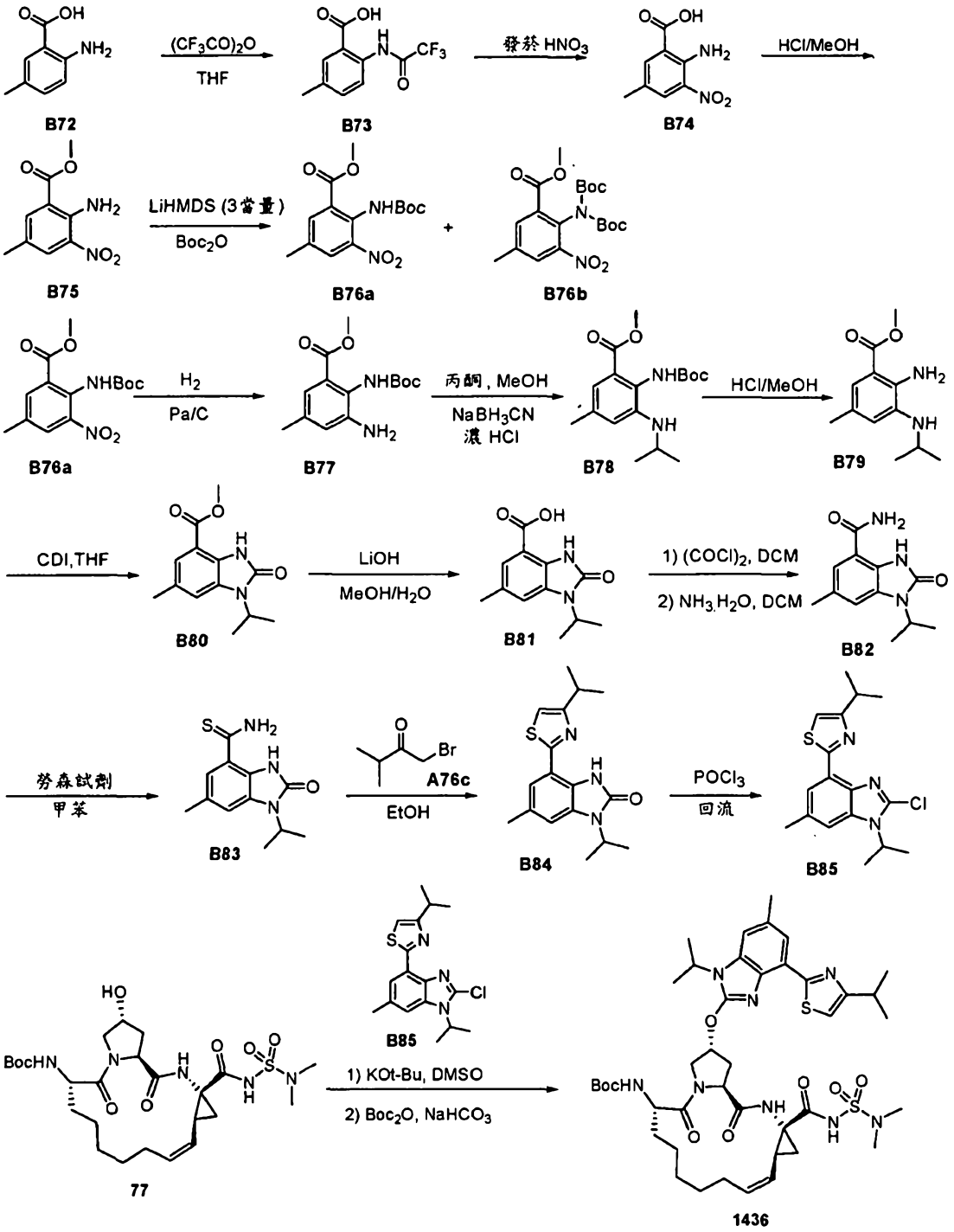
製備化合物**1434**之程序與製備化合物**1431**類似。73.6 mg，產率24%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 878.2。



向燒瓶中裝入化合物**A70**(890 mg，4 mmol)、化合物**A76c**(1.34 g，8 mmol)及二甲苯。在130℃下用迪恩-斯達克裝置(Dean-Stark apparatus)攪拌混合物以移除水。攪拌36小時後，濃縮混合物且藉由製備型TLC純化，得到化合物**B70**(200 mg，產率17.5%)。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$) δ: 9.50 (s, 1H), 7.50 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.11 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.49 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.22 (m, 6H)。

向燒瓶(10 mL)中裝入化合物**B70**(200 mg，0.7 mmol)及$POCl_3$(4 mL)，接著在氮氣下使混合物回流4小時。反應完成後，蒸發出大部分$POCl_3$，用EtOAc(50 mL)稀釋殘餘物，由飽和$NaHCO_3$水溶液、水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到化合物**B71**(170 mg，產率80%)。

製備化合物**1435**之程序與製備化合物**1431**類似。35 mg，產率10%。MS (ESI) m/z (M+H)+ 839.4。



在0℃下向化合物**B72**(5 g，33 mmol)之無水THF(25 mL)溶液中逐滴添加$(CF_3CO)_2O$(25 mL)。使所得溶液在30℃下攪拌16小時。接著將溶液傾倒於冰水中。過濾固體，用水洗滌並在真空中乾燥，得到化合物**B73**(5.6 g，產率69%)。

在4℃下向發菸硝酸(20 mL)中整份添加化合物**B73**(5.6 g，22.7 mmol)。在4℃下使所得溶液攪拌1小時。將溶液傾

倒於冰水中，過濾，用水洗滌並在真空中乾燥，得到粗化合物**B74**(5.0 g，粗產率113%)。

向燒瓶中裝入化合物**B74**(5.0 g，25.5 mmol)及HCl/MeOH(4 M，50 mL)。將所得混合物加熱至回流且維持此溫度16小時。藉由TLC監測反應。反應完成後，在減壓下移除溶劑。用TEA中和殘餘物，接著用EtOAc(200 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，得到化合物**B75**(3.0 g，產率56%)。

在0℃下向化合物**B75**(2.0 g，9.5 mmol)之無水THF(30 mL)溶液中整份添加Boc_2O(8.3 g，38 mmol)，接著經15分鐘經由注射器逐滴添加LiHMDS(1.0 M THF溶液，28.5 mL，28.5 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液3.5小時。接著由飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物。蒸發溶劑且用EtOAc(50 mL×3)萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到化合物**B76a**(380 mg，產率13%)及化合物**B76b**(1.6 g，產率41%)。

向化合物**B76a**(380 mg，1.23 mmol)之MeOH(20 mL)溶液中添加Pd/C(0.2 g)。接著在室溫下在H_2(15 Psi)下攪拌所得混合物4小時。藉由TLC監測反應。反應完成後，過濾催化劑且在減壓下移除溶劑，得到化合物**B77**(340 mg，產率98.8%)。

向化合物**B77**(340 mg，1.2 mmol)之MeOH(20 mL)溶液中添加丙酮(0.17 mL，2.4 mmol)及濃HCl(0.13 mL)。在室

溫下攪拌所得混合物30分鐘。接著添加$NaBH_3CN$(113 mg，1.8 mmol)。藉由TLC監測反應。反應完成後，在減壓下移除溶劑，得到粗化合物**B78**(380 mg，粗產率98.4%)。

在室溫下在氮氣下向燒瓶中裝入化合物**B78**(380 mg，1.18 mmol)及HCl/MeOH(20 mL)，攪拌30分鐘。藉由TLC監測反應。反應完成後，在減壓下移除溶劑。由飽和$NaHCO_3$水溶液中和殘餘物，用EtOAc(50 mL×3)萃取，合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，得到粗化合物**B79**(280 mg，粗產率106.8%)。

向微波管中裝入化合物**B79**(280 mg，1.26 mmol)、CDI(822 mg，5.0 mmol)及無水THF(20 mL)。密封反應容器且在120℃下微波加熱1小時。藉由TLC監測反應。反應完成後，由HCl水溶液(0.1 M)酸化反應混合物。接著在減壓下移除大部分溶劑。過濾固體，用HCl水溶液(0.1 M)洗滌且收集，得到化合物**B80**(210 mg，產率71%)。

向燒瓶中裝入化合物**B80**(210 mg，0.9 mmol)、LiOH(216 mg，9 mmol)、MeOH(30 mL)及H_2O(30 mL)。在40℃下攪拌混合物16小時。藉由TLC監測反應。反應完成後，在減壓下移除大部分溶劑，由HCl水溶液(0.1 M)酸化殘餘物。形成沈澱物。藉由過濾收集固體且由水洗滌，得到化合物**B81**(140 mg，產率70%)。

向化合物**B81**(140 mg，0.6 mmol)之無水DCM(10 mL)溶液中依序添加乙二醯氯(0.1 mL，1.2 mmol)、一滴DMF。

在室溫下攪拌所得懸浮液直至所有固體溶解，接著在減壓下移除溶劑。再次將殘餘物溶解於無水DCM(10 mL)中，向其中添加氨。固體為沈澱物。攪拌30分鐘後，過濾固體，由水洗滌並乾燥，產生化合物**B82**(140 mg，產率100%)。

向燒瓶中裝入化合物**B82**(180 mg，0.6 mmol)、勞森試劑(123 mg，0.3 mmol)及無水甲苯(10 mL)。將所得混合物加熱至回流且在此溫度下維持4小時。藉由LCMS監測反應。反應完成後，在減壓下移除溶劑，藉由製備型TLC(EtOAc作為溶離劑)純化粗產物，獲得化合物**B83**(70 mg，產率47%)。

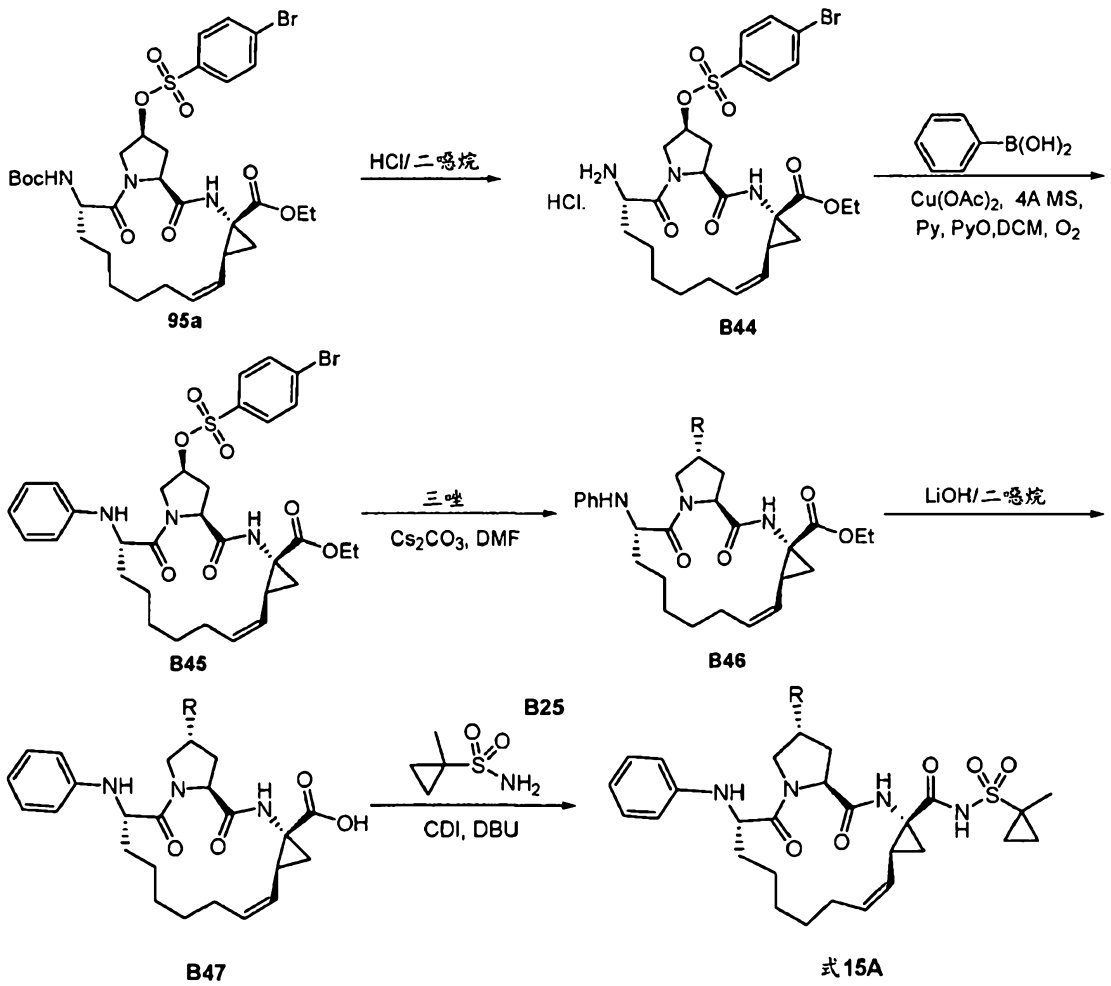
向燒瓶中裝入化合物**B83**(70 mg，0.28 mmol)、化合物**A76c**(140 mg，0.84 mmol)及EtOH(15 mL)。將所得混合物加熱至回流且在此溫度下維持16小時。藉由LCMS監測反應。反應完成後，在減壓下移除溶劑，藉由製備型TLC(PE:EA=3:1)純化粗產物，產生化合物**B84**(80 mg，產率90%)。

向燒瓶中裝入化合物**B84**(80 mg，0.25 mmol)及$POCl_3$(3 mL)。將所得混合物加熱至回流且在此溫度下維持4小時。藉由LCMS監測反應。反應完成後，蒸發出大部分$POCl_3$，用冰水稀釋殘餘物，由飽和$NaHCO_3$水溶液中和，用EtOAc(30 mL×3)萃取，合併有機層且用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑，得到化合物**B85**(100 mg，粗產率120.5%)，粗產物直接用於下一步驟。

製備化合物**1436**之程序與製備化合物**1431**類似。(48.3 mg，產率18.6%)。MS (ESI) m/z (M+H)+ 868.7。

實例15

流程15A



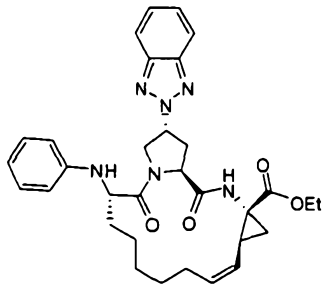
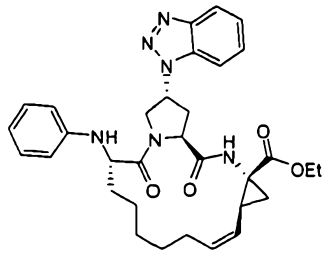
向化合物**95a**(430 mg，0.60 mmol)之12 mL無水DCM溶液中添加HCl/二噁烷溶液(4 N，6 mL)，在周圍溫度下攪拌所得溶液3小時。反應完成後，在真空中蒸發溶液，產生呈白色固體狀之標題化合物**B44**。(392 mg，產率100%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 611.9。

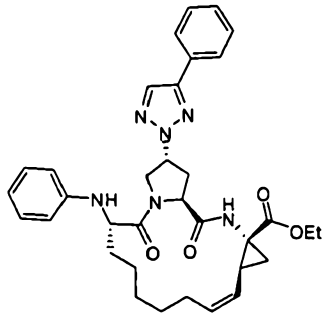
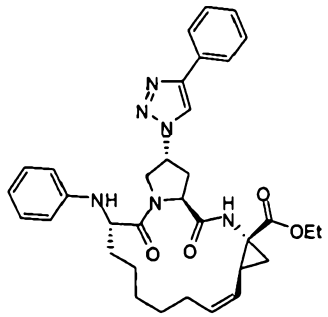
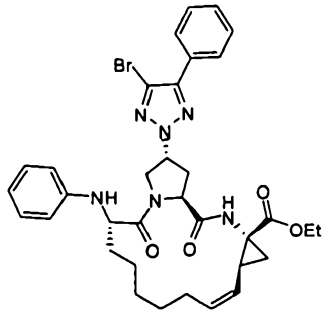
在室溫下在氧氣氛圍下將化合物**B44**(391 mg，0.6 mmol)、苯基醋酸(221 mg，1.8 mmol)、$Cu(OAc)_2$(868

mg，4.8 mmol)、吡啶(379 mg，4.8 mmol)、N-氧化吡啶(456 mg，4.8 mmol)及分子篩(4A)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物攪拌12小時。藉由LCMS監測反應。反應完成後，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋反應混合物並過濾。用鹽水洗滌濾液，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮。用製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**B45**(300 mg，產率72%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 689.1。

向大環前驅物**B45**及三唑於DMF中之溶液中添加碳酸銫。在70℃下攪拌反應混合物隔夜。用EtOAc萃取反應物，用鹽水洗滌並濃縮，產生黃色殘餘物。藉由製備型HPLC分離出化合物**B46**。以此步驟製備以下化合物。

表16. 化合物**B46a-B46e**。

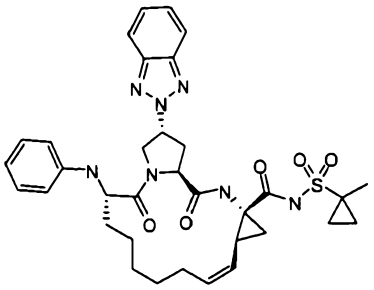
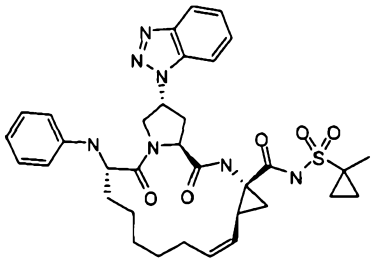
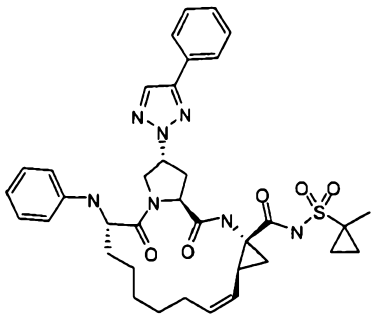
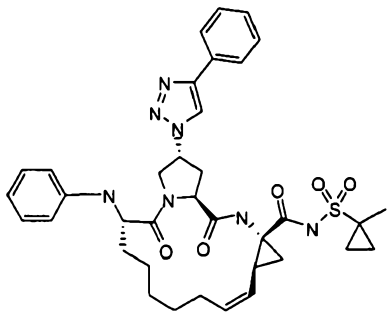
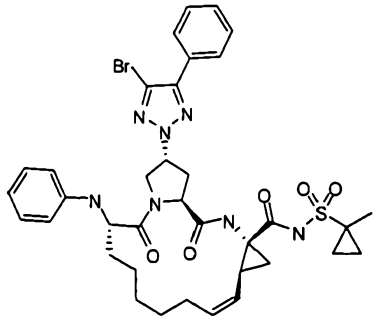
化合物	結構	產量
B46a		90 mg，產率74%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 571.1。
B46b		28 mg，產率24%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 571.1。

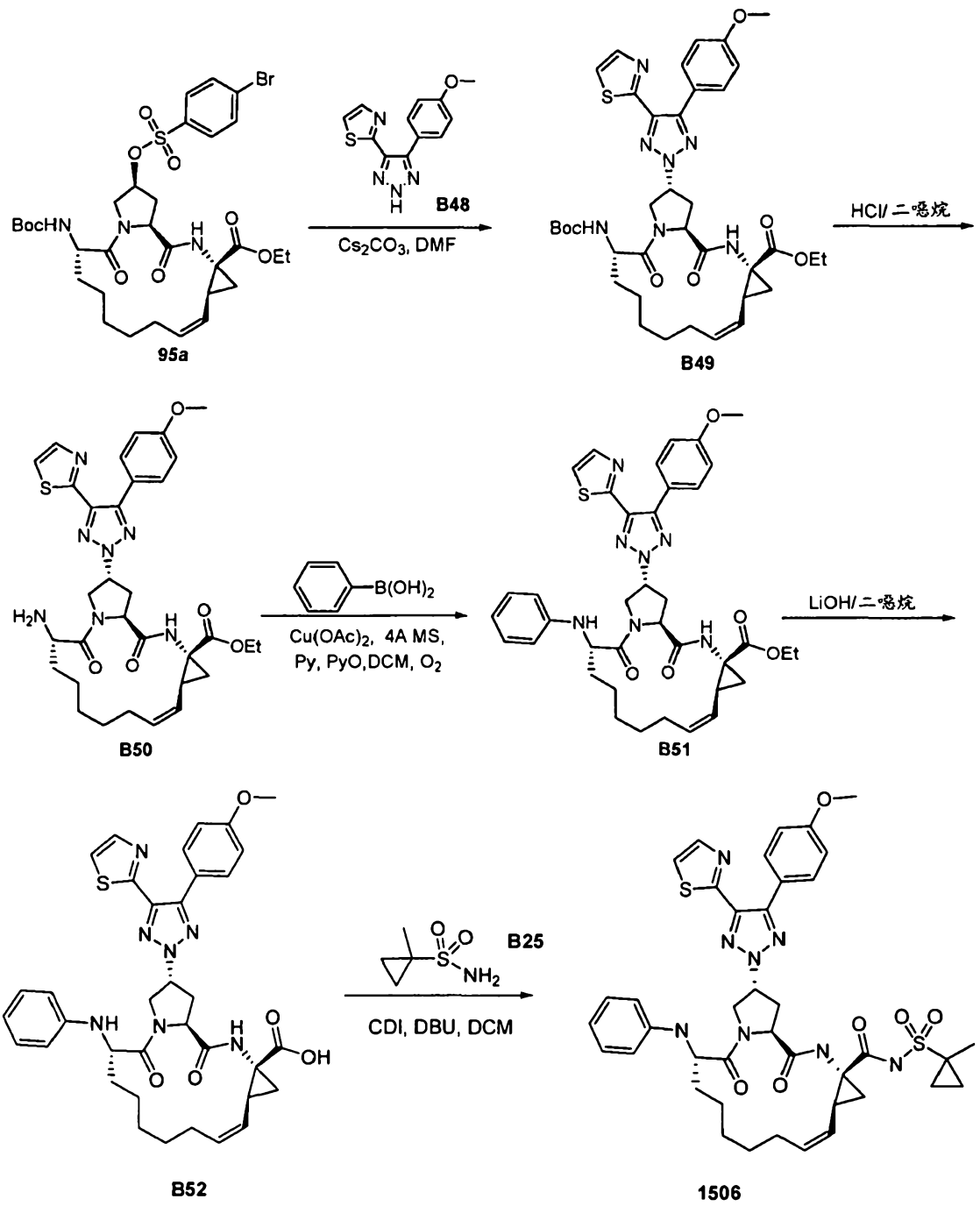
化合物	結構	產量
B46c		80 mg，產率70%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 597.1。
B46d		15 mg，產率14%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 597.1。
B46e		42 mg，產率82%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 676.1。

將LiOH(1 N)添加至化合物**B46**之二噁烷溶液中。在周圍溫度下攪拌所得溶液隔夜。用檸檬酸將反應混合物調整至pH=3，接著用EtOAc萃取且用鹽水洗滌。在真空中乾燥有機層，產生化合物**B47**。

在氮氣氛圍下在回流下將化合物**B47**(1當量)及CDI(3當量)於DCM中之溶液攪拌4小時，接著添加磺醯胺(3當量)及DBU(3當量)。在回流下攪拌所得混合物隔夜。用EtOAc萃取反應溶液，用鹽水洗滌且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化最終式15A之化合物。以此步驟製備化合物**1501-1505**。

表17. 化合物1501-1505

化合物	結構	產量
1501		29.5 mg，產率45%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 660.1。
1502		8.7 mg，產率42%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 660.1。
1503		42 mg，產率36%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 686.3。
1504		8.6 mg，產率26%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 686.3。
1505		12 mg，產率26%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 764.2, 766.1。



向大環前驅物**95a**(120 mg，0.17 mmol)及**B48**(57 mg，0.22 mmol)於DMF中之溶液中添加碳酸銫(218 mg，0.67 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物隔夜。用EtOAc萃取反應物，用鹽水洗滌並濃縮，產生黃色殘餘物，藉由製備型HPLC純化，得到化合物**B49**(110 mg，產率89%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 734.2。

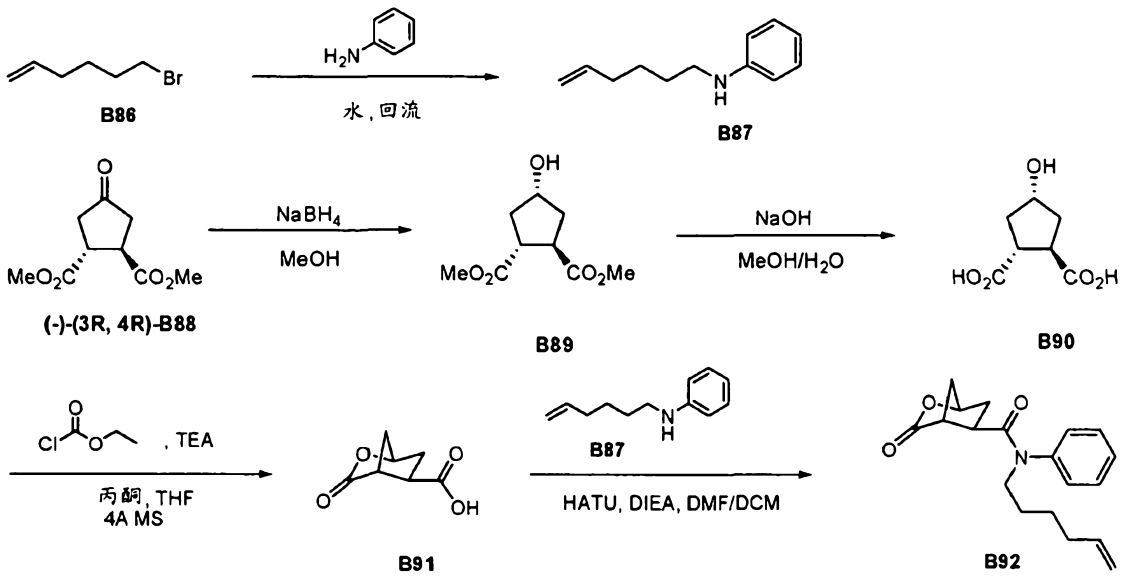
向化合物**B49**(110 mg，0.15 mmol)之5 mL無水DCM溶液中添加HCl/二噁烷之溶液(4 N，5 mL)，在周圍溫度下攪拌所得溶液3小時。反應完成後，真空濃縮溶液，產生呈淡黃色固體狀之標題化合物**B50**(100 mg，產率99%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 634.2。

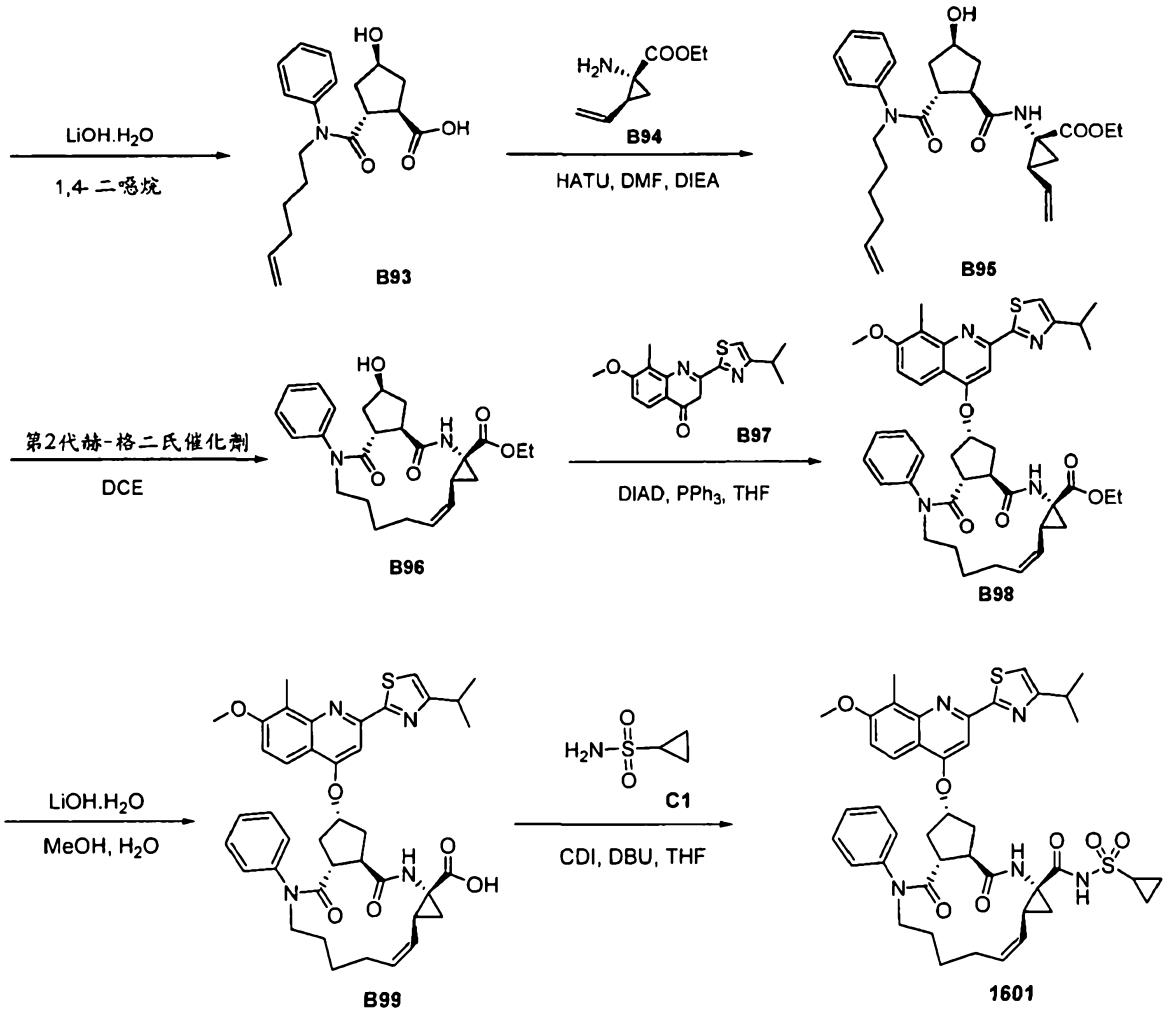
按照通用程序製備，且藉由製備型TLC來獲得呈淡黃色固體狀之化合物**B51**(62 mg，產率55%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 710.3。

