(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本　(11)公開編號： 200932255
(43)公開日： 中華民國98(2009) 年 8 月 1 日

(21)申請案號：097149689　(22)申請日： 中華民國97(2008)年12月19日

(51)Int. Cl.： *A61K38/03 (2006.01)*　*A61K38/12 (2006.01)*
A61K31/4709 (2006.01)　*A61K31/4725 (2006.01)*
C07D401/12 (2006.01)　*A61P31/14 (2006.01)*

(30)優先權主張：
2007/12/21　美國　61/016,110
2007/12/23　美國　61/016,473
2008/06/10　美國　61/060,371
2008/09/19　美國　61/098,668

(71)申請人： 艾維拉治療股份有限公司 AVILA THERAPEUTICS, INC.
美國
(72)發明人： 彼得　魯塞爾 PETTER, RUSSELL；辛夫　賈斯溫德 SINGH, JUSWINDER；庫吉　亞瑟 F KLUGE, ARTHUR F.；牛德強 NIU, DEQIANG；喬利新 QIAO, LIXIN；葛歐許　休米爾 GHOSH, SHOMIR
(72)代理人： 惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無　申請專利範圍項數： 45 項　圖式數： 19　共 371 頁

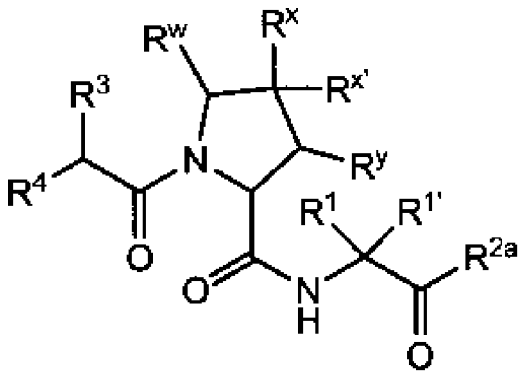
(54)名稱

ＨＣＶ蛋白酶抑制劑及其用途（二）

HCV PROTEASE INHIBITORS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供數種化合物、其在藥學上可接受之組成物以及應用這些化合物和組成物的方法。



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： 200932255
(43)公開日： 中華民國98(2009) 年 8 月 1 日

(21)申請案號：097149689　(22)申請日： 中華民國97(2008)年12月19日

(51)Int. Cl.： *A61K38/03 (2006.01)*　*A61K38/12 (2006.01)*
A61K31/4709 (2006.01)　*A61K31/4725 (2006.01)*
C07D401/12 (2006.01)　*A61P31/14 (2006.01)*

(30)優先權主張：
2007/12/21　美國　61/016,110
2007/12/23　美國　61/016,473
2008/06/10　美國　61/060,371
2008/09/19　美國　61/098,668

(71)申請人： 艾維拉治療股份有限公司 AVILA THERAPEUTICS, INC.
美國
(72)發明人： 彼得　魯塞爾 PETTER, RUSSELL；辛夫　賈斯溫德 SINGH, JUSWINDER；庫吉　亞瑟 F KLUGE, ARTHUR F.；牛德強 NIU, DEQIANG；喬利新 QIAO, LIXIN；葛歐許　休米爾 GHOSH, SHOMIR
(72)代理人： 惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無　申請專利範圍項數： 45 項　圖式數： 19　共 371 頁

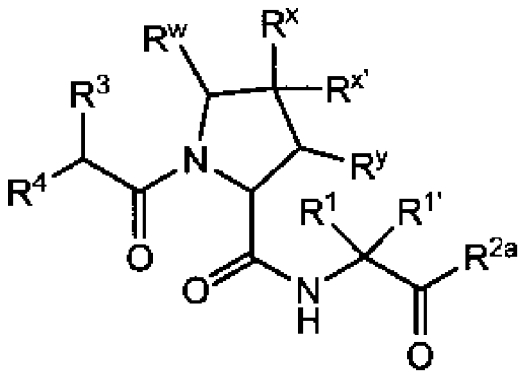
(54)名稱

ＨＣＶ蛋白酶抑制劑及其用途（二）

HCV PROTEASE INHIBITORS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供數種化合物、其在藥學上可接受之組成物以及應用這些化合物和組成物的方法。



I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

相關申請案之交互參照

本發明請求以2007年12月21日提出申請之美國專利暫時申請案第61/016,110號、2007年12月23日提出申請之美國專利暫時申請案第61/016,473號、2008年06月10日提出申請之美國專利暫時申請案第61/060,371號和2008年09月19日提出申請之美國專利暫時申請案第61/098,668號作為優先權文件；該等暫時申請案的全部揭露內容併入本案說明書中以為參考。

發明領域

本發明關於可供用作為HCV蛋白酶之抑制劑的化合物。本發明亦提供包含有本發明化合物的藥學上可接受之組成物，以及應用該等組成物來治療各種疾病的方法。

【先前技術】

發明背景

據估計，世界上有超過1億7仟萬人受到C型肝炎病毒(HCV)所感染。若推估全球人類的病毒血清流行率為3%，則HCV為大多數非A非B型肝炎的主要病原(Alberti, A. *et al.*, J. Hepatology 31., (Suppl. 1): 17-24, 1999)。雖然一些病人的急性肝炎症狀會消退，但至少85%的HCV感染會轉變成慢性，且這些受感染者中的20%會發展成肝硬化。診斷出硬化後的四年存活率低於50%。慢性的HCV感染亦伴隨著肝癌的發生率上升。

HCV是一種正股(positive-stranded) RNA病毒，其基因庫編碼有一約3000個胺基酸的多蛋白。此一蛋白前驅體被加工成為至少10種病毒結構性和非結構性蛋白：C、E1、E2、p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A以及NS5B (Blight, K.J., et al., Antiviral Ther. 3, Suppl. 3: 71-81, 1998)。HCV的非結構性(NS)蛋白係由該多蛋白的蛋白裂解而來，據推測為用以提供必要的催化機構，供病毒複製之用。

NS3是一個約68 Kda的蛋白質，具有一個N-端絲胺酸蛋白酶區域以及一個位於C-端的RNA-依賴性ATPase區域。經報導，NS4A蛋白係作為NS3之絲胺酸蛋白酶活性的一個輔助因子(co-factor)。NS3係作為一種蛋白分解酶，其切割用以釋出HCV複製所需要的其他非結構性蛋白之位址，且為抗病毒化學療程的一個可行性治療標的。

HCV沒有疫苗，已建立的干擾素療程僅對於15-20%的病人有效(Weiland, O., FEMS Microbiol. Rev. 14: 279-88, 1994)，且有明顯的副作用(Walker, M.A., *et al.*, DDT 4: 518-29, 1999; Moradpour, D., *et al.*, Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 11: 1199-1202, 1999)。雖然當前的聚乙二醇化干擾素α合併利巴韋林(ribavirin)的標準療程更為有效且似乎可以降低患有HCV-相關性硬化症之病人的肝癌發生(Hung, C.H., *et al.*, J Viral Hepatitis 13(6): 409-414, 2006)，但據報導此一療法會產生甲狀腺功能異常等副作用(Huang, J.F., *et al.*, J Viral Hepatitis 13(6): 396-401, 2006)。

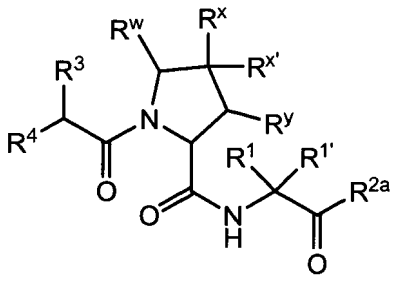
感染HCV病人的預後不良且現今缺乏令人滿意的有效

療法，彰顯出對於新穎HCV NS3蛋白酶抑制劑的急切需求。

【發明內容】

發明概要

現在發現，本發明的化合物及其藥學上可接受之組成物可有效地供用作為HCV蛋白酶的抑制劑。這些化合物具有通式I：



I

或其藥學上可接受之鹽，其中R^1、$R^{1'}$、R^{2a}、R^3、R^4、R^w、R^x、$R^{x'}$和R^y係如本案說明書中所界定者。

本發明的化合物及其藥學上可接受之組成物可供用以治療與HCV相關的諸多疾病、病變或病況。這些疾病、病變或病況包括本案說明書中所敘述者。

本發明所提供之化合物亦可供用於研究HCV蛋白酶的生物和病理現象；研究HCV蛋白酶所調控的胞內訊息傳導途徑；以及新穎HCV蛋白酶抑制劑的比較評估。

圖式簡單說明

第1圖顯示在測試化合物(I-3)的存在下，HCV NS3/4A野生型蛋白酶區或HCV變異體C159S的質譜分析圖。

第2圖顯示在測試化合物(I-3)的存在下，HCV NS3/4A突變株A156S的質譜分析圖。

第3圖顯示在測試化合物(**I-3**)的存在下，HCV NS3/4A突變株A156T的質譜分析圖。

第4圖顯示在測試化合物(**I-3**)的存在下，HCV NS3/4A突變株D168A的質譜分析圖。

第5圖顯示在測試化合物(**I-3**)的存在下，HCV NS3/4A突變株D168V的質譜分析圖。

第6圖顯示在測試化合物(**I-7**)的存在下，HCV NS3/4A野生型的質譜分析圖。

第7圖顯示在測試化合物(**I-8**)的存在下，HCV NS3/4A野生型的質譜分析圖。

第8圖顯示在測試化合物(**I-4**)的存在下，HCV NS3/4A野生型的質譜分析圖。

第9圖顯示在測試化合物**I-9**的存在下，HCV NS3/4A野生型的質譜分析圖。

第10圖顯示在測試化合物**I-10**的存在下，HCV NS3/4A野生型的質譜分析圖。

第11圖顯示相較於存有可逆性對應體化合物$\mathbf{I^R}$**-3**以及相較於沒有測試化合物的情況下，HCV NS3/4A野生型在存有測試化合物**I-3**下的質譜分析圖。

第12圖顯示在測試化合物**I-3**的存在下，HCV NS3/4A野生型經胰蛋白酶消化之後的質譜分析圖。

第13圖顯示在測試化合物**I-73**的存在下，HCV NS3/4A野生型的質譜分析圖。

第14圖顯示在測試化合物**I-75**的存在下，HCV NS3/4A

野生型的質譜分析圖。

第15和16圖顯示在不同濃度的化合物**I-R**和化合物**I-50**此二種HCV蛋白酶抑制劑的存在下，利用複製片段分析法於24小時、48小時和96小時所得到的螢光素酶活性。化合物**I-R**是一種非共價抑制劑，而化合物**I-50**則是一種不可逆之共價抑制劑。縱使這兩種化合物在蛋白酶上的作用機制不同，但複製片段分析法會因為其分析讀數上的間接特性而顯現出類似的結果。

第17圖顯示NS3蛋白酶的兩種不可逆共價抑制劑(化合物**I-96**和**I-102**)，在移除化合物之後藉由自我切割分析測知，這些抑制劑在含野生型複製片段之細胞中對於NS3蛋白酶活性展現出延長的抑制性。化合物係與含複製片段細胞共同培育16小時，而後移除(時間0)。即使是在移除共價型NS3抑制劑之後高達48小時，NS3的自我切割活性仍被抑制達至少50%，而在移除一可逆性藥物後的4小時內活性幾乎完全恢復。

第18圖顯示NS3蛋白酶的另一種共價抑制劑，在移除化合物後24小時藉由自我切割分析測知，該抑制劑在含野生型複製片段之細胞中對於NS3蛋白酶活性展現出延長的抑制性。在移除不可逆共價抑制劑**I-54**之後24小時仍顯現出幾近完全的抑制效應，而在移除一可逆性藥物後的4小時內活性完全恢復。

第19圖顯示一共價蛋白酶抑制劑**I-54**，其在改良複製片段系統中對於NS3蛋白酶活性展現出延長的抑制性，在該複

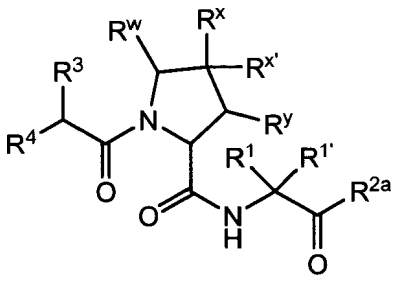
製片段系統中，NS3蛋白酶含有一在位置155處之胺基酸由精胺酸變化成為離胺酸的臨床測得突變株(R155K)。此突變株產生對於蛋白酶抑制劑的臨床抗藥性。**第19圖**顯示即使是面對此一突變株，不可逆共價藥物仍可在化合物移除之後抑制該蛋白酶突變株之活性達至少24小時。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

1. 本發明化合物的一般性敘述：

在某些具體例中，本發明提供一種具有下式I的化合物：



I

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1和$R^{1'}$係個別為氫或是經任擇取代之C_{1-6} 脂烴基，抑或是

R^1和$R^{1'}$共同形成一經任擇取代之 3-7員碳環；

R^{2a}為-OH或$-NHSO_2R^2$；

R^2為$-N(R)_2$或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7}環烷基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

各個R係個別地為氫、經任擇取代之C_{1-6}脂烴基，或是：

位於相同氮原子上的兩個R與該氮共同形成一個具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環；

R^3為一彈頭基團，或是：

R^3和R^1與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和12-18員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，其中所形成的環包含一彈頭基團；或是

R^3以及一由R^1和$R^{1'}$所構成的環與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和12-18員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，其中所形成的環包含一彈頭基團；

R^w為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；或是

R^w和R^x共同形成一經任擇取代之C_{3-7}員環，其具有0-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，或是

R^w和R^y共同形成一經任擇取代之C_{3-7}員環，其具有0-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

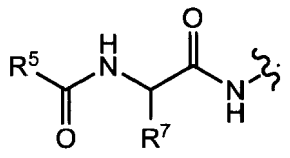
R^x為-T-R^z，其中：

T為一共價鍵或一個C_{1-6}雙價烴鏈，其中T中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-所置換；以及

R^z為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員單環或雙環芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員單環或雙環雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

$R^{x'}$為氫，或是$R^{x'}$和R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之螺稠合5-7員環，其具有0-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^y為氫，或是R^x和R^y共同形成一經任擇取代之C_{3-7}員環，其具有0-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^4為H、-NHC(O)R^5、-NHC(O)OR^6、、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是R^4和R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和16-22員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

各個R^5係個別地為-N$(R)_2$或是一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

R^6為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自

於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；以及

R^7為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基。

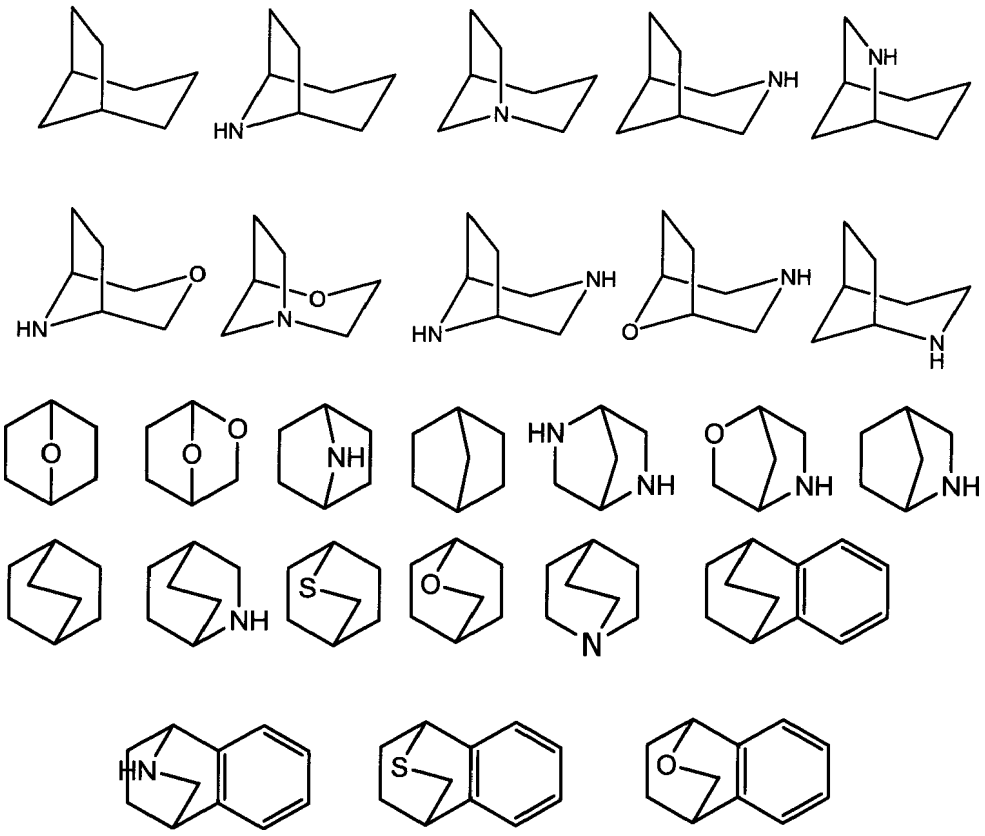
2. 化合物及定義：

本發明之化合物包括前所概述者，以及藉由本案說明書中所揭露之族群、次族群及物種來例示者。除非另行指明，否則下列定義均適用於本案說明書中所使用者。針對本發明之目的，化學元素係根據CAS版Handbook of Chemistry and Physics第75版元素週期表來識別。此外，有機化學的一般性原則係敘述於"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001中，這些文獻的全部內容併入本案說明書中以為參考。

本案說明書中所使用之「脂烴基」或「脂族基團」等用語意指一個完全飽和或含有一或多個不飽和單元的直鏈(亦即，不分支)或分支之經取代或未經取代烴鏈，或是一個完全飽和或含有一或多個不飽和單元但不為芳族的單環烴或雙環烴(本案說明書亦稱之為「碳環」、「環脂烴基」或「環烷基」)，其具有單一接點連接至分子的其餘部分。除非另行述明，否則脂族基團含有1-6個脂族碳原子。在一些具體例中，脂族基團含有1-5個脂族碳原子。在其他具體例中，

脂族基團含有1-4個脂族碳原子。在其他具體例中，脂族基團含有1-3個脂族碳原子，以及在其他具體例中，脂族基團含有1-2個脂族碳原子。在一些具體例中，「環脂烴基」(或是「碳環」或「環烷基」)係指一個完全飽和或含有一或多個不飽和單元但不為芳族的單環C_3-C_6烴，其具有單一接點連接至分子的其他部分。適用之脂族基團包括但不限於直鏈或分支之飽和或不飽和烷基、烯基、炔基基團及其混成體，例如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

本案說明書中所使用的「橋接雙環」此用語係指任何具有至少一橋之碳環或雜環、飽和或部分不飽和的雙環系。如IUPAC所界定者，「橋」乃是一由數個原子或一個原子或一個共價鍵所構成以連接兩個橋頭的不分支直鏈，其中「橋頭」為與三或更多個主鏈原子(除氫原子以外)相連接的任一環系主鏈原子。在一些具體例中，一個橋接雙環基團具有7-12個環成員以及0-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子。這些橋接雙環基團在本項技術中係屬習知，且包括下述基團，其中各基團係在任一可經取代之碳或氮原子處與分子的其餘部分相連接。除非另行述明，否則一橋接雙環基團係任擇地被一或多個取代基所取代，這些取代基係如針對脂族基團所述者。另外地或任擇地，橋接雙環基團之任一可經取代氮原子係被任擇地取代。橋接雙環的例子包括：



「低級烷基」此用語係指一個C_{1-4}直鏈或分支之烷基基團。低級烷基基團的例子為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基和三級丁基。

「低級鹵烷基」此用語係指一個經一或多個鹵素原子所取代的C_{1-4}直鏈或分支之烷基基團。

「雜原子」此用語意指氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括氮、硫、磷或矽的任一氧化形式；任一鹼性氮原子的四聚體形式；或是雜環之可取代氮原子，例如N (如位於3,4-二氫-2*H*-吡咯基中者)、NH (如位於吡咯啶基中者)或是NR^+ (如位於N-取代之吡咯啶基中者))。

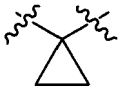
本案說明書中所使用之「不飽和」此用語意指一部分具有一或多個不飽和單元。

如本案說明書中所使用者，「雙價C_{1-8}(或C_{1-6})飽和或不

飽和、直鏈或分支烴鏈」此用語係指雙價伸烷基、伸烯基和伸炔基鏈，其如本案說明書中所界定者為直鏈或分支。

「伸烷基」此用語係指一個雙價烷基。一個「伸烷基鏈」乃是一個聚亞甲基基團，亦即$-(CH_2)_n-$，其中n為一正整數，較佳為由1至6、由1至4、由1至3、由1至2，或由2至3之正整數。一經取代之伸烷基鏈為一個聚亞甲基基團，其中一或多個亞甲基氫原子被一取代基所置換。適用之取代基包括後續針對經取代之脂族基團所敘述者。

「伸烯基」此用語係指一個雙價烯基。一經取代之伸烯基鏈乃是一個含有至少一個雙鍵的聚亞甲基基團，其中一或多個氫原子被一取代基所置換。適用之取代基包括後續針對經取代之脂族基團所敘述者。

如本案說明書中所使用者，「伸環丙基」此用語係指一個具有下列結構的雙價環丙基基團：。

「鹵素」此用語意指F、Cl、Br或I。

「芳基」此用語可單獨使用或作為「芳烷基」、「芳基烷氧基」或「芳氧基烷基」等較大部分之一部分，其係指具有總共5至10個環成員的單環或雙環環系，其中該系統中之至少一環為芳族，且其中該系統中之各環含有3至7個環成員。「芳基」此用語可與「芳環」此用語交換使用。在本發明的某些具體例中，「芳基」係指一芳族環系，其包括但不限於苯基、聯苯、萘基、蒽基等，可擁有一或多個取代基。本案說明書中所使用之「芳基」此用語的範圍亦包括

一芳環與一或多個非芳族環相稠合所構成之基團，諸如氫茚基、酞醯亞胺基(phthalimidyl)、萘醯亞胺基(naphthimidyl)、啡啶基或四氫萘基等。

「雜芳基」和「雜芳-」等用語可單獨使用或作為諸如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」等較大部分之一部分，其係指具有5至10個環原子且較佳為5、6或9個環原子的基團；具有6、10或14個π電子共享一環陣列；且除了碳原子以外具有1至5個雜原子。「雜原子」此用語係指氮、氧或硫，且包括氮或硫的任一氧化形式，以及鹼性氮原子的任何四聚體形式。雜芳基基團包括但不限於噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吩基、嘧啶基、吡吩基、吲吩基、嘌呤基、喹啶基以及喋啶基。本案說明書中所使用之「雜芳基」和「雜芳-」等用語亦包括一雜芳環與一或多個芳環、環脂環或雜環相稠合所構成之基團，其中該基或接合點係位於雜芳環上。非限制性實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、呔吩基、喹唑啉基、喹噁啉基、4*H*–喹啉基、咔唑基、吖啶基、啡吩基、啡噻吩基、啡噁吩基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基以及吡啶[2,3–b]–1,4–噁吩–3(4H)–酮。一雜芳基基團可為單–或雙環。「雜芳基」此用語可與「雜芳環」、「雜芳基基團」或「雜芳族」等用語交換使用，這些用語中之任一者均包括經任擇取代之

環。「雜芳烷基」此用語係指一個被雜芳基所取代之烷基，其中該烷基和雜芳基部分係個別地經任擇取代。

如本案說明書中所使用者，「雜環」、「雜環基」或「雜環基團」等用語可彼此交換使用，其係指一個安定的5–至7–員單環或7–10–員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和，且除了碳原子以外具有一或多個且較佳為1至4個如前文所界定之雜原子。當「氮」此用語被用以指涉一雜環之環原子時，其包括經取代之氮。例如，在一具有0–3個選自於氧、硫或氮之雜原子的飽和或部分不飽和環中，該氮可為N (如位於3,4–二氫–2*H*–吡咯基者)、NH (如位於吡咯啶基中者)或是$^{+}$NR (如位於*N*–取代之吡咯啶基中者)。

一雜環可在任一雜原子或碳原子處與其側鏈基團相接合，而得一安定結構，且該等環原子中之任一者可任擇地被取代。這些飽和或部分不飽和雜環基團的例子包括但不限於四氫呋喃基、四氫苯硫基、吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、嗎啉啶基、哌唑基、二噁烷基、二噁噻基、二氮呯基、氧氮呯基、硫氮呯基、味啉基以及哌啶基。在本案說明書中，「雜環」、「雜環基」、「雜環基團」或「雜環部分」等用語可交換使用，其亦包括一雜環與一或多個芳基、雜芳基或環脂環相稠合所構成之基團，諸如吲哚啉基、3*H*–吲哚基、咔基、啡啶基或四氫喹啉基，其中該基或接合點係位於雜環上。一雜環基團可為單–或雙環。「雜環基烷基」此用語係指一個被雜環基所取代之烷基，其中該烷基和雜環基部分個別地

經任擇取代。

如本案說明書中所使用者，「部分不飽和」此用語係指包括至少一個雙或參鍵的環部分。「部分不飽和」此用語意欲涵蓋具有多個不飽和位址的環，但不欲包括前文所界定的芳基或雜芳基。

如本案說明書中所使用者，「天然胺基酸側鏈基團」此片語係指蛋白質中所自然存在之20種胺基酸任一者的側鏈基團。這些天然胺基酸包括非極性或疏水性胺基酸，諸如甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、色胺酸和脯胺酸。半胱胺酸有時被歸類為非極性或疏水性，而有時被歸類為極性。天然胺基酸亦包括極性或親水性胺基酸，諸如酪胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、天冬胺酸(當帶有電荷時亦被稱為天冬胺酸根)、麩胺酸(當帶有電荷時亦被稱為麩胺酸根)、天冬醯胺酸和麩醯胺酸。某些極性或親水性胺基酸具有帶電荷之側鏈。這些帶電荷之胺基酸包括離胺酸、精胺酸和組胺酸。本項技術中具有通常知識者將可認知到，將一極性或親水性胺基酸側鏈加以保護可致使該胺基酸成為非極性。例如，一被適當保護的酪胺酸羥基可藉由保護該羥基而致使酪胺酸成為非極性或疏水性。

如本案說明書中所使用者，「非天然胺基酸側鏈基團」此片語係指未載列於前文所界定之蛋白質中自然存在之20種胺基酸名單內的胺基酸側鏈基團。這些胺基酸包括20種天然胺基酸中任一者的D-異構體。非天然胺基酸亦包括高

絲胺酸(homoserine)、鳥胺酸、正白胺酸(norleucine)和甲狀腺素(thyroxine)。其他的非天然胺基酸側鏈基團為本項技術中具有通常知識者所亦熟知，且包括非天然脂族側鏈。其他的非天然胺基酸包括經修飾的胺基酸，包括被N-烷基化、環化、磷酸化、乙醯化、醯胺化、疊氮化(azidylated)、標記化者。在一些具體例中，非天然胺基酸為一個D-異構體。在一些具體例中，非天然胺基酸為一個L-異構體。

如本案說明書所述，本發明之化合物可含有「任擇地被取代」之部分。一般而言，無論是否前置有「任擇地」此用語，「被取代」此用語均意指給定部分中之一或多個氫被一適當取代基所置換。除非另行指明，一個「經任擇取代」之基團在該基團的各個可取代位置處可具有一適當取代基，且當任何給定結構中超過一個位置可被超過一個選自於特定基團的取代基所取代時，位於每一位置處的取代基可為相同或相異。本發明所思及的取代基組合係較佳為能形成安定的或是化學上可行的化合物者。本案說明書中所使用之「安定」此用語係指化合物經歷容許其製造、檢測且在某些具體例中經歷容許其回收、純化以及應用以達成本案所揭一或多個目的之條件時，化合物不會實質地被改變。

位於一「經任擇取代」基團之可取代碳原子上的適當單價取代基係個別地為鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；$-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$、$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，其可被$R^\circ$所取

代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可被R°所取代；–CH=CHPh，其可被R°所取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，可被R°所取代；$-NO_2$；–CN；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R°)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)R°$；$-N(R°)C(S)R°$；$-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)NR°_2$；$-N(R°)C(S)NR°_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)OR°$；$-N(R°)N(R°)C(O)R°$；$-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$；$-N(R°)N(R°)C(O)OR°$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R°$；$-C(S)R°$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR°$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR°$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR°_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R°$；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$,SC(S)SR°；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R°$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR°_2$；–C(S)$NR°_2$；–C(S)SR°；–SC(S)SR°、$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR°_2$；$-C(O)N(OR°)R°$；–C(O)C(O)R°；$-C(O)CH_2C(O)R°$；$-C(NOR°)R°$；$-(CH_2)_{0-4}SSR°$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R°$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR°$；$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R°$；$-S(O)_2NR°_2$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)R°$；$-N(R°)S(O)_2NR°_2$；$-N(R°)S(O)_2R°$；–N(OR°)R°；$-C(NH)NR°_2$；$-P(O)_2R°$；$-P(O)R°_2$；$-OP(O)R°_2$；$-OP(O)(OR°)_2$；$SiR°_3$；$-(C_{1-4}$直鏈或分支之伸烷基$)O-N(R°)_2$；或是$-(C_{1-4}$直鏈或分支之伸烷基$)C(O)O-N(R°)_2$，其中各個R°可被取代如後所界定者，且個別地為氫、C_{1-6}脂烴基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2$-(5-6員雜芳環)，或是一具有0–4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5–6–員飽和環、部分不飽和環或芳環，抑或是縱有前述定義，兩個個別的R°仍可與它們的中介原子共同形成一具有0–4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的3–12–員飽和、部分不飽和或芳族單–或雙環，其可被取代如後所界定者。

位於R°（或是兩個個別的R°與它們的中介原子所共同形成的環）上之適當單價取代基係個別地為鹵素、$-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$、$-($鹵$R^{\bullet})$、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$；-O(鹵$R^{\bullet}$)、$-CN$、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$、$-NO_2$、$-SiR^{\bullet}_3$、$-OSiR^{\bullet}_3$、-C(O)SR$^{\bullet}$、$-(C_{1-4}$直鏈或分支之伸烷基$)C(O)OR^{\bullet}$或是$-SSR^{\bullet}$，其中各個$R^{\bullet}$係未經取代，或是前置有「鹵」字者僅被一或多個鹵素所取代，且個別地選自於C_{1-4}脂烴基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$，或是一具有0–4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5–6–員飽和環、部分不飽和環或芳環。位於R°之飽和碳原子上的適當雙價取代基包括=O以及=S。

位於一「經任擇取代」基團之飽和碳原子上的適當雙價取代基包括下列者：=O、=S、$=NNR^{*}_2$、$=NNHC(O)R^{*}$、$=NNHC(O)OR^{*}$、$=NNHS(O)_2R^{*}$、$=NR^{*}$、$=NOR^{*}$、$-O(C(R^{*}_2))_{2-3}O-$或是$-S(C(R^{*}_2))_{2-3}S-$，其中各個個別的R^{*}係選自於氫、C_{1-6}脂烴基，其可被取代如後所界定者，或是一具有0–4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的未經取代5–6–員飽和環、部分不飽和環或芳環。與一「經任擇取代」基團之鄰近可取代碳相連結的適當雙價取代基包括：$-O(CR^{*}_2)_{2-3}O-$，其中各個個別的R^{*}係選自於氫、C_{1-6}脂烴基，其可被取代如後所界定者，或是一具有0–4個個別

地選自於氮、氧或硫之雜原子的未經取代5–6–員飽和環、部分不飽和環或芳環。

位於R^*之脂族基團上的適當取代基包括：鹵素、$-R^\bullet$、-(鹵$R^\bullet$)、-OH、$-OR^\bullet$、-O(鹵$R^\bullet$)、–CN、–C(O)OH、$-C(O)OR^\bullet$、$-NH_2$、$-NHR^\bullet$、$-NR^\bullet_2$或$-NO_2$，其中各個$R^\bullet$係未經取代，或是前置有「鹵」字者僅被一或多個鹵素所取代，且個別地為C_{1-4}脂烴基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$，或是一具有0–4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5–6–員飽和環、部分不飽和環或芳環。

位於一「經任擇取代」基團之可取代氮上的適當取代基包括：$-R^\dagger$、$-NR^\dagger_2$、$-C(O)R^\dagger$、$-C(O)OR^\dagger$、$-C(O)C(O)R^\dagger$、$-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$、$-S(O)_2R^\dagger$、$-S(O)_2NR^\dagger_2$、$-C(S)NR^\dagger_2$、$-C(NH)NR^\dagger_2$或$-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$；其中各個$R^\dagger$係個別地為氫、$C_{1-6}$脂烴基，其可被取代如後所界定者，未經取代之–OPh，或是一具有0–4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的未經取代5–6–員飽和環、部分不飽和環或芳環，抑或是縱有前述定義，兩個個別的$R^\dagger$仍可與它們的中介原子共同形成一具有0–4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的未經取代3–12–員飽和、部分不飽和或芳族單–或雙環。

位於$R^\dagger$之脂族基團上的適當取代基係個別地為鹵素、$-R^\bullet$、-(鹵$R^\bullet$)、–OH、$-OR^\bullet$、-O(鹵$R^\bullet$)、–CN、–C(O)OH、$-C(O)OR^\bullet$、$-NH_2$、$-NHR^\bullet$、$-NR^\bullet_2$或$-NO_2$，其中各個$R^\bullet$係未經取代，或是前置有「鹵」字者

僅被一或多個鹵素所取代，且個別地為C_{1-4}脂烴基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$，或是一具有0–4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5–6–員飽和環、部分不飽和環或芳環。

如本案說明書中所使用者，「藥學上可接受之鹽」此用語係指在合理醫學判斷的範疇內，這些鹽類適供用於與人類和較低等動物的組織相接觸，而不會造成過度的毒性、刺激、過敏反應等，且符合合理的效益/風險比。藥學上可接受之鹽在本項技術中係屬習知。例如，S. M. Berge et al. 在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19中詳述藥學上可接受之鹽，該份文獻係併入本案說明書中以為參考。本發明化合物的藥學上可接受之鹽包括從無機及有機酸和鹼所衍生而來者。藥學上可接受之無毒性酸加成鹽的例子為由一胺基與諸如氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸和過氯酸等無機酸所形成的鹽，或是與諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸等有機酸所形成的鹽，抑或是藉由利用諸如離子交換等其他習用方法所製成者。其他藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊丙酸鹽、雙葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2–羥基–乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、

順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2–萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3–苯基丙酸鹽、磷酸鹽、三甲基乙酸、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對–甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽等。

從適當的鹼衍生而來的鹽包括鹼金族金屬、鹼土族金屬、銨以及$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$之鹽。代表性的鹼金族或鹼土族金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽等。藥學上可接受之鹽於適當時更包括無毒性銨鹽、四級銨鹽以及利用諸如鹵化物、氫氧化物、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低級烷基磺酸根和芳基磺酸根等抗衡離子所形成的胺陽離子鹽。

除非另行述明，否則本案所示結構亦意欲包括該結構的所有異構形式(例如對映異構體、非對映異構體和幾何異構體(或構象異構體))；例如，各個非對稱中心的R和S組態、Z和E型雙鍵異構體，以及Z和E型構象異構體。因此，單一化學立體異構體，以及本案化合物的對映異構體、非對映異構體和幾何異構體(或構象異構體)混合物均落入本發明的範圍內。除非另行述明，否則本發明化合物的所有互變形式(tautomeric forms)均落入本發明的範圍內。此外，除非另行述明，否則本案所示結構亦意欲包括僅在一或數個富含同位素之原子上具有差異的化合物。例如，具有本案結構而氫被氘或氚所置換或是碳被一富含^{13}C-或^{14}C之碳所置換的化合物係落入本發明的範圍內。這些化合物可供

用作為諸如分析工具、作為生物分析之探針，或是作為依據本發明的治療用藥劑。在某些具體例中，一給定化合物的彈頭部分R^3包含有一或多個氘原子。

如本案說明書中所使用者，「不可逆」或「不可逆抑制劑」等用語係指一抑制劑(亦即化合物)可以一實質不可逆的方式共價結合至HCV蛋白酶。也就是說，一可逆抑制劑可結合至HCV蛋白酶(但通常無法形成共價鍵結)因而可能與HCV蛋白酶分離，而不可逆抑制劑一旦形成共價鍵會實質地維持與HCV蛋白酶相結合。不可逆抑制劑經常顯現出*時間依賴性*，因而抑制程度隨著抑制劑與酶相接觸的時間增加而增加。在某些具體例中，一不可逆抑制劑一旦形成共價鍵會實質地維持與HCV蛋白酶相結合，且該結合將會持續一較該蛋白存續時間更長的期間。

用以測定一化合物是否作用為一不可逆抑制劑的方法係為本項技術中具有通常知識者所知悉。這些方法包括但不限於化合物對於HCV蛋白酶之抑制曲線的酵素動力學分析、運用質譜儀來檢測在抑制劑化合物之存在下被修飾之蛋白藥物標的、不連續暴露實驗(亦稱為「沖洗(washout)」實驗)，運用經放射標記之抑制劑等標記法來顯示酵素的共價修飾，以及其他為熟習本項技術人士所知悉的方法。

本項技術中具有通常知識者將可認知到，某些反應性官能基可作用為「彈頭」。如本案說明書中所使用者，「彈頭」或「彈頭基團」此用語係指本發明化合物上所存在的官能基，其中該官能基可與位於標的蛋白之結合腔袋

(binding pocket)內的一胺基酸殘基(例如半胱胺酸、離胺酸、組胺酸或是可被共價修飾的其他殘基)共價結合，從而不可逆地抑制該蛋白。咸明瞭，本案說明書所界定和所敘述的–L-Y基團提供此種彈頭基團，以共價地且不可逆地抑制蛋白。

如本案說明書中所使用者，「抑制劑」此用語被界定成一可結合至及/或抑制HCV蛋白酶並具有可測量之親和力的化合物。在某些具體例中，抑制劑具有一低於約50 μM、低於約1 μM、低於約500 nM、低於約100 nM、低於約10 nM或低於約1 nM的IC_{50}及/或結合常數。

本發明之化合物可被栓繫於一可檢測部分。本項技術中具有通常知識者將可認知到，一可檢測部分可經由一適當取代基而接合至一給定化合物。如本案說明書中所使用者，「適當取代基」此用語係指一個可共價接合至一可檢測部分的部分。這些部分係為本項技術中具有通常知識者所熟悉，且包括含有諸如一羧酸部分、一胺基部分、一硫醇部分或一羥基部分等之基團。咸明瞭，這些部分可被直接地接合至一給定化合物，或是經由一個諸如雙價飽和或不飽和烴鏈的栓繫基團。在一些具體例中，這些部分可經由點擊化學(click chemistry)來接合。在一些具體例中，這些部分可經由疊氮化物的1,3-環化加成反應以及任擇地在一銅觸媒之存在下，與炔相接合。運用點擊化學的方法在本項技術中係屬習知，且包括Rostovtsev *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596-99以及Sun *et al.*, Bioconjugate

Chem., 2006, 17, 52-57中所敘述者。

如本案說明書中所使用者，「可檢測部分」此用語與「標記」此用語可交換使用，且關於任何可被檢測的部分，例如一級標記以及二級標記。放射性標記(諸如氚、^{32}P、^{33}P、^{35}S或^{14}C)、質量標籤(mass-tags)以及螢光標籤等一級標記為無需再行變化下可被測得的訊號產生報導基團。可檢測部分亦包括冷光和磷光基團。

本案說明書所使用的「二級標記」此用語係指生物素和各種蛋白抗原等需要一個二級中介體的存在以產生可檢測訊的部分。就生物素而言，二級中介體可包括鏈黴卵白素-酵素綴合物。就抗原標記而言，二級中介體可包括抗體-酵素綴合物。有些螢光基團能作用為二級標記是因為它們在非輻射性螢光共振能量轉換(FRET)的過程中將能量轉換至其他基團，而該二級基團產生檢測訊號。

本案說明書所使用的「螢光標記」、「螢光染料」和「螢光團」等用語係指能在一限定激發波長處吸收光能且在另一不同波長處放出光能的部分。螢光標記的例子包括但不限於：亞烈士螢光染料(Alexa Fluor dyes) (Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660以及Alexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、BODIPY染料(BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY

630/650、BODIPY 650/665)、羧基羅丹明6G (Carboxyrhodamine 6G)、羧基-X-羅丹明(ROX)、梯級藍(Cascade Blue)、梯級黃、香豆素343 (Coumarin 343)、花青染料(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、丹醯(Dansyl)、代普西(Dapoxyl)、二烷基胺基香豆素、4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基-螢光素、DM-NERF、伊紅(Eosin)、赤蘚紅(Erythrosin)、螢光素、FAM、羥基香豆素、IRDyes (IRD40、IRD 700、IRD 800)、JOE、麗絲胺羅丹明B (Lissamine rhodamine B)、濱海藍(Marina Blue)、甲氧香豆素、萘并螢光素、俄勒岡綠488、俄勒岡綠500、俄勒岡綠514、太平洋藍(Pacific Blue)、PyMPO、芘、羅丹明B、羅丹明6G、羅丹明綠、羅丹明紅、若朵綠(Rhodol Green)、2',4',5',7'-四-溴磺-螢光素、四甲基-羅丹明(TMR)、羧基四甲基-羅丹明(TAMRA)、德州紅(Texas Red)、德州紅-X。

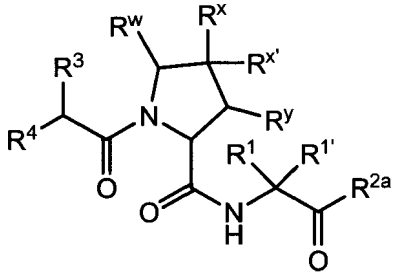
本案說明書所使用的「質量標籤」此用語係指任何可憑藉其質量而利用質譜(MS)檢測技術被特定地測得的部分。質量標籤的例子包括諸如N-[3-[4'-[(對-甲氧基四氟苄基)氧基]苯基]-3-甲基甘油醯基]異六氫菸鹼酸、4'-[2,3,5,6-四氟-4-(五氟苯氧基)]甲基苯乙酮等電子團釋放標籤，以及它們的衍生物。這些質量標籤的合成和應用被敘述於美國專利第4,650,750號、第4,709,016號、第5,360,8191號、第5,516,931號、第5,602,273號、第5,604,104號、第5,610,020號以及第5,650,270號。質量標籤的其他例子包括但不限於核苷酸、二去氧核苷酸、具有不同長度和鹼基組成的寡核

苷酸、寡肽、寡醣以及具有不同長度和單體組成的合成聚合物。具有適當質量範圍(100-2000道爾頓)之許多不同種類的中性或帶電荷有機分子(生物分子或合成化合物)亦可供用作為質量標籤。

如本案說明書中所使用之「可測量之親和力」和「可測量地抑制」等用語意指在一包含本發明化合物或其組成物以及HCV蛋白酶的樣品，與一包含HCV蛋白酶但沒有該化合物或其組成物的對等樣品之間，HCV蛋白酶活性上的可測量變化。

3. 範例化合物的敘述：

在某些具體例中，本發明係提供一具有下式I之化合物：



I

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1和$R^{1'}$係個別地為氫或經任擇取代之C_{1-6}脂烴基，或是R^1和$R^{1'}$共同形成一經任擇取代之3-7員碳環；

R^{2a}為-OH或$-NHSO_2R^2$；

R^2為$-N(R)_2$或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7}環烷基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個

個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

各個R係個別地為氫、經任擇取代之C_{1-6}脂烴基，或是：

位於相同氮原子上的兩個R與該氮共同形成一個具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環；

R^3為–L-Y，其中：

L為一共價鍵或一個雙價C_{1-8}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中L中之一、二或三個亞甲基單元係任擇地且個別地被伸環丙基、–NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N_2)-所置換；

Y為氫、任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基、或是一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的3-10員單環或雙環之飽和環、部分不飽和環或芳環，且其中該環被1-4個R^e基團所取代；以及

