



(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 201529569 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：103135861

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 03 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/4178(2006.01)

A61K31/4025(2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/03

美國

61/119,723

2009/04/28

美國

61/173,590

2009/04/28

美國

61/214,881

2009/06/01

美國

61/182,958

2009/06/01

美國

61/182,952

(71)申請人：普雷西迪歐製藥有限公司(美國) PRESIDIO PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：李立平 LI, LEPING (US)；容明 ZHONG, MIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：0 共 266 頁

(54)名稱

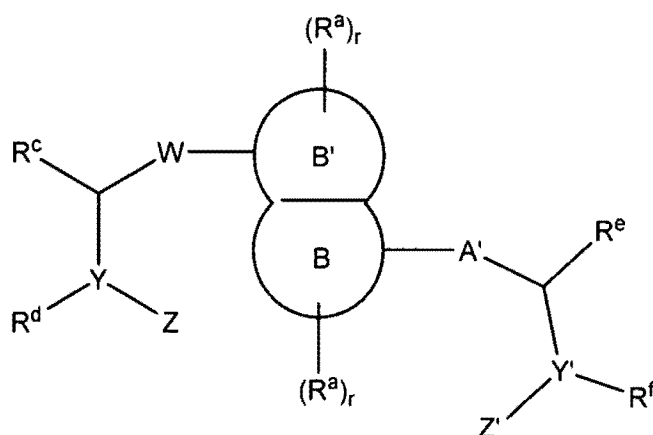
C型肝炎病毒(HCV)NS5A之抑制劑

INHIBITORS OF HCV NS5A

(57)摘要

本發明提供用於抑制C型肝炎之化合物、醫藥組合物及組合療法。

Provided herein are compounds, pharmaceutical compositions and combination therapies for inhibition of hepatitis C.



發明摘要

※ 申請案號 :

103135861 (由9814/407分割)

※ 申請日 :

98.12.3

※IPC 分類 : C07D 403/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

【發明名稱】

C型肝炎病毒(HCV)NS5A之抑制劑

INHIBITORS OF HCV NS5A

【中文】

本發明提供用於抑制C型肝炎之化合物、醫藥組合物及組合療法。

【英文】

Provided herein are compounds, pharmaceutical compositions and combination therapies for inhibition of hepatitis C.

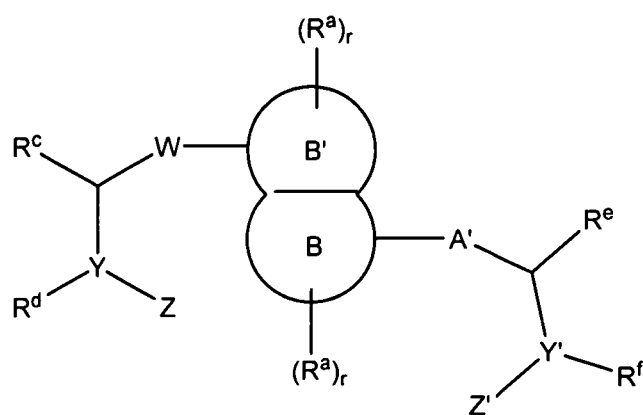
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

C型肝炎病毒(HCV)NS5A之抑制劑

INHIBITORS OF HCV NS5A

【技術領域】

本發明係關於適用於抑制C型肝炎病毒(「HCV」)複製，尤其抑制HCV之非結構5A(「NS5A」)蛋白之功能的化合物。

本申請案主張2008年12月3日申請之美國臨時申請案61/119,723；2009年4月28日申請之61/173,590及61/214,881；及2009年6月1日申請之61/182,958及61/182,952的權益。

【先前技術】

HCV為單股RNA病毒，其為黃病毒科(Flaviviridae)之一員。病毒顯示廣泛遺傳異質性，因為目前存在7種已鑑別之基因型及50種以上已鑑別之亞型。在HCV感染之細胞中，病毒RNA轉譯成聚合蛋白質，該聚合蛋白質裂解成10種個別蛋白質。在胺基末端為結構蛋白：核心(C)蛋白及包膜糖蛋白E1及E2。在E1及E2之後為整合膜蛋白p7。此外，存在六種非結構蛋白NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B，其在HCV生命週期中起功能性作用。(例如參看Lindenbach, B.D.及C.M. Rice, *Nature*. 436:933-938, 2005)。

HCV感染為嚴重健康問題。據估算，全世界有1億7千萬人受HCV慢性感染。HCV感染會導致慢性肝炎、肝硬化症、肝衰竭及肝細胞癌。慢性HCV感染因此為世界範圍內肝臟相關性過早死亡的主要原因。

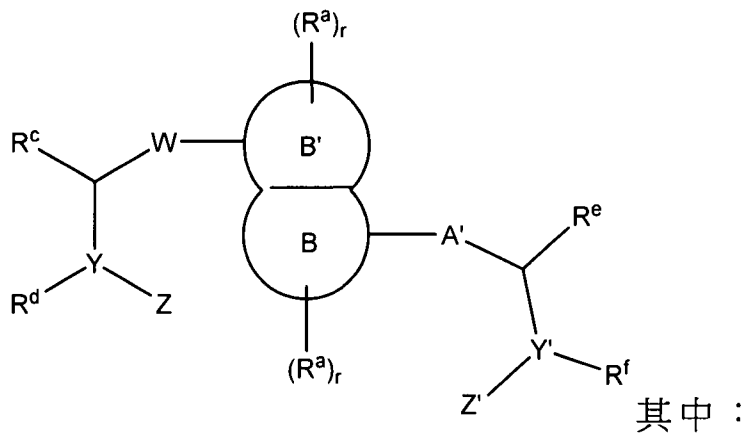
HCV感染之護理治療方案的現有標準涉及單獨或與病毒唑

(ribavirin)組合使用干擾素 α 。治療為繁瑣的且有時具有致衰弱且嚴重之副作用，且許多患者對治療不能持續反應。迫切需要治療HCV感染之新穎且有效之方法。

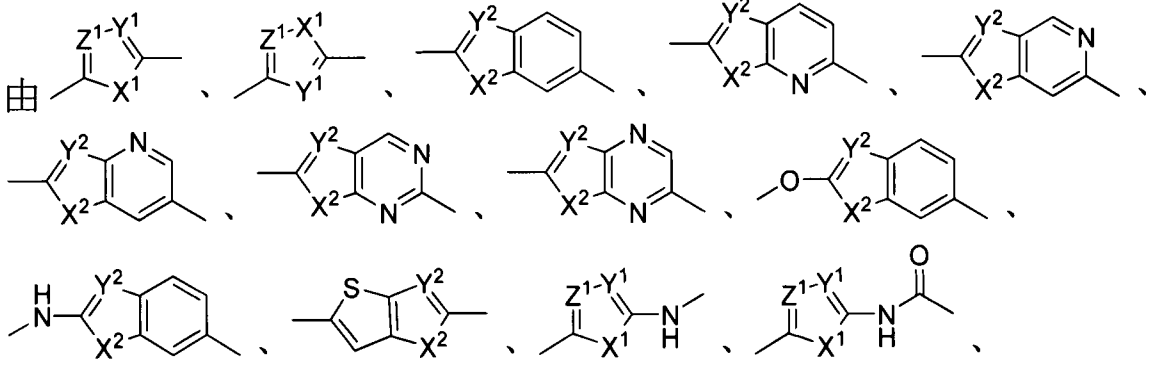
【發明內容】

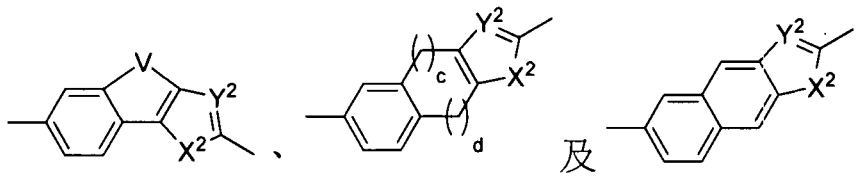
HCV之NS5A蛋白的基本特徵使其成為抑制劑之理想目標。本發明描述一類靶向NS5A蛋白之化合物，及其用於治療人類之HCV感染之方法。

在第一態樣中，提供式I化合物：



A'係選自由以下組成之群：單鍵、 $-(CR_2)_n-C(O)-(CR_2)_p-$ 、 $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ 、 $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$ 、 $-(CR_2)_n-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$ 、 $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$ 、 $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$ 、 $-(CR_2)_n-C(O)-O-(CR_2)_p-$ 、 $-(CR_2)_n-N(R^N)-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$ 及 $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-O-(CR_2)_p-$ ，及選自





組成之群之雜芳基，

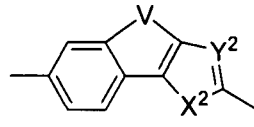
其中：

X^1 為 CH_2 、 NH 、 O 或 S ，

Y^1 、 Y^2 及 Z^1 各獨立地為 CH 或 N ，

X^2 為 NH 、 O 或 S ，

V 為 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-(CH_2)_a-N(R^N)-(CH_2)_b-$ 或 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$ ，其中 a 及 b 獨立地為 0 、 1 、 2 或 3 ，限制條件為 a 及 b 不皆為 0 ，



視情況在苯基殘基上包括 1 或 2 個氮作為雜原子，

雜芳基之碳各獨立地視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、鹵素、 C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_{12} 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基，

雜芳基之氮在存在時係各獨立地視情況經選自由以下組成之群的取代基取代： $-OH$ 、 C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_{12} 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基，

a 及 b 獨立地為 1 、 2 或 3 ，

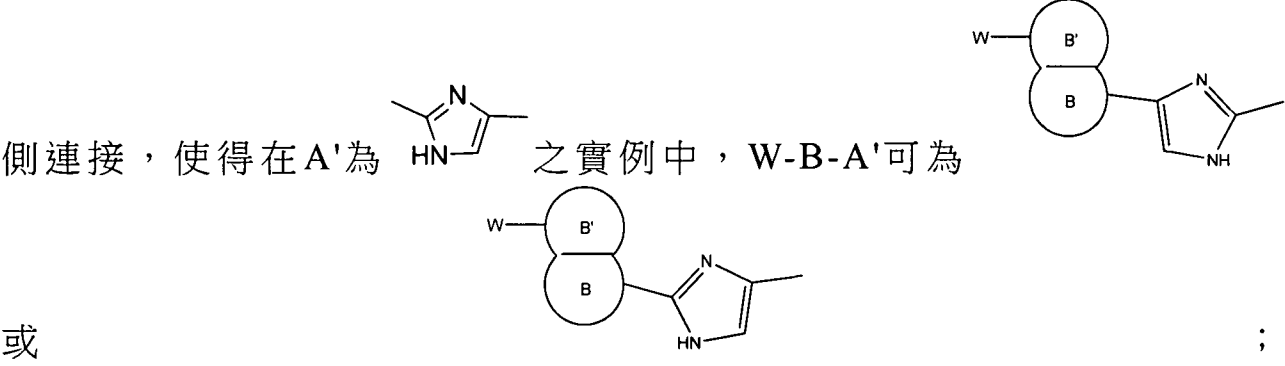
c 及 d 獨立地為 1 或 2 ，

n 及 p 獨立地為 0 、 1 、 2 或 3 ，

k 為 0 、 1 或 2 ，

各 R 係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、鹵素、 C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_{12} 雜烷基、環烷基、雜環基、芳

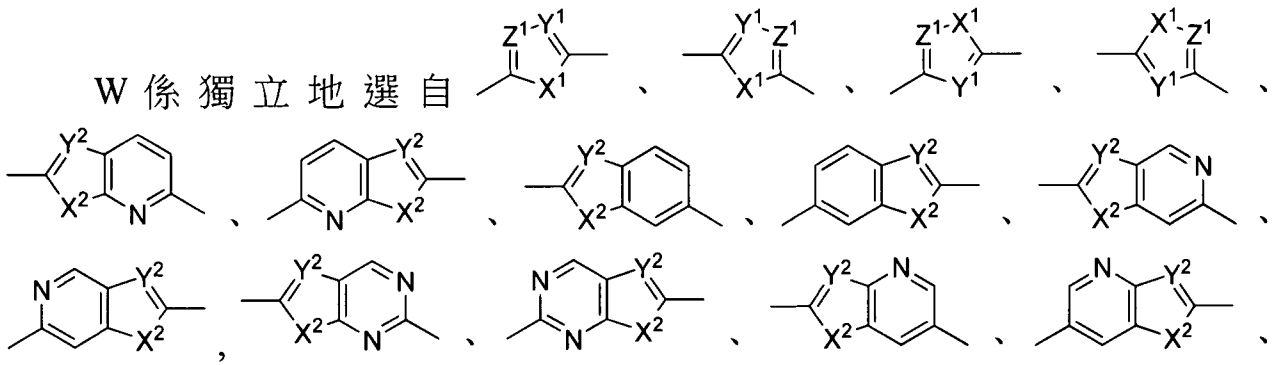
基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基，各 R^N 係獨立地選自由以下組成之群：氫、-OH、 C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_{12} 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基，且其中B可與A'-之任一

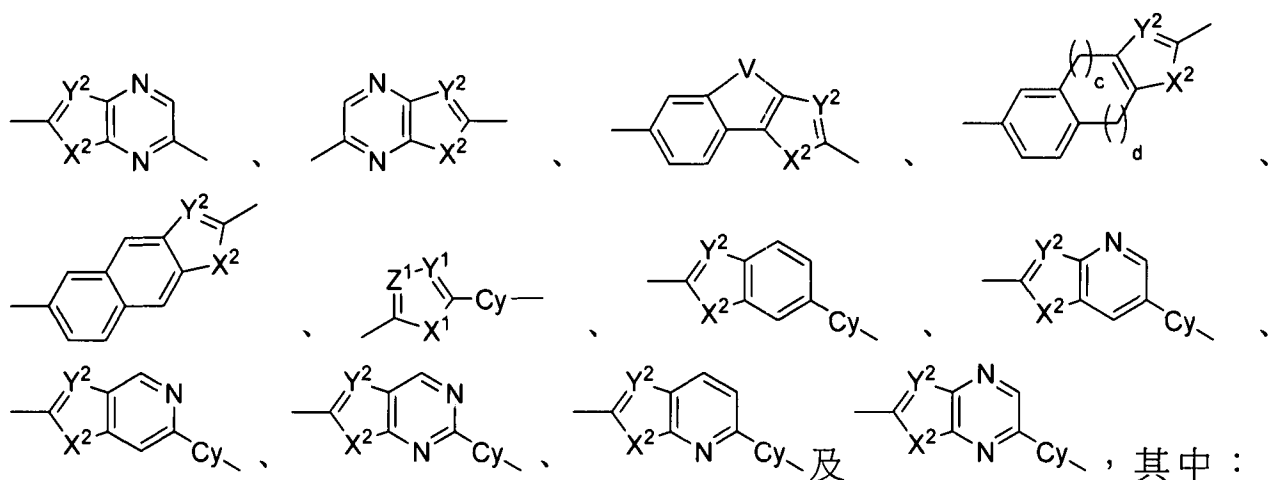


B及B'各獨立地為4至8員環，該環可為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其中各雜原子在存在時獨立地為N、O或S，且其中B或B'中之至少一者為芳族；

各 R^a 係獨立地選自由以下組成之群：-OH、-CN、-NO₂、鹵素、 C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_{12} 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基；且若B或B'不為芳族，則其亦可經一或多個側氧基(oxo)取代；

各r獨立地為0、1、2或3；



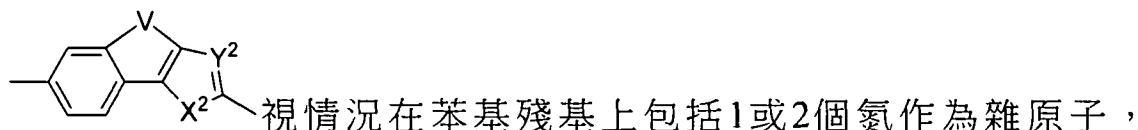


X^1 為 CH_2 、 NH 、 O 或 S ，

Y^1 、 Y^2 及 Z^1 各獨立地為 CH 或 N ，

X^2 為 NH 、 O 或 S ，

V 為 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-(CH_2)_a-N(R^N)-(CH_2)_b-$ 或 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$ ，其中 a 及 b 獨立地為 0 、 1 、 2 或 3 ，限制條件為 a 及 b 不皆為 0 ，



W 視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代： $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、鹵素、 C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_{12} 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基，

W 與環 B' 可經由 B' 上之碳或氮原子連接，且

Cy 為單環、雙環或三環 5 至 12 員環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中至多 3 個雜原子獨立地為 N 、 S 或 O ，且其視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代： $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、鹵素、 C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_{12} 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基；

各 R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 係獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、芳烷基及4至8員環，該環可為環烷基、雜環基、雜芳基或芳基，其中，

各雜原子在存在時獨立地為N、O或S，

各 R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 可視情況經 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、芳烷基或4至8員環取代，該環可為環烷基、雜環基、雜芳基或芳基且其中各雜原子在存在時獨立地為N、O或S，

R^c 與 R^d 視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至5員雜環或雜芳環稠合，且

R^e 與 R^f 視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至5員雜環或雜芳環稠合；

Y及Y'各獨立地為碳或氮；且

Z及Z'係獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、1-3個胺基酸、 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-C(R^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$ 、 $-U-(CR^4_2)_t-R^8$ 及 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$ ，其中，

U係選自由 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 及 $-S(O)_2-$ 組成之群，

各 R^4 、 R^5 及 R^7 係獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基及芳烷基，

R^8 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、

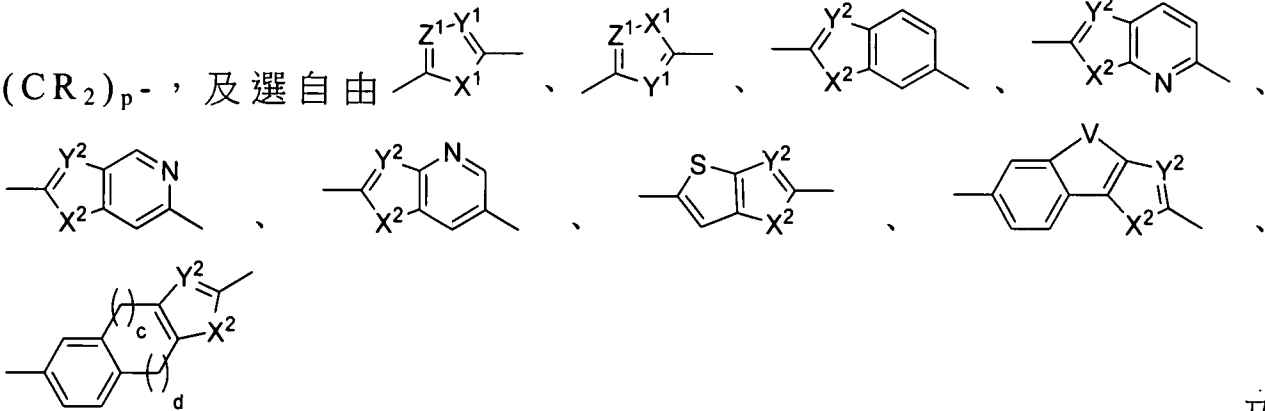
$-C(O)-R^{81}$ 、 $-C(S)-R^{81}$ 、 $-C(O)-O-R^{81}$ 、 $-C(O)-N-R^{81}_2$ 、 $-S(O)_2-R^{81}$ 及 $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ ，其中各 R^{81} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基及芳烷基，

R^7 與 R^8 視情況一起形成4至7員環，

各t獨立地為0、1、2、3或4，且

u為0、1或2。

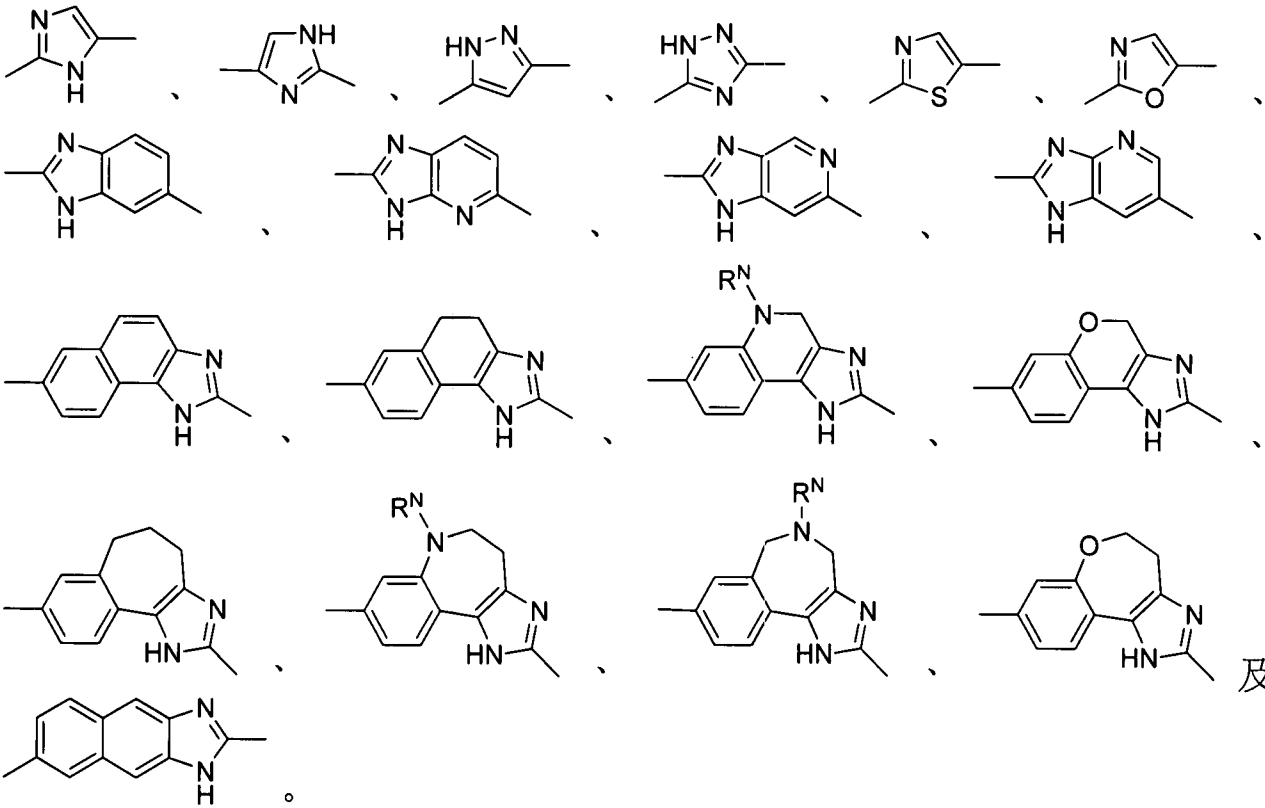
在第一態樣之第一實施例中，A'係選自由以下組成之群：單鍵、
-(CR₂)_n-O-(CR₂)_p-、-(CR₂)_n-N(R^N)-(CR₂)_p-、-(CR₂)_n-C(O)-N(R^N)-
(CR₂)_p-、-(CR₂)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR₂)_p-及-(CR₂)_n-N(R^N)-C(O)-O-



及

組成之群之雜芳基。

在第一態樣之第二實施例中，A'係選自由以下組成之群：單鍵、



在第一態樣之第三實施例中，R^c、R^d、R^e及R^f各獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基及C₁至C₈雜烷基，其中，

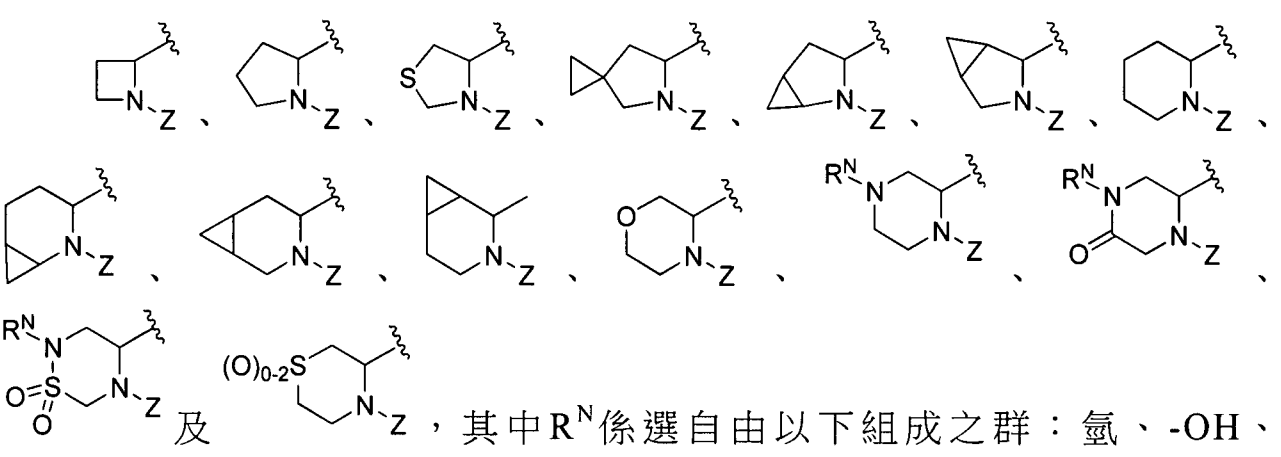
各雜原子在存在時獨立地為N、O或S，

R^c 與 R^d 視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至6員雜環稠合，且

R^e 與 R^f 視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至6員雜環稠合。

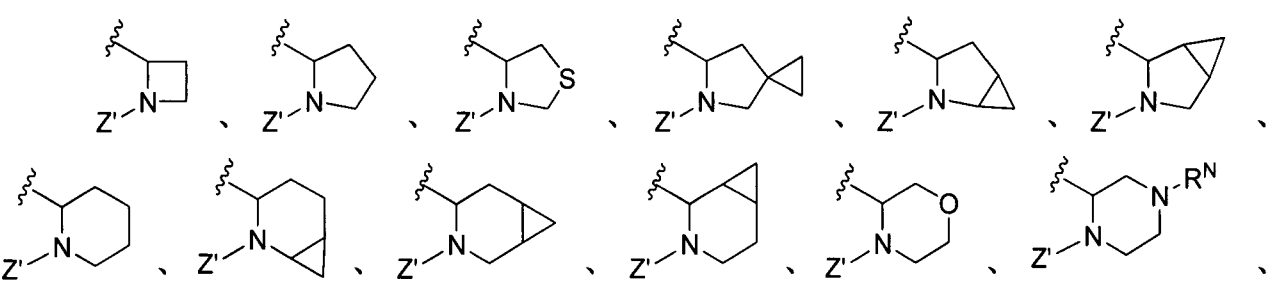
在第一態樣之第四實施例中， R^c 與 R^d 或 R^e 與 R^f 視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至6員雜環稠合。

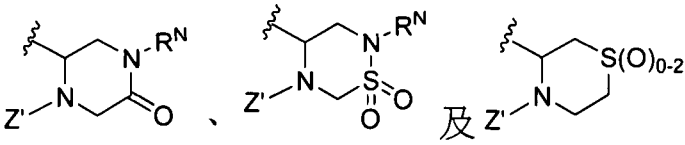
在第一態樣之第五實施例中， R^c 與 R^d 連接且形成選自由以下組成之群的雜環稠合環系統：



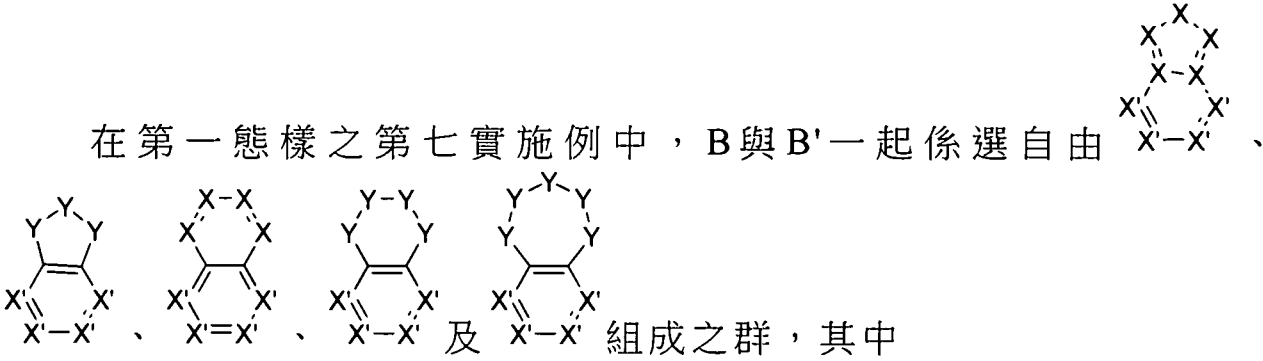
C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_{12} 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基。

在第一態樣之第六實施例中， R^c 與 R^f 連接且形成選自由以下組成之群的雜環稠合環系統：



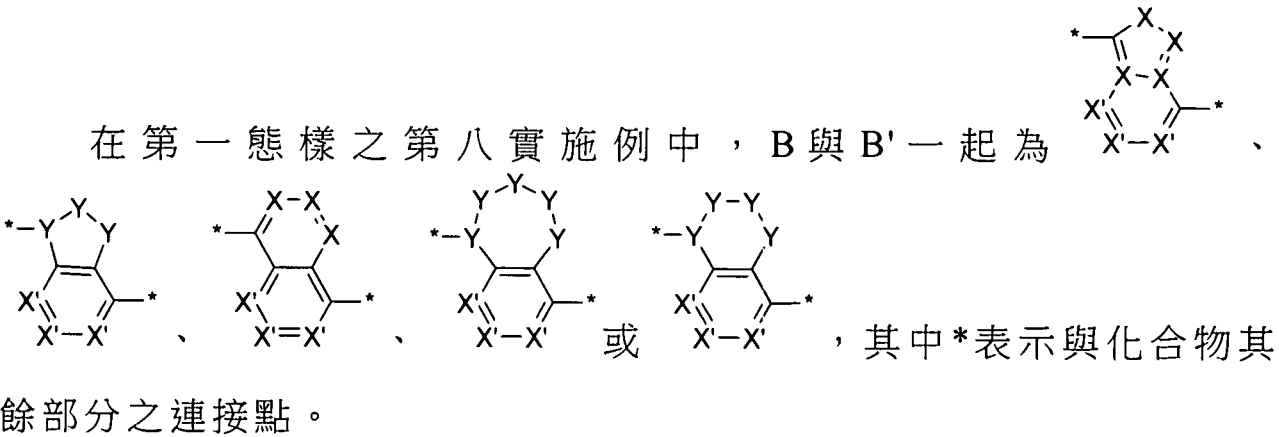


，其中R^N係選自由以下組成之群：氫、-OH、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基。

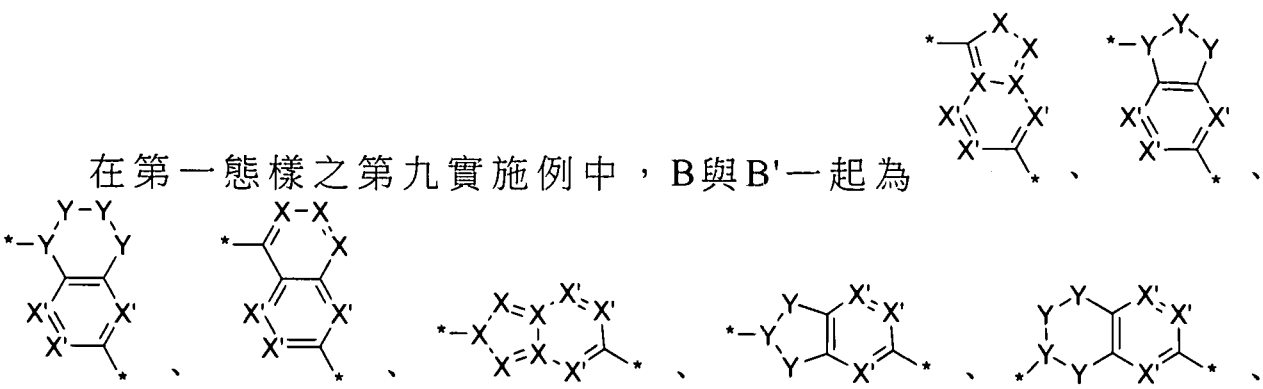


在第一態樣之第七實施例中，B與B'一起係選自由
各X獨立地為N或C，且若為C，則在必要時可包括氫以完成價電子層；

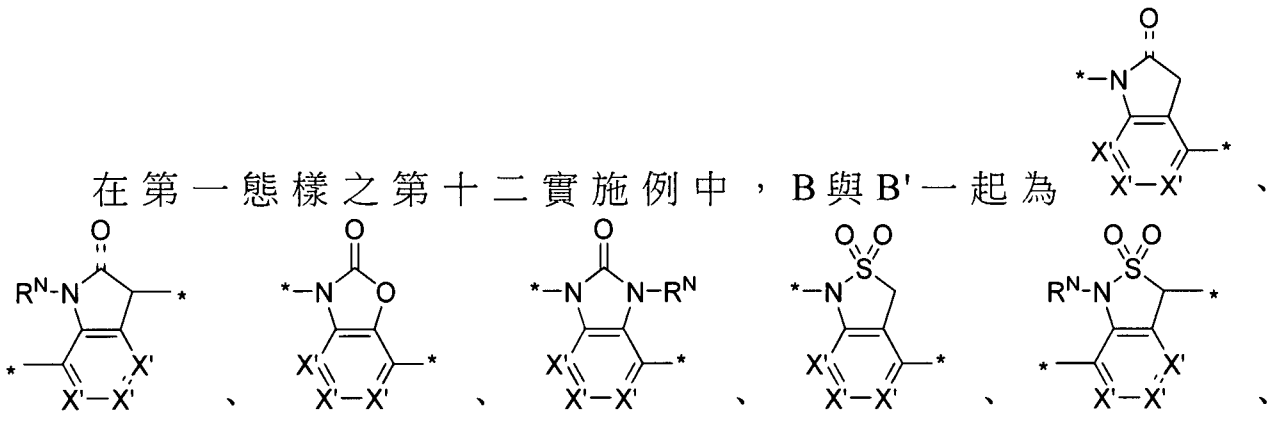
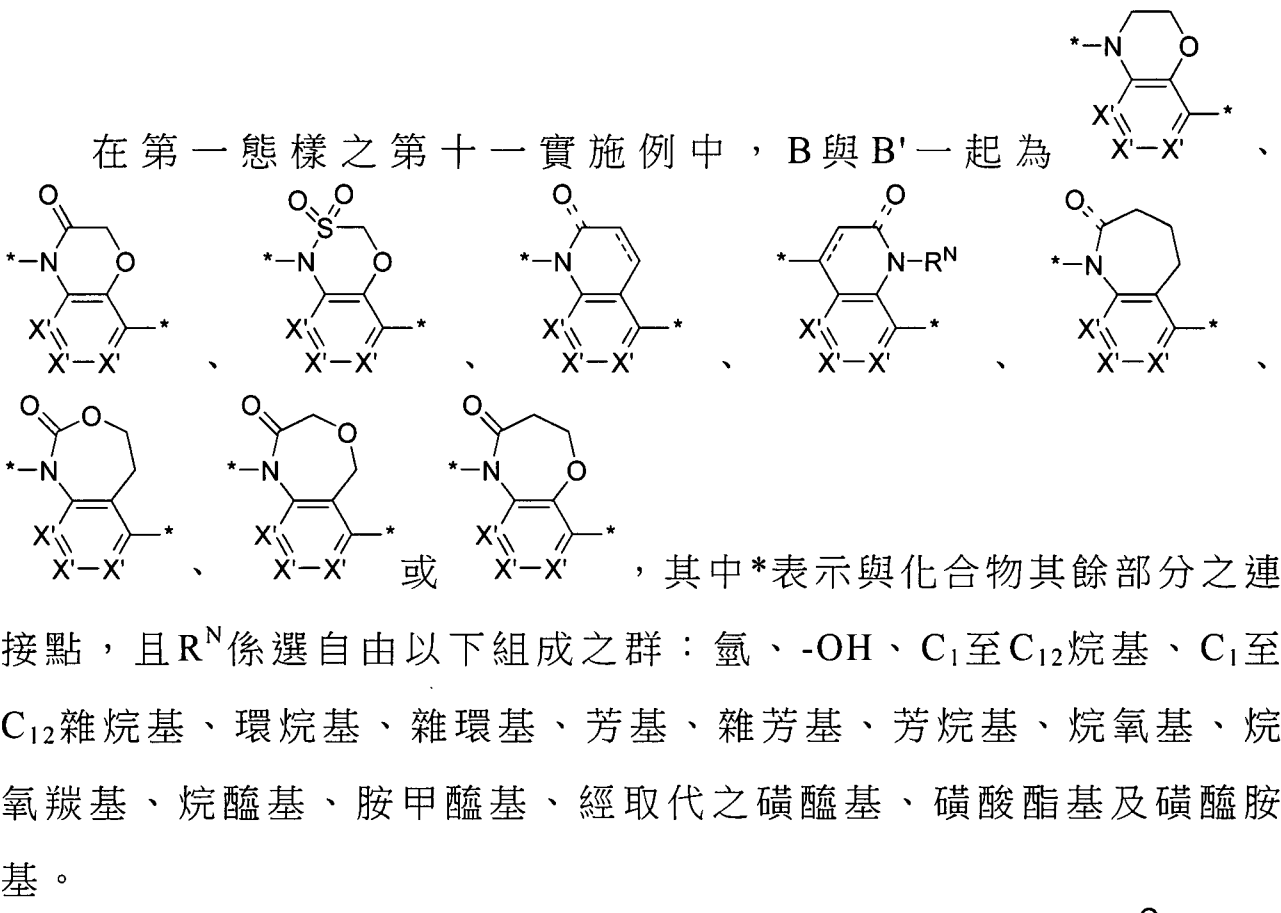
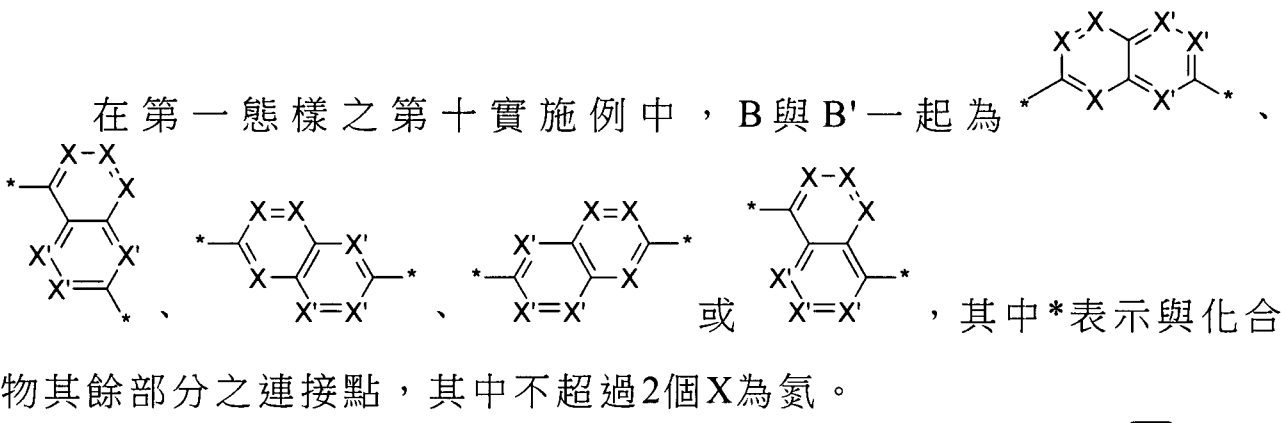
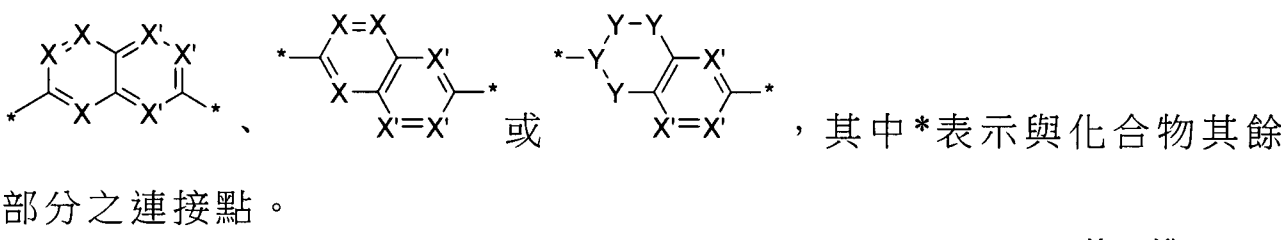
各X'獨立地為-N-或-CH-，限制條件為不超過兩個X'為-N-；
各Y獨立地選自-CH₂-、-NH-、-O-、-S-、-C(O)₂-或-S(O)_{1,2}-；且
B及B'在分子上之任何可用連接點與化合物之其餘部分連接。

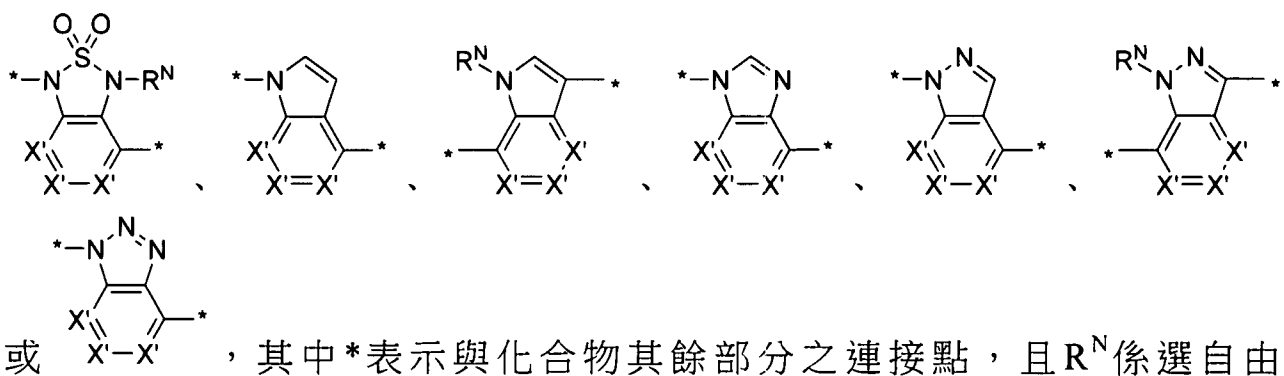


在第一態樣之第八實施例中，B與B'一起為
其中*表示與化合物其餘部分之連接點。



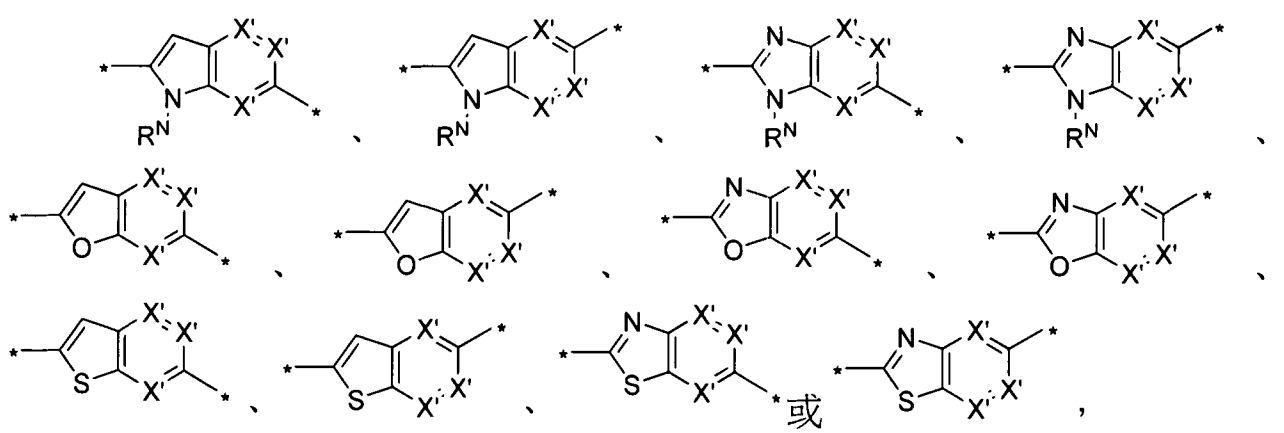
在第一態樣之第九實施例中，B與B'一起為





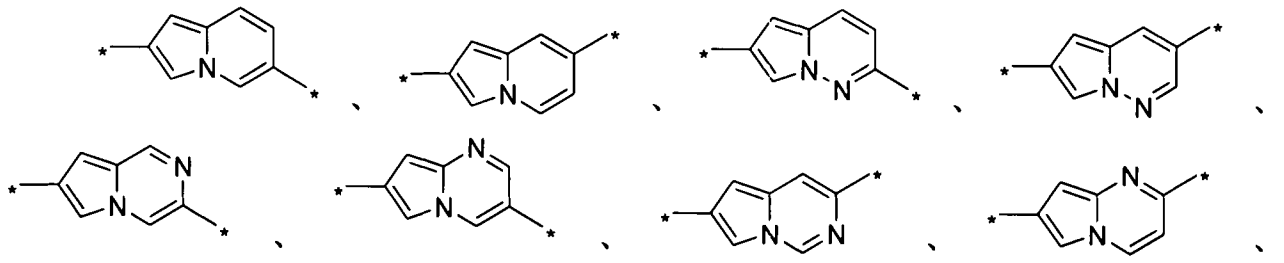
以下組成之群：氫、-OH、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基。

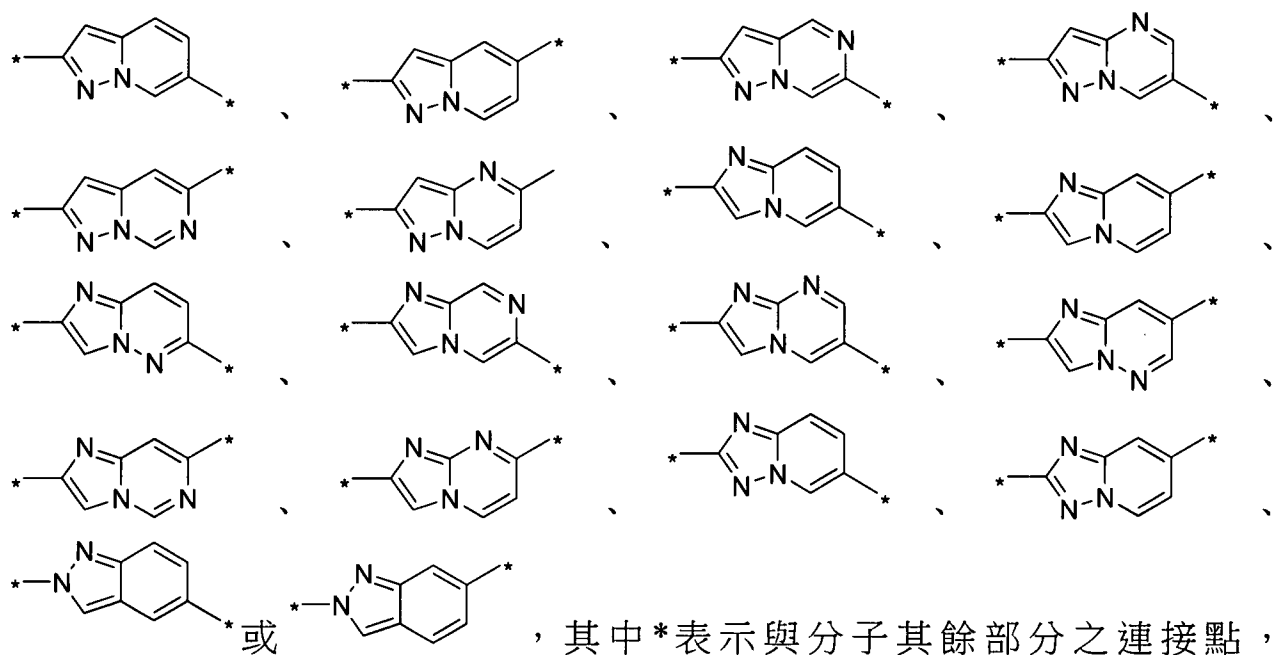
在第一態樣之第十三實施例中，B與B'一起為



其中*表示與化合物其餘部分之連接點，且R^N係選自由以下組成之群：氫、-OH、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基。

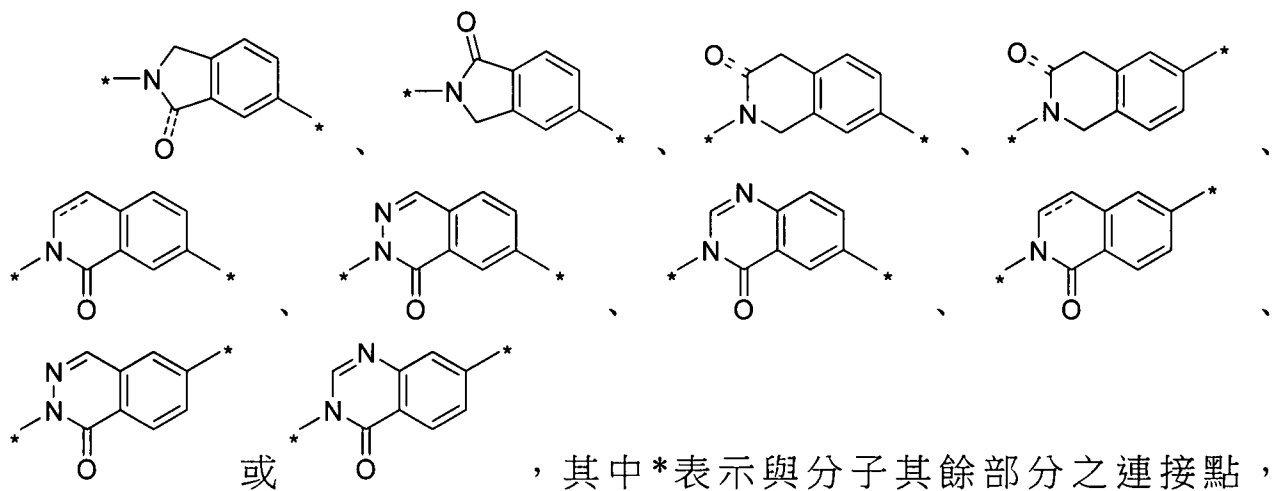
在第一態樣之第十四實施例中，B與B'一起為





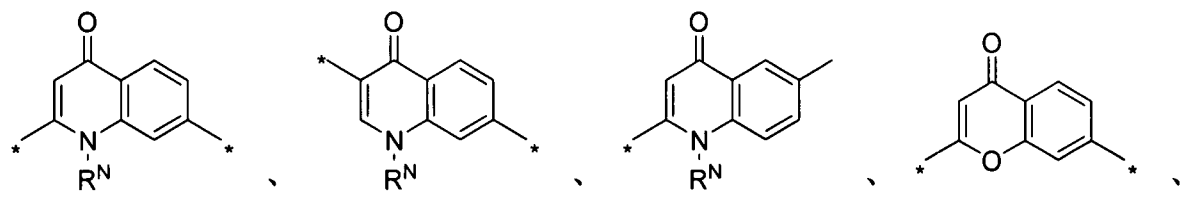
其中*表示與分子其餘部分之連接點，且6員環視情況含有1或2個其他氮作為雜原子，限制條件為該6員環中氮之總數不超過2。

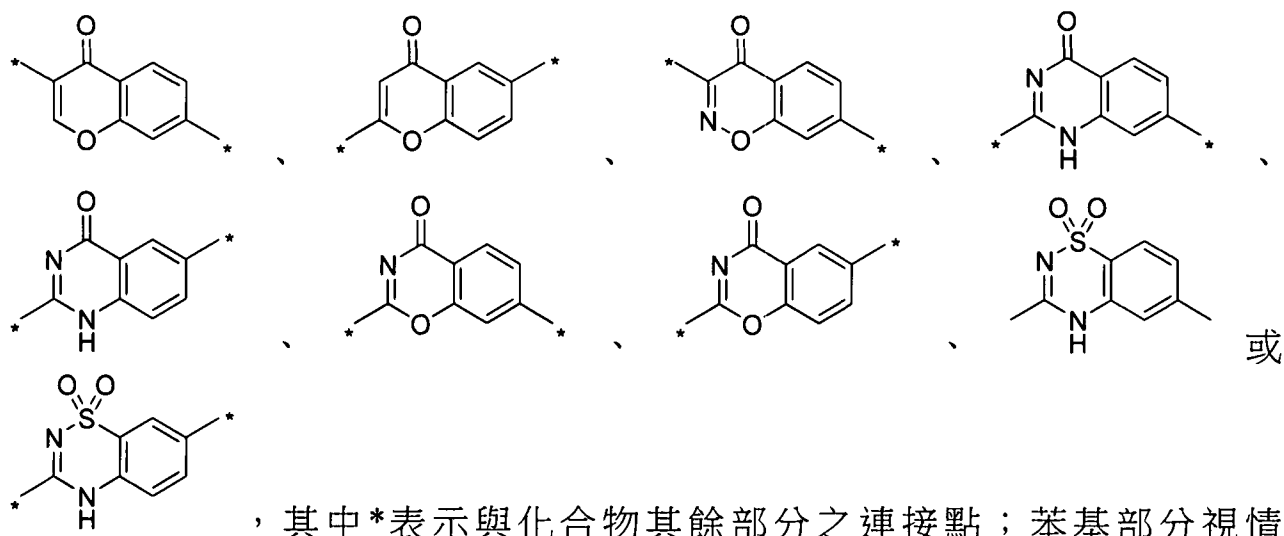
在第一態樣之第十五實施例中，B與B'一起為



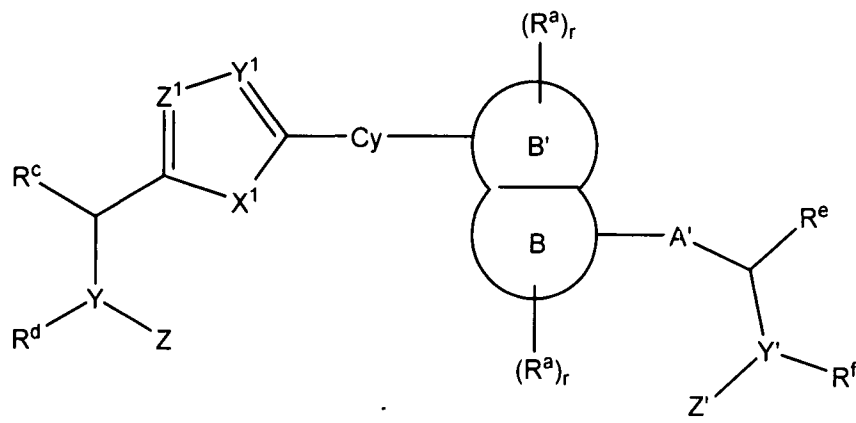
且苯基部分視情況含有1或2個氮作為雜原子。

在第一態樣之第十六實施例中，B與B'一起為

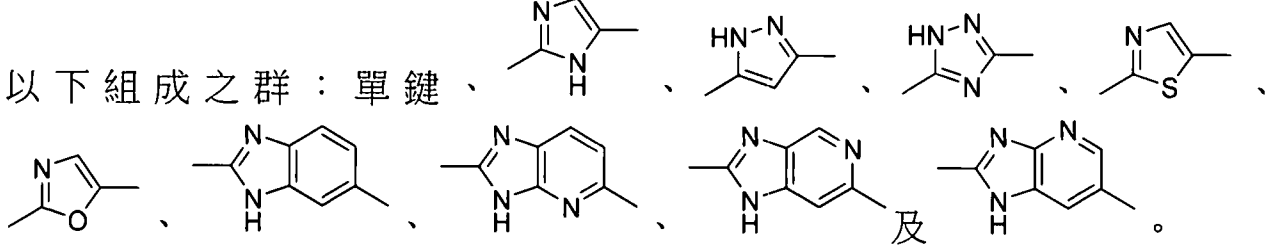




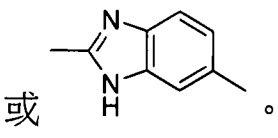
在本發明之第二態樣中，化合物具有式II：



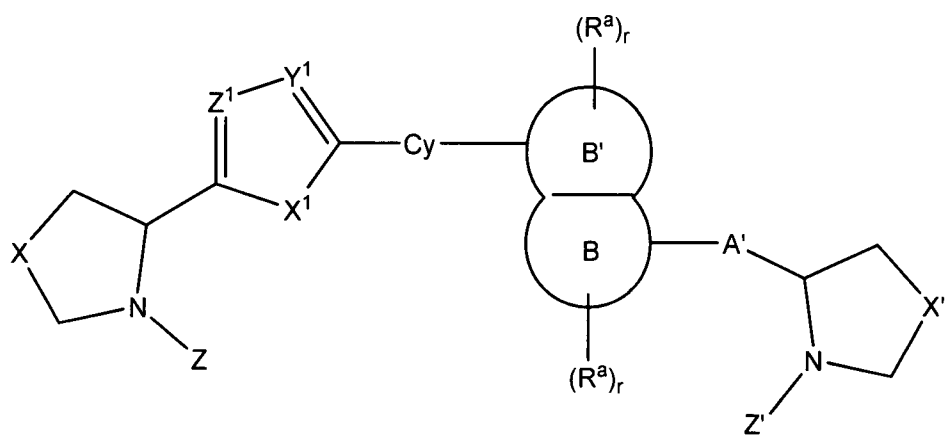
其中A'係選自由



在第二態樣之第一實施例中，化合物具有式II，其中A'為



在第二態樣之第二實施例中，化合物具有式IIa：

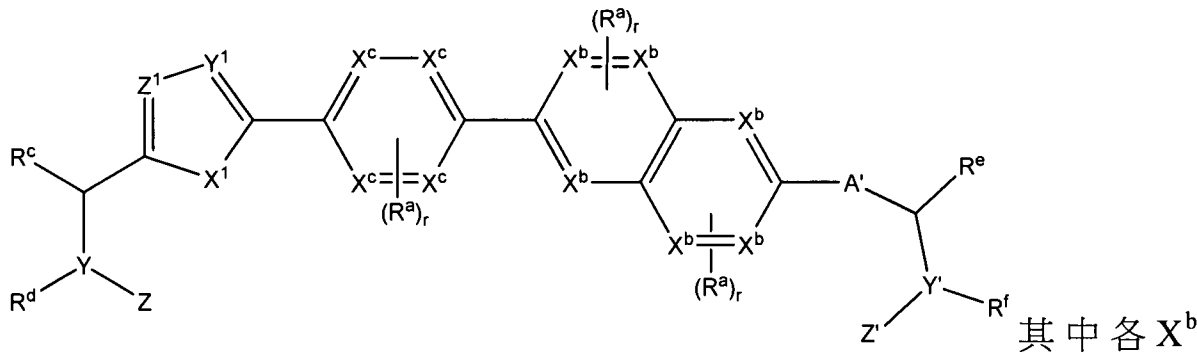


其中 X 及 X' 各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ 及 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$ ，其中 R^1 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第二態樣之第三實施例中，化合物具有式 IIa，其中 A' 為

Chemical structures of two possible A' groups: a pyrazole ring and a benzimidazole ring.

在第二態樣之第四實施例中，化合物具有式 IIb：

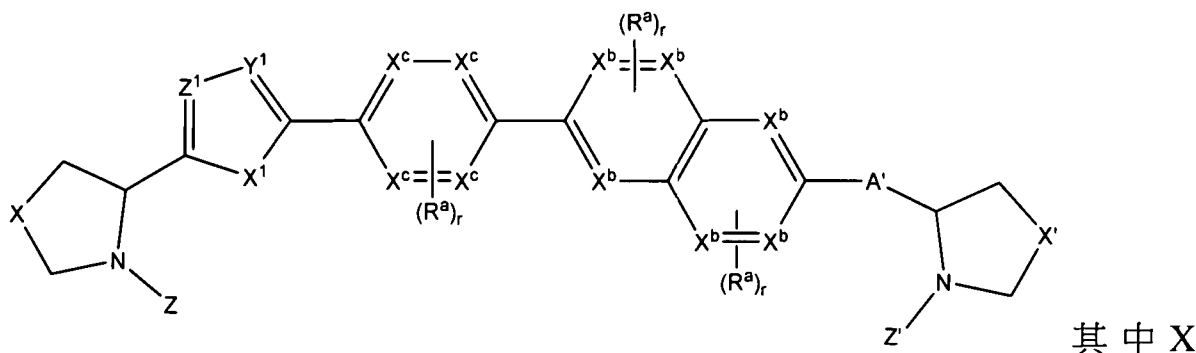


及 X^c 獨立地為 C 或 N。

在第二態樣之第五實施例中，化合物具有式 IIb，其中 A' 為

Chemical structures of two possible A' groups: a pyrazole ring and a benzimidazole ring.

在第二態樣之第六實施例中，化合物具有式 IIc：

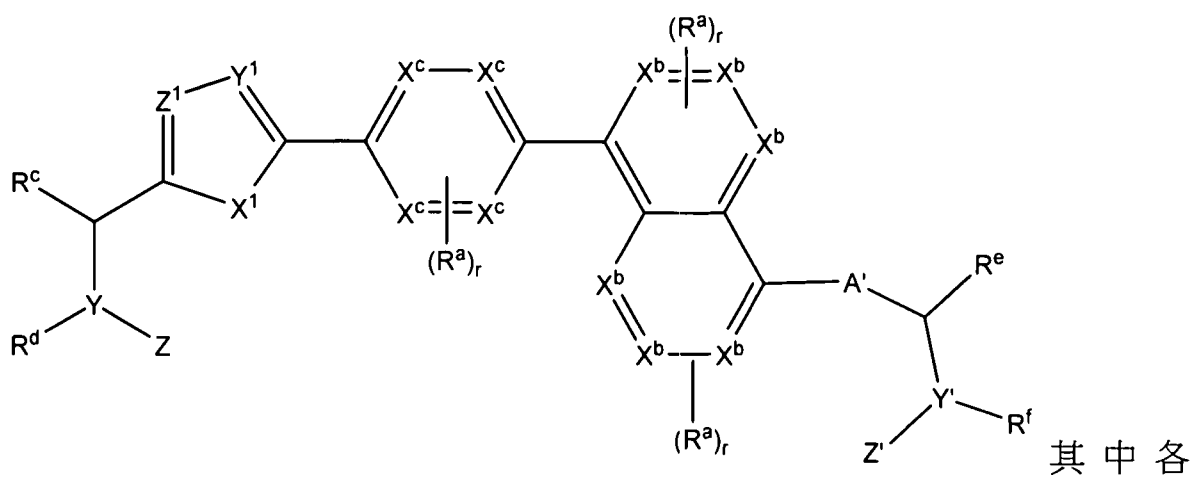


及 X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中 R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至 C₈烷基、C₁至 C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第二態樣之第七實施例中，化合物具有式 IIc，其中 A' 為

或。

在第二態樣之第八實施例中，化合物具有式 IIId：

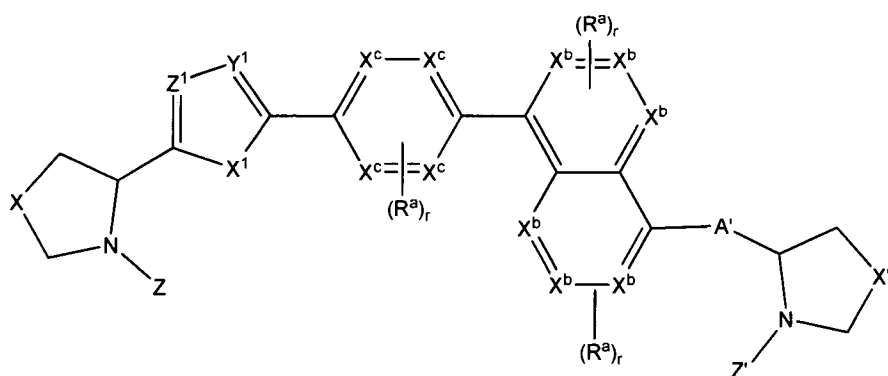


X^b及 X^c獨立地為 C 或 N。

在第二態樣之第九實施例中，化合物具有式 IIId，其中 A' 為

或。

在第二態樣之第十實施例中，化合物具有式 IIe：



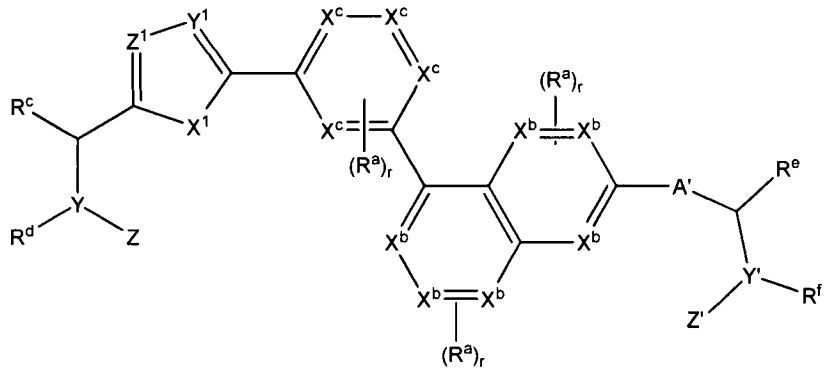
其中 X 及 X' 各獨立地選自由以下組成之群：

一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中 R¹ 係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第二態樣之第十一實施例中，化合物具有式 IIe，其中 A' 為

或

在第二態樣之第十二實施例中，化合物具有式 II f：

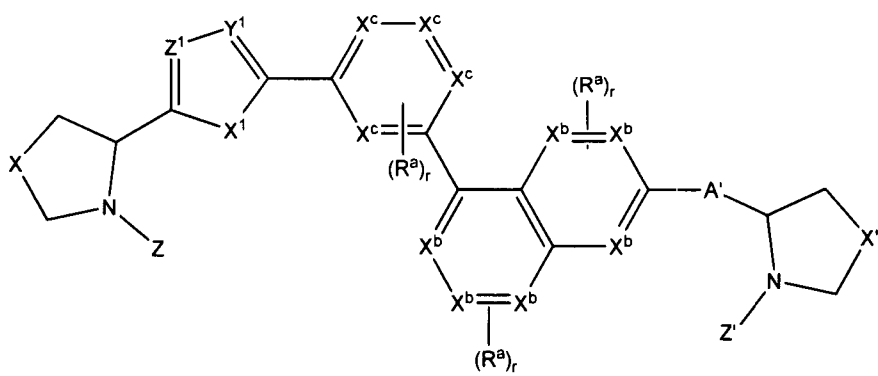


其中各 X^b 及 X^c 獨立地為 C 或 N。

在第二態樣之第十三實施例中，化合物具有式 II f，其中 A' 為

或

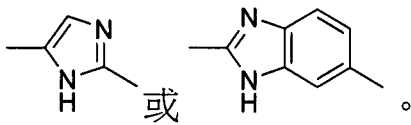
在第二態樣之第十四實施例中，化合物具有式 II g：



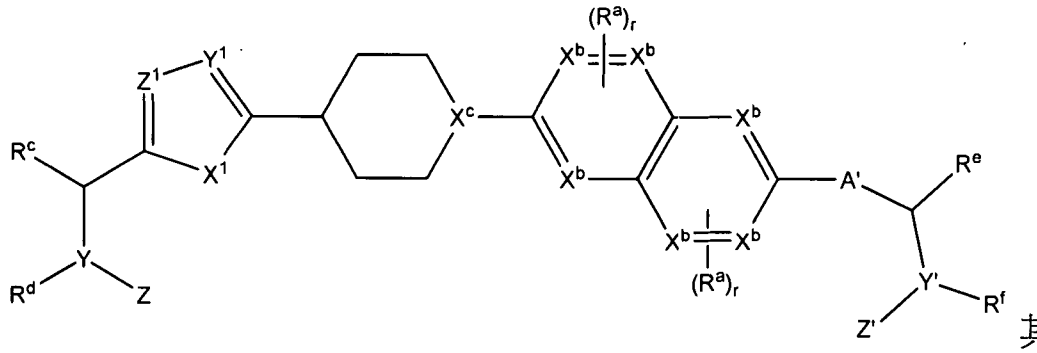
其中 X 及 X' 各獨立地選自由以下組成之群：

一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中 R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至 C₈烷基、C₁至 C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第二態樣之第十五實施例中，化合物具有式 IIg，其中 A' 為



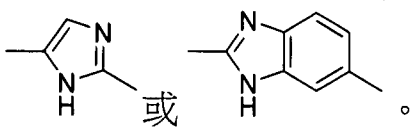
在第二態樣之第十六實施例中，化合物具有式 IIh：



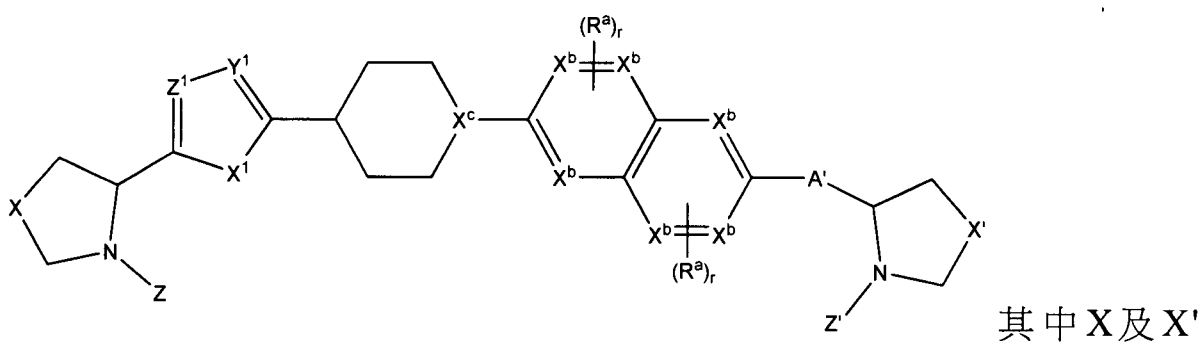
其中 X^c 及

各 X^b 獨立地為 C 或 N。

在第二態樣之第十七實施例中，化合物具有式 IIh，其中 A' 為



在第二態樣之第十八實施例中，化合物具有式 IIIi：



各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中 R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

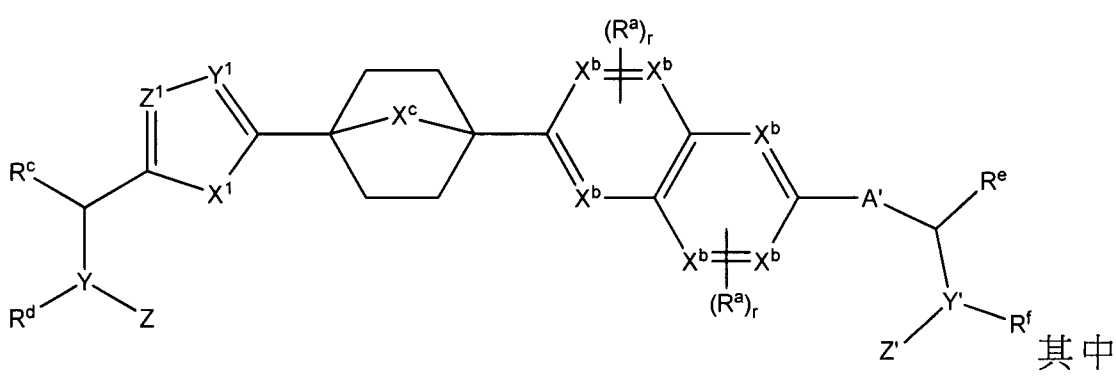
在第二態樣之第十九實施例中，化合物具有式 IIi，其中 A' 為

或。

在第二態樣之第二十實施例中，化合物具有式 IIh 或 IIi，其中 X^c 為 C。

在第二態樣之第二十一實施例中，化合物具有式 IIh 或 IIi，其中 X^c 為 N。

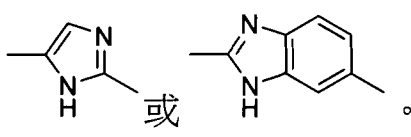
在第二態樣之第二十二實施例中，化合物具有式 IIj：



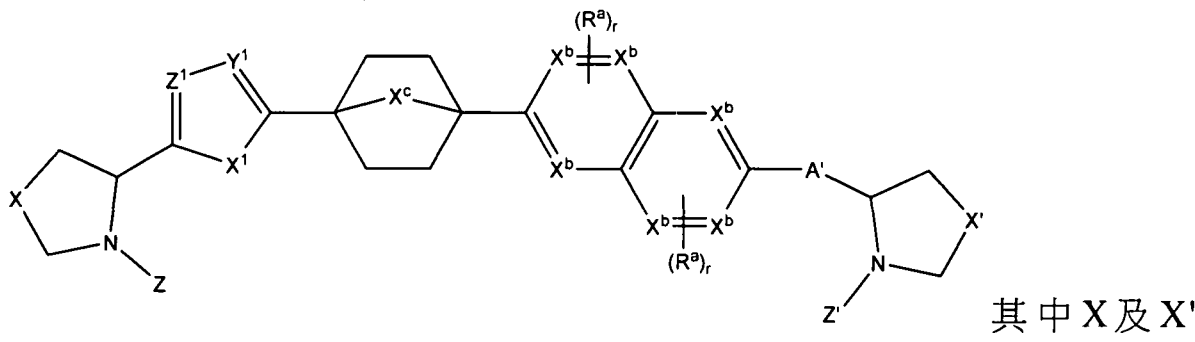
X^c 為 -CH₂-、-NH- 或 -CH₂-CH₂-；且

各 X^b 獨立地為 C 或 N。

在第二態樣之第二十三實施例中，化合物具有式 IIj，其中 A' 為

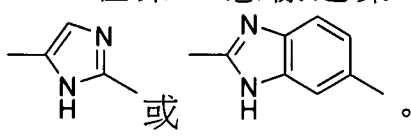


在第二態樣之第二十四實施例中，化合物具有式IIk：

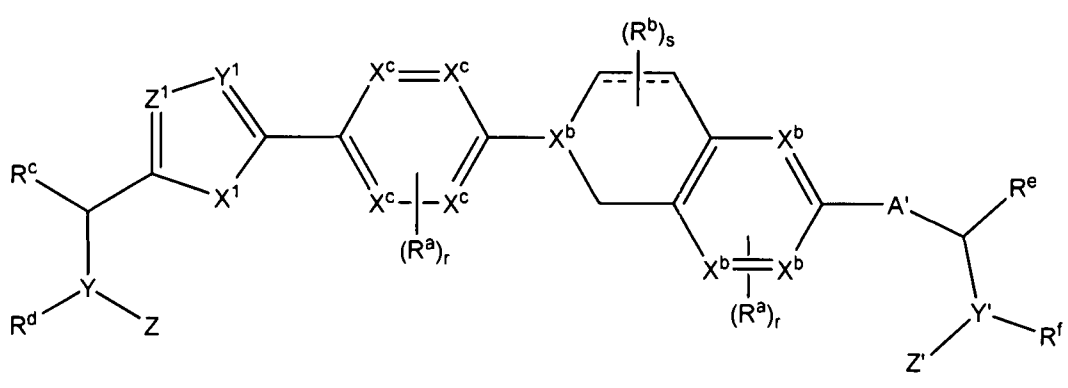


其中X及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第二態樣之第二十五實施例中，化合物具有式IIk，其中A'為



在第二態樣之第二十六實施例中，化合物具有式III：



其中：

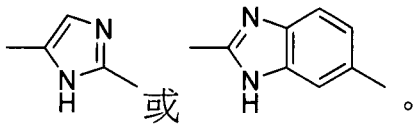
各X^b及X^c獨立地為C或N；

各R^b係選自由以下組成之群：側氧基、-OH、-CN、-NO₂、鹵

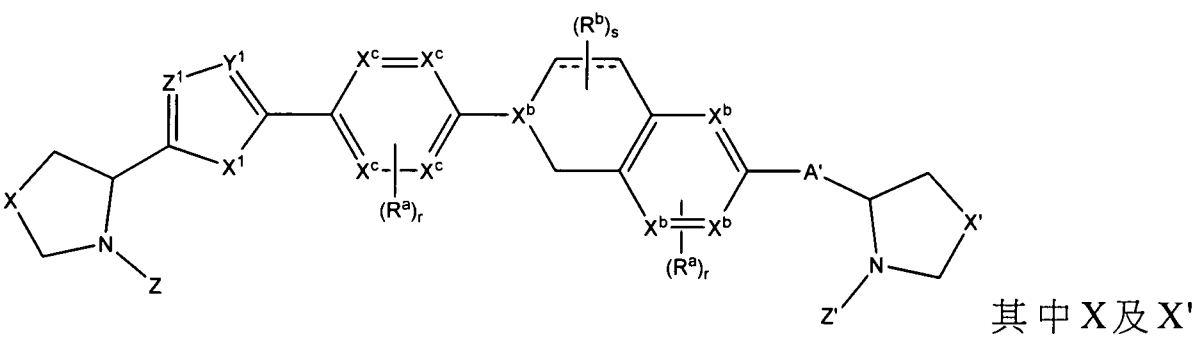
素、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基；且

s為0、1、2或3。

在第二態樣之第二十七實施例中，化合物具有式III，其中A'為



在第二態樣之第二十八實施例中，化合物具有式IIIm：

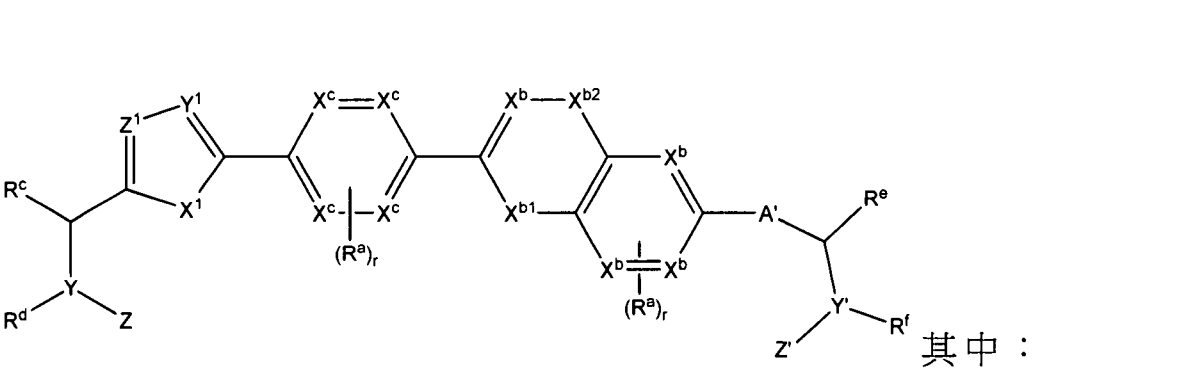


各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第二態樣之第二十九實施例中，化合物具有式IIIm，其中A'為



在第二態樣之第三十實施例中，化合物具有式IIIn：

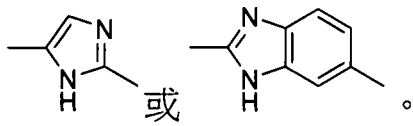


各 X^b 及 X^c 獨立地為C或N；

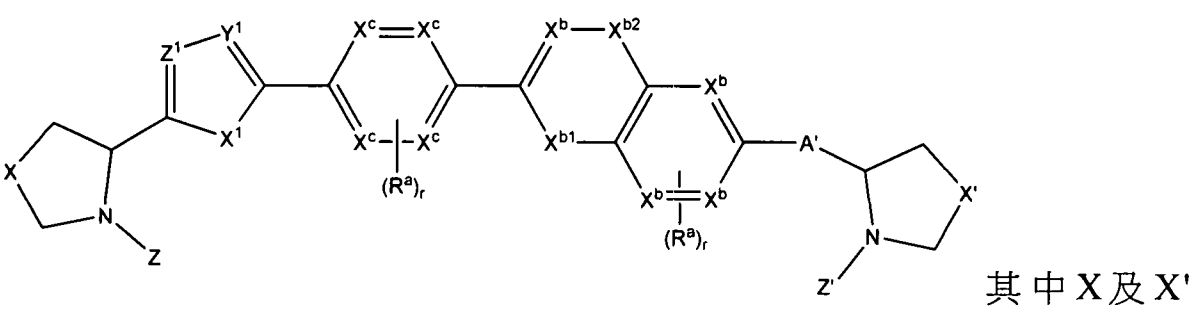
X^{b1} 為N或O；且

X^{b2} 為 $S(O)_2$ 或 $C(O)$ 。

在第二態樣之第三十一實施例中，化合物具有式IIIn，其中A'為

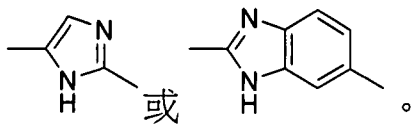


在第二態樣之第三十二實施例中，化合物具有式IIo：

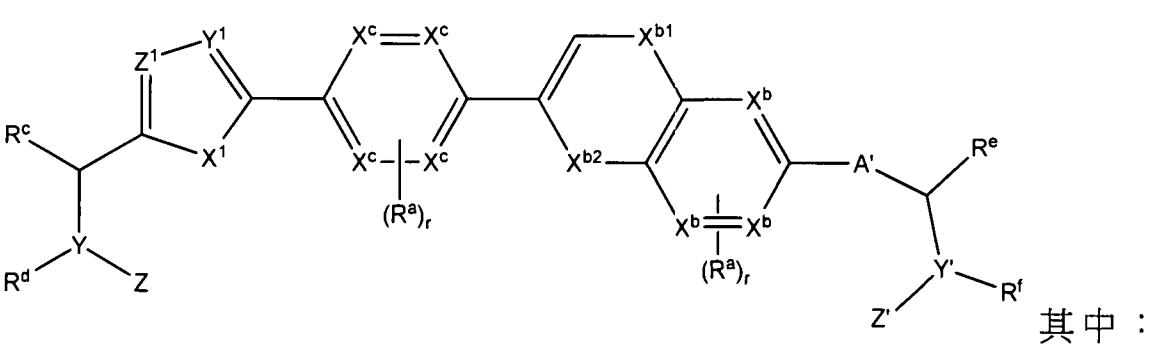


各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_{1-2}-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2S(O)_{1-2}-$ 及 $-CH_2N(R^1)-$ ，其中 R^1 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第二態樣之第三十三實施例中，化合物具有式IIo，其中A'為



在第二態樣之第三十四實施例中，化合物具有式IIp：

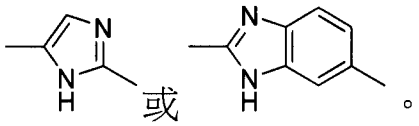


各 X^b 及 X^c 獨立地為C或N；

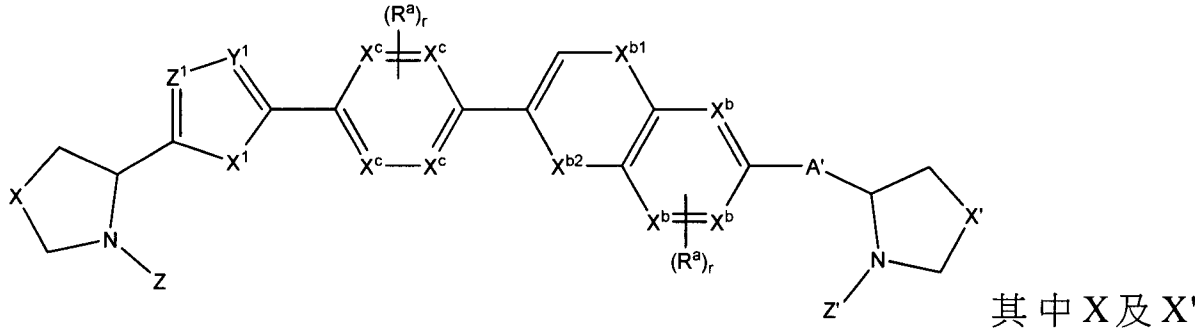
X^{b1} 為N或O；且

X^{b2} 為 $S(O)_2$ 或 $C(O)$ 。

在第二態樣之第三十五實施例中，化合物具有式IIp，其中A'為

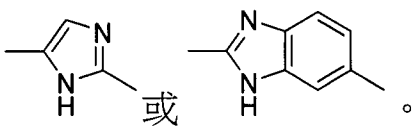


在第二態樣之第三十六實施例中，化合物具有式IIq：

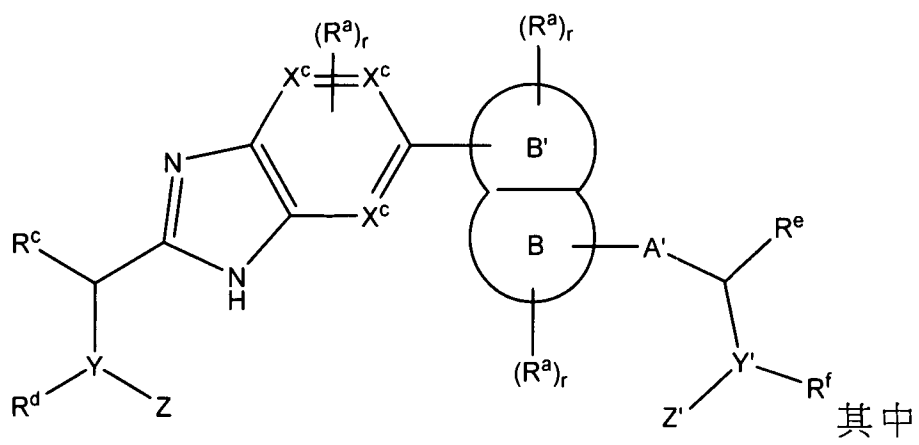


各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_{1-2}-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2S(O)_{1-2}-$ 及 $-CH_2N(R^1)-$ ，其中 R^1 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第二態樣之第三十七實施例中，化合物具有式IIq，其中A'為