按照通用程序製備化合物**B52**，且凍乾呈淡黃色固體狀(48 mg，產率81%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 682.2。

按照通用程序製備化合物**1506**。藉由製備型HPLC純化最終化合物。(30 mg，產率53%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 799.3。化合物**1506**亦可使用製備化合物**1501**之相同方法來製備。

實例16





在回流下將苯胺(10 g，0.1 mol)、6-溴-1-己烯**B86**(8.7 g，0.054 mol)及水(30 mL)之混合物加熱隔夜。使混合物冷卻至室溫，且用飽和Na_2CO_3水溶液鹼化以調整pH值至10。用CH_2Cl_2(200 mL×3)萃取水相。經Na_2SO_4乾燥合併之有機相，在真空中濃縮。矽膠管柱純化所得殘餘物，得到呈淡黃色之化合物**B87**(3.3 g，產率17.6%)。

在0℃下將硼氫化鈉(1.23 g，3.25 mmol)添加至經攪拌之化合物**B88**(5 g，2.5 mmol)的甲醇(100 mL)溶液中。1小時後，用200 mL鹽水淬滅反應物，濃縮，用乙酸乙酯萃取，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，產生呈黃色油狀物之化合物**B89**(4.1 g，產率81%，$[\alpha]_D$為-64)。

在室溫下將氫氧化鈉水溶液(1 M，80 mL)添加至經攪拌之化合物**B89**(4 g，19.8 mmol)的甲醇(80 mL)溶液中。攪拌4小時後，用HCl水溶液(3 M)中和反應混合物，蒸發且與甲苯共蒸發數次。用無水THF(200 mL×3)洗滌所得殘餘物並過濾。濃縮濾液，產生呈白色固體狀之粗化合物**B90**(3.4 g，粗產率100%)。

向化合物**B90**(0.3 g，1.72 mmol)於THF(6 mL)及丙酮(6 mL)之懸浮液中添加三乙胺(0.17 g，1.72 mmol)。使混合物冷卻至0℃且逐滴添加氯甲酸乙酯(0.472 g，4.35 mmol)。在0℃至5℃下進一步攪拌混合物2小時。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。過濾混合物且用THF(25 mL)洗滌固體。濃縮濾液，產生呈淡黃色黏性液體狀之粗化合物**B91**(0.18 g，產率67%)。

在室溫下將化合物**B91**(0.18 g，1.15 mmol)、化合物**B87**(0.244 g，1.38 mmol)、HATU(0.88 g，2.3 mmol)、DMF(2.5 mL)、CH_2Cl_2(6 mL)及DIEA(0.29 g，2.3 mmol)之混合物攪拌隔夜。用CH_2Cl_2(20 mL)稀釋混合物，依次用0.1 M HCl水溶液(10 mL×3)、飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)及水(10 mL)洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機相並濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，產生呈淡黃色油狀物之化合物**B92**(0.1 g，產率29%)。

在室溫下向$LiOH.H_2O$(52 mg，1.24 mmol)之H_2O(5 mL)溶液中逐滴添加化合物**B92**(0.26 g，0.83 mmol)之1,4-二噁烷(8 mL)溶液。在室溫下攪拌混合物5小時，接著由HCl水

溶液(1 M)酸化至pH=2~3。用EtOAc(10 mL×3)萃取水層。經Na_2SO_4乾燥合併之有機相，濃縮，產生呈黏性無色油狀物之化合物**B93**(0.27 g，產率98%)。

向化合物**B93**(0.11 g，0.332 mmol)於CH_2Cl_2(5 mL)及DMF(1.5 mL)中之溶液中添加DIEA(0.176 mL，0.996 mmol)及化合物**B94**(0.127 g，0.664 mmol)。在0℃下攪拌混合物10分鐘，隨後在0℃下添加HATU(0.25 g，0.664 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應完成後，蒸發溶劑。藉由製備型TLC純化殘餘物，產生呈淡黃色油狀物之化合物**B95**(0.1 g，產率70%)。

向化合物**B95**(0.18 g，0.384 mmol)之DCE(2300 mL)溶液中添加第2代赫-格二氏催化劑(Hoveyda-Grubbs catalyst)(20 mg，0.0319 mmol)。使混合物脫氣三次，接著在氮氣氛圍下在回流下加熱隔夜。反應完成後，蒸發溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之化合物**B96**(0.16 g，產率94.6%)。

在室溫下向化合物**B96**(50 mg，0.114 mmol)、PPh_3(77.4 mg，0.295 mmol)、化合物**B97**(61 mg，0.194 mmol)於無水THF(4 mL)中之混合物中逐滴添加DIAD(64.7 mg，0.331 mmol)。攪拌混合物隔夜。反應完成後，用10 mL水水淬滅反應物。用EtOAc(10 mL×3)萃取水相。經Na_2SO_4乾燥合併之有機相，在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**B98**(20 mg，產率24%)。

在35~45℃下將化合物**B98**(40 mg，0.0543 mmol)、

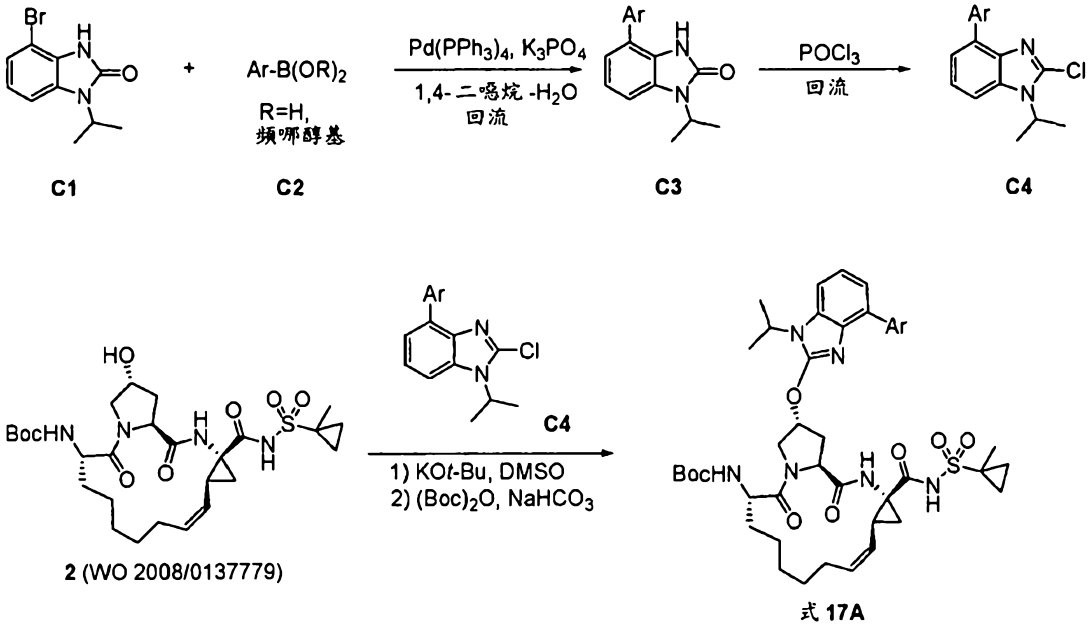
$LiOH.H_2O$(46 mg，1.086 mmol)、THF(1 mL)、MeOH(1 mL)及H_2O(1 mL)之混合物攪拌24小時。反應完成後，用HCl水溶液(1 M)使混合物中和至pH=5。用EtOAc(20 mL×3)萃取水層。經Na_2SO_4乾燥合併之有機相，在真空中濃縮，產生呈淡黃色固體狀之化合物**B99**(39 mg，產率100%)。

在回流下將化合物**B99**(39 mg，0.056 mmol)與CDI(55 mg，0.34 mmol)於無水THF(5 mL)中之混合物加熱4小時，接著冷卻至室溫。添加磺醯胺**C1**(20 mg，0.169 mmol)及DBU(69 mg，0.453 mmol)。在50℃下攪拌混合物隔夜。藉由LCMS監測反應。反應完成後，用10 mL飽和NaCl水溶液淬滅混合物。用EtOAc(20 mL×3)萃取水層。經Na_2SO_4乾燥合併之有機相，在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之化合物**1601**(20 mg，產率43.5%)。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 11.0 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 3H), 7.24 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.66-5.64 (m, 1H), 5.06-4.86 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.43-3.12 (m, 3H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.64 (s, 4H), 2.42 (s, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.95-1.65 (m, 3H), 1.61-1.40 (m, 4H), 1.25 (d, 6H), 1.22-1.15 (m, 3H), 1.11-0.90 (m, 2H)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$:812.1。

實例17

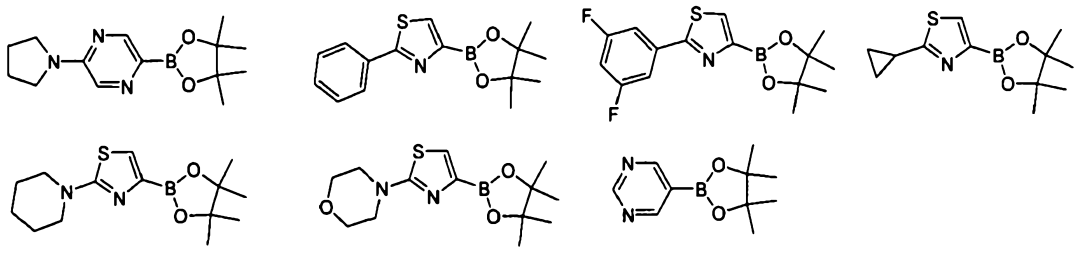
17.1 合成化合物1701-1707

流程17A



向燒瓶中裝入化合物**C1**(1當量)、化合物**C2**(1當量)、K_3PO_4(55 mg，0.26 mmol，1.5當量)及2 mL 1,4-二噁烷及100 μL水。用氮氣淨化燒瓶，接著添加$Pd(PPh_3)_4$(0.01當量)。將混合物加熱至回流且攪拌18小時。LCMS顯示反應完成。使混合物冷卻至室溫且向其中添加水(5 mL)，隨後用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**C3**。

使用所述程序使以下硼酸酯與化合物**C1**偶合，但其並不限於彼等硼酸酯：

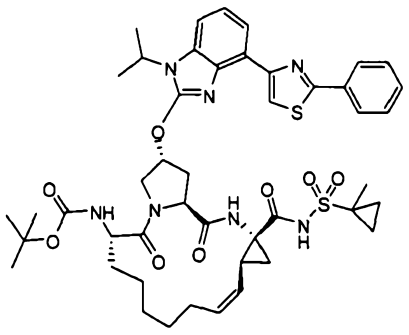


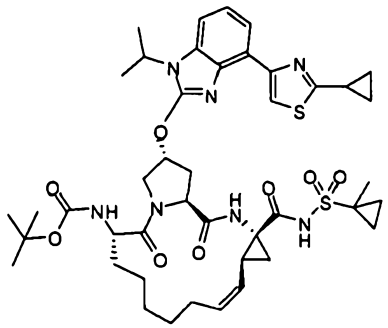
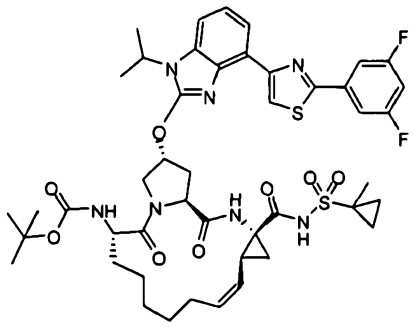
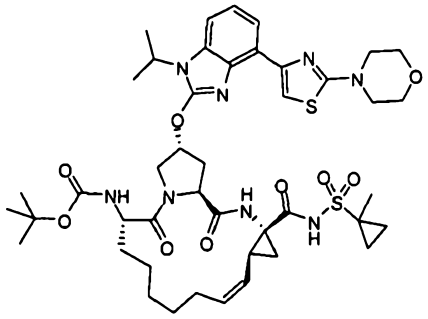
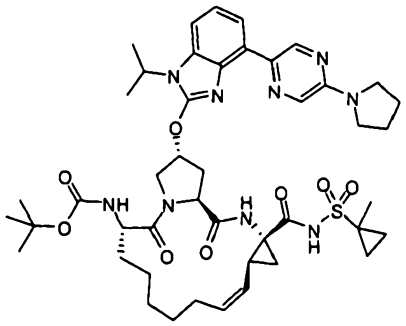
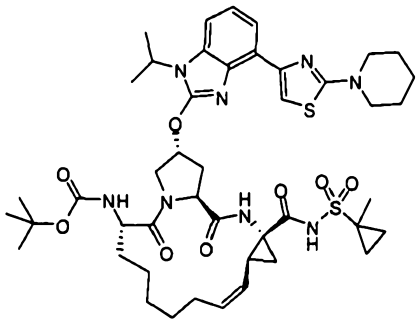
。

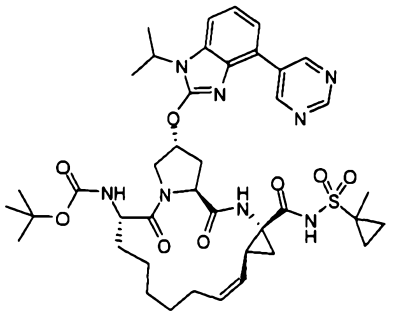
將化合物**C3**溶解於$POCl_3$中，接著在氮氣下使混合物回流。完成且冷卻至室溫後，用冰水溶解反應混合物，在冷卻下用氨中和，用EtOAc(30 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，產生粗化合物**C4**，其直接用於下一步驟。

在周圍溫度下向化合物**2**(1當量)之2 mL DMSO溶液中分批添加KO*t*-Bu(5當量)，接著在周圍溫度下攪拌混合物2小時。隨後，添加通用化合物**C4**(1.1當量)，在室溫下攪拌所得混合物20小時。藉由LCMS監測反應，指示偶合產物失去Boc基團。在冰水浴中冷卻攪拌混合物且藉由添加HCl水溶液(2 M)酸化至pH=7-8。隨後，添加Boc_2O(1.5當量)及$NaHCO_3$(1.5當量)。再攪拌混合物2小時，接著用HCl水溶液(0.1 M)酸化至pH=5~6且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，由鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，且藉由製備型TLC或製備型HPLC純化所得殘餘物，得到通式**17A**化合物。使用**流程17A**製備化合物1701-1707。

表18. 化合物**1701-1707**

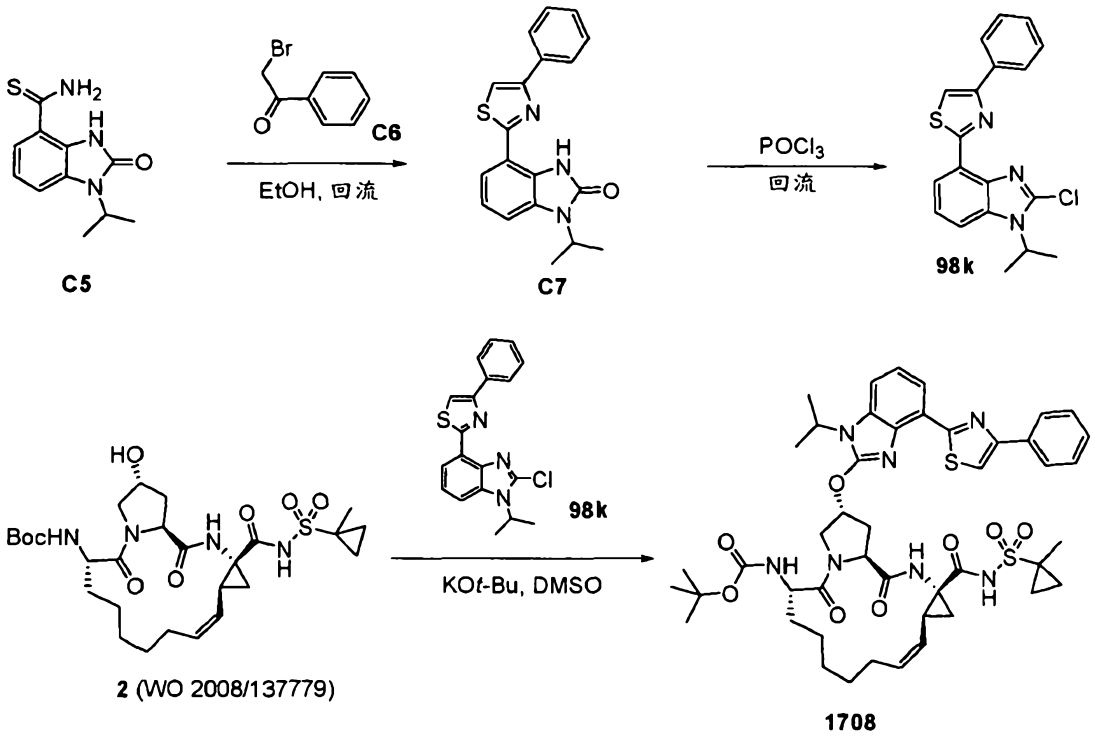
化合物	結構	產量
1701		13.6 mg，產率30%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 900.4

化合物	結構	產量
1702		15.4 mg，產率35%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 864.3。
1703		12 mg，產率25%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 936.3。
1704		6.5 mg，產率15%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 909.4
1705		12 mg，產率27%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 888.4
1706		7 mg，產率13%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 907.5

化合物	結構	產量
1707		8.4 mg，產率15%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 819.3。

17.2 合成化合物1708

流程17B



向化合物**C5**(400 mg，1.7 mmol)之EtOH(30 mL)溶液中添加化合物**C6**(677 mg，3.4 mmol)。在氮氣下使混合物回流。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(PE/EA=3:1)純化粗產物，得到化合物**C7**(470 mg，產率83%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 336。

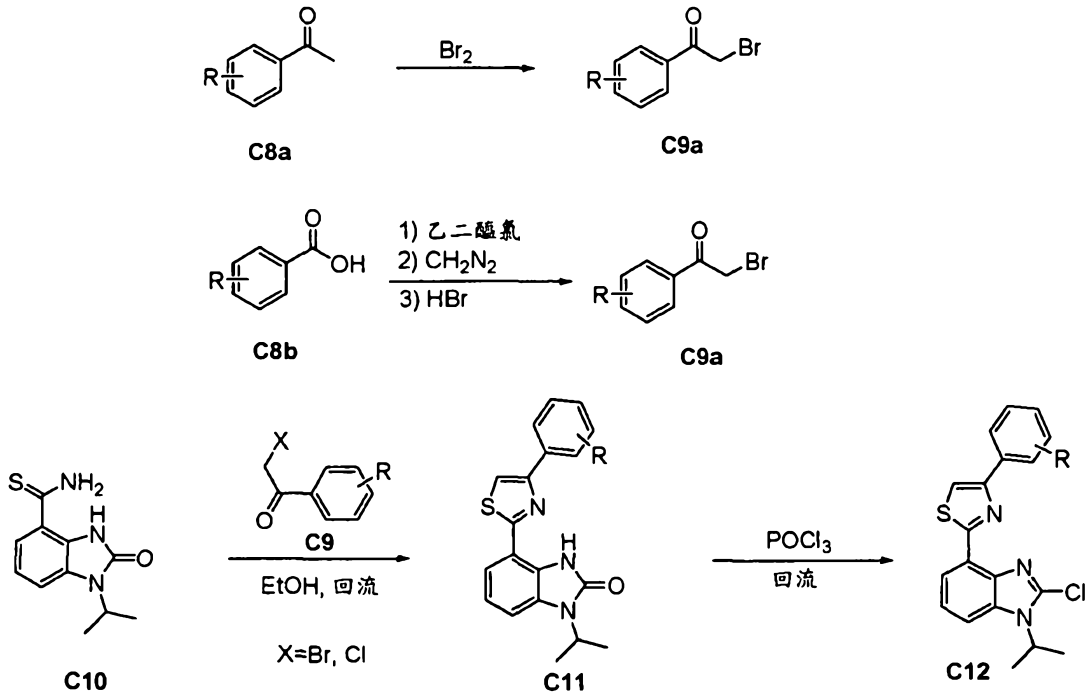
將化合物**C7**(400 mg，1.19 mmol)溶解於$POCl_3$(7 mL)中且在氮氣下使所得混合物回流。反應完成後，移除過量

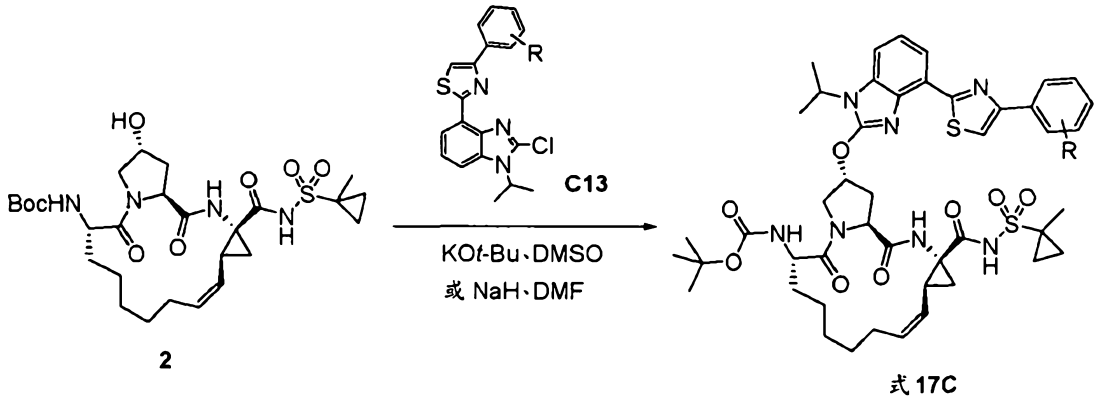
$POCl_3$，接著用冰水溶解混合物，在冷卻下用氨中和，接著用EtOAc(20 mL×3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮。所得粗產物**98k**直接用於下一步驟(409 mg，產率97%)。

向化合物**2**(250 mg，0.43 mmol)之DMSO(20 mL)溶液中添加KO*t*-Bu(202 mg，1.81 mmol)，在0℃下在氮氣下攪拌所得混合物1小時。隨後，添加化合物**98k**(151 mg，0.43 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。反應完成後，由冰水使反應物驟冷。藉由添加HCl水溶液(1 M)將pH值調整至pH=4-5且用EtOAc(20 mL×3)萃取所得混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**1708**(140 mg，產率37%)。MS (ESI) m/z $[M]^+$ 900.3。

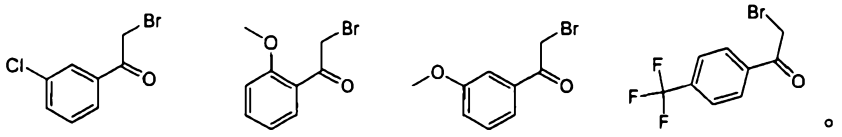
17.3 合成化合物1709-1717

流程17C



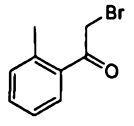
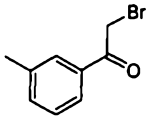
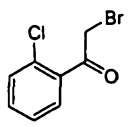
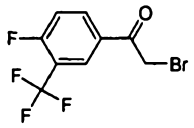


向通用化合物**C8a**(1當量)之冰乙酸(或氯仿)溶液中逐滴添加溴(1當量)且在室溫下攪拌混合物2小時。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑。粗產物通用化合物**C9a**不經進一步純化即可用於下一步驟中。製備以下化合物：

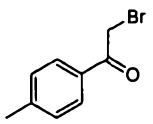
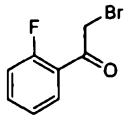
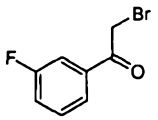
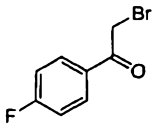
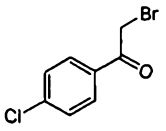
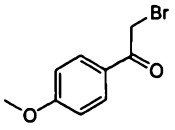
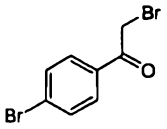
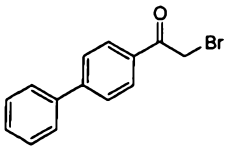
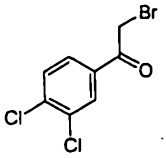
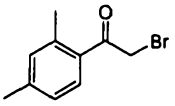
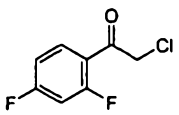
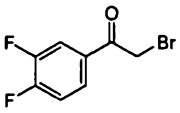
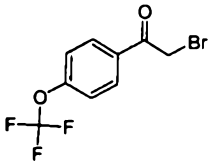
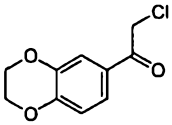
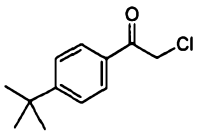


在0℃下向通用化合物**C8b**(1當量)之無水CH_2Cl_2溶液中添加乙二醯氯(1.1當量)及一滴DMF。在室溫下攪拌所得混合物2小時，接著在真空中濃縮混合物。在0℃下將所得殘餘物溶解於無水CH_2Cl_2中且向此溶液中逐滴添加新鮮製備之重氮甲烷(乙醚溶液，2.5當量)。添加重氮甲烷完成後，在0℃下攪拌混合物30分鐘。TLC指示起始物質消失。向此溶液中添加氫溴酸水溶液(48%，4當量)。在添加氫溴酸期間使混合物維持在0℃。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。隨後，用飽和$NaHCO_3$水溶液處理混合物以調整pH值至7。分離各層且用EtOAc(30 mL×2)萃取水層。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮，得到通用化合物**C9a**，其不經進一步純化即可用於下

一步驟。製備以下化合物：





。

以下化合物為市售的。

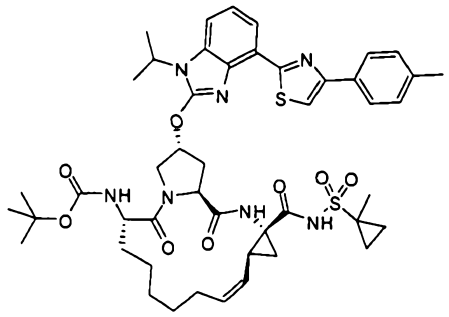
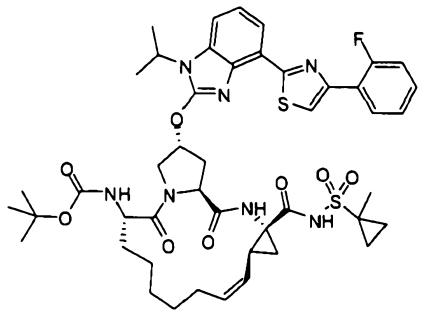
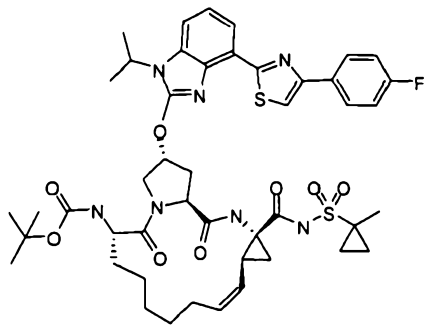
















向化合物**C10**(1當量)之EtOH(2 mL)溶液中添加通用化合物**C9**(1.2當量)。在氮氣下使混合物回流且反應完成後移除溶劑。用EtOAc(60 mL)稀釋所得混合物，接著用水(20 mL)、鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，接著在真空中濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到化合物**C11**。

化合物**C12**之製備按照如以上部分17.2所述用於製備化合物**98k**之程序。

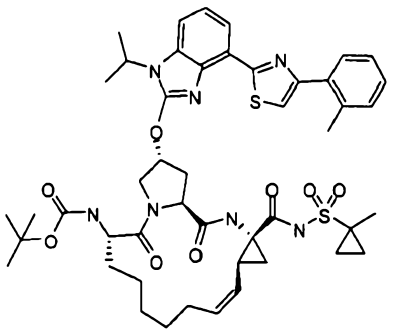
式**17C**化合物之製備按照製備化合物**1708**之相同程序。將*t*-BuOK之DMSO溶液用於製備以下化合物之此程序：