各個R^e係個別地選自於–Q-Z、側氧基、NO_2、鹵素、CN、一適當的離去基，或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基，其中：

Q為一共價鍵或一個雙價C_{1-6}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中Q中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或-SO_2-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-或–SO_2N(R)-所置換；以及

Z為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}

脂烴基；或是

R^3和R^1與它們的中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和12-18員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，其中所形成的環包含-L-Y；或是

R^3以及一由R^1和$R^{1'}$所形成之環與它們的中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和12-18員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，其中所形成的環包含一彈頭基團；

R^w為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；或是

R^w和R^x共同形成一經任擇取代之C_{3-7}員環，其具有0-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，或是

R^w和R^y共同形成一經任擇取代之C_{3-7}員環，其具有0-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^x為-T-R^z，其中：

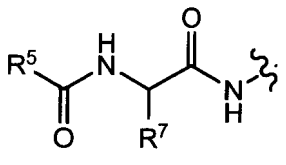
T為一共價鍵或一個C_{1-6}雙價烴鏈，其中T中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-所置換；以及

R^z為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員單環或雙環芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員單環或雙環雜

芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

$R^{x'}$為氫，或是$R^{x'}$和R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之螺稠合5-7員環，其具有0-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^y為氫，或是R^x和R^y共同形成一經任擇取代之C_{3-7}員環，其具有0-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^4為H、-NHC(O)R^5、-NHC(O)OR^6、、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是R^4和R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和16-22員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

各個R^5係個別地為-N$(R)_2$或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

R^6為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；以及

R^7為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫

之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基。

在某些具體例中，L為一共價鍵。

在某些具體例中，L為一個雙價C_{1-8}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中L中之一、二或三個亞甲基單元係任擇地且個別地被伸環丙基、–NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N_2)-所置換。

在某些具體例中，L為一個雙價C_{1-8}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈。在某些具體例中，L為-CH_2-。

在某些具體例中，L為一共價鍵、–CH_2-、-NH-、-CH_2NH-、-$NHCH_2$-、–NHC(O)-、 -NHC(O)CH_2OC(O)-、-CH_2NHC(O)-、-$NHSO_2$-、-$NHSO_2CH_2$-、-NHC(O)CH_2OC(O)-或-SO_2NH-。

在一些具體例中，L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個雙鍵，且L中之另外一或二個亞甲基單元任擇地且個別地被-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、–S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-、–C(O)O-、–O-、-N(R)-或-C(O)-所置換。

在某些具體例中，L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個雙鍵，且L中之至少一個亞甲基單元被 -C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、–S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-或–C(O)O-所置換，

以及L中之另外一或二個亞甲基單元任擇地且個別地被伸環丙基、–O-、-N(R)-或-C(O)-所置換。

在一些具體例中，L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個雙鍵，且L中之至少一個亞甲基單元被-C(O)-所置換，以及L中之另外一或二個亞甲基單元任擇地且個別地被伸環丙基、-O-、-N(R)-或-C(O)-所置換。

如前所述，在某些具體例中，L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個雙鍵。本項技術中具有通常知識者將可認知到，此一個雙鍵可存在於烴鏈主鏈內，或是可位於主鏈「之外」從而形成一個亞烷基基團。舉例而言，此一具有亞烷基支鏈的L基團包括$-CH_2C(=CH_2)CH_2-$。因此，在一些具體例中，L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個亞烷基雙鍵。例示性之L基團包括$-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-$。

在某些具體例中，L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個雙鍵，以及L中之至少一個亞甲基單元被 -C(O)- 所置換。在某些具體例中，L為 $-C(O)CH=CH(CH_3)-$、$-C(O)CH=CHCH_2NH(CH_3)-$、$-C(O)CH=CH(CH_3)-$、$-C(O)CH=CH-$、$-CH_2C(O)CH=CH-$、$-CH_2C(O)CH=CH(CH_3)-$、$-CH_2CH_2C(O)CH=CH-$、$-CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_2-$、$-CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_2NH(CH_3)-$或$-CH_2CH_2C(O)CH=CH(CH_3)-$或$-CH(CH_3)OC(O)CH=CH-$。

在某些具體例中，L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個雙鍵，以及L中之至少一個亞甲基單元被-OC(O)-所置換。

在一些具體例中，L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個雙鍵，以及L中之至少一個亞甲基單元被-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、–S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-或–C(O)O-所置換，以及L中之另外一或二個亞甲基單元任擇地且個別地被伸環丙基、–O-、-N(R)-或-C(O)-所置換。在一些具體例中，L為–CH_2OC(O)CH=$CHCH_2$–、-CH_2-OC(O)CH=CH–或-CH(CH=CH_2)OC(O)CH=CH–。

在某些具體例中，L為-NRC(O)CH=CH-、-NRC(O)CH=$CHCH_2$N(CH_3)-、-NRC(O)CH=$CHCH_2$O-、-CH_2NRC(O)CH=CH-、-NRSO_2CH=CH-、-NRSO_2CH=$CHCH_2$-、-NRC(O)(C=N_2)C(O)-、-NRC(O)CH=$CHCH_2$N(CH_3)-、-NRSO_2CH=CH-、-NRSO_2CH=$CHCH_2$-、-NRC(O)CH=$CHCH_2$O-、-NRC(O)C(=CH_2)CH_2-、-CH_2NRC(O)-、-CH_2NRC(O)CH=CH-、-CH_2CH_2NRC(O)-或是-CH_2NRC(O)伸環丙基-，其中各個R係個別地為氫或經任擇取代之C_{1-6}脂烴基。

在某些具體例中，L為-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=$CHCH_2$N(CH_3)-、-NHC(O)CH=$CHCH_2$O-、-CH_2NHC(O)CH=CH-、

$-NHSO_2CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NHC(O)(C=N_2)C(O)-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHSO_2CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)-$ 或是 $-CH_2NHC(O)$伸環丙基-。

在一些具體例中， L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個參鍵。在某些具體例中，L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個參鍵，以及L中之另外一或二個亞甲基單元任擇地且個別地被$-NRC(O)-$、$-C(O)NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR)-$、$-O-$、$-N(R)-$或$-C(O)-$所置換。在一些具體例中，L具有至少一個參鍵，以及L中之至少一個亞甲基單元被$-N(R)-$、$-N(R)C(O)-$、$-C(O)-$、$-C(O)O-$或$-OC(O)-$或$-O-$所置換。

例示性之L基團包括$-C\equiv C-$、$-C\equiv CCH_2N$(異丙基)-、$-NHC(O)C\equiv CCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C\equiv CCH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)C\equiv C-$、$-C(O)C\equiv C-$或$-CH_2OC(=O)C\equiv C-$。

在某些具體例中， L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L中之一個亞甲基單元被伸環丙基所置換，以及L中之另外一或二個亞甲基單元個別地被$-C(O)-$、$-NRC(O)-$、$-C(O)NR-$、$-N(R)SO_2-$, 或$-SO_2N(R)-$所置換。例示性之L基團包括$-NHC(O)-$伸環丙基$-SO_2-$以及$-NHC(O)-$伸環丙基-。

如前文所一般性地界定者，Y為氫、任擇地被側氧基、

鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基、或是一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的3-10員單環或雙環之飽和環、部分不飽和環或芳環，且其中該環被1-4個R^e基團所取代，各個R^e係個別地選自於–Q-Z、側氧基、NO_2、鹵素、CN、一適當的離去基或是C_{1-6}脂烴基，其中Q為一共價鍵或一個雙價C_{1-6}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中Q中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或$-SO_2-$、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、$-N(R)SO_2-$或$–SO_2N(R)-$所置換；以及Z為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基。

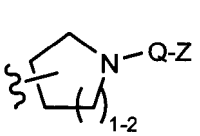
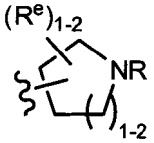
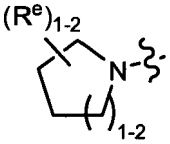
在某些具體例中，Y為氫。

在某些具體例中，Y為任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基。在一些具體例中，Y為任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{2-6}烯基。在其他具體例中，Y為任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{2-6}炔基。在一些具體例中，Y為C_{2-6}烯基。在其他具體例中，Y為C_{2-4}炔基。

在其他具體例中，Y為被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}烷基。這些Y基團包括$-CH_2F$、$-CH_2Cl$、$-CH_2CN$以及$-CH_2NO_2$。

在某些具體例中，Y為一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的飽和3-6員單環，其中Y被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。

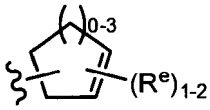
在一些具體例中，Y為一具有1個選自於氧或氮之雜原子的飽和3-4員雜環，其中該環被1-2個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。這些環的例子為環氧化物和氧代環丁烷(oxetane)環，其中各環係被1-2個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。

在其他具體例中，Y為一具有1-2個選自於氧或氮之雜原子的飽和5-6員雜環，其中該環被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。這些環包括哌啶以及吡咯啶，其中各環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。在某些具體例中，Y為、或，其中各個R、Q、Z和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。

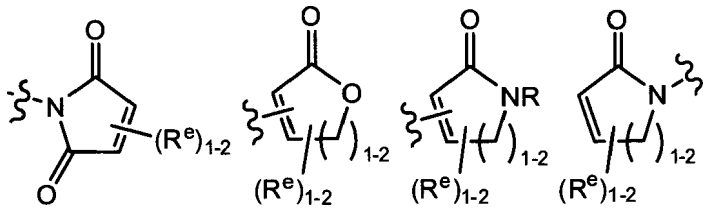
在一些具體例中，Y為一飽和3-6員碳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。在某些具體例中，Y為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其中各環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。在某些具體例中，Y為，其中R^e係如前文所界定且如本案

說明書所敘述者。在某些具體例中，Y為任擇地被鹵素、CN或NO_2所取代的環丙基。

在某些具體例中， Y為一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的部分不飽和3-6員單環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。

在一些具體例中，Y為一個部分不飽和3-6員碳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。在一些具體例中，Y為環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基或環己烯基，其中各環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。在某些具體例中，Y為，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。

在某些具體例中，Y為一具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的部分不飽和4-6員雜環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。在某些具體例中，Y係選自於：

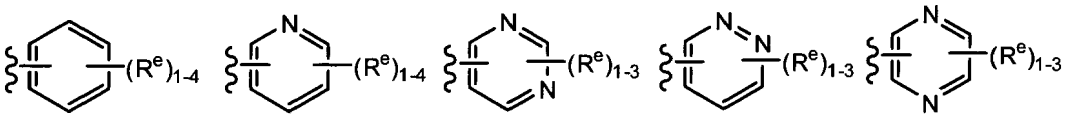


其中各個R和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。

在某些具體例中，Y為一具有0-2個氮之6-員芳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界

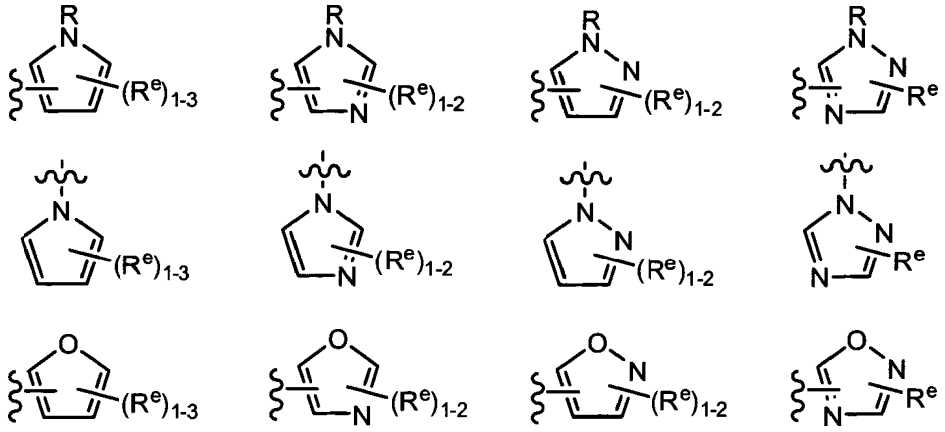
定且如本案說明書所敘述者。在某些具體例中，Y為苯基、吡啶基或嘧啶基，其中各環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。

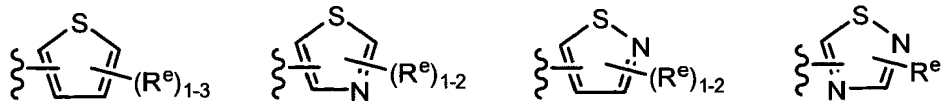
在一些具體例中，Y係選自於：



其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。

在其他具體例中，Y為一具有1-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-員雜芳環，其中各環係被1-3個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。在一些具體例中，Y為一具有1-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5員部分不飽和環或芳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。這些環的例子為異噁唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、三唑、噻二唑以及噁二唑，其中各環係被1-3個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。在某些具體例中，Y係選自於：





其中各個 R 和 R^e 係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。

在某些具體例中，Y為一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環飽和環、部分不飽和環或芳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。依據另一態樣，Y為一具有1-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的9-10員雙環部分不飽和環或芳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。這些雙環的例子包括2,3-二氫苯并[d]異噻唑，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。

如前文所一般性地界定者，各個R^e基團係個別地選自於–Q-Z、側氧基、NO_2、鹵素、CN、一適當的離去基或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基，其中Q為一共價鍵或一個雙價C_{1-6}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中Q中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或-SO_2-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-或–SO_2N(R)-所置換；以及Z為氫或任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基。

在某些具體例中，R^e為任擇地被側氧基、鹵素、NO_2

或CN所取代的C_{1-6}脂烴基。在其他具體例中，R^e為側氧基、NO_2、鹵素或CN。

在一些具體例中，R^e為-Q-Z，其中Q為一共價鍵且Z為氫(亦即，R^e為氫)。在其他具體例中，R^e為–Q-Z，其中Q為一個雙價C_{1-6}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中Q中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-S-、-O-、-C(O)-、-SO-或-SO_2-所置換。在其他具體例中，Q為一具有至少一個雙鍵的雙價C_{2-6}直鏈或分支烴鏈，其中Q中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-S-、-O-、-C(O)-、-SO-或-SO_2-所置換。在某些具體例中，R^e基團的Z部分為氫。在一些具體例中，-Q-Z為-NHC(O)CH=CH_2或-C(O)CH=CH_2。

在某些具體例中，各個R^e係個別地選自於側氧基、NO_2、CN、氟、氯、-NHC(O)CH=CH_2、-C(O)CH=CH_2、-CH_2CH=CH_2、-C≡CH、-C(O)OCH_2Cl、-C(O)OCH_2F、-C(O)OCH_2CN、-C(O)CH_2Cl、-C(O)CH_2F、-C(O)CH_2CN或–CH_2C(O)CH_3。

在某些具體例中，R^e為一適當的離去基，亦即，一接受親和性取代的基團。「適當的離去基」是一個容易被諸如感興趣之半胱胺酸硫醇部分等所欲外來化學部分所置換的化學基團。適當的離去基在本項技術中係屬習知，例如可見於"Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 5th Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y。這些離去基包括但不限

於鹵素、烷氧基、磺醯氧基、經任擇取代之烷基磺醯氧基、經任擇取代之烯基磺醯氧基、經任擇取代之芳 基磺醯氧基、醯基以及重氮部分。適當離去基的例子包括氯、碘、溴、氟、乙醯氧基、甲磺醯氧基(甲磺醯基伸氧基)、甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、硝基-苯基磺醯氧基以及溴-苯基磺醯氧基。

在某些具體例中，適用下列的–L-Y具體例及組合：

(a) L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個雙鍵，以及L中之另外一或二個亞甲基單元任擇地且個別地被 -NRC(O)- 、 -C(O)NR- 、 -N(R)SO_2- 、 -SO_2N(R)- 、 –S- 、 -S(O)- 、 -SO_2- 、 -OC(O)-、–C(O)O-、伸環丙基、–O-、-N(R)-或-C(O)-所置換；以及Y為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基；或是

(b) L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個雙鍵，以及L中之至少一個亞甲基單元被 -C(O)- 、 -NRC(O)- 、 -C(O)NR- 、 -N(R)SO_2- 、 -SO_2N(R)-、–S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-或–C(O)O-所置換，以及L中之另外一或二個亞甲基單元任擇地且個別地被伸環丙基、–O-、-N(R)-或-C(O)-所置換；以及Y為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基；或是

(c) L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個雙鍵，以及L中之至少一個亞甲基單元

被-C(O)-所置換，以及L中之另外一或二個亞甲基單元任擇地且個別地被伸環丙基、–O-、-N(R)-或-C(O)-所置換；以及Y為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基；或是

(d) L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個雙鍵，以及L中之至少一個亞甲基單元被–C(O)-所置換；以及Y為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基；或是

(e) L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個雙鍵，以及L中之至少一個亞甲基單元被-OC(O)-所置換；以及Y為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基；或是

(f) L為-NRC(O)CH=CH-、-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-、-NRC(O)CH=CHCH_2O-、-CH_2NRC(O)CH=CH-、-NRSO_2CH=CH-、-NRSO_2CH=CHCH_2-、-NRC(O)(C=N_2)-、-NRC(O)(C=N_2)C(O)-、-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-、-NRSO_2CH=CH-、-NRSO_2CH=CHCH_2-、-NRC(O)CH=CHCH_2O-、-NRC(O)C(=CH_2)CH_2-、-CH_2NRC(O)-、-CH_2NRC(O)CH=CH-、-CH_2CH_2NRC(O)-或-CH_2NRC(O)伸環丙基-；其中R為H或是經任擇取代之C_{1-6}脂烴基；以及Y為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基；或是

(g) L為-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=CHCH_2

$N(CH_3)$-、-NHC(O)CH=$CHCH_2O$-、-CH_2NHC(O)CH=CH-、-$NHSO_2$CH=CH-、-$NHSO_2$CH=$CHCH_2$-、-NHC(O)(C=N_2)-、-NHC(O)(C=N_2)C(O)-、-NHC(O)CH=$CHCH_2N(CH_3)$-、-$NHSO_2$CH=CH-、-$NHSO_2$CH=$CHCH_2$-、-NHC(O)CH=$CHCH_2O$-、-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-、-CH_2NHC(O)-、-CH_2NHC(O)CH=CH-、-CH_2CH_2NHC(O)-或是-CH_2NHC(O)伸環丙基-；以及Y為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基；或是

(h) L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個亞烷基雙鍵，以及L中之至少一個亞甲基單元被-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-$N(R)SO_2$-、-$SO_2N(R)$-、–S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-或是–C(O)O-所置換，以及L中之另外一或二個亞甲基單元任擇地且個別地被伸環丙基、–O-、-N(R)-或-C(O)-所置換；以及Y為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基；或是

(i) L為一個雙價C_{2-8}直鏈或分支烴鏈，其中L具有至少一個參鍵，以及L中之另外一或二個亞甲基單元任擇地且個別地被-NRC(O)-、-C(O)NR-、-$N(R)SO_2$-、-$SO_2N(R)$-、–S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-或是–C(O)O-所置換，以及Y為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基；或是

(j) L 為 -C≡C- 、 -C≡CCH$_2$N(異 丙 基)- 、 -NHC(O)C≡CCH$_2$CH$_2$- 、 -CH$_2$-C≡C-CH$_2$- 、 -C≡CCH$_2$O- 、 -CH$_2$C(O)C≡C- 、 -C(O)C≡C- 或是 -CH$_2$OC(=O)C≡C- ；以及Y為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO$_2$或CN所取代的C$_{1-6}$脂烴基；或是

(k) L為一個雙價C$_{2-8}$直鏈或分支烴鏈，其中L之一個亞甲基單元被伸環丙基所置換，以及L中之另外一或二個亞甲基單元個別地被-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO$_2$-、-SO$_2$N(R)-、–S-、-S(O)-、-SO$_2$-、-OC(O)-或是–C(O)O-所置換；以及Y為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO$_2$或CN所取代的C$_{1-6}$脂烴基；或是

(l) L 為一共價鍵，且Y係選自於：

(*i*) C$_{1-6}$烷基，其被側氧基、鹵素、NO$_2$或CN所取代；

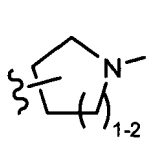
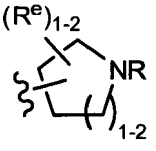
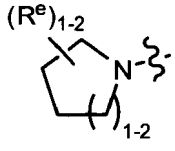
(*ii*) C$_{2-6}$烯基，其任擇地被側氧基、鹵素、NO$_2$或CN所取代；或是

(*iii*) C$_{2-6}$炔基，其任擇地被側氧基、鹵素、NO$_2$或CN所取代；或是

(*iv*) 一具有1個選自於氧或氮之雜原子的飽和3-4員雜環，其中該環係被1-2個R^{e}基團所取代，其中各個R^{e}係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*v*) 一具有1-2個選自於氧或氮之雜原子的飽和5-6員雜環，其中該環係被1-4個R^{e}基團所取代，其

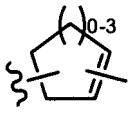
中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*vi*) 、或，其中各個R、Q、Z和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

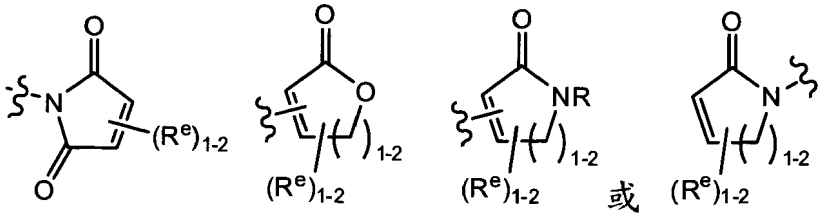
(*vii*) 一飽和3-6員碳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*viii*) 一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的部分不飽和3-6員單環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*ix*) 一部分不飽和3-6員碳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*x*) ，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

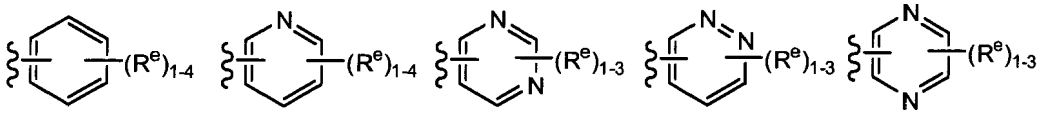
(*xi*) 一具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的部分不飽和4-6員雜環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xii*)  或 ，

其中各個R和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xiii*) 一具有0-2個氮的6-員芳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e基團係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

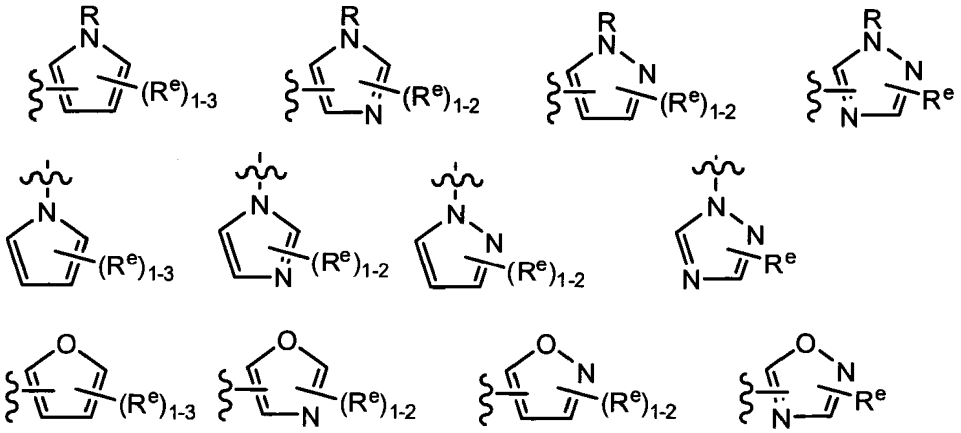
(*xiv*)

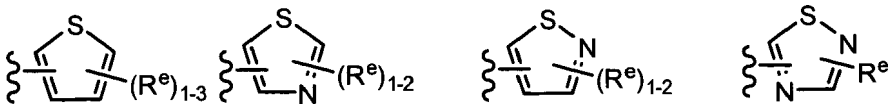


其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xv*) 一具有1-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-員雜芳環，其中該環係被1-3個R^e基團所取代，其中各個R^e基團係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xvi*)





其中各個R和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xvii*) 一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環飽和環、部分不飽和環或芳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中R^e基團係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；

(m) L為–C(O)-，且Y係選自於：

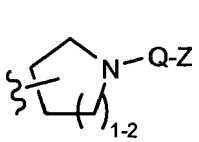
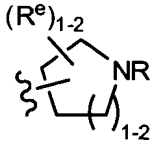
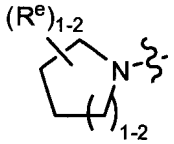
(*i*) C_{1-6}烷基，其被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代；或是

(*ii*) C_{2-6}烯基，其任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代；或是

(*iii*) C_{2-6}炔基，其任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代；或是

(*iv*) 一具有1個選自於氧或氮之雜原子的飽和3-4員雜環，其中該環係被1-2個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

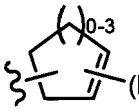
(*v*) 一具有1-2個選自於氧或氮之雜原子的飽和5-6員雜環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*vi*)  、 或 ，其中各個R、Q、Z和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

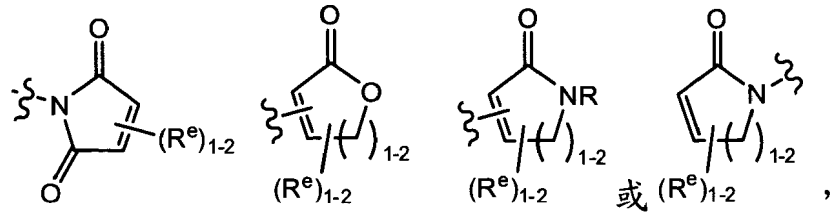
(*vii*) 一飽和3-6員碳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*viii*) 一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的部分不飽和3-6員單環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*ix*) 一部分不飽和3-6員碳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*x*) ，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

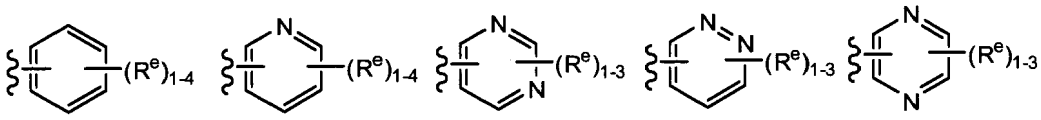
(*xi*) 一具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的部分不飽和4-6員雜環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xii*)  或 ，

其中各個R和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

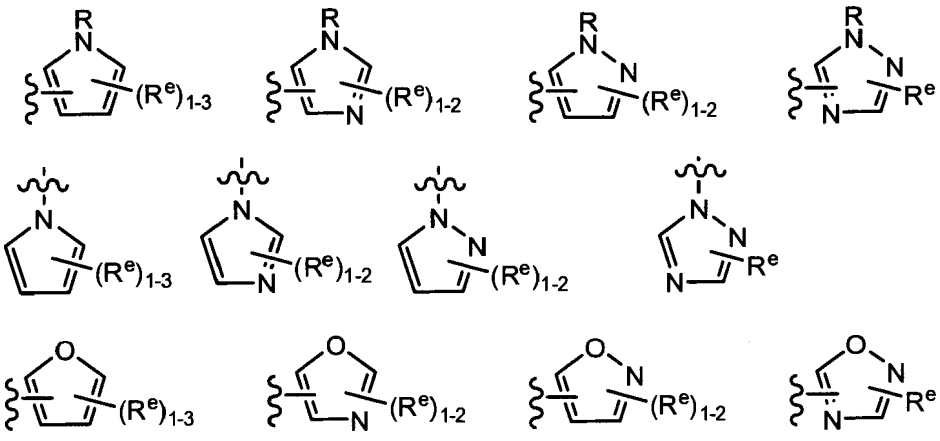
(*xiii*) 一具有0-2個氮的6-員芳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e基團係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

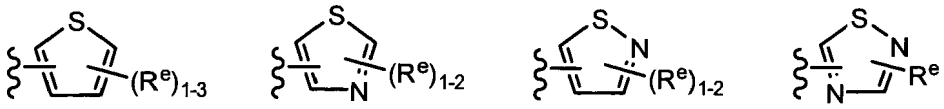
(*xiv*)



其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xv*) 一具有1-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-員雜芳環，其中該環係被1-3個R^e基團所取代，其中各個R^e基團係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xvi*) 



其中各個R和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xvii*) 一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環飽和環、部分不飽和環或芳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；

(n) L為–N(R)C(O)-，且Y係選自於：

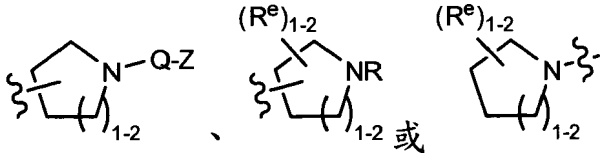
(*i*) C_{1-6}烷基，其被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代；或是

(*ii*) C_{2-6}烯基，其任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代；或是

(*iii*) C_{2-6}炔基，其任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代；或是

(*iv*) 一具有1個選自於氧或氮之雜原子的飽和3-4員雜環，其中該環係被1-2個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

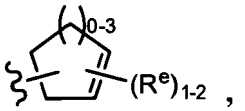
(*v*) 一具有1-2個選自於氧或氮之雜原子的飽和5-6員雜環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*vi*) ，其中各個R、Q、Z和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

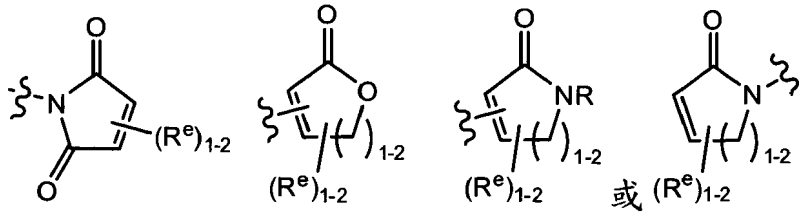
(*vii*) 一飽和3-6員碳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*viii*) 一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的部分不飽和3-6員單環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*ix*) 一部分不飽和3-6員碳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*x*) ，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

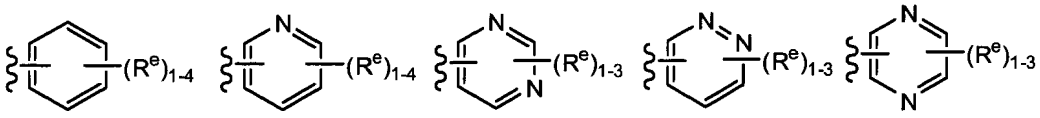
(*xi*) 一具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的部分不飽和4-6員雜環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xii*)  或 ，

其中各個R和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

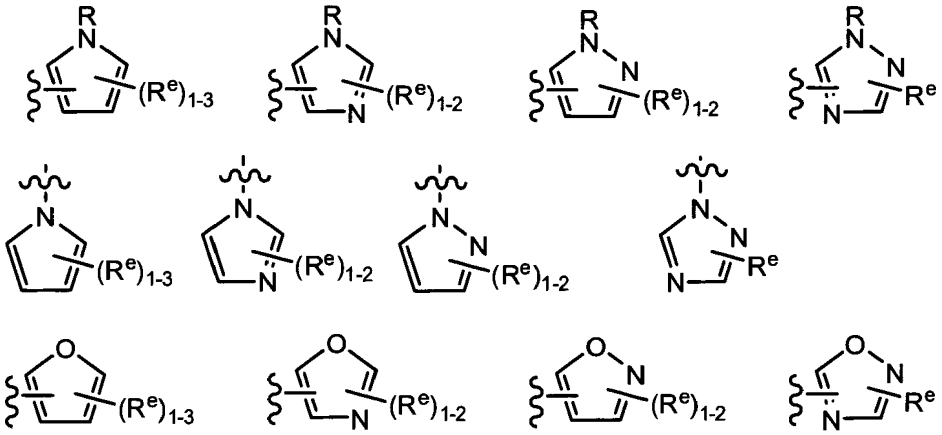
(*xiii*) 一具有0-2個氮的6-員芳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e基團係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

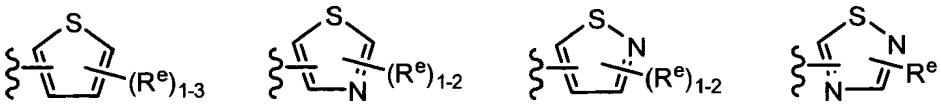
(*xiv*)



其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xv*) 一具有1-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-員雜芳環，其中該環係被1-3個R^e基團所取代，其中各個R^e基團係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xvi*) 



其中各個R和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xvii*) 一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環飽和環、部分不飽和環或芳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；

(o) L為一個雙價C_{1-8}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈；且Y係選自於：

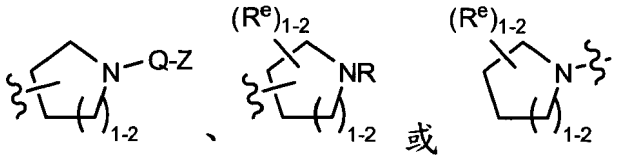
(*i*) C_{1-6}烷基，其被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代；

(*ii*) C_{2-6}烯基，其任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代；或是

(*iii*) C_{2-6}炔基，其任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代；或是

(*iv*) 一具有1個選自於氧或氮之雜原子的飽和3-4員雜環，其中該環係被1-2個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

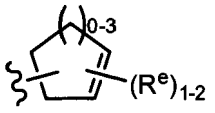
(*v*) 一具有1-2個選自於氧或氮之雜原子的飽和5-6員雜環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*vi*)  ，其中各個R、Q、Z和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

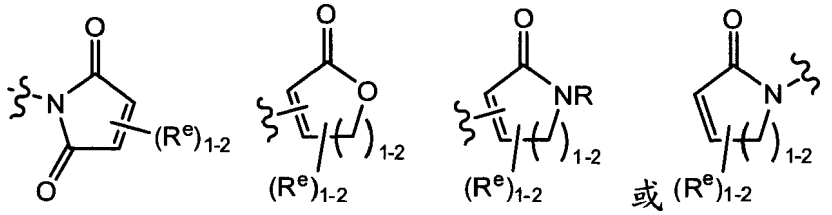
(*vii*) 一飽和3-6員碳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*viii*) 一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的部分不飽和3-6員單環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*ix*) 一部分不飽和3-6員碳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*x*)  ，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

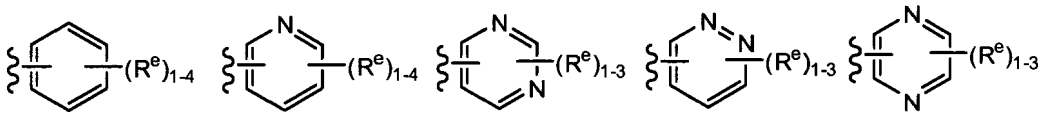
(*xi*) 一具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的部分不飽和4-6員雜環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xii*)  或 ，

其中各個R和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

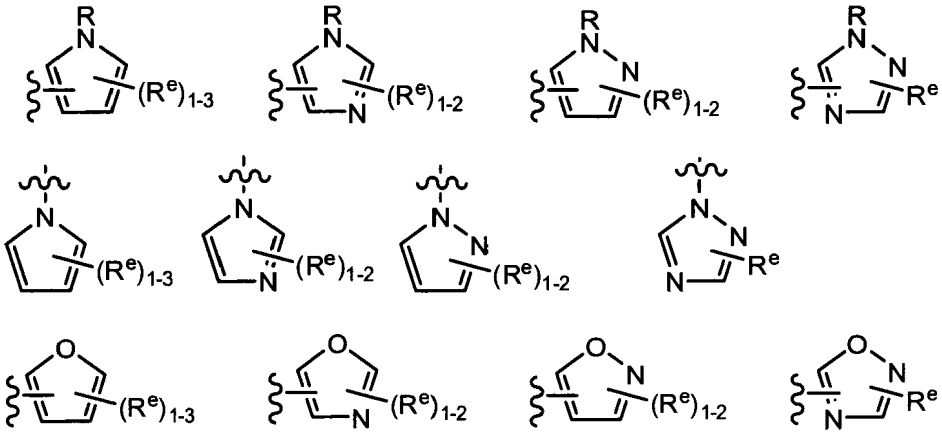
(*xiii*) 一具有0-2個氮的6-員芳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e基團係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

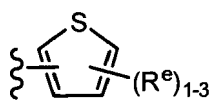
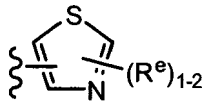
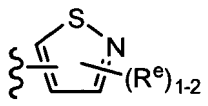
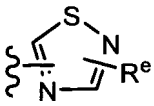
(*xiv*)



其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xv*) 一具有1-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-員雜芳環，其中該環係被1-3個R^e基團所取代，其中各個R^e基團係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xvi*) 

其中各個R和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xvii*)一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環飽和環、部分不飽和環或芳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；

(p) L為一共價鍵、$-CH_2-$、-NH-、-C(O)-、$-CH_2NH-$、$-NHCH_2-$、$-NHC(O)-$、$-NHC(O)CH_2OC(O)-$、$-CH_2NHC(O)-$、$-NHSO_2-$、$-NHSO_2CH_2-$、$-NHC(O)CH_2OC(O)-$或是$-SO_2NH-$；且Y係選自於：

(*i*) C_{1-6}烷基，其被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代；或是

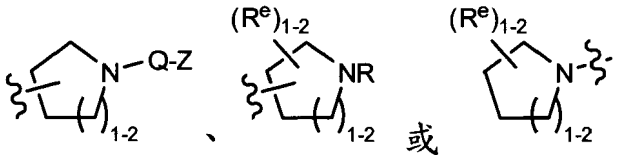
(*ii*) C_{2-6}烯基，其任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代；或是

(*iii*) C_{2-6}炔基，其任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代；或是

(*iv*) 一具有1個選自於氧或氮之雜原子的飽和3-4員雜環，其中該環係被1-2個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*v*) 一具有1-2個選自於氧或氮之雜原子的飽和5-6員

雜環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

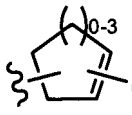
(*vi*) 

，其中各個R、Q、Z和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*vii*) 一飽和3-6員碳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*viii*)一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的部分不飽和3-6員單環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

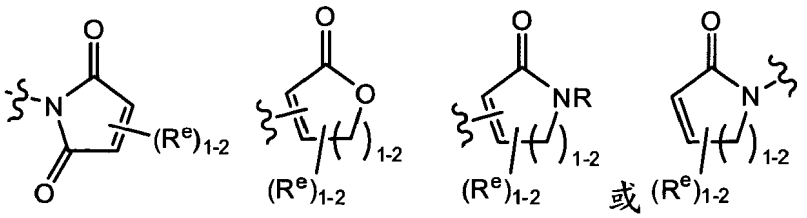
(*ix*) 一部分不飽和3-6員碳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*x*) 

，其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xi*) 一具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的部分不飽和4-6員雜環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e係如前文所界定且如本

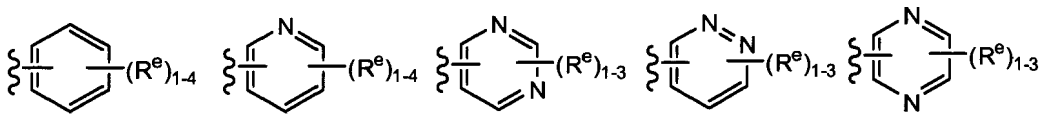
案說明書所敘述者；或是

(*xii*)  或 ，

其中各個R和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

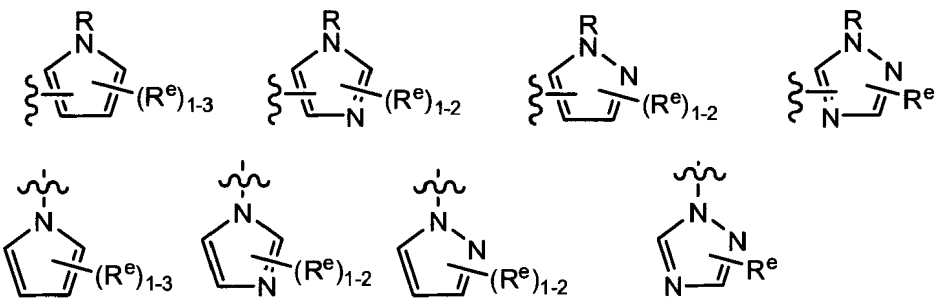
(*xiii*) 一具有0-2個氮的6-員芳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e基團係如前文所界定且如本案說明書所敘述者其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中各個R^e基團係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

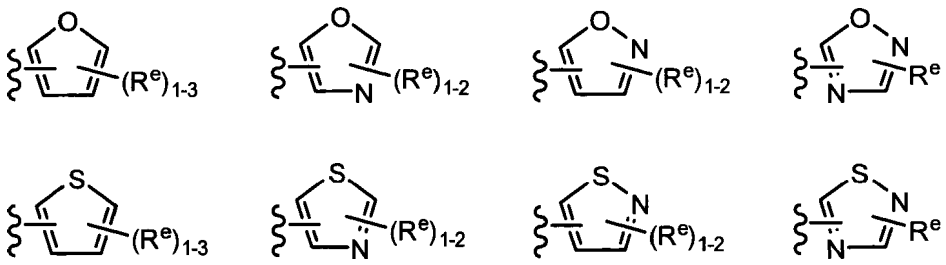
(*xiv*)



其中各個R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xv*) 一具有1-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-員雜芳環，其中該環係被1-3個R^e基團所取代，其中各個R^e基團係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

(*xvi*) 

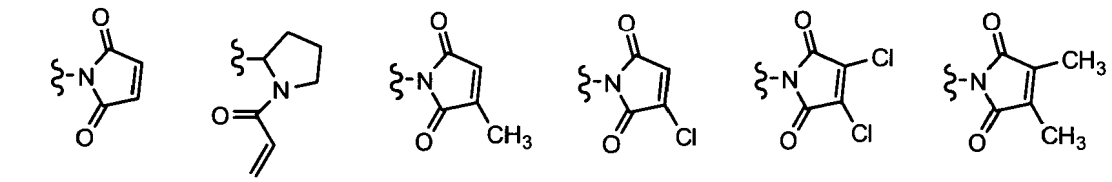


其中各個R和R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者；或是

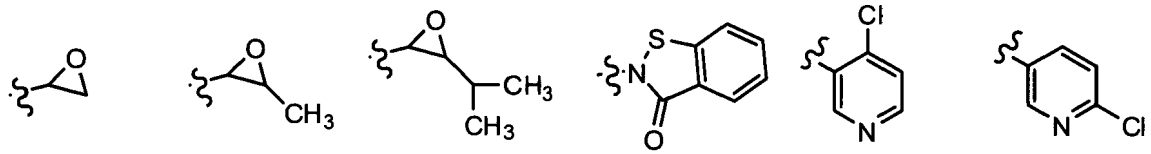
(*xvii*)一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環飽和環、部分不飽和環或芳環，其中該環係被1-4個R^e基團所取代，其中R^e係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。

在某些具體例中，式**I** 中之Y基團係選自於下表1中所列示者，其中各波浪線係指出與分子其餘部分的接合點。

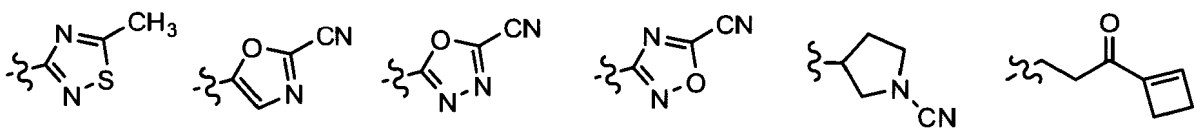
表1. 式**I**中之Y基團範例：



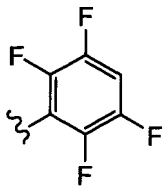
a ***b*** ***c*** ***d*** ***e*** ***f***



