202428584

(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 202428584 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：112144745 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 11 月 28 日

(51)Int. Cl.： *C07D513/04 (2006.01)* *A61K31/554 (2006.01)*
A61P31/18 (2006.01) *A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/16 (2006.01) *A61K31/13 (2006.01)*
A61K31/495 (2006.01) *A61K31/075 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/11/30 美國 62/773,563

(71)申請人：英商葛蘭素史密斯克藍智慧財產發展有限公司 (英國) GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)
英國
美國北卡羅利那大學 (美國) THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL (US)
美國
美商 ＶｉｉＶ 醫療保健公司 (美國) VIIV HEALTHCARE COMPANY (US)
美國

(72)發明人：德 拉 羅莎 馬薩 艾立夏 DE LA ROSA, MARTHA ALICIA (US)；鄧哈姆 理查 M DUNHAM, RICHARD M (US)；瑪高里斯 大衛 MARGOLIS, DAVID (US)；戴 永輝 TAI, VINCENT WING-FAI (US)；唐 軍 TANG, JUN (US)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；劉君怡

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：49 項 圖式數：1 共 382 頁

(54)名稱

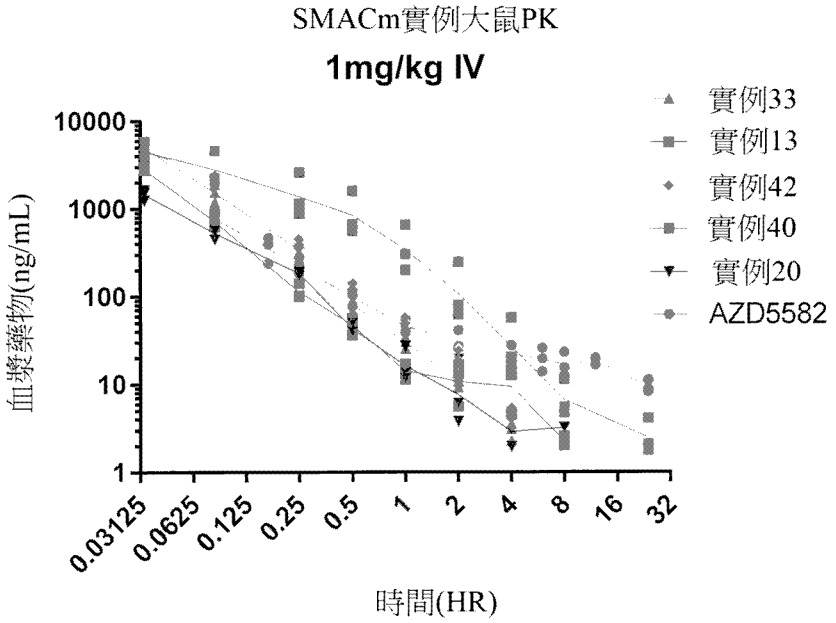
用於 HIV 治療之化合物

(57)摘要

本發明係關於式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)之化合物、其鹽、其醫藥組合物，以及治療及預防之治療方法。

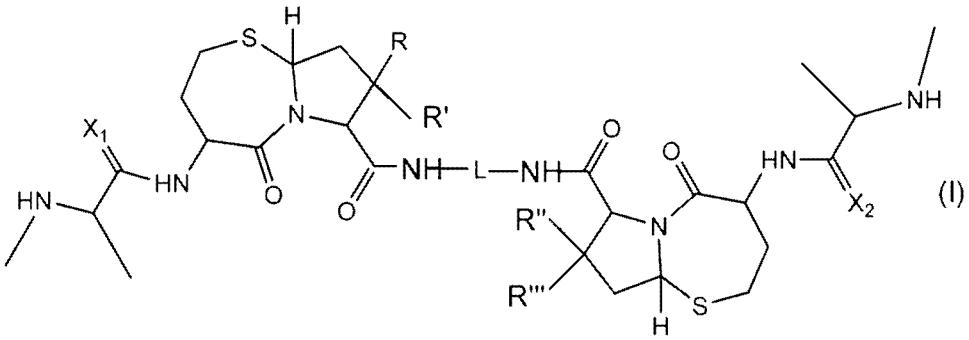
The invention relates to compounds of Formula (I), (Ia), (Ib), (II) or (III), salts thereof, pharmaceutical compositions thereof, as well as therapeutic methods of treatment and prevention.

指定代表圖：


SMACm實例大鼠PK
1mg/kg IV
實例33
實例13
實例42
實例40
實例20
AZD5582
血漿藥物(ng/mL)
10000
1000
100
10
1
0.03125
0.0625
0.125
0.25
0.5
1
2
4
8
16
32
時間(HR)

【圖1】

特徵化學式：


H
S
R
R'
N
X1
HN
HN
O
O
NH
L
NH
O
O
R''
R'''
N
S
H
HN
NH
X2

(I)

202429501
專利案號：112144745
202144
原申請案號：108143509

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於HIV治療之化合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS USEFUL IN HIV THERAPY

【中文】

本發明係關於式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)之化合物、其鹽、其醫藥組合物，以及治療及預防之治療方法。

【英文】

The invention relates to compounds of Formula (I), (Ia), (Ib), (II) or (III), salts thereof, pharmaceutical compositions thereof, as well as therapeutic methods of treatment and prevention.

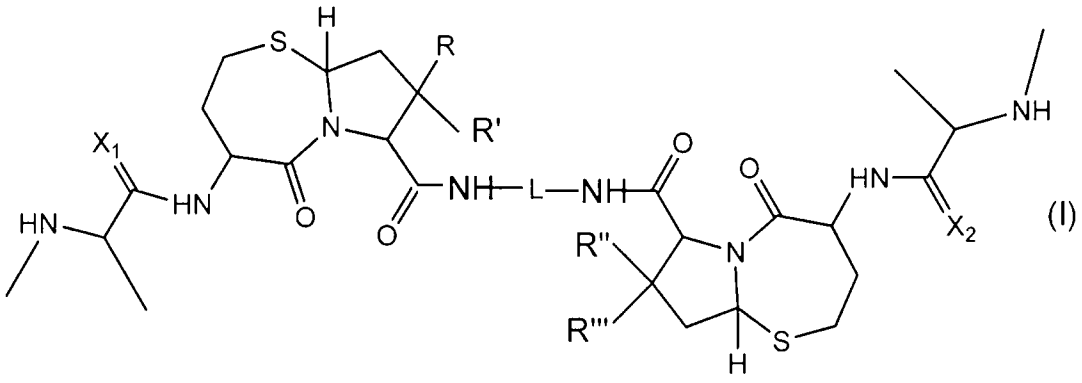
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於HIV治療之化合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS USEFUL IN HIV THERAPY

【技術領域】

【0001】 本發明係關於與感染HIV、HBV或癌症之個體有關之化合物、醫藥組合物及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 人類免疫缺乏病毒1型(HIV-1)感染引起感染後天性免疫缺乏疾病(AIDS)。HIV病例之數目繼續上升，且目前估計全球有超過三千五百萬個體罹患HIV感染，例如http://www.sciencedirect.com/science/article /pii/S235230181630087X? via%3Dihub。

【0003】 目前，用抗逆轉錄病毒藥物長期抑制病毒複製為治療HIV-1感染之唯一選擇。實際上，美國食品及藥物管理局(US Food and Drug Administration)已審批通過六種不同抑制劑類別之二十五種藥物，其已展示可極大提高患者存活率及生活品質。然而，仍咸信需要另外療法，此係由於包括但不限於以下之多種問題：非所要藥物-藥物相互作用；藥物-食物相互作用；對療法之不依從性；歸因於酶目標突變之抗藥性；及與由HIV感染所引起之免疫損傷相關之發炎。

【0004】 當前，幾乎所有HIV陽性患者均用稱為高活性抗逆轉錄病毒療法(「HAART」)之抗逆轉錄病毒藥物組合之治療方案治療。然而，HAART療法通常為複雜的，因為不同藥物之組合通常必須每天向患者投

與以避免快速出現抗藥性HIV-1變異體。儘管HAART對患者存活率具有積極影響，但仍可能出現抗藥性，且存活率及生活品質相比於未感染個人並未正常化[Lohse Ann Intern Med 2007 146;87-95]。實際上，若干非AIDS發病及死亡(諸如心血管疾病、虛弱及神經認知障礙)發生率在HAART抑制之感染HIV之個體中有所增加[Deeks Annu Rev Med 2011;62:141-155]。此增加之非AIDS發病/死亡發生率在與由HIV感染及殘餘HIV感染所引起之免疫損傷相關之全身發炎增加的情況下發生，且潛在地由其引起[Hunt J Infect Dis 2014][Byakagwa J Infect Dis 2014][Tenorio J Infect Dis 2014]。

【0005】 現代抗逆轉錄病毒療法(ART)能夠有效地抑制HIV複製且改善感染HIV之個人的健康狀況，但咸信其不能夠完全消除個體內之HIV病毒庫。HIV基因組可在感染個體中之大部分免疫細胞內保持潛伏且可在任何時間再活化，使得在中斷ART後，病毒複製通常在數週內恢復。在少數個體體內，此病毒庫之大小已顯著減小且ART停止時，病毒複製之反彈已得到延遲[Henrich TJ J Infect Dis 2013][Henrich TJ Ann Intern Med 2014]。在一種情況下，病毒庫在白血病治療期間消除且在隨訪之若干年期間未觀測到病毒反彈[Hutter G N Engl J Med 2009]。此等實例表明減少或消除病毒庫之概念可能且可引起病毒緩解或治癒。因而，已藉由直接分子手段實行消除病毒庫之方式，該等手段包括使用CRISPR/Cas9系統切除病毒基因組，或在ART期間誘導潛伏儲量之再活化以便消除潛伏細胞。咸信，需要逆轉潛伏以使潛伏感染細胞容易清除。

【0006】 SMACm (凋亡蛋白酶之第二粒線體衍生活化子)模擬物為最近作為潛在癌症治療進入臨床試驗之一類化合物。藥物清除及/或抑制

充當抗細胞凋亡蛋白質的細胞凋亡蛋白質之細胞抑制劑(cIAP)，由此促進癌細胞之細胞死亡。cIAP之拮抗及/或清除亦引起非典型NF-kB信號傳導路徑之活化，其可誘導HIV表現且可使得能夠消除感染HIV之細胞。另外，SMAC模擬物可藉由拮抗抗細胞凋亡蛋白質來選擇性地促進感染HIV [Campbell Cell Host Microbe 2018]或HBV [Ebert Proc Nat Acad Sci 2013]之細胞之細胞死亡。

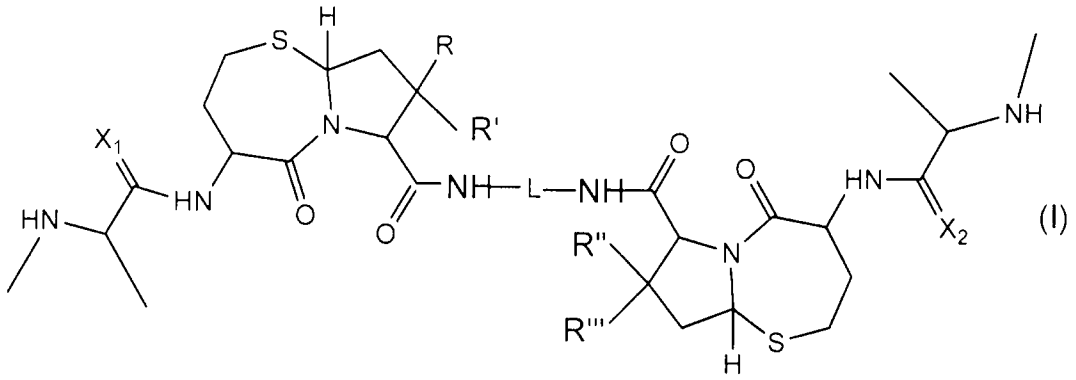
【0007】 最近報導了在細胞株模型中非典型NF-kB (ncNF-κB)路徑對逆轉潛伏之靶向。ncNF-κB路徑通常藉由一小組TNF受體家族成員之接合來活化。在穩定狀態下，由TNF受體結合因子2 (TRAF2)、TRAF3及細胞凋亡蛋白質-1之細胞抑制劑(cIAP1)組成之具有泛素接合酶活性之多分子複合物與未接合受體之細胞質部分結合，且組成性泛素化及降解NF-κB誘導激酶(NIK)。在受體接合後，cIAP1泛素化TRAF3及自泛素化，引起TRAF3及cIAP1之蛋白酶體降解，由此消除抑制NIK積聚。NIK組成性活化且一旦積聚，即磷酸化κB激酶-α (IKKα)均二聚體之抑制劑。活化IKKα/IKKα均二聚體接著磷酸化NFκB2之非活性p100形式，引起藉由Skp1-Cul1-F-box泛素接合酶(SCFβTrCP)之泛素化及p100之蛋白酶體裂解，釋放活性p52次單元。p52與RelB結合，且此雜二聚體易位至細胞核中以驅動自κB啟動子元件轉錄。除受體接合以外，ncNF-κB可藉由細胞凋亡級聯之信號傳導中間物來活化。來自粒線體膜之凋亡蛋白酶之第二粒線體活化子(SMAC)之裂解暴露N端基序Ala-Val-Pro-Ile，其特異性結合至IAP蛋白質之桿狀病毒中間重複序列(BIR)域。cIAP1/2中之此類BIR結合活化TRAF2:TRAF3:cIAP複合物之泛素接合酶活性，誘導cIAP1/2之自泛素化及降解，NIK積聚及ncNF-κB路徑之活化。SMAC與XIAP及ML-

IAP之BIR域的結合拮抗此等分子之凋亡蛋白酶抑制活性，通常在腫瘤細胞中過度表現，從而引起細胞凋亡之增強。就此而論，SMAC之Ala-Val-Pro-Ile基序在腫瘤學中已受到顯著關注，使得發現具有SMAC樣活性之一類肽模擬物，稱為SMAC模擬物(SMACm)。SMACm強力活化ncNF-κB路徑且不誘導非腫瘤細胞中之細胞凋亡，且因而與逆轉HIV潛伏有關。參見例如Richard Dunham等人, The SMAC Mimetic AZD5582 is a Potent HIV Latency Reversing Agent, bioRxiv, 2018年5月2日 ；doi: **http://dx.doi.org/10.1101/312447**。

【0008】 美國專利第7,960,372號係關於抑制IAP活性之二價重氮雙環SMAC模擬物。

【發明內容】

【0009】 在一個態樣中，本發明提供一種具有根據式(I)之結構之化合物：



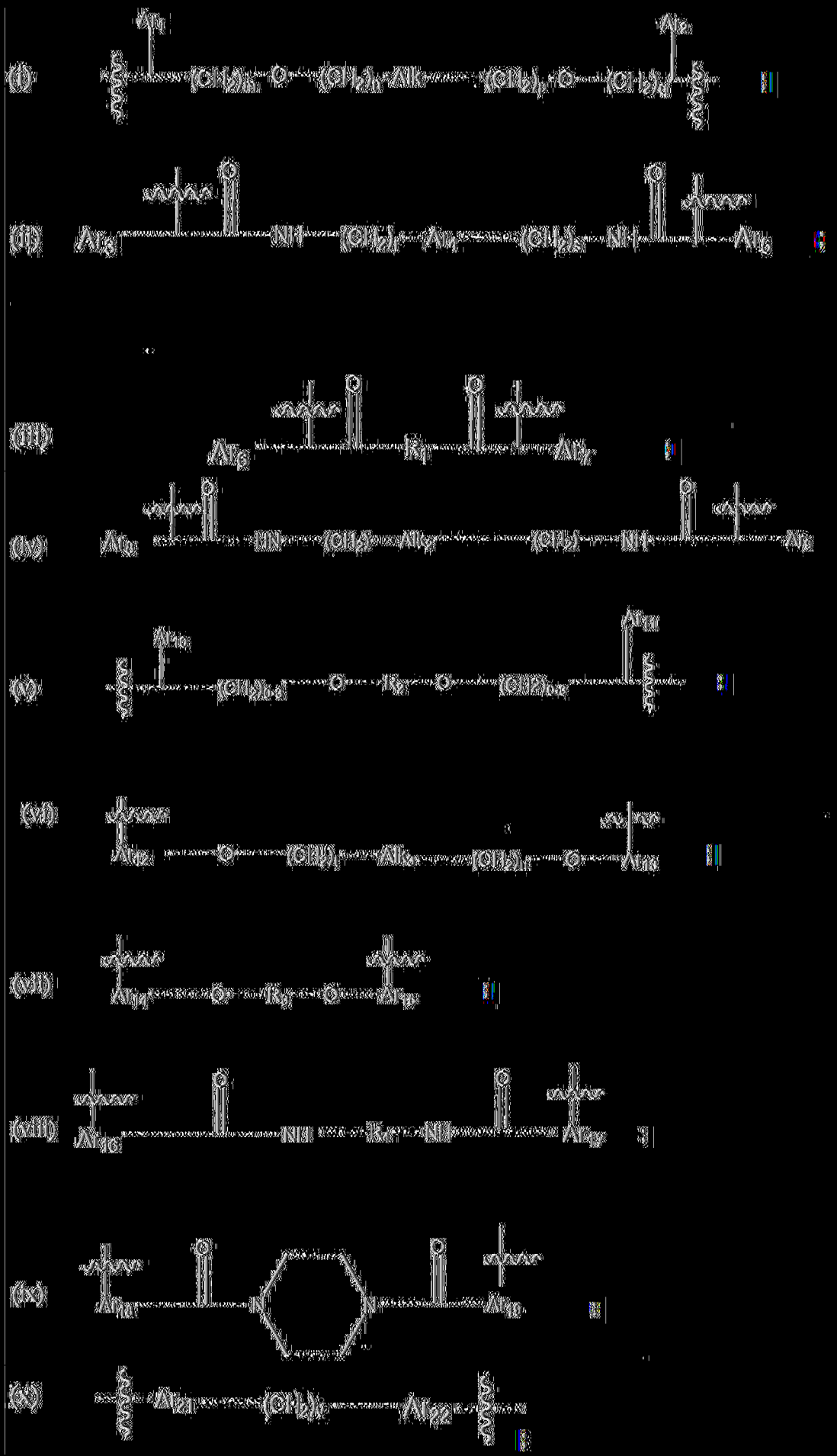
(I)

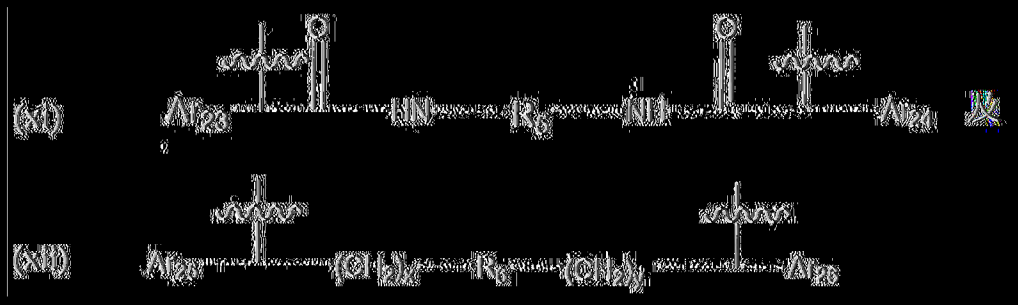
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

R、R'、R''及R'''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L為選自由以下組成之群之連接子：





其中：

Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}、Ar_{15}、Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}、Ar_{19}、Ar_{21}、Ar_{22}、Ar_{23}、Ar_{24}、Ar_{25}及Ar_{26}各自獨立地選自(C6-C14)芳基；

Alk、Alk_2及Alk_3各自獨立地選自：



R_1為C3-C6環烷基或C1-C6雜環；

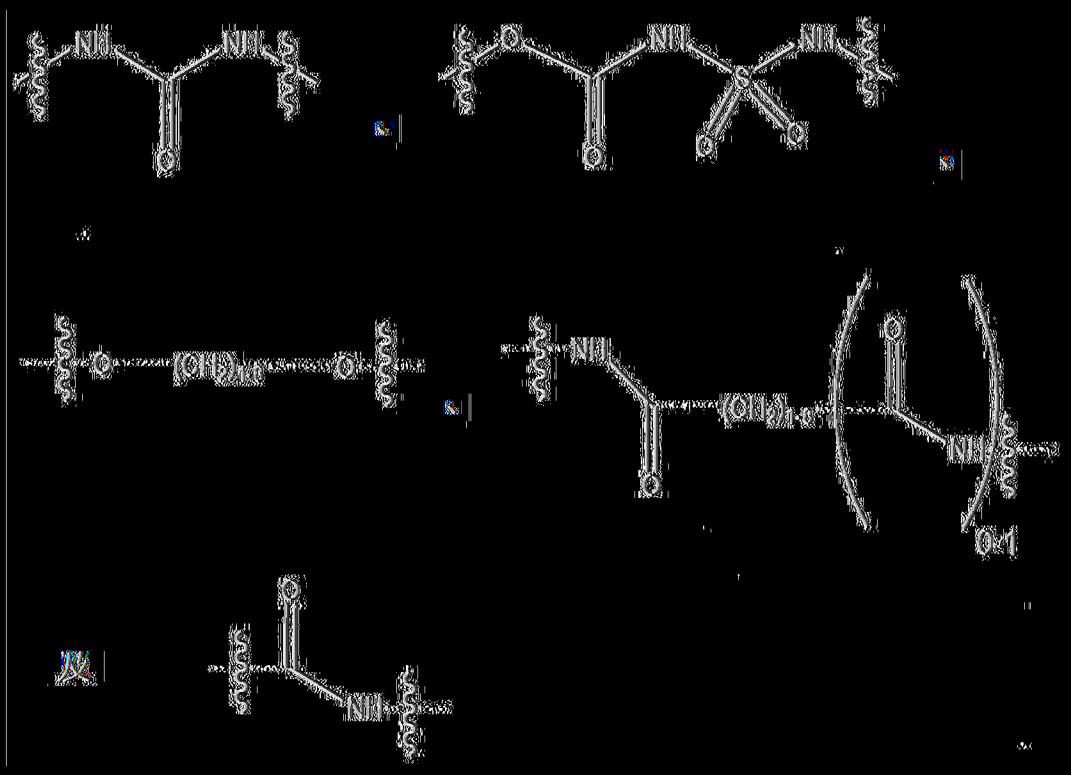
R_2選自由以下組成之群：$-(CH_2)_a-$、$-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$、$-(CH_2)_d-(C_6-C_{14})$芳基$-(CH_2)_e-$及$-(CH_2)_f-(C_1-C_6)$雜芳基$-(CH_2)_g-$；

R_3選自由以下組成之群：$-(CH_2)_h-$；$-(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$、$-(CH_2)_k-(C_6-C_{14})$芳基$-(CH_2)_l-$及$-(CH_2)_m-(C_1-C_6)$雜芳基$-(CH_2)_{m'}-$；

R_4為C3-C6環烷基、(C_6-C_{14})芳基或$-(CH_2)_{n'}-(C_6-C_{14})$芳基$-(CH_2)_{n''}-$、$-(CH_2)_{n'''}-Alk-(CH_2)_{n''''}-$，其中n'、n''、n'''及n''''獨立地選自1至8

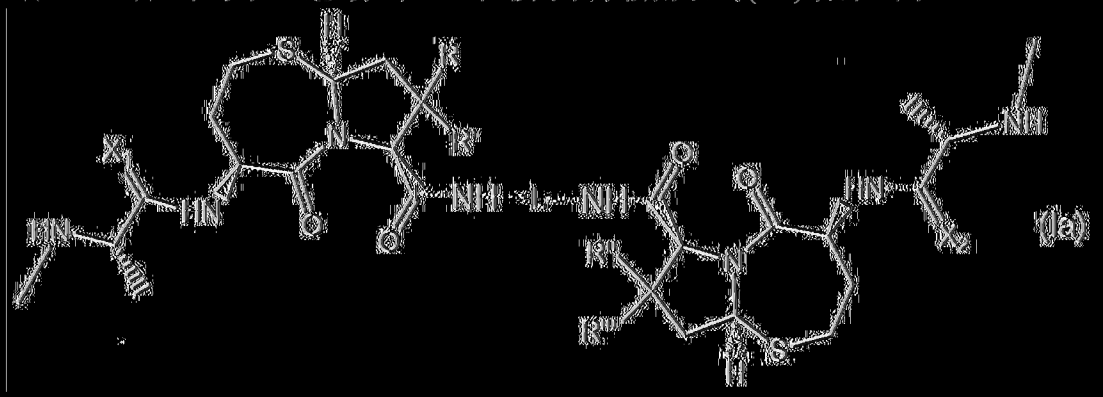
R_5為C3-C6環烷基；

R_6選自由以下組成之群：$(CH_2)_z$、



a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、k、l、m、m'、m''、n、p、q、r、s、t、u、v、x、y及z各自獨立地選自1至12。

[0010] 在另一態樣中，本發明係關於式(Ia)化合物：

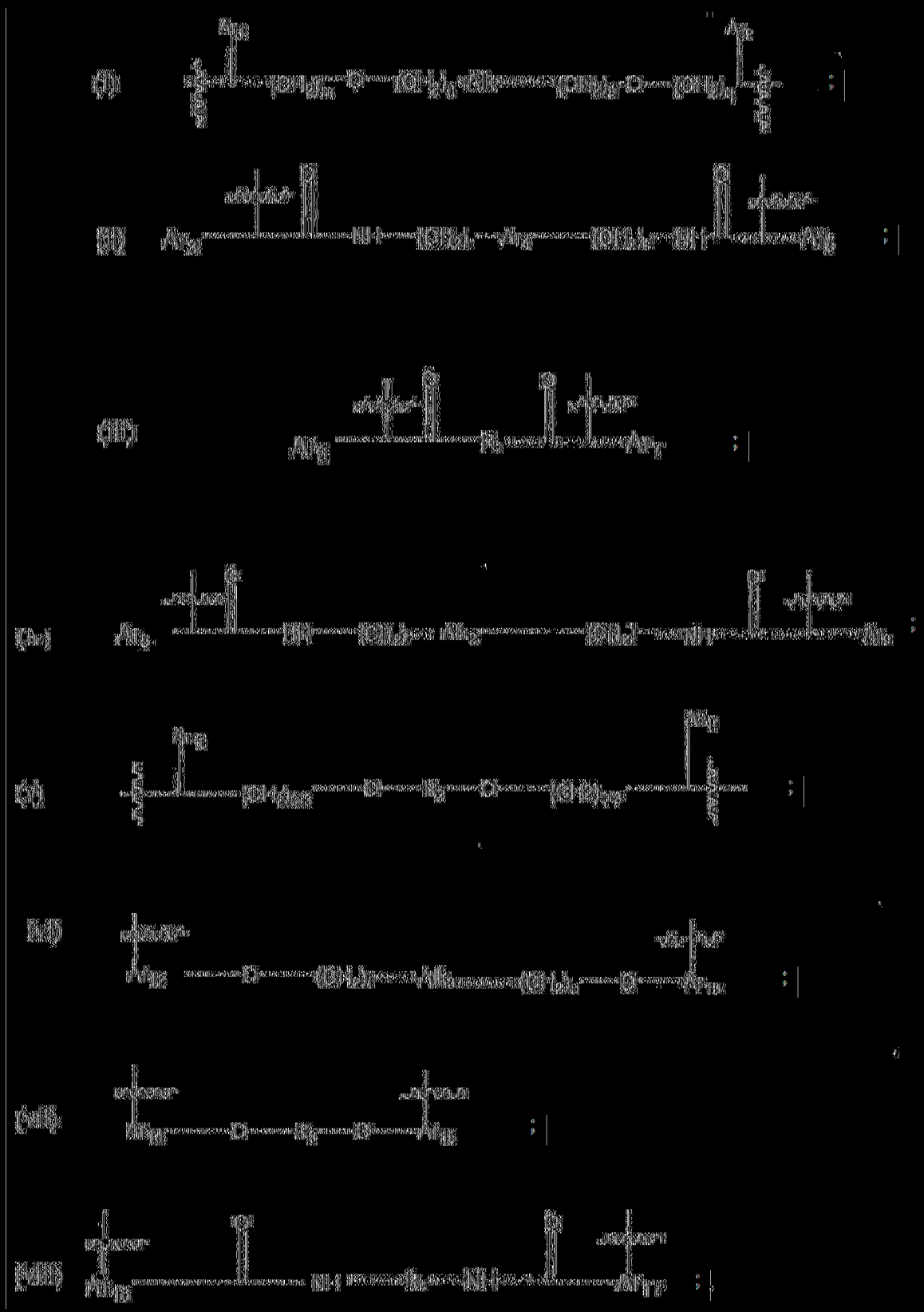


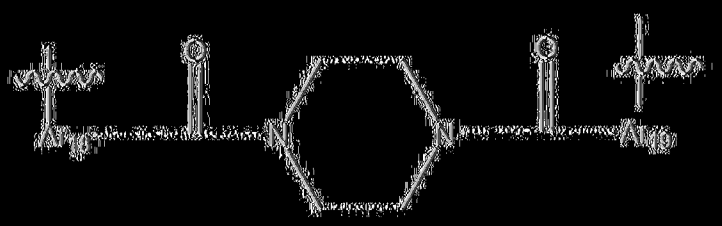
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

R、R'、R''及R'''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L為選自由以下組成之群之連接子：



(ix) 

(x) 

(xi) 

(xii) 

其中：

Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}、Ar_{15}、Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}、Ar_{19}、Ar_{21}、Ar_{22}、Ar_{23}、Ar_{24}、Ar_{25}及Ar_{26}各自獨立地選自(C6-C14)芳基；

Alk、Alk_2及Alk_3各自獨立地選自：



；

R_1為C3-C6環烷基或C1-C6雜環；

R_2選自由以下組成之群：$-(CH_2)_a-$、$-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$、$-(CH_2)_d-$(C6-C14)芳基$-(CH_2)_e-$及$-(CH_2)_f-$(C1-C6)雜芳基$-(CH_2)_g-$；

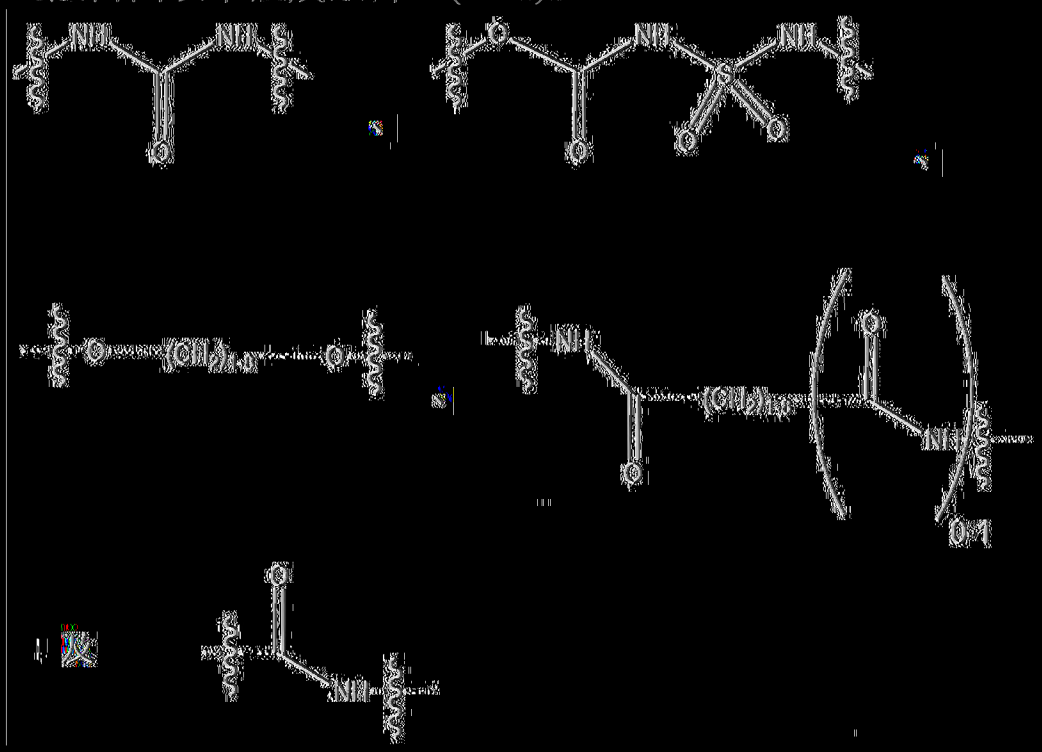
R_3選自由以下組成之群：$-(CH_2)_h-$；$-(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$、$-(CH_2)_k-$(C6-C14)芳基$-(CH_2)_l-$及$-(CH_2)_m-$(C1-C6)雜芳基$-(CH_2)_{m'}-$；

R_4為C3-C6環烷基、(C6-C14)芳基或$(CH_2)_{n'}$(C6-C14)芳基$-(CH_2)_{n''}$、

$(CH_2)_{n''''}$-Alk-$(CH_2)_{n''''}$，其中n'、n''、n'''及n''''獨立地選自1至8

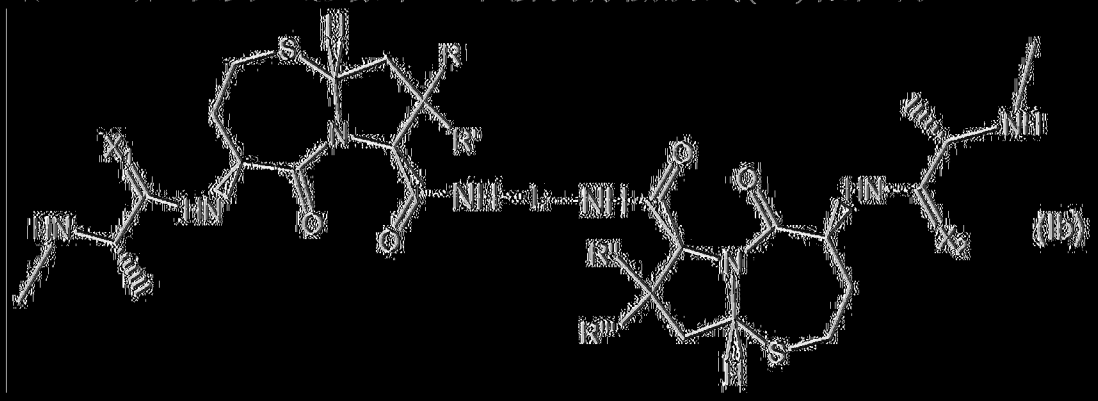
R_5為C_3-C_6環烷基；

R_6選自由以下組成之群：$(CH_2)_z$、



a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、k、l、m、m'、m''、n、p、q、r、s、t、u、v、x、y及z各自獨立地選自1至12。

[0011] 在另一態樣中，本發明係關於式(Ib)化合物：

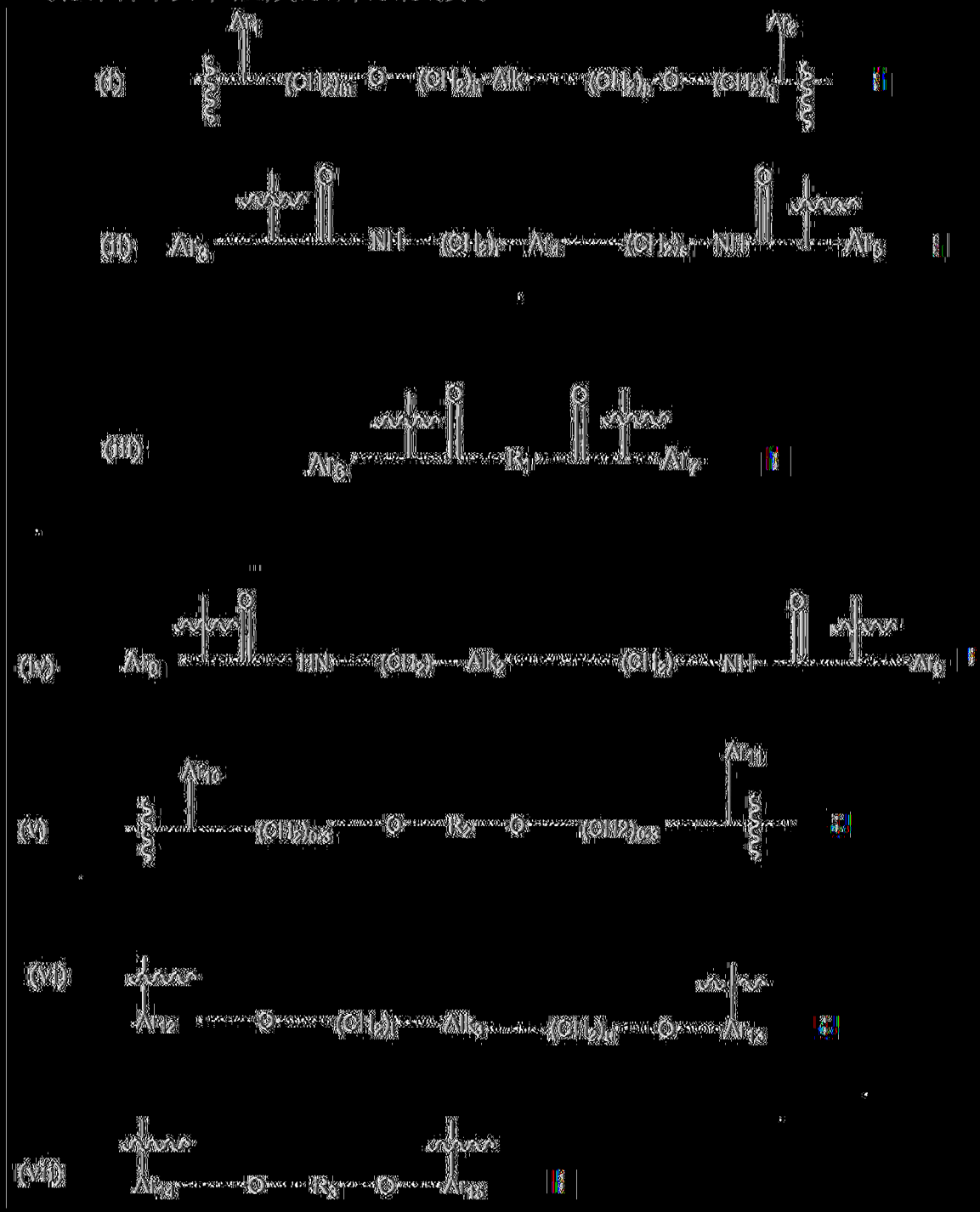


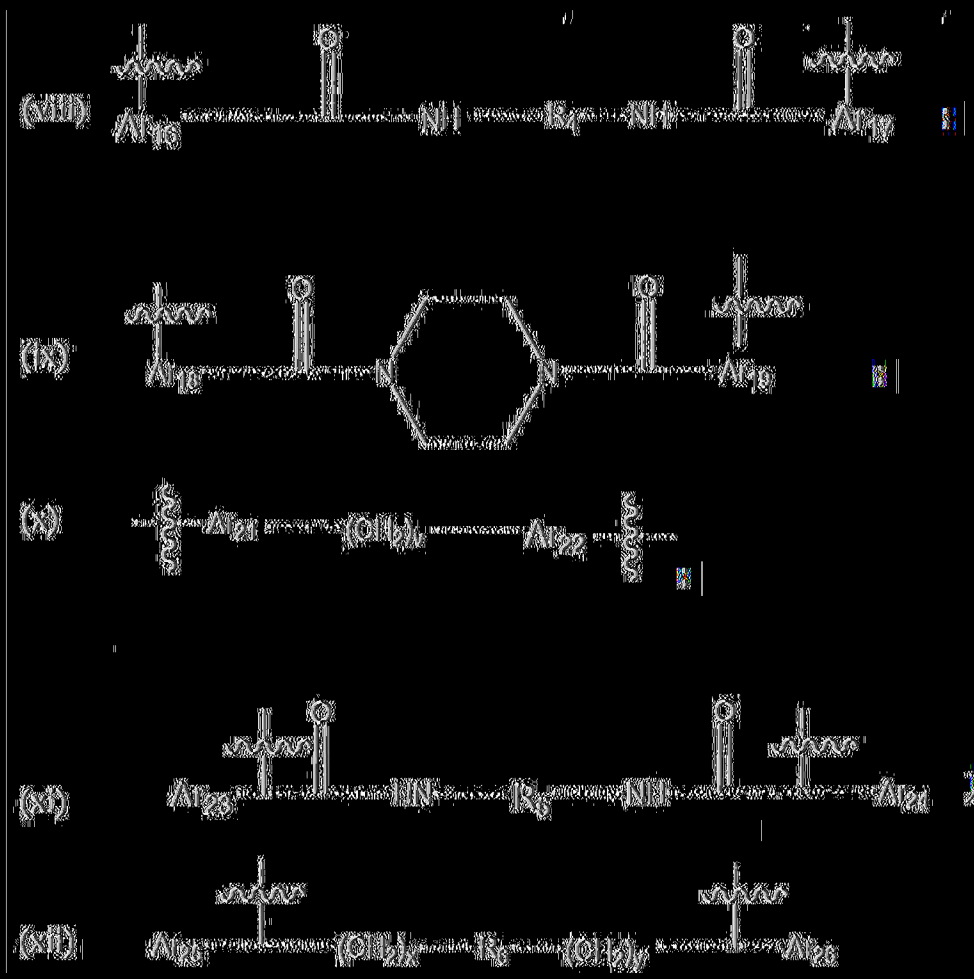
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

R、R'、R''及R'''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L為選自由以下組成之群之連接子：





其中：

Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}、Ar_{15}、Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}、Ar_{19}、Ar_{21}、Ar_{22}、Ar_{23}、Ar_{24}、Ar_{25}及Ar_{26}各自獨立地選自(C6-C14)芳基；

Alk、Alk_2及Alk_3各自獨立地選自：



R_1為C3-C6環烷基或C1-C6雜環；

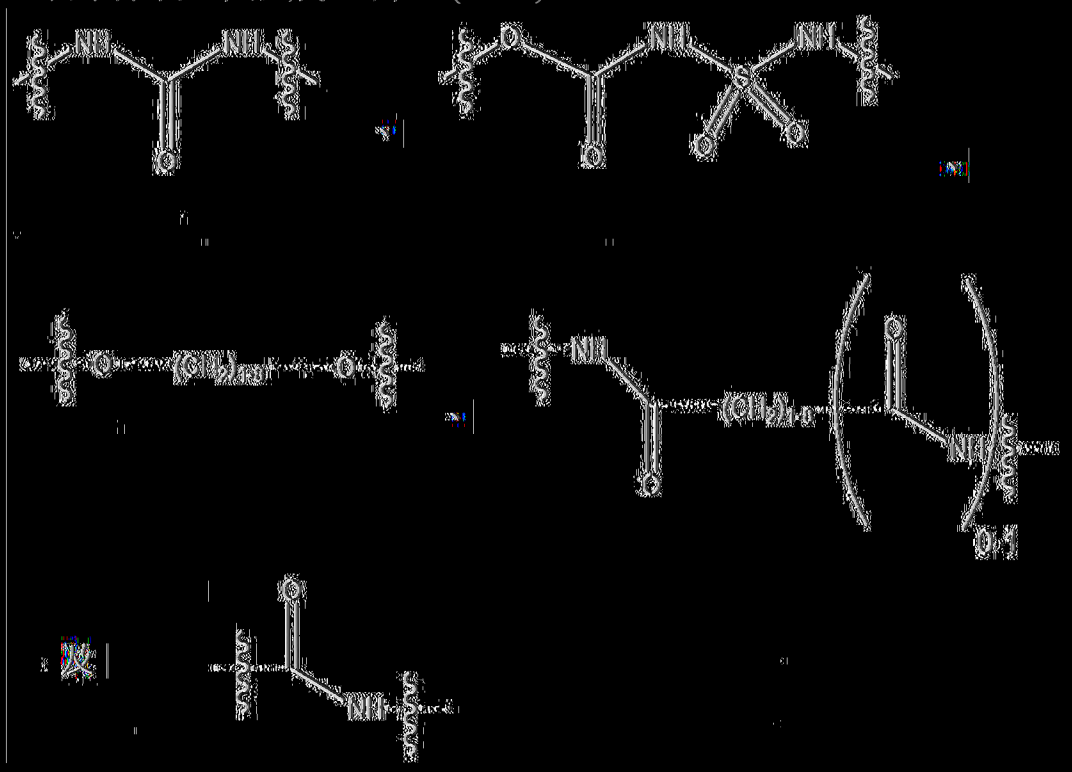
R_2選自由以下組成之群：$-(CH_2)_a-$、$-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$、$-(CH_2)_d-(C_6-C_{14})$芳基$-(CH_2)_e-$及$-(CH_2)_f-(C_1-C_6)$雜芳基$-(CH_2)_g-$；

R_3選自由以下組成之群：$-(CH_2)_h-$；$-(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$、$-(CH_2)_k-(C_6-C_{14})$芳基$-(CH_2)_l-$及$-(CH_2)_m-(C_1-C_6)$雜芳基$-(CH_2)_{m'}-$；

R_4為C_3-C_6環烷基、$(C_6$-$C_{14})$芳基或$(CH_2)_{n'}$-$(C_6$-$C_{14})$芳基-$(CH_2)_{n''}$、$(CH_2)_{n'''}$-Alk-$(CH_2)_{n''''}$，其中n'、n''、n'''及n''''獨立地選自1至8

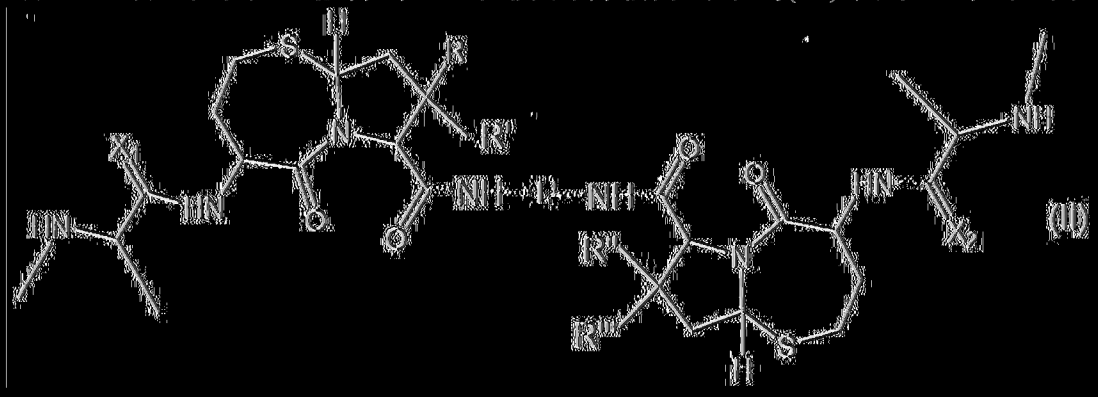
R_5為C_3-C_6環烷基；

R_6選自由以下組成之群：$(CH_2)_z$、



a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、k、l、m、m'、m''、n、p、q、r、s、t、u、v、x、y及z各自獨立地選自1至12。

[0012] 在另一態樣中，本發明係關於由式(II)表示之化合物：

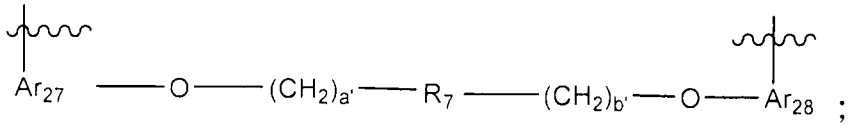


其中

R、R'、R'''及R''''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L'為下式之連接子：



其中：

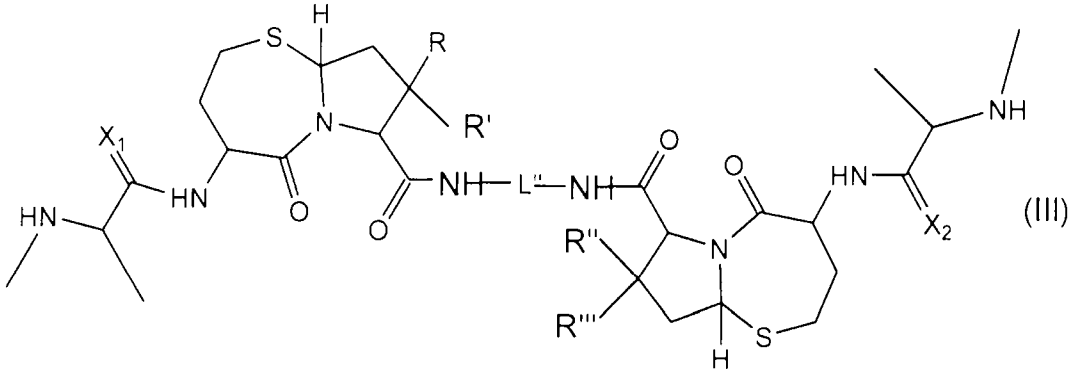
Ar_{27}及Ar_{28}各自獨立地選自C_6-C_{14}芳基，

R_7選自由以下組成之群：


、C_6芳基及-$(CH_2)_{4-15}$-；及

a'及b'獨立地選自0至6。

【0013】 在另一態樣中，本發明係關於由式(III)表示之化合物：



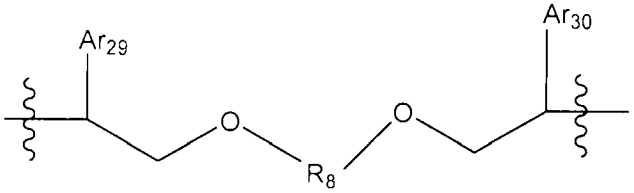
(III)

其中

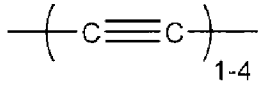
R、R'、R''及R'''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L''為下式之連接子：



其中Ar_{29}及Ar_{30}獨立地選自C_6-C_{10}芳基且R_8選自由以下組成之群：


、-$(CH_2)_{6-15}$-,'-及-$(CH_2)_{d'}$-(C_6-C_{10})芳基-$(CH_2)_{e'}$-；其

中d'及e'獨立地選自且在1至6範圍內。

【0014】 在另一個態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含根據式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0015】 在另一個態樣中，本發明提供一種治療或治癒個體之HIV感染的方法，其包含向個體投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0016】 在另一個態樣中，本發明提供一種清除感染HIV之細胞的方法，其包含向個體投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0017】 在另一態樣中，本發明提供一種清除感染HIV之細胞的方法，其包含向個體投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種另外抗HIV活性劑。在某些態樣中，此等抗HIV活性劑選自由以下組成之群：抗逆轉錄病毒藥劑、潛伏逆轉劑及用於清除療法之藥劑。

【0018】 本發明如本文所闡述涵蓋此等及其他態樣。

【圖式簡單說明】

【0019】 **圖1**為比較若干式I化合物之嚙齒動物藥物動力學(PK)資料與SMACm AZD5582 PK資料之嚙齒動物藥物動力學資料之圖式。

【實施方式】

【0020】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2018年11月30日申請之美國臨時第62/773,563號之優

先權，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0021】

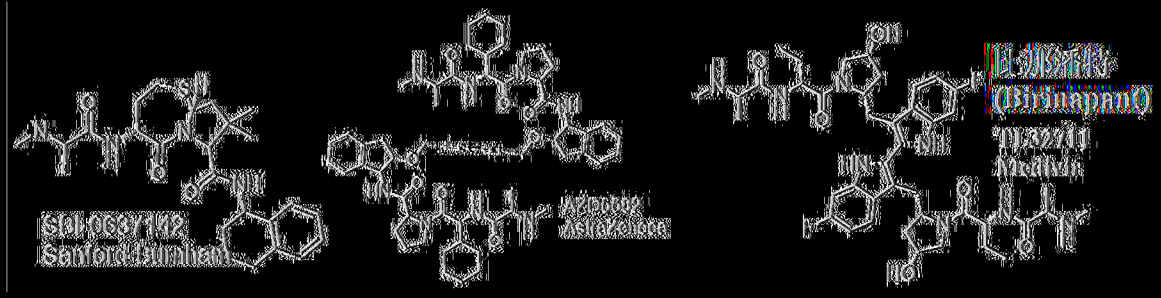
序列表

本申請案含有名稱為PR66692_Seq_List，大小為2 KB之電子序列表中列出的序列，該電子序列表使用Patent-In 3.5在2010年11月12日創建，該電子序列表之內容及序列在此以引用之方式併入本文中。

【0022】 現將在下文中更充分地描述本發明之主題。然而，受益於在前述描述中所呈現之教示內容，熟習關於本發明所揭示之主題的技術者將想到本文中所闡述之本發明所揭示之主題之許多修改及其他實施例。因此，應理解，本發明所揭示之主題不限於所揭示之特定實施例，且修改及其他實施例意欲包括於隨附申請專利範圍之範疇內。換言之，本文中所述之主題涵蓋所有替代物、修改及等效物。在所併入文獻、專利及類似材料中之一或多者(包括但不限於)所定義之術語、術語用法、所述之技術或其類似物與本申請案不同或矛盾的情況下，以本申請案為準。除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與本領域中一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。本文所提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻均以全文引用之方式併入。

【0023】 細胞凋亡(一種類型的計劃性細胞死亡)在維持內穩態及調節較高級生物體中之細胞數目方面起重要作用。異常細胞凋亡涉及多種疾病，包括自體免疫病症、中樞神經系統之退化性疾病、癌症及病毒感染，諸如HIV。細胞凋亡蛋白質抑制劑(IAP)之家族在哺乳動物細胞中抑制促凋亡信號傳導方面起關鍵作用。已顯示模擬來自凋亡蛋白酶之第二粒線體衍生活化子的關鍵四胜肽序列之SMACm破壞IAP與其功能性搭配物之結

合且恢復細胞中對促凋亡刺激之細胞凋亡反應。自2000年代中期，極大的努力集中於作為IAP拮抗劑之SMAC模擬物之設計及製備，尤其在促進腫瘤細胞之細胞死亡及近年來的逆轉HIV潛伏方面。此類研究已探索非典型NF-kB路徑(ncNF-kB)之活化作為SMAC模擬物選擇性清除潛伏HIV細胞之潛在方法。早期SMAC模擬物之一實例為單體SBI-0637142，其由研究人員在Sanford-Burnham Medical Research Institute製備。在HIV清除測試中，在細胞株分析中發現SBI-0637142為強效的，但在初級細胞中在p100-p52轉化或HIV caRNA誘導中不呈現活性。許多工作亦針對二價模擬物之研發，該等模擬物係共價連接之單體SMAC模擬物。AstraZeneca之AZD5582及Medivir之比那潘特(Birinapant) TL32711為二聚SMAC模擬物之實例。在HIV潛伏逆轉研究中，比那潘特TL32711在Jurkat、p100-p52轉化或HIV caRNA誘導中並不強效。相反，AZD5582經由Jurkat分析實驗、p100-p52轉化研究及HIV及CaRNA誘導在休眠CD4+ T細胞中展現細胞相關之HIV RNA表現的增加(Sampey等人bioRxiv 312447)。然而，AZD5582亦可展示耐受性問題。

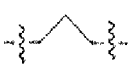


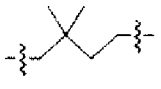
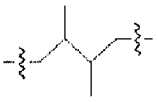
[0024] 本文揭示二聚SMACm，咸信其足夠強效且足夠有效以在初級未經修飾之人類細胞中作為單一藥劑活化ncNF-kB、逆轉HIV潛伏，且可相對於其他二聚SMACm (諸如AZD5582)具有較小的脫靶毒性，使得其適合考慮用於進一步研發。特定言之，本發明之二聚SMACm能夠在來自病毒血症被標準療法完全抑制的感染HIV之供體之未刺激休眠初級

CD4+ T細胞中誘導HIV RNA表現。不認為其他SMACm，特定言之具有未最佳化連接子之單體分子或二聚分子在此等細胞(即持續感染之初始潛伏儲集器)中具有此作用。此外，本發明之二聚SMACm能夠在兩個動物模型(感染SIV、抗逆轉錄病毒抑制之恆河猴及感染HIV之ART抑制之人類化小鼠)中臨床上可量測地逆轉潛伏，如藉由儘管成功進行抗病毒療法，仍短暫出現的間歇血漿病毒血症所證明。

【0025】 應理解，本文中所使用之術語僅出於描述特定實施例之目的且並不意欲限制本發明之範疇。在本說明書及隨後之申請專利範圍中，將參考多個術語，其應定義為具有以下含義。

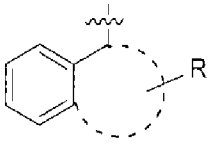
【0026】 如本文所用，除非另外規定，否則「烷基」係指具有1至14個碳原子且在一些實施例中1至8個碳原子或1至6個碳原子之單價飽和脂族烴基。「C_x-C_y烷基」係指具有x至y個碳原子之烷基。藉助於實例，術語「烷基」包括直鏈及分支鏈烴基，諸如甲基(CH_3)、乙基(CH_3CH_2)、正丙基($CH_3CH_2CH_2$)、異丙基($(CH_3)_2CH$)、正丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2$)、異丁基($(CH_3)_2CHCH_2$)、第二丁基($(CH_3)(CH_3CH_2)CH$)、第三丁基($(CH_3)_3C$)、正戊基($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$)及新戊基($(CH_3)_3CCH_2$)。應注意，例如(C_1-C_{12})烷基之列舉亦涵蓋此群組內之範圍，例如(C_1-C_6)烷基。

【0027】 「伸烷基(Alkylene)」或「伸烷基(alkylene)」係指具有1至10個碳原子且在一些實施例中1至6個碳原子的二價飽和脂族烴基。「(C_uC_v)伸烷基」係指具有u至v個碳原子之伸烷基。伸烷基包括分支鏈烴基及直鏈烴基。舉例而言，「(C_1-C_6)伸烷基」意謂包括亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基丙烯、二甲基伸乙基、伸戊基等。因此，術語「伸丙基」可藉由以下結構例示：。同樣，術語「二甲基伸丁基」可藉由以

下三個或更多個結構中之任一者例示：、p或。此外，術語「(C_1-C_6)伸烷基」意欲包括諸如環丙基亞甲基之分支鏈烴基，其可藉由以下結構例示：。

【0028】「炔基」或「炔」係指含有至少一個參鍵之直鏈單價烴基或分支鏈單價烴基。術語「炔基」亦意謂包括具有一個參鍵及一個雙鍵之彼等烴基。舉例而言，(C_2-C_6)炔基意謂包括乙炔基、丙炔基及其類似物。

【0029】「芳基」係指具有6至14個碳原子且無環雜原子且具有單個環(例如苯基)或多個縮合(稠合)環(例如萘基或蒽基)之芳族基。對於多環系統，包括不具有環雜原子之芳族及非芳族環之稠合、橋連及螺環系統，當連接點位於芳族碳原子處時，術語「芳基」或「Ar」適用(例如5,6,7,8四氫萘-2-基因其連接點在芳族苯基環之2位置處而為芳基)。在一個實施例中，較佳雙環芳基系統可由下式表示：



，其中稠合至C_6芳基之環之尺寸範圍介於4或8。

【0030】出於清楚之目的，其他連接點由「芳基」或「Ar」涵蓋，例如連接點位於非芳族碳原子處。

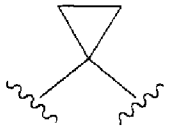
【0031】「環烷基」係指具有3至14個碳原子且無環雜原子且具有單個環或多個環(包括稠合、橋連及螺環系統)之飽和或部分飽和環基。對於具有無環雜原子之芳族及非芳族環的多環系統，當連接點位於非芳族碳原子處時(例如5,6,7,8,-四氫萘-5-基)，術語「環烷基」適用。術語「環烷基」包括環烯基，諸如環己烯基。環烷基之實例包括例如金剛烷基、環丙基、環丁基、環己基、環戊基、環辛基、環戊烯基及環己烯基。包括多個

雙環烷基環系統之環烷基之實例為雙環己基、雙環戊基、雙環辛基及其類似物。兩個此類雙環烷基多環結構如下例示且命名：

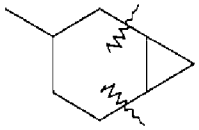
雙環己基，及雙環己基。

【0032】「$(C_u\text{-}C_v)$環烷基」係指具有u至v個碳原子之環烷基。

【0033】「螺環烷基」係指藉由置換具有2至9個碳原子之環形結構或伸烷基中之共用碳原子處之兩個氫原子而形成的3至10員環狀取代基，如藉由以下結構所例示，其中此處所示連接至用波浪線標記之鍵之基團經螺環烷基取代：

。

【0034】「稠合環烷基」係指藉由置換環烷基環結構中之不同碳原子處之兩個氫原子而形成的3至10員環狀取代基，如藉由以下結構所例示，其中此處所示之環烷基含有用波浪線標記、鍵結至經稠合環烷基取代的碳原子之鍵：

。

【0035】「AUC」係指藥物之血漿濃度(非濃度之對數)相對於藥物投與之後時間之曲線下之面積。

【0036】「EC_{50}」係指產生半最大反應的藥物之濃度。有時，亦將其轉換為pEC_{50}尺度$(-\log\ IC_{50})$，其中較高值指示按指數規律較大之效能。

【0037】「IC_{50}」係指藥物之半最大抑制濃度。有時，亦將其轉換為pIC_{50}尺度$(-\log\ IC_{50})$，其中較高值指示按指數規律較大之效能。

【0038】「雜芳基」係指具有例如且除非另外指出1至14個碳原子(較佳1至12個碳原子且更佳2至12個碳原子)及1至6個選自氧、氮及硫之雜原子(更佳1至3個雜原子)，且包括單個環(例如咪唑基)及多環系統(例如苯并咪唑-2-基及苯并咪唑-6-基)的芳族基。對於多環系統，包括具有芳族及非芳族環之稠合、橋連及螺環系統，若存在至少一個環雜原子且連接點在芳族環之原子處(例如1,2,3,4-四氫喹啉-6-基及5,6,7,8-四氫喹啉-3-基)，則術語「雜芳基」適用。在一些實施例中，雜芳基之一或多個氮及/或硫環原子視情況經氧化以得到N氧化物(N→O)、亞磺醯基或磺醯基部分。指示碳原子數目之前綴(例如C_x-C_y)係指雜芳基部分中除雜原子數目外的碳原子總數。此群組亦涵蓋x與y之間的所有範圍，例如，C_1-C_{14}涵蓋C_2-C_{14}、C_2-C_9等。更特定而言，術語雜芳基包括但不限於吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、咪唑基、二氫咪唑基、異噁唑基、吡咯基、吡唑基、噠嗪基、嘧啶基、嘌呤基、酞嗪基、萘基吡啶基、苯并呋喃基、四氫苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚嗪基、二氫吲哚基、吲唑基、二氫吲哚基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、喹嗪基、喹唑基、喹喔啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并噻吩基、苯并噠嗪基、喋啶基、咔唑基、咔啉基、啡啶基、吖啶基、啡啉基、啡嗪基、啡噁嗪基、啡噻嗪基、鄰苯二甲醯亞胺基及四唑。在一個實施例中，例如存在(C_3-C_9)雜芳基螺環稠合系統，更佳存在(C_4-C_6)雜芳基。

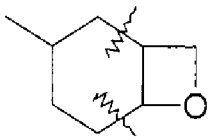
【0039】「雜環的」或「雜環」或「雜環烷基」或「雜環基」係指具有例如且除非另外指出1至14個碳原子(較佳1至12個碳原子，且更佳2至

12個碳原子)及1至6個選自氮、硫、磷或氧之雜原子(更佳1至3個雜原子)且包括單個環及多環系統(包括稠合、橋連及螺環系統)的飽和或部分飽和環基。對於具有芳族及/或非芳族環之多環系統，當存在至少一個環雜原子且連接點在非芳族環之原子處時(例如1,2,3,4-四氫喹啉-3-基、5,6,7,8-四氫喹啉-6-基及十氫喹啉-6-基)，術語「雜環的」、「雜環」、「雜環烷基」或「雜環基」適用。在一個實施例中，雜環基之一或多個氮、磷及/或硫原子視情況經氧化以提供N-氧化物、磷氧化物、亞磺醯基、磺醯基部分。更特定而言，雜環基包括但不限於四氫哌喃基、哌啶基、哌嗪基、3-吡咯啶基、2-吡咯啶酮-1-基、嗎啉基及吡咯啶基。指示碳原子數目之前綴(例如C_x-C_y)係指雜環基部分中除雜原子數目外的碳原子總數。此群組亦涵蓋x與y之間的所有範圍，例如，C_1-C_{12}涵蓋C_2-C_{12}、C_2-C_9等。在一個實施例中，例如存在(C_3-C_9)雜環螺環稠合系統，更佳存在(C_4-C_6)雜環。

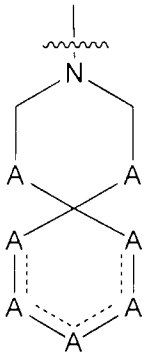
【0040】 雜環及雜芳基之實例包括但不限於氮雜環丁烷、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、噠嗪、吡啶酮、吲哚嗪、異吲哚、吲哚、二氫吲哚、吲唑、嘌呤、喹嗪、異喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹喏啉、喹唑啉、啶啉、喋啶、咔唑、咔啉、啡啶、吖啶、啡啉、異噻唑、吩嗪、異噁唑、啡噁嗪、啡噻嗪、咪唑啶、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚啉、鄰苯二甲醯亞胺、1,2,3,4四氫異喹啉、4,5,6,7四氫苯并[b]噻吩、噻唑、噻唑啶、噻吩、苯并[b]噻吩、嗎啉、硫代嗎啉(亦稱為硫嗎啉)、哌啶、吡咯啶及四氫呋喃基。

【0041】 除本文所闡述之以上實施例以外，「稠合雜環的」或「稠合雜環」係指藉由置換環烷基環結構中之不同碳原子處之兩個氫原子而形成的3至9員環狀取代基(更佳4至6員)，如藉由以下結構所例示，其中此處

所示之環烷基含有用波浪線標記、鍵結至經稠合雜環基取代的碳原子之鍵：


。

【0042】 式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)中之螺環系統(例如但不限於由R^2及R^3形成)之實施例包括但不限於：


其中A可選自例如C(O)、O、N、B、B(OH)、Si或P、P(O)R。

【0043】 如本文所用，「化合物(compound)」、「化合物(compounds)」、「化學實體(chemical entity)」及「化學實體(chemical entities)」係指由本文中所揭示之通式、彼等通式之任何亞屬及通式及亞屬式內之化合物之任何形式(包括化合物(compound)或化合物(compounds)之外消旋體、立體異構體及互變異構體)涵蓋之化合物。

【0044】 術語「雜原子」意謂氮、氧或硫且包括氮之任何氧化形式(諸如N(O) {$N^+—O^-$})及硫之任何氧化形式(諸如S(O)及$S(O)_2$)及任何鹼性氮之四級銨化形式。

【0045】 「連接子」(「L」)係指結合分子之兩個部分之物質(例如分子)。

【0046】 「多形現象」係指兩個或更多個明確不同的表型存在於其中出現多於一種形式或變形之同一物種群體中的情況。為了被分類為此類

多形現象，變形必須同時佔據相同生境且屬於逢機交配群體(具有隨機交配之一個群體)。

【0047】「蛋白質結合」係指藥物與血漿、組織膜、紅血球及血液之其他組分中之蛋白質之結合。

【0048】「蛋白質轉換」係指藉由比較不存在與存在人類血清之情況下測定之EC_{50}值來判定結合轉換。

【0049】「外消旋體」係指對映異構體之混合物。在本發明之實施例中，式I、Ia、Ib、II及III化合物或其醫藥學上可接受之鹽對映異構性增濃一種對映異構體，其中所提及之所有對掌性碳呈一種組態。一般而言，提及對映異構性增濃化合物或鹽意欲指示指定對映異構體將構成化合物或鹽之所有對映異構體之總重量的超過50重量%。

【0050】化合物之「溶劑合物(solvate)」或「溶劑合物(solvates)」係指如上文所定義之與溶劑之化學計量或非化學計量之量結合的彼等化合物。化合物之溶劑合物包括化合物之所有形式之溶劑合物。在某些實施例中，溶劑為揮發性、無毒性且/或就以痕量向人類投與而言可接受的。適合之溶劑合物包括水。

【0051】「立體異構體(stereoisomer)」或「立體異構體(stereoisomers)」係指一或多個立體中心之對掌性不同之化合物。立體異構體包括對映異構體及非對映異構體，包括本文所闡述之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)及(III)化合物及式(I)至(xiii)之連接子(L)，以及式(II)及(III)中闡述之連接子。

【0052】「互變異構體」係指質子位置不同之化合物之替代形式，諸如烯醇/酮及亞胺/烯胺互變異構體；或含有連接至環NH部分及環=N部

分兩者之環原子之雜芳基的互變異構形式，諸如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑。

【0053】術語『滯轉異構體』係指由非對稱之軸產生之立體異構體。此可由圍繞單鍵之受限旋轉產生，其中旋轉障壁足夠高以允許異構體種之分化直至(且包括)穩定非相互轉化非對映異構體或對映異構體種之完全分離。熟習此項技術者將認識到在將非對稱R^x安裝至核後，滯轉異構體之形成為可能的。另外，一旦將第二對掌性中心安裝在含有滯轉異構體之給定分子中，兩個對掌性元件結合在一起可產生非對映異構及對映異構立體化學物種。視圍繞Cx軸之取代而定，滯轉異構體之間的相互轉化可為或可不為可能的且可視溫度而定。在一些情況下，滯轉異構體可在室溫下快速相互轉化且在環境條件下不離析。其他情形可允許離析及分離，但相互轉化可在數秒至數小時或甚至數天或數月之時間段內發生，使得光學純度隨著時間推移可量測地劣化。然而其他物種可在環境溫度及/或高溫下完全受限而不相互轉化，使得離析及分離係可能的且得到穩定物種。當已知時，使用螺旋命名法命名經離析之滯轉異構體。對於此命名，僅考慮在軸前面及後面具有最高優先級之兩個配位體。當自前配位體1至後配位體1之轉動優先級為順時針時，組態為*P*，若為逆時針，則組態為*M*。

【0054】「醫藥學上可接受之鹽」係指衍生自此項技術中熟知之多種有機及無機反離子之醫藥學上可接受之鹽，且包括(僅舉例而言)鈉、鉀、鈣、鎂、銨及四烷基銨，且當分子含有鹼性官能基時，包括有機酸或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽及草酸鹽。適合的鹽包括描述於P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編)Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection,

and Use; 2002中之彼等鹽。

【0055】「患者」或「個體」係指哺乳動物且包括人類及非人類哺乳動物。

【0056】「治療(treating)」或「治療(treatment)」患者之疾病係指1)預防易患疾病或尚未顯示疾病症狀之患者出現疾病；2)抑制疾病或阻止其發展；或3)改善或引起疾病消退。

【0057】如上文所指示，病症之「治療」包括預防病症。一般熟習此項技術者應瞭解「預防」並非絕對術語。在藥學中，「預防」應理解為指藥物之預防性投與以實質上減小病症或其生物表現之可能性或嚴重程度，或延緩此類病症或其生物表現之發作。

【0058】如本文所用，術語「間歇性」或「間歇地」意謂以規律或不規律時間間隔停止及起始。如本文所用，術語「病毒感染」描述一種患病狀態，其中病毒侵入健康細胞，使用細胞生殖機制來倍增或複製及最終溶解細胞，引起細胞死亡，釋放病毒粒子且藉由新產生之後代病毒感染其他細胞。某些病毒之潛伏感染亦為病毒感染之可能結果。

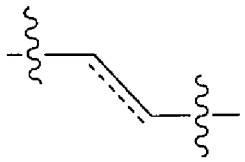
【0059】如本文所用，術語「治療病毒感染」意謂抑制特定病毒之複製，抑制病毒傳播，及改善或減輕由病毒感染引起之疾病之症狀。若病毒負荷降低、死亡率及/或發病率降低，則治療視為「治療性」的。「預防病毒感染」意謂防止病毒在宿主中確立自身。若個體暴露於病毒，但由於治療而不感染病毒，則治療視為「預防性」的。

【0060】如本文所用，「潛伏」意謂描述以下之概念：1)細胞群體內之病毒活性之休眠狀態，其中不發生病毒產生、病毒封裝及宿主細胞溶解，或其以極低頻率發生，或2)感染細胞內之基因表現下調或不存在。

【0061】 如本文所用，「逆轉潛伏HIV感染」係指上調潛伏感染細胞內整合HIV基因組之表現的治療，諸如活化非典型NF-kB路徑之藥劑，引起感染細胞對病毒誘導之細胞死亡或免疫清除之易感性。如本文所用，「清除潛伏HIV感染」係指潛伏感染HIV之細胞之清除，其可跟隨藉由諸如活化非典型NF-kB路徑之藥劑之HIV潛伏逆轉的彼等清除。

【0062】 在某些實施例中，潛伏感染HIV之細胞為休眠$CD4^+$ T細胞。

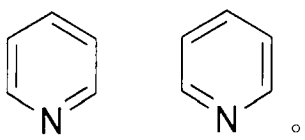
【0063】 每當虛線鄰近於由實線表示之單鍵出現時，則虛線表示在彼位置處視情況存在之雙鍵。同樣，如熟習此項技術者將已知，每當虛線環出現於由實線或實線環表示之環結構內時，則虛線環表示一至三個視情況存在之雙鍵，其根據其適當價數考慮環在環周圍是否具有任何視情況存在之取代而配置。舉例而言，以下結構中之虛線可指示彼位置處之雙鍵或彼位置處之單鍵：



。

【0064】 當繪製具有芳族環(諸如芳基或雜芳基環)之特定化合物或通式時，則熟習此項技術者將理解，任何雙鍵之特定芳族位置為等效位置之混合，即使其在化合物間或式間繪製於不同位置處。舉例而言，在以下兩個吡啶環(A及B)中，雙鍵繪製於不同位置處，然而，其已知為相同結構及化合物：

A B



。

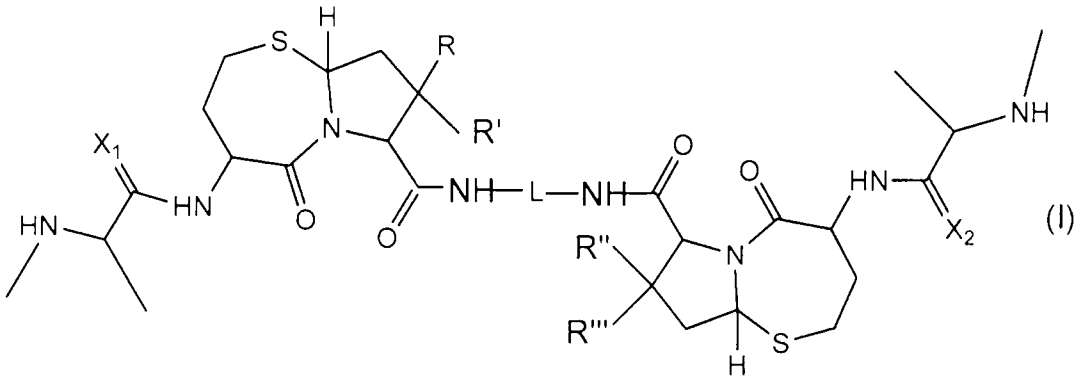
【0065】 本發明包括化合物以及其醫藥學上可接受之鹽。因此，在

「化合物或其醫藥學上可接受之鹽」之上下文中，字「或」應理解為指：1)單獨化合物或化合物及其醫藥學上可接受之鹽(替代性)，或2)化合物及其醫藥學上可接受之鹽(組合性)。

【0066】 除非另外指示，否則本文中未明確定義之取代基之命名法藉由命名官能基之末端部分，隨後朝向連接點之相鄰官能基而達成。舉例而言，取代基「芳基烷氧基羰基」係指基團(芳基)(烷基)OC(O)。在諸如「-C(R^x)$_2$」之術語中，應瞭解，若R^x被定義為具有多於一種可能定義，則兩個R^x基團可為相同，或其可為不同。另外，某些取代基繪製為-R^xR^y，其中「-」指示與母分子相鄰之鍵且R^y為官能基之末端部分。類似地，應理解，以上定義不意欲包括不許可的取代模式(例如，甲基經5個氟基取代)。此類不許可的取代模式為熟習此項技術者所熟知的。

【0067】 本發明提供式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)及(III)化合物，以及本文所闡述之此等化合物之各種形式(例如，醫藥學上可接受之鹽)。應瞭解，本文對式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)及(III)化合物之任何提及明確意謂亦包括但不限於表1中所闡述之彼等化合物。

【0068】 在一個態樣中，本發明提供一種具有根據式(I)之結構之化合物：

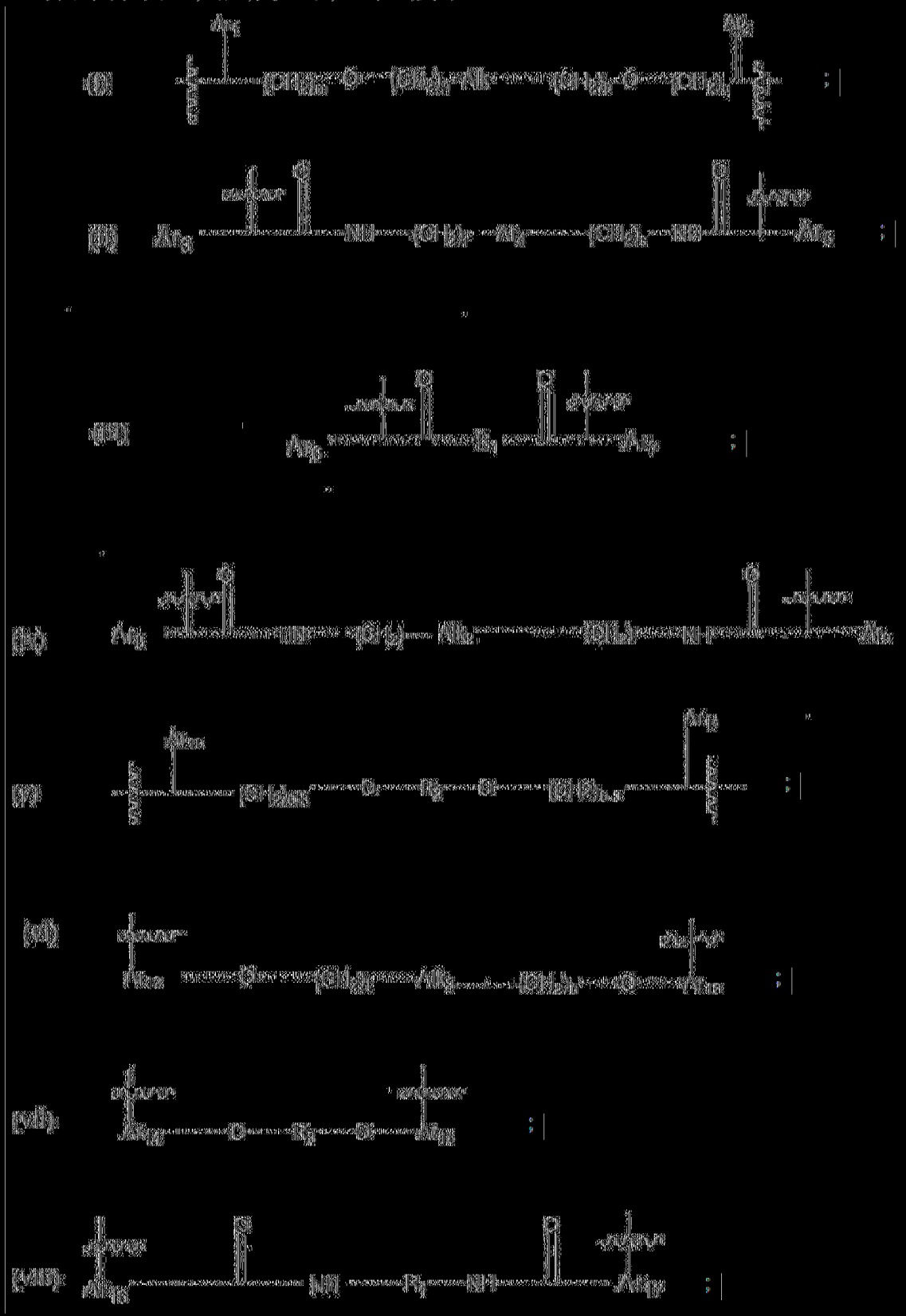


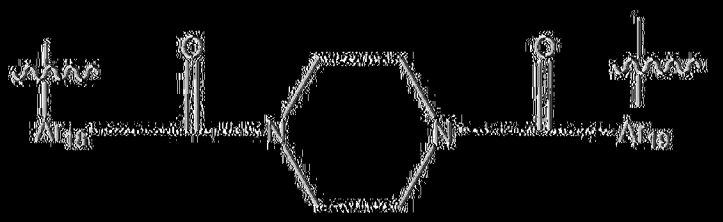
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

R、R'、R''及R'''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L為選自由以下組成之群之連接子：



(ix) 

(x) 

(xi)  及

(xii) 

其中：

Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}、Ar_{15}、Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}、Ar_{19}、Ar_{21}、Ar_{22}、Ar_{23}、Ar_{24}、Ar_{25}及Ar_{26}各自獨立地選自(C6-C14)芳基；

Alk、Alk_2及Alk_3各自獨立地選自：

 及 ；

R_1為C3-C6環烷基或C1-C6雜環；

R_2選自由以下組成之群：$-(CH_2)_a-$、$-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$、$-(CH_2)_d-(C_6-C_{14})$芳基$-(CH_2)_e-$及$-(CH_2)_f-(C_1-C_6)$雜芳基$-(CH_2)_g-$；更佳地，C_2雜芳基

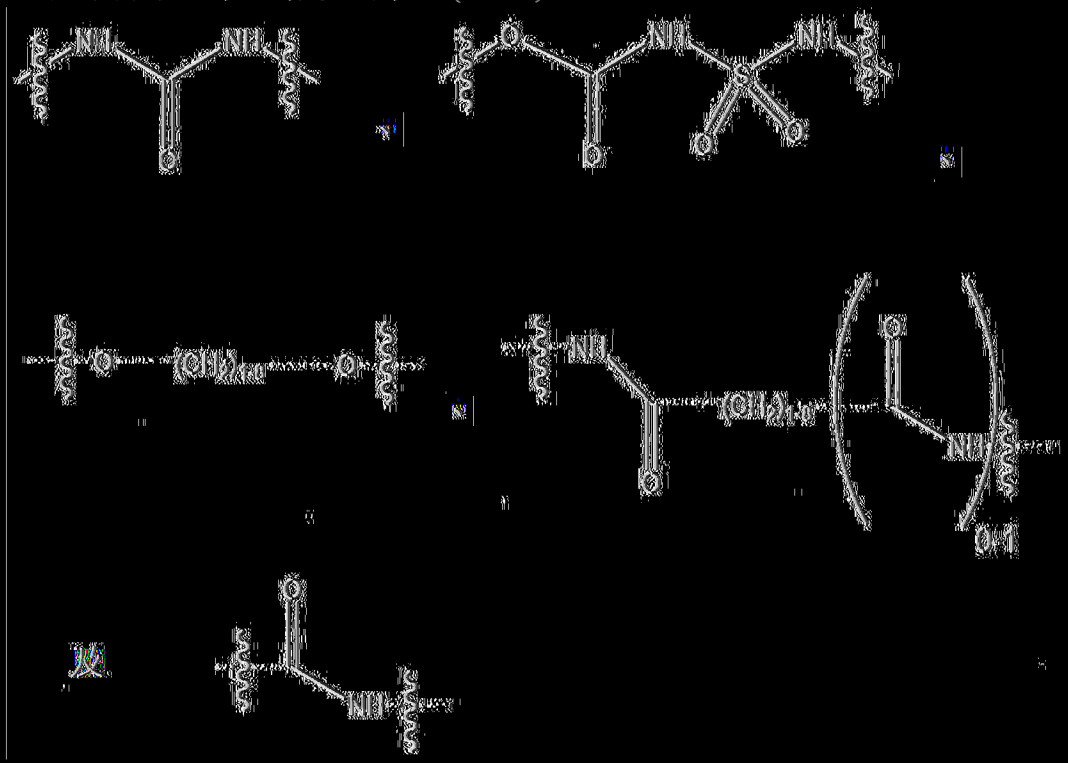
R_3選自由以下組成之群：$-(CH_2)_h-$；$-(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$、$-(CH_2)_k-(C_6-C_{14})$芳基$-(CH_2)_l-$及$-(CH_2)_m-(C_1-C_6)$雜芳基$-(CH_2)_{m'}-$；

R_4為C3-C6環烷基、(C_6-C_{14})芳基或$(CH_2)_n-(C_6-C_{14})$芳基$-(CH_2)_{n'}-$、

$(CH_2)_{n''''}$-Alk-$(CH_2)_{n''''}$，其中n'、n''、n'''及n''''獨立地選自1至8

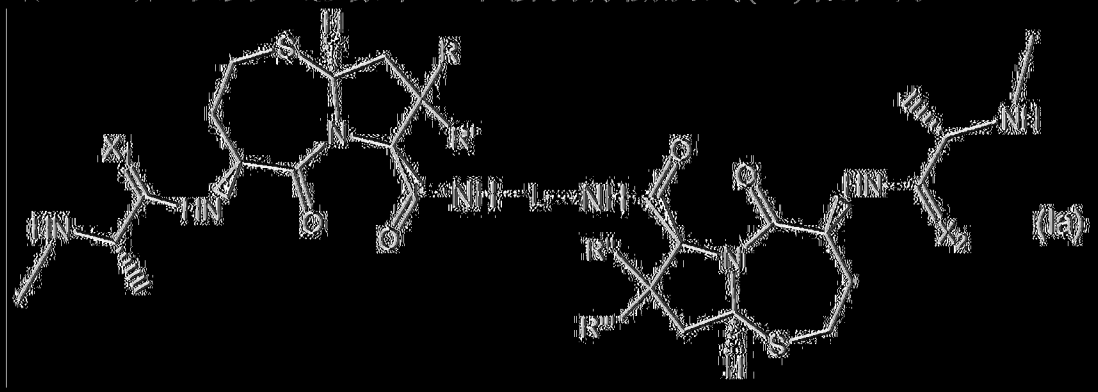
R_5為C_3-C_6環烷基；

R_6選自由以下組成之群：$(CH_2)_z$、



a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、k、l、m、m'、m''、n、p、q、r、s、t、u、v、x、y及z各自獨立地選自1至12。

[0069] 在另一態樣中，本發明係關於式(Ia)化合物：

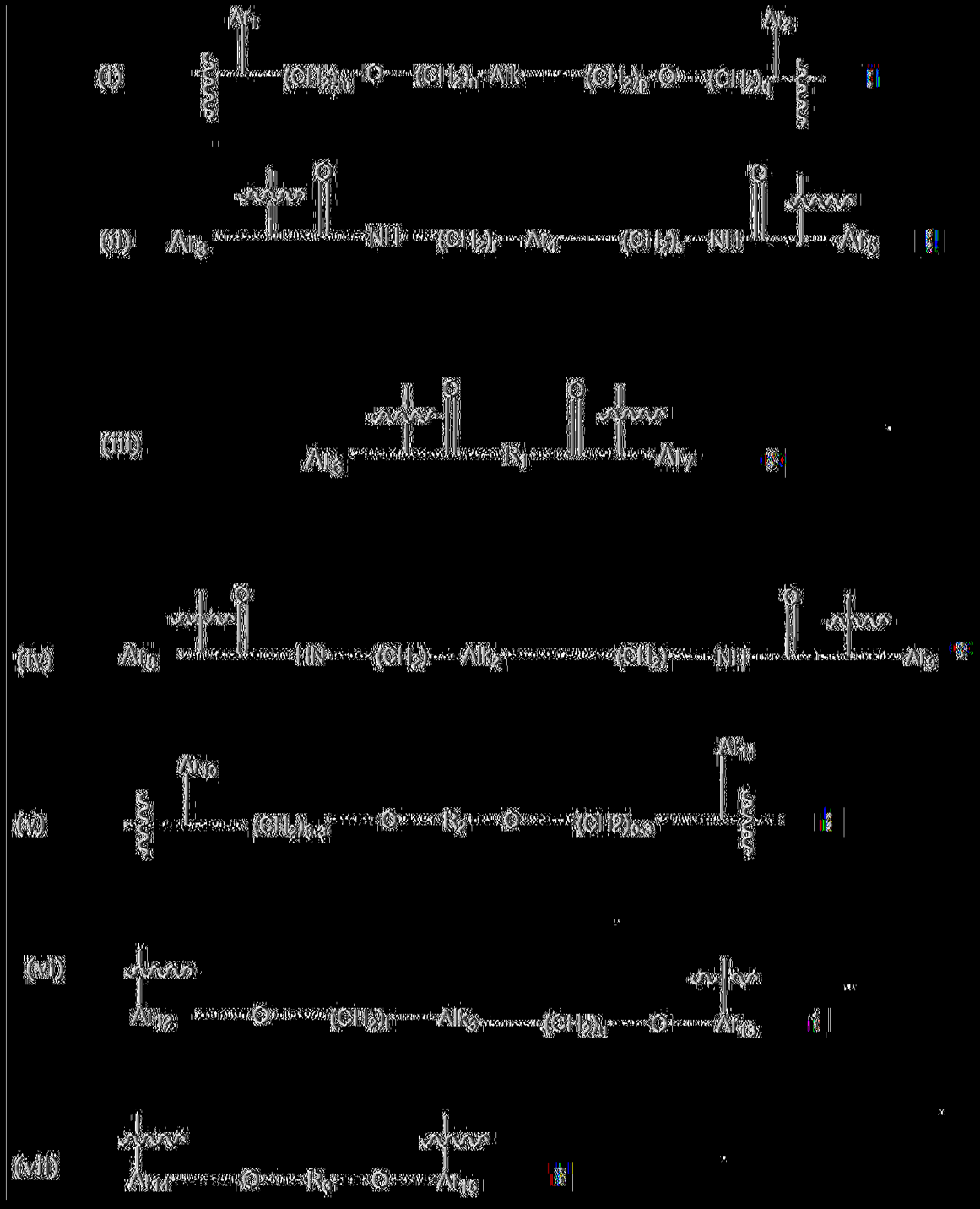


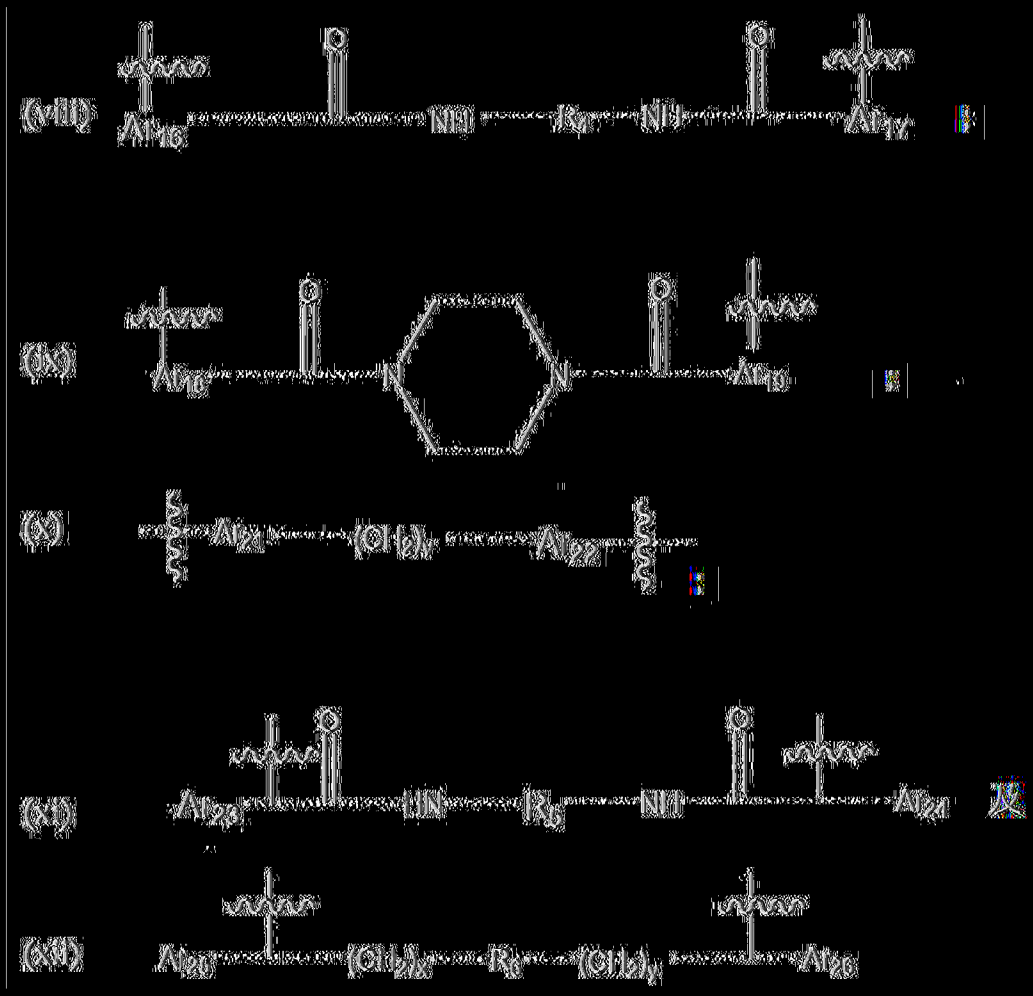
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

R、R'、R'''及R''''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L為選自由以下組成之群之連接子：





其中：

Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}、Ar_{15}、Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}、Ar_{19}、Ar_{21}、Ar_{22}、Ar_{23}、Ar_{24}、Ar_{25}及Ar_{26}各自獨立地選自(C6-C14)芳基；

Alk、Alk_2及Alk_3各自獨立地選自：



；

R_1為C3-C6環烷基或C1-C6雜環；

R_2選自由以下組成之群：$-(CH_2)_a-$、$-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$、$-(CH_2)_d-$(C6-C14)芳基$-(CH_2)_e-$及$-(CH_2)_f-$(C1-C6)雜芳基$-(CH_2)_g-$；

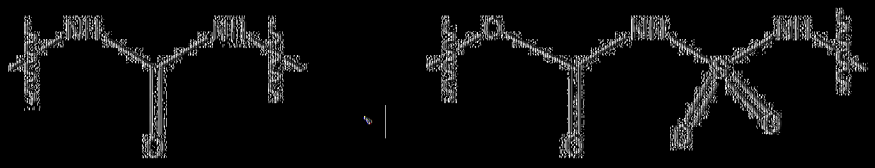
R_3選自由以下組成之群：$-(CH_2)_h-$；$-(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$、$-(CH_2)_k-$