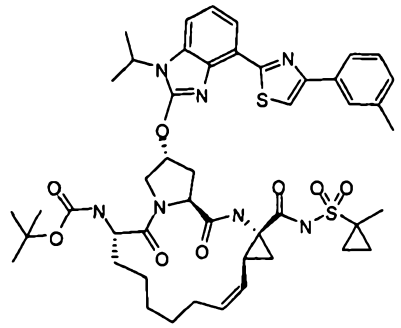
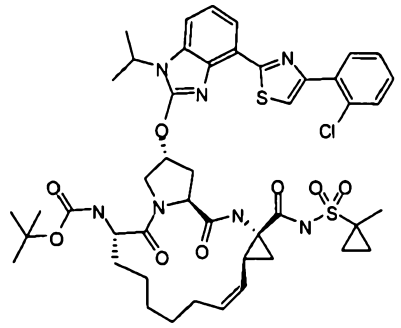
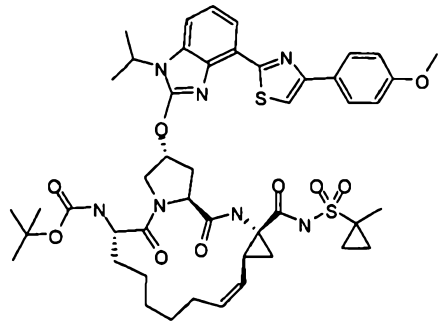
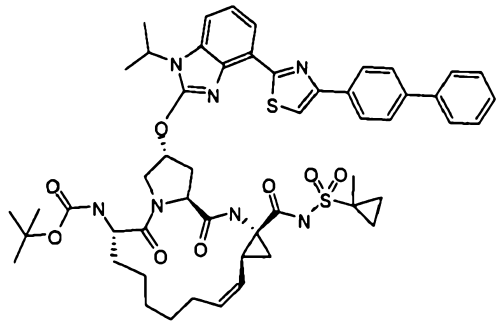
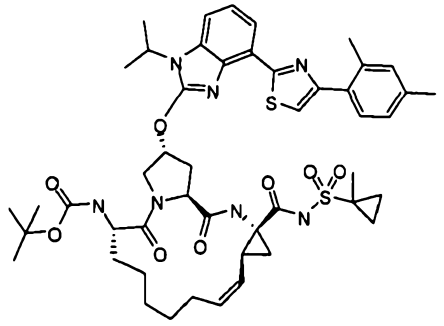
表19. 化合物1709-1711

化合物	結構	產量
1709		13.1 mg，產率24%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 914.5
1710		11.8 mg，產率20%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 918.5
1711		6.5 mg，產率14%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 918.2

採用製備化合物**1708**之通用程序，使用NaH之DMF溶液製備化合物**1712-1717**。

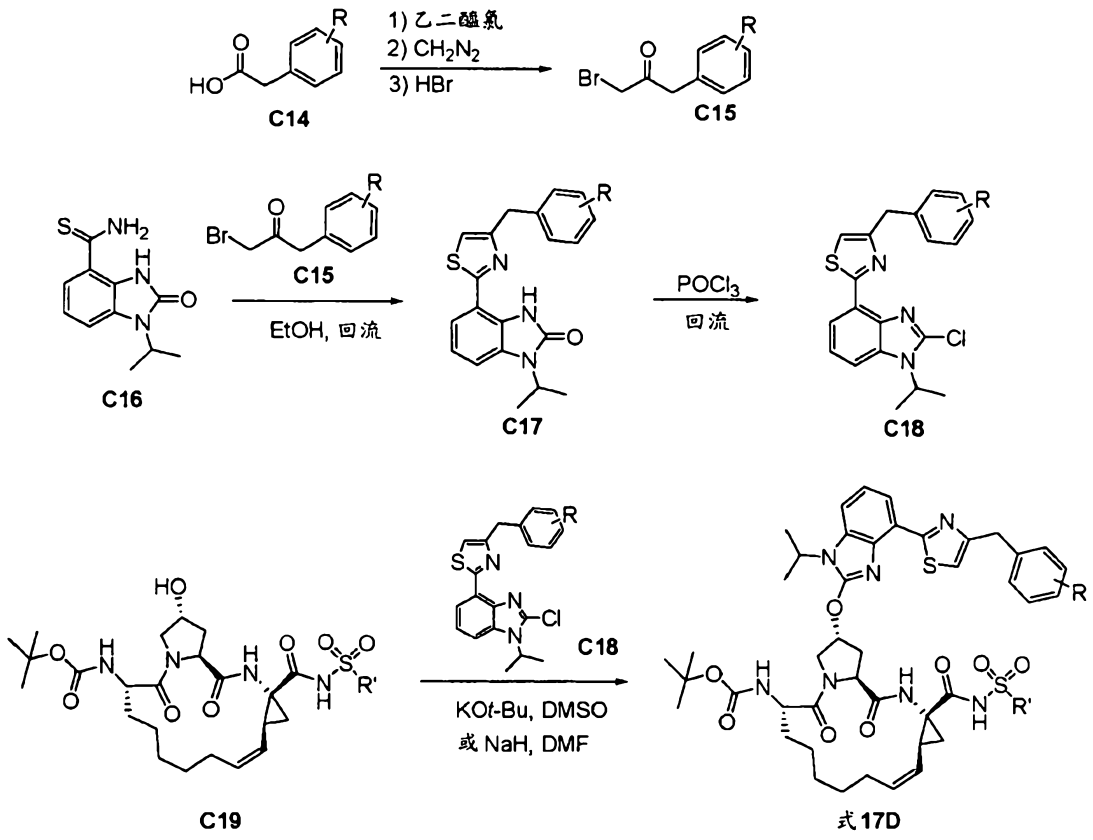
表20. 化合物1712-1717

1712		12 mg，產率25%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 914.4

1713		15 mg，產率30%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 914.4
1714		15.8 mg，產率20%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 934.2
1715		13.6 mg，產率17%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 930.2
1716		15.1 mg，產率18%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 976.2
1717		16 mg，產率20%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 928.2

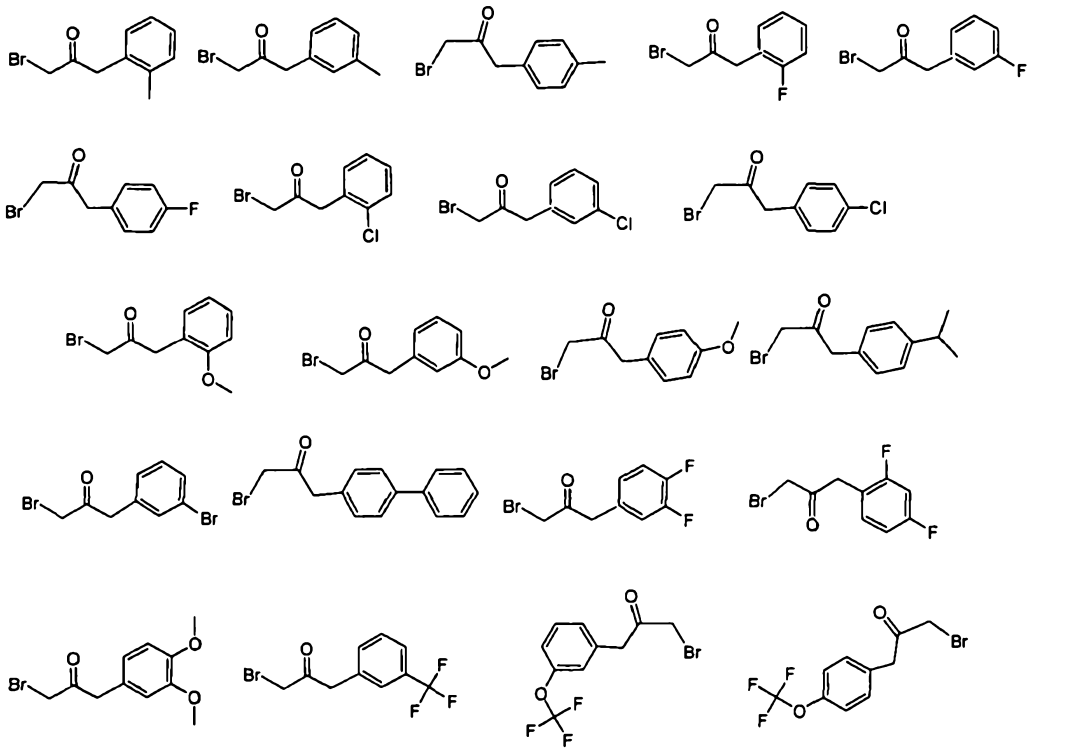
17.4 合成化合物1718-1727

流程17D



在0℃下向通用化合物**C14**(1當量)之無水CH_2Cl_2溶液中添加乙二醯氯(1.1當量)及一滴DMF。在室溫下攪拌所得混合物2小時。接著在真空中濃縮混合物且將殘餘物溶解於無水CH_2Cl_2中。在0℃下向溶液中逐滴添加新鮮製備之重氮甲烷(乙醚溶液，2.5當量)。TLC指示起始物質消失。向此溶液中添加氫溴酸水溶液(48%，4當量)，在添加氫溴酸期間使混合物維持在0℃。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。用飽和$NaHCO_3$水溶液處理反應物以調整pH值至7。分離各層。用EtOAc(30 mL×2)萃取水層。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮，得到通用化合物**C15**，其不經進一步純化即可用於下一步驟。

製備以下化合物：

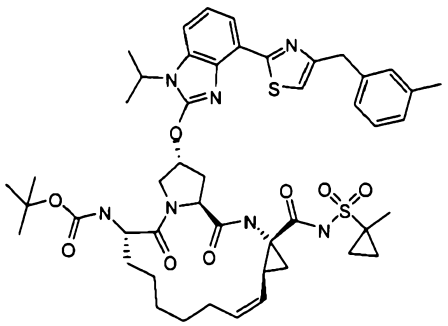
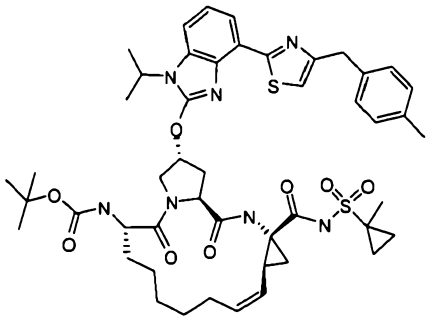
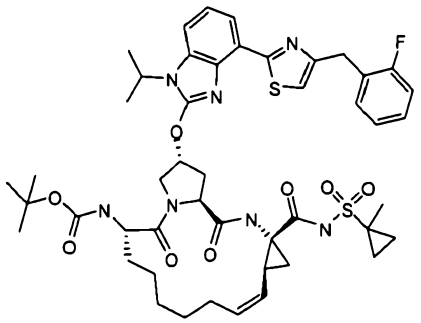
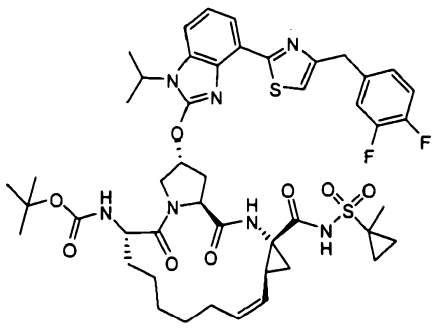


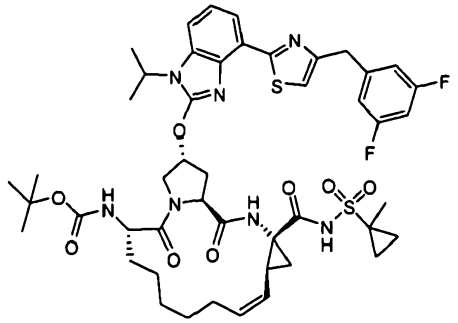
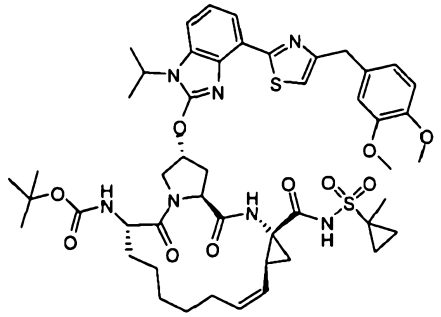
向化合物**C16**(1當量)之EtOH(2 mL)溶液中添加通用化合物**C15**(1.2當量)。在氮氣下使混合物回流且反應完成後移除溶劑。用EtOAc(60 mL)稀釋所得混合物，接著用水(20 mL)、鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，接著在真空中濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，產生化合物**C17**。

化合物**C18**之製備按照如以上部分17.2所述用於製備化合物**98k**之程序。

式**17D**化合物之製備按照製備化合物**1708**之相同程序。將*t*-BuOK之DMSO溶液用於製備化合物**1718-1723**之此程序。

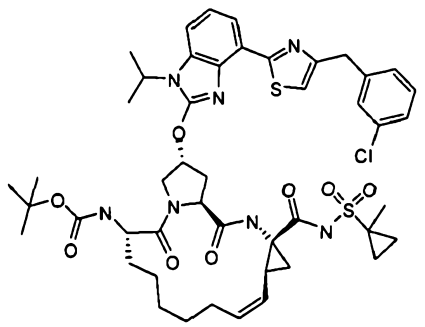
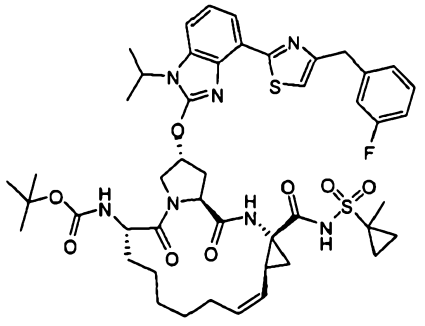
表21. 化合物1718-1723

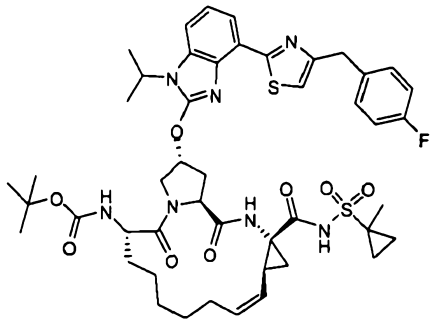
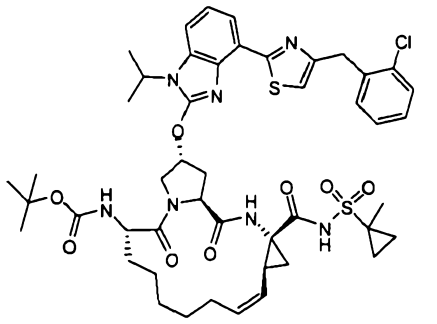
化合物	結構	產量
1718		31.2 mg，產率40%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 928.4
1719		34.7 mg，產率44%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 928.3
1720		32.3 mg，產率40%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 932.3
1721		13 mg，產率20%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 950.3

化合物	結構	產量
1722		12 mg，產率19%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 950.3
1723		10 mg，產率15%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 974.4

式17D化合物之製備按照製備化合物1708之相同程序。採用使用NaH及DMF之此方法來製備化合物1724-1727。

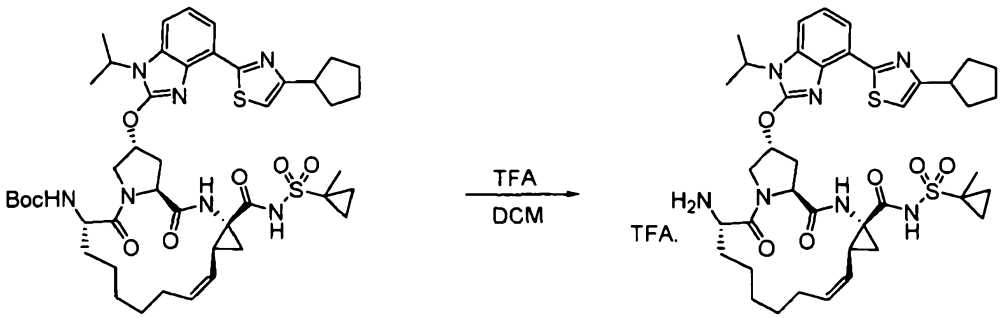
表22. 化合物1724-1727

化合物	結構	產量
1724		18.2 mg，產率28%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 948.3
1725		11.2 mg，產率19%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 932.2。

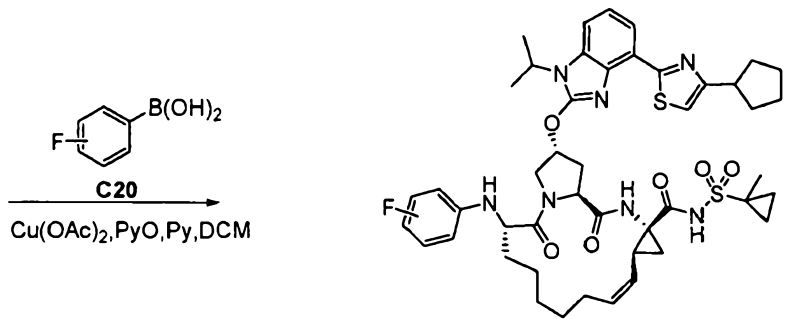
化合物	結構	產量
1726		18.5 mg，產率31%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 932.2。
1727		12.3 mg，產率19%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 948.3

17.5 合成化合物1728-1729

流程17E



1402 **1402A**



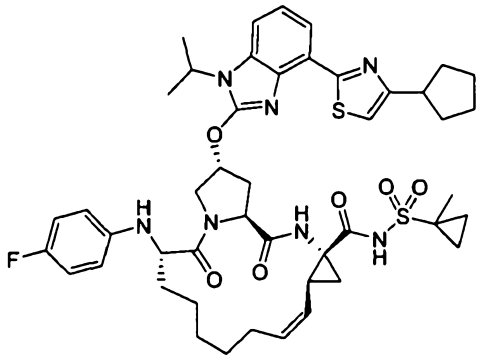
式 17E

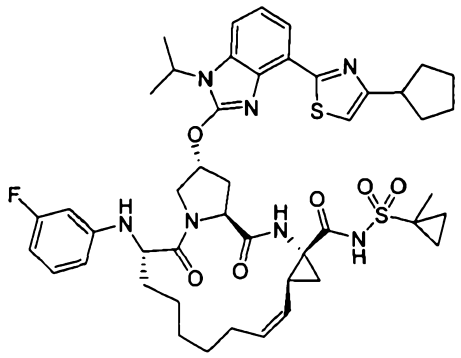
向化合物**1402**(300 mg，0.3 mmol)之8 mL二氯甲烷溶液

中添加2 mL三氟乙酸，在室溫下攪拌所得溶液2小時。反應完成後，在真空中蒸發溶液，產生呈無色固體狀之標題化合物**1402A**，其直接用於下一步驟。

在室溫下在氧氣氛圍下將化合物**1402A**(250 mg，0.3 mmol)、化合物**C20**(125 mg，0.9 mmol)、$Cu(OAc)_2$(162 mg，0.9 mmol)、吡啶(240 mg，3 mmol)、N-氧化吡啶(300 mg，3 mmol)及分子篩(4A，1 g)於二氯甲烷(15 mL)中之混合物攪拌2天。藉由LCMS監測反應。反應完成後，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物並過濾。用鹽水洗滌濾液，經無水硫酸鈉乾燥，接著在真空中濃縮，得到殘餘物以進一步純化。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**1728**(39.2 mg，產率14%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 886.4。亦使用相同方法製備化合物**1729**。

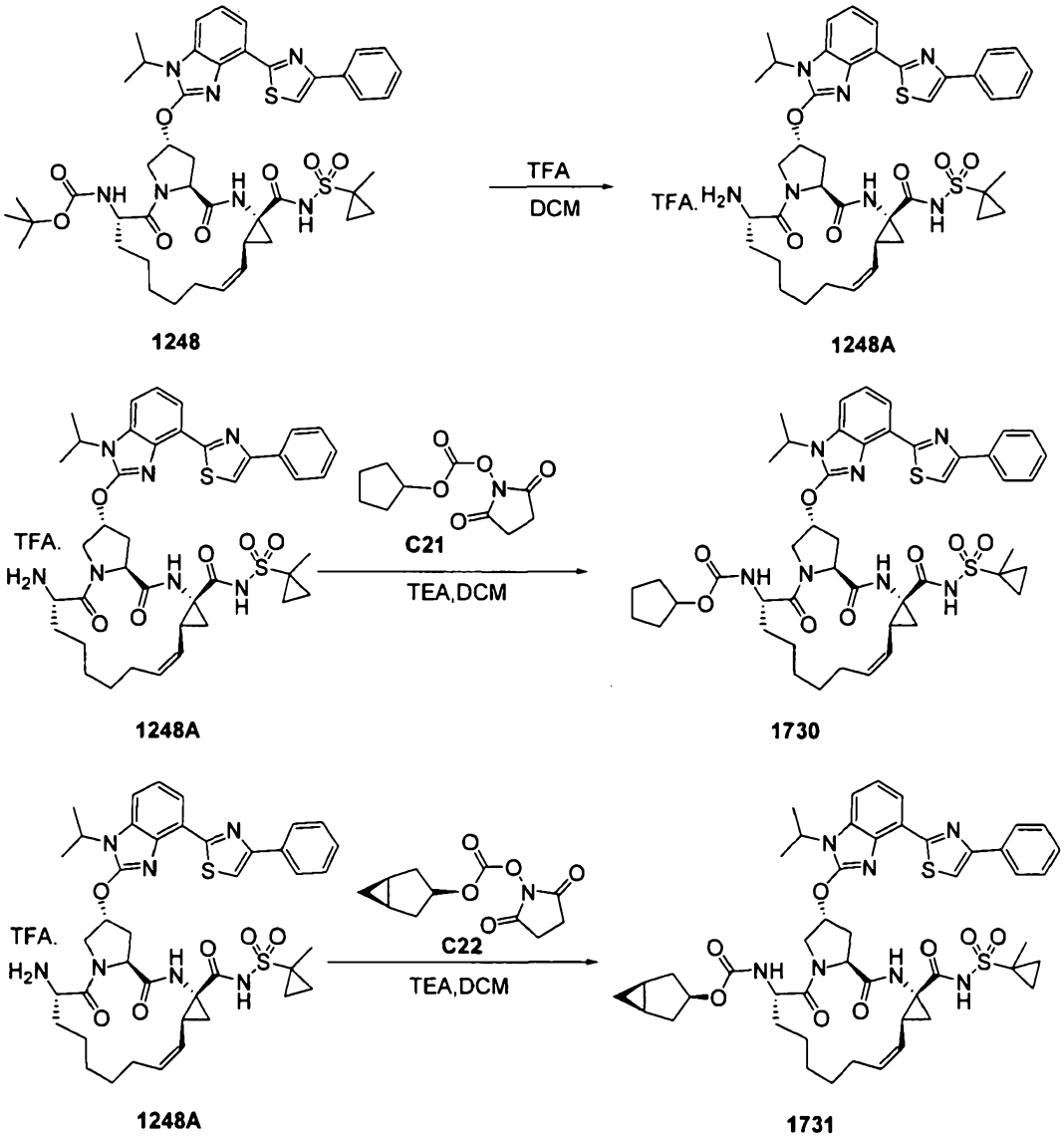
表23. 化合物**1728-1729**

化合物	結構	產量
1728		MS (ESI) m/z (M+H)+ 886.4。

化合物	結構	產量
1729		25 mg，產率23%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 886.2。

17.6 合成化合物1730-1732

流程17F



將化合物**1248**(1.09 g，1.2 mmol)溶解於DCM(10 mL)及

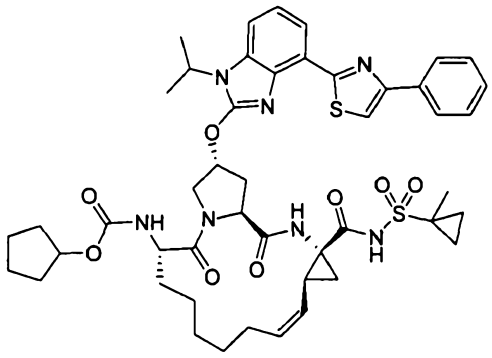
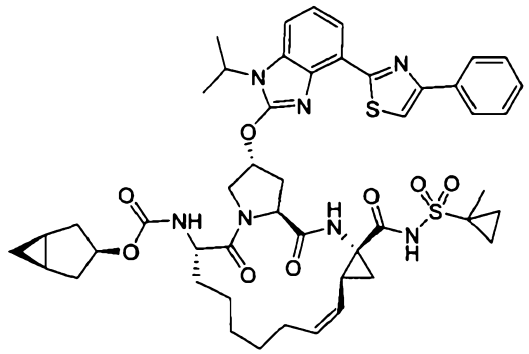
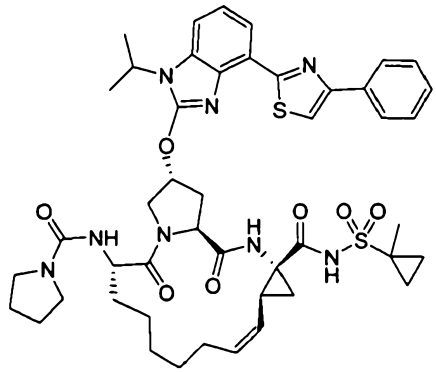
TFA(3 mL)中。在室溫下攪拌混合物4小時。在室溫下攪拌所得混合物3小時。藉由LCMS監測反應。反應完成後，在減壓下移除溶劑，得到化合物**1248A**，其不經純化即可直接用於下一步驟。

向燒瓶中裝入化合物**1248A**(250 mg，0.28 mmol)、化合物**C21**(106 mg，0.468 mmol)、TEA(94 mg，0.94 mmol)及無水DCM(4 mL)。在室溫下攪拌所得混合物2.5小時。藉由LCMS監測反應。反應完成後，在減壓下移除溶劑。用製備型TLC(PE/EA=1/2)純化殘餘物，得到化合物**1730**(115.3 mg，產率45%)。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 912.2。

採用相同程序來製備化合物**1731**。(56.3 mg，產率28%)。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 924.2。

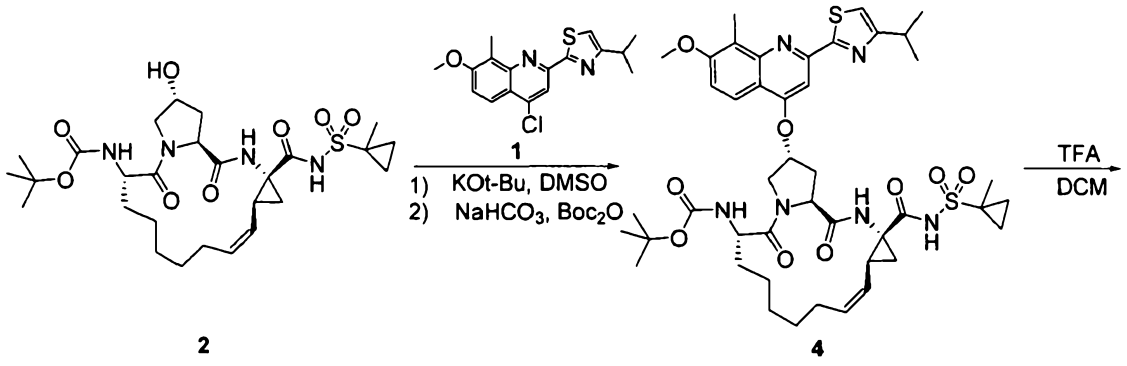
向燒瓶中裝入化合物**1248A**(200 mg，0.22 mmol)、化合物**C23**(60 mg，0.44 mmol)、TEA(90 mg，0.88 mmol)及無水DCM(4 mL)。在室溫下攪拌所得混合物3小時。藉由LCMS監測反應。反應完成後，在減壓下移除溶劑。用製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**1732**(85 mg，產率43%)。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 897.2。

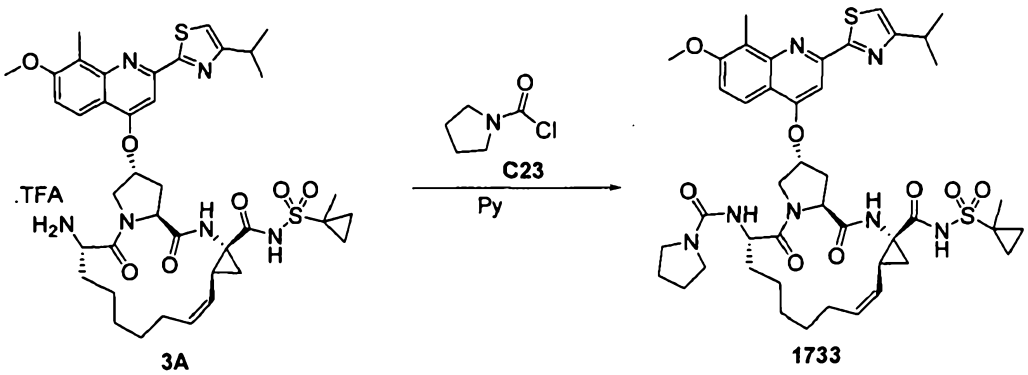
表 24. 化合物 1730-1732

化合物	結構	產量
1730		(115.3 mg，產率 45%)。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 912.2。
1731		(56.3 mg，產率 28%)。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 924.2。
1732		(85 mg，產率 43%)。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 897.2

17.7 合成化合物 1733

流程 17G



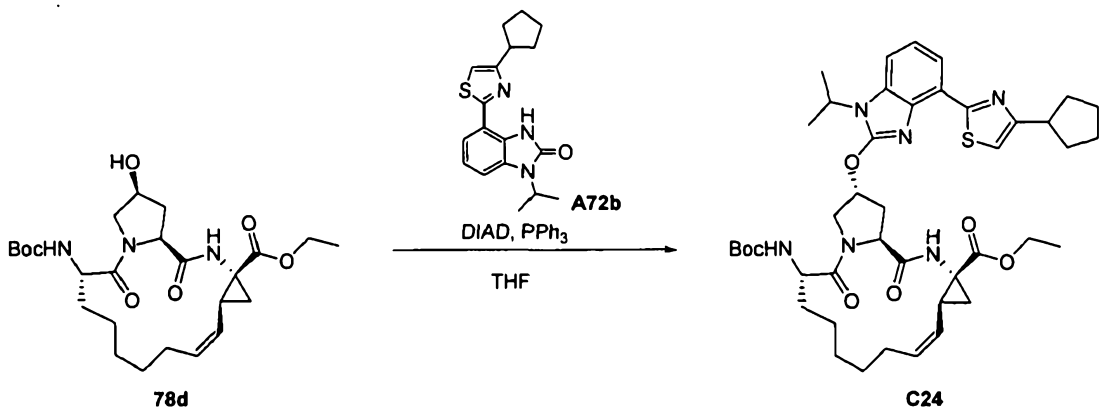


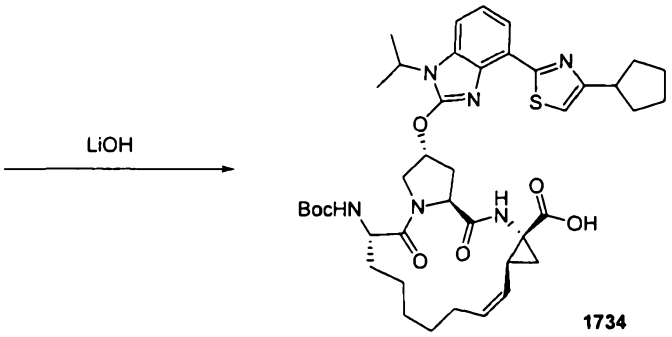
按照流程1A製備化合物**4**(162 mg，產率62%)。亦按照流程1A製備化合物**3A**(60 mg，產率100%)。

