



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201014865 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：098122947

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 07 日

(51)Int. Cl.：

C07D513/12 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/08 歐洲專利局 08159965.6

2008/07/11 歐洲專利局 08160254.2

2008/08/04 歐洲專利局 08161743.3

(71)申請人：悌柏泰克製藥公司 (愛爾蘭) TIBOTEC PHARMACEUTICALS (IE)

愛爾蘭

(72)發明人：凡德薇拉 珊迪 VENDEVILLE, SANDRINE MARIE HELENE (FR)；雷布森 皮耶 RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD (FR)；林則逸 LIN, TSE-I (DE)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 143 頁

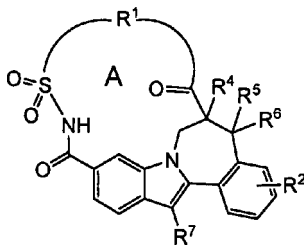
(54)名稱

用作 C 型肝炎病毒抑制劑之巨環吲哚衍生物

MACROCYCLIC INDOLE DERIVATIVES USEFUL AS HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

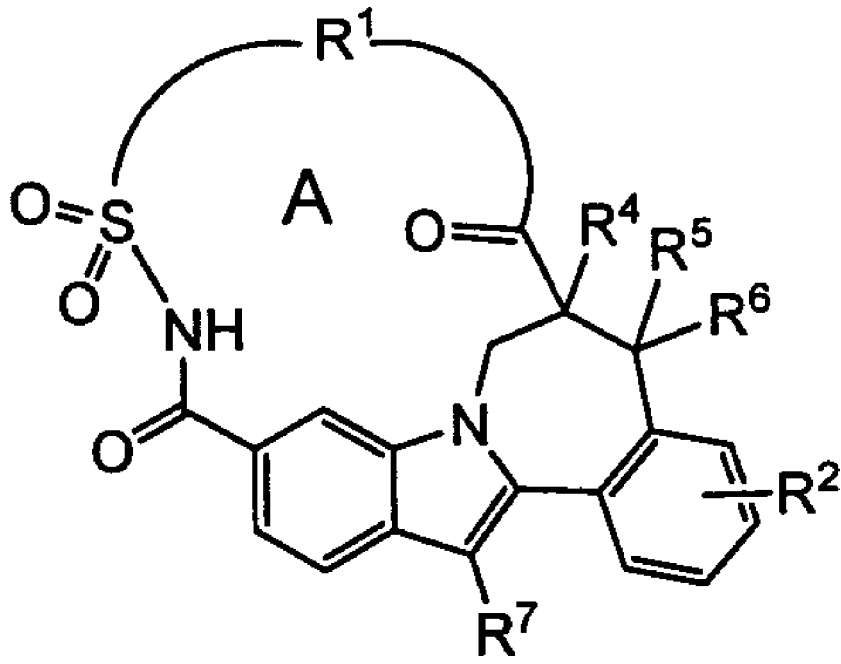
(57)摘要

本發明係有關一種式(I)HCV 複製抑制劑



(I)

包括其立體化學異構型，及其鹽、水合物、溶合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 與 R^7 如申請專利範圍中之定義。本發明亦有關一種製備該化合物之方法，含其之醫藥組合物及其於 HCV 療法上之用途。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201014865 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：098122947

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 07 日

(51)Int. Cl.：

C07D513/12 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/08 歐洲專利局 08159965.6

2008/07/11 歐洲專利局 08160254.2

2008/08/04 歐洲專利局 08161743.3

(71)申請人：悌柏泰克製藥公司 (愛爾蘭) TIBOTEC PHARMACEUTICALS (IE)

愛爾蘭

(72)發明人：凡德薇拉 珊迪 VENDEVILLE, SANDRINE MARIE HELENE (FR)；雷布森 皮耶 RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD (FR)；林則逸 LIN, TSE-I (DE)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 143 頁

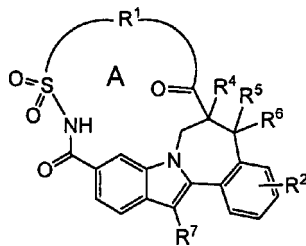
(54)名稱

用作 C 型肝炎病毒抑制劑之巨環吲哚衍生物

MACROCYCLIC INDOLE DERIVATIVES USEFUL AS HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

(57)摘要

本發明係有關一種式(I)HCV 複製抑制劑



(I)

包括其立體化學異構型，及其鹽、水合物、溶合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 與 R^7 如申請專利範圍中之定義。本發明亦有關一種製備該化合物之方法，含其之醫藥組合物及其於 HCV 療法上之用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種對 C 型肝炎病毒(HCV)之複製具有抑制活性之巨環吡啶衍生物。其進一步有關一種包含此等化合物作為活性成份之組合物，及製備此等化合物與組合物之方法。

【先前技術】

C 型肝炎病毒(HCV)為全世界慢性肝病之主因，且已成為醫學主流之研究焦點。HCV 屬於黃熱病毒科(*Flaviviridae*)之肝炎病毒屬(*hepacivirus* genus)，且與黃熱病毒屬(*flavivirus* genus)極相近，其中包括涉及人類疾病之許多種病毒，如：登格熱病毒與黃熱病毒，及動物之痘病毒(*pestivirus*)，其包括牛病毒性下痢病毒(BVDV)。HCV 為正義單股 RNA 病毒，其基因組具有約 9,600 個鹼基。基因組包括 5'與 3'未轉譯區，而具有 RNA 二級結構，及包含編碼約 3,010-3,030 個胺基酸之單一聚蛋白質之中心開放讀碼框。該聚蛋白質編碼 10 種基因產物，係由聚蛋白質前體經由宿主與病毒蛋白酶所媒介共同轉譯及轉譯後內切蛋白質分解性裂解之一系列協調作用所產生。病毒結構性蛋白質包括核心病毒粒子蛋白質與兩種被膜糖蛋白 E1 及 E2。非結構性(NS)蛋白質編碼某些基本病毒酵素功能(解螺旋酶、聚合酶、蛋白酶)，及未知功能之蛋白質。病毒基因組之複製作用係受依賴 RNA 之 RNA 聚合酶所媒介，由非結構性蛋白質 5b(NS5b)編碼。除了聚合酶外，均於雙功能性 NS3 蛋白質中編碼之病毒解螺旋酶與蛋白酶功能亦係 HCV RNA 之複製作用所必需。除了 NS3 絲胺酸蛋白酶外，HCV 亦編碼 NS2 區之金屬蛋白酶。

HCV 優先在肝細胞中複製，但不會直接造成細胞生病，而是持續

感染。特定言之，缺乏激烈之 T-淋巴細胞反應，病毒突變之傾向高，似乎促進高度慢性感染比例。有 6 種主要 HCV 基因型，超過 50 種亞型，其地理分佈各異。1 型 HCV 為美國與歐洲之主要基因型。例如：1 型 HCV 占美國所有 HCV 感染 70 至 75%。HCV 之廣泛遺傳多相性對診斷與臨床具有重要性，或許可解釋為何疫苗發展困難及對醫療沒有反應性。全世界估計約 1 億 7000 萬人口感染 C 型肝炎病毒(HCV)。初次急性感染後，大多數感染者會發展出慢性肝炎，進而發展成肝纖維變性，造成硬化、末期肝病與 HCC(肝細胞癌瘤)(National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology*, 36, 5 Suppl. S3-S20, 2002)。單就美國一地，每年約 10,000 人因 HCV 感染造成之肝硬化而死亡，因而成為肝臟移植之主要原因。HCV 之傳染係透過接觸污染血液或血液產物而發生，例如：輸血或經靜脈內使用藥物。血液篩檢時所採用診斷試驗之引進已使輸血後發生 HCV 之機率下降。然而，由於會慢慢發展成末期肝病，因此已存在之感染仍將成為未來十年醫學與經濟之嚴重負擔(Kim, W.R. *Hepatology*, 36, 5 Suppl. S30-S34, 2002)。

目前之 HCV 療法係基於(聚乙二醇化)干擾素- α (IFN- α)與利巴菲林(ribavirin)之組合。此組合療法使感染基因型 1 病毒之超過 40% 患者與感染基因型 2 與 3 之約 80% 患者持續產生病毒反應。除了對 1 型 HCV 之效力有限外，該組合療法亦產生顯著副作用，許多患者無法忍受。例如：在聚乙二醇化干擾素與利巴菲林之記錄試驗中，顯著副作用會造成約 10 至 14% 患者中斷治療。該組合療法之主要副作用包括類似流感症狀、血液異常與神經精神病症狀。因此當前主要公共衛生問題即為發現更有效、方便且可耐受之治療法。因此，這種慢性疾病處理法

仍未滿足臨床上之需求，因為目前療法僅部份有效，且受限於不期望之副作用。

此特定焦點中一個領域在於探討依賴 NS5b-RNA 之 RNA 聚合酶 (RdRp) 之抑制劑。此聚合酶之結構近似同系物不會出現在未感染之宿主細胞中，若能發現該聚合酶之抑制劑將可提供更專一性之作用模式。目前研究中之抑制劑可分成核苷抑制劑 (NI) 或非核苷抑制劑 (NNI)。NI 直接與核苷酸受質競爭結合高度保留之活性位置。NNI 可達成較高專一性，其可能在高度保留性活性位置外面，於僅與結構性相關之聚合酶共通之獨特異位上交互作用。

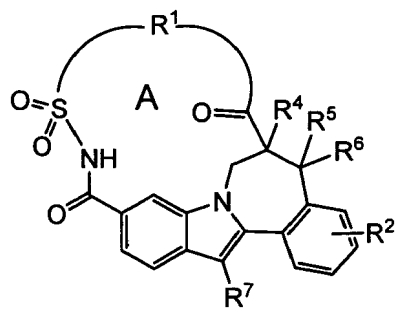
已有文獻說明吡啶衍生物具有 HCV 抑制活性。WO 2007/092000 揭示四環吡啶衍生物作為 HCV NS5B 抑制劑，用於治療及/或預防 HCV 病毒感染。US 2008/0146537 揭示環丙基稠合吡啶并苯并吡啶 HCV NS5B 抑制劑。WO 2008/075103 揭示之巨環吡啶衍生物適用於治療或預防 C 型肝炎病毒感染。

目前，初期臨床試驗之失敗率高，因此極需要尋求新穎之 NS5b 抑制劑。醫學上極需要安全且有效之抗 HCV 治療法。這種 HCV 抑制劑應可克服目前 HCV 療法之缺點，如，副作用、有限之效力、抗性之出現與適應性差，並且應改善持續之病毒反應。特定言之，其中醫療性化合物應具有良好生體可用率與有利之藥物動力學與代謝型態。

【發明內容】

已發現某些巨環吡啶衍生物在下列一項或多項參數上具有適用之性質，對感染 HCV 之個體具有抗病毒活性：抗病毒效力、有利之突變型態、沒有毒性、有利之藥物動力學與代謝型態，而且容易調配與投藥。此等化合物因此適用於治療或對抗 HCV 感染。

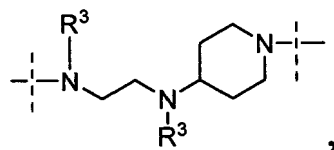
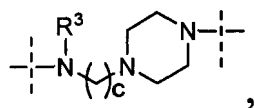
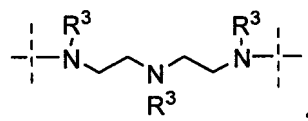
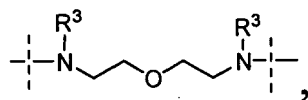
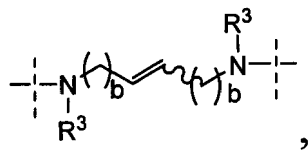
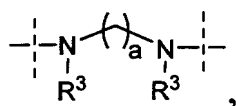
本發明係有關一種 HCV 複製之抑制劑，其可由式(I)代表，

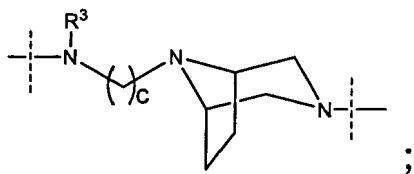
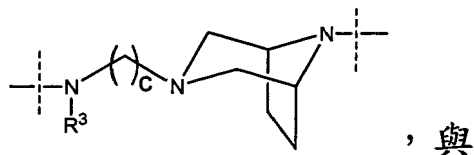


(I)

包括其立體化學異構型、與 N-氧化物、鹽類、水合物與溶合物，其中：

- R¹ 為選自下列之二價鏈：





- 各 R^3 為分別獨立選自下列各物所組成群中：氫、 C_{1-4} 烷基與 C_{3-5} 環烷基；
- a 為 3、4、5 或 6；
- 各 b 分別獨立為 1 或 2；
- c 為 1 或 2；
- 巨環 A 具有 14 至 18 個組員原子；
- 各 R^2 分別獨立為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷氧基；
- R^4 與 R^5 為氫，或 R^4 與 R^5 共同形成一個雙鍵或亞甲基，而形成一個稠合環丙基；
- R^6 為氫或甲基；與
- R^7 為 C_{3-7} 環烷基，可視需要經鹵基取代。

本發明進一步有關一種製備式(I)化合物，包括其立體化學異構型與 N-氧化物、四級胺類、金屬錯化物、鹽類、水合物或溶合物之方法，及其中間物與該中間物於製備式(I)化合物上之用途。

本發明係有關一種作為醫藥使用之式(I)化合物本身，包括其立體化學異構型與 N-氧化物、四級胺類、金屬錯化物、鹽類、水合物或溶合物。本發明係有關一種用於治療 C 型肝炎之式(I)化合物本身，包括其立體化學異構型與 N-氧化物、四級胺類、金屬錯化物、鹽類、水合物

或溶合物。本發明進一步有關一種醫藥組合物，其包含載劑與抗病毒有效量之如本文明確說明之式(I)化合物。該醫藥組合物可包含上述化合物與其他抗 HCV 劑之組合。該醫藥組合物可包含上述化合物與抗 HIV 劑之組合。本發明進一步有關一種上述醫藥組合物，供投與罹患 HCV 感染之個體。

本發明亦有關一種以式(I)化合物，包括其立體化學異構型與 N-氧化物、四級胺類、金屬錯化物、鹽類、水合物或溶合物於製造抑制 HCV 複製之醫藥上之用途。本發明亦有關一種以式(I)化合物，包括其立體化學異構型與 N-氧化物、四級胺類、金屬錯化物、鹽類、水合物或溶合物於製造供預防或治療與 HCV 相關病症之醫藥上之用途。本發明亦有關一種抑制恆溫動物之 HCV 複製之方法，該方法包括投與有效量之式(I)化合物，包括其立體化學異構型與 N-氧化物、四級胺類、金屬錯化物、鹽類、水合物或溶合物。本發明亦有關一種預防或治療恆溫動物與 HCV 相關病症之方法，該方法包括投與有效量之式(I)化合物，包括其立體化學異構型與 N-氧化物、四級胺類、金屬錯化物、鹽類、水合物或溶合物。

現在將進一步說明本發明。下文中將更詳細定義本發明之不同態樣或具體實施例。依此定義之各態樣或具體實施例可與其他態樣(群)或具體實施例(群)組合，除非本文中另有說明。特定言之，任何指明為較佳或有利之特色均可與其他指明為較佳或有利之特色組合，形成特別具體實施例。

下文中採用下列定義，除非本文中另有說明。

為了本發明之目的，術語“個體”或“感染個體”或“患者”指感染 HCV 而需要治療之個體。

術語“鹵基”或“鹵素”通指氟、氯、溴與碘。

本文用於作為基團或基團之一部份之“C₁₋₄ 烷基”係指具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基，如，例如：甲基、乙基、丙-1-基、丙-2-基、丁-1-基、丁-2-基、異丁基、2-甲基丙-1-基；作為基團或基團之一部份之“C₁₋₃ 烷基”係指具有 1 至 3 個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基，如，例如：甲基、乙基、丙-1-基、丙-2-基。

本文用於作為基團或基團之一部份之術語“C₁₋₆ 伸烷基”係指二價 C₁₋₆ 烷基，亦即具有兩個可附接另兩個基團之單鍵。伸烷基之不設限實例包括亞甲基、伸乙基、甲基亞甲基、伸丙基、乙基伸乙基、1-甲基伸乙基與 1,2-二甲基伸乙基。

“C₃₋₇ 環烷基”通指環丙基、環丁基、環戊基、環己基與環庚基。術語“C₃₋₅ 環烷基”包括環丙基、環丁基與環戊基。

作為基團或基團之一部份之術語“C₁₋₄ 烷氧基”或“C₁₋₄ 烷基氧”指如式-OR^a之基團，其中 R^a 為如上述定義之 C₁₋₄ 烷基。合適之 C₁₋₄ 烷氧基之不設限實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基與第三丁氧基。

應注意，定義中所採用任何分子部份基團之基團位置可在此等部份基團之任何位置上，但必需具有化學穩定性。

代號定義中所採用基團包括所有可能之異構物，除非本文中另有說明。例如：哌啶基包括哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基，與哌啶-4-基；戊基包括戊-1-基、戊-2-基與戊-3-基。

當任何組成中之代號出現一次以上時，各定義分別獨立。

下文中任何出現之術語“式(I)化合物”或“本化合物”或類似術語均包括式(I)化合物，包括其立體化學異構型與 N-氧化物、四級胺類、金屬

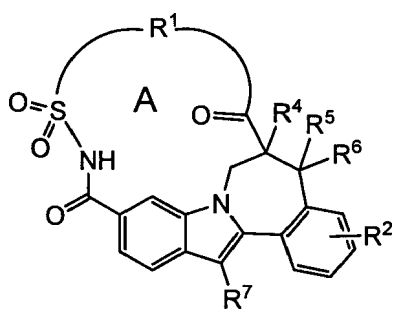
錯化物、鹽類、水合物或溶合物。一項具體實施例包括本文中明確說明之式(I)化合物或其任何子群，包括可能之立體化學異構型，及其 *N*-氧化物、鹽類、水合物與溶合物。另一項具體實施例包括本文中明確說明之式(I)化合物或其任何子群，包括可能之立體化學異構型，及其 *N*-氧化物、鹽類、水合物與溶合物。

下文中使用之任何術語“可視需要經取代”包括未經取代及經至少一個指定之取代基取代。例如：“可視需要經氯取代之 C_{1-4} 烷基”包括未經取代之 C_{1-4} 烷基及經氯取代之 C_{1-4} 烷基。

式(I)化合物可能具有一個或多個對掌性中心，且可能呈立體化學異構型。本文所採用術語“立體化學異構型”係指由式(I)化合物之相同原子依相同鍵結順序但不同三級立體結構形成之所有可能化合物。

若採用(*R*)或(*S*)指明取代基內對掌性原子之絕對組態時，該表示法考慮整個化合物，而非僅單獨顧及取代基。

一項態樣中，本發明提供一種式(I)化合物



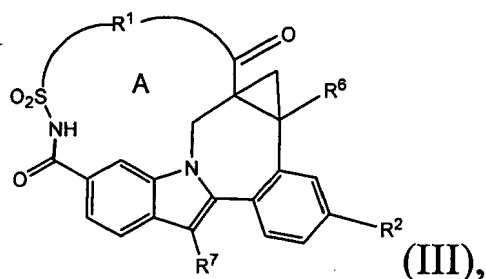
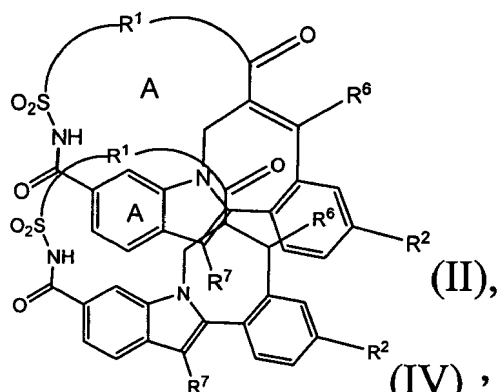
(I)

包括其立體化學異構型與 *N*-氧化物、鹽類、水合物與溶合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 與 A 如本文中之相同定義。

本發明具體實施例係有關一種如本文中所定義之式(I)化合物或其

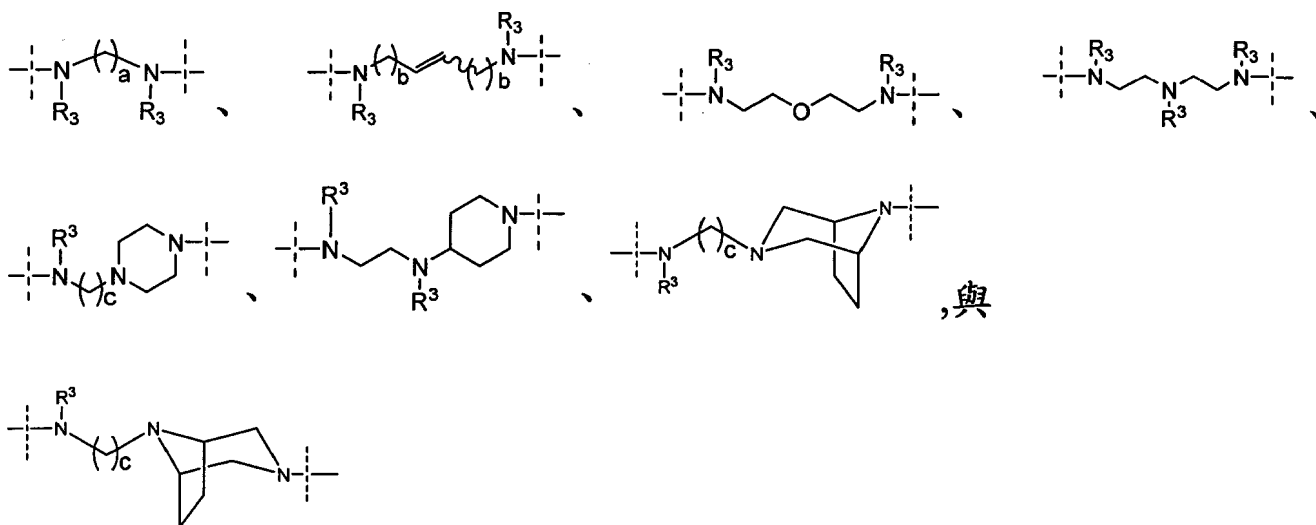
任何子群，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 與 R^7 係如下文中具體實施例明確說明之一項或多項定義。

特定之式(I)化合物子群為式(II)、(III)或(IV)化合物

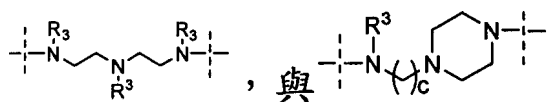
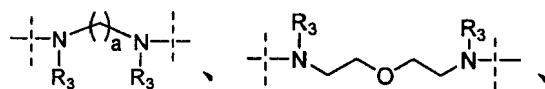


(IV), 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 與 A 如本文中相同定義。

一項具體實施例中， R^1 為選自下列二價鏈：

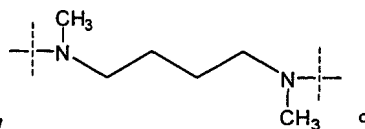


一項特定具體實施例中， R^1 為選自：

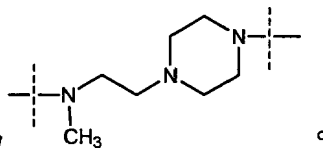


其中 a 與 c 如本文中上述定義，或其中 a 為 4 或 5 與 c 為 1 或 2。另一項特定具體實施例中， R^1 為選自：

另一項具體實施例中， R^1 為



另一項較佳具體實施例中， R^1 為



各 R^3 為分別獨立選自下列各物所組成群中：氫、 C_{1-4} 烷基與 C_{3-5} 環烷基。一項特定具體實施例中， R^3 為分別獨立選自下列各物所組成群中：氫、甲基、乙基、異丙基與環丙基。再一項特定具體實施例中，各 R^3 為分別獨立選自下列各物所組成群中：氫與甲基；或 R^3 為甲基。巨環 A 具有 14 至 18 個組員原子。一項特定具體實施例中，巨環 A 具有 16、17 或 18 個組員原子。再一項特定具體實施例中，A 具有 17 個組員原子。

R^2 為選自下列各物所組成群中：氫、鹵基或 C_{1-4} 烷氧基。一項特定具體實施例中， R^2 為選自下列各物所組成群中：氫、氯、氟或甲氧基。再一項特定具體實施例中， R^2 為氫或甲氧基或氯；或者， R^2 為氟或甲氧基；或一項較佳具體實施例中， R^2 為甲氧基。

另一項具體實施例中， R^2 位於為苯環中相對於苯與吡啶基團聯結鍵之間位或對位。一項較佳具體實施例中， R^2 位於苯環中相對於苯與吡啶基團聯結鍵之對位。

R^4 與 R^5 為氫或 R^4 與 R^5 共同形成一個雙鍵或亞甲基，而形成一個稠合環丙基。一項特定具體實施例中， R^4 與 R^5 為氫或 R^4 與 R^5 共同形成一個亞甲基，而形成一個稠合環丙基。

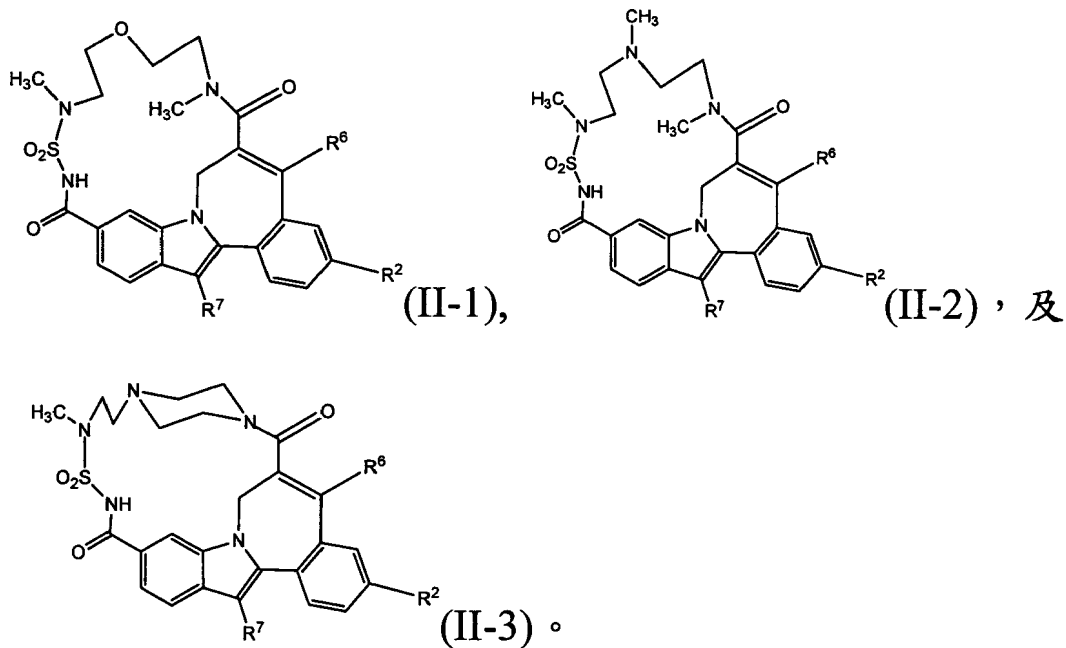
另一項特定具體實施例中， R^4 與 R^5 共同形成一個雙鍵。

另一項具體實施例中， R^6 為選自：氫與甲基。一項特定具體實施

例中，當式(I)化合物為式(III)或(IV)化合物時， R^6 為氫。另一項特定具體實施例中，當式(I)化合物為式(II)化合物時， R^6 為甲基。

R^7 為 C_{3-7} 環烷基，其可視需要經鹵基取代。一項特定具體實施例中， R^7 為選自：環戊基、環己基與氟環己基(特定言之，2-氟環己基)。一項較佳具體實施例中， R^7 為環己基。

一組特定式(I)化合物子群為式(I)化合物，其中 R^4 與 R^5 共同形成一個雙鍵，且其中 R^1 、 R^2 、 R^6 與 R^7 係如本文中具體實施例明確說明之一項或多項定義。一組更特定之式(I)化合物子群為式(II)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 與 A 如本文中之相同定義。更特定之化合物為彼等如下結構式(II-1)、(II-2)與(II-3)代表之化合物，其中 R^2 、 R^6 與 R^7 如式(I)化合物或其子群之相同定義。

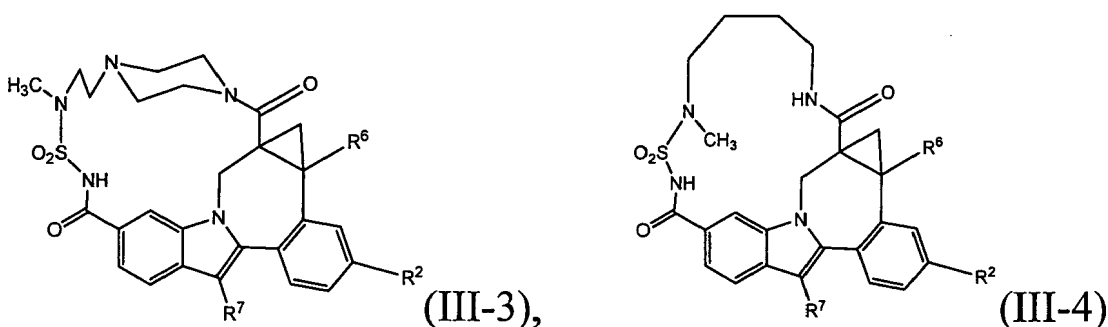
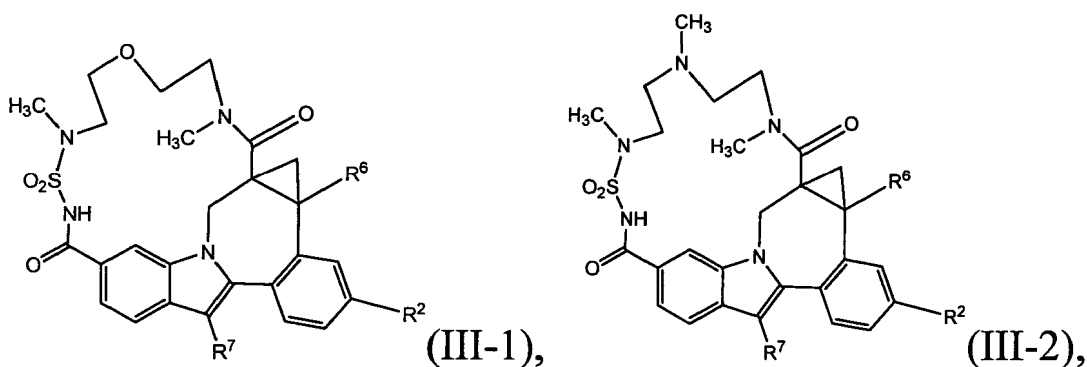


一項特定具體實施例中，本發明提供一種分別獨立如式(II)、(II-1)、(II-2)與(II-3)之化合物，其中 R^6 為氫或甲基，更特定言之，其中 R^6 為甲基。

另一項具體實施例中，本發明提供一種式(II)化合物或其子群，其中 R^7 為環己基或 2-氟環己基。

另一項具體實施例中，本發明提供一種式(II)化合物或其子群，其中 R^2 為氫、甲氧基或氯。或者，本發明提供一種式(II)化合物或其子群，其中 R^2 為氟或甲氧基。

一組特定式(I)化合物子群為式(III)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 與 A 如本文中之相同定義。更特定言之，為彼等如下列結構式(III-1)、(III-2)、(III-3)與(III-4)代表之化合物，其中 R^2 、 R^6 與 R^7 如本文中式(I)化合物之相同定義。

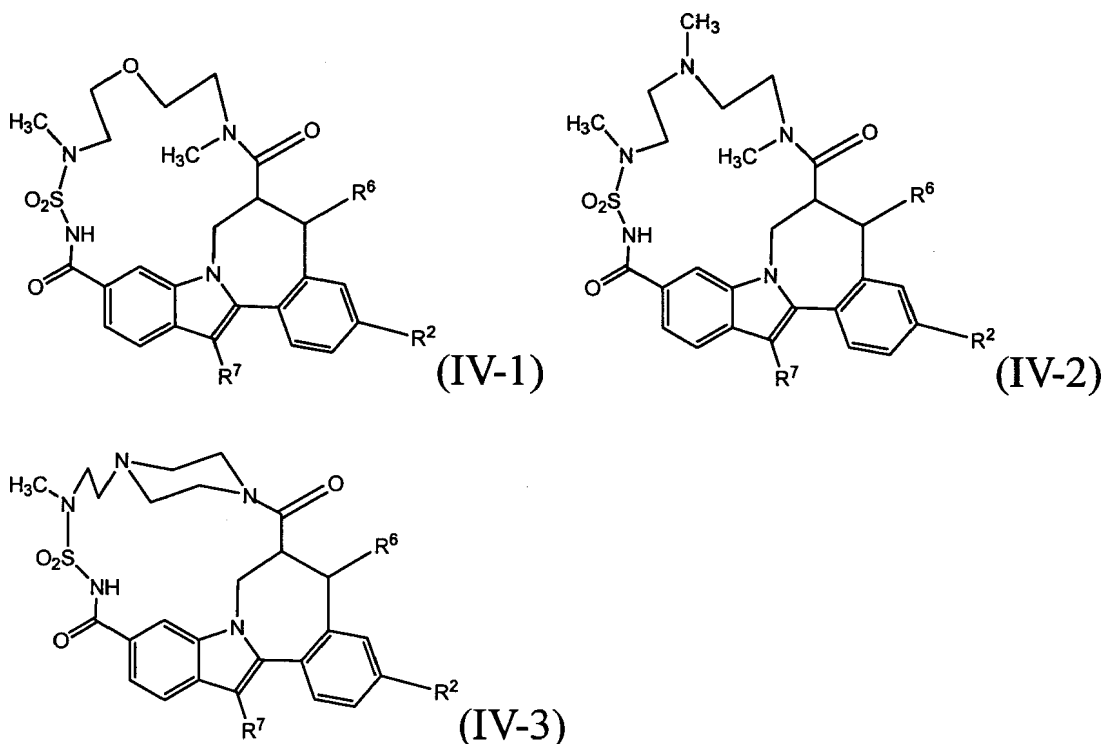


特定言之，本發明提供一種分別獨立如式(III)、(III-1)、(III-2)、(III-3)與(III-4)之化合物，其中 R^6 為氫。

另一項具體實施例中，本發明提供一種式(III)化合物或其子群，其中 R^7 為環己基或 2-氟環己基。

另一項具體實施例中，本發明提供一種式(III)化合物或其子群，其中 R^2 為氫、甲氧基或氯。

一組特定式(I)化合物子群為式(IV)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 與 A 如本文中之相同定義。更特定言之，為彼等如下列結構式(IV-1)、(IV-2)與(IV-3)代表之化合物，其中 R^2 、 R^6 與 R^7 如本文中式(I)化合物之相同定義。

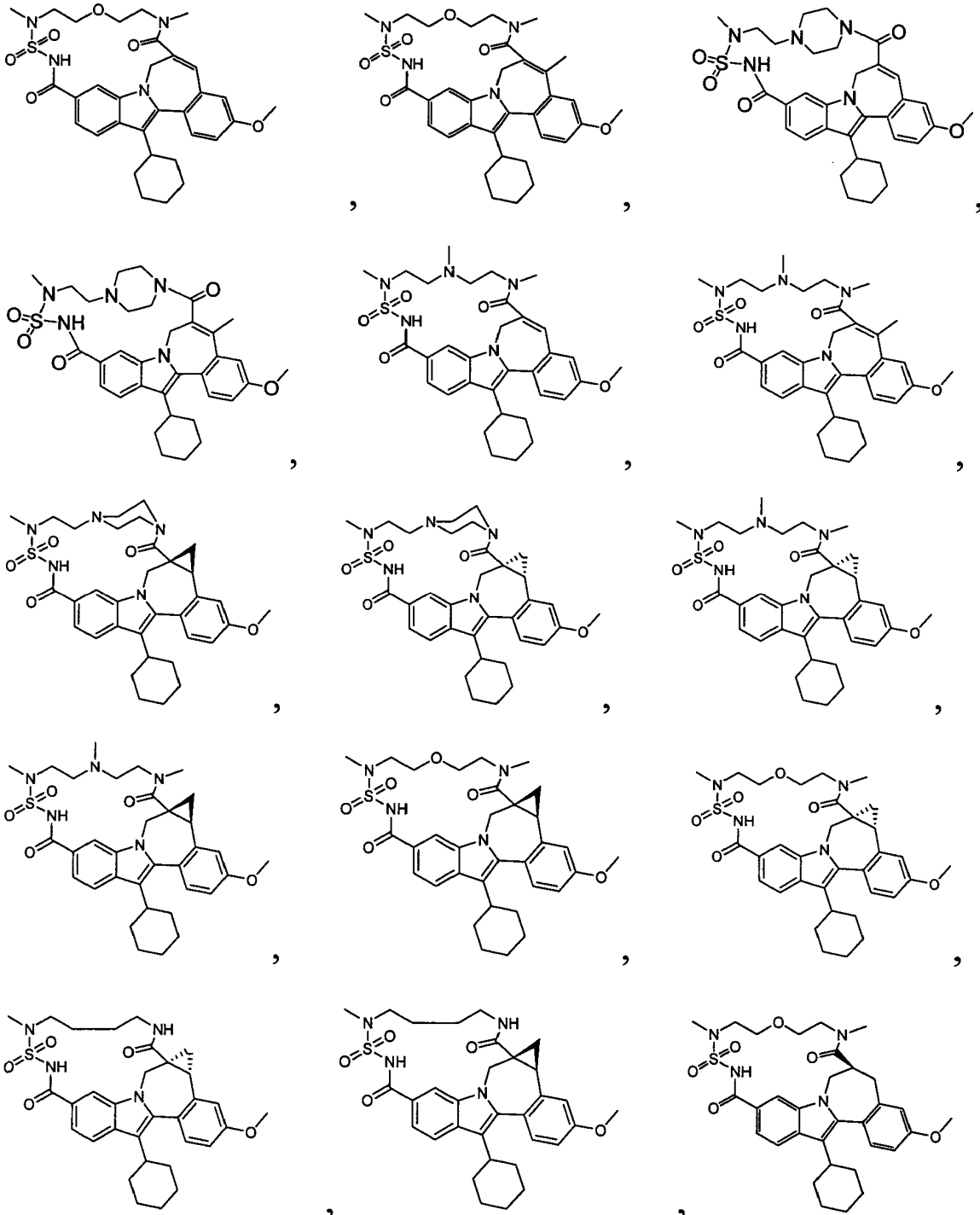


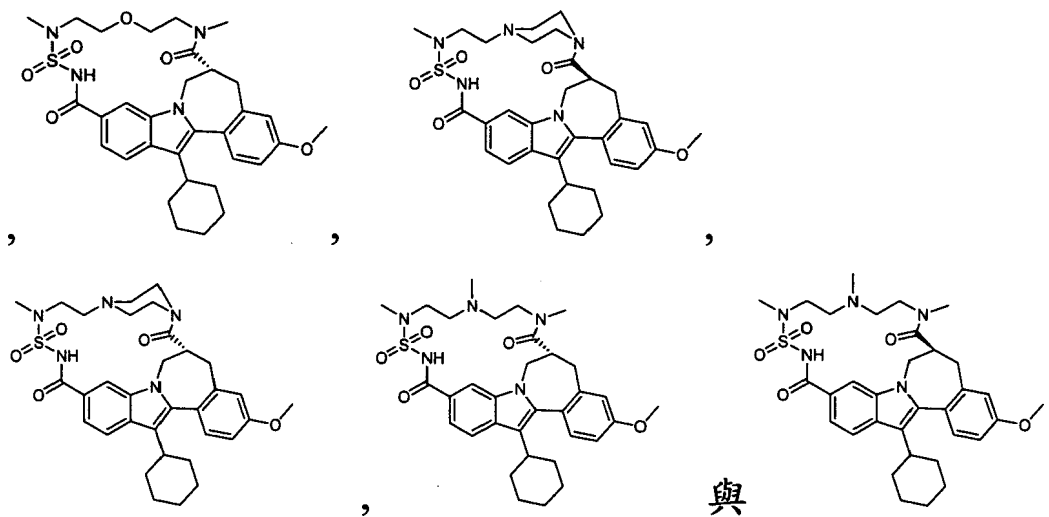
另一項具體實施例中，本發明提供一種式(IV)化合物或其子群，其中 R^7 為環己基或 2-氟環己基。

另一項具體實施例中，本發明提供一種式(IV)化合物或其子群，其中 R^2 為氫、甲氧基或氯。

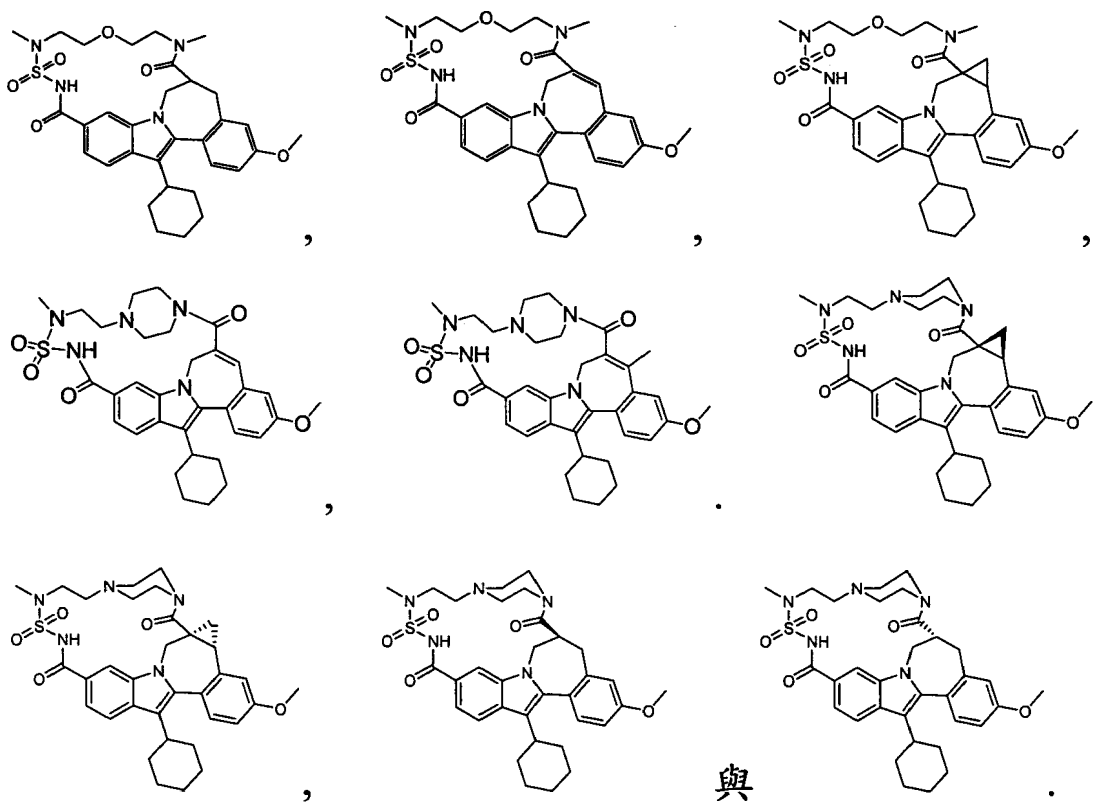
一項特定具體實施例中，本發明係有關式(II-1)、(III-1)與(IV-1)化合物。本發明另一項具體實施例係有關式(II-2)、(III-2)與(IV-2)化合物。本發明另一項具體實施例係有關式(II-3)、(III-3)與(IV-3)化合物。