在本發明之第三態樣中，化合物具有式III：

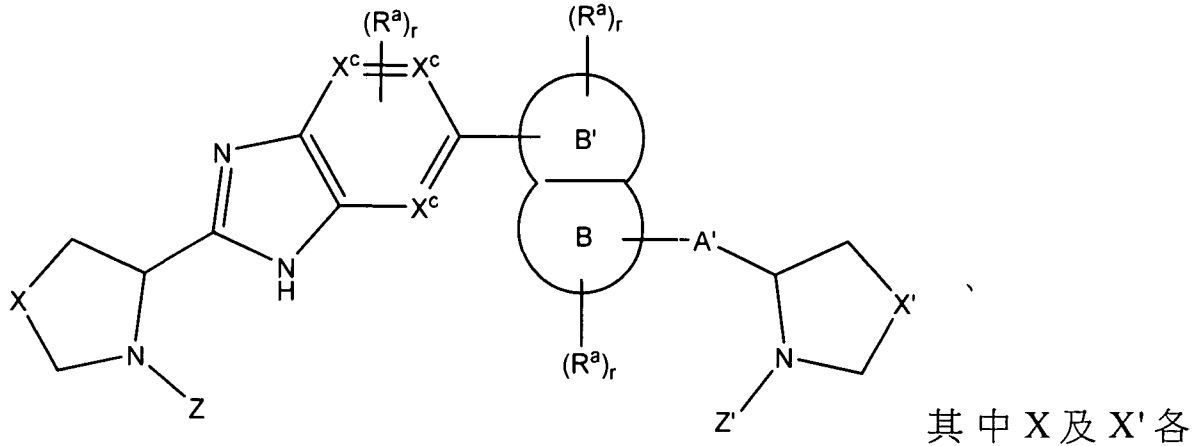


A'係選自由以下組成之群：單鍵、、及；且

各X^c獨立地為C或N。

在第三態樣之第一實施例中，化合物具有式III，其中A'為或。

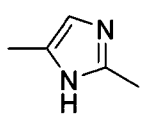
在第三態樣之第二實施例中，化合物具有式IIIa：

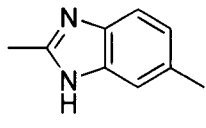


獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷

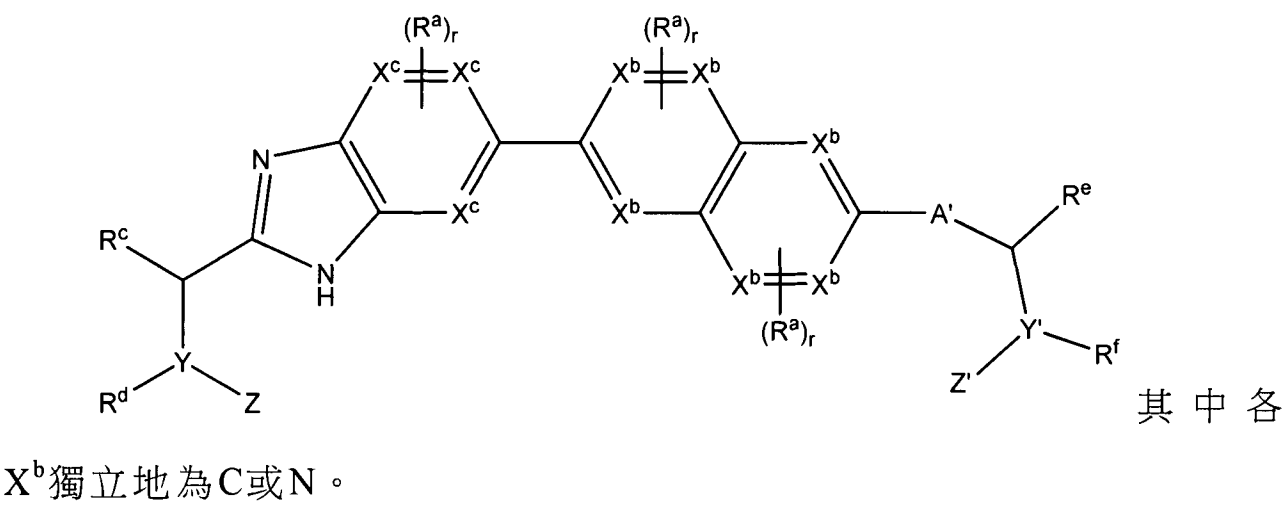
基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第三態樣之第三實施例中，化合物具有式 IIIa，其中 A' 為

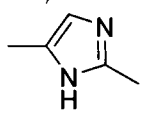

或

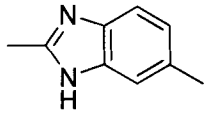


在第三態樣之第四實施例中，化合物具有式 IIIb：

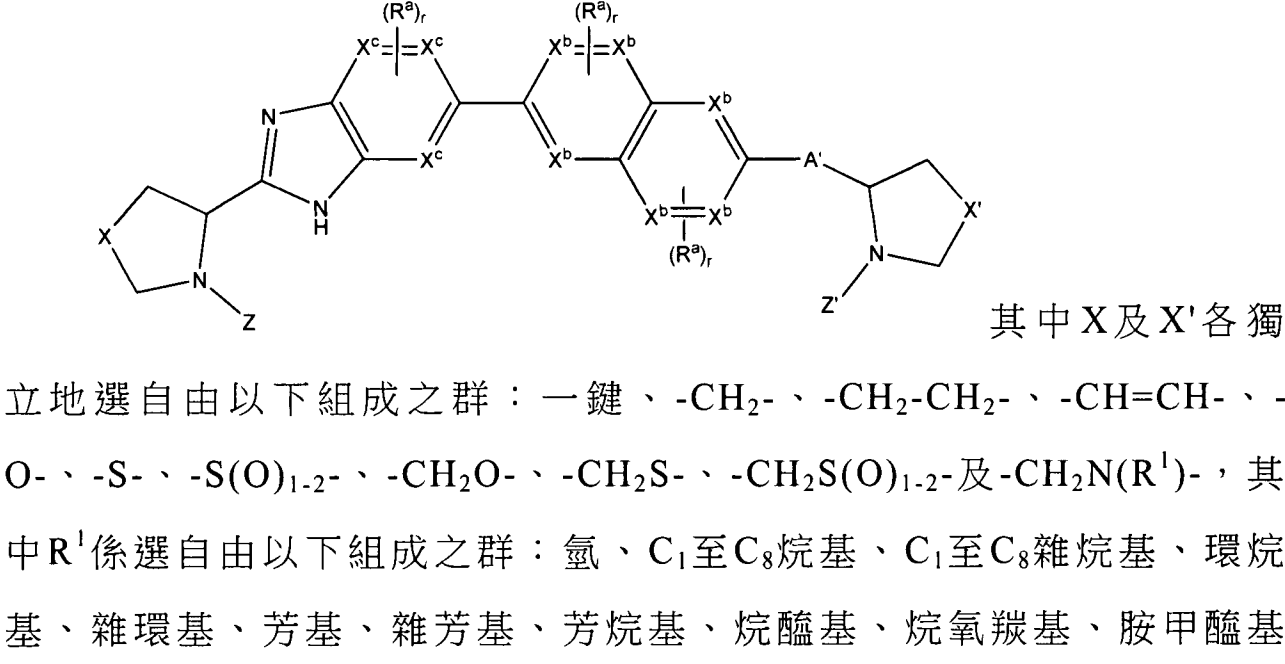


在第三態樣之第五實施例中，化合物具有式 IIIb，其中 A' 為


或

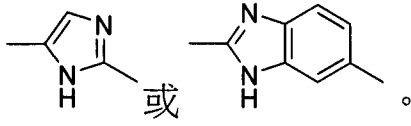


在第三態樣之第六實施例中，化合物具有式 IIIc：

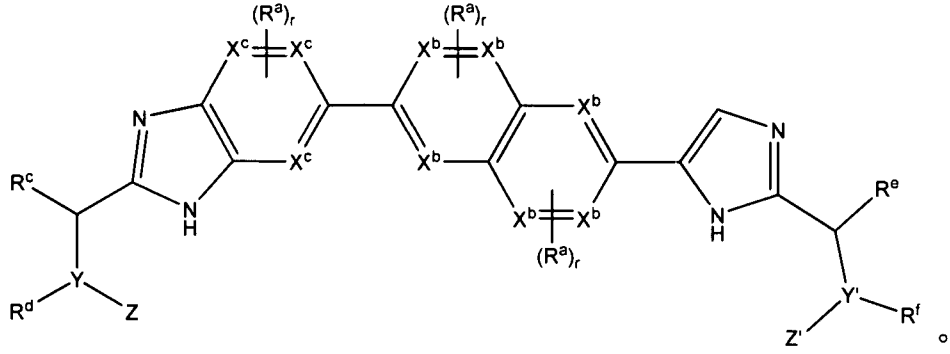


及經取代之磺醯基。

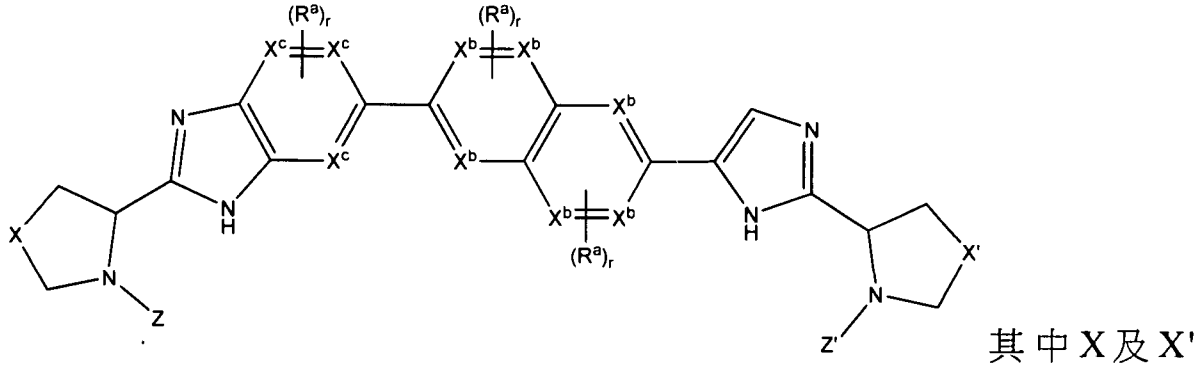
在第三態樣之第七實施例中，化合物具有式IIIc，其中A'為



在第三態樣之第八實施例中，化合物具有式IIIId：

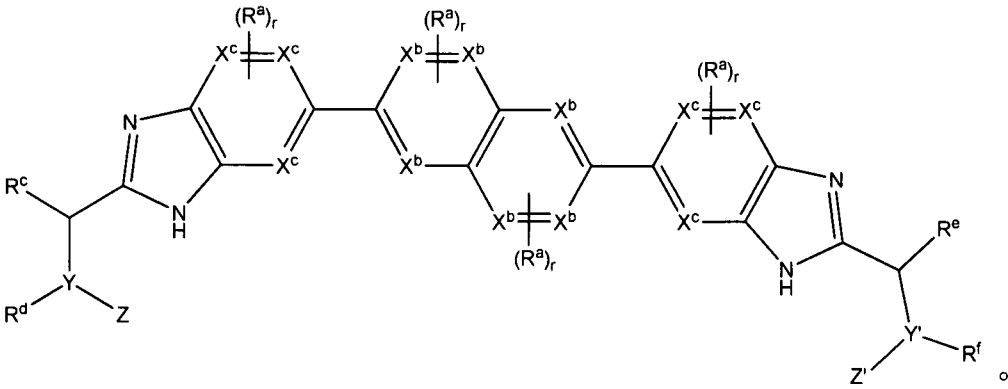


在第三態樣之第九實施例中，化合物具有式IIIe：

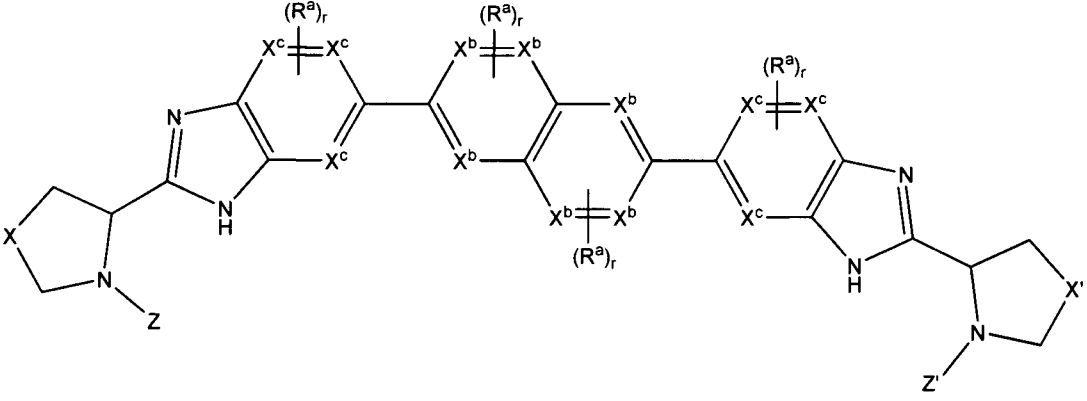


各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第三態樣之第十實施例中，化合物具有式IIIIf：



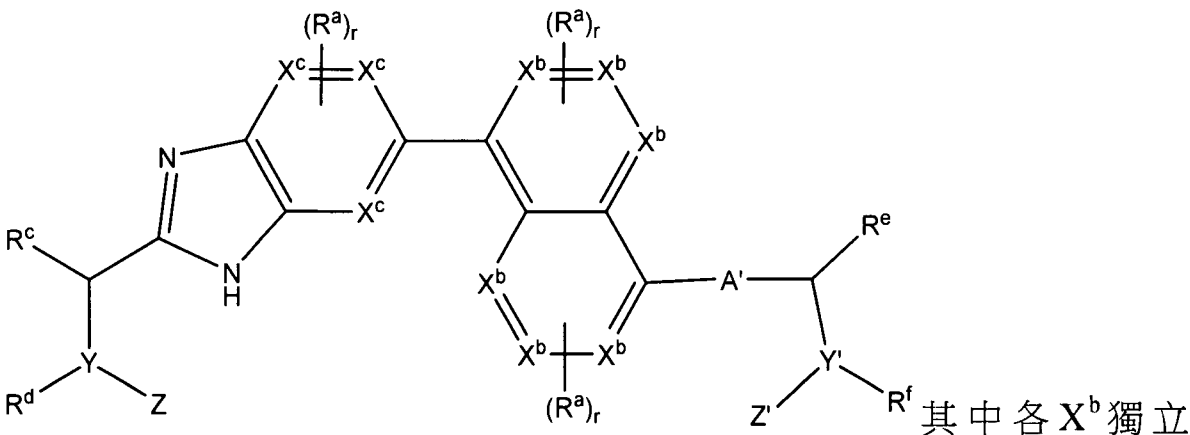
在第三態樣之第十一實施例中，化合物具有式IIIg：



其中

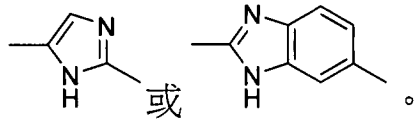
X及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第三態樣之第十二實施例中，化合物具有式IIIh：

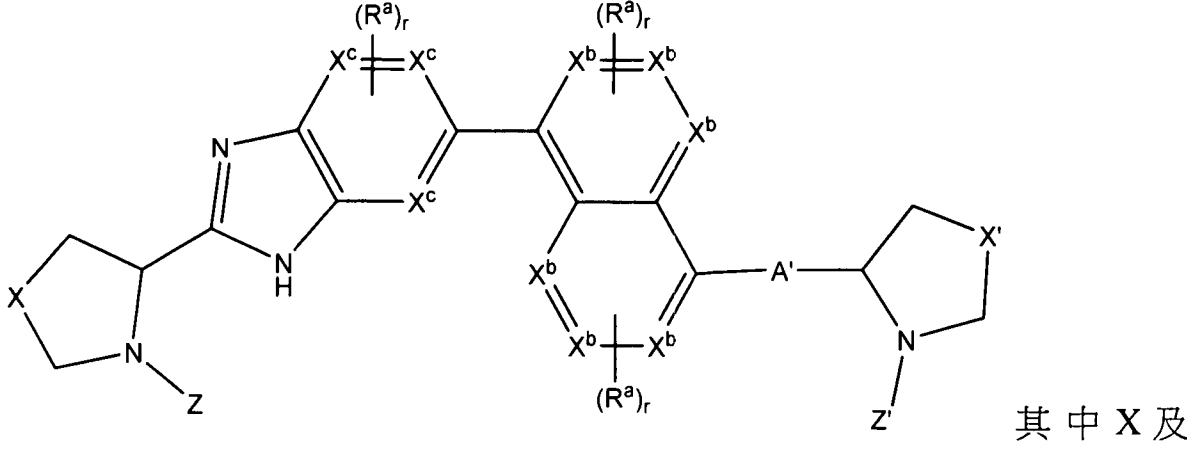


地為C或N。

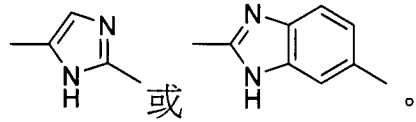
在第三態樣之第十三實施例中，化合物具有式IIIh，其中A'為



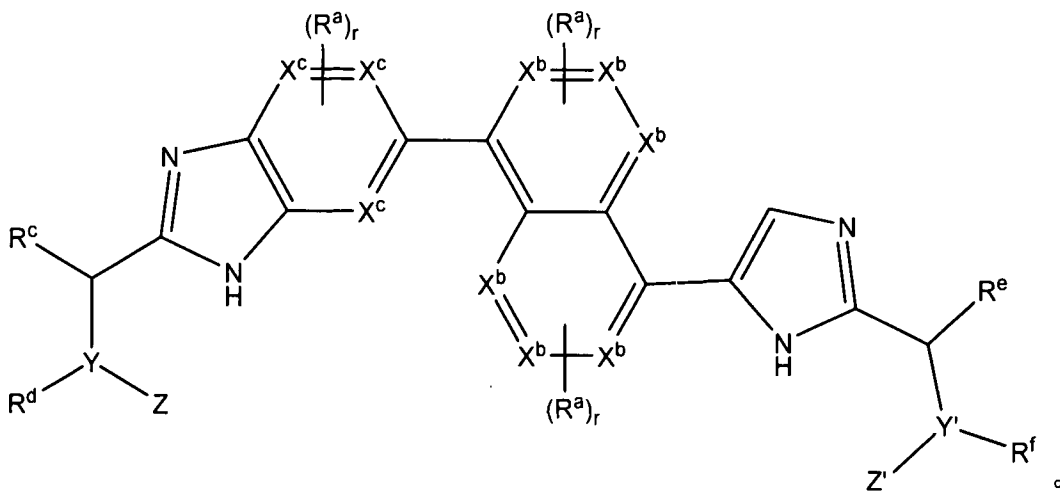
在第三態樣之第十四實施例中，化合物具有式IIIi：



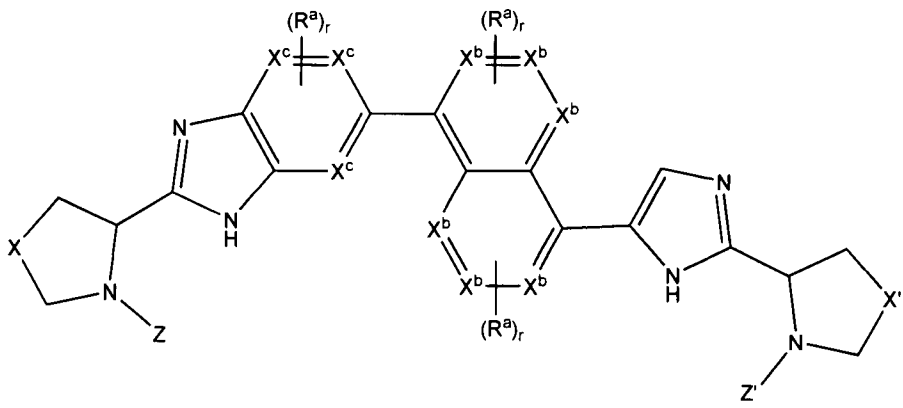
在第三態樣之第十五實施例中，化合物具有式IIIi，其中A'為



在第三態樣之第十六實施例中，化合物具有式IIIj：



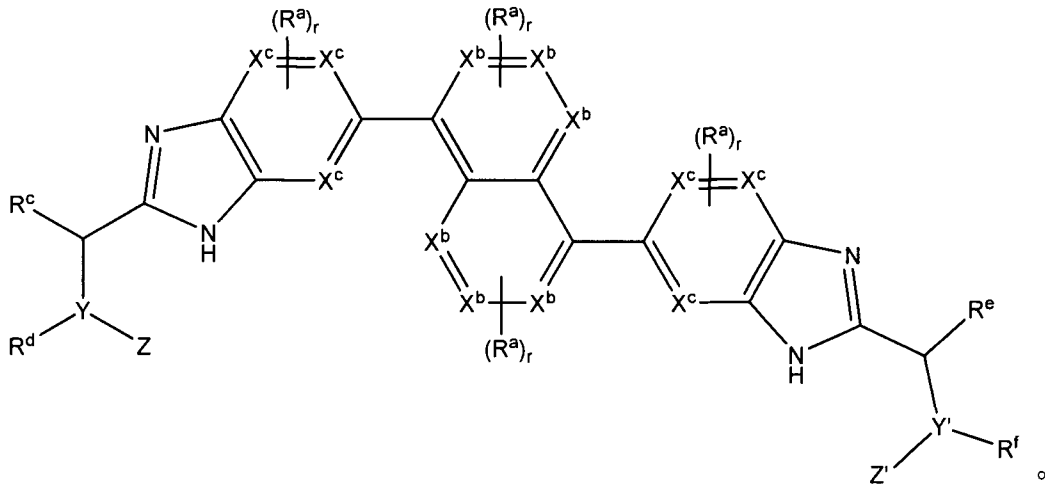
在第三態樣之第十七實施例中，化合物具有式IIIk：



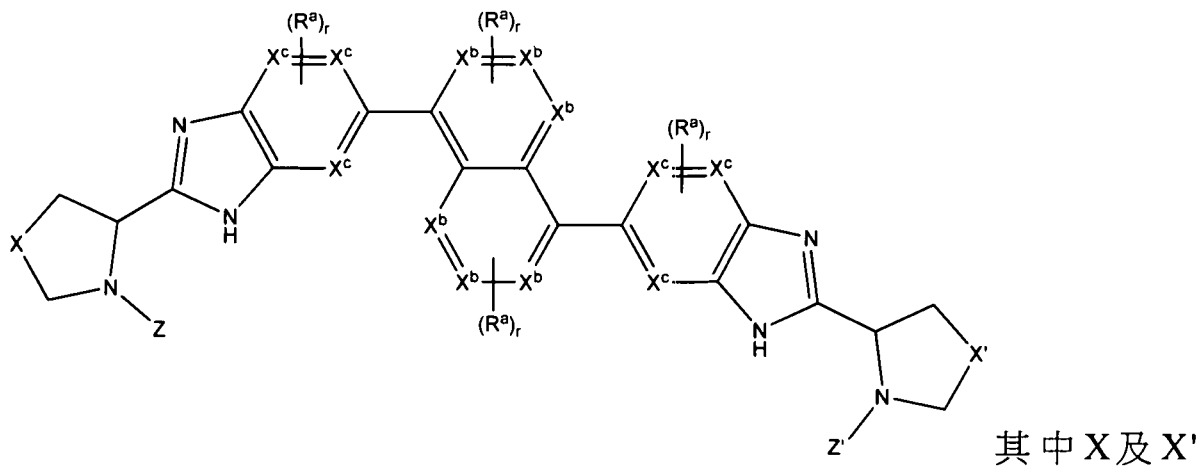
其中X及X'各獨立地選自由以下組成之群：

一鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ 及 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$ ，其中 R^1 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第三態樣之第十八實施例中，化合物具有式IIIl：

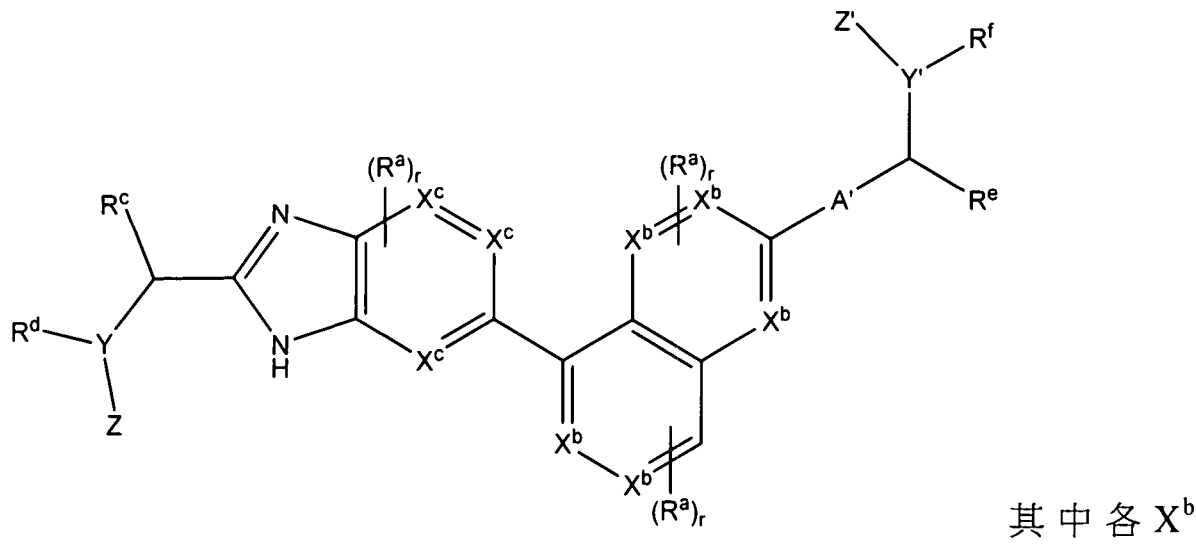


在第三態樣之第十九實施例中，化合物具有式IIIIm：



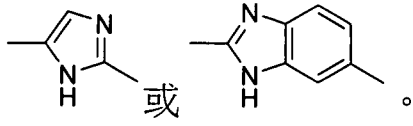
各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第三態樣之第二十實施例中，化合物具有式III_n：

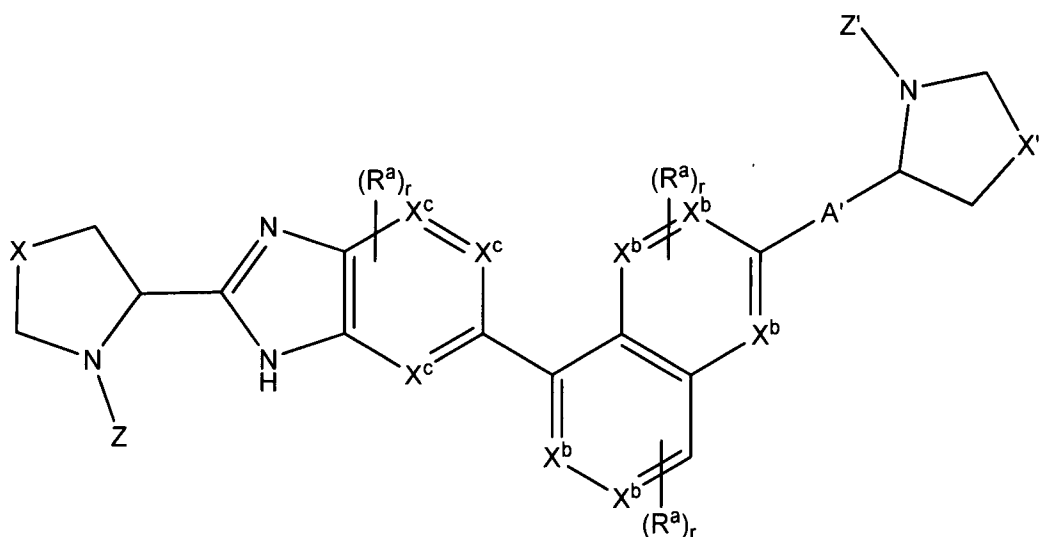


獨立地為C或N。

在第三態樣之第二十一實施例中，化合物具有式III_n，其中A'為



在第三態樣之第二十二實施例中，化合物具有式III_o：

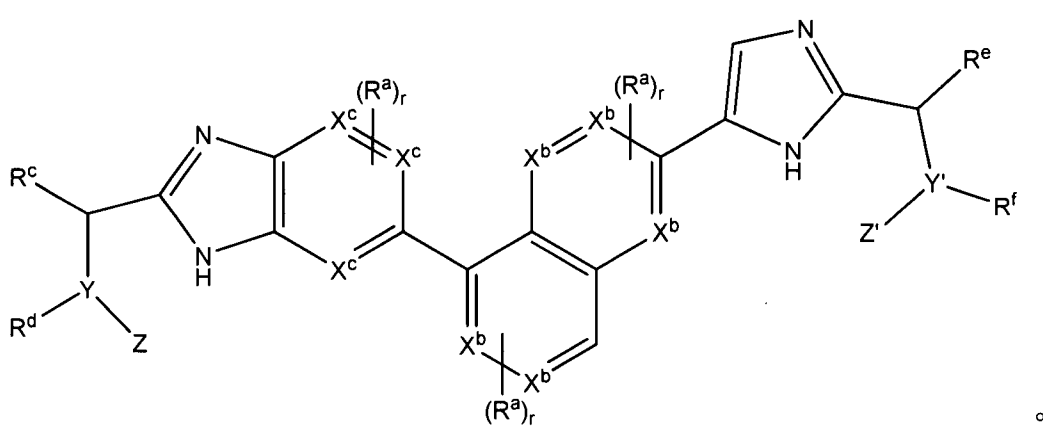


其中X及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_{1-2}-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2S(O)_{1-2}-$ 及 $-CH_2N(R^1)-$ ，其中 R^1 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

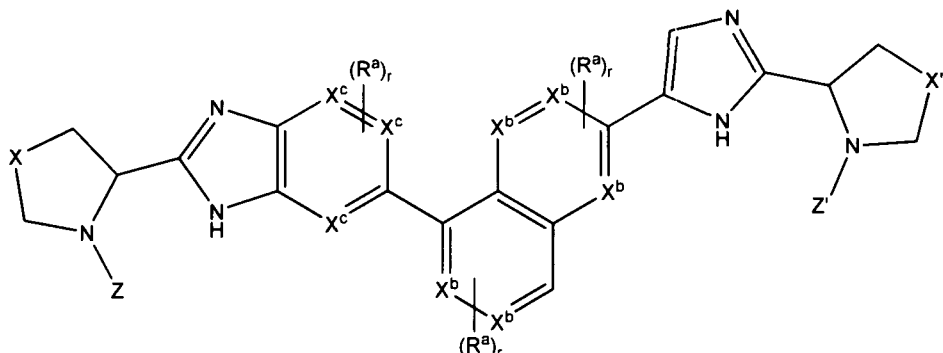
在第三態樣之第二十三實施例中，化合物具有式IIIo，其中A'為

或

在第三態樣之第二十四實施例中，化合物具有式IIIp：

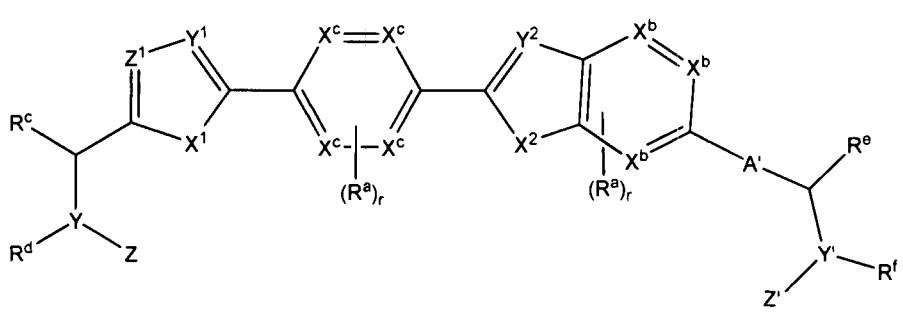


在第三態樣之第二十五實施例中，化合物具有式IIIq：

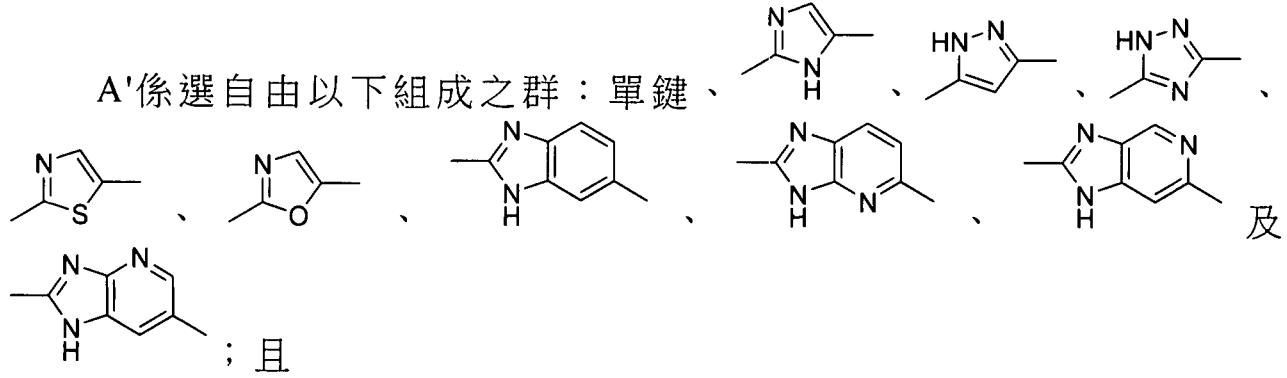


其中X及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在本發明之第四態樣中，化合物具有式IV：

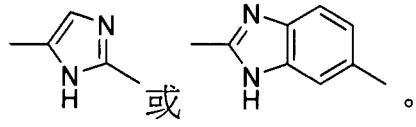


其中：

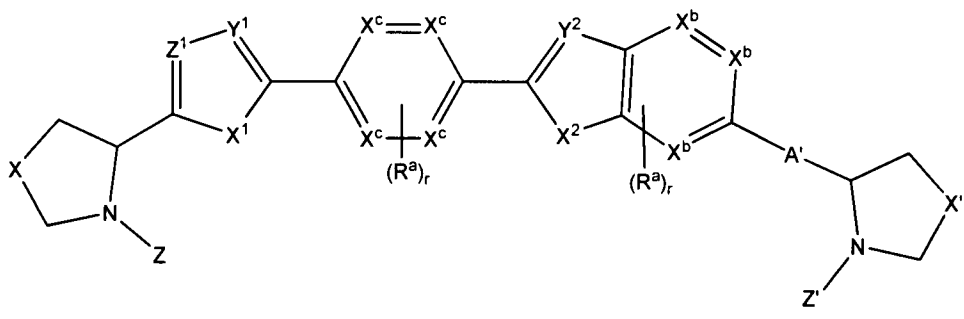


各X^b及X^c獨立地為C或N。

在第四態樣之第一實施例中，化合物具有式IV，其中A'為



在第四態樣之第二實施例中，化合物具有式IVa：



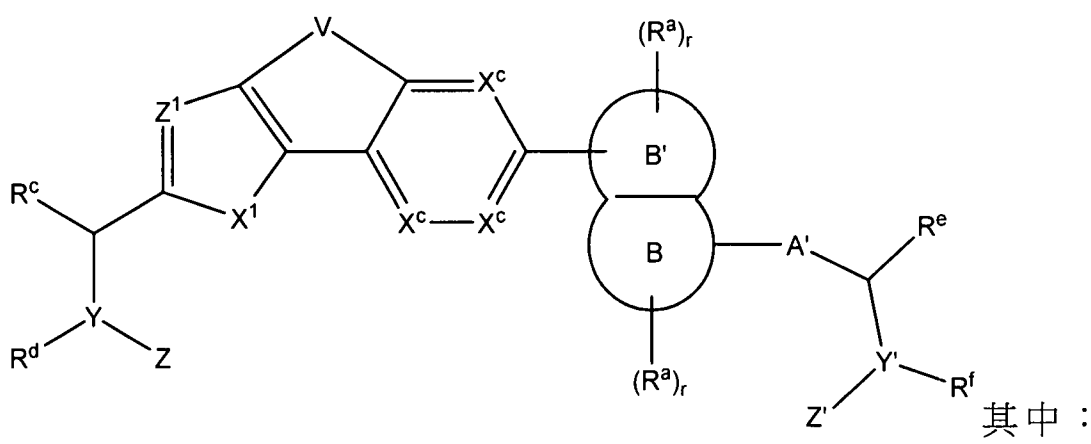
其中 X 及 X'

各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中 R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第四態樣之第三實施例中，化合物具有式 IVa，其中 A' 為

或

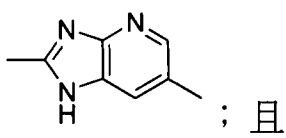
在本發明之第五態樣中，化合物具有式 V：



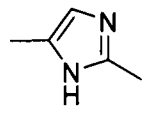
其中：

A'係選自由以下組成之群：單鍵、

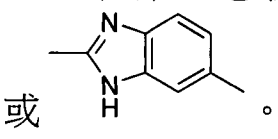
及



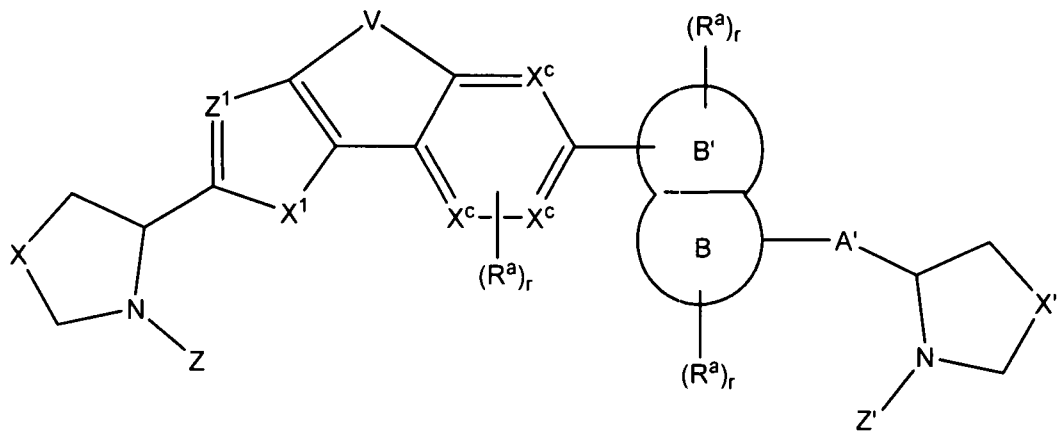
各X^c獨立地為C或N，限制條件為不超過2個X^c為N。



在第五態樣之第一實施例中，化合物具有式V，其中A'為



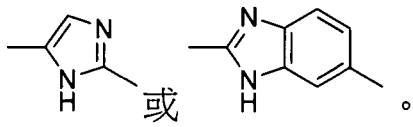
在第五態樣之第二實施例中，化合物具有式Va：



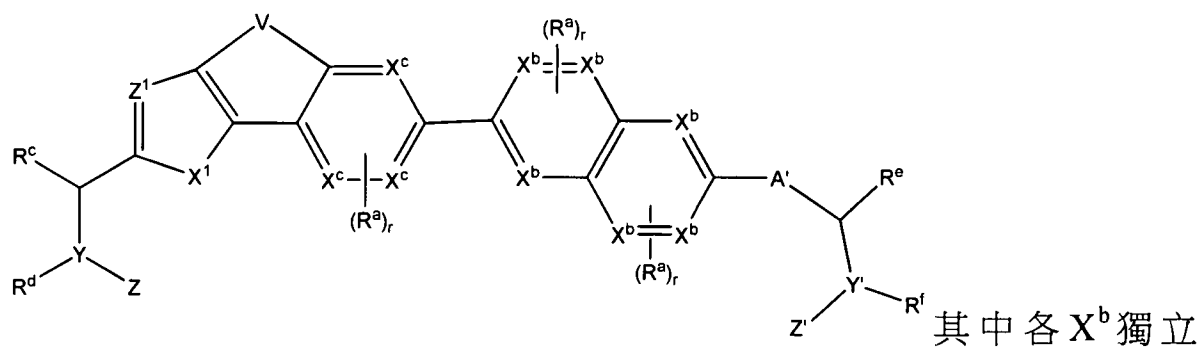
其中X

及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

在第五態樣之第三實施例中，化合物具有式Va，其中A'為



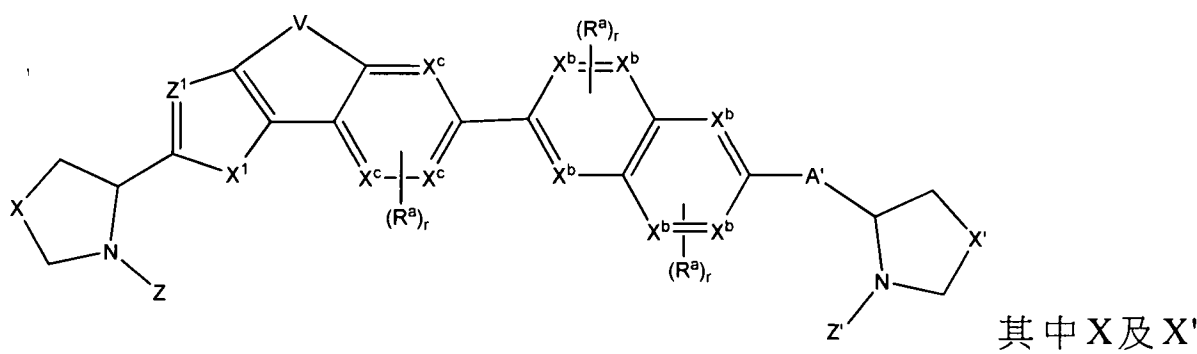
在第五態樣之第四實施例中，化合物具有式Vb：



在第五態樣之第五實施例中，化合物具有式 Vb，其中 A' 為

或。

在第五態樣之第六實施例中，化合物具有式 Vc：



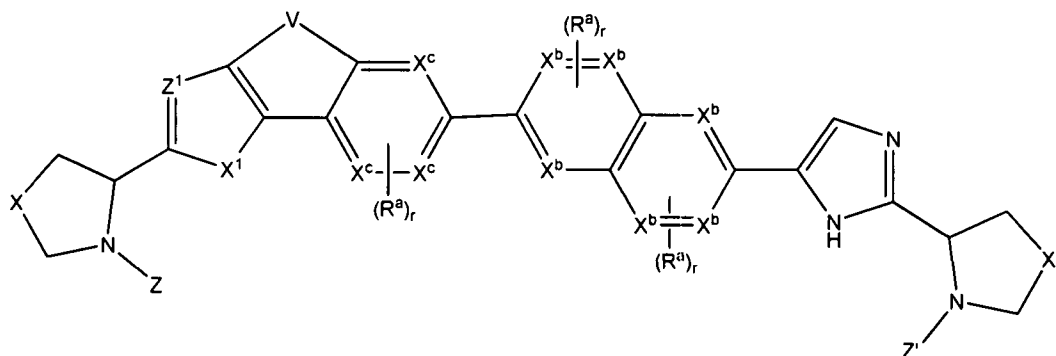
在第五態樣之第七實施例中，化合物具有式 Vc，其中 A' 為

或。

在第五態樣之第八實施例中，化合物具有式 Vd：



5



在本發明之第六態樣中，在第二至第五態樣中任一者之任何化合物中， R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 各獨立地選自由氫、 C_1 至 C_8 烷基及 C_1 至 C_8 雜烷基組成之群，其中，

R^c 與 R^d 視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至6員雜環稠合，且

R^e 與 R^f 視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至6員雜環稠合。

在第六態樣之第一實施例中， R^c 與 R^d 或 R^c 與 R^f 連接形成4至8員雜

環，該雜環視情況與另一3至6員雜環稠合。

在第六態樣之第二實施例中， R^c 與 R^d 及 R^e 與 R^f 兩者皆連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至6員雜環稠合。

在本發明之第七態樣中，若在本發明任一其他態樣中皆存在，則各 R^a 獨立地為-CN、-OCHF₂、-OCF₃、-CF₃或-F。

在本發明之第八態樣中，若在任一其他態樣之任何化合物中皆存在，則Y及Y'中之一者為N。

在第八態樣之第一實施例中，Y及Y'皆為N。

在本發明之第九態樣中，任何先前態樣中之Z及Z'皆各為1-3個胺基酸。

在第九態樣之第一實施例中，胺基酸為D構型。

在本發明之第十態樣中，任何先前態樣中之Z及Z'皆各獨立地選自由-[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_u-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸、-U-(CR⁴₂)_t-R⁸及-[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_u-U-(CR⁴₂)_t-O-(CR⁴₂)_t-R⁸組成之群。

在第十態樣之第一實施例中，Z及Z'皆為-[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_u-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸。

在第十態樣之第二實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為-U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_t-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸。

在第十態樣之第三實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸。

在第十態樣之第四實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為-[C(O)-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_u-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸。

在第十態樣之第五實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為-C(O)-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_t-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸。

在第十態樣之第六實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為-[C(O)-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_u-C(O)-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸。

在第十態樣之第七實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

在第十態樣之第八實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^7-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

在第十態樣之第九實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-R^{81}$ 。

在第十態樣之第十實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-R^{81}$ 。

在第十態樣之第十一實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-(CR^4_2)_n-C(O)-O-R^{81}$ 。

在第十態樣之第十二實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $-C(O)-(CR^4_2)_n-NR^7-C(O)-O-R^{81}$ 。

在第十態樣之第十三實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $-U-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

在第十態樣之第十四實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $-C(O)-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

在第十態樣之第十五實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $-[U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t]_u-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

在第十態樣之第十六實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $-U-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

在第十態樣之第十七實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $-C(O)-(CR^4_2)_t-NR^5-(CR^4_2)_t-C(O)-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

在第十態樣之第十八實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $-U-(CR^4_2)_t-O-(CR^4_2)_t-R^8$ 。

本發明之第十一態樣提供一種包含本發明化合物之醫藥組合物。

本發明之第十二態樣提供本發明化合物之用途，其係用於製造藥物。

在第十二態樣之第一實施例中，藥物係用於治療C型肝炎。

本發明之第十三態樣提供一種治療C型肝炎之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之任一種本發明化合物。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

除非另外說明，否則本申請案(包括說明書及申請專利範圍)中所用之以下術語具有下文給出之定義。須注意，除非上下文另外明確規定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。可在參考著作中發現標準化學術語之定義，包括Carey及Sundberg (2007) 「Advanced Organic Chemistry 第5版」第A及B卷，Springer Science+Business Media LLC, New York。除非另外說明，否則本發明之實施將採用合成有機化學、質譜、製備型及分析型層析法、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學之習知方法。

如本文所用之術語「烷鹽基」涵蓋具有低碳烷基作為取代基之羰基。

如本文所用之術語「烯基」涵蓋經取代或未經取代的含有2至8個碳原子之直鏈及分支鏈烯基，包括E及Z形式兩者。烯基可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-CN、-NO₂、CO₂R、C(O)R、-O-R、-N(R^N)₂、-N(R^N)C(O)R、-N(R^N)S(O)₂R、-SR、-C(O)N(R^N)₂、-OC(O)R、

-OC(O)N(R^N)₂、S(O)R、SO₂R、-SO₃R、-S(O)₂N(R^N)₂、磷酸酯基、磷酸酯基、環烷基、環烯基、芳基及雜芳基。

如本文所用之術語「烷氧基」涵蓋具有低碳烷基作為取代基之氧，且包括甲氧基、乙氧基、丁氧基、三氟甲氧基及其類似基團。其亦包括與兩個單獨氧原子連接之二價取代基，諸如(但不限於)-O-(CH₂)₁₋₄-O-、-O-CF₂-O-、-O-(CH₂)₁₋₄-O-(CH₂CH₂-O)₁₋₄-及-(O-CH₂CH₂-O)₁₋₄-。

如本文所用之術語「烷氧羰基」涵蓋具有烷氧基作為取代基之羰基。

如本文所用之術語「烷基」涵蓋經取代或未經取代的含有1至15個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。如本文所用之術語「低碳烷基」涵蓋含有1至6個碳原子的直鏈及分支鏈烷基，且包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基及其類似基團。烷基可視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、-CN、-NO₂、-C(O)₂R、-C(O)R、-O-R、-N(R^N)₂、-N(R^N)C(O)R、-N(R^N)S(O)₂R、-SR、-C(O)N(R^N)₂、-OC(O)R、-OC(O)N(R^N)₂、-SOR、-SO₂R、-SO₃R、-S(O)₂N(R^N)₂、磷酸酯基、磷酸酯基、環烷基、環烯基、芳基及雜芳基。

如本文所用之術語「伸烷基」、「伸烯基」及「伸炔基」分別指基團「烷基」、「烯基」及「炔基」，此時其為二價，亦即與兩個原子連接。

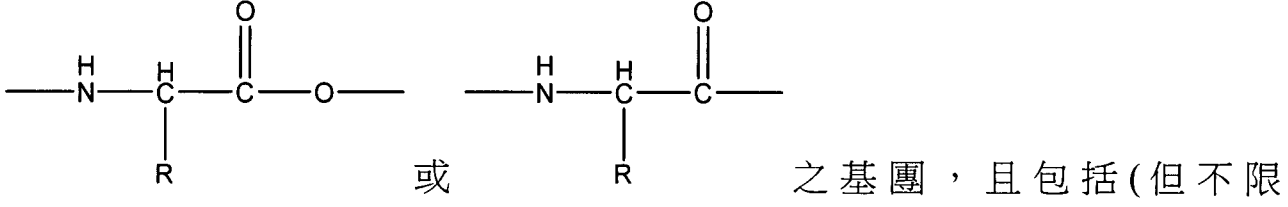
如本文所用之術語「烷基磺醯基」涵蓋具有低碳烷基作為取代基之磺醯基。

如本文所用之術語「炔基」涵蓋經取代或未經取代的含有2至8個碳原子且具有至少一個碳-碳參鍵之直鏈及分支鏈碳鏈。術語炔基包括例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、3-甲基-1-丁炔基及其類似基團。炔基可視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、-CN、-NO₂、CO₂R、C(O)R、-O-R、-N(R^N)₂、-N(R^N)C(O)R、-

$N(R^N)S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)N(R^N)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R^N)_2$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_3R$ 、 $-S(O)_2N(R^N)_2$ 、磷酸酯基、磷酯基、環烷基、環烯基、芳基及雜芳基。

如本文所用之術語「胺基」涵蓋結構 $-NR^N_2$ 之基團。

如本文所用之術語「胺基酸」涵蓋呈D或L構型之結構



於)20種「標準」胺基酸：異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸、丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩胺醯胺、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸及組胺酸。本發明亦包括(但不限於)D構型胺基酸、β胺基酸、具有側鏈之胺基酸以及熟習此項技術者已知的所有非天然胺基酸。

如本文所用之術語「芳烷基」涵蓋具有芳族基團作為取代基之低碳烷基，該芳族基團可經取代或未經取代。芳烷基可視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-O-R$ 、 $-N(R^N)_2$ 、 $-N(R^N)C(O)R$ 、 $-N(R^N)S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)N(R^N)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R^N)_2$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_3R$ 、 $-S(O)_2N(R^N)_2$ 、磷酸酯基、磷酯基、環烷基、環烯基、芳基及雜芳基。

如本文所用之術語「芳基」、「芳族基團」或「芳族環」涵蓋經取代或未經取代之單環且多芳族基團(例如苯基、吡啶基及吡唑基等)及多環系統(萘基及喹啉基等)。多環可具有兩個或兩個以上環，其中兩個鄰接環共用兩個原子(該等環經「稠合」)，其中至少一個環為芳族，例如其他環可為環烷基、環烯基、芳基、雜環基及/或雜芳基。芳基可視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、烷基、-

CN、-NO₂、-CO₂R、-C(O)R、-O-R、-N(R^N)₂、-N(R^N)C(O)R、-N(R^N)S(O)₂R、-SR、-C(O)N(R^N)₂、-OC(O)R、-OC(O)N(R^N)₂、-SOR、-SO₂R、-SO₃R、-S(O)₂N(R^N)₂、-SiR₃、-P(O)R、磷酸酯基、磷酸酯基、環烷基、環烯基、芳基及雜芳基。

如本文所用之術語「芳基磺醯基」涵蓋具有芳基作為取代基之磺醯基。該術語欲包括(但不限於)單價以及多價芳基(例如二價芳基)。

如本文所用之術語「胺甲醯基」涵蓋結構 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---NR}^{\text{N}}_2$ 之基團。

如本文所用之術語「羰基」涵蓋結構 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---}$ 之基團。

如本文所用之術語「羧基」涵蓋結構 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---O---}$ 之基團。

如本文所用之術語「環烷基」涵蓋經取代或未經取代的含有3至12個碳原子之環烷基且包括環丙基、環戊基、環己基及其類似基團。術語「環烷基」亦包括具有兩個環之多環系統，其中兩個鄰接環共用兩個或兩個以上原子(該等環經「稠合」)。環烷基可視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、-CN、-NO₂、-CO₂R、-C(O)R、-O-R、-N(R^N)₂、-N(R^N)C(O)R、-N(R^N)S(O)₂R、-SR、-C(O)N(R^N)₂、-OC(O)R、-OC(O)N(R^N)₂、-SOR、-SO₂R、-S(O)₂N(R^N)₂、磷酸酯基、磷酸酯基、烷基、環烯基、芳基及雜芳基。

如本文所用之術語「環烯基」涵蓋經取代或未經取代的含有4至12個碳原子之環烯基，其中在兩個環碳之間存在至少一個雙鍵，且包括環戊烯基、環己烯基及其類似基團。術語「環烯基」亦包括具有兩個環之多環系統，其中兩個鄰接環共用兩個或兩個以上原子(該等環經「稠合」)。環烯基可視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、-CN、-NO₂、-CO₂R、-C(O)R、-O-R、-N(R^N)₂、-

$N(R^N)C(O)R$ 、 $-N(R^N)S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)N(R^N)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R^N)_2$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-S(O)_2N(R^N)_2$ 、磷酸酯基、膦酸酯基、烷基、環烯基、芳基及雜芳基。

如本文所用之術語「鹵基」或「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。

如本文所用之術語「雜芳基」涵蓋具有一或多個雜原子之烷基。

尤其在環系統內，術語「雜原子」係指N、O及S。

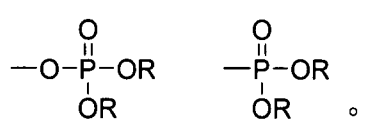
如本文所用之術語「雜環基」或「雜環」涵蓋經取代或未經取代的具有至少一個雜原子作為環成員之芳族及非芳族環狀基團。較佳雜環基為含有5或6個環原子的基團，該等環原子中包括至少一個雜原子，且包括環狀胺，諸如N-嗎啉基、N-哌啶基、N-吡咯啶基及其類似基團，及環狀醚，諸如四氫呋喃、四氫吡喃及其類似基團。芳族雜環基亦稱為「雜芳基」，其涵蓋可包括1至3個雜原子的單環雜芳族基團，例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、噁二唑、噻二唑、吡啶、吡嗪、噻嗪、嘧啶及其類似基團。術語雜芳基亦包括具有2個或2個以上環之多環雜芳族系統，其中兩個鄰接環共用兩個或兩個以上原子(該等環經「稠合」)，其中至少一個環為雜芳基，例如其他環可為環烷基、環烯基、芳基、雜環基及/或雜芳基。多環雜芳族系統之實例包括喹啉、異喹啉、吡啶、四氫異喹啉、喹啉、喹唑啉、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并噻唑、吲唑、嘌呤、苯并三唑、吡咯并吡啶(pyrrolepyridine)、吡唑并吡啶及其類似物。雜環基可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-O-R$ 、 $-N(R^N)_2$ 、 $-N(R^N)C(O)R$ 、 $-N(R^N)S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-C(O)N(R^N)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R^N)_2$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_3R$ 、 $-S(O)_2N(R^N)_2$ 、 $-SiR_3$ 、 $-P(O)R$ 、磷酸酯基、膦酸酯基、環烷基、環烯基、芳基及雜芳基。

如本文所用之術語「側氧基」涵蓋以雙鍵連接之氧原子。

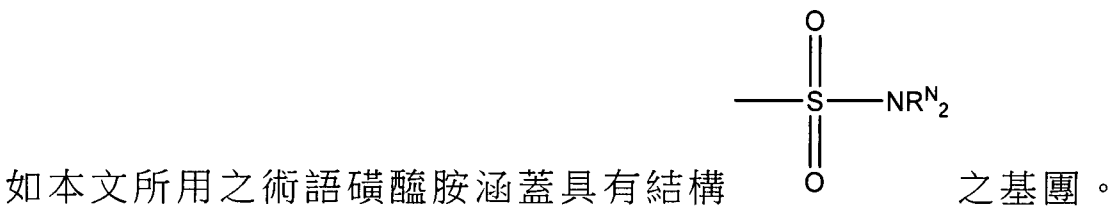
「醫藥學上可接受」或「藥理學上可接受」意謂物質不在生物學上或其他方面不合需要，亦即可向個體投與該物質而不引起任何不良生物作用或與含有其之組合物的任何組份以有害方式相互作用。

「醫藥學上可接受之鹽」係指以此項技術中所理解一般可接受用於醫藥用途之相對離子製成且具有母體化合物之所要藥理學活性的本發明化合物之鹽。該等鹽包括：(1)與無機酸形成之酸加成鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸；或與有機酸形成之酸加成鹽，該等有機酸諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及其類似酸；或(2)當母體化合物中存在之酸性質子由金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換；或與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺、嗎啉、哌啶、二甲胺、二乙胺及其類似物)配價時形成之鹽。亦包括胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽及其類似鹽，及有機酸之鹽，該等有機酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似酸(例如參看 Berge 等人，1977, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19)。

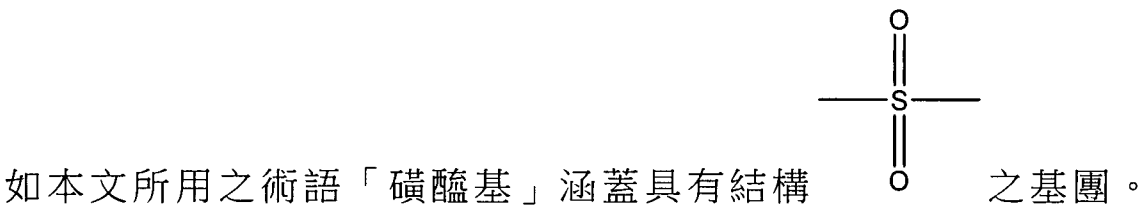
如本文所用之術語「磷酸酯基」及「磷酸酯基」分別係指具有以下結構之部分：



術語「鹽」及「水合物」係指將有利地影響化合物之物理及藥物動力學特性的化合物之水合形式，該等特性諸如溶解度、可口性、吸收、分布、代謝及排泄。熟習此項技術者在選擇時可考慮之實際上更實用的其他因素包括所得原料藥之原材料成本、結晶容易程度、產率、穩定性、溶解度、吸濕性、流動性及可製造性。



如本文所用之術語「磺酸酯基」涵蓋具有結構 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}-\text{OR}^{\text{s}} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 之基團，其中R^s係選自由氫、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₁₀烷醯基或C₁-C₁₀烷氧羰基組成之群。



如本文所用之「經取代之磺醯基」涵蓋具有結構 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}-\text{R} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 之基團，包括(但不限於)烷基磺醯基及芳基磺醯基。

如本文所用之術語「硫羰基」意謂氧原子經硫置換之羰基。

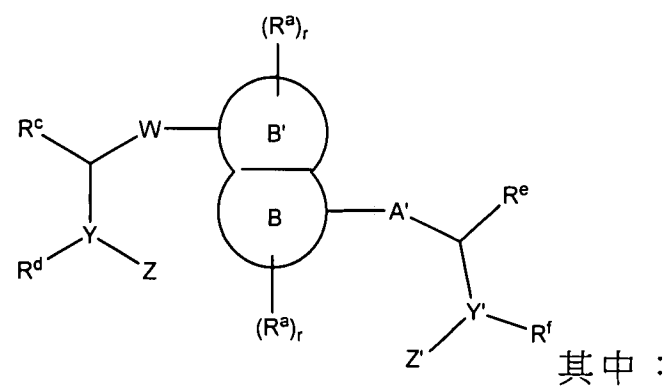
各R係獨立地選自氫、-OH、-CN、-NO₂、鹵素、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺

酸酯基、磺醯胺基、胺基及側氧基。

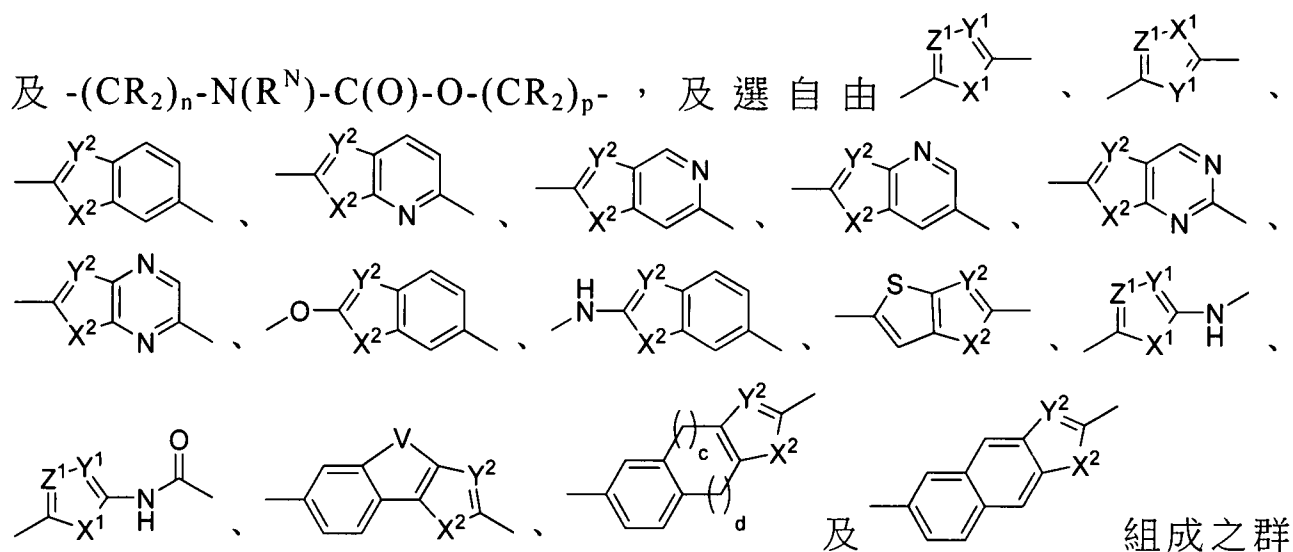
各 R^N 係獨立地選自由以下組成之群：氫、-OH、 C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_{12} 雜烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基。兩個 R^N 可與其所連接之C、O、N或S一起形成5至7員環，該環可視情況含有另一雜原子。

本發明化合物可用於抑制或降低HCV活性，尤其抑制或降低HCV之NS5A蛋白的活性。在此等情形中，抑制及降低NS5A蛋白之活性係指相對於細胞或個體未經測試化合物處理之對照實驗，量測到之活性程度較低。在特定態樣中，所量測活性之抑制或降低為至少10%降低或抑制。熟習此項技術者將瞭解所量測活性降低或抑制至少20%、50%、75%、90%或100%(或其間任何數值)對於特定應用可為較佳的。

在第一態樣中，提供式I化合物：



A' 係選自由以下組成之群：單鍵、 $-(CR_2)_n-C(O)-(CR_2)_p-$ 、 $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_p-$ 、 $-(CR_2)_n-N(R^N)-(CR_2)_p-$ 、 $-(CR_2)_n-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$ 、 $-(CR_2)_n-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$ 、 $-(CR_2)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR_2)_p-$ 、 $-(CR_2)_n-C(O)-O-(CR_2)_p-$ 、 $-(CR_2)_n-N(R^N)-S(O)_k-N(R^N)-(CR_2)_p-$



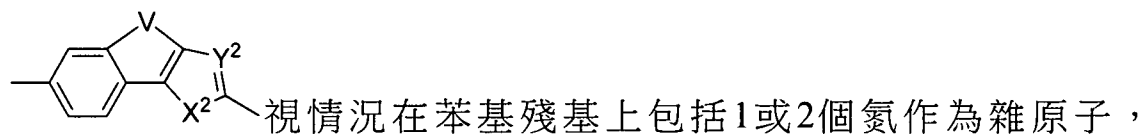
的雜芳基，其中：

X^1 為 CH_2 、 NH 、 O 或 S ，

Y^1 、 Y^2 及 Z^1 各獨立地為CH或N，

X^2 為 NH、O 或 S，

V 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $(\text{CH}_2)_a-\text{N}(\text{R}^N)-(\text{CH}_2)_b-$ 或 $-(\text{CH}_2)_a-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-$ ，其中 a 及 b 獨立地為 0、1、2 或 3，限制條件為 a 及 b 不皆為 0，



雜芳基之碳各獨立地視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-OH、-CN、-NO₂、鹵素、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基，

雜芳基之氮在存在時係各獨立地視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基，

a及b獨立地為1、2或3，

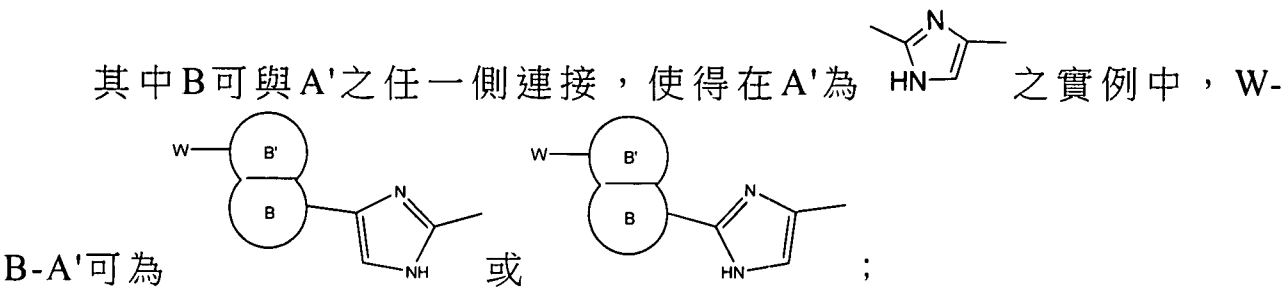
c及d獨立地為1或2，

n及p獨立地為0、1、2或3，

k為0、1或2，

各R係獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、-OH、-CN、-NO₂、鹵素、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基，

各R^N係獨立地選自由以下組成之群：氫、-OH、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基，且

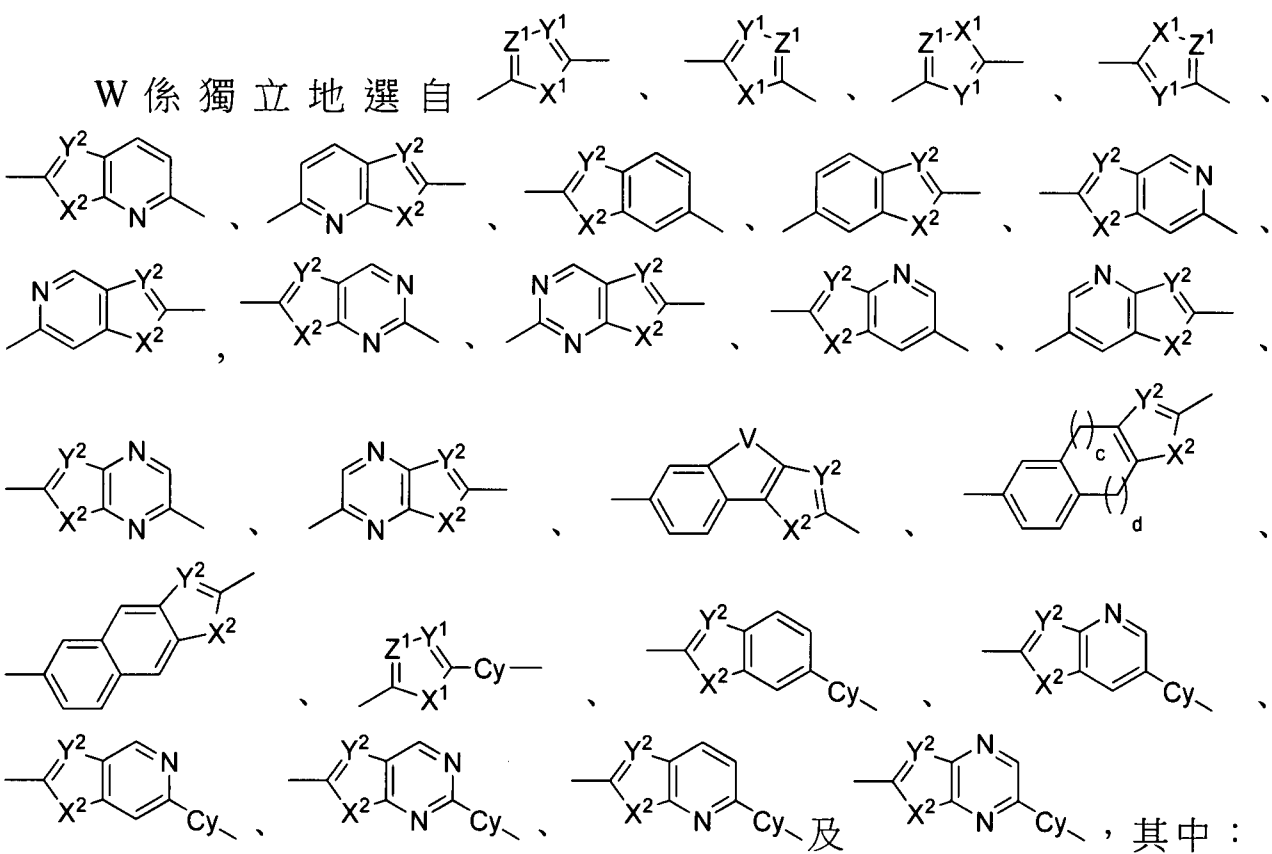


B及B'各獨立地為4至8員環，該環可為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其中各雜原子在存在時獨立地為N、O或S，且其中B或B'中之至少一者為芳族；

各R^a係獨立地選自由以下組成之群：-OH、-CN、-NO₂、鹵素、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基；且若B或B'不為芳族，則其亦可經一或多個側

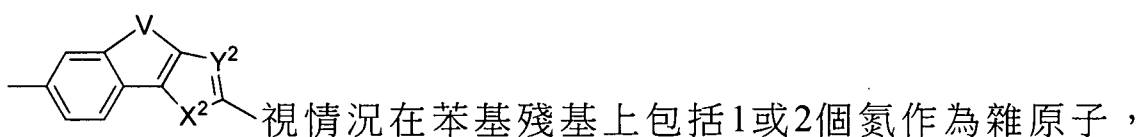
氧基取代；

各r獨立地為0、1、2或3；



X¹為CH₂、NH、O或S，
Y¹、Y²及Z¹各獨立地為CH或N，
X²為NH、O或S，

V為 -CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-N=CH-、(CH₂)_a-N(R^N)-(CH₂)_b-或 -
(CH₂)_a-O-(CH₂)_b-，其中a及b獨立地為0、1、2或3，限制條件為a及b不
皆為0，



W視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-
CN、-NO₂、鹵素、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、
芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經
取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基，

W與環B'可經由B'上之碳或氮原子連接，且

Cy為單環、雙環或三環5至12員環烷基、雜環基、芳基或雜芳
基，其中至多3個雜原子獨立地為N、S或O，且其視情況經一或多個

選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CN、-NO₂、鹵素、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基；

各R^c、R^d、R^e及R^f係獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、芳烷基及4至8員環，該環可為環烷基、雜環基、雜芳基或芳基，其中，

各雜原子在存在時獨立地為N、O或S，

各R^c、R^d、R^e及R^f可視情況經C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、芳烷基或4至8員環取代，該環可為環烷基、雜環基、雜芳基或芳基且其中各雜原子在存在時獨立地為N、O或S，

R^c與R^d視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至5員雜環或雜芳環稠合，且

R^e與R^f視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至5員雜環或雜芳環稠合；

Y及Y'各獨立地為碳或氮；且

Z及Z'係獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、1-3個胺基酸、-[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-C(R⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸、-U-(CR⁴₂)_t-R⁸及-[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-O-(CR⁴₂)_t-R⁸，其中，

U係選自由-C(O)-、-C(S)-及-S(O)₂-組成之群，

各R⁴、R⁵及R⁷係獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基及芳烷基，

R⁸係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、-C(O)-R⁸¹、-C(S)-R⁸¹、-C(O)-O-R⁸¹、-C(O)-N-R⁸¹₂、-S(O)₂-R⁸¹及-S(O)₂-N-R⁸¹₂，其中各R⁸¹係

獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基及芳烷基，

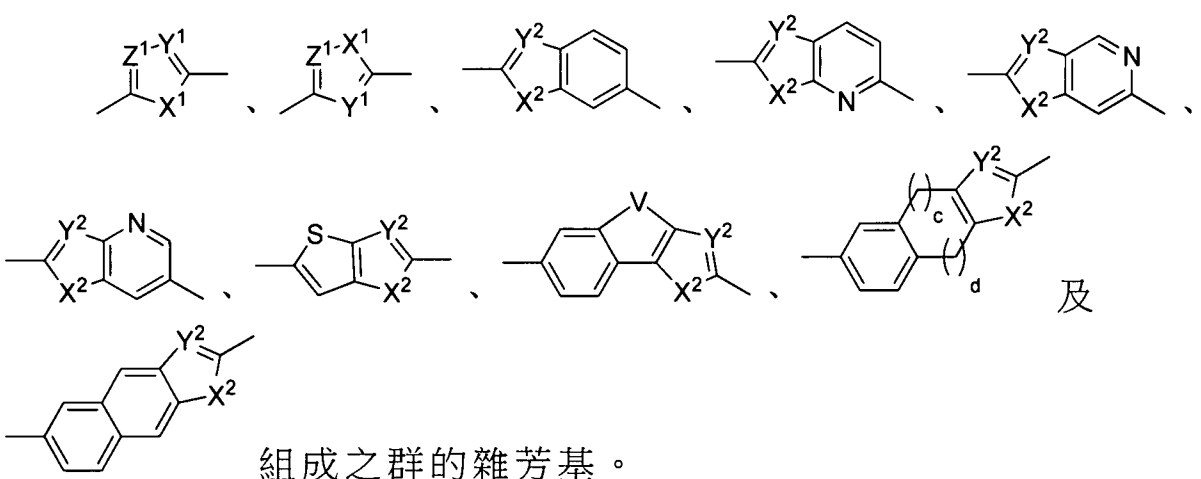
R⁷與R⁸視情況一起形成4至7員環，

各t獨立地為0、1、2、3或4，且

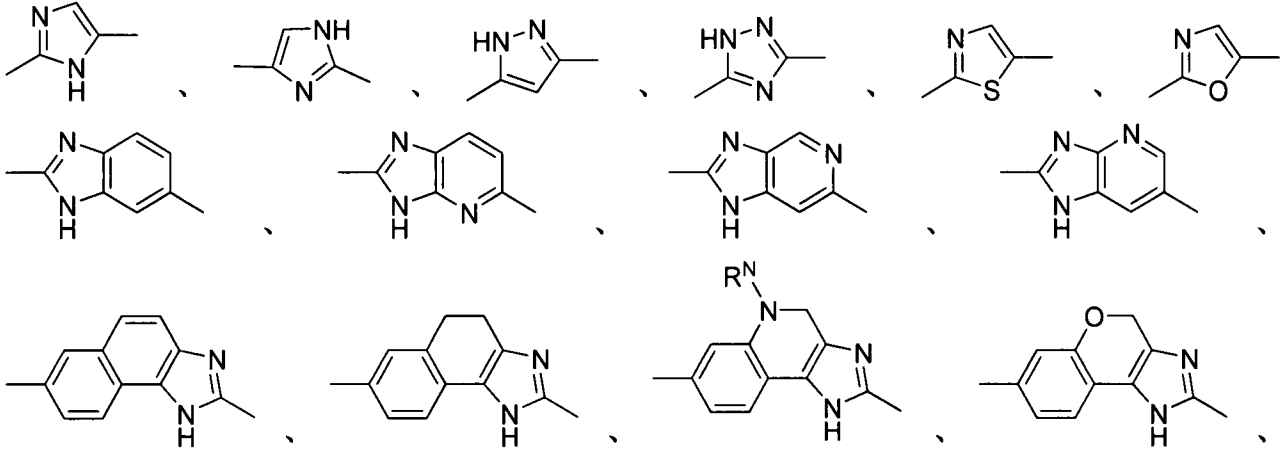
u為0、1或2。

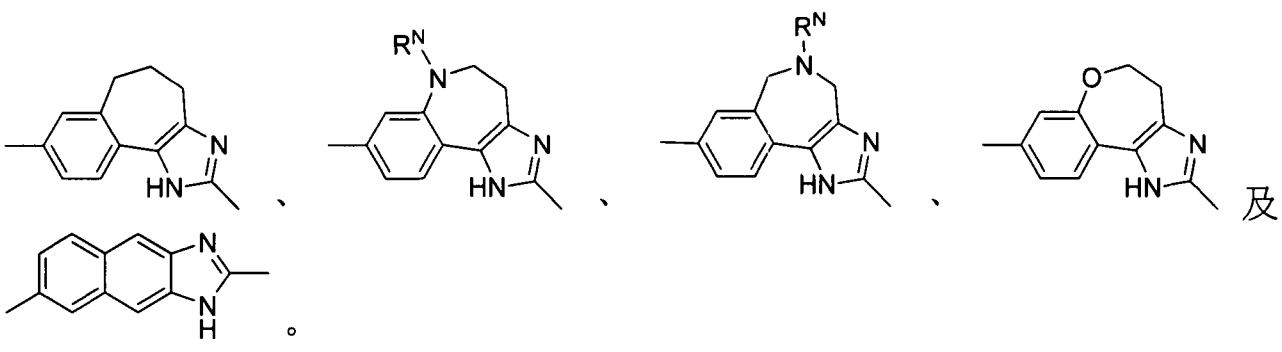
本發明化合物包括I之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第一態樣之第一實施例中，A'係選自由以下組成之群：單鍵、
-(CR₂)_n-O-(CR₂)_p-、 -(CR₂)_n-N(R^N)-(CR₂)_p-、 -(CR₂)_n-C(O)-N(R^N)-
(CR₂)_p-、 -(CR₂)_n-N(R^N)-C(O)-N(R^N)-(CR₂)_p- 及 -(CR₂)_n-N(R^N)-C(O)-O-
(CR₂)_p-，及選自由



在第一態樣之第二實施例中，A'係選自由以下組成之群：單鍵、





在第一態樣之第三實施例中， R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 各獨立地選自由氫、 C_1 至 C_8 烷基及 C_1 至 C_8 雜烷基組成之群，其中，

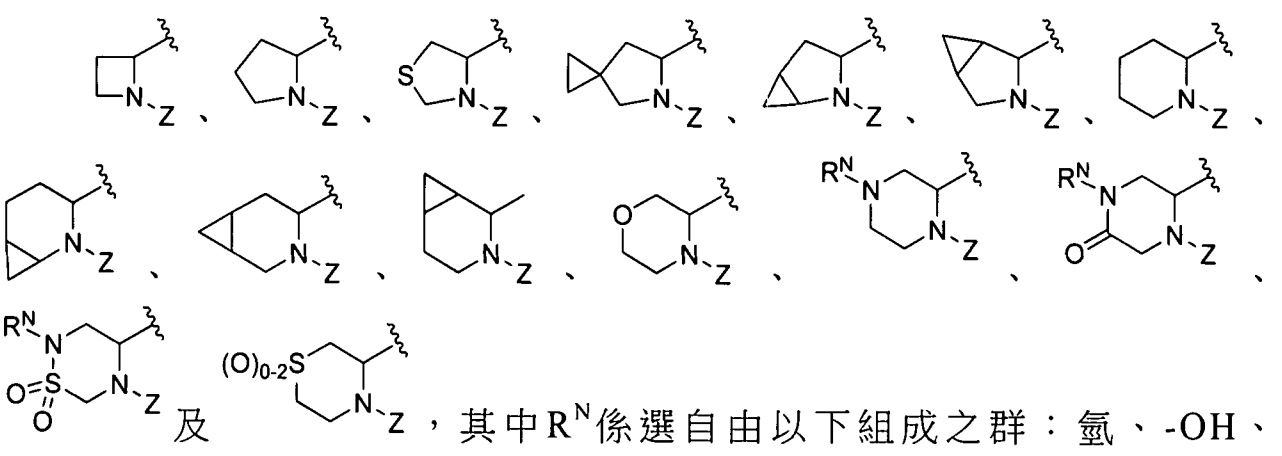
各雜原子在存在時獨立地為N、O或S，

R^c 與 R^d 視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至6員雜環稠合，且

R^e 與 R^f 視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至6員雜環稠合。

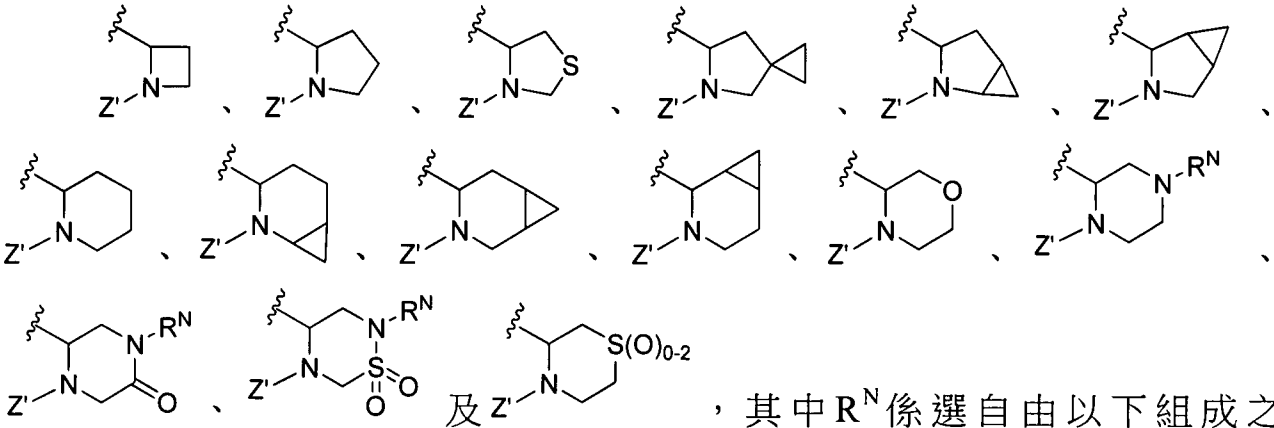
在第一態樣之第四實施例中， R^c 與 R^d 或 R^e 與 R^f 視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至6員雜環稠合。