在0℃下向化合物**3A**(40 mg，0.045 mmol，1當量)之1 mL吡啶溶液中添加化合物**C23**(8 mg，0.054，1.2當量)。在0℃下攪拌溶液2小時，接著使其升溫至室溫，且再繼續攪拌18小時。LCMS分析顯示反應完成。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用HCl水溶液(1 N)、飽和$NaHCO_3$水溶液及水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且在減壓下移除溶劑。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到化合物**1733**(13.9 mg，產率31%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 876.4。

17.8 合成化合物1734

流程17H





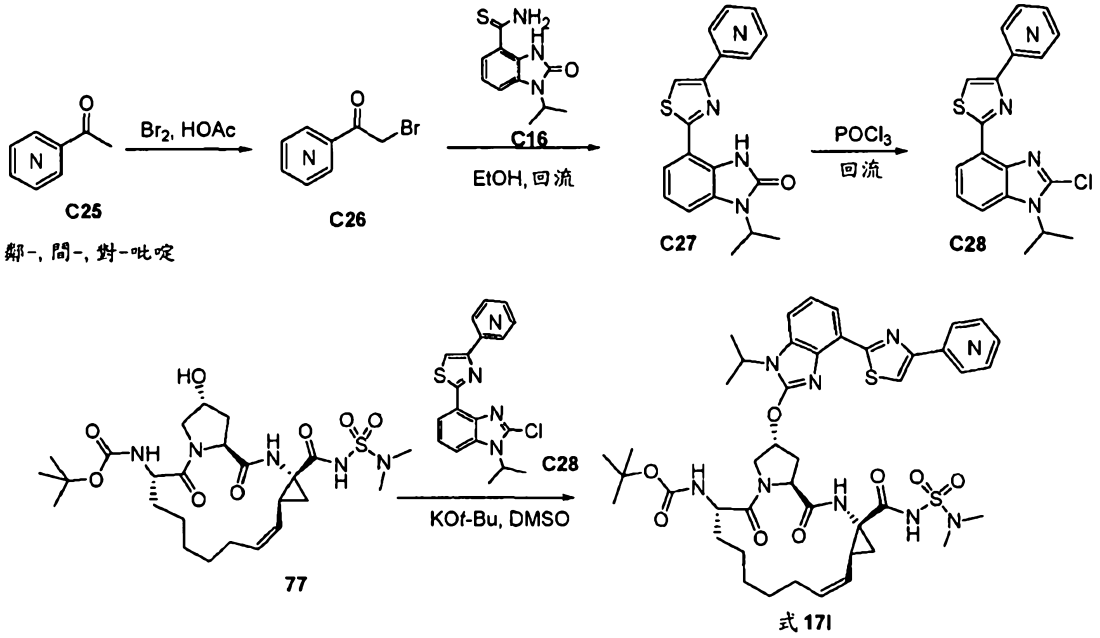
1734

將大環**78d**(150 mg，0.3 mmol)、**A72b**(104 mg，0.3 mmol)、三苯基膦(365 mg，1.5 mmol)及無水四氫呋喃(20 mL)裝入100 mL三頸燒瓶中。使用冰浴冷卻反應混合物且逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD，0.3 mL，1.5 mmol)。移除冷卻浴且在周圍溫度下再持續攪拌3小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)添加至攪拌混合物中，接著再攪拌混合物5分鐘。接著用DCM萃取混合物。合併有機層且在真空中濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之所需化合物**C24**(80 mg，產率33%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 803.5。

使用冰浴冷卻中間物**C24**(80 mg，0.1 mmol)之二噁烷(4 mL)溶液5分鐘。用氫氧化鋰水溶液(1 N，1 mL，1 mmol)逐滴處理攪拌混合物且持續攪拌，使用冰浴維持溫度。添加後，將反應混合物加熱至40℃隔夜。藉由LCMS監測反應進程。用檸檬酸處理混合物直至pH=5，接著用EtOAc萃取混合物。合併有機萃取物，用鹽水洗滌，接著在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之化合物**1734**(67 mg，產率87%)。MS (ESI) m/z $(M+Na)^+$775.3。

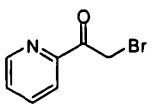
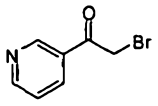
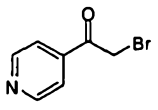
17.9 合成化合物1735-1737

流程17I



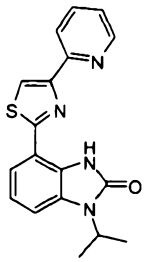
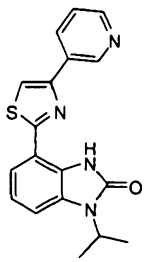
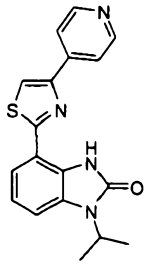
向HBr/HOAc溶液(14 mL)中添加化合物**C25**(1.0 g，8.3 mmol)，接著逐滴添加Br_2(1.45 g，9.09 mmol)。在70℃下加熱所得混合物3小時。反應完成後，使混合物冷卻至室溫，傾倒於己烷中且過濾，得到呈黃色固體狀之化合物**C26**。使用此方法製備化合物**C26a-C26c**。

表25. 化合物C26a-C26c

化合物	結構	產量
C26a		1.1 g，產率67%。黃色固體。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 199.7。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.71 (d, 1H), 8.019-7.973 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 4.99 (s, 2H)。
C26b		1 g，產率60%。黃色固體。MS (ESI) m/z $(M)^+$ 199.7。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.27 (s, 1H), 8.98 (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 5.06 (s, 2H)。
C26c		1.0 g，產率60%。黃色固體。MS (ESI) m/z $(M)^+$ 199.6。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.81 (d, 2H), 8.73 (d, 2H), 5.00 (s, 2H)。

向化合物**C16**(126 mg，0.53 mmol)之EtOH(5 mL)溶液中添加化合物**C26**(460 mg，2.27 mmol)。在氮氣下使混合物回流1小時。反應完成後，在減壓下蒸發溶劑，產生粗產物，藉由製備型TLC純化，得到化合物**C27**。使用此方法製備化合物**C27a-C27c**。

表26. 化合物C27a-C27c

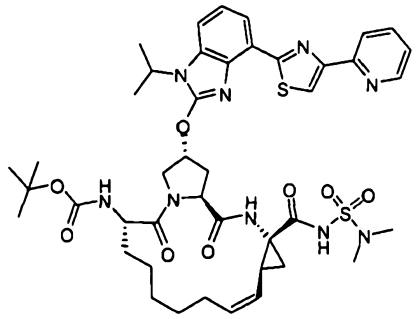
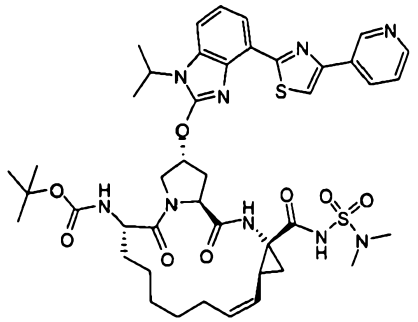
化合物	結構	產量
C27a		110 mg，產率62%。淡黃色固體。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 336.9
C27b		115 mg，產率64%。淡黃色固體。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 336.9
C27c		189 mg，產率72.4%。淡黃色固體。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 337

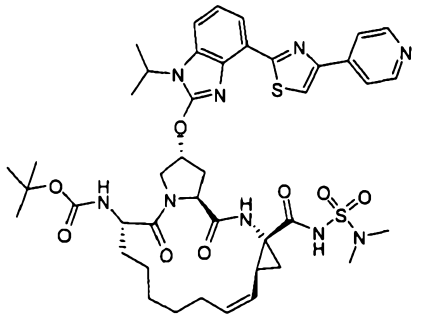
將通用化合物**C27**溶解於$POCl_3$(2 mL)中且在氮氣下使所得混合物回流。反應完成後，移除過量$POCl_3$，接著用冰水溶解混合物並在冷卻下用$NaHCO_3$中和。用EtOAc(30 mL×3)萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，產生粗產物通用化合物**C28**，其直接

用於下一步驟。MS (ESI) m/z $(M)^+$ 355。

向化合物**77**(110 mg，0.193 mmol)之DMSO(4 mL)溶液中添加KO*t*-Bu(200 mg，1.76 mmol)，在0℃下在氮氣下攪拌混合物1小時。隨後，將通用化合物**C28**(70.0 mg，0.193 mmol)添加至攪拌溶液中，在室溫下攪拌混合物1.5小時，接著用冰水處理。藉由添加HCl水溶液(1 M)來中和混合物且用EtOAc(30 mL×3)萃取所得混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，且用製備型HPLC純化。使用此方法製備化合物**1735-1737**。

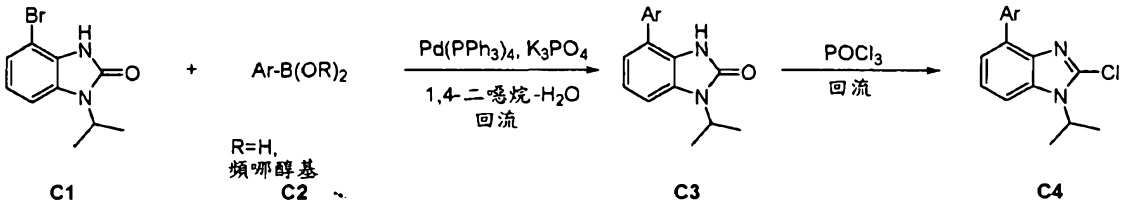
表27. 化合物1735-1737

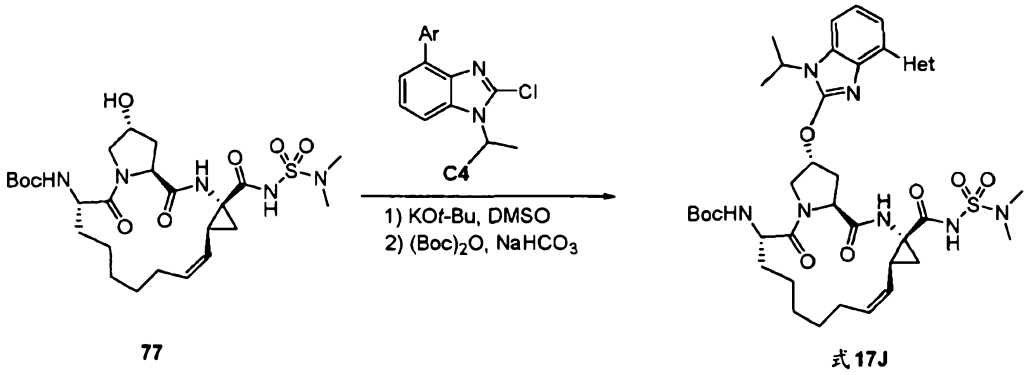
化合物	結構	產量
1735		50.1 mg，產率29%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 890.3。
1736		30.5 mg，產率18%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 890.4。

化合物	結構	產量
1737		70.0 mg，產率40.9%。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 890.3。

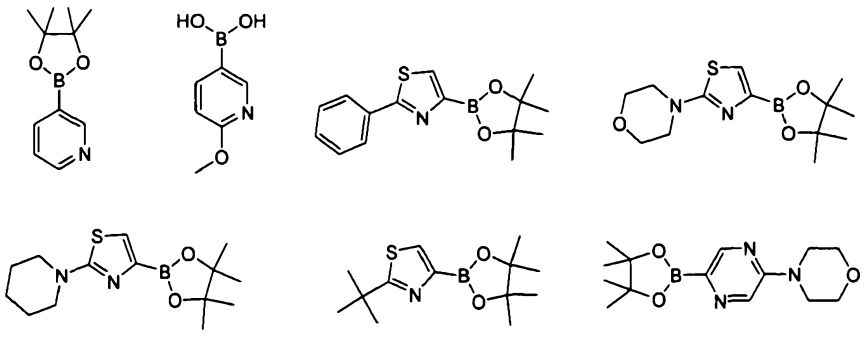
17.10 合成化合物1738-1744

流程17J





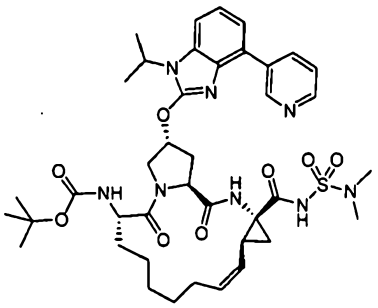
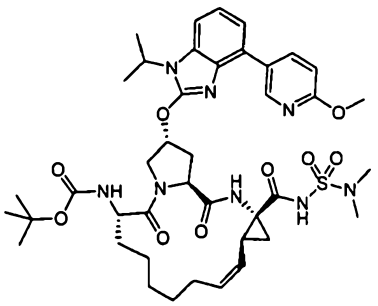
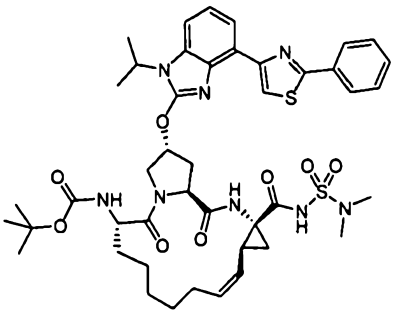
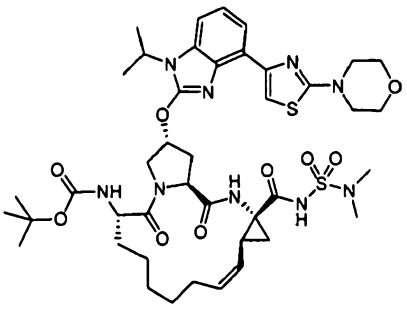
化合物C3及C4之製備按照部分17.1中所述之程序(流程17A)。該程序一般適用於硼酸酯或醑酸，包括(但不限於)以下所示之彼等者。使以下硼酸酯與化合物C1偶合，形成各種C3：

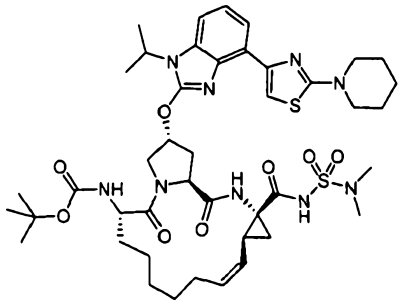
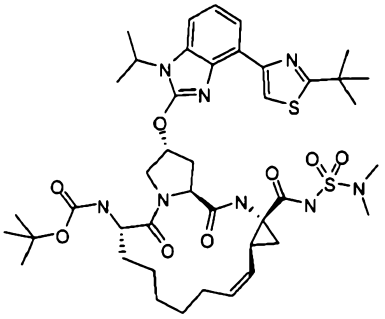
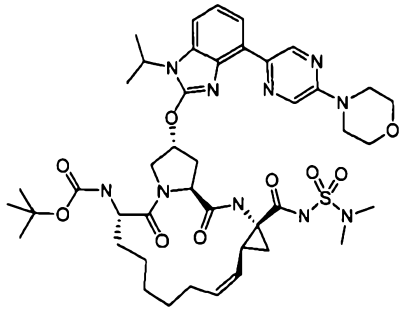


。

式17J之製備按照部分17.1中所述之相同程序，使用化合物77。製備化合物1738-1744。

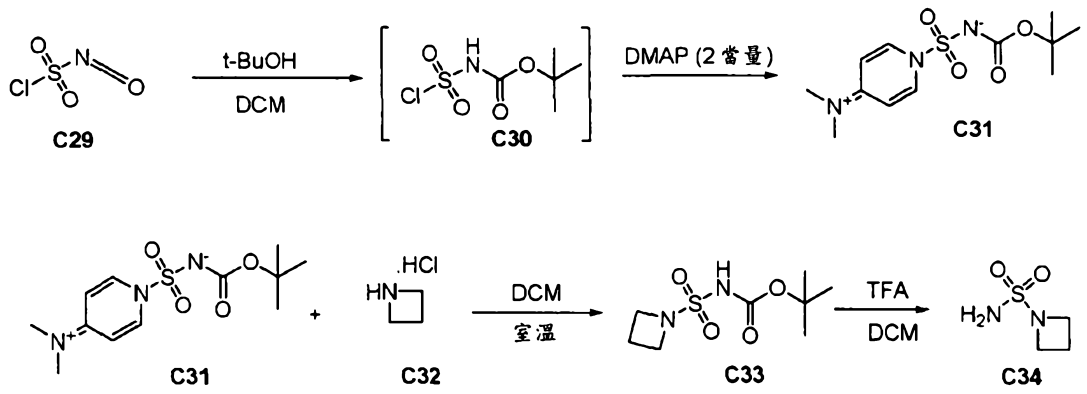
表28. 化合物1738-1744

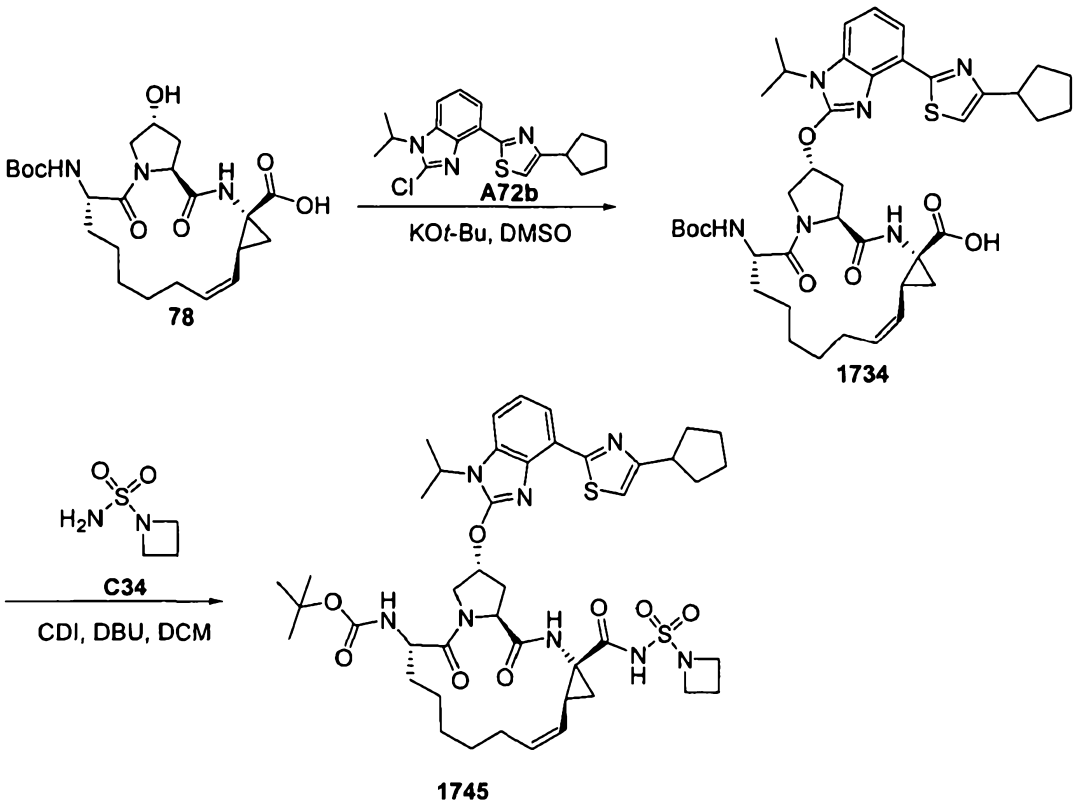
化合物	結構	產量
1738		22.7 mg，產率39.8%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 807.4
1739		27.4 mg，產率40.2%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 837.4
1740		13.3 mg，產率39%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 889.5
1741		9.8 mg，產率17.5%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 898.4

化合物	結構	產量
1742		7.7 mg，產率14%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 896.4
1743		8.2 mg，產率20%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 869.4
1744		11.2 mg，產率32%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 893.4

17.11 合成化合物1745

流程17K





將異氰酸氯磺醯酯**C29**(CSI，2.4 mL，28.25 mmol)逐滴添加至冷的*t*-BuOH(2.1 g，28.25 mmol)之無水CH_2Cl_2(20 mL)溶液中。隨後，添加DMAP(6.9 g，56.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著用水洗滌數次。經無水硫酸鈉乾燥有機層且在真空中濃縮。無色粉末**C31**不經進一步純化即可用於下一步驟中(5 g，產率60%)。

向氮雜環丁烷鹽酸鹽**C32**(260 mg，2.8 mmol)於無水CH_2Cl_2(10 mL)中之混合物中添加TEA(280 mg，2.8 mmol)，隨後添加胺磺醯化劑**C31**(850 mg，2.8 mmol)，得到含有固體之混合物。攪拌5分鐘後，固體逐漸溶解，產生透明且接近無色之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜。17小時後，TLC指示反應完成(CH_2Cl_2/MeOH=9/1)。在真空中濃縮混合物，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(溶離

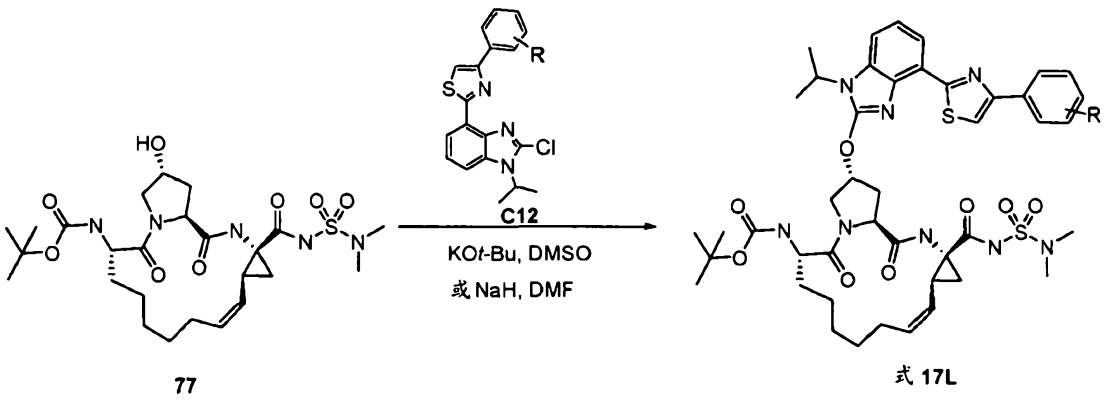
劑：CH_2Cl_2/MeOH=20/1至10/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**C33**(470 mg，產率71%)。

將化合物**C33**(1 g，4.2 mmol)溶解於TFA/DCM(V/V=1/1，15 mL)中並在室溫下攪拌2小時。在真空中蒸發反應混合物，產生黃色殘餘物。用乙醚處理殘餘物且沈澱出白色固體。藉由過濾收集固體**C34**且白色粉末不經進一步純化即可直接使用(470 mg，82%)。**^{1}H NMR** (400 MHz, 丙酮-d_6) δ 2.13-2.20 (m, 2H), 3.78 (t, 4H), 6.07 (br s, 2 H)。

如先前所述製備中間物**1734**。在氮氣氛圍下在回流下將化合物**1734**(140 mg，0.18 mmol)及CDI(117 mg，0.72 mmol)於無水DCM(25 mL)中之溶液攪拌4小時，接著添加環丙基磺醯胺**C34**(98 mg，0.72 mmol)及DBU(219 mg，0.88 mmol)。在回流下攪拌所得混合物隔夜。濃縮反應溶液，用EtOAc萃取且用鹽水洗滌。收集有機相且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化出呈淡黃色固體狀之最終化合物**1745**(63 mg，39%)，MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 893.4。

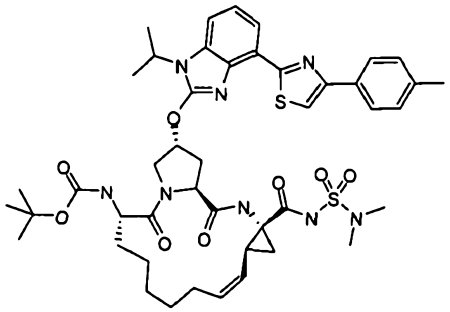
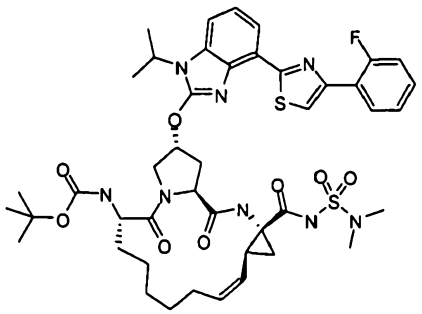
17.12 合成化合物1746-1754

流程17L



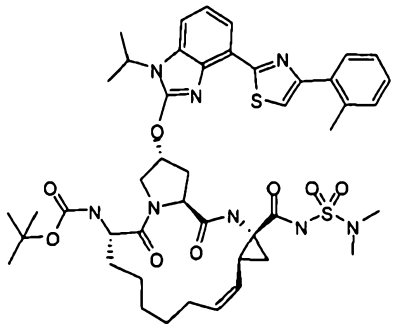
式17L之製備按照流程17C。經由此方法，使用KOt-Bu及DMSO製備化合物1746-1747。

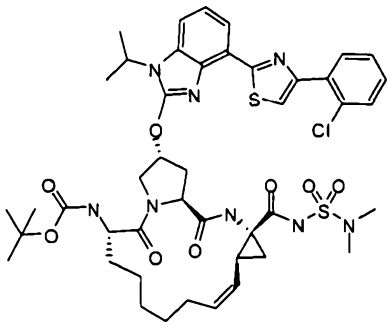
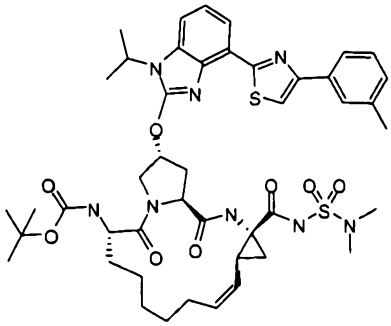
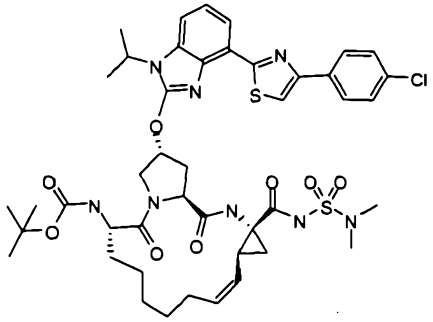
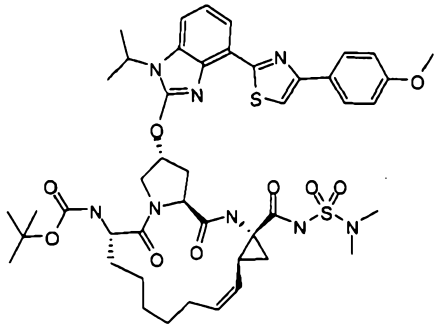
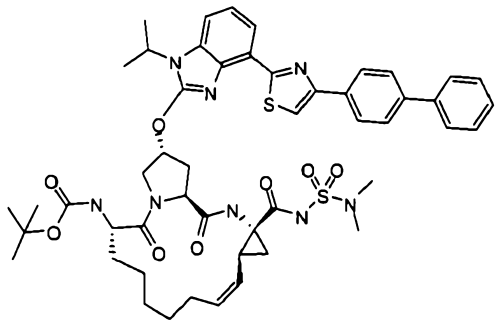
表29. 化合物1746-1747

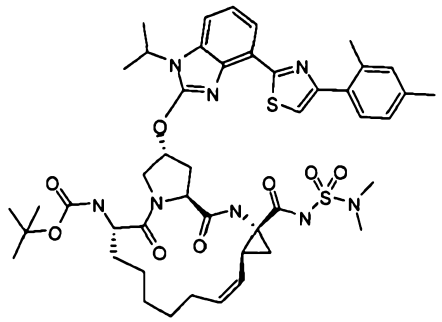
化合物	結構	產量
1746		9.3 mg，產率15%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 903.2
1747		15 mg，產率24%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 907.3

按照如對於合成化合物207所述之相同程序，使用NaH及DMF製備化合物1748-1754。

表30. 化合物1748-1754

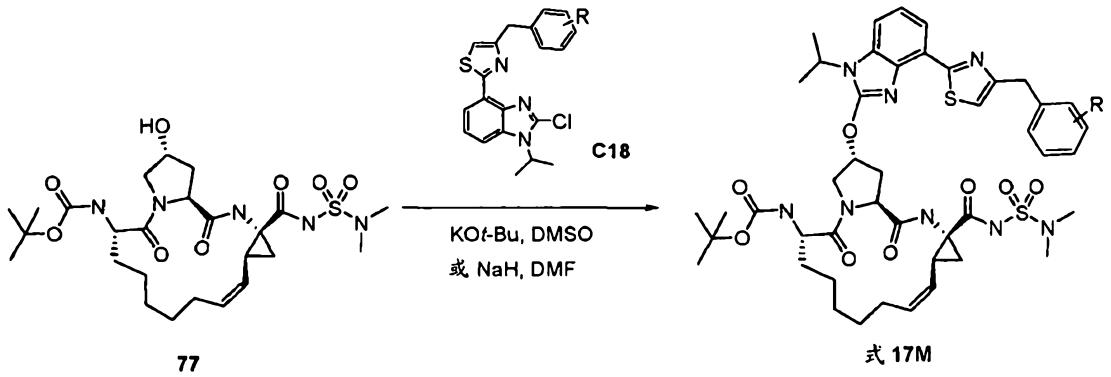
化合物	結構	產量
1748		14 mg，產率22%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 903.2