一項特定具體實施例中，本發明提供一種選自下列各物所組成群中之式(I)化合物：

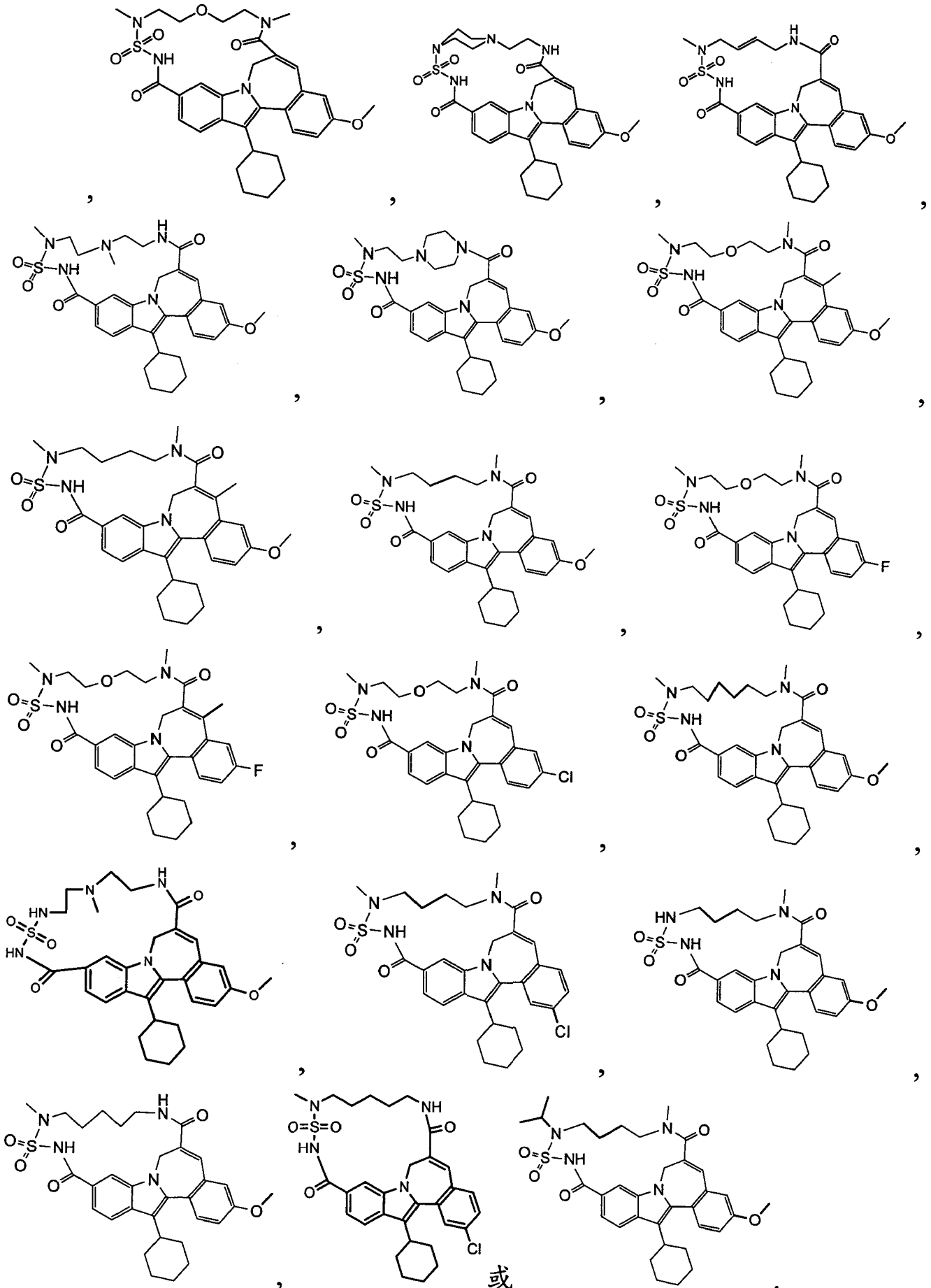




更特定言之，本發明提供一種選自下列各物所組成群中之式(I)化合物：

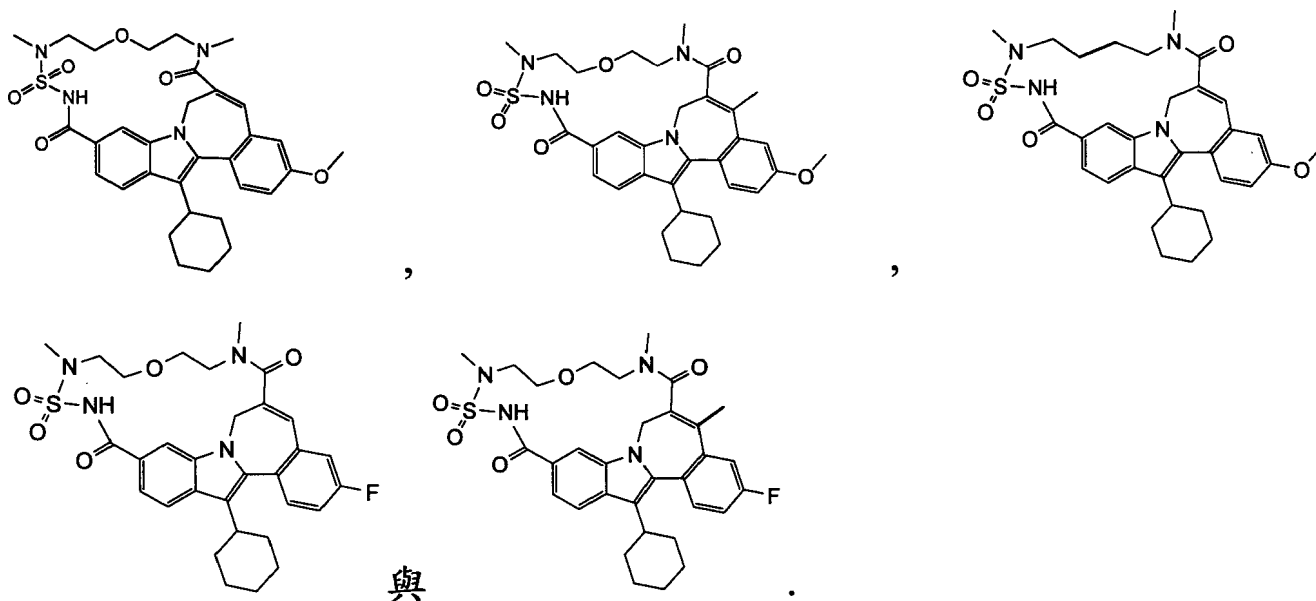


或者，本發明提供一種選自下列各物所組成群中之式(I)化合物：



或

更特定言之，本發明提供選自下列之一種式(I)化合物：



除非本文中另有說明或指示，否則化合物之化學式包括該化合物可能包含之部份或所有可能立體化學異構型之混合物。該混合物可能包含該化合物之基本分子結構之所有非對映異構物與/或對映異構物。本發明化合物之所有立體化學異構型之純型或相互混合型均包括在本發明範圍內。

本文所述及化合物與中間物之純立體異構型之定義為實質上不含該化合物或中間物之相同基本分子結構之其他對映異構型或非對映異構型之異構物。特定言之，術語'純立體異構性'係有關該化合物或中間物之立體異構性超量至少 80%(亦即其中一種異構物至少占 90%，另一種可能之異構物則至高占 10%)，至高達立體異構性超量 100%(亦即其中一種異構物占 100%，另一種則不存在)，更特定言之，化合物或中間物之立體異構性超量 90%，至高達 100%，甚至更特定言之，其立

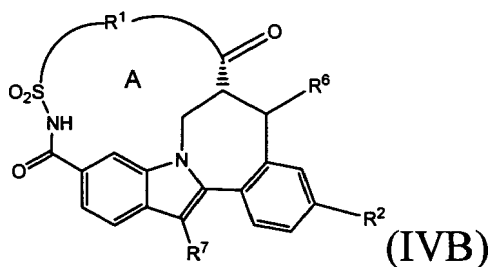
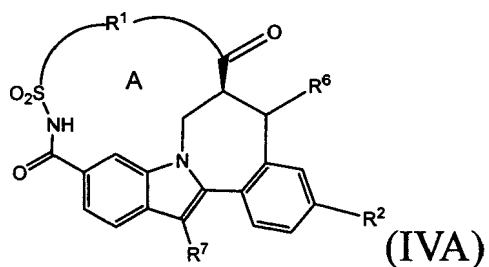
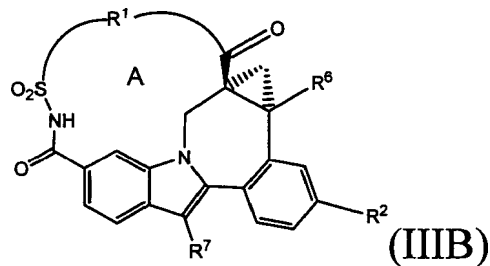
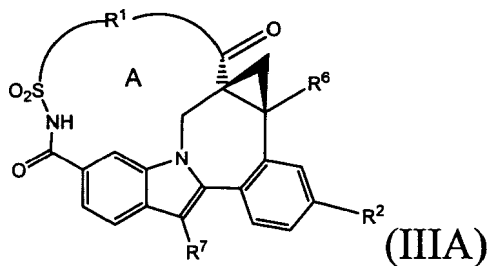
體異構性超量 94% 至高達 100%，最特定言之，其立體異構性超量 97% 至高達 100%。依類似方式即可了解術語'純對映異構性'與'純非對映異構性'，但分別指該混合物之對映異構性超量及非對映異構性超量。

本發明化合物與中間物之純立體異構型可採用相關技藝已知之方法製得。例如：對映異構物可由其與光學活性酸或鹼所形成之非對映異構性鹽類，採用選擇性結晶法互相分離。其實例為酒石酸、二苯甲醯基-酒石酸、二甲苯醯基酒石酸及樟腦磺酸。或者，對映異構物可利用對掌性固相進行層析技術分離。該純立體化學異構型亦可衍生自適當起始物之相應純立體化學異構型，但其限制條件為該反應應為立體專一性反應。較佳者，若需要專一性立體異構物時，該化合物將可由立體專一性製法合成。此等方法宜採用純對映異構性起始物進行。

本發明式(I)化合物或其任何子群之非對映異構性消旋物可依一般方法分離。可採用之適當物理性分離法為例如：選擇性結晶法與層析法，例如：管柱層析法。

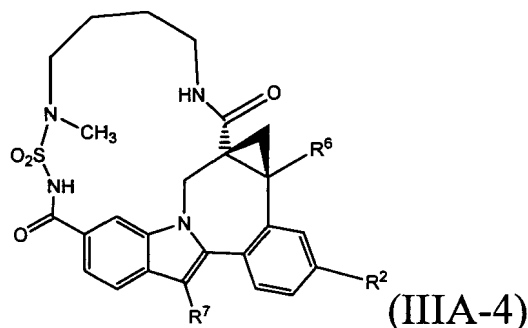
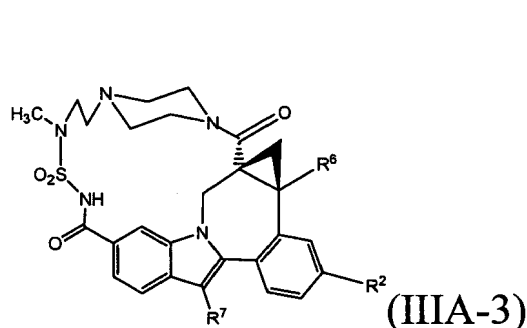
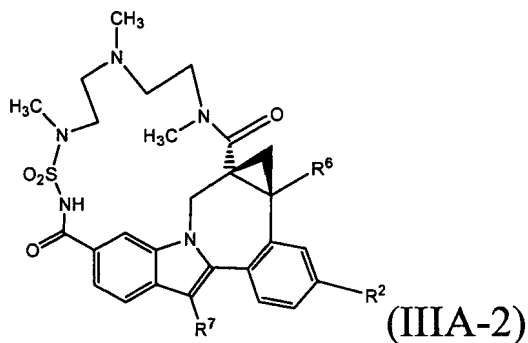
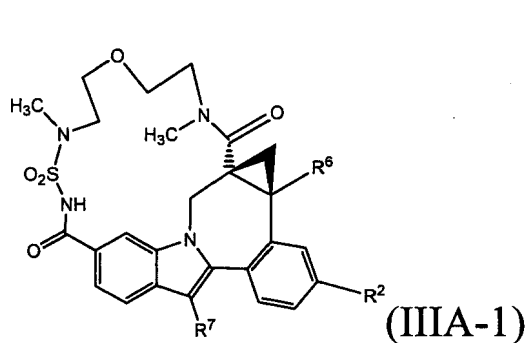
有些式(I)化合物、其 *N*-氧化物、鹽類、水合物、溶合物、四級胺類或金屬錯化物及用於其製法之中間物未經過實驗決定其絕對立體化學組態。習此相關技藝之人士可採用相關技藝已知方法，如，例如：X-射線繞射法決定此等化合物之絕對組態。

一項具體實施例中，本發明係有關式(IIIA)、(IIIB)、(IVA)與(IVB)化合物，



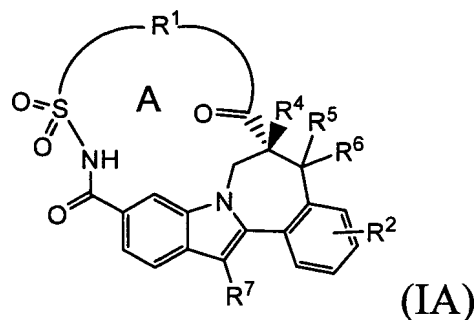
其中 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 與 A 如本文中之相同定義。

再一項特定具體實施例中，本發明係有關式(IIIA-1)、(IIIA-2)、(IIIA-3)、(IIIA-4)、(IIIB-1)、(IIIB-2)、(IIIB-3)、(IIIB-4)、(IVA-1)、(IVA-2)、(IVA-3)、(IVB-1)、(IVB-2)與(IVB-3)化合物



其中 R^2 、 R^6 與 R^7 如本文中之相同定義。

另一項具體實施例中，若適用時，式(I)化合物或其子群具有如式(IA)所示之立體化學組態。



本發明亦包括本化合物上所出現原子之所有同位素。同位素包括彼等具有相同原子數但不同質量數之原子。一般不設限實例之氫之同位素包括氕與氘。碳之同位素包括 C-13 與 C-14。

醫療用式(I)化合物之鹽類為彼等其中抗衡離子為醫藥上可接受者。然而，醫藥上不可接受之酸類與鹼類之鹽亦可用於例如：製備或純化本發明醫藥上可接受之化合物。所有鹽類不論是否為醫藥上可接受者，均包括在本發明範圍內。

上述醫藥上可接受之酸與鹼鹽包括式(I)化合物可形成之具醫療活性之無毒性酸與鹼加成鹽。該醫藥上可接受之酸加成鹽宜使用此等適當酸處理鹼型製得。適當酸類包括例如：無機酸類，如：氫鹵酸類，例如：鹽酸或氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，等等酸類；或有機酸類，如，例如：乙酸、丙酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(亦即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(亦即丁二酸)、馬來酸、富馬酸、蘋果酸(亦即羥基丁二酸)、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸、雙羥萘酸，等等酸類。

反之，該鹽型可經適當鹼處理，轉化成游離鹼型。

包含酸性質子之式(I)化合物或其任何子群亦可經適當有機或無機鹼處理，轉化成其無毒之金屬或胺加成鹽型。適當鹼鹽型包括例如：銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬鹽類，例如：鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽類，等等，及與有機鹼形成之鹽類，例如：雙苄基乙二胺、N-甲基-D-葡糖胺、哈胺青黴素鹽類，及與胺基酸如，例如：精胺酸、離胺酸，等等形成之鹽類。

上文中所採用術語“四級胺”之定義為式(I)化合物或其任何子群可形成之四級銨鹽類，其係由式(I)化合物或其任何子群之鹼性氮與適當四級化劑(如，例如：可視需要經取代之烷基鹵化物、芳基鹵化物或芳烷基鹵化物，例如：甲基碘或苯甲基碘)之間反應所形成。亦可使用具有良好脫離基之其他反應物，如：三氟甲磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯與對甲苯磺酸烷基酯。四級胺具有帶正電價之氮。醫藥上可接受之抗衡離子包括氯、溴、碘、三氟乙酸根與乙酸根。所選用之抗衡離子可利用離子交換樹脂引進。

本發明化合物之N-氧化物型係指式(I)化合物或其任何子群中一個或多個氮原子經氧化成所謂之N-氧化物。

咸了解，式(I)化合物或其任何子群可能具有與金屬結合、螯合、或形成錯合物之性質，因此可能出現金屬錯合物或金屬螯合物。式(I)化合物或其任何子群之此等金屬衍生物均包括在本發明範圍內。

有些式(I)化合物或其任何子群與中間物亦可能出現一種或多種互變異構型。此等型式雖然不一定以上述化學式表示，但仍包括在本發明範圍內。因此，該化合物與中間物可能出現互變異構物之混合物或

呈單一互變異構物。

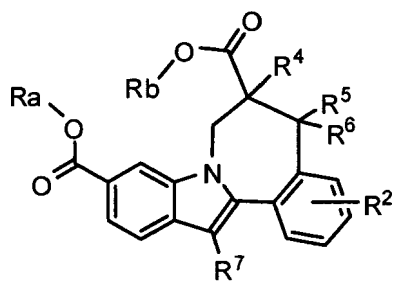
本發明中，特別佳之式 I 化合物或其任何子群為彼等在下文說明之抑制分析法中之抑制作用值小於 100 μM 之化合物，較佳為小於 50 μM ，更佳為小於 10 μM ，較佳為小於 5 μM ，甚至更佳為小於 1 μM ，較佳為小於 100 nM，特定言之小於 10 nM，其係由如下文實例中採用之適當分析法測定。

咸了解，如上述定義之式(I)化合物子群及本文所定義之任何其他子群均包括此等化合物之立體化學異構型與其任何 *N*-氧化物、鹽類、四級胺類、水合物、溶合物與金屬錯化物。

式(I)化合物製法

一般合成反應圖

式(I)化合物可依下文說明之下列不同方法 A、B、C、D、E、F 與 G，由吲哚衍生物 A-1 製備



其中 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 與 R^7 如式(I)化合物或子群之定義， R_a 為選自：甲基與第三丁基， R_b 為選自：甲基。式(A-1)化合物係相關技藝已知者或可依 US20070270406A1、WO2007/054741 與 WO2007/092000 之說明製得。

方法 A

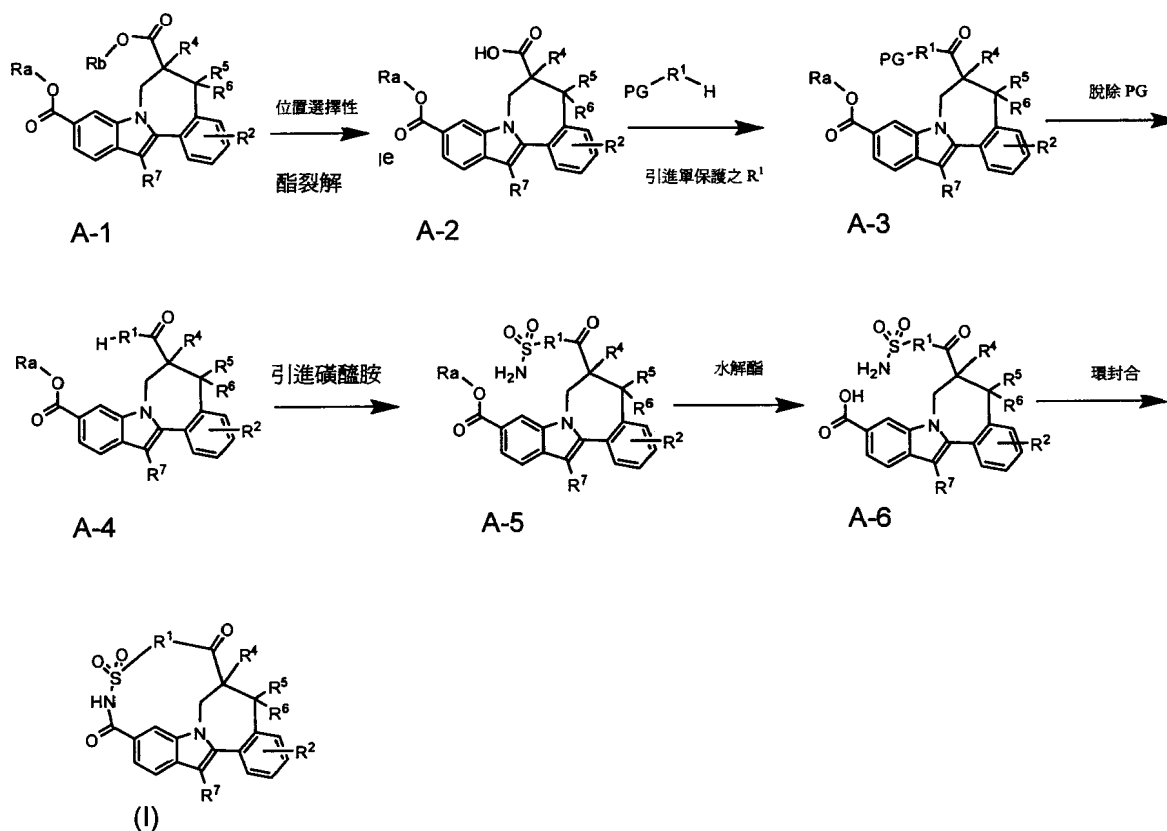
合成式(I)化合物之反應圖示於反應圖 1。該方法始於式 A-1 化合物。

式 A-2 化合物製法係由帶有 Rb 基團之酯於鹼性條件下，使用氫氧化物(如：LiOH 或 NaOH)，於極性溶劑(如：水、醇如：甲醇或乙醇、四氫呋喃(THF)或其混合物)中，進行位置選擇性水解反應製得，此方法可用於當 Rb 為甲基與 Ra 為第三丁基或 Ra 為甲基時。

經單保護之雙官能基 R^1 衍化之式 PG- R^1 -H 試劑(其中 R^1 如式(I)或其子群之定義)可再與 A-2 化合物之羧酸偶合，形成醯胺鍵，得到 A-3 化合物。本文所採用“PG”為選自相關技藝已知之合適胺保護基。較佳者，PG 為第三丁基氧羰基(Boc)保護基或 4-硝基苯磺醯基。

醯胺鍵之形成可採用胺基酸於肽合成法中進行偶合之彼等標準製程進行。後者涉及其中一種反應物之羧基與另一種試劑之胺基進行脫水偶合反應，形成聯結之醯胺鍵。醯胺鍵之形成可由起始物於偶合劑之存在下反應，或由羧基官能基轉化成活性型，如：活性酯、混合酸酐或醯基氯或醯基溴。此等偶合反應之一般說明及其中使用之試劑可參見肽化學之一般教科書，例如：M. Bodanszky, “Peptide Chemistry”，再版第 2 版，德國柏林 Springer-Verlag 出版社(1993)。

反應圖 1



形成醯胺鍵之偶合反應實例包括疊氮化物方法、混合碳酸-羧酸酐(氯甲酸異丁酯)方法、碳化二亞胺(二環己基碳化二亞胺(DCC)、二異丙基碳化二亞胺(DIC)、或水溶性碳化二亞胺，如：*N*-乙基-*N*'-[3-(二甲基胺基)丙基]碳化二亞胺(EDC))方法、活性酯方法(例如：對硝基苯基、對氯苯基、三氯苯基、五氯苯基、五氟苯基、*N*-羥基琥珀醯亞胺，等等酯類)、伍德(Woodward)試劑 K-方法、1,1-羰基二咪唑(CDI 或 *N,N'*-羰基二咪唑)方法、磷試劑或氧化還原方法。其中有些方法可藉由添加合適觸媒來加強，例如：在碳化二亞胺方法中添加 1-羥基苯并三唑或 4-二甲基胺基吡啶(4-DMAP)。其他偶合劑為(苯并三唑-1-基氧)-參-(二甲基胺基) 磷六氟磷酸鹽，其本身即可使用或於 1-羥基-苯并三唑或 4-DMAP 之存在下使用；或

2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基糖醛鎗四氟硼酸鹽，或
O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基糖醛鎗六氟磷酸鹽。此
等偶合反應可於溶液(液相)或固相中進行。

該偶合反應較佳係於惰性溶劑中進行，如：鹵化烴，例如：二氯甲
烷(DCM)、氯仿、雙極性非質子性溶劑，如：乙腈、二甲基甲醯胺
(DMF)、二甲基乙醯胺、DMSO、HMPT、醚類如：四氫呋喃(THF)。

許多例子中，偶合反應係於合適鹼之存在下進行，如：三級胺，例
如：三乙基胺、二異丙基乙基胺(DIPEA)、*N*-甲基-嗎啉、*N*-甲基吡咯
啉、4-DMAP 或 1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)。反應溫度可在
0°C 與 50°C 之範圍內，反應時間可在 15 min 與 24 h 之範圍內。

可依相關技藝已知方法脫除保護基，產生 A-4 化合物。此等方法包
括由 A-3 化合物與三氟乙酸(TFA)於合適溶劑中反應(當 PG 為 Boc-保
護基時，使用如：DCM)，或由 A-3 化合物與硫醇(如：氫硫基乙酸或
苯硫酚)於溶液或固相中，於鹼(如：碳酸鈉或 LiOH)之存在下，於合適
溶劑中反應(當 PG 為硝基苯甲磺醯基時，使用如：DMF、THF)。當
Ra 為第三丁基且 PG 為 Boc-保護基時，如上述脫除 PG，可得到 A-4
化合物，其中 Ra 為 OH。

A-4 化合物再與磺醯胺，於合適溶劑中(例如：二噁烷)，於加熱條
件(亦即 100°C)下反應。此反應可於微波照射下進行，產生 A-5 化
合物。另一種引進磺醯胺部份基團之方法包括由 A-4 化合物與胺基磺醯
氯，於合適鹼(如：三乙基胺、DIPEA 或吡啶)之存在下，於合適溶劑(如：
氯化溶劑，如：DCM 或 DMF、THF)中反應。

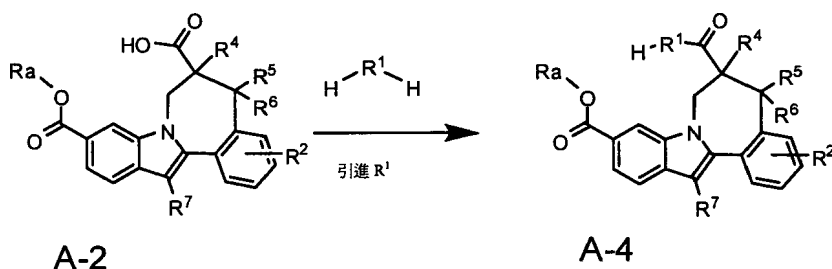
A-5 化合物之酯官能基(亦即-CO-O-Ra)隨後可採用相關技藝已知

之條件水解，包括於如上述鹼性介質中皂化，產生 A-6 化合物。可能需要加熱來完成此反應。亦可採用酸性條件水解 A-5 化合物之酯官能基，例如：使用 TFA，於合適溶劑(當 Ra 為第三丁基時，使用如：DCM)進行。

化合物(I)係於可轉化羧酸基團形成反應性物質醯基咪唑之偶合劑(如：CDI)存在下，於加熱下，藉由巨環化反應形成分子內醯基磺醯胺鍵而得到。此醯基咪唑先純化後，再添加合適鹼，如：DBU，以進行環封合，其可在加熱條件下進行。此等反應所使用之溶劑可包括乙腈或 THF。其他偶合劑，如：彼等相關技藝已知者，亦可用於達成環封合。

方法 B

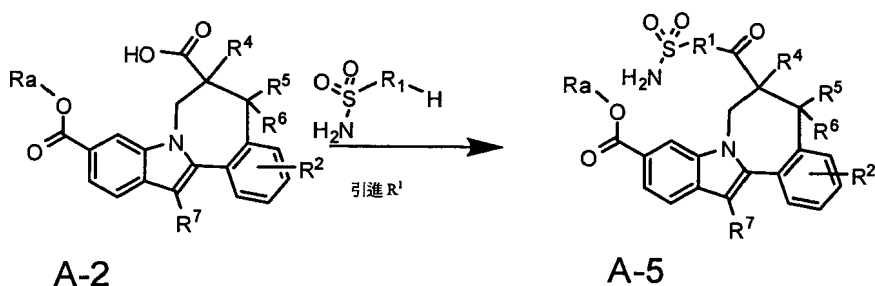
反應圖 2



另一種形成 A-4 化合物之方法說明於反應圖 2，其可在 A-2 化合物與對稱性二價鏈 R1(其用量超過 A-2 化合物)之間形成醯胺鍵。此醯胺鍵可如上述方法合成，特定言之，使用偶合劑(如：[二甲基胺基-([1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧)-亞甲基]-二甲基-銨六氟磷酸鹽(HATU))，於鹼(如：DIPEA)之存在下，於合適溶劑(如：DCM、DMF 或更佳為 THF)中進行。A-4 化合物可再如上述方法 A 之說明反應，製得化合物(I)。

方法 C

反應圖 3



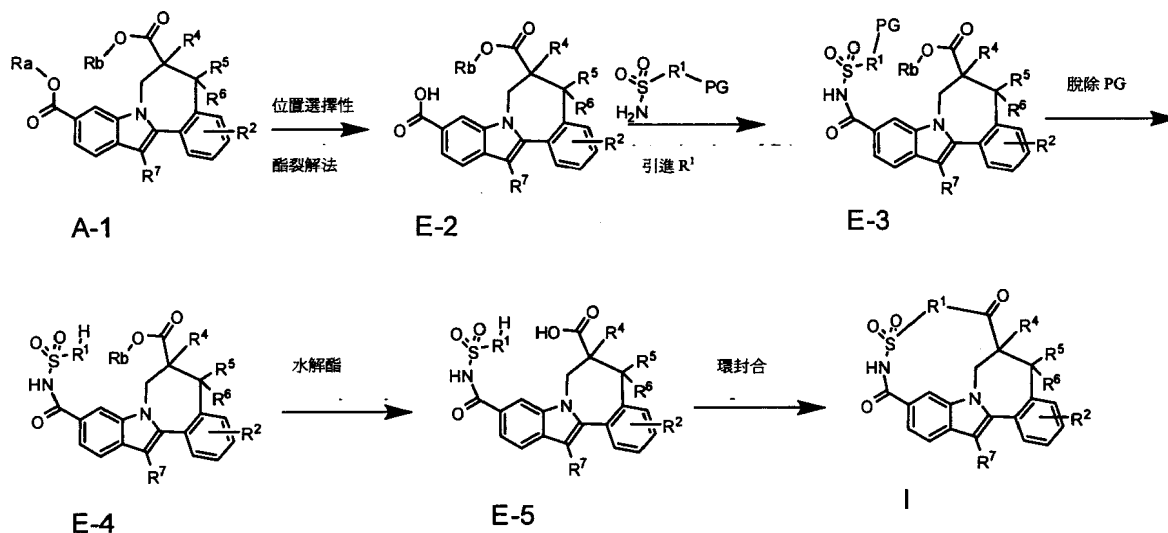
該等化合物可直接由 A-2 化合物，類似上述合成 A-3 化合物之方法製備，但其中改用帶有一個磺醯胺部份基團替代保護基之二價鏈 R^1 。此等磺醯胺鏈 R^1 可藉由式 $H-R^1-H$ 試劑(其可利用合適保護基進行單保護，亦即 $PG-R^1-H$ ，否則即為對稱性)與磺醯胺，於合適溶劑(如：二噁烷)中，於微波照射下反應，引至 $H-R^1-H$ 上。該保護基再依相關技藝已知方法脫除，例如：與 TFA 於二氯甲烷中反應(當保護基為 Boc-保護基時)，產生經單磺醯胺衍化之 R^1 鏈。

方法 D

式 A-3 或 A-4 化合物可先處理官能基，如：烷化或還原性胺化，然後脫除 A-3 化合物之 PG 及/或反應產生磺醯胺 A-4。

方法 E

反應圖 4



帶有 A-1 化合物之 Ra 基團之酯(Ra 為例如：第三丁基，Rb 為甲基)可如上述於酸性條件下水解，例如：使用 TFA 於合適溶劑(如：DCM)中水解，產生羧酸衍生物 E-2。

由 E-2 化合物與引進至單保護之二價側鏈 R1 之磺醯胺部份基團使用方法 A 之最後一個步驟反應，可產生磺基磺醯胺 E-3 化合物。用來活化羧酸基之較佳偶合劑可為 CDI，於合適溶劑(如：乙腈或 THF)中，於加熱條件下進行。隨後可於鹼(如：DBU)之存在下添加磺醯胺鏈，產生 E-3 化合物。PG 為選自相關技藝已知之合適胺保護基。方法 E 中，PG 為 Boc-保護基較佳。

依相關技藝已知方法排除 E-3 化合物之保護基 PG，可產生 E-4 化合物。當 PG 為 Boc-保護基時，此等方法包括 E-3 化合物與 TFA 於合適溶劑(如：DCM)中之反應。

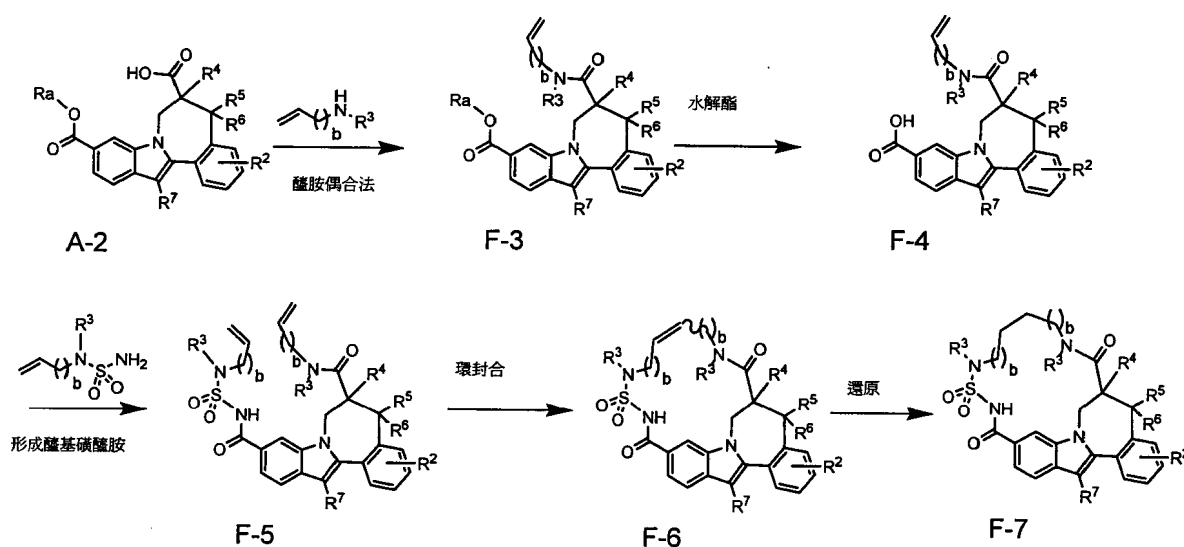
化合物 E-4(Rb 為甲基)之酯官能基隨後可採用相關技藝已知方法水解，包括於上述鹼性介質中皂化，產生 E-5 化合物。

或者，E-3 化合物可先於鹼性介質中進行皂化反應，水解帶有 Rb 之酯，然後再使用上述條件排除胺保護基，產生 E-5 化合物。

化合物(I)可由 E-5 化合物之巨環化法製得，其係於偶合劑之存在下，依方法 A 之說明形成分子內醯胺鍵。該醯胺鍵形成步驟最好於高度稀釋條件下進行。

方法 F

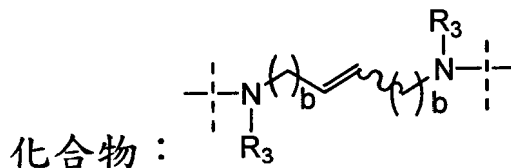
反應圖 5



F-3 化合物可由 A-2 化合物與烯基胺為起始物，依方法 A 之第二個步驟進行醯胺形成反應而製得。隨後如上述於酸性或鹼性條件下水解酯，產生 F-4 化合物。然後依方法 A 最後一個步驟說明之方法，由烯基磺醯胺化合物形成醯基磺醯胺鍵，產生 F-5 化合物。

或者，可先引進醯基磺醯胺基至式 E-2 化合物中，然後再水解帶有 R^b 基團之酯，所得之羧酸再與烯基胺如上述進行偶合，產生 F-5 化合物。

巨環(亦即式 F-6 化合物)，其係帶有如下式二價鏈作為 R¹ 之式(I)



其形成法可由烯烴於合適金屬觸媒之存在下(如：例如：由 Miller, S.J., Blackwell, H.E., Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118,(1996), 9606-9614 ; Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121,(1999), 791-799 ; 與 Huang 等人, J. Am. Chem. Soc. 121,(1999), 2674-2678 所說明基於 Ru 之觸媒；例如：何氏-葛氏觸媒 (Hoveyda-Grubbs catalyst))之易位反應製得。

可使用對空氣穩定之鈦觸媒(如：雙(三環己基膦)-3-苯基-1H-亞節-1-基鈦化氯(Neolyst M1[®])或雙(三環己基膦)-[(苯基硫)亞甲基]鈦(IV)二氯化物。其他可使用之觸媒為葛氏(Grubbs)第一代及第二代觸媒，亦即分別為亞苯甲基-雙(三環己基膦)二鈦與(1,3-雙-(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啉)二鈦(苯基亞甲基)(三環己基膦)鈦。其中特別值得注意何氏-葛氏第一代與第二代觸媒，其分別為二鈦(鄰-異丙氧苯基亞甲基)(三環己基膦)-鈦(II)與 1,3-雙-(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啉基)二鈦-(鄰-異丙氧苯基亞甲基)鈦。此反應亦可使用其他含有其他過渡金屬(如：Mo)之觸媒。

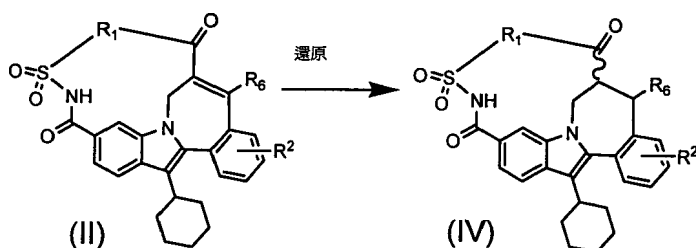
該易位反應可於合適溶劑中進行，如，例如：醚類，例如：THF、二噁烷；鹵化烴類，例如：二氯甲烷、CHCl₃、1,2-二氯乙烷，等等，烴類，例如：甲苯。此等反應係於氮蒙氣及加溫下進行。

式(I)化合物或其任何子群可依相關技藝已知之官能基轉化反應互相轉化。例如：胺基可經 N-烷化，硝基可還原成胺基，鹵原子可改換成另一種鹵基。

式 F-6 化合物可使用例如：Pd/C 作為觸媒，於合適溶劑(如：甲醇、乙醇、THF、乙酸或其混合物)中進行催化性氫化反應，產生式 F-7 化合物，其中二價鏈 R1 之烯被還原成相應之烷。屬於式(II)化合物之式 F-6 化合物可在此氫化步驟之後產生具有式(IV)化合物結構之 F-7 化合物。

更一般而言，式(II)化合物可依下文出示之催化性氫化反應，轉化成式(IV)化合物。

反應圖 6



式(I)化合物可依相關技藝已知用於轉化三價氮原子形成其 *N*-氧化物型之方法，轉化成相應之 *N*-氧化物型。該 *N*-氧化反應通常係由式(I)起始物與適當有機或無機過氧化物反應。適當之無機過氧化物包括例如：氫過氧化物、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物，例如：過氧化鈉、過氧化鉀；適當有機過氧化物可包括過氧酸類，如，例如：過氧苯甲酸或經鹵基取代之過氧苯甲酸，例如：3-氯過氧苯甲酸、過氧烷酸類，例如：過氧乙酸、烷基氫過氧化物，例如：第三丁基氫氧化物。合適溶劑為例如：水、低碳數醇類(例如：乙醇，等等)、烴類(例如：甲苯)、酮類(例如：2-丁酮)、鹵化烴類(例如：二氯甲烷)，及此等溶劑之溶劑。