(C_6-C_{14})芳基$-(CH_2)_l-$及$-(CH_2)_{m'}-(C_1-C_6)$雜芳基$-(CH_2)_{m''}-$；

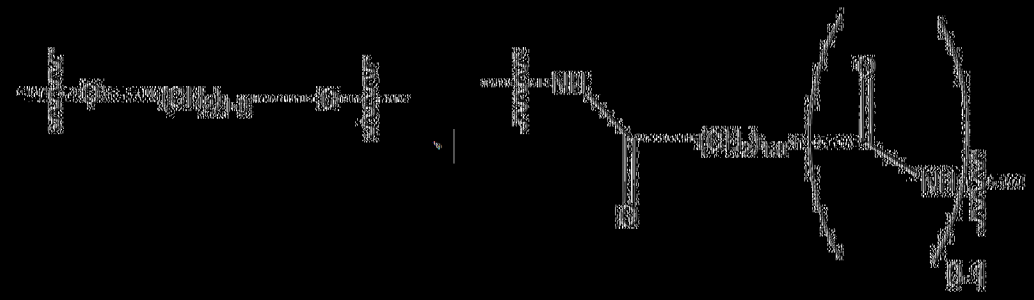
R_4為C_3-C_6環烷基、(C_6-C_{14})芳基或$(CH_2)_{n'}-(C_6-C_{14})$芳基$-(CH_2)_{n''}-$、$(CH_2)_{n'''}-Alk-(CH_2)_{n''''}-$，其中n'、n''、n'''及n''''獨立地選自1至8

R_5為C_3-C_6環烷基；

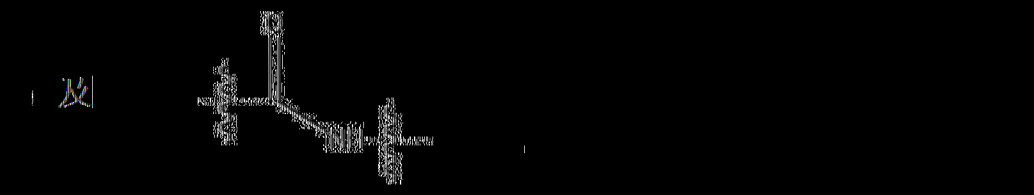
R_6選自由以下組成之群：$(CH_2)_z-$、



、



、

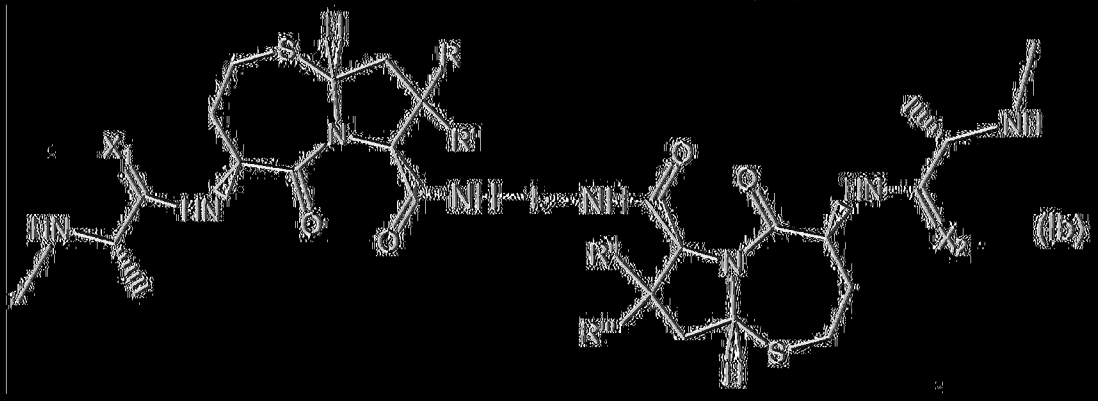


及

；

a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、k、l、m、m'、m''、n、p、q、r、s、t、u、v、x、y及z各自獨立地選自1至12。

[0070] 在另一態樣中，本發明係關於式(Ib)化合物：



(Ib)

；

或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

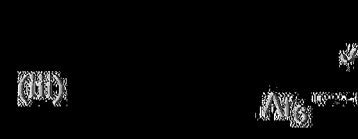
R、R'、R''及R'''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L為選自由以下組成之群之連接子：

(i) 

(ii) 

(iii) 

(iv) 

(v) 

(vi) 

(vii) 

(VIII) 

(IX) 

(X) 

(XI) 

(XII) 

其中：

Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}、Ar_{15}、Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}、Ar_{19}、Ar_{21}、Ar_{22}、Ar_{23}、Ar_{24}、Ar_{25}及Ar_{26}各自獨立地選自(C_6-C_{14})芳基；

Alk、Alk_2及Alk_3各自獨立地選自：



R_1為C_3-C_6環烷基或C_1-C_6雜環；

R_2選自由以下組成之群：$-(CH_2)_a-$、$-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$、$-(CH_2)_d-(C_6-C_{14})$芳基$-(CH_2)_e-$及$-(CH_2)_f-(C_1-C_6)$雜芳基$-(CH_2)_g-$；

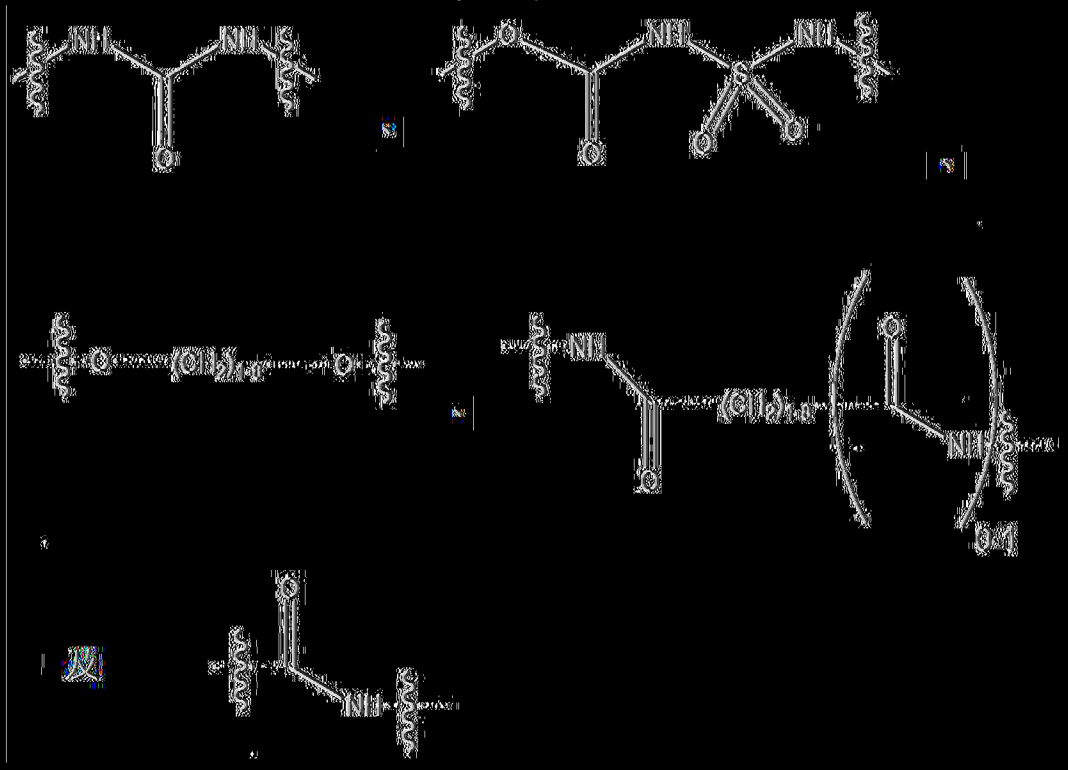
R_3選自由以下組成之群：$-(CH_2)_h-$；$-(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$、$-(CH_2)_k-$

(C_6-C_{14})芳基、$(CH_2)_l$、及$(CH_2)_{m'}-(C_1-C_6)$雜芳基$-(CH_2)_{m''}$；

R_4為C_3-C_6環烷基、(C_6-C_{14})芳基或$(CH_2)_{n'}-(C_6-C_{14})$芳基$-(CH_2)_{n''}$、$(CH_2)_{n'''}-Alk-(CH_2)_{n''''}$，其中n'、n''、n'''及n''''獨立地選自1至8

R_5為C_3-C_6環烷基；

R_6選自由以下組成之群：$(CH_2)_z$、



及

a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、k、l、m、m'、m''、n、p、q、r、s、t、u、v、x、y及z各自獨立地選自1至12。

[0071] 在各種實施例中，且除上述之外，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)及(III)之變數a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、k、l、m、m'、m''、n、p、q、r、s、t、u、v、x、y及z可各自獨立地選自1至8。

[0072] 在各種實施例中，R''及R'''中之至少一者為CH_3。較佳地，R''與R'各自為CH_3。

[0073] 最佳地，R、R'、R''及R'''中之每一者為CH_3。

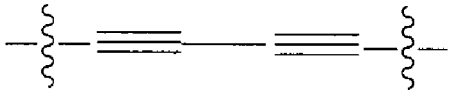
[0074] 在各種實施例中，X_1及X_2均為O。

【0075】 在各種實施例中，X_1及X_2均為S。

【0076】 在各種實施例中，X_1為O且X_2為S。

【0077】 在各種實施例中，X_1為S且X_2為O。

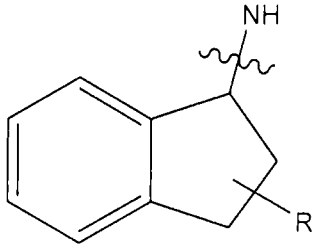
【0078】 在各種實施例中，Alk、Alk_2及Alk_3中之每一者較佳為：



。

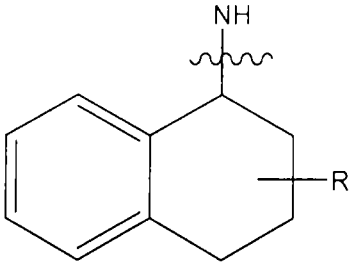
【0079】 在各種實施例中，Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{21}、Ar_{22}、Ar_{23}、Ar_{24}、Ar_{25}及Ar_{26}中之每一者可為C_6芳基。

【0080】 在各種實施例中，Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}、Ar_{15}、Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}及Ar_{19}中之每一者可為C_9芳基。在較佳實施例中，C_9芳基由以下表示：



【0081】 其中NH中之氮經由醯胺鍵連接至一或多個化合物雙環系統，且R指示連接至連接子。

【0082】 在各種實施例中，Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}及Ar_{19}中之每一者為C_{10}芳基。在較佳實施例中，C_{10}芳基由以下表示：



其中NH中之氮經由醯胺鍵連接至一或多個化合物雙環系統，且R指

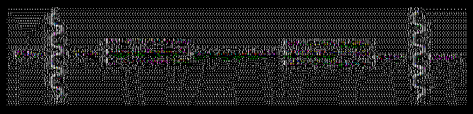
示連接至連接子。

在各種實施例中，連接子具有式(i)：



Ar_1及Ar_2中之每一者可獨立地選自C_6-C_9芳基

較佳地，關於式(i)，Ar_1為C_6芳基。Alk為：



Ar_2為C_6芳基，m為1，n為1，p為1且q為1。在一個實施例中，X_1為S且X_2為S。在一個實施例中，X_1為S且X_2為O。

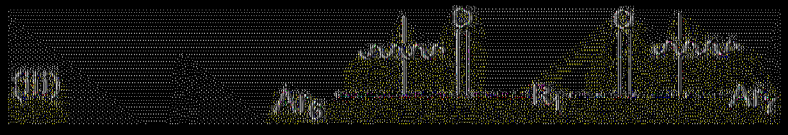
[0083] 在各種實施例中，連接子具有式(ii)：



Ar_3、Ar_2及Ar_5中之每一者可獨立地選自C_6-C_9芳基。

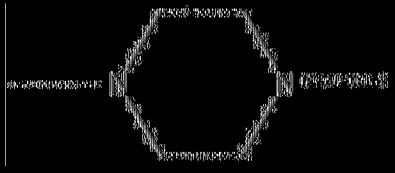
[0084] 較佳地，關於式(ii)，Ar_3為C_6芳基，Ar_4為C_6芳基，r為1，Ar_4為C_6芳基，s為1且Ar_5為C_6芳基。在一個實施例中，X_1為O且X_2為O。在一個實施例中，X_1為S且X_2為S。

[0085] 在各種實施例中，連接子具有式(iii)：

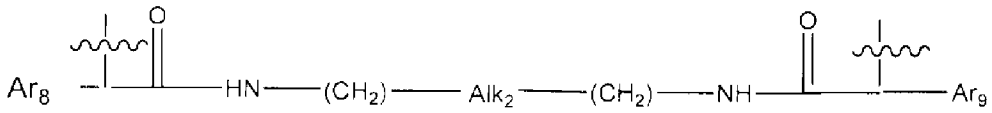


其中Ar_6及Ar_7各自獨立地為C_6-C_9芳基，最佳各自為C_6芳基；

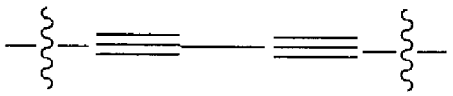
其中R_1較佳為C_1-C_6雜環(例如C_4雜環)，最佳為：



在各種實施例中，連接子具有式(iv)：

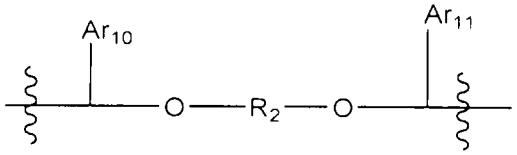
(iv) 

較佳地，關於式(iv)，Ar_8為C_{6-9}芳基，更佳為C_6芳基，且Alk_2為：



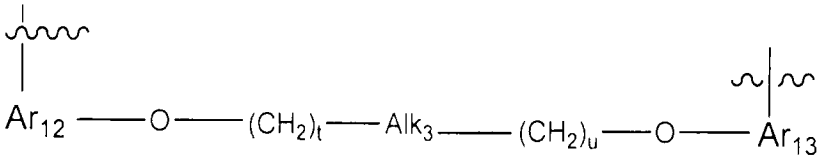
且Ar_9為C_6芳基；C_{6-9}芳基，更佳為C_6芳基。

【0086】 在各種實施例中，連接子具有式(v)：

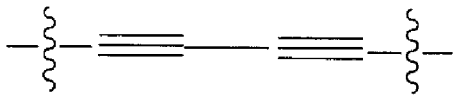
(v) 

較佳地，關於式(v)，Ar_{10}為C_{6-9}芳基，更佳地C_6芳基，Ar_{11}較佳為C_{6-9}芳基，更佳地C_6芳基且R_2選自-(CH_2)-C_{6-9}芳基-(CH_2)-，(更佳地-(CH_2)-C_6芳基-(CH_2)-)，-$(CH_2)_{1-8}$- (更佳地-$(CH_2)_4$-，-$(CH_2)_3$-或-$(CH_2)_6$-)及-$(CH_2)_{2-6}$-O-$(CH_2)_{2-6}$ - (更佳地-$(CH_2)_{2-4}$-O-$(CH_2)_{2-4}$)。在一個實施例中，R_2為-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-。當R_2為雜芳基時，其較佳為C_2雜芳基。

【0087】 在各種實施例中，連接子具有式(vi)：

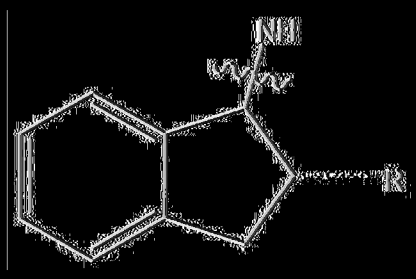
(vi) 

較佳地，關於式(vi)，Ar_{12}為C_{6-9}芳基，t為1-4 (更佳地t為1)，Alk_3為：



，

u為1-4 (更佳地u為1)且Ar_{13}為C_{6-9}芳基。最佳地，Ar_{12}及Ar_{13}各自為C_9芳基，且最佳地，C_9芳基如下表示：



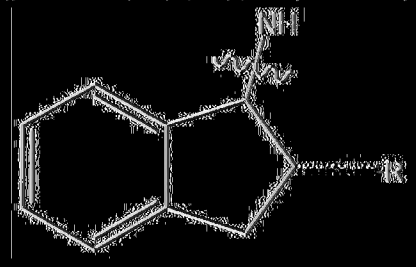
其中NH中之氮經由醯胺鍵連接至一或多個化合物雙環系統，且R指示連接至連接子。

[0088] 在各種實施例中，連接子具有式(vii)：



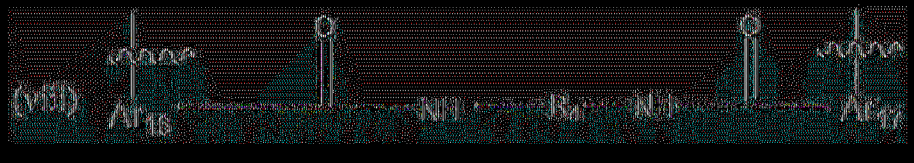
較佳地，關於式(vii)，Ar_{14}為C_{6-9}芳基(更佳地C_9芳基)，R_3選自由以下組成之群：$(CH_2)_{1-12}$(例如$(CH_2)_{4-6}$)；$-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{1-6}-$(例如$-(CH_2)_{2-4}-O-(CH_2)_{2-4}-$)，且$Ar_{15}$為$C_9$芳基。更佳地，關於式(vii)，$Ar_{14}$為$C_9$芳基，$R_3$選自由以下組成之群：$-(CH_2)_{4-12}-$，$-(CH_2)_{2-4}-O-(CH_2)_{2-4}-$，

在較佳實施例中，Ar_{14}及Ar_{15}各自為如下之C_9芳基：

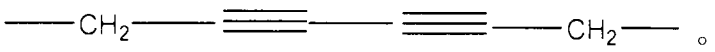


其中NH中之氮經由醯胺鍵連接至一或多個化合物雙環系統，且R指示連接至連接子。

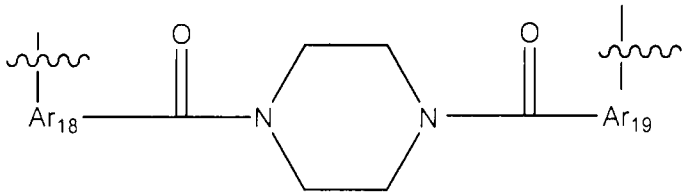
[0089] 在各種實施例中，連接子具有式(viii)：



較佳地，Ar_{16}為C_{6-10}芳基，更佳地C_9芳基或C_{10}芳基，R_4選自由C_3-C_6環烷基或(C_6-C_{14})芳基組成之群且Ar_{17}為C_{6-10}芳基，更佳地C_9芳基或C_{10}芳基。更佳地，R_4為C_6環烷基，C_6芳基，$-CH_2-C_6$芳基$-CH_2$或

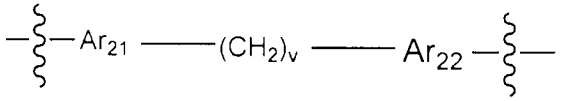


【0090】 在各種實施例中，連接子具有式(ix)：

(ix) 

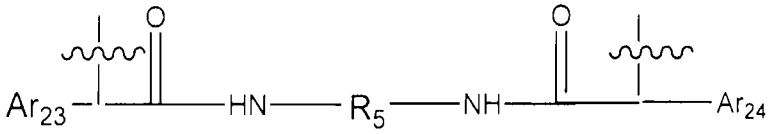
較佳地，Ar_{18}為C_{6-10}芳基，更佳地C_9芳基或C_{10}芳基且Ar_{19}為C_{6-10}芳基，更佳地C_9芳基或C_{10}芳基。

【0091】 在各種實施例中，連接子具有式(x)：

(X) 

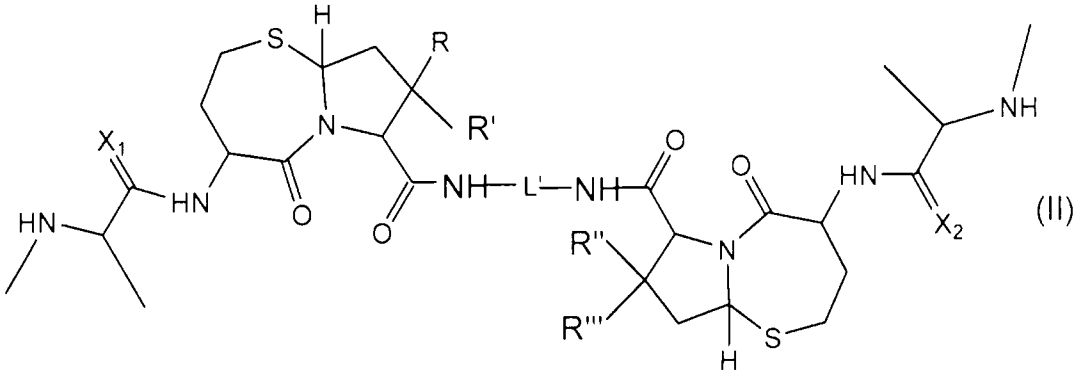
較佳地，A_{21}及A_{22}獨立地選自C_{6-9}芳基，且v在1至6範圍內。更佳地，在一個實施例中，Ar_{21}為C_6芳基，v為1且Ar_{22}為C_6芳基。更佳地，在一個實施例中，Ar_{21}為C_6芳基，v為2且Ar_{22}為C_6芳基。

【0092】 在各種實施例中，連接子具有式(xi)：

(xi) 

較佳地，Ar_{23}為C_{6-9}芳基，更佳為C_6芳基，R_5為C_3-C_6環烷基且Ar_{24}較佳為C_{6-9}芳基，更佳為C_6芳基。最佳地，R_5為C_6環烷基。

【0093】 在另一態樣中，本發明提供一種式(II)化合物：



(II)

其中

R、R'、R''及R'''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L'為下式之連接子：



；

其中：

Ar_{27}及Ar_{28}各自獨立地選自C_6-C_{14}芳基，

R_7選自由以下組成之群：



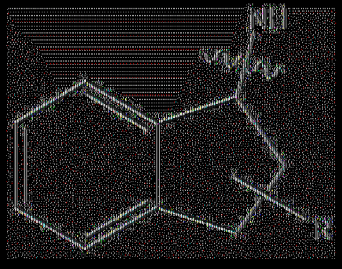
、C_6芳基及-$(CH_2)_{4-15}$-（更佳地，-$(CH_2)_{6-10}$-）；及

a'及b'獨立地選自0至6。

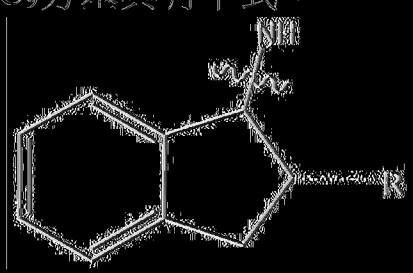
〔0094〕在各種實施例中，R、R'、R''及R'''各自為CH_3。

〔0095〕在各種實施例中，X_1及X_2各自為O；

在各種實施例中，Ar_{27}及Ar_{28}各自選自C_6-C_{10}芳基，且各自更佳為C_9芳基。在各種實施例中，C_9芳基可由下式表示：

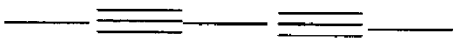


其中NH中之氮經由醯胺鍵連接至一或多個化合物雙環系統，且R指示連接至連接子。最佳地，C_9芳基具有下式：

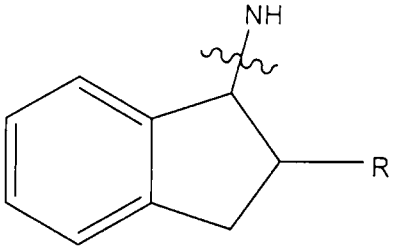


在一個實施例中，R、R'、R''及R'''各自為CH_3，X_1及X_2各自為O；

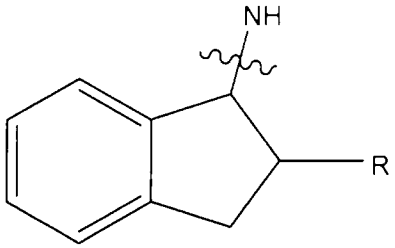
a'為1，b'為1，R_7為：

；及

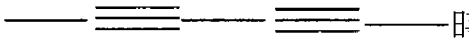
Ar_{27}及Ar_{28}各自具有下式：



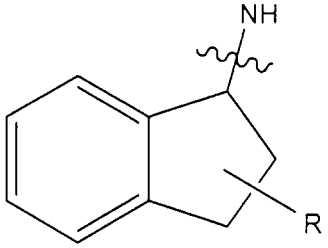
在一個實施例中，本發明提供一種式(II)化合物，其限制條件為在R、R'、R''及R'''各自為CH_3，X_1及X_2各自為O，Ar_{27}及Ar_{28}各自具有下式：



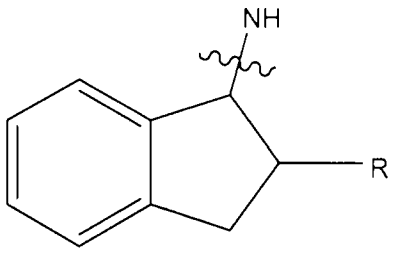
且a'為1，且b'為1，R_7不為：

時；

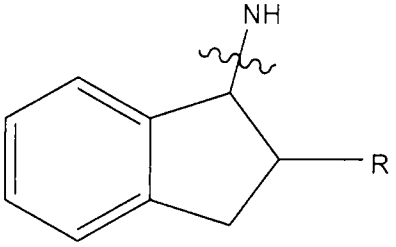
在各種實施例中，涵蓋式(II)化合物，其中a'為0，b'為0且R_7為-$(CH_2)_{6-15}$-，(更佳-$(CH_2)_{6-10}$-)，R、R'、R''及R'''各自為CH_3，X_1及X_2各自為O，且Ar_{27}及Ar_{28}各自為C_9芳基。較佳地，C_9芳基由下式表示：



其中NH中之氮經由醯胺鍵連接至一或多個化合物雙環系統，且R指示連接至連接子。最佳地，C_9芳基具有下式：

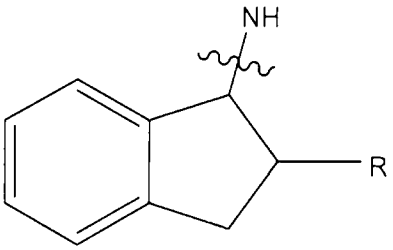


在一個實施例中，本發明提供一種式(II)化合物，其中a'為0，b'為0，R_7為-$(CH_2)_6$-，R、R'、R''及R'''各自為CH_3，X_1及X_2各自為O，且Ar_{27}及Ar_{28}各自為由下式表示之C_9芳基：



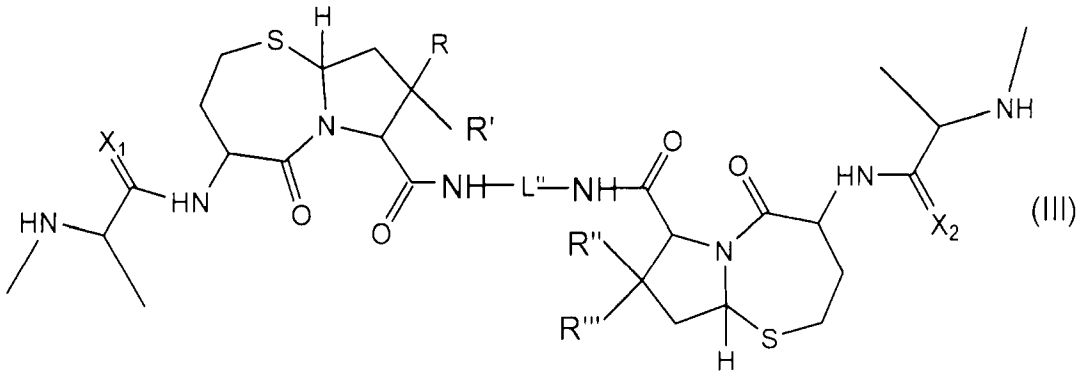
其中NH中之氮經由醯胺鍵連接至一或多個化合物雙環系統，且R指示連接至連接子。

【0096】在一個態樣中，本發明提供一種式(II)化合物，其限制條件為在R、R'、R''及R'''各自為CH_3，X_1及X_2各自為O，Ar_{27}及Ar_{28}各自具有下式：



且a'為0，b'為0，R_7不為-$(CH_2)_6$-時：

在另一態樣中，本發明提供一種具有根據式(III)之結構之化合物：



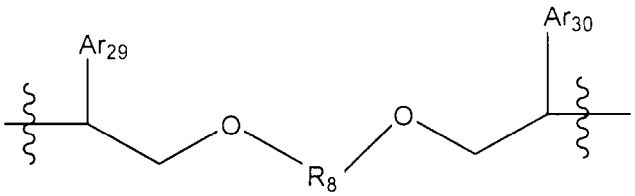
(III)

其中

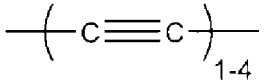
R、R'、R''及R'''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L''為下式之連接子：

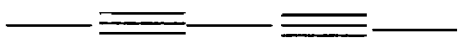


其中Ar_{29}及Ar_{30}獨立地選自C_6-C_{10}芳基且R_8選自由以下組成之群：



、-$(CH_2)_{6-15}$-,'-及-$(CH_2)_{d'}$-(C_6-C_{10})芳 基-$(CH_2)_{e'}$-；其中d'及e'獨立地選自且在1至6範圍內。

【0097】 在式(III)化合物之一個實施例中，R、R'、R''及R'''各自為CH_3；X_1及X_2各自為O，Ar_{29}及Ar_{30}各自為C_6芳基，且R_8為：



【0098】 在式(III)化合物之一個實施例中，R、R'、R''及R'''各自為CH_3；X_1及X_2各自為O，Ar_{29}及Ar_{30}各自為C_6芳基，且R_8為-$(CH_2)_{'}$-(C_6)芳基-$(CH_2)_{'}$-。

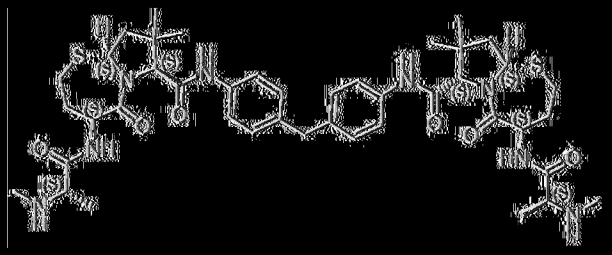
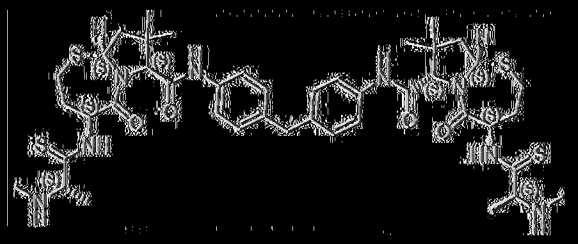
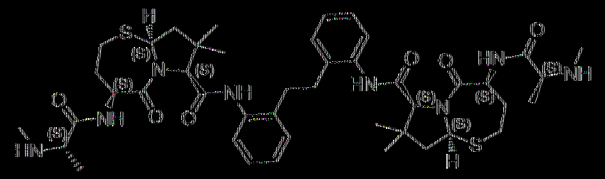
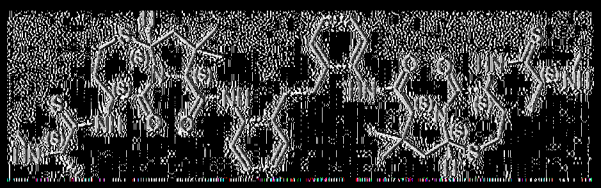
【0099】 在式(III)化合物之一個實施例中，R、R'、R''及R'''各自為CH_3；X_1及X_2各自為O，Ar_{29}及Ar_{30}各自為C_6芳基，且R_8為-$(CH_2)_6$-。

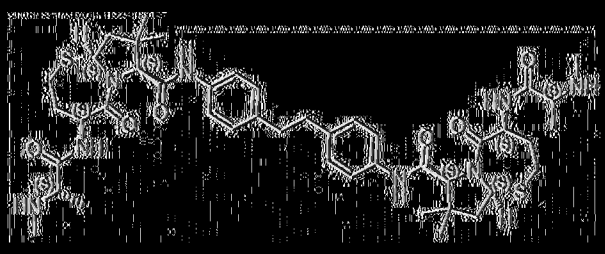
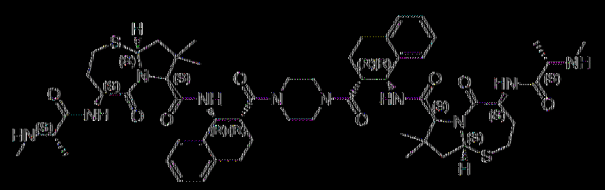
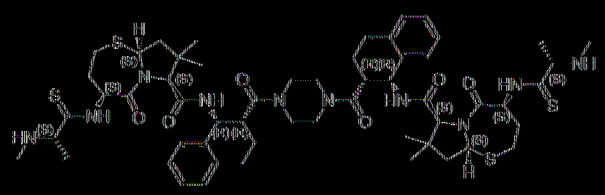
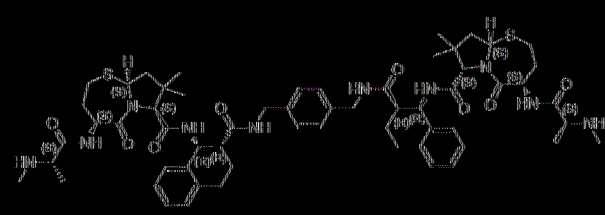
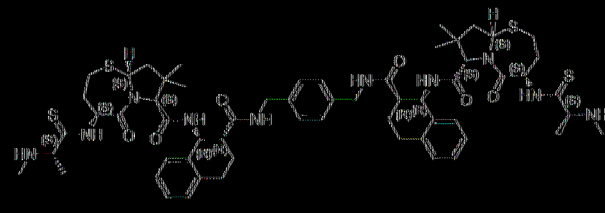
【0100】 在上述式(II)及(III)中，芳基中之任一者可視情況經以下但

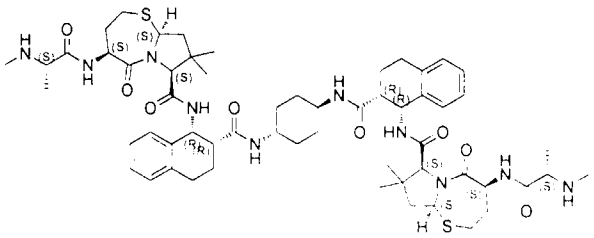
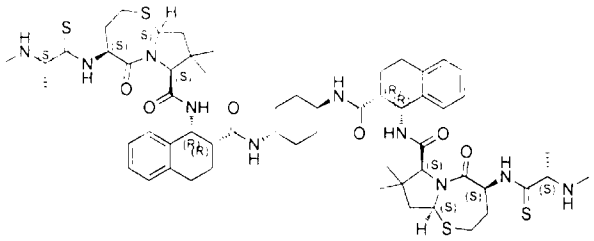
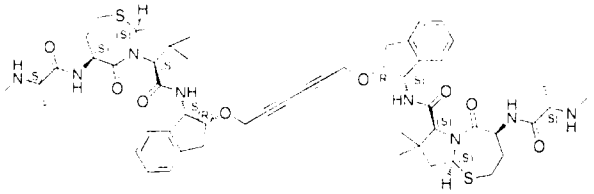
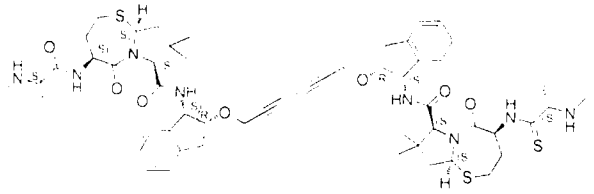
不限於中之任一者取代：(C1-C6)烷基、(C1-C6)烷氧基、鹵基、側氧基、鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、鹵烷氧基、二鹵烷氧基、三鹵烷氧基、羥基、胺基及醯胺。另外，式(I)、(Ia)及(Ib)中之芳基中之任一者亦可視情況經以上取代。

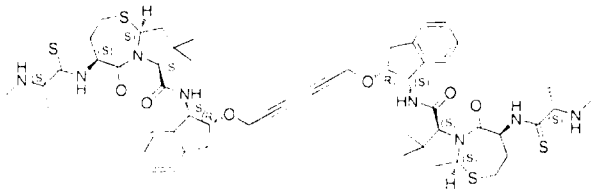
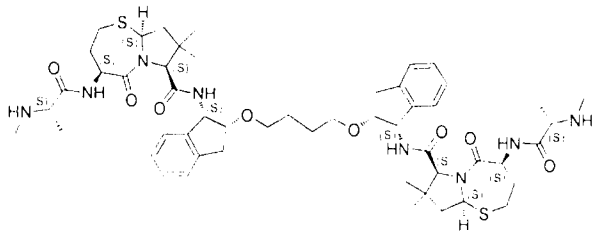
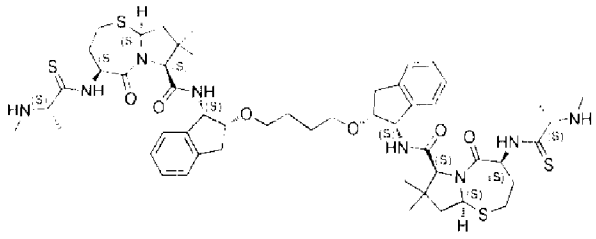
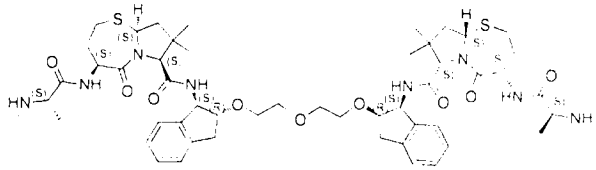
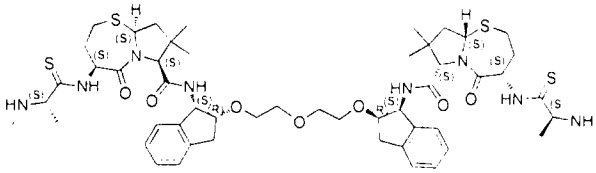
[0101] 本發明所涵蓋之例示性化合物包括但不限於以下表1中之彼等化合物：

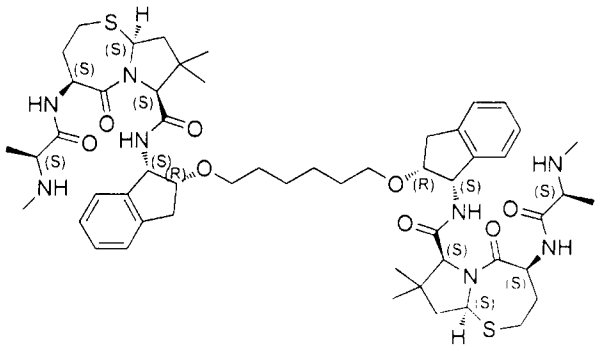
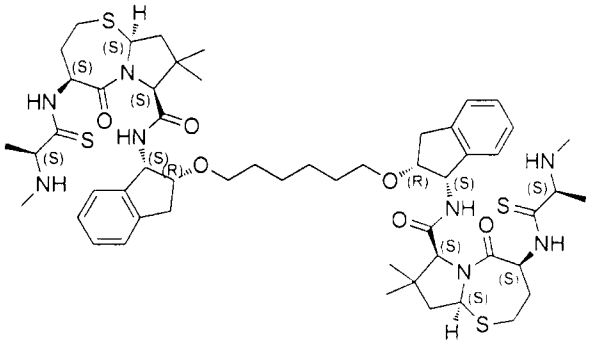
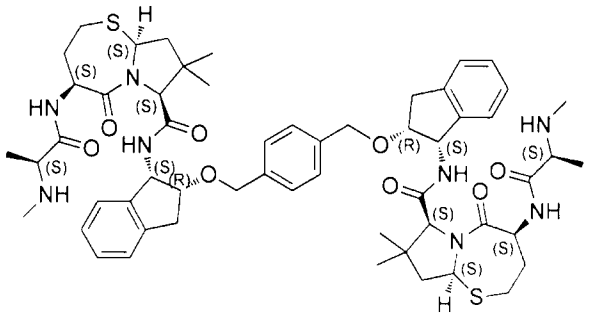
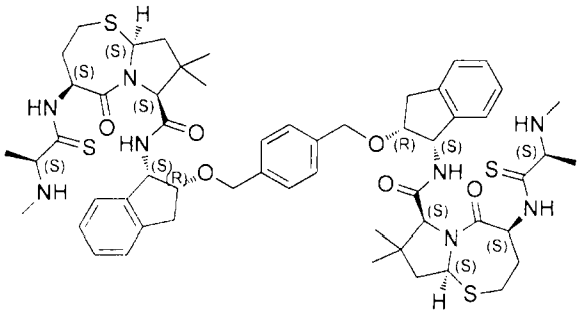
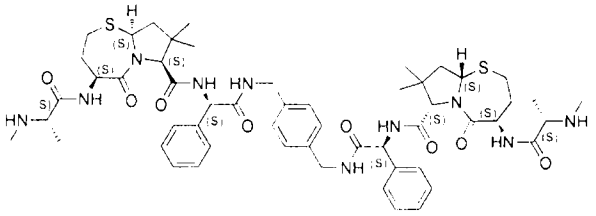
表1

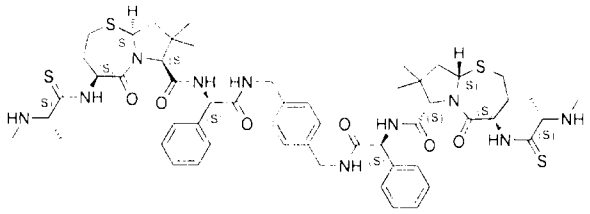
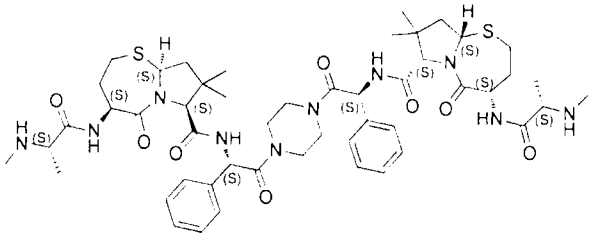
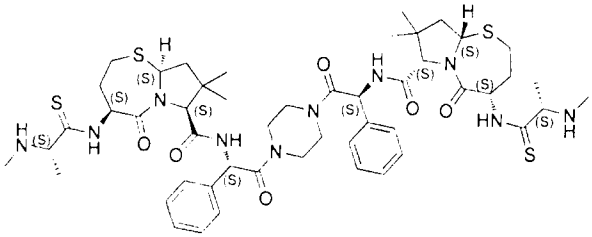
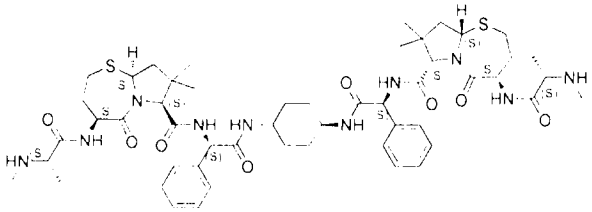
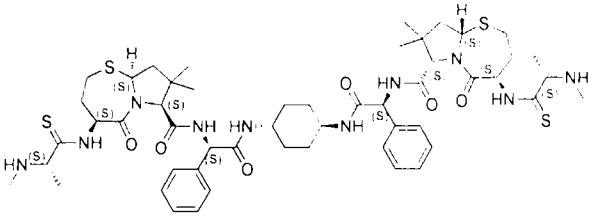
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
1		(1S,1'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' (甲基雙(4,1 伸苯基))雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基)內醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并[2,1 b][1,3]噻氮平 7 甲醯胺)
2		(1S,1'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' (甲基雙(4,1 伸苯基))雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基)內硫醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并[2,1 b][1,3]噻氮平 7 甲醯胺)
3		(1S,1'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' (乙烷 1,2 二基雙(2,1 伸苯基))雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基)內醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并[2,1 b][1,3]噻氮平 7 甲醯胺)
4		(1S,1'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' (乙烷 1,2 二基雙(2,1 伸苯基))雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基)內硫醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并[2,1 b][1,3]噻氮平 7 甲醯胺)

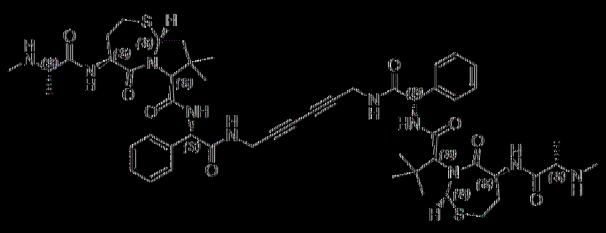
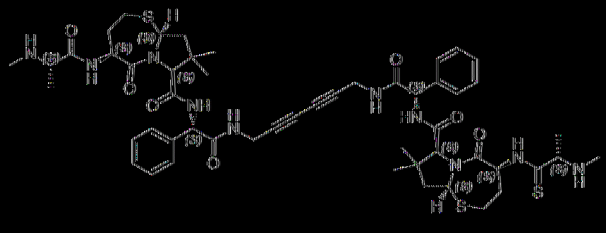
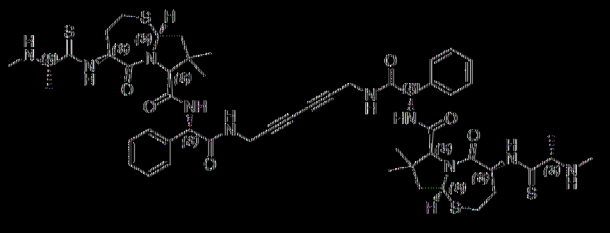
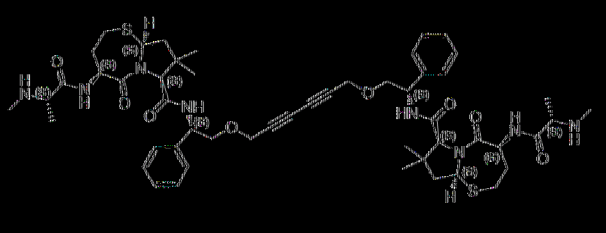
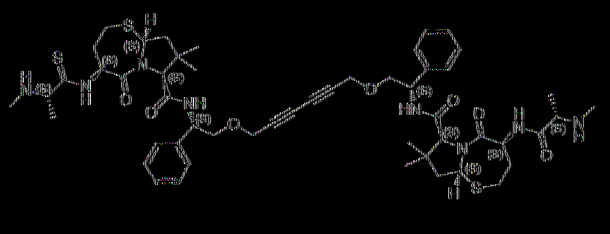
5		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S) -N,N' -(乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)-內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
6		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S) -N,N' -(乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)-內硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
7		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S) -N,N' -((1R,1'R,2R,2'R) -(哌嗪-1,4-二基雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)-內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
8		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S) -N,N' -((1R,1'R,2R,2'R) -(哌嗪-1,4-二基雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)-內硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
9		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S) -N,N' -((1R,1'R,2R,2'R) -(((1,4-伸苯基雙(甲亞基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)-內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
10		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S) -N,N' -((1R,1'R,2R,2'R) -(((1,4-伸苯基雙(甲亞基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)-內硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)

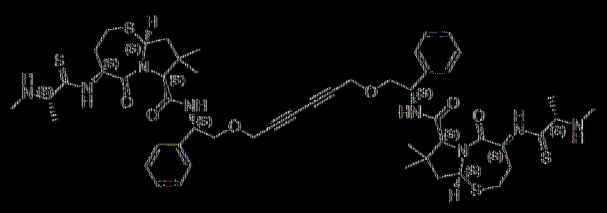
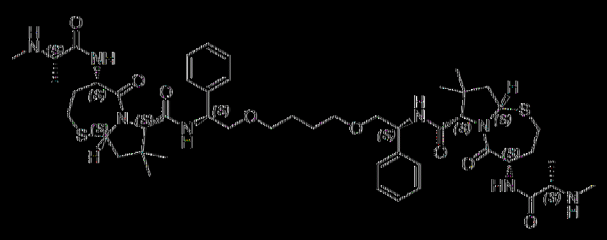
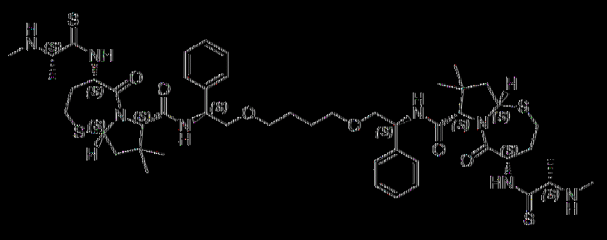
11		(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-1,2,3,4-四氫萘-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
12		(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-1,2,3,4-四氫萘-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
13		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
14		(4S,7S,9aS)-N-((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺

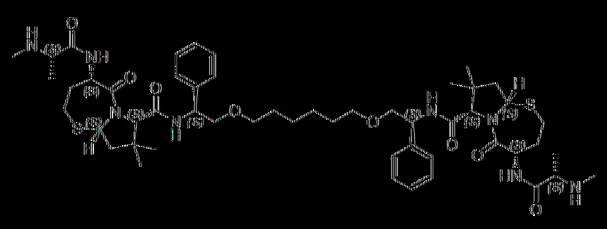
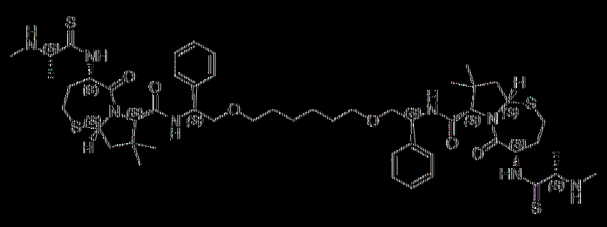
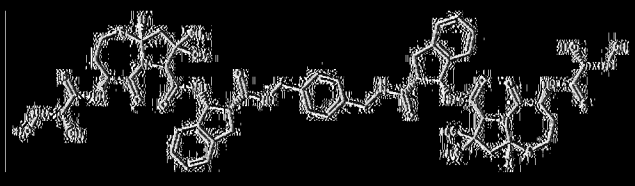
15		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
16		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
17		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
18		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
19		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)

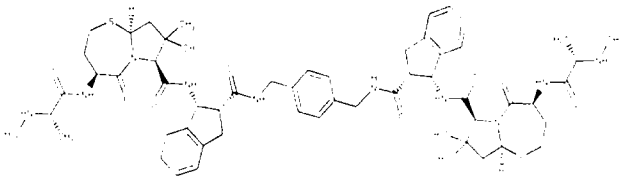
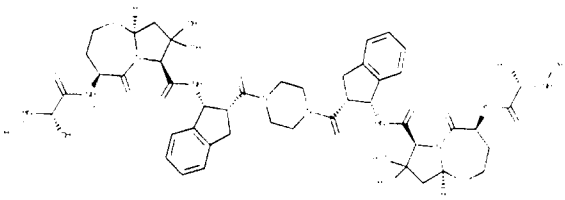
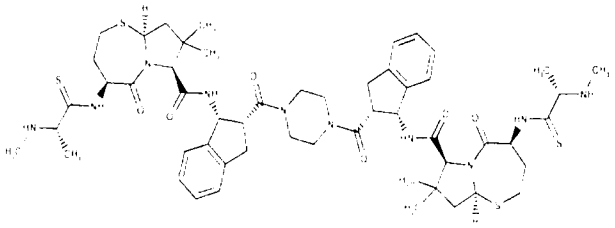
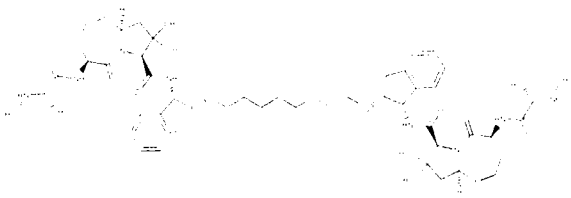
20		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
21		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
22		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
23		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
24		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)

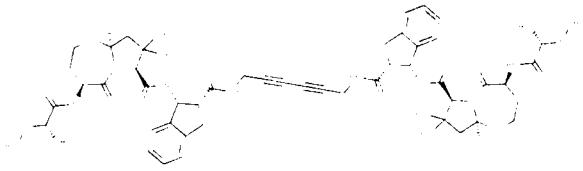
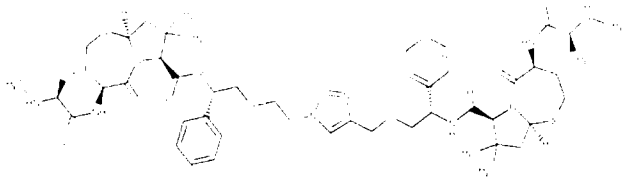
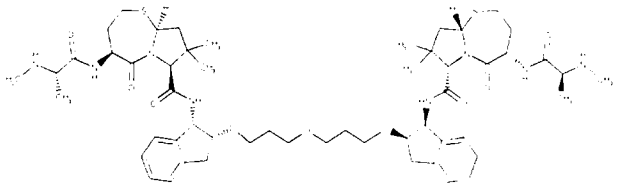
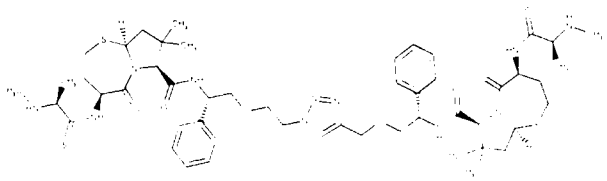
25		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
26		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
27		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
28		(2S)-N-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-{[(S)-苯基({[(1rs,4rs)-4-[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙醯胺基]環己基]胺甲醯基})甲基]胺甲醯基}-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基]-2-(甲基胺基)丙醯胺
29		(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基-N-[(1rs,4rs)-4-[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙醯胺基]環己基]乙醯胺

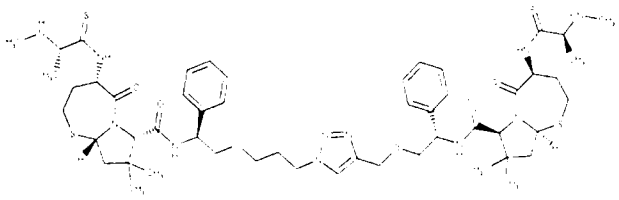
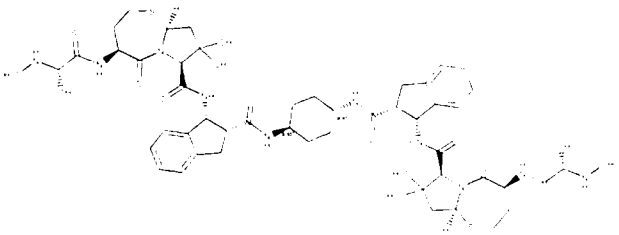
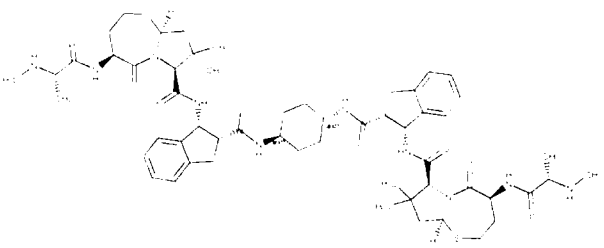
30		(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N'-((1S,1'S) (1,2,4-三唑-1,6-二基雙(亞甲烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
31		(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)-1,2,4-三唑-1-基)胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內次硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺
32		(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N'-((1S,1'S) (1,2,4-三唑-1,6-二基雙(亞甲烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內次硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
33		(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N'-((1S,1'S) (1,2,4-三唑-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
34		(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺基)-2-苯基乙氧基)-1,2,4-三唑-1-基)氧基)-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內次硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-

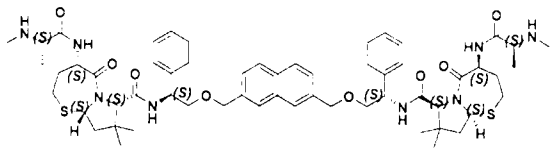
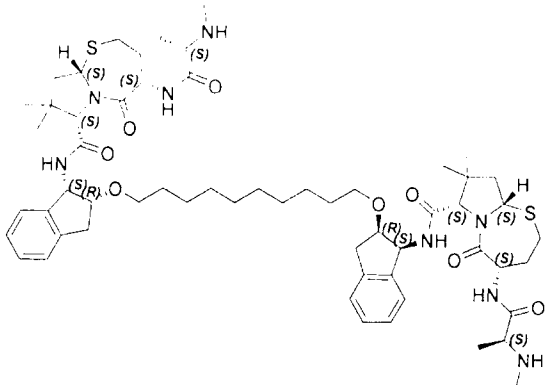
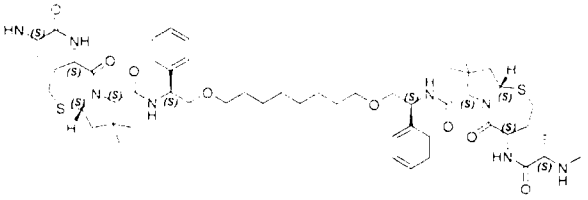
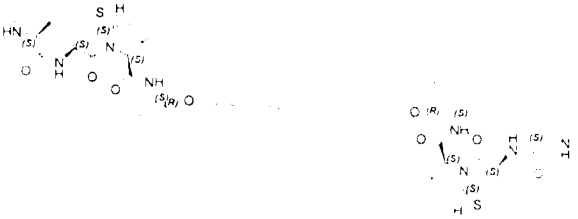
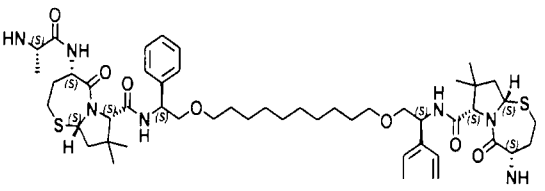
		b ||1,3 |噻氮呯 7 甲醯胺
35		(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S) (1 2,4 炔 1,6 二基雙(氧基))雙(1 苯基乙烷 2,1 二基))雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基)內烷硫醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并|2,1 b ||1,3 |噻氮呯 7 甲醯胺)
36		(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S) (丁烷 1,4 二基雙(氧基))雙(1 苯基乙烷 2,1 二基))雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基)內醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并|2,1 b ||1,3 |噻氮呯 7 甲醯胺)
37		(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S) (丁烷 1,4 二基雙(氧基))雙(1 苯基乙烷 2,1 二基))雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基)內烷硫醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并|2,1 b ||1,3 |噻氮呯 7 甲醯胺)
38		(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S) ((氧基雙(乙烷 2,1 二基))雙(氧基))雙(1 苯基乙烷 2,1 二基))雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基)內醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并|2,1 b ||1,3 |噻氮呯 7 甲醯胺)
39		(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S) ((氧基雙(乙烷 2,1 二基))雙(氧基))雙(1 苯基乙烷 2,1 二基))雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基)內烷硫醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并|2,1 b ||1,3 |噻氮呯 7 甲醯胺)

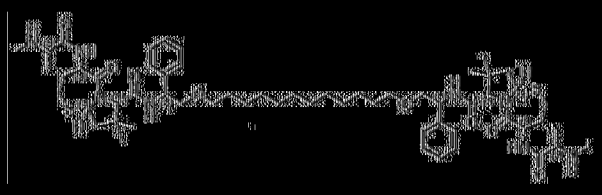
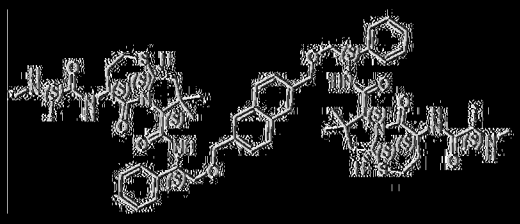
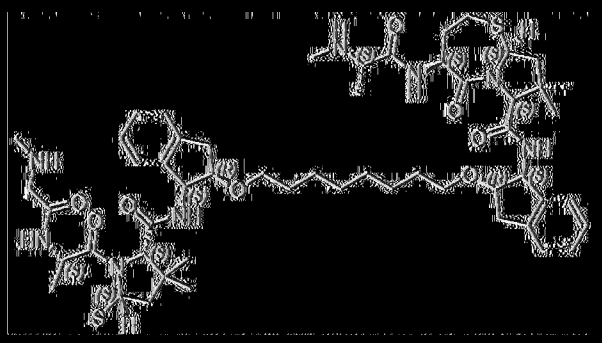
40		(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N'-((1S,1'S)-(1,6-己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)
41		(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N'-((1S,1'S)-(1,6-己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)
42		(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)
43		(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)
44		(4S,7'S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-({[4-({[(1R,2R)-1-[(4S,7'S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)-3-甲基丁醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]胺甲醯基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)-3-甲基丁醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺

45		(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-({[4-({[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]甲醯胺基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
46		(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-{4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-羰基]哌嗪-1-羰基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
47		(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-{4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-羰基]哌嗪-1-羰基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
48		(4S,7S,9aS)-N-[(1S,2R)-2-[(8-{[(1S,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]氧基}辛基)氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-

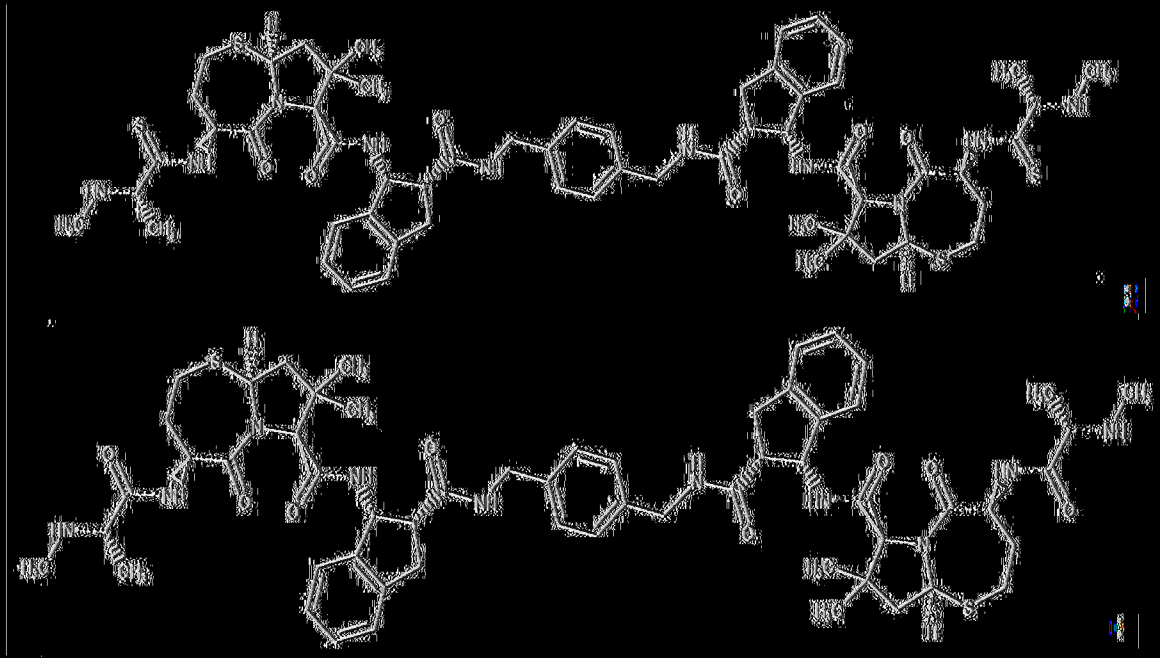
		4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
49		(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-[(6-{[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]甲醯胺基}己-2,4-二炔-1-基)胺甲醯基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
50		(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[2-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙氧基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基]-1-苯基乙基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
51		(4S,7S,9aS)-N-[(1S,2R)-2-[3-(3-{[(1S,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]氧基}丙氧基)丙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
52		(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[2-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-

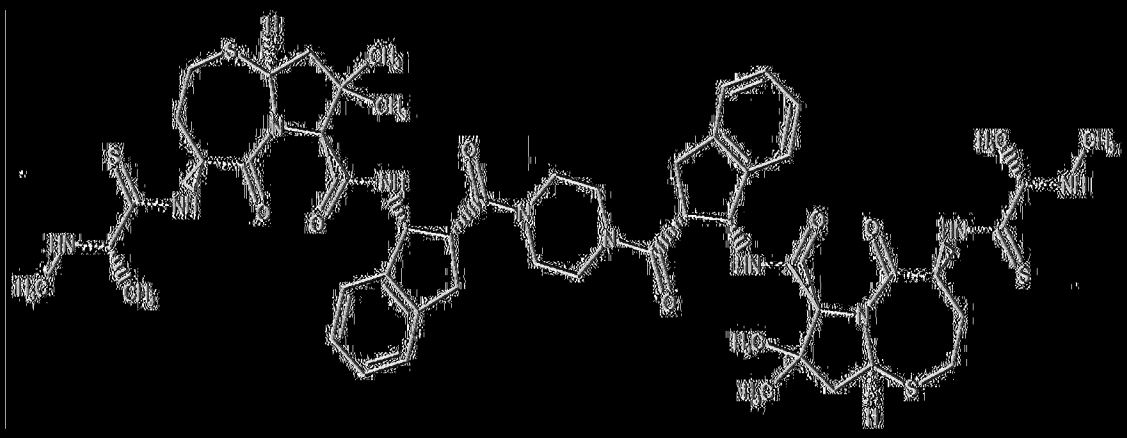
		b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙氧基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基]-1-苯基乙基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
53		(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[3-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙氧基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基]-1-苯基乙基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
54		(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
55		(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺

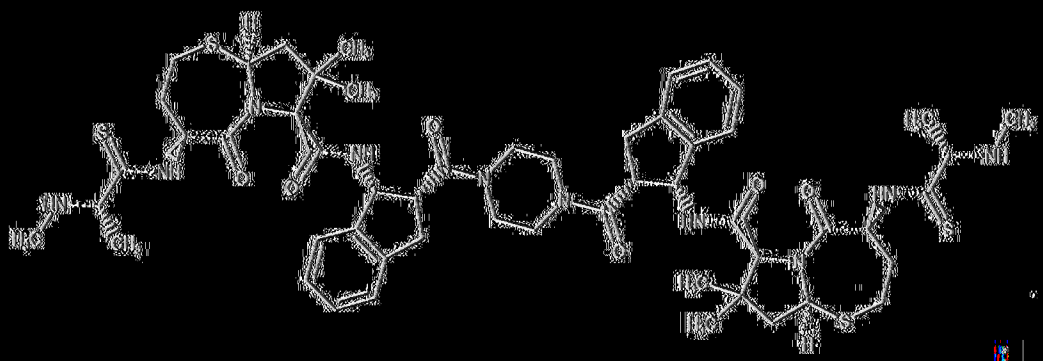
56		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((萘-2,7-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
57		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
58		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
59		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
60		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)

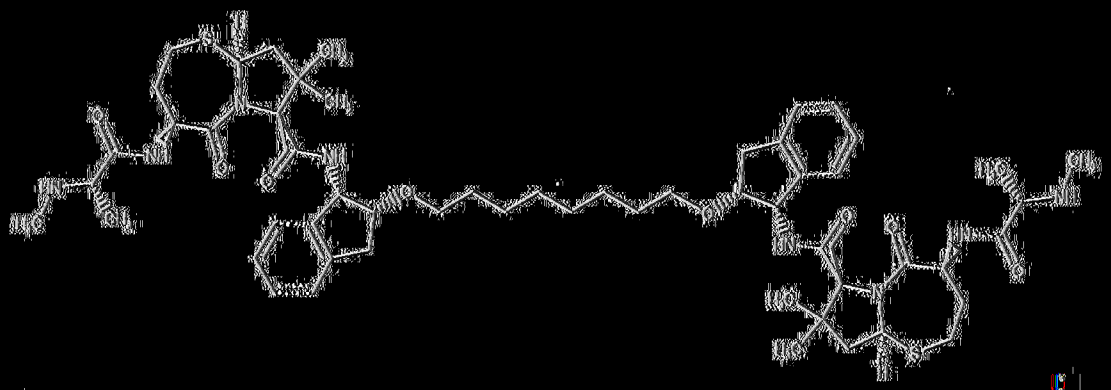
61		(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N'-((1S,1'S)-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)
62		4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N'-((1S,1'S)-((萘-2,6-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)
63		(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)

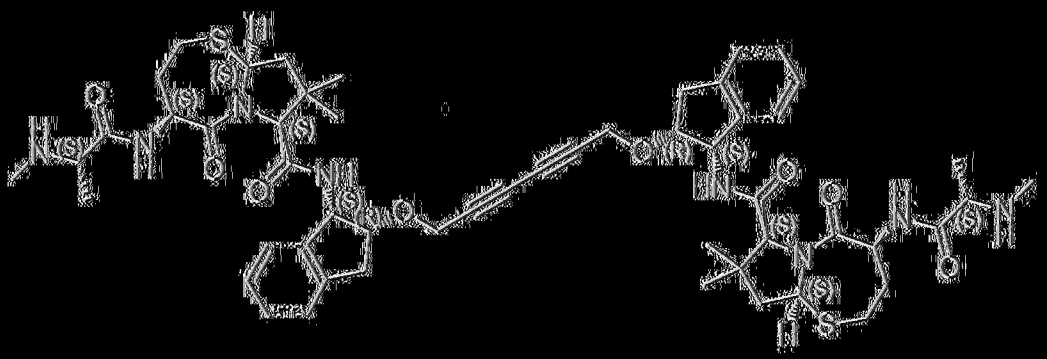
[0102] 在一個態樣中，本發明係關於選自由以下組成之群的化合物：

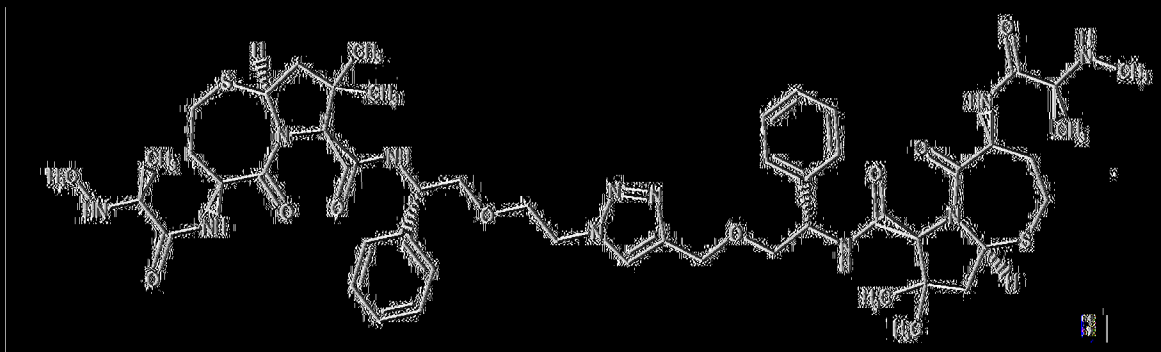


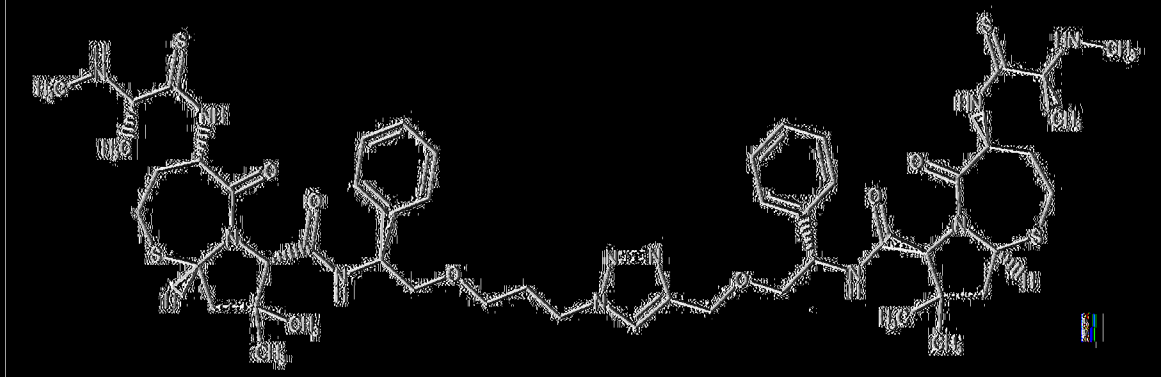


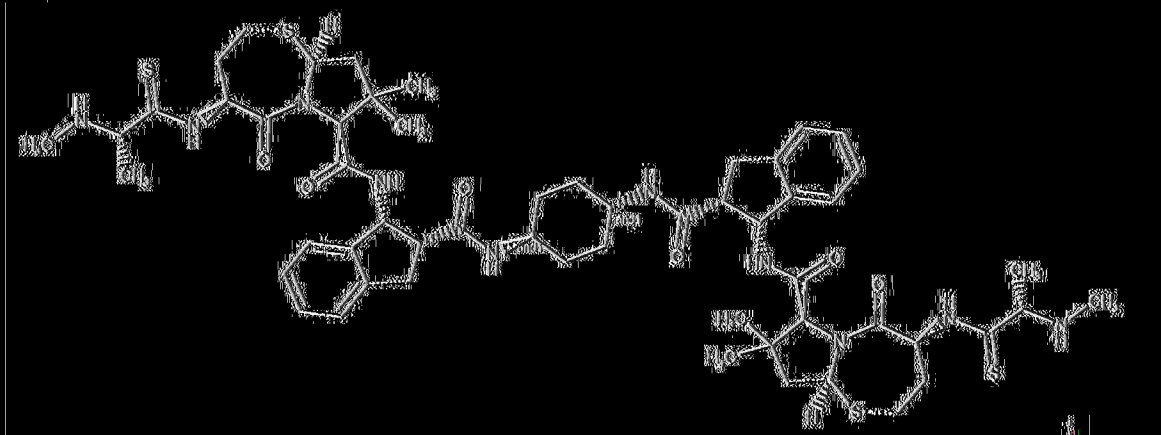


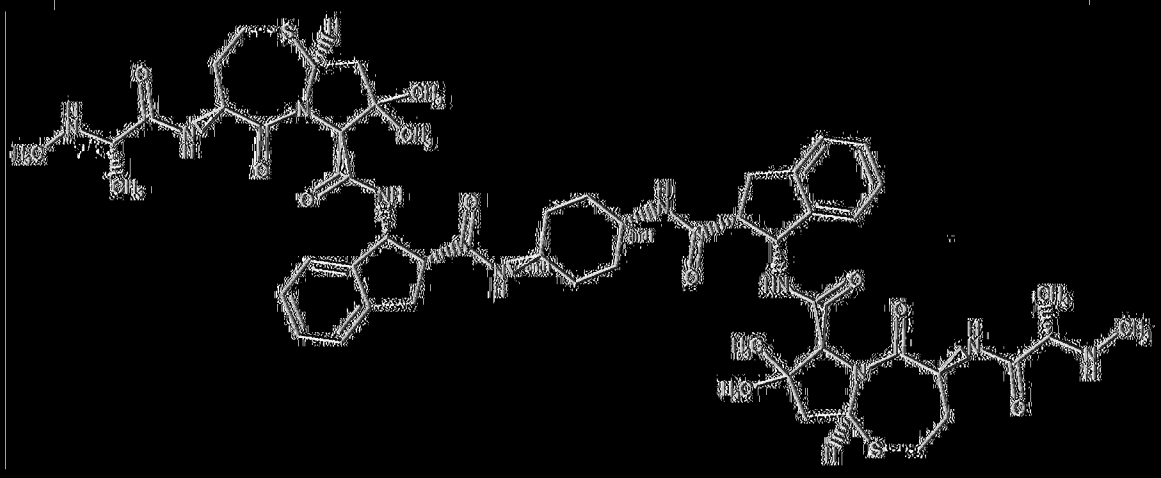






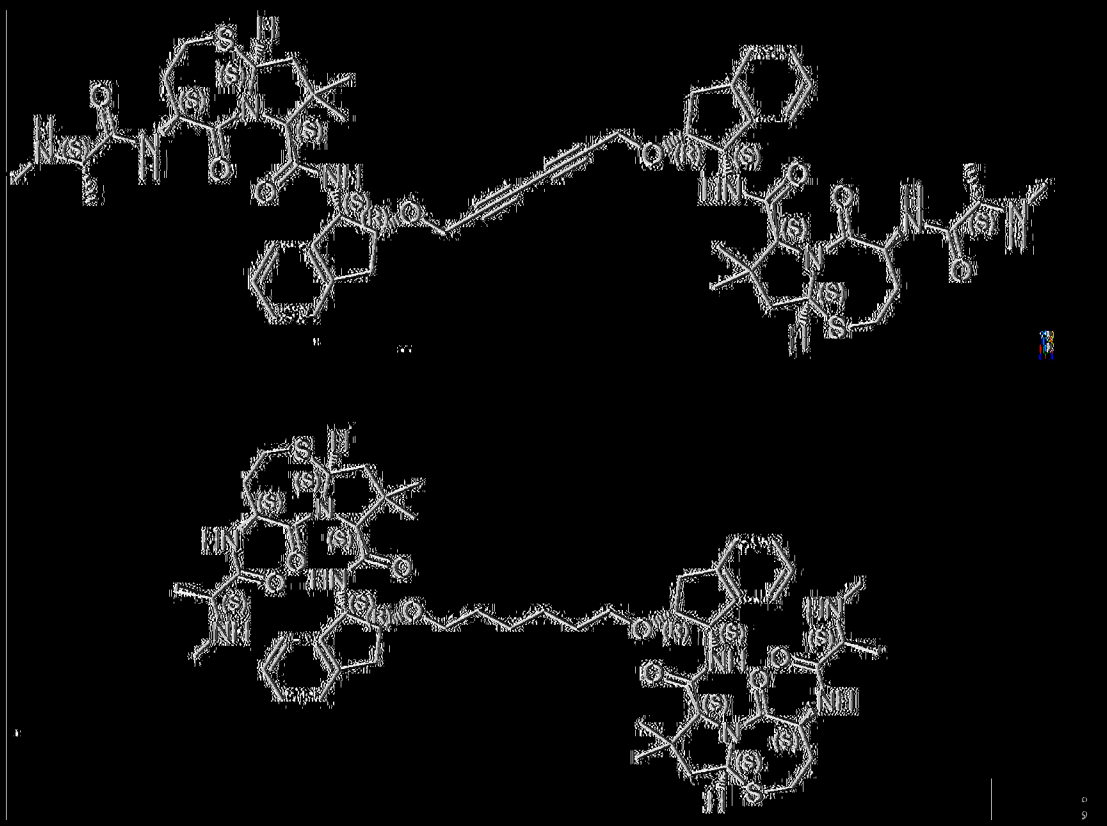






；及其醫藥學上可接受之鹽。

[0103] 在一個態樣中，本發明提供一種選自由以下組成之群的化合物：

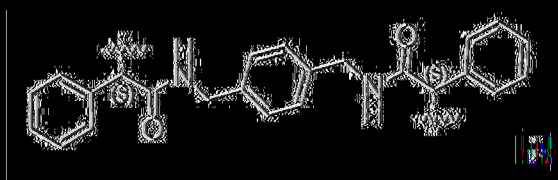


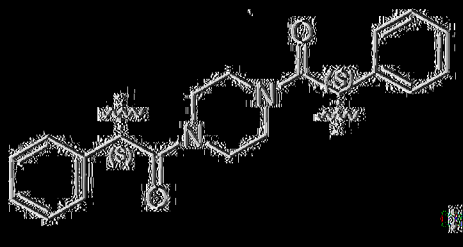
；

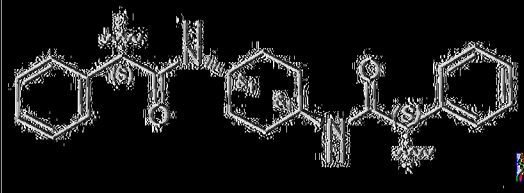
及其醫藥學上可接受之鹽。

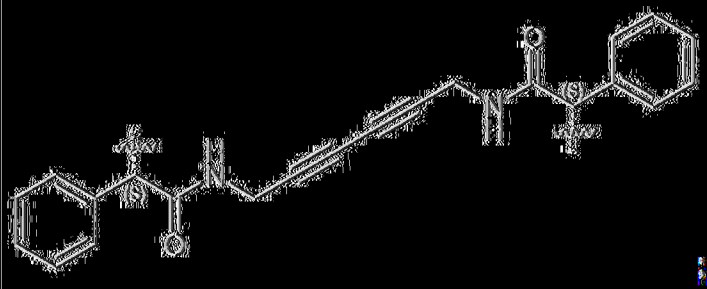
[0104] 就本文所闡述之所有化合物1-63而言，醫藥學上可接受之鹽亦在本發明之範疇內。最佳地，化合物1-63中之每一者可一般以鹽酸鹽(亦即HCl鹽)形式存在，例如更特定言之二鹽酸鹽(2 HCl)鹽。作為單一物種存在之化合物1-63中之任一者，包括其醫藥學上可接受之鹽，以及呈游離鹼形式之此等化合物中之任一者亦在本發明之範疇內。

[0105] 可根據本發明使用之連接子(L)之特定實例包括選自由以下組成之群的後等連接子(L)：

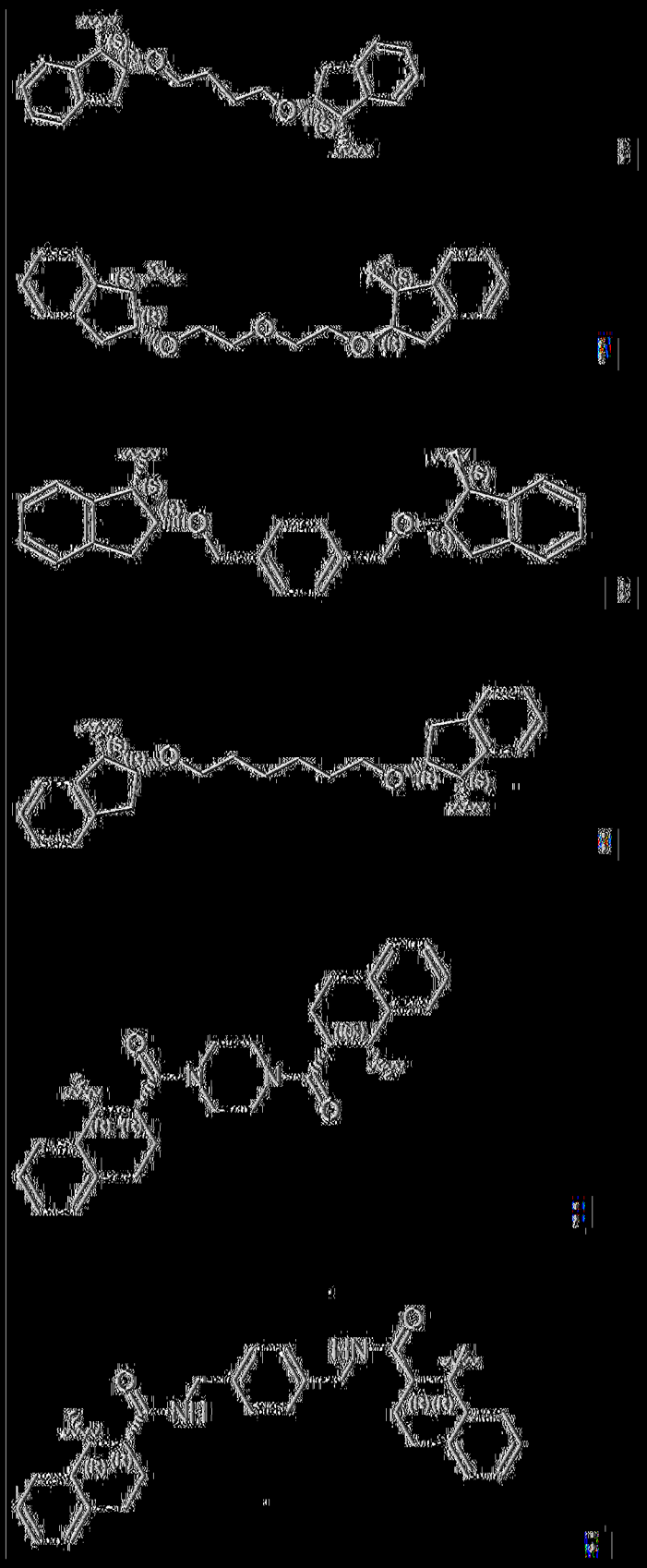


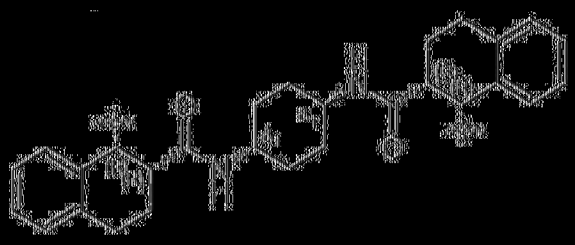








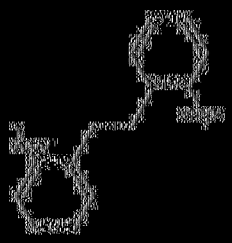




；



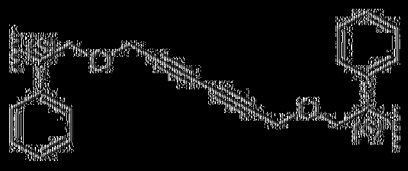
；



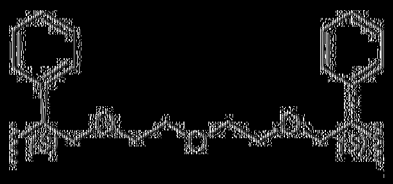
；



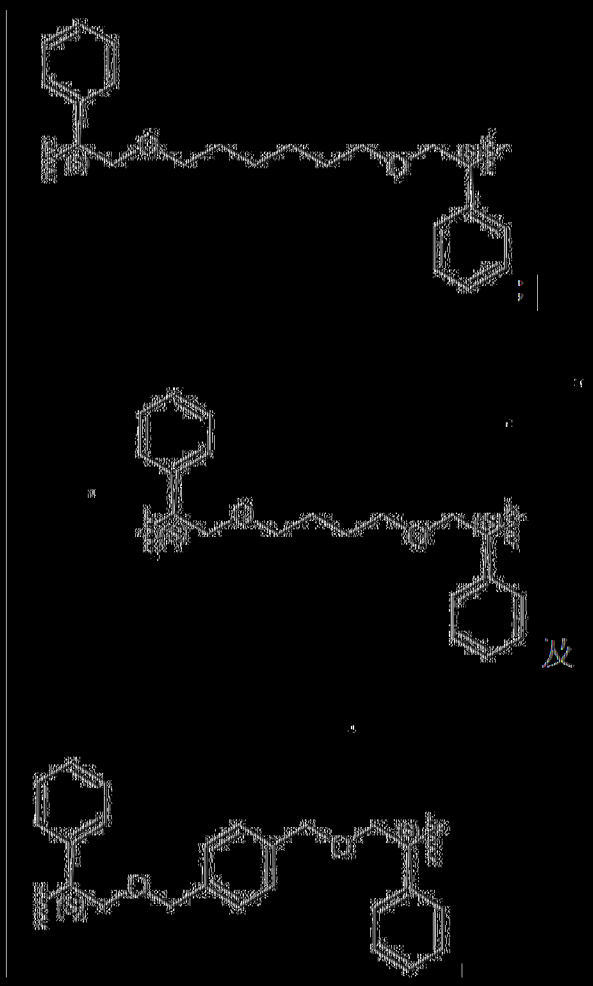
；



；



；



及

。

[0106] 根據本發明之一個實施例，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。在另一實施例中，化合物以非晶形式存在。在另一實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式。在另一實施例中，化合物以噴霧乾燥分散物形式存在。在另一實施例中，組合物以奈米微粒，例如大小介於1與100奈米之間的粒子形式存在。

[0107] 根據本發明之一個實施例，提供一種治療個體之HIV感染之方法，其包含向個體投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

[0108] 根據本發明之一個實施例，提供一種治療個體之HIV感染之方法，其包含向該個體投與如本文所述之醫藥組合物。

【0109】 此外，本發明化合物以及連接子(L)可以特定幾何或立體異構形式存在。本發明涵蓋所有此類化合物，包括順-及反-異構體、(-)-及(+)-對映異構體、(R)-及(S)-對映異構體、非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體、其外消旋混合物及其其他混合物，諸如屬於本發明之範疇內之對映異構性或非對映異構性增濃之混合物。另外不對稱碳原子可存在於諸如烷基之取代基中。所有此類異構體以及其混合物意欲包括於本發明中。

【0110】 光學活性之(R)-及(S)-異構體以及d及l異構體可使用對掌性合成組元或對掌性試劑製備，或使用習知技術離析。舉例而言，若需要本發明化合物之特定對映異構體，則其可藉由不對稱合成或藉由用對掌性助劑衍生化來製備，其中分離所得非對映異構混合物且裂解助劑基團，得到純所要對映異構體。或者，在分子含有鹼性官能基(諸如胺基)或酸性官能基(諸如羧基)的情況下，可用合適光學活性酸或鹼形成非對映異構鹽，接著藉由分步結晶或此項技術中已知的層析手段離析由此形成之非對映異構體，且隨後回收純對映異構體。另外，通常使用層析，採用對掌性固定相，視情況與化學衍生作用(例如胺基甲酸酯自胺形成)組合來實現對映異構體及非對映異構體之分離。

【0111】 在本發明之另一實施例中，提供一種用於醫學療法之式I、Ia、Ib、II或III化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0112】 在本發明之另一實施例中，提供一種用於治療HIV感染之式I、Ia、Ib、II或III化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0113】 在本發明之另一實施例中，提供一種式I、Ia、Ib、II或III化合物，其中化合物或化合物之鹽用於製造用於治療人類之HIV感染之藥

劑。

【0114】 在一個態樣中，本發明提供一種治癒個體之HIV感染的方法，其包含向個體投與式I、Ia、Ib、II及III化合物以及表1之任何化合物，以及其醫藥學上之鹽。「治癒(Cure)」或「治癒(Curing)」患者之疾病用於指代根除、停止、中斷或終止人類免疫缺乏病毒或症狀，或症狀或病毒之發展，持續經定義之時段。舉例而言，在一個實施例中，「治癒(cure)」或「治癒(curing)」係指單獨或與一或多種其他化合物組合之治療性投藥或投藥組合，在無任何其他治療性干預之情況下，誘導且在最少兩年之後維持持續病毒控制(不可偵測之血漿病毒血症水準，藉由例如聚合酶鏈反應(PCR)測試、bDNA (分支鏈DNA)測試或NASBA (基於核酸序列之擴增)測試)人類免疫缺乏病毒。以上PCR、bDNA及NASBA測試使用熟習此項技術者已知及熟悉之技術進行。舉例而言，人類免疫缺乏病毒或症狀，或症狀或病毒之發展之根除、停止、中斷或終止可維持最少兩年。

【0115】 在一個態樣中，本發明提供一種治癒個體之HIV感染的方法，其包含向個體投與包含式I、Ia、Ib、II及III化合物以及其醫藥學上之鹽的醫藥組合物。

【0116】 在一個態樣中，本發明提供式I、Ia、Ib、II及III化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治癒HIV感染之藥劑。

【0117】 在一個態樣中，本發明提供一種式I、Ia、Ib、II及III化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治癒HIV感染。

【0118】 式I、Ia、Ib、II及III化合物與適用於HIV療法之一或多種藥劑的組合亦可用於治癒HIV感染之方法中。

【0119】 在一個實施例中，含有式I、Ia、Ib、II或III化合物或其鹽

之醫藥調配物為適於非經腸投與之調配物。在另一實施例中，調配物為長效非經腸調配物。在另一實施例中，調配物為奈米粒子調配物。

【0120】 本發明化合物及其鹽、溶劑合物或其其他醫藥學上可接受之衍生物可單獨或與其他治療劑組合使用。因此，在其他實施例中，除了投與式I、Ia、Ib、II或III化合物之外，治療及/或預防個體之HIV感染之方法可進一步包含投與一或多種另外抗HIV活性醫藥藥劑。

【0121】 在此類實施例中，一或多種另外抗HIV活性劑係選自由以下組成之群：抗逆轉錄病毒藥劑、潛伏逆轉劑及用於清除療法之藥劑。

【0122】 在其他實施例中，一或多種另外抗HIV活性劑係選自由以下組成之群：核苷酸逆轉錄酶抑制劑、非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、進入抑制劑、附著及融合抑制劑、整合酶抑制劑、成熟抑制劑、CXCR4及/或CCR5抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、組蛋白巴豆醯基轉移酶抑制劑、蛋白激酶C促效劑、蛋白酶體抑制劑、TLR7促效劑、布羅莫域抑制劑及中和抗體，及其組合。

【0123】 在某些實施例中，一或多種另外抗HIV活性劑選自由以下組成之群：齊多夫定(zidovudine)、地達諾新(didanosine)、拉米夫定(lamivudine)、紮西他濱(zalcitabine)、阿巴卡韋(abacavir)、司他夫定(stavudine)、阿丹弗(adefovir)、阿丹弗酯(adefovir dipivoxil)、福齊夫定(fozivudine)、托多西爾(todoxil)、安卓西他賓(emtricitabine)、阿洛夫定(alovudine)、安多索韋(amdoxovir)、艾夫他濱(elvucitabine)、奈韋拉平(nevirapine)、地拉韋定(delavirdine)、依法韋侖(efavirenz)、洛韋胺(loviride)、怡妙康(immunocal)、奧替普拉(oltipraz)、卡普韋林(capravirine)、樂斯韋林(lersivirine)、GSK2248761、TMC-278、TMC-

125、依曲韋林(etravirine)、沙奎那韋(saquinavir)、利托那韋(ritonavir)、茚地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、安普那韋(amprenavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、貝卡那韋(brecanavir)、達魯那韋(darunavir)、阿紮那韋(atazanavir)、替拉那韋(tipranavir)、帕利那韋(palinavir)、拉西那韋(lasinavir)、恩夫韋地(enfuvirtide)、T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068及BMS-626529、5-Helix、雷特格韋(raltegravir)、埃替格韋(elvitegravir)、都魯格韋(dolutegravir)、卡伯格韋(cabotegravir)、比替格韋(bictegravir)、維克維若(vicriviroc) (Sch-C)、Sch-D、TAK779、馬拉維若(maraviroc)、TAK449、地達諾新(didanosine)、田諾弗(tenofovir)、咯匹那韋(lopinavir)、達魯那韋(darunavir)、伏立諾他(vorinostat)、帕比諾他(panobinostat)、羅密地平(romidepin)、丙戊酸(valpronic acid)、莫塞諾他(mocetinostat)、巴豆酸鈉(sodium corotonate)、苔蘚蟲素(bryostatin)、巨大戟醇B (ingenol B)、二硫龍(disulforam)、GS-9620、JQ1、iBET151、硼替佐米(bortezomib)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate)、鹽孢菌素A (salinosporamide A)、卡非佐米(carfilzomib)、廣譜中和抗體(bNAb)、eCD4-Ig、CD4-Ig及雙親和力再靶向(DART)蛋白質。

【0124】因此，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)之本發明化合物及一或多種任何其他醫藥學上活性劑可一起或分開投與，且在分開投與時，投與可同時或按任何次序依序進行。將選擇本發明之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物及一或多種其他醫藥學上活性劑之量及投與之相對時序以便達成所要組合治療效果。組合投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)本發明化

合物及其鹽、溶劑合物或其他醫藥學上可接受之衍生物與其他治療劑可藉由同時以以下形式投與而呈組合形式：(1)包括兩種化合物之單一醫藥組合物；或(2)各自包括化合物中之一者的分開醫藥組合物。或者，組合可以依序方式分開投與，其中首先投與一種治療劑且其次投與另一治療劑或反之亦然。此類依序投與可在時間上接近或在時間上遠離。將選擇一或多種式I、Ia、Ib、II或III化合物或其鹽及一或多種其他醫藥學上活性劑之量及投與之相對時序以便實現所要組合治療效果。