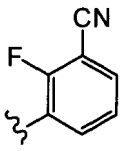
g ***h*** ***i*** ***j*** ***k*** ***l***



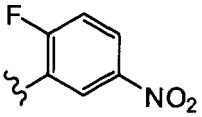
m ***n*** ***o*** ***p*** ***q*** ***r***



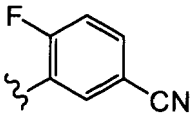
s



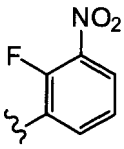
t



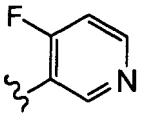
u



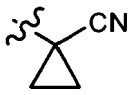
v



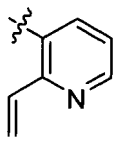
w



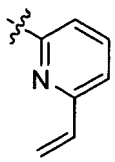
x



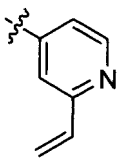
y



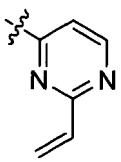
z



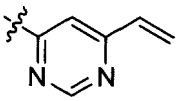
aa



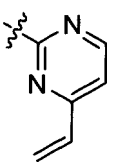
bb



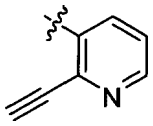
cc



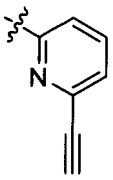
dd



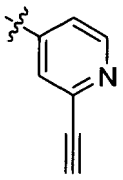
ee



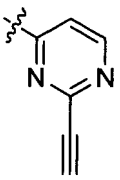
ff



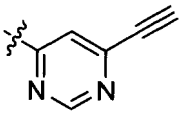
gg



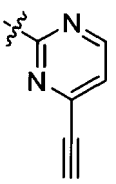
hh



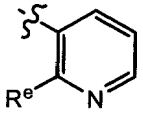
ii



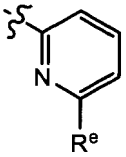
jj



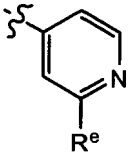
kk



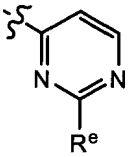
ll



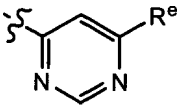
mm



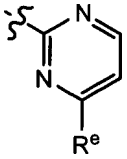
nn



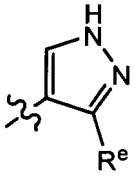
oo



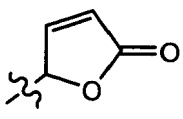
pp



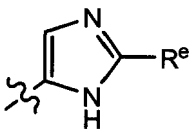
qq



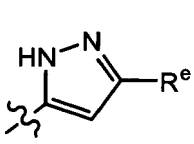
rr



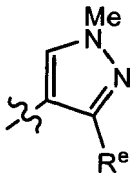
ss



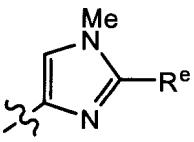
tt



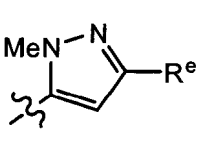
uu



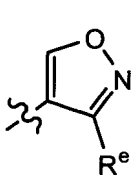
vv



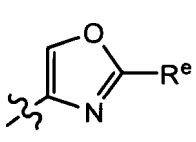
ww



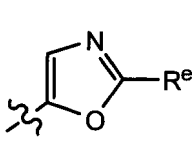
xx



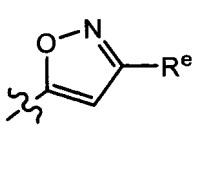
yy



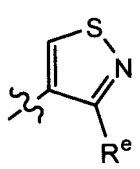
zz



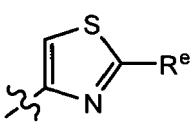
aaa



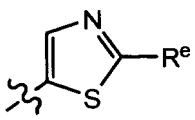
bbb



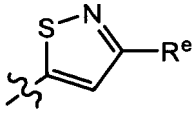
ccc



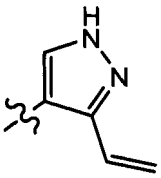
ddd



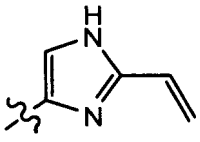
eee



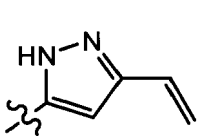
fff



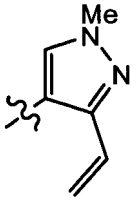
ggg



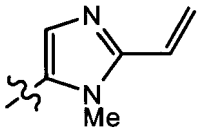
hhh



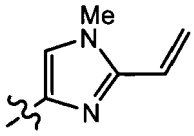
iii



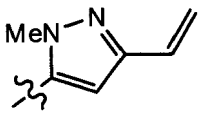
jjj



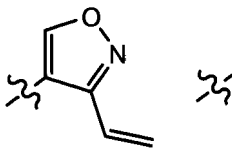
kkk



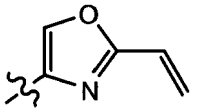
lll



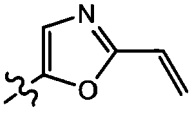
mmm



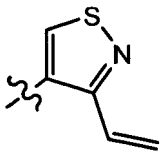
nnn



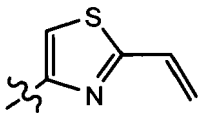
ooo



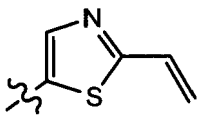
ppp



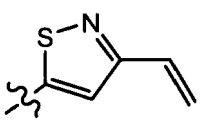
qqq



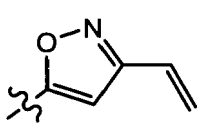
rrr



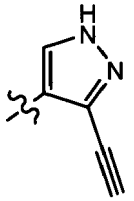
sss



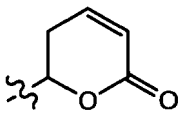
ttt



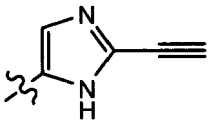
uuu



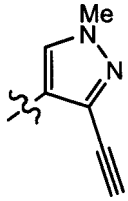
vvv



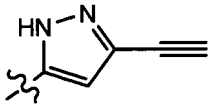
qqq



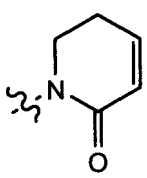
www



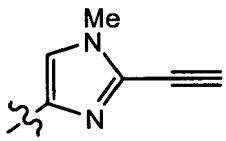
xxx



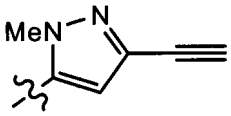
yyy



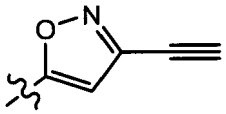
zzz



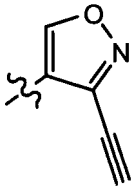
aaaa



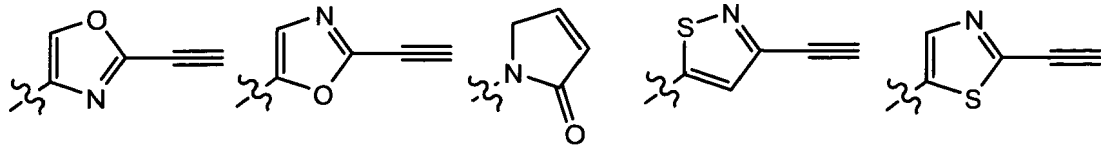
bbbb



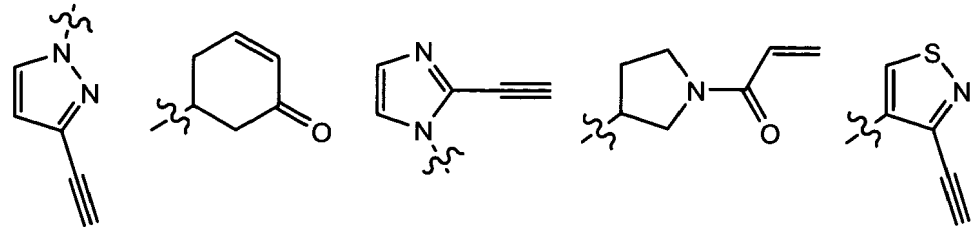
cccc



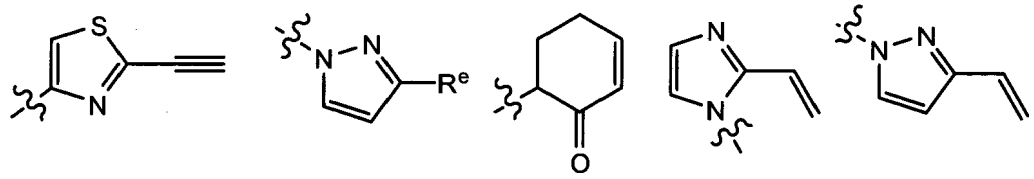
dddd



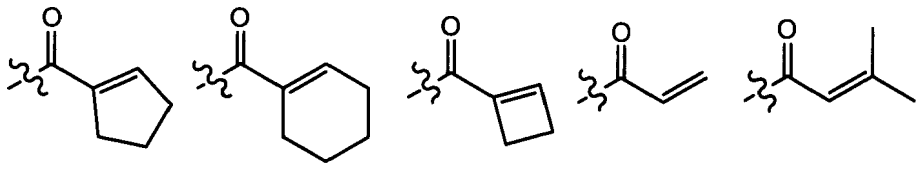
eeee *ffff* *gggg* *hhhh* *iiii*



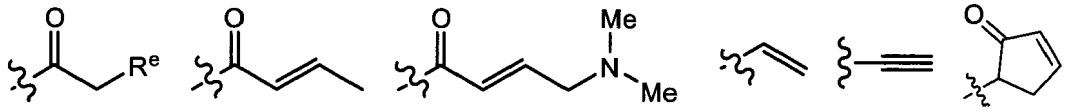
jjjj *kkkk* *llll* *mmmm* *nnnn*



oooo *pppp* *qqqq* *rrrr* *ssss*



tttt *uuuu* *vvvv* *wwww* *xxxx*

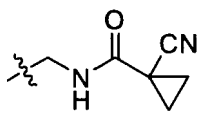


yyyy *zzzz* *aaaaa* *bbbbb* *ccccc* *ddddd*

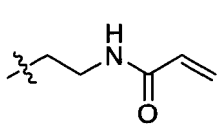
其中各個R^e係個別地為一適當的離去基、NO_2、CN或側氧基。

在某些具體例中，式I 中之R^3基團係選自於下表2中所列示者，其中各波浪線係指出與分子其餘部分的接合點。

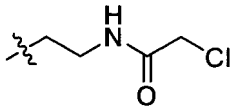
表2. R^3基團範例：



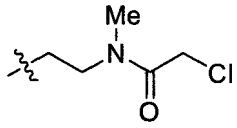
a



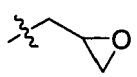
b



c



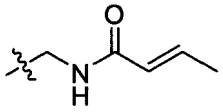
d



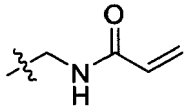
e



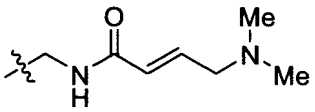
f



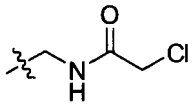
g



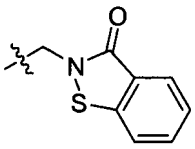
h



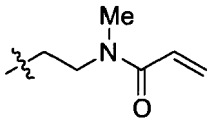
i



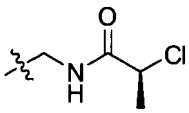
j



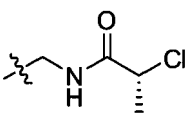
k



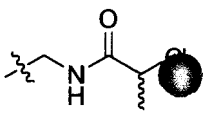
l



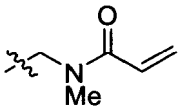
m



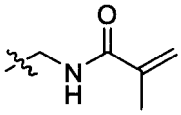
n



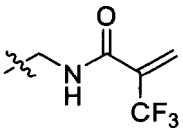
o



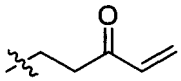
p



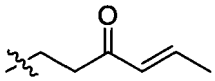
q



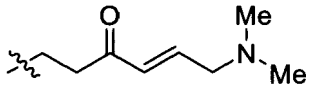
r



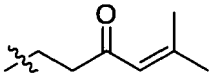
s



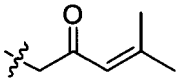
t



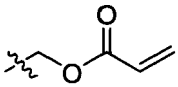
u



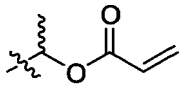
v



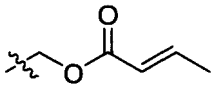
w



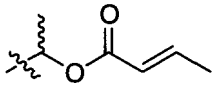
x



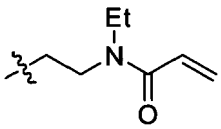
y



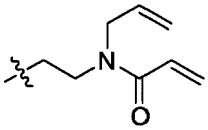
z



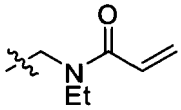
aa



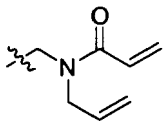
bb



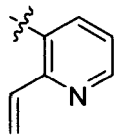
cc



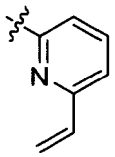
dd



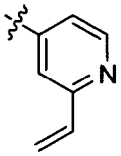
ee



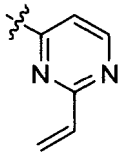
ff



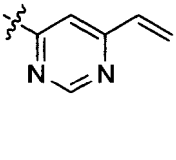
gg



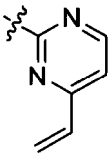
hh



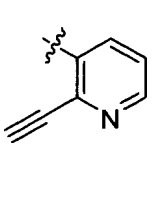
ii



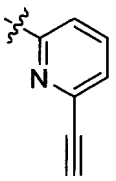
jj



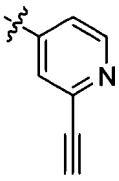
kk



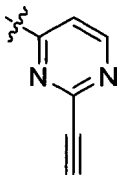
ll



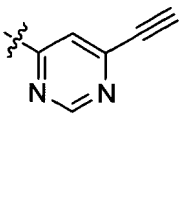
mm



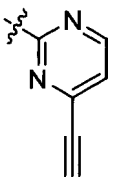
nn



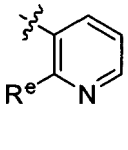
oo



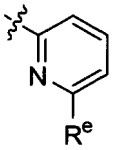
pp



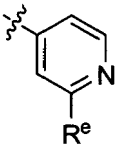
qq



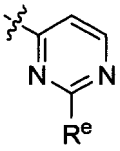
rr



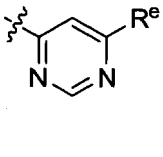
ss



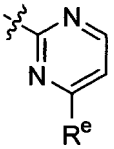
tt



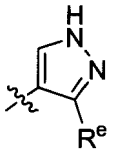
uu



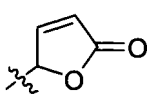
vv



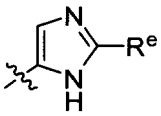
ww



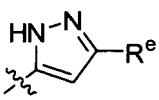
xx



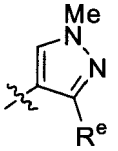
yy



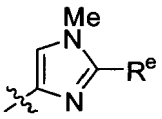
zz



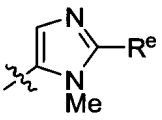
aaa



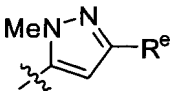
bbb



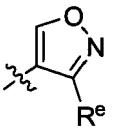
ccc



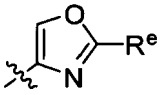
ddd



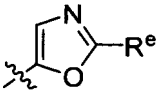
eee



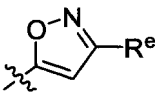
fff



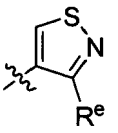
ggg



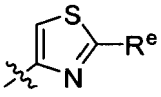
hhh



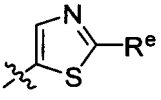
iii



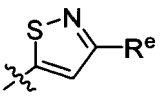
jjj



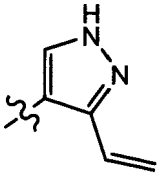
kkk



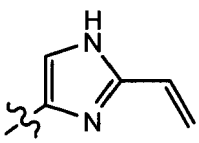
lll



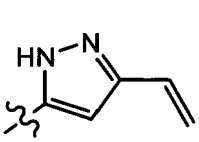
mmm



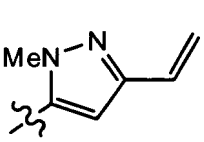
nnn



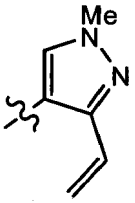
ooo

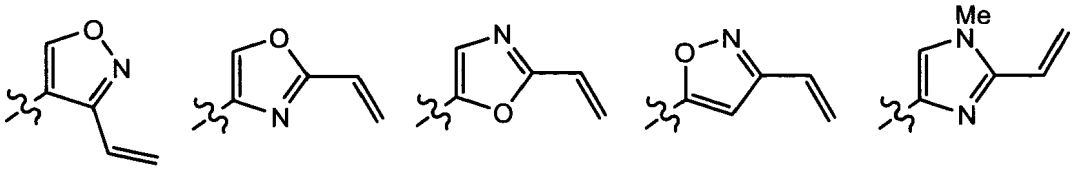


ppp

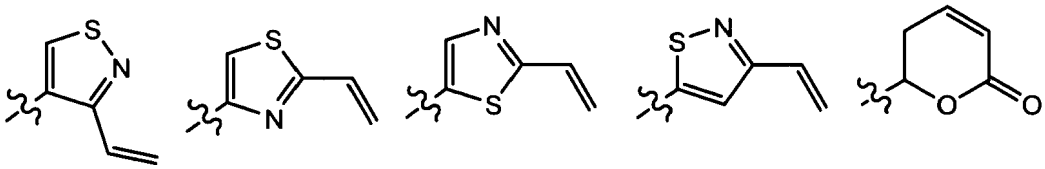


qqq

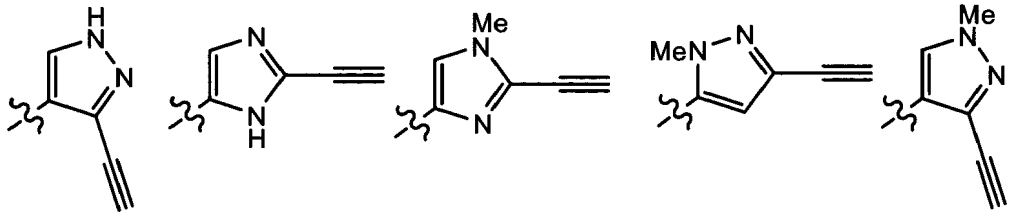




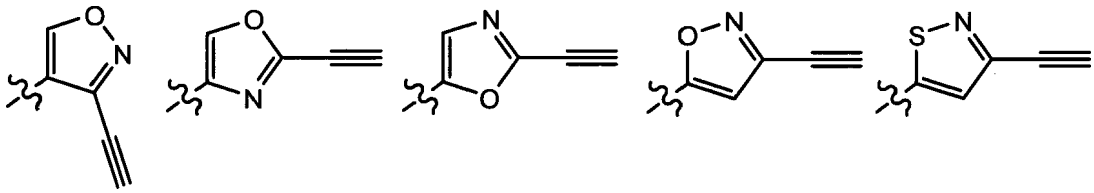
rrr *sss* *ttt* *uuu* *vvv*



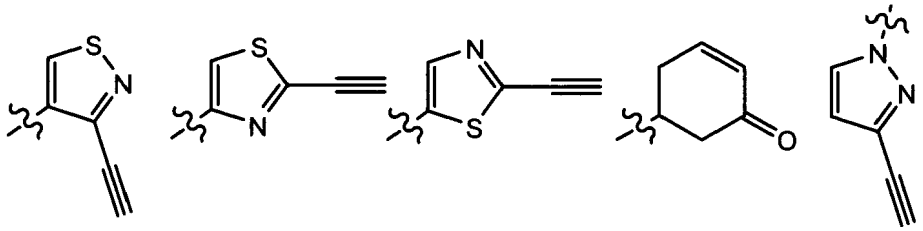
www *xxx* *yyy* *zzz* *aaaa*



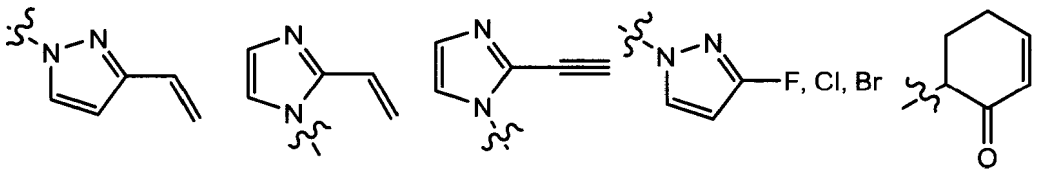
bbbb *cccc* *dddd* *eeee* *ffff*



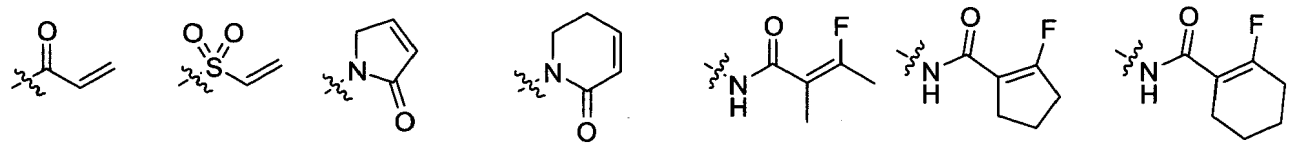
gggg *hhhh* *iiii* *jjjj* *kkkk*



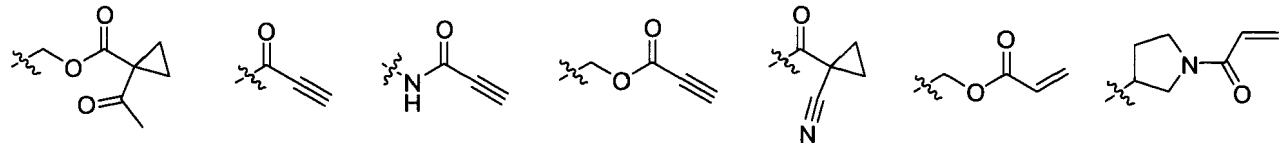
llll *mmmm* *nnnn* *oooo* *pppp*



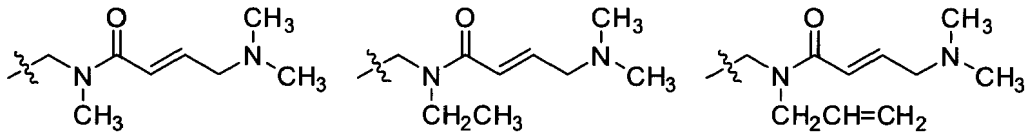
qqqq *rrrr* *ssss* *tttt* *uuuu*



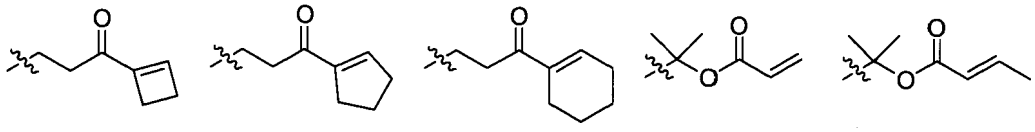
vvvv *wwww* *xxxx* *yyyy* *zzzz* *aaaaa* *bbbbb*



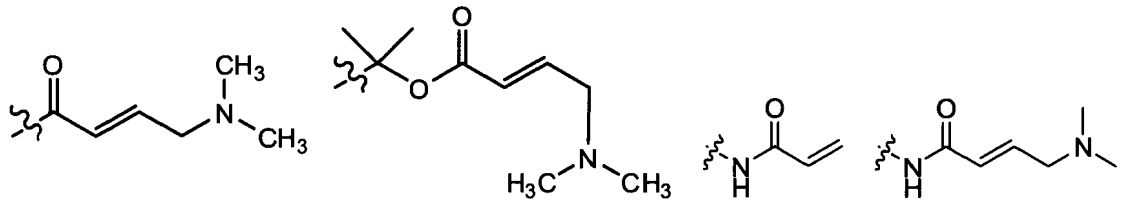
ccccc *ddddd* *eeeee* *fffff* *ggggg* *hhhhh* *iiiii*



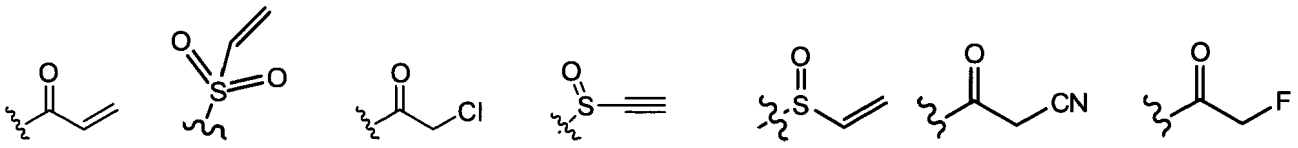
jjjjj *kkkkk* *lllll*



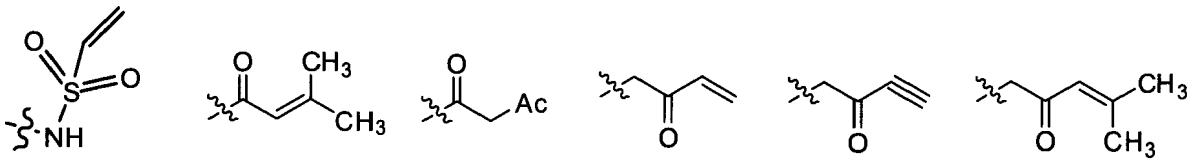
mmmmm *nnnnn* *ooooo* *ppppp* *qqqqq*



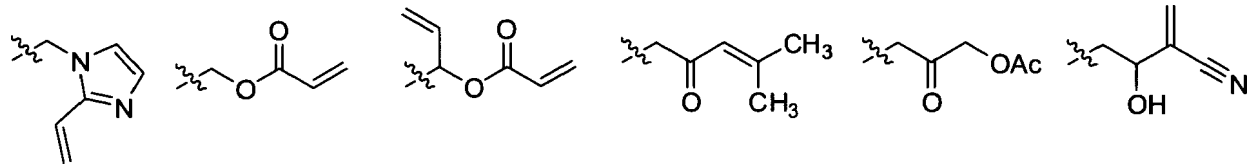
rrrrr *sssss* *ttttt* *uuuuu*



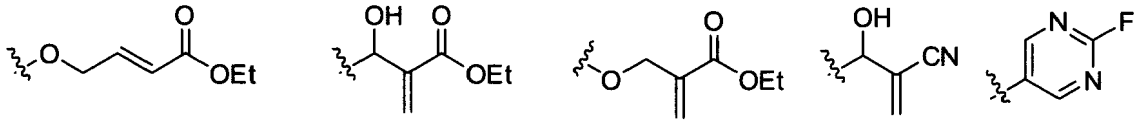
vvvvv *wwwww* *xxxxx* *yyyyy* *zzzzz* *aaaaaa* *bbbbbb*



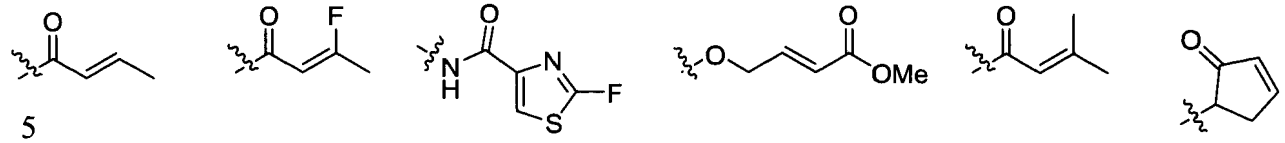
cccccc *dddddd* *eeeeee* *ffffff* *gggggg* *hhhhhh*



iiiiii *jjjjjj* *kkkkkk* *llllll* *mmmmmm* *nnnnnn*



oooooo *pppppp* *qqqqqq* *rrrrrr* *ssssss*



tttttt *uuuuuu* *vvvvvv* *wwwwww* *xxxxxx* *yyyyyy*

其中各個R^e係個別地為一適當的離去基、NO_2、CN或側氧基。

在某些具體例中，式I中之R^x基團為-T-R^z，且$R^{x'}$為氫。在某些具體例中，式I中之T基團為一共價鍵。在某些具體例中，T為一個C_{1-6}雙價烴鏈，其中T中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-所置換。

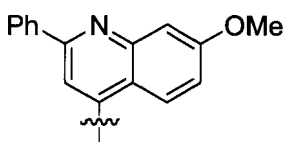
在某些具體例中，T為一個C_{1-6}雙價烴鏈，其中T中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-所置換，其中T中與式 I 中之脯胺基酸環相接合的原子為碳、氧或硫。

在一些具體例中，式 I 中之T基團為一個C_{1-4}雙價烴鏈，其中T中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-、-S-、-N(R)-或-C(O)-所置換。在其他具體例中，T為-O-CH_2-。在其他具體例中，T為-O-。在一些具體例中，T為–S-。

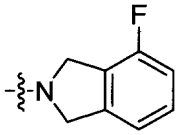
在一些具體例中，當R^z為本案說明書中所述5-10員單環或雙環雜芳環或是4-7員雜環時，T不為一價鍵。

在一些具體例中，T為一個C_{2-3}雙價烴鏈，其中T中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-、-S-、-N(R)-或-C(O)-所置換。在一些具體例中，T為-CH_2C(O)-、-OC(O)-或-NHC(O)-。在某些具體例中，T為-OC(O)-，且R^z為具有至少一個氮的8-10員雙環。

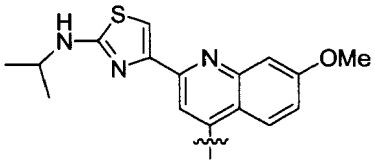
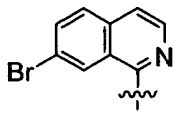
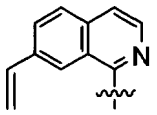
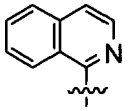
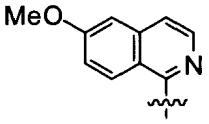
在一些具體例中，T為-O-或-O-$(CH_2)_{1-2}$-，且R^z為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、6-10員單環或雙環芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員單環或雙環雜芳基。在一些具體例中，T為-O-或-CH_2-，且R^z為一選自於6-10員單環或雙環芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員單環或雙環雜芳基的經任擇取代基團。在一些具體例中，T為-O-CH_2-，且R^z為苯基。在其他具體例中，T 為一共價鍵，且R^z為

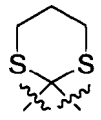


。在某些具體例中，T為-OC(O)-，且R^z為



。在一些具體例中，T 為一共價鍵或-O-。在某些

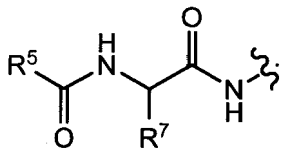
具體例中，R^z 為  。在某些具體例中，R^z為  。在某些具體例中，R^z為  。在某些具體例中，R^z 為  。在某些具體例中，R^z為  。

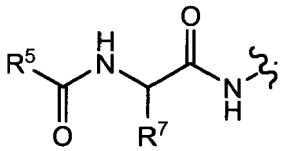
在某些具體例中，式 I 中之R^x和$R^{x'}$基團共同形成一經任擇取代之螺稠合5-7員環，其具有0-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子。在一些具體例中，R^x和$R^{x'}$共同形成一個螺稠合5-6員環，其具有1-2個選自於-O-和-S-之雜原子。在其他具體例中，R^x和$R^{x'}$共同形成：  或  。

在某些具體例中，式 I 中之R^1和$R^{1'}$基團係個別地為氫或是經任擇取代之C_{1-6}脂烴基。在一些具體例中，R^1為氫，且$R^{1'}$為C_{1-4}脂烴基。在其他具體例中，R^1為氫，且$R^{1'}$為正丙基。

在某些具體例中，式 I 中之R^1和$R^{1'}$基團共同形成一經任擇取代之3-7員碳環。在一些具體例中，式 I 中之R^1和$R^{1'}$基團共同形成一經任擇取代之環丙基環。在一些具體例中，式 I 中之R^1和$R^{1'}$基團共同形成一個被乙基或乙烯基所取代之環丙基環。

在一些具體例中，R^4為H、-NHC(O)R^5、-NHC(O)OR^6、

；或是R^4和R^z與它們的中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和16-22員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子。

在某些具體例中，式 I 中之R^4基團為-NHC(O)R^5。在一些具體例中，式 I 中之R^4基團為-NHC(O)OR^6。在其他具體例中，式 I 中之R^4基團為 。在某些具體例中，式 I 中之R^4基團為氫。

在一些具體例中，當R^4為–NHC(O)R^5時，R^5為C_{1-6}脂烴基或一選自於下列之經任擇取代基團：橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基。

在一些具體例中，當R^4為–NHC(O)OR^6時，R^6為C_{1-6}脂烴基或一選自於下列之經任擇取代基團：橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基。

在一些具體例中，式 I 中之R^4基團為一胺基酸側鏈基團。在一些具體例中，式 I 中之R^4基團為一非天然胺基酸側鏈基團。在一些具體例中，式 I 中之R^4基團為一脂族非

天然胺基酸側鏈基團。在一些具體例中，式 I 中之R^4基團為丙胺酸被一、二或三個R^o基團所取代而形成的非天然胺基酸側鏈基團，其中各個R^o係如前文所界定者。在一些具體例中，式 I 中之R^4基團為一天然胺基酸側鏈基團。

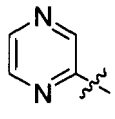
在某些具體例中，式 I 中之R^4基團為丙胺酸的天然胺基酸側鏈基團(亦即，R^4為甲基)。在一些具體例中，式 I 中之R^4基團為D-丙胺酸的天然胺基酸側鏈基團。在一些具體例中，式 I 中之R^4基團為L-丙胺酸的天然胺基酸側鏈基團。

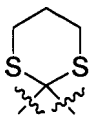
在其他具體例中，式 I 中之R^4基團為纈胺酸的天然胺基酸側鏈基團。在一些具體例中，在一些具體例中，式 I 中之R^4基團為D-纈胺酸的天然胺基酸側鏈基團。在一些具體例中，式 I 中之R^4基團為L-纈胺酸的天然胺基酸側鏈基團。

在一些具體例中，式 I 中之R^4基團係由呈D-和L-此二種組態之胺基酸側鏈基團的混合物所構成。這種R^4基團在本案說明書中被稱為「D,L-混合型胺基酸側鏈基團」。在一些具體例中，D-組態相對於L-組態胺基酸側鏈基團的比例係選自於6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5以及1:6中任一者。因此，在某些具體例中，式 I 中之R^4基團是一種D,L-混合型丙胺酸側鏈基團。在其他具體例中，式 I 中之R^4基團是一種D,L-混合型纈胺酸側鏈基團。

雖不欲被任何任何特定理論所拘束，咸信具有一呈現D-組態之胺基酸側鏈基團的式I化合物可致使一化合物採

行一種有助於與HCV蛋白酶相結合的方位。

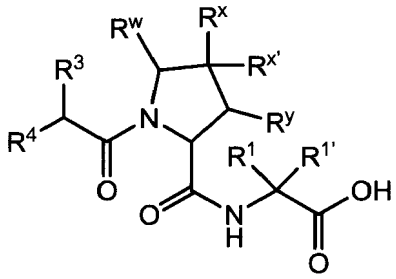
在某些具體例中，式 I 中之R^5和R^7基團係個別地為經任擇取代之基團，該經任擇取代之基團選自於C_{1-6}脂烴基、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基。在一些具體例中，R^5為一經任擇取代之具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基，以及R^7為一經任擇取代之C_{1-6}脂烴基基團。在一些具體例中，R^5為，且R^7為環己基。

在某些具體例中，R^x和$R^{x'}$共同形成一經任擇取代之螺稠合5-7員環，其具有0-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子。在一些具體例中，R^x和$R^{x'}$共同形成一個螺稠合5-6員環，其具有1-2個選自於-O-和-S-之雜原子。在其他具體例中，R^x和$R^{x'}$共同形成：或。

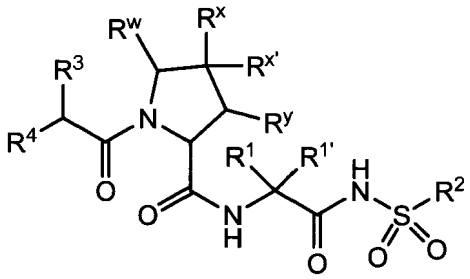
在某些具體例中，式 I 中之R^w基團為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基。在一些具體例中，R^w和R^x共同形成一個經任擇取代之C_{3-7}員環，其具有0-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子。在其他具體例中，R^w和R^y共同形成一個經任擇取代之C_{3-7}員環，其具有0-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子。

在某些具體例中，式 I 中之R^w基團為氫。在其他具體例中，式 I 中之R^w基團為經任擇取代之C_{1-6}脂煙基。

在某些具體例中，式 I 中之R^{2a}基團為-OH。在其他具體例中，式 I 中之R^{2a}基團為$-NHSO_2R^2$，其中R^2係如前文所界定且如本案說明書所敘述者。因此，本發明提供一種具有下式**I-a**或**I-b**之化合物：



I-a



I-b

或其藥學上可接受之鹽，其中各個R^1、$R^{1'}$、R^2、R^3、R^4、R^w、R^x、$R^{x'}$和R^y係如針對式 I 而界定於前文並敘述於前文及本案說明書所載諸多族群和次族群中者。

在某些具體例中，式**I-b**中之R^2基團為$-N(R)_2$。在其他具體例中，式**I-b**中之R^2基團為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7}環烷基、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子4-7員雜環基。在某些具體例中，R^2為C_{3-7}環烷基或是6-10員芳基。在一些具體例中，R^2為一經任擇取代之6-10員芳基。在一些具體例中，R^2為苯基。在某些具體例中，R^2為環丙基。

在某些具體例中，R^2係選自於C_{3-7}環烷基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子

的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基。

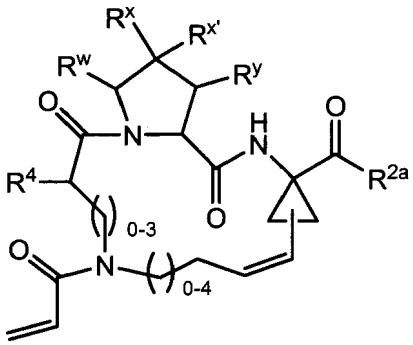
在某些具體例中，式 I 中之R^3基團為一彈頭基團。在一些具體例中，式 I 中之R^3和R^1基團與它們的中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和12-18員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，其中所形成的環包含一彈頭基團。在一些具體例中，R^3以及一由R^1和$R^{1'}$所形成之環與它們之中介原子共同形成一經任擇取代 之飽和或不飽和12-18員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，其中所形成的環包含一彈頭基團。

如前文所一般性地界定者，由式 I 中之R^3和R^1基團所形成之環包含一彈頭基團。如本案說明書中所使用者，「包含一彈頭基團」此片語意指，由R^3和R^1所形成之環被一彈頭基團所取代或是該環內併有此一彈頭基團。例如，由R^3和R^1所形成之環可被一個-L-Y 彈頭基團所取代，其中這些基團係如本案說明書所敘述者。任擇地，由R^3和R^1所形成之環在環內併有一具有適當特性的彈頭基團。例如，由R^3和R^1所形成之環可包括一或多個不飽和單元以及任擇之取代基及/或雜原子，此一組合可獲致一個在依據本發明之意義下能共價修飾HCV蛋白酶的部分。在某些具體例中，由R^3和R^1所形成之環在相對於R^4所接合之碳為α-、β-或γ-位置處任擇地被取代。

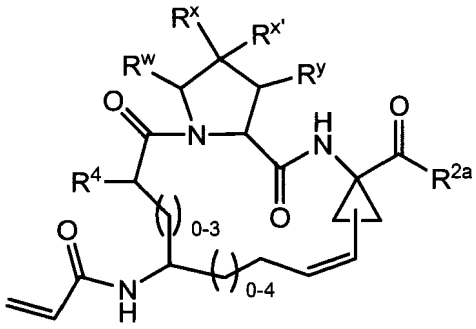
咸明瞭，當R^3和R^1與它們的中介原子共同形成一具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子之經任擇取代的飽

和或不飽和12-18員環時，這些化合物包括由R^3與一由R^1和$R^{1'}$所形成之環所共同構成者。

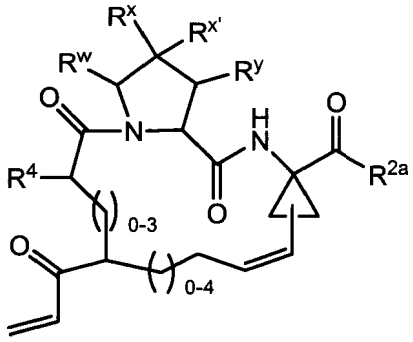
式 I 之範例化合物中，由R^3與一由R^1和$R^{1'}$所形成之環所共同構成者包括具有下式**I-c-1**、**I-c-2**、**I-c-3**、**I-c-4**、**I-c-5**以及**I-c-6**者：



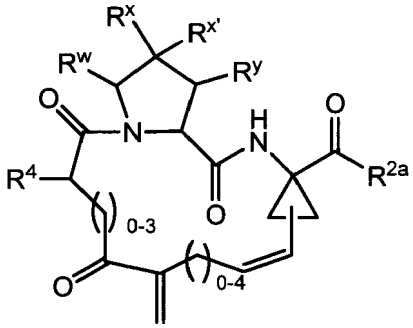
I-c-1



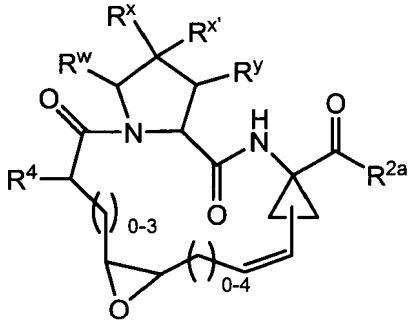
I-c-2



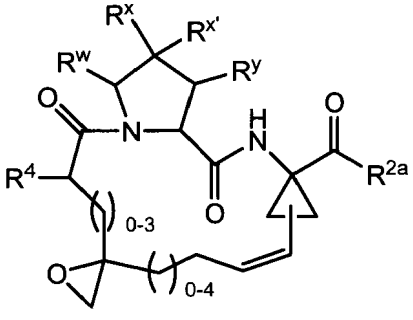
I-c-3



I-c-4



I-c-5



I-c-6

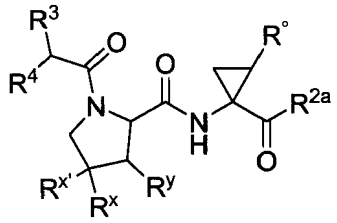
或其藥學上可接受之鹽，其中各個R^{2a}、R^4、R^w、R^x、$R^{x'}$

和R^y係如界定於前文並敘述於本案說明書所載諸多族群和次族群中者。咸明瞭，雖然式**I-c-1**、**I-c-2**、**I-c-3**、**I-c-4**、**I-c-5**以及**I-c-6**中顯示一由R^1和$R^{1'}$所形成之環丙基環，但此基團僅為例示，本案說明書中所敘述之其他R^1和$R^{1'}$基團亦屬本發明所能思及者。