式(I)化合物之純立體化學異構型可採用相關技藝已知方法製備。非對映異構物可利用物理方法分離，如：選擇性結晶法與層析技術，例

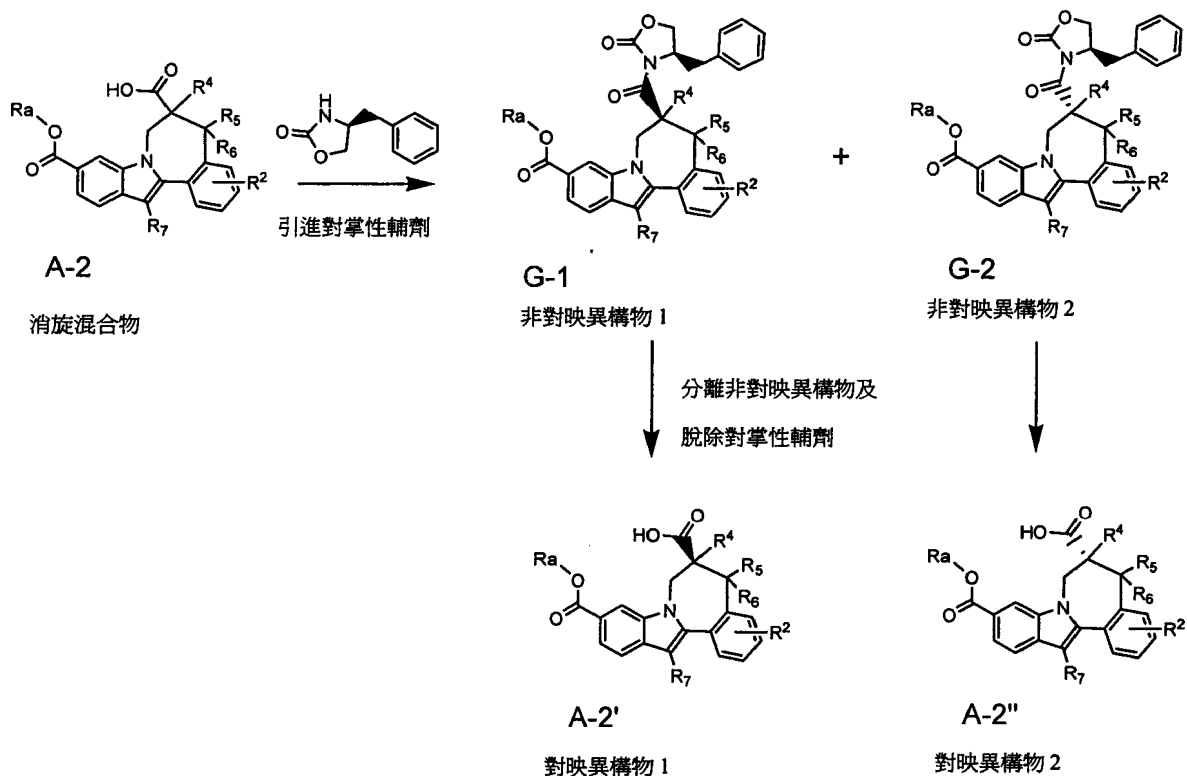
如：逆流分佈法、液相層析法，等等。

式(I)化合物可呈對映異構物之消旋混合物製得，其可依相關技藝已知解析方法相互分離。該具有充份鹼性或酸性之消旋性式(I)化合物可分別與合適對掌性酸或對掌性鹼反應，轉化成相應非對映異構性鹽型。該非對映異構性鹽型再利用例如：選擇性或分段結晶法分離，由鹼或酸中釋出對映異構物。另一種分離式(I)化合物之對映異構物之方法涉及液相層析法，特定言之，使用對掌性固相之液相層析法。該純立體化學異構型亦可衍生自適當起始物之相應之純立體化學異構型，但其限制條件為該反應應為立體專一性反應。若需要特定之立體異構物時，該化合物最好可依立體專一性製法合成。此等方法宜採用純對映異構性起始物進行。

方法 G 說明純對映異構性起始物 A-2 之合成法，其屬於化合物(III)與(IV)。

方法 G

反應圖 7



消旋性混合物 A-2 可在使用相關技藝已知方法(如：由 A-2 與草酰氯於合適溶劑，如 THF 中，於觸媒量 DMF 之存在下反應)轉化成其酰基氯後，再與對掌性輔劑(如：(S)-4-苯甲基-2-噁唑啉酮)反應。該酰基氯再與(S)-4-苯甲基-2-噁唑啉酮之陰離子(係與如：丁基鋰之強鹼，於如：THF 之合適溶劑中，於低溫下，典型為 -78°C 下，及於惰性蒙氣下反應形成)反應，產生非對映異構物 G1 與 G2，其再依相關技藝已知方法單離，如：矽膠層析法。

各非對映異構物 G1 與 G2 上之對掌性輔劑可利用與鹼(如：NaOH)，於合適溶劑(如：甲醇、水、THF)中反應，產生純對映異構性 A-2' 與 A-2'' 化合物。使用此等純對映異構性起始物可製得帶有一個立體中心之純對映異構性式(I)化合物，如：式(IIIA)、(IIIB)化合物。

式(I)化合物或其任何其子群可依相關技藝已知方法製得純立體化學異構型。非對映異構物可利用物理方法分離，如：選擇性結晶法與層析技術，例如：逆流分佈法、液相層析法，等等。

式(I)化合物或其任何其子群可製得對映異構物之消旋型，其可依相關技藝已知解析方法相互分離。該具有充份鹼性或酸性之消旋性式(I)化合物或其任何其子群可分別與合適對掌性酸或對掌性鹼反應，轉化成相應非對映異構性鹽型。該非對映異構性鹽型再利用例如：選擇性或分段結晶法分離，由鹼或酸中釋出對映異構物。另一種分離式(I)化合物或其任何其子群之對映異構物之方法涉及液相層析法，特定言之，使用對掌性固相之液相層析法。該純立體化學異構型亦可衍生自適當起始物之相應之純立體化學異構型，但其限制條件為該反應應為立體專一性反應。若需要特定之立體異構物時，該化合物最好可依立體專一性製法合成。此等方法宜採用純對映異構性起始物進行。

另一態樣中，本發明係有關一種醫藥組合物，其包含醫療有效量之本文明確說明之式(I)化合物或其任何子群，與醫藥上可接受之載劑。本文中醫療有效量為足以對已感染個體或有感染危險之個體具有對抗、穩定或降低病毒感染(特定言之 HCV 病毒感染)之預防作用時之用量。另一態樣中，本發明有關一種製備本文所說明醫藥組合物之方法，其包括均勻混合醫藥上可接受之載劑與醫療有效量之本文所說明之式(I)化合物或其任何子群。

因此根據本發明具體實施例，該式(I)化合物或其任何子群可調配成各種不同供投藥目的之醫藥劑型。咸了解，所有常用於全身投與藥物之組合物均包括作為適當組合物。為了製備本發明醫藥組合物，由作

為活性成份之有效量特定化合物，可視需要呈鹽型或金屬錯化物，與醫藥上可接受之載劑均勻混合，該載劑可依投藥所需製劑型式而呈各種不同型式。此等醫藥組合物特定言之需呈適合經口、直腸、經皮膚或非經腸式注射投藥之單位劑型。例如：製備口服劑型組合物時，可使用任何常用之醫藥介質，如，例如：水、甘醇、油類、醇類，等等，用於製備口服液製劑，如：懸浮液、糖漿、醃劑、乳液與溶液；或可使用固態載劑如：澱粉、糖類、高嶺土、潤滑劑、結合劑、崩解劑，等等，用於製備粉劑、丸劑、膠囊與錠劑。由於錠劑與膠囊方便投藥，因此代表最有利之口服單位劑型，此時當然使用固態醫藥載劑。非經腸式用組合物之載劑通常包括無菌水，至少占大部份但亦可包含其他成份，例如：促進溶解之成份。注射液可例如：於包含生理食鹽水溶液、葡萄糖溶液或生理食鹽水溶液與葡萄糖溶液之混合物中製備。注射用懸浮液亦可使用適當液態載劑、懸浮劑，等等製備。亦包括臨用前方轉換成液態製劑之固態製劑。適合經皮膚投藥之組合物中，載劑可視需要包含滲透加強劑與/或合適之濕化劑，可視需要併用少量之任何性質之合適添加物，該添加物不應對皮膚具有顯著不良影響。

本發明化合物亦可利用可相關技藝上常用於經口吸入或吹入藥劑之方法與調配物投藥。因此，通常本發明化合物可呈溶液、懸浮液或乾粉型式投藥至肺部，以溶液較佳。任何發展用於經口吸入或吹入傳送溶液、懸浮液或乾粉之系統均適合投與本發明化合物。

因此，本發明亦提供一種適用於經口吸入或吹入投藥之醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其任何子群與醫藥上可接受之載劑。

較佳者，本發明化合物可經由噴霧或氣霧化劑量，經吸入投藥。

如上述醫藥組合物特別有利於調配成方便投與均一劑量之單位劑

型。本文所採用單位劑型係指適合呈單位劑量之物理性分離單位，各單位包含經計算可產生所需醫療效果之預定量，與所需醫藥載劑組合。此等單位劑型實例為錠劑(包括劃線或包衣錠劑)、膠囊、丸劑、栓劑、粉劑包、扁囊片、注射用溶液或懸浮液，等等，及其多重單位組合。

式(I)化合物與其任何子群具有抗病毒性質。可使用本發明化合物與方法治療之病毒感染與其相關疾病包括彼等因 HCV 與其他病原性黃熱病毒引起之感染，如：黃熱病、登格熱(1-4 型)、聖路易士腦炎、日本腦炎、墨瑞谷(Murray valley)腦炎、西奈病毒(West Nile virus)與孔哲病毒(Kunjin virus)。與 HCV 有關之病症包括漸進式肝纖維變性、發炎與造成硬化之壞死、末期肝病與 HCC；及其他致病性黃熱病毒，其病症包括黃熱病、登格熱、出血熱與腦炎。

然而，本發明化合物亦因缺乏對抗其他病毒(特定言之，對抗 HIV)之活性，而值得注意。HIV 感染患者常罹患共同感染，如：HCV。使用 HCV 抑制劑治療此等患者時，亦會抑制 HIV，可能造成 HIV 抗藥株出現。

由於式(I)化合物或其任何子群(包括立體化學異構型，與其 *N*-氧化物、四級胺類、金屬錯化物、鹽類、水合物與溶合物)具有有利之抗病毒(特定言之，抗-HCV)性質，因此適用於治療感染病毒(特定言之，HCV)之個體，及預防個體之此等感染。通常，本發明化合物適於治療恆溫動物之病毒(特定言之，黃熱病毒，如：HCV)感染。

本發明化合物或其任何子群因此可作為醫藥使用。該作為醫藥之用途或治療方法包括對已感染病毒之個體或容易感染病毒之個體經全身

投與有效量，以對抗與病毒感染(特定言之，HCV 感染)有關之病症。

本發明亦有關於一種以本化合物或其任何子群於製造藥物，供治療或預防病毒感染(特定言之，HCV 感染)上之用途。

本發明進一步有關一種治療已感染病毒或有感染病毒(特定言之，HCV)危險之恆溫動物之方法，該方法包括投與抗病毒有效量之本文所說明式(I)化合物或其任何子群。

本發明亦係有關一種如本文所說明式(I)化合物或其任何子群與其他抗 HCV 劑之組合。在一項具體實施例中，本發明係有關一種式(I)化合物或其任何子群與至少一種抗 HCV 劑之組合。一項特定具體實施例中，本發明係有關一種式(I)化合物或其任何子群與至少兩種抗 HCV 劑之組合。一項特定具體實施例中，本發明係有關一種式(I)化合物或其任何子群與至少三種抗 HCV 劑之組合。一項特定具體實施例中，本發明係有關一種式(I)化合物或其任何子群與至少四種抗 HCV 劑之組合。

可在組合療法中使用過去已知之抗 HCV 化合物(如：干擾素- α (IFN- α)、聚乙二醇化干擾素- α 、利巴菲林或其組合，與式(I)化合物或其任何子群作為醫藥。一項具體實施例中，術語“組合療法”係有關一種一定要包含(a)式(I)化合物，與(b)至少一種其他抗 HCV 化合物之產品，作為同時、分開或依序用於治療 HCV 感染(特定言之，用於治療 HCV 感染)之組合製劑。

抗 HCV 化合物包括選自下列之製劑：HCV 聚合酶抑制劑、R-7128、MK-0608、VCH759、PF-868554、GS9190、NM283、瓦洛他濱(valopicitabine)、PSI-6130、XTL-2125、NM-107、R7128(R4048)、

GSK625433、R803、R-1626、BILB-1941、HCV-796、JTK-109 與 JTK-003、ANA-598、IDX-184、MK-3281、MK-1220、苯并咪唑衍生物、苯并-1,2,4-噻二井衍生物、苯基丙胺酸衍生物、A-831 與 A-689；HCV 蛋白酶(NS2-NS3 與 NS3-NS4A)抑制劑、WO02/18369 之化合物(參見例如：第 273 頁第 9-22 行，與第 274 頁第 4 行至第 276 頁第 11 行)、BI-1335、TMC435350、MK7009、ITMN-191、BILN-2061、VX-950、BILN-2065、BMS-605339、VX-500、SCH 503034；其他針對 HCV 生命週期之抑制劑，包括解螺旋酶與金屬蛋白酶抑制劑、ISIS-14803；(免疫調節劑，如： α -、 β -與 γ -干擾素，如：rIFN- α 2b、rIFN- α 2ba、複合 IFN- α (干複津(infergen))、複能(feron)、利複能(reaferon)、抑特干擾素(intermix) α 、rIFN- β 、干複津(infergen) + 抑克干擾素(actimmune)、含 DUROS 之 IFN- ω 、亞複能(albuferon)、樂克隆(locteron)、Rebif、Oral IFN- α 、IFN- α 2b XL、AVI-005、聚乙二醇化-干複津(infergen)、聚乙二醇化衍生之干擾素- α 化合物，如：聚乙二醇化 rIFN- α 2b、聚乙二醇化 rIFN- α 2a、聚乙二醇化 IFN- β 、刺激細胞合成干擾素之化合物、間白素、似 Toll 受體(TLR)促效劑、加強發展 I 型 T 助手細胞反應之化合物與胸腺肽；其他抗病毒劑，如：利巴菲林、利巴菲林類似物(如：瑞比達(rebetol)、克貝斯(copegus)與菲利啉(viramidine)(塔利巴靈(taribavirin))、阿曼他丁(amantadine)與喜必福(telbivudine))、內部核糖體侵入之抑制劑、 α -糖苷酶 1 抑制劑，如：MX-3253(喜克菲(celgosivir))與 UT-231B、肝保護劑，如：IDN-6556、ME-3738、LB-84451 與 MitoQ、廣譜性病毒抑制劑，如：IMPDH 抑制劑(例如：US5,807,876、US6,498,178、US6,344,465、US6,054,472、WO97/40028、WO98/40381、WO00/56331 之化合物、黴酚酸與其衍生物，且包括(但不限於)：

VX-497、VX-148，及/或 VX-944)；及其他用於治療 HCV 之藥物，如：日達仙(zadaxin)、硝唑尼特(nitazoxanide)、BIVN-401(菲樂絲特(virostat))、PYN-17(艾利斯(altirex))、KPE02003002、艾克能(action)(CPG-10101)、KRN-7000、希菲克(civacir)、GI-5005、ANA-975、XTL-6865、ANA-971、NOV-205、塔弗辛(tarvacin)、EHC-18、NIM811、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、巴菲特美(Bavituximab)與歐樂凡德(Oglufanide)；或上述物質之任何組合。

因此，用於對抗或治療 HCV 感染之式(I)化合物或其任何子群可與例如：干擾素- α (IFN- α)、聚乙二醇化干擾素- α 與/或利巴菲林，及以專門對抗 HCV 抗原決定基之抗體、小型干擾 RNA(Si RNA)、核糖酵素、DNA 酵素、反義 RNA、針對例如：NS3 蛋白酶、NS3 解螺旋酶與 NS5B 聚合酶之小分子攔抗劑為主之療法組合，共同投藥。

本發明之組合可作為醫藥使用。因此，本發明係有關一種以如上述定義之式(I)化合物或其任何子群於製造適用於為感染 HCV 病毒之哺乳動物抑制 HCV 活性之醫藥，其中該醫藥係用於組合療法中，該組合療法較佳係包括式(I)化合物與至少一種其他 HCV 抑制化合物，例如：IFN- α 、聚乙二醇化 IFN- α 、利巴菲林或其組合。

此外，已知有很大比例之感染人類免疫缺乏症病毒 1(HIV)之患者亦感染 HCV，亦即其共同感染 HCV/HIV。HIV 感染似乎對所有 HCV 感染階段都有不利影響，造成病毒持續性提高及加速 HCV 相關之肝病發展。因此，HCV 感染可能影響 HIV 感染之處理法，提高抗病毒藥物所造成肝中毒之發生率。

因此本發明亦有關一種式(I)化合物或其任何子群與抗 HIV 劑之組

合。此外，該一種或多種其他抗 HIV 化合物與式(I)化合物或其任何其子群之組合亦可作為醫藥使用。特定言之，該組合可用於抑制 HCV 與 HIV 複製。

“組合療法”一詞包括一種包含(a)式(I)化合物或其任何子群與(b)至少一種抗 HIV 化合物與(c)可視需要選用之至少一種其他抗 HCV 化合物之產品，其可形成組合製劑，供同時、分開或依序用於治療 HCV 與 HIV 感染，特定言之供治療 HCV 及 HIV 感染，或供預防或治療與 HCV 及 HIV 有關之病症。

因此，本發明亦有關一種包含(a)至少一種式(I)化合物或其任何子群與(b)至少一種其他抗 HIV 化合物之產品，其可形成組合製劑，供同時、分開或依序用於治療抗 HCV 與抗 HIV 治療法。該等不同藥物可與醫藥上可接受之載劑組合成單一製劑。該抗 HIV 化合物可為任何已知抗反轉錄病毒化合物，如：蘇拉明(suramine)、噴他脒(pentamidine)、胸腺五肽(thymopentin)、栗精胺(castanospermine)、葡聚糖(硫酸葡聚糖)、膦甲酸鈉(foscarnet-sodium)(亞磷羧基甲酸三鈉)；核苷逆轉錄酶抑制劑(NRTI)，例如：疊氮胸苷(zidovudine)(AZT)、雙脫氧胸苷(didanosine)(ddI)、扎西他濱(zalcitabine)(ddC)、拉脈優錠(lamivudine)(3TC)、司坦夫定(stavudine)(d4T)、恩曲他濱(emtricitabine)(FTC)、阿巴菲(abacavir)(ABC)、阿巴卡韋(amdoxovir)(DAPD)、艾夫他濱(elvucitabine)(ACH-126,443)、AVX 754((-)-dOTC)、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)(FZT)、磷氮化物(phosphazide)、HDP-990003、KP-1461、MIV-210、樂希佛(racivir)(PSI-5004)、UC-781，等等；非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)，如：地拉佛定(delavirdine)(DLV)、依發韋侖(efavirenz)(EFV)、奈維拉

平(nevirapine)(NVP)、達普菲靈(dapivirine)(TMC120)、抑特菲靈(etravirine)(TMC125)、利普菲靈(rilpivirine)(TMC278)、DPC-082、(+)-胡桐素(Calanolide A)、BILR-355，等等；核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NtRTI)，例如：泰諾福韋(tenofovir)((R)-PMPA)與泰諾福韋酯(tenofovir disoproxil)富馬酸鹽(TDF)，等等；核苷酸競爭性逆轉錄酶抑制劑(NcRTI)，例如：NcRTI-1，等等；轉活化蛋白質之抑制劑，如：TAT-抑制劑、例如：RO-5-3335、BI-201，等等；REV 抑制劑；蛋白酶抑制劑，例如：利托那韋(ritonavir)(RTV)、沙奎那維(saquinavir)(SQV)、洛匹那韋(lopinavir)(ABT-378 或 LPV)、印地那韋(indinavir)(IDV)、安瑞那韋(amprenavir)(VX-478)、TMC126、奈非那韋(nelfinavir)(AG-1343)、阿扎那韋(atazanavir)(BMS 232,632)、達那韋(darunavir)(TMC114)、夫沙那韋(fosamprenavir)(GW433908 或 VX-175)、貝卡那韋(brecanavir)(GW-640385、VX-385)、P-1946、PL-337、PL-100、特普那韋(tipranavir)(PNU-140690)、AG-1859、AG-1776、Ro-0334649，等等；侵入抑制劑，其包括融合抑制劑(例如：恩夫韋地(enfuvirtide)(T-20))、附著抑制劑與共同受體抑制劑，後者包括 CCR5 拮抗劑(例如：安克韋洛(ancriviroc)、CCR5mAb004、麻韋洛(maraviroc)(UK-427,857)、PRO-140、TAK-220、TAK-652、菲韋洛(vicriviroc)(SCH-D、SCH-417,690))與 CXR4 拮抗劑(例如：AMD-070、KRH-27315)，侵入抑制劑實例為 PRO-542、TNX-355、BMS-488043、BlockAide/CR™、FP 21399、hNM01、諾拿金(nonakine)、VGV-1；成熟抑制劑為例如：PA-457；病毒整合酶之抑制劑，例如：雷特格韋(raltegravir)(MK-0518)、抑特格韋(elvitegravir)(JTK-303、GS-9137)、BMS-538158；核糖酶；免疫調節劑；單株抗體；基因療法；疫苗；

siRNA；反義 RNA；殺微生物劑；鋅指抑制劑。

因此，亦罹患與 HIV 或甚至其他病原性反轉錄病毒有關之病症(如：AIDS、AIDS-相關綜合症(ARC)、漸進式全身淋巴結病(PGL)及因反轉錄病毒引起之慢性 CNS 疾病，如，例如：HIV 媒介之痴呆與多發性硬化)之 HCV 感染患者宜使用本發明組合物治療。

該組合物可調配成合適醫藥劑型，如：上述劑型。各活性成份可分開調配，且調配物可共同投藥，或可在同一調配物中同時包含兩種活性成份且若需要時，再包含其他活性成份。

本文所採用術語“組合物”係包括包含所指定成份之產品，及任何可由所指定成份直接或間接組合形成之產品。

本文所採用術語“醫療有效量”指該活性化合物或成份或藥劑之用量可以由研究者、獸醫師、醫生或其他臨床人員在所探討之組織、系統、動物或人體中引起生物或醫學反應，包括減輕所治療疾病之症狀。由於本發明亦涉及包含二種或更多種藥劑之組合，因此本文中之“醫療有效量”亦指可共同誘發所需生物或醫學反應時之共同投藥劑量。例如：包含(a)式(I)化合物與(b)另一種抗 HCV 劑之組合之醫療有效量為式(I)化合物與其他抗 HCV 劑共同使用而具有醫療上有效之組合效應時之式(I)化合物用量與其他抗 HCV 劑用量。

通常，抗病毒有效之每日劑量為 0.01 mg/kg 至 500 mg/kg 體重，更佳為 0.1 mg/kg 至 50 mg/kg 體重。所需之劑量可能適合在一天之適當時間間隔下投與 2、3、4 次或更多次小劑量。該小劑量可調配成單位劑型，例如：每單位劑型包含 1 至 1000 mg，特定言之，5 至 200 mg 活性成份。

確實之劑量與投藥頻率將隨所使用之特定式(I)化合物、所治療之特定病症、所治療病症之嚴重性、特定患者之年齡、體重、性別、病變程度與一般身體狀況，及個體可能使用之其他藥物來調整，此點係習此相關技藝之人士習知者。此外，該有效之每日劑量顯然可以隨所治療個體之反應及/或開立本發明化合物處方之醫師之評估來降低或提高。因此上述有效每日劑量僅供參考原則。

本發明一項具體實施例中，提供一種製造物品，其包含可有效治療 HCV 感染或抑制 HCV 之 NS5B 聚合酶之組合物；與包裝材料，其包含指示該組合物可用於治療 C 型肝炎病毒感染之說明標籤；其中該組合物包含本文所說明之式(I)化合物或其任何子群或組合。

本發明另一項具體實施例係有關一種套組或容器，其包含式(I)化合物或其任何子群，其有效用量可用於試驗或分析法中，作為測定醫藥抑制 HCV NS5B 聚合酶、HCV 生長或兩者之潛在能力之標準物或試劑。本發明此態樣可用於醫藥研究計畫中。

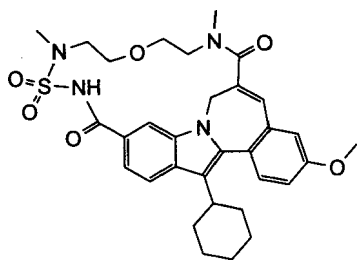
本發明化合物與組合可用於高物料通過量之標靶分析物分析法，如：彼等用於測定該組合於 HCV 治療法中之效力之分析法。

【實施方式】

實例

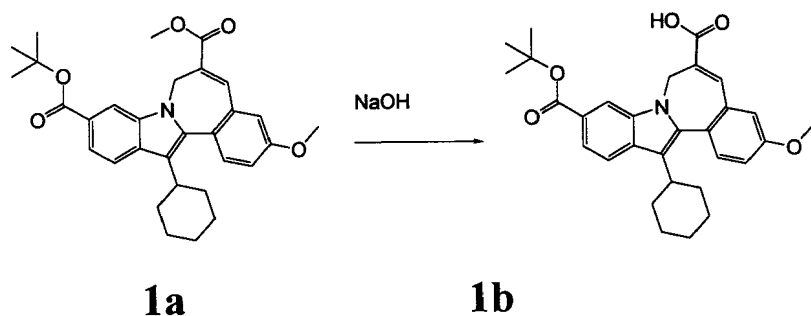
下列實例係說明中間物，並無意加以限制。除非本文中另有說明，否則所合成之化合物係於矽膠管柱上進行管柱層析法或急驟層析法純化。

實例 1-化合物 1 之合成法



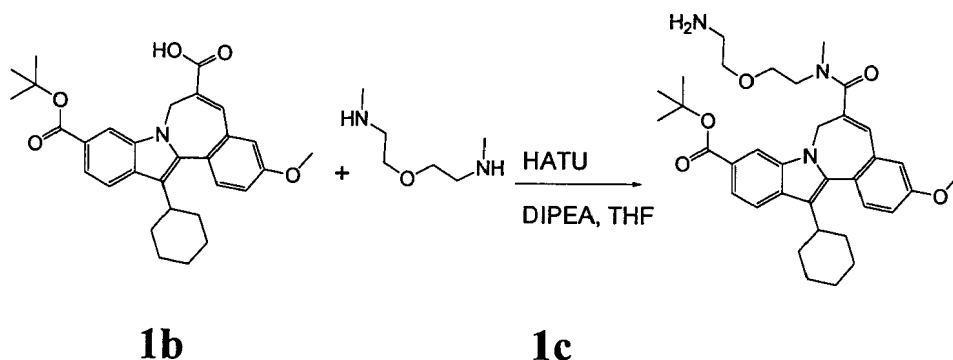
1

步驟 1



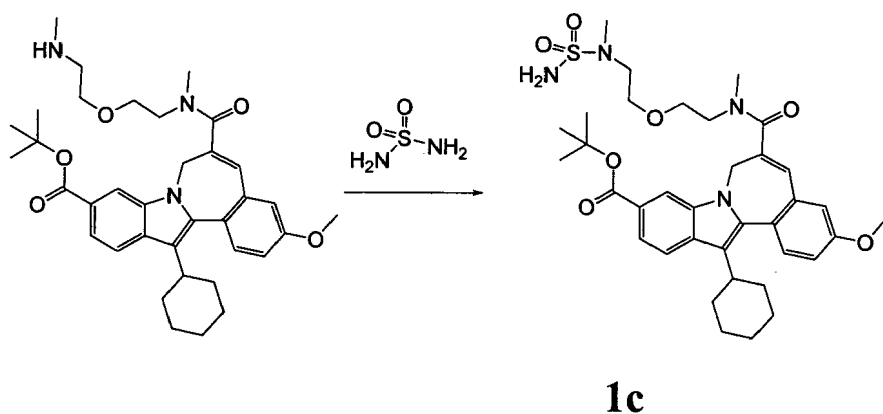
添加含NaOH(6.38 g)之25 mL水溶液至含**1a**(13-環己基-3-甲氧基-7*H*-吡啶并[2,1-*a*][2]苯并吡呼-6,10-二羧酸10-第三丁酯6-甲酯，依US 2007270406 A1之說明合成)之THF(100 mL)與MeOH(150 mL)溶液中。1小時後，反應減壓濃縮，再以冰冷水(150 mL)稀釋。以乙酸(AcOH)調整所得溶液之pH至6。過濾收集沉澱，以水洗滌，與真空乾燥，產生1.90g(98%)**1b**之黃色粉末： $m/z = 488(M+H)^+$

步驟 2



於氮蒙氣下添加HATU(1.17 g, 3.08 mmol)至含**1b**(1.00 g, 2.05 mmol)、DIPEA(1.07 mL, 6.15 mmol)與2,2'-氧雙(*N*-甲基乙胺)(1.08 g, 8.20 mmol)之30 mL無水THF攪拌溶液中。1小時後，加水(100 mL)中止反應混合物之反應，以乙酸乙酯(EtOAc)萃取。有機層依序經脫水(Na_2SO_4)，過濾與蒸發。殘質與水磨製，過濾與乾燥，產生1.15 g(93%)目標化合物**1c**之黃色粉末： $m/z = 602(\text{M}+\text{H})^+$

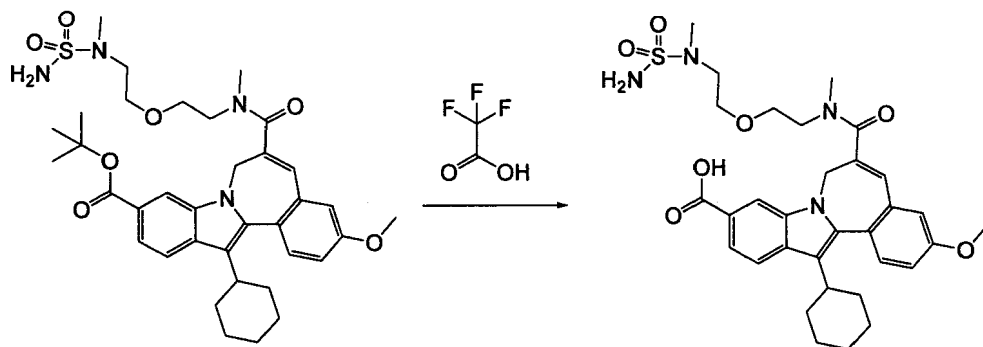
步驟 3



取含**1c**(1.15 g, 1.91 mmol)與磺醯胺(1.84 g, 19.1 mmol)之二噁烷(10 mL)溶液於 100°C 之微波爐中加熱20分鐘。反應混合物冷卻至室溫

後，真空蒸發。殘質與水磨製，過濾與以水洗滌。該粉末於EtOAc中再組成，脫水(Na_2SO_4)與蒸發，產生1.15 g(88%)所需產物**1d**之黃色粉末： $m/z = 681(\text{M}+\text{H})^+$

步驟 4



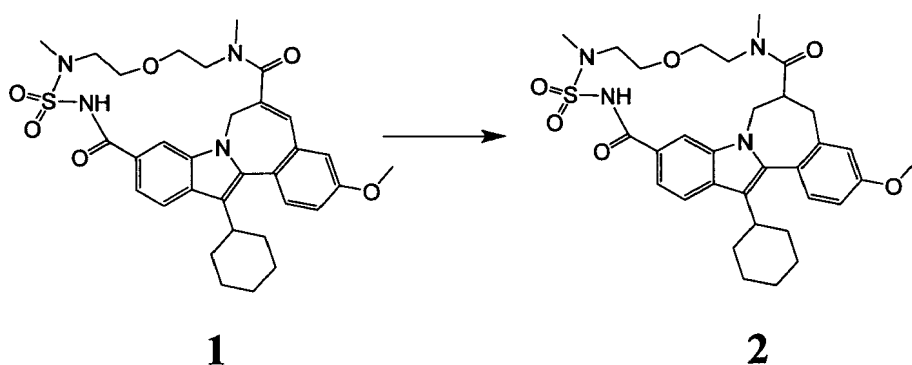
1d

1e

添加TFA(3.0 g, 26.3 mmol)至含**1d**(1.15 g, 1.70 mmol)之二氯甲烷(3 mL)溶液中。1小時後，反應混合物真空濃縮。殘質與醚磨製，過濾，以醚洗滌後，經層析法純化(梯度EtOAc至EtOAc/EtOH, 9:1)，產生802 mg(76%)所需產物**1e**： $m/z = 625(\text{M} + \text{H})^+$

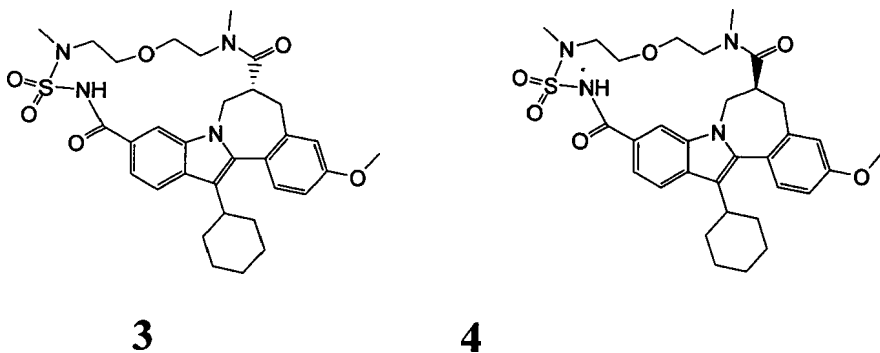
中。於室溫下攪拌反應混合物一夜後，減壓濃縮。殘質溶於水(30 mL)，調整所得溶液之 pH 至 5。過濾收集沉澱，以水洗滌，與乾燥。自乙醇中再結晶後，經管柱層析法純化(梯度 EtOAc 至 EtOAc/EtOH 9 : 1)，產生 380 mg(78%)標題產物 **1** 之白色粉末： $m/z = 607(M+H)^+$ ， 1H NMR(DMSO- d_6) δ 1.15(m, 1H), 1.40(m, 3H), 1.71(m, 2H), 1.88(m, 1H), 2.01(m, 3H), 2.56(m, 3H), 2.77(m, 1H), 2.99(s, 3H), 3.26(m, 2H), 3.50-3.71(m, 6H), 3.87(s, 3H), 4.44(d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 5.09(d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.19(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.47(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.88(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 11.40(s, 1H).

實例 2 - 化合物 **2** 之合成法



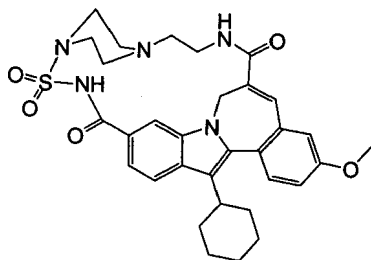
取含**1**(56 mg, 0.092 mmol)之MeOH(15 mL)與THF(5 mL)溶液於H-管裝置中，使用10% Pd/碳卡管氫化。蒸發溶劑，殘質經管柱層析法純化(CH₂Cl₂/CH₃CN, 9 : 1)，產生23 mg(41%)所需產物**2**之白色粉末： $m/z = 609(M+H)^+$.

實例 3 與 4-化合物 3 與 4 之合成法

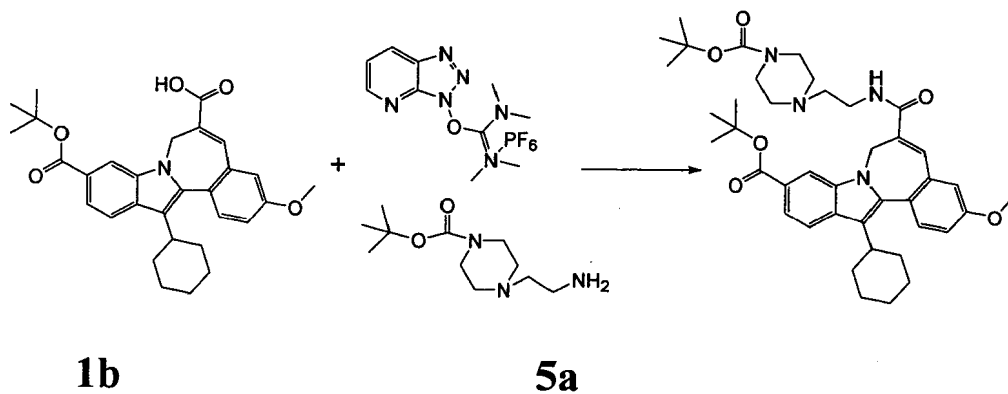


取消旋性混合物2經SFC純化，於對掌性CHIRALCEL OD-H 管柱 (250 x 10 mm，塗覆在5 μm 矽膠上)並以55%甲醇/45% CO_2 為移動相，依流速10 mL/min操作6.5分鐘，產生兩種純對映異構物3與4。在此等條件下之滯留時間為4.25 min與5.54 min。

實例 5-化合物 5 之合成法

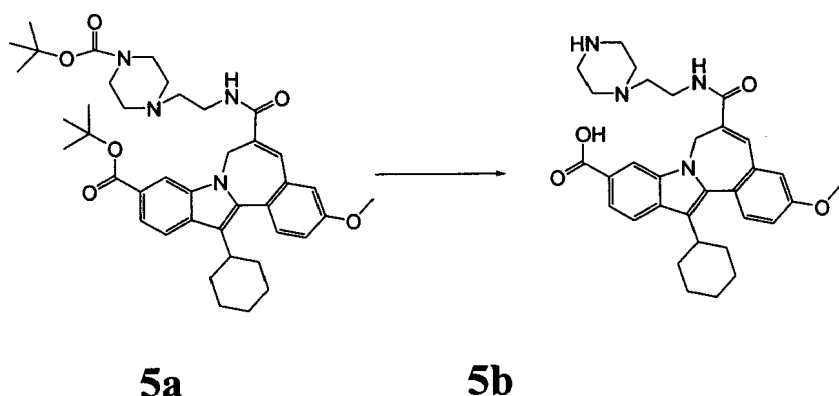
**5**

步驟 1



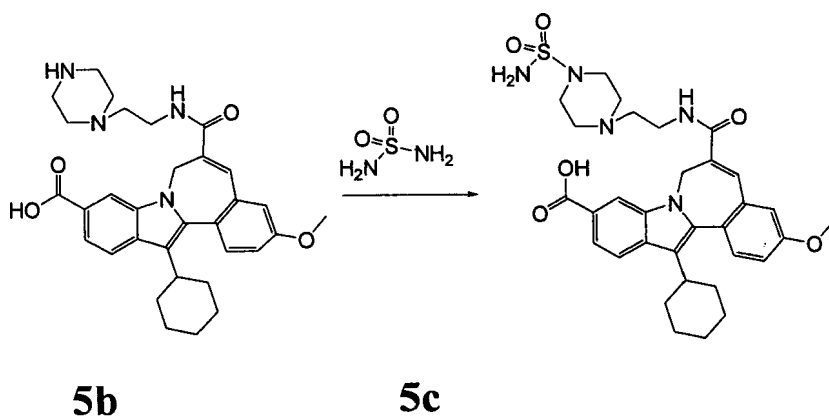
化合物**5a**係由中間物**1b**與2-[4-(第三丁基氧羰基)哌啶-1-基]乙基胺，依據中間物**1c**之合成法說明之製程合成，產率96%： $m/z = 699(M+H)^+$ 。

步驟 2



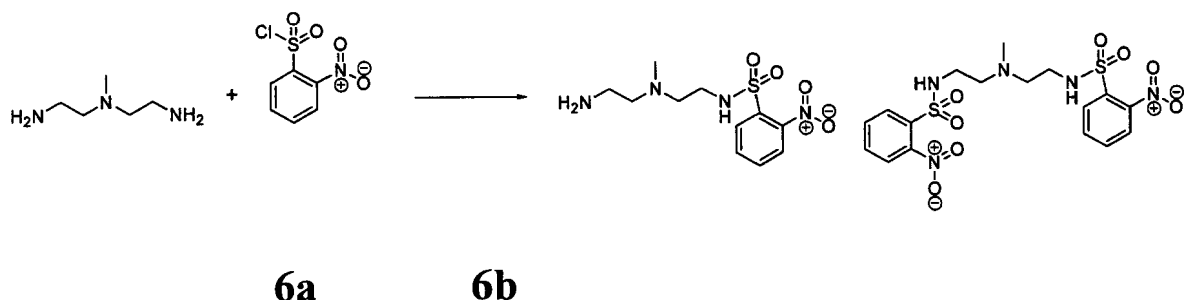
添加三氟乙酸(5.00 g, 43.9 mmol)至 740 mg 中間物 **5a** 中。於室溫下 1 小時後，蒸發溶劑。殘質於 EtOH/Et₂O 中磨製，過濾，於高度真空中乾燥，產生 380 mg(64%)所需產物 **5b** 之黃色粉末： $m/z = 543(M+H)^+$ 。

步驟 3



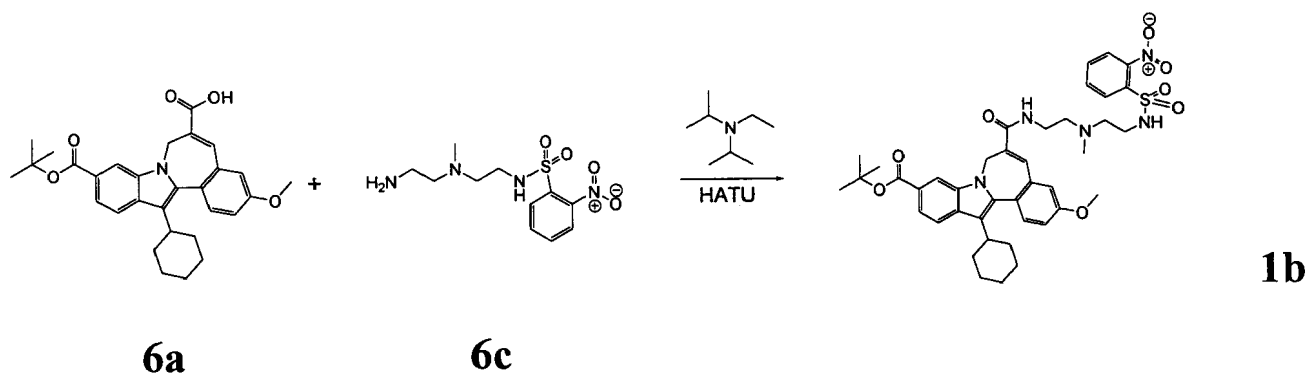
取含 **5b**(380 mg, 0.700 mmol)與磺醯胺(673 mg, 7.00 mmol)之二噁

步驟 1



在含 N_1 -(2-胺基乙基)- N_1 -甲基乙烷-1,2-二胺(10.58 g, 90 mmole) 之 DCM(350 mL)溶液中慢慢添加含2-硝基苯-1-磺醯氯之DCM(50 mL)溶液。於室溫下2小時後，反應混合物(RM)經水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與濃縮。殘質經矽膠急驟層析法，使用甲醇之DCM梯度溶液(0至10%)純化，產生6.9 g N -(2-((2-胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺 **6a**與3.9 g N,N' -(2,2'-(甲基氮雜乙二基(methylazanediyl))雙(乙烷-2,1-二基))雙(2-硝基苯磺醯胺) **6b**； $m/z(6a) = 303(M+H)^+$ ， $m/z(6b) = 488(M+H)^+$ 。