化合物	結構	產量
1749		16 mg，產率27%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 923.3
1750		10 mg，產率13%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 903.2
1751		15.3 mg，產率20%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 923.2
1752		11.6 mg，產率15%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 919.2
1753		16 mg，產率19%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 965.2

化合物	結構	產量
1754		16 mg，產率20%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 917.3

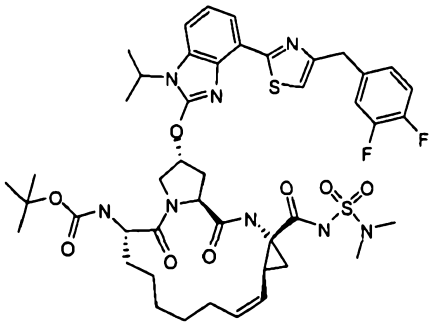
17.13 合成化合物1755-1761

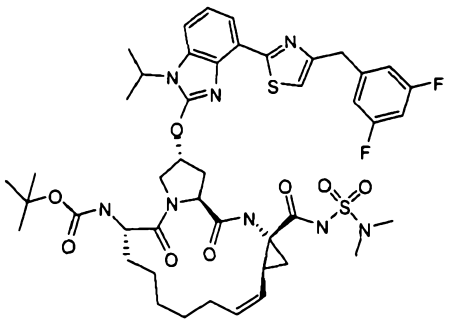
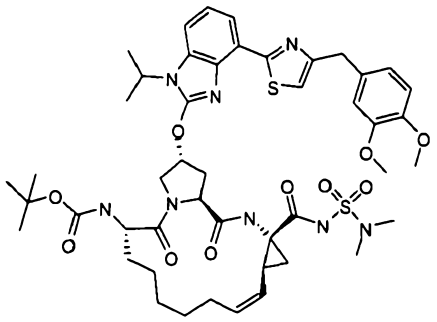
流程17M



式17M之製備按照流程17C。使用KOt-Bu及DMSO製備化合物1755-1757。

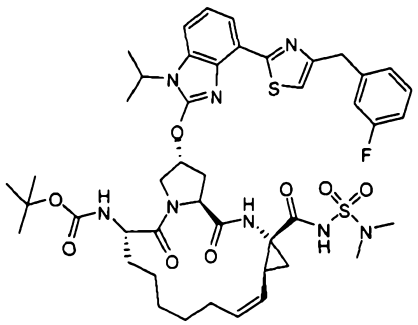
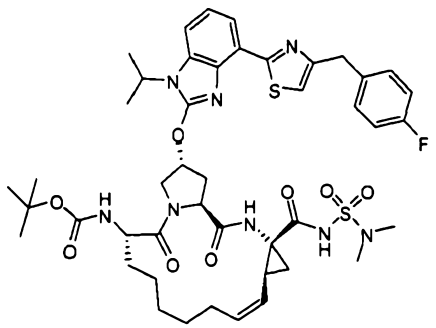
表31. 化合物1755-1757

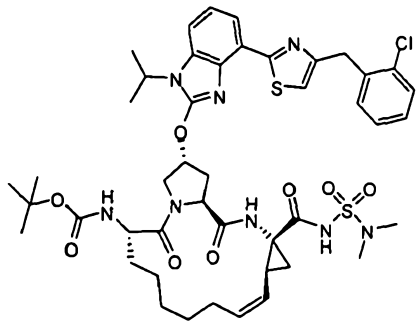
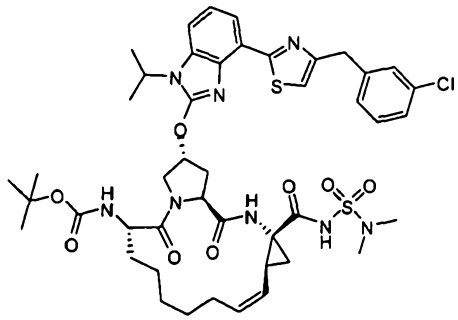
化合物	結構	產量
1755		20 mg，產率25%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 939.3

化合物	結構	產量
1756		20 mg，產率25%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 939.3
1757		12.2 mg，產率15%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 963.2

與合成化合物**207**類似，使用NaH及DMF製備化合物**1758-1761**。

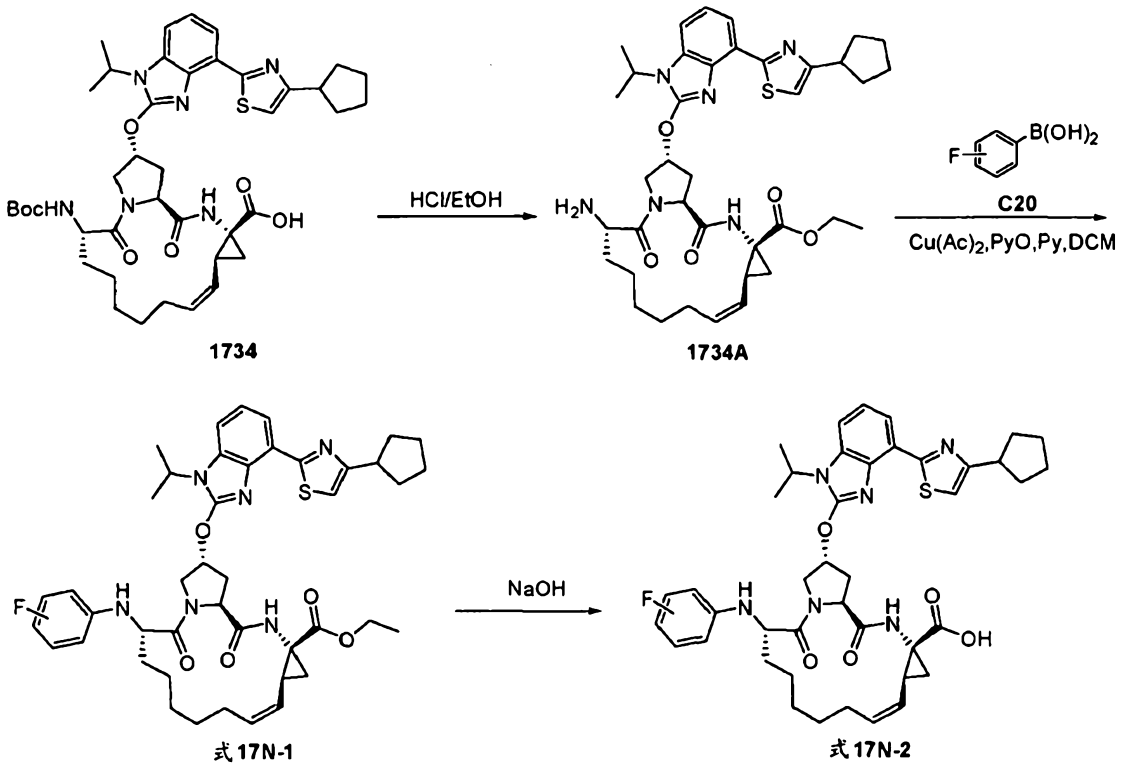
表32. 化合物1758-1761

化合物	結構	產量
1758		10.9 mg，產率14%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 921.3
1759		16.4 mg，產率21%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 921.3

化合物	結構	產量
1760		21.6 mg，產率26%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 937.3
1761		17.8 mg，產率22%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 937.3

17.14 合成化合物1762-1763

流程17N

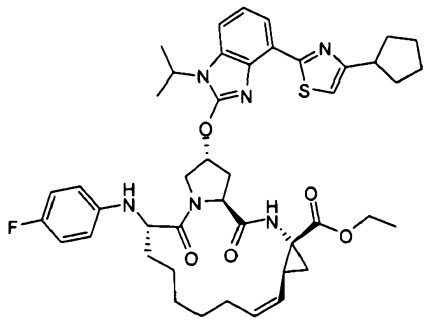
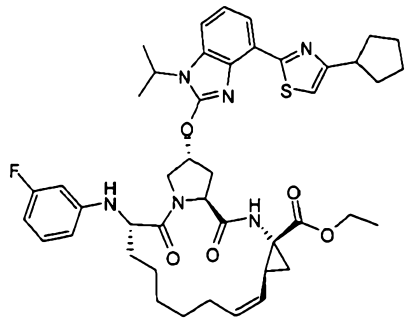


向化合物**1734**(600 mg，0.77 mmol)之HCl/二噁烷(12 mL)溶液中添加EtOH(5 mL)，在周圍溫度下攪拌所得溶液

2天。隨後，在真空中蒸發溶液，產生呈無色固體狀之化合物**1734A**。化合物**1734A**直接用於下一步驟。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 703.3。

在室溫下在氧氣氛圍下將化合物**1734A**(250 mg，0.35 mmol)、通用化合物**C20**(149 mg，1 mmol)、$Cu(OAc)_2$(181 mg，1 mmol)、吡啶(276 mg，3.5 mmol)、N-氧化吡啶(340 mg，3.5 mmol)及分子篩(4Å)於二氯甲烷(15 mL)中之混合物攪拌2天。藉由LCMS監測反應。反應完成後，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物並過濾。用鹽水洗滌濾液，經無水硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。用製備型TLC純化殘餘物，得到式**17N-1**。製備化合物**17N-1a**及**17N-1b**。

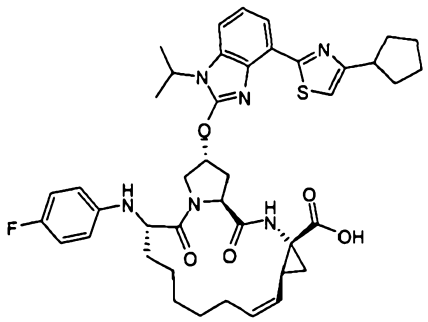
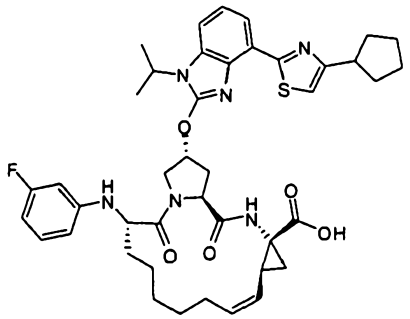
表33. 化合物17N-1a-17N-1b

化合物	結構	產量
17N-1a		120 mg，產率42%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 797.5。
17N-1b		140 mg，產率49%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 797.4

將NaOH(10當量)添加至式**17N-1**化合物於MeOH及水(v/v=5:1)中之溶液中。在周圍溫度下攪拌所得溶液隔夜。

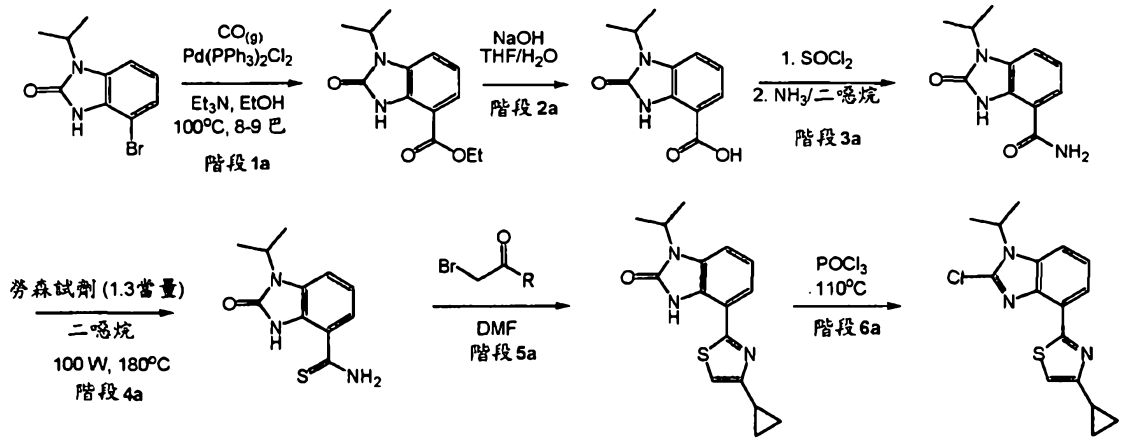
濃縮混合物且用HCl水溶液(1 M)處理直至達到pH=5~6。用EtOAc(50 mL×3)萃取所得混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由製備型TLC純化最終式**17N-2**化合物。製備化合物**1762-1763**。

表34. 化合物1762-1763

化合物	結構	產量
1762		121.7 mg，產率19%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 769.3
1763		31.2 mg，產率23%。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 769.3

17.15 合成化合物1764-1778

流程17O



階段1a：將1-異丙基-2-側氧基-4-溴-苯并咪唑(32.6 g，0.123 mmol，1當量)、三乙胺(58 g，0.564 mol，4.5當量)及乙醇(800 mL)裝入2 L壓力容器中。添加二氯化雙(三苯基膦)鈀(4.4 g，6.26 mmol，5 mol%)且在100℃下在10巴一氧化碳下加熱反應混合物15小時。使反應混合物冷卻至室溫且釋放壓力。藉由LCMS檢查反應，顯示25%轉化率。過濾反應混合物，移除少量黑色固體。添加新鮮催化劑(5 mol%)及三乙胺(50 mL)且在100℃下在8.5巴一氧化碳下再加熱反應混合物15小時。等分試樣之LCMS分析顯示轉化率已達到74%。過濾反應混合物，移除額外黑色固體。添加新鮮催化劑(5 mol%)且在100℃下在8.5巴一氧化碳下再加熱反應混合物15小時。等分試樣之LCMS分析顯示反應完成。在真空中移除溶劑且用乙酸乙酯(300 mL)稀釋殘餘物。用1 M鹽酸(300 mL)、水(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯/庚烷梯度純化殘餘物。合併相關溶離份後，在真空中移除溶劑，得到25.6 g(78%產率)呈自由流動淺黃色固體狀之所需化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.03 (br. s., 1 H) 7.65 (dd, *J*=8.09, 0.92 Hz, 1 H) 7.29 (d, *J*=8.39 Hz, 1 H) 7.09 (t, *J*=8.01 Hz, 1 H) 4.74 (spt, *J*=7.02 Hz, 1 H) 4.44 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 1.55 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H) 1.43 (t, *J*=7.17 Hz, 3 H)。LC-MS：純度90% (UV), t_R 1.86分鐘，m/z $[M+H]^+$ 248.95 (MET/CR/1278)。

階段2a：將1-異丙基-2-側氧基-苯并咪唑-4-甲酸乙酯(25.6 g，0.101 mmol，1當量)、水(125 mL)及四氫呋喃(250 mL)裝入1 L圓底燒瓶中。經5分鐘分批添加氫氧化鈉(44.9 g，1.01 mol，10當量)且在70℃下加熱所得反應混合物5小時，此時藉由LCMS分析未偵測到起始物質。使兩相反應混合物冷卻至室溫且分離各相。用鹽酸使水相酸化至pH=2，接著用異丙醇/氯仿混合物(3:1，100 mL)萃取兩次。合併有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，得到22.4 g(99%產率)呈淺粉紅固體狀之所需標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.09 (br. s., 1 H) 10.56 (br. s., 1 H) 7.48 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.06 (t, J=7.93 Hz, 1 H) 4.60 (spt, J=6.97 Hz, 1 H) 1.44 (d, J=7.02 Hz, 6 H)。LC-MS：純度95% (UV), t_R 1.54分鐘，m/z $[M+H]^+$ 220.95 (MET/CR/1278)。

階段3a：將1-異丙基-2-側氧基-苯并咪唑-4-甲酸(2.855 g，12.96 mmol，1.0當量)裝入100 mL圓底燒瓶中且將該燒瓶置於冰浴上。分批添加亞硫醯氯(28 mL)且在周圍溫度下攪拌反應混合物15小時。在真空中移除亞硫醯氯且用無水二噁烷(20 mL)稀釋殘餘物。經10分鐘逐滴添加氨之二噁烷溶液(0.5 M，39 mL，19.44 mmol，1.5當量)。接著在周圍溫度下再攪拌反應混合物15小時。在真空中移除溶劑且用水(20 mL)及二噁烷(5 mL)濕磨殘餘物，導致沈澱出固體，藉由過濾收集。進一步在高度真空下乾燥4小時後，分離出呈米色固體狀之3.68 g(94%)所需化合物。^{1}H NMR

(500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.66 (br. s., 1 H) 7.26 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.18 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.07 (m, *J*=7.78, 7.78 Hz, 1 H) 6.00 (br. s., 2 H) 4.75 (spt, *J*=6.99 Hz, 1 H) 1.55 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H)。LC-MS：純度92% (UV), t_R 1.38分鐘，m/z $[M+H]^+$ 219.90 (MET/CR/1278)。

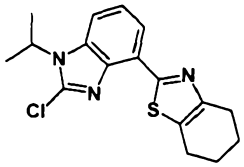
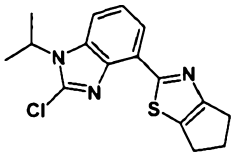
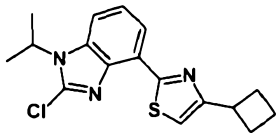
階段4a：將1-異丙基-2-側氧基-苯并咪唑-4-甲酸醯胺(1.67 g，8.0 mmol，1.0當量)及二噁烷(18 mL)裝入壓力管中。添加勞森試劑(2.46 g，6.0 mmol，0.8當量)且在85℃下加熱反應混合物50分鐘。使反應混合物冷卻至周圍溫度且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯/庚烷梯度來純化殘餘物，產生1.35 g(51%經校正產率)呈黃色油狀物之所需產物，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.66 (br. s., 1 H) 7.26 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.18 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.07 (m, *J*=7.78, 7.78 Hz, 1 H) 6.00 (br. s., 2 H) 4.75 (spt, *J*=6.99 Hz, 1 H) 1.55 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H)。LC-MS：純度68% (UV), t_R 1.52分鐘，m/z $[M+H]^+$ 235.95 (MET/CR/1278)。

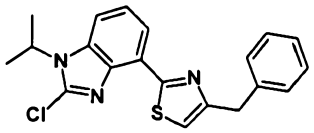
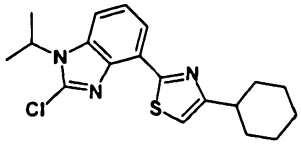
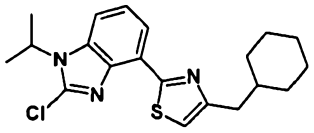
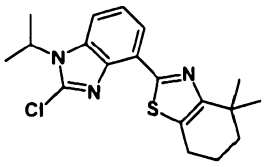
階段5a：將1-異丙基-2-側氧基-苯并咪唑-4-硫代甲酸醯胺(200 mg，0.85 mmol，1.0當量)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)裝入10 mL小瓶中。添加1-環丙基-2-溴乙酮(138 mg，0.85 mmol，1.0當量)且在周圍溫度下攪拌反應混合物15小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(2 mL)且用乙酸乙酯(3×2 mL)萃取反應混合物。合併有機萃取物，用水(2×2 mL)洗

滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生125 mg(45%產率)呈黃色油狀物之所需產物，其不經任何進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.65 (br. s., 1 H) 7.38 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.10-7.18 (m, 1 H) 7.00-7.10 (m, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 4.70-4.82 (m, 1 H) 1.99-2.22 (m, 1 H) 1.56 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H) 1.05-1.16 (m, 2 H) 0.89-1.04 (m, 2 H)。LC-MS：純度92% (UV), t_R 2.31分鐘，m/z $[M+H]^+$ 299.95 (MET/CR/1278)。

階段6a：在85℃下加熱1-異丙基-2-側氧基-4-(4-環丙基-噻唑-2-基)-1,3-二氫-苯并咪唑(400 mg，1.0 mmol，1.0當量)及氧氯化磷(4 mL)15小時。使反應混合物冷卻至周圍溫度且在真空中移除溶劑。將碳酸鉀水溶液(5 mL)添加至殘餘物中，接著添加更多碳酸鉀溶液直至pH=7。用乙酸乙酯(3×2 mL)萃取水相。合併有機萃取物，用碳酸鉀水溶液(2 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生191 mg(40%產率)呈棕色油狀物之所需產物，其不經任何進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.23 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.34 (t, *J*=8.01 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 4.96 (spt, *J*=6.99 Hz, 1 H) 2.13-2.24 (m, 1 H) 1.68 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H) 0.93-1.04 (m, 4 H)。LC-MS：純度87% (UV), t_R 2.52分鐘，m/z $[M+H]^+$ 318.00 (MET/CR/1278)。製備化合物**C35a-C35g**。

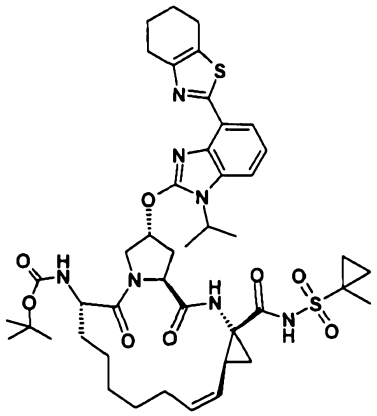
表 35. 化合物 C35a-C35g

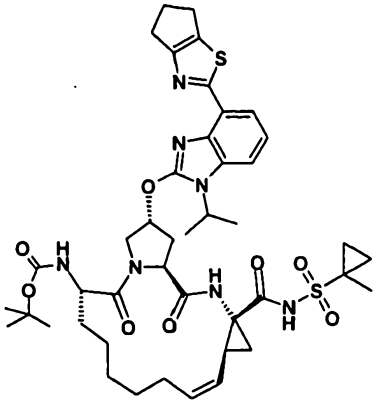
化合物	結構	產量
1-異丙基-4-(5,6-二氫-4H-環己二烯并噻唑-2-基]-苯并咪唑 (C35a)		94 mg(73%產率)，呈棕色油狀物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.47 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.68 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.45 (t, *J*=8.09 Hz, 1 H) 4.97 (spt, *J*=6.97 Hz, 1 H) 3.06 (br. s., 2 H) 2.86 (br. s., 2 H) 1.89-1.98 (m, 4 H) 1.69 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H)。LC-MS：純度90% (UV), t_R 2.55分鐘，m/z $[M+H]^+$ 332.35 (MET/CR/1278)。
1-異丙基-4-(5,6-二氫-4H-環戊二烯并噻唑-2-基]-苯并咪唑 (C35b)		68 mg(70%產率)，呈棕色油狀物。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.40 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.77 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H) 7.53 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H) 5.00 (spt, *J*=6.97 Hz, 1 H) 3.26 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H) 3.09 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H) 2.73 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H) 1.72 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H)。LC-MS：純度60% (UV), t_R 2.46分鐘，m/z $[M+H]^+$ 318.35 (MET/CR/1278)。
1-異丙基-2-氯-4-(4-環丁基噻唑-2-基)-苯并咪唑 (C35c)		169 mg(99%產率)，呈棕色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.47 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.41 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 4.97 (spt, *J*=6.97 Hz, 1 H) 3.96 (quin, *J*=8.54 Hz, 1 H) 2.46-2.56 (m, 2 H) 2.25-2.35 (m, 2 H) 2.03-2.16 (m, 1 H) 1.90-1.99 (m, 1 H) 1.68 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H)。LC-MS：純度89% (UV), t_R 2.67分鐘，m/z $[M+H]^+$ 332.40 (MET/CR/1278)。

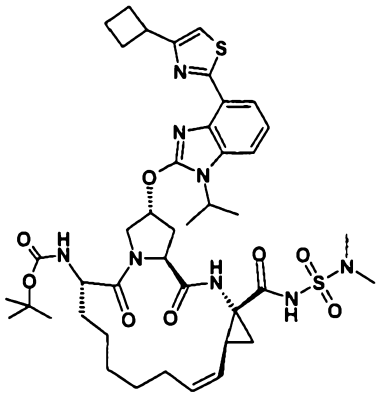
化合物	結構	產量
1-異丙基-2-氯-4-(4-苯甲基噻唑-2-基)-苯并咪唑 (C35d)		399 mg(80%產率)，呈棕色油狀物。LC-MS：純度84% (UV), t_R 2.65分鐘，m/z $[M+H]^+$ 368.35 (MET/CR/1278)。
1-異丙基-2-氯-4-(4-環己基噻唑-2-基)-苯并咪唑 (C35e)		366 mg(75%產率)，呈棕色油狀物。LC-MS：純度78% (UV), t_R 2.89分鐘，m/z $[M+H]^+$ 360.10 (MET/CR/1278)。
1-異丙基-2-氯-4-(4-環己基甲基噻唑-2-基)-苯并咪唑 (C35f)		208 mg(82%產率)，呈棕色油狀物。LC-MS：純度87% (UV), t_R 2.96分鐘，m/z $[M+H]^+$ 374.40 (MET/CR/1278)。
1-異丙基-4-(5,6-二氫-4H-(二甲基)環己二烯并噻唑-2-基]-苯并咪唑 (C35g)		435 mg(93%產率)，呈棕色油狀物。LC-MS：純度57% (UV), t_R 2.86分鐘，m/z $[M+H]^+$ 360.10 (MET/CR/1278)。

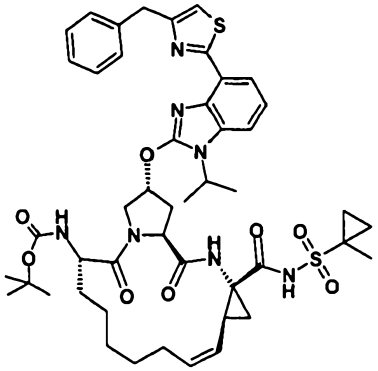
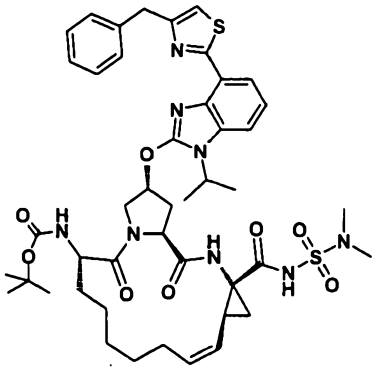
按照製備化合物**1201**之程序製備化合物**1764-1774**及**1776-1780**。根據合成化合物**1218**之方法合成化合物**1315**。

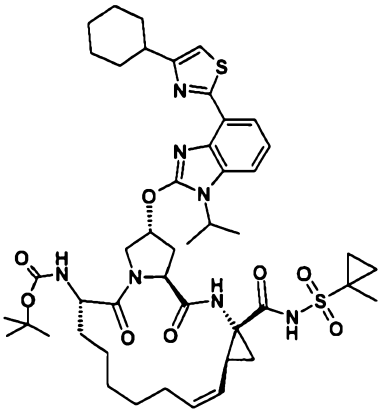
表36. 化合物1755-1757。

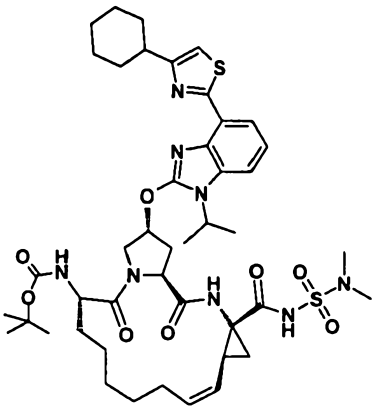
化合物	結構	產量
1764		在製備型HPLC後，44 mg(30%產率)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.11 (br. s., 1 H) 8.07 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.25-7.28 (m, 1 H) 7.20 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 6.77 (br. s., 1 H) 5.97 (br. s., 1 H) 5.74 (q, J=8.90 Hz, 1 H) 5.06 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 5.03 (t, J=9.77 Hz, 1 H) 4.56-4.67 (m, 2 H) 4.53 (d, J=11.90 Hz, 1 H) 4.28-4.36 (m, 1 H) 4.16 (dd, J=11.67, 3.43 Hz, 1 H) 2.90 (d, J=5.34 Hz, 4 H) 2.79-2.87 (m, 1 H) 2.69-2.79 (m, 1 H) 2.51-2.61 (m, 1 H) 2.28 (q, J=8.54 Hz, 1 H) 1.86-1.96 (m, 6 H) 1.75-1.83 (m, 2 H) 1.58-1.63 (m, 1 H) 1.54 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.50-1.53 (m, 2 H) 1.50 (s, 3 H) 1.44-1.48 (m, 2 H) 1.38-1.44 (m, 1 H) 1.35 (s, 9 H) 1.27-1.33 (m, 2 H) 1.13-1.23 (m, 1 H) 0.79-0.86 (m, 2 H)。LC-MS：純度99% (UV), t_R 4.71分鐘，m/z $[M+H]^+$ 878.20 (MET/CR/1426)。HRMS: 實驗值：878.3940, $C_{44}H_{59}N_7O_8S_2$ $(M+H)^+$之計算值: 878.3945。