這些化合物的例子包括後述表3中所載列者。

雖然式**I-c-1**、**I-c-2**、**I-c-3**、**I-c-4**、**I-c-5**以及**I-c-6**化合物被繪示成在巨環中具有(Z)-雙鍵立體化學結構，但應明瞭，在某些具體例中，式**I-c-1**、**I-c-2**、**I-c-3**、**I-c-4**、**I-c-5**以及**I-c-6**化合物可在巨環中具有(E)-雙鍵立體化學結構。在一些具體例中，提供此二種立體異構體之混合物。在其他具體例中，式**I-c-1**、**I-c-2**、**I-c-3**、**I-c-4**、**I-c-5**以及**I-c-6**化合物可在適當條件下被處理而使該雙鍵飽和。

在某些具體例中，R^1和$R^{1'}$共同形成一經任擇取代之3-7員碳環。在一些具體例中，這些化合物具有下式**I-d**：



I-d

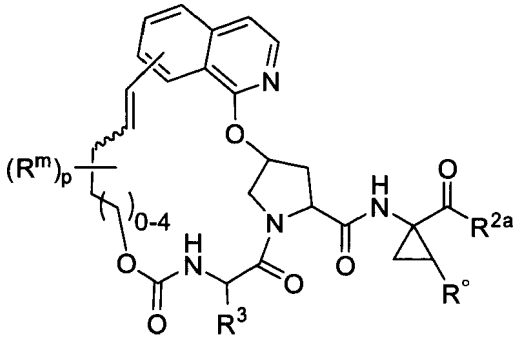
或其藥學上可接受之鹽，其中各個R^{2a}、R^3、R^4、R°、R^x、$R^{x'}$和R^y係如界定於式 I 中並敘述於前文及本案說明書所載諸多族群和次族群中者。

在一些具體例中，R°為一選自於C_{1-6}脂烴基的經任擇取代基團。在一些具體例中，R°為乙基。在其他具體例中，R°

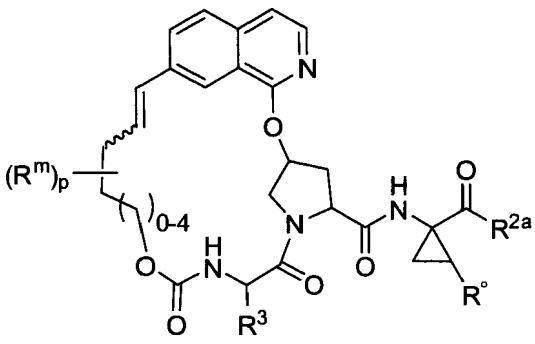
為乙烯基。

式**I-d**中之例示性R^3基團包括前文及本案說明書中所敘述者，以及下表3中所出示者。

在某些具體例中，R^4和R^x與它們的中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和16-22員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子。在一些具體例中，R^4和R^x與它們的中介原子共同形成一經任擇取代之不飽和18-22員環，其具有3-5個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子。在一些具體例中，由R^4和R^x所形成之環被一或多個R^m基團所取代，其中各個R^m係個別地為鹵素、-OR°、-CN、-SCN、-SR°、-SOR°、-SO_2R°、-NO_2、-$N(R°)_2$、-NHC(O)R°或是一選自於由C_{1-6}脂烴基與C_{3-7}環烷基所構成的群組中之經任擇取代基團。在某些具體例中，本發明提供一種具有下式**I-e**或**I-f**之化合物：



I-e



I-f

或其藥學上可接受之鹽，其中各個R^{2a}、R^3和R°係如界定於式 **I** 中並敘述於前文及本案說明書所載諸多族群和次族群中者；

p 為一由1至6之整數，含1和6；以及

各個R^m係個別地為鹵素、-OR°、-CN、-N(R°)$_2$或是一選自於由C_{1-6}脂烴基與C_{3-7}環烷基所構成的群組中之經任擇取代基團。

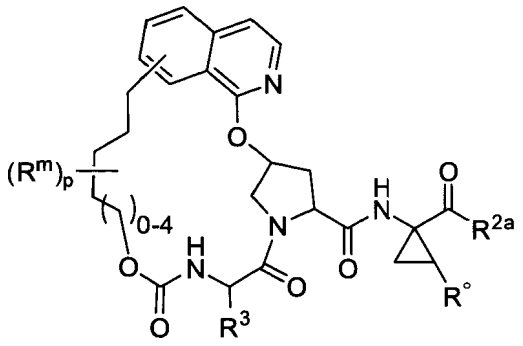
在一些具體例中，p為1。在一些具體例中，p為2。

在某些具體例中，R^m為C_{1-6}脂烴基。在一些具體例中，R^m為甲基。

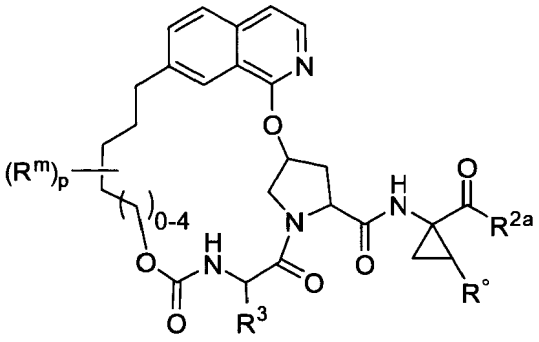
在一些具體例中，R°為一選自於C_{1-6}脂烴基的經任擇取代基團。在一些具體例中，R°為乙基。在其他具體例中，R°為乙烯基。

式**I-e**和**I-f**中之例示性R^3基團包括本案說明書中所敘述者，以及下表3中所出示者。

雖然式**I-e**和**I-f**化合物被繪示成在巨環中具有(Z)或(E)雙鍵立體化學結構，但應明瞭，在某些具體例中，式**I-e**和**I-f**化合物可在巨環中具有(E)-雙鍵立體化學結構。在某些具體例中，式**I-e**和**I-f**化合物可在巨環中具有(Z)-雙鍵立體化學結構。在一些具體例中，提供此二種立體異構體之混合物。在其他具體例中，式**I-e**和**I-f**化合物可在適當條件下被處理而使該雙鍵飽和，從而形成一具有下式**I-g**或**I-h**之化合物：



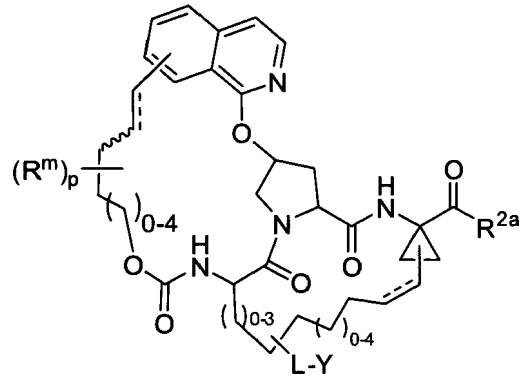
I-g



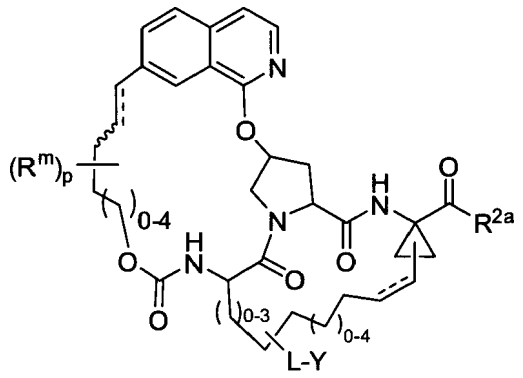
I-h

或其藥學上可接受之鹽。

在某些具體例中，R^4和R^x如前述相互併合，以及R^3以及一由R^1和$R^{1'}$所形成之環如前述相互併合，從而形成新穎的雙巨環化合物。在某些具體例中，由R^4和R^x所形成之環係如前文針對式**I-e**和**I-f**所述被一或多個R^m基團所取代。在一些具體例中，由R^3與一由R^1和$R^{1'}$所形成之環所構成的巨環被一個–L-Y彈頭基團所取代，而得一具有式**I-j**或**I-k**之化合物：



I-j

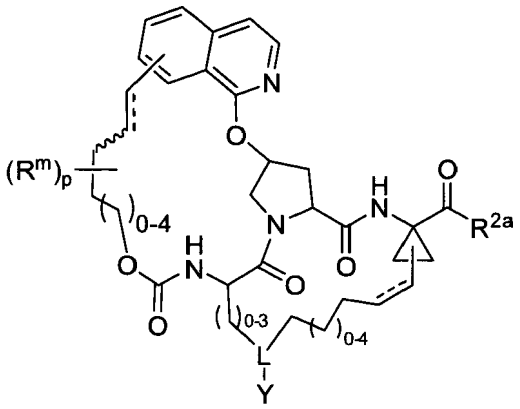


I-k

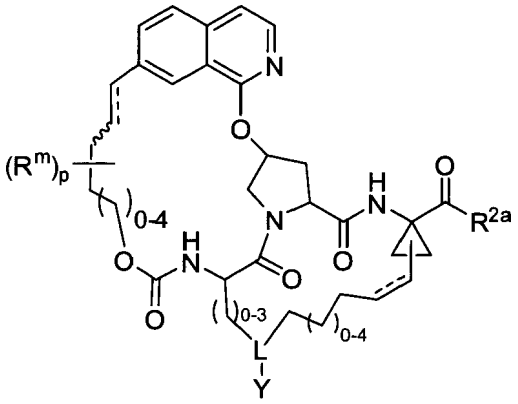
或其藥學上可接受之鹽；其中各個---係個別地代表一個單或雙鍵。用以製備這些化合物的方法除了本案說明書所述用於合成其他巨環和併有彈頭之化合物的方法以外，更包括敘述於McCauley, J.A. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**,

47, pp. 9104-7中者。

在一些具體例中，由R^3與一由R^1和$R^{1'}$所形成之環所構成的巨環中之一個亞甲基單元被一個L-Y部分所置換，而得一具有下式**I-m**或**I-n**之化合物：



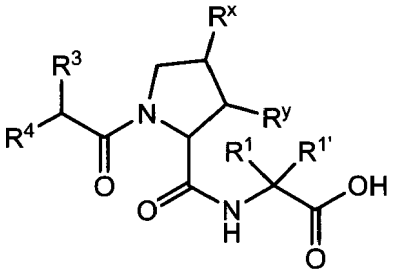
I-m



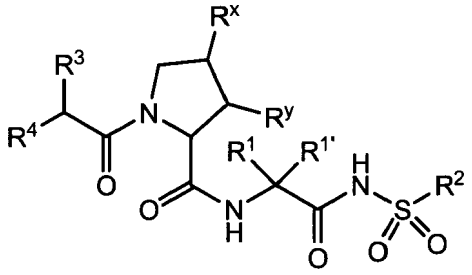
I-n

或其藥學上可接受之鹽；其中各個---係個別地代表一個單或雙鍵。

在某些具體例中，本發明提供一種具有下式**II-a**或**II-b**之化合物：



II-a



II-b

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1和$R^{1'}$係個別為氫或是經任擇取代之C_{1-6}脂烴基，抑或是

R^1和$R^{1'}$共同形成一經任擇取代之3-7員碳環；

R^2為$-N(R)_2$或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7}環烷

基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

各個R係個別地為氫、經任擇取代之C_{1-6}脂烴基，或是位於相同氮原子上的兩個R與該氮共同形成一個具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環；

R^3為一彈頭基團；

R^x為-T-R^z，其中：

T為一共價鍵或一個C_{1-6}雙價烴鏈，其中T中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-所置換；以及

R^z為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員單環或雙環芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員單環或雙環雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

R^y為氫，或是R^x和R^y共同形成一經任擇取代之C_{3-7}員碳環；

R^4為H、-NHC(O)R^5、-NHC(O)OR^6、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是R^4和R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和16-22員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

各個R^5係個別地為-$N(R)_2$或是一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4

個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；以及

R^6為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基。

在某些具體例中，本發明提供一種具有式**II-a**或**II-b**之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中各個R^1、$R^{1'}$、R^2、R^3、R^4、R^x和R^y被界定如前且其中：

R^3為–L-Y，其中：

L為一共價鍵或一個雙價C_{1-8}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中L中之一、二或三個亞甲基單元係任擇地且個別地被伸環丙基、–NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N_2)-所置換；

Y為氫、任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基、或是一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的3-10員單環或雙環之飽和環、部分不飽和環或芳環，且其中該環被1-4個R^e基團所取代；以及

各個R^e係個別地選自於–Q-Z、側氧基、NO_2、鹵素、CN、一適當的離去基，或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基，其中：

Q為一共價鍵或一個雙價C_{1-6}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中Q中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或-SO_2-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-或–SO_2N(R)-所置換；以及

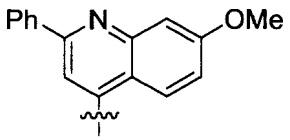
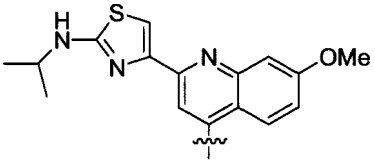
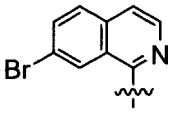
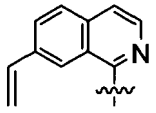
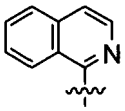
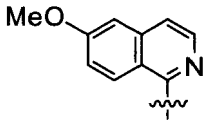
Z為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基。

在某些具體例中，式**II-a**和**II-b**中之R^1、$R^{1'}$、R^2、R^3、R^4、R^x和R^y基團係如界定於式 **I** 中並敘述於前文及本案說明書所載諸多族群和次族群中者。

在一些具體例中，式**II-a**和**II-b**中之R^1和$R^{1'}$基團共同形成一經任擇取代之3-7員碳環。在其他具體例中，R^1和$R^{1'}$共同形成一經任擇取代之環丙基環。

在某些具體例中，式**II-b**中之R^2基團為-$N(R)_2$或一選自於C_{3-7}環烷基或6-10員芳基的經任擇取代基團。在一些具體例中，R^2為-$N(R)_2$或一選自於C_{3-5}環烷基或6-8員芳基的經任擇取代基團。在一些具體例中，R^2為-$N(R)_2$且R為甲基。在一些具體例中，R^2為環丙基。在其他具體例中，R^2為苯基。

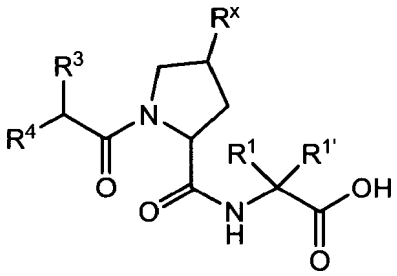
在某些具體例中，式**II-a**和**II-b**中之R^x基團為-T-R^z，T為一共價鍵或一個C_{1-6}雙價烴鏈，其中T中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-所置換，且R^z為一選自於6-10員單環或雙環芳基、或是具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員單環或雙環雜芳基的經任擇取代基團。在一些具體例中，T為-CH_2-且R^z為苯基。在其他具

體例中，T為一共價鍵且R^z為。在一些具體例中，T為一共價鍵或是-O-。在某些具體例中，R^z為。在某些具體例中，R^z為。在某些具體例中，R^z為。在某些具體例中，R^z為。在某些具體例中，R^z為。

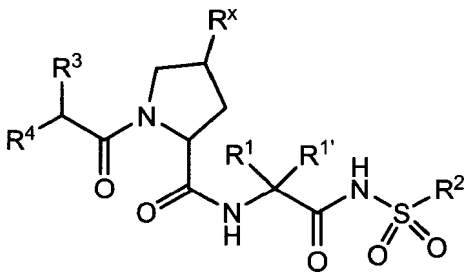
在某些具體例中，式**II-a**和**II-b**中之R^4基團為-NHC(O)OR^6，其中R^6為一選自於C_{1-6}脂烴基的經任擇取代基團。在一些具體例中，R^6為環戊基。在其他具體例中，R^6為三級丁基。

在某些具體例中，R^4為-NHC(O)R^5，其中R^5係個別地為-N(R)$_2$或一選自於C_{1-6}脂烴基的經任擇取代基團。在一些具體例中，R^5為-N(R)$_2$，且各個R係個別地為氫或是經任擇取代之C_{1-6}脂烴基。在一些具體例中，R^5為-N(R)$_2$，且各個R係個別地為氫或是三級丁基。

在某些具體例中，本發明提供一種具有下式**III-a**或**III-b**之化合物：



III-a



III-b

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1和$R^{1'}$係個別為氫或是經任擇取代之C_{1-6} 脂烴基，抑或是 R^1和$R^{1'}$共同形成一經任擇取代之3-7員碳環；

R^2為$-N(R)_2$或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7}環烷基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

各個R係個別地為氫、經任擇取代之C_{1-6}脂烴基，或是位於相同氮原子上的兩個R與該氮共同形成一個具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環；

R^3為一彈頭基團；

R^x為$-T-R^z$，其中：

T為一共價鍵或一個C_{1-6}雙價烴鏈，其中T中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-N(R)SO_2-$或$-SO_2N(R)-$所置換；以及

R^z為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、6-10員單環或雙環芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員單環或雙環雜芳基、或是

具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

R^4為H、-NHC(O)OR^6、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是R^4和R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和16-22員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；以及

R^6為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基。

在某些具體例中，本發明提供一種具有式**III-a**和**III-b**之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各個R^1、$R^{1'}$、R^2、R^3、R^4和R^x係界定於前且其中：

R^3為–L-Y，其中：

L為一共價鍵或一個雙價C_{1-8}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中L中之一、二或三個亞甲基單元係任擇地且個別地被伸環丙基、–NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N_2)-所置換；

Y為氫、任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基、或是一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的3-10員單環或雙環之飽和環、部分不飽和環或芳環，且其中該環被1-4個R^e基團所取代；以及

各個R^e係個別地選自於–Q-Z、側氧基、NO_2、鹵素、CN、一適當的離去基，或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基，其中：

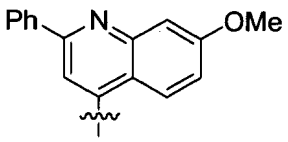
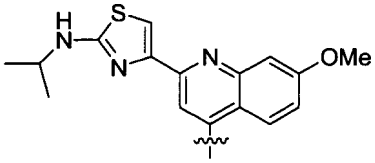
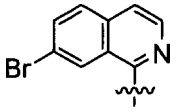
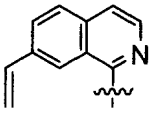
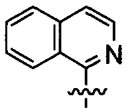
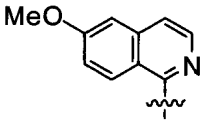
Q為一共價鍵或一個雙價C_{1-6}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中Q中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或$-SO_2-$、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、$-N(R)SO_2-$或$–SO_2N(R)-$所置換；以及

Z為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基。

在某些具體例中，式**III-a**和**III-b**中之各個R^1、$R^{1'}$、R^2、R^3、R^4和R基團係如前文及本案說明書所載諸多族群和次族群中者。

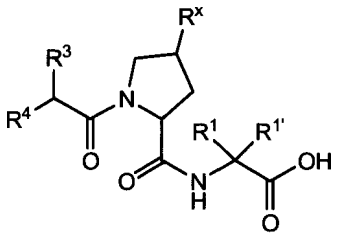
在某些具體例中，式**III-b**中之R^2基團為$-N(R)_2$或是一選自於C_{3-7}環烷基或6-10員芳基的經任擇取代基團。在一些具體例中，R^2為$-N(R)_2$或是一選自於C_{3-5}環烷基或6-8員芳基的經任擇取代基團。在一些具體例中，R^2為$-N(R)_2$且R為甲基。在一些具體例中，R^2為環丙基。

在某些具體例中，式**III-a**和**III-b**中之R^x基團為$-T-R^z$，T為一共價鍵或一個C_{1-6}雙價烴鏈，其中T中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-所置換，且R^z為一選自於下列之經任擇取代基團：6-10員單環或雙環芳基、或是具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員單環或雙環雜芳基。在一些具體例中，T為$-CH_2-$且R^z為苯基。在

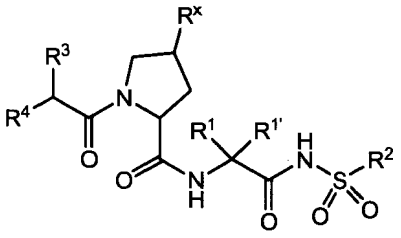
其他具體例中，T為一共價鍵且R^z為  。在一些具體例中，T為一共價鍵或是-O-。在某些具體例中，R^z為  。在某些具體例中，R^z為  。在某些具體例中，R^z為  。在某些具體例中，R^z為  。在某些具體例中，R^z為  。

在某些具體例中，式**III-a**和**III-b**中之R^4基團為$-NHC(O)OR^6$，其中R^6為一選自於C_{1-6}脂烴基之經任擇取代基團。在一些具體例中，R^6為環戊基。在其他具體例中，R^6為三級丁基。

在某些具體例中，本發明提供一種具有下式**IV-a**或**IV-b**之化合物：



IV-a



IV-b

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1和$R^{1'}$共同形成一經任擇取代之3-7員碳環；

R^2為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7}環烷基、橋接雙

環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

各個R係個別地為氫、經任擇取代之C_{1-6}脂烴基，或是位於相同氮原子上的兩個R與該氮共同形成一個具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環；

R^3為一彈頭基團；

R^x為-T-R^z，其中：

T為一共價鍵或一個C_{1-6}雙價烴鏈，其中T中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-所置換；以及

R^z為一選自於下列之經任擇取代基團：6-10員單環或雙環芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員單環或雙環雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

R^4為H、-NHC(O)OR^6、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是R^4和R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和16-22員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；以及

R^6為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基。

在某些具體例中，本發明提供一種具有式**IV-a**或**IV-b**之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中各個R^1、$R^{1'}$、R^2、R^3、R^4和R^x係界定於前，且其中：

L為一共價鍵或一個雙價C_{1-8}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中L中之一、二或三個亞甲基單元係任擇地且個別地被伸環丙基、–NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N_2)-所置換；

Y為氫、任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基、或是一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的3-10員單環或雙環之飽和環、部分不飽和環或芳環，且其中該環被1-4個R^e基團所取代；以及

各個R^e係個別地選自於–Q-Z、側氧基、NO_2、鹵素、CN、一適當的離去基，或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基，其中：

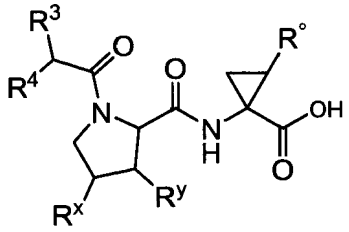
Q為一共價鍵或一個雙價C_{1-6}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中Q中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或-SO_2-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-或–SO_2N(R)-所置換；以及

Z為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基。

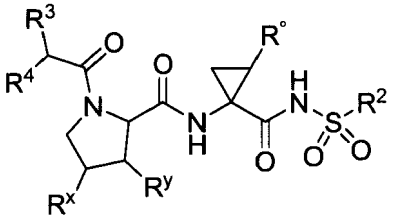
在某些具體例中，式**IV**中之各個R^1、$R^{1'}$、R^2、R^3、R^4

和R^x基團係如界定於式 I 中並敘述於前文及本案說明書所載諸多族群和次族群中者。

在某些具體例中，式**IV-a**和**IV-b**中之R^1和$R^{1'}$基團**IV-a**和**IV-b**共同形成一經任擇取代之3-7員碳環。在一些具體例中，這些化合物具有下式**IV-c**和**IV-d**：



IV-c



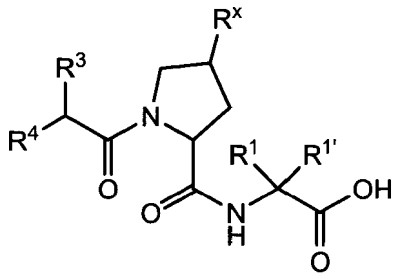
IV-d

或其藥學上可接受之鹽，其中各個R^2、R^3、R^4、R^x、R^y和R°係如界定於式**IV-a**和**IV-b**中並敘述於前文及本案說明書所載諸多族群和次族群中者。

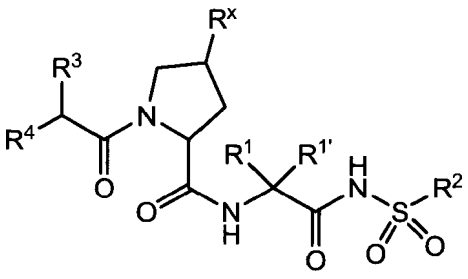
在一些具體例中，R°為一選自於C_{1-6}脂烴基之經任擇取代基團。在一些具體例中，R°為乙基。在其他具體例中，R°為乙烯基。

如一般性地界定於前述式**IV-a**和**IV-b**中者，R^4為$-NHC(O)OR^6$。在一些具體例中，R^6為一選自於C_{1-6}脂烴基或6-10員芳基之之經任擇取代基團。在其他具體例中，R^6為C_{1-4}脂烴基。在其他具體例中，R^6為三級丁基。

在某些具體例中，本發明提供一種具有式**V-a**和**V-b**之化合物：



V-a



V-b

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1和$R^{1'}$係個別為氫或是經任擇取代之C_{1-6} 脂烴基，抑或是 R^1和$R^{1'}$共同形成一經任擇取代之 3-7員碳環；

R^2為$-N(R)_2$；

各個R係個別地為氫、經任擇取代之C_{1-6}脂烴基，或是位於相同氮原子上的兩個R與該氮共同形成一個具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環；

R^3為一彈頭基團；

R^x為$-T-R^z$，其中：

T為一共價鍵或一個C_{1-6}雙價烴鏈，其中T中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-N(R)SO_2-$或$-SO_2N(R)-$所置換；以及

R^z為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員單環或雙環芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員單環或雙環雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

R^4為H、$-NHC(O)OR^6$、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；

或是R^4和R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和16-22員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；以及

R^6為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基。

在某些具體例中，本發明提供一種具有式**V-a**或**V-b**之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中各個R^1、$R^{1'}$、R^2、R^3、R^4和R^x係界定於前，且其中：

R^3為–L-Y，其中：

L為一共價鍵或一個雙價C_{1-8}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中L中之一、二或三個亞甲基單元係任擇地且個別地被伸環丙基、–NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N_2)-所置換；

Y為氫、任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基、或是一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的3-10員單環或雙環之飽和環、部分不飽和環或芳環，且其中該環被1-4個R^e基團所取代；以及

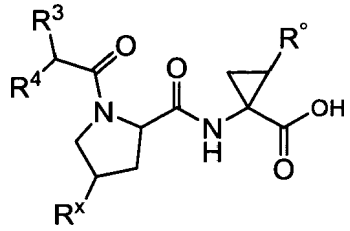
各個R^e係個別地選自於–Q-Z、側氧基、NO_2、鹵素、CN、一適當的離去基，或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基，其中：

Q為一共價鍵或一個雙價C_{1-6}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中Q中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或-SO_2-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-或–SO_2N(R)-所置換；以及

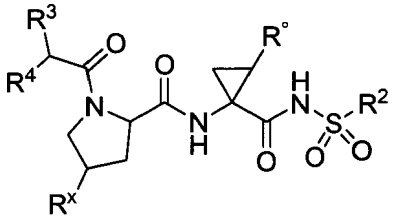
Z為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基。

在某些具體例中，式**V-a**和**V-b**中之各個R^1、$R^{1'}$、R^2、R^3、R^4和R^x基團係如敘述於前文及本案說明書所載諸多族群和次族群中者。

在某些具體例中，式**V**中之R^1和$R^{1'}$基團共同形成一經任擇取代之3-7員碳環。在一些具體例中，這些化合物具有下式**V-c**和**V-d**：



V-c



V-d

或其藥學上可接受之鹽，其中各個R^2、R^3、R^4、R°和R^x係如界定於式**V-a**和**V-b**中並敘述於前文及本案說明書所載諸多族群和次族群中者。

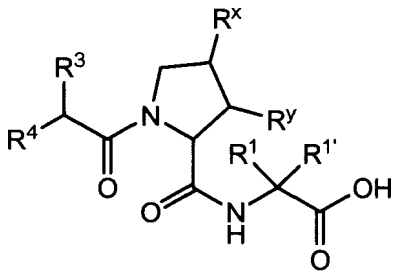
在一些具體例中，R°為一選自於C_{1-6}脂烴基之經任擇取代基團。在其他具體例中，R°為乙烯基。

如一般性地界定於前述式**V-a**和**V-b**中者，R^4為-NHC(O)OR^6。在某些具體例中，R^6為一選自於C_{1-6}脂烴基

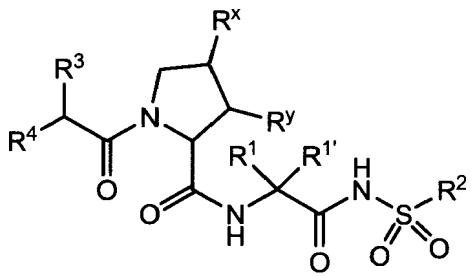
之經任擇取代基團。在一些具體例中，R^6為環戊基。

如一般性地界定於前述式**V-a**和**V-b**中者，R^2為$-N(R)_2$，其中各個R係個別地為氫、經任擇取代之C_{1-6}脂煙基，或是位於相同氮原子上的兩個R與該氮共同形成一個具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環。在某些具體例中，R為一經任擇取代之C_{2-4}脂煙基。在一些具體例中，R為甲基。

在某些具體例中，本發明提供一種具有下式**VI-a**或**VI-b**之化合物：



VI-a



VI-b

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1和$R^{1'}$共同形成一經任擇取代之3-7員碳環；

R^2為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7}環烷基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

各個R係個別地為氫、經任擇取代之C_{1-6}脂煙基，或是位於相同氮原子上的兩個R與該氮共同形成一個具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環；

R^3為一彈頭基團；

R^x和R^y共同形成一經任擇取代之C_{3-7}員碳環；

R^4為H、-NHC(O)R^5、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是R^4和R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和16-22員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；以及

R^5為-N(R)$_2$。

在某些具體例中，本發明提供一種具有式**VI-a**或**VI-b**之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中各個R^2、R^3、R^4、R^x和R^y係界定於前，且其中：

R^3為–L-Y，其中：

L為一共價鍵或一個雙價C_{1-8}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中L中之一、二或三個亞甲基單元係任擇地且個別地被伸環丙基、–NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N_2)-所置換；

Y為氫、任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基、或是一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的3-10員單環或雙環之飽和環、部分不飽和環或芳環，且其中該環被1-4個R^e基團所取代；以及

各個R^e係個別地選自於–Q-Z、側氧基、NO_2、鹵素、CN、一適當的離去基，或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基，其中：

Q為一共價鍵或一個雙價C_{1-6}飽和或不飽和、直鏈或

分支烴鏈，其中Q中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或$-SO_2-$、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、$-N(R)SO_2-$或$–SO_2N(R)-$所置換；以及

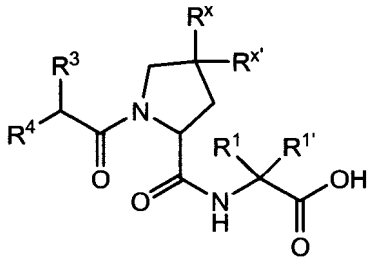
Z為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基。

在某些具體例中，式**VI**中之R^1、$R^{1'}$、R^2、R^3、R^4、R^x和R^y基團係如針對式 **I** 而界定於前文並敘述於本案說明書所載諸多族群和次族群中者。

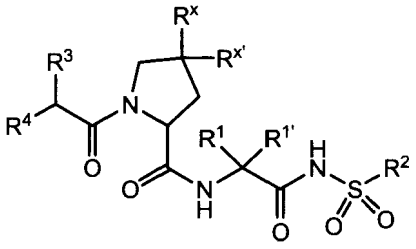
如一般性地針對式**VI-a**和**VI-b**所界定者，R^4為$-NHC(O)R^5$，且R^5為$-N(R)_2$，其中各個R係個別地為氫、經任擇取代之C_{1-6}脂烴基，或是位於相同氮原子上的兩個R與該氮共同形成一個具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環；

在某些具體例中，各個R係個別地為氫或經任擇取代之C_{1-6}脂烴基。在其他具體例中，各個R係個別地為氫或三級丁基。

在某些具體例中，本發明提供一種具有下式**VII-a**或**VII-b**之化合物：



VII-a



VII-b

或其藥學上可接受之鹽，其中：

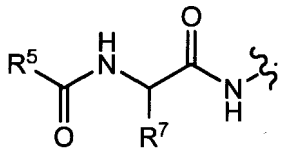
R^1和$R^{1'}$係個別地為氫或經任擇取代之C_{1-6}脂烴基；

R^2為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7}環烷基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；

各個R係個別地為氫、經任擇取代之C_{1-6}脂烴基，或是位於相同氮原子上的兩個R與該氮共同形成一個具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環；

R^3為一彈頭基團；

$R^{x'}$和R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之螺稠合5-7員環，其具有0-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^4為H、、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是R^4和R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和16-22員環，其具有2-6個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^5為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基；以及

R^7為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙

環、6-10員芳基、具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的5-10員雜芳基、或是具有1-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的4-7員雜環基。

在某些具體例中，本發明提供一種具有式**VII-a**或**VII-b**之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各個R^1、$R^{1'}$、R^2、R^3、R^4、R^x和$R^{x'}$係界定如前，且其中：

R^3為–L-Y，其中：

L為一共價鍵或一個雙價C_{1-8}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中L中之一、二或三個亞甲基單元係任擇地且個別地被伸環丙基、–NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N_2)-所置換；

Y為氫、任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基、或是一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的3-10員單環或雙環之飽和環、部分不飽和環或芳環，且其中該環被1-4個R^e基團所取代；以及

各個R^e係個別地選自於–Q-Z、側氧基、NO_2、鹵素、CN、一適當的離去基，或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基，其中：

Q為一共價鍵或一個雙價C_{1-6}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中Q中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或-SO_2-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、

-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-所置換；以及

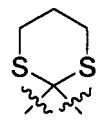
Z為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基。

在某些具體例中，式**VII-a**和**VII-b**中之R^1、$R^{1'}$、R^2、R^3、R^x和$R^{x'}$基團係如針對式 **I** 而敘述於前文以及本案說明書所載諸多族群和次族群中者。

在某些具體例中，式**VII-a**和**VII-b**中之R^5基團為一經任擇取代之5-10員雜芳環，其具有1-4個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子。在一些具體例中，R^5為一經任擇取代之6員雜芳環，其具有1-2個氮。在某些具體例中，R^5為哌啡基。

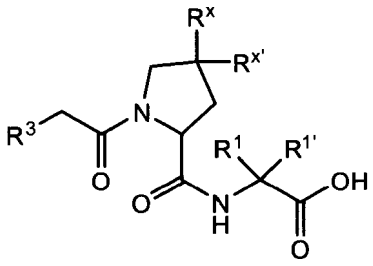
在某些具體例中，式**VII-a**和**VII-b**中之R^7基團為一經任擇取代之C_{1-6}脂烴基基團。在一些具體例中，R^7為一分支之C_{1-5}烷基基團。在其他具體例中，R^7為環戊基或環己基。

在某些具體例中，式**VII-a**和**VII-b**中之$R^{x'}$和R^x基團共同形成一經任擇取代之螺稠合5-7員環，其具有0-2個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子。在一些具體例中，$R^{x'}$和R^x共同形成一經任擇取代之螺稠合5-6員環，其具有1-2個選自於-O-和-S-之雜原子。在其他具體例中，$R^{x'}$和R^x係共同形成

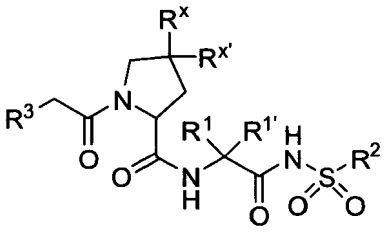

或

。

如前文及本案說明書中所述，在某些具體例中，式**I**化合物的R^4基團為氫。在某些具體例中，本發明提供一種具有下式**VIII-a**或**VIII-b**之化合物：



VIII-a

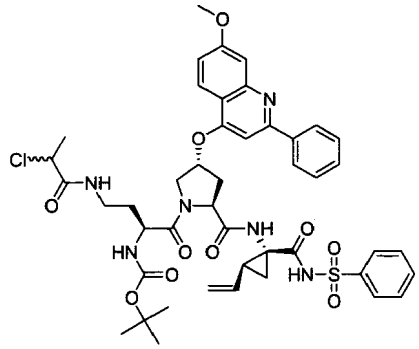


VIII-b

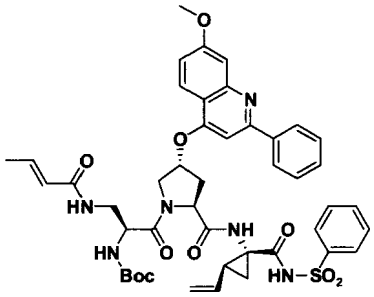
其中各個R^1、$R^{1'}$、R^2、R^3、R^x和$R^{x'}$基團係如針對式 I 而界定於前文並敘述於本案說明書所載諸多族群和次族群中者。