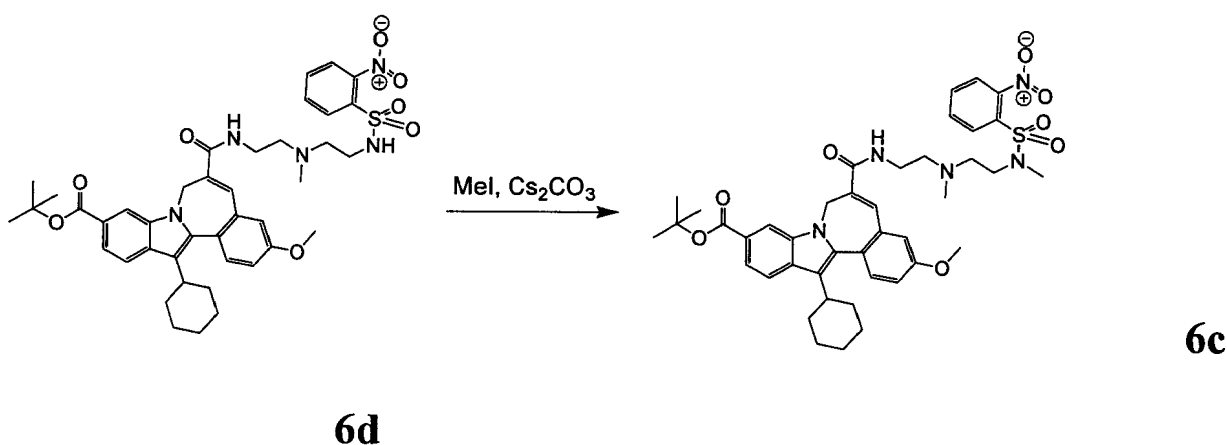
步驟2



在含羧酸**1b**(500 mg, 1.025 mmole)、HATU(585 mg, 1.5 eq)與二異丙基乙基胺(212 mg, 1.6 eq)之無水DMF(10 mL)溶液中添加 N -(2-((2-胺基

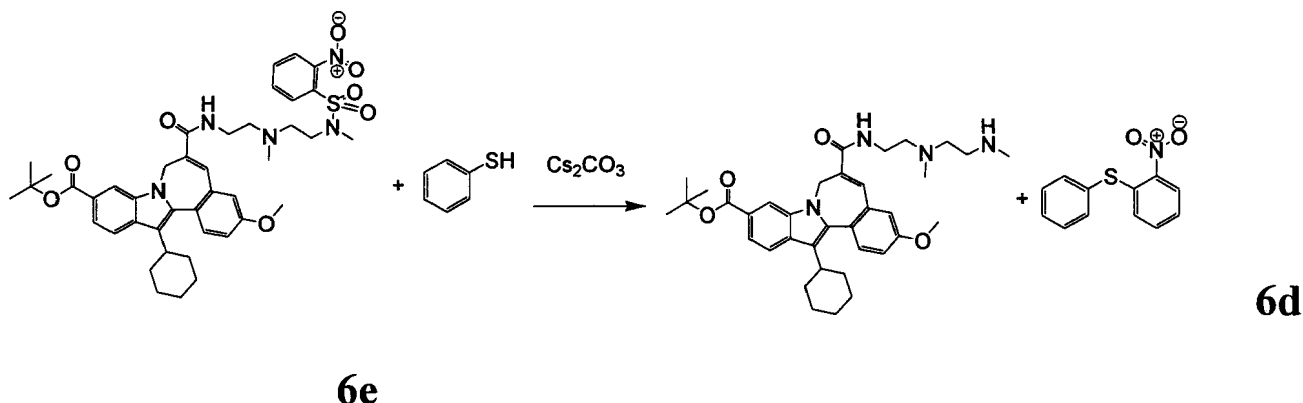
乙基)(甲基)胺基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺 **6a**(341 mg, 1.1 eq)。於室溫下30分鐘後，加水稀釋RM。濾出黃色沉澱，以水洗滌，再於EtOAc中組成，經硫酸鎂脫水，過濾，濃縮與真空乾燥，產生800 mg所需產物13-環己基-3-甲氧基-6-(2-{甲基-[2-(2-硝基-苯磺醯基胺基)-乙基]-胺基}-乙基胺甲醯基)-7H-苯并[3,4]吡啶并[1,2-a]吡啶-10-羧酸第三丁酯**6c**之黃色粉末； $m/z = 772(M+H)^+$ 。

步驟3



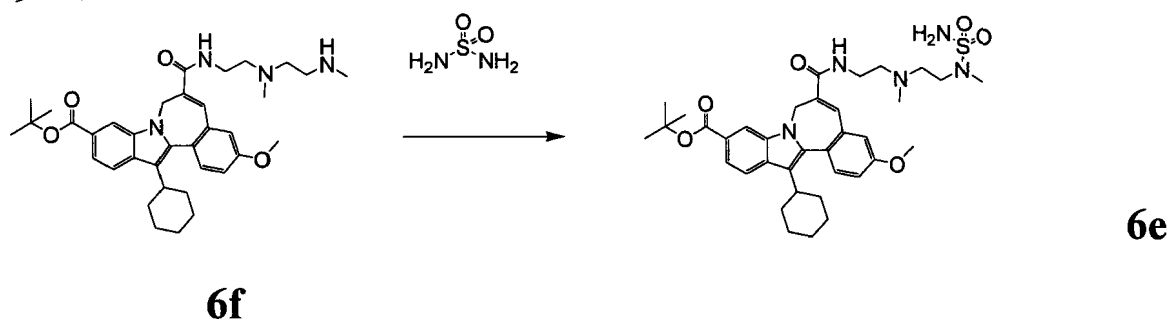
在含13-環己基-3-甲氧基-6-(2-{甲基-[2-(2-硝基-苯磺醯基胺基)-乙基]-胺基}-乙基胺甲醯基)-7H-苯并[3,4]吡啶并[1,2-a]吡啶-10-羧酸第三丁酯**6c**(650 mg, 0.842 mmole)與碳酸鈯(1.646-g, 6 eq)之無水DMF(10 mL)溶液中慢慢添加含甲基碘(122 mg, 1.02 mmole)之無水DMF(2 mL)溶液。於室溫下攪拌1小時後，加水稀釋RM，以EtOAc萃取。有機層經水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與濃縮。殘質經矽膠急驟層析法，使用EtOAc之DCM梯度溶液(0至100%)純化，產生550 mg(產率83%)所需產物13-環己基-3-甲氧基-6-[2-(甲基-{2-[甲基-(2-硝基-苯磺醯基)-胺基]-乙基}-胺基)-乙基胺甲醯基]-7H-苯并[3,4]吡啶并[1,2-a]吡啶-10-羧酸第三丁酯**6d**之黃色固體； $m/z = 786(M+H)^+$ 。

步驟4



取含13-環己基-3-甲氧基-6-[2-(甲基-{2-[甲基-(2-硝基-苯磺醯基)胺基]-乙基}-胺基)-乙基胺甲醯基]-7H-苯并[3,4]吡啶并[1,2-a]吡啶-10-羧酸第三丁酯**6d**(380 mg, 0.483 mmole)、碳酸銫(315 mg, 2 eq)與苯硫酚(107 mg, 2 eq)之DMF(5 mL)混合物於室溫下攪拌一夜。然後添加碳酸銫(315 mg, 2 eq)與苯硫酚(107 mg, 2 eq)至RM中，攪拌RM 1小時。反應完成時，RM過濾，加至含有SCX-樹脂且先經DCM洗滌之卡管上。以DCM洗滌卡管(數次，直到得到無色溶離份)後，以NH₃之MeOH溶液溶離產物，產生240 mg所需產物13-環己基-3-甲氧基-6-{2-[甲基-(2-甲基胺基-乙基)-胺基]-乙基胺甲醯基}-7H-苯并[3,4]吡啶并[1,2-a]吡啶-10-羧酸第三丁酯**6e**，進一步經製備性HPLC純化； $m/z = 601(\text{M}+\text{H})^+$ 。

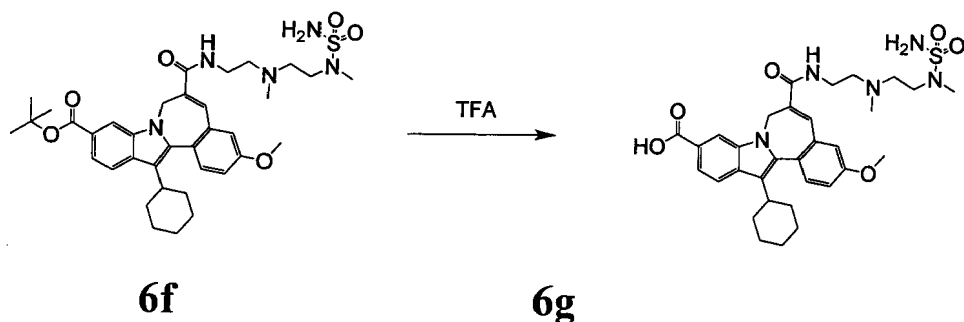
步驟5



依據化合物**1d**之合成法說明之製程，改用中間物**6e**替代中間物**1c**，

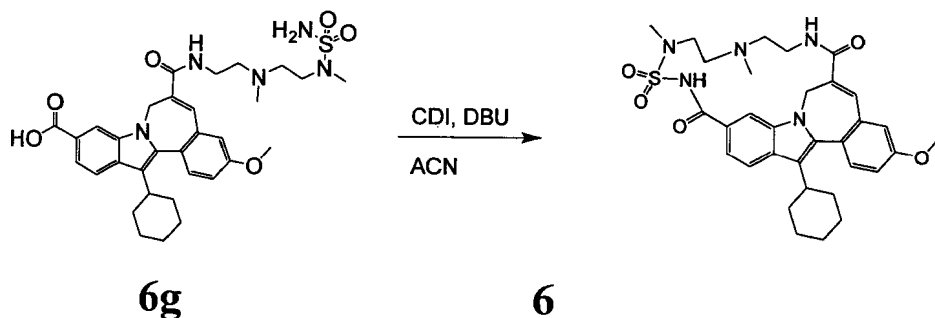
合成產物**6f**，產生200 mg(50%)目標產物； $m/z = 680(M+H)^+$ 。

步驟6



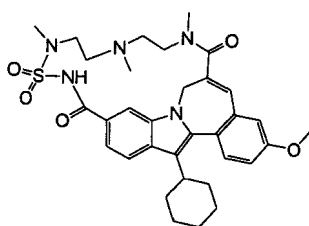
依據化合物**1e**之合成法說明之製程，改用中間物**6f**替代中間物**1d**，合成產物**6g**，產生187 mg(全收量)目標產物； $m/z = 624(M+H)^+$ 。

步驟7



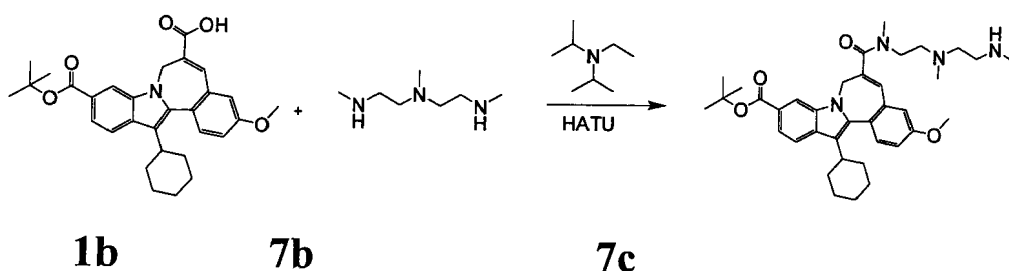
依據化合物**1**之合成法說明之製程，改用中間物**6g**替代中間物**1e**，合成產物**6**，產生43mg(產率22%)目標產物； $m/z = 606(M+H)^+$ 。

實例7-化合物 7之合成法



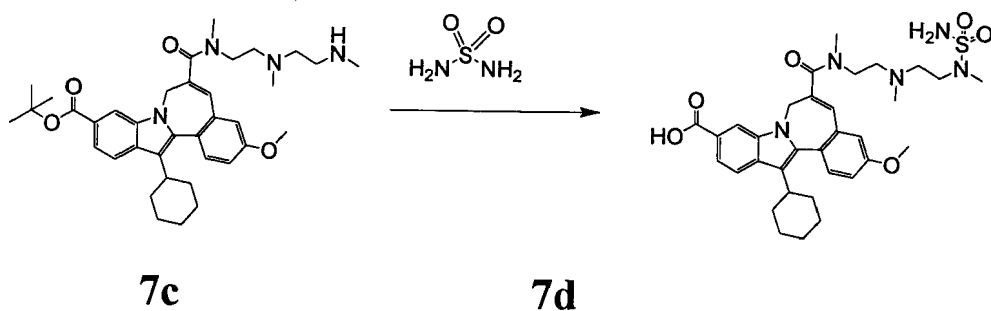
雙(*N*-甲基-2-硝基苯磺醯胺) **7a**(1.24 g, 2.405 mmoles)、碳酸鈉(2.35 g, 3 eq)與苯硫酚(795 mg, 3 eq)之DMF(25 mL)混合物於室溫下攪拌1小時。反應完成時，RM過濾，加至先經DCM預洗之MP-TsOH卡管上。以DCM洗滌卡管(數次，直到得到無色溶離份為止)後，以NH₃之MeOH溶液溶離產物，產生220 mg(63%)*N*₁,*N*₂-二甲基-*N*₁-(2-(甲基胺基)乙基)乙烷-1,2-二胺 **7b**，直接用於下一個步驟； $m/z = 146(M+H)^+$ 。

步驟 3



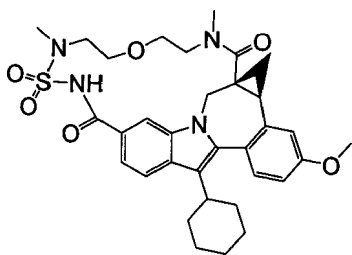
依據化合物 **1c**之合成法說明之製程，改用*N*₁,*N*₂-二甲基-*N*₁-(2-(甲基胺基)乙基)乙烷-1,2-二胺 **7b**替代甲基-[2-(2-甲基胺基-乙氧基)-乙基]-胺，合成13-環己基-3-甲氧基-6-(甲基-{2-[甲基-(2-甲基胺基-乙基)-胺基]-乙基}-胺甲醯基)-7H-苯并[3,4]吡啶并[1,2-a]吡啶-10-羧酸第三丁酯 **7c**。經急驟層析法使用含7M氨之甲醇溶液之EtOAc梯度溶液(5至15%)純化。得到100 mg所需產物**7c**之黃色油狀物； $m/z = 615(M+H)^+$ 。

步驟 4



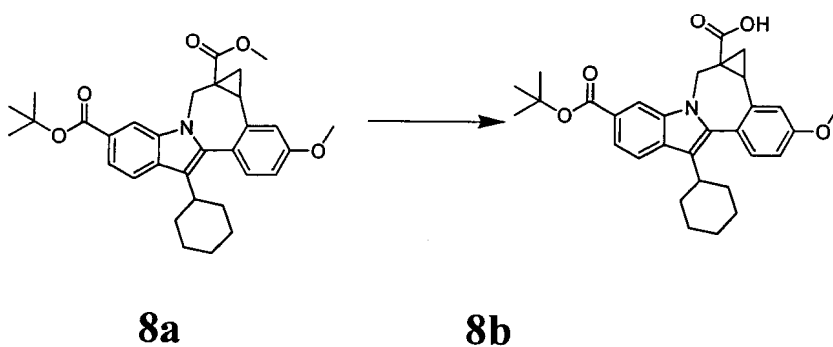
依據化合物 **1d**之合成法說明之製程，改用13-環己基-3-甲氧基-6-(甲

實例8-化合物 8之合成法



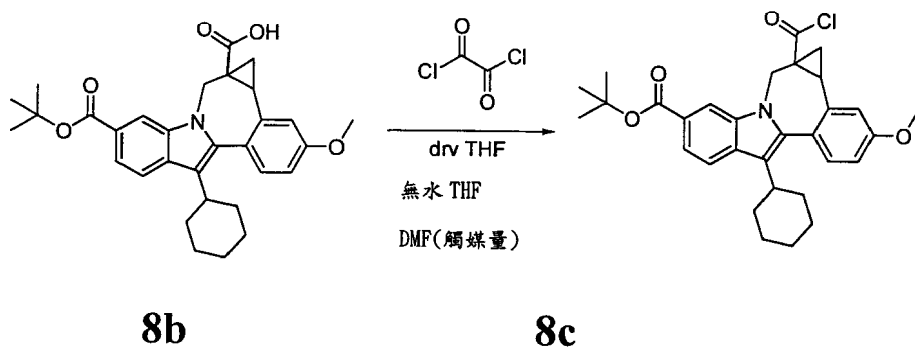
8

步驟 1



依據化合物 1b之合成法說明之製程，改用甲酯**8a**替代**1a**，合成 **8b**。得到所需產物**8b**，產率95%之淺黃色固體； $m/z = 502(M+H)^+$ 。

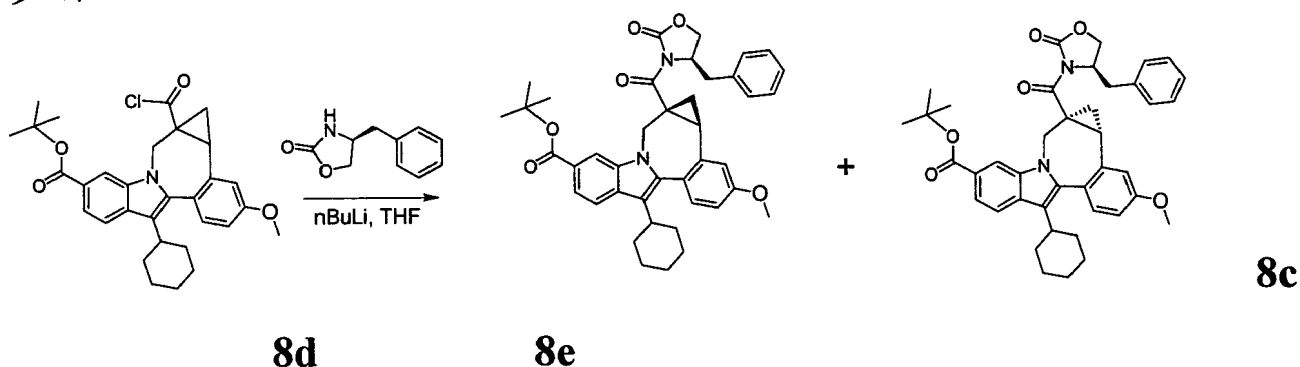
步驟2



於0 °C及保護性蒙氣下，添加草醯氯(4.07 ml, 47.4 mmol)至含羧酸

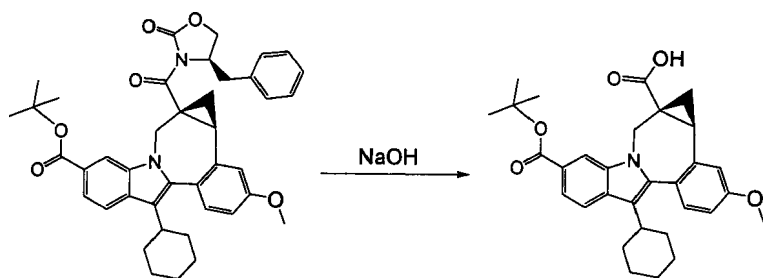
8b(19.83 g, 39.5 mmol)與DMF(5滴)之四氫呋喃(無水)(100 mL)溶液中。添加草醯氯時，立即有氣體形成。於0°C下攪拌反應1.5小時。然後再加0.5 eq草醯氯，再攪拌反應1小時(再重覆一次，直到完全轉化為止)。反應真空蒸發至乾，產生20.5 g(97%)醯基氯**8c**之白色固體； m/z (分析前先添加甲醇，形成甲酯) = 516(M+H)⁺。

步驟3



在含(*S*)-4-苯甲基-2-噁唑啉酮(7.50 g, 42.3 mmol)之四氫呋喃(無水)(60 ml)溶液中，於氮蒙氣與-78°C下慢慢添加正丁基鋰(26.4 ml, 42.3 mmol)。反應混合物於-78°C下攪拌40分鐘。40分鐘後，經由導管添加陰離子溶液至-78°C之含醯基氯**8c**(20 g, 38.5 mmol)之60 mL THF 溶液中。反應混合物於-78°C下攪拌1.5小時。當反應完成時，以-70°C之氯化銨溶液中止反應。反應混合物回升至室溫，以EtOAc萃取，以鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水。有機層過濾與濃縮，產生26.34 g黃色固體。兩種對映異構物**8d**與**8e**採用急驟管柱層析法，使用5:1 庚烷/EtOAc分離，得到淺黃色固體； m/z = 661(M+H)⁺。

步驟4

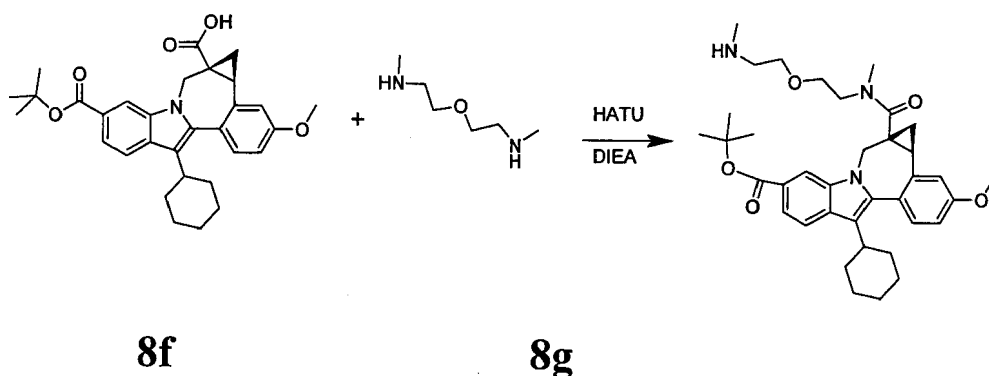


8d

8f

先取非對映異構物**8d**(11.17 g, 16.90 mmol)溶於THF(130 ml)後，添加甲醇(130 ml)。慢慢添加1N NaOH溶液(101 mL, 101 mmol)，以使溫度保持在30°C以下。於室溫下攪拌反應混合物2小時。當反應完成時，添加1 N HCl溶液，直到pH2。添加500 mL H₂O，以EtOAc萃取反應混合物，以鹽水洗滌，與濃縮。經急驟管柱層析法，使用1:1庚烷/EtOAc純化，產生5.24 g(60%)所需之對映異構物(4*b**R*,5*a**S*)-9-(第三丁氧基羰基)-12-環己基-3-甲氧基-4*b*,5,5*a*,6-四氫苯并[3,4]環丙并[5,6]吡啶并[1,2-*a*]吲哚-5*a*-羧酸**8f**，ee97%； $m/z = 502(M+H)^+$ 。

步驟5



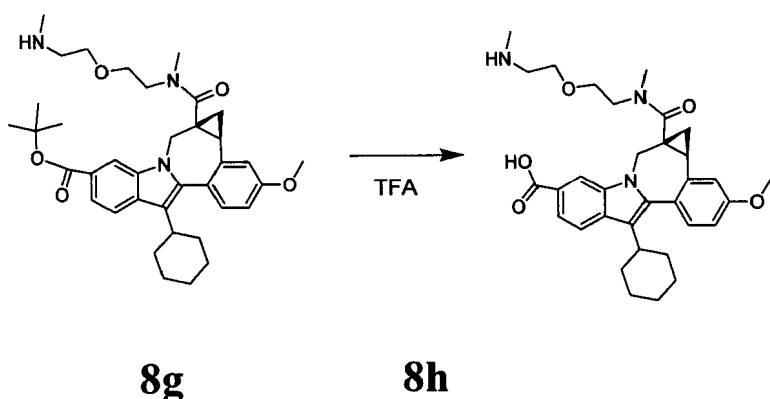
8f

8g

在 0°C 之含中間物 **8f**(2 g, 3.99 mmol)之無水 DMF(50 mL)攪拌溶液

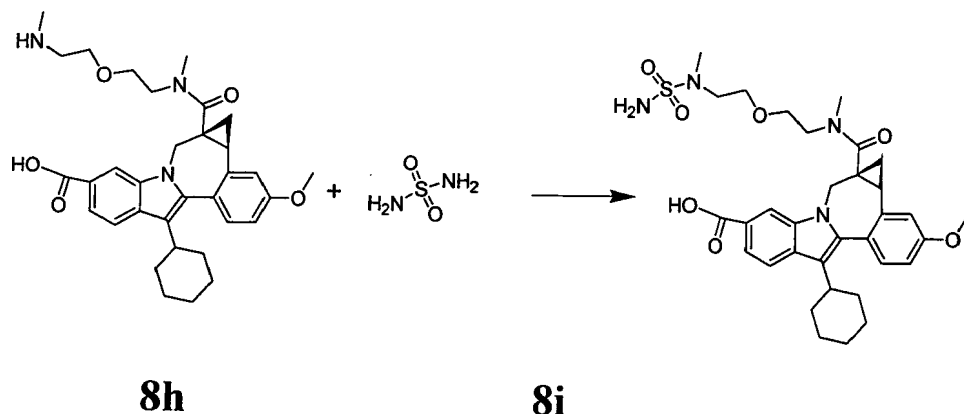
中添加二異丙基乙基胺(DIEA, 1.54 g, 11.9 mmol)、HATU(2.27 g, 5.98 mmol)與 2,2'-氧雙(*N*-甲基乙胺)(2.1 g, 15.95 mmol)。所得混合物於 0°C 下攪拌 1 小時後，保持在室溫下 12 小時。反應混合物隨後倒入冰水溶液中，以二氯甲烷萃取，經硫酸鎂脫水後，濃縮。殘質經管柱層析法，使用甲醇之二氯甲烷梯度溶液(0 至 10%)純化，產生 0.94 g(產率 38%)所需產物(1*aR*,12*bS*)-8-環己基-11-甲氧基-1*a*-(甲基{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙基}胺甲醯基)-1,1*a*,2,12*b*-四氫環丙并[*d*]吲哚并[2,1-*a*][2]苯并吡呼-5-羧酸第三丁酯 **8g** 之白色固體； m/z 616(M+H)⁺。

步驟 6



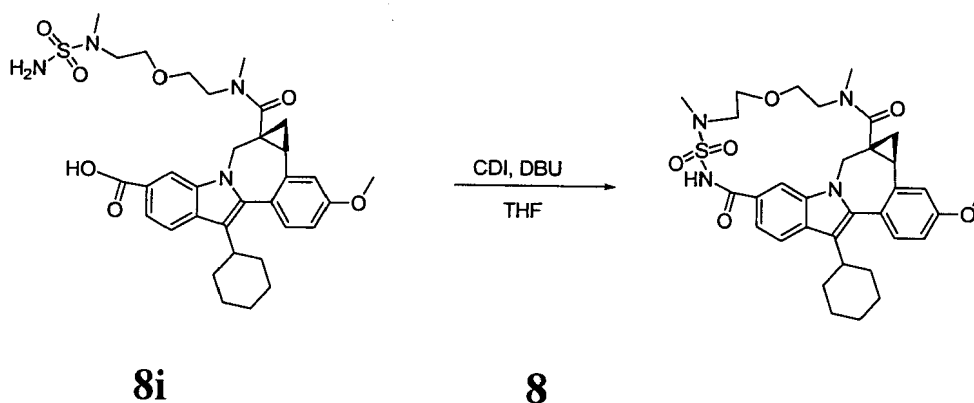
依據化合物 **1e** 之合成法說明之製程，改中間物 **8g** 替代 **1d**，合成(1*aR*,12*bS*)-8-環己基-11-甲氧基-1*a*-(甲基{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙基}胺甲醯基)-1,1*a*,2,12*b*-四氫環丙并[*d*]吲哚并[2,1-*a*][2]苯并吡呼-5-羧酸 **8h**。得到之殘質進一步溶於 DCM，以水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與濃縮至乾，產生 0.474 g(產率 56%)標題化合物 **8h**； m/z = 560(M+H)⁺。

步驟 7



在含中間物 **8h**(0.474 g, 0.847 mmol)之二噁烷(10 mL)溶液中添加磺醯胺(0.814 g, 8.47 mmol)。所得混合物於 100°C 之微波爐中攪拌 4 小時。反應混合物冷卻至室溫與濃縮。殘質經管柱層析法，使用甲醇之二氯甲烷梯度溶液(0 至 10%)純化，產生 143 mg(26%)標題產物 (1*aR*,12*bS*)-1*a*-[(2-{2-[(胺基磺醯基)(甲基)胺基]乙氧基}乙基)(甲基)胺甲醯基]-8-環己基-11-甲氧基-1,1*a*,2,12*b*-四氫環丙并[*d*]吲哚并[2,1-*a*][2]苯并吡呼-5-羧酸 **8i**； $m/z = 639(M+H)^+$ 。

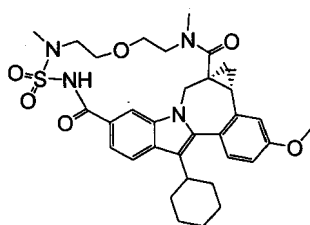
步驟 8



依據化合物 **1**之合成法說明之2-步驟製程，使用中間物**8i**替代**1e**，合成(1*aR*,12*bS*)-8-環己基-11-甲氧基-16,22-二甲基-1,12*b*-二氫-5,1*a*-(甲撐基亞胺基硫亞胺基乙撐基氧乙撐基亞胺基甲撐基)環丙并[*d*]吲哚并

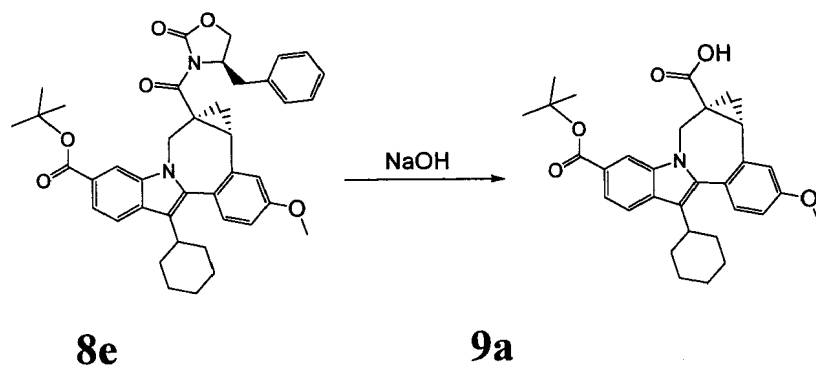
[2,1-*a*][2]苯并吡啶-13,23(2*H*)-二酮 15,15-二氧化物 **8**，產生90 mg(產率52%)白色固體； $m/z = 621(M+H)^+$ 。 1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.3 - 1.5(m, 3 H) 1.75 - 1.8(m, 5 H) 1.85 - 2.05(m, 6 H) 2.5-3(m, 3 H) 3.2(s, 3 H) 3.22(s, 3H) 3.4-3.7(m, 6 H) 3.87(s, 3 H) 3.75-3.9(m, 1 H) 4.9-5.1(m, 1 H) 6.95-7.16(d, $J=8.39$ Hz, 1 H) 7.28(s, 1 H) 7.44-7.55(m, 2 H) 7.80(d, $J=8.39$ Hz, 1 H) 9.4(br. s., 1 H)。

實例 9 - 化合物 9 之合成法



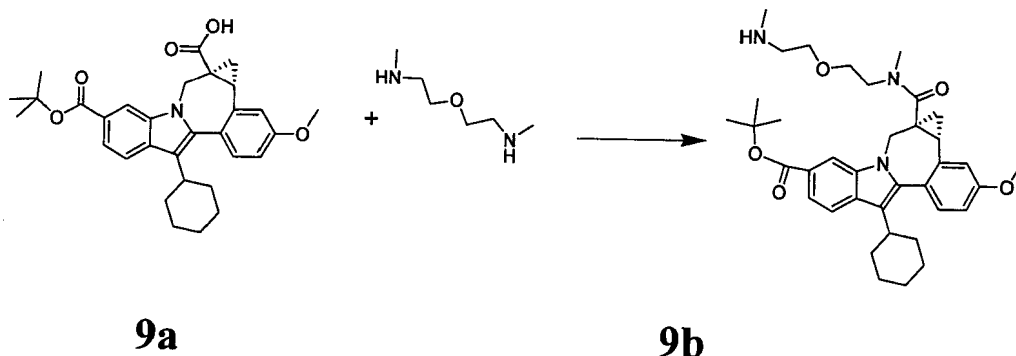
9

步驟 1



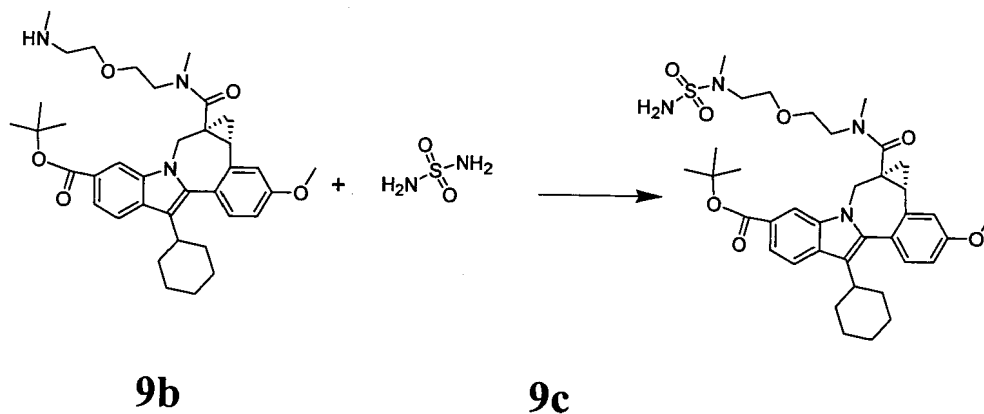
依據化合物 **8f**之合成法說明之製程，改用非對映異構物**8e**替代**8d**作為起始物，得到對映異構物(4*b*S,5*a*R)-9-(第三丁氧基羰基)-12-環己基-3-甲氧基-4*b*,5,5*a*,6-四氫苯并[3,4]環丙并[5,6]吡啶并[1,2-*a*]吡啶-5*a*-羧酸**9a**，產率27%與96% ee； $m/z = 502(M+H)^+$ 。

步驟 2



依據化合物 **1c** 之製程，由 **9a** 與 2,2'-氧雙(*N*-甲基乙胺)製備 (1*aS*,12*bR*)-8-環己基-11-甲氧基-1*a*-(甲基{2-[2-(甲基胺基)乙氧基]乙基}胺甲醯基)-1,1*a*,2,12*b*-四氫環丙并[*d*]吡啶并[2,1-*a*][2]苯并吡呼-5-羧酸第三丁酯 **9b**，產率 60%； $m/z = 616(M+H)^+$ 。

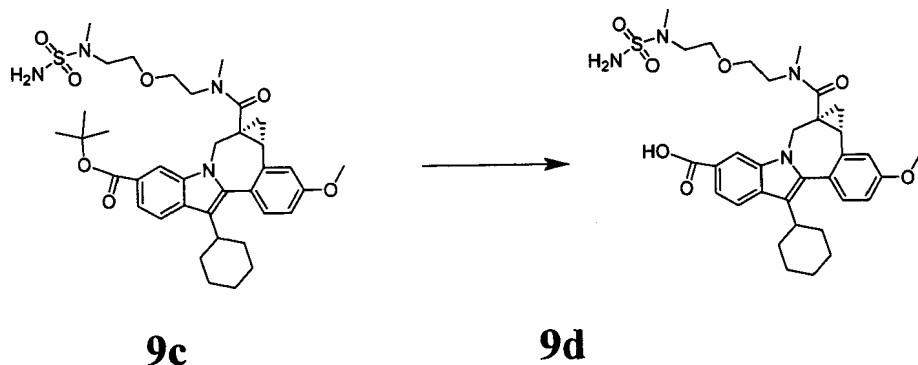
步驟 3



在含中間物 **9b**(0.73 g, 1.185 mmol)之二噁烷(10 mL)溶液中添加磺醯胺(1.14 g, 11.85 mmol)。所得混合物於 100°C 之微波爐中攪拌 3 小時。反應混合物冷卻至室溫後，濃縮。殘質經管柱層析法，使用甲醇之二氯甲烷梯度溶液(0 至 10%)純化，產生 743 mg(80%)標題產物 (1*aS*,12*bR*)-1*a*-[(2-{2-[(胺基磺醯基)(甲基)胺基]乙氧基}乙基)(甲基)胺甲醯基]-8-環己基-11-甲氧基-1,1*a*,2,12*b*-四氫環丙并[*d*]吡啶并[2,1-*a*][2]

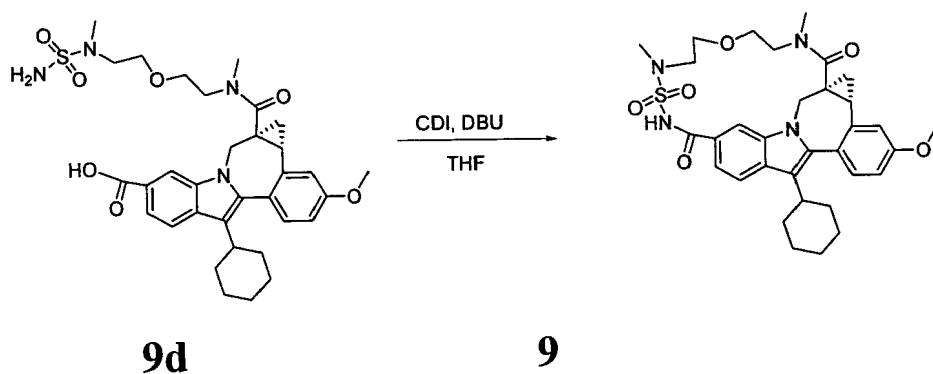
苯并吡呼-5-羧酸第三丁酯 **9c**。

步驟 4



依據化合物 **1e** 說明之製程，改用中間物 **9c** 替代 **1d**，合成 (1a*S*,12b*R*)-1a-[(2-{2-[(胺基磺醯基)(甲基)胺基]乙氧基}乙基)(甲基)胺甲醯基]-8-環己基-11-甲氧基-1,1a,2,12b-四氫環丙併[*d*]吡啶并[2,1-*a*][2]苯并吡呼-5-羧酸 **9d**，產生 517 mg(產率 79%)褐色泡沫狀物； $m/z = 639(M+H)^+$ 。

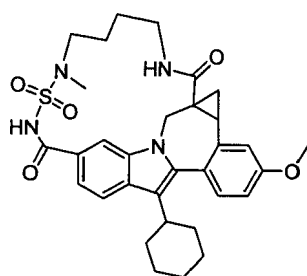
步驟 5



依據化合物 **1** 之合成法說明之 2-步驟製程，改用中間物 **9d** 替代 **1e**，合成 (1a*S*,12b*R*)-8-環己基-11-甲氧基-16,22-二甲基-1,12b-二氫-5,1a-(甲撐基亞胺基磺亞胺基乙撐基氧乙撐基亞胺基甲撐基)環丙併[*d*]吡啶并[2,1-*a*][2]苯并吡呼-13,23(2*H*)-二酮 15,15-二氧化物 **9**，產生 80

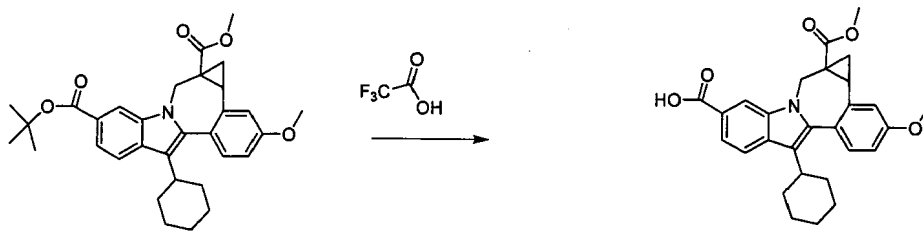
mg(產率 16%)白色固體； $m/z = 621(M+H)^+$. 1H NMR(400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.3 - 1.5(m, 3 H) 1.75 - 1.8(m, 5 H) 1.85 - 2.05(m, 6 H) 2.5-3(m, 3 H) 3.2(s, 3 H) 3.22(s, 3H) 3.4-3.7(m, 6 H) 3.87(s, 3 H) 3.75-3.9(m, 1 H) 4.9-5.1(m, 1 H) 6.95-7.16(d, $J=8.39$ Hz, 1 H) 7.28(s, 1 H) 7.44-7.55(m, 2 H) 7.80(d, $J=8.39$ Hz, 1 H) 9.4(br. s., 1 H)。

實例 10 - 化合物 10 之合成法



10

步驟 1



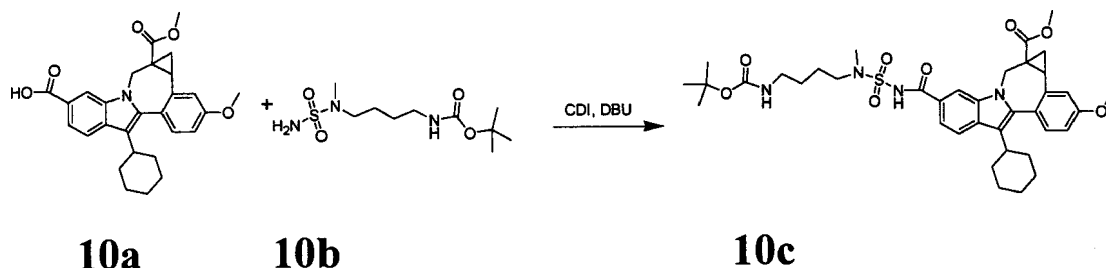
8a

10a

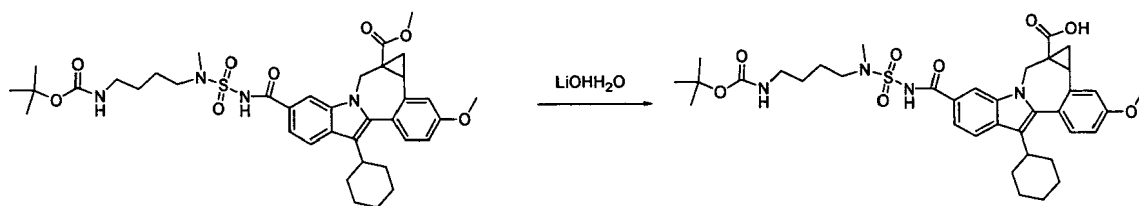
在含 8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-1a,5(2H)-二羧酸 5-第三丁酯 1a-甲酯 **8a**(2 g, 3.88 mmol)之二氯甲烷(25 mL)溶液中添加 TFA(22.34 g, 194 mmol)。所得混合物於室溫下攪拌 6 小時後，濃縮至乾。殘質依序溶於二氯甲烷，以水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與濃縮。殘質再經管柱層析法，使用二氯甲烷與乙酸乙酯為溶離液純化，產生 1.7 g(95%)標題產物 8-環己基-11-甲氧基

