



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I496778 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：102126891

(22)申請日：中華民國 96 (2007) 年 07 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D417/12 (2006.01)

A61K31/426 (2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

(30)優先權：2006/07/07 美國

60/819,315

2006/07/21 美國

60/832,371

2007/02/23 美國

60/903,228

(71)申請人：吉李德科學股份有限公司(美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：德賽 馬羅 DESAI, MANOJ C. (US)；洪 艾倫 HONG, ALLEN YU (US)；劉洪
濤 LIU, HONGTAO (CN)；維微安 藍道爾 VIVIAN, RANDALL WAYNE (US)；
徐連紅 XU, LIANHONG (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW I411613B

WO 97/01349A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 357 頁

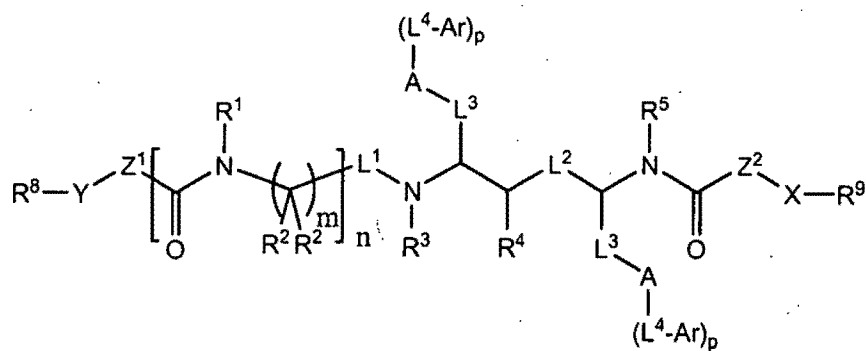
(54)名稱

用於改善被細胞色素 P 450 單氧合酶所代謝之治療劑的藥物動力性質之調節劑

MODULATORS FOR IMPROVING PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF THERAPEUTICS
METABOLIZED BY CYTOCHROME P450 MONOOXYGENASE

(57)摘要

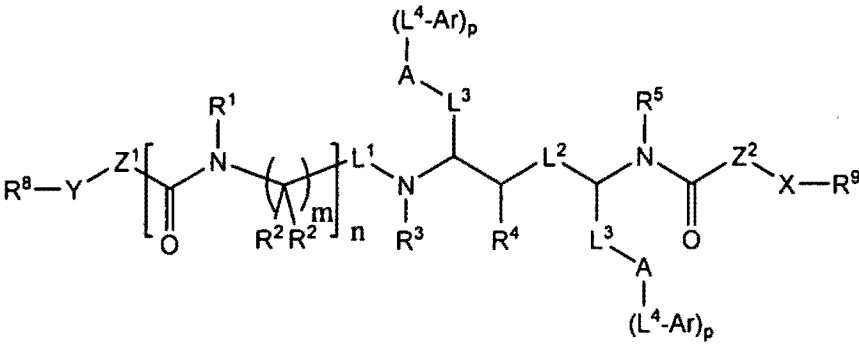
本案提供式 I 化合物，



式 I

或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯，含此化合物之組成物，包括投服此化合物之治療方法，及包括投服此化合物與至少一種其它治療劑之治療方法。

The present application provides for a compound of Formula I,



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or ester thereof, compositions containing such compounds, therapeutic methods that include the administration of such compounds, and therapeutic methods and include the administration of such compounds with at least one additional therapeutic agent.

發明摘要

※申請案號：102126891

(由9612472分割)

※申請日：096年07月06日

※IPC分類：C07D 417/12 (2006.01)

B61K 31/426 (2006.01)

B61K 31/427 (2006.01)

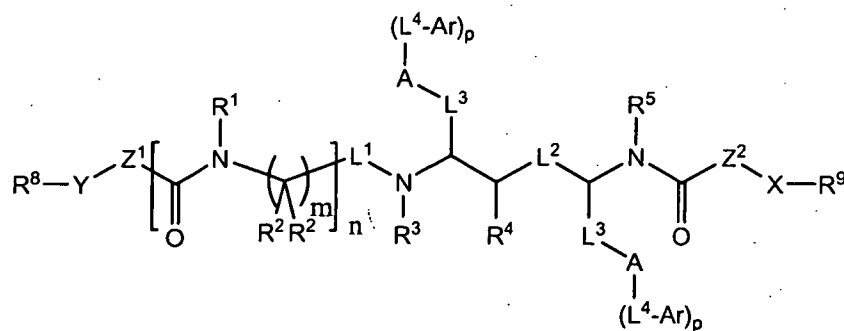
【發明名稱】(中文/英文)

用於改善被細胞色素 P450 單氧合酶所代謝之治療劑
的藥物動力性質之調節劑

Modulators for improving pharmacokinetic properties of therapeutics
metabolized by cytochrome P450 monooxygenase

【中文】

本案提供式 I 化合物，

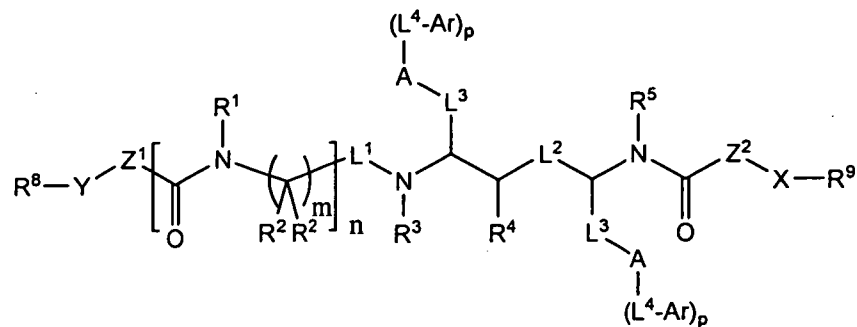


式 I

或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯，含此
化合物之組成物，包括投服此化合物之治療方法，及包括
投服此化合物與至少一種其它治療劑之治療方法。

【 英文 】

The present application provides for a compound of Formula I,



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or ester thereof, compositions containing such compounds, therapeutic methods that include the administration of such compounds, and therapeutic methods and include the administration of such compounds with at least one additional therapeutic agent.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於改善被細胞色素 P450 單氧合酶所代謝之治療劑
的藥物動力性質之調節劑

Modulators for improving pharmacokinetic properties of therapeutics metabolized by
cytochrome P450 monooxygenase

【技術領域】

本案一般係關於本化合物及藥學組成物，其可改良，例如改善，所共同投服藥物之藥物動力性質，本案亦關於藉將本化合物與藥物共同投服以改良，例如改善，藥物的藥物動力性質之方法。

【先前技術】

由細胞色素 P450 酵素所產生之氧化代謝作用為藥物代謝當中的主要代謝作用之一。因為被細胞色素 P450 酵素所快速代謝，故藥物難以在血漿中保持有效治療濃度。因此，易受細胞色素 P450 酵素所降解之藥物的血漿濃度可藉由共同投服細胞色素 P450 抑制劑而保持或增強，故可改善藥物之藥物動力性質。

雖然某些藥物已知可抑制細胞色素 P450 酵素，但仍需要更多及/或改善之細胞色素 P450 單氧合酶抑制劑。尤其期望細胞色素 P450 酵素單氧合酶抑制劑，除了細胞色

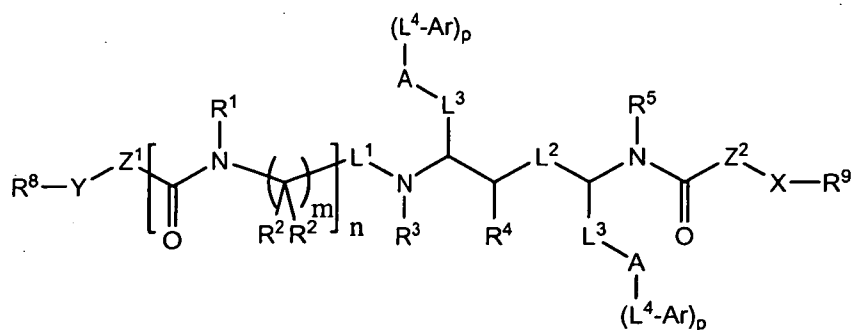
素 P450 抑制作用外，不具有可感知之生物學活性。此種抑制劑可有用地使不期望之生物學活性(例如副作用)降至最小。此外，亦期望細胞色素 P450 酵素單氧合酶抑制劑不具顯著或具有低微程度之蛋白酶抑制劑活性。此種抑制劑可有用地增強抗反轉錄病毒藥物之效力，同時使引發病毒抗性(尤其對抗蛋白酶抑制劑)之可能性降至最小。

【發明內容】

發明總論

本案之一方面係關於本化合物及藥學組成物，其可(例如藉由抑制細胞色素 P450 單氧合酶)而改良，例如改善，所共同投服藥物之藥物動力性質。

一體系中，本案提供具有式 I 之結構的化合物：



式 I

或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯，其中，

L^1 擇自 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、及 $-O-C(O)-$ ；

L^2 爲一 共價鍵、 $-C(R^6)_2-$ 或 $-C(O)-$ ；

每一個 L^3 獨立地爲一 共價鍵、烷撐、或經取代烷撐；

每一個 L^4 獨立地擇自一 共價鍵、烷撐、經取代烷撐、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、及 $-NH-$ ；

每一個 A 獨立地擇自 H、烷基、經取代烷基、芳基、經取代芳基、雜環基、及經取代雜環基，惟當 A 爲 H 時，則 p 爲 0；

Z^1 及 Z^2 各自獨立地爲 $-O-$ 或 $-N(R^7)-$ ；

Y 及 X 獨立地擇自雜環基及雜環基烷基；

每一個 Ar 獨立地擇自芳基、經取代芳基、雜芳基、及經取代雜芳基；

R^1 、 R^3 、及 R^5 各自獨立地擇自 H、烷基、經取代烷基、芳烷基、及經取代芳烷基；

每一個 R^2 獨立地擇自 H、烷基、經取代烷基、烷氧基烷基、羥烷基、芳基雜烷基、經取代芳基雜烷基、芳烷基、經取代芳烷基、雜環基烷基、經取代雜環基烷基、胺烷基、經取代胺烷基、 $-$ 烷撐 $-C(O)-OH$ 、 $-$ 烷撐 $-C(O)-O$ 烷基、 $-$ 烷撐 $-C(O)$ 胺基、 $-$ 烷撐 $-C(O)-$ 烷基；

R^4 及 R^6 獨立地擇自 H、烷基、經取代烷基、及雜烷基；

每一個 R^7 獨立地擇自 H、烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、及經取代雜環基；

R^8 及 R^9 各自爲一或多個獨立地擇自 H、烷基、經取

代烷基、鹵素、芳基、經取代芳基、雜環基、經取代雜環基、及-CN之取代基；

m 為 1 或 2；

n 為 0 或 1；且

每一個 p 獨立地為 0 或 1。

另一體系中，本案提供藥學組成物，其包含式 I 化合物，及藥學上可接受之載體或賦形劑。

另一體系中，本案提供藥學組成物，其包含式 I 化合物，至少一種其它治療劑，及藥學上可接受之載體或賦形劑。

另一體系中，本案提供改善藥物之藥物動力性質之方法，其包含將有效治療量之式 I 化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯投服予以上述藥物治療之病患。

另一體系中，本案提供抑制病患之細胞色素 P450 單氧合酶之方法，其包含將有效抑制細胞色素 P450 單氧合酶之量之式 I 化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯投服予有此需求之病患。

另一體系中，本案提供治療病毒感染(例如人類免疫缺乏病毒(HIV))之方法，其包含將有效治療量之式 I 化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯，以及有效治療量之一或多種其它可藉細胞色素 P450 單氧合酶而代謝且適於供治療病毒感染(例如人類免疫缺乏病毒(HIV))之治療劑投服予有此需求之病患。

另一體系中，本案提供組合藥學劑，其包含：

a)第一種藥學組成物，其包括式 I 化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯；及

b)第二種藥學組成物，其包括至少一種其它可被細胞色素 P450 單氧合酶代謝之活性劑。

發明之詳細說明

現在將更詳盡地提及本發明之某些由請專利範圍，其實例乃在伴隨之結構及化學式中說明。雖然本發明乃結合所列舉之申請專利範圍加以說明，但請了解本發明不欲限制在彼些申請專利範圍內。相反地，本發明欲涵蓋所有之替代、改良及同等品，其可如同申請專利範圍所地義地包括本發明之範圍內。

定義

除非另有說明，否則本文中所用之下列術語及詞組希望具有下列之定義：

當使用商標名於本文中時，申請專利者希望獨立地包括該商標名產品及該商標名產品之有效藥學成分。

本文中所用之“本發明化合物”或“式(I)化合物”意指式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、酯或立體異構體，或其生理學功能衍生物。同樣地，有關可離析之中間體方面，詞組“式(數字)化合物”意指彼式所示的化合物及其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物及生理學上功能

衍生物。

“烷基”為含有一級、二級、三級或環型碳原子之烴。

例如，烷基團可具有 1 至 20 個碳原子(亦即 C_1 - C_{20} 烷基)、1 至 10 個碳原子(亦即 C_1 - C_{10} 烷基)、或 1 至 6 個碳原子(亦即 C_1 - C_6 烷基)。適當烷基團之實例包括(但不限定於)甲基(Me、 $-\text{CH}_3$)、乙基(Et、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-丙基(n-Pr、正丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-丙基(i-Pr、異丙基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1-丁基(n-Bu、正丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、異丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-丁基(s-Bu、s-丁基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、第三丁基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-戊基(正戊基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-己基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-己基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-己基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-甲基-2-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、

2,3-二甲基-2-丁基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、

3,3-二甲基-2-丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、及

辛基 ($-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$)。

“烷氧基”意指具有式 $-\text{O}-$ 烷基之基團，其中烷基團(如上所定義)乃經由氧原子連接至母分子上。烷氧基團中之烷基部分可具有 1 至 20 個碳原子(亦即 C_1-C_{20} 烷氧基)、1 至 12 個碳原子(亦即 C_1-C_{12} 烷氧基)、或 1 至 6 個碳原子(亦即 C_1-C_6 烷氧基)。適當之烷氧基實例包括(但不限定於)甲氧基 ($-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OMe}$)、乙氧基 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OEt}$)、第三丁氧基 ($-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或 $-\text{OtBu}$)等。

“鹵烷基”為如上所定義之烷基團，其中烷基團中之一或多個氫原子乃經鹵素原子所替代。鹵烷基團中之烷基部分可具有 1 至 20 個碳原子(亦即 C_1-C_{20} 鹵烷基)、1 至 12 個碳原子(亦即 C_1-C_{12} 鹵烷基)、或 1 至 6 個碳原子(亦即 C_1-C_6 鹵烷基)。適當鹵烷基團之實例包括(但不限定於)- CF_3 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 等。

“烯基”為含有一級、二級、三級或環型碳原子且具有至少一個不飽和位(亦即碳-碳， sp^2 雙鍵)之烴。例如，烯基可具有 2 至 20 個碳原子(亦即 C_2-C_{20} 烯基)、2 至 12 個碳原子(亦即 C_2-C_{12} 烯基)、或 2 至 6 個碳原子(亦即 C_2-C_6 烯基)。適當烯基團之實例包括(但不限定於)乙烯或乙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、烯丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、環戊烯基 ($-\text{C}_5\text{H}_7$)、及 5-己烯基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)。

“炔基”為含有一級、二級、三級或環型碳原子且具有

至少一個不飽和位(亦即碳-碳， sp 三鍵)之烴。例如，炔基可具有 2 至 20 個碳原子(亦即 C_2-C_{20} 炔基)、2 至 12 個碳原子(亦即 C_2-C_{12} 炔基)、或 2 至 6 個碳原子(亦即 C_2-C_6 炔基)。適當炔基團之實例包括(但不限定於)乙炔基($-C\equiv CH$)、炔丙基($-CH_2C\equiv CH$)等。

“烷撐”意指具有兩個單價基團中心(藉將來自母烷之相同或兩個不同碳原子中之兩個氫原子移除所衍出)之飽和、支鏈或直鏈或環型烴基團。例如，烷基團可具有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子、或 1 至 6 個碳原子。典型之烷撐基團包括(但不限定於)甲撐($-CH_2-$)、1,1-乙基($-CH(CH_3)-$)、1,2-乙基($-CH_2CH_2-$)、1,1-丙基($-CH(CH_2CH_3)-$)、1,2-丙基($-CH_2CH(CH_3)-$)、1,3-丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,4-丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)等。

“烯撐”意指具有兩個單價基團中心(藉將來自母烯之相同或兩個不同碳原子中之兩個氫原子移除所衍出)之不飽和、支鏈或直鏈或環型烴基團。例如，烯基團可具有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子、或 1 至 6 個碳原子。典型之烯撐基團包括(但不限定於)1,2-乙烯($-CH=CH-$)。

“炔撐”意指具有兩個單價基團中心(藉將來自母炔之相同或兩個不同碳原子中之兩個氫原子移除所衍出)之不飽和、支鏈或直鏈或環型烴基團。例如，炔基團可具有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子、或 1 至 6 個碳原子。典型之炔撐基團包括(但不限定於)乙炔($-C\equiv C-$)、炔丙基($-CH_2C\equiv C-$)、及 4-戊炔基($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$)。

“胺基”意指 -NH_2 或 -NR_2 基團，其中“R”基團乃獨立地為 H、烷基、碳環基(經取代或未經取代，包括飽和或部分不飽和環烷基及芳基團)、雜環基(經取代或未經取代，包括飽和或部分不飽和雜環烷基及雜芳基團)、芳烷基(經取代或未經取代)或芳烷基(經取代或未經取代)。胺基之非限制性實例包括 -NH_2 、 -NH(烷基) 、 -NH(碳環基) 、 -NH(雜環基) 、 -N(烷基)_2 、 -N(碳環基)_2 、 -N(雜環基)_2 、 -N(烷基)(碳環基) 、 -N(烷基)(雜環基) 、 -N(碳環基)(雜環基) 等，其中烷基、碳環基及雜環烷可經取代或未經取代且如同本文中所定義及描述。“經取代”或“經保護”胺基意指如同本文所述及所定義之胺烷基，其中胺基團中之 H 乃經(例如)鹽基所替代，例如，慣用之胺保護基團諸如胺基甲酸 9-芴甲酯(“Fmoc”)、胺基甲酸第三丁酯(“Boc”)、胺基甲酸苄酯(“Cbz”)、乙鹽基、三氟乙鹽基、酞鹽亞胺基、三苯甲基、對-甲苯磺鹽基(“Tosyl”)、甲磺鹽基(“mesyl”)等。

“胺烷基”意指無環型烷基團，其中有一個鍵結至碳原子(通常終端或 sp^3 碳原子)上之氫原子經本文中所定義及描述之胺基團所替代。胺烷基團之非限制性實例包括

$\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ 、
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-NH}_2$ 、
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-NH}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{-NH}(\text{CH}_3)$ 、
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}(\text{CH}_3)$ 、
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-NH}(\text{CH}_3)$ 、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 等。“經取代”或“未經取代”胺烷基意指如同本文中所述及所義之胺烷基，其中胺基團中之 H 乃經(例如)醯基所替代，例如，慣用之胺保護基諸如胺基甲酸 9-芴甲酯(“Fmoc”)、胺基甲酸第三丁酯(“Boc”)、胺基甲酸苄酯(“Cbz”)、乙醯基、三氟乙醯基、酞醯亞胺基、三苯甲基、對-甲苯磺醯基(“Tosyl”)、甲磺醯基(“mesyl”)等。

“芳基”意指藉將來自母芳族環系統之單一碳原子中之一個氫原子移除所衍出之芳族烴基團。例如，芳基團可具有 6 至 20 個碳原子、6 至 14 個碳原子、或 6 至 12 個碳原子。典型之芳基團包括(但不限定於)由苯((例如苯基)、經取代苯、萘、蒽、聯苯等中所衍出之基團。

“芳烷基”意指其中有一個鍵結至碳原子(通常終端或 sp^3 碳原子)上之氫原子經芳基團所替代的無環型烷基團。

典型之芳烷基團包括(但不限定於)苄基、2-苯乙-1-基、萘甲基、2-萘乙-1-基、2-萘並苯乙-1-基等。芳烷基團可包含 6 至 20 個碳原子，例如烷基部分為 1 至 6 個碳原子且芳基部分為 6 至 14 個碳原子。

“芳烯基”意指其中有一個鍵結至碳原子(通常終端或 sp^3 碳原子，但亦可 sp^2 碳原子)上之氫原子經芳基團所替代的無環型烯基團。芳烯基中之芳基部分可包括(例如)本文中所揭示之任何芳基團且芳烯基中之烯基部分可包括(例如)本文中所揭示之任何烯基團。芳烯基團可包含 6 至 20 個碳原子，例如烯基部分為 1 至 6 個碳原子且芳基部分為 6 至 14 個碳原子。

“芳炔基”意指其中有一個鍵結至碳原子(通常終端或 sp^3 碳原子，但亦可 sp 碳原子)上之氫原子經芳基團所替代的無環型炔基團。芳炔基中之芳基部分可包括(例如)本文中所揭示之任何芳基團且芳炔基中之炔基部分可包括(例如)本文中所揭示之任何炔基團。芳炔基團可包含 6 至 20 個碳原子，例如炔基部分為 1 至 6 個碳原子且芳基部分為 6 至 14 個碳原子。

在有關烷基、烷撐、芳基、芳烷基、雜環烷、雜芳基、碳環基等方面之所謂“經取代”，例如“經取代烷基”、“經取代烷撐”、“經取代芳基”、“經取代芳烷基”、“經取代雜環基”、及“經取代碳環基”乃分別意指其中有一或多個氫原子各自獨立地經非-氫之取代基所替代之烷基、烷撐、芳基、芳烷基、雜環基、碳環基。典型之取

代基包括(但不限定於)-X、-R、-O⁻、=O、-OR、-SR、-S⁻、-NR₂、-N⁺R₃、=NR、-CX₃、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NCS、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-NHC(=O)R、-NHS(=O)₂R、-C(=O)R、-C(=O)NRR、-S(=O)₂O⁻、-S(=O)₂OH、-S(=O)₂R、-OS(=O)₂OR、-S(=O)₂NR、-S(=O)R、-OP(=O)(OR)₂、-P(=O)(OR)₂、-P(=O)(O⁻)₂、-P(=O)(OH)₂、-P(O)(OR)(O⁻)、-C(=O)R、-C(=O)OR、-C(=O)X、-C(S)R、-C(O)OR、-C(O)O⁻、-C(S)OR、-C(O)SR、-C(S)SR、-C(O)NRR、-C(S)NRR、-C(=NR)NRR，其中每一個 X 獨立地為鹵素：F、Cl、Br、或 I；且每一個 R 獨立地為 H、烷基、芳基、芳烷基、雜環、或保護基團或前藥部分。烷撐、烯撐及炔撐基團亦可同樣地經取代。當已指示出經取代基團之碳原子數時，則此碳原子數乃意指該基團而非取代基(除非另有指定)。例如 C₁₋₄ 經取代烷基乃意指 C₁₋₄ 烷基，其可經具有多個(例如 4 個)碳原子之基團所取代。

本文中所謂“前藥”乃意指當投服予生物學系統後，由於自然化學反應、酵素催化性化學反應、光解作用及/或代謝性化學反應而可產生藥性物質，亦即有效成分，之任何化合物。因此，前藥為醫療有效化合物之共價改良類似物或潛伏形式。

熟諳此藝者已知，式 I 化合物之取代基及其它部分必需加以選擇以求提供化合物，此化合物足夠安定以提供藥學上有用化合物且繼而可調配成可接受安定性藥學組成物。

“雜烷基”意指其中一或多個碳原子業已經雜原子諸如 O、N 或 S 所替代之烷基團。例如，如果烷基團中之碳原子(連接至母分子上)被雜原子(例如 O、N 或 S)所替代，則所得雜烷基團分別為烷氧基團(例如 $-\text{OCH}_3$ 等)、胺(例如 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、或硫烷基團(例如 $-\text{SCH}_3$ 等)。如果烷基團中之非終端碳原子(未連接至母分子上)被雜原子(例如 O、N 或 S)所替代，則所得雜烷基團分別為烷基醚(例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 等)、烷基胺(例如 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等)、或硫烷基醚(例如 $(-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3)$)。如果烷基團之終端碳原子被雜原子(例如 O、N 或 S)所替代，則所得雜烷基團分別為羥烷基團(例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$)、胺烷基團(例如 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$)、或烷硫醇基團(例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$)。雜烷基團可具有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子、或 1 至 6 個碳原子。 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基團意指具有 1 至 6 個碳原子之雜烷基團。

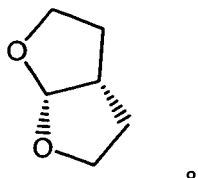
本文中所用之“雜環”或“雜環基”包括(僅為實例而非限制)Paquette, Leo A.; *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*(W.A.Benjamin, New York, 1968), 尤其第 1、3、4、6、7 及 9 章; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs*”(John Wiley & Sons, New York, 1950 至今), 尤其第 13、14、16、19 及 28 冊; 及 *J. Am. Chem. Soc.* (1960)82:5566 中所述者。本發明之一特別體系中, “雜環”包括本文中所定義之“碳環”, 其中一或多個(例如 1、2、3 或 4 個)碳原子業已經雜原子

(例如 O、N 或 S)所替代。所謂“雜環”或“雜環基”包括飽和環、部分不飽和環及芳族環(亦即雜芳族環)。經取代雜環類包括(例如)經本文中所揭示之任何取代基包括羰基團所取代之雜環型環。經羰基取代之雜環基之非限制性實例為：



雜環之實例包括(僅為實例而非限制)吡啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氫噻吩基、硫氧化的四氫噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯並呋喃基、硫萘基、吲哚基、吲哚烯基、喹啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、2-吡咯酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、吡辛因基(azocinyl)、三嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、噻吩基、硫蒽基、吡喃基、異苯並呋喃基、色烯基、咕啞基、吩噻噁基、2H-吡咯基、異噻唑基、異噁唑基、吡嗪基、噻嗪基、吲哚嗪基、異吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、酞嗪基、蔡啶基、喹噁啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、4aH-咔唑基、咔唑基、 β -咔啉基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲繞啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、呋咱基、吩噁嗪基、異色滿基、色滿基、咪唑啶基、咪唑啉基、吡唑

啖基、吡啶基、哌嗪基、吲哚基、異吲哚基、奎寧環基、嗎啉基、噁啖基、苯並三唑基、苯並異噁唑基、羥吲哚基、苯並噁唑基、靛紅基及聯-四氫呋喃基：



僅為實例而非限制，碳鍵結的雜環乃鍵結在吡啖之 2、3、4、5 或 6 位置，噻嗪之 3、4、5 或 6 位置，嘧啖之 2、4、5 或 6 位置，吡嗪之 2、3、5 或 6 位置，呋喃、四氫呋喃、噻喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯之 2、3、4 或 5 位置，噁唑、咪唑或噻唑之 2、4 或 5 位置，異噁唑、吡唑或異噻唑之 3、4 或 5 位置，氮丙啖之 2 或 3 位置，吡丁啖之 2、3 或 4 位置，喹啉之 2、3、4、5、6、7 或 8 位置或異喹啉之 1、3、4、5、6、7 或 8 位置。尚更典型之碳鍵結的雜環包括 2-吡啖基、3-吡啖基、4-吡啖基、5-吡啖基、6-吡啖基、3-噻嗪基、4-噻嗪基、5-噻嗪基、6-噻嗪基、2-嘧啖基、4-嘧啖基、5-嘧啖基、6-嘧啖基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、或 5-噁唑基。

僅為實例而非限制，氮鍵結的雜環乃鍵結在氮丙啖、吡丁啖、吡咯、吡咯啖、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啖、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啖、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲哚之 1 位置，異吲哚或異吲哚啉之 2 位置，嗎啉之 4 位置，及呋唑

之 9 位置-或 β -吡啶。尚更典型之氮鍵結的雜環包括 1-氮丙啶基、1-吡丁啶基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基、及 1-哌啶基。

“雜環基烷基”意指其中有一個鍵結至碳原子(通常終端或 sp^3 碳原子)上之氫原子經雜環基團所替代之無環型烷基團(亦即雜環基-烷撐-部分)。典型之雜環基烷基部分包括(但不限定於)雜環基- CH_2 -、雜環基- $CH(CH_3)$ -、雜環基- CH_2CH_2 -、2-(雜環基)乙烷-1-基等，其中“雜環基”部分包括上述之任何雜環基團，包括彼些述於 *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* 中者。熟諳此藝者亦已知，雜環基團可經由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵而連接至雜環基烷基中之烷基部分上，惟所得基團需具化學安定性。雜環基烷基團包含 2 至 20 個碳原子，例如雜環基烷基團中之烷基部分為 1 至 6 個碳原子且雜環基部分為 1 至 14 個碳原子。雜環基烷基之實例包括(僅為實例而非限制)含硫、氧、及/或氮之 5-節雜環諸如噻唑基甲基、2-噻唑基乙-1-基、咪唑基甲基、噁唑基甲基、噻二唑基甲基等，含硫、氧、及/或氮之 6-節雜環諸如哌啶基甲基、哌嗪基甲基、嗎啉基甲基、吡啶基甲基、噻嗪基甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基等。

“雜環基烯基”意指其中有一個鍵結至碳原子(通常終端或 sp^3 碳原子，但亦可 sp^2 碳原子)上之氫原子經雜環基團所替代之無環型烯基團(亦即雜環基-烯撐-部分)。雜環基烯基團中之雜環基部分包括上述之任何雜環基團，包括

彼些述於 *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* 中者，且雜環基烯基團中之烯基部分包括本文中所揭示之任何烯基團。熟諳此藝者亦已知，雜環基團可經由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵而連接至雜環基烯基中之烯基部分上，惟所得基團需具化學安定性。雜環基烯基團包含 3 至 20 個碳原子，例如雜環基烯基團中之烯基部分為 2 至 6 個碳原子且雜環基部分為 1 至 14 個碳原子。

“雜環基炔基”意指其中有一個鍵結至碳原子(通常終端或 sp^3 碳原子，但亦可 sp 碳原子)上之氫原子經雜環基團所替代之無環型烯基團(亦即雜環基-炔撐-部分)。雜環基炔基團中之雜環基部分包括上述之任何雜環基團，包括彼些述於 *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* 中者，且雜環基炔基團中之炔基部分包括本文中所揭示之任何炔基團。熟諳此藝者亦已知，雜環基團可經由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵而連接至雜環基炔基中之炔基部分上，惟所得基團需具化學安定性。雜環基炔基團包含 3 至 20 個碳原子，例如雜環基炔基團中之炔基部分為 2 至 6 個碳原子且雜環基部分為 1 至 14 個碳原子。

“雜芳基”意指於環中具有至少一個雜原子之芳族雜環基。芳族環中可包含之適當雜原子實例包括氧、硫、及氮。雜芳基環之非限制性實例包括於“雜環基”定義中所有陳列者，包括吡啶基、吡咯基、噁唑基、吲哚基、異吲哚基、嘌呤基、呋喃基、噻吩基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、呋唑基、咪唑基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、異噻

唑基、喹啉基、異喹啉基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基 (pyrazyl)。

“碳環”或“碳環基”意指單環具有 3 至 7 個碳原子、二環具有 7 至 12 個碳原子、及多環具有最高約 20 個碳原子之飽和(亦即環烷基)、部分不飽和(亦即環烯基、環二烯基等)或芳族環。單環型碳環具有 3 至 6 個環原子，更常為 5 或 6 個環原子。二環型碳環具有 7 至 12 個環原子，例如以二環[4,5]、[5,5]、[5,6]、或[6,6]系統排列，或 9 或 10 個環原子以二環[5,6]或[6,6]系統排列，或螺-稠合型環。單環型碳環之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、及苯基。二環型碳環之非限制性實例包括萘基。

“芳雜烷基”一詞係指本文中所定義之雜烷基，其中，一氫原子(彼個連接至一碳原子或一雜原子)業已被本文中所定義之一芳基所置換，芳基可鍵結至雜烷基之一碳原子上，或至雜烷基之一雜原子上，但其前提是：形成之芳雜烷基提供一化學穩定之份額。舉例來說，一芳雜烷基團可具有通式，烷撐-O-芳基，烷撐-O-烷撐基-芳基，-烷撐-NH-芳基，-烷撐基-NH-烷撐-芳基，-烷撐-S-芳基，-烷撐基-S-烷撐-芳基，等等。此外，前通式內之任何烷撐部份可進一步被本文中所定義或示之任何取代基所取代。

“雜芳基烷基”意指如同本文所定義之烷基團，其中氫原子業已經本文所定義之雜芳基團所替代。雜芳基烷基之

非限制性實例包括 $-\text{CH}_2$ -吡啶基、 $-\text{CH}_2$ -吡咯基、 $-\text{CH}_2$ -噁唑基、 $-\text{CH}_2$ -呋喃基、 $-\text{CH}_2$ -異呋喃基、 $-\text{CH}_2$ -噻吩基、 $-\text{CH}_2$ -苯並呋喃基、 $-\text{CH}_2$ -苯並噻吩基、 $-\text{CH}_2$ -咪唑基、 $-\text{CH}_2$ -噻唑基、 $-\text{CH}_2$ -異噻唑基、 $-\text{CH}_2$ -吡唑基、 $-\text{CH}_2$ -異噻唑基、 $-\text{CH}_2$ -喹啉基、 $-\text{CH}_2$ -異喹啉基、 $-\text{CH}_2$ -噻嗪基、 $-\text{CH}_2$ -嘧啶基、 $-\text{CH}_2$ -吡嗪基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -吡啶基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -吡咯基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -噁唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -呋喃基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -異呋喃基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -噻吩基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -苯並呋喃基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -苯並噻吩基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -咪唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -噻唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -異噻唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -吡唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -異噻唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -喹啉基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -異喹啉基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -噻嗪基(pyridazyl)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -嘧啶基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -吡嗪基(pyrazyl)等。

所有關式 I 化合物特定部分中之所謂“隨意經取代”(例如隨意經取代芳基團)乃意指此部分具有 0、1、2 或多個取代基。

“Ac”意指乙醯($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$)。

“ Ac_2O ”意指乙酸酐。

“DCM”意指二氯甲烷(CH_2Cl_2)。

“DIBAL”意指二異丁基鋁化氫。

“DMAP”意指二甲胺基吡啶

“EDC”意指 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺

“Et”意指乙基。

“EtOAc”意指乙酸乙酯。

“HOBt”意指 N-羥基苯並三唑。

“Me”意指甲基($-\text{CH}_3$)。

“MeOH”意指甲醇。

“MeCN”意指乙腈。

“Pr”意指丙基。

“i-Pr”意指異丙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)。

“i-PrOH”意指異丙醇。

“rt”意指室溫。

“TFA”意指三氟乙酸。

“THF”意指四氫呋喃。

所謂“手性”乃意指分子與其鏡像夥伴具有不可重疊的性質，而所謂“非手性”乃意指分子與其鏡像夥伴具重疊性。

所謂“立體異構體”乃意指化合物彼此具有同一種化學構造，但其原子或基團在空間之排列不同。

“非對映異構體”乃意指具有二或多個手性中心之立體異構體且彼之分子彼此不為鏡像。非對映異構體具有不同的物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質及反應性。非對映異構體混合物可於高解析度分析步驟諸如電泳及層析下予以分離。

“對映體”意指化合物之兩種立體異構體，彼此為不可重疊之鏡像。

本文中所用之立體化學定義及慣例通常係遵循 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York。

許多化合物係以旋光形式存在，亦即彼等具有將平面偏振光之平面旋轉之能力。欲說明旋光化合物，乃使用字首 D 及 L 或 R 及 S 來代表分子有關其手性中心的絕對構型。字首 d 及 l 或 (+) 及 (-) 則用以指示化合物使平面偏振光旋轉的現象，(-) 或 l 意指化合物為左旋。(+) 或 d 字首之化合物為右旋。在既定之化學結構方面，這些立體異構體係相同，惟彼此為鏡像。特定之立體異構體亦可意指對映體，且這些異構體之混合物通常稱為對映體混合物。對映體之 50 : 50 混合物稱為消旋混合物或消旋物，其可發生在化學反應或過程中無立體有擇或立體專一性之處。所謂“消旋混合物”或“消旋物”乃意指兩種對映體之等莫耳混合物，其不具旋光性。

保護基團

本發明文中，保護基團包括前藥部分及化學保護基團。

保護基團為可購得，一般已知及使用，且可隨意地用以預防合成步驟(亦即製備本發明化合物之途徑或方法)期間與保護基團之副反應。大體而言，決定要保護那個基

團，以及決定時，化學保護基團“PG”之特性乃依所保護之反應化學(例如對抗酸性、鹼性、氧化、還原或其它狀況)以及所欲之合成方向而定。如果化合物被多重保護基團所取代，則這些保護基團不必要相同，且通常不會相同。通常，保護基團乃用以保護功能基團諸如羧基、羥基、硫基或胺基團，故可避免副反應或另可促進合成效力。去保護以得自由態去保護基團之次序乃依所欲之合成方向以及所遭遇之反應狀況而定，且可依技藝者決定而以任何次序進行。

本發明化合物之各種不同功能基團可予保護。例如，供-OH 基團(無論是羥基、羧酸、磷酸或其它功能基團)用之保護基團包括“醚-或酯-形成基團”。醚-或酯-形成基團可充作本文合成反應圖中之化學保護基團。然而，如同熟諳此藝者所知，一些羥基及硫基保護基團既非醚-亦非酯-形成基團，且與醯胺一起於下文討論。

有極大數量之羥基保護基團及醯胺-形成基團及相對應之化學裂解反應述於 Protective Groups in Organic Synthesis Theodora W. Greene and Peter G. M. Muts(John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9)(“Greene”)中。亦參見 Kocienski, Philip J.; Protecting Groups(Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)，其乃整體併入本文中以供參考。尤其是 Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, pages 1-20, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, pages 21-94, Chapter 3, Diol

Protecting Groups, pages 95-117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, pages 118-154, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, pages 155-184。供羧酸、膦酸、膦酸鹽、磺酸用之保護基團及供酸用之其它保護基團請參見下示之 Greene。此些基團包括(僅供實例而非限制)酯、醯胺、醯肼等。

醚-或酯-形成性保護基團

酯-形成基團包括：(1)膦酸酯-形成基團，諸如胺基膦酸酯、硫代膦酸酯、膦酸酯、及二胺基膦酸酯；(2)羧酯-形成基團，及(3)硫酯-形成基團，諸如磺酸酯、硫酸酯及亞磺酸酯。

本發明化合物之代謝物

本文所述化合物之活體內代謝產物亦落在本發明之範圍內。此些產物可因(例如)所投服化合物(主要由於酵素過程)產生氧化作用、還原作用、水解作用、醯胺化作用、酯化作用等而得。因此，本發明包括藉由一種過程所得之化合物，此過程包含令本發明化合物與哺乳類接觸一段足以產生其代謝產物的時間。此產物之鑑定通常係藉製備本發明之放射標記(例如 C^{14} 或 H^3)化合物，以可檢測之劑量(例如大於約 0.5 毫克/公斤)非經腸部投服予動物諸如鼠、鼯鼠、天竺鼠、猴或人類，令其發生足夠代謝之時間(通常約 30 秒至 30 小時)，再由尿、血液或其它生物學樣品

中離析出其轉換產物。這些產物因有標記，故極易離析出(其它則藉使用可結合代謝物中殘存表位之抗體而離析出)。代謝物的結構係以慣用之方式，例如藉 MS 或 NMR 分析法測定。通常，代謝物之分析係以與熟知技藝者詳知之慣用藥物代謝研究相同之方法進行。慣用之產物即使本身不具有抗感染活性，但只要其不另於活體內發現，則可有用於診斷分析中以供本發明化合物之醫療劑量所用。

式 I 化合物

一體系中，本案提供本文中所述之根據式 I 之化合物。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 0。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 L^2 為 $-\text{CH}(\text{R}^6)-$ ，其中 R^6 擇自 H、烷基、經取代烷基、及雜烷基。

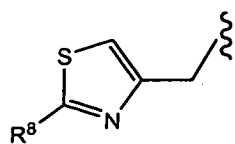
式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 L^2 為 $-\text{CH}_2-$ 。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 L^2 為 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

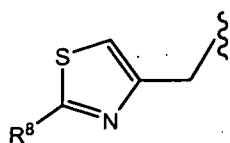
式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 Y 為雜環基烷基。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 $Y-\text{R}^8$ 為 $-\text{CH}_2-$ (經取代雜芳基)。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 $Y-\text{R}^8$ 為



式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 $Y-R^8$ 為

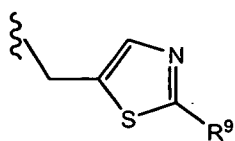


其中 R^8 為烷基，例如 2-丙基。

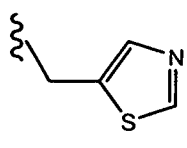
式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 X 為雜環基烷基。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 X 為 $-CH_2-$ 雜芳基。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 $X-R^9$ 為



式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 $X-R^9$ 為



式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 Z^1 為 $-N(R^7)-$ 。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 Z^1 為 $-N(\text{烷基})-$ 。

或 -N(碳環基)-。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 Z^1 為 -N(CH₃)-或 -N(環丙基)-。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 Z^1 為 -NH-。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且每一個 A 獨立地為芳基或經取代芳基。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且每一個 A 為苯基。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且每一個 A 為苯基且每一個 p 為 0。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 R^2 為 H、烷基、經取代烷基、或雜烷基。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1 且 R^2 為 2-丙基、甲基、-CH₂-O-苄基、-CH(CH₃)(O-*t*-Bu)或 -CH(CH₃)(OH)。

式 I 化合物之另一體系中， L^1 為 -C(O)-；

每一個 A 獨立地為芳基、經取代芳基、烷基、或經取代烷基；

R^1 為 H 或烷基；

每一個 R^2 獨立地為 H、烷基、經取代烷基、或雜烷基；

R^3 、 R^4 、 R^5 、及 R^6 各為 H；

每一個 R^7 獨立地為 H、烷基、或碳環基；

R^8 為 H 或烷基；

R^9 為 H；

X 及 Y 均為雜環基烷基；

Z^2 為 -O-；且

p 為 0。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 A 為苯基；

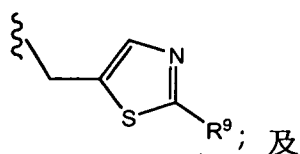
R^1 為 H 或 -CH₃-；

每一個 R^2 為 H、甲基、乙基、2-丙基、-CH₂-O-苄基、-CH(CH₃)-(OH)、或 -CH(CH₃)(O-t-Bu)；

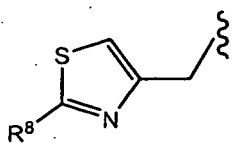
每一個 R^7 為 H、甲基或環丙基；

R^8 為 H 或 2-丙基；

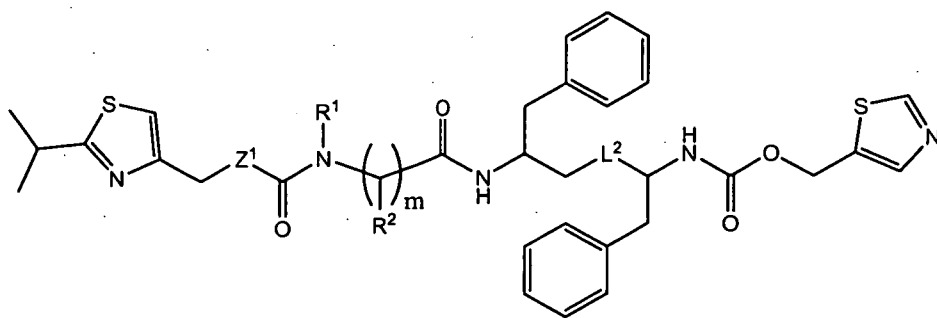
X 為



Y 為



另一體系中，式 I 化合物具有下列之通式 IA：



式 IA

式 IA 化合物之另一體系中， Z^1 為 $-N(R^7)-$ 。一特別體系中， R^7 為 H。另一特別體系中， R^7 為烷基，例如本文中所揭示之任何烷基團。另一特別體系中， R^7 為雜烷基，例如本文中所揭示之任何雜烷基團。另一特別體系中， R^7 為經取代或未經取代碳環基，其中例如，上述碳環基為本文中所揭示之任何碳環基團。另一特別體系中， R^7 為經取代或未經取代雜環基，其中例如，上述雜環基為本文中所揭示之任何雜環基團。

式 IA 化合物之另一體系中， Z^1 為 $-O-$ 。

式 IA 化合物之另一體系中， L^2 為 $-C(R^6)_2-$ ，其中每一個 R^6 為 H。

式 IA 化合物之另一體系中， L^2 為 $-C(R^6)_2-$ ，其中每一個 R^6 獨立地為 H 或烷基，且上述烷基包括本文中所揭示之任何烷基。

式 IA 化合物之另一體系中， L^2 為 $-C(R^6)_2-$ ，其中有一個 R^6 為 H 且另一個 R^6 為烷基，且上述烷基包括本文中所揭示之任何烷基。

式 IA 化合物之另一體系中， m 為 1 且 R^2 為 H。

式 IA 化合物之另一體系中， m 為 1 且 R^2 為烷基，其中上述烷基包括本文中所揭示之任何烷基。

式 IA 化合物之另一體系中， m 為 1 且 R^2 為異丙基。

式 IA 化合物之另一體系中， m 為 1 且 R^2 為異丁基。

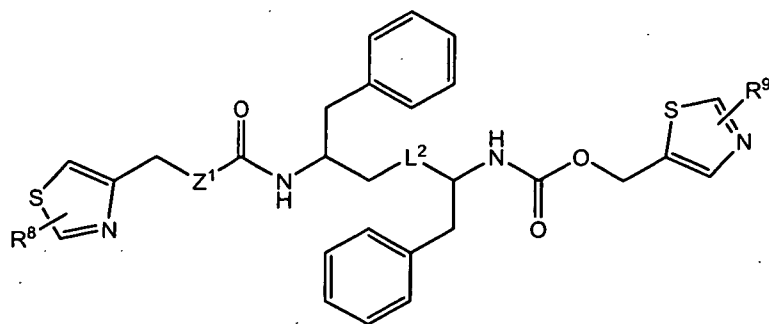
式 IA 化合物之另一體系中， m 為 1 且 R^2 為乙基。

式 IA 化合物之另一體系中， m 為 1 且 R^2 為甲基。

式 IA 化合物之另一體系中， m 為 2 且每一個 R^2 獨立地擇自 H 及烷基。

式 IA 化合物之另一體系中， m 為 2 且每一個 R^2 為 H。

另一體系中，式 I 化合物具有下列之通式 IB：



式 IB

式 IB 化合物之另一體系中， Z^1 為 $-N(R^7)-$ 。一特別體系中， R^7 為 H。另一特別體系中， R^7 為烷基，例如本文中所揭示之任何烷基團。另一特別體系中， R^7 為雜烷基，例如本文中所揭示之任何雜烷基團。另一特別體系中， R^7 為經取代或未經取代碳環基，其中例如，上述碳環基為本文中所揭示之任何碳環基團。另一特別體系中， R^7 為經取

代或未經取代雜環基，其中例如，上述雜環基為本文中所揭示之任何雜環基團。

式 IB 化合物之另一體系中， Z^1 為 $-O-$ 。

式 IB 化合物之另一體系中， L^2 為 $-C(R^6)_2-$ ，其中每一個 R^6 為 H。

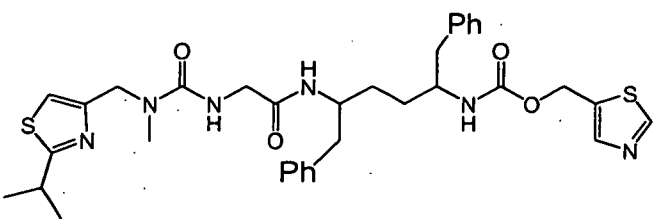
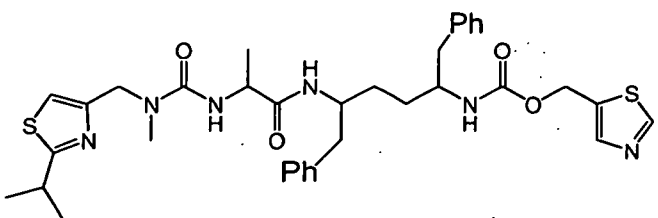
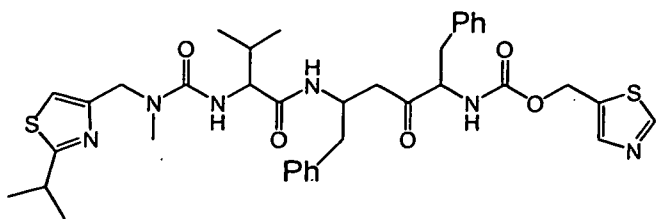
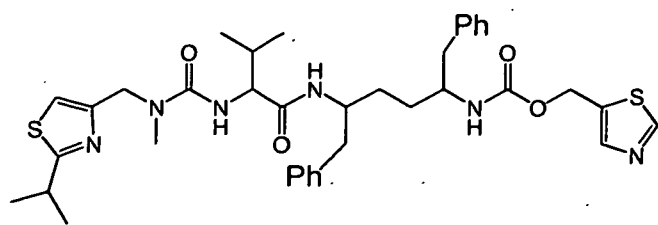
式 IB 化合物之另一體系中， L^2 為 $-C(R^6)_2-$ ，其中每一個 R^6 獨立地為 H 或烷基，且上述烷基包括本文中所揭示之任何烷基。

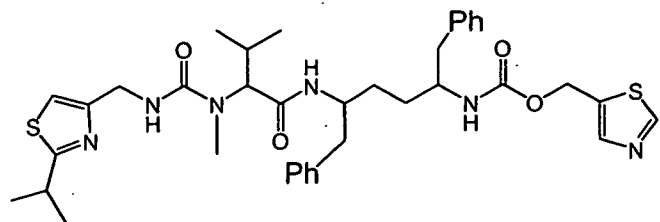
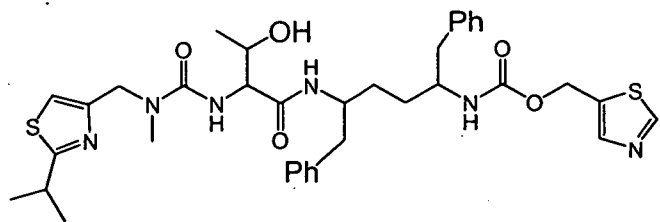
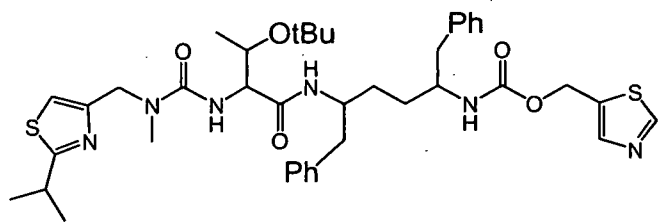
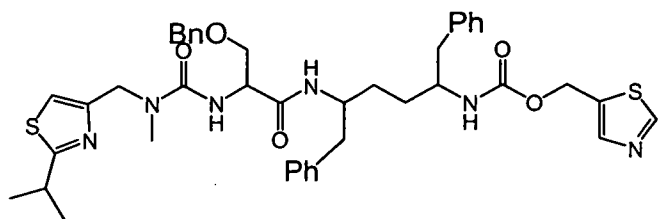
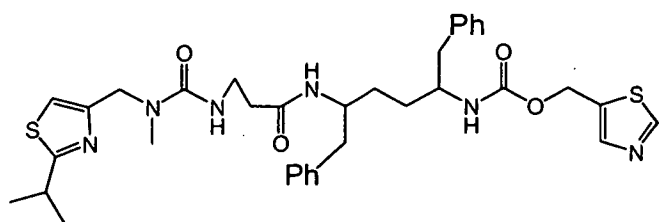
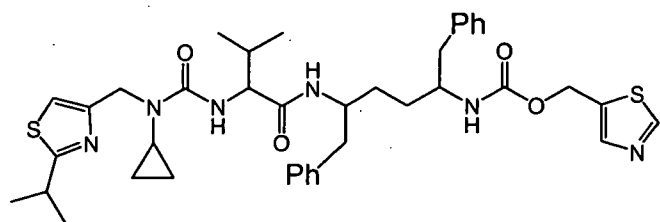
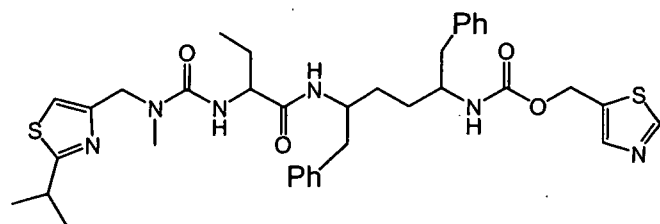
式 IB 化合物之另一體系中， L^2 為 $-C(R^6)_2-$ ，其中有一個 R^6 為 H 且另一個 R^6 為烷基，且上述烷基包括本文中所揭示之任何烷基。

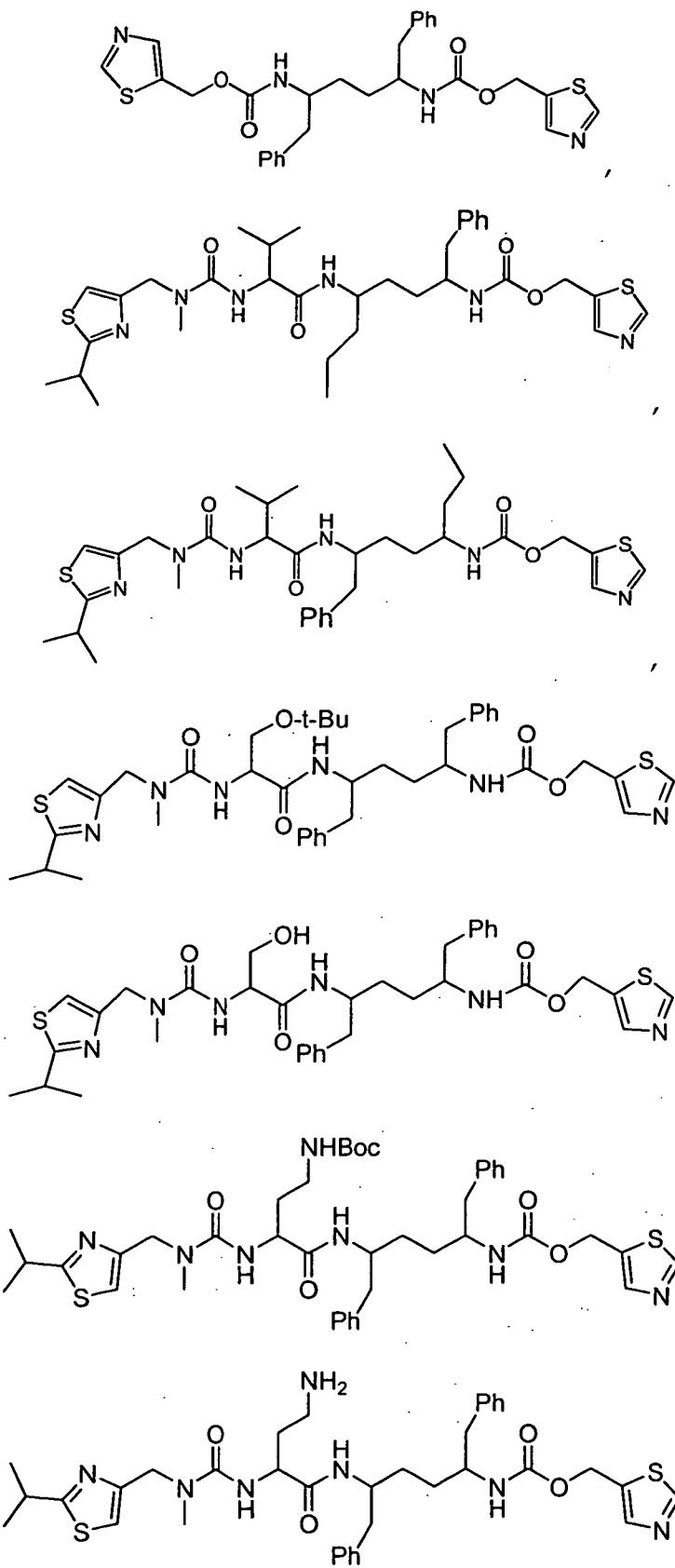
式 IB 化合物之另一體系中， R^8 及 R^9 均為 H。

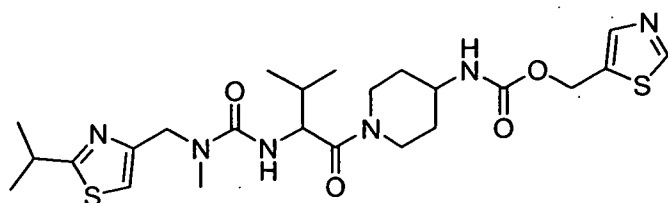
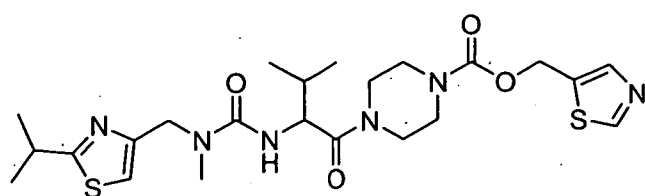
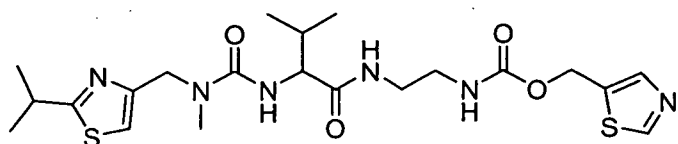
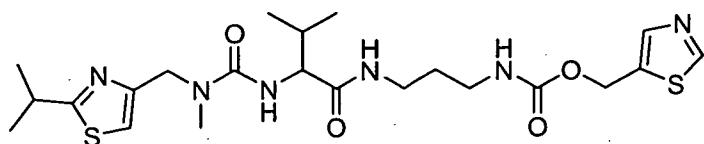
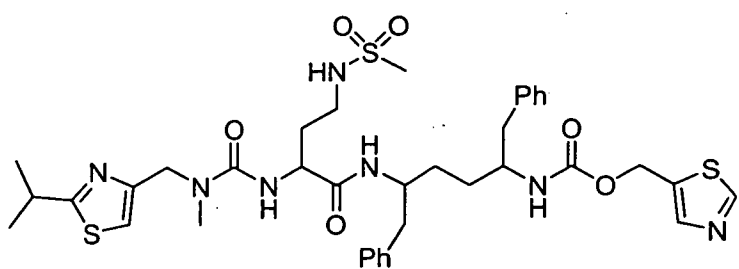
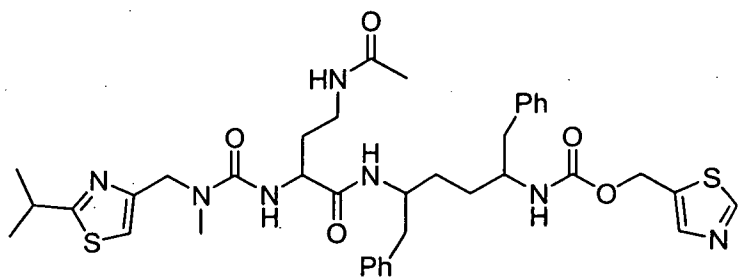
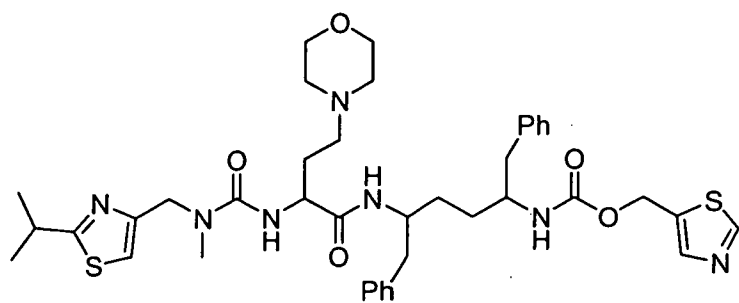
式 IB 化合物之另一體系中， R^8 及 R^9 獨立地擇自 H 及烷基，其中上述烷基包括本文中所揭示之任何烷基。

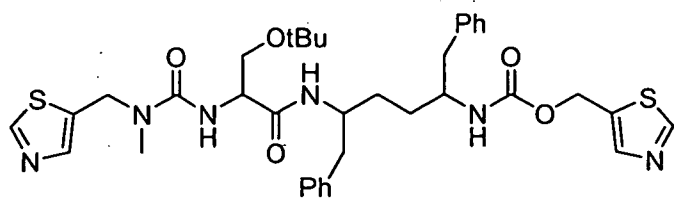
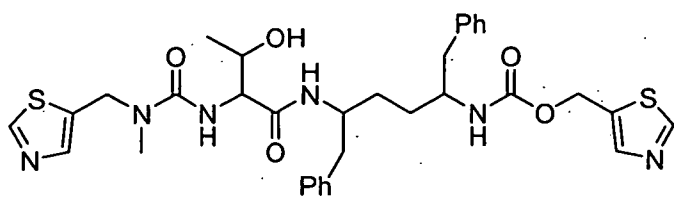
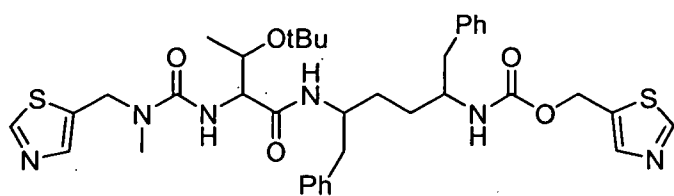
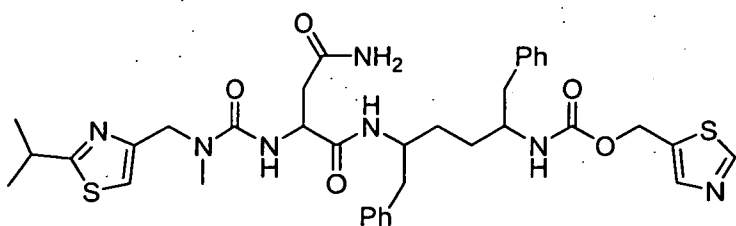
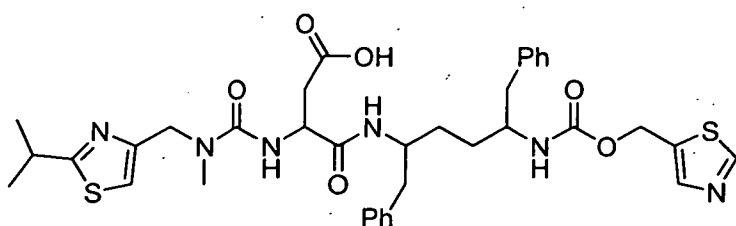
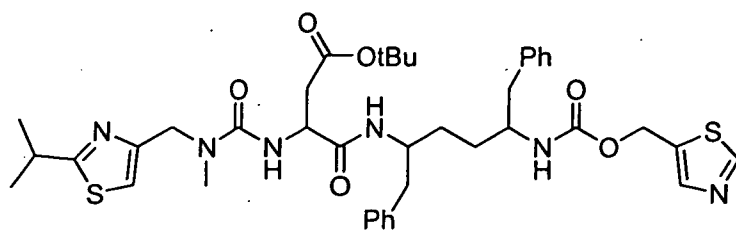
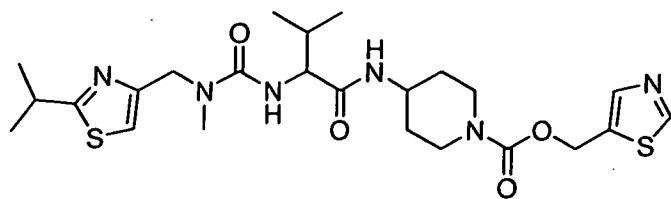
另一體系中，式 I 化合物具有下列之一種結構：

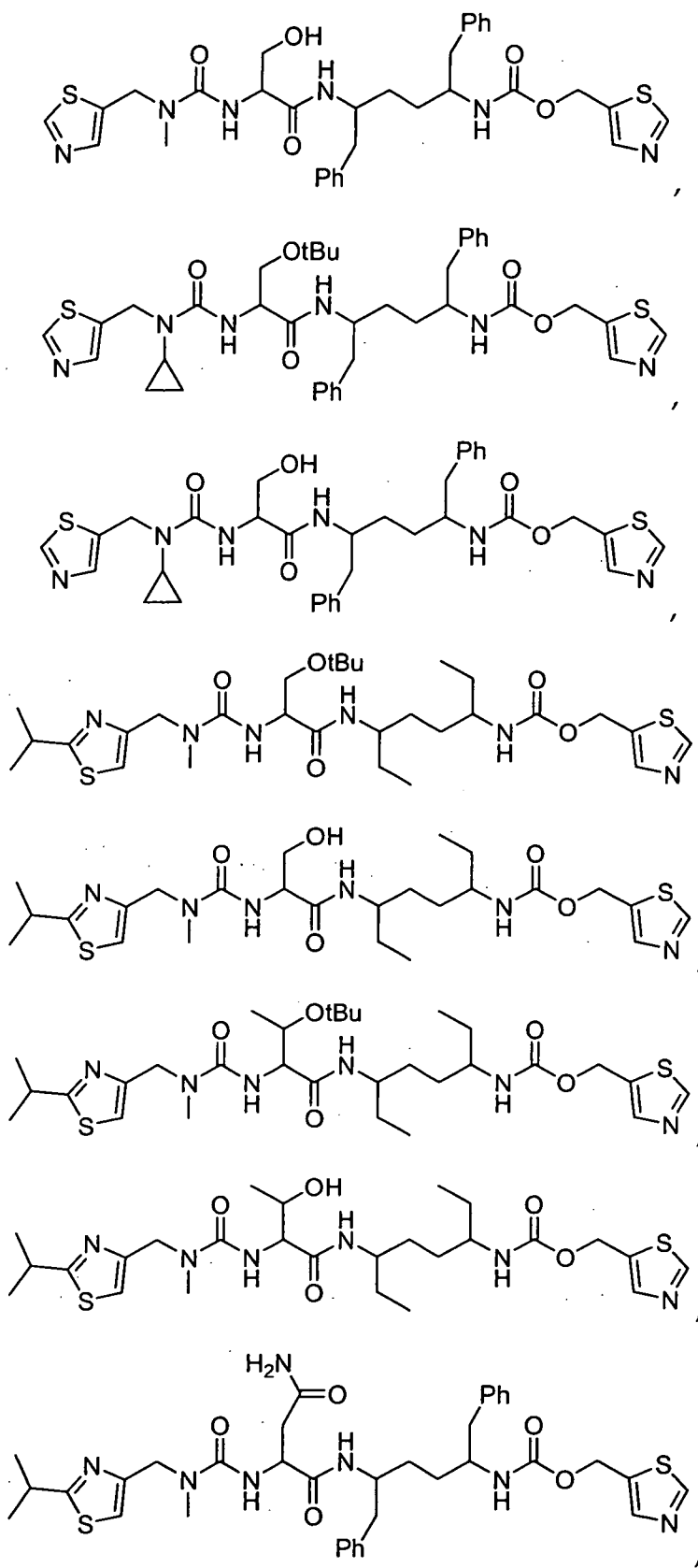


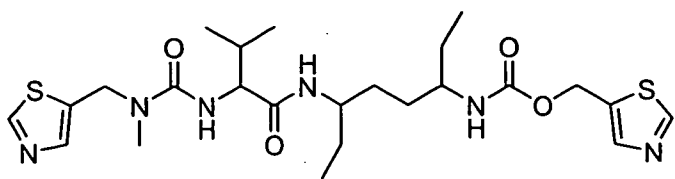
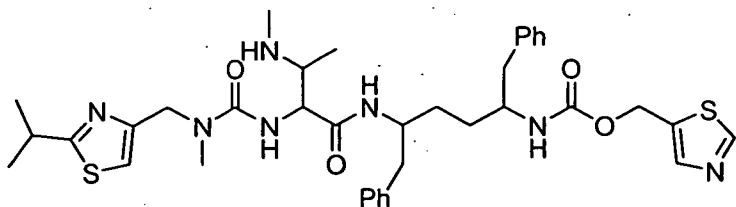
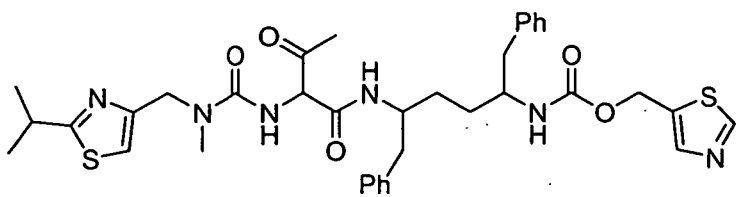
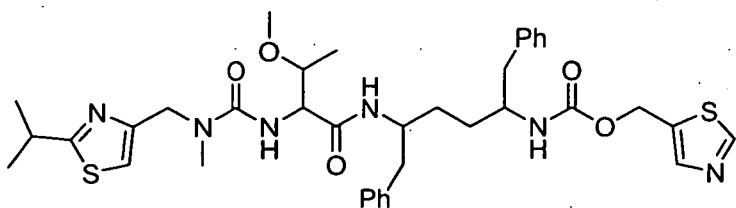
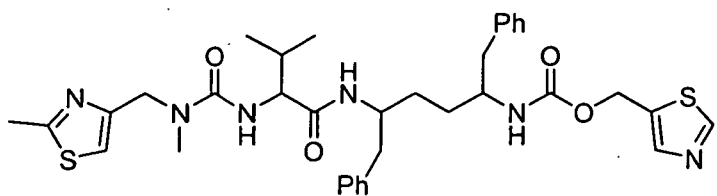
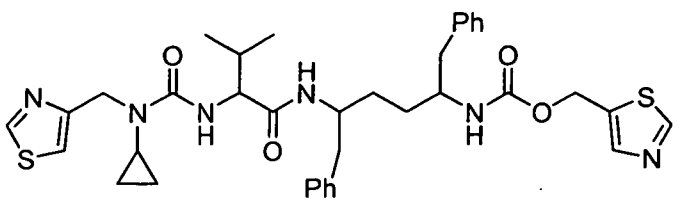
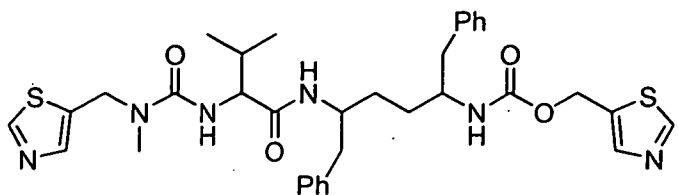
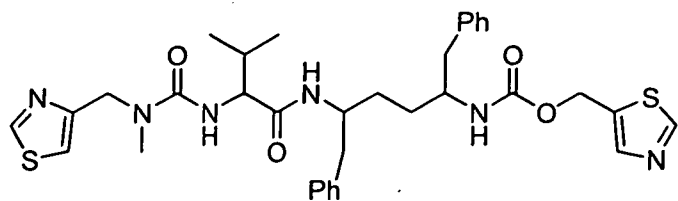


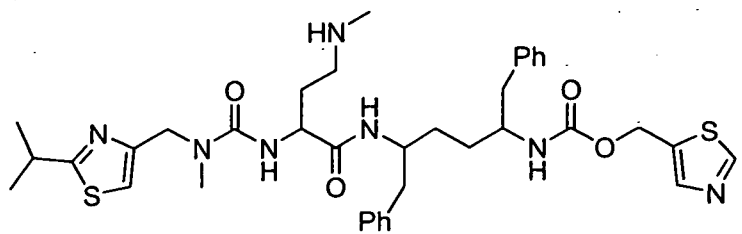
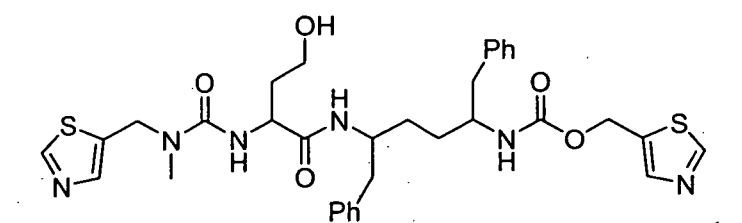
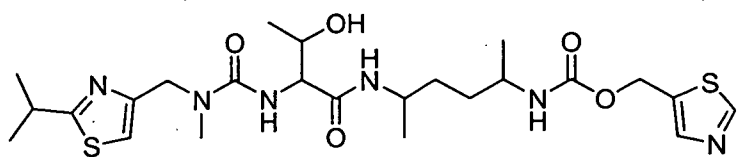
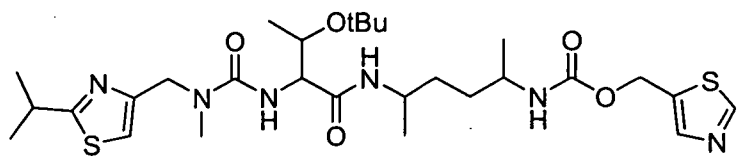
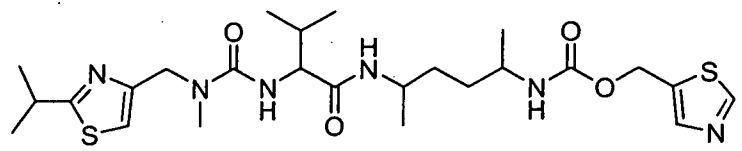
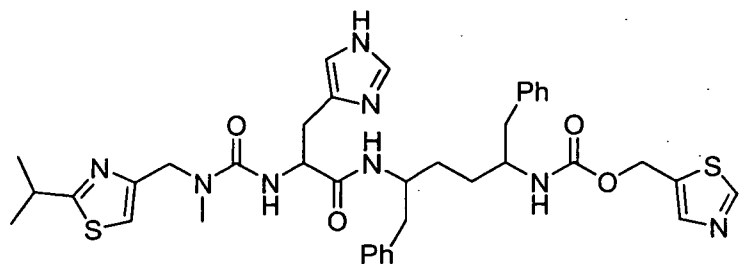
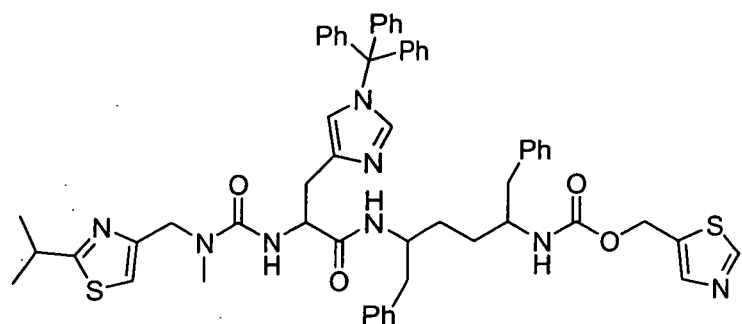


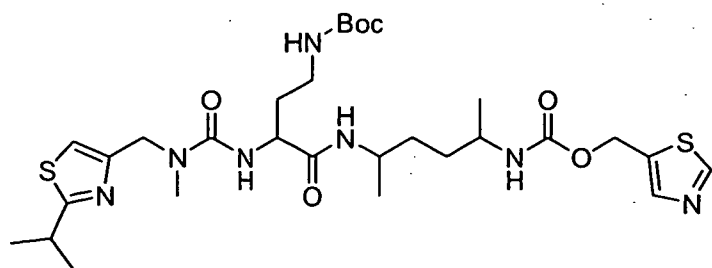
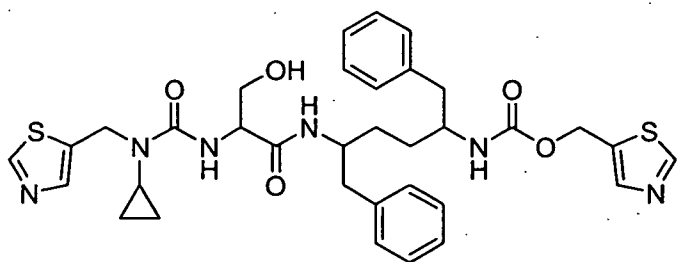
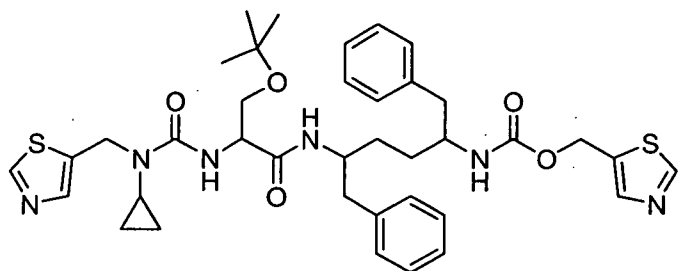
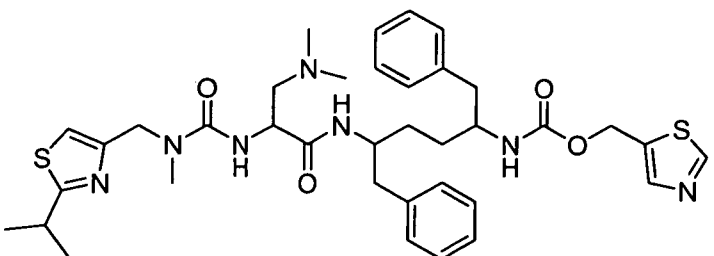
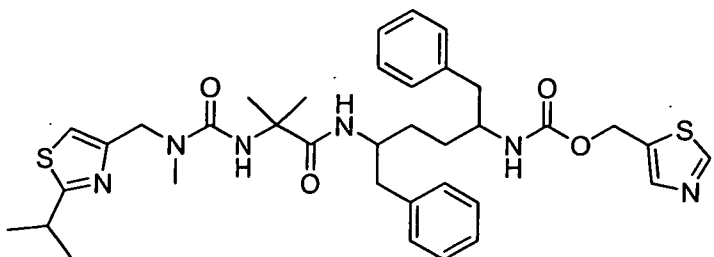
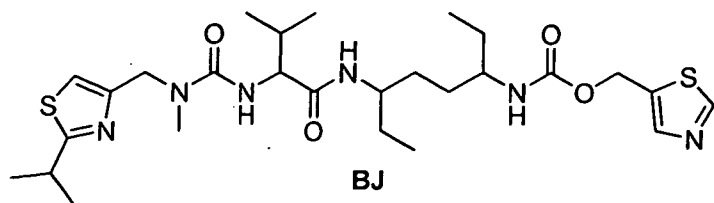