在第一態樣之第五實施例中， R^c 與 R^d 連接且形成選自由以下組成之群的雜環稠合環系統：

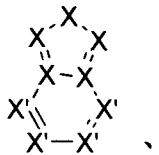


其中 R^N 係選自由以下組成之群：氫、-OH、 C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_{12} 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基。

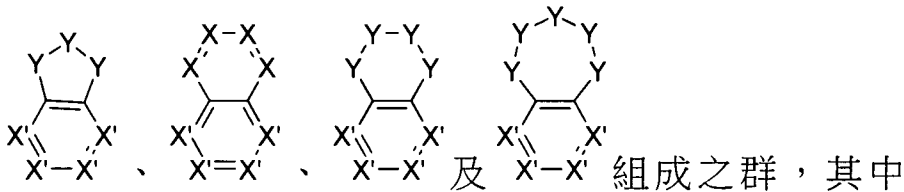
在第一態樣之第六實施例中， R^e 與 R^f 連接且形成選自由以下組成之群的雜環稠合環系統：



$\text{Z}'-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{Z}'-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 及 $\text{Z}'-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ，其中 R^{N} 係選自由以下組成之群：氫、-OH、 C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_{12} 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基。



在第一態樣之第七實施例中，B與B'一起選自由

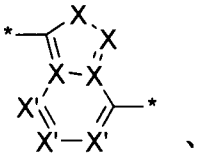


各X獨立地為N或C，且若為C，則在必要時可包括氫以完成價電子層；

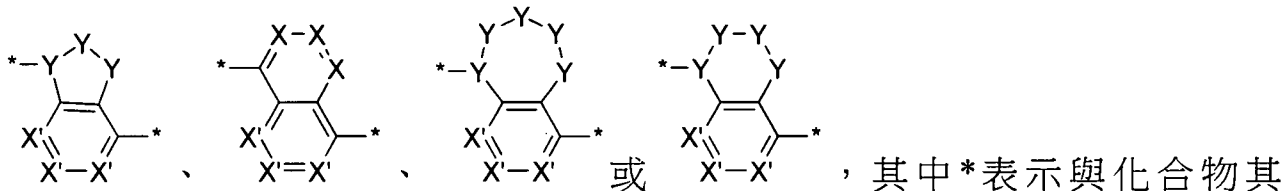
各X'獨立地為-N-或-CH-，限制條件為不超過兩個X'為-N-；

各Y獨立地選自-CH₂-、-NH-、-O-、-S-、-C(O)₂-或-S(O)_{1.2}-；且

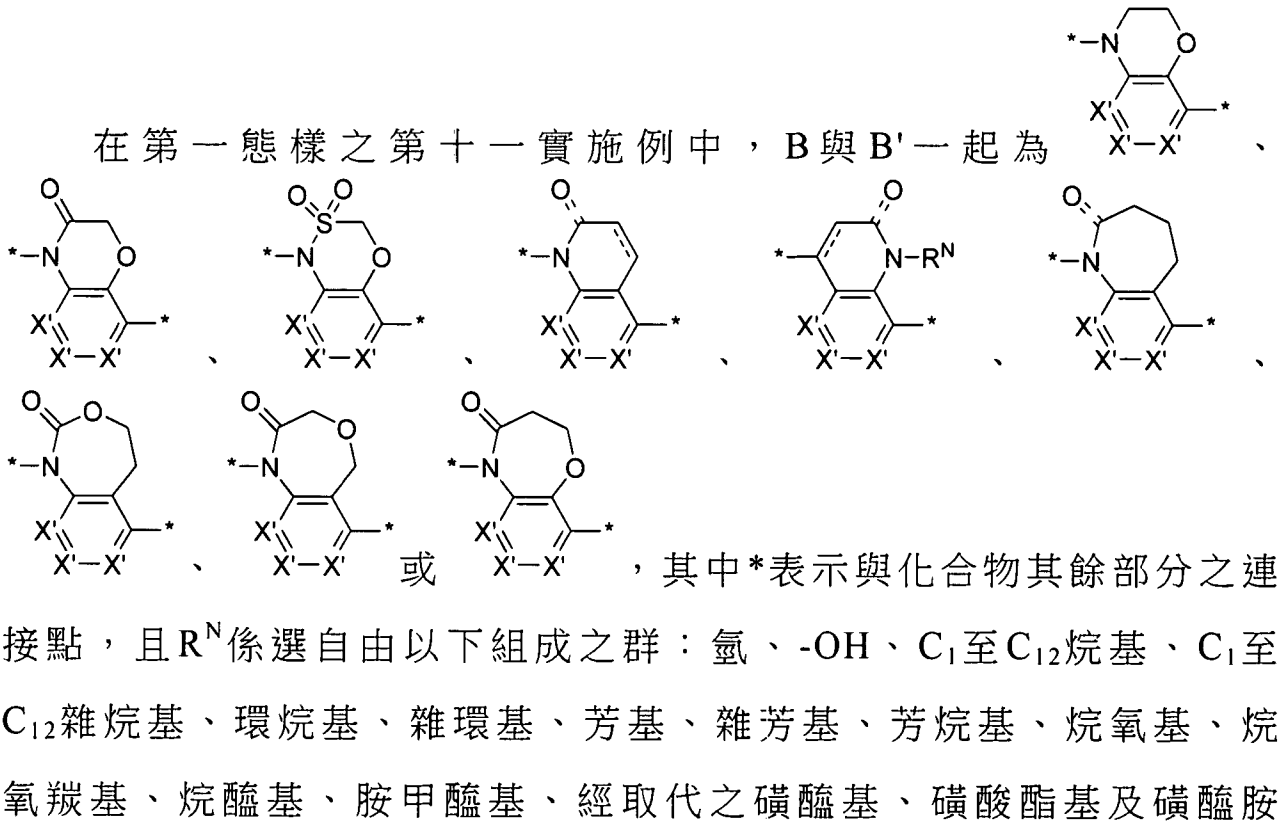
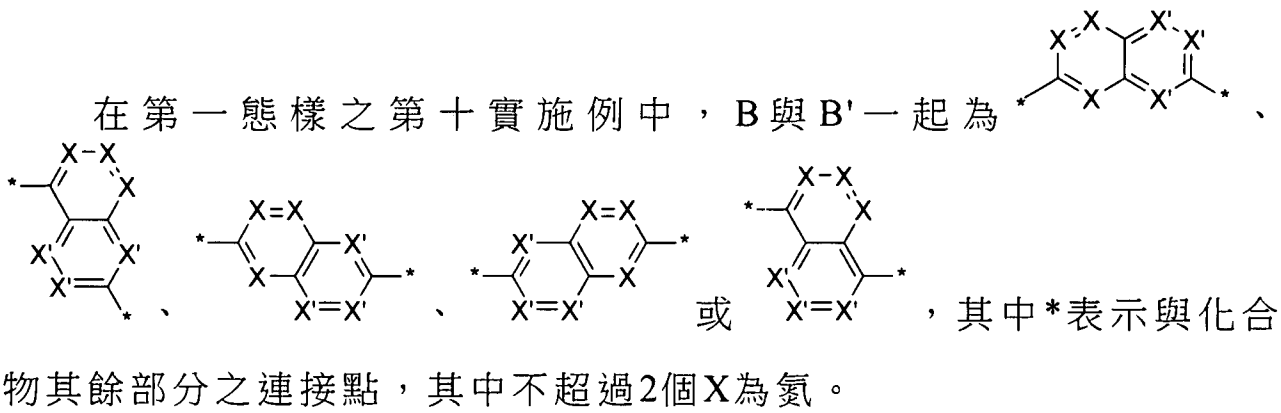
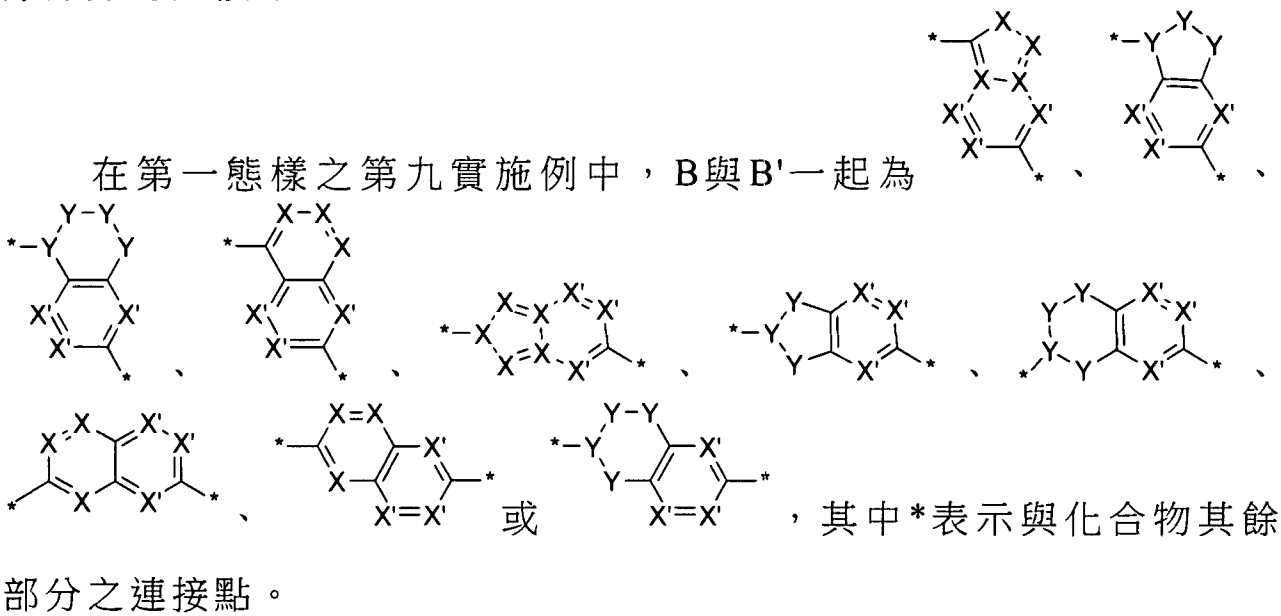
B及B'在分子上之任何可用連接點與化合物之其餘部分連接。



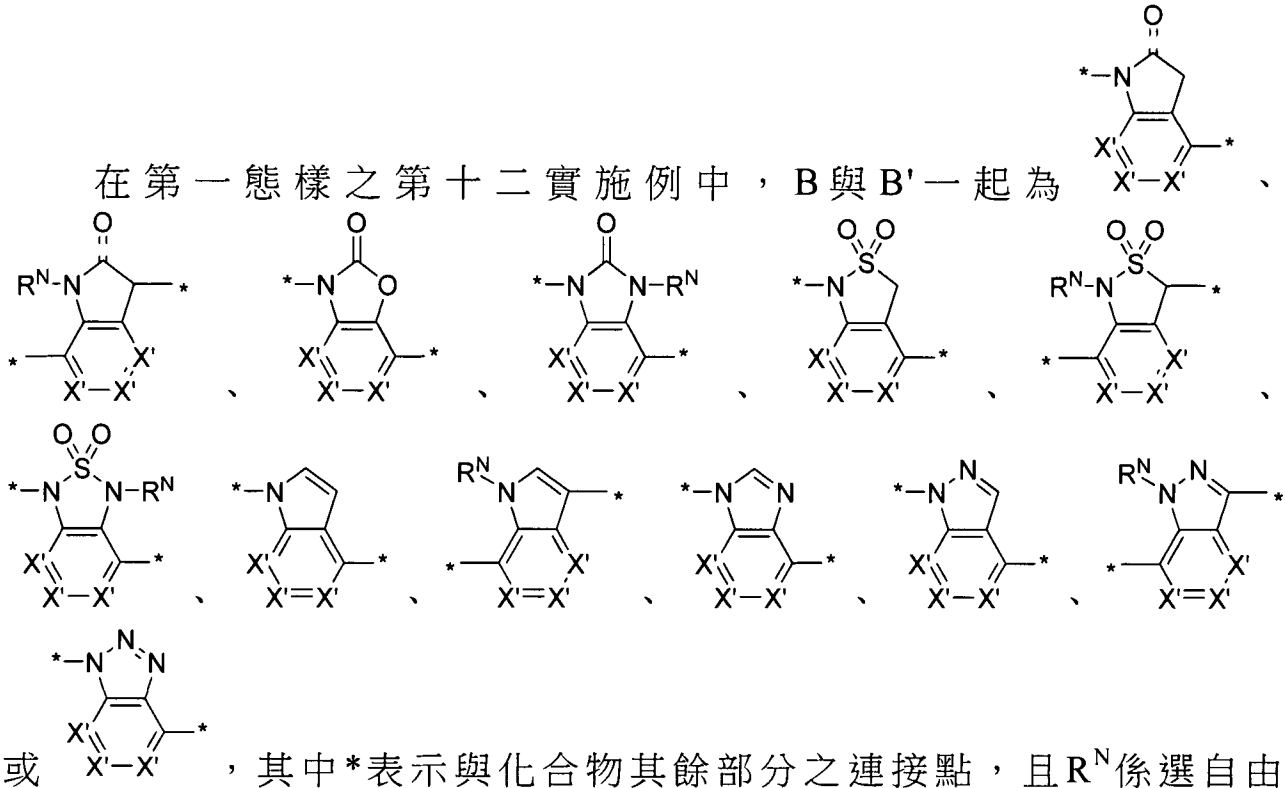
在第一態樣之第八實施例中，B與B'一起為



餘部分之連接點。

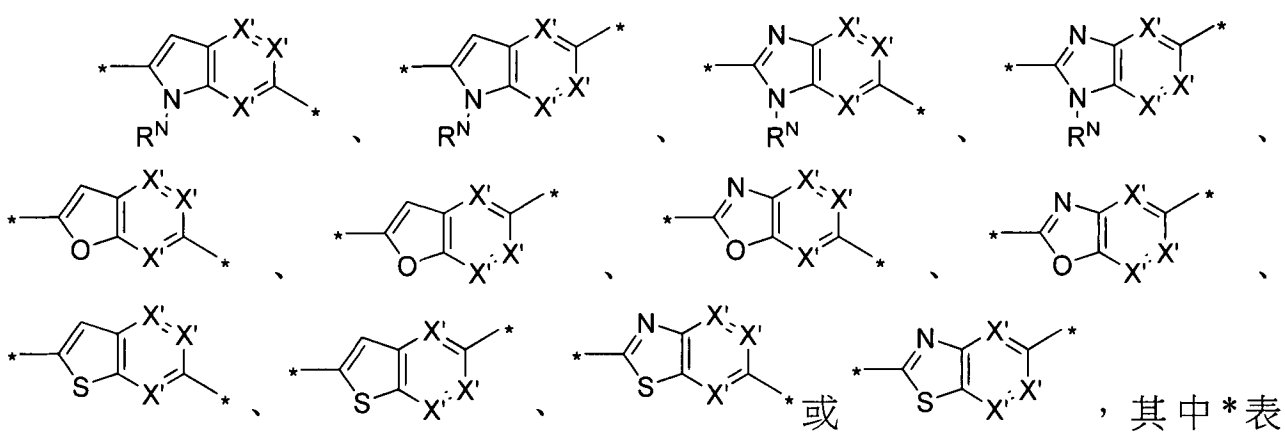


基。



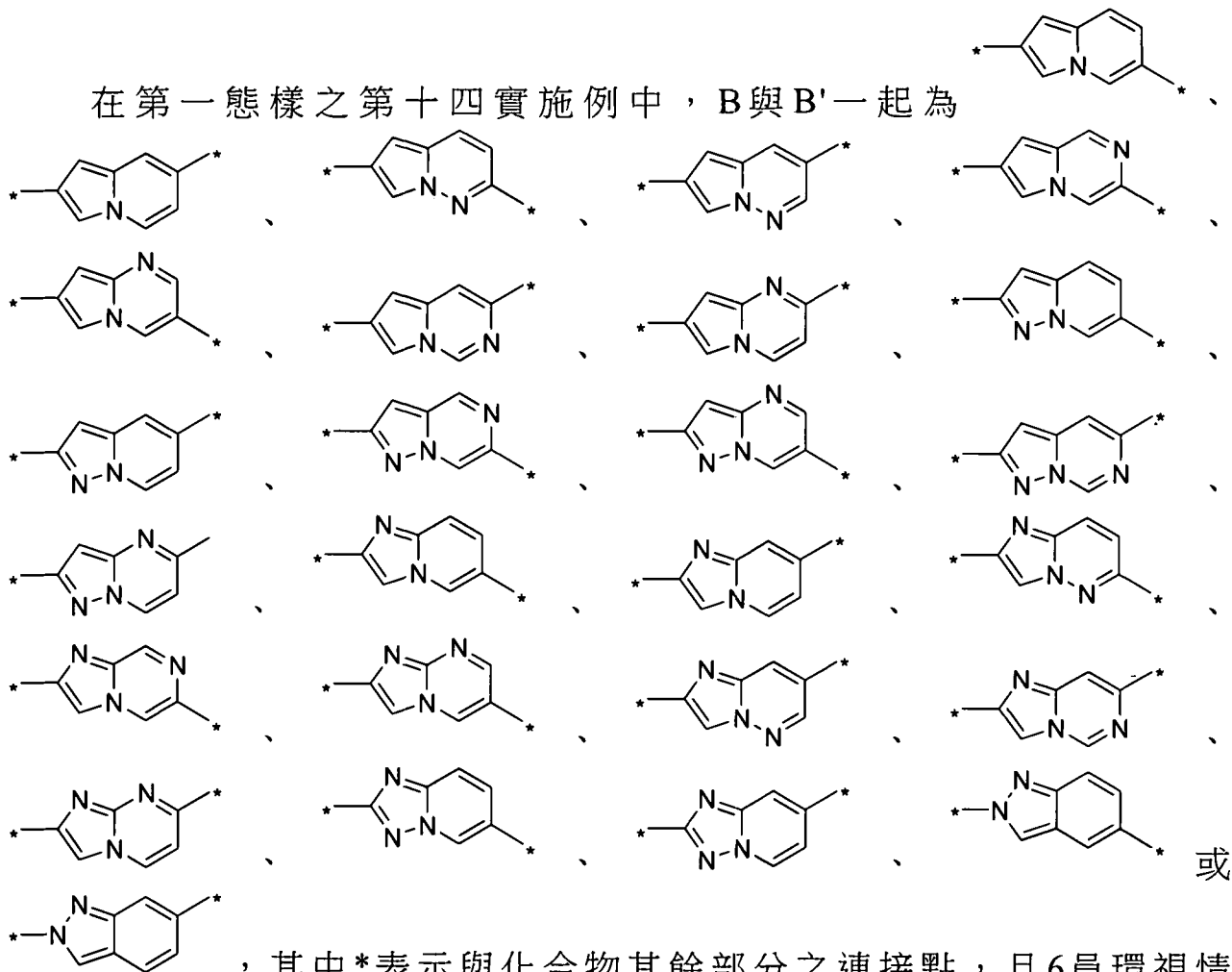
，其中*表示與化合物其餘部分之連接點，且R^N係選自由以下組成之群：氫、-OH、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基。

在第一態樣之第十三實施例中，B與B'一起為



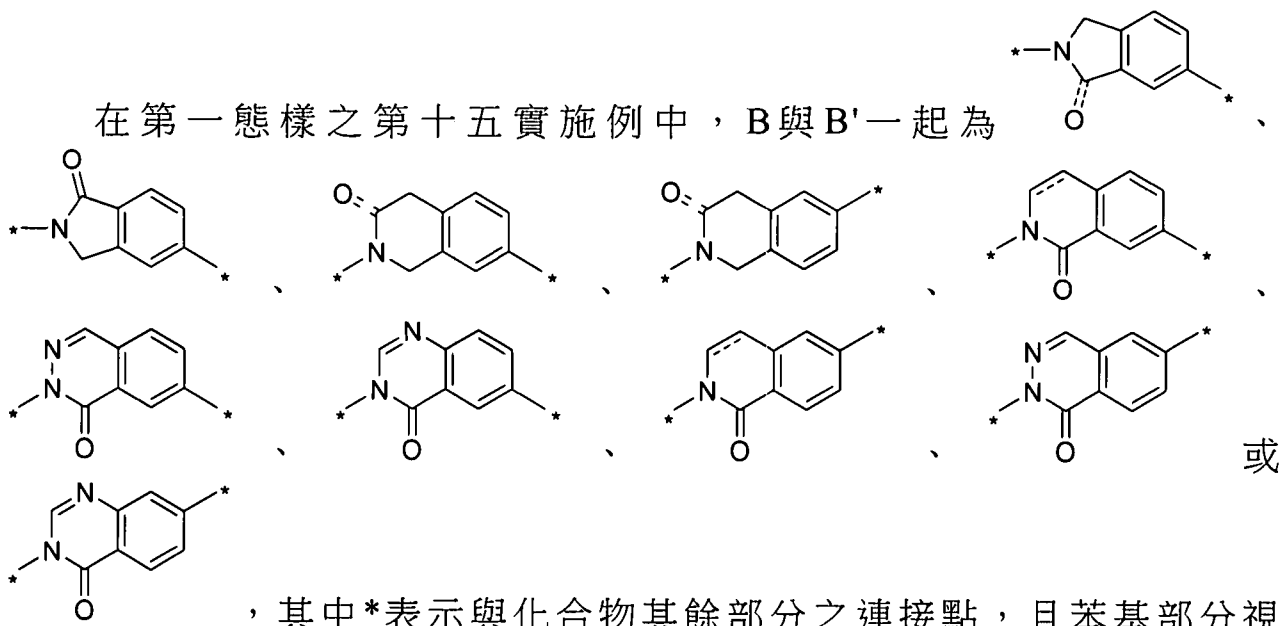
，其中*表示與化合物其餘部分之連接點，且R^N係選自由以下組成之群：氫、-OH、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基。

在第一態樣之第十四實施例中，B與B'一起為



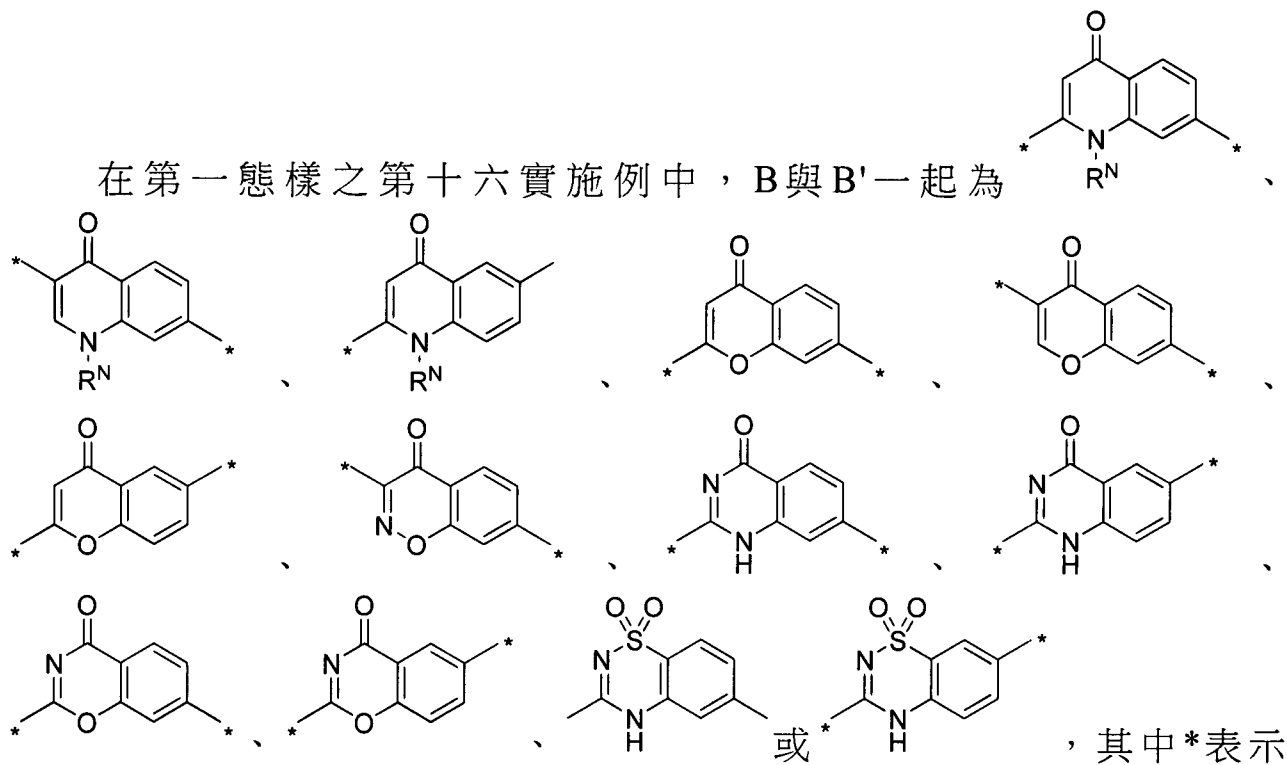
，其中*表示與化合物其餘部分之連接點，且6員環視情況含有1或2個其他氮作為雜原子，限制條件為該6員環中氮之總數不超過2。

在第一態樣之第十五實施例中，B與B'一起為



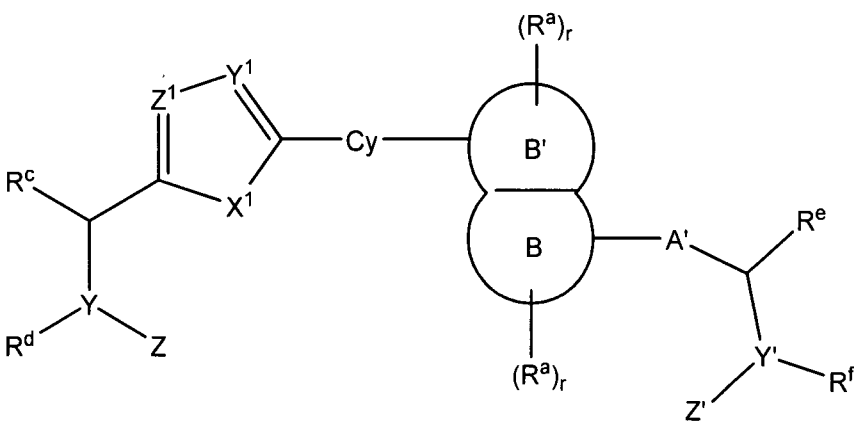
，其中*表示與化合物其餘部分之連接點，且苯基部分視情況含有1或2個氮作為雜原子。

在第一態樣之第十六實施例中，B與B'一起為

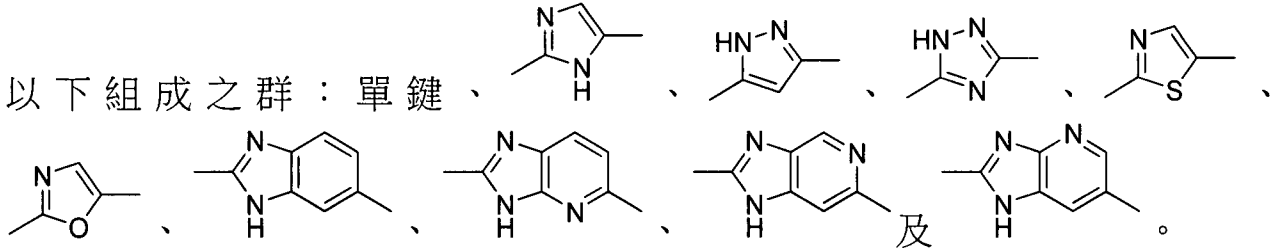


與化合物其餘部分之連接點；苯基部分視情況含有1或2個氮作為雜原子；且R^N係選自由以下組成之群：氫、-OH、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基、

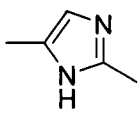
在本發明之第二態樣中，化合物具有式II：

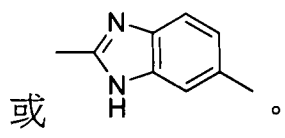


其中A'係選自由

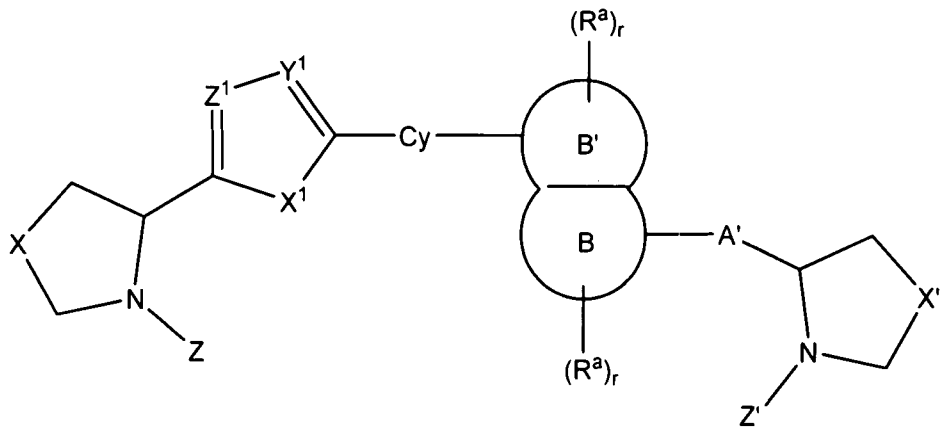


在第二態樣之第一實施例中，化合物具有式II，其中A'為





在第二態樣之第二實施例中，化合物具有式IIa：

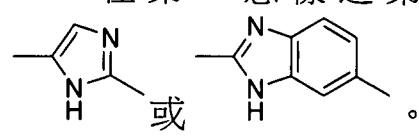


其中X及X'各

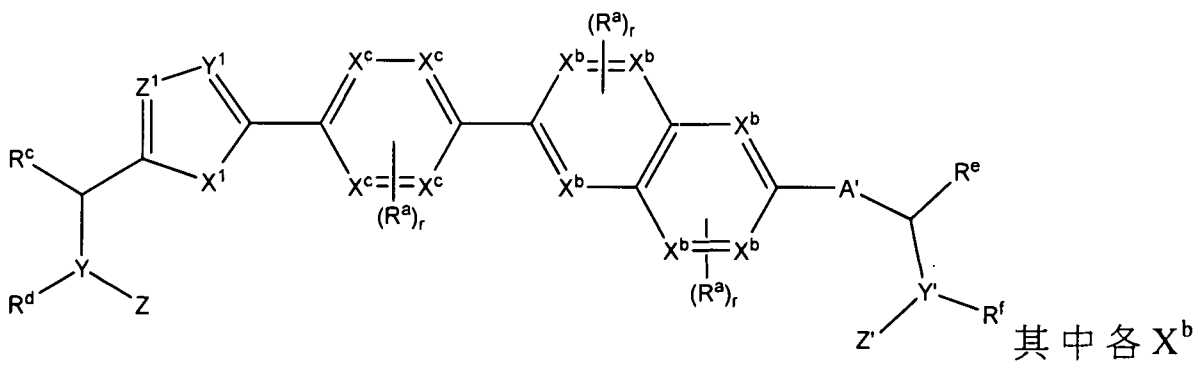
獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括IIa之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第三實施例中，化合物具有式IIa，其中A'為



在第二態樣之第四實施例中，化合物具有式IIb：

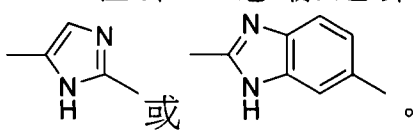


其中各X^b

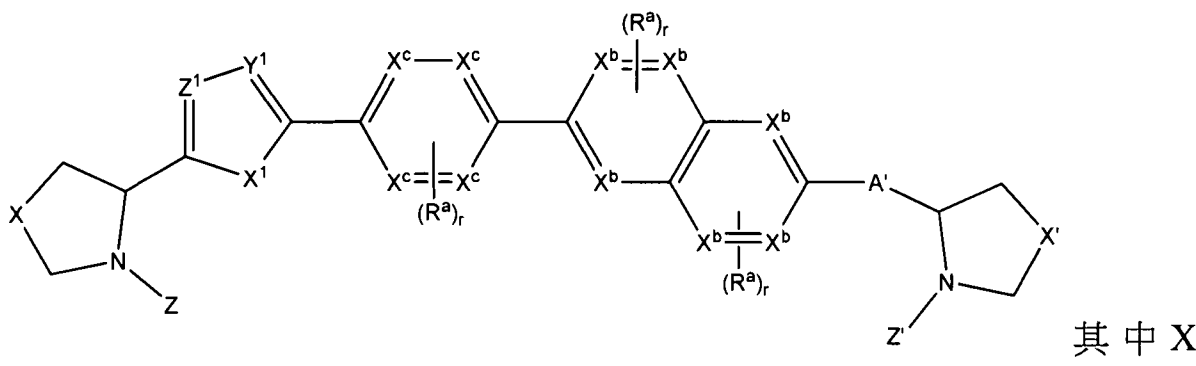
及X^c獨立地為C或N。

本發明化合物包括IIb之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第五實施例中，化合物具有式IIb，其中A'為



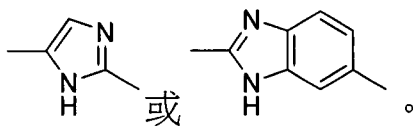
在第二態樣之第六實施例中，化合物具有式IIc：



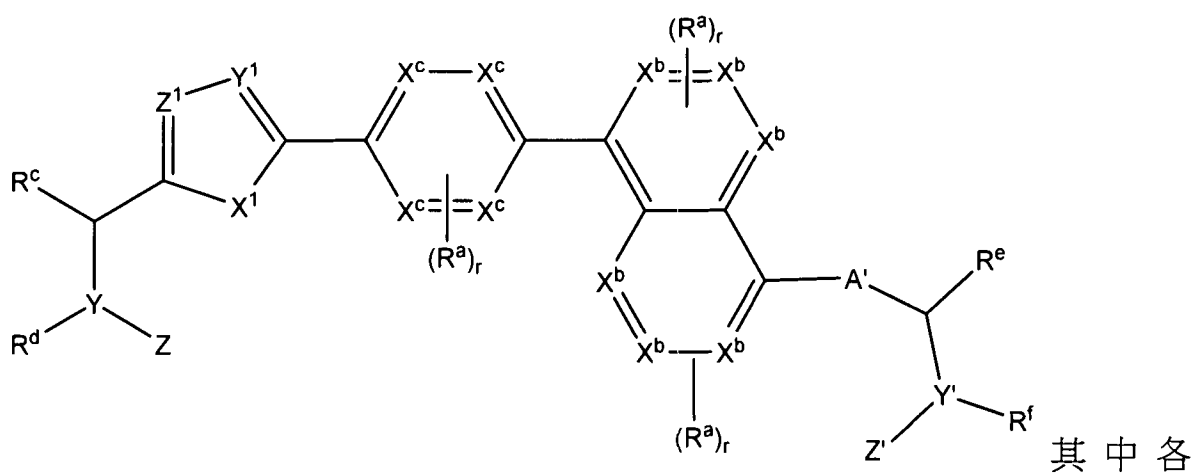
及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括IIc之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第七實施例中，化合物具有式IIc，其中A'為



在第二態樣之第八實施例中，化合物具有式IIId：



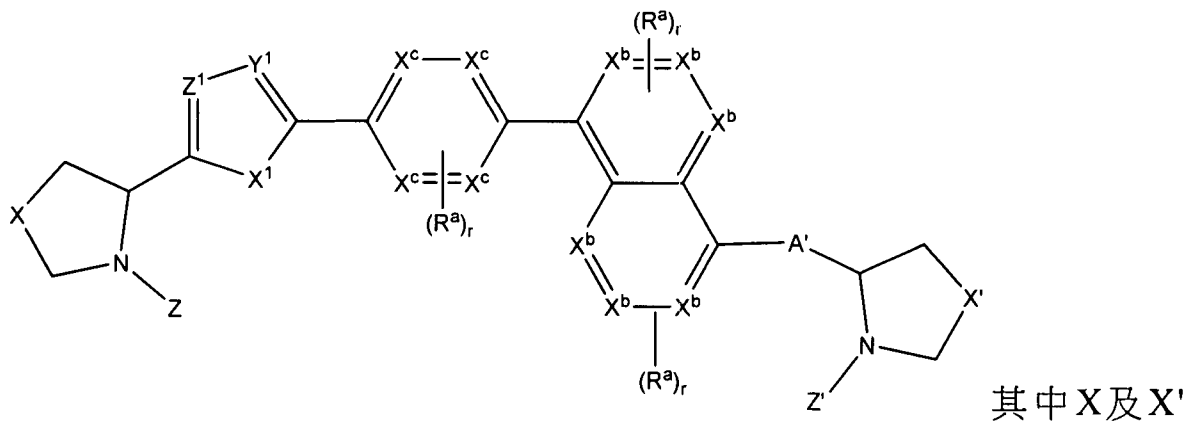
X^b 及 X^c 獨立地為C或N。

本發明化合物包括IIc之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第九實施例中，化合物具有式IIc，其中A'為

或。

在第二態樣之第十實施例中，化合物具有式IIe：



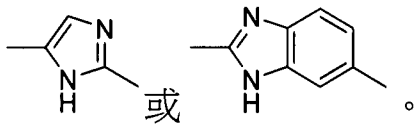
各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_{1-2}-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、

$-CH_2S(O)_{1-2}-$ 及 $-CH_2N(R^1)-$ ，其中 R^1 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

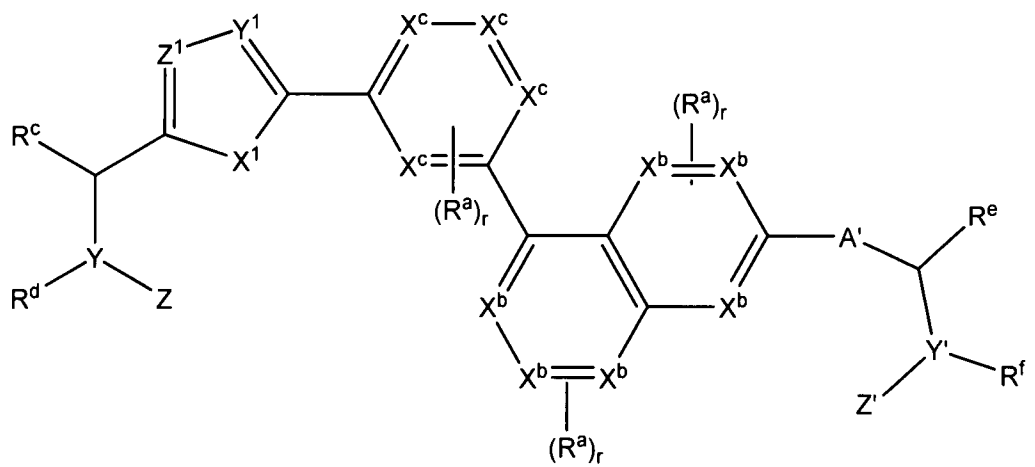
本發明化合物包括IIe之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映

異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第十一實施例中，化合物具有式IIe，其中A'為



在第二態樣之第十二實施例中，化合物具有式IIf：

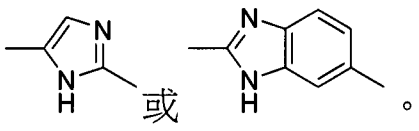


其中各

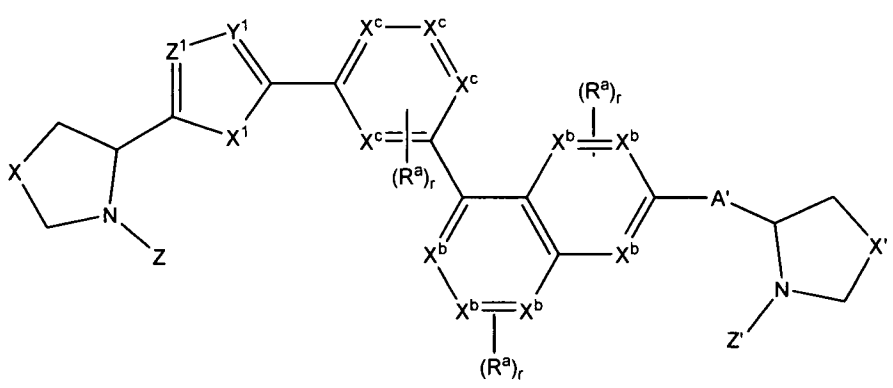
X^b及X^c獨立地為C或N。

本發明化合物包括IIf之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第十三實施例中，化合物具有式IIf，其中A'為



在第二態樣之第十四實施例中，化合物具有式IIg：



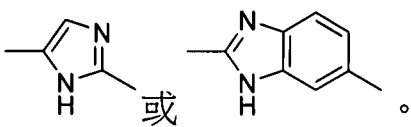
其中X及X'各獨

立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其

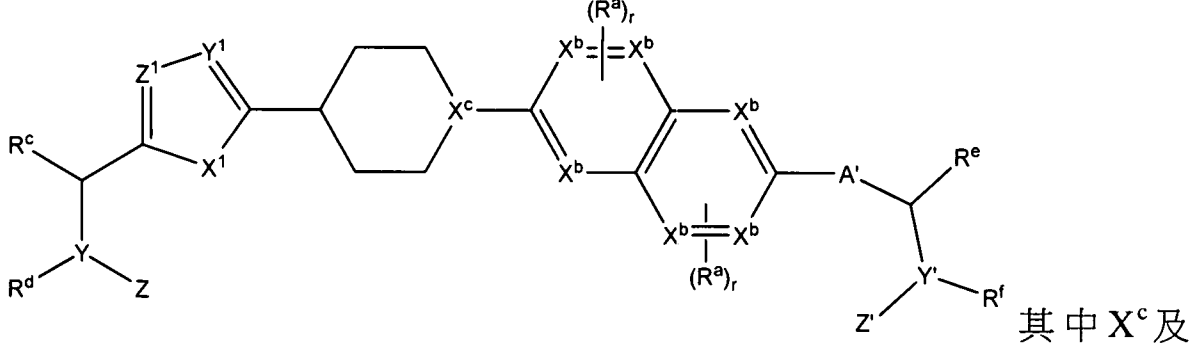
中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括IIg之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第十五實施例中，化合物具有式IIg，其中A'為



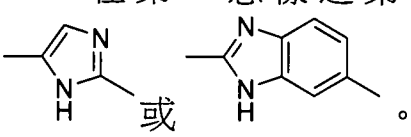
在第二態樣之第十六實施例中，化合物具有式IIh：



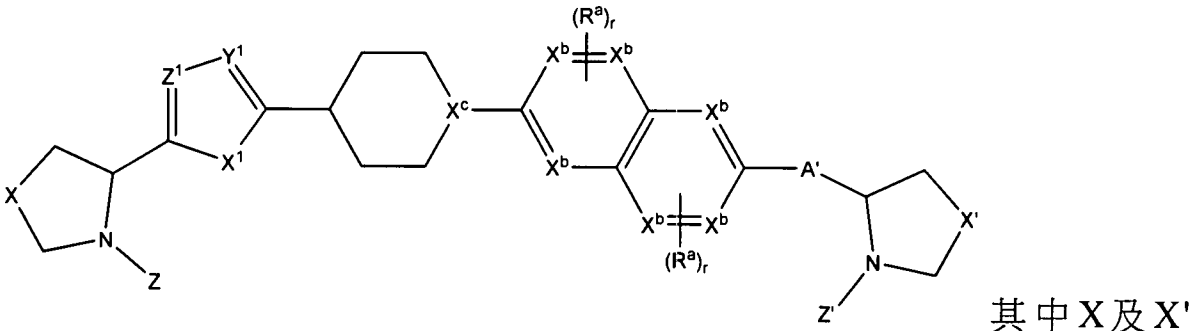
各X^b獨立地為C或N。

本發明化合物包括IIh之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第十七實施例中，化合物具有式IIh，其中A'為



在第二態樣之第十八實施例中，化合物具有式IIi：

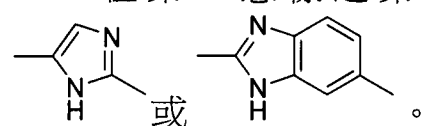


各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-

、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括IIi之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

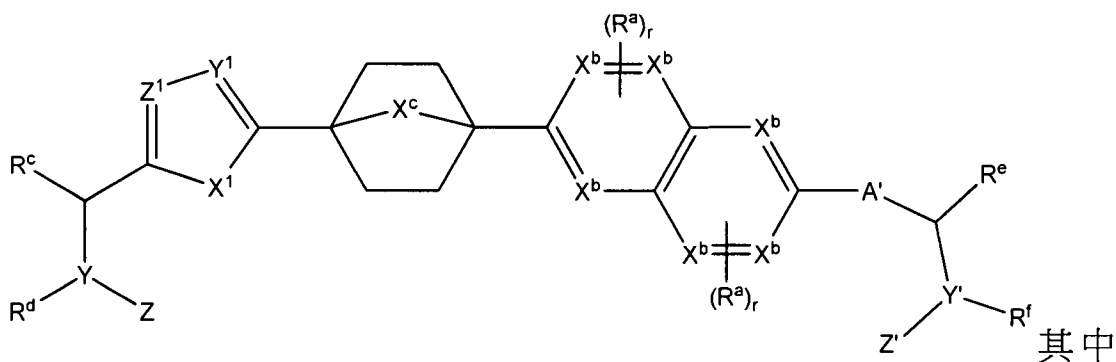
在第二態樣之第十九實施例中，化合物具有式IIi，其中A'為



在第二態樣之第二十實施例中，化合物具有式IIh或IIi，其中X^c為C。

在第二態樣之第二十一實施例中，化合物具有式IIh或IIi，其中X^c為N。

在第二態樣之第二十二實施例中，化合物具有式IIj：

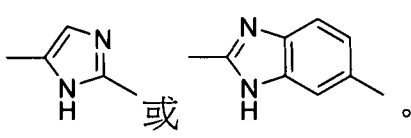


X^c為-CH₂-、-NH-或-CH₂-CH₂-；且

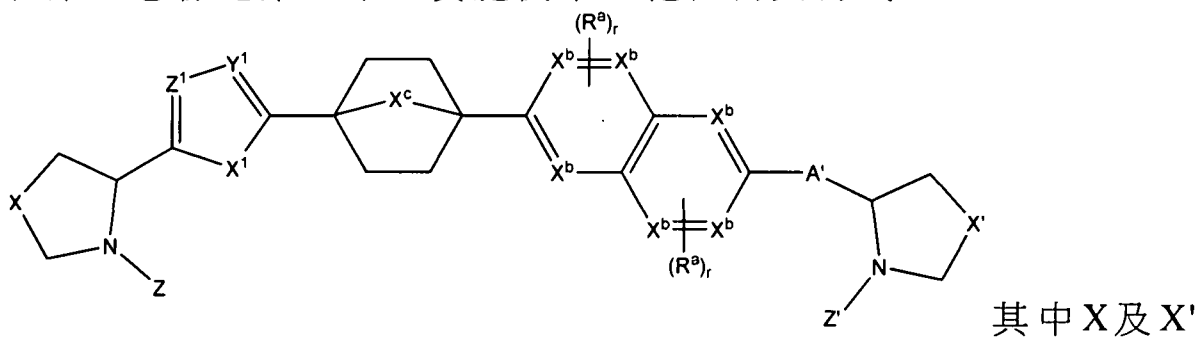
各X^b獨立地為C或N。

本發明化合物包括IIj之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第二十三實施例中，化合物具有式IIj，其中A'為



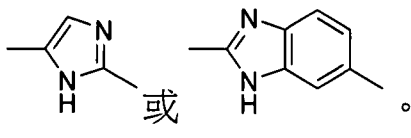
在第二態樣之第二十四實施例中，化合物具有式IIk：



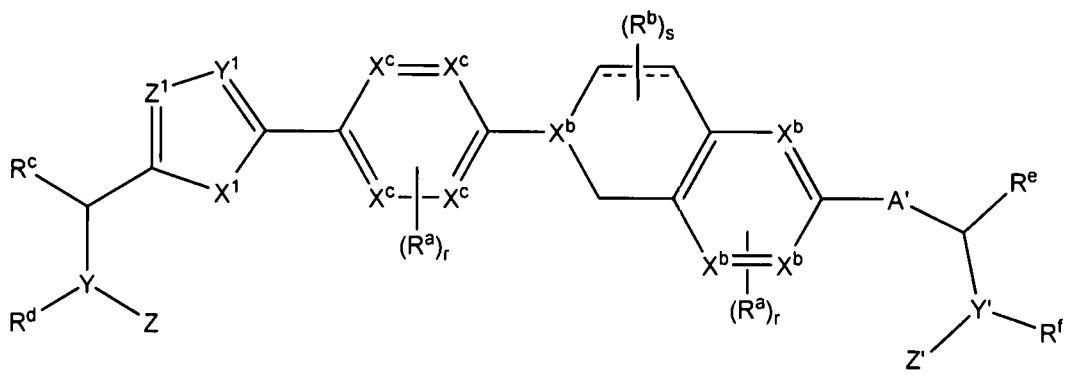
其中X及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括IIk之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第二十五實施例中，化合物具有式IIk，其中A'為



在第二態樣之第二十六實施例中，化合物具有式III：



其中：

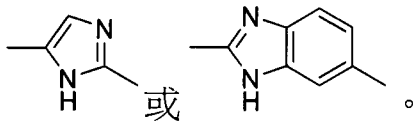
各 X^b 及 X^c 獨立地為C或N；

各 R^b 係選自由以下組成之群：側氧基、-OH、-CN、-NO₂、鹵素、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基；且

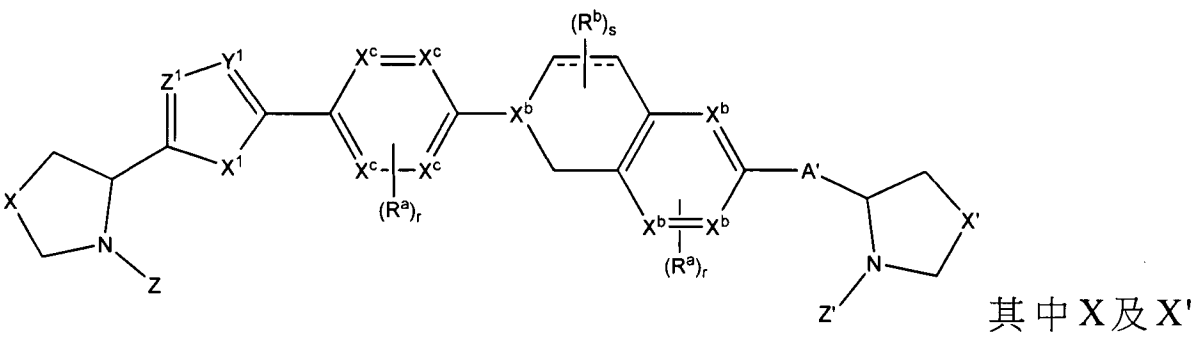
s為0、1、2或3。

本發明化合物包括III之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第二十七實施例中，化合物具有式III，其中A'為



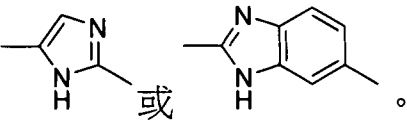
在第二態樣之第二十八實施例中，化合物具有式IIIm：



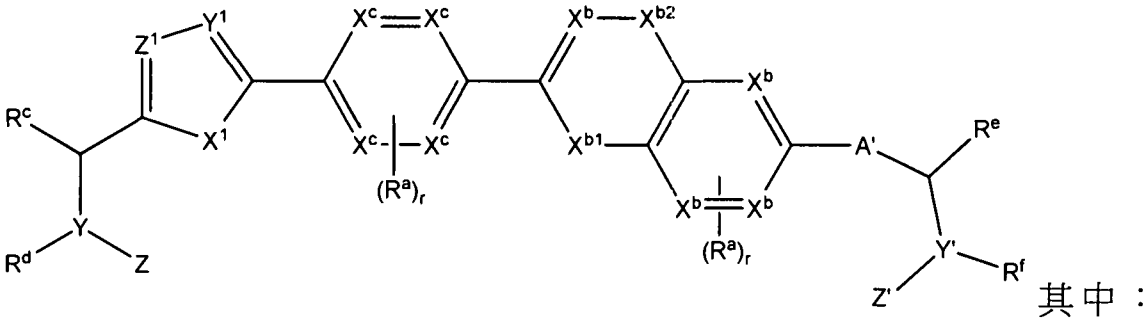
各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括IIIm之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第二十九實施例中，化合物具有式IIIm，其中A'為



在第二態樣之第三十實施例中，化合物具有式IIIn：



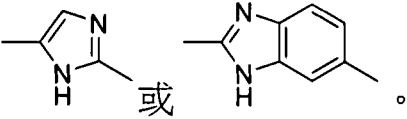
各X^b及X^c獨立地為C或N；

X^{b1}為N或O；且

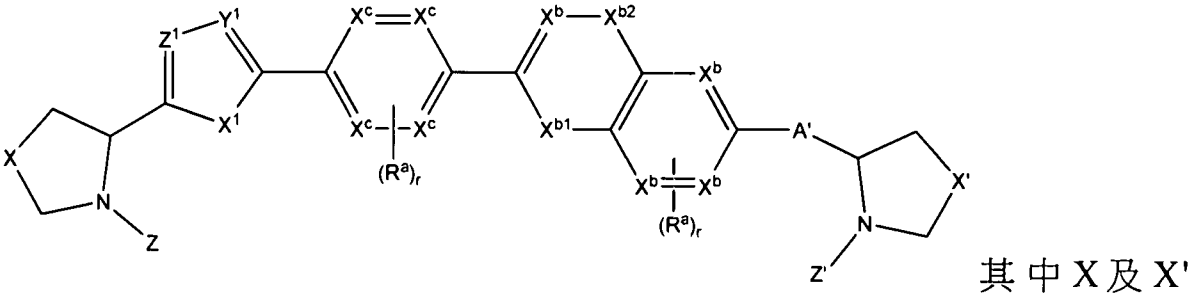
X^{b2}為S(O)₂或C(O)。

本發明化合物包括IIIn之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第三十一實施例中，化合物具有式IIIn，其中A'為



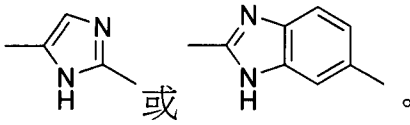
在第二態樣之第三十二實施例中，化合物具有式IIo：



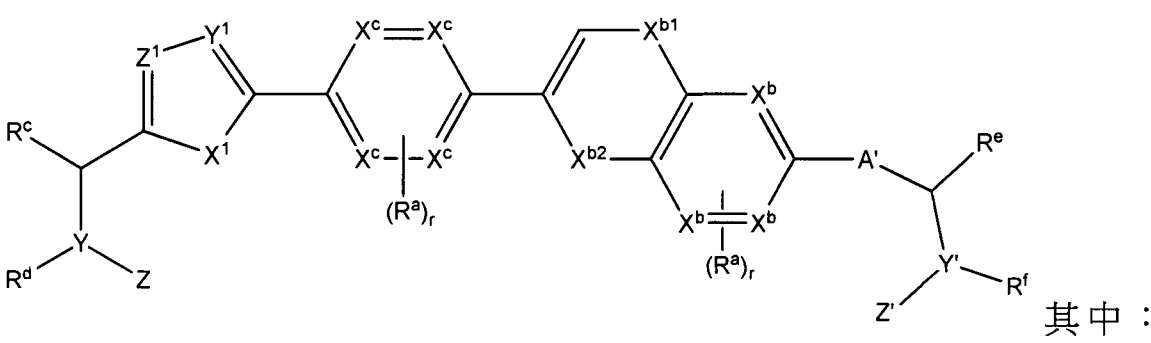
各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括IIo之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第三十三實施例中，化合物具有式IIo，其中A'為



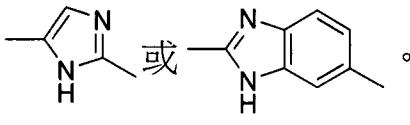
在第二態樣之第三十四實施例中，化合物具有式IIp：



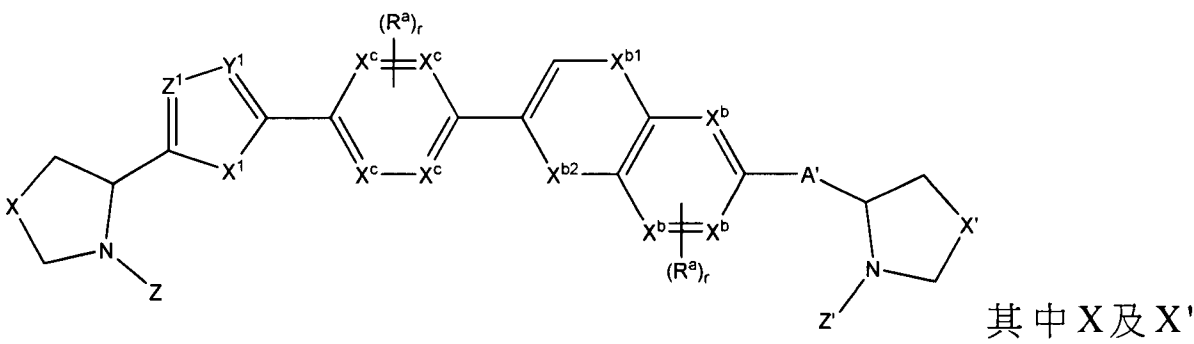
各X^b及X^c獨立地為C或N；
X^{b1}為N或O；且
X^{b2}為S(O)₂或C(O)。

本發明化合物包括IIp之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第三十五實施例中，化合物具有式IIp，其中A'為



在第二態樣之第三十六實施例中，化合物具有式IIq：

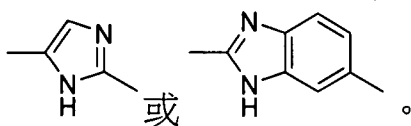


各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-

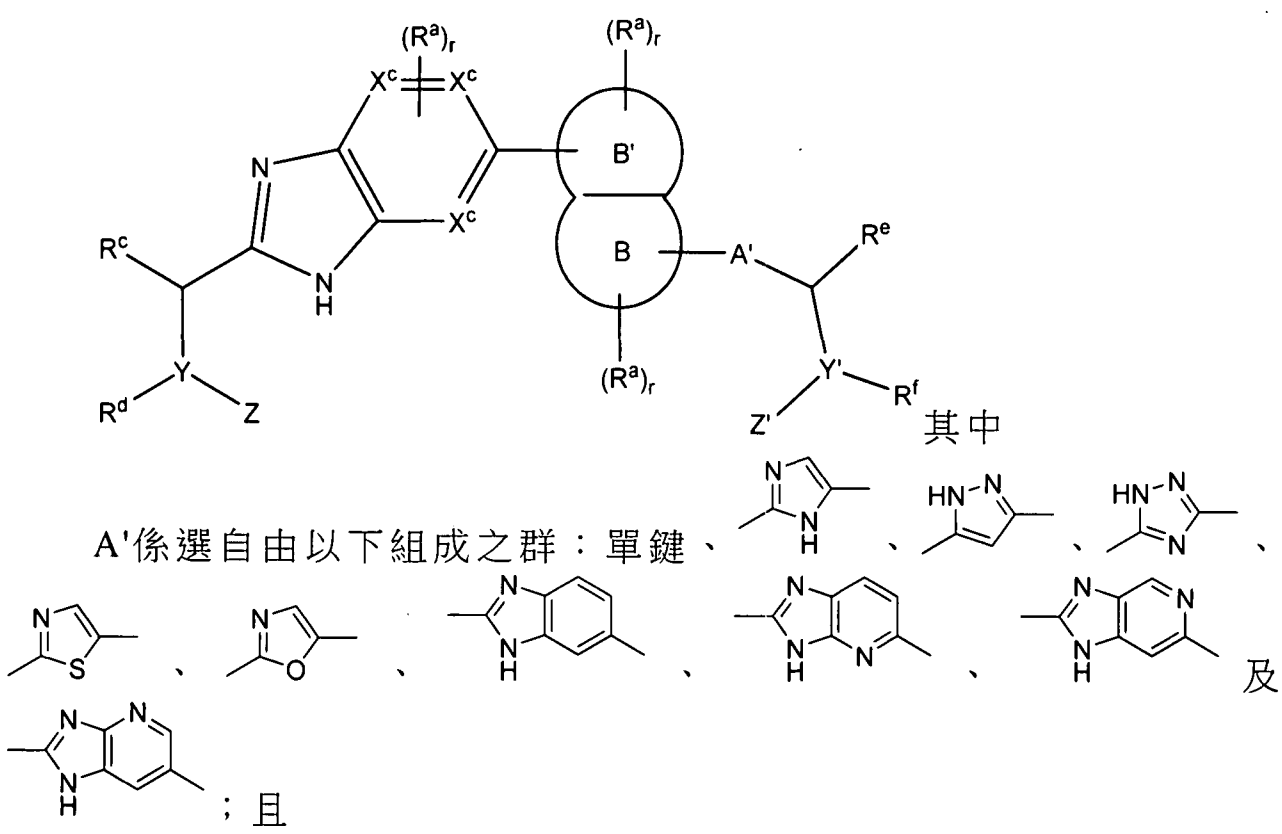
、 - O - 、 - S - 、 - S (O) ₁₋₂ - 、 - C H ₂ O - 、 - C H ₂ S - 、
-CH₂S(O)₁₋₂- 及 -CH₂N(R¹)-，其中 R¹ 係選自由以下組成之群：
氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、
芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括 IIq 之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映
異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第二態樣之第三十七實施例中，化合物具有式 IIq，其中 A' 為



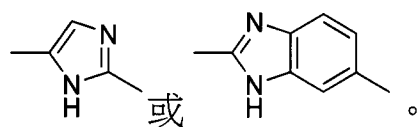
在本發明之第三態樣中，化合物具有式 III：



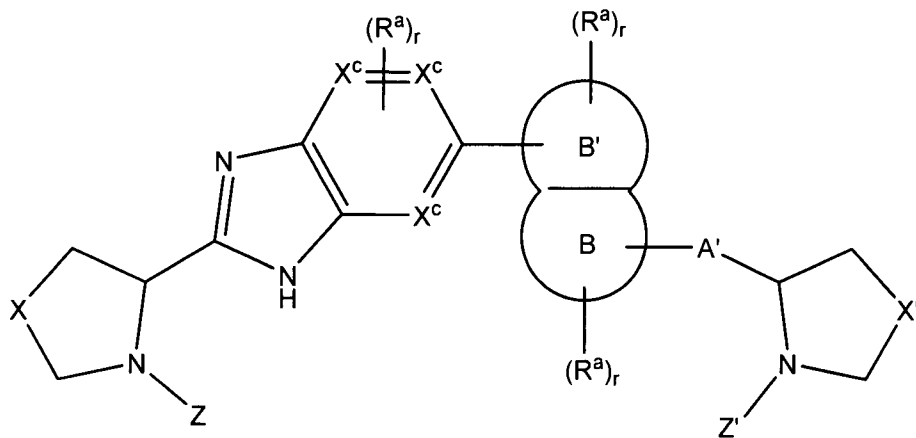
各 X^c 獨立地為 C 或 N。

本發明化合物包括 III 之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映
異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第一實施例中，化合物具有式 III，其中 A' 為



在第三態樣之第二實施例中，化合物具有式IIIa：

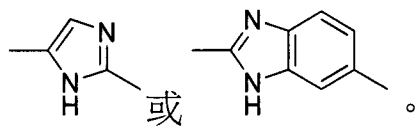


其中 X 及 X' 各

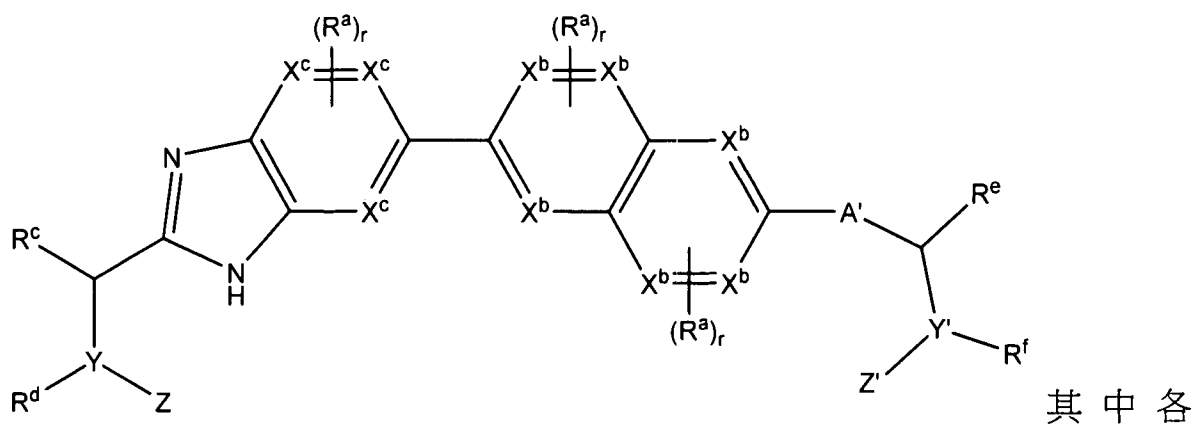
獨立地選自由以下組成之群：一鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1-2}-$ 及 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$ ，其中 R^1 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括IIIa之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第三實施例中，化合物具有式IIIa，其中A'為



在第三態樣之第四實施例中，化合物具有式IIIb：



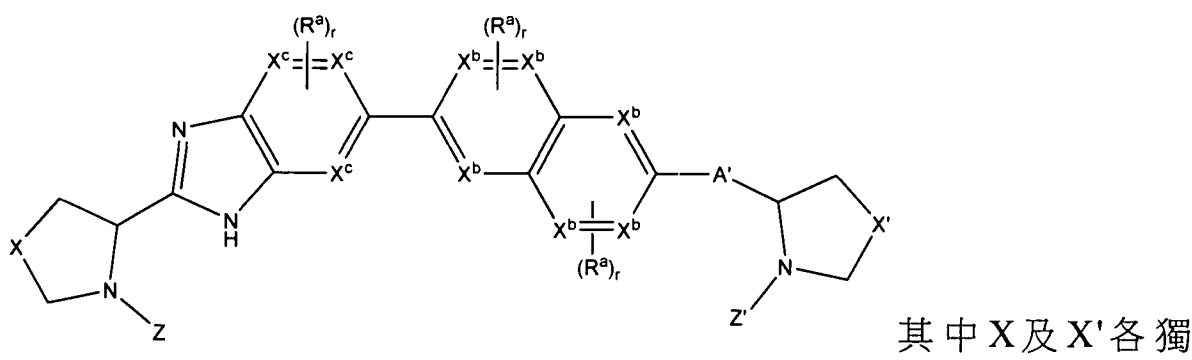
X^b 獨立地為C或N。

本發明化合物包括IIIb之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第五實施例中，化合物具有式IIIb，其中A'為

或。

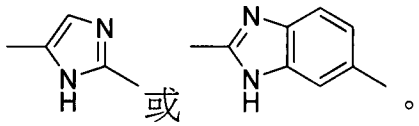
在第三態樣之第六實施例中，化合物具有式IIIc：



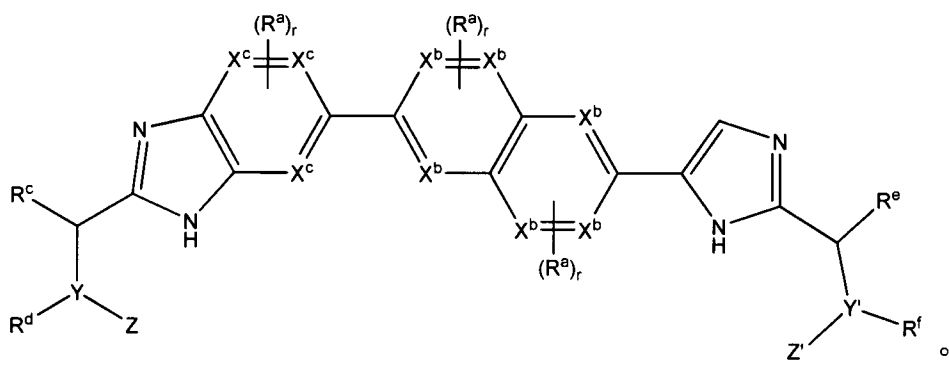
立地選自由以下組成之群：一鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_{1-2}-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2S(O)_{1-2}-$ 及 $-CH_2N(R^1)-$ ，其中 R^1 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括IIIc之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第七實施例中，化合物具有式IIIc，其中A'為

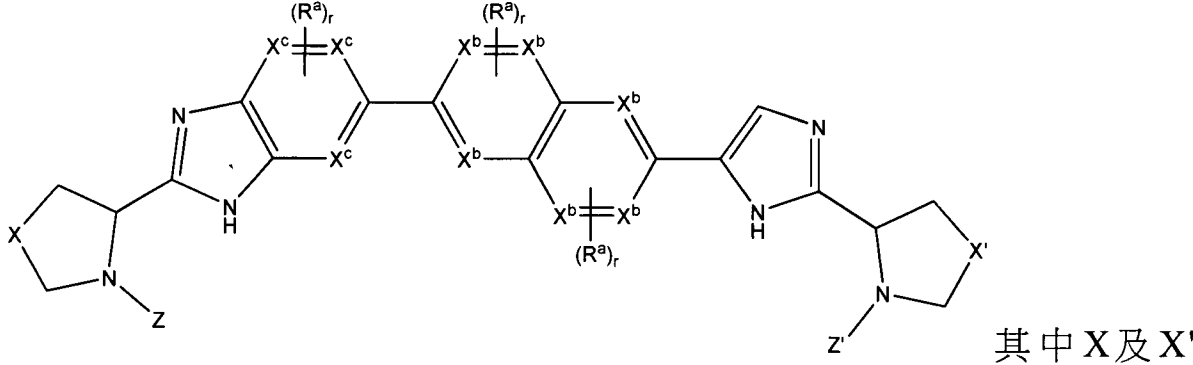


在第三態樣之第八實施例中，化合物具有式IIIId：



本發明化合物包括IIIId之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

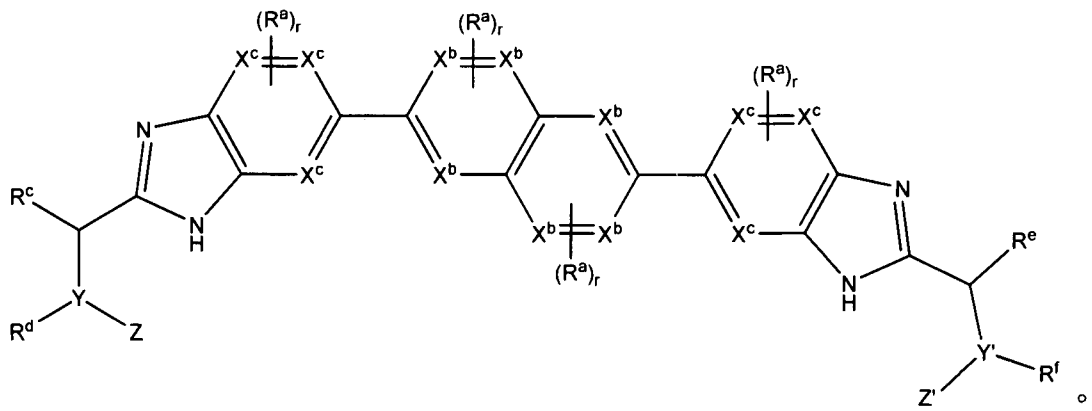
在第三態樣之第九實施例中，化合物具有式IIIe：



其中X及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

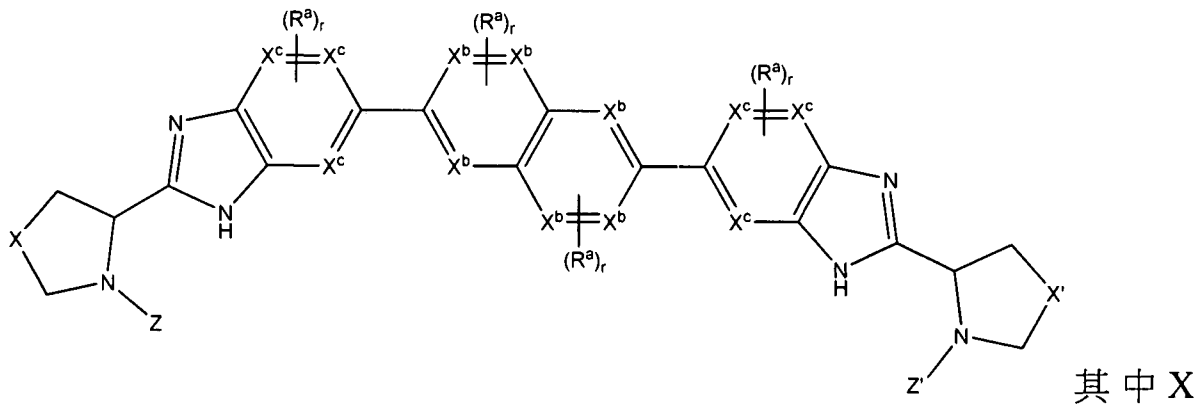
本發明化合物包括IIIe之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第十實施例中，化合物具有式IIIIf：



本發明化合物包括IIIf之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

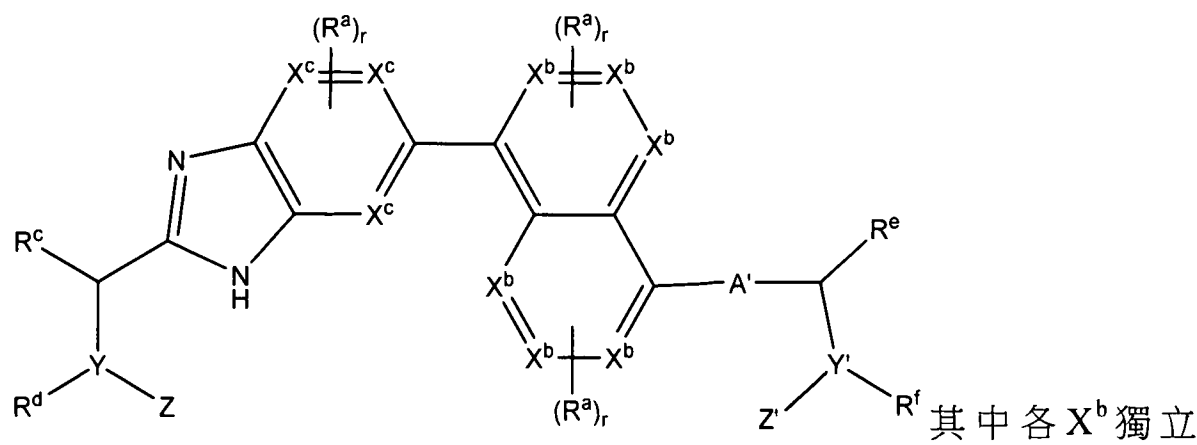
在第三態樣之第十一實施例中，化合物具有式IIIg：



及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括IIIg之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第十二實施例中，化合物具有式IIIh：



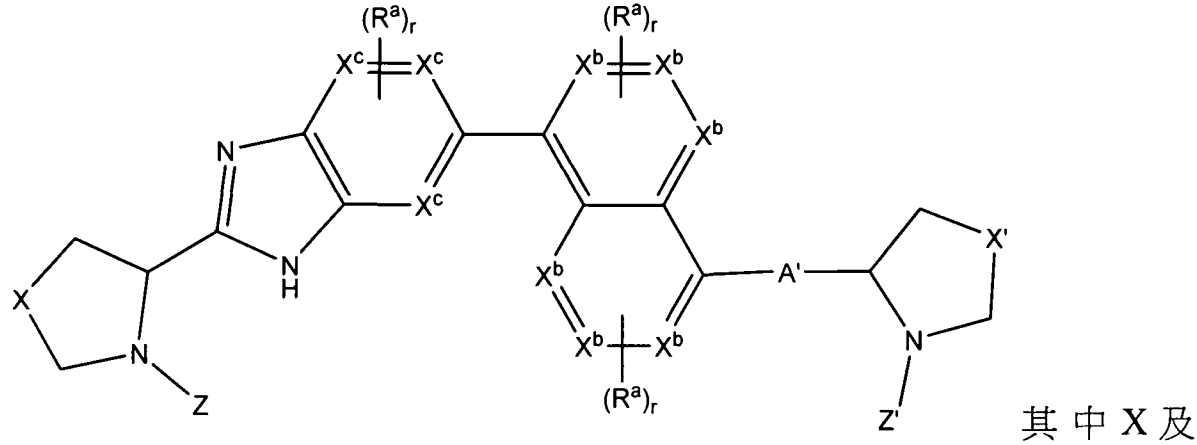
地為C或N。

本發明化合物包括IIIh之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第十三實施例中，化合物具有式IIIh，其中A'為

或。

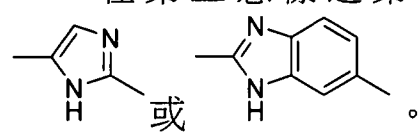
在第三態樣之第十四實施例中，化合物具有式IIIi：



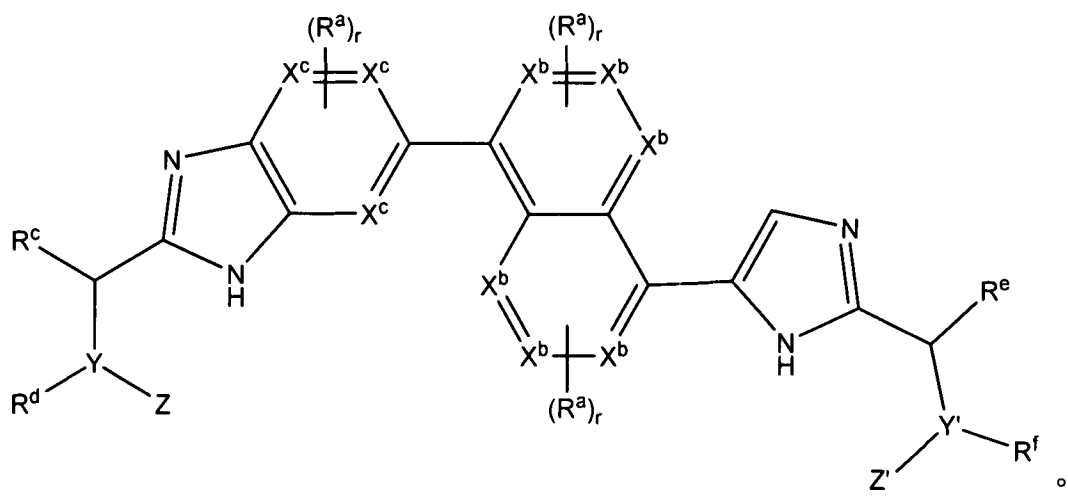
X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括IIIi之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第十五實施例中，化合物具有式IIIi，其中A'為

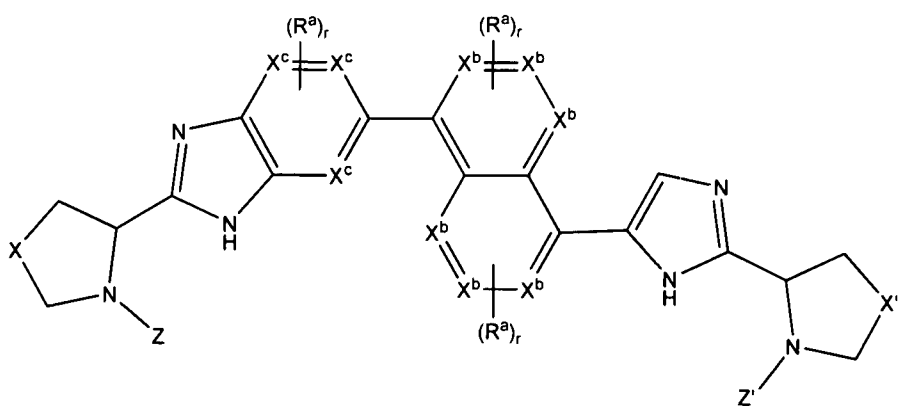


在第三態樣之第十六實施例中，化合物具有式IIIj：



本發明化合物包括IIIj之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第十七實施例中，化合物具有式IIIk：

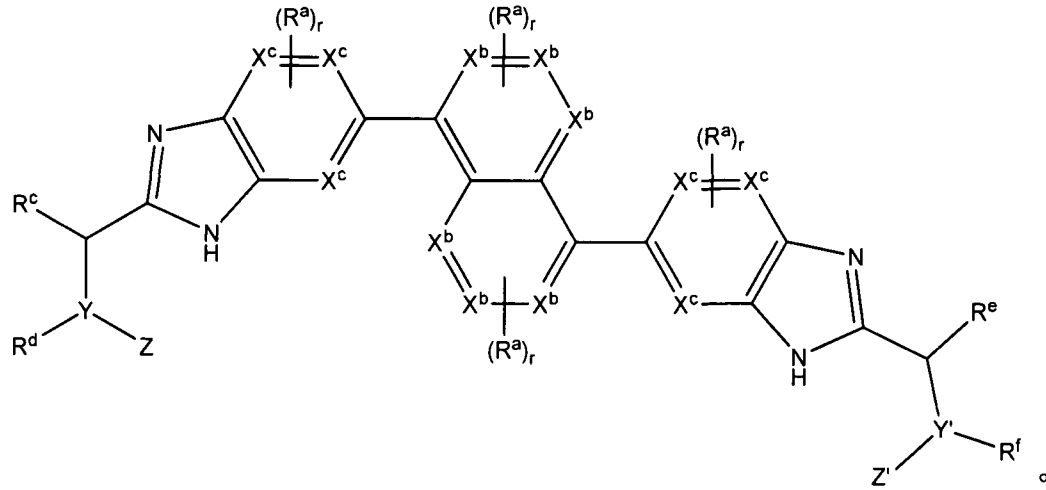


其中X及X'各獨立地選自由以下組成之群：

一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

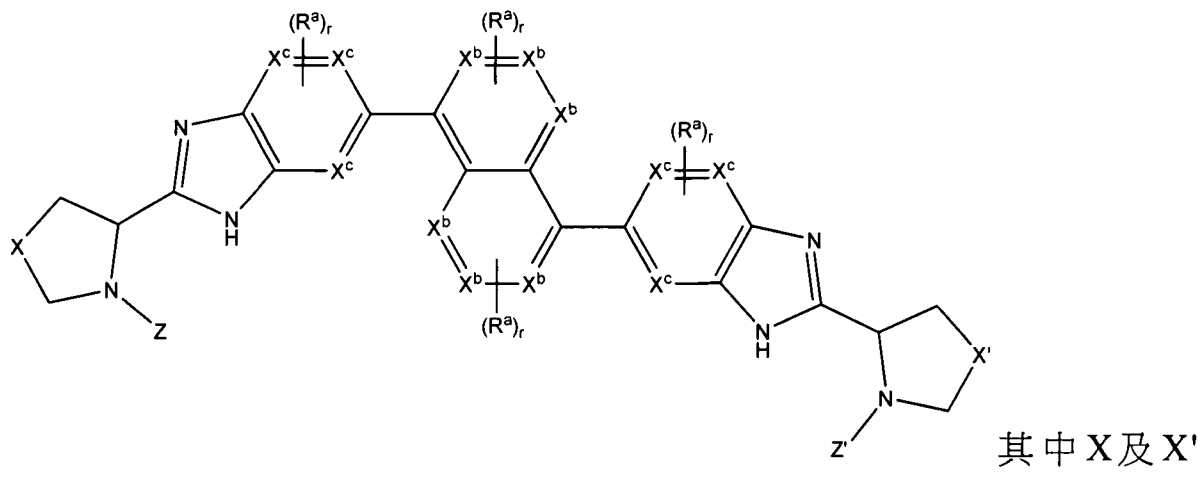
本發明化合物包括IIIk之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第十八實施例中，化合物具有式III l：



本發明化合物包括III l之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第十九實施例中，化合物具有式III m：