-1a-(甲氧基羰基)-1,1a,2,12b-四氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡呼-5-羧酸 **10a** 之白色粉末； m/z 460(M+H)⁺。

步驟 2



添加 1,1'-羰基二咪唑(0.847 g, 5.22 mmol)至 25°C 之含 8-環己基-11-甲氧基-1a-(甲氧基羰基)-1,1a,2,12b-四氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡呼-5-羧酸 **10a**(0.8 g, 1.74 mmol)之 THF(15 mL)攪拌溶液中。立即有 CO₂ 釋出，當減緩釋出後，於 50°C 下加熱溶液 2 小時，然後冷卻至室溫。添加 {4-[(胺基磺醯基)(甲基)胺基]丁基}胺甲酸第三丁酯 **10b**(0.735 g, 2.61 mmol)後，添加 DBU(0.53 g, 3.48 mmol)。續於 50°C 下攪拌 12 小時。混合物冷卻至室溫後，分溶於二氯甲烷與水之間。以二氯甲烷萃取水層。有機層經硫酸鎂脫水後，濃縮至乾。殘質經管柱層析法，使用二氯甲烷與乙酸乙酯純化，產生 0.66 g(53%)標題產物 5-({[4-[(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}(甲基)胺基]磺醯基}胺甲醯基)-8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡呼-1a(2H)-羧酸甲酯 **10c** 之白色泡沫狀物； m/z 723(M+H)⁺



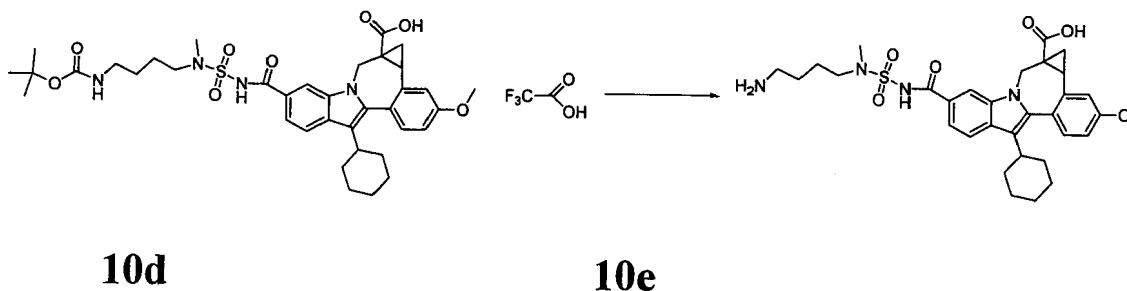
步驟 3

10c

10d

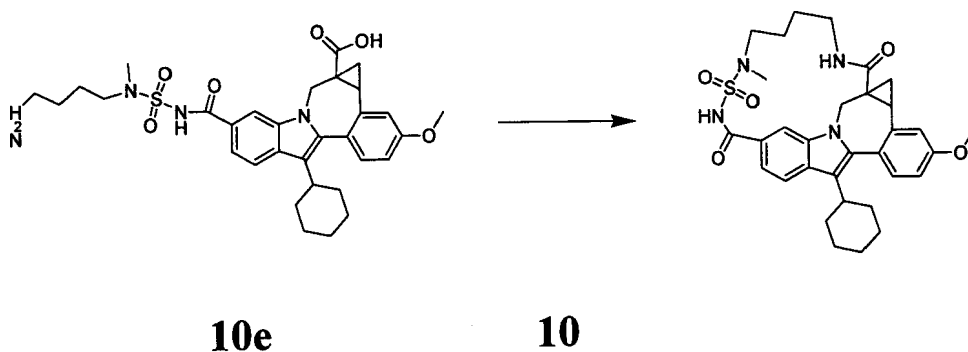
在含中間物 **10c**(0.65 g, 0.899 mmol)之 THF(20 mL)溶液中添加氫氧化鋰(0.75 g, 1.8 mmol)之水溶液(5 mL)。所得混合物於室溫下攪拌一夜後，加水稀釋，以 2M HCl 水溶液中中和。所得混合物經二氯甲烷萃取，經硫酸鎂脫水後，濃縮。殘質經管柱層析法，使用甲醇之 CH₂Cl₂ 梯度溶液純化，產生 0.55 g(86%)標題產物 5-({[4-[(第三丁氧基羰基)胺基]丁基}(甲基)胺基]磺醯基}胺甲醯基)-8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-1a(2H)-羧酸 **10d** 之白色固體； m/z 709(M+H)⁺

步驟 4



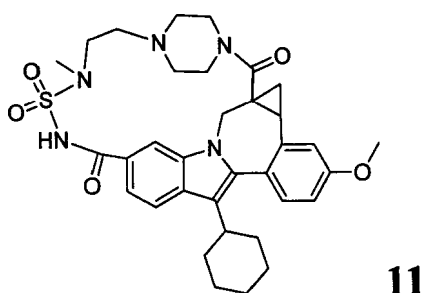
添加 TFA(2.5 g, 22 mmol)至含中間物 **10d**(0.52 g, 0.734 mmol) 之 DCM(10 mL)溶液中。所得混合物於室溫下攪拌約 10 小時。反應蒸發至乾，殘質經管柱層析法，使用甲醇之 DCM 梯度溶液純化，產生 0.3 g(68%)標題化合物 5-({[4-胺基丁基}(甲基)胺基]磺醯基}胺甲醯基)-8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-1a(2H)-羧酸 **10e** 之 TFA 鹽； m/z 609(M+H)⁺

步驟 5



在 0°C 之含中間物 **10e**(0.22 g, 0.36 mmol)之無水 DMF(100 mL)溶液中添加 DIPEA(0.14 g, 1.08 mmol)與 HATU(0.206 g, 0.542 mmol)。所得混合物於 0°C 下攪拌 1 小時後，保持在室溫下 12 小時。反應混合物隨後倒入冰水溶液中，以二氯甲烷萃取，經硫酸鎂脫水後，濃縮。殘質經管柱層析法純化，產生 0.188 g(88%)標題產物 8-環己基-11-甲氧基-16-甲基-1,12b-二氫-5,1a-(甲撐基亞胺基硫亞胺基丁撐基亞胺基)環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-13,22(2H)-二酮 15,15-二氧化物 **10** 之白色固體。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.5(s, 1H), 8.4(s, 1H), 8.3(s, 1H), 7.8(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.3(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.25(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7(d, J=8.4 Hz, 1H), 5.6(d, J=16Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.55(d, J=16 Hz, 1H), 3-3.2(m, 2 H), 3(s, 3H), 2.7-2.9(m, 4H), 1.8-2.1(m, 5H), 1.6-1.7(m, 2H), 1.3-1.6(m, 6H), 1-0.7(m, 3H) ; m/z 609(M+H)⁺

實例 11 - 化合物 11 之合成法

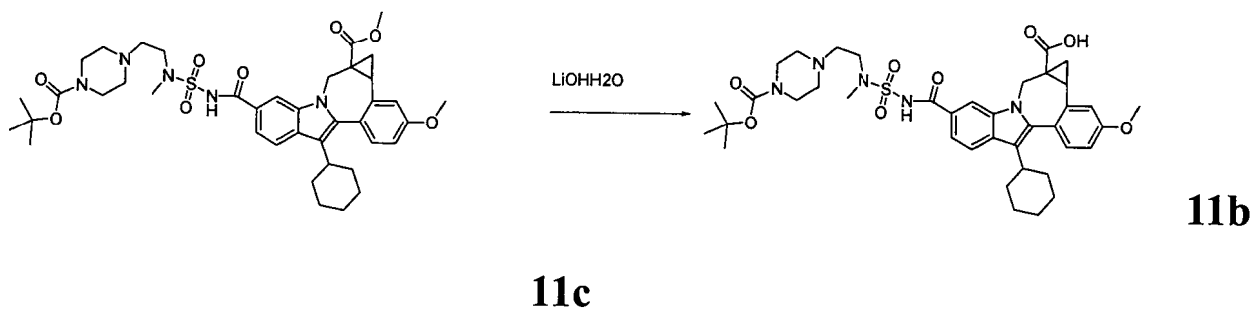


步驟 1



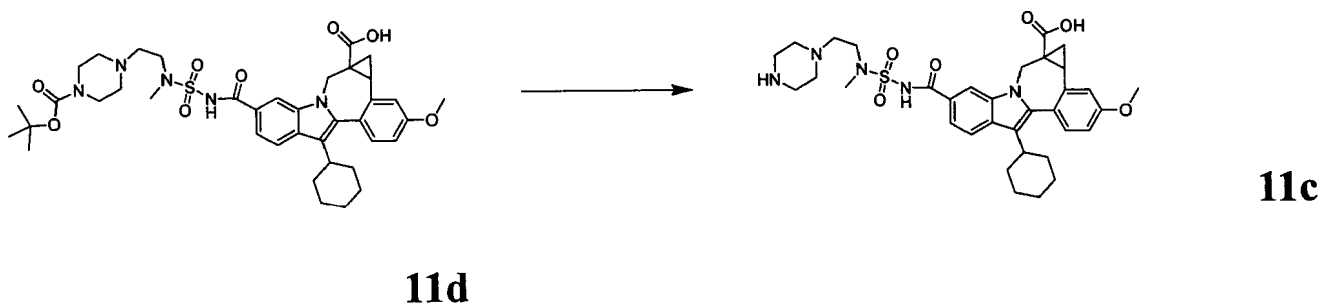
添加 1,1'-羰基二咪唑(0.522 g, 3.22 mmol)至 25°C 之含 8-環己基-11-甲氧基-1a-(甲氧基羰基)-1,1a,2,12b-四氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-5-羧酸 **10a**(0.74 g, 1.61 mmol)之 THF(15 mL)溶液中。立即有 CO₂ 釋出，當減緩釋出時，於 50°C 下加熱溶液 2 小時，然後冷卻至室溫。添加 4-{2-[(胺基磺醯基)(甲基)胺基]乙基}哌啶-1-羧酸第三丁酯 **11a**(1.038 g, 3.22 mmol)後，添加 DBU(0.49 g, 3.22 mmol)。續於 50°C 下攪拌 12 小時。混合物冷卻至室溫後，分溶於二氯甲烷與水之間。以二氯甲烷萃取水層，有機層經硫酸鎂脫水後，濃縮至乾。殘質經管柱層析法，使用二氯甲烷與乙酸乙酯純化，產生 0.83 g(68%)標題化合物 5-([{2-[4-(第三丁氧基羰基)哌啶-1-基]乙基}(甲基)胺基]磺醯基)胺甲醯基)-8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-1a(2H)-羧酸甲酯 **11b** 之白色泡沫狀物； m/z 764(M+H)⁺

步驟 2



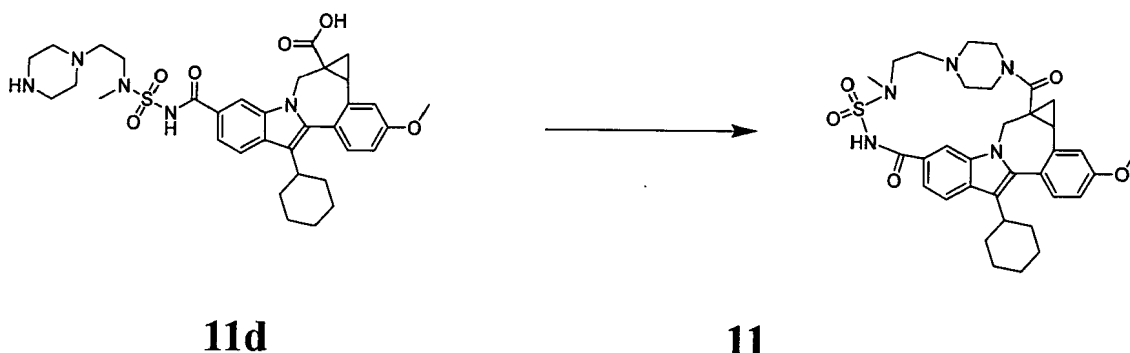
在含中間物 **11b**(0.6 g, 0.785 mmol)之 THF(20 mL)溶液中添加 LiOH(0.82 g, 1.96 mmol)之水溶液(5 mL)。所得混合物於室溫下攪拌一夜後，加水稀釋，以 2M HCl 水溶液中中和。所得混合物經二氯甲烷萃取，經硫酸鎂脫水後，濃縮。所得殘質經管柱層析法，使用 CH₂Cl₂ 與甲醇純化，產生 0.4 g(68%)標題化合物 5-({[2-[4-(第三丁氧基羰基)哌井-1-基]乙基}(甲基)胺基]磺醯基}胺甲醯基)-8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡呼-1a(2H)-羧酸 **11c** 之白色固體； m/z 750(M+H)⁺

步驟 3



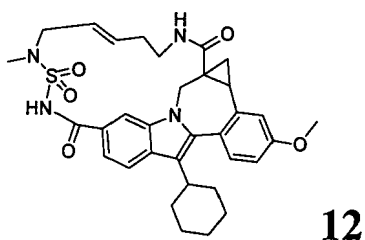
添加 TFA(1.44 g, 12.7 mmol)至含中間物 **11c**(0.38 g, 0.507 mmol) 之二氯甲烷(10 mL)溶液。所得混合物於室溫下攪拌約 10 小時。反應蒸發至乾，殘質經管柱層析法，使用二氯甲烷與甲醇純化，產生標題化合物 8-環己基-11-甲氧基-5-({[甲基(2-哌井-1-基乙基)胺基]磺醯基}胺甲醯基)-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡呼-1a(2H)-羧酸 **11d**(0.24 g, 73 %)； m/z 650(M+H)⁺

步驟 4

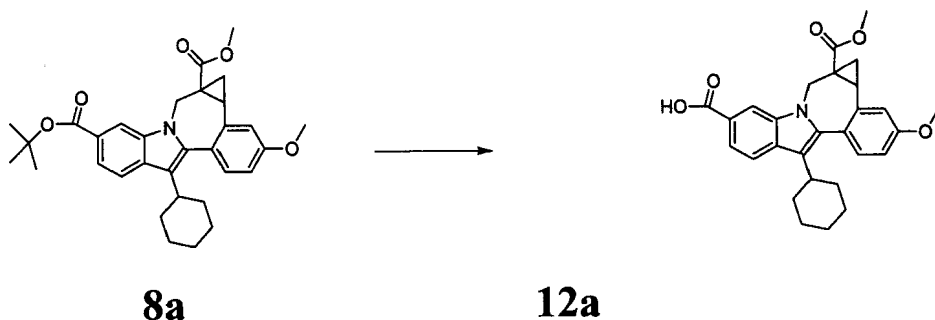


於 0°C 下，在含中間物 **11d**(0.24 g, 0.37 mmol)之無水 DMF(100 mL) 攪拌溶液中添加二異丙基乙基胺(0.143 g, 1.1 mmol)與 HATU(0.211 g, 0.554 mmol)。所得混合物於 0°C 下攪拌 1 小時後，保持在室溫下 12 小時。反應混合物隨後倒入冰水溶液中，以二氯甲烷萃取，經硫酸鎂脫水與濃縮。殘質經管柱層析法，使用二氯甲烷/甲醇純化，產生 0.018 g(18%)標題化合物 31-環己基-8-甲氧基-22-甲基-21-硫雜-1,13,20,22,25-五氮雜七環[23.2.2.1^{3,13}.1^{12,15}.1^{14,18}.0^{3,5}.0^{6,11}]三十二碳-6,8,10,12(31),14(30),15,17-七烯-2,19-二酮 21,21-二氧化物 **11** 之白色固體； m/z 632(M+H)⁺

實例 12 - 化合物 **12** 之合成法

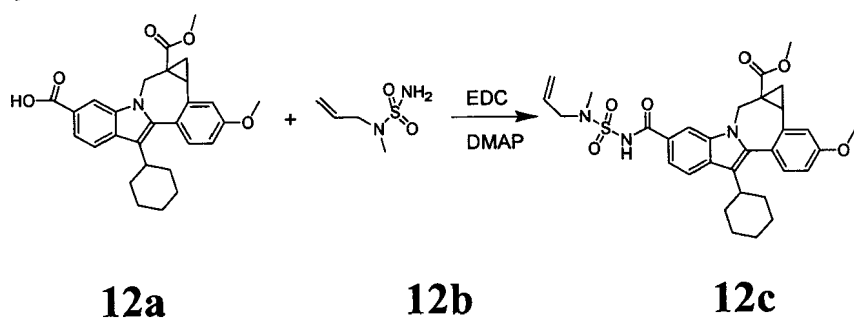


步驟 1



在含 8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-1a,5(2H)-二羧酸 5-第三丁酯 1a-甲酯 **8a**(2 g, 3.88 mmol)之二氯甲烷(25 mL)溶液中添加三氟乙酸(22.34 g, 194 mmol)。所得混合物於室溫下攪拌 6 小時後，濃縮至乾。殘質依序溶於二氯甲烷，以水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與濃縮。殘質經管柱層析法，使用二氯甲烷與乙酸乙酯為溶離液純化，產生 1.7 g(95%)標題產物 8-環己基-11-甲氧基-1a-(甲氧基羰基)-1,1a,2,12b-四氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-5-羧酸 **12a** 之白色粉末； m/z 460(M+H)⁺

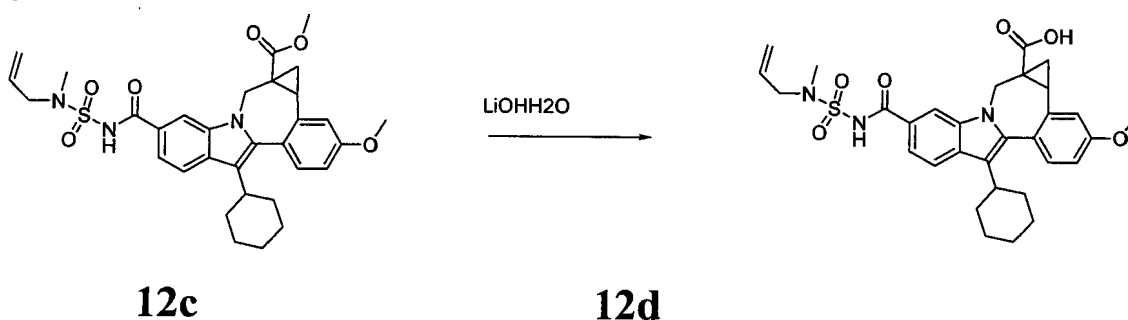
步驟 2



在 0°C 之含中間物 **12a**(1.73 g, 3.76 mmol)之 THF(25 mL)溶液中依序添加 4-二甲基胺基吡啶(DMAP)(1.38 g, 3.76 mmol)、N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(EDC)(2.16 g, 11.29

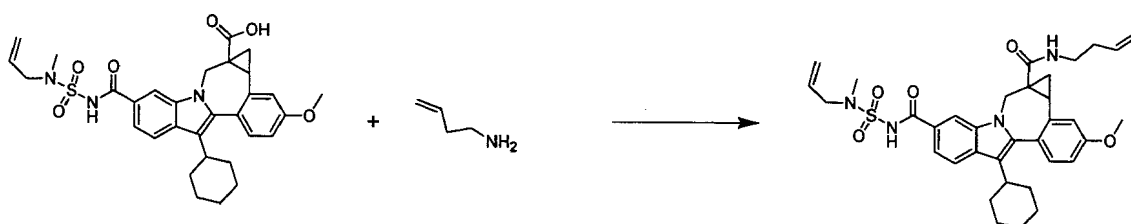
mmol)與烯丙基(甲基)胺基磺醯胺 **12b**(1.3 g, 8.66 mmol)。所得混合物於 0°C 下攪拌 2 小時後，於室溫下 8 小時。加水，過濾反應混合物。所得固體經管柱層析法，使用二氯甲烷與乙酸乙酯純化，產生 500 mg(23%)標題產物 5-({[烯丙基(甲基)胺基]磺醯基}胺甲醯基)-8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡呼-1a(2H)-羧酸甲酯 **12c**； m/z 592(M+H)⁺

步驟 3



在含中間物 **12c**(0.5 g, 0.845 mmol)之 THF(20 mL)溶液中添加氫氧化鋰(0.73 g, 1.69 mmol)之水溶液(5 mL)。所得混合物於室溫下攪拌一夜後，加水稀釋，以 2M HCl 水溶液中中和。所得混合物經二氯甲烷萃取，經硫酸鎂脫水後，濃縮。所得殘質經管柱層析法，使用 CH₂Cl₂ 與甲醇純化，產生 0.4 g(75%)標題產物 5-({[烯丙基(甲基)胺基]磺醯基}胺甲醯基)-8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡呼-1a(2H)-羧酸 **12d** 之白色固體； m/z 578(M+H)⁺

步驟 4

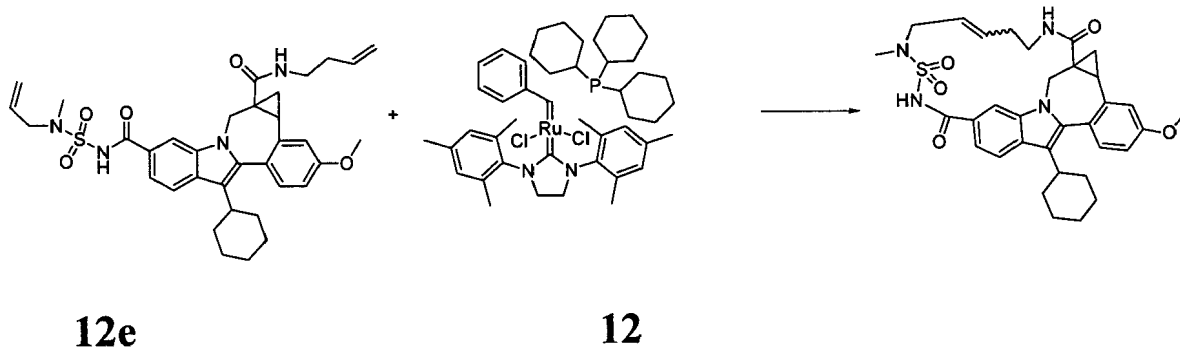


12d

12e

在 0°C 之含中間物 12d(0.2 g, 0.346 mmol)之 THF(15 mL)溶液中依序添加 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)(0.127 g, 1.04 mmol)、*N*1-((乙基亞胺基)亞甲基)-*N*3,*N*3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(EDC)(0.199 g, 1.04 mmol)與丁-3-烯-1-胺(0.062 g, 0.866 mmol)。所得混合物於 0°C 下攪拌 2 小時後，於室溫下 8 小時。加水，過濾所得混合物。固體經二氯甲烷洗滌後，濾液依序經二氯甲烷萃取，經硫酸鎂脫水，過濾與濃縮。所得殘質經管柱層析法，使用二氯甲烷與乙酸乙酯純化，產生 70 mg(32%)標題產物 *N*⁵-{[烯丙基(甲基)胺基]磺醯基}-*N*^{1a}-丁-3-烯-1-基-8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[*d*]吡啶并[2,1-*a*][2]苯并吡呼-1a,5(2*H*)-二甲醯胺 12e； m/z 631(M+H)⁺

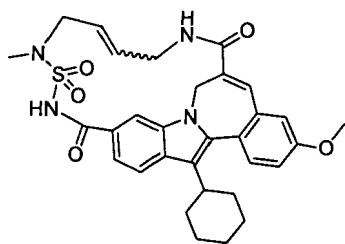
步驟 5



取含中間物 12e(0.1 g, 0.16 mmol)之二氯乙烷(50 mL)溶液經氫氣脫氣 10 分鐘後，添加何氏-葛氏(Hoveyda-Grubbs)第一代觸媒(0.03 mg, 0.032 mmol)。所得混合物加溫至 70°C，保持在氫氣下一夜。混合物冷卻至室溫，真空排除溶劑。所得深色殘質經管柱層析法，使用 DCM 與乙酸乙酯純化，產生 15 mg(16%)標題產物 8-環己基-11-甲氧基-16-甲基-1,12b-二氫-5,1a-(甲亞胺基硫亞胺基戊[2]烯撐亞胺基甲撐基)環丙

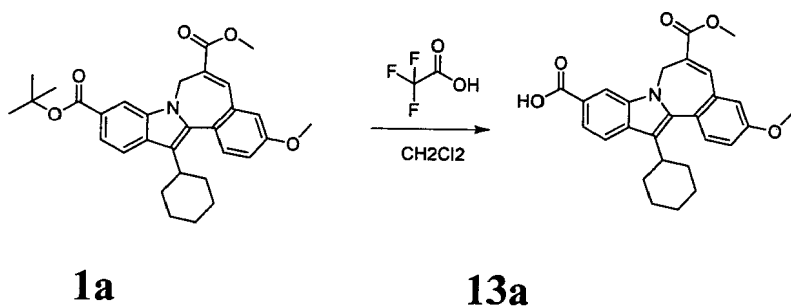
并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-13,23(2H)-二酮 15,15-二氧化物 12 之白色固體； m/z 603(M+H)⁺

實例 13 - 化合物 13 之合成法



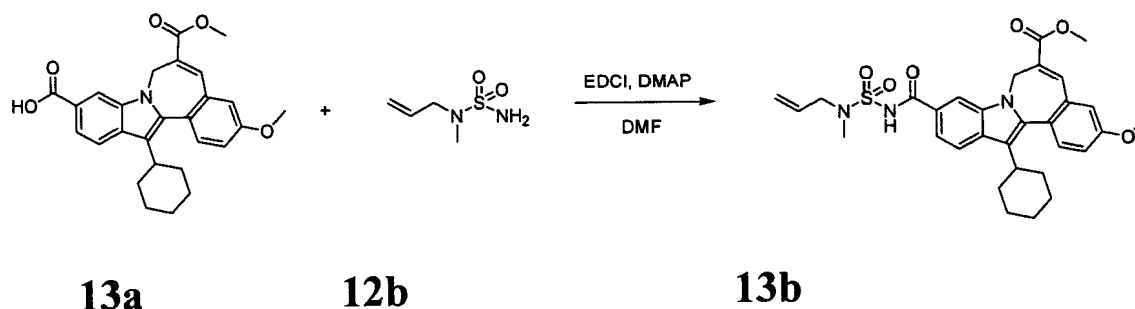
13

步驟 1



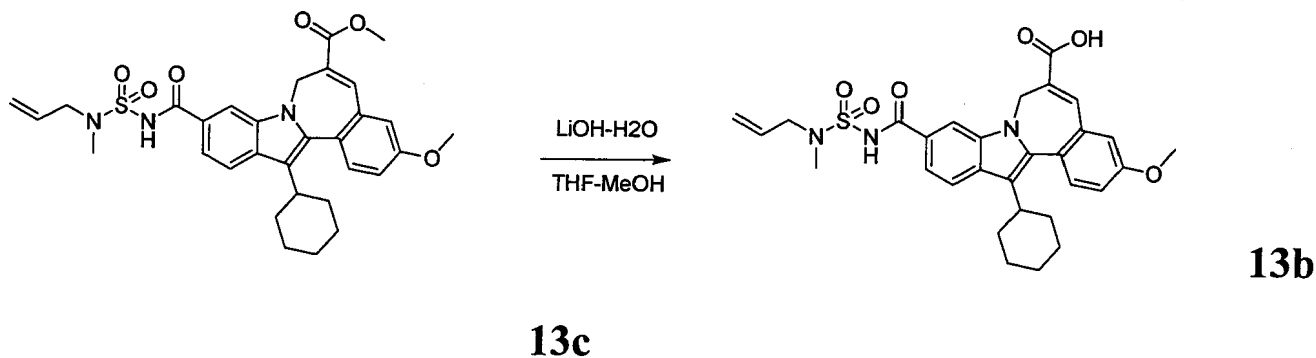
於氮蒙氣下，取 13-環己基-3-甲氧基-7H-苯并[3,4]吡啶并[1,2-a]吡啶-6,10-二羧酸 10-第三丁酯 6-甲酯 **1a** (1 g, 1 eq) 溶於無水二氯甲烷後，添加三氟乙酸 (TFA) (8.88 ml, 60 eq)。於室溫下攪拌溶液 24 小時。減壓排除溶劑。粗產物與乙醚磨製。濾出結晶，真空乾燥一夜，產生標題產物 13-環己基-3-甲氧基-7H-苯并[3,4]吡啶并[1,2-a]吡啶-6,10-二羧酸 6-甲酯 **13a** (89%, 0.86 g)； LC-MS：Rt. 3.19 min., m/z 446 [M+H]⁺。

步驟 2



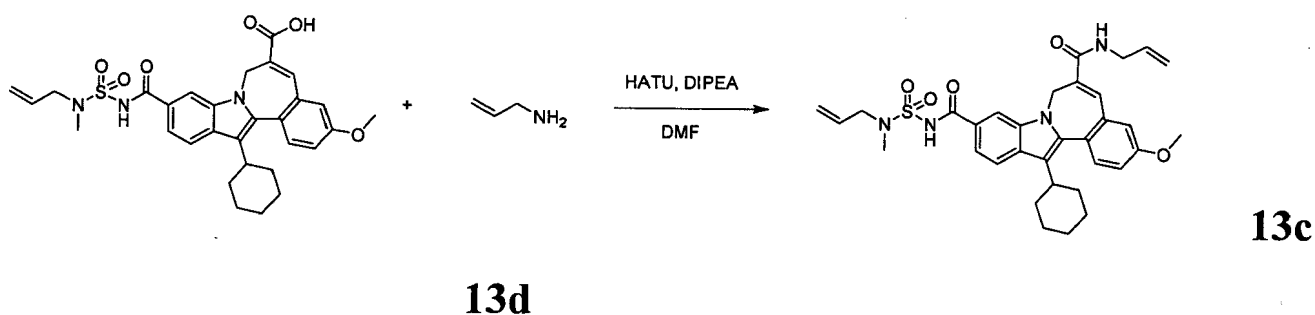
於氮蒙氣下，取 13-環己基-3-羥基-7*H*-苯并[3,4]吡啶并[1,2-*a*]吲哚-6,10-二羧酸 6-甲酯 **13a**(0.86 g, 1 eq)、*N*-甲基-*N*-烯丙基-硫酸二醯胺 **12b**(0.67 g, 2.03 eq)、*N*¹-((乙基亞胺基)亞甲基)-*N*³,*N*³-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(EDCI)(1.14 g, 3.06 eq)與二甲基-吡啶-4-基-胺(DMAP)(0.67 g, 3.04 eq)溶於無水二甲基甲醯胺(20 ml)。於室溫下攪拌溶液 3 天。慢慢添加此溶液至冰水中。水層經乙酸乙酯(3 x 50 ml)萃取，以四氫呋喃(3 x 50 ml)洗滌。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾與減壓蒸發。粗產物經製備性 HPLC 純化，產生 0.63 g(55%)標題產物 **13b**； LC-MS： Rt. 6.16 min., *m/z* 578 [M+H]⁺. ¹H-NMR(DMSO) δ(ppm) 1.13-1.20(m, 1H, CH₂), 1.30-1.47(m, 3H, CH₂(2x)), 1.62-1.78(m, 2H, CH₂), 1.81-1.93(m, 1H, CH₂), 1.93-2.12(m, 3H, CH₂(2x)), 2.70-2.82(m, 1H, CH), 2.86(s, 3H, CH₃N), 3.79(s, 3H, CH₃O), 3.88(s, 3H, CH₃O), 3.90-3.98(m, 2H, CH₂), 4.21(d, 1H, *J*= 12.97 Hz, CH₂), 5.21(d, 1H, *J*= 10.15 Hz, CH₂), 5.31(d, 1H, *J*= 17.13 Hz, CH₂), 5.61(d, 1H, *J*= 13.12 Hz, CH₂), 5.78-5.90(m, 1H, CH_{芳香系}), 7.25(dd, 1H, *J*= 2.50 與 *J*= 8.60 Hz, CH_{芳香系}), 7.32-7.35(m, 1H, CH_{芳香系}), 7.54(d, 1H, *J*= 8.60 Hz, CH_{芳香系}), 7.61(d, 1H, *J*= 8.45 Hz, CH_{芳香系}), 7.88(d, 1H, *J*= 9.01 Hz, CH_{芳香系}), 7.91(s, 1H, CH), 8.31-8.34(brs, 1H, NHSO₂).

步驟 3



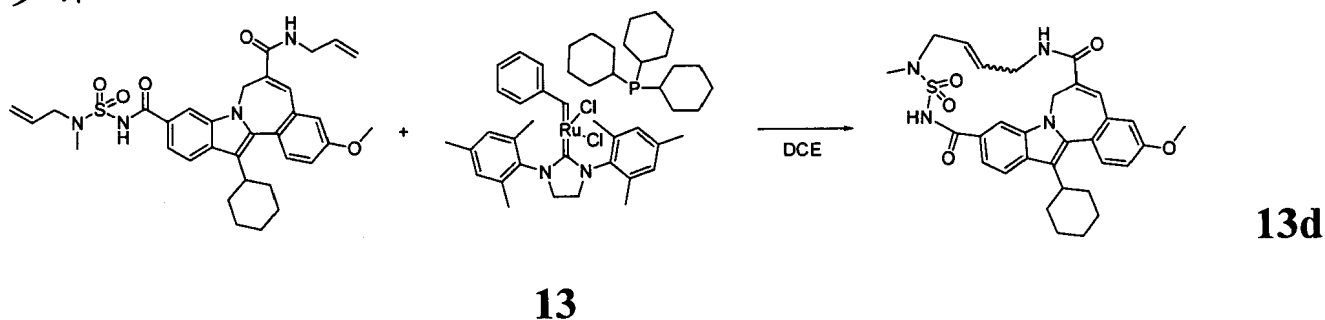
取化合物 **13b**(0.60 g, 1 eq)溶於四氫呋喃：甲醇(1：1)混合物(20 ml)中後，添加LiOH之水溶液(0.09 g, 2 eq)。於室溫下攪拌溶液隔夜數天。然後減壓蒸發溶劑，水層經3 N HCl溶液酸化至pH 2。濾出所得結晶，以水與異丙基醚洗滌，與真空乾燥一夜，產生0.44 g(74%)標題產物**13c**；LC-MS：Rt. 5.84 min., m/z 562 [M-H]⁻。

步驟4



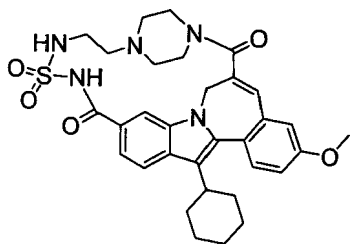
於氮蒙氣下，取化合物 **13c**(0.44 g, 1 eq)與 HATU(0.47 g, 1.6 eq)溶於二甲基甲醯胺後，添加 DIPEA(0.15 g, 0.20 ml, 1.5 eq)與烯丙基胺(0.07 ml, 1.2 eq)。於室溫下攪拌溶液 3 天。取二甲基甲醯胺溶液慢慢倒入冰水中。濾出所得結晶，以水洗滌，與真空乾燥一夜，產生 0.47 g(100%)標題產物 **13d**；LC-MS：Rt. 3.01 min., m/z 603 [M+H]⁺。

步驟 5



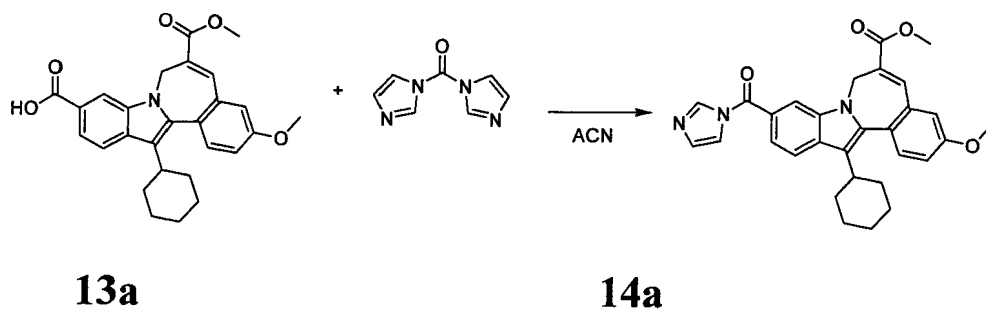
使 N_2 通入含化合物 **13d**(0.47 g, 1 eq)之50 ml二氯乙烷溶液中1小時。然後添加葛氏(Grubbs)第二代觸媒(0.13 g, 0.2 eq)，反應混合物於 $80^\circ C$ 下加熱一夜。溶液冷卻至室溫，再加觸媒(65 mg)。溶液於氮蒙氣及 $80^\circ C$ 下加熱數小時。然後減壓蒸發溶液。產物經急驟層析法，使用二氯甲烷：甲醇(100至95：5)溶離純化，隨後自甲醇中再結晶。最後，產物經製備性HPLC層析法純化，產生30 mg(5.86%)標題產物**13**；LC-MS：Rt. 5.33 min., m/z 575 $[M+H]^+$. 1H -NMR(DMSO) δ (ppm) 1.05-1.21(m, 1H, CH_2), 1.30-1.48(m, 3H, $CH_2(2x)$), 1.62-1.78(m, 2H, CH_2), 1.82-1.93(m, 1H, CH_2), 1.93-2.12(m, 3H, $CH_2(2x)$), 2.65-2.90(m, 4H, CH與 CH_3N), 3.56(d, 2H, $J=18.10$ Hz, CH_2), 3.80-3.97(brs, 5H, CH_2 與 CH_3O), 4.21(d, 1H, $J=15.12$ Hz, CH_2), 4.28-4.46(m, 1H, CH), 5.72(d, 1H, $J=14.15$ Hz, CH_2), 5.78-5.88(m, 1H, CH), 6.53(s, 1H, CH_{芳香系}), 7.18-7.28(m, 2H, CH_{芳香系}(2x)), 7.39-7.49(m, 1H, CH_{芳香系}), 7.55(d, 1H, $J=8.38$ Hz, CH_{芳香系}), 7.62(s, 1H, CH_{芳香系}), 7.72-7.84(m, 1H, NH), 8.29(s, 1H, CH), 8.51-8.62(brs, 1H, NH)。

實例14-化合物 14之合成法



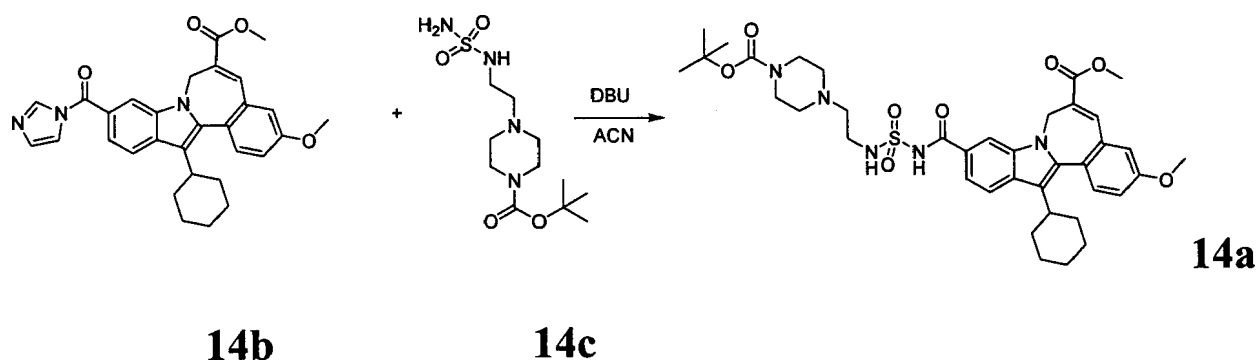
14

步驟1



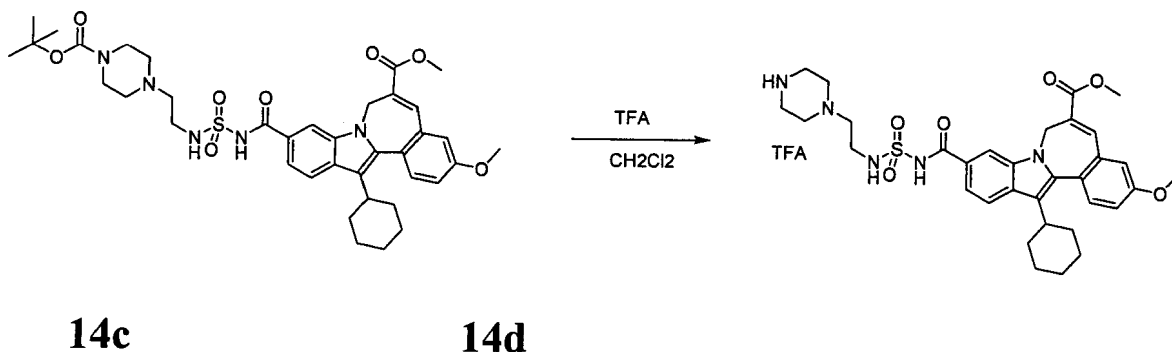
於氮蒙氣下，取 13-環己基-3-甲氧基-7H-苯并[3,4]吡啶并[1,2-a]吡啶-6,10-二羧酸 6-甲酯 **13a**(0.60 g, 1 eq)溶於無水乙腈(50 ml) 後，添加二咪唑-1-基-甲酮(CDI)(0.66 g, 3 eq)。於 50°C 下攪拌溶液一夜。減壓蒸發溶劑，粗產物經急驟層析法，使用庚烷：乙腈及最後使用乙酸乙酯溶離純化。產物自乙酸乙酯中再結晶，產生 0.50 g(75%)標題產物 **14a**。