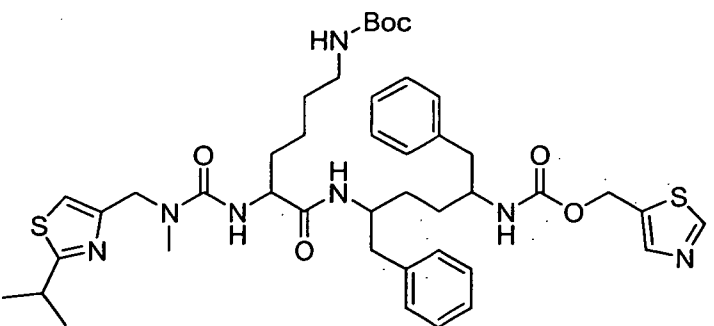
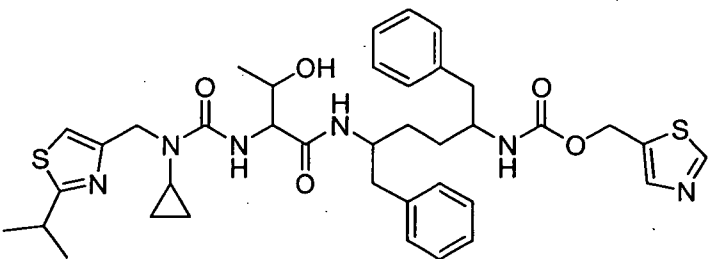
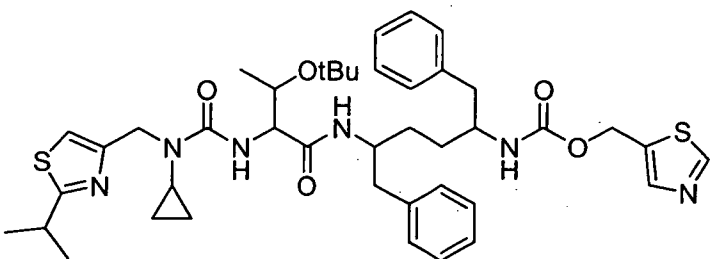
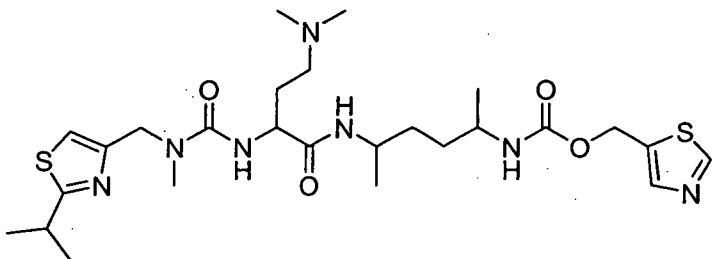
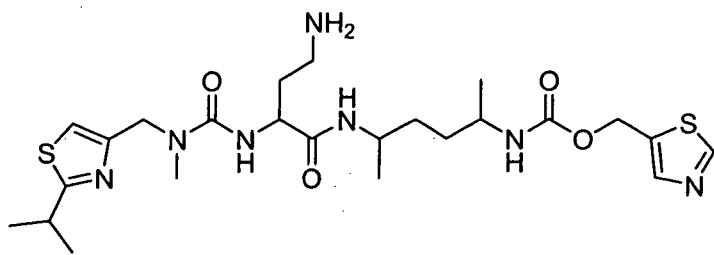


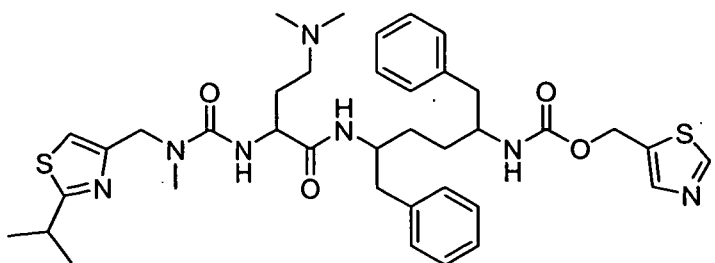
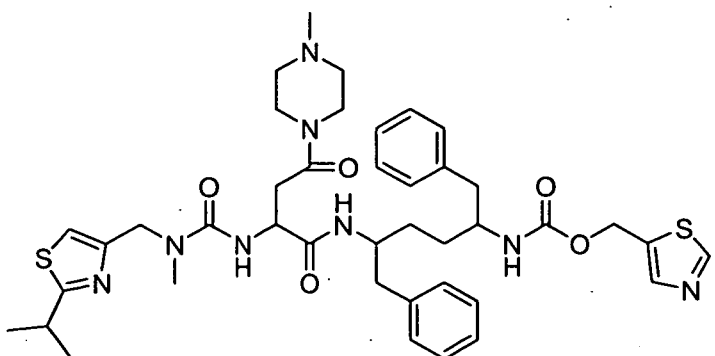
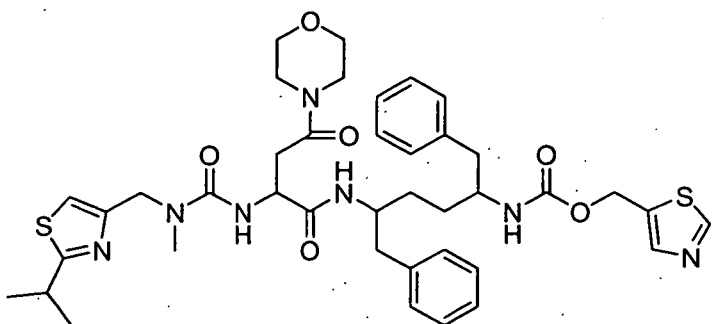
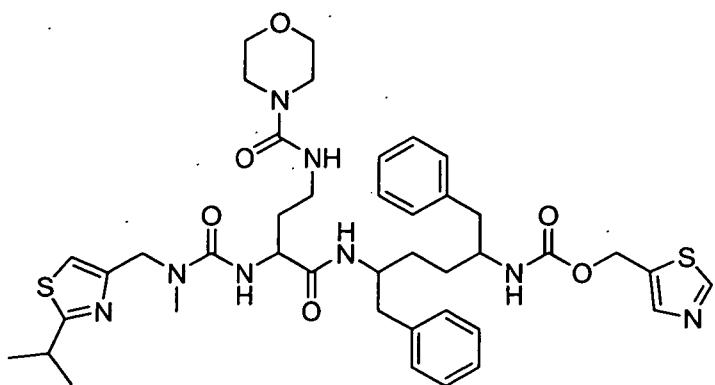
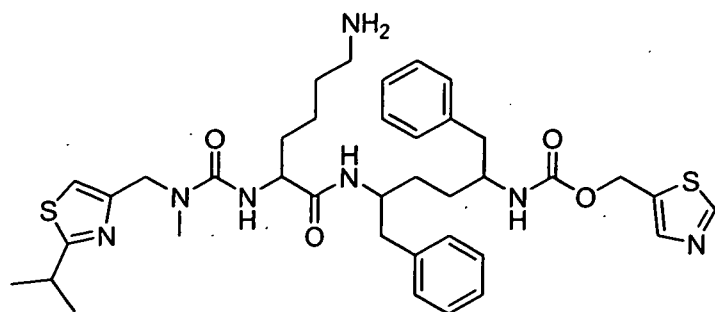


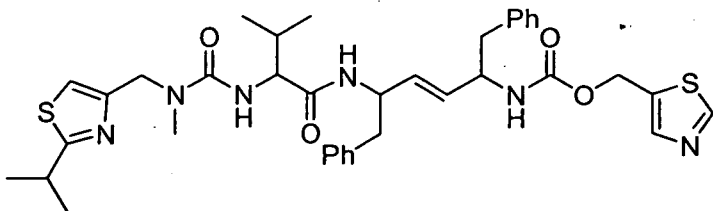
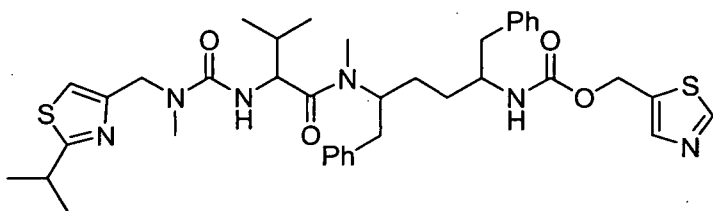
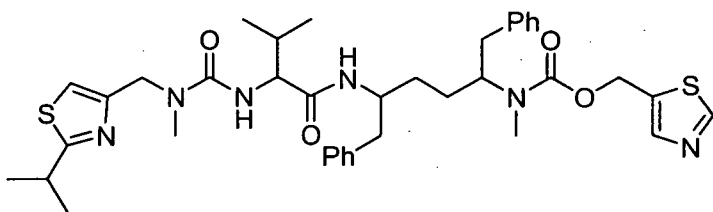
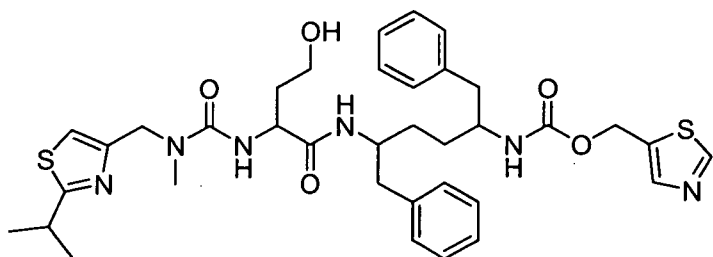
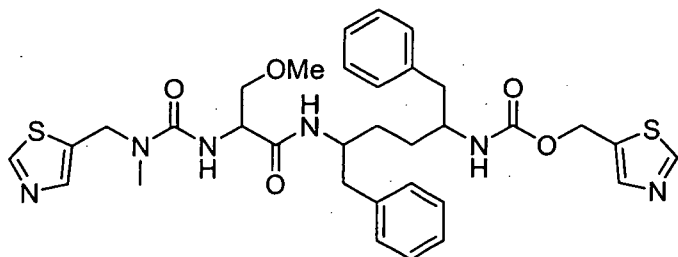
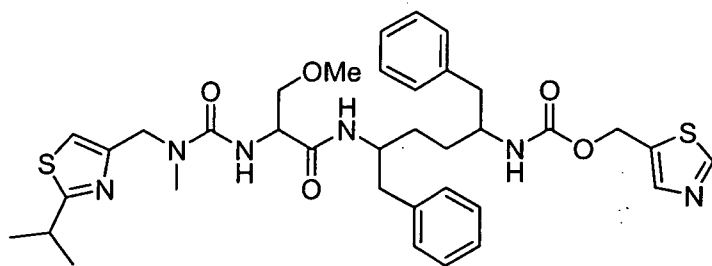


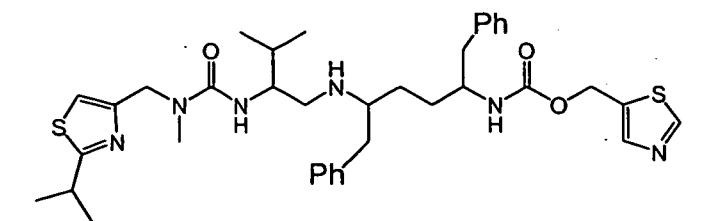
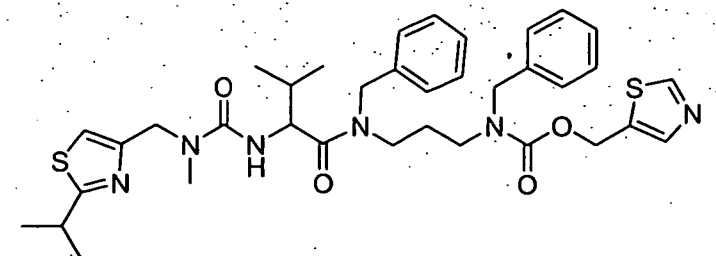
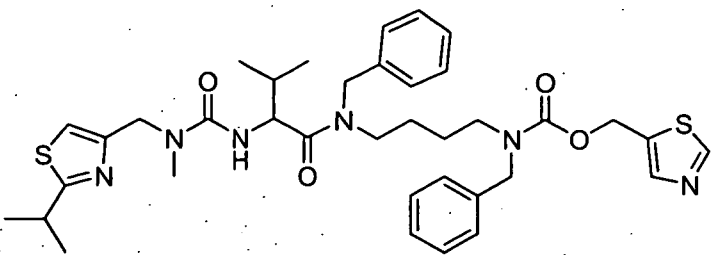
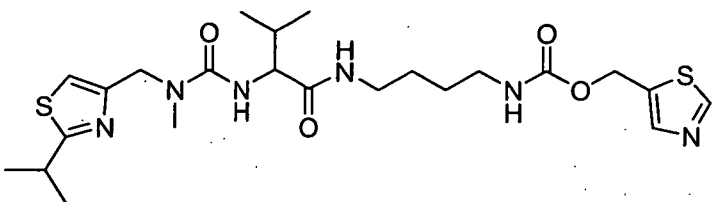
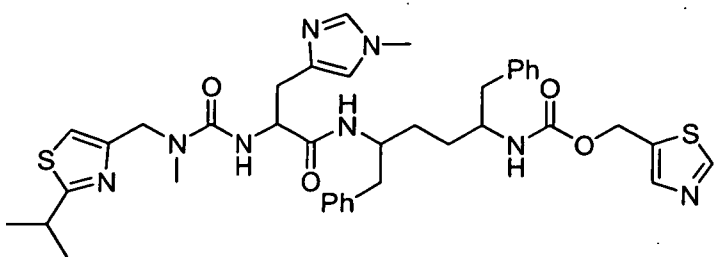
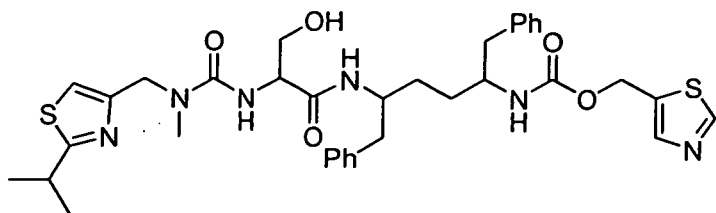
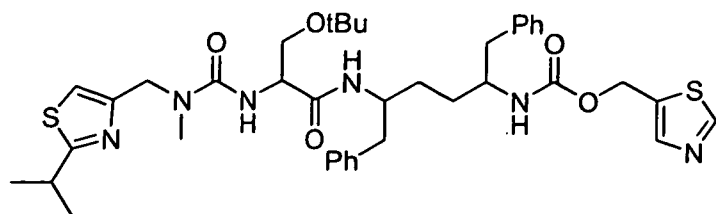


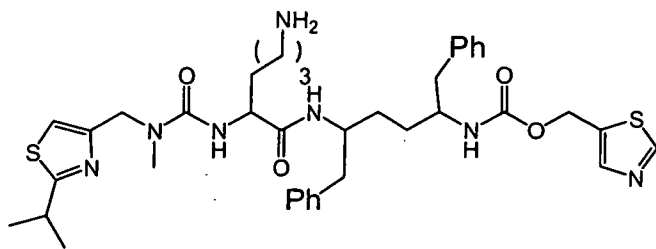




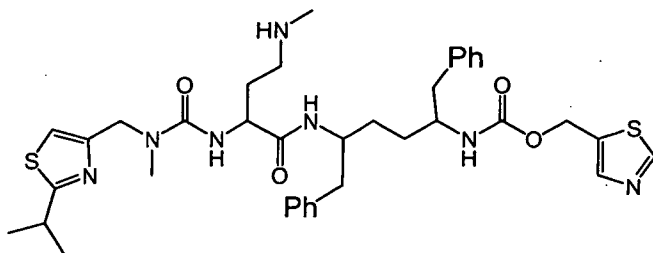






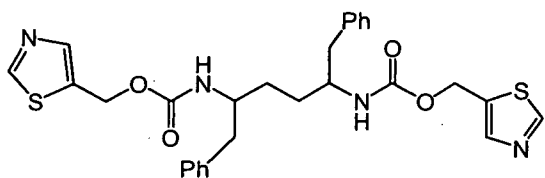


及

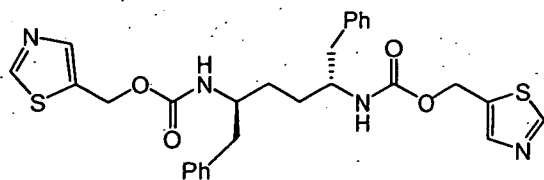
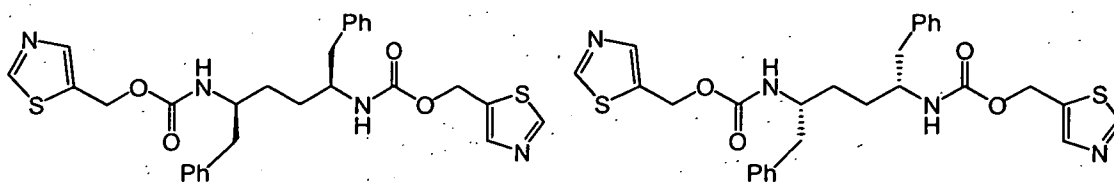


;

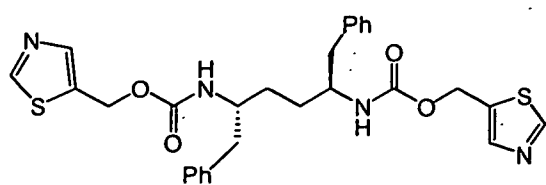
包括其立體異構體或立體異構體混合物。熟諳此藝者已知，本案化合物之立體異構體或立體異構體混合物包括對映體、非對映異構體及其它立體異構體。例如，有關：



所涵蓋之立體異構體包括至少：



及



以及二或多種這些立體異構體之混合物。

式 I 化合物之另一體系中， L^1 為 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、或 $-O-C(O)-$ 。當 L^1 為 $-C(R^6)_2-$ 時，則每一個 R^6 獨立地擇自 H、烷基、經取代烷基、及雜烷基，其中烷基、經取代烷基、及雜烷基乃如同本文中所定義及例示。 $-C(R^6)_2-$ 之非限制性實例包括 $-CH_2-$ 、 $-CH(\text{烷基})-$ 、 $-CH(\text{經取代烷基})-$ 、 $-CH(\text{雜烷基})-$ 、 $-C(\text{烷基})_2-$ 、 $-C(\text{經取代烷基})_2-$ 、 $-C(\text{雜烷基})_2-$ 、 $-C(\text{烷基})(\text{經取代烷基})-$ 、 $-C(\text{雜烷基})(\text{經取代烷基})-$ 、及 $-C(\text{烷基})(\text{雜烷基})-$ ，其中烷基、經取代烷基、及雜烷基乃如同本文中所定義及例示。當 L^1 為 $-N(R^7)-C(O)-$ 時，則 R^7 為 H、烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、或經取代雜環基，其中烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、或經取代雜環基乃如同本文中所定義及例示。

式 I 化合物之另一體系中， L^2 為 $-C(R^6)_2-$ 或 $-C(O)-$ 。當 L^2 為 $-C(R^6)_2-$ 時，則每一個 R^6 獨立地擇自 H、烷基、經取代烷基、或雜烷基，其中每一個烷基、經取代烷基、或雜烷基可為本文中所定義或揭示之任何烷基、經取代烷基、或雜烷基。 $-C(R^6)_2-$ 之實例包括 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、

-CH(-CH₂CH₃)- 、 -CH(-CH₂CH₂CH₃)- 、 -CH(-CH(CH₃)₂)-
 、 -CH(-CH₂CH₂CH₂CH₃)- 、 -CH(-CH₂CH(CH₃)₂)- 、
 -CH(-CH(CH₃)CH₂CH₃)- 、 -CH(-C(CH₃)₃)- 、 -C(CH₃)₂- 、
 -CH(OCH₃)- 、 -CH(CH₂OH)- 、 -CH(CH₂CH₂OH)-等。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 L³ 獨立地為一 共價鍵、烷撐或經取代烷撐。當 L³ 為烷撐時，烷撐之非限制性實例包括本文中所定義及揭示之任何烷撐。當 L³ 為經取代烷撐時，經取代烷撐之非限制性實例包括本文中所定義及揭示之任何經取代烷撐。例如，經取代烷撐包括經一或多個 -OH 基團取代之烷撐、經一或多個醚基團(例如 -O-Bn 基團)取代之烷撐、經一或多個鹵素基團取代之烷撐、或經二或多個取代基組合(例如 -OH 及鹵素、鹵素及醚等)所取代之烷撐。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 L³ 係相同，亦即每一個 L³ 為相同之烷撐或經取代烷撐基團。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 L³ 係不同，亦即一個 L³ 為烷撐且另一個 L³ 為經取代烷撐，一個 L³ 為烷撐且另一個 L³ 為不同之烷撐，或者一個 L³ 為經取代烷撐且另一個 L³ 為不同之經取代烷撐。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 L⁴ 獨立地擇自一 共價鍵、烷撐、經取代烷撐、-O-、-CH₂-O-、及 -NH-。當 L⁴ 為烷撐時，上述烷撐包括本文中所定義或例示之任何烷撐。當 L⁴ 為經取代烷撐時，上述經取代烷撐包括本文中所定義或例示之任何烷撐，其乃經一或多個本文所定義之

取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 L^4 均相同，亦即兩個 L^4 基團均為一共價鍵，均為 $-O-$ 、均為 $-CH_2-O-$ 、(其中 CH_2 基團乃連接至式 I 之 "Ar" 部分或 "A" 部分上)、均為經取代或未經取代烷撐、或均為 $-NH-$ 。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 L^4 係不同。例如一個 L^4 為一共價鍵且另一個 L^4 為 $-O-$ ，一個 L^4 為一共價鍵且另一個 L^4 為 $-CH_2-O-$ (其中 CH_2 基團乃連接至式 I 之 "Ar" 部分或 "A" 部分上)，一個 L^4 為一共價鍵且另一個 L^4 為 $-NH-$ ，一個 L^4 為 $-O-$ 且另一個 L^4 為 $-CH_2-O-$ (其中 CH_2 基團乃連接至式 I 之 "Ar" 部分或 "A" 部分上)，一個 L^4 為 $-O-$ 且另一個 L^4 為 $-NH-$ ，一個 L^4 為 $-CH_2-O-$ (其中 CH_2 基團乃連接至式 I 之 "Ar" 部分或 "A" 部分上) 且另一個 L^4 為 $-NH-$ ，一個 L^4 為一共價鍵且另一個 L^4 為經取代或未經取代烷撐，一個 L^4 為經取代烷撐且另一個 L^4 為未經取代烷撐，一個 L^4 為經取代或未經取代烷撐且另一個 L^4 為 $-O-$ ，一個 L^4 為經取代或未經取代烷撐且另一個 L^4 為 $-CH_2-O-$ (其中 CH_2 基團乃連接至式 I 之 "Ar" 部分或 "A" 部分上)，或者一個 L^4 為經取代或未經取代烷撐且另一個 L^4 為 $-NH-$ 。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 A 獨立地為 H、烷基、經取代烷基、芳基、經取代芳基、雜環基、或經取代雜環基，惟當 A 為 H 時，則 p 為 0。當任何 A 為烷基時，上述烷基包括本文中所定義及例示之任何烷基。當任何 A 為經取代烷基時，上述烷基包括本文中所定義及例示

之任何烷基且經一或多個本文中所定義及例示之任何取代基所取代。當任何 A 爲芳基時，上述芳基包括本文中所定義及例示之任何芳基。當任何 A 爲經取代芳基時，上述芳基包括本文中所定義及例示之任何芳基且經一或多個本文中所定義及例示之任何取代基所取代。當任何 A 爲雜環基時，上述雜環基包括本文中所定義及例示之任何雜環基。當任何 A 爲經取代雜環基時，上述雜環基包括本文中所定義及例示之任何雜環基且經一或多個本文中所定義及例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 A 爲 H 且每一個 p 爲 0。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 A 爲經取代或未經取代烷基，其中烷基爲本文中所定義或例示之任何烷基，且當存在時，上述烷基上之取代基包括一或多個本文中所定義或例示之任何取代基。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 A 爲經取代或未經取代芳基，其中芳基爲本文中所定義或例示之任何芳基，且當存在時，上述芳基上之取代基包括一或多個本文中所定義或例示之任何取代基。一特別體系中，A 爲苯基。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 A 爲經取代或未經取代雜環基，其中雜環基爲本文中所定義或例示之任何雜環基，且當存在時，上述雜環基上之取代基包括一或多個本文中所定義或例示之任何取代基。

式 I 化合物之另一體系中，一個 A 爲 H 且另一個 A

為經取代或未經取代烷基，其中烷基為本文中所定義或例示之任何烷基，且當存在時，上述烷基上之取代基包括一或多個本文中所定義或例示之任何取代基。

式 I 化合物之另一體系中，一個 A 為 H 且另一個 A 為經取代或未經取代芳基，其中芳基為本文中所定義或例示之任何芳基，且當存在時，上述芳基上之取代基包括一或多個本文中所定義或例示之任何取代基。一特別體系中，一個 A 為苯基。

式 I 化合物之另一體系中，一個 A 為 H 且另一個 A 為經取代或未經取代雜環基，其中雜環基為本文中所定義或例示之任何雜環基，且當存在時，上述雜環基上之取代基包括一或多個本文中所定義或例示之任何取代基。

式 I 化合物之另一體系中，一個 A 為經取代或未經取代烷基且另一個 A 為經取代或未經取代芳基，其中烷基及芳基為本文中所定義或例示之任何烷基或芳基，且當存在時，上述烷基或芳基上之取代基包括一或多個本文中所定義或例示之任何取代基。

式 I 化合物之另一體系中，一個 A 為經取代或未經取代烷基且另一個 A 為經取代或未經取代雜環基，其中烷基及雜環基為本文中所定義或例示之任何烷基或雜環基，且當存在時，上述烷基或雜環基上之取代基包括一或多個本文中所定義或例示之任何取代基。

式 I 化合物之另一體系中，一個 A 為經取代或未經取代芳基且另一個 A 為經取代或未經取代雜環基，其中芳基

及雜環基爲本文中所定義或例示之任何芳基或雜環基，且當存在時，上述芳基或雜環基上之取代基包括一或多個本文中所定義或例示之任何取代基。

式 I 化合物之另一體系中， Z^1 爲 -O- 或 -N(R⁷)-。當 Z^1 爲 -N(R⁷)- 時，R⁷ 爲 H、烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、經取代雜環基，其中烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、或經取代雜環基爲本文中所定義或例示之任何烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、或經取代雜環基。

式 I 化合物之另一體系中， Z^2 爲 -O- 或 -N(R⁷)-。當 Z^2 爲 -N(R⁷)- 時，R⁷ 爲 H、烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、經取代雜環基，其中烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、或經取代雜環基爲本文中所定義或例示之任何烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、或經取代雜環基。

式 I 化合物之另一體系中， Z^1 及 Z^2 相同，例如 Z^1 及 Z^2 均爲 -O-，或者 Z^1 及 Z^2 均爲 -N(R⁷)-，其中 R⁷ 爲 H、烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、經取代雜環基，其中烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、或經取代雜環基爲本文中所定義或例示之任何烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、或經取代雜環基。

式 I 化合物之另一體系中， Z^1 及 Z^2 互異，例如 Z^1 爲 -O- 而 Z^2 爲 -N(R⁷)-， Z^1 爲 -N(R⁷)- 而 Z^2 爲 -O-，或者 Z^1 及 Z^2 均爲 -N(R⁷)- 但 Z^1 之 R⁷ 與 Z^2 之 R⁷ 不同。當 Z^1 或 Z^2 爲 -N(R⁷)- 時，R⁷ 爲 H、烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、經取代雜環基，其中烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、或經取代雜環基爲本文中所定義或例示之任何烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、或經取代雜環基。

式 I 化合物之另一體系中，Y 爲雜環基或雜環基烷基，其中雜環基及雜環基烷基爲本文中所定義或例示之任何雜環基或雜環基烷基。一特別體系中，Y 爲雜環基烷基，例如噻唑基甲基(-CH₂-噻唑基)。

式 I 化合物之另一體系中，X 爲雜環基或雜環基烷基，其中雜環基及雜環基烷基爲本文中所定義或例示之任何雜環基或雜環基烷基。一特別體系中，X 爲雜環基烷基，例如噻唑基甲基。

式 I 化合物之另一體系中，X 及 Y 互異，例如 X 及 Y 爲不同之雜環基，X 及 Y 爲不同之雜環基烷基，X 爲雜環基且 Y 爲雜環基烷基，或者 X 爲雜環基烷基且 Y 爲雜環基，其中雜環基及雜環基烷基爲本文中所定義或例示之任何雜環基或雜環基烷基。

式 I 化合物之另一體系中，X 及 Y 相同。一特別體系中，X 及 Y 均爲雜環基烷基，例如噻唑基甲基。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 Ar 為芳基、經取代芳基、雜芳基、或經取代雜芳基，其中芳基或雜芳基為本文中所定義或例示之任何芳基或雜芳基，且當存在時，上述芳基或雜芳基上之取代基包括一或多個本文中所定義或例示之任何取代基。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 Ar 係相同，例如每一個 Ar 均為芳基諸如苯基。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 Ar 係不同，例如一個 Ar 為芳基或經取代芳基且另一個 Ar 為雜芳基或經取代雜芳基，每一個 Ar 為不同之芳基或經取代芳基，或每一個 Ar 為不同之雜芳基或經取代雜芳基，其中芳基及雜芳基為本文中所定義或例示之任何芳基或雜芳基，且當存在時，上述芳基或雜芳基上之取代基包括一或多個本文中所定義或例示之任何取代基。

式 I 化合物之另一體系中， R^1 、 R^3 及 R^5 乃各自獨立地為 H、烷基、或經取代烷基，其中烷基及經取代烷基包括本文中所定義或揭示之任何烷基或經取代烷基。

式 I 化合物之另一體系中， R^1 、 R^3 及 R^5 乃各自相同。一特別體系中， R^1 、 R^3 及 R^5 各為 H。另一特別體系， R^1 、 R^3 及 R^5 各為烷基，例如為本文中所定義或揭示之任何烷基。

式 I 化合物之另一體系中， R^1 、 R^3 及 R^5 乃各自不同。

式 I 化合物之另一體系中， R^1 、 R^3 及 R^5 中有一個基

團與其它兩個基團不同。

式 I 化合物之另一體系中， n 及 m 均為 1，每一個 R^2 獨立地為 H、烷基、經取代烷基、芳基雜烷基、芳基烷基、或雜環基烷基，其中烷基、經取代烷基、芳基雜烷基、芳基烷基、或雜環基烷基為本文中所定義或揭示之任何烷基、經取代烷基、芳基雜烷基、芳基烷基、或雜環基烷基。

式 I 化合物之另一體系中， n 及 m 均為 1，且 R^2 為 H。

式 I 化合物之另一體系中， n 為 1， m 為 2，且 R^2 為 H。

式 I 化合物之另一體系中， n 及 m 均為 1，且至少有一個 R^2 為烷基。一特別體系中，至少有一個 R^2 為甲基。另一特別體系中，至少有一個 R^2 為乙基。另一特別體系中，至少有一個 R^2 為異丙基。另一特別體系中，至少有一個 R^2 為第三丁基。另一特別體系中，有一個 R^2 為 H，且另一個 R^2 為甲基。另一特別體系中，有一個 R^2 為 H，且另一個 R^2 為乙基。另一特別體系中，有一個 R^2 為 H，且另一個 R^2 為異丙基。另一特別體系中，有一個 R^2 為 H，且另一個 R^2 為第三丁基。

式 I 化合物之另一體系中， n 及 m 均為 1，且 R^2 為經取代烷基。一特別體系，至少有一個 R^2 為 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{t-Bu})$ 。

式 I 化合物之另一體系中， n 及 m 均為 1，且至少有

一個 R^2 為芳基雜烷基。一特別體系中， n 及 m 均為 1，且至少有一個 R^2 擇自 H、甲基、乙基、苄基 -O-CH₂-、異丙基、-CH(CH₃)OBn、-CH₂CH(CH₃)-O-tBu、-CH(CH₃)OH、-CH₂OH、-CH₂OtBu、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N-P(其中 P 為保護基團諸如 Boc、Ac、甲磺醯基等)、-CH₂CH₂-嗎啉、-CH₂C(O)OH、-CH₂C(O)OtBu、及 -CH₂C(O)-NH₂。

式 I 化合物之另一體系中， n 及 m 均為 1，且至少有一個 R^2 為芳基雜烷基。一特別體系中， n 及 m 均為 1，一個 R^2 為 H 且一個 R^2 擇自 H、甲基、乙基、苄基 -O-CH₂-、異丙基、-CH(CH₃)OBn、-CH₂CH(CH₃)-O-tBu、-CH(CH₃)OH、-CH₂OH、-CH₂OtBu、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N-P(其中 P 為保護基團諸如 Boc、Ac、甲磺醯基等)、-CH₂CH₂-嗎啉、-CH₂C(O)OH、-CH₂C(O)OtBu、及 -CH₂C(O)-NH₂。

式 I 化合物之另一體系中， R^4 為 H、烷基、經取代烷基、及雜烷基，其中烷基、經取代烷基、及雜烷基為本文中所定義或揭示之任何烷基、經取代烷基、或雜烷基。一特別體系中， R^4 為 H。

式 I 化合物之另一體系中， R^6 為 H、烷基、經取代烷基、及雜烷基，其中烷基、經取代烷基、及雜烷基為本文中所定義或揭示之任何烷基、經取代烷基、或雜烷基。一特別體系中， R^6 為 H。

式 I 化合物之另一體系中， R^8 及 R^9 乃各自為一或多個獨立地擇自 H、烷基、經取代烷基、鹵素、芳基、經取

代芳基、雜環基、經取代雜環基、及-CN 之取代基，其中當 R^8 或 R^9 為烷基、經取代烷基、鹵素、芳基、經取代芳基、雜環基、或經取代雜環基時，則上述烷基、經取代烷基、鹵素、芳基、經取代芳基、雜環基、或經取代雜環基為本文中所定義或揭示之任何此些基團。

式 I 化合物之另一體系中， R^8 及 R^9 係相同。一特別體系中， R^8 及 R^9 均為 H。

式 I 化合物之另一體系中， R^8 及 R^9 互異。一特別體系中， R^8 為烷基而 R^9 為 H。另一特別體系中， R^8 為異丙基而 R^9 為 H。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-芳基團，其中上述烷撐及芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐及芳基部分，且於烷撐及/或芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-芳基-烷撐-芳基團，其中上述烷撐及芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐及芳基部分，且於烷撐及/或芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-芳基-烷撐-雜芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨

意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-雜芳基-烷撐-雜芳基團，其中上述烷撐及雜芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐及雜芳基部分，且於烷撐及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-雜芳基-烷撐-芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-芳基-芳基團，其中上述烷撐及芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐及芳基部分，且於烷撐及/或芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-芳基-O-芳基團，其中上述烷撐及芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐及芳基部分，且於烷撐及/或芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$

部分爲-烷撐-芳基-CH₂-O-芳基團，其中上述烷撐及芳基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐及芳基部分，且於烷撐及/或芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個-L³-A-(L⁴-Ar)_p部分爲-烷撐-芳基-OCH₂-芳基團，其中上述烷撐及芳基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐及芳基部分，且於烷撐及/或芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個-L³-A-(L⁴-Ar)_p部分爲-烷撐-芳基-NH-芳基團，其中上述烷撐及芳基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐及芳基部分，且於烷撐及/或芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個-L³-A-(L⁴-Ar)_p部分爲-烷撐-芳基-雜環基團，其中上述烷撐、芳基、及雜環基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個-L³-A-(L⁴-Ar)_p部分爲-烷撐-芳基-O-雜環基團，其中上述烷撐、芳基、及雜環基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-芳基- CH_2-O -雜環基團，其中上述烷撐、芳基、及雜環基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-芳基- OCH_2 -雜環基團，其中上述烷撐、芳基、及雜環基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-芳基-NH-雜環基團，其中上述烷撐、芳基、及雜環基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-雜環基-芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜環基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-雜環基-O-芳基團，其中上述烷撐、芳基、及

雜環基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分爲-烷撐-雜環基- CH_2-O -芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜環基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分爲-烷撐-雜環基- OCH_2 -芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜環基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分爲-烷撐-雜環基-NH-芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜環基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分爲-烷撐-雜環基-雜環基團，其中上述烷撐、芳基、及雜環基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經

一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-雜環基-O-雜環基團，其中上述烷撐、芳基、及雜環基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-雜環基- CH_2 -O-雜環基團，其中上述烷撐、芳基、及雜環基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-雜環基- OCH_2 -雜環基團，其中上述烷撐、芳基、及雜環基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-雜環基-NH-雜環基團，其中上述烷撐、芳基、及雜環基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜環基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜環基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-芳基-雜芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-芳基-O-雜芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-芳基- CH_2-O -雜芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-芳基- OCH_2 -雜芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-芳基-NH-雜芳基團，其中上述烷撐、芳基、

及雜芳基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分爲-烷撐-雜芳基-芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分爲-烷撐-雜芳基-O-芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分爲-烷撐-雜芳基- CH_2 -O-芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分爲-烷撐-雜芳基- OCH_2 -芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分爲本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取

代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為 -烷撐-雜芳基-NH-芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為 -烷撐-雜環基-雜芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為 -烷撐-雜環基-O-雜芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為 -烷撐-雜環基- CH_2-O -雜芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為 -烷撐-雜芳基- OCH_2 -雜芳基團，其中上述烷撐、芳

基、及雜芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為-烷撐-雜芳基-NH-雜芳基團，其中上述烷撐、芳基、及雜芳基部分為本文中所定義或例示之任何烷撐、芳基、及雜芳基部分，且於烷撐及/或芳基及/或雜芳基上隨意地經一或多個本文中所定義或例示之任何取代基所取代。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為烷基團。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為烷基團，其中烷基團乃相同或互異。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2$ -苯基，且 X 及 Y 均為 $-CH_2$ -雜環基。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2$ -苯基，且 Y 為 $-CH_2$ -雜環基。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2$ -苯基，且 X 為 $-CH_2$ -雜環基。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2$ -苯基，且 Y 為 $-CH_2$ -噻唑基。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2$ -苯基，且 X 為 $-CH_2$ -噻唑基。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2-$ 苯基，且 X 及 Y 均為 $-CH_2-$ 噻唑基。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2-$ 苯基，X 及 Y 均為 $-CH_2-$ 噻唑基，且 n 及 m 均為 1。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2-$ 苯基，X 及 Y 均為 $-CH_2-$ 噻唑基，n 及 m 均為 1，且至少有一個 R^2 為 C_1-C_6 烷基。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2-$ 苯基，X 及 Y 均為 $-CH_2-$ 噻唑基，n 及 m 均為 1，且至少有一個 R^2 為 C_1-C_6 羧烷基。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2-$ 苯基，X 及 Y 均為 $-CH_2-$ 噻唑基，n 及 m 均為 1，且至少有一個 R^2 為 C_2-C_{10} 烷氧基烷基。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2-$ 苯基，X 及 Y 均為 $-CH_2-$ 噻唑基，n 及 m 均為 1，且至少有一個 R^2 為 C_7-C_{14} 芳基烷氧基烷基。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2-$ 苯基，X 及 Y 均為 $-CH_2-$ 噻唑基，n 及 m 均為 1，且至少有一個 R^2 為 C_1-C_6 胺烷基。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2-$ 苯基，X 及 Y 均為 $-CH_2-$ 噻唑基，n 及 m 均為 1，且至少有一個 R^2 為 C_1-C_6 胺烷基，此胺烷基乃於氮上經擇自醯基、烷磺醯基、芳磺醯基、雜環基醯基、及苄基

中之胺保護基團所取代。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2-$ 苯基，X 及 Y 均為 $-CH_2-$ 噻唑基，n 及 m 均為 1，且至少有一個 R^2 為經取代或未經取代雜環基烷基。

式 I 化合物之另一體系中，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分均為 $-CH_2-$ 苯基，X 及 Y 均為 $-CH_2-$ 噻唑基，n 及 m 均為 1，且 L^2 為 $-CH_2-$ 。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為 $-CH_2-$ 苯基 $-CH_2-$ 苯基。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為 $-CH_2-$ 雜芳基 $-CH_2-$ 苯基。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為 $-CH_2-$ 苯基 $-CH_2-$ 雜芳基。

式 I 化合物之另一體系中，至少有一個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 部分為 $-CH_2-$ 雜芳基 $-CH_2-$ 雜芳基。

式 I 化合物之另一體系中，X 及 Y 均為雜環基烷基。

式 I 化合物之另一體系中，X 及 Y 均為雜芳基烷基。

式 I 化合物之另一體系中， L^1 為 $-C(O)-$ ， R^4 為 H，且兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基團均為經取代或未經取代苺基。

式 I 化合物之另一體系中， L^1 為 $-C(O)-$ ， R^4 為 H，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基團均為經取代或未經取代苺基，且 L^2 為 $-CH_2-$ 。

式 I 化合物之另一體系中， L^1 為 $-C(O)-$ ， R^4 為 H，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基團均為經取代或未經取代苺基， L^2 為

-CH₂-, 且 m 及 n 均為 1。

式 I 化合物之另一體系中，L¹ 為 -C(O)-，R⁴ 為 H，兩個 -L³-A-(L⁴-Ar)_p 基團均為經取代或未經取代苺基，L² 為 -CH₂-, m 及 n 均為 1，且 R¹ 為 H。

式 I 化合物之另一體系中，L¹ 為 -C(O)-，R⁴ 為 H，兩個 -L³-A-(L⁴-Ar)_p 基團均為經取代或未經取代苺基，L² 為 -CH₂-, m 及 n 均為 1，R¹ 為 H，且 Z¹ 為 -N(烷基)-。

式 I 化合物之另一體系中，L¹ 為 -C(O)-，R⁴ 為 H，兩個 -L³-A-(L⁴-Ar)_p 基團均為經取代或未經取代苺基，L² 為 -CH₂-, m 及 n 均為 1，R¹ 為 H，且 Z¹ 為 -N(CH₃)-。

式 I 化合物之另一體系中，L¹ 為 -C(O)-，R⁴ 為 H，兩個 -L³-A-(L⁴-Ar)_p 基團均為經取代或未經取代苺基，L² 為 -CH₂-, m 及 n 均為 1，R¹ 為 H，Z¹ 為 -N(烷基)-，且 Z² 為 -O-。

式 I 化合物之另一體系中，L¹ 為 -C(O)-，R⁴ 為 H，兩個 -L³-A-(L⁴-Ar)_p 基團均為經取代或未經取代苺基，L² 為 -CH₂-, m 及 n 均為 1，R¹ 為 H，Z¹ 為 -N(CH₃)-，且 Z² 為 -O-。

式 I 化合物之另一體系中，L¹ 為 -C(O)-，R⁴ 為 H，兩個 -L³-A-(L⁴-Ar)_p 基團均為經取代或未經取代苺基，L² 為 -CH₂-, m 及 n 均為 1，R¹ 為 H，Z¹ 為 -N(烷基)-，Z² 為 -O-，且 Y 為經取代或未經取代 -CH₂-4-噻唑。

式 I 化合物之另一體系中，L¹ 為 -C(O)-，R⁴ 為 H，兩個 -L³-A-(L⁴-Ar)_p 基團均為經取代或未經取代苺基，L² 為

-CH₂-, m 及 n 均為 1, R¹ 為 H, Z¹ 為 -N(烷基)-, Z² 為 -O-, 且 R⁸-Y 為 -CH₂-(2-烷基-4-噻唑)。

式 I 化合物之另一體系中, L¹ 為 -C(O)-, R⁴ 為 H, 兩個 -L³-A-(L⁴-Ar)_p 基團均為經取代或未經取代苺基, L² 為 -CH₂-, m 及 n 均為 1, R¹ 為 H, Z¹ 為 -N(H)-, Z² 為 -O-, 且 R⁸-Y 為 -CH₂-(2-異丙基-4-噻唑)。

式 I 化合物之另一體系中, L¹ 為 -C(O)-, R⁴ 為 H, 兩個 -L³-A-(L⁴-Ar)_p 基團均為經取代或未經取代苺基, L² 為 -CH₂-, m 及 n 均為 1, R¹ 為 H, Z¹ 為 -N(烷基)-, Z² 為 -O-, Y 為經取代或未經取代 -CH₂-4-噻唑, 且 X 為經取代或未經取代 -CH₂-5-噻唑。

式 I 化合物之另一體系中, L¹ 為 -C(O)-, R⁴ 為 H, 兩個 -L³-A-(L⁴-Ar)_p 基團均為經取代或未經取代苺基, L² 為 -CH₂-, m 及 n 均為 1, R¹ 為 H, Z¹ 為 -N(烷基)-, Z² 為 -O-, Y 為經取代或未經取代 -CH₂-4-噻唑, 且 X 為未經取代 -CH₂-5-噻唑。

式 I 化合物之另一體系中, L¹ 為 -C(O)-, R⁴ 為 H, 兩個 -L³-A-(L⁴-Ar)_p 基團均為經取代或未經取代苺基, L² 為 -CH₂-, m 及 n 均為 1, R¹ 為 H, Z¹ 為 -N(H)-, Z² 為 -O-, R⁸-Y 為 -CH₂-(2-異丙基-4-噻唑), 且 X 為未經取代 -CH₂-5-噻唑。

式 I 化合物之另一體系中, 每一個 R² 獨立地為 H 或經烷基。

式 I 化合物之另一體系中, 每一個 R² 獨立地為 H 或

雜環基烷基。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 R^2 獨立地為 H 或 $-\text{CH}_2$ -雜環基，其中上述雜環基為具有至少一個環氮原子之 5-或 6-節環。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 R^2 獨立地為 H 或 $-\text{CH}_2$ -雜環基，其中上述雜環基為具有至少一個環氮原子之 6-節環。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 R^2 獨立地為 H 或 $-\text{CH}_2$ -雜環基，其中上述雜環基為具有至少一個環氮原子之 6-節環，其中之其 $-\text{CH}_2$ -部分乃鍵結至環氮原子上。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 R^2 獨立地為 H 或 $-\text{CH}_2$ -雜環基，其中上述雜環基乃擇自哌啶基、哌嗪基、及嗎啉基。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 R^2 獨立地為 H 或 $-\text{CH}_2$ -雜環基，其中上述雜環基乃擇自哌啶基、哌嗪基、及嗎啉基，且其 $-\text{CH}_2$ -部分乃鍵結至雜環基之環氮原子上。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 R^2 獨立地為 H 或胺烷基。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 R^2 獨立地為 H 或胺烷基，此胺烷基乃經擇自醯基、烷磺醯基、Boc、Cbz、及 Fmoc 中之胺保護基團所取代。

式 I 化合物之另一體系中，每一個 R^2 獨立地為 H 或乙基乙醯胺 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$)。

式 I 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(O)-$ ， R^4 爲 H，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基團均爲經取代或未經取代苺基， L^2 爲 $-CH_2-$ ， m 及 n 均爲 1， R^1 爲 H， Z^1 爲 $-N(H)-$ ， Z^2 爲 $-O-$ ， R^8-Y 爲 $-CH_2-(2-異丙基-4-噻唑)$ ， X 爲未經取代 $-CH_2-5-噻唑$ ，且 R^2 獨立地爲 H 或羥烷基。

式 I 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(O)-$ ， R^4 爲 H，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基團均爲經取代或未經取代苺基， L^2 爲 $-CH_2-$ ， m 及 n 均爲 1， R^1 爲 H， Z^1 爲 $-N(H)-$ ， Z^2 爲 $-O-$ ， R^8-Y 爲 $-CH_2-(2-異丙基-4-噻唑)$ ， X 爲未經取代 $-CH_2-5-噻唑$ ，且一個 R^2 爲 H 且另一個 R^2 爲羥烷基。

式 I 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(O)-$ ， R^4 爲 H，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基團均爲經取代或未經取代苺基， L^2 爲 $-CH_2-$ ， m 及 n 均爲 1， R^1 爲 H， Z^1 爲 $-N(H)-$ ， Z^2 爲 $-O-$ ， R^8-Y 爲 $-CH_2-(2-異丙基-4-噻唑)$ ， X 爲未經取代 $-CH_2-5-噻唑$ ，且一個 R^2 爲 H 且另一個 R^2 爲羥甲基。

式 I 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(O)-$ ， R^4 爲 H，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基團均爲經取代或未經取代苺基， L^2 爲 $-CH_2-$ ， m 及 n 均爲 1， R^1 爲 H， Z^1 爲 $-N(H)-$ ， Z^2 爲 $-O-$ ， R^8-Y 爲 $-CH_2-(2-異丙基-4-噻唑)$ ， X 爲未經取代 $-CH_2-5-噻唑$ ，且每一個 R^2 獨立地爲 H 或 $-CH_2-$ 雜環基，其中上述雜環基爲具有至少一個環氮原子之 5-或 6-節環。

式 I 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(O)-$ ， R^4 爲 H，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基團均爲經取代或未經取代苺基， L^2 爲 $-CH_2-$ ， m 及 n 均爲 1， R^1 爲 H， Z^1 爲 $-N(H)-$ ， Z^2 爲 $-O-$ ，

R^8-Y 爲 $-CH_2-(2\text{-異丙基-4-噻唑})$ ， X 爲未經取代 $-CH_2-5\text{-噻唑}$ ，且每一個 R^2 獨立地爲 H 或 $-CH_2\text{-雜環基}$ ，其中上述雜環基乃擇自哌啶基、哌嗪基、及嗎啉基，且其 $-CH_2\text{-}$ 部分乃鍵結至雜環基之環氮原子上。

式 I 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(O)-$ ， R^4 爲 H ，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基團均爲經取代或未經取代苺基， L^2 爲 $-CH_2-$ ， m 及 n 均爲 1， R^1 爲 H ， Z^1 爲 $-N(H)-$ ， Z^2 爲 $-O-$ ， R^8-Y 爲 $-CH_2-(2\text{-異丙基-4-噻唑})$ ， X 爲未經取代 $-CH_2-5\text{-噻唑}$ ，且一個 R^2 爲 H 且另一個 R^2 爲 $-CH_2\text{-雜環基}$ ，其中上述雜環基乃擇自哌啶基、哌嗪基、及嗎啉基，且其 $-CH_2\text{-}$ 部分乃鍵結至雜環基之環氮原子上。

式 I 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(O)-$ ， R^4 爲 H ，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基團均爲經取代或未經取代苺基， L^2 爲 $-CH_2-$ ， m 及 n 均爲 1， R^1 爲 H ， Z^1 爲 $-N(H)-$ ， Z^2 爲 $-O-$ ， R^8-Y 爲 $-CH_2-(2\text{-異丙基-4-噻唑})$ ， X 爲未經取代 $-CH_2-5\text{-噻唑}$ ，且每一個 R^2 獨立地爲 H 或胺烷基，此胺烷基乃經擇自醯基、烷磺醯基、Boc、Cbz、及 Fmoc 中之胺保護基團所取代。

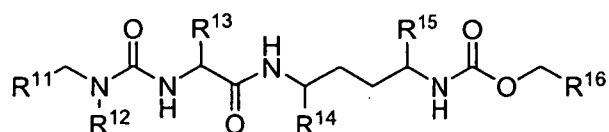
式 I 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(O)-$ ， R^4 爲 H ，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基團均爲經取代或未經取代苺基， L^2 爲 $-CH_2-$ ， m 及 n 均爲 1， R^1 爲 H ， Z^1 爲 $-N(H)-$ ， Z^2 爲 $-O-$ ， R^8-Y 爲 $-CH_2-(2\text{-異丙基-4-噻唑})$ ， X 爲未經取代 $-CH_2-5\text{-噻唑}$ ，且一個 R^2 爲 H 且另一個 R^2 爲胺烷基，此胺烷基乃經擇自醯基、烷磺醯基、Boc、Cbz、及 Fmoc 中之胺保護基

團所取代。

式 I 化合物之另一體系中， L^1 為 $-C(O)-$ ， R^4 為 H，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基團均為經取代或未經取代苺基， L^2 為 $-CH_2-$ ， m 及 n 均為 1， R^1 為 H， Z^1 為 $-N(H)-$ ， Z^2 為 $-O-$ ， R^8-Y 為 $-CH_2-(2-異丙基-4-噻唑)$ ， X 為未經取代 $-CH_2-5-噻唑$ ，且一個 R^2 為 H 且另一個 R^2 為乙基乙醯胺 ($-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$)。

式 I 化合物之另一體系中， L^1 為 $-C(O)-$ ， R^4 為 H，兩個 $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$ 基團均為經取代或未經取代苺基， L^2 為 $-CH_2-$ ， m 及 n 均為 1， R^1 為 H， Z^1 為 $-N(烷基)-$ ， Z^2 為 $-O-$ ，且 Y 為經取代或未經取代 $-CH_2-噻唑$ 。

另一體系中，式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、酯類、或立體異構體，乃具有式 IIA 所示之結構：



式 IIA

其中 R^{11} 及 R^{16} 各自獨立地為雜環基或經取代雜環基；且 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、及 R^{15} 各自獨立地為 H、 $-C_{1-4}$ 烷基或 $-C_{1-4}$ 經取代烷基。

式 IIA 化合物之另一體系中， R^{13} 為 H、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、

$-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CR}^{17}\text{R}^{18}\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{R}^{23}$ ； R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地
 為 H 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基或芳烷基； R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地為 H 或
 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基； R^{19} 為 H 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基或芳烷基； R^{20} 及 R^{21} 各自
 獨立地為 H 、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ ；或者 R^{20}
 及 R^{21} ，與彼等所連接之氮原子共同形成未經取代或經取
 代之含有 1-2 個擇自 N 及 O 之雜原子之 5-6 節雜環基環；
 R^{22} 為 H 、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{OR}^{19}$ 或 $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ ；且 R^{23} 為未經取
 代或經取代之含有 1-2 個擇自 N 及 O 之雜原子之 5-6 節雜
 環基環。

式 IIA 化合物之另一體系中， R^{13} 為
 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CR}^{17}\text{R}^{18}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CR}^{17}\text{R}^{18}\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、
 或 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{R}^{23}$ ，其中 R^{20} 及 R^{21} 形成含有 1-2 個擇自 N 及
 O 之雜原子之 5-6 節雜環基環或者 R^{23} 為未經取代或經取
 代之含有 1-2 個擇自 N 及 O 之雜原子之 5-6 節雜環基環，
 且 5-6 節雜環基環乃隨意地經 C_{1-2} 烷基取代。

式 IIA 化合物之另一體系中， R^{13} 為
 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CR}^{17}\text{R}^{18}\text{OR}^{19}$ 。一特別體系中， R^{13} 為 C_{1-2} 羥烷基
 或 C_{1-6} 烷氧基烷基團。

式 IIA 化合物之另一體系中， R^{13} 為
 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CR}^{17}\text{R}^{18}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 。一特別體系中， R^{13} 為 C_{1-4} 烷
 撐 $-\text{NH}_2$ 基團、 C_{1-4} 烷撐 $-\text{NHP}$ (其中 P 為保護基團諸如
 Boc 、 Fmoc 、 Cbz 、 Ac 、三氟乙醯基、甲苯磺醯基、苄基
 等)、或 C_{1-4} 烷撐 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 基團。

式 IIA 化合物之另一體系中， R^{13} 爲 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ 。一特別體系中， R^{13} 爲 C_{1-4} 烷撐 $-C(O)NH_2$ 基團或 C_{1-4} 烷撐 $-C(O)N(烷基)_2$ 基團。

式 IIA 化合物之另一體系中， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、及 R^{16} 各自獨立地擇自下表所示之基團中：

R ¹¹	R ¹²	R ¹³			R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
	H						
	Me	Me					
		H			Et	Et	
		Et			Me	Me	
					H	H	

式 IIA 化合物之另一體系中，R¹¹ 為經取代或未經取代雜環基，R¹² 為烷基，R¹³ 為經取代或未經取代雜環基烷基，R¹⁴ 及 R¹⁵ 各自獨立地為經取代或未經取代芳烷基，

且 R^{16} 為經取代或未經取代雜環基。

式 IIA 化合物之另一體系中， R^{11} 為經取代雜環基， R^{12} 為烷基， R^{13} 為未經取代雜環基烷基， R^{14} 及 R^{15} 均為未經取代芳烷基，且 R^{16} 為未經取代雜環基。

式 IIA 化合物之另一體系中， R^{11} 為經取代或未經取代雜環基， R^{12} 為烷基， R^{13} 為羥烷基， R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地為經取代或未經取代芳烷基，且 R^{16} 為經取代或未經取代雜環基。

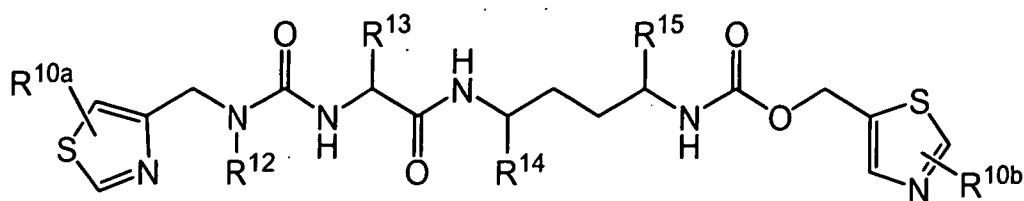
式 IIA 化合物之另一體系中， R^{11} 為經取代雜環基， R^{12} 為烷基， R^{13} 為羥烷基， R^{14} 及 R^{15} 均為未經取代芳烷基，且 R^{16} 為未經取代雜環基。

式 IIA 化合物之另一體系中， R^{11} 為經取代或未經取代雜環基， R^{12} 為烷基， R^{13} 為經保護或未經保護胺烷基， R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地為經取代或未經取代芳烷基，且 R^{16} 為經取代或未經取代雜環基。

式 IIA 化合物之另一體系中， R^{11} 為經取代雜環基， R^{12} 為烷基， R^{13} 為經保護胺烷基， R^{14} 及 R^{15} 均為未經取代芳烷基，且 R^{16} 為未經取代雜環基。

式 IIA 化合物之另一體系中， R^{11} 為經取代雜環基， R^{12} 為烷基， R^{13} 為醯化之胺烷基， R^{14} 及 R^{15} 均為未經取代芳烷基，且 R^{16} 為未經取代雜環基。

另一體系中，式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構體、及/或酯類，乃具有下列結構 IIB：



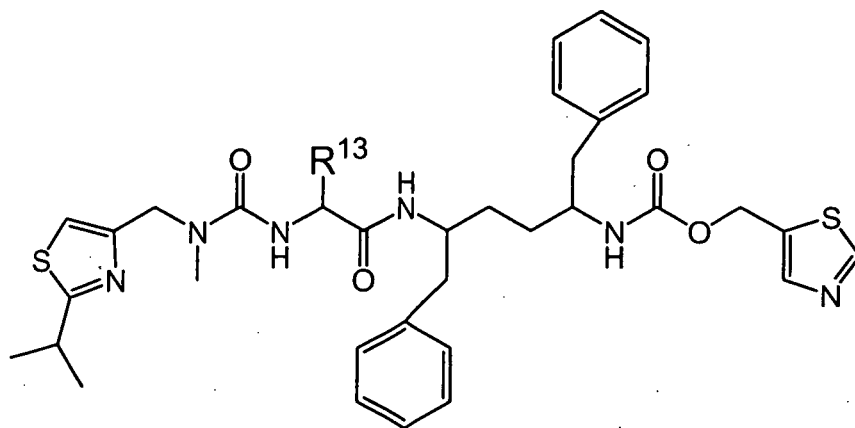
式 IIB

R^{10a} 及 R^{10b} 各自獨立地為 H 或 $-C_{1-4}$ 烷基； R^{12} 為 H 或 $-CH_3$ ； R^{13} 為 H、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$ 或 $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ ； R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地為 H、 $-C_{1-4}$ 烷基或芳烷基； R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地為 H 或 $-C_{1-3}$ 烷基； R^{19} 為 H、 $-C_{1-4}$ 烷基或芳烷基； R^{20} 及 R^{21} 各自獨立地為 H、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)R^{17}$ 或 $S(O)_2R^{17}$ ；或者 R^{20} 及 R^{21} ，與彼等所連接之氮原子共同形成未經取代或經取代之含有 1-2 個擇自 N 及 O 之雜原子之 5-6 節雜環基環； R^{22} 為 H、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-OR^{19}$ 或 $-NR^{20}R^{21}$ ；且 R^{23} 為未經取代或經取代之含有 1-2 個擇自 N 及 O 之雜原子之 5-6 節雜環基環。

式 IIB 化合物之另一體系中， R^{13} 為 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ 、或 $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ ，其中 R^{20} 及 R^{21} 形成含有 1-2 個擇自 N 及 O 之雜原子之 5-6 節雜環基環或者 R^{23} 為未經取代或經取代之含有 1-2 個擇自 N 及 O 之雜原子之 5-6 節雜環基環，且 5-6 節雜環基環乃隨意地經 C_{1-2} 烷基取代。

另一體系中，式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽類、

溶劑化物、立體異構體、及/或酯類，乃具有下列結構 IIC：



式 IIC

其中： R^{13} 為 H、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ 、或 $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ ； R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地為 H 或 $-C_{1-3}$ 烷基； R^{19} 為 H、 $-C_{1-4}$ 烷基或芳烷基； R^{20} 及 R^{21} 各自獨立地為 H、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)R^{17}$ 或 $S(O)_2R^{17}$ ；或者 R^{20} 及 R^{21} ，與彼等所連接之氮原子共同形成含有 1-2 個擇自 N 及 O 之雜原子之 5-6 節雜環基環； R^{22} 為 H、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-OR^{19}$ 或 $-NR^{20}R^{21}$ ；且 R^{23} 為含有 1-2 個擇自 N 及 O 之雜原子之 5-6 節雜環基環。

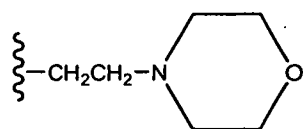
式 IIC 化合物之另一體系中， R^{13} 為 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ 、或 $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ ，其中 R^{20} 及 R^{21} 形成含有 1-2 個擇自 N 及 O 之雜原子之 5-6 節雜環基環或者 R^{23} 為未經取代或經取代之含有 1-2 個擇自 N 及 O 之雜原子之 5-6 節雜環基環，

且 5-6 節雜環基環乃隨意地經 C_{1-2} 烷基取代。

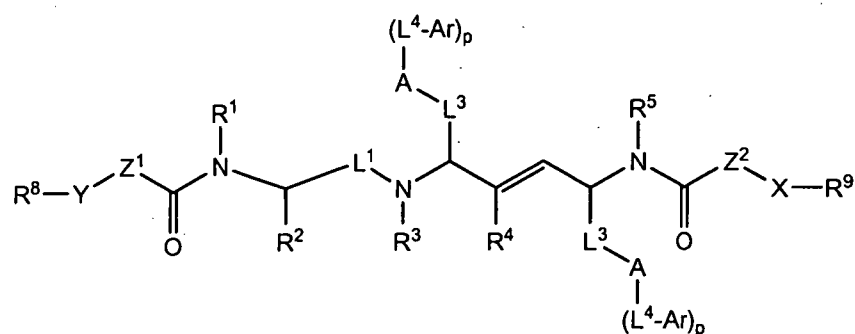
式 IIC 化合物之另一體系中， R^{13} 爲 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 。一特別體系中， R^{13} 爲 C_{1-4} 烷撐 $-NH_2$ 基團、 C_{1-4} 烷撐 $-NHP$ (其中 P 爲保護基團諸如 Boc 、 $Fmoc$ 、 Cbz 、 Ac 、三氟乙醯基、甲苯磺醯基、苄基等)、或 C_{1-4} 烷撐 $-N(烷基)_2$ 基團。

式 IIC 化合物之另一體系中， R^{13} 爲 $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ 。一特別體系中， R^{13} 爲 C_{1-4} 烷撐 $-C(O)NH_2$ 基團或 C_{1-4} 烷撐 $-C(O)N(烷基)_2$ 基團。

式 IIC 化合物之另一體系中， R^{13} 爲 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 或



另一體系中，式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物、立體異構體、及/或酯類，乃具有下列結構 IID：



式 IID

其中，

L^1 擇自 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、
及 $-O-C(O)-$ ；

每一個 L^3 獨立地為一共價鍵、烷撐、或經取代烷撐；

每一個 L^4 獨立地擇自一共價鍵、烷撐、經取代烷撐、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、及 $-NH-$ ；

每一個 A 獨立地為 H、烷基、經取代烷基、芳基、經取代芳基、雜環基、及經取代雜環基，惟當 A 為 H 時，則 p 為 0；

Z^1 及 Z^2 各自獨立地為 $-O-$ 或 $-N(R^7)-$ ；

Y 及 X 獨立地擇自雜環基及雜環基烷基；

每一個 Ar 獨立地擇自芳基、經取代芳基、雜芳基、及經取代雜芳基；

R^1 、 R^3 、及 R^5 各自獨立地擇自 H、烷基、經取代烷基、芳烷基、及經取代芳烷基；

R^2 獨立地擇自 H、烷基、經取代烷基、烷氧基烷基、羧基、芳基雜烷基、經取代芳基雜烷基、芳烷基、經取

代芳烷基、雜環基烷基、經取代雜環基烷基、胺烷基、經取代胺烷基、-烷撐-C(O)-OH、-烷撐-C(O)-O 烷基、-烷撐-C(O)胺基、-烷撐-C(O)-烷基；

R^4 及 R^6 獨立地擇自 H、烷基、經取代烷基、及雜烷基；

每一個 R^7 獨立地擇自 H、烷基、經取代烷基、雜烷基、碳環基、經取代碳環基、雜環基、及經取代雜環基；

R^8 及 R^9 各自爲一或多個獨立地擇自 H、烷基、經取代烷基、鹵素、芳基、經取代芳基、雜環基、經取代雜環基、及-CN之取代基；

每一個 p 獨立地爲 0 或 1。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(R^6)_2-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中，每一個 L^3 爲烷撐。

式 IID 化合物之另一體系中，每一個 L^3 爲 $-CH_2-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中，每一個 A 爲芳基或經取代芳基。

式 IID 化合物之另一體系中，每一個 A 爲苯基或經取代苯基。

式 IID 化合物之另一體系中，X 爲雜環基烷基。

式 IID 化合物之另一體系中，X 爲噻唑基甲基。

式 IID 化合物之另一體系中，Y 爲雜環基烷基。

式 IID 化合物之另一體系中，Y 爲噻唑基甲基。

式 IID 化合物之另一體系中， Z^1 爲 $-N(R^7)-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， Z^1 爲 $-NH-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， Z^1 爲 $-N(\text{烷基})-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， Z^1 爲 $-N(CH_3)-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， Z^2 爲 $-O-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(R^6)_2-$ 且 X 及 Y 爲雜環基烷基。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ 且 X 及 Y 爲雜環基烷基。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ 且 X 及 Y 爲噻唑基甲基。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(R^6)_2-$ 且 Z^1 爲 $-N(R^7)-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ 且 Z^1 爲 $-N(R^7)-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ 且 Z^1 爲 $-NH-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ 且 Z^1 爲 $-N(\text{烷基})-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ 且 Z^1 爲 $-N(CH_3)-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(R^6)_2-$ 且 Z^2 爲 $-O-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中，每一個 L^3 爲烷撐且每一個 A 爲芳基或經取代芳基。

式 IID 化合物之另一體系中，每一個 L^3 爲 $-CH_2-$ 且每

一個 A 爲芳基或經取代芳基。

式 IID 化合物之另一體系中，每一個 L^3-A 爲苄基或經取代苄基。

式 IID 化合物之另一體系中，X 及 Y 爲雜環基烷基且 Z^1 爲 $-N(R^7)-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中，X 及 Y 爲噻唑基甲基且 Z^1 爲 $-N(R^7)-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中，X 及 Y 爲噻唑基甲基且 Z^1 爲 $-N(\text{烷基})-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中，X 及 Y 爲噻唑基甲基且 Z^1 爲 $-N(CH_3)-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中，X 及 Y 爲噻唑基甲基且 Z^1 爲 $-NH-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中，X 及 Y 爲雜環基烷基且 Z^2 爲 $-O-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中，X 及 Y 爲噻唑基甲基且 Z^2 爲 $-O-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， Z^1 爲 $-N(R^7)-$ 且 Z^2 爲 $-O-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， Z^1 爲 $-N(\text{烷基})-$ 且 Z^2 爲 $-O-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， Z^1 爲 $-N(CH_3)-$ 且 Z^2 爲 $-O-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， Z^1 爲 $-NH-$ 且 Z^2 爲 $-O-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(R^6)_2-$ ，X 及 Y 爲雜環基烷基且 Z^1 爲 $-N(R^7)-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ ，X 及 Y 爲雜環基烷基且 Z^1 爲 $-N(R^7)-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ ，X 及 Y 爲噻唑基甲基且 Z^1 爲 $-N(R^7)-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ ，X 及 Y 爲噻唑基甲基且 Z^1 爲 $-N(\text{烷基})-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ ，X 及 Y 爲噻唑基甲基且 Z^1 爲 $-N(CH_3)-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ ，X 及 Y 爲噻唑基甲基且 Z^1 爲 $-NH-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(R^6)_2-$ ；X 及 Y 爲雜環基烷基；且 Z^2 爲 $-O-$ 。

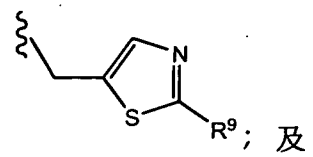
式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ ；X 及 Y 爲雜環基烷基；且 Z^2 爲 $-O-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ ；X 及 Y 爲噻唑基甲基；且 Z^2 爲 $-O-$ 。

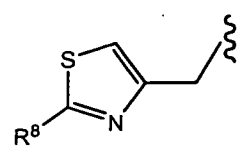
式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-C(R^6)_2-$ ；每一個 L^3 爲烷撐；每一個 A 爲芳基或經取代芳基；X 及 Y 爲雜環基烷基； Z^1 爲 $-N(R^7)-$ ；且 Z^2 爲 $-O-$ 。

式 IID 化合物之另一體系中， L^1 爲 $-CH_2-$ ；每一個 L^3 -A 爲苣基或經取代苣基；X 及 Y 爲噻唑基甲基； Z^1 爲 $-N(CH_3)-$ ；且 Z^2 爲 $-O-$ 。

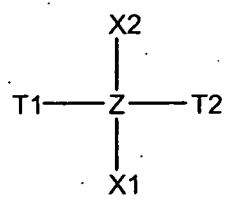
式 IID 化合物之另一體系中， L^1 為 $-CH_2-$ ；每一個 L^3-A 為苣基或經取代苣基； Z^1 為 $-N(CH_3)-$ ；且 Z^2 為 $-O-$ ； X 為



Y 為



另一體系中，式 I 化合物係於下列表列格式(表 6)中以通式 II 化合物命名：



式 II

式 II 化合物係以經由四個部分 $T1$ 、 $T2$ 、 $X1$ 及 $X2$ 所取代之“核心”結構(Z)加以敘述。核心結構 Z 乃述於表 1 中。 $T1$ 、 $T2$ 、 $X1$ 及 $X2$ 之連接點乃指示在表 1 所述之每一個核心結構上。表 2-5 則分別展示 $T1$ 、 $T2$ 、 $X1$ 及 $X2$

部分之結構。核心結構 Z 的連接點係表示在各個 T1、T2、X1 和 X2 結構上。表 1 中之每一個核心結構 Z，及表 2-5 中之每一個取代基 T1、T2、X1 及 X2 係以含有字母及數字之“代碼”代表。表列格式中之每一個式 II 化合物結構可使用 Z.T1.T2.X1.X2 的排列方式將代表每一個結構部分之“代碼”結合而得到。故，例如，Z.T1A.T2B.X1A.X2A 代表下列結構：

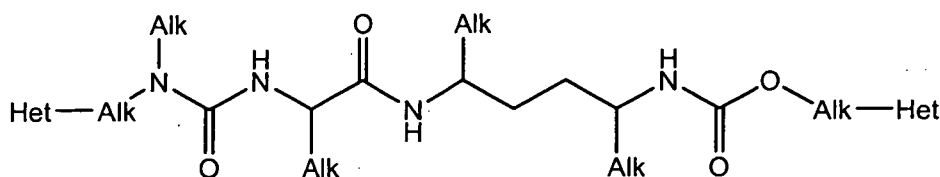


表 1-5 所述之結構中，所謂“Alk”意指經取代或未經取代烷基、環烷基、或烷撐基團，其中所謂“烷基”、“環烷基”、及“烷撐”乃如同本文中所定義。當敘述為單價時，“Alk”意指烷基或環烷基團，當敘述為二價時，則“Alk”意指烷撐基團。“Het”為經取代或未經取代雜環基或雜環撐基團，其中所謂“雜環基”乃如同本文中所定義，且所謂“雜環撐”意指本文中所定義之雜環基團且其中之氫原子被未定價基所替代(類似於烷撐)，因而定義為二價雜環基。當敘述為單價時，“Het”為雜環基，當敘述為二價時，則“Het”為雜環撐。“Ar”為經取代或未經取代芳基或芳撐基團，其中所謂“芳基”乃如同本文中所定義，且所謂“芳撐”意指本文中所定義之芳基團且其中之氫原子被未定價基所替代(類似於烷撐)，因而定義為二價

芳基。當敘述為單價時，“Ar”為芳基，當敘述為二價時，則“Ar”為芳撐。當經取代時，“Alk”、“Het”、及“Ar”可經本文中所定義或例示之任何取代基所取代。例如，“Alk”之取代基可包括醚、鹵素、-OH、醯胺、胺等，“Het”之取代基可包括烷基、芳基、羰基、-OH、鹵素，且“Ar”之取代基可包括烷基、芳基、-OH、鹵素等，惟所得結構需為化學上合理性，且可提供化合物充分安定性以供調配於藥學上可接受之組成物中。當下表中所示之結構或次結構含有超過一個以上之“Alk”、“Het”、或“Ar”基團時，則這些基團係獨立地選擇且可相同或互異。因此，例如，次結構 T1A 之每一個“Alk”基團係獨立地選擇且可相同或互異。

表 1：核心結構

代碼	核心結構
Z1	
Z2	
Z3	
Z4	
Z5	
Z6	

表 2：T1 結構

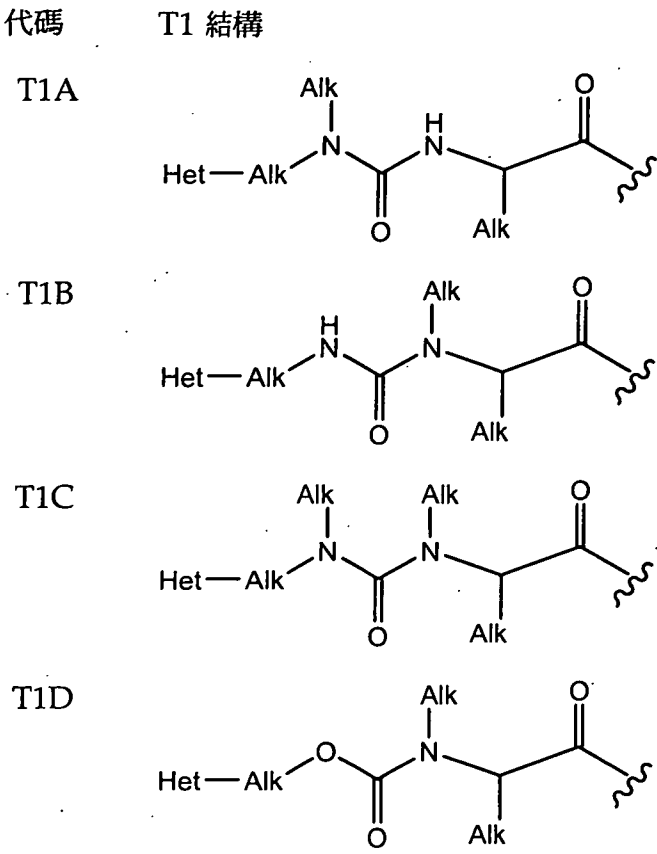


表 3：T2 結構

代碼	T2 結構
T2A	-O-Alk-Het
T2B	-NH-Alk-Het
T2C	-N(Alk)-Alk-Het
T2D	-N(Alk)-Het

表 4：X1 結構

代碼	X1 結構
X1A	-Alk
X1B	-Alk-Ar
X1C	-Alk-Het
X1D	-Alk-Ar-O-Alk-Ar
X1E	-Alk-Ar-O-Alk-Het