具有式 I 的範例化合物載示於下表3。

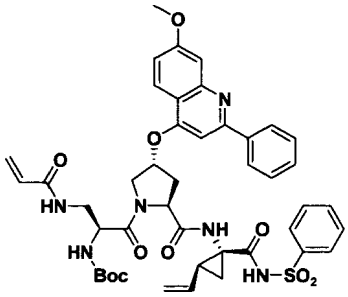
表3. 具有式 I 的範例化合物



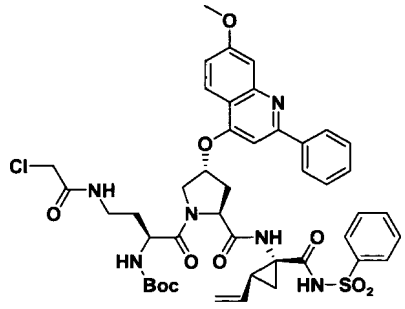
I-1



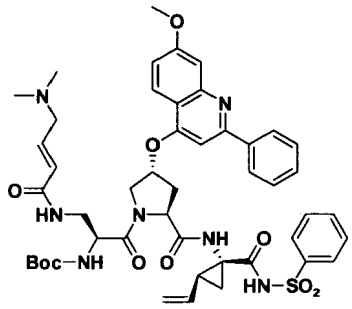
I-2



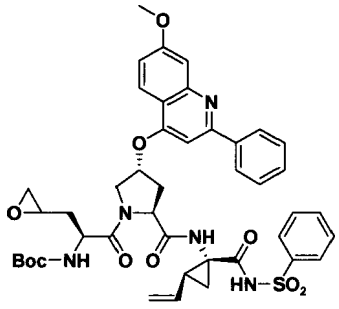
I-3



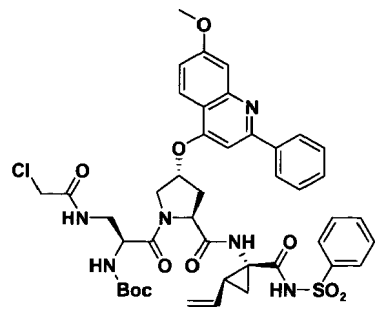
I-4



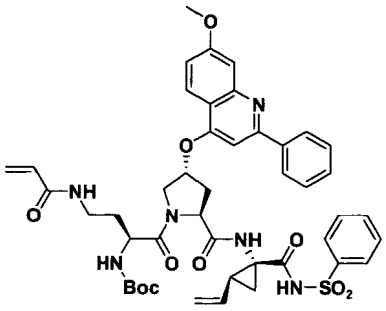
I-5



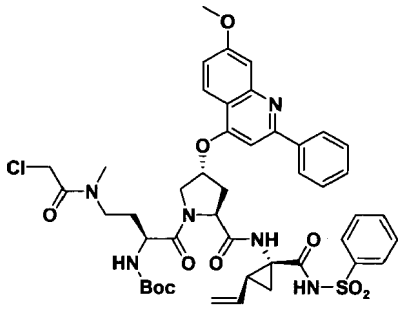
I-6



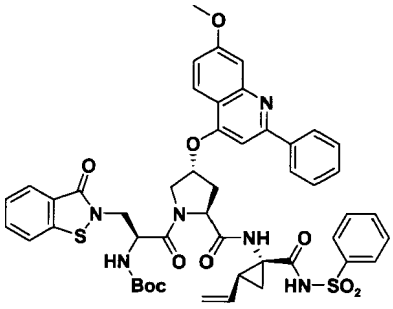
I-7



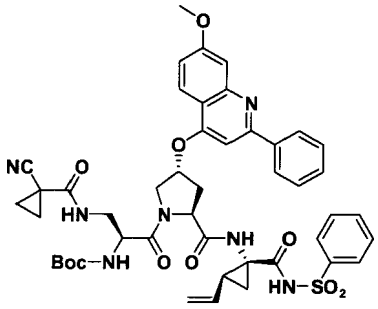
I-8



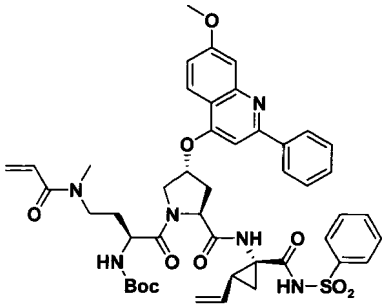
I-9



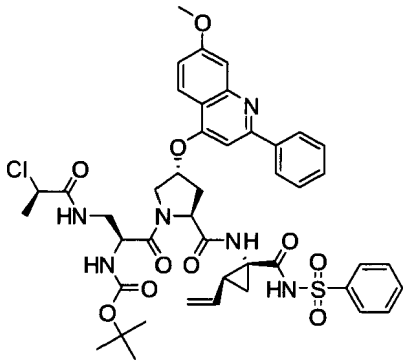
I-10



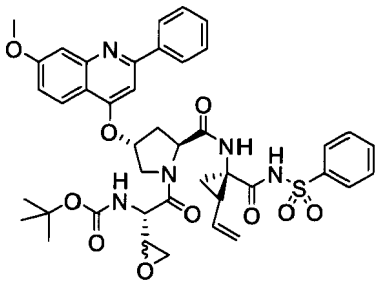
I-11



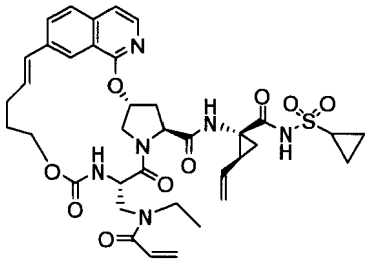
I-12



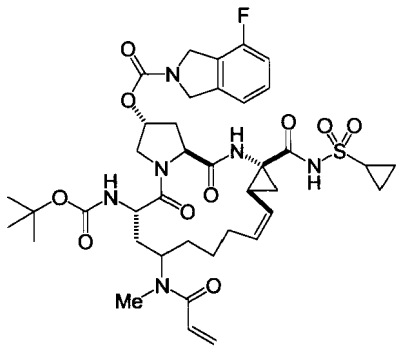
I-13



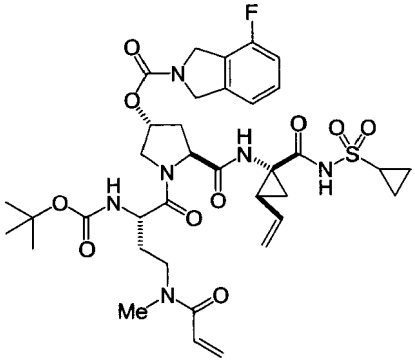
I-14



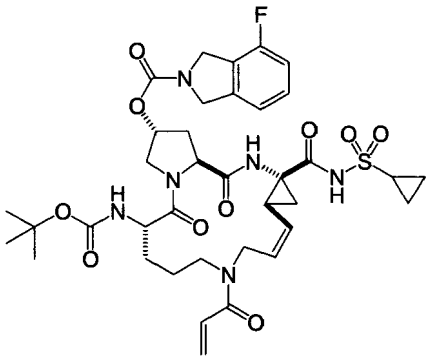
I-15



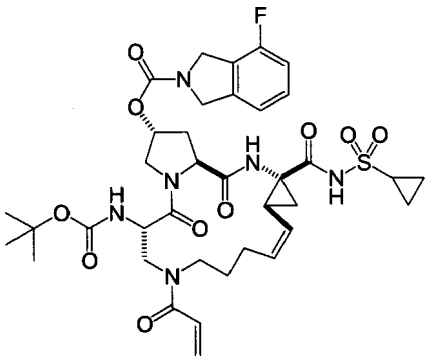
I-16



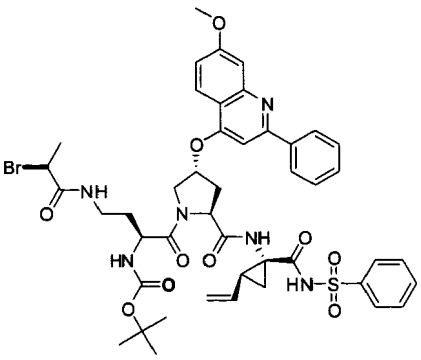
I-17



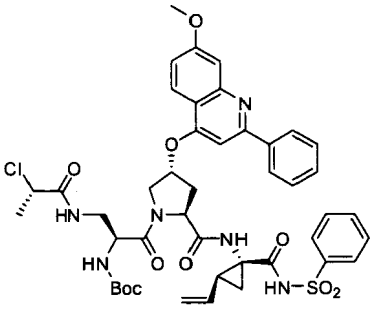
I-18



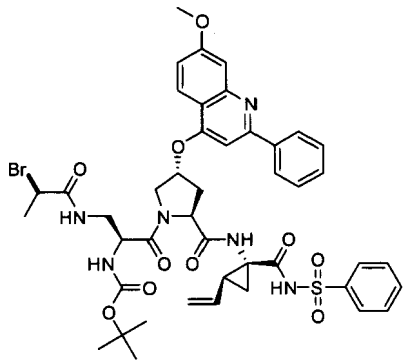
I-19



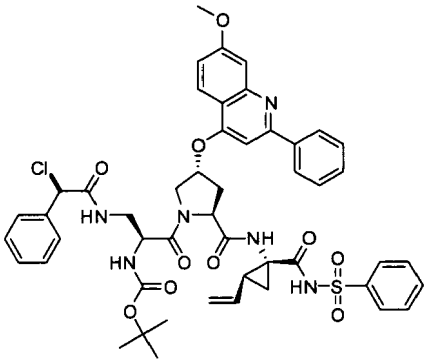
I-20



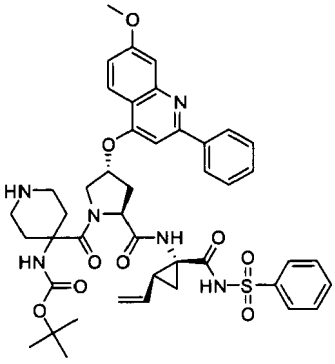
I-21



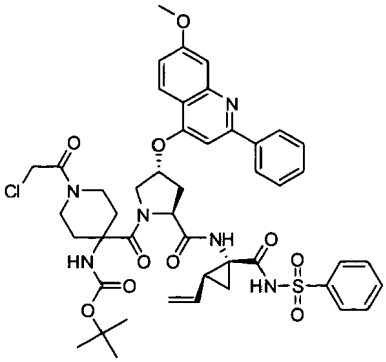
I-22



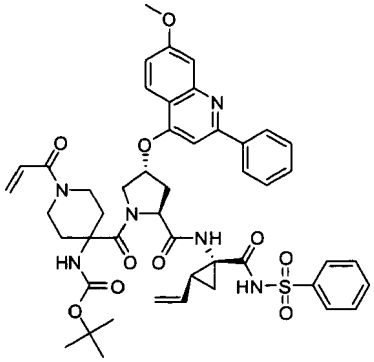
I-23



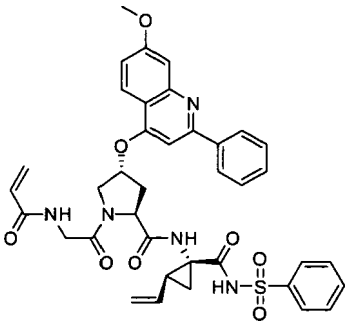
I-24



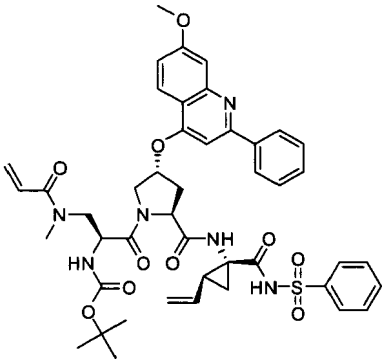
I-25



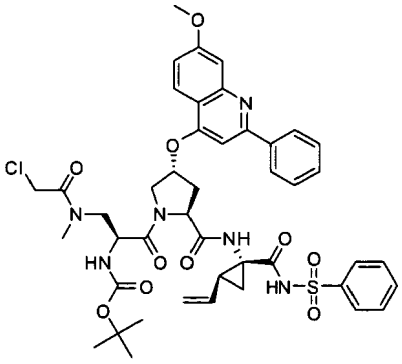
I-26



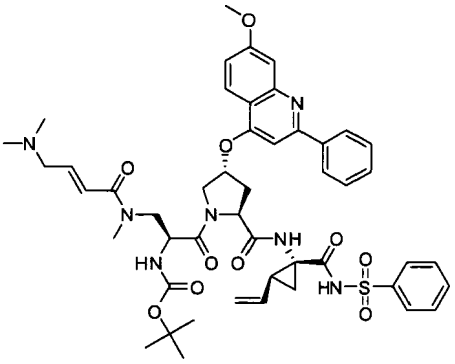
I-27



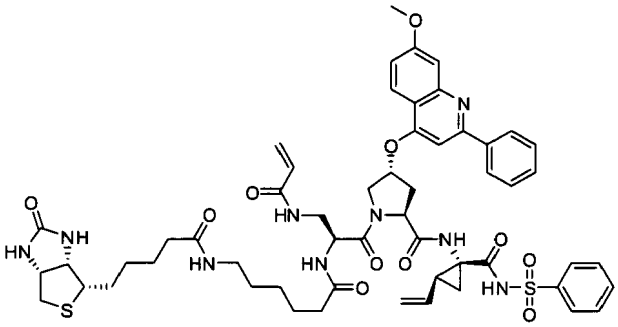
I-28



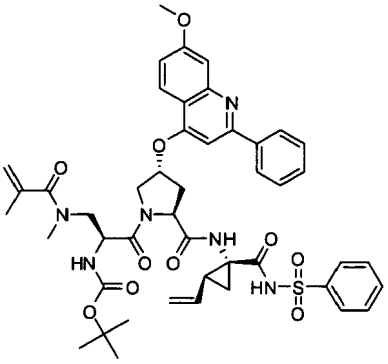
I-29



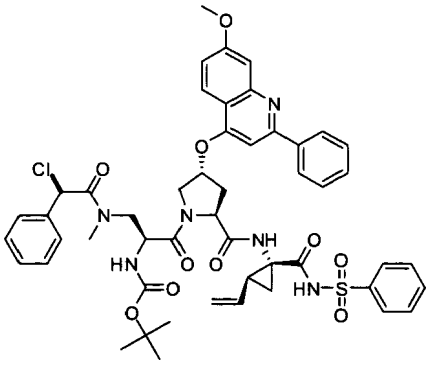
I-30



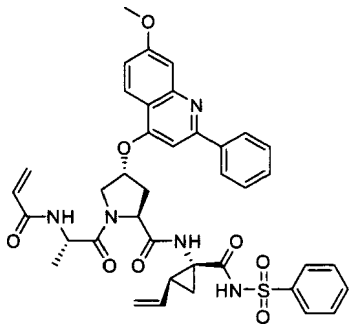
I-31



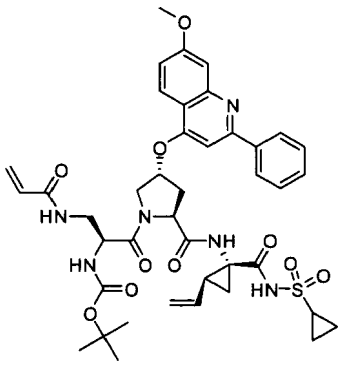
I-32



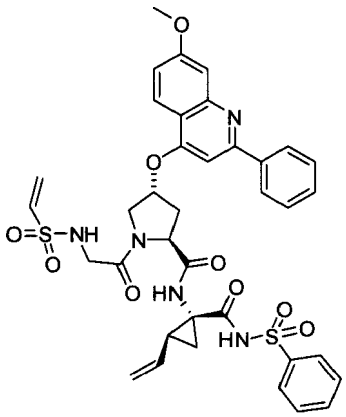
I-33



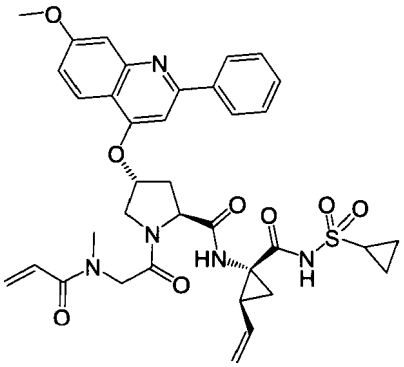
I-34



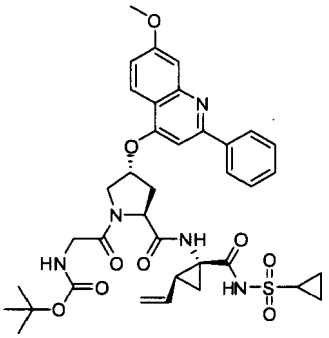
I-35



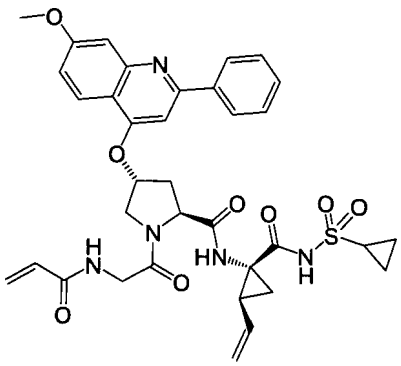
I-36



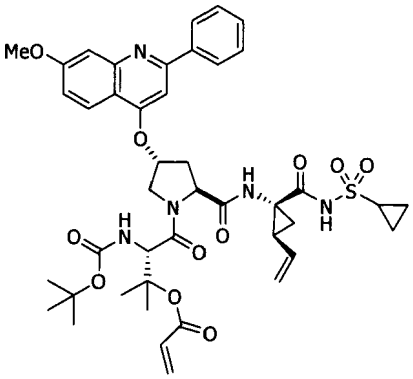
I-37



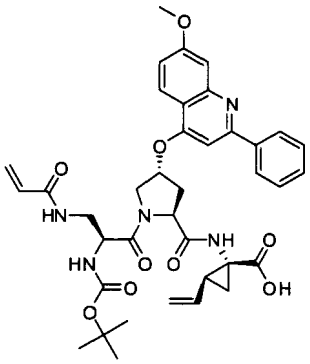
I-38



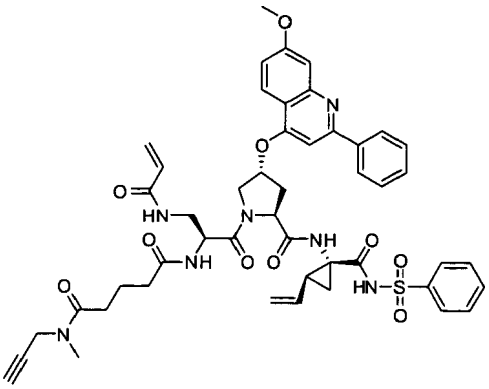
I-39



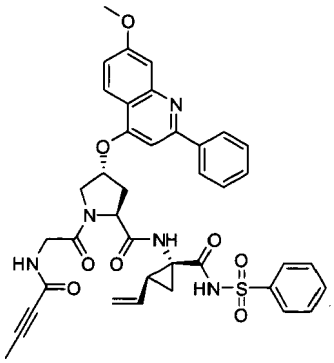
I-40



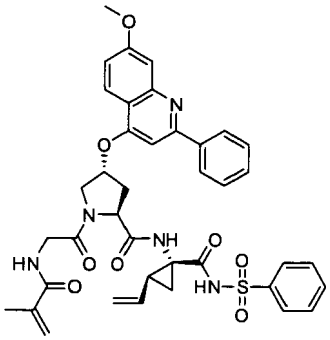
I-41



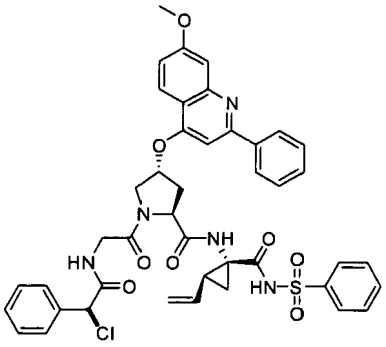
I-42



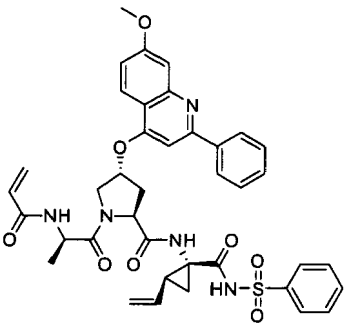
I-43



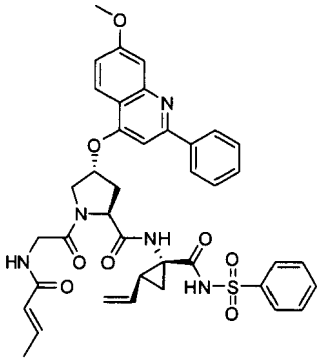
I-44



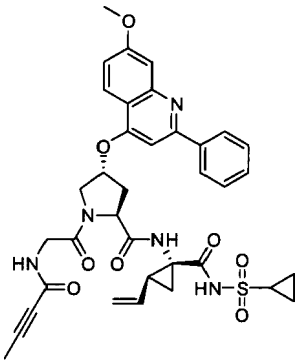
I-45



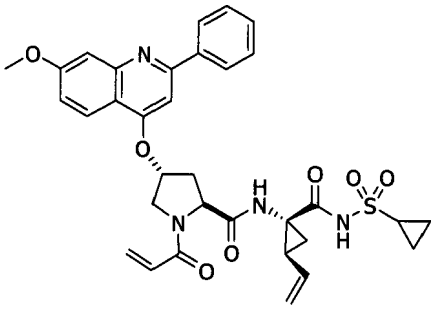
I-46



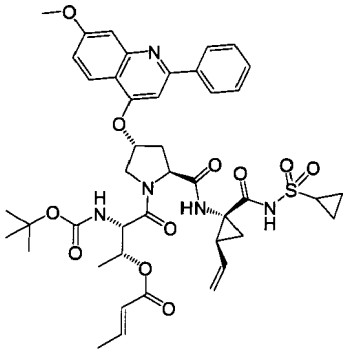
I-47



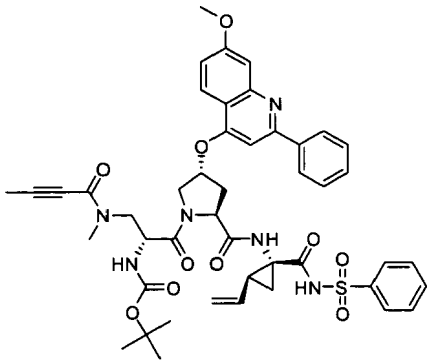
I-48



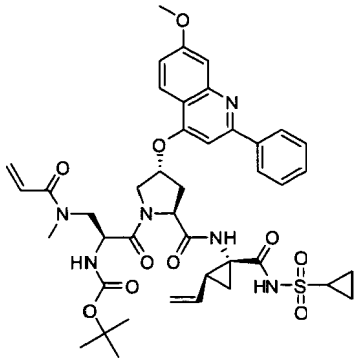
I-49



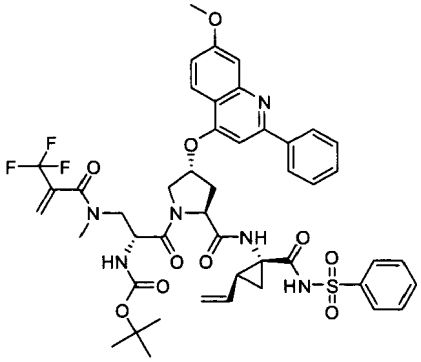
I-50



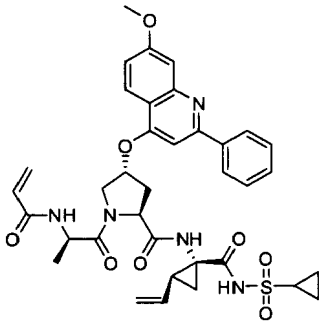
I-51



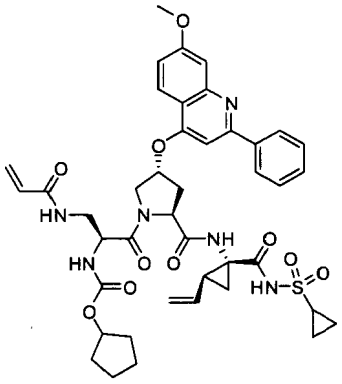
I-52



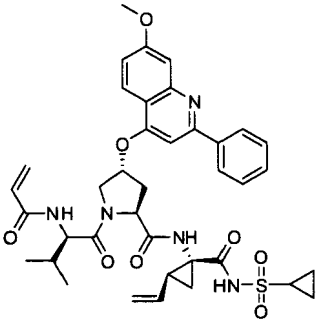
I-53



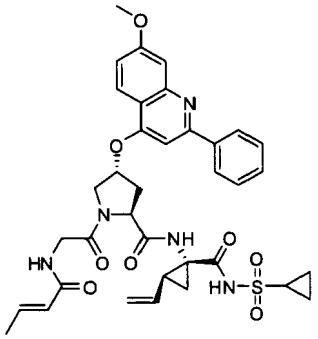
I-54



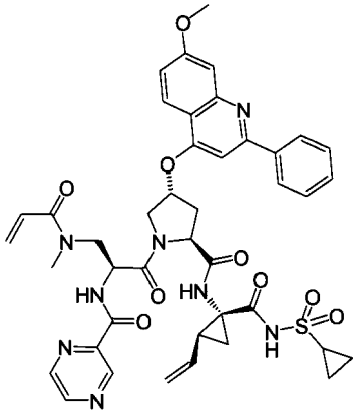
I-55



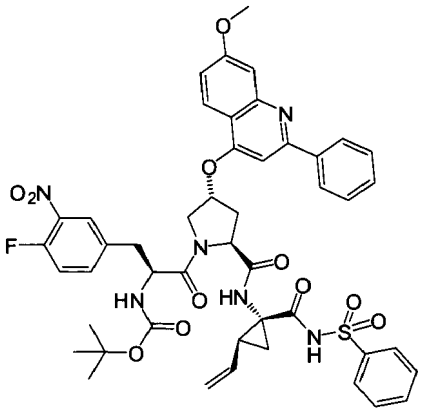
I-56



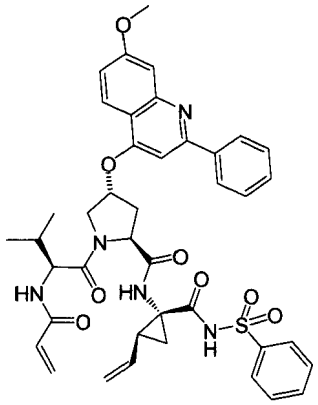
I-57



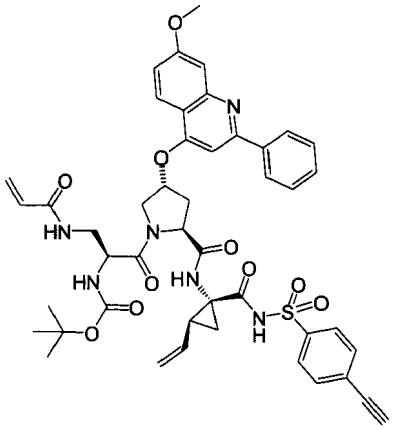
I-58



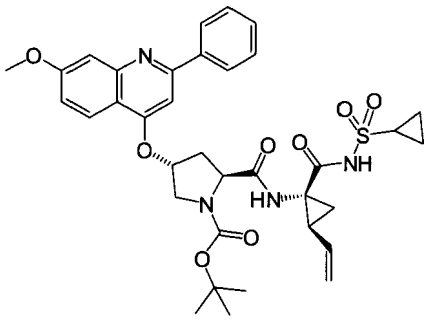
I-59



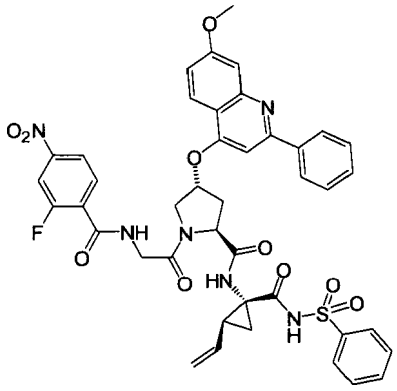
I-60



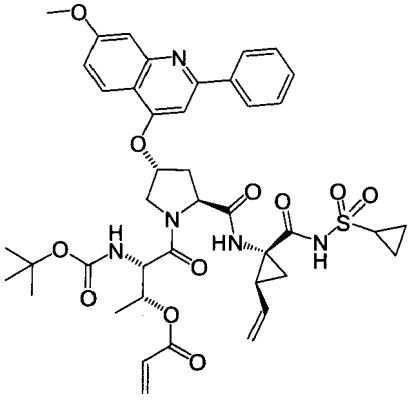
I-61



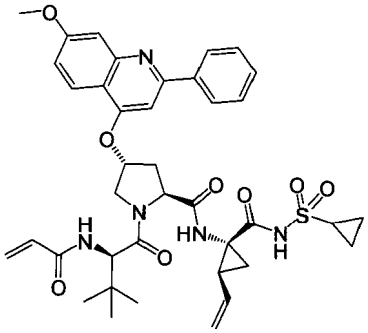
I-62



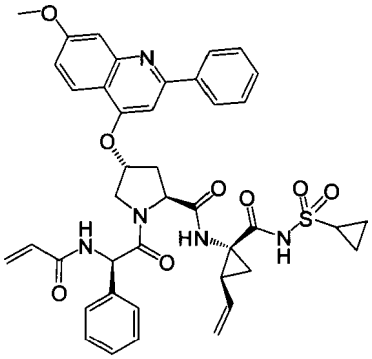
I-63



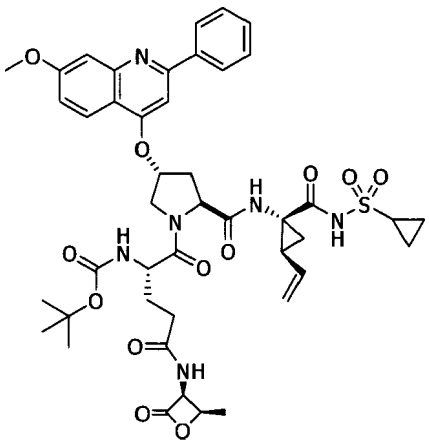
I-64



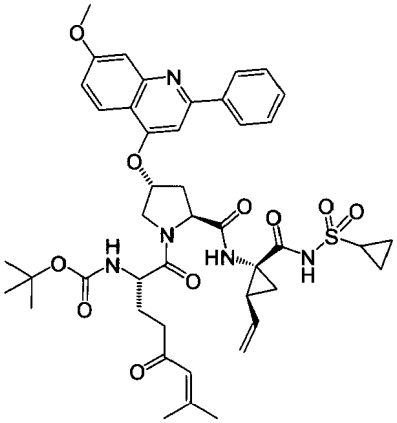
I-65



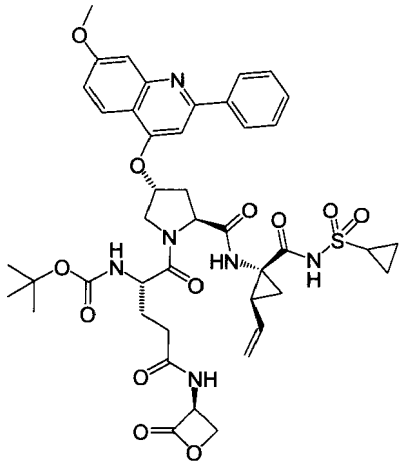
I-66



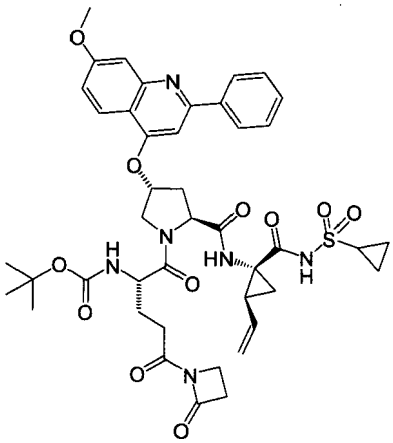
I-67



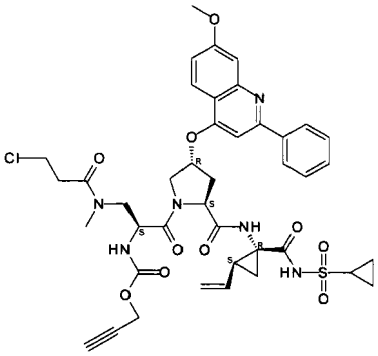
I-68



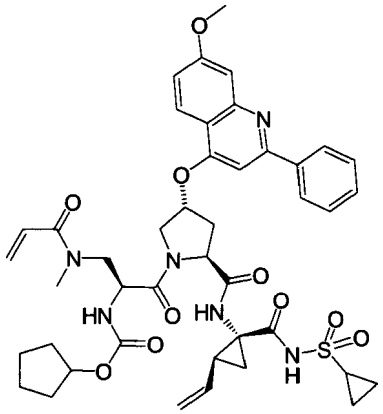
I-69



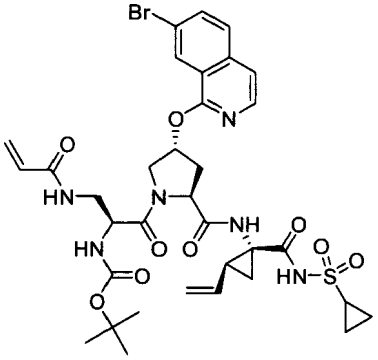
I-70



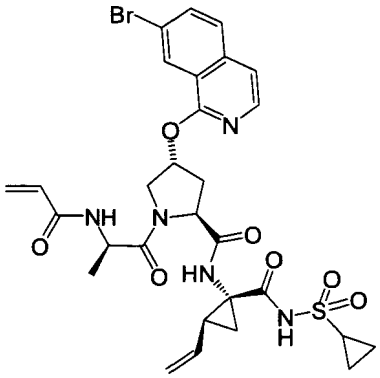
I-71



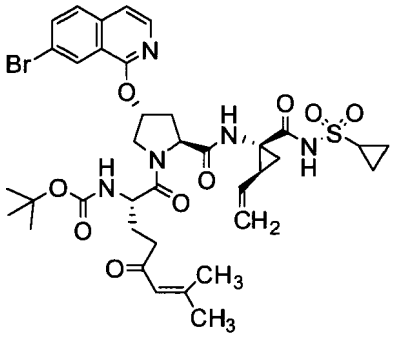
I-72



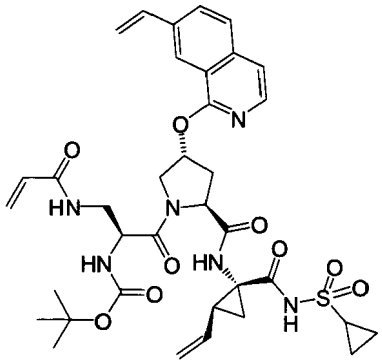
I-73



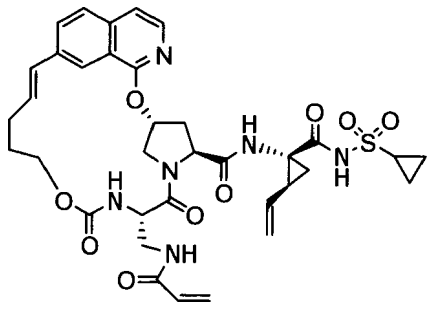
I-74



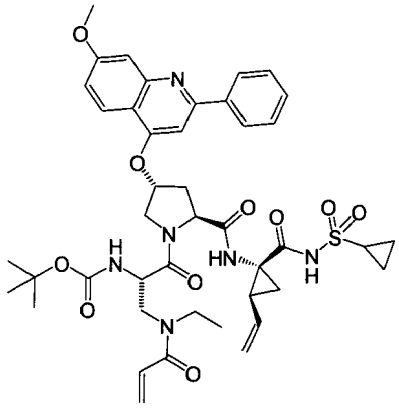
I-75



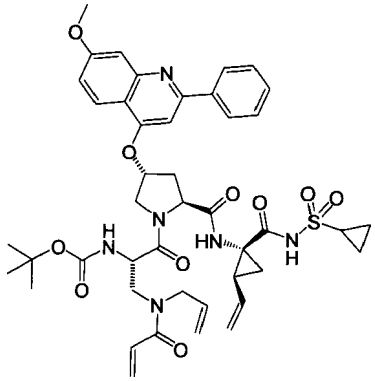
I-76



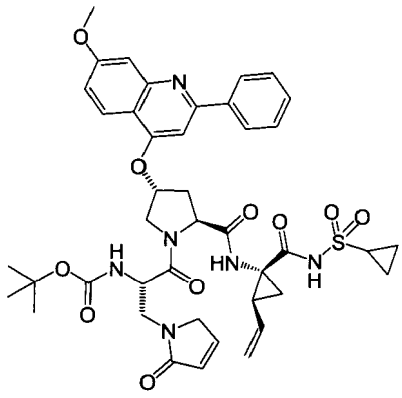
I-77



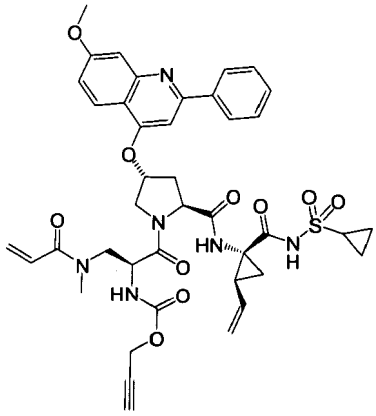
I-78



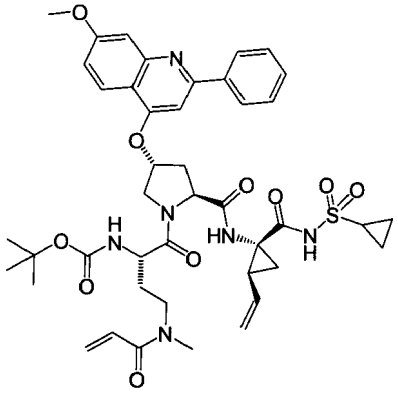
I-79



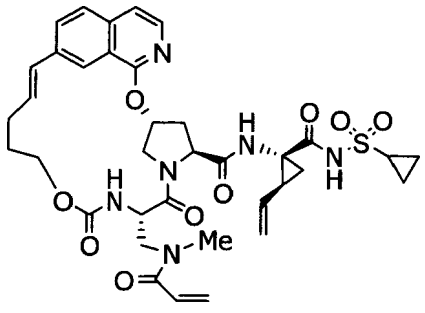
I-80



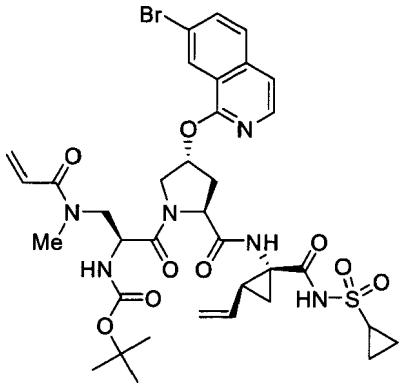
I-81



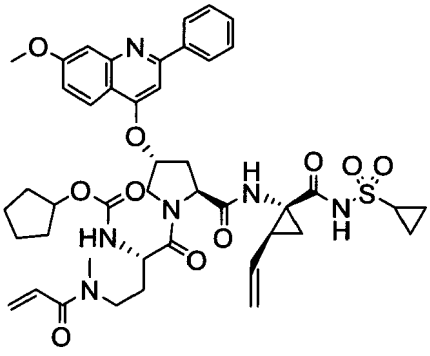
I-82



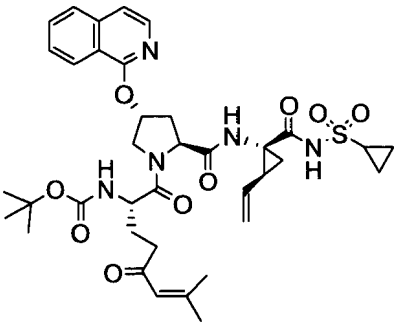
I-83



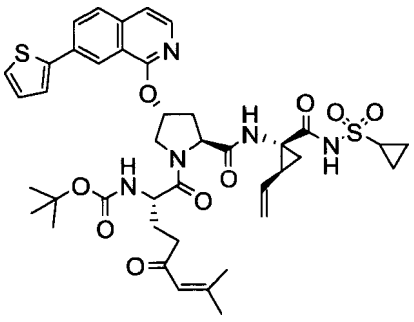
I-84



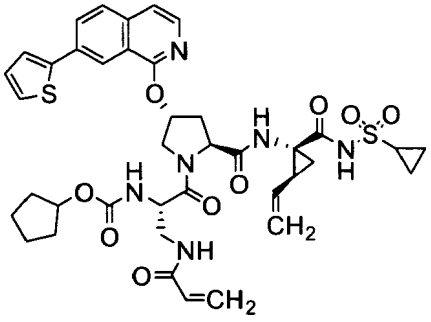
I-85



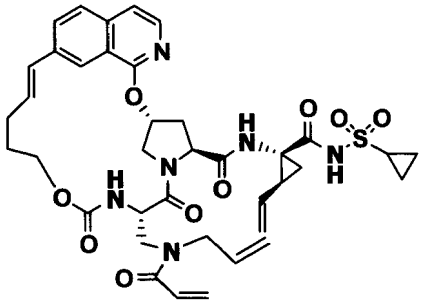
I-86



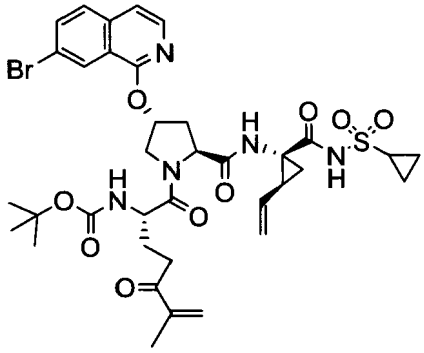
I-87



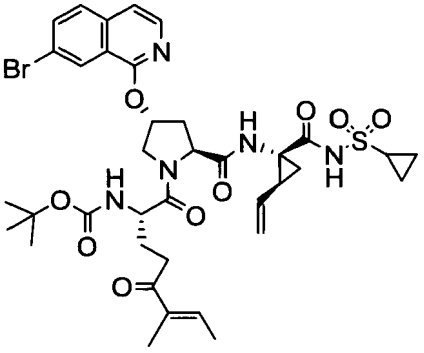
I-88



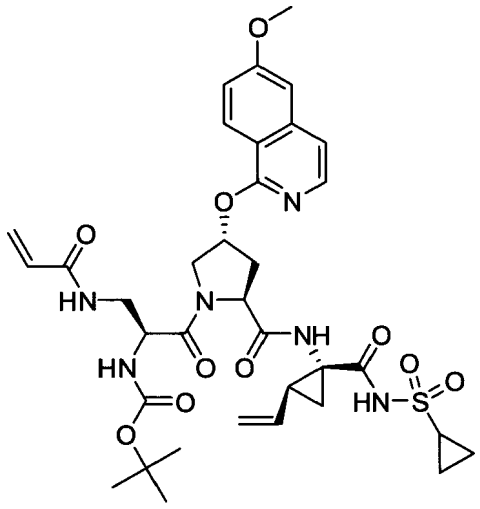
I-89



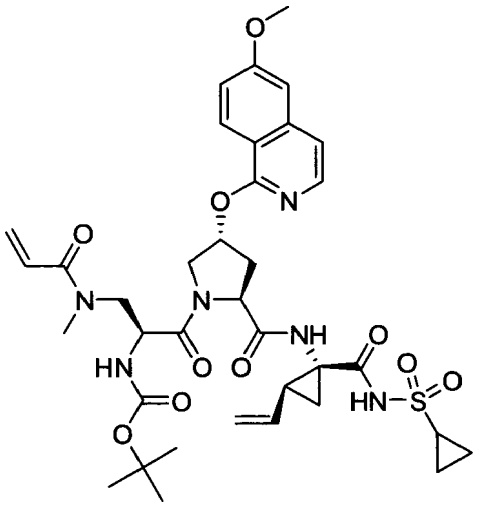
I-90



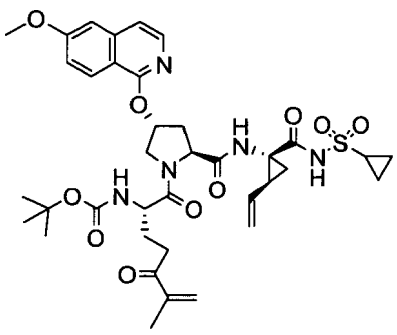
I-91



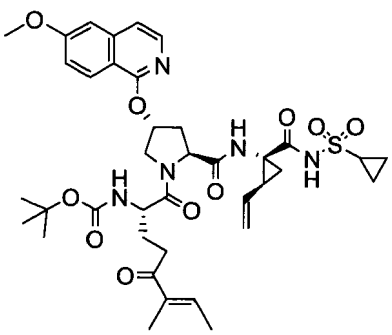
I-92



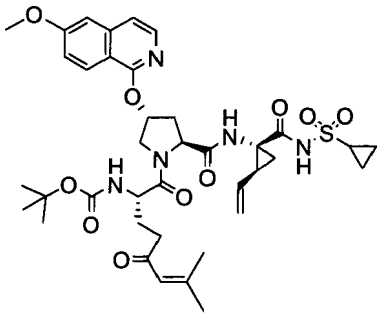
I-93



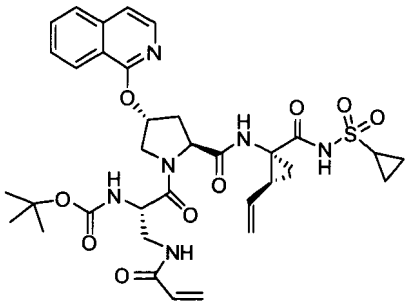
I-94



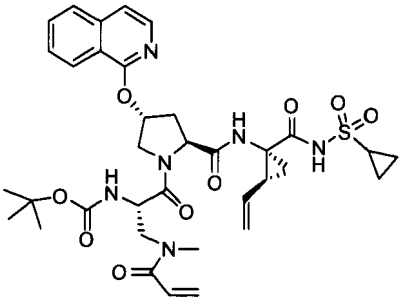
I-95



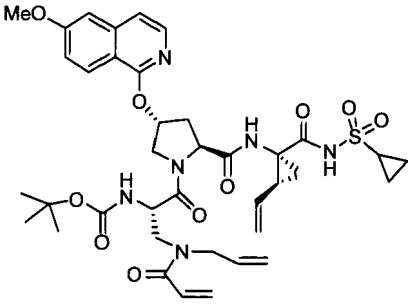
I-96



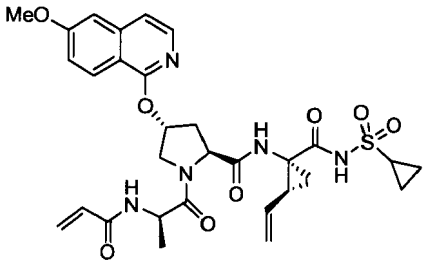
I-97



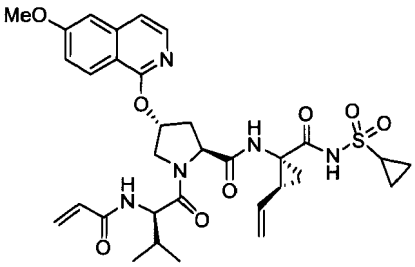
I-98



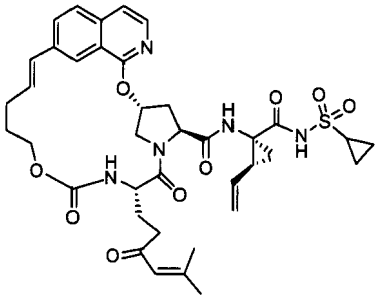
I-99



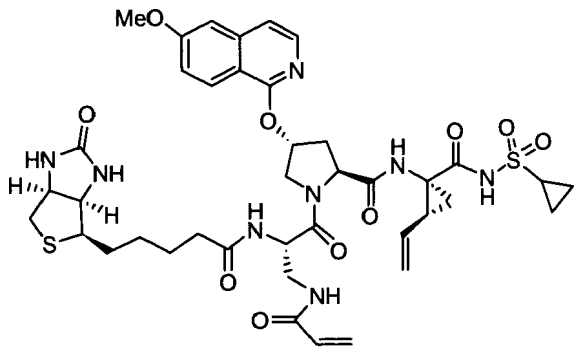
I-100



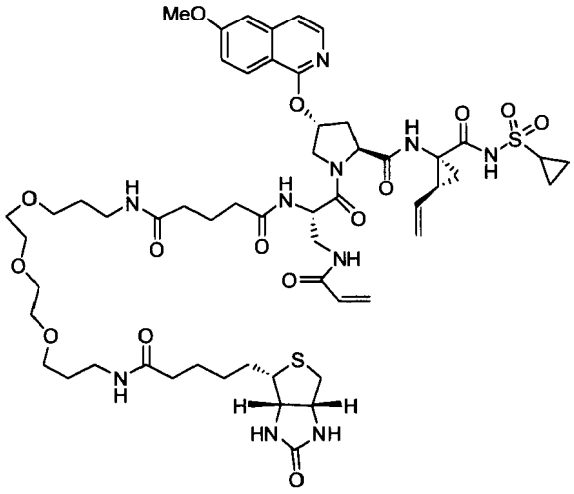
I-101



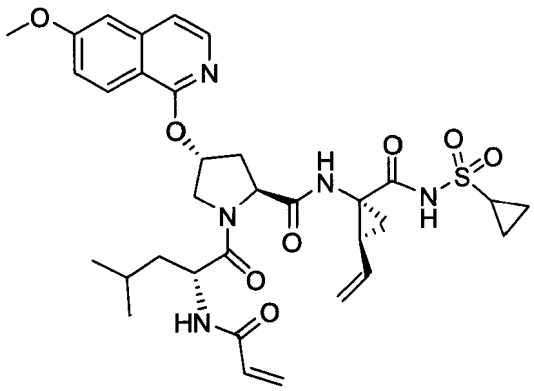
I-102



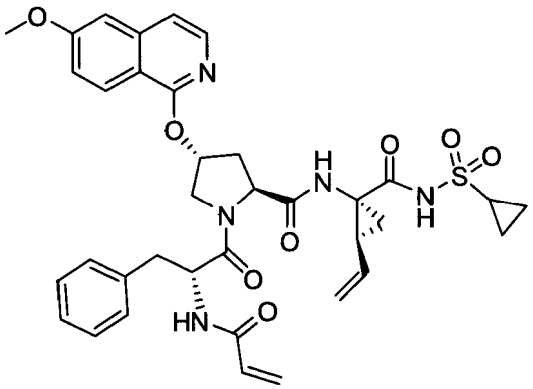
I-103



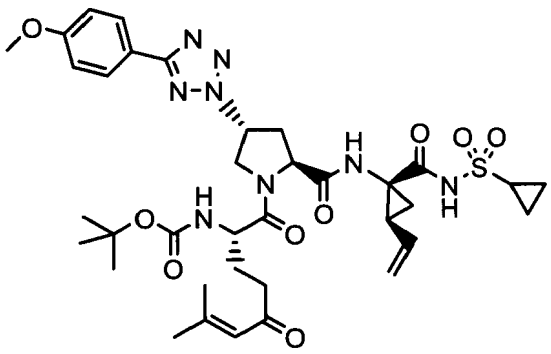
I-104



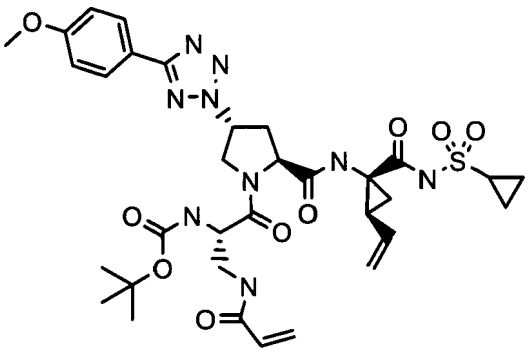
I-105



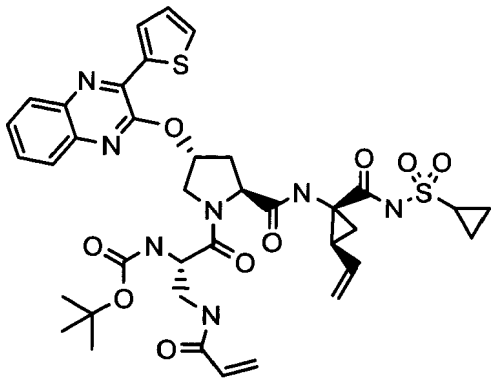
I-106



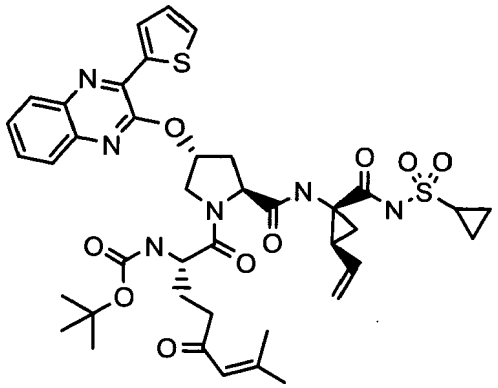
I-107



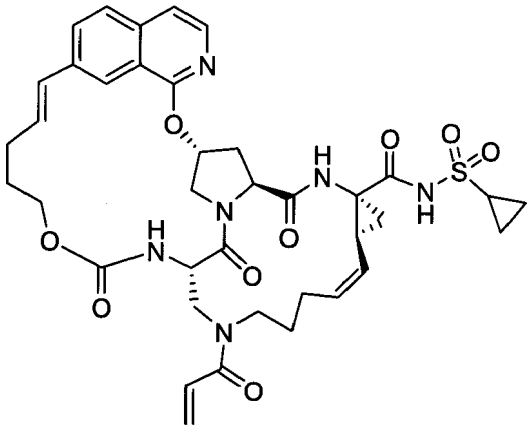
I-108



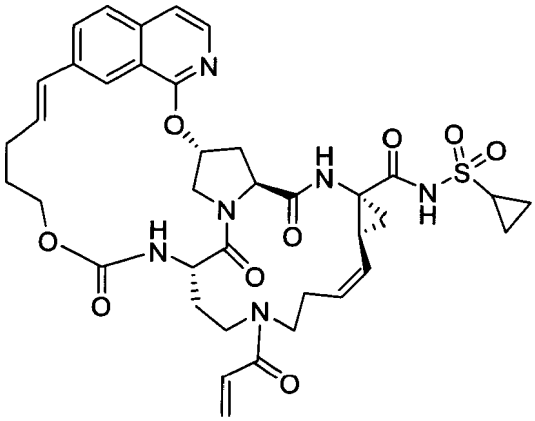
I-109



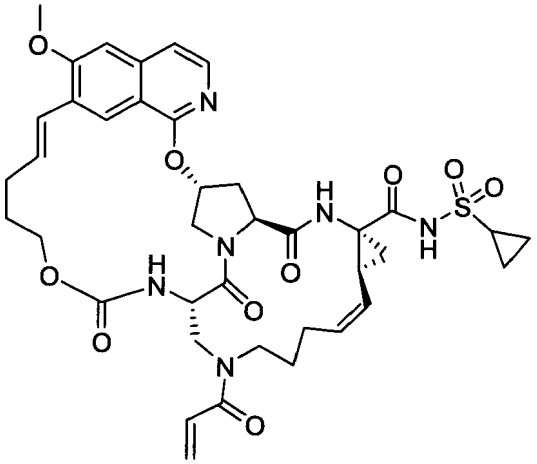
I-110



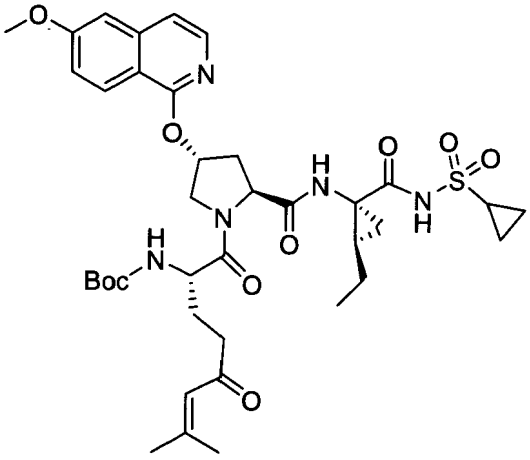
I-111



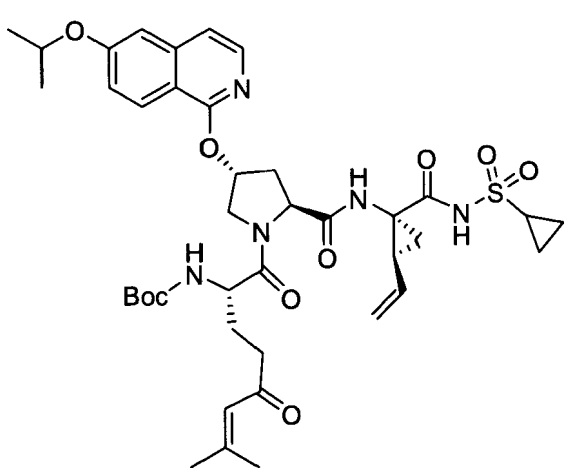
I-112



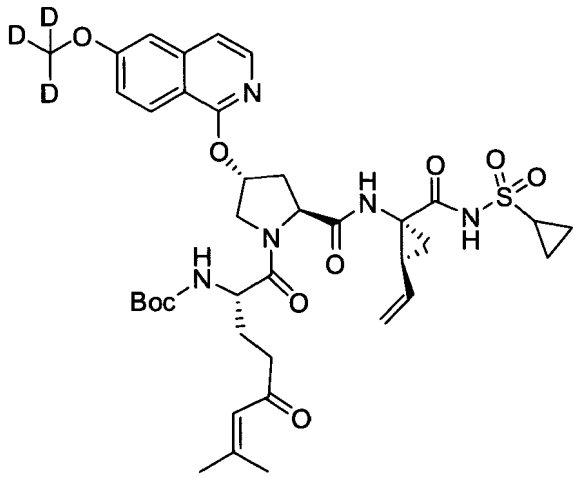
I-113



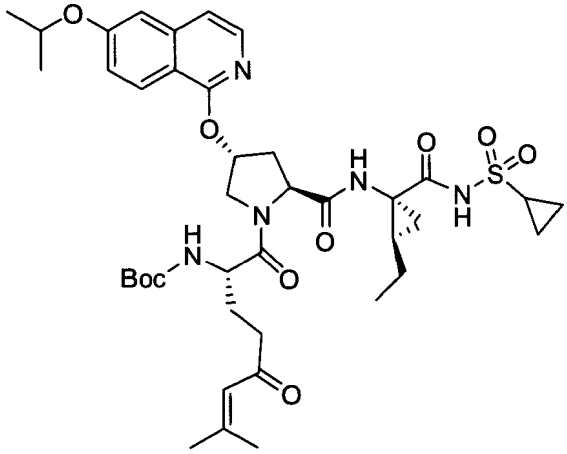
I-114



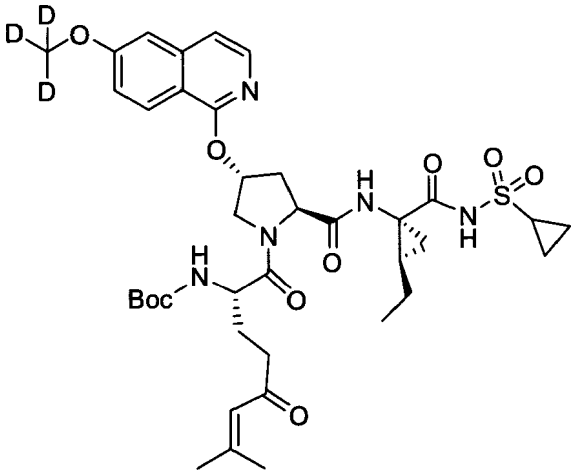
I-115



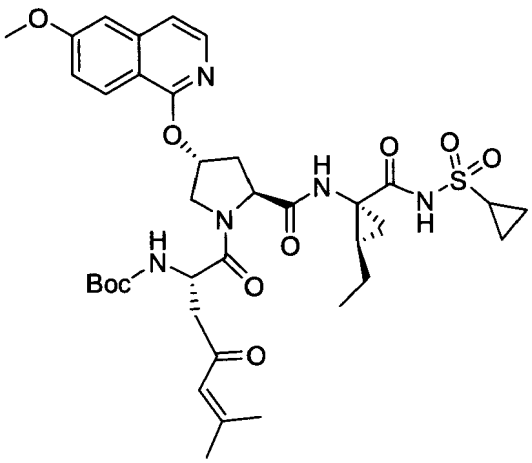
I-116



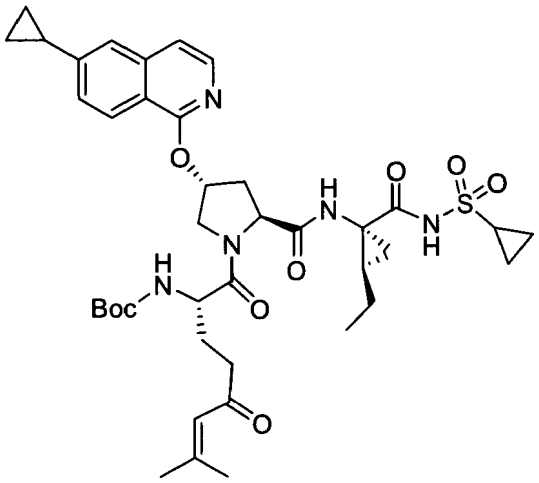
I-117



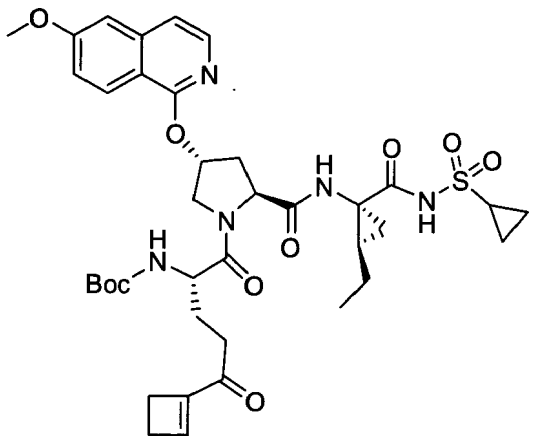
I-118



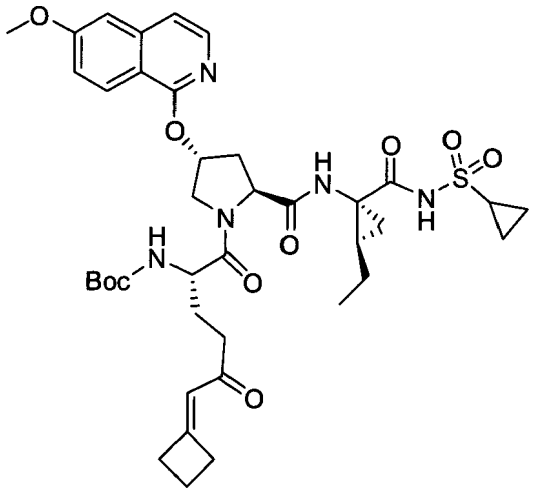
I-119



I-120

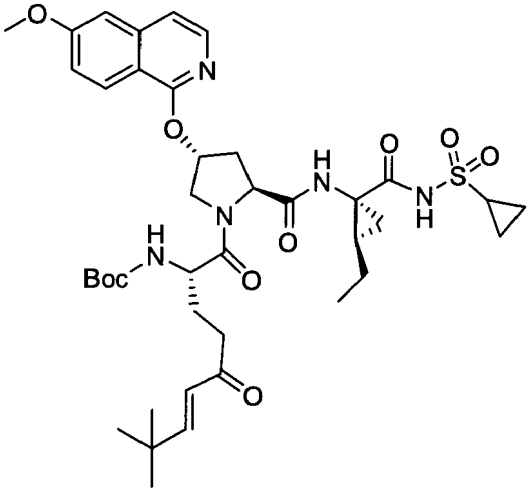


I-121

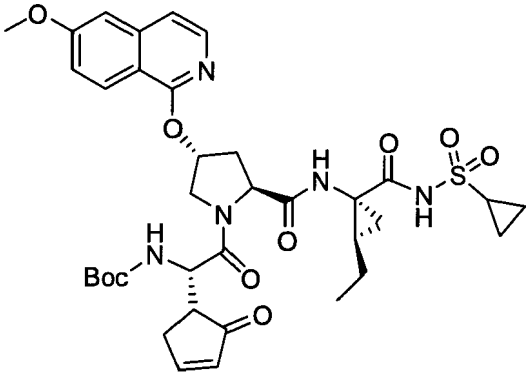


I-122

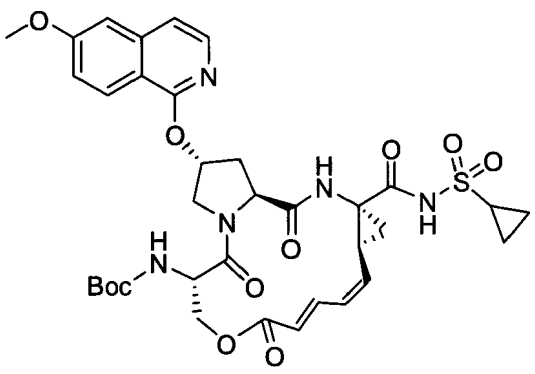
5



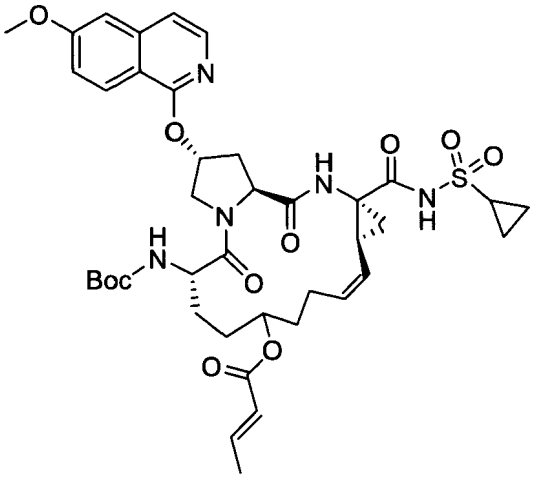
I-123



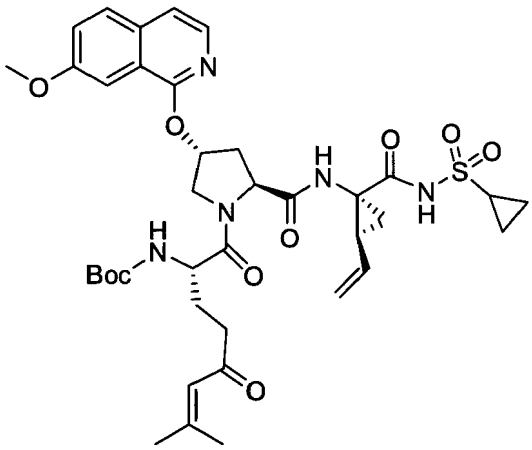
I-124



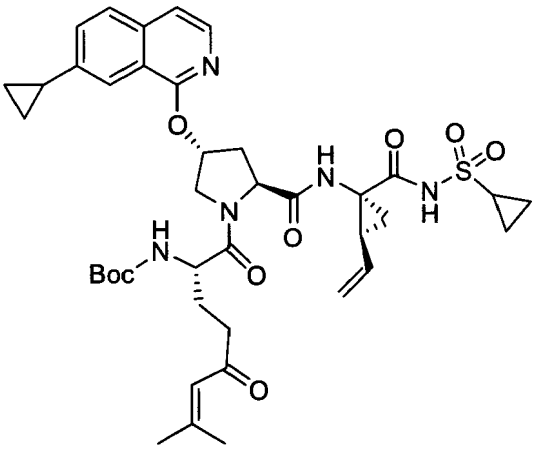
I-125



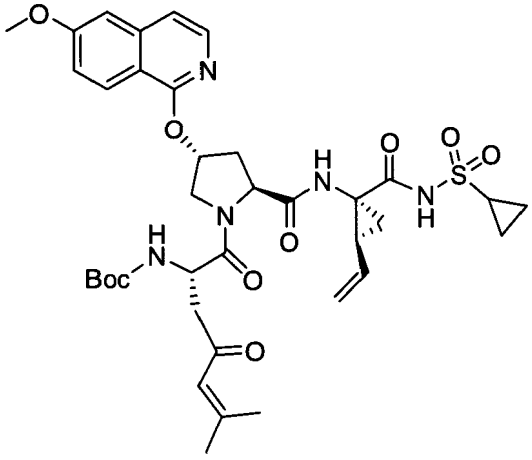
I-126



I-127



I-128



I-129

在某些具體例中，本發明提供上表3中所出示的任一化

合物或其藥學上可接受之鹽。

如前文所一般性地界定者，R^3為一彈頭基團。不欲被任何任何特定理論所拘束，惟咸信這些R^3基團(亦即彈頭基團)特別適於共價結合至HCV蛋白酶之結合區中的一個關鍵半胱胺酸殘基。本項技術中具有通常知識者將會明瞭，HCV蛋白酶及其突變株在結合區中內具有一個半胱胺酸殘基。在某些具體例中，本發明之化合物具有一彈頭基團，其特徵在於，本發明之化合物可致標至HCV蛋白酶的C159半胱胺酸殘基。在某些具體例中，本發明之化合物具有一彈頭基團，其特徵在於，本發明之化合物可致標至HCV蛋白酶的C16半胱胺酸殘基。

因此，在一些具體例中，R^3的特徵在於，-L-Y部分可共價結合至一個半胱胺酸殘基，從而不可逆地抑制該酵素。在某些具體例中，該半胱胺酸殘基為HCV蛋白酶或其突變株的Cys159，其中該給定殘基的號碼係依據Uniprot(編號Q91RS4)。

本項技術中具有通常知識者將可認知到，本案說明書中所界定的各種彈頭基團係適用於此種共價鍵結。這些R^3基團包括但不限於本案說明書所敘述以及上表3中所出示者。此一現象可藉由利用後續實例24至27中所詳述的流程來進行質譜實驗而測定。此一實驗之結果繪示於**第1至14圖**，其中顯示本案所提供的化合物將HCV蛋白酶的Cys159予以共價修飾。的確，這些實驗顯示給定化合物不會共價修飾HCV C159S變異體，從而顯示Cys159乃是被共價修飾

的殘基。

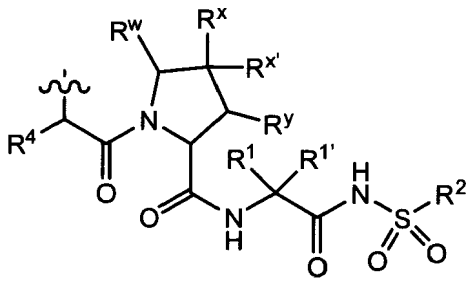
依據另一態樣，本發明係提供一種綴合物，其包含在Cys159處與一抑制劑共價結合的HCV蛋白酶或其突變株。在一些具體例中，抑制劑係經由一聯結部部分(linker moiety)而共價結合。

在某些具體例中，本發明係提供一種具有式Cys159–聯結部–抑制劑部分的綴合物。本項技術中具有通常知識者將可認知到，該「聯結部」基團對應於本案說明書中所述-L-Y彈頭基團。因此，在某些具體例中，聯結部基團被界定成針對-L-Y而界定於前文並敘述於本案說明書所載諸多族群和次族群中者。然應明瞭聯結部基團為雙價，因此，彈頭與HCV蛋白酶或其突變株之Cys159進行反應所得到的對應-L-Y基團亦為雙價。

如本案說明書所使用者，「抑制劑部分」此用語係指一與HCV蛋白酶之活性位址相結合的主鏈基團。這些主鏈基團係屬習知且包括諸如在美國專利早期公開案第2006258868號、美國專利第6642204號、美國專利第7091184號、美國專利第6642204號、美國專利第7091184號、美國專利早期公開案第2006205638號、美國專利第7189844號、美國專利第2005267151號、美國專利第7148347號、專利合作條約早期公開案WO 2007009227、美國專利早期公開案第2007243166號、美國專利早期公開案第20070224167號、美國專利早期公開案第2006287248號、美國專利早期公開案第2006046956號、美國專利第7253160號、專利合作條約

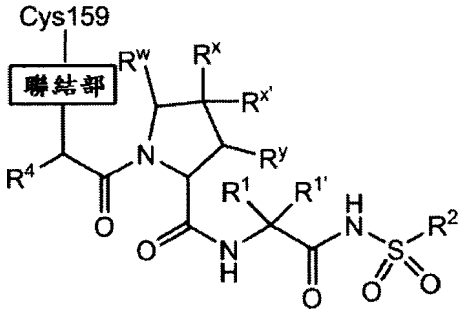