步驟 2



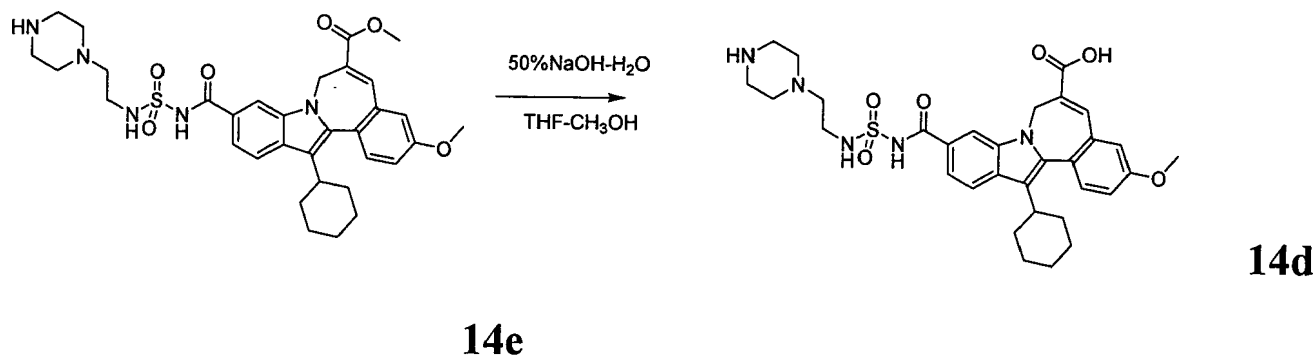
取化合物 **14a**(0.50 g, 1 eq)溶於無水乙腈(50 ml)後，添加 4-(2-(胺磺醯基胺基)乙基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 **14b**(0.47 g, 1.50 eq)與 2,3,4,6,7,8,9,10-八氫-嘓啶并[1,2-a]吡啶(DBU)(0.31 g, 2 eq)。溶液於 50°C 下加熱一夜後，減壓蒸發。所得殘質於 0.1 N 檸檬酸水溶液中攪拌。濾出結晶，真空乾燥一夜。產物經管柱層析法，使用二氯甲烷溶離純化，以排除第一種雜質。共同添加所得之其他溶離份。此產物進一步經急驟層析法，使用二氯甲烷：甲醇(100 至 99：1)溶離純化，產生 0.41 g(55%)標題產物 **14c**； LC-MS：Rt. 5.59 min., m/z 736 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.18-1.34(m, 1H, CH₂), 1.35-1.50(brs, 10H, CH₂ 與 C(CH₃)₃), 1.70-1.85(m, 3H, CH₂(2x)), 1.90-2.12(m, 5H, CH₂(3x)), 2.30-2.41(m, 4H, CH₂(2x)), 2.52-2.62(m, 2H, CH₂), 2.77-2.90(m, 1H, CH), 3.13-3.22(m, 2H, CH₂), 3.43-3.57(m, 4H, CH₂(2x)), 3.83(s, 3H, CH₃O), 3.92(s, 3H, CH₃O), 4.16-4.23(m, 1H, CH₂), 5.58-5.69(m, 1H, CH₂), 7.00(d, 1H, $J= 2.54$ Hz, CH_{芳香系}), 7.11(dd, 1H, $J= 2.67$ 與 $J= 8.59$ Hz, CH_{芳香系}), 7.48(d, 1H, $J= 8.44$ Hz, CH_{芳香系}), 7.53(d, 1H, $J= 8.61$ Hz, CH_{芳香系}), 7.83(s, 1H, CH_{芳香系}), 7.90(d, 1H, $J= 8.48$ Hz, CH_{芳香系}), 8.09(s, 1H, CH)。

步驟 3



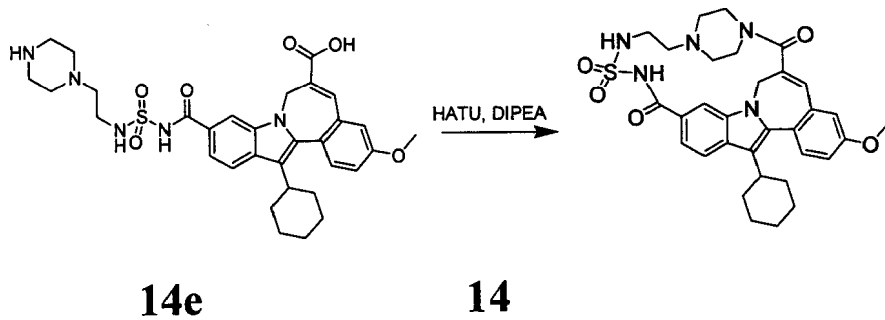
於氮蒙氣下，取化合物 **14c**(0.41 g, 1 eq)溶於無水二氯甲烷(10 ml)後，添加三氟乙酸(1.30 ml, 30 eq)。於室溫下攪拌溶液一夜。減壓排除溶劑，粗產物於乙醚中攪拌。濾出所得結晶，減壓乾燥，產生0.31 g(87%)標題產物**14d**； LC-MS：RT. 3.81 min., m/z 634 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

步驟4

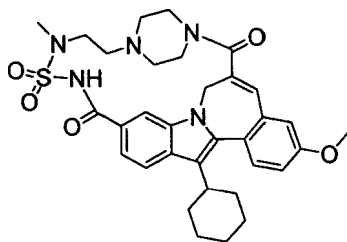


取化合物 **14d**(0.31 g, 1 eq)溶於四氫呋喃：甲醇(1：1)混合物中後，添加 50% NaOH-水溶液(1 ml)。於室溫下攪拌溶液一夜後，減壓蒸發。水層經乙酸酸化至 pH 4，以乙酸乙酯(7 x 50 ml)萃取。合併之乙酸乙酯層經硫酸鈉脫水，過濾與減壓蒸發，得到所需化合物 **14e** 之黃色粉末(0.30 g, 100%)； LC-MS：Rt. 3.64 min., m/z 622 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

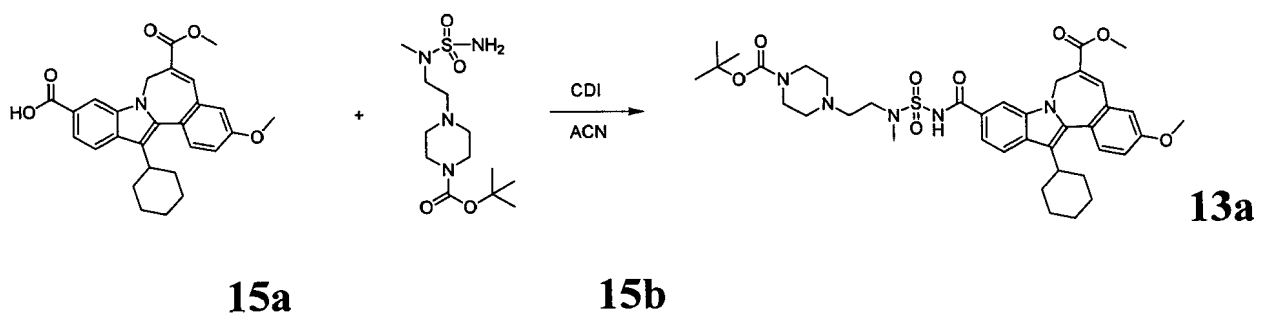
步驟5



依據化合物 **11** 之合成法說明之製程，改用中間物 **14e** 替代 **11d**，合成標題化合物 **14**。

實例15—化合物 **15**之合成法

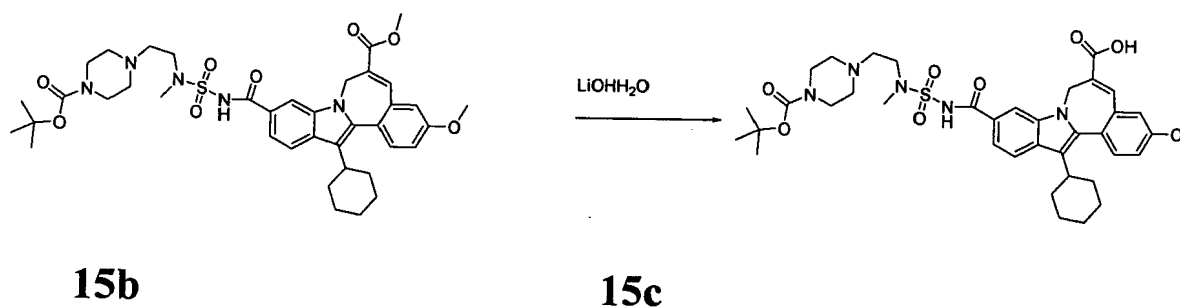
步驟1



於氮蒙氣下，取化合物 **13a**(0.20 g, 1 eq)溶於無水乙腈後，添加 CDI(0.1 g, 1.3 eq)。於 60°C 下攪拌溶液 1 小時。依據 TLC，反應已完成。然後添加 DBU(0.10 ml, 1.52 eq)與二胺基硫酸二醯胺 **15a**(0.29 g, 2

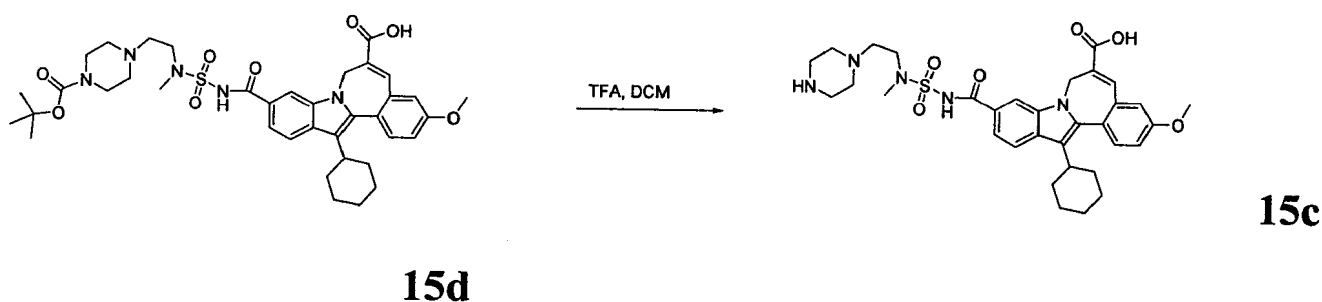
eq)。於 60°C 下攪拌溶液 3 小時後，減壓蒸發。添加已於冰中冷卻之檸檬酸水溶液(0.1 N)至粗產物中。殘留之溶液經乙酸乙酯(3 x 50 ml)萃取。合併之有機層經鹽水(50 ml)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與減壓蒸發，產生 0.21 g(62%)標題產物 **15b**； LC-MS : Rt : 5.63 min., m/z 750 $[M+H]^+$ 。

步驟 2



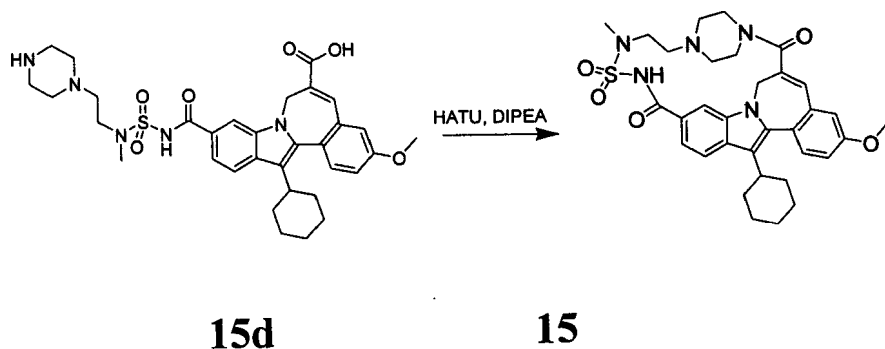
依據化合物 5-({[2-[4-(第三丁氧基羰基)哌啶-1-基]乙基}(甲基)胺基]磺醯基}胺甲醯基)-8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-1a(2H)-羧酸(**11c**)之合成法說明之製程，改用中間物 **15b** 替代 5-({[2-[4-(第三丁氧基羰基)哌啶-1-基]乙基}(甲基)胺基]磺醯基}胺甲醯基)-8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-1a(2H)-羧酸甲酯(**11b**)，合成化合物 **15c**； m/z 736 $[M+H]^+$ 。

步驟 3



依據化合物 8-環己基-11-甲氧基-5-({[甲基(2-哌啶-1-基乙基)胺基]磺醯基}胺甲醯基)-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-1a(2H)-羧酸(11d)之合成法說明之製程，改用中間物 15c 替代 5-({[2-[4-(第三丁氧基羰基)哌啶-1-基]乙基}(甲基)胺基]磺醯基}胺甲醯基)-8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-1a(2H)-羧酸(11c)，合成化合物 15d，產生 448 mg(全收量)所需產物； m/z 636 $[M+H]^+$ 。

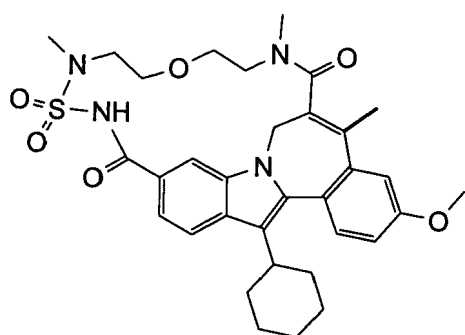
步驟 4



依據化合物 31-環己基-8-甲氧基-22-甲基-21-硫雜-1,13,20,22,25-五氮雜七環[23.2.2.1^{3,13}.1^{12,15}.1^{14,18}.0^{3,5}.0^{6,11}]三十二碳-6,8,10,12(31),14(30),15,17-七烯-2,19-二酮 21,21-二氧化物11之合成法說明之製程，改用中間物15d替代8-環己基-11-甲氧基-5-({[甲基(2-哌啶-1-基乙基)胺基]磺醯基}胺甲醯基)-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-1a(2H)-羧酸11d，合成標題化合物 15，產生150 mg(產率34%)之乳色固體； m/z 618 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 - 1.18(m, 1 H) 1.19 - 1.31(m, 2 H) 1.31 - 1.50(m, 2 H) 1.62 - 1.78(m, 2 H) 1.81 - 1.93(m, 1 H) 1.93 - 2.10(m, 2 H) 2.53 - 3.21(m, 12 H) 3.31 - 3.67(m, 4H) 3.86(s, 3 H) 4.33 - 4.51(m, 1 H) 4.99 -

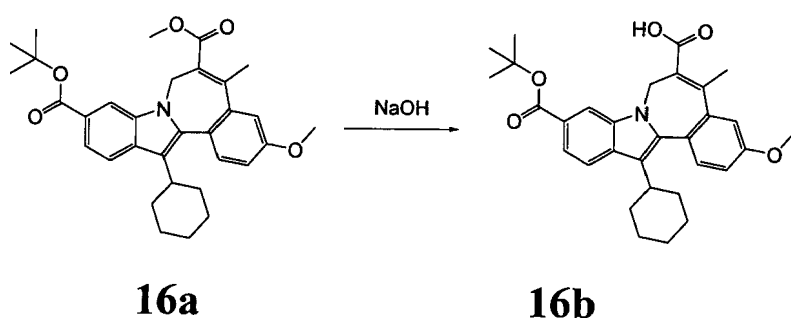
5.16(m, 1 H) 7.06 - 7.14(m, 2 H) 7.17(d, $J=8.02$ Hz, 1 H) 7.52(d, $J=8.22$ Hz, 1 H) 7.55 - 7.68(m, 1 H) 7.77(m, 1 H) 8.39(m, 1 H)。

實例16 - 化合物 16之合成法



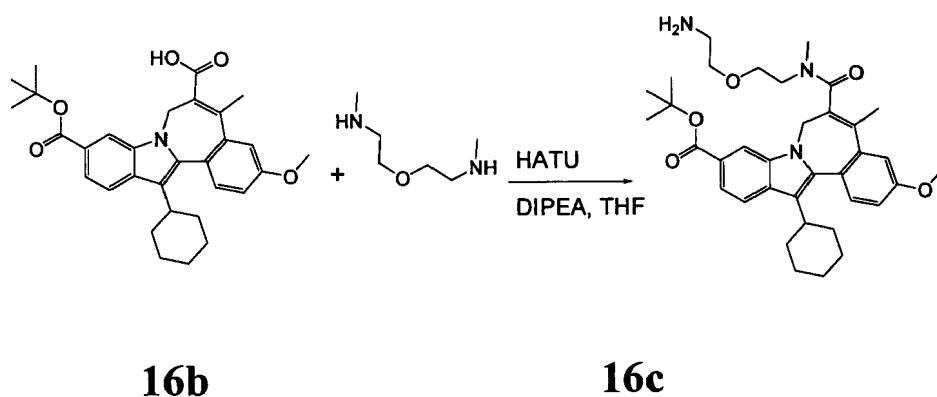
16

步驟 1



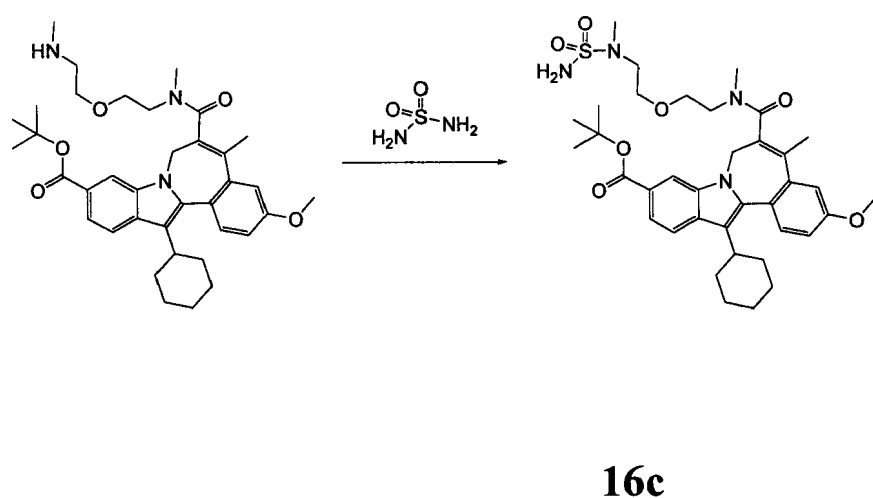
添加50% NaOH w/w之水溶液(9.31 g)至含**16a**(3.0 g, 5.82 mmoles)之THF(100 mL)與MeOH(150 mL)攪拌溶液中。1小時後，反應混合物減壓濃縮，隨後以冰冷水(150 mL)稀釋。使用稀HCl調整所得溶液至pH 6。有沉澱形成，過濾收集，以水洗滌，與真空乾燥，產生3.17g(89%) **16b**之黃色粉末。產物未再純化即用於下一個步驟； $m/z = 502(M+H)^+$ 。

步驟 2



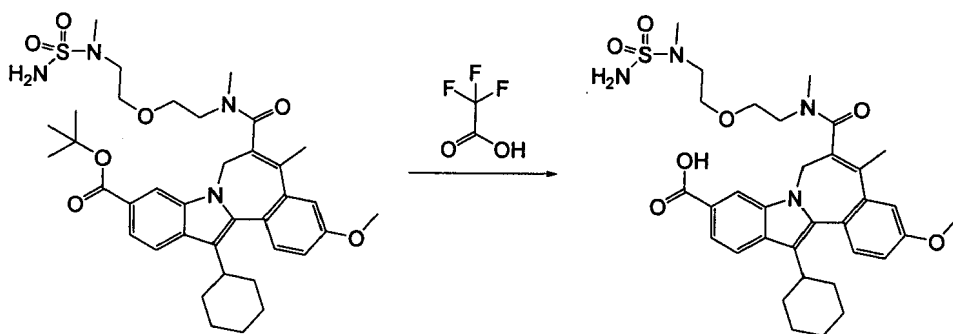
於氮蒙氣下添加HATU(3.6 g, 9.48 mmol)至含**16b**(3.17 g, 6.32 mmol)、DIPEA(3.3 mL, 3 eq)與2,2'-氧雙(*N*-甲基乙胺)(3.34 g, 4 eq)之60 mL無水THF攪拌溶液中。1小時後，加水(100 mL)中止反應混合物之反應，以乙酸乙酯(EtOAc)萃取。有機層依序脫水(Na_2SO_4)、過濾與蒸發。殘質與水磨製，過濾與乾燥，產生4.05 g(全收量)目標化合物**16c**，直接用於下一個步驟： $m/z = 616(\text{M}+\text{H})^+$

步驟 3

**16d**

取含**16c**(3.90g, 6.33 mmol)與磺醯胺(3.04g, 6 eq)之二噁烷(100 mL)溶液於100°C回流一夜。反應混合物冷卻至室溫後，真空蒸發。殘質再溶於DCM，以水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與濃縮，產生4.48 g(全收量)所需產物**16d**，直接用於下一個步驟： $m/z = 695(M+H)^+$

步驟 4

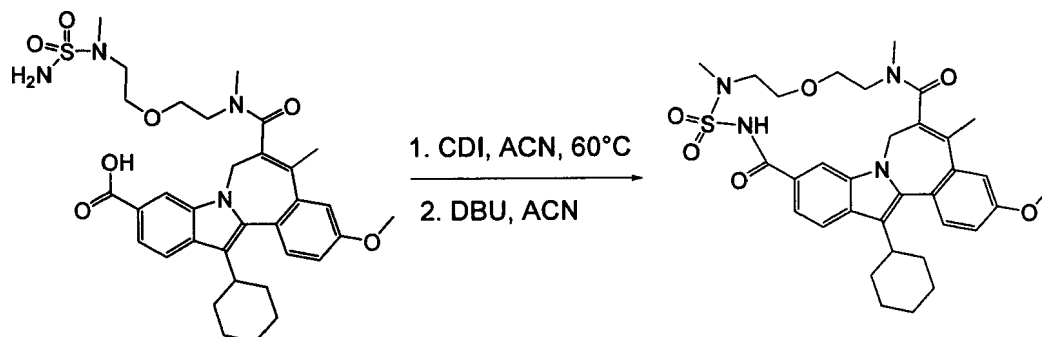


16d

16e

添加TFA(14.7 g, 129 mmol)至含**16d**(4.48 g, 6.45 mmol)之二氯甲烷(50 mL)溶液中。1小時後，反應混合物真空濃縮。殘質與醚磨製，過濾及以醚洗滌後，經層析法純化(梯度EtOAc至EtOAc/EtOH, 9 : 1)，產生3.05 g(68%)所需產物**16e**： $m/z = 639(M + H)^+$

步驟 5



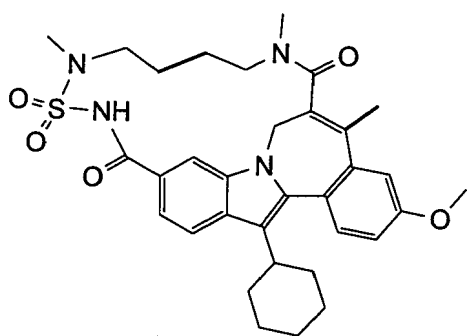
16e

16

添加羧基二咪唑(1.07 g, 6.59 mmol)至含16e(3.05 mg, 4.39 mmol)之無水ACN(40 mL)攪拌溶液中。反應混合物於60°C下攪拌1小時：觀察到已完全轉化成醯基咪唑中間物。所得溶液冷卻至室溫，以無水ACN(300 mL)稀釋，添加DBU(1.34 g, 2 eq)。反應混合物於室溫下攪拌一夜後，減壓濃縮。殘質再溶於DCM，以水洗滌，脫水，過濾與濃縮。經管柱層析法純化(梯度DCM至DCM/MeOH 9 : 1)，產生930 mg(33%)標題產物16之白色粉末： $m/z = 621(M + H)^+$, 1H NMR(400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.15 - 1.31(m, 1 H) 1.31 - 1.52(m, 3 H) 1.69 - 1.81(m, 2 H) 1.84(s, 3 H) 1.88 - 2.13(m, 7 H) 2.45(d, $J=14.87$ Hz, 1 H) 2.76 - 2.92(m, 1 H) 3.14(s, 3 H) 3.40(d, $J=15.65$ Hz, 1 H) 3.54 - 3.70(m, 3 H) 3.81 - 3.90(m, 1 H) 3.93(s, 3 H) 4.03 - 4.18(m, 1 H) 4.37(d, $J=14.67$ Hz, 1 H) 4.64 - 4.80(m, 2 H) 7.06(d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 7.09(s, 1 H) 7.48(d, $J=8.22$ Hz, 1 H)

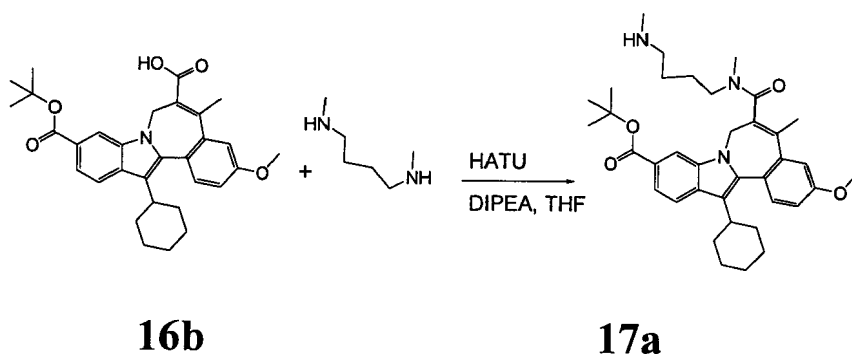
7.57(s, 1 H) 7.70(d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.89(d, J=8.41 Hz, 1 H) 10.01(br. s., 1 H)

實例17-化合物 17之合成法



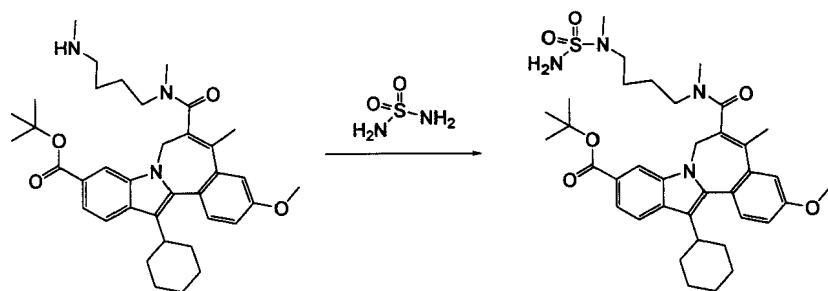
17

步驟 1



依據化合物 16c之合成法說明之製程，改用 N^1, N^4 -二甲基丁烷-1,4-二胺替代 2,2'-氧雙(N -甲基乙胺)，合成標題化合物 17a，產生1.25 g(全收量)白色固體； m/z 600 $[M+H]^+$ 。

步驟 2

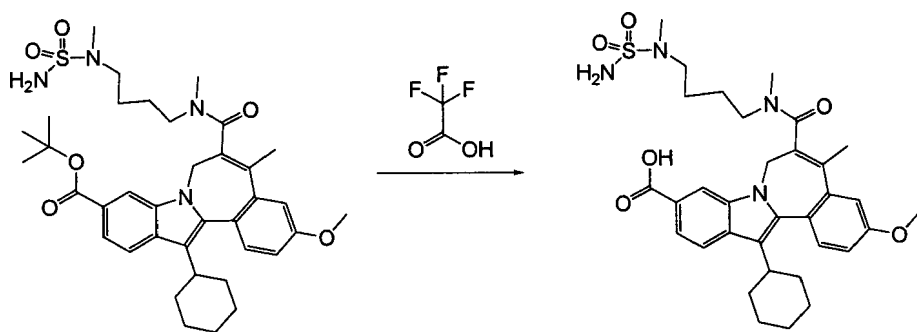


17a

17b

依據化合物 16d 之合成法說明之製程，改用化合物 17a 替代化合物 16c，合成標題化合物 17b，產生 1 g (產率 54%) 淡黃色固體； m/z 679 $[M+H]^+$ 。

步驟 3



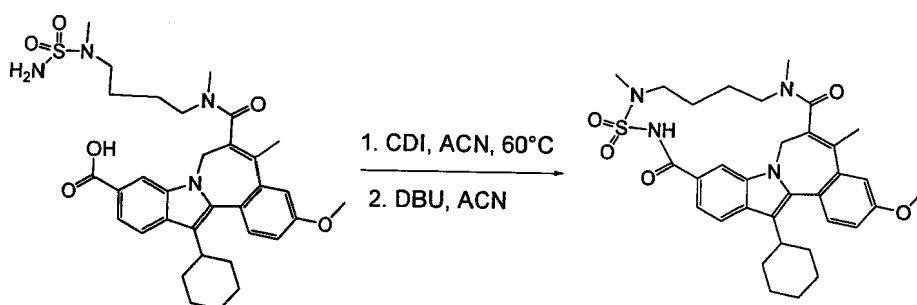
17b

17c

依據化合物 16e 之合成法說明之製程，改用化合物 17b 替代化合物 16d，合成標題化合物 17c，產生 538 mg (產率 62%) 淡褐色固體； m/z

623 [M+H]⁺。

步驟 4

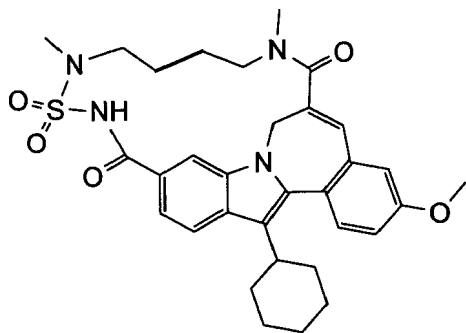


17c

17

依據化合物 16 之合成法說明之製程，改用化合物 17c 替代化合物 16e，合成標題化合物 17，產生 70 mg (產率 15%) 白色固體； m/z 605 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.08 - 1.20 (m, 1 H) 1.22 - 1.79 (m, 13 H) 1.88 (s, 6 H) 2.40 - 2.47 (m, 1 H) 2.69 - 2.83 (m, 1 H) 2.92 - 3.14 (m, 4 H) 3.56 - 3.72 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.92 - 4.04 (m, 1 H) 4.26 (d, $J=14.67$ Hz, 1 H) 4.86 (d, $J=14.09$ Hz, 1 H) 7.18 (dd, $J=8.61, 2.15$ Hz, 1 H) 7.22 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H) 7.46 - 7.57 (m, 2 H) 7.80 - 7.92 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 11.39 (br. s., 1 H)

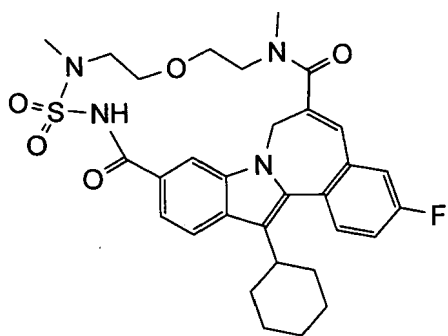
實例 18 - 化合物 18 之合成法



18

依據化合物 17 之合成法說明之 4-步驟製程，改用中間物 1b 替代 16b 為起始物，合成標題化合物 18，產生 0.5 g 白色固體； m/z 591 $[M+H]^+$.
 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.01 - 1.19 (m, 1 H) 1.18 - 1.52 (m, 5 H) 1.54 - 1.79 (m, 4 H) 1.80 - 2.08 (m, 4 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 2.63 - 2.80 (m, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 2.98 - 3.14 (m, 1 H) 3.43 - 3.75 (m, 5 H) 3.85 (s, 3 H) 4.43 (d, $J=14.87$ Hz, 1 H) 5.04 (d, $J=14.48$ Hz, 1 H) 6.84 (br. s., 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.18 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=8.41$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=8.41$ Hz, 1 H) 8.35 (br. s., 1 H) 11.33 (br. s., 1 H)

實例 19 - 化合物 19 之合成法

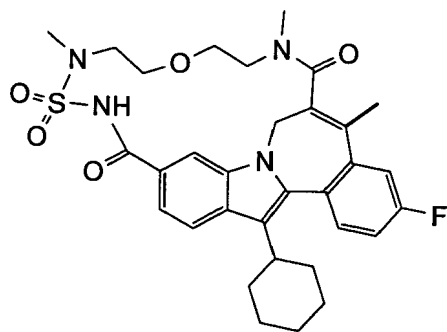


19

依據化合物 1 之合成法說明之 5-步驟製程，改用中間物 13-環己基-3-氟-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-6,10-二羧酸 10-第三丁酯 6-甲酯 19a

替代13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并吡啶-6,10-二羧酸10-第三丁酯6-甲酯**1a**，合成標題化合物 **19**，產生180 mg白色固體； m/z 595 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.11 - 1.29(m, 1 H) 1.29 - 1.53(m, 3 H) 1.67 - 1.83(m, 3 H) 1.87 - 2.11(m, 4 H) 2.30(br. s., 3 H) 2.69 - 2.82(m, 1 H) 2.81 - 2.98(m, 1 H) 3.11(s, 3 H) 3.46 - 3.58(m, 1 H) 3.59 - 3.79(m, 3 H) 3.90 - 4.08(m, 1 H) 4.24 - 4.38(m, 1 H) 4.43(dd, $J=14.73$, 1.27 Hz, 1 H) 4.97(d, $J=14.63$ Hz, 1 H) 6.73(s, 1 H) 7.11(dd, $J=9.27$, 2.63 Hz, 1 H) 7.17 - 7.30(m, 1 H) 7.57(dd, $J=8.68$, 5.76 Hz, 1 H) 7.69(s, 1 H) 7.67(dd, $J=8.78$, 1.56 Hz, 1 H) 7.90(d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 9.84(br. s., 1 H)

實例20 - 化合物 **20**之合成法

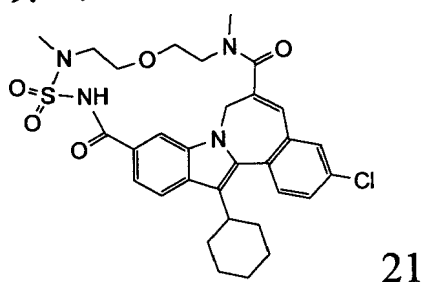


20

依據化合物 **1**之合成法說明之5-步驟製程，改用中間物13-環己基-3-氟-5-甲基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并吡啶-6,10-二羧酸10-第三丁酯6-甲酯**20a**替代13-環己基-3-甲氧基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并吡啶-6,10-二羧酸10-第三丁酯6-甲酯**1a**，合成標題化合物 **20**，產生130 mg白色固體； m/z 609 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.14 - 1.31(m, 1 H) 1.32 - 1.46(m, 3 H) 1.64 - 1.81(m, 3 H) 1.84(s, 3 H) 1.87 - 1.99(m, 3 H) 2.01(s, 3 H) 2.47(d, $J=14.63$ Hz, 1 H) 2.73 - 2.87(m, 1 H)

3.14(s, 3 H) 3.43(d, $J=15.02$ Hz, 1 H) 3.56 - 3.64(m, 2 H) 3.65(d, $J=3.12$ Hz, 1 H) 3.74 - 3.88(m, 1 H) 4.00 - 4.12(m, 1H) 4.35(d, $J=14.83$ Hz, 1 H) 4.64 - 4.75(m, 1 H) 4.81(d, $J=14.63$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.32(m, 2 H) 7.53(dd, $J=8.39, 6.05$ Hz, 1 H) 7.64(s, 1 H) 7.70(d, $J=8.39$ Hz, 1 H) 7.91(d, $J=8.39$ Hz, 1 H) 10.09(br. s., 1 H)

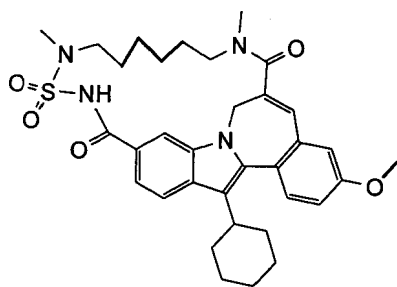
實例21 - 化合物 21之合成法



21

依據化合物 1之合成法說明之5-步驟製程，改用中間物3-氯-13-環己基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-6,10-二羧酸10-第三丁酯6-甲酯**21a**替代13-環己基-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-6,10-二羧酸10-第三丁酯6-甲酯**1a**，合成標題化合物 **21**，產生270 mg白色固體； m/z 611 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 - 1.22(m, 1 H) 1.31 - 1.52(m, 3 H) 1.63 - 1.78(m, 2 H) 1.81 - 2.09(m, 4 H) 2.50(s, 3H) 2.69 - 2.80(m, 1 H) 3.00(s, 3 H) 3.08 - 3.19(m, 1 H) 3.19 - 3.28(m, 1 H) 3.46 - 3.88(m, 6 H) 4.52(d, $J=14.87$ Hz, 1 H) 5.12(d, $J=13.11$ Hz, 1 H) 6.97(s, 1 H) 7.49(d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.58 - 7.70(m, 3 H) 7.94(d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 8.36(s, 1 H) 11.39(br. s., 1 H)

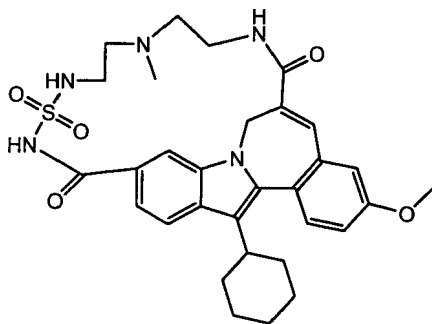
實例22 - 化合物 22之合成法



22

依據化合物 1之合成法說明之5-步驟製程，於步驟2中改用 N^1, N^6 -二甲基己烷-1,6-二胺替代 2,2'-氧雙(N -甲基乙胺)，合成標題化合物 22，產生50 mg白色固體； m/z 619 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.00 - 1.64(m, 11 H) 1.66 - 1.87(m, 3 H) 1.87 - 2.15(m, 4H) 2.47(s, 3 H) 2.66 - 2.91(m, 2 H) 3.23(s, 3 H) 3.25 - 3.33(m, 1 H) 3.33 - 3.45(m, 1 H) 3.90(s, 3 H) 4.09 -4.25(m, 1 H) 4.39(d, $J=14.28$ Hz, 1 H) 5.14(d, $J=14.48$ Hz, 1 H) 6.81(s, 1 H) 6.90(s, 1 H) 7.06(dd, $J=8.61, 2.15$ Hz, 1 H) 7.45(d, $J=8.22$ Hz, 1 H) 7.50(d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 7.81 - 7.96(m, 2 H) 8.94(br. s., 1 H)

實例23 - 化合物 23之合成法

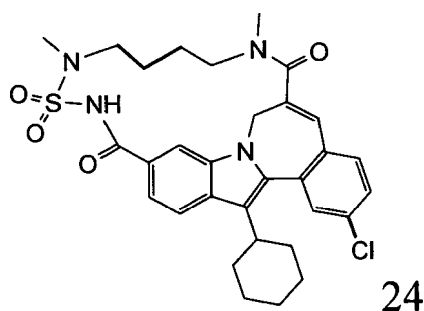


23

依據化合物 1之合成法說明之5-步驟製程，於步驟2中改用 N^1, N^2 -二甲基- N^1 -(2-(甲基胺基)乙基)乙烷-1,2-二胺替代 2,2'-氧雙(N -甲基乙胺)，合成標題化合物 23，產生20 mg白色固體； m/z 592 $[M+H]^+$. 1H

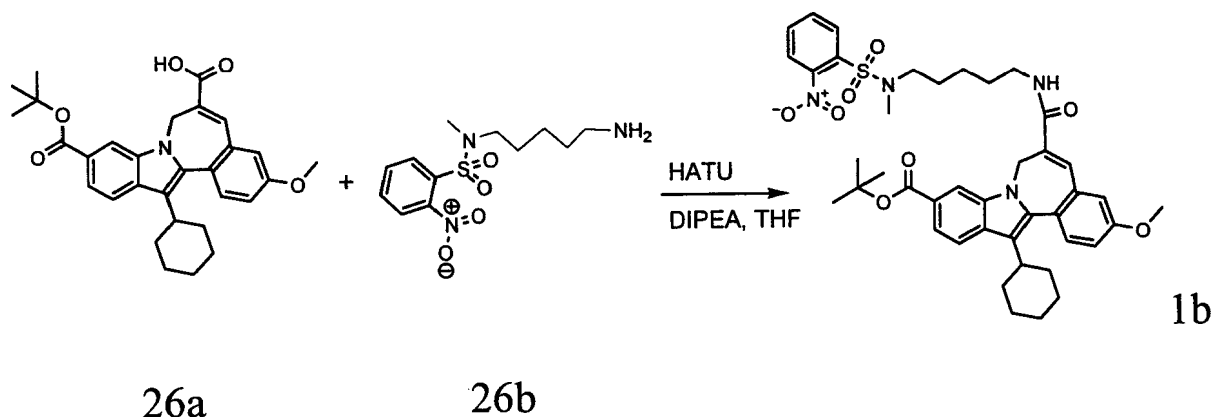
NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm 1.04(d, *J*=5.87 Hz, 1 H) 1.06 - 1.22(m, 1 H) 1.27 - 1.51(m, 3 H) 1.60 - 1.78(m, 2 H) 1.80 - 1.92(m, 1 H) 1.92 - 2.07(m, 3 H) 2.12(s, 3 H) 2.27 - 2.41(m, 1 H) 2.69 - 2.83(m, 2 H) 2.83 - 2.97(m, 2 H) 3.01 - 3.15(m, 2 H) 3.17 - 3.28(m, 2 H) 3.86(s, 3 H) 4.21(d, *J*=15.65 Hz, 1 H) 5.54(d, *J*=15.65 Hz, 1 H) 7.11 - 7.25(m, 2H) 7.35(s, 1 H) 7.47(d, *J*=8.22 Hz, 1 H) 7.53(d, *J*=9.00 Hz, 1 H) 7.70 - 7.83(m, 1 H) 8.32(br. s., 1 H) 8.37 - 8.50(m, 1 H)