【0125】 另外，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)之本發明化合物可與可適用於治療HIV之一或多種其他藥劑組合使用。藥劑可包括抗逆轉錄病毒藥劑、潛伏逆轉劑及用於清除療法之藥劑。抗逆轉錄病毒藥劑之若干實例提供於下文中：

核苷酸逆轉錄酶抑制劑，諸如齊多夫定、地達諾新、拉米夫定、紮西他濱、阿巴卡韋、司他夫定、阿丹弗、阿丹弗酯、福齊夫定、托多西爾、安卓西他賓、阿洛夫定、安多索韋、艾夫他濱及類似藥劑；

非核苷酸逆轉錄酶抑制劑(包括具有抗氧化活性之藥劑，諸如怡妙康、奧替普拉等)，諸如奈韋拉平、地拉韋定、依法韋侖、洛韋胺、怡妙康、奧替普拉、卡普韋林、樂斯韋林、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、依曲韋林及類似藥劑；

蛋白酶抑制劑，諸如沙奎那韋、利托那韋、茚地那韋、奈非那韋、安普那韋、夫沙那韋、貝卡那韋、達魯那韋、阿紮那韋、替拉那韋、帕利那韋、拉西那韋及類似藥劑；

進入、附著及融合抑制劑，諸如恩夫韋地(T-20)、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068及BMS-626529、

5-Helix及類似藥劑；

整合酶抑制劑，諸如雷特格韋、埃替格韋、都魯格韋、卡伯格韋、比替格韋及類似藥劑；

成熟抑制劑，諸如PA-344及PA-457，及類似藥劑；及

CXCR4及/或CCR5抑制劑，諸如維克維若(Sch-C)、Sch-D、TAK779、馬拉維若(UK 427,857)、TAK449，以及揭示於WO 02/74769、PCT/US03/39644、PCT/US03/39975、PCT/US03/39619、PCT/US03/39618、PCT/US03/39740及PCT/US03/39732中之彼等藥劑，以及類似藥劑。

【0126】其中本發明化合物可與適用於預防或治療HIV之一或多種藥劑組合使用之其他實例見於表2中。

表2：

FDA批准	商品名	通用名稱	製造商
核苷逆轉錄酶抑制劑 (NRTI)			
1987	Retrovir	齊多夫定、疊氮胸苷、AZT、ZDV	GlaxoSmithKline
1991	Videx	地達諾新、雙去氧肌苷、ddI	Bristol-Myers Squibb
1992	Hivid	紮西他濱、雙去氧胞苷、ddC	Roche Pharmaceuticals
1994	Zerit	司他夫定、d4T	Bristol-Myers Squibb
1995	Epivir	拉米夫定、3TC	GlaxoSmithKline
1997	Combivir	拉米夫定+齊多夫定	GlaxoSmithKline
1998	Ziagen	阿巴卡韋硫酸酯、ABC	GlaxoSmithKline
2000	Trizivir	阿巴卡韋+拉米夫定+齊多夫定	GlaxoSmithKline

2000	Videx EC	包覆腸溶包衣地達諾新、ddI EC	Bristol-Myers Squibb
2001	Viread	反丁烯二酸田諾弗地索普西(tenofovir disoproxil fumarate)、TDF	Gilead Sciences
2003	Emtriva	安卓西他賓、FTC	Gilead Sciences
2004	Epzicom	阿巴卡韋+拉米夫定	GlaxoSmithKline
2004	Truvada	安卓西他賓+反丁烯二酸田諾弗地索普西	Gilead Sciences
非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)			
1996	Viramune	奈韋拉平、NVP	Boehringer Ingelheim
1997	Rescriptor	地拉韋定、DLV	Pfizer
1998	Sustiva	依法韋侖、EFV	Bristol-Myers Squibb
2008	Intelence	依曲韋林	Tibotec Therapeutics
蛋白酶抑制劑(PI)			
1995	Invirase	沙奎那韋甲磺酸酯、SQV	Roche Pharmaceuticals
1996	Norvir	利托那韋、RTV	Abbott Laboratories
1996	Crixivan	茚地那韋、IDV	Merck
1997	Viracept	奈非那韋甲磺酸酯、NFV	Pfizer
1997	Fortovase	沙奎那韋(不再市售)	Roche Pharmaceuticals
1999	Agenerase	安普那韋、APV	GlaxoSmithKline
2000	Kaletra	咯匹那韋+利托那韋、LPV/RTV	Abbott Laboratories
2003	Reyataz	阿紮那韋硫酸酯、ATV	Bristol-Myers Squibb
2003	Lexiva	夫沙那韋鈣、FOS-APV	GlaxoSmithKline
2005	Aptivus	替拉那韋、TPV	Boehringer Ingelheim
2006	Prezista	達魯那韋	Tibotec Therapeutics

融合抑制劑			
2003	Fuzeon	恩夫韋地、T-20	Roche Pharmaceuticals & Trimeris
進入抑制劑			
2007	Selzentry	馬拉維若	Pfizer
整合酶抑制劑			
2007	Isentress	雷特格韋	Merck
2013	Tivicay	都魯格韋	ViiV Healthcare
---	---	卡伯格韋	

【0127】 本發明可與誘導HIV表現之其他藥劑(諸如潛伏逆轉劑)組合使用。若干潛伏逆轉劑包括但不限於以下：組蛋白脫乙醯基酶抑制劑(例如，伏立諾他、帕比諾他、羅密地平)、組蛋白巴豆醯基轉移酶抑制劑(巴豆酸鈉)、蛋白激酶C促效劑(例如，苔蘚蟲素、巨大戟醇B)、二硫龍、TLR7促效劑(例如，GS-9620)、布羅莫域抑制劑(例如，JQ1、iBET151)。下文更詳細地描述許多此等藥劑。

【0128】 本發明可與誘導HIV表現之其他藥劑(諸如用於清除療法之藥劑)組合使用。用於清除療法之藥劑或用於清除之免疫組合之若干實例包括但不限於以下：中和及廣譜中和抗體(bNAb)、eCD4-Ig、CD4-Ig及雙親和力再靶向(DART)蛋白質。

【0129】 本發明化合物與HIV藥劑之組合之範疇不限於上文所提及之彼等，但原則上包括與適用於治療及/或預防HIV之任何醫藥組合物之任何組合。如所指出，在此類組合中，本發明化合物及其他HIV藥劑可分開或結合投與。另外，一種藥劑可在一或多種其他藥劑之投藥之前、同時或之後。

【0130】 本發明可與一或多種適用作藥理學增強劑之藥劑組合使用，以及在存在或不存在用於預防或治療HIV之另外化合物之情況下使

用。此類藥理學增強劑(或藥物動力學增強劑)之實例包括但不限於利托那韋、GS-9350 (考比西他(cobicistat))及SPI-452。

【0131】 利托那韋為10-羥基-2-甲基-5-(1-甲基乙基)-1-1[2-(1-甲基乙基)-4-噻唑基]-3,6-二側氧基-8,11-雙(苯基甲基)-2,4,7,12-四氮雜十三烷-13-酸，5-噻唑基甲基酯，[5S-(5S*,8R*,10R*,11R*)]，且可作為Norvir自Abbott Laboratories of Abbott park, Illinois購得。利托那韋為與其他抗逆轉錄病毒藥劑一起經指示用於治療HIV感染之HIV蛋白酶抑制劑。利托那韋亦抑制P450介導藥物代謝以及P-醣蛋白(Pgp)細胞運輸系統，進而使得生物體內之活性化合物濃度升高。

【0132】 GS-9350 (考比西他)為作為藥理學增強劑由Gilead Sciences of Foster City California研發之化合物。

【0133】 SPI-452為作為藥理學增強劑由Sequoia Pharmaceuticals of Gaithersburg, Maryland研發之化合物。

【0134】 在本發明之一個實施例中，式I、Ia、Ib、II或III化合物與利托那韋組合使用。在一個實施例中，組合為經口固定劑量組合。在另一實施例中，式I、Ia、Ib、II或III化合物調配為長效非經腸注射劑且利托那韋調配為經口組合物。在一個實施例中，含有式I、Ia、Ib、II或III化合物的套組調配為長效非經腸注射劑且利托那韋調配為經口組合物。在另一實施例中，式I、Ia、Ib、II或III化合物調配為長效非經腸注射劑且利托那韋調配為可注射組合物。在一個實施例中，含有式I、Ia、Ib、II或III化合物的套組調配為長效非經腸注射劑且利托那韋調配為可注射組合物。

【0135】 在本發明之另一實施例中，式I、Ia、Ib、II或III化合物與GS-9350組合使用。在一個實施例中，組合為經口固定劑量組合。在另一

實施例中，式I、Ia、Ib、II或III化合物調配為長效非經腸注射劑且GS-9350調配為經口組合物。在一個實施例中，提供一種含有調配為長效非經腸注射劑的式I、Ia、Ib、II或III化合物及調配為經口組合物的GS-9350之套組。在另一實施例中，式I、Ia、Ib、II或III化合物調配為長效非經腸注射劑且GS-9350調配為可注射組合物。在一個實施例中，為含有式I、Ia、Ib、II或III化合物之套組調配為長效非經腸注射劑且GS-9350調配為可注射組合物。

【0136】 在本發明之一個實施例中，式I、Ia、Ib、II或III化合物與SPI-452組合使用。在一個實施例中，組合為經口固定劑量組合。在另一實施例中，式I、Ia、Ib、II或III化合物調配為長效非經腸注射劑且SPI-452調配為經口組合物。在一個實施例中，提供一種含有式I、Ia、Ib、II或III化合物之套組，其調配為長效非經腸注射劑且SPI-452調配為經口組合物。在另一實施例中，式I、Ia、Ib、II或III化合物調配為長效非經腸注射劑且SPI-452調配為可注射組合物。在一個實施例中，提供一種含有式I、Ia、Ib、II或III化合物的套組，其調配為長效非經腸注射劑且SPI-452調配為可注射組合物。

【0137】 在本發明之一個實施例中，式I、Ia、Ib、II或III化合物與先前申請之PCT/CN2011/0013021中可見之化合物組合使用，該專利以引用之方式併入本文中。

【0138】 當與本文中所述之化學實體組合使用時，上述其他治療劑可例如以Physicians' Desk Reference (PDR)中所指示或如一般熟習此項技術者以其他方式測定之彼等量使用。

【0139】 在本發明之另一實施例中，提供一種用於治療哺乳動物之

病毒感染之方法，該病毒感染至少部分由病毒之逆轉錄病毒家族中之病毒介導，該方法包含向已經診斷患有該病毒感染或處於罹患該病毒感染風險下之哺乳動物投與式I、Ia、Ib、II或III化合物。

【0140】 在本發明之另一實施例中，提供一種用於治療哺乳動物之病毒感染之方法，該病毒感染至少部分由病毒之逆轉錄病毒家族中之病毒介導，該方法包含向已經診斷患有該病毒感染或處於罹患該病毒感染風險下之哺乳動物投與式I、Ia、Ib、II或III化合物，其中該病毒為HIV病毒。在一些實施例中，HIV病毒為HIV-1病毒。

【0141】 在本發明之另一實施例中，提供一種用於治療哺乳動物之病毒感染之方法，該病毒感染至少部分由病毒之逆轉錄病毒家族中之病毒介導，該方法包含向已經診斷患有該病毒感染或處於罹患該病毒感染風險下之哺乳動物投與式I、Ia、Ib、II或III化合物，其進一步包含投與治療有效量之一或多種抗HIV病毒活性劑。

【0142】 在本發明之另一實施例中，提供一種用於治療哺乳動物之病毒感染之方法，該病毒感染至少部分由病毒之逆轉錄病毒家族中之病毒介導，該方法包含向已經診斷患有該病毒感染或處於罹患該病毒感染風險下之哺乳動物投與式I、Ia、Ib、II或III化合物，其進一步包含投與治療有效量之一或多種抗HIV病毒活性劑，其中該抗HIV病毒活性劑係選自逆轉錄酶抑制劑；非核苷酸逆轉錄酶抑制劑；蛋白酶抑制劑；進入、附著及融合抑制劑；整合酶抑制劑；成熟抑制劑；CXCR4抑制劑；及CCR5抑制劑。

【0143】 在另一態樣中，本發明提供一種清除潛伏感染HIV之細胞之方法，其包含向個體投與式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物或其醫藥

學上可接受之鹽。

[0144] 在以上方法之各種實施例中，Alk、Alk_2及Alk_3中之每一者由下式表示：

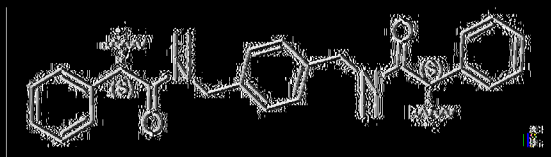


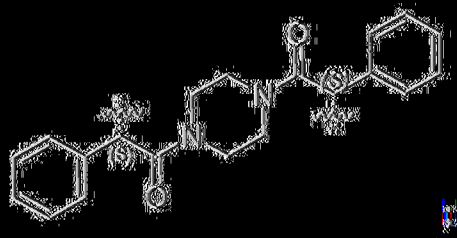
在以上方法之各種實施例中，Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{21}、Ar_{22}、Ar_{23}、Ar_{24}、Ar_{25}及Ar_{26}中之每一者為C_6芳基。

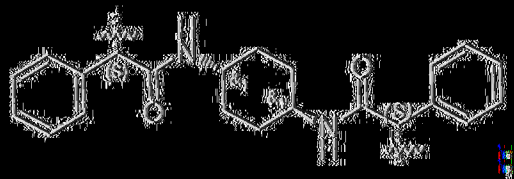
[0145] 在以上本發明之各種實施例中，Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}及Ar_{15}、Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}及Ar_{19}中之每一者為C_9芳基。

[0146] 在以上本發明之各種實施例中，Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}及Ar_{19}中之每一者為C_{10}芳基。

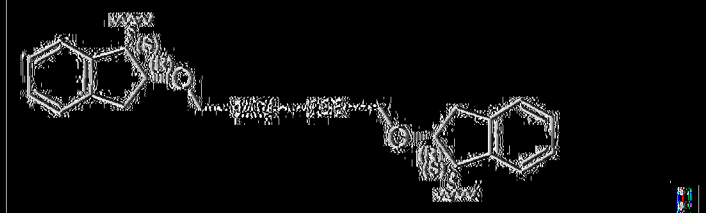
[0147] 在以上本發明之各種實施例中，連接子(L)選自由以下組成之群：

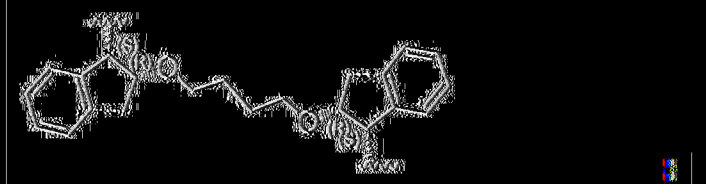






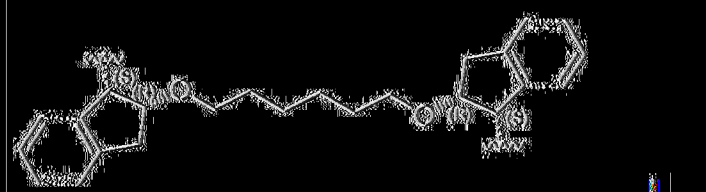


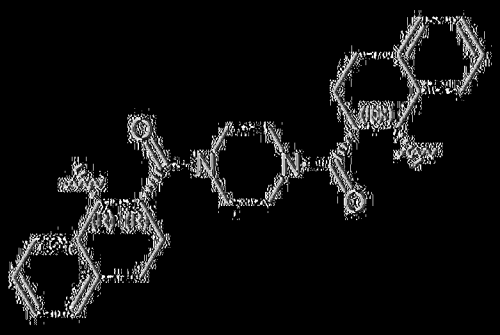


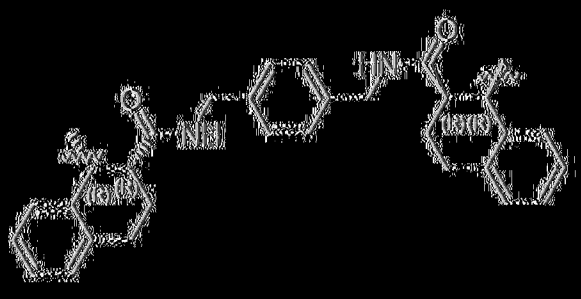


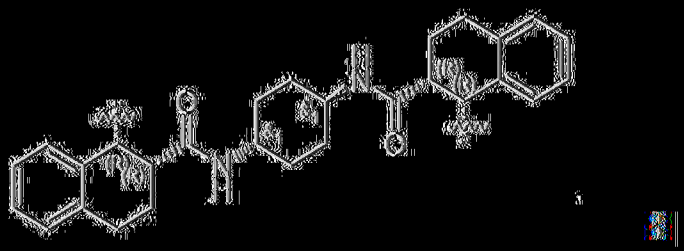




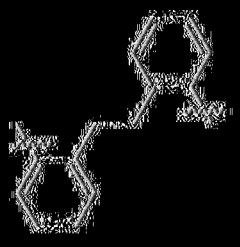


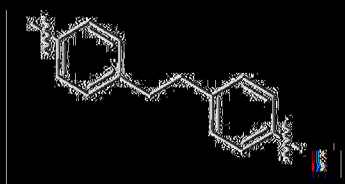




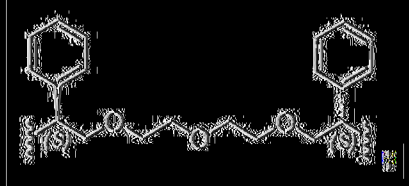


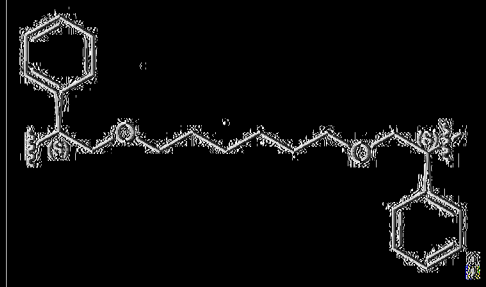


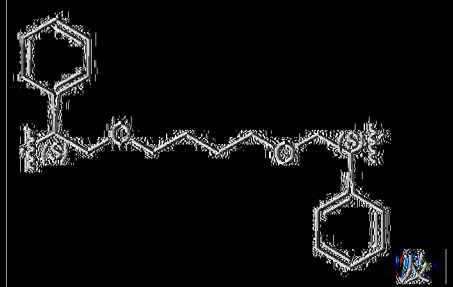


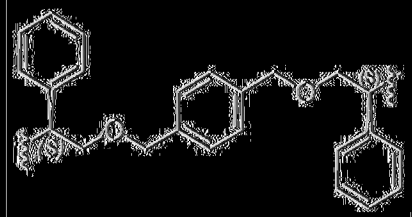






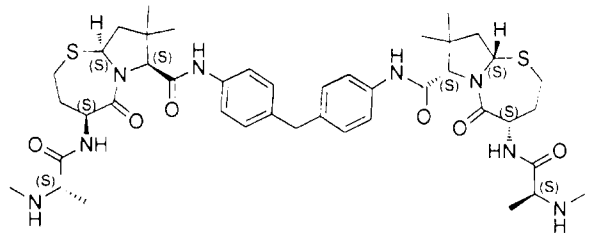




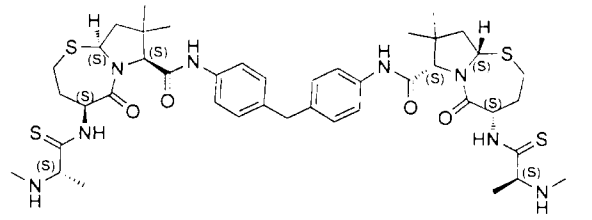


。

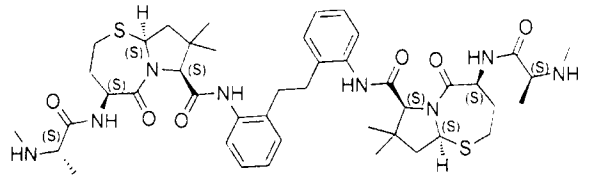
〔0148〕在以上本發明之各種實施例中，化合物選自由以下組成之群：



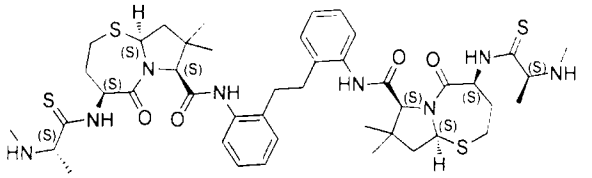
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



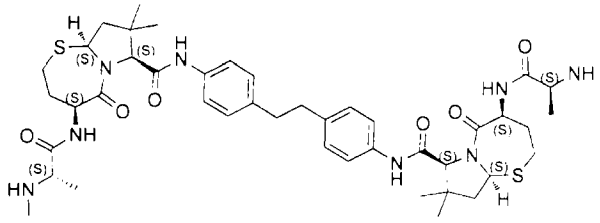
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



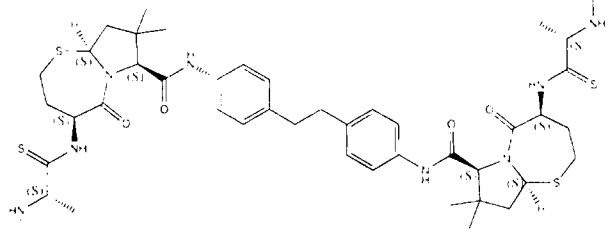
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



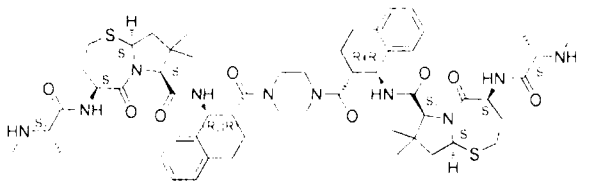
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)
丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



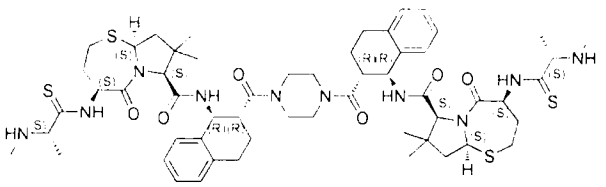
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



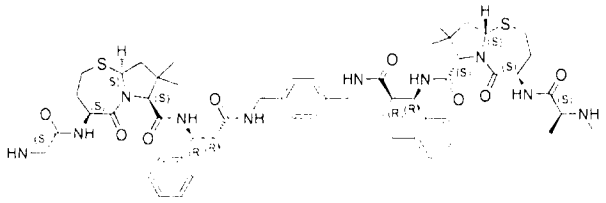
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



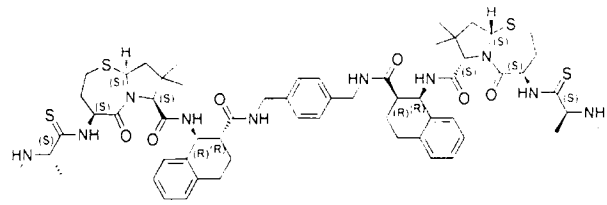
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



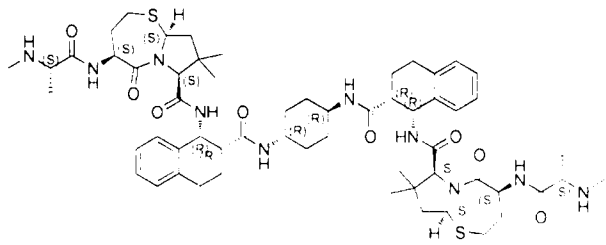
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)



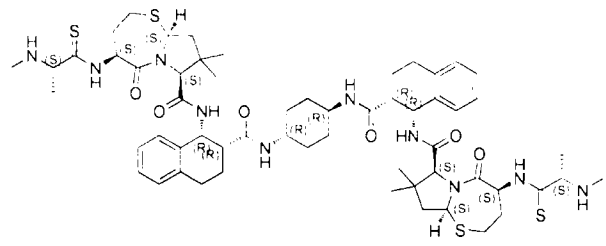
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)



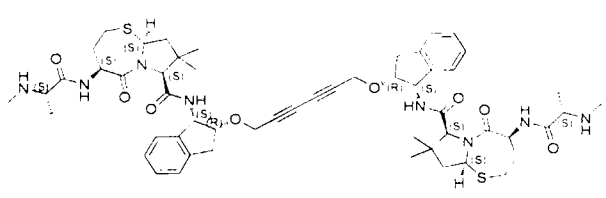
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)



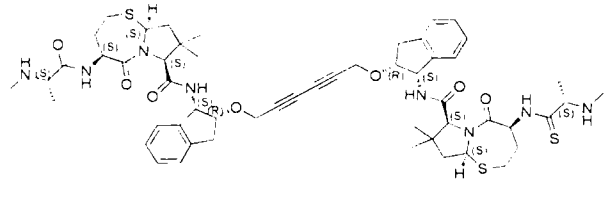
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1R,4R)-環己烷-1,4-二基雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)



(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1R,4R)-環己烷-1,4-二基雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)

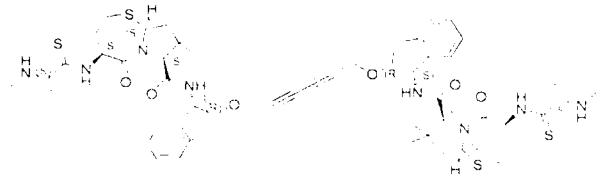


(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)

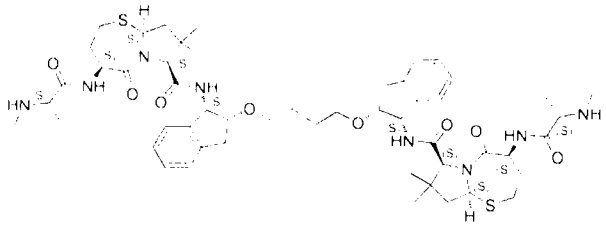


(4S,7S,9aS)-N-((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-

2-基)氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺

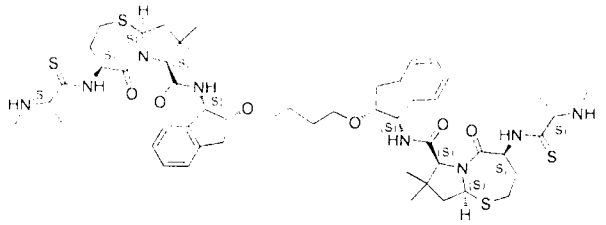


(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



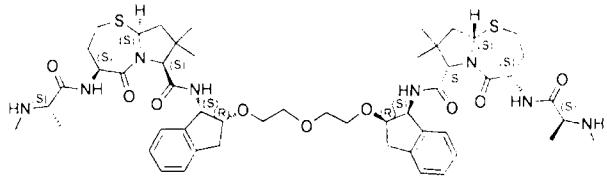
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)

丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)

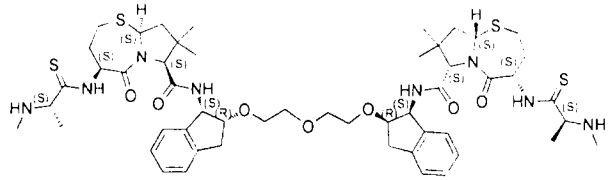


(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)

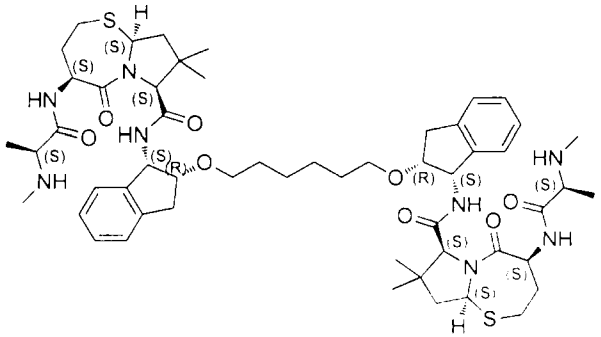
丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



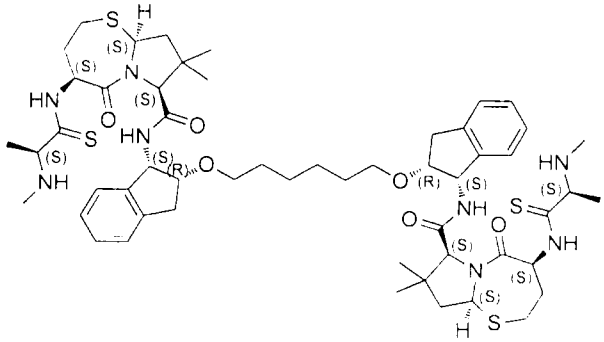
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



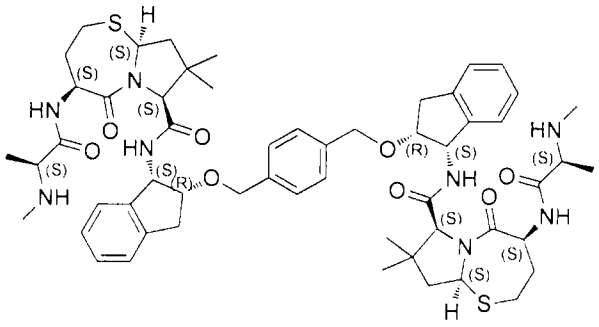
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



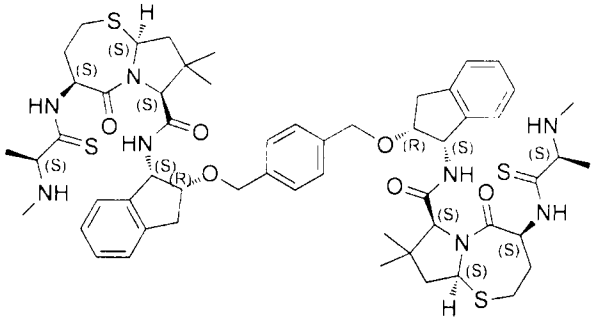
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(已烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



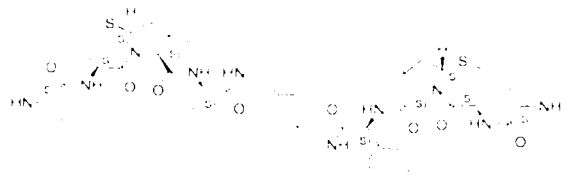
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(已烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



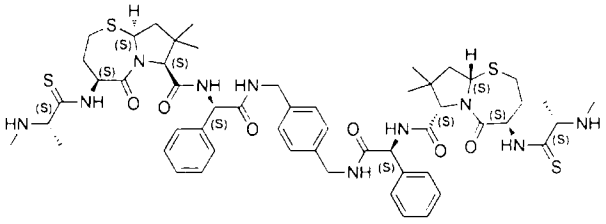
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



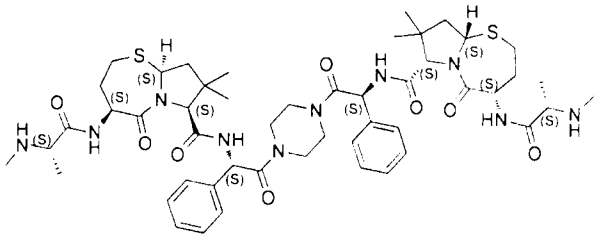
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



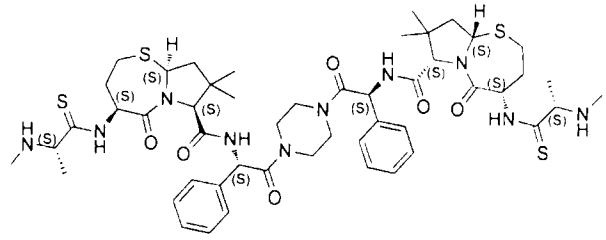
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



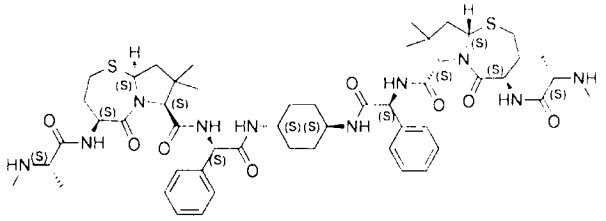
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



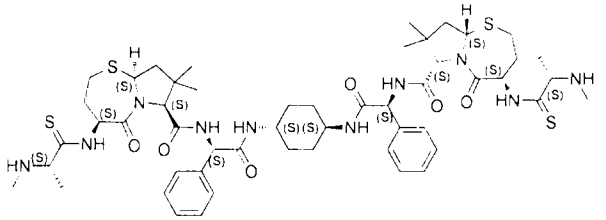
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



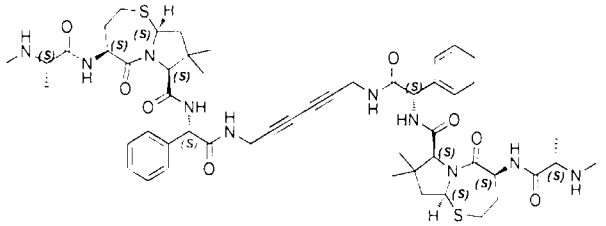
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



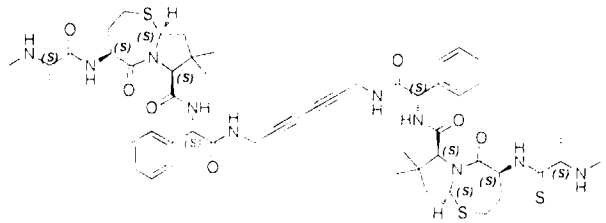
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1S,4S)-環己烷-1,4-二基雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



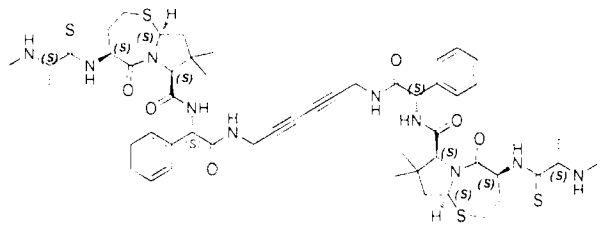
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1S,4S)-環己烷-1,4-二基雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



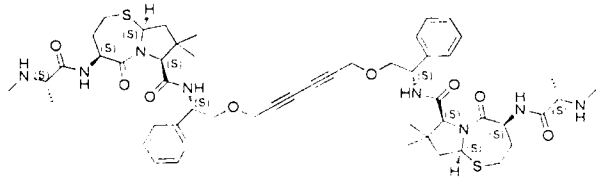
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)己-2,4-二炔-1-基)胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



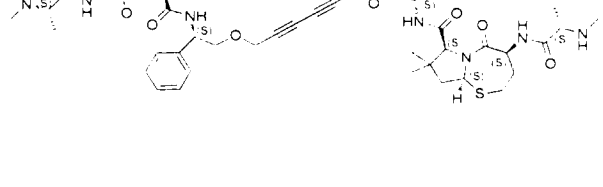
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡



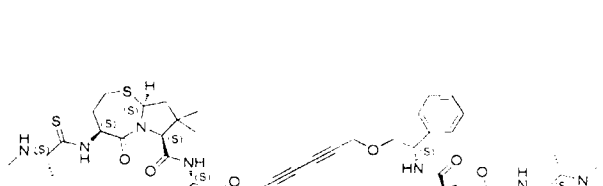
咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2-苯基乙氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺

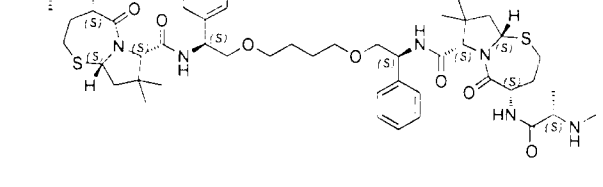


(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)

丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)

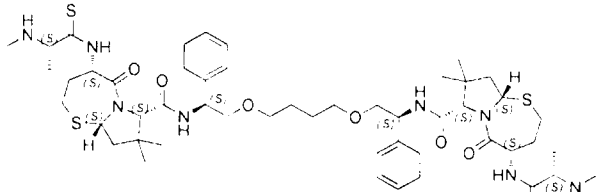


(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)

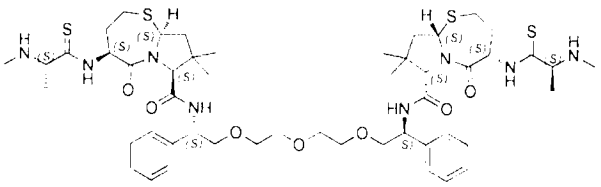


(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)

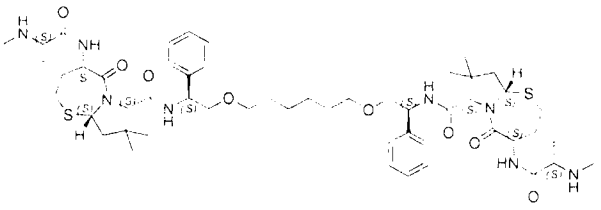
丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



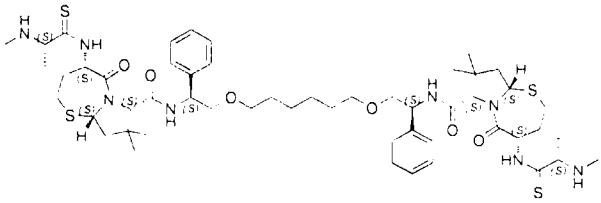
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



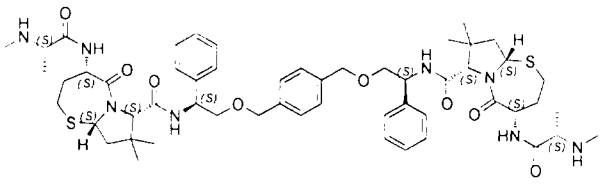
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



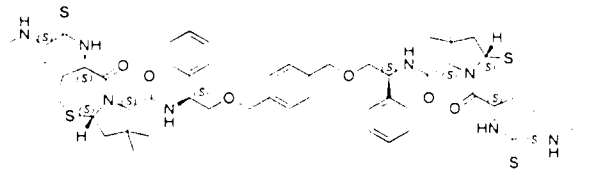
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)

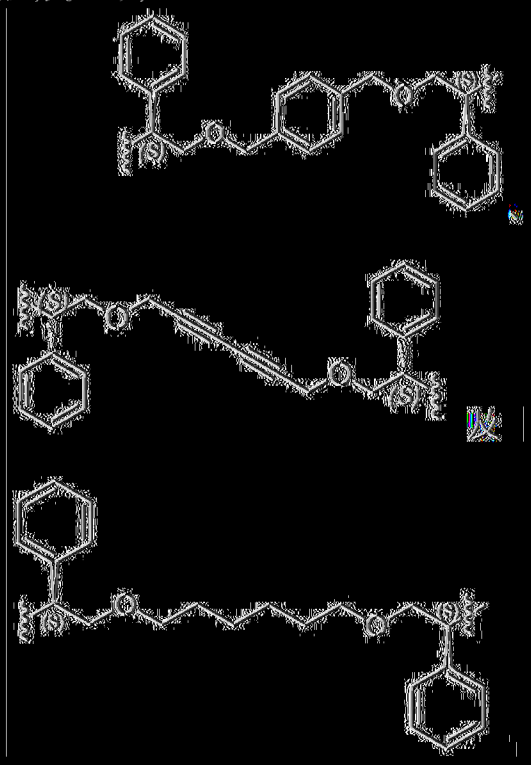
【0149】在以上方法之各種實施例中，較佳地，對於式(Ia)及式(Ib)，X_1及X_2各自為O。

【0150】在以上方法之各種實施例中，在連接子(L)中，Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{20}、Ar_{21}、Ar_{22}、Ar_{23}及Ar_{24}中之每一者為C_6芳基。

【0151】在以上方法之各種實施例中，連接子(L)選自由(i)及(v)組成之群。

[0152] 在以上方法之各種實施例中，m、n、p及q中之每一者為1且式(v)中之各$(CH_2)_{0-3}$基團由(CH_2)表示。

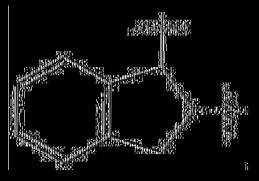
[0153] 在以上方法以及化合物之各種實施例中，連接子(L)選自由以下組成之群：

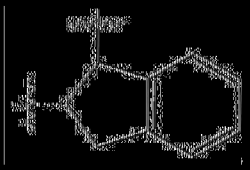


。

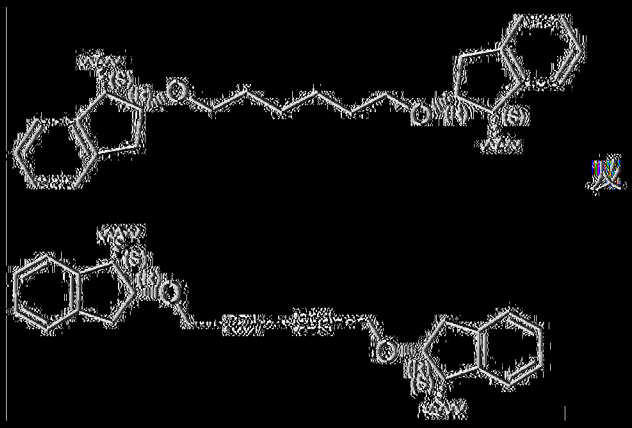
[0154] 在上述方法之各種實施例中，連接子(L)選自由(vi)及(vii)組成之群，且Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}及Ar_{15}中之每一者為C_9芳基。

[0155] 在以上方法之各種實施例中，Ar_{12}及Ar_{14}中之每一者為



，且Ar_{13}及Ar_{15}中之每一者為，其中波浪線表示連接點。

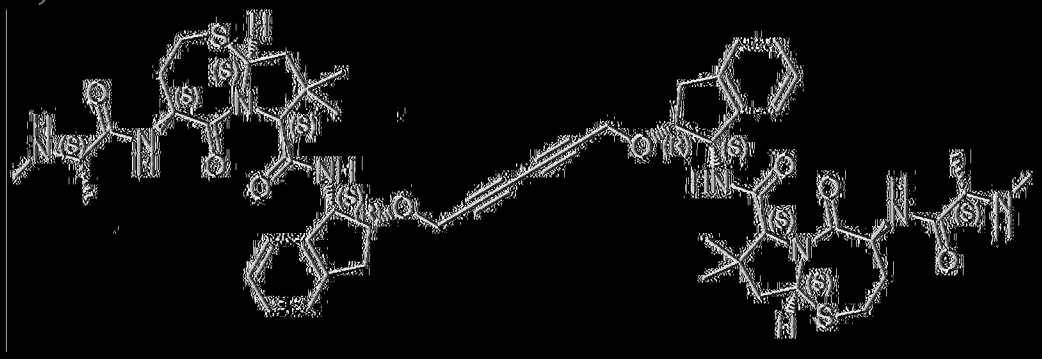
[0156] 在以上方法之各種實施例中，連接子(L)選自由以下組成之群：



或

。

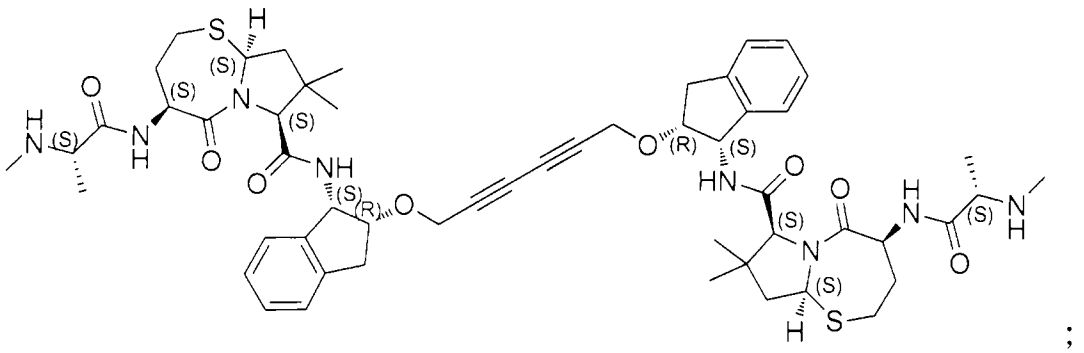
[0157] 在本發明之一個實施例中，本發明係關於下式之化合物(化合物13)：



；

[0158] 或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦包括一種醫藥組合物，其包含此化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑，包括例如本文所闡述之彼等。本發明亦包括一種治療個體之HIV感染之方法，其包含向個體投與此化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及組合。本發明亦包括此化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療HIV感染。本發明亦包括此化合物之用途，其用於製造用於治療HIV感染之藥劑。本發明亦包括一種清除潛伏感染HIV之細胞之方法，其包含向個體投與此化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及其組合。

[0159] 在本發明之一個實施例中，本發明係關於下式之化合物(化合物20)：



;

或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦包括一種醫藥組合物，其包含此化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑，包括例如本文所闡述之彼等。本發明亦包括一種治療個體之HIV感染之方法，其包含向個體投與此化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及組合。本發明亦包括此化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療HIV感染。本發明亦包括此化合物之用途，其用於製造用於治療HIV感染之藥劑。本發明亦包括一種清除潛伏感染HIV之細胞之方法，其包含向個體投與此化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及其組合。

【0160】 在各種實施例中，清除潛伏HIV感染之方法進一步包含向個體投與如上文所揭示之一或多種另外抗HIV活性劑。舉例而言，在各種實施例中，一或多種另外藥劑選自由以下組成之群：核苷酸逆轉錄酶抑制劑、非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、進入抑制劑、附著及融合抑制劑、整合酶抑制劑、成熟抑制劑、CXCR4及/或CCR5抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、組蛋白巴豆醯基轉移酶抑制劑、蛋白激酶C促效劑、蛋白酶體抑制劑、TLR7促效劑、布羅莫域抑制劑及用於清除療法之抗體，及其組合。在各種實施例中，一或多種另外抗HIV活性劑選自由以下組成之群：齊多夫定、地達諾新、拉米夫定、紮西他濱、阿巴卡韋、司他夫定、阿丹弗、阿丹弗酯、福齊夫定、托多西爾、安卓西他賓、阿洛夫定、安多索韋、艾夫他濱、奈韋拉平、地拉韋定、依法韋侖、洛韋胺、怡

妙康、奧替普拉、卡普韋林、樂斯韋林、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、依曲韋林、沙奎那韋、利托那韋、茚地那韋、奈非那韋、安普那韋、夫沙那韋、貝卡那韋、達魯那韋、阿紮那韋、替拉那韋、帕利那韋、拉西那韋、恩夫韋地、T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068及BMS-626529、5-Helix、雷特格韋、埃替格韋、都魯格韋、卡伯格韋、比替格韋、維克維若(Sch-C)、Sch-D、TAK779、馬拉維若、TAK449、地達諾新、田諾弗、咯匹那韋、達魯那韋、伏立諾他、帕比諾他、羅密地平、丙戊酸、莫塞諾他、巴豆酸鈉、苔蘚蟲素、巨大戟醇B、二硫龍、GS-9620、JQ1、iBET151、硼替佐米、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、鹽孢菌素A、卡非佐米及中和抗體、eCD4-Ig、CD4-Ig、bNAb、DARTS及IgA。

【0161】 根據式I、Ia、Ib、II及III之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可適用於治療癌症、癌前症候群。適合地，本發明係關於一種用於治療選自由以下組成之群之癌症的方法：腦癌(神經膠質瘤)、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、多形性神經膠母細胞瘤、潘納揚-佐納納症候群(Bannayan-Zonana syndrome)、考登病(Cowden disease)、萊爾米特-杜克洛病(Lhermitte-Duclos disease)、威爾姆斯瘤(Wilm's tumor)、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、橫紋肌肉瘤、室管膜瘤、神經管母細胞瘤、頭頸癌、腎癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰臟癌、腺癌、管腺癌、腺鱗癌、腺泡細胞癌、升糖素瘤、胰島素瘤、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨細胞瘤、甲狀腺癌、淋巴母細胞性T細胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、毛細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性嗜中性白血病、急性淋巴母細胞性T細胞白血病、漿細胞

瘤、免疫母細胞性大細胞白血病、套細胞白血病、多發性骨髓瘤、巨核母細胞性白血病、多發性骨髓瘤、急性巨核細胞性白血病、前髓細胞性白血病、紅白血病、惡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(hodgkins lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴母細胞性T細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、神經母細胞瘤、膀胱癌、尿道上皮癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、間皮瘤、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽癌、頰癌、口腔癌、GIST (胃腸基質腫瘤)及睪丸癌。

【0162】 適合地，本發明係關於一種用於治療哺乳動物(包括人類)之癌前症候群的方法，其中癌前症候群係選自：子宮頸上皮內瘤、意義不明之單株γ球蛋白血症(MGUS)、骨髓發育不良症候群、再生不全性貧血、子宮頸病變、皮膚痣(黑素瘤前)(pre-melanoma)、前列腺上皮內(管內)瘤(PIN)、原位管癌(DCIS)、結腸息肉及嚴重肝炎或肝硬化。

【0163】 式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可與至少一種已知適用於治療癌症或癌前症候群之其他活性劑共投與。

【0164】 如本文所用，術語「共投與」意謂同時投與或任何方式之分開依序投與如本文所述之c-MYC抑制化合物，及已知適用於治療癌症之其他活性劑，包括化學療法及輻射治療。如本文所用，術語其他活性劑包括當投與需要治療癌症之患者時已知或證明有利特性的任何化合物或治療劑。較佳地，若不同時投與，則該等化合物在彼此接近之時間投與。此外，該等化合物是否以相同劑型投與不重要，例如一種化合物可藉由注射投與且另一化合物可經口投與。

【0165】 與本發明組合組合使用或共投與之一或多種其他活性成分

(抗贅生劑)之實例如下所示。此列表為非限制性的。預期另外抗贅生劑與本發明化合物一起使用。

【0166】 通常，對所治療之敏感腫瘤具有活性之任何抗贅生劑可在本發明中之癌症之治療中共投與。此類藥劑之實例可見於V. T. Devita及S. Hellman (編者)之Cancer Principles and Practice of Oncology,第6版(2001年2月15日), Lippincott Williams & Wilkins Publishers中。一般熟習此項技術者將能夠基於所涉及的藥物及癌症之特定特徵辨別哪些藥劑組合適用。適用於本發明之典型抗贅生劑包括但不限於抗微管劑，諸如雙萜及長春花生物鹼(vinca alkaloid)；鉑配位錯合物；烷基化劑，諸如氮芥、噁氮磷(oxazaphosphorine)、烷基磺酸鹽、亞硝基脲及三氮烯；抗生素劑，諸如蒽環黴素(anthracyclin)、放射菌素(actinomycin)及博來黴素(bleomycin)；拓樸異構酶II抑制劑，諸如表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)；抗代謝物，諸如嘌呤及嘧啶類似物及抗葉酸化合物；拓樸異構酶I抑制劑，諸如喜樹鹼(camptothecin)；激素及激素類似物；信號轉導路徑抑制劑；非受體酪胺酸激酶血管生成抑制劑；免疫治療劑；促凋亡劑；細胞週期信號傳導抑制劑；蛋白酶體抑制劑；及癌症代謝抑制劑。

【0167】 與本發明化合物組合使用或共投與之一或多種其他活性成分(抗贅生劑)之實例為化學治療劑。

【0168】 抗微管或抗有絲分裂劑為在細胞週期之M或有絲分裂階段期間之抗腫瘤細胞微管活性之階段特異性藥劑。抗微管劑之實例包括但不限於雙萜及長春花生物鹼。

【0169】 來源於天然來源之雙萜為在細胞週期之G_2/M階段起作用之

階段特異性抗癌劑。咸信雙萜藉由與微管之β-微管蛋白結合而使此蛋白次單元穩定。隨後，蛋白質之分解似乎受到抑制，以及有絲分裂停滯且隨後細胞死亡。雙萜之實例包括但不限於太平洋紫杉醇(paclitaxel)及其類似物多烯紫杉醇(docetaxel)。

【0170】太平洋紫杉醇(5β,20-環氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六-羥基紫杉-11-烯-9-酮-4,10-二乙酸酯-2-苯甲酸-13-酯以及(2R,3S)-N-苄醯基-3-苯異絲胺酸)為自太平洋紫杉樹短葉紅豆杉(*Taxus brevifolia*)分離的天然二萜產物且作為可注射溶液TAXOL®市售。其為萜類之紫杉烷家族之成員。其在1971年由Wani等人J. Am. Chem, Soc., 93:2325. 1971)首次分離，該文獻藉由化學及X射線結晶方法表徵其結構。其活性之一個機制涉及太平洋紫杉醇結合微管蛋白，由此抑制癌細胞生長之能力。Schiff等人, Proc. Natl, Acad, Sci. USA, 77:1561-1565 (1980)；Schiff等人, Nature, 277:665-667 (1979)；Kumar, J. Biol, Chem, 256: 10435-10441 (1981)。關於一些太平洋紫杉醇衍生物之合成及抗癌活性的綜述，參見：D. G. I. Kingston等人, Studies in Organic Chemistry第26卷，標題為「New trends in Natural Products Chemistry 1986」, Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne編(Elsevier, Amsterdam, 1986)第219-235頁。

【0171】太平洋紫杉醇在美國已經批准臨床用於治療難治癒卵巢癌(Markman等人, Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991；McGuire等人, Ann. lntem, Med., 111:273,1989)及用於治療乳癌(Holmes等人, J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991)。其為治療皮膚贅瘤(Einzig等人, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46)及頭頸癌(Forastire等人, Sem. Oncol., 20:56, 1990)之潛在候選物。化合物亦展示治療多囊性腎病(Woo

等人, Nature, 368:750. 1994)、肺癌及瘧疾之潛能。使用太平洋紫杉醇治療患者引起與超過臨限濃度(50 nM) (Kearns, C.M.等人, Seminars in Oncology, 3(6)第16-23頁, 1995)之劑量之持續時間相關的骨髓抑制(multiple cell lineages, Ignoff, R.J.等人, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998)。

【0172】 多烯紫杉醇((2R,3S)-N-羧基-3-苯異絲胺酸,N-第三丁酯，13-酯以及5β-20-環氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羥基紫杉-11-烯-9-酮4-乙酸酯2-苯甲酸酯，三水合物)作為可注射溶液作為TAXOTERE®市售。多烯紫杉醇經指示用於治療乳癌。多烯紫杉醇為使用自歐洲紫杉樹之針葉中提取之天然前驅體10-去乙醯基-巴卡丁III製備的適量太平洋紫杉醇之半合成衍生物。多烯紫杉醇之劑量限制毒性為嗜中性球減少症。

【0173】 長春花生物鹼為來源於長春花植物之階段特異性抗贅生劑。長春花生物鹼藉由特異性結合至微管蛋白而作用於細胞週期之M階段(有絲分裂)。因此，結合之微管蛋白分子不能聚合至微管中。有絲分裂被認為在中期停滯，之後細胞死亡。長春花生物鹼之實例包括但不限於長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)及長春瑞賓(vinorelbine)。

【0174】 長春鹼(長春花鹼硫酸酯)作為VELBAN®作為可注射溶液市售。儘管其具有作為各種實體腫瘤之二線療法的可能跡象，但其主要在睪丸癌及包括霍奇金氏病之各種淋巴瘤；及淋巴球性及組織細胞性淋巴瘤之治療中得以展示。骨髓抑制為長春鹼之劑量限制副作用。

【0175】 長春新鹼(22-側氧基-長春花鹼，硫酸酯)作為ONCOVIN®作為可注射溶液市售。長春新鹼經指示用於治療急性白血病且亦發現在用於霍奇金氏及非霍奇金氏惡性淋巴瘤之治療方案中之用途。禿髮症及神經

作用為長春新鹼之最常見副作用，且在較小程度上出現骨髓抑制及胃腸道黏膜炎作用。

【0176】 作為長春瑞賓酒石酸鹽之可注射溶液(NAVELBINE®)市售的長春瑞賓(3',4'-二去氫-4'-去氧-C'-去甲長春花鹼[R-(R*,R*)-2,3-二羥基丁二酸鹽(1:2)(鹽)])為半合成長春花生物鹼。長春瑞賓經指示作為單一藥劑或與諸如順鉑(cisplatin)之其他化學治療劑組合用於治療各種實體腫瘤，尤其非小細胞肺癌、晚期乳癌及激素難治癒前列腺癌。骨髓抑制為長春瑞賓之最常見劑量限制副作用。

【0177】 鉑配位錯合物為非階段特異性抗癌劑，其與DNA相互作用。鉑錯合物進入腫瘤細胞，經歷水合作用，且與DNA形成股內及股間交聯，引起對腫瘤之不利生物作用。鉑配位錯合物之實例包括但不限於順鉑及卡鉑(carboplatin)。

【0178】 順鉑(順-二胺二氯鉑)作為PLATINOL®作為可注射溶液市售。順鉑主要經指示用於治療轉移性睪丸癌及卵巢癌以及晚期膀胱癌。順鉑之主要劑量限制副作用為腎毒性，其可藉由水合及多尿作用來控制，及弱毒性。

【0179】 卡鉑(二胺[1,1-環丁烷-二甲酸(2-)-O,O']鉑)作為PARAPLATIN®作為可注射溶液市售。卡鉑主要經指示用於晚期卵巢癌之一線及二線治療。骨髓抑制為卡鉑之劑量限制毒性。

【0180】 烷基化劑為非階段特異性抗癌劑及強力親電子劑。通常，烷基化劑藉由烷基化經由DNA分子之親核部分(諸如磷酸根、胺基、硫氫基、羥基、羧基及咪唑基)與DNA形成共價鍵。此類烷基化干擾核酸功能，引起細胞死亡。烷基化劑之實例包括但不限於氮芥，諸如環磷醯胺、

美法侖(melphalan)及苯丁酸氮芥(chlorambucil)；磺酸烷基酯，諸如白消安(busulfan)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)；及三氮烯，諸如達卡巴嗪(dacarbazine)。

【0181】 環磷醯胺(單水合2-[雙(2-氯乙基)胺基]四氫-2H-1,3,2-噁氮磷-2-氧化物)作為可注射溶液或錠劑作為CYTOXAN®市售。環磷醯胺經指示作為單一藥劑或與其他化學治療劑組合用於治療惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤及白血病。禿髮症、噁心、嘔吐及白細胞減少症為環磷醯胺之最常見劑量限制副作用。

【0182】 美法侖(4-[雙(2-氯乙基)胺基]-L-苯丙胺酸)作為可注射溶液或錠劑作為ALKERAN®市售。美法侖經指示用於多發性骨髓瘤及卵巢之不可切除上皮癌之緩解性治療。骨髓抑制為美法侖之最常見劑量限制副作用。

【0183】 苯丁酸氮芥(4-[雙(2-氯乙基)胺基]苯丁酸)作為LEUKERAN®錠劑市售。苯丁酸氮芥經指示用於慢性淋巴白血病及諸如淋巴肉瘤、巨濾泡性淋巴瘤及霍奇金氏病之惡性淋巴瘤之緩解性治療。骨髓抑制為苯丁酸氮芥之最常見劑量限制副作用。

【0184】 白消安(1,4-丁二醇二甲烷磺酸酯)作為MYLERAN®錠劑市售。白消安經指示用於慢性骨髓性白血病之緩解性治療。骨髓抑制為白消安之最常見劑量限制副作用。

【0185】 卡莫司汀(1,3-[雙(2-氯乙基)-1-亞硝基脲)作為凍乾材料之單一小瓶作為BiCNU®市售。卡莫司汀經指示作為單一藥劑或與其他藥劑組合用於腦瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金氏病及非霍奇金氏淋巴瘤之緩解性治療。延遲之骨髓抑制為卡莫司汀之最常見劑量限制副作用。

【0186】 達卡巴嗪(5-(3,3-二甲基-1-三氮烯基)-咪唑-4-甲醯胺)作為單一材料小瓶作為DTIC-Dome®市售。達卡巴嗪經指示用於轉移性惡性黑素瘤之治療及與其他藥劑組合用於霍奇金氏病之二線治療。噁心、嘔吐及食慾不振為達卡巴嗪之最常見劑量限制副作用。

【0187】 抗生素抗贅生劑為非階段特異性藥劑，其與DNA結合或穿插。通常，此類作用引起穩定DNA複合物或股斷裂，其干擾核酸之一般功能，引起細胞死亡。抗生素抗贅生劑之實例包括但不限於放射菌素，諸如更生黴素(dactinomycin)；蒽環黴素(anthrocyclin)，諸如道諾黴素(daunorubicin)及小紅莓(doxorubicin)；以及博來黴素(bleomycin)。

【0188】 更生黴素，亦稱為放線菌素D，以可注射形式作為COSMEGEN®市售。更生黴素經指示用於治療威爾姆氏腫瘤及橫紋肌肉瘤。噁心、嘔吐及食慾不振為更生黴素之最常見劑量限制副作用。

【0189】 道諾黴素((8S-順-)-8-乙醯基-10-[(3-胺基-2,3,6-三去氧-α-L-來蘇糖-己吡喃糖基)氧基]-7,8,9,10-四氫-6,8,11-三羥基-1-甲氧基-5,12稠四苯二酮鹽酸鹽)作為脂質可注射形式作為DAUNOXOME®或作為可注射劑作為CERUBIDINE®市售。道諾黴素經指示在急性非淋巴細胞性白血病及晚期HIV相關卡堡氏肉瘤之治療中用於誘導緩解。骨髓抑制為道諾黴素之最常見劑量限制副作用。

【0190】 小紅莓((8S, 10S)-10-[(3-胺基-2,3,6-三去氧-α-L-來蘇糖-己吡喃糖基)氧基]-8-三乙二醇醯基，7,8,9,10-四氫-6,8,11-三羥基-1-甲氧基-5,12-稠四苯二酮鹽酸鹽)作為可注射形式作為RUBEX®或ADRIAMYCINRDF®市售。小紅莓主要經指示用於治療急性淋巴母細胞性白血病及急性骨髓母細胞性白血病，但亦為治療一些實體腫瘤及淋巴瘤

之適用組分。骨髓抑制為小紅莓之最常見劑量限制副作用。

【0191】 博萊黴素(自輪枝鏈黴菌(*Streptomyces verticillus*)之菌株分離的細胞毒性糖肽抗生素之混合物)作為BLENOXANE®市售。博萊黴素經指示作為單一藥劑或與其他藥劑組合用於鱗狀細胞癌、淋巴瘤及睪丸癌之緩解性治療。肺及皮膚毒性為博萊黴素之最常見劑量限制副作用。

【0192】 拓樸異構酶II抑制劑包括但不限於表鬼臼毒素。

【0193】 表鬼臼毒素為來源於鬼臼植物之階段特異性抗贅生劑。表鬼臼毒素通常在細胞週期之S及G_2階段中藉由與拓樸異構酶II及DNA形成三元複合物而引起DNA股斷裂來影響細胞。股斷裂累積且隨之細胞死亡。表鬼臼毒素之實例包括但不限於依託泊苷(etoposide)及替尼泊甙(teniposide)。

【0194】 依託泊苷(4'-去甲基-表鬼臼毒素9[4,6-0-(R)-亞乙基-β-D-葡萄哌喃糖苷])作為可注射溶液或膠囊作為VePESID®市售且通常稱為VP-16。依託泊苷經指示作為單一藥劑或與其他化學治療劑組合用於治療睪丸癌及非小細胞肺癌。骨髓抑制為依託泊苷之最常見副作用。白血球減少症之發病率往往會比血小板減少症更嚴重。

【0195】 替尼泊甙(4'-去甲基-表鬼臼毒素9[4,6-0-(R)-噻吩亞甲基-β-D-葡萄哌喃糖苷])作為可注射溶液作為VUMON®市售且通常被稱為VM-26。替尼泊甙經指示作為單一藥劑或與其他化學治療劑組合用於治療兒童急性白血病。骨髓抑制為替尼泊甙之最常見劑量限制副作用。替尼泊甙可誘導白血球減少症及血小板減少症兩者。

【0196】 抗代謝物贅生劑為藉由抑制DNA合成或藉由抑制嘌呤或嘧啶鹼合成且從而限制DNA合成來作用於細胞週期之S階段(DNA合成)的階

段特異性抗贅生劑。因此，S階段不繼續進行且隨之細胞死亡。抗代謝物抗贅生劑之實例包括但不限於氟尿嘧啶(fluorouracil)、甲胺喋呤(methotrexate)、阿糖胞苷(cytarabine)、巰基嘌呤(mecaptopurine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)及吉西他濱(gemcitabine)。

【0197】 5-氟尿嘧啶(5-氟-2,4-(1H,3H)嘧啶二酮)作為氟尿嘧啶市售。5-氟尿嘧啶之投與引起胸苷酸合成之抑制且亦併入RNA及DNA兩者中。結果通常為細胞死亡。5-氟尿嘧啶經指示作為單一藥劑或與其他化學治療劑組合用於治療乳癌、結腸癌、直腸癌、胃癌及胰臟癌。骨髓抑制及黏膜炎為5-氟尿嘧啶之劑量限制副作用。其他氟嘧啶類似物包括5-氟去氧尿苷(氟尿苷)及5-氟去氧尿苷單磷酸酯。

【0198】 阿糖胞苷(4-胺基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基-2(1H)-嘧啶酮)作為CYTOSAR-U®市售且通常被稱為Ara-C。咸信，阿糖胞苷藉由將阿糖胞苷末端併入至生長DNA鏈中而抑制DNA鏈延長來在S階段展現細胞階段特異性。阿糖胞苷經指示作為單一藥劑或與其他化學治療劑組合用於治療急性白血病。其他胞嘧啶核苷類似物包括5-氮雜胞苷及2',2'-二氟去氧胞核(吉西他濱)。阿糖胞苷誘導白血球減少症、血小板減少症及黏膜炎。

【0199】 巰基嘌呤(單水合1,7-二氫-6H-嘌呤-6-硫酮)作為PURINETHOL®市售。巰基嘌呤藉由尚未明確之機制抑制DNA合成而在S階段展現細胞階段特異性。巰基嘌呤經指示作為單一藥劑或與其他化學治療劑組合用於治療急性白血病。在高劑量下預期骨髓抑制及胃腸道黏膜炎係巰基嘌呤之副作用。適用巰基嘌呤類似物為硫唑嘌呤(azathioprine)。

【0200】 硫鳥嘌呤(2-胺基-1,7-二氫-6H-嘌呤-6-硫酮)作為TABLOID®市售。硫鳥嘌呤藉由尚未明確之機制抑制DNA合成而在S階段

展現細胞階段特異性。硫鳥嘌呤經指示作為單一藥劑或與其他化學治療劑組合用於治療急性白血病。骨髓抑制，包括白血球減少症、血小板減少症及貧血，為硫鳥嘌呤投與之最常見劑量限制副作用。然而，發生胃腸副作用且可為劑量限制性的。其他嘌呤類似物包括噴司他丁(pentostatin)、赤羥基壬基腺嘌呤(erythrohydroxynonyladenine)、氟達拉賓磷酸鹽(fludarabine phosphate)及克拉屈濱(cladribine)。

【0201】 吉西他濱(2'-去氧-2',2'-二氟胞嘧啶核苷單鹽酸鹽(β-異構體))作為GEMZAR®市售。吉西他濱藉由阻斷細胞經由G1/S邊界之進展而在S階段展現細胞階段特異性。吉西他濱經指示與順鉑組合用於治療局部晚期非小細胞肺癌且單獨用於治療局部晚期胰臟癌。骨髓抑制，包括白血球減少症、血小板減少症及貧血，為吉西他濱投與之最常見劑量限制副作用。

【0202】 甲胺喋呤(N-[4[[(2,4-二胺-6-喋啶基)甲基]甲基胺基]苄醯基]-L-麩胺酸)作為甲胺喋呤鈉市售。甲胺喋呤藉由經由抑制合成嘌呤核苷酸及胸苷酸所需之二氫葉酸還原酶來抑制DNA合成、修復及/或複製而在S階段特異性展現細胞階段作用。甲胺喋呤經指示作為單一藥劑或與其他化學治療劑組合用於治療絨毛膜癌、腦膜白血病、非霍奇金氏淋巴瘤以及乳癌、頭癌、頸癌、卵巢癌及膀胱癌。預期骨髓抑制(白血球減少症、血小板減少症及貧血)及黏膜炎係甲胺喋呤投與之副作用。

【0203】 喜樹鹼(包括喜樹鹼及喜樹鹼衍生物)可作為拓樸異構酶I抑制劑獲得或處於研發中。喜樹鹼細胞毒性活性被認為與其拓樸異構酶I抑制活性相關。喜樹鹼之實例包括但不限於伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)及下文描述之7-(4-甲基哌嗪基-亞甲基)-10,11-伸乙二氧基-

20-喜樹鹼之各種光學形式。

【0204】 伊立替康HCl ((4S)-4,11-二乙基-4-羥基-9-[(4-哌啶基哌啶基)羰基氧基]-1H-吡喃并[3',4',6,7]氮茚并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮鹽酸鹽)作為可注射溶液CAMPTOSAR®市售。

【0205】 伊立替康為喜樹鹼之衍生物，其與其活性代謝物SN-38一起結合至拓樸異構酶I-DNA複合物。咸信細胞毒性由於由拓樸異構酶I:DNA:伊立替康或SN-38三元複合物與複製酶之相互作用引起的不可修復之雙股斷裂而產生。伊立替康經指示用於治療結腸或直腸之轉移癌。伊立替康HCl之劑量限制副作用為骨髓抑制，包括嗜中性球減少症及GI作用，包括腹瀉。

【0206】 拓朴替康HCl((S)-10-[(二甲基胺基)甲基]-4-乙基-4,9-二羥基-1H-吡喃并[3',4',6,7]氮茚并[1,2-b]喹啉-3,14-(4H,12H)-二酮單鹽酸鹽)作為可注射溶液HYCAMTIN®市售。拓朴替康為喜樹鹼之衍生物，其結合至拓樸異構酶I-DNA複合物且防止回應於DNA分子之扭應變由拓樸異構酶I引起之單股斷裂之再接合。拓朴替康經指示用於卵巢及小細胞肺癌之轉移癌之二線治療。拓朴替康HCl之劑量限制副作用為骨髓抑制，主要為嗜中性球減少症。

【0207】 激素及激素類似物為用於治療其中一或多種激素與癌症之生長及/或生長缺乏之間存在關係的癌症的適用化合物。適用於癌症治療之激素及激素類似物之實例包括但不限於腎上腺皮質類固醇，諸如潑尼松(prednisone)及潑尼松龍(prednisolone)，其適用於治療兒童之惡性淋巴瘤及急性白血病；胺魯米特(aminoglutethimide)及其他芳香酶抑制劑，諸如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrazole)、維拉唑(vorazole)及依西美坦

(exemestane)，其適用於治療含有雌激素受體之腎上腺皮質癌及激素依賴性乳癌； 孕酮，諸如乙酸甲地孕酮，其適用於治療激素依賴性乳癌及子宮內膜癌；雌激素、雄激素及抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、乙酸環丙孕酮及5α-還原酶，諸如非那雄安(finasteride)及度他雄胺(dutasteride)，其適用於治療前列腺癌及良性前列腺肥大；抗雌激素，諸如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、艾多昔芬(iodoxyfene)以及選擇性雌激素受體調節劑(SERMS)，諸如美國專利第5,681,835號、第5,877,219號及第6,207,716號中所述之彼等，其適用於治療激素依賴性乳癌及其他易感性癌症； 及促性腺激素釋放激素(GnRH)及其類似物，其刺激黃體生成激素(LH)及/或激濾泡素(FSH)之釋放以用於治療前列腺癌，例如LHRH促進劑及拮抗劑，諸如戈舍瑞林乙酸酯(goserelin acetate)及魯普利德(luprolide)。

【0208】 信號轉導路徑抑制劑為阻斷或抑制引起細胞內變化之化學過程的彼等抑制劑。如本文所用，此變化為細胞增殖或分化。適用於本發明之信號轉導抑制劑包括受體酪胺酸激酶、非受體酪胺酸激酶、SH2/SH3域阻斷劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶、磷脂醯肌醇-3激酶、肌醇信號傳導及Ras致癌基因之抑制劑。

【0209】 若干蛋白質酪胺酸激酶催化各種蛋白質中涉及細胞生長調節之特定酪胺醯基殘基之磷酸化。此類蛋白質酪胺酸激酶可大體上分類為受體或非受體激酶。受體酪胺酸激酶為具有細胞外配位體結合域、跨膜域及酪胺酸激酶域的跨膜蛋白。受體酪胺酸激酶涉及細胞生長調節且一般稱為生長因子受體。已展示例如藉由過度表現或突變之許多此等激酶之不當

或不受控活化(亦即異常激酶生長因子受體活性)引起不受控細胞生長。因此，此類激酶之異常活性與惡性組織生長有關。因此，此類激酶之抑制劑可提供癌症治療方法。生長因子受體包括例如表皮生長因子受體(EGFr)、血小板衍生生長因子受體(PDGFr)、erbB2、erbB4、血管內皮生長因子受體(VEGFr)、具有免疫球蛋白樣及表皮生長因子同源域之酪胺酸激酶(TIE-2)、胰島素生長因子-I (IGFI)受體、巨噬細胞群落刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、纖維母細胞生長因子(FGF)受體、Trk受體(TrkA、TrkB及TrkC)、ephrin (eph)受體及RET原癌基因。若干生長受體抑制劑處於研發中且包括配位體拮抗劑、抗體、酪胺酸激酶抑制劑及反義寡核苷酸。抑制生長因子受體功能之生長因子受體及藥劑描述於例如Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818；Shawver等人DDT第2卷,第2期1997年2月；及Lofts, F. J.等人,「Growth factor receptors as targets」, New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, Workman, Paul及Kerr, David編, CRC press 1994, London中。

【0210】 適合地，本發明之醫藥學上活性化合物與VEGFR抑制劑組合使用，該VEGFR抑制劑適合地為5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吲唑-6-基)甲基胺基]-2-嘧啶基]胺基]-2-甲基苯磺醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽，適合地單鹽酸鹽，其揭示及主張於國際申請日為2001年12月19日之國際申請案第PCT/US01/49367號、國際公開日為2002年8月1日之國際公開案第WO02/059110號中，該等文獻之全部揭示內容以引用的方式併入本文中，且該抑制劑為實例69之化合物。5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吲唑-6-基)甲基胺基]-2-嘧啶基]胺基]-2-甲基苯磺醯胺可如國際申請案第PCT/US01/49367號中所述製備。

【0211】 適合地，5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吲唑-6-基)甲基胺基]-2-嘧啶基]胺基]-2-甲基苯磺醯胺呈單鹽酸鹽形式。此鹽形式可由熟習此項技術者根據國際申請日為2001年12月19日之國際申請案第PCT/US01/49367號中之描述來製備。

【0212】 5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吲唑-6-基)甲基胺基]-2-嘧啶基]胺基]-2-甲基苯磺醯胺作為單鹽酸鹽市售且被稱為通用名稱帕佐洋尼(pazopanib)及商標名Votrient®。

【0213】 帕佐洋尼涉及治療癌症及眼部疾病/血管生成。適合地，本發明係關於治療癌症及眼部疾病/血管生成，適合地年齡相關性黃斑變性，該方法包含單獨或與帕佐洋尼組合投與式(I)化合物。

【0214】 並非生長因子受體激酶之酪胺酸激酶稱為非受體酪胺酸激酶。為抗癌藥之目標或潛在目標的適用於本發明之非受體酪胺酸激酶包括cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK (局部黏著斑激酶)、布魯東氏酪胺酸激酶(Brutons tyrosine kinase)及Bcr-Abl。抑制非受體酪胺酸激酶功能之此類非受體激酶及藥劑描述於Sinh, S.及Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80；及Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404中。

【0215】 SH2/SH3域阻斷劑為破壞多種酶或接附蛋白(包括PI3-K p85次單元、Src家族激酶、接附分子(Shc、Crk、Nck、Grb2)及Ras-GAP中之SH2或SH3域結合的藥劑。作為抗癌藥之目標之SH2/SH3域論述於Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32中。

【0216】絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑包括MAP激酶級聯阻斷劑，包括Raf激酶(rafk)、有絲分裂原或細胞外調節激酶(MEK)及細胞外調節激酶(ERK)之阻斷劑；及蛋白激酶C家族成員阻斷劑，包括PKC (α、β、γ、ε、μ、λ、ι、ζ)之阻斷劑。IkB激酶家族(IKKa、IKKb)、PKB家族激酶、akt激酶家族成員、PDK1及TGF β受體激酶。此類絲胺酸/蘇胺酸激酶及其抑制劑描述於以下中：Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803；Brodt, P, Samani, A.及Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107；Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64；Philip, P.A.及Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27，Lackey, K.等人Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226；美國專利第6,268,391號；Pearce, L.R等人Nature Reviews Molecular Cell Biology (2010) 11, 9-22.及Martinez-Iacaci, L.等人Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52。

【0217】適合地，本發明之醫藥學上活性化合物與MEK抑制劑組合使用。適合地，N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，適合地二甲亞碸溶劑合物，其揭示及主張於國際申請日為2005年6月10日之國際申請案第PCT/JP2005/011082號；國際公開日為2005年12月22日之國際公開案第WO 2005/121142號中，該等文獻之全部揭示內容以引用的方式併入本文中。N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺可如公開於2006年

1月19日之美國專利公開案第US 2006/0014768號中所述來製備，該文獻之全部揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0218】 適合地，本發明之醫藥學上活性化合物與B-Raf抑制劑組合使用。適合地，*N*-{3-[5-(2-胺基-4-嘧啶基)-2-(1,1-二甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟苯磺醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽，其揭示及主張於國際申請日為2009年5月4日之國際申請案第PCT/US2009/042682號中，該文獻之全部揭示內容以引用的方式併入本文中。*N*-{3-[5-(2-胺基-4-嘧啶基)-2-(1,1-二甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟苯磺醯胺可如國際申請案第PCT/US2009/042682號中所述製備。

【0219】 適合地，本發明之醫藥學上活性化合物與Akt抑制劑組合使用。適合地，N-{(1S)-2-胺基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-呋喃甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽，其揭示及主張於國際申請日為2008年2月7日之國際申請案第PCT/US2008/053269號；國際公開日為2008年8月14日之國際公開案第WO 2008/098104號中，該等文獻之全部揭示內容以引用之方式併入本文中。N-{(1S)-2-胺基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-呋喃甲醯胺為實例224之化合物且可如國際申請案第PCT/US2008/053269號中所述來製備。

【0220】 適合地，本發明之醫藥學上活性化合物與Akt抑制劑組合使用。適合地，*N*-{(1*S*)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-噻吩甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽，其揭示及主張於國際申請日為2008年2月7日之國際申請案第PCT/US2008/053269

號；國際公開日為2008年8月14日之國際公開案第WO 2008/098104號中，該等文獻之全部揭示內容以引用之方式併入本文中。*N*-{(1*S*)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-噻吩甲醯胺為實例96之化合物且可如國際申請案第PCT/US2008/053269號中所述來製備。適合地，*N*-{(1*S*)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-噻吩甲醯胺呈鹽酸鹽形式。鹽形式可由熟習此項技術者根據國際申請日為2010年1月28日之國際申請案第PCT/US2010/022323號中之描述來製備。

【0221】 包括PI3-激酶、ATM、DNA-PK及Ku之阻斷劑的磷脂醯肌醇-3激酶家族成員之抑制劑亦可適用於本發明。此類激酶論述於Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8；Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308；Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8；及Zhong, H.等人, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545中。

【0222】 在本發明中亦相關的為肌醇信號傳導抑制劑，諸如磷脂酶C阻斷劑及肌醇類似物。此類信號抑制劑描述於Powis, G.,及Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy , Paul Workman及David Kerr編, CRC press 1994, London中。

【0223】 另一組信號轉導路徑抑制劑為Ras癌基因之抑制劑。此類抑制劑包括法尼基轉移酶、香葉基-香葉基轉移酶(geranyl-geranyl transferase)及CAAX蛋白酶以及反義寡核苷酸、核糖核酸酶及免疫療法之抑制劑。此類抑制劑已展示阻斷含有野生型突變ras之細胞中之ras活化，

從而充當抗增生劑。Ras癌基因抑制論述於Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8；Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99 - 102；及BioChim. Biophys. Acta, (19899) 1423(3):19-30中。

【0224】 如上文所提及，針對受體激酶配位體結合之抗體拮抗劑亦可充當信號轉導抑制劑。此組信號轉導路徑抑制劑包括使用受體酪胺酸激酶之細胞外配位體結合域之人類化抗體。舉例而言，Imclone C225 EGFR特異性抗體(參見Green, M.C.等人, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286)；Herceptin® erbB2抗體(參見Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kniases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183)；及2CB VEGFR2特異性抗體(參見Brekken, R.A.等人, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124)。

【0225】 非受體激酶血管生成抑制劑亦可適用於本發明。血管生成相關VEGFR及TIE2之抑制劑在上文關於信號轉導抑制劑加以論述(兩種受體均為受體酪胺酸激酶)。一般血管生成與erbB2/EGFR信號傳導有關，此係因為erbB2及EGFR之抑制劑已展示抑制血管生成，主要為VEGF表現。因此，非受體酪胺酸激酶抑制劑可與本發明化合物組合使用。舉例而言，不識別VEGFR (受體酪胺酸激酶)但結合至配位體之抗VEGF抗體；將抑制血管生成之小分子整合素抑制劑(α_v β_3)；內皮生長抑素及血管生長抑素(非RTK)亦可證實適合與所揭示之化合物組合。(參見Bruns CJ等人(2000), Cancer Res., 60: 2926-2935；Schreiber AB, Winkler ME及

Derynck R. (1986), Science, 232: 1250-1253；Yen L等人(2000), Oncogene 19: 3460-3469)。

【0226】免疫治療方案中使用之藥劑亦可適用於與式(I)化合物組合。存在多種產生免疫反應之免疫策略。此等策略一般在腫瘤疫苗接種之範圍內。免疫方法之功效可經由使用小分子抑制劑之信號傳導路徑之組合抑制而極大地增強。針對erbB2/EGFR之免疫/腫瘤疫苗方法之論述見於Reilly RT等人(2000), Cancer Res. 60: 3569-3576；及Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J及Kipps TJ. (1998), Cancer Res. 58: 1965-1971。

【0227】用於促凋亡方案(例如bcl-2反義寡核苷酸)中之藥劑亦可用於本發明之組合中。蛋白質之Bcl-2家族成員阻斷細胞凋亡。Bcl-2之上調因此與化學抗性相關。研究已展示表皮生長因子(EGF)刺激bcl-2家族之抗細胞凋亡成員(亦即mcl-1)。因此，經設計以下調腫瘤中bcl-2之表現的策略已展現臨床益處且現正處於II/III期試驗中，亦即Genta之G3139 bcl-2反股寡核苷酸。使用用於bcl-2之反股寡核苷酸策略的此類促凋亡策略論述於Water JS等人(2000), J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823；及Kitada S等人(1994), Antisense Res. Dev. 4: 71-79中。

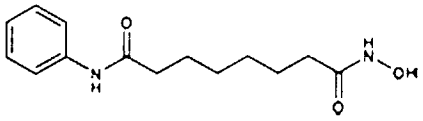
【0228】細胞週期信號傳導抑制劑抑制涉及細胞週期控制之分子。被稱作週期素依賴性激酶(CDK)之蛋白激酶家族及其與稱為週期素之蛋白質家族的相互作用控制真核細胞週期進展。不同週期素/CDK複合物之協調活化及不活化為細胞週期正常進展所必需的。若干細胞週期信號傳導抑制劑處於研發中。舉例而言，包括CDK2、CDK4及CDK6之週期素依賴性激酶及用於其之抑制劑的實例描述於例如Rosania等人, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230中。另外，p21WAF1/CIP1已描述為一種強

效及通用的週期素依賴性激酶(Cdk)抑制劑(Ball等人, *Progress in Cell Cycle Res., 3:* 125 (1997))。已知誘導p21WAF1/CIP1表現之化合物已牽涉細胞增殖抑制且具有腫瘤抑制活性(Richon等人, *Proc. Nat Acad. Sci. U.S.A. 97(18):* 10014-10019 (2000))，且包括為細胞週期信號傳導抑制劑。組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑牽涉p21WAF1/CIP1之轉錄活化(Vigushin等人, *Anticancer Drugs, 13(1):* 1-13 (2002年1月))，且為適用於本文組合之適合細胞週期信號傳導抑制劑。

【0229】 此類HDAC抑制劑之實例包括：

1. 伏立諾他，包括其醫藥學上可接受之鹽。Marks等人, *Nature Biotechnology 25,* 84至90 (2007); Stenger, *Community Oncology 4,* 384-386 (2007)。

【0230】 伏立諾他有以下化學結構及名稱：

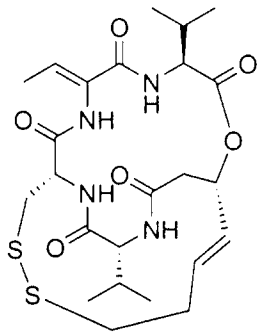


N-羥基-*N*'-苯基-辛烷二醯胺

【0231】 2. 羅米地辛(romidepsin)，包括其醫藥學上可接受之鹽。

【0232】 Vinodhkumar等人, *Biomedicine & Pharmacotherapy 62* (2008) 85-93。

【0233】 羅米地辛具有以下化學結構及名稱：

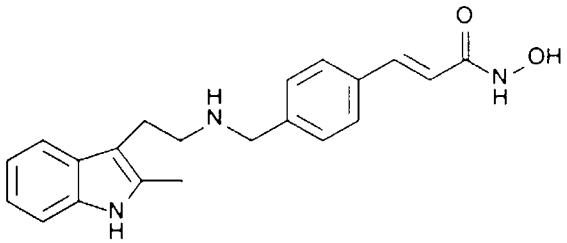


(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-亞乙基-4,21-二(丙-2-基)-2-氧雜-12,13-

二硫雜-5,8,20,23-四氮雜雙環[8.7.6]二十三-16-烯-3,6,9,19,22-戊烷

【0234】 3. 帕比諾他，包括其醫藥學上可接受之鹽。*Drugs of the Future 32(4): 315-322 (2007)*。

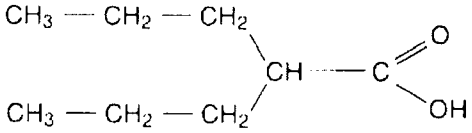
【0235】 帕比諾他具有以下化學結構及名稱：



(2E)-*N*-羥基-3-[4-({[2-(2-甲基-1*H*-吲哚-3-基)乙基]胺基}甲基)苯基]丙烯醯胺

【0236】 4. 丙戊酸，包括其醫藥學上可接受之鹽。Gottlicher,等人, EMBO J. 20(24): 6969-6978 (2001)。

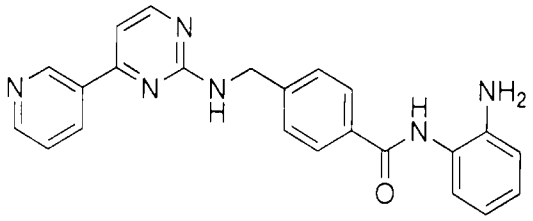
【0237】 丙戊酸具有以下化學結構及名稱：



2-丙基戊酸

【0238】 5. 莫塞諾他(MGCD0103)，包括其醫藥學上可接受之鹽。Balasubramanian等人, Cancer Letters 280: 211-221 (2009)。

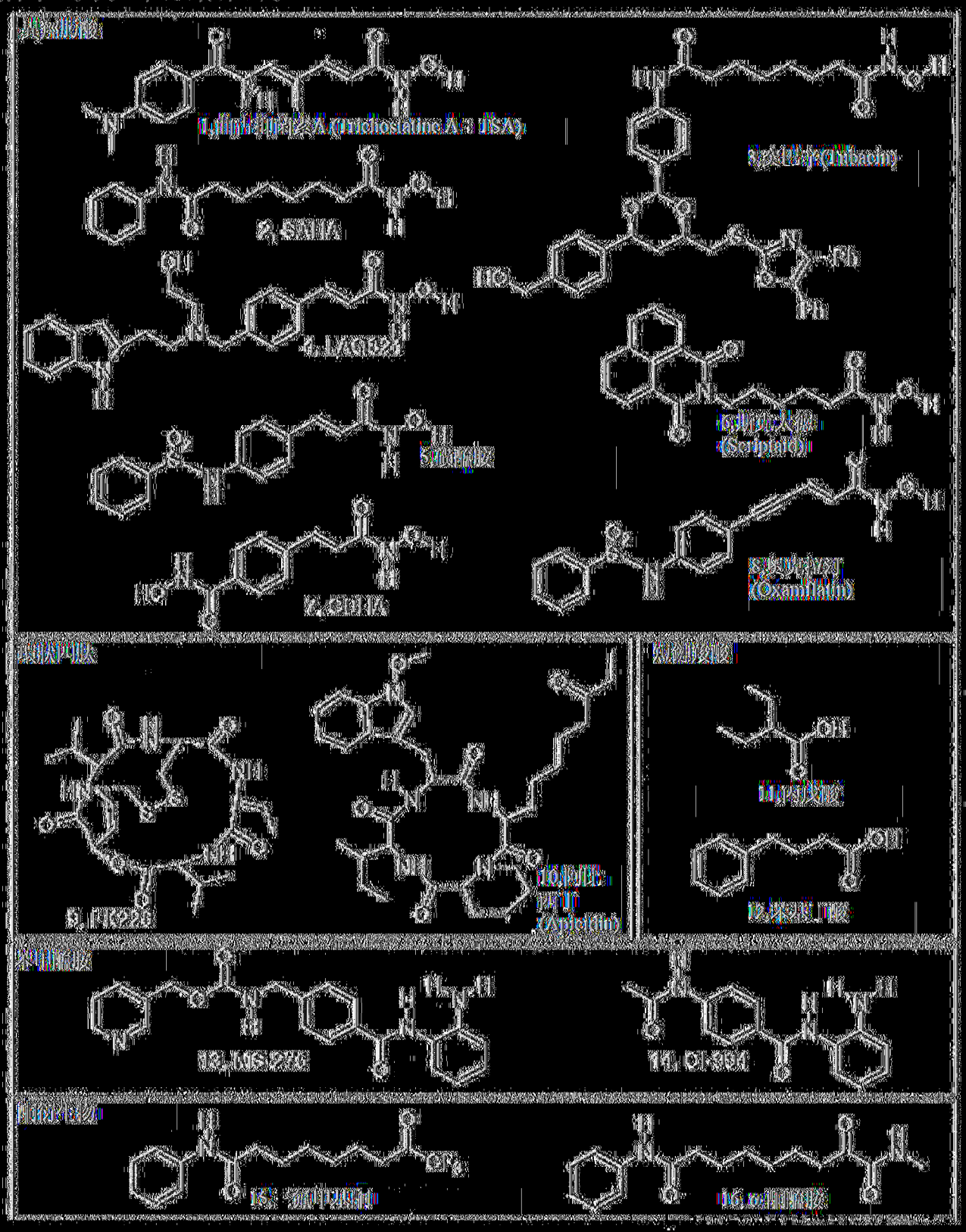
【0239】 莫塞諾他具有以下化學結構及名稱：



N-(2-胺基苯基)-4-[[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)胺基]甲基]苯甲醯胺

【0240】 此類HDAC抑制劑之其他實例包括於Bertrand European Journal of Medicinal Chemistry 45, (2010) 2095-2116中，尤其如下文所

指示的表3中之化合物。

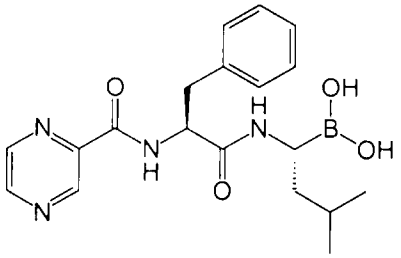


[0241] 蛋白酶體抑制劑為阻斷蛋白酶體作用之藥物、分解蛋白質之細胞複合物，如p53蛋白質。若干蛋白酶體抑制劑市售或在癌症治療中

研究。適用於本文組合之蛋白酶體抑制劑包括：

1. **硼替佐米**(Velcade®)，包括其醫藥學上可接受之鹽。Adams J, Kauffman M (2004), *Cancer Invest* **22** (2): 304-11。

【0242】 硼替佐米具有以下化學結構及名稱。

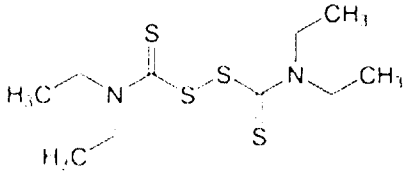


[(1*R*)-3-甲基-1-({(2*S*)-3-苯基-2-[(吡嗪-2-基羰基)胺基]丙醯基}胺基)丁基]硼酸

【0243】 2. **二硫龍**，包括其醫藥學上可接受之鹽。

【0244】 Bouma等 人(1998). *J. Antimicrob. Chemother.* **42** (6): 817-20。

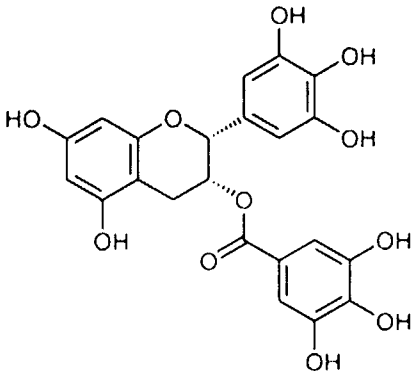
【0245】 二硫龍具有以下化學結構及名稱。



1,1',1'',1'''-[二硫烷二基雙(碳硫醯基氮基)]四乙烷

【0246】 3. 表沒食子兒茶素沒食子酸酯(EGCG)，包括其醫藥學上可接受之鹽。Williamson等人, (2006年12月), *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* **118** (6): 1369-74。

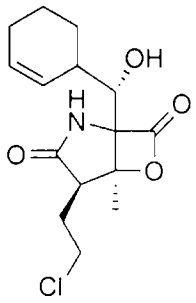
【0247】 表沒食子兒茶素沒食子酸酯具有以下化學結構及名稱。



[(2*R*,3*R*)-5,7-二羥基-2-(3,4,5-三羥基苯基)色滿-3-基]3,4,5-三羥基苯甲酸酯

【0248】 4. 鹽孢菌素A，包括其醫藥學上可接受之鹽。Feling等人, (2003), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **42** (3): 355-7。