早期公開案WO 2006122188、美國專利早期公開案第2005143316號、美國專利第7135462號、美國專利第7132504號、美國專利第6878722號、美國專利第7041698號、美國專利第6869964號、美國專利第6995174號、美國專利第6872805號、美國專利早期公開案第2007099825號、美國專利第6867185號、美國專利早期公開案第2007010455號、美國專利早期公開案第2006199773號、美國專利第7208600號、美國專利第7273885號、美國專利第7273851號、美國專利早期公開案第2007072809號、美國專利早期公開案第2006122123號以及美國專利早期公開案第20050267018號中所敘述者。

在某些具體例中，抑制劑部分為一具有下式A之化合物：



A

其中式A中之各個R^1、$R^{1'}$、R^2、R^4、R^x、$R^{x'}$、R^4和R^y基團係如針對式I而界定於前文並敘述於本案說明書所載諸多族群和次族群中者。因此，在某些具體例中，本發明係提供一種具有下式之綴合物：



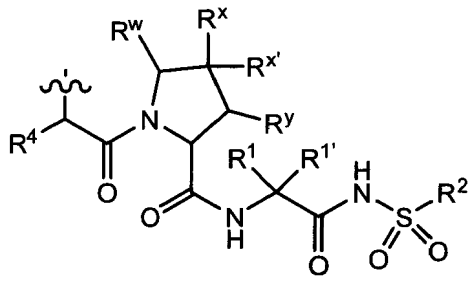
其中該綴合物之各個R^1、$R^{1'}$、R^2、R^4、R^w、R^x、$R^{x'}$、R^4和R^y基團係如針對式I而界定於前文並敘述於本案說明書所載諸多族群和次族群中者。

在一些具體例中，R^3的特徵在於，-L-Y部分可共價結合至一個半胱胺酸殘基，從而不可逆地抑制該酵素。在某些具體例中，該半胱胺酸殘基為HCV蛋白酶或其突變株的Cys16，其中該給定殘基的號碼係依據Uniprot（編號Q91RS4)。

依據另一態樣，本發明係提供一種綴合物，其包含在Cys16處與一抑制劑共價結合的HCV蛋白酶或其突變株。在一些具體例中，抑制劑係經由一聯結部部分而共價結合。

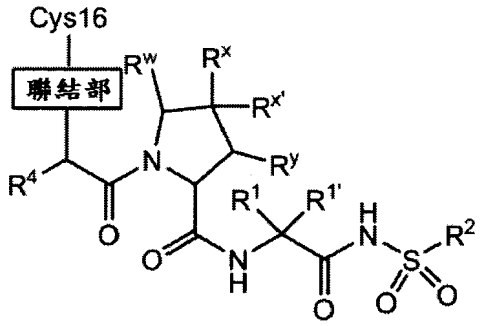
在某些具體例中，本發明係提供一種具有式Cys16–聯結部–抑制劑部分的綴合物。本項技術中具有通常知識者將可認知到，該「聯結部」基團對應於本案說明書中所述-L-Y彈頭基團。因此，在某些具體例中，聯結部基團被界定成針對-L-Y而界定於前文並敘述於本案說明書所載諸多族群和次族群中者。然應明瞭聯結部基團為雙價，因此，彈頭與HCV蛋白酶或其突變株之Cys16進行反應所得到的對應-L-Y基團亦為雙價。

在某些具體例中，抑制劑部分為一具有下式A-1之化合物：



A-1

其中式A-1中之各個R^1、$R^{1'}$、R^2、R^4、R^x、$R^{x'}$、R^4和R^y係如針對式I而界定於前文並敘述於本案說明書所載諸多族群和次族群中者。因此，在某些具體例中，本發明係提供一種具有下式之綴合物：



其中該綴合物之各個R^1、$R^{1'}$、R^2、R^4、R^w、R^x、$R^{x'}$、R^4和R^y基團係如針對式I而界定於前文並敘述於本案說明書所載諸多族群和次族群中者。

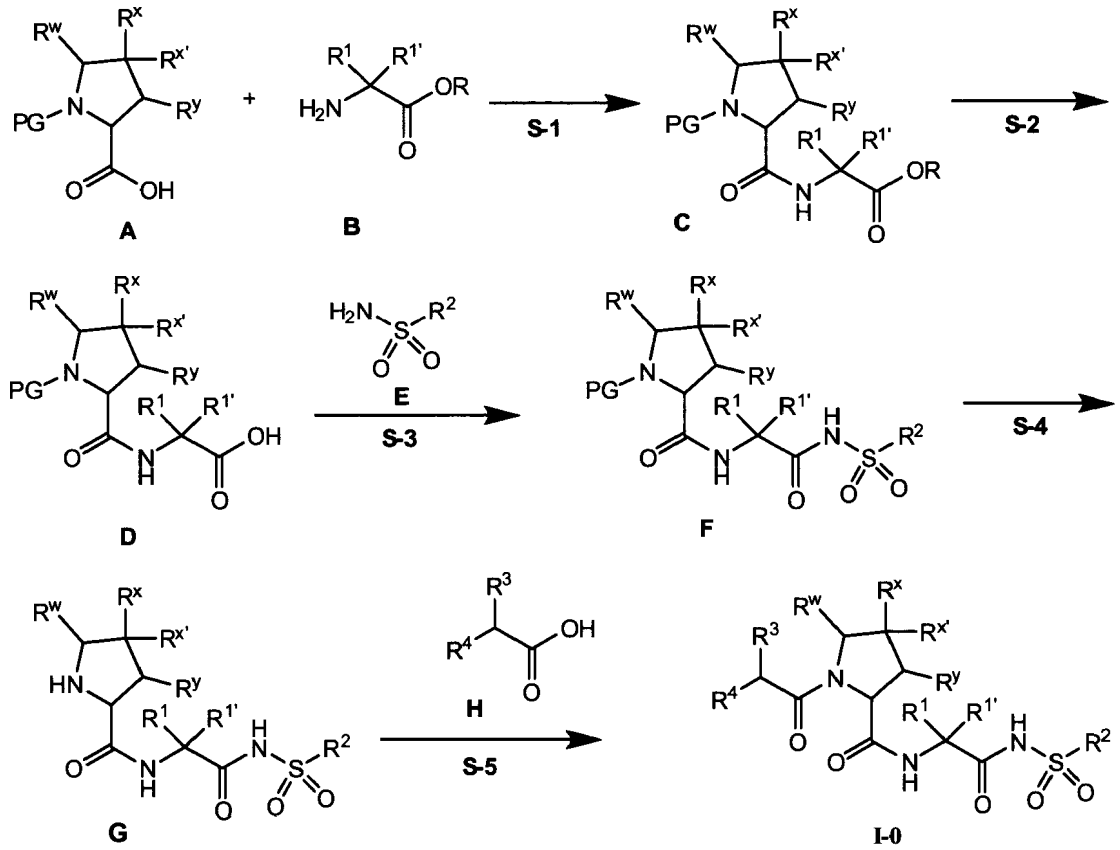
在本發明所屬技術中具有通常知識者將會明瞭，本發明的某些化合物為可逆抑制劑。在某些具體例中，這些化合物可供用作為分析比較體化合物。在一些具體例中，這些可逆化合物可供用作為HCV蛋白酶或其突變株之抑制劑，因而可供用於治療本案說明書中所敘述之一或多種病

變。在一些具體例中，本案所提供之化合物為特定不可逆抑制劑的可逆性對應體。例如，化合物I^R-3 (見後文)乃是化合物I-3的可逆性參考類似物。

獲得本發明化合物的一般方法

在某些具體例中，本發明化合物係一般性地依據下述流程1來製備：

流程1



在一態樣中，本發明係依據前述流程1中所示步驟而提供用以製備式I化合物的方法，其中各個變因係如本案說明書所界定並敘述者，且各個PG為一適當的保護基。在步驟S-1中，利用胜肽耦合條件，令一具有式A之經N-保護(例如Boc)的脯胺酸衍生物與一具有式B之α-胺基酯進行縮合，得

到一具有式C之二肽。適合的胜肽耦合條件在本項技術中係屬習知，且包括PCT公開案WO2002094822(美國專利第6825347號)中所詳述之條件，這件文獻的完整揭露內容併入於本案說明書中以為參考。除非另行指明，否則該等條件在整件申請案中將被參照作為適合的胜肽耦合條件。

在步驟S-2中，該酯基被一適當之鹼所水解，並隨後被中和，而得一具有式D之二肽。適當之鹼包括但不限於鹼金族金屬、鹼土族金屬之氫氧化物，以及此等之組合。在一些具體例中，該鹼為氫氧化鋰。

在步驟S-3中，利用適合的胜肽耦合條件，令一具有式D之二肽與一具有式E之磺醯胺相耦合，而得一具有式F之醯基磺醯胺。

在步驟S-4中，保護基從一具有式F之二肽裂離(例如，脫除Boc)，而得一具有式G之胺。在某些具體例中，Boc基團之裂離係藉由令式F化合物在一種鹵化烴溶劑內與一無機或有機酸相接觸來達成。在一些具體例中，該酸為三氟乙酸，且該溶劑為二氯甲烷。

在步驟S-5中，利用適合的胜肽耦合條件，令一具有式G之胺與一具有式H之羧酸相耦合，而得一具有式I-0之中間體化合物。

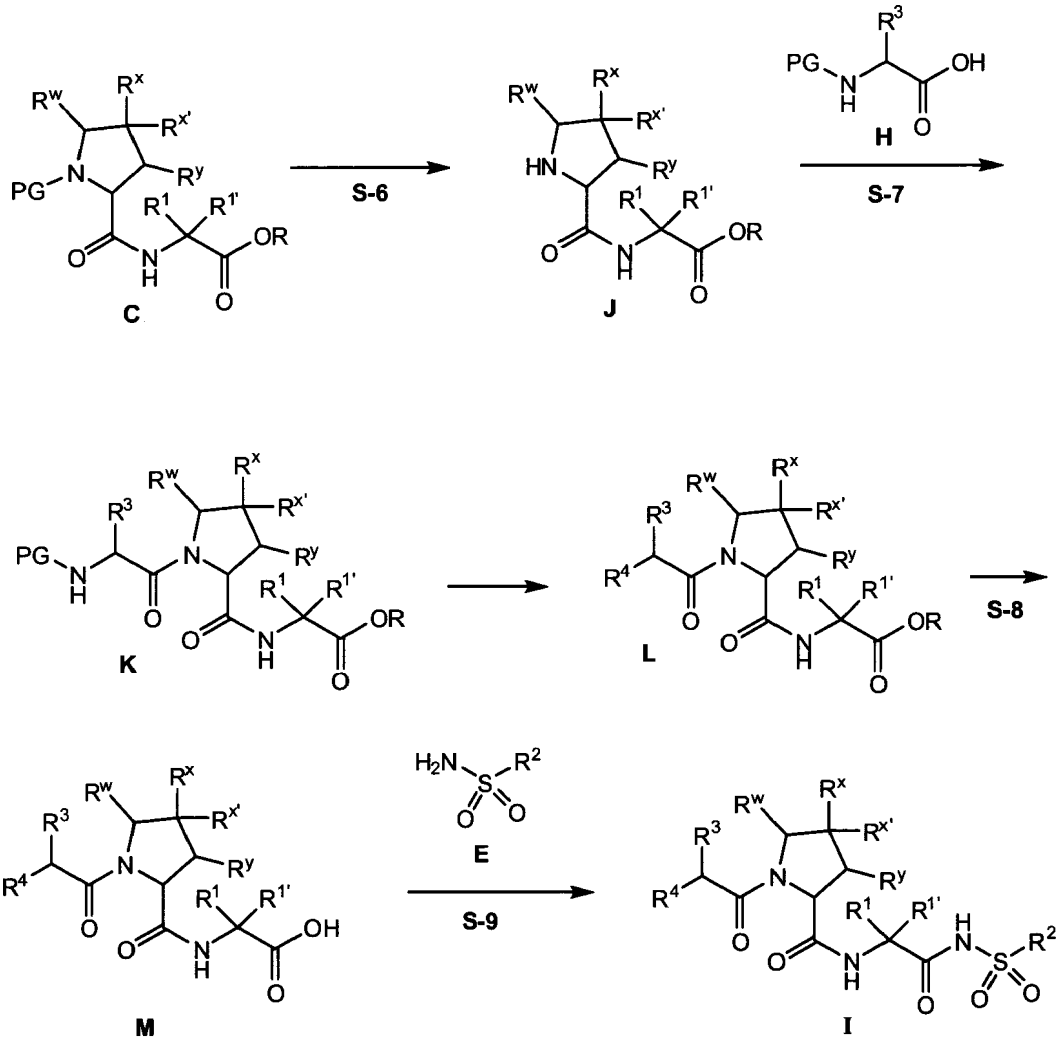
在本案說明書所敘述之例示性步驟中，具有式I-0之中間體化合物被轉化為具有式I之化合物。

如前文所一般性地界定者，具有式A、C、D和F之PG基團為一適合的胺基保護基。適合的胺基保護基在本項技

術中係屬習知，且包括在*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999中所詳述者，這件文獻的完整揭露內容併入於本案說明書中以為參考。經保護之胺在本項技術中係屬習知，且包括在Greene (1999)中所詳述者。適合的單保護胺另包括但不限於芳烷胺、胺甲酸酯、烯丙胺、醯胺等。適合的單保護胺基部分之例子包括三級丁氧羰基胺基(-NHBOC)、乙氧羰基胺基、甲氧羰基胺基、三氯乙氧羰基胺基、烯丙氧羰基胺基(-NHAlloc)、苄氧羰基胺基(-NHCBZ)、烯丙胺基、苄胺基(-NHBn)、芴基甲基羰基(-NHFmoc)、甲醯胺基、乙醯胺基、氯乙醯胺基、二氯乙醯胺基、三氯乙醯胺基、苯基乙醯胺基、三氟 乙醯胺基、苯甲醯胺基、三級丁基二苯基矽烷基等。適合的雙保護胺包括被二個個別地選自於前文針對單保護胺所述之取代基所取代的胺，且另包括諸如酞醯亞胺、順丁烯二醯亞胺、檸檬醯亞胺等環醯亞胺。

在其他具體例中，本發明化合物係一般性地依據下述流程2來製備：

流程2



在一態樣中，本發明係依據前述流程2中所示步驟而提供用以製備式I化合物的方法。在步驟S-6中，從一具有式C之二肽脫除Boc基團係在酸-催化條件下達成，而得一具有式J之二肽酯。

在步驟S-7中，利用適合的胜肽耦合條件，令一具有式J之二肽酯與一具有式H之官能化胺基酸進行縮合，得到一具有式K之三肽酯，該具有式K之三肽酯在本案說明書所敘述之例示性步驟中，進一步被轉化為具有式L之三肽酯。

在步驟 S-8中，位於式L化合物上之酯基被一適當之鹼

所水解，並隨後被中和，而得一具有式**M**之三肽。適當之鹼包括但不限於鹼金族金屬、鹼土族金屬之氫氧化物，以及此等之組合。在一些具體例中，該鹼為氫氧化鋰。

在步驟S-9中，利用適合的胜肽耦合條件，令一具有式**M**之三肽與一具有式**E**之磺醯胺進行縮合，而得一具有式**I**之化合物。

具有式**C**、**H**和**K**之PG基團為前文所述及之適當胺基保護基。

4. 用途、調配物和投藥方法

藥學上可接受之組成物

依據另一具體例，本發明係提供一種組成物，其包含本發明化合物或其藥學上可接受之衍生物，以及藥學上可接受之載劑、佐劑或載體。在本發明之組成物中，化合物的含量係使得其有效於可測量地抑制生物樣品中或病人體內之HCV蛋白酶或其突變株。在某些具體例中，本發明之組成物中，化合物的含量係使得其有效於可測量地抑制生物樣品中或病人體內之HCV蛋白酶或其突變株。在某些具體例中，本發明之組成物被配製成供投予需要此組成物之病人。在一些具體例中， 本發明之組成物被配製成供口服投予病人。

本案說明書中所使用之「病人」此用語意指一動物，較佳為一哺乳動物，且最佳為人類。

「藥學上可接受之載劑、佐劑或載體」此用語係指不會破壞與其共同配製之化合物之藥理活性的一種無毒性載

劑、佐劑或載體。可供用於本發明組成物中的藥學上可接受之載劑、佐劑或載體包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、諸如人血清白蛋白等血清蛋白、諸如磷酸鹽等緩衝液物質、甘胺酸、抗壞血酸、山梨酸鉀、飽和植物性脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、諸如魚精蛋白硫酸鹽(protamine sulfate)等鹽或電解質、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯 吡咯酮、以纖維素為基礎之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

「藥學上可接受之衍生物」意指本發明化合物的任何無毒性鹽、酯、酯鹽或其他衍生物，其藉由投予一接受者而能直接地或間接地提供本發明之化合物或其具有抑制活性之代謝物或殘體。

如本案說明書中所使用者，「其具有抑制活性之代謝物或殘體」此用語意指其之一種代謝物或殘體亦為HCV蛋白酶或其突變株的抑制劑。

本發明之組成物可口服、非經腸、藉由吸入噴劑、局部、直腸、鼻部、頰部、陰道或經由植入式貯件來投藥。本案說明書中所使用之「非經腸」此用語包括皮下、靜脈、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、椎管內(intrathecal)、肝內、病灶內和顱內注射或輸注技術。較佳地，這些組成物係口服、經腹膜內或經靜脈內投藥。本發明組成物的無菌注射形式可為水性或油質懸浮液。這些懸浮液可依據習

知技術並利用適當的分散或溼潤劑以及懸浮劑來配製。無菌注射製劑亦可為一配於無毒性非經腸可接受性稀釋劑或溶劑內的無菌注射溶液或懸浮液，諸如一配於1,3-丁二醇之溶液。在可接受之載體和溶劑當中，可使用者為水、林格氏液(Ringer's solution)和等張氯化鈉溶液。此外，無菌固定油常用作為一溶劑或懸浮用媒質。

為此一目的，任何溫和的固定油均可使用，包括合成之單-或二-甘油酯。諸如油酸等脂肪酸及其甘油酯衍生物可供用於製備注射劑。亦可使用諸如橄欖油或蓖麻油等天然藥學上可接受之油脂，特別是它們的聚氧乙烯化形式。這些油質溶液或懸浮液亦可含有諸如羧甲基纖維素等長鏈醇稀釋劑或分散劑，或是常用以配製包括乳劑和懸浮液在內之藥學可接受性劑型的類似分散劑。諸如吐溫(Tweens)、史班(Spans)等其他的常用界面活性劑，以及其他常用以製造藥學上可接受之固體、液體或其他劑型的乳化劑或生物可利用性促進劑，亦可供用以達成調製之目的。

本發明之藥學上可接受之組成物可呈任何口服可接受之劑型來口服投藥，這些劑型包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。就口服用錠劑而言，常用的載劑包括乳糖和玉米澱粉。通常亦會加入諸如硬脂酸鎂等潤滑劑。就口服投藥用膠囊形式而言，可利用之稀釋劑包括乳糖和乾燥玉米澱粉。當需要口服用水性懸浮液時，活性組份與乳化和懸浮劑相組合。若有需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或染色劑。

任擇地，本發明之藥學上可接受之組成物可呈栓劑形式來投藥，以供直腸投藥。這些栓劑形式可藉由將藥劑與一適當非刺激性賦形劑相混合而製得，該賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下呈液體，因而在直腸內會熔融而釋出藥劑。這些材料包括可可脂、蜂蠟和聚乙二醇。

本發明之藥學上可接受之組成物亦可局部投藥，特別是當治療標的包括眼部、皮膚或下腸道疾病等能夠容易地藉由局部施藥而接近的區域或器官時。適當的局部調配物被容易地製成以供用於這些區域或器官。

下腸道的局部施藥可藉由一直腸栓劑調配物(請參見前文)或一適當的灌腸劑調配物來達成。亦可使用局部透皮敷片。

為供局部施用，所提供之藥學上可接受之組成物可被配製成適當的軟膏，該軟膏含有被懸浮於或溶解於一或多種載劑內的活性組份。供局部投予本發明化合物的載劑包括但不限於礦物油、液態石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟和水。任擇地，所提供之藥學上可接受之組成物可被配製成適當的洗劑或乳膏，該洗劑或乳膏含有被懸浮於或溶解於一或多種藥學上可接受之載劑內的活性組份。適合的載劑包括但不限於礦物油、去水山梨醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟醇、2-辛基十二醇、苯甲醇和水。

為供眼部使用，所提供之藥學上可接受之組成物可被配製於經pH調節之等張無菌生理食鹽水內而成為微粒化懸

浮液，或是較佳為配製成經pH調節之等張無菌生理食鹽水溶液，這些懸浮液或溶液可配有或未配有諸如氯化苯甲烴銨等防腐劑。任擇地，為供眼部使用，藥學上可接受之組成物可配於諸如石蠟脂等軟膏內。

本發明之藥學上可接受之組成物亦可藉由鼻用噴霧劑或吸入劑來投藥。這些組成物係依據藥用調配物此技藝中所習用之技術來製備，且可製成配於生理食鹽水內之溶液，並利用苯甲醇或其他適當之防腐劑、增進生物可利用性之吸收促進劑、氟碳化物及/或其他習用助溶或分散劑。

最佳地，本發明之藥學上可接受之組成物被配製成供口服投藥之用。這些調配物可與食物合併或不合併服用。在一些具體例中，本發明之藥學上可接受之組成物不與食物合併服用。在其他具體例中， 本發明之藥學上可接受之組成物與食物合併服用。

可與載劑材料相組合以製成單一劑型組成物的本發明化合物之用量將根據所欲治療之宿主以及特定投藥模式而有所變化。較佳地，所提供之組成物應被配製成可將0.01-100 mg/kg體重/日的抑制劑劑量投予一接受這些組成物的病人。

亦應明瞭，針對任何特定病人的特定劑量和療程將依據許多因素而定，這些因素包括所使用之特定化合物的活性、年齡、體重、一般健康情況、性別、飲食、投藥時間、排泄速率、藥物組合以及治療醫師之判斷以及所欲治療之特定疾病的嚴重性。本發明化合物的用量亦依據配於組成

物內之特定化合物而定。

化合物和藥學上可接受之組成物的用途

本案說明書中所述化合物和組成物通常可供用以抑制HCV蛋白酶之活性及/或其突變株之活性。因此，所提供之化合物可供用以治療-A非-B型肝炎，包括C型肝炎。

HCV是一種變異性極高的病毒，其在宿主內形成多形性變異體群聚。全世界目前已界定出六種不同的基因型(Simmonds *et al.*, Hepatology, Vol. 42, No. 4, 2005)。這些基因型已進一步被分類成數個更高度相關之遺傳歧異亞型。類似的序列部分稱之為一致性序列，列示於下表3a。HCV基因型和亞型殊異地分佈於地球的不同部分，且某些基因型在某些區域佔有優勢。基因型1-3廣泛地分佈於全球。亞型1a盛行於北美和南美洲、歐洲以及澳洲。亞型1b在北美洲和歐洲甚為普遍，亦可見於亞洲的部分區域。基因型2存在於大多數的已開發國家，但其普遍性較基因型1為低(http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/genotype_FS.pdf)。其他的基因型盛行於美國以外的病人群體，因而為重要標的。

值得注意地，位於基因型1b胺基酸位置159處的半胱胺酸在目前已定序的所有HCV NS3基因型和亞型中守恆，縱然該胺基酸位置或許在其他的基因型和亞型有所不同。利用不可逆抑制劑來致標此一半胱胺酸殘基應可發展出能夠有效地對抗多種HCV基因型的藥劑。

如本案說明書所述，本發明係提供一或多種HCV蛋白

酶基因型或其變異體的不可逆抑制劑。這些化合物包含一被標註為R^3的彈頭基團，且包括本案說明書所敘述之式**I**、**I-a**、**I-b**、**I-c-1**、**I-c-2**、**I-c-3**、**I-c-4**、**I-c-5**、**I-c-6**、**I-d**、**I-e**、**I-f**、**I-g**、**I-h**、**II-a**、**II-b**、**III-a**、**III-b**、**IV-a**、**IV-b**、**IV-c**、**IV-d**、**V-a**、**V-b**、**V-c**、**V-d**、**VI-a**、**VI-b**、**VII-a**、**VII-b**、**VIII-a**和**VIII-b**化合物。在一些具體例中，R^3的特徵在於，該-L-Y部分可共價結合至一半胱胺酸殘基，從而不可逆地抑制該酵素。不欲被任何任何特定理論所拘束，咸相信這些R^3基團(亦即，彈頭基團)特別適於共價結合至位在一或多種HCV蛋白酶基因型或其變異體之結合區內的一個關鍵半胱胺酸殘基。在一些具體例中，被本發明化合物所抑制之一或多種基因型包括1a、1b、2a和3a。在某些具體例中，一或多種變異體包括A156T、A156S、D168V、D168A以及R155K。

本項技術中具有通常知識者將會明瞭，HCV蛋白酶基因型及其變異體具有一或多個位於結合區附近的半胱胺酸殘基。不欲被任何任何特定理論所拘束，咸相信一彈頭基團接近於感興趣的半胱胺酸可促使該半胱胺酸被該彈頭基團所共價修飾。在一些具體例中，感興趣的半胱胺酸殘基為HCV蛋白酶亞型1b或其變異體的Cys159，其中該給定殘基的號碼係依據Uniprot (編號Q91RS4)。適於被本發明之不可逆抑制劑所共價修飾的其他HCV蛋白酶基因型和亞型之半胱胺酸殘基包括下表3a中所概述者，其中劃底線之黑體字"**C**"係指一個在HCV蛋白酶亞型1b之Cys159的對等位置

處守恒的半胱胺酸殘基。

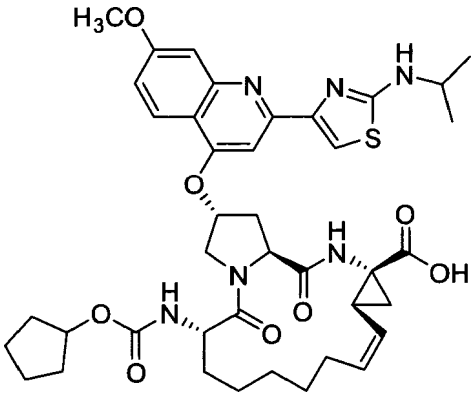
表3a.