實例24—化合物 24之合成法



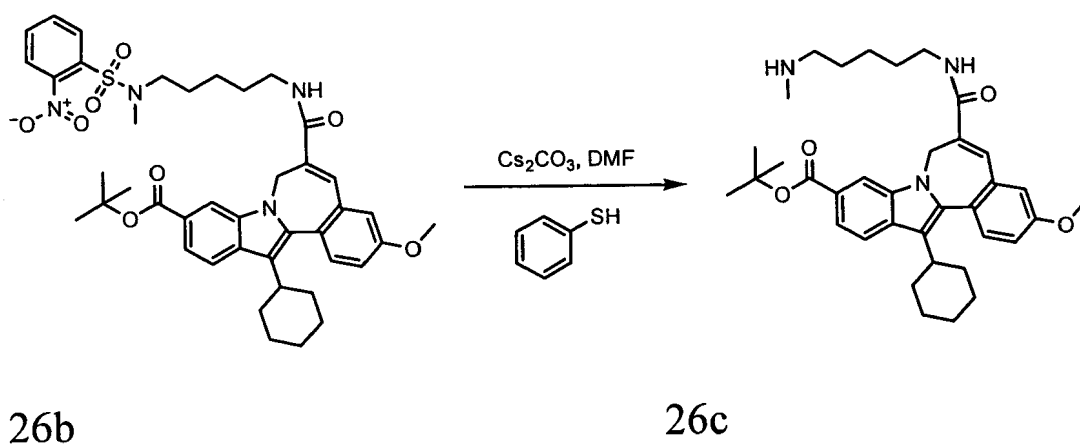
依據化合物 17之合成法說明之4-步驟製程，改用中間物10-(第三丁氧基羰基)-2-氯-13-環己基-7*H*-吡啶并[2,1-*a*][2]苯并吡啶-6-羧酸**24b**替代10-(第三丁氧基羰基)-13-環己基-3-甲氧基-5-甲基-7*H*-吡啶并[2,1-*a*][2]苯并吡啶-6-羧酸**16b**為起始物，合成標題化合物 **24**，產生0.25 g白色固體； *m/z* 595 [M+H]⁺. 1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)δppm 1.25 - 1.5(m, 4 H) 1.5 - 1.8(m, 4 H) 1.9 - 2.1(m, 4 H) 1.8(s., 3 H) 2.8-2.13(m, 3 H) 2.5 - 2.6(m, 2 H) 3.2(s, 3 H) 3.6(br. s., 1 H) 4.1(br. s., 1H) 4.45(d, *J*=15 Hz, 1 H) 5(d, *J*=15 Hz, 1 H) 6.6(s, 1 H) 7.25(d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.4(dd, *J*=8.5, *J*=2.5 Hz, 1 H) 7.5-7.6(m, 2H) 7.69(s, 1 H) 7.9(d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 9.1(br. s., 1 H)

步驟 1



取含 606 mg(1.24 mmole) **1b**、410 mg(1.1 eq) **26a**、710 mg(1.5 eq) HATU 與 0.65 mL(3 eq)二異丙基乙基胺之無水 DMF(10 mL)溶液於室溫下攪拌 1 小時。加水稀釋 RM，濾出所得黃色沉澱，以水洗滌，經急驟層析法純化(溶離液 DCM 至 DCM/MeOH 0.5%)，產生全收量所需產物 **26b** 之黃色粉末； m/z 771 $[M+H]^+$ 。

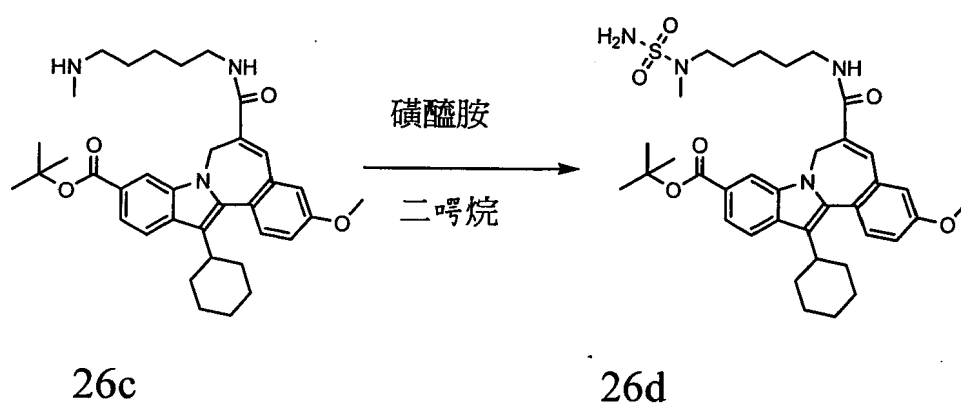
步驟 2



於室溫下，在含 1.1g(1.44 mmole) **26b** 與苯硫酚(0.32 g, 2 eq)之無水

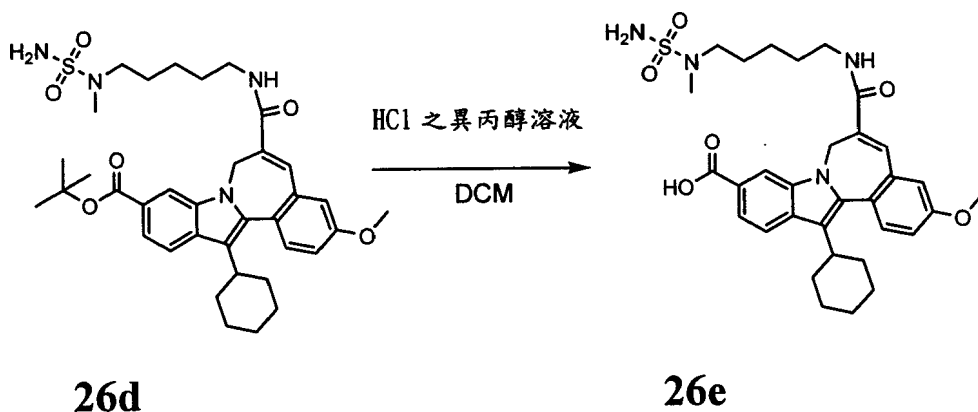
DMF(15 mL)溶液中添加碳酸鈉(0.94 g, 2 eq)。2 小時後，加水稀釋 RM，以 EtOAc 萃取。有機層以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與濃縮。所得殘質再經急驟層析法純化(溶離液：DCM 至 DCM/含 NH₃ 之 MeOH 85/15)，產生 0.77 g(產率 90%) **26c** 之黃色粉末； m/z 586 [M+H]⁺。

步驟 3



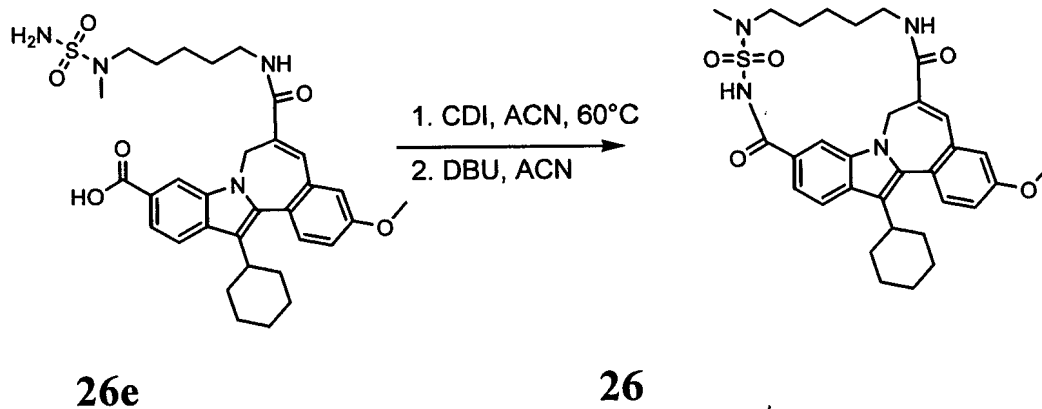
取含 **26c**(0.72g, 1.23 mmole)與磺醯胺(0.35 g, 3 eq)之二噁烷(15 mL)混合物回流至反應完成(~7h)。RM 真空濃縮，殘質與 DCM 磨製。濾出所得過量磺醯胺沉澱。有機層濃縮，經急驟層析法純化(溶離液：DCM 至 DCM/MeOH 1%)，產生 776 mg(產率 95%)所需產物 **26d** 之淺黃色粉末； m/z 665 [M+H]⁺。

步驟 4



取含 **26d**(0.72 g, 1.086 mmole)之 10 mL HCl 之異丙醇溶液與 5 mL DCM 之溶液於室溫下攪拌 3 小時。RM 真空濃縮，殘質與乙醚磨製。濾出所得沉澱，以醚洗滌，及於真空烘箱中乾燥一夜，產生 661 mg(產率 97%)所需產物 **26e** 之淺黃色粉末； m/z 609 $[M+H]^+$ 。

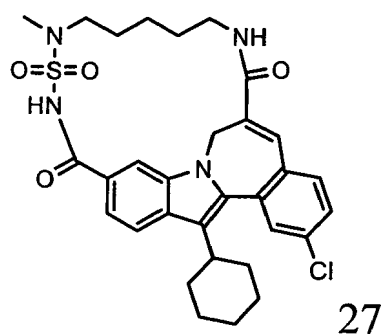
步驟 5



取含**26e**(0.6g, 0.971 mmole)與CDI(0.205 g, 1.3 eq)之乙腈(10 mL)溶液於60°C下加熱至完全形成醯基咪唑中間物(~1h)。RM經20 mL乙腈稀釋，於室溫下添加DBU(0.296 g, 2 eq)。於室溫下攪拌RM至反應完成後，濃縮。殘質再溶於水中，添加乙酸至pH 2。濾出所得沉澱，以水洗滌，經急驟層析法純化(溶離液：DCM至DCM/MeOH 5%)，產生0.315 g(產率55%)所需產物**26**之淡黃色粉末； m/z 591 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400

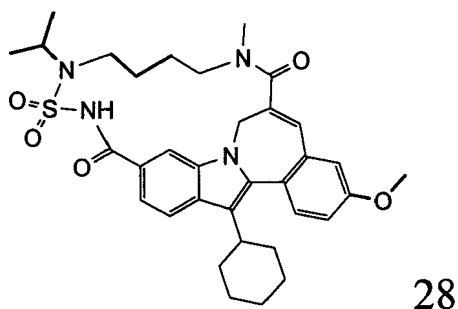
MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 - 2.09(m, 16 H) 2.71 - 2.84(m, 1 H) 2.94(s, 3 H) 3.01 - 3.18(m, 2 H) 3.19 - 3.31(m, 2 H) 3.87(s, 3 H) 4.25(d, $J=15.06$ Hz, 1 H) 5.52(d, $J=15.26$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.26(m, 2H) 7.32 - 7.44(m, 2 H) 7.54(d, $J=9.19$ Hz, 1 H) 7.86(d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 8.26(s, 1 H) 8.40 - 8.51(m, 1 H) 11.61(br. s., 1 H)

實例27—化合物 27之合成法



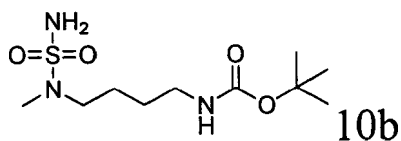
依據化合物 26之合成法說明之5-步驟製程，改用中間物10-(第三丁氧基羰基)-2-氯-13-環己基-7*H*-吡啶并[2,1-*a*][2]苯并吡啶-6-羧酸24b替代10-(第三丁氧基羰基)-13-環己基-3-甲氧基-7*H*-吡啶并[2,1-*a*][2]苯并吡啶-6-羧酸 1b為起始物，合成標題化合物 27，產生85 mg 黃色固體； m/z 596 $[M+H]^+$. ¹H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.21 - 1.5(m, 10 H) 1.75 - 1.8(m, 2 H) 1.9 - 2.1(m, 4 H) 2.75(br. s., 1 H) 3.01(s, 3 H) 3.1 - 3.2(m, 2 H) 3.5 - 3.6(m, 2 H) 4.23(dd, $J=15.28, 1.27$ Hz, 1 H) 5.6(d, $J=15.28$ Hz, 1 H) 7.4(s, 1 H) 7.5-7.6(m, 3 H) 7.65(d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.8(s, 1 H) 7.9(d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.69(s, 1 H) 8.64(br. s., 1 H)

實例28 - 化合物 28之合成法



依據化合物 10之合成法說明之5-步驟製程，改用中間物13-環己基-3-甲氧基-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-6,10-二羧酸10-第三丁酯6-甲酯1a替代8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[d]吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-1a,5(2H)-二羧酸5-第三丁酯1a-甲酯8a作為起始物，及改用N-[4-(甲基胺基)丁基]-N-(1-甲基乙基)磺醯胺28a替代N-(4-胺基丁基)-N-甲基磺醯胺10b，合成標題化合物 28，產生50 mg所需產物28； m/z 619 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.05 - 1.15(m, 1 H) 1.18(d, $J=6.65$ Hz, 3 H) 1.25(d, $J=6.46$ Hz, 3 H) 1.28 - 1.51(m, 4 H) 1.53 - 2.31(m, 13 H) 2.67 - 2.85(m, 1 H) 3.01 - 3.19(m, 1 H) 3.51 - 3.73(m, 1H) 3.89(s, 3 H) 3.95 - 4.15(m, 1 H) 4.42(d, $J=14.48$ Hz, 1 H) 4.52 - 4.72(m, 1 H) 5.01(d, $J=14.48$ Hz, 1 H) 6.68(s, 1 H) 6.87(s, 1 H) 7.05(d, $J=8.41$ Hz, 1 H) 7.52(d, $J=8.41$ Hz, 1 H) 7.63(d, $J=8.22$ Hz, 1 H) 7.77 - 7.99(m, 2 H) 9.42(br. s., 1 H)

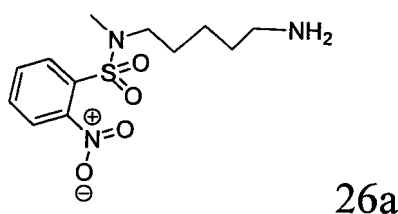
實例29 - 化合物 10b之合成法



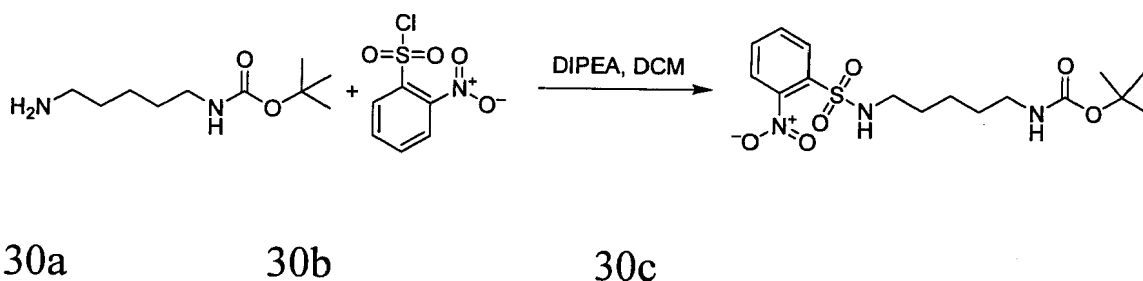
取含 4-(甲基胺基)丁基胺甲酸第三丁酯(4 g, 19.77 mmols)與硫酸

二醯胺(7.6 g, 4 eq)之二噁烷(10 mL)混合物於 100°C 之微波爐中加熱 30 分鐘。RM 真空濃縮，添加 DCM。濾出所得過量硫酸二醯胺之白色沉澱，濾液依序經稀 HCl 及鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與濃縮。於二異丙基醚中磨製，產生 3.55 g(產率 64%) 4-(甲基(胺磺醯基)胺基)丁基胺甲酸第三丁酯 **10b** 之白色固體； m/z 282 $[M+H]^+$ 。

實例30 - 化合物 **26a** 之合成法

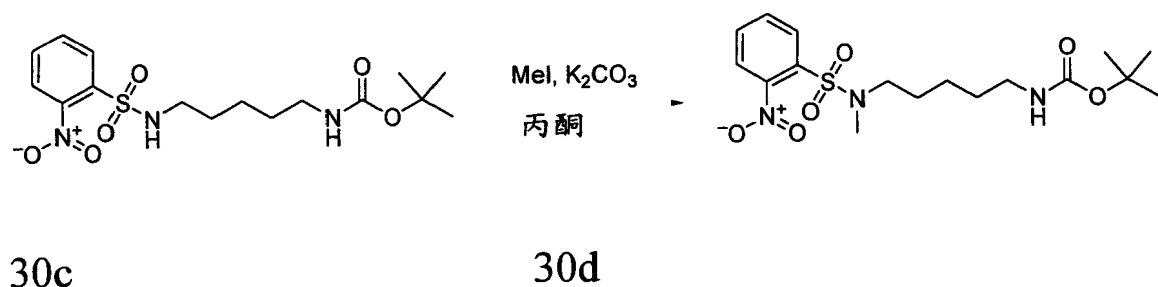


步驟 1



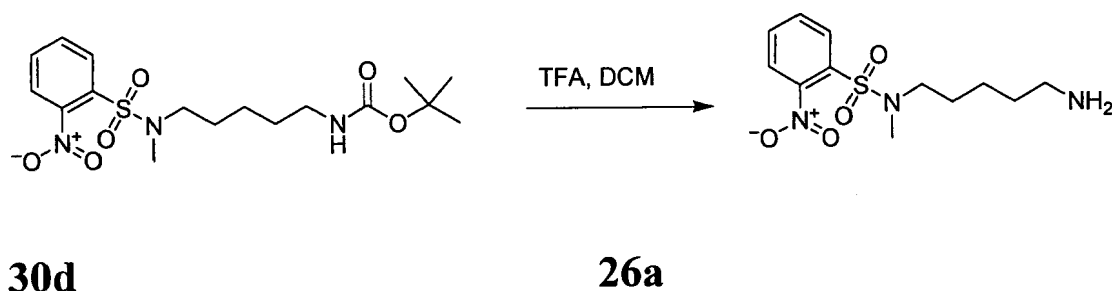
於 0°C 下，在含 5-胺基戊基胺甲酸第三丁酯 **30a**(20 g, 99 mmoles) 與 2-硝基苯-1-磺醯氯 **30b**(23 g, 1.05 eq) 之 DCM(200 mL) 溶液中滴加二異丙基乙基胺(19.2 g, 1.5 eq)。於室溫下攪拌一夜後，RM 依序經檸檬酸水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與濃縮。於二異丙基醚中磨製，產生 32.61 g(產率 85%) 5-(2-硝基苯基磺醯胺基)戊基胺甲酸第三丁酯 **30c** 之白色固體； m/z 388 $[M+H]^+$ 。

步驟 2



在含 5-(2-硝基苯基磺醯胺基)戊基胺甲酸第三丁酯 **30c**(32.61 g, 84 mmoles)與碳酸鉀(13.96 g, 1.2 eq)之丙酮(300 mL)混合物中添加甲基碘(5.5 mL, 1.05 eq)。於室溫下攪拌一夜後，再加甲基碘(1 eq)與碳酸鉀(0.6 eq)，於室溫下攪拌 RM 至反應完成。RM 再加水稀釋，以 DCM 萃取。分離有機層，以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與濃縮。於二異丙基醚中磨製，產生 31.59 g(產率 93%)5-(*N*-甲基-2-硝基苯基磺醯胺基)戊基胺甲酸第三丁酯 **30d** 之白色固體； m/z 402 $[M+H]^+$ 。

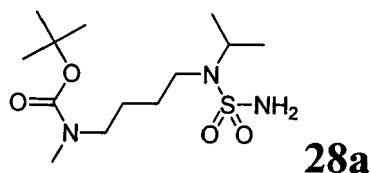
步驟 3



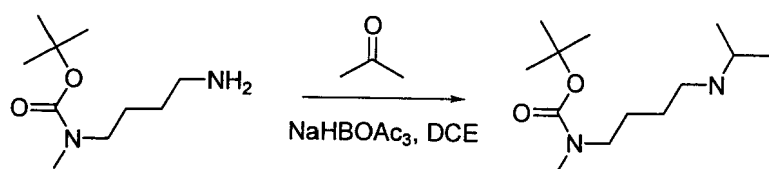
取含 5-(*N*-甲基-2-硝基苯基磺醯胺基)戊基胺甲酸第三丁酯 **30d**(31.5 g, 79 mmoles)與三氟乙酸(29.2 mL, 5 eq)之 DCM(300 mL)溶液於室溫下攪拌至反應完成(~ 16 h)。RM 真空濃縮，再溶於 DCM，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌(2 次)後，以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與

濃縮。於二異丙基醚中磨製，產生 23.7 g(全收量) *N*-(5-胺基戊基)-*N*-甲基-2-硝基苯磺醯胺 **26a** 之淡黃色固體； m/z 302 $[M+H]^+$ 。

實例31 - 化合物 **28a** 之合成法



步驟 1

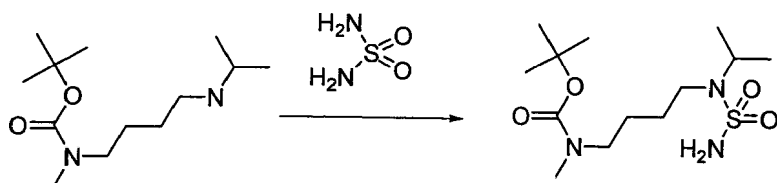


31a

31b

取含 4-胺基丁基(甲基)胺甲酸第三丁酯 **31a**(287 mg, 1.42 mmole)、丙酮(75 mg, 1.29 mmole)與三乙醯氧基氫硼化鈉(383 mg, 1.8 mmole)之混合物於氮蒙氣與室溫下攪拌至反應完成。RM 濃縮，以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，以醚(2 次)萃取。合併有機層，經硫酸鎂脫水，過濾與濃縮，產生 200 mg(產率 63%)所需產物 4-(異丙基胺基)丁基(甲基)胺甲酸第三丁酯 **31b**，其未再純化即用於下一個步驟； m/z 245 $[M+H]^+$ 。

步驟 2

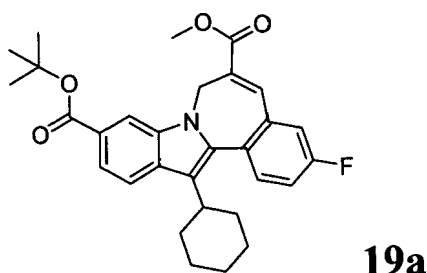


31b

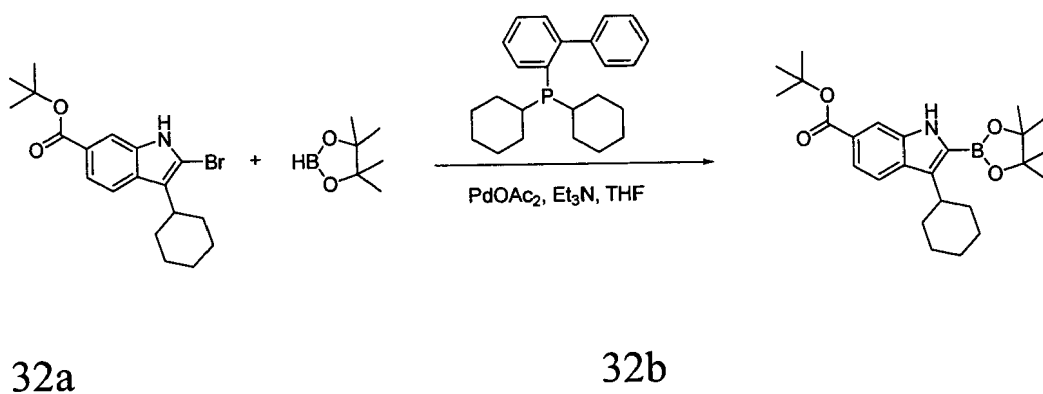
28a

取含 4-(異丙基胺基)丁基(甲基)胺甲酸第三丁酯 **31b**(3.38 g, 13.8 mmoles)與硫酸二醯胺(3.99 g, 3 eq)之二噁烷(10 mL)混合物於 110°C 微波爐中加熱 60 分鐘。RM 真空濃縮，添加 DCM。濾出所得過量硫酸二醯胺白色沉澱，濾液真空濃縮。殘質經急驟層析法純化(溶離液:DCM 至 DCM/MeOH 20%)，產生 1.7 g(產率 38%)所需產物 4-(異丙基(胺磺醯基)胺基)丁基(甲基)胺甲酸第三丁酯 **28a**； m/z 324 $[M+H]^+$ 。

實例32 - 化合物 19a之合成法



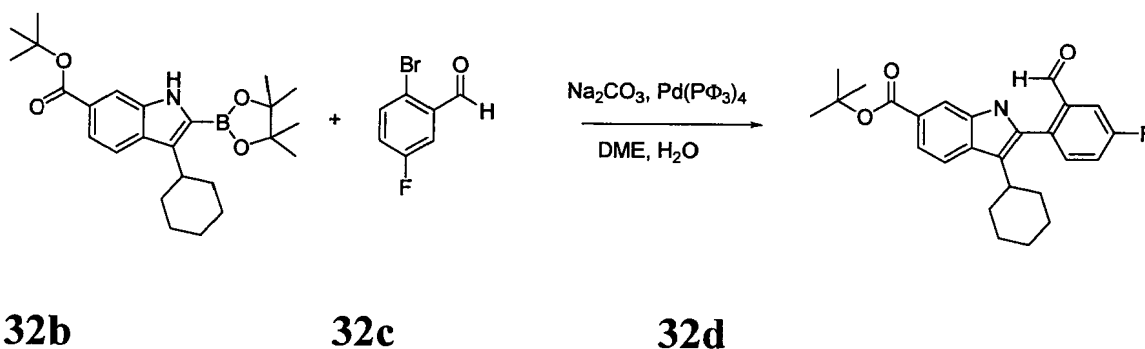
步驟 1



取含 2-溴-3-環己基-1H-吲哚-6-羧酸第三丁酯 **32a**(5 g, 13.22 mmoles，依 US 2007270406 A1 之說明合成)、四甲基乙二醇甲硼烷(5.75 mL, 3 eq)與三乙基胺(7.35 mL, 4 eq)之 THF(50 mL)混合物於室溫

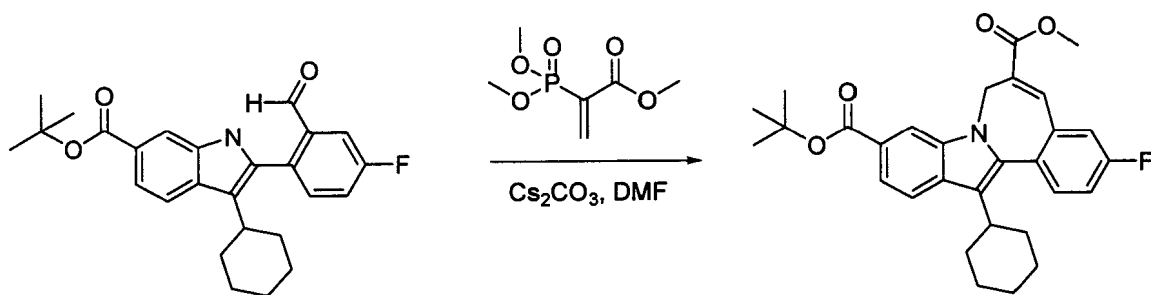
下攪拌 3 小時。添加乙酸鈮(90 mg, 0.03 eq)與聯苯-2-基二環己基膦(556 mg, 0.12 eq), RM 於 80°C 下加熱 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 倒至 NH₄Cl 水溶液中, 以乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鎂脫水, 過濾與濃縮。殘質經管柱層析法, 使用乙酸乙酯之庚烷梯度溶液純化, 產生 3.5 g(產率 70%)所需產物 3-環己基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吲哚-6-羧酸第三丁酯 **32b**; m/z 426 [M+H]⁺。

步驟 2



在含 3-環己基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吲哚-6-羧酸第三丁酯 **32b** (2.77 g, 6.5 mmoles) 與 2-溴-5-氟苯甲醛 **32c** (1.58 g, 1.2 eq) 之 DME (40 mL) 混合物中添加含碳酸鈉 (2.07 g, 3 eq) 之水 (15 mL) 溶液。於室溫下, 使用氮氣沖刷所得混合物 10 分鐘。添加肆-三苯基膦鈮 (376 mg, 0.05 eq) 後, RM 於 70°C 下加熱 1 小時。混合物冷卻至 RT, 倒至水中後, 以乙酸乙酯萃取 (3 次)。合併有機層, 經硫酸鎂脫水, 過濾與濃縮。殘質自二異丙基醚/庚烷中再結晶, 產生 2 g (產率 73%) 所需產物 3-環己基-2-(4-氟-2-甲醯基苯基)-1H-吲哚-6-羧酸第三丁酯 **32d** 之白色固體; m/z 422 [M+H]⁺。

步驟 3

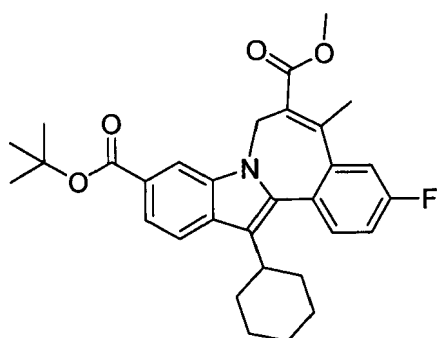


32d

19a

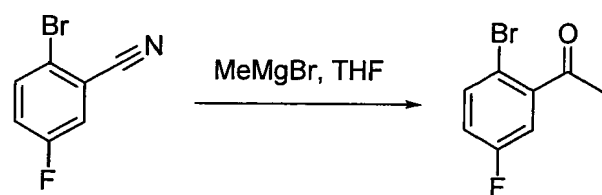
取含3-環己基-2-(4-氟-2-甲醯基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸第三丁酯 32d (2 g, 4.75 mmol)、碳酸鈯(1.85 g, 1.2 eq)與2-(二甲氧基磷醯基)丙烯酸甲酯(16.475 mL, 0.36 M 甲苯溶液, 1.25 eq)之DMF(80 mL)混合物於60°C下攪拌2小時。使反應混合物冷卻至室溫，倒至水中，以乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鎂脫水，過濾與濃縮。殘質經管柱層析法，使用庚烷/二氯甲烷純化，產生2 g(產率86%)所需產物13-環己基-3-氟-7H-吡啶并[2,1-a][2]苯并吡啶-6,10-二羧酸10-第三丁酯6-甲酯19a； m/z 490 $[M+H]^+$ 。

實例33—化合物 20a之合成法



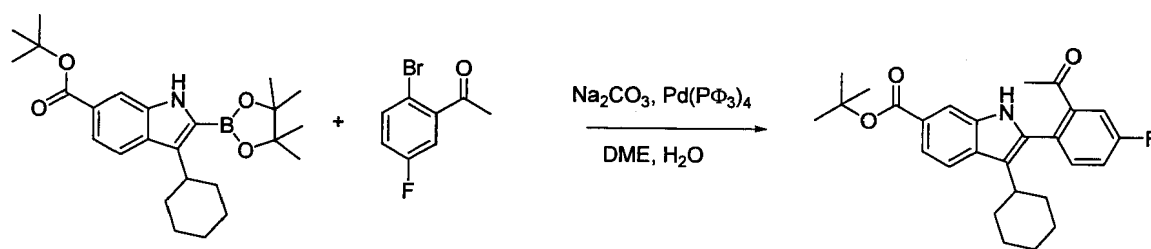
20a

步驟1

**33a****33b**

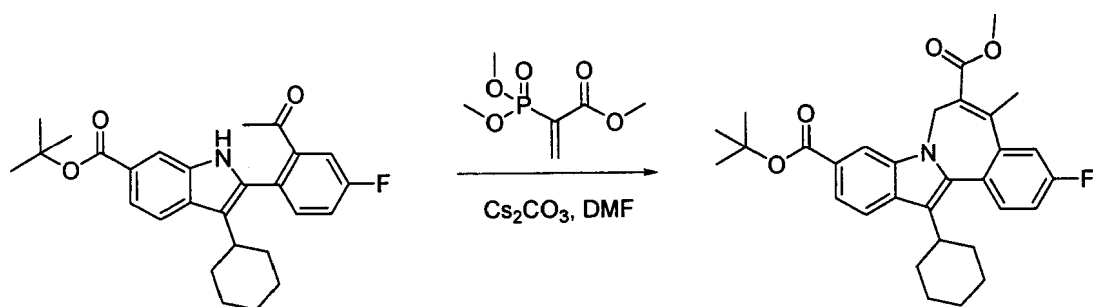
於氮蒙氣下，在含2-溴-5-氟-苯甲腈**33a**(10 g, 50 mmol)之無水四氫呋喃(100 mL)溶液中添加甲基鎂化碘(3.2 M 醚溶液, 19 mL, 60.0 mmol)，加熱所得混合物至回流4小時。RM再冷卻至RT。倒入2 N HCl 溶液(100 mL)中，以甲醇(100 mL)稀釋。所得綠色溶液於蒸汽浴中濃縮1小時，此時有機溶劑已排除，粗產物沉澱。以乙酸乙酯萃取反應混合物，經硫酸鎂脫水與濃縮。殘質經管柱層析法，使用庚烷與二氯甲烷純化，產生4.88 g(產率45%)所需產物1-(2-溴-5-氟苯基)乙酮**33b**之粉紅色油； m/z 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟2

**32b****33b****33c**

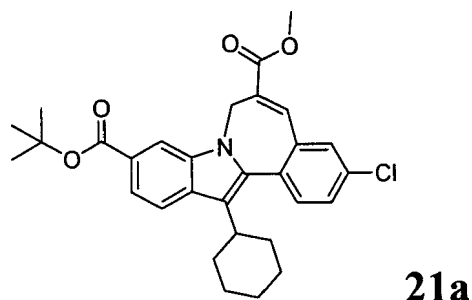
依據3-環己基-2-(4-氟-2-甲醯基苯基)-1H-吲哚-6-羧酸第三丁酯**32d**之合成法說明之製程，改用1-(2-溴-5-氟苯基)乙酮**33b**替代2-溴-5-氟苯甲醛**32c**，合成標題產物2-(2-乙醯基-4-氟苯基)-3-環己基-1H-吲哚-6-羧酸第三丁酯**33c**，得到產率65%之白色固體； m/z 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟3

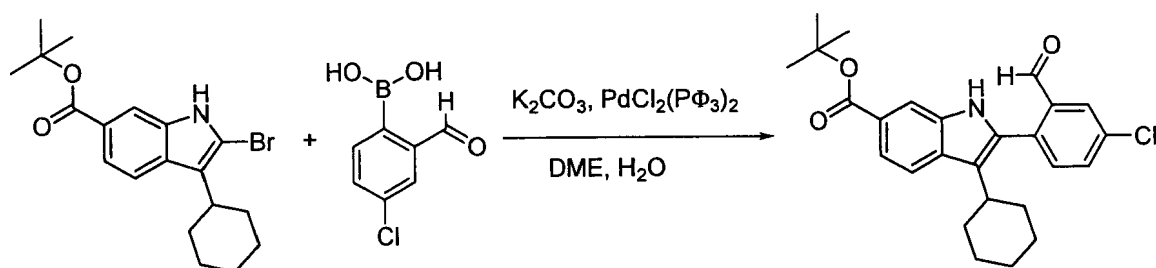
**33c****20a**

依據13-環己基-3-氟-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并吡啶-6,10-二羧酸10-第三丁酯6-甲酯**19a**之合成法說明之製程，改用2-(2-乙醯基-4-氟苯基)-3-環己基-1H-吲哚-6-羧酸第三丁酯**33c**替代3-環己基-2-(4-氟-2-甲醯基苯基)-1H-吲哚-6-羧酸第三丁酯**32d**，合成標題產物13-環己基-3-氟-5-甲基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并吡啶-6,10-二羧酸10-第三丁酯6-甲酯**20a**，得到產率11%之白色固體； m/z 504 $[M+H]^+$ 。

實例34 - 化合物 **21a**之合成法

**21a**

步驟 1



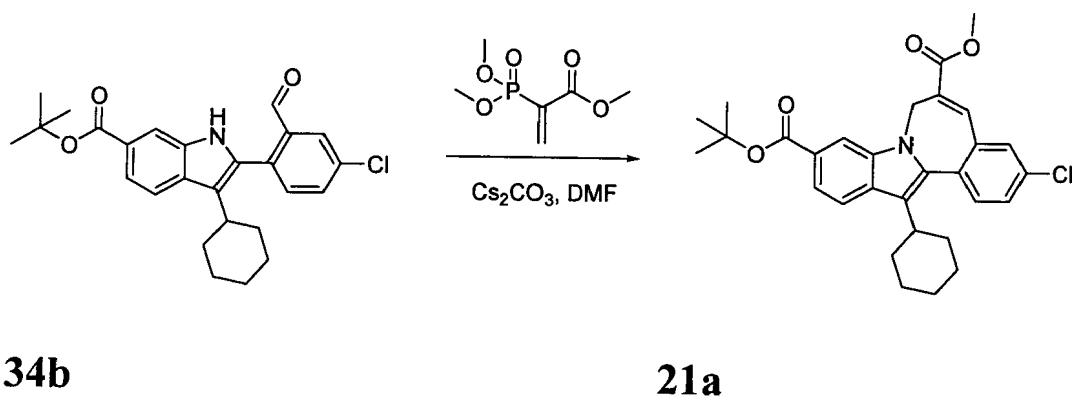
32a

34a

34b

取溴吡啶衍生物**32a**(5 g, 13.22 mmol)、4-氯-2-甲醯基苯基二羥硼酸**34a**(3.17 g, 17.18 mmol)與碳酸鉀(4.20 g, 30.4 mmol)溶於 100mL 1,2-二甲氧基乙烷(80 ml)/水(20 ml) 4/1，所得溶液經氫氣徹底沖刷，然後添加雙(三苯基磷)鈀(II)氯化物(0.464 g, 0.661 mmol)，於氫氣下加熱反應至63°C 3小時。以EtOAc稀釋反應，以水及飽和NaHCO₃水溶液洗滌，脫水(鹽水，硫酸鹽)與蒸發。殘質經DIPE汽提，於添加數毫升DIPE之庚烷中攪拌及進行音波處理。濾出固體與乾燥，產生4.97 g(產率86%)所需產物2-(4-氯-2-甲醯基苯基)-3-環己基-1H-吡啶-6-羧酸第三丁酯**34b**； m/z 437 [M+H]⁺。

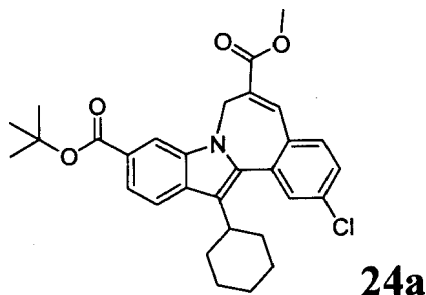
步驟 2



取吡啶衍生物**34b**(4.95 g, 11.30 mmol)與碳酸銨(4.42 g, 13.56 mmol)溶於*N,N*-二甲基甲醯胺(無水)(50 ml)，添加2-(二甲氧基磷醯基)丙烯酸甲酯(3.23 g, 14.13 mmol)。RM於65°C下攪拌2 小時。冷卻至室溫，在激烈攪拌下滴至300 ml水上。濾出所得黃色固體，以水洗滌，與乾燥，產生5.40 g(產率94%)所需產物3-氯-13-環己基-7*H*-吡啶并[2,1-*a*][2]苯并吡呼-6,10-二羧酸10-第三丁酯6-甲酯**21a**，其未再純化即用於下一個

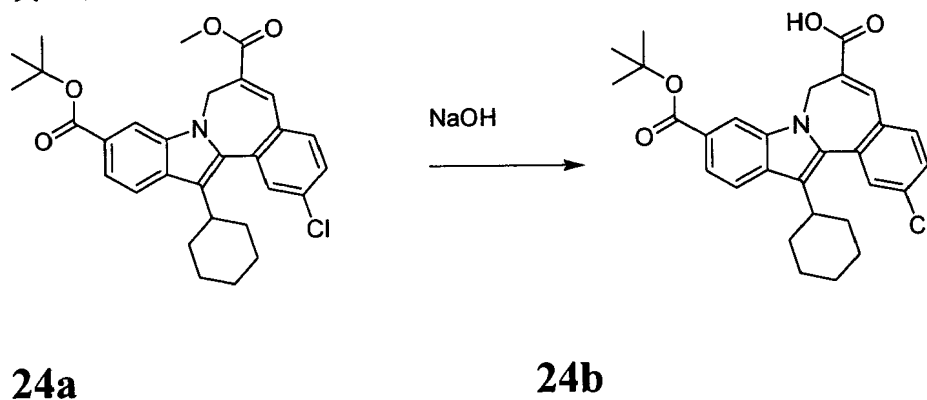
步驟； m/z 507 $[M+H]^+$ 。

實例35 - 化合物 24a 之合成法



依據 3-氯-13-環己基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并吡啶-6,10-二羧酸 10-第三丁酯 6-甲酯 **21a** 之合成法說明之 2-步驟製程，於第一步驟改用 5-氯-2-甲醯基苯基二羥硼酸替代 4-氯-2-甲醯基苯基二羥硼酸，合成標題化合物 **24a**，得到總產率 70% 之黃色固體； m/z 507 $[M+H]^+$ 。

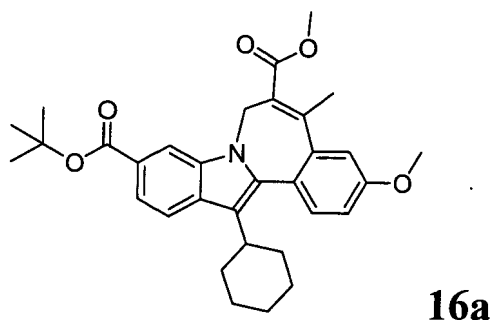
實例36 - 化合物 24b 之合成法



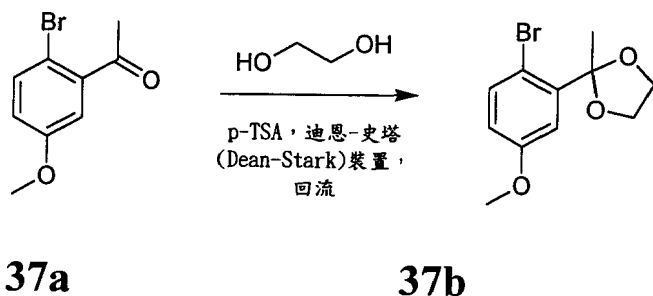
取含 NaOH(6.38 g) 之 25 mL 水溶液加至含吲哚衍生物 **24a** 之 THF(100 mL) 與 MeOH(150 mL) 攪拌溶液中。1 小時後，反應減壓濃縮，以冰冷水(150 mL)稀釋。以 HCl 調整所得溶液至 pH 6 後，以二氯甲烷萃取，經硫酸鎂脫水。排除溶劑後，殘質經管柱層析法，使用