表 5：X2 結構

代碼	X2 結構
X2A	-Alk
X2B	-Alk-Ar
X2C	-Alk-Het
X2D	-Alk-Ar-O-Alk-Ar
X2E	-Alk-Ar-O-Alk-Het

表 6：式 II 化合物結構列表

Z1.T1A.T2A.X1A.X2A, Z2.T1A.T2A.X1A.X2A, Z3.T1A.T2A.X1A.X2A,
Z4.T1A.T2A.X1A.X2A, Z5.T1A.T2A.X1A.X2A, Z6.T1A.T2A.X1A.X2A,
Z1.T1B.T2A.X1A.X2A, Z2.T1B.T2A.X1A.X2A, Z3.T1B.T2A.X1A.X2A,
Z4.T1B.T2A.X1A.X2A, Z5.T1B.T2A.X1A.X2A, Z6.T1B.T2A.X1A.X2A,
Z1.T1C.T2A.X1A.X2A, Z2.T1C.T2A.X1A.X2A, Z3.T1C.T2A.X1A.X2A,
Z4.T1C.T2A.X1A.X2A, Z5.T1C.T2A.X1A.X2A, Z6.T1C.T2A.X1A.X2A,
Z1.T1D.T2A.X1A.X2A, Z2.T1D.T2A.X1A.X2A, Z3.T1D.T2A.X1A.X2A,
Z4.T1D.T2A.X1A.X2A, Z5.T1D.T2A.X1A.X2A, Z6.T1D.T2A.X1A.X2A,
Z1.T1A.T2B.X1A.X2A, Z2.T1A.T2B.X1A.X2A, Z3.T1A.T2B.X1A.X2A,
Z4.T1A.T2B.X1A.X2A, Z5.T1A.T2B.X1A.X2A, Z6.T1A.T2B.X1A.X2A,

Z1.T1B.T2B.X1A.X2A, Z2.T1B.T2B.X1A.X2A, Z3.T1B.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2A, Z5.T1B.T2B.X1A.X2A, Z6.T1B.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2A, Z2.T1C.T2B.X1A.X2A, Z3.T1C.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2A, Z5.T1C.T2B.X1A.X2A, Z6.T1C.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2A, Z2.T1D.T2B.X1A.X2A, Z3.T1D.T2B.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2A, Z5.T1D.T2B.X1A.X2A, Z6.T1D.T2B.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2A, Z2.T1A.T2C.X1A.X2A, Z3.T1A.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2A, Z5.T1A.T2C.X1A.X2A, Z6.T1A.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2A, Z2.T1B.T2C.X1A.X2A, Z3.T1B.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2A, Z5.T1B.T2C.X1A.X2A, Z6.T1B.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2A, Z2.T1C.T2C.X1A.X2A, Z3.T1C.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2A, Z5.T1C.T2C.X1A.X2A, Z6.T1C.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2A, Z2.T1D.T2C.X1A.X2A, Z3.T1D.T2C.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2A, Z5.T1D.T2C.X1A.X2A, Z6.T1D.T2C.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2A, Z2.T1A.T2D.X1A.X2A, Z3.T1A.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2A, Z5.T1A.T2D.X1A.X2A, Z6.T1A.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2A, Z2.T1B.T2D.X1A.X2A, Z3.T1B.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2A, Z5.T1B.T2D.X1A.X2A, Z6.T1B.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2A, Z2.T1C.T2D.X1A.X2A, Z3.T1C.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2A, Z5.T1C.T2D.X1A.X2A, Z6.T1C.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2A, Z2.T1D.T2D.X1A.X2A, Z3.T1D.T2D.X1A.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2A, Z5.T1D.T2D.X1A.X2A, Z6.T1D.T2D.X1A.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2A, Z2.T1A.T2A.X1B.X2A, Z3.T1A.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2A, Z5.T1A.T2A.X1B.X2A, Z6.T1A.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2A, Z2.T1B.T2A.X1B.X2A, Z3.T1B.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2A, Z5.T1B.T2A.X1B.X2A, Z6.T1B.T2A.X1B.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2A, Z2.T1C.T2A.X1B.X2A, Z3.T1C.T2A.X1B.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2A, Z5.T1C.T2A.X1B.X2A, Z6.T1C.T2A.X1B.X2A,

Z1.T1D.T2A.X1B.X2A, Z2.T1D.T2A.X1B.X2A, Z3.T1D.T2A.X1B.X2A,
Z4.T1D.T2A.X1B.X2A, Z5.T1D.T2A.X1B.X2A, Z6.T1D.T2A.X1B.X2A,
Z1.T1A.T2B.X1B.X2A, Z2.T1A.T2B.X1B.X2A, Z3.T1A.T2B.X1B.X2A,
Z4.T1A.T2B.X1B.X2A, Z5.T1A.T2B.X1B.X2A, Z6.T1A.T2B.X1B.X2A,
Z1.T1B.T2B.X1B.X2A, Z2.T1B.T2B.X1B.X2A, Z3.T1B.T2B.X1B.X2A,
Z4.T1B.T2B.X1B.X2A, Z5.T1B.T2B.X1B.X2A, Z6.T1B.T2B.X1B.X2A,
Z1.T1C.T2B.X1B.X2A, Z2.T1C.T2B.X1B.X2A, Z3.T1C.T2B.X1B.X2A,
Z4.T1C.T2B.X1B.X2A, Z5.T1C.T2B.X1B.X2A, Z6.T1C.T2B.X1B.X2A,
Z1.T1D.T2B.X1B.X2A, Z2.T1D.T2B.X1B.X2A, Z3.T1D.T2B.X1B.X2A,
Z4.T1D.T2B.X1B.X2A, Z5.T1D.T2B.X1B.X2A, Z6.T1D.T2B.X1B.X2A,
Z1.T1A.T2C.X1B.X2A, Z2.T1A.T2C.X1B.X2A, Z3.T1A.T2C.X1B.X2A,
Z4.T1A.T2C.X1B.X2A, Z5.T1A.T2C.X1B.X2A, Z6.T1A.T2C.X1B.X2A,
Z1.T1B.T2C.X1B.X2A, Z2.T1B.T2C.X1B.X2A, Z3.T1B.T2C.X1B.X2A,
Z4.T1B.T2C.X1B.X2A, Z5.T1B.T2C.X1B.X2A, Z6.T1B.T2C.X1B.X2A,
Z1.T1C.T2C.X1B.X2A, Z2.T1C.T2C.X1B.X2A, Z3.T1C.T2C.X1B.X2A,
Z4.T1C.T2C.X1B.X2A, Z5.T1C.T2C.X1B.X2A, Z6.T1C.T2C.X1B.X2A,
Z1.T1D.T2C.X1B.X2A, Z2.T1D.T2C.X1B.X2A, Z3.T1D.T2C.X1B.X2A,
Z4.T1D.T2C.X1B.X2A, Z5.T1D.T2C.X1B.X2A, Z6.T1D.T2C.X1B.X2A,
Z1.T1A.T2D.X1B.X2A, Z2.T1A.T2D.X1B.X2A, Z3.T1A.T2D.X1B.X2A,
Z4.T1A.T2D.X1B.X2A, Z5.T1A.T2D.X1B.X2A, Z6.T1A.T2D.X1B.X2A,
Z1.T1B.T2D.X1B.X2A, Z2.T1B.T2D.X1B.X2A, Z3.T1B.T2D.X1B.X2A,
Z4.T1B.T2D.X1B.X2A, Z5.T1B.T2D.X1B.X2A, Z6.T1B.T2D.X1B.X2A,
Z1.T1C.T2D.X1B.X2A, Z2.T1C.T2D.X1B.X2A, Z3.T1C.T2D.X1B.X2A,
Z4.T1C.T2D.X1B.X2A, Z5.T1C.T2D.X1B.X2A, Z6.T1C.T2D.X1B.X2A,
Z1.T1D.T2D.X1B.X2A, Z2.T1D.T2D.X1B.X2A, Z3.T1D.T2D.X1B.X2A,
Z4.T1D.T2D.X1B.X2A, Z5.T1D.T2D.X1B.X2A, Z6.T1D.T2D.X1B.X2A,
Z1.T1A.T2A.X1C.X2A, Z2.T1A.T2A.X1C.X2A, Z3.T1A.T2A.X1C.X2A,
Z4.T1A.T2A.X1C.X2A, Z5.T1A.T2A.X1C.X2A, Z6.T1A.T2A.X1C.X2A,

Z1.T1B.T2A.X1C.X2A, Z2.T1B.T2A.X1C.X2A, Z3.T1B.T2A.X1C.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2A, Z5.T1B.T2A.X1C.X2A, Z6.T1B.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2A, Z2.T1C.T2A.X1C.X2A, Z3.T1C.T2A.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2A, Z5.T1C.T2A.X1C.X2A, Z6.T1C.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2A, Z2.T1D.T2A.X1C.X2A, Z3.T1D.T2A.X1C.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2A, Z5.T1D.T2A.X1C.X2A, Z6.T1D.T2A.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2A, Z2.T1A.T2B.X1C.X2A, Z3.T1A.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2A, Z5.T1A.T2B.X1C.X2A, Z6.T1A.T2B.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2A, Z2.T1B.T2B.X1C.X2A, Z3.T1B.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2A, Z5.T1B.T2B.X1C.X2A, Z6.T1B.T2B.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2A, Z2.T1C.T2B.X1C.X2A, Z3.T1C.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2A, Z5.T1C.T2B.X1C.X2A, Z6.T1C.T2B.X1C.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2A, Z2.T1D.T2B.X1C.X2A, Z3.T1D.T2B.X1C.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2A, Z5.T1D.T2B.X1C.X2A, Z6.T1D.T2B.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2A, Z2.T1A.T2C.X1C.X2A, Z3.T1A.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2A, Z5.T1A.T2C.X1C.X2A, Z6.T1A.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2A, Z2.T1B.T2C.X1C.X2A, Z3.T1B.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2A, Z5.T1B.T2C.X1C.X2A, Z6.T1B.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2A, Z2.T1C.T2C.X1C.X2A, Z3.T1C.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2A, Z5.T1C.T2C.X1C.X2A, Z6.T1C.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2A, Z2.T1D.T2C.X1C.X2A, Z3.T1D.T2C.X1C.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2A, Z5.T1D.T2C.X1C.X2A, Z6.T1D.T2C.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2A, Z2.T1A.T2D.X1C.X2A, Z3.T1A.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2A, Z5.T1A.T2D.X1C.X2A, Z6.T1A.T2D.X1C.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2A, Z2.T1B.T2D.X1C.X2A, Z3.T1B.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2A, Z5.T1B.T2D.X1C.X2A, Z6.T1B.T2D.X1C.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2A, Z2.T1C.T2D.X1C.X2A, Z3.T1C.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2A, Z5.T1C.T2D.X1C.X2A, Z6.T1C.T2D.X1C.X2A,

Z1.T1D.T2D.X1C.X2A, Z2.T1D.T2D.X1C.X2A, Z3.T1D.T2D.X1C.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2A, Z5.T1D.T2D.X1C.X2A, Z6.T1D.T2D.X1C.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2A, Z2.T1A.T2A.X1D.X2A, Z3.T1A.T2A.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2A, Z5.T1A.T2A.X1D.X2A, Z6.T1A.T2A.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2A, Z2.T1B.T2A.X1D.X2A, Z3.T1B.T2A.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2A, Z5.T1B.T2A.X1D.X2A, Z6.T1B.T2A.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2A, Z2.T1C.T2A.X1D.X2A, Z3.T1C.T2A.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2A, Z5.T1C.T2A.X1D.X2A, Z6.T1C.T2A.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2A, Z2.T1D.T2A.X1D.X2A, Z3.T1D.T2A.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2A, Z5.T1D.T2A.X1D.X2A, Z6.T1D.T2A.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2A, Z2.T1A.T2B.X1D.X2A, Z3.T1A.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2A, Z5.T1A.T2B.X1D.X2A, Z6.T1A.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2A, Z2.T1B.T2B.X1D.X2A, Z3.T1B.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2A, Z5.T1B.T2B.X1D.X2A, Z6.T1B.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2A, Z2.T1C.T2B.X1D.X2A, Z3.T1C.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2A, Z5.T1C.T2B.X1D.X2A, Z6.T1C.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2A, Z2.T1D.T2B.X1D.X2A, Z3.T1D.T2B.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2A, Z5.T1D.T2B.X1D.X2A, Z6.T1D.T2B.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2A, Z2.T1A.T2C.X1D.X2A, Z3.T1A.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2A, Z5.T1A.T2C.X1D.X2A, Z6.T1A.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2A, Z2.T1B.T2C.X1D.X2A, Z3.T1B.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2A, Z5.T1B.T2C.X1D.X2A, Z6.T1B.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2A, Z2.T1C.T2C.X1D.X2A, Z3.T1C.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2A, Z5.T1C.T2C.X1D.X2A, Z6.T1C.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2A, Z2.T1D.T2C.X1D.X2A, Z3.T1D.T2C.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2A, Z5.T1D.T2C.X1D.X2A, Z6.T1D.T2C.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2A, Z2.T1A.T2D.X1D.X2A, Z3.T1A.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2A, Z5.T1A.T2D.X1D.X2A, Z6.T1A.T2D.X1D.X2A,

Z1.T1B.T2D.X1D.X2A, Z2.T1B.T2D.X1D.X2A, Z3.T1B.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2A, Z5.T1B.T2D.X1D.X2A, Z6.T1B.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2A, Z2.T1C.T2D.X1D.X2A, Z3.T1C.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2A, Z5.T1C.T2D.X1D.X2A, Z6.T1C.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2A, Z2.T1D.T2D.X1D.X2A, Z3.T1D.T2D.X1D.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2A, Z5.T1D.T2D.X1D.X2A, Z6.T1D.T2D.X1D.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2A, Z2.T1A.T2A.X1E.X2A, Z3.T1A.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2A, Z5.T1A.T2A.X1E.X2A, Z6.T1A.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2A, Z2.T1B.T2A.X1E.X2A, Z3.T1B.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2A, Z5.T1B.T2A.X1E.X2A, Z6.T1B.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2A, Z2.T1C.T2A.X1E.X2A, Z3.T1C.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2A, Z5.T1C.T2A.X1E.X2A, Z6.T1C.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2A, Z2.T1D.T2A.X1E.X2A, Z3.T1D.T2A.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2A, Z5.T1D.T2A.X1E.X2A, Z6.T1D.T2A.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2A, Z2.T1A.T2B.X1E.X2A, Z3.T1A.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2A, Z5.T1A.T2B.X1E.X2A, Z6.T1A.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2A, Z2.T1B.T2B.X1E.X2A, Z3.T1B.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2A, Z5.T1B.T2B.X1E.X2A, Z6.T1B.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2A, Z2.T1C.T2B.X1E.X2A, Z3.T1C.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2A, Z5.T1C.T2B.X1E.X2A, Z6.T1C.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2A, Z2.T1D.T2B.X1E.X2A, Z3.T1D.T2B.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2A, Z5.T1D.T2B.X1E.X2A, Z6.T1D.T2B.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2A, Z2.T1A.T2C.X1E.X2A, Z3.T1A.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2A, Z5.T1A.T2C.X1E.X2A, Z6.T1A.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2A, Z2.T1B.T2C.X1E.X2A, Z3.T1B.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2A, Z5.T1B.T2C.X1E.X2A, Z6.T1B.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2A, Z2.T1C.T2C.X1E.X2A, Z3.T1C.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2A, Z5.T1C.T2C.X1E.X2A, Z6.T1C.T2C.X1E.X2A,

Z1.T1D.T2C.X1E.X2A, Z2.T1D.T2C.X1E.X2A, Z3.T1D.T2C.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2A, Z5.T1D.T2C.X1E.X2A, Z6.T1D.T2C.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2A, Z2.T1A.T2D.X1E.X2A, Z3.T1A.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2A, Z5.T1A.T2D.X1E.X2A, Z6.T1A.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2A, Z2.T1B.T2D.X1E.X2A, Z3.T1B.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2A, Z5.T1B.T2D.X1E.X2A, Z6.T1B.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2A, Z2.T1C.T2D.X1E.X2A, Z3.T1C.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2A, Z5.T1C.T2D.X1E.X2A, Z6.T1C.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2A, Z2.T1D.T2D.X1E.X2A, Z3.T1D.T2D.X1E.X2A,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2A, Z5.T1D.T2D.X1E.X2A, Z6.T1D.T2D.X1E.X2A,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2B, Z2.T1A.T2A.X1A.X2B, Z3.T1A.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2B, Z5.T1A.T2A.X1A.X2B, Z6.T1A.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2B, Z2.T1B.T2A.X1A.X2B, Z3.T1B.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2B, Z5.T1B.T2A.X1A.X2B, Z6.T1B.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2B, Z2.T1C.T2A.X1A.X2B, Z3.T1C.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2B, Z5.T1C.T2A.X1A.X2B, Z6.T1C.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2B, Z2.T1D.T2A.X1A.X2B, Z3.T1D.T2A.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2B, Z5.T1D.T2A.X1A.X2B, Z6.T1D.T2A.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2B, Z2.T1A.T2B.X1A.X2B, Z3.T1A.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2B, Z5.T1A.T2B.X1A.X2B, Z6.T1A.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2B, Z2.T1B.T2B.X1A.X2B, Z3.T1B.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2B, Z5.T1B.T2B.X1A.X2B, Z6.T1B.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2B, Z2.T1C.T2B.X1A.X2B, Z3.T1C.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2B, Z5.T1C.T2B.X1A.X2B, Z6.T1C.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2B, Z2.T1D.T2B.X1A.X2B, Z3.T1D.T2B.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2B, Z5.T1D.T2B.X1A.X2B, Z6.T1D.T2B.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2B, Z2.T1A.T2C.X1A.X2B, Z3.T1A.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2B, Z5.T1A.T2C.X1A.X2B, Z6.T1A.T2C.X1A.X2B,

Z1.T1B.T2C.X1A.X2B, Z2.T1B.T2C.X1A.X2B, Z3.T1B.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2B, Z5.T1B.T2C.X1A.X2B, Z6.T1B.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2B, Z2.T1C.T2C.X1A.X2B, Z3.T1C.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2B, Z5.T1C.T2C.X1A.X2B, Z6.T1C.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2B, Z2.T1D.T2C.X1A.X2B, Z3.T1D.T2C.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2B, Z5.T1D.T2C.X1A.X2B, Z6.T1D.T2C.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2B, Z2.T1A.T2D.X1A.X2B, Z3.T1A.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2B, Z5.T1A.T2D.X1A.X2B, Z6.T1A.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2B, Z2.T1B.T2D.X1A.X2B, Z3.T1B.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2B, Z5.T1B.T2D.X1A.X2B, Z6.T1B.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2B, Z2.T1C.T2D.X1A.X2B, Z3.T1C.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2B, Z5.T1C.T2D.X1A.X2B, Z6.T1C.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2B, Z2.T1D.T2D.X1A.X2B, Z3.T1D.T2D.X1A.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2B, Z5.T1D.T2D.X1A.X2B, Z6.T1D.T2D.X1A.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2B, Z2.T1A.T2A.X1B.X2B, Z3.T1A.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2B, Z5.T1A.T2A.X1B.X2B, Z6.T1A.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2B, Z2.T1B.T2A.X1B.X2B, Z3.T1B.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2B, Z5.T1B.T2A.X1B.X2B, Z6.T1B.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2B, Z2.T1C.T2A.X1B.X2B, Z3.T1C.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2B, Z5.T1C.T2A.X1B.X2B, Z6.T1C.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2B, Z2.T1D.T2A.X1B.X2B, Z3.T1D.T2A.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2B, Z5.T1D.T2A.X1B.X2B, Z6.T1D.T2A.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2B, Z2.T1A.T2B.X1B.X2B, Z3.T1A.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2B, Z5.T1A.T2B.X1B.X2B, Z6.T1A.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2B, Z2.T1B.T2B.X1B.X2B, Z3.T1B.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2B, Z5.T1B.T2B.X1B.X2B, Z6.T1B.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2B, Z2.T1C.T2B.X1B.X2B, Z3.T1C.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2B, Z5.T1C.T2B.X1B.X2B, Z6.T1C.T2B.X1B.X2B,

Z1.T1D.T2B.X1B.X2B, Z2.T1D.T2B.X1B.X2B, Z3.T1D.T2B.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2B, Z5.T1D.T2B.X1B.X2B, Z6.T1D.T2B.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2B, Z2.T1A.T2C.X1B.X2B, Z3.T1A.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2B, Z5.T1A.T2C.X1B.X2B, Z6.T1A.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2B, Z2.T1B.T2C.X1B.X2B, Z3.T1B.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2B, Z5.T1B.T2C.X1B.X2B, Z6.T1B.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2B, Z2.T1C.T2C.X1B.X2B, Z3.T1C.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2B, Z5.T1C.T2C.X1B.X2B, Z6.T1C.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2B, Z2.T1D.T2C.X1B.X2B, Z3.T1D.T2C.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2B, Z5.T1D.T2C.X1B.X2B, Z6.T1D.T2C.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2B, Z2.T1A.T2D.X1B.X2B, Z3.T1A.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2B, Z5.T1A.T2D.X1B.X2B, Z6.T1A.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2B, Z2.T1B.T2D.X1B.X2B, Z3.T1B.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2B, Z5.T1B.T2D.X1B.X2B, Z6.T1B.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2B, Z2.T1C.T2D.X1B.X2B, Z3.T1C.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2B, Z5.T1C.T2D.X1B.X2B, Z6.T1C.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2B, Z2.T1D.T2D.X1B.X2B, Z3.T1D.T2D.X1B.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2B, Z5.T1D.T2D.X1B.X2B, Z6.T1D.T2D.X1B.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2B, Z2.T1A.T2A.X1C.X2B, Z3.T1A.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2B, Z5.T1A.T2A.X1C.X2B, Z6.T1A.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2B, Z2.T1B.T2A.X1C.X2B, Z3.T1B.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2B, Z5.T1B.T2A.X1C.X2B, Z6.T1B.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2B, Z2.T1C.T2A.X1C.X2B, Z3.T1C.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2B, Z5.T1C.T2A.X1C.X2B, Z6.T1C.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2B, Z2.T1D.T2A.X1C.X2B, Z3.T1D.T2A.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2B, Z5.T1D.T2A.X1C.X2B, Z6.T1D.T2A.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2B, Z2.T1A.T2B.X1C.X2B, Z3.T1A.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2B, Z5.T1A.T2B.X1C.X2B, Z6.T1A.T2B.X1C.X2B,

Z1.T1B.T2B.X1C.X2B, Z2.T1B.T2B.X1C.X2B, Z3.T1B.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2B, Z5.T1B.T2B.X1C.X2B, Z6.T1B.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2B, Z2.T1C.T2B.X1C.X2B, Z3.T1C.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2B, Z5.T1C.T2B.X1C.X2B, Z6.T1C.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2B, Z2.T1D.T2B.X1C.X2B, Z3.T1D.T2B.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2B, Z5.T1D.T2B.X1C.X2B, Z6.T1D.T2B.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2B, Z2.T1A.T2C.X1C.X2B, Z3.T1A.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2B, Z5.T1A.T2C.X1C.X2B, Z6.T1A.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2B, Z2.T1B.T2C.X1C.X2B, Z3.T1B.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2B, Z5.T1B.T2C.X1C.X2B, Z6.T1B.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2B, Z2.T1C.T2C.X1C.X2B, Z3.T1C.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2B, Z5.T1C.T2C.X1C.X2B, Z6.T1C.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2B, Z2.T1D.T2C.X1C.X2B, Z3.T1D.T2C.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2B, Z5.T1D.T2C.X1C.X2B, Z6.T1D.T2C.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2B, Z2.T1A.T2D.X1C.X2B, Z3.T1A.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2B, Z5.T1A.T2D.X1C.X2B, Z6.T1A.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2B, Z2.T1B.T2D.X1C.X2B, Z3.T1B.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2B, Z5.T1B.T2D.X1C.X2B, Z6.T1B.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2B, Z2.T1C.T2D.X1C.X2B, Z3.T1C.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2B, Z5.T1C.T2D.X1C.X2B, Z6.T1C.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2B, Z2.T1D.T2D.X1C.X2B, Z3.T1D.T2D.X1C.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2B, Z5.T1D.T2D.X1C.X2B, Z6.T1D.T2D.X1C.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2B, Z2.T1A.T2A.X1D.X2B, Z3.T1A.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2B, Z5.T1A.T2A.X1D.X2B, Z6.T1A.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2B, Z2.T1B.T2A.X1D.X2B, Z3.T1B.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2B, Z5.T1B.T2A.X1D.X2B, Z6.T1B.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2B, Z2.T1C.T2A.X1D.X2B, Z3.T1C.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2B, Z5.T1C.T2A.X1D.X2B, Z6.T1C.T2A.X1D.X2B,

Z1.T1D.T2A.X1D.X2B, Z2.T1D.T2A.X1D.X2B, Z3.T1D.T2A.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2B, Z5.T1D.T2A.X1D.X2B, Z6.T1D.T2A.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2B, Z2.T1A.T2B.X1D.X2B, Z3.T1A.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2B, Z5.T1A.T2B.X1D.X2B, Z6.T1A.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2B, Z2.T1B.T2B.X1D.X2B, Z3.T1B.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2B, Z5.T1B.T2B.X1D.X2B, Z6.T1B.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2B, Z2.T1C.T2B.X1D.X2B, Z3.T1C.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2B, Z5.T1C.T2B.X1D.X2B, Z6.T1C.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2B, Z2.T1D.T2B.X1D.X2B, Z3.T1D.T2B.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2B, Z5.T1D.T2B.X1D.X2B, Z6.T1D.T2B.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2B, Z2.T1A.T2C.X1D.X2B, Z3.T1A.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2B, Z5.T1A.T2C.X1D.X2B, Z6.T1A.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2B, Z2.T1B.T2C.X1D.X2B, Z3.T1B.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2B, Z5.T1B.T2C.X1D.X2B, Z6.T1B.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2B, Z2.T1C.T2C.X1D.X2B, Z3.T1C.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2B, Z5.T1C.T2C.X1D.X2B, Z6.T1C.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2B, Z2.T1D.T2C.X1D.X2B, Z3.T1D.T2C.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2B, Z5.T1D.T2C.X1D.X2B, Z6.T1D.T2C.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2B, Z2.T1A.T2D.X1D.X2B, Z3.T1A.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2B, Z5.T1A.T2D.X1D.X2B, Z6.T1A.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2B, Z2.T1B.T2D.X1D.X2B, Z3.T1B.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2B, Z5.T1B.T2D.X1D.X2B, Z6.T1B.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2B, Z2.T1C.T2D.X1D.X2B, Z3.T1C.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2B, Z5.T1C.T2D.X1D.X2B, Z6.T1C.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2B, Z2.T1D.T2D.X1D.X2B, Z3.T1D.T2D.X1D.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2B, Z5.T1D.T2D.X1D.X2B, Z6.T1D.T2D.X1D.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2B, Z2.T1A.T2A.X1E.X2B, Z3.T1A.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2B, Z5.T1A.T2A.X1E.X2B, Z6.T1A.T2A.X1E.X2B,

Z1.T1B.T2A.X1E.X2B, Z2.T1B.T2A.X1E.X2B, Z3.T1B.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2B, Z5.T1B.T2A.X1E.X2B, Z6.T1B.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2B, Z2.T1C.T2A.X1E.X2B, Z3.T1C.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2B, Z5.T1C.T2A.X1E.X2B, Z6.T1C.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2B, Z2.T1D.T2A.X1E.X2B, Z3.T1D.T2A.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2B, Z5.T1D.T2A.X1E.X2B, Z6.T1D.T2A.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2B, Z2.T1A.T2B.X1E.X2B, Z3.T1A.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2B, Z5.T1A.T2B.X1E.X2B, Z6.T1A.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2B, Z2.T1B.T2B.X1E.X2B, Z3.T1B.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2B, Z5.T1B.T2B.X1E.X2B, Z6.T1B.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2B, Z2.T1C.T2B.X1E.X2B, Z3.T1C.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2B, Z5.T1C.T2B.X1E.X2B, Z6.T1C.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2B, Z2.T1D.T2B.X1E.X2B, Z3.T1D.T2B.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2B, Z5.T1D.T2B.X1E.X2B, Z6.T1D.T2B.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2B, Z2.T1A.T2C.X1E.X2B, Z3.T1A.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2B, Z5.T1A.T2C.X1E.X2B, Z6.T1A.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2B, Z2.T1B.T2C.X1E.X2B, Z3.T1B.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2B, Z5.T1B.T2C.X1E.X2B, Z6.T1B.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2B, Z2.T1C.T2C.X1E.X2B, Z3.T1C.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2B, Z5.T1C.T2C.X1E.X2B, Z6.T1C.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2B, Z2.T1D.T2C.X1E.X2B, Z3.T1D.T2C.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2B, Z5.T1D.T2C.X1E.X2B, Z6.T1D.T2C.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2B, Z2.T1A.T2D.X1E.X2B, Z3.T1A.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2B, Z5.T1A.T2D.X1E.X2B, Z6.T1A.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2B, Z2.T1B.T2D.X1E.X2B, Z3.T1B.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2B, Z5.T1B.T2D.X1E.X2B, Z6.T1B.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2B, Z2.T1C.T2D.X1E.X2B, Z3.T1C.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2B, Z5.T1C.T2D.X1E.X2B, Z6.T1C.T2D.X1E.X2B,

Z1.T1D.T2D.X1E.X2B, Z2.T1D.T2D.X1E.X2B, Z3.T1D.T2D.X1E.X2B,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2B, Z5.T1D.T2D.X1E.X2B, Z6.T1D.T2D.X1E.X2B,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2C, Z2.T1A.T2A.X1A.X2C, Z3.T1A.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2C, Z5.T1A.T2A.X1A.X2C, Z6.T1A.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2C, Z2.T1B.T2A.X1A.X2C, Z3.T1B.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2C, Z5.T1B.T2A.X1A.X2C, Z6.T1B.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2C, Z2.T1C.T2A.X1A.X2C, Z3.T1C.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2C, Z5.T1C.T2A.X1A.X2C, Z6.T1C.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2C, Z2.T1D.T2A.X1A.X2C, Z3.T1D.T2A.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2C, Z5.T1D.T2A.X1A.X2C, Z6.T1D.T2A.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2C, Z2.T1A.T2B.X1A.X2C, Z3.T1A.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2C, Z5.T1A.T2B.X1A.X2C, Z6.T1A.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1A.X2C, Z2.T1B.T2B.X1A.X2C, Z3.T1B.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2C, Z5.T1B.T2B.X1A.X2C, Z6.T1B.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2C, Z2.T1C.T2B.X1A.X2C, Z3.T1C.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2C, Z5.T1C.T2B.X1A.X2C, Z6.T1C.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1A.X2C, Z2.T1D.T2B.X1A.X2C, Z3.T1D.T2B.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2C, Z5.T1D.T2B.X1A.X2C, Z6.T1D.T2B.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2C, Z2.T1A.T2C.X1A.X2C, Z3.T1A.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2C, Z5.T1A.T2C.X1A.X2C, Z6.T1A.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2C, Z2.T1B.T2C.X1A.X2C, Z3.T1B.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2C, Z5.T1B.T2C.X1A.X2C, Z6.T1B.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2C, Z2.T1C.T2C.X1A.X2C, Z3.T1C.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2C, Z5.T1C.T2C.X1A.X2C, Z6.T1C.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2C, Z2.T1D.T2C.X1A.X2C, Z3.T1D.T2C.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2C, Z5.T1D.T2C.X1A.X2C, Z6.T1D.T2C.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2C, Z2.T1A.T2D.X1A.X2C, Z3.T1A.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2C, Z5.T1A.T2D.X1A.X2C, Z6.T1A.T2D.X1A.X2C,

Z1.T1B.T2D.X1A.X2C, Z2.T1B.T2D.X1A.X2C, Z3.T1B.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2C, Z5.T1B.T2D.X1A.X2C, Z6.T1B.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2C, Z2.T1C.T2D.X1A.X2C, Z3.T1C.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2C, Z5.T1C.T2D.X1A.X2C, Z6.T1C.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2C, Z2.T1D.T2D.X1A.X2C, Z3.T1D.T2D.X1A.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2C, Z5.T1D.T2D.X1A.X2C, Z6.T1D.T2D.X1A.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2C, Z2.T1A.T2A.X1B.X2C, Z3.T1A.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2C, Z5.T1A.T2A.X1B.X2C, Z6.T1A.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2C, Z2.T1B.T2A.X1B.X2C, Z3.T1B.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2C, Z5.T1B.T2A.X1B.X2C, Z6.T1B.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2C, Z2.T1C.T2A.X1B.X2C, Z3.T1C.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2C, Z5.T1C.T2A.X1B.X2C, Z6.T1C.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2C, Z2.T1D.T2A.X1B.X2C, Z3.T1D.T2A.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2C, Z5.T1D.T2A.X1B.X2C, Z6.T1D.T2A.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2C, Z2.T1A.T2B.X1B.X2C, Z3.T1A.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2C, Z5.T1A.T2B.X1B.X2C, Z6.T1A.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2C, Z2.T1B.T2B.X1B.X2C, Z3.T1B.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2C, Z5.T1B.T2B.X1B.X2C, Z6.T1B.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2C, Z2.T1C.T2B.X1B.X2C, Z3.T1C.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2C, Z5.T1C.T2B.X1B.X2C, Z6.T1C.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2C, Z2.T1D.T2B.X1B.X2C, Z3.T1D.T2B.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2C, Z5.T1D.T2B.X1B.X2C, Z6.T1D.T2B.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2C, Z2.T1A.T2C.X1B.X2C, Z3.T1A.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2C, Z5.T1A.T2C.X1B.X2C, Z6.T1A.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2C, Z2.T1B.T2C.X1B.X2C, Z3.T1B.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2C, Z5.T1B.T2C.X1B.X2C, Z6.T1B.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2C, Z2.T1C.T2C.X1B.X2C, Z3.T1C.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2C, Z5.T1C.T2C.X1B.X2C, Z6.T1C.T2C.X1B.X2C,

Z1.T1D.T2C.X1B.X2C, Z2.T1D.T2C.X1B.X2C, Z3.T1D.T2C.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2C, Z5.T1D.T2C.X1B.X2C, Z6.T1D.T2C.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2C, Z2.T1A.T2D.X1B.X2C, Z3.T1A.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2C, Z5.T1A.T2D.X1B.X2C, Z6.T1A.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2C, Z2.T1B.T2D.X1B.X2C, Z3.T1B.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2C, Z5.T1B.T2D.X1B.X2C, Z6.T1B.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2C, Z2.T1C.T2D.X1B.X2C, Z3.T1C.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2C, Z5.T1C.T2D.X1B.X2C, Z6.T1C.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2C, Z2.T1D.T2D.X1B.X2C, Z3.T1D.T2D.X1B.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2C, Z5.T1D.T2D.X1B.X2C, Z6.T1D.T2D.X1B.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2C, Z2.T1A.T2A.X1C.X2C, Z3.T1A.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2C, Z5.T1A.T2A.X1C.X2C, Z6.T1A.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2C, Z2.T1B.T2A.X1C.X2C, Z3.T1B.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2C, Z5.T1B.T2A.X1C.X2C, Z6.T1B.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2C, Z2.T1C.T2A.X1C.X2C, Z3.T1C.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2C, Z5.T1C.T2A.X1C.X2C, Z6.T1C.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2C, Z2.T1D.T2A.X1C.X2C, Z3.T1D.T2A.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2C, Z5.T1D.T2A.X1C.X2C, Z6.T1D.T2A.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2C, Z2.T1A.T2B.X1C.X2C, Z3.T1A.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2C, Z5.T1A.T2B.X1C.X2C, Z6.T1A.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2C, Z2.T1B.T2B.X1C.X2C, Z3.T1B.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2C, Z5.T1B.T2B.X1C.X2C, Z6.T1B.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2C, Z2.T1C.T2B.X1C.X2C, Z3.T1C.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2C, Z5.T1C.T2B.X1C.X2C, Z6.T1C.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2C, Z2.T1D.T2B.X1C.X2C, Z3.T1D.T2B.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2C, Z5.T1D.T2B.X1C.X2C, Z6.T1D.T2B.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2C, Z2.T1A.T2C.X1C.X2C, Z3.T1A.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2C, Z5.T1A.T2C.X1C.X2C, Z6.T1A.T2C.X1C.X2C,

Z1.T1B.T2C.X1C.X2C, Z2.T1B.T2C.X1C.X2C, Z3.T1B.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2C, Z5.T1B.T2C.X1C.X2C, Z6.T1B.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2C, Z2.T1C.T2C.X1C.X2C, Z3.T1C.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2C, Z5.T1C.T2C.X1C.X2C, Z6.T1C.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2C, Z2.T1D.T2C.X1C.X2C, Z3.T1D.T2C.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2C, Z5.T1D.T2C.X1C.X2C, Z6.T1D.T2C.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2C, Z2.T1A.T2D.X1C.X2C, Z3.T1A.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2C, Z5.T1A.T2D.X1C.X2C, Z6.T1A.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2C, Z2.T1B.T2D.X1C.X2C, Z3.T1B.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2C, Z5.T1B.T2D.X1C.X2C, Z6.T1B.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2C, Z2.T1C.T2D.X1C.X2C, Z3.T1C.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2C, Z5.T1C.T2D.X1C.X2C, Z6.T1C.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2C, Z2.T1D.T2D.X1C.X2C, Z3.T1D.T2D.X1C.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2C, Z5.T1D.T2D.X1C.X2C, Z6.T1D.T2D.X1C.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2C, Z2.T1A.T2A.X1D.X2C, Z3.T1A.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2C, Z5.T1A.T2A.X1D.X2C, Z6.T1A.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2C, Z2.T1B.T2A.X1D.X2C, Z3.T1B.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2C, Z5.T1B.T2A.X1D.X2C, Z6.T1B.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2C, Z2.T1C.T2A.X1D.X2C, Z3.T1C.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2C, Z5.T1C.T2A.X1D.X2C, Z6.T1C.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2C, Z2.T1D.T2A.X1D.X2C, Z3.T1D.T2A.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2C, Z5.T1D.T2A.X1D.X2C, Z6.T1D.T2A.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2C, Z2.T1A.T2B.X1D.X2C, Z3.T1A.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2C, Z5.T1A.T2B.X1D.X2C, Z6.T1A.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2C, Z2.T1B.T2B.X1D.X2C, Z3.T1B.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2C, Z5.T1B.T2B.X1D.X2C, Z6.T1B.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2C, Z2.T1C.T2B.X1D.X2C, Z3.T1C.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2C, Z5.T1C.T2B.X1D.X2C, Z6.T1C.T2B.X1D.X2C,

Z1.T1D.T2B.X1D.X2C, Z2.T1D.T2B.X1D.X2C, Z3.T1D.T2B.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2C, Z5.T1D.T2B.X1D.X2C, Z6.T1D.T2B.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2C, Z2.T1A.T2C.X1D.X2C, Z3.T1A.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2C, Z5.T1A.T2C.X1D.X2C, Z6.T1A.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2C, Z2.T1B.T2C.X1D.X2C, Z3.T1B.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2C, Z5.T1B.T2C.X1D.X2C, Z6.T1B.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2C, Z2.T1C.T2C.X1D.X2C, Z3.T1C.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2C, Z5.T1C.T2C.X1D.X2C, Z6.T1C.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2C, Z2.T1D.T2C.X1D.X2C, Z3.T1D.T2C.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2C, Z5.T1D.T2C.X1D.X2C, Z6.T1D.T2C.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2C, Z2.T1A.T2D.X1D.X2C, Z3.T1A.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2C, Z5.T1A.T2D.X1D.X2C, Z6.T1A.T2D.X1D.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2C, Z2.T1B.T2D.X1D.X2C, Z3.T1B.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2C, Z5.T1B.T2D.X1D.X2C, Z6.T1B.T2D.X1D.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2C, Z2.T1C.T2D.X1D.X2C, Z3.T1C.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2C, Z5.T1C.T2D.X1D.X2C, Z6.T1C.T2D.X1D.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2C, Z2.T1D.T2D.X1D.X2C, Z3.T1D.T2D.X1D.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2C, Z5.T1D.T2D.X1D.X2C, Z6.T1D.T2D.X1D.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2C, Z2.T1A.T2A.X1E.X2C, Z3.T1A.T2A.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2C, Z5.T1A.T2A.X1E.X2C, Z6.T1A.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2C, Z2.T1B.T2A.X1E.X2C, Z3.T1B.T2A.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2C, Z5.T1B.T2A.X1E.X2C, Z6.T1B.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2C, Z2.T1C.T2A.X1E.X2C, Z3.T1C.T2A.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2C, Z5.T1C.T2A.X1E.X2C, Z6.T1C.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2C, Z2.T1D.T2A.X1E.X2C, Z3.T1D.T2A.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2C, Z5.T1D.T2A.X1E.X2C, Z6.T1D.T2A.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2C, Z2.T1A.T2B.X1E.X2C, Z3.T1A.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2C, Z5.T1A.T2B.X1E.X2C, Z6.T1A.T2B.X1E.X2C,

Z1.T1B.T2B.X1E.X2C, Z2.T1B.T2B.X1E.X2C, Z3.T1B.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2C, Z5.T1B.T2B.X1E.X2C, Z6.T1B.T2B.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2C, Z2.T1C.T2B.X1E.X2C, Z3.T1C.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2C, Z5.T1C.T2B.X1E.X2C, Z6.T1C.T2B.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2C, Z2.T1D.T2B.X1E.X2C, Z3.T1D.T2B.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2C, Z5.T1D.T2B.X1E.X2C, Z6.T1D.T2B.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2C, Z2.T1A.T2C.X1E.X2C, Z3.T1A.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2C, Z5.T1A.T2C.X1E.X2C, Z6.T1A.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2C, Z2.T1B.T2C.X1E.X2C, Z3.T1B.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2C, Z5.T1B.T2C.X1E.X2C, Z6.T1B.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2C, Z2.T1C.T2C.X1E.X2C, Z3.T1C.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2C, Z5.T1C.T2C.X1E.X2C, Z6.T1C.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2C, Z2.T1D.T2C.X1E.X2C, Z3.T1D.T2C.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2C, Z5.T1D.T2C.X1E.X2C, Z6.T1D.T2C.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2C, Z2.T1A.T2D.X1E.X2C, Z3.T1A.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2C, Z5.T1A.T2D.X1E.X2C, Z6.T1A.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2C, Z2.T1B.T2D.X1E.X2C, Z3.T1B.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2C, Z5.T1B.T2D.X1E.X2C, Z6.T1B.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2C, Z2.T1C.T2D.X1E.X2C, Z3.T1C.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2C, Z5.T1C.T2D.X1E.X2C, Z6.T1C.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2C, Z2.T1D.T2D.X1E.X2C, Z3.T1D.T2D.X1E.X2C,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2C, Z5.T1D.T2D.X1E.X2C, Z6.T1D.T2D.X1E.X2C,
 Z1.T1A.T2A.X1A.X2D, Z2.T1A.T2A.X1A.X2D, Z3.T1A.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2D, Z5.T1A.T2A.X1A.X2D, Z6.T1A.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2D, Z2.T1B.T2A.X1A.X2D, Z3.T1B.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2D, Z5.T1B.T2A.X1A.X2D, Z6.T1B.T2A.X1A.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2D, Z2.T1C.T2A.X1A.X2D, Z3.T1C.T2A.X1A.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1A.X2D, Z5.T1C.T2A.X1A.X2D, Z6.T1C.T2A.X1A.X2D,

Z1.T1D.T2A.X1A.X2D, Z2.T1D.T2A.X1A.X2D, Z3.T1D.T2A.X1A.X2D,
Z4.T1D.T2A.X1A.X2D, Z5.T1D.T2A.X1A.X2D, Z6.T1D.T2A.X1A.X2D,
Z1.T1A.T2B.X1A.X2D, Z2.T1A.T2B.X1A.X2D, Z3.T1A.T2B.X1A.X2D,
Z4.T1A.T2B.X1A.X2D, Z5.T1A.T2B.X1A.X2D, Z6.T1A.T2B.X1A.X2D,
Z1.T1B.T2B.X1A.X2D, Z2.T1B.T2B.X1A.X2D, Z3.T1B.T2B.X1A.X2D,
Z4.T1B.T2B.X1A.X2D, Z5.T1B.T2B.X1A.X2D, Z6.T1B.T2B.X1A.X2D,
Z1.T1C.T2B.X1A.X2D, Z2.T1C.T2B.X1A.X2D, Z3.T1C.T2B.X1A.X2D,
Z4.T1C.T2B.X1A.X2D, Z5.T1C.T2B.X1A.X2D, Z6.T1C.T2B.X1A.X2D,
Z1.T1D.T2B.X1A.X2D, Z2.T1D.T2B.X1A.X2D, Z3.T1D.T2B.X1A.X2D,
Z4.T1D.T2B.X1A.X2D, Z5.T1D.T2B.X1A.X2D, Z6.T1D.T2B.X1A.X2D,
Z1.T1A.T2C.X1A.X2D, Z2.T1A.T2C.X1A.X2D, Z3.T1A.T2C.X1A.X2D,
Z4.T1A.T2C.X1A.X2D, Z5.T1A.T2C.X1A.X2D, Z6.T1A.T2C.X1A.X2D,
Z1.T1B.T2C.X1A.X2D, Z2.T1B.T2C.X1A.X2D, Z3.T1B.T2C.X1A.X2D,
Z4.T1B.T2C.X1A.X2D, Z5.T1B.T2C.X1A.X2D, Z6.T1B.T2C.X1A.X2D,
Z1.T1C.T2C.X1A.X2D, Z2.T1C.T2C.X1A.X2D, Z3.T1C.T2C.X1A.X2D,
Z4.T1C.T2C.X1A.X2D, Z5.T1C.T2C.X1A.X2D, Z6.T1C.T2C.X1A.X2D,
Z1.T1D.T2C.X1A.X2D, Z2.T1D.T2C.X1A.X2D, Z3.T1D.T2C.X1A.X2D,
Z4.T1D.T2C.X1A.X2D, Z5.T1D.T2C.X1A.X2D, Z6.T1D.T2C.X1A.X2D,
Z1.T1A.T2D.X1A.X2D, Z2.T1A.T2D.X1A.X2D, Z3.T1A.T2D.X1A.X2D,
Z4.T1A.T2D.X1A.X2D, Z5.T1A.T2D.X1A.X2D, Z6.T1A.T2D.X1A.X2D,
Z1.T1B.T2D.X1A.X2D, Z2.T1B.T2D.X1A.X2D, Z3.T1B.T2D.X1A.X2D,
Z4.T1B.T2D.X1A.X2D, Z5.T1B.T2D.X1A.X2D, Z6.T1B.T2D.X1A.X2D,
Z1.T1C.T2D.X1A.X2D, Z2.T1C.T2D.X1A.X2D, Z3.T1C.T2D.X1A.X2D,
Z4.T1C.T2D.X1A.X2D, Z5.T1C.T2D.X1A.X2D, Z6.T1C.T2D.X1A.X2D,
Z1.T1D.T2D.X1A.X2D, Z2.T1D.T2D.X1A.X2D, Z3.T1D.T2D.X1A.X2D,
Z4.T1D.T2D.X1A.X2D, Z5.T1D.T2D.X1A.X2D, Z6.T1D.T2D.X1A.X2D,
Z1.T1A.T2A.X1B.X2D, Z2.T1A.T2A.X1B.X2D, Z3.T1A.T2A.X1B.X2D,
Z4.T1A.T2A.X1B.X2D, Z5.T1A.T2A.X1B.X2D, Z6.T1A.T2A.X1B.X2D,

Z1.T1B.T2A.X1B.X2D, Z2.T1B.T2A.X1B.X2D, Z3.T1B.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2D, Z5.T1B.T2A.X1B.X2D, Z6.T1B.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2D, Z2.T1C.T2A.X1B.X2D, Z3.T1C.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2D, Z5.T1C.T2A.X1B.X2D, Z6.T1C.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2D, Z2.T1D.T2A.X1B.X2D, Z3.T1D.T2A.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2D, Z5.T1D.T2A.X1B.X2D, Z6.T1D.T2A.X1B.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2D, Z2.T1A.T2B.X1B.X2D, Z3.T1A.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2D, Z5.T1A.T2B.X1B.X2D, Z6.T1A.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1B.X2D, Z2.T1B.T2B.X1B.X2D, Z3.T1B.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2D, Z5.T1B.T2B.X1B.X2D, Z6.T1B.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2D, Z2.T1C.T2B.X1B.X2D, Z3.T1C.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2D, Z5.T1C.T2B.X1B.X2D, Z6.T1C.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2D, Z2.T1D.T2B.X1B.X2D, Z3.T1D.T2B.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2D, Z5.T1D.T2B.X1B.X2D, Z6.T1D.T2B.X1B.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2D, Z2.T1A.T2C.X1B.X2D, Z3.T1A.T2C.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2D, Z5.T1A.T2C.X1B.X2D, Z6.T1A.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2D, Z2.T1B.T2C.X1B.X2D, Z3.T1B.T2C.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2D, Z5.T1B.T2C.X1B.X2D, Z6.T1B.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2D, Z2.T1C.T2C.X1B.X2D, Z3.T1C.T2C.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2D, Z5.T1C.T2C.X1B.X2D, Z6.T1C.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2D, Z2.T1D.T2C.X1B.X2D, Z3.T1D.T2C.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2D, Z5.T1D.T2C.X1B.X2D, Z6.T1D.T2C.X1B.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2D, Z2.T1A.T2D.X1B.X2D, Z3.T1A.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2D, Z5.T1A.T2D.X1B.X2D, Z6.T1A.T2D.X1B.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2D, Z2.T1B.T2D.X1B.X2D, Z3.T1B.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2D, Z5.T1B.T2D.X1B.X2D, Z6.T1B.T2D.X1B.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2D, Z2.T1C.T2D.X1B.X2D, Z3.T1C.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2D, Z5.T1C.T2D.X1B.X2D, Z6.T1C.T2D.X1B.X2D,

Z1.T1D.T2D.X1B.X2D, Z2.T1D.T2D.X1B.X2D, Z3.T1D.T2D.X1B.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2D, Z5.T1D.T2D.X1B.X2D, Z6.T1D.T2D.X1B.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2D, Z2.T1A.T2A.X1C.X2D, Z3.T1A.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2D, Z5.T1A.T2A.X1C.X2D, Z6.T1A.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2D, Z2.T1B.T2A.X1C.X2D, Z3.T1B.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2D, Z5.T1B.T2A.X1C.X2D, Z6.T1B.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2D, Z2.T1C.T2A.X1C.X2D, Z3.T1C.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2D, Z5.T1C.T2A.X1C.X2D, Z6.T1C.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1C.X2D, Z2.T1D.T2A.X1C.X2D, Z3.T1D.T2A.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2D, Z5.T1D.T2A.X1C.X2D, Z6.T1D.T2A.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2D, Z2.T1A.T2B.X1C.X2D, Z3.T1A.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2D, Z5.T1A.T2B.X1C.X2D, Z6.T1A.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2D, Z2.T1B.T2B.X1C.X2D, Z3.T1B.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2D, Z5.T1B.T2B.X1C.X2D, Z6.T1B.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2D, Z2.T1C.T2B.X1C.X2D, Z3.T1C.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2D, Z5.T1C.T2B.X1C.X2D, Z6.T1C.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2D, Z2.T1D.T2B.X1C.X2D, Z3.T1D.T2B.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2D, Z5.T1D.T2B.X1C.X2D, Z6.T1D.T2B.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2D, Z2.T1A.T2C.X1C.X2D, Z3.T1A.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2D, Z5.T1A.T2C.X1C.X2D, Z6.T1A.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2D, Z2.T1B.T2C.X1C.X2D, Z3.T1B.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2D, Z5.T1B.T2C.X1C.X2D, Z6.T1B.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2D, Z2.T1C.T2C.X1C.X2D, Z3.T1C.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2D, Z5.T1C.T2C.X1C.X2D, Z6.T1C.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2D, Z2.T1D.T2C.X1C.X2D, Z3.T1D.T2C.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2D, Z5.T1D.T2C.X1C.X2D, Z6.T1D.T2C.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2D, Z2.T1A.T2D.X1C.X2D, Z3.T1A.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2D, Z5.T1A.T2D.X1C.X2D, Z6.T1A.T2D.X1C.X2D,

Z1.T1B.T2D.X1C.X2D, Z2.T1B.T2D.X1C.X2D, Z3.T1B.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2D, Z5.T1B.T2D.X1C.X2D, Z6.T1B.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2D, Z2.T1C.T2D.X1C.X2D, Z3.T1C.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2D, Z5.T1C.T2D.X1C.X2D, Z6.T1C.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2D, Z2.T1D.T2D.X1C.X2D, Z3.T1D.T2D.X1C.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2D, Z5.T1D.T2D.X1C.X2D, Z6.T1D.T2D.X1C.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2D, Z2.T1A.T2A.X1D.X2D, Z3.T1A.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2D, Z5.T1A.T2A.X1D.X2D, Z6.T1A.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1D.X2D, Z2.T1B.T2A.X1D.X2D, Z3.T1B.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2D, Z5.T1B.T2A.X1D.X2D, Z6.T1B.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2D, Z2.T1C.T2A.X1D.X2D, Z3.T1C.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2D, Z5.T1C.T2A.X1D.X2D, Z6.T1C.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2D, Z2.T1D.T2A.X1D.X2D, Z3.T1D.T2A.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2D, Z5.T1D.T2A.X1D.X2D, Z6.T1D.T2A.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2D, Z2.T1A.T2B.X1D.X2D, Z3.T1A.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2D, Z5.T1A.T2B.X1D.X2D, Z6.T1A.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2D, Z2.T1B.T2B.X1D.X2D, Z3.T1B.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2D, Z5.T1B.T2B.X1D.X2D, Z6.T1B.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2D, Z2.T1C.T2B.X1D.X2D, Z3.T1C.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2D, Z5.T1C.T2B.X1D.X2D, Z6.T1C.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2D, Z2.T1D.T2B.X1D.X2D, Z3.T1D.T2B.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2D, Z5.T1D.T2B.X1D.X2D, Z6.T1D.T2B.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2D, Z2.T1A.T2C.X1D.X2D, Z3.T1A.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2D, Z5.T1A.T2C.X1D.X2D, Z6.T1A.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2D, Z2.T1B.T2C.X1D.X2D, Z3.T1B.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2D, Z5.T1B.T2C.X1D.X2D, Z6.T1B.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2D, Z2.T1C.T2C.X1D.X2D, Z3.T1C.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2D, Z5.T1C.T2C.X1D.X2D, Z6.T1C.T2C.X1D.X2D,

Z1.T1D.T2C.X1D.X2D, Z2.T1D.T2C.X1D.X2D, Z3.T1D.T2C.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2D, Z5.T1D.T2C.X1D.X2D, Z6.T1D.T2C.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2D, Z2.T1A.T2D.X1D.X2D, Z3.T1A.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2D, Z5.T1A.T2D.X1D.X2D, Z6.T1A.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2D, Z2.T1B.T2D.X1D.X2D, Z3.T1B.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2D, Z5.T1B.T2D.X1D.X2D, Z6.T1B.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2D, Z2.T1C.T2D.X1D.X2D, Z3.T1C.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2D, Z5.T1C.T2D.X1D.X2D, Z6.T1C.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1D.X2D, Z2.T1D.T2D.X1D.X2D, Z3.T1D.T2D.X1D.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2D, Z5.T1D.T2D.X1D.X2D, Z6.T1D.T2D.X1D.X2D,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2D, Z2.T1A.T2A.X1E.X2D, Z3.T1A.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2D, Z5.T1A.T2A.X1E.X2D, Z6.T1A.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2D, Z2.T1B.T2A.X1E.X2D, Z3.T1B.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2D, Z5.T1B.T2A.X1E.X2D, Z6.T1B.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2D, Z2.T1C.T2A.X1E.X2D, Z3.T1C.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2D, Z5.T1C.T2A.X1E.X2D, Z6.T1C.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2D, Z2.T1D.T2A.X1E.X2D, Z3.T1D.T2A.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2D, Z5.T1D.T2A.X1E.X2D, Z6.T1D.T2A.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2D, Z2.T1A.T2B.X1E.X2D, Z3.T1A.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2D, Z5.T1A.T2B.X1E.X2D, Z6.T1A.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2D, Z2.T1B.T2B.X1E.X2D, Z3.T1B.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2D, Z5.T1B.T2B.X1E.X2D, Z6.T1B.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2D, Z2.T1C.T2B.X1E.X2D, Z3.T1C.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2D, Z5.T1C.T2B.X1E.X2D, Z6.T1C.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2D, Z2.T1D.T2B.X1E.X2D, Z3.T1D.T2B.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2D, Z5.T1D.T2B.X1E.X2D, Z6.T1D.T2B.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2D, Z2.T1A.T2C.X1E.X2D, Z3.T1A.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2D, Z5.T1A.T2C.X1E.X2D, Z6.T1A.T2C.X1E.X2D,

Z1.T1B.T2C.X1E.X2D, Z2.T1B.T2C.X1E.X2D, Z3.T1B.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2D, Z5.T1B.T2C.X1E.X2D, Z6.T1B.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2D, Z2.T1C.T2C.X1E.X2D, Z3.T1C.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2D, Z5.T1C.T2C.X1E.X2D, Z6.T1C.T2C.X1E.X2D,
 ; Z1.T1D.T2C.X1E.X2D, Z2.T1D.T2C.X1E.X2D, Z3.T1D.T2C.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2D, Z5.T1D.T2C.X1E.X2D, Z6.T1D.T2C.X1E.X2D,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2D, Z2.T1A.T2D.X1E.X2D, Z3.T1A.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2D, Z5.T1A.T2D.X1E.X2D, Z6.T1A.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1B.T2D.X1E.X2D, Z2.T1B.T2D.X1E.X2D, Z3.T1B.T2D.X1E.X2D,
) Z4.T1B.T2D.X1E.X2D, Z5.T1B.T2D.X1E.X2D, Z6.T1B.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2D, Z2.T1C.T2D.X1E.X2D, Z3.T1C.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2D, Z5.T1C.T2D.X1E.X2D, Z6.T1C.T2D.X1E.X2D,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2D, Z2.T1D.T2D.X1E.X2D, Z3.T1D.T2D.X1E.X2D,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2D, Z5.T1D.T2D.X1E.X2D, Z6.T1D.T2D.X1E.X2D,
 ; Z1.T1A.T2A.X1A.X2E, Z2.T1A.T2A.X1A.X2E, Z3.T1A.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1A.X2E, Z5.T1A.T2A.X1A.X2E, Z6.T1A.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1A.X2E, Z2.T1B.T2A.X1A.X2E, Z3.T1B.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1A.X2E, Z5.T1B.T2A.X1A.X2E, Z6.T1B.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1A.X2E, Z2.T1C.T2A.X1A.X2E, Z3.T1C.T2A.X1A.X2E,
) Z4.T1C.T2A.X1A.X2E, Z5.T1C.T2A.X1A.X2E, Z6.T1C.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1A.X2E, Z2.T1D.T2A.X1A.X2E, Z3.T1D.T2A.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1A.X2E, Z5.T1D.T2A.X1A.X2E, Z6.T1D.T2A.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1A.X2E, Z2.T1A.T2B.X1A.X2E, Z3.T1A.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1A.X2E, Z5.T1A.T2B.X1A.X2E, Z6.T1A.T2B.X1A.X2E,
 ; Z1.T1B.T2B.X1A.X2E, Z2.T1B.T2B.X1A.X2E, Z3.T1B.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1A.X2E, Z5.T1B.T2B.X1A.X2E, Z6.T1B.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1A.X2E, Z2.T1C.T2B.X1A.X2E, Z3.T1C.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1A.X2E, Z5.T1C.T2B.X1A.X2E, Z6.T1C.T2B.X1A.X2E,

Z1.T1D.T2B.X1A.X2E, Z2.T1D.T2B.X1A.X2E, Z3.T1D.T2B.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1A.X2E, Z5.T1D.T2B.X1A.X2E, Z6.T1D.T2B.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1A.X2E, Z2.T1A.T2C.X1A.X2E, Z3.T1A.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1A.X2E, Z5.T1A.T2C.X1A.X2E, Z6.T1A.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1A.X2E, Z2.T1B.T2C.X1A.X2E, Z3.T1B.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1A.X2E, Z5.T1B.T2C.X1A.X2E, Z6.T1B.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1A.X2E, Z2.T1C.T2C.X1A.X2E, Z3.T1C.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1A.X2E, Z5.T1C.T2C.X1A.X2E, Z6.T1C.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1A.X2E, Z2.T1D.T2C.X1A.X2E, Z3.T1D.T2C.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1A.X2E, Z5.T1D.T2C.X1A.X2E, Z6.T1D.T2C.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1A.X2E, Z2.T1A.T2D.X1A.X2E, Z3.T1A.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1A.X2E, Z5.T1A.T2D.X1A.X2E, Z6.T1A.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1A.X2E, Z2.T1B.T2D.X1A.X2E, Z3.T1B.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1A.X2E, Z5.T1B.T2D.X1A.X2E, Z6.T1B.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1A.X2E, Z2.T1C.T2D.X1A.X2E, Z3.T1C.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1A.X2E, Z5.T1C.T2D.X1A.X2E, Z6.T1C.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1A.X2E, Z2.T1D.T2D.X1A.X2E, Z3.T1D.T2D.X1A.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1A.X2E, Z5.T1D.T2D.X1A.X2E, Z6.T1D.T2D.X1A.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1B.X2E, Z2.T1A.T2A.X1B.X2E, Z3.T1A.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1B.X2E, Z5.T1A.T2A.X1B.X2E, Z6.T1A.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1B.X2E, Z2.T1B.T2A.X1B.X2E, Z3.T1B.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1B.X2E, Z5.T1B.T2A.X1B.X2E, Z6.T1B.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1B.X2E, Z2.T1C.T2A.X1B.X2E, Z3.T1C.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1B.X2E, Z5.T1C.T2A.X1B.X2E, Z6.T1C.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1B.X2E, Z2.T1D.T2A.X1B.X2E, Z3.T1D.T2A.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1B.X2E, Z5.T1D.T2A.X1B.X2E, Z6.T1D.T2A.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1B.X2E, Z2.T1A.T2B.X1B.X2E, Z3.T1A.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1B.X2E, Z5.T1A.T2B.X1B.X2E, Z6.T1A.T2B.X1B.X2E,

Z1.T1B.T2B.X1B.X2E, Z2.T1B.T2B.X1B.X2E, Z3.T1B.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1B.X2E, Z5.T1B.T2B.X1B.X2E, Z6.T1B.T2B.X1B.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1B.X2E, Z2.T1C.T2B.X1B.X2E, Z3.T1C.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1B.X2E, Z5.T1C.T2B.X1B.X2E, Z6.T1C.T2B.X1B.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1B.X2E, Z2.T1D.T2B.X1B.X2E, Z3.T1D.T2B.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1B.X2E, Z5.T1D.T2B.X1B.X2E, Z6.T1D.T2B.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1B.X2E, Z2.T1A.T2C.X1B.X2E, Z3.T1A.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1B.X2E, Z5.T1A.T2C.X1B.X2E, Z6.T1A.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1B.X2E, Z2.T1B.T2C.X1B.X2E, Z3.T1B.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1B.X2E, Z5.T1B.T2C.X1B.X2E, Z6.T1B.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1B.X2E, Z2.T1C.T2C.X1B.X2E, Z3.T1C.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1B.X2E, Z5.T1C.T2C.X1B.X2E, Z6.T1C.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1B.X2E, Z2.T1D.T2C.X1B.X2E, Z3.T1D.T2C.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1B.X2E, Z5.T1D.T2C.X1B.X2E, Z6.T1D.T2C.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1B.X2E, Z2.T1A.T2D.X1B.X2E, Z3.T1A.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1B.X2E, Z5.T1A.T2D.X1B.X2E, Z6.T1A.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1B.X2E, Z2.T1B.T2D.X1B.X2E, Z3.T1B.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1B.X2E, Z5.T1B.T2D.X1B.X2E, Z6.T1B.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1B.X2E, Z2.T1C.T2D.X1B.X2E, Z3.T1C.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1B.X2E, Z5.T1C.T2D.X1B.X2E, Z6.T1C.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1B.X2E, Z2.T1D.T2D.X1B.X2E, Z3.T1D.T2D.X1B.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1B.X2E, Z5.T1D.T2D.X1B.X2E, Z6.T1D.T2D.X1B.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1C.X2E, Z2.T1A.T2A.X1C.X2E, Z3.T1A.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1C.X2E, Z5.T1A.T2A.X1C.X2E, Z6.T1A.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1C.X2E, Z2.T1B.T2A.X1C.X2E, Z3.T1B.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1C.X2E, Z5.T1B.T2A.X1C.X2E, Z6.T1B.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1C.X2E, Z2.T1C.T2A.X1C.X2E, Z3.T1C.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1C.X2E, Z5.T1C.T2A.X1C.X2E, Z6.T1C.T2A.X1C.X2E,

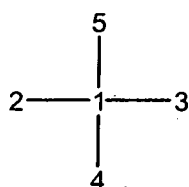
Z1.T1D.T2A.X1C.X2E, Z2.T1D.T2A.X1C.X2E, Z3.T1D.T2A.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1C.X2E, Z5.T1D.T2A.X1C.X2E, Z6.T1D.T2A.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1C.X2E, Z2.T1A.T2B.X1C.X2E, Z3.T1A.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1C.X2E, Z5.T1A.T2B.X1C.X2E, Z6.T1A.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1C.X2E, Z2.T1B.T2B.X1C.X2E, Z3.T1B.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1C.X2E, Z5.T1B.T2B.X1C.X2E, Z6.T1B.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1C.X2E, Z2.T1C.T2B.X1C.X2E, Z3.T1C.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1C.X2E, Z5.T1C.T2B.X1C.X2E, Z6.T1C.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1C.X2E, Z2.T1D.T2B.X1C.X2E, Z3.T1D.T2B.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1C.X2E, Z5.T1D.T2B.X1C.X2E, Z6.T1D.T2B.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1C.X2E, Z2.T1A.T2C.X1C.X2E, Z3.T1A.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1C.X2E, Z5.T1A.T2C.X1C.X2E, Z6.T1A.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1C.X2E, Z2.T1B.T2C.X1C.X2E, Z3.T1B.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1C.X2E, Z5.T1B.T2C.X1C.X2E, Z6.T1B.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1C.X2E, Z2.T1C.T2C.X1C.X2E, Z3.T1C.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1C.X2E, Z5.T1C.T2C.X1C.X2E, Z6.T1C.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1C.X2E, Z2.T1D.T2C.X1C.X2E, Z3.T1D.T2C.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1C.X2E, Z5.T1D.T2C.X1C.X2E, Z6.T1D.T2C.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1C.X2E, Z2.T1A.T2D.X1C.X2E, Z3.T1A.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1C.X2E, Z5.T1A.T2D.X1C.X2E, Z6.T1A.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1C.X2E, Z2.T1B.T2D.X1C.X2E, Z3.T1B.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1C.X2E, Z5.T1B.T2D.X1C.X2E, Z6.T1B.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1C.X2E, Z2.T1C.T2D.X1C.X2E, Z3.T1C.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1C.X2E, Z5.T1C.T2D.X1C.X2E, Z6.T1C.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1C.X2E, Z2.T1D.T2D.X1C.X2E, Z3.T1D.T2D.X1C.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1C.X2E, Z5.T1D.T2D.X1C.X2E, Z6.T1D.T2D.X1C.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1D.X2E, Z2.T1A.T2A.X1D.X2E, Z3.T1A.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1D.X2E, Z5.T1A.T2A.X1D.X2E, Z6.T1A.T2A.X1D.X2E,

Z1.T1B.T2A.X1D.X2E, Z2.T1B.T2A.X1D.X2E, Z3.T1B.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1D.X2E, Z5.T1B.T2A.X1D.X2E, Z6.T1B.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1D.X2E, Z2.T1C.T2A.X1D.X2E, Z3.T1C.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1D.X2E, Z5.T1C.T2A.X1D.X2E, Z6.T1C.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1D.X2E, Z2.T1D.T2A.X1D.X2E, Z3.T1D.T2A.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1D.X2E, Z5.T1D.T2A.X1D.X2E, Z6.T1D.T2A.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1D.X2E, Z2.T1A.T2B.X1D.X2E, Z3.T1A.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1D.X2E, Z5.T1A.T2B.X1D.X2E, Z6.T1A.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1D.X2E, Z2.T1B.T2B.X1D.X2E, Z3.T1B.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1D.X2E, Z5.T1B.T2B.X1D.X2E, Z6.T1B.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1D.X2E, Z2.T1C.T2B.X1D.X2E, Z3.T1C.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1D.X2E, Z5.T1C.T2B.X1D.X2E, Z6.T1C.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1D.X2E, Z2.T1D.T2B.X1D.X2E, Z3.T1D.T2B.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1D.X2E, Z5.T1D.T2B.X1D.X2E, Z6.T1D.T2B.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1D.X2E, Z2.T1A.T2C.X1D.X2E, Z3.T1A.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1D.X2E, Z5.T1A.T2C.X1D.X2E, Z6.T1A.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1D.X2E, Z2.T1B.T2C.X1D.X2E, Z3.T1B.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1D.X2E, Z5.T1B.T2C.X1D.X2E, Z6.T1B.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1D.X2E, Z2.T1C.T2C.X1D.X2E, Z3.T1C.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1D.X2E, Z5.T1C.T2C.X1D.X2E, Z6.T1C.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1D.X2E, Z2.T1D.T2C.X1D.X2E, Z3.T1D.T2C.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1D.X2E, Z5.T1D.T2C.X1D.X2E, Z6.T1D.T2C.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1D.X2E, Z2.T1A.T2D.X1D.X2E, Z3.T1A.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1D.X2E, Z5.T1A.T2D.X1D.X2E, Z6.T1A.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1B.T2D.X1D.X2E, Z2.T1B.T2D.X1D.X2E, Z3.T1B.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1D.X2E, Z5.T1B.T2D.X1D.X2E, Z6.T1B.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1D.X2E, Z2.T1C.T2D.X1D.X2E, Z3.T1C.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1D.X2E, Z5.T1C.T2D.X1D.X2E, Z6.T1C.T2D.X1D.X2E,

Z1.T1D.T2D.X1D.X2E, Z2.T1D.T2D.X1D.X2E, Z3.T1D.T2D.X1D.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1D.X2E, Z5.T1D.T2D.X1D.X2E, Z6.T1D.T2D.X1D.X2E,
 Z1.T1A.T2A.X1E.X2E, Z2.T1A.T2A.X1E.X2E, Z3.T1A.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2A.X1E.X2E, Z5.T1A.T2A.X1E.X2E, Z6.T1A.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2A.X1E.X2E, Z2.T1B.T2A.X1E.X2E, Z3.T1B.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2A.X1E.X2E, Z5.T1B.T2A.X1E.X2E, Z6.T1B.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2A.X1E.X2E, Z2.T1C.T2A.X1E.X2E, Z3.T1C.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2A.X1E.X2E, Z5.T1C.T2A.X1E.X2E, Z6.T1C.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2A.X1E.X2E, Z2.T1D.T2A.X1E.X2E, Z3.T1D.T2A.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2A.X1E.X2E, Z5.T1D.T2A.X1E.X2E, Z6.T1D.T2A.X1E.X2E,
 Z1.T1A.T2B.X1E.X2E, Z2.T1A.T2B.X1E.X2E, Z3.T1A.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2B.X1E.X2E, Z5.T1A.T2B.X1E.X2E, Z6.T1A.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2B.X1E.X2E, Z2.T1B.T2B.X1E.X2E, Z3.T1B.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2B.X1E.X2E, Z5.T1B.T2B.X1E.X2E, Z6.T1B.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2B.X1E.X2E, Z2.T1C.T2B.X1E.X2E, Z3.T1C.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2B.X1E.X2E, Z5.T1C.T2B.X1E.X2E, Z6.T1C.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2B.X1E.X2E, Z2.T1D.T2B.X1E.X2E, Z3.T1D.T2B.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2B.X1E.X2E, Z5.T1D.T2B.X1E.X2E, Z6.T1D.T2B.X1E.X2E,
 Z1.T1A.T2C.X1E.X2E, Z2.T1A.T2C.X1E.X2E, Z3.T1A.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2C.X1E.X2E, Z5.T1A.T2C.X1E.X2E, Z6.T1A.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1B.T2C.X1E.X2E, Z2.T1B.T2C.X1E.X2E, Z3.T1B.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2C.X1E.X2E, Z5.T1B.T2C.X1E.X2E, Z6.T1B.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2C.X1E.X2E, Z2.T1C.T2C.X1E.X2E, Z3.T1C.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2C.X1E.X2E, Z5.T1C.T2C.X1E.X2E, Z6.T1C.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2C.X1E.X2E, Z2.T1D.T2C.X1E.X2E, Z3.T1D.T2C.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2C.X1E.X2E, Z5.T1D.T2C.X1E.X2E, Z6.T1D.T2C.X1E.X2E,
 Z1.T1A.T2D.X1E.X2E, Z2.T1A.T2D.X1E.X2E, Z3.T1A.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1A.T2D.X1E.X2E, Z5.T1A.T2D.X1E.X2E, Z6.T1A.T2D.X1E.X2E,

Z1.T1B.T2D.X1E.X2E, Z2.T1B.T2D.X1E.X2E, Z3.T1B.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1B.T2D.X1E.X2E, Z5.T1B.T2D.X1E.X2E, Z6.T1B.T2D.X1E.X2E,
 Z1.T1C.T2D.X1E.X2E, Z2.T1C.T2D.X1E.X2E, Z3.T1C.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1C.T2D.X1E.X2E, Z5.T1C.T2D.X1E.X2E, Z6.T1C.T2D.X1E.X2E,
 Z1.T1D.T2D.X1E.X2E, Z2.T1D.T2D.X1E.X2E, Z3.T1D.T2D.X1E.X2E,
 Z4.T1D.T2D.X1E.X2E, Z5.T1D.T2D.X1E.X2E, and Z6.T1D.T2D.X1E.X2E.