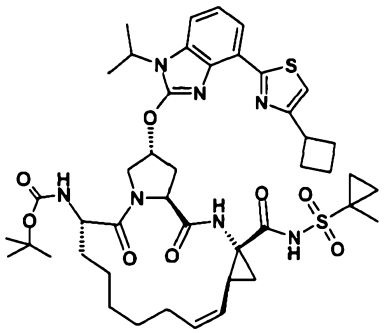
化合物	結構	產量
1765		在製備型HPLC後，8.2 mg(5.6%產率)，呈白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.13 (br. s., 1 H) 8.08 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.21 (m, J=7.78, 7.78 Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 5.96 (br. s., 1 H) 5.74 (q, J=9.00 Hz, 1 H) 4.98-5.09 (m, 2 H) 4.55-4.67 (m, 2 H) 4.52 (d, J=11.75 Hz, 1 H) 4.28-4.37 (m, 1 H) 4.20 (dd, J=11.44, 3.66 Hz, 1 H) 2.98-3.08 (m, 2 H) 2.96 (t, J=7.25 Hz, 2 H) 2.80-2.89 (m, 1 H) 2.70-2.79 (m, 1 H) 2.50-2.61 (m, 3 H) 2.27 (q, J=8.44 Hz, 1 H) 1.86-1.97 (m, 2 H) 1.74-1.86 (m, 2 H) 1.58-1.63 (m, 1 H) 1.54 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.50-1.53 (m, 1 H) 1.50 (s, 3 H) 1.44-1.49 (m, 3 H) 1.39-1.44 (m, 1 H) 1.36 (s, 9 H) 1.24-1.33 (m, 2 H) 1.14-1.24 (m, 1 H) 0.79-0.87 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.79 分鐘，m/z $[M+H]^+$ 864.20 (MET/CR/1426)。HRMS: 實驗值：864.3799, $C_{43}H_{57}N_7O_8S_2$ $(M+H)^+$之計算值: 864.3788。

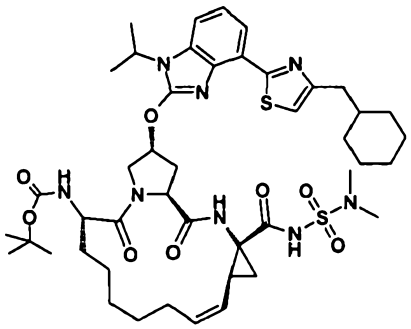
化合物	結構	產量
1766		在製備型HPLC後，128 mg(35%產率)，呈米色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.02 (br. s., 1 H) 8.15 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.22 (t, J=7.93 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 6.70 (br. s., 1 H) 5.93-6.00 (m, 1 H) 5.76 (q, J=9.00 Hz, 1 H) 4.99-5.09 (m, 2 H) 4.55-4.67 (m, 2 H) 4.52 (d, J=11.44 Hz, 1 H) 4.27-4.35 (m, 1 H) 4.16 (dd, J=11.75, 3.97 Hz, 1 H) 3.79 (quin, J=8.54 Hz, 1 H) 2.89 (s, 6 H) 2.73-2.87 (m, 2 H) 2.52-2.66 (m, 1 H) 2.39-2.48 (m, 2 H) 2.29-2.39 (m, 2 H) 2.22 (q, J=8.34 Hz, 1 H) 2.00-2.12 (m, 1 H) 1.84-2.00 (m, 3 H) 1.73-1.84 (m, 1 H) 1.55 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.39-1.52 (m, 5 H) 1.36 (s, 9 H) 1.25-1.34 (m, 2 H) 1.13-1.23 (m, 1 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.94 分鐘，m/z $[M+H]^+$ 867.25 (MET/CR/1426)。HRMS: 實驗值：867.3909, $C_{42}H_{58}N_8O_8S_2$ $(M+H)^+$之計算值: 867.3897。

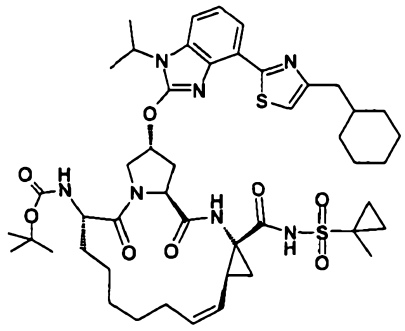
化合物	結構	產量
1767		在製備型HPLC後，132 mg(37%產率)，呈乳膏狀固體。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.06 (br. s., 1 H) 8.15 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.31-7.39 (m, 4 H) 7.28-7.31 (m, 1 H) 7.18-7.26 (m, 2 H) 6.90 (s, 1 H) 6.65 (br. s., 1 H) 5.96 (br. s., 1 H) 5.73 (q, J=8.95 Hz, 1 H) 4.92-5.09 (m, 2 H) 4.56-4.69 (m, 2 H) 4.46-4.56 (m, 1 H) 4.28-4.35 (m, 1 H) 4.26 (s, 2 H) 4.08-4.18 (m, 1 H) 2.72-2.90 (m, 2 H) 2.47-2.63 (m, 1 H) 2.26 (q, J=8.60 Hz, 1 H) 1.85-1.98 (m, 2 H) 1.72-1.85 (m, 2 H) 1.59-1.69 (m, 1 H) 1.55 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.49 (s, 3 H) 1.40-1.52 (m, 5 H) 1.36 (br. s., 9 H) 1.23-1.34 (m, 2 H) 1.05-1.24 (m, 1 H) 0.82 (br. s., 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.00分鐘，m/z $[M+H]^+$ 914.20 (MET/CR/1426)。
1768		在製備型HPLC後，126 mg(35%產率)，呈乳膏狀固體。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (br. s., 1 H) 8.13-8.18 (m, 1 H) 7.31-7.38 (m, 4 H) 7.28-7.31 (m, 1 H) 7.18-7.26 (m, 2 H) 6.91 (s, 1 H) 6.60 (br. s., 1 H) 5.89-5.99 (m, 1 H) 5.67-5.81 (m, 1 H) 4.94-5.09 (m, 2 H) 4.47-4.67 (m, 3 H) 4.27-4.34 (m, 1 H) 4.26 (s, 2 H) 4.07-4.19 (m, 1 H) 2.89 (s, 6 H) 2.72-2.86 (m, 2 H) 2.50-2.63 (m, 1 H) 2.22 (q, J=8.70 Hz, 1 H) 1.84-1.96 (m, 2 H) 1.71-1.83 (m, 1 H) 1.58-1.68 (m, 1 H) 1.53-1.56 (m, 6 H) 1.39-1.52 (m, 5 H) 1.36 (s, 9 H) 1.21-1.34 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.95分鐘，m/z $[M+H]^+$ 903.55 (MET/CR/1426)。HRMS: 實驗值：903.3890, $C_{45}H_{58}N_8O_8S_2$ $(M+H)^+$之計算值: 903.3897。

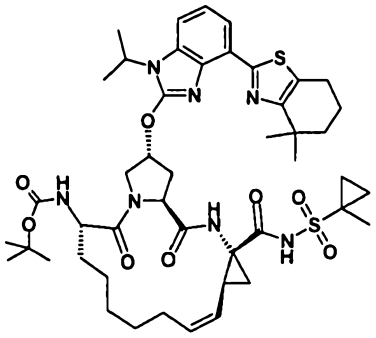
化合物	結構	產量
1769		在製備型HPLC後，74 mg(21%產率)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.07 (br. s., 1 H) 8.14 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.28-7.31 (m, 1 H) 7.18-7.24 (m, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 6.66 (br. s., 1 H) 5.98 (br. s., 1 H) 5.74 (q, J=8.93 Hz, 1 H) 4.96-5.09 (m, 2 H) 4.56-4.68 (m, 2 H) 4.52 (d, J=13.40 Hz, 1 H) 4.27-4.37 (m, 1 H) 4.10-4.22 (m, 1 H) 2.85-2.94 (m, 1 H) 2.74-2.85 (m, 2 H) 2.49-2.61 (m, 1 H) 2.26 (q, J=8.88 Hz, 1 H) 2.20 (d, J=11.66 Hz, 2 H) 1.90-1.99 (m, 2 H) 1.83-1.89 (m, 2 H) 1.79 (br. s., 2 H) 1.60-1.70 (m, 1 H) 1.53-1.57 (m, 1 H) 1.55 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 1.50 (s, 3 H) 1.50 (br. s., 9 H) 1.36 (br. s., 9 H) 1.24-1.34 (m, 3 H) 1.06-1.26 (m, 1 H) 0.76-0.87 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.25分鐘，m/z $[M+H]^+$ 906.35 (MET/CR/1426)。HRMS: 實驗值：906.4272, $C_{46}H_{63}N_7O_8S_2$ $(M+H)^+$之計算值: 906.4258。

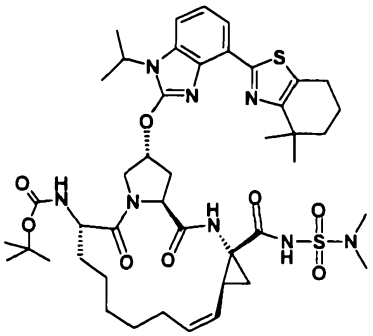
化合物	結構	產量
1770		在製備型HPLC後，91 mg(26%產率)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.99 (br. s., 1 H) 8.16 (d, J=7.57 Hz, 1 H) 7.29-7.32 (m, 1 H) 7.19-7.26 (m, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.65 (br. s., 1 H) 5.94-6.02 (m, 1 H) 5.77 (q, J=8.99 Hz, 1 H) 4.97-5.12 (m, 2 H) 4.56-4.69 (m, 2 H) 4.53 (d, J=11.51 Hz, 1 H) 4.25-4.37 (m, 1 H) 4.11-4.23 (m, 1 H) 2.91 (s, 6 H) 2.86-2.94 (m, 1 H) 2.73-2.86 (m, 2 H) 2.52-2.65 (m, 1 H) 2.16-2.29 (m, 3 H) 1.84-1.97 (m, 4 H) 1.73-1.83 (m, 2 H) 1.62-1.70 (m, 1 H) 1.56 (d, J=6.94 Hz, 6 H) 1.40-1.54 (m, 8 H) 1.38 (br. s., 9 H) 1.33 (br. s., 3 H) 1.11-1.26 (m, 1 H)。LC-MS：純度99% (UV), t_R 5.19分鐘，m/z $[M+H]^+$ 895.85 (MET/CR/1426)。HRMS: 實驗值：895.4191, $C_{44}H_{62}N_8O_8S_2$ $(M+H)^+$之計算值: 895.4210。

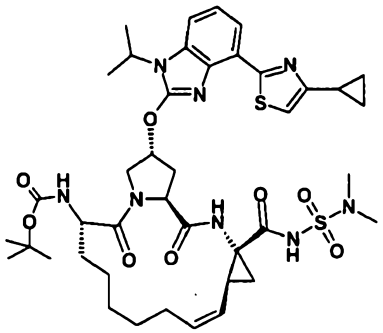
化合物	結構	產量
1771		在製備型HPLC後，104 mg(30%產率)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.08 (br. s., 1 H) 8.16 (d, J=7.17 Hz, 1 H) 7.28-7.31 (m, 1 H) 7.18-7.24 (m, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 6.67 (br. s., 1 H) 5.98 (br. s., 1 H) 5.74 (q, J=8.90 Hz, 1 H) 4.99-5.07 (m, 1 H) 4.55-4.67 (m, 2 H) 4.52 (d, J=12.21 Hz, 1 H) 4.32 (ddd, J=10.49, 7.74, 3.13 Hz, 1 H) 4.12-4.22 (m, 1 H) 3.70-3.84 (m, 1 H) 2.72-2.90 (m, 2 H) 2.50-2.62 (m, 1 H) 2.30-2.48 (m, 3 H) 2.26 (q, J=8.70 Hz, 1 H) 2.01-2.12 (m, 1 H) 1.87-2.01 (m, 3 H) 1.74-1.86 (m, 2 H) 1.60-1.70 (m, 1 H) 1.55 (d, J=7.02 Hz, 6 H) 1.50 (s, 3 H) 1.40-1.53 (m, 7 H) 1.36 (s, 9 H) 1.25-1.34 (m, 2 H) 1.10-1.25 (m, 1 H) 0.72-0.88 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.01分鐘，m/z $[M+H]^+$ 878.55 (MET/CR/1426)。HRMS: 實驗值：878.3951, $C_{44}H_{59}N_7O_8S_2$ $(M+H)^+$之計算值: 878.3945。

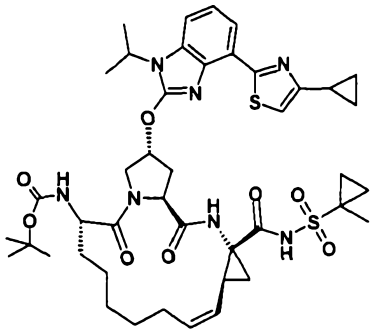
化合物	結構	產量
1772		在製備型HPLC後，47 mg(28%產率)，呈白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.98 (br. s., 1 H) 8.15 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.28-7.31 (m, 1 H) 7.18-7.25 (m, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 6.61 (br. s., 1 H) 5.97 (br. s., 1 H) 5.76 (q, J=9.35 Hz, 1 H) 4.94-5.08 (m, 2 H) 4.55-4.69 (m, 2 H) 4.52 (d, J=12.14 Hz, 1 H) 4.23-4.36 (m, 1 H) 4.06-4.22 (m, 1 H) 2.90 (s, 6 H) 2.77-2.85 (m, 2 H) 2.75 (d, J=6.94 Hz, 2 H) 2.53-2.64 (m, 1 H) 2.22 (q, J=8.35 Hz, 1 H) 1.87-1.97 (m, 2 H) 1.75-1.87 (m, 3 H) 1.60-1.75 (m, 4 H) 1.55 (d, J=7.09 Hz, 6 H) 1.40-1.53 (m, 5 H) 1.37 (s, 9 H) 1.12-1.34 (m, 6 H) 0.94-1.09 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.24分鐘，m/z $[M+H]^+$ 909.20 (MET/CR/1426)。HRMS: 實驗值：909.4349, $C_{45}H_{64}N_8O_8S_2$ $(M+H)^+$之計算值: 909.4367。

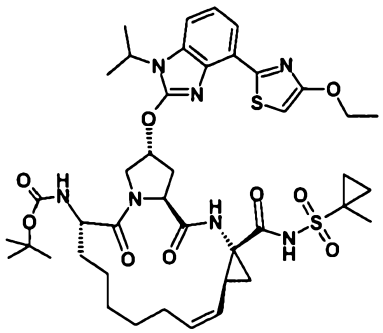
化合物	結構	產量
1773		在製備型HPLC後，61 mg(33%產率)，呈淺黃色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.08 (br. s., 1 H) 8.14 (d, 1 H) 7.28-7.31 (m, 1 H) 7.19-7.24 (m, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 6.65 (br. s., 1 H) 5.98 (br. s., 1 H) 5.68-5.79 (m, 1 H) 4.97-5.09 (m, 2 H) 4.55-4.68 (m, 2 H) 4.48-4.55 (m, 1 H) 4.27-4.37 (m, 1 H) 4.10-4.22 (m, 1 H) 2.77-2.90 (m, 2 H) 2.75 (d, J=6.87 Hz, 2 H) 2.50-2.62 (m, 1 H) 2.26 (q, J=9.05 Hz, 1 H) 1.88-1.98 (m, 2 H) 1.74-1.87 (m, 5 H) 1.60-1.74 (m, 5 H) 1.55 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.51 (s, 3 H) 1.42-1.54 (m, 4 H) 1.37 (s, 9 H) 1.12-1.34 (m, 6 H) 0.94-1.07 (m, 2 H) 0.79-0.87 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.32分鐘，m/z $[M+H]^+$ 920.30 (MET/CR/1426)。HRMS: 實驗值：920.4430, $C_{47}H_{65}N_7O_8S_2$ $(M+H)^+$之計算值: 920.4414。

化合物	結構	產量
1774		在製備型HPLC後，75 mg(23%產率)，呈淺黃色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.76-10.58 (m, 1 H) 8.11 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.22-7.26 (m, 1 H) 7.16-7.22 (m, 1 H) 6.72 (br. s., 1 H) 5.96 (br. s., 1 H) 5.73 (q, J=9.05 Hz, 1 H) 4.98-5.11 (m, 2 H) 4.55-4.66 (m, 2 H) 4.45-4.54 (m, 1 H) 4.33 (br. s., 1 H) 4.11-4.22 (m, 1 H) 2.79-2.92 (m, 3 H) 2.70-2.79 (m, 1 H) 2.50-2.61 (m, 1 H) 2.28 (q, J=8.75 Hz, 1 H) 1.87-1.98 (m, 4 H) 1.77-1.86 (m, 2 H) 1.70-1.76 (m, 2 H) 1.63-1.68 (m, 1 H) 1.53 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.50 (s, 3 H) 1.42-1.49 (m, 5 H) 1.38-1.42 (m, 6 H) 1.36 (br. s., 9 H) 1.25-1.33 (m, 3 H) 0.76-0.89 (m, 2 H)。LC-MS：純度97% (UV), t_R 5.15分鐘 m/z $[M+H]^+$ 906.35 (MET/CR/1426)。HRMS: 實驗值：906.426, $C_{46}H_{63}N_7O_8S_2$ $(M+H)^+$之計算值: 906.4258。

化合物	結構	產量
1775		在製備型HPLC後，80 mg(27%產率)，呈淺黃色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.82-10.28 (m, 1 H) 8.11 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.22-7.26 (m, 1 H) 7.16-7.22 (m, 1 H) 6.68 (br. s., 1 H) 5.95 (br. s., 1 H) 5.76 (q, J=8.75 Hz, 1 H) 4.97-5.11 (m, 2 H) 4.54-4.66 (m, 2 H) 4.47-4.54 (m, 1 H) 4.26-4.38 (m, 1 H) 4.10-4.22 (m, 1 H) 2.89 (s, 6 H) 2.84-2.88 (m, 2 H) 2.78-2.84 (m, 1 H) 2.69-2.78 (m, 1 H) 2.50-2.63 (m, 1 H) 2.24 (q, J=8.75 Hz, 1 H) 1.85-1.97 (m, 4 H) 1.77-1.85 (m, 1 H) 1.69-1.77 (m, 2 H) 1.63-1.68 (m, 1 H) 1.54 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.42-1.51 (m, 4 H) 1.38-1.41 (m, 6 H) 1.36 (br. s., 9 H) 1.25-1.34 (m, 2 H) 1.10-1.25 (m, 1 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 5.09分鐘，m/z $[M+H]^+$ 895.35 (MET/CR/1426)。HRMS: 實驗值：895.4212, $C_{44}H_{62}N_8O_8S_2$ $(M+H)^+$之計算值: 895.421。

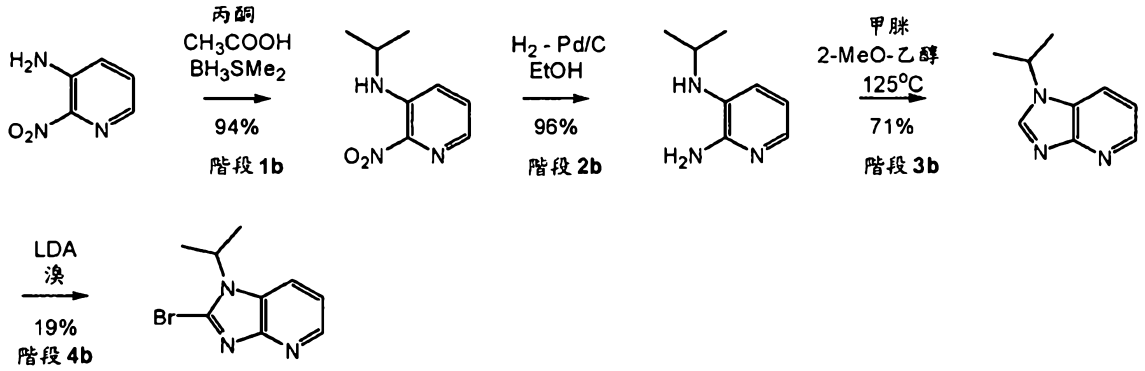
化合物	結構	產量
1776		在製備型HPLC後，33 mg(17%產率)，呈米色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (br. s., 1 H) 8.13 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.28-7.31 (m, 1 H) 7.20 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 6.67 (br. s., 1 H) 5.91-6.00 (m, 1 H) 5.76 (q, J=9.16 Hz, 1 H) 4.97-5.08 (m, 2 H) 4.55-4.67 (m, 2 H) 4.46-4.54 (m, 1 H) 4.31 (ddd, J=10.64, 7.67, 2.90 Hz, 1 H) 4.16 (dd, J=11.37, 4.20 Hz, 1 H) 2.89 (s, 6 H) 2.73-2.86 (m, 2 H) 2.53-2.62 (m, 1 H) 2.19-2.26 (m, 1 H) 2.13-2.19 (m, 1 H) 1.84-1.96 (m, 2 H) 1.71-1.84 (m, 1 H) 1.54 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.40-1.51 (m, 5 H) 1.36 (s, 9 H) 1.25-1.33 (m, 2 H) 1.17 (br. s., 1 H) 0.94-1.02 (m, 4 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.82 分鐘，m/z $[M+H]^+$ 853.25 (MET/CR/1426)。HRMS: 實驗值：853.3735, $C_{41}H_{56}N_8O_8S_2$ $(M+H)^+$之計算值: 853.3741。

化合物	結構	產量
1777		在製備型HPLC後，42 mg(21%產率)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.12 (s, 1 H) 8.00-8.24 (m, 1 H) 7.25-7.32 (m, 2 H) 7.14-7.24 (m, 3 H) 7.09 (d, J=7.78 Hz, 2 H) 6.75 (br. s., 1 H) 5.96 (br. s., 1 H) 5.73 (q, J=8.70 Hz, 1 H) 4.97-5.11 (m, 2 H) 4.58-4.65 (m, 1 H) 4.50-4.60 (m, 2 H) 4.28-4.37 (m, 1 H) 4.07-4.27 (m, 3 H) 2.80-2.89 (m, 1 H) 2.69-2.80 (m, 1 H) 2.51-2.64 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.23-2.35 (m, 1 H) 1.87-2.00 (m, 2 H) 1.74-1.87 (m, 2 H) 1.58-1.72 (m, 2 H) 1.54 (d, J=6.87 Hz, 6 H) 1.50 (s, 3 H) 1.44-1.49 (m, 5 H) 1.36 (s, 9 H) 1.10-1.23 (m, 1 H) 0.76-0.89 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.88分鐘，m/z $[M+H]^+$ 864.30 (MET/CR/1426)。HRMS: 實驗值：864.3798, $C_{43}H_{57}N_7O_8S_2$ $(M+H)^+$之計算值: 864.3788。

化合物	結構	產量
1778		在製備型HPLC後，29 mg(27%產率)，呈灰白色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s, 1 H) 8.16 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.28-7.31 (m, 1 H) 7.21 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H) 6.62 (br. s., 1 H) 6.23 (s, 1 H) 5.94-6.00 (m, 1 H) 5.76 (q, *J*=9.31 Hz, 1 H) 4.97-5.09 (m, 2 H) 4.56-4.67 (m, 2 H) 4.48-4.56 (m, 1 H) 4.28-4.36 (m, 1 H) 4.23 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.12-4.19 (m, 1 H) 2.90 (s, 6 H) 2.79-2.86 (m, 2 H) 2.53-2.64 (m, 1 H) 2.17-2.28 (m, 1 H) 1.86-1.97 (m, 2 H) 1.75-1.86 (m, 1 H) 1.60-1.69 (m, 1 H) 1.53-1.58 (m, 8 H) 1.50 (t, *J*=7.02 Hz, 3 H) 1.42-1.50 (m, 5 H) 1.37 (s, 9 H)。LC-MS：純度96% (UV), t_R 4.71分鐘，m/z $[M+H]^+$ 857.20 (MET/CR/1426)。HRMS: 實驗值：857.3691, $C_{40}H_{56}N_8O_9S_2$ $(M+H)^+$之計算值: 857.369。

17.16 合成化合物1779-1780

流程17Q



階段1b：將2-硝基-3-胺基-吡啶(4.67 g，33.0 mmol，1當量)、丙酮(4.8 mL，66.0 mmol，2.0當量)及二氯甲烷(30 mL)裝入100 mL圓底燒瓶中且使反應混合物冷卻至0℃。逐

滴添加甲硼烷-二甲硫複合物(4.63 mL，49.0 mmol，1.5當量)。使反應混合物升溫至周圍溫度且持續攪拌9小時。藉由逐滴添加濃氨水(10 mL)來淬滅反應物。用鹽水(25 mL)洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生6.15 g(95%產率)呈深紅色油狀物之標題化合物，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.88 (dd, *J*=3.97, 1.37 Hz, 1 H) 7.69 (br. s., 1 H) 7.43 (dd, *J*=8.70, 3.97 Hz, 1 H) 7.35 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H) 3.77-3.88 (m, 1 H) 1.35 (d, *J*=6.26 Hz, 6 H)。LC-MS：純度91% (UV), t_R 1.73分鐘，m/z $[M+H]^+$ 181.95 (MET/CR/1278)。

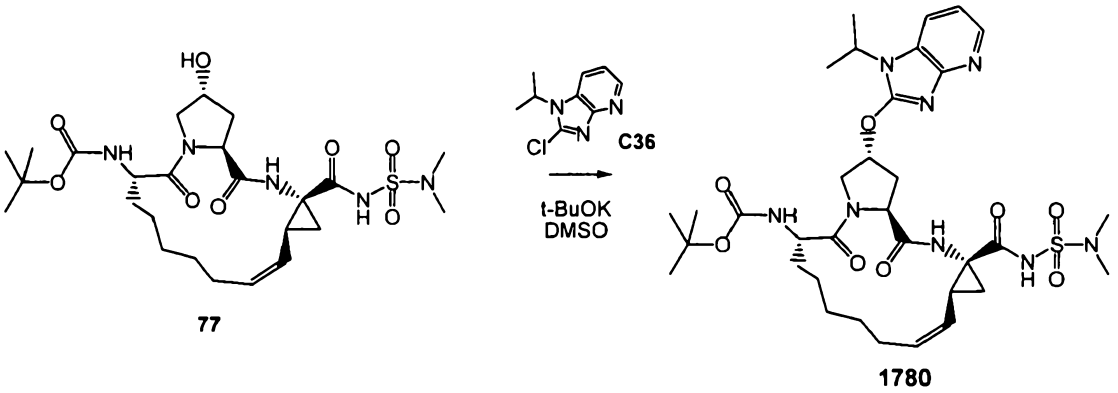
階段2b：將2-硝基-3-異丙胺基-吡啶(6.15 g，32.0 mmol，1當量)及乙醇(100 mL)裝入裝備有三路栓之250 mL圓底燒瓶中。添加10%鈀/木炭(50% w/w水濕潤的，600 mg，5 wt%)且用氮氣淨化該燒瓶三次，接著用氫氣淨化三次。接著在氫氣氛圍下攪拌反應混合物15小時。藉由經微纖維紙過濾來移除催化劑且在真空中移除溶劑，產生4.85 g(96%產率)呈深色油狀物之標題化合物，其不經進一步純化即可用於下一步驟。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.59 (dd, *J*=5.03, 1.52 Hz, 1 H) 6.81 (dd, *J*=7.77, 1.52 Hz, 1 H) 6.70 (dd, *J*=7.77, 5.03 Hz, 1 H) 4.20 (br. s., 2 H) 3.56 (spt, *J*=6.22 Hz, 1 H) 3.03 (br. s., 1 H) 1.23 (d, *J*=6.24 Hz, 6 H)。LC-MS：純度85% (UV), t_R 0.96分鐘，m/z $[M+H]^+$ 152.00 (MET/CR/1278)。

階段3b：將2-胺基-3-異丙胺基-吡啶(4.85 g，30.0 mmol，1當量)及甲氧基乙醇(75 mL)裝入250 mL圓底燒瓶中。分批添加乙酸甲脒(6.34 g，60.0 mmol，2當量)且在回流下加熱反應混合物2小時。使反應混合物冷卻至周圍溫度，在減壓下移除溶劑，接著用乙酸乙酯(100 mL)稀釋殘餘物。用水(100 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)洗滌有機相。用乙酸乙酯(100 mL)及二氯甲烷(100 mL)反萃取合併之水性洗滌液。合併所有三份有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析，使用甲醇/二氯甲烷梯度純化殘餘物。合併相關溶離份後，在真空中移除溶劑，產生3.73 g(70%產率)呈棕色油狀物之標題化合物，其在靜置後凝固。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.58 (dd, *J*=4.73, 1.53 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 7.78 (dd, *J*=8.09, 1.53 Hz, 1 H) 7.23 (dd, *J*=8.09, 4.73 Hz, 1 H) 4.66 (spt, *J*=6.76 Hz, 1 H) 1.65 (d, *J*=6.87 Hz, 6 H)。LC-MS：純度93% (UV)，t_R 0.72分鐘，m/z $[M+H]^+$ 161.90 (MET/CR/1278)。

階段4b：將1-異丙基-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(400 mg，2.48 mmol，1當量)及四氫呋喃(8 mL)裝入25 mL圓底燒瓶中且使反應混合物冷卻至-70℃。經2分鐘逐滴添加二異丙胺基鋰溶液(1.8 M，2.07 mL，3.72 mmol，1.5當量)。使反應混合物升溫至0℃且持續攪拌5分鐘。使反應混合物冷卻至-70℃且以快速方式添加溴(0.192 mL，3.72 mmol，1.5當量)之四氫呋喃(4 mL)溶液。再持續攪拌15小時，同時使反

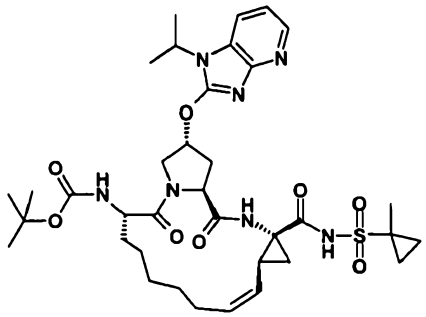
應混合物逐漸升溫至周圍溫度。用乙酸(50 mL)淬滅反應物且在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析，使用甲醇/二氯甲烷梯度純化殘餘物，產生115 mg(19%產率)呈棕色油狀物之標題化合物，其在靜置後結晶。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.56 (dd, *J*=4.88, 1.37 Hz, 1 H) 7.93 (dd, *J*=8.16, 1.14 Hz, 1 H) 7.25 (dd, *J*=8.24, 4.88 Hz, 1 H) 5.00 (spt, *J*=7.02 Hz, 1 H) 1.68 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 1.43分鐘，m/z $[M+H]^+$ 239.85/241.85 (MET/CR/1278)。