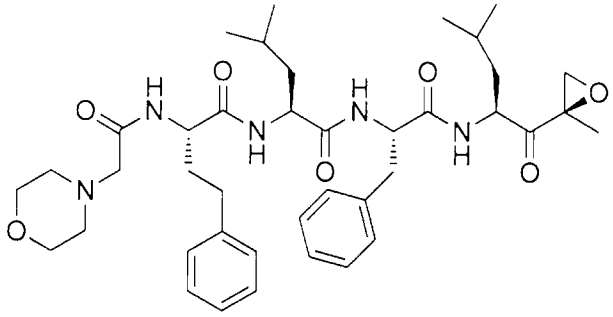
【0249】 鹽孢菌素A具有以下化學結構及名稱。



(4R,5S)-4-(2-氯乙基)-1-((1S)-環己-2-烯基(羥基)甲基)-5-甲基-6-氧雜-2-氮雜雙環3.2.0庚烷-3,7-二酮

【0250】 5. 卡非佐米，包括其醫藥學上可接受之鹽。Kuhn DJ,等人, Blood, 2007, 110:3281-3290。

【0251】 卡非佐米具有以下化學結構及名稱。



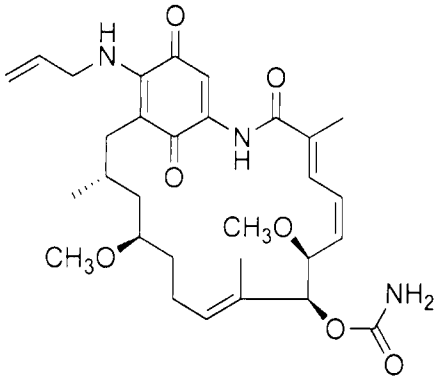
(S)-4-甲基-N-((S)-1-(((S)-4-甲基-1-((R)-2-甲基環氧乙-2-基)-1-側氧基戊

-2-基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-2-((S)-2-(2-嗎啉基乙醯胺基)-4-苯基丁醯胺基)戊醯胺

【0252】 70千道爾頓熱休克蛋白質(Hsp70)及90千道爾頓熱休克蛋白質(Hsp90)為廣泛表現之熱休克蛋白質之家族。Hsp70及Hsp90過度表現某些癌症類型。在癌症之治療中研究若干Hsp70及Hsp90抑制劑。適用於本文組合之Hsp70及Hsp90抑制劑包括：

1. 17-AAG (格爾德黴素(geldanamycin))，包括其醫藥學上可接受之鹽。**Jia W等人Blood. 2003 Sep 1;102(5):1824-32**。

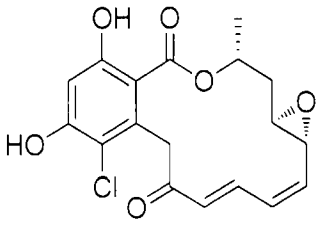
【0253】 17-AAG (格爾德黴素)具有以下化學結構及名稱。



17-(烯丙基胺基)-17-去甲氧基格爾德黴素

【0254】 2. 根赤殼菌素(radicicol)，包括其醫藥學上可接受之鹽。(Lee等人,Mol Cell Endocrinol. 2002, 188,47-54)

【0255】 根赤殼菌素具有以下化學結構及名稱。



(1aR,2Z,4E,14R,15aR)-8-氯-9,11-二羥基-14-甲基-15,15a-二氫-1aH-苯并[c]環氧乙烯并[2,3-k][1]氧雜環十四烷-6,12(7H,14H)-二酮

【0256】 癌症代謝抑制劑-許多腫瘤細胞展示與正常組織之代謝明顯

不同之代謝。舉例而言，糖酵解，即將葡萄糖轉化為丙酮酸酯之代謝過程之速率增加，且所產生之丙酮酸酯還原成乳酸酯，而非經由三羧酸(TCA)週期在粒線體中進一步氧化。此作用通常甚至可見於好氧條件下且稱為瓦爾堡效應(Warburg Effect)。

【0257】 乳酸脫氫酶A (LDH-A)，即肌肉細胞中表現之乳酸脫氫酶之同功異型物，藉由進行丙酮酸酯還原成乳酸酯來在腫瘤細胞代謝中起關鍵作用，該乳酸酯可隨後自細胞輸出。酶已展示在許多腫瘤類型中上調。描述於瓦爾堡效應中之葡萄糖代謝之改變對於癌細胞之生長及增殖至關重要，且使用RNA-i阻斷LDH-A之基因表現已展示引起異種移植模型中細胞增殖及腫瘤生長減少。

【0258】 D. A. Tennant等人, Nature Reviews, 2010, 267。

【0259】 P. Leder等人, Cancer Cell, 2006, 9, 425。

【0260】 已在癌症前驅體病變中發現高含量之脂肪酸合成酶(FAS)。FAS之藥理學抑制影響涉及癌症發展及維持兩者之關鍵致癌基因之表現。

【0261】 Alli等人*Oncogene* (2005) 24, 39-46. doi:10.1038

【0262】 癌症代謝抑制劑，包括LDH-A抑制劑及脂肪酸生物合成抑制劑(或FAS抑制劑)，適用於與本發明化合物組合使用。

【0263】 在一個實施例中，所主張之發明之癌症治療方法包括共投與式I、Ia、Ib、II或III化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種抗贅生劑，諸如選自由以下組成之群的一者：抗微管劑、鉑配位錯合物、烷基化劑、抗生素劑、拓樸異構酶II抑制劑、抗代謝物、拓樸異構酶I抑制劑、激素及激素類似物、信號轉導路徑抑制劑、非受體酪胺酸激酶血管生

成抑制劑、免疫治療劑、促凋亡劑、細胞週期信號傳導抑制劑；蛋白酶體抑制劑；及癌症代謝抑制劑。

【0264】 在一個實施例中，式I、Ia及Ib化合物用作增強腫瘤細胞殺滅之化學增感劑。

【0265】 在一個實施例中，式I、Ia、Ib、II或III化合物與化學增感劑組合使用以增強腫瘤細胞殺滅。

【0266】 在一個實施例中，式I、Ia、Ib、II或III化合物與抑制蛋白激酶R (PKR)樣ER激酶活性之化合物，PERK (PERK抑制劑)組合使用。

【0267】 適合地，式I、Ia、Ib、II、III化合物及其醫藥學上可接受之鹽可與至少一種已知為PERK激酶(EIF2K3)抑制劑之其他活性劑共投與以治療以下或減輕以下之嚴重程度：在器官移植中及移植器官之運輸中之神經退化性疾病/損傷，諸如阿耳滋海默症(Alzheimer's disease)，脊髓損傷，*創傷性腦損傷*，缺血性中風，中風，糖尿病，帕金森病(Parkinson disease)，亨廷頓氏病(Huntington's disease)，庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob Disease)，及相關朊病毒疾病，進行性核上麻痹，肌肉萎縮性側索硬化，心肌梗塞，心血管疾病，發炎，纖維化，慢性及急性肝病，慢性及急性肺病，慢性及急性腎病，慢性創傷性腦病(CTE)，神經退化，癡呆，創傷性腦損傷，認知障礙，動脈粥樣硬化，眼部疾病，心律不整。

【0268】 「化學治療」或「化學治療劑」根據其普通一般含義使用且係指具有抗腫瘤特性或抑制細胞生長或增殖之能力的化學組合物或化合物。

【0269】 另外，本文所述之化合物可與習知免疫治療劑共投與，該等習知免疫治療劑包括但不限於免疫刺激劑(例如卡介苗(Bacillus

Calmette-Guerin，BCG)、左旋咪唑、介白素-2、α-干擾素等)、單株抗體(例如抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR及抗VEGF單株抗體)、免疫毒素(例如抗CD33單株抗體-卡奇黴素(calicheamicin)結合物、抗CD22單株抗體-綠膿桿菌外毒素(pseudomonas exotoxin)結合物等)及放射免疫療法(例如結合至^{111}In、^{90}Y或^{131}I之抗CD20單株抗體等)。

【0270】 在另一實施例中，本文所述之化合物可與習知放射性治療劑共投與，該等習知放射性治療劑包括但不限於視情況結合至針對腫瘤抗原之抗體的放射核種，諸如^{47}Sc、^{64}C、^{67}C、^{89}Sr、^{86}Y、^{87}Y及^{212}Bi。

【0271】 與化合物組合使用或共投與之一或多種其他活性成分(抗贅生劑)之另外實例為抗PD-L1藥劑。

【0272】 抗PD-L1抗體及其製備方法為此項技術中已知的。

【0273】 此類PD-L1抗體可為多株或單株及/或重組及/或人類化的。

【0274】 例示性PD-L1抗體揭示於以下中：

美國專利第8,217,149號；第12/633,339號；

美國專利第8,383,796號；第13/091,936號；

美國專利第8,552,154號；第13/120,406號；

美國專利公開案第20110280877號；第13/068337號；

美國專利公開案第20130309250號；第13/892671號；

WO2013019906；

WO2013079174；

美國申請案第13/511,538號(2012年8月7日申請)，其為國際申請案第PCT/US10/58007號(2010年申請)之美國階段；

及

美國申請案第13/478,511號(2012年5月23日申請)。

【0275】 PD-L1 (亦稱為CD274或B7-H1)之另外例示性抗體及使用方法揭示於美國專利第7,943,743號、US20130034559、WO2014055897、美國專利第8,168,179號；及美國專利第7,595,048號中。PD-L1抗體作為用於治療癌症之免疫調節劑處於研發中。

【0276】 在一個實施例中，PD-L1抗體為美國專利第8,217,149號中所揭示之抗體。在另一實施例中，抗PD-L1抗體包含美國專利第8,217,149號中所揭示之抗體之CDR。

【0277】 在另一實施例中，PD-L1抗體為美國申請案第13/511,538號中所揭示之抗體。在另一實施例中，抗PD-L1抗體包含美國申請案第13/511,538號中所揭示之抗體之CDR。

【0278】 在另一實施例中，PD-L1抗體為申請案第13/478,511號中所揭示之抗體。在另一實施例中，抗PD-L1抗體包含美國申請案第13/478,511號中所揭示之抗體之CDR。

【0279】 在一個實施例中，抗PD-L1抗體為BMS-936559 (MDX-1105)。在另一實施例中，抗PD-L1抗體為MPDL3280A (RG7446)。在另一實施例中，抗PD-L1抗體為MEDI4736。

【0280】 與本發明ATF4路徑抑制化合物組合使用或共投與之一或多種其他活性成分(抗贅生劑)之另外實例為PD-1拮抗劑。

【0281】 「PD-1拮抗劑」意謂阻斷癌細胞上表現之PD-L1與免疫細胞(T細胞、B細胞或NKT細胞)上表現之PD-1的結合，且較佳亦阻斷癌細胞上表現之PD-L2與免疫細胞表現之PD-1的結合之任何化合物或生物分

子。PD-1及其配位體之替代名稱或同義詞包括：PDCD1、PD1、CD279及SLEB2用　於PD-1；PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274及B7-H用於PD-L1；及PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc及CD273用於PD-L2。在其中人類個體待治療之本發明之態樣或實施例中的任何實施例中，PD-1拮抗劑阻斷人類PD-L1與人類PD-1之結合，且較佳地阻斷人類PD-L1及PD-L2兩者與人類PD-1之結合。人類PD-1胺基酸序列可見於NCBI基因座編號：NP_005009中。人類PD-L1及PD-L2胺基酸序列分別可見於NCBI基因座編號：NP_054862及NP_079515中。

【0282】 適用於本發明之態樣中之任一者的PD-1拮抗劑包括單株抗體(mAb)或其抗原結合片段，其特異性結合至PD-1或PD-L1，且較佳特異性結合至人類PD-1或人類PD-L1。mAb可為人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體，且可包括人類恆定區。在一些實施例中，人類恆定區係選自由IgG1、IgG2、IgG3及IgG4恆定區組成之群，且在較佳實施例中，人類恆定區為IgG1或IgG4恆定區。在一些實施例中，抗原結合片段係選自由Fab、Fab'-SH、$F(ab')_2$、scFv及Fv片段組成之群。

【0283】 結合至人類PD-1且適用於本發明之各種態樣及實施例的mAb之實例描述於US7488802、US7521051、US8008449、US8354509、US8168757、WO2004/004771、WO2004/072286、WO2004/056875及US2011/0271358中。

【0284】 適用作本發明之態樣及實施例中之任一者中之PD-1拮抗劑的特異性抗人類PD-1 mAb包括：MK-3475，具有描述於*WHO Drug Information*,第27卷,第2期,第161-162頁(2013)中的結構，且包含圖6中所示之重鏈及輕鏈胺基酸序列的人類化IgG4 mAb；納武單抗(nivolumab)，

具有描述於*WHO Drug Information*,第27卷,第1期,第68-69頁(2013)中的結構，且包含圖7中所示之重鏈及輕鏈胺基酸序列的人類IgG4 mAb；人類化抗體h409A11、h409A16及h409A17，其描述於WO2008/156712中，及AMP-514，其正由Medimmune研發。

【0285】 適用於本發明之態樣及實施例中之任一者的其他PD-1拮抗劑包括特異性結合至PD-1，且較佳地特異性結合至人類PD-1的免疫黏附素，例如含有融合至恆定區(諸如免疫球蛋白分子之Fc區)的PD-L1或PD-L2之細胞外或PD-1結合部分的融合蛋白。特異性結合至PD-1之免疫黏附分子之實例描述於WO2010/027827及WO2011/066342中。適用作本發明之治療方法、藥劑及用途中之PD-1拮抗劑的特異性融合蛋白包括AMP-224 (亦稱為B7-DCIg)，其為PD-L2-FC融合蛋白且結合至人類PD-1。

【0286】 結合至人類PD-L1且適用於本發明之治療方法、藥劑及用途之mAb之其他實例描述於WO2013/019906、W02010/077634 A1及US8383796中。適用作本發明之治療方法、藥劑及用途中之PD-1拮抗劑的特異性抗人類PD-L1 mAb包括MPDL3280A、BMS-936559、MEDI4736、MSB0010718C。

【0287】 KEYTRUDA/派立珠單抗(pembrolizumab)為由Merck出售的用於治療肺癌之抗**PD-1**抗體。派立珠單抗之胺基酸序列及使用方法揭示於美國專利第8,168,757號中。

【0288】 Opdivo/納武單抗(nivolumab)為由Bristol Myers Squibb出售之針對具有免疫增強活性之陰性免疫調節人類細胞表面受體PD-1 (計劃性死亡-1或計劃性細胞死亡-1/PCD-1)的完全人類單株抗體。納武單抗藉由其配位體PD-L1及PD-L2結合至PD-1 (Ig超家族跨膜蛋白)且阻斷PD-1

之活化，使得針對腫瘤細胞或病原體之T細胞及細胞介導之免疫反應活化。活化PD-1經由抑制P13k/Akt路徑活化來負調節T細胞活化及效應功能。納武單抗之其他名稱包括：BMS-936558、MDX-1106及ONO-4538。納武單抗之胺基酸序列以及使用及製造方法揭示於美國專利第**US 8,008,449**號中。

【0289】 與本發明化合物組合使用或共投與之一或多種其他活性成分(抗贅生劑)之另外實例為免疫調節劑。

【0290】 如本文所用，「免疫調節劑」係指影響免疫系統之包括單株抗體的任何物質。本發明之ICOS結合蛋白可視為免疫調節劑。免疫調節劑可用作用於治療癌症之抗贅生劑。舉例而言，免疫調節劑包括但不限於抗CTLA-4抗體，諸如伊匹單抗(ipilimumab) (YERVOY)及抗PD-1抗體(Opdivo/納武單抗及Keytruda/派立珠單抗)。其他免疫調節劑包括但不限於OX-40抗體、PD-L1抗體、LAG3抗體、TIM-3抗體、41BB抗體及GITR抗體。

【0291】 Yervoy (伊匹單抗)為由Bristol Myers Squibb出售之完全人類CTLA-4抗體。伊匹單抗之蛋白質結構及使用方法描述於美國專利第6,984,720號及第7,605,238號中。

【0292】 在另一實施例中，本發明提供一種本文所述之表1化合物或式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其用於治療B型肝炎病毒相關之疾病、病狀或病症。本發明提供一種表1化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，其用於治療B型肝炎病毒相關之疾病、病狀或病症。其中B型肝炎病毒相關疾病、病狀或病症可為黃疸、肝癌、肝炎、肝纖維化、肝硬化、肝衰竭、彌漫性肝細胞發炎疾病、吞噬

血球症候群或血清肝炎。

【0293】 在其他實施例中，式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自表1中所闡述之化合物之群。另外，本發明亦個別地涵蓋此等化合物中之每一者及其醫藥學上可接受之鹽。

【0294】 在另一實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之稀釋劑及治療有效量之式I、Ia、Ib、II或III化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0295】 在某些實施例中，一或多種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自表1中所闡述之化合物。本發明化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式供應。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指由醫藥學上可接受之無機及有機酸及鹼製備之鹽。因此，在「化合物或其醫藥學上可接受之鹽」之上下文中，字「或」應理解為指化合物或其醫藥學上可接受之鹽(替代性)或化合物及其醫藥學上可接受之鹽(組合性)。

【0296】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受」係指在合理醫學判斷範疇內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激或其他問題或併發症的彼等化合物、材料、組合物及劑型。熟習此項技術者將瞭解，可製備根據式I、Ia、Ib、II或III之化合物之醫藥學上可接受之鹽。此等醫藥學上可接受之鹽可在化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由分別使呈其游離酸或游離鹼形式之經純化化合物分開地與適合鹼或酸反應來製備。

【0297】 本發明化合物之說明性醫藥學上可接受之酸鹽可由以下酸製備，包括但不限於：甲酸、乙酸、丙酸、苯甲酸、丁二酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、硝酸、抗壞血

酸、葡糖醛酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丙酮酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、異檸檬酸、三氟乙酸、雙羥萘酸、丙酸、鄰胺基苯甲酸、甲磺酸、草醯乙酸、油酸、硬脂酸、柳酸、對羥基苯甲酸、菸鹼酸、苯乙酸、扁桃酸、恩波酸(雙羥萘酸)、甲磺酸、磷酸、膦酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、甲苯磺酸、2-羥基乙磺酸、對胺基苯磺酸、硫酸、柳酸、環己胺基磺酸、棕藻酸、-羥基丁酸、半乳糖二酸及半乳糖醛酸。較佳醫藥學上可接受之鹽包括鹽酸及三氟乙酸之鹽。

【0298】 本發明化合物之說明性醫藥學上可接受之無機鹼鹽包括金屬離子。更佳之金屬離子包括但不限於合適鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽及其他生理學上可接受之金屬離子。衍生自無機鹼之鹽包括鋁、銨、鈣、銅、三價鐵、二價鐵、鋰、鎂、三價錳、二價錳、鉀、鈉、鋅及其類似物及呈其常見價數。例示性鹼鹽包括鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅。其他例示性鹼鹽包括銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。再其他例示性鹼鹽包括例如氫氧化物、碳酸鹽、氫化物及醇鹽，包括NaOH、KOH、Na_2CO_3、K_2CO_3、NaH及第三丁醇鉀。

【0299】 衍生自醫藥學上可接受之有機無毒性鹼之鹽包括以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺，部分地包括三甲胺、二乙胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基還原葡糖胺)及普魯卡因(procaine)；經取代胺，包括天然存在之經取代胺；環胺；四級銨陽離子；及鹼離子交換樹脂，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡糖胺、葡糖胺、組胺酸、海卓胺、異丙胺、離胺酸、甲基還原

葡糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、多元胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺及其類似物。

【0300】 所有上述鹽均可由熟習此項技術者藉由習知手段自相應本發明化合物製備。舉例而言，本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母化合物合成。一般而言，此類鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之合適鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備；一般而言，非水性介質(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈)較佳。鹽可自溶液沈澱且藉由過濾來收集或可藉由溶劑蒸發來回收。鹽之離子化程度可在完全離子化至幾乎未離子化範圍內變化。適合鹽之列表見於**Remington's Pharmaceutical Sciences**,第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985,第1418頁以及Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19，或P H Stahl及C G Wermuth編, *Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use,第二版*Stahl/Wermuth: Wiley- VCH/VHCA, 2011 (參見 **http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html** 中所列之彼等，該等文獻之揭示內容僅關於適合鹽之列表以引用之方式併入本文中。

【0301】 本發明之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物可以非溶劑化及溶劑化形式兩者存在。術語『溶劑合物』在本文中用以描述包含本發明化合物及一或多種醫藥學上可接受之溶劑分子(例如乙醇)之分子複合物。當該溶劑為水時，採用術語『水合物』。醫藥學上可接受之溶劑合物包括水合物及其他溶劑合物，其中結晶之溶劑可經同位素取代，例如D_2O、d_6-丙酮、d_6-DMSO。

【0302】 含有一或多個不對稱碳原子之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物可以兩種或更多種立體異構體之形式存在。當式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物含有烯基或伸烯基或環烷基時，幾何順/反(或Z/E)異構體為可能的。在化合物含有例如酮或肟基團或芳族部分之情況下，可出現互變異構現象(tautomeric isomerism)(『互變現象(tautomerism)』)。因此單一化合物可展現多於一種類型之異構。

【0303】 所主張之本發明化合物之範疇內包括式I、Ia、Ib、II或III化合物之所有立體異構體、幾何異構體及互變異構體形式，包括展現多於一種類型之異構之化合物及其一或多者之混合物。亦包括酸加成鹽或鹼鹽，其中反離子為光學活性的，例如D-乳酸鹽或L-離胺酸；或為外消旋的，例如DL-酒石酸鹽或DL-精胺酸。

【0304】 順/反異構體可藉由熟習此項技術者所熟知之習知技術(例如層析及分步結晶)來分離。

【0305】 用於製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適合之光學純前驅體進行對掌性合成，或使用例如對掌性高壓液相層析(HPLC)對外消旋體(或鹽或衍生物之外消旋體)進行離析。

【0306】 或者，外消旋體(或外消旋前驅體)可與適合的光學活性化合物(例如醇，或在式I、Ia、Ib、II或III化合物含有酸性或鹼性部分之情況下，酸或鹼，諸如酒石酸或1-苯乙胺)反應。所得非對映異構體混合物可藉由層析及/或分步結晶來分離，且藉由熟習此項技術者所熟知之手段使非對映異構體中之一或兩者轉化為相應一或多種純對映異構體。

【0307】 可使用層析(通常HPLC)在樹脂上用不對稱固定相且用由含有0至50%異丙醇(通常2至20%)及0至5%烷基胺(通常0.1%二乙胺)之烴(通

常庚烷或己烷)組成之移動相獲得呈對映異構性增濃形式之本發明之對掌性化合物(及其對掌性前驅體)。濃縮溶離液得到增濃混合物。

【0308】 可藉由熟習此項技術者已知之習知技術來分離立體異構體之混合物。[參見例如E L Eliel之「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley, New York, 1994)。]

【0309】 本發明包括所有醫藥學上可接受之經同位素標記之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物，其中一或多個原子經具有相同原子數，但原子質量或質量數不同於通常在自然界中發現之原子質量或質量數的原子置換。

【0310】 適合包括在本發明化合物中之同位素的實例包括氫之同位素，諸如^{2}H及^{3}H；碳之同位素，諸如^{11}C、^{13}C及^{14}C；氯之同位素，諸如^{36}Cl；氟之同位素，諸如^{18}F；碘之同位素，諸如^{123}I及^{125}I；氮之同位素，諸如^{13}N及^{15}N；氧之同位素，諸如^{15}O、^{17}O及^{18}O；磷之同位素，諸如^{32}P；及硫之同位素，諸如^{35}S。

【0311】 某些經同位素標記之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物(例如併有放射性同位素者)適用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚(亦即^{3}H)及碳-14 (亦即^{14}C)鑒於其易於併入及現成偵測手段而尤其適用於此目的。

【0312】 用諸如氘(亦即^{2}H)之較重同位素取代可得到由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求減少，且因此在一些情況下可為較佳的。

【0313】 經同位素標記之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術，或藉由與隨附實例及製備中所述

彼等製程類似之製程使用合適經同位素標記之藥劑替代先前採用之未經標記之藥劑來製備。

【0314】 本發明化合物可以前藥形式投與。因此，本身可具有很少或沒有藥理學活性之式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物之某些衍生物在投與體內或身體上時可轉化成式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物作為『前藥』。

【0315】 本文所述之化學實體之投與可經由提供類似效用之藥劑之公認投與模式中之任一者，包括但不限於：經口、舌下、皮下、靜脈內、鼻內、局部、經皮、腹膜內、肌肉內、肺內、經陰道、經直腸或眼內。在一些實施例中，使用經口或非經腸投與。

【0316】 醫藥組合物或調配物包括固體、半固體、液體及氣溶膠劑型，諸如錠劑、膠囊、散劑、液體、懸浮液、栓劑、霧劑或其類似物。化學實體亦可以持續或控制釋放劑型投與，該等劑型包括儲槽式注射劑或植入式製劑、滲透泵、丸劑、經皮(包括電遷移)貼片及其類似物，用於以預定速率長期及/或定時脈衝投與。在某些實施例中，組合物係以適用於單次投與精確劑量之單位劑型提供。活性成分可壓縮成糰粒或較小圓柱體且以儲槽式注射劑或植入物形式皮下或肌肉內植入。植入物可採用惰性材料，諸如生物可降解聚合物或合成聚矽氧，例如矽橡膠或聚矽氧橡膠。

【0317】 化學實體亦可以脂質體遞送系統形式，諸如單小層囊泡、大單層囊泡及多層囊泡投與。脂質體可由多種磷脂，諸如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼形成。酪胺酸激酶抑制劑之脂質體製劑亦可用於本發明之方法中。酪胺酸激酶抑制劑之脂質體型式可用於增加對抑制劑之耐受性。

【0318】 化學實體亦可藉由使用單株抗體作為化合物分子所偶合之

個別載劑來遞送。

【0319】 化學實體亦可用可溶性聚合物作為靶向藥物載劑來製備。此類聚合物可包括聚乙烯吡咯啶酮、哌喃共聚物、聚羥基-丙基-甲基丙烯醯胺-酚、聚羥乙基-天冬醯胺-酚或經軟脂醯基殘基取代之聚氧化乙烯-聚離胺酸。此外，化學實體可用生物可降解聚合物製備，該等生物可降解聚合物適用於實現藥物之控制釋放，該藥物例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸與聚乙醇酸之共聚物、聚ε己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。

【0320】 本文中所述之化學實體可單獨或更通常地與習知醫藥載劑、賦形劑或其類似物(例如甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、葡萄糖、明膠、蔗糖、碳酸鎂及其類似物)組合投與。必要時，醫藥組合物亦可含有少量無毒輔助物質，諸如濕潤劑、乳化劑、增溶劑、pH緩衝劑及其類似物(例如乙酸鈉、檸檬酸鈉、環糊精衍生物、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸酯及其類似物)。一般而言，視預期投與模式而定，醫藥組合物將含有約0.005重量%至95重量%；在某些實施例中，約0.5重量%至50重量%之化學實體。製備此類劑型之實際方法為熟習此項技術者已知或將顯而易見的；舉例而言，參見*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania。

【0321】 在某些實施例中，組合物將採取丸劑或錠劑之形式，且因此組合物將除了活性成分之外含有稀釋劑，諸如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣或其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或其類似物；及黏合劑，諸如澱粉、阿拉伯膠、聚乙烯吡咯啶酮、明膠、纖維素、纖維素衍生物或其類似物。在

另一固體劑型中，粉末、丸、溶液或懸浮液(例如於碳酸伸丙酯、植物油或三酸甘油酯中)囊封於明膠膠囊中。

【0322】 液體醫藥學上可投與之組合物可例如藉由將至少一種化學實體及視情況選用之醫藥佐劑溶解、分散等於載劑(例如水、生理鹽水、右旋糖水溶液、甘油、二醇、乙醇或其類似物)中以形成溶液或懸浮液來製備。可注射劑可以習知形式，以液體溶液或懸浮液形式，以乳液形式或以適用於在注射之前溶解或懸浮於液體中之固體形式製備。化學實體含於此類非經腸組合物中之百分比高度視其特定性質以及化學實體之活性及個體之需要而定。然而，0.01%至10%之活性成分於溶液中之百分比為可採用的，且若組合物為隨後稀釋至以上百分比之固體，則將較高。在某些實施例中，組合物將在溶液中包含約0.2至2%活性劑。

【0323】 本文中所述之化學實體之醫藥組合物亦可以用於噴霧器之氣溶膠或溶液形式或以用於吹入之微細粉末形式單獨或與惰性載劑(諸如乳糖)組合投與至呼吸道。在此類情況下，醫藥組合物之粒子之直徑小於50微米，在某些實施例中小於10微米。

【0324】 一般而言，所提供之化學實體將藉由提供類似效用之藥劑的公認投與模式中之任一者以治療有效量投與。可根據多種因素選擇利用本文所述之化學實體之給藥方案，該等因素包括類型、物種、年齡、體重、性別及所治療之疾病類型；待治療之疾病之嚴重程度(亦即階段)；投與途徑；患者之腎功能及肝功能；及所採用之特定化合物或其鹽。舉例而言，可使用給藥方案預防、抑制(完全或部分)或遏制疾病發展。藥物可一天投與多於一次，諸如一天一次或兩次。

【0325】 靜脈內或皮下，患者將接受足以遞送每天每公斤接受者體

重約0.001至200 mg之間的治療有效量之本文所述之化學實體；諸如每天約0.005-100 mg/kg，例如每天約0.005至1 mg/kg。因此，就向70 kg個人投與而言，劑量範圍可為每天約0.35-70 mg。此類量可以多種適合方式投與，例如在一個延長時間段期間或一日若干次大量低濃度之化學實體。量可每週(7天時間段)投與一或多個連續日、間歇日或其組合。或者，在短時間段期間，例如每週(7天時間段)連續、間歇地或其組合持續一或多天一天一次的少量高濃度化學實體，

【0326】 根據本發明，本文所述之化學實體可藉由連續或間歇性劑量投與。舉例而言，化學實體之間歇投與可每週投與一至六天，或其可意謂按週期(例如，每天投與持續兩至八個連續週，接著為不投與至多一週之停藥期)投與，或其可意謂隔日投與。組合物可按週期投與，其中在週期之間存在停藥期(例如，治療持續兩至八週，其中治療之間的停藥期為至多一週)。

【0327】 皮下調配物可根據此項技術中熟知之程序在約5與約12之間範圍內之pH值下製備，該等調配物包括適合之緩衝劑及等張劑。

【0328】 一般而言，化學實體將以醫藥組合物形式藉由以下途徑中之任一者投與：經口、全身性(例如經皮、鼻內或藉由栓劑)或非經腸(例如肌肉內、靜脈內或皮下)投與。在某些實施例中，可使用可根據病痛之程度調節的具有便利每日給藥方案之經口投與。組合物可呈錠劑、丸劑、膠囊、半固體、散劑、持續釋放調配物、溶液、懸浮液、酏劑、霧劑或任何其他合適組合物之形式。投與所提供之化學實體之另一方式為吸入。

【0329】 調配物之選擇視各種因素，諸如藥物投與模式及原料藥之生物可用性而定。對於經由吸入之傳遞，化學實體可調配為液體溶液、懸

浮液、霧劑推進劑或乾燥散劑且裝載至適合之用於投與之分配器中。存在若干類型之醫藥吸入裝置-噴霧器吸入器、定劑量吸入器(MDI)及乾燥散劑吸入器(DPI)。噴霧器裝置產生高速度空氣流，其使治療劑(其調配成液體形式)以運載至患者呼吸道中之霧狀物形式噴霧。MDI通常為封裝有壓縮氣體之調配物。在啟動後，裝置藉由壓縮氣體釋放量測量之治療劑，因此提供投與設定量之藥劑之可靠方法。DPI以可在呼吸期間藉由裝置分散於患者之吸氣空氣流之自由流動粉末形式分配治療劑。為獲得自由流動粉末，治療劑與諸如乳糖之賦形劑一起調配。將量測量之治療劑儲存於膠囊形式中且伴隨各啟動分配。

【0330】 近來，已基於生物可用性可藉由增加表面積(亦即減少粒度)得到提高的原理，關於展示不良生物可用性之藥物研發醫藥組合物。舉例而言，美國專利第4,107,288號描述粒子尺寸範圍為10至1,000 nm之醫藥調配物，其中活性材料負載於巨分子之交聯基質上。美國專利第5,145,684號描述產生醫藥調配物，其中在表面改質劑存在下將原料藥粉碎為奈米粒子(平均粒度為400 nm)，且隨後將其分散於液體介質中，得到展現顯著較高生物可用性之醫藥調配物。

【0331】 組合物一般包含與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑組合之至少一種本文中所述之化學實體。可接受之賦形劑無毒性、輔助投與且不會不利地影響至少一種本文中所述之化學實體的治療效益。此等賦形劑可為熟習此項技術者一般可獲得的任何固體、液體、半固體或(在氣溶膠組合物之情況下)氣態賦形劑。

【0332】 固體醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸

鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、脫水脫脂牛奶及其類似物。液體及半固體賦形劑可選自甘油、丙二醇、水、乙醇及各種油，包括石油、動物、植物或合成來源之油，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。用於可注射溶液之液體載劑包括水、生理鹽水、右旋糖水溶液及二醇。

【0333】 壓縮氣體可用於以氣溶膠形式分散本文中所述之化學實體。適用於此目的之惰性氣體為氮氣、二氧化碳等。其他適合之醫藥賦形劑及其調配物描述於Remington's Pharmaceutical Sciences, E. W. Martin編(Mack Publishing Company,第18版, 1990)中。

【0334】 組合物中之化學實體之量可在熟習此項技術者所採用之全部範圍內變化。通常，按重量百分比(重量%)計，組合物將含有以總組合物計約0.01-99.99重量%之至少一種本文所述之化學實體，其餘為一或多種適合醫藥賦形劑。在某些實施例中，至少一種本文中所述之化學實體以約1-80重量%之含量存在。

【0335】 在各種實施例中，本發明之醫藥組合物涵蓋式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物、其鹽及以上各者之組合。

【0336】 本文所述之各種投藥模式、劑量及給藥時程僅闡述特定實施例，且不應視為限制本發明之廣泛範疇。劑量及給藥時程之任何排列、變化及組合包括在本發明之範疇內。

【0337】 本發明化合物可根據下文所述之各種流程製得。

【0338】

合成方法

所提供之化學實體之合成方法採用可易於獲得之起始材料，使用以下通用方法及程序。應瞭解，在給定典型或較佳製程條件(亦即，反應溫

度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)的情況下；除非另有說明，否則亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而變化，但此類條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來確定。

【0339】 另外，本發明之方法可採用保護基，其防止某些官能基經歷非所要反應。用於各種官能基之適合保護基以及用於保護特定官能基及使特定官能基去保護之適合條件為此項技術中所熟知。舉例而言，許多保護基描述於T. W. Greene及G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis,第三版, Wiley, New York, 1999及其中所引用之參考文獻中。

【0340】 此外，所提供之化學實體可含有一或多個對掌性中心且此類化合物可以純立體異構體形式(亦即以個別對映異構體或非對映異構體形式或以立體異構體增濃混合物形式)製備或分離。除非另外指明，否則所有此類立體異構體(及增濃混合物)均包括於本說明書之範疇內。純立體異構體(或增濃混合物)可使用例如此項技術中熟知之光學活性起始材料或立體選擇性藥劑來製備。或者，此類化合物之外消旋混合物可使用例如對掌性管柱層析、對掌性離析劑及其類似物來分離。

【0341】 用於以下反應之起始材料為一般已知化合物或可藉由已知程序或其明顯修改製備。舉例而言，許多起始材料可購自商業供應商，諸如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce或Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其他可藉由標準參考文本中所述之程序或其明顯修改來製備，該等標準參考文本諸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,第1-15卷(John Wiley and Sons, 1991)，Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)，

Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley and Sons, 1991)，March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons,第4版)，及Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

【0342】 除非相反地說明，否則本文所述之反應在大氣壓下，一般在-78℃至200℃之溫度範圍內進行。此外，除了如在實例中所採用或如另外指定，否則反應時間及條件意欲接近於例如在約大氣壓下在約-78℃至約110℃之溫度範圍內經約1至約24小時之時間段發生；使反應靜置隔夜平均約16小時之時間段。

【0343】 術語「溶劑」、「有機溶劑」及「惰性溶劑」各自意謂在與其結合描述之反應條件下惰性的溶劑，包括例如苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃基(「THF」)、二甲基甲醯胺(「DMF」)、氯仿、氯化甲烷(或二氯甲烷)、乙醚、甲醇、N-甲基吡咯啶酮(「NMP」)、吡啶及其類似物。

【0344】 本文中所述之化學實體及中間物之分離及純化必要時可藉由任何適合的分離或純化程序來實現，該等程序諸如過濾、萃取、結晶、管柱層析、薄層層析或厚層層析或此等程序之組合。適合分開及分離程序之特定說明可參見下文中之實例。然而，亦可使用其他等效分開或分離程序。

【0345】 必要時，(R)-及(S)-異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法來離析，例如藉由形成可例如藉由結晶分離之非對映異構鹽或錯合物；經由形成可例如藉由結晶、氣液或液相層析分離之非對映異構衍生物；使一種對映異構體與對映異構體特異性藥劑選擇性反應(例如酶促氧化或還原)，隨後分離經改質及未經改質之對映異構體；或在對掌性環境中(例如在對掌性支撐物(諸如具有結合對掌性配位體之二氧化矽)上或在

對掌性溶劑存在下)進行氣液或液相層析。或者，特定對映異構體可藉由使用光學活性劑、受質、催化劑或溶劑進行不對稱合成或藉由不對稱轉化將一種對映異構體轉化為另一種來合成。

【0346】

實例

以下實例用以更充分地描述以上描述之本發明之製造及使用方式。應理解，此等實例決不用於限制本發明之真實範疇，而是出於說明之目的呈現。在以下實例及以上合成流程中，以下縮寫具有以下含義。若縮寫未經定義，則其具有其一般公認之含義。

aq.	=	水性
μL	=	微升
μM	=	微莫耳
NMR	=	核磁共振
Boc	=	第三丁氧基羰基
Br	=	寬峰
Cbz	=	苯甲氧基羰基
d	=	雙重峰
Δ	=	化學位移
ºC	=	攝氏度
DCM	=	二氯甲烷
dd	=	雙-二重峰
DMAP	=	4-(二甲基胺基)吡啶
DMEM	=	杜氏經修飾伊格爾培養基(Dulbeco's Modified Eagle's Medium)
DMF	=	N,N-二甲基甲醯胺
DMP	=	2,2-二甲氧基丙烷
DMSO	=	二甲亞碸
EtOAc	=	乙酸乙酯
ESI	=	電噴霧電離
G或g	=	公克

h或hr	=	小時
HCV	=	C型肝炎病毒
HPLC	=	高效液相層析
Hz	=	赫茲
IU	=	國際單位
IC_{50}	=	50%抑制下之抑制性濃度
J	=	耦合常數(除非另外指示，否則以Hz為單位給出)
LHMDS	=	雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰
M	=	多重峰
M	=	莫耳濃度
$M+H^+$	=	母質譜峰加H^+
Mg或mg	=	毫克
Min	=	分鐘
mL	=	毫升
mM	=	毫莫耳濃度
Mmol	=	毫莫耳
MS	=	質譜
Nm	=	奈莫耳濃度
ppm	=	百萬分率
p-TsOH	=	對甲苯磺酸
q.s.	=	足夠量
S	=	單峰
RT	=	室溫
sat.	=	飽和
T	=	三重峰
TBS-Cl	=	第三丁基二甲基矽烷氯
TFA	=	三氟乙酸

【0347】

設備描述

在Varian光譜儀上記錄^{1}H NMR光譜。化學位移以百萬分率(ppm，單位)為單位表現。耦合常數係以赫茲(Hz)為單位。裂解型態描述表觀多重

性且指定為s (單重峰)、d (二重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、m (多重峰)及br (寬峰)。

【0348】 在Waters (Acquity)上記錄分析低解析質譜(MS)。採用下文所述之以下條件。

儀器：Agilent 1200-6100

掃描模式：交替正/負電噴霧

掃描範圍：100-1000 amu

【0349】

LC條件：

LCMS分析在HALO C-18、4.6×50 mm、2.7 μm、C18管柱上在45℃下進行。

【0350】 注射1.0 uL樣品

【0351】 所採用梯度為：

移動相A：水+0.1% v/v甲酸

移動相B：乙腈+0.1% v/v甲酸

時間	**%A**	**%B**	**流動速率**
0.00分鐘	95	5	1.8 ml/min
1.0分鐘	5	95	1.8 ml/min
2.0分鐘	5	95	1.8 ml/min
2.5分鐘	95	5	1.8 ml/min

【0352】 由在214 nm及254 nm掃描下之求和吸光度信號提供之UV偵測

儀器：Shimadzu LCMS-2020

掃描模式：交替正/負電噴霧

掃描範圍：100-2000 amu

【0353】

LC條件：

LCMS分析在HALO C-18、4.6×50 mm、2.7 μm、C18管柱上在45℃下進行。

【0354】 注射1.0 uL樣品

【0355】 所採用梯度為：

移動相A：水+0.1% v/v甲酸

移動相B：乙腈+0.1% v/v甲酸

時間	**%A**	**%B**	**流動速率**
0.00分鐘	95	5	1.5 ml/min
1.0分鐘	5	95	1.5 ml/min
2.0分鐘	5	95	1.5 ml/min
2.5分鐘	95	5	1.5 ml/min
3.0分鐘	95	5	1.5 ml/min

【0356】 由在214 nm及254 nm掃描下之求和吸光度信號提供之UV偵測

【0357】

流程及實驗程序

以下流程及程序說明可如何製備本發明化合物。所提及之特定溶劑及反應條件亦為說明性的且並不意欲為限制性的。未描述之化合物為市售的或易於由熟習此項技術者使用可獲得之起始材料備。本文所揭示之實例

僅為達成說明之目的且不意欲限制本發明之範疇之化合物。

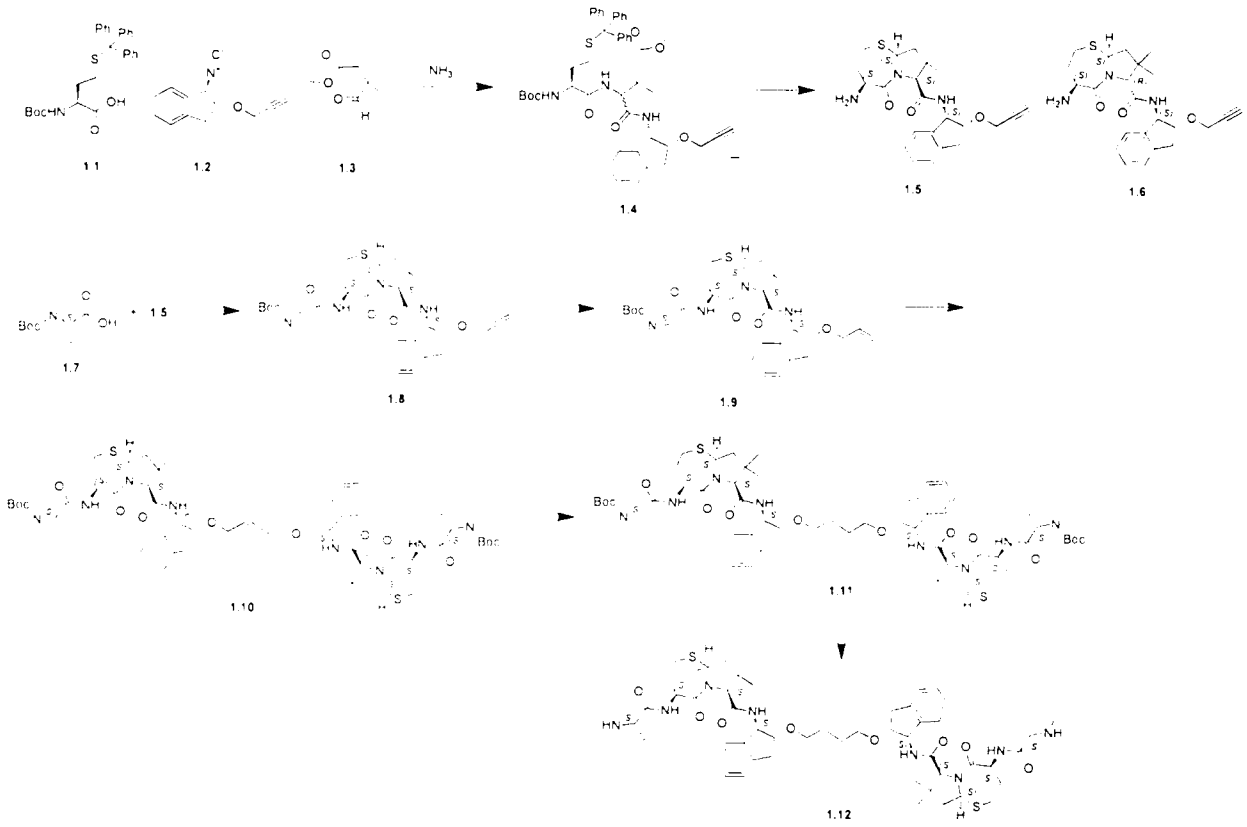
【0358】 藉由熟習此項技術者熟知之光譜方法(包括但不限於1D及2D NMR方法)確定包含於內之另外實例具有所展示之組態。式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物可例如根據流程1-6合成。

【0359】 在一個實施例中，式1.12化合物可如流程1中所示製備。式1.5及1.6中之雙環系統可使用羧酸1.1、肼1.2、醛1.3及氨之4組分烏吉反應(Ugi reaction)形成，得到二肽1.4，隨後進行酸去除保護基及環化。式1.5及1.6化合物可使用不對稱烏吉合成伴隨添加對掌性試劑(諸如對掌性磷酸)來合成(Jian Zhang,等人, Science, 2018, 361, 1087)。肼(Isocyanide Chemistry: Application in Synthesis and Material Science, V. Nenajdenko編, Wiley-VCH,第1版)可藉由使用例如氧氯化磷、光氣、雙光氣、甲苯磺醯氯等使甲醯胺脫水來合成。可隨後藉由甲酸乙酯、混合甲酸-乙酸酐、甲酸/碳化二亞胺、活化甲酸酯使胺甲醯化來製備甲醯胺。具有式1.3之醛(M. Vamos,等人, ACS Chem. Biol., 2013, 8, 725-732)可由4,4-二甲氧基丁腈之二甲基化隨後用DIBAL-H還原來製備。式1.8化合物可藉由使用諸如T3P、HATU、HBTU、EDC/HOBt、TBTU及其類似物之標準醯胺偶合試劑，在諸如DMF、DCM及其類似物之合適溶劑中，在諸如惠寧氏鹼(Hunig's base)、N-甲基嗎啉及其類似物之鹼存在下偶合Boc-N-甲基-L-Ala-OH 1.7與所要非對映異構體1.5來製備。式1.8中之炔烴可經由在林德拉氏催化劑(Lindlar's catalyst)存在下氫化或替代方法而選擇性地還原，得到式1.9之烯烴。式1.9之烯烴可使用格拉布氏烯烴複分解(Grubbs olefin metathesis)而二聚合，得到式1.10之化合物。式1.10之烯烴可在諸如鈀/碳、鉑之金屬催化劑存在下使用氫化還原，得到式1.11之

化合物，其中Boc保護基可在諸如HCl、TFA或其類似物之酸性條件下移除。

【0360】

流程1

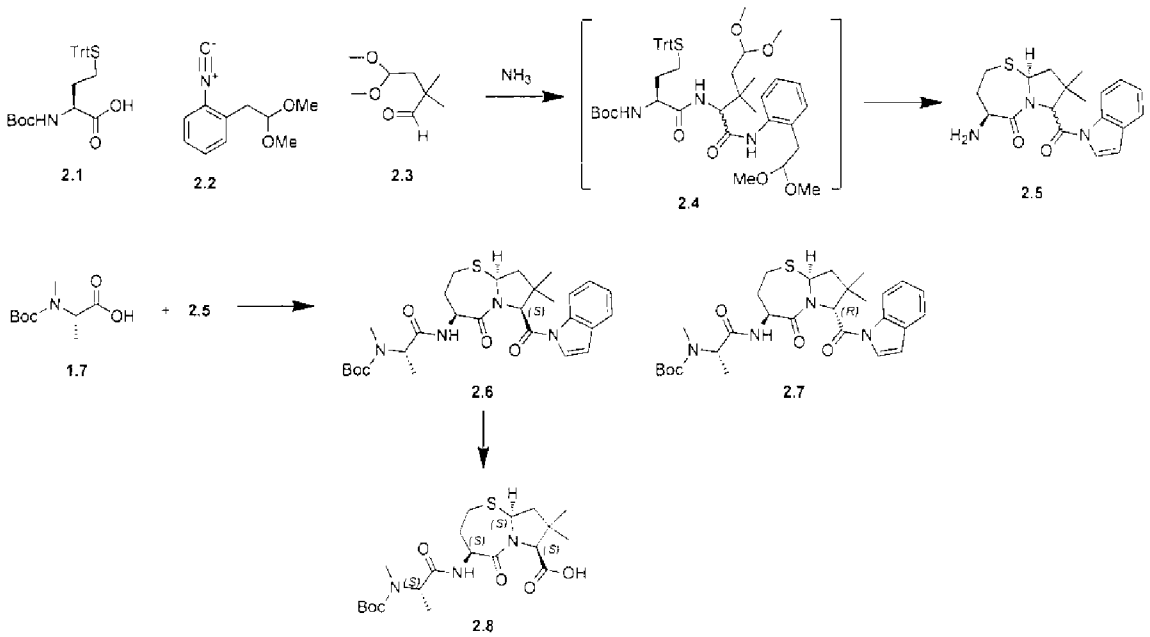


在另一實施例中，式2.8之中間物可根據流程2製備。中間物2.8為關於式I、Ia、Ib、II或III藉由與熟習此項技術者之各種二胺偶合之通用中間物。式2.5之雙環化合物可藉由使用酸2.1、肼2.2、醛2.3及氨之4組分烏吉反應，得到式2.4之二肽來製備。式2.5化合物可藉由用酸處理二肽2.4來製備，該酸可使得形成雙環結構以及吲哚醯胺(O. Kreye,等人, SYNLETT, 2007,第3188-3192頁)。式2.6及2.7化合物可藉由使用諸如T3P、HATU、HBTU、EDC/HOBt、TBTU及其類似物之標準醯胺偶合試劑，在諸如DMF、DCM及其類似物之合適溶劑中，在諸如惠寧氏鹼、N-甲基嗎啉及其類似物之鹼存在下偶合Boc-N-甲基-L-Ala-OH 1.7與化合物2.5來製備。

式2.8之酸可經由式2.6之吲哚醯胺在氫氧化鈉或其類似物存在下於諸如水、甲醇之溶劑中之鹼性水解來製備。

【0361】

流程2



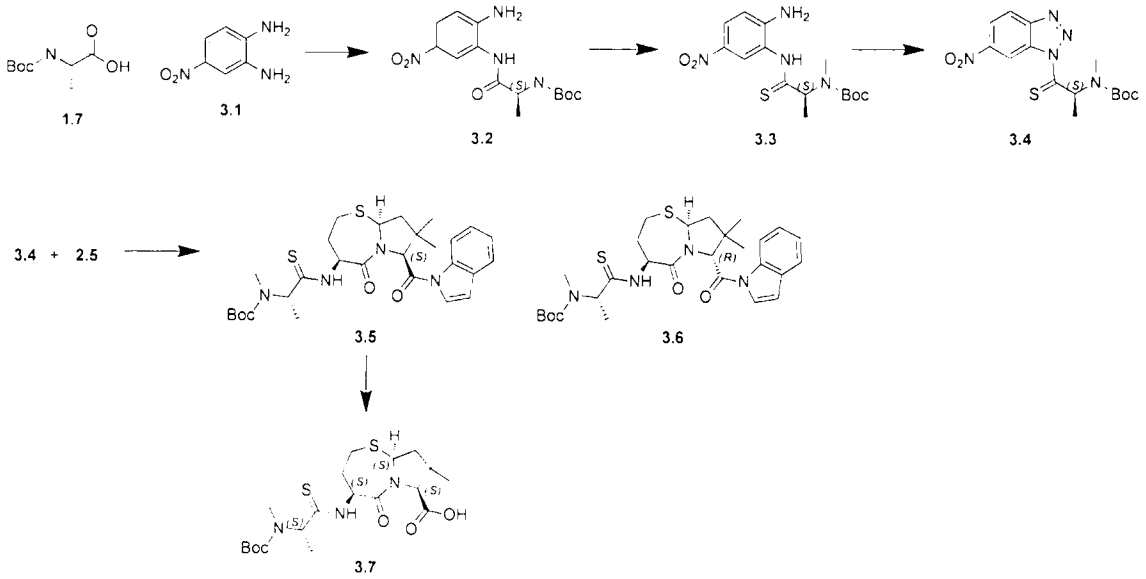
在另一實施例中，式3.7之中間物可根據流程3製備。中間物3.7為關於式I、Ia、Ib、II或III化合物藉由與熟習此項技術者之各種二胺偶合之通用中間物。

【0362】 流程3。式3.4之活化硫代醯胺化試劑可如下製備。使用混合酸酐偶合條件或替代醯胺偶合條件，使Boc-N-甲基-L-Ala-OH 1.7與式3.1之二胺醯胺偶合可得到式3.2之化合物。在諸如碳酸鈉或其類似物之鹼存在下於諸如THF之溶劑中使用五硫化磷進行醯胺3.2之硫化作用可產生式3.3之硫代醯胺。式3.4之硝基苯并三唑試劑可藉由在乙酸中在諸如THF及其類似物之溶劑中用亞硝酸鈉處理硫代醯胺3.3來製備(M. Ashraf Shalaby,等人, J. Org. Chem. 1996, 61,第9045-9048頁)。式3.5及3.6之化合物可藉由使吲哚醯胺2.5及式3.4之活化硫代醯化試劑在諸如惠寧氏鹼、

三乙胺或其類似物之鹼存在下在諸如DCM、DMF或其類似物之溶劑中反應來製備。經分離之式3.5之非對映異構體可於諸如甲醇之醇溶劑中用諸如氫氧化鈉之水性鹼處理，得到式3.7之中間物。

【0363】

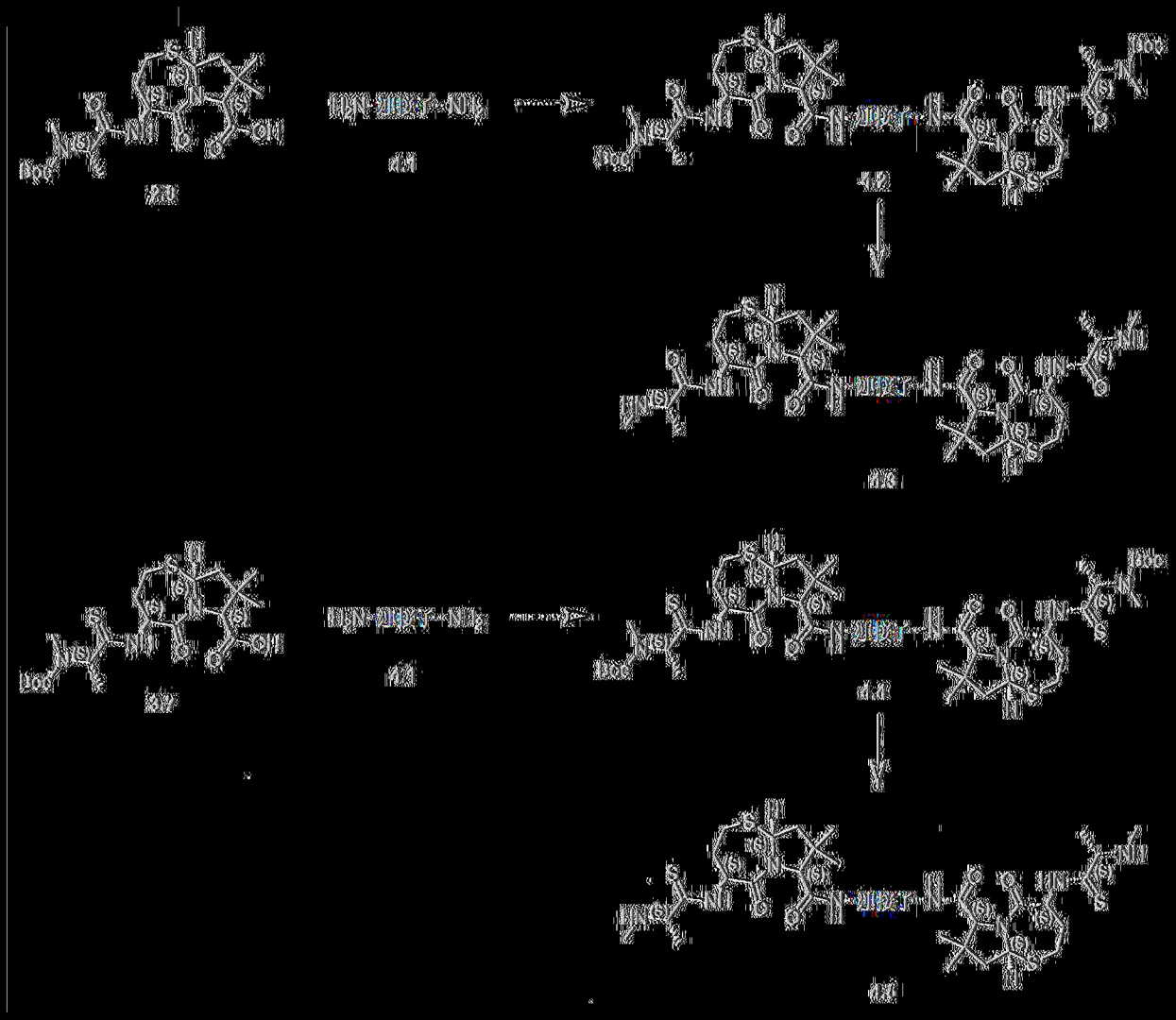
流程3



在另一實施例中，式4.3及4.5化合物可根據流程4製備。式4.2及4.4之化合物可藉由在偶合試劑存在下或經由活化酯在諸如惠寧氏鹼、三乙胺或其類似物之鹼存在下及在諸如DMF、THF、DCM或其類似物之溶劑中偶合中間物2.8或3.7與二胺4.1來製備。偶合試劑(諸如HATU、TBTU、BOP、PyBOP、DEPBT、EDC/HOBt、EEDQ，但不限於該列表)可用於偶合反應中。式4.3及4.5之化合物可藉由在諸如HCl、TFA或其類似物之酸性條件下化合物4.2及4.4之Boc去除保護基製備。

【0364】

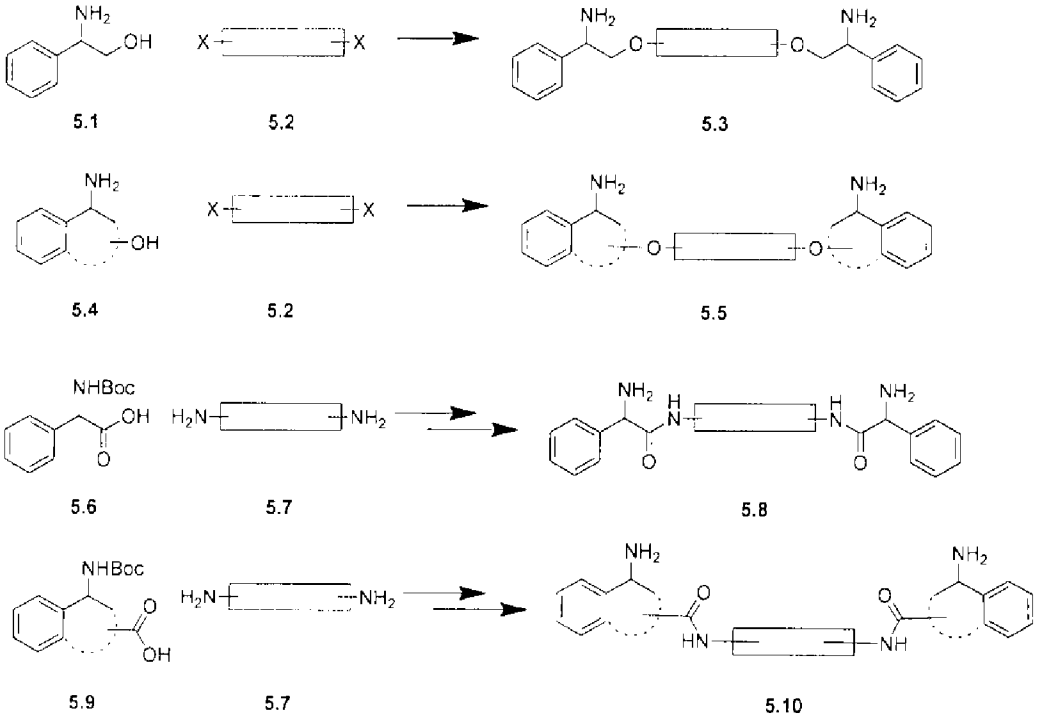
流程4

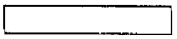


用於中間物2.8及3.7之偶合之二胺易於購自商業供應商或可在此項技術內製造。在流程5中說明各種實例，但不限於用於連接子之化學方法或官能基之類型。式5.3及5.5之二胺可藉由胺基醇5.1或5.4（其中X為離去基，諸如鹵化物、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯或其類似物）在諸如氫化鈉之鹼或其類似物存在下，在諸如DMF、THF或其類似物之溶劑中之雙烷基化製備。式5.8及5.10化合物可藉由使受保護之胺基酸5.6及5.9在醯胺偶合條件下偶合，隨後使酸去除保護基來製備。

[0365]

流程5



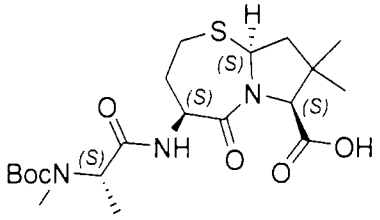
其中矩形方框為連接子。

【0366】 在另一實施例中，式6.7、6.8、6.9、6.10及6.11之二聚體可根據流程6製備。式6.3、6.4、6.5及6.6之化合物可藉由醯胺鍵偶合中間物2.8及3.7與式6.1及6.2之胺(其中X及Y為在末端處具有可用於進一步反應之官能基的連接子)來製備。官能基之實例(但不限於以下列表)為受保護之胺、受保護之羧酸、受保護之硫醇、炔烴、烯烴、磺醯氯、疊氮基、羥基、鹵化物、腈、異氰酸酯。式6.3及6.5之單體可二聚以形成式6.7及6.11之二聚體，例如在X含有炔烴、烯烴、胺或替代性官能基(其可進一步反應以經由銅介導炔烴偶合、烯烴複分解、脲或磺醯胺形成來形成均二聚體)時。式6.3、6.4、6.5及6.6之單體可彼此反應以形成式6.8、6.9及6.10之雜二聚體，例如在X含有胺且Y含有羧酸、磺醯氯、異氰酸酯(其可形成醯胺、磺醯胺或脲)時；或例如在X為炔烴且Y為可形成三唑之疊氮基時；或在X含有羥基且Y含有可形成醚之鹵素時。化學方法不限於以上列表，還可為熟習此項技術者之其他組合。

【0367】

中間物I：

(4*S*,7*S*,9a*S*)-4-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸



步驟1：**(*E*)-1-(2-硝苯乙烯基)吡咯啶**

向1-甲基-2-硝基苯(50 g，365 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之溶液中添加吡咯啶(31.1 g，438 mmol)及1,1-二甲氧基-*N*,*N*-二甲基甲胺(52.2 g，438 mmol)。在60℃下攪拌所得混合物。在5小時之後，使溫度升高至80℃且攪拌17小時。冷卻至室溫時，將混合物分配於甲基第三丁基醚(500 mL)與水(1 L)之間。分離水相且用甲基第三丁基醚(500 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈深紅色油狀之(*E*)-1-(2-硝苯乙烯基)吡咯啶(80 g，粗產物)。其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0368】

步驟2：**1-(2,2-二甲氧基乙基)-2-硝基苯**

向(*E*)-1-(2-硝苯乙烯基)吡咯啶(80 g，粗產物)於甲醇(600 mL)中之溶液中緩慢添加三甲基氯矽烷(59.5 g，550 mmol)。將混合物加熱至回流持續24小時。此時使溶液冷卻至室溫且在真空中濃縮，得到殘餘物。將其分配於乙酸乙酯(500 mL)與5%檸檬酸水溶液(800 mL)之間。用乙酸乙酯(2×300 mL)萃取水層。用5%碳酸氫鈉水溶液(300 mL)隨後用鹽水洗滌經合併之有機層。將粗產物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈深紅色

油狀之1-(2,2-二甲氧基乙基)-2-硝基苯(79 g，粗產物)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0369】

步驟3：**2-(2,2-二甲氧基乙基)苯胺**

向1-(2,2-二甲氧基乙基)-2-硝基苯(79 g，374.4 mmol)於甲醇(1 L)中之溶液中添加鈀/活性碳(17.6 g)。在氫氣下在室溫下在50 psi下攪拌混合物17小時。混合物經由矽藻土過濾且用甲醇沖洗。濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物溶解於甲基第三丁基醚(500 mL)中且過濾。濃縮濾液，得到呈深紅色油狀之2-(2,2-二甲氧基乙基)苯胺(60 g，331.5 mmol，88.5%產率)。其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.51 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 6H), 2.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。

【0370】

步驟4：***N*-(2-(2,2-二甲氧基乙基)苯基)甲醯胺**

向2-(2,2-二甲氧基乙基)苯胺(60 g，331.5 mmol)及甲酸乙酯(36.8 g，497.2 mmol)於無水四氫呋喃(400 mL)中之溶液中緩慢添加1 M雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(597 mL，597 mmol)之溶液。在室溫下攪拌混合物12小時且隨後回流18小時。此時，添加飽和氯化銨(200 mL)，且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取混合物。合併有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(6:1 v/v)]純化，得到呈深紅色油狀之*N*-(2-(2,2-二甲氧基乙基)苯基)甲醯胺(58 g，277.5 mmol，83.7%產率)。

【0371】 LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.354分鐘，m/z: 209.1 $[M+1]^+$, 231.9 $[M+Na]^+$。

【0372】

步驟5：**1-(2,2-二甲氧基乙基)-2-異氰基苯**

在0℃下向*N*-(2-(2,2-二甲氧基乙基)苯基)甲醯胺(58 g，277.5 mmol)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液中添加三乙胺(143 g，1415.3 mmol)，隨後添加氧氯化磷(63.9 g，416.3 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌2小時。此時將其倒入飽和碳酸氫鈉水溶液(300 mL)中且用二氯甲烷(3×200 mL)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(20:1 v/v)]純化，得到呈淡棕色油狀之1-(2,2-二甲氧基乙基)-2-異氰基苯(42 g，218.5 mmol，79.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 - 7.27 (m, 4H), 4.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 6H), 3.00 (d, J = 5.6 Hz, 2H). LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.455分鐘，m/z: 192.0 $(M+1)^+$。

【0373】

步驟6：**4,4-二甲氧基-2,2-二甲基丁腈**

在氮氣下，在-10℃下，向二異丙胺(89.4 mL，682 mmol)於四氫呋喃(1 L)中之溶液中添加2.4 M正丁基鋰於己烷中之溶液(288 mL，682 mmol)。30分鐘後，將混合物冷卻至-78℃且添加4,4-二甲氧基丁腈(40 g，310 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液。1小時後，極緩慢地添加**碘代甲烷**(42.4 mL，682 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。此時，其用飽和氯化銨水溶液淬滅且用乙酸乙酯(3×400 mL)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(30:1

v/v)]純化，得到呈淡黃色油狀之4,4-二甲氧基-2,2-二甲基丁腈(35 g，223 mmol，71.9%產率)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.60 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 6H), 1.83 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H)。

【0374】

步驟7：**4,4-二甲氧基-2,2-二甲基丁醛**

在-78℃下向4,4-二甲氧基-2,2-二甲基丁腈(27 g，172 mmol)於二氯甲烷(800 mL)中之溶液中緩慢添加1 M氫化二異丁基鋁於己烷中之溶液(189 mL，189 mmol)持續3.5小時。此時使其升溫至室溫且用飽和氯化銨水溶液(400 mL)及羅謝爾鹽(Rochelle salt) (400 mL)淬滅。用二氯甲烷(2×400 mL)萃取水相。用鹽水(400 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(30:1 v/v)]純化，得到呈無色油狀之4,4-二甲氧基-2,2-二甲基丁醛(13 g，81.1 mmol，47.1%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.453分鐘，m/z: 182.9 $(M+Na)^+$。

【0375】

步驟8：**(4*S*,9a*S*)-4-胺基-7-(1H-吲哚-1-羰基)-8,8-二甲基六氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-5(2H)-酮**

a. 在100℃下攪拌*N*-(第三丁氧基羰基)-*S*-三苯甲基-*L*-高半胱胺酸(11.8 g，24.7 mmol)、1-(2,2-二甲氧基乙基)-2-異氰基苯(來自步驟5) (4.5 g，23.5 mmol)、4,4-二甲氧基-2,2-二甲基丁醛(來自步驟7) (4.5 g，28.2 mmol)及7 M氨/甲醇(10 mL)於2,2,2-三氟乙醇(150 mL)中之混合物2小時。此時，其用1 M水性氫氧化鈉溶液(200 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾且濃縮，得

到呈棕色固體狀之粗((2*S*)-1-((1-((2-(2,2-二甲氧基乙基)苯基)胺基)-5,5-二甲氧基-3,3-二甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基)-1-側氧基-4-(三苯甲基硫基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(26 g，粗產物)。其不經任何進一步純化即用於下一步驟。

【0376】 b. 進一步於步驟a，向粗((2*S*)-1-((1-((2-(2,2-二甲氧基乙基)苯基)胺基)-5,5-二甲氧基-3,3-二甲基-1-側氧基戊-2-基)胺基)-1-側氧基-4-(三苯甲基硫基)丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(26 g，粗產物)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液中緩慢添加三氟乙酸(20 mL)。在40℃下攪拌混合物2小時。濃縮溶劑且粗產物藉由矽膠層析[二氯甲烷/甲醇(25:1 v/v)]純化，得到呈砂質固體狀之(4*S*,9a*S*)-4-胺基-7-(1H-吲哚-1-羰基)-8,8-二甲基六氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-5(2H)-酮(7.5 g，21.0 mmol)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.361分鐘，m/z: 357.9 $(M+1)^+$。

【0377】

步驟9：**((*S*)-1-(((4*S*,7*S*,9a*S*)-7-(1H-吲哚-1-羰基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**

向(4S,9aS)-4-胺基-7-(1H-吲哚-1-羰基)-8,8-二甲基六氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-5(2H)-酮(14 g，39.2 mmol)、*N*-(第三丁氧基羰基)-*N*-甲基-*L*-丙胺酸(8.76 g，43.1 mmol)、1-羥基苯并三唑(5.82 g，43.1 mmol)及4-甲基嗎啉(11.88 g，117.6 mmol)於四氫呋喃(400 mL)中之溶液中添加*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(8.27 g，43.1 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。此時，其用飽和水性碳酸氫鈉溶液(300 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機

層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(2:1 v/v至1:1 v/v)]純化，得到呈砂質固體狀之((S)-1-(((4S,7R,9aS)-7-(1H-吲哚-1-羰基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(5.2 g，9.6 mmol，24.5 %產率)，及呈淡黃色固體狀之所要產物((*S*)-1-(((4*S*,7*S*,9a*S*)-7-(1H-吲哚-1-羰基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(5.0 g，9.2 mmol，23.5%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.740分鐘，m/z: 564.8 $(M+1)^+$。

【0378】

步驟10：**(4*S*,7*S*,9a*S*)-4-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸**

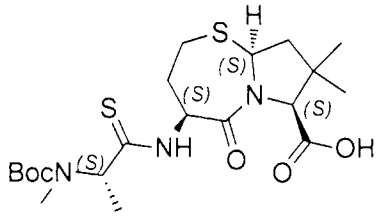
向((*S*)-1-(((4*S*,7*S*,9a*S*)-7-(1H-吲哚-1-羰基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(3.9 g，7.19 mmol)於甲醇(60 mL)中之溶液中添加1 M水性氫氧化鈉溶液(60 mL)。在室溫下攪拌混合物24小時。在減壓下移除揮發性溶劑。剩餘水相用乙酸乙酯(50 mL)洗滌且水相之pH值用檸檬酸調節至pH 3。用乙酸乙酯(3×60 mL)萃取水相。合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(1:2 v/v)]純化，得到呈白色固體狀之(4*S*,7*S*,9a*S*)-4-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(2 g，4.51 mmol，62.7%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.493分鐘，m/z: 443.9 (M+1)。*^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.57 (s, 1H), 7.75 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H),*

4.64 - 4.60 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 14.6, 3.0 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.27 (dd, J = 12.9, 7.5 Hz, 1H), 2.12 - 2.10 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 13.0, 7.1 Hz, 1H), 1.74- 1.68 (m, J = 11.2 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 10.6 Hz, 6H)。

【0379】

中間物II：

(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8,9a-三甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸



步驟1：**(S)-(1-((2-胺基-5-硝基苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**

向*N*-(第三丁氧基羰基)-*N*-甲基-L-丙胺酸(20.3 g，100 mmol)於無水四氫呋喃(1.2 L)中之溶液中添加4-甲基嗎啉(20.2 g，200 mmol)。在-20℃下攪拌混合物10分鐘，隨後逐滴添加氯甲酸異丁酯(13.6 g，100 mmol)。在-15℃下攪拌混合物2小時且升溫至室溫隔夜。混合物用乙酸乙酯(1.6 L)稀釋且用1 M水性磷酸氫二鈉溶液(1 L)、5%水性碳酸氫鈉溶液(1 L)及鹽水(1 L)連續洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機相，過濾且濃縮，得到呈深紅色油狀之(S)-(1-((2-胺基-5-硝基苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(30 g，88.7 mmol，88.7%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.537分鐘，m/z: 360.9 $(M+Na)^+$。

【0380】

步驟2：**(S)-(1-((2-胺基-5-硝基苯基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**

向硫化磷(V) (24.4 g，110 mmol)於無水四氫呋喃(1.6 L)中之溶液中添加碳酸鈉(5.8 g，55 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，隨後將其冷卻至0℃。將(S)-(1-((2-胺基-5-硝基苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(40 g，110 mmol)添加至反應物中。在室溫下攪拌混合物3小時。在真空中濃縮溶劑且用乙酸乙酯(1 L)稀釋，其用5%水性碳酸氫鈉溶液(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈橙色固體狀之(S)-(1-((2-胺基-5-硝基苯基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(33 g，93.2 mmol，84.7%產率)產物。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.602分鐘，m/z: 376.8 $(M+Na)^+$。

【0381】

步驟3：**(S)-甲基(1-(6-硝基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-硫酮基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯**

向(S)-(1-((2-胺基-5-硝基苯基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(30 g，84.6 mmol)於無水四氫呋喃(250 mL)及乙酸(250 mL)中之溶液中添加亞硝酸鈉(9 g，130.4 mmol)。在0℃下攪拌混合物1.5小時。其用水(3×500 mL)、5%水性碳酸氫鈉溶液(2×500 mL)及鹽水(500 mL)連續洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀之(S)-甲基(1-(6-硝基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-硫酮基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(20 g，54.8 mmol，64.8%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0382】

步驟4：**((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(1H-吲唑-1-羰基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**

在0℃下向(4S,9aS)-4-胺基-7-(1H-吲唑-1-羰基)-8,8-二甲基六氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-5(2H)-酮(15 g，42 mmol)及(S)-甲基(1-(6-硝基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-硫酮基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(20 g，54.7 mmol)於二氯甲烷(400 mL)中之溶液中添加三乙胺(8.6 g，84.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮混合物，得到粗產物。粗產物藉由矽膠層析(乙酸乙酯/石油醚=1/15)純化，得到呈黃色油狀之((S)-1-(((4S,7R,9aS)-7-(1H-吲唑-1-羰基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯) (3.0 g，5.37 mmol，25.5 %產率)，及呈黃色油狀之所要非對映異構體((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(1H-吲唑-1-羰基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(3.9 g，6.98 mmol，29.4 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.905分鐘，m/z: 580.8 $(M+Na)^+$。

【0383】

步驟5：**(4S,7S,9aS)-4-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙烷硫醯胺基)-8,8,9a-三甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸**

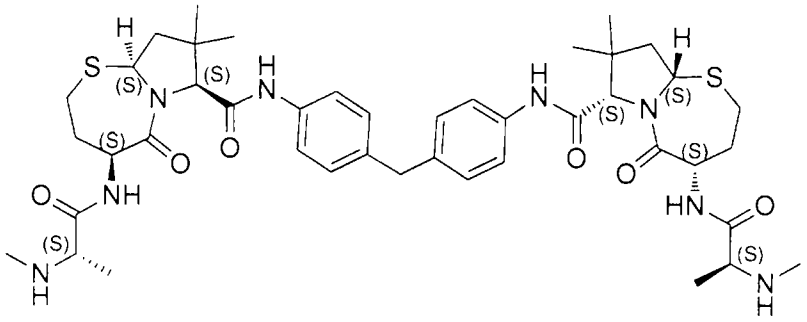
向(2-(((4S,7S,9aS)-7-(1H-吲唑-1-羰基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-2-硫酮基乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(1.5 g，2.69 mmol)於甲醇中之溶液中緩慢添加1 M水性氫氧化鈉溶液(60 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除揮發性溶劑且用乙酸

乙酯(50 mL)萃取剩餘溶液。用20%水性檸檬酸溶液將水層之pH值調節至pH 4，隨後用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併有機層，用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀之(4S,7S,9aS)-4-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙烷硫醯胺基)-8,8,9a-三甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(1 g，21.8 mmol，81%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.632分鐘，m/z: 481.8 $(M+Na)^+$。

【0384】

實例1

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**N, N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))二甲醯胺**

向4,4'-亞甲基二苯胺(5 g，25.2 mmol)於甲苯(40 mL)中之溶液中添加甲酸(4.64 g，100.8 mmol)。在110℃下攪拌混合物2小時。濃縮反應物。用二氯甲烷洗滌粗產物且過濾，得到呈白色固體狀之所要產物*N,N'*-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))二甲醯胺(4.7 g，18.5 mmol，73.4%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.165分鐘，m/z: 255.1 $(M+1)^+$。

【0385】

步驟2：**雙(4-異氰基苯基)甲烷**

在0℃下向*N,N'*-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))二甲醯胺(4.7 g，18.5 mmol)於二氯甲烷(150 mL)中之溶液中添加三乙胺(19 g，188.7 mmol)，隨後添加氧氯化磷(8.5 g，55.4 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌2小時。將反應物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)中且用二氯甲烷(3×60 mL)萃取。有機物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[二氯甲烷/甲醇(25:1 v/v)]純化，得到呈白色固體狀之雙(4-異氰基苯基)甲烷(1.6 g，7.3 mmol，39.6%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.715分鐘，m/z: 218.9 $(M+1)^+$。

【0386】

步驟3：**(4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(4-胺基-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺**

在微波條件下在80℃下攪拌*N*-(第三丁氧基羰基)-*S*-三苯甲基-*L*-高半胱胺酸(2.4 g，5.04 mmol)、雙(4-異氰基苯基)甲烷(500 mg，2.29 mmol)、4,4-二甲氧基-2,2-二甲基丁醛(954 mg，5.95 mmol)及7 M氨/甲醇(2 mL，14 mmol)於2,2,2-三氟乙醇(10 mL)中之混合物30分鐘。混合物用1 M氫氧化鈉水溶液(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。合併有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色固體狀之粗((2S,2'S)-((((亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(5,5-二甲氧基-3,3-二甲基-1-側氧基戊烷-1,2-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基-4-(三苯甲基硫基)丁烷-1,2-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(2.0 g，粗產物)。其不經任何進一步純化即用於下一步驟。向粗((2S,2'S)-((((亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(5,5-二甲氧基-3,3-二甲基-1-側氧基戊烷-1,2-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基-4-(三苯甲基硫基)丁烷-1,2-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(2 g，粗產物)於

二氯甲烷(20 mL)中之溶液中緩慢添加三氟乙酸(5 mL)。在40℃下攪拌混合物2小時。濃縮反應物且藉由矽膠層析[二氯甲烷/甲醇(6:1 v/v)]純化，得到呈砂質固體狀之(4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(4-胺基-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺) (500 mg，0.74 mmol)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.263分鐘，m/z: 678.8 $(M+1)^+$。

【0387】

步驟4：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

向(4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(4-胺基-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺) (550 mg，0.810 mmol)、*N*-(第三丁氧基羰基)-*N*-甲基-*L*-丙胺酸(362 mg，1.782 mmol)、1-羥基苯并三唑(241 mg，1.782 mmol)及4-甲基嗎啉(491 mg，4.860 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(342 mg，1.782 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(25 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[二氯甲烷/甲醇(25:1 v/v)]純化，得到不純產物，其藉由對掌性-HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之所要產物二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-

二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (55 mg，0.052 mmol，6.4 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.828分鐘，m/z: 425 $[(M - 2Boc)+2]^+/2$。

【0388】

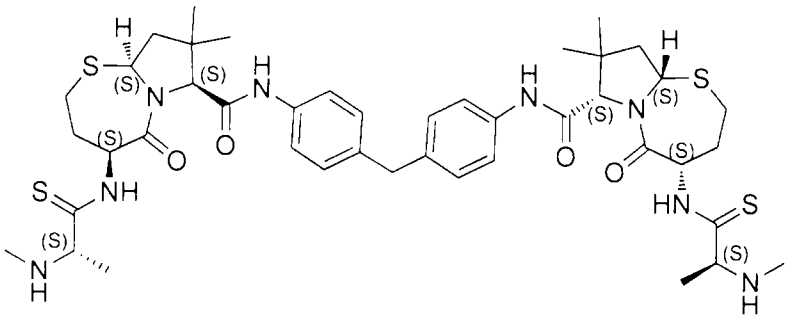
步驟5：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (55 mg，0.052 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(1.5 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。在減壓下移除溶劑且在高真空下乾燥固體，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(43 mg，0.046 mmol，88.5 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.08 (s, 2H), 9.27-9.24 (m, 2H), 8.87-8.84 (m, 2H), 8.80 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 5.47 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 4.71 (t, J= 9.4 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.17 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.48-2.47 (m, 6H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.42 (s, 4H), 1.39 (d, J= 7.2 Hz, 6H), 1.09 (m, 6H), 1.02 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.268分鐘，m/z: 848.9 $(M+1)^+$。

【0389】

實例2：

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

在0℃下向(4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(4-胺基-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺) (實例1步驟3) (260 mg，0.38 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(116.3 mg，1.15 mmol)。在10分鐘之後，添加(S)-甲基(1-(6-硝基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-硫酮基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(321.9 mg，0.88 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。在室溫下再攪拌混合物2小時。在減壓下移除溶劑，得到黃色糊漿。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(1:4 v/v)]純化，得到黃色油狀物(200 mg，0.18 mmol)，其藉由對掌性-HPLC進一步純化，得到標題產物(45 mg，0.04 mmol，10.9%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.998分鐘，m/z: 980.6 $(M - Boc + 1)^+$。

【0390】

步驟2：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

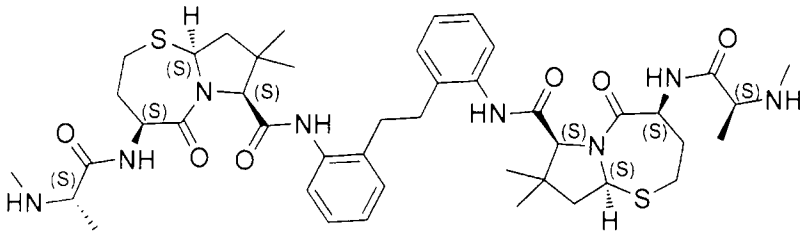
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (45 mg，0.042 mmol)於二乙醚(2 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中, 1 mL)。在室溫下攪拌反應物6小時。在減壓下濃縮混合物且在高真空下乾燥，得到呈淺黃色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(22 mg，0.025 mmol，55%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.08-11.96 (m, 2H), 10.15 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.52 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 5.43 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 5.16-5.08 (m, 2H), 4.29-4.20 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.25-2.21 (m, 4H), 2.00-1.92 (m, 4H), 1.46-1.43 (m, 6H), 1.11 (m, 6H), 1.02 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.298分鐘，m/z: 880.6 $(M+1)^+$。

【0391】

實例3

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(8,8-二

甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**2,2'-(乙烷-1,2-二基)二苯胺**

向1,2-雙(2-硝基苯基)乙烷(9.5 g，34.9 mmol)於乙醇(200 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳(1 g)。在氫氣(1 atm)下在室溫下攪拌混合物5小時。過濾催化劑且在減壓下濃縮濾液。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(1:1 v/v)]純化，得到呈黃色固體狀之2,2'-(乙烷-1,2-二基)二苯胺(5 g，23.6 mmol，67.6%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.336分鐘，212.9 $(M+1)^+$。

【0392】

步驟2：**N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))二甲醯胺**

向2,2'-(乙烷-1,2-二基)二苯胺(5 g，23.6 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加甲酸(4.3 g，94.4 mmol)。在回流下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮混合物，得到粗產物，其用石油醚洗滌，得到呈白色固體狀之N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))二甲醯胺(5 g，18.7 mmol，79.2%產率)。

【0393】

步驟3：**1,2-雙(2-異氰基苯基)乙烷**

在0℃下*N*,*N*'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))二甲醯胺(2 g，7.46 mmol)於二氯甲烷50 mL)中之溶液中添加三乙胺(7.5 g，74.6 mmol)，隨

後添加氧氯化磷(3.4 g，22.4 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌4小時。隨後將反應物倒入飽和水性碳酸氫鈉溶液(50 mL)中且用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(4:1 v/v)]純化，得到呈白色固體狀之1,2-雙(2-異氰基苯基)乙烷(1.5 g，6.47 mmol，86.7%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.763分鐘，m/z: 233.0 $(M+1)^+$。

【0394】

步驟4：**(4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(4-胺基-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)**

在微波條件下在80℃下攪拌*N*-(第三丁氧基羰基)-*S*-三苯甲基-*L*-高半胱胺酸(4.1 g，8.6 mmol)、雙(4-異氰基苯基)甲烷(1 g，4.3 mmol)、4,4-二甲氧基-2,2-二甲基丁醛(1.45 g，9.0 mmol)及7 M氨/甲醇(2.4 mL，16.8 mmol)於2,2,2-三氟乙醇(20 mL)中之混合物30分鐘。反應物用1 M氫氧化鈉溶液(40 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮，得到呈棕色固體狀之粗((2S,2'S)-((((乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(5,5-二甲氧基-3,3-二甲基-1-側氧基戊烷-1,2-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基-4-(三苯甲基硫基)丁烷-1,2-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(4.0 g，粗產物)。向粗((2S,2'S)-((((乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(5,5-二甲氧基-3,3-二甲基-1-側氧基戊烷-1,2-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基-4-(三苯甲基硫基)丁烷-1,2-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(4 g，粗產物)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中緩慢添加三氟乙酸(10 mL)。在40℃下攪拌混合物2小時。濃縮反應物且藉由矽膠層析[二氯甲烷/甲醇(6:1 v/v)]純化，得到呈黃色固體狀之(4S,4'S,9aS,9a'S)-

N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(4-胺基-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺) (2.3 g，3.32 mmol，77.2%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.317分鐘，m/z: 692.9 $(M+1)^+$。

【0395】

步驟5：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

向(4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(4-胺基-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺) (1 g，1.44 mmol)、*N*-(第三丁氧基羰基)-*N*-甲基-*L*-丙胺酸(580 mg，2.88 mmol)、1-羥基苯并三唑(430 mg，3.17 mmol)及4-甲基嗎啉(580 mg，5.76 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(580 mg，3.04 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。反應物用飽和水性碳酸氫鈉溶液(25 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(1:1 v/v)]純化，得到呈米色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (1.2 g，1.13 mmol，78.5 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.910分鐘，m/z: 431.9 $[(M-2Boc)+2]^+/2$。

【0396】

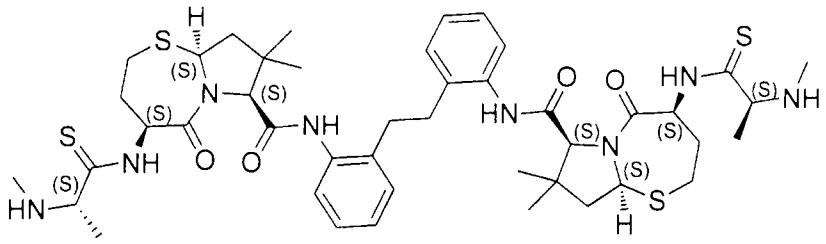
步驟6：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (90 mg，0.085 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(5 mL)。在室溫下攪拌混合物4小時。隨後濃縮混合物且自醚及甲醇結晶，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(15 mg，0.016 mmol，18.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.51 (s, 2H), 9.15 (s, 2H), 8.83-8.77 (m, 4H), 7.39-7.53 (m, 4H), 7.21-7.12 (m, 4H), 5.50 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 4.74 (t, J= 9.6 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.99-2.82 (m, 6H), 2.48 (m, 6H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.36 (d, J= 6.4 Hz, 6H), 1.14 (m, 6H), 1.12 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.293分鐘，m/z: 862.9 $(M+1)^+$。

【0397】

實例4

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

在0℃下向(4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(4-胺基-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)(300 mg，0.44 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加三乙胺(132 mg，1.31 mmol)及(S)-甲基(1-(6-硝基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-硫酮基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(400 mg，1.09 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。混合物用飽和水性碳酸氫鈉溶液(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (50 mg，0.046 mmol，10.5%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.173分鐘，m/z: 1116.6 $(M+Na)^+$。

【0398】

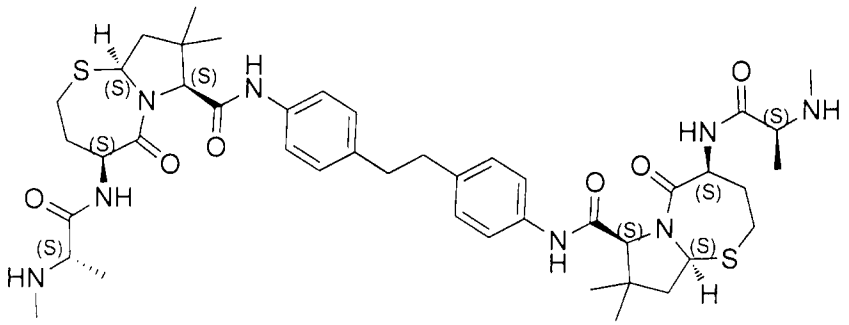
步驟2：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (50 mg，0.046 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(4 mL)。在室溫下攪拌混合物4小時。濃縮混合物且在高真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(35 mg，0.036 mmol，78.3 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.85 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 9.59 (s, 2H), 9.49 (s, 2H), 8.59 (s, 2H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.21-7.11 (m, 4H), 5.45 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 5.18 (t, J= 8.2 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.25-4.23 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.16 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.28-2.16 (m, 4H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.14 (m, 12H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.389分鐘，m/z: 894.8 $(M+1)^+$。

【0399】

實例5

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二三氟乙酸酯



步驟1：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

向(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物I) (230 mg，0.519 mmol)於1,2-二氯乙烷(20 mL)中之溶液中添加*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ) (175 mg，0.709 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(120 mg，0.930 mmol)及4,4'-(乙烷-1,2-二基)二苯胺(50 mg，0.236 mmol)。在50℃下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑，隨後用矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(2:1 v/v)]純化，得到呈黃色固體狀之所要產物二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (100 mg，0.094 mmol，39.8 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.828分鐘，m/z: 432.0 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^{+}$。

【0400】

步驟2：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-**

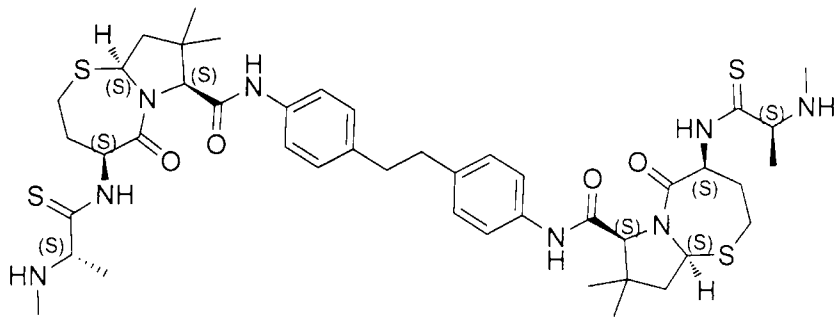
b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二三氟乙酸酯

向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (100 mg，0.094 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/甲醇(5 mL)。在室溫下攪拌混合物6小時。濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二三氟乙酸酯(64 mg，0.059 mmol，62.8 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.99 (s, 2H), 8.94 (s, 2H), 8.80-8.78 (m, 4H), 7.50 (d, J= 8.0 Hz, 4H), 7.17 (d, J= 8.0 Hz, 4H), 5.49 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 4.73 (t, J= 9.0 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.24-2.20 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.38 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.10 (m, 6H), 1.03 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.284分鐘，m/z: 862.9 $(M+1)^+$。

【0401】

實例6

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

向(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物II) (141 mg，0.312 mmol)於1,2-二氯乙烷(20 mL)中之溶液中添加*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ) (105 mg，0.423 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(72 mg，0.564 mmol)及4,4'-(乙烷-1,2-二基)二苯胺(30 mg，0.141 mmol)。在50℃下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(2:1 v/v)]隨後藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (60 mg，0.055 mmol，39.0%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.059分鐘。

【0402】

步驟2：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-**

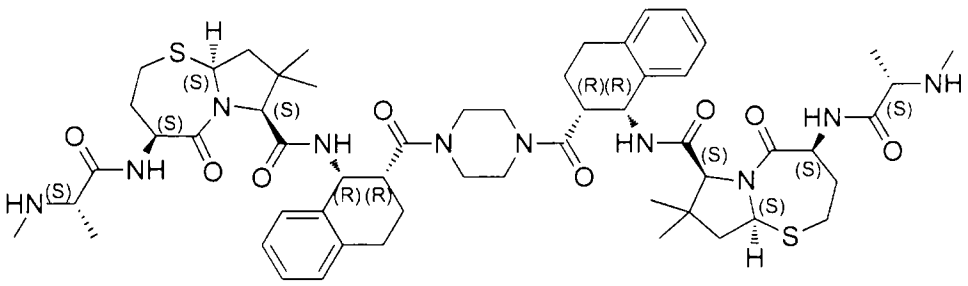
b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽

向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (70 mg，0.064 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/甲醇(3 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑，得到呈黃色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(43 mg，0.044 mmol，68.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.04 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 10.95 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 10.11-10.10 (m, 2H), 9.80 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.51 (d, J= 8.0 Hz, 4H), 7.15 (d, J= 8.4 Hz, 4H), 5.45 (q, J= 5.6 Hz, 2H), 5.18-5.09 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.26-2.22 (m, 4H), 2.02-1.91 (m, 4H), 1.46-1.43 (m, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.04 (m, 12H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.326分鐘，m/z: 895.1 $(M+1)^+$。

【0403】

實例7

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**(1R,2R)-1-((第三丁氧基羰基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸**

將碳酸鈉添加至(1R,2R)-1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸鹽酸鹽(1.3 g，5.71 mmol)於二噁烷/水(1:1 v/v，100 mL)中之溶液中以將pH值調節至8。隨後添加二碳酸二第三丁酯(1.62 g，7.42 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應完成時，用20%檸檬酸溶液將混合物之pH值調節至pH 4。將混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(3/2 v/v)]純化，得到呈白色固體狀之(1R,2R)-1-((第三丁氧基羰基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸(1.3 g，4.46 mmol，78.1%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.519分鐘，m/z: 289.9 $(M-1)^-$。