另一體系中，式 I 化合物係於下列表列格式(表 12)中
 以下列通式 III 化合物命名：



式 III

其中 1、2、3、4 及 5 乃定義於下列表 7-11 中。表列
 格式中之每一化合物係使用 1.2.3.4.5 的排列方式將代表
 每一個結構部分之“代碼”結合而得到。故，例如，
 1a.2a.3a.4a.5a 代表下列結構：

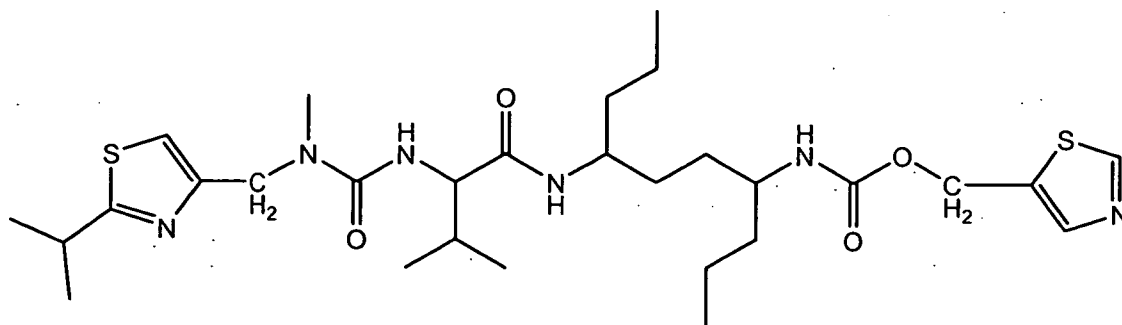
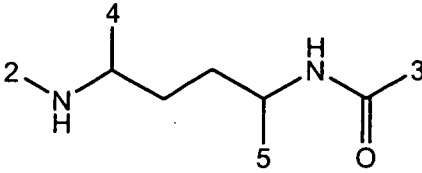
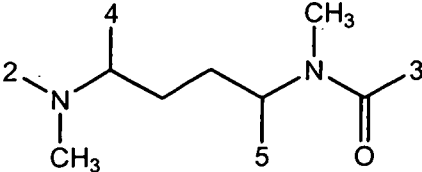
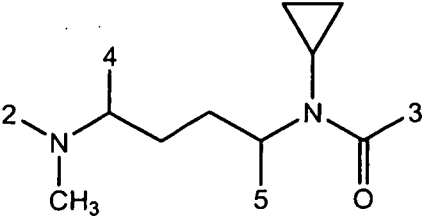
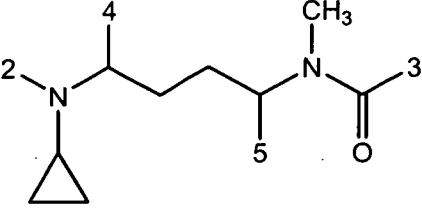
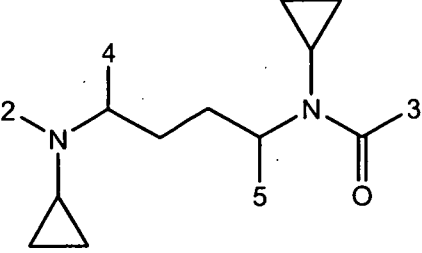
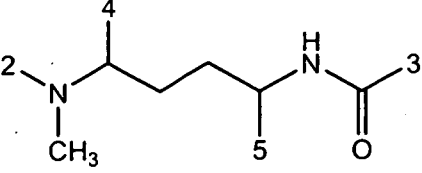
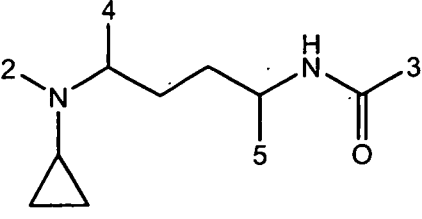


表7： “1” 結構

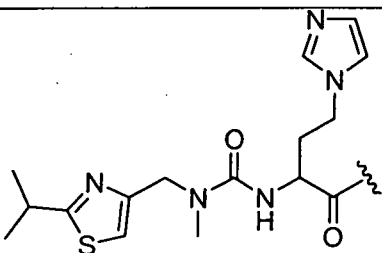
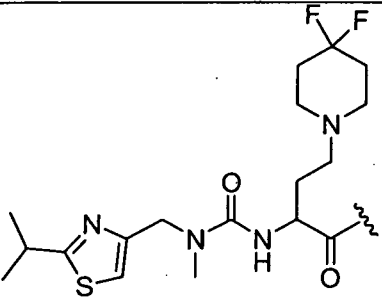
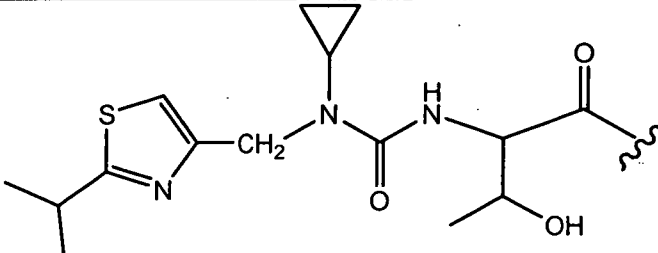
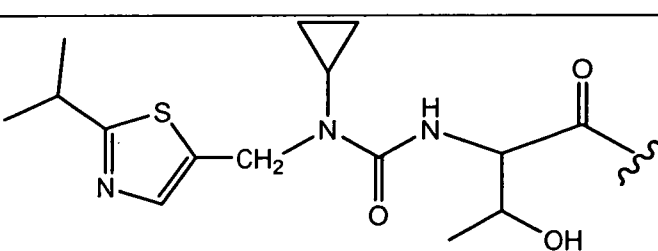
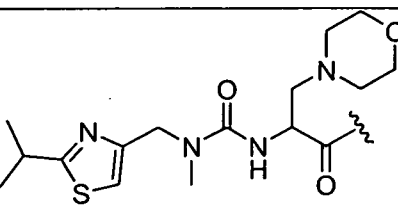
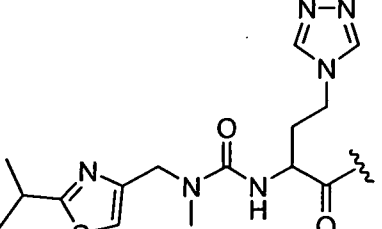
代碼	“1” 結構
1a	
1b	
1c	
1d	
1e	
1f	
1g	

代碼	"1" 結構
1h	 <chem>CC(=O)NCCCNC</chem>
1i	 <chem>CC(=O)NCCCNC1CC1</chem>
1j	 <chem>CC(=O)NCCC(C)N(C)C</chem>
1k	 <chem>CC(=O)NCCC(CC)N(C)C</chem>
1l	 <chem>CC(=O)NCCC(C1CC1)N(C)C</chem>
1m	 <chem>CC(=O)NCCC(C)N1CC1</chem>
1n	 <chem>CC(=O)NCCC(CC)N1CC1</chem>

代碼	"1" 結構
1o	 <chem>CC1(CCCC1C2CC2)C(=O)N3CC3</chem>
1p	 <chem>CC(C)CC(C)C(=O)N3CC3</chem>
1q	 <chem>CC(C)CC(C)C(=O)N3CC3</chem>
1r	 <chem>CC1(CCCC1C2CC2)C(=O)N3CC3</chem>
1s	 <chem>CC(C)CC(C)C(=O)N3CC3</chem>
1t	 <chem>CC(C)CC(C)C(=O)N3CC3</chem>
1u	 <chem>CC1(CCCC1C2CC2)C(=O)N3CC3</chem>

表8：“2”結構

代碼	"2" 結構
2a	
2b	
2c	
2d	
2e	
2f	

代碼	"2" 結構
2g	
2h	
2i	
2j	
2k	
2l	

代碼	"2" 結構
2m	
2n	
2o	
2p	
2q	
2r	

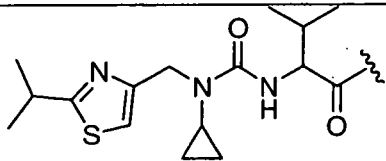
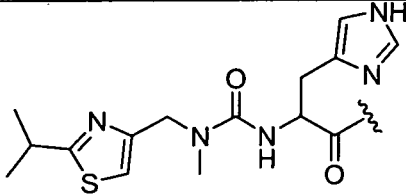
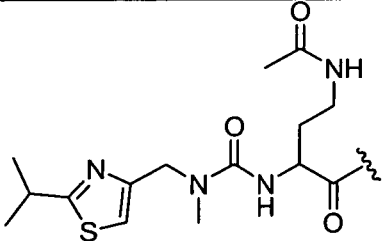
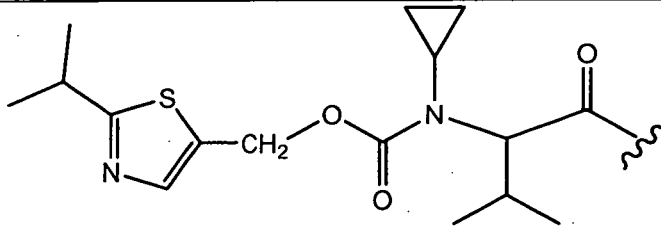
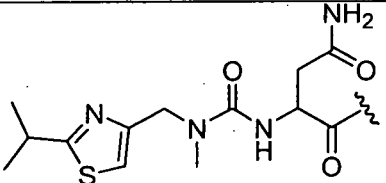
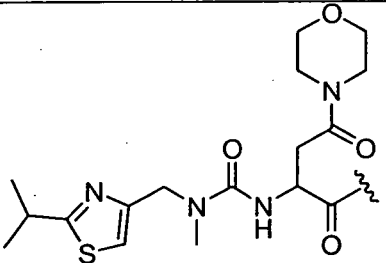
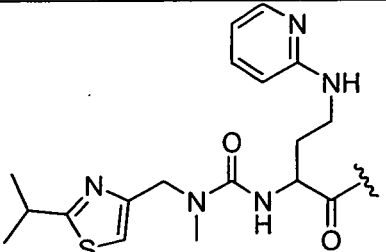
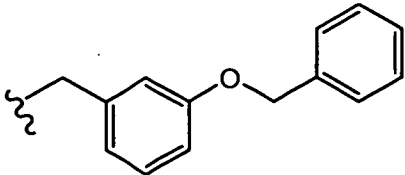
代碼	"2" 結構
2s	
2t	
2u	
2v	
2w	
2x	
2y	

表9： “3” 結構

代碼	“3” 結構
3a	-O-CH ₂ -(5-噻唑基)
3b	-O-CH ₂ -(3-吡啶基)
3c	-NH-CH ₂ -(5-噻唑基)
3d	-NH-CH ₂ -(3-吡啶基)
3e	-N(CH ₃)-CH ₂ -(5-噻唑基)
3f	-N(CH ₃)-CH ₂ -(3-吡啶基)
3g	-N(CH ₃)-(5-噻唑基)
3h	-N(CH ₃)-(3-吡啶基)

表10： “4” 結構

代碼	“4” 結構
4a	正丙基
4b	異丁基
4c	-CH ₂ - 環己基
4d	-CH ₂ - 苯基
4e	-CH ₂ -(4-甲基苯基)
4f	-CH ₂ -(3-氟苯基)
4g	-CH ₂ -(4-吡啶基)
4h	-CH ₂ -(3-吡啶基)
4i	-CH ₂ -(2-吡啶基)
4j	-CH ₂ CH ₂ -(4-嗎啉基)
4k	

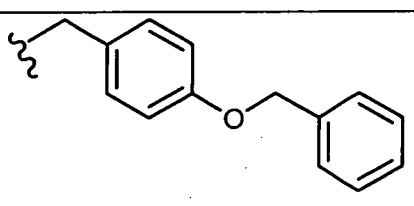
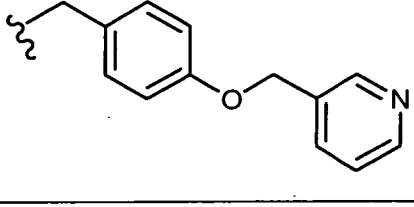
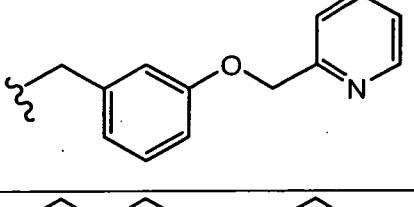
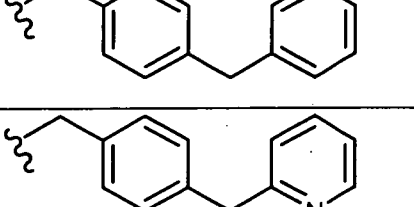
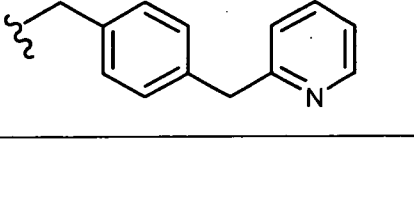
代碼	"4" 結構
4l	
4m	
4n	
4o	
4p	

表11： "5" 結構

代碼	"5" 結構
5a	正丙基
5b	異丁基
5c	-CH ₂ - 環己基
5d	-CH ₂ - 苯基
5e	-CH ₂ -(4- 甲氧基苯基)
5f	-CH ₂ -(3- 氟苯基)
5g	-CH ₂ -(4- 吡啶基)
5h	-CH ₂ -(3- 吡啶基)
5i	-CH ₂ -(2- 吡啶基)

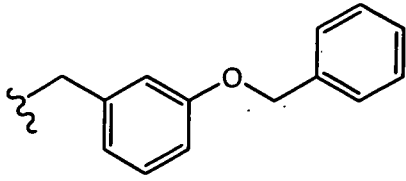
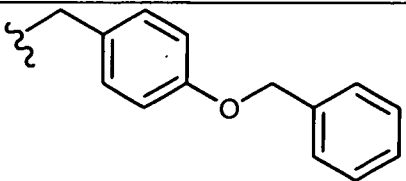
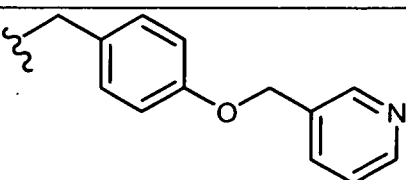
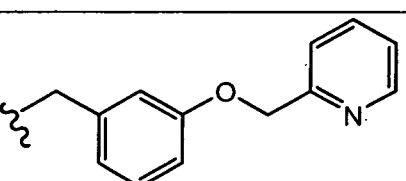
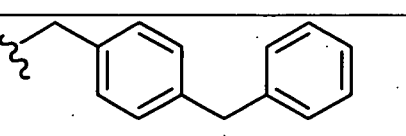
代碼	"5" 結構
5j	-CH ₂ CH ₂ -(4-嗎啉基)
5k	
5l	
5m	
5n	
5o	

表12:式II化合物結構列表

1a.2a.3a.4a.5a., 1b.2a.3a.4a.5a., 1f.2a.3a.4a.5a., 1h.2a.3a.4a.5a., 1j.2a.3a.4a.5a.,
1p.2a.3a.4a.5a., 1a.2b.3a.4a.5a., 1b.2b.3a.4a.5a., 1f.2b.3a.4a.5a., 1h.2b.3a.4a.5a.,
1j.2b.3a.4a.5a., 1p.2b.3a.4a.5a., 1a.2e.3a.4a.5a., 1b.2e.3a.4a.5a., 1f.2e.3a.4a.5a.,
1h.2e.3a.4a.5a., 1j.2e.3a.4a.5a., 1p.2e.3a.4a.5a., 1a.2f.3a.4a.5a., 1b.2f.3a.4a.5a.,
1f.2f.3a.4a.5a., 1h.2f.3a.4a.5a., 1j.2f.3a.4a.5a., 1p.2f.3a.4a.5a., 1a.2i.3a.4a.5a.,
1b.2i.3a.4a.5a., 1f.2i.3a.4a.5a., 1h.2i.3a.4a.5a., 1j.2i.3a.4a.5a., 1p.2i.3a.4a.5a.,
1a.2m.3a.4a.5a., 1b.2m.3a.4a.5a., 1f.2m.3a.4a.5a., 1h.2m.3a.4a.5a., 1j.2m.3a.4a.5a.,
1p.2m.3a.4a.5a., 1a.2o.3a.4a.5a., 1b.2o.3a.4a.5a., 1f.2o.3a.4a.5a., 1h.2o.3a.4a.5a.,
1j.2o.3a.4a.5a., 1p.2o.3a.4a.5a., 1a.2u.3a.4a.5a., 1b.2u.3a.4a.5a., 1f.2u.3a.4a.5a.,
1h.2u.3a.4a.5a., 1j.2u.3a.4a.5a., 1p.2u.3a.4a.5a., 1a.2y.3a.4a.5a., 1b.2y.3a.4a.5a.,
1f.2y.3a.4a.5a., 1h.2y.3a.4a.5a., 1j.2y.3a.4a.5a., 1p.2y.3a.4a.5a., 1a.2a.3b.4a.5a.,
1b.2a.3b.4a.5a., 1f.2a.3b.4a.5a., 1h.2a.3b.4a.5a., 1j.2a.3b.4a.5a., 1p.2a.3b.4a.5a.,
1a.2b.3b.4a.5a., 1b.2b.3b.4a.5a., 1f.2b.3b.4a.5a., 1h.2b.3b.4a.5a., 1j.2b.3b.4a.5a.,





[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]



[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]



[illegible]





[illegible]

[illegible]

852876-1

[illegible]

[illegible]

1f.2i.3b.4i.5i., 1h.2i.3b.4i.5i., 1j.2i.3b.4i.5i., 1p.2i.3b.4i.5i., 1a.2m.3b.4i.5i.,
 1b.2m.3b.4i.5i., 1f.2m.3b.4i.5i., 1h.2m.3b.4i.5i., 1j.2m.3b.4i.5i., 1p.2m.3b.4i.5i.,
 1a.2o.3b.4i.5i., 1b.2o.3b.4i.5i., 1f.2o.3b.4i.5i., 1h.2o.3b.4i.5i., 1j.2o.3b.4i.5i.,
 1p.2o.3b.4i.5i., 1a.2u.3b.4i.5i., 1b.2u.3b.4i.5i., 1f.2u.3b.4i.5i., 1h.2u.3b.4i.5i.,
 1j.2u.3b.4i.5i., 1p.2u.3b.4i.5i., 1a.2y.3b.4i.5i., 1b.2y.3b.4i.5i., 1f.2y.3b.4i.5i.,
 1h.2y.3b.4i.5i., 1j.2y.3b.4i.5i., 1p.2y.3b.4i.5i., 1a.2a.3e.4i.5i., 1b.2a.3e.4i.5i.,
 1f.2a.3e.4i.5i., 1h.2a.3e.4i.5i., 1j.2a.3e.4i.5i., 1p.2a.3e.4i.5i., 1a.2b.3e.4i.5i.,
 1b.2b.3e.4i.5i., 1f.2b.3e.4i.5i., 1h.2b.3e.4i.5i., 1j.2b.3e.4i.5i., 1p.2b.3e.4i.5i.,
 1a.2e.3e.4i.5i., 1b.2e.3e.4i.5i., 1f.2e.3e.4i.5i., 1h.2e.3e.4i.5i., 1j.2e.3e.4i.5i.,
 1p.2e.3e.4i.5i., 1a.2f.3e.4i.5i., 1b.2f.3e.4i.5i., 1f.2f.3e.4i.5i., 1h.2f.3e.4i.5i.,
 1j.2f.3e.4i.5i., 1p.2f.3e.4i.5i., 1a.2i.3e.4i.5i., 1b.2i.3e.4i.5i., 1f.2i.3e.4i.5i.,
 1h.2i.3e.4i.5i., 1j.2i.3e.4i.5i., 1p.2i.3e.4i.5i., 1a.2m.3e.4i.5i., 1b.2m.3e.4i.5i.,
 1f.2m.3e.4i.5i., 1h.2m.3e.4i.5i., 1j.2m.3e.4i.5i., 1p.2m.3e.4i.5i., 1a.2o.3e.4i.5i.,
 1b.2o.3e.4i.5i., 1f.2o.3e.4i.5i., 1h.2o.3e.4i.5i., 1j.2o.3e.4i.5i., 1p.2o.3e.4i.5i.,
 1a.2u.3e.4i.5i., 1b.2u.3e.4i.5i., 1f.2u.3e.4i.5i., 1h.2u.3e.4i.5i., 1j.2u.3e.4i.5i.,
 1p.2u.3e.4i.5i., 1a.2y.3e.4i.5i., 1b.2y.3e.4i.5i., 1f.2y.3e.4i.5i., 1h.2y.3e.4i.5i.,
 1j.2y.3e.4i.5i., 1p.2y.3e.4i.5i., 1a.2a.3g.4i.5i., 1b.2a.3g.4i.5i., 1f.2a.3g.4i.5i.,
 1h.2a.3g.4i.5i., 1j.2a.3g.4i.5i., 1p.2a.3g.4i.5i., 1a.2b.3g.4i.5i., 1b.2b.3g.4i.5i.,
 1f.2b.3g.4i.5i., 1h.2b.3g.4i.5i., 1j.2b.3g.4i.5i., 1p.2b.3g.4i.5i., 1a.2e.3g.4i.5i.,
 1b.2e.3g.4i.5i., 1f.2e.3g.4i.5i., 1h.2e.3g.4i.5i., 1j.2e.3g.4i.5i., 1p.2e.3g.4i.5i.,
 1a.2f.3g.4i.5i., 1b.2f.3g.4i.5i., 1f.2f.3g.4i.5i., 1h.2f.3g.4i.5i., 1j.2f.3g.4i.5i.,
 1p.2f.3g.4i.5i., 1a.2i.3g.4i.5i., 1b.2i.3g.4i.5i., 1f.2i.3g.4i.5i., 1h.2i.3g.4i.5i.,
 1j.2i.3g.4i.5i., 1p.2i.3g.4i.5i., 1a.2m.3g.4i.5i., 1b.2m.3g.4i.5i., 1f.2m.3g.4i.5i.,
 1h.2m.3g.4i.5i., 1j.2m.3g.4i.5i., 1p.2m.3g.4i.5i., 1a.2o.3g.4i.5i., 1b.2o.3g.4i.5i.,
 1f.2o.3g.4i.5i., 1h.2o.3g.4i.5i., 1j.2o.3g.4i.5i., 1p.2o.3g.4i.5i., 1a.2u.3g.4i.5i.,
 1b.2u.3g.4i.5i., 1f.2u.3g.4i.5i., 1h.2u.3g.4i.5i., 1j.2u.3g.4i.5i., 1p.2u.3g.4i.5i.,
 1a.2y.3g.4i.5i., 1b.2y.3g.4i.5i., 1f.2y.3g.4i.5i., 1h.2y.3g.4i.5i., 1j.2y.3g.4i.5i., 及
 1p.2y.3g.4i.5i..

另一體系中，本發明化合物所具有之對 P450 之抑制活性至少同等於或優於 IC_{50} 小於約 2000 nM，小於約 1500 nM，小於約 1000 nM，小於約 900 nM，小於約 800 nM，小於約 700 nM，小於約 650 nM，小於約 600 nM，小於約 550 nM，小於約 500 nM，小於約 400 nM，小於約 350 nM，小於約 300 nM，小於約 250 nM，小於約 200 nM，小於約 100 nM，或小於約 50 nM 之化合物之抑制活性。

另一體系中，本發明化合物所具有之對 P450 同功酶 (例如 3A) 之抑制活性以 IC_{50} 為表示乃在約 2000 nM 至約 100 nM，約 1000 nM 至約 100 nM，約 900 nM 至約 200 nM，約 800 nM 至約 300 nM，約 700 nM 至約 200 nM，約 600 nM 至約 200 nM，約 500 nM 至約 200 nM，約 700 nM 至約 300 nM，約 600 nM 至約 300 nM，約 700 nM 至約 400 nM，約 600 nM 至約 400 nM，約 400 nM 至約 100 nM，約 300 nM 至約 100 nM，或約 600 nM 至約 150 nM 之範圍內。

另一體系中，本發明化合物所具有之對 P450 之抑制活性至少同等於或優於 IC_{50} 小於約 2000 nM，小於約 1500 nM，小於約 1000 nM，小於約 900 nM，小於約 800 nM，小於約 700 nM，小於約 650 nM，小於約 600 nM，小於約 550 nM，小於約 500 nM，小於約 400 nM，小於約 350 nM，小於約 300 nM，小於約 250 nM，小於約 200 nM，小於約 100 nM，或小於約 50 nM 之化合物之抑制活性，惟此化合物除了其對 P450 之抑制活性之外，實質上亦不顯現生物學活性。例如，本發明化合物具有低微或不具有顯著之蛋白酶抑制活性，包括(但不限定於)HIV EC_{50} 大於約 1000 nM，大於約 900 nM，大於約 800 nM，大於約 700 nM，大於約 600 nM，大於約 500 nM，大於約 400 nM，大於約 300 nM，大於約 200 nM，大於約 100 nM，大於約 50 nM，大於約 40 nM，大於約 30 nM，大於約 20 nM，大於約 10 nM，大於約 5 nM，或大於約 1 nM 之蛋白

酶抑制程度。

另一體系中，本發明化合物特別對 P450 之一或多種同功酶包括(但不限定於)1A2、2B6、2C8、2C19、2C9、2D6、2E1、及 3A4、5、7 等具有抑制活性。

另一體系中，本發明化合物特別對涉及使抗病毒藥物例如茚地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、利托那韋(ritonavir)、沙奎那韋(saquinavir)等藥物產生代謝之 P450 同功酶具有抑制活性。

另一體系中，本發明化合物特別對 P450 之一或多種同功酶具有抑制活性，但對其它者則無。例如，本發明化合物特別對 P450 3A 具有抑制活性，但對其它 P450 同功酶例如 P450 2C9 則僅具有低微、無實質、或最小之抑制活性。

藥學調合物

本發明化合物乃使用慣用之載體或賦形劑(其乃根據一般之慣例加以選擇)予以調配。片劑乃含有賦形劑、助流劑、填料、結合劑等。水性調合物乃製成無菌形式，且當欲以經口以外之途徑投服時，通常為等張狀態。所有調合物乃隨意地含有賦形劑諸如於 Handbook of Pharmaceutical Excipients(1986)中所列者，其乃整體併入本文中以供參考。賦形劑包括抗壞血酸及其它抗氧化劑，螯合劑諸如 EDTA，醣類諸如糊精、羥烷基纖維素、羥烷基甲基纖維素、硬脂酸等。調合物之 pH 值乃在約 3 至約

11 之範圍內，且通常約 7 至 10。

雖然有效成分可單獨投服，但最好以藥學調合物之形式呈現。本發明調合物(供獸醫學及人類使用)包含至少一種有效成分(例如本發明化合物)，並結合一或多種可接受之載體及隨意之其它治療成分。基於要與調合物之其它成分相容且生理學上對其接受者無害，故載體必需為“可接受的”。

調合物包括彼些適於前述投服途徑者。調合物有利於以單位劑型呈現且可藉藥學技藝中詳知之方法製備。技術及調合物通常見於 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa)中，其乃整體併入本文中以供參考。此些方法包括將有效成分與構成一或多種輔助成分之載體混合之步驟。調合物通常藉將有效成分與液態載體或微粉碎固態載體或二者均勻且密切地混合，如有需要，繼而將產物定形而製得。

適於供口服之本發明調合物可以含有預定量有效成分之離散單位形式諸如膠囊、藥包或片劑等；以粉末或顆粒形式；以於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式；或以水包油液態乳膠或油包水液態乳膠形式呈現。有效成分亦可以大丸藥、乾藥糖劑或糊之形式投服。

片劑可藉隨意地以一或多種輔助成分壓縮或塑模而得。壓縮片劑可藉將自由流動形式諸如粉末或顆粒形式之有效成分，隨意地與結合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合地於適當機器中壓縮而製

得。塑模片劑可藉將已以惰性液態稀釋劑濕化之粉狀有效成分混合物於適當機器中塑模而得。片劑可隨意地予以包衣或刻痕且可隨意地調配以使有效成分徐緩或控制性地釋出。

供投服至眼部或其它外部組織例如口及皮膚方面，調合物最好以含有例如 0.075 至 20 重量%(包括有效成分在 0.1%至 20%之範圍內並以 0.1 重量%增加，諸如 0.6 重量%，0.7 重量%等)，最好 0.2 至 15 重量%，最佳 0.5 至 10 重量%之量之有效成分之局部軟膏或乳油形式施用。當調配成軟膏時，有效成分可與石蠟性或水可相混性軟膏藥基一起使用。此外，有效成分可以水包油乳油藥基調配成乳油形式。

如有需要，水相之乳油藥基可包括(例如)至少 30 重量%多元醇，亦即具有二或多個羥基團之醇諸如丙二醇、丁 1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油及聚乙二醇(包括 PEG 400)及其混合物。局部調合物可期望地包括可增強有效成分經由皮膚或其它受影響組織之吸收及穿透力之化合物。此類皮膚穿透增強劑之實例包括二甲亞砷及相關類似物。

本發明之油相乳膠可以已知方法由已知成分中構成。雖然油相可僅包含乳化劑，但期望包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油二者之混合物。理想者，親水性乳化劑乃與充作安定劑之親脂性乳化劑一起涵蓋。亦理想者乃包括油及脂肪二者。乳化劑乃與或不與安定劑一起製成

所謂的乳化蠟，蠟與油及脂肪一起製成所謂的乳化軟膏藥基，其形成油分散相之乳油調合物。

適於供本發明調合物使用之乳化劑及乳膠安定劑包括 Tween®60、Span®80、十八十六醇、苧醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯及硫酸月桂酯鈉。

供調合物用之適當油或脂肪類之選擇係以達成期望美容性質為基礎。乳油必需最好為不油膩、不染色且可清洗之產品，同時具有適當稠度以避免由管子或其它容器中漏失。直鏈或支鏈，單-或二元烷酯諸如二異己二酸酯、硬脂酸異十六酯、椰子脂肪酸之丙二醇二酯、肉豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸 2-乙基己酯或已知稱為 Crodamol CAP 之支鏈酯混合物可予使用，以後三者為較理想之酯類。彼等可單獨使用或依所需性質組合使用。此外，高溶點之脂肪諸如白軟蠟及/或液態蠟或其它礦油可予使用。

根據本發明之藥學組成物乃包含一或多種本發明化合物與一或多種藥學上可接受之載體或賦形劑及隨意之其它治療劑。含有有效成分之藥學調合物可為適於供所欲投服方法用之任何形式。當供口服用時，可製成(例如)片劑、含片、錠劑、水性或油性懸浮液、可分散性粉末或顆粒、乳膠、硬或軟膠囊、糖漿或酏劑。欲供口服用之組成物可根據供製造藥學組成物技藝中已知之任何方法製備且此些組成物可含有一或多種製劑包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑以求製得美味之製劑。含有有效成分並混合上適

於供片劑製造用之無毒性藥學上可接受賦形劑之片劑為可接受的。這些賦形劑可(例如)為惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或鈉、乳糖、單水合乳糖、交聯羧甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮、磷酸鈣或鈉；粒化劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或藻酸；結合劑，諸如纖維素、微晶纖維素、澱粉、凝膠或金合歡膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。片劑可未包衣或可藉已知技術包括微膠囊化予以包衣以延緩於胃腸道內之崩解及吸收，因而於較長期間提供持續之作用。例如，可單獨使用延時材料諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，或與蠟一起使用。

供口服用之調合物亦可以硬凝膠膠囊之形式呈現，其中有效成分乃與惰性稀釋劑，例如磷酸鈣或高嶺土混合，或以軟凝膠膠囊之形式呈現，其中有效成分乃與水或油介質，諸如花生油、液態蠟或橄欖油等混合。

本發明之水性懸浮液包含有效物料，並混合上適於水性懸浮液製造用之賦形劑。此些賦形劑包括懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯基吡咯啉酮、黃蓍膠及金合歡膠等，及分散劑或濕化劑諸如天然存在之磷脂(例如卵磷脂)、氧化烯與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧化乙烯硬脂酸酯)、氧化乙烯與長鏈脂肪醇之縮合產物(例如十七乙烯氧基十六醇)，氧化乙烯與由脂肪酸及己糖醇酐中所衍出之部分酯之縮合產物(例如聚氧化乙烯山梨糖醇酐單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑諸如對位-羥基苯甲酸乙酯或正丙

酯，一或多種著色劑，一或多種調味劑及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

油性懸浮液可藉令有效成分懸浮於植物油諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油中，或於礦油諸如液態蠟中而調配。口服懸浮液可含有稠化劑諸如蜂蠟、硬石蠟或十六醇。甜味劑諸如本文中所述者，及調味劑可加入以提供美味之口服製劑。這些組成物可藉加入抗氧化劑諸如抗壞血酸予以防腐。

適於藉加入水以製備水性懸浮液用之本發明可分散粉末及顆粒可提供混合上分散劑或濕化劑、懸浮劑、及一或多種防腐劑之有效成分。適當之分散劑或濕化劑及懸浮劑乃於上文中例示。亦可存在其它之賦形劑，例如甜味劑、調味劑及著色劑。

本發明之藥學組成物亦可為水包油乳膠形式。油相可為植物油諸如橄欖油或花生油，礦油諸如液態石蠟，或彼等之混合物。適當之乳化劑包括天然存在之膠諸如金合歡膠及黃蓍膠，天然存在之磷脂諸如大豆卵磷脂，由脂肪酸及己糖醇酐中所衍出之酯或部分酯諸如山梨糖醇酐單油酸酯，及這些部分酯與氧化乙烯之縮合產物諸如聚氧化乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。乳膠亦可含有甜味劑及調味劑。糖漿及酞劑可以甜味劑諸如甘油、山梨糖醇或蔗糖調配。此調合物亦可含有潤滑劑、防腐劑或著色劑。

本發明藥學組成物可為無菌注射製劑，諸如無菌注射水性或油質懸浮液形式。此懸浮液可根據已知之技藝，使

用彼些適當之分散劑或濕化劑及懸浮劑調配。無菌注射製劑亦可為於無毒性非經腸部可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌注射溶液或懸浮液，諸如於 1,3-丁-二醇中之溶液形式或製成低壓凍乾粉末。可使用之可接受之載劑及溶劑為水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外，無菌固定油可便利以用以作為溶劑或懸浮介質。供此目的，任何溫和之固定油均可使用包括合成單-或二甘油酯。此外，脂肪酸諸如油酸同樣地可用以製備注射劑。

可與載體物料結合以製成單一劑型之有效成分之量乃依所治療之主人及特定之投服型式而定。例如，欲供口服予人類之定時釋放型調合物可含有約 1 至 1000 毫克有效物料並混合上適當或便利量之載體物料，其可在總組成物之約 5 至約 95%(重量：重量)間變化。藥學組成物可予製備以提供可輕易測量之投服量。例如，欲供靜脈內輸注之水性溶液可含有每毫升溶液約 3 至 500 微克之有效成分以求能進行約 30 毫升/小時速率之適當輸注量。

供投服予眼部之調合物包括眼部滴劑，其中令有效成分溶於或懸浮於適當載體中，尤其是供有效成分用之水性溶劑中。有效成分最好以 0.5 至 20%，最好 0.5 至 10%，尤其約 1.5 重量%之濃度存在於此調合物中。

適於供局部投服於口中之調合物包括錠劑，包含有效成分於調味藥基(通常是金合歡膠或黃蓍膠)中；香錠，包含有效成分於惰性藥基(諸如凝膠及甘油，或蔗糖及金合歡膠)中；及漱口水，包含有效成分於適當液態載體中。

供直腸部投服之調合物可以含有適當藥基包含(例如)椰子油或水楊酸鹽之坐藥形成呈現。

適於供肺內或鼻部投服之調合物具有(例如)0.1 至 500 微米範圍內之粒徑(包括介於 0.1 至 500 微米範圍間之粒徑並以諸如 0.5 微米、1 微米、30 微米、35 微米之尺寸增加)，其係藉由經過鼻通道快速吸入或藉經由口部吸入以達肺泡囊而投服。適當調合物包括有效成分之水性或油性溶液。適於供氣溶膠或乾燥粉末投服用之調合物可根據慣用之方法製備且可與其它治療劑諸如迄今用以治療或預防本文所述感染之化合物一起遞送。

適於供陰道投服之調合物可以陰道栓、棉塞、乳霜、凝膠、糊、泡沫或噴霧調合物呈現，其除了含有有效成分外，亦含有技藝中已知之適當載體。

適於供非經腸部投服之調合物包括水性及非水性無菌溶液，其含有使調合物與接受者血液成等張狀態之抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及稠化劑。

調合物係以單位-劑量或多劑量容器，例如密封安瓶及小管瓶呈現，且可貯存於凍乾(低壓凍乾)狀況中，只要在使用前立即加入無菌液態載體，例如注射用水即可。即用注射溶液及懸浮液係由前述種類之無菌粉末、顆粒及片劑中製備。理想之單位劑量調合物為含有每日劑量或單位每日亞劑量(如同本文前述)，或其適部分之有效成分者。

應了解，除了本發明所提供之成分之外，本發明之調

合物可包括技藝中慣用之與所論及調合物型式有關之其它製劑，例如，適於供口服者可包括調味劑。

本發明進一步提供獸醫學組成物，其包含至少一種有效成分，例如本發明化合物並結合獸醫學載體。

獸醫學載體為有用以供組成物投服目的用之物料且可為固態、液態或氣態物料，其另在獸醫學技藝中為惰性或可接受性且可與有效成分相容。這些獸醫學組成物可經口、非經腸部或藉任何其它期望之途徑投服。

本發明化合物亦可予調配以提供有效成分之控釋，故得以不用經常給藥或改善有效成分之藥物動力或毒性輪廓。因此，本發明亦提供組成物，其包含一或多種調配以供持釋或控釋之本發明化合物。

有效成分之有效劑量至少依所治療狀況之特性、毒性、化合物是否是預防性使用(較低劑量)或對抗活性疾病或病況，遞送方法、及藥學調合物而定，且由臨床醫師使用慣用之劑量遞增研究來決定。有效劑量預期可為約 0.0001 至約 100 毫克/公斤體重/天。通常約 0.01 至約 10 毫克/公斤體重/天。更常約 0.01 至約 5 毫克/公斤體重/天。更常約 0.05 至約 0.5 毫克/公斤體重/天。例如，70 公斤成人之每日候選劑量在 1 毫克至 1000 毫克之範圍內，或介於 5 毫克至 500 毫克間，且可採用單一或多劑量。

另一體系中，本案揭示藥學組成物，其包含本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯，及藥學上可接受之載體或賦形劑。

另一體系中，本案揭示藥學組成物，其包含本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯，以及至少一種其它治療劑，及藥學上可接受之載體或賦形劑。

根據本發明，與本發明化合物組合使用之治療劑可為當與本發明化合物組合使用時具有療效之任何製劑。例如，與本發明化合物組合使用之治療劑可為任何易被細胞色素 P450 酵素，尤其 P450 單氧合酶，例如 1A2、2B6、2C8、2C19、2C9、2D6、2E1、3A4、5、7 等所氧化代謝之製劑。

另一實例中，與本發明化合物組合使用之治療劑可為任何抗-病毒劑(例如抗-HIV、抗-HCV 等)、抗細菌劑、抗黴菌劑、免疫調節劑(例如免疫抑制劑)、抗腫瘤劑、化學治療劑、有用以供治療心臟血管病況、神經學病況之製劑。

另一實例中，與本發明化合物組合使用之治療劑可為任何質子泵抑制劑、抗-癲癇劑、非類固醇抗消炎藥(NSAID)、口服降血糖劑、血管緊張素 II、磺醯脲、 β 阻斷劑、抗抑鬱劑、抗精神病劑、或麻醉劑，或其組合。

另一實例中，與本發明化合物組合使用之治療劑可為任何(1)大環內酯類抗生素，例如克拉黴素(clarithromycin)、紅黴素、泰利黴素(telithromycin)，(2)抗心律不整劑，例如奎尼丁= $\rightarrow$ 3-OH，(3)苯並二氮雜草，例如阿普唑侖(alprazolam)、苯甲二氮草(diazepam)= $\rightarrow$ 3OH、咪達唑侖

(midazolam)、三唑崙(triazolam)，(4)免疫調節劑，例如環孢靈素、他克莫司(tacrolimus，FK506)，(5)HIV 抗病毒劑，例如茆地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、利托那韋(ritonavir)、沙奎那韋(saquinavir)，(6)胃腸蠕動促進劑，例如西沙必利(cisapride)，(7)抗組織胺，例如阿斯咪唑(astemizole)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、妥非那定(terfenidine)，(8)鈣管道阻斷劑，例如安洛地平(amlodipine)、氮平酮(diltiazem)、非洛地平(felodipine)、樂卡地平(lercanidipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼索地平(nisoldipine)，尼群地平(nitrendipine)、維拉帕米(verapamil)，(9)HMG CoA 還原酶抑制劑，例如阿托伐他汀(atorvastatin)、西里伐他汀(cerivastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)，或(10)類固醇 6β -OH，例如雌二醇、氫化可的松(hydrocortisone)、黃體酮、睪酮。

另一實例中，與本發明化合物組合使用之治療劑可為任何阿芬太尼(alfentanyl)、阿瑞匹坦(aprepitant)、阿立哌唑(aripiprazole)、丁螺環酮(buspirone)、加非葛(cafergot)、咖啡因、TMU、西洛他唑(cilostazol)、古柯鹼、可待因-N-二甲基化、氨苯砒(dapsone)、右美沙芬(dextromethorphan)、多西紫杉醇(docetaxel)、多潘立酮(domperidone)、依普利酮(eplerenone)、吩坦尼(fentanyl)、柔沛(finasteride)、基利克(gleevec)、氟哌啶醇(haloperidol)、依利替康(irinotecan)、LAAM、利多卡

因 (lidocaine)、美沙酮 (methadone)、那格列奈 (nateglinide)、恩丹西酮 (ondansetron)、匹莫奇特 (pimozide)、心得安 (propranolol)、奎硫平 (quetiapine)、奎寧 (quinine)、沙美特羅 (salmeterol)、西地那非 (sildenafil)、西羅莫司 (sirolimus)、黛莫芬 (tamoxifen)、紫杉醇 (taxol)、特非那定 (terfenadine)、曲唑酮 (trazodone)、長春新鹼 (vincristine)、扎來普隆 (zaleplon)、或唑吡坦 (zolpidem) 或其組合。

一體系中，本案提供藥學組成物，其包含本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯，以及至少一種其它擇自 HIV 蛋白酶抑制化合物，HIV 非-核苷型反轉錄酶抑制劑，HIV 核苷型反轉錄酶抑制劑，HIV 核苷酸型反轉錄酶抑制劑，HIV 整合酶抑制劑，非-核苷型 HCV 抑制劑，CCR5 抑制劑，及其組合中之治療劑，以及藥學上可接受之載體或賦形劑。

另一體系中，本案提供藥學組成物，其包含本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯，以及至少一種其它擇自安普那韋 (amprenavir)、阿扎那韋 (atazanavir)、夫沙那韋 (fosamprenavir)、茆地那韋 (indinavir)、洛匹那韋 (lopinavir)、利托那韋 (ritonavir)、奈非那韋 (nelfinavir)、沙奎那韋 (saquinavir)、替拉那韋 (tipranavir)、貝卡那韋 (brecanavir)、達蘆那韋 (darunavir)、TMC-126、TMC-114、莫折那韋 (mozenavir) (DMP-450)、JE-2147 (AG1776)、L-756423、RO0334649、

KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、卡拉韋林 (capravirine)、依米韋林(emivirine)、地拉維定(delaviridine)、依法韋侖(efavirenz)、奈韋拉平(nevirapine)、(+)四環香豆素 A、伊崔韋林(etravirine)、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、齊多夫定(zidovudine)、恩曲他濱(emtricitabine)、去羥肌苷(didanosine)、司他夫定(stavudine)、扎西他濱(zalcitabine)、拉米夫定(lamivudine)、阿巴卡韋(abacavir)、安道索韋(amdoxovir)、艾夫他濱(elvucitabine)、阿洛夫定(alovudine)、MIV-210、Racivir (±-FTC)、D-d4FC、AVX754、泰諾福韋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、阿的福韋(adefovir)、薑黃素、薑黃素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸衍生物、金黃三羧酸、金黃三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)衍生物、槲黃素、槲黃素衍生物、S-1360、辛提韋(zintevir)(AR-177)、L-870812、L-870810、苯並咪唑衍生物、苯並-1,2,4-噻二嗪衍生物、苯丙胺酸衍生物、阿普拉維克(aplaviroc)、維古維克(vicriviroc)、及美拉維克(maraviroc)、環孢靈素、FK-506、雷帕黴素(rapamycin)、紫杉醇(taxol)、剋癌易(taxotere)、克拉黴素(clarithromycin)、A-77003、A-80987、MK-639、沙奎那韋(saquinavir)、VX-478、AG1343、DMP-323、XM-450、BILA 2011 BS、BILA 1096 BS、BILA 2185 BS、BMS 186,318、

LB71262、SC-52151、SC-629(N,N-二甲基甘胺鹽基-N-(2-羥基-3-(((4-甲氧基苯基)磺鹽基)(2-甲基丙基)胺基)-1-(苯甲基)丙基)-3-甲基-L-纈胺鹽胺)、KNI-272、CGP 53437、CGP 57813 及 U-103017 中之化合物及藥學上可接受之載體或賦形劑。

另一體系中，本案提供組合之藥學劑，其包含：

a)第一種藥學組成物，其包含本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、或酯；及

b)第二種藥學組成物，其包含至少一種其它擇自 HIV 蛋白酶抑制化合物、HIV 非-核苷型反轉錄酶抑制劑、HIV 核苷型反轉錄酶抑制劑、HIV 核苷酸型反轉錄酶抑制劑、HIV 整合酶抑制劑、gp41 抑制劑、CXCR4 抑制劑、gp120 抑制劑、CCR5 抑制劑、干擾素、三氮唑核苷類似物、NS3 蛋白酶抑制劑、 α -糖苷酶 1 抑制劑、肝保護劑、非-核苷型 HCV 抑制劑，及其它供治療 HCV 之藥物中之治療劑，及其組合。

投服途徑

一或多種本發明化合物(其後稱之為有效成分)乃藉由適於供治療病況之任何途徑投服。適當途徑包括口部、直腸部、鼻部、局部(包括頰部及舌下)、陰道部及非經腸部(包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、椎管內、硬膜外)等。應了解，理想之途徑乃隨(例如)接受者之病況而變。本發明化合物的優點為彼等具有口服生物可利用性且可經口給

藥。

組合療法

一體系中，本發明化合物可單獨使用，例如供抑制細胞色素 P450 單氧合酶。另一體系中，本發明化合物乃與其它有效治療成分或治療劑組合使用。理想者，其它有效治療成分或治療劑乃藉由細胞色素 P450 酵素，例如單氧合酶酵素諸如 1A2、2B6、2C8、2C19、2C9、2D6、2E1、3A4、5、7 等所代謝或輕易氧化代謝。

本發明化合物之組合通常係以待治療病況、成分間之交互反應及組合後之藥學性質為基礎來選擇。例如，當治療感染(例如 HIV 或 HCV)時，本發明組成物係與抗感染劑(諸如本文中所述者)組合。

一體系中，適當組合之非限制性實例包括一或多種本發明化合物與一或多種抗病毒劑(例如抗 HIV、抗 HCV 等)、抗細菌劑、抗黴菌劑、免疫調節劑(例如免疫抑制劑)、抗腫瘤劑、化學治療劑、有用以供治療心臟血管病況、神經學病況之製劑之組合。

另一體系中，適當組合之非限制性實例包括一或多種本發明化合物與一或多種質子泵抑制劑、抗-癲癇劑、非類固醇抗消炎藥(NSAID)、口服降血糖劑、血管緊張素 II、磺醯脲、 β 阻斷劑、抗抑鬱劑、抗精神病劑、或麻醉劑，或其組合之組合。

另一體系中，適當組合之非限制性實例包括一或多種

本發明化合物與一或多種(1)大環內酯類抗生素，例如克拉黴素(clarithromycin)、紅黴素、泰利黴素(telithromycin)，(2)抗心律不整劑，例如奎尼丁=>3-OH，(3)苯並二氮雜草，例如阿普唑侖(alprazolam)、苯甲二氮草(diazepam)=>3OH、咪達唑侖(midazolam)、三唑崙(triazolam)，(4)免疫調節劑，例如環孢靈素、他克莫司(tacrolimus，FK-506)，(5)HIV 抗病毒劑，例如茆地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、利托那韋(ritonavir)、沙奎那韋(saquinavir)，(6)胃腸蠕動促進劑，例如西沙必利(cisapride)，(7)抗組織胺，例如阿斯咪唑(astemizole)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、妥非那定(terfenidine)，(8)鈣管道阻斷劑，例如安洛地平(amlodipine)、氮平酮(diltiazem)、非洛地平(felodipine)、樂卡地平(lercanidipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼索地平(nisoldipine)，尼群地平(nitrendipine)、維拉帕米(verapamil)，(9)HMG CoA 還原酶抑制劑，例如阿托伐他汀(atorvastatin)、西里伐他汀(cerivastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)，或(10)類固醇 6 β -OH，例如雌二醇、氫化可的松(hydrocortisone)、黃體酮、睪酮之組合。

另一體系中，適當組合之非限制性實例包括一或多種本發明化合物與一或多種擇自阿芬太尼(alfentanil)、阿瑞匹坦(aprepitant)、阿立哌唑(aripiprazole)、丁螺環酮(buspirone)、加非葛(cafergot)、咖啡因=>TMU、西洛他唑(cilostazol)、古柯鹼、可待因-N-二甲基化、氨苯砒(dapsone)、右美沙芬(dextromethorphan)、多西紫杉醇

(docetaxel)、多潘立酮(domperidone)、依普利酮(eplerenone)、吩坦尼(fentanyl)、柔沛(finasteride)、基利克(gleevec)、氟哌啶醇(haloperidol)、依利替康(irinotecan)、LAAM、利多卡因(lidocaine)、美沙酮(methadone)、那格列奈(nateglinide)、恩丹西酮(odanestron)、匹莫奇特(pimozide)、心得安(propranolol)、奎硫平(quetiapine)、奎寧(quinine)、沙美特羅(salmeterol)、西地那非(sildenafil)、西羅莫司(sirolimus)、黛莫芬(tamoxifen)、紫杉醇(taxol)、特非那定(terfenadine)、曲唑酮(trazodone)、長春新鹼(vincristine)、扎來普隆(zaleplon)、或唑吡坦(zolpidem)或其組合中之化合物之組合。

另一體系中。適當組合之非限制性實例包括一或多種本發明化合物與一或多種 HIV 蛋白酶抑制化合物、HIV 非-核苷型反轉錄酶抑制劑、HIV 核苷型反轉錄酶抑制劑、HIV 核苷酸型反轉錄酶抑制劑、HIV 整合酶抑制劑、gp41 抑制劑、CXCR4 抑制劑、gp120 抑制劑、CCR5 抑制劑、及其它供治療 HIV 之藥物、干擾素、三氮唑核苷類似物、HCV NS3 蛋白酶抑制劑、 α -糖苷酶 1 抑制劑、肝保護劑、HCV 核苷或核苷酸抑制劑、非-核苷型 HCV 抑制劑，及其它供治療 HCV 之藥物之組合。

更尤其，一或多種本發明化合物可與一或多種擇自下列中之化合物組合：1)安普那韋(amprenavir)、阿扎那韋(atazanavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、茆地那韋(indinavir)、洛匹那韋(lopinavir)、利托那韋(ritonavir)、

奈非那韋 (nelfinavir)、沙奎那韋 (saquinavir)、替拉那韋 (tipranavir)、貝卡那韋 (brecanavir)、達蘆那韋 (darunavir)、TMC-126、TMC-114、莫折那韋 (mozenavir) (DMP-450)、JE-2147(AG1776)、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、GS-8374、PPL-100、DG35、及 AG 1859，2)HIV 非-核苷型反轉錄酶抑制劑，例如卡拉韋林 (capravirine)、依米韋林 (emivirine)、地拉維定 (delaviridine)、依法韋侖 (efavirenz)、奈韋拉平 (nevirapine)、(+)四環香豆素 A、伊崔韋林 (etravirine)、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、TMC-278(rilpivirene)、依法韋侖 (efavirenz)、BILR 355 BS、VRX 840773、UK-453061、及 RDEA806，3)HIV 核苷型反轉錄酶抑制劑，例如齊多夫定 (zidovudine)、恩曲他濱 (emtricitabine)、去羥肌苷 (didanosine)、司他夫定 (stavudine)、扎西他濱 (zalcitabine)、拉米夫定 (lamivudine)、阿巴卡韋 (abacavir)、安道索韋 (amdoxovir)、艾夫他濱 (elvucitabine)、阿洛夫定 (alovudine)、MIV-210、racivir ($\pm$ -FTC)、D-d4FC、恩曲他濱 (emtricitabine)、疊氮磷 (phosphazide)、福齊夫定替酯 (fozivudine tidoxil)、阿立他濱 (apricitibine)(AVX754)、GS-7340、KP-1461、及磷夫定酯 (fosalvudine tidoxil)(之前為 HDP 99.0003)，4)HIV 核苷酸型反轉錄酶抑制劑，例如泰諾福韋酯 (tenofovir)及阿的福韋 (adefovir)，5)HIV 整合酶抑制劑，例如薑黃素、薑黃素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、

3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸衍生物、金黃三羧酸、金黃三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)衍生物、槲黃素、槲黃素衍生物、S-1360、辛提韋(zintevir)(AR-177)、艾維格韋(elvitegravir)、L-870812、及 L-870810、MK-0518(raltegravir)、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、及 BA 011, 6)gp41 抑制劑, 例如恩夫韋地(enfuvirtide)、西夫韋肽(sifuvirtide)、FB006M、及 TRI-1144, 7)CXCR4 抑制劑, 例如 AMD-070, 8)入侵抑制劑, 例如 SP01A, 9)gp120 抑制劑, 例如 BMS-488043 或 BlockAide/CR, 10)G6PD 及 NADH-氧化酶抑制劑, 例如免疫素(immunitin), 11)CCR5 抑制劑, 例如阿普拉維克(aplaviroc)、維古維克(vicriviroc)、美拉維克(maraviroc)、PRO-140、INCB15050、PF-232798(Pfizer)、及 CCR5mAb004, 12)其它供治療 HIV 之藥物, 例如 BAS-100、SPI-452、REP 9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457(bevirimat)、Ampligen、HRG214、Cytolin、VGX-410、KD-247、AMZ 0026、CYT 99007A-221 HIV、DEBIO-025、BAY 50-4798、MDX010(ipilimumab)、PBS 119、ALG889、及 PA-1050040(PA-040), 13)干擾素, 例如聚乙二醇化之 γ IFN- α 2b、聚乙二醇化之 γ IFN- α 2a、 γ IFN- α 2b、 γ IFN- α 2a、複合 IFN- α (infergen)、分離(feron)、利分離(reaferon)、intermax α 、 γ -IFN- β 、

infergen+actimmune、IFN- ω 與 DUROS、白蛋白融合干擾素(albuferon)、洛干擾素(locteron)、Albuferon、Rebif、口服干擾素 α 、IFN α -2b XL、AVI-005、PEG- infergen、及聚乙二醇化之 IFN- β ，14)三氮唑核苷類似物，例如利巴妥(rebetol)、可貝古(copegus)、維洛咪定(viramidine，taribavirin)，15)NS5b 聚合酶抑制劑，例如 NM-283、瓦洛他濱(valopicitabine)、R1626、PSI-6130(R1656)、HCV-796、BILB 1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128(R4048)、VCH-759、PF-868554、及 GSK625433，16)NS3 蛋白酶抑制劑，例如 SCH-503034(SCH-7)、VX-950(telaprevir)、BILN-2065、BMS-605339、及 ITMN-191，17) α -糖苷酶 1 抑制劑，例如 MX-3253(celgosivir)、UT-231B，18)肝保護劑，例如 IDN-6556、ME 3738、LB-84451、及 MitoQ，19)非-核苷型 HCV 抑制劑，例如苯並咪唑衍生物、苯並-1,2,4-噻二嗪衍生物、苯丙胺酸衍生物、A-831、GS-9190、及 A-689；及 20)其它供治療 HCV 之藥物，例如日達仙(zadaxin)、硝唑尼特(nitazoxanide，alinea)、BIVN-401(virostat)、PYN-17(altirex)、KPE02003002、艾克能(actilon，CPG-10101)、KRN-7000、西偉克(civacir)、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、塔威辛(tarvacin)、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、Bavituximab、Oglufanide、及 VX-497(merimepodib)。

本發明化合物亦預期可與任何其它已知被細胞色素

P450 單氧合酶，例如細胞色素 P450 單氧合酶 3A 所代謝之有效治療劑或成分一起使用，從而降低其它有效治療劑或成分之代謝量或代謝速率，因而改善其它有效治療劑或成分之藥物動力性質。當與未與本發明化合物一起投服時之其它有效治療劑或成分之血漿濃度相比之下，此改善可包括增加其它有效治療劑或成分之血漿濃度或保持其它有效治療劑或成分之濃度在更為有效之治療濃度下。

亦可將本發明任何化合物與一或多種有效治療劑組合於單位劑型中以供同時或接續投服予病患。組合療法可以同時或接續攝服方式投服。當接續投服時，此組合可分二或更多次投服。

本發明化合物與一或多種其它有效治療劑之共同投服通常係指本發明化合物及一或多種其它有效治療劑之同時或接續投服，因而有效治療量之本發明化合物及一或多種其它有效治療劑均存在於病患體內。

共同投服包括單位劑量之本發明化合物在單位劑量之一或多種其它有效治療劑投服之前或之後投服，例如本發明化合物之投服乃在一或多種其它有效治療劑投服之數秒、數分或數小時內完成。例如，可先投服單位劑量之本發明化合物，其後在數秒或數分內再投服單位劑量之一或多種其它有效治療劑。另外，可先投服單位劑量之一或多種其它治療劑，其後在數秒或數分內再投服單位劑量之本發明化合物。一些狀況下，可能需要先投服單位劑量之本發明化合物，其後在數小時期間後(例如 1-12 小時)，再投

服單位劑量之一或多種其它有效治療劑。其它狀況下，可能需要先投服單位劑量之一或多種其它有效治療劑，其後在數小時期間後(例如 1-12 小時)，再投服單位劑量之本發明化合物。

組合療法可提供“協同”及“協同效應”，亦即當有效成分一起使用時所達到之效應大於化合物個別使用所得效應之總和。當化合物為下列者時，則可達到協同效應：(1)共同調配且以組合調合物同時投服或遞送；(2)以個別調合物交替或平行遞送；或(3)藉由一些其它攝服法。當以交替療法遞送時，則協同效應可在當化合物係接續投服或遞送，例如以個別片劑、丸劑或膠囊，或以個別注射管進行不同注射時達成。通常，交替療法期間，有效劑量之每一種有效成分係接續，亦即連續投服，而組合療法中，有效劑量之二或多種有效成分係一起投服。

另一體系中，本案提供改善被細胞色素 P450 單氧合酶所代謝之藥物的藥物動力性質之方法，其包含將有效治療量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯投服予以上述藥物治療之病患。

另一體系中，本案提供改善被細胞色素 P450 單氧合酶所代謝之藥物的藥物動力性質之方法，其包含將有效治療量之組合投服予以上述藥物治療之病患，此組合包含上述藥物及本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯。

另一體系中，本案提供改善被細胞色素 P450 單氧合

酶 3A 所代謝之藥物的藥物動力性質之方法，其包含將有效治療量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯投服予以上述藥物治療之病患。

另一體系中，本案提供增加被細胞色素 P450 單氧合酶所代謝之藥物的血漿濃度之方法，其包含將有效治療量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯投服予以上述藥物治療之病患。

另一體系中，本案提供增加被細胞色素 P450 單氧合酶所代謝之藥物的血漿濃度之方法，其包含將有效治療量之組合投服予以上述藥物治療之病患，此組合包含上述藥物及本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯。

另一體系中，本案提供增加被細胞色素 P450 單氧合酶 3A 所代謝之藥物的血漿濃度之方法，其包含將有效治療量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯投服予以上述藥物治療之病患。

另一體系中，本案提供增加被細胞色素 P450 單氧合酶所代謝之藥物的血漿濃度之方法，其包含將有效治療量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯投服予以上述藥物治療之病患，且其中本發明化合物之投服量乃有效抑制細胞色素 P450 單氧合酶。

另一體系中，本案提供抑制病患之細胞色素 P450 單氧合酶之方法，其包含將有效抑制細胞色素 P450 單氧合酶之量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化

物、及/或酯投服予有此需求之病患。

另一體系中，本案提供抑制病患之細胞色素 P450 單氧合酶 3A 之方法，其包含將有效抑制細胞色素 P450 單氧合酶 3A 之量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯投服予有此需求之病患。

另一體系中，本案提供抑制細胞色素 P450 單氧合酶之方法，其包含令細胞色素 P450 單氧合酶與有效抑制細胞色素 P450 單氧合酶之量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯連接。

另一體系中，本案提供抑制細胞色素 P450 單氧合酶 3A 之方法，其包含令細胞色素 P450 單氧合酶 3A 與有效抑制細胞色素 P450 單氧合酶 3A 之量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯連接。

另一體系中，本案提供治療 HIV 感染之方法，其包含將有效治療量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯，組合上有效治療量之一或多種擇自 HIV 蛋白酶抑制化合物、HIV 非-核苷型反轉錄酶抑制劑、HIV 核苷型反轉錄酶抑制劑、HIV 核苷酸型反轉錄酶抑制劑、HIV 整合酶抑制劑、及 CCR5 抑制劑中之其它治療劑投服予有此需求之病患。

另一體系中，本案提供治療 HIV 感染之方法，其包含將有效治療量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯，組合上有效治療量之一或多種擇自安普那韋(amprenavir)、阿扎那韋(atazanavir)、夫沙

那韋 (fosamprenavir)、茆地那韋 (indinavir)、洛匹那韋 (lopinavir)、利托那韋 (ritonavir)、奈非那韋 (nelfinavir)、沙奎那韋 (saquinavir)、替拉那韋 (tipranavir)、貝卡那韋 (brecanavir)、達蘆那韋 (darunavir)、TMC-126、TMC-114、莫折那韋 (mozenavir)(DMP-450)、JE-2147 (AG1776)、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、及 GW640385X、DG17、PPL-100、DG35、AG 1859、卡拉韋林 (capravirine)、依米韋林 (emivirine)、地拉維定 (delaviridine)、依法韋侖 (efavirenz)、奈韋拉平 (nevirapine)、(+)四環香豆素 A、伊崔韋林 (etravirine)、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、TMC-278(rilpivirene)、依法韋侖 (efavirenz)、BILR 355 BS、VRX 840773、UK-453061、RDEA806、齊多夫定 (zidovudine)、恩曲他濱 (emtricitabine)、去羥肌苷 (didanosine)、司他夫定 (stavudine)、扎西他濱 (zalcitabine)、拉米夫定 (lamivudine)、阿巴卡韋 (abacavir)、安道索韋 (amdoxovir)、艾夫他濱 (elvucitabine)、阿洛夫定 (alovudine)、MIV-210、racivir(±-FTC)、D-d4FC、恩曲他濱 (emtricitabine)、疊氮磷 (phosphazide)、福齊夫定替酯 (fozivudine tidoxil)、阿立他濱 (apricitibine)(AVX754)、安道索韋 (amdoxovir)、KP-1461、磷夫定酯 (fosalvudine tidoxil)(之前為 HDP 99.0003)、泰諾福韋酯 (tenofovir)、阿的福韋 (adefovir)、薑黃素、薑黃素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧

酸衍生物、金黃三羧酸、金黃三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)衍生物、槲黃素、槲黃素衍生物、S-1360、辛提韋(zintevir)(AR-177)、L-870812、L-870810、MK-0518(raltegravir)、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、及 BA 011、恩夫韋地(enfuvirtide)、西夫韋肽(sifuvirtide)、FB006M、及 TRI-1144、AMD-070、入侵抑制劑、SP01A、BMS-488043、BlockAide/CR、G6PD 及 NADH-氧化酶抑制劑、免疫素(immunitin)、阿普拉維克(aplaviroc)、維古維克(vicriviroc)、美拉維克(maraviroc)、PRO-140、INCB15050、PF-232798(Pfizer)、CCR5mAb004、BAS-100、SPI-452、REP 9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457(bevirimat)、Ampligen、HRG214、Cytolin、VGX-410、KD-247、AMZ 0026、CYT 99007A-221 HIV、DEBIO-025、BAY 50-4798、MDX010(ipilimumab)、PBS 119、ALG889、及 PA-1050040(PA-040)中之其它治療劑投服予有此需求之病患。

另一體系中，本案提供治療 HCV(C 型肝炎病毒)感染之方法，其包含將有效治療量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯，組合上有效治療量之一或多種擇自聚乙二醇化之 γ IFN- α 2b、聚乙二醇化之 γ IFN- α 2a、 γ IFN- α 2b、 γ IFN- α 2a、複合 IFN- α (infergen)、分臙(feron)、利分臙(reaferon)、intermax α 、 γ -IFN- β 、

infergen+actimmune、IFN- ω 與 DUROS、洛干擾素(locteron)、白蛋白融合干擾素(albuferon)、rebif、口服干擾素 α 、IFN α -2b XL、AVI-005、PEG-infergen、及聚乙二醇化之 IFN- β 、利巴妥(rebetol)、可貝古(copegus)、維洛咪定(viramidine, taribavirin)、NM-283、瓦洛他濱(valopicitabine)、R1626、PSI-6130(R1656)、HCV-796、BILB 1941、XTL-2125、MK-0608、NM-107、R7128(R4048)、VCH-759、PF-868554、GSK625433、SCH-503034(SCH-7)、VX-950(telaprevir)、BILN-2065、BMS-605339、ITMN-191、MX-3253(celgosivir)、UT-231B、IDN-6556、ME 3738、LB-84451、MitoQ、苯並咪唑衍生物、苯並-1,2,4-噻二嗪衍生物、苯丙胺酸衍生物、A-831、A-689、日達仙(zadaxin)、硝唑尼特(nitazoxanide, alinea)、BIVN-401(virostat)、PYN-17(altirex)、KPE02003002、艾克能(actilon, CPG-10101)、KRN-7000、西偉克(civacir)、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、塔威辛(tarvacin)、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、Bavituximab、Oglufanide、及 VX-497(merimepodib)中之其它治療劑投服予有此需求之病患。。

另一體系中，本案提供本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯在用於製備供抑制病患細胞色素 P450 單氧合酶之藥劑上之用途。

另一體系中，本案提供本發明化合物，或其藥學上可

接受之鹽、溶劑化物、及/或酯在用於製備供治療 HIV(人類免疫缺乏病毒)感染之藥劑上之用途。

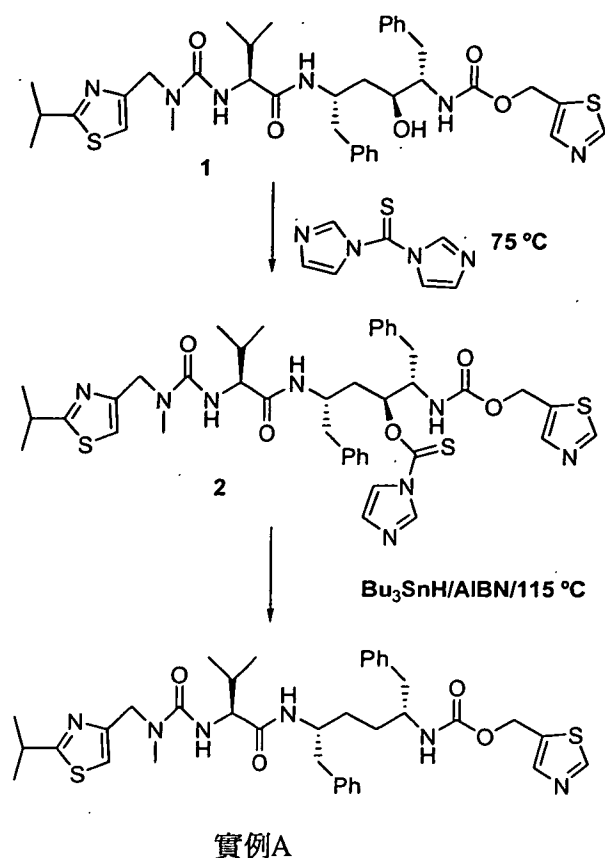
另一體系中，本案提供本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯在用於製備供增加被細胞色素 P450 單氧合酶所代謝之藥物的血漿濃度之藥劑上之用途。

另一體系中，本案提供本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、及/或酯在用於製備供改善被細胞色素 P450 單氧合酶所代謝之藥物的藥物動力性質之藥劑上之用途。

【實施方式】

實例 A 之製備

反應圖 1



化合物 2

將 1,1'-硫羰基二咪唑 (890 毫克, 5.0 毫莫耳) 加至化合物 1 (利托那韋 (ritonavir)) (1.8 克, 2.5 毫莫耳) 之 1,2-二氯乙烷 (15 毫升) 溶液中。再將混合物於 75 °C 下加熱 6 小時，而後冷卻至 25 °C。繼而於減壓下蒸發以得白色固狀物。藉快速管柱層析 (固定相：矽膠；洗提液：乙酸乙酯) 予以純化，即得化合物 2 (1.6 克)。 m/z : 831.1 (M+H)⁺。

實例 A

將化合物 2 (1.6 克, 1.9 毫莫耳) 及 2,2'-偶氮雙異丁腈 (31 毫克, 0.19 毫莫耳) 之甲苯 (30 毫升) 於 30 分鐘期間加

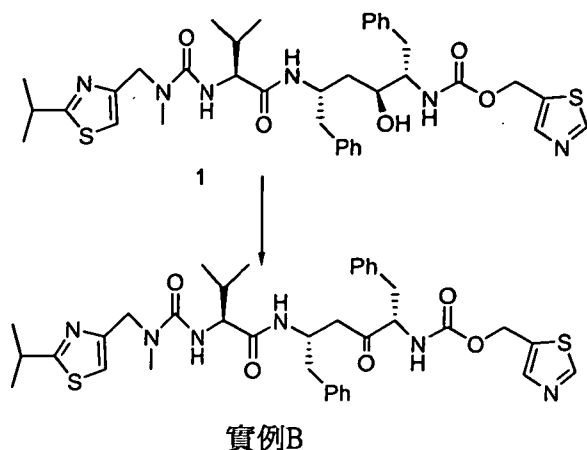
至正迴流之氫化三丁錫(0.78 毫升，2.9 毫莫耳)之甲苯(130 毫升)溶液中。再混合物於 115℃下加熱 6 小時，而後冷卻至 25℃。繼而將甲苯於減壓下移除。再藉快速管柱層析(固定相：矽膠；洗提液：己烷：乙酸乙酯=1/10)予以純化，即得實例 A(560 毫克)。 m/z ：705.2(M+H)⁺。

¹H-NMR(CDCl₃) δ

8.79(1H, s), 7.82(1H, s), 7.26-7.05(10H, m), 6.98(1H, s), 6.28(1H, m), 6.03(1H, m), 5.27(1H, m), 5.23(2H, s), 4.45-4.22(2H, m), 4.17(1H, m), 3.98(1H, m), 3.75(1H, m), 3.25(1H, m), 2.91(3H, s), 2.67(4H, m), 2.36(1H, m), 1.6-1.2(10H, m), 0.85(6H, m)。

實例 B 之製備

反應圖 2

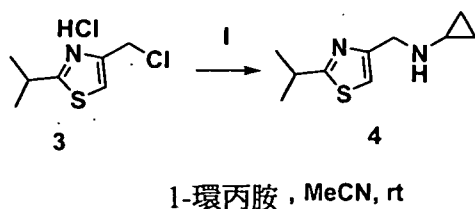


實例 B

將狄斯馬丁高碘酸鹽(Dess-Martin periodinane)(61 毫克, 0.143 毫莫耳)加至化合物 1(利托那韋(ritonavir))(98 毫克, 0.136 毫莫耳)之二氯甲烷(4 毫升)溶液中。再將混合物分配於二氯甲烷與鹽水之間, 將二氯甲烷層分離出, 乾燥及蒸發至乾。以 Combiflash®(固定相: 矽膠; 洗提液: 40-80%乙酸乙酯/己烷梯度)予以純化以得白色固狀之實例 B。將實例 B 進一步以甲醇/己烷碾磨予以純化, 即得 83 毫克白色固狀物。 m/z : 719(M+H)⁺。

實例 C 之製備

反應圖 3



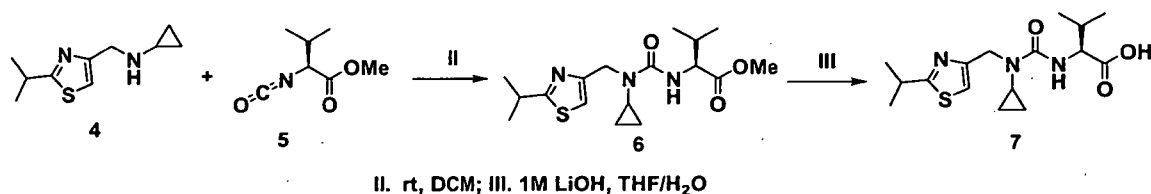
化合物 3

化合物 3 係根據 J.Med.Chem.1998, 41, 602 之步驟製得，此文乃整體併入本文中以供所有目的之參考。

化合物 4

將環丙胺(8.2 毫升，117.8 毫莫耳)於室溫下裝入燒瓶內。再將化合物 3(1 克，4.71 毫莫耳)之乙腈(8.5 毫升)溶液於 5 分鐘期間逐滴加入以得清澈黃色溶液，令其於室溫下靜置過夜。將揮發物於真空中移除，再將所得餘留物經矽膠層析(梯度洗提，0 至 50%乙酸乙酯/己烷)予以純化，即得 0.65 克(70%)黃色液狀之 4(LC/MS m/z 197($M+H$)⁺；218($M+Na$)⁺)。

反應圖 4



化合物 5

化合物 5 係購自 Aldrich 或另根據 J.Org.Chem.1994, 59, 1937 之步驟製得，此文乃整體併入本文中以供所有目的之參考。

化合物 6

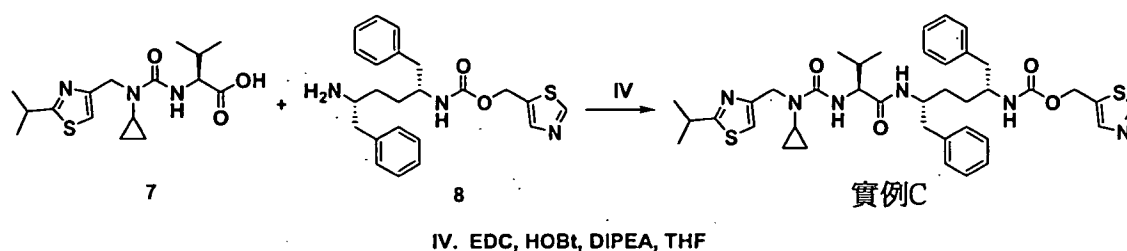
將 5(0.1 毫升，0.695 毫莫耳)於室溫下加至化合物 4

之二氯甲烷(3 毫升)溶液中。再令所得清澈溶液於室溫下靜置 2 小時。而後將溶劑於真空中移除，再將餘留物使用矽膠層析(梯度洗提，0 至 50%乙酸乙酯/己烷)予以直接層析，即得 0.218 克(89%)無色玻璃狀之 6。(LC/MS m/z 354($M+H$)⁺；729($2M+Na$)⁺)。

化合物 7

於室溫下將化合物 6 置於四氫呋喃(5 毫升)中，再將氫氧化鋰(1M 水溶液)加入。而後將所得反應混合物強烈攪拌 1.5 小時。繼而將反應混合物以 1M 氫氯酸酸化至 pH 3(以試紙條監控)。而後將酸化之反應混合物以乙酸乙酯萃取數次。將合併的有機相以鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，及於真空中濃縮，即得 0.20 克(定量產率)無色薄膜狀之 7(LC/MS m/z 340($M+H$)⁺)。此物料乃直接使用不必進一步純化。

反應圖 5



實例 C

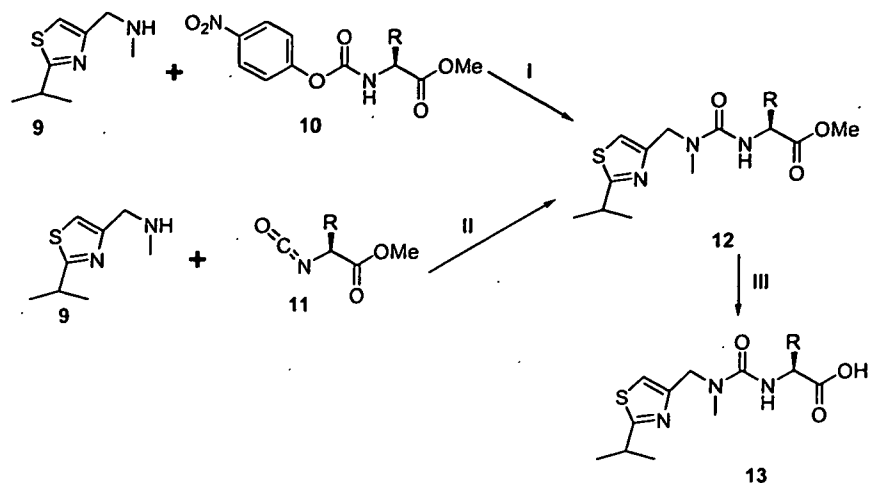
於室溫下將化合物 7(0.034 克，0.100 毫莫耳)及 8(0.034 克，0.083 毫莫耳)於四氫呋喃(2 毫升)中稀釋。再

將 *N,N*-二異丙基乙胺(0.022 毫升, 0.125 毫莫耳)、EDC(0.018 毫升, 0.099 毫莫耳)及 HOBt(0.013 克, 0.099 毫莫耳)加至所得溶液中。而後令溶液於室溫下靜置過夜。將溶劑於真空中移除, 再將餘留物置於乙腈(0.5 毫升)中, 令其通過 Acrodisc LC13 PVDF 濾器(0.45 μ M)中, 其後藉製備型 HPLC 予以純化, 即得 0.043 克(71%)絨毛白色固狀之實例 C。

(¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.79(s, 1H), 7.82(s, 1H); 7.27-7.02(m, 10H); 6.81(s, 1H); 5.97(br d, J=8.7Hz, 1H); 5.76(br d, J=7.2Hz, 1H); 5.21(dt, J=7.5, 12.6Hz, 2H); 5.02, br d, J=8.4Hz, 1H); 4.58(s, 2H); 4.16(m, 1H); 3.99(br t, J=6.6Hz, 1H); 3.79(m, 1H); 3.27 (pent, J=6.6Hz, 1H); 2.85-2.50(m, 3H); 2.23(m, 1H); 1.82(br s 2H); 1.60-1.22(m, 4H); 1.36(d, J=6.6Hz, 6H); 0.91(d, J=6.6Hz, 3H); 0.90-0.7(m, 4H); 0.80(d, J=6.6Hz, 3H); LC/MS *m/z* 731(M⁺))。

實例 D-I 之製備

反應圖 6



I. Et₃N/DMAP/THF/65 °C; II. CH₂Cl₂/25 °C; III. a. NaOH/dioxane/H₂O; b. HCl
a: R = H
b: R = CH₃
c: R = CH₂CH₃
d: R = CH₂OBn
e: R = CH(O-t-Bu)CH₃
f: R = CH(OH)CH₃