DCM/MeOH 為溶離液純化，產生 1.7 g(產率 87%)黃色固體； m/z 492 $[M+H]^+$ 。

實例37-化合物 16a之合成法

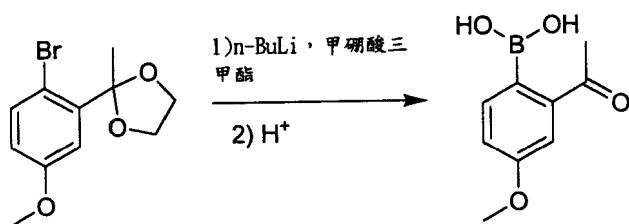


步驟 1



添加乙烷-1,2-二醇(4.06 g)與 Tos-OH(0.41 g)至含 1-(2-溴-5-甲氧基苯基)乙酮 **37a**(5 g)之甲苯(950 ml)溶液中。溶液於加裝迪恩-史塔克 (Dean-Stark)收集器之三頸圓底燒瓶中，於回流下攪拌加熱 3 小時。反應混合物冷卻至室溫。混合物移至分離漏斗，添加碳酸鈉溶液(1 M, 50 ml)。攪拌混合物，形成兩相。分離有機層，以水洗滌(2 x 50 ml)，經硫酸鎂脫水與真空濃縮，產生 6.5 g(全收量)所需產物 2-(2-溴-5-甲氧基苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊環 **37b** 之白色固體。

步驟 2

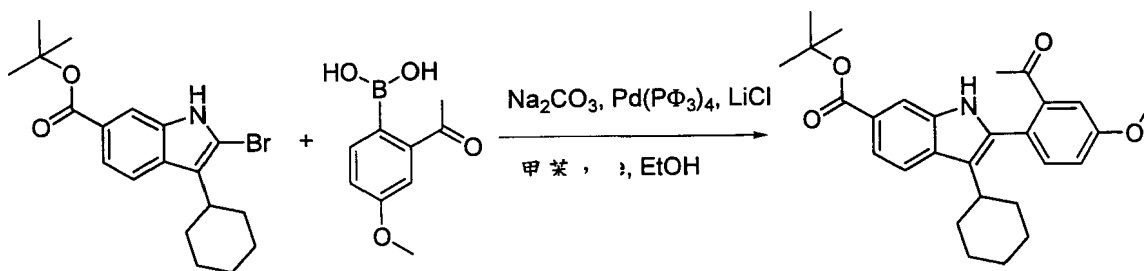


37b

37c

取溴衍生物 37b(6 g)溶於無水 THF(60 ml)，溶液冷卻至 -78°C 。然後小心添加 n-BuLi(16.5 ml)，添加速率應使溫度不超過 -60°C 。1 小時後，於 -78°C 下，在無溶劑下添加 $\text{B}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ (6.2 g)。添加完畢後，離開冷卻槽。混合物於 0°C 下攪拌 2.5 小時後，添加 2 N HCl(60 ml)。RM 於室溫下攪拌 2 小時。真空排除有機溶劑，水層經 NaCl 飽和，以 EtOAc 萃取。有機層經硫酸鈉脫水與真空蒸發，產生 3 g 所需產物 2-乙醯基-4-甲氧基苯基二羥硼酸 37c。

步驟 3



32a

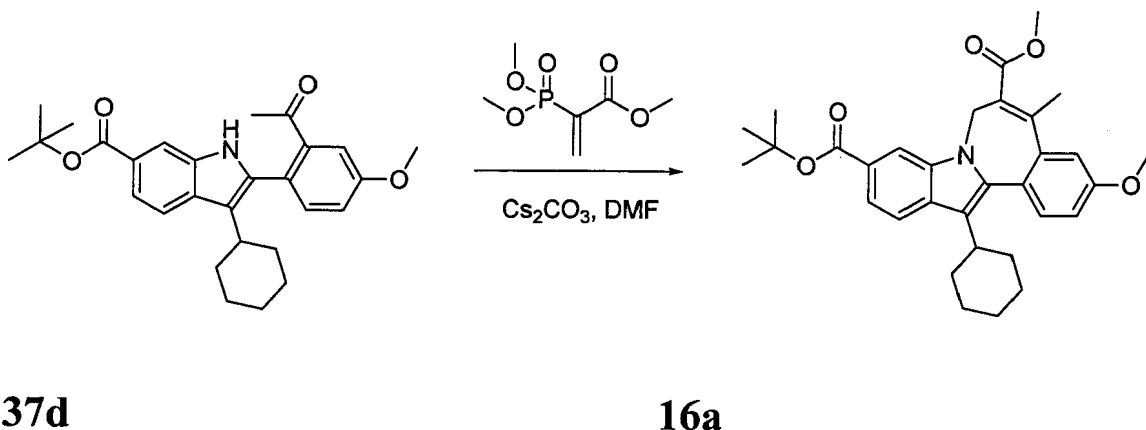
37c

37d

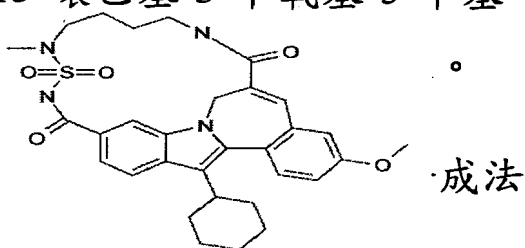
類似 2-(4-氯-2-甲醯基苯基)-3-環己基-1H-吡咯-6-羧酸第三丁酯 34b 之合成法所採用之製程，改用 2-乙醯基-4-甲氧基苯基二羥硼酸 37c 替代 4-氯-2-甲醯基苯基二羥硼酸 34a，合成標題產物 2-(2-乙醯基-4-甲氧

基苯基)-3-環己基-1H-吲哚-6-羧酸第三丁酯 **37d**。

步驟 4



類似 13-環己基-3-氟-5-甲基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并吡啶-6,10-二羧酸 10-第三丁酯 6-甲酯 **20a** 之合成法所採用之製程，改用 2-(2-乙醯基-4-甲氧基苯基)-3-環己基-1H-吲哚-6-羧酸第三丁酯 **37d** 替代 2-(2-乙醯基-4-氟苯基)-3-環己基-1H-吲哚-6-羧酸第三丁酯 **33c**，合成標題產物 13-環己基-3-甲氧基-5-甲基-7H-吲哚并[2,1-a][2]苯并吡啶-6,10-二羧酸



38

依據化合物 **10**之合成法說明之5-步驟製程，改用中間物13-環己基-3-甲氧基-7H-苯并[3,4]吡啶并[1,2-a]吲哚-6,10-二羧酸10-第三丁酯6-甲酯**1a**替代8-環己基-11-甲氧基-1,12b-二氫環丙并[d]吲哚并[2,1-a][2]苯并吡啶-1a,5(2H)-二羧酸5-第三丁酯1a-甲酯**8a**為起始物，合成標題化合物 **38**，產生60 mg米色固體； m/z 577 $[M+H]^+$ 。

實例39 – 式(I)化合物之活性

複製子分析法

檢測式(I)化合物於細胞分析法中抑制 HCV RNA 複製作用之活性。該分析法證實式(I)化合物可抑制 HCV 功能性細胞複製細胞株，亦稱為 HCV 複製子。細胞分析法係以雙順反子(bicistronic)表現構築體為主，其說明於 Lohmann 等人(1999) Science vol. 285 pp. 110-113，由 Krieger 等人(2001) Journal of Virology 75：4614-4624 改良其多標靶篩選法進行。基本上，該方法如下。

該分析法採用穩定轉感染之細胞株 Huh-7 luc/neo(下文稱為 Huh-Luc)。該細胞株中包含編碼包含雙順反子表現構築體之 RNA，該構築體則包含由來自腦心肌炎病毒(EMCV)之內核糖體進入位置 (Internal Ribosome Entry Site(IRES))轉譯之 1b 型 HCV 之野生型 NS3-NS5B 區域，其前面為報導子部份(F β L-蟲螢光素酶)與選拔標記物部份(neo^R，新黴素磷酸轉化酶)。該構築體利用 1b 型 HCV 之 5'與 3' NTR(非轉譯區)為界。在 G418(neo^R)之存在下持續培養之複製子細胞係依賴 HCV RNA 之複製作用。表現 HCV RNA 之穩定轉感染之複製子細胞自主性高度複製，特別編碼蟲螢光素酶，可用於篩選抗病毒化合物。

取複製子細胞塗覆在含有不同濃度試驗化合物與對照化合物之 384 孔板中。培養 3 天後，分析蟲螢光素酶活性(採用標準蟲螢光素酶分析受質與試劑，及 Perkin Elmer ViewLux[™] ultraHTS 微分析板顯影器)，測定 HCV 複製作用。對照組培養物中之複製子細胞在沒有任何抑制劑下表現高度蟲螢光素酶。化合物之抑制活性係利用 Huh-Luc 細

胞追蹤，可以畫出各試驗化合物之劑量-效應曲線。然後計算 IC50 值，該數值代表使所檢測到之蟲螢光素酶活性降低 50%時所需之化合物用量或更明確言之，為與基因相聯之 HCV 複製子 RNA 之複製能力。

酵素分析法

1. HCV NS5B 1bJ4

1.a) 蛋白質純化法

次選殖編碼 NS5B 胺基酸 1-570 之 cDNA(HC-J4，基因型 1b，pCV-J4L6S 基因銀行登錄號 AF054247)至 pET-21b 之 Nhe I 與 Xho I 之限制酶切割位置中。依下列方法表現接續之標記 His-且刪除 C-末端 21 胺基酸之 NS5B：

取NS5B表現構築體轉化至大腸桿菌(*E. coli*) BL21(DE3)(Novagen, Madison, WI)中。在5毫升補充胺苳青黴素(50 µg/mL)之LB-培養基中接種一個細胞群落。當預培養物在600 nm下測定之光密度達到0.6時，即依比例1:200轉移至補充胺苳青黴素之新鮮LB-培養基中。使細胞生長至600 nm之光密度為0.6，然後取表現培養物移至生長溫度20°C，使用終濃度分別為0.4 mM與10 µM之異丙基-1-硫代-β-D-吡喃半乳糖苷與MgCl₂進行誘導。誘導10小時後，離心收集細胞，再懸浮於20 mM Tris-HCl(pH 7.5)、300 mM NaCl、10%甘油、0.1% NP40、4 mM MgCl₂、5 mM DTT(補充無EDTA之完全蛋白酶抑制劑(瑞士羅氏藥廠(Roche,Basel,Switzerland)))。利用音波處理打破細胞懸浮液，與10-15 mg/L DNase I(瑞士羅氏藥廠)培養30 min。於30,000x g下超離心分離細胞碎片1 小時，澄清之溶胞液經急速冷凍，純化前先保存在-80°C下。

澄清之溶胞液解凍，然後加至5 mL預填充之

HisTrap FF 管柱(已經過25 mM HEPES(pH 7.5)、500 mM NaCl、10%

甘油與5 mM DTT平衡)。使用500 mM咪唑依流速1 mL/min溶離出蛋白質。取含所需蛋白質之溶離份加至預填充之26/10 HiPrep脫鹽管柱(已經過25 mM HEPES(pH 7.5)、150 mM NaCl、10%甘油與5 mM DTT平衡)中。然後取經過緩衝劑交換之NS5B高峰溶離份加至20 mL Poly-U Sepharose管柱中。以逐漸提高之鹽梯度溶離蛋白質，收集溶離份。於5隻在Nu-PAGE預成型之凝膠(Invitrogen, Carlsbad, CA)上分析蛋白質純度。純化之NS5B樣本使用Centri-Prep濃縮機(美國Millipore, Billerica, MA, USA)濃縮，採用Bradford分析法(美國Pierce, Rockford, IL, USA)測定蛋白質濃度。

1.b) 蛋白質定序

10 PDB：1nb4, Apo型

蛋白質序列說明於WO 2007/026024。分子量計算值性質：64941.4 g/mol。

1.c) 使用NS5b 1bJ4進行之抑制分析法

HCV NS5B 聚合作用活性測定法係於新合成之RNA中使用雜聚化RNA模板/引子，分析酵素所吸收之標記放射性GTP之量。RdRp分析法係於384孔板上，使用50 nM純化之NS5B酵素進行，其係與300 nM 5'-生物素基化寡(rG13)/聚(rC)或寡(rU15)/聚(rA)引子-模板、600 nM GTP及0.1 μ Ci[3H]GTP或[3H]UTP，於25 mM Tris-HCl(pH 7.5)、5 mM MgCl₂、25 mM KCl、17 mM NaCl與3 mM DTT培養。取30 μ L 反應混合物於室溫下培養2小時後，添加30 μ L含塗覆抗生物鏈菌素之SPA-珠粒(瑞典GE Healthcare, Uppsala, Sweden)之0.5 M EDTA中止反應。該30 μ L 反應係在25°C下添加30 μ L含塗覆抗生物鏈菌素之SPA-珠粒(瑞典GE Healthcare, Uppsala, Sweden, 5 mg/ml 0.5 M EDTA 溶液)時中止。

於25°C下培養30 min後，取分析板使用Packard TopCount微分析板讀數機計數(30 秒/孔，計數間隔1分鐘)，計算IC₅₀值(表1：IC₅₀ 1bJ4)。IC₅₀值代表在檢測標記放射GTP吸收量時，使RNA產量降低50%時所需該化合物濃度。

2. HCV NS5B con1b

2.a) NS5B con1b之選殖，表現與純化

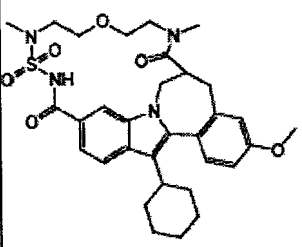
依過去文獻所述，由質體pFKI₃₈₉/ns3-3'_N(基因銀行(Genbank)登錄號AJ242654)擴增缺乏21 C-末端殘基之NS5B編碼序列(基因型1b同義株Con1)，並次選殖至pET21b質體中(Pauwels 等人, 2007, J Virol **81** : 6909-19)。取NS5BΔC21表現構築體轉化至大腸桿菌(*E. coli*) Rosetta 2(DE3)(Novagen, Madison, WI)中。在100 毫升補充羧苄青黴素(carbenicillin)(50 µg/mL)與胺黴素(chloramphenicol)(34 µg/mL)之LB培養基中接種一個細胞群落，生長一夜，及依比例1：200轉移至補充3%乙醇、羧苄青黴素與胺黴素之新鮮LB培養基中。其餘製程則依過去文獻之說明(Pauwels 等人, 2007, J Virol **81** : 6909-19)，但其中用於離子交換層析法之管柱改為6 mL Resource S 管柱(GE Healthcare)，及改用Nanodrop(Nanodrop Technologies, Wilmington, DE, USA)測定蛋白質濃度。

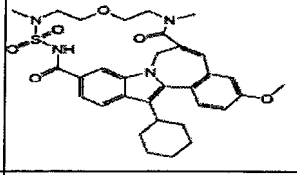
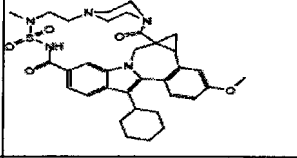
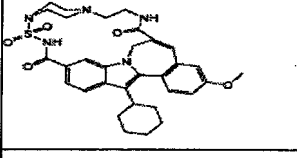
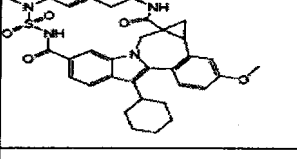
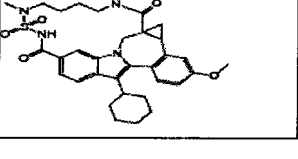
2.b) 依賴RNA之RNA聚合酶分析法

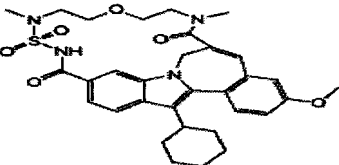
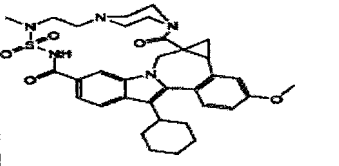
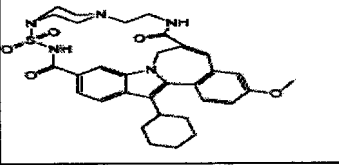
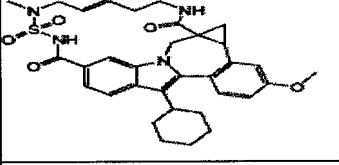
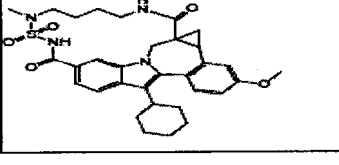
依據過去文獻說明之方法(Pauwels 等人, 2007, J Virol **81** : 6909-19)，使用依賴引子之轉錄分析法測定50%抑制濃度(表1：IC₅₀ con1b)。由20 nM 純化之Con1b NS5B酵素與抑制劑預培養10分鐘後，再與150 nM 5'-生物素基化寡(rG13)引子、15 nM聚(rC)模板、19 mM Tris-HCl、5 mM MgCl₁、17 mM NaCl、21 mM KCl與2.5 mM DTT培養10分鐘。

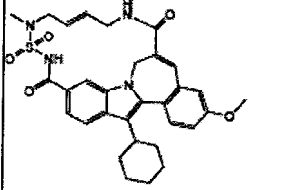
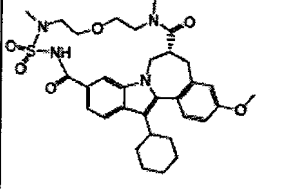
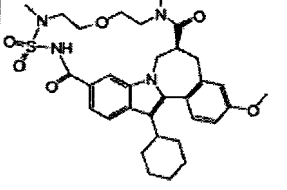
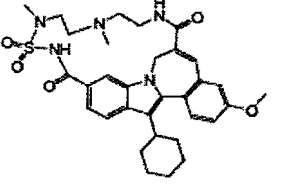
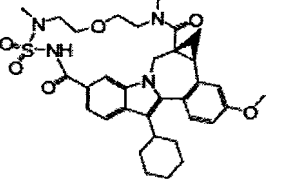
然後添加600 nM GTP及0.13 μCi [^3H]GTP，啟動40 μl 反應混合物，然後於室溫下培養2 小時後，添加40 μl 塗覆抗生物鏈菌素之SPA-珠粒中止反應。下表1列出根據上述任一實例之化合物。所測試化合物之活性亦示於表1。

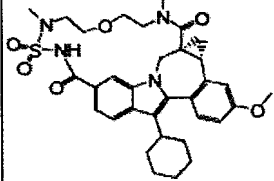
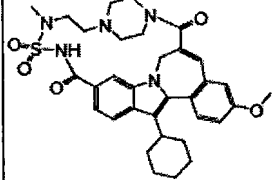
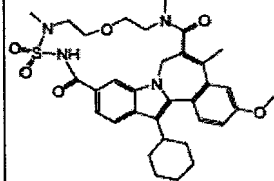
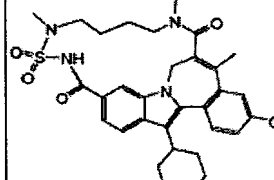
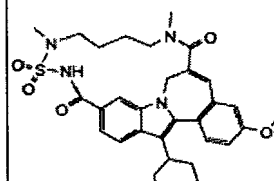
表1

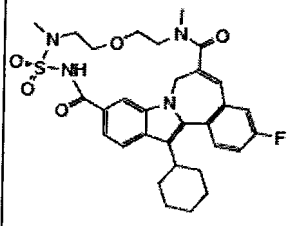
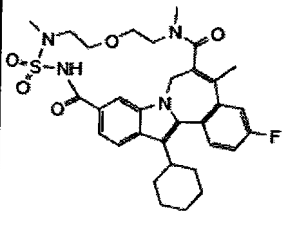
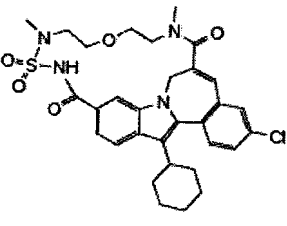
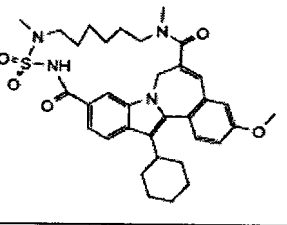
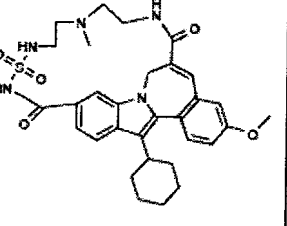
編號	結構式		EC ₅₀ (μM)		IC ₅₀ 1bJ4 (μM)		IC ₅₀ Con1b (μM)
2		=	0.09	=	0.41		

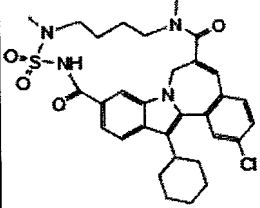
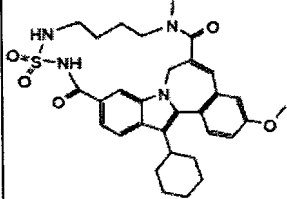
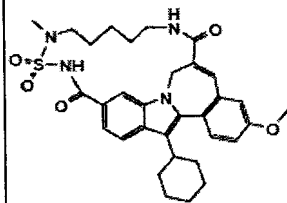
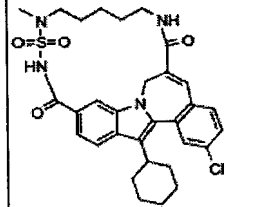
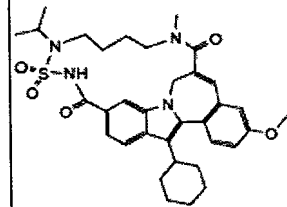
序號	結構式	EC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ 1bJ4 (μ M)	IC ₅₀ Con1b (μ M)
1		= 0.07	= 0.24	= 0.038
11		= 0.055	= 0.22	
5		= 0.92	= 0.29	
12		= 0.29	= 0.93	
10		= 0.06	= 0.28	

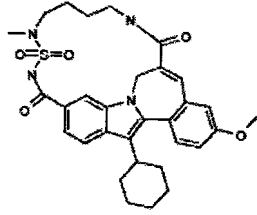
序 號	結構式		EC ₅₀ (μ M)		IC ₅₀ 1bJ4 (μ M)		IC ₅₀ Con1b (μ M)
1		=	0.07	=	0.24	=	0.038
11		=	0.055	=	0.22		
5		=	0.92	=	0.29		
12		=	0.29	=	0.93		
10		=	0.06	=	0.28		

序	結構式	EC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ 1bJ4 (μ M)	IC ₅₀ Con1b (μ M)
13		= 0.39	= 0.19	
3		= 0.079		= 0.53
4		= 3.83		= 2.42
6		= 0.550		
8		= 0.040		

序	結構式	EC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ 1bJ4 (μ M)	IC ₅₀ Con1b (μ M)
9		= 0.800		
15		= 0.180		
16		= 0.078		= 0.040
17		= 0.170		
18		= 0.079		= 0.026

序	結構式	EC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ 1bJ4 (μ M)	IC ₅₀ Con1b (μ M)
19		= 0.072		= 0.031
20		= 0.081		= 0.038
21		= 0.280		
22		= 0.160		
23		= 0.470		

序 號	結構式	EC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ 1bJ4 (μ M)	IC ₅₀ Con1b (μ M)
24		= 14.48		
25		= 0.550		
26		= 0.130		
27		= 10.20		
28		= 0.330		

序號	結構式	EC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ 1bJ4 (μ M)	IC ₅₀ Con1b (μ M)
38		= 0.912		

酵素結合性分析法

採用基於表面質粒基因組共振(Surface Plasmon Resonance(SPR))之方法(亦即Biacore)檢測式(I)化合物之酵素結合性動力學。威信抑制性化合物與其病毒標靶之解離度緩慢時(低 k_{off} , 低 K_d), 表示該化合物有潛力降低藥物針對抗病毒藥物所發展出之抗性(Dierynck 等人, 2007. Journal of Virology, vol.81, No. 24, 13845-13851)。所有測定法均於Biacore T100儀器上進行(GE Healthcare)。純化之標記HIS₆-NS5B Δ C21聚合酶使用非共價捕捉NTA感知晶片(GE Healthcare), 於固定化緩衝液(20 mM MOPS pH 7.4、500 mM NaCl、0.005 % Tween-P20、1 mM DTT、50 μ M EDTA)中固定化。所有交互作用試驗均於25°C下進行。抑制劑於含5 %二甲基亞砷(DMSO)之操作緩衝液(20 mM Tris-HCl pH 7.4、150 mM NaCl、50 μ M EDTA、1 mM DTT、0.005 % Tween-P20)中進行一系列稀釋。採用單一循環動力學, 其中每一循環在300秒期間注入5種逐漸提高濃度之化合物, 並在1200秒期間追蹤其解離度。感知晶片表面可在每次循環之間完全再生。採用Biacore T100 BiaEval分析軟體2.0 (GE Healthcare), 使用配合單一循環動力學之即時非線性迴歸分析法分析數據(整體擬合)。個別之速率常數 k_{on} 與 k_{off} 及衍生之親和性常數 $K_d = k_{off}/k_{on}$ 係由感應圖(sensorgrams)之動力分析法決定。動力學模式證明整

體及有限之質量移動效應。每次分析均至少進行兩次獨立實驗。動力交互作用之解離速率可換算成化合物滯留時間(解離半衰期 $t_{1/2} = \ln(2)/k_{off}$)，代表聚合酶與其抑制劑之間之交互作用時間。測定式(I)化合物或其子群針對NS5B野生型酵素(基因型1b, Con1b)所觀察到之結合速率常數(k_{on})、解離速率常數(k_{off})、衍生之親和性常數(K_d)與解離半衰期($t_{1/2}$)結果示於表2。

表3出示化合物 5 no.1對不同型式HCV NS5B聚合酶之結合親和性數據。所探討之不同型式(NS5B標靶)包括野生型酵素之不同基因型之不同臨床單離株，及不同之突變株NS5B聚合酶。突變株酵素係由1bJ4或Con1b NS5B酵素之定點誘變法得到。P495L、V494A與L392I之突變位置在本發明化合物與NS5B聚合酶之結合區中。已觀察到一種基因型內之式(I)化合物或子群之強力結合性均一致，式(I)化合物或其子群對不同基因型之NS5B聚合酶及對在引咛結合區出現突變之NS5B聚合酶均展現親和性，且式(I)化合物或子群之親和性不受酵素中其他位置之突變影響。

表2

**	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_d (M)	$t_{1/2}$ (分)
16	2,2E+04	3,6E-05	1,6E-09	321,5
18	2,0E+04	4,8E-05	2,4E-09	241,0
1	2,0E+04	9,0E-05	4,4E-09	128,4
28	7,3E+03	6,6E-05	9,0E-09	175,5
25	2,9E+04	3,1E-04	1,1E-08	37,8
17	8,7E+03	1,6E-04	1,8E-08	72,0
27	9,5E+03	3,8E-03	4,0E-07	3,1
24	4,8E+03	3,7E-03	7,6E-07	3,1
38	5,3E+03	4,1E-05	7,7E-09	283,8

表3

NS5B target	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_d (M)	$t_{1/2}$ (s)
1a isolate 1	7,4E+04	4,8E-04	6,5E-09	24,2
1a isolate 2	3,9E+04	3,7E-04	9,4E-09	31,3
1a isolate 3	8,1E+04	6,0E-04	7,4E-09	19,2
1a isolate 4	7,4E+04	7,7E-04	1,1E-08	14,9
1a isolate 5	1,1E+05	3,1E-04	2,8E-09	37,2
1b isolate 1	2,6E+04	1,0E-04	4,0E-09	110,2

1b isolate 2	2,9E+04	6,7E-05	2,3E-09	172,1
1b isolate 3	3,7E+04	1,2E-04	3,3E-09	96,4
1b isolate 4	3,5E+04	1,7E-04	4,9E-09	67,5
2b isolate 1	1,8E+04	1,4E-02	8,2E-07	0,8
2b isolate 2	4,3E+04	1,2E-02	2,7E-07	1,0
2b isolate 3	4,4E+03	1,7E-02	3,8E-06	0,7
3a isolate 1	9,5E+04	3,7E-04	3,9E-09	31,1
3a isolate 2	2,5E+04	4,7E-04	1,9E-08	24,6
3a isolate 3	6,0E+04	3,6E-04	6,1E-09	31,7
4a isolate 1	2,0E+05	4,3E-04	2,1E-09	26,7
4a isolate 2	2,8E+05	3,8E-04	1,4E-09	30,1
4a isolate 3	1,8E+05	6,0E-04	3,4E-09	19,1
5a isolate 4	4,3E+04	9,7E-04	2,2E-08	12,0
6a isolate 5	5,0E+04	1,6E-03	3,2E-08	7,3
1bJ4	2,0E+04	1,0E-04	5,2E-09	110,2
Con1b	2,0E+04	9,0E-05	4,4E-09	128,4
P495L (1bJ4)	5,9E+03	2,2E-02	3,8E-06	0,5
L392I (Con1b)	1,8E+04	9,7E-04	5,5E-08	11,9
P495L (Con1b)	3,4E+03	2,2E-02	6,4E-06	0,5
V494A (Con1b)	5,5E+04	8,4E-04	1,5E-08	13,8
M414T (1bJ4)	2,6E+04	1,5E-04	5,9E-09	75,4
M423T (1bJ4)	2,5E+04	1,5E-04	6,3E-09	75,0
S282T (1bJ4)	3,4E+04	1,3E-04	3,9E-09	88,9
C316Y (Con1b)	3,5E+04	7,6E-05	2,2E-09	151,7

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98122947

C07D513/12 (2006.01)

※ 申請日：98.7.7

※IPC 分類：

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

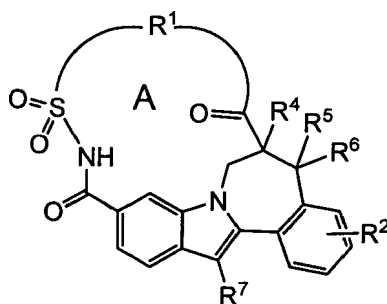
用作 C 型肝炎病毒抑制劑之巨環吲哚衍生物

MACROCYCLIC INDOLE DERIVATIVES USEFUL AS

HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

二、中文發明摘要：

本發明係有關一種式(I)HCV 複製抑制劑



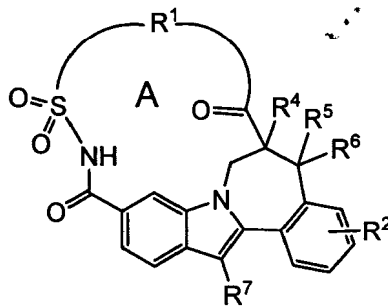
(I)

包括其立體化學異構型，及其鹽、水合物、溶合物，其中 R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶ 與 R⁷ 如申請專利範圍中之定義。

本發明亦有關一種製備該化合物之方法，含其之醫藥組合物及其於 HCV 療法上之用途。

三、英文發明摘要：

Inhibitors of HCV replication of formula (I)



(I)

including stereochemically isomeric forms, and salts, hydrates, solvates thereof, wherein R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 have the meaning defined in the claims.

The present invention also relates to processes for preparing said compounds, pharmaceutical compositions containing them and their use in HCV therapy.

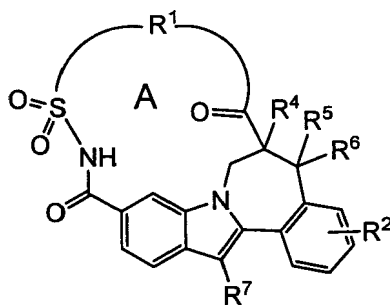
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

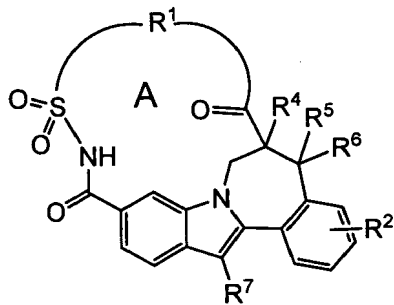
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

七、申請專利範圍

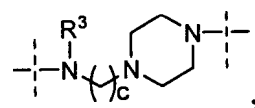
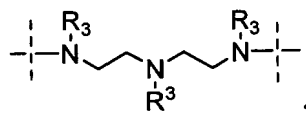
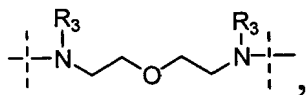
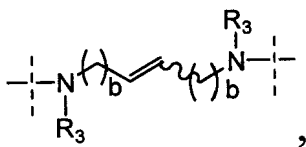
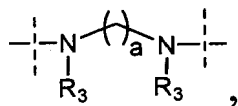
1. 一種式(I)化合物

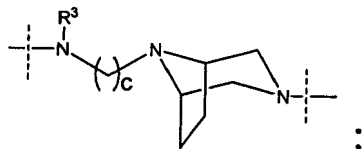
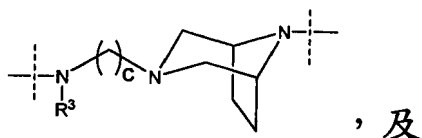
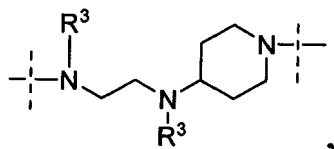


(I)

包括其立體化學異構型與 N-氧化物、鹽類、水合物與溶合物，其中：

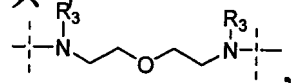
- R^1 為選自下列之二價鏈：

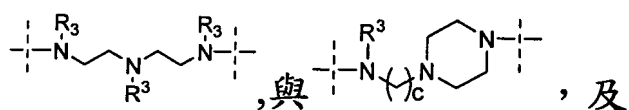




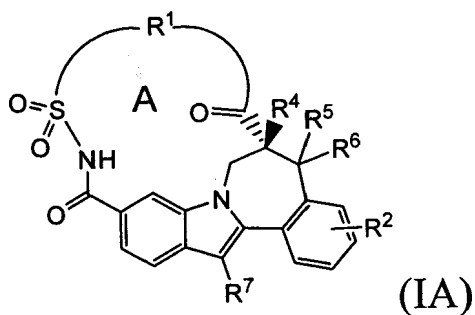
- 各 R^3 為分別獨立選自下列所組成群中：氫、 C_{1-4} 烷基與 C_{3-5} 環烷基；
- a 為 3、4、5 或 6；
- 各 b 分別獨立為 1 或 2；
- c 為 1 或 2；
- 巨環 A 具有 14 至 18 個組員原子，特定言之，巨環 A 具有 17 或 18 個組員原子；
- 各 R^2 分別獨立為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷氧基；
- R^4 與 R^5 為氫或 R^4 與 R^5 共同形成一個雙鍵或亞甲基，而形成一個稠合環丙基；
- R^6 為氫或甲基；與
- R^7 為 C_{3-7} 環烷基，可視需要經鹵基取代。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

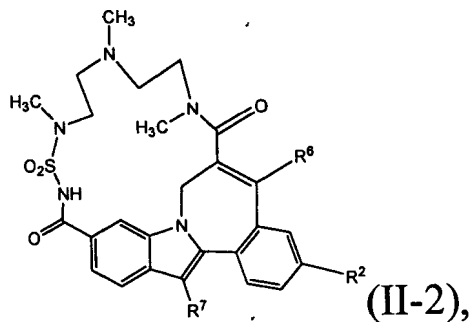
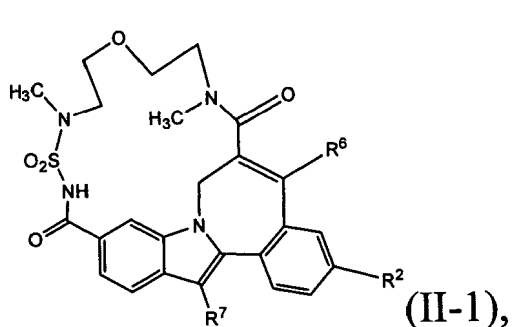
- R^1 為選自： $-N(R^3)-(CH_2)_4-N(R^3)-$, ,

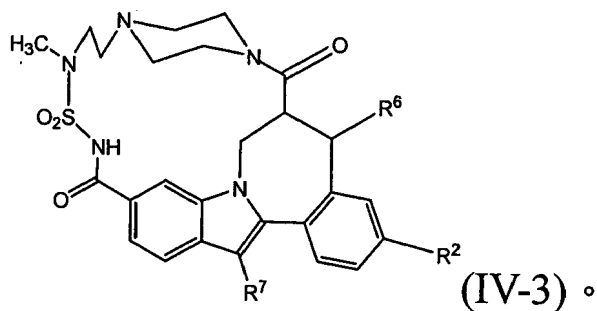
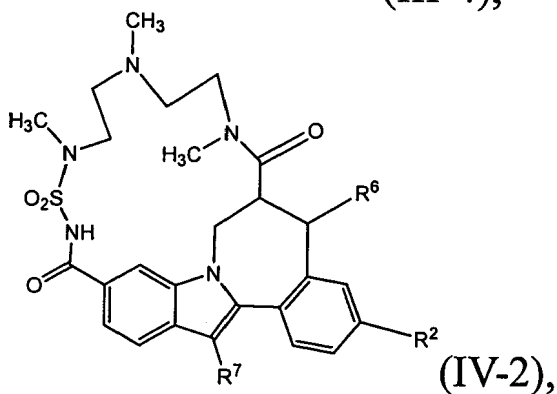
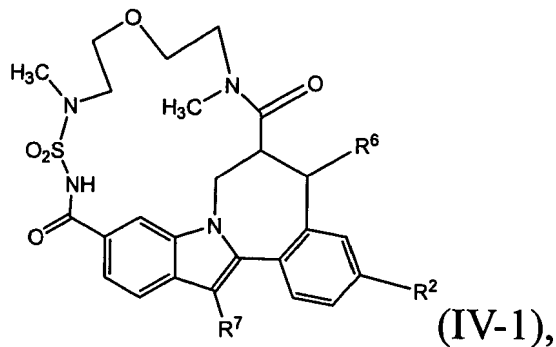
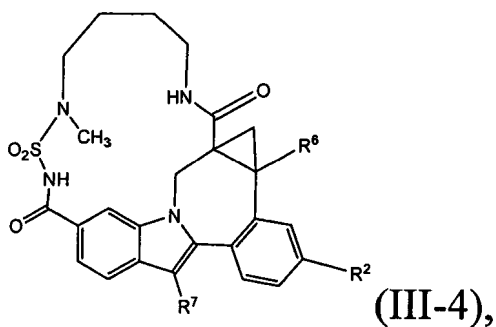
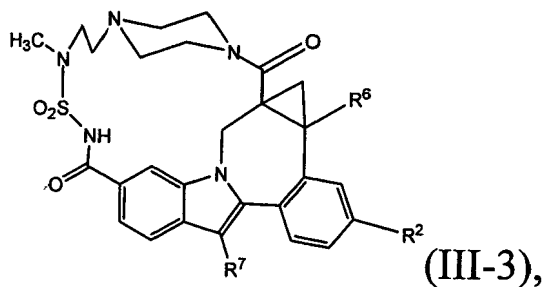
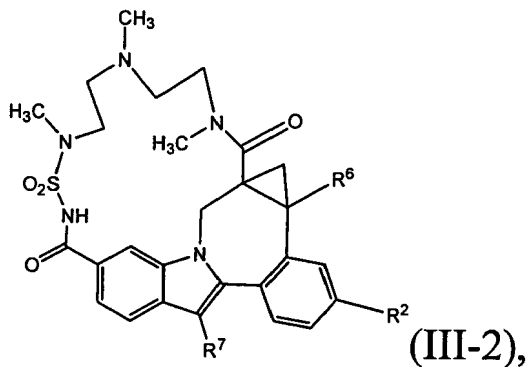
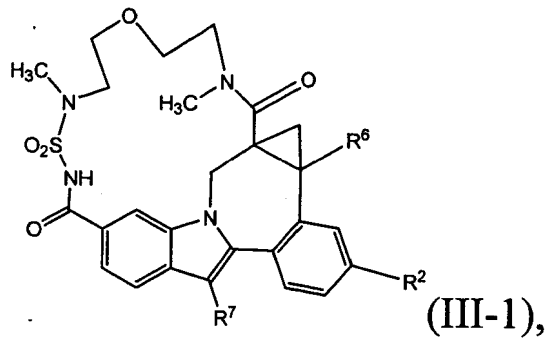
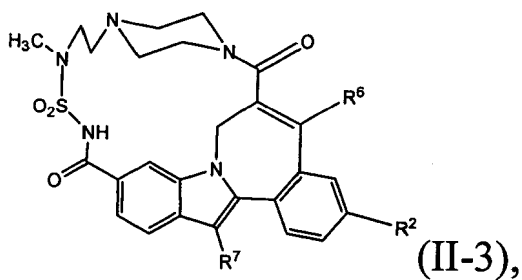


- 各 R^3 分別獨立選自：氫與甲基。
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項中任一項之化合物，其中 R^2 位於苯基上相對於聯結苯與吡啶基之鍵結之對位。
 4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 R^2 為選自：氟與甲氧基。
 5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中 R^7 為選自：環己基與 2-氟環己基。
 6. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R^4 與 R^5 共同形成一個雙鍵。
 7. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中式(I)化合物具有如式(IA)所示之立體化學組態。



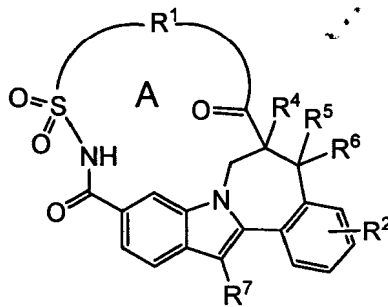
8. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其具有下列一種結構式：式 II-1、II-2、II-3、III-1、III-2、III-3、III-4、IV-1、IV-2 或 IV-3





9. 一種醫藥組合物，其包含載劑及作為活性成份之抗病毒有效量之根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物。
10. 根據申請專利範圍第 9 項之醫藥組合物，其進一步包含至少一種其他抗 HCV 化合物。

11. 根據申請專利範圍第 9 或 10 項之醫藥組合物，其進一步包含至少一種抗 HIV 化合物。
12. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物或根據申請專利範圍第 9 至 11 項中任一項之醫藥組合物，其係作為醫藥使用。
13. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物或根據申請專利範圍第 9 至 11 項中任一項之醫藥組合物，其係用於抑制 HCV 複製。
14. 一種以根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物於製造供抑制 HCV 複製上之醫藥的用途。



(I)

including stereochemically isomeric forms, and salts, hydrates, solvates thereof, wherein R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 have the meaning defined in the claims.

The present invention also relates to processes for preparing said compounds, pharmaceutical compositions containing them and their use in HCV therapy.

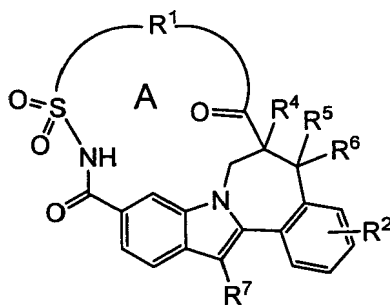
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)