HCV 基因型 /亞型	代表性序列部分 [a]	病人 ID
1a	GHAVGLFRAAVCTRGVAKAV	_.H77.NC_004102
1a	GHAVGIFRAAVCTRGVAKAV	CH.BID-V271.EU482858
1a	GHAVGIFRAAVCTRGVAKAV	DE.BID-V25.EU482831
1a	GHAVGLFRAAVCTRGVAKAV	US.H77-H21.AF011753
1b	GHAVGIFRAAVCTRGVAKAV	AU.HCV-A.AJ000009
1b	GHVVGIFRAAVCTRGVAKAV	CH.BID-V272.EU482859
1b	GHAVGIFRAAVCTRGVAKAV	JP.HCV-BK.M58335
1c	GHAVGIFRAAVCTRGVAKAV	ID.HC-G9.D14853
1c	GHVAGIFRAAVCTRGVAKAV	IN.AY051292.AY051292
2a	GHAVGIFRAAVCSRGVAKSI	JP.AY746460.AY746460
2a	GHAVGIFRAAVCSRGVAKSI	JP.JCH-6.AB047645
2a	GHAVGIFRAAVCSRGVAKSI	_.G2AK1.AF169003
2b	GHAVGLFRAAVCARGVAKSI	JP.HC-J8.D10988
2b	GHAVGLFRAAVCARGVAKSI	JP.MD2b1-2.AY232731
2c	GHAVGIFRAAVCSRGVAKSI	_.BEBE1.D50409
2i	AHAVGIFRAAVCSRGVAKSI	VN.D54.DQ155561
2k	GHAVGIFRAAICTRGAAKSI	MD.VAT96.AB031663
3a	GHVAGIFRAAVCTRGVAKAL	CH.452.DQ437509
3a	GHVAGIFRAAVCTRGVAKAL	DE.HCVCENS1.X76918
3a	GHVAGIFRAAVCTRGVAKAL	ID.ps23.EU315121
3b	GHVMGIFIAVVCTRGVAKAL	IN.RG416.DQ284965
3b	GHVVGIFRAAVCTRGVAKAL	JP.HCV-Tr.D49374
3k	GHVAGIFRAAVCTRGVAKAL	ID.JK049.D63821
4a	GHAAGIFRAAVCTRGVAKAV	EG.Eg9.DQ988077
4a	GHAAGLFRAAVCTRGVAKAV	_.01-09.DQ418782
4a	GHAAGLFRAAVCTRGVAKAV	_.F753.DQ418787
4d	GHAAGIFRAAVCTRGVAKAV	_.03-18.DQ418786
4d	GHAAGIFRAAVCTRGVAKTV	_.24.DQ516083
4f	GHAVGIFRAAVCTRGVAKAV	FR.IFBT84.EF589160
4f	GHAVGIFRAAVCTRGVAKAV	FR.IFBT88.EF589161
5a	GHVVGVFRAAVCTRGVAKAL	GB.EUH1480.Y13184
5a	GHVVGVFRAAVCTRGVAKAL	ZA.SA13.AF064490
6a	GHVVGLFRAAVCTRGVAKSL	HK.6a74.DQ480524
6a	GHVVGLFRAAVCTRGVAKSL	HK.6a77.DQ480512
6a	GHVVGLFRAAVCTRGVAKSL	HK.EUHK2.Y12083
6b	GHVVGLFRAAVCTRGVAKAL	_.Th580.NC_009827
6c	GHVVGLFRAAVCTRGVAKAL	TH.Th846.EF424629
6d	DHVVGLFRAAVCTRGVAKAL	VN.VN235.D84263
6e	GHVVGLFRAAVCTRGVAKAI	CN.GX004.DQ314805
6f	GHAVGIFRAA VCTRGVAKAI	TH.C-0044.DQ835760
6f	GHAVGIFRAAVCTRGVAKAI	TH.C-0046.DQ835764
6g	GHVVGLFRAAVCTRGVAKAL	HK.HK6554.DQ314806

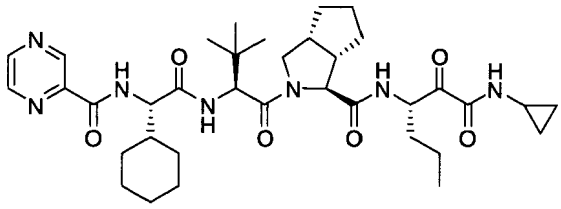
HCV 基因型/亞型	代表性序列部分[a]	病人 ID
6g	GHVVGLFRAAVCTRGVAKAL	ID.JK046.D63822
6h	GHVAGIFRAAVCTRGVAKSL	VN.VN004.D84265
6i	GHVAGIFRAAVCTRGVAKSL	TH.C-0159.DQ835762
6j	GHVAGIFRAAVCTRGVAKSL	TH.C-0667.DQ835761
6j	GHVAGIFRAAVCTRGVAKSL	TH.Th553.DQ835769
6k	GHVAGIFRAAVCTRGVAKSL	CN.KM41.DQ278893
6k	GHVAGIFRAAVCTRGVAKSL	CN.KM45.DQ278891
6k	GHVAGIFRAAVCTRGVAKSL	VN.VN405.D84264
6l	GHVAGIFRAAVCTRGVAKSL	US.537796.EF424628
6m	GHAVGVFRAAVCTRGVAKSL	TH.C-0185.DQ835765
6m	GHAVGVFRAAVCTRGVAKSL	TH.C-0208.DQ835763
6n	GHVVGIFRAAVCTRGVAKSL	CN.KM42.DQ278894
6n	GHVVGIFRAAVCTRGVAKSL	TH.D86/93.DQ835768
6o	GHAVGLFRAAVCTRGVAKAI	CA.QC227.EF424627
6p	GHVVGLFRAAVCTRGVAKAI	CA.QC216.EF424626
6q	GHAVGLFRAAVCTRGVAKAI	CA.QC99.EF424625
6t	GHVVGLFRAAVCTRGVAKAI	VN.TV241.EF632069
6t	GHVVGLFRAAVCTRGVAKAI	VN.TV249.EF632070
6t	GHVVGLFRAAVCTRGVAKAI	VN.VT21.EF632071
7a	SHCVGIFRAAVCTRGVAKAV	CA.QC69.EF108306

[a] 本項技術中具有通常知識者將會明瞭，每一病毒均易於突變以及產生多形性，本案說明書中所敘述的任一基因型一致性序列係代表一給定基因型或亞型。這些代表性的一致性序列可見於 http://hcv.lanl.gov/content/sequence/NEWALIGN/align.html。

抗藥性的出現乃是標靶治療的重大挑戰。例如，據報導發展中之HCV蛋白酶抑制劑已出現抗藥性。這些化合物包括Boehringer Ingelheim以及Vertex Pharmaceuticals所分別發展出來的BILN 2061以及VX-950。BILN 2061和 and VX-950的結構繪示如後。



BILN 2061



VX-950

事實上，一篇最近由Vertex Pharmaceuticals所出版的文獻，標題為"In Vitro Resistance Studies of Hepatitis C Virus Serine Protease"，直接地處理了VX-950和BILN 2061所觀察到的突變株抗藥性問題。參見Lin *et al.*, The Journal of Biological Chemistry, Vol. 279, No. 17, Issue of April 23, pp. 17508–17514, 2004。這篇文獻的結論是：「未來涉及HCV酵素之小分子抑制劑的C型肝炎治療法可能需要多種藥物併用，就如同當前的HIV治療一般」。請參見第17513頁最後一段。

對於特定抗病毒藥物的抗性乃是用以對抗許多反轉錄病毒或RNA病毒之療法之有效性的主要限制因素。這些病毒的易出錯天性發展出能夠對於現今可得之藥物或正進行臨床測驗之藥物產生抗性的突變。抗性問題是發展新穎HCV-專一性抑制劑藥物以供治療HCV病人上所面臨的一個重大障礙。

一個新近運用兩種HCV NS3·4A蛋白酶抑制劑VX-950和BILN 2061所完成的活體外抗藥性研究顯示，針對任一種

抑制劑所篩選出的抗藥性突變均會顯著地降低對於抑制劑本身的感藥性。然而，針對BILN 2061的主要抗藥性突變對於VX-950能完全感藥，且針對VX-950的主要抗藥性突變對於BILN 2061仍保有敏感性(Lin et al., Jour. Biol. Chem. 279(17): 17508-14, 2004)。

令人意外地發現到，本發明所提供的化合物能抑制至少五種HCV蛋白酶突變株，包括A156T、A156S、D168V和D168A，以及R155K。此明顯有別於僅能各抑制兩種突變株的其他習知HCV蛋白酶抑制劑(例如VX-950和BILN 2061)。事實上，先前技術所述藥物中無一者對於所有已知的HCV蛋白酶突變株均為有效之抑制劑。如下表4a和4b所示，其中關於BILN 2061和VX-950之數據係報導於Lin *et al.* 或該件HCV文獻其他地方，而關於化合物**I-3**之數據係根據後述實例中所示方法來獲得。不欲被任何任何特定理論所拘束，咸相信本發明之化合物可作為HCV蛋白酶之抗藥形式的有效抑制劑。雖然表4b顯示化合物**I-3**能對抗四種參考HCV變異體(A156T、A156S、D168V和D168A)的活性，惟後續實例將會敘述本發明所提供的其他化合物能夠對抗這些變異體以及第五種變異體(R155K)。

表4a. 比較性K_i數值 (nM)[a]

	BILN 2061	VX-950
WT	19	100
A156T	>1200	9900
A156S	112	2900
D168V	>1200	43
D168A	>1200	150

[a] 野生型數據係得自於以細胞為基礎之分析，而突變株數據則得自於生化分析。參見Lin *et al.*以及本案說明書中所述流程。

表4b. 比較性IC_{50}數值(nM)[a]

	BILN 2061	VX-950	化合物 I-3
WT	4	402	20
A156T	--	--	18
A156S	7	4650	1
D168V	5090	163	77
D168A	1860	193	45

[a]野生型數據係得自於以細胞為基礎之分析，而突變株數據則得自於生化分析。參見Lin *et al.*以及本案說明書中所述流程。

不欲被任何任何特定理論所拘束，咸相信式 I 化合物相較於式I中之R^3部分為一諸如直鏈烷基(例如未經取代之烷基)、分支烷基、環烷基或烯基等非彈頭基團的對應式 I 化合物，能夠更有效於抑制HCV蛋白酶或其突變株。例如，式 I 化合物相較於式I中之R^3部分為一諸如甲基、乙基、

丙基、丁基(例如三級丁基)、未經取代之直鏈或分支烯基(例如C_{1-8}烯基)、環己基或環戊基等非彈頭部分的對應式 I 化合物，能夠更有效於抑制HCV蛋白酶或其突變株。

基於對於HCV蛋白酶或是諸如A156T、A156S、D168V、D168A等突變株或是諸如本案說明書中所述之其他突變株的IC_{50}，前文所揭露之式 I 化合物相較於式I中之R^3部分為一諸如甲基、乙基、丙基、丁基(例如三級丁基)、未經取代之直鏈或分支烯基(例如C_{1-8}烯基)、環己基或環戊基等非彈頭部分的對應式 I 化合物，可更具有效力。式 I 化合物相較於式I中之R^3部分為一非彈頭部分之對應式 I 化合物的相對效力，可藉由例如在後續實例章節中所詳述的標準時間-依賴性分析法來測定。在某些具體例中，相較於式I中之R^3部分為一諸如甲基、乙基、丙基、丁基(例如三級丁基)、未經取代之直鏈或分支烯基(例如C_{1-8}烯基)、環己基或環戊基等非彈頭部分的對應式 I 化合物，式 I 化合物係可測量地更具有效力。在一些具體例中，相較於式I中之R^3部分為一諸如甲基、乙基、丙基、丁基(例如三級丁基)、未經取代之直鏈或分支烯基(例如C_{1-8}烯基)、環己基或環戊基等非彈頭部分的對應式 I 化合物，式 I 化合物係可測量地更具有效力，其中該效力係在約1分鐘、約2分鐘、約5分鐘、約10分鐘、約20分鐘、約30分鐘、約1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約8小時、約12小時、約16小時、約24小時或約48小時之後觀察到。在一些具體例中，相較於式I中之R^3部分為一諸如甲基、乙基、丙基、丁基(例如三

級丁基)、未經取代之直鏈或分支烯基(例如C_{1-8}烯基)、環己基或環戊基等非彈頭部分的對應式 I 化合物，式 I 化合物具有高於約1.5倍、約2倍、約5倍、約10倍、約20倍、約25倍、約50倍、約100倍甚或約1000倍中任一者之效力。

如本案說明書中所使用者，「臨床抗藥性」此用語係指藥物標的中之突變致使該藥物標的喪失了對於藥物治療的感藥性。

如本案說明書中所使用者，「抗性」此用語係指在編碼標的蛋白之野生型核酸序列及/或該標的之蛋白質序列上的變化，這些變化降低或消除抑制劑對於標的蛋白之抑制效應。

被本案說明書所述化合物和組成物所抑制且本案說明書所述方法可供運用的蛋白酶實例包括NS3、NS3•4A或其突變株。

本發明所使用之化合物作為NS3、NS3•4A或其突變株之抑制劑的活性可於活體外、於活體內或於一細胞株內進行分析。活體外分析法包括用以測定對於絲胺酸蛋白酶活性及/或後續功能影響或是經活化之NS3、NS3•4A或其突變株之ATPase活性的抑制性之分析法。交替之活體外分析將抑制劑結合至NS3或NS3•4A的能力予以定量。抑制劑之結合可藉由在結合前將抑制劑予以放射性標記、分離出抑制劑/NS3或抑制劑/ NS3•4A複合物並測定放射性標記之結合量來測得。任擇地，抑制劑之結合可藉由進行競爭實驗來測定，其中新穎抑制劑與被結合至習知放射性配位體的NS3

或NS3•4A共同培育。用以分析本發明所使用之化合物是否為NS3或NS3•4A或其突變株之抑制劑的詳細條件係載示於後述實例中。

絲胺酸蛋白酶是一個廣大的蛋白分解酵素家族，其切割蛋白質中之胜肽鍵。絲胺酸蛋白酶家族包括胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶和彈性蛋白酶等消化酶以及涉及凝血的諸多蛋白酶。絲胺酸蛋白酶具有包含絲胺酸、天冬胺酸和組胺酸的特殊「催化三元體(catalytic triad)」，它們共同作用使絲胺酸活化而與酵素受質形成一共價鍵，從而將一胜肽鍵加以水解。除此之外，絲胺酸蛋白酶亦參與多種功能，包括免疫反應和發炎反應。

如本案說明書中所使用者，「療法」和「治療」等用語係指將本案說明書所述疾病或病變或是其之一或多種症狀的進展予以逆轉、緩和、延遲發作或抑制。在一些具體例中，治療可在發展出一或多種症狀之後再施行。在其他具體例中，治療可在無症狀之下施行。例如，治療可在症狀發作之前施行至一易染病個體(例如根據症狀歷史及/或根據遺傳或其他感病性因素)。治療亦可於症狀解除之後持續施行，俾以諸如預防或延遲其復發。

依據本發明之方法，化合物或組成物可利用對於治療癌症、自體免疫疾病、神經退化性或神經性病變、精神分裂症、骨骼相關病變、肝病或心臟病或是對於減緩這些疾病之嚴重性有效的任何用量和任何投藥途徑來給藥。所需要的精確用量隨個體不同而有別，依據個體的物種、年齡

和一般情況、感染的嚴重性、特定藥劑、投藥模式等而定。本發明之化合物係較佳為被配製成單位劑型，以便於投藥並使劑量一致。本案說明書所使用之「單位劑型」此用語係指接受治療之病人所適合的實體分離藥劑單位。惟應明瞭，本發明之化合物和組成物的每日總和用量將在合理醫學判斷的範疇內由在場醫師來決定。對於任何特定病人或生物體的特定有效劑量位準將依據多種因素而定，這些因素包括所治療之特定疾病及該疾病的嚴重性；所使用之特定化合物的活性；所使用之特定組成物；病人之年齡、體重、一般健康情況、性別和飲食；所使用之特定化合物的投藥時間、投藥途徑和排泄速率；治療持續時間；與所使用之特定化合物合併使用或同時使用的藥劑；以及醫學上所熟知的類似因素。本案說明書中所使用之「病人」此用語意指一動物、較佳為一哺乳動物，且最佳為人類。

依被治療之感染的嚴重性而定，本發明之藥學上可接受之組成物可經由口服、直腸、非經腸、腦池內(intracisternally)、陰道內、腹膜內、局部(藉由粉末、軟膏或滴劑)、頰內或製成口用或鼻用噴劑等而給予人類或其他動物。在某些具體例中，本發明之化合物可在每日為約0.01 mg/kg至約50 mg/kg且較佳為約1 mg/kg至約25 mg/kg個體體重的劑量位準下，經口服或非經腸每日投藥一次或多次，以獲得所欲療效。

在一些具體例中，本案所提供之組成物係對於有需要之病人每日投藥一次。不欲被任何任何特定理論所拘束，

咸相信HCV NS3蛋白酶之不可逆抑制劑的延長作用期間特別有利於對於有需要之病人每日投藥一次，以治療與HCV NS3蛋白酶相關之病變。在某些具體例中，本案所提供之組成物係對於有需要之病人每日投藥至少一次。在其他具體例中，本案所提供之組成物係對於有需要之病人每日投藥至少二次、三次或四次。

例如，式 I 化合物相較於式I中之R^3部分為一諸如直鏈烷基(例如未經取代之烷基)、分支烷基、環烷基或烯基等非彈頭部分的對應式 I 化合物，在投予病人時通常能提供更長的作用期間。例如，式 I 化合物相較於式I中之R^3部分為一諸如甲基、乙基、丙基、丁基(例如三級丁基)、未經取代之直鏈或分支烯基(例如C_{1-8}烯基)、環己基或環戊基等非彈頭部分的對應式 I 化合物，在投予病人時通常能提供更長的作用期間。

供口服投藥的液體劑型包括但不限於藥學上可接受之乳劑、微型乳劑、溶液、懸浮液、糖漿和酏劑。除了活性化合物以外，液體劑型可含有習用惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、助溶劑和乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特別是棉花籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇、去水山梨醇之脂肪酸酯，以及此等之組合。除了惰性稀釋劑以外，口服組成物亦可包括諸如溼潤劑、乳化及懸浮劑、甜味劑、調味劑或香味劑等佐劑。

可依據習知技術並利用適當之分散或溼潤劑和懸浮劑而配製成注射製劑，諸如無菌注射型水性或油質懸浮液。無菌注射製劑亦可為一配於無毒性非經腸可接受性稀釋劑或溶劑內的無菌注射溶液、懸浮液或乳劑，諸如一配於1,3-丁二醇之溶液。在可接受之載體和溶劑當中，可使用者為水、林格氏液、U.S.P.和等張氯化鈉溶液。此外，無菌固定油常用作為一溶劑或懸浮用媒質。為此一目的，任何溫和的固定油均可使用，包括合成之單-或二-甘油酯。此外，諸如油酸等脂肪酸可供用於製備注射劑。

注射型調配物可諸如藉由濾經一細菌留置膜或是藉由併合呈無菌固體組成物之形式的無菌化劑而無菌化，該無菌固體組成物可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌注射媒質內。

為了延長本發明化合物的功效，經常會希望減緩來自於皮下或肌肉注射之化合物的吸收速率。此可藉由運用低水溶性晶形或非晶形材料之液體懸浮液來達成。再者，化合物的吸收速率係依據其溶解速率而定，而溶解速率又可依據晶體尺寸和結晶形式而定。任擇地，延緩一非經腸投藥的化合物形式之吸收係藉由將該化合物溶解於或懸浮於一油質載體內來達成。注射型儲件劑型係藉由在諸如聚乳酸-聚甘醇酸(polylactide-polyglycolide)等生物可降解聚合物內形成化合物微囊封基質而製成。根據化合物相對於聚合物之比例以及所使用之特定聚合物的性質，化合物的釋放速率可被控制。生物可降解聚合物的其他例子包括聚(原

酸酯)和聚(酸酐)。儲件型注射調配物亦藉由將化合物捕集於體組織相容性微脂體或微乳劑內來製成。

供直腸或陰道投藥的組成物係較佳為栓劑，這些栓劑可藉由將本發明化合物與可可脂、聚乙二醇和栓劑用蠟(suppository wax)等適當之非刺激性賦形劑或載劑相混合而製得，該賦形劑或載劑在常溫下為固體但在體溫下呈液體，因而會在直腸或陰道之腔道內熔融而釋出活性化合物。

供口服投藥用之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末和顆粒。在這些固體劑型中，活性化合物係與檸檬酸鈉或磷酸二鈣等至少一種惰性藥學上可接受之賦形劑或載劑及/或其他物質相混合，這些物質為a)填充劑或增量劑(extenders)，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖和矽酸；b)膠黏劑，諸如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯酮、蔗糖和阿拉伯膠(acacia)；c)保溼劑，諸如甘油；d)崩散劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、藻酸、某些矽酸鹽以及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化物；g)溼潤劑，諸如鯨蠟醇和單硬脂酸甘油醇；h)吸附劑，諸如高嶺土和膨土；以及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，以及此等之混合物。就膠囊、錠劑和丸劑而言，固體劑型亦可包含緩衝劑。

類似形式之固體組成物亦可在運用乳糖及高分子量聚乙二醇等賦形劑的軟和硬填式明膠膠囊內供用作為填充劑。錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑和顆粒之固體劑型可配製

有諸如腸溶膜衣(enteric coatings)以及藥物製造技術中所習知的其他膜衣等膜衣和外殼。它們可任擇地含有乳濁劑(opacifying agents)，亦可具有任擇地以緩慢的方式而僅僅在或者優先在腸道的某一部分內釋出活性組份之組成。可供使用之包埋組成物的例子包括聚合性物質以及蠟。類似形式之固體組成物亦可在運用乳糖及高分子量聚乙二醇等賦形劑的軟和硬填式明膠膠囊內供用作為填充劑。

活性化合物亦可呈具有前述一或多種賦形劑的微囊封形式。錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑和顆粒之固體劑型可配製有諸如腸溶膜衣、釋放控制性膜衣以及藥物製造技術中所習知的其他膜衣等膜衣和外殼。在這些固體劑型中，活性化合物可摻混有諸如蔗糖、乳糖或澱粉等至少一種惰性稀釋劑。除了惰性稀釋劑以外，這些劑型亦可在日常施用時包含數種額外物質，諸如硬脂酸鎂和微晶纖維素等打錠潤滑劑及其他打錠輔助劑。就膠囊、錠劑和丸劑而言，固體劑型亦可包含緩衝劑。它們可任擇地含有乳濁劑，亦可具有任擇地以緩慢的方式而僅僅在或者優先在腸道的某一部分內釋出活性組份之組成。可供使用之包埋組成物的例子包括聚合性物質以及蠟。

供局部或透皮投予本發明化合物的劑型包括軟膏、糊料、乳膏、洗劑、凝膠、粉末、溶液、噴劑、吸收劑或敷片。活性成份係在無菌條件下與一藥學上可接受之載劑或所需要的任何防腐劑或緩衝劑相摻混。本發明亦思及眼科調配物、耳用滴劑和眼用滴劑，這些劑型亦落在本發明的

範圍內。此外，本發明思及透皮敷片之運用，其具有能將一化合物受控制地傳輸至身體的額外優點。這些劑型可藉由將化合物溶解或分配於適當媒質內而製得。吸收促進劑亦可供用以促使化合物流經皮膚。速率可藉由提供一速率控制膜或是藉由將化合物分散於一聚合物基質或凝膠內而受到控制。

依據一具體例，本發明係關於一種用以抑制位於一生物樣品內之絲胺酸蛋白酶活性的方法，其包含令該生物樣品與本發明之一化合物或是一含有該化合物之組成物相接觸的步驟。

依據另一具體例，本發明係關於一種用以抑制位於一生物樣品內之HCV蛋白酶或其突變株之活性的方法，其包含令該生物樣品與本發明之一化合物或是一含有該化合物之組成物相接觸的步驟。在某些具體例中，本發明係關於一種用以不可逆地抑制生物樣品內之HCV蛋白酶或其突變株之活性的方法，其包含令該生物樣品與本發明之一化合物或是一含有該化合物之組成物相接觸的步驟。

本案說明書中所使用之「生物樣品」此用語包括但不限於細胞培養物或其萃出物；從一哺乳動物所採得之活組織檢查材料或其萃出物；以及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液，或是其等之萃出物。

抑制生物樣品內之HCV蛋白酶或其突變株之活性可供用以達成熟習本項技術人士所知悉之各種目的。這些目的之例子包括但不限於輸血、器官移植、生物樣品之儲存以

及生物分析。

本發明的另一具體例係關於一種用以抑制位於一病人體內之HCV蛋白酶或其突變株之活性的方法，其包含將本發明之一化合物或是一含有該化合物之組成物投予該病人的步驟。

依據另一具體例，本發明係關於一種用以抑制位於一病人體內之HCV蛋白酶或其突變株之活性的方法，其包含將本發明之一化合物或是一含有該化合物之組成物投予該病人的步驟。依據某些具體例中，本發明係關於一種用以不可逆地抑制位於一病人體內之HCV蛋白酶或其突變株之活性的方法，其包含將本發明之一化合物或是一含有該化合物之組成物投予該病人的步驟。在其他具體例中，本發明提供一種用以在有需要之病人體內治療一被HCV蛋白酶或其突變株所調控之病變的方法，其包含將本發明之一化合物或是其藥學上可接受之組成物投予該病人的步驟。這些病變係詳述於本案說明書中。

依所欲治療的特定病況或疾病而定，常被投藥以治療該病況的其他治療用藥劑亦可與本發明之化合物和組成物組合投藥。如本案說明書中所使用者，常被投藥以治療一特定疾病或病況的其他治療用藥劑被稱為「適合於所欲治療的疾病或病況」。

在某些具體例中，本發明所提供之化合物或其組成物係與HCV蛋白酶或其變異體的另一種抑制劑組合投藥。在一些具體例中，本發明所提供之化合物或其組成物係與另

一種抗病毒劑組合投藥。這些抗病毒劑包括但不限於：免疫調節劑，諸如α-、β-和γ-干擾素、聚乙二醇化衍生型干擾素-α化合物以及胸腺素；其他抗病毒劑，諸如利巴韋林(ribavirin)、金剛胺(amantadine)以及喜必福(telbivudine)；C型肝炎蛋白酶之其他抑制劑(NS2-NS3抑制劑和NS3-NS4A抑制劑，諸如BILN 2061和VX-950)；HCV生命週期中之其他標的之抑制劑，包括解旋酶和聚合酶抑制劑；內部核醣體進入位點(internal ribosome entry)之抑制劑；廣效性病毒抑制劑，諸如IMPDH抑制劑(諸如黴酚酸(mycophenolic acid)及其衍生物)；或是前述任一者之組合。

在某些具體例中，可投予一由2或更多種抗病毒劑所構成之組合。在某些具體例中，可投予一由3或更多種抗病毒劑所構成之組合。在一些具體例中，抗病毒劑係選自於利巴韋林(ribavirin)或干擾素。在其他具體例中，抗病毒劑為α-干擾素。

亦可與本發明抑制劑相組合之藥劑的其他例子包括但不限於：用以治療阿茲海默症者，諸如Aricept®和Excelon®；用以治療HIV者，諸如利托那韋(ritonavir)；用以治療巴金森氏症者，諸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、若平洛(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴克亭(bromocriptine)、硫丙麥角林(pergolide)、苯海索(trihexephendyl)和金剛胺(amantadine)；用以治療多發性硬化症(MS)之藥劑，諸如干擾素(例如Avonex®和Rebif®)、Copaxone®和米托蒽醌(mitoxantrone)；用以治療氣喘之藥劑，諸如沙

丁胺醇(albuterol)和Singulair®；用以治療精神分裂症之藥劑，諸如金普薩(zyprexa)、理思必妥(risperdal)、思樂康(seroquel)和鹵吡醇(haloperidol)；抗發炎劑，諸如皮質類固醇、TNF阻滯劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤(azathioprine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)和柳氮磺吡啶(sulfasalazine)；免疫調控和免疫遏制劑，諸如環孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤和柳氮磺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗痙攣劑、離子通道阻滯劑、利魯唑(riluzole)和抗-巴金森氏症藥劑；用以治療心血管疾病之藥劑，諸如β-阻滯劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣通道阻滯劑和施德丁(statins)；用以治療肝病之藥劑，諸如皮質類固醇、膽苯烯胺(cholestyramine)、干擾素和抗病毒劑；用以治療血液病變之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病藥劑和生長因子；用以延長或增進藥物動力學的藥劑，諸如細胞色素P450抑制劑(亦即，代謝破壞抑制劑)和CYP3A4抑制劑(諸如酮康唑(ketokenozole)和利托那韋(ritonavir))，以及用以治療免疫不全病變之藥劑，諸如γ-球蛋白。

在某些具體例中，本發明之化合物或其藥學上可接受之組成物係與一種單株抗體或一種siRNA治療劑組合投藥。

這些額外藥劑可相對於含本發明化合物之組成物分離投藥，而作為多次給藥療程(multiple dosage regimen)的一部分。任擇地，這些藥劑可與本發明之化合物共同混合於單一組成物中，而成為單一劑型之一部分。若是作為多次給

藥療程之一部分來投藥，則兩種活性藥劑可同時地、依序地或彼此間隔一段時間來給予，所述一段時間間隔通常是彼此間隔5小時以內。

如本案說明書中所使用者，「組合」、「被組合」等用語和相關用語係指依據本發明之治療用藥劑的同時或依序投藥。例如，本發明之化合物可與另一種治療用藥劑呈數個分離之單位劑型而同時或依序投藥，或是呈單一個單位劑型共同投藥。因此，本發明提供一種單一單位劑型，其包含式I化合物、一額外治療用藥劑以及一藥學上可接受之載劑、佐劑或載體。

本發明之化合物以及額外治療用藥劑(在前述含有額外治療用藥劑的組成物中)可與載劑材料相組合以製成單一單位劑型之用量，係根據所欲治療之宿主和特定投藥模式而有所變化。較佳地，本發明之組成物應被配製成可以一位於0.01-100 mg/kg體重/日之劑量來投予本發明之化合物。

在含有額外治療用藥劑的組成物中，該額外治療用藥劑可與本發明之化合物協乘作用。因此，額外治療用藥劑在這些組成物內之含量係較僅使用該治療用藥劑之單一療程中所需要的用量為低。在這些組成物中，可以一位於0.01 - 100 mg/kg體重/日之劑量來投予額外治療用藥劑。

額外治療用藥劑在本發明之組成物內的存在量係不超過在含有該治療用藥劑作為僅有之活性藥劑的組成物中的正常投藥量。較佳地，額外治療用藥劑在本案所揭組成物

內的含量係為含有該藥劑作為僅有之治療活性藥劑的組成物中之正常存在量的約50%至100%。

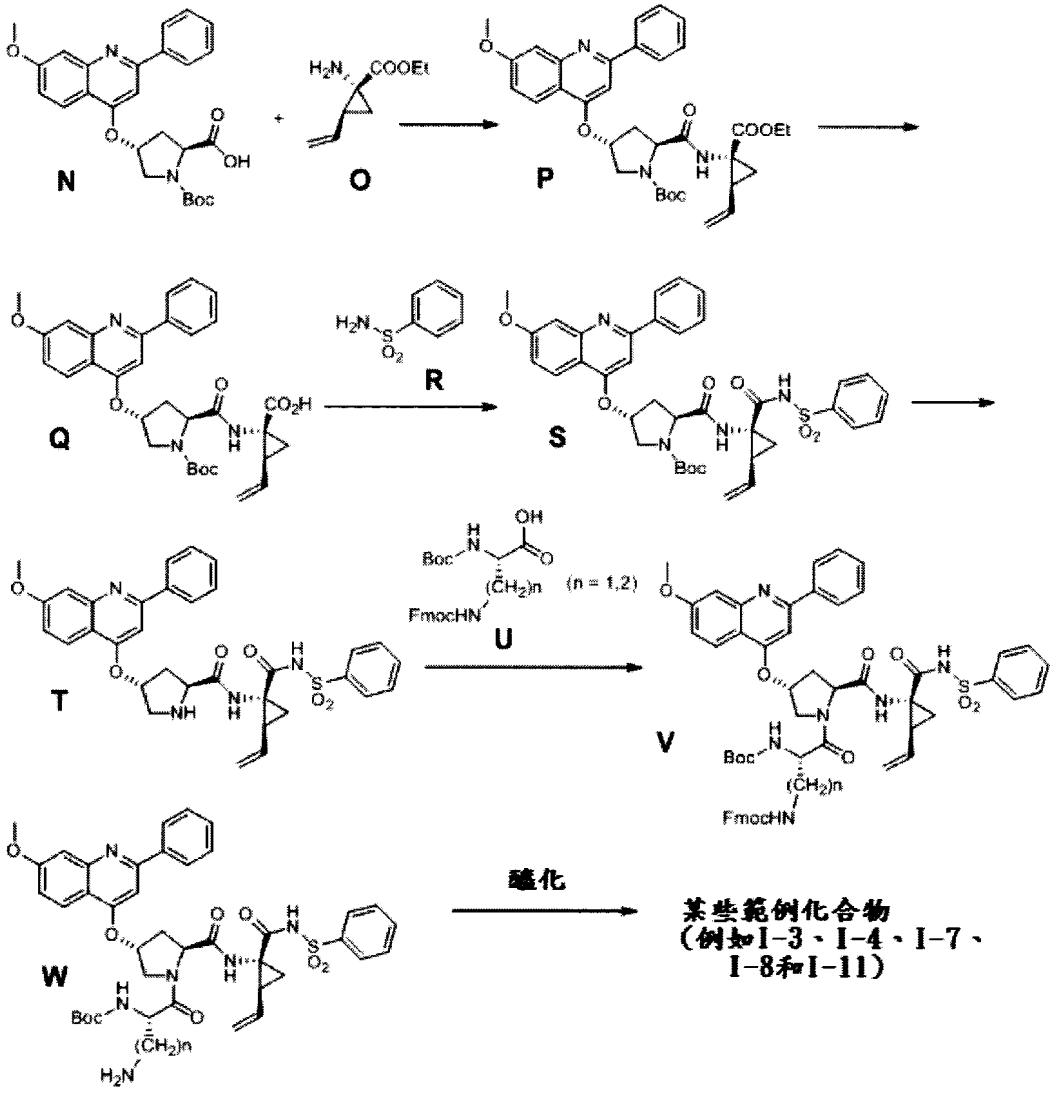
實例

如所續實例所示，在某些例示性具體例中，化合物係依據下列通用流程來製備。咸明瞭，雖然該等通用方法係顯示本發明某些化合物的合成方法，但下列通用方法以及本項技術中具有通常知識者所知悉的其他方法皆可施用於本案說明書中所述及之所有化合物以及這些化合物的各個次族群和物種。

下列實例中所使用的化合物編號係對應於前述表3中所列化合物編號。

用以製備 R^3 含有二級醯胺基團之化合物的通用方法 A

流程 3

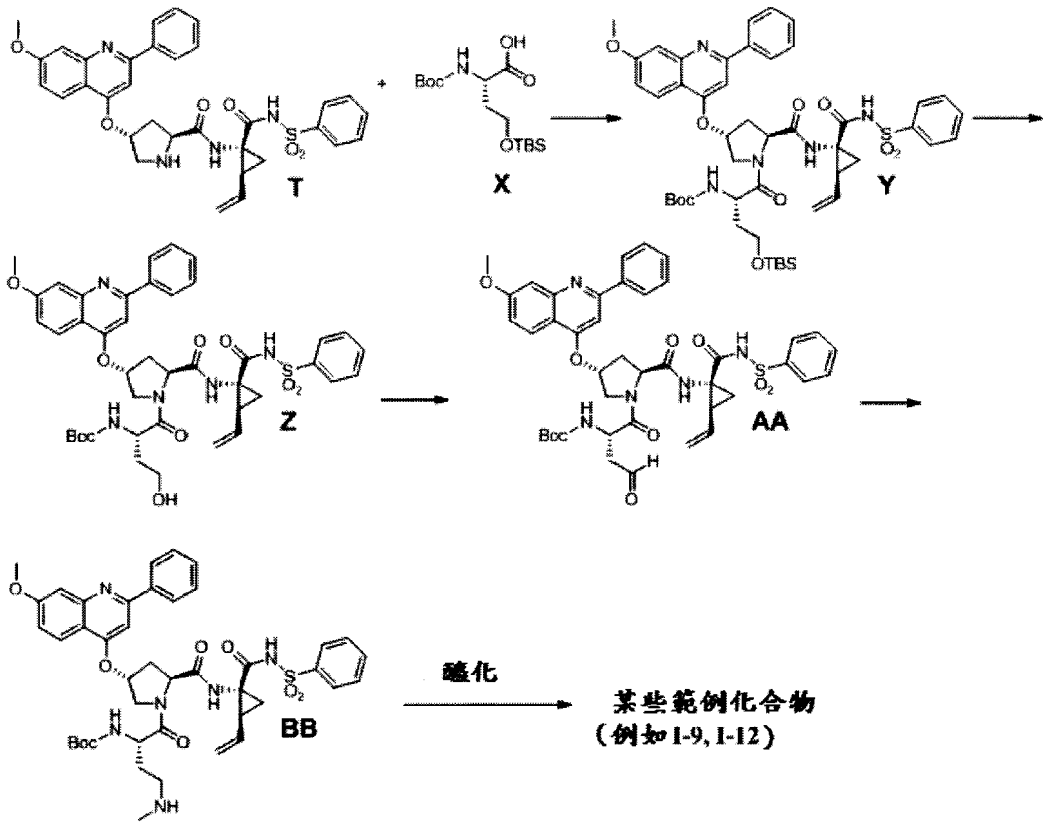


如上述流程 3 所示，利用適合的胜肽耦合條件，令 Boc-脯胺酸衍生物 **N** 與α-胺基酸衍生物 **O** 進行縮合，而得到二肽酯 **P**。以氫氧化鋰水溶液使酯 **P** 水解，再予以酸化，而得酸 **Q**。令 **Q** 與磺醯胺 **R** 進行縮合，而得醯基磺醯胺 **S**。以酸催化方式將 Boc 從 **S** 上脫除，而得中間體 **T**。利用適合的胜肽耦合條件，令 **T** 與一受到 Boc/Fmoc 所保護的胺基酸 **U** 進行縮合，而得中間體 **V**。利用哌啶選擇性地從 **V**

脫除 Fmoc 保護基而得胺 **W**，並利用一種氯醯酸令胺 **W** 醯化而得到化合物 **I-3**、**I-4**、**I-7**、**I-8** 和 **I-11** (以及本案實例中所述其他化合物)。雖然此一方法係將這些化合物的合成加以一般性地敘述，但本項技術中具有通常知識者可明瞭此一方法亦可供用於合成其他的式 **I** 化合物。