【0404】

步驟2：**((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯**

在-10℃下向(1R,2R)-1-((第三丁氧基羰基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸(270 mg，0.90 mmol)及哌嗪(39.9 mg，0.46 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)中之溶液中緩慢添加三乙胺(187.5 mg，1.85 mmol)及氰基膦酸二乙酯(226.7 mg，1.38 mmol)。攪拌混合物20分鐘。使混合物升溫至室溫且攪拌3小時。反應物用冰水(50 mL)淬滅，得到沈澱物，其經過濾且乾燥，得到呈白色固體狀之((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(435 mg，0.69 mmol，68.7 %

產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.74分鐘，m/z: 532.7 (M - Boc + 1)$^+$。

【0405】

步驟3：**哌嗪-1,4-二基雙(((1R,2R)-1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)甲酮)二鹽酸鹽**

向((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(435 mg，1.0 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中緩慢添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(2 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮溶劑，得到呈白色固體狀之粗哌嗪-1,4-二基雙(((1R,2R)-1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)甲酮)二鹽酸鹽(402 mg)。此物質不經進一步純化即用於反應。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.07分鐘，m/z: 432.9 (M+1)$^+$。

【0406】

步驟4：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

哌嗪-1,4-二基雙(((1R,2R)-1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)甲酮)二鹽酸鹽(150 mg，0.297 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物I) (319 mg，0.68 mmol)、甲碘化1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(200 mg，1.02 mmol)、1-羥基苯并三唑(187 mg，1.36 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(269 mg，2.04 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。反應物用水(30 mL)淬滅且用二氯甲烷(3×30

mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之不純產物(93 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (64 mg，0.05 mmol，13.9 %產率)。LCMS (3.0分鐘甲酸): Rt = 2.51分鐘，m/z: 1282.6 $(M+1)^+$, 642.5 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0407】

步驟5：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

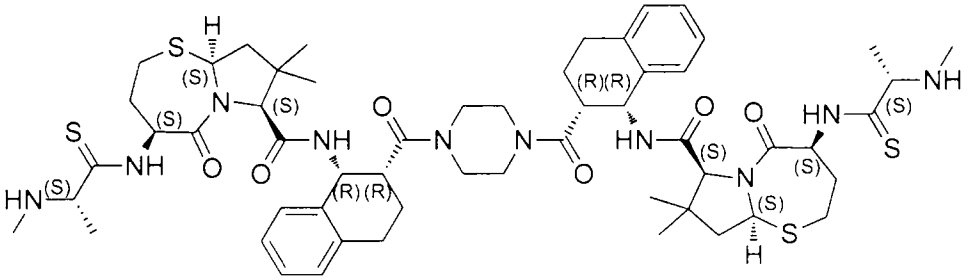
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (64 mg，0.05 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在真空下移除溶劑，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(50 mg，0.043 mmol，84.3 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64

(s, 2H), 8.00 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.19-7.07 (m, 6H), 5.50-5.45 (m, 2H), 5.40-5.34 (m, 2H), 4.70-4.64 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 6H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.22-3.11 (m, 4H), 3.08-3.03 (m, 4H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.76 (s, 4H), 2.43 (m, 6H), 2.17-2.20 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 4H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.35-1.32 (m, 6H), 1.03-1.00 (m, 12H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.407分鐘，m/z: 1082.8 $(M+1)^+$。

【0408】

實例8

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

哌嗪-1,4-二基雙(((1R,2R)-1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)甲酮)二鹽酸鹽(實例7步驟3) (150 mg，0.297 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物II) (272.8 mg，0.593 mmol)、甲碘化

1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(170.7 mg，0.89 mmol)、1-羥基苯并三唑(160.5 mg，1.188 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(230.2 mg，1.782 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。反應物用水(30 mL)淬滅且用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之不純產物(170 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (90 mg，0.07 mmol，23.6 %產率)。LCMS (3.0分鐘甲酸): Rt = 2.75分鐘，m/z: 1315.6 $(M+1)^+$。

【0409】

步驟2：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

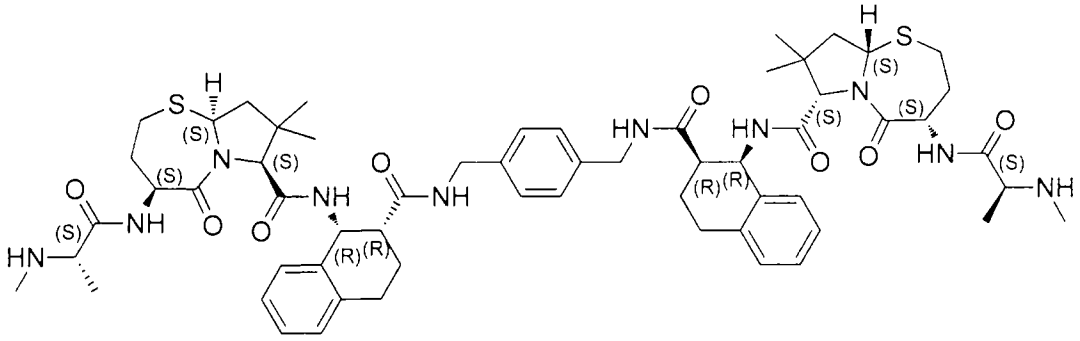
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (96 mg，0.073 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙

(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(60 mg，0.05 mmol，68.8 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.12-10.98 (m, 1H), 10.89-10.87 (m, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44-8.36 (m, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 6H), 5.47-5.41 (m, 2H), 5.36-5.35 (m, 2H), 5.17-5.03 (m, 2H), 4.41-4.32 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 4H), 3.60-3.47 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.25-3.09 (m, 4H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.75 (s, 4H), 2.51 (s, 6H), 2.30-2.19 (m, 6H), 2.02 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 6H), 1.04 (s, 6H), 1.00 (s , 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.246分鐘，m/z: 1114.4 $(M+1)^+$。

【0410】

實例9

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯**

在-10℃下向(1R,2R)-1-((第三丁氧基羰基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸(114 mg，0.39 mmol)及1,4-伸苯基二甲胺(26 mg，0.19 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中緩慢添加三乙胺(79 mg，0.78 mmol)及氰基膦酸二乙酯(96 mg，0.59 mmol)。攪拌混合物20分鐘。使混合物升溫至室溫且攪拌3小時。反應物用冰水(50 mL)淬滅，得到沈澱物，其經過濾且乾燥，得到呈白色固體狀之((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(180 mg，0.26 mmol，67.4%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.736分鐘，m/z: 704.8 $(M+Na)^+$。

【0411】

步驟2：**(1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-(1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-甲醯胺)二鹽酸鹽**

向((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(180 mg，0.26 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中緩慢添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(1 mL)。在室溫下攪拌混合物4小時且在減壓下移除溶劑，得到呈白色固體狀之(1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-(1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-甲醯胺)二鹽酸鹽(150 mg)。其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.085分鐘，m/z: 482.9 $(M+1)^+$。

【0412】

步驟3：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八**

氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)

(1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-(1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-甲醯胺)二鹽酸鹽(150 mg，0.27 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物I) (240 mg，0.54 mmol)、甲碘化1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(155.3 mg，0.81 mmol)、1-羥基苯并三唑(146 mg，1.08 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(209.3 mg，1.62 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。反應物用水(30 mL)淬滅且用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2:1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之粗產物(170 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (76 mg，0.057 mmol，21.1 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.80分鐘，m/z: 566.9 $\{[M-2Boc)=2]/2\}^+$。

【0413】

步驟4：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

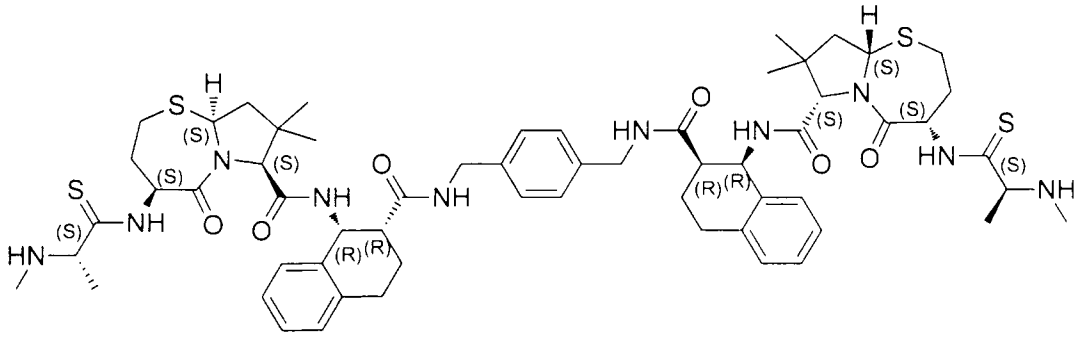
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (80 mg，0.06 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(46.2 mg，0.038 mmol，60.5 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (s, 2H), 8.86-8.85 (m, 2H), 8.78 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 8.36 (t, J= 5.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J= 9.2 Hz, 2H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.22 (s, 4H), 7.14-7.12 (m, 4H), 7.09-7.06 (m, 3H), 5.48 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 5.43-5.30 (m, 2H), 4.72-4.67 (m, 2H), 4.38-4.33 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 4H), 2.82-2.68 (s, 4H), 2.47 (t, J= 4.4 Hz, 6H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 6H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.38 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.03 (s, 6H), 1.00 (s, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.453分鐘，m/z: 1133.7 $(M+1)^+$, 1155.6 $(M+Na)^+$。

【0414】

實例10

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲

基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



步驟1：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

(1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-(1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-甲醯胺)二鹽酸鹽(實例9步驟2) (116 mg，0.21 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物II) (201 mg，0.44 mmol)、甲碘化1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(120 mg，0.63 mmol)、1-羥基苯并三唑(113 mg，0.84 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(279 mg，2.16 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。反應物用水(30 mL)淬滅且用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之不純產物(110 mg)，其藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))

雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (54 mg，0.039 mmol，18.9 %產率)。LCMS (3.0分鐘甲酸): Rt = 2.614分鐘，m/z: 1388 $(M+Na)^+$。

【0415】

步驟2：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)**

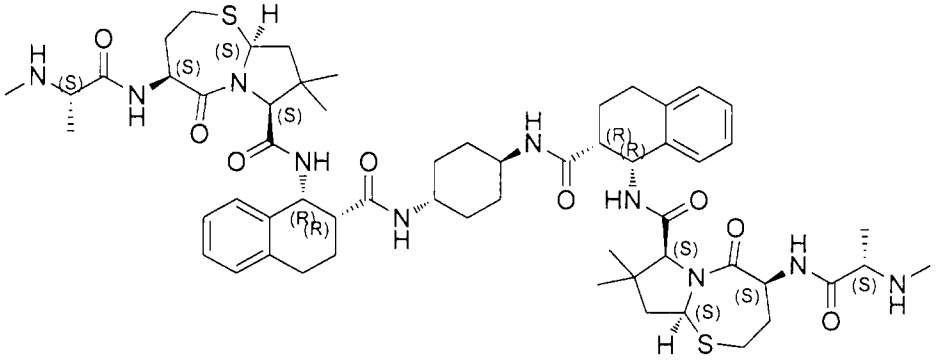
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (54 mg，0.04 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下移除溶劑且用水稀釋。用碳酸氫鈉將pH值調節至8~9且用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由薄層層析[二氯甲烷/甲醇(8/1 v/v)]純化，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺) (6 mg，0.005 mmol，13 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ ppm 8.43-8.37 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.20 (s, 4H), 7.15-7.13 (m, 4H), 7.08-7.06 (m, 2H), 5.51-5.46 (m, 2H), 5.40-5.37 (m, 2H), 5.10-5.06 (m, 2H), 4.40-4.34 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 4H), 2.79-2.69 (m, 4H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 2.07-1.98 (m, 4H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.22-1.21 (m, 6H), 1.07-1.06 (m, 6H), 1.03-1.02 (m , 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.52分鐘，1164.7 $(M+1)^+$。

【0416】

實例11

(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-醯胺基]-1,2,3,4-四氫萘-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺二鹽酸鹽



步驟1：**((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯**

在-10℃下向(1R,2R)-1-((第三丁氧基羰基)胺基)-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸(250 mg，0.858 mmol)及(1r,4r)-環己烷-1,4-二胺(49 mg，0.429 mmol)

於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中緩慢添加*N,N*-二異丙基乙胺(221 mg，1.716 mmol)及氰基膦酸二乙酯(210 mg，1.287 mmol)。攪拌混合物20分鐘。使混合物升溫至室溫且攪拌3小時。反應物用冰水(100 mL)淬滅，得到沈澱物，將其過濾，得到呈橙色固體狀之((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(240 mg，0.363 mmol，84.6%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.724分鐘，m/z: 628.8 $(M+Na)^+$。

【0417】

步驟2：**(1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-甲醯胺)二鹽酸鹽**

向((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(150 mg，0.23 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中緩慢添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色糊漿狀之(1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-甲醯胺)二鹽酸鹽(130 mg，粗產物)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.122分鐘，m/z: 461.1 $(M+1)^+$。

【0418】

步驟3：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

(1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(1-胺基-1,2,3,4-

四氫萘-2-甲醯胺)二鹽酸鹽(130 mg，0.24 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(中間物I) (216.2 mg，0.49 mmol)、甲碘化1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(140.1 mg，0.73 mmol)、1-羥基苯并三唑(131.7 mg，0.97 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(189 mg，1.46 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。反應物用水(50 mL)淬滅且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之粗產物(170 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (86 mg，0.06 mmol，26.8 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.96分鐘，m/z: 555.9 $\{[M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0419】

步驟4：**(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-醯胺基]-1,2,3,4-四氫萘-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺二鹽酸鹽**

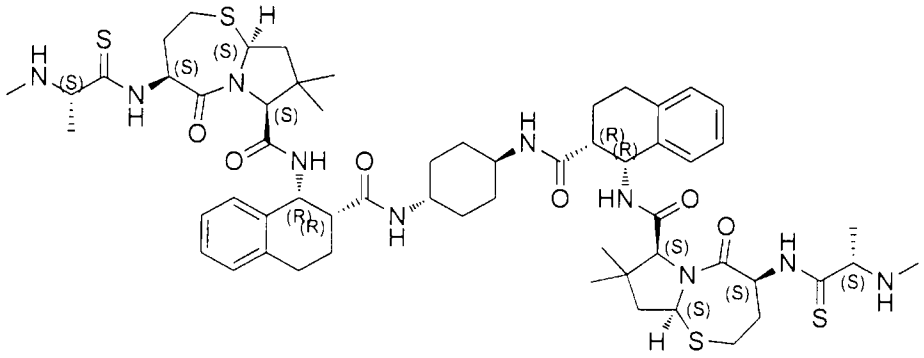
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二

基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)(80 mg，0.073 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮溶劑且在高真空下乾燥固體，得到呈白色固體狀之標題化合物(62 mg，0.052 mmol，79.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.89-8.88 (m, 1H), 8.78 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J= 9.2 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 6H), 5.46 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 5.36-5.33 (m, 2H), 4.71-4.67 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.16 (t, J= 11.8 Hz, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.79-2.64 (m, 6H), 2.48 (s, 6H), 2.19-2.11 (m, 4H), 2.01-1.94 (m, 6H), 1.78-1.68 (m, 6H), 1.40 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.20-1.12 (m, 4H), 1.02 (s, 6H), 1.00 (s, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.280分鐘，m/z: 1110.8 $(M+1)^+$。

【0420】

實例12

(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-1,2,3,4-四氫萘-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺二鹽酸鹽



步驟1：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

(1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-甲醯胺)二鹽酸鹽(實例11步驟2) (200 mg，0.375 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物II) (413 mg，0.901 mmol)、*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(216 mg，1.125 mmol)、1-羥基苯并三唑(203 mg，1.5 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(290 mg，2.25 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之混合物在室溫下攪拌4小時。將反應物倒入水(15 mL)中且用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾且濃縮。粗產物接著藉由製備型TLC [石油醚/乙酸乙酯(1:2 v/v)]、隨後製備型HPLC純化，得到呈米色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (140 mg，0.104 mmol，28.0 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.115

分鐘，m/z: 572.1 {[(M-2Boc)+2]/2}$^+$。

【0421】

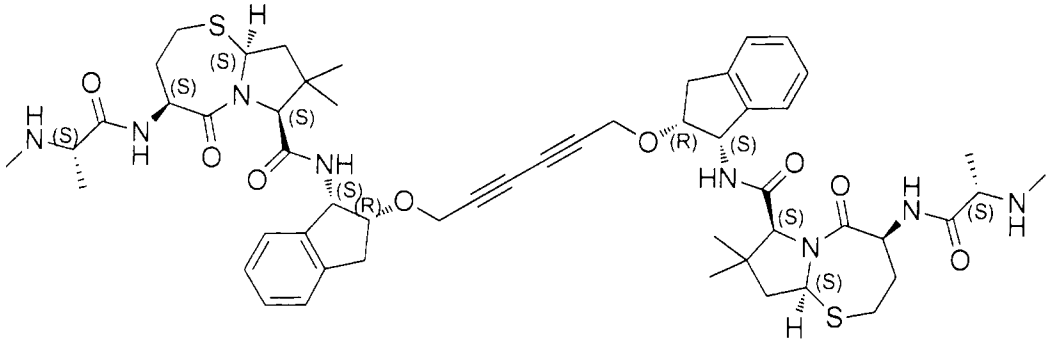
步驟2：**(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-1,2,3,4-四氫萘-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺二鹽酸鹽**

向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)(140 mg，0.104 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(70 mg，0.058 mmol，55.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.04-11.00 (m, 2H), 10.91 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.97 (t, J= 8.4 Hz, 2H), 7.76-7.75 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 6H), 5.45-5.33 (m, 4H), 5.15-5.09 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.18 (d, J= 9.2 Hz, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.79-2.66 (m, 6H), 2.48 (s, 6H), 2.33-2.18 (m, 4H), 2.05-1.94 (m, 6H), 1.79-1.74 (m, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.24-1.14 (m, 4H), 1.04-1.03 (m, 6H), 1.00 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.242分鐘，m/z: 1144.4 $(M+1)^+$, 572.3 $[(M+2)/2]^+$。

【0422】

實例13

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**(1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-胺**

在0℃下向(1S,2R)-1-胺基-2,3-二氫-1H-茚-2-醇(2 g，13.4 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(60%，於石蠟液體中之分散液) (0.59 g，14.7 mmol)。使混合物升溫至室溫。隨後添加3-溴丙-1-炔(1.75 g，14.7 mmol)且將所得混合物加熱至70℃。將其在70℃下攪拌隔夜。用冰水(50 mL)淬滅混合物且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(3:2 v/v)]純化，得到呈黑色油狀之(1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-胺(1.2 g，6.4 mmol，47.8 %產率)。*LCMS (ES, m/z): 187.1, 188.1 $[M+H]^+$，滯留時間0.942分鐘*。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 4.25 (dd, J = 4.2, 2.4 Hz, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.93 (qd, J = 16.1, 3.5 Hz, 2H), 1.75 (s, 2H)。

【0423】

步驟2：**((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((1S,2R)-2-(丙-2-**

炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

向(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(260 mg，0.587 mmol)、2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-六氟磷酸四甲銨(305 mg，0.801 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(138 mg，1.068 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之溶液中添加(1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-胺(100 mg，0.534 mmol)。在50℃下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(1:1 v/v)]純化且藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(3/2 v/v)]進一步純化，得到((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(160 mg，0.261 mmol，48.9 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.662分鐘，m/z: 634.8 $(M+Na)^+$。

【0424】

步驟3：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

a. 向((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(160 mg，0.261 mmol)及吡啶(124 mg，1.566 mmol)於乙腈(7 mL)中之溶液中添加乙酸銅

(57 mg，0.313 mmol)。在85℃下攪拌混合物1小時。冷卻混合物，濃縮且用乙酸乙酯(15 mL)稀釋。添加氨水(20倍稀釋，15 mL)。用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取水相。用鹽水(15 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v.v)]、隨後製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (80 mg，0.065 mmol，50.2%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.853分鐘，m/z: 511.8 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0425】 b. 向((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(1.0 g，1.63 mmol)及吡啶(775 mg，9.79 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液中添加乙酸銅(366 mg，1.96 mmol)。在85℃下攪拌混合物1小時。冷卻反應混合物，濃縮且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。添加20倍氨(50 mL)之溶液。用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水相。合併有機層且用鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由用乙酸乙酯/石油醚=1/1溶離在矽膠管柱上層析來純化，得到粗產物。粗產物隨後藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-

1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (800 mg，0.65 mmol，80.2%產率)。*LCMS (ES, m/z): 1222.6, 512.2 [M/2-Boc+H]⁺，滯留時間1.735分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.24 (ddd, J = 14.9, 8.9, 2.8 Hz, 8H), 5.48 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 5.38 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 4.67 - 4.62 (m, 2H), 4.30 (m, 6H), 4.23 (s, 2H), 3.15 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 6H), 1.76 (dt, J = 23.3, 10.1 Hz, 4H), 1.40 (s, 18H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 14.9 Hz, 12H)*。

【0426】

步 驟4：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二 炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

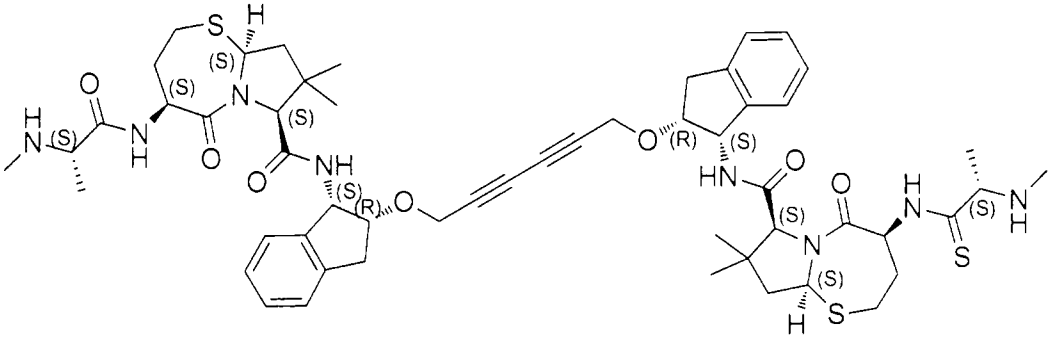
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (80 mg，0.065 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(1.5 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑且在高真空下乾燥固體，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二 炔-1,6-二 基 雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(55

mg，0.050 mmol，76.9 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.53-9.50 (m, 2H), 8.95-8.91 (m, 2H), 8.88 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 8.00 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 8H), 5.51 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 5.38 (dd, J= 8.6, 5.4 Hz, 2H), 4.76-4.71 (m, 2H), 4.24-4.28 (m, 6H), 4.23 (s, 2H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.47 (t, J= 5.2 Hz, 6H), 2.29-2.14 (m, 4H), 1.87-1.79 (m, 4H), 1.42 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.06 (s , 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.328分鐘，m/z: 512.0 $[(M+2)/2]^+$。

【0427】

實例14

(4S,7S,9aS)-N-((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)已-2,4-二炔-1-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



步驟1：**((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**

向(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺

基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(500 mg，1.088 mmol)、2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-六氟磷酸四甲銨(621 mg，1.632 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(309 mg，2.393 mmol)於1,2-二氯乙烷(15 mL)中之溶液中添加(1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-胺(224 mg，1.197 mmol)。在50℃下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物且藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(3:2 v/v)]、隨後製備型TLC [石油醚/乙酸乙酯(2:3 v/v)]純化，得到((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(400 mg，0.636 mmol，58.5%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.812分鐘，m/z: 650.8 $(M+Na)^+$。

【0428】

步驟2：**((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**

向((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(390 mg，0.636 mmol)、((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮

呼-4-基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(400 mg，0.636 mmol)及吡啶(301 mg，3.816 mmol)於乙腈(15 mL)中之溶液中添加乙酸銅(277 mg，1.526 mmol)。在85℃下攪拌混合物40分鐘。冷卻後，在減壓下移除溶劑。粗產物用乙酸乙酯(20 mL)及氨水(20倍稀釋，20 mL)稀釋。用乙酸乙酯(2×15 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由製備型TLC [石油醚/乙酸乙酯(2:3 v/v)]及製備型HPLC純化，得到均呈白色固體狀之((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(50 mg，0.040 mmol，6.29%產率)，及二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (30 mg，0.024 mmol，3.77%產率)。

【0429】

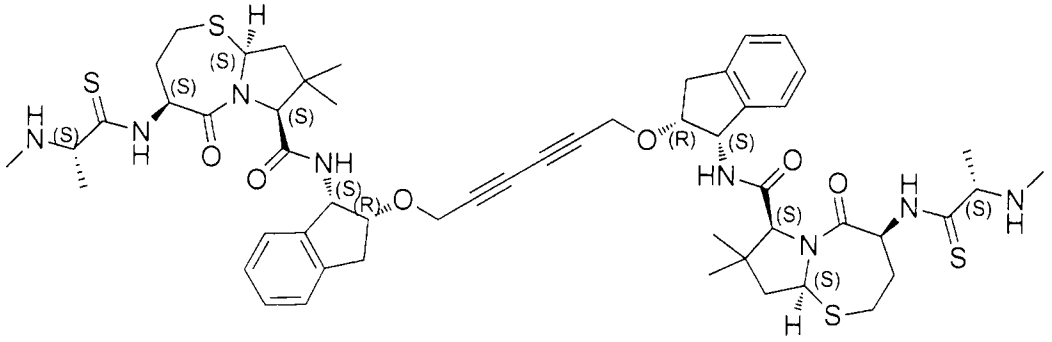
步　驟3：**(4S,7S,9aS)-N-((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺二鹽酸鹽**

向((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(50 mg，0.040 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物且乾燥，得到呈白色固體狀之(4S,7S,9aS)-N-((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2,3-二 氫-1H-茚-2-基)氧 基)己-2,4-二 炔-1-基)氧 基)-2,3-二 氫-1H-茚-1-基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺二鹽酸鹽(20 mg，0.018 mmol，45%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.03-10.93 (m, 2H), 9.74-9.58 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.86-8.84 (m, 2H), 8.65-8.45 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 8H), 5.52-5.43 (m, 2H), 5.40-5.37 (m, 2H), 5.17 (q, J= 6.4 Hz, 1H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.38-4.23 (m, 8H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 4H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.33-2.12 (m, 4H), 1.96-1.76 (m, 4H), 1.45 (d, J= 6.4 H, 3H), 1.41 (d, J= 6.8 H, 3H), 1.10-1.06 (m, 12H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.643分鐘，m/z: 520.0 $[(M+2)/2]^+$。

【0430】

實例15

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



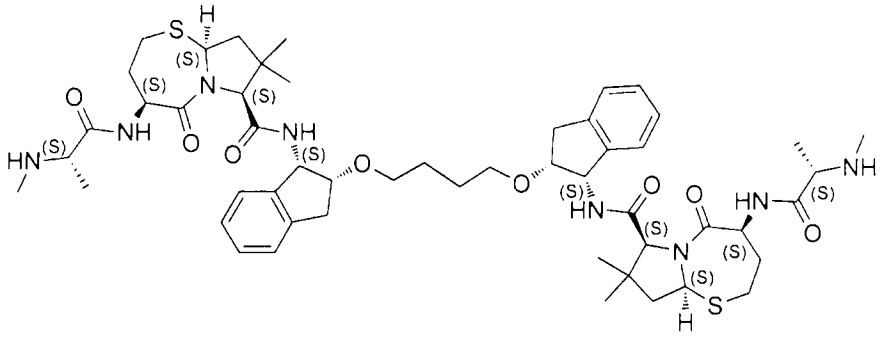
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (實例14步驟2) (35 mg，0.028 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(12 mg，0.011 mmol，39.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.00-10.91 (m, 2H), 9.66-9.51 (m, 2H), 8.62-8.44 (m, 2H), 8.08 (dd, J= 13.9, 9.0 Hz, 2H), 7.28-7.18 (m, 8H), 5.46 (q, J= 9.3 Hz, 2H), 5.38 (dd. J= 8.6, 5.4 Hz, 2H), 5.17 (t, J= 10.2 Hz, 2H), 4.38-4.26 (m, 10H), 3.23-3.17 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 6H), 2.50 (s, 6H), 2.33-2.17 (m, 4H), 1.95-1.84 (m, 4H), 1.44 (d, J= 6.4 H, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.08 (s , 6H)。LCMS (2.5

分鐘甲酸): Rt = 1.505分鐘，m/z: 1055.6 $(M+1)^+$。

【0431】

實例16

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



步驟1：**(1S,2R)-1-異氰基-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚**

(1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-胺(3.31 g，17.68 mmol)之懸浮液在70℃下在甲酸乙酯(28.8 mL，354 mmol)中加熱21小時。冷卻後，在減壓下移除溶劑，得到粗甲醯胺(3.71 g)。在0℃下向粗甲醯胺於二氯甲烷(DCM) (35 mL)中之懸浮液中添加Et_3N (12.32 mL，88 mmol)，隨後添加$POCl_3$ (2.471 mL，26.5 mmol)。在2小時之後，將粗產物倒入DCM (150 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(60 mL)之混合物中。分離水相且用DCM (50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。粗產物在Celite®上吸收且藉由矽膠層析[1-20% EtOAc/己烷]純化，得到呈淺黃色油狀之(1S,2R)-1-異氰基-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚，0.15乙酸乙酯(溶劑合物) (1.88 g，8.93 mmol，50.5 %產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.99 (dd, J=16.4, 5.9 Hz, 1 H), 3.11 (dd, J=16.0, 6.2 Hz, 1 H), 3.53 (t, J=2.3 Hz, 1

H), 4.26 - 4.38 (m, 2 H), 4.44 (q, *J*=5.6 Hz, 1 H), 5.34 - 5.45 (m, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 3 H), 7.44 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H); LCMS(ESI) m/z: 171.0 $(M-(NC))^+$。

【0432】

步驟2：**(4S,7S,9aS)-4-胺基-8,8-二甲基-5-側氧基-N-((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺**及

(4S,7R,9aS)-4-胺基-8,8-二甲基-5-側氧基-N-((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺

N-(第三丁氧基羰基)-S-三苯甲基-L-高半胱胺酸(2.05 g，4.29 mmol)、(1S,2R)-1-異氰基-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚、0.15乙酸乙酯(溶劑合物) (0.903 g，4.29 mmol)、4,4-二甲氧基-2,2-二甲基丁醛(1.2 g，7.49 mmol)及7 M氨/MeOH (1.226 mL，8.58 mmol)於三氟乙醇(16 mL)中之混合物在80℃下加熱。在1小時之後，在減壓下移除溶劑。粗產物用DCM (100 mL)稀釋且用1 N NaOH (15 mL)洗滌。分離水層且用EtOAc (75 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到泡沫。向此材料中添加二氯甲烷(DCM) (20 mL)及TFA (4 mL，51.9 mmol)。在35-40℃下加熱混合物。在1小時之後，將TFA (2 mL)添加至混合物中且加熱1.5小時。使混合物在室溫下攪拌隔夜。添加TFA (2 mL)且在50℃下加熱混合物1小時。粗產物在Celite®上吸收且藉由C18使用ISCO儀器[20-30% ACN梯度，0.1%甲酸]純化，得到2個溶離份。將凍乾之溶離份個別地用EtOAc (150 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(25 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。獲得兩種非

對映異構體：(4S,7S,9aS)-4-胺基-8,8-二甲基-5-側氧基-N-((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺(290.1 mg，15.8%產率)，及(4S,7R,9aS)-4-胺基-8,8-二甲基-5-側氧基-N-((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺(283.3 mg，15.4 %)，兩者均作為泡沫分離。

7S非對映異構體之資料：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.67 - 1.82 (m, 2 H), 1.96 - 2.05 (m, 1 H), 2.23 (dd, *J*=12.9, 7.4 Hz, 1 H), 2.81 (dt, *J*=11.5, 2.6 Hz, 1 H), 2.96 - 3.17 (m, 3 H), 3.43 (t, *J*=2.3 Hz, 1 H), 3.68 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H), 4.13 (t, *J*=2.5 Hz, 2 H), 4.16 - 4.19 (m, 1 H), 4.28 - 4.35 (m, 1 H), 5.27 - 5.43 (m, 2 H), 7.13 - 7.32 (m, 4 H), 7.81 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H); LCMS(ESI) m/z: 428.3 $(M+1)^+$

7R非對映異構體之資料：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.55 - 1.67 (m, 1 H), 1.69 (d, *J*=13.3 Hz, 1 H), 1.94 (br. s., 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 1 H), 2.77 (dt, *J*=11.6, 2.8 Hz, 1 H), 2.97 (dd, *J*=16.4, 3.1 Hz, 1 H), 3.08 (dd, *J*=16.4, 5.5 Hz, 1 H), 3.14 - 3.24 (m, 1 H), 3.39 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H), 3.69 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H), 4.16 - 4.23 (m, 1 H), 4.26 - 4.37 (m, 3 H), 5.33 (dd, *J*=8.6, 5.5 Hz, 1 H), 5.48 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.11 - 7.27 (m, 4 H), 8.35 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H); LCMS(ESI) m/z: 428.7 $(M+1)^+$。

【0433】

步驟3：**((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((1S,2R)-2-(丙-2-**

炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

在0℃下向(4S,7S,9aS)-4-胺基-8,8-二甲基-5-側氧基-N-((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺(287 mg，0.671 mmol)及Boc-N-Me-Ala-OH (205 mg，1.007 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (3 mL)中之溶液中添加惠寧氏鹼(0.586 mL，3.36 mmol)，隨後逐滴添加50重量% T3P/EtOAc (0.699 mL，1.175 mmol)。45分鐘後，混合物用EtOAc (100 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液(25 mL)，接著鹽水(25 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。粗產物在Celite®上吸收且藉由矽膠層析[20-80% EtOAc/己烷]純化，得到呈白色固體狀之((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(314.5 mg，0.513 mmol，76 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ ppm 1.13 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.35 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 1.79 - 1.90 (m, 1 H), 1.97 - 2.12 (m, 1 H), 2.29 (dd, *J*=13.3, 7.0 Hz, 2 H), 2.50 (br. s., 1 H), 2.77 - 2.84 (m, 4 H), 3.04 - 3.16 (m, 2 H), 3.25 - 3.36 (m, 1 H), 4.10 (dd, *J*=15.6, 2.3 Hz, 1 H), 4.17 (dd, *J*=15.6, 2.3 Hz, 1 H), 4.32 (s, 1 H), 4.49 (q, *J*=5.1 Hz, 1 H), 4.55 (dd, *J*=10.0, 6.1 Hz, 1 H), 5.17 (dd, *J*=9.2, 7.6 Hz, 1 H), 5.54 (dd, *J*=8.2, 5.9 Hz, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 3 H), 7.31 (d, *J*=6.2 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H); LCMS(ESI) m/z: 613.4 $(M+1)^+$。

【0434】

步驟4：**((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-(烯丙氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**

((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(51.5 mg，0.084 mmol)及林德拉催化劑(12.8 mg，6.01 μmol)之懸浮液在氫氣(1 atm)下在MeOH (10 mL)中攪拌2.5小時。懸浮液經由0.45 um盤過濾且濾液在減壓下蒸發，得到呈膜狀之((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-(烯丙氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(51.4 mg，0.071 mmol，85 %產率，85%純)。LCMS(ESI) m/z: 615.4, 617.6 (M+1)烯烴與O-丙基之混合物(藉由質子NMR之85:15比率)。

【0435】

步驟5：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(((E/Z)-丁-2-烯-1,4-二基)雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-(烯丙氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(51.4 mg，0.084 mmol)及第2代格拉布氏catalys™ (6.39 mg，7.52 μmol)之混合物在二氯甲烷(DCM) (350 μl)中在室溫下在氮氣下攪拌。在1天之後，將第二批第2代格

拉布氏catalys™ (6.39 mg，7.52 μmol)添加至混合物中。4天後，粗混合物藉由矽膠層析[20-100% EtOAc/己烷]純化，得到呈順-及反-異構體之混合物形式之加合物(10.9 mg，21.8%)。LCMS(ESI) m/z: 1199.7 (M-1)。

【0436】

步驟6：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二 基 雙(氧 基))雙(2,3-二 氫-1H-茚-2,1-二 基))雙(氮 烯))雙(羰 基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(((E/Z)-丁-2-烯-1,4-二基)雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (13 mg，10.82 μmol)及10重量%鈀/活性碳，Degussa類型E101 (1.151 mg，1.082 μmol)之懸浮液在氫氣(1 atm)下在甲醇(4 mL)中攪拌。在1天之後，經由0.45 um盤過濾混合物且在30 psi下在MeOH中再經歷氫化條件。添加新批次之Pd/C且在氫氣下在50 psi下攪拌混合物。4天後，懸浮液經由0.45 um盤過濾且在減壓下蒸發溶劑。粗產物藉由C18使用ISCO儀器[50-90% ACN梯度，0.1%甲酸]純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (4.5 mg，3.74 μmol，34.6 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ ppm 1.08 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.35 (d, *J*=7.0

Hz, 3 H), 1.41 - 1.51 (m, 12 H), 1.75 - 1.86 (m, 1 H), 1.91 (dd, *J*=13.3, 9.4 Hz, 1 H), 2.13 - 2.29 (m, 2 H), 2.56 - 2.68 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.90 - 3.03 (m, 2 H), 3.14 (t, *J*=12.7 Hz, 1 H), 3.31 - 3.51 (m, 2 H), 4.14 (q, *J*=4.3 Hz, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 4.51 (dd, *J*=10.2, 5.9 Hz, 1 H), 5.12 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 5.46 (dd, *J*=8.2, 5.9 Hz, 1 H), 7.14 - 7.25 (m, 4 H), 7.29 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J*=4.3 Hz, 1 H); LCMS(ESI) m/z: 502.4 {[(M - 2Boc)+2]/2}$^{+}$。

【0437】

步驟7：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)**

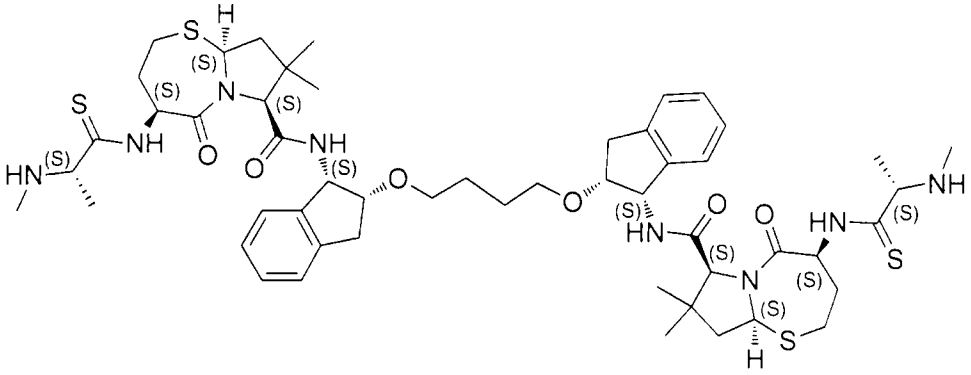
在室溫下向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (4.5 mg，3.74 μmol)於二氯甲烷(DCM) (1 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 M於1,4-二噁烷中) (0.2 mL，0.800 mmol)。在5小時之後，在減壓下移除溶劑。粗產物藉由C18使用ISCO儀器[10-100% ACN梯度，0.1%甲酸]純化，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺) (2.8 mg，2.73 μmol，73.1 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ ppm 1.11 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.29 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 1.53 (br. s., 2

H), 1.79 - 1.98 (m, 2 H), 2.16 - 2.32 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.72 (dd, *J*=14.8, 2.3 Hz, 1 H), 2.99 (d, *J*=4.7 Hz, 2 H), 3.14 (q, *J*=7.0 Hz, 1 H), 3.24 (t, *J*=12.9 Hz, 1 H), 3.33 - 3.43 (m, 1 H), 3.50 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 4.18 (q, *J*=4.7 Hz, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.59 (dd, *J*=10.1, 7.0 Hz, 1 H), 5.17 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 5.45 (dd, *J*=8.4, 5.7 Hz, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 3 H), 7.29 - 7.39 (m, 2 H), 8.34 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H); LCMS(ESI) m/z: 1003.5 $(M+1)^+$。

【0438】

實例17

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**丁烷-1,4-二基雙(4-甲基苯磺酸酯)**

向丁烷-1,4-二醇(2 g，22.19 mmol)及三乙胺(8.98 g，48.82 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(0.54 g，4.44 mmol)，隨後添加對-甲苯磺醯氯(9.31 g，48.82 mmol)。在室溫攪拌混合物3小時。濃縮混合物。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(3:1 v/v)]純化，得到呈白色固體之丁烷-1,4-二基雙(4-甲基苯磺酸酯)(4 g，10.04 mmol，45.2%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.731分鐘，m/z: 420.8

$(M+Na)^+$。

【0439】

步驟2：**(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺)**

在0℃向(1S,2R)-1-胺基-2,3-二氫-1H-茚-2-醇(749 mg，5.02 mmol)於四氫呋喃(80 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(60%，於石蠟液體中之分散液) (221 mg，5.52 mmol)。使混合物升溫至室溫。接著添加丁烷-1,4-二基雙(4-甲基苯磺酸酯) (1 g，2.51 mmol)。在70℃攪拌所得混合物隔夜。反應物用冰水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[二氯甲烷/甲醇(10:1 v/v)]純化，得到呈棕色固體之(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺) (220 mg，0.62 mmol，24.7%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.206分鐘，m/z: $(M+1)^+$。

【0440】

步驟3：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

向(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺) (130 mg，0.369 mmol)及(4*S*,7*S*,9a*S*)-4-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物II) (373 mg，0.812 mmol)於1,2-二氯乙烷

(15 mL)中之混合物中添加*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(274 mg，1.107 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(190 mg，1.476 mmol)。在50℃攪拌所得混合物隔夜。反應物用水(50 mL)淬滅且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(1/1 v/v)]隨後製備型HPLC純化，得到呈白色固體之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (60 mg，0.049 mmol，13.3%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.154分鐘，m/z: 517.9 {[(M-2Boc)+2]/2}$^{+}$。

【0441】

步驟4：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

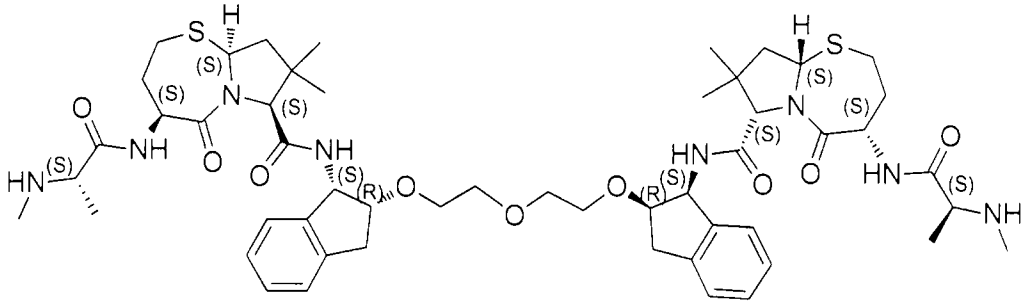
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (60 mg，0.049 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(3 mL)。在室溫下攪拌混合物3小時。在減壓下濃縮溶劑且在高真空下乾燥固體，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙

(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(30 mg，0.027 mmol，57.7 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.01 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.47 (s, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H),7.24-7.20 (m, 8H), 5.46 (q, J= 8.8 Hz, 2H), 5.35-5.32 (m, 2H), 5.19-5.14 (m, 2H), 4.28-4.26 (m, 4H), 4.10-4.09 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.39-3.38 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.96-2.95 (m, 4H), 2.50 (s, 6H), 2.27-2.13 (m, 4H), 1.94-1.82 (m, 4H), 1.45 (s, 10H), 1.07 (m, 12H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.408分鐘，m/z: 518.0 $[(M+2)/2]^+$。

【0442】

實例18

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺)**

在0℃下在氮氣下向(1S,2R)-1-胺基-2,3-二氫-1H-茚-2-醇(800 mg，5.36 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液中緩慢逐份添加氫化鈉

(60%，於石蠟液體中之分散液) (241 mg，10.04 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，且隨後添加氧基雙(乙烷-2,1-二基)雙(4-甲基苯磺酸酯) (1.0 g，2.44 mmol)。將混合物加熱至回流且攪拌5小時。混合物小心地用水(150 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析(二氯甲烷/甲醇(8:1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺) (410 mg，1.11 mmol，53%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.107分鐘，m/z: 368.9 $(M+1)^+$。

【0443】

步驟2：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺) (100 mg，0.27 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物1) (252.8 mg，0.57 mmol)、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(201.3 mg，0.81 mmol)及N,N-二異丙基-乙胺(140.3 mg，1.09 mmol)於1,2-二氯乙烷(6 mL)中之溶液在50℃下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑且藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(1/1 v/v)]純化殘餘物，得到呈黃色油狀之產物(260 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二

甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (180 mg，0.15 mmol，54.4 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.85分鐘，$[1/2(M-Boc)+H]^+$ = 509.9 {[(M-2Boc)+2]/2}。

【0444】

步驟3：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

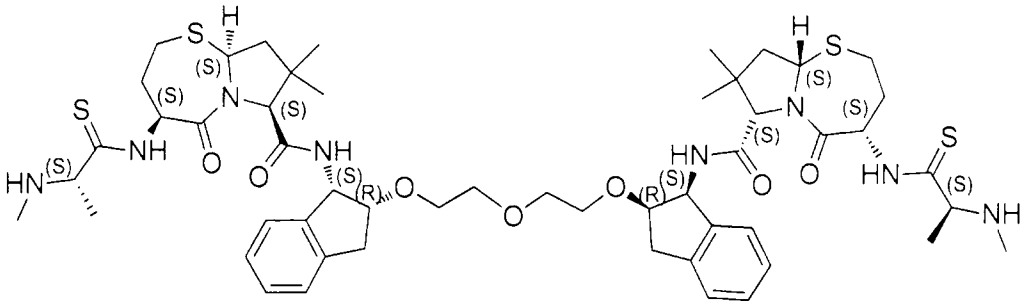
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (180 mg，0.12 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮溶劑且在高真空下乾燥固體，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(128.4 mg，0.12 mmol，80 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.56 (m, 2H), 8.95-8.90 (m, 4H), 7.89 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.23-7.20 (m, 8H), 5.51 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 5.34-5.30 (m, 2H), 4.73 (t, J= 8.4 Hz, 2H), 4.22-4.18 (m, 4H), 3.91-3.89 (m, 2H), 3.54-3.53 (m, 4H), 3.46 (s, 4H), 3.19 (t, J= 12.2 Hz, 2H), 2.98-2.90 (s, 6H), 2.46 (s, 6H),

2.24-2.14 (m, 4H), 1.86-1.77 (m, 4H), 1.42-1.40 (m, 6H), 1.06-1.05 (m, 12H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.318分鐘，m/z: 1018.7 $(M+1)^+$。

【0445】

實例19

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺) (100 mg，0.27 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物II) (262 mg，0.57 mmol)、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(201.3 mg，0.81 mmol)及*N,N*-二異丙基-乙胺(140.3 mg，1.09 mmol)於1,2-二氯乙烷(6 mL)中之溶液在50℃下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑且藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(1/1 v/v)]純化粗產物，

得到呈黃色油狀之產物(200 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (150 mg，0.13 mmol，44.1%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.11分鐘，m/z: 526.1 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0446】

步驟2：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

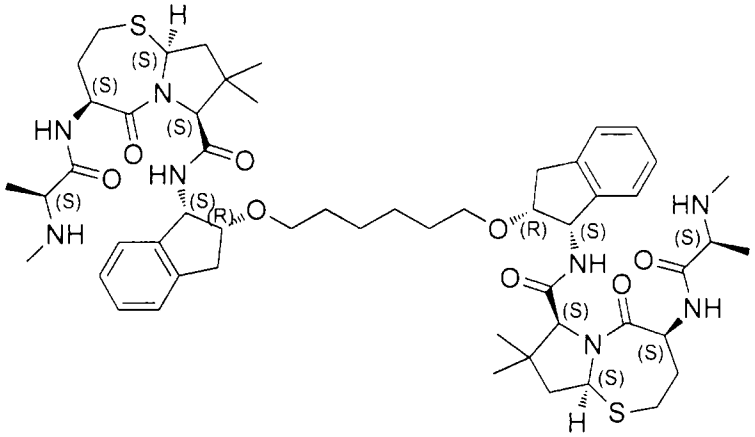
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (150 mg，0.122 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮溶劑且在高真空下乾燥固體，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(80.1 mg，0.071 mmol，60%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06-10.93 (m, 2H), 9.76 (s, 1H),

9.58 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.98 (t, J= 10.0 Hz, 2H), 7.23-7.20 (m, 8H), 5.46 (q, J= 7.6 Hz, 2H), 5.34-5.31 (m, 2H), 5.19-5.13 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 4H), 4.18-4.17 (m, 2H), 3.54-3.53 (m, 4H), 3.47-3.46 (m, 4H), 3.20 (t, J= 12.2 Hz, 2H), 3.00-2.98 (m, 6H), 2.50(s, 6H), 2.33-2.21 (m, 4H), 1.96-1.82 (m, 4H), 1.45-1.43 (m, 6H), 1.07 (s, 12H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.404分鐘，m/z: 1072.7 $(M+Na)^+$。

【0447】

實例20

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺)**

在0℃下向(1*S*,2*R*)-1-胺基-2,3-二氫-1H-茚-2-醇(1.35 g，9.10 mmol)於四氫呋喃(80 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(60%，於石蠟液體中之分散液) (428 mg，10.70 mmol)。使混合物升溫至室溫。接著添加1,6-二溴己烷(1 g，4.12 mmol)。在70℃下攪拌所得混合物隔夜。用冰水(50 mL)淬滅混合物且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有

機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[乙酸乙酯/甲醇(10:1 v/v)]純化，作為棕色固體得到(170 mg，0.45 mmol，10.9%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.284分鐘，m/z: 381.0 $(M+1)^+$。

【0448】

步驟2：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

向(1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-2,2'-(己烷-1,6-二基雙(氧基)雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺) (120 mg，0.315 mmol)及(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物I) (307 mg，0.694 mmol)於1,2-二氯乙烷(8 mL)中之混合物中添加*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(233 mg，0.945 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(162 mg，1.26 mmol)。在50℃下攪拌所得混合物隔夜。在減壓下移除溶劑。粗產物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(3/2 v/v)]、隨後製備型HPLC純化，得到呈無色油狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (60 mg，0.049 mmol，15.6%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.218分鐘，m/z: 515.9 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0449】

步驟3：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基**

雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽

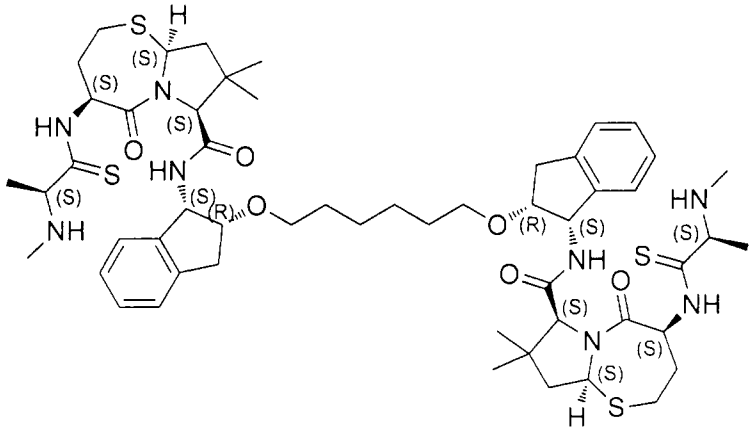
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (60 mg，0.049 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(4 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。在減壓下移除溶劑且在高真空下乾燥固體，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(30 mg，0.027 mmol，55.1 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.33 (s, 2H), 8.87-8.85 (m, 4H), 7.91 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.24-7.21 (m, 8H), 5.50 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 5.35-5.31 (m, 2H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.11-4.10 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 4H), 3.19 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 2.98-2.97 (m, 4H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.24-2.13 (m, 4H), 1.84-1.79 (m, 4H), 1.41-1.39 (m, 10H), 1.08 (m, 6H), 1.05 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.365分鐘，m/z: 1030.8 $(M+1)^+$。

【0450】

實例21

(4*S*,4'*S*,7*S*,7'*S*,9a*S*,9a'*S*)-*N*,*N*'-((1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((*S*)-2-(甲基胺基)丙烷

硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步　驟1：　**二　第　三　丁((2*S*,2'*S*)-(((4*S*,4'*S*,7*S*,7'*S*,9a*S*,9a'*S*)-((((1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*) -(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

向(1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-2,2'-(己烷-1,6-二基雙(氧基)雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺) (60 mg，0.158 mmol)及(4*S*,7*S*,9a*S*)-4-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物II) (159 mg，0.347 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之混合物中添加*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(117 mg，0.474 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(81 mg，0.632 mmol)。在50℃下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑。粗產物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(1/1 v/v)}、隨後製備型HPLC純化，得到呈無色油狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (30 mg，0.024 mmol，15.2 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.218分鐘，m/z: 532.8 {[(M-2Boc)+2]/2}$^+$。

【0451】

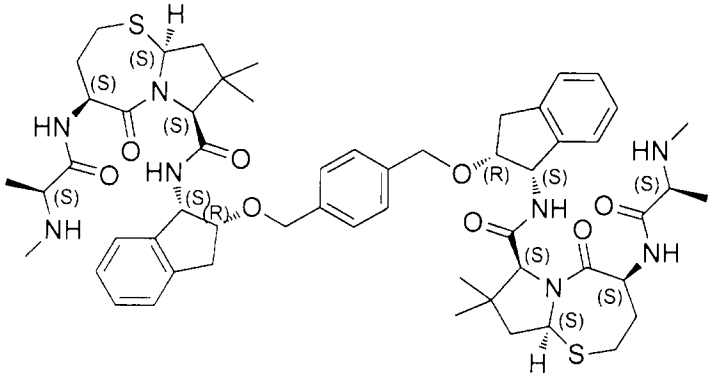
步驟2：**(4*S*,4'*S*,7*S*,7'*S*,9a*S*,9a'*S*)-*N*,*N*'-((1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((*S*)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

向二第三丁((2*S*,2'*S*)-(((4*S*,4'*S*,7*S*,7'*S*,9a*S*,9a'*S*)-((((1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (30 mg，0.024 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(2 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑且在高真空下乾燥固體，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(13 mg，0.011 mmol，48.3 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.02 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 10.94 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 9.71 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 8H), 5.46 (q, J= 8.0 Hz, 2H), 5.35-5.32 (m, 2H), 5.21-5.13 (m, 2H), 4.29-4.27 (m, 4H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 6H), 3.23-3.17 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 6H), 2.51 (s, 6H), 2.33-2.23 (m, 4H), 1.96-1.83 (m, 4H), 1.45-1.43 (m, 10H), 1.08 (m, 12H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.449分鐘，m/z: 532.0 $[(M+2)/2]^+$。

【0452】

實例22

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



步驟1：**(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺)**

在0℃下在氮氣下向(1S,2R)-1-胺基-2,3-二氫-1H-茚-2-醇(800 mg，5.36 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液中緩慢逐份添加氫化鈉(60%，於石蠟液體中之分散液) (244 mg，10.04 mmol)。在室溫下經30分鐘攪拌混合物，隨後添加1,4-雙(溴甲基)苯(644 mg，2.43 mmol)。將混合物加熱至回流持續5小時。混合物小心地用水(150 mL)淬滅且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由薄層層析[二氯甲烷/甲醇(7:1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺) (200 mg，0.53 mmol，22%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.208分鐘，m/z: 400.9 $(M+1)^+$。

【0453】

步驟2：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R) -((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚**

-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)

(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺) (80 mg，0.21 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物1) (198 mg，0.45 mmol)、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(157.6 mg，0.64 mmol)及N,N-二異丙基-乙胺(110 mg，0.85 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之溶液在50℃下攪拌隔夜。在減壓下濃縮溶劑。粗產物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(1/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之產物(110 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (68 mg，0.045 mmol，26.1%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.86分鐘，m/z: 526.2 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0454】

步驟3：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)**

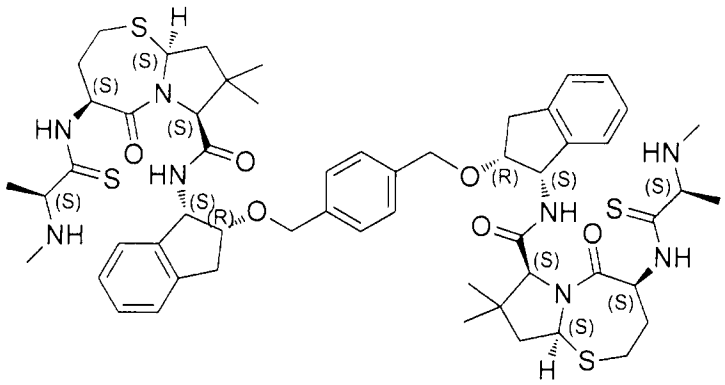
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰

基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (68 mg，0.055 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑。用水稀釋粗產物且用碳酸氫鈉將pH值調節至8~9，且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[二氯甲烷/甲醇(9/1 v/v)]純化，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺) (38.8 mg，0.037 mmol，67.3 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63-8.62 (m, 2H), 7.98 (d, J= 9.2 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 12H), 5.50 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 5.41-5.37 (m, 2H), 4.67-4.72 (m, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.25-4.20 (m, 4H), 3.58-3.56 (m, 2H), 3.16-2.95 (m, 6H), 2.74-2.61 (s, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.34-2.19 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.30 (d, J= 6.4 Hz, 6H), 1.04 (m, 12H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.397分鐘，m/z: 1051.7 $(M+1)^+$。

【0455】

實例23

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



步驟1：**((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-((4-((((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-碳硫代醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)苄基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**

(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺) (80 mg，0.21 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物II) (205.1 mg，0.45 mmol)、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(157.6 mg，0.64 mmol)及N,N-二異丙基-乙胺(110 mg，0.85 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之溶液在50℃下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑且粗產物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(1/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之產物(120 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-((4-((((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-碳硫代醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)苄基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫

吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(60 mg，0.047 mmol，22.4 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.144分鐘，m/z: 541.9 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0456】

步驟2：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)**

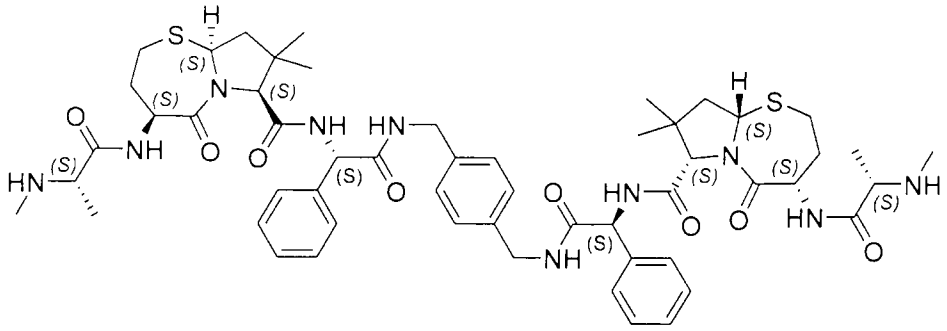
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (60 mg，0.047 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮混合物。用水稀釋粗產物且用碳酸氫鈉將pH值調節至8~9，且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[二氯甲烷/甲醇(10/1 v/v)]純化，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺) (21.9 mg，0.020 mmol，42.6 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.98 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.24 (m, 12H), 5.51-5.46 (m, 2H), 5.42-5.39 (m, 2H), 5.11 (d, J= 10.4 Hz, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.29 (d, J= 10.4 Hz, 2H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.31

(s, 4H), 3.17-3.09 (m, 2H), 3.05-2.97 (s, 4H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.26-2.26 (m, 10H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 2H), 1.29-1.28 (m, 6H), 1.06-1.05 (m, 12H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.443分鐘，m/z: 1083.7 $(M+1)^+$。

【0457】

實例24

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



步驟1：**(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-苯乙酸**

向(S)-2-胺基-2-苯乙酸(3.0 g，19.8 mmol)於1 M氫氧化鈉溶液(28 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(4.75 g，21.78 mmol)於第三丁醇(16 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得懸浮液1小時。在減壓下移除揮發性溶劑且剩餘溶液之pH值用檸檬酸調節至3。過濾固體且乾燥，得到(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-苯乙酸(4.1 g，16.3 mmol，82 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.48分鐘，$[M+H]^+$ = 273.9。

【0458】

步驟2：**((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯**

在-15℃下向(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-苯乙酸(700 mg，2.78 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之溶液中添加1,4-伸苯基二甲醯胺(189 mg，1.39 mmol)/N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)。接著依次添加氰基膦酸二乙酯(680 mg，4.17 mmol)及三乙胺(562 mg，5.56 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應物用水(400 mL)淬滅，得到沈澱物，將其過濾且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(1.1 g，1.83 mmol，59.6%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.56分鐘，m/z: 502.7 $[(M-Boc)+1]^+$。

【0459】

步驟3：**(2S,2'S)-N,N'-(1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(2-胺基-2-苯基乙醯胺)二鹽酸鹽**

在室溫下向((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(1.1 g，1.83 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，2 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜且在減壓下移除溶劑，得到呈白色固體狀之(2S,2'S)-N,N'-(1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(2-胺基-2-苯基乙醯胺)二鹽酸鹽(810 mg，粗產物)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 0.38分鐘，m/z: 403.0 $(M+1)^+$。

【0460】

步驟4：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二**

基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)

(2S,2'S)-N,N'-(1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(2-胺基-2-苯基乙醯胺)二鹽酸鹽(200 mg，0.43 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(379 mg，0.86 mmol)、甲碘化1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(246 mg，1.28 mmol)、1-羥基苯并三唑(231 mg，1.71 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(331 mg，2.56 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。反應物用水(50 mL)淬滅且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之粗產物(96 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (67 mg，0.053 mmol，12.6%產率)。LCMS (3.0分鐘甲酸): Rt = 2.55分鐘，m/z: 526.5 {[(M-2Boc)+2]/2}$^{+}$, 1153.4 (M-Boc+1)$^{+}$。

【0461】

步驟5：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)**

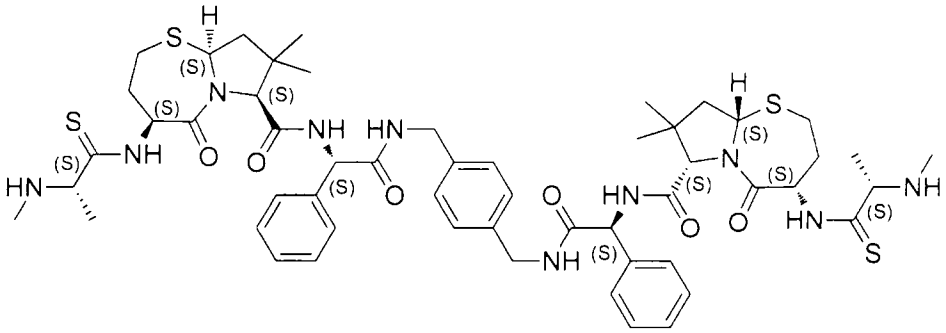
在室溫下向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-

四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (67 mg，0.05 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑，得到粗產物。用水稀釋粗產物，用碳酸氫鈉將pH值調節至8~9，且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[二氯甲烷/甲醇(8/1 v/v)]純化，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺) (47.5 mg，0.045 mmol，84%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 8.52 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 8.21 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 7.46-7.44 (m, 4H), 7.38-7.29 (m, 6H), 6.96 (s, 4H), 5.55-5.50 (m, 4H), 4.69-4.65 (m, 2H), 4.23 (s, 6H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 4H), 2.22 (s, 8H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.12 (d, J= 7.2 Hz, 6H), 1.05 (s, 6H), 0.90 (s, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.248分鐘，m/z: 1052.7 $(M+1)^+$。

【0462】

實例25

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

(2S,2'S)-N,N'-(1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(2-胺基-2-苯基乙醯胺)二鹽酸鹽(200 mg，0.42 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物II) (391 mg，0.85 mmol)、甲碘化1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(243 mg，1.27 mmol)、1-羥基苯并三唑(228 mg，1.69 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(327 mg，2.53 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。用水(50 mL)淬滅混合物且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之粗產物(96 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (63 mg，0.049 mmol，11.7 %產率)。LCMS (3.0分鐘甲酸): Rt = 2.76分鐘，m/z: 542.9 {[(M-

2Boc)+2]/2}$^+$, 1185.6 (M-Boc+1)$^+$。

【0463】

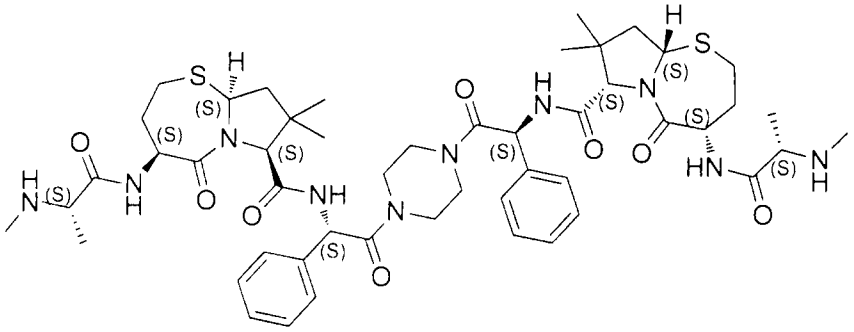
步驟2：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (63 mg，0.049 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下移除溶劑且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(33.2 mg，0.029 mmol，57.8 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 8.61 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 7.46-7.44 (m, 4H), 7.38-7.29 (m, 6H), 6.95 (s, 4H), 5.56-5.53 (m, 2H), 5.51-5.46 (m, 2H), 5.17-5.13 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 4H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.42 (d, J=4.8 Hz, 6H), 2.34-2.26 (m, 4H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.39 (d, J= 5.4 Hz, 6H), 1.08 (s, 6H), 0.93 (s, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.312分鐘，m/z: 1085.7 (M+1)$^+$。

【0464】

實例26

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯**

在-15℃下向(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-苯乙酸(500 mg，2.1 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之溶液中依次添加哌嗪(85.6 mg，1.0 mmol)/N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)、氰基膦酸二乙酯(488 mg，3.0 mmol)及三乙胺(402.7 mg，4.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物倒入水(300 mL)中，得到沈澱物，將其過濾且乾燥，得到呈白色固體狀之((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(640 mg，1.2 mmol，58.2 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.57分鐘，m/z: 575.8 $(M+Na)^+$。

【0465】

步驟2：**(2S,2'S)-1,1'-(哌嗪-1,4-二基)雙(2-胺基-2-苯基乙-1-酮)二鹽酸鹽**

在室溫下向((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(200 mg，0.32 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之

溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮混合物且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之粗(2S,2'S)-1,1'-(哌嗪-1,4-二基)雙(2-胺基-2-苯基乙-1-酮)二鹽酸鹽(150 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 0.39分鐘，m/z: 352.9 $(M+1)^+$。

【0466】

步驟3：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

(2S,2'S)-1,1'-(哌嗪-1,4-二基)雙(2-胺基-2-苯基乙-1-酮)二鹽酸鹽(300 mg，0.85 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(750 mg，1.69 mmol)、甲碘化1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(490 mg，2.56 mmol)、1-羥基苯并三唑(460 mg，3.40 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(660 mg，5.11 mmol於二氯甲烷(20 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。反應物用水(100 mL)淬滅且用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之粗產物(170 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲

基胺基甲酸酯) (80 mg，0.067 mmol，13.5 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.73分鐘，m/z: 502.0 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$, $[M-Boc+H]^+$ = 1104.8 $(M-Boc+1)^+$。

【0467】

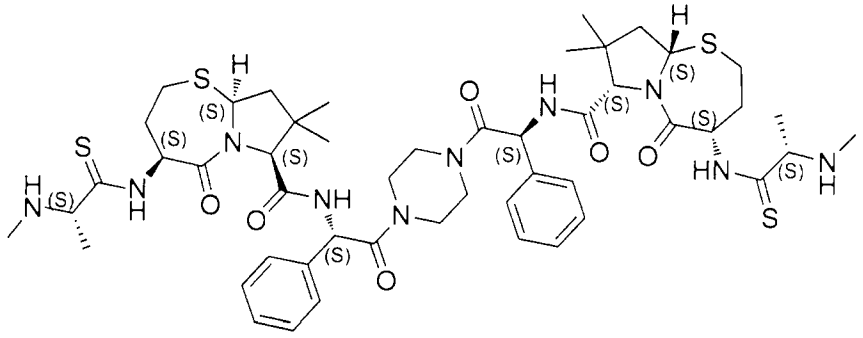
步驟3：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (80 mg，0.067 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(36 mg，0.033 mmol，49.3 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56-8.51 (m, 2H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 10H), 5.88-5.81 (m, 2H), 5.50 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 4.68 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.55-3.37 (m, 4H), 3.25-3.13 (m, 6H), 2.97-2.90 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.18-2.13 (m, 4H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.24 (d, J= 5.6 Hz, 6H), 1.00 (s, 6H), 0.81-0.78 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.368分鐘，m/z: 1003.8 $(M+1)^+$。

【0468】

實例27

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

(2S,2'S)-1,1'-(哌嗪-1,4-二基)雙(2-胺基-2-苯基乙-1-酮)二鹽酸鹽(200 mg，0.47 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物II) (432.2 mg，0.94 mmol)、甲碘化1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(270.4 mg，1.41 mmol)、1-羥基苯并三唑(254.1 mg，1.88 mmol)及N,N-二異丙基-乙胺(364.5 mg，2.82 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。反應物用水(80 mL)淬滅且用二氯甲烷(3×80 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之粗產物(170 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之所

要產物(90 mg，0.073 mmol，15.5%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.04分鐘，m/z: 641.0 [M+2Na]/2。

【0469】

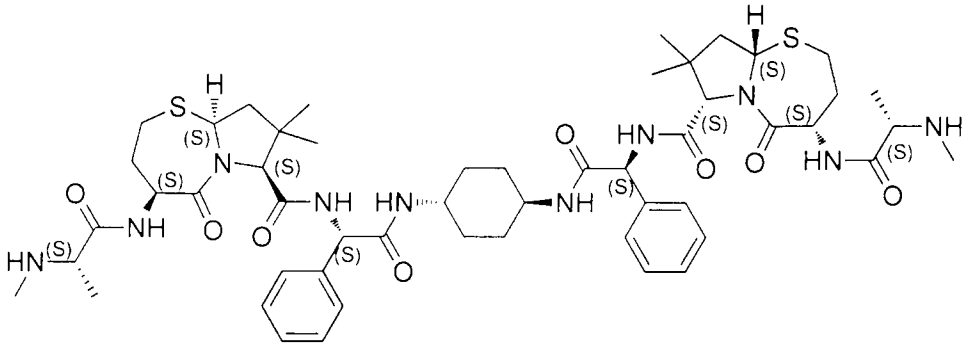
步驟2：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (90 mg，0.073 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮混合物且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(52.3 mg，0.047 mmol，64.2 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.41-7.34 (m, 12H), 5.89-5.82 (m, 2H), 5.49-5.43 (m, 2H), 5.14 (t, J= 9.6 Hz, 2H), 4.17-4.09 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.23-3.07 (m, 5H), 3.01-2.96 (m, 3H), 2.44 (s, 6H), 2.33-2.26 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.40 (t, J= 7.6 Hz, 6H), 1.02 (s, 6H), 0.86-0.82 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.341分鐘，m/z: 1035.7 $(M+1)^+$。

【0470】

實例28

(2S)-N-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-{[(S)-苯基({[(1rs,4rs)-4-[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙醯胺基]環己基]胺甲醯基})甲基]胺甲醯基}-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基]-2-(甲基胺基)丙醯胺二鹽酸鹽



步驟1：**((1S,1'S)-(((1S,4S)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯**

在-15℃下向(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-苯乙酸(600 mg，2.1 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中依次添加(1r,4r)-環己烷-1,4-二胺(136.3 mg，1.0 mmol)、氰基膦酸二乙酯(584 mg，3.0 mmol)及三乙胺(483 mg，4.0 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。將混合物倒入水(300 mL)中，得到沈澱物，其經過濾且乾燥，得到呈白色固體狀之((1S,1'S)-(((1S,4S)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(640 mg，1.1 mmol，46.2 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.61分鐘，m/z: 480.8 $(M\text{-}Boc+1)^+$。

【0471】

步驟2：**(2S,2'S)-N,N'-((1S,4S)-環己烷-1,4-二基)雙(2-胺基-2-苯基乙醯胺)二鹽酸鹽**

向((1S,1'S)-(((1S,4S)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))二胺基甲酸二第三丁酯(460 mg，0.32 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，2 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下移除溶劑且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(2S,2'S)-N,N'-((1S,4S)-環己烷-1,4-二基)雙(2-胺基-2-苯基乙醯胺)二鹽酸鹽(粗產物400 mg)。此材料不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 0.37分鐘，m/z: 381.0 (M+1)。

【0472】

步驟3：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-(((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

(2S,2'S)-N,N'-((1S,4S)-環己烷-1,4-二基)雙(2-胺基-2-苯基乙醯胺)二鹽酸鹽(200 mg，0.44 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(387 mg，0.87 mmol)、甲碘化1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(239 mg，1.25 mmol)、1-羥基苯并三唑(225 mg，1.67 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(323 mg，2.50 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。反應物用水(50 mL)淬滅且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之粗產物(110 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之二第三丁二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-(((1R,4R)-環

己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (61 mg，0.049 mmol，11.2%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.68分鐘，m/z: 1130.7 $(M\text{-}Boc+1)^+$。

【0473】

步驟4：**(2S)-N-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-{[(S)-苯基({[(1rs,4rs)-4-[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙醯胺基]環己基]胺甲醯基})甲基]胺甲醯基}-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基]-2-(甲基胺基)丙醯胺二鹽酸鹽**

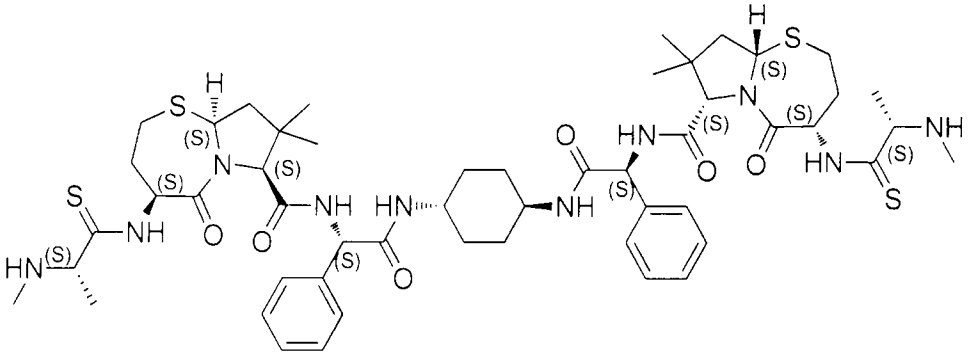
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-(((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (61 mg，0.05 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮溶劑且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(36.6 mg，0.033 mmol，66.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (s, 2H), 8.91-8.82 (m, 4H), 8.49 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.23 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.42-7.40 (m, 4H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 2H), 5.52 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 5.46 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 4.75-4.70 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 3H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H),

2.48 (s, 6H), 2.24-2.13 (m, 4H), 1.92-1.69 (m, 6H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.39 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.04 (s, 6H), 0.94 (s, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.404分鐘，m/z: 1031.7 $(M+1)^+$。

【0474】

實例29

(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-基]甲醯胺基}-2-苯基-N-[(1rs,4rs)-4-[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙醯胺基]環己基]乙醯胺二鹽酸鹽



步驟1：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-(((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

(2S,2'S)-N,N'-((1S,4S)-環己烷-1,4-二基)雙(2-胺基-2-苯基乙醯胺)二鹽酸鹽(170 mg，0.45 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(中間物II) (362 mg，0.79 mmol)、甲碘化1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(216 mg，1.13 mmol)、1-羥基苯并三唑

(203 mg，1.5 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(291 mg，2.25 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。反應物用水(50 mL)淬滅且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之產物(210 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-(((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (127 mg，1.0 mmol，26.8 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.182分鐘，m/z: 532.1 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0475】

步驟2：**(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基-N-[(1rs,4rs)-4-[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙醯胺基]環己基]乙醯胺二鹽酸鹽**

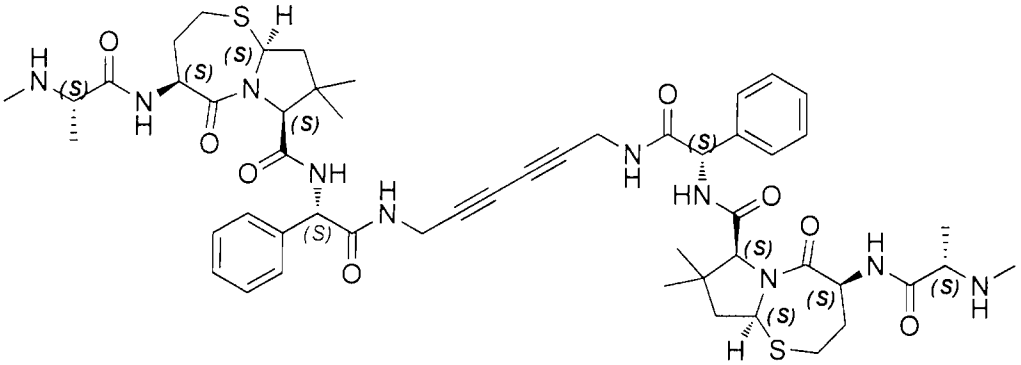
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-(((1R,4R)-環己烷-1,4-二基)雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (127 mg，0.10 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮混合物且在高真空下乾燥

固體，得到呈白色固體狀之標題化合物(100 mg，0.08 mmol，87.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.02-10.90 (m, 2H), 9.75 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.63-8.44 (m, 4H), 8.26 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.42-7.40 (m, 4H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 2H), 5.50-5.45 (m, 4H), 5.18-5.12 (m, 2H), 4.27-4.21 (m, 4H), 3.48-3.93 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 4H), 2.48 (s, 6H), 2.33-2.23 (m, 4H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 4H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45-1.43 (m, 6H), 1.07 (s, 8H), 0.92 (s, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.351分鐘，m/z: 1063.6 $(M+1)^+$。

【0476】

實例30

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**(S)-(2-側氧基-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**

向(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-苯乙酸(600 mg，2.3 mmol)於二氯甲烷(18 mL)中之溶液中添加丙-2-炔-1-胺(131.5 mg，2.3 mmol)、2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-六氟磷酸四甲鎓(1.82 g，4.8 mmol)及

N,N-二異丙基-乙胺(925.8 mg，7.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用水(300 mL)淬滅混合物且用二氯甲烷(3×200 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(1/3 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之(S)-(2-側氧基-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(粗產物300 mg)。LCMS (3.0分鐘甲酸): Rt = 1.677分鐘，m/z: 289 $(M+1)^+$。

【0477】

步驟2：**(S)-2-胺基-2-苯基-N-(丙-2-炔-1-基)乙醯胺鹽酸鹽**

向(S)-(2-側氧基-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(300 mg，1.04 mmol)於二氯甲烷(12 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑，得到呈黃色固體狀之(S)-(2-側氧基-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(300 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (3.0分鐘甲酸): Rt = 0.801分鐘，m/z: 189 $(M+1)^+$。

【0478】

步驟3：**((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((S)-2-側氧基-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**

向(S)-2-胺基-2-苯基-N-(丙-2-炔-1-基)乙醯胺鹽酸鹽(250 mg，1.1 mmol)於1,2-二氯乙烷(15 mL)中之溶液中添加(4S,7S,9aS)-4-((S)-3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-2-側氧基丁基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物I) (589 mg，1.3 mmol)、2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-六氟磷酸四甲銨(808 mg，2.1 mmol)及N,N-二

異丙基乙胺(412 mg，3.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應物用水(300 mL)淬滅且用二氯甲烷(3×60 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((S)-2-側氧基-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(578 mg，0.919 mmol，83.5 %產率)。LCMS (3.0分鐘甲酸): Rt = 1.794分鐘，m/z: 636 $(M+Na)^+$。

【0479】

步驟4：**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-7,7'-((3S,14S)-4,13-二側氧基-3,14-二苯基-2,5,12,15-四氮雜十六-7,9-二炔-1,16-二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-2,1-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((S)-2-側氧基-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(170 mg，0.27 mmol)於乙腈(8 mL)及吡啶(131.6 mg，1.62 mmol)中之混合物中添加乙酸銅(II)(60.4 mg，0.33 mmol)。在85℃下，在氮氣下，攪拌所得混合物1小時。使反應物冷卻至室溫，用水(50 mL)淬滅且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之粗產物(86 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-7,7'-((3S,14S)-4,13-二 側 氧 基-

3,14-二苯基-2,5,12,15-四氮雜十六-7,9-二炔-1,16-二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-2,1-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (58 mg，0.047 mmol，17.1%產率)。LCMS (3.0分鐘甲酸): Rt = 2.044分鐘，m/z: 1247 $(M+Na)^+$。

【0480】

步驟5：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

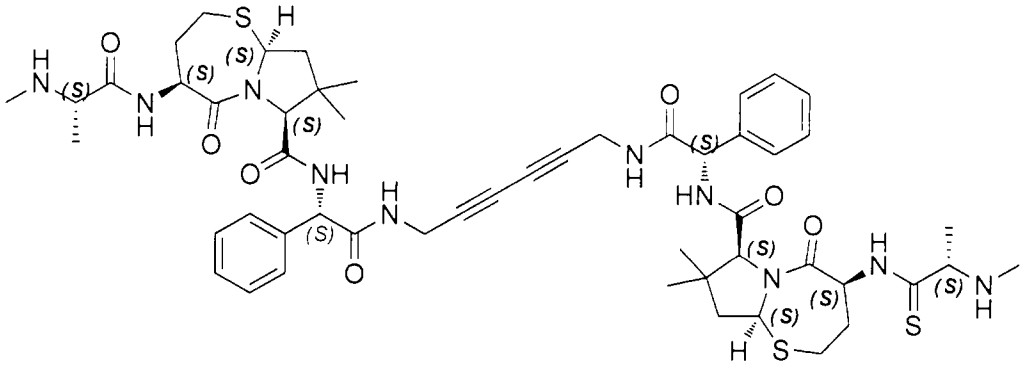
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-7,7'-((3S,14S)-4,13-二側氧基-3,14-二苯基-2,5,12,15-四氮雜十六-7,9-二炔-1,16-二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-2,1-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (38 mg，0.03 mmol)於二氯甲烷(7 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物4小時。在減壓下移除溶劑且在高真空下乾燥產物，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(30 mg，0.027 mmol，88.3 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.08-8.81 (m, 8H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42-7.40 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 5H), 5.54-5.47 (m, 4H), 4.76-4.71 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.0 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.24-2.19 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.93-1.83

(m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.38 (d, J= 6.4 Hz, 6H), 1.05 (s, 6H), 0.91 (s , 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.309分鐘，m/z: 1025.7 $(M+1)^+$。

【0481】

實例31

(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)己-2,4-二炔-1-基)胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺二鹽酸鹽



步驟1：**((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((S)-2-側氧基-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**

向(S)-2-胺基-2-苯基-N-(丙-2-炔-1-基)乙醯胺鹽酸鹽(216 mg，0.96 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之溶液中添加(4S,7S,9aS)-4-((S)-3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-2-側氧基丁基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(527 mg，1.15 mmol)、2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-六氟磷酸四甲銨(700 mg，1.84 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(356 mg，2.76 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用水(100 mL)淬滅混合物且用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經

無水硫酸鈉乾燥，過濾且於真空中濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((S)-2-側氧基-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg，粗產物)。LCMS (3.0分鐘甲酸): Rt = 2.004分鐘，m/z: 652 $(M+Na)^+$。

【0482】

步驟2：**((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)己-2,4-二炔-1-基)胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**及**二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-7,7'-((3S,14S)-4,13-二側氧基-3,14-二苯基-2,5,12,15-四氮雜十六-7,9-二炔-1,16-二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-2,1-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)**

向((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((S)-2-側氧基-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(300 mg，0.5 mmol)及((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((S)-2-側氧基-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(308 mg，0.5 mmol)於乙腈(8 mL)及吡啶(232 mg，2.9 mmol)中之混合物中添加乙酸銅(II) (107 mg，0.6 mmol)。將混合物

加熱至85℃且攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且於真空中濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈白色固體狀之((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-4- ((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)己-2,4-二炔-1-基)胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(20 mg，0.016 mmol，3.3%產率) [LCMS (3.0分鐘甲酸): Rt = 2.100分鐘，m/z: 1263 $(M+Na)^+$]，及二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-7,7'-((3S,14S)-4,13-二側氧基-3,14-二苯基-2,5,12,15-四氮雜十六-7,9-二炔-1,16-二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-2,1-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (8 mg，0.006 mmol，1.4 %產率) [LCMS (3.0分鐘甲酸): Rt = 2.367分鐘，m/z: 1279 $(M+Na)^+$]。未收集其他非對映異構體。

【0483】

步驟3：**(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)己-2,4-二炔-1-基)胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺二鹽酸鹽**

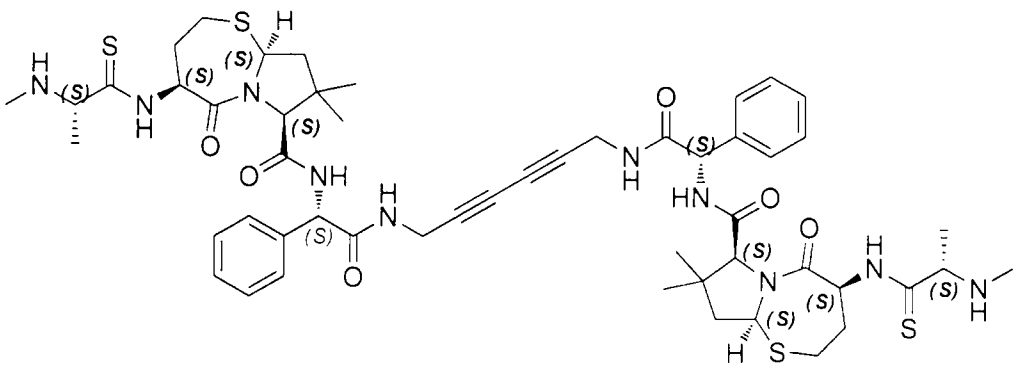
向((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并

[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)己-2,4-二炔-1-基)胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(20 mg，0.016 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，0.5 mL)。在室溫下攪拌反應物4小時。在減壓下濃縮溶劑且在高真空下乾燥固體，得到呈白色固體狀之(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)己-2,4-二炔-1-基)胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺二鹽酸鹽(13 mg，0.012 mmol，72.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84-8.81 (m, 3H), 8.57-8.48 (m, 4H), 8.27-8.24 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 11H), 5.53-5.46 (m, 5H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.69-4.64 (s, 2H), 4.26 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.00 (d, J= 5.2 Hz, 4H), 3.24-3.16 (m, 3H), 3.01-2.88 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (d, J= 4.0 Hz, 2H), 1.83-1.69 (m, 6H), 1.24-1.20 (m, 6H), 1.05 (d, J= 8.0 Hz, 6H), 0.92-0.90 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.425分鐘，m/z: 1040.6 $(M+1)^+$。

【0484】

實例32

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽

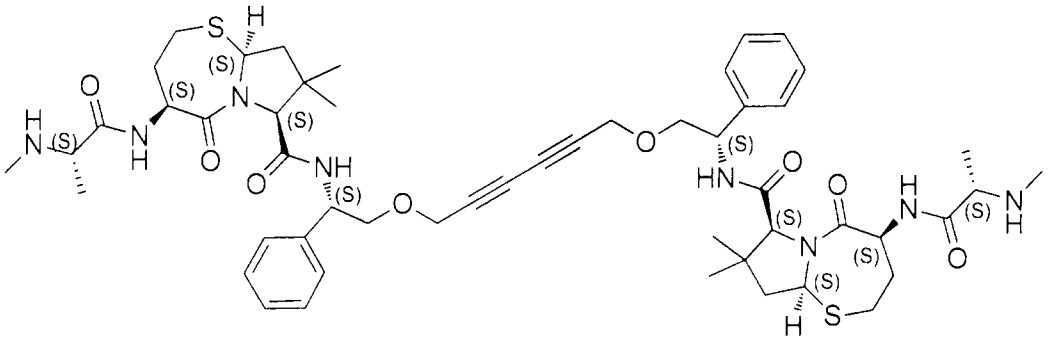


向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-7,7'-((3S,14S)-4,13-二側氧基-3,14-二苯基-2,5,12,15-四氮雜十六-7,9-二炔-1,16-二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-2,1-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (實例31步驟2) (8 mg，0.006 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，0.5 mL)。在室溫下攪拌反應物4小時。在減壓下濃縮溶劑且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(2 mg，0.002 mmol，27.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD-d_4) δ 7.47-7.46 (m, 4H), 7.40-7.34 (m, 6H), 5.58-5.53 (m, 2H), 5.50 (m, 2H), 5.28-5.25 (m, 2H), 4.23 (d, J= 3.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.05-3.00 (m, 2H),2.44 (d, J= 9.6 Hz, 6H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.61 (s, 6H), 0.96 (s, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.546分鐘，m/z: 1056.6 $(M+1)^+$。

【0485】

實例33

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**(*S*)-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙-1-胺**

在0℃下向(*S*)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇(6 g，43.7 mmol)於無水四氫呋喃(200 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%，於石蠟液體中之分散液) (1.9 g，48.1 mmol)。在0℃下攪拌混合物20分鐘。接著添加3-溴丙-1-炔(5.72 g，48.1 mmol)。在70℃下加熱混合物隔夜。冷卻後，向混合物中添加冰水(200 mL)且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(1:1 v/v)]純化，得到呈橙色油狀之(*S*)-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙-1-胺(2.5 g，14.3 mmol，32.65 %產率)。^{1}H NMR 1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.44 - 7.14 (m, 5H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 1.84 (s, 2H)。

【0486】

步驟2：**((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((S)-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**

在室溫下向(S)-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙-1-胺(308 mg，1.76 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(650 mg，1.47 mmol)、2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-

N,N,N',N'-六氟磷酸四甲銨(948 mg，2.49 mmol)及N,N-二異丙基-乙胺(454 mg，3.52 mmol)。攪拌混合物隔夜。反應物用水(300 mL)淬滅，且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析[乙酸乙酯/石油醚(1/5 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((S)-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(194 mg，0.32 mmol，22.63 %產率)。LCMS (3.0分鐘甲酸): Rt = 1.70分鐘，m/z: 601 $(M+1)^+$。

【0487】

步驟3：**((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-二苯基-5,12-二氧雜-2,15-二氮雜十六-7,9-二炔二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯)**

((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((S)-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(194 mg，0.32 mmol)、乙酸銅(II) (70.4 mg，0.39 mmol)及吡啶(50.6 mg，0.64 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在85℃下攪拌1小時。將氨水(20倍稀釋)添加至混合物中直至其變成藍色，且用二氯甲烷(3×30 mL)萃取混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到粗產物(130 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色粉末狀之((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-二苯基-5,12-二氧雜-2,15-二氮雜十六-7,9-二炔二醯基)雙(8,8-二甲基-5-

側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (70 mg，0.058 mmol)。LCMS (3.0分鐘甲酸): Rt = 2.10分鐘，m/z: 1199.7 $(M+1)^+$。

【0488】

步驟4：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

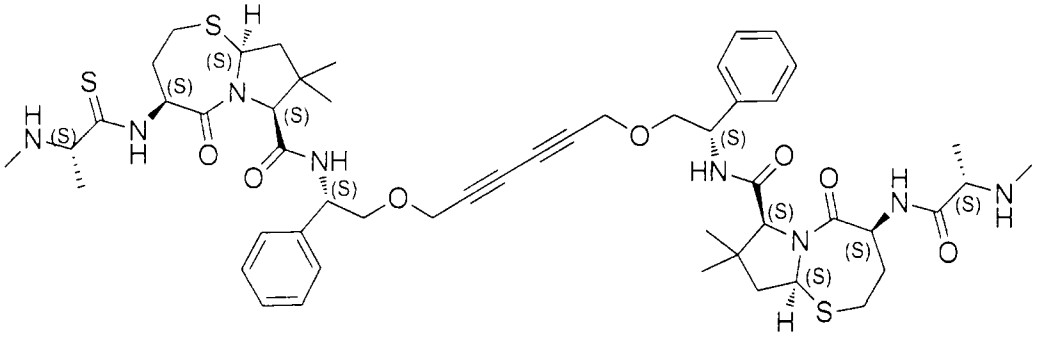
向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-二苯基-5,12-二氧雜-2,15-二氮雜十六-7,9-二炔二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (70 mg，0.058 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮溶劑且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(50 mg，0.047 mmol，79.36%產率)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (s, 2H), 8.86 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.81 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39-7.32 (m, 8H), 7.29-7.25 (m, 2H), 5.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.04 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.30 (s, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.86 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.62 (d, J= 6.0 Hz, 4H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.87 (dd, J= 12.4, 8.8 Hz, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.38 (d, J= 6.8 Hz,

6H), 1.06 (s, 6H), 1.01 (s , 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.28分鐘，m/z: 999.7 $(M+1)^+$。

【0489】

實例34

(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2-苯基乙氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



步驟1：**((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((S)-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯**

向(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(500 mg，1.088 mmol)、2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-六氟磷酸四甲銨(624 mg，1.64 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(281 mg，2.18 mmol)於1,2-二氯乙烷(15 mL)中之溶液中添加(S)-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙-1-胺(210 mg，1.20 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物藉由矽膠層析[石油醚/乙酸乙酯(2:1 v/v)]及製備型TLC [石油醚/乙酸乙酯(1:1 v/v)]純化，得到((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((S)-1-苯基-2-(丙-2-炔-

1-基氧基)乙基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(400 mg，0.65 mmol，59.1%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.988分鐘，m/z: 638.8 $(M+Na)^+$。

【0490】

步 驟2：**((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-二 苯 基-5,12-二氧雜-2,15-二氮雜十六-7,9-二炔二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯)**，

((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2-苯基乙氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-1-苯基乙基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及

((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-二苯基-5,12-二氧雜-2,15-二氮雜十六-7,9-二炔二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯)