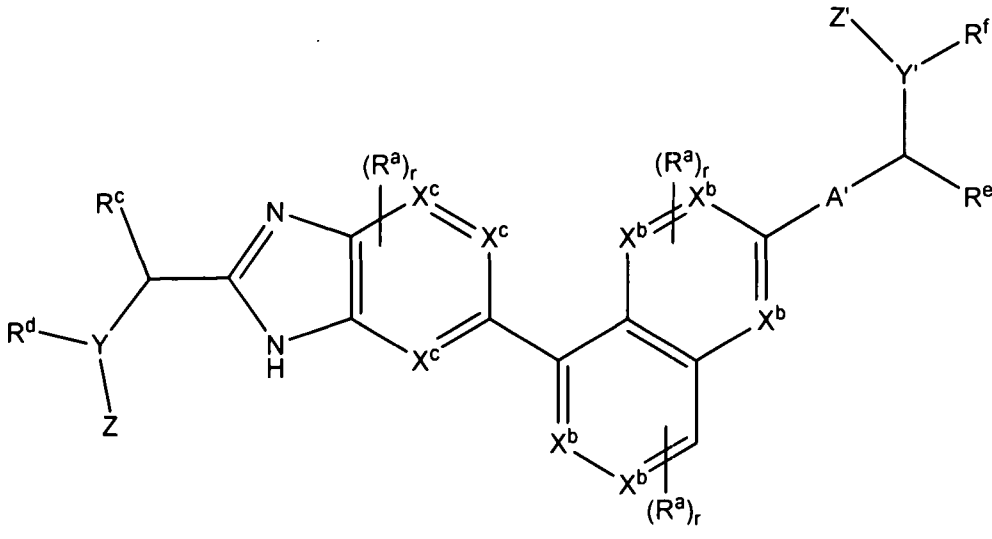


各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及 -CH₂N(R¹)-，其中 R¹ 係選自由以下組成之群：氫、C₁ 至 C₈ 烷基、C₁ 至 C₈ 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括III m之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映

異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第二十實施例中，化合物具有式IIIIn：

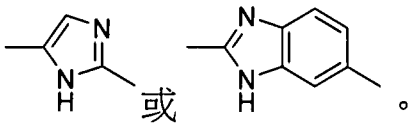


其中各 X^b

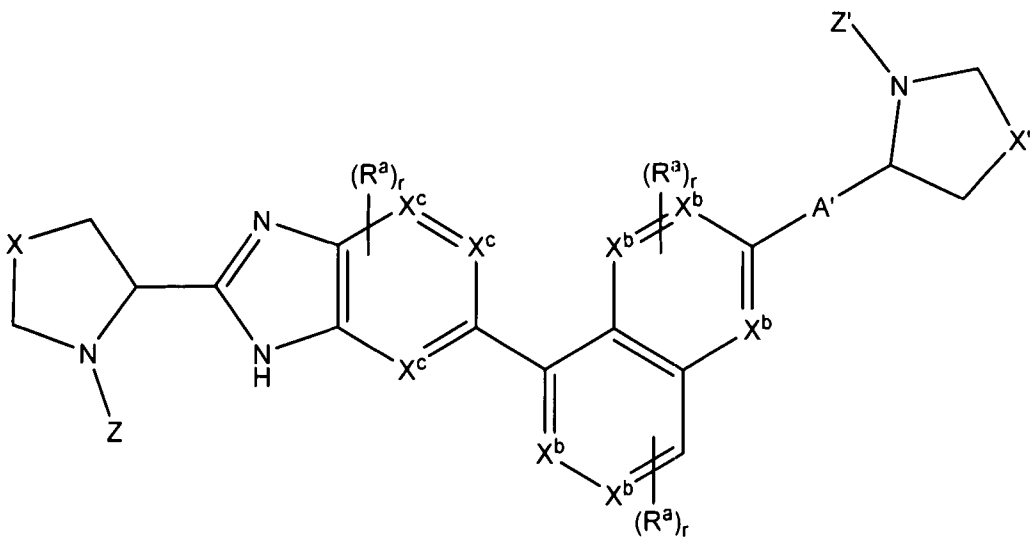
獨立地為C或N。

本發明化合物包括IIIIn之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第二十一實施例中，化合物具有式IIIIn，其中A'為



在第三態樣之第二十二實施例中，化合物具有式IIIlo：



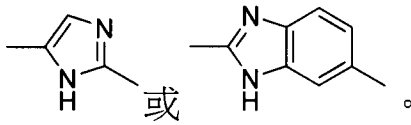
其中 X

及 X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-

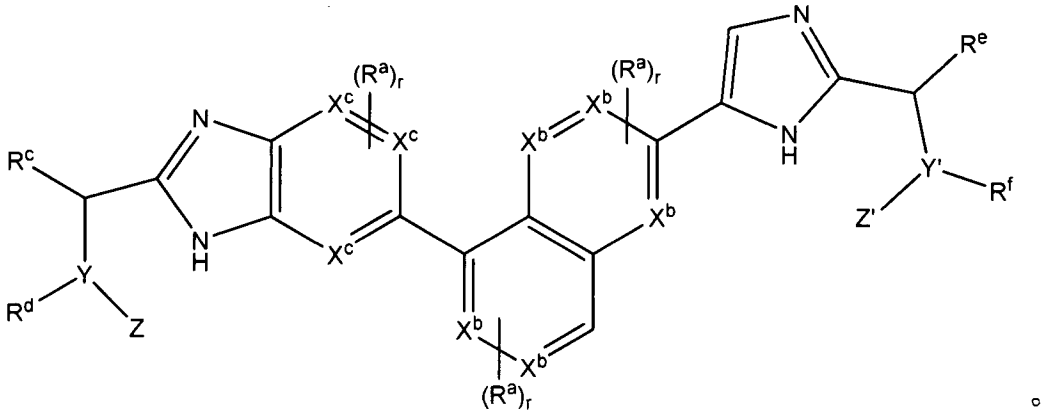
CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括IIIo之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第二十三實施例中，化合物具有式IIIo，其中A'為

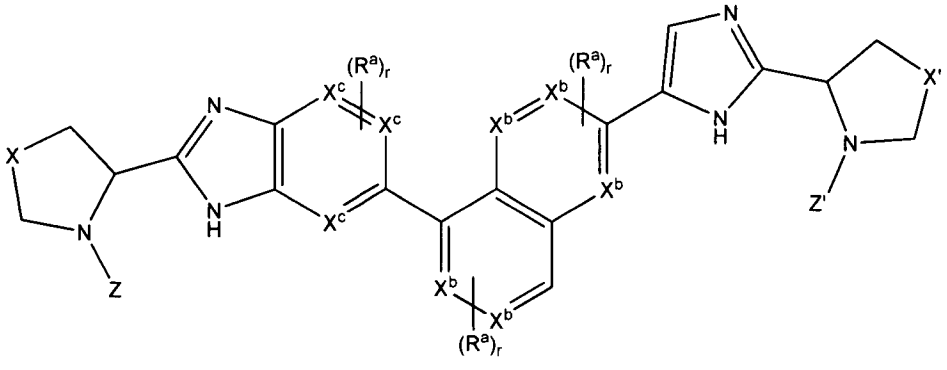


在第三態樣之第二十四實施例中，化合物具有式IIIp：



本發明化合物包括IIIp之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第三態樣之第二十五實施例中，化合物具有式IIIq：

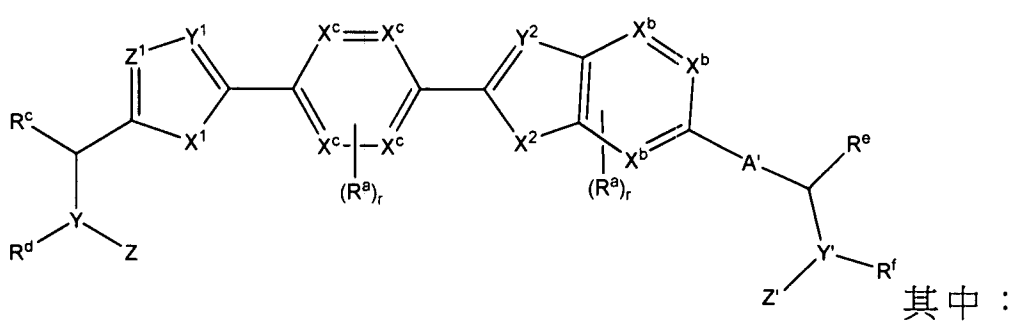


其中X及X'各

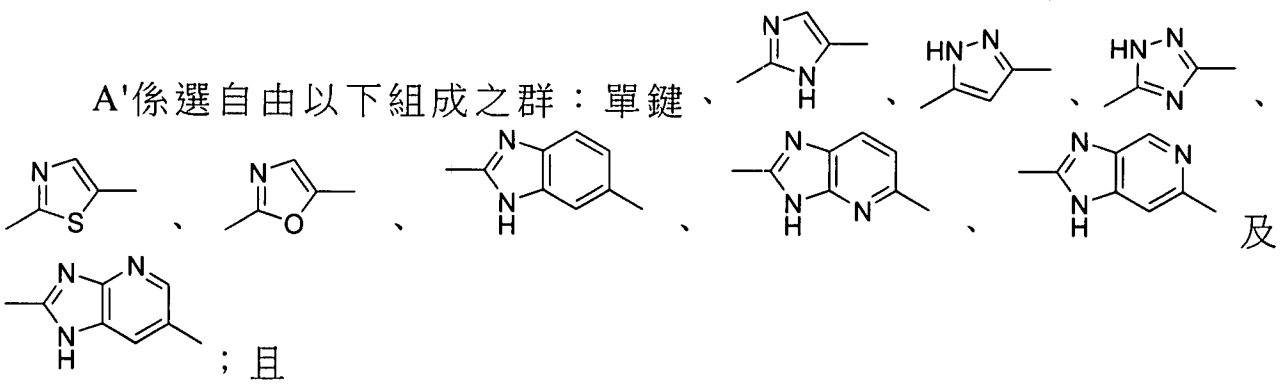
獨立地選自由以下組成之群：一鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ 、 $-\text{CH=CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1.2}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{1.2}-$ 及 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)-$ ，其中 R^1 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷酯基、烷氧羰基、胺甲酯基及經取代之磺酯基。

本發明化合物包括IIIq之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在本發明之第四態樣中，化合物具有式IV：



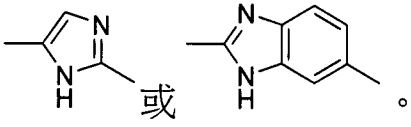
其中：



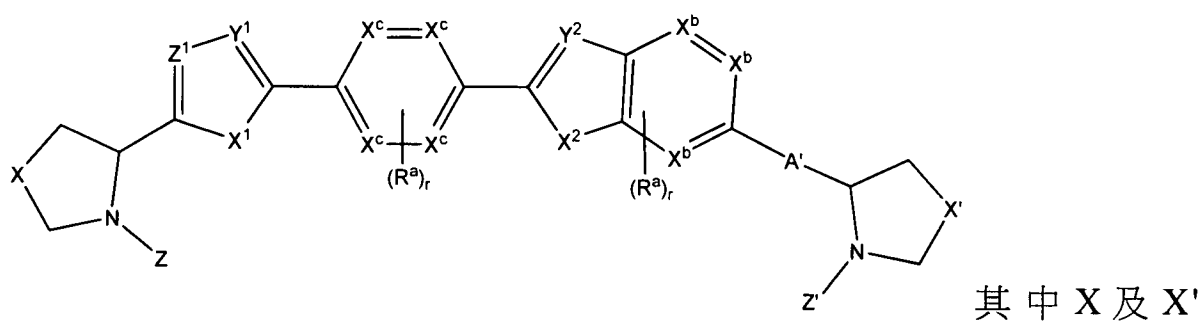
各 X^b 及 X^c 獨立地為C或N。

本發明化合物包括IV之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第四態樣之第一實施例中，化合物具有式IV，其中A'為



在第四態樣之第二實施例中，化合物具有式IVa：



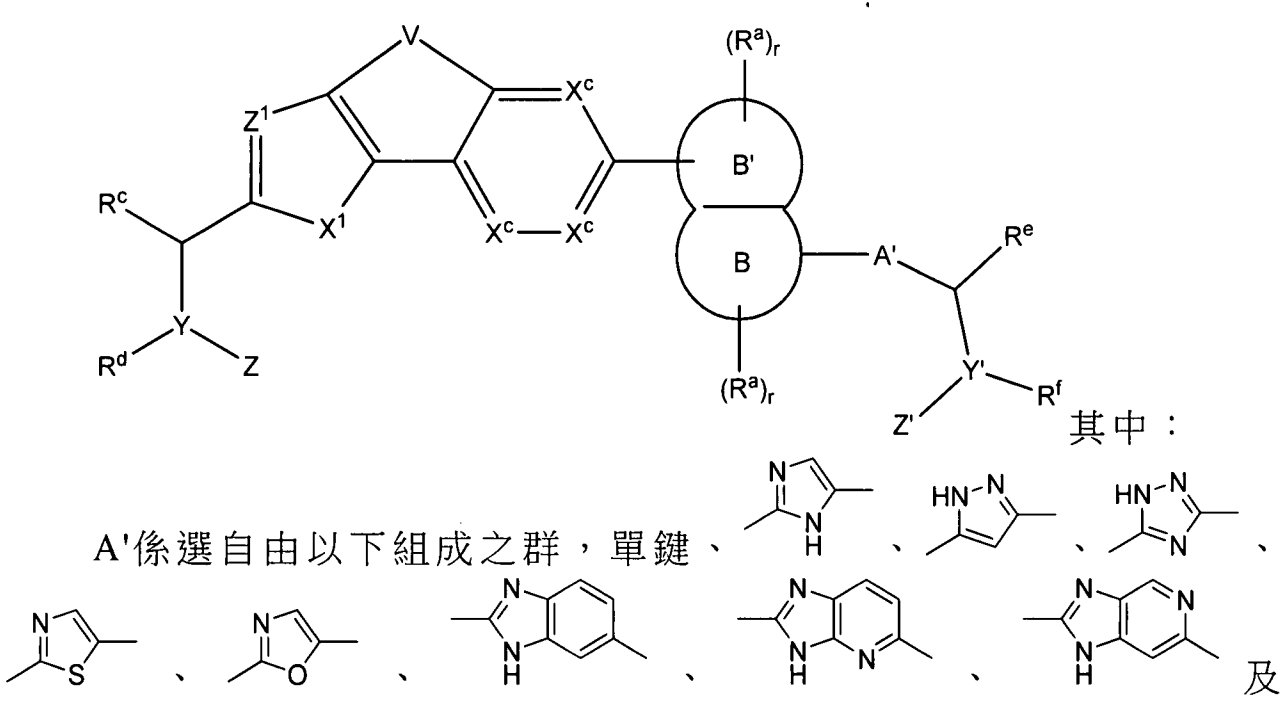
各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

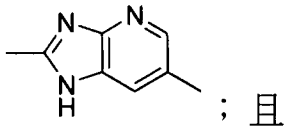
本發明化合物包括IVa之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第四態樣之第三實施例中，化合物具有式IVa，其中A'為

或

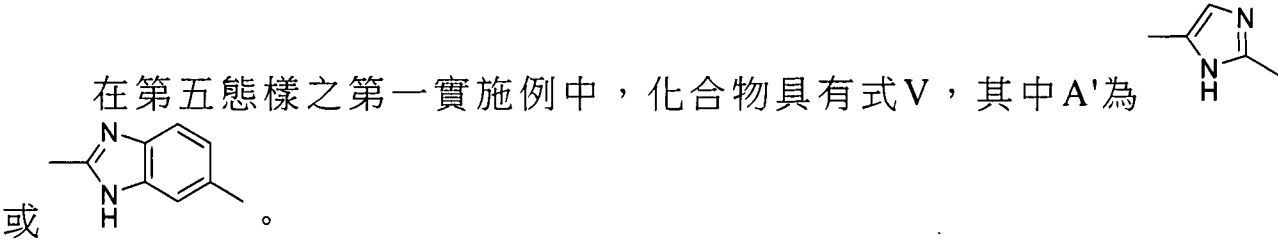
在本發明之第五態樣中，化合物具有式V：



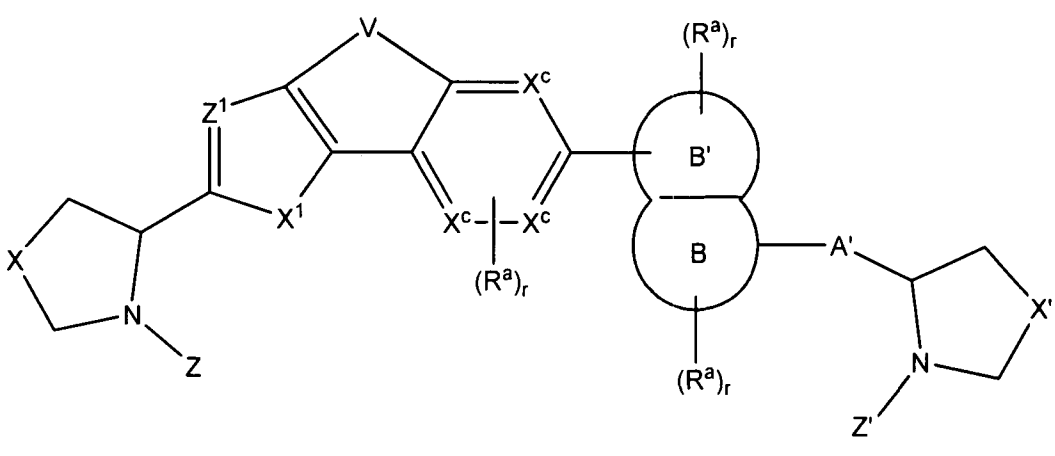


各X^c獨立地為C或N，限制條件為不超過2個X^c為N。

本發明化合物包括V之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。



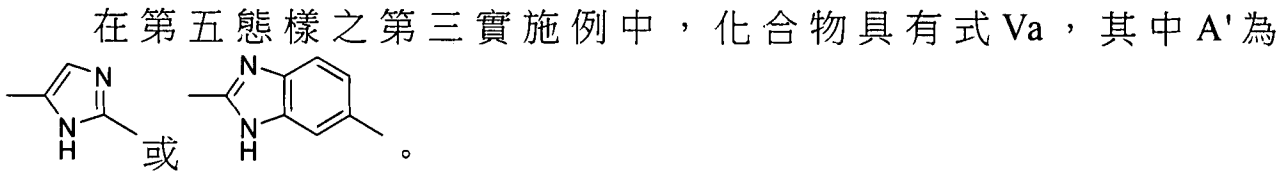
在第五態樣之第二實施例中，化合物具有式Va：



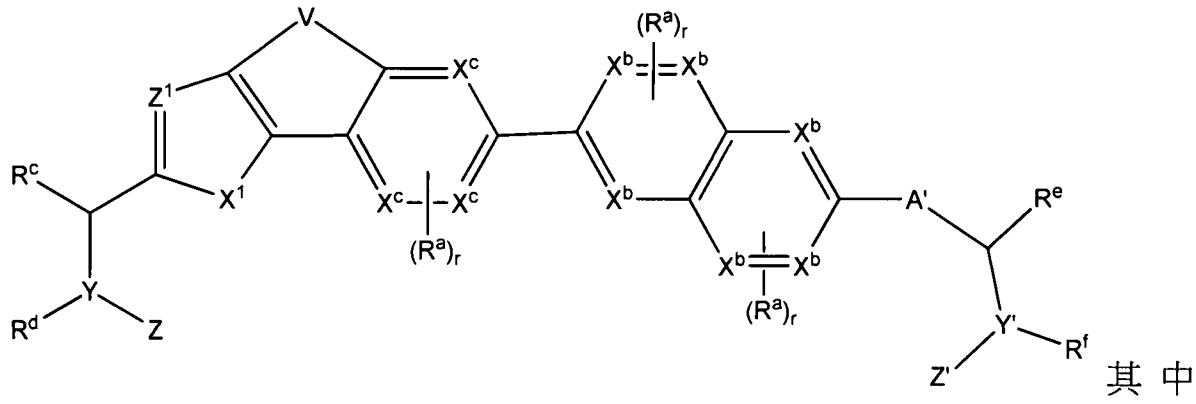
其中X

及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括Va之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。



在第五態樣之第四實施例中，化合物具有式Vb：



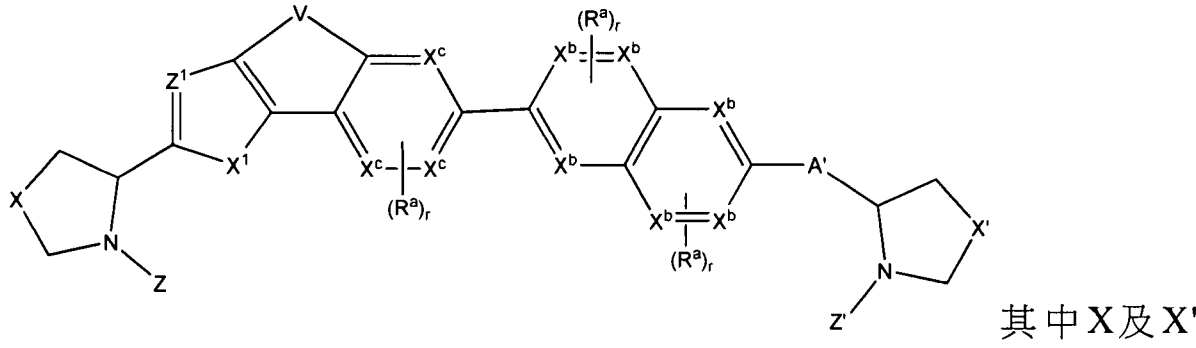
各X^b獨立地為C或N。

本發明化合物包括Vb之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第五態樣之第五實施例中，化合物具有式Vb，其中A'為

或。

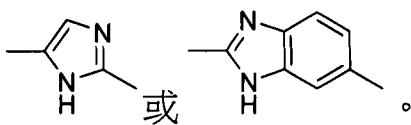
在第五態樣之第六實施例中，化合物具有式Vc：



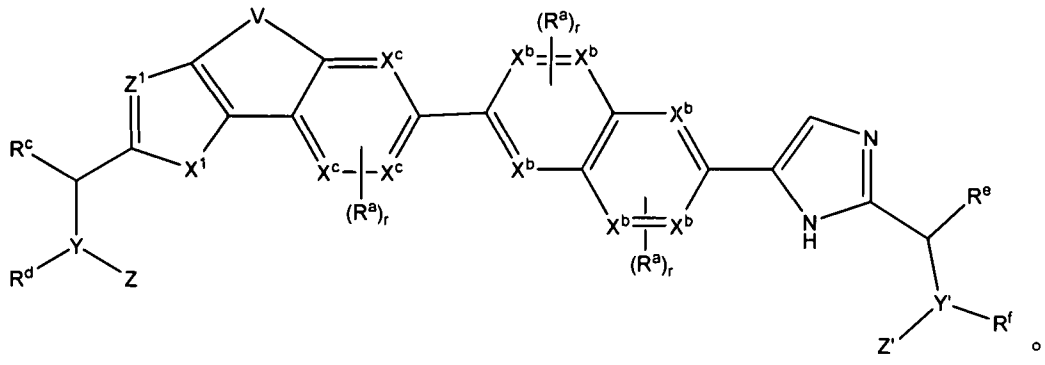
各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括Vc之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第五態樣之第七實施例中，化合物具有式Vc，其中A'為

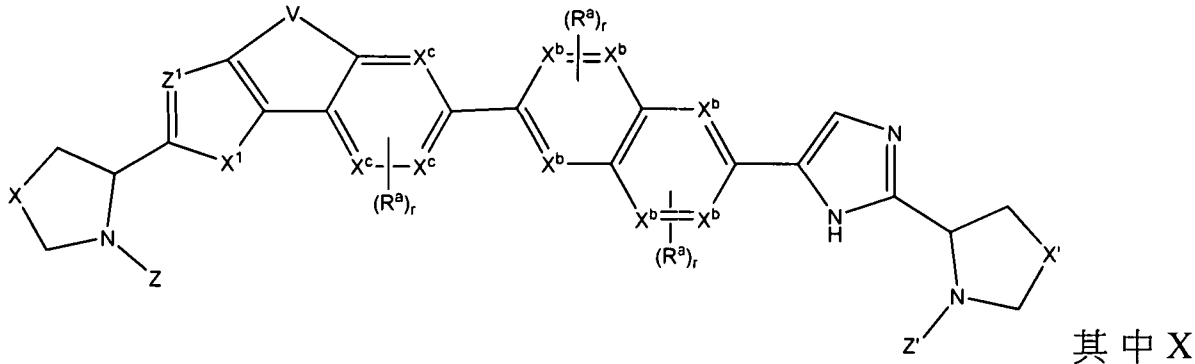


在第五態樣之第八實施例中，化合物具有式Vd：



本發明化合物包括Vd之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在第五態樣之第九實施例中，化合物具有式Ve：



及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

本發明化合物包括Ve之醫藥學上可接受之鹽以及其光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物。

在本發明之第六態樣中，在第二至第五態樣中任一者之任何化合物中， R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 各獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基及 C_1 至 C_8 雜烷基，其中，

各雜原子在存在時獨立地為N、O或S，

R^c 與 R^d 視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至6員雜環稠合，且

R^e 與 R^f 視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至6員雜環稠合。

在第六態樣之第一實施例中， R^c 與 R^d 或 R^e 與 R^f 連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至6員雜環稠合。

在第六態樣之第二實施例中， R^c 與 R^d 及 R^e 與 R^f 兩者皆連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至6員雜環稠合。

在本發明之第七態樣中，若在本發明任一其他態樣中皆存在，則各 R^a 獨立地為-CN、-OCHF₂、-OCF₃、-CF₃或-F。

在本發明之第八態樣中，若在任一其他態樣之任何化合物中皆存在，則Y及Y'中之一者為N。

在第八態樣之第一實施例中，Y及Y'皆為N。

在本發明之第九態樣中，任何先前態樣中之Z及Z'各為1-3個胺基酸。

在第九態樣之第一實施例中，胺基酸為D構型。

在本發明之第十態樣中，任何先前態樣中之Z及Z'各獨立地選自由-[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸、-U-(CR⁴₂)_t-R⁸及-[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-O-(CR⁴₂)_t-R⁸組成之群。

在第十態樣之第一實施例中，Z及Z'皆為-[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸。

在第十態樣之第二實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為-U-

$(\text{CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

在第十態樣之第三實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

在第十態樣之第四實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $\text{-[C(O)-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t]\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

在第十態樣之第五實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

在第十態樣之第六實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $\text{-[C(O)-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t]\text{-C(O)-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

在第十態樣之第七實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-(CR}^4_2)_t\text{-C(O)-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

在第十態樣之第八實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

在第十態樣之第九實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_n\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_n\text{-C(O)-R}^{81}$ 。

在第十態樣之第十實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_n\text{-NR}^7\text{-C(O)-R}^{81}$ 。

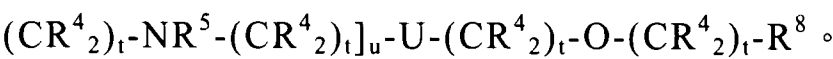
在第十態樣之第十一實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_n\text{-NR}^7\text{-(CR}^4_2)_n\text{-C(O)-O-R}^{81}$ 。

在第十態樣之第十二實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_n\text{-NR}^7\text{-C(O)-O-R}^{81}$ 。

在第十態樣之第十三實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $\text{-U-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

在第十態樣之第十四實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 $\text{-C(O)-(CR}^4_2)_t\text{-R}^8$ 。

在第十態樣之第十五實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為 -[U-



在第十態樣之第十六實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為-U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_t-U-(CR⁴₂)_t-O-(CR⁴₂)_t-R⁸。

在第十態樣之第十七實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為-C(O)-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_t-C(O)-(CR⁴₂)_t-O-(CR⁴₂)_t-R⁸。

在第十態樣之第十八實施例中，Z及Z'中之一者或兩者為-U-(CR⁴₂)_t-O-(CR⁴₂)_t-R⁸。

一般合成

以下流程例示一些用於製備本發明所包括之化合物及其類似物的合成途徑。熟習此項技術者應瞭解，亦可使用替代途徑來實現相同及類似官能化中間物及目標分子。用於指定轉換之替代試劑亦為可能的。

本申請案全文中使用以下縮寫：

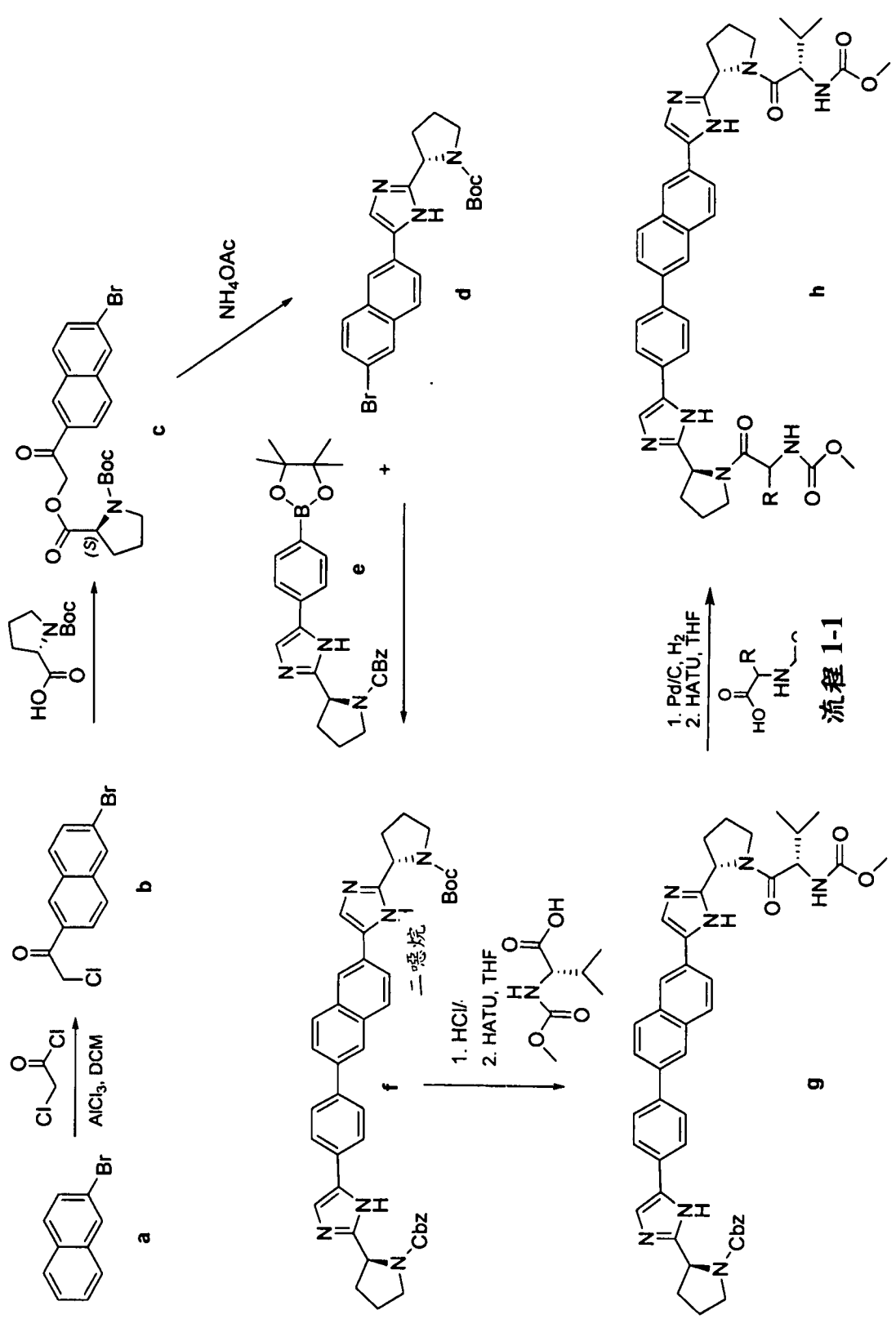
ACN	乙腈
aq	水溶液
Bn	苯甲基
BnOH	苯甲醇
Boc	第三丁氧羰基
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIEA(DIPEA)	二異丙基乙胺
DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙醯胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DMTMM	氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉鎘

DPPA	二苯基磷醯基疊氮化物
DTT	二硫蘇糖醇
EDC	乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EDCI	1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]碳化二亞胺鹽酸鹽
EDTA	乙二胺四乙酸
ESI	電噴霧電離
Et ₃ N、TEA	三乙胺
EtOAc、EtAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	公克
h	小時
HBTU	六氟磷酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎂
HOBt	1-羥基苯并三唑
IC ₅₀	引起所量測活性50%降低之抑制劑濃度
LAH	氫化鋰鋁
LDA	二異丙基胺基鋰
LCMS	液相層析質譜
MeI	碘代甲烷
MeOH	甲醇
min	分鐘
mmol	毫莫耳
NMM	4-甲基嗎啉
NMP	N-甲基吡咯啉酮
PG	保護基
PTT	苯基三甲基三溴化物
Py	吡啶

rt	室溫
TEA	三乙胺
Tf	三氟甲烷磺酸鹽
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析

下文所用之試劑及溶劑可自諸如 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, USA)之商業來源獲得。在Bruker 400 MHz 或500 MHz NMR質譜儀上記錄¹H-NMR光譜。有效峰以以下順序製表：多重性(s，單峰；d，雙重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br s，寬單峰)、以赫茲(Hz)計之偶合常數及質子數。在Hewlett-Packard 1100 MSD電噴霧質譜儀上使用HP1 100 HPLC用於樣本傳遞來進行電噴霧電離(ESI)質譜分析。質譜結果以質量與電荷之比率形式，繼之以各離子相對豐度(括號中)或含有最常見原子同位素之M+H(或如所述M-H)離子之單獨m/z值報導。在所有情形下，同位素圖譜與預期化學式相對應。通常，將分析物以0.1 mg/mL溶解於甲醇中，且5 μL與傳遞溶劑一起灌注至自100至1500道爾頓(dalton)掃描之質譜儀中。所有化合物可使用乙腈/H₂O梯度(10%-90%)(含0.1%甲酸的H₂O中之乙腈)作為傳遞溶劑以正ESI模式分析。下文提供之化合物亦可使用乙腈/H₂O中之2 mM NH₄OAc作為傳遞溶劑以負ESI模式分析。使用裝備有對掌性HLPC管柱(ChiralPak AD, 4.6 mm×150 mm)且使用5:95異丙醇-己烷作為移動相進行同溶劑溶離的Hewlett-Packard Series 1050系統測定對映異構純度。

使用來自Cambridge Soft Inc.之ChemDraw程式命名化合物。



實例1-合成式IIc化合物

流程1-1描述具有對稱及不對稱官能化末端之目標分子及其類似物之製備。

步驟a. 在0°C下，向2-溴萘**a**(62.0 g, 300 mmol)於DCM(1 L)中之溶液中添加AlCl₃(44.0 g, 330 mmol)及2-氯乙醯氯(34.0 g, 330 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物1小時，且接著添加H₂O(500 mL)並萃取。有機層以H₂O洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，在減壓下蒸發獲得80 g粗產物，將其藉由自10% EtOAc-己烷(v/v)中再結晶純化獲得呈白色固體狀之**b**(28 g, 36%產率)：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H) ppm；LCMS (ESI) *m/z* 282.9 (M+H)⁺。

步驟b. 向**b**(28.0 g, 100 mmol)於DCM(500 mL)中之溶液中添加N-Boc-L-Pro-OH(24.7 g, 115 mmol)及Et₃N(70.0 mL, 500 mmol)，且在室溫下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮混合物獲得粗**c**，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI) *m/z* 462.1 (M+H)⁺。

步驟c. 向**c**(46.0 g, 100 mmol)於甲苯(500 mL)中之溶液中添加NH₄OAc(77 g, 1.0 mol)，且在110°C下攪拌混合物隔夜，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc 1:1(v/v))純化所得殘餘物獲得呈黃色固體狀之**d**(30 g, 68%產率)：LC-MS (ESI) *m/z* 442.1 (M+H)⁺。

步驟d. 向**d**(10.0 g, 23.0 mmol)於無水DME(200 mL)及等莫耳濃度酞酸酯**e**中之溶液中添加PPh₃(1.2 g, 4.6 mmol)、Pd(PPh₃)₄(1.6 g, 2.3 mmol)及2.0 M Na₂CO₃溶液。混合物在氬氣下回流隔夜。在減壓下移除有機溶劑，且以H₂O處理殘餘物，以EtOAc(2×200 mL)萃取。乾燥經合併有機相，過濾且在真空中濃縮獲得殘餘物，其藉由矽膠管柱

層析(石油醚/EtOAc 3:1(v/v))純化獲得呈黃色固體狀之**f**(10 g, 96%產率)。LC-MS (ESI): m/z 709.3 ($M+H$)⁺。

步驟e. 向**f**(150 mg, 0.29 mmol)於二噁烷(3 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加二噁烷中之4.0 N HCl(3 mL)。在室溫下攪拌混合物4小時，且接著濃縮獲得微黃色固體(134 mg)，其直接用於下一步驟中。將殘餘物(134 mg, 0.290 mmol)懸浮於THF(5 mL)中，且添加DIPEA(0.32 mL)，且隨後添加N-甲氧羰基-L-Val-OH(151 mg, 0.860 mmol)。攪拌15分鐘後，添加HATU(328 mg, 0.860 mmol)，且在室溫下再攪拌混合物2小時，且接著濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得**g**(40 mg, 19%產率)。



步驟a.參看流程1-2，向化合物**3**(2.0 g, 4.5 mmol)於二噁烷(25 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4.0 N HCl(25 mL)。在室溫下攪拌4小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得微黃色固體(2.1 g)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

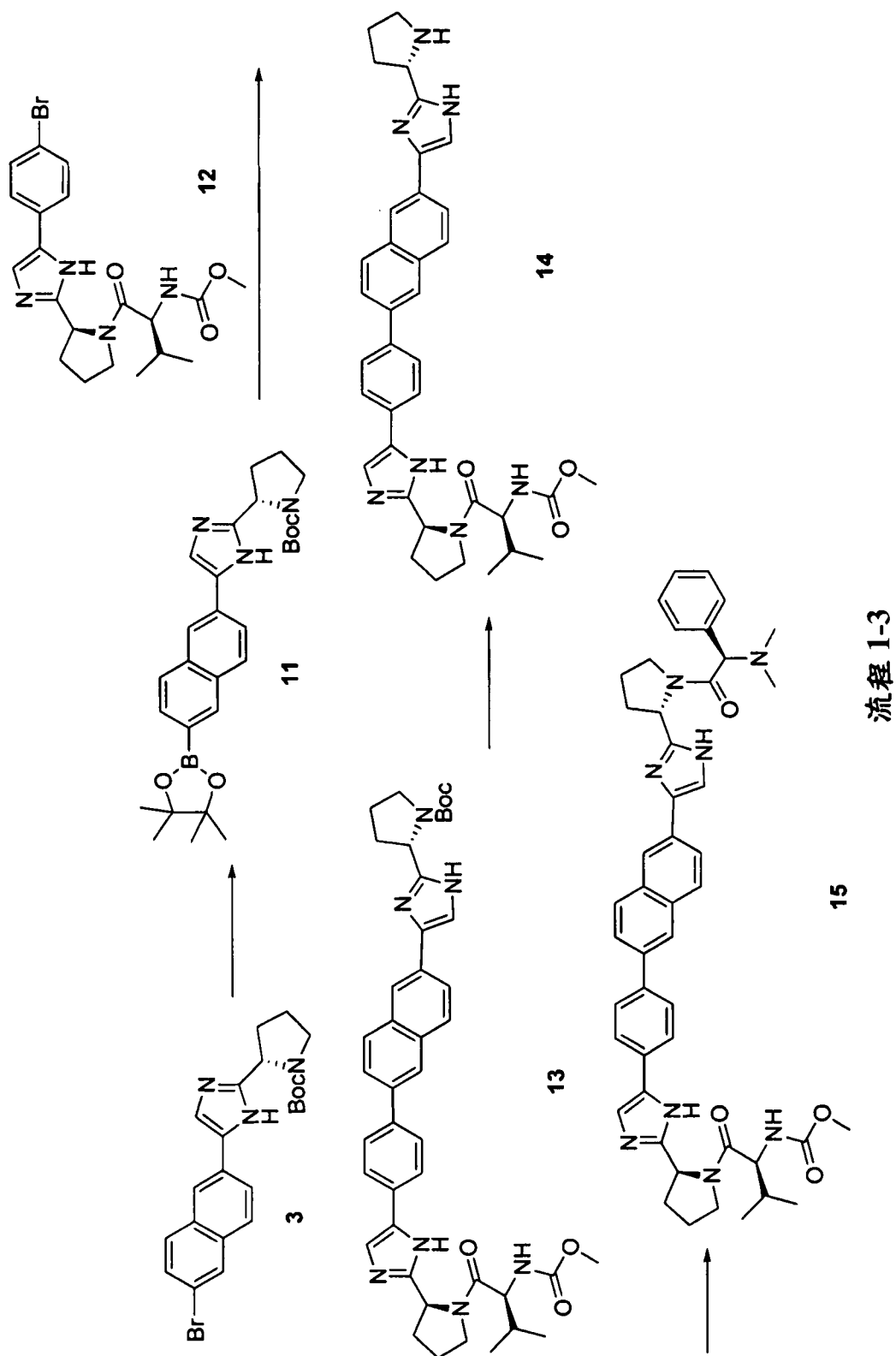
步驟b.向步驟a之殘餘物(4.5 mmol)中添加DMF(25 mL)，隨後添加DIPEA(3.7 mL, 22.5 mmol)及N-甲基氨基甲酸酯基-L-纈胺酸(945 mg, 5.4 mmol)。在室溫下攪拌15分鐘後，向H₂O(400 mL)中緩慢添加反應混合物。過濾所沈澱之白色固體，且乾燥獲得化合物**6**(2.2 g, 98%產率)。LC-MS (ESI): m/z 499.1 (M+H)⁺。

步驟c.向化合物**6**(800 mg, 1.6 mmol)、化合物**7**(718 mg, 1.6 mmol)及NaHCO₃(480 mg, 5.7 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(15 mL)及H₂O(5 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(59 mg, 0.08 mmol)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物。在20%甲醇/CHCl₃(100 mL)與H₂O(100 mL)之間分配殘餘物。分離有機相，且水相再次以20%甲醇/CHCl₃(100 mL)萃取。隨後以鹽水洗滌經合併有機相，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=15:1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**8**(1.0 g, 85%產率)。LC-MS (ESI): m/z 732.4 (M+H)⁺。

步驟d.向化合物**8**(200 mg, 0.27 mmol)於二噁烷(3.0 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(3.0 mL)。在室溫下攪拌2小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物以定量產率獲得HCl鹽，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟e.向鹽(0.27 mmol)於DMF(5.0 mL)中之溶液中添加DIPEA(0.47 mL, 2.7 mmol)，隨後添加N,N-二甲基-D-苯基甘胺酸(59 mg, 0.33 mmol)及HATU(125 mg, 0.33 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，在H₂O與DCM之間分配反應混合物。以H₂O及鹽水相繼洗滌有機

相，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得化合物**9**。LC-MS (ESI): *m/z* 793.4 (M+H)⁺。

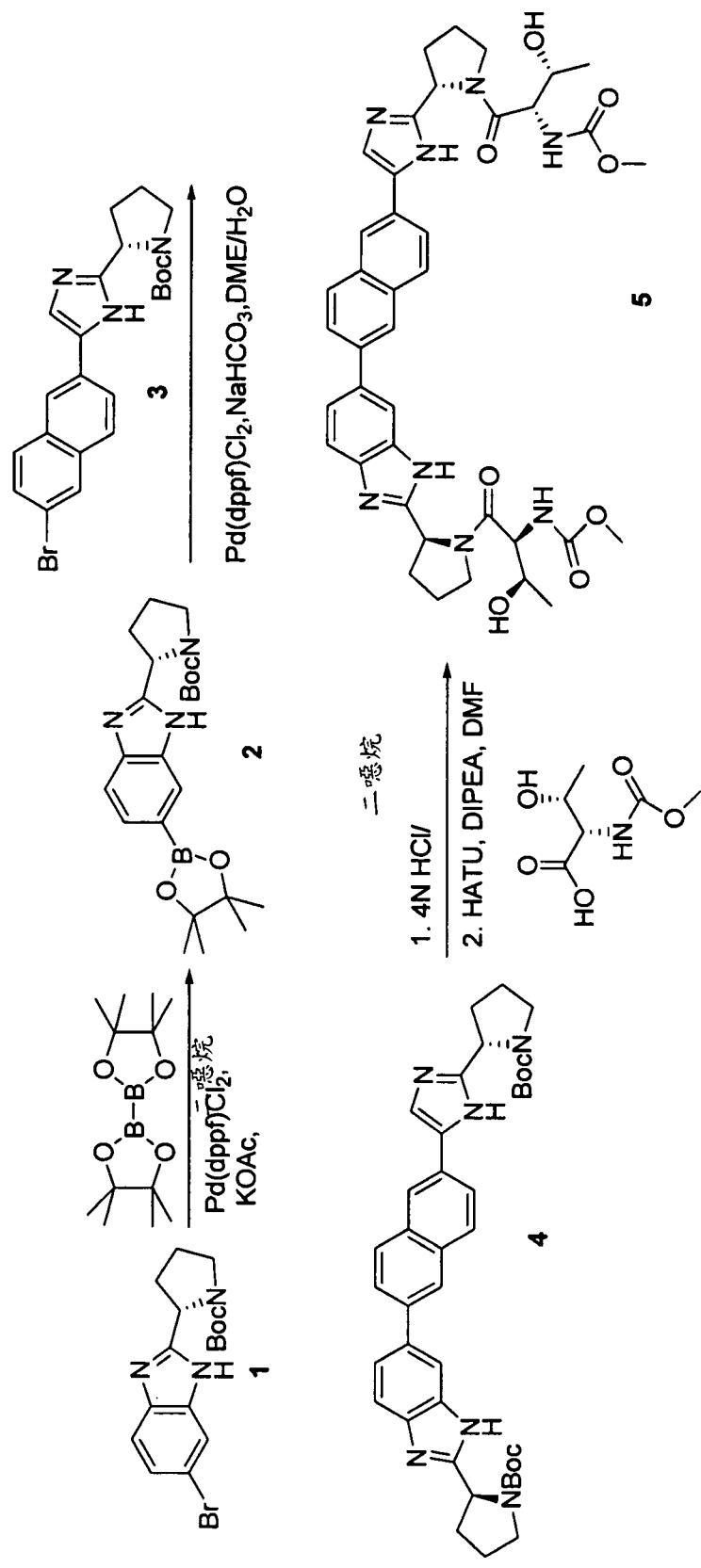


步驟a.向化合物**3**(3.2 g, 7.2 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(3.86 g, 15.2 mmol)及KOAc(1.85 g, 18.8 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(440 mg, 0.6 mmol)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌3小時後，濃縮反應混合物。以矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=2/1(v/v))純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**11**(2.8 g, 80%產率)。LC-MS (ESI): m/z 490.3 (M+H)⁺。

步驟b.向化合物**11**(626 mg, 1.27 mmol)、化合物**12**(570 mg, 1.27 mmol)及NaHCO₃(420 mg, 4.99 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(30 mL)及H₂O(10 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(139 mg, 0.19 mmol)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物。在20%甲醇/CHCl₃(100 mL)與H₂O(100 mL)之間分配殘餘物。再次以20%甲醇/CHCl₃(100 mL)萃取水相。隨後以鹽水洗滌經合併有機相，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=2/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**13**(635 mg, 68%產率)。LC-MS (ESI): m/z 732.4 (M+H)⁺。

步驟c.向化合物**13**(200 mg, 0.27 mmol)於二噁烷(3.0 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(3.0 mL)。在室溫下攪拌2小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物以定量產率獲得化合物**14**之HCl鹽，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟d.向鹽(0.27 mmol)於DMF(5.0 mL)中之溶液中添加DIPEA(0.47 mL, 2.7 mmol)，隨後添加N,N-二甲基-D-苯基甘胺酸(59 mg, 0.33 mmol)及HATU(125 mg, 0.33 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，在H₂O與DCM之間分配反應混合物。隨後以H₂O及鹽水洗滌有機相，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得化合物**15**。LC-MS (ESI): m/z 793.4 (M+H)⁺。



流程 2-1

實例2-合成式IIIe化合物

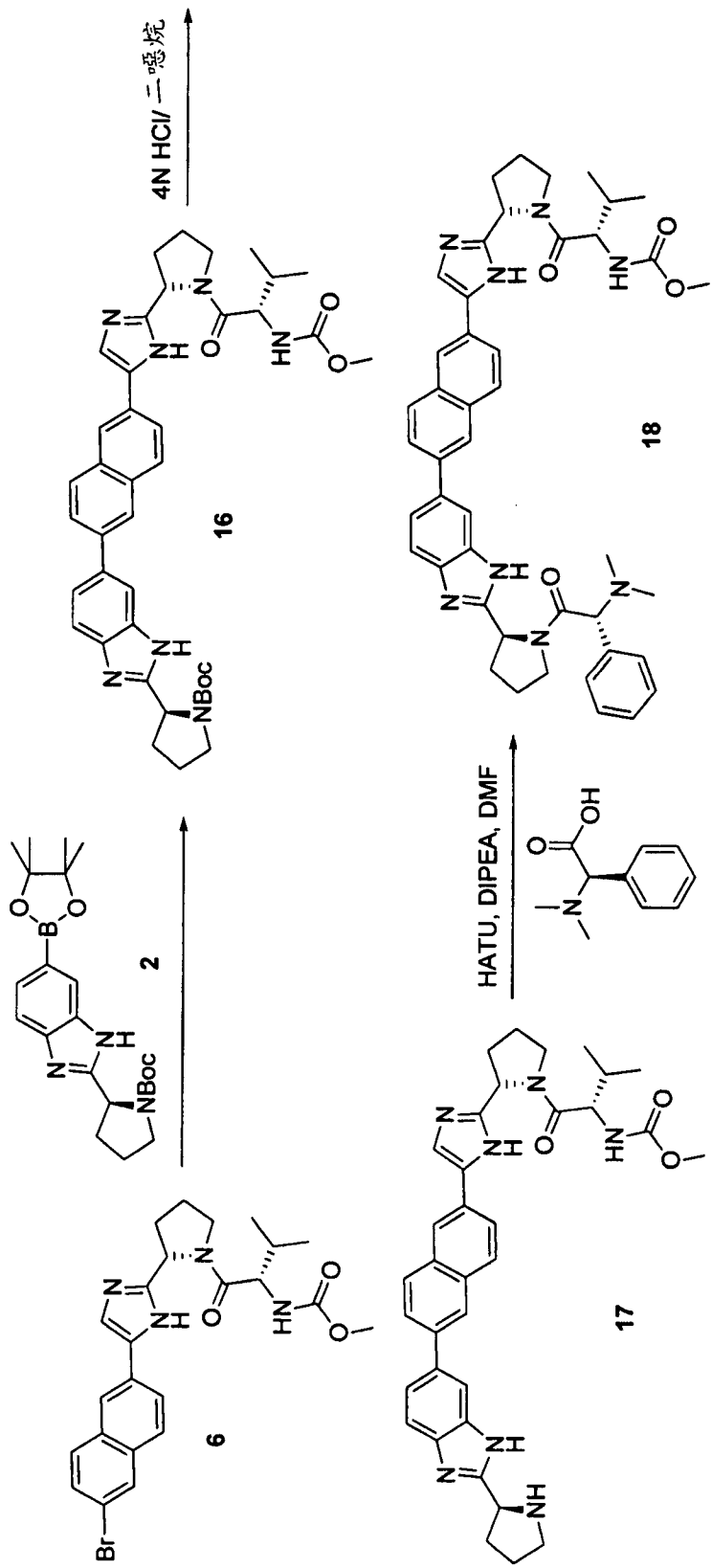
步驟a. 參看流程2-1，向化合物1(5.05 g，13.8 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(7.1 g，27.9 mmol)及KOAc(3.2 g，32.5 mmol)於1,4-二噁

烷(100 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(400 mg, 0.5 mmol)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌3小時後，濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=2/1(v/v))純化殘餘物獲得呈灰色固體狀之化合物2(3.0 g, 53%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 414.2 (M+H)⁺。

步驟b. 向化合物2(522 mg, 1.26 mmol)、化合物3(500 mg, 1.13 mmol)及NaHCO₃(333 mg, 3.96 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(30 mL)及H₂O(10 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(74 mg, 0.1 mmol)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物。在20%甲醇/CHCl₃(100 mL)與H₂O(100 mL)之間分配殘餘物。分離有機相，且水相再次以20%甲醇/CHCl₃(100 mL)萃取。隨後以鹽水洗滌經合併有機相，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH=50:1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物4(450 mg, 55%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 649.3 (M+H)⁺。

步驟c. 向化合物4(160 mg, 0.25 mmol)於二噁烷(2.0 mL)中之經攪拌溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(2.0 mL)。在室溫下攪拌3小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物以定量產率獲得HCl鹽，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟d. 向上述鹽(0.25 mmol)於DMF(4.0 mL)中之溶液中添加DIPEA(0.44 mL, 2.5 mmol)，隨後添加N-甲基氨基甲酸酯基-L-蘇胺酸(110 mg, 0.62 mmol)及HATU(240 mg, 0.63 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，在H₂O與DCM之間分配反應混合物。隨後以H₂O及鹽水洗滌有機相，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得呈白色粉末狀之化合物5。LC-MS (ESI): *m/z* 767.3 (M+H)⁺。

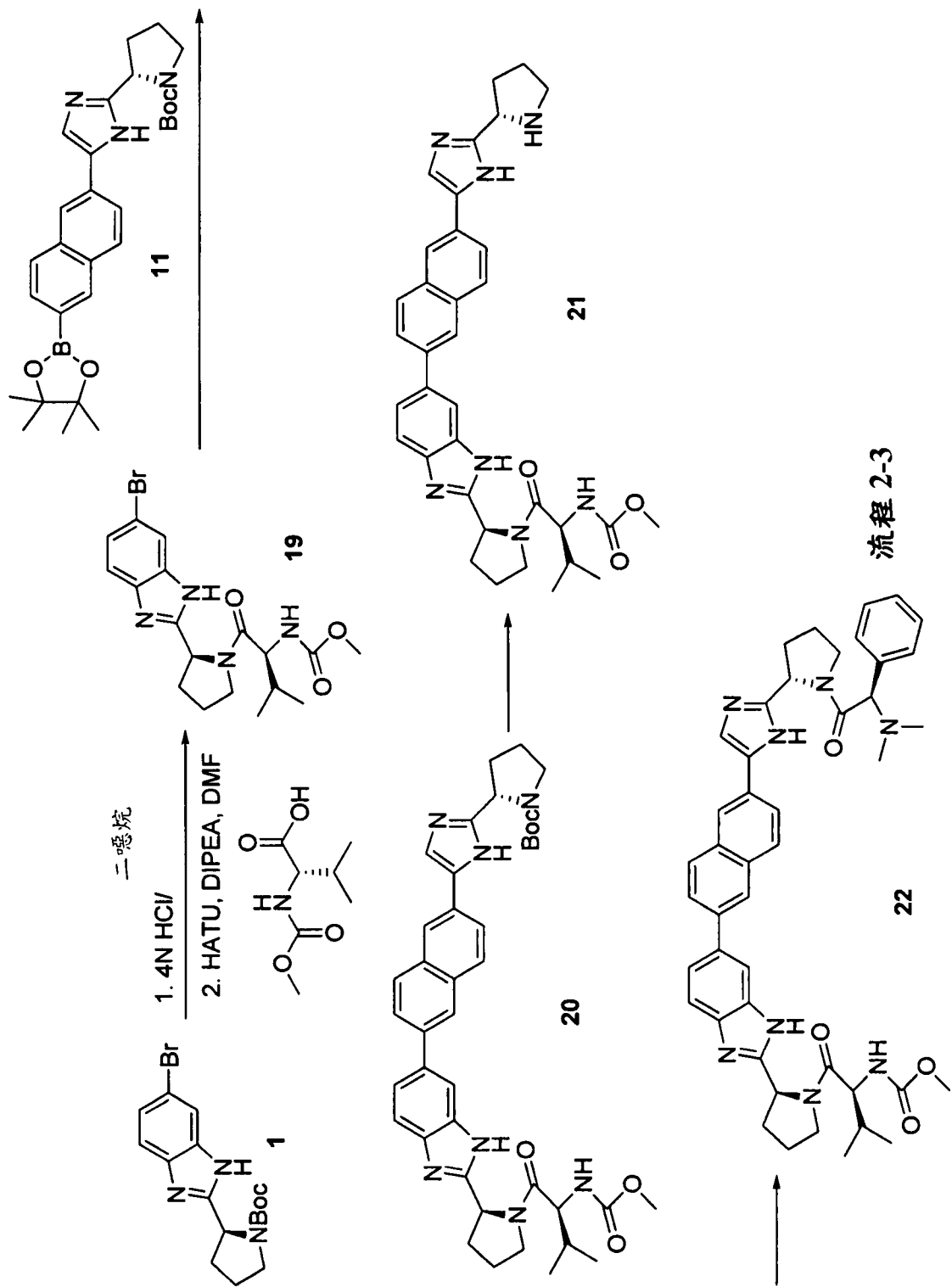


流程 2-2

步驟 a. 參看流程 2-2，向化合物 **2** (1.16 g, 2.32 mmol)、化合物 **6** (1.40 g, 3.39 mmol) 及 NaHCO_3 (823 mg, 9.8 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (30 mL) 及 H_2O (10 mL) 中之混合物中添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (103 mg, 0.14 mmol)。在 N_2 氛圍下在 80°C 下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物。在 20% 甲醇/ CHCl_3 (150 mL) 與 H_2O (150 mL) 之間分配殘餘物。再次以 20% 甲醇/ CHCl_3 (150 mL) 萃取水相。隨後以鹽水洗滌經合併有機相，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析 (石油醚/丙酮 = 1.5/1 (v/v)) 純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物 **16** (1.32 g, 80% 產率)。LC-MS (ESI): m/z 706.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟 b. 向化合物 **16** (200 mg, 0.28 mmol) 於二噁烷 (3.0 mL) 中之溶液中添加二噁烷中之 4 N HCl (3.0 mL)。在室溫下攪拌 2 小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物以定量產率獲得化合物 **17** 之 HCl 鹽，其直接用於下一步驟中。

步驟 c. 向鹽 (0.28 mmol) 於 DMF (5.0 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (0.49 mL, 2.8 mmol)，隨後添加 N,N-二甲基-D-苯基甘胺酸 (61 mg, 0.34 mmol) 及 HATU (129 mg, 0.34 mmol)。在室溫下攪拌 1 小時後，在 H_2O 與 DCM 之間分配反應混合物。隨後以 H_2O 及鹽水洗滌有機相，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物獲得化合物 **18**。LC-MS (ESI): m/z 767.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。



步驟a. 參看流程2-3，向化合物**1**(4.0 g, 10.9 mmol)於二噁烷(40 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(40 mL)。在室溫下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物。以DCM洗滌殘餘物，過濾且在真空中乾燥，以定量產率獲得鹽酸鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

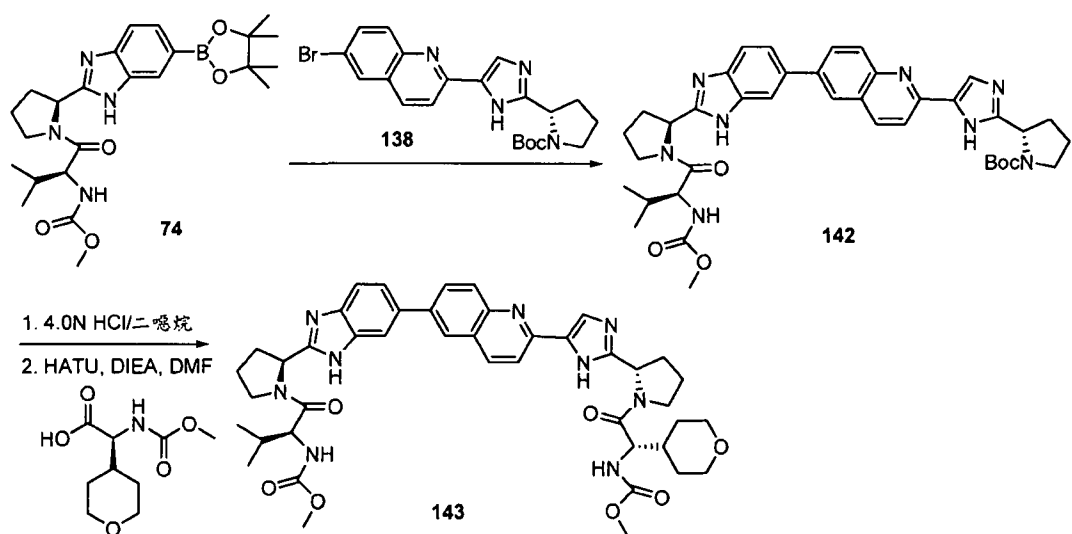
步驟b. 向鹽(10.9 mmol)於DMF(30 mL)中之溶液中添加DIPEA(5.8 mL, 33.0 mmol)，隨後添加N-甲氧羰基-L-纈胺酸(2.1 g, 12.1 mmol)及HATU(4.6 g, 12.1 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，在H₂O與DCM之間分配反應混合物。隨後以H₂O及鹽水洗滌有機相，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM/石油醚=4/1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**19**(3.0 g, 65%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 423.1 (M+H)⁺。

步驟c. 向化合物**11**(800 mg, 1.9 mmol)、化合物**19**(700 mg, 1.7 mmol)及NaHCO₃(561 mg, 6.6 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(60 mL)及H₂O(20 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(183 mg, 0.25 mmol)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物。接著在20%甲醇/CHCl₃(100 mL)與H₂O(100 mL)之間分配殘餘物。再次以20%甲醇/CHCl₃(100 mL)萃取水相。隨後以鹽水洗滌經合併有機相，以Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=2/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**20**(600 mg, 52%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 706.4 (M+H)⁺。

步驟d. 向化合物**20**(200 mg, 0.28 mmol)於二噁烷(3.0 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(3.0 mL)。在室溫下攪拌2小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物以定量產率獲得化合物**21**之HCl鹽，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟e. 向化合物**21**(0.28 mmol)於DMF(5.0 mL)中之溶液中添加DIPEA(0.49 mL, 2.8 mmol)，隨後添加N,N-二甲基-D-苯基甘胺酸(64

mg, 0.36 mmol)及HATU(129 mg, 0.34 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，在H₂O與DCM之間分配反應混合物。相繼以H₂O及鹽水洗滌有機相，以無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得化合物**22**。LC-MS (ESI): *m/z* 767.4 (M+H)⁺。



流程2-4

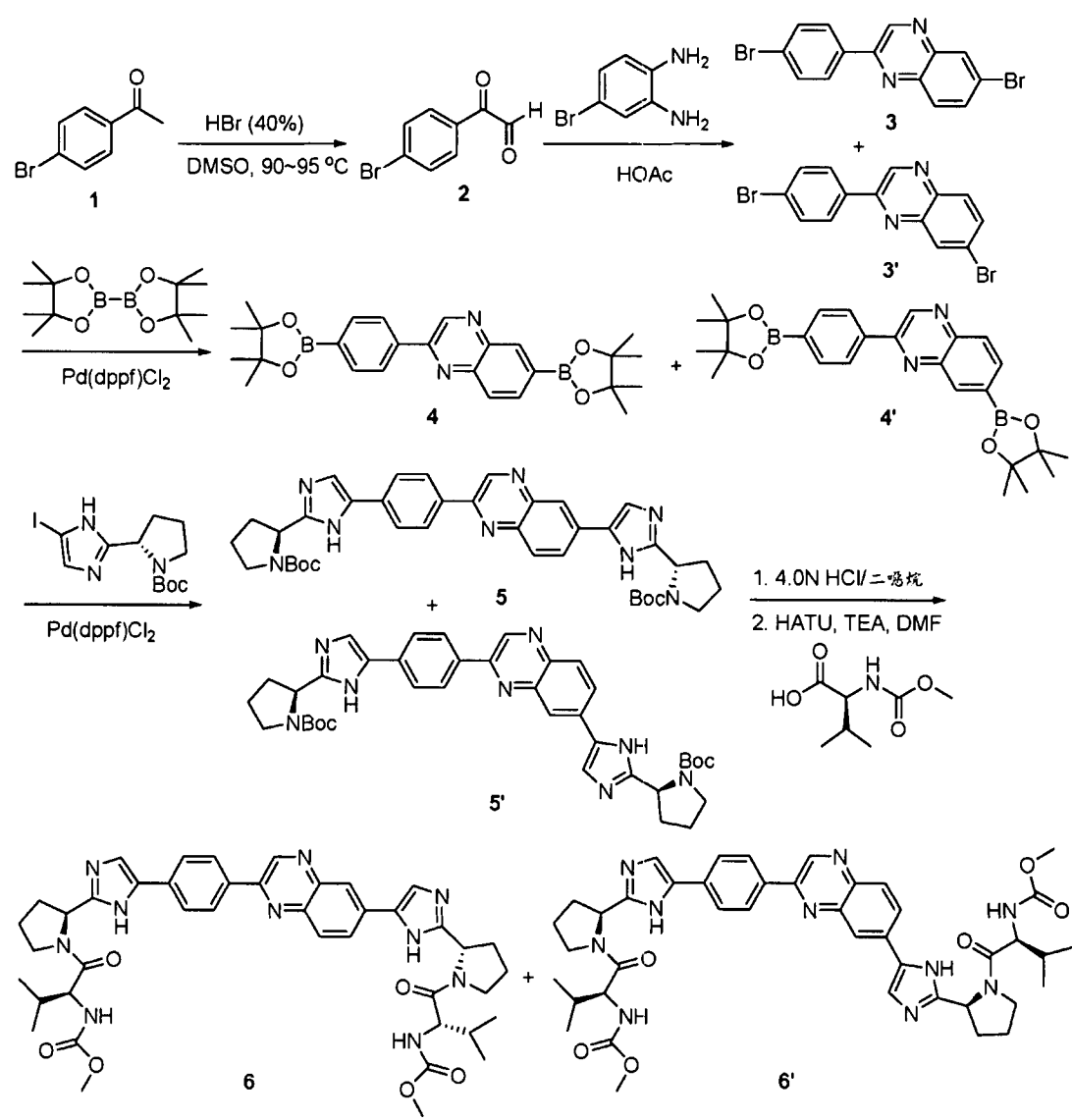
步驟 a. 在室溫下在N₂氛圍下，向化合物**74**(510 mg, 1.09 mmol)、化合物**138**(300 mg, 0.68 mmol)、NaHCO₃(228 mg, 2.72 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(20 mL)及H₂O(5 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(111 mg, 0.140 mmol)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物且以EtOAc(100 mL)及H₂O(25 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機相且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=1/2(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**142**(360 mg, 75%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 707.4 (M+H)⁺。

步驟 b. 在室溫下，向化合物**142**(115 mg, 0.16 mmol)於二噁烷(2.0 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(2.0 mL)。在室溫下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未

經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI) m/z 607.3 ($M+H$)⁺。

步驟c. 隨後，將HCl鹽溶解於DMF(2 mL)中，且向所得混合物中添加DIEA(0.28 mL，1.6 mmol)、N-Moc-L-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甘胺酸(41 mg，0.19 mmol)及HATU(73 mg，0.19 mmol)。在室溫下攪拌15分鐘後，濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得化合物**143**。LC-MS: (ESI) m/z 806.4 ($M+H$)⁺。

實例3-合成其他式IIc化合物



流程3-1

步驟a. 參看流程3-1，在室溫下向化合物**1**(49.7 g，0.25 mol)於

DMSO中之溶液中逐滴添加40% HBr水溶液(0.50 mol)。在90℃下攪拌3小時後，將反應混合物傾入H₂O中，且所得混合物保持於50~60℃下。藉由過濾收集黃色固體，且在丙酮/H₂O(1/19(v/v))中再結晶2次獲得化合物**2**(50 g，87%產率)。LC-MS (ESI): m/z 212.9 (M+H)⁺。

步驟b. 使**2**(19.0 g，80.0 mmol)及4-溴苯-1,2-二胺(15.0 g，80.0 mmol)於HOAc(180 mL)中之混合物回流隔夜。隨後，將反應混合物傾入冰H₂O中。藉由過濾收集固體，且藉由矽膠管柱層析純化獲得呈一對區位異構體形式之化合物**3**及**3'**(2.8 g，10%產率)。LC-MS (ESI): m/z 362.9 (M+H)⁺。

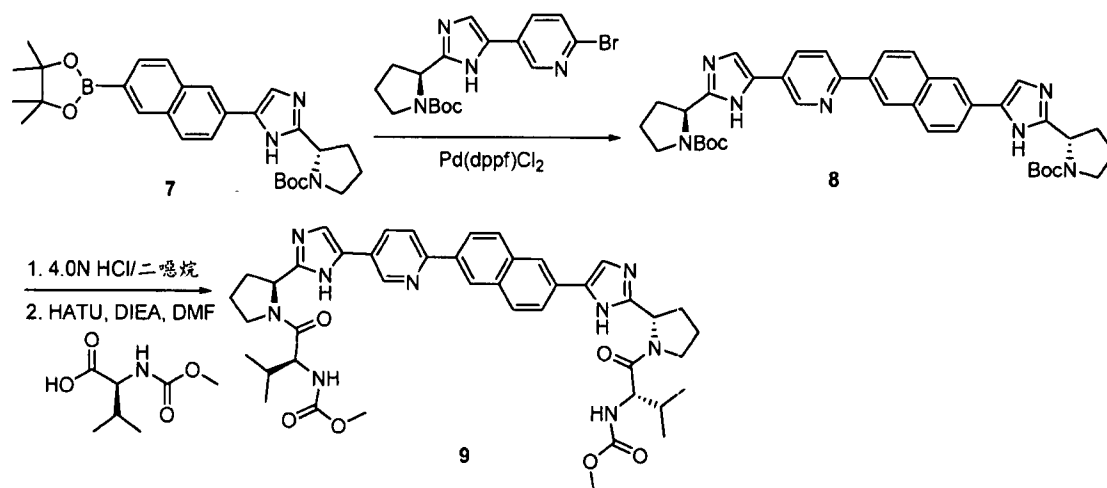
步驟c. 在Ar氛圍下在80℃下攪拌化合物**3**(4.8 g，5.4 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(9.6 g，38 mmol)、乙酸鉀(3.8 g，38 mmol)及Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(524 mg，0.54 mmol)於二噁烷(100 mL)中之混合物17小時。隨後，過濾反應混合物。濾餅以EtOAc(50 mL×3)洗滌若干次。以H₂O洗滌濾液，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(PE/丙酮=10:1(v/v))純化殘餘物獲得呈一對區位異構體形式之化合物**4**及**4'**(2.2 g，89%產率)。LC-MS (ESI): m/z 459.3 (M+H)⁺。(亦分離相應酮酸，且用作下一步驟之活性中間物)。

步驟d. 在Ar氛圍下在80℃下攪拌化合物**4**及**4'**(1.0 g，2.2 mmol)、(S)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，5.4 mmol)、碳酸氫鈉(1.5 g，18 mmol)及Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(427 mg，0.44 mmol)於DME/H₂O(3/1(v/v))(80 mL)中之混合物17小時。隨後，濃縮反應混合物，且以EtOAc(100 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機層，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(PE/丙酮=10:1(v/v))純化殘餘物獲得呈一對區位異構體形式之化合物**5**及**5'**(590 mg，40%產率)。LC-MS (ESI): m/z 677.3 (M+H)⁺。

步驟e. 在室溫下攪拌化合物**5**及**5'**(200 mg，0.3 mmol)於二噁烷

中之4.0 N HCl(10 mL)中的混合物隔夜。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 477.2 ($M+H$)⁺。

步驟f. 隨後，將HCl鹽溶解於DMF(3 mL)中，且向所得混合物中相繼添加Et₃N(304 mg, 3.0 mmol)、N-Moc-L-Val-OH(116 mg, 0.66 mmol)及HATU(251 mg, 0.66 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，將反應混合物傾入H₂O(50 mL)中，且所得懸浮液以DCM萃取若干次(20 mL×3)。合併萃取物，以鹽水洗滌，且以無水MgSO₄乾燥。移除溶劑，且藉由製備型HPLC純化殘餘物，且獲得呈一對區位異構體形式之化合物**6**及**6'**。LC-MS (ESI): m/z 791.4 ($M+H$)⁺。



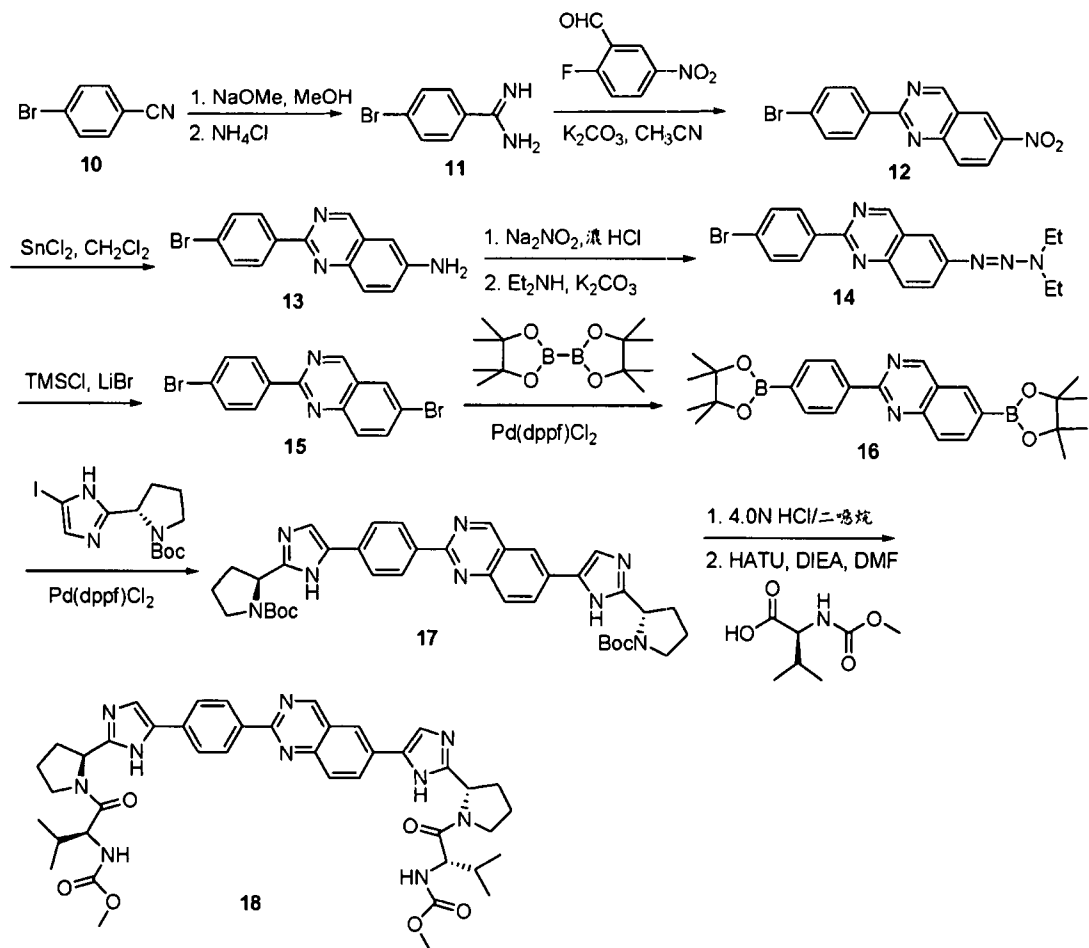
流程3-2

步驟a. 參看流程3-2，在Ar氛圍下在室溫下，向化合物**7**(909 mg, 1.86 mmol)、(S)-2-(5-(6-溴吡啶-3-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(800 mg, 2.04 mmol)及NaHCO₃(625 mg, 7.44 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(100 mL)及H₂O(30 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(152 mg, 0.186 mmol)。在Ar氛圍下在80℃下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物。以CH₂Cl₂(200 mL)稀釋殘餘物。以H₂O洗滌有機層，且以無水Na₂SO₄

乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH=50:1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**8**(700 mg, 55%產率)。LC-MS (ESI) m/z : 676.4 (M+H)⁺。

步驟b. 向化合物**8**(200 mg, 0.296 mmol)於二噁烷(3 mL)中之經攪拌溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(3 mL)。在室溫下攪拌4小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI) m/z : 476.2 (M+H)⁺。

步驟c. 隨後，將HCl鹽溶解於DMF(3 mL)中，且向所得混合物中相繼添加DIEA(388 mg, 3.0 mmol)、N-Moc-L-Val-OH(116 mg, 0.66 mmol)及HATU(251 mg, 0.66 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，將反應混合物傾入H₂O(50 mL)中，且所得懸浮液以DCM萃取若干次(20 mL×3)。合併萃取物，以鹽水洗滌，且以無水MgSO₄乾燥。移除溶劑，且藉由製備型HPLC純化殘餘物，且獲得化合物**9**。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31-8.34 (m, 3H), 8.27-8.29 (m, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90-7.91 (m, 1H), 5.29-5.31 (m, 2H), 4.26-4.27 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.60-2.62 (m, 3H), 2.32-2.33 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 5H), 2.10-2.11 (m, 3H), 1.00-1.02 (m, 2H), 0.96-0.98 (m, 6H), 0.92-0.93 (m, 6H) ppm。LC-MS (ESI): m/z 790.4 (M+H)⁺。



流程3-3

步驟 a. 參看流程3-3，在室溫下，向**10**(45.0 g，247 mmol)於MeOH(500 mL)中之溶液中添加NaOMe(1.4 g，25 mmol)。在室溫下攪拌48小時後，向反應混合物中添加NH₄Cl(13.4 g，250 mmol)，且再攪拌所得混合物24小時。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得化合物**11**，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: (ESI) m/z =199.0 (M+H)⁺。

步驟 b. 向**11**(15 g，75 mmol)於CH₃CN(500 mL)中之溶液中添加K₂CO₃(11.4 g，83.0 mmol)，隨後添加2-氟-5-硝基苯甲醛(12.7 g，75.0 mmol)。回流12小時後，濃縮反應混合物，且以MeOH洗滌殘餘物獲得粗化合物**12**(12 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: (ESI) m/z =330.0 (M+H)⁺。

步驟c. 向**12**(5.0 g, 15 mmol)於MeOH(500 mL)中之溶液中添加氯化錫(II)(14.3 g, 75.0 mmol)及濃鹽酸(17 mL)。在室溫下攪拌3.5小時後，向反應混合物中小心添加NaHCO₃飽和水溶液(470 mL)。以乙酸乙酯(100 mL×3)萃取所得混合物。合併萃取物，且以鹽水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得粗化合物**13**(2.5 g)。LC-MS: (ESI) $m/z=300.0$ (M+H)⁺。

步驟d. 在0℃下，向**13**(300 mg, 1.0 mmol)於濃HCl(0.25 mL)中之溶液中逐滴添加NaNO₂(76 mg, 1.1 mmol)於H₂O(1 mL)中之溶液。在0℃下攪拌30分鐘後，將反應混合物添加至K₂CO₃(207 mg, 1.5 mmol)及Et₂NH(0.11 g, 1.5 mmol)於冰H₂O(1 mL)中之溶液中。隨後，向混合物中添加乙醚(100 mL)。分離有機層，以H₂O(15 mL)洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得粗化合物**14**(350 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 384.1 (M+H)⁺。

步驟e. 在室溫下，向化合物**14**(1.8 g, 4.7 mmol)及LiBr(834 mg, 9.6 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加TMSCl(782 mg, 7.2 mmol)。在60℃下攪拌15分鐘後，使反應混合物冷卻至室溫，且以5% NaHCO₃水溶液(30 mL)處理。濃縮混合物，且以CH₂Cl₂(50 mL×3)萃取殘餘物。合併萃取物，以鹽水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(戊烷/乙醚=1/19(v/v))純化殘餘物獲得化合物**15**(1.0 g, 59%產率)。LC-MS: (ESI) $m/z=362.9$ (M+H)⁺。

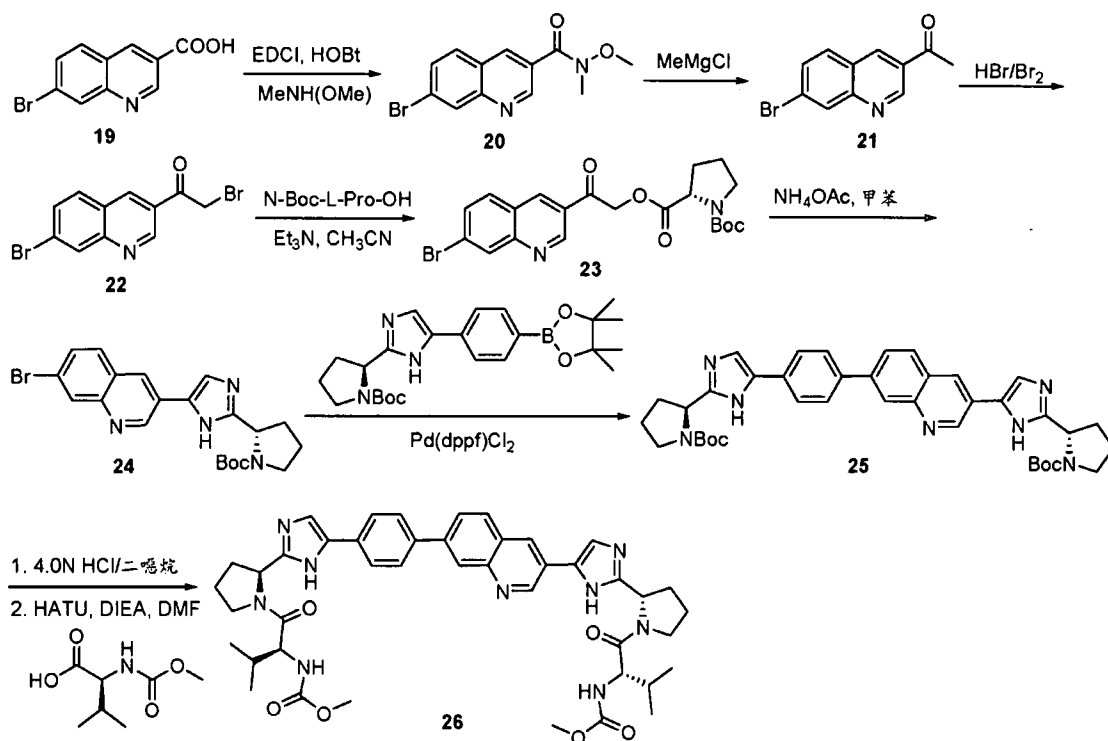
步驟f. 在Ar氛圍下在室溫下，向**15**(300 mg, 0.82 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中相繼添加雙(頻哪醇根基)二硼(915 mg, 3.63 mmol)、乙酸鉀(403 mg, 4.12 mmol)及Pd(dppf)Cl₂(134 mg, 0.160 mmol)。在Ar氛圍下在80℃下攪拌17小時後，以EtOAc(100 mL)稀釋反應混合物。以H₂O洗滌所得混合物且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶

劑，且藉由矽膠管柱層析(PE/丙酮=3/1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**16**(227 mg, 60%產率)。LC-MS (ESI): m/z 459.3 ($M+H$)⁺。(亦分離相應酮酸且用作下一步驟之活性中間物)。

步驟 g. 在Ar氛圍下在室溫下，向**16**(300 mg, 0.65 mmol)於DME/H₂O(3/1(v/v); 30 mL)中之溶液中相繼添加(*S*)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(595 mg, 1.64 mmol)、NaHCO₃(443 mg, 5.28 mmol)及Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(126 mg, 0.13 mmol)。在Ar氛圍下在80°C下攪拌17小時後，以EtOAc(150 mL)稀釋反應混合物。分離有機層，以鹽水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(PE/丙酮=2/1(v/v))純化殘餘物獲得呈微黃色固體狀之化合物**17**(151 mg, 34%產率)。LC-MS (ESI): m/z 677.3 ($M+H$)⁺。

步驟 h. 在室溫下，向化合物**17**(100 mg, 0.15 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(2 mL)。在室溫下攪拌隔夜後，移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 477.2 ($M+H$)⁺。