化合物 9

化合物 9 係根據 J.Med.Chem.1998, 41, 602 之步驟製得。

化合物 10

化合物 10 係根據 J.Med.Chem.1998, 41, 602 之步驟製得。

化合物 11

化合物 11 係購自 Aldrich 或根據 J.Org.Chem.1994, 59, 1937 之步驟製得。

化合物 12

方法 1：將化合物 10 之胺基甲酸酯(0.6 毫莫耳)，其

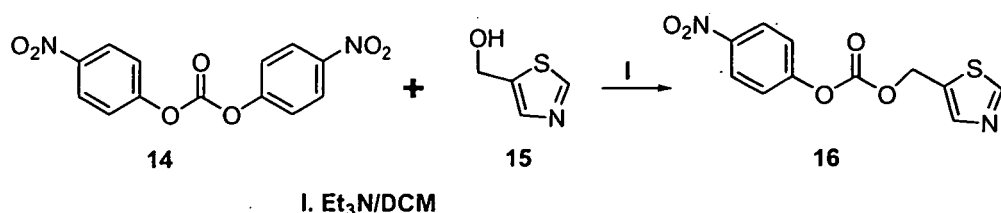
後 DMAP(16 毫克)及三乙胺(0.25 毫升)加至化合物 9(0.8 毫莫耳)之四氫呋喃(2 毫升)溶液中。再將所得混合物於 70℃ 下加熱兩小時，繼而以乙酸乙酯稀釋。將有機相分離出，再接續以飽和碳酸鈉水溶液、水及鹽水清洗，而後於減壓下濃縮。再將餘留物藉快速管柱層析(矽膠，1/1-1/3 己烷/乙酸乙酯梯度)予以純化，即得結構 12 化合物。

方法 2：將化合物 11 之異氰酸酯(2 毫莫耳)加至化合物 9(2.4 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)溶液中。再將所得混合物攪拌 4 小時並予濃縮。將餘留物藉快速管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯 1/1-1/3)予以純化，即得結構 12 化合物。

化合物 13

將氫氧化鈉(3.6 毫莫耳)加至化合物 12(1.8 毫莫耳)之二噁烷(8 毫升)及水(8 毫升)溶液中。再將所得反應混合物攪拌 1 小時，而後以氫氯酸之二噁烷液(3.6 毫莫耳)酸化。繼而將反應混合物以乙酸乙酯萃取，再將有機相以無水硫酸鎂乾燥。而後將已乾燥之有機相濃縮，即得化合物 13 結構。

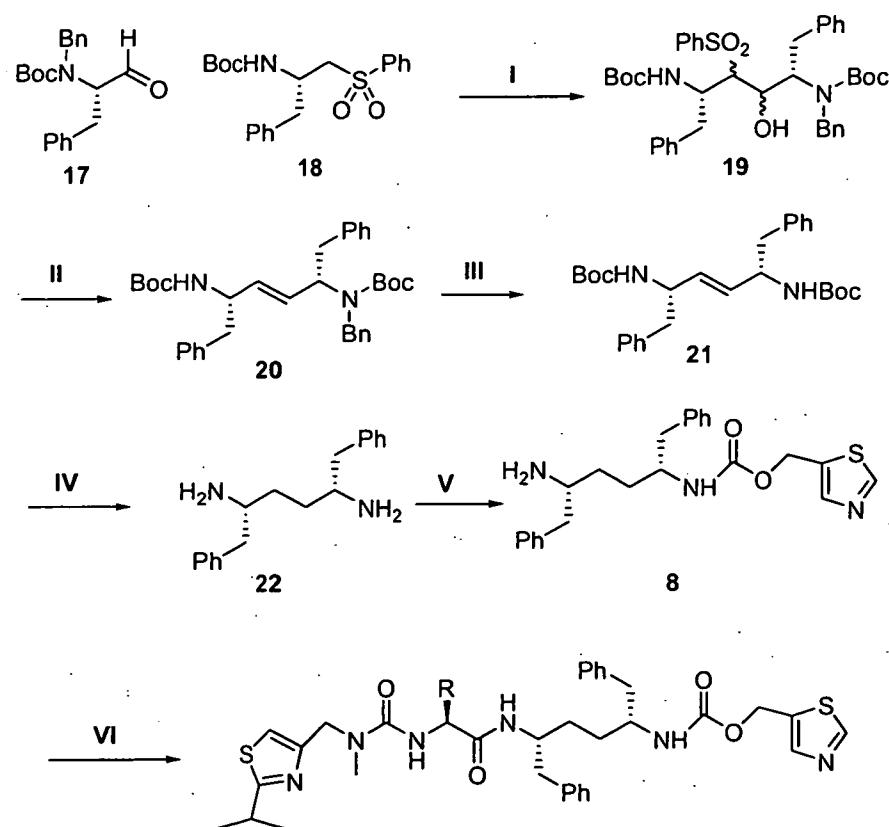
反應圖 7



化合物 16

將化合物 14(19 毫莫耳)其後三乙胺(26 毫莫耳)加至化合物 15(購自 Molekula)(17 毫莫耳)之二氯甲烷(40 毫升)溶液中。再將所得反應混合物攪拌 12 小時，而後於減壓下濃縮。繼而將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並接續以飽和碳酸鈉水溶液、水及鹽水清洗。將溶劑於減壓下移除。再將餘留物藉快速管柱層析(矽膠，洗提液：己烷：乙酸乙酯=1/1)予以純化，即得化合物 16(4.7 克)。

反應圖 8



實例:

D: R = H

E: R = CH₃F: R = CH₂CH₃G: R = CH₂OBnH: R = CH(O-t-Bu)CH₃I: R = CH(OH)CH₃

I. a. n-BuLi/-78 C; b. i-Bu₂Al(OMe); II. a. Ac₂O/吡啶; b. Na-Hg/MeOH/THF; III. Na/NH₃/-33 C;
IV. a. H₂/10%Pd/C; b. TFA/DCM; V. 16/Et₃N; VI. 結構13之酸/EDC/HOBt

化合物 17

化合物 17 係根據 Tetrahedron 1997, 53, 4769 之步驟製得，此文乃整體併入本文中以供所有目的之參考。

化合物 18

化合物 18 係根據 J.Org.Chem.1987, 52, 3759 之步驟製得，此文乃整體併入本文中以供所有目的之參考。

化合物 19

將化合物 18(7.4 毫莫耳)之四氫呋喃(200 毫升)懸浮液於迴流下加熱直至得到清澈溶液為止。再將溶液冷卻至 -78℃，而後將正丁基鋰(14.8 毫莫耳)逐滴加入以得礬 18 之二陰離子。

將甲醇(7.8 毫莫耳)之四氫呋喃(5 毫升)溶液加至於 0℃ 下之 DIBAL-H 溶液(7.8 毫莫耳)中。再將混合物攪拌 5 分鐘，而後冷卻至 -78℃。繼而將化合物 17(6.6 毫莫耳)之四氫呋喃(5 毫升)溶液加至上述 DIBAL-H/甲醇溶液中，再將所得反應混合物攪拌另 5 分鐘。將所得醛複合物溶液轉移至礬 18 二陰離子之溶液中。再將所得混合物於 -78℃ 下攪拌 30 分鐘，以水性氯化銨溶液令反應中止，再加溫至 25℃。繼而將混合物以乙酸乙酯萃取，再予濃縮，即得非對映異構體混合物形式之化合物 19(m/z 737.3($M+Na$)⁺)。

實例 20

將乙酸酐(1.5 毫升)其後吡啶(3 毫升)加至化合物 19 之二氯甲烷(20 毫升)溶液中。再將所得混合物攪拌 12 小時，而後濃縮。繼而令濃縮物溶於甲醇(30 毫升)中，再冷卻至 0℃。將磷酸二氫鈉(4.9 克)加至溶液中，其後將新製備之鈉-汞(6%，6 克)加入。將所得混合物加溫至 25℃，再攪拌 12 小時。繼而將水(50 毫升)加入，再將混合物過濾並濃縮。將濃縮物以乙酸乙酯稀釋及以鹽水清洗。而後將有機相濃縮。再藉快速管柱層析(矽膠，洗提液：己烷/乙酸乙酯=10/1)予以純化，即得化合物 20(1.4 克)。

化合物 21

將化合物 20(1.4 克)之四氫呋喃(2.5 毫升)溶液加至於 -33℃ 下之液態氨(25 毫升)中。再將鈉徐緩加入直至溶液持續為藍色為止。而後將所得混合物攪拌 1 小時。繼而將固態氯化銨(6 克)徐緩加入，再將混合物加溫至 25℃，而後將氨蒸發。將混合物以乙酸乙酯稀釋，並接續以水及鹽水清洗。而後將溶劑於減壓下移除。再將所得餘留物藉快速管柱層析(矽膠，洗提液：己烷/乙酸乙酯=5/1)予以純化，即得化合物 21(1.15 克)。

化合物 22

將化合物 21(1.15 克)及 10%鈀/碳(160 毫克)之甲醇(20 毫升)混合液氫化 12 小時。而後將 CELITE 加入，再將所得混合物攪拌 5 分鐘。繼而將混合物過濾並濃縮以得

中間體(1 克)。令中間體(700 毫克)溶於二氯甲烷(20 毫升)及三氟乙酸(4 毫升)中，再將所得混合物攪拌 4 小時，而後於減壓下濃縮。將濃縮的混合物以乙酸乙酯稀釋，並接續以飽和碳酸鈉水溶液、水及鹽水清洗。將清洗過的乙酸乙酯混合物濃縮後，即得化合物 22(420 毫克)。

化合物 8

將化合物 16(1.57 毫莫耳)，其後二異丙基乙胺(3.14 毫莫耳)加至化合物 22(1.57 毫莫耳)之乙腈(16 毫升)溶液中。再將所得混合物攪拌 12 小時。而後將混合物以乙酸乙酯稀釋，並接續以飽和碳酸鈉水溶液、水及鹽水清洗。藉逆相 HPLC(Phenomenex Synergi® Comb-HTS 柱，洗提液：25%-100%乙腈水溶液)予以純化後，即得化合物 8(460 毫克)。

實例 D

將 HOBt(15 毫克)、EDC(26 毫克)及二異丙基乙胺(0.25 毫升)加至化合物 13a(R= H；0.08 毫莫耳)及化合物 8(0.06 毫莫耳)之四氫呋喃(1 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 12 小時，而後濃縮。藉逆相 HPLC(Phenomenex Synergi® Comb-HTS 柱，洗提液：25%-100%乙腈水溶液)予以純化後，即得實例 D(27 毫克)。 m/z 663.1($M+H$)⁺。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.79(1H, s), 7.83(1H, s), 7.25-7.04(10H, m), 6.98(1H, s), 6.25(1H, m), 5.25(3H,

m), 4.40(2H, s), 4.12(1H, m), 3.8(3H, m), 3.22(1H, m), 2.95(3H, s), 2.70(4H, m), 1.60(4H, m), 1.26(6H, d, J=7Hz)。

實例 E

實例 E 係遵循實例 D 之步驟，惟使用化合物 13b 取代化合物 13a 而製得(30 毫克)。 m/z 677.1(M+H)⁺。

實例 F

實例 F 係遵循實例 D 之步驟，惟使用化合物 13c 取代化合物 13a 而製得(40 毫克)。 m/z 691.2(M+H)⁺。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.80(1H, s), 7.83(1H, s), 7.25-7.06(10H, m), 6.98(1H, s), 6.35(1H, m), 6.23(1H, m), 5.24(2H, s), 5.12(1H, m), 4.34(2H, s), 4.10(2H, m), 3.78(1H, m), 3.23(1H, m), 2.90(3H, s), 2.68(4H, m), 1.90(2H, m), 1.7-1.4(4H, m), 1.36(6H, d, J=7.0Hz), 0.90(3H, t, J=7.3Hz)。

實例 G

實例 G 係遵循實例 D 之步驟，惟使用化合物 13d 取代化合物 13a 而製得(84 毫克)。 m/z 783.2(M+H)⁺。

實例 H

實例 H 係遵循實例 D 之步驟，惟使用化合物 13e 取

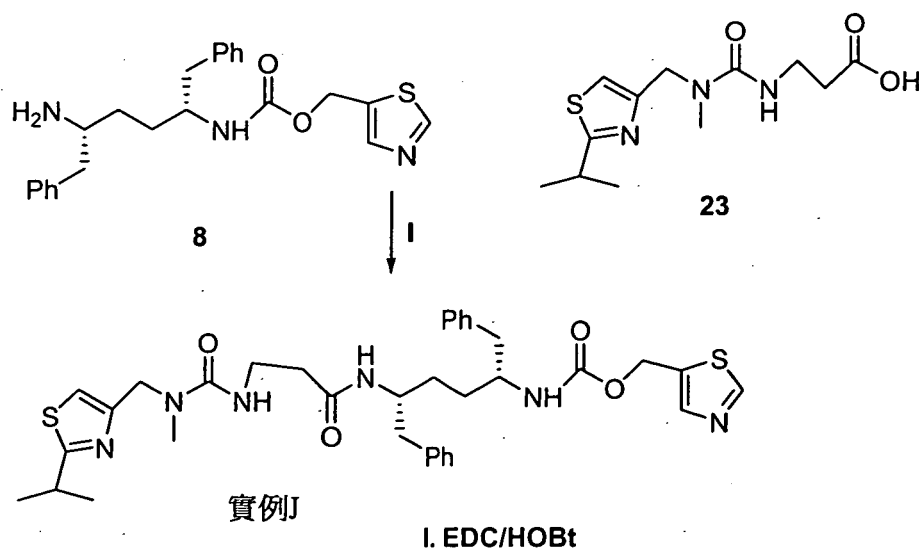
代化合物 13a 而製得 (90 毫克)。 m/z 763.2(M+H)⁺。

實例 I

令實例 H(24 毫克)溶於三氟乙酸(2 毫升)中，再將混合物攪拌 12 小時，而後濃縮。藉逆相 HPLC(Phenomenex Synergi® Comb-HTS 柱，洗提液：25%-100%乙腈水溶液)予以純化後，即得實例 I(14 毫克)。 m/z 707.2(M+H)⁺。
¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.82(1H, s), 7.85(1H, s), 7.26-7.04(10H, m), 7.0(1H, s), 5.25(2H, s), 4.86(1H, m), 4.56(1H, m), 4.37(2H, m), 4.13(1H, m), 4.06(1H, m), 3.86(1H, m), 3.32(1H, m), 2.99(3H, s), 2.8-2.6(4H, m), 1.6-1.4(4H, m), 1.37(6H, m), 1.15(3H, m)。

實例 J 之製備

反應圖 9



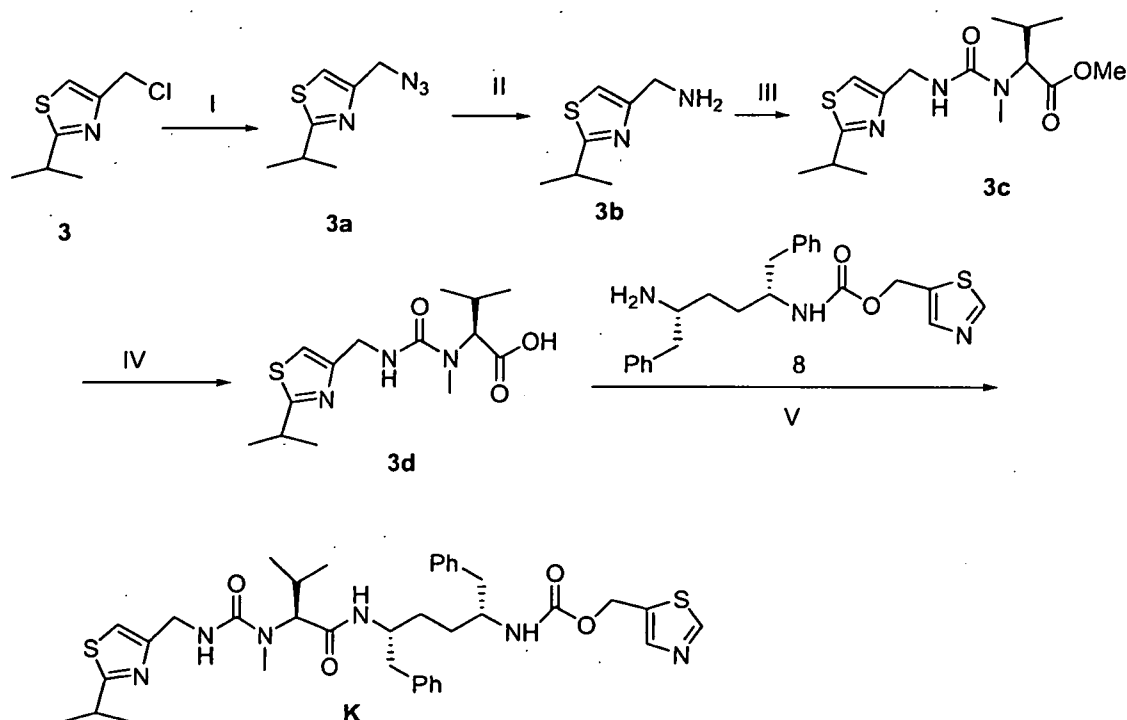
實例 J

化合物 23 係遵循化合物 13 之步驟，惟使用 3-異氰醯丙酸甲酯取代化合物 11 而製得。

實例 J 係遵循實例 D 之步驟，惟使用化合物 23 取代化合物 13a 而製得(37 毫克)。 m/z 677.2(M+H)⁺。

實例 K 之製備

反應圖 10



1. NaN₃/DMF; II. PPh₃/H₂O; III. a. Cl₃COCOCCl₃; b. HCl-NH₂CHiPrCO₂Et;
IV. a. NaOH; b. HCl; V. EDC/HOBt/化合物8

實例 K

化合物 5a

化合物 5a 係遵循 Synthesis 823, 1976 之文獻步驟製得，此文乃整體併入本文中以供所有目的之參考。

化合物 5b

將水(69 微升，3.9 毫莫耳)其後三苯膦(1.06 克，4.0 毫莫耳)加至化合物 5a(700 毫克，3.9 毫莫耳)之四氫呋喃(10 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 12 小時。而後將溶劑移除，再將混合物乾燥，即得化合物 5b，其乃直接用於下一步驟中而不必進一步純化。

化合物 5c

將化合物 5b(1 毫莫耳)及 $iPrNEt_2$ (0.38 毫升，2.2 毫莫耳)之二氯甲烷(3.5 毫升)溶液於 30 分鐘期間加至於 0°C 下之三光氣(110 毫克，0.37 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 30 分鐘，而後將胺基 N-甲基白胺酸甲酯氫氯酸鹽(182 毫克，1 毫莫耳)及 $iPrNEt_2$ (0.34 毫升，2.2 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)溶液加入。繼而將混合物攪拌 12 小時，並以乙酸乙酯稀釋。將溶液以飽和碳酸鈉(2 次)、水(2 次)及鹽水清洗，及於硫酸鈉上乾燥。濃縮及以矽膠急驟柱予以純化後，即得化合物 5c(300 毫克)。

化合物 5d

化合物 5d 係遵循化合物 13 之步驟，惟使用化合物 5c 取代化合物 12 而製得。

實例 K

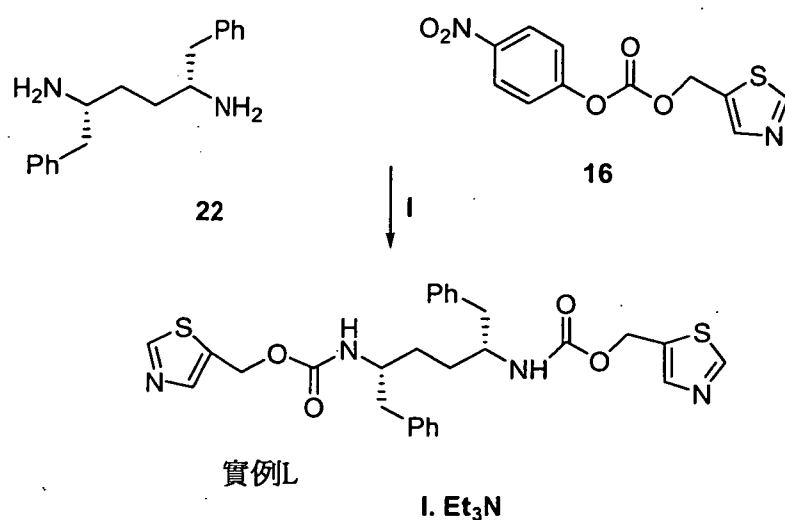
實例 K 係遵循實例 D 之步驟，惟使用化合物 5d 取代

化合物 13a 而製得 (7 毫克)。 m/z 705.2($M+H$)⁺。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.8(1H, m), 7.86(1H, s), 7.26-6.8(11H, m), 6.10(1H, m), 5.5-5.10(4H, m), 4.46(2H, m), 4.2-3.75(3H, m), 3.25(1H, m), 2.82/2.4(3H), 2.8-2.5 (4H, m), 2.17(1H, m), 1.7-1.2(10H, m), 0.8(6H, m)。

實例 L 之製備

反應圖 11



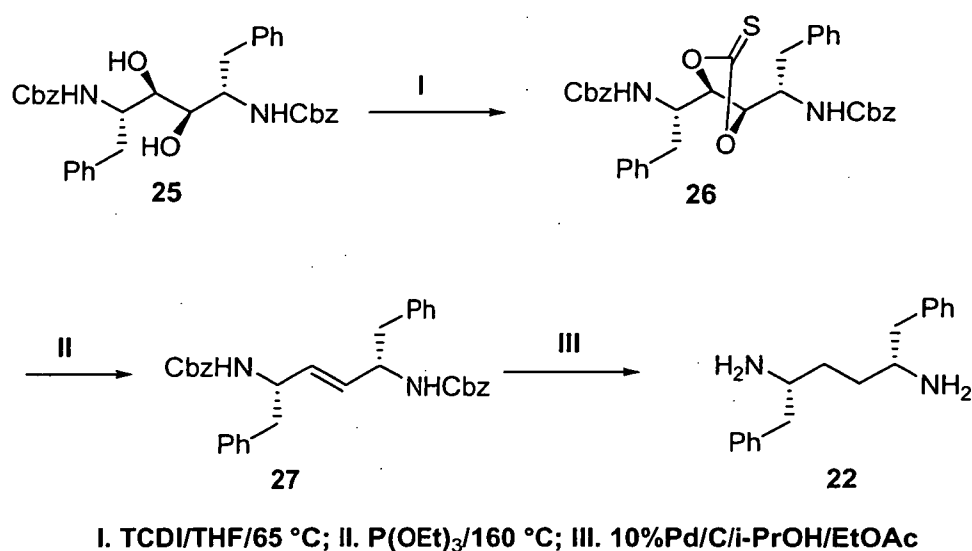
實例 L

將化合物 16(3.14 毫莫耳)其後三乙胺(4.71 毫莫耳)加至化合物 22(1.57 毫莫耳)之乙腈(16 毫升)溶液中。再將所得混合物攪拌 12 小時。而後將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並接續以飽和碳酸鈉水溶液、水及鹽水清洗。繼而將溶劑於減壓下移除。將餘留物藉快速管柱層析(矽膠，洗提液：己烷/乙酸乙酯=1/1)予以純化後，即得實例 L(460 毫

克)。 m/z 551.2($M+H$)⁺。 ¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.81(2H, s), 7.85(2H, s), 7.26-7.0(10H, m), 5.24(4H, s), 4.50(2H, m), 3.87(2H, m), 2.73(4H, m), 1.4-1.2(4H, m)。

化合物 22 之另一製法

反應圖 12



化合物 25

化合物 25 係遵循 J.Org.Chem.1996, 61, 444 之文獻步驟(其乃整體併入本文中以供參考)，惟使用 L-異構體取代 D-異構體而製得。

化合物 26

將化合物 25(7.4 克)及 1,1'-硫羰基二咪唑(4.5 克)之四氫呋喃(260 毫升)混合液於 65°C 下加熱 54 小時。而後將溶

劑於減壓下由混合液中移除。藉快速管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯=1/1)予以純化後，即得化合物 26(7.33 克)。

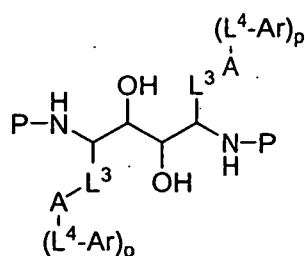
化合物 27

將化合物 26(7.3 克)及三光氣(100 毫升)的混合物於 160°C 下加熱 4 小時。而後將過量試劑於減壓下移除。藉快速管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯=3/1)予以純化後，即得化合物 27(5 克)。

化合物 22

將化合物 27(250 毫克)之異丙醇/乙酸乙酯(5 毫升/5 毫升)混合液於 10%鈹/碳(75 毫克)之存在下氫化 14 小時。再將 CELITE 加至混合物中，而後將混合物攪拌 5 分鐘。過濾及將溶劑蒸發後，即得化合物 22(116 毫克)。

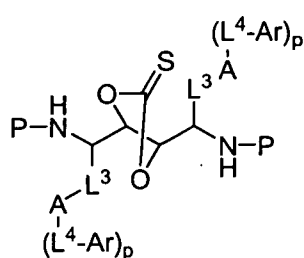
熟知此藝者已知，反應圖 12 所概述之步驟可用以製備類似於化合物 22 之各式 1,4-經取代之 1,4-二胺類。例如，可製備類似於化合物 25 之胺-經保護 2,3-二羥基-1,4-二胺：



化合物25之類似物

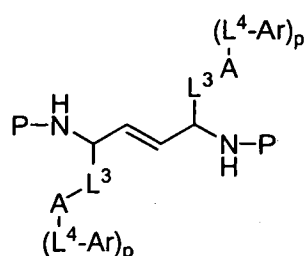
其中 L^3 、A、Ar 及 P 乃如同本文中所定義，且保護

基團 “P” 為 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W.Greene and Peter G.M.Wuts(John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9(其乃整體併入本文中以供所有目的之參考)中所述之胺基保護基團。化合物 25 之類似物可繼而根據反應圖 12 中所概述之方法轉換，以形成化合物 26 之類似物：



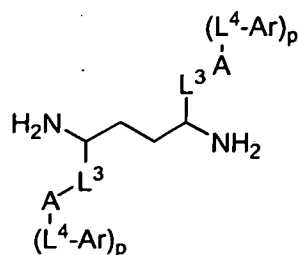
化合物26之類似物;

化合物 27 之類似物：



化合物27之類似物;及

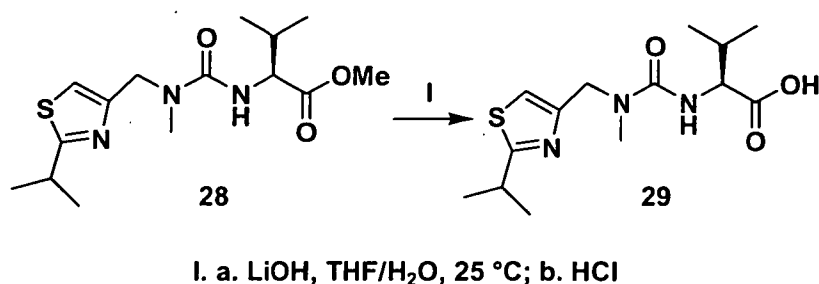
化合物 22 之類似物：



化合物22之類似物

實例 M 及 N 之製備

反應圖 13



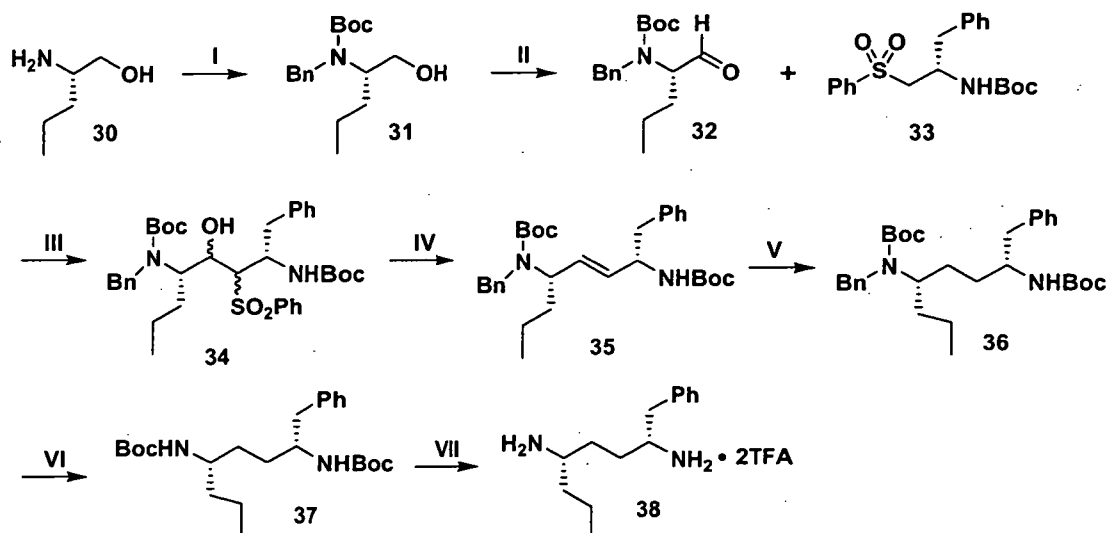
化合物 29

化合物 28 係使用類似於製備化合物 6 所用之步驟(反應圖 4 中所述)，惟使用化合物 9 取代化合物 4 而製得。

將新製備之 1M 氫氧化鋰(4.6 毫升，4.6 毫莫耳)加至於室溫下之化合物 28(0.757 克，2.31 毫莫耳)之四氫呋喃(9 毫升)溶液中。1.5 小時後，將 1M 氫氯酸(7 毫升，7 毫莫耳)加入，再將反應混合物以乙酸乙酯(5×15 毫升)徹底萃取。將合併的有機層於無水硫酸鈉上乾燥，而後將揮發物於真空中移除，即得 0.677 克(93%)無色玻璃固狀之化合物 29(LC/MS *m/z* 314.0(M+H)⁺)，其乃直接用於下一步

驟中而不必進一步純化。

反應圖 14



I. a. PhCHO, MeOH; b. NaBH₄; c. Boc₂O, THF/H₂O. II. Pyr-SO₃, Et₃N, DMSO 0 °C. III. *n*-BuLi, MeOAl(*i*-Bu)₂, THF, -78 °C. IV. a. Ac₂O, pyr, CH₂Cl₂, b. 6% Na/Hg, Na₂HPO₄, MeOH. V. H₂, 10% Pd/C, MeOH. VI. Na/NH₃, THF, -35 °C. VII. 20% TFA/DCM.

化合物 30

化合物 30 係購自 Aldrich Chemical Co., 且係直接使用而不必進一步純化。

化合物 31

將苯甲醛(8.1 毫升, 80 毫莫耳)加至化合物 30(8.25 克, 80 毫莫耳)之甲醇(50 毫升)溶液中, 再令所得溶液於室溫下攪拌。2 小時後, 將反應混合物冷卻至 0°C, 再將氫硼化鈉(3.33 克, 88 毫莫耳)分次加入。令反應混合物於 2 小時期間加溫至室溫後, 將冰醋酸(2 毫升)加入。而後將所得黏滯溶液於真空中濃縮。將乙酸乙酯及水(各 50 毫升)加入, 再將水相以乙酸乙酯萃取。繼而將合併的有機

相以飽和碳酸氫鈉、鹽水清洗，及於真空中濃縮。將所得物料置於室溫下之四氫呋喃(25 毫升)及水(25 毫升)中，再將二碳酸二第三丁酯(15.1 克，69.2 毫莫耳)加入以得不透明懸浮液，而後於室溫下強烈攪拌 2 小時。繼而將四氫呋喃於真空中移除，再將水層以乙酸乙酯萃取。將合併的有機層以鹽水清洗，於無水硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮。於二氧化矽上進行層析(3/1 己烷/乙酸乙酯)後，即得 18.5 克(79%)無色油狀之化合物 31(LC/MS m/z 293.9($M+H$)⁺)。

化合物 32

將化合物 31(5.95 克，20.3 毫莫耳)及三乙胺(9.9 毫升，71 毫莫耳)於二甲亞砜(65 毫升)中稀釋，再令其於室溫下陳化 30 分鐘，而後冷卻至 0℃。將吡啶·SO₃ 一次地加入，再將反應混合物保持於 5℃下以避免結凍。45 分鐘後，將反應混合物倒至冰水中並以乙酸乙酯萃取。再將合併的有機層以飽和碳酸氫鈉、水清洗及於無水硫酸鎂上乾燥，其後於真空中濃縮(浴溫 25℃)，即得 4.39 克(74%)清澈、黃色油狀之化合物 32，其乃直接使用而不必進一步純化。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ (主要旋轉異構體)9.36(br s, 1H); 5.01(d, J=15Hz, 1H); 4.12(d, J=15Hz, 1H); 3.45(m, 1H); 2.04-1.88(m, 1H); 1.80-1.58(m, 1H); 1.54-1.20(m, 2H); 1.47(s, 9H); 0.91(t, J=7.2Hz, 3H)。(次要旋轉異構體)9.46(br s, 1H); 4.71(d, J=15Hz,

1H) ; 4.20(d , J=15Hz , 1H) ; 3.78(m , 1H) ; 2.04-1.88(m , 1H) ; 1.80-1.58(m , 1H) ; 1.54-1.20(m , 2H) ; 1.47(s , 9H) ; 0.91(t , J=7.2Hz , 3H) 。

化合物 34

將化合物 33(6.23 克 , 16.6 毫莫耳)之四氫呋喃(500 毫升)懸浮液於迴流下加熱直得到均勻之溶液為止。將溶液冷卻至 -78°C , 再將 1.6M 正丁基鋰(19.7 毫升 , 31.5 毫莫耳)入以得清澈黃色溶液。其間 , DIBAL-OMe 係藉將 DIBAL-H(1M 己烷溶液 , 18.1 毫升 , 18.1 毫莫耳)於四氫呋喃(8 毫升)中稀釋 , 冷卻至 0°C , 其後將甲醇(0.73 毫升 , 18.1 毫莫耳)加入而製得。令此溶液陳化 , 同時將化合物 32(4.39 克 , 15.1 毫莫耳)於四氫呋喃(15 毫升)中稀釋 , 再冷卻至 -78°C 。將 DIBAL-OMe 溶液經套管加至化合物 32 溶液中 , 令其陳化 5 分鐘 , 其後經套管加至硫二陰離子溶液中。再令所得清澈黃色溶液於 -78°C 下陳化 1 小時。藉加入於 -78°C 下之飽和氯化銨(100 毫升)以令反應中止 , 再令其加溫至室溫。將水加入直至所有沉澱物均溶解為止 , 繼而分層。將四氫呋喃層於真空中濃縮 , 同時將水層以乙酸乙酯萃取。將合併的有機層以鹽水清洗 , 再將所得乳液以固態氫氧化鈉處理直至得到均勻之雙層為止。將水層以乙酸乙酯萃取 , 再將合併的有機相於無水硫酸鈉上乾燥。而後於真空中濃縮 , 即得 9.57 克(95%)無定形白色固狀之化合物 34(LC/MS m/z : 689.3(M+Na)⁺) , 其乃直接

用於下一步驟而不必進一步純化。

化合物 35

令粗製化合物 34 懸浮於二氯甲烷(65 毫升)中，其後將吡啶(6.7 毫升，83 毫莫耳)及乙酸酐(3.5 毫升，36.5 毫莫耳)加入。令所得溶液於室溫下陳化過夜。再將甲醇(6 毫升)加入，10 分鐘後，將反應倒至鹽水中。再將水加入以得雙層，繼而予以分離，將水相以二氯甲烷重覆萃取。將合併的有機層於無水硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮以得 8.95 克(88%)白色固狀物，將其立即置於甲醇(100 毫升)中。將磷酸氫二鈉(11.4 克，80.3 毫莫耳)加入，再將所得漿液冷卻至 0°C，其後將鈉-汞(6%，14.5 克，37.8 毫莫耳)分次加入。於室溫下陳化過夜後，將水(30 毫升)加入，再令反應通過賽力特矽藻土墊中過濾。將甲醇於真空中移除，將水性餘留物以乙酸乙酯萃取。將合併的有機層以鹽水清洗，於無水硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮以得黃色油狀物，將其藉於二氧化矽(0-15%乙酸乙酯/己烷)進行層析予以純化後，即得 2.14 克(34%)無色油狀之化合物 35(LC/MS m/z : 531.2(M+Na)⁺)。

化合物 36

將化合物 35(1.73 克，3.4 毫莫耳)於甲醇(7.5 毫升)中稀釋，再將 10%鈀/碳(0.36 克，0.34 毫莫耳)加入。將氣氛以氫氣球取代，再令反應混合物於室溫下陳化。2 小時

後，令反應混合物通過賽力特矽藻土墊中過濾，將濾液以甲醇清洗數次，再將合併的有機層於真空中濃縮，即得 1.45 克 (83%) 無色油狀之化合物 36 (LC/MS m/z : 533.2($M+Na$)⁺)，其乃直接用於下一步驟而不必進一步純化。

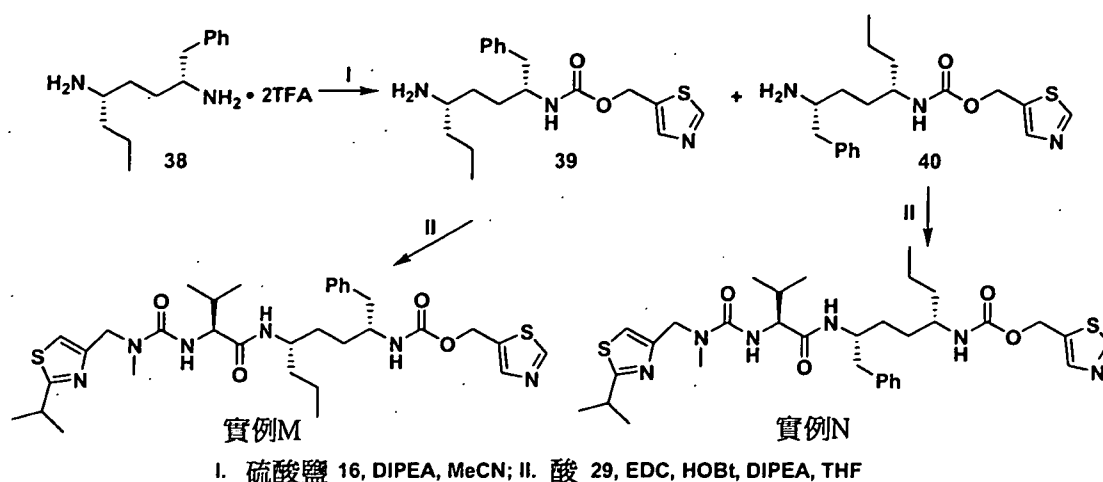
化合物 37

將化合物 36 (0.528 克，1.03 毫莫耳) 於四氫呋喃 (3 毫升) 中稀釋，再加至於 -35°C 下之液化氦 (約 20 毫升) 中。將數小片鈉加入直至持續為藍色為止。1.5 小時後，將固態氯化銨分次加入直至餘留之鈉破壞掉為止，而後令氦於室溫下逸去。將水及乙酸乙酯 (各 20 毫升) 加入，再將水層以乙酸乙酯萃取。將合併的有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮，即得 0.395 克 (91%) 無定形白色固狀之化合物 37，其乃直接用於下一步驟而不必進一步純化 (LC/MS m/z : 421.1($M+H$)⁺ ; 443.2($M+Na$)⁺)。

化合物 38

將化合物 37 (0.362 克，0.861 毫莫耳) 於二氯甲烷 (3.2 毫升) 中稀釋。將三氟乙酸 (0.8 毫升) 加入，再令清澈溶液陳化過夜。於真空中濃縮後，再餘留物與甲苯共沸數次以移除殘留之三氟乙酸。即收集 0.382 克 (99%) 無色油狀之化合物 38 之雙-三氟乙酸鹽，其乃直接使用而不必進一步純化 (LC/MS m/z : 221.1($M+H$)⁺)。

反應圖 15



化合物 39 及 40

將化合物 38(0.382 克, 0.852 毫莫耳)於乙腈(10 毫升)中稀釋, 再將 N,N-二異丙基乙胺(0.60 毫升, 3.41 毫莫耳)加入, 其後將化合物 16 之乙腈(1.5 毫升)溶液加入。令清澈之黃色溶液於室溫下陳化 4 小時, 再將揮發物於真空中移除。將餘留物置於 3/1 氯仿/異丙胺(體積比, 13 毫升)中, 再以飽和碳酸鈉(3 毫升)處理。將所得懸浮液以水(3 毫升)稀釋, 再將水相以 3/1 氯仿/異丙胺徹底萃取。將合併的有機層於 3/2(重量比)無水硫酸鈉/無水碳酸鈉之混合物上乾燥。於二氧化矽(0-20%甲醇/二氯甲烷)予以層析後, 即得 0.043 克(14%)無色薄膜狀之化合物 39(LC/MS m/z : 362.1(M+H)⁺)及 0.105 克(34%)無色薄膜狀之化合物 40(LC/MS m/z : 362.1(M+H)⁺)。

實例 M

將化合物 39(0.048 克，0.133 毫莫耳)裝入燒瓶內，再將化合物 29 以 0.2M 之四氫呋喃溶液形式(0.8 毫升，0.160 毫莫耳)加入。將四氫呋喃(1 毫升)加入，其後將二異丙基乙胺(0.026 毫升，0.145 毫莫耳)、HOBt(0.022 克，0.160 毫莫耳)，最後 EDC(0.028 毫升，0.160 毫莫耳)加入。令此清澈之無色溶液陳化過夜。再將揮發物於真空中移除，繼而將餘留物於二氧化矽上層析(0-20%甲醇/二氯甲烷)。將含有期望化合物之溶離份於真空中濃縮，再接受製備型 LC/MS 純化，即得 0.018 克(20%)無色薄膜狀之實例 M。

LC/MS m/z : 657.2(M+H)⁺ ; ¹H-NMR(CDCl₃ , 300MHz) δ 8.95(s , 1H) ; 7.88(br s , 1H) ; 7.27-7.04(m , 5H) ; 7.04(s , 1H) ; 6.60-6.20(m , 2H) ; 5.22(m , 2H) ; 5.12(d , J=9.3Hz , 1H) ; 4.50(m , 2H) ; 4.01(br s , 1H) ; 3.83(m , 2H) ; 3.38(m , 1H) ; 3.10-2.94(m , 3H) ; 2.74(m , 2H) ; 2.23(m , 1H) ; 1.64-1.15(m , 8H) ; 1.40(d , J=6.9Hz , 6H) ; 0.96(m , 6H) ; 0.83(t , J=6.9Hz , 3H) 。

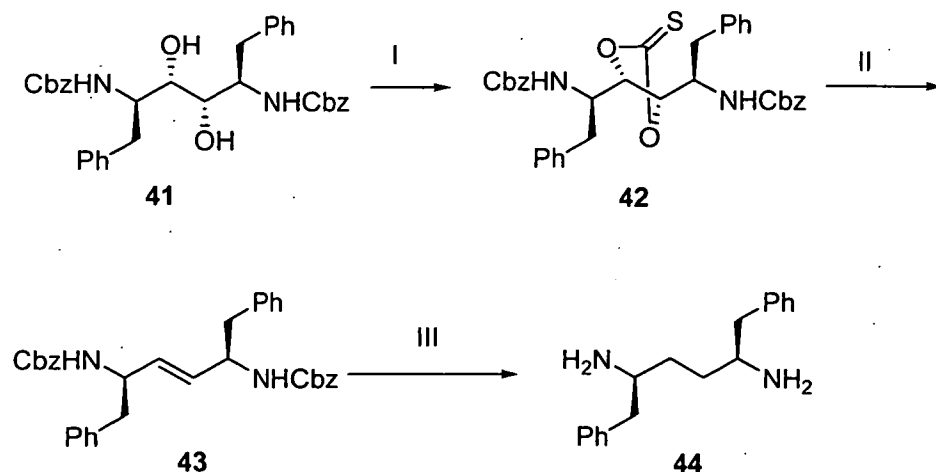
實例 N

實例 N 係使用類似於製備實例 M 所用之步驟，使用下列之試劑：化合物 40(0.055 克，0.152 毫莫耳)；化合物 29(0.92 毫升之 0.2M 四氫呋喃溶液，0.183 毫莫耳)；四氫呋喃(1 毫升)；二異丙基乙胺(0.040 毫升，0.228 毫莫耳)；HOBt(0.025 克，0.182 毫莫耳)；EDC(0.032 毫升，

0.182 毫莫耳)製得。即離析出 0.087 克(87%)無色薄膜狀之實例 N。LC/MS m/z : 657.2(M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 8.84(s, 1H); 7.86(s, 1H); 7.27-7.04(m, 5H); 7.04(s, 1H); 6.28(br s, 1H); 6.12(br s, 1H); 5.25(m, 2H); 5.11(d, J=9.0Hz, 1H); 4.62-4.32(m, 2H); 4.19(m, 1H); 4.01(br s, 1H); 3.53(m, 1H); 3.10-2.90(m, 3H); 2.72(d, J=6.0Hz, 2H); 2.29(m, 1H); 1.65-1.18(m, 8H); 1.39(d, J=6.9Hz, 6H); 1.00-0.78(m, 9H)。

實例 O 及 P 之製備

反應圖 16



I. TCDI/THF/65 °C; II. P(OEt)₃/160 °C; III. H₂, 10% Pd/C.

化合物 41

化合物 41 係遵循 *J.Org.Chem.* 1996, 61, 444-450 中所述之步驟製得。

化合物 42

將化合物 41(1.73 克，3 毫莫耳)及 1,1'-硫羰基二咪唑(1.14 克，6.1 毫莫耳)之四氫呋喃(60 毫升)混合液於 65°C 下加熱 72 小時。而後將溶劑於減壓下移除。將混合物以乙酸乙酯稀釋，再接續以 1N 氫氯酸、水及鹽水清洗，及於硫酸鎂上乾燥。藉快速管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯=1/1)予以純化後，即得化合物 42(980 毫克)。 m/z : 611.1($M+H$)⁺。

化合物 43

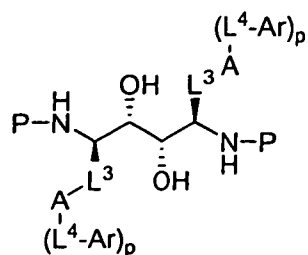
將化合物 42(980 毫克)及亞磷酸三乙酯(10 毫升)於 160°C 下加熱 14 小時。再將過量之試劑於減壓下移除。由己烷(11 毫升)及乙酸乙酯(3.6 毫升)中予以再結晶後，即得化合物 57(580 毫克)。 m/z : 557.3($M+Na$)⁺。

化合物 44

將化合物 43(580 毫克)之異丙醇/乙酸乙酯(12 毫升/12 毫升)混合液於高壓(100psi)下、於 10%鈀/碳(200 毫克)之存在下氫化 24 小時。再將賽力特矽藻土加入，而後將混合物攪拌 5 分鐘。過濾及蒸發後，即得化合物 44(285 毫克)。 m/z : 269.1($M+H$)⁺。

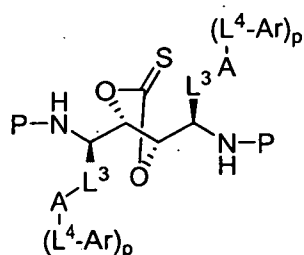
熟知此藝者已知，反應圖 16 所概述之步驟可用以製備類似於化合物 44 之各式 1,4-經取代之 1,4-二胺類。例如，可製備類似於化合物 41 之胺-經保護 2,3-二羥基-1,4-

二胺：



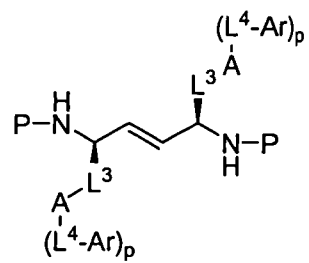
化合物41之類似物

其中 L^3 、A、Ar 及 P 乃如同本文中所定義，且保護基團 “P” 為 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) 中所述之胺基保護基團。化合物 41 之類似物可繼而根據反應圖 16 中所概述之方法轉換，以形成化合物 42 之類似物：



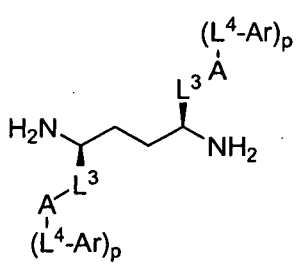
化合物42之類似物;

化合物 43 之類似物：



化合物43之類似物;及

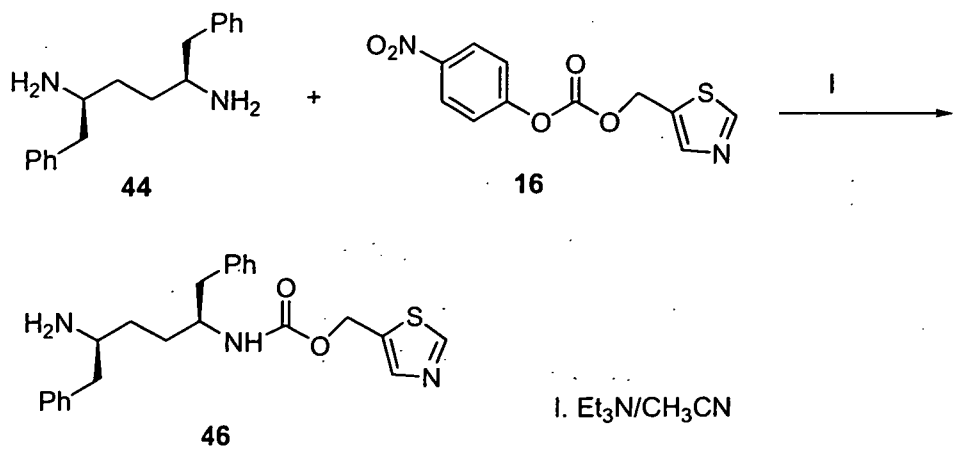
化合物 44 之類似物：



化合物44之類似物。

亦已知，未示出之立體化學構型(亦即對映體或非對映異構體)可藉由選擇在手性中心具有適當立體化學構型之化合物 41 類似物而製得。

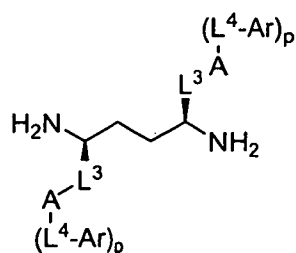
反應圖 17



化合物 46

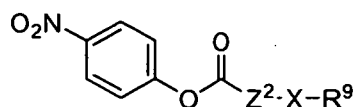
將化合物 16(892 毫克，3.2 毫莫耳)其後二異丙基乙胺(1.2 毫升，7 毫莫耳)加至於 0℃下之化合物 45(950 毫克，3.5 毫莫耳)之乙腈(36 毫升)溶液中。再將混合物於 25℃下攪拌 12 小時。而後將混合物以乙酸乙酯稀釋，並接續以飽和碳酸鈉、水及鹽水清洗。藉快速管柱層析(矽膠，100%乙酸乙酯至二氯甲烷/甲醇=4/1)予以純化後，即得化合物 46(770 毫克)。 m/z : 410.1(M+H)⁺。

熟知此藝者已知，反應圖 17 所概述之步驟可用以製備類似於化合物 46 之各式化合物。例如，可如上所討論地製備類似於化合物 44 之 1,4-二胺類：



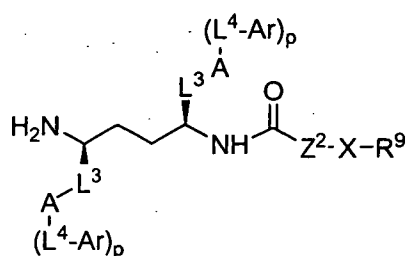
化合物44之類似物。

化合物 44 之類似物可繼而與化合物 16 之類似物起反應：



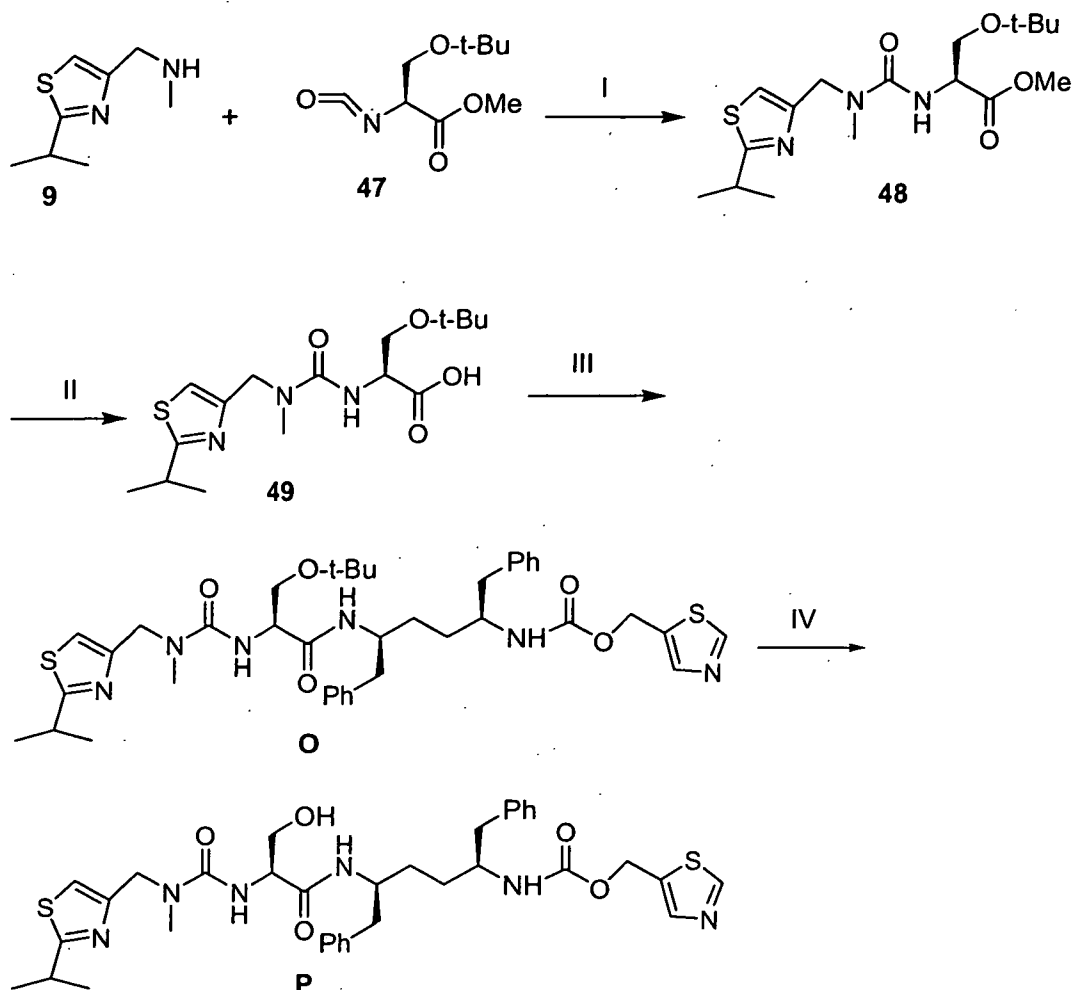
化合物16之類似物,

(其中 Z^2 、 X 及 R^9 乃如同本文中所定義)以形成化合物 46 之類似物：



亦已知，未示出之立體化學構型(亦即對映體或非對映異構體)可藉由選擇在手性中心具有適當立體化學構型之化合物 44 類似物而製得。

反應圖 18



I. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/25^\circ\text{C}$; II. a. NaOH /二噁烷/ H_2O ; b. HCl ; III. 胺 46/EDC/HOBt;
IV. a. TFA; b. NaOH

化合物 47

化合物 47 係購自 TCI。

化合物 48

將化合物 47(500 毫克，2.5 毫莫耳)加至化合物 9(500 毫克，3 毫莫耳)之二氯甲烷(3 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 14 小時。藉快速管柱層析(己烷/乙酸乙酯=1/1.5)予以純化後，即得化合物 48(242 毫克)。 m/z :

$372.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 49

將氫氧化鈉(40 毫克，1 毫莫耳)加至化合物 48(240 毫克，0.65 毫莫耳)之二噁烷(4 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 1 小時，而後以 4N 氫氯酸之二噁烷溶液(0.25 毫升，1 毫莫耳)酸化。繼而將混合物以乙酸乙酯萃取，再將有機相以硫酸鎂乾燥。濃縮後，即得化合物 49(200 毫克)。
 m/z ：356.2(M-H)⁺。

實例 O

將 HOBt(15 毫克，0.11 毫莫耳)、EDC(20 微升，0.11 毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.2 毫升)加至對應酸 49(30 毫克，0.08 毫莫耳)及化合物 46(22 毫克，0.05 毫莫耳)之四氫呋喃(1 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 12 小時，而後濃縮。藉快速管柱層析(己烷/乙酸乙酯=1/5 至 0/100)予以純化後，即得實例 O(17 毫克)。 m/z ：749.3(M+H)⁺。

實例 P

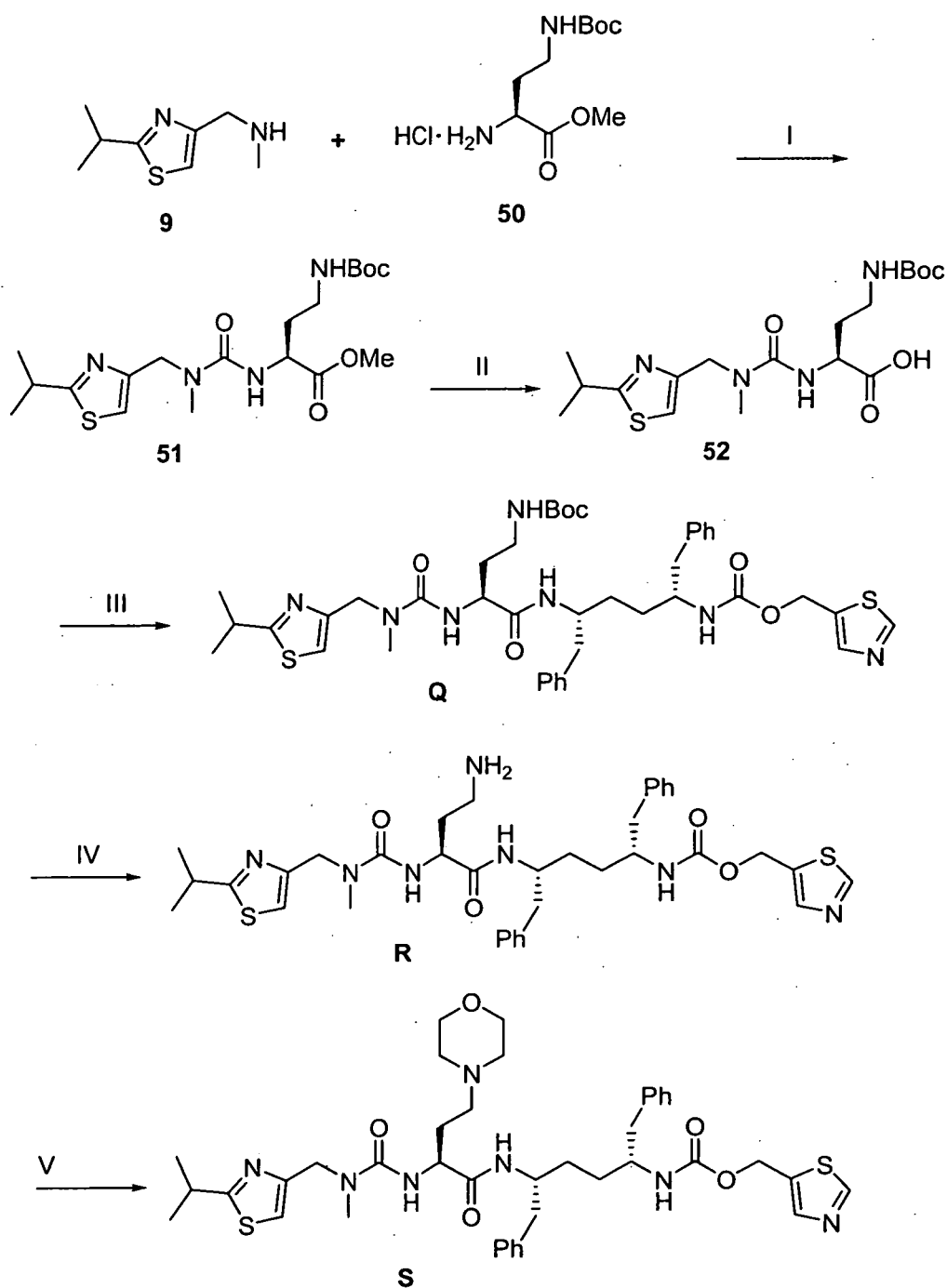
將三氟乙酸(2 毫升)加至實例 O(17 毫克)中。再將混合物攪拌 3 小時並予濃縮。而後將混合物以四氫呋喃(2 毫升)稀釋，再將 1.0N 氫氧化鈉溶液加入直至 pH11 為止。將混合物攪拌 10 分鐘並以乙酸乙酯萃取。而後將有機相以水及鹽水清洗。再藉快速管柱層析(乙酸乙酯)予以純

化，即得實例 P(12 毫克)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.76(1H, s), 7.79(1H, s), 7.25-6.9(11H, m), 6.51(1H, broad), 5.42(1H, m), 5.18(2H, m), 4.42(2H, m), 4.22(1H, m), 4.10(1H, m), 3.95(1H, m), 3.79(1H, m), 3.58(1H, m), 3.23(1H, m), 2.93(3H, s), 2.9-2.5(4H, m), 1.6-1.2(10H, m); m/z : 693.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 O、R 及 S 之製備

反應圖 19



I. CDI, DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O;
 III. Cmpd. 8, DIPEA, EDC, HOBt, THF;
 IV.a. HCl/ 二噁烷; b. Na₂CO₃; V.
 (BrCH₂CH₂)₂O, NaHCO₃, DMF

化合物 50

化合物 50 係購自 Chem Impex International，且可直

接使用而不必進一步純化。

化合物 51

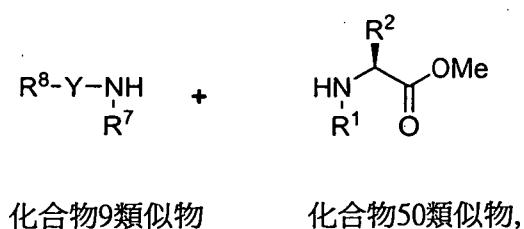
令化合物 50(7.0 克, 26.0 毫莫耳)溶於二氯甲烷(330 毫升)中, 再將 1,1-羰基二咪唑(4.22 克, 26.0 毫莫耳)加入, 其後將二異丙基乙胺(19 毫升, 104 毫莫耳)加入。將溶液於 25℃下攪拌 12 小時。令化合物 9(4.44 克, 26.0 毫莫耳)溶於 20 毫升二氯甲烷中, 再加至反應混合物中。而後將溶液於 25℃下攪拌 7 小時。再將溶劑於真空中移除, 將餘留物以乙酸乙酯稀釋及以水及鹽水清洗。繼而將有機層乾燥(硫酸鈉), 過濾及蒸發。再藉 Combiflash®(固定相: 矽膠; 洗提液: 66-100%乙酸乙酯/己烷梯度)予以純化, 即得化合物 51(7.34 克)。 m/z : 429.0(M+H)⁺。

化合物 52

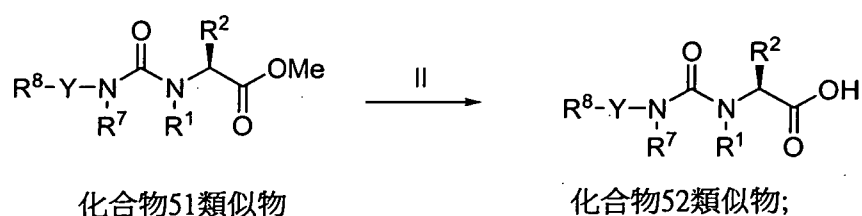
令化合物 51(7.34 克, 17.13 毫莫耳)溶於四氫呋喃(90 毫升)中, 再將 1M 氫氧化鋰水溶液(35 毫升)加入。而後將混合物於 25℃下攪拌 0.5 小時。以 1M 氫氯(51 毫升)令反應中止, 再將混合物調節至 pH 2。繼而將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層於硫酸鈉上乾燥, 過濾及蒸發, 即得化合物 52(7.00 克)。所得的化合物 52 乃直接用於下一步驟中而不必進一步純化。 m/z : 415.0(M+H)⁺。

熟知此藝者已知, 反應圖 19 所概述之步驟可用以製備類似於化合物 51 及 52 之各式化合物。例如, 類似於化

化合物 9 之胺類可與類似於化合物 50 之適當胺酯起反應：



以形成類似於化合物 51 之化合物，令其進一步反應以形成類似於化合物 52 之化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 及 Y 乃如同本文中所定義。

亦已知，未示出之立體化學構型(亦即對映體或非對映異構體)可藉由選擇在手性中心具有適當立體化學構型之化合物 50 類似物而製得。

實例 Q

令化合物 52(2.57 克，6.21 毫莫耳)溶於四氫呋喃(67 毫升)中。再將化合物 8(2.10 克，5.13 毫莫耳)加入，其後將 HOBt(1.04 克，7.70 毫莫耳)、二異丙基乙胺(3.67 毫升，20.52 毫莫耳)及 EDC(1.82 毫升，10.26 毫莫耳)加入。繼而將混合物於 25°C 下攪拌 12 小時。將溶劑於減壓

下移除。再將餘留物以乙酸乙酯稀釋並接續以飽和碳酸鈉水溶液、水及鹽水清洗。而後將有機相於硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。再藉快速管柱層析(固定相：矽膠；洗提液：5%異丙醇/二氯甲烷)予以純化，即得實例 Q(3.02 克)。 m/z ：806.2(M+H)⁺。

實例 R

令實例 Q(3.02 克，3.74 毫莫耳)懸浮於 4.0N 氫氯酸/二噁烷溶液(30 毫升)中，再於 25℃ 下攪拌 3 小時。而後將溶劑於減壓下移除，再將乙醚倒至反應混合物中。將所得懸浮液強烈攪拌 1.5 小時。令固狀物靜置並將乙醚層傾析。將沉澱物以乙醚清洗之步驟再重覆兩次。而後將產物於真空中乾燥以得白色固狀物(3.18 克，定量產率)。將飽和碳酸鈉水溶液溶液邊攪拌邊加至上述固狀物(3.18 克)中直至固體消失為止。而後將水性溶液以乙酸乙酯萃取。將有機相於硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發，即得黃色泡沫狀之實例 R(2.44 克，81%)。所得的實例 R 可直接使用於下一步驟中而不必進一步純化。 m/z ：706.1(M+H)⁺。

實例 S

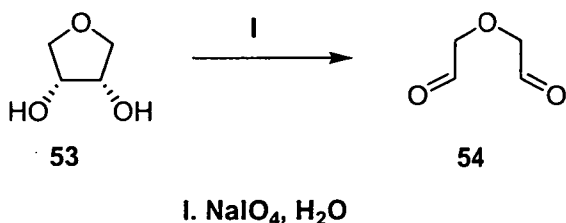
方法 I：

令實例 R(1.00 克，1.42 毫莫耳)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(20 毫升)中，再將溴乙基醚(196 微升，1.56 毫莫耳)逐滴加入，其後將碳酸氫鈉(0.239 克，2.84 毫莫耳)加入。

再將反應混合物於 25℃ 下攪拌 2 小時。而後將溶液加熱至 65℃ 並攪拌 12 小時。將溶劑於減壓下移除。再將餘留物以乙酸乙酯稀釋並接續以水及鹽水清洗。將有機相於硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。再藉逆相 HPLC(Phenomenex Synergi® Comb-HTS 柱，洗提液：5%-95%乙腈/水)予以純化，即得化合物 70(580 毫克，53%)。¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.98(s, 1H); 7.90(s, 1H); 7.75(m, 1H); 7.40-7.00(m, 11H); 6.55(br s, 1H); 5.58(m, 1H); 5.28, 5.19(d_{AB}, J=14Hz, 2H); 4.70-4.37(m, 3H); 3.99(m, 5H); 3.76(br s, 1H); 3.65-3.30(m, 3H); 2.97(m, 5H); 2.90-2.60(m, 6H); 2.28(br s, 1H); 1.91(br s, 1H); 1.60-1.30(m, 10H)。m/z: 776.2(M+H)⁺

方法 II:

反應圖 20



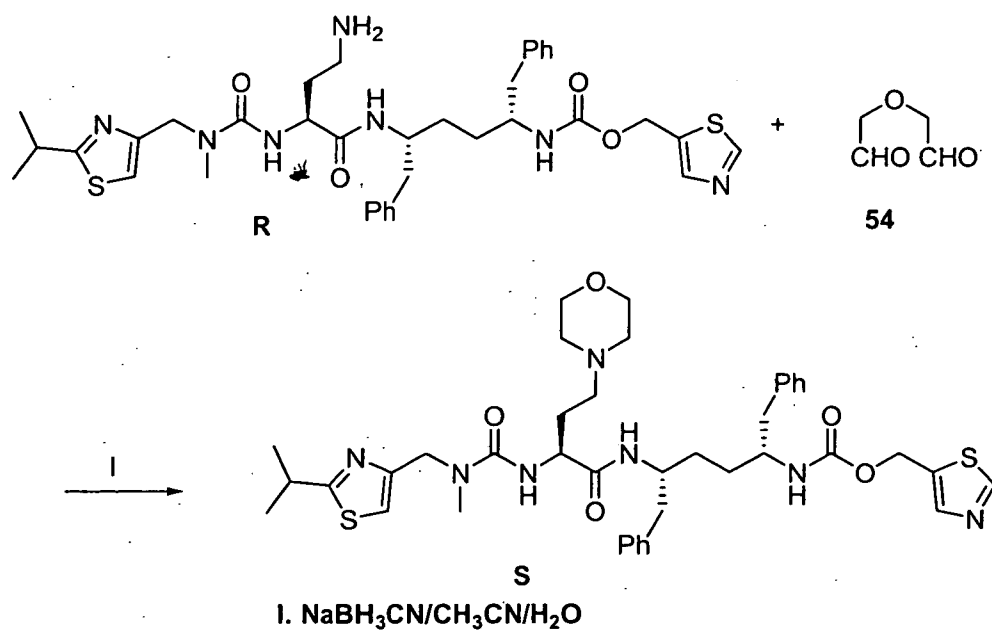
化合物 54

化合物 54 係根據 J.Med.Chem.1993, 36, 1384 之步驟 (其乃整體併入本文中以供所有目的之參考)製得。

將高碘酸鈉(1.016 克，4.75 毫莫耳)加至於 0℃ 下之化

合物 53(0.550 克, 5.28 毫莫耳)(Sigma-Aldrich)之水(8.8 毫升)溶液中。令混合物徐緩加溫至 25℃, 再攪拌 12 小時。而後將固態碳酸氫鈉加至反應混合物中直至 pH 7 為止。將氯仿(16 毫升)加入, 再令混合物攪拌 5 分鐘。而後將混合物過濾, 再將固狀物以氯仿(6 毫升)清洗。合併的水/氯仿溶液乃直接用於下一步驟中而不必進一步純化。

反應圖 21



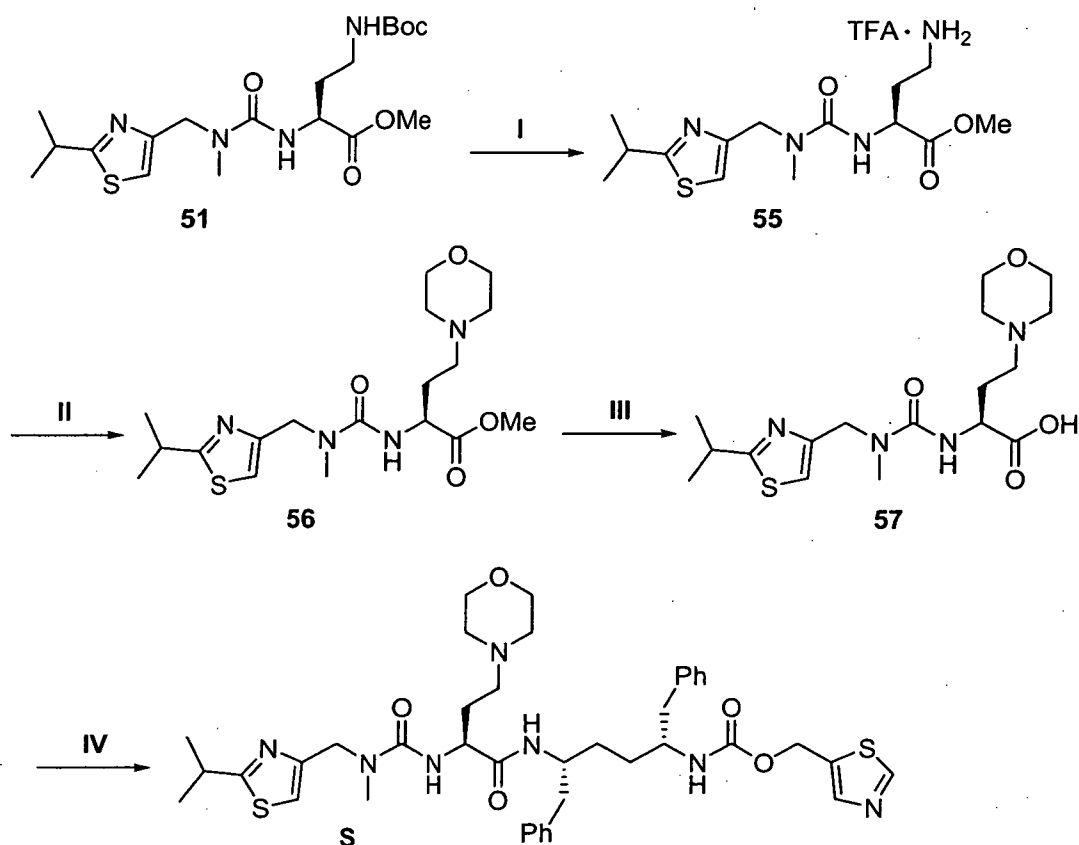
實例 S

將氰基氫硼化鈉(50 毫克)之水(5 毫升)液加至實例 R(70 毫克, 0.1 毫莫耳)之乙腈(5 毫升)溶液中。再將二醛化合物 54(0.6 毫莫耳)之氯仿/水(4 毫升/1 毫升)溶液加至上述混合物中。而後將混合物攪拌 12 小時, 並以飽和碳酸鈉水溶液鹼化。將混合物以乙酸乙酯萃取, 再將有機相

以水及鹽水清洗及於硫酸鈉上乾燥。藉逆相 HPLC(Phenomenex Synergi® Comb-HTS 柱)予以純化後，即得實例 S(57 毫克)。

方法 III：

反應圖 22



I. TFA, CH_2Cl_2 ; II. 化合物 54, NaBH_3CN , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$; III. LiOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; IV. 胺化合物 8, DIPEA, EDC, HOBt, THF

化合物 55

令化合物 51(0.28 克, 0.66 毫莫耳)溶於二氯甲烷(4 毫升)中，再將三氟乙酸(1 毫升)逐滴加入。而後令反應於 25°C 下攪拌 1 小時。繼而將溶劑於減壓下移除，即得化合物 55(0.39 克)。 m/z : 329.0($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 56

將氰基氫硼化鈉(0.45 克，7.12 毫莫耳)及水(45 毫升)加至化合物 55(0.39 克，0.89 毫莫耳)之乙腈(45 毫升)溶液中。再將化合物 54(0.55 克，5.34 毫莫耳)之氯仿/水(40 毫升)溶液加入。而後將混合物於 25℃下攪拌 12 小時。繼而以飽和碳酸鈉水溶液使反應混合物成鹼性，再接續以乙酸乙酯及二氯甲烷萃取。而後將合併的有機層接續以水及鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。藉 Combiflash®(固定相：矽膠；洗提液：0-100%甲醇/二氯甲烷梯度)予以純化，即得化合物 56(0.17 克)。 m/z ：399.1(M+H)⁺。