向((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二 甲 基-5-側 氧 基-7-(((1S,2R)-2-(丙-2-炔-1-基氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-硫酮基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(378 mg，0.616 mmol ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-5-側氧基-7-(((S)-1-苯基-2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙基)胺甲醯基)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(370 mg，0.616 mmol)及吡啶(292 mg，3.696

mmol)於乙腈(15 mL)中之溶液中添加乙酸銅(II) (269 mg，1.478 mmol)。在85℃下攪拌混合物40分鐘。濃縮反應物且用乙酸乙酯(20 mL)稀釋且添加氨水(20倍稀釋，20 mL)。分離水相且用乙酸乙酯(2×15 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由製備型TLC [石油醚/乙酸乙酯(2:3 v/v)]及製備型HPLC純化，得到所要產物((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-二苯基-5,12-二氧雜-2,15-二氮雜十六-7,9-二炔二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (100 mg，0.083 mmol，13.5 %產率) [LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.914分鐘，m/z: 499.8 {[(M-2Boc)+2]/2}$^+$]、((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2-苯基乙氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-1-苯基乙基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(66 mg，0.054 mmol，8.77 %產率) [LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.042分鐘，m/z: 507.8 {[(M-2Boc)+2]/2}$^+$]，及((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S) -3,14-二苯基-5,12-二氧雜-2,15-二氮雜十六-7,9-二炔二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (40 mg，0.032 mmol，5.19 %產率) [LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.186分鐘，m/z: 516.1 {[(M-2Boc)+2]/2}$^+$]。

【0491】

步驟3：**(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2-苯基乙氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺**

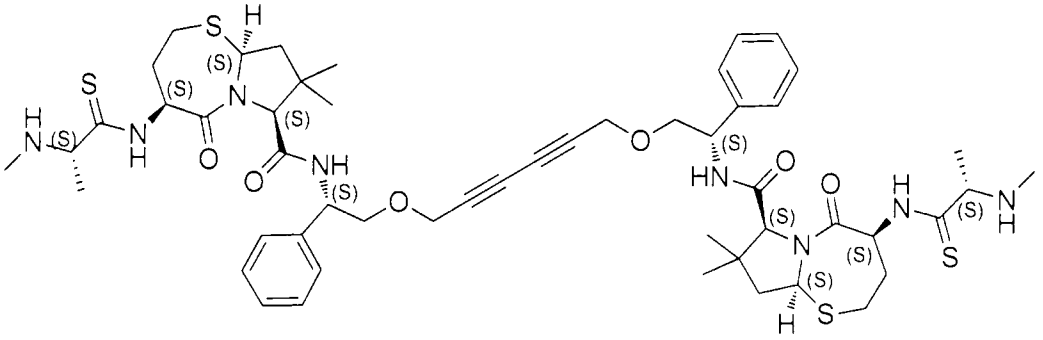
向((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2-苯基乙氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-1-苯基乙基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(60 mg，0.049 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮溶劑且粗產物藉由製備型TLC [二氯甲烷/甲醇(5:1 v/v)]純化，得到呈白色固體狀之(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2-苯基乙氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺(30 mg，0.029 mmol，59.2 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36-8.33 (m, 1H), 8.29 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 8H), 7.29-7.26 (m, 2H), 5.50-5.44 (m, 2H), 5.11-5.01 (m, 3H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.30 (s, 4H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.62 (d, J= 6.0 Hz, 4H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.16-2.15 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.24 (s, 3H),

1.11 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.07 (d, J= 8.4 Hz, 6H), 1.00 (d, J= 6.8 Hz, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.251分鐘，m/z: 1015.4 $(M+1)^+$。

【0492】

實例35

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



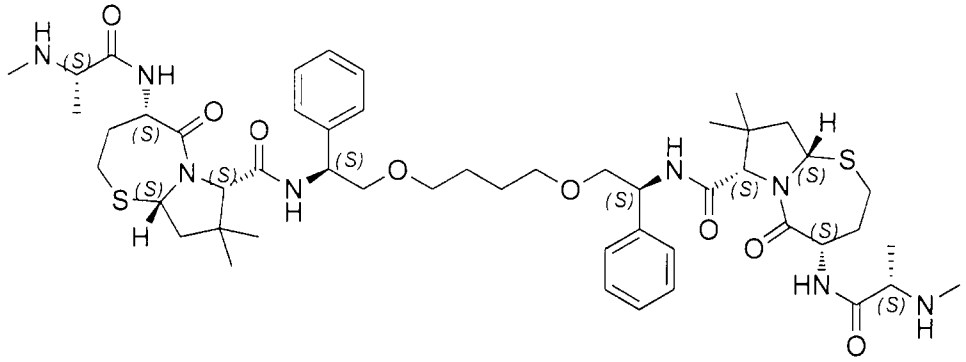
向((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-二苯基-5,12-二氧雜-2,15-二氮雜十六-7,9-二炔二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (實例34步驟2) (40 mg，0.032 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮溶劑且藉由製備型TLC (二氯甲烷/甲醇=5:1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺) (19 mg，0.018 mmol，56.2 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39-8.36 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 8H), 7.30-7.25 (m, 2H), 5.49-5.44 (m, 2H), 5.11-5.02 (m, 4H), 4.30 (m,

3H), 4.14 (dd, J= 5.6, 3.6 Hz, 1H), 3.62 (d, J= 6.0 Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 8H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 4H), 1.26-1.21 (m, 8H), 1.08 (s, 6H), 1.01 (s , 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.314分鐘，m/z: 1031.4 $(M+1)^+$。

【0493】

實例36

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**(1S,1'S)-2,2'-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺)**

在0℃下向(S)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇(1 g，7.29 mmol)於四氫呋喃(80 mL)中之溶液中緩慢添加氫化鈉(60%，於石蠟液體中之分散液) (321 mg，8.02 mmol)。使混合物升溫至室溫。接著添加1,4-二溴丁烷(787 mg，3.65 mmol)。將所得混合物加熱至70℃且攪拌隔夜。冷卻後，添加冰水(50 mL)且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取混合物。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由薄層層析[二氯甲烷/甲醇(10:1 v/v)]純化，得到呈黑色油狀之產物(1S,1'S)-2,2'-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (190 mg，0.58 mmol，15.9%產

率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.162分鐘，m/z: 329.0 $(M+1)^+$。

【0494】

步驟2：**((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,12S)-3,12-二苯基-5,10-二氧雜-2,13-二氮雜十四烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯)**

(1S,1'S)-2,2'-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (90 mg，0.274 mmol)及(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物I) (267 mg，0.603 mmol)於1,2-二氯乙烷(12 mL)中之混合物中添加*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(203 mg，0.822 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(141 mg，1.096 mmol)。在50℃下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]、隨後製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,12S) -3,12-二苯基-5,10-二氧雜-2,13-二氮雜十四烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (48 mg，0.041 mmol，14.6 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.835分鐘，m/z: 489.9 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0495】

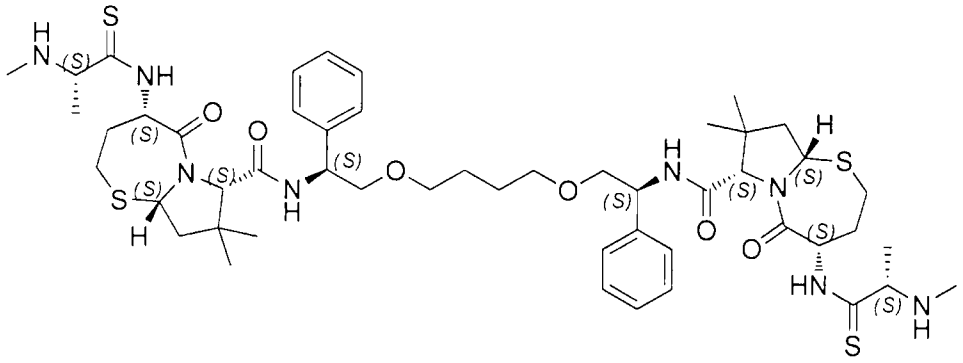
步驟3：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

向((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,12S)-3,12-二苯基-5,10-二氧雜-2,13-二氮雜十四烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (48 mg，0.041 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(1 mL)。在室溫下攪拌混合物3小時。濃縮混合物且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(34 mg，0.032 mmol，79.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.34 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.81 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 8.34 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 8H), 7.27-7.23 (m, 2H), 5.47 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 4.99 (q, J= 6.4 Hz, 2H), 4.71 (t, J= 8.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.49-3.48 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 4H), 3.16 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.42 (s, 4H), 1.39 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.06 (m, 6H), 1.00 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.323分鐘，m/z: 978.8 $(M+1)^+$。

【0496】

實例37

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,12S)-3,12-二苯基-5,10-二氧雜-2,13-二氮雜十四烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯)**

向(1S,1'S)-2,2'-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (100 mg，0.304 mmol)及(4*S*,7*S*,9a*S*)-4-((*S*)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物II) (308 mg，0.670 mmol)於1,2-二氯乙烷(12 mL)中之混合物中添加*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(226 mg，0.912 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(157 mg，1.216 mmol)。在50℃下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑。粗產物藉由薄層層析(乙酸乙酯/石油醚=1/1)隨後製備型HPLC純化，得到呈無色油狀之((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,12S)-3,12-二苯基-5,10-二氧雜-2,13-二氮雜十四烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (55 mg，0.045 mmol，14.8 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.044分鐘，m/z: 506 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0497】

步驟2：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(丁烷-1,4-二基雙(氧**

基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽

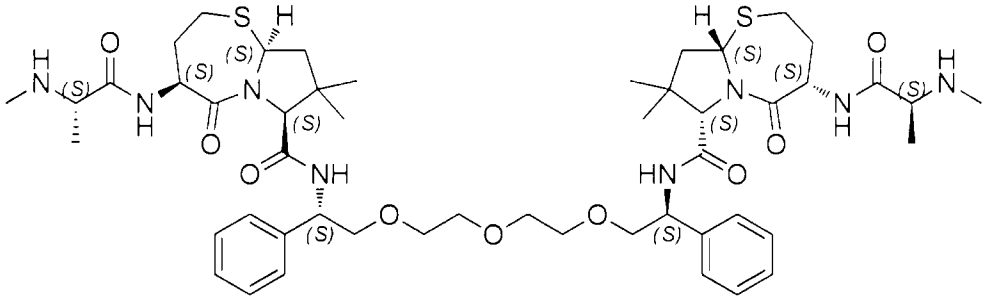
向((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,12S)-3,12-二苯基-5,10-二氧雜-2,13-二氮雜十四烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (55 mg，0.045 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N氯化氫/1,4-二噁烷(1 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。在減壓下移除溶劑且在高真空下乾燥產物，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(35 mg，0.032 mmol，71.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.96 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (t, J= 8.2 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 8H), 7.27-7.23 (m, 2H), 5.42 (q, J= 8.0 Hz, 2H), 5.16-5 .11 (m, 2H), 5.02-4.98 (m, 2H), 4.26-4.23 (m, 2H), 4.21-4.20 (m, 2H), 3.49-3.48 (m, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.24-2.21 (m, 4H), 1.93-1.88 (m, 4H), 1.43-1.42 (m, 6H), 1.08 (m, 6H), 1.02 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.326分鐘，m/z: 506.0 $[(M+2)/2]^+$。

【0498】

實例38

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺

基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**氧基雙(乙烷-2,1-二基)雙(4-甲基苯磺酸酯)**

在0℃下向4-甲苯磺醯氯(11.86 g，62.2 mmol)及2,2'-氧基雙(乙-1-醇) (3.0 g，28.30 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液中添加KOH (14.27 g，25.4 mmol)。使混合物攪拌隔夜。向混合物中添加冰水(150 mL)，隨後用二氯甲烷(3×200 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。使殘餘物自無水甲醇結晶，得到呈白色固體狀之氧基雙(乙烷-2,1-二基)雙(4-甲基苯磺酸酯) (9.3 g，22.4 mmol，79%)。^{1}H NMR 1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (d, J=8.0 Hz, 4H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 4H), 4.07 - 4.05 (m, 4H), 3.53 - 3.51 (m, 4H), 2.42 (s, 6H); LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.675分鐘，m/z: 414.5 $(M+1)^+$, 436.8 $(M+Na)^+$。

【0499】

步驟2：**(1S,1'S)-2,2'-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺)**

在0℃下在氮氣下向(S)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇(364.1 mg，2.65 mmol)於無水四氫呋喃(10 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(60%，於石蠟液體中之分散液) (144.8 mg，6.03 mmol)於無水四氫呋喃(10 mL)中之懸浮液。在室溫下攪拌混合物2小時。將氧基雙(乙烷-2,1-二基)雙(4-甲基苯磺酸酯) (500 mg，1.21 mmol)添加至混合物中且在室溫下攪拌混合物12小時。用水(50 mL)淬滅混合物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有

機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(1/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之(1S,1'S)-2,2'-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (260 mg，0.76 mmol，62 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.085分鐘，m/z: 345.0 $(M+1)^+$。

【0500】

步 驟3：**((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,13S)-3,13-二 苯 基-5,8,11-三氧雜-2,14-二氮雜十五烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯)**

(1S,1'S)-2,2'-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (150 mg，0.44 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(405.6 mg，0.91 mmol)、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(323 mg，1.31 mmol)及*N,N*-二異丙基-乙胺(225.1 mg，1.74 mmol)於1,2-二氯乙烷(8 mL)中之溶液在50℃下攪拌隔夜。在減壓下濃縮混合物且藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之粗產物(360 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,13S)-3,13-二苯基-5,8,11-三氧雜-2,14-二氮雜十五烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (180 mg，0.15 mmol，33.5%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.79分鐘，m/z: 498.1 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0501】

步驟4：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

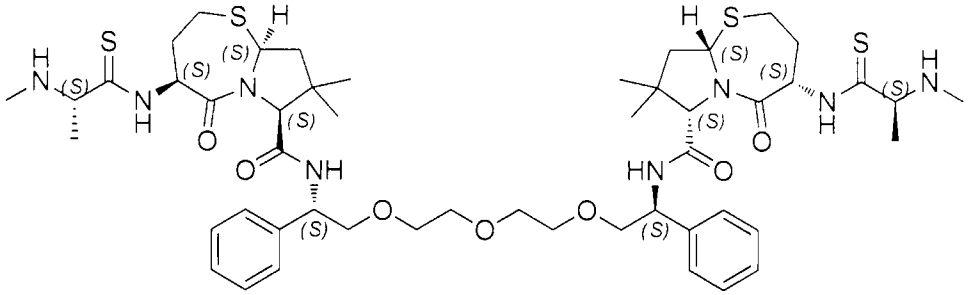
在室溫下向((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,13S)-3,13-二苯基-5,8,11-三氧雜-2,14-二氮雜十五烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (180 mg，0.15 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，2 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮混合物且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(130 mg，0.131 mmol，76 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.50 (s, 2H), 8.91 (s, 2H), 8.83 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 8.37 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m,8H), 7.27-7.23 (m, 2H), 5.47 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 5.00 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 4.70 (t, J=8.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 12H), 3.15 (t, J= 12.2 Hz, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.22-2.09 (m, 4H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.39 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.06 (m, 6H), 1.01 (m, 6H); LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.284分鐘，m/z: 995.8 $(M+1)^+$。

【0502】

實例39

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧

基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,13S)-3,13-二苯基-5,8,11-三氧雜-2,14-二氮雜十五烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯)**

(1S,1'S)-2,2'-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (50 mg，0.15 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物II) (140.1 mg，0.30 mmol)、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(107.7 mg，0.45 mmol)及*N,N*-二異丙基-乙胺(75 mg，0.60 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之溶液在50℃下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(1/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之粗產物(360 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,13S)-3,13-二苯基-5,8,11-三氧雜-2,14-二氮雜十五烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (100 mg，0.082 mmol，60 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.02分鐘，m/z: 514.0 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0503】

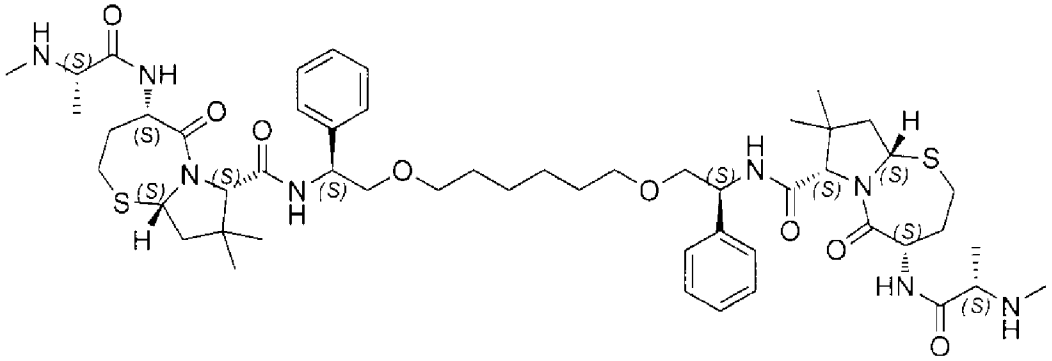
步驟2：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

在室溫下向((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,13S)-3,13-二苯基-5,8,11-三氧雜-2,14-二氮雜十五烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (100 mg，0.082 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下移除溶劑且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(50 mg，0.05 mmol，60%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.95 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 10.88 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44-8.40 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 8H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.42 (q, J= 8.0 Hz, 2H), 5.13 (q, J= 7.6 Hz, 2H), 5.03-4.98 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 4H), 3.55-3.54 (m, 4H), 3.51-3.47 (m, 4H), 3.44 (s, 4H), 3.16 (t, J= 12 Hz, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.24-2.21 (m, 4H), 1.94-1.89 (m, 4H), 1.43 (d, J= 6.4 Hz, 6H), 1.08 (m, 6H), 1.03 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.355分鐘，m/z: 1026.8 $(M+1)^+$。

【0504】

實例40

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**(1S,1'S)-2,2'-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺)**

在0℃下在氮氣下向(S)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇(1.0 g，7.20 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之混合物中緩慢逐份添加氫化鈉(60 %，於石蠟液體中之分散液) (330 mg，13.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘且添加1,6-二溴己烷(810 mg，3.31 mmol)於無水四氫呋喃(10 mL)中之溶液。將混合物加熱至回流且再攪拌5小時。在冷卻後，將水(300 mL)逐漸添加至混合物中，隨後用二氯甲烷(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。藉由薄層層析(二氯甲烷/甲醇(7:1 v/v)]純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(1S,1'S)-2,2'-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (410 mg，1.15 mmol，25.6 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.24分鐘，m/z: 357.0 $(M+1)^+$。

【0505】

步驟2：**((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-二苯基-5,12-二氧雜-2,15-二氮雜十六烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙**

(甲基胺基甲酸二第三丁酯)

(1S,1'S)-2,2'-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (90 mg，0.25 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(235.2 mg，0.53 mmol)、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(187.3 mg，0.76 mmol)及*N,N*-二異丙基-乙胺(130.5 mg，1.01 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之溶液在50℃下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(1:1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之粗產物(120 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-二苯基-5,12-二氧雜-2,15-二氮雜十六烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (50 mg，0.041 mmol，16.4 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.89分鐘，m/z: 503.9 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0506】

步驟3：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

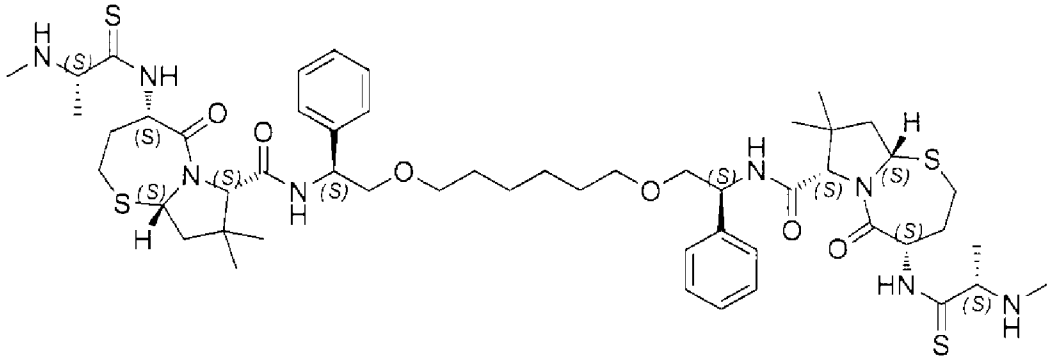
向((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-二苯基-5,12-二氧雜-2,15-二氮雜十六烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (100 mg，0.083 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔

夜。在減壓下濃縮混合物且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(41.9 mg，0.038 mmol，45.8 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.34 (s, 2H), 8.88-8.86 (m, 2H), 8.82 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 8.36 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 8H), 7.27-7.23 (m, 2H), 5.47 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 5.48-5.02 (m, 2H), 4.73-4.68 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 6H), 3.32-3.28 (m, 4H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.46 (t, J= 4.4H, 6H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.79-1.34 (m, 2H), 1.39-1.38 (m, 10H), 1.06 (s, 6H), 1.01 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.258分鐘，m/z: 1006.8 $(M+1)^+$。

【0507】

實例41

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-二苯基-**

5,12-二氧雜-2,15-二氮雜十六烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯)

(1S,1'S)-2,2'-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (90 mg，0.25 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(243.7 mg，0.53 mmol)、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(187.3 mg，0.76 mmol)及N,N-二異丙基-乙胺(130.5 mg，1.01 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之溶液在50℃下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑。殘餘物藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(1/1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之粗產物(120 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-二苯基-5,12-二氧雜-2,15-二氮雜十六烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (130 mg，0.104 mmol，41.4 %產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.094分鐘，m/z: 520.0 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0508】

步驟2：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

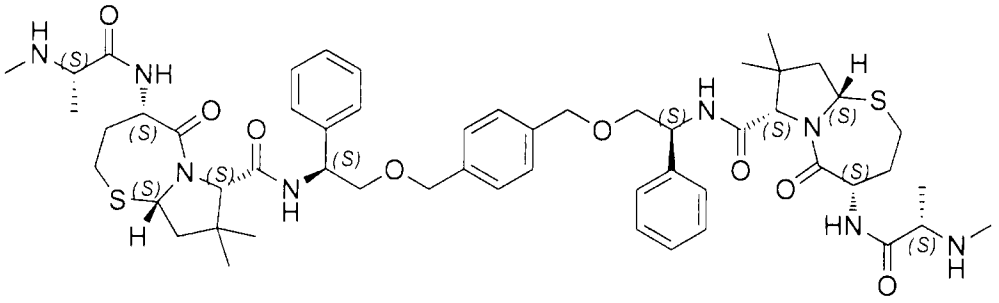
向((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-二苯基-5,12-二氧雜-2,15-二氮雜十六烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲

基胺基甲酸二第三丁酯) (130 mg，0.10 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮混合物且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(78.4 mg，0.07 mmol，70.0 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.96-10.88 (m, 2H), 9.62 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (t, J= 8.4 Hz, 3H), 7.37-7.31 (m, 8H), 7.27-7.23 (m, 2H), 5.42 (q, J= 8.0 Hz, 2H), 5.17-5.10 (m, 2H), 5.03-4.98 (m, 2H), 4.24-4.20 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 4H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 4H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.48-2.47 (m, 6H), 2.24-2.21 (m, 4H), 1.94-1.81 (m, 4H), 1.44-1.42 (m, 10H), 1.09 (s, 6H), 1.03 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.300分鐘，m/z: 1038.7 $(M+1)^+$。

【0509】

實例42

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**(1S,1'S)-2,2'-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-**

胺)

向(*S*)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇(2.2 g，16.0 mmol)於無水四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%，於石蠟液體中之分散液) (760 mg，31.6 mmol)。在30分鐘之後，添加1,4-雙-溴甲基-苯(2.0 g，7.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物用冰水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×60 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇(20:1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之(1S,1'S)-2,2'-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (1.2 g，3.2 mmol，31%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.14分鐘，m/z: 377.0 $(M+1)^+$。

【0510】

步驟2：**((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸第三丁酯二第三丁酯)**

(1S,1'S)-2,2'-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (100 mg，0.266 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(247.5 mg，0.56 mmol)、N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(197.1 mg，0.80 mmol)及*N,N*-二異丙基-乙胺(137.3 mg，0.29 mmol)於1,2-二氯乙烷(6 mL)中之溶液在50℃下攪拌隔夜。在減壓下濃縮混合物且藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(2:1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之粗產物(200 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之

((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸第三丁酯二第三丁酯) (160 mg，0.130 mmol，49.1%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.86分鐘，m/z: 514.1 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$。

【0511】

步驟3：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

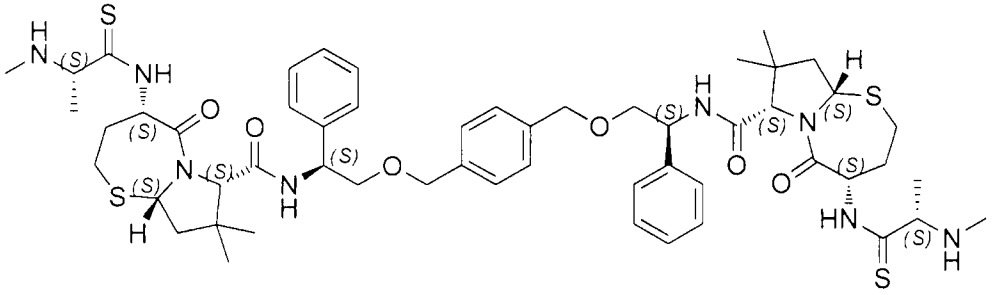
向((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (160 mg，0.13 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮混合物且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(110 mg，0.11 mmol，78 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.39 (s, 2H), 8.88-8.86 (m, 2H), 8.81 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 8.42 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.39-7.32 (m,8H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.20 (s, 4H), 5.47 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 5.08 (q, J= 6.0 Hz, 2H), 4.70 (t, J= 9.0 Hz, 2H), 4.49-

4.43 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.13 (t, J= 12.2 Hz, 2H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.39 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.05 (m, 6H), 0.97 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.334分鐘，m/z: 1027.8 $(M+1)^+$。

【0512】

實例43

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



步驟1：**((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯)**

(1S,1'S)-2,2'-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺)(100 mg，0.266 mmol)、(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙烷硫醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(中間物II) (256.4 mg，0.56 mmol)、*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(197.1 mg，0.80 mmol)及*N,N*-二異丙基-乙胺(137.3 mg，0.29 mmol)於1,2-二氯乙烷(6 mL)中之溶液在50℃下攪拌隔夜。濃縮混合物且

藉由薄層層析[乙酸乙酯/石油醚(1:1 v/v)]純化，得到呈黃色油狀之粗產物(200 mg)。此材料藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (100 mg，0.08 mmol，30%產率)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 2.08分鐘，m/z: 530.6 {[(M-2Boc)+2]/2}$^{+}$。

【0513】

步驟2：**(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽**

在室溫下向((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-硫酮基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (100 mg，0.08 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮混合物且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(53 mg，0.05 mmol，63 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

10.97 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 10.89 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 8H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.20 (s, 4H), 5.42 (q, J= 7.6 Hz, 2H), 5.16-5.06 (m, 4H), 4.49-4.43 (m, 4H), 4.27-4.21 (m, 4H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.14 (t, J= 12 Hz, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.48-2.47 (m, 6H), 2.24-2.18 (m, 4H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.43 (d, J= 6.4 Hz, 6H), 1.07 (m, 6H), 0.99 (m, 6H)。LCMS (2.5分鐘甲酸): Rt = 1.397分鐘，m/z: 1058.7 $(M+1)^+$。

【0514】

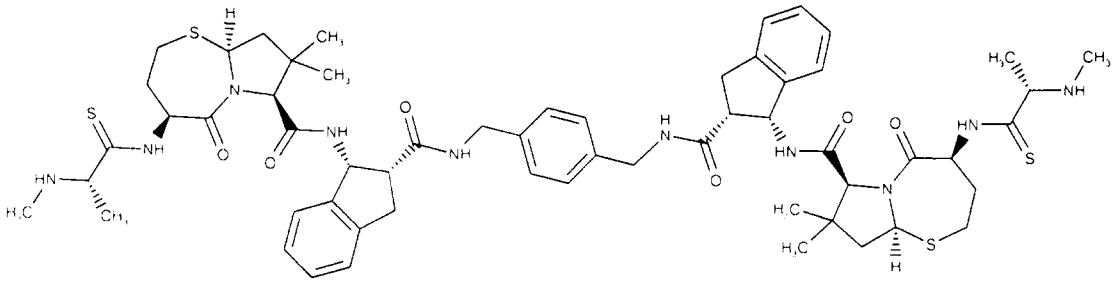
實例44-55

與本文所揭示之其他化合物類似地製備實例44-55。發現化合物具有如下文所闡述之表徵資料。

【0515】

實例44

(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-({[4-({[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]甲醯胺基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



;

LCMS (ES, m/z): 1137.6 [M + H] $^+$*，滯留時間1.265分鐘。*

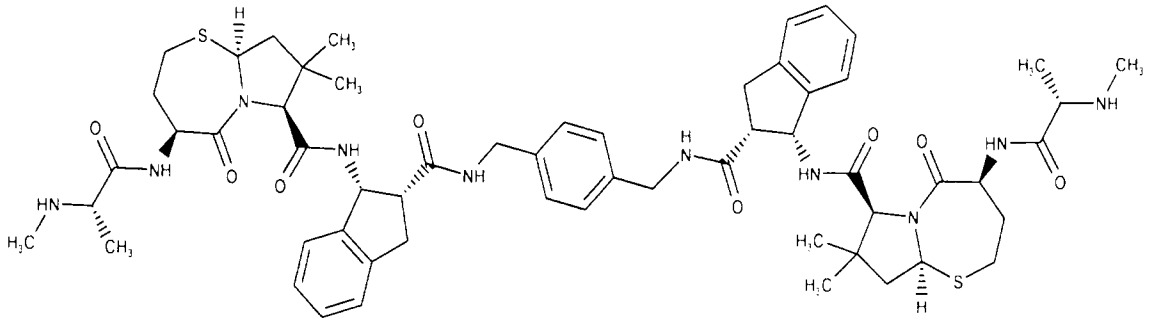
【0516】 *^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10.90 (d, J = 34.6*

Hz, 2H), 9.81 - 9.43 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.52 - 8.36 (m, 3H), 7.94 (dd, J = 16.9, 9.3 Hz, 2H), 7.34 - 7.12 (m, 12H), 5.67 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.45 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 5.20 - 5.05 (m, 2H), 4.43 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 15.1, 4.3 Hz, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.28 - 3.16 (m, 4H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.39 - 2.16 (m, 6H), 1.83 - 1.65 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.19 - 0.90 (m, 12H)。

【0517】

實例45

(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-({[4-({[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]甲醯胺基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



;

LCMS (ES, m/z): 1105.7 [M + H]⁺，滯留時間1.268分鐘。

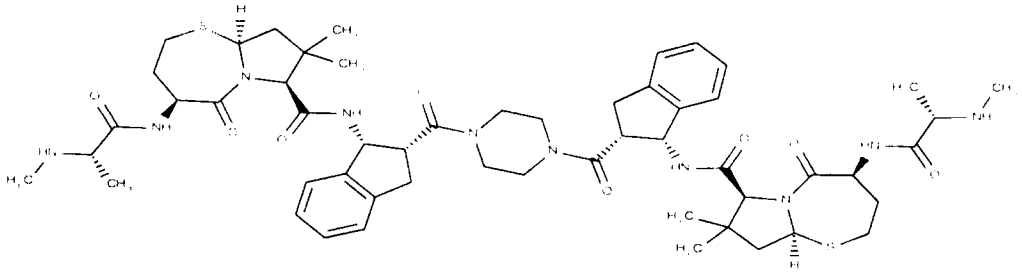
【0518】*^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9.07 (s, 2H), 8.92 - 8.72 (m, 4H), 8.48 - 8.38 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41 - 6.98 (m, 12H), 5.71 - 5.62 (m, 2H), 5.57 - 5.43 (m, 2H), 4.76 - 4.65 (m, 2H), 4.44 (dd, J = 14.7, 6.7 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.91 -*

3.82 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 4H), 3.05 (dd, J = 16.2, 8.6 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 6H), 2.28 - 2.15 (m, 4H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 6H), 0.98 (s, 12H)。

【0519】

實例46

(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-{4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-羰基]哌嗪-1-羰基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



;

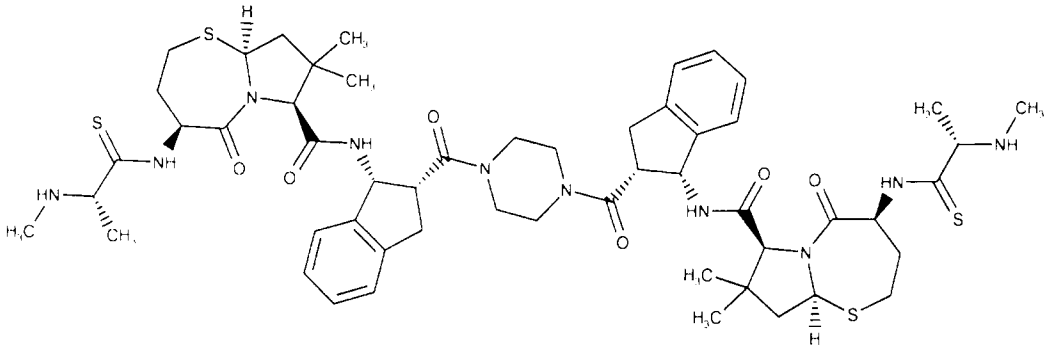
LCMS (ES, m/z): 1055.3 [M + H]$^+$，滯留時間1.185分鐘。

【0520】*^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9.66 - 9.32 (m, 2H), 9.06 - 8.71 (m, 4H), 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.11 (m, 8H), 5.78 - 5.59 (m, 2H), 5.55 - 5.40 (m, 2H), 4.72 - 4.58 (m, 2H), 4.09 - 3.80 (m, 6H), 3.77 - 3.47 (m, 10H), 3.46 - 3.32 (m, 4H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 3.02 - 2.77 (m, 4H), 2.50 - 2.43 (m, 6H), 2.28 - 2.09 (m, 4H), 1.46 - 1.37 (m, 6H), 1.07 - 0.83 (m, 12H)。*

【0521】

實例47

(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-{4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-羰基]哌嗪-1-羰基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



LCMS (ES, m/z): 1086.6 [M + H] $^{+}$ *，滯留時間1.337分鐘。*

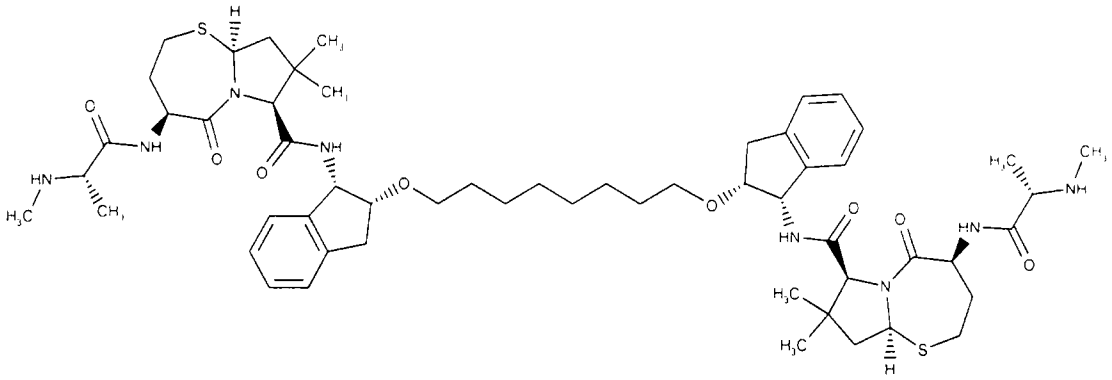
【0522】 *^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 11.37 - 10.79 (m, 2H), 9.95 - 9.38 (m, 2H), 8.80 - 8.22 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 28.6, 9.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.09 (m, 8H), 5.79 - 5.59 (m, 2H), 5.44 (dd, J = 16.3, 8.2 Hz, 2H), 5.22 - 4.91 (m, 2H), 4.71 - 4.31 (m, 2H), 4.15 - 3.79 (m, 4H), 3.80 - 3.38 (m, 10H), 3.33 - 3.12 (m, 4H), 3.04 - 2.83 (m, 4H), 2.51 - 2.49 (m, 6H), 2.37 - 2.00 (m, 6H), 1.48 - 1.38 (m, 6H), 1.01 (d, J = 9.6 Hz, 12H)。*

【0523】

實例48

(4S,7S,9aS)-N-[(1S,2R)-2-[(8-{[(1S,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]氧基}辛基)氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-

b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



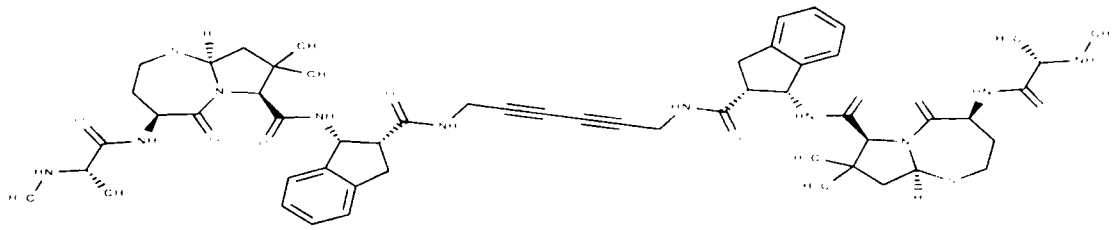
LCMS (ES, m/z): 1059.7 [M + H] $^{+}$ *，滯留時間1.348分鐘。*

【0524】 *^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm δ 9.50 (s, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.87 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 8H), 5.51 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 5.33 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 4.78 - 4.70 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 9.3, 4.1 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 10.5, 6.1 Hz, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 4H), 3.20 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 3.7 Hz, 4H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.27 - 2.11 (m, 4H), 1.89 - 1.76 (m, 4H), 1.47 - 1.36 (m, 10H), 1.24 - 1.17 (m, 8H), 1.08 (s, 6H), 1.06 (s, 6H)。*

【0525】

實例49

(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-[(6-{[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]甲醯胺基}己-2,4-二炔-1-基)胺甲醯基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



;

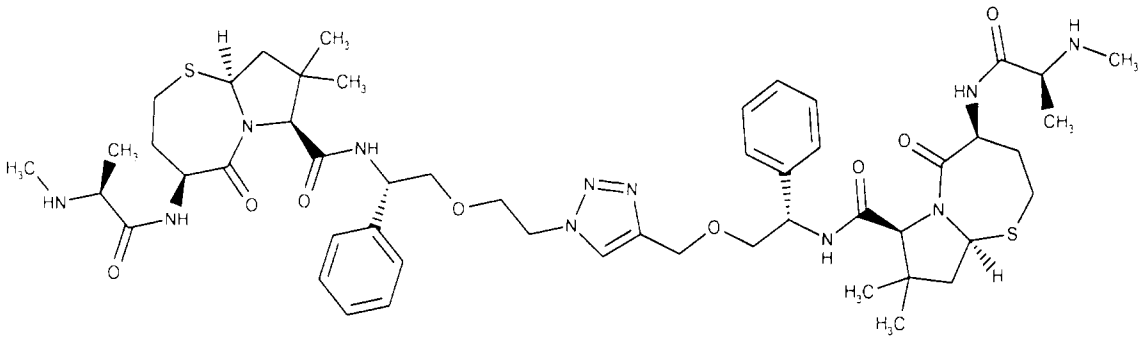
LCMS (ES, m/z): 1105.7 [M + H] $^{+}$ *，滯留時間1.370分鐘。*

【0526】 *^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm δ 9.05 (s, 2H), 8.77 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 8.45 (s, 2H), 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 - 7.05 (m, 6H), 5.46 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.37 (dd, J = 9.1, 5.4 Hz, 2H), 4.72 - 4.63 (m, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 4H), 3.89 (dd, J = 12.1, 6.5 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 4H), 2.18 (dd, J = 12.9, 7.3 Hz, 2H), 2.12 - 1.90 (m, 8H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (s, 4H), 0.99 (d, J = 13.7 Hz, 12H)* 。

【0527】

實例50

(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[2-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙氧基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基]-1-苯基乙基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



;

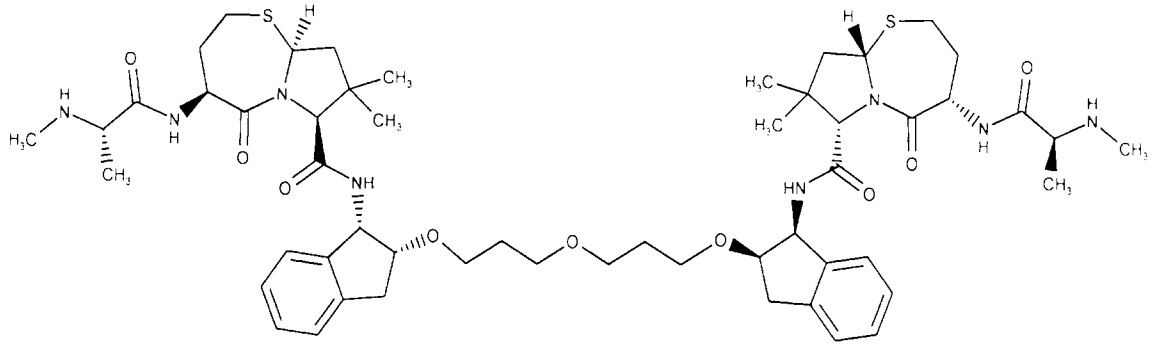
LCMS (ES, m/z): 1032.7 [M + H] $^{+}$ *，滯留時間1.224分鐘。*

【0528】 ^{1}*H NMR (400 MHz, DMSO-*d_6*) d ppm δ 9.74 - 9.45 (m, 2H), 8.92 (d, J=5.8 Hz, 2H), 8.85 (d, J=7.0 Hz, 2H), 8.39 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.79(s, 1H), 7.42 - 7.15 (m, 10H), 5.46 (t, J=7.5 Hz, 2H), 5.01 (td, J=14.0, 6.5 Hz, 2H), 4.73 - 4.65 (m, 2H), 4.49 - 4.45 (m, 4H), 4.17 (d, J=3.4 Hz, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.87 (t, J=4.7 Hz, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 4H), 3.23 - 3.06 (m, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 2H), 2.45(t, J=5.0 Hz, 6H), 2.26 - 2.03 (m, 4H), 1.92 - 1.66 (m, 4H), 1.39 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.04 (s, 6H), 0.96 (s, 6H)* 。

【0529】

實例51

(4S,7S,9aS)-N-[(1S,2R)-2-[3-(3-{[(1S,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]氧基}丙氧基)丙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



;

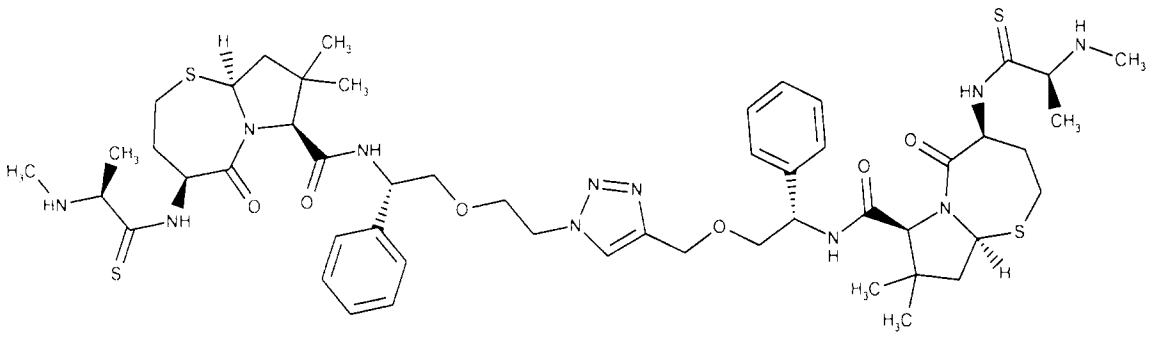
LCMS (ES, m/z): 1047.7 [M + H] $^{+}$ *，滯留時間1.147分鐘。*

【0530】 *^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm δ 9.47 (s, 2H), 8.99 - 8.81 (m, 4H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 8H), 5.51 (t, J=7.9 Hz, 2H), 5.34 (dd, J=8.6, 5.4 Hz, 2H), 4.74 (dd, J=9.9, 7.7 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.12 (dd, J=9.1, 4.0 Hz, 2H), 3.89 (dd, J=11.1, 6.4 Hz, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 6H), 3.32 - 3.30 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.98 (d, J=3.5 Hz, 4H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.30 - 2.10 (m, 4H), 1.88 - 1.75 (m, 4H), 1.73 - 1.58 (m, 4H), 1.41 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.07 (d, J=9.5 Hz, 12H)* 。

【0531】

實例52

(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[2-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙氧基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基]-1-苯基乙基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



;

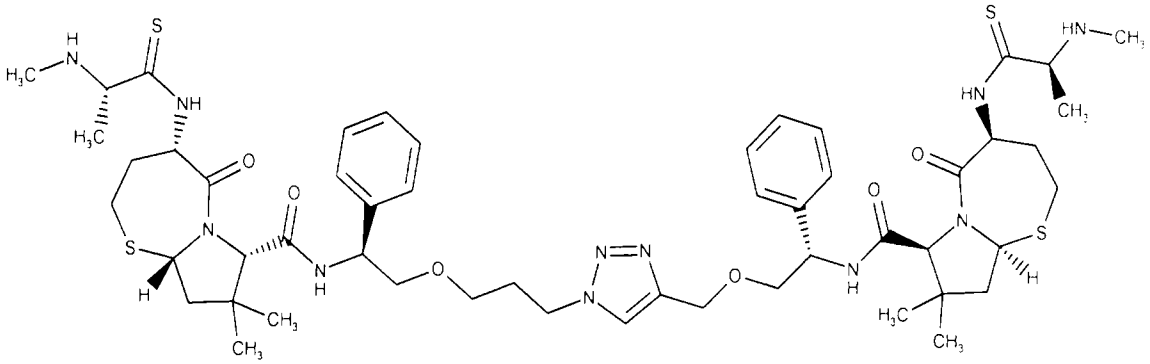
LCMS (ES, m/z): 1064.6 [M + H] $^{+}$*，滯留時間1.267分鐘。*

【0532】 *^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm δ 11.02 - 10.87 (m, 2H), 9.65 (d, J = 70.2 Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 10H), 5.42 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 5.17 - 5.07 (m, 2H), 5.07 - 4.95 (m, 2H), 4.53 - 4.42 (m, 4H), 4.30 - 4.16 (m, 4H), 3.61 - 3.54 (m, 4H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 6H), 2.29 - 2.14 (m, 4H), 1.95 - 1.77 (m, 4H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.24 (s, 2H), 1.07 (s, 6H), 0.98 (s, 6H)。*

【0533】

實例53

(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[3-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙氧基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基]-1-苯基乙基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



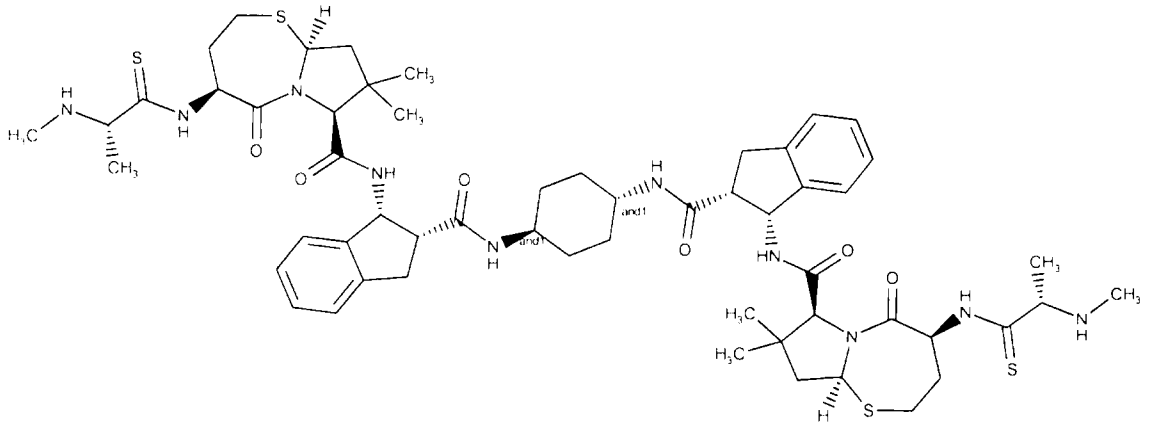
LCMS (ES, m/z): 1079.7 [M + H] $^{+}$ *，滯留時間1.148分鐘。*

【0534】 ^{1}*H NMR(400 MHz, DMSO-*d_6*): d ppm δ 10.99 (d, J=3.8Hz, 1H), 10.90 (d, J=6.0Hz, 1H),9.75 (s, 1H),9.57 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51-8.31 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.40-7.23 (m, 10H), 5.49-5.35 (m, 2H),5.13 (dd, J=16.0, 9.1Hz, 2H), 5.07-4.98 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.36-4.15 (m, 6H),3.61- 3.55(m, 4H), 3.39- 3.28 (m, 2H),3.21- 3.10 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 6H), 2.30-2.14 (m, 4H), 2.02-1.81 (m, 6H), 1.43 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.11-1.04 (m, 6H),1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。*

【0535】

實例54

(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



;

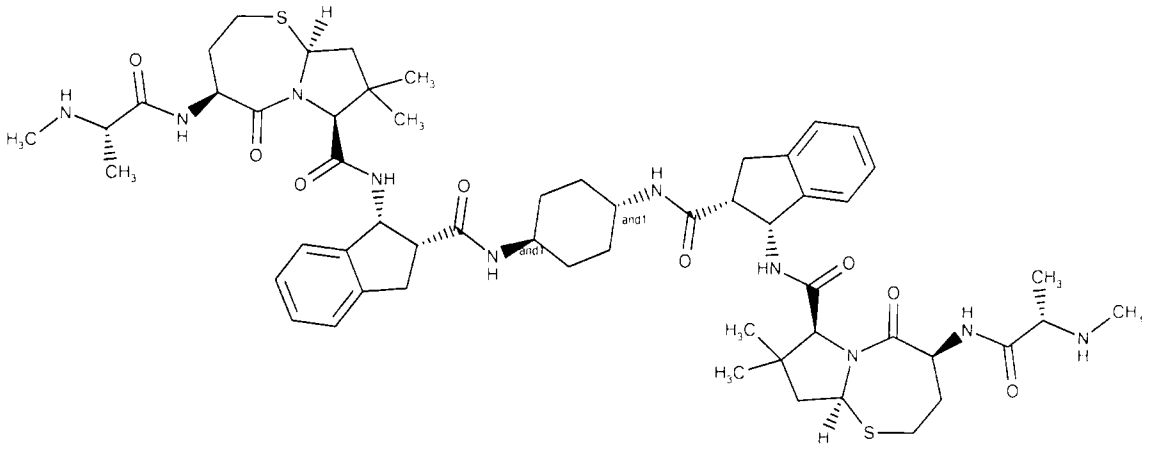
LCMS (ES, m/z): 1115.6 [M + H] $^{+}$ *，滯留時間1.136分鐘。*

【0536】 *^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): d ppm δ 11.00 - 10.80 (m, 2H), 9.56 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 - 7.82 (m, 4H), 7.45 - 7.12 (m, 8H), 5.60 (t, J = 16.0 Hz, 2H), 5.50 - 5.37 (m, 2H), 5.17 - 5.07 (m, 2H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 4.14(d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.35 - 3.27 (m, 2H), 3.25 - 3.07 (m, 4H), 3.05 - 2.91 (m, 4H), 2.50 (s, 6H), 2.30 - 2.02 (m, 6H), 1.85 - 1.67 (m, 6H), 1.44 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 1.25 - 1.10 (m, 4H), 1.03 (d, J = 8.0 Hz, 12H)* 。

【0537】

實例55

(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



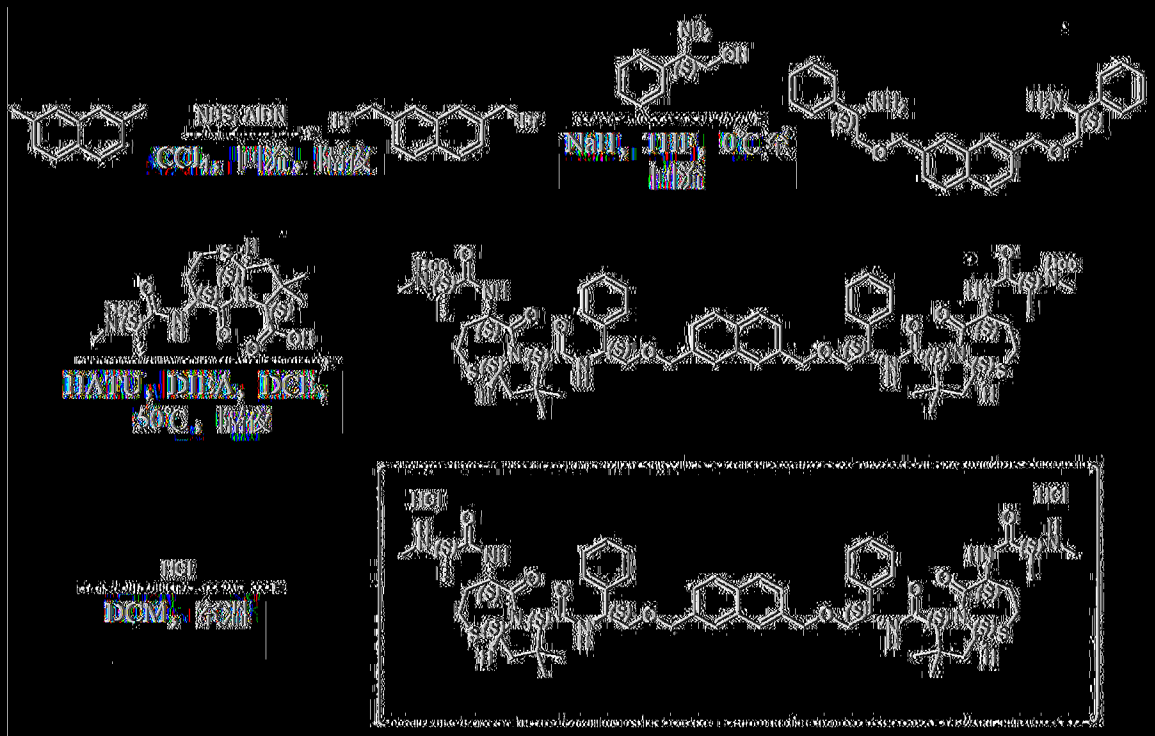
LCMS (ES, m/z): 1083.7 [M + H] $^{+}$ *，滯留時間1.091分鐘。*

【0538】 *^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): d ppm δ 9.17 (s, 2H), 8.92 (s, 2H), 8.75 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 - 7.05 (m, 8H), 5.60 (t, J = 16.0 Hz, 2H), 5.48 (t, J = 16.0 Hz, 2H), 4.75 - 4.60 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 3.24 - 3.10 (m, 4H), 3.07 - 2.97 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 6H), 2.25 - 2.00 (m, 6H), 1.87 - 1.73 (m, 4H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.40 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.25 - 1.17 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H), 1.02 (s, 12H)。*

【0539】

實例56

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((萘-2,7-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



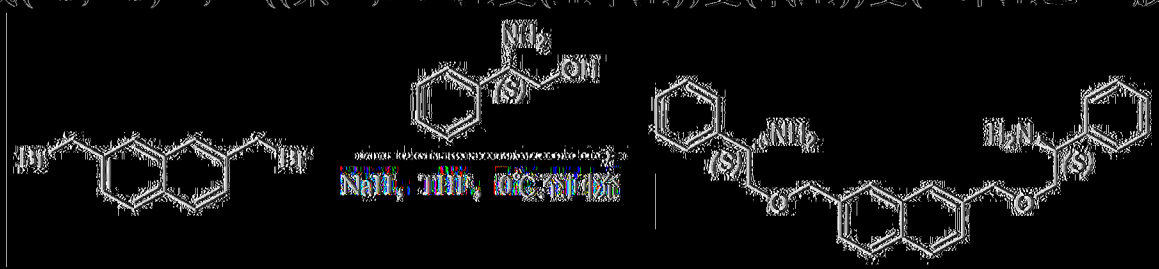
合成2,7-雙(溴甲基)萘



向2,7-二甲基萘(1 g，6.40 mmol)及1-溴吡咯啶-2,5-二酮(2.5 g，14.08 mmol)於全氯甲烷(40 mL)中之溶液中添加2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (105 mg，0.64 mmol)。在80℃下攪拌混合物隔夜。藉由經由矽藻土墊過濾來移除不可溶固體。濾液用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。其藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 100:1)純化，得到呈白色固體狀之2,7-雙(溴甲基)萘(600 mg，1.91 mmol，29.9%產率)。

|0540|

合成(1S,1'S)-2,2'-((萘-2,7-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺)



在0℃下向(S)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇(585 mg，3.92 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中逐份添加氫鈉(60%，於礦物油中之分散液) (171 g，4.27 mmol)。使混合物自然升溫至室溫。接著，滴入2,7-雙(溴甲基)萘(560 mg，1.78 mmol)且將所得混合物加熱至70℃。將其在70℃下攪拌隔夜。反應混合物用冰水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併有機層，用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。其藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇 15:1)純化，得到呈黑色油狀之(1S,1'S)-2,2'-((萘-2,7-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (200 mg，0.469 mmol，26.3 %產率)。

[0541] *LCMS (ES, m/z): 426.8 [M+H]+，滯留時間1.047分鐘。*

[0542]

合成((S)-1-(((4S,7R,9aS)-7-(((S)-2-((7-(((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)內醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺基)-2-苯基乙氧基)甲基)萘-2-基)甲氧基)-1-苯基乙基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯



向(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)內醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(499 mg，1.13 mmol)、2-乙氧基喹啉-1(2H)-甲酸乙酯(325 mg，1.31 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(243 mg，1.88 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之溶液中添加(1S,1'S)-2,2'-((萘-2,7-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (200

mg，0.47 mmol)。在50℃下攪拌混合物隔夜。濃縮反應物，得到粗產物。其藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 1:4)純化，得到粗產物。隨後藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之產物(110 mg，0.086 mmol，產率18.3%)。

|0543| *LCMS (ES, m/z): 539.3 [M/2-Boc+H]+，滯留時間1.770分鐘。*

波長	214 nm/254nm		
儀器	Combi Flash		
管柱	WelFlash® C18-I Spherical C18, 20-40μm尺寸120g		
流動速率	20 mL/min		
梯度方法	時間(分鐘)	ACN	H2O
	0	5	95
	5	5	95
	50	45	55
	60	45	55
	90	100	0

|0544|

合成(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((萘-2,7-二基雙(甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



向((S)-1-(((4S,7R,9aS)-7-(((S)-2-((7-(((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)內醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2-苯基乙氧基)甲基)萘-2-基)甲氧基)-1-苯基乙

基)胺甲醯基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-4-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(110 mg，0.086 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N鹽酸/二噁烷(0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之所要產物(90 mg，0.078 mmol，90.9%產率)。進一步凍乾化合物以移除溶劑殘餘物。

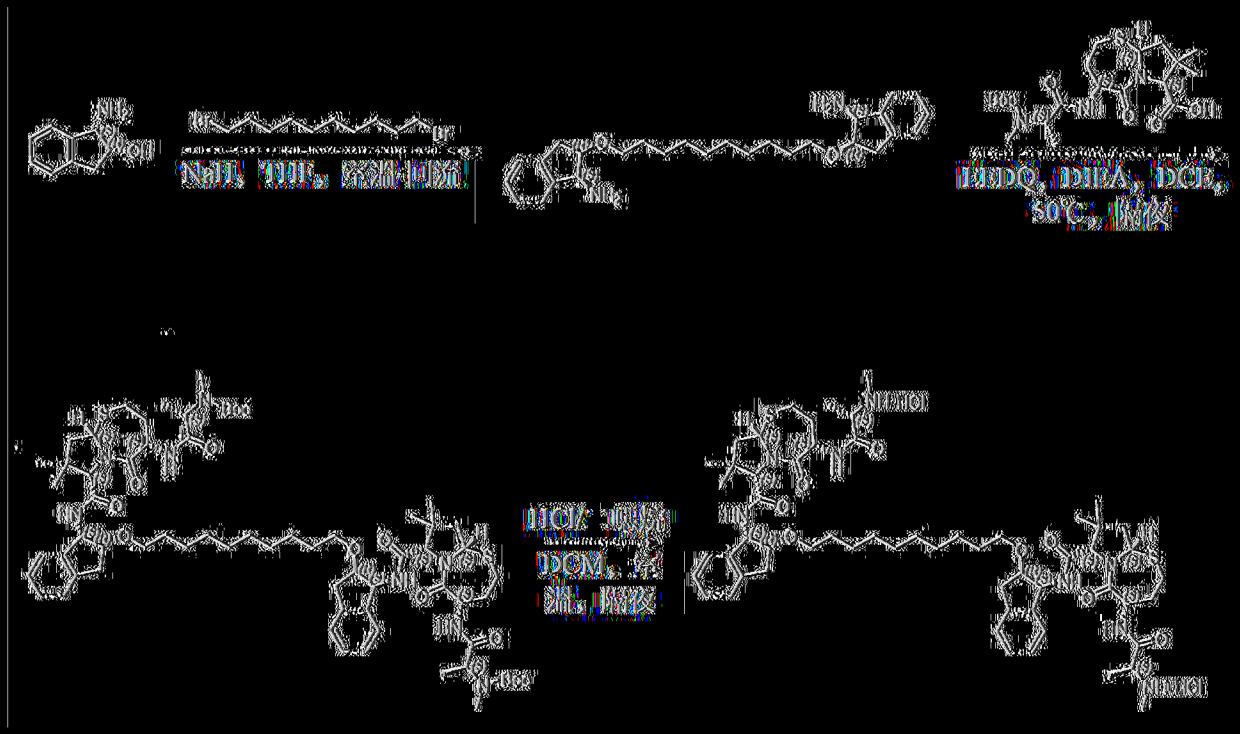
【0545】 *LCMS (ES, m/z): 1077.4 $[M+H]^+$，滯留時間1.253分鐘。*

【0546】 *^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.48 (s, 2H), 9.01 - 8.77 (m, 4H), 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 10H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 5.46 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.1, 6.6 Hz, 2H), 4.74 - 4.59 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 4H), 3.13 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.18 (dd, J = 12.6, 7.0 Hz, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 12.5, 9.0 Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 22.6, 11.5 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.05 (s, 6H), 0.99 (s, 6H)。*

【0547】

實例57

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



合成(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺)



在0℃下向(1*S*,2*R*)-1-胺基-2,3-二氫-1H-茚-2-醇(1 g，6.71 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液中逐份添加氫鈉(60%，於礦物油中之分散液) (293 mg，7.32 mmol)。使混合物自然升溫至室溫。隨後添加1,10-二溴癸烷(1.0 g，3.05 mmol)。在70℃下攪拌所得混合物隔夜。用冰水(30 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併有機層，用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。其藉由Combi-Flash用二氯甲烷/甲醇 20:1溶離及用乙酸乙酯/石油醚 3/1展開之薄層層析純化，得到呈深色油狀之所要產物(100 mg，0.23 mmol，7.5%產率)。

LCMS (ES, m/z): 437.0 [M+H]+，滯留時間1.117分鐘。

|0548|

合　成((2S,2'S)-(((4S,4'S,7'S,7''S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(癸　烷-1,10-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氧烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氧烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸-二第三丁酯)



向(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺) (100 mg，0.229 mmol)及(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)內醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(220 mg，0.505 mmol)於1,2-二氯乙烷(8 mL)中之混合物中添加*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(170 mg，0.687 mmol)及*N*,*N*-二異內基乙胺(118 mg，0.916 mmol)。在50℃下攪拌所得混合物隔夜。濃縮反應混合物，得到粗產物。其藉由用乙酸乙酯/石油醚 2/1展開之薄層層析純化，得到粗產物。粗產物隨後藉由製備型HPLC純化，得到呈米色固體狀之產物(100 mg，0.077 mmol，33.9%產率)。

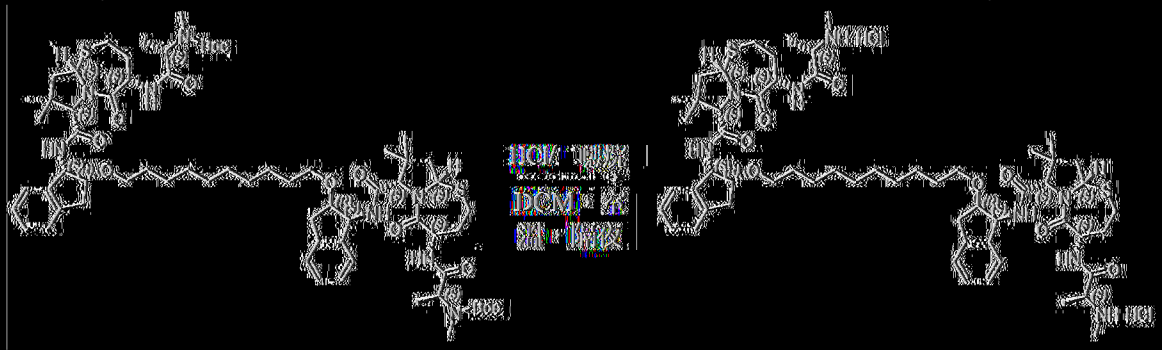
|0549| *LCMS (ES, m/z): 543.6 [M/2-Boc+H]+，滯留時間2.012分鐘。*

波長	214 nm
儀器	Waters 2545
管柱	Gemini 5 u C18 150 × 21.2 mm
流動速率	20 mL/min
梯度方法	

	時間(分鐘)	can	H_2O
	0	5	95
	10	50	50
	60	100	0
	100	100	0

|0550|

合成(4'S,4''S,7'S,7''S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噁氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



向((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氧基))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噁氮呯-7,4-二基))雙(氧烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (100 mg，0.078 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N鹽酸/二噁烷(0.7 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應物，得到呈白色固體狀之所要產物(62 mg，0.053 mmol，67.9%產率)。

|0551| *LCMS (ES, m/z): 1087.8 [M-2HCl+H]+ (Calc M-2HCl+H 1087.6)，滯留時間1.254分鐘。*

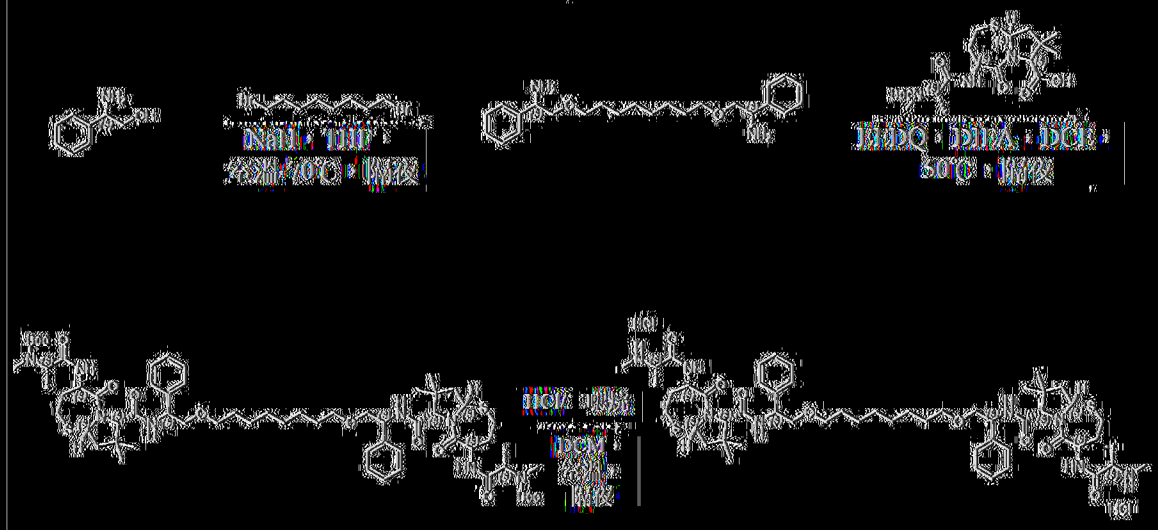
|0552| *^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.43 (s, 2H), 8.99 - 8.76 (m, 4H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 - 7.09 (m, 8H), 5.51 (t, J =*

7.7 Hz, 2H), 5.34 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 2H), 4.82 – 4.67 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 11.0, 6.0 Hz, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 4H), 3.20 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 3.2 Hz, 4H), 2.95 – 2.86 (m, 2H), 2.50 – 2.44 (m, 6H), 2.29 – 2.09 (m, 4H), 1.90 – 1.74 (m, 4H), 1.54 – 1.35 (m, 10H), 1.28 – 1.15 (m, 12H), 1.09 (s, 6H), 1.06 (s, 6H)。

[0553]

實例58

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噁氮平-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



合成(1S,1'S)-2,2'-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺)



在0℃下向(S)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇(1 g，7.29 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液中逐份添加氫鈉(60%，於礦物油中之分散液) (318 mg，7.94 mmol)。使混合物自然升溫至室溫。隨後添加1,8-二溴辛烷(901

mg，3.31 mmol)。在70℃下攪拌所得混合物隔夜。用冰水(30 mL)淬滅反應混合物，用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併有機層，用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到粗產物。其藉由Combi-Flash用二氯甲烷/甲醇 25:1溶離及用乙酸乙酯/石油醚 3/1展開之薄層層析純化，得到呈黃色油狀之所要產物(400 mg，1.04 mmol，31.4%產率)。

[0554] *LCMS (ES, m/z): 385.0 [M+H]+，滯留時間1.037分鐘。*

[0555]

合成"第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,16S)-3,16-二苯基-5,14-二氧雜-2,17-二氮雜十八烷-1,18-二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噁氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)



向(1S,1'S)-2,2'-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺)(100 mg，0.26 mmol)及(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)內醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噁氮呯-7-甲酸(252 mg，0.57 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之混合物中添加*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫吡啉(193 mg，0.78 mmol)及*N,N*-二異內基乙胺(134 mg，1.04 mmol)。在50℃下攪拌所得混合物隔夜。濃縮反應混合物，得到粗產物。其藉由用乙酸乙酯/石油醚 3/1展開之薄層層析純化，得到粗產物。隨後藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之產物(100 mg，0.081 mmol，31.2%產率)。

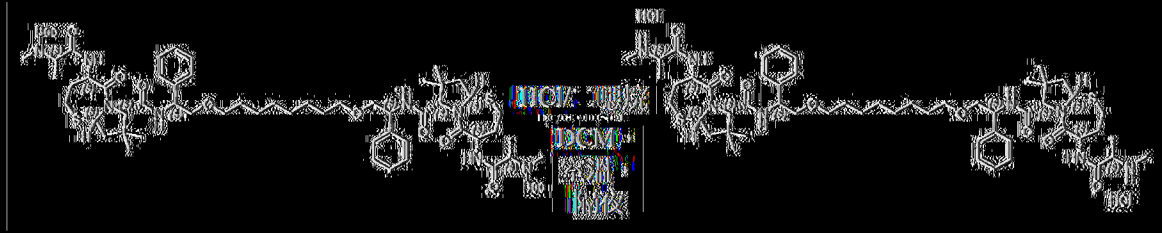
[0556] *LCMS (ES, m/z): 517.8 [1/2M - Boc + H]+，滯留時間1.859分鐘。*

波長	214 nm
儀器	Waters 2545
管柱	Gemini 5 u C18 150 × 21.2 mm
流動速率	20 mL/min
梯度方法	

時間(分鐘)	can	H2O
0	5	95
10	45	55
65	100	0
100	100	0

|(0557)|

合成(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(亞烷-1,8-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



向((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,16S)-3,16-二苯基-5,14-二氧雜-2,17-二氮雜十八烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氧烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸二第三丁酯) (100 mg，0.081 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N鹽酸/二噁烷(0.7 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應物，得到呈白色固體狀之所要產物(60 mg，0.054 mmol，66.7%產率)。

|(0558)| *LCMS (ES, m/z): 1035.7 [M-2HCl+H]+ (Calc M-2HCl+H 1035.6)，滯留時間1.211分鐘。*

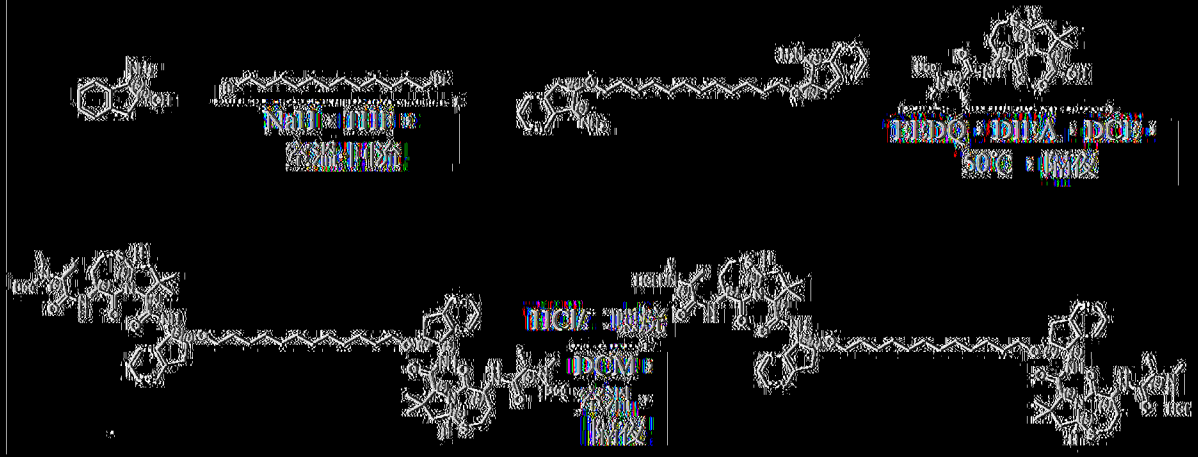
|(0559)| *1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.45 (s, 2H), 8.89 (d, J*

= 6.1 Hz, 2H), 8.82 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 8H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 5.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 5.00 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 2H), 4.75 – 4.65 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55 – 3.47 (m, 4H), 3.39 – 3.33 (m, 4H), 3.16 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.19 (dd, J = 12.6, 7.0 Hz, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 12.4, 8.8 Hz, 2H), 1.75 (dd, J = 22.3, 11.4 Hz, 2H), 1.47 – 1.35 (m, 10H), 1.24 – 1.16 (m, 8H), 1.06 (s, 6H), 1.01 (s, 6H)。

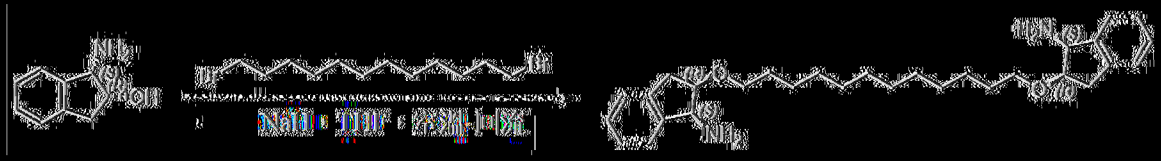
|0560|

實例59

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噁氮平-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



合成(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺)



在0℃下向(1S,2R)-1-胺基-2,3-二氫-1H-茚-2-醇(1 g，5.70 mmol)於

四氫呋喃(60 mL)中之溶液中逐份添加氫鈉(60%，於石蠟液體中之分散液) (249 mg，6.22 mmol)。使混合物自然升溫至室溫。隨後添加1,12-二溴十二烷(0.85 g，2.59 mmol)。在70℃下攪拌所得混合物隔夜。用冰水(30 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併有機層，用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。其藉由用乙酸乙酯/石油醚 3/1展開之薄層層析純化，得到呈深色油狀之所要產物(160 mg，0.34 mmol，13.3%產率)。

|(0561)| *LCMS (ES, m/z): 465.0 [M+H]⁺，滯留時間1.149分鐘。*

|(0562)|

合成'第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氧烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氧烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)



向(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺) (110 mg，0.237 mmol)及(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基) (甲基)胺基)內醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(231 mg，0.521 mmol)於1,2-二氯乙烷(8 mL)中之混合物中添加*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(176 mg，0.711 mmol)及*N,N*-二異內基乙胺(122 mg，0.948 mmol)。在50℃下攪拌所得混合物隔夜。濃縮反應混合物，得到粗產物。其藉由用乙酸乙酯/石油醚 3/1展開之薄層層析純化，得到粗產物。粗產物隨後藉由製備型HPLC純化，得到呈米

色固體狀之產物(105 mg，0.080 mmol，33.7%產率)。

[0563] *LCMS (ES, m/z): 557.9 [1/2M + Boc + H]+，滯留時間2.312分鐘。*

波長	214 nm
儀器	Waters 2545
管柱	Gemini 5 u C18 150 × 21.2 mm
流動速率	20 mL/min
梯度方法	

時間(分鐘)	CAN	H_2O
0	5	95
10	55	45
55	100	0
100	100	0

合成(4'S,4''S,7'S,7''S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7'S,7''S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氫烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氫烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (105 mg，0.080 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N鹽酸/二噁烷(0.7 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應物，得到呈白色固體狀之所要產物(65 mg，0.055 mmol，68.6%產率)。

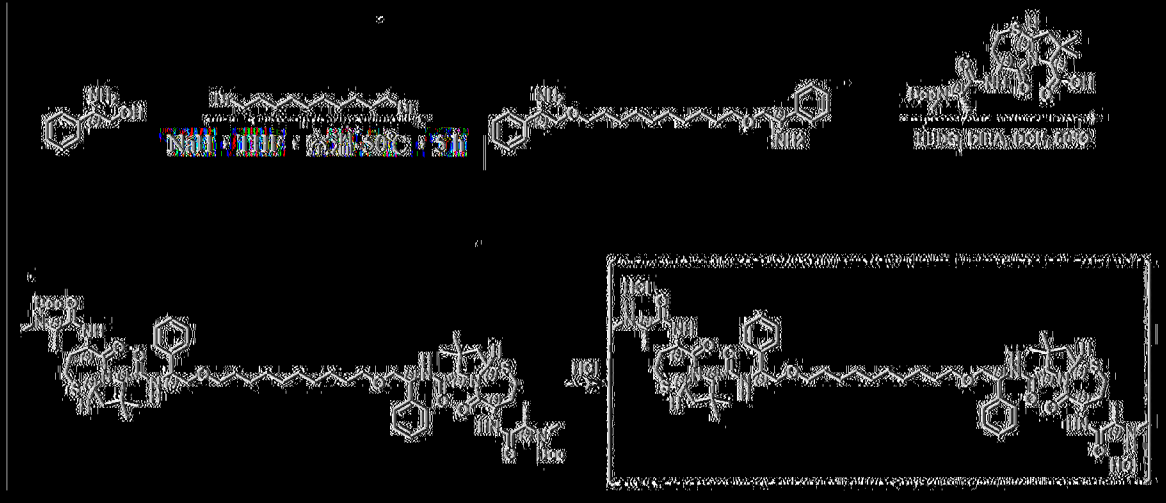
[0564] LCMS (ES, m/z): 558.0 [1/2M + HCl + H]+，滯留時間1.448分鐘。

[0565] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.45 (s, 2H), 9.03 - 8.71 (m, 4H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 8H), 5.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 5.34 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 2H), 4.78 - 4.69 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 12.9, 6.1 Hz, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 4H), 3.20 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 3.3 Hz, 4H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.26 - 2.07 (m, 4H), 1.90 - 1.73 (m, 4H), 1.49 - 1.36 (m, 10H), 1.25 - 1.17 (s, 16H), 1.08 (s, 6H), 1.06 (s, 6H)。

[0566]

實例60

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噁氮平-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



合成(1S,1'S)-2,2'-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺)



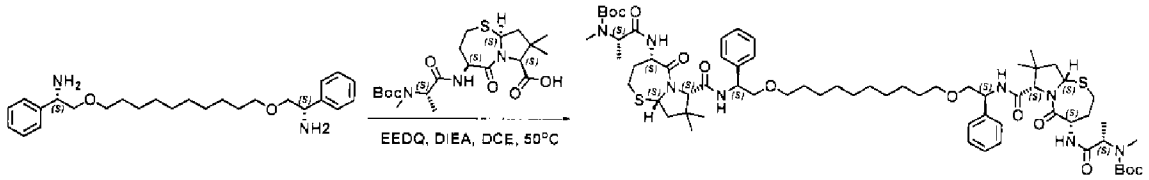
在0℃下向(S)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇(2.1 g，15.4 mmol)於四氫呋喃

(40 mL)中之溶液中分批添加氫化鈉(0.672 g，16.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物40分鐘。接著，添加1,10-二溴癸烷(2.1 g，7 mmol)且在室溫下攪拌混合物10分鐘且加熱至50℃持續3小時。藉由添加水(100 mL)來淬滅反應物。接著其用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，用無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，得到粗產物。其藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇=15:1)及TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:3)純化，得到呈黃色油狀之(1S,1'S)-2,2'-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (0.5 g，1.21 mmol，7.9%產率)。

【0567】 *LCMS (ES, m/z): 413.0 $[M+H]^+$，滯留時間1.073分鐘。*

【0568】

合成二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,18S)-3,18-二苯基-5,16-二氧雜-2,19-二氮雜二十烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)



向(1S,1'S)-2,2'-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (150 mg，0.364 mmol)及(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(355 mg，0.800 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之溶液中添加2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉(270 mg，1.091 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(188 mg，1.454 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。此時，其用水(10 mL)稀釋，接著其用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併有機層，用鹽水

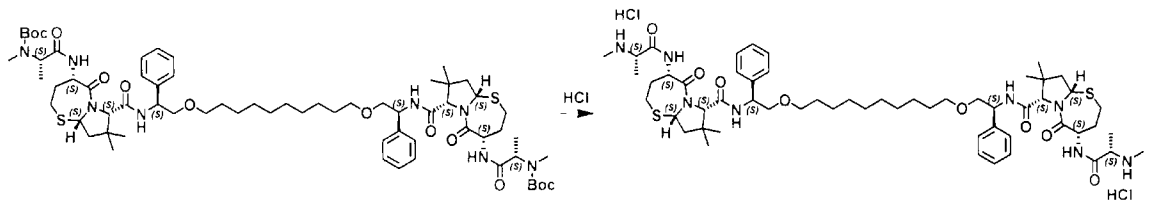
洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗產物。其藉由製備型TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:3)純化，得到粗產物。隨後藉由製備型HPLC進一步純化粗產物，得到呈棕色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,18S)-3,18-二苯基-5,16-二氧雜-2,19-二氮雜二十烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (70 mg，0.055 mmol，15.2%產率)。

【0569】 *LCMS (ES, m/z): 532.1 [1/2M-Boc+H]$^+$，滯留時間1.994分鐘。*

波長	214 nm/254nm		
儀器	Combi Flash		
管柱	WelFlash® C18-I Spherical C18, 20-40μm尺寸120g		
流動速率	20 mL/min		
梯度方法	時間(分鐘)	can	H_2O
	0	5	95
	5	5	95
	50	45	55
	60	45	55
	90	100	0

【0570】

合成(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,18S)-3,18-二苯基-5,16-二氧雜-2,19-二氮雜二十烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (70 mg，0.055 mmol)於二氯甲烷(5ml)中之溶液中添加4 M鹽酸(0.7 mL)/二噁烷。在室溫下攪拌所得混合物4小時。此時其經濃縮，得到呈淺黃色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(60 mg，0.053 mmol，96.0%產率)。

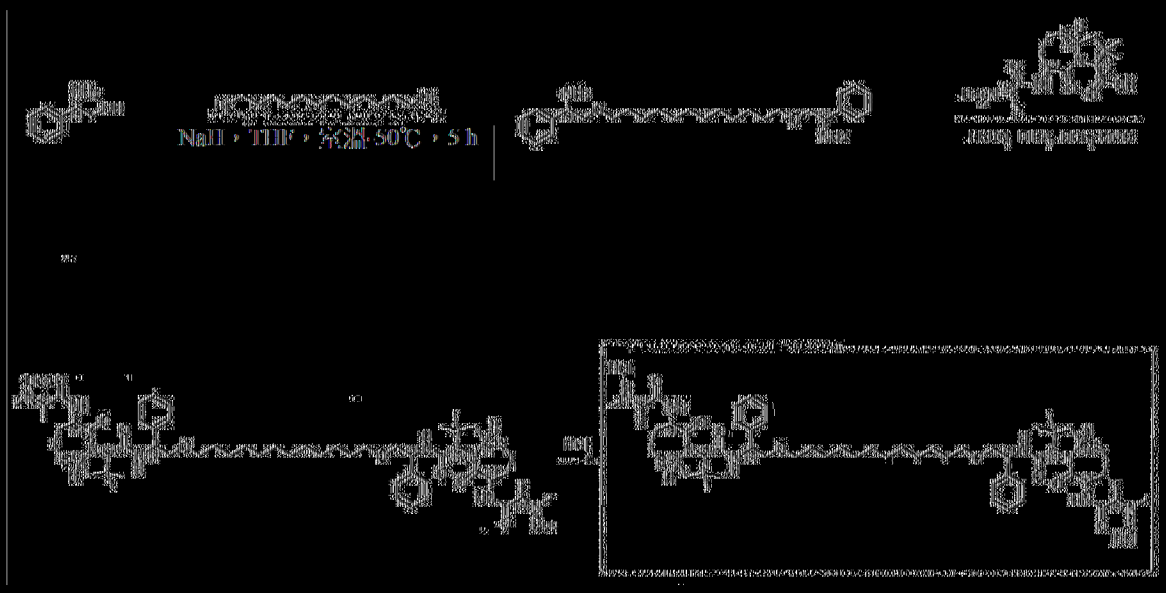
【0571】*LCMS (ES, m/z): 1062.8 $[M-2HCl+H]^+$ (Calc M-2HCl+H=1063.6)，滯留時間1.213分鐘。*

【0572】*1H NMR(400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.42 (s, 2H), 8.99-8.77 (m, 4H), 8.38 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.43-7.21 (m, 10H), 5.56-5.42 (t, 2H),5.05-4.98 (t, 2H), 4.79-4.65 (t, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.87(s, 2H),3.57-3.46(t, 4H), 3.42- 3.35 (m, 4H),3.23-3.11 (t, 2H), 2.90 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.47 (m, 6H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.93-1.83 (dd, J=12.0, 8.0 Hz, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H),1.50-1.35 (m, 10H), 1.21 (d, J=16.0 Hz, 12H), 1.06 (d, J=20.0 Hz, 12H)。*

【0573】

實例61

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



合成(1S,1'S)-2,2'-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺)



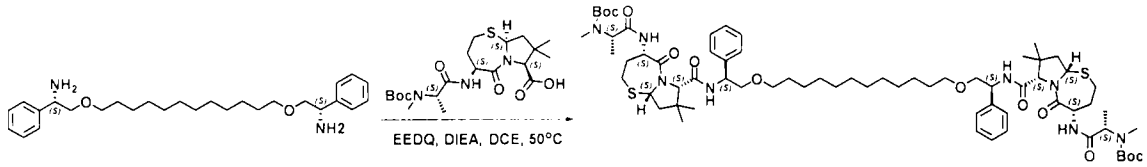
在0℃下向(S)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇(0.920 g，6.71 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中分批添加氫化鈉(0.293 g，7.31 mmol)。在室溫下攪拌混合物40分鐘。接著，添加1,12-二溴十二烷(1 g，3.05 mmol)且在室溫下攪拌混合物10分鐘且加熱至50℃持續3小時。此時，藉由添加水(50 mL)來淬滅反應物。接著其用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到粗產物。其藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇-15:1)及製備型TLC (石油醚/乙酸乙酯-1:3)純化，得到呈棕色油狀物之(1S,1'S)-2,2'-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (70 mg，0.159 mmol，5.2%產率)。

|(0574)| *LCMS (ES, m/z): 441.0 [M+H]⁺，滯留時間1.162分鐘。*

|(0575)|

合成"第二"((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,20S)-3,20-二苯基-5,18-二氧雜-2,21-二氮二十二烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡喃并[2,1-b][1,3]噁氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))

雙(甲基胺基甲酸酯)



向(1S,1'S)-2,2'-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (70 mg，0.159 mmol)及(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲酸(211.4 mg，0.477 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之溶液中添加2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉(157 mg，0.635 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(123 mg，0.953 mmol)。在50℃下攪拌所得混合物隔夜。此時，其用水(10 mL)稀釋，接著其用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗產物。其藉由製備型TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:3)純化，得到粗產物。隨後藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈棕色固體狀之二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,20S)-3,20-二苯基-5,18-二氧雜-2,21-二氮二十二烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (20 mg，0.016 mmol，9.7%產率)。

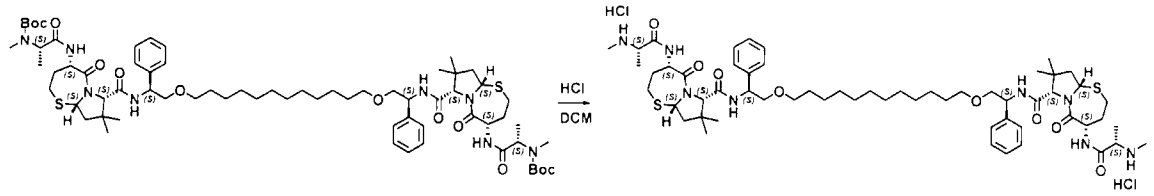
【0576】*LCMS (ES, m/z): 546.1 [1/2M-Boc+H]$^+$，滯留時間2.192分鐘。*

波長	214 nm/254nm		
儀器	Combi Flash		
管柱	WelFlash® C18-I Spherical C18, 20-40μm尺寸120g		
流動速率	20 mL/min		
梯度方法	時間(分鐘)	ACN	H_2O
	0	5	95

	5	5	95
	50	45	55
	60	45	55
	90	100	0

【0577】

合成(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,20S)-3,20-二苯基-5,18-二氧雜-2,21-二氮二十二烷二醯基)雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (20 mg，0.016 mmol)於二氯甲烷(5ml)中之溶液中添加4 M鹽酸(0.5 mL)/二噁烷。在室溫下攪拌所得混合物4小時。此時其經濃縮，得到呈白色固體狀之(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽(11 mg，0.009 mmol，60.9%產率)。

【0578】*LCMS (ES, m/z): 546.1 [M/2-HCl+H]$^+$ (Calc M/2 -HCl+H=546.3)，滯留時間1.397分鐘。*

【0579】*1H NMR(400 MHz, MeOD-d6): δ ppm 8.36 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 4H), 7.34-7.27 (t, 4H), 7.27-7.21 (t, 2H),5.51-5.43 (t, 2H), 5.12-5.05 (dd, J= 4.0, 4.0Hz, 2H), 4.75 (d, J=8.0Hz, 2H),*

4.22(s, 2H),3.89(d, J = 8.0Hz, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 4H),3.50-3.43 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.0Hz, 6H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.29-2.20 (d, J = 16.0Hz, 2H), 2.06-1.99 (d, J = 12.0Hz, 2H),1.99-1.91 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 10H), 1.26 (s, 18H), 1.15 (s, 6H), 1.04 (s, 6H)。

|0580|

實例62

(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((萘-2,6-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噁氮呯-7-甲醯胺)



合成(1S,1'S)-2,2'-((萘-2,6-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺)



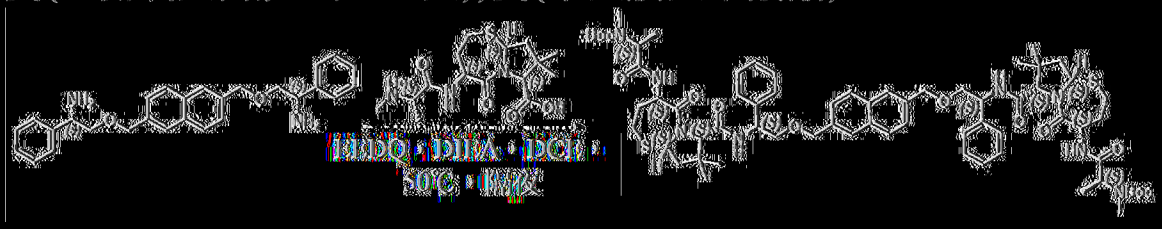
在0℃下向(S)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇(480 mg，3.5 mmol)於四氫呋喃

(20 mL)中之溶液中逐份添加氫鈉(60%，於礦物油中之分散液) (166 g，4.1 mmol)。使混合物自然升溫至室溫。接著，滴入2,6-雙(溴甲基)萘(500 mg，1.6 mmol)且將所得混合物加熱至70℃。將其在70℃下攪拌隔夜。反應混合物用冰水(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併有機層，用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。其藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇 15:1)純化，得到呈黑色油狀之(1S,1'S)-2,2'-((萘-2,6-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (400 mg，0.938 mmol，58.9 %產率)。

[0581] *LCMS (ES, m/z): 427.2 [M+H]⁺，滯留時間1.037分鐘。*

[0582]

合成[第三]((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((萘-2,6-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)



向(4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(259 mg，0.59 mmol)、2-乙氧基喹啉-1(2H)-甲酸乙酯(162 mg，0.66 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(121 mg，0.94 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之溶液中添加(1S,1'S)-2,2'-((萘-2,6-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙-1-胺) (100 mg，0.23 mmol)。在50℃下攪拌混合物隔夜。濃縮反應物，得到粗產物。其藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 1:4)純化，得到粗產物。隨後

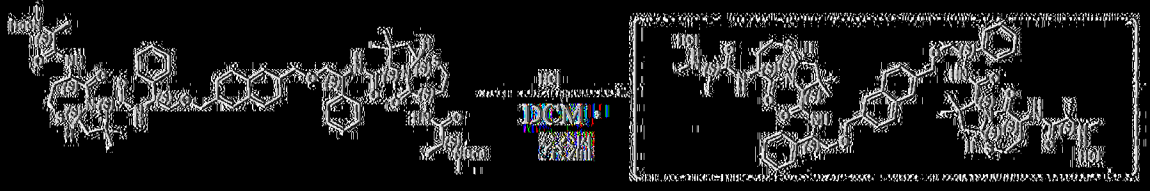
藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之產物(100 mg，0.078 mmol，33.4%產率)。

[0583] *LCMS (ES, m/z): 539.3 [M/2+Boc+H]+，滯留時間1.778分鐘。*

波長	214 nm/254nm		
儀器	Combi Flash		
管柱	WelFlash® C18-I Spherical C18, 20-40μm大小120g		
流動速率	20 mL/min		
梯度方法	時間(分鐘)	ACN	H_2O
	0	5	95
	5	5	95
	50	45	55
	60	45	55
	90	100	0

[0584]

合成(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((萘-2,6-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)



向[第三]丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((萘-2,6-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(氧烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氧烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (92 mg，0.072 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N鹽酸/二噁烷(0.5 mL)。在室

溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之所要產物(20 mg，0.017 mmol，24.2%產率)。進一步凍乾化合物以移除溶劑殘餘物。