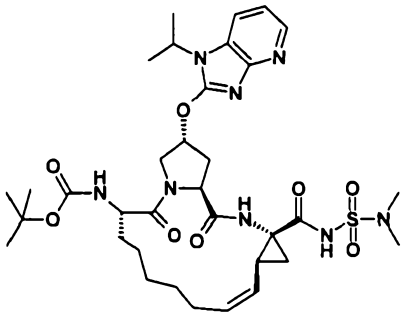
流程17R



使用流程**17R**製備化合物**1779**及**1780**。

表37. 化合物1779-1780。

化合物	結構	產量
1779		在製備型HPLC後，35 mg(20%)，呈米色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95 (br. s., 1 H) 8.27 (d, J=4.58 Hz, 1 H) 8.18 (br. s., 1 H) 7.51 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=7.86, 5.11 Hz, 1 H) 5.93 (br. s., 1 H) 5.72 (dt, J=9.46, 8.39 Hz, 1 H) 4.96-5.18 (m, 2 H) 4.61-4.73 (m, 1 H) 4.48-4.60 (m, 2 H) 4.24-4.37 (m, 1 H) 4.00-4.11 (m, 1 H) 2.77-2.90 (m, 1 H) 2.64-2.72 (m, 1 H) 2.63 (s, 3 H) 2.47-2.60 (m, 1 H) 2.33 (q, 1 H) 1.91-2.01 (m, 1 H) 1.78-1.90 (m, 2 H) 1.75 (d, J=11.14 Hz, 1 H) 1.48-1.57 (m, 4 H) 1.46 (s, 3 H) 1.40-1.46 (m, 6 H) 1.35 (s, 9 H) 1.21-1.32 (m, 2 H) 0.76-0.87 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 4.04分鐘，m/z $[M+H]^+$ 742.80 (MET/CR/1416)。HRMS: 實驗值：742.3596, $C_{36}H_{51}N_7O_8S$ $(M+H)^+$之計算值: 742.3598。

1780		在製備型HPLC後，47 mg(26%)，呈米色固體狀。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.80 (br. s., 1 H) 8.31-8.54 (m, 1 H) 8.22-8.31 (m, 1 H) 7.51 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=7.86, 5.11 Hz, 1 H) 5.92 (br. s., 1 H) 5.68-5.79 (m, 1 H) 5.11 (t, J=9.31 Hz, 1 H) 5.00-5.08 (m, 1 H) 4.61-4.72 (m, 1 H) 4.46-4.59 (m, 2 H) 4.26-4.35 (m, 1 H) 3.98-4.09 (m, 1 H) 2.87 (s, 6 H) 2.77-2.85 (m, 1 H) 2.64-2.70 (m, 1 H) 2.63 (s, 3 H) 2.50-2.60 (m, 1 H) 2.25-2.38 (m, 1 H) 1.89-2.01 (m, 1 H) 1.76-1.88 (m, 2 H) 1.47-1.57 (m, 4 H) 1.38-1.47 (m, 5 H) 1.35 (s, 9 H) 1.23-1.32 (m, 2 H)。LC-MS：純度100% (UV), t_R 3.95分鐘，m/z $[M+H]^+$ 731.35 (MET/CR/1416)。HRMS: 實驗值：742.3596, $C_{36}H_{51}N_7O_8S$ $(M+H)^+$之計算值: 742.3598。

實例18：NS3-NS4活性之實例

NS3-NS4抑制活性可使用已知檢定方法來測定。舉例而言，可形成NS3/NS4複合物且如美國專利申請公開案第2007/0054842號第1497-1509段中所述測定測試化合物之抑制性濃度，該案以全文引用的方式併入本文中。類似地，可使用已知檢定方法測定C型肝炎複製子EC_{50}，諸如美國專利申請公開案第2007/0054842號第1510-1515段中所述，該案以全文引用的方式併入本文中。檢定可在周圍溫度(23℃)下，在含有50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、15%甘油、0.6 mM氧化月桂基二甲胺(LDAO)、25 μM NS4A肽及10 mM二硫蘇糖醇(DTT)之檢定緩衝液中進行。

對本文所例示之數種化合物測定NS3/NS4活性之抑制且

在表14中呈現。

表38：實例NS3-NS4活性。

化合物	EC_{50}(nM)	IC_{50}(nM)
101	B	C
102	C	C
103	C	C
104	C	C
105	C	C
106	C	C
107	C	C
108	C	C
109	C	C
110	C	C
111	C	C
112	C	C
113	C	C
114	C	C
115	C	C
116	B	C
117	C	C
118	B	C
119	C	C
120	C	C
121	B	C
122	B	C
123	B	C
124	B	C
125	C	C
126	C	C
127	C	C
128	C	C
129	B	C
200	C	C

化合物	EC_{50}(nM)	IC_{50}(nM)
201	B	C
202	A	C
203	B	C
204	B	C
205	C	C
206	C	C
207	C	C
208	A	C
209	B	C
210	C	C
211	C	C
212	C	C
213	C	C
214	C	C
215	C	C
216	C	C
217	C	C
218	C	C
219	C	C
220	C	C
221	C	C
222	C	C
223	C	C
224	C	C
225	C	C
226	C	C
227	C	C
228	C	C
229	C	C
230	C	C
231	B	C
232	B	C
233	B	C

化合物	EC_{50}(nM)	IC_{50}(nM)
234	C	C
235	C	C
236	C	C
237	C	C
238	B	C
239	B	C
240	B	C
241	B	C
242	B	C
243	A	C
244	B	C
245	A	C
246	A	C
247	A	C
248	B	C
249	A	C
250	A	C
251	A	C
252	B	C
253	A	C
254	B	C
255	B	C
256	C	C
257	B	C
258	C	C
259	B	C
260	B	C
261	B	C
262	B	C
263	B	C
264	C	C
265	B	C
266	C	C

化合物	EC_{50}(nM)	IC_{50}(nM)
267	A	C
268	B	C
269	B	C
270	A	C
271	B	C
272	B	C
273	B	C
274	B	C
275	B	C
276	A	C
277	C	C
278	B	C
279	A	C
280	C	C
281	C	C
282	B	C
283	C	C
284	C	C
285	C	C
286	C	C
287	B	C
288	C	C
289	B	C
290	B	C
291	C	C
292	C	C
293	B	C
294	A	C
295	A	C
296	A	C
297	A	C
298	A	C
299	B	C

化合物	EC_{50}(nM)	IC_{50}(nM)
301	B	C
302	C	C
303	C	C
304	B	C
305	C	C
306	B	C
307	B	C
308	B	C
309	B	C
310	B	C
311	B	C
312	B	C
401	B	C
501	A	C
502	B	C
503	B	C
504	B	C
505	A	C
506	A	C
601	C	C
602	B	C
701	A	C
702	B	C
801	B	C
802	A	C
803	B	C
804	B	C
805	A	C
901	C	C
1001	C	C
1002	C	C
1003	B	A
1004	B	C

化合物	EC_{50}(nM)	IC_{50}(nM)
1005	A	C
1005S	A	C
1101	C	C
1101S	C	C
1201	A	C
1202	B	C
1203	B	C
1204	C	C
1205	C	C
1206	C	C
1207	B	C
1208	B	C
1209	C	C
1210	C	C
1211	C	C
1212	C	C
1213	B	C
1214	C	C
1215	C	C
1216	C	C
1217	C	C
1218	A	C
1219	C	C
1220	C	C
1221	C	C
1222	C	C
1223	C	C
1224	C	C
1251	B	C
1252	B	C
1253	A	C
1401	C	C
1402	C	C

化合物	EC_{50}(nM)	IC_{50}(nM)
1403	C	C
1404	C	C
1405	B	C
1406	A	C
1407	B	C
1408	B	C
1409	C	C
1410	B	C
1411	B	NA
1412	C	C
1413	C	NA
1414	C	C
1415	B	C
1416	B	NA
1417	B	NA
1418	C	C
1419	C	C
1420	C	C
1421	C	C
1422	C	C
1423	C	C
1424	C	C
1425	B	C
1426	B	C
1427	C	C
1428	C	C
1429	C	C
1430	B	C
1431	B	C
1432	B	C
1433	C	C
1434	C	C
1435	C	C

化合物	EC_{50}(nM)	IC_{50}(nM)
1436	B	C
1501	A	B
1502	A	C
1503	A	C
1504	A	B
1505	A	C
1506	B	C
1601	A	C
1701	B	C
1702	C	C
1703	B	C
1704	C	C
1705	C	C
1706	C	C
1707	C	C
1708	C	C
1709	B	C
1710	B	C
1711	C	C
1712	C	C
1713	B	C
1714	B	C
1715	B	C
1716	B	C
1717	B	C
1718	C	C
1719	C	C
1720	C	C
1721	C	C
1722	B	C
1723	C	C
1724	B	C
1725	C	C

化合物	EC_{50}(nM)	IC_{50}(nM)
1726	C	C
1727	C	C
1728	A	C
1729	B	C
1730	C	C
1731	C	C
1732	C	C
1733	C	C
1734	A	C
1735	C	C
1736	C	C
1737	C	C
1738	C	NA
1739	B	C
1740	B	C
1741	C	C
1742	B	C
1743	B	C
1744	C	C
1745	B	C
1746	B	C
1747	B	C
1748	B	C
1749	B	C
1750	B	C
1751	B	C
1752	B	C
1753	B	C
1754	B	C
1755	B	C
1756	B	C
1757	C	C
1758	B	C

化合物	EC_{50}(nM)	IC_{50}(nM)
1759	C	C
1760	B	C
1761	B	C
1762	A	B
1763	A	B
1764	C	C
1765	C	C
1766	C	C
1767	C	C
1768	C	C
1769	C	C
1770	B	C
1771	C	C
1772	B	C
1773	C	C
1774	B	C
1775	B	C
1776	C	C
1777	C	C
1778	C	C
1779	B	C
1780	B	C

A指示EC_{50}或IC_{50}大於100 nM

B指示EC_{50}或IC_{50}介於10 nM與100 nM之間

C指示EC_{50}或IC_{50}小於10 nM

NA意謂數據不可得

201124137

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：99132976

※申請日：99.9.25

※IPC 分類：C07D A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

C型肝炎病毒複製之新穎大環抑制劑

NOVEL MACROCYCLIC INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS REPLICATION

二、中文發明摘要：

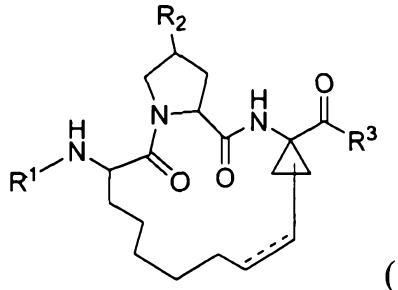
本發明實施例提供通式I、Ia、II、III、IV、V、VI-1、VI-2、VII、VIII、IX、X、XI及XII之化合物，以及組合物，包括包含標的化合物之醫藥組合物。該等實施例進一步提供治療方法，包括治療C型肝炎病毒感染之方法及治療肝纖維化之方法，該等方法大致涉及向有此需要之個體投與有效量之標的化合物或組合物。

三、英文發明摘要：

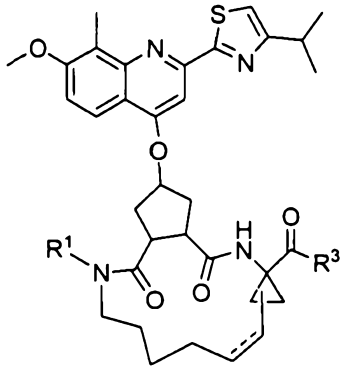
The embodiments provide compounds of the general Formulae I, Ia, II, III, IV, V, VI-1, VI-2, VII, VIII, IX, X, XI, and XII, as well as compositions, including pharmaceutical compositions, comprising a subject compound. The embodiments further provide treatment methods, including methods of treating a hepatitis C virus infection and methods of treating liver fibrosis, the methods generally involving administering to an individual in need thereof an effective amount of a subject compound or composition.

七、申請專利範圍：

1. 一種具有式I或XII結構之化合物，



(I)、



(XII)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中：

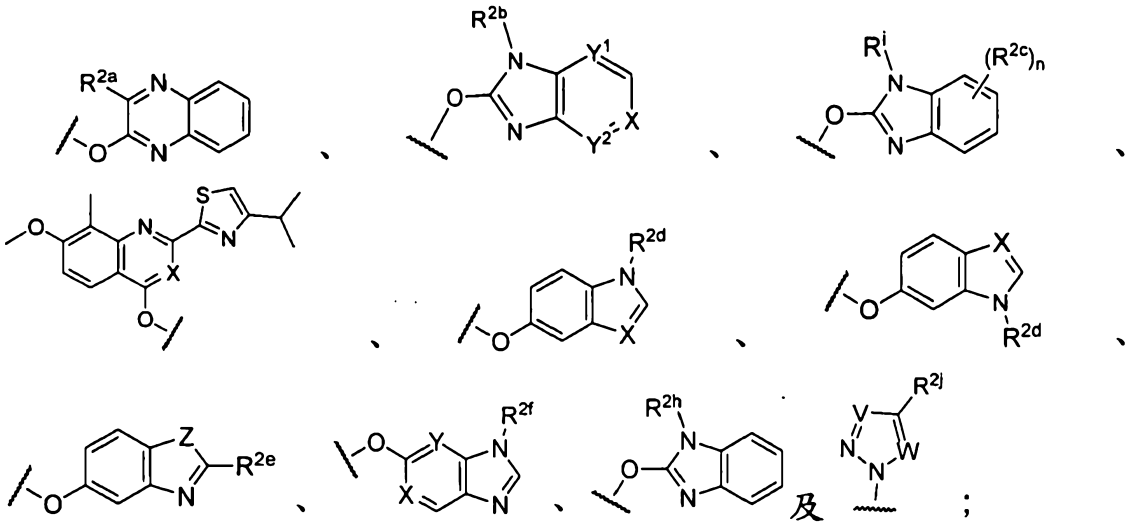
(a) R^1係選自由以下組成之群：-C(O)OR^{1e}、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)N$R^{1a}R^{1b}$、-NHC(O)N$R^{1a}R^{1b}$、-C(O)OR^{1c}及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代；

R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H(氫)、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群；

(b) R^2係選自由以下組成之群：



X、Y、Y^1及Y^2各獨立地選自-CH-或-N-，其中X及Y不皆為-CH-，且X、Y^1及Y^2不均為-CH-；

Z為O(氧)或S(硫)；

V及W各獨立地選自-CR^{2k}-或-N-，其中V及W不皆為-CR^{2k}-；

n為1、2或3；

R^{2j}及R^{2k}各獨立地選自由H、鹵基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基組成之群；或R^{2j}及R^{2k}一起形成視情況經1-3個R^{2g}取代之芳環；

R^{2a}、R^{2e}及R^{2g}各獨立地選自由鹵基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)N$R'R''$、-N$R'R''$、-NHC(O)N$R'R''$、-NHC(O)OR^{1c}、-NHS$(O)_2R^{1c}$、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；

各R^{2c}係獨立地選自由鹵基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)N$R'R''$、-N$R'R''$、-NHC(O)N$R'R''$、-NHC(O)OR^{1c}、-NHS$(O)_2R^{1c}$、

C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、芳烷基、多環部分、芳基及雜芳基組成之群，該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、芳烷基、多環部分、芳基及雜芳基各視情況經一或多個R^{12}取代；

各R^{12}係獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、雜芳基、芳烷基、芳基、-F(氟)、-Cl(氯)、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、-C(O)N**R'R''**及-N**R'R''**組成之群，其中該C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、雜芳基、芳烷基及芳基各視情況經一或多個R^{12a}取代；

各R^{12a}係獨立地選自由-F、-Cl、$-CF_3$、$-OCF_3$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及芳基組成之群；

各N**R'R''**分別經選擇，其中**R'**及**R''**各獨立地選自由-H(氫)、鹵基、-C(O)N**R'R''**、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之雜芳基組成之群；或**R'**及**R''**與其所連接之氮一起形成雜環基；

R^{2b}、R^{2d}及R^{2f}各獨立地選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；

R^{2h}係選自由丙基、丁基及苯基組成之群；

R^{i}為視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基；

(c) R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或

$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；

其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

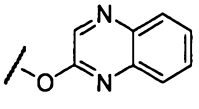
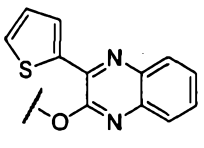
R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

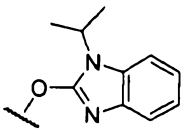
或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且其中該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代；

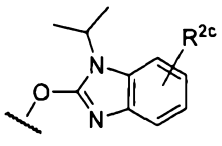
各**t**獨立地為0、1或2；

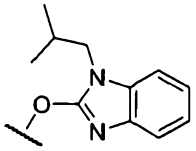
各**q**獨立地為0、1或2；

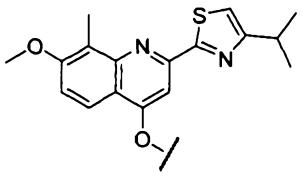
(d)由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵；

(e)其限制條件為若R^2為  或  ，則R^1不為苯基；

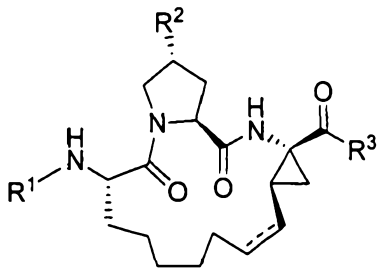
(f)其限制條件為若$\mathbf{R^2}$為  ，則$\mathbf{R^1}$不為-C(O)O-第三丁基、苯基或經一或多個選自由氟、氯及-CF_3組成之群的取代基取代之苯基；

(g)其限制條件為若$\mathbf{R^2}$為  且$\mathbf{R^{2c}}$為-F或甲基，則$\mathbf{R^1}$不為-C(O)O-第三丁基或苯基；

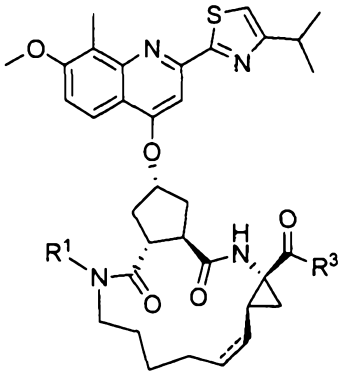
(h)其限制條件為若$\mathbf{R^2}$為  ，則$\mathbf{R^1}$不為-C(O)O-第三丁基或經一或多個選自由氟及-CF_3組成之群的取代基取代之苯基；及

(i)其限制條件為若$\mathbf{R^2}$為  ，則$\mathbf{R^1}$不為-C(O)O-第三丁基、苯并噁唑基、第三丁基噻唑基、苯基或經一或多個選自由氟、氯、甲基、-CF_3及-OCF_3組成之群的取代基取代之苯基。

2. 如請求項1之化合物，其具有以下結構：



(Ia)或



(XIIa)。

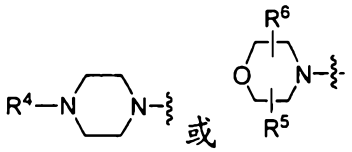
3. 如請求項1之化合物，其中$\mathbf{R^1}$係選自由以下組成之群：

-C(O)O-R^{1e}、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由C_{1-6}烷基、氟、胺基、-CF_3、-OCF_3、-C(O)N$R^{1a}R^{1b}$、-NHC(O)N$R^{1a}R^{1b}$、-C(O)OH及噁唑基組成之群的取代基取代之芳基。

4. 如請求項3之化合物，其中R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、羥基-C_{1-6}烷基、胺基-C_{1-6}烷基、芳基-C_{1-6}烷基、視情況經取代之芳基及雜芳基的取代基取代；且R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H(氫)、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

5. 如請求項1之化合物，其中R^1為視情況經一或多個各獨立地選自由-C(O)N$R^{1a}R^{1b}$及-NHC(O)N$R^{1a}R^{1b}$組成之群的取代基取代之芳基，其中R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經C_{1-6}烷基、羥基-C_{1-6}烷基、胺基-C_{1-6}烷基、芳基-C_{1-6}烷基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、視情況經取代之芳基及雜芳基取代。

6. 如請求項5之化合物，其中R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成：


或

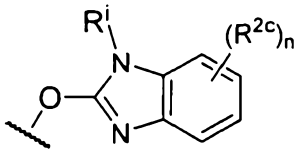
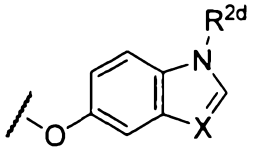
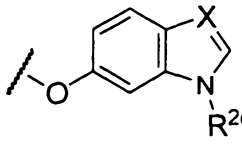
，其中

R^4係選自由-H，視情況經一或多個胺、芳基或羥基取代之C_{1-6}烷基，視情況經C_{1-4}烷基、-CF_3或-OCF_3取代之

芳基及-C(O)R^{4a}組成之群，其中R^{4a}係選自由C_{1-4}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群；且

R^5及R^6各獨立地為-H或視情況經苯基取代之C_{1-6}烷基。

7. 如請求項1之化合物，其中：

R^2係選自由  、  及  組成之群；

各R^{2c}係獨立地選自由-CF_3、-Br、-Cl,、-C(O)OH、-C(O)N**R'R''**、-N**R'R''**、-NHC(O)N**R'R''**、-NHC(O)OR^{1c}、-NHS(O)$_2$$R^{1c}$、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{1-6}$烷氧基、多環部分、苯基及雜芳基組成之群，該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{1-6}$烷氧基、多環部分、芳基及雜芳基各視情況經一或多個$R^{12}$取代；

各R^{12}係獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基、-F(氟)、-Cl(氯)、-CN、-CF_3、-OCF_3、-C(O)N**R'R''**、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、C_{3-7}環烷基-烷基組成之群，其中該C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基各視情況經一或多個R^{12a}取代；

各N**R'R''**分別經選擇，其中**R'**及**R''**各獨立地選自由-H(氫)、-F、-Cl、-C(O)N**R'R''**、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、

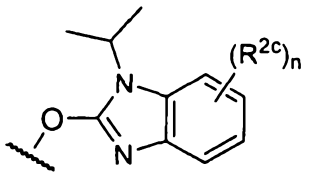
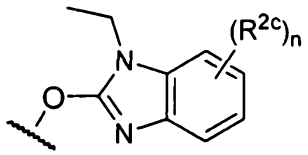
C_{1-6}烷氧基、苯基、苯基烷基及雜芳基組成之群；

各R^{12a}係獨立地選自由-F、-Cl、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群；

R^{2d}係選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；且

R^{i}為乙基或異丙基。

8. 如請求項1之化合物，其中

R^2為  或  ；

各R^{2c}係獨立地選自由$-CF_3$、-Br、-Cl、-C(O)OH、-C(O)N**R'R''**、-N**R'R''**、-NHC(O)N**R'R''**、-NHC(O)OR^{1c}、$-NHS(O)_2R^{1c}$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、多環部分、苯基及雜芳基組成之群，該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、多環部分、芳基及雜芳基各視情況經一或多個R^{12}取代；

各R^{12}係獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基、-F(氟)、-Cl(氯)、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、-C(O)N**R'R''**、**嗎啉基**、吡咯啶基、哌啶基、C_{3-7}環烷基-烷基組成之群，其中該C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基各視情況經一或多個R^{12a}取代；

各N**R'R''**分別經選擇，其中**R'**及**R''**各獨立地選自由

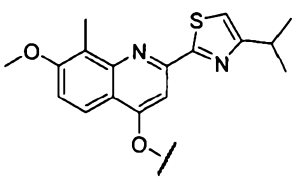
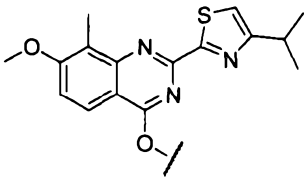
-H(氫)、-F、-Cl、-C(O)N**R'R''**、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、苯基、苯基烷基及雜芳基組成之群；

各R^{12a}係獨立地選自由-F、-Cl、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群。

9. 如請求項8之化合物，其中R^1為芳基、-C(O)OR^{1e}或視情況經取代之雜芳基；且R^3為-NHS(O)$_2R^{3a}$或-NHS(O)$_2$N$R^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基及-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基組成之群，各視情況經C_{1-6}烷基取代。

10. 如請求項1之化合物，其中

R^1為經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、-COOH、-C(O)N$R^{1a}R^{1b}$、-NHC(O)N$R^{1a}R^{1b}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；

R^2為  或  ；且

R^3為-OH、-NHS(O)$_2R^{3a}$、-NHS(O)$_2$OR^{3a}或-NHS(O)$_2$N$R^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基及-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基組成之群，各視情況經C_{1-6}烷基取代。

11. 如請求項10之化合物，其中：

R^1為經一或多個各獨立地選自由-C(O)N$R^{1a}R^{1b}$及-NHC(O)N$R^{1a}R^{1b}$組成之群的取代基取代之芳基；

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、

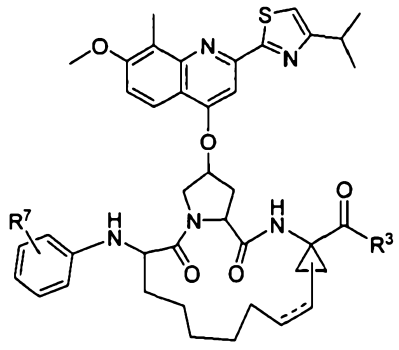
C_{2-6}炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、羥基-C_{1-6}烷基、胺基-C_{1-6}烷基、芳基-C_{1-6}烷基、視情況經C_{1-6}烷基或經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基取代的芳基、及雜芳基之取代基取代；且

R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群。

12. 如請求項10之化合物，其中R^1為經一或多個各獨立地選自由-C(O)N$R^{1a}R^{1b}$、-NHC(O)N$R^{1a}R^{1b}$及雜芳基組成之群的取代基取代之苯基；且R^3為-NHS(O)$_2R^{3a}$或-NHS(O)$_2$N$R^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}為視情況經甲基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}為甲基。

13. 如請求項10之化合物，其中該化合物係選自由化合物101-129、601-602、901、1001-1002及1733組成之群。

14. 一種具有式**IIa-1**結構之化合物，



(IIa-1)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中：

(a) R^3為-OH、-NHS(O)$_2R^{3a}$、-NHS(O)$_2$OR^{3a}或-NHS(O)$_2$N$R^{3b}R^{3c}$；

其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、-$(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一

或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代；

各**t**獨立地為0、1或2；

各**q**獨立地為0、1或2；

(b) R^7係選自由$-NH_2$、$-NH_2{\cdot}HCl$、-COOH、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$及含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子的雜芳基組成之群；

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代；

R^{1c}及R^{1d}各分別選自由H(氫)、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群；且

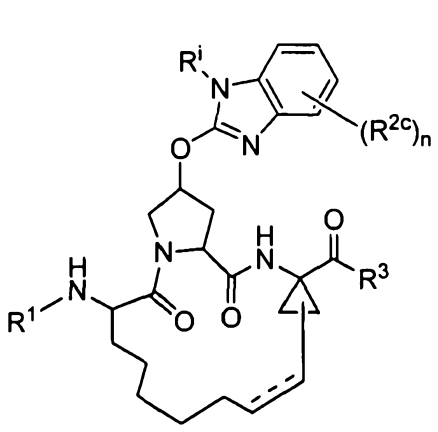
(c)由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

15. 如請求項14之化合物，其中：

R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}為視情況經甲基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}為甲基；且

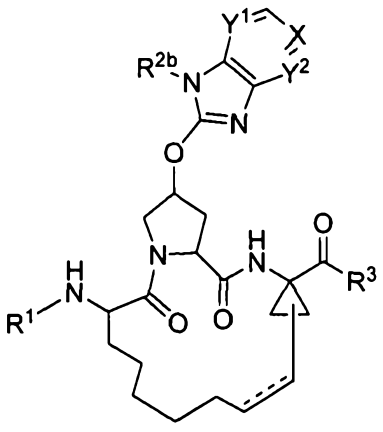
R^7係選自由$-NH_2$、$-NH_2{\cdot}HCl$、-COOH、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$及含有1-3個獨立地選自N或O之雜原子的雜芳基組成之群，其中R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自C_{1-6}烷基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、羥基-C_{1-6}烷基、胺基-C_{1-6}烷基、芳基-C_{1-6}烷基、視情況經C_{1-6}烷基或$-CF_3$取代之苯基、及雜芳基的取代基取代。

16. 一種具有式III或IV結構之化合物，



(III)

或



(IV)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中：

(a) R^1係選自由以下組成之群：-C(O)OR^{1e}、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)N$R^{1a}R^{1b}$、-NHC(O)N$R^{1a}R^{1b}$、-C(O)OR^{1c}及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)R^{1d}、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代；

R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群；

(b) X、Y、Y^1及Y^2各獨立地選自-CH-或-N-，其中X及Y不皆為-CH-，且X、Y^1及Y^2不均為-CH-；

(c) R^{2b}係選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；

(d)各R^{2c}係獨立地選自由鹵基、-C(O)OR^{1c}、-C(O)N$R'R''$、-N$R'R''$、-NHC(O)N$R'R''$、-NHC(O)OR^{1c}、-NHS$(O)_2R^{1c}$、C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、芳烷基、多環部分、芳基及雜芳基組成之群，該C_{2-6}烷基、

C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、芳烷基、多環部分、芳基及雜芳基各視情況經一或多個R^{12}取代；

各R^{12}係獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、雜芳基、芳烷基、芳基、-F(氟)、-Cl(氯)、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、-C(O)N**R'R''**及-N**R'R''**組成之群，其中該C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、雜芳基、芳烷基、環烷基烷基及芳基各視情況經一或多個R^{12a}取代；

各R^{12a}係獨立地選自由-F、-Cl、$-CF_3$、$-OCF_3$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群；