化合物 57

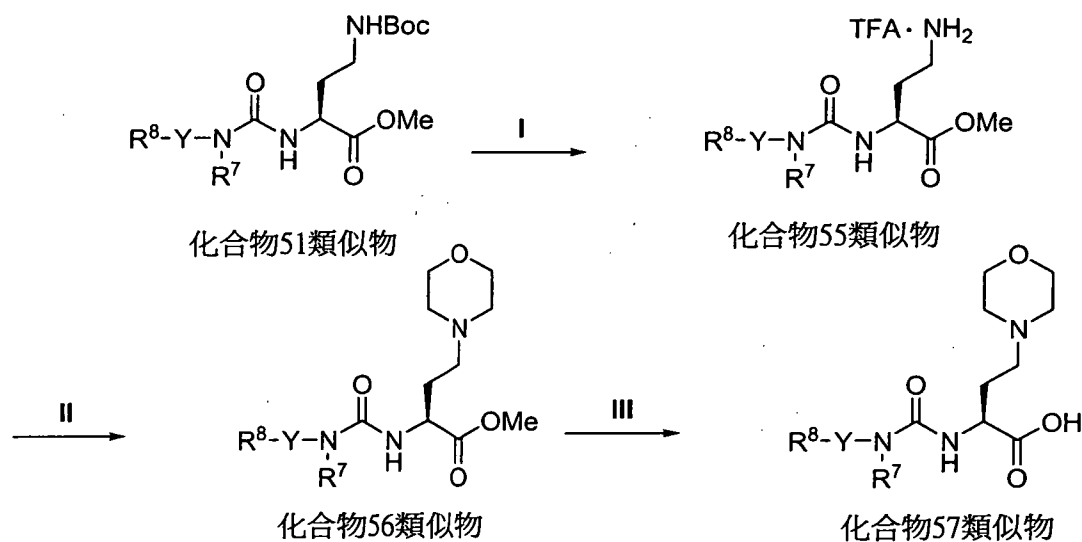
令化合物 56(377 毫克，0.95 毫莫耳)溶於四氫呋喃(4 毫升)中，再將 1M 氫氧化鋰水溶液(1.90 毫升)加入。而後將混合物於 25℃下攪拌 1 小時。繼而以 1M 氫氨酸將反應中和。將四氫呋喃於減壓下移除，再將水性溶液低壓凍乾，即得化合物 57(365 毫克)。此物料乃直接用於下一步驟中而不必進一步純化。 m/z ：385.1(M+H)⁺。

實例 S

實例 S(185 毫克，57%)係遵循與實例 Q 相同之步驟，惟使用化合物 57(160 毫克，0.42 毫莫耳)取代化合物

52 而製得。 m/z : 776.2(M+H)⁺。

熟知此藝者已知，反應圖 22 所概述之步驟可用以製備類似於化合物 55-57 之各式化合物。



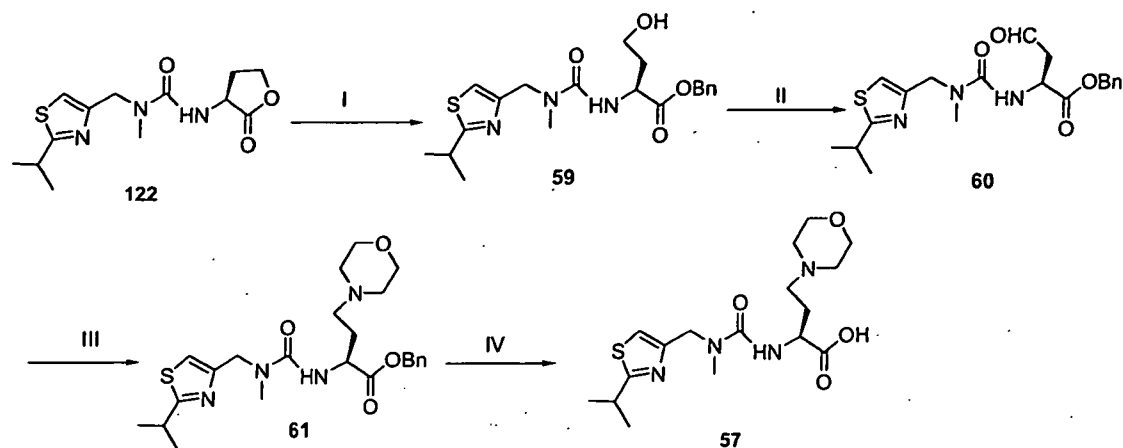
I. TFA, CH₂Cl₂; II. Ex. R, NaBH₃CN, H₂O/CH₃CN; III. LiOH, THF/H₂O

其中 R⁷、R⁸ 及 Y 乃如同本文中所定義。

亦已知，未示出之立體化學構型(亦即對映體或非對映異構體)可藉由選擇在手性中心具有適當立體化學構型之化合物 51 類似物而製得。

方法 IV

反應圖 23



I. a. NaOH/H₂O; b. BnBr; II. SO₃/吡啶; III. 嗎啉/NaBH(OAc)₃; IV. a. NaOH; b. HCl

化合物 59

將氫氧化鈉(4.7 克, 117 毫莫耳)之水(62 毫升)溶液加至於 0℃ 下之化合物 122(33 克, 112 毫莫耳)(參見反應圖 69)之乙醇(366 毫升)溶液中。再將混合物於 25℃ 下攪拌一小時, 而後將溶劑於減壓下移除。將混合物與乙醇(3×400 毫升)共蒸發, 再於 60℃ 下、於高度真空下乾燥兩小時以得白色固狀物。將苄基溴(16.2 毫升, 136 毫莫耳)加至上述固狀之之 N,N-二甲基甲醯胺(180 毫升)溶液中。再將混合物於暗處攪拌 16 小時, 並以水(300 毫升)令反應中止。將混合物以乙酸乙酯萃取(4×300 毫升)。再將合併的有機相以水(5 次)及鹽水清洗及於硫酸鈉上乾燥。濃縮後, 即得化合物 59(48 克), 其乃用於下一步驟中而不必進一步純化。

化合物 60

將化合物 59(33 克, 74 毫莫耳)之二甲亞砷(225 毫升)及三乙胺(36 毫升)混合液攪拌 30 分鐘。再將混合物冷卻至 0-10℃, 而後將三氧化硫-吡啶(45 克)加入, 再持續攪拌 60 分鐘。繼而將冰(300 克)加入, 再將混合物攪拌 30 分鐘。將乙酸乙酯(300 毫升)加入, 再將飽和碳酸鈉加入直至 pH 為 9-10 為止。而後將有機相由水相中分離出, 再將水相以乙酸乙酯(2×300 毫升)萃取。繼而將合併的有機相以飽和碳酸鈉(2 次)、水(3 次)及鹽水清洗。再將混合物於硫酸鈉上乾燥並予濃縮, 即得化合物 60(32 克), 其乃直接用於下一步驟中而不必進一步純化。

化合物 61

將嗎啉(12.9 毫升, 148 毫莫耳)加至化合物 60(32 克)之乙腈(325 毫升)溶液中, 同時以水浴環繞反應容器, 其後將乙酸(8.9 毫升, 148 毫莫耳)及三乙醯氧基氫硼化鈉(47 克, 222 毫莫耳)加入。再將混合物攪拌 12 小時。繼而將乙腈於減壓下移除, 再將混合物以乙酸乙酯(300 毫升)稀釋。而後將飽和碳酸鈉加入直至 pH 為 9-10 為止。將有機相由水相中分離出, 再將水相以乙酸乙酯(2×300 毫升)萃取。繼而將合併的有機相以飽和碳酸鈉(2 次)、水(3 次)及鹽水(1 次)清洗。將混合物於硫酸鈉上乾燥。將所得餘留物濃縮, 再藉矽膠管柱層析(乙酸乙酯至二氯甲烷/異丙醇=10/1)予以純化, 即得化合物 61(30 克)。

化合物 57

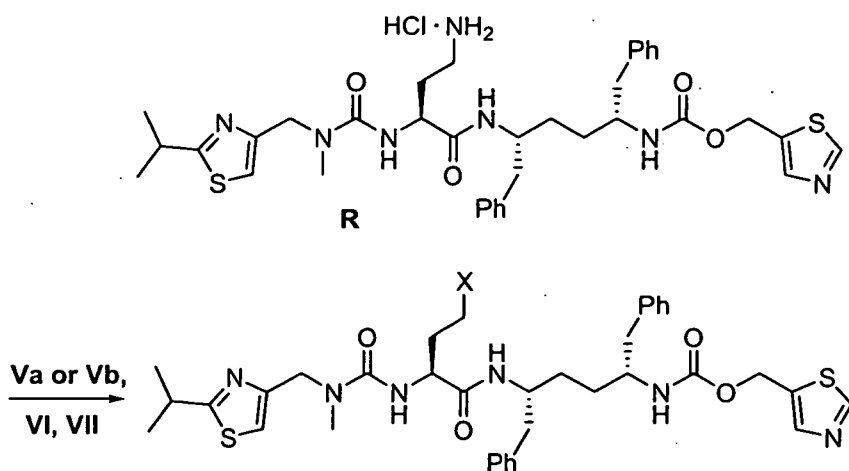
將氫氧化鈉(2.5 克，62 毫莫耳)之水(30 毫升)溶液加至於 0℃下之化合物 61(26.5 克，56 毫莫耳)之乙醇(160 毫升)溶液中。再將混合物於 25℃下攪拌一小時，而後將溶劑於減壓下移除。將混合物以水(200 毫升)稀釋及以二氯甲烷(6×100 毫升)清洗。將水相以 12N 氫氯酸(5.2 毫升)酸化，再於減壓下乾燥，即得化合物 57(22 克)。

實例 S

使用上述方法 III 中所述之步驟將化合物 57 轉換成實例 S。

化合物 T 及 U 之製備

反應圖 24



Va. CH_3COCl , DIPEA, CH_2Cl_2 ; Vb. CH_3COOH , DIPEA, EDC, HOBT, THF; VI. MsCl , DIPEA, CH_2Cl_2 ;

化合物:
Ex. T: $\text{X}=\text{NHAc}$
Ex. U: $\text{X}=\text{NHMs}$

實例 T

方法 I

令實例 R 之氫氨酸鹽(100 毫克，0.13 毫莫耳)懸浮於二氯甲烷(2 毫升)中，再藉加入二異丙基乙胺(69 微升)予以溶解。而後將乙醯氯(11 微升)逐滴加入，再令混合物於 25℃ 下攪拌 4 小時。繼而將溶劑於真空中除。再將餘留物藉快速管柱層析(固定相：矽膠；洗提液：8% 異丙醇/二氯甲烷)予以純化，即得實例 T(39 毫克，40%)。 m/z : 748.2(M+H)⁺。 ¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.85(s, 1H); 7.87(s, 1H); 7.73(s, 1H); 7.40-7.00(m, 13H); 6.45(br s, 1H); 5.70(m, 1H); 5.32, 5.22(d_{AB}, J=13Hz, 2H); 4.51(s, 2H); 4.20-3.90(m, 4H); 3.78(m, 1H); 3.38(m, 2H); 3.20-2.50(m, 8H); 1.95(s, 4H); 1.82(m, 2H); 1.41(m, 6H)。

方法 II

邊攪拌邊將飽和碳酸鈉水溶液加至實例 R 之氫氨酸鹽(3.18 克，3.46 毫莫耳)中直至固體消失為止。將水溶液以乙酸乙酯萃取。而後將有機相於硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發，即得黃色泡沫狀之實例 R(2.44 克，81%)。此物料乃直接用於下一步驟中而不必進一步純化。 m/z : 706.1(M+H)⁺。

令實例 R(300 毫克，0.43 毫莫耳)溶於四氫呋喃(5.5 毫升)中。再將乙酸(37 微升，0.64 毫莫耳)加入，其後將

HOBt(85 毫克, 0.64 毫莫耳)、二異丙基乙胺(304 微升, 1.70 毫莫耳)及 EDC(151 微升, 0.85 毫莫耳)加入。令反應混合物於 25℃ 下攪拌 12 小時。而後將溶劑於減壓下移除。將餘留物以乙酸乙酯稀釋並接續以飽和碳酸鈉水溶液、水及鹽水清洗。將有機相於硫酸鈉上乾燥, 過濾及蒸發。再藉 Combiflash®(固定相: 矽膠; 洗提液: 10% 甲醇/二氯甲烷)予以純化, 即得實例 T(249 毫克, 77%)。 m/z : 748.2(M+H)⁺。

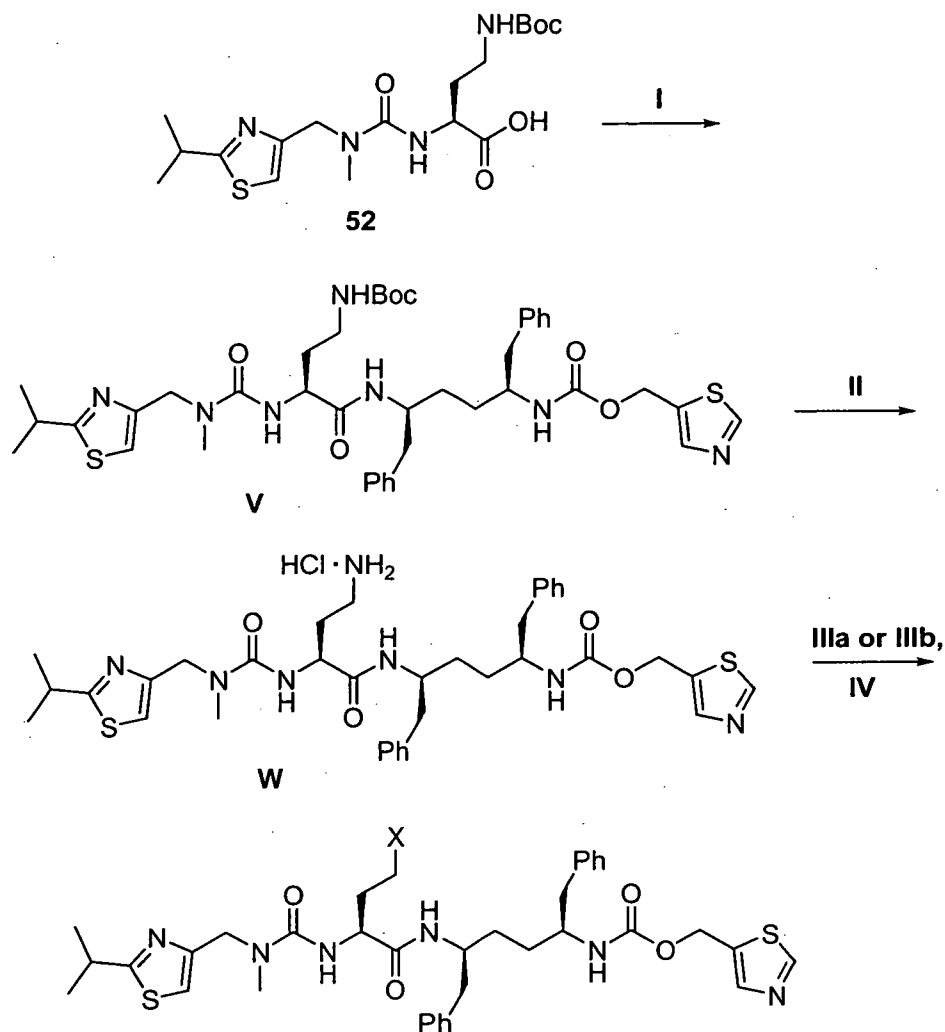
實例 U

令實例 R(100 毫克, 0.13 毫莫耳)懸浮於二氯甲烷(2 毫升)中, 再藉加入二異丙基乙胺(69 微升)予以溶解。而後將甲磺醯氯(12 微升)逐滴加入, 再令混合物於 25℃ 下攪拌 4 小時。繼而將溶劑於真空中除。再將餘留物藉快速管柱層析(固定相: 矽膠; 洗提液: 8% 異丙醇/二氯甲烷)予以純化, 即得實例 U(55 毫克, 54%)。 m/z : 784.2(M+H)⁺。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.90(s, 1H); 7.88(s, 1H); 7.40-7.00(m, 12H); 6.54(br s, 1H); 6.19(br s, 1H); 5.25(s, 2H); 4.53(s, 2H); 4.38(m, 1H); 4.12(m, 1H); 3.79(m, 1H); 3.79(m, 1H); 3.48(m, 1H); 2.99(s, 3H); 2.90(m, 3H); 2.73(m, 6H); 2.00(m, 1H); 1.79(m, 1H); 1.60-1.18(m, 10H)。

實例 V、W、X 及 Y 之製備

反應圖 25



I. Cmpd. 46, DIPEA, EDC, HOBt, THF;
 II. HCl/ 二噁烷; IIIa. CH₃COCl, DIPEA, CH₂Cl₂; IIIb. CH₃COOH, DIPEA, EDC, HOBt, THF; IV. MsCl, DIPEA, CH₂Cl₂

化合物:
 Ex. X: X=NHAc
 Ex. Y: X=NHMs

實例 V

實例 V(692 毫克)係遵循供製備實例 Q 所用之步驟，惟使用化合物 46 取代化合物 8 而製得。 m/z : 806.2(M+H)⁺。

實例 W

實例 W(770 毫克，定量產率)係遵循與實例 R 相同之步驟，惟使用實例 V 取代實例 Q 而製得。 m/z ：706.2 (M+H)⁺。¹H-NMR(CD₃OD) δ 9.86(s, 1H)；8.23(s, 1H)；7.66(s, 1H)；7.40-7.00(m, 10H)；5.29, 5.17(d_{AB}, J=13Hz, 2H)；4.80-4.60(m, 2H)；4.18(s, 2H)；4.26(m, 2H)；3.67(br s, 1H)；3.55(m, 2H)；3.03(m, 3H)；2.90-2.60(m, 8H)；2.53(s, 2H)；2.00-1.80(m, 2H)；1.85-1.30(m, 10H)。

化合物 59

方法 I

實例 X(107 毫克，55%)係遵循實例 T 之方法 I 步驟，惟使用實例 W 取代實例 R 而製得。 m/z ：748.2(M+H)⁺。¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.80(s, 1H)；7.85(s, 1H)；7.40(m, 1H)；7.38-7.00(m, 10H)；6.94(s, 1H)；6.30(m, 2H)；5.75(m, 1H)；5.30, 5.23(d_{AB}, J=13Hz, 2H)；4.54, 4.46(d_{AB}, J=8Hz, 2H)；4.20-3.90(m, 2H)；3.74(br s, 1H)；3.46(br s, 1H)；3.28(m, 1H)；2.98(s, 3H)；2.83(m, 3H)；2.72(m, 1H)；2.62(m, 1H)；2.05-1.20(m, 15H)。

方法 II

實例 X(205 毫克，65%)係遵循實例 T 之方法 II 步

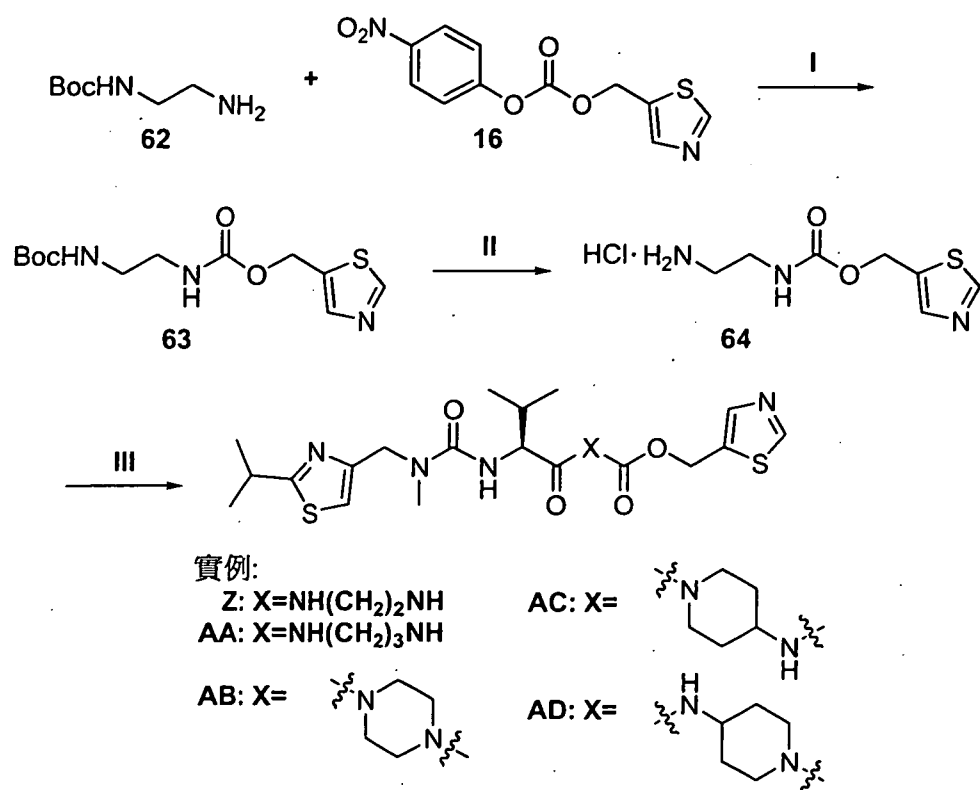
驟，惟使用實例 W 取代實例 R 而製得。 m/z ：
748.2(M+H)⁺。

實例 Y

實例 Y(106 毫克，50%)係遵循與實例 U 相同之步驟，惟使用實例 W 取代實例 R 而製得。 m/z ：
784.2(M+H)⁺。¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.81(s, 1H)；7.85(s, 1H)；7.40-7.05(m, 10H)；6.98(s, 1H)；6.22(br s, 1H)；5.78(s, 1H)；5.25(m, 4H)；4.29(m, 2H)；4.33(br s, 1H)；4.12(br s, 1H)；3.77(br s, 1H)；3.10(br s, 1H)；2.98(s, 3H)；2.90(s, 3H)；2.73(m, 6H)；2.00-1.20(m, 12H)。

實例 Z-AD 之製備

反應圖 26



I. DIPEA, CH₃CN; II. HCl/ 二噁烷, EtOAc; III. acid 29, DIPEA, EDC, HOBt, THF

化合物 62

2-胺乙基胺基甲酸第三丁酯(62)乃購自 Aldrich，且係直接使用而不必進一步純化。

化合物 63

將化合物 16(1.82 毫莫耳)加至化合物 62(2.0 毫莫耳)之乙腈(15 毫升)溶液中，其後將 N,N-二異丙基乙胺(0.61 毫升)加入。將混合物於 25℃下攪拌 12 小時。而後將溶劑於減壓下移除，將餘留物以乙酸乙酯稀釋，並接續以飽和碳酸鈉水溶液、水及鹽水清洗。再將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發。藉 Combiflash®(固定相：矽膠；洗提

液：25-100%乙酸乙酯/己烷梯度)予以純化後，即得化合物 63。 m/z ：301.9(M+H)⁺。

化合物 64

將 4N 氫氯酸/二噁烷溶液(1.1 毫升)加至化合物 63(1.05 毫莫耳)之乙酸乙酯(3 毫升)溶液中。再令混合物於 25°C 下攪拌 12 小時。而後將溶劑於減壓下移除，即得白色粉狀之化合物 64。此物料乃直接用於下一步驟中而不必進一步純化。 m/z ：216.0(M+H)⁺。

實例 Z

令化合物 64(70 毫克，0.29 毫莫耳)溶於四氫呋喃(2.2 毫升)中。再將化合物 29(91 毫克，0.29 毫莫耳)以 1.0M 之四氫呋喃溶液形式加至反應燒瓶中，其後將 HOBt(59 毫克，0.44 毫莫耳)、*N,N*-二異丙基乙胺(207 微升，1.16 毫莫耳)及 EDC(103 微升，0.58 毫莫耳)加入。令反應於 25°C 下攪拌 12 小時及於減壓下濃縮。將餘留物以乙酸乙酯稀釋，並接續以飽和碳酸鈉水溶液、水及鹽水清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發。再藉 Combiflash®(固定相：矽膠；洗提液：0-10%甲醇/二氯甲烷梯度)予以純化，即得實例 Z(54 毫克，38%)。 m/z ：497.1(M+H)⁺。

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.78(s, 1H)；7.83(s, 1H)；6.99(s, 1H)；6.80(br s, 1H)；6.22(brs, 1H)；5.87(br s, 1H)；5.25(s, 2H)；4.43(s, 2H)；3.97(m, 1H)；3.34(m, 4H)；

2.95(s, 3H); 2.22(m, 2H); 1.38(d, $J=7\text{Hz}$, 6H); 0.97(d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。

實例 AA

實例 AA 係遵循供實例 Z 用之步驟 I-III(反應圖 20)，惟使用 3-胺丙基胺基甲酸第三丁酯取代 2-胺乙基胺基甲酸第三丁酯(化合物 62)而製得。經過 Combiflash®純化後，即得 38 毫克(34%)實例 AA。 m/z : 511.1($M+H$)⁺。

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.78(s, 1H); 7.84(s, 1H); 6.96(s, 2H); 6.17(br s, 1H); 5.80(m, 1H); 5.26(m, 2H); 4.44(s, 2H); 4.09(m, 1H); 3.40-3.10(m, 5H); 2.97(s, 3H); 2.20(m, 1H); 1.609(m, 2H); 1.36(d, $J=7\text{Hz}$, 6H); 0.96(d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。

實例 AB

實例 AB 係遵循供實例 Z 用之步驟 I-III(反應圖 20)，惟使用 1-哌嗪甲酸第三丁酯取代 2-胺乙基胺基甲酸第三丁酯(化合物 62)而製得。經過 Combiflash®純化後，即得 64 毫克(45%)實例 AB。 m/z : 523.1($M+H$)⁺。

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.82(s, 1H); 7.89(s, 1H); 6.96(s, 1H); 5.93(br s, 1H); 5.35(s, 2H); 4.62(m, 1H); 4.50(m, 2H); 3.80-3.40(m, 8H); 3.34(m, 1H); 3.00(s, 3H); 1.97(m, 1H); 1.40(d, $J=7\text{Hz}$, 6H); 0.96, 0.93(d, $J=7\text{Hz}$, 6H)。

實例 AC

實例 AC 係遵循供實例 Z 用之步驟 I-III(反應圖 20)，惟使用 4-胺基-1-哌啶甲酸第三丁酯取代 2-胺乙基胺基甲酸第三丁酯(化合物 62)而製得。經過 Combiflash®純化後，即得 60 毫克(44%)實例 AC。 m/z : 537.1(M+H)⁺。

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.82(s, 1H); 7.87(s, 1H); 6.97(s, 1H); 5.82(br s, 1H); 5.30(m, 3H); 4.80-4.40(m, 5H); 4.03(m, 1H); 3.72(br s, 1H); 3.34(m, 1H); 3.18(m, 1H); 3.01(s, 3H); 2.79(m, 1H); 2.20-1.90(m, 4H); 1.40(d, J=7Hz, 6H); 0.97, 0.90(d, J=7Hz, 6H)。

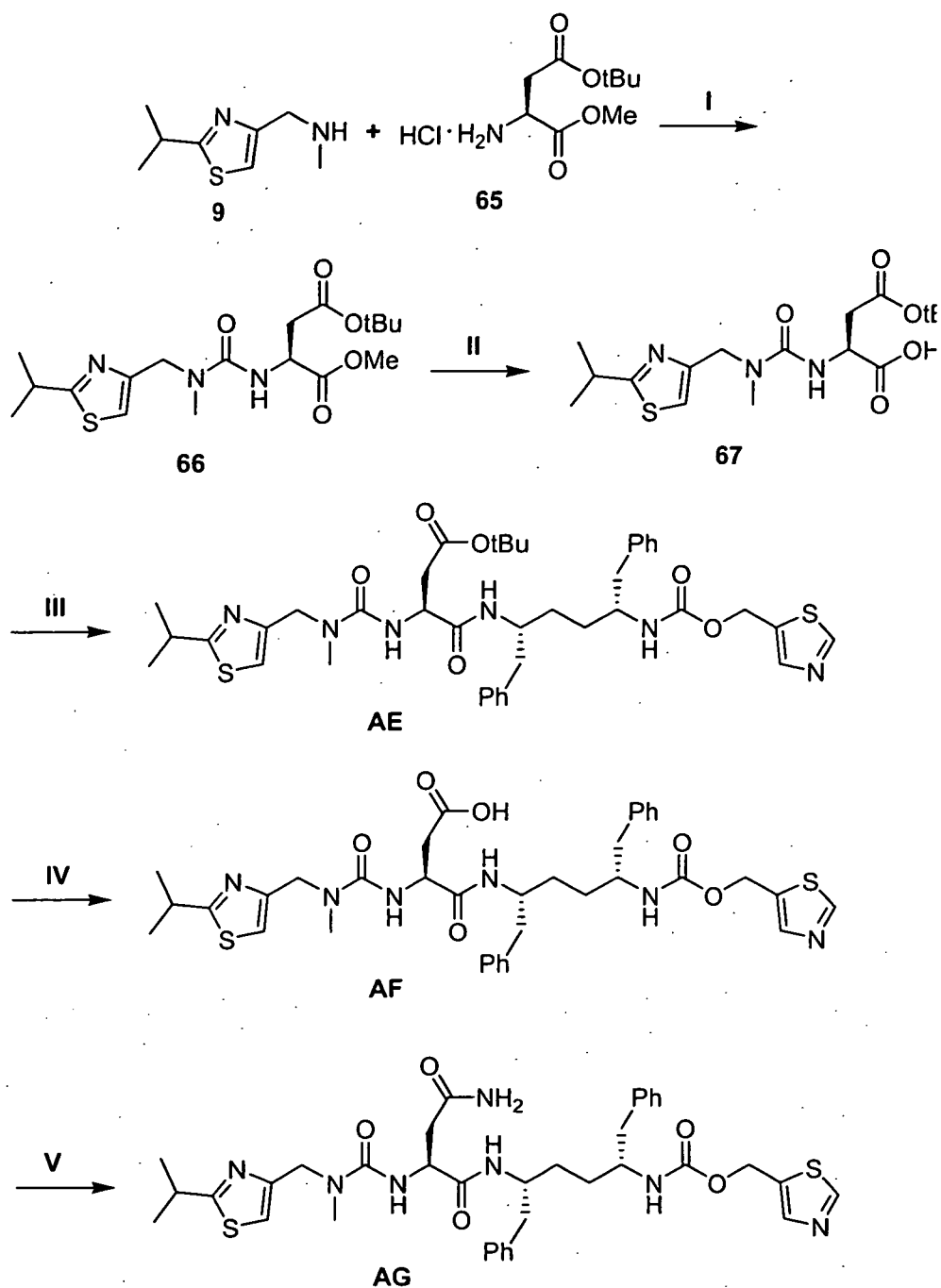
實例 AD

實例 AD 係遵循供實例 Z 用之步驟 I-III(反應圖 20)，惟使用 4-哌啶基胺基甲酸第三丁酯取代 2-胺乙基胺基甲酸第三丁酯(化合物 62)而製得。經過 Combiflash®純化後，即得 49 毫克(36%)實例 AD。 m/z : 537.1(M+H)⁺。

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.82(s, 1H); 7.87(s, 1H); 7.01(s, 1H); 6.33(br s, 1H); 6.11(br s, 1H); 5.32(s, 2H); 4.47(s, 2H); 4.20-3.80(m, 4H); 3.35(m, 1H); 3.10-2.80(m, 6H); 2.21(m, 2H); 1.90(m, 2H); 1.40(d, J=7Hz, 6H); 0.97(d, J=7Hz, 6H)。

實例 AF-AG 之製備

反應圖 27



I. CDI, DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. NaOH, THF/ H_2O ; III. Cmpd. 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF; IV. 純 TFA; V. $(\text{Boc})_2\text{O}$, NH_4HCO_3 , 吡啶, 二噁烷, DMF

化合物 65

化合物 65 係購自 Chem Impex International, 且可直接使用而不必進一步純化。

化合物 66

令化合物 65(956 毫克，4.0 毫莫耳)溶於二氯甲烷(45 毫升)中，再將 1,1-羰基二咪唑(648 毫克，4.0 毫莫耳)加入，其後將二異丙基乙胺(2.8 毫升，16 毫莫耳)加入。將溶液於 25℃ 下攪拌 12 小時。令化合物 9(679 毫克，4.0 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 毫升)中，再加至反應中。令混合物攪拌 5 小時。而後將溶劑於減壓下移除。將餘留物以乙酸乙酯稀釋並通過賽力特矽藻土中過濾。繼而將乙酸乙酯於真空中移除。再藉快速管柱層析(固定相：矽膠；洗提液：乙酸乙酯)予以純化，即得化合物 66(841 毫克)。
 m/z ：400.0(M+H)⁺。

化合物 67

令化合物 66(841 毫克，2.11 毫莫耳)溶於四氫呋喃(9 毫升)中，再將 2N 氫氧化鈉水溶液加入。而後將溶液於 25℃ 下攪拌 2 小時。以 1N 氫氯酸將反應調整至 pH 2。將混合物以乙酸乙酯萃取，於硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。化合物 67(772 毫克)乃直接用於下一步驟中而不必進一步純化。 m/z ：386.0(M+H)⁺。

實例 AE

令化合物 67(569 毫克，1.48 毫莫耳)溶於四氫呋喃(17 毫升)中。再將化合物 8(970 毫克，2.37 毫莫耳)加入，其

後將 HOBt(300 毫克, 2.22 毫莫耳)、二異丙基乙胺(1.06 毫升, 5.92 毫莫耳)及 EDC(0.52 毫升, 2.96 毫莫耳)加入。而後將混合物於 25℃下攪拌 36 小時。再將溶劑於減壓下移除。將所得餘留物以乙酸乙酯稀釋並接續以飽和碳酸鈉水溶液、水及鹽水清洗。將有機相於硫酸鈉上乾燥, 過濾及蒸發。再藉快速管柱層析(固定相: 矽膠; 洗提液: 8%異丙醇/二氯甲烷)予以純化, 即得實例 AE(3.02 克)。 m/z : 777.2(M+H)⁺。

實例 AF

令實例 AE(100 毫克, 0.13 毫莫耳)溶於純三氟乙酸(3 毫升)中。再將混合物於 25℃下攪拌 2 小時。而後將溶劑於減壓下移除。藉逆相 HPLC(Phenomenex Synergi® Comb-HTS 柱, 洗提液: 5%-95%乙腈/水梯度)予以純化後, 即得實例 AF(20 毫克, 21%)。 m/z : 721.2(M+H)⁺。

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.92(s, 1H); 7.91(s, 1H); 7.40-7.00(m, 11H); 6.41(br s, 1H); 6.12(br s, 1H); 5.40-5.00(m, 3H); 4.70-4.50(m, 3H); 4.05(br s, 1H); 3.81(br s, 1H); 3.51(br s, 1H); 2.97(s, 3H); 2.90-2.60(m, 6H); 1.41(d, J=7Hz, 10H)。

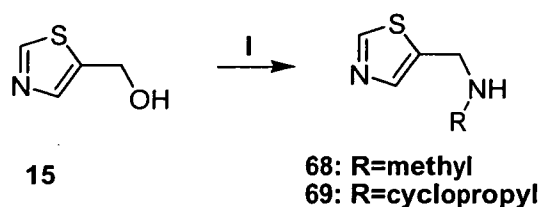
實例 AG

令實例 AF(70 毫克, 0.10 毫莫耳)溶於二噁烷(0.5 毫升)中。再將 N,N-二甲基甲醯胺(83 微升)、吡啶(25 微

升，0.29 毫莫耳)、二碳酸二第三丁酯(27 毫克，0.13 毫莫耳)及碳酸氫銨(15 毫克，0.19 毫莫耳)加入。而後將混合物於 25℃下攪拌 48 小時，繼而以乙酸乙酯稀釋並接續以水及鹽水清洗。將有機相於硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。藉逆相 HPLC(Phenomenex Synergi® Comb-HTS 柱，洗提液：5%-95%乙腈/水梯度)予以純化後，即得實例 AG(35 毫克，50%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.80(s, 1H)；7.40-7.00(m, 10H)；7.08(s, 1H)；6.83(m, 1H)；6.65(m, 1H)；5.40-5.10(m, 4H)；4.60-4.40(m, 3H)；4.06(m, 1H)；3.79(m, 1H)；3.36(m, 1H)；2.97(s, 3H)；2.90-2.60(m, 6H)；2.45(m, 1H)；1.70-1.20(m, 10H)。

化合物 68 及 69 之製備

反應圖 28



I. a. MsCl, TEA, CH₃CN; b. MeNH₂/H₂O; c. cyclopropyl amine

化合物 15

化合物 15 係購自 Molekula，且可直接使用而不必進一步純化。

化合物 68

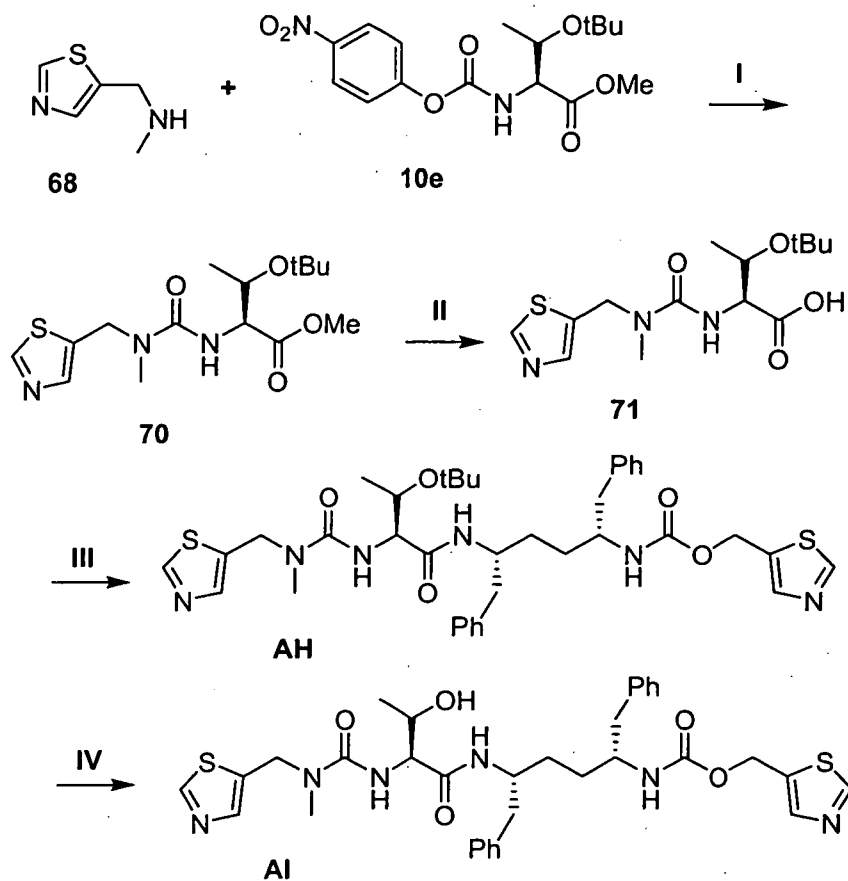
令化合物 15(6.81 克, 59.1 毫莫耳)溶於乙腈(340 毫升)中, 再將甲磺醯氯(7.03 毫升, 65.1 毫莫耳)加入, 其後將三乙胺(9.03 毫升, 65.1 毫莫耳)加入。將混合物攪拌 20 分鐘後, 將 40 重量%甲胺/水(516 毫升)加至反應混合物中。而後將溶液於 25℃下攪拌 12 小時。再將溶劑於減壓下移除, 令餘留物分配於飽和碳酸鈉水溶液與二氯甲烷間。將有機相分離出, 於硫酸鈉上乾燥, 過濾及蒸發。再藉快速管柱層析(固定相: 矽膠; 洗提液: 0-10%甲醇/二氯甲烷梯度)予以純化, 即得化合物 68(5.07 克)。 m/z : 128.9(M+H)⁺。

化合物 69

令化合物 15(10.0 克, 80 毫莫耳)溶於乙腈(500 毫升)中, 再將甲磺醯氯(7.0 毫升, 80 毫莫耳)加入, 其後將三乙胺(12.3 毫升, 88 毫莫耳)加入。將混合物攪拌 2 小時後, 將環丙胺(140 毫升, 2000 毫莫耳)之乙腈(500 毫升)液加至反應混合物中。而後將溶液於 25℃下攪拌 36 小時。再將溶劑於減壓下移除, 令漿液於飽和碳酸鈉水溶液與 3:1 二氯甲烷-異丙醇間分配。將有機相分離出, 於硫酸鈉上乾燥, 過濾及蒸發。化合物 69(12.81 克)可直接用於下一步驟中而不必進一步純化。 m/z : 155.0(M+H)⁺。

實例 AH 及 AI 之製備

反應圖 29



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. 化合物8, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
 IV. a. 純 TFA; b. NaOH, THF, H_2O

化合物 70

令化合物 68(1.00 克, 7.80 毫莫耳)溶於四氫呋喃(25 毫升)中, 再將化合物 10e(2.51 克, 7.09 毫莫耳)加入, 其後將 *N,N*-二甲胺基吡啶(200 毫克, 1.63 毫莫耳)及三乙胺(4.34 毫升, 31.2 毫莫耳)加入。再令混合物於 60°C 下攪拌 6 小時。再將溶劑於減壓下移除。將餘留物以乙酸乙酯稀釋並接續以飽和碳酸鈉水溶液、水及鹽水清洗。將有機層於硫酸鈉上乾燥, 過濾及蒸發。再將餘留物藉 Combiflash®(固定相: 矽膠; 洗提液: 20-100% 乙酸乙酯/

己烷梯度)予以純化，即得化合物 70(2.14 克)。 m/z : 343.9(M+H)⁺。

化合物 71

令化合物 70(2.14 克，6.23 毫莫耳)溶於四氫呋喃(25 毫升)中，再將 1M 氫氧化鋰水溶液(12.5 毫升)加入。而後將混合物於 25℃下攪拌 2 小時。以 1M 氫氯酸(15 毫升)令反應中止，再將混合物調整至 pH 2。將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發，即得化合物 71(1.96 克)。此物料乃直接用於下一步驟中而不必進一步純化。 m/z : 330.0(M+H)⁺。

實例 AH

令化合物 71(43 毫克，0.13 毫莫耳)溶於四氫呋喃(1.5 毫升)中。再將化合物 8(50 毫克，0.12 毫莫耳)加入，其後將 HOBt(24 毫克，0.18 毫莫耳)、二異丙基乙胺(86 微升，0.48 毫莫耳)及 EDC(42 微升，0.24 毫莫耳)加入。而後將混合物於 25℃下攪拌 12 小時。再將溶劑於減壓下移除，將所得餘留物以乙酸乙酯稀釋並接續以飽和碳酸鈉水溶液、水及鹽水清洗。將有機相於硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。再藉快速管柱層析(固定相：矽膠；洗提液：1-10% 甲醇/二氯甲烷梯度)予以純化，即得實例 AH(66 毫克)。 m/z : 721.2(M+H)⁺。

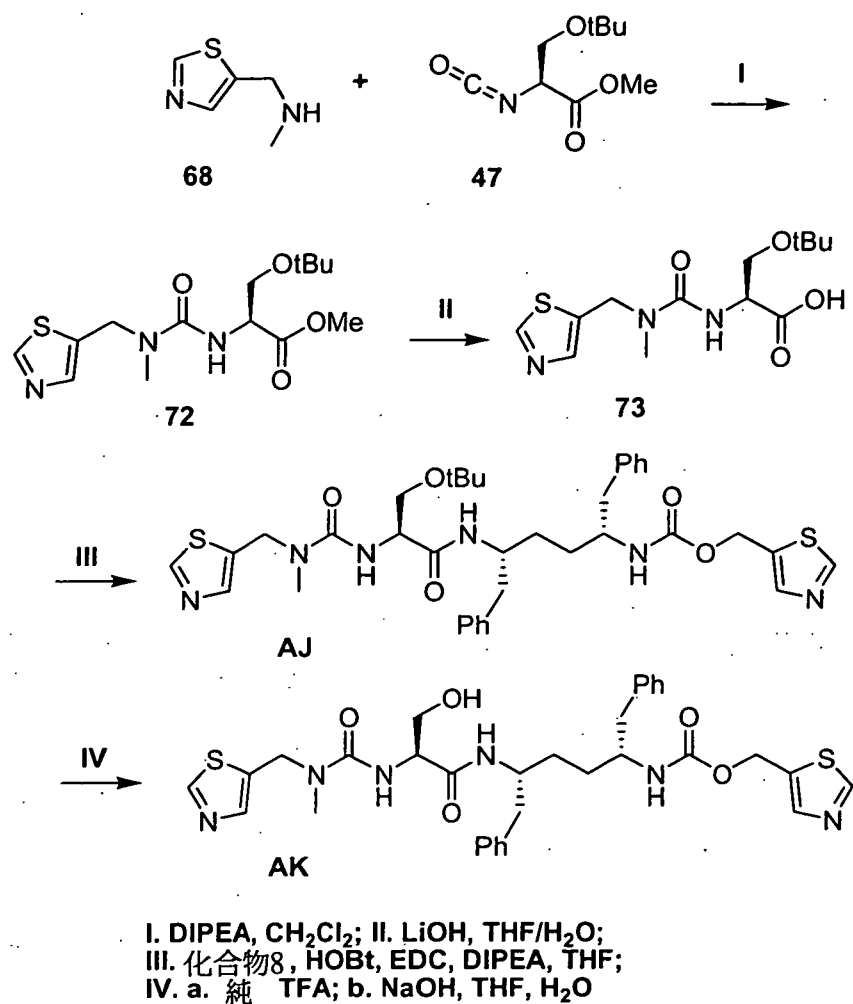
實例 AI

令實例 AH(66 毫克，0.09 毫莫耳)溶於三氟乙酸中，再令其於 25℃下攪拌 3 小時。而後將溶劑於減壓下移除，再將餘留物以四氫呋喃(3 毫升)稀釋，再將 2N 氫氧化鈉水溶液加入直至 pH 12 為止。令混合物攪拌 20 分鐘並以乙酸乙酯萃取。將有機層接續以水及鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。再藉快速管柱層析(固定相：矽膠；洗提液：0-20%異丙醇/二氯甲烷梯度)予以純化，即得實例 AI(71 毫克，97%)。 m/z 665.2(M+H)⁺。

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.84(s, 1H); 8.80(s, 1H); 7.85(s, 1H); 7.79(s, 1H); 7.40-7.00(m, 10H); 6.69(m, 1H); 5.34(m, 1H); 5.24(s, 2H); 4.86(m, 2H); 4.73, 4.59(d_{AB}, J=16Hz, 2H); 4.30(s, 1H); 4.15(m, 2H); 3.86(br s, 1H); 2.88(s, 3H); 2.85-2.60(m, 4H); 2.01(s, 1H); 1.58(s, 2H); 1.44(s, 2H); 1.09(d, J=6Hz, 3H)。

實例 AJ 及 AK 之製備

反應圖 30



化合物 47

化合物 47 係購自 TCI America，且可直接使用而不必進一步純化。

化合物 72

化合物 72 係遵循供化合物 48(方法 II)所用之步驟，惟使用化合物 68 取代化合物 9 而製得。

化合物 73

化合物 73 係遵循供化合物 49 所用之步驟，惟使用化合物 72 取代化合物 48 而製得。

實例 AJ

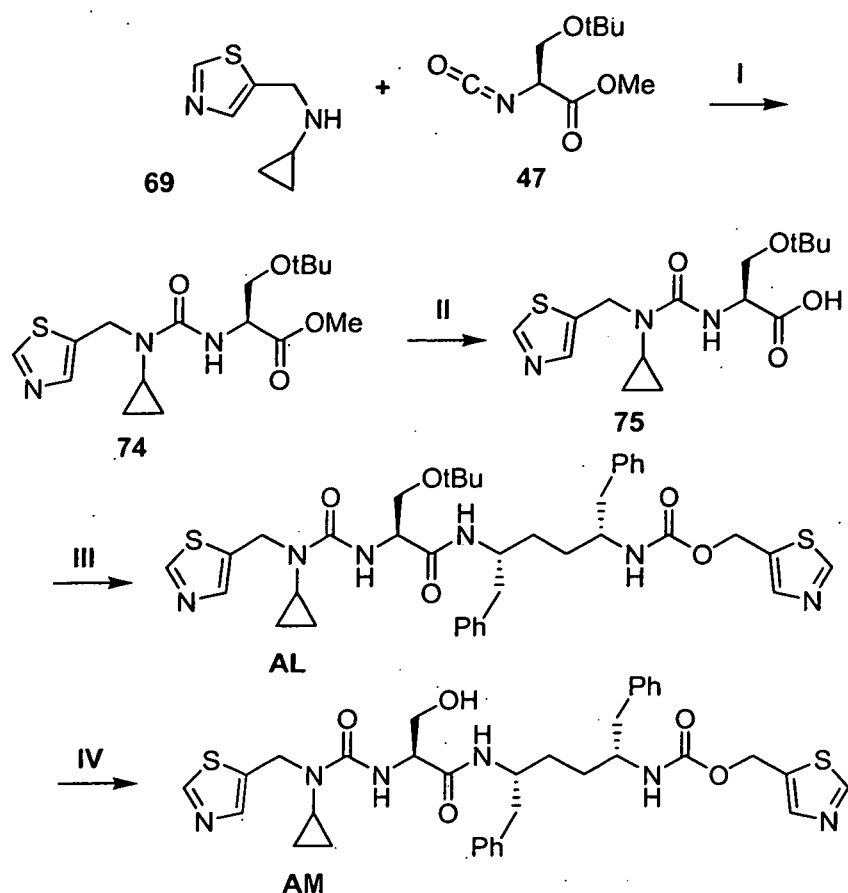
實例 AJ(70 毫克)係遵循製備實例 AH 所用之步驟，惟使用化合物 73(41 毫克，0.13 毫莫耳)取代化合物 71 而製得。 m/z : 707.2(M+H)⁺。

實例 AK

實例 AK(43 毫克，67%)係遵循製備實例 AI 所用之步驟，惟使用實例 AJ(70 克，0.10 毫莫耳)取代實例 AH 而製得。 m/z : 651.2(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.83(s, 2H); 7.84(s, 1H); 7.79(s, 1H); 7.40-7.00(m, 10H); 6.65(br s, 1H); 5.47(br s, 1H); 5.24(s, 2H); 4.90(m, 1H); 4.82-4.50(m, 2H); 4.30-4.00(m, 3H); 3.84(br s, 1H); 3.49(m, 1H); 2.87(s, 3H); 2.75(br s, 5H); 1.60-1.20(m, 4H)。

實例 AL 及 AM 之製備

反應圖 31



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$;
 III. 化合物8, HOBt , EDC , DIPEA , THF ;
 IV. a. 純 TFA ; b. NaOH , THF , H_2O

化合物 74

令化合物 69(1.56 克, 10.1 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升)中。再將化合物 47(1.7 克, 8.5 毫莫耳)之二氯甲烷(20 毫升)液加入, 其後將二異丙基乙胺(3.02 毫升, 16.9 毫莫耳)加入。將反應於 25°C 下攪拌 12 小時。將溶劑於減壓下移除。將餘留物以乙酸乙酯稀釋並接續以水及鹽水清洗, 於硫酸鈉上乾燥, 過濾及蒸發。藉 Combiflash®(固定相: 矽膠; 洗提液: 50-100%乙酸乙酯/己烷梯度)予以純化後, 即得化合物 74(2.92 克)。 m/z : $356.0(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 75

將化合物 74(0.97 毫莫耳)置於四氫呋喃(3 毫升)中，再以新製備之 1M 氫氧化鋰(2 毫莫耳)處理，而後強烈攪拌 1 小時。以 1M 氫氯酸(2.5 毫莫耳)令反應中止，再以乙酸乙酯(3×15 毫升)萃取。將合併的有機相以鹽水(25 毫升)清洗，於無水硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮，即得 0.331 克(定量)無色薄膜狀之化合物 75(m/z 342.0($M+H$)⁺)。

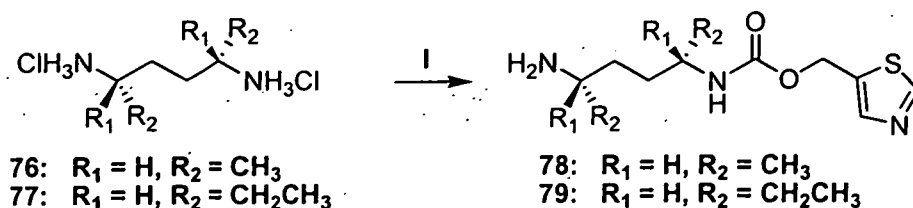
實例 AL

實例 AL(2.20 克)係遵循製備實例 AH 所用之步驟，惟使用化合物 75(2.00 克，4.88 毫莫耳)取代化合物 71 而製得。 m/z ：733.2($M+H$)⁺。

實例 AM

實例 AM(1.88 克，92%)係遵循製備實例 AI 所用之步驟，惟使用實例 AL(2.20 克，3.01 毫莫耳)取代實例 AH 而製得。 m/z ：677.2($M+H$)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.79(s, 1H)；8.72(s, 1H)；7.82(s, 1H)；7.77(s, 1H)；7.40-7.00(m, 10H)；6.59(m, 1H)；6.31(m, 1H)；5.23(s, 2H)；5.00(m, 1H)；4.72, 4.60(d_{AB}, $J=15\text{Hz}$, 2H)；4.18(s, 2H)；4.03(m, 1H)；3.84(br s, 1H)；3.48(m, 1H)；2.85-2.60(m, 4H)；2.37(br s, 2H)；1.58(s, 2H)；1.41(s, 2H)；0.93(m, 2H)；0.76(m, 2H)。

反應圖 32



I. 化合物16 , DIPEA, MeCN

化合物 76

化合物 76(m/z 117.0($M+H$)⁺之二胺)係使用類似於用以製備化合物 25(反應圖 7 中所述)所用之步驟，惟使用 CBZ-L-丙胺醇取代 CBZ-D-苯基丙胺醇且步驟 III 係以加入 1M 氫氨酸進行而製得。

化合物 77

化合物 77(m/z 145.0($M+H$)⁺之二胺)係使用類似於用以製備化合物 76 所用之步驟，惟使用(S)-(+)-2-CBZ-胺基-1-丁醇取代 CBZ-D-苯基丙胺醇而製得。

化合物 78

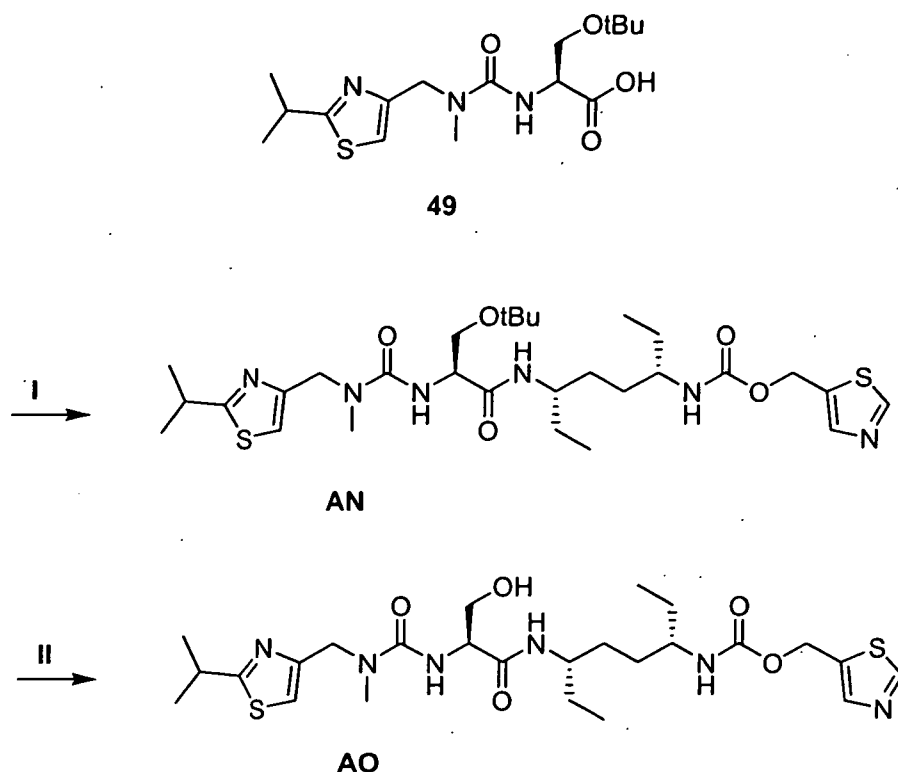
將化合物 76(7.93 毫莫耳)加至已冷卻至 0°C 之氫氧化鈉(16.7 毫莫耳)之水(5 毫升)溶液中，再以乙腈(40 毫升)稀釋。將二異丙基乙胺(2.1 毫升，11.9 毫莫耳)加入。將化合物 16(7.9 毫莫耳)置於乙腈(40 毫升)中，再經由添加漏斗於 1 小時期間逐滴加至反應溶液中。令所得溶液加溫至室溫過夜。將溶劑於真空中移除，將餘留物置於 3/1 氫

仿/異丙醇(50 毫升)中。將所得溶液以飽和碳酸鈉(50 毫升)清洗，再將水加入直至水層均勻為止。將水層以 3/1 氯仿/異丙醇(3×25 毫升)萃取。將合併的有機相以飽和碳酸鈉(50 毫升)、水(50 毫升)及鹽水(50 毫升)清洗及於無水硫酸鈉上乾燥。將溶劑於真空中移除，再將餘留物藉於二氧化矽上進行管柱層析(100%乙酸乙酯，而後 0 至 20%甲醇/二氯甲烷)予以純化，即得 0.63 克(31%)灰白色固狀之 78(m/z 258.0 ($M+H$)⁺)。

化合物 79

化合物 79(m/z 286.1($M+H$)⁺)係遵循化合物 78 所用之步驟，惟使用化合物 77 取代化合物 76 而製得。

反應圖 33



I. 化合物79, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
 II. a. 純 TFA; b. NaOH, THF, H₂O

實例 AN

實例 AN(68 毫克)係遵循製備實例 AH 所用之步驟，惟使用化合物 49(68 毫克，0.19 毫莫耳)取代化合物 71 及使用化合物 79(50 毫克，0.18 毫莫耳)取代化合物 8 而製得。 m/z ：625.2(M+H)⁺。

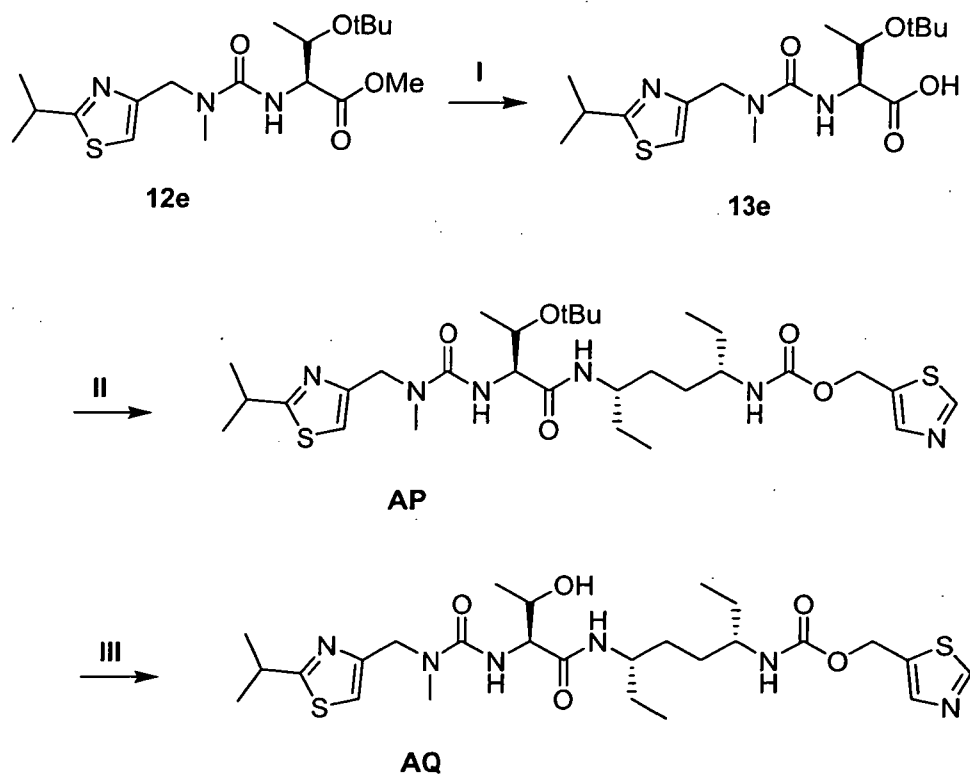
實例 AO

實例 AO(66 毫克，76%)係遵循製備實例 AI 所用之步驟，惟使用實例 AN(43 毫克，0.13 毫莫耳)取代實例 AH 而製得。 m/z ：569.2(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.85(s，

1H) ; 7.89(s , 1H) ; 7.08(s , 1H) ; 6.81(m , 1H) ; 5.29(s , 2H) ; 4.87(m , 1H) ; 4.63 , 4.48(d_{AB} , J=16Hz , 2H) ; 4.31(m , 1H) ; 4.11(m , 1H) ; 3.76(m , 2H) ; 3.44(m , 2H) ; 3.02(m , 4H) ; 1.60-1.20(m , 14H) ; 1.00-0.70(m , 6H) 。

實例 AP 及 AQ 之製備

反應圖 34



I. LiOH, THF/H₂O; II. 化合物79, HOBT, EDC, DIPEA, THF;
III. a. 純 TFA; b. NaOH, THF, H₂O

化合物 13d

化合物 13e(1.39 克)係遵循製備化合物 71 所用之步

驟，惟使用化合物 12e(1.53 克，3.97 毫莫耳)取代化合物 70 而製得。 m/z ：372.0(M+H)⁺。

實例 AP

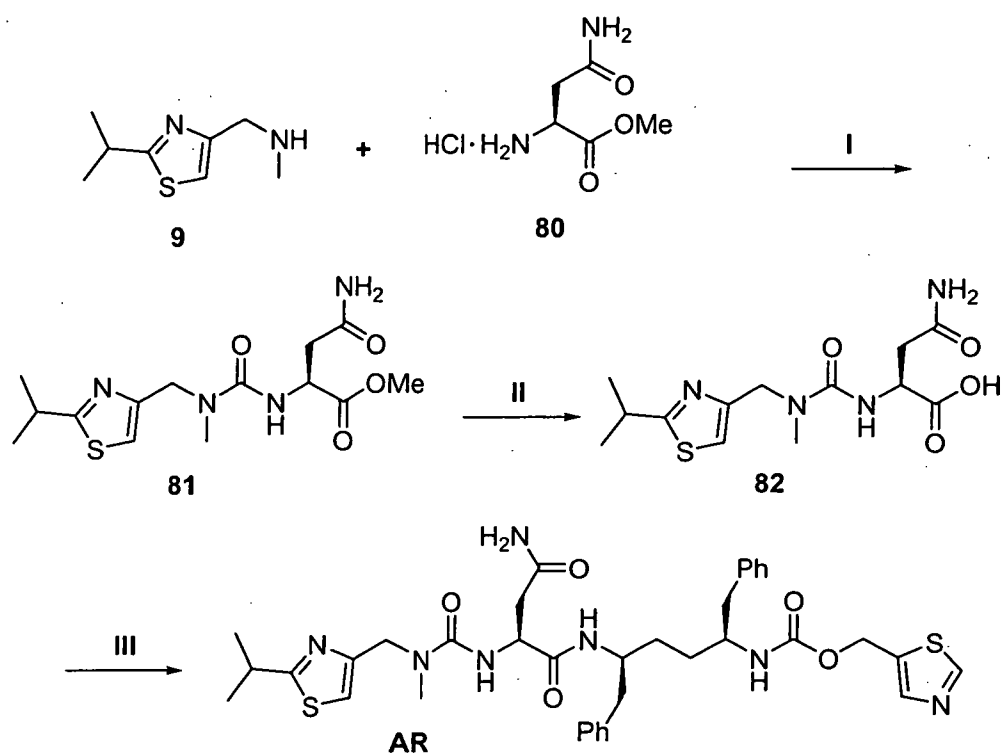
實例 AP(87 毫克)係遵循製備實例 AH 所用之步驟，惟使用化合物 13e(71 毫克，0.19 毫莫耳)取代化合物 71 及使用化合物 79(50 毫克，0.18 毫莫耳)取代化合物 8 而製得。 m/z ：639.2(M+H)⁺。

實例 AQ

實例 AQ(61 毫克，76%)係遵循製備實例 AI 所用之步驟，惟使用實例 AP(87 毫克，0.14 毫莫耳)取代實例 AH 而製得。 m/z ：583.2(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.81(s, 1H)；7.87(s, 1H)；7.01(s, 1H)；6.87(m, 1H)；6.52(s, 1H)；5.28(m, 2H)；4.47(m, 1H)；4.59, 4.43(d_{AB}, J=16Hz, 2H)；4.45(m, 1H)；4.17(br s 1H)；3.75(br s, 1H)；3.52(br s, 1H)；3.35(br s, 1H)；3.01(m, 3H)；2.07(br s, 1H)；1.60-1.10(m, 17H)；1.00-0.70(m, 6H)。

實例 AR 之製備

反應圖 35



化合物 80

化合物 80 係購自 Chem Impex International, 且可直接使用而不必進一步純化。

化合物 81

令化合物 80(2.0 克, 11.0 毫莫耳)溶於二氯甲烷(170 毫升)中, 再將 1,1-羰基二咪唑(1.78 克, 11.0 毫莫耳)加入, 其後將二異丙基乙胺(7.83 毫升, 43.8 毫莫耳)加入。令溶液於 25℃下攪拌 12 小時。令化合物 9(1.86 克, 11.0 毫莫耳)溶於 20 毫升二氯甲烷中, 再加至反應混合物中。而後將溶液於 25℃下攪拌 12 小時。再將溶劑於真空中移

除，將餘留物以乙酸乙酯稀釋及以水及鹽水清洗。繼而將有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。再藉 Combiflash®(固定相：矽膠；洗提液：66-100%乙酸乙酯/己烷梯度)予以純化，即得化合物 81(0.252 毫克)。 m/z : 343.0(M+H)⁺。

化合物 82

令化合物 82(0.252 毫克，0.74 毫莫耳)溶於四氫呋喃(4 毫升)中，再將 1M 氫氧化鋰水溶液(1.48 毫升)加入。而後將混合物於 25°C 下攪拌 3 小時。以 1M 氫氯酸(2 毫升)令反應中止，再將混合物調節至 pH 2。繼而將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發，即得化合物 82(0.18 克)。此物料乃直接用於下一步驟中而不必進一步純化。 m/z : 329.1(M+H)⁺。

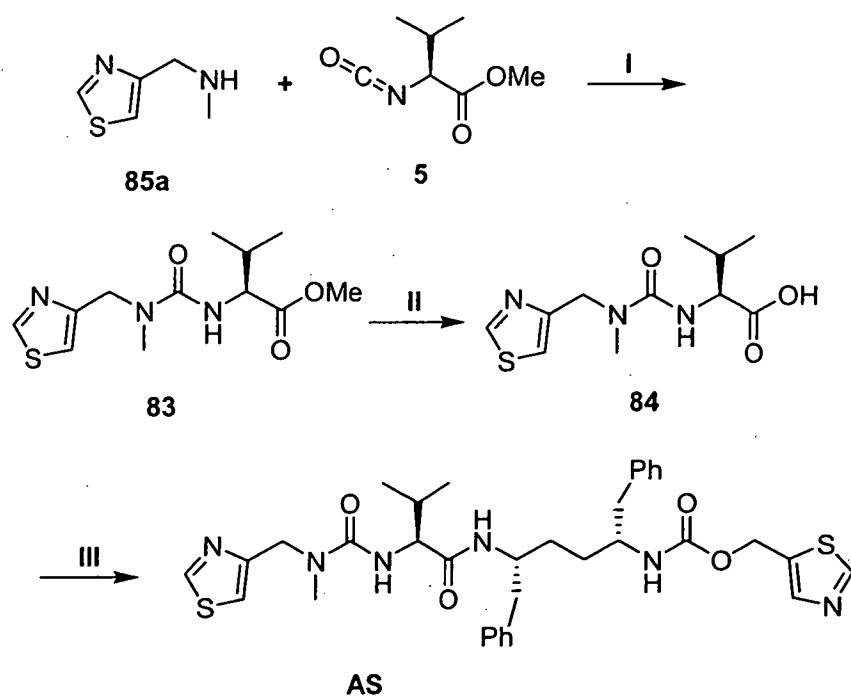
實例 AR

令化合物 82(182 毫克，0.55 毫莫耳)溶於四氫呋喃(7.15 毫升)中。再將化合物 46(225 毫克，0.55 毫莫耳)加入，其後將 HOBt(112 毫克，0.83 毫莫耳)、二異丙基乙胺(393 微升，2.20 毫莫耳)及 EDC(194 微升，1.10 毫莫耳)加入。繼而將混合物於 25°C 下攪拌 12 小時。將溶劑於減壓下移除。再將餘留物以乙酸乙酯稀釋並接續以飽和碳酸鈉水溶液、水及鹽水清洗。而後將有機相於硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。再藉快速管柱層析(固定相：矽膠；洗

提液：5-10% 甲醇 / 二氯甲烷梯度) 予以純化，即得實例 AR(208 毫克，53%)。 m/z ：720.2(M+H)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.80(s, 1H); 7.84(s, 1H); 7.40-7.00(m, 10H); 6.97(s, 1H); 6.83(m, 1H); 6.65(br s, 1H); 5.99(m, 1H); 5.40-5.10(m, 4H); 4.52(m, 3H); 4.06(m, 1H); 3.79(m, 1H); 3.34(m, 1H); 2.97(s, 3H); 2.90-2.60(m, 5H); 2.50-2.40(br s, 1H); 1.80-1.20(m, 10H)。

實例 AS 之製備

反應圖 36



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O; III. 化合物8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

化合物 85a

化合物 85a 係遵循與化合物 4 相同之步驟，惟使用 4-氯甲基嘓唑(購自 TCI America)取代化合物 3，且使用甲胺取代異丙胺而製得。

化合物 83

將 *N,N*-二異丙基乙胺(1.04 毫升，5.85 毫莫耳)，其後化合物 5(280 微升，1.95 毫莫耳)加至化合物 85a(0.40 克，3.12 毫莫耳)之二氯甲烷(9 毫升)液中。再將反應混合物於 25°C 下攪拌 3.5 小時。將溶劑於減壓下移除。再藉 Combiflash®(固定相：矽膠；洗提液：90-100%乙酸乙酯/己烷梯度)予以純化，即得化合物 83(0.51 克)。 m/z ：286.0(M+H)⁺。

化合物 84

令化合物 83(0.51 克，1.77 毫莫耳)溶於四氫呋喃(10 毫升)中，再將 1M 氫氧化鋰水溶液(3.54 毫升)加入。而後將混合物於 25°C 下攪拌 2 小時。以 1M 氫氯酸(4.8 毫升)令反應中止，再將混合物調節至 pH 2。繼而將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發，即得化合物 84(0.430 克)。此物料乃直接用於下一步驟中而不必進一步純化。 m/z ：272.0(M+H)⁺。

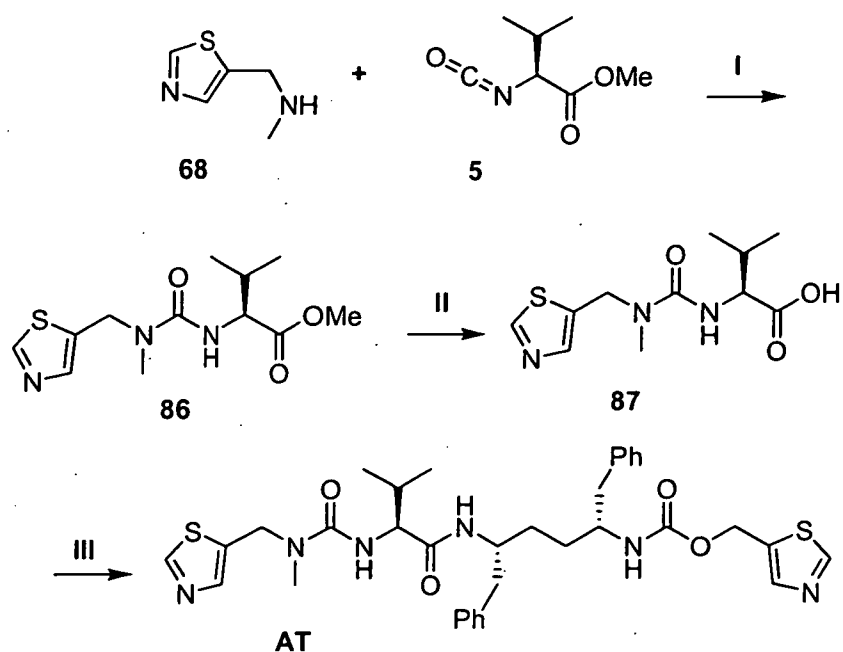
實例 AS

令化合物 84(150 毫克，0.55 毫莫耳)溶於四氫呋喃

(7.15 毫升)中。再將化合物 8(225 毫克, 0.55 毫莫耳)加入, 其後將 HOBt(112 毫克, 0.83 毫莫耳)、二異丙基乙胺(393 微升, 2.20 毫莫耳)及 EDC(198 微升, 1.11 毫莫耳)加入。繼而將混合物於 25℃ 下攪拌 12 小時。將溶劑於減壓下移除。再將餘留物以乙酸乙酯稀釋並接續以飽和碳酸鈉水溶液、水及鹽水清洗。而後將有機相於硫酸鈉上乾燥, 過濾及蒸發。再藉快速管柱層析(固定相: 矽膠; 洗提液: 7% 異丙醇/二氯甲烷)予以純化, 即得實例 AS(219 毫克, 60%)。 m/z : 663.1(M+H)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.87(s, 1H); 8.76(s, 1H); 7.84(s, 1H); 7.40-7.00(m, 10H); 6.22(br s, 1H); 5.73(br s, 1H); 5.22(m, 2H); 4.50(m, 2H); 4.16(br s, 1H); 4.05(br s, 1H); 3.75(m, 1H); 2.93(s, 3H); 2.90-2.60(m, 5H); 2.90(m, 1H); 2.31(m, 1H); 1.60-1.30(m, 4H); 1.00-0.80(m, 6H)。

實例 AT 之製備

反應圖 37



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
III. 化合物8, HOBT, EDC, DIPEA, THF

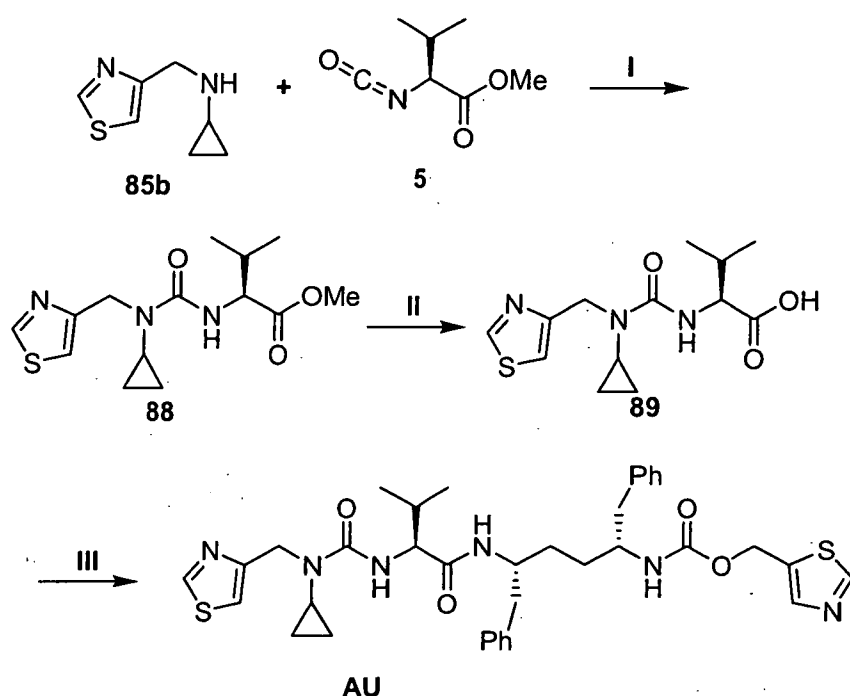
化合物 87

化合物 87(386 毫克)係遵循由化合物 6 中製備化合物 7 所用之步驟，惟使用化合物 68 取代化合物 4 而製得。

m/z : 286.0($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 AU 之製備

反應圖 38



I. DIPEA, CH₂Cl₂; II. LiOH, THF/H₂O; III. 化合物8, HOBt, EDC, DIPEA, THF

化合物 85b

化合物 85b 係遵循與化合物 4 相同之步驟，惟使用 4-氯甲基噻唑(得自 TCI America)取代化合物 3 而製得。

化合物 88

化合物 88(341 毫克)係遵循與製備化合物 83 所用相同之步驟，惟使用化合物 85b(300 毫克，1.95 毫莫耳)取代化合物 68 而製得。 m/z : 312.0(M+H)⁺。