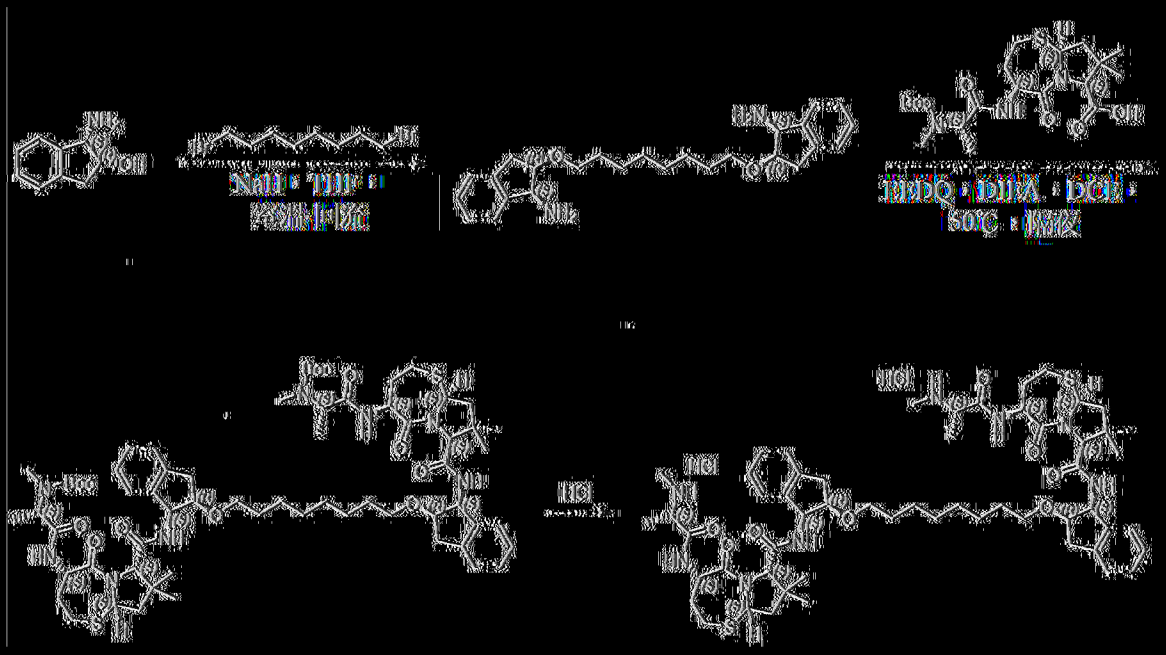
【0585】 *LCMS (ES, m/z): 1077.7 [M-2HCl+H]$^+$，滯留時間1.426分鐘。*

【0586】 *^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.30 (s, 2H), 8.91 - 8.77 (m, 4H), 8.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.82 - 7.72 (m, 4H), 7.45 - 7.32 (m, 10H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.46 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 13.3, 6.6 Hz, 2H), 4.74 - 4.59 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 4H), 3.13 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.49 - 3.42 (m, 6H), 2.18 (dd, J = 12.5, 6.8 Hz, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.86 (dd, J = 12.7, 8.8 Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 22.5, 11.2 Hz, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 6H), 1.05 (s, 6H), 0.98 (s, 6H)。*

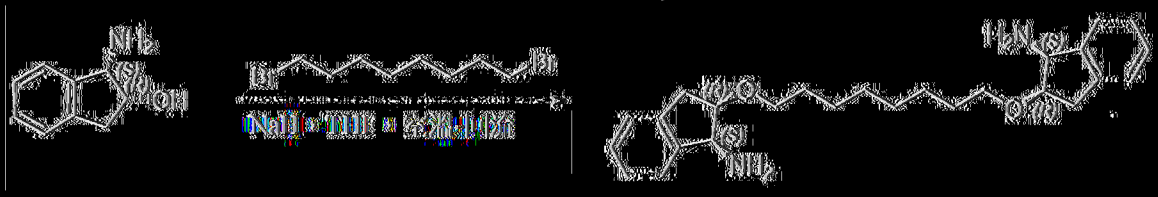
【0587】

實例63

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



合成(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺)



在0℃下向(1S,2R)-1-胺基-2,3-二氫-1H-茚-2-醇(1.21 g，8.09 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中逐份添加氫鈉(60%，於礦物油中之分散液) (380 mg，9.57 mmol)。使混合物自然升溫至室溫。隨後添加1,8-二溴辛烷(1.0 g，3.68 mmol)。在70℃下攪拌所得混合物隔夜。用冰水(30 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併有機層，用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。其藉由Combi-Flash用二氯甲烷/甲醇=10:1溶離及用乙基二氯甲烷/甲醇=10/1展開之薄層層析純化，得到呈深色油狀之所要產物(170 mg，0.42 mmol，11.4%產率)。

|0588|

合成二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氧烯))雙(羰基))

雙(8,8'-(1-甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氫烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯)



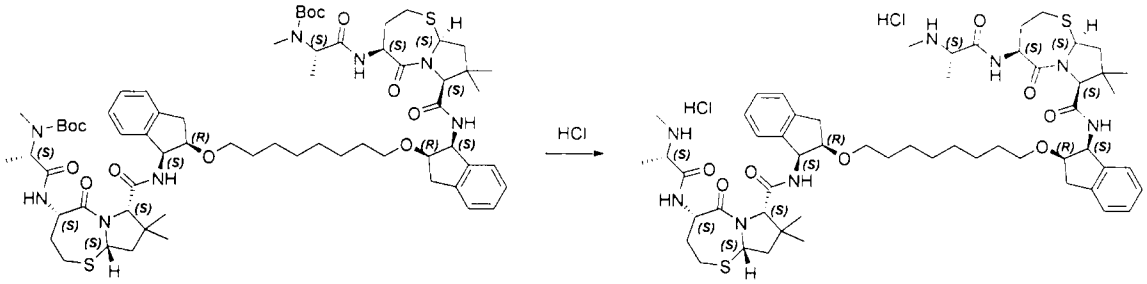
向於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-1-胺) (150 mg，0.367 mmol)及((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)內醯胺基)-8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲酸(358 mg，0.808 mmol)中添加*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫吡啉(272 mg，1.101 mmol)及*N,N*-二異內基乙胺(189 mg，1.468 mmol)。在50℃下攪拌所得混合物隔夜。濃縮反應混合物，得到粗產物。其藉由用乙酸乙酯/石油醚 3/1展開之薄層析純化，得到粗產物。粗產物隨後藉由製備型HPLC純化，得到黃米色固體狀之產物(150 mg，0.119 mmol，32.4%產率)。

|(0589)| *LCMS (ES, m/z): 529.9 [1/2M + Boc + H]+，滯留時間2.021分鐘。*

波長	214 nm		
儀器	Waters 2545		
管柱	Gemini 5 u C18 150 × 21.2 mm		
流動速率	20 mL/min		
梯度方法			
	時間(分鐘)	ACN	H2O
	0	5	95
	10	50	50
	60	100	0
	100	100	0

【0590】

合成(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)二鹽酸鹽



向二第三丁((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(8,8-二甲基-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7,4-二基))雙(氮烯))雙(1-側氧基丙烷-1,2-二基))雙(甲基胺基甲酸酯) (150 mg，0.119 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4 N鹽酸/二噁烷(0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮反應物，得到呈白色固體狀之所要產物(85 mg，0.075 mmol，63.1%產率)。

【0591】*LCMS (ES, m/z): 1058.8 $[M-2HCl+H]^+$ (Calc M-2HCl+H=1059.6)，滯留時間1.348分鐘。*

【0592】*^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.50 (s, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.87 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 8H), 5.51 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 5.33 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 4.78 - 4.70 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 9.3, 4.1 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 10.5, 6.1 Hz, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 4H), 3.20 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 3.7 Hz, 4H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.27 - 2.11 (m, 4H), 1.89 - 1.76 (m, 4H), 1.47 - 1.36 (m, 10H), 1.24 - 1.17 (m, 8H), 1.08 (s, 6H),*

1.06 (s, 6H)。

【0593】

Jurkat潛伏逆轉分析

將Jurkat HIV-螢光素酶純系維持在含有10% (vol/vol)胎牛血清(SAFC/Sigma-Aldrich)及25單位/毫升青黴素、25單位/毫升鏈黴素(Life Technologies之Gibco)之RPMI培養基1640 (Life Technologies之Gibco)中，且每3至4天1:4分離以維持約0.3至1百萬個細胞/毫升之細胞密度。經由在培養基中添加500 nM EFV維持Jurkat純系。以每孔總共5,000個細胞之等量將各自含有表現螢光素酶報導基因之一或兩種整合HIV前病毒的三種Jurkat細胞純系(C16、I15及N6)添加至含有化合物滴定之384孔盤。對使用D300e數位小液滴分配器(Hewlett-Packard)一式兩份連續3倍、14點滴定分配的溶解於二甲亞碸(DMSO；Fisher Scientific, Merelbeke, Belgium)中之化合物進行劑量-反應測試，得到0.5% DMSO (vol/vol)最終濃度下之50 μL培養基中之10 μM至2.1 pM的最終分析濃度。除非另外指明，否則細胞及化合物在37℃下培育48小時，隨後添加20 μL Steady-Glo®螢光素酶(Promega)。使用EnVision 2102多標記盤讀取器(Perkin Elmer)量測由誘導病毒表現之螢光素酶產生之發光。使用四參數邏輯回歸模型，用GraphPad PRISM 6分析劑量-反應關係以計算相較於媒劑對照組產生半最大反應(EC_{50})及最大活化百分比之化合物的濃度。

【0594】 來自以上分析之結果闡述於表3中。

表3

實例編號	EC50 (nM)
1	47.0
2	585.1
3	80.5
4	387.2
5	53.6
6	7051
7	141.5
8	2.4
9	90.3
10	43.4
11	324.0
12	6.8
13	9.3
14	8.4
15	15.3
16	10.1
17	20.7
18	22.3
19	9.4
20	11.9
21	13.0
22	8.8
23	55.5
24	47.9
25	61.8
26	69.1
27	52.2
28	53.7
29	89.5
30	65.4
31	25.8
32	165.5

33	5.5
34	36.3
35	9.0
36	9.5
37	10.9
38	50.7
39	51.8
40	6.1
41	51.6
42	6.8
43	43.4
44	20.4
45	183.1
46	127.2
47	1.2
48	11.6
49	466.4
50	95.9
51	24.0
52	243.3
53	178.0
54	32.0
55	429.2
56	2.9
57	8.5
58	4.5
59	13.3
60	3.5
61	11.8
62	4.2
63	11.6

【0595】

藥物動力學資料

與SMACm AZD5582 PK嚙齒動物藥物動力學資料比較之若干SMAC模擬式I化合物之嚙齒動物藥物動力學(PK)資料(圖1)。如圖1中可見，式I化合物之血漿藥物濃度對時間曲線展現與AZD5582之PK關係類似之PK關係。

【0596】

NFkB2基因誘導

5×10^5個正常供體CD4 T細胞以6倍下1.0μM、7個位置起始，用化合物之連續稀釋液處理24小時。根據製造商說明書使用RNEasy微型套組(Qiagen)分離總RNA。以下TaqMan引子探針組來源於Applied Biosystems: Hs00174517_m1 (NFKB2)及Hs02800695 (HPRT1)。基於TaqMan之即時PCR (快速病毒1步基本混合物(Fast Virus 1-Step Master Mix)，Applied Biosystems)用於擴增相關宿主基因。基因表現正規化至HPRT1，且比較臨限循環(CT)方法(ΔΔCT)用於相比於未處理細胞的基因表現之相對倍數變化。藉由QuantStudio3即時PCR系統分析資料。結果提供於表4中。

【0597】

p100/p52 WB株

細胞培養及處理

設定細胞培養物以評價若干SMACm化合物。將來自健康供體之冷凍PBMC細胞解凍且以2×10^6個細胞/毫升塗於2 ml深孔盤中。以1000 nM之起始最終劑量，以7倍1:6稀釋度進行各化合物之連續稀釋。隨後將細胞與

化合物組合且在37°下置放24小時。第二天，使細胞集結且置放於-80°下直至溶解。

【0598】

收集全細胞溶解

為了準備細胞溶解，冷凍細胞集結粒及NP40細胞溶解緩衝液(Invitrogen，部分編號FNN0021)之等分試樣以及10×蛋白酶抑制劑混合物(Sigma，部分編號P-2714)之等分試樣在冰上解凍。一旦解凍，藉由添加10%最終體積PI混合物至NP40緩衝液中，且接著添加足夠體積之0.1 M PMSF (Sigma，部分編號93482)及1 M DTT (Sigma，部分編號43816)，以各自在完全溶解緩衝液中產生1 mM之最終濃度，來製備完全溶解緩衝液。隨後藉由將各細胞集結粒再懸浮於30 μL/10^6個細胞中，隨後在冰上在每10分鐘劇烈渦旋下培育30分鐘來進行細胞溶解。隨後在4℃下在冷凍微量離心機中使經溶解細胞在13K RPM下離心10分鐘。隨後將上澄液(溶解物)轉移至新微量離心管中且儲存在-80°下或立即用於蛋白質濃度及西方墨點分析。

【0599】

布拉福微量盤程序(Bradford Microplate Procedure)

根據製造商微量盤說明書，使用清潔劑相容之布拉福分析(Pierce，部分編號23246)測定各溶解物之蛋白質濃度。

【0600】

蛋白質分離及免疫偵測

使用ProteinSimple Jess系統進行毛細西方分析(Capillary Western analysis)。根據由ProteinSimple供應之所提供方案製備總計1 ug細胞溶解

物。將p100/p52 (Cell, Signaling編號3017)之初級抗體1:10稀釋以用於Jess系統。12-230 kDa Jess分離模組毛細筒分離模組(Jess Seperation Module capillary cartridges Separation Module) (SM-W004)與抗兔二級NIR結合物(Anti-Rabbit Secondary NIR conjugate) (043-819)結合使用。分離模組包括樣品、初級及二級抗體以及蛋白質正規化試劑及稀釋劑裝載至其上以進行分離及偵測的預填充盤。一旦已進行分析，接著利用由ProteinSimple提供之Compass軟體分析資料。

【0601】

免疫墨點分析

或者對於毛細電泳法，進行傳統免疫墨點分析，以10 μg細胞溶解物/孔裝載至4-20% Tris-甘胺酸SDS-PAGE凝膠中。據製造商說明書，使用具有預製Trans-Blot之Trans-Blot Turbo轉移系統(Bio-Rad)之一個中型凝膠(Midi Format Gel) (恆定2.5A直至25V，持續7分鐘)之「混合MW」方案將來自SDS-PAGE凝膠之蛋白質轉移至Turbo中型PVDF轉移包(Turbo Midi PVDF Transfer Packs) (BioRad)。在轉移之後，在溫和擺動下在室溫下在具有0.1% Tween-20之1×TBS (BioRad)中5%牛血清白蛋白(BSA)中阻斷PVDF膜1小時。添加初級抗體且在4℃下培育隔夜(抗p100/p52，Cell Signaling Technology編號3017，1:1000；抗肌動蛋白-HRP結合物，Abcam編號49900，1:30,000)。在初次染色之後，膜用1×Tris緩衝生理食鹽水(TBS)+0.1% TWEEN® 20洗滌三次，每次洗滌10分鐘。洗滌之後，在室溫下將膜與合適二級抗體一起在5% BSA中在1×TBS+0.1% TWEEN® 20中培育2小時。在二次染色之後，膜用1×TBS+0.1% TWEEN® 20洗滌10分鐘兩次，隨後用1×TBS洗滌10分鐘。膜隨後用濾紙

拍乾，且使用Image Lab軟體(BioRad)在ChemiDoc MP成像系統上捕獲未展開膜之影像。使用足夠的ECL試劑(GE Healthcare)覆蓋膜，且以0.001秒開始得到一系列影像，且倍增至三倍增曝光時間直至來自所展開膜之發光使影像飽和。隨後用1×TBS洗滌所展開膜三次，持續5分鐘，以移除殘餘ECL試劑，且隨後在4℃下在足以浸沒整個膜之1×TBS中儲存。隨後使用Image Lab軟體進行所展開膜之影像之密度測定法。用一分鐘加西方墨點洗提緩衝液(One Minute Plus Western Blot Stripping Buffer) (GM Biosciences)洗提一些膜一分鐘，且隨後用1×TBS洗滌10分鐘三次。所洗提膜接著在5% BSA中在1×TBS+0.1% TWEEN® 20中阻斷一小時且用新初級抗體再探測隔夜。p100/p52 WB株分析之結果提供於表4中。

【0602】

細胞相關HIV RNA (caRNA)

在病毒生命週期之產生性階段期間，HIV在一些感染細胞內產生大量差異剪接之轉錄物，其共同稱為細胞相關HIV RNA (ca-HIV RNA)。在進行抑制抗逆轉錄病毒療法(ART)之感染HIV之個體中，caHIV RNA含量之變化為HIV潛伏逆轉功效之公認替代量測。

【0603】 為量測ca-HIVRNA，自藉由連續流動白血球清除術獲得之白血球分離之末梢血液單核細胞(PBMC)。藉由陰性選擇，根據製造商建議使用EasySep人類$CD4^+$ T細胞增濃套組(StemCell, Vancouver, Canada)自PBMC分離全$CD4^+$ T細胞。休眠$CD4^+$ T細胞用如先前(25)所述之免疫磁性管柱藉由陰性選擇來分離，且立即低溫保存或在IMDM培養基(Gibco)、10% FBS、2 μg/mL IL-2 (Peprotech)及抗逆轉錄病毒劑中維持兩天以預防病毒擴增。

【0604】對於SMACm治療，在37℃下於1 mL RPMI培養基1640、10% FBS、10 μg/mL恩夫韋地(Sigma)及200 nM利匹韋林(rilpivirine)中處理2-5×10^6 $CD4^+$ T細胞之三至五個複本48小時。使用具有1 μM離子黴素(ionomycin) (Sigma)之10 nM佛波醇12-豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA；Sigma)作為LRA活化之陽性對照組且使用0.2% DMSO媒劑作為陰性對照組。在處理之後，溶解細胞且根據製造商說明書使用AllPrep 96 RNA/DNA套組(Qiagen, Valencia, CA)共提取RNA及DNA，將溶解緩衝液之體積調節至0.6 mL，添加柱上DNA酶I處理(Qiagen)及在50 μL水中溶離RNA。

【0605】對於三個重複孔中之每一者一式三份地進行RT-qPCR，其使用TaqMan快速病毒1步RT-qPCR基本混合物(Applied Biosciences)，其具有5 μL經分離之RNA及900 nM HIV衣殼引子HIV-gag (5'-ATCAAGCAGCTATGCAAATGTT-3' (SEQ ID NO: 1))及gag逆轉子(5'-CTGAAGGGTACTAGTAGTTCCTGCTATGTC-3' (SEQ ID NO: 2))及250nM FAM/ZEN/IABFQ HIV gag探針(5'-ACCATCAATGAGGAAGCTGCAGAATGGGA-3' (SEQ ID NO: 3))。擴增樣品且使用具有以下循環條件之QuantStudio™ 3即時PCR系統(Applied Biosystems)收集資料：50℃下5分鐘一個循環(逆轉錄)，95℃下20秒一個循環(逆轉錄酶不活化)，及95℃下3秒及60℃下20秒50個循環(變性及黏接/延伸)。

【0606】使用對應於qPCR產物(5'-ATCAAGCAGCCATGCAAATGTTAAAAGAGACCATCAATGAGGAAGCTGCAGAATGGGATAGATTGCATCCAGTGCATGCAGGGCCTATTGC

ACCAGGCCAGATGAGAGAACCAAGGGGAAGTGACATAGCAGGAA CTACTAGTACCCTTCAG-3' (SEQ ID NO: 4)；Integrated DNA Technologies)之DNA序列之HIV gag gBlock qPCR標準測定每反應之HIV絕對HIV gag RNA複本，且將複本正規化至如藉由明場顯微法所測定之細胞計數。RT-qPCR效率需要在90%至110%之間。將具有小於七個HIV gag複本/反應之偵測下限(LLOD)之正信號的分析值調節至LLOD。使用QuantStudio™設計及分析軟體(Applied Biosystems)及R套裝軟體執行分析(下文詳細地描述)。

【0607】 表4中所示的為將本文所揭示之若干SMAC模擬物與競爭者模擬物之Jurkat EC50、p100/p52 WB分析、NFkB2基因誘導分析及caRNA分析資料進行比較的資料。

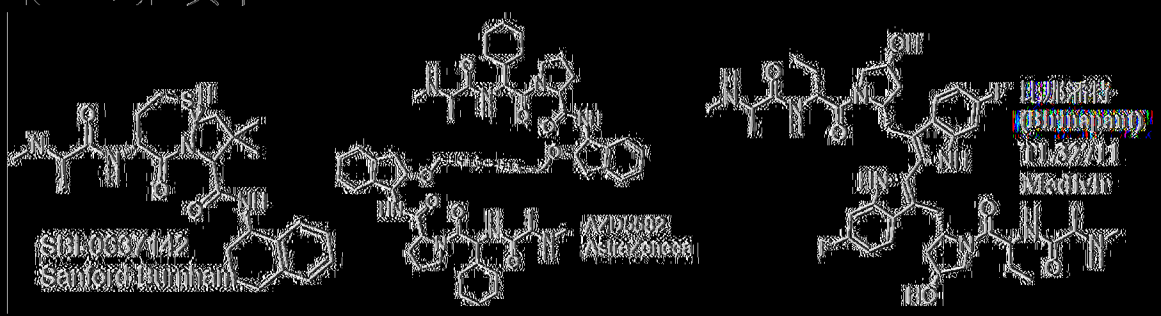
【0608】 本發明化合物(即實例33、13、42、40及20)為能夠活化ncNF-kB路徑且誘導HIV表現之強效二聚SMACm。此等分子有效地清除cIAP1及cIAP2，引起p100裂解以釋放p52，活化ncNF-kB路徑且誘導HIV表現。此外，此等具有活體內接合ncNF-kB路徑之特性。特定言之，咸信實例13及20具有出人意料且意外特性的最佳組合。

表4：本文中所揭示之SMAC模擬物以及其他模擬物之概述

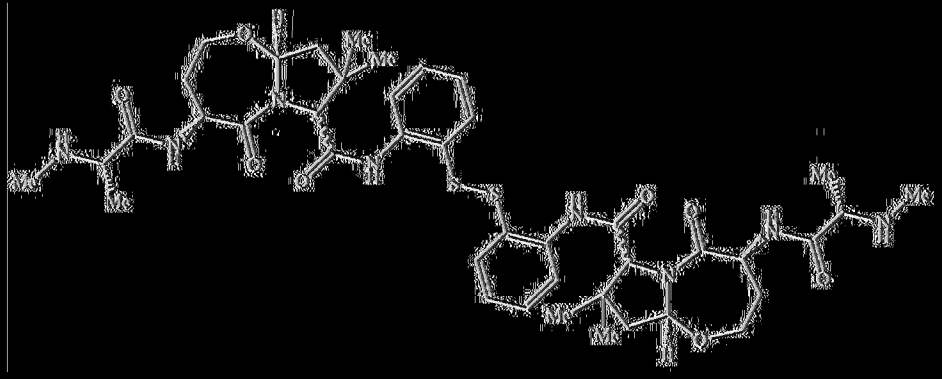
	AZD-5582	**比那潘特**	**SBI-0637142**	**式F US20190135861A1**	**實例33**	**實例13**	**實例42**	**實例40**	**實例20**
Jurkat EC50 (nM)	8	200	1	約1000	5.5	9.3	6.8	6.1	11.9
p100/p52 西方墨點法(WB)EC50 (nM)	63	1000	100-1000	>1000	158	12.6	3.1	1	3.1
NFkB2基因誘導 EC50 (nM)	28	>1000	18000	未測試	46	73	3.6	11	75
caRNA 觀測到之最低有效濃度	10	>1000	>1000	未測試	10	10	10	10	10

「Ex」意謂實例

|0609| 其中：



及SBI描述之二聚體式F：



。

|0610|

細胞毒性

使用CellTiter-Glo®發光細胞存活率分析(Promega)（一種用以測定對應於培養物中之代謝活性細胞之存在的培養孔中之ATP含量的均質方法)來測定Jurkat細胞之細胞存活率。如其他地方關於Jurkat分析所指示培養細胞。為了評估在TNFa之情況下的SMACm介導之毒性，向培養物中添加10 ng/mL TNFa (R&D系統)。移除一定比例之細胞且向含有細胞之各孔添加30 μL Promega CellTiter-Glo®試劑且使用Perkin Elmer EnVision盤讀取器量測發光。使用四參數模型邏輯回歸模型，用GraphPad PRISM 6分析劑量-反應關係，以計算當相比於未處理對照組(CC_{50})時細胞存活率降低50%之化合物濃度。

|0611| 已努力確保關於所用數目(例如量、溫度等)之精確性，但

應考慮到存在一些實驗性誤差及偏差。

【0612】 熟習此項技術者將認識到與本文所述之方法及材料類似或等效的許多方法及材料，其可用於實踐本文所述之主題。本發明決不僅限於所述之方法及材料。

【0613】 除非另外定義，否則本文中所用之技術及科學術語具有與一般熟習此主題所屬技術者通常所理解相同之含義，且與以下一致：Singleton等人(1994) Dictionary of Microbiology and Molecular Biology, 第2版, J. Wiley & Sons, New York, NY；及Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immunobiology,第5版, Garland Publishing, New York。

【0614】 在本說明書及申請專利範圍通篇中，字組「包含(comprise)」、「包含(comprises)」及「包含(comprising)」係以非排他性含義使用，上下文另外要求的情況除外。應理解，本文中所述之實施例包括「由實施例組成」及/或「基本上由實施例組成」。

【0615】 如本文所用，術語「約」在指值時意謂涵蓋相對於指定量在一些實施例中±50%、在一些實施例中±20%、在一些實施例中±10%、在一些實施例中±5%、在一些實施例中±1%、在一些實施例中±0.5%且在一些實施例中±0.1%之變體，因為此類變體適合於執行所揭示之方法或採用所揭示之組合物。

【0616】 當提供值範圍時，應理解除非上下文另外明確指示，否則涵蓋範圍之上限與下限之間的各中間值(至下限之單位的十分之一)及所述範圍內之任何其他指定值或中間值。亦涵蓋可獨立地包括於較小範圍中之此等小範圍之上限及下限，在所述範圍內受到任何特定排他性限制。當所

述範圍包括界限值中之一者或兩者時，亦包括排除彼等所包括之界限值中之任一者或兩者的範圍。

【0617】得益於在前述描述及相關圖式中所呈現的教示內容，熟習關於此主題的技術者將想到本文中所闡述的許多修改及其他實施例。因此，應理解，主題不限於所揭示之特定實施例，且修改及其他實施例意欲包括於隨附申請專利範圍之範疇內。雖然本文中使用特定術語，但其僅以通用及描述意義且不出於限制之目的使用。

【序列表】

<110> 英商葛蘭素史密斯克藍智慧財產發展有限公司(GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited)
美國北卡羅利那大學(The University of North Carolina at Chapel Hill)
美商 ViiV 醫療保健公司(ViiV Healthcare Company)

<120> 用於HIV治療之化合物

<130> TW 108143509

<150> US 62/773,563
<151> 2018-11-30

<160> 4

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 22
<212> DNA
<213> 合成引子

<400> 1
atcaagcagc tatgcaaatg tt 22

<210> 2
<211> 30
<212> DNA
<213> 合成引子

<400> 2
ctgaagggta ctagtagttc ctgctatgtc 30

<210> 3
<211> 29
<212> DNA
<213> 合成探針

<400> 3
accatcaatg aggaagctgc agaatggga 29

<210> 4
<211> 152
<212> DNA
<213> 合成標準對照物

<400> 4

atcaagcagc catgcaaatg ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata 60

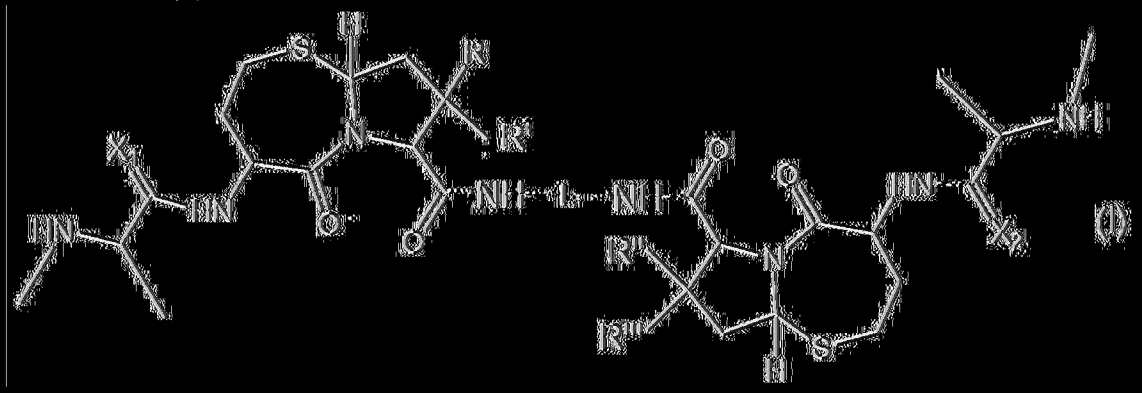
gattgcatcc agtgcatgca gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa 120

gtgacatagc aggaactact agtacccttc ag 152

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種由式(I)表示之化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

R、R'、R''及R'''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L為選自由以下組成之群之連接子：



；



；



；

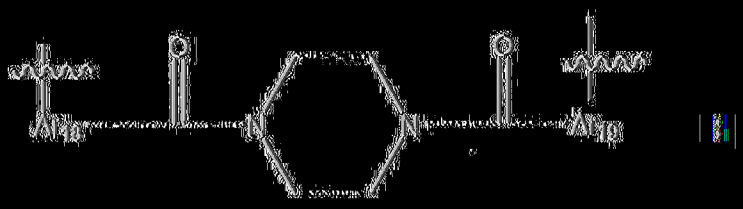
(iv) 

(v) 

(vi) 

(vii) 

(viii) 

(ix) 

(x) 

(xi) 

(xii) 

其中：

Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}、Ar_{15}、Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}、Ar_{19}、Ar_{21}、Ar_{22}、

Ar_{23}、Ar_{24}、Ar_{25}及Ar_{26}各自獨立地選自(C6-C14)芳基；

Alk、Alk_2及Alk_3各自獨立地選自：



；

R_1為C3-C6環烷基或C1-C6雜環；

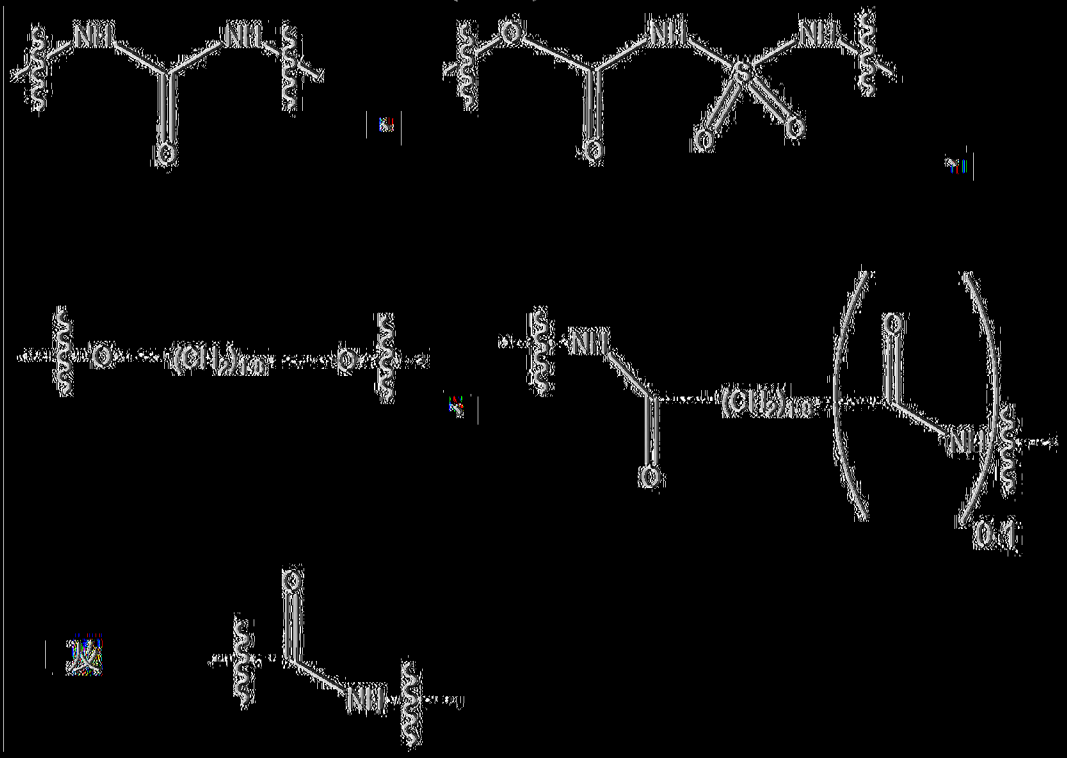
R_2選自由以下組成之群：$(CH_2)_a$、$(CH_2)_b$-O-$(CH_2)_c$、$(CH_2)_d$-(C6-C14)芳基-$(CH_2)_e$及$(CH_2)_f$-(C1-C6)雜芳基-$(CH_2)_g$；

R_3選自由以下組成之群：$(CH_2)_h$；$(CH_2)_i$-O-$(CH_2)_j$、$(CH_2)_k$-(C6-C14)芳基-$(CH_2)_l$及$(CH_2)_m$-(C1-C6)雜芳基-$(CH_2)_{m'}$；

R_4為C3-C6環烷基、(C6-C14)芳基或$(CH_2)_{n'}$-(C6-C14)芳基-$(CH_2)_{n''}$、$(CH_2)_{n'''}$-Alk-$(CH_2)_{n''''}$，其中n'、n''、n'''及n''''獨立地選自1至8

R_5為C3-C6環烷基；

R_6選自由以下組成之群：$(CH_2)_z$、



a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、k、l、m、m'、m''、n、p、q、r、s、t、u、v、x、y及z各自獨立地選自1至12。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中Alk、Alk_2及Alk_3各選自：



及

。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{21}、Ar_{22}、Ar_{23}、Ar_{24}、Ar_{25}及Ar_{26}各為C_6芳基。

【請求項4】

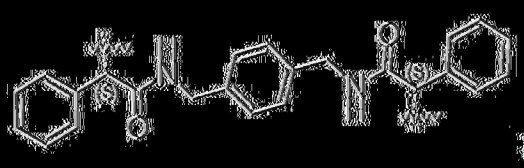
如請求項1之化合物，其中Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}及Ar_{15}、Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}及Ar_{19}各為C_9芳基。

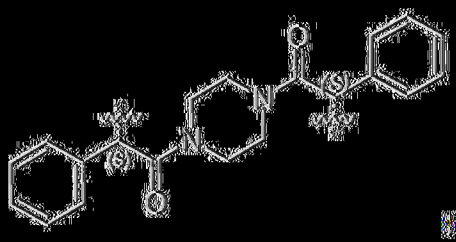
【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}及Ar_{19}各為C_{10}芳基。

【請求項6】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該連接子(L)選自由以下組成之群：

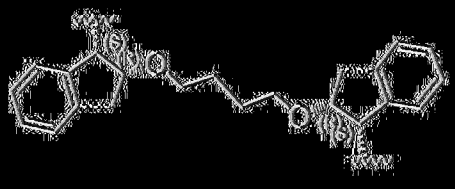






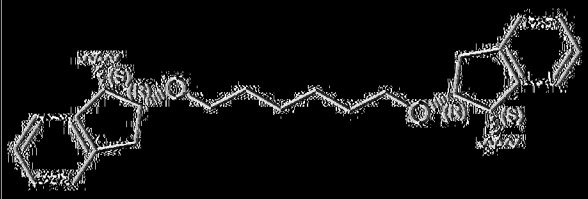


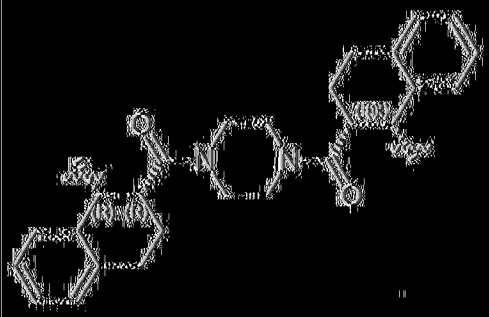


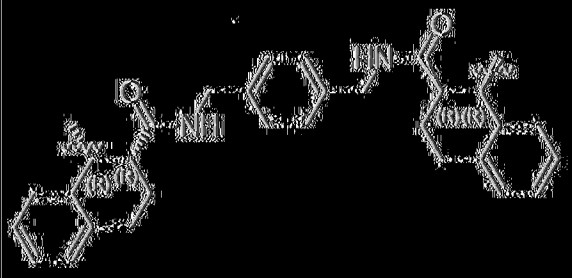




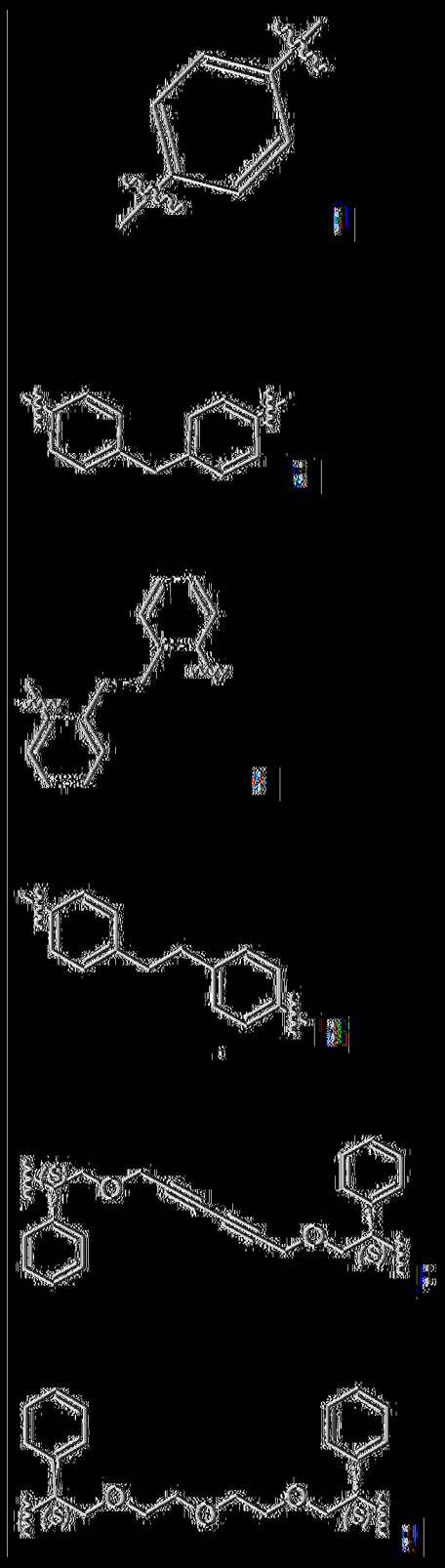


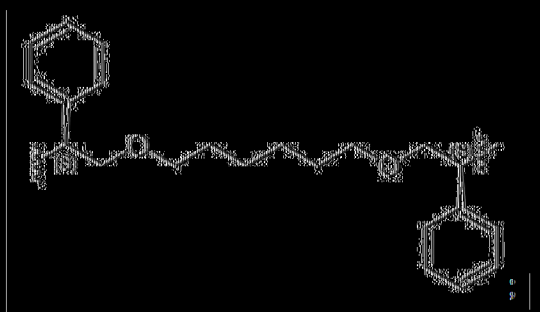


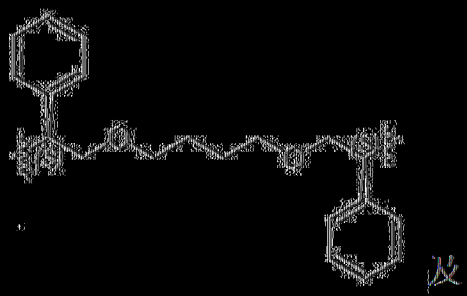




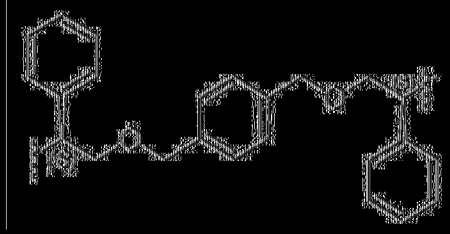








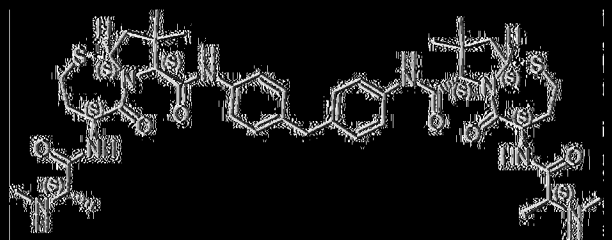
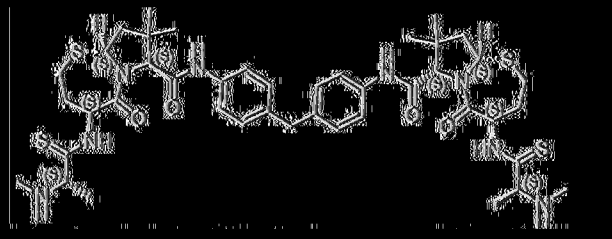
及

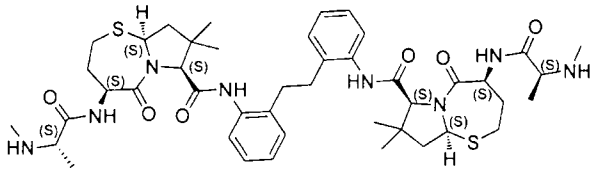
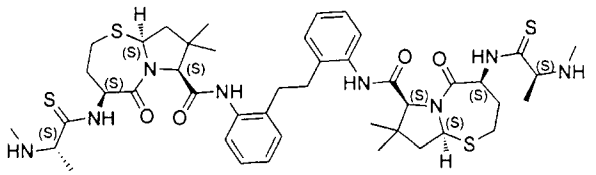
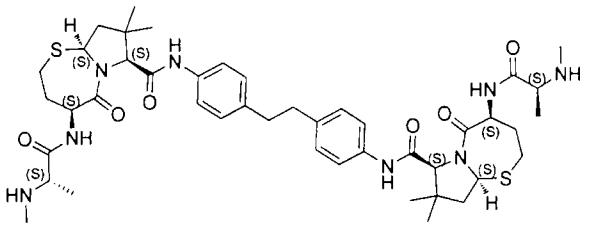
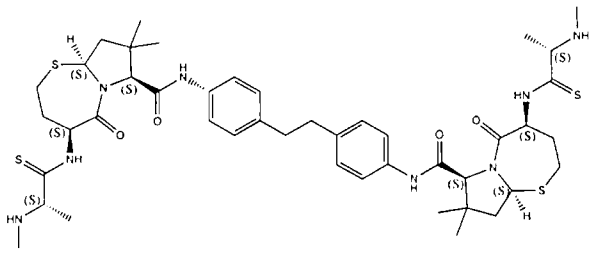
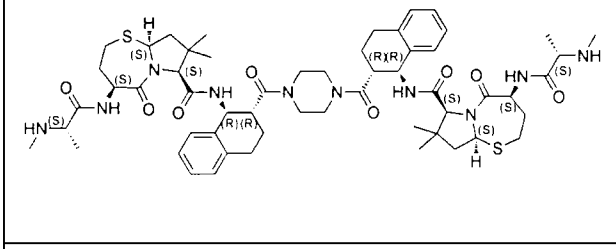
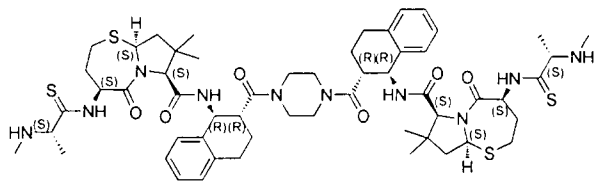


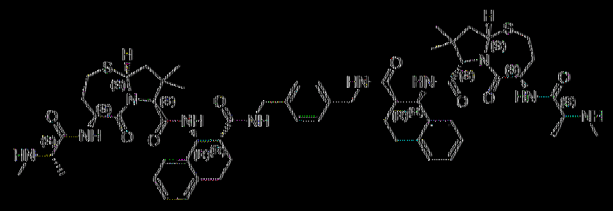
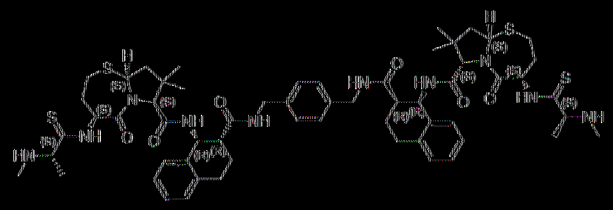
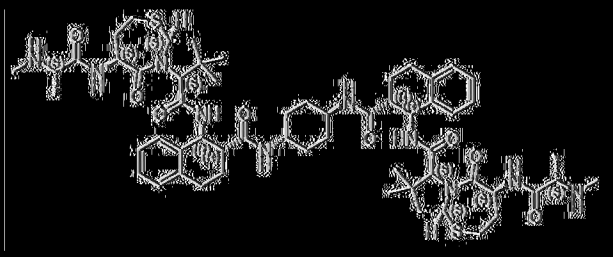
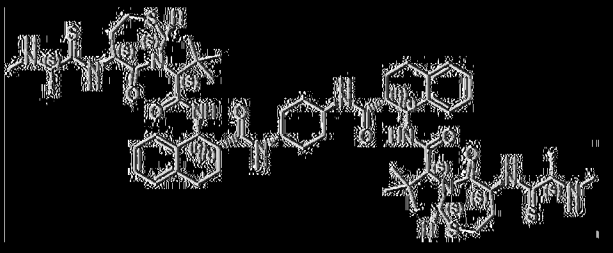
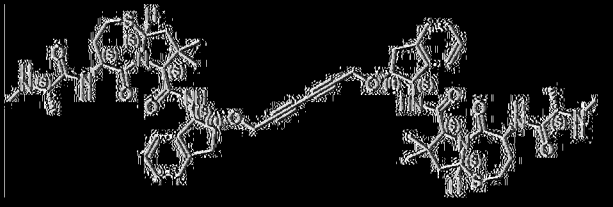
。

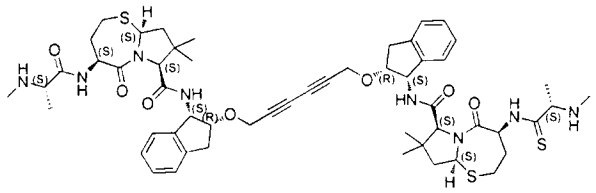
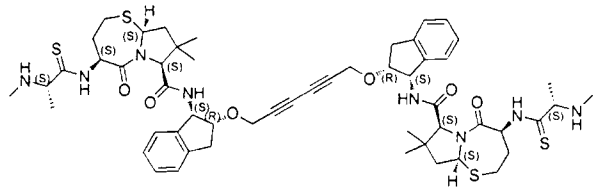
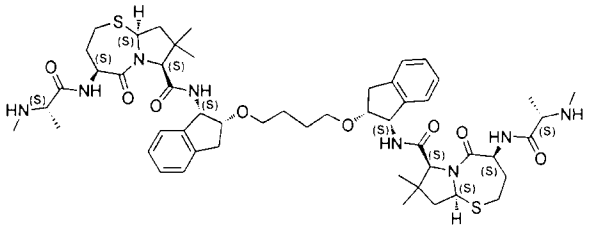
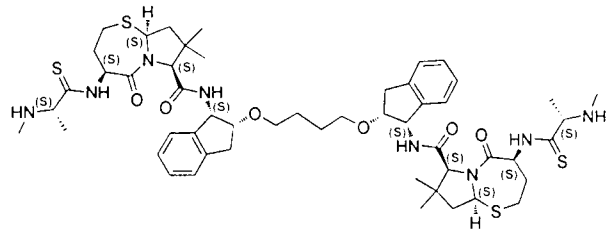
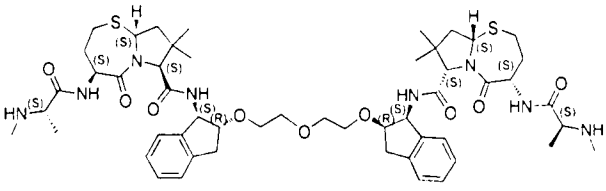
[請求項7]

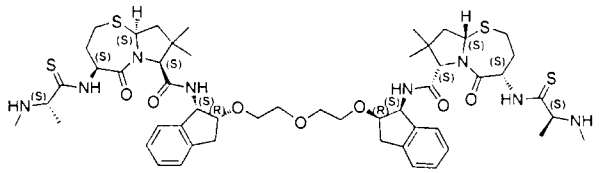
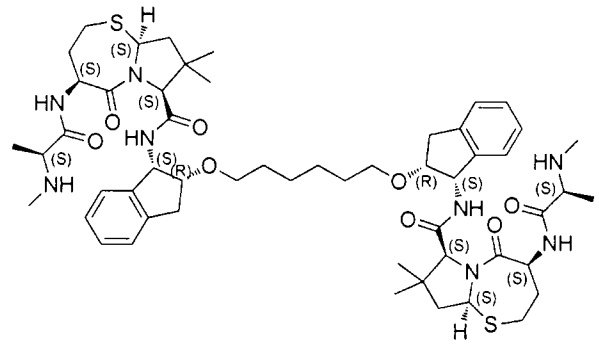
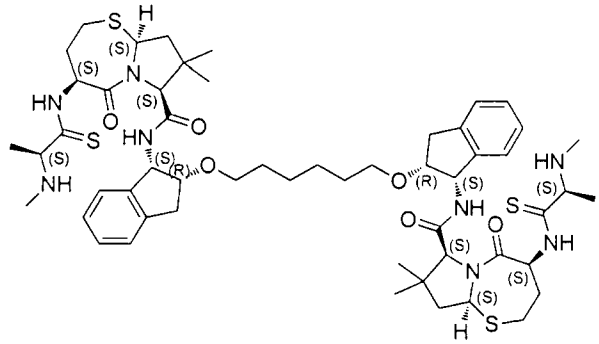
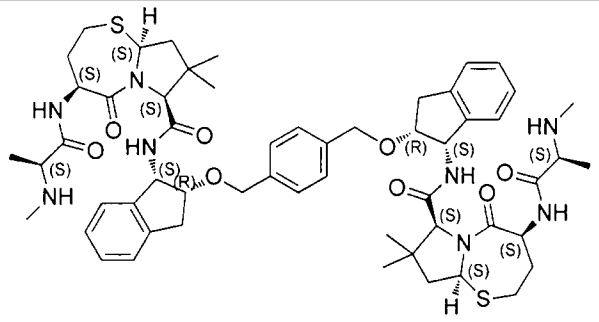
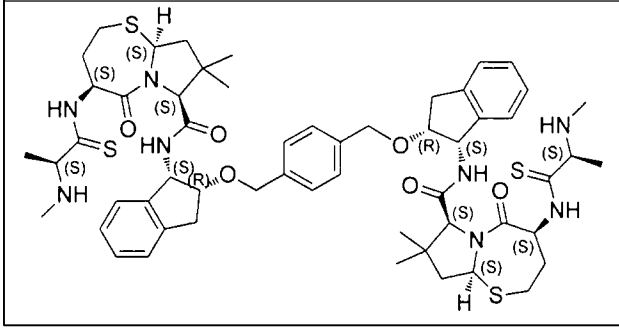
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：

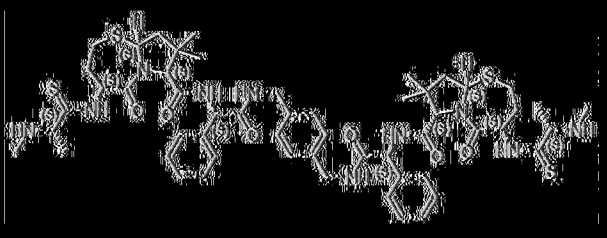
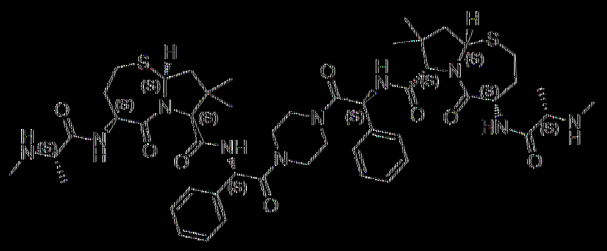
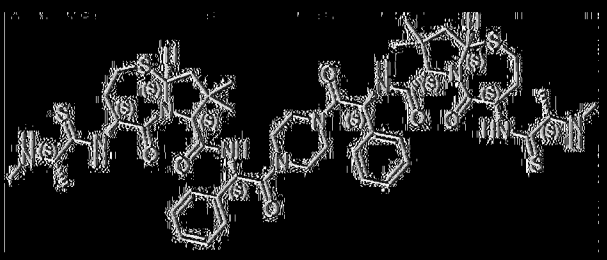
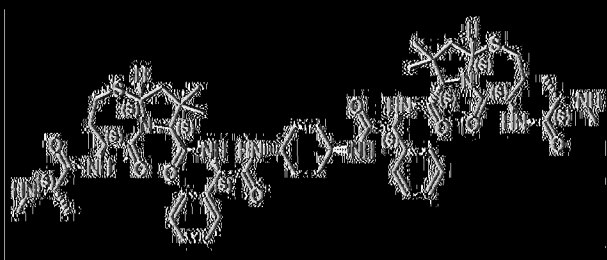
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S) N,N' (甲基雙(4,1 伸苯基))雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基)內醯胺基) 5 側氧基(oxo)八氫吡咯并[2,1 b][1,3]噻氮平 7 甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S) N,N' (甲基雙(4,1 伸苯基))雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基)內硫硫醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并[2,1 b][1,3]噻氮平 7 甲醯胺)

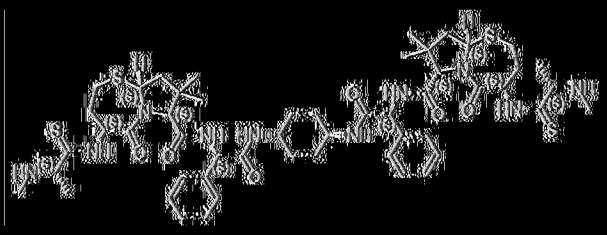
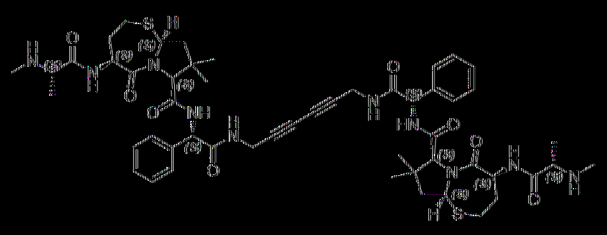
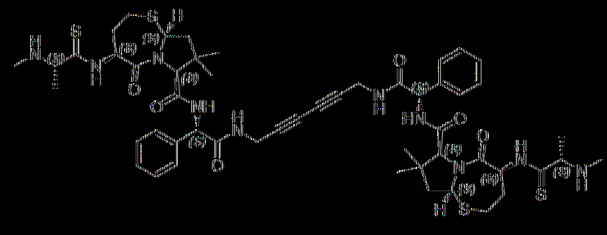
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)

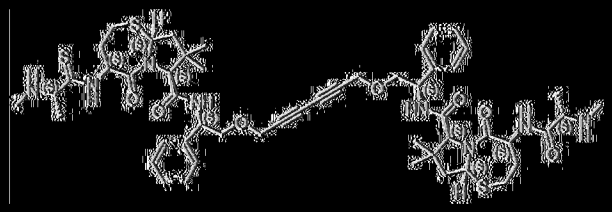
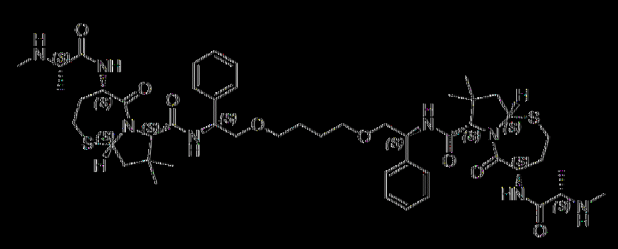
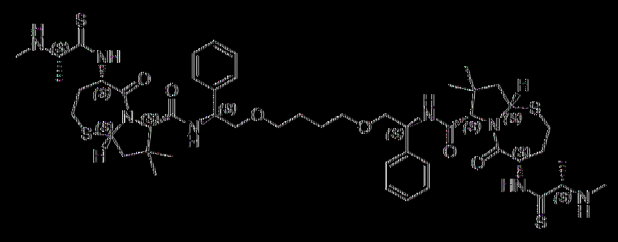
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(甲亞基))雙(氮烯(azanediyl)))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(甲亞基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內硫硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
	(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)內醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)內醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-醯胺基]-1,2,3,4-四氫萘-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)內硫硫醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)內硫硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-醯胺基]-1,2,3,4-四氫萘-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(1,4-二烯-1,6-二炔雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)

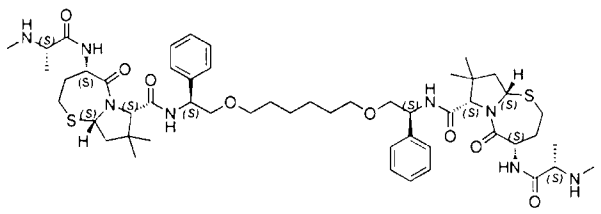
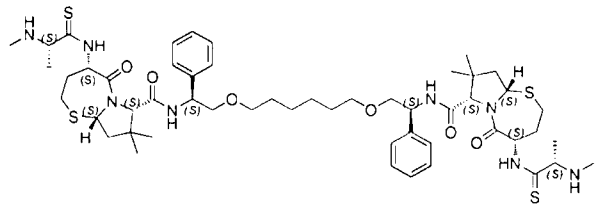
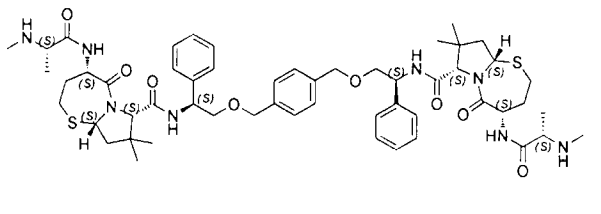
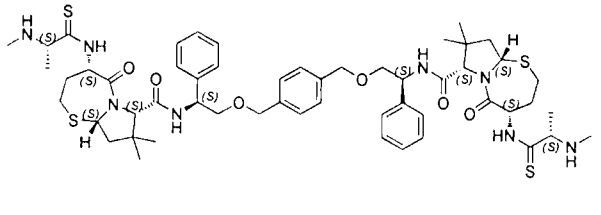
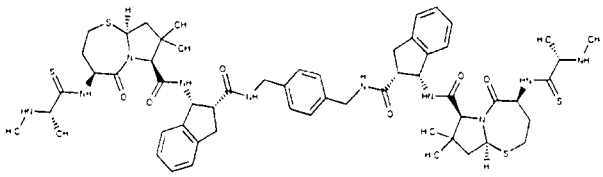
	(4S,7S,9aS)-N-((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)

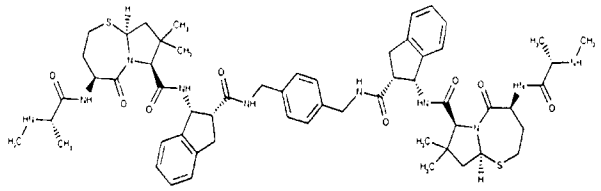
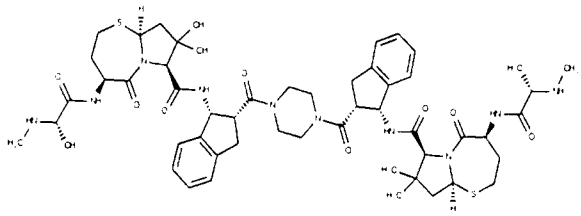
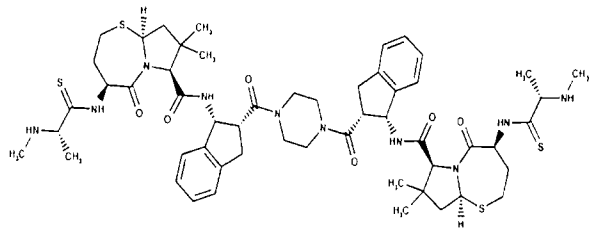
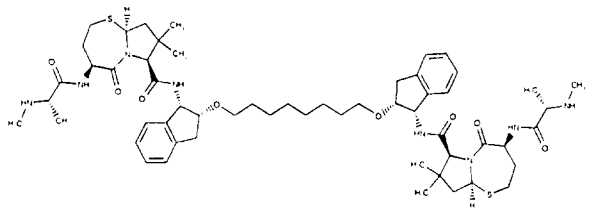
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)

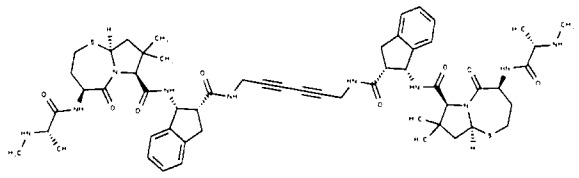
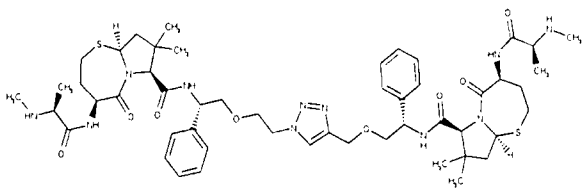
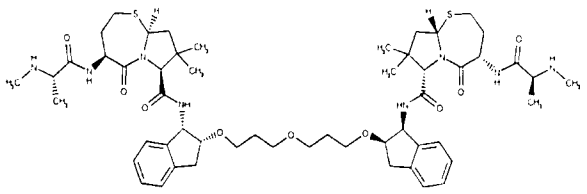
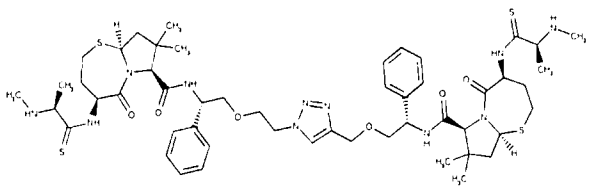
	(4*S*,4'*S*,7*S*,7'*S*,9a*S*,9a'*S*) -*N*,*N*' -((1*S*,1'*S*) -((1,4 -伸苯基雙(亞甲基))雙(亞氨烯))雙(2 -側氧基-1 -苯基乙烷-2,1 -二基))雙(8,8 -二甲基-4 -((*S*) -2 -(甲基胺基)內醯胺基) -5 -側氧基八氫吡咯并[2,1 -*b*][1,3]噻氮呯-7 -甲醯胺)
	(4*S*,4'*S*,7*S*,7'*S*,9a*S*,9a'*S*) -*N*,*N*' -((1*S*,1'*S*) -((1,4 -伸苯基雙(亞甲基))雙(亞氨烯))雙(2 -側氧基-1 -苯基乙烷-2,1 -二基))雙(8,8 -二甲基-4 -((*S*) -2 -(甲基胺基)內硫硫醯胺基) -5 -側氧基八氫吡咯并[2,1 -*b*][1,3]噻氮呯-7 -甲醯胺)
	(4*S*,4'*S*,7*S*,7'*S*,9a*S*,9a'*S*) -*N*,*N*' -((1*S*,1'*S*) -哌嗪-1,4 -二基雙(2 -側氧基-1 -苯基乙烷-2,1 -二基))雙(8,8 -二甲基-4 -((*S*) -2 -(甲基胺基)內醯胺基) -5 -側氧基八氫吡咯并[2,1 -*b*][1,3]噻氮呯-7 -甲醯胺)
	(4*S*,4'*S*,7*S*,7'*S*,9a*S*,9a'*S*) -*N*,*N*' -((1*S*,1'*S*) -哌嗪-1,4 -二基雙(2 -側氧基-1 -苯基乙烷-2,1 -二基))雙(8,8 -二甲基-4 -((*S*) -2 -(甲基胺基)內硫硫醯胺基) -5 -側氧基八氫吡咯并[2,1 -*b*][1,3]噻氮呯-7 -甲醯胺)
	(2*S*) -*N* -[(4*S*,7*S*,9a*S*) -8,8 -二甲基-5 -側氧基-7 -{[(*S*) -苯基({[(1r*s*,4r*s*) -4 -[(2*S*) -2 -{[(4*S*,7*S*,9a*S*) -8,8 -二甲基-4 -[(2*S*) -2 -(甲基胺基)內醯胺基]-5 -側氧基-八氫吡咯并[2,1 -*b*][1,3]噻氮呯-7 -基]甲醯胺基}-2 -苯基乙醯胺基]環己基]胺基}甲基)胺甲醯基}-八氫吡咯并[2,1 -*b*][1,3]噻氮呯-4 -基]-2 -(甲基胺基)內醯胺

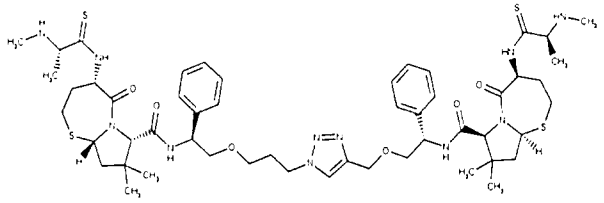
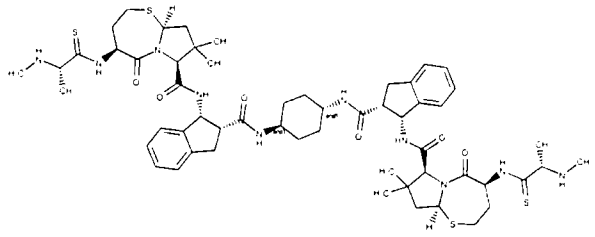
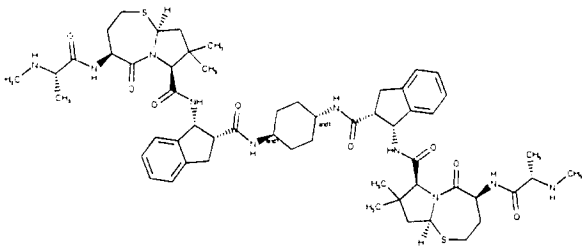
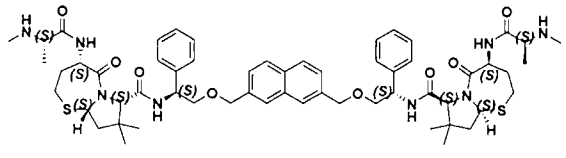
	(2S) 2-{[(4S,7S,9aS) 8,8-二甲基 4-[(2S) 2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-基]甲醯胺基}-2-苯基 N-[(1rs,4rs) 4-[(2S) 2-{[(4S,7S,9aS) 8,8-二甲基 4-[(2S) 2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙醯胺基]環己基]乙醯胺
	(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N'-((1S,1'S)-(1-氧-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
	(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)-1-氧-2,4-二炔-1-基)胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺
	(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N'-((1S,1'S)-(1-氧-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N'-((1S,1'S)-(1-氧-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧亞甲基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)

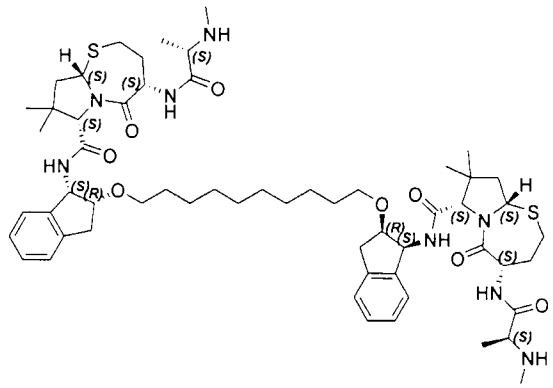
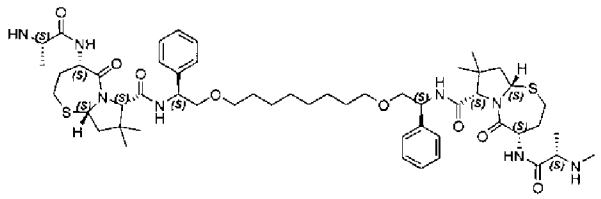
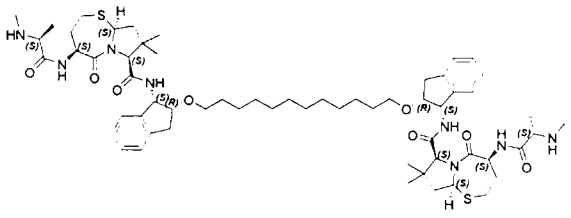
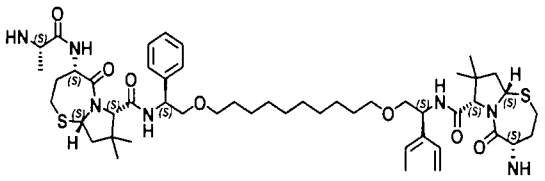
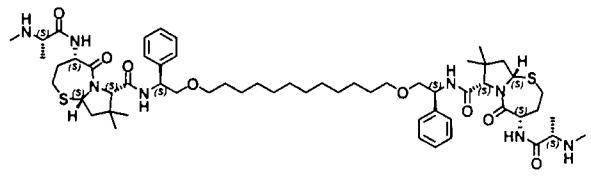
	(4S,7'S,9aS) N ((S) 2 ((6 ((S) 2 ((4S,7'S,9aS) 8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基) 內醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并 [2,1 b] [1,3] 噻氮呯 7 甲醯胺基) 2 苯基乙氧基) 己 2,4 二炔 1 基)氧基) 1 苯基乙基) 8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基) 內烷硫醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并 [2,1 b] [1,3] 噻氮呯 7 甲醯胺
	(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S) (己 2,4 二炔 1,6 二基雙(氧基)) 雙(1 苯基乙烷 2,1 二基)) 雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基) 內烷硫醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并 [2,1 b] [1,3] 噻氮呯 7 甲醯胺)
	(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S) (丁烷 1,4 二基雙(氧基)) 雙(1 苯基乙烷 2,1 二基)) 雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基) 內醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并 [2,1 b] [1,3] 噻氮呯 7 甲醯胺)
	(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S) (丁烷 1,4 二基雙(氧基)) 雙(1 苯基乙烷 2,1 二基)) 雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基) 內烷硫醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并 [2,1 b] [1,3] 噻氮呯 7 甲醯胺)
	(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S) ((氧基雙(乙烷 2,1 二基)) 雙(氧基)) 雙(1 苯基乙烷 2,1 二基)) 雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基) 內醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并 [2,1 b] [1,3] 噻氮呯 7 甲醯胺)
	(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S) ((氧基雙(乙烷 2,1 二基)) 雙(氧基)) 雙(1 苯基乙烷 2,1 二基)) 雙(8,8 二甲基 4 ((S) 2 (甲基胺基) 內烷硫醯胺基) 5 側氧基八氫吡咯并 [2,1 b] [1,3] 噻氮呯 7 甲醯胺)

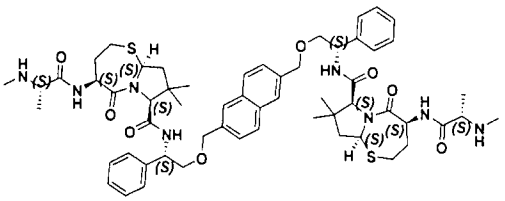
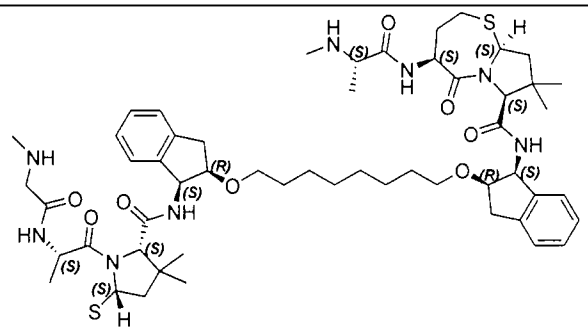
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-({[4-({[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]甲醯胺基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺

	(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-({[4-({[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]甲醯胺基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-{4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-羰基]哌嗪-1-羰基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-{4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-羰基]哌嗪-1-羰基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-N-[(1S,2R)-2-[(8-{[(1S,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]氧基}辛基)氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺

	(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-[(6-{[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]甲醯胺基}己-2,4-二炔-1-基)胺甲醯基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[2-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙氧基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基]-1-苯基乙基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-N-[(1S,2R)-2-[3-(3-{[(1S,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]氧基}丙氧基)丙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[2-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙氧基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基]-1-苯基乙基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺

	(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[3-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙氧基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基]-1-苯基乙基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((萘-2,7-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺

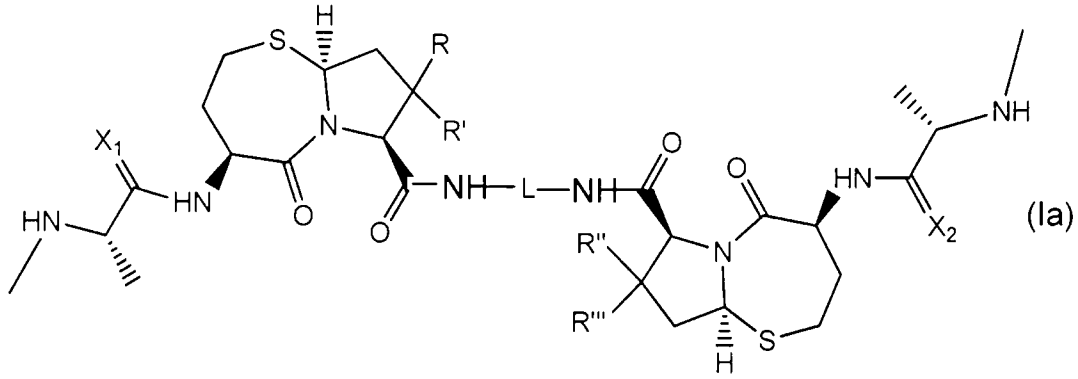
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)

	4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((萘-2,6-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)

。

【請求項8】

一種由式(Ia)表示之化合物，



(Ia)

或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

R、R'、R''及R'''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L為選自由以下組成之群之連接子：

(i) 

(ii) 

(iii) 

(iv) 

(v) 

(vi) 

(vii) 

(viii) 

(ix) 

(X) 

(XI) 

(XII) 

其中：

Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}、Ar_{15}、Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}、Ar_{19}、Ar_{21}、Ar_{22}、Ar_{23}、Ar_{24}、Ar_{25}及Ar_{26}各自獨立地選自(C6-C14)芳基；

Alk、Alk_2及Alk_3各自獨立地選自：



及 ；

R_1為C3-C6環烷基或C1-C6雜環；

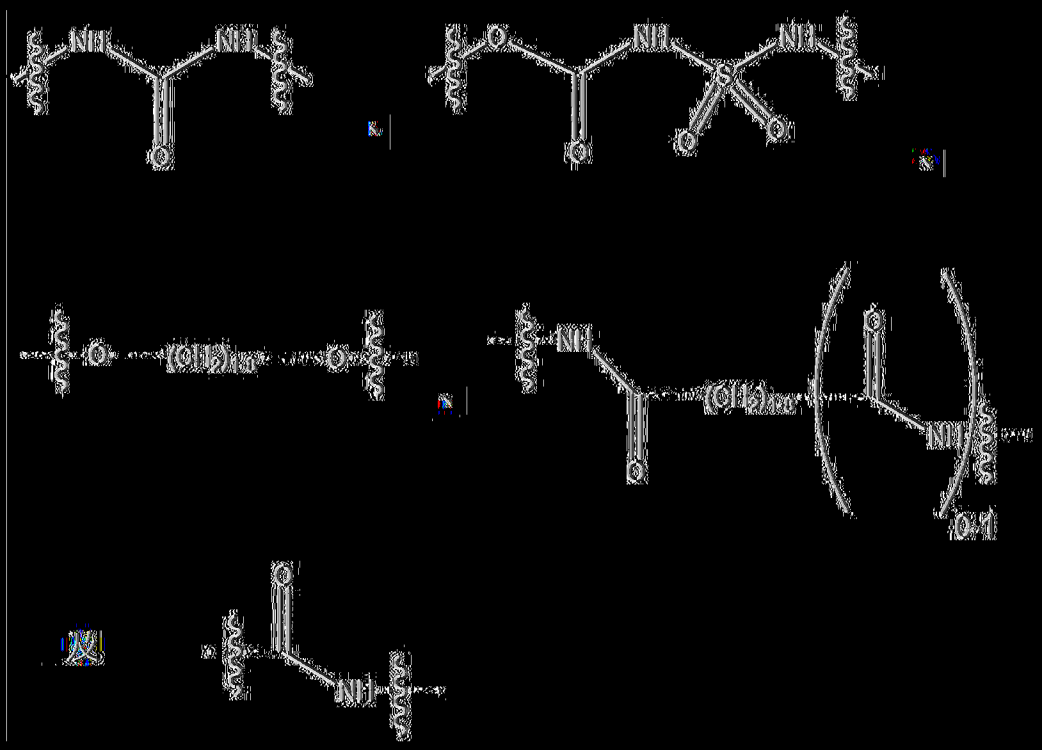
R_2選自由以下組成之群：$(CH_2)_a$、$(CH_2)_b$-O-$(CH_2)_c$、$(CH_2)_d$-(C6-C14)芳基-$(CH_2)_e$及$(CH_2)_f$-(C1-C6)雜芳基-$(CH_2)_g$；

R_3選自由以下組成之群：$(CH_2)_h$；$(CH_2)_i$-O-$(CH_2)_j$、$(CH_2)_k$-(C6-C14)芳基-$(CH_2)_l$及$(CH_2)_m$-(C1-C6)雜芳基-$(CH_2)_{m'}$；

R_4為C3-C6環烷基、(C6-C14)芳基或$(CH_2)_n$-(C6-C14)芳基-$(CH_2)_{n'}$、$(CH_2)_{n''}$-Alk-$(CH_2)_{n'''}$，其中n'、n''、n'''及n''''獨立地選自1至8

R_5為C3-C6環烷基；

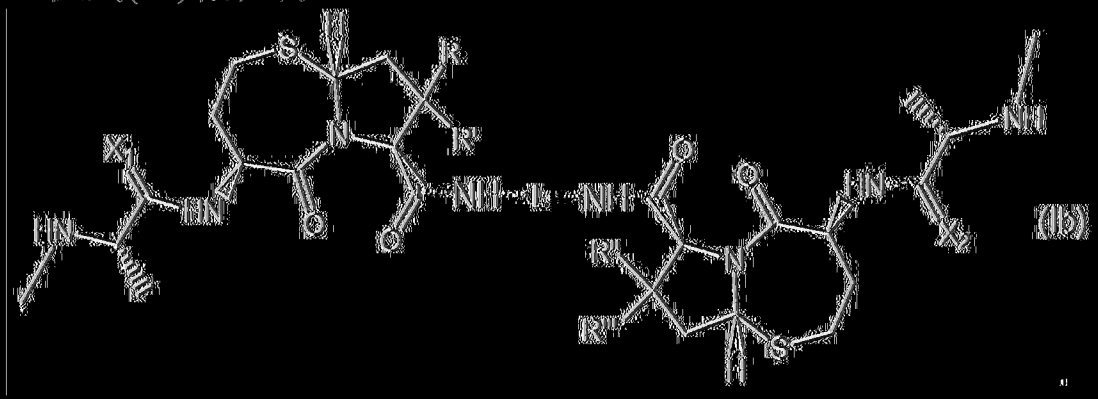
R_6選自由以下組成之群：$(CH_2)_z$、



a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、k、l、m、m'、m''、n、p、q、r、s、t、u、v、x、y及z各自獨立地選自1至12。

[請求項9]

一種式(Ib)化合物，

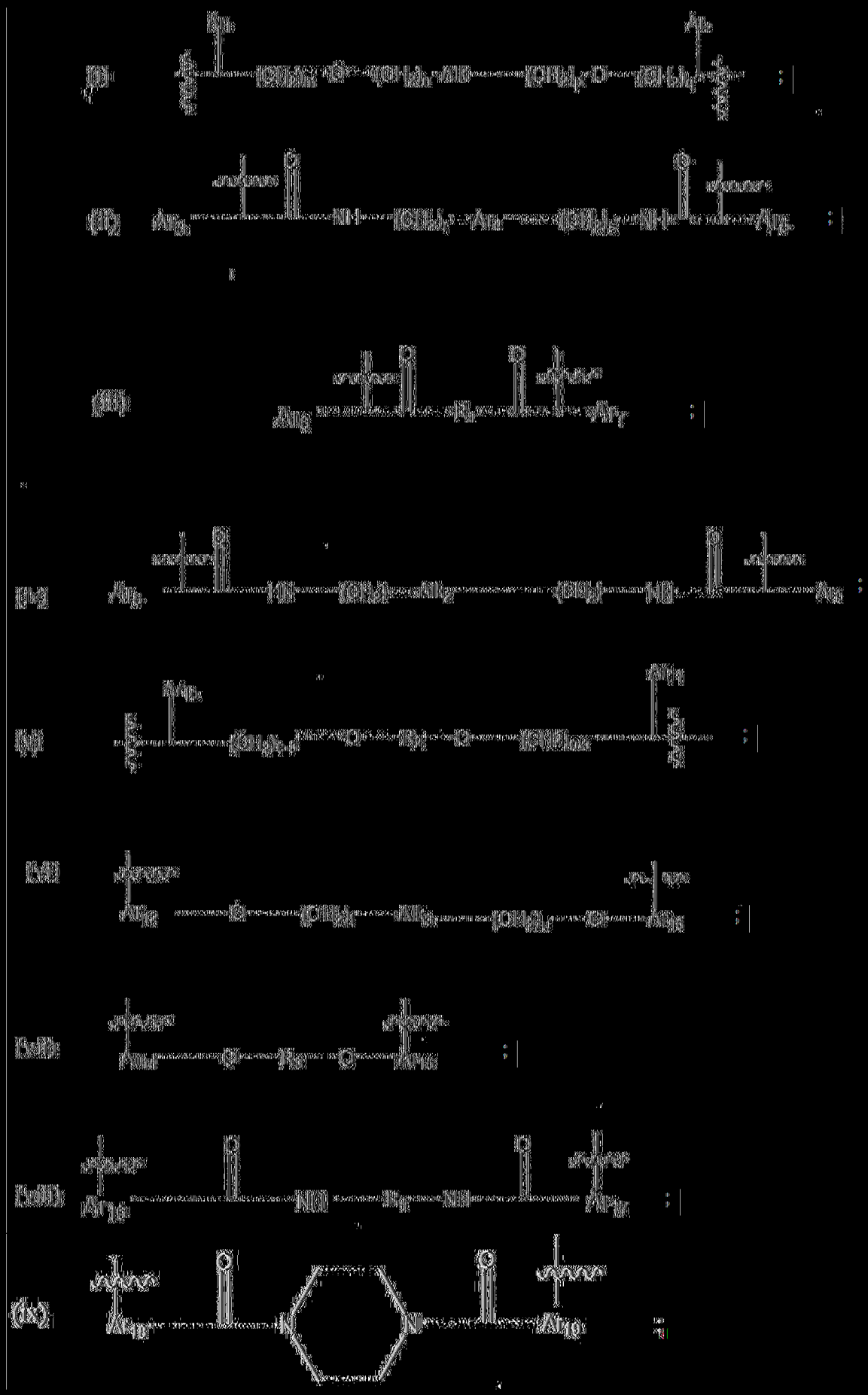


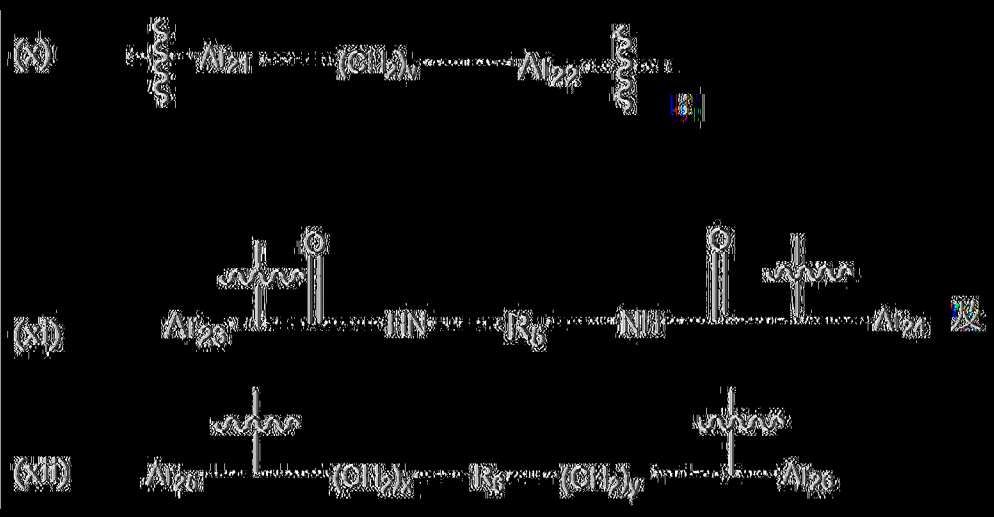
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

R、R'、R''及R'''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L為選自由以下組成之群之連接子：





其中：

Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}、Ar_{15}、Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}、Ar_{19}、Ar_{21}、Ar_{22}、Ar_{23}、Ar_{24}、Ar_{25}及Ar_{26}各自獨立地選自(C6-C14)芳基；

Alk、Alk_2及Alk_3各自獨立地選自：



；

R_1為C3-C6環烷基或C1-C6雜環；

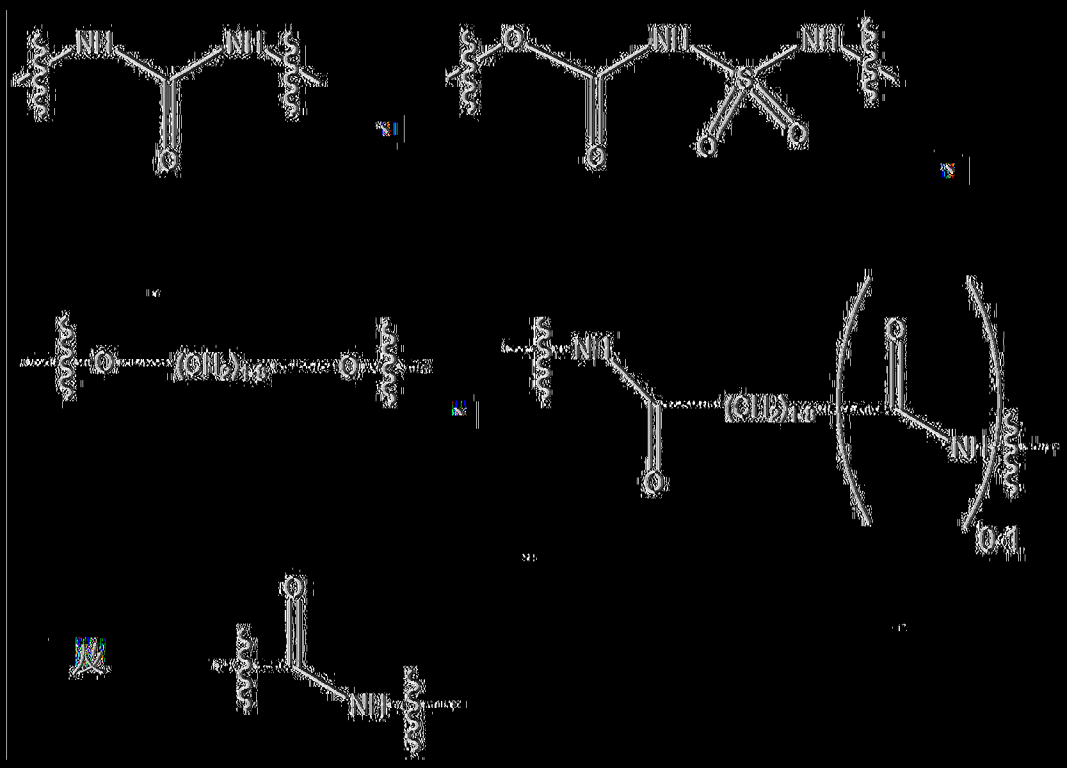
R_2選自由以下組成之群：$(CH_2)_a$、$(CH_2)_b$-O-$(CH_2)_c$、$(CH_2)_d$-(C6-C14)芳基-$(CH_2)_e$及$(CH_2)_f$-(C1-C6)雜芳基-$(CH_2)_g$；

R_3選自由以下組成之群：$(CH_2)_h$；$(CH_2)_i$-O-$(CH_2)_j$、$(CH_2)_k$-(C6-C14)芳基-$(CH_2)_l$及$(CH_2)_m$-(C1-C6)雜芳基-$(CH_2)_{m'}$；

R_4為C3-C6環烷基、(C6-C14)芳基或$(CH_2)_n$-(C6-C14)芳基-$(CH_2)_{n'}$、$(CH_2)_{n''}$-Alk-$(CH_2)_{n'''}$，其中'n'、n''、n'''及n''''獨立地選自1至8

R_5為C3-C6環烷基；

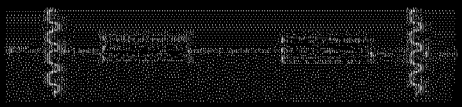
R_6選自由以下組成之群：$(CH_2)_z$、



a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、k、l、m、m'、m''、n、p、q、r、s、t、u、v、x、y及z各自獨立地選自1至12。

[請求項10]

如請求項1及8至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中$A1_k$、$A1_{k2}$及$A1_{k3}$各為：



。

[請求項11]

如請求項1及8至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中X_1及X_2各自為O。

[請求項12]

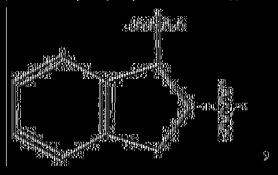
如請求項1及8至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中在該連接子(L)中，Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{20}、Ar_{21}、Ar_{22}、Ar_{23}及Ar_{24}各為C_6芳基。

[請求項13]

如請求項1及8至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中m、n、p及q各為1且式(v)中之各$(CH_2)_{0-3}$基團由(CH_2)表示。

〔請求項14〕

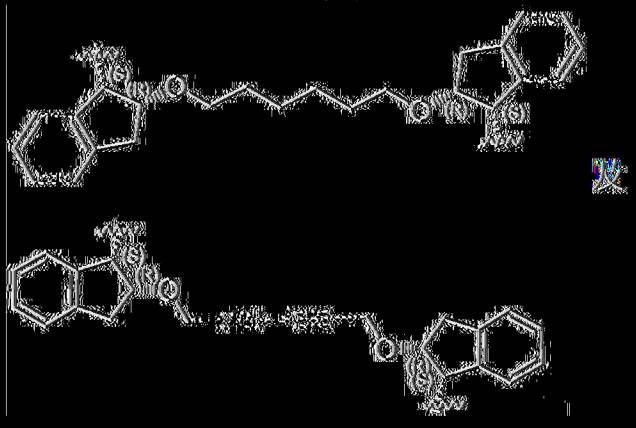
如請求項1及8至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中Ar_{12}及Ar_{14}各為



，且Ar_{13}及Ar_{15}各為，其中波浪線表示連接點。

〔請求項15〕

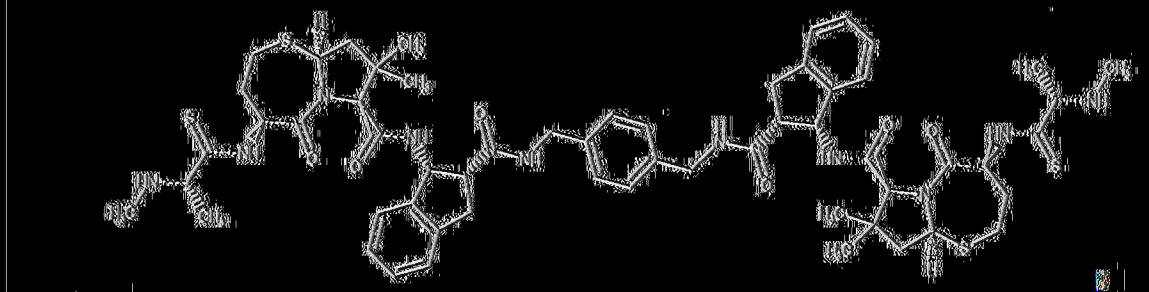
如請求項1及8至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該連接子(L)係選自由以下組成之群：

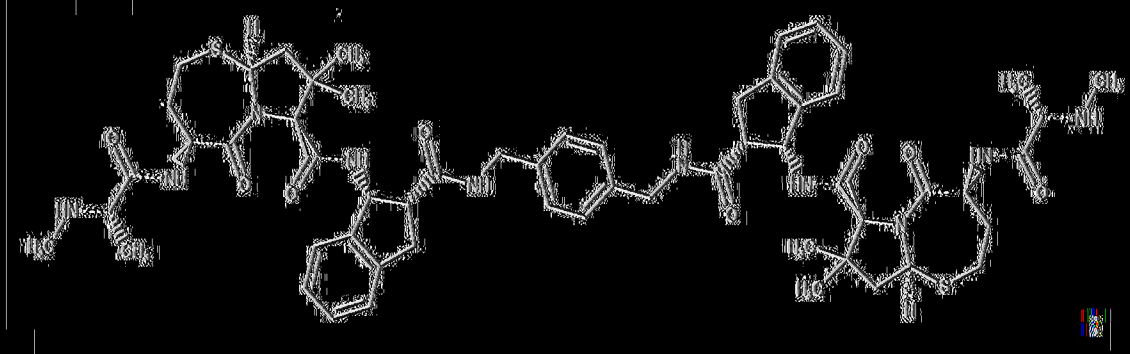


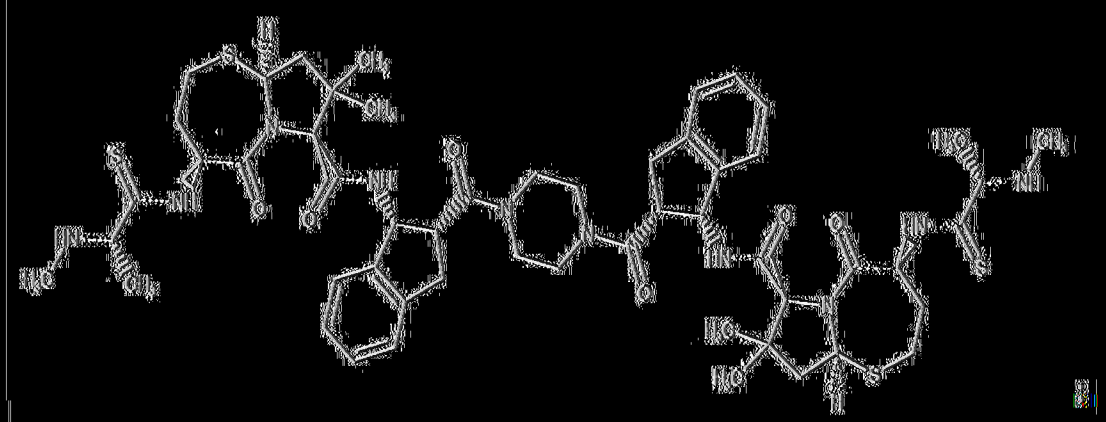
。

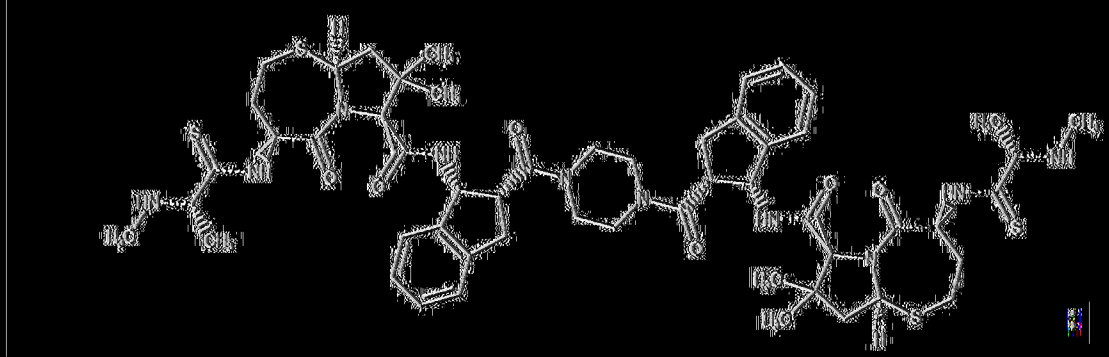
〔請求項16〕

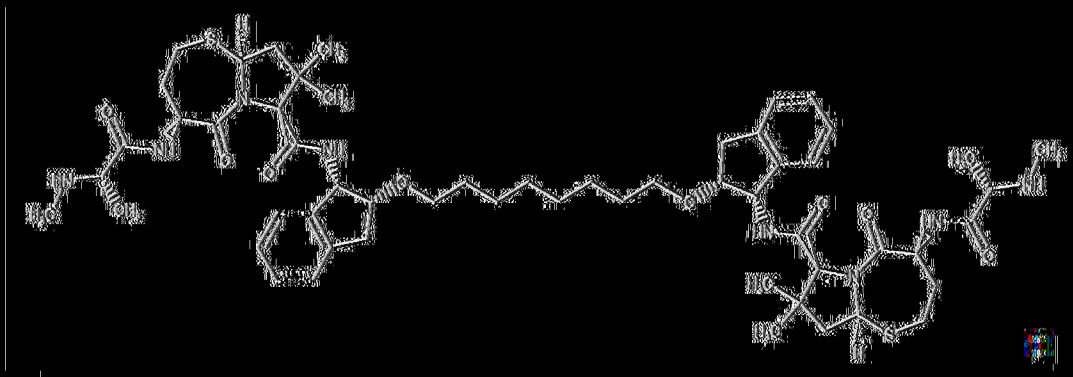
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：