步驟 i. 向HCl鹽於DMF(2 mL)中之溶液中添加DIPEA(0.24 mL, 1.5 mmol)，隨後添加N-Moc-L-Val-OH(65 mg, 0.37 mmol)及HATU(141 mg, 0.37 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘後，將反應溶液傾入H₂O(50 mL)中。過濾懸浮液，且藉由製備型HPLC純化固體，獲得化合物**18**。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.69 (s, 1H), 8.80 (d, 2H, $J=7.5$), 8.49 (s, 1H), 8.35 (d, 2H, $J=8.0$), 8.24 (d, 2H, $J=8.5$), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.93 (d, 2H, $J=8.5$), 5.30-5.26 (m, 2H), 4.25 (d, 2H, $J=6.5$), 4.12 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.61-2.60 (m, 2H), 2.31-2.17 (m, 6H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.02-0.91 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI) m/z : 791.4 ($M+H$)⁺。



流程3-4

步驟 a. 參看流程3-4，在室溫下，向**19**(5.00 g，19.8 mmol)於CH₃CN(200 mL)中之溶液中分別添加EDCI(9.10 g，47.6 mmol)、HOBT(1.34 g，5.95 mmol)、MeNH(OMe)·HCl(2.93 g，30 mmol)及Et₃N(6.6 g，65.3 mmol)。在室溫下攪拌3小時後，濃縮反應混合物，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=5/1(v/v))純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**20**(5.1 g，87%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 295.0 (M+H)⁺。

步驟 b. 在N₂氛圍下在0℃下，向化合物**20**(2.0 g，6.8 mmol)於THF(200 mL)中之溶液中緩慢添加THF中之3 M MeMgCl(4.5 mL)。在0℃下攪拌1小時，且接著在室溫下攪拌1小時後，藉由添加若干滴NH₄Cl水溶液淬火反應。濃縮反應混合物，且以NaHCO₃水溶液(5 mL)及EtOAc(100 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機相且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/AcOEt=10:1(v/v))純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**21**(1.0 g，59%)。LC-MS (ESI): *m/z* 250.0 (M+H)⁺。

步驟 c. 在室溫下，向化合物**21**(500 mg，2.0 mmol)於HOAc(20

mL)及48% HBr水溶液(0.5 mL)中之溶液中緩慢添加48% HBr水溶液(0.5 mL)中之Br₂(320 mg, 2.0 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，濃縮反應混合物，且以H₂O(100 mL)稀釋殘餘物。以EtOAc(100 mL×3)萃取混合物。合併萃取物，且以飽和NaHCO₃(30 mL×3)洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得呈白色固體狀之粗化合物**22**(440 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): *m/z* 327.9 (M+H)⁺。

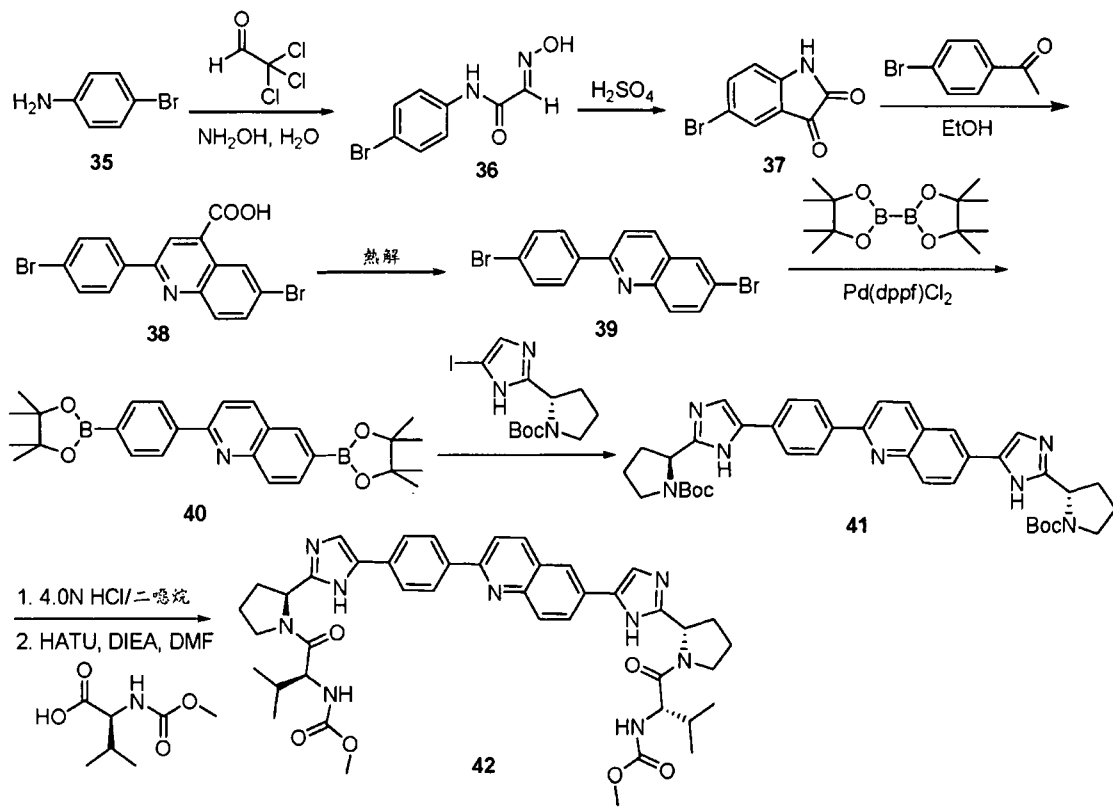
步驟d. 在室溫下，向化合物**22**(415 mg, 1.26 mmol)於CH₃CN(15 mL)中之溶液中分別添加N-Boc-L-Pro-OH(300 mg, 1.36 mol)及Et₃N(382 mg, 3.78 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得粗化合物**23**(580 mg)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中；LC-MS (ESI): *m/z* 463.1 (M+H)⁺。

步驟e. 在110 °C下攪拌化合物**23**(580 mg, 1.25 mmol)及NH₄OAc(962 mg, 12.5 mmol)於甲苯(25 mL)中之混合物隔夜。濃縮反應混合物，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=9/1(v/v))純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**24**(400 mg, 72%)。LC-MS (ESI): *m/z* 443.1 (M+H)⁺。

步驟f. 在N₂氛圍下，向化合物**24**(380 mg, 0.86 mmol)、(S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(378 mg, 0.860 mmol)及NaHCO₃(253 mg, 3.01 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(15 mL)及H₂O(5 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(35 mg, 0.04 mmol)。在N₂氛圍下在80°C下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物。以H₂O(50 mL)稀釋殘餘物，且以EtOAc(50 mL×3)萃取。合併萃取物，且以鹽水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=5/2(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**25**(550 mg, 95%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 676.4 (M+H)⁺。

步驟g. 在室溫下，向化合物**26**(150 mg, 0.22 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(2 mL)。在室溫下攪拌隔夜後，移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 476.2 (M+H)⁺。

步驟h. 向HCl鹽於DMF(2 mL)中之混合物中添加DIPEA(0.37 mL, 2.3 mmol)，隨後添加N-Moc-L-Val-OH(101 mg, 0.58 mmol)及HATU(218 mg, 0.58 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘後，濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得化合物**26**。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (d, 2H, J = 11.5), 7.83-7.78 (m, 4H), 7.72 (d, 2H, J = 8.0), 5.56 (m, 1H), 5.38-5.32 (m, 2H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.27-4.26 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.66 (s, 6H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 3H), 2.01-1.96 (m, 2H), 0.94-0.87 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 790.4 (M+H)⁺。



流程3-5

步驟a. 參看流程3-5，向三氯乙醛(7.2 g, 48 mmol)於水(120 mL)中之混合物中添加 Na_2SO_4 (104 g)，隨後添加濃HCl水溶液(10 mL)中之4-溴苯胺(**35**)及 H_2O (100 mL)中之 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (8.8 g, 0.13 mol)。回流1小時後，使反應混合物冷卻至室溫。藉由過濾收集固體，且在真空中乾燥獲得呈黃色固體狀之化合物**36**(8.0 g, 91%)。LC-MS (ESI) m/z : 243.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟b. 向圓底燒瓶中裝入20 mL H_2SO_4 (98%)，且使溶液升溫至50℃。隨後，以將溫度保持於60℃與70℃之間的速率添加化合物**36**(4.8 g, 20 mmol)。完成化合物**36**之添加後，使所得混合物升溫至80℃且再攪拌10分鐘。混合物冷卻至室溫，且傾入冰(200 g)中。藉由過濾收集固體，以水洗滌若干次，且在真空中乾燥獲得呈橙色固體狀之化合物**37**(3.6 g, 80%產率)。LC-MS (ESI) m/z : 225.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟c. 使化合物**37**(1.35 g, 6.0 mmol)、1-(4-溴苯基)乙酮(1.14 g, 5.7 mmol)及氫氧化鉀(1.02 g, 18.3 mmol)於乙醇(50 mL)中之混合物回流隔夜。濃縮反應混合物，且以石油醚(100 mL)及水(200 mL)稀釋殘餘物。分離水相，藉由添加1 N HCl酸化，且接著以乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併萃取物，以鹽水洗滌，且以無水 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得呈紅色固體狀之粗化合物**38**(1.2 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI) m/z : 405.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟d. 在Ar氛圍下，將裝有化合物**5**(1.2 g, 2.95 mmol)之燒瓶加熱至300℃歷時30分鐘。接著藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=19:1(v/v))純化固體獲得呈黃色固體狀之化合物**39**(160 mg, 15%產率)。LC-MS (ESI) m/z : 361.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟e. 在Ar氛圍下在80℃下攪拌化合物**39**(0.11 g, 0.30 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.34 g, 1.3 mmol)、乙酸鉀(0.15 g, 1.5 mmol)及

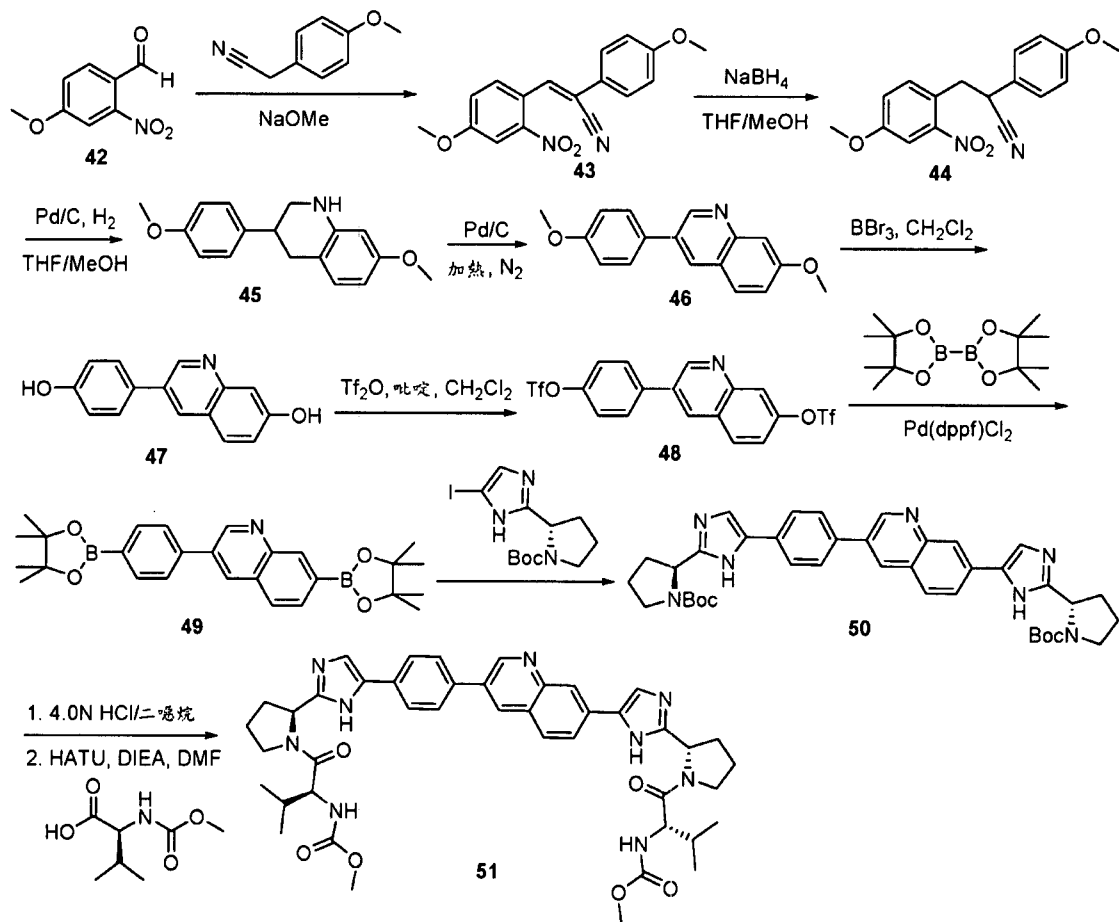
Pd(dppf)Cl₂(50 mg, 0.06 mmol)與二噁烷(20 mL)之混合物隔夜。隨後，以EtOAc(100 mL)稀釋反應混合物。以H₂O(50 mL)洗滌所得混合物，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=10/1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**40**(0.12 g, 86%產率)。LC-MS (ESI) *m/z*: 458.3 (M+H)⁺。(亦分離相應酮酸且用作下一步驟之活性中間物)。

步驟f. 在Ar氛圍下在室溫下，向化合物**40**(120 mg, 0.26 mmol)於DME/H₂O(3/1(v/v); 24 mL)中之溶液中相繼添加(*S*)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(290 mg, 0.80 mmol)、NaHCO₃(220 mg, 2.6 mmol)及Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(62 mg, 0.064 mmol)。在Ar氛圍下在80°C下攪拌隔夜後，以EtOAc(100 mL)稀釋反應混合物。分離有機層，以鹽水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(PE/丙酮=2/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**17**(151 mg, 86%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 676.4 (M+H)⁺。

步驟g. 向化合物**41**(120 mg, 0.18 mmol)於二噁烷(2 mL)中之經攪拌溶液中添加4 N HCl/二噁烷(2 mL)。在室溫下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): *m/z* 476.2 (M+H)⁺。

步驟h. 向HCl鹽於DMF(2 mL)中之混合物中添加DIPEA(0.3 mL, 1.8 mmol)，隨後添加N-Moc-L-Val-OH(79 mg, 0.45 mmol)及HATU(169 mg, 0.45 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘後，將反應混合物緩慢傾入H₂O中。藉由過濾收集固體，且藉由製備型HPLC純化獲得化合物**42**。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.96 (d, 2H, *J*=9.5 Hz), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, 2H, *J*=10.0 Hz), 8.40-8.39 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, 2H, *J*=13 Hz), 5.29-5.28 (m, 2H), 4.26-4.24 (m, 2H), 4.11-4.10 (m, 2H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 3H),

2.21-2.19 (m, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H) , 1.00-0.83 (m, 12H) ppm ; LC-MS (ESI) m/z : 790.4 (M+H)⁺。



流程3-6

步驟 a. 參看流程3-6，在室溫下，向甲醇鈉(0.4 g，7.7 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加4-甲氧基-2-硝基苯甲醛(**42**)(1.4 g，7.7 mmol)與4-甲氧基苯基乙腈(1.13 g，7.7 mmol)之混合物。在室溫下攪拌5小時後，過濾反應混合物。分別以水及95%乙醇洗滌固體，且在真空中乾燥獲得呈黃色粉末狀之化合物**43**(1.82 g，77%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J =9.0 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.98 (d, J =9.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) ppm。LC-MS (ESI): m/z 311.1 (M+H)⁺。

步驟 b. 在室溫下，向化合物**43**(15.5 g，50 mmol)於THF/甲醇

(5/1(v/v), 240 mL)中之溶液中添加 NaBH_4 (2.8 g, 75 mmol)。在室溫下攪拌4小時後，將反應混合物傾入冰水中且以1 N HCl水溶液處理。以EtOAc(50 mL×2)萃取所得混合物。合併萃取物，以鹽水洗滌，且以無水 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得粗化合物**44**(9.8 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 335.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

步驟c. 在 H_2 氛圍下在45°C下，攪拌化合物**44**(9.0 g, 29 mmol)及10% Pd/C(4.5 g)於THF(240 mL)及MeOH(60 mL)中之混合物48小時。經CELITE™545過濾所得混合物；以MeOH(50 mL×3)洗滌濾餅。濃縮濾液，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=9:1)純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**45**(5.5 g, 71%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.91-6.87 (m, 3H), 6.25 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.90 (d, $J=8.0$ Hz, 2H) ppm; LC-MS (ESI): m/z 270.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟d. 在Ar氛圍下在270°C~280°C下，攪拌化合物**45**(2.7 g, 10 mmol)與10% Pd/C(1.4 g)之混合物30分鐘。藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=6/1(v/v))純化混合物獲得呈白色固體狀之化合物**46**(1.8 g, 68%產率)。LC-MS (ESI): m/z 266.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟e. 在-40°C下，向化合物**46**(0.80 g, 3.0 mmol)於 CH_2Cl_2 (30 mL)中之溶液中添加4 N $\text{BBR}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4.5 mL, 18 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，以水(30 mL)稀釋反應混合物。以1 N NaOH水溶液處理所得混合物以將pH值調整至8，且以EtOAc(60 mL×2)萃取。合併萃取物，以鹽水洗滌，且以無水 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc=2/1(v/v))純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**47**(0.7 g, 99%)。LC-MS (ESI): m/z 238.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟f. 在0℃下，向化合物**47**(0.82 g, 3.5 mmol)及吡啶(1.3 g, 16 mmol)於CH₂Cl₂(45 mL)中之溶液中添加Tf₂O(3.6 g, 13 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘後，濃縮反應混合物，且藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc=10/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**48**(0.40 g, 23%)。LC-MS (ESI): *m/z* 502.1 (M+H)⁺。

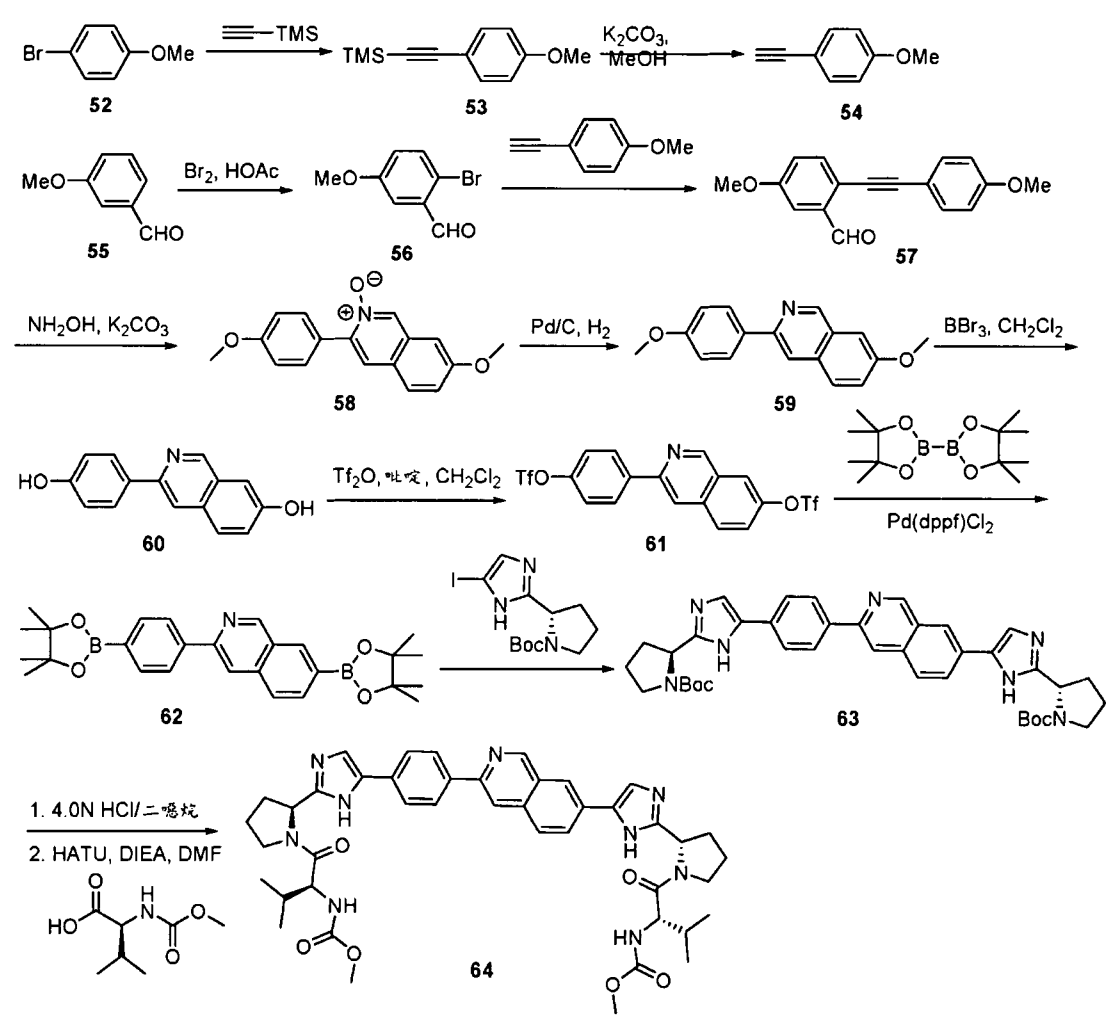
步驟g. 在Ar氛圍下在80℃下攪拌化合物**48**(0.40 g, 0.80 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.0 g, 4.0 mmol)、乙酸鉀(0.55 g, 5.6 mmol)及Pd(dppf)Cl₂(200 mg, 0.24 mmol)與二噁烷(20 mL)之混合物隔夜。隨後，以EtOAc(100 mL)稀釋反應混合物。以H₂O(50 mL)洗滌所得混合物，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=10/1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**49**(0.20 g, 54%產率)。LC-MS (ESI) *m/z*: 458.3 (M+H)⁺。(亦分離相應酮酸且用作下一步驟之活性中間物)。

步驟h. 在Ar氛圍下在室溫下，向化合物**49**(160 mg, 0.35 mmol)於DME/H₂O(3/1(v/v); 40 mL)中之溶液中相繼添加(*S*)-2-(5-碘-1*H*-咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(388 mg, 1.07 mmol)、NaHCO₃(289 mg, 3.44 mmol)及Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(71 mg, 0.090 mmol)。在Ar氛圍下在80℃下攪拌隔夜後，以EtOAc(100 mL)稀釋反應混合物。分離有機層，以鹽水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=2/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**50**(151 mg, 64%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 676.4 (M+H)⁺。

步驟i. 在室溫下，向化合物**50**(140 mg, 0.21 mmol)於二噁烷(2 mL)中之經攪拌溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(2 mL)。在室溫下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): *m/z* 476.2 (M+H)⁺。

步驟j. 向HCl鹽於DMF(2 mL)中之混合物中添加DIPEA(0.35

mL, 2.1 mmol), 隨後添加 N-Boc-L-Val-OH(92 mg, 0.53 mmol)及 HATU(200 mg, 0.530 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘後, 將反應混合物傾入水中。藉由過濾收集固體, 且藉由製備型HPLC純化獲得化合物**51**。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.29 (br, 1H), 8.67-8.63 (m, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 8.29-8.21 (m, 2H), 8.13 (s, 2H), 8.01 (s, 2H), 5.31-5.25(m, 2H), 4.26-4.23 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.31-1.95 (m, 7H), 1.01-0.86 (m, 12H) ppm; LC-MS (ESI): *m/z* 790.4 (M+H)⁺。



流程3-7

步驟 a. 參看流程 3-7, 在 Ar 氛圍下, 使化合物 **52**(9.35 g, 50 mmol)、TMS-乙炔(7.35 g, 75 mmol)、DIEA(21.0 mL, 150 mmol)、

CuI(475 mg, 2.50 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(3.51 g, 5.0 mmol)及PPh₃(2.62 g, 10.0 mmol)於無水THF(100 mL)中之混合物回流隔夜。濃縮反應混合物，且以水(50 mL)及EtOAc(150 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機層，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=10/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**53**(10.0 g, 98%)。LC-MS (ESI): *m/z* 205.1 (M+H)⁺。

步驟b. 在室溫下，攪拌化合物**53**(2.4 g, 11.7 mmol)及K₂CO₃(4.9 g, 35.3 mmol)於THF(20 mL)及MeOH(20 mL)中之混合物3小時。移除溶劑，且以EtOAc(150 mL)稀釋殘餘物，以鹽水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=10/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**54**(1.3 g, 84%)。LC-MS (ESI): *m/z* 133.1 (M+H)⁺。

步驟c. 向化合物**55**(25.0 g, 184 mmol)於AcOH(125 mL)中之溶液中添加Br₂(11.0 mL, 220 mmol)。在室溫下攪拌4小時後，過濾反應混合物。以H₂O洗滌固體，且在真空中乾燥獲得呈白色固體狀之化合物**56**(38 g, 96%)。LC-MS (ESI): *m/z* 215.0 (M+H)⁺。

步驟d. 在N₂氛圍下在40℃下，攪拌化合物**54**(17.9 g, 83.3 mmol)、化合物**56**(11.0 g, 83.3 mmol)、CuI(1.59 g, 0.25 mmol)、Et₃N(23.00 mL, 166.6 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(2.95 g, 4.20 mmol)及PPh₃(4.40 g, 16.7 mmol)於DMF(100 mL)中之混合物隔夜。濃縮反應混合物，且以EtOAc(500 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌所得混合物且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=10/1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**57**(9.8 g, 45%)。LC-MS (ESI): *m/z* 267.1 (M+H)⁺。

步驟e. 向化合物**57**(5.5 g, 21 mmol)於EtOH(100 mL)中之溶液中分別添加羥胺鹽酸鹽(1.73 g, 25.0 mmol)及NaOAc(2.05 g, 25.0

mmol)。在60℃下攪拌2小時後，向反應混合物中添加K₂CO₃(4.3 g，31 mmol)及H₂O(15 mL)。使所得混合物回流12小時，且接著濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中，且以鹽水洗滌所得混合物，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得粗化合物**58**(5.8 g)。LC-MS (ESI): *m/z* 282.1 (M+H)⁺。

步驟f. 在H₂氛圍下在室溫下，攪拌化合物**58**(100 mg，0.36 mmol)及5% Pd/C(75 mg)於EtOH(25 mL)中之混合物隔夜。經CELITE™545過濾反應混合物。以MeOH(25 mL×3)洗滌濾餅。濃縮濾液，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物獲得化合物**59**(50 mg，53%)。LC-MS (ESI): *m/z* 266.1 (M+H)⁺。

步驟g. 在N₂氛圍下在-40℃下，向化合物**59**(2.0 g，7.5 mmol)於CH₂Cl₂(75 mL)中之溶液中添加CH₂Cl₂中之4N BBr₃(12 mL，45 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，藉由添加水(10 mL)淬火反應。隨後，以NaHCO₃飽和水溶液處理混合物以將pH值調整至8。以鹽水洗滌有機層，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=2/1(v/v))純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**60**(1.36 g，76%)。LC-MS (ESI): *m/z* 238.1 (M+H)⁺。

步驟h. 在0℃下，向基質**7**(1.36 g，5.7 mmol)及吡啶(2.03 g，25.7 mmol)於CH₂Cl₂(120 mL)中之溶液中添加CH₂Cl₂(30 mL)中之Tf₂O(5.84 g，20.7 mmol)。在0℃下攪拌30分鐘後，濃縮反應混合物，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=10/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**61**(2.4 g，84%)。LC-MS (ESI): *m/z* 502.0 (M+H)⁺。

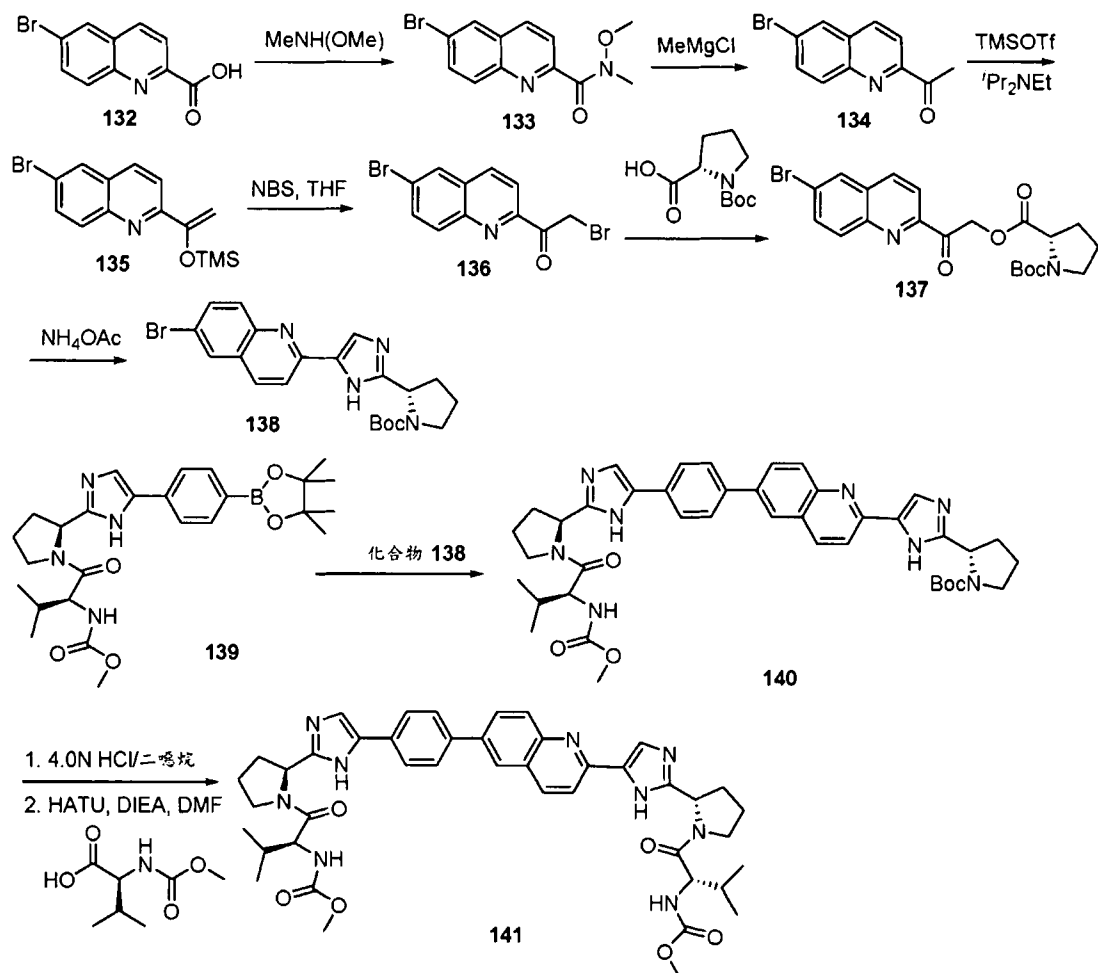
步驟i. 在Ar氛圍下在80℃下，攪拌化合物**61**(2.0 g，4.0 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(5.1 g，20 mmol)、乙酸鉀(2.7 g，28 mmol)及Pd(dppf)Cl₂(0.98 g，1.2 mmol)與二噁烷(80 mL)之混合物隔夜。隨後，以EtOAc(100 mL)稀釋反應混合物。以H₂O(50 mL)洗滌所得混合

物，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=10/1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**62**(986 mg, 54%產率)。LC-MS (ESI) m/z : 458.3 (M+H)⁺。(亦分離相應酮酸且用作下一步驟之活性中間物)。

步驟j. 在Ar氛圍下在室溫下，向化合物**62**(1.7 g, 3.7 mmol)於DME/H₂O(3/1(v/v); 40 mL)中之溶液中相繼添加(*S*)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.70 g, 10.0 mmol)、NaHCO₃(2.7 g, 32 mmol)及Pd(dppf)Cl₂(0.65 mg, 0.80 mmol)。在Ar氛圍下在80℃下攪拌隔夜後，以EtOAc(150 mL)稀釋反應混合物。分離有機層，以鹽水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=2/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**63**(650 mg, 26%)。LC-MS (ESI): m/z 676.4 (M+H)⁺。

步驟k. 在室溫下，向化合物**63**(200 mg, 0.3 mmol)於二噁烷(3 mL)中之經攪拌溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(3 mL)。在室溫下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 476.2 (M+H)⁺。

步驟l. 隨後，向HCl鹽於DMF(3 mL)中之混合物中添加DIPEA(0.5 mL, 3.0 mmol)，隨後添加N-Moc-L-Val-OH(130 mg, 0.740 mmol)及HATU(281 mg, 0.740 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘後，將反應混合物傾入H₂O中。藉由過濾收集固體，且藉由製備型HPLC純化獲得化合物**64**。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.80 (s, 1H), 8.87-8.71 (m, 2H), 8.41-8.18 (m, 6H), 8.05-7.80 (m, 3H), 5.30-5.27 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.61 (s, 2H), 2.31-2.08 (m, 8H), 1.09-0.90 (m, 12H); LCMS (ESI): m/z 790.4 (M+H)⁺。



流程3-8

步驟a. 參看流程3-8，在室溫下，向**132**(3.70 g，14.7 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液中添加*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(1.46 g，15.0 mmol)、HATU(6.15 g，16.2 mmol)及 Et_3N (2.22 g，22.0 mmol)。在室溫下攪拌24小時後，濃縮反應混合物，且以DCM(150 mL)稀釋殘餘物。分別以 NH_4Cl 飽和水溶液及鹽水洗滌混合物，且以無水 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/ EtOAc =4/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**133**(3.78 g，87%產率)。LC-MS (ESI): m/z 295.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟b. 在0℃下，向化合物**133**(3.53 g，12.0 mmol)於THF(80 mL)中之溶液中緩慢添加THF中之3 M MeMgCl (6 mL)。在0℃下攪拌1小時，且接著在室溫下再攪拌1小時後，藉由添加 NH_4Cl 飽和水溶液淬火反應。濃縮反應混合物，且向殘餘物中添加 NaHCO_3 飽和水溶液

(25 mL)及EtOAc(100 mL)。以鹽水洗滌有機相且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**134**(3.0 g，100%)。LC-MS (ESI): m/z 250.0 (M+H)⁺。

步驟c. 向化合物**134**(2.80 g，11.2 mmol)於DCM(80 mL)中之溶液中添加^tPr₂NEt(5.79 g，44.8 mmol)。使混合物冷卻至0℃，且逐滴添加TMSOTf(7.47 g，33.6 mmol)。在0℃下攪拌30分鐘且接著在室溫下再攪拌1小時後，分別以NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌反應混合物，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得粗化合物**135**(3.6 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 322.0 (M+H)⁺。

步驟d. 在0℃下，向化合物**135**(3.60 g，11.2 mmol)於THF(60 mL)中之溶液中逐滴添加NBS(1.79 g，10.1 mmol)於THF(20 mL)中之溶液。在10℃下攪拌1小時後，濃縮反應混合物，且以DCM(150 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌混合物且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得粗化合物**136**(3.6 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 327.9 (M+H)⁺。

步驟e. 在室溫下，向化合物**136**(3.6 g，10.9 mmol)於EtOAc(100 mL)中之溶液中添加(*S*)-N-Boc-Pro-OH(2.47 g，11.5 mmol)及Et₃N(3.31 g，32.7 mmol)。在室溫下攪拌5小時後，分別以NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌反應混合物，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得粗化合物**137**(5.0 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 463.1 (M+H)⁺。

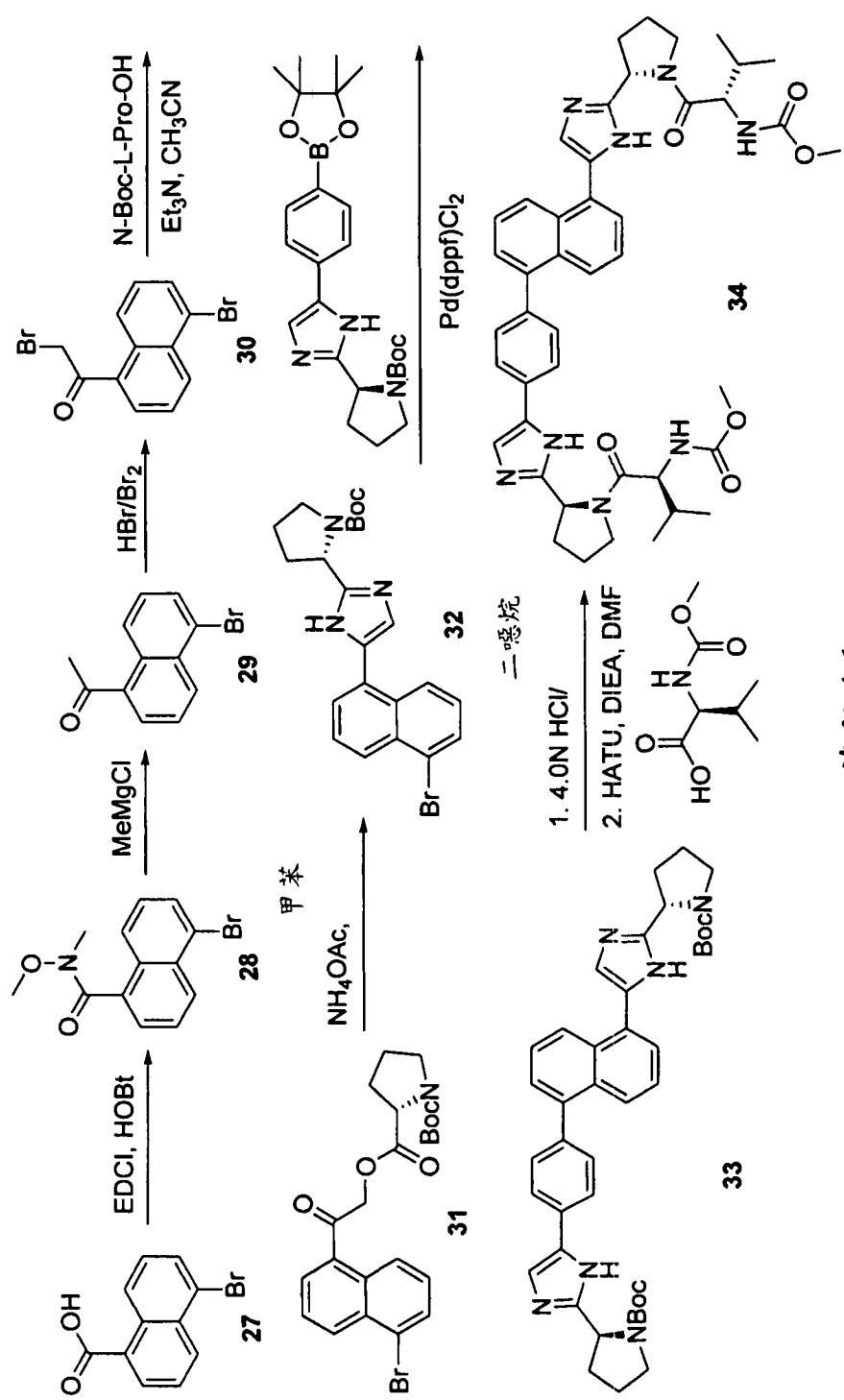
步驟f. 在115℃下，攪拌粗化合物**137**(5.0 g)及NH₄OAc(8.39 g，109 mmol)於甲苯(100 mL)中之混合物隔夜。移除溶劑且以EtOAc(200 mL)稀釋殘餘物。以水洗滌混合物且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=3/1(v/v))純化殘餘物獲得呈白色

固體狀之化合物**138**(1.2 g, 25%)。LC-MS (ESI): m/z 443.1 ($M+H$)⁺。

步驟g. 在N₂氛圍下，向化合物**138**(442 mg, 1.00 mmol)、化合物**139**(546 mg, 1.10 mmol)及NaHCO₃(336 mg, 4.00 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(8 mL)及H₂O(2 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(163 mg, 0.20 mmol)。在80 °C下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物且以EtOAc(50 mL)及H₂O(10 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機相且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=1/2(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**140**(500 mg, 68%產率)。LC-MS (ESI): m/z 733.4 ($M+H$)⁺。

步驟h. 向化合物**140**(139 mg, 0.19 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(2.0 mL)。在室溫下攪拌2小時後，濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於水(5 mL)中，且添加NaHCO₃飽和水溶液以將pH值調整至8。以NaCl使所得混合物飽和，且以DCM(15 mL×5)萃取。合併萃取物，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得游離鹼，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 633.3 ($M+H$)⁺。

步驟i. 隨後，將游離鹼溶解於DCM(5 mL)中，且向混合物中添加N-Moc-L-Val-OH(40 mg, 0.23 mmol)及DIC(29 mg, 0.23 mmol)。在室溫下攪拌20分鐘後，濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得化合物**141**。LC-MS (ESI): m/z 790.4 ($M+H$)⁺。



流程 4-1

實例4-合成式IIe化合物

步驟a. 參看流程4-1，在室溫下，向化合物27(5.0 g，20 mmol)於CH₃CN(200 mL)中之溶液中添加EDCI(5.8 g，30 mmol)、HOBt(675

mg, 30 mmol)、MeNH(OMe)·HCl(2.93 g, 30 mmol)及Et₃N(6.1 g, 60 mmol)。在室溫下攪拌3小時後，濃縮反應混合物，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=5/1(v/v))純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**28**(5.4 g, 92%產率)。LC-MS (ESI): m/z 294.0 (M+H)⁺。

步驟 b. 在N₂氛圍下在0℃下，向化合物**28**(2.9 g, 10 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中緩慢添加THF中之3 M MeMgCl(20 mmol)。在0℃下攪拌1小時，且接著在室溫下攪拌1小時後，藉由添加若干滴NH₄Cl水溶液淬火反應。濃縮反應混合物，且以EtOAc(100 mL)稀釋殘餘物。以NaHCO₃飽和水溶液洗滌有機相且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/AcOEt=10:1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**29**(2.3 g, 92%產率)。LC-MS (ESI): m/z 249.0 (M+H)⁺。

步驟 c. 在0℃下，向**29**(1.84 g, 7.4 mmol)於DCM(100mL)中之溶液中逐滴添加Br₂(18.8 g, 14.7 mmol)。在0℃下攪拌30分鐘後，於再攪拌2小時之情形下使反應混合物升溫至室溫。隨後，以水及NaHCO₃飽和水溶液分別洗滌反應混合物，且以無水Na₂SO₄乾燥有機相。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得呈黃色固體狀之粗化合物**30**(2.0 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 326.9 (M+H)⁺。

步驟 d. 在室溫下，向化合物**30**(1.95 g, 5.9 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液中添加N-Boc-L-Pro-OH(1.6 g, 7.3 mmol)及Et₃N(1.7 mL, 12.2 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，分別以飽和NH₄Cl及鹽水洗滌反應混合物；以無水Na₂SO₄乾燥有機相。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得粗化合物**31**(2.4 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 462.1 (M+H)⁺。

步驟 e. 在110℃下，攪拌化合物**31**(2.4 g, 5.2 mmol)及NH₄OAc(4.0 g, 52 mmol)於甲苯(52 mL)中之混合物隔夜。隨後，使

反應混合物冷卻至室溫，且以EtOAc(100 mL)稀釋。分別以Na₂CO₃飽和水溶液(50 mL×2)及鹽水洗滌混合物；以無水Na₂SO₄乾燥有機相。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=1/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**32**(1.4 g, 62%)。LC-MS (ESI): *m/z* 442.1 (M+H)⁺。

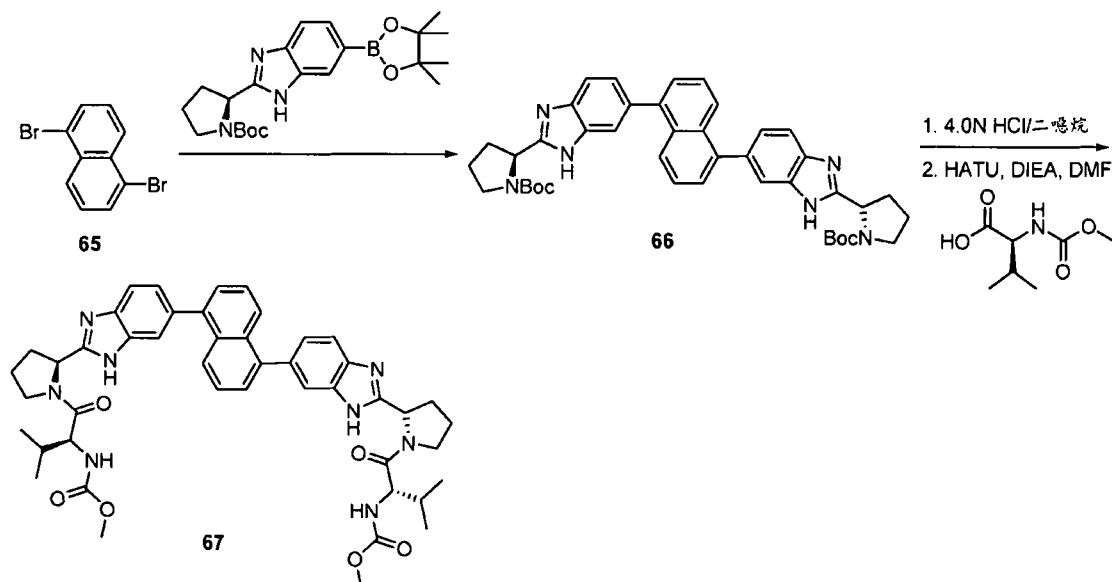
步驟f. 在N₂氛圍下，向化合物**32**(1.0 g, 2.3 mmol)、(S)-2-(5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.0 g, 2.3 mmol)及NaHCO₃(0.76 g, 9.0 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(30 mL)及H₂O(10 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(277 mg, 0.34 mmol)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物。以H₂O(50 mL)稀釋殘餘物，且以EtOAc(50 mL×3)萃取水相。合併萃取物，且以鹽水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=5/2(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**33**(1.0 g, 78%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 675.4 (M+H)⁺。

步驟g. 在室溫下，向化合物**33**(250 mg, 0.37 mmol)於二噁烷(3 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加二噁烷中之4.0 N HCl(3 mL)。在室溫下攪拌4小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): *m/z* 475.3 (M+H)⁺。

步驟h. 隨後，在室溫下，將HCl鹽懸浮於THF(5 mL)及DIPEA(0.35 mL)及N-Moc-L-Val-OH(130 mg, 0.74 mmol)中。在室溫下攪拌15分鐘後，添加HATU(340 mg, 0.89 mmol)，且在室溫下再攪拌所得反應混合物2小時。移除溶劑，且藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得化合物**34**。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.06 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.91-7.92 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.70-7.71 (m, 2H), 7.66-7.67 (m, 2H), 7.60-7.61 (m, 2H), 5.29-5.31 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.13

(s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.63 (s, 2H), 2.17-2.32 (m, 6H), 2.12 (s, 2H), 0.93-0.97 (m, 12H) ppm ; LC-MS (ESI): m/z 789.4 (M+H)⁺。

實例5-合成式III化合物



流程5-1

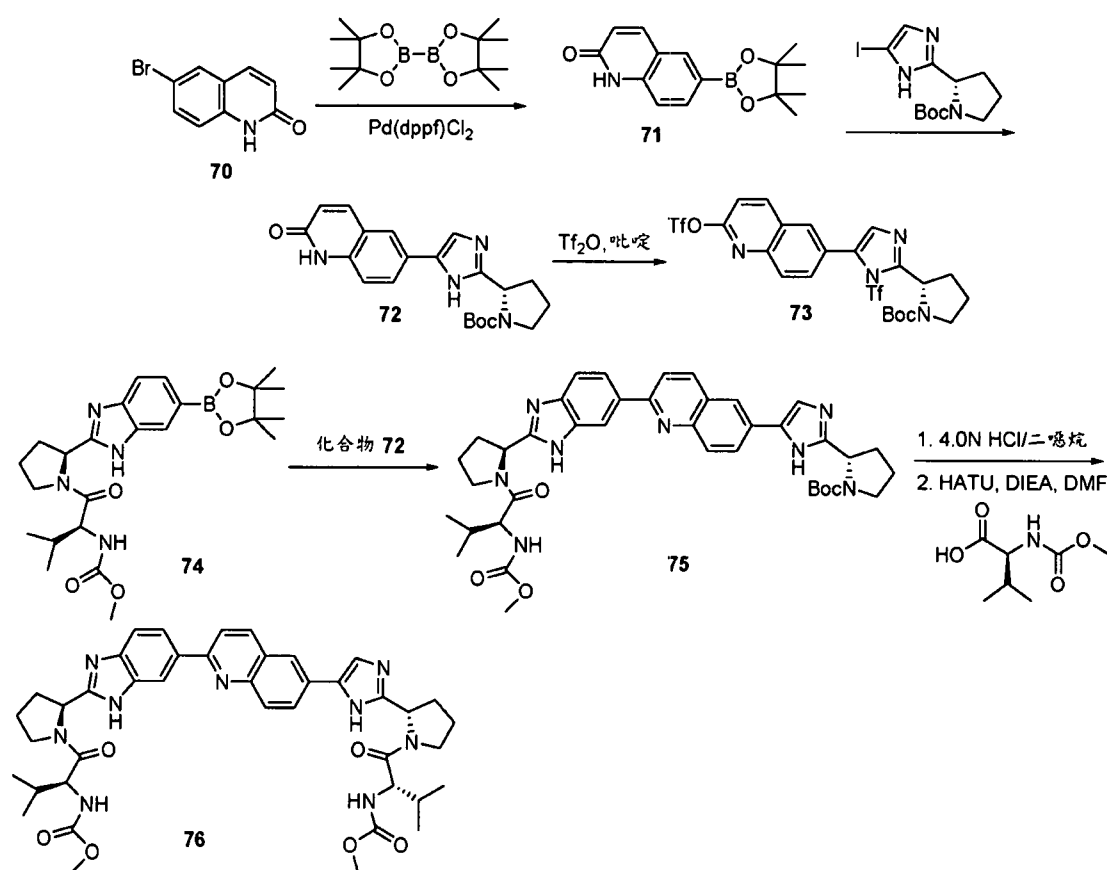
步驟a. 參看流程5-1，在N₂氛圍下在室溫下，向化合物**65**(300 mg，1.05 mmol)、(S)-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.14 g，2.75 mmol)及NaHCO₃(740 mg，8.80 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(30 mL)及水(10 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(179 mg，0.220 mmol)。在80℃下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物。以DCM(100 mL)及水(25 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機層，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=2/1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**66**(650 mg，86%)。LC-MS (ESI): m/z 699.4 (M+H)⁺。

步驟b. 在室溫下，向化合物**66**(110 mg，0.16 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4.0 N HCl(2 mL)。在室溫下攪拌3小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 499.3

(M+H)⁺。

步驟c. 隨後，在室溫下，將HCl鹽溶解於DMF(2 mL)中，接著添加DIPEA(207 mg, 16 mmol)、N-Moc-L-Val-OH(68 mg, 0.39 mmol)及HATU(148 mg, 0.39 mmol)。在室溫下攪拌15分鐘後，將反應混合物添加至水中。藉由過濾收集固體，且藉由製備型HPLC純化獲得化合物**67**。LC-MS (ESI) *m/z* 813.4 (M+H)⁺。

實例6-合成式IIIId化合物



流程6-1

步驟a. 參看流程6-1，在N₂氛圍下在室溫下，向化合物**70**(8.00 g, 35.7 mmol, 購自Aldrich Chemicals, Milwaukee, Wisconsin, USA)、雙(頻哪醇根基)二硼(10.9 g、42.8 mmol)、K₂CO₃(10.50 g、107.1 mmol)於1,4-二噁烷(600 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(2.9 g, 3.6 mmol)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌3小時後，使反應混合物冷

卻至室溫且經Celiirt®545過濾。以EtOAc(100 mL×3)洗滌濾餅。濃縮濾液且以EtOAc(500 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌所得混合物且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=1/1(v/v))純化殘餘物獲得呈淡褐色固體狀之化合物**71**(8.28 g，86%產率)。LC-MS (ESI) m/z 272.1 (M+H)⁺。

步驟b. 在N₂氛圍下，向化合物**71**(5.90 g，21.8 mmol)、(S)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(9.50 g，26.2 mmol)、NaHCO₃(7.30 g，87.2 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(500 mL)及水(150 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(3.6 g，4.4 mmol)。在80℃下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物且以EtOAc(250 mL)及水(50 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機層，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH=5/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**72**(5.30 g，64%產率)。LC-MS (ESI) m/z 381.2 (M+H)⁺。

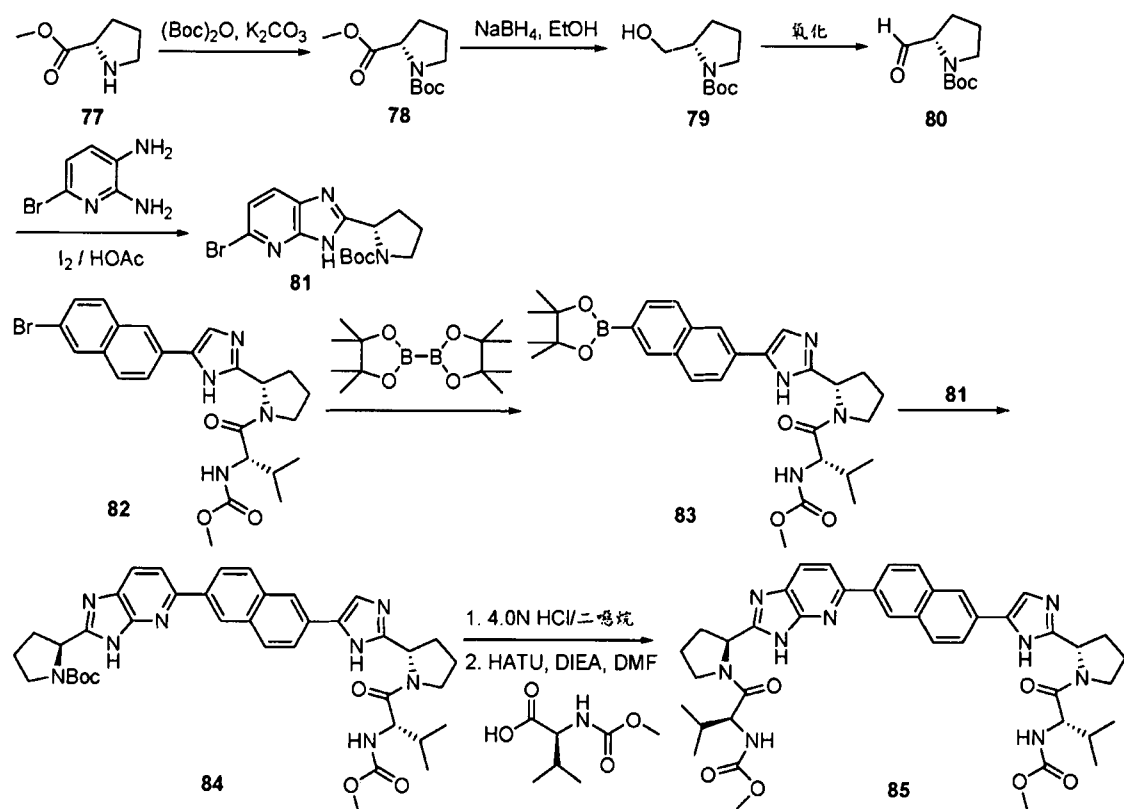
步驟c. 在0℃下，向化合物**72**(2.0 g，5.26 mmol)於40 mL吡啶中之溶液中逐滴添加Tf₂O(3.71 g，13.1 mmol)。在0℃下攪拌1小時，且在室溫下攪拌3小時後，濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=4/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**73**(2.04 g，60%產率)。LC-MS (ESI) m/z 645.1 (M+H)⁺。

步驟d. 在N₂氛圍下在室溫下，向化合物**73**(500 mg，0.78 mmol)、(S)-3-甲基-1-側氧基-1-((S)-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丁-2-基)氨基甲酸甲酯(**74**)(419 mg，0.89 mmol)及NaHCO₃(299 g，3.56 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(60 mL)及水(20 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(147 mg，0.18 mmol)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物。以EtOAc(100 mL)及水(25 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機層，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=1:1(v/v))純化殘餘

物獲得呈黃色固體狀之化合物**75**(0.40 g, 64%產率)。LC-MS (ESI) m/z 707.4 (M+H)⁺。

步驟e. 在室溫下，向化合物**75**(114 mg, 0.161 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(2 mL)。在室溫下攪拌3小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI) m/z 607.3 (M+H)⁺。

步驟f. 隨後，在室溫下，將HCl鹽溶解於DMF(2 mL)中，接著添加Et₃N(0.11 mL, 0.81 mmol)、N-Moc-L-Val-OH(32 mg, 0.18 mmol)及HATU(69 mg, 0.18 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得化合物**76**。LC-MS (ESI): m/z 764.4 (M+H)⁺。



流程6-2

步驟a. 參看流程6-2，向化合物**78**(50.0 g, 0.30 mol)於THF(500 mL)及H₂O(500 mL)中之溶液中添加K₂CO₃(83 g, 0.60 mol)及

(Boc)₂O(73.0 g, 0.330 mol)。在室溫下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物且以EtOAc(250 mL×3)萃取殘餘物。合併萃取物，以鹽水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得粗化合物**78**(62 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI) *m/z* 230.1 (M+H)⁺。

步驟b. 在室溫下，向化合物**78**(60.0 g, 260 mmol)於EtOH(1 L)中之溶液中緩慢添加NaBH₄(50.0 g, 1.30 mol)。在室溫下攪拌隔夜後，藉由添加丙酮(10 mL)淬火反應。濃縮所得混合物，且以EtOAc(500 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌混合物且在真空中乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=1/1(v/v))純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**79**(42.0 g, 80%產率)。LC-MS (ESI) *m/z* 202.1 (M+H)⁺。

步驟c. 在-78℃下，向化合物**79**(30.0 g, 150 mmol)及DMSO(35.0 g, 450 mmol)於DCM(1 L)中之溶液中添加乙二醯氯(28.0 g, 220 mmol)。在-78℃下攪拌4小時後，向反應混合物中添加Et₃N(60.0 g, 600 mmol)，且在-78℃下再攪拌所得混合物1小時。隨後，藉由添加H₂O淬火反應。分離有機層，且以DCM(200 mL×2)萃取水層。合併萃取物，以鹽水洗滌，且以Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得呈無色油狀之粗化合物**80**(22.0 g)，其未經進一步純化立即使用。LC-MS (ESI) *m/z* 200.1 (M+H)⁺。

步驟d. 在室溫下攪拌化合物**80**(7.7 g, 38.5 mmol)、6-溴吡啶-2,3-二胺(8.0 g, 42.8 mmol)(PCT國際申請案 **WO 2008021851**)及碘(1.08 g, 4.28 mmol)於AcOH(30 mL)中之混合物隔夜。藉由添加NaHCO₃飽和水溶液中和反應混合物。以EtOAc(200 mL×3)萃取所得混合物。合併萃取物，以鹽水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH=80/1(v/v))純化殘餘物獲得化

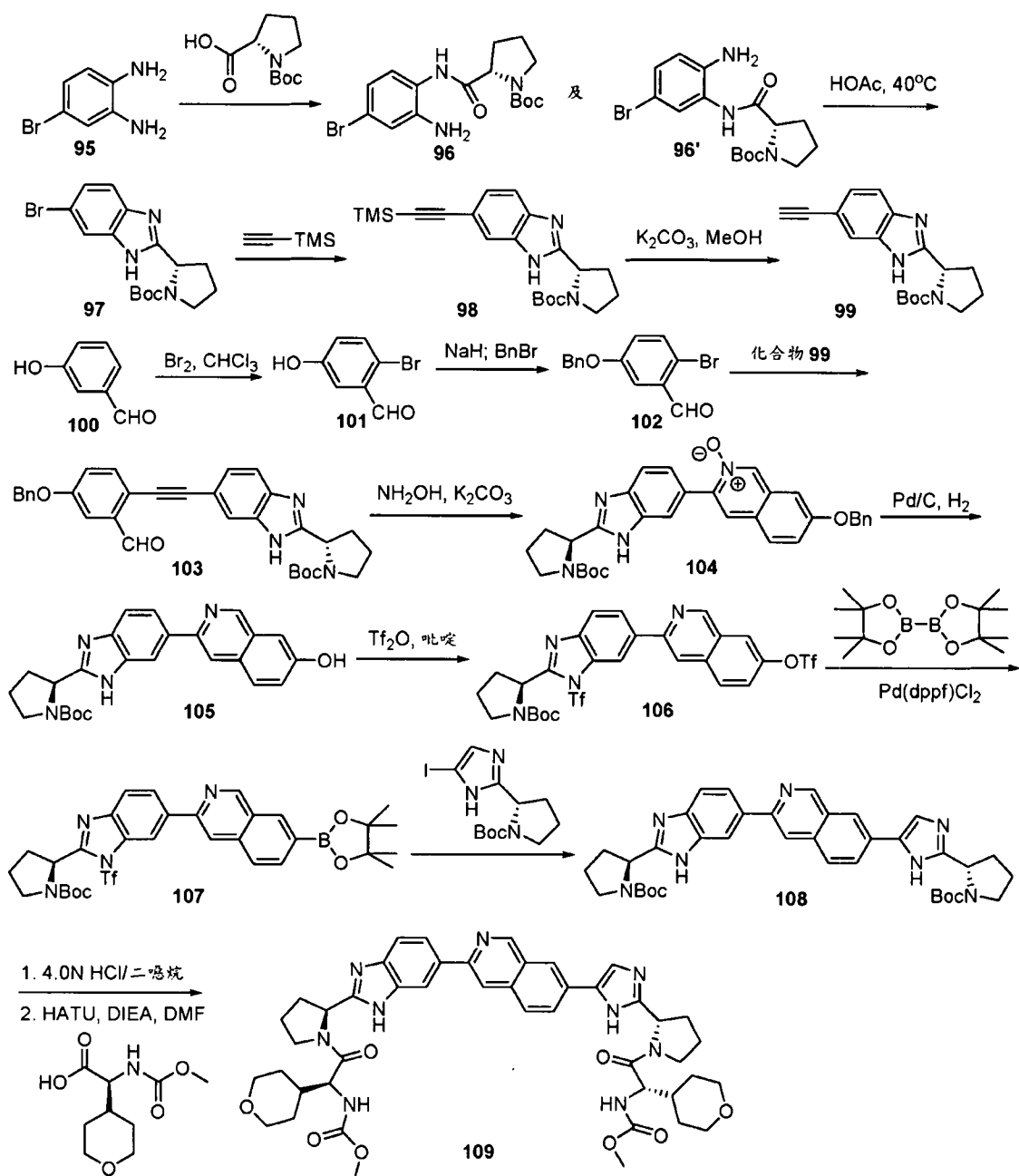
合物**81**(7.8 g, 55%產率)。LC-MS (ESI) m/z 367.1 (M+H)⁺。

步驟 e. 在N₂氛圍下在80℃下，攪拌化合物**82**(10.0 g, 20.1 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(7.65 g, 30.1 mmol)、乙酸鉀(6.89 g, 70.3 mmol)及Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(886 mg, 1.0 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL)中之混合物3小時。經CELITE™ 545過濾反應混合物，且以EtOAc(200 mL×3)洗滌濾餅。以鹽水洗滌濾液，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH=50/1(v/v))純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**83**(9.8 g, 89%產率)：LC-MS (ESI) m/z 547.3 (M+H)⁺。

步驟 f. 在N₂氛圍下在80℃下，攪拌化合物**81**(2.0 g, 5.4 mmol)、化合物**83**(2.9 g, 5.4 mmol)、NaHCO₃(1.60 g, 18.9 mmol)及Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(239 mg, 0.27 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(90 mL)及水(30 mL)中之混合物隔夜。濃縮反應混合物，且向殘餘物中添加DCM(200 mL)及水(50 mL)。以鹽水洗滌有機相且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH=80/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**84**(1.5 g, 40%產率)。LC-MS (ESI) m/z 707.4 (M+H)⁺。

步驟 g. 向化合物**84**(200 mg, 0.28 mmol)於3 mL二噁烷中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(3 mL)。在室溫下攪拌3小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI) m/z 607.3 (M+H)⁺。

步驟 h. 隨後，將HCl鹽溶解於DMF(3 mL)中，且向所得混合物中添加Et₃N(0.20 mL, 1.4 mmol)、N-Moc-L-Val-OH(55 mg, 0.31 mmol)及HATU(118 mg, 0.31 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得化合物**85**。LC-MS (ESI): m/z 764.4 (M+H)⁺。



流程6-3

步驟a. 參看流程6-3，在室溫下，向N-Boc-L-Pro-OH(29 g，135 mmol)及DIPEA(29 g，225 mmol)於THF(500 mL)中之溶液中添加HATU(51 g，135 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，添加4-溴苯-1,2-二胺(**95**)(25 g，135 mmol)，且在室溫下再攪拌所得溶液若干小時。隨後，濃縮反應混合物，且以EtOAc(500 mL)稀釋殘餘物。以水洗滌所得混合物若干次(100 mL×3)，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在

真空中乾燥殘餘物獲得粗化合物**96**與**96'**之混合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 384.1 (M+H)⁺。

步驟b. 在40℃下，攪拌自上述反應獲得之粗化合物**96**與**96'**於AcOH(1000 mL)中之混合物12小時。隨後，藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液小心中和反應混合物以將pH值調整至8。以EtOAc萃取所得混合物若干次(250 mL×3)。合併萃取物，以水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠層析(石油醚/EtOAc=4/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之**97**(35 g，71%產率，自**95**經兩個步驟)。LC-MS (ESI): m/z 366.1 (M+H)⁺。

步驟c. 在N₂氛圍下，使化合物**97**(10.0 g，27.3 mmol)、三甲基矽烷基乙炔(4.0 g，41.0 mmol)、DIPEA(3.5 g，27.3 mmol)、CuI(220 mg，1.15 mmol)、PPh₃(1.2 g，4.6 mmol)及Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.6 g，2.3 mmol)於無水THF(200 mL)中之混合物回流隔夜。濃縮反應混合物，且以EtOAc(250 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌混合物且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=3/1(v/v))將殘餘物純化成化合物**98**(7.8 g，85%產率)。LC-MS (ESI): m/z 384.2 (M+H)⁺。

步驟d. 在室溫下，攪拌化合物**98**(7.7 g，20 mmol)及K₂CO₃(27.6 g，0.2 mol)於THF(150 mL)及MeOH(150 mL)中之混合物3小時。經CELITE™ 545過濾反應混合物，且以EtOAc(100 mL×3)洗滌濾餅。濃縮濾液且以DCM(250 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌混合物且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=2/1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**99**(4.7 g，75%產率)。LC-MS (ESI): m/z 312.2 (M+H)⁺。

步驟e. 在室溫下，經40-45分鐘向間羥基苯甲醛(**100**)(30.0 g，0.24 mol)於無水CHCl₃(245 mL)中之溶液中緩慢添加溴(12.36 mL，0.24 mol)。添加完成後，在室溫下攪拌反應混合物3小時。隨後，小心添加NaHCO₃飽和水溶液以中和混合物。以鹽水洗滌有機層，且以

Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得呈褐色固體狀之粗化合物**101**(37 g)。LC-MS (ESI): m/z 200.9 (M+H)⁺。

步驟f. 在N₂氛圍下在0℃下，向化合物**101**(10 g，49.8 mmol)於無水THF/DMF(5/1(v/v)，120 mL)中之溶液中添加NaH(2.0 g，51 mmol，礦物油中之60%分散液)。在室溫下攪拌30分鐘後，經20-25分鐘向混合物中添加苯甲基溴(8.7 mL，73 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，且藉由添加NH₄Cl飽和水溶液(50 mL)淬火反應。濃縮反應混合物，且以EtOAc(150 mL)及水(50 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機相且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=10/1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**102**(11 g，77%產率)。LC-MS (ESI): m/z 291.0 (M+H)⁺。

步驟g. 在60℃下，攪拌化合物**99**(2.80 g，9.0 mmol)、化合物**102**(2.6 g，9.0 mmol)、Pd(PPh)₂Cl₂(6.3 g，0.9 mmol)、CuI(2.55 g，1.34 mmol)、Et₃N(2.5 mL，18 mmol)及PPh₃(4.7 g，1.8 mmol)於DMF(100 mL)中之混合物12小時。隨後，濃縮反應混合物。以EtOAc(150 mL)及水(50 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機相且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=10/1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**103**(4.0 g，86%產率)。LC-MS (ESI): m/z 522.2 (M+H)⁺。

步驟h. 在室溫下，向化合物**103**(4.1 g，7.9 mmol)於EtOH(100 mL)中之溶液中分別添加羥胺鹽酸鹽(650 mg，9.4 mmol)及NaOAc(770 mg，9.4 mmol)。在60℃下攪拌2小時後，向反應混合物中添加K₂CO₃(1.64 g，11.85 mmol)及水(20 mL)。使所得混合物回流12小時。隨後，濃縮反應混合物，且以EtOAc(200 mL)及水(20 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機相且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=5/1(v/v)至DCM/MeOH=5/1(v/v))純化殘餘物

獲得化合物**104**(1.5 g, 36%產率)。LC-MS (ESI): m/z 537.2 ($M+H$)⁺。

步驟i. 在H₂氛圍下在室溫下，攪拌化合物**104**及10% Pd/C(1.5 g)於MeOH(50 mL)中之混合物隔夜。隨後，經CELITE™545過濾反應混合物，且以MeOH(50 mL×3)洗滌濾餅。濃縮濾液，且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物獲得化合物**105**(670 mg, 56%產率)。LC-MS (ESI): m/z 431.2 ($M+H$)⁺。

步驟j. 在0℃下，向化合物**105**(650 mg, 1.5 mmol)於無水吡啶(711 mg, 9.0 mmol)中之溶液中添加Tf₂O(1.07 g, 3.8 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物且以EtOAc(100 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌混合物且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=5/1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**106**(720 mg, 69%產率)。LC-MS (ESI): m/z 695.1 ($M+H$)⁺。

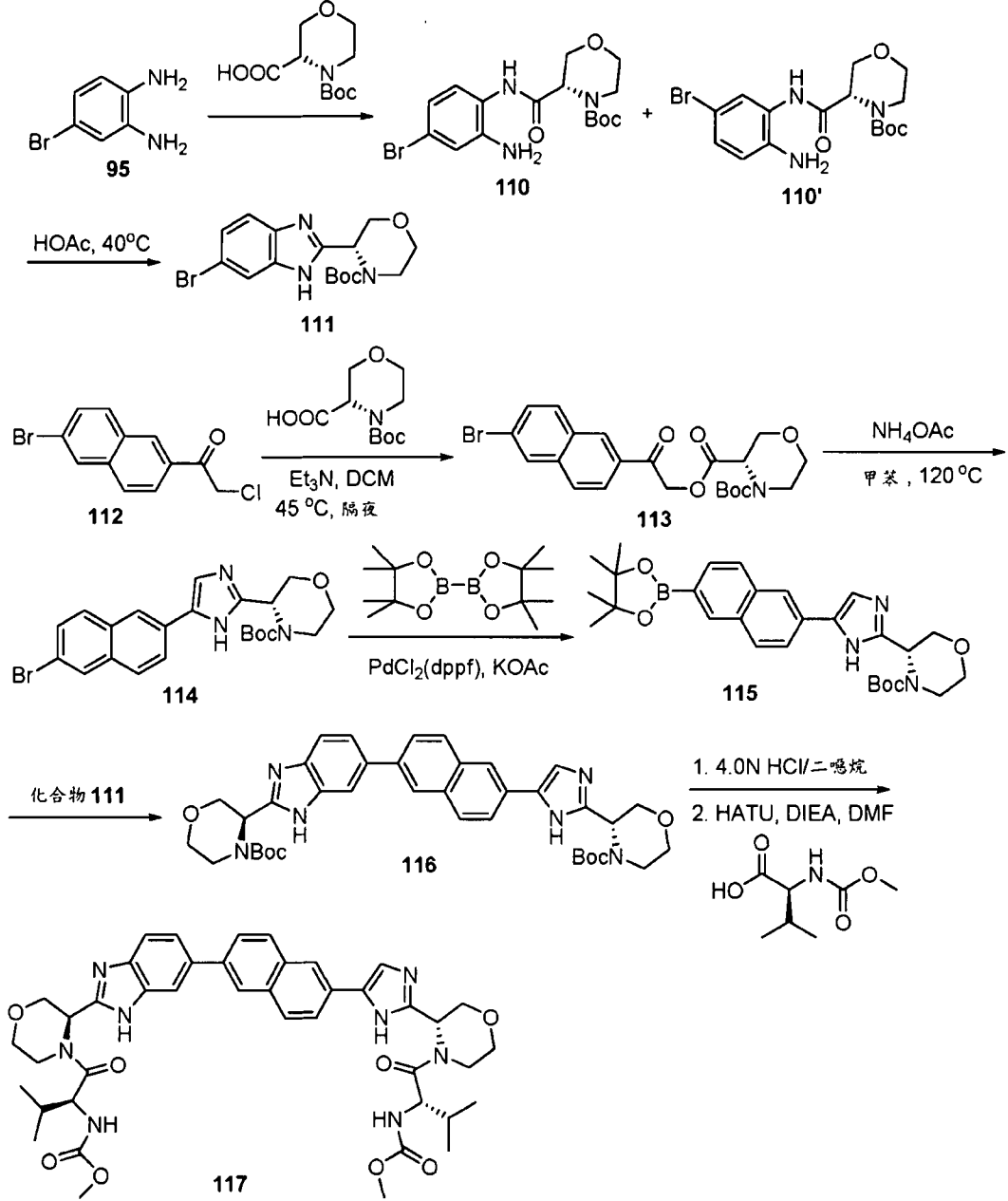
步驟k. 在N₂氛圍下在80℃下，攪拌化合物**106**(410 mg, 0.6 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(227 mg, 0.9 mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(100 mg, 0.12 mmol)及KOAc(235 mg, 2.4 mmol)於二噁烷(15 mL)中之混合物1小時。反應混合物未經任何處理即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 673.2 ($M+H$)⁺。

步驟l. 在N₂氛圍下，向上述反應混合物中添加(*S*)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(370 mg, 1.02 mmol)，隨後添加NaHCO₃(201 mg, 2.4 mmol)、1,2-二甲氧基乙烷(4 mL)、水(2 mL)及Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(100 mg, 0.12 mmol)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌2小時後，向反應混合物中添加K₂CO₃(691 mg, 5 mmol)及MeOH(20 mL)。在室溫下攪拌30分鐘後，濃縮混合物。以EtOAc(150 mL)及水(50 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機層，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=5/1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**108**(140 mg, 36%產率，自化合物**107**經兩個步驟)。LC-MS (ESI) m/z 650.3 ($M+H$)⁺。

步驟m. 在室溫下，向化合物**108**(135 mg, 0.2 mmol)於二噁烷(2

mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(2 mL)。在室溫下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (ESI): m/z 450.2 (M+H)⁺。

步驟n. 隨後，將HCl鹽溶解於DMF(2 mL)中，且向所得混合物中添加DIPEA(0.33 mL, 2.0 mmol)、N-THPoc-L-Val-OH(108 mg, 0.50 mmol)及HATU(190 mg, 0.50 mmol)。在室溫下攪拌15分鐘後，將反應混合物添加至冰水中。藉由過濾收集固體，且藉由製備型HPLC純化獲得化合物**109**。LC-MS (ESI): m/z 848.4 (M+H)⁺。



流程6-4

步驟a. 參看流程6-4，在室溫下，向(S)-4-(第三丁氧羰基)嗎啡-3-甲酸(4.1 g, 22.0 mmol)及DIPEA(4.3 g, 33.0 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中添加化合物**95**(4.6 g, 20.0 mmol)。攪拌5分鐘後，向反應混合物中添加HATU(7.6 g, 20.0 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。濃縮反應混合物，且以EtOAc(200 mL)及水(50 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機相且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得化合物**110**與**110'**之粗混合物(10 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI) *m/z* 400.1 (M+H)⁺。

步驟b. 在40℃下，攪拌化合物**110**及**110'**(10 g)於AcOH(50 mL)中之混合物16小時。隨後，將反應混合物添加至冰水(200 mL)中，且藉由添加Na₂CO₃飽和水溶液中和以pH值調整至pH 8。以EtOAc(100 mL×3)萃取所得混合物，且合併萃取物，以鹽水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=1/3(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**111**(4.5 g, 60%產率；自**95**經兩個步驟)。LC-MS (ESI) *m/z* 382.1 (M+H)⁺。

步驟c. 向1-(6-溴萘-2-基)-2-氯乙酮(**112**)(27.0 g, 95.2 mmol)於DCM(200 mL)中之溶液中分別添加(S)-4-(第三丁氧羰基)嗎啡-3-甲酸(20.0 g, 86.6 mmol)及Et₃N(60.0 mL, 433 mmol)。在45℃下攪拌隔夜後，分別以NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)、NH₄Cl飽和水溶液(50 mL)及鹽水洗滌反應混合物，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得粗化合物**113**(41.4 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI) *m/z* 478.1 (M+H)⁺。

步驟d. 在120℃下，攪拌粗化合物**113**(41.4 g)及NH₄OAc(100 g, 1.30 mol)於甲苯(300 mL)中之混合物隔夜。濃縮反應混合物，且以EtOAc(500 mL)稀釋殘餘物。以水洗滌混合物且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=6/1至1/1(v/v))純化殘餘

物獲得呈黃色固體狀之化合物**114**(24 g, 61%產率；自**112**經兩個步驟)。LC-MS (ESI): m/z 458.1 ($M+H$)⁺。

步驟e. 在N₂氛圍下，向化合物**114**(3 g, 6.55 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.83 g, 7.2 mmol)及K₂CO₃(1.67 g, 17.03 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(0.8 g, 0.98 mmol)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌隔夜後，經CELITE™545過濾反應混合物，且以EtOAc(100 mL×3)洗滌濾餅。以鹽水洗滌濾液，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH=50/1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**115**(2.0 g, 61%產率)。LC-MS (ESI): m/z 506.3 ($M+H$)⁺。

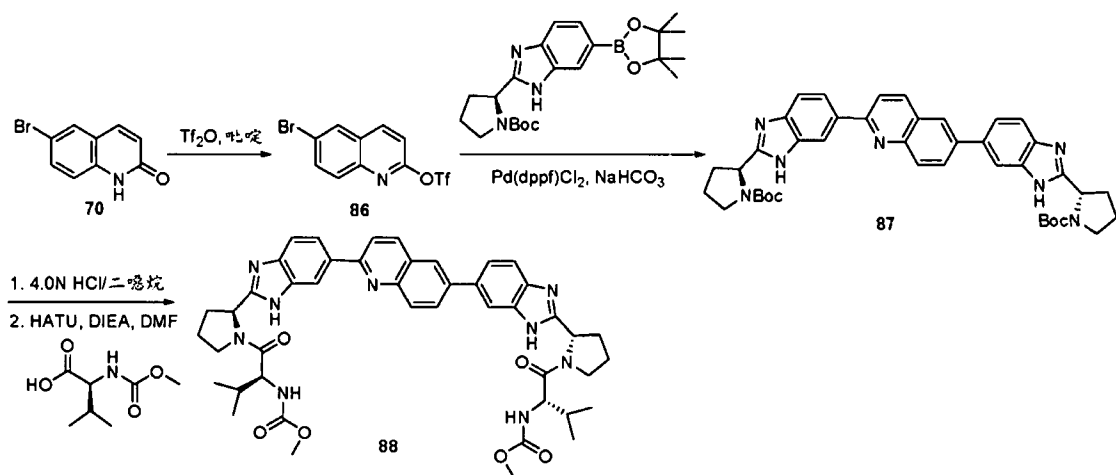
步驟f. 在N₂氛圍下，向化合物**111**(500 mg, 1.3 mmol)、化合物**115**(900 mg, 1.78 mmol)及NaHCO₃(328 mg, 3.9 mmol)於DME(15 mL)及水(5 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(106 mg, 0.13 mmol)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物且以EtOAc(100 mL)及水(25 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機相且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=4/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**116**(310 mg, 35%產率)。LC-MS (ESI): m/z 703.3 ($M+Na$)⁺。

步驟g. 在室溫下，向化合物**116**(150 mg, 0.31 mmol)於二噁烷(3.0 mL)中之經攪拌溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(3.0 mL)。在室溫下攪拌3小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟h. 隨後，將HCl鹽溶解於DMF(3.0 mL)中，且向所得混合物中分別添加DIPEA(0.43 mL, 2.5 mmol)、N-Moc-L-Val-OH(136 mg, 0.78 mmol)及HATU(353 mg, 0.93 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得化合物**117**。LC-

MS (ESI): m/z 795.4 ($M+H$)⁺。

實例7-合成式IIIg化合物



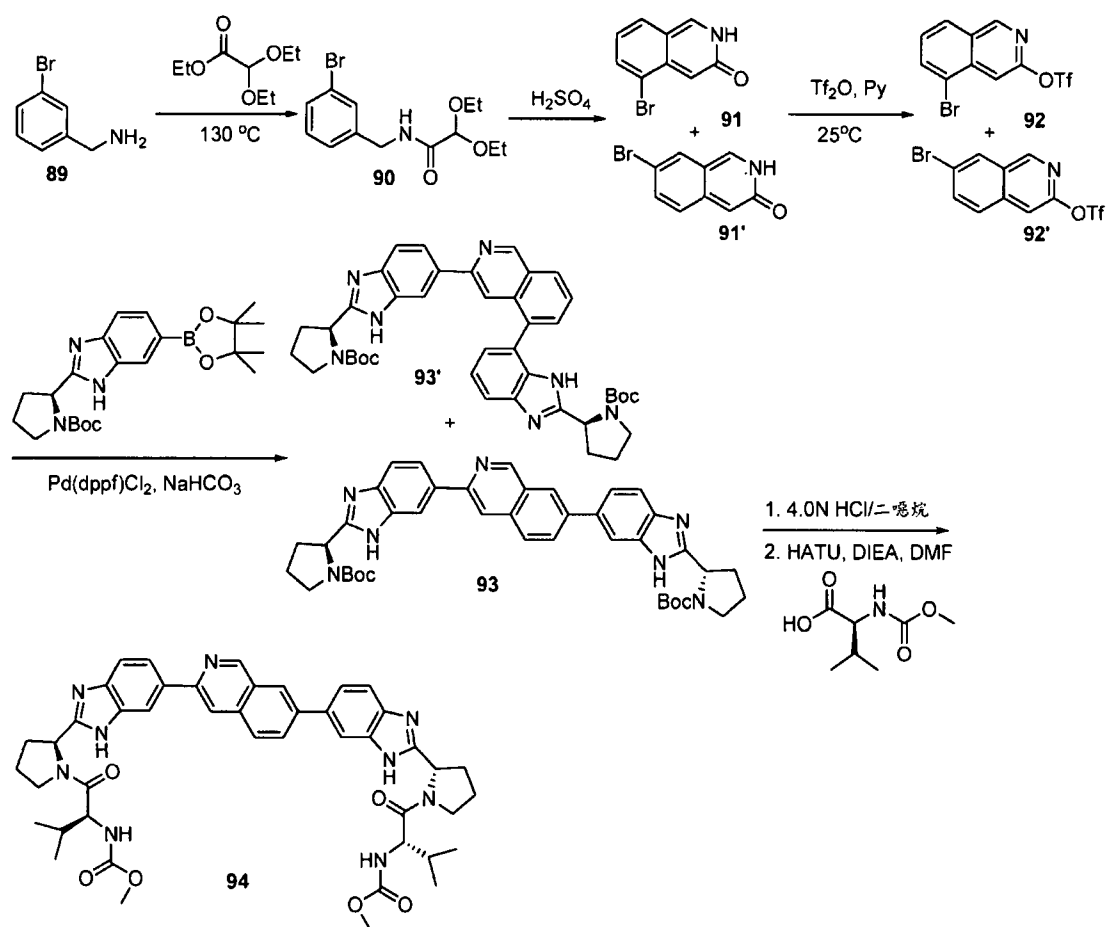
流程7-1

步驟a. 參看流程7-1，在0℃下，向6-溴喹啉-2(1*H*)-酮(**70**)(0.40 g，1.8 mmol)於無水吡啶(12 mL)中之溶液中逐滴添加Tf₂O(0.81 g，2.9 mmol)。在0℃下攪拌1小時，且在室溫下攪拌3小時後，濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於DCM(100 mL)中；以水(25 mL×3)洗滌所得混合物，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=2/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**86**(0.54 g，84%產率)。LC-MS (ESI) m/z 355.9 ($M+H$)⁺。