化合物 89

化合物 89(341 毫克)係遵循與 84 相同之步驟，惟使用化合物 88(293 毫克，0.99 毫莫耳)取代化合物 83 而製

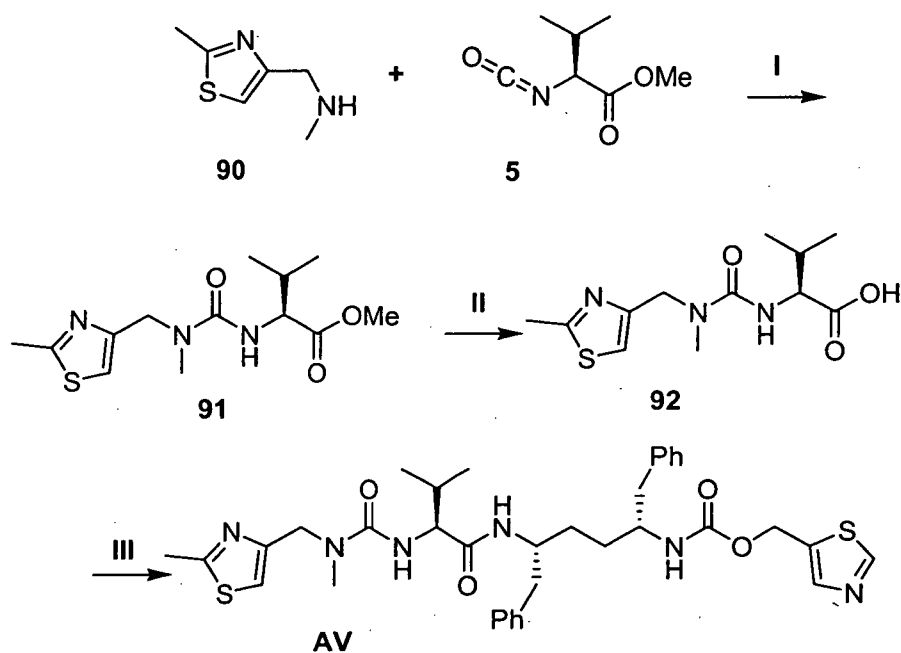
得。 m/z : 298.0(M+H)⁺。

實例 AU

實例 AU(226 毫克, 64%)係遵循與製備實例 AS 所用相同之步驟, 惟使用化合物 89(150 毫克, 0.51 毫莫耳)取代化合物 84 而製得。 m/z : 689.1(M+H)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.87(s, 1H) ; 8.74(s, 1H) ; 7.83(s, 1H) ; 7.40-7.00(m, 10H) ; 6.21(m, 1H) ; 5.73(m, 1H) ; 5.29(m, 1H) ; 5.17(m, 2H) ; 4.88(d, J=16Hz, 1H) ; 4.47(d, J=16Hz, 1H) ; 4.18(m, 1H) ; 3.75(br s, 1H) ; 2.90-2.60(m, 6H) ; 2.51(br s, 1H) ; 2.31(m, 1H) ; 1.60-1.30(m, 4H) ; 1.00-0.80(m, 10H)。

實例 AV 之製備

反應圖 39



I. DIPEA, CH_2Cl_2 ; II. LiOH, THF/ H_2O ;
 III. 化合物8, HOBT, EDC, DIPEA, THF

化合物 90

化合物 90(190 毫克)係遵循與化合物 4 相同之步驟，惟使用 4-(氯甲基)-2-甲基噻唑取代化合物 3 而製得。

m/z : 141.1(M-H)

化合物 91

化合物 91(400 毫克)係遵循與製備化合物 6 所用相同之步驟，惟使用化合物 90 取代化合物 4 而製得。 m/z : 300.0(M+H)⁺。

化合物 92

化合物 92(188 毫克)係遵循與化合物 7 相同之步驟，

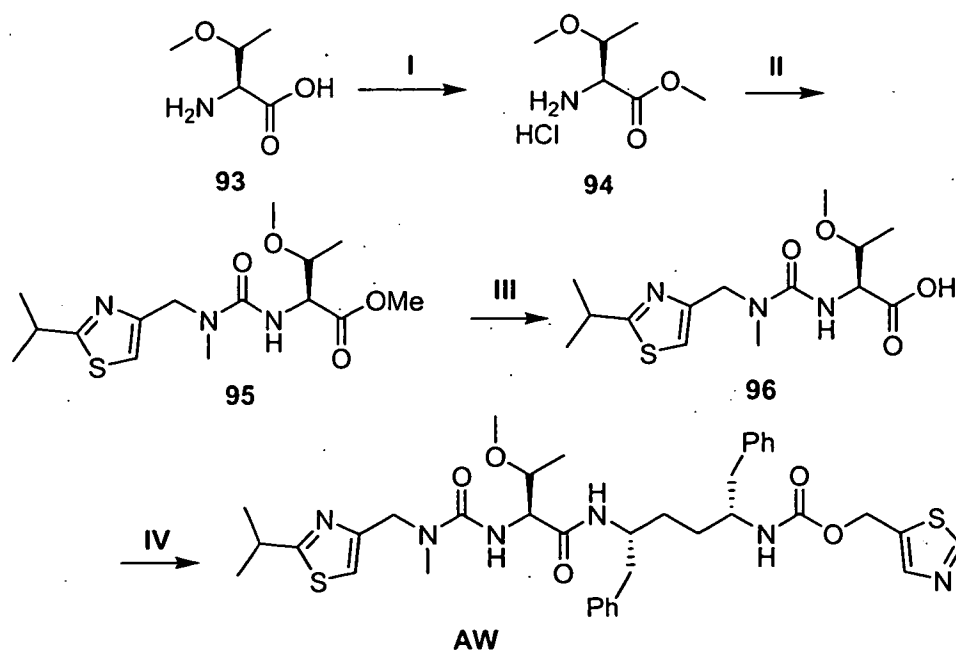
惟使用化合物 91 取代化合物 6 而製得。 m/z : 284.0(M-H)⁻

實例 AV

實例 AV(107 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 92 取代化合物 7 而製得。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.76(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.27-7.07(m, 10H), 6.93(s, 1H), 6.25(m, 2H), 5.39(m, 1H), 5.19(m, 2H), 4.37-4.32(m, 2H), 4.06(m, 1H), 3.81(br s, 1H), 2.83(m, 4H), 2.65(br s, 7H), 2.28-2.22(m, 1H), 1.51-1.37(m, 4H), 0.82(m, 6H); m/z 677.2(M+H)⁺。

實例 AW 之製備

反應圖 40



I. SOCl₂/MeOH; II. DIPEA, CH₂Cl₂; III. LiOH, THF/H₂O;
IV. 化合物8, HOBT, EDC, IPEA, THF

化合物 93

化合物 93 係購自 TCI，且可直接使用而不必進一步純化。

化合物 94

將亞硫醯氯(0.5 毫升，6.6 毫莫耳)逐滴加至化合物 93(500 毫克，3.76 毫莫耳)之甲醇(20 毫升)溶液中。再將混合物於 60°C 下攪拌 20 分鐘，而後於真空中濃縮，即得化合物 94。

化合物 95

將 CDI(609 毫克，3.7 毫莫耳)加至已攪拌之化合物 94(3.7 毫莫耳)及二異丙基乙胺(1.4 毫升，8.3 毫莫耳)之二氯甲烷(50 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 12 小時。而後將化合物 9 加入，再將混合物攪拌另 12 小時。繼而濃縮，再藉快速管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)予以純化，即得化合物 95(100 毫克)。 m/z ：344.3(M+H)⁺。

化合物 96

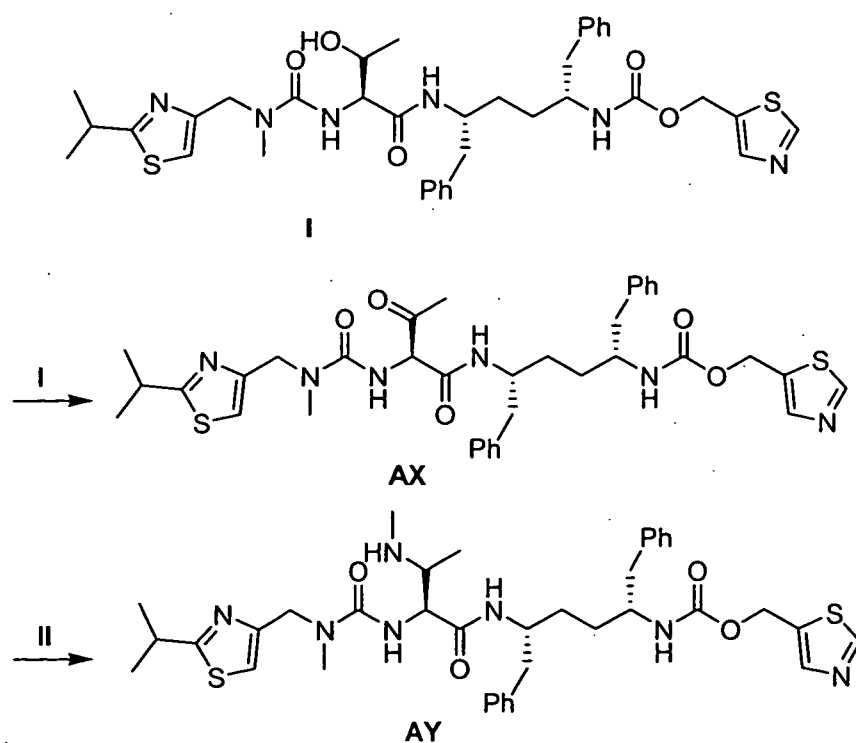
化合物 96(39 毫克)係遵循與製備化合物 7 所用相同之步驟，惟使用化合物 95 取代化合物 6 而製得。 m/z ：328.3(M-H)⁻。

實例 AW

實例 AW(107 毫克)係遵循實例 C 之步驟，惟使用化合物 96 取代化合物 7 而製得。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.79(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.27-7.09(m, 10H), 6.95(s, 1H), 6.23(m, 1H), 6.14(s, 1H), 5.22(s, 3H), 4.45(m, 2H), 4.35-4.0(m, 3H), 3.8(m, 1H), 3.6(m, 1H), 3.25(s, 3H), 3.21(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.8-2.6(m, 4H), 2.0-1.4(m, 4H), 1.25(m, 4H), 1.05(m, 4H) : *m/z* 721.3(M+H)⁺

實例 AX 及 AY 之製備

反應圖 41



I. DMSO, Et₃N, SO₃ 吡啶:

II. NaBH(OAc)₃, AcOH, 甲胺/MeOH

實例 AX

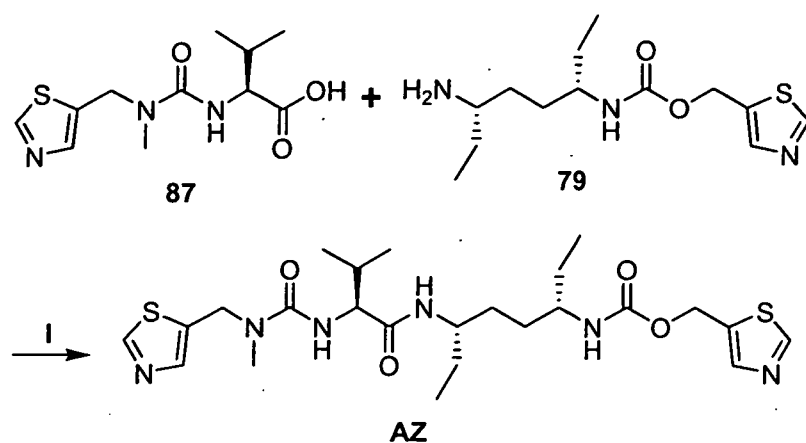
將三乙胺(0.5 毫升)加至實例 I(650 毫克，1.00 毫莫耳)之二甲亞砷(3.5 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 30 分鐘。而後將吡啶-三氧化硫加至於 5℃下之混合物中，繼而攪拌 60 分鐘。將混合物倒至冰水上，而後攪拌 30 分鐘。再將混合物以乙酸乙酯稀釋及以水、飽和碳酸氫鈉及鹽水清洗。濃縮後，即得實例 AX。 m/z : 705.2(M+H)⁺。

實例 AY

將乙酸(119 毫克，1.99 毫莫耳)加至已攪拌之實例 AX(70 毫克，0.099 毫莫耳)及甲胺(1.5 毫升，2M)之甲醇(1.5 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 2 小時。而後將三乙醯氧基氫硼化鈉(94 毫克)加入，繼而將混合物攪拌 2 小時。濃縮及藉製備型 HPLC 予以純化後，即得實例 AY(30 毫克)。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.79(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.27-7.09(m, 10H), 6.95(s, 1H), 6.23(m, 1H), 6.14(s, 1H), 5.22(s, 2H), 4.45(m, 1H), 4.35-4.0(m, 4H), 3.8(m, 1H), 3.6(m, 1H), 3.21(m, 1H), 2.95(s, 3H), 2.93(s, 3H), 2.8-2.6(m, 4H), 2.0-1.4(m, 4H), 1.25(m, 4H), 1.05(m, 4H); m/z 720.3(M+H)⁺

實例 AZ 之製備

反應圖 42



I. HOBT, EDC, DIPEA, THF

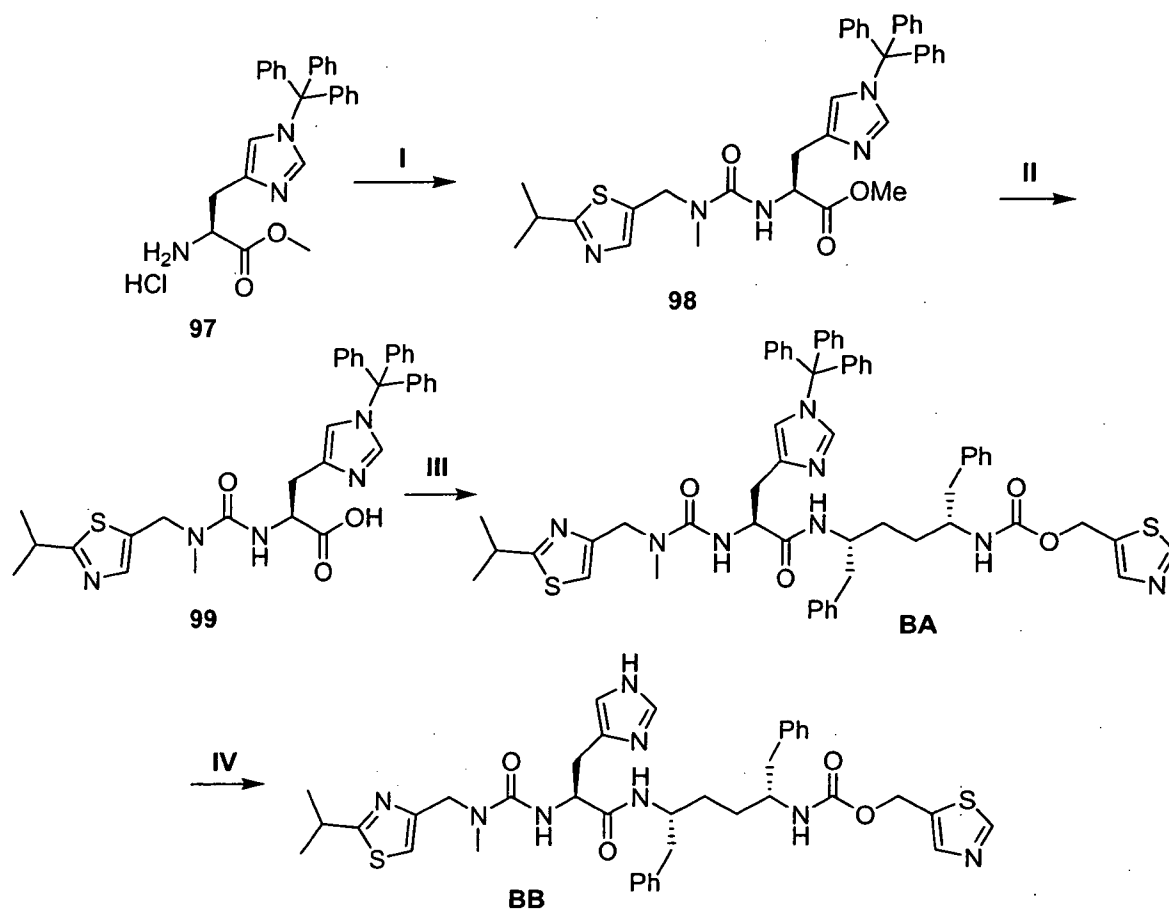
實例 AZ

化合物 AZ(61 毫克)係遵循實例 C 之步驟，惟使用化合物 87 取代化合物 7 及使用化合物 79 取代化合物 8 而製得。

^1H NMR(CDCl_3) δ 8.77(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.71(s, 1H), 6.23(d, 1H), 5.28-5.24(m, 2H), 4.85(d, 1H), 4.71-4.57(m, 2H), 4.08-4.03(m, 1H), 3.78(br s, 1H), 3.51(br s, 1H), 2.87(s, 3H), 2.33(br s, 1H), 2.13-2.06(m, 1H), 1.49-1.33(m, 8H), 0.93-0.80(m, 12H): m/z 539.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$

實例 BA 及 BB 之製備

反應圖 43



I. a. CDI/*i*Pr₂NEt; b. 化合物9 ; II.a. NaOH/THF/H₂O; b. HCl;
 III. 化合物8/EDC/HOBt, IPEA, THF; IV. Et₃SiH, TFA

化合物 97

化合物 97 係購自 TCI，且可直接使用而不必進一步純化。

化合物 98

將 CDI(362 毫克，2.2 毫莫耳)加至已攪拌之化合物 97(1 克，2.2 毫莫耳)及二異丙基乙胺(1.6 毫升，8.9 毫莫耳)之二氯甲烷(26 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 12 小時。而後將化合物 9 加入，再將混合物攪拌另 12 小時。

繼而濃縮，再藉快速管柱層析(0-8%甲醇/二氯甲烷)予以純化，即得化合物 98(1.2 克)。 m/z ：608.1(M+H)⁺。

化合物 99

化合物 99(1.2 克)係遵循製備化合物 67 所用相同之步驟，惟使用化合物 98 取代化合物 66 而製得。 m/z 592.2(M-H)⁻。

實例 BA

實例 BA(111 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 99 取代化合物 7 而製得。 m/z 986.1(M+H)⁺。

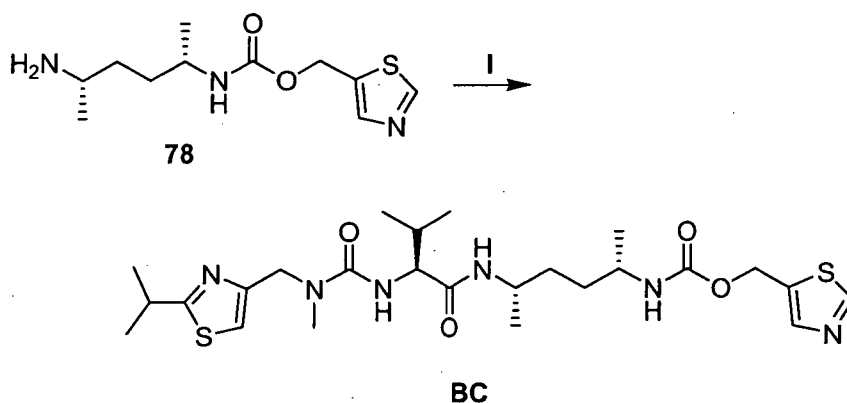
實例 BB

將三乙基矽烷(0.1 毫升)加至已攪拌之實例 BA(111 毫克，0.113 毫莫耳)及三氟乙酸(1.4 毫升)之溶液中。再將混合物攪拌 60 分鐘，而後濃縮並以乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉分配，其後以乙酸乙酯萃取兩次及於硫酸鈉上乾燥。濃縮再藉快速管柱層析(0-15%甲醇/二氯甲烷)予以純化後，即得實例 BB(50 毫克)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.75(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.22-7.12(m, 9H), 6.99-6.96(m, 2H), 6.86(s, 1H), 6.71(m, 2H), 5.51(br s, 1H), 5.17(m, 2H), 4.57-4.52(m, 1H), 4.39-4.35(m, 2H), 4.07(m, 1H), 3.74(br s, 1H), 3.28-3.19(m, 1H), 3.09-2.76(m, 6H), 3.65-2.58(m, 3H), 1.49(m, 2H),

1.36-1.20(m, 8H); m/z 743.2(M+H)⁺

實例 BC 之製備

反應圖 44



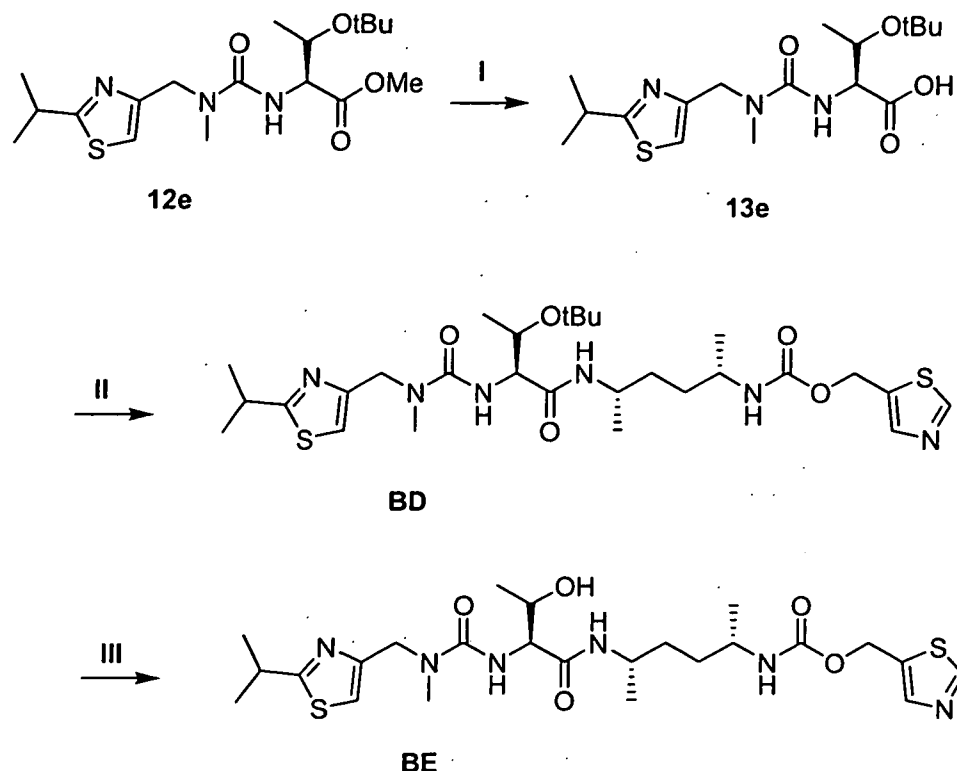
I. HOBT, EDC, DIPEA, THF, 化合物29

實例 BC

實例 BC(95 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 29 取代化合物 7 及使用化合物 78 取代化合物 8 而製得。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.75(s, 1H), 7.80(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.28(d, 1H), 6.18(m, 1H), 5.26-5.21(m, 3H), 4.47-4.30(m, 2H), 4.11-4.00(m, 1H), 3.91(br s, 1H), 3.59(br s, 1H), 3.28(m, 1H), 2.97-2.90(m, 3H), 2.26-2.19(m, 1H), 1.39-1.24(m, 10H), 1.09-1.01(m, 6H), 0.94-0.86(m, 6H); m/z 553.1(M+H)⁺

實例 BD 及 BE 之製備

反應圖 45



I. LiOH, THF/H₂O; II. 化合物78, HOBt, EDC, DIPEA, THF;
 III. a. 純 TFA; b. NaOH, THF, H₂O

實例 BD

實例 BD(148 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 13e 取代化合物 7 及使用化合物 78 取代化合物 8 而製得。 m/z 611.1(M+H)⁺。

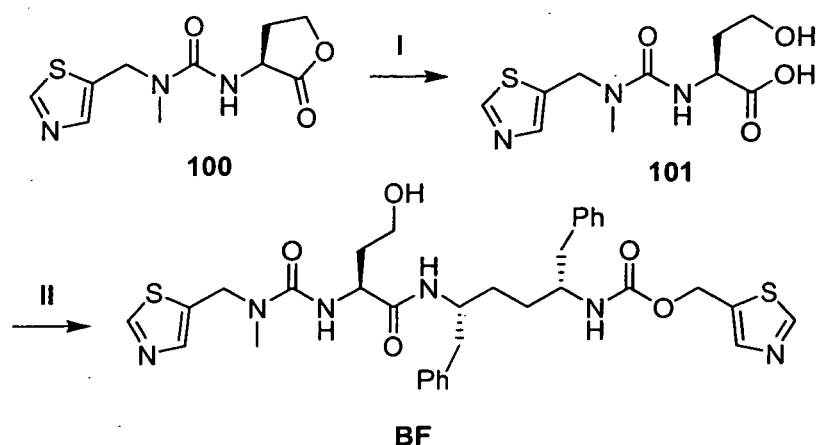
實例 BE

令實例 BD(148 毫克，0.242 毫莫耳)溶於三氟乙酸(3 毫升)中，再令其於 25℃ 下攪拌 3 小時。而後將溶劑於減壓下移除，將餘留物以四氫呋喃(3 毫升)稀釋，而後將 2N 氫氧化鈉水溶液加入直至 pH 10 為止。令反應攪拌 20 分鐘並以乙酸乙酯萃取。再將有機層接以水及鹽水清洗，於

硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。藉快速層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)予以純化，即得實例 BE(109 毫克)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.75(s, 1H), 7.80(s, 1H), 6.97-6.94(d, 1H), 6.90(s, 1H), 6.32(br s, 1H), 5.26-5.22(m, 2H), 5.12(d, 1H), 4.51-4.39(m, 3H), 4.25-4.22(m, 2H), 3.87(br s, 1H), 3.62(br s, 1H), 3.27-3.18(m, 1H), 2.94(s, 3H), 1.41-1.31(m, 10H), 1.13-1.00(m, 9H)。 m/z : 555.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 BF 之製備

反應圖 46



I. LiOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; II. 化合物8, HOBt , EDC , DIPEA , THF

化合物 100

化合物 100 係使用與製備化合物 122 相同之方法，惟以化合物 68 取代化合物 9 而製得(參見反應圖 70)。

化合物 101

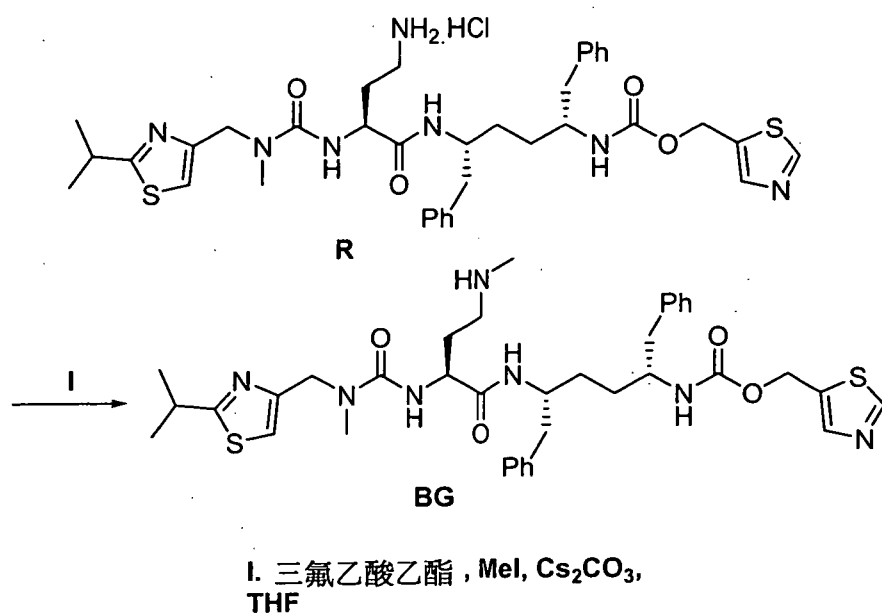
令化合物 100(108 毫克, 0.423 毫莫耳)溶於四氫呋喃(2 毫升)中, 而後將 847 微升 1M 氫氧化鋰/水加入。攪拌過夜後, 將 843 微升 1N 氫氯酸加入。濃縮後即得化合物 101。

實例 BF

實例 BF(24 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟, 惟使用化合物 101 取代化合物 7 而製得。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.77(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.27-7.10(m, 10H), 6.55-6.52(d, 1H), 5.84(d, 1H), 5.21-5.19(m, 3H), 4.77-4.53(m, 2H), 4.39(br s, 1H), 4.11-3.99(m, 2H), 3.81(br s, 1H), 3.58(m, 2H), 2.86(s, 3H), 2.81-1.72(m, 5H), 2.04(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.66-1.37(m, 6H); m/z 665.2(M+H)⁺

實例 BG 之製備

反應圖 47

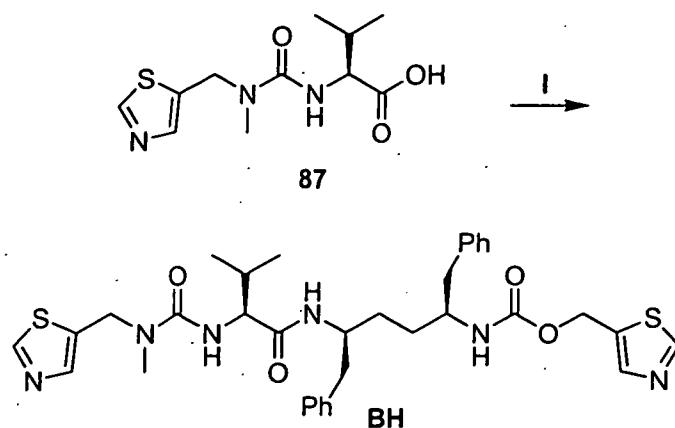


實例 BG

令實例 R(102 毫克, 0.137 毫莫耳)溶於四氫呋喃(2 毫升)中, 而後將 2 毫升三氟乙酸乙酯加入。而後將 1.3 當量甲基碘及過量碳酸銨加入。攪拌 1 天後, 將混合物以乙酸乙酯及飽和碳酸鈉分配, 以乙酸乙酯萃取兩次及於硫酸鈉上乾燥。藉快速管柱層析(0-20%甲醇/二氯甲烷)予以純化後, 即得實例 BG(6.5 毫克)。¹H NMR(CD₃OD) δ 9.94(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.30-7.10(m, 10H), 5.29, 5.17(d, 2H), 4.72(s, 3H), 4.29(m, 1H), 4.15(br s, 1H), 3.83(br s, 1H), 3.61(m, 2H), 3.07(s, 3H), 2.93(m, 2H), 2.82-2.70(m, 4H), 2.68-2.58(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.05(m, 2H), 1.70-1.40(m, 10H), *m/z*: 720.2(M+H)⁺。

實例 BH 之製備

反應圖 48



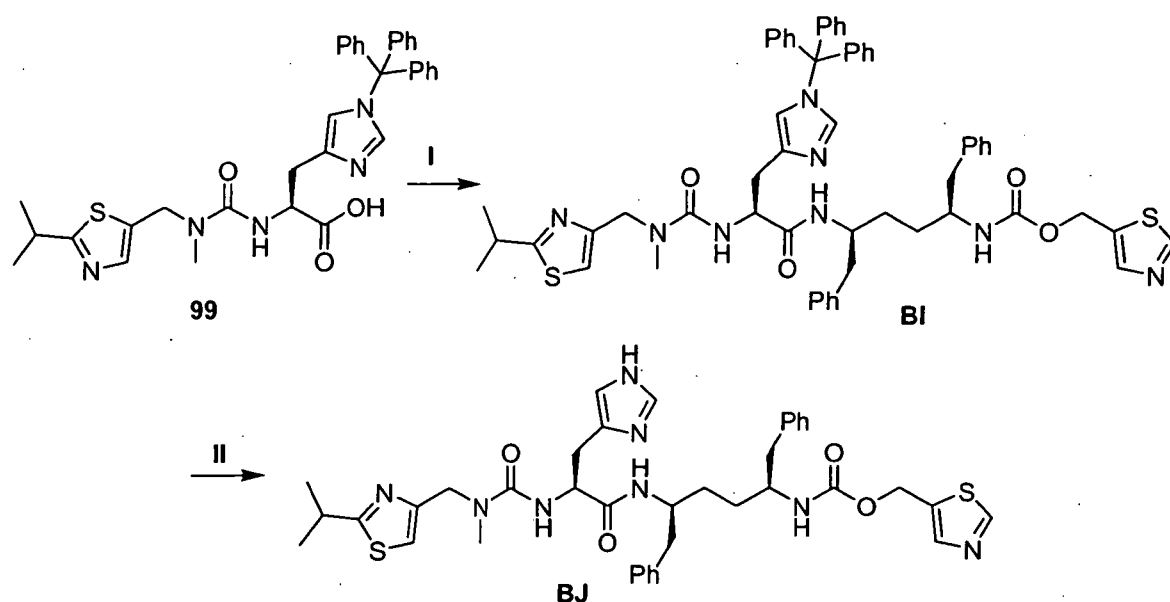
I. 胺59, HOBT, EDC, DIPEA, THF

實例 BH

實例 BH(78 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 87 取代化合物 7 及使用化合物 46 取代化合物 8 而製得。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.73(s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.18-7.09(m, 10H), 6.26(m, 1H), 5.76(m, 1H), 5.22-5.18(m, 4H), 4.71-4.65(d, 1H), 4.46-4.40(d, 1H), 4.11-4.04(m, 2H), 3.81(br s, 1H), 3.14(br s, 1H), 2.83(s, 3H), 2.76-2.52(m, 4H), 1.88(m, 1H), 1.51-1.37(m, 2H), 0.73-0.69(m, 6H) *m/z* 663.2(M+H)⁺

實例 BI 及 BJ 之製備

反應圖 49



實例 BI

實例 BI(1.78 克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 99 取代化合物 7 及使用化合物 46 取代化合物 8 而製得。 m/z 986.1(M+H)⁺。

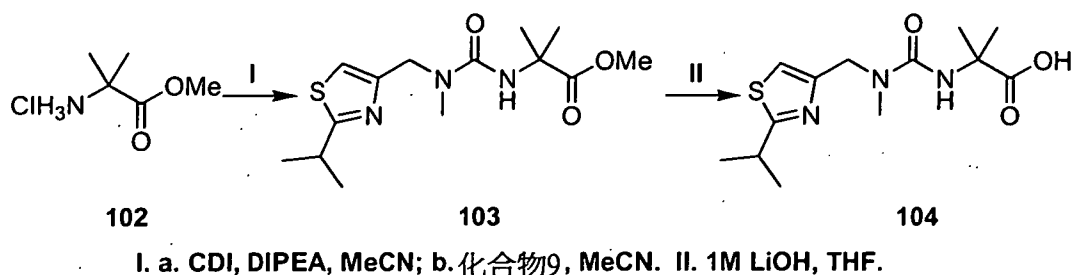
實例 BJ

實例 BJ(728 毫克)係遵循製備實例 BB 所用之步驟，惟使用實例 BI 取代實例 BA 而製得。¹H NMR(CDCl₃)^{⊗⊗} 8.75(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.22-7.12(m, 9H), 6.99-6.96(m, 2H), 6.86(s, 1H), 6.71(m, 2H), 5.51(br s, 1H), 5.17(m, 2H), 4.57-4.52(m, 1H), 4.39-4.35(m, 2H), 4.07(m, 1H), 3.74(br s, 1H), 3.28-3.19(m, 1H), 3.09-2.76(m, 6H), 3.65-2.58(m, 3H),

1.49(m, 2H), 1.36-1.20(m, 8H); m/z 743.2(M+H)⁺

化合物 104-115 之製備

反應圖 50



化合物 102

化合物 102 係購自 Aldrich Chemical Co., 且係直接使用而不必進一步純化。

化合物 103

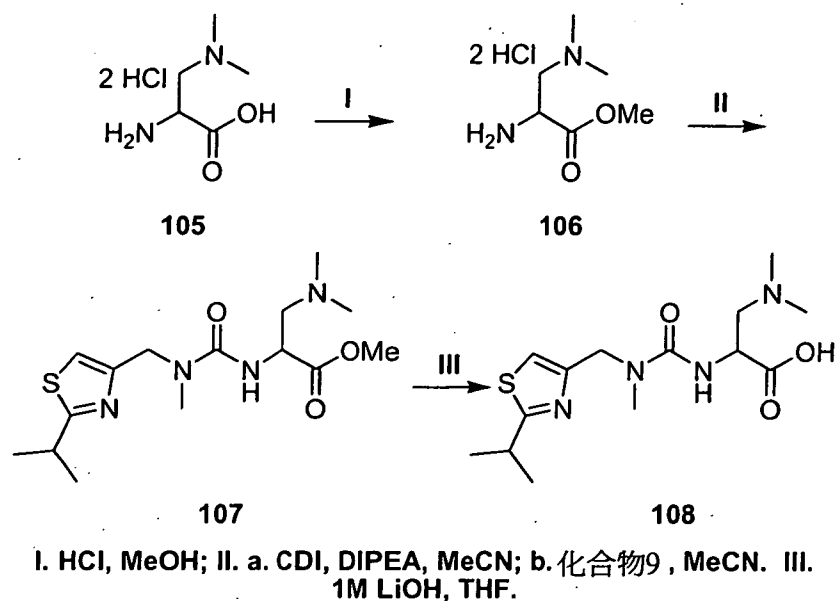
令化合物 102(5.5 毫莫耳)懸浮於乙腈(55 毫升)中，再將二異丙基乙胺(8.25 毫莫耳)加入。將羰基二咪唑(5.5 毫莫耳)於乙腈(20 毫升)中稀釋，再將此溶液於 45 分鐘期間徐緩加至反應混合物中。而後令所得混合物陳化過夜。將化合物 9(5.5 毫莫耳)於乙腈(10 毫升)中稀釋，並以二異丙基乙胺(8.25 毫莫耳)處理，其後加至反應混合物中，繼而令其陳化過夜。將揮發物於真空中移除，再將餘留物置於乙酸乙酯(50 毫升)中並以 1M 氫氯酸(50 毫升)清洗。而後分層並以水層以乙酸乙酯萃取(3×50 毫升)。將合併的有機層以飽和碳酸鈉清洗直至清洗液之 pH 約為 pH 8 為止。以

鹽水(30 毫升)清洗，其後於無水硫酸鎂上乾燥，於真空中濃縮後，將餘留物於二氧化矽上(0-65%乙酸乙酯/己烷)純化，即得 0.340 克(20%)無定形白色固狀之化合物 103(m/z 314.0($M+H$)⁺)。

化合物 104

令化合物 103(1.1 毫莫耳)於四氫呋喃(5 毫升)中稀釋，再以新製備之 1M 氫氧化鋰(2.2 毫莫耳)處理。而後將雙相反應強烈攪拌 2 小時，其後以 1M 氫氨酸(3 毫莫耳)令反應中止。將反應以乙酸乙酯(5×15 毫升)萃取，再將合併的有機相以鹽水(30 毫升)清洗，於無水硫酸鈉上乾燥並予濃縮，即得 0.282 克(86%)無定形白色粉狀之化合物 104，其可直接使用而不必進一步純化。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): 7.06(s, 1H); 4.37(s, 1H); 3.28(p, J=6.9Hz, 1H); 3.00(s, 3H); 1.62(s, 6H); 1.39(d, J=6.9Hz, 6H)。

反應圖 51



化合物 105

化合物 105 係購自 Aldrich Chemical Co., 且係直接使用而不必進一步純化。

化合物 106

將消旋化合物 105(12.2 毫莫耳)於甲醇(100 毫升)中稀釋。再將氫氯酸/二噁烷溶液(4M, 25 毫莫耳)加入，而後將溶液迴流過夜。繼而將揮發物於真空中移除，即得 2.60 克(97%)消旋混合物形式之化合物 106。此泡沫狀白色固體乃直接使用而不必進一步純化(m/z 147.0($M+H$)⁺)。

化合物 107

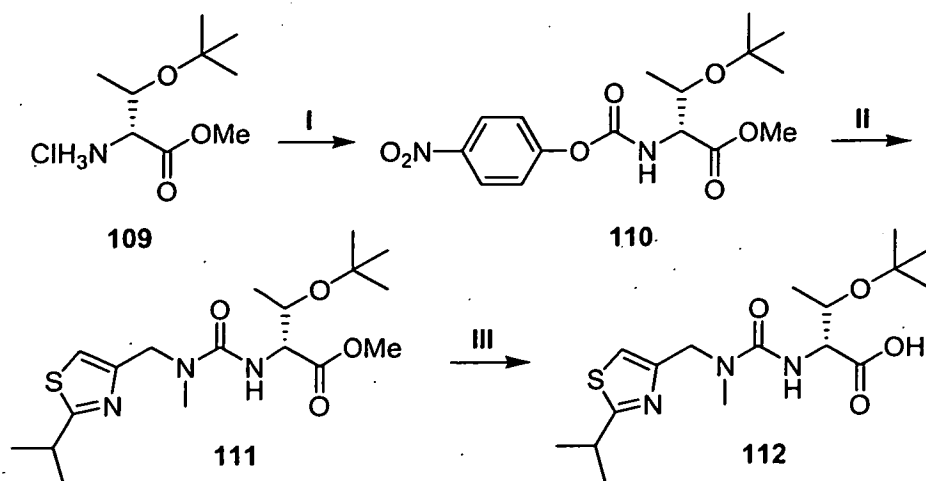
將化合物 106(5 毫莫耳)於乙腈(65 毫升)中稀釋並以二異丙基乙胺(25 毫莫耳)處理。而後將所得溶液經由添加

漏斗徐緩加至 CDI(5 毫莫耳)之乙腈(30 毫升)溶液中並令其陳化過夜。將化合物 9(5 毫莫耳)及二異丙基乙胺(3 毫莫耳)加至反應溶液中，再令其陳化過夜。繼而將揮發物於真空中移除，將餘留物置於乙酸乙酯及飽和碳酸鈉(各 30 毫升)中。將水層以乙酸乙酯(3×25 毫升)萃取，將合併的有機相以鹽水(50 毫升)清洗及於無水硫酸鎂上乾燥。於真空中濃縮後，於二氧化矽上進行管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)予以純化，即得 0.36 克(21%)黃色油狀之消旋化合物 107(m/z 343.1($M+H$)⁺)。

化合物 108

將化合物 107(1.05 毫莫耳)置於四氫呋喃(5 毫升)中，再以新製備之 1M 氫氧化鋰溶液(2.1 毫莫耳)處理。而後將溶液強烈攪拌 2 小時，再以 1M 氫氯酸(2.1 毫莫耳)令反應中止。將揮發物於真空中移除，再將所得油狀物與甲苯共沸直至得到無定形白色固狀之定量產率之消旋化合物 107 為止，其乃直接使用而不必進一步純化(m/z 329.1($M+H$)⁺)。

反應圖 52



I. $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CO})\text{Cl}$, NMM, DCM, 0 °C to rt; II. 化合物9, Et_3N , DMAP, THF, 70 °C; III. 1M LiOH, THF

化合物 109

化合物 109 乃購自 Bachem，且可直接使用。

化合物 110

將化合物 109 (4.1 毫莫耳) 於二氯甲烷 (5 毫升) 中稀釋，再以 N-甲基嗎啉 (8.2 毫莫耳) 處理。而後將此溶液徐緩加至於 0 °C 下之氯甲酸 4-硝基苯酯 (4.1 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液中。繼而令反應加溫至室溫過夜。將揮發物於真空中移除，再將餘留物置於乙酸乙酯及飽和碳酸鈉中。而後將水層以乙酸乙酯 (3×10 毫升) 萃取，將合併的有機相以鹽水 (30 毫升) 清洗，其後於無水硫酸鈉上乾燥。於真空中濃縮後，將餘留物藉於二氧化矽上進行管柱層析 (0-25% 乙酸乙酯/己烷) 予以純化，即得 0.75 克 (51%) 無定形白色固狀之化合物 110 (m/z 354.8 ($\text{M}+\text{H})^+$)。

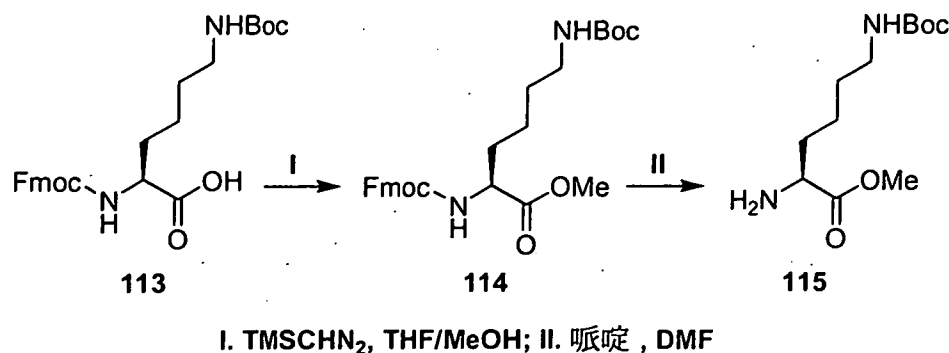
化合物 111

將化合物 110(1.1 毫莫耳)於四氫呋喃(3.5 毫升)中稀釋。再將化合物 9(1.4 毫莫耳)於四氫呋喃(3 毫升)中稀釋，以三乙胺(2.8 毫莫耳)處理，再轉移至反應溶液中，而後將 4-二甲胺基吡啶(0.11 毫莫耳)加入，再將反應加熱至 70℃ 歷時 2 小時。冷卻至室溫後，將乙酸乙酯(10 毫升)及飽和碳酸鈉加入。將水相以乙酸乙酯(3×10 毫升)萃取，將合併的有機相以飽和碳酸鈉、水及鹽水(各 15 毫升)清洗。於無水硫酸鎂上乾燥後，將揮發物於真空中移除，再將餘留物藉於二氧化矽上進行管柱層析(0-50%乙酸乙酯/己烷)予以純化，即得 0.346 克(82%)化合物 111(m/z 386.0($M+H$)⁺)。

化合物 112

將化合物 111(0.88 毫莫耳)置於四氫呋喃(4 毫升)中，再以新製備之 1M 氫氧化鋰(1.8 毫莫耳)處理。而後將反應混合物強烈攪拌 1.5 小時並以 1M 氫氯酸(2.5 毫莫耳)令反應中止。再將反應混合物以乙酸乙酯(3×10 毫升)萃取，將合併的有機相以鹽水(30 毫升)清洗及於無水硫酸鈉上乾燥。於真空中濃縮後，即得 0.300 克(92%)無色薄膜狀之化合物 112，其乃直接使用而不必進一步純化(m/z 372.0($M+H$)⁺)。

反應圖 53



化合物 113

化合物 113 乃購自 Chem-Impex，其可直接使用而不必進一步純化。

化合物 114

將化合物 113(3.2 毫莫耳)於四氫呋喃(15 毫升)中稀釋。將三甲基重氮甲烷(3.2 毫莫耳)徐緩加入，其後將甲醇(5 毫升)加入。溶液乃快速變為無色，且觀察到有氣體大量釋出。陳化過夜後，將揮發物於真空中移除，再將餘留物藉於二氧化矽上進行管柱層析(0-50%乙酸乙酯/己烷)予以純化，即得 0.805 克(52%)化合物 114(m/z 505.2($M+Na$)⁺)。

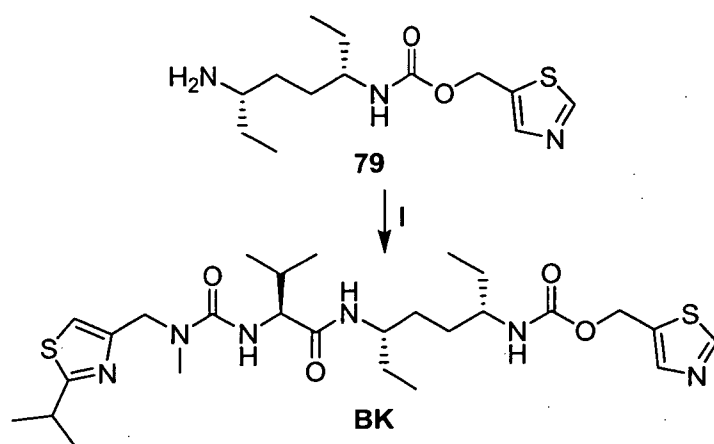
化合物 115

將化合物 114(1.7 毫莫耳)於 N,N-二甲基甲醯胺(4 毫升)中稀釋，再將吡啶(1 毫升)加入。30 分鐘後，將揮發物於真空中移除，再將餘留物藉於二氧化矽上進行管柱層析(0-5%甲醇/二氯甲烷)予以純化，即得 0.414 克(94%)無定

形白色固狀之化合物 115(m/z 261.0($M+H$)⁺)。

實例 BK 之製備

反應圖 54



I. 化合物29 /EDC/HOBt/DIPEA/THF.

化合物 BK

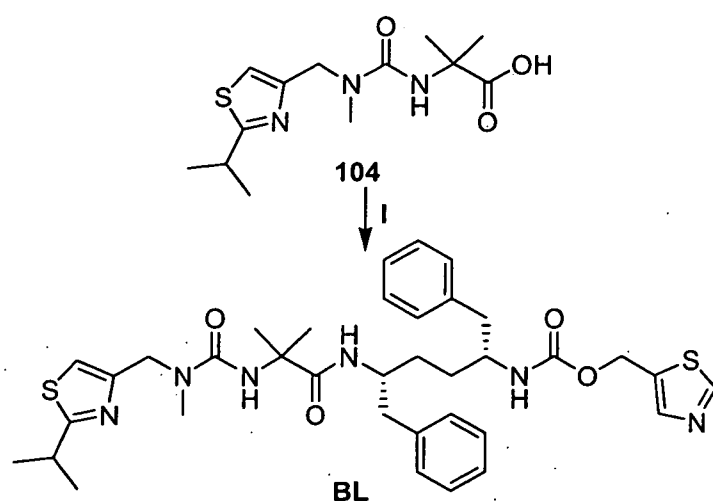
將化合物 79(0.70 毫莫耳)及化合物 29(0.91 毫莫耳)於四氫呋喃(7 毫升)中結合。再將 HOBt(0.91 毫莫耳)、二異丙基乙胺(1.05 毫莫耳)及 EDC(0.91 毫莫耳)於室溫下連續加入，而後令反應陳化過夜。將揮發物於真空中移除，將餘留物置於 3/1 氯仿/異丙醇及飽和碳酸鈉(各 15 毫升)中。將水層以 3/1 氯仿/異丙醇(3×10 毫升)萃取，將合併的有機相以飽和碳酸鈉、水及鹽水清洗(各 15 毫升)。於無水硫酸鎂上乾燥後，將揮發物於真空中移除，再將餘留物藉於二氧化矽上進行管柱層析(0-10%甲醇/二氯甲烷)予以純化，即得 8.5 克(2%)化合物 BK。 m/z : 581.2($M+H$)⁺;

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): 8.91(s, 1H); 7.89(s, 1H);

7.15(s, 1H); 6.52-6.0(br m, 2H); 5.26(s, 2H); 5.18(br d, J=8.1Hz, 1H); 4.55(s, 2H); 4.06(br s, 1H); 3.79(br s, 1H); 3.48(m, 2H); 3.09(s, 3H, 次要旋轉異構體); 3.01(s, 3H, 主要旋轉異構體); 2.34(m, 1H); 1.60-1.30(m, 8H); 1.42(d, J=6.9Hz, 6H); 0.98(t, J=7.2Hz, 6H); 0.86(m, 6H)。

實例 BL 之製備

反應圖 55



I. 化合物8 / EDC / HOBT / DIPEA / THF.

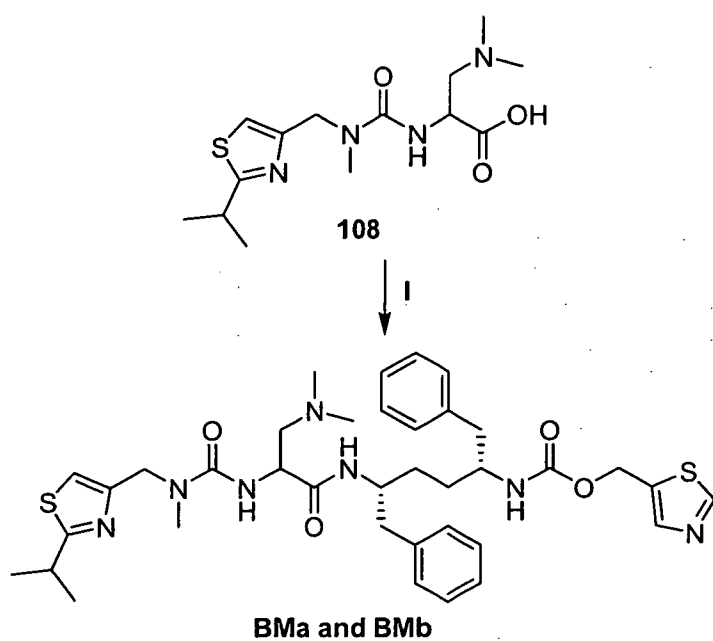
實例 BL

實例 BL 係以類似於實例 BK 之方式，使用化合物 104(0.26 毫莫耳)及化合物 8(0.29 毫莫耳)製備，即得 0.087 克 (64%) 無定形白色固狀之實例 BL。 m/z 691.3(M+H)⁺; ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): 8.82(s, 1H); 7.82(s, 1H); 7.30-7.10(m, 11H); 7.06(s, 1H); 6.54(d, J=9.6Hz, 1H); 5.89(d, J=8.4Hz, 1H); 5.22(s, 1H);

5.07(m, 1H); 4.45(AB d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H); 4.37(AB d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H); 4.07(m, 1H); 3.68(m, 1H); 3.40(m, 1H); 3.06(s, 3H, 次要旋轉異構體); 2.89(s, 3H, 主要旋轉異構體); 2.90-2.54(m, 4H); 1.60-1.25(m, 16H)。

實例 BMa 及 BMb 之製備

反應圖 56



I. 化合物8/EDC/HOBT/DIPEA/THF.

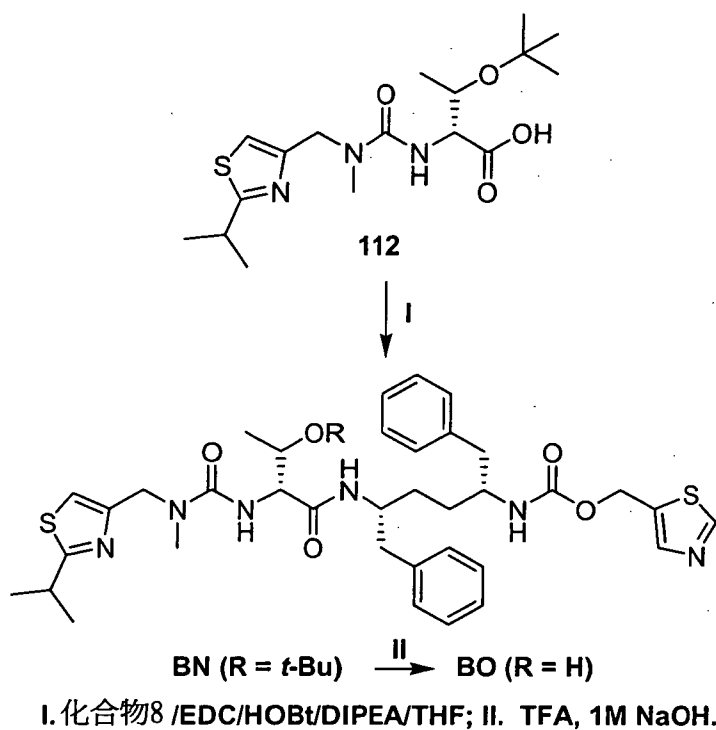
實例 BMa 及 BMb

實例 BMa 及 BMb 係以類似於實例 BK 之方式，使用消旋化合物 108(0.36 毫莫耳)及化合物 8(0.28 毫莫耳)製備。再將對映體產物藉製備型 HPLC(Chiralcel OD-H(250×4.6 毫米，70:30 庚烷/異丙醇，30 分鐘)予以分離，即得 0.008 克(4%)對映體 BMa(HPLC $R_T=11.71$ 分) m/z

720.3(M+H)⁺ ; ¹H-NMR(CDCl₃ , 300MHz) : 8.73(s , 1H) ; 7.78(s , 1H) ; 7.41(br s , 1H) ; 7.30-7.00(m , 11H) ; 6.94(s , 1H) ; 5.40(br s , 1H) ; 5.18(br s , 2H) ; 4.56(AB d , J=15Hz , 1H) ; 4.48(AB d , J=16Hz , 1H) ; 4.39(br s , 1H) ; 4.05(br s , 1H) ; 3.73(br s , 1H) ; 3.25(s , 3H , 次要旋轉異構體) ; 3.23(m , 1H) ; 2.98(s , 3H , 主要旋轉異構體) ; 2.82-2.30(m , 10H) ; 1.60-1.20(m , 6H) ; 1.32(d , J=7Hz , 6H)及 0.010 克(5%)對映體 BMb(HPLC R_T=15.41 分)(m/z 720.3(M+H)⁺ ; ¹H-NMR(CDCl₃ , 300MHz) : 8.78(s , 1H) ; 7.83(s , 1H) ; 7.38(br d , J=8Hz , 1H) ; 7.30-7.705(m , 11H) ; 7.02(s , 1H) ; 5.52(d , J=9Hz , 1H) ; 5.25(AB d , J=13Hz , 1H) ; 5.21(AB d , J=13Hz , 1H) ; 4.85-4.62(m , 2H) ; 4.44(d , J=16Hz , 1H) ; 3.99(br s , 1H) ; 3.78(br s , 1H) ; 3.37(br s , 3H , 次要旋轉異構體) ; 3.26(m , 1H) ; 3.07(s , 3H , 主要旋轉異構體) ; 2.77(s , 6H) ; 2.86-2.60(m , 4H) ; 1.6-1.3(m , 6H) ; 1.35(d , J=7Hz , 6H)。

實例 BN 及 BO 之製備

反應圖 57



實例 BN

實例 BN 係以類似於實例 BK 之方式，使用化合物 112(0.78 毫莫耳)及化合物 8(0.60 毫莫耳)製備，即得 0.227 克 (50%) 無色薄膜狀之化合物 BN。 $(m/z\ 763.3(M+H)^+)$ 。

實例 BO

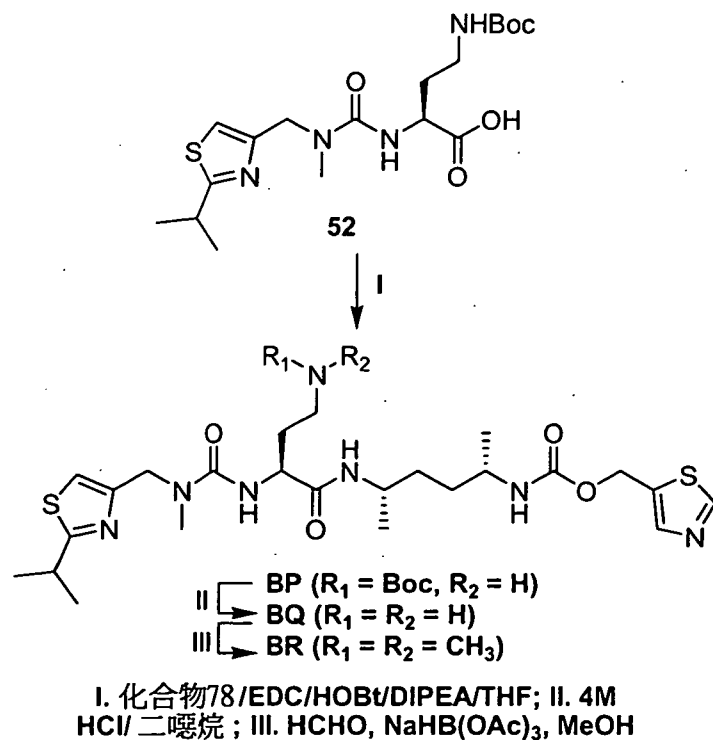
實例 BO 係以類似於實例 AM 之方式，使用實例 BN(0.29 毫莫耳)製備，即得 0.149 克(72%)無定形白色固狀之實例 BO。 $(m/z\ 707.3(M+H)^+)$ ；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: 8.82(s, 1H); 7.84(s, 1H); 7.26-7.03(m, 11H); 6.99(s, 1H); 6.69(d, $J=9.6$, 1H); 6.42(br s, 1H); 5.47(br d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H); 5.27(AB d,

$J=13\text{Hz}$, 1H) ; 5.22(AB d , $J=13\text{Hz}$, 1H) ; 4.55(AB d , $J=16\text{Hz}$, 1H) ; 4.43(AB d , $J=16\text{Hz}$, 1H) ; 4.18(m , 1H) ; 4.00(m , 2H) ; 3.72(br s , 1H) ; 2.25(m , 1H) ; 2.99(s , 3H) ; 2.84-2.60(m , 3H) ; 2.54-2.42(m , 1H) ; 1.64-1.12(m , 4H) ; 1.37(d , $J=7\text{Hz}$, 6H) ; 1.11(d , $J=6\text{Hz}$, 3H) 。

實例 BP-BR 之製備

反應圖 58



實例 BP

實例 BP 係以類似於實例 BK 之方式，使用化合物 52(0.22 毫莫耳)及化合物 78(0.20 毫莫耳)製備，即得 0.091 克 (71%) 無色薄膜狀之實例 BP 。

654.2(M+H)⁺。

實例 BQ

將實例 BQ(0.14 毫莫耳)以 4M 氫氨酸之二噁烷液(2 毫升)處理以於 5 分鐘內得到白色沉澱物。將溶劑移除，將固狀物置於甲醇中。再於真空中濃縮，即得 0.083 克(99%)無色薄膜狀之實例 BQ 之氫氨酸鹽 (m/z 554.1(M+H)⁺；

¹H-NMR(CD₃OD, 300MHz)：10.03(s, 1H)；8.41(s, 1H)；7.81(s, 1H)；5.48(s, 2H, 次要旋轉異構體)；5.35(s, 2H, 主要旋轉異構體)；4.74(s, 2H)；4.34(br s, 1H)；3.90(br s, 1H)；3.78-3.54(m, 2H)；3.20-2.98(m, 5H)；2.20(br s, 1H)；2.07(br s, 1H)；1.60-1.4(m, 10H)；1.12(m, 6H)。

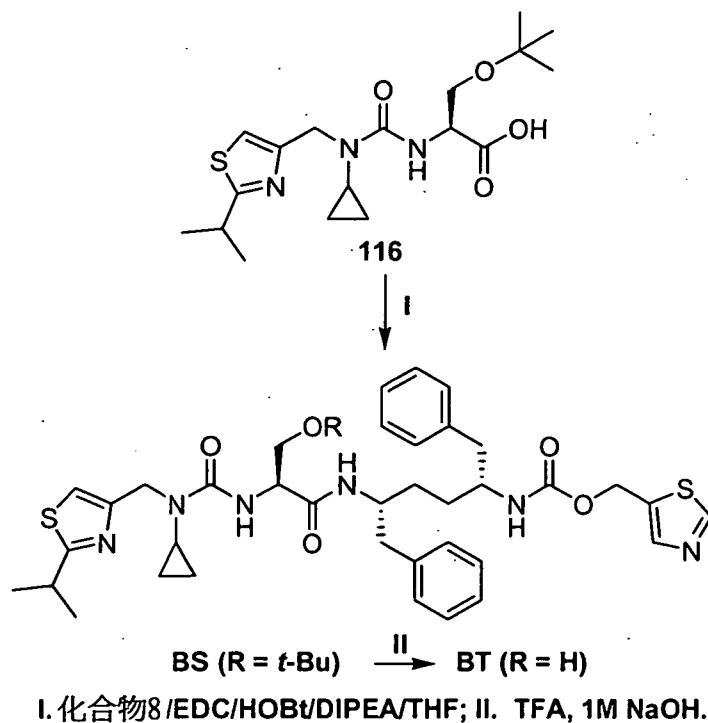
實例 BR

將實例 BQ(0.11 毫莫耳)置於甲醇(1.5 毫升)中。再將甲醛(37%水溶液, 13.4 毫莫耳)加入，而後陳化 10 分鐘。將三乙醯氧基氫化鈉(0.324 毫莫耳)加入，再令反應混合物於室溫下陳化過夜。而後將另外之甲醛(13.4 毫莫耳)及三乙醯氧基氫化鈉(0.324 毫莫耳)加入，再令其於室溫下陳化另 6 小時。繼而將溶劑於真空中移除，再將產物藉製備型 HPLC 予以離析，即得 0.058 克(77%)無定固狀之實例 BR 之三氟乙酸鹽。 m/z 582.3(M+H)⁺；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz): 9.07(s, 1H); 7.91(s, 1H); 7.25(s, 1H); 5.47(s, 2H, 次要旋轉異構體); 5.28(s, 2H, 主要旋轉異構體); 4.59(AB d, $J=16\text{Hz}$, 1H); 4.53(AB d, $J=16\text{Hz}$, 1H); 4.31(dd, $J=9.2, 5\text{Hz}$, 1H); 3.88(m, 1H); 3.59(m, 1H); 3.32(m, 1H); 3.20(m, 2H); 2.98(s, 3H); 2.89(br s, 6H); 2.23(m, 1H); 2.00(m, 1H); 1.44(m, 4H); 1.37(d, $J=7\text{Hz}$, 6H); 1.10(m, 6H)。

實例 BS 及 BT 之製備

反應圖 59



化合物 116

化合物 116 係以類似於化合物 75 之方式，使用化合

物 4(0.76 毫莫耳)及化合物 47(0.64 毫莫耳)製備，即得 0.218 克 (90%) 泡沫白色固狀之化合物 116(m/z 384.1($M+H$)⁺)。

實例 BS

實例 BS 係以類似於實例 BK 之方式，使用化合物 116(0.28 毫莫耳)及化合物 8(0.25 毫莫耳)製備，即得 0.139 克 (72%) 無色薄膜狀之實例 BS。 $(m/z$ 775.3 ($M+H$)⁺)。

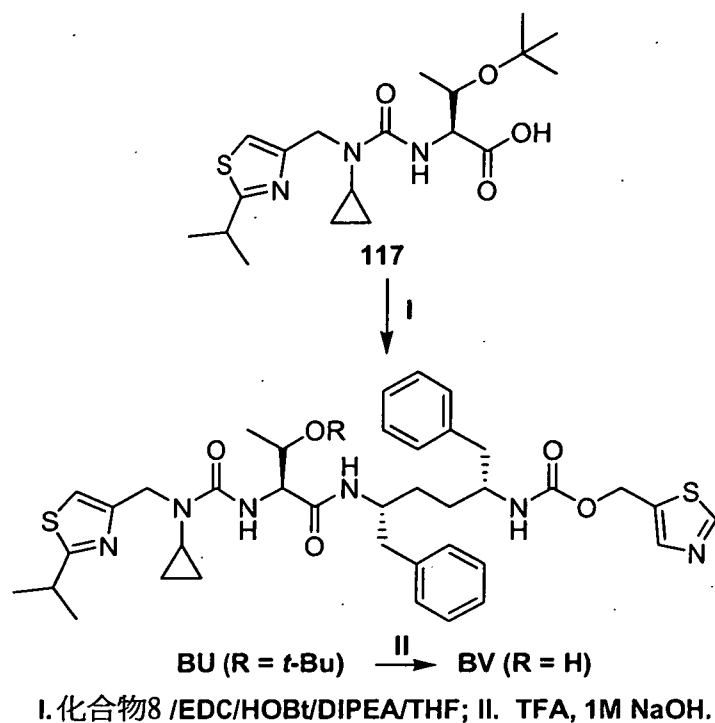
實例 BT

實例 BT 係以類似於實例 AM 之方式，使用實例 BU(0.18 毫莫耳)製備，即得 0.080 克(62%)無定形白色固狀之實例 BT。 m/z 719.3($M+H$)⁺；

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): 8.79(s, 1H); 7.82(s, 1H); 7.27-7.0(m, 10H); 6.98-6.82(m, 1H); 6.85(s, 1H); 6.44(br s, 1H); 5.30(s, 2H, 次要旋轉異構體); 5.22(s, 2H, 主要旋轉異構體); 5.04(br s, 1H); 4.62(AB d, J=15Hz, 1H); 4.54(AB d, J=15Hz, 1H); 4.27(br s, 1H); 4.11(br s, 1H); 3.97(br d, J=10Hz, 1H); 3.82, br s, 1H; 3.57(br s, 1H); 3.40-3.10(m, 2H); 2.80-2.60(m, 4H); 2.55(m, 1H); 1.54(m, 2H); 1.46-1.30(m, 2H); 1.35(d, J=7Hz, 6H); 0.94-0.72(m, 4H)。

實例 BU 及 BV 之製備

反應圖 60



化合物 117

化合物 117 係以類似於化合物 13d 之方式，使用化合物 4(1.5 毫莫耳)及 L-對映體形式之化合物 10d(1.15 毫莫耳)製備，最終即得 0.328 克(88%)泡沫白色固狀之化合物 190(m/z 398.1($M+H$)⁺)。

實例 BU

實例 BU 係以類似於實例 AL 之方式，使用化合物 117(0.33 毫莫耳)及化合物 8(0.30 毫莫耳)製備，即得 0.196 克(84%)無定形白色固狀之實例 BU。 $(m/z$ 789.3($M+H$)⁺)。

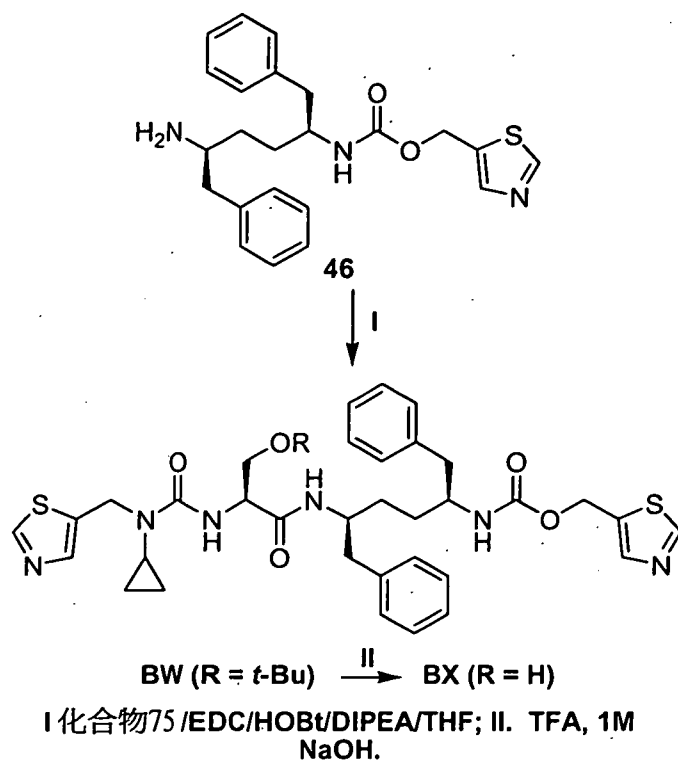
實例 BV

實例 BV 係以類似於實例 AM 之方式，使用實例 BU(0.29 毫莫耳)製備，即得 0.140 克(77%)無定形白色固狀之實例 BV。 m/z 733.3(M+H)⁺；

¹H-NMR(CDCl₃，300MHz)：8.80(s，1H)；7.84(s，1H)；7.27-7.10(m，10H)；6.70-6.10(m，1H)；6.86(s，1H)；6.20(br d，J=7Hz，1H)；5.24(s，2H)；4.81(br d，J=7Hz，1H)；4.82(s，2H)；4.34(br d，J=7Hz，1H)；4.16(br s，1H)；4.07(br d，J=6Hz，1H)；3.86(br s，1H)；3.38(br s，1H)；2.69(m，6H)；1.62-1.50(m，2H)；1.50-1.34(m，2H)；1.38(m，6H)；1.13(d，J=6Hz，3H)；0.98-0.76(m，4H)。

實例 BW 及 BX 之製備

反應圖 61



實例 BW

實例 BW 係以類似於實例 BK 之方式，使用化合物 75 (0.27 毫莫耳) 及化合物 46 (0.24 毫莫耳) 製備，即得 0.154 克 (86%) 無定形白色固狀之實例 BW。 $(m/z\ 733.3(M+H)^+)$ 。

實例 BX

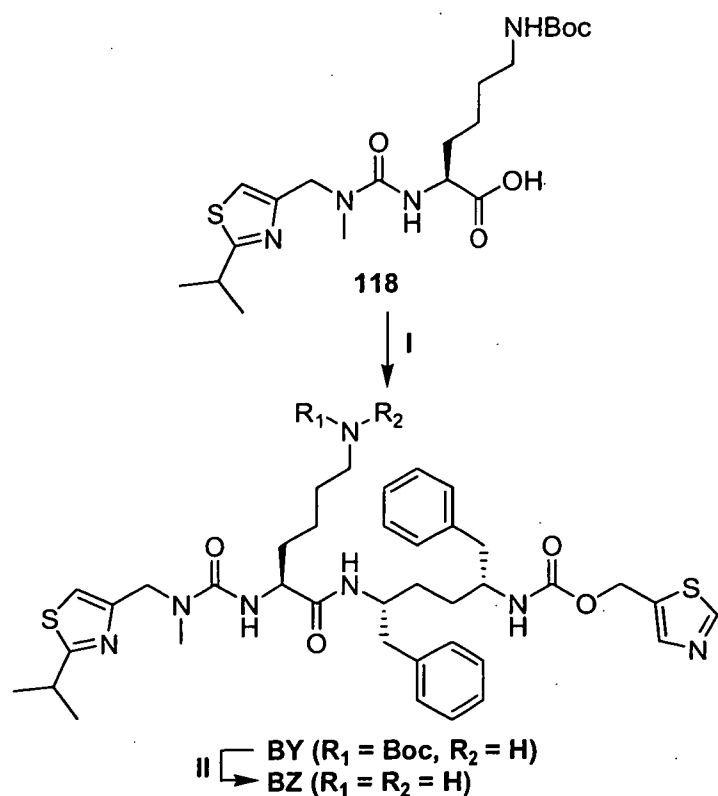
實例 BX 係以類似於實例 AM 之方式，使用實例 BW (0.21 毫莫耳) 製備，即得 0.091 克 (98%) 無定形白色固狀之實例 BX 之三氟乙酸鹽。 $m/z\ 677.5(M+H)^+$ ；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: 8.83(s, 1H); 8.77(s, 1H); 7.84(s, 1H); 7.77(s, 1H); 7.27-7.00(m, 10H); 6.62(d,

J=9Hz, 1H); 6.44(d, J=6Hz, 1H); 5.35(d, J=10Hz, 1H); 5.24(s, 2H); 4.69(AB d, J=15Hz, 1H); 4.62(AB d, J=16Hz, 1H); 4.14(br m, 2H); 3.96-3.78(m, 2H); 3.51(dd, J=11, 4.5Hz, 1H); 3.38(br s, 1H); 2.82-2.58(m, 4H); 2.41(m, 1H); 1.70-1.24(m, 4H); 1.20-0.88(m, 2H); 0.88-0.54(m, 2H)。

實例 BY 及 BZ 之製備

反應圖 62



I. 化合物8/EDC/HOBt/DIPEA/THF; II. 4M HCl/dioxane.

化合物 118

化合物 118 係以類似於化合物 104 之方式，惟使用化合物 115(0.40 毫莫耳)取代化合物 102，與化合物 9(0.48

毫莫耳)起反應而製備，最終即得 0.075 克(89%)泡沫白色固狀之化合物 118(m/z 443.4($M+H$)⁺)。

實例 BY

實例 BY 係以類似於實例 BM 之方式，使用化合物 118(0.17 毫莫耳)及化合物 8(0.15 毫莫耳)製備，即得 0.079 克(62%)無定形白色固狀之實例 BY。 $(m/z$ 834.3($M+H$)⁺)。

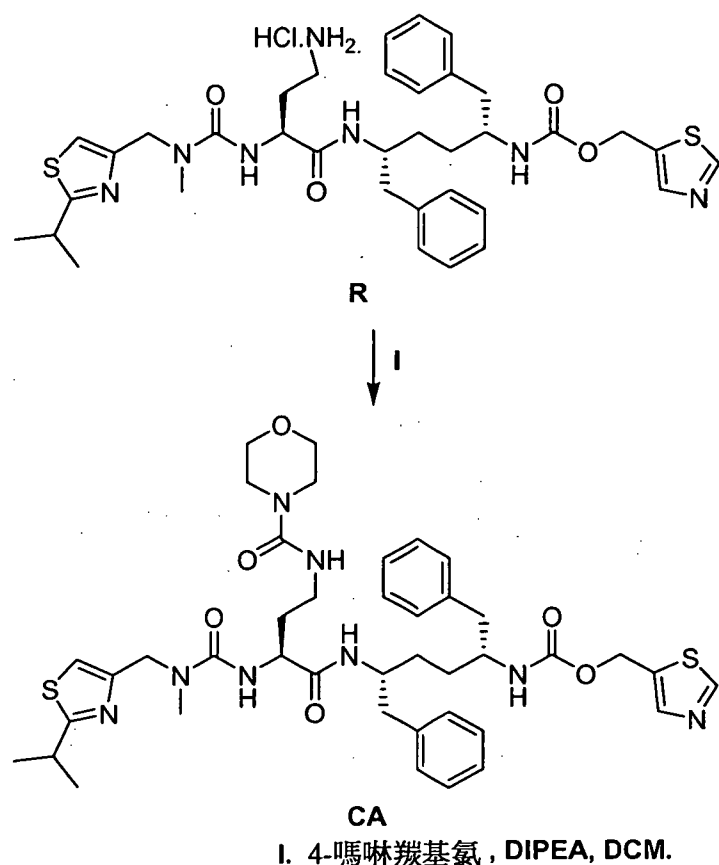
實例 BZ

實例 BZ 係以類似於實例 BQ 之方式，使用實例 BY(0.095 毫莫耳)製備，即得 0.082 克(99%)無定形白色固狀之實例 BZ 之氫氯酸鹽。 m/z 734.2($M+H$)⁺；

¹H-NMR(DMSO-*d*₆, 300MHz): 8.08(s, 1H); 7.86(br m, 3H); 7.58(d, J=9Hz, 1H); 7.25-7.00(m, 11H); 6.32(br s, 1H); 5.16(s, 2H); 4.99(br m, 4H); 4.48(AB d, J=15Hz, 1H); 4.43(AB d, J=15Hz, 1H); 4.02(m, 1H); 3.89(m, 1H); 3.63(m, 1H); 3.22(hep, J=7Hz, 1H); 2.87(s, 3H); 2.76-2.56(m, 4H); 1.58-1.15(m, 10H); 1.29(d, J=7Hz, 6H)。

實例 CA 之製備

反應圖 63



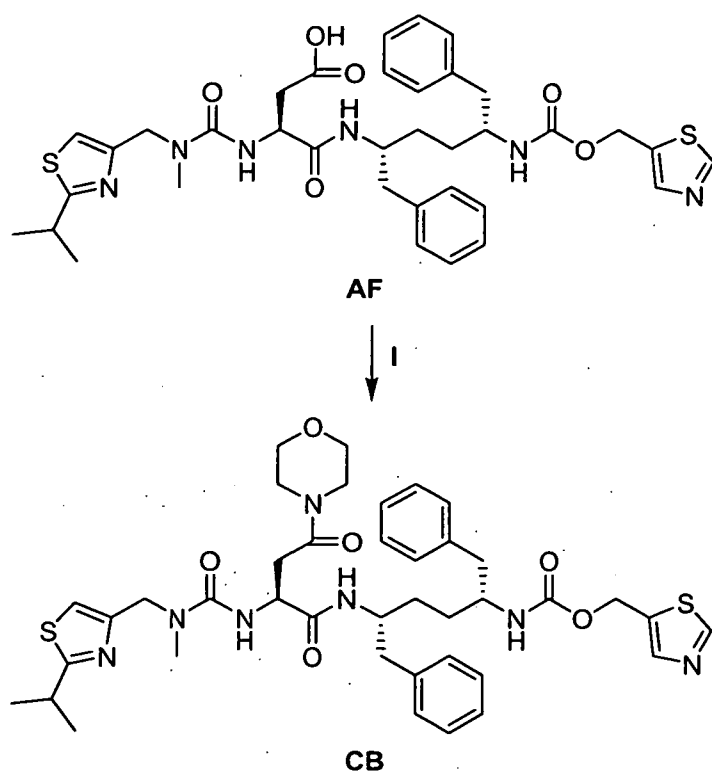
實例 CA

將實例 R(0.11 毫莫耳)於二氯甲烷(1 毫升)中稀釋，再以 4-嗎啉羰基氨(0.13 毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.16 毫莫耳)處理。2 小時後，將揮發物移除，再將餘留物藉於二氧化矽上進行管柱層析(0-20%甲醇/二氯甲烷)予以純化，即得 0.068 克(76%)無定形白色固狀之實例 CA m/z 819.1($M+H$)⁺；¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz)：8.82(s, 1H)；7.85(s, 1H)；7.27-7.07(m, 12H)；6.94(s, 1H)；6.26(br s, 1H)；5.73(d, J=8Hz, 1H)；5.28(AB d, J=13Hz, 1H)；5.22(AB d, J=13Hz, 1H)；4.50(AB d, J=16Hz, 1H)；4.44(AB d, J=16Hz, 1H)；4.17(m, 1H)；3.98(br

s, 1H) 3.76(br s, 1H); 3.68(br s, 1H); 3.60(m, 4H); 3.40(m, 2H); 3.32(m, 4H); 2.97(s, 3H); 2.87(dd, J=13, 5Hz, 2H); 2.73(m, 2H); 2.57(m, 2H); 1.79(m, 2H); 1.60-1.20(m, 6H); 1.37(d, J=7Hz, 6H)。

實例 CB 之製備

反應圖 64



I. 嗎啉, EDC, HOBt, THF.

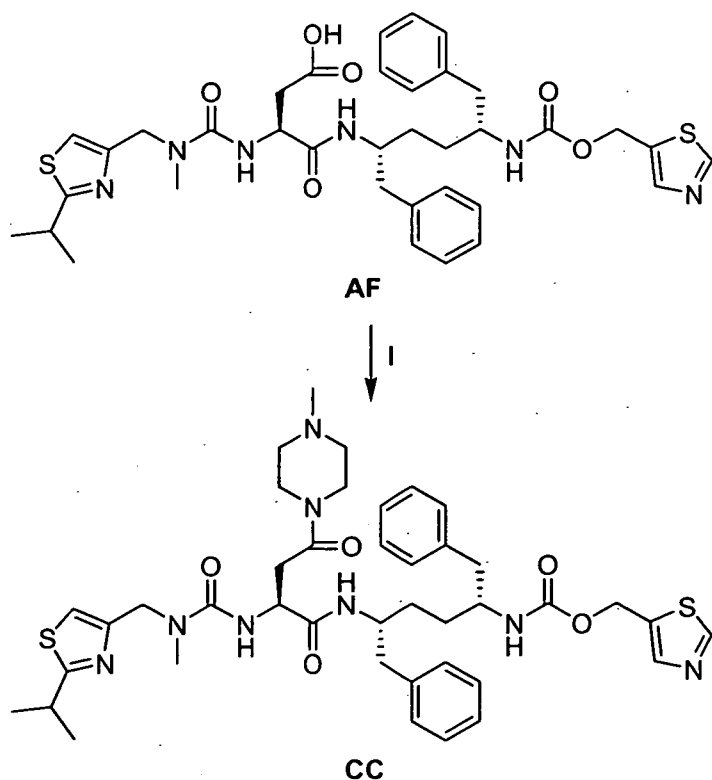
實例 CB

將實例 AF(0.15 毫莫耳)於四氫呋喃(1 毫升)中稀釋，再以嗎啉(0.61 毫莫耳)、HOBt(0.18 毫莫耳)及最後 EDC(0.18 毫莫耳)處理。繼而令反應混合物陳化過夜。而後將反應混合物以乙酸乙酯及飽和碳酸鈉中稀釋。將水層

以乙酸乙酯萃取，再將合併的有機層以鹽水清洗，於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮。再將所得餘留物經由製備型 HPLC 予以純化，即得 0.024 克 (20%) 無定形白色固狀之實例 CB。 m/z 790.4($M+H$)⁺； 1H -NMR($CDCl_3$ ，300MHz)：8.81(s，1H)；7.84(s，1H)；7.27-7.10(m，10H)；6.96(s，1H)；6.78(d， $J=8Hz$ ，1H)；6.67(s，1H)；5.36(d， $J=9Hz$ ，1H)；5.27(AB d， $J=13Hz$ ，1H)；5.20(AB d， $J=13Hz$ ，1H)；4.59(s，1H)；4.51(s，2H)；4.02(m，1H)；3.80-3.30(m，10H)；2.98(s，3H)；2.90-2.45(m，6H)；1.52(m，2H)；1.39(d， $J=7Hz$ ，6H)；1.32(m，2H)。

實例 CC 之製備

反應圖 65



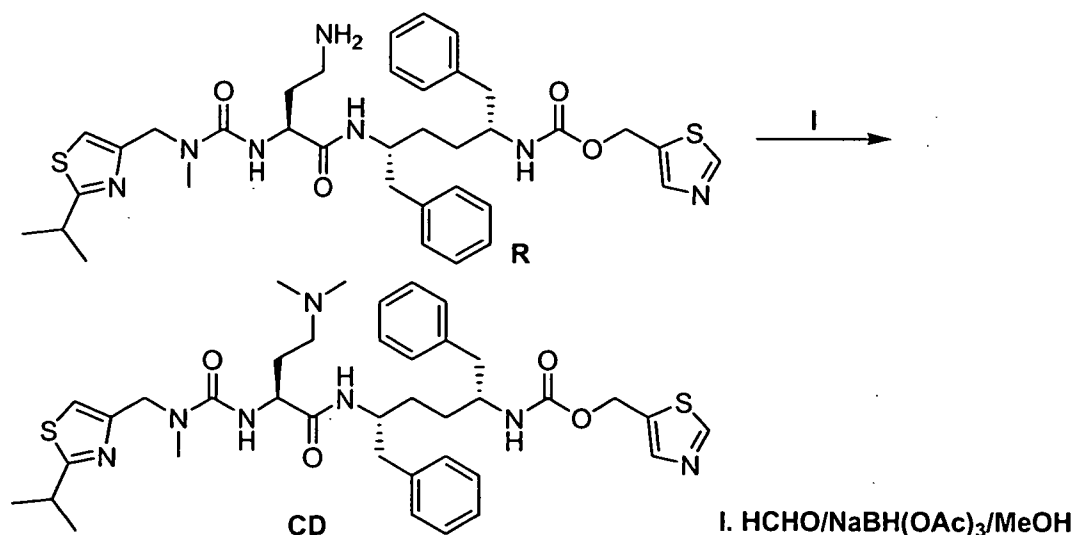
I. N-甲基哌嗪, EDC, HOBt, DIPEA, THF.