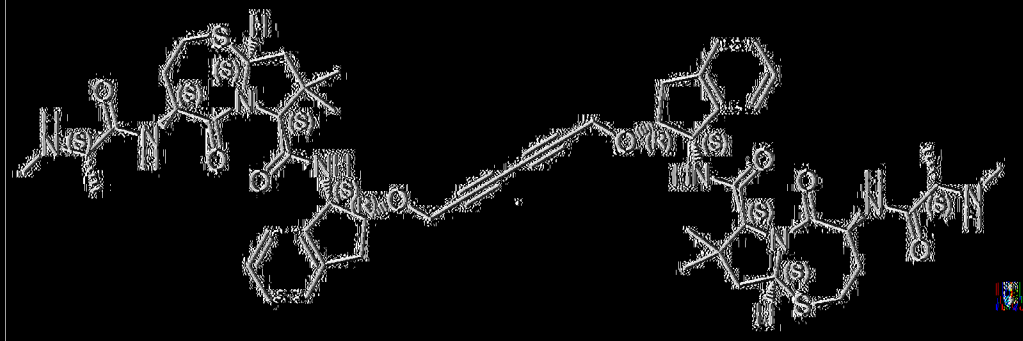


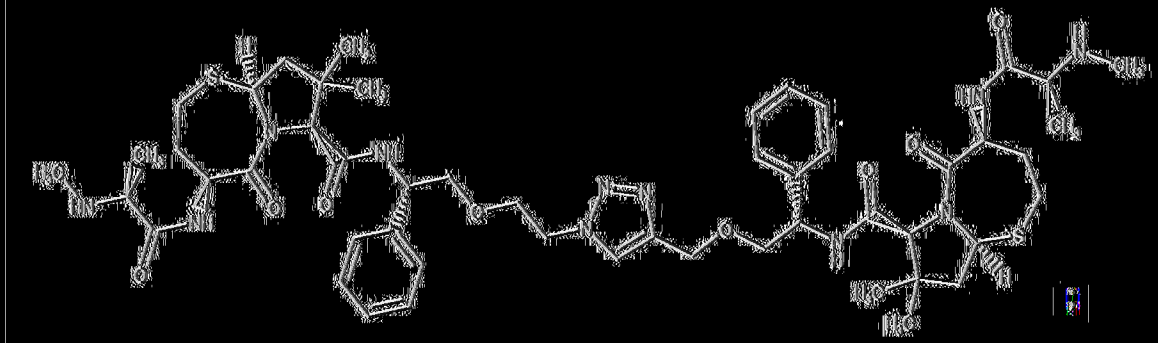


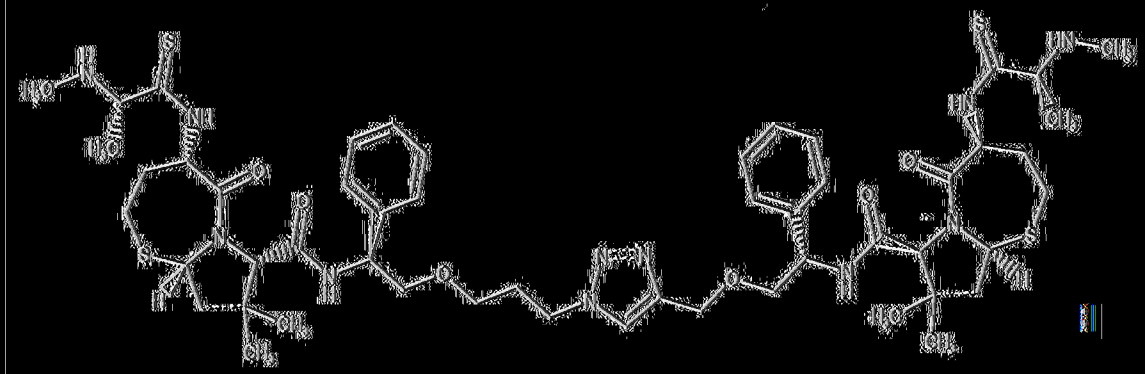


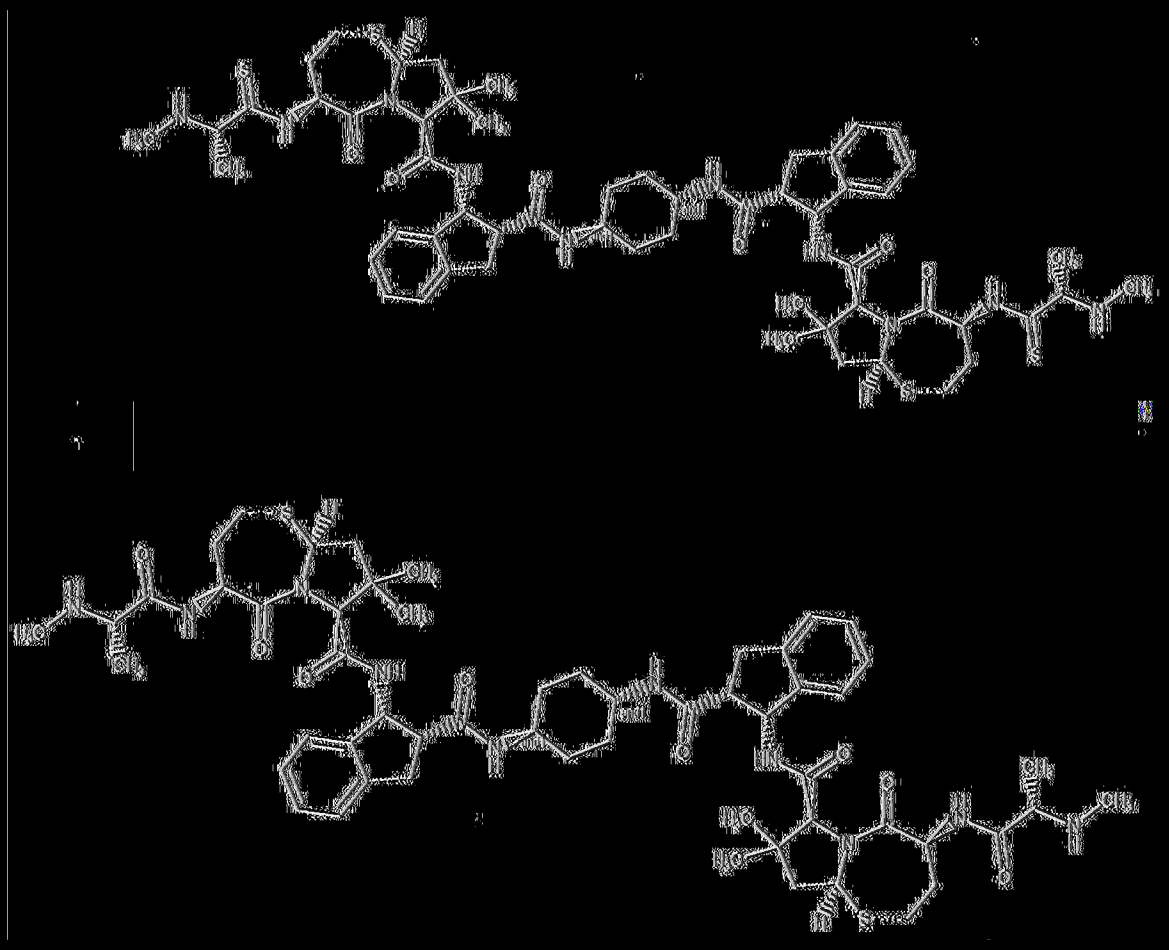






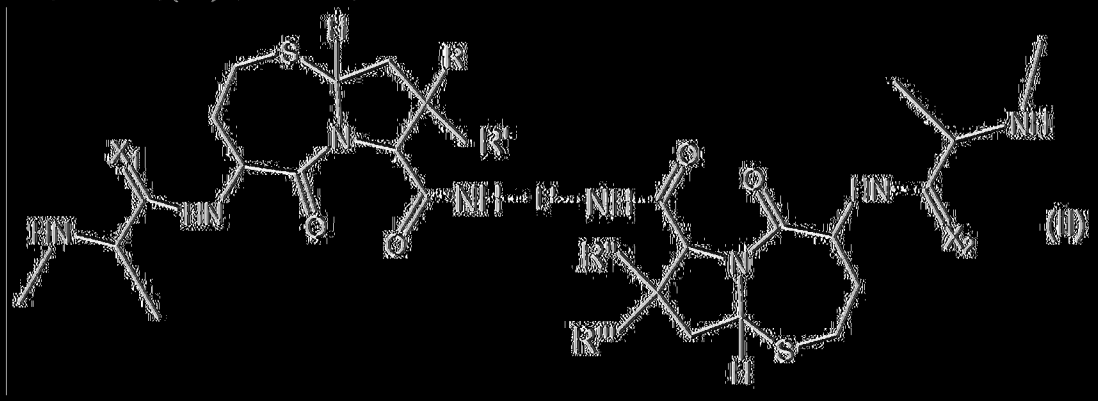






[請求項17]

一種由式(II)表示之化合物，

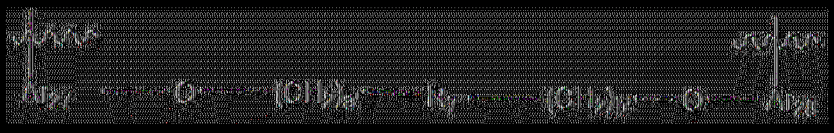


或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中

R、R'、R''及R'''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L'為下式之連接子：



；

其中：

Ar_{27}及Ar_{28}各自獨立地選自C_6-C_{14}芳基，

R_7選自由以下組成之群：

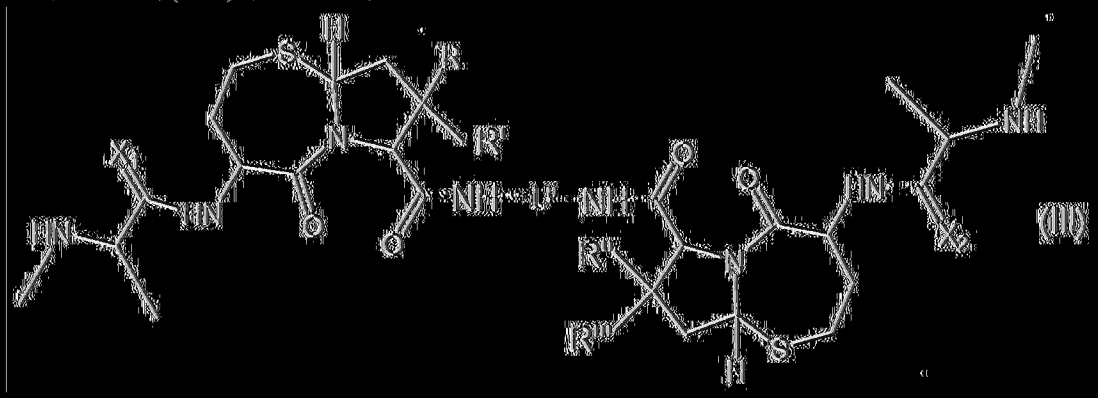


、C_6芳基及$-(CH_2)_{4-15}-$；及

a'及b'獨立地選自0至6。

[請求項18]

一種由式(III)表示之化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中

R、R'、R''及R'''係獨立地選自H及CH_3；

X_1及X_2獨立地選自由O及S組成之群；及

L''為下式之連接子：



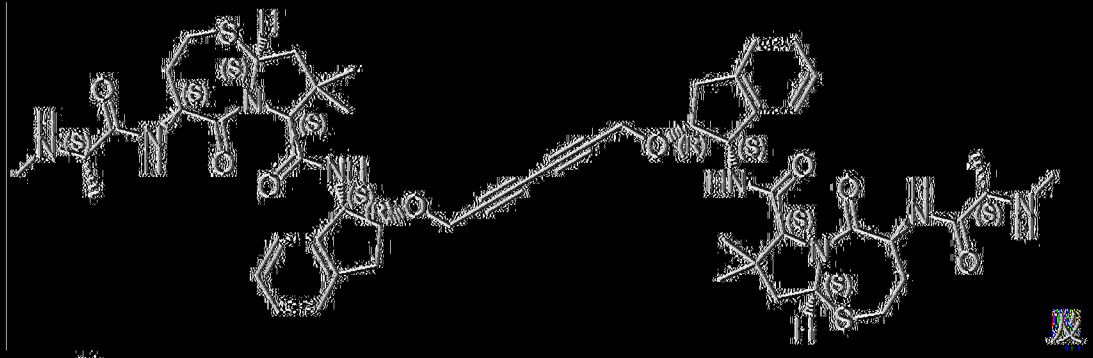
其中Ar_{29}及Ar_{30}獨立地選自C_6-C_{10}芳基；R_8選自由以下組成之群：



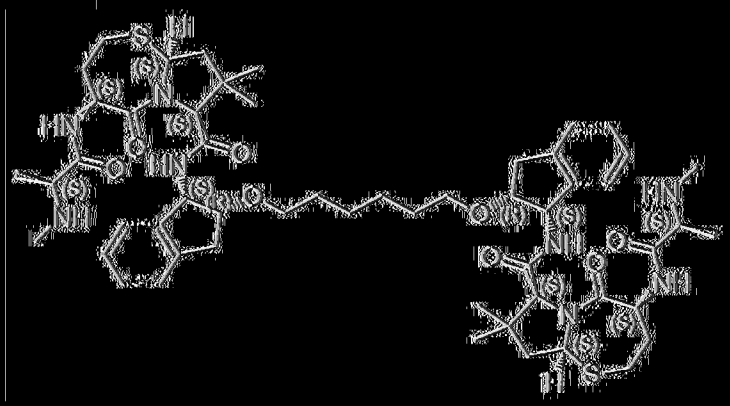
、$-(CH_2)_{6-15}-$、及$-(CH_2)_{d'}-(C_6-C_{10})$芳基$-(CH_2)_{c'}-$；其中d'及c'獨立地選自1至6且在1至6範圍內。

【請求項19】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：



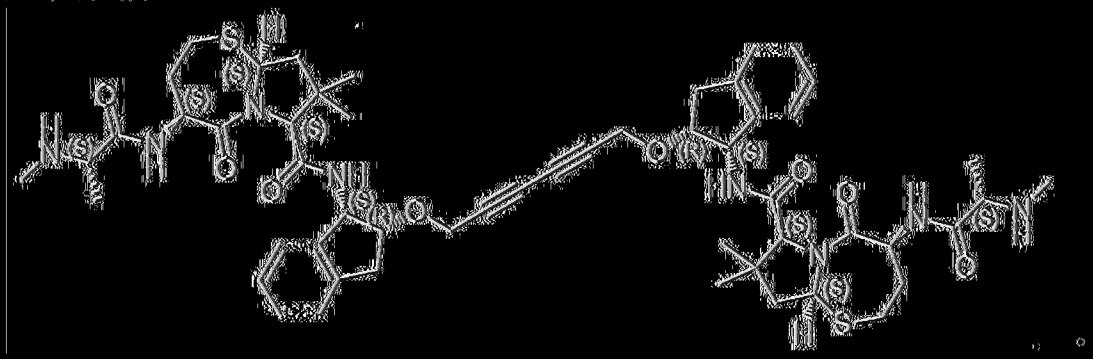
及



。

【請求項20】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該化合物具有以下結構：



。

【請求項21】

如請求項20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該化合物以鹽酸鹽存在。

【請求項22】

如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該鹽酸鹽為二鹽酸鹽。

【請求項23】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項24】

如請求項23之組合物，其中該化合物以非晶形式存在。

【請求項25】

如請求項23之組合物，其中該組合物呈錠劑形式。

【請求項26】

如請求項23之組合物，其中該化合物以噴霧乾燥分散物存在。

【請求項27】

一種如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體或如請求項23至26中任一項之醫藥組合物的用途，其用於製造治療HIV感染之藥劑。

【請求項28】

一種如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體或如請求項23至26中任一項之醫藥組合物的用途，其用於製造治療有需要哺乳動物的癌症及癌前症候群之藥劑。

【請求項29】

如請求項31之用途，其中該哺乳動物為人類。

【請求項30】

一種組合用於製造治療有需要哺乳動物之癌症之藥劑的用途，其中該組合包含治療有效量之

a)如請求項1至22中任一項之化合物；及

b)至少一種抗贅生劑。

【請求項31】

如請求項30之用途，其中該至少一種抗贅生劑係選自由以下組成之群：抗微管劑、鉑配位錯合物、烷基化劑、抗生素劑、拓樸異構酶II抑制劑、抗代謝物、拓樸異構酶I抑制劑、激素及激素類似物、信號轉導路徑抑制劑；非受體酪胺酸激酶血管生成抑制劑；免疫治療劑；促凋亡劑；細胞週期信號傳導抑制劑；蛋白酶體抑制劑；及癌症代謝抑制劑。

【請求項32】

如請求項28至31中任一項之用途，其中該癌症係選自：腦癌(神經膠質瘤)、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、多形性神經膠母細胞瘤、潘納揚-佐納納症候群(Bannayan-Zonana syndrome)、考登病(Cowden disease)、萊爾米特-杜克洛病(Lhermitte-Duclos disease)、乳癌、炎性乳癌、威爾姆斯瘤(Wilm's tumor)、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、橫紋肌肉瘤、室管膜瘤、神經管母細胞瘤、結腸癌、頭頸癌、腎癌、肺癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰臟癌、腺癌、管腺癌、腺鱗癌、腺泡細胞癌、升糖素瘤、胰島素瘤、轉移性黑素瘤、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨細胞瘤、甲狀腺癌、淋巴母細胞性T細胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、毛細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性嗜中性白血病、急性淋巴母細胞性T細胞白血病、漿細胞瘤、免疫母細胞性大細胞白血病、套細胞白血病、多發性骨髓瘤、巨核母細胞性白血

病、多發性骨髓瘤、急性巨核細胞性白血病、前髓細胞性白血病、紅白血病、惡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(hodgkins lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴母細胞性T細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、神經母細胞瘤、膀胱癌、尿道上皮癌(urothelial cancer)、肺癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、間皮瘤、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽癌、頰癌、口腔癌、GIST (胃腸基質腫瘤)及睪丸癌。

【請求項33】

如請求項32之用途，其中該哺乳動物為人類。

【請求項34】

如請求項28或29之用途，其中該癌前症候群係選自：子宮頸上皮內瘤、意義不明之單株γ球蛋白血症(MGUS)、骨髓發育不良症候群、再生不全性貧血、子宮頸病變、皮膚痣(黑素瘤前)(pre-melanoma)、前列腺上皮內(管內)瘤(PIN)、原位管癌(DCIS)、結腸息肉及重度肝炎或肝硬化。

【請求項35】

一種組合，其包含：

i)如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體；及

ii)一或多種另外抗HIV活性劑。

【請求項36】

如請求項36之組合，其中該一或多種另外藥劑係選自由以下組成之群：核苷酸逆轉錄酶抑制劑、非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、進入抑制劑、附著及融合抑制劑、整合酶抑制劑、成熟抑制劑、CXCR4

及/或CCR5抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、組蛋白巴豆醯基轉移酶抑制劑、蛋白激酶C促效劑、蛋白酶體抑制劑、TLR7促效劑、布羅莫域(bromodomain)抑制劑，及用於清除療法之抗體。

【請求項37】

如請求項35之組合，其中該一或多種另外抗HIV活性劑選自由以下組成之群：齊多夫定(zidovudine)、地達諾新(didanosine)、拉米夫定(lamivudine)、紮西他濱(zalcitabine)、阿巴卡韋(abacavir)、司他夫定(stavudine)、阿丹弗(adefovir)、阿丹弗酯(adefovir dipivoxil)、福齊夫定(fozivudine)、托多西爾(todoxil)、安卓西他賓(emtricitabine)、阿洛夫定(alovudine)、安多索韋(amdoxovir)、艾夫他濱(elvucitabine)、奈韋拉平(nevirapine)、地拉韋定(delavirdine)、依法韋侖(efavirenz)、洛韋胺(loviride)、怡妙康(immunocal)、奧替普拉(oltipraz)、卡普韋林(capravirine)、樂斯韋林(lersivirine)、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、依曲韋林(etravirine)、沙奎那韋(saquinavir)、利托那韋(ritonavir)、茚地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、安普那韋(amprenavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、貝卡那韋(brecanavir)、達魯那韋(darunavir)、阿紮那韋(atazanavir)、替拉那韋(tipranavir)、帕利那韋(palinavir)、拉西那韋(lasinavir)、恩夫韋地(enfuvirtide)、T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068及BMS-626529、5-Helix、雷特格韋(raltegravir)、埃替格韋(elvitegravir)、都魯格韋(dolutegravir)、卡伯格韋(cabotegravir)、比替格韋(bictegravir)、維克維若(vicriviroc) (Sch-C)、Sch-D、TAK779、馬拉維若(maraviroc)、TAK449、地達諾新(didanosine)、田諾弗

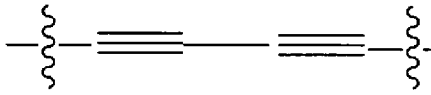
(tenofovir)、洛匹那韋(lopinavir)、達魯那韋(darunavir)、伏立諾他(vorinostat)、帕比諾他(panobinostat)、羅密地平(romidepin)、丙戊酸(valpronic acid)、莫塞諾他(mocetinostat)、巴豆酸鈉(sodium corotonate)、苔蘚蟲素(bryostatin)、巨大戟醇B (ingenol B)、二硫龍(disulforam)、GS-9620、JQ1、iBET151、硼替佐米(bortezomib)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate)、鹽孢菌素A(salinosporamide A)、卡非佐米(carfilzomib)及中和抗體。

【請求項38】

一種如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體或如請求項23至26中任一項之醫藥組合物的用途，其用於製造在個體中清除(depleting)潛在HIV感染細胞之藥劑。

【請求項39】

如請求項38之用途，其中Alk、Alk_2及Alk_3各為



。

【請求項40】

如請求項38之用途，其中Ar_1、Ar_2、Ar_3、Ar_4、Ar_5、Ar_6、Ar_7、Ar_8、Ar_9、Ar_{10}、Ar_{11}、Ar_{20}、Ar_{21}、Ar_{22}、Ar_{23}、Ar_{24}、Ar_{25}及Ar_{26}各為C_6芳基。

【請求項41】

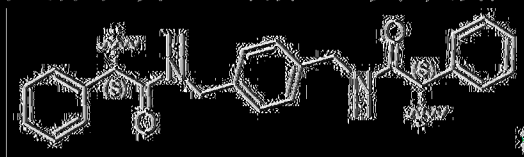
如請求項38之用途，其中Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}及Ar_{15}、Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}及Ar_{19}各為C_9芳基。

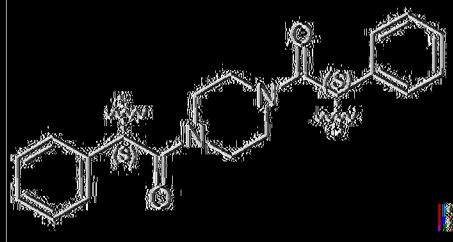
【請求項42】

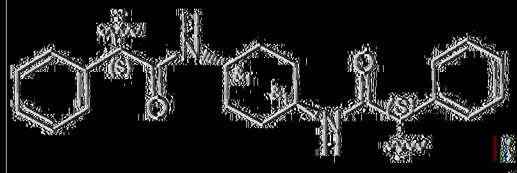
如請求項38之用途，其中Ar_{16}、Ar_{17}、Ar_{18}及Ar_{19}各為C_{10}芳基。

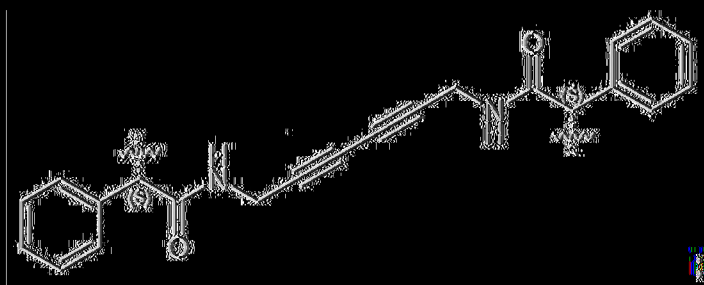
[請求項43]

如請求項38之用途，其中該連接子(L)係選自由以下組成之群：

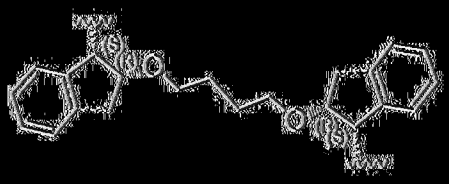






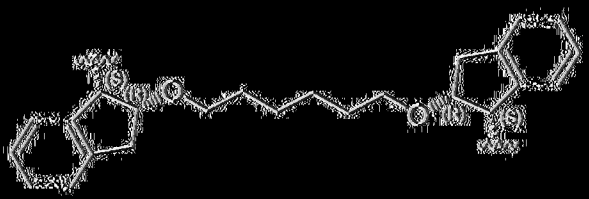


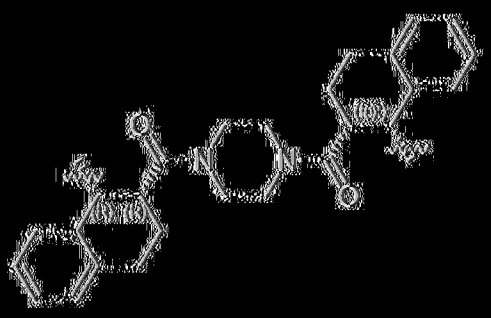


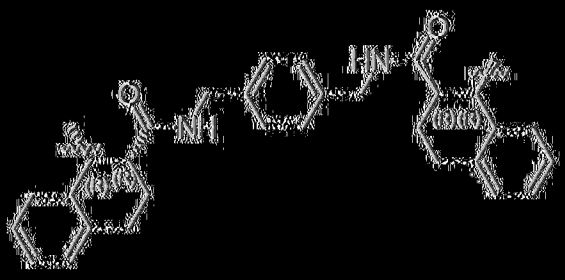


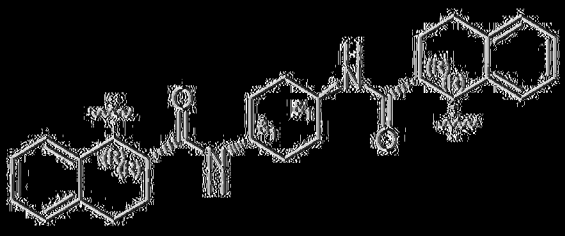




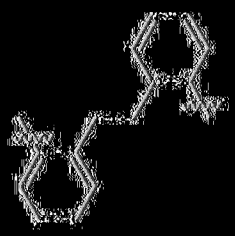


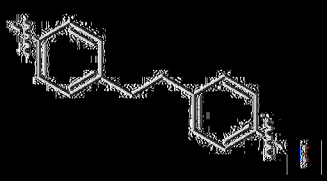






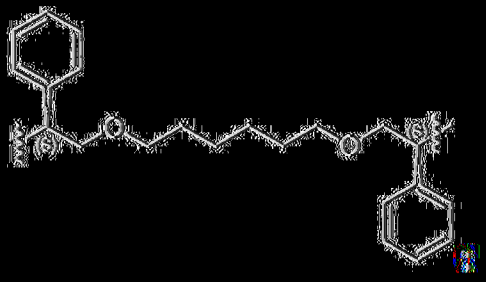


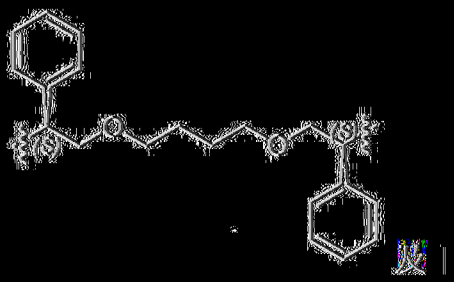


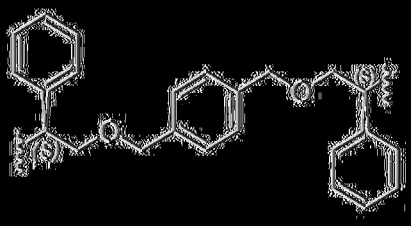






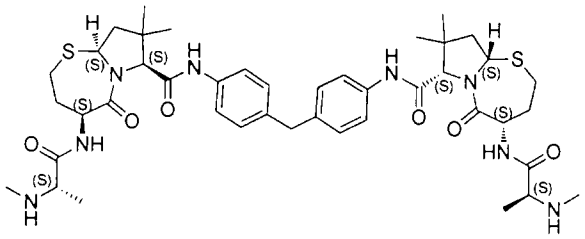




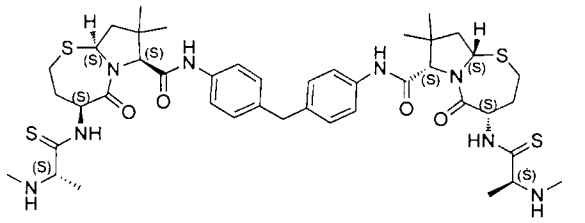


[請求項44]

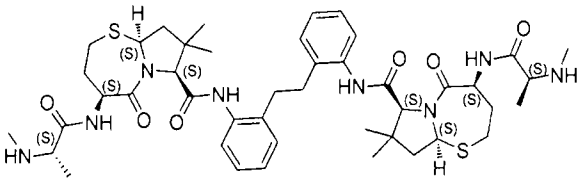
如請求項38之用途，其中該化合物係選自由以下組成之群：



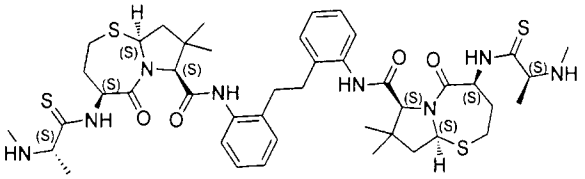
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



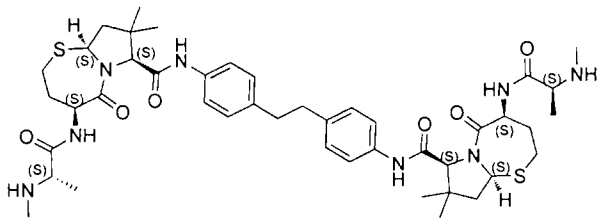
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



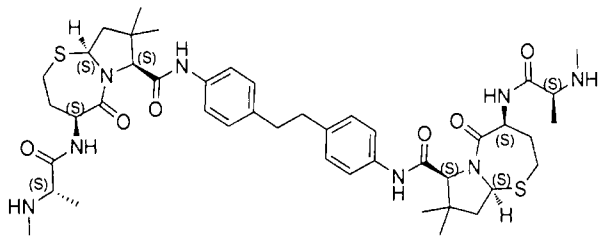
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙　烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



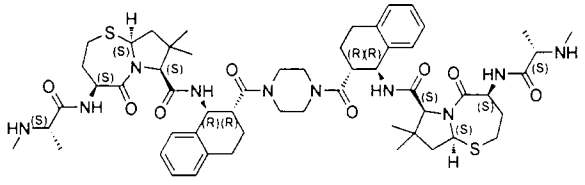
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙　烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



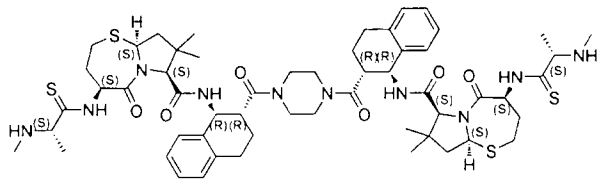
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙　烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



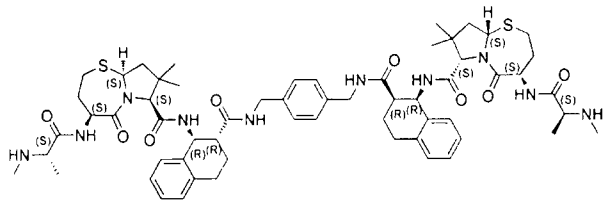
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙　烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



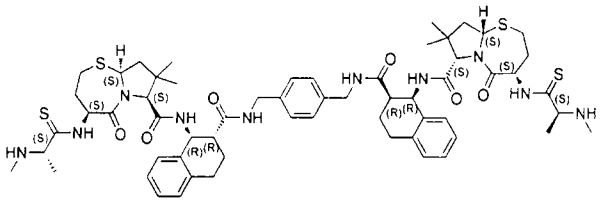
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二羰基)雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



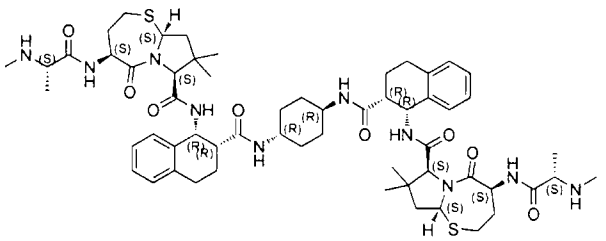
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(哌 嗪-1,4-二 羰 基)雙(1,2,3,4-四 氫 萘-2,1-二 基))雙(8,8-二 甲 基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



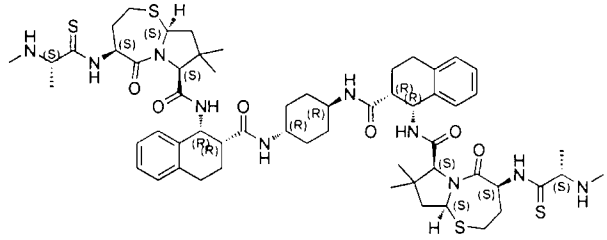
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸 苯 基 雙(亞 甲 基))雙(氮 烯))雙(羰 基))雙(1,2,3,4-四 氫 萘-2,1-二 基))雙(8,8-二 甲 基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



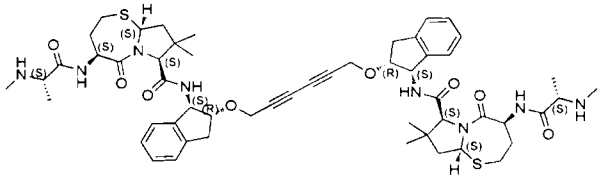
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸 苯 基 雙(亞 甲 基))雙(氮 烯))雙(羰 基))雙(1,2,3,4-四 氫 萘-2,1-二 基))雙(8,8-二 甲 基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



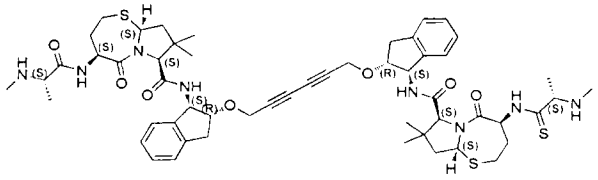
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1R,4R)-環 己 烷-1,4-二基雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫 萘-2,1-二 基))雙(8,8-二 甲 基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



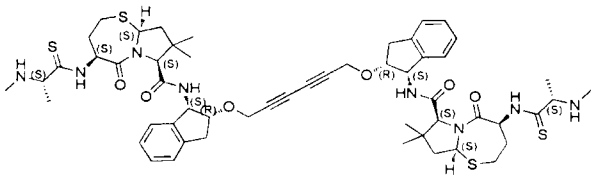
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1R,4R)-環 己 烷-1,4-二基雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫 萘-2,1-二 基))雙(8,8-二 甲 基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



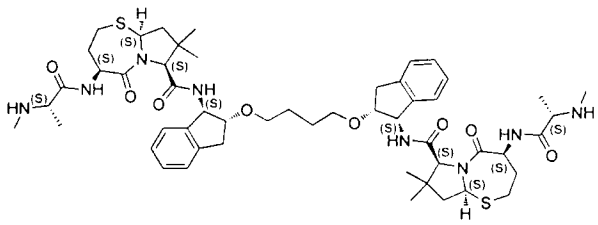
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二 炔-1,6-二 基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



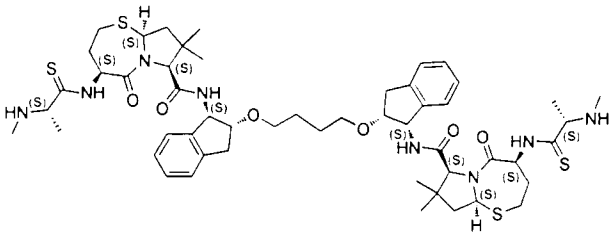
(4S,7S,9aS)-N-((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺



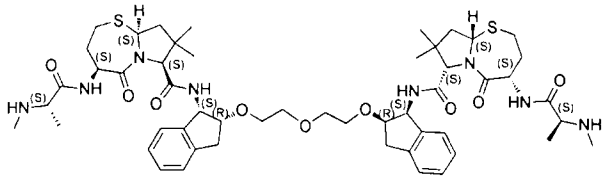
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)



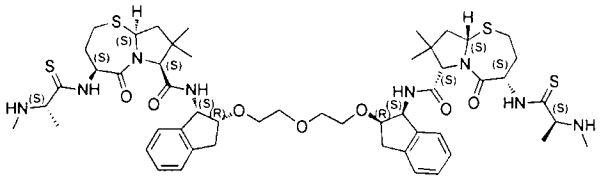
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)



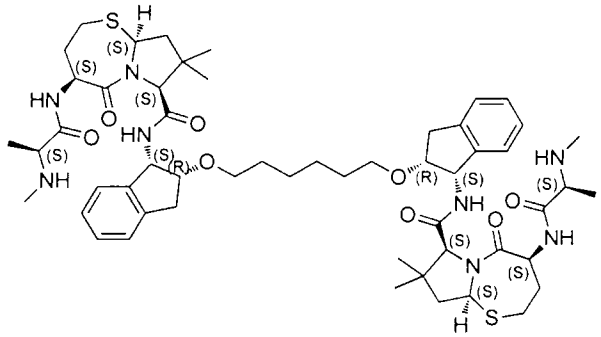
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)



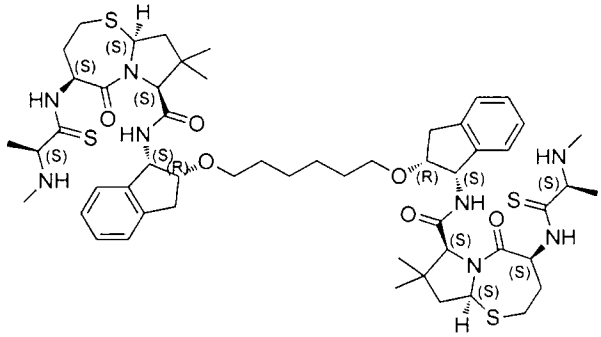
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)



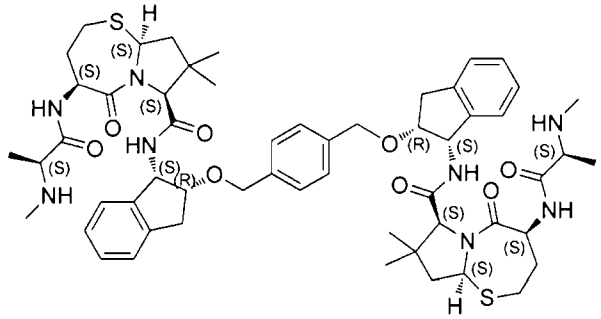
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



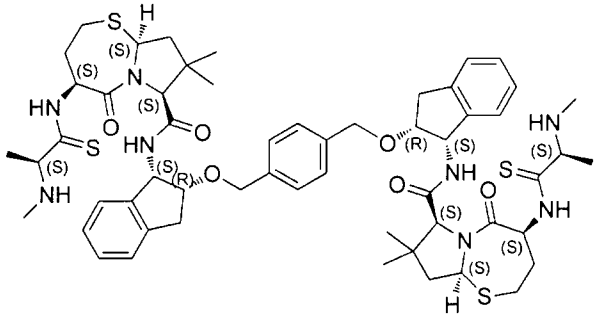
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二　氫-1H-茚-2,1-二　基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



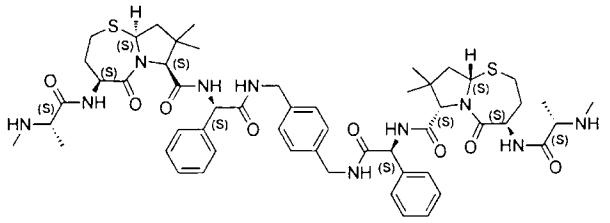
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二　氫-1H-茚-2,1-二　基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



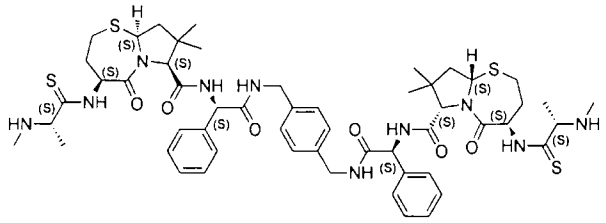
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



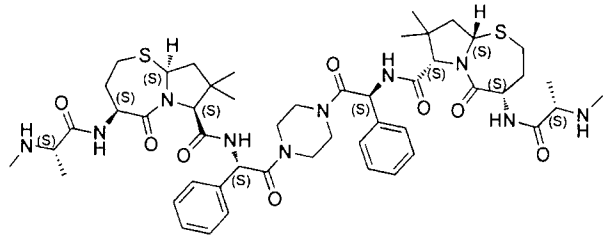
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



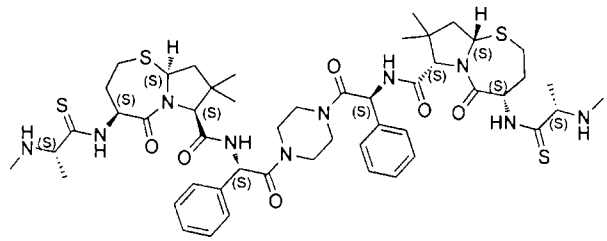
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



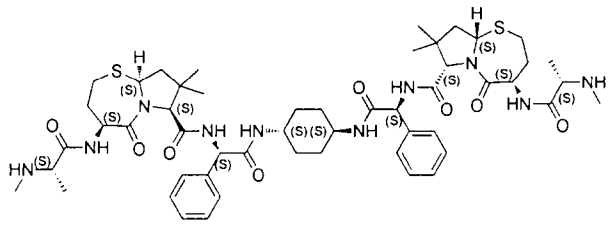
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



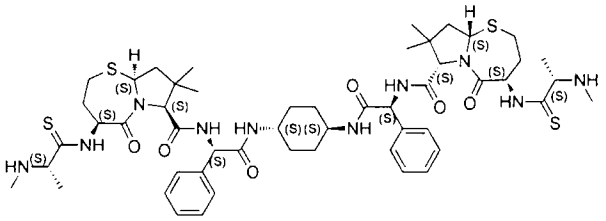
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



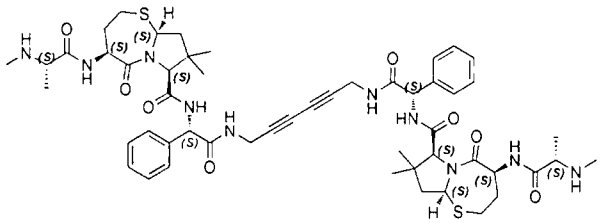
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



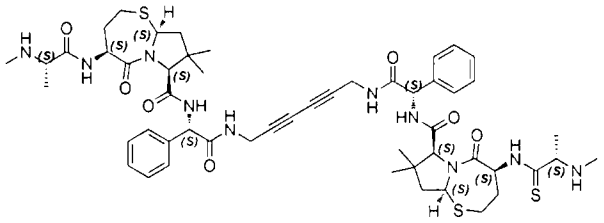
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1S,4S)-環己烷-1,4-二基雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



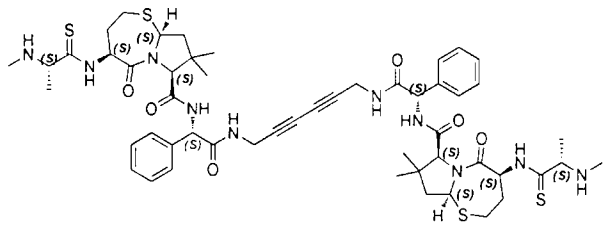
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1S,4S)-環己烷-1,4-二基雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



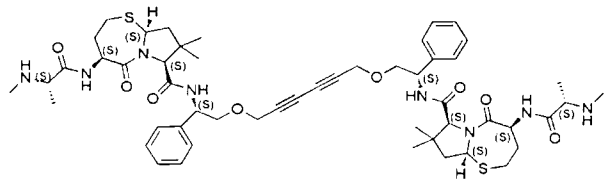
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



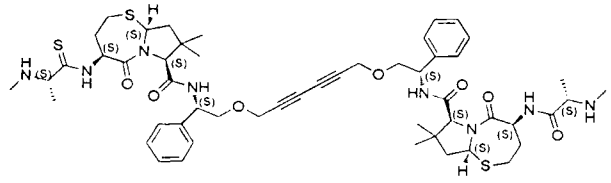
(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)己-2,4-二炔-1-基)胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



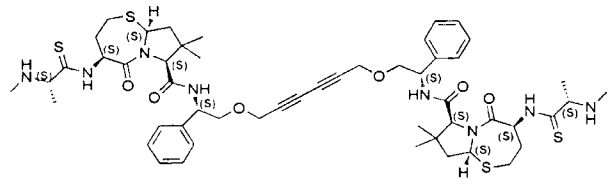
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



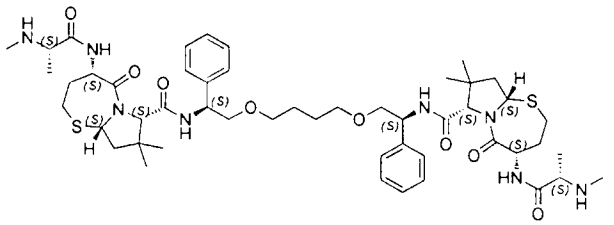
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



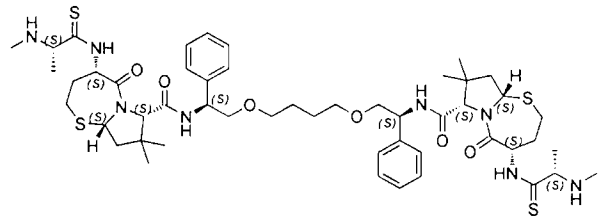
(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2-苯基乙氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺



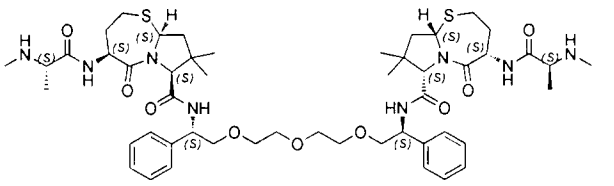
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己-2,4-二 炔-1,6-二 基 雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



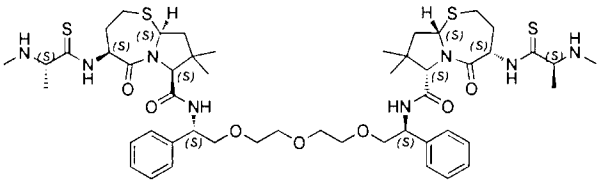
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



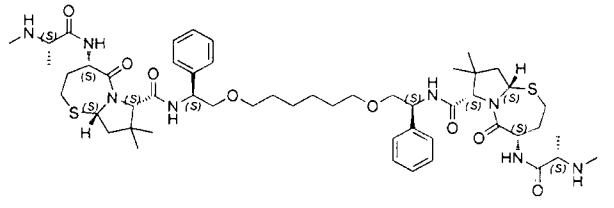
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



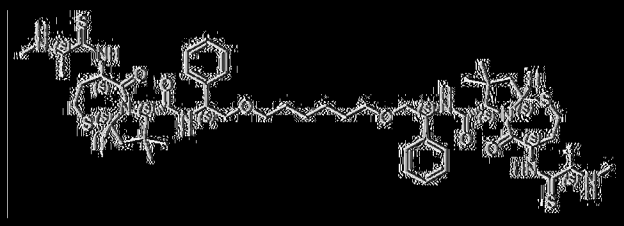
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((氧 基 雙(乙 烷-2,1-二 基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((氧 基 雙(乙 烷-2,1-二 基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



(S,4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(1,6-己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)



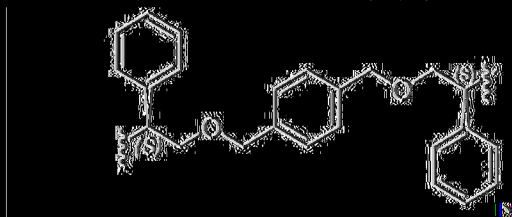
(S,4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)



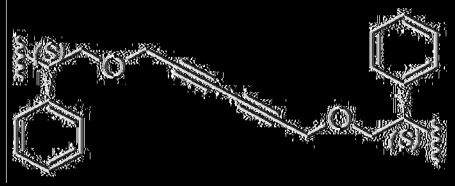
(S,4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)。

[請求項45]

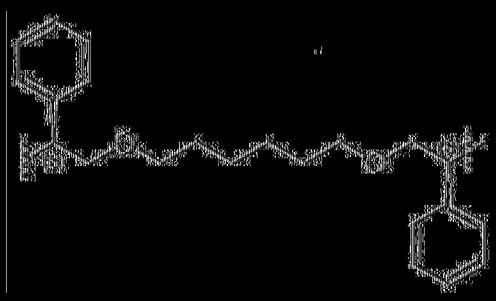
如請求項38之用途，其中該連接子(L)係選自由以下組成之群：



、



及

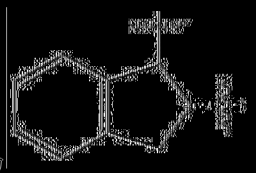
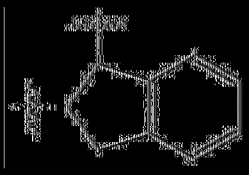


。

[請求項46]

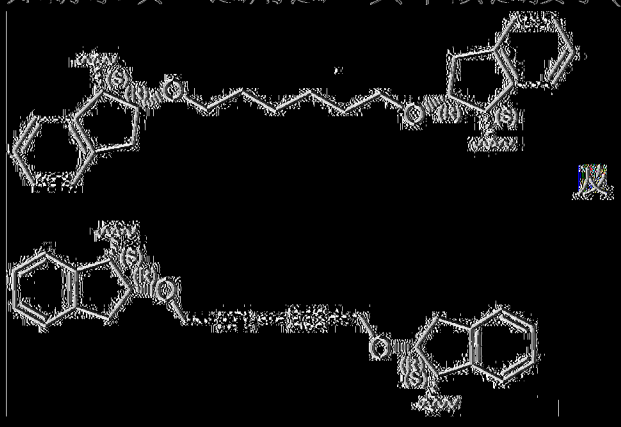
如請求項38之用途，其中該連接子(L)選自由(vi)及(vii)組成之群，且Ar_{12}、Ar_{13}、Ar_{14}及Ar_{15}各為C_9芳基。

[請求項47]

如請求項38之用途，其中Ar_{12}及Ar_{14}各為，且Ar_{13}及Ar_{15}各為，其中波浪線表示連接點。

[請求項48]

如請求項38之用途，其中該連接子(L)係選自由以下組成之群：

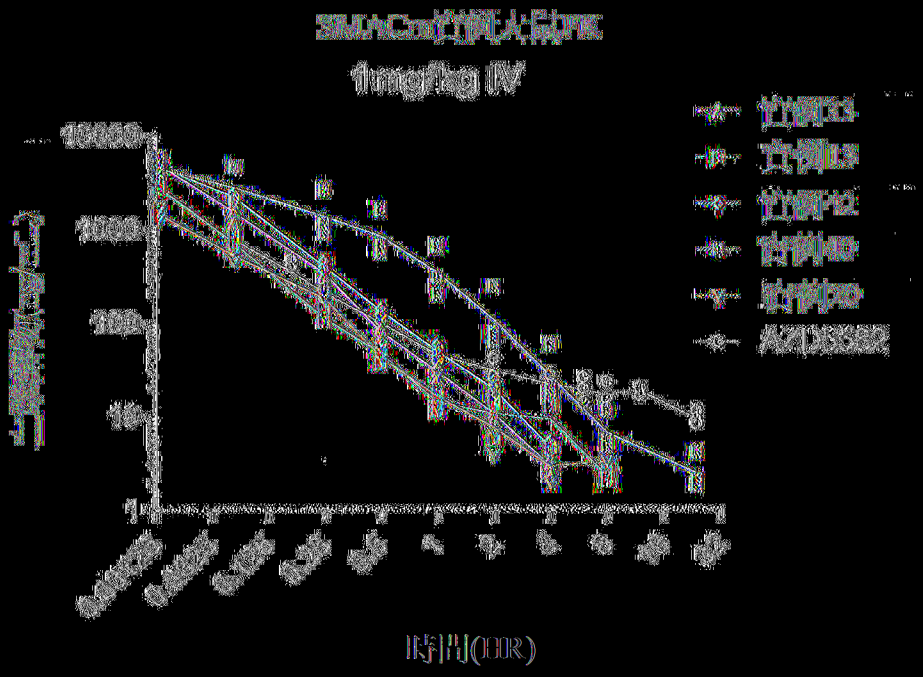


及

。

[請求項49]

一種如請求項20至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物的用途，其用於製造在個體中清除潛在經HIV感染細胞之藥劑。

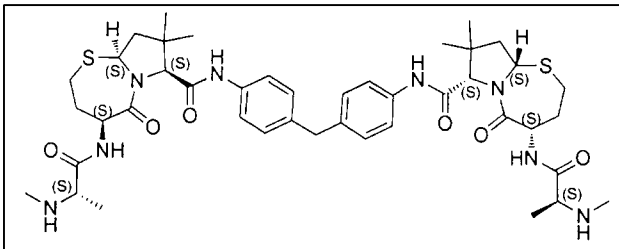
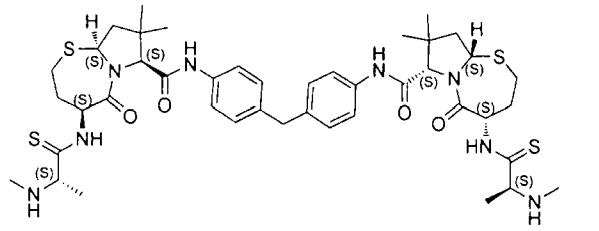
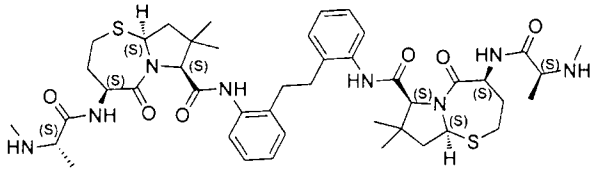
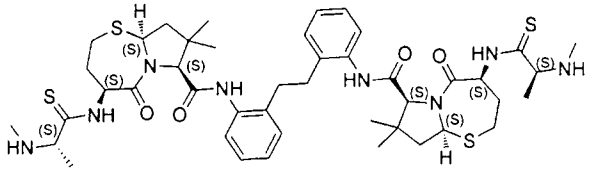
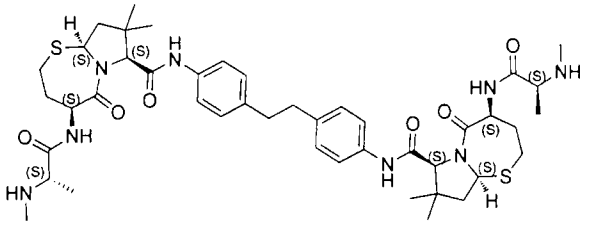
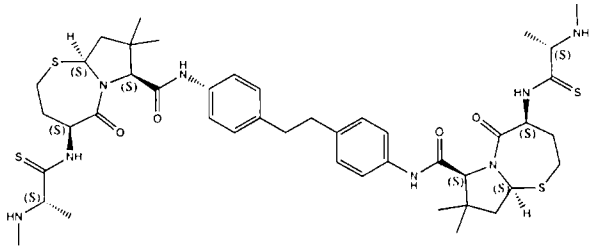


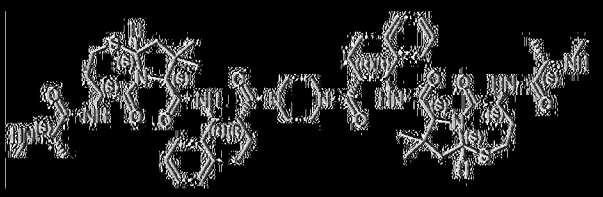
[(圖1)]

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：

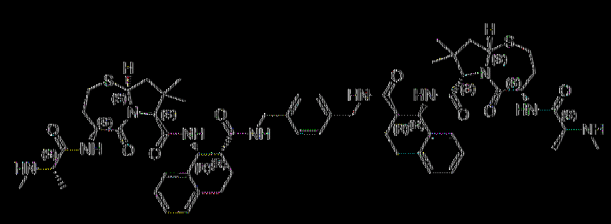
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基(oxo)八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(亞甲基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(2,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(乙烷-1,2-二基雙(4,1-伸苯基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)



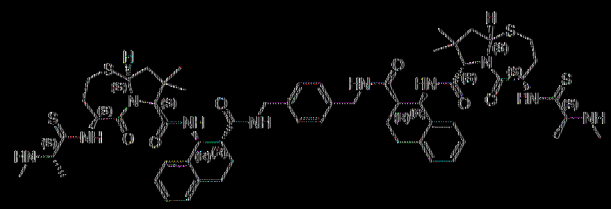
(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二基雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)



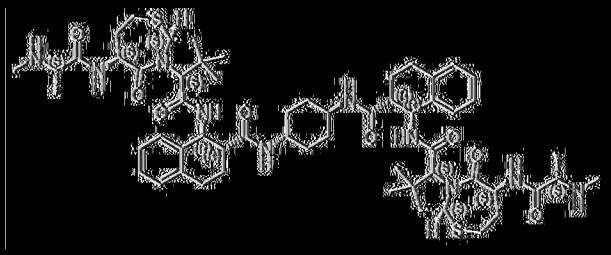
(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(哌嗪-1,4-二基雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內硫硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)



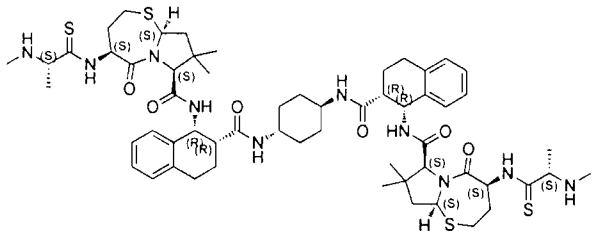
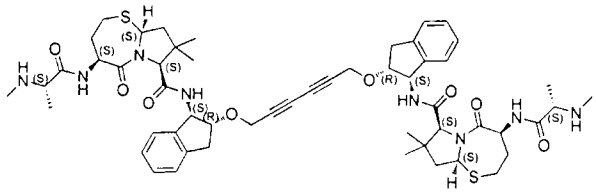
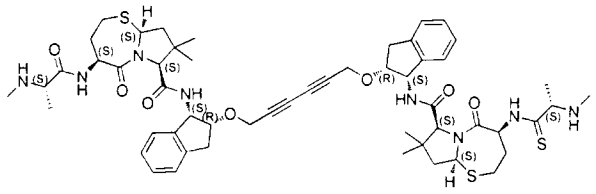
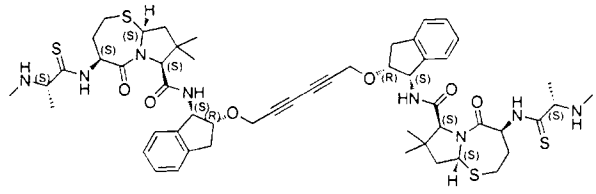
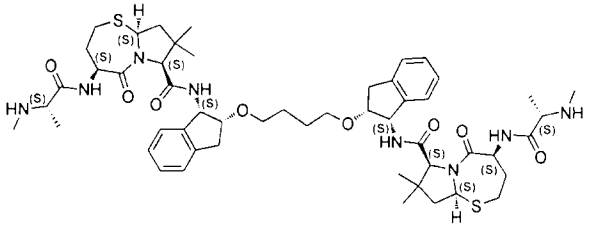
(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯(azanediyl)))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)

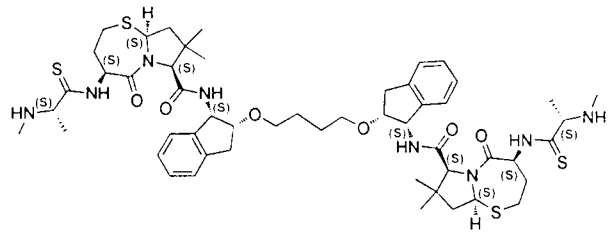
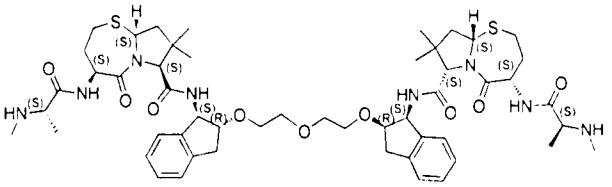
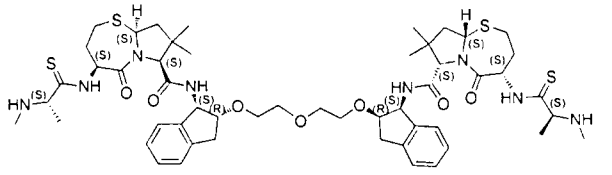
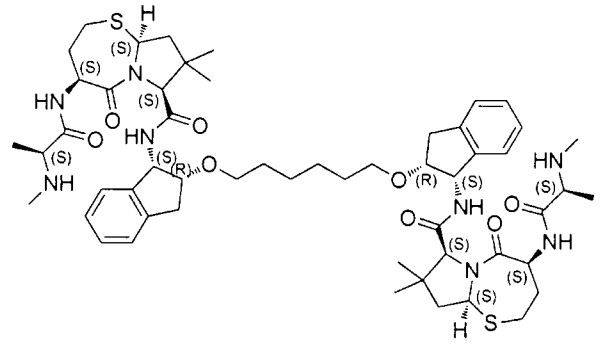
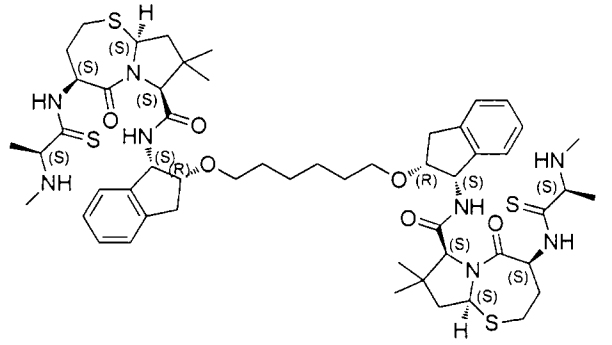


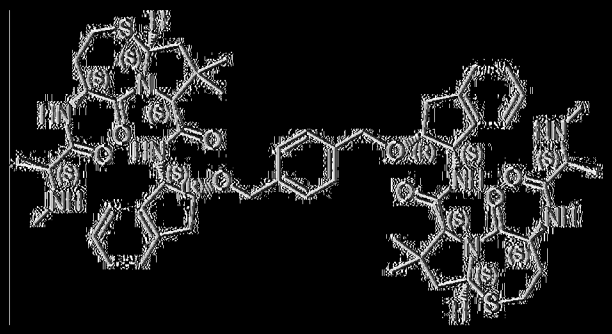
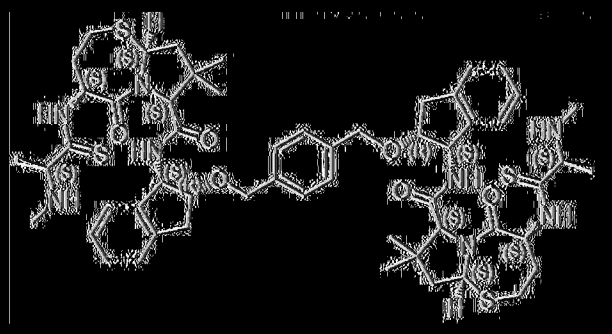
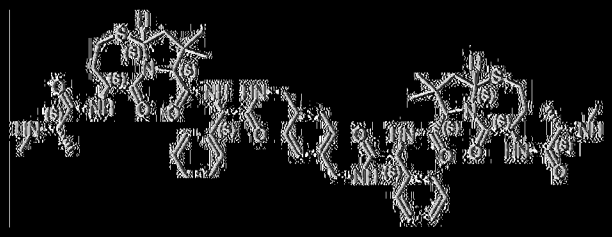
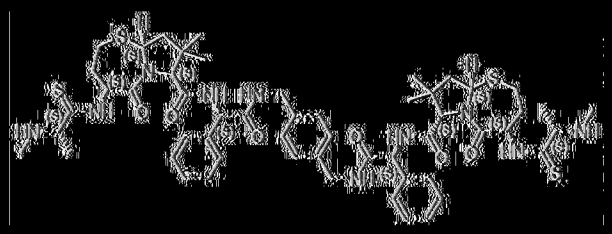
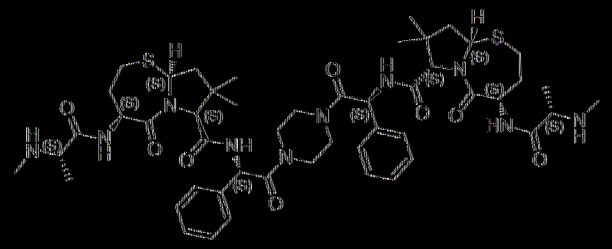
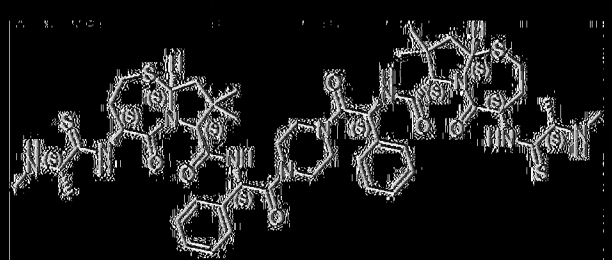
(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(羰基))雙(1,2,3,4-四氫萘-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內硫硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)

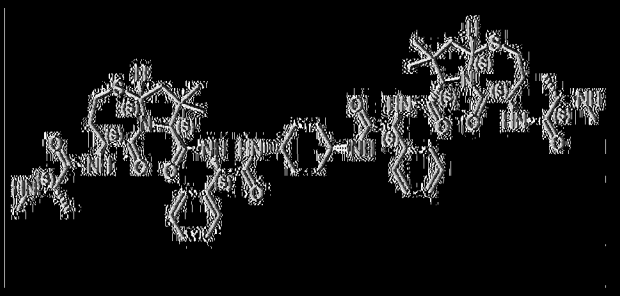
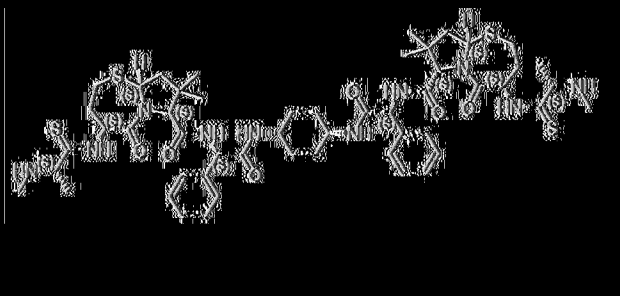
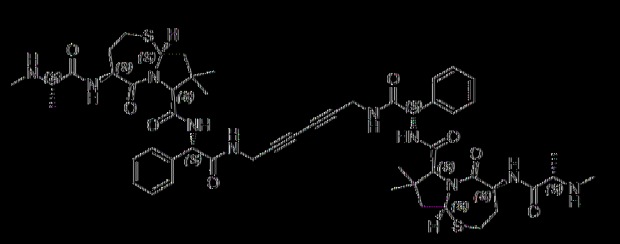
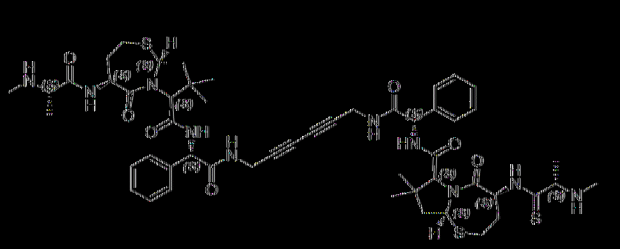
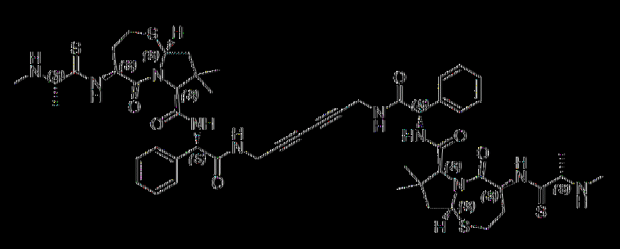


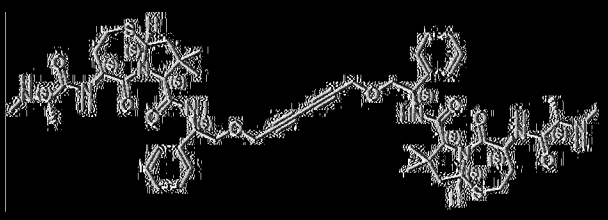
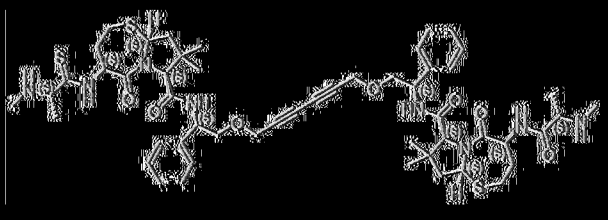
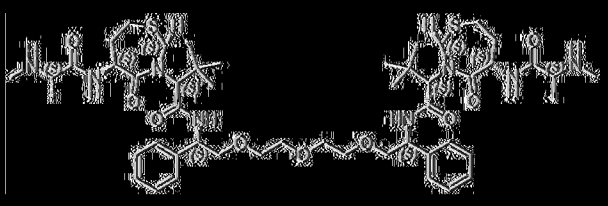
(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)內醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)內醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-醯胺基]-1,2,3,4-四氫萘-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺

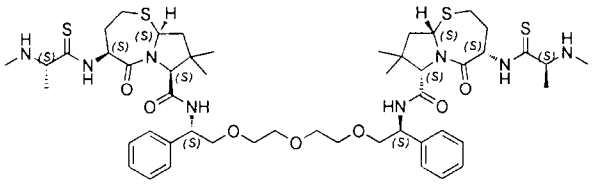
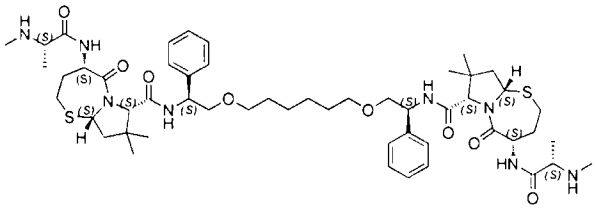
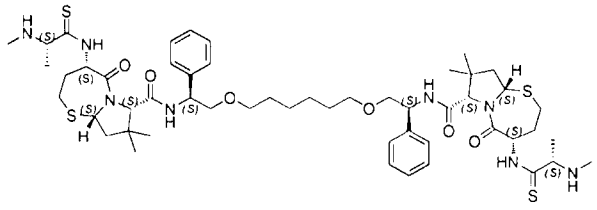
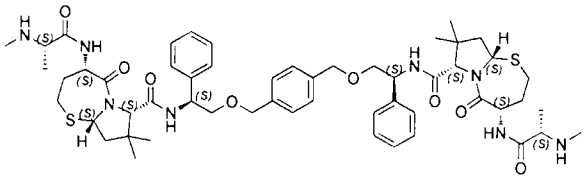
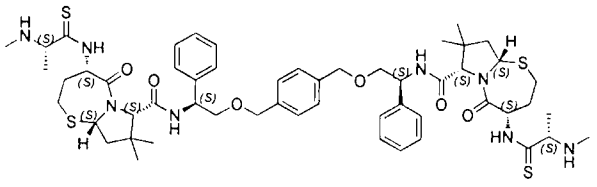
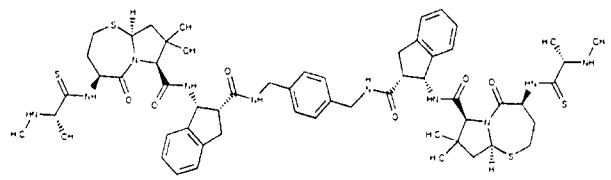
	(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-1,2,3,4-四氫萘-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,7S,9aS)-N-((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)己-2,4-二炔-1-基)氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)

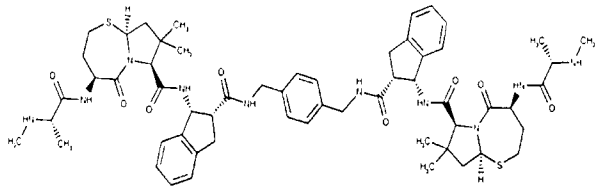
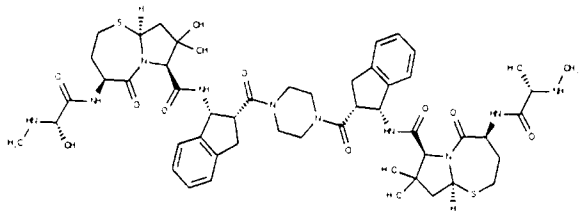
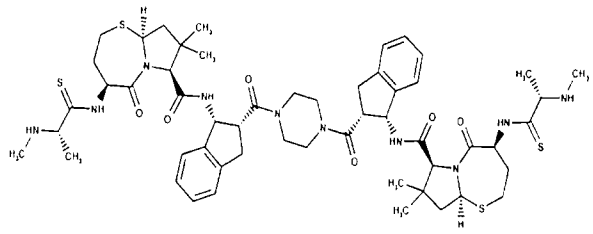
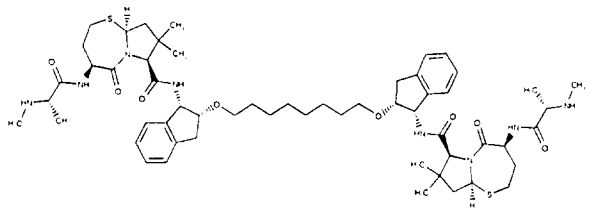
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(丁烷-1,4-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)

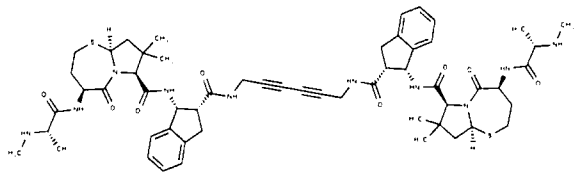
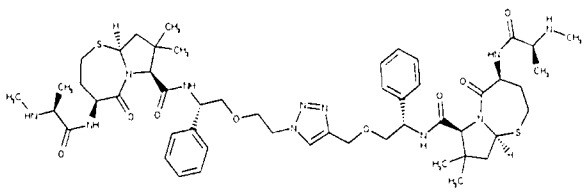
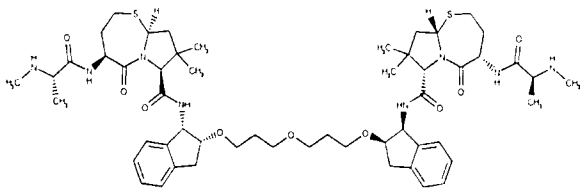
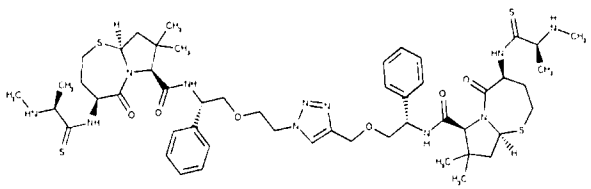
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氮烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-哌嗪-1,4-二基雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)

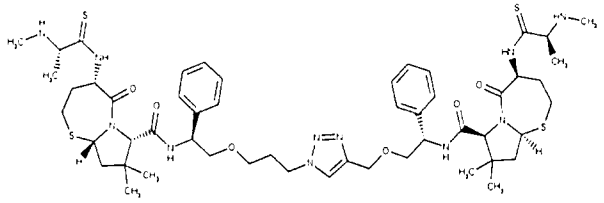
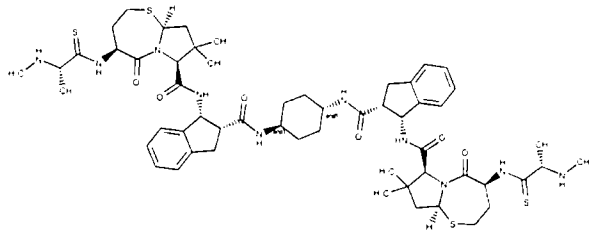
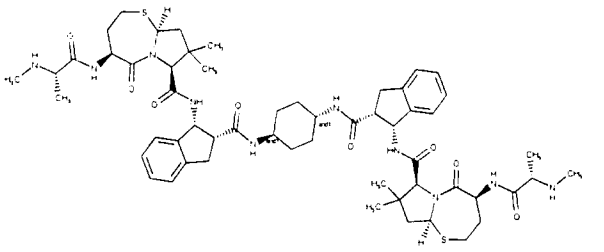
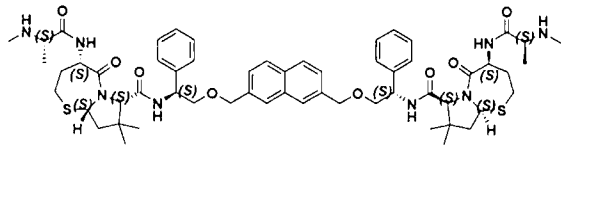
	(2S) N-[(4S,7S,9aS) 8,8-二甲基-5-側氧基-7-{[(S)-苯基({[(1rs,4rs)-4-[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS) 8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙醯胺基]環己基]胺基甲醯基)甲基]胺基甲醯基}八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-4-基]-2-(甲基胺基)丙醯胺
	(2S)-2-{[(4S,7S,9aS) 8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-基]甲醯胺基}-2-苯基-N-[(1rs,4rs)-4-[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS) 8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙醯胺基]環己基]乙醯胺
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(1-(1H-1,2,4-三唑-1,6-二基)雙(乙烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
	(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺基)-2-苯基乙醯胺基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)胺基)-2-側氧基-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(1-(1H-1,2,4-三唑-1,6-二基)雙(乙烯))雙(2-側氧基-1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)

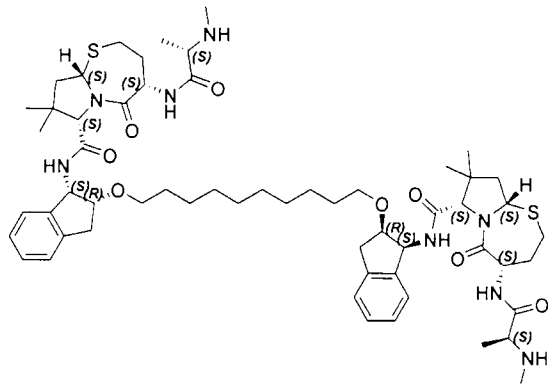
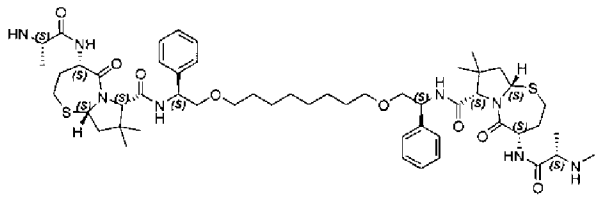
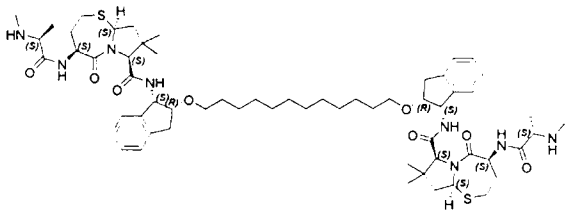
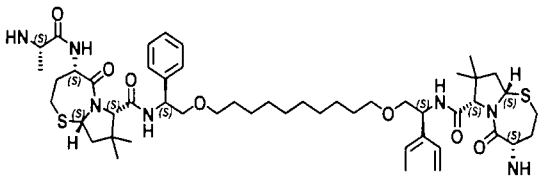
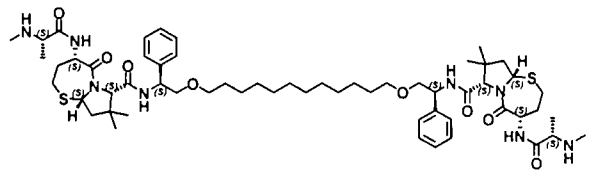
	(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S) (1,1'-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)
	(4S,7'S,9aS) N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7'S,9aS)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺基)-2-苯基乙氧基)-1,1'-2,4-二炔-1-基)氧基)-1-苯基乙基)-8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內炔硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺
	(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S)-(1,1'-2,4-二炔-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內炔硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S)-(丁炔-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S)-(丁炔-1,4-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內炔硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)內醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮平-7-甲醯胺)

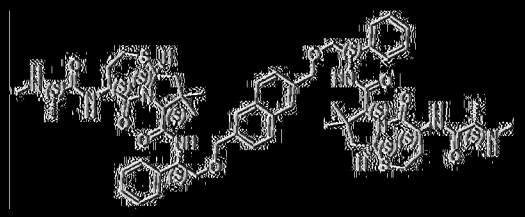
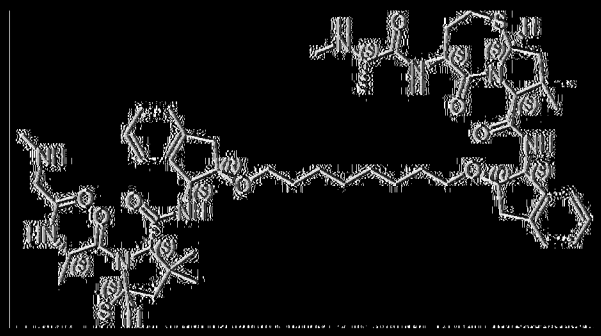
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((氧基雙(乙烷-2,1-二基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(己烷-1,6-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-伸苯基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-({[4-({[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]甲醯胺基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺

	(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-({[4-({[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]甲醯胺基}甲基)苯基]甲基}胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-{4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-羰基]哌嗪-1-羰基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-{4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-羰基]哌嗪-1-羰基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-N-[(1S,2R)-2-[(8-{[(1S,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]氧基}辛基)氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺

	(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-[(6-{[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]甲醯胺基}己-2,4-二炔-1-基)胺甲醯基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[2-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙氧基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基]-1-苯基乙基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-N-[(1S,2R)-2-[3-(3-{[(1S,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-基]氧基}丙氧基)丙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[2-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙氧基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基]-1-苯基乙基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺

	(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[3-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-基]甲醯胺基}-2-苯基乙氧基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基]-1-苯基乙基]-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙烷硫醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
	(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-二甲基-4-[(2S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基]-5-側氧基-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-醯胺基]-2,3-二氫-1H-茚-2-醯胺基]環己基]胺甲醯基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]-八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((萘-2,7-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺

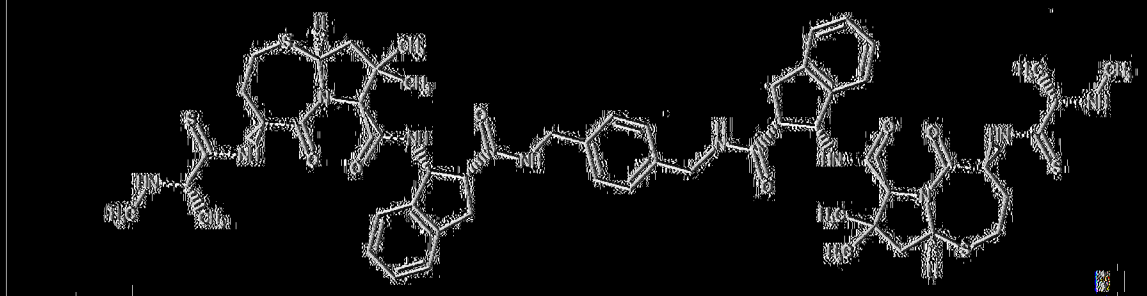
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(癸烷-1,10-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(十二烷-1,12-二基雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呼-7-甲醯胺)

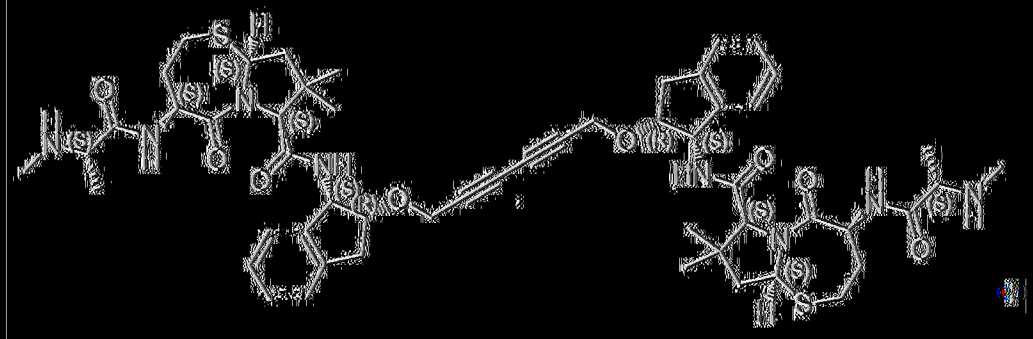
	4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N' ((1S,1'S)-((萘-2,6-二基雙(亞甲基))雙(氧基))雙(1-苯基乙烷-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)
	(4S,4'S,7'S,7'S,9aS,9a'S) N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(辛烷-1,8-二基雙(氧基))雙(2,3-二氫-1H-茚-2,1-二基))雙(8,8-二甲基-4-((S)-2-(甲基胺基)丙醯胺基)-5-側氧基八氫吡咯并[2,1-b][1,3]噻氮呯-7-甲醯胺)

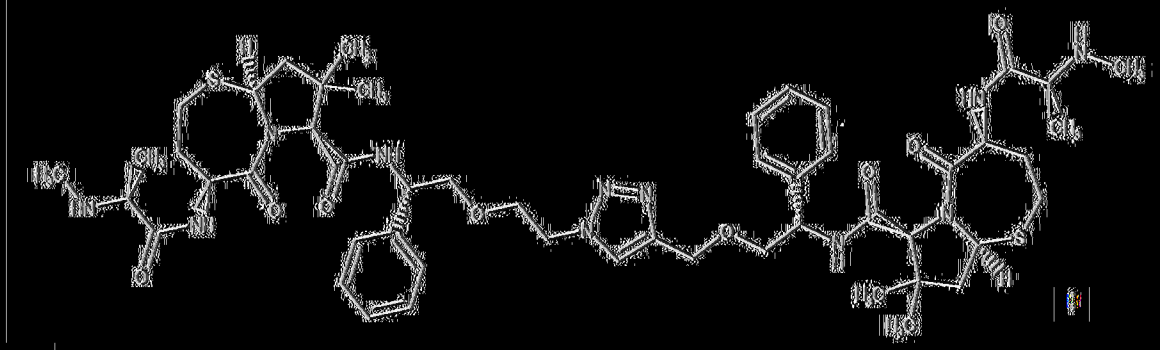
。

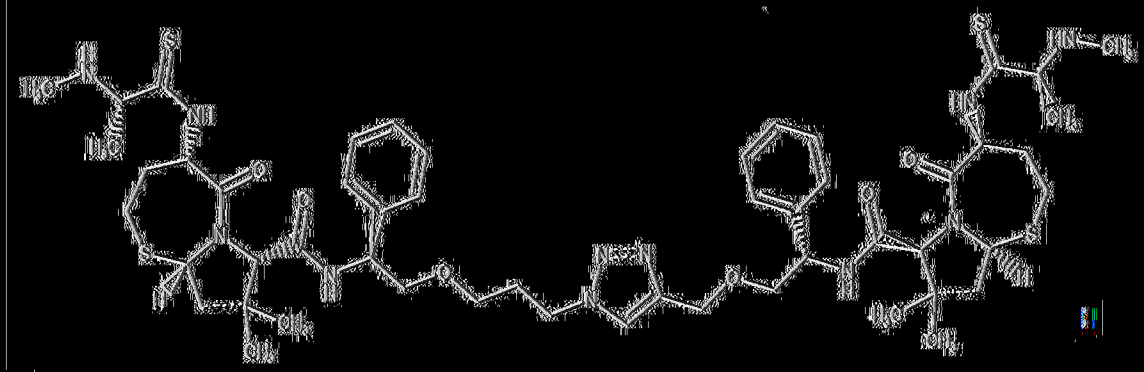
[請求項2]

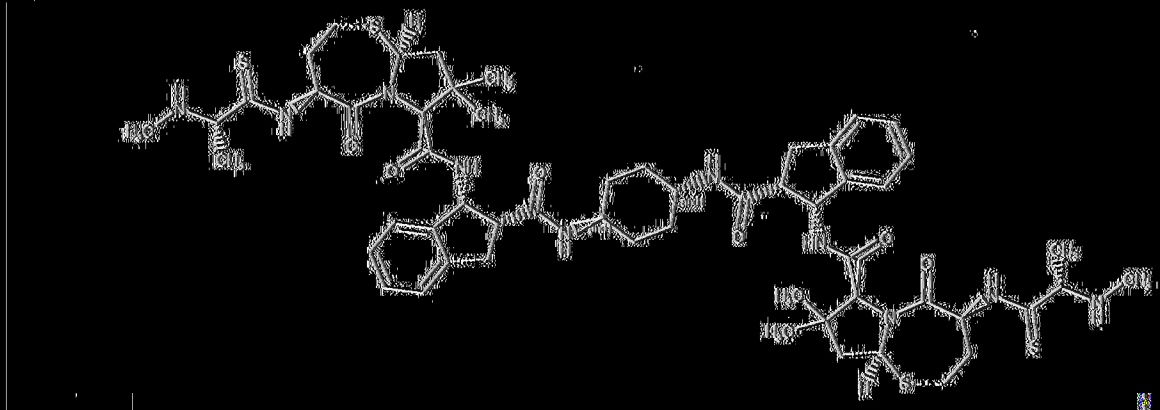
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：



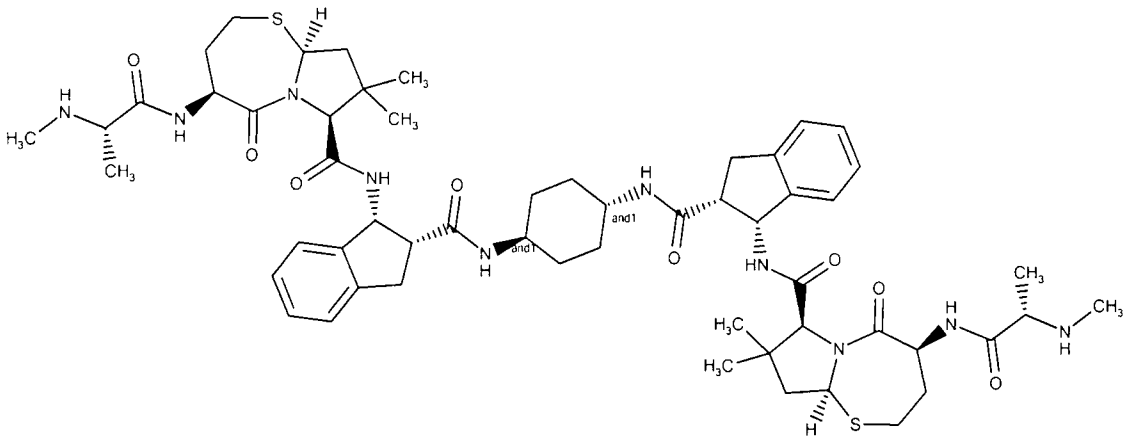








及



。

【請求項3】

如請求項1至2中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構體，其係用於治療HIV感染。

【請求項4】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構體，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項5】

如請求項4之醫藥組合物，其中該化合物以非晶形式存在。

【請求項6】

如請求項4之醫藥組合物，其中該組合物呈錠劑形式。

【請求項7】

如請求項4之醫藥組合物，其中該化合物以噴霧乾燥分散物存在。

【請求項8】

一種如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構體或如請求項4至7中任一項之醫藥組合物的用途，其用於製造治療HIV感染之藥劑。

【請求項9】

一種組合，其包含：

i)如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或立體異構體；及

ii)一或多種另外抗HIV活性劑。

【請求項10】

如請求項9之組合，其中該一或多種另外藥劑係選自由以下組成之群：核苷酸逆轉錄酶抑制劑、非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、進入抑制劑、附著及融合抑制劑、整合酶抑制劑、成熟抑制劑、CXCR4及/或CCR5抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、組蛋白巴豆醯基轉移酶抑制劑、蛋白激酶C促效劑、蛋白酶體抑制劑、TLR7促效劑、布羅莫域(bromodomain)抑制劑，及用於清除療法之抗體。