步驟b. 在N₂氛圍下在室溫下，向化合物**86**(0.54 g，1.5 mmol)、(S)-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.24 g，3.0 mmol)及NaHCO₃(1.01 g，12.0 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(30 mL)及水(10 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.27 g，0.3 mmol)。在80℃下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物。以EtOAc(100 mL)及水(25 mL)稀釋殘餘物。分離有機相，以鹽水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=1/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**87**(1.0 g，95%產率)。LC-MS (ESI) m/z 700.4 ($M+H$)⁺。

步驟c. 在室溫下，向化合物**87**(100 mg, 0.14 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(2 mL)。在室溫下攪拌4小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LC-MS (ESI) m/z 500.2 (M+H)⁺。

步驟d. 隨後，將HCl鹽溶解於DMF(2 mL)中，且向所得混合物中分別添加Et₃N(0.20 mL, 1.4 mmol)、N-Moc-L-Val-OH(55 mg, 0.32 mmol)及HATU(122 mg, 0.32 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘後，濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得化合物**88**。LC-MS (ESI): m/z 814.3 (M+H)⁺。



流程7-2

步驟a. 參看流程7-2，在130 °C下攪拌化合物**89**(7.44 g, 40.0 mmol)與2,2-二乙氧基乙酸乙酯(9.15 g, 52.0 mmol)之混合物7小時。

將反應混合物溶解於石油醚(250 mL)中。分別以NH₄Cl飽和水溶液及鹽水洗滌所得混合物，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得呈黃色油狀之粗化合物**90**(11.4 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI) m/z 316.0 (M+H)⁺。

步驟b. 在室溫下攪拌化合物**90**(12.4 g, 40 mmol)於濃H₂SO₄(50 mL)中之混合物5小時。隨後，將反應混合物傾入冰水中。過濾懸浮液，且以10% NH₄OH中和濾液。藉由過濾收集固體，以水洗滌，且在真空中乾燥獲得化合物**91**與**91'**之混合物。LCMS (ESI) m/z 224.0 (M+H)⁺。

步驟c. 在0°C下，向化合物**92**與**92'**(222 mg, 1.0 mmol)於無水吡啶(5 mL)中之混合物中添加Tf₂O(0.5 mL)。在室溫下攪拌8小時後，濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於DCM(50 mL)中。以水(25 mL×3)洗滌混合物且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且以矽膠管柱層析(EtOAc/石油醚=5/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色油狀之化合物**92**與**92'**之混合物(160 mg, 45%產率)。LC-MS (ESI) m/z 355.9 (M+H)⁺。

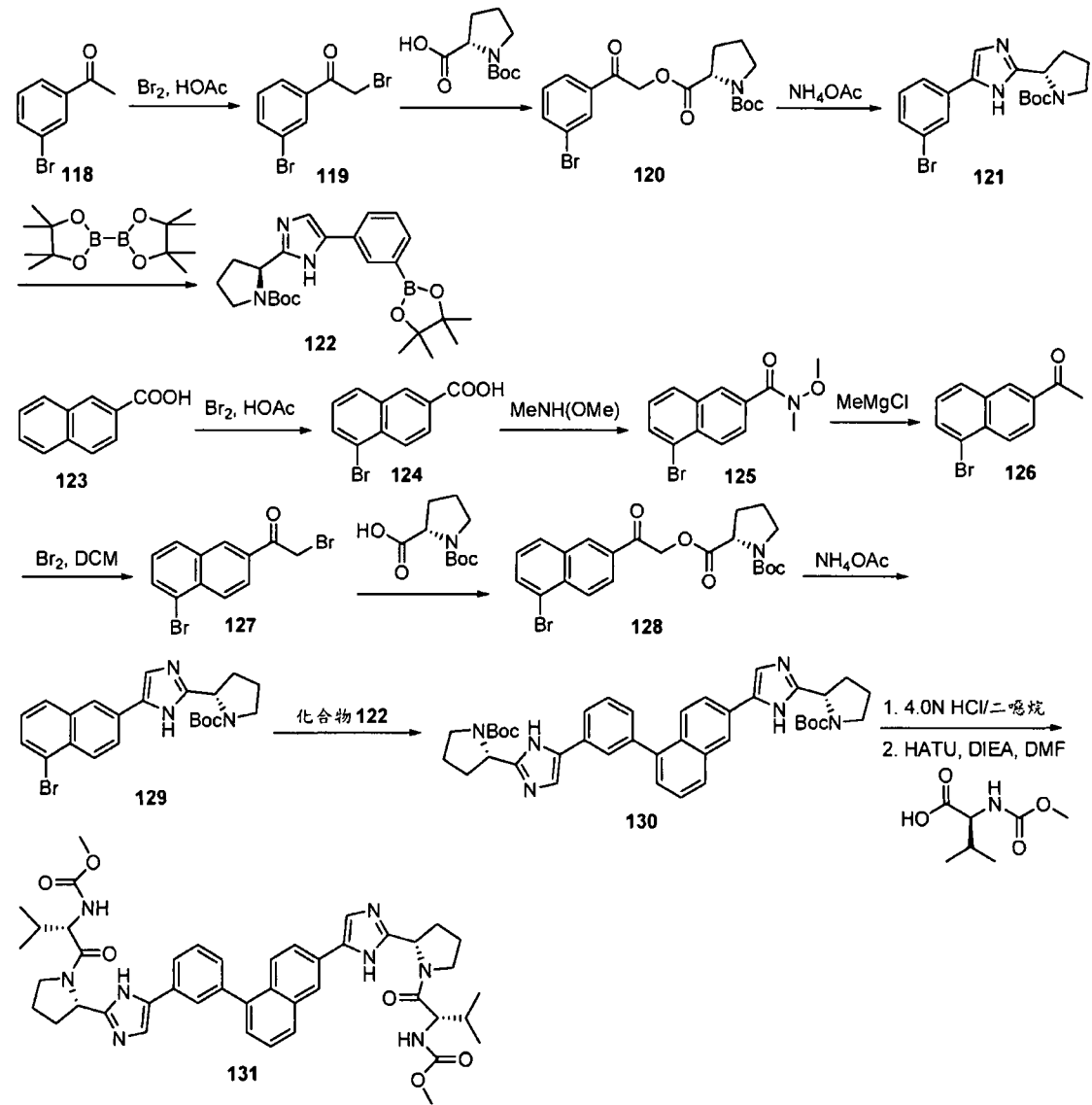
步驟d. 在N₂氛圍下在室溫下，向化合物**92**及**92'**(160 mg, 0.45 mmol)、(S)-2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(463 mg, 1.12 mmol)及NaHCO₃(227 mg, 2.7 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(30 mL)及水(10 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(80 mg, 0.09 mmol)。在80°C下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物且向殘餘物中添加EtOAc(100 mL)及水(20 mL)。分離有機相，以鹽水洗滌，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=1/1(v/v))純化殘餘物獲得化合物**93**(180 mg, 57%產率)及化合物**93'**(60 mg, 19%產率)。LC-MS (ESI) m/z 700.4 (M+H)⁺。

步驟e. 向化合物**93**(100 mg, 0.14 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶

液中添加二噁烷中之4 N HCl(2 mL)。在室溫下攪拌3小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI) m/z 500.2 (M+H)⁺。

步驟f. 隨後，將HCl鹽溶解於DMF(2 mL)中，且向混合物中分別添加Et₃N(0.2 mL, 1.4 mmol)、N-Moc-L-Val-OH(55 mg, 0.32 mmol)及HATU(122 mg, 0.32 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得化合物**94**。LC-MS (ESI): m/z 814.4 (M+H)⁺。

實例8-合成式IIg化合物



流程8-1

步驟 a. 參看流程 8-1，在室溫下，向化合物 **118**(57.5 g，290 mmol)於HOAc(100 mL)中之溶液中緩慢添加Br₂(49.0 g，290 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，向反應混合物中緩慢添加NaHCO₃飽和水溶液。以鹽水洗滌有機相且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得粗化合物**119**(60 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): *m/z* 276.9 (M+ H)⁺。

步驟 b. 在室溫下，向化合物 **119**(25.0 g，89.9 mmol)於CH₃CN(100 mL)中之溶液中添加 (*S*)-N-Boc-Pro-OH(19.4 g，89.9 mmol)，隨後添加Et₃N(37.35 mL，269.7 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，濃縮反應混合物，且以DCM(250 mL)稀釋殘餘物。以水洗滌混合物且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得化合物**120**(37 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): *m/z* 313.2 (M-100+H)⁺。

步驟 c. 在140℃下，攪拌粗化合物**120**(37 g)及NH₄OAc(69.2 g，899 mol)於二甲苯(100 mL)中之混合物隔夜。濃縮反應混合物，且以DCM(500 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌混合物且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=10/1(v/v))純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**121**(12 g，40%產率，自化合物**119**經三個步驟)。LC-MS (ESI): *m/z* 392.1 (M+H)⁺。

步驟 d. 在N₂氛圍下，向化合物**121**(3 g，7.65 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(4.24 g，16.8 mmol)、KOAc(1.87 g，19.1 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(624 mg，0.765 mmol)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌隔夜後，經CELITE™545過濾反應混合物，且以EtOAc(100 mL×3)洗滌濾餅。以鹽水洗滌濾液，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且以矽膠管柱層析(石油醚/丙酮=8/1(v/v))純化殘餘物獲得呈灰色固體狀之化合物**122**(2.9 g，86%產率)。LC-MS (ESI) *m/z*

440.3 (M+H)⁺。

步驟e. 向2-萘甲酸(**123**)(50.0 g, 290 mmol)於HOAc(100 mL)中之沸騰溶液中緩慢添加Br₂(46.3 g, 290 mmol)與I₂(1.25 g, 43.5 mmol)之混合物。完成添加後，使反應混合物回流30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫並過濾。以HOAc洗滌固體，且在真空中乾燥獲得粗化合物**124**(50 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): *m/z* 251.0 (M+H)⁺。

步驟f. 在室溫下，向化合物**124**(10.0 g, 39.8 mmol)於CH₃CN(200 mL)中之混合物中添加EDCI(18.3 g, 95.5 mmol)、Et₃N(16.08 mL, 159.2 mmol)及*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(4.8 g, 50 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物且以DCM(250 mL)稀釋殘餘物。分別以NH₄Cl飽和水溶液、NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌混合物，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=8/1(v/v))純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**125**(3.6 g, 31%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 294.0 (M+H)⁺。

步驟g. 在0℃下，向化合物**125**(3.60 g, 12.2 mmol)於THF(150 mL)中之溶液中緩慢添加THF中之3 M MeMgCl(8.31 mL)。在0℃下攪拌1小時，且在室溫下攪拌1小時後，藉由添加NH₄Cl飽和水溶液(5 mL)淬火反應。移除溶劑且以DCM稀釋殘餘物。以水洗滌混合物且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/AcOEt=10/1(v/v))純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**126**(3.05 g, 100%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 249.0 (M+H)⁺。

步驟h. 在室溫下，向化合物**126**(3.05 g, 12.2 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液中緩慢添加DCM(10 mL)中之Br₂(1.93 g, 12.2 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，藉由添加NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)淬火反應。以鹽水洗滌有機層，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空

中乾燥殘餘物獲得粗化合物**127**(4.0 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 326.9 ($M+H$)⁺。

步驟i. 向粗化合物**127**(4.0 g)於CH₃CN(15 mL)中之溶液中添加(*S*)-*N*-Boc-Pro-OH(3.14 g, 14.6 mmol)及Et₃N(3.70 g, 36.6 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，濃縮反應混合物，且以DCM(200 mL)稀釋殘餘物。隨後，分別以NH₄Cl飽和水溶液及水洗滌混合物，且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得粗化合物**128**(5.6 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 462.1 ($M+H$)⁺。

步驟j. 在110°C下，攪拌粗化合物**128**(5.6 g)及NH₄OAc(9.36 g, 122 mmol)於甲苯(80 mL)中之混合物隔夜。濃縮反應混合物，且以DCM(250 mL)稀釋殘餘物。以水洗滌混合物且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=5/1(v/v))純化殘餘物獲得呈白色固體狀之化合物**129**(3.0 g, 56產率)。LC-MS (ESI): m/z 442.1 ($M+H$)⁺。

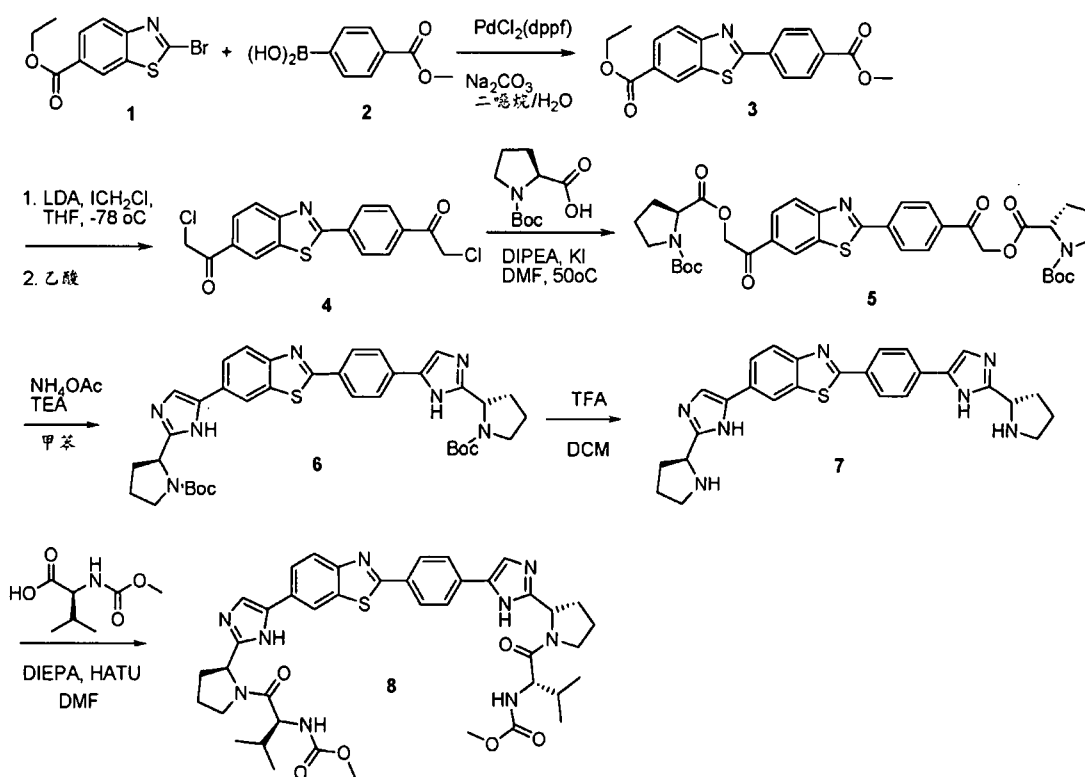
步驟k. 在N₂氛圍下，向化合物**122**(633 mg, 1.44 mmol)、化合物**129**(500 mg, 1.31 mmol)及NaHCO₃(330 mg, 3.01 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(15 mL)及水(5 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(107 mg, 0.131 mmol)。在80°C下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物且以EtOAc(50 mL)及水(20 mL)稀釋殘餘物。以鹽水洗滌有機相且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=10/1(v/v))純化殘餘物獲得呈黃色固體狀之化合物**130**(400 mg, 45%產率)。LC-MS (ESI): m/z 675.4 ($M+H$)⁺。

步驟l. 在室溫下，向化合物**130**(150 mg, 0.22 mmol)於二噁烷(2.0 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(2.0 mL)。在室溫下攪拌3小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其

未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 475.3 (M+H)⁺。

步驟m. 隨後，在室溫下，將HCl鹽溶解於DMF(2.0 mL)中，且向混合物中添加DIPEA(0.36 mL, 2.2 mmol)、N-Moc-L-Val-OH(86 mg, 0.49 mmol)及HATU(202 mg, 0.49 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得化合物**131**。LC-MS (ESI): m/z 789.4 (M+H)⁺。

實例9-合成式IVa化合物



流程9-1

步驟a. 參看流程9-1，藉由將脫氣並以氮氣再填充之過程重複三次，處理2-溴苯并噻唑**1**(2.72 g, 9.5 mmol)、4-甲氧羰基苯基硼酸**(2)**(1.80 g, 10 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(388 mg, 0.475 mmol)於2 M Na₂CO₃(10 mL)及二噁烷(20 mL)中之混合物。接著在氮氣氛圍中在95

℃下攪拌反應混合物4小時。冷卻後，以THF稀釋混合物，且接著經CELITE™545墊過濾。濃縮濾液，且藉由急驟層析(使用二氯甲烷作為溶離劑)直接純化粗產物獲得呈白色固體狀之化合物**3**(1.96 g, 60%產率)。

步驟b. 在-78℃下，經15分鐘向二異丙胺(6.97 g, 68.8 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中緩慢添加正丁基鋰溶液(己烷中2.5 M, 25.3 mL, 63.1 mmol)。添加後，在-78℃下攪拌溶液30分鐘，且接著升溫至0℃。使LDA溶液冷卻至-78℃用於下一步驟。

步驟c. 使**3**(1.96 g, 5.74 mmol)及氯碘甲烷(7.30 g, 41.2 mmol)於THF(15 mL)中之溶液冷卻至-78℃。上文製備之LDA溶液經20分鐘經套管緩慢輸入此溶液中。再攪拌所得混合物1小時。藉由在-78℃下緩慢添加乙酸於THF中之溶液(1/1(v/v), 40 mL)淬火反應。使反應混合物升溫至室溫，且接著以水及乙酸乙酯稀釋。以乙酸乙酯萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併有機層，過濾且濃縮。在真空中乾燥粗產物**4**(1.80 g)，且殘餘物直接用於下一縮合反應。

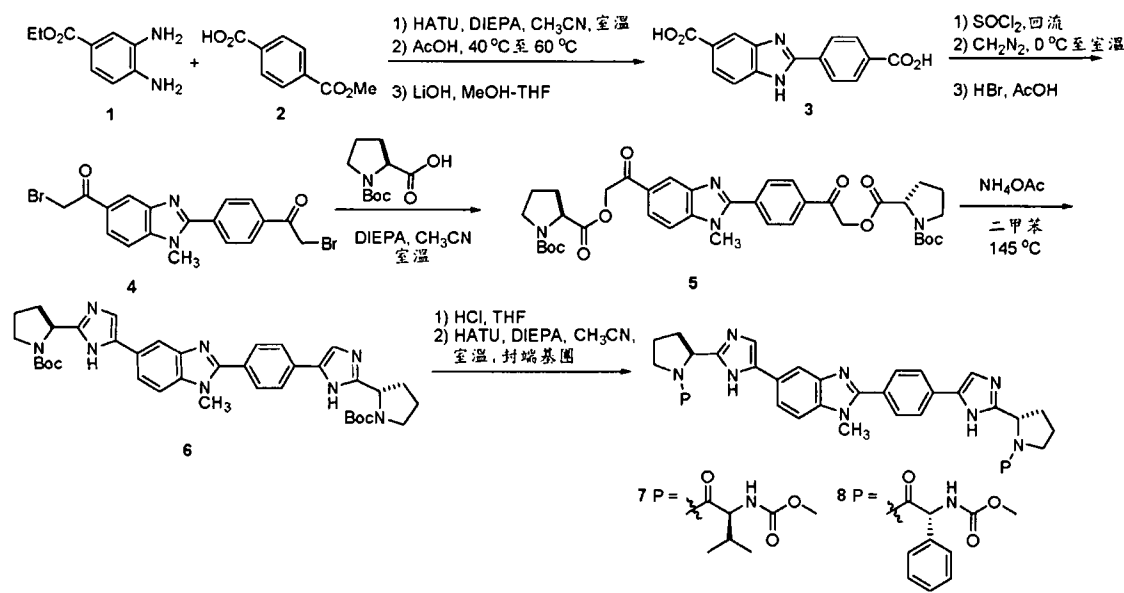
步驟d. 在50℃下，攪拌**4**(0.59 g, 1.61 mmol)、N-Boc-L-脯胺酸(0.83 g, 3.85 mmol)、KI(0.64 g, 3.85 mmol)及二異丙基乙胺(0.64 g, 3.85 mmol)於DMF(40 mL)中之混合物4小時。蒸發溶劑，且以水處理殘餘物。藉由過濾收集固體，且以水洗滌2次。在真空中乾燥後，藉由急驟層析(乙酸乙酯/己烷=1/9至1/5(v/v))純化粗產物獲得呈白色固體狀之**5**(0.92 g, 67%產率)。

步驟e. 在140℃下，在密封試管中，攪拌二酯**5**(0.81 g, 1.12 mmol)、乙酸鉍(2.59 g, 33.5 mmol)及三乙胺(3.39 g, 33.5 mmol)於甲苯(100 mL)中之混合物90分鐘。冷卻後，將反應混合物轉移至燒瓶中且濃縮至乾燥。在氯仿與水之間分配殘餘物，且以水及鹽水洗滌有機層，且濃縮。藉由急驟層析(NH₄OH/丙酮/乙酸乙酯=1/2/100(v/v/v))純

化粗產物，獲得呈白色固體狀之化合物**6**(0.51 g，67%產率)。

步驟 f. 在室溫下，向**6**於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中緩慢添加三氟乙酸(3 mL)。在該溫度下攪拌所得混合物1小時，且濃縮至乾燥。殘餘物溶解於水中，且將水溶液鹼化至pH 11。產物以氯仿萃取5次。移除溶劑後，獲得呈TFA鹽形式之**7**(274 mg，76%)。

步驟 g. 在室溫下，攪拌N-甲氧羰基-L-纈胺酸(40 mg，0.23 mmol)、DIPEA(98 mg，0.76 mmol)及HATU(87 mg，0.23 mmol)於DMF中之混合物30分鐘。以固體形式添加**7**(80 mg，0.076 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時，且接著滴入水中。形成沈澱物，且藉由過濾收集。藉由製備型HPLC純化粗產物獲得化合物**8**(16 mg)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.8-7.6 (4H, m), 7.5-7.3 (3H, m), 7.08 (2H, s), 5.5-5.4 (2H, d), 5.3-5.2 (2H, m), 5.05 (1H, s), 4.5-4.3 (2H, m), 4.2-4.1 (1H, m), 3.8-4.0 (4H, m), 3.74 (6H, s), 2.6-2.0 (10H, m), 1.10 (6H, d), 1.95 (6H, d) ppm。LC-MS (ESI): *m/z* 796.4 (M+H)⁺。



流程9-2

步驟 a. 參看流程 9-2，向化合物 **2**(6.31 g，35 mmol) 及 HATU(14.63 g，38.5 mmol)於CH₃CN(150 mL)中之混合物中緩慢添加

DIEPA(9.05 g, 11.35 mL, 70 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物15分鐘。在室溫下向混合物中添加3,4-二胺基-苯甲酸乙酯**1**(6.31 g, 35 mmol)，且在室溫下繼續攪拌17小時。以NaHCO₃飽和溶液淬火反應，且以EtOAc(3×150 mL)萃取。以H₂O(2×200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌經合併有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在旋轉蒸發器上濃縮。藉由管柱層析以己烷/EtOAc=3/1至2/1(v/v)溶離純化粗混合物，獲得呈黃褐色固體狀之醯胺(11.2 g, 94%)。LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺: 343, (M-H)⁻: 341。

步驟b. 在40℃下加熱上述反應之產物(11.2 g, 33 mmol)於AcOH(100 mL)中之混合物18小時。使溫度升溫至60℃，且進一步加熱混合物24小時。根據LC-MS分析，所有起始物質均已消耗掉。在旋轉蒸發器上移除過量溶劑獲得粗混合物，其經受管柱層析以己烷/EtOAc=3/1(v/v)溶離純化獲得官能化苯并咪唑(10.2 g, 96%產率)。LC-MS (ESI): m/z 325.1 (M+H)⁺。

步驟c. 在回流條件下加熱上述反應之產物(10.2 g, 31 mmol)及LiOH(7.54 g, 0.31 mol)於MeOH(200 mL)中之混合物60小時。以10% HCl溶液酸化乳狀混合物以將pH值調整為1，獲得白色沈澱物。藉由過濾收集沈澱物，且接著在真空中乾燥獲得化合物**3**(8.9 g, 定量產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 283.1 (M+H)⁺。

步驟d. 使**3**(8.9 g, 31 mmol)於亞硫醯氯(60 mL)中之混合物回流3小時。濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得醯氯，將其懸浮於無水乙醚(200 mL)/THF(50 mL)之混合物中。在0℃下，向懸浮液中逐滴添加急驟產生(flash generated)之重氮甲烷溶液(自251 mmol 4-N,N-三甲基-苯磺醯胺產生之約166 mmol重氮甲烷溶液)，且接著在0℃至室溫下攪拌隔夜(20小時)。在旋轉蒸發器上移除所有揮發物獲得

殘餘物。藉由管柱層析以己烷/EtOAc=3/1(v/v)溶離純化殘餘物獲得黃色固體(1.89 g, 17%產率)。

步驟e. 在室溫下，向自上文獲得之2-重氮基-1-{2-[4-(2-重氮基-乙醯基)-苯基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基}-乙酮(1.89 g, 5.49 mmol)於AcOH(50 mL)中之混合物中緩慢添加HBr(AcOH中48%, 1.62 mL, 14.31 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物13小時，且接著在旋轉蒸發器上移除所有揮發物獲得粗混合物。在旋轉蒸發器上以甲苯(2×25 mL)進一步乾燥粗混合物，獲得呈黃色固體狀之化合物**4**，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 448.9 (M+H)⁺。

步驟f. 在室溫下，向化合物**4**(約5.49 mmol)於CH₃CN(50 mL)中之粗混合物中添加N-Boc-L-脯胺酸(2.59 g, 12.01 mmol)，隨後添加DIEPA(3.71 mL, 22.9 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物5小時，且以H₂O淬火。以EtOAc(3×50 mL)萃取混合物。以H₂O(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌經合併有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在旋轉蒸發器上濃縮。粗混合物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 719.3 (M+H)⁺。

步驟g. 向**5**(約5.72 mmol)於二甲苯(50 mL)中之粗溶液中添加NH₄OAc(6.61 g, 85.8 mmol)。在145°C下加熱所得混合物1.5小時，且接著在旋轉蒸發器上移除所有溶劑獲得粗混合物，其經受管柱層析以己烷:EtOAc=1:3至僅EtOAc溶離。獲得呈黃褐色固體狀之化合物**6**(717 mg)。LC-MS (ESI): m/z 679.4 (M+H)⁺。

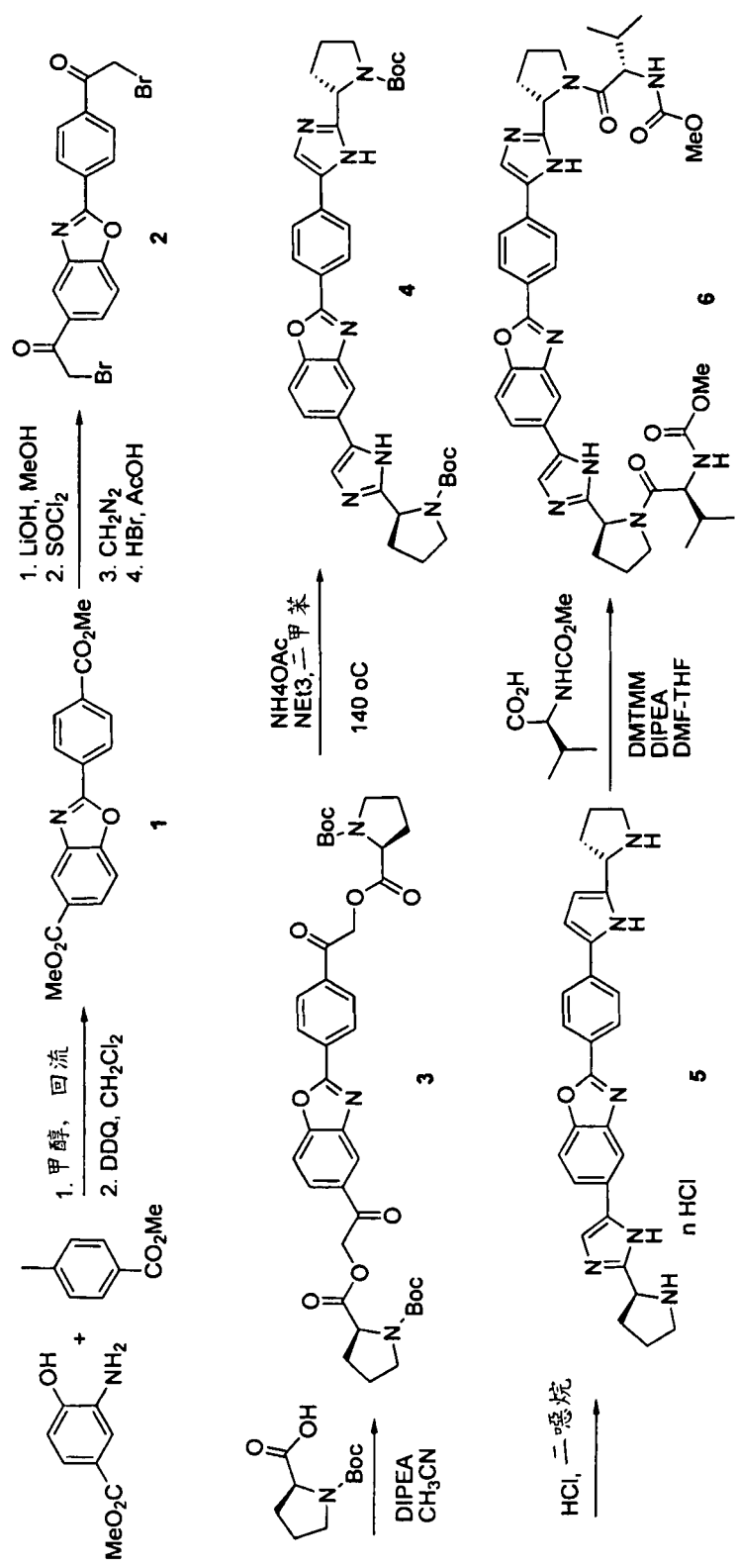
步驟h. 在室溫下，向**6**(717 mg, 1.06 mmol)於THF(7.5 mL)中之粗溶液中添加HCl(二噁烷中4.0 M, 10 mL)。在室溫下攪拌所得混合物16小時，且接著在旋轉蒸發器上移除所有揮發物獲得黃色固體。以乙醚(2×10 mL)洗滌黃色固體，且接著進一步在真空中乾燥獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 479.3。

^1H NMR光譜顯示粗產物為比率1:1之兩種區位異構體之混合物。 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步驟i. 向HCl鹽(48 mg, 約0.1 mmol)、N-Boc-L-Val-OH(35 mg, 0.2 mmol)及HATU(76 mg, 0.2 mmol)於 CH_3CN (1.0 mL)中之粗溶液中添加DIEPA (65 μL , 0.4 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2.5小時, 且接著在旋轉蒸發器上移除所有溶劑獲得粗混合物。藉由製備型HPLC以 H_2O 至 CH_3CN 溶離純化粗混合物。分別獲得10.0 mg(黃色固體, **7**)及8.7 mg(黃色固體, **7'**)之兩種區位異構體。**7**之表徵: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (br s, 1H), 7.19-7.92 (m, 8H), 5.39-5.86 (m, 2H), 5.21-5.34 (m, 2H), 4.30-4.42 (m, 2H), 3.60-3.78 (m, 12H), 2.76 (Br s, 1H), 2.20-2.44 (m, 4H), 1.98-2.18 (m, 4H), 0.89-1.12 (m, 12H) ppm。LC-MS (ESI): m/z $(\text{M}+2)/2^+$: 397, $(\text{M}+1)^+$: 794。

化合物**7'**之表徵: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (Br s, 1H), 7.10-7.84 (m, 8H), 5.44-5.64 (m, 2H), 5.22-5.32 (m, 2H), 4.39 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.63-4.00 (m, 12H), 2.68 (br s, 1H), 2.21-2.38 (m, 4H), 2.00-2.16 (m, 4H), 0.87-1.07 (m, 12H)。LC-MS (ESI): m/z 793.4 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

根據與合成化合物**7**及**7'**所用相同之程序且使用N-Moc-D-Phg-OH替代N-Moc-L-Val-OH作為醯胺試劑獲得N-Moc-D-Phg-OH封端之類似物**8**。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (br s, 1H), 7.23-8.00 (m, 18H), 5.42-5.60 (m, 2H), 5.24-5.40 (m, 2H), 3.86 (br s, 4H), 3.56-3.74 (m, 6H), 2.64-2.86 (m, 2H), 2.00-2.36 (m, 4H), 1.91 (br s, 2H) ppm。LC-MS (ESI): m/z $(\text{M}+2)/2^+$: 431, $(\text{M}+1)^+$: 860。



流程 9-3

步驟a. 在室溫下攪拌3-胺基-4-羥基苯甲酸甲酯(2.5 g , 15 mmol)及4-甲醯基苯甲酸甲酯(2.46 g , 15 mmol)於甲醇(75 mL)中之混合物隔

夜。在減壓下蒸發溶劑，且將剩餘殘餘物溶解於二氯甲烷(150 mL)中。添加DDQ(3.5 g, 15.4 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加飽和NaHCO₃(200 mL)。濾出懸浮液，以飽和NaHCO₃(50 mL)、水(50 mL)及乙酸乙酯(100 mL)洗滌所得固體，且在真空中乾燥獲得呈黃色固體狀之化合物**1**(4 g, 86%產率)。

步驟b. 使二酯**1**(4 g, 12.8 mmol)及單水合氫氧化鋰(2.7 g, 64 mmol)於甲醇與水之溶劑混合物(60 mL, 甲醇/水=1/5)中的混合物回流6小時。蒸發甲醇，且以HCl(濃)中和剩餘水溶液。濾出所得懸浮溶液，以水(50 mL)洗滌固體，且在真空中乾燥獲得呈黃色固體狀之相應二羧酸(3.3 g, 95%產率)。

步驟c. 將二羧酸樣本(2.88 g, 10.2 mmol)懸浮於亞硫醯氯(30 mL)中，使混合物回流6小時。在減壓下蒸發反應混合物，且在真空中乾燥獲得呈黃色固體狀之相應二醯基氯(3.25 g)。

步驟d. 在0°C下，以重氮甲烷(71 mL, 乙醚中0.33 N, 23 mmol)處理所獲得之二醯基氯(1.5 g, 4.7 mmol)於乙醚中之懸浮液2小時。在減壓下蒸發溶劑，且在真空中乾燥獲得呈黃色固體狀之相應重氮酮(1.55 g)。LC-MS (ESI): m/z 332.1 [M+H]⁺。

步驟e. 在0°C下，將所獲得之重氮酮(1.55 g, 4.7 mmol)懸浮於乙酸(10 mL)中，且向混合物中逐滴添加AcOH中之48% HBr(3.93 g, 23.3 mmol)。接著使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。向反應混合物中緩慢添加飽和Na₂CO₃以中和酸。濾出所得懸浮溶液，且以水洗滌固體，且在真空中乾燥獲得呈黃色固體狀之溴酮**2**(1.38 g, 69%產率)。

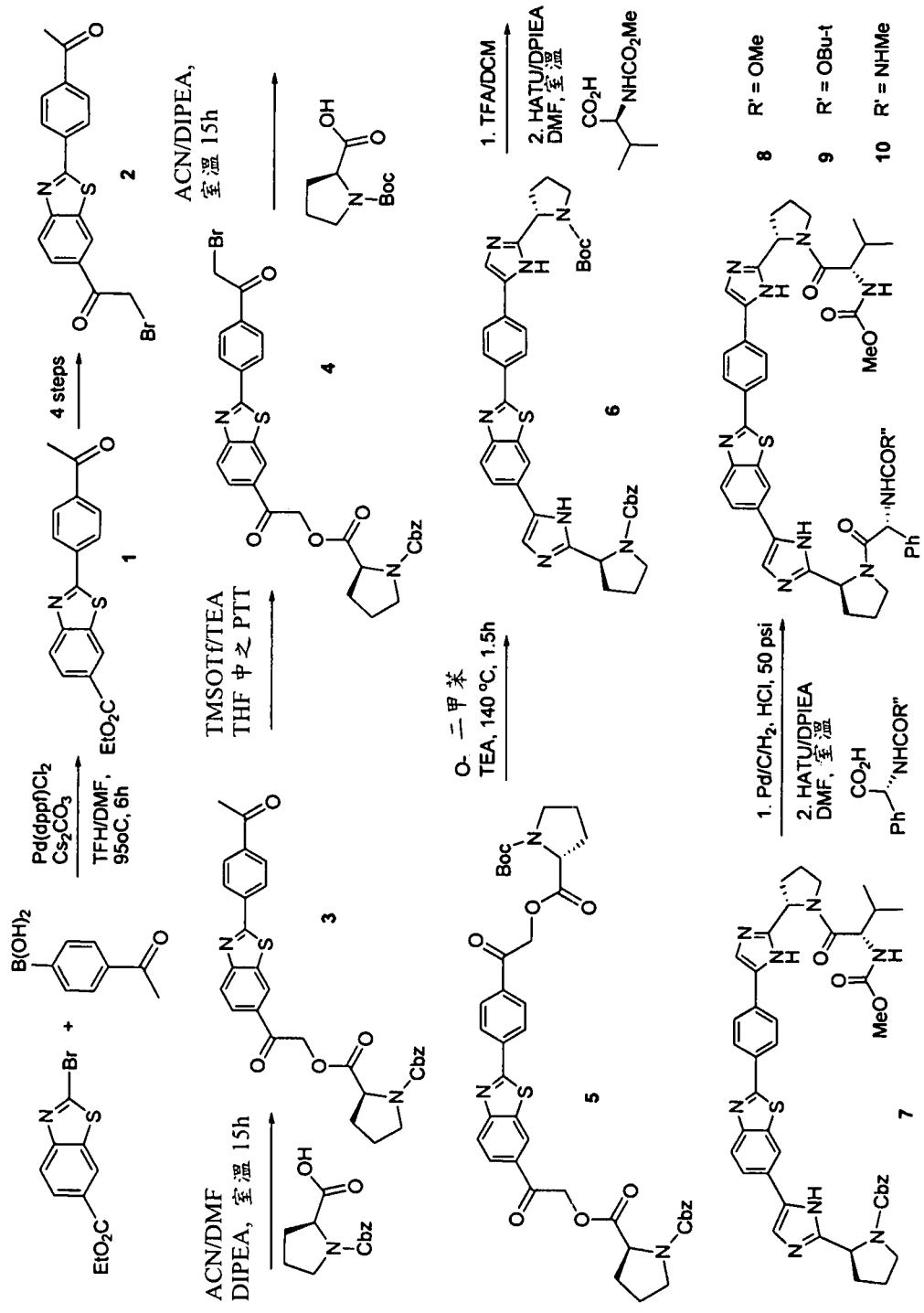
步驟f. 在室溫下，攪拌溴酮**2**(1.38 g, 3.2 mmol)、N-Boc-L脯胺酸(2.7 g, 12.6 mmol)及DIPEA(2.2 mL, 12.6 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液隔夜。蒸發乙腈，且在乙酸乙酯(50 mL)與水(25 mL)之間分配剩

餘殘餘物。接著收集有機相，且經 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下濃縮後，經矽膠(乙酸乙酯/己烷=35/65)純化粗產物獲得呈黃色固體狀之酯**3**(0.56 g, 25%產率)。LC-MS (ESI): m/z 706.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 g. 在 140°C 下，在密封帕爾瓶(parr bottle)中，攪拌酯**3**(560 mg, 0.8 mmol)及乙酸銨(1.84 g, 24 mmol)於經脫氣二甲苯(3.3 mL)中之混合物90分鐘。移除揮發性溶劑後，藉由矽膠層析(乙酸乙酯100%，接著乙酸乙酯/甲醇=90/10(v/v))純化殘餘物質獲得呈黃色固體狀之雙咪唑**4**(474 mg, 89%產率)。LC-MS (ESI): m/z 666.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 h. 在室溫下，向雙咪唑**4**(474 mg, 0.71 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加二噁烷中之4 N HCl(3.6 mL, 14 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。蒸發溶劑，且在真空中乾燥殘餘物獲得呈黃色HCl鹽形式之**5**(約330 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI): m/z 465.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 i. 在室溫下，向**5**(135 mg, 0.29 mmol)、N-Moc_L-Val-OH(152.6 mg, 0.87 mmol)及DMTMM(240.5 mg, 0.87 mmol)於DMF-THF溶劑混合物(2 mL, DMF/THF=1/3(v/v))中之溶液中添加DIPEA(0.5 mL, 2.9 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。蒸發THF，且經製備型HPLC純化剩餘反應混合物獲得呈白色固體狀之化合物**6**。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.92 (m, 12 H), 2.05 (m, 4 H), 2.26 (m, 4 H), 3.65 (s, 6 H), 3.9 (m, 2 H), 3.99 (m, 2 H), 4.22 (m, 2H), 5.18 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.99 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) ppm。LC-MS (ESI): m/z 780.4 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。



流程 9-4

步驟a. 參看流程9-4，在史蘭克燒瓶(Schlenk flask)中，將2-溴-6-苯并噻唑甲酸乙酯(100 mg, 0.35 mmol)、4-乙醯基苯基硼酸(69 mg, 0.42 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(14 mg, 0.05 mmol)及Cs₂CO₃(228 mg, 0.70 mmol)溶解於混和溶劑(THF/DMF=3:2, 5 mL)中。使反應混合物脫氣並以氮氣再填充3次。燒瓶在氮氣下加熱至95°C，冷卻至室溫。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物再溶解於二氯甲烷(DCM)中。以飽和NaHCO₃、鹽水洗滌DCM溶液，且以Na₂SO₄乾燥，濃縮，藉由矽膠管柱(DCM/MeOH=9.8/0.2(v/v))純化獲得呈淺黃色固體狀之**1**(70 mg, 62%產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.17-8.21 (m, 3H), 8.06-8.13 (m, 3H), 4.43 (q, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.44 (t, 3H) ppm。LC-MS (ESI): *m/z* 326.1 (M+H)⁺。

步驟b. 向**1**(4.0 g, 12.3 mmol)於THF/MeOH/H₂O溶劑混合物(100 mL)中之懸浮液中添加LiOH·H₂O(2.58 g, 61.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。移除揮發物，且添加水(50 mL)，且以2 N HCl將pH值調整至1-2。過濾沈澱物，且乾燥獲得呈白色固體狀之游離酸(3.6 g, 100%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 298.0 (M+H)⁺。

步驟c. 將酸樣本(3 g, 10 mmol)懸浮於亞硫醯氯(50 mL)中，加熱至回流歷時2小時。在減壓下移除揮發物，且在真空中乾燥殘餘物(3.2 g)獲得相應醯基氯。

步驟d. 在0°C下，向上文之醯基氯(3 g, 9.5 mmol)於DCM/THF混合溶劑(7/3(v/v), 100 mL)中之懸浮液中添加新鮮製備之乙醚中之重氮甲烷(5.0當量)。自0°C至室溫攪拌反應混合物1小時。LC-MS及¹H NMR顯示反應完成。移除溶劑獲得粗產物重氮酮。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.20-8.23 (d, *J*=7.5, 2H), 8.08-8.15 (m, 3H), 7.86 (d, *J*=7.8, 1H), 6.0 (s, 1H), 2.68 (s, 3H) ppm。

步驟e. 將重氮酮溶解於乙酸(50 mL)中，且添加HBr(1.1當量，

48%水溶液)，在室溫下攪拌1小時，濃縮獲得化合物**2**(4.5 g)。

步驟f. 向N-Cbz-L-脯胺酸(3.59 g, 14.4 mmol)於乙腈(100 mL)及DMF(50 mL)中之溶液中添加乙腈(50 mL)中之二異丙基乙胺(6.0 mL, 36 mmol)及**2**(4.5 g, 12 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。移除溶劑，且以二氯甲烷(3x)萃取產物，以NaHCO₃(200 mL)及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑後，經矽膠管柱(己烷/EtOAc=1/1(v/v))純化粗產物獲得**3**(1.2 g)。LC-MS (ESI): *m/z* 543.2 (M+H)⁺。

步驟g. 在-78℃，向**3**(1.2 g, 2.2 mmol)及TEA(2.18 mL, 13.2 mmol)於DCM中之溶液中添加TMS-OTf(0.8 mL, 4.4 mmol)。在反應物攪拌至室溫隔夜後，添加PTT(910 mg, 2.42 mmol)。反應物在室溫攪拌2小時，以NaHCO₃溶液淬火。混合物分配於水與CH₂Cl₂之間(3x)，有機相以鹽水洗，乾燥，過濾，在真空中濃縮，獲得粗化合物**4**(1.37 g)。

步驟h. 向N-Boc-L-脯胺酸(568 mg, 2.6 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加於乙腈(10 mL)中之DIPEA(0.54 mL, 3.3 mmol)及**4**(1.37 g, 2.2 mmol)。反應混合物在室溫攪拌隔夜。移除溶劑，產物以二氯甲烷(3x)萃取，以NaHCO₃(200 mL)及鹽水洗，以Na₂SO₄乾燥。移除溶劑後，粗產物經矽膠管柱(己烷/EtOAc=1/1(v/v))純化，獲得**5**(900 mg, 54%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 756.3 (M+H)⁺。

步驟i. 向壓力管中**5**(900 mg, 1.19 mmol)於鄰二甲苯(20 mL)中之溶液中添加乙酸銨(2.75 g, 35.7 mmol)及三乙胺(5 mL, 35.7 mmol)。試管密封，加熱至140℃歷時1.5小時，冷卻至室溫。在真空中移除揮發性組份，殘餘物分配於水與CH₂Cl₂之間，有機相乾燥，過濾且在真空中濃縮。所得粗物質由急驟層析(己烷: EA: MeOH=5:5:1)純化，獲得**6**黃色殘餘物(630 mg, 74%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 716.3 (M+H)⁺。

步驟j. 向**6**(630 mg, 0.88 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加

TFA(5 mL)。反應混合物在室溫攪拌2小時；移除TFA，獲得TFA鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟k. 向TFA鹽(550 mg, 0.88 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加N-Moc-L-Val-OH(308 mg, 1.76 mmol)、HATU(502 mg, 1.32 mmol)及DIPEA(871 μ L, 5.28 mmol)。反應物在室溫攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑。粗產物經矽膠管柱(CH₂Cl₂/MeOH=9.8/0.2(v/v))純化，獲得**7**(500 mg, 74%產率)。LC-MS (ESI): m/z 773.3 (M+H)⁺。

步驟l. 向**7**(500 mg, 0.647 mmol)於MeOH(20 mL)中之溶液中添加Pd/C(50 mg)及若干滴濃HCl，以H₂淨化。在60 psi下在振盪器中振盪反應混合物48小時。經CELITE™過濾混合物且濃縮；經矽膠管柱(DCM/MeOH=8/2(v/v))純化殘餘物獲得游離胺(300 mg)。

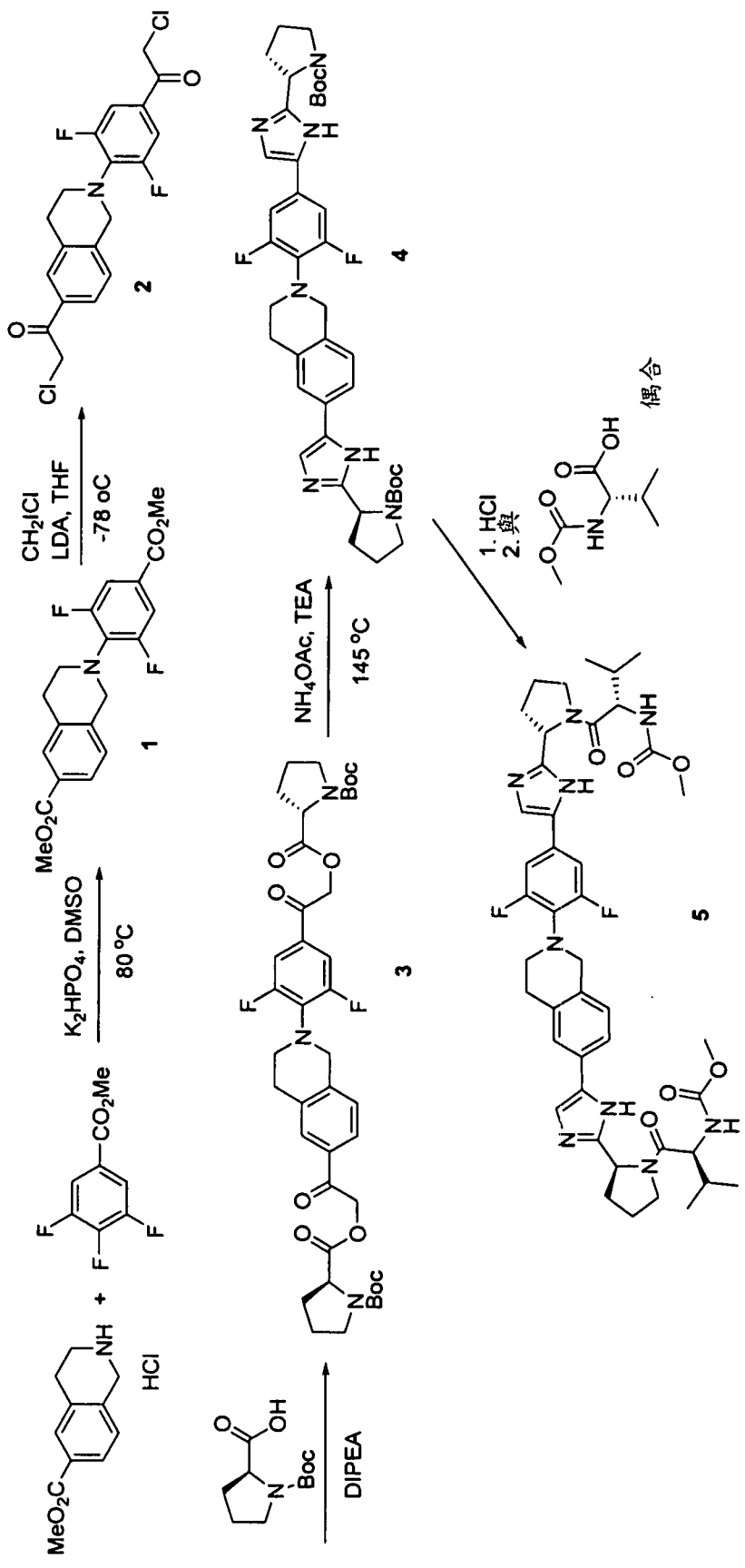
步驟m. 向來自步驟8a之游離胺(100 mg, 0.16 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中添加N-Moc-D-Phg-OH(43 mg, 0.204 mmol)、HATU(60 mg, 0.157 mmol)及DIPEA(155 μ L, 0.942 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下移除溶劑。經製備型HPLC純化粗產物獲得R''為甲基之**8**(33 mg)。LC-MS (ESI): m/z 830.3 (M+H)⁺。

其他實例. 類似採用來自步驟8a之游離胺樣本且在上文步驟b中以N-Boc-D-Phg-OH替代N-Moc-D-Phg-OH，獲得相應N-Boc類似物**9**(75 mg)。LC-MS (ESI) m/z : 872.4 (M+H)]⁺。

採用DCM(15 mL)中之**9**樣本(70 mg, 0.08 mmol)且以TFA(4 mL)處理。獲得呈TFA鹽形式之相應脫除Boc保護基之產物。

向TFA鹽於THF(10 mL)中之溶液中添加DIPEA(132 μ L, 0.8 mmol)及CDI(39 mg, 0.24 mmol)。在室溫下攪拌反應物，直至反應完成(藉由LC-MS監測)。向溶液中添加甲胺鹽酸鹽(54 mg, 0.8 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。移除溶劑，且藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得化合物**10**(12 mg)。LC-MS (ESI): m/z 829.4 (M+H)⁺。

實例10-合成式IIIm化合物



流程 10-1

步驟a. 參看流程10-1，在80℃下，攪拌1,2,3,4-四氫異喹啉-6-甲酸甲酯鹽酸鹽(4.28 g, 18.8 mmol)、3,4,5-三氟苯甲酸甲酯(3.8 g, 20 mmol)及K₂HPO₄(17.0 g, 98 mmol)於60 mL DMSO中之混合物8小時。冷卻後，在800 mL EtOAc與800 mL H₂O之間分配所得混合物。相繼以H₂O及鹽水洗滌有機層，且乾燥(Na₂SO₄)。濃縮後，藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯(v/v)，3/1至1/1)純化殘餘物獲得呈淺黃色固體狀之化合物**1**(4.1 g, 60%產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.88 (m, 2H), 7.48-7.62 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.04 (t, 2H) ppm。

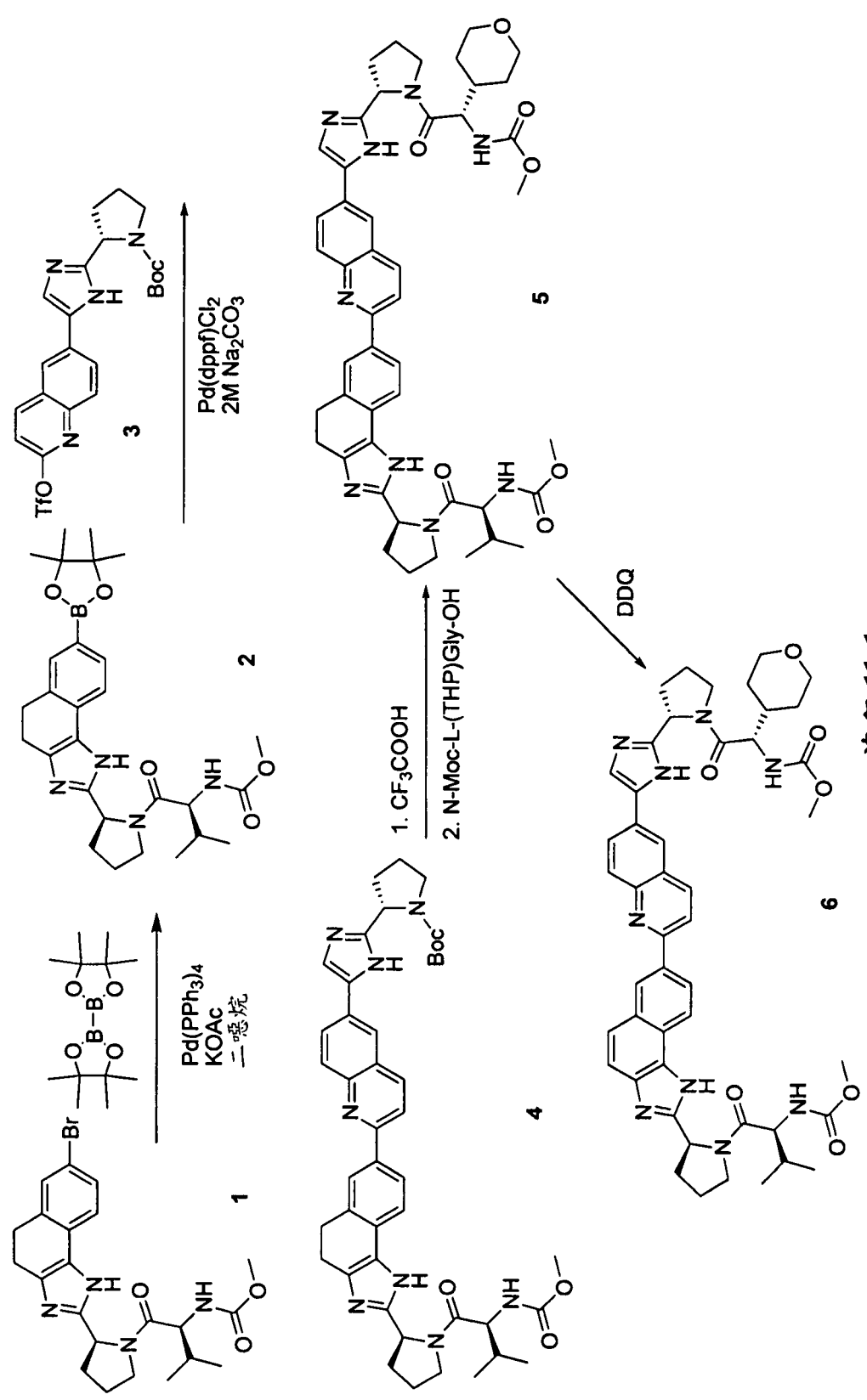
步驟b. 在-78℃下，經20分鐘經套管向**1**(2.0 g, 5.53 mmol)及氯碘甲烷(5.86 g, 33.2 mmol)於THF(40 mL)中之溶液中添加LDA(預冷卻至-78℃，自40 mL THF中之10 mL二異丙胺及26.5 mL己烷中2.5 M *n*-BuLi新鮮製備)。在-78℃下攪拌反應混合物2小時，隨後藉由逐滴添加12 mL AcOH/THF(v/v, 1/1)淬火。使所得混合物升溫，且在EtOAc與飽和NaHCO₃之間分配。以H₂O洗滌有機層，且經Na₂SO₄乾燥。濃縮後，藉由急驟管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，v/v, 4/1)純化殘餘物獲得呈褐色固體狀之化合物**2**(1.19 g, 54%產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.81 (m, 2H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.07 (t, 2H) ppm。

步驟c. 將化合物**2**(1.19 g, 2.99 mmol)、N-Boc-L-脯胺酸(1.65 g, 7.64 mmol)、KI(1.27 g, 7.65 mmol)及DIPEA(1.32 mL, 7.63 mmol)溶解於CH₃CN(15.3 mL)中。接著在油浴中將反應混合物加熱至50℃歷時4小時，且冷卻至室溫。在真空中移除溶劑，且在EtOAc(20 mL)與H₂O(10 mL)之間分配粗產物。分離有機層且以EtOAc(2×20 mL)萃取水層。經Na₂SO₄乾燥經合併EtOAc層，過濾且在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析以己烷/乙酸乙酯(2/1至1/1(v/v))溶離純化粗物質獲得

呈黃色固體狀之**3**(1.1 g, 49%產率)。

步驟d. 將化合物**3**(1.0 g, 1.32 mmol)、NH₄Oac(2.89 g, 39.6 mmol)、TEA(5.52 mL, 96.6 mL)溶解於二甲苯(6.6 mL)中。接著在油浴中將密封試管中之反應混合物加熱至140°C歷時2小時，且接著冷卻至室溫。添加EtOAc及H₂O且分離有機層。以EtOAc(3×50 mL)萃取水層。經Na₂SO₄乾燥經合併EtOAc層，過濾且在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析以己烷/乙酸乙酯(1/2至0/1(v/v))溶離純化粗物質獲得呈黃色固體狀之**4**(0.7 g, 74%產率)。

步驟5. 將化合物**4**樣本(0.50 g, 0.70 mmol)在攪拌下溶解於二噁烷(2 mL)中，以二噁烷中之4 M HCl(14.3 mL, 57.3 mmol)處理。在室溫下攪拌2小時後，濃縮反應混合物，且在真空中乾燥殘餘物獲得HCl鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。將HCl鹽(50 mg, 0.097 mmol)及N-Moc-L-纈胺酸(34 mg, 0.194 mmol)溶解於DMF(2 mL)中。向混合物中添加DIPEA(0.2 mL, 1.16 mmol)及DMTMM(53.6 mg, 0.19 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC純化殘餘物獲得呈淡黃色固體狀之化合物**5**(9.3 mg)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.18 (1H, s), 7.52-6.99 (7H, m), 5.35-5.27 (1H, m), 5.19-5.11 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.25-4.19 (2H, m), 4.03-3.95 (3H, m), 3.90-3.80 (2H, m), 3.70-3.65 (6H, s), 3.50-3.45 (2H, m), 3.00-2.95 (2H, m), 2.40-1.98 (12H, m), 0.99-0.88 (12H, m) ppm。LC-MS (ESI): *m/z* 830.4 (M+H)⁺。



流程 11-1

實例11-合成式Vc化合物

步驟a. 參看流程 11-1，在氮氣氛圍下，向溴化物 **1** (2.0 g，4.2 mmol，根據已公開之條件製備) 於二噁烷 (60 mL) 中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼 (4.32 g，17 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.49 g，0.42 mmol) 及乙酸鉀 (2.06 g，21 mmol)。在 80°C 下攪拌反應混合物 5 小時，且接著以乙酸乙酯 (150 mL) 稀釋。以 H₂O (20 mL) 洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯 = 1/4 至 0/1 (v/v)) 純化殘餘物獲得 **2** (1.73 g，79% 產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 523.3 (M+H)⁺。

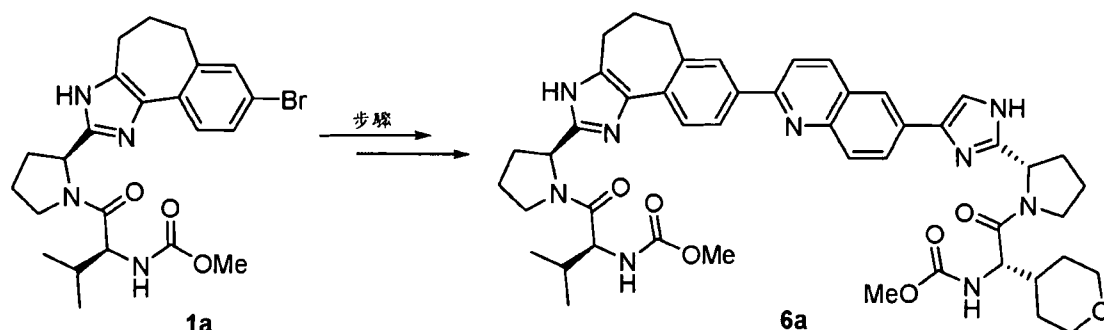
步驟b. 藉由脫氣並以氮氣再填充之方法 (3 次) 處理 2-羥基喹啉三氟甲磺酸酯 **3** (0.72 g，1.4 mmol)、酮酸酯 **2** (0.73 g，1.4 mmol)、Pd(dppf)Cl₂-DCM (114 mg，0.14 mmol) 於 2 M Na₂CO₃ (2.8 mL) 及二噁烷 (5.6 mL) 中之混合物。接著在氮氣氛圍下在 90°C 下攪拌反應混合物 4 小時。冷卻後，以 THF 稀釋混合物，且接著經 CELITE™ 墊過濾。濃縮濾液，且藉由急驟層析 (NH₄OH/乙腈/乙酸乙酯，1:8:100) 純化粗產物獲得呈白色固體狀之純產物 **4** (0.80 g，75% 產率)。LC-MS (ESI): *m/z* 759.4 (M+H)⁺。

步驟c. 在室溫下，將三氟乙酸 (2.5 mL) 緩慢添加至 **4** (0.80 g，1.5 mmol) 於 CH₂Cl₂ (5.0 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物 2 小時，且接著濃縮至乾燥。在真空中乾燥粗產物獲得 TFA 鹽，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (ESI): *m/z* 659.3 (M+H)⁺。

步驟d. 向自上述反應獲得之 TFA 鹽 (69.1 mg，0.11 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之混合物中添加 DIPEA (0.23 mL，1.4 mmol)，隨後添加 L-N-甲氧羰基-(4-四氫-2*H*-哌喃-4-基)甘胺酸 (30 mg，0.14 mmol) 及 HATU (52 g，0.14 mmol)。在室溫下攪拌 2 小時後，在攪拌下將反應混合物緩慢滴入至 H₂O 中。藉由過濾收集所得沈澱物。藉由製備型

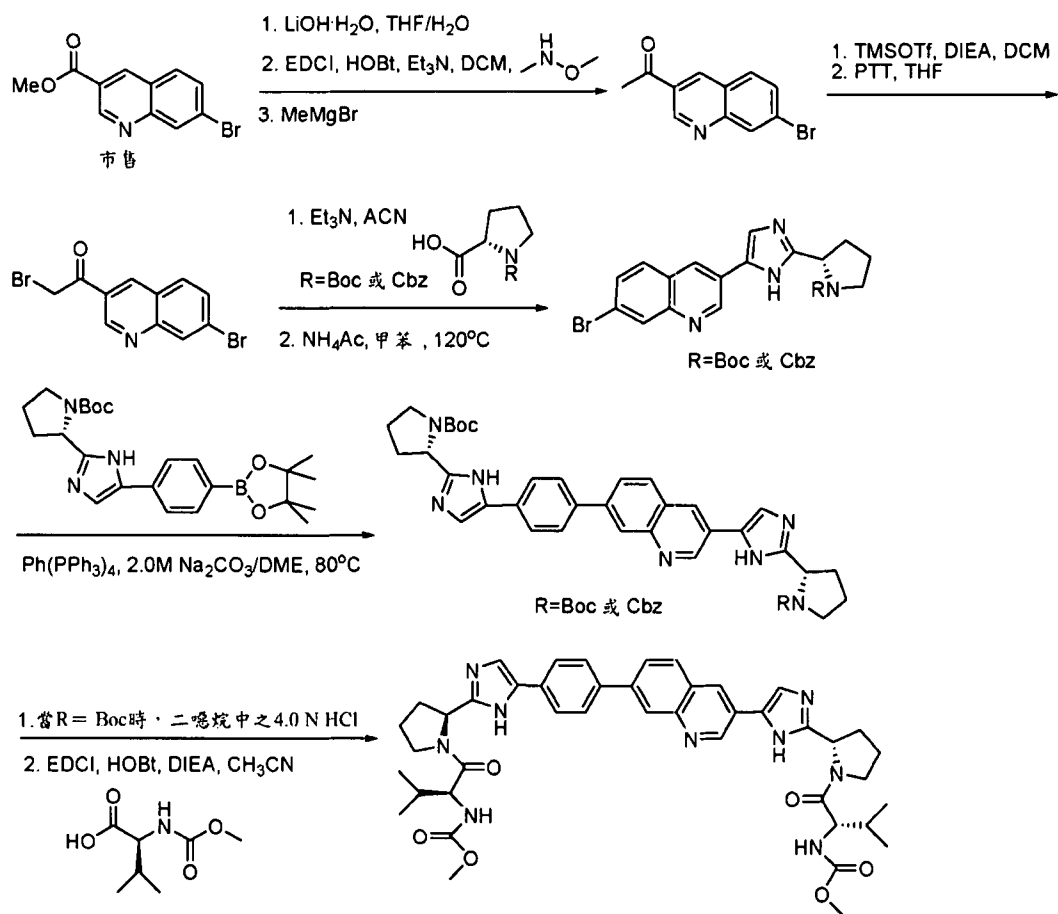
HPLC純化粗產物獲得產物**5**(34.5 mg)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.90 (m, 1H), 7.80-7.60 (m, 4H), 7.5 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.10 (寬峰 s, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.54 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.10-3.93 (m, 7H), 3.68 (m, 7H), 3.42 (m, 2H), 3.00-2.22 (m, 8H), 2.08 (m, 5H), 1.80-1.40 (4H), 1.10-0.90 (m, 6H) ppm LC-MS (ESI): m/z 858.4 (M+H)⁺。

步驟e. 使化合物**5**(37.7 mg, 0.044 mmol)、DDQ(10.0 mg, 0.044 mmol)於6 mL苯中之溶液回流2.5小時。移除溶劑後，藉由製備型HPLC純化粗產物獲得呈黃色粉末狀之**6**(23 mg)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.40-7.40 (m, 10H), 7.22 (s, 1H), 5.60-5.40 (m, 3H), 5.30 (m, 2H), 4.60-4.40 (m, 2H), 4.20-3.80 (m, 6H), 3.70 (m, 7H), 3.44 (m, 3H), 2.50-2.00 (m, 13H), 1.10-0.92 (m, 6H) ppm。LC-MS (ESI): m/z 856.4 (M+H)⁺。

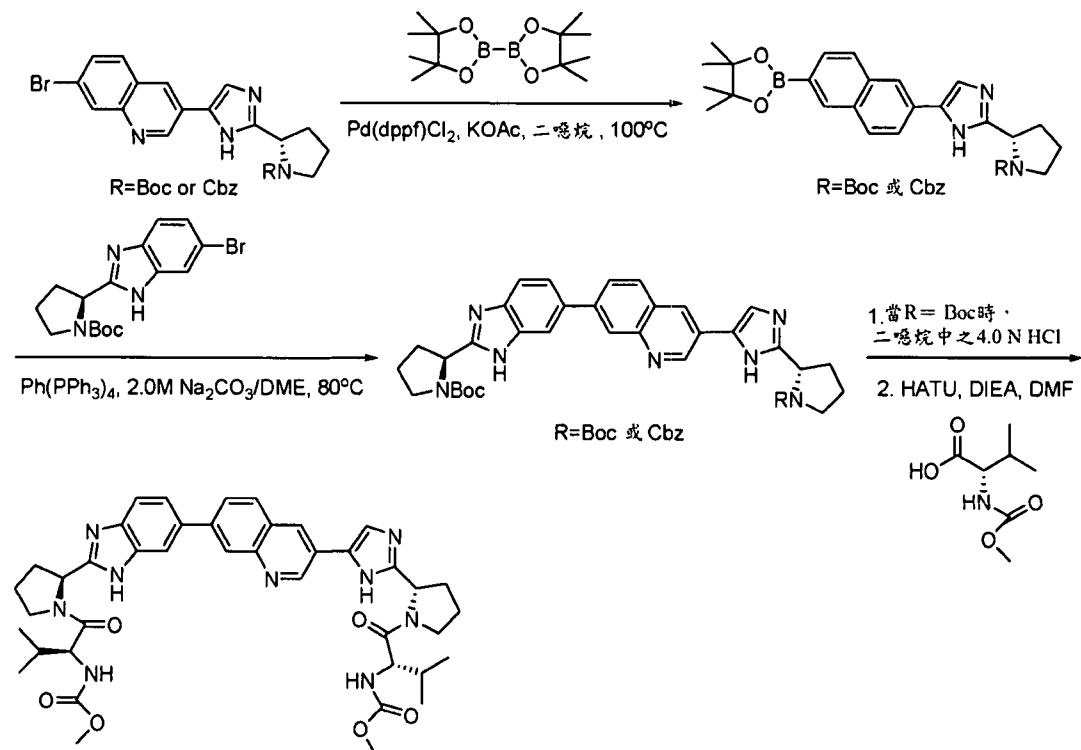


根據流程11-1中所述之程序及條件，且以化合物**1a**替代化合物**1**，製備化合物**6a**。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.21-9.18 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56-8.50 (m, 3H), 8.26-8.19 (m, 3H), 8.10-8.07 (m, 1H), 5.32-5.25 (m, 2H), 4.34-4.24 (m, 2H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 4H), 3.67 (s, 6H), 3.24-3.09 (m, 6H), 2.65-2.10 (m, 12H), 1.60-1.30 (m, 4H), 1.01-0.91 (m, 6H) ppm；LC-MS (ESI): m/z 872.4 (M+H)⁺。

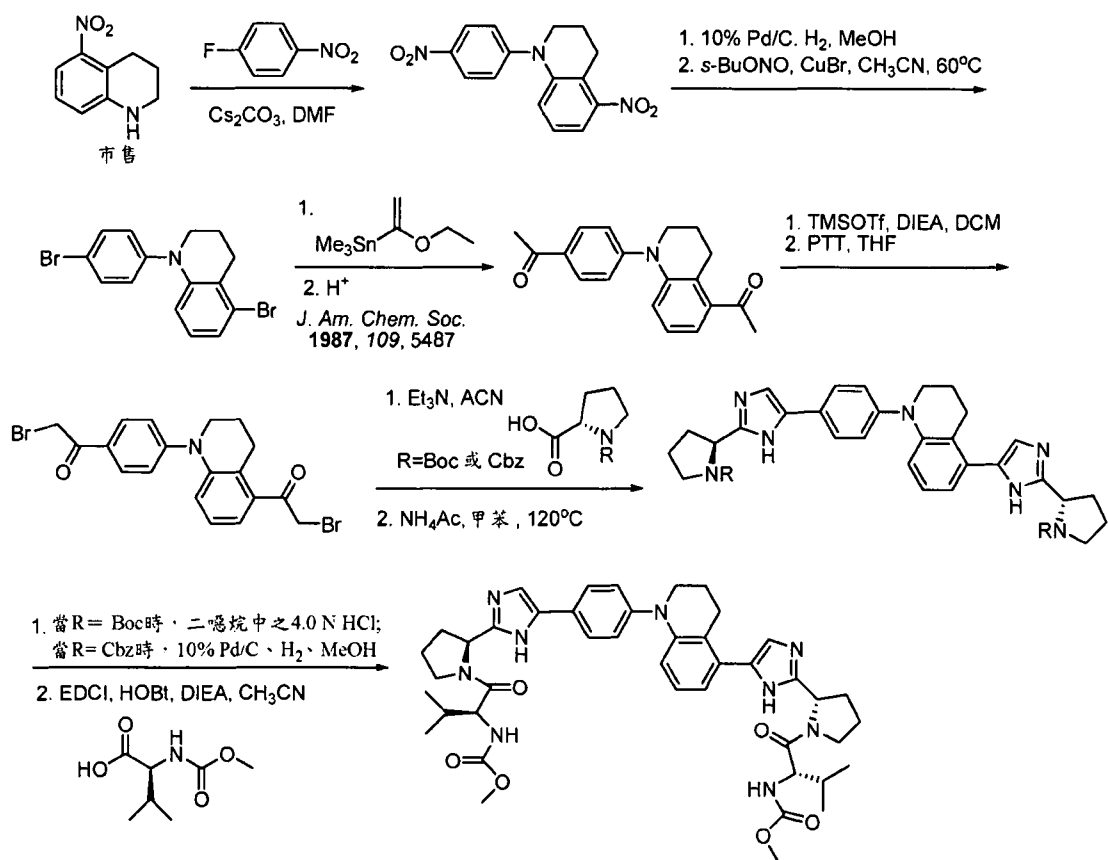
實例12-本發明化合物之其他合成流程



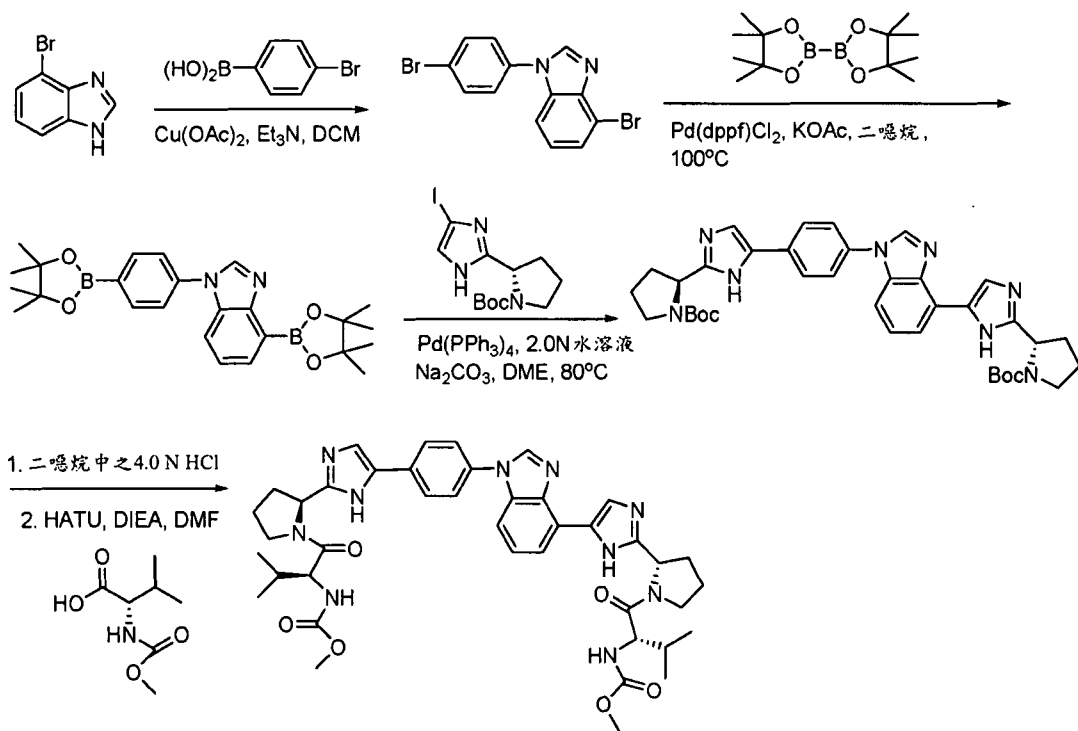
流程 12-1



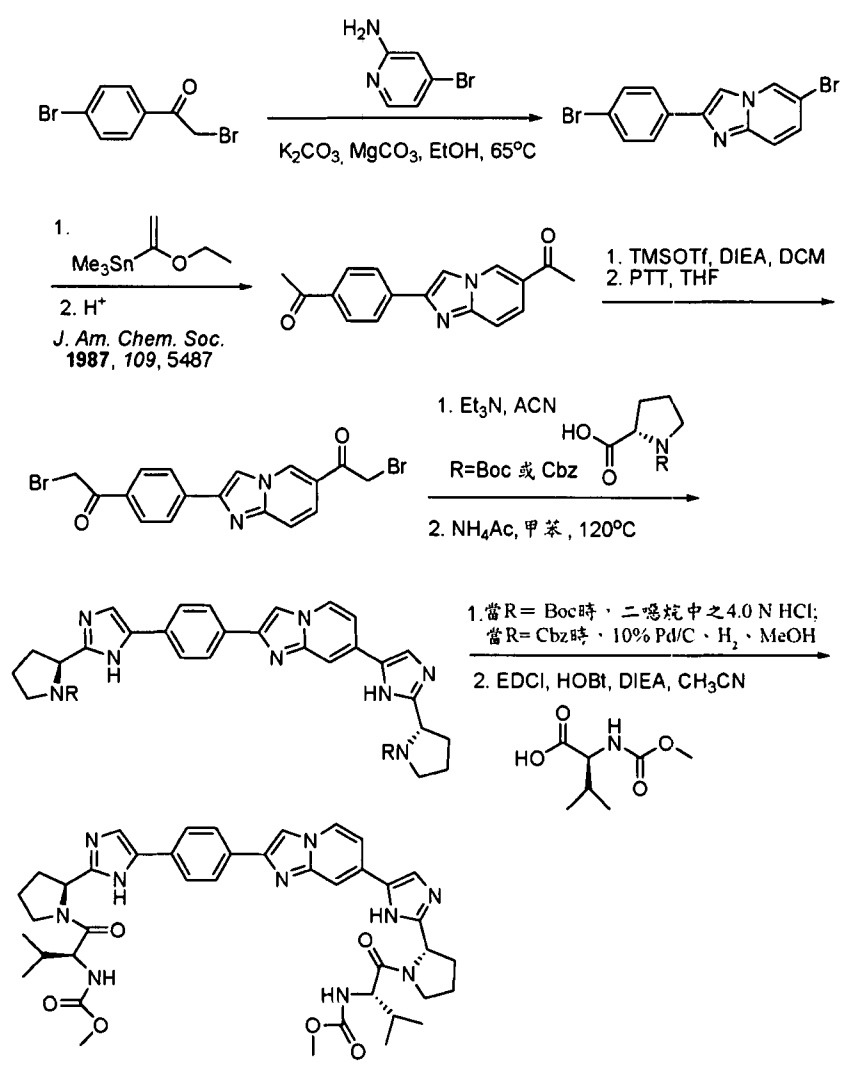
流程 12-2



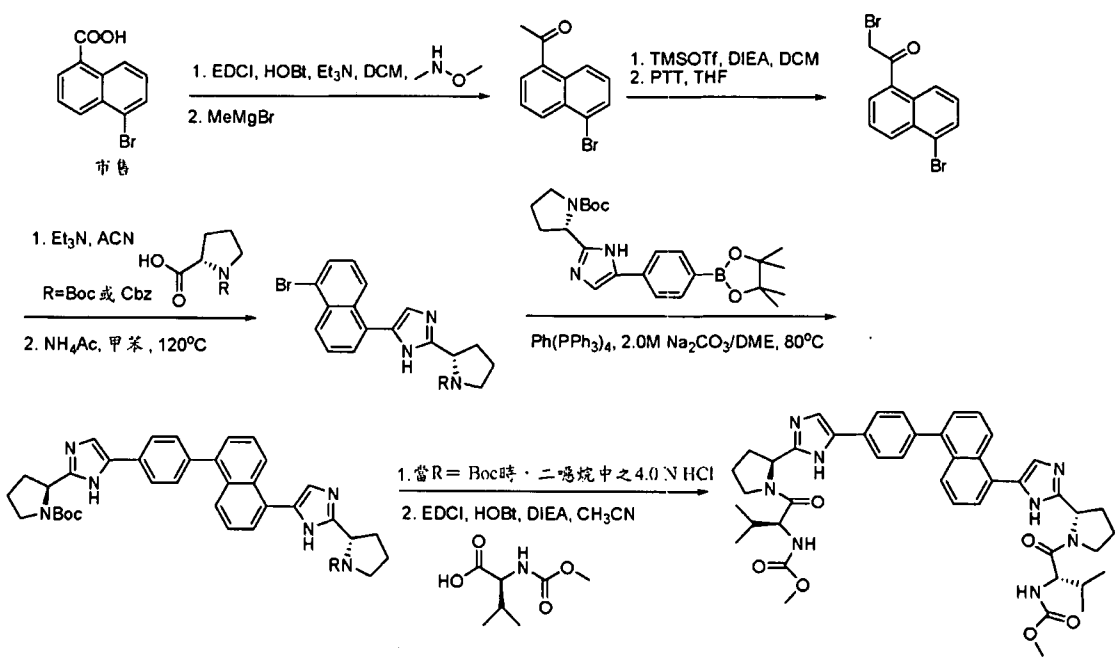
流程12-3



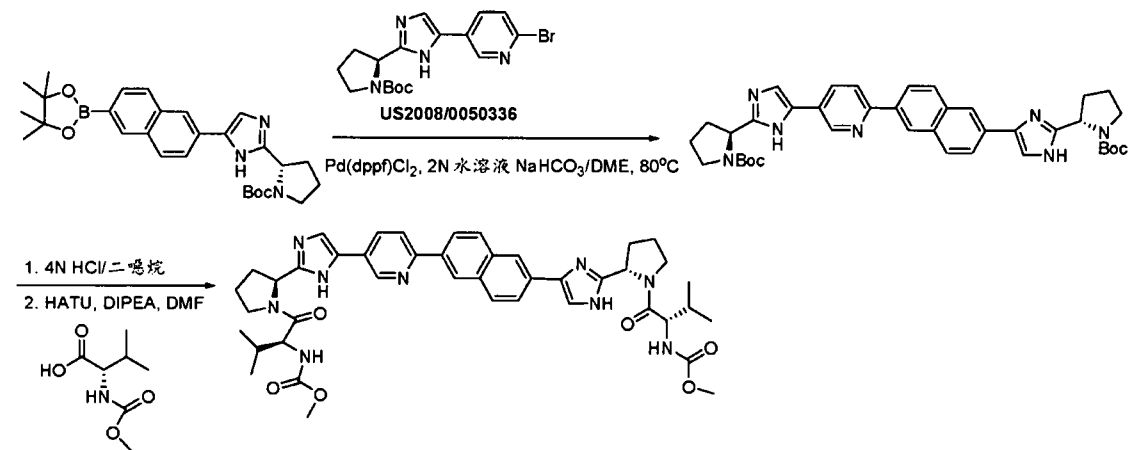
流程12-4



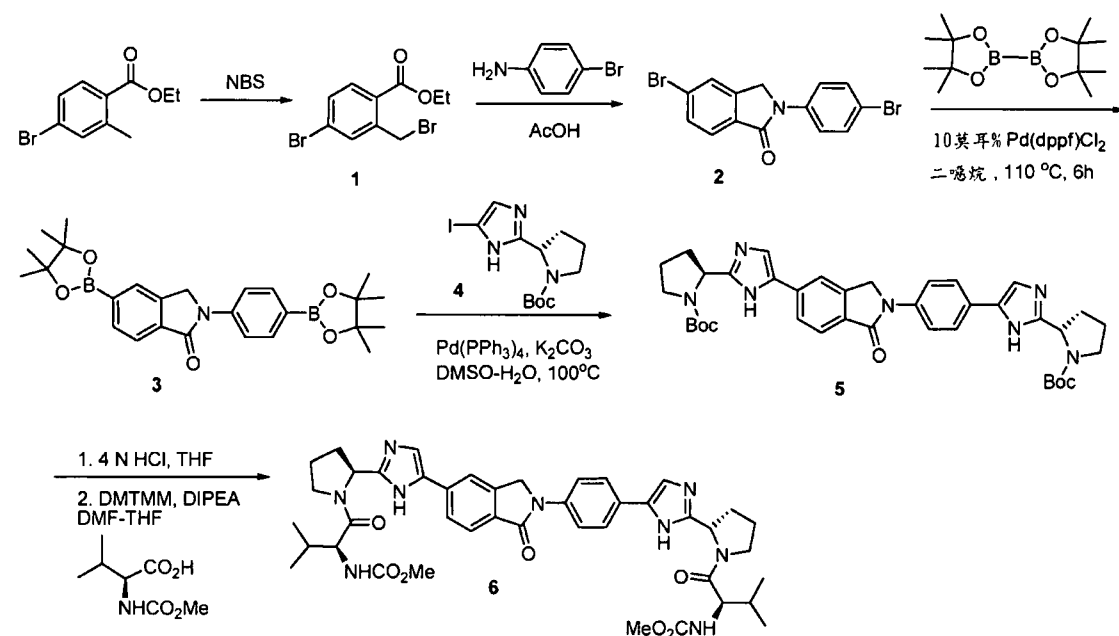
流程12-5



流程12-6



流程12-7



流程12-8

步驟a. 參看流程12-8，加熱4-溴-2-甲基苯甲酸乙酯(1.0 g，4.11 mmol)及NBS(1.15 g，6.46 mmol)於 CCl_4 (13.7 mL)中之混合物至回流歷時6小時。濾出白色沈澱物，且在減壓下濃縮濾液獲得黃色油狀物1(1.47 g)，根據LC/MS，其含有約25%未反應之初始物質。粗物質未經進一步純化即使用。