實例 CC

實例 CC 係以與實例 CB 相同之方式，惟使用 N-甲基哌嗪(0.16 毫莫耳)與化合物 AF(0.19 毫莫耳)起反應以取代嗎啉，且將二異丙基乙胺(0.19 毫莫耳)加入而製備，即得 0.009 克(11%)無定形白色固狀之實例 CC。 m/z 803.4 $(M+H)^+$ ； 1H -NMR($CDCl_3$ ，300MHz)：8.80(s，1H)；7.84(s，1H)；7.27-7.10(m，11H)；6.91(s，1H)；6.78(m，2H)；5.27(AB d， $J=13$ Hz，1H)；5.21(AB d， $J=13$ Hz，1H)；4.59(m，1H)；4.49((AB d， $J=16$ Hz，4.44(AB d， $J=16$ Hz，1H)；4.01(m，1H)；3.90-3.40(m，4H)；3.27((hep， $J=7$ Hz，1H)；3.10-2.90(m，1H)；2.97(s，3H)；2.90-2.30(m，11H)；1.60-1.25(m，6H)；1.37(d， $J=7$ Hz，6H)。

實例 CD 之製備

反應圖 66



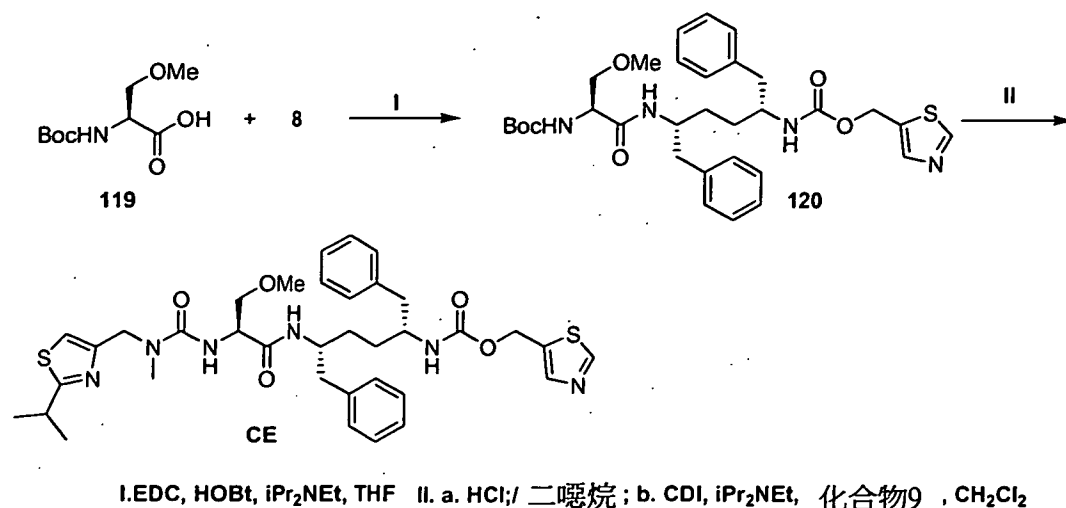
實例 CD

將甲醛(1 毫升，37%水溶液)加至實例 R(30.5 毫克，0.043 毫莫耳)之甲醇(1.5 毫升)溶液中。攪拌 10 分鐘後，將三乙醯氧基氫硼化鈉(49 毫克，0.23 毫莫耳)加入，再將所得混合物攪拌 10 小時。以 LC/MS 監視反應。當 LC/MS 顯示原物料實例 R 不存在時，將反應混合物蒸發至乾，而後使通過棉塞以過濾。繼而令粗製產物通過 Combiflash (10%甲醇/二氯甲烷)中純化，即得 29.7 毫克實例 CD。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: 8.78(s, 1H); 7.83(s, 1H); 7.12-7.22(m, 10H); 6.85(s, 1H); 5.83(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.23(d_{AB} , 2H, $J=13.1\text{Hz}$); 4.49(d_{AB} , 2H, $J=16.5\text{Hz}$); 4.29(m, 1H); 4.15(m, 1H); 3.75(m, 1H); 3.30(m, 1H); 2.93(s, 3H); 2.87(dd, 1H, $J_1=5.5\text{Hz}$, $J_2=13.5\text{Hz}$); 2.72(m, 2H); 2.66(dd, $J_1=7.3\text{Hz}$, $J_2=13.3\text{Hz}$), 2.47(br s, 1H), 2.36(br s, 1H), 2.23(s, 6H), 1.91(m, 2H), 1.56(m, 2H), 1.40(m, 2H), 1.40(d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。 m/z 734($M+H$) $^+$; 756($M+Na$) $^+$;

實例 CE 之製備

反應圖 67



化合物 119

化合物 119 乃購自 Aldrich，且係直接使用。

化合物 120

將化合物 119(200 毫克，0.91 毫莫耳)、化合物 8(373.7 毫克，0.91 毫莫耳)、EDC(212 毫克，1.37 毫莫耳)、HOBt(160.3 毫克，1.19 毫莫耳)及二異丙基乙胺(794.7 微升，4.56 毫莫耳)之四氫呋喃混合液於室溫下攪拌 10 小時。而後將混合物蒸發成小量，再藉 Combiflash(以 1 至 10% 甲醇/二氯甲烷洗提)予以純化。收集含有標的化合物之溶離份，再藉 Combiflash(40 至 100% 乙酸乙酯/己烷)予以再純化，即得 449 毫克油狀之化合物 120。 $(m/z\ 611.0(\text{M}+\text{H})^+)$ 。

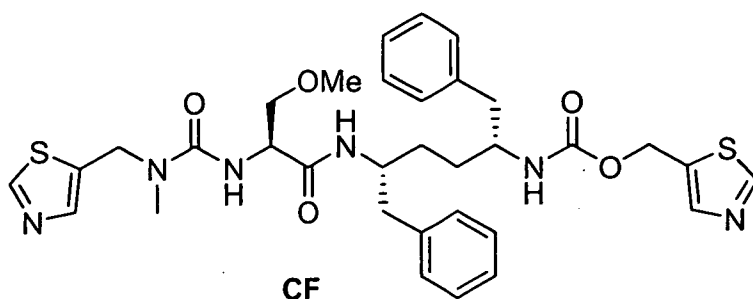
實例 CE

將化合物 120(449 毫克，0.74 毫莫耳)以氫氨酸/二噁烷(3 毫升)處理。再將所得混合物蒸發至乾，而後低壓凍乾，即得 373.6 毫克白色固狀物。

將化合物 9(19.8 毫克，0.096 毫莫耳)、CDI(15.6 毫克，0.096 毫莫耳)其後二異丙基乙胺(33.4 微升，0.192 毫莫耳)加至上述白色化合物(52.5 毫克，0.096 毫莫耳)之二氯甲烷(10 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 20 小時，其後蒸發至乾。將二氯甲烷加至混合物中，其後通過棉塞過濾。繼而將濾液蒸發至乾並以 Combiflash 純化。將含實例 CE 之溶離份收集，再於 TLC 上予以純化，即得 15.1 毫克實例 CE。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): 8.79(s, 1H); 7.82(s, 1H); 7.09-7.27(m, 10H); 6.94(s, 1H); 6.25(d, 2H, J=8.7Hz); 5.23(s, 2H); 5.17(br s, 1H); 4.43(d_{AB}, 2H, J=16.5Hz); 4.29(m, 1H); 4.13(m, 1H), 3.76(m, 2H); 3.48(m, 1H); 3.29(s, 3H); 3.25(m, 1H); 2.94(s, 3H); 2.65-2.82(m, 4H); 1.75(m, 2H), 1.54(m, 2H), 1.39(d, 5H, J=6.9Hz)。 *m/z* 707(M+H)⁺; 729(M+Na)⁺。

實例 CF 之製備

反應圖 68

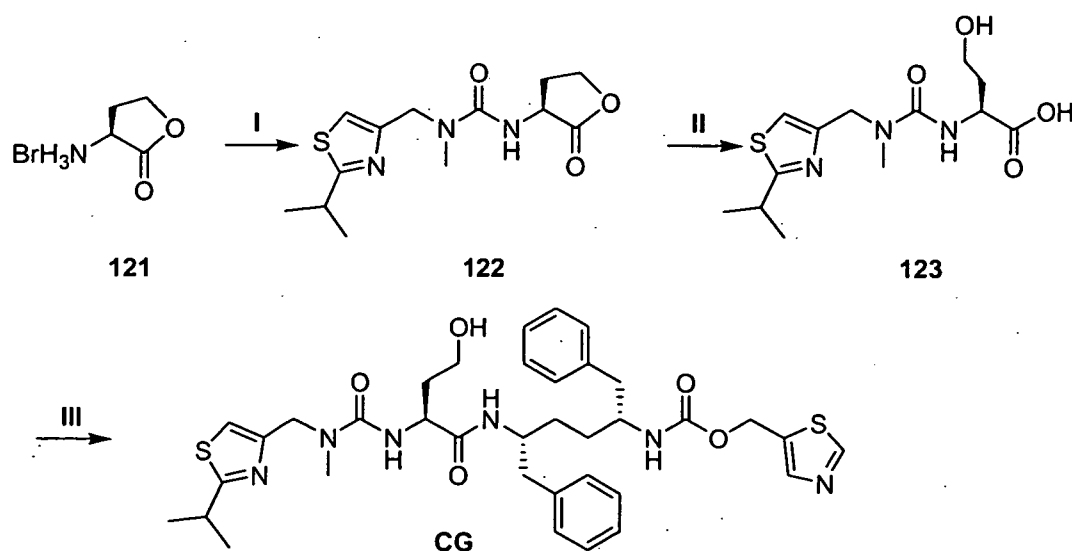


實例 CF

實例 CF 係使用與實例 CE 相同之方法，惟以化合物 68 取代化合物 9 而製得。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): 8.79(s, 1H); 8.74(s, 1H); 7.81(s, 1H), 7.73(s, 1H); 7.12-7.27(m, 10H); 6.15(d, 1H, J=8.7Hz), 5.39(d, 1H, J=6.8Hz); 5.21(s, 2H), 5.06(d, J=9.1Hz, 1H); 4.64(d_{AB}, 2H, J=15.5Hz); 4.28(m, 1H); 4.134(m, 1H); 3.79(m, 1H), 3.70(m, 1H); 3.34(m, 1H); 3.28(s, 3H); 2.87(s, 3H); 2.72(m, 4H); 1.57(m, 2H); 1.50(m, 2H)。(*m/z* 665.2(M+H)⁺; 687.3(M+Na)⁺。

實例 CG 之製備

反應圖 69



I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. 化合物9, MeCN. II. 1M LiOH, THF.

III. EDCI, HOBt, iPr₂NEt, 化合物8

化合物 121

化合物 121 乃購自 Aldrich，且係直接使用。

化合物 122

將二異丙基乙胺(5.87 毫升，33.9 毫莫耳)其後 CDI(1.86 克，11.3 毫莫耳)加至化合物 121(2.05 克，11.3 毫莫耳)之二氯甲烷(40 毫升)懸浮液中。再將所得混合物於室溫下攪拌 6 小時，而後將化合物 9(2.33 克，11.3 毫莫耳)加入。繼而將所得混合物攪拌另 10 小時，其後蒸發至乾。令混合物再溶於二氯甲烷中，再將固狀物藉過濾法移除。將濾液蒸發至乾，再藉 Combiflash(20-80%乙酸乙酯/己烷)予以純化，即得 3.2 克淺黃色油狀之化合物 207。 m/z 298.0(M+H)⁺。

化合物 123

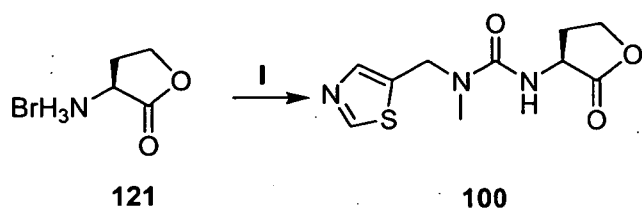
將新製備之 1M 氫氧化鋰(10.8 毫莫耳)加至化合物 122(3.2 克，10.8 毫莫耳)之四氫呋喃(100 毫升)溶液中。再將此雙相反應於室溫下強烈攪拌 16 小時，其後以 1M 氫氯酸令反應中止。將混合物之 pH 調整至 2.5-3，而後蒸發成小量。令混合物分配於二氯甲烷與鹽水(50 毫升)間，將水層分離出並以二氯甲烷萃取兩次。將合併的二氯甲烷層於無水硫酸鈉上乾燥並予濃縮，即得 3.37 克淺黃色油狀之化合物 123，其乃直接使用而不必進一步純化。 m/z 316.0(M+H)⁺，338(M+Na)⁺；

實例 CG

實例 CG 係遵循實例 C 相同之步驟，惟使用化合物 123 取代化合物 7 而製得。¹H-NMR(CDCl₃, 500MHz): 8.80(s, 1H); 7.83(s, 1H); 7.11-7.26(m, 10H), 6.96(s, 1H); 7.12-7.27(m, 10H); 6.52(br s, 1H), 6.40(br s, 1H), 5.23(s, 2H), 5.20(m, 1H), 4.44(d_{AB}, 2H, J=15.5Hz), 4.39(m, 1H), 4.11(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.61(m, 2H), 3.28(sep, 1H, J=7.0Hz); 2.94(s, 3H), 2.79(dd, 1H, J1=6.1Hz, J2=13.4Hz); 2.71(m, 3H), 1.93(m, 1H), 1.71(m, 1H), 1.54(m, 1H), 1.38(d, 6H, J=7.0Hz)1.37(m, 1H)。(:)⁺; m/z 707.3(M+H)⁺, 729.2(M+Na)⁺。

化合物 100 之製備

反應圖 70

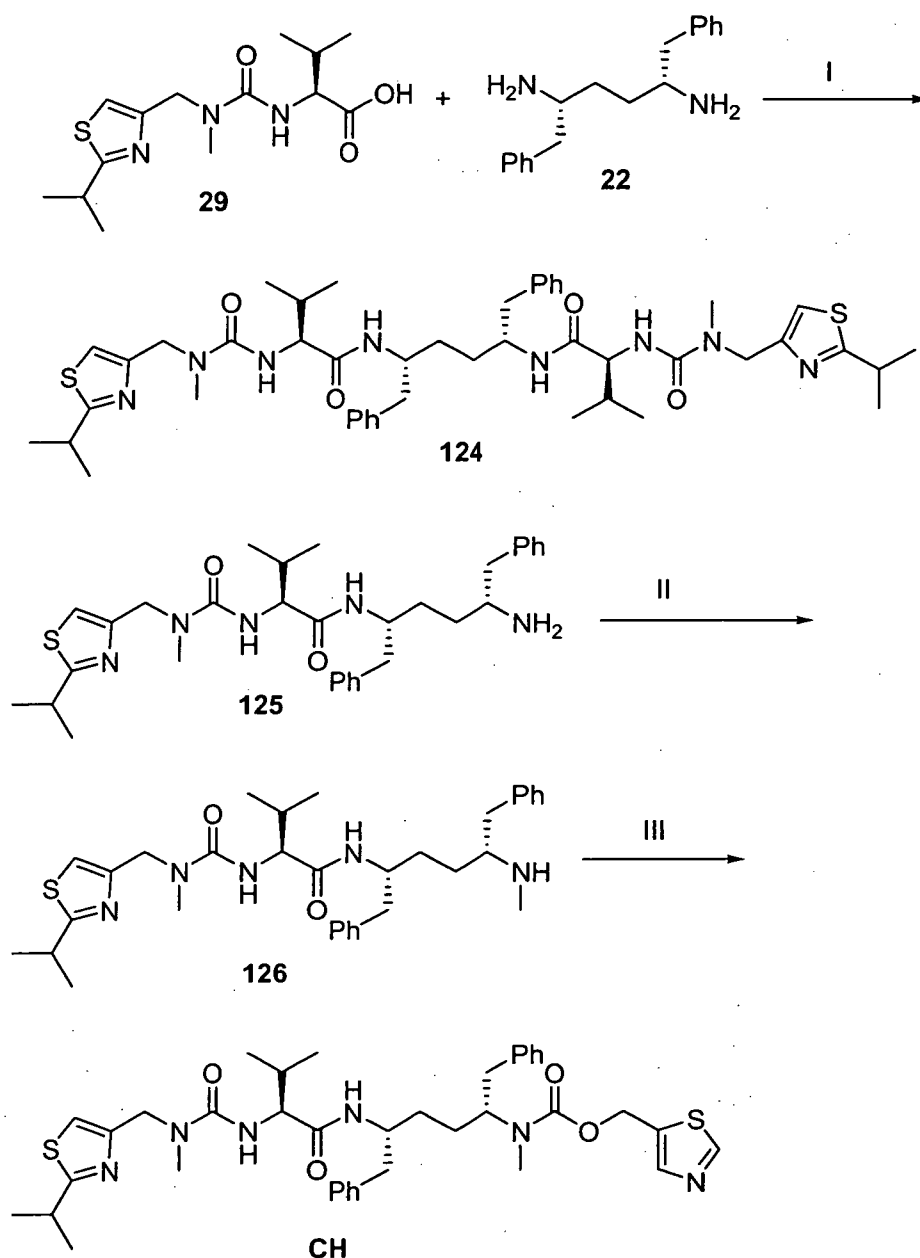


I. a. CDI, DIPEA, MeCN;

化合物 100 係使用與製備化合物 122 所用相同之方法，惟以化合物 68 取代化合物 9 而製得。

實例 CH 之製備

反應圖 71



I. EDCI/HOBt/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ /THF; II. $\text{HCHO}/\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}/\text{CH}_3\text{CN}$;
 III. 化合物16/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}/\text{CH}_3\text{CN}$

化合物 124 及 125

將 HOBt(70 毫克, 0.52 毫莫耳)、EDC(94 微升, 0.52 毫莫耳)及二異丙基乙胺(150 微升, 0.83 毫莫耳)加至化合

物 29(135 毫克, 0.43 毫莫耳)及化合物 22(116 毫克, 0.43 毫莫耳)之四氫呋喃(5 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 12 小時並予濃縮。藉逆相 HPLC 予以純化後, 即得化合物 124(70 毫克)及化合物 125(120 毫克)。化合物 124:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.2-7.1(10H, m), 7.0(2H, s), 6.45(2H, m), 6.15(2H, m), 4.45(4H, s), 4.1(2H, m), 3.96(2H, m), 3.3(2H, m), 2.98(6H, s), 2.7(4H, m), 2.1(2H, m), 1.6-1.3(16H, m), 0.90(12H, m)。 m/z 859.3($\text{M}+\text{H}$)⁺; 化合物 125: m/z 564.3($\text{M}+\text{H}$)⁺

化合物 126

將 37%甲醛溶液(17 微升, 0.23 毫莫耳), 其後乙酸(24 微升, 0.42 毫莫耳)加至化合物 125(120 毫克, 0.21 毫莫耳)之乙腈(1 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 2 小時, 而後將三乙醯氧基氫硼化鈉(140 毫克, 0.63 毫莫耳)加入。繼而將混合物攪拌另 2 小時並以乙酸乙酯稀釋。而後將有機相以飽和碳酸鈉溶液、水及鹽水清洗, 及於硫酸鈉上乾燥。濃縮後即得化合物 126, 其乃直接用於下一步驟中而不必進一步純化。 m/z 578.3($\text{M}+\text{H}$)⁺。

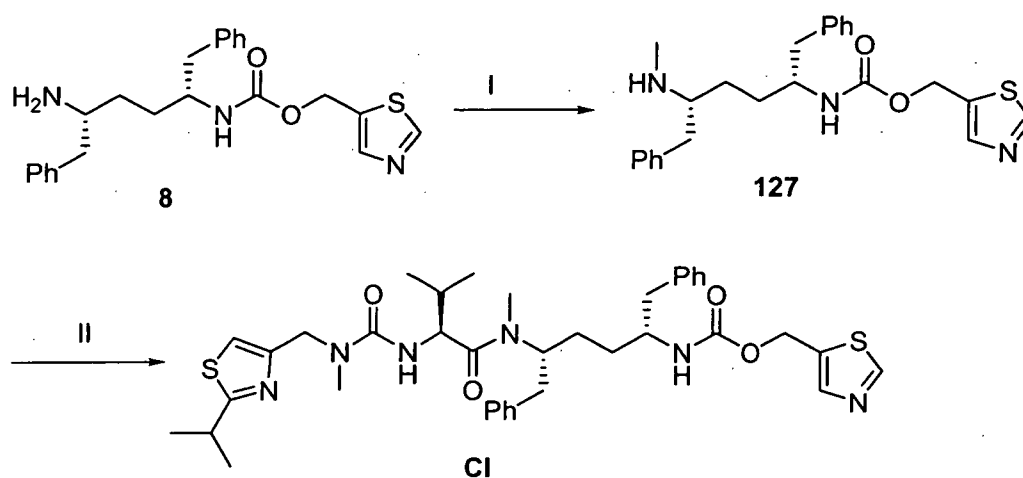
實例 CH

實例 CH(26 毫克)係遵循製備實例 L 所用之步驟, 惟使用化合物 126 取代化合物 22 而製得。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.91(1H, m), 7.82(1H, m), 7.2-7.0(11H, m),

6.4(1H, m), 6.2(1H, m), 5.23-5.05(2H, m), 4.44(2H, s), 4.44(1H, m), 4.2(1H, m), 3.95(1H, m), 3.32(1H, m), 2.98(3H, s), 2.8-2.5(7H, m), 2.15(1H, m), 1.7-1.2(10H, m), 0.88(6H, m)。 m/z 719.3(M+H)⁺

實例 CI 之製備

反應圖 72



I. HCHO/NaBH(OAc)₃/HOAc/CH₃CN; II. 化合物29/EDCI/HOBt/iPr₂NEt/THF

化合物 127

化合物 127(110 毫克)係遵循製備化合物 126 所用之步驟，惟使用化合物 8 取代化合物 125 而製得。 m/z 424.4(M+H)⁺。

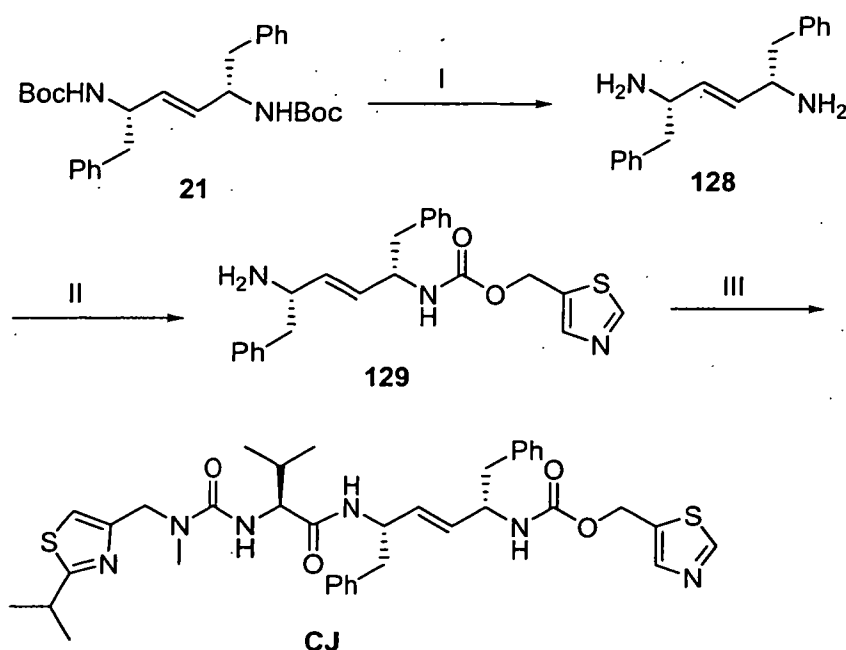
實例 CI

實例 CI(7 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 127 及 29 取代化合物 8 及 7 而製得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9.0(1H, s), 8.92(1H, s), 7.4-7.0(11H, m), 5.25(2H, m), 4.6-4.0(5H, m), 3.4(1H, m), 3.1-2.6(10H, m), 1.9(1H, m), 1.8(10H, m), 0.9(6H, m); m/z 719.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$

實例 CJ 之製備

反應圖 73



I. a. TFA/CH₂Cl₂; b. Na₂CO₃; II. 化合物 16/iPr₂NEt/CH₃CN;
III. 化合物 29/EDCI/HOBt/iPr₂NEt/THF

化合物 128

將三氟乙酸(1 毫升)加至化合物 21(100 毫克)之二氯甲烷(5 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 3 小時，而後將過量之試劑蒸發。將油狀物以乙酸乙酯稀釋，而後以飽和碳酸鈉(2x)、水(2x)及鹽水清洗，再於硫酸鈉上乾燥。濃縮

後，即得化合物 128(46 毫克)。 m/z 267.1(M+H)⁺。

化合物 129

化合物 129(44 毫克)係遵循供化合物 8 所用之步驟，惟使用化合物 128 取代化合物 22 而製得。 m/z 408.10(M+H)⁺。

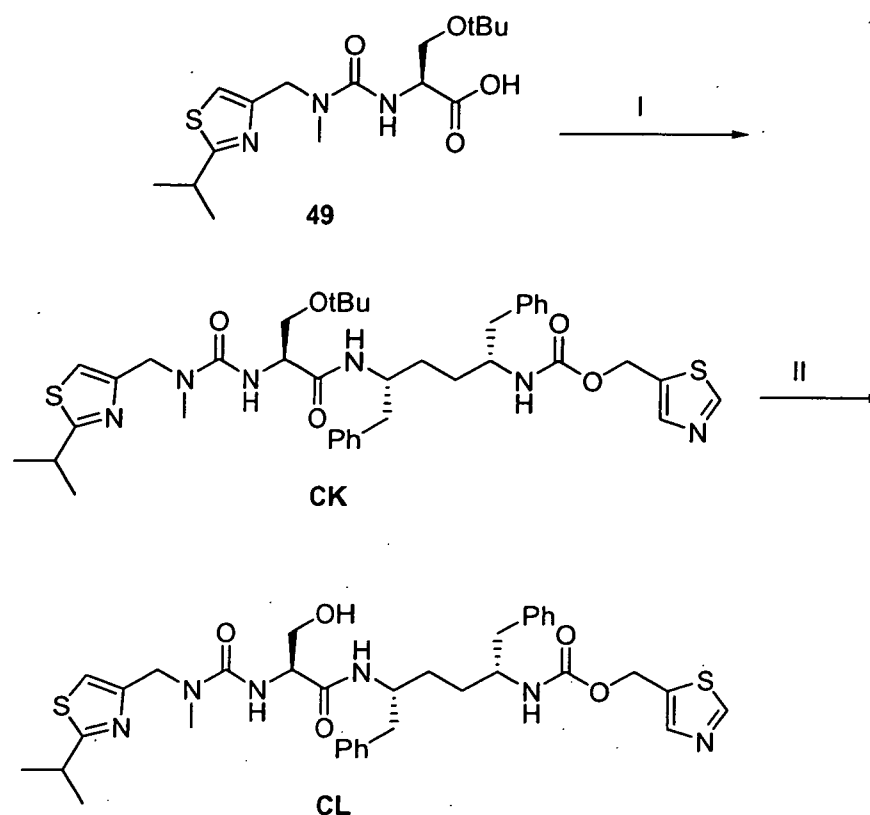
實例 CJ

實例 CJ(55 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 129 及 29 取代化合物 8 及 7 而製得。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.81(1H, s), 7.85(1H, s), 7.2-7.0(11H, m), 6.4(1H, m), 6.12(1H, m), 5.44(2H, m), 5.26(2H, s), 4.85(1H, m), 4.70(1H, m), 4.4(3H, m), 4.06(1H, m), 3.25(1H, m), 2.98(3H, s), 2.78(4H, m), 2.21(1H, m), 1.38(6H, m), 0.88(6H, m); m/z 703.2(M+H)⁺

實例 CK 及 CL 製備

反應圖 74



I. 化合物 8/EDC/HOBt; II. a. TFA; b. NaOH/THF

實例 CK

實例 CK(88 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 49 取代化合物 7 而製得。 m/z 749.2(M+H)⁺。

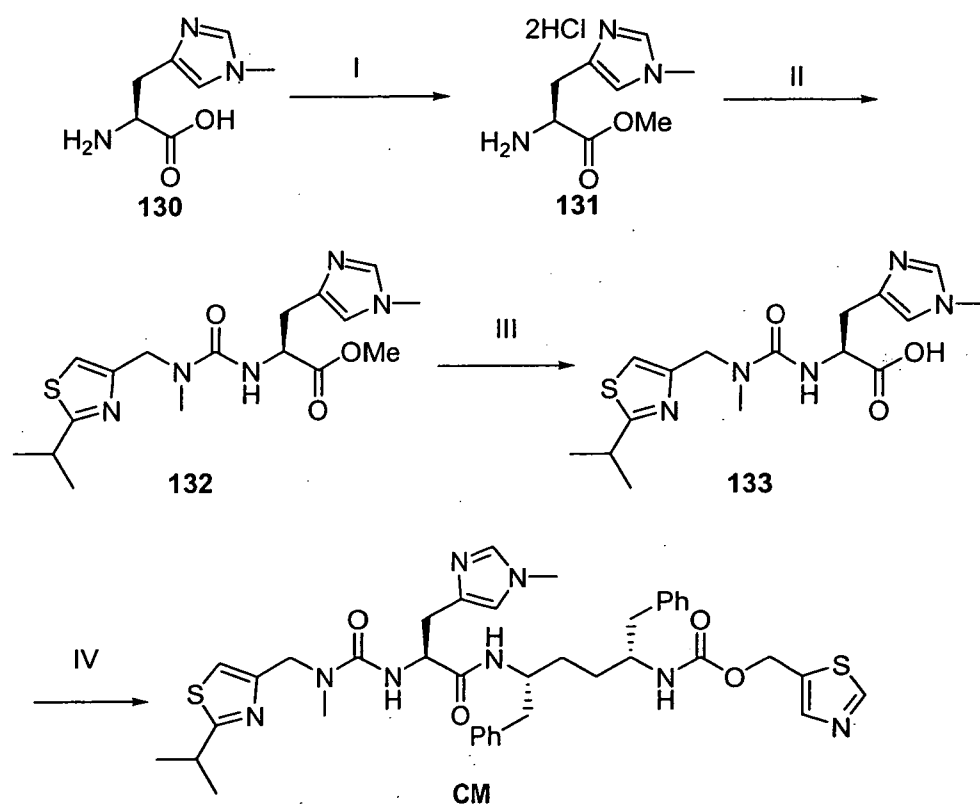
實例 CL

將實例 CK(85 毫克)及三氟乙酸(5 毫升)攪拌 3 小時。而後將過量之三氟乙酸蒸發，再將混合物於高度真空下乾燥。令混合物溶於四氫呋喃(5 毫升)中，再將 1.0N 氫氧化鈉溶液加入直至 pH 為 11 為止。而後將溶液攪拌 10 分鐘，再以乙酸乙酯萃取。將有機相以水及鹽水清洗及於硫

酸鈉上乾燥。濃縮，再藉快速管柱層析(乙酸乙酯)予以純化後，即得實例 CL(66 毫克)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.81(1H, s), 7.84(1H, s), 7.30-6.96(11H, m), 5.22(2H, s), 4.90(1H, m), 4.45(1H, m), 4.35-4.0(4H, m), 3.8(1H, m), 3.6(1H, m), 3.21(1H, m), 2.95(3H, s), 2.8-2.6(4H, m), 2.0-1.4(4H, m), 1.25(6H, m)。 m/z 693.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 CM 製備

反應圖 75



I. $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$; II. a. $\text{CDI}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$; b. 化合物9; III. a. $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; b. HCl ; IV. 化合物8/ EDC/HOBT ;

化合物 130

化合物 130 乃購自(TCI)，且係直接使用。

化合物 131

將亞硫醯氯(0.5 毫升，6.6 毫莫耳)逐滴加至於 0℃下之化合物 130(510 毫克，3 毫莫耳)之甲醇(12 毫升)溶液中。再將混合物於 0℃下攪拌 30 分鐘，而後令其迴流 3 小時。濃縮後即得白色固狀之化合物 131。

化合物 132

將 CDI(486 毫克，3 毫莫耳)加至已攪拌之化合物 131(3 毫莫耳)及二異丙基乙胺(2 毫升，12 毫莫耳)之二氯甲烷(35 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 12 小時。而後將化合物 9 加入，再將混合物攪拌另 12 小時。濃縮，再藉快速管柱層析(二氯甲烷/異丙醇=10/1)予以純化後，即得化合物 132(414 毫克)。 m/z 380.0(M+H)⁺。

化合物 133

化合物 133 係遵循化合物 67 所用之步驟，惟使用化合物 132 取代化合物 66 而製得。 m/z 364.0(M-H)⁻。

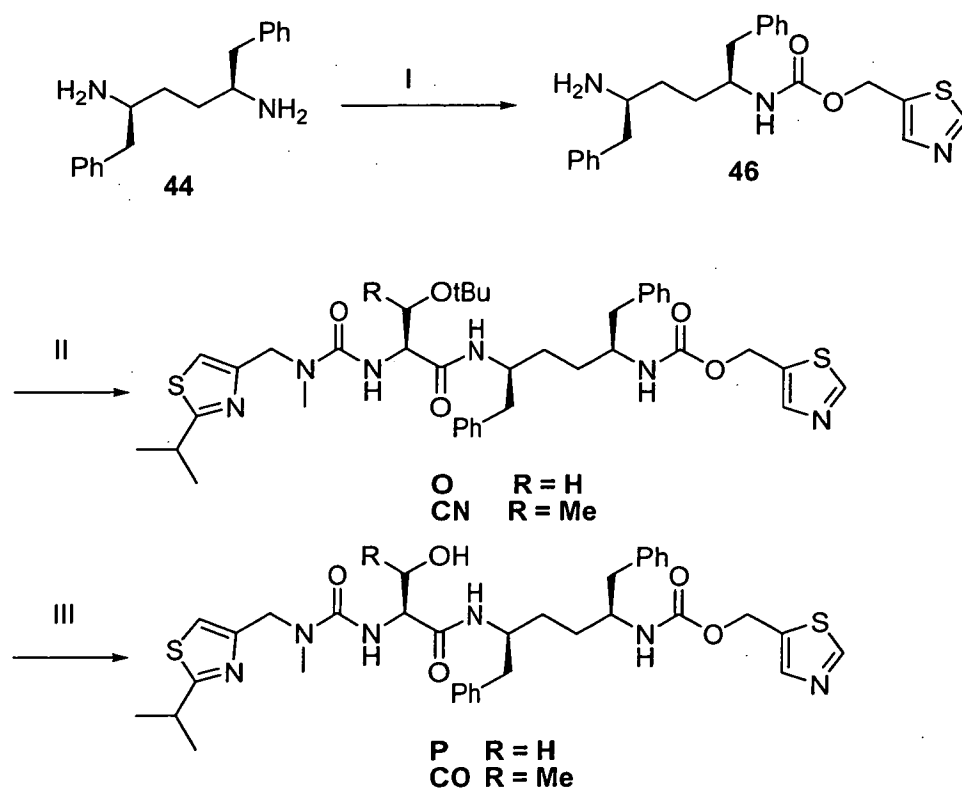
實例 CM

實例 CM(600 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 133 取代化合物 7 而製得。¹H-NMR(CDCl₃) δ 9.18(1H, s), 8.35(1H, s), 7.95(1H, s), 7.6(1H,

m), 7.3-7.0(11H, m), 5.22(2H, m), 4.70(1H, m), 4.50(2H, m), 4.05(1H, m), 3.86(3H, s), 3.80(2H, m), 3.55(1H, m), 3.10(1H, m), 2.90(3H, s), 2.90(3H, s), 2.70(4H, m), 1.45(10H, m); m/z 757.3(M+H)⁺

實例 O、P、CN 及 CO 之製備

反應圖 76



I. 化合物16/iPr₂NEt; II. 化合物13d 或化合物49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

實例 O

實例 O(17 毫克)係遵循實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 46 及 49 取代化合物 8 及 7 而製得。 m/z

749.3(M+H)⁺。

實例 CN

實例 CN(22 毫克)係遵循實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 46 及 13e 取代化合物 8 及 7 而製得。*m/z* 763.2(M+H)⁺。

實例 P

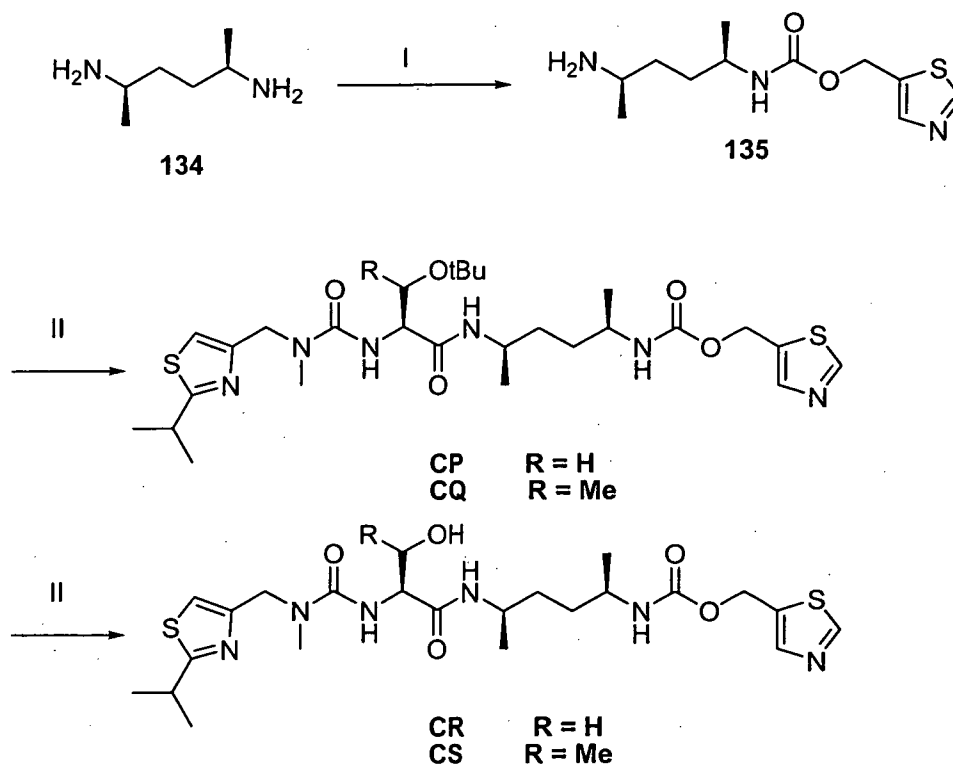
實例 P(12 毫克)係遵循實例 CM 所用之步驟，惟使用實例 O 取代實例 CL 而製得。¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.76(1H, s), 7.79(1H, s), 7.25-6.9(11H, m), 6.51(1H, broad), 5.42(1H, m), 5.18(2H, m), 4.42(2H, m), 4.22(1H, m), 4.10(1H, m), 3.95(1H, m), 3.79(1H, m), 3.58(1H, m), 3.23(1H, m), 2.93(3H, s), 2.9-2.5(4H, m), 1.6-1.2(10H, m); *m/z* 693.2(M+H)⁺。

實例 CO

實例 CO(13 毫克)係遵循實例 CL 所用之步驟，惟使用實例 CN 取代實例 CK 而製得。¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.85(1H, m), 7.88(1H, m), 7.3-7.0(11H, m), 6.55(1H, m), 6.24(1H, m), 5.45(1H, m), 5.23(2H, m), 4.6(2H, m), 4.2(1H, m), 4.0(2H, m), 3.7(1H, m), 3.5(1H, m), 3.02(3H, s), 2.70(4H, m), 1.6-1.0(13H, m); *m/z* : 707.3(M+H)⁺。

實例 CP-CS 之製備

反應圖 77



I. 化合物 16/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$; II. 化合物 13d 或 49/EDC/HOBt; III. a. TFA; b. NaOH/THF

化合物 134

化合物 134 係遵循化合物 76 所述之步驟，惟使用 CBZ-D-丙胺醇取代 CBZ-L-丙胺醇而製得。

化合物 135

化合物 135 係遵循製備化合物 8 所用之步驟，惟使用化合物 134 取代化合物 22 而製得。

實例 CP

實例 CP(12 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 135 及 49 取代化合物 8 及 7 而製得。 m/z 597.2(M+H)⁺。

實例 CQ

實例 CQ(11 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 135 及 13d 取代化合物 8 及 7 而製得。 m/z 611.2(M+H)⁺。

實例 CR

實例 CR(7 毫克)係遵循製備實例 P 所用之步驟，惟使用實例 CP 取代實例 O 而製得。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.82(1H, s), 7.88(1H, s), 7.02(1H, s), 6.92(1H, m), 5.28(2H, s), 5.10(1H, m), 4.5(2H, m), 4.15(2H, m), 3.88(1H, m), 3.8-3.5(2H, m), 3.35(1H, m), 3.0(3H, s), 1.5-1.0(16H, m); m/z : 541.1(M+H)⁺。

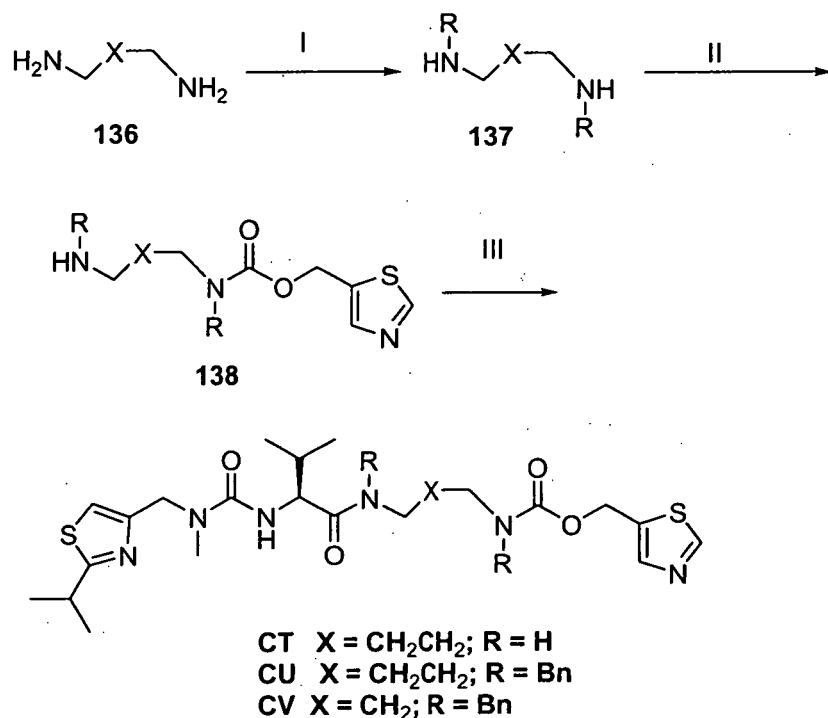
實例 CS

實例 CS(8 毫克)係遵循製備實例 CO 所用之步驟，惟使用實例 CQ 取代實例 CN 而製得。¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.83(1H, s), 7.88(1H, s), 6.98(1H, s), 6.81(1H, m), 6.58(1H, m), 5.28(2H, s), 5.18(1H, m), 4.4-4.3(2H, m), 4.03(1H, m), 3.85(1H, m), 3.58(2H, m),

3.3(1H, m), 2.99(3H, s), 1.5-0.98(19H, m); m/z : 555.2(M+H)⁺.

實例 CT-CV 之製備

反應圖 78



I. PhCHO/NaBH₄; II. 化合物16/iPr₂NEt; II. 化合物13d/EDC/HOBt;

化合物 136

化合物 136a-c 係購自 Sigma-Aldrich。

化合物 137

將苯甲醛(40 毫莫耳)逐滴加至化合物 136(20 毫莫耳)之甲醇(25 毫升)溶液中。再將混合物攪拌 2 小時，而後冷卻至 0℃。繼而將氫硼化鈉(44 毫莫耳)分次加入。再將混合物加溫至 25℃，而後攪拌 2 小時。將乙酸(10 毫升)加

入，再將混合物攪拌 10 分鐘。將甲醇移除，再令混合物分配於乙酸乙酯及 3N 氫氧化鈉溶液之間。將有機層分離出並將水相以乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層以水及鹽水清洗及於硫酸鈉上乾燥。濃縮後即得化合物 137。

化合物 138

化合物 138 係遵循製備化合物 8 所用之步驟，惟使用化合物 137 取代化合物 22 而製得。

實例 CT

實例 CT(70 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 29 及 183a 取代化合物 13a 及 8 而製得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.79(1H, s), 7.86(1H, s), 6.97(1H, s), 6.49(1H, m), 6.15(1H, m), 5.28(2H, s), 5.20(1H, m), 4.44(2H, m), 4.05(1H, m), 3.25(5H, m), 3.0(3H, s), 2.24(1H, m), 1.8-1.45(4H, m), 1.38(6H, m), 0.97(6H, m); m/z : 525.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 CU

實例 CU(140 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 29 及 138b 取代化合物 13a 及 8 而製得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.78(1H, s), 7.85(1H, m), 7.4-7.05(10H, m), 6.93(1H, s), 5.90(1H, m), 5.35(2H, s), 4.9-4.6(2H, m), 4.6-4.44(4H, m), 4.2(1H, m), 3.4-

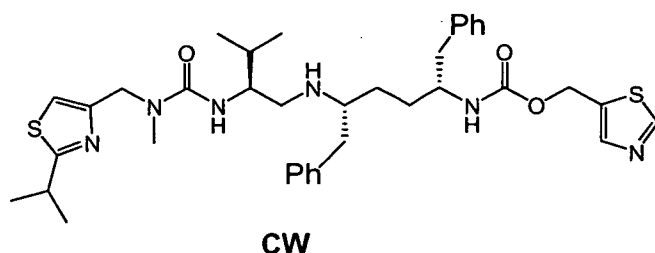
3.05(5H, m), 3.0(3H, s), 2.0(1H, m), 1.8-1.3(10H, m), 0.90(6H, m); m/z : 705.2(M+H)⁺。

實例 CV

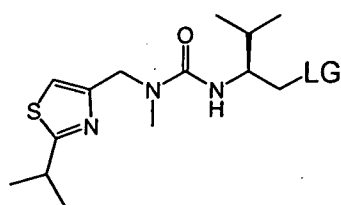
實例 CV(145 毫克)係遵循製備實例 C 所用之步驟，惟使用化合物 29 及 138c 取代化合物 13a 及 8 而製得。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.76(1H, m), 7.86(1H, m), 7.4-7.02(10H, m), 6.97(1H, m), 5.75(1H, m), 5.38(2H, m), 4.95-4.3(6H, m), 4.15(1H, m), 3.4-3.0(5H, m), 3.0(3H, s), 2.2-1.6(3H, m), 1.4(6H, m), 0.88(6H, m); m/z 691.2(M+H)⁺。

實例 CW 之製備



實例 CW 可(例如)藉令化合物 8 與具有下列結構之化合物起反應而製得：



其中“LG”為離基團諸如鹵素。此些化合物可藉將相對應之羧酸或酯(例如化合物 28 或 29)藉已知方法諸如 Hunsdieker 反應或 Kochi 反應或類似方法進行單-碳降解作用而製得。

對人類細胞色素 P450 之 IC₅₀ 測定

材料及一般方法

混合 ($n \geq 15$ 個捐贈者)之人類肝微粒體部分係得自 BD-Gentest(Woburn, MA)，其亦提供羥基-特非那定(hydroxy-terfenadine)，4'-羥基雙氯芬(4'-hydroxydiclofenac)及 NADPH 再生系統。利托那韋(ritonavir)係由市售之 Norvir[®]口服溶液(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)中製備。其它試劑則得自 Sigma-Aldrich(St.Louis, MO)且包括特非那定(terfenadine)、非索那定(fexofenadine)、BRL 15572、雙氯芬(diclofenac)及甲芬那酸(mefenamic acid)。

培育係採雙份地於 50 mM 磷酸鉀緩衝液，pH 7.4，且含依廠商所述使用之 NADPH 再生系統中進行。最終微粒體蛋白濃度業已事先測定在供活性用之線性範圍內，且使培育期間之受質消耗小於 20%。所用之最終受質濃度等於供於相同狀況下測定活性用之表觀 K_m 值。抑制劑乃溶於二甲亞砷中，而二甲亞砷之最終濃度(來自受質及抑制劑載劑)為 1%(體積/體積)。培育係 37°C 下邊搖動邊進行，且藉由加入受質開始。而後於 0、7 及 15 分鐘將整除份移出。將樣品藉以含有內部標準液之乙腈、甲酸、水

(94.8%/0.2%/5%，體積/體積/體積)處理以令反應中止。以 3000rpm 之速離心 10 分鐘以將沉澱之蛋白移除，而後令整除份之上層液接受 LC-MS 分析。

LC-MS 系統含有 Waters Acquity UPLC，且伴隨雙組份溶劑管理器及冷藏(8℃)之樣品組織器及樣品管理器，介面連至以電噴霧離子化模式操作之 Micromass Quattro Premier 串聯質譜儀上。管柱為 Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 2.1×50 毫米，1.7 微米孔徑。流動相係由乙腈、甲酸及水之混合液所組成，流動相 A 之組分為 1%/0.2%/98.8%(體積/體積/體積)而流動相 B 之組分為 94.8%/0.2%/5%(體積/體積/體積)。注入量為 5 微升且流動速率為 0.8 毫升/分。代謝物之濃度係藉由參照以真實分析物於與培育相同之狀況下所產生之標準曲線來測定。

IC₅₀ 值(使 CYP3A 活性降低 50%所需之抑制劑濃度)係使用 GraphPad Prism 4.0 軟體及 S 型模型進行非線性回歸而計算出。

CYP3A 抑制作用分析法

化合物作為人類肝細胞色素 P450 中之 CYP3A 亞族(尤其 CYP3A4)抑制劑之效力係使用特非那定(terfenadine)氧化酶(述於 Ling, K.-H.J., et al Drug Metab.Dispos.23, 631-636,(1995) 及 Jurima-Romet, et al Drug Metab.Dispos.22, 849-857,(1994)中之具有充分特徵化之 CYP3A-選擇性活性)來評估。微粒體蛋白及特非那定

(terfenadine)受質之最終濃度分別為 0.25 毫克/毫升及 3 μM 。代謝反應乃藉以七倍量之含 0.1 μM BRL 15572(作為內部標準劑)之反應中止溶液予以中止。將另 8 倍量之水加入，其後離心，再將整除份之上層液移出以供分析。

供 LC-MS 分析方面，層析洗提乃藉由一系列之梯度達成，即先由 20%B 開始並保持 0.1 分鐘，而後於 1.5 分鐘期間增至 80% B，保持 0.4 分鐘，繼而返初始狀況 0.05 分鐘。在進行下一次注入之前，令此系統再均衡至少 0.25 分鐘。質譜儀係以正離子模式操作且使用 MassLynx 4.0(SP4, 525)軟體監測及定量下列之先質 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)/產物離子對：羥基-特非那定(hydroxy-terfenadine)488.7/452.4，非索那定(fexofenadine)502.7/466.4 及 BRL 15572 407.5/209.1。特非那定(terfenadine)氧化酶活性係由羥基-特非那定及羧基-特非那定(非索那定)代謝物之總和中測出。

CYP2C9 抑制作用分析法

化合物作為人類肝 CYP2C9 抑制劑之效力係使用雙氯芬(diclofenac)4'-羥基酶(如同 Leeman, T., et al *Life Sci.* 52, 29-34, (1992)中所述之具有專一於此酵素之活性)來評估。微粒體蛋白及雙氯芬(diclofenac)受質之最終濃度分別為 0.08 毫克/毫升及 4 μM 。代謝反應乃藉以三倍量之含 1 μM 甲芬那酸(mefenamic acid)(作為內部標準劑)之反應中止溶液予以中止。離心後，將另 4 倍量之水加入。而後令

整除份之上層液接受 LC-MS 分析。

供 LC-MS 分析方面，層析洗提乃藉由一系列之梯度達成，即先由 20%B 開始並保持 0.3 分鐘，而後於 1.2 分鐘期間增至 99% B，保持 0.5 分鐘，繼而返初始狀況 0.25 分鐘。在進行下一次注入之前，令此系統再均衡至少 0.25 分鐘。質譜儀係以負離子模式操作，再監測及定量下列之先質 ($[M-H]^-$)/產物離子對：4'-羥基-雙氫芬 312.4/294.2 及甲芬那酸 242.4/224.2。

用以供將 HIV(人類免疫缺乏病毒)蛋白酶抑制劑特徵化之生物學分析法

HIV 蛋白酶酵素分析法(K_i)

此分析法係如同 M.V.Toth and G.R.Marshall, Int.J. Peptide Protein Res.36, 544(1990)(其乃整體併入本文中以供所有目的之參考)所初述地，以螢光檢測合成六肽受質於已定義之反應緩衝液中被 HIV-1 蛋白酶裂解之作用。

此分析法乃使用(2-胺基苯甲醯)Thr-Ile-Nle-(對位-硝基)Phe-Gln-Arg 作為受質且使用於大腸桿菌中表現之重組 HIV-1 蛋白酶作為酵素。此二種試劑均由 Bachem California, Inc.(Torrance, CA; Cat.no.H-2992)供應。供此反應用之緩衝液為 100 mM 乙酸銨、pH 5.3，1M 氯化鈉，1 mM 乙二胺四乙酸，1 mM 二硫代蘇糖醇，及 10%二甲亞砷。

欲測定抑制常數 K_i ，乃先製備一系列之溶液，此一

系列溶液係於反應緩衝液中含有相同量之酵素(1 至 2.5 nM)及不同濃度之待測試抑制劑。將溶液接續轉移至白色 96 孔式盤(各 190 微升)中，再於 37°C 下預培育 15 分鐘。令受質以 800 μ M 之濃度溶於 100%二甲亞砜中，再將 10 微升 800 μ M 受質加至每一孔中以達 40 μ M 之最終受質濃度。即時反應動力性質係於 37°C 下使用 Gemini96 孔式盤螢光儀(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)於 $\lambda(\text{Ex})=330\text{nm}$ 及 $\lambda(\text{Em})=420\text{nm}$ 下測量。先測定於不同抑制劑濃度下之反應速度，再藉使用 EnzFitter 程式(Biosoft, Cambridge, U.K.)根據 Ermolieff J., Lin X., and Tang J., Biochemistry 36, 12364(1997)所述之供緊束縛競爭性抑制作用之演算法計算出。

HIV 蛋白酶酵素分析法(IC₅₀)

如同上述供 K_i 分析法所用，IC₅₀ 分析法係如同 M.V.Toth and G.R.Marshall, Int.J.Peptide Protein Res.36, 544(1990)所初述地，以螢光檢測合成六肽受質於已定義之反應緩衝液中被 HIV-1 蛋白酶裂解之作用。

此分析法乃使用(2-胺基苯甲醯)Thr-Ile-Nle-(對位-硝基)Phe-Gln-Arg 作為受質且使用於大腸桿菌中表現之重組 HIV-1 蛋白酶作為酵素。此二種試劑均由 Bachem California, Inc.(Torrance, CA;分別為 Cat.nos.H-2992 及 H-9040)供應。供此反應用之緩衝液為 100 mM 乙酸銨、pH 5.5，1M 氯化鈉，1 mM 乙二胺四乙酸，1 mM 二硫代蘇糖

醇，及 10%二甲亞砷。

欲測定 IC₅₀ 值，乃將 170 微升反應緩衝液轉移至白色 96 孔式盤中。將待測試抑制劑以二甲亞砷進行一系列 3 倍稀釋，再將 10 微升所得稀釋液轉移至微滴定盤之孔中。將 10 微升 20-50 nM 酵素儲液之反應緩衝液加至 96 孔式盤之每一孔中以提供 1 至 2.5 nM 之最終酵素濃度。將盤於 37°C 下預培育 10 分鐘。令受質以 400 μM 之濃度溶於 100%二甲亞砷中，再將 10 微升 400 μM 受質加至每一孔中以達 20 μM 之最終受質濃度。即時反應動力性質係使用 Gemini96 孔式盤螢光儀 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 於 $\lambda(\text{Ex}) = 330\text{nm}$ 及 $\lambda(\text{Em}) = 420\text{nm}$ 下測量。先測定於不同抑制劑濃度下之反應速度，再藉使用 GraphPad Prism™ 軟體來配合非線性回歸曲線以計算出 IC₅₀ 值。

抗-HIV 細胞培養物分析法 (EC₅₀)

此分析法係藉由比色法檢測受病毒感染之細胞在待測試抑制劑之存在或缺乏下之活存力以定量 HIV-1-相關性細胞病變效應為基礎。如同 Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH and Boyd MR, J.Natl.Cancer Inst.81, 577(1989)(其乃整體併入本文中以供所有目的之參考)所述地，HIV-1-誘導性細胞死亡係使用代謝受質 2,3-雙(2-甲氧基-4-硝基-5-磺基苯基)-2H-四銦-5-甲醯苯胺 (XTT) 來測定，僅有完整細胞方能將 XTT 轉換成具有特定

吸收特徵之產物。

將保持在備有 5%胎牛血清及抗生素之 RPMI-1640 培養基中之 MT2 細胞(NIH AIDS reagent program, Cat # 237)於 37°C 下以野生型 HIV-1 病毒株 IIIB(Advanced Biotechnologies, Columbia, MD)使用相當於感染複數等於 0.01 之病毒接種體予以感染 3 小時。將於培養基中之受感染細胞分佈於 96 孔式盤(100 微升/孔內有 20,000 個細胞)中，再於含有 5 倍連續稀釋待測試抑制劑之溶液組(100 微升/孔)之存在下、於 37°C 下培育 5 天。含有未經處理之受感染細胞或未經處理之模擬感染細胞之樣品亦分佈於 96 孔式盤中，再於相同狀況下培育。

欲測定待測試化合物之抗病毒活性，乃將受體 XTT 溶液(每分析盤 6 毫升)(以 2 毫克/毫升之濃度溶於 pH 7.4 磷酸鹽-緩衝鹽水中)於水浴中、於 55°C 下加熱 5 分鐘，其後每 6 毫升 XTT 溶液中加入 50 微升 N-甲基苯基吡啶酮甲硫酸鹽(5 微克/毫升)。移除分析盤上每一孔中之 100 微升培養基後，將 100 微升 XTT 受質溶液加至每一孔中。將細胞及 XTT 溶液於 37°C 下、於二氧化碳培育器中培育 45 至 60 分鐘。欲使病毒去活化，乃將 20 微升 2%Triton X-100 加至每一孔中。活存力(藉所產生的 XTT 代謝物之量測知)係藉 450nm 之吸光度下予以分光光度定量(同時扣除於 650nm 下之背景吸光度)。由分析中所得數據係以相對於未經處理對照組之吸光度百分比表示，而五十百分比有效濃度(EC₅₀)之計算係指化合物使受感染之經化合物處理

之細胞所產生之 XTT 代謝物百分比比未經感染之不含化合物之細胞所產生者增加 50%所需之濃度。

於 40%人類血清或人類血清蛋白之存在下之抗-HIV 細胞培養物分析法(EC_{50})

此分析法幾乎相同於上述之抗-HIV-1 細胞培養物分析法，惟感染係於 40%人類血清(Type AB Male Cambrex 14-498E)或人類血清蛋白(人類 α -酸性糖蛋白，Sigma G-9885；人類血清白蛋白，Sigma A1653，96-99%)之存在下、於生理學狀況下進行。HIV-1 誘導性細胞死亡乃如上述地測定，惟分佈於 96 孔式盤中之受感染細胞乃於 80%人類血清(2 倍濃度)或於 2 毫克/毫升人類 α -酸性糖蛋白+70 毫克/毫升人類血清白蛋白(2 倍濃度)中而非於培養基中培育。

細胞毒性細胞培養物分析法(CC_{50})

此分析法乃如同 Weislow OS, Kiser R, Fine DL., Bader J, Shoemaker RH and Boyd MR, J.Natl.Cancer Inst.81, 577(1989)所述地，使用代謝受質 2,3-雙(2-甲氧基-4-硝基-5-磺基苯基)-2H-四銦-5-羧醯苯胺(XTT)來測定。此分析法幾乎相同於先前所述分析法(抗-HIV 細胞培養物分析法)，惟細胞未受感染。化合物誘導性細胞死亡(或生長減少)乃如前所述地測定。

將保持在備有 5%胎牛血清及抗生素之 RPMI-1640 培

養基中之 MT2 細胞分佈於 96 孔式盤(100 微升/孔內有 20,000 個細胞)中，再於 5 倍連續稀釋之待測試抑制劑(100 微升/孔)之存在或缺乏下、於 37°C 下培育 5 天。對照組包括未經處理之受感染細胞或經 1 μ M P4405(鬼臼毒素，Sigma Cat # P4405)保護之受感染細胞。

欲測定細胞毒性，乃將 XTT 溶液(每分析盤 6 毫升)(以 2 毫克/毫升之濃度溶於 pH 7.4 磷酸鹽-緩衝鹽水中)於暗室中、於水浴中、於 55°C 下加熱 5 分鐘，其後每 6 毫升 XTT 溶液中加入 50 微升 N-甲基苯基吡唑酮甲硫酸鹽(5 微克/毫升)。移除分析盤上每一孔中之 100 微升培養基後，將 100 微升 XTT 受質溶液加至每一孔中。將細胞及 XTT 溶液於 37°C 下、於二氧化碳培育器中培育 45 至 60 分鐘。欲使病毒去活化，乃將 20 微升 2% Triton X-100 加至每一孔中。活存力(藉所產生的 XTT 代謝物之量測知)係藉 450nm 之吸光度下予以分光光度定量(同時扣除於 650nm 下之背景吸光度)。由分析中所得數據係以相對於未經處理對照組之吸光度百分比表示，而五十百分比細胞毒性濃度(EC₅₀)之計算係指化合物使經化合物處理之細胞之細胞生長百分比比未經感染之不含化合物之細胞所提供之細胞生長增加 50%所需之濃度。

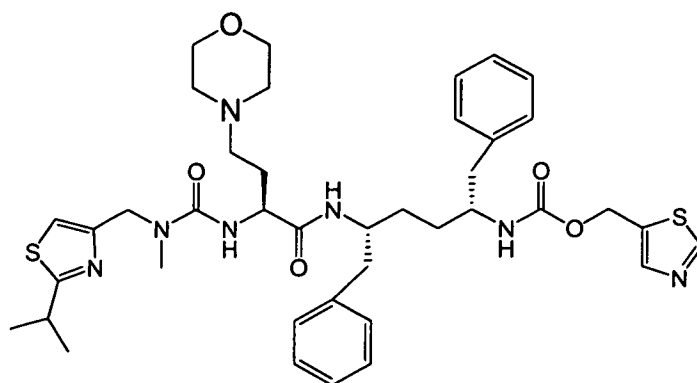
以代表性實例 A-CV 為基準之實驗數據證實本發明化合物具有以 IC₅₀ 表示之在 100 nM 至約 4700 nM 範圍內的 CYP450 3A4 抑制活性，且具有以 IC₅₀ 表示之在約 100 nM 至約 4200 nM 範圍內的 CYP450 2C9 抑制活性。

以代表性實例 A-CV 為基準之實驗數據證實本發明式 (I) 化合物具有以 HIV EC_{50} 表示之約 140 nM 至大於約 1000 nM 範圍內的蛋白酶抑制活性。

以代表性實例 P、S 及 T 為基準之實驗數據具有以 IC_{50} 表示之在約 80-150 nM 範圍內的 CYP450 3A4 抑制活性，以 IC_{50} 表示之在約 1000-10,000 nM 範圍內的 CYP450 2C9 抑制活性，及以 HIV EC_{50} 表示之大於約 20,000 nM 範圍內之的蛋白酶抑制活性。

申請專利範圍

1. 一種調節劑化合物與至少一種額外的治療劑組合於製備藥物之用途，該藥物係用於患者之改善被細胞色素 P450 單氧合酶所代謝之藥物的藥物動力性質、增加被細胞色素 P450 單氧合酶所代謝之藥物的血漿濃度、抑制細胞色素 P450 單氧合酶、治療 HIV(人類免疫缺乏病毒)感染、或治療 HCV(C 型肝炎病毒)感染，其中該調節劑化合物係如下式所示之化合物：



或其藥學上可接受的鹽；及

其中該至少一種額外的治療劑係選自由下列組成的群組：HIV 蛋白酶抑制化合物、HIV 非-核苷型反轉錄酶抑制劑、HIV 核苷型反轉錄酶抑制劑、HIV 核苷酸型反轉錄酶抑制劑、HIV 整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、殼體(capsid)聚合抑制劑、干擾素、三氮唑核苷(ribavirin)類似物、NS3蛋白酶抑制劑、 α -糖苷酶1抑制劑、肝保護劑、非-核苷型 HCV 抑制劑、及其它供治療 HCV 之藥物、及其組合。

2. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該至少一種額外的治療劑是 HIV 整合酶抑制劑。

3.如申請專利範圍第1項之用途，其中該至少一種額外的治療劑是 HIV 核苷型反轉錄酶抑制劑。

4.如申請專利範圍第1項之用途，其中該至少一種額外的治療劑是 HIV 核苷酸型反轉錄酶抑制劑。

5.如申請專利範圍第1項之用途，其中該至少一種額外的治療劑是選自由下列組成的群組：干擾素、三氮唑核苷(ribavirin)類似物、NS3蛋白酶抑制劑、 α -糖苷酶1抑制劑、肝保護劑、非-核苷型 HCV 抑制劑、及其它供治療 HCV 之藥物。

6.如申請專利範圍第1項之用途，其中該至少一種額外的治療劑是達蘆那韋(darunavir)。

7.如申請專利範圍第1項之用途，其中該至少一種額外的治療劑是阿扎那韋(atazanavir)。

8.如申請專利範圍第1項之用途，其中該至少一種額外的治療劑是艾維格韋(elvitegravir)。

9.如申請專利範圍第1項之用途，其中該至少一種額外的治療劑是恩曲他濱(emtricitabine)。

10.如申請專利範圍第1項之用途，其中該至少一種額外的治療劑是泰諾福韋(tenofovir)。

11.如申請專利範圍第1項之用途，其中該至少一種額外的治療劑是泰諾福韋酯(tenofovir disoproxil fumarate)。

12.如申請專利範圍第1項之用途，其中該至少一種額外的治療劑是 GS-7340。

13.如申請專利範圍第1項之用途，其中該細胞色素

P450單氧合酶是細胞色素 P450單氧合酶 3A。

14.如申請專利範圍第1至13項中任一項之用途，其中該用途係用於改善被細胞色素 P450單氧合酶所代謝之藥物的藥物動力性質。

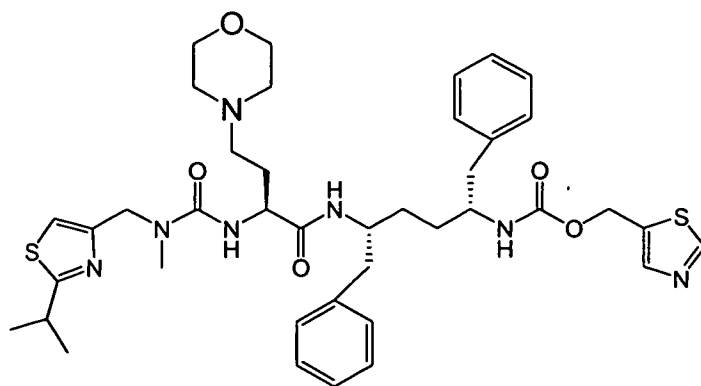
15.如申請專利範圍第1至13項中任一項之用途，其中該用途係用於增加被細胞色素 P450單氧合酶所代謝之藥物的血漿濃度。

16.如申請專利範圍第1至13項中任一項之用途，其中該用途係用於抑制細胞色素 P450單氧合酶。

17.如申請專利範圍第1至13項中任一項之用途，其中該用途係用於治療 HIV(人類免疫缺乏病毒)感染。

18.如申請專利範圍第1至13項中任一項之用途，其中該用途係用於治療 HCV(C 型肝炎病毒)感染。

19.一種藥學組成物，其包括下式所示之化合物：



或其藥學上可接受的鹽；及阿扎那韋(atazanavir)。