各N**R'R''**分別經選擇，其中**R'**及**R''**各獨立地選自由-H(氫)、鹵基、-C(O)N**R'R''**、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之雜芳基組成之群；或**R'**及**R''**與其所連接之氮一起形成雜環基；

(e) R^i為視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基；

(f) R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且其中該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代；

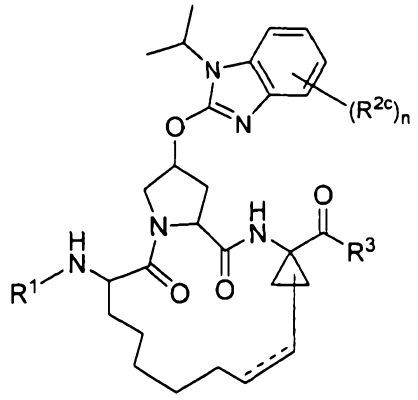
各**t**獨立地為0、1或2；

各**q**獨立地為0、1或2；

(g) **n**為1、2或3；且

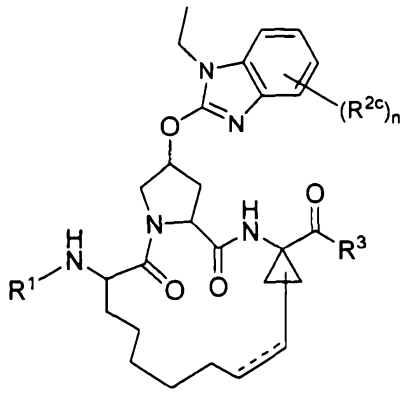
(h)由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

17. 如請求項16之化合物，其具有以下各式之結構：



(IIIa)

或

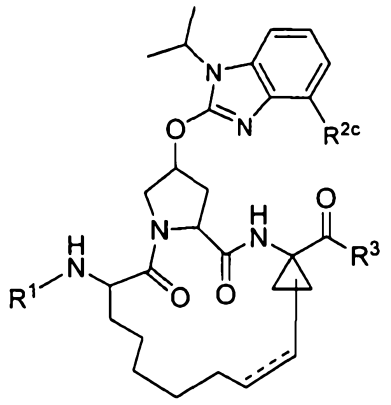


(IIIb)

。

18. 如請求項17之化合物，其中該化合物具有式(**IIIa-1**)結

構：



(IIIa-1)　　。

19. 如請求項17之化合物，其中各R^{2c}係獨立地選自由-CF_3、-Br(溴)、-Cl(氯)、-C(O)OH、-C(O)N**R'R''**、-N**R'R''**、-NHC(O)N**R'R''**、-NHC(O)OR^{1c}、-$NHS(O)_2R^{1c}$、C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、多環部分、苯基及雜芳基組成之群，該C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、多環部分、芳基及雜芳基各視情況經一或多個R^{12}取代；

各R^{12}係獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基、-F(氟)、-Cl(氯)、-CN、-CF_3、-OCF_3、-C(O)N**R'R''**及嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、C_{3-7}環烷基-烷基組成之群，其中該C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、吡啶基、苯基烷基、苯基、嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基各視情況經一或多個R^{12a}取代；

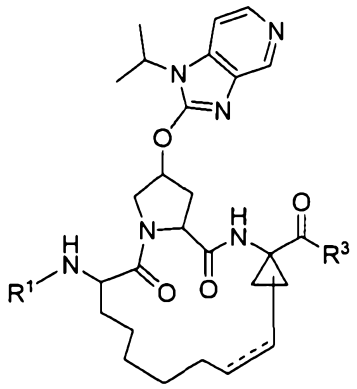
各R^{12a}係獨立地選自由-F、-Cl、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基及芳基組成之群；

各N**R'R''**分別經選擇，其中**R'**及**R''**各獨立地選自由-H(氫)、-F、-Cl、-C(O)N**R'R''**、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、苯基、苯基烷基及雜芳基組成之群；或**R'**

及R''與其所連接之氮一起形成雜環基。

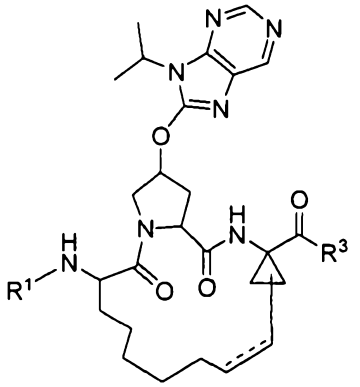
20. 如請求項16之化合物，其選自由化合物201-204、210-293、1201-1222、1401-1436、1701-1732及1734-1780組成之群。

21. 如請求項16之化合物，其具有以下各式中之一：



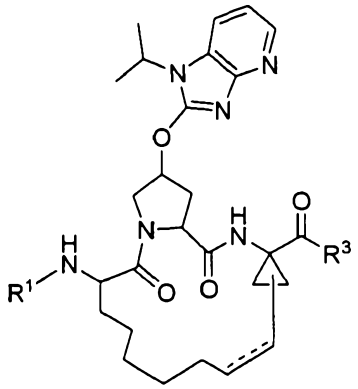
(IVa)

，



(IVb)

或



(IVc)

。

22. 如請求項16之化合物，其中：

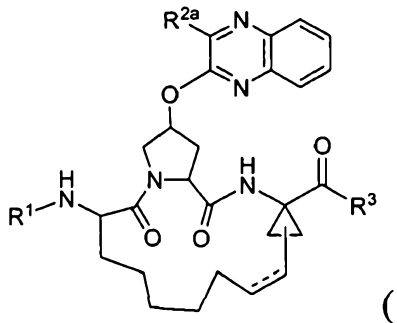
R^1係選自由以下組成之群：-C(O)O-第三丁基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之苯基；且

R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}

為視情況經甲基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}為甲基。

23. 如請求項22之化合物，其選自由化合物209及501-504組成之群。

24. 一種具有式(V)結構之化合物，



(V)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中：

(a) R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代；

R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群；

(b) R^{2a}係選自由-H、-C(O)OR^{1c}、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；

(c) R^3為-OH、-NHS(O)$_2R^{3a}$、-NHS(O)$_2$OR^{3a}或-NHS(O)$_2$N$R^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、-$(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代；

各t獨立地為0、1或2；

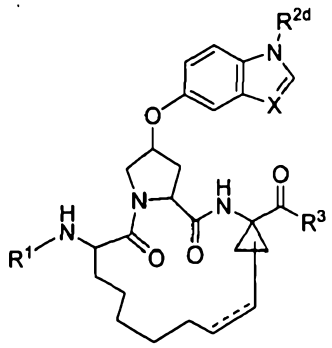
各q獨立地為0、1或2；且

(d)由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

25. 如請求項24之化合物，其選自由化合物301-312組成之群。

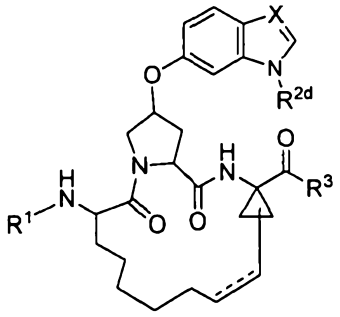
26. 如請求項24之化合物，其中R^1係選自由-C(O)O-第三丁基組成之群，且R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$，其中R^{3a}為視情況經甲基取代之C_{3-7}環烷基，且R^{3b}及R^{3c}為甲基。

27. 一種具有以下各式中之一的結構之化合物，



(VI-1)

或



(VI-2)

，

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中：

(a) R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、

視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代；

R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群；

(b) **X**為-N-或-CH-；R^{2d}係選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；

(c) R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代；

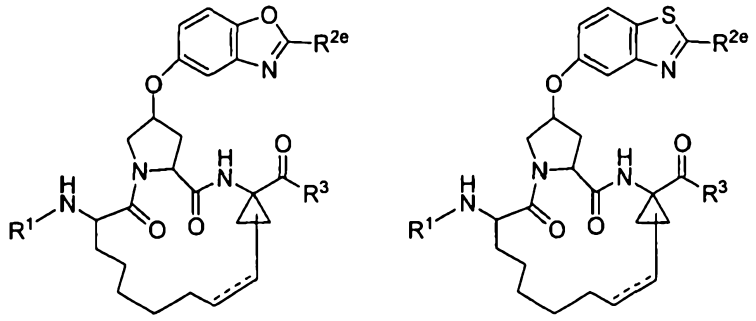
各t獨立地為0、1或2；

各q獨立地為0、1或2；且

(d)由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

28. 如請求項27之化合物，其選自由化合物294-299及701-702組成之群。

29. 一種具有以下各式中之一的結構之化合物，



(VIIa) 或 (VIIb) ，

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中：

(a) R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、

視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代；

R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群；

(b) R^{2e}係選自由-H、鹵基、$-C(O)OR^{1c}$、-C(O)NR'R''、-NR'R''、-NHC(O)NR'R''、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；其中R'及R''各獨立地選自由-H、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之雜芳基組成之群；

(c) R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代

之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代；

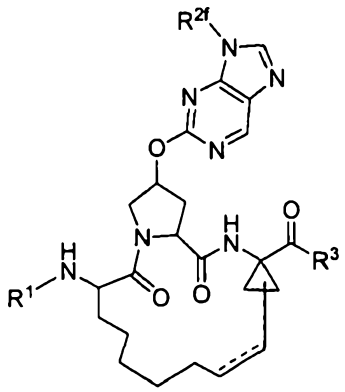
各t獨立地為0、1或2；

各q獨立地為0、1或2；且

(d)由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

30. 如請求項29之化合物，其選自由化合物1251-1253組成之群。

31. 一種具有式VIIIa結構之化合物，



(VIIIa)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中：

(a) R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組

成之群的取代基取代之芳基；

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代；

R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群；

(b) R^{2f}係選自由視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、芳烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；

(c) R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代

之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代；

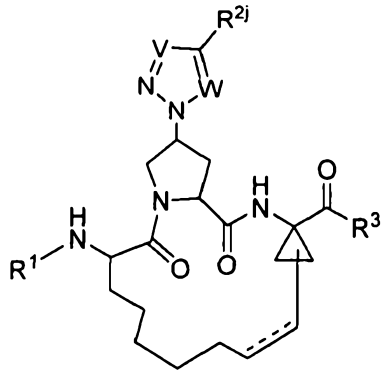
各t獨立地為0、1或2；

各q獨立地為0、1或2；且

(d)由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

32. 如請求項31之化合物，其選自化合物505或506。

33. 一種具有式IX結構之化合物，



(IX)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中：

(a) R^1係選自由以下組成之群：$-C(O)OR^{1e}$、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代；

R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群；

(b) V及W各獨立地選自$-CR^{2k}-$或-N-，其中V及W不皆為$-CR^{2k}-$；

(c) R^{2j}及R^{2k}各獨立地選自由H、鹵基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基組成之群；或R^{2j}及R^{2k}一起形成視情況經1-3個R^{2g}取代之芳環；

其中R^{2g}係選自由-H、-Br、-Cl、$-C(O)OR^{1c}$、-C(O)NR'R''、-NR'R''、-NHC(O)NR'R''、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、視情況經取代之C_{1-6}烷氧基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基組成之群；其中R'及R''各獨立地選自由-H、視情況經取代之C_{1-6}烷基、視情況經取代之C_{2-6}烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基及視情況經取代之雜芳基組成之群；

(d) R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情

況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-$(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

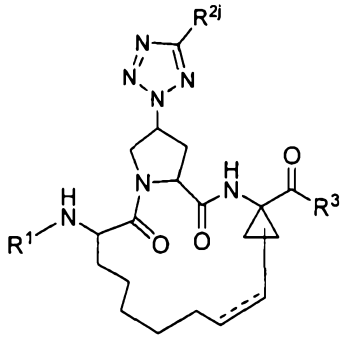
或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代；

各t獨立地為0、1或2；

各q獨立地為0、1或2；且

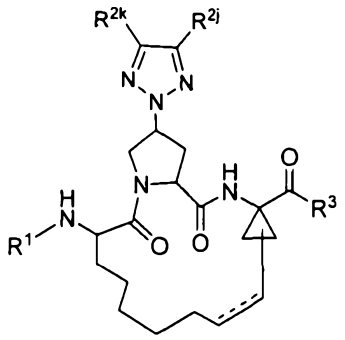
(e)由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

34. 如請求項33之化合物，其具有選自由以下組成之群的化學式：



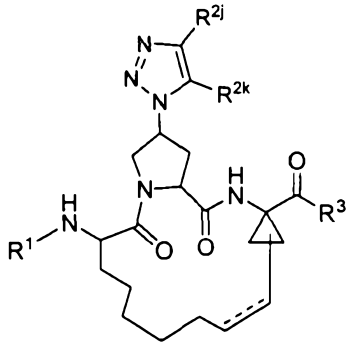
(IXa)

，



(IXb)

及

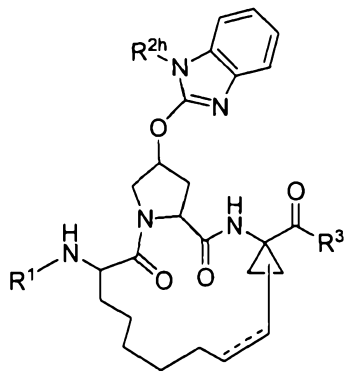


(IXc)

。

35. 如請求項34之化合物，其選自由化合物801-805及1501-1506組成之群。

36. 一種具有式(X)結構之化合物，



(X)

或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其中：

(a) R^1係選自由以下組成之群：-C(O)OR^{1e}、視情況經取代之雜芳基及視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、胺基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況

經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-NHC(O)NR^{1a}R^{1b}$、$-C(O)OR^{1c}$及雜芳基組成之群的取代基取代之芳基；

R^{1e}係選自由第三丁基、環烷基及雜環基組成之群；

R^{1a}及R^{1b}與其所連接之氮一起形成哌嗪基或嗎啉基，各視情況經一或多個獨立地選自視情況經取代之C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C(O)OR^{1c}$、$-C(O)R^{1d}$、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基的取代基取代；

R^{1c}及R^{1d}各分別選自由-H、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、芳基、芳烷基及雜芳基組成之群；

(b) R^{2h}係選自由正丙基、環丙基、正丁基、第三丁基、1-第二丁基及苯基組成之群；

(c) R^3為-OH、$-NHS(O)_2R^{3a}$、$-NHS(O)_2OR^{3a}$或$-NHS(O)_2NR^{3b}R^{3c}$；其中R^{3a}係選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基、$-(CH_2)_qC_{6或10}$芳基及雜芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、-COOH、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

其中R^{3b}及R^{3c}各分別為氫原子，或分別選自由C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_qC_{3-7}$環烷基及$C_{6或10}$芳基組成之群，各視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、羥基、$-(CH_2)_tC_{3-7}$環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、苯

基、經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基及經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基組成之群的取代基取代；

或R^{3b}及R^{3c}與其所連接之氮一起形成經由氮鍵結於母結構之三至六員雜環，且該雜環視情況經一或多個各獨立地選自由鹵基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及苯基組成之群的取代基取代；

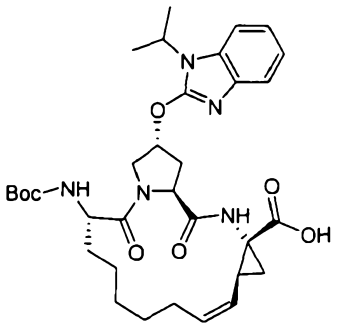
各t獨立地為0、1或2；

各q獨立地為0、1或2；且

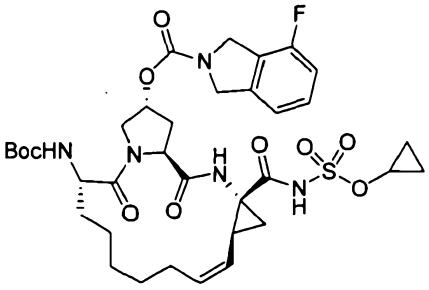
(d)由虛線及實線表示之任何鍵表示選自由單鍵及雙鍵組成之群的鍵。

37. 如請求項36之化合物，其選自由化合物200及205-208組成之群。

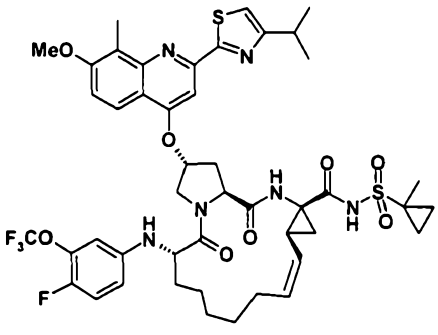
38. 一種選自由以下組成之群的化合物，



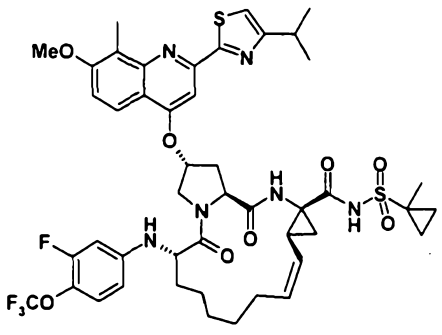
(208),



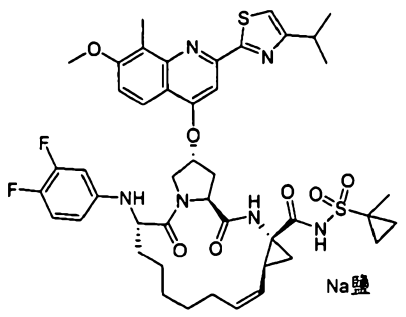
(401),



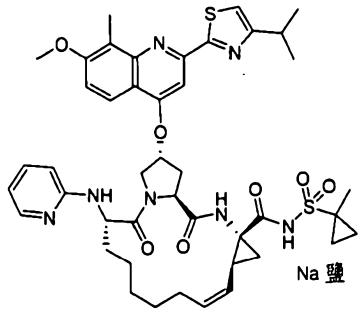
(601),



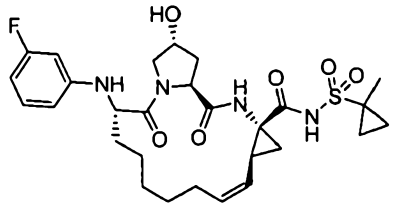
(602),



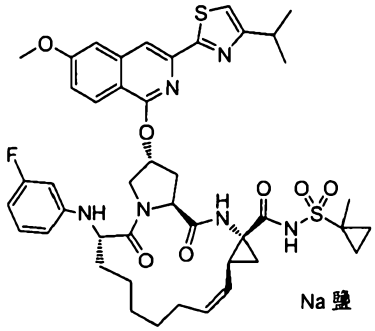
(1001),



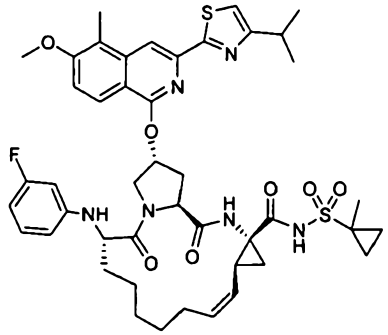
(1002),



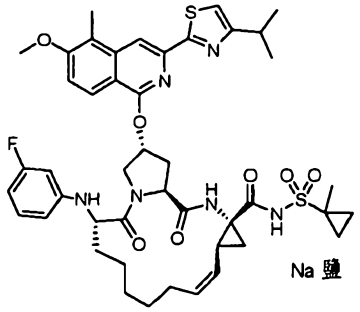
(1003),



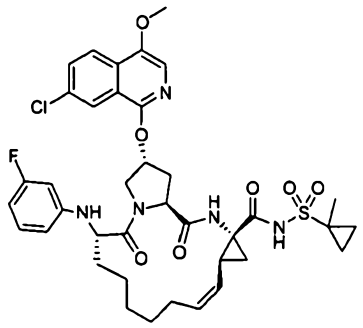
(1004),



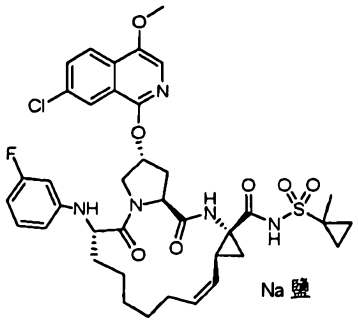
(1005),



(1005S),



(1101)及



(1101S)。

39. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及如請求項1至38中任一項之化合物。

40. 一種抑制NS3/NS4蛋白酶活性之方法，其包含使NS3/NS4蛋白酶與如請求項1至38中任一項之化合物或如請求項39之醫藥組合物接觸。

41. 如請求項40之方法，其中該接觸在活體內進行。

42. 如請求項41之方法，其進一步包含鑑別罹患C型肝炎感

染之個體及向該個體投與有效治療該感染之量的該化合物。

43. 如請求項42之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之核苷類似物。

44. 如請求項43之方法，其中該核苷類似物係選自病毒唑(ribavirin)、左旋韋林(levovirin)、偉拉咪定(viramidine)、L-核苷及艾沙托立賓(isatoribine)。

45. 如請求項42之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之人類免疫缺陷病毒1蛋白酶抑制劑。

46. 如請求項45之方法，其中該蛋白酶抑制劑為利托那韋(ritonavir)。

47. 如請求項42之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之NS5B RNA依賴性RNA聚合酶抑制劑。

48. 如請求項42之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之干擾素-γ(IFN-γ)。

49. 如請求項48之方法，其中該IFN-γ之皮下投藥量為約10 μg至約300 μg。

50. 如請求項42之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之干擾素-α(IFN-α)。

51. 如請求項50之方法，其中該IFN-α為單聚乙二醇化複合IFN-α，其依每8天至每14天之給藥間隔投與。

52. 如請求項50之方法，其中該IFN-α為單聚乙二醇化複合IFN-α，其依每7天一次之給藥間隔投與。

53. 如請求項50之方法，其中該IFN-α為INFERGEN複合IFN-

α。

54. 如請求項42之方法，其進一步包含投與有效量之選自3'-疊氮胸苷、2',3'-雙去氧肌苷、2',3'-雙去氧胞苷、2',3'-雙去氫-2',3'-雙去氧胸苷(司他夫定(stavudine))、可比韋(combivir)、阿巴卡韋(abacavir)、阿的法偉(adefovir dipoxil)、西多福韋(cidofovir)及肌苷單磷酸去氫酶抑制劑的藥劑。

55. 如請求項42之方法，其中達成持續病毒反應。

56. 如請求項40之方法，其中該接觸係離體進行。

57. 一種治療個體肝纖維化之方法，該方法包含向該個體投與有效量之如請求項1至38中任一項之化合物或如請求項39之醫藥組合物。

58. 如請求項57之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之核苷類似物。

59. 如請求項58之方法，其中該核苷類似物係選自病毒唑、左旋韋林、偉拉咪定、L-核苷及艾沙托立賓。

60. 如請求項57之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之人類免疫缺陷病毒1蛋白酶抑制劑。

61. 如請求項60之方法，其中該蛋白酶抑制劑為利托那韋。

62. 如請求項57之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之NS5B RNA依賴性RNA聚合酶抑制劑。

63. 如請求項57之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之干擾素-γ(IFN-γ)。

64. 如請求項63之方法，其中該IFN-γ皮下投藥量為約10 μg

至約300 μg。

65. 如請求項57之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之干擾素-α(IFN-α)。

66. 如請求項65之方法，其中該IFN-α為單聚乙二醇化複合IFN-α，其依每8天至每14天之給藥間隔投與。

67. 如請求項65之方法，其中該IFN-α為單聚乙二醇化複合IFN-α，其依每7天一次之給藥間隔投與。

68. 如請求項65之方法，其中該IFN-α為INFERGEN複合IFN-α。

69. 如請求項57之方法，其進一步包含投與有效量之選自3'-疊氮胸苷、2',3'-雙去氧肌苷、2',3'-雙去氧胞苷、2',3'-雙去氫-2',3'-雙去氧胸苷(司他夫定)、可比韋、阿巴卡韋、阿的法偉、西多福韋及肌苷單磷酸去氫酶抑制劑的藥劑。

70. 一種為感染C型肝炎病毒之個體增強肝功能之方法，該方法包含向該個體投與有效量之如請求項1至38中任一項之化合物或如請求項39之醫藥組合物。

71. 如請求項70之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之核苷類似物。

72. 如請求項71之方法，其中該核苷類似物係選自病毒唑、左旋韋林、偉拉咪定、L-核苷及艾沙托立賓。

73. 如請求項70之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之人類免疫缺陷病毒1蛋白酶抑制劑。

74. 如請求項73之方法，其中該蛋白酶抑制劑為利托那韋。

75. 如請求項70之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之NS5B RNA依賴性RNA聚合酶抑制劑。

76. 如請求項75之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之干擾素-γ(IFN-γ)。

77. 如請求項76之方法，其中該IFN-γ之皮下投藥量為約10 μg至約300 μg。

78. 如請求項70之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與有效量之干擾素-α(IFN-α)。

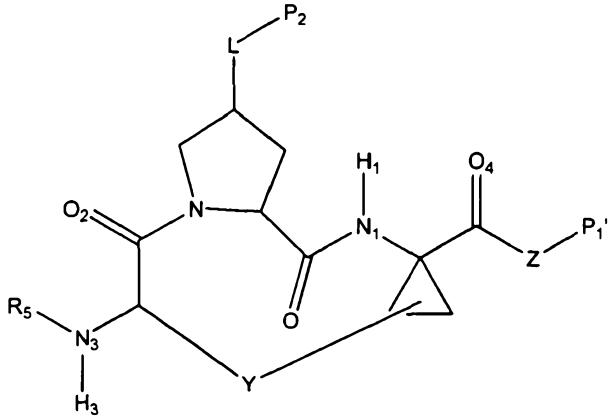
79. 如請求項78之方法，其中該IFN-α為單聚乙二醇化複合IFN-α，其依每8天至每14天之給藥間隔投與。

80. 如請求項78之方法，其中該IFN-α為單聚乙二醇化複合IFN-α，其依每7天一次之給藥間隔投與。

81. 如請求項78之方法，其中該IFN-α為INFERGEN複合IFN-α。

82. 如請求項70之方法，其進一步包含投與有效量之選自3'-疊氮胸苷、2',3'-雙去氧肌苷、2',3'-雙去氧胞苷、2',3'-雙去氫-2',3'-雙去氧胸苷(司他夫定)、可比韋、阿巴卡韋、阿的法偉、西多福韋及肌苷單磷酸去氫酶抑制劑的藥劑。

83. 一種具有式(XII)之化合物，其對於野生型NS3蛋白酶之50%抑制濃度(IC_{50})為20 nM或更小且對於在位置155突變之NS3蛋白酶的IC_{50}為200 nM或更小，



(XII)

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或酯，其中：

(a) Z之組態係以氫鍵鍵結於NS3蛋白酶His57咪唑部分，及與位置137之NS3胺基酸之骨架醯胺基的氫及氮以氫鍵鍵結之基團；

(b) P_1'之組態係與至少一個選自由Lys136、Gly137、Ser139、His57、Gly58、Gln41、Ser42及Phe43組成之群的NS3蛋白酶S1'凹穴部分形成非極性相互作用之基團；

(g) L為由1至5個選自由碳、氧、氮、氫及硫組成之群的原子組成之鍵聯基團；

(h) P_2係選自由未經取代之芳基、經取代之芳基、未經取代之雜芳基、經取代之雜芳基、未經取代之雜環及經取代之雜環組成之群；P_2之組態係與至少一個選自由Tyr56、Gly58、Ala59、Gly60、Gln41、His57、Val78、Asp79、Gln80及Asp81組成之群的NS3蛋白酶S2凹穴部分形成非極性相互作用，且P_2之組態係使得P_2之原子均不與位置155之胺基酸的ε、ζ或η側鏈原子產生非極性相互作用；

(i) R^5係選自由H、$C(O)NR^6R^7$及$C(O)OR^8$組成之群；

(j) R^6及R^7各獨立地為H、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基或苯基，該苯基視情況經至多三個鹵基、氰基、硝基、羥基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基、C_{2-6}烯基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基取代；或R^6及R^7與其所連接之氮一起形成吲哚啉基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基或嗎啉基；

(k) R^8為C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基，其均視情況經鹵基、氰基、硝基、羥基、C_{1-6}烷氧基或苯基取代一至三次；或R^8為$C_{6或10}$芳基，其視情況經至多三個鹵基、氰基、硝基、羥基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}烷基環烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、羥基-C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基、視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷氧基取代；或R^8為視情況經至多5個氟取代之C_{1-6}烷基；或R^8為經由四氫呋喃環之C_3或C_4位置鍵聯的四氫呋喃環；或R^8為經由四氫哌喃基環之C_4位置鍵聯的四氫哌喃基環；

(l) Y為C_{5-7}飽和或不飽和鏈，視情況含有一或兩個選自O、S或NR^9R^{10}之雜原子；且

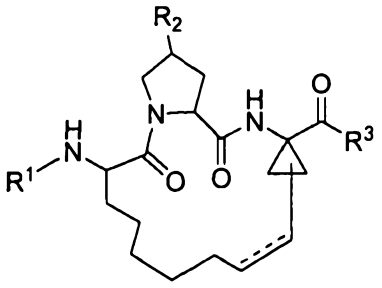
(m) R^9及R^{10}各獨立地為H、C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{4-10}環烷基-烷基或經取代或未經取代之苯基；或R^9及R^{10}與其所連接之氮一起形成吲哚啉基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基或嗎啉基。

四、指定代表圖：

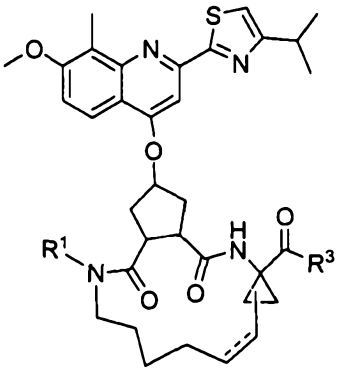
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)



(XII)