步驟b. 將粗酯1(4.11 mmol)溶解於冰乙酸(13.7 mL)中，且向溶

液中添加4-溴苯胺(0.85 g, 4.93 mmol)。接著加熱反應混合物至回流歷時12小時，且冷卻至室溫。添加H₂O(150 mL)，且以固體Na₂CO₃中和至pH 7。以乙酸乙酯(3×100 mL)萃取水溶液，且經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾且在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析以己烷/乙酸乙酯(12/1至10/1)溶離純化粗物質以移除副產物，且接著以純乙酸乙酯溶離純化獲得褐色固體**2**(0.54 g, 36%產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.69 (m, 3H), 7.68-7.67 (m, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 4.82 (m, 2H) ppm。

步驟c. 在110°C下，加熱化合物**2**(0.54 g, 1.46 mmol)、四甲基乙二醇二硼烷(pinacol diborane)(0.82 g, 3.22 mmol)、KOAc(0.86 g, 8.76 mmol)及Pd催化劑(0.12 g, 0.15 mmol)於二噁烷(28 mL)中之混合物30小時。將反應混合物冷卻至室溫且以H₂O稀釋。以乙酸乙酯萃取水層，且經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾且在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析以乙酸乙酯溶離純化粗物質獲得深黃色固體**3**(0.49 g, 73%產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.70 (m, 7H), 4.81 (s, 2H), 1.40-1.20 (m, 24H) ppm。

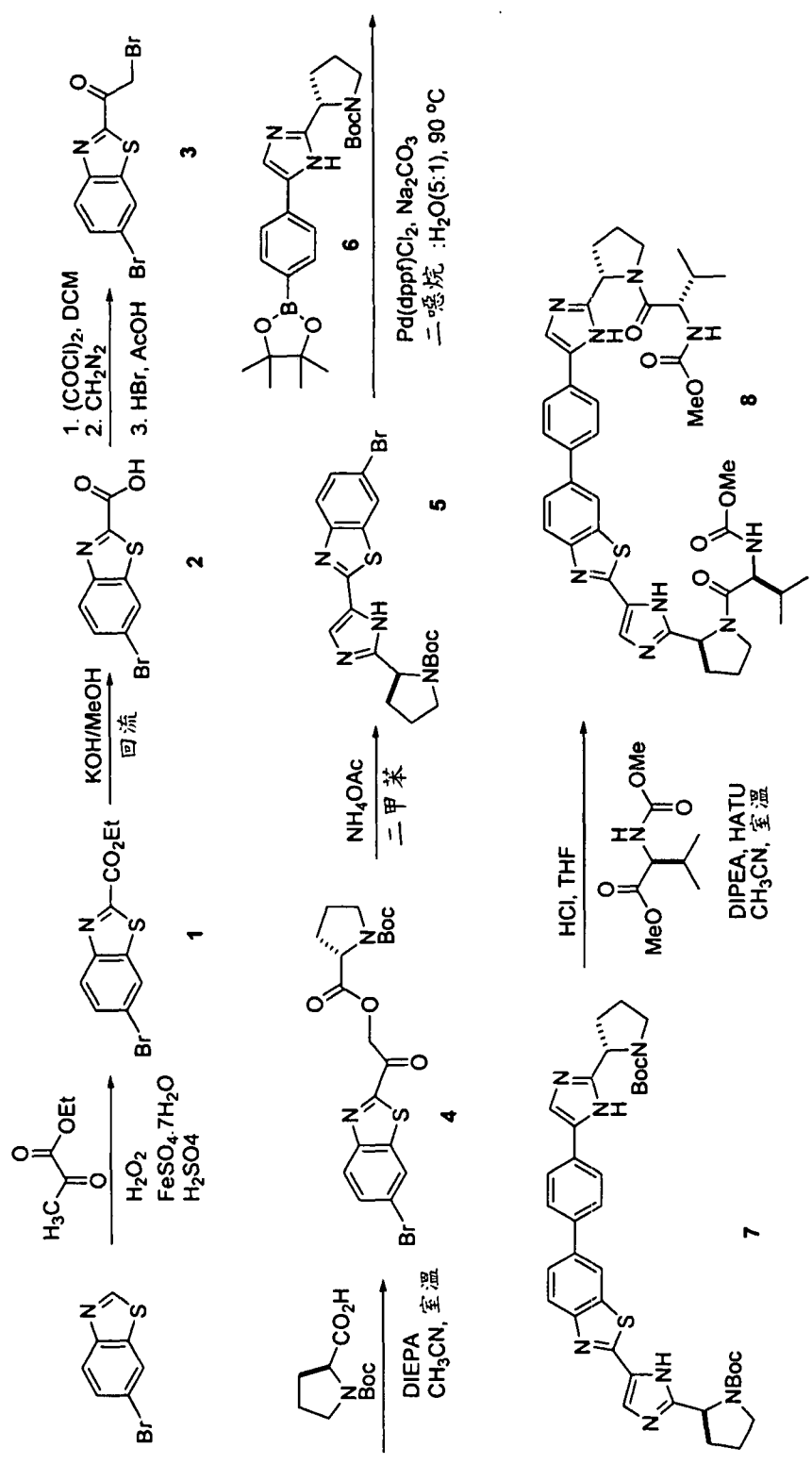
步驟d. 在100°C下，加熱**3**(400 mg, 0.87 mmol)、碘咪唑化合物**4**(630 mg, 1.73 mmol)及Pd(PPh₃)₄(200 mg, 0.17 mmol)及碳酸鉀(311 mg, 2.25 mmol)於DMSO(10 mL)及H₂O(3.5 mL)中之混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，且以H₂O稀釋且以二氯甲烷萃取。經Na₂SO₄乾燥合併有機層，過濾且在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=97/3(v/v))純化粗物質獲得呈淡黃色固體狀之**5**(357 mg, 61%產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.95-6.90 (m, 9H), 4.95(m, 2H), 3.41 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.28-1.85 (m, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.48 (s, 9H) ppm。

步驟e. 在室溫下，向**5**(40 mg, 0.059 mmol)於THF(0.6 mL)中之

經攪拌懸浮液中添加1,4-二噁烷中之4 N HCl溶液(0.6 mL)，且在室溫下攪拌混合物4小時。在真空中濃縮反應混合物獲得HCl鹽(37 mg，100%產率)，其未經純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI) m/z : $[(M+2H)/2]^+$ 478.5。

步驟f.向來自上文之HCl鹽(37 mg，0.059 mmol)及N-甲氧羰基-L-纈胺酸(22.6 mg，0.13 mmol)於DMF(2 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU(49 mg，0.13 mmol)，隨後添加二異丙基乙胺(0.1 mL，0.59 mmol)。在室溫下攪拌4小時後，以H₂O稀釋反應混合物且以二氯甲烷萃取。經Na₂SO₄乾燥合併有機層，過濾且在真空中濃縮獲得粗產物，其藉由製備型HPLC純化獲得呈白色固體狀之**6**(6.4 mg，14%產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.95-7.20 (m, 9H), 5.20 (m, 2H), 4.40-3.61 (m, 6H), 3.34 (s, 6H), 3.20-1.90 (m, 12H), 0.95 (dd, 6H), 0.90 (dd, 6H)。LC-MS (ESI) m/z : $[M-H]^-$ 793。

步驟g.類似地，根據公開程序製備化合物**2**之6員類似物(**2a**、**2b**、**2c**)。根據與上文所述相同之合成順序及條件進一步轉換化合物**2a**、**2b**及**2c**，獲得其化合物**6**之各別類似物。



流程 12-9

步驟 a. 參看流程 12-9，在 0℃ 下，向丙酮酸乙酯 (24.4 g，23.4 mL，210 mmol) 中逐滴添加 H₂O₂ (35%，13.6 g，13.6 mL，140 mmol)，隨後攪拌 5 分鐘。在 0℃ 下，向 6-溴-苯并噻唑 (10.0 g，46.7

mmol)於H₂O(45 mL)及H₂SO₄(13.7 g, 7.5 mL, 140 mmol)中之混合物中同時添加H₂O(90 mL)中之新鮮製備的丙酮酸乙酯混合物及FeSO₄·7H₂O(38.9 g, 140 mmol)。所得混合物保持於0℃下且在室溫下攪拌隔夜。在0℃下，向混合物中再添加H₂SO₄(27.4 g, 15.0 mL, 280 mmol)，隨後添加H₂O(180 mL)中之新鮮製備之丙酮酸乙酯混合物(28.8 g丙酮酸乙酯, 46.8 mL, 420 mmol與H₂O₂ 35%, 27.2 g, 27.2 mL, 280 mmol)及FeSO₄·7H₂O(77.8 g, 280 mmol)。在0℃下攪拌7.5小時後，向反應混合物中添加過量冰，且以2.0 M KOH溶液將pH值調整至10-11。以EtOAc(5×300 mL)萃取鹼性混合物，且經Na₂SO₄乾燥經合併有機層，過濾且在旋轉蒸發器上濃縮獲得黃色油狀物。粗產物**1**未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (ESI) m/z: (M+1)⁺ 288。

步驟b. 向**1**(約46.7 mmol)於MeOH(250 mL)中之粗混合物中添加KOH(25.2 g, 450 mmol)。在回流條件下加熱混合物3小時後，在旋轉蒸發器上移除所有揮發物獲得褐色固體。將褐色固體溶解於H₂O(200 mL)中，且接著以EtOAc(3×200 mL)萃取。以10% HCl溶液將水相之pH值調整至3-4，且以EtOAc(5×200 mL)萃取。經Na₂SO₄乾燥經合併有機層，過濾且在旋轉蒸發器上濃縮獲得呈黃色固體狀之**2**(9.66 g, 80%產率)。LC-MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 260。

步驟c. 在室溫下，向**2**(1.43 g, 5.5 mmol)於DCM(50 mL)中之混合物中緩慢添加乙二醯氯(14.0 g, 9.5 mL, 110 mmol)，隨後添加一滴DMF。在室溫下攪拌所得混合物隔夜(15小時)後，在旋轉蒸發器上移除所有揮發物。粗混合物未經純化即用於下一步驟中。

步驟d. 在0℃下，向6-溴-苯并噻唑-2-羰基氯**2**(約5.5 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中逐滴添加急驟產生之重氮甲烷溶液(自25.1 mmol 4-N,N-三甲基-苯磺醯胺產生之約16.6 mmol重氮甲烷溶液)。在0℃下攪拌所得混合物30分鐘，且接著使溫度升溫至室溫。在室溫下繼

續攪拌2.5小時後，在旋轉蒸發器上移除所有揮發物。粗混合物未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟e. 在室溫下，向自上文獲得之1-(6-溴-苯并噻唑-2-基)-2-重氮-乙酮(約5.5 mmol)於AcOH(30 mL)中之混合物中緩慢添加HBr水溶液(48%，0.69 mL，6.1 mmol)。在室溫下再攪拌所得混合物2小時。在旋轉蒸發器上移除所有揮發物獲得深色固體。藉由在旋轉蒸發器上與甲苯(15 mL×2)一起共沸蒸發，進一步乾燥粗混合物。獲得深褐色固體狀之化合物3，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟f. 在室溫下，向2-溴-1-(6-溴-苯并噻唑-2-基)-乙酮A7(約5.5 mmol)於CH₃CN(50 mL)中之粗混合物中添加吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯(1.31 g，6.1 mmol)，隨後添加DIPEA(2.14 g，2.69 mL，16.6 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物5小時，且接著以H₂O淬火。以EtOAc(3×50 mL)萃取混合物，且接著以H₂O(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌經合併有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在旋轉蒸發器上濃縮。藉由管柱層析以己烷/EtOAc=6:1至4:1(v/v)溶離純化粗混合物獲得呈褐色固體狀之標題化合物(297 mg，自2經總共4個步驟為12%)。LC-MS (ESI) *m/z*: (M+H)⁺ 493。

步驟g. 向(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸2-(2-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)-2-側氧基乙酯)1-第三丁酯4(297 mg，0.63 mmol)於二甲苯(5.0 mL)中之溶液中添加NH₄OAc(488 mg，6.32 mmol)。在145°C下加熱所得混合物2小時，且接著在旋轉蒸發器上移除所有溶劑獲得粗混合物，對其以己烷:EtOAc(1:1至0:1比率)溶離進行管柱層析。獲得呈褐色固體狀之化合物5(65 mg，23%)。LC-MS (ESI) *m/z*: (M+H)⁺ 451。

步驟h. 以N₂淨化5(43 mg，0.1 mmol)、6(44 mg，0.1 mmol，如先前所述製備)、Pd(dppf)Cl₂(4 mg，5 μmol)及Na₂CO₃(35 mg，0.33 mmol)於二噁烷/H₂O(2.0 mL/0.4 mL)中之混合物。在90°C下攪拌所得

混合物8小時，且接著以H₂O稀釋。以EtOAc萃取反應混合物，且經Na₂SO₄乾燥經合併有機物，過濾且在旋轉蒸發器上濃縮。藉由管柱層析以己烷:EtOAc=1:3(v/v)溶離純化粗混合物獲得呈黃色固體狀之**7**(60 mg，60%產率)。LC-MS (ESI) *m/z*: (M+H)⁺ 683；(M-H)⁻ 681。

步驟i. 在室溫下，向化合物**7**(717 mg，1.056 mmol)於THF(7.5 mL)中之粗溶液中添加HCl(二噁烷中4.0 M，10 mL)。在室溫下攪拌所得混合物16小時，且接著在旋轉蒸發器上移除所有揮發物獲得黃色固體。以乙醚(2×10 mL)洗滌黃色固體，且接著在旋轉蒸發器上進一步乾燥獲得黃色固體。粗固體未經進一步純化即用於下一步驟中。將來自上文之經脫除保護基之游離胺(48 mg，約0.1 mmol)溶解於CH₃CN(1.0 mL)中，以N-甲氧羰基-L-纈胺酸(35 mg，0.2 mmol)、HATU(76 mg，0.2 mmol)及DIEPA(52 mg，65 μL，0.4 mmol)處理。在室溫下攪拌所得混合物2.5小時，且接著在旋轉蒸發器上移除所有溶劑獲得粗混合物。藉由製備型HPLC以H₂O至CH₃CN溶離純化粗混合物，且所分離化合物為約80%純度。藉由製備型TLC以含5% NH₄OH之EtOAc溶離進一步純化產物，獲得呈白色固體狀之產物**8**(4.5 mg)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (Br s, 1H), 7.58-7.84 (m, 5H), 7.28-7.46 (m, 4H), 5.38-5.58 (m, 4H), 4.36-4.42 (m, 2H), 3.87-3.98 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.10-2.40 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 8H), 0.81-0.91(m, 12H)。LC-MS (ESI) *m/z*: (M+H)⁺ 795。

生物活性

使用HCV複製子檢定來測定本發明化合物之生物活性。在Huh 7細胞中持續表現雙順反子基因型1b複製子之1b_Huh-Luc/Neo-ET細胞株係自ReBLikon GMBH獲得。此細胞株用於使用螢光素酶活性讀數作為化合物對複製子含量之抑制的量度來測試化合物抑制。

第1天(接種的第二天)，向細胞中一式三份添加各化合物。將培

養盤培育72小時，隨後進行螢光素酶檢定。使用Promega Corporation製造之Bright-Glo套組(目錄號E2620)量測酶活性。使用以下等式產生各化合物之對照百分比值。

$$\text{對照}\% = (\text{平均化合物值} / \text{平均對照}) * 100$$

使用GraphPad Prism及以下等式測定EC₅₀值：

$$Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{希爾斜率}))}$$

在複製子檢定中重複化合物之EC₅₀值若干次。

表1及2中說明本發明之實例化合物。表1包括許多化合物對HCV 1b之抑制活性。另外提供質譜結果。表2提供本發明之其他實例化合物。生物活性表示為*、**、***或****，此分別對應於>1000 nM、999 nM至10 nM、9.9 nM至1 nM或<1 nM的EC₅₀範圍。

醫藥組合物

本發明之第十一態樣提供包含本發明化合物之醫藥組合物。在第一實施例中，醫藥組合物另外包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或媒劑，及視情況選用之其他治療成份及/或預防成份。熟習此項技術者已知該等賦形劑。本發明化合物包括(但不限於)鹼性化合物，諸如游離鹼。在Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版(Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990)中可獲得醫藥學上可接受之賦形劑及鹽的詳盡論述。

視預定投藥模式而定，醫藥組合物可呈固體、半固體或液體劑型形式，諸如錠劑、栓劑、丸劑、膠囊、散劑、液體、懸浮液、乳膏、軟膏、洗劑或其類似物，較佳為適於單次投與精確劑量之單位劑型。組合物將包括有效量之所選藥物與醫藥學上可接受之載劑的組合，且另外可包括其他醫藥劑、佐劑、稀釋劑、緩衝劑等。

本發明包括醫藥組合物，其包含本發明化合物(包括其異構體、異構體之外消旋或非外消旋混合物或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物)以及一或多種醫藥學上可接受之載劑及視情況選用之其他治療成份及/或預防成份。

對於固體組合物，習知無毒固體載劑包括(例如)醫藥級甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石粉、纖維素、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂及其類似物。

對於經口投藥，組合物一般將採取錠劑、膠囊、軟凝膠膠囊非水性溶液、懸浮液或糖漿形式。錠劑及膠囊為較佳經口投藥形式。供經口使用之錠劑及膠囊一般將包括一或多種常用載劑，諸如乳糖及玉米澱粉。通常亦添加諸如硬脂酸鎂之潤滑劑。當使用液體懸浮液時，活性劑可與乳化劑及懸浮劑組合。需要時，亦可添加調味劑、著色劑及/或甜味劑。供併入至本文之經口調配物中的其他可選組份包括(但不限於)防腐劑、懸浮劑、增稠劑及其類似物。

本發明之第十二態樣提供本發明化合物之用途，其係用於製造藥物。

在第十二態樣之第一實施例中，藥物係用於治療C型肝炎。

本發明之第十三態樣提供一種治療C型肝炎之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明化合物，該化合物視情況在醫藥組合物中。將向個體傳遞醫藥或治療有效量之組合物。精確有效量將隨個體而變化，且將視物種、年齡、個體體型及健康狀況、所治療病況之性質及嚴重程度、治療醫師之建議及選用於投藥之治療劑或治療劑組合而定。因此，可藉由常規實驗測定指定情形之有效量。根據需要向個體投與儘可能多的劑量以降低及/或減輕所論述病症之體徵、症狀或起因，或使生物系統發生任何其他所要改變。一般熟習治療該等疾病之技術者無需過多實驗且根據個人知識及本申請案之揭示內容即能夠確定本發明化合物用於指定疾病之治療有效量。

組合療法

本發明化合物及其異構形式及其醫藥學上可接受之鹽適用於單獨或與靶向HCV生命週期中所涉及之病毒或細胞元件或功能的其他化合物組合使用來治療及預防HCV感染。適用於本發明之化合物類別可包括(但不限於)所有類別之HCV抗病毒劑。對於組合療法，可用於與本發明化合物組合之機制類別(mechanistic classes)之藥劑包括例如HCV聚合酶之核苷及非核苷抑制劑、蛋白酶抑制劑、解螺旋酶抑制劑、NS4B抑制劑，及在功能上抑制內部核糖體進入位點(IRES)的醫藥劑，及抑制HCV細胞附著或病毒進入、HCV RNA轉譯、HCV RNA轉錄、複製或HCV突變、組裝或病毒釋放的其他藥物。屬於此等類別且適用於本發明之特定化合物包括(但不限於)巨環、雜環及線性HCV蛋白酶抑制劑，諸如特拉普維(telaprevir, VX-950)、波昔普維(boceprevir, SCH-503034)、納拉普維(narlaprevir, SCH-900518)、ITMN-191(R-7227)、TMC-435350(a.k.a. TMC-435)、MK-7009、BI-201335、BI-2061(西魯普維(ciluprevir))、BMS-650032、ACH-1625、ACH-1095(HCV NS4A蛋白酶輔因子抑制劑)、VX-500、VX-813、PHX-1766、PHX2054、IDX-136、IDX-316、ABT-450 EP-013420(及同源物)及VBY-376；適用於本發明之核苷HCV聚合酶(複製酶)抑制劑包括(但不限於)R7128、PSI-7851、IDX-184、IDX-102、R1479、UNX-08189、PSI-6130、PSI-938及PSI-879及各種其他核苷及核苷酸類似物，及HCV抑制劑，包括(但不限於)以2'-C-甲基修飾之核苷(酸)、4'-氮雜修飾之核苷(酸)及7'-脫氮修飾之核苷(酸)衍生者。適用於本發明之非核苷HCV聚合物(複製酶)抑制劑包括(但不限於)HCV-796、HCV-371、VCH-759、VCH-916、VCH-222、ANA-598、MK-3281、ABT-333、ABT-072、PF-00868554、BI-207127、GS-9190、A-837093、JKT-109、GL-59728及GL-60667。

此外，本發明之NS5A抑制劑可與以下組合使用：親環素

(cyclophyllin)及免疫親和素(immunophyllin)拮抗劑(例如(但不限於)DEBIO化合物、NM-811以及環孢靈(cyclosporine)及其衍生物)；激酶抑制劑；熱休克蛋白(例如HSP90及HSP70)之抑制劑；其他免疫調節劑，可包括(但不限於)干擾素(- α 、- β 、- ω 、- γ 、- λ 或合成干擾素)，諸如 Intron ATM、Roferon-ATM、Canferon-A300TM、AdvaferonTM、InfergenTM、HumoferonTM、Sumiferon MPTM、AlfaferoneTM、IFN- β TM、FeronTM及其類似物；經聚乙二醇衍化(聚乙二醇化)之干擾素化合物，諸如 PEG 干擾素 - α -2a(PegasysTM)、PEG 干擾素 - α -2b(PEGIntronTM)、聚乙二醇化IFN- α -con1及其類似物；干擾素化合物之長效調配物及衍生物，諸如白蛋白融合干擾素、AlbuferonTM、LocteronTM及其類似物；具有各種類型之控制傳遞系統的干擾素(例如ITCA-638、DUROSTM皮下傳遞系統傳遞之 ω -干擾素)；刺激干擾素在細胞中合成之化合物，諸如雷西莫特(resiquimod)及其類似物；介白素；增強I型輔助T細胞反應之發展的化合物，諸如SCV-07及其類似物；TOLL樣受體促效劑，諸如CpG-10101(阿昔替隆(actilon))、異托拉濱(isotorabine)、ANA773及其類似物；胸腺素 α -1；ANA-245及ANA-246；組織胺二鹽酸鹽；丙帕鍺(propagermanium)；十氧化四氯(tetrachlorodecaoxide)；安普利仙(ampligen)；IMP-321；KRN-7000；抗體，諸如西瓦斯(civacir)、XTL-6865及其類似物；及預防性及治療性疫苗，諸如InnoVac C、HCV E1E2/MF59及其類似物。此外，可藉由投與有效量之TNF- α 拮抗劑來加強涉及投與NS5A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)的任何上述方法。適用於該等組合療法之例示性非限制性TNF- α 拮抗劑包括ENBRELTM、REMICADETM及HUMIRATM。

此外，本發明之NS5A抑制劑可與抗原蟲藥及認為有效治療HCV感染之其他抗病毒劑組合使用，諸如(但不限於)前藥硝唑尼特

(nitazoxanide)。硝唑尼特可用作與本發明揭示之化合物組合以及與諸如聚乙二醇化干擾素 α -2a及病毒唑之適用於治療HCV感染之其他藥劑組合的藥劑(例如參看Rossignol, JF及Keeffe, EB, *Future Microbiol.* 3:539-545, 2008)。

本發明之NS5A抑制劑亦可與干擾素及聚乙二醇化干擾素、病毒唑或其類似物(例如特利巴韋林(tarabavirin)、利沃韋侖(levoviron))、微RNA、小干擾RNA化合物(例如SIRPLEX-140-N及其類似物)、核苷酸或核苷類似物、免疫球蛋白、肝保護劑、消炎劑及其他NS5A抑制劑之替代形式一起使用。HCV生命週期中其他目標之抑制劑包括NS3解螺旋酶抑制劑；NS4A輔因子抑制劑；反義寡核苷酸抑制劑，諸如ISIS-14803、AVI-4065及其類似物；載體編碼之短髮夾RNA(shRNA)；HCV特異性核糖核酸酶，諸如赫普酶(heptazyme)、RPI、13919及其類似物；進入抑制劑，諸如HepeX-C、HuMax-HepC及其類似物； α 葡糖苷酶抑制劑，諸如西戈斯韋(celgosivir)、UT-231B及其類似物；KPE-02003002及BIVN 401及IMPDH抑制劑。其他說明性HCV抑制劑化合物包括以下公開案中揭示之化合物：美國專利第5,807,876號；美國專利第6,498,178號；美國專利第6,344,465號；美國專利第6,054,472號；WO97/40028；WO98/40381；WO00/56331；WO 02/04425；WO 03/007945；WO 03/010141；WO 03/000254；WO 01/32153；WO 00/06529；WO 00/18231；WO 00/10573；WO 00/13708；WO 01/85172；WO 03/037893；WO 03/037894；WO 03/037895；WO 02/100851；WO 02/100846；EP 1256628；WO 99/01582；WO 00/09543；WO02/18369；WO98/17679；WO00/056331；WO 98/22496；WO 99/07734；WO 05/073216；WO 05/073195及WO 08/021927。

此外，例如病毒唑與干擾素之組合可與至少一種本發明化合物

以多重組合療法形式投與。本發明不限於上述類別或化合物，且涵蓋已知及新穎化合物及生物活性劑組合(參看Strader, D.B., Wright, T., Thomas, D.L.及Seeff, L.B., *AASLD Practice Guidelines*. 1-22, 2009；及Manns, M.P., Foster, G.R., Rockstroh, J.K., Zeuzem, S., Zoulim, F.及Houghton, M., *Nature Reviews Drug Discovery*. 6:991-1000, 2007；Pawlotsky, J-M., Chevaliez, S.及McHutchinson, J.G., *Gastroenterology*. 132:179-1998, 2007；Lindenbach, B.D.及Rice, C.M., *Nature* 436:933-938, 2005；Klebl, B.M., Kurtenbach, A., Salassidis, K., Daub, H.及Herget, T., *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 16:69-90, 2005；Beaulieu, P.L., *Current Opinion in Investigational Drugs*. 8:614-634, 2007；Kim, S-J., Kim, J-H., Kim, Y-G., Lim, H-S.及Oh, W-J., *The Journal of Biological Chemistry*. 48:50031-50041, 2004；Okamoto, T., Nishimura, Y., Ichimura, T., Suzuki, K., Miyamura, T., Suzuki, T., Moriishi, K.及Matsuura, Y., *The EMBO Journal*. 1-11, 2006；Soriano, V., Peters, M.G.及Zeuzem, S. *Clinical Infectious Diseases*. 48:313-320, 2009；Huang, Z., Murray, M.G.及Secrist, J.A., *Antiviral Research*. 71:351-362, 2006；及Neyts, J., *Antiviral Research*. 71:363-371, 2006，其各以全文引用的方式併入本文中)。希望本發明之組合療法包括本發明群組之化合物與本發明群組之其他化合物或本發明群組外之其他化合物的任何化學上相容之組合，只要該組合不消除本發明群組化合物之抗病毒活性或醫藥組合物本身之抗病毒活性即可。

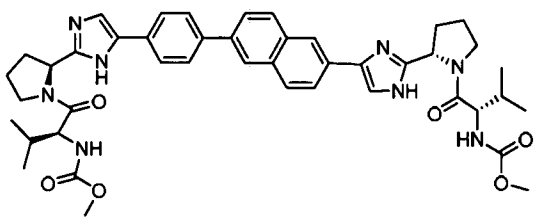
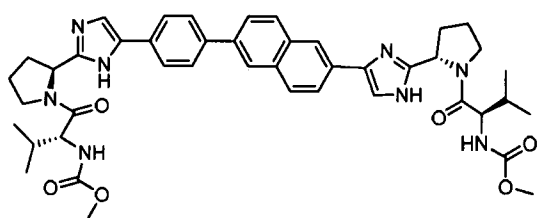
組合療法可為依序的，亦即首先以一種藥劑處理且接著以第二藥劑處理(例如各處理包含不同本發明化合物之情形或一處理包含本發明化合物且另一處理包含一或多種生物活性劑之情形)，或可以兩種藥劑同時處理(同時)。依序療法在完成第一療法之後，在開始第二療法之前可包括合理時間。以兩種藥劑同時處理可以同一每日劑量或

以單獨劑量進行。組合療法不必限於兩種藥劑，且可包括三種或三種以上藥劑。用於同時及依序組合療法之劑量將視組合療法之組份的吸收、分布、代謝及排泄速率以及熟習此項技術者已知的其他因素而定。劑量值亦將隨待減輕之病況的嚴重程度而變化。應進一步理解，對於任何特定個體，可根據個體需要及投與或監督組合療法投與之個人的專業判斷隨時間調整特定劑量方案及時程。

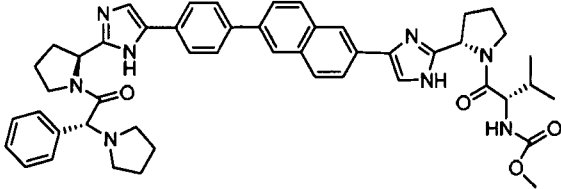
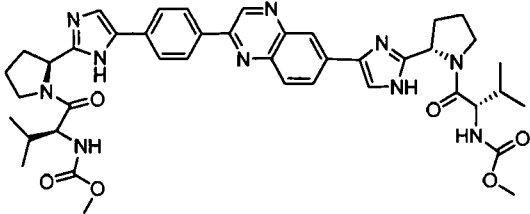
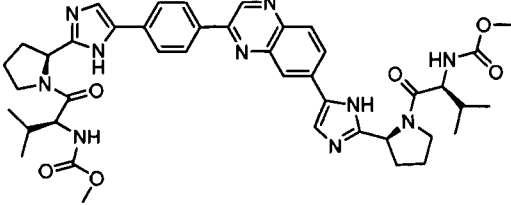
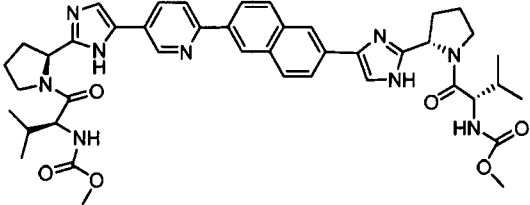
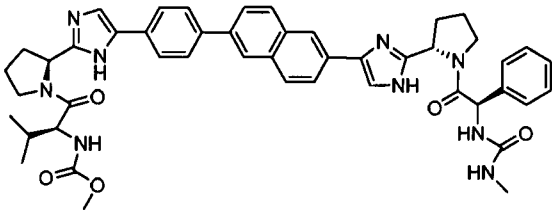
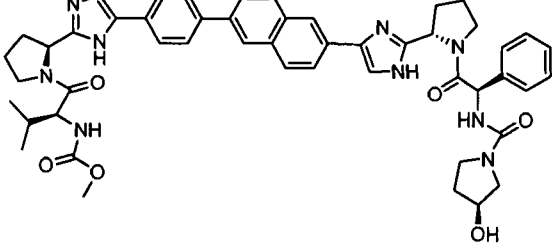
本發明引用之所有公開案及專利申請案係以引用的方式併入本文中，仿佛已特定地且個別地說明各個別公開案或專利申請案以引用的方式併入一般。

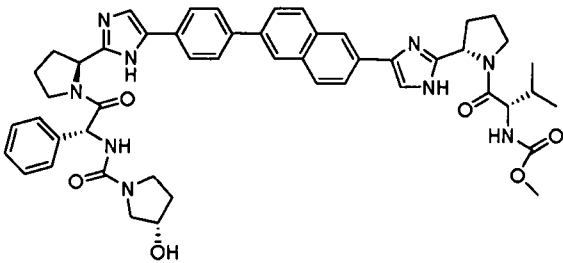
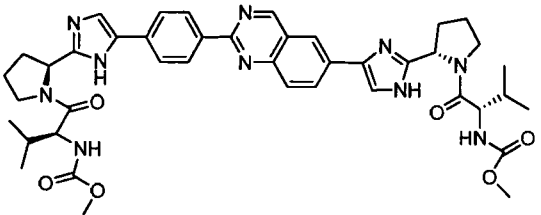
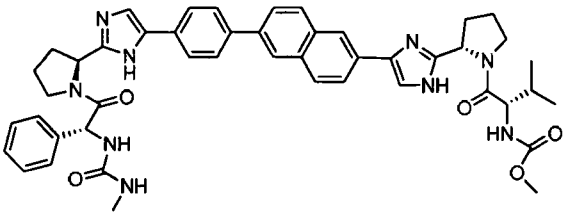
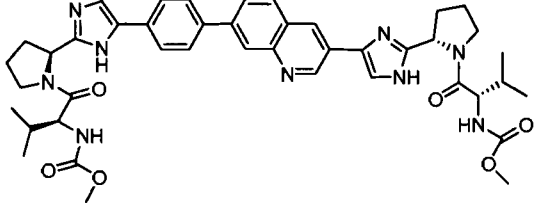
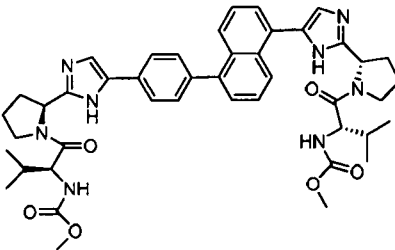
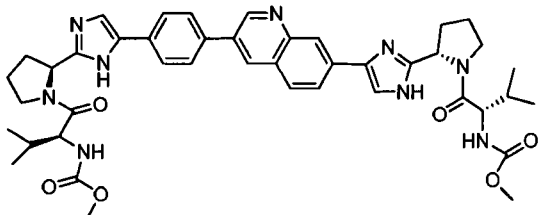
儘管已為清楚理解之目的藉助於說明及實例之方式對前述本發明進行了一定程度的詳細描述，但一般熟習此項技術者根據本發明教示將顯而易見，可在不悖離如隨附申請專利範圍中所界定之本發明的精神或範疇的情況下對本發明作出某些改變及修改。

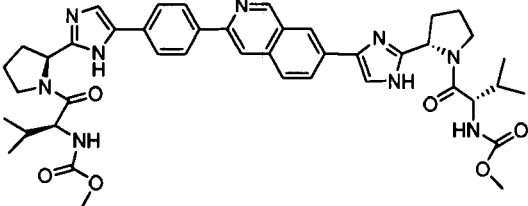
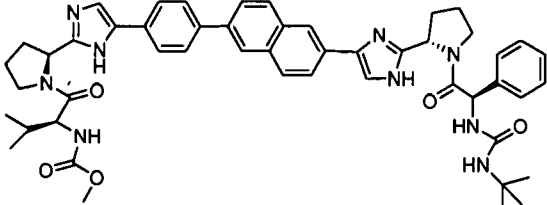
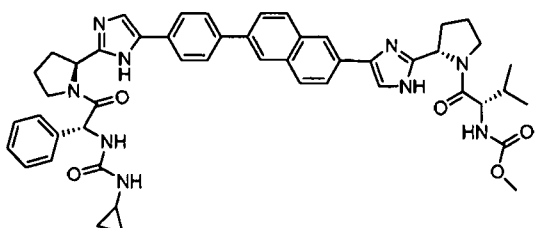
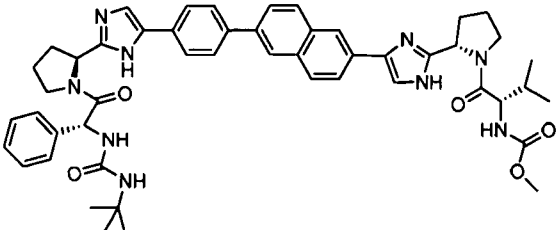
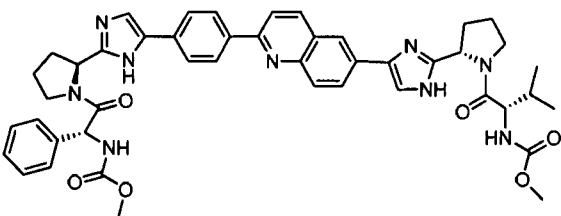
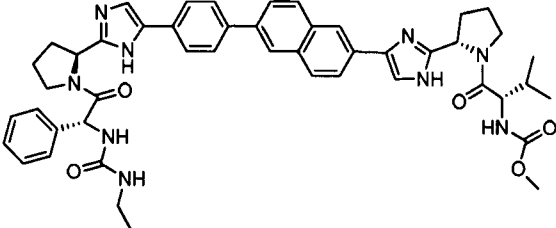
表 1

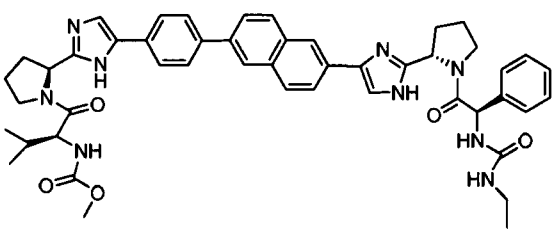
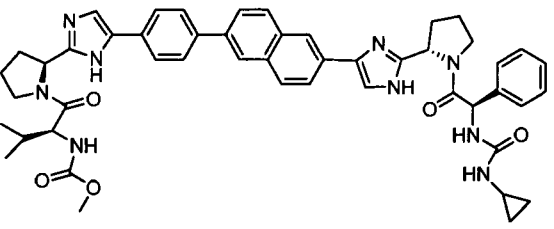
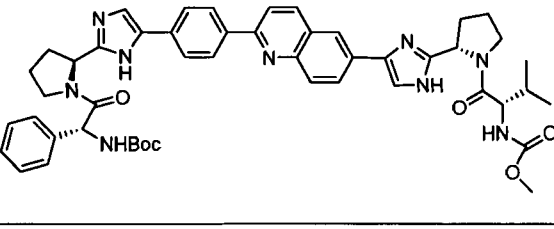
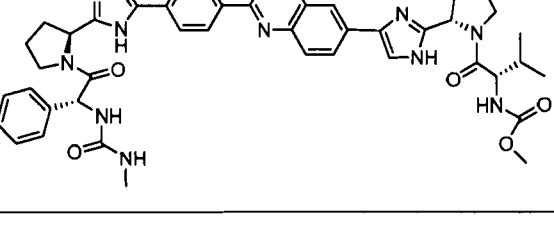
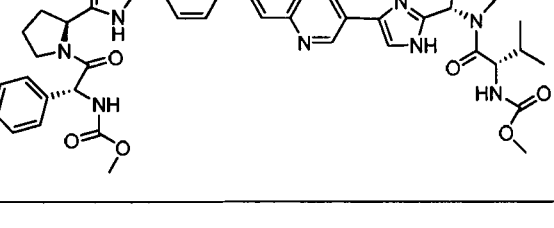
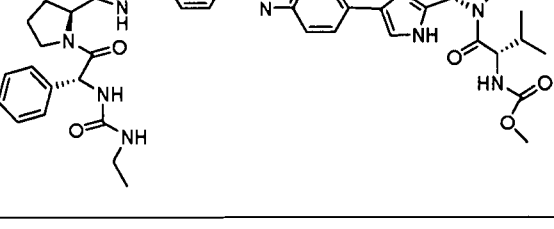
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
1		****	789.4
2		***	789.4

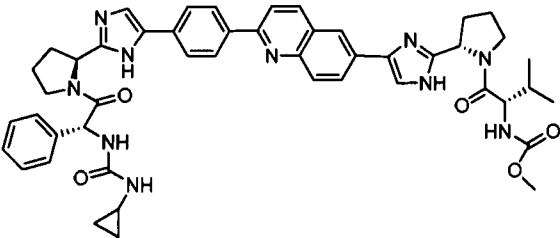
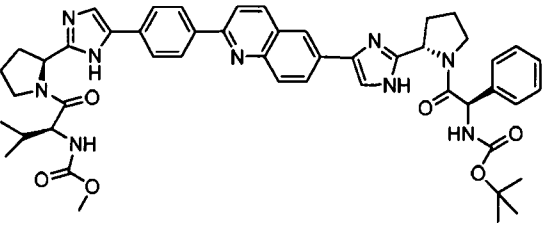
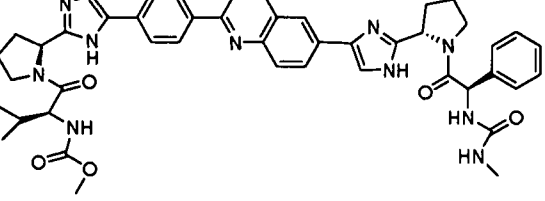
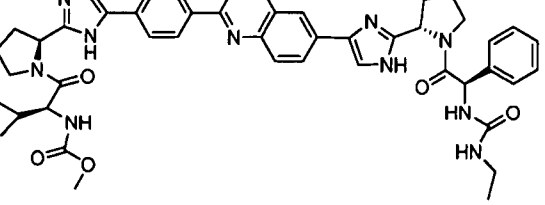
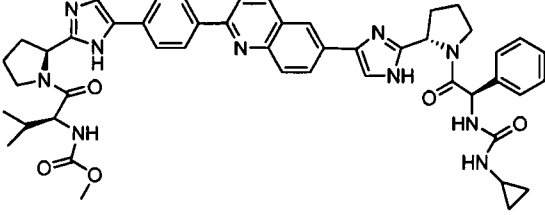
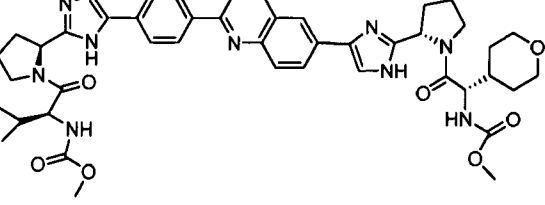
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
3		****	821.4
4		****	793.4
5		****	793.4
6		****	793.4
7		****	823.4
8		****	823.4
9		****	819.4

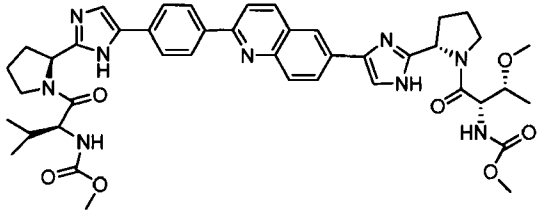
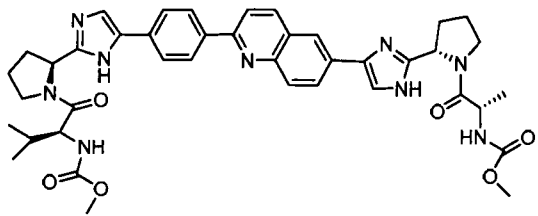
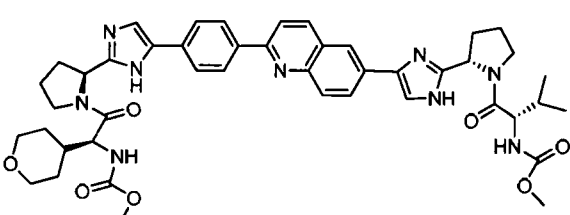
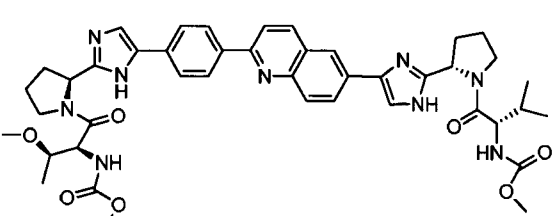
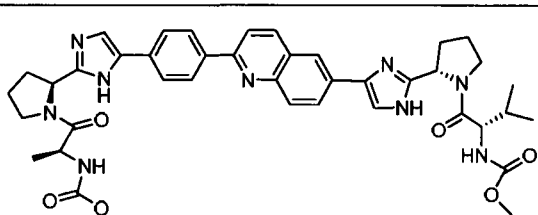
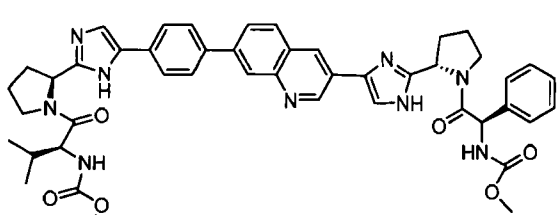
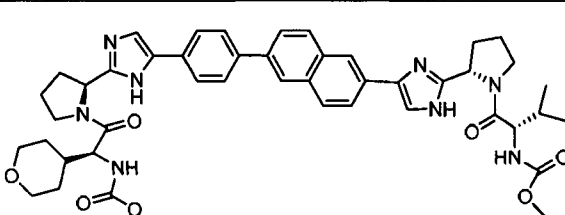
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
10		****	819.4
11		****	791.4
12		***	791.4
13		****	790.4
14s		****	822.4
15		****	878.4

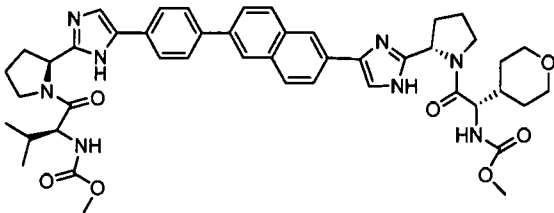
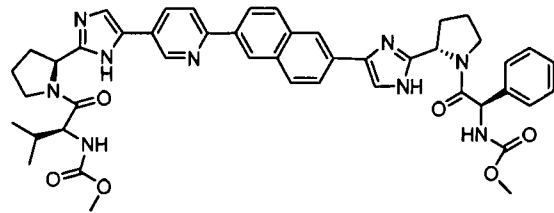
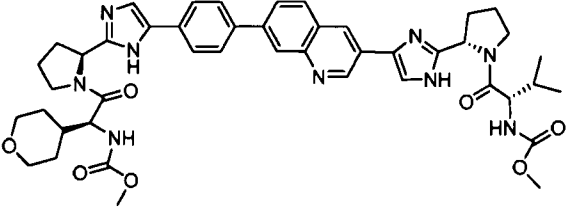
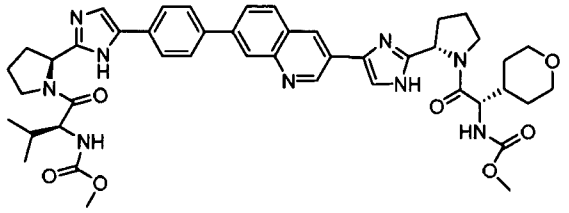
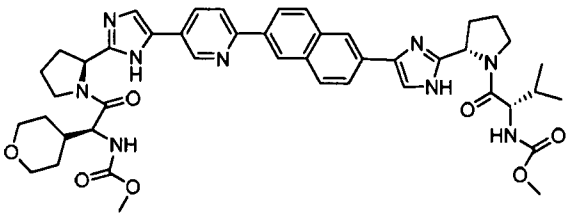
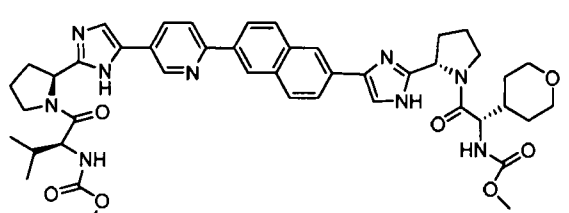
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
16		****	878.4
17		****	791.4
18		****	822.4
19		****	790.4
20		****	789.4
21		****	790.4

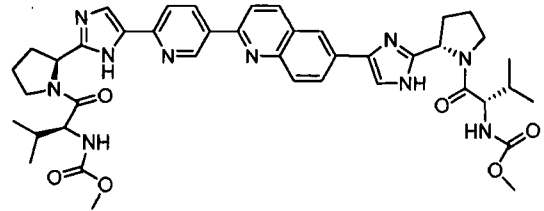
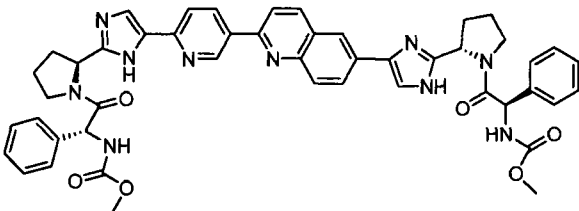
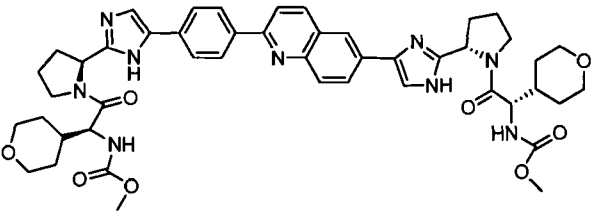
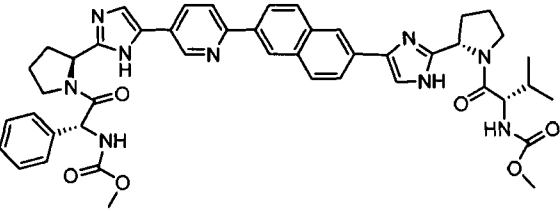
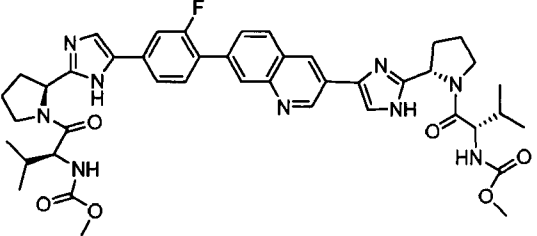
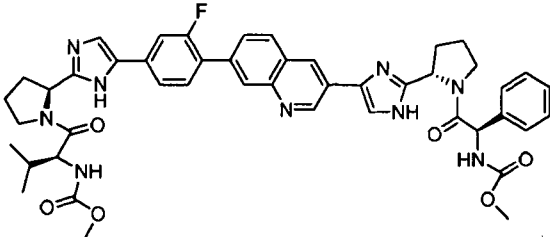
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
22		****	790.4
23		****	864.4
24		****	848.4
25		****	864.4
26		****	824.4
27		****	836.4

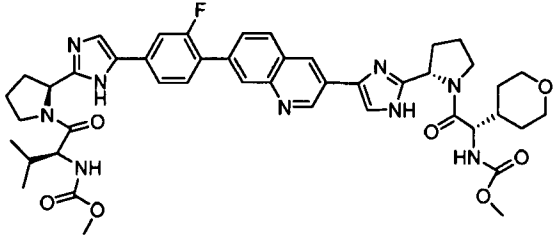
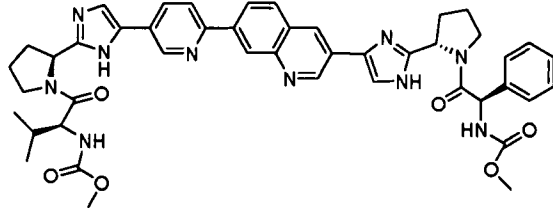
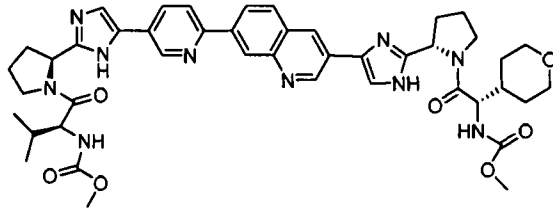
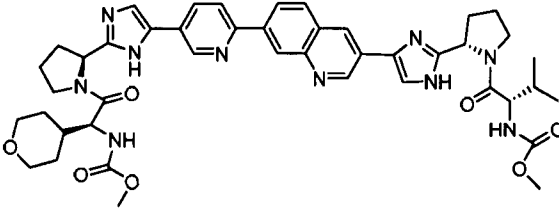
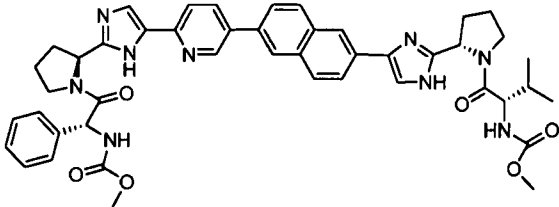
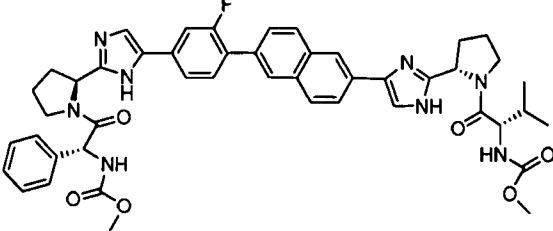
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
28		****	836.4
29		****	848.4
30		****	866.4
31		****	823.4
32		****	824.4
33		****	837.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
34		****	849.4
35		****	866.4
36		****	823.4
37		****	837.4
38		****	849.4
39		****	832.4

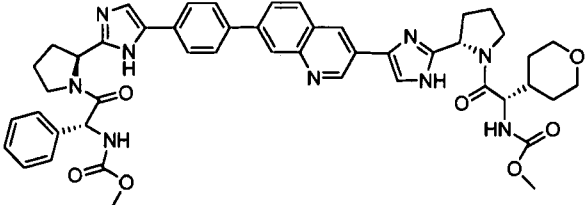
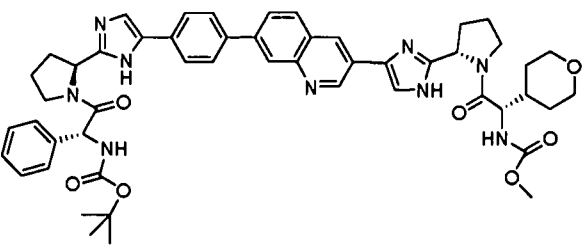
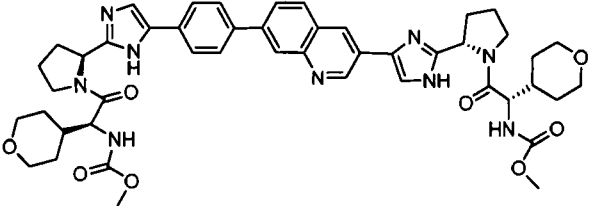
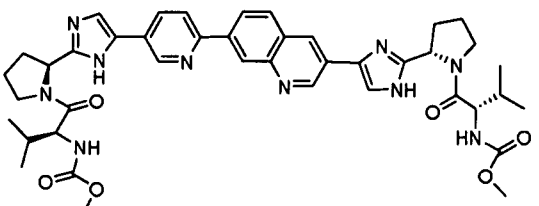
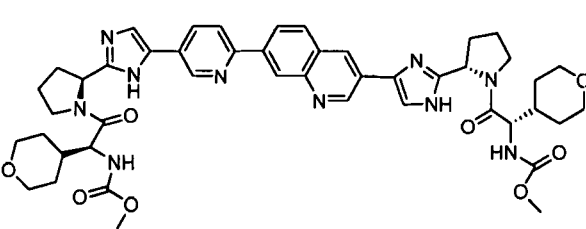
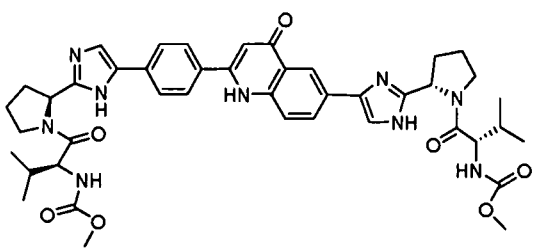
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
40		****	806.4
41		****	762.4
42		****	832.4
43		****	806.4
44		****	762.4
45		****	824.4
46		****	831.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
47		****	831.4
48		****	824.4
49		****	832.4
50		****	832.4
51		****	832.4
52		****	832.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
53		****	791.4
54		****	859.4
55		****	877.4
56		****	824.4
57		****	808.4
58		****	842.4

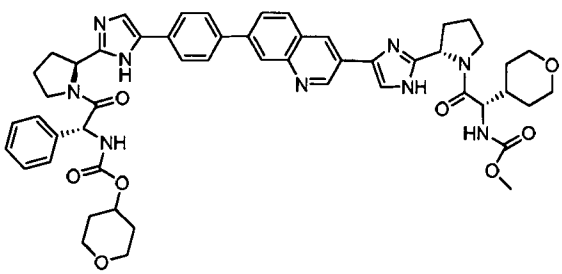
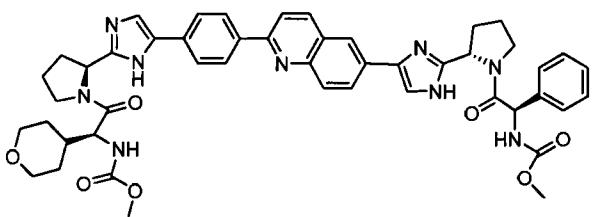
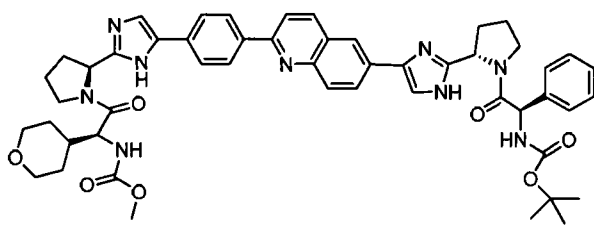
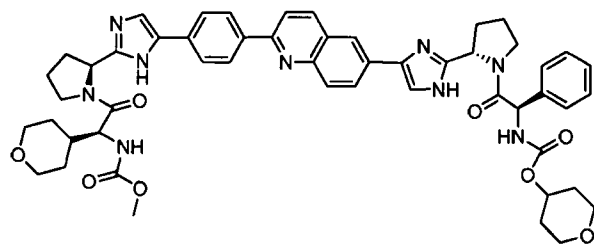
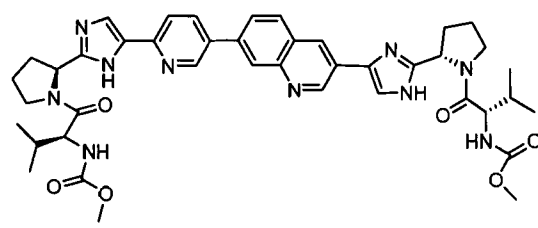
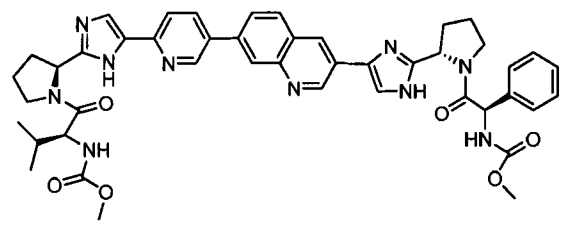
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
59		****	850.4
60		****	825.4
61		****	833.4
62		****	833.4
63		****	824.4
64		****	841.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
65		****	849.4
66		****	807.4
67		****	841.4
68		****	849.4
69		****	837.4
70		****	867.4

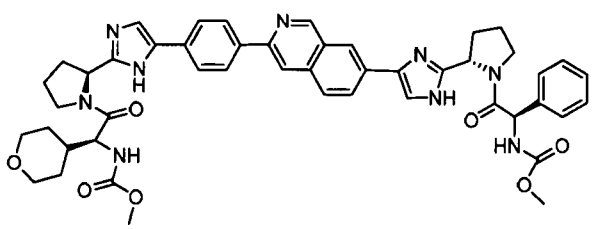
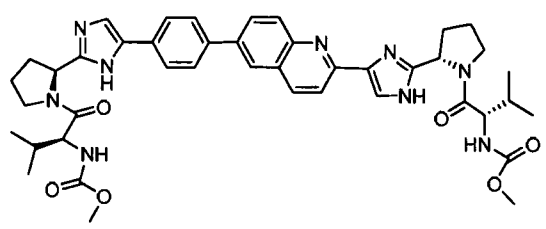
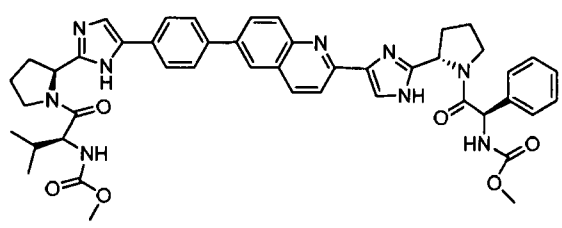
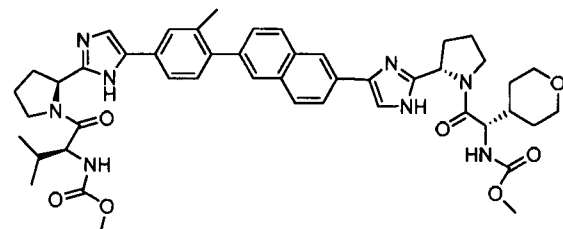
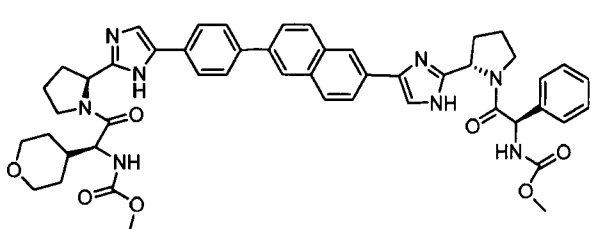
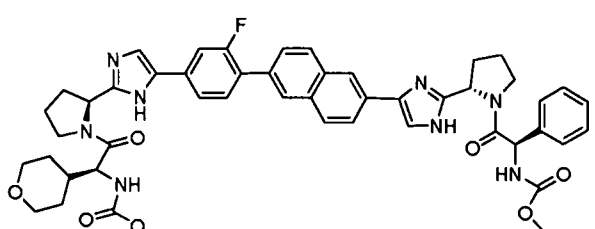
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
71		****	866.4
72		****	908.4
73		****	874.4
74		****	791.4
75		****	875.5
76		****	806.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
77		**	874.4
78		****	888.4
79		****	820.4
80		****	859.4
81		****	895.4
82		****	867.4

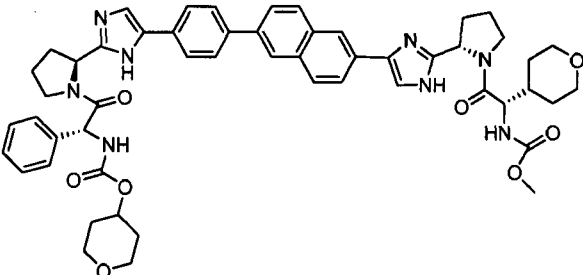
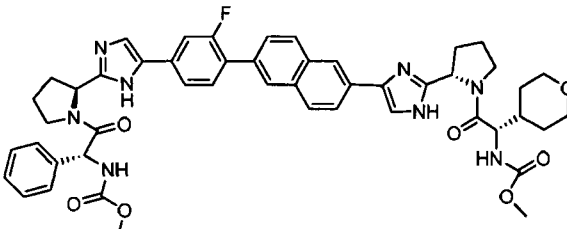
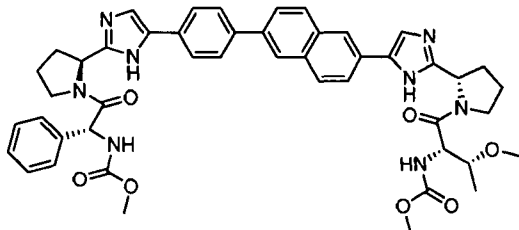
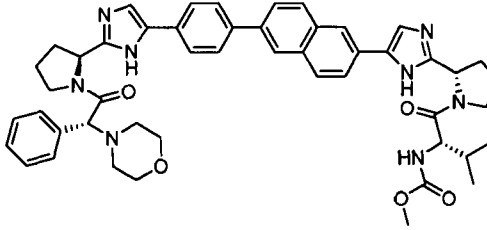
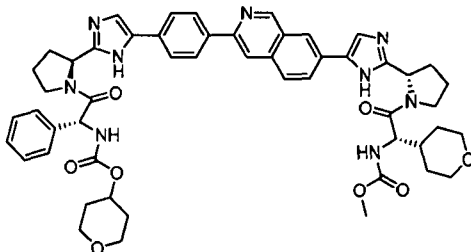
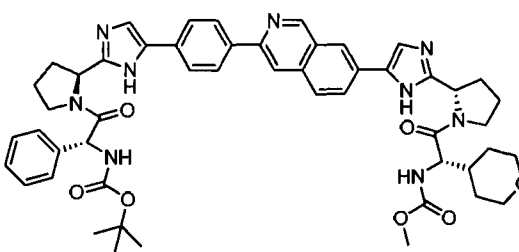
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
83		****	790.4
84		****	832.4
85		****	803.4
86		****	845.4
87		****	837.4
88		****	894.4

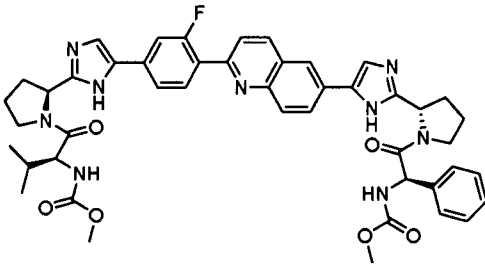
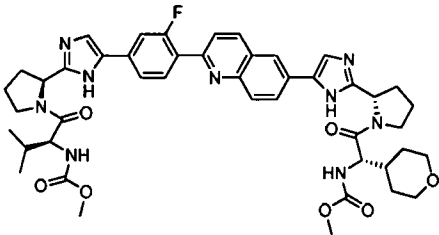
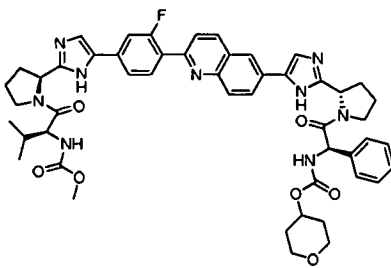
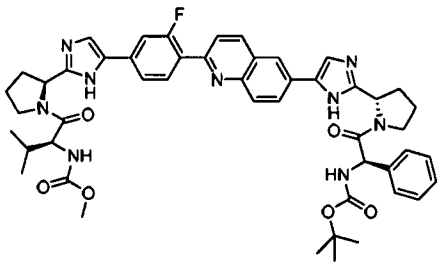
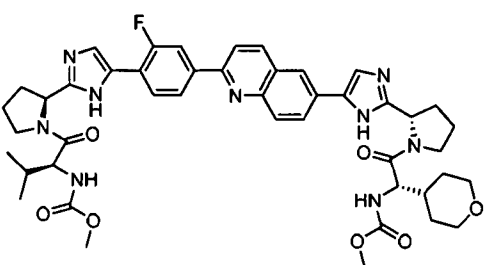
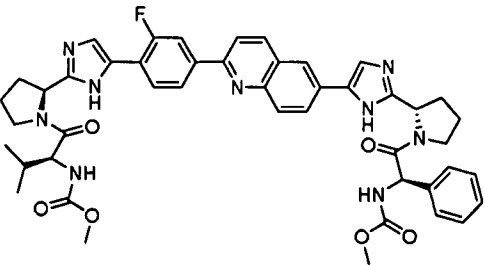
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
89		****	936.4
90		****	866.4
91		****	908.4
92		****	936.4
93		****	791.4
94		****	825.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
95		****	833.4
96		****	808.4
97		****	876.4
98		****	892.4
99		****	865.4
100		****	866.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
101		****	866.4
102		****	790.4
103		****	824.4
104		****	845.4
105		****	865.4
106		****	883.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
107		****	842.4
108		****	892.4
109		****	876.4
110		****	871.4
111		****	883.4
112		****	935.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
113		*****	935.4
114		*****	883.4
115		*****	839.4
116		*****	835.4
117		*****	936.4
118		*****	908.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
119		****	842.4
120		****	850.4
121		****	912.4
122		****	884.4
123		****	850.4
124		****	842.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
125		****	912.4
126		****	808.4
127		****	884.4
128		****	850.4
129		****	884.4
130		****	789.4

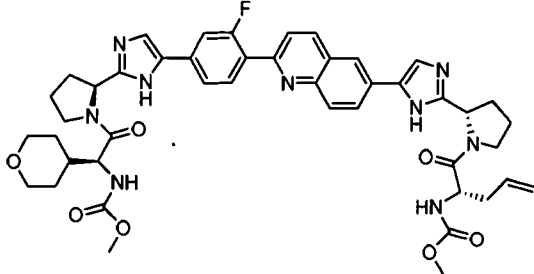
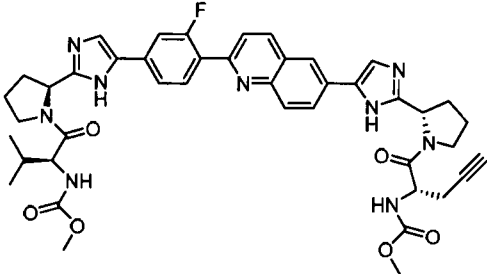
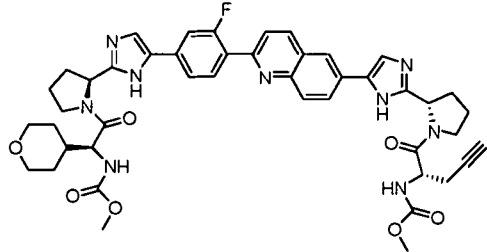
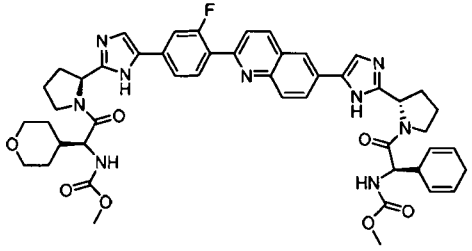
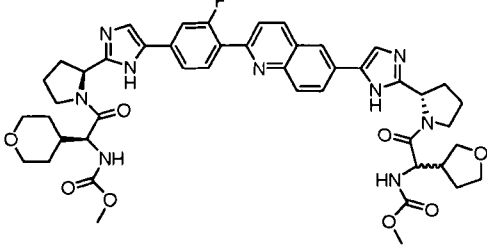
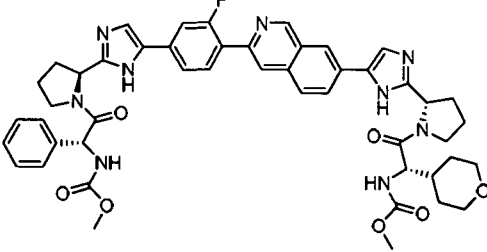
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
131		****	839.4
132		****	839.4
133		****	873.4
134		****	884.4
135		****	926.4
136		****	926.4

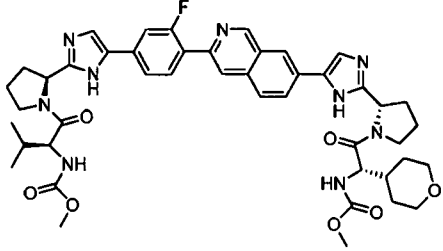
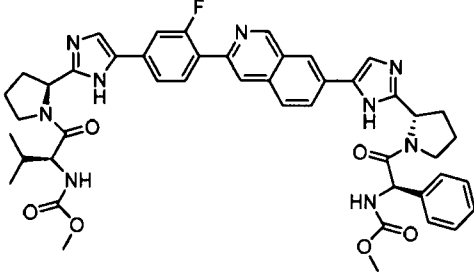
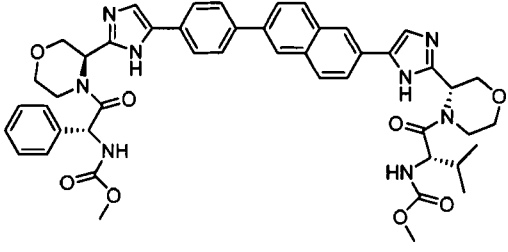
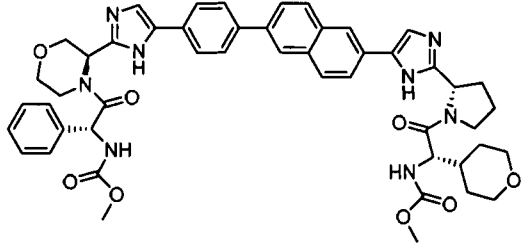
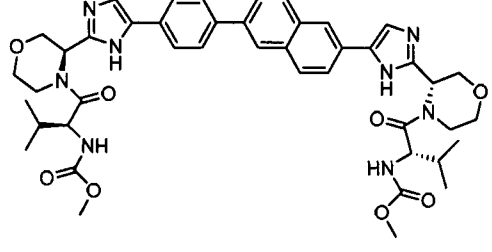
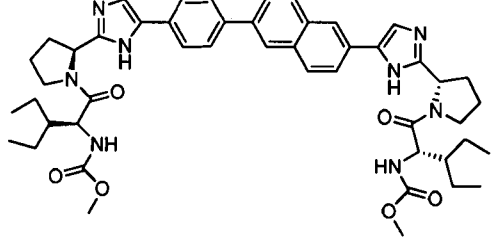
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
137		****	839.4
138		****	839.4
139		****	805.4
140		****	805.4
141		****	891.4
142		****	817.4

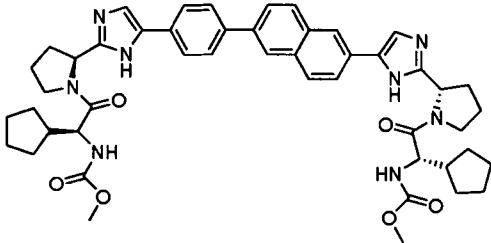
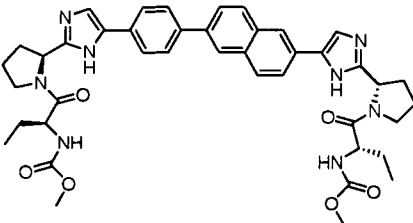
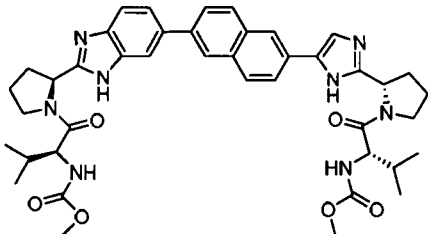
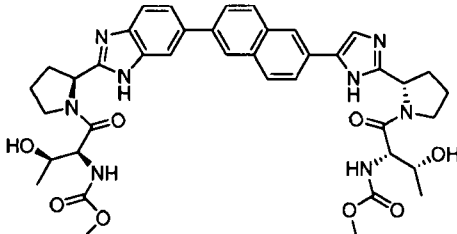
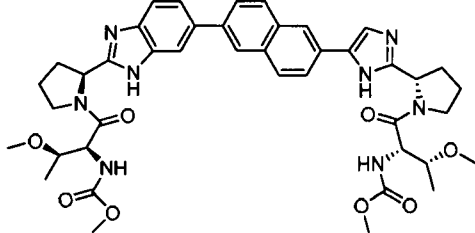
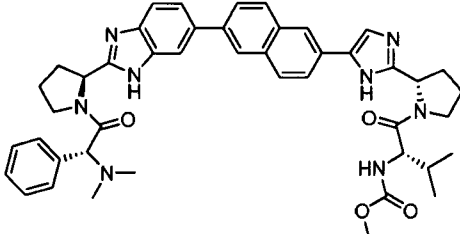
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
143		****	785.4
144		****	865.4
145		****	891.4
146		****	806.4
147		****	848.4
148		****	840.4

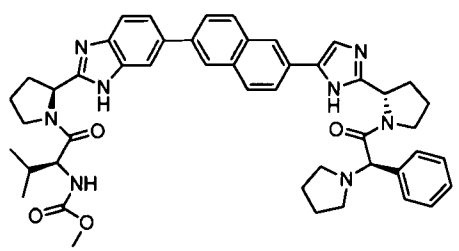
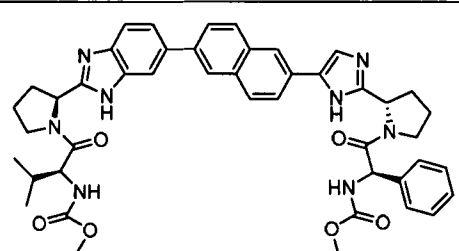
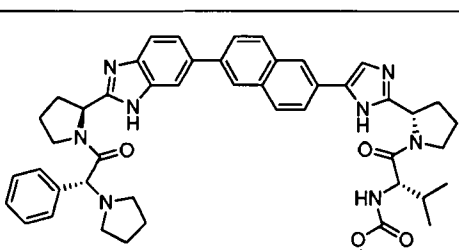
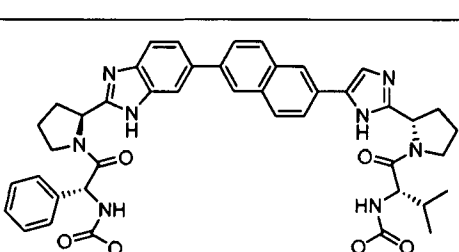
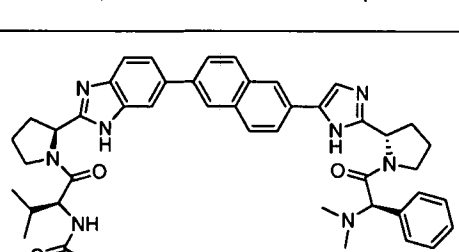
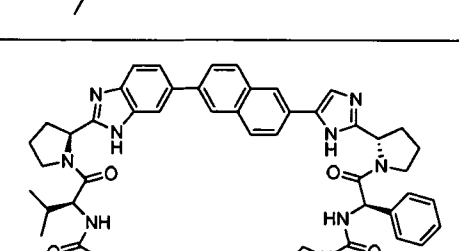
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
149		****	910.4
150		****	808.4
151		****	850.4
152		****	842.4
153		****	912.4
154		****	954.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
155		****	842.4
156		****	912.4
157			816.4
158			858.4
159			806.4

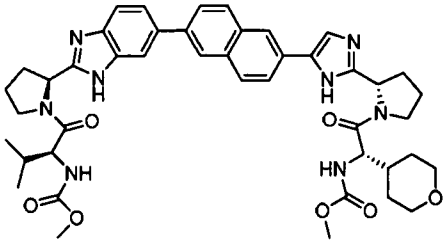
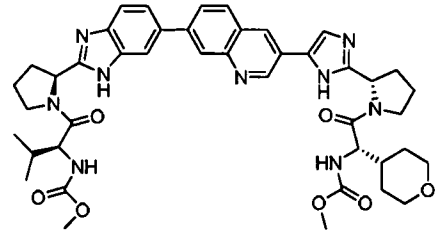
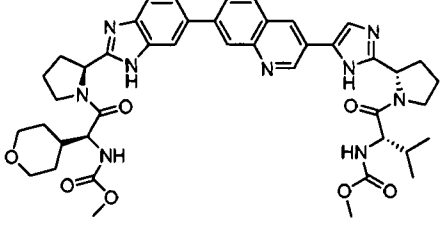
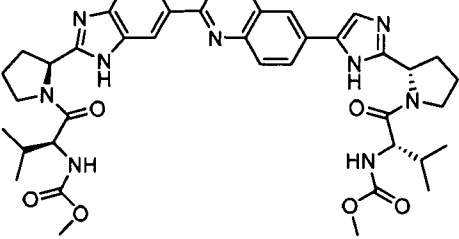
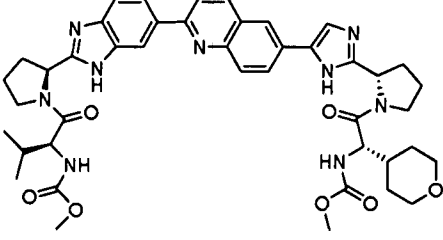
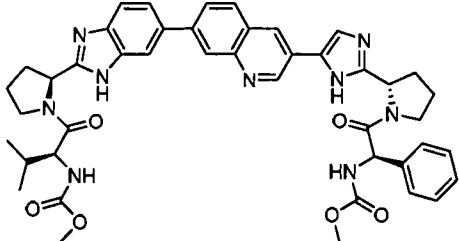
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
160			848.4
161			804.4
162			846.4
163			886.4
164			878.4
165			884.4

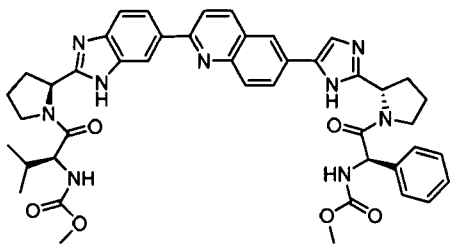
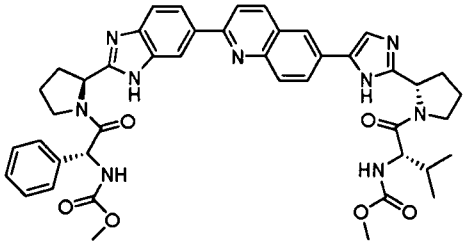
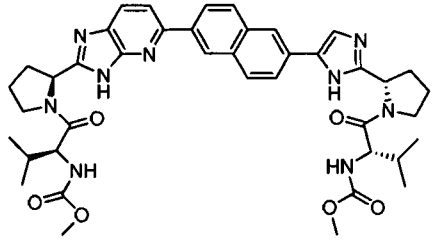
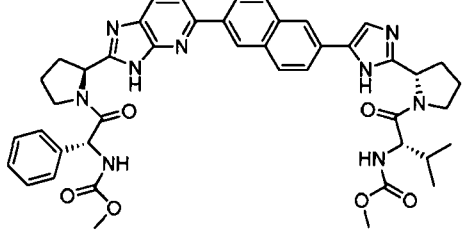
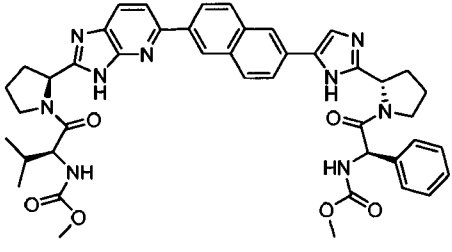
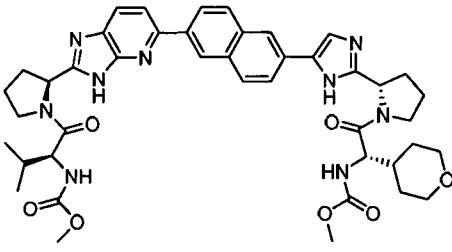
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
166			850.4
167			842.4
168			855.4
169			881.4
170			821.4
171			845.4

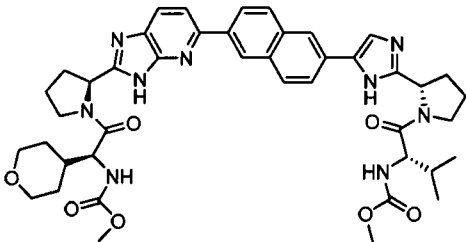
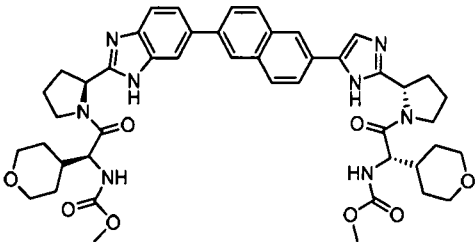
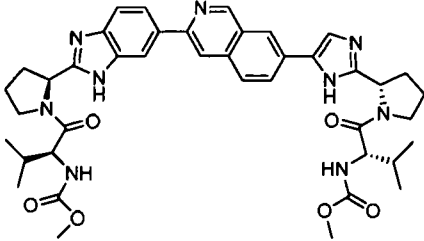
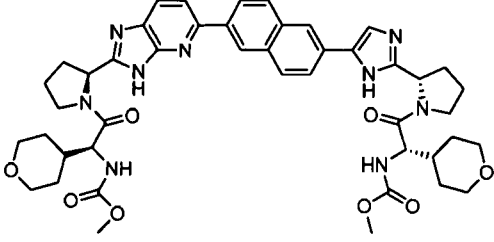
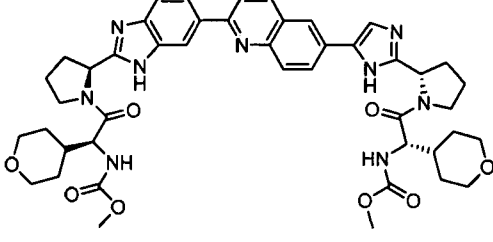
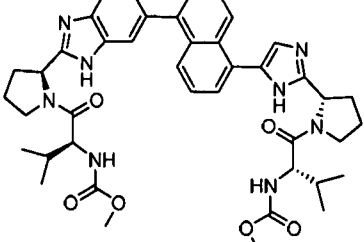
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
172			841.4
173			761.4
174		****	763.4
175		****	767.3
176		****	795.4
177		****	767.4

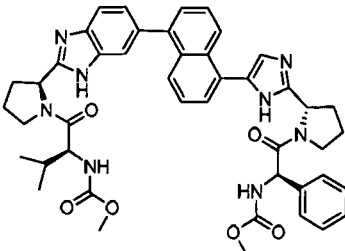
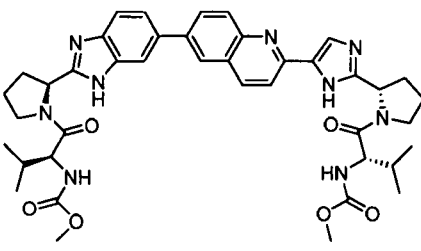
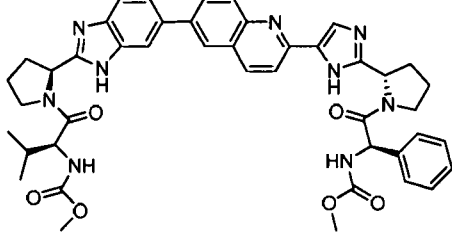
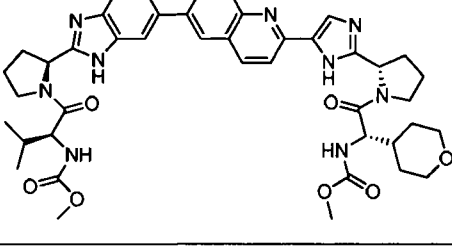
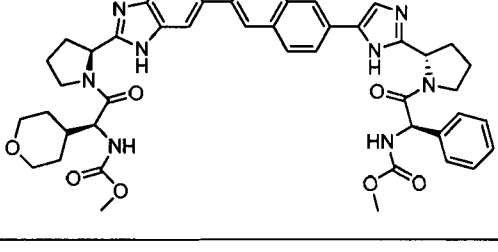
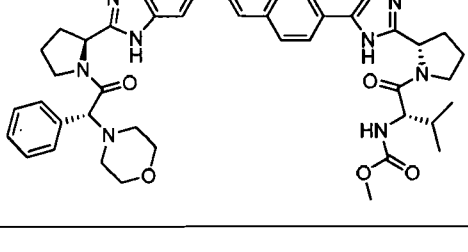
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
178		****	793.4
179		****	797.4
180		****	793.4
181		****	797.4
182		****	767.4
183		****	852.4

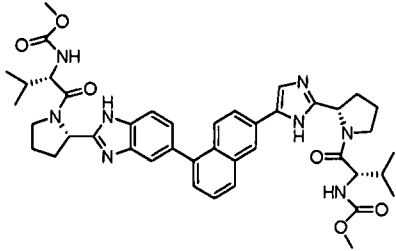
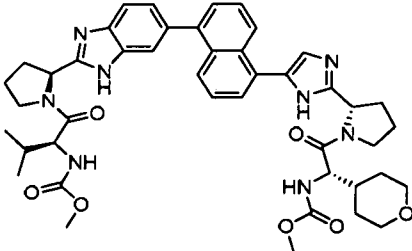
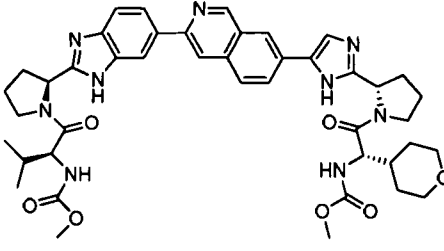
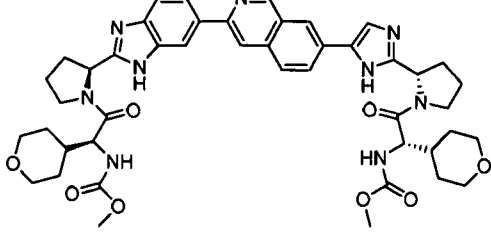
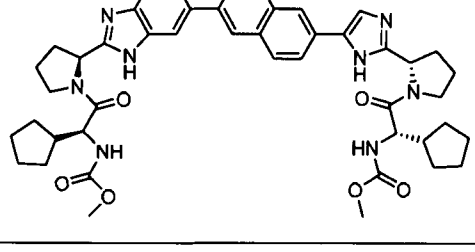
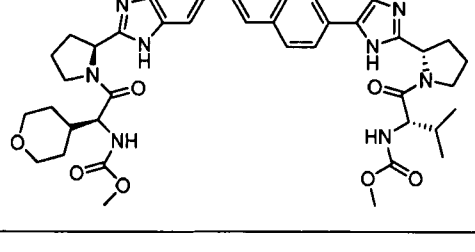
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
184		****	797.4
185		****	852.4
186		****	796.4
187		****	764.4
188		***	798.4
189		****	805.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
190		****	805.4
191		****	806.4
192		****	806.4
193		****	764.4
194		****	806.4
195		****	798.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
196		****	798.4
197		****	798.4
198		****	764.4
199		****	798.4
200		****	798.4
201		****	806.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
202		****	806.4
203		****	847.4
204		****	764.4
205		****	848.4
206		***	848.4
207		****	763.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
208		****	797.4
209		****	764.4
210		****	798.4
211		****	806.4
212		****	839.4
213		****	809.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
214		**	763.4
215		****	805.4
216		****	806.4
217		***	848.4
218		****	815.4
219			806.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
220			779.4
221			821.4
222			779.4
223			821.4
224			795.4
225			791.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
226			735.4
227			819.4
228			759.4
229		****	796.4
230		****	864.3
231		****	793.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
232		****	793.4
233		****	861.4
234		****	780.4
235		****	848.3
236		****	780.4
237		****	848.3

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
238		****	812.4
239		****	776.3
240		****	796.4
241		****	830.3
242		****	872.4
243		****	824.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
244		****	843.4
245		****	829.4
246		****	773.3
247		****	856.4
248		****	892.4
249		****	814.4

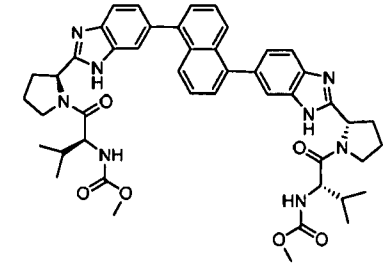
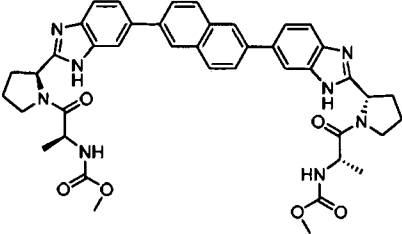
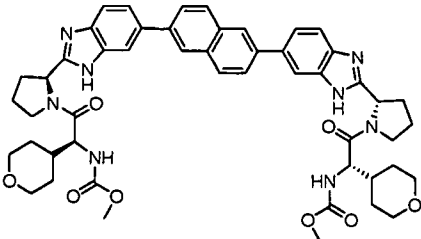
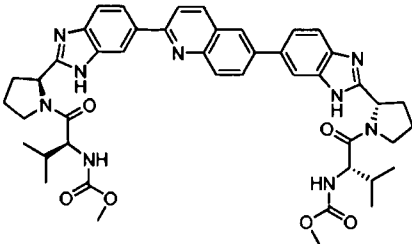
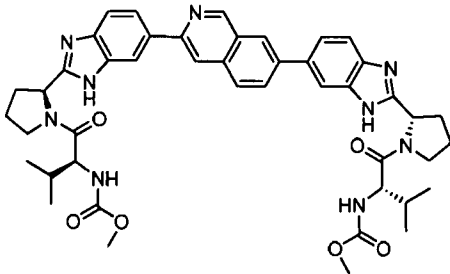
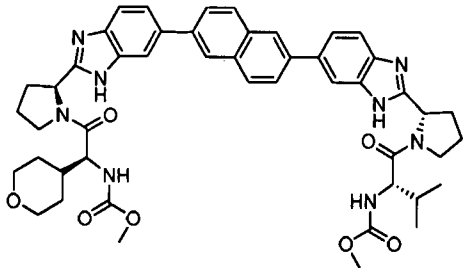
427

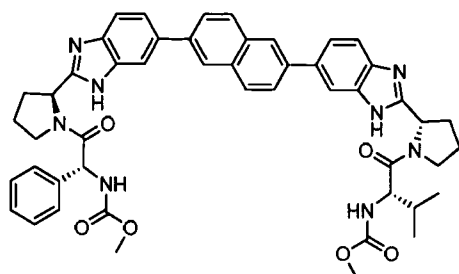
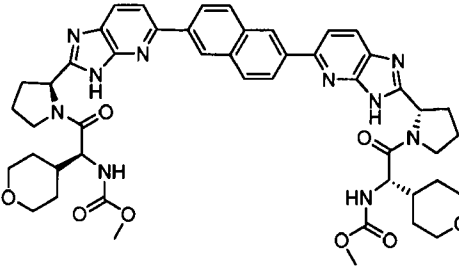
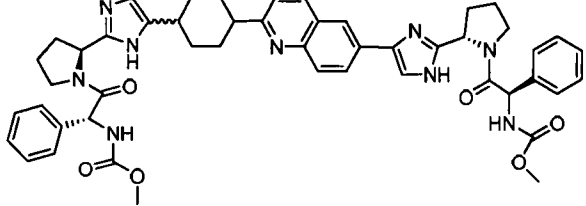
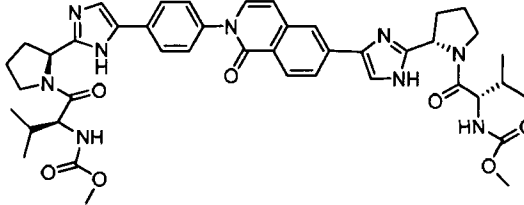
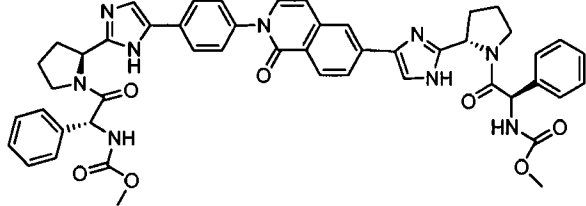
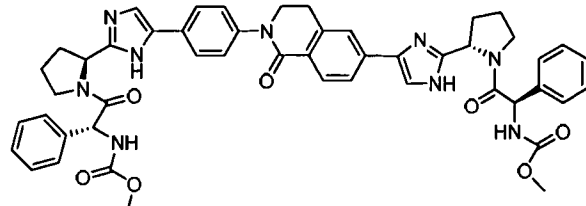
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
256		****	813.4
257		****	827.4
258		****	796.4
259		****	822.4
260		****	814.4
261		***	821.5

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
262		****	822.5
263		****	890.4
264		***	830.5
265		****	818.4
266		****	766.4
267		*	508.3
268		**	708.4
269		****	830.4



化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
270		****	898.4
271		****	826.4
272		****	774.3
273		***	741.4
274		***	793.4
275		****	797.4
276		****	813.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
277		****	813.4
278		****	757.3
279		****	897.4
280		****	814.4
281		****	814.4
282		****	855.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
283		****	847.4
284			899.4
286		****	864.4
287		****	806.4
288		****	874.4
289		****	876.4

化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
290		****	794.4
291		****	898.5
292		****	816.4
293		****	858.4
294		****	850.4
295		****	920.4

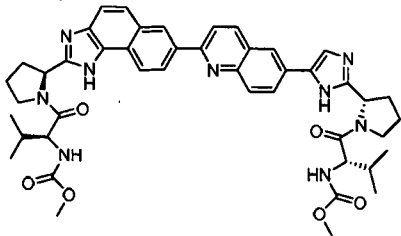
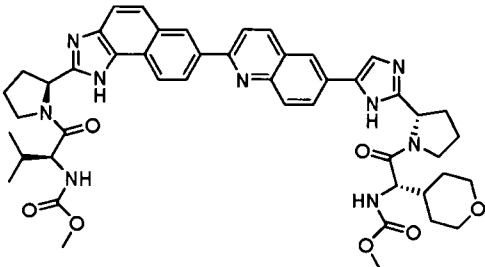
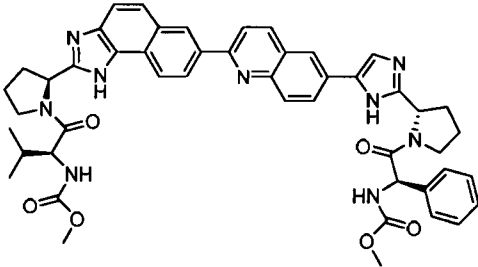
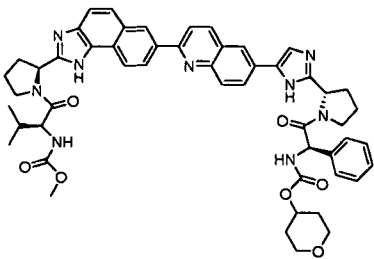
化合物	結構	對HCV基因型 1b之抑制	MS (M+H)+
296		****	814.4
297		****	856.4
298		****	848.4
299		****	918.4

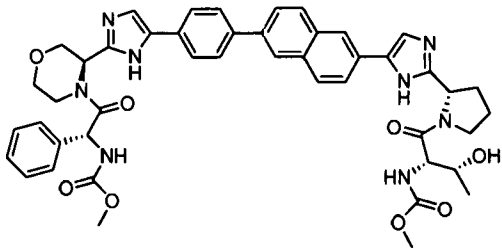
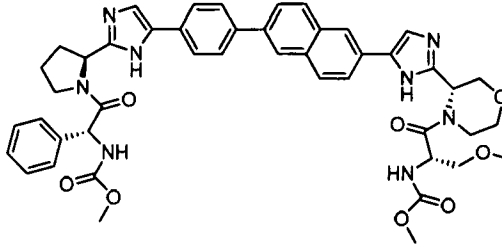
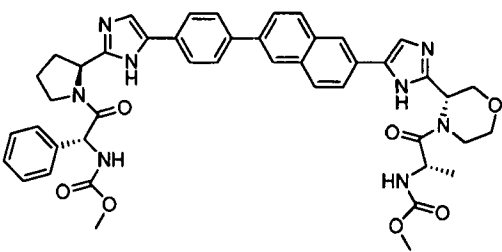
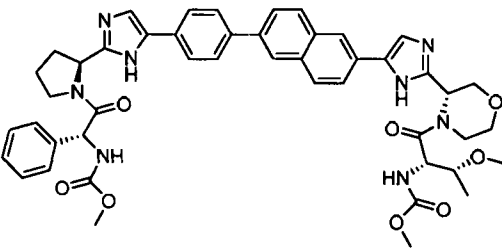
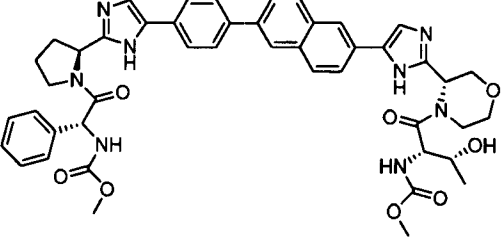
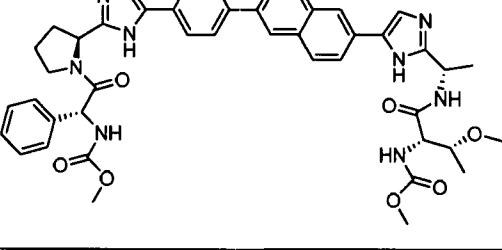
表 2

化合物	結構
300	
301	
302	
303	
304	
305	

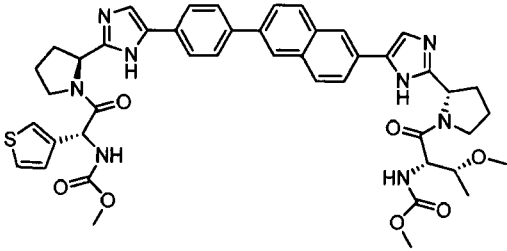
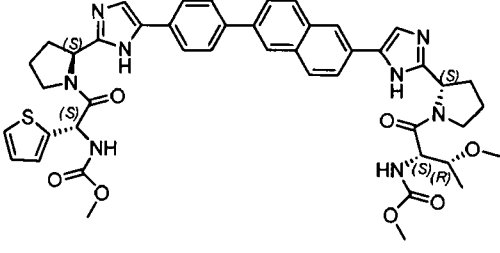
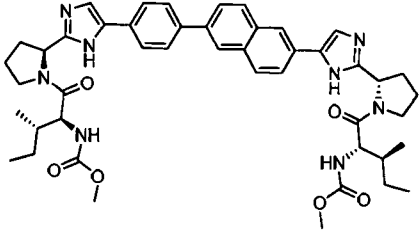
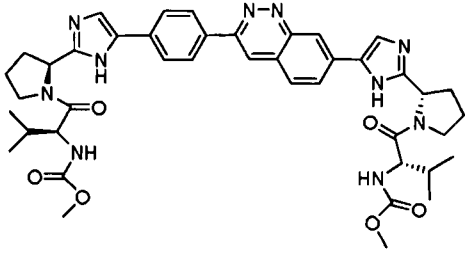
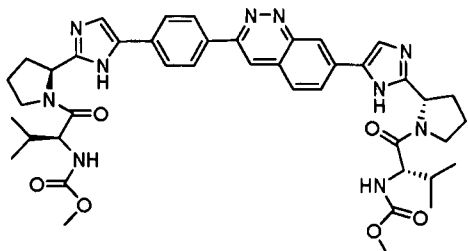
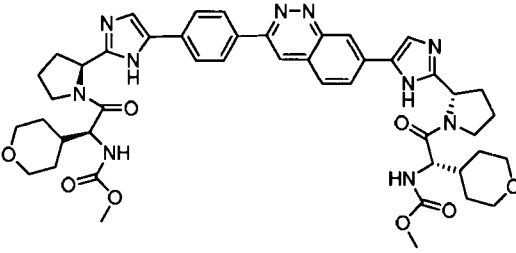
化合物	結構
306	
307	
308	
309	
310	
311	

化合物	結構
312	
313	
314	
315	
316	
317	

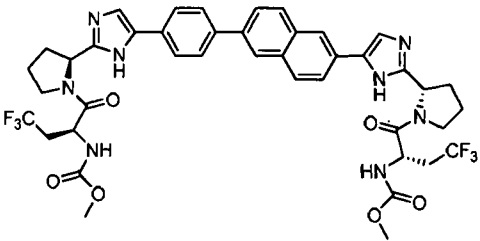
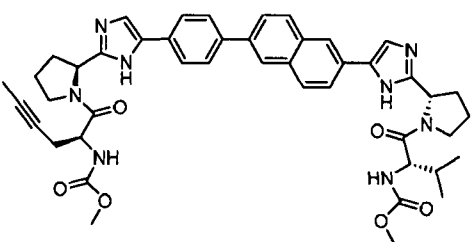
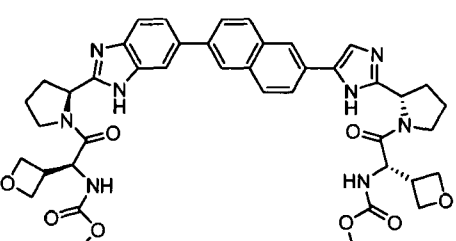
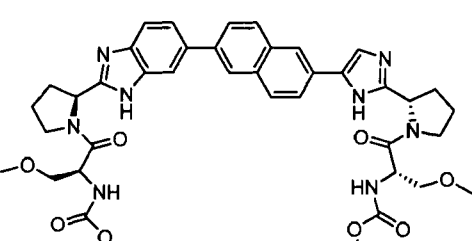
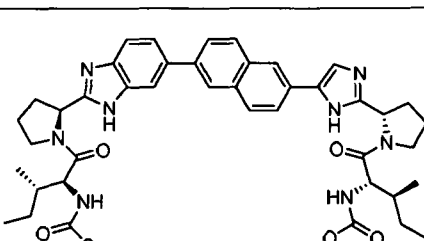
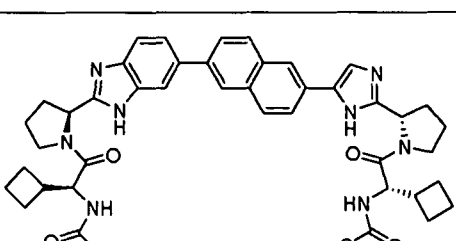
化合物	結構
318	
319	
320	
321	
322	
323	

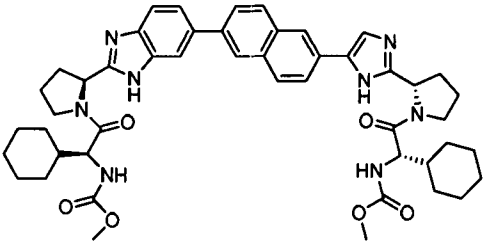
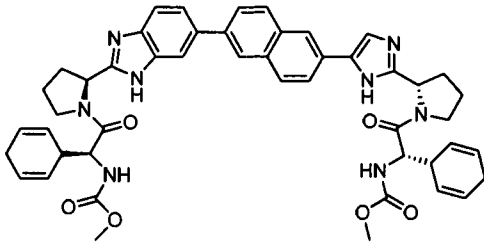
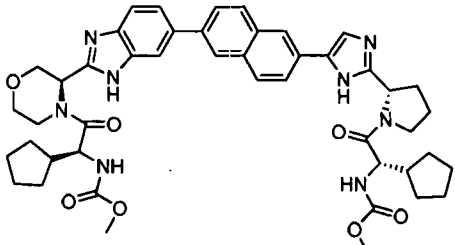
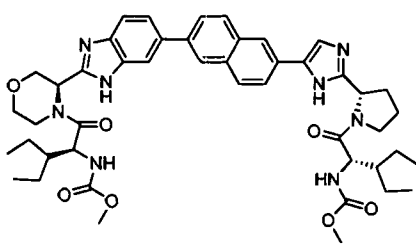
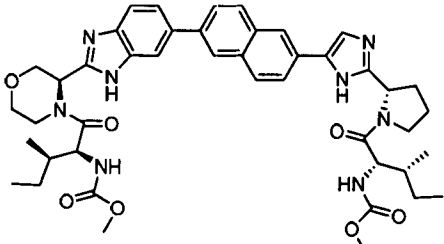
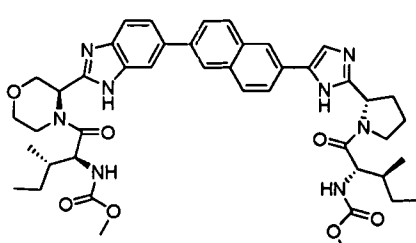
化合物	結構
324	
325	
326	
327	
328	
329	

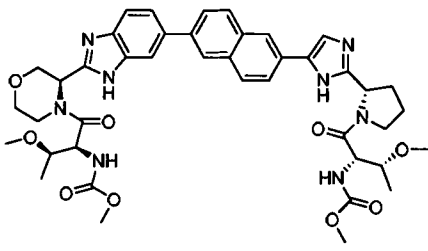
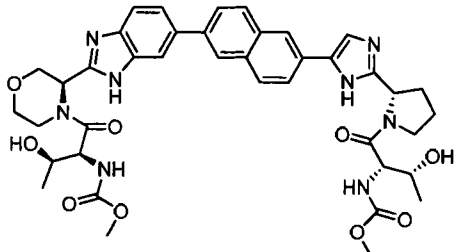
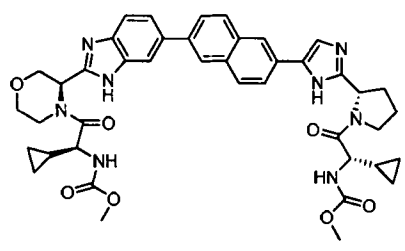
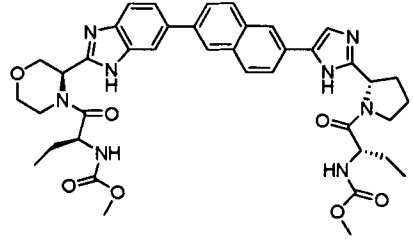
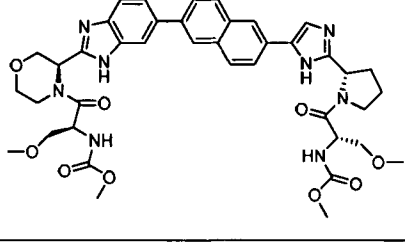
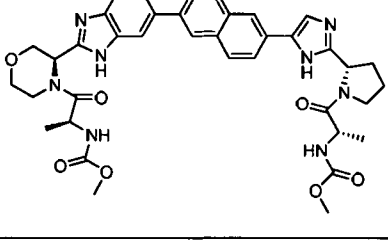


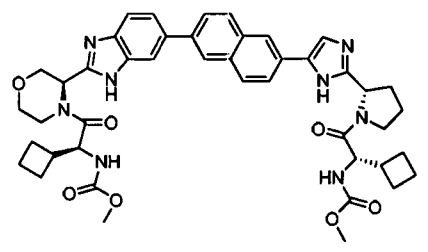
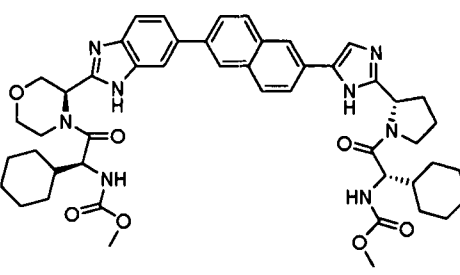
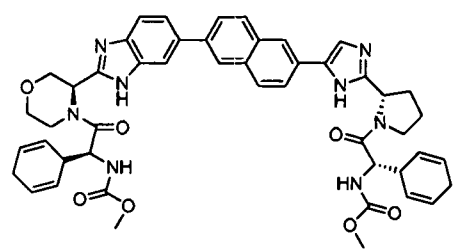
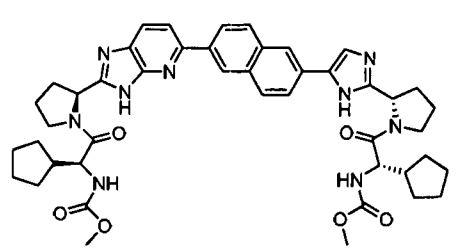
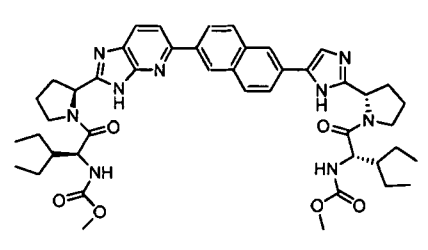
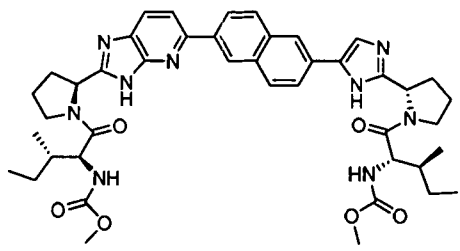
化合物	結構
330	
331	
332	
333	
334	
335	

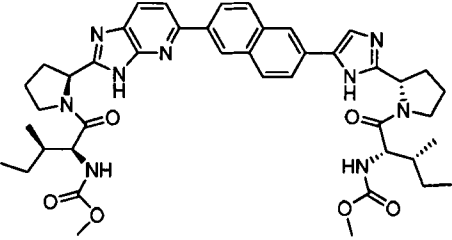
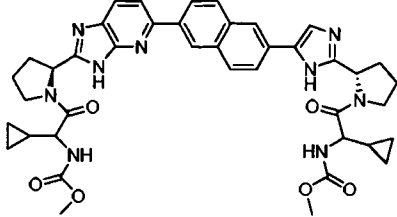
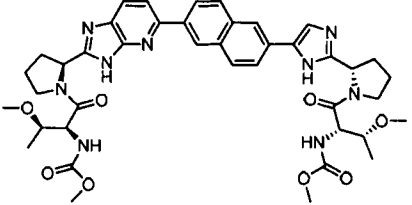
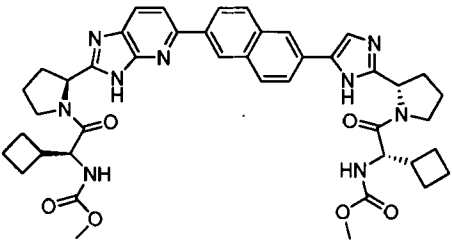
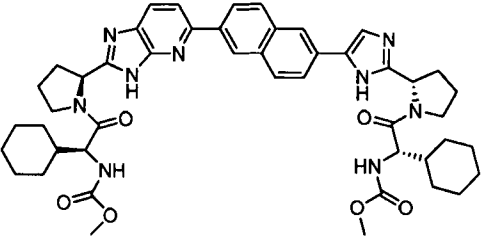
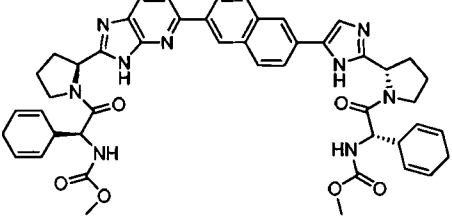
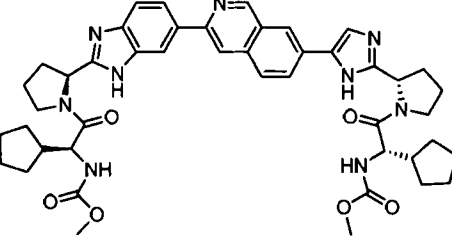
化合物	結構
336	
337	
338	
339	
340	
341	

化合物	結構
342	
343	
344	
345	
346	
347	

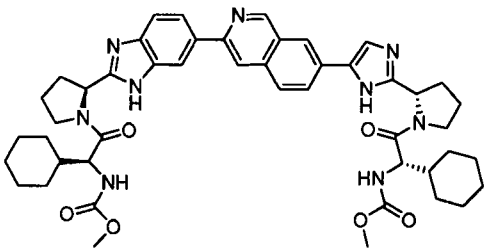
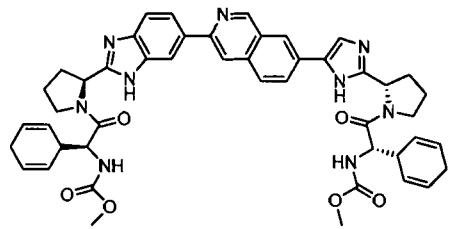
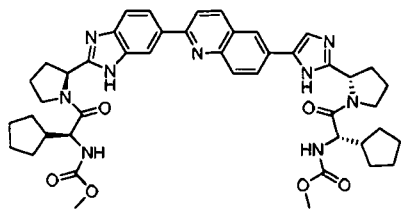
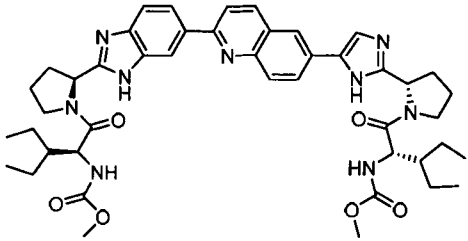
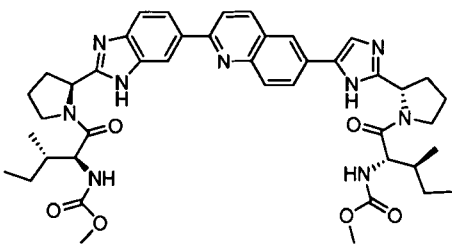
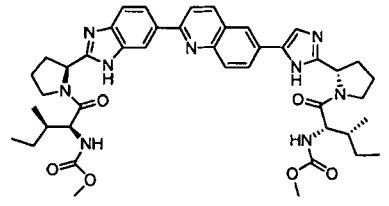
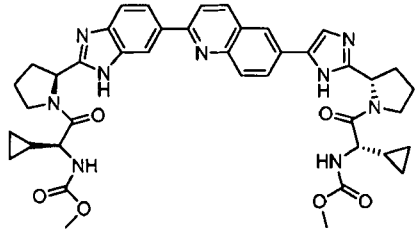
化合物	結構
348	
349	
350	
351	
352	
353	

化合物	結構
354	
355	
356	
357	
358	
359	

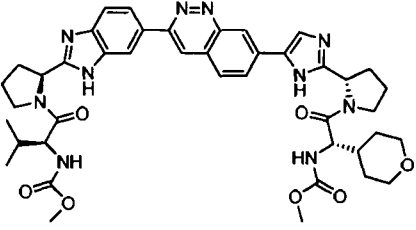
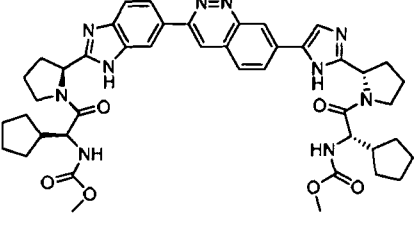
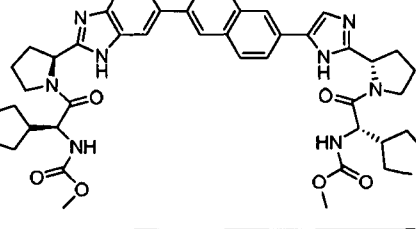
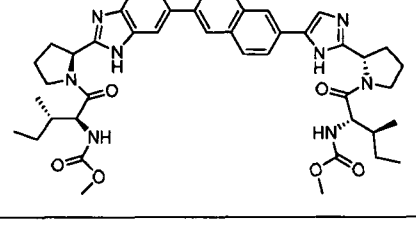
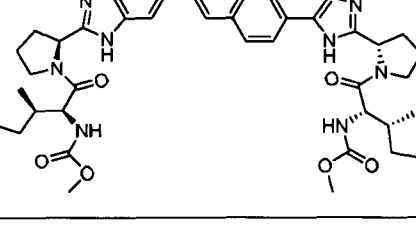
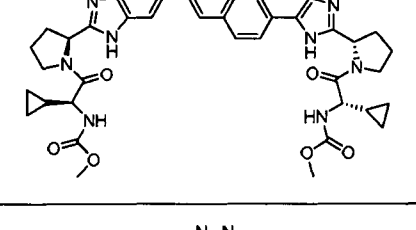
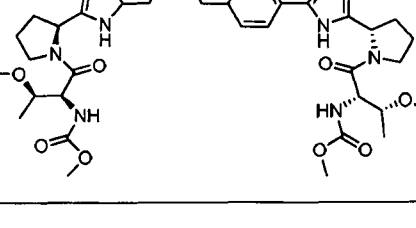
化合物	結構
360	
361	
362	
363	
364	
365	

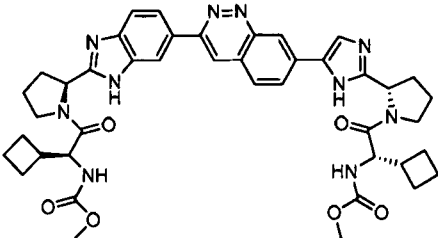
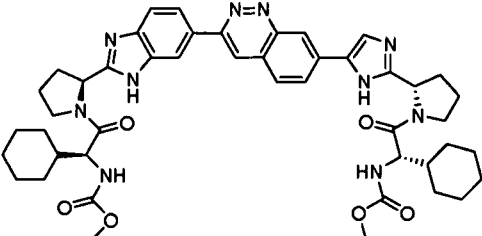
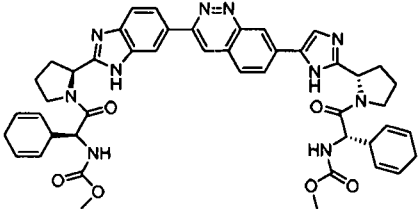
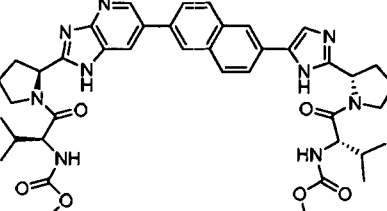
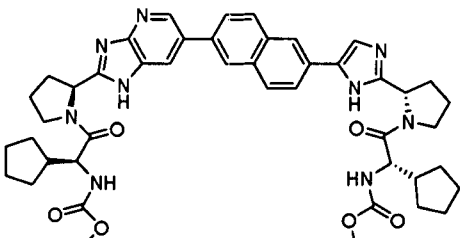
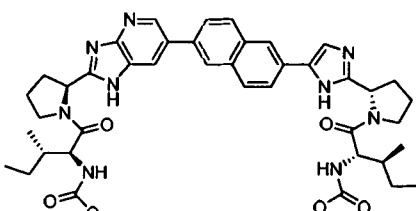
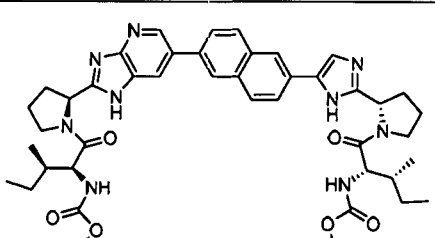
化合物	結構
366	
367	
368	
369	
370	
371	
372	

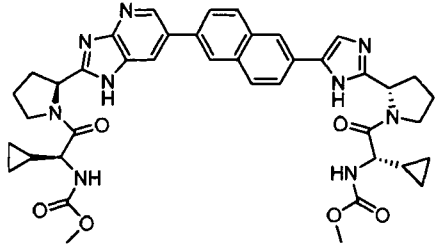
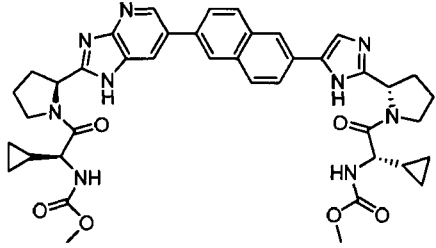
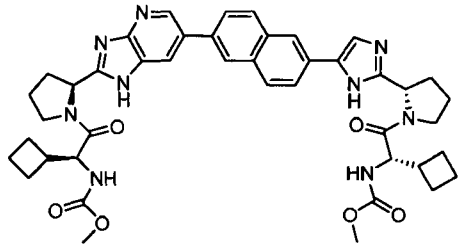
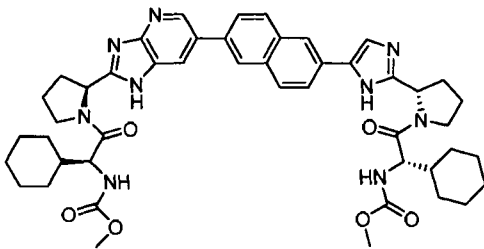
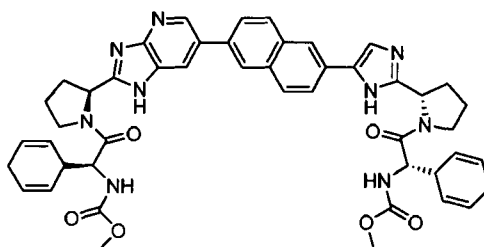
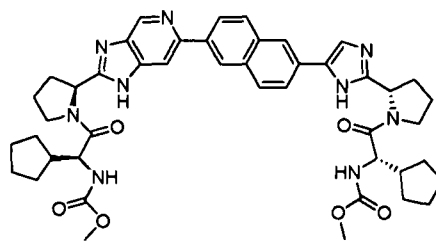
化合物	結構
373	
374	
375	
376	
377	
378	

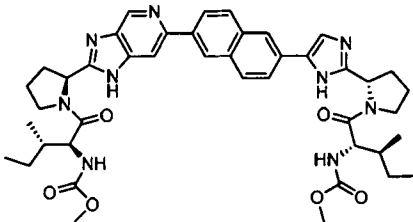
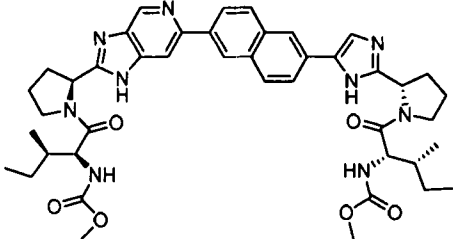
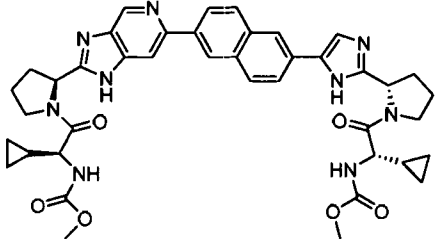
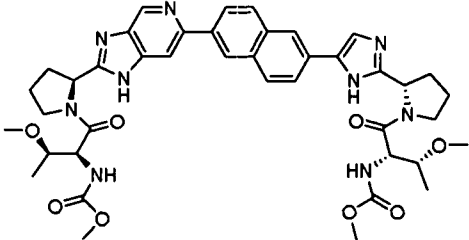
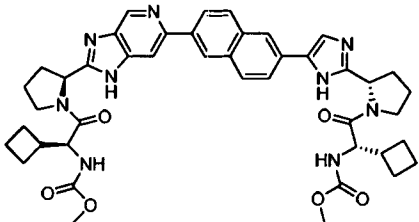
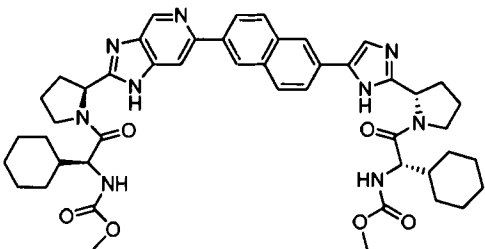
化合物	結構
379	
380	
381	
382	
383	
384	
385	

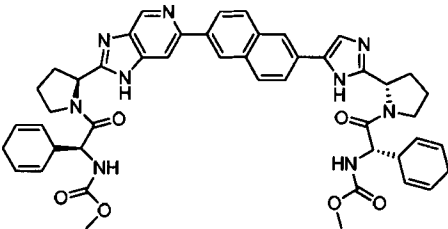
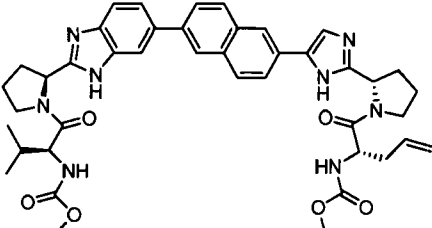
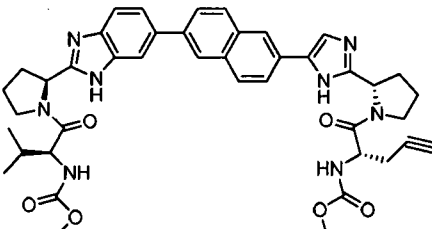
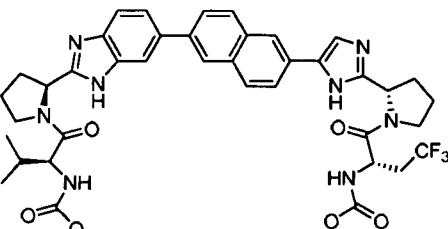
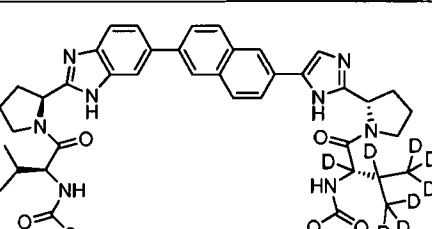
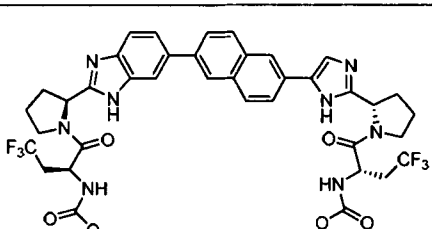
化合物	結構
386	
387	
388	
389	
390	
391	

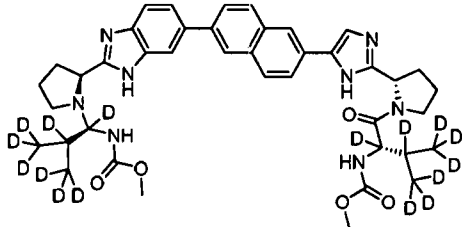
化合物	結構
392	
393	
394	
395	
396	
397	
398	

化合物	結構
399	
400	
401	
402	
403	
404	
405	

化合物	結構
406	
407	
408	
409	
410	
411	

化合物	結構
412	
413	
414	
415	
416	
417	

化合物	結構
418	
419	
420	
421	
422	
423	

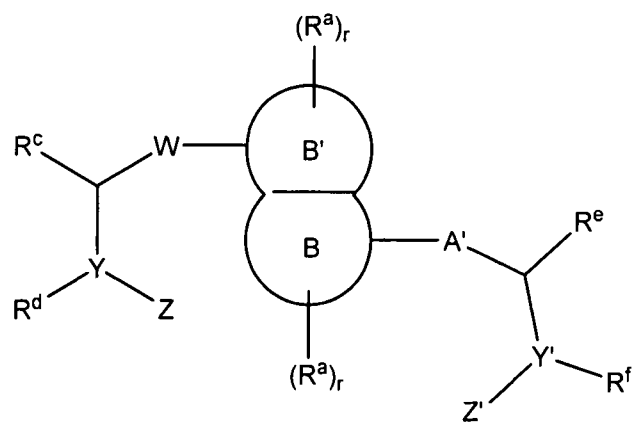
化合物	結構
424	

【符號說明】

無

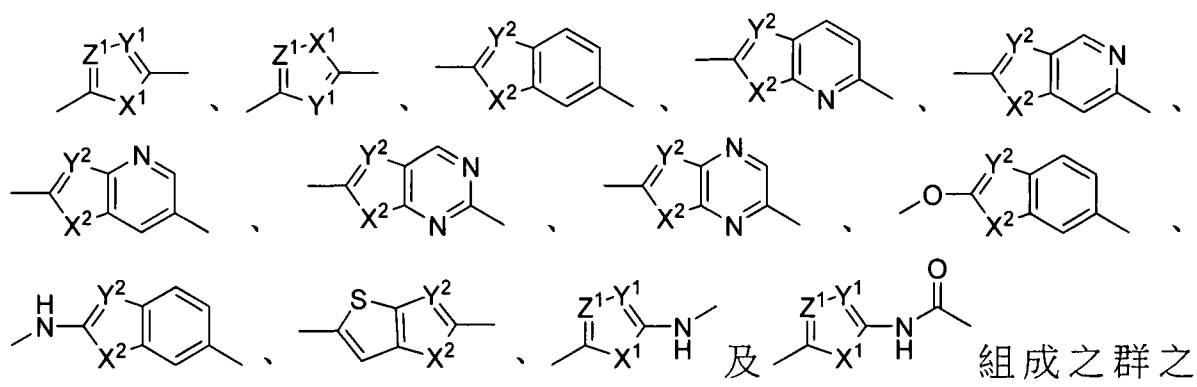
申請專利範圍

1. 一種化合物，其具有式I



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A'係選自由以下組成之群：

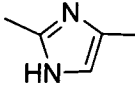


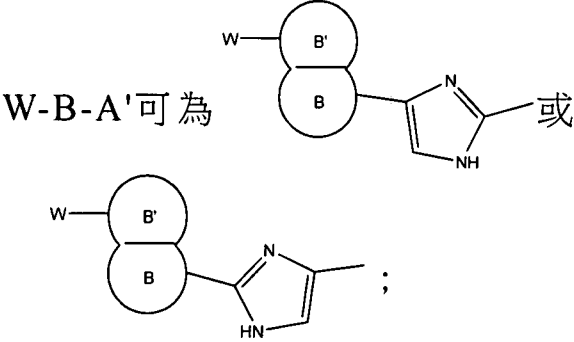
雜芳基，其中：

- X¹為CH₂、NH、O或S，
- Y¹、Y²及Z¹各獨立地為CH或N，
- X²為NH、O或S，

該雜芳基之碳各獨立地視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CN、-NO₂、鹵素、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基，

該雜芳基之氮，若存在，各獨立地視情況經選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基，

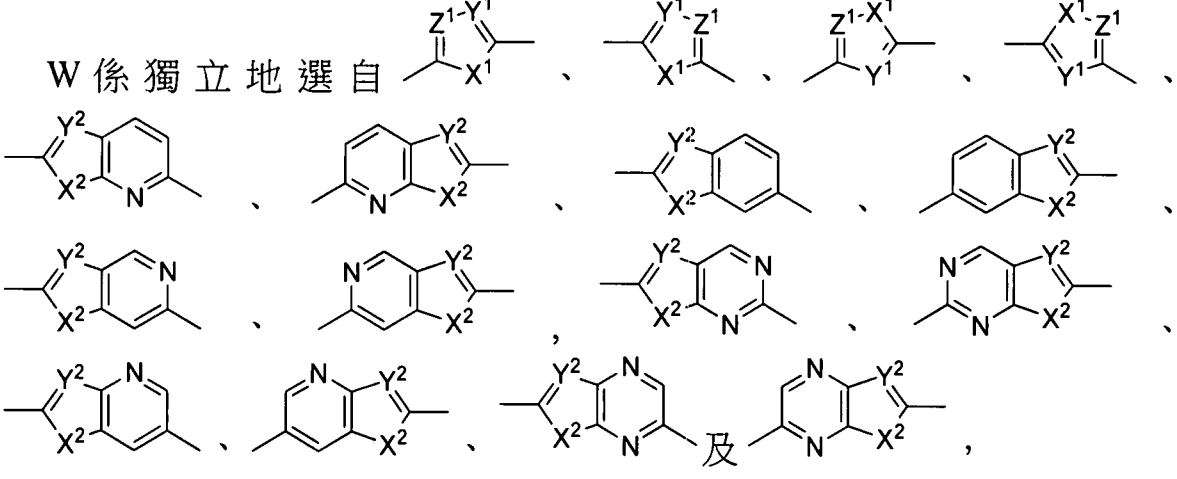
其中B可與A'之任一側連接，使得在A'為之實例中，



B及B'各獨立地為苯基，使得B-B'部分為萘基；

各R^a係獨立地選自由以下組成之群：-OH、-CN、-NO₂、鹵素、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基；

各r獨立地為0、1、2或3；



其中：

X¹為CH₂、NH、O或S，

Y¹、Y²及Z¹各獨立地為CH或N，

X²為NH、O或S，

W視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、-CN、-NO₂、鹵素、C₁至C₁₂烷基、C₁至C₁₂雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基、磺醯胺基及胺基，

W與環B'可經由B'上之碳原子連接，及

各R^c、R^d、R^e及R^f係獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、芳烷基及4至8員環，該環可為環烷基、雜環基、雜芳基或芳基，其中

各雜原子，若存在，獨立地為N、O或S，

各R^c、R^d、R^e及R^f可視情況經C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、芳烷基或4至8員環取代，該環可為環烷基、雜環基、雜芳基或芳基，且其中各雜原子，若存在，獨立地為N、O或S，

R^c與R^d視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至5員雜環或雜芳環稠合，及

R^e與R^f視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至5員雜環或雜芳環稠合；

Y及Y'各獨立地為碳或氮；及

Z及Z'係獨立地選自由以下組成之群：1-3個胺基酸、-[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-C(R⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-NR⁷-(CR⁴₂)_t-R⁸、-U-(CR⁴₂)_t-R⁸及-[U-(CR⁴₂)_t-NR⁵-(CR⁴₂)_t]_u-U-(CR⁴₂)_t-O-(CR⁴₂)_t-R⁸，其中

U係選自由-C(O)-、-C(S)-及-S(O)₂-組成之群，

各R⁴、R⁵及R⁷係獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基及芳烷基，

R⁸係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、-C(O)-R⁸¹、-

$C(S)-R^{81}$ 、 $-C(O)-O-R^{81}$ 、 $-C(O)-N-R^{81}_2$ 、 $-S(O)_2-R^{81}$ 及 $-S(O)_2-N-R^{81}_2$ ，其中各 R^{81} 係獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_1 至 C_8 烷基、 C_1 至 C_8 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基及芳烷基，
 R^7 與 R^8 視情況一起形成4至7員環，
各 t 獨立地為0、1、2、3或4，及
 u 為0、1或2。

2. 如請求項1之化合物，其中

R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 各獨立地選自由氫、 C_1 至 C_8 烷基及 C_1 至 C_8 雜烷基組成之群，其中

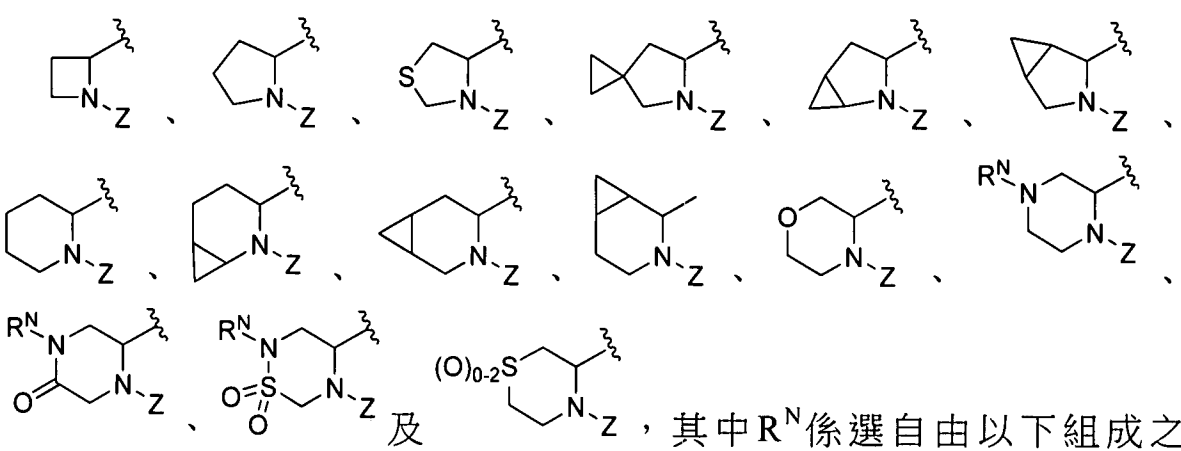
各雜原子，若存在，獨立地為N、O或S，

R^c 與 R^d 視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至5員雜環稠合，及

R^e 與 R^f 視情況連接形成4至8員雜環，該雜環視情況與另一3至5員雜環稠合。

3. 如請求項1或2之化合物，其中

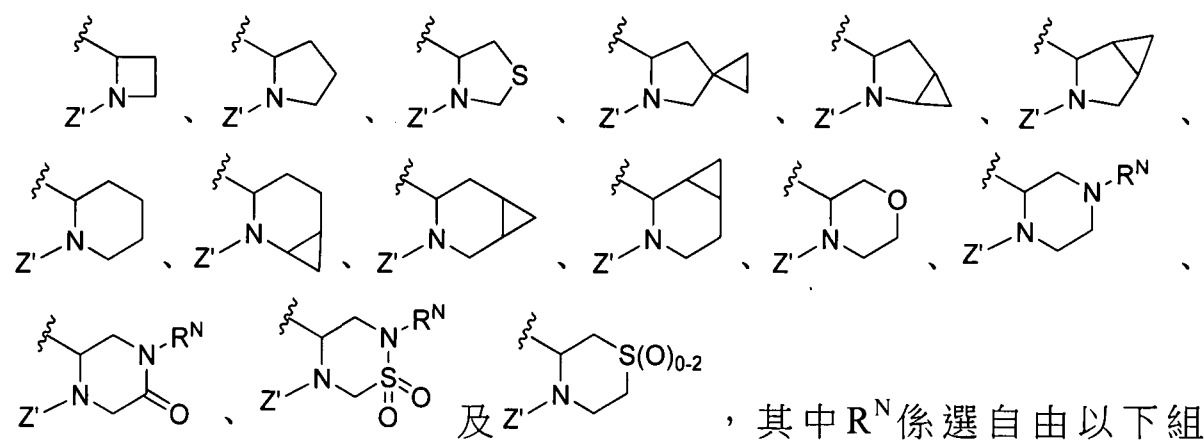
a) R^c 與 R^d 連接且形成選自由以下組成之群的雜環稠合環系統：



其中 R^N 係選自由以下組成之群：氫、 $-OH$ 、 C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_{12} 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺

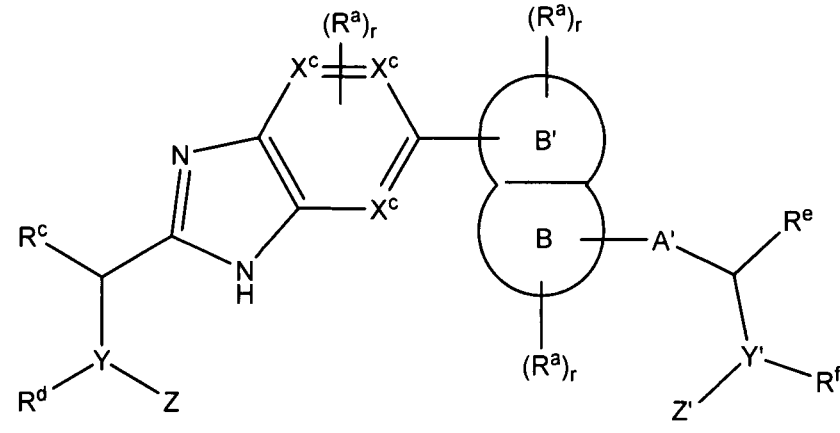
甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基；或

b) R^e 與 R^f 連接且形成選自由以下組成之群的雜環稠合環系統：

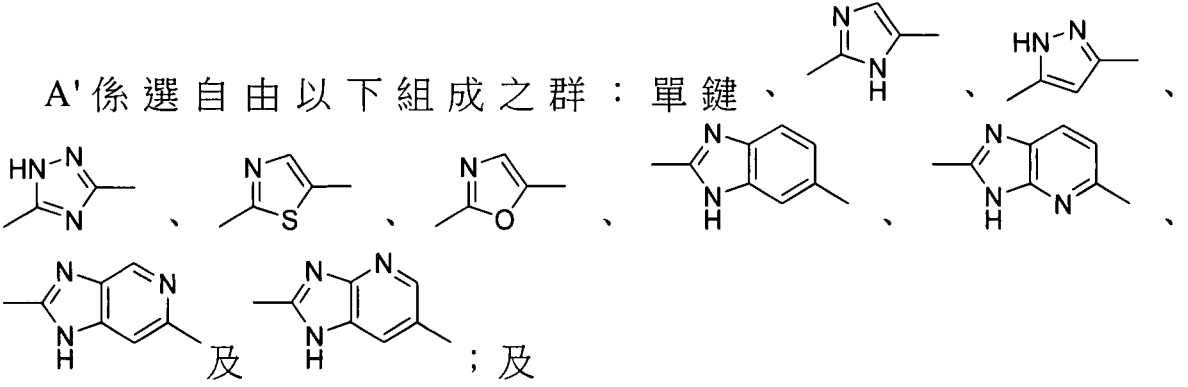


氫、-OH、 C_1 至 C_{12} 烷基、 C_1 至 C_{12} 雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、烷醯基、胺甲醯基、經取代之磺醯基、磺酸酯基及磺醯胺基。

4. 如請求項1之化合物，其具有式III



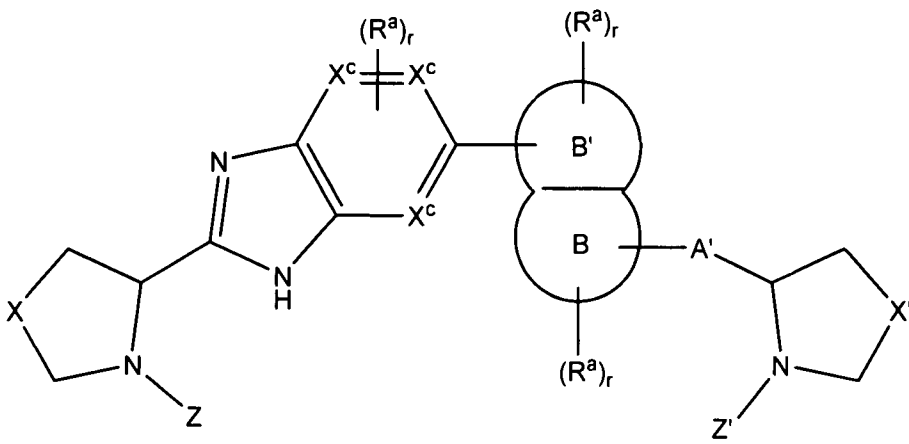
其中



各X^c獨立地為C或N。

5. 如請求項4之化合物，其具有選自由以下組成之群之式：

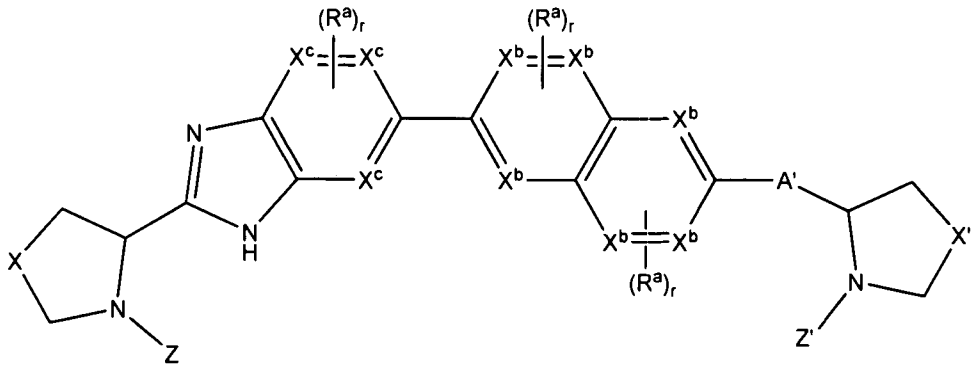
a) 式IIIa



其中X及X'

各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基，

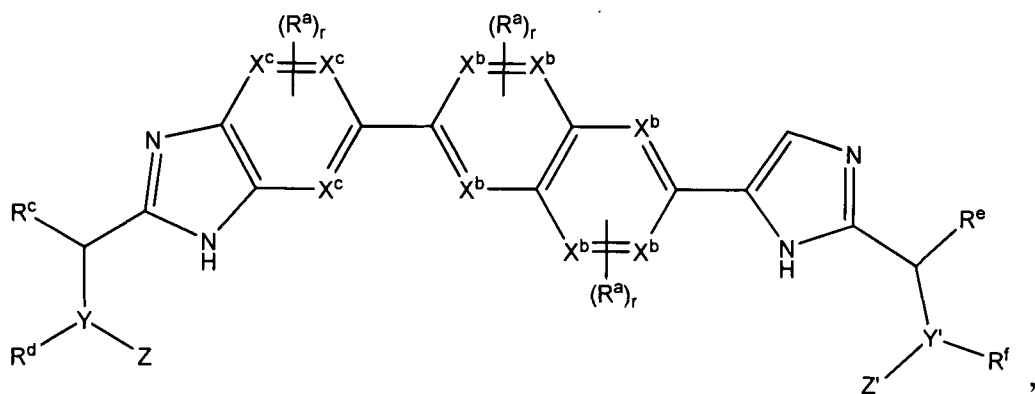
b) 式IIIc



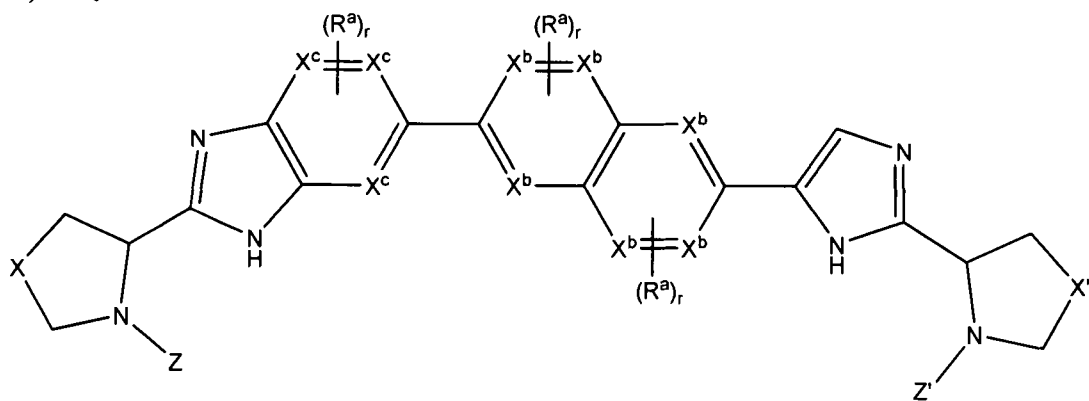
其中

X及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基，

c) 式IIIId



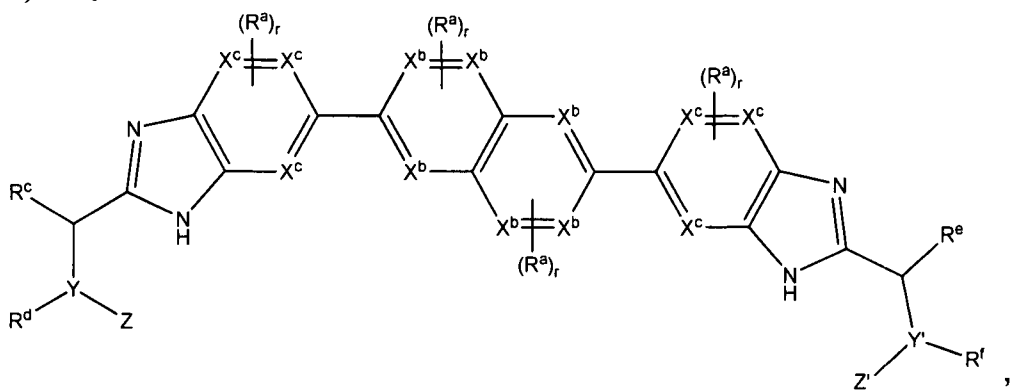
d) 式IIIe



其

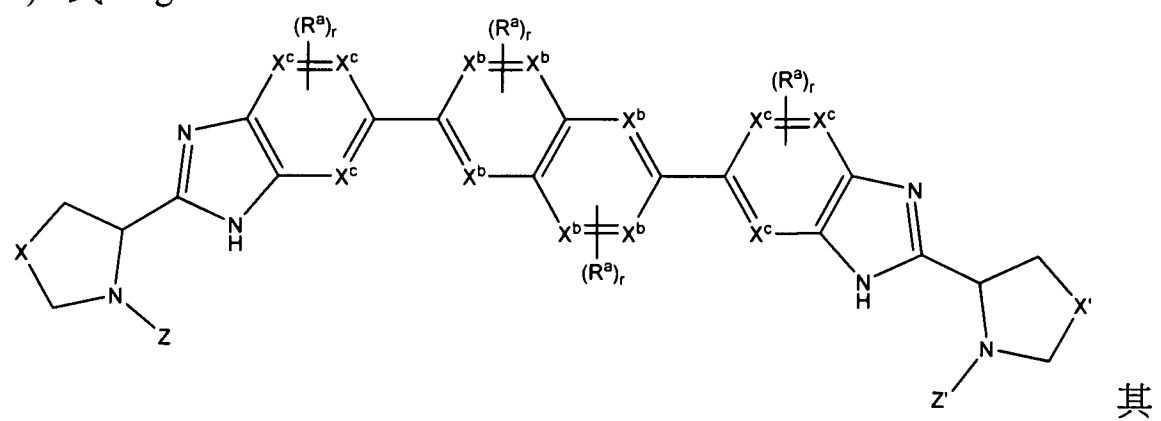
中X及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基，

e) 式IIIIf



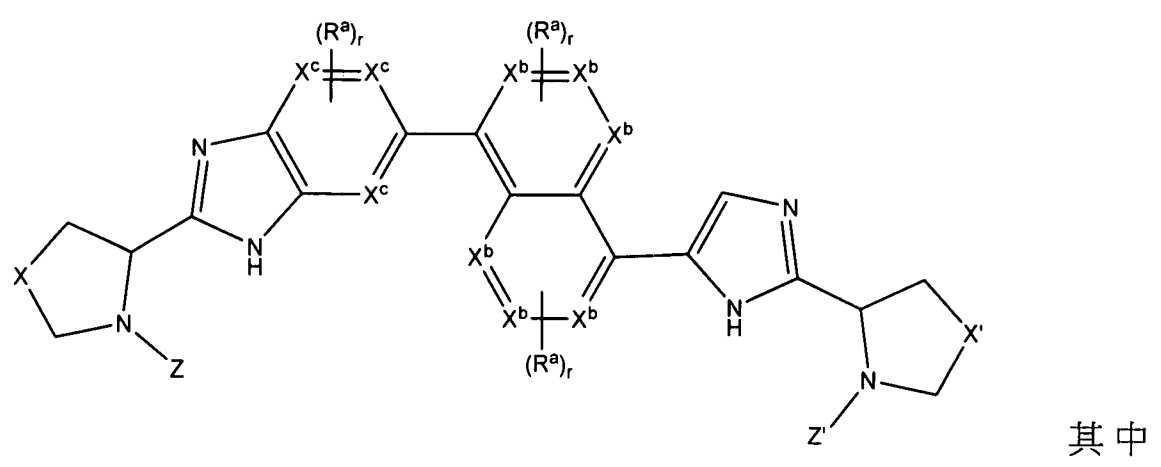
及

f) 式IIIg



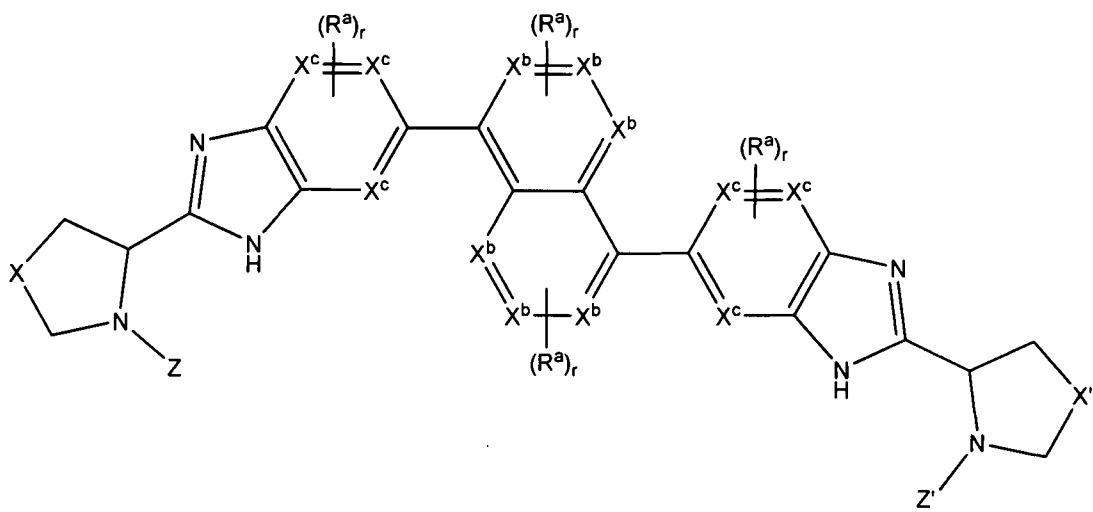
中X及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

6. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其具有式IIIk



X及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

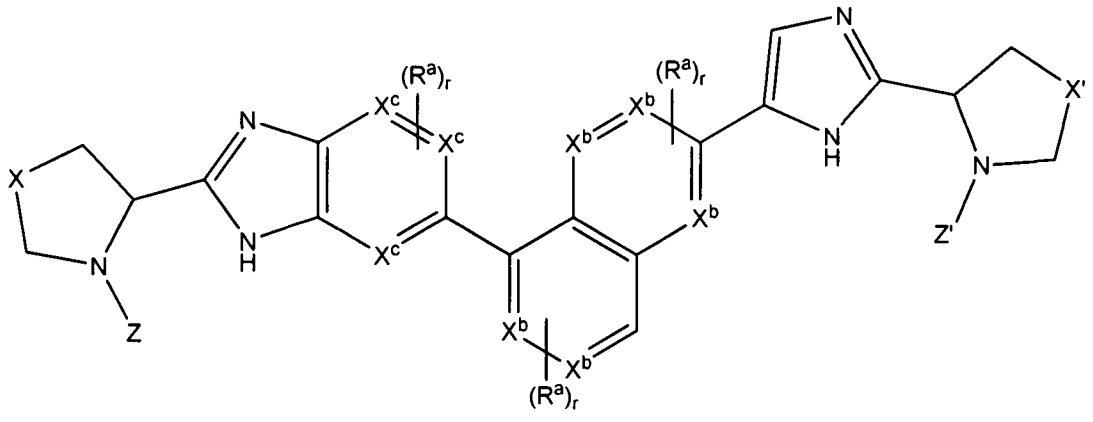
7. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其具有式III m



其

中X及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基。

8. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其具有式IIIq



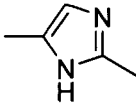
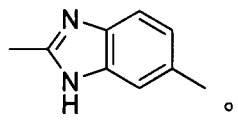
其

中X及X'各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-S-、-S(O)₁₋₂-、-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂S(O)₁₋₂-及-CH₂N(R¹)-，其中R¹係選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷醯基、烷氧羰基、胺甲醯基及經取代之磺醯基，且各X^b為C，X^c為獨立C或N。

9. 如請求項1、2、4及5中任一項之化合物，其中各R^a獨立地為-

CN、-OCHF₂、-OCF₃、-CF₃或-F。

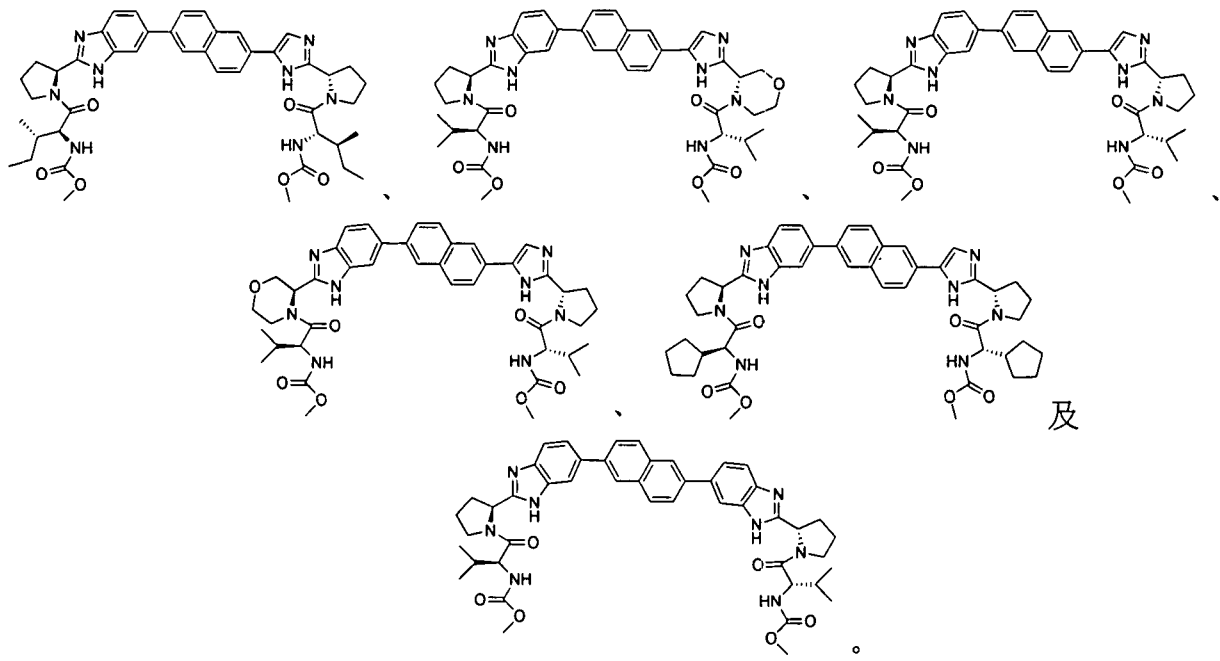
10. 如請求項1、2、4及5中任一項之化合物，其中Y及Y'之一為N。

11. 如請求項1、2、4及5中任一項之化合物，其中A'為  或 。

12. 如請求項1、2、4及5中任一項之化合物，其中Z及Z'各為1至3個胺基酸。

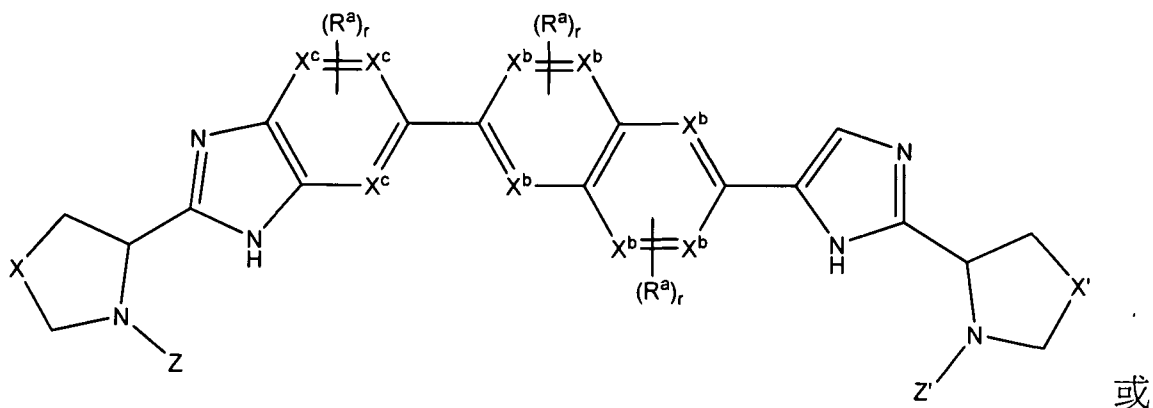
13. 如請求項12之化合物，其中該等胺基酸為L構型。

14. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自



15. 一種醫藥組合物，其包含一種如請求項1至14中任一項之化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或媒劑。

16. 一種化合物，其具有式IIIe



其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X及X'各獨立地為-CH₂-；

X^b及X^c各獨立地為C；

各R^a為氫；

各r為3；

Z及Z'各獨立地為—U—(CR⁴)_t—NR⁵—U—O—R⁸，其中

各U獨立地選自由以下組成之群：—C(O)—、—C(S)— 及—S(O)₂—；

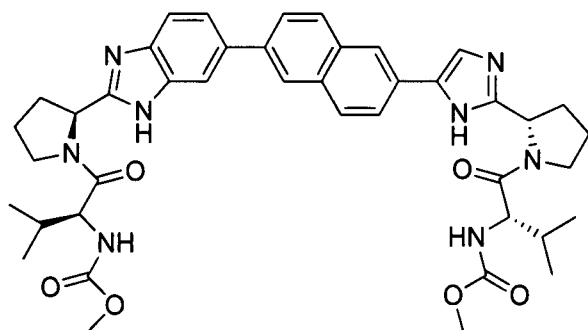
各R⁴及R⁵係獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基及芳烷基，

R⁸係氫或C₁至C₈烷基，及

t獨立地為0、1、2、3或4。

17. 如請求項16之化合物，其中Z及Z'為相同。
18. 如請求項16或17之化合物，其中各U為—C(O)—。
19. 如請求項16或17之化合物，其中兩個R⁴為不同。
20. 如請求項19之化合物，其中一R⁴為氫，另一R⁴為C₁至C₈烷基。
21. 如請求項19之化合物，其中一R⁴為氫，另一R⁴為選自由以下組成之群：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。
22. 如請求項19之化合物，其中一R⁴為氫，另一R⁴為異丙基。

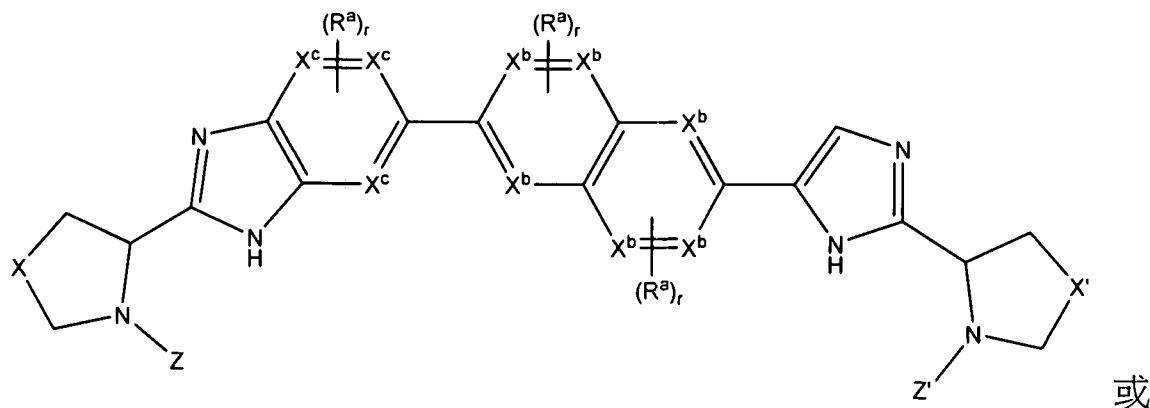
23. 如請求項16或17之化合物，其中R⁵為氫。
24. 如請求項16或17之化合物，其中R⁸為C₁至C₈烷基。
25. 如請求項16或17之化合物，其中R⁸為選自由以下組成之群：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。
26. 如請求項16或17之化合物，其中R⁸為甲基。
27. 一種化合物，其具有下式



或其醫藥學上可接受之鹽。

28. 一種醫藥組合物，其包含一種式IIIe之化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或媒劑，

其中該IIIe之化合物具有結構



其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X及X'各獨立地為-CH₂-；

X^b 及 X^c 各獨立地為C；

各 R^a 為氫；

各 r 為 3；

Z及Z'各獨立地為—U—(CR⁴₂)_t—NR⁵—U—O—R⁸，其中

各U獨立地選自由以下組成之群：—C(O)—、—C(S)—及—S(O)₂—；

各R⁴及R⁵係獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁至C₈烷基、C₁至C₈雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基及芳烷基，

R⁸係氫或C₁至C₈烷基，及

t獨立地為0、1、2、3或4。

29. 如請求項28之醫藥組合物，其中Z及Z'為相同。

30. 如請求項28或29之醫藥組合物，其中各U為—C(O)—。

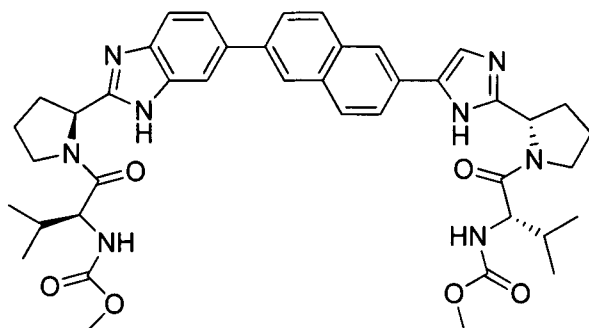
31. 如請求項28或29之醫藥組合物，其中兩個R⁴為不同。

32. 如請求項28或29之醫藥組合物，其中一R⁴為氫，另一R⁴為異丙基

33. 如請求項28或29之醫藥組合物，其中R⁵為氫。

34. 如請求項28或29之醫藥組合物，其中R⁸為甲基。

35. 如請求項28之醫藥組合物，其中該式IIIe之化合物為



或其醫藥學上可接受之鹽。

36. 一種如請求項1至14及16至27中任一項之化合物或如請求項15及28至35中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製造藥物。

37. 一種如請求項1至14及16至27中任一項之化合物或如請求項15及28至35中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製造用於治療C型肝炎之藥物。