用以製備 R^3 含有三級醯胺基團之化合物的通用方法 B

流程 4

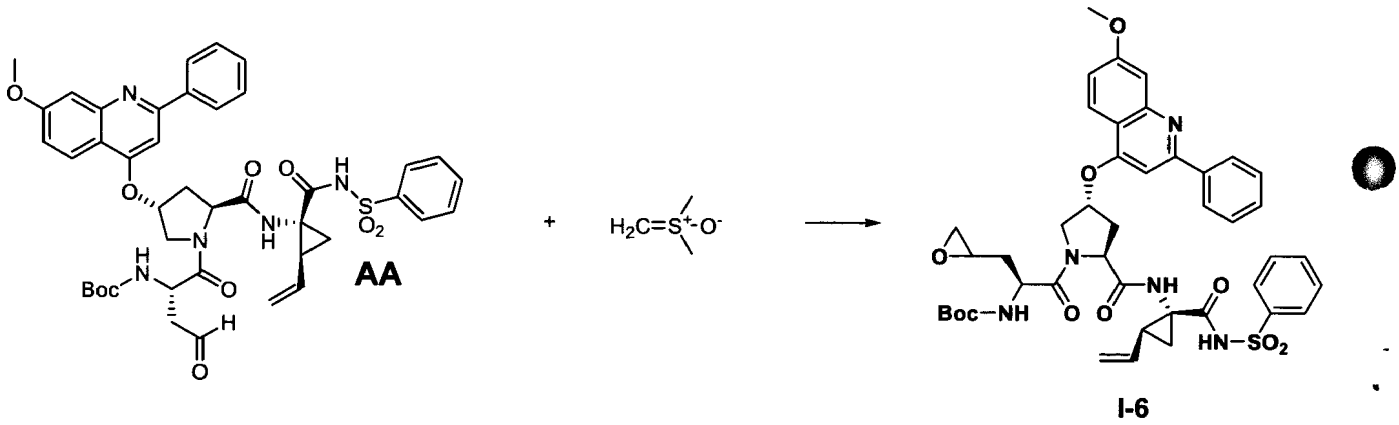


如上述流程 4 所示，利用適合的胜肽耦合條件，令來自於通用方法 A 的中間體 **T** 與 N-Boc-O-TBS-高絲胺酸 **X** 進行縮合，而得三肽 **Y**。令 **Y** 進行氟化物所催化的脫甲矽基反應而得到醇 **Z**，再利用戴斯-馬丁試劑(Dess-Martin periodinane)將醇 **Z** 予以氧化而得到醛 **AA**。利用三乙醯氧基硼氫化物和甲胺令 **AA** 進行還原性胺化反應，而得到甲

胺 **BB**。令 **BB** 醯化而得到化合物 **I-9** 和 **I-12** (以及本案實例中所述其他化合物)。雖然此一方法係將這些化合物的合成加以一般性地敘述，但本項技術中具有通常知識者可明瞭此一方法亦可供用於合成其他的式 I 化合物。

用以製備 R^3 含有環氧化物之化合物的通用方法 C

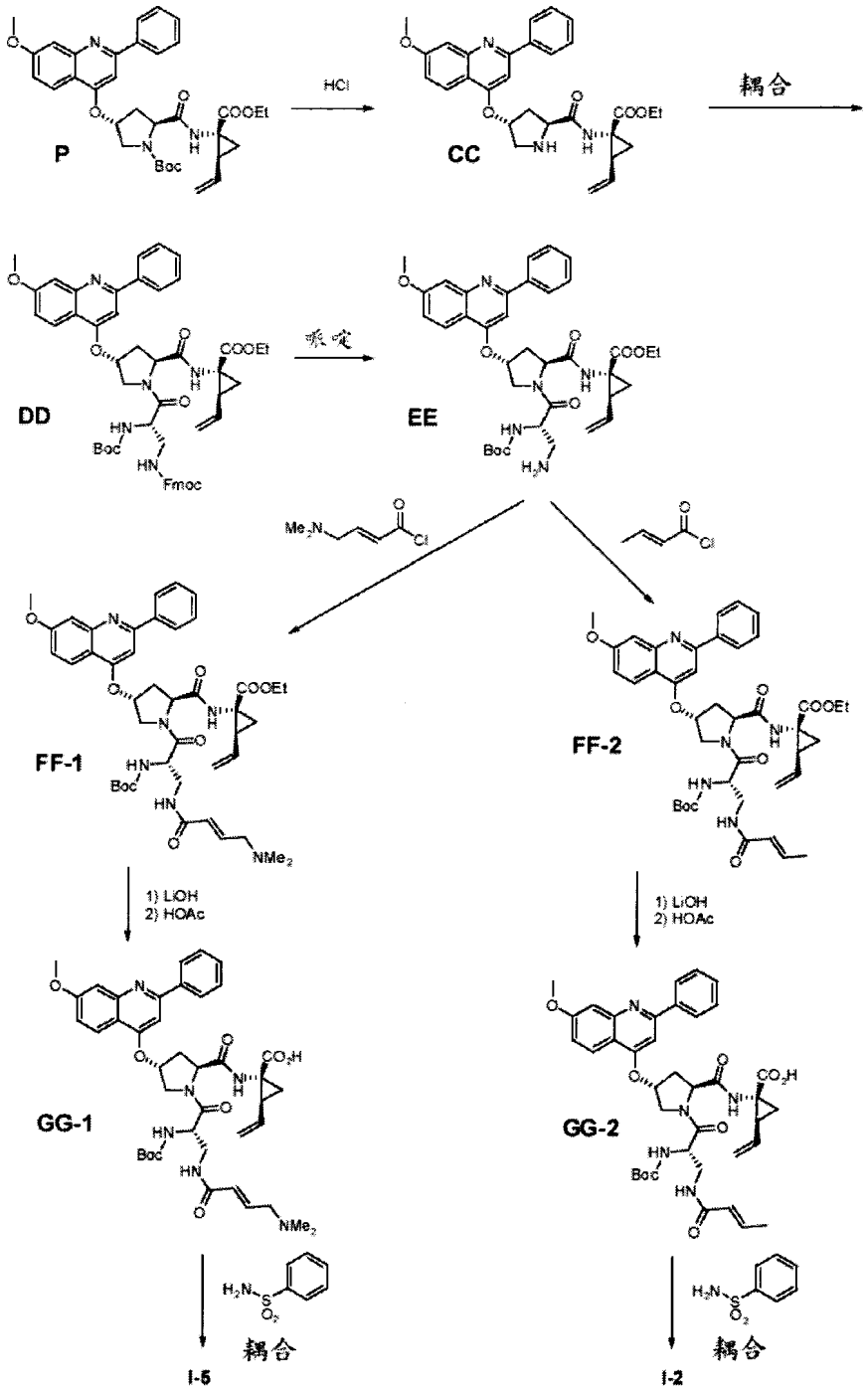
流程 5



如上述流程 5 所示，令方法 B 的醛中間體 **AA** 與二甲亞碸甲基偶極體(dimethyl sulfoxoium methylide)進行反應，而得環氧化物 **I-6**。雖然此一方法係將此化合物的合成加以一般性地敘述，但本項技術中具有通常知識者可明瞭此一方法亦可供用於合成其他的式 I 化合物。

用以製備 R^3 含有 2-烯醯胺之化合物的通用方法 D

流程 6

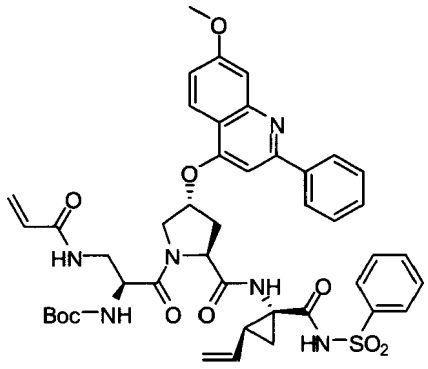


如上述流程 6 所示，利用氫氯酸將通用方法 A 之中間體 **P** 的 Boc 基團予以脫除，而得到胺 **CC**。利用適合的胜肽耦合條件，令中間體 **CC** 與 N-Boc-3-(Fmoc)胺基-L-丙胺酸進行縮合，而得到三肽中間體 **DD**。利用哌啶選擇性地從

DD 脫除 Fmoc 保護基，而得到胺 **EE**。利用一種氯醯酸令 **EE** 醯化，而得到醯胺 **FF-1** 或 **FF-2**。以氫氧化鋰使 **FF-1** 或 **FF-2** 水解，再予以酸化，而得酸 **GG-1** 或 **GG-2**。利用適合的胜肽耦合條件，令酸 **GG-1** 或 **GG-2** 與苯磺醯胺進行耦合而得 **I-2** 和 **I-5**。雖然此一方法係將這些化合物的合成加以一般性地敘述，但本項技術中具有通常知識者可明瞭此一方法亦可供用於合成其他的式 **I** 化合物。咸明瞭，醯化和磺醯胺耦合步驟可以互換，俾以在添加 R^2 基團之後再添加 R^3 基團。

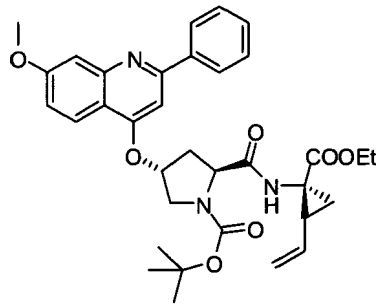
雖然前述流程中顯示諸如 Boc 和 TBS 等特定保護基團，但本項技術中具有通常知識者將會認知到，其他的胺和羥基保護基團亦可供用於製備本發明的化合物。因此，許多種類的胺羥基保護基團可被思及。這些保護基係屬習知且包括在 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 中所詳述者，該件文獻的全部揭露內容併入本案說明書中以為參考。

實例1



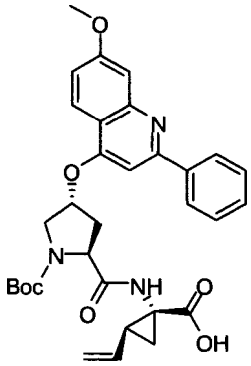
N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-[(2-丙烯醯基)胺基]-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺(I-3)：標題化合物係依據後述步驟和中間體來製備。

中間體 1



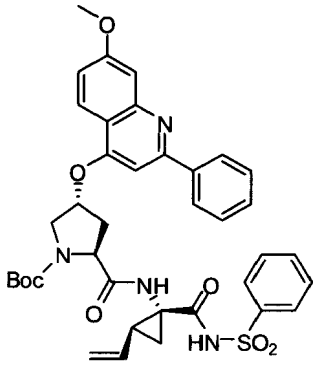
1-[[[(2S,4R)-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-2-吡咯啶基]羰基]胺基]-2-乙烯基-(1R,2S)-環丙甲酸乙酯：在一由(1R, 2S)-1-胺基-2-乙烯基環丙甲酸乙酯甲苯磺酸(2.29 克，7.0 mmol)和 N-Boc (2S, 4R)-(2-苯基-7-甲氧基 喹啉-4-側氧基)脯胺酸(3.4 克，7.3 mmol)配於 100 ml 之 DCM 內所構成的溶液中，加入 HATU (3.44 克，9.05 mmol)，再加入 DIEA (3.81 ml, 21.9 mmol)，並施予攪拌。在室溫下將混合物予以攪拌 2 小時。待起始物質完全耗盡後，以鹽水洗滌反應混合物二次，並利用 $MgSO_4$ 乾燥之。移除溶劑之後，令粗產物接受矽膠層析(己烷：EtOAc = 2:1)。獲得 3.45 克之標題化合物：R_f 0.3 (EtOAc：己烷 =2:1)；MS m/z: 602.36 ($M+H^+$)。

中間體 2



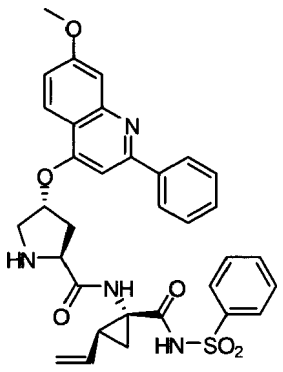
1-[[[(2S,4R)-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-2-吡咯啶基]羰基]胺基]-2-乙烯基-(1R,2S)-環丙甲酸：將氫氧化鋰單水合物(0.95 克，22.6 mmol)加入一由**中間體 1** 產物(1.70 克，2.83 mmol)配於 140 ml 之 THF/H_2O/MeOH (9:5:1.5)內所構成的溶液中。在室溫下予以攪拌 24 小時之後，利用 1.0 N HCl 將反應混合物予以中和。在真空下將溶劑予以蒸發，利用 1.0 N HCl 將殘留水相酸化至 pH~3，並以 EtOAc 加以萃取。以鹽水來洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥之. 移除溶劑之後，獲得 1.6 克之標題化合物：R_f 0.2 (EtOAc:MeOH = 10: 1)；MS m/z: 574.36 ($M+H^+$)。

中間體 3



N-(1,1-二甲基乙氧基)羰基)-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺：將 HATU (0.98 克，2.58 mmol) and DIEA (1.43 ml，8.24 mmol)加入一由**中間體 2** 產物(1.24 克，2.16 mmol)配於 20 ml 之 DMF 內所構成的溶液中，將混合物予以攪拌 1 小時，再添加一由苯磺醯胺(1.30 克，8.24 mmol)、DMAP (1.0 克，8.24 mmol)和 DBU (1.29 克，8.4 mmol)配於 15 ml 之 DMF 內所構成的溶液。再持續攪拌 4 小時。以 EtOAc 將反應混合物予以稀釋，並以水性 NaOAc 緩衝液 (pH~5, 2×10 ml)、$NaHCO_3$ 溶液和鹽水洗滌之。以 $MgSO_4$ 予以乾燥並將溶劑移除之後，藉由添加一部分之 DCM 而沈澱出純質產物。將濾液予以濃縮，並令殘留物接受利用己烷/EtOAc (1:1~1:2)所進行的矽膠層析。獲得總共為 0.76 克之標題化合物：R_f 0.3 (EtOAc：己烷 = 3:1)，MS m/z: 713.45 ($M+H^+$), 735.36 ($M+Na^+$)。

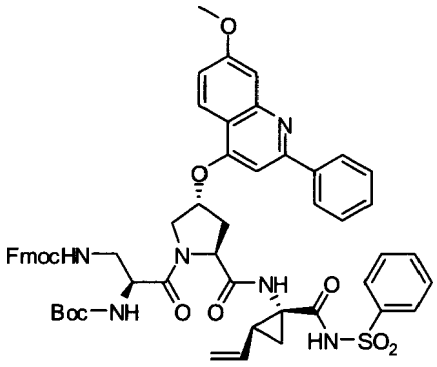
中間體 4



(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺：將 15 ml 之 TFA 逐滴加入一由來自於**中間體 3** 的產物配於 30

ml 之 DCM 內所構成的溶液中。在室溫下將混合物予以攪拌 2 小時。將溶劑移除之後，傾入一個 20-ml 部分之 DCM，再加以蒸發至乾燥。將此一添加 DCM 再予以蒸發的程序重覆四次。添加甲苯(20 ml)，隨後藉由蒸發至乾而移除之。令此一循環重覆兩次，而得到一殘留物，再予以固化成為 0.9 克呈白色粉末之標題化合物的 TFA 鹽。利用 $NaHCO_3$ 將該 TFA 鹽的少量樣品予以中和而得標題化合物：R_f 0.4 (DCM:MeOH = 10:1)；MS m/z: 613.65 ($M+H^+$)。

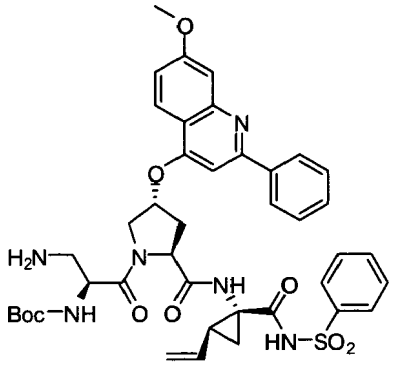
中間體 5



N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺：在室溫下，將 HATU (85.1 毫克，0.224 mmol)和 NMM (90.5 毫克，0.895 mmol)加入一由**中間體 4** 產物(0.15 克，0.178 mmol)和 N-Boc-3-(Fmoc)胺基-L-丙胺酸(0.107 克，0.25 mmol)配於 3.0 ml 之 DMF 內所構成的溶液中，並施予攪拌。TLC 分析顯示耦合反應在 1 小時之後完成。傾入一個 20-ml 部分之 EtOAc，以一緩衝液 (pH~4，AcONa/AcOH)、$NaHCO_3$ 和鹽水來洗滌混合物，並

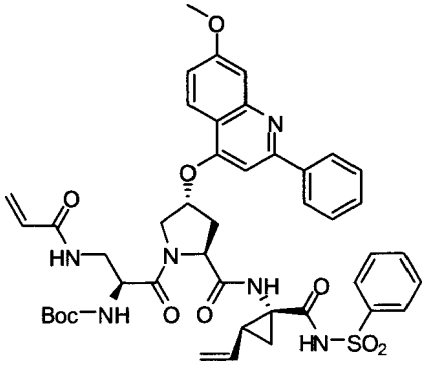
利用 $MgSO_4$ 乾燥之。移除溶劑之後，令油質粗產物接受矽膠層析(洗提液：EtOAc/己烷)。獲得總共為 0.12 克之標題化合物：R_f 0.4 (EtOAc：己烷 = 1:1)；MS m/z: 1021.56 ($M+H^+$)。

中間體 6



N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-胺基-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺：在室溫下，將一由 110 毫克之**中間體 5** 產物(0.108 mmol)配於 1ml 含有 12 %哌啶之 DMF 內所構成的溶液予以攪拌 1.5 小時，並隨後於高度真空下蒸發至乾燥。利用己烷/乙醚(4:1)來碎化殘留物，而得到 70 毫克之標題化合物：R_f 0.25 (EtOAc:MeOH = 10:1)；MS m/z: 798.9 ($M+H^+$)。

化合物 (I-3)



N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-[(2-丙烯醯基)胺基]-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺：在 0 °C 下，將丙烯醯氯(11 *u*L，0.132 毫莫耳)逐滴加入一由 69 毫克得自於**中間體 6** 之產物配於 3 mL 含 3 當量三乙胺之 DCM 內所構成的攪拌溶液中。在室溫下將反應混合物予以攪拌 1.5 小時，並隨後以 10 mL 之 DCM 稀釋之。所得溶液係利用鹽水來洗滌二次，並以硫酸鎂乾燥之。移除溶劑而得到粗產物，該粗產物係藉由首先以己烷/EtOAc (1:3 ~ 1:5)進行洗提並隨後以 DCM-甲醇(50:1 ~ 25:1)進行洗提的矽膠層析法來純化。獲得總共為 36 毫克之標題化合物：R_f 0.25 (DCM:MeOH = 25:1)；MS m/z: 892.55 ($M+H^+$)。

下列化合物係以類似方式利用**中間體 6** 之產物而製得：

利用 2-氯次磺酸基苯甲醯氯而得到 **N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-(苯并異噻唑啉-3-酮-2-基)-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺(I-10)**：R_f 0.3 (EtOAc：己烷 = 5: 1)；MS m/z: 933.55 ($M+H^+$), 955.55 ($M+Na^+$)。

利用 1-氰基環丙基甲醯氯而得到 **N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-[(1-氰基-環丙基羰基)胺基]-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-**

胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺(I-11)：0.15 (EtOAc：己烷 = 5:1)；MS m/z: 892.55 ($M+H^+$)。

利用丙醯氯而得到 **N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-[(丙醯基)胺基]-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺 (I^R-3)**：R_f 0.35 (EtOAc：己烷 = 5:1)；MS m/z: 855.45 ($M+H^+$), 877.36 ($M+Na^+$)。

利用氯乙醯氯而得到 **N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-[(氯乙醯基)胺基]-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺 (I-7)**：R_f 0.3 (EtOAc：己烷 = 3:1)；MS m/z: 875.45 ($M+H^+$)。

利用 R-氯丙醯氯而得到 **N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-[R-(氯丙醯基)胺基]-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺 (I-13)**：R_f 0.5 (EtOAc/己烷 = 2/1), M/Z 889.55 (M+H+)。

利用 (S)-2-氯丙醯氯而得到 **(S)-3-((S)-2-氯丙醯胺基)-1-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯 (I-21)**：M/Z 889.45 (M+H+)。

利用 (R)-2-溴丙醯氯而得到 **(S)-3-(2-溴丙醯胺基)-1-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧**

基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-22)：M/Z 934.70 (M+H+)。

利用 2-氯-2-苯基乙醯氯而得到**(S)-3-(2-氯-2-苯基乙醯胺基)-1-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-23)**：M/Z 952.3 (M+H+)。

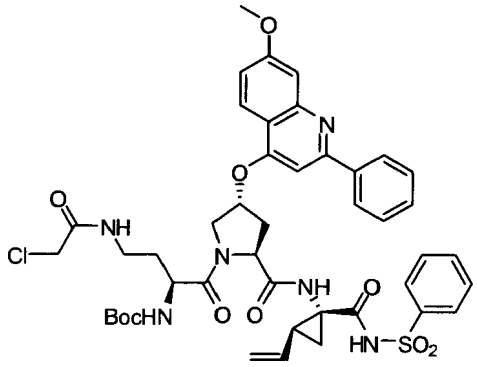
除了在中間體 3 之步驟中以環丙磺醯胺來取代苯磺醯胺以外，**(S)-3-丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-35)**係遵照實例 1 中所述程序而製得。M/Z 817.30 (M+H+)。

(1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((S)-3-丙烯醯胺基-2-(三級丁氧羰基胺基)丙醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-2-甲醯胺基)-2-乙烯基環丙甲酸(I-41)係遵照實例 1 中所述程序藉由利用酯來取代磺醯胺，再於最後步驟以 LiOH 將酯水解成為羧酸而製得。M/Z 714.30 (M+H+)。

(S)-3-丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(4-乙炔基苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-61)係遵照實例 1 中所述程序藉由在合成

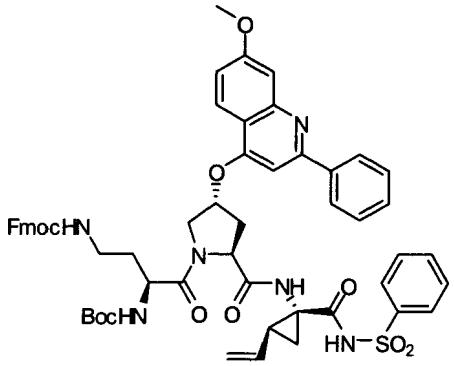
中間體 3 時利用 4-乙炔基苯磺醯胺而製得：R_f 0.58 (EtOAc/MeOH 10:1)；MS m/z: 877.3 ($M+H^+$)。

實例 2



(2S)-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-(氯乙醯基)胺基-丁醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺 (I-4)：標題化合物係依據後述步驟和中間體來製得：

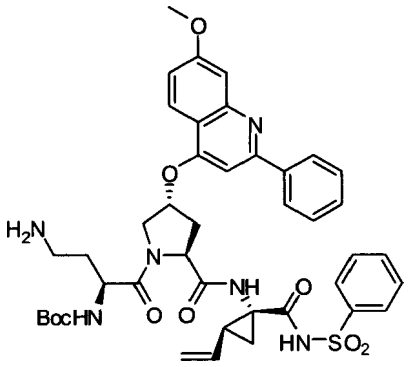
中間體 7



(2S)-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基-丁醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺：在室溫下，將 HATU (85.1 毫克，0.224 mmol)和 NMM (90.5 毫克，0.895 mmol)加入一由**中間體 4** 產物(0.15 克，0.178 mmol)和(2S)-2-Boc-胺基]-4-Fmoc-

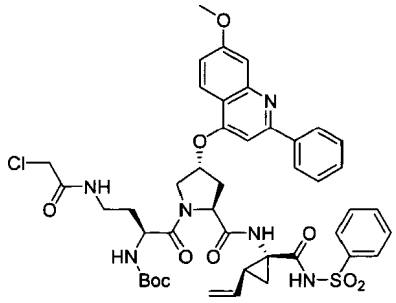
胺基丁酸(0.107 克，0.25 mmol)配於 3.0 ml 之 DMF 內所構成的溶液中，並施以攪拌。1 小時之後，TLC 分析顯示反應完成。傾入一個 20-ml 部分之 EtOAc，以一緩衝液(pH~4，AcONa/AcOH)、$NaHCO_3$ 溶液和鹽水來洗滌混合物，並利用 $MgSO_4$ 乾燥之。移除溶劑之後，令粗產物接受矽膠層析(洗提液：EtOAc/己烷)，而得 0.12 克之標題化合物：R_f 0.35 (EtOAc：己烷 = 2:1)；MS m/z: 1035.45 ($M+H^+$)。

中間體 8



(2S)-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-胺基丁醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺：令 110 毫克**中間體 7** 產物之溶液溶解於 1ml 含有 12 % 哌啶之 DMF 溶液中。在室溫下，將混合物予以攪拌 1.5 小時，並隨後於高度真空下蒸發至乾燥。利用己烷/乙醚(4:1)來碎化殘留物，而生成 70 毫克之標題化合物：R_f 0.55 (DCM/MeOH = 25:1)；MS m/z: 813.66 ($M+H^+$)。

化合物 (I-4)



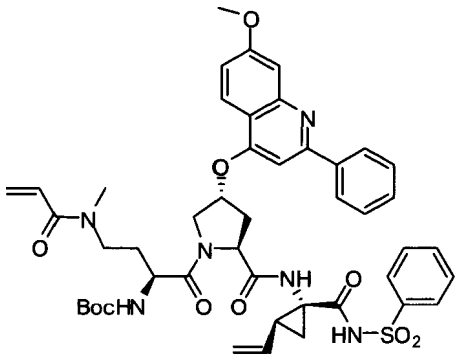
(2S)-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-(氯乙醯基)胺基-丁醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺：在 0 °C 下，將丙烯醯氯(15 *u*L，0.18 毫莫耳，3.0 當量)逐滴加入一由 69 毫克得自於**中間體 8** (60 毫克，0.074 mmol)之產物配於 3 mL 含三乙胺(70 ul，0.5 mmol)之二氯甲烷內所構成的溶液中，並施以攪拌。在室溫下將反應混合物予以攪拌 1.5 小時。以 10 mL 之 DCM 來稀釋反應混合物，利用鹽水來洗滌二次，並以硫酸鎂乾燥之。移除溶劑而得到粗產物，藉由矽膠層析法來純化該粗產物(洗提液：己烷/EtOAc (1:3~1:5)以及 DCM/MeOH (50:1~25:1))。27 毫克之標題化合物：R_f 0.45 (DCM/MeOH = 50:1), MS m/z: 889.55 ($M+H^+$)。

以類似方式令中間體 8 產物與丙烯醯氯進行縮合，而得到 (2S)-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-(2-丙烯醯基)胺基-丁醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺 (I-8)：R_f 0.65 (EtOAc:MeOH=10: 1)；MS m/z: 867.55 ($M+H^+$), 889.45 ($M+Na^+$)。

利用外消旋-2-氯丙醯氯而得到(2S)-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-(R,S-氯丙醯基)胺基-丁醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺(I-1)：R_f 0.6 (EtOAc/MeOH = 10/1), M/Z 903.64 (M+H+)；925.55 (M+Na+)。

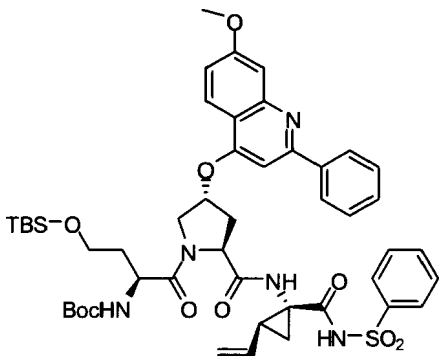
利用 2-溴丙醯氯而得到 I-20：M/Z 949.36 (M+H+)。

實例 3



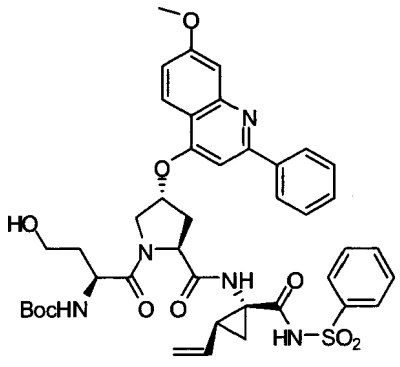
(2S)-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-(2-丙烯醯基)甲基胺基-丁醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺(I-12)：標題化合物係依據後述步驟和中間體來製得：

中間體 9



N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-O-[(1,1-二甲基乙基)二甲基矽烷基]-L-高絲胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺：在一由**中間體 4** 產物(0.20 克，0.326 mmol)和 N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-O-[(1,1-二甲基乙基)二甲基矽烷基]-L-高絲胺酸(0.152 克，0.457 mmol)配於 10 ml 之 DMF 內所構成的溶液中，逐滴加入 HATU (0.155 克，0.408 mmol)並隨後逐滴加入 NMM (0.175 ml, 1.63 mmol)，並施予攪拌。在室溫下將混合物予以攪拌 1 小時。利用飽和 $NaHCO_3$ 將反應溶液予以中和，並以 EtOAc 萃取之。有機相係利用鹽水洗滌三次，以無水硫酸鎂乾燥之，經過濾及蒸發後得到一殘留物，藉由利用 EtOAc/己烷 = 1:2 所進行的快速層析來純化殘留物，得到 0.21 克之標題化合物：R_f 0.30 (EtOAc/己烷 = 1: 1)；MS m/z: 928.64 ($M + H^+$), 950.55 ($M + Na^+$)。

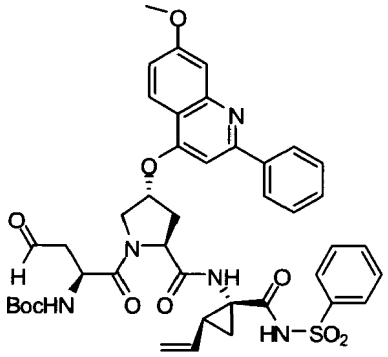
中間體 10



N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-高絲胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺：在室溫

下，將一由得自於**中間體 9** 之產物(189 毫克，0.2 mmol)配於 TBAF(0.4 ml 配於 THF 內之 1.0 M TBAF)和 4 ml 之 THF 內所構成的溶液予以攪拌 3 小時。在真空下蒸發反應溶液以移除 THF。令殘留物溶於 EtOAc 內。此一溶液係利用水和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥之，經過濾及蒸發後得到一殘留物，藉由快速層析(EtOAc/己烷 = 5:1)來純化殘留物，得到 150 毫克之標題化合物：R_f 0.30 (EtOAc/己烷 = 5:1)；MS m/z: 814.36 ($M + H^+$), 836.27 ($M + Na^+$)。

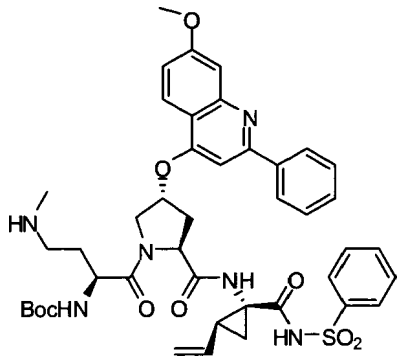
中間體 11



(2S)-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-4-側氧基丁醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺：在冰水浴中，將戴斯-馬丁試劑(62.8 毫克，0.148 mmol)加入一由得自於**中間體 10** 之產物(100 毫克，0.123 mmol)配於 8 ml 之 DCM 內所構成的溶液中。在 0 °C 下將混合物予以攪拌 1 小時，並隨後在室溫下予以攪拌 30 分鐘。以乙醚來處理反應混合物，再予以蒸發。將殘留物直接導入層析管柱以利用 EtOAc/己烷 = 2: 1 進行純化，而得到 66.7 毫克之標題

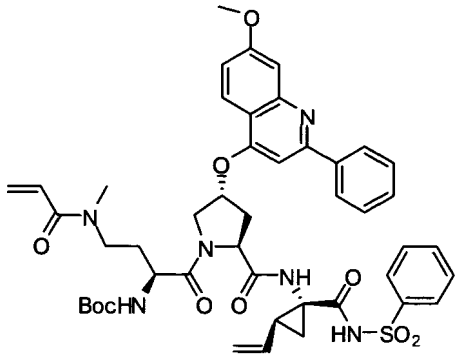
化合物：R_f 0.30 (EtOAc/己烷 = 2: 1)；MS m/z: 812.45 ($M + H^+$)。

中間體 12



(2S)-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-甲基胺基丁醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺：在一由甲胺(87.6μl, 1.01 mmol)配於混合溶劑(6 ml 之 MeOH/3 ml 之 $CHCl_3$)內所構成的溶液中，加入**中間體 11** 產物(82.3 毫克，0.101 mmol)，再加入三乙醯氧基硼氫化四甲銨(66.4 毫克，0.253 mmol)，並施以攪拌。在室溫下將混合物予以攪拌 1 小時。將所得溶液予以蒸發以移除溶劑，並利用 EtOAc 萃取之(3 x 20 ml)。將萃出物加以併合，利用鹽水洗滌二次，並以無水硫酸鎂乾燥之。在移除溶劑之後，藉由利用 EtOAc/己烷 = 5:1 所進行的快速層析來純化殘留物，得到 59 毫克之標題化合物：R_f 0.20 (EtOAc/己烷 = 5: 1)；MS m/z: 827.55 ($M + H^+$), 849.45 ($M + Na^+$)。

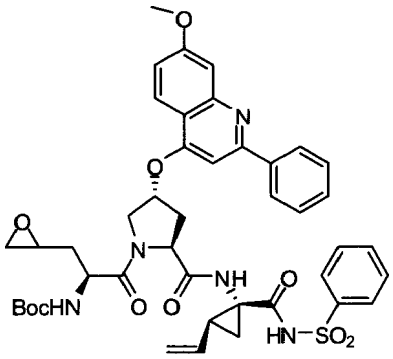
化合物 I-12



(2S)-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-(2-丙烯醯基)甲基胺基-丁醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺 (I-12)：在 0 °C 下，將丙烯醯氯(7.4 μl, 0.090 mmol)加入一由得自於**中間體 12** 之產物(67.8 毫克，0.082 mmol)和三乙胺(46 μl，0.328 mmol)配於 4 ml 之二氯甲烷內所構成的溶液中。在室溫下將混合物予以攪拌至隔日。以水來洗滌溶液兩次，利用硫酸鎂乾燥之，並加以蒸發。藉由利用 EtOAc/己烷 = 5:1 所進行的快速層析來純化殘留物，得到 15 毫克之標題化合物：R_f 0.65 (EtOAc/MeOH = 10: 1)；MS m/z: 881.55 ($M + H^+$), 903.55 ($M + Na^+$)。

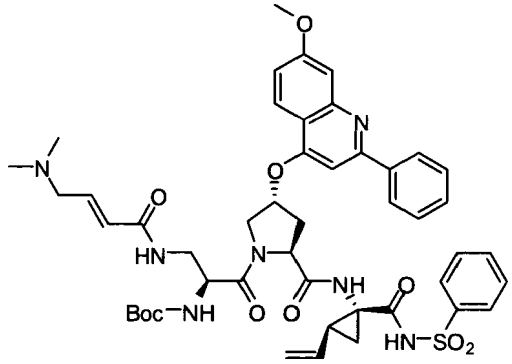
以類似之方式令**中間體 12** 產物與氯乙醯氯進行縮合，得到：**(2S)-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-(氯乙醯基)甲基胺基-丁醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺 (I-9)**：R_f 0.35 (EtOAc/己烷 = 5: 1)；MS m/z: 903.55 ($M + H^+$)。

實例 4



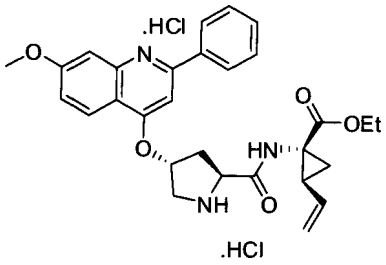
(2S)-2-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-3-氧吭丙醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺 (I-6)：在室溫和氮氣環境下，將一由得自於**中間體 11** 之產物(26.8 毫克，0.033 mmol)配於 DMSO 內所構成的溶液瞬間加入一由碘化三甲亞碸(Me_3SOI, 21.8 毫克，0.099 mmol)和 KO*t*-Bu (11.1 毫克，0.099 mmol)所構成的無水混合物中。在室溫下將所得澄清溶液予以攪拌至隔日。利用水來處理反應混合物，並以 EtOAc 萃取之。利用鹽水來洗滌有機萃出物，以無水硫酸鎂乾燥之，並予以過濾及蒸發。在 TLC 薄板上以 EtOAc/己烷 = 2: 1 進行粗產物的純化，得到 4.5 毫克之標題化合物：R_f 0.36 (EtOAc/己烷 = 2: 1)；MS m/z: 808.45 ($M + H^+ - H_2O$)。

實例 5



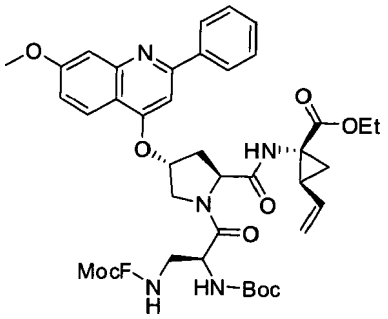
N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-[(4-二甲基胺基-2-丁烯醯基)胺基]-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺 (I-5)：標題化合物係依據後述步驟和中間體來製得：

中間體 13



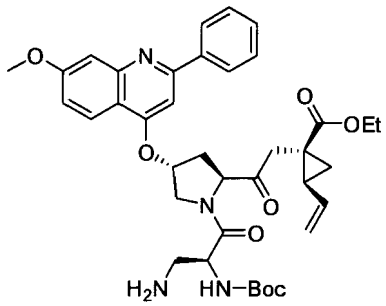
1-[[[(2S,4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-2-吡咯啶基]羰基]胺基]-2-乙烯基-(1R,2S)-環丙甲酸乙酯二氫氯酸鹽：令 5.22 克得自於之中間體 1 之產物(8.68 mmol)溶解於 190 ml 配於二噁烷內的 4N HCl 中。在室溫下，將混合物予以攪拌 2.0 小時。將反應混合物予以濃縮而得到一半固態產物(5.0 克)，藉由添加己烷予以固化而得 4.3 克之標題化合物。

中間體 14



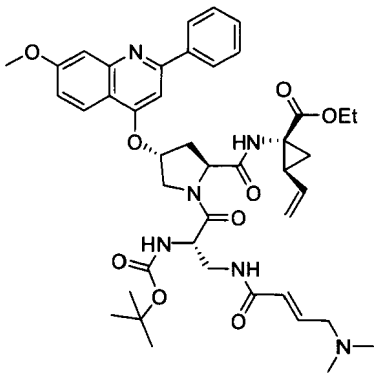
N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-(1R,2S)-環丙甲酸乙酯：將 HATU (0.095 克，0.25 mmol)加入一由得自於**中間體 13** 之產物(0.1145 克，0.2 mmol)和 (2S)-2-Boc-胺基]-4-Fmoc-胺基丁酸(0.119 克，0.28 mmol)配於 1.47 ml 之 DMF 內所構成的溶液中。逐滴加入 NMM (0.1086 ml, 0.68 mmol)，並於室溫下持續攪拌 1 小時。以 30 ml 之 EtOAc 將反應混合物予以稀釋，利用 5% $NaHCO_3$ 和鹽水洗滌之，並以 $MgSO_4$ 乾燥之。移除溶劑之後，藉由快速層析(己烷：EtOAc = 2:1)來純化粗化產物，而生成 0.143 克之標題化合物：R_f 0.30 (EtOAc：己烷 =1:1)。MS m/z: 910.55 ($M+H^+$)。

中間體 15



N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-胺基-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-(1R,2S)-環丙甲酸乙酯：將 0.5 ml 之哌啶加入一由得自於**中間體 14** 之產物(0.429 克，0.47 mmol)配於 4.5 ml 之 DMF 內所構成的溶液中，並施以攪拌。在室溫下持續攪拌 30 分鐘。將反應混合物傾入 30 ml 之水中，以 EtOAc 予以萃取(3 x 30 ml)，並利用 $MgSO_4$ 乾燥之。將溶劑予以蒸發之後，藉由快速層析(EtOAc：MeOH = 10:1)來純化殘留物，而得到 0.15 克之標題化合物：R_f 0.20 (EtOAc:MeOH = 10: 1)；MS m/z: 688.45 ($M+H^+$), 710.45 ($M+Na^+$)。

中間體 16

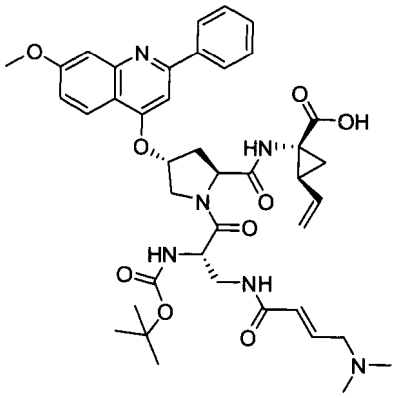


N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-(4-二甲基胺基-2-丁烯醯基)胺基-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-(1R,2S)-環丙甲酸乙酯：在一由**中間體 15** 之產物(100 毫克，0.145 mmol) 和 4-二甲基胺基-2-丁酸(24.1 毫克，0.145 mmol)配於 5 ml 之 DCM 內所構成的溶液中，加入 HATU (68.6 毫克，0.18 mmol) 並隨後加入 DIEA (75.8 µl, 0.436 mmol)。在室溫下將混合

物予以攪拌至隔日。反應混合物係以水洗滌兩次，利用 $MgSO_4$ 予以乾燥，並經過濾及蒸發。藉由利用 EtOAc: MeOH = 1:1 所進行的快速層析來純化混合物，而得到 0.10 克之標題化合物：R_f 0.25 (EtOAc: MeOH = 10:1) MS m/z: 799.45 ($M+H^+$)。

利用巴豆醯氯而類似地製備出 **N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-(2-丁烯醯基)胺基-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-(1R,2S)-環丙甲酸乙酯**：R_f 0.30 (EtOAc：己烷 = 3:1)。MS m/z: 756.45 ($M+H^+$)。

中間體 17

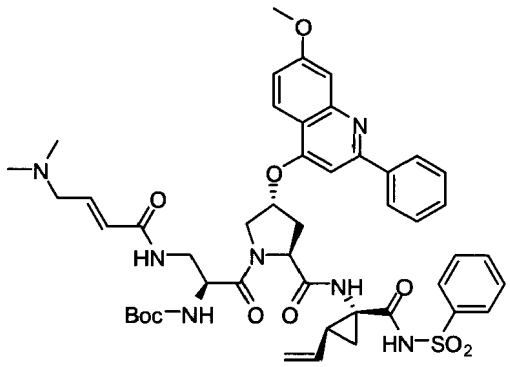


N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-(4-二甲基胺基-2-丁烯醯基)胺基-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-(1R,2S)-環丙甲酸：將 $LiOH{\cdot}H_2O$ (42 毫克，1.0 mmol)加入一由**中間體 16** 之產物(100 毫克，0.125 mmol)配於 10 ml 之 $THF/H_2O/MeOH$ (9:5:1.5)所構成的溶液中。在室溫下將反應混合物予以攪拌 24 小時，並以乙酸中和之。在真空下將溶劑予以蒸發，並

利用 EtOAc 來萃取殘留水相。以鹽水來洗滌有機相，並利用 $MgSO_4$ 乾燥之。移除溶劑之後獲得 77.1 毫克之標題化合物：MS m/z: 771.45 ($M+H^+$), 793.45 ($M+Na^+$)。

以 N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-(2-丁烯醯基)胺基-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-(1R,2S)-環丙甲酸乙酯作為起始物質，而類似地製備出 **N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-(2-丁烯醯基)胺基-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-(1R,2S)-環丙甲酸**：m/z: 728.2 ($M+H^+$), 750.2 ($M+Na^+$)。

化合物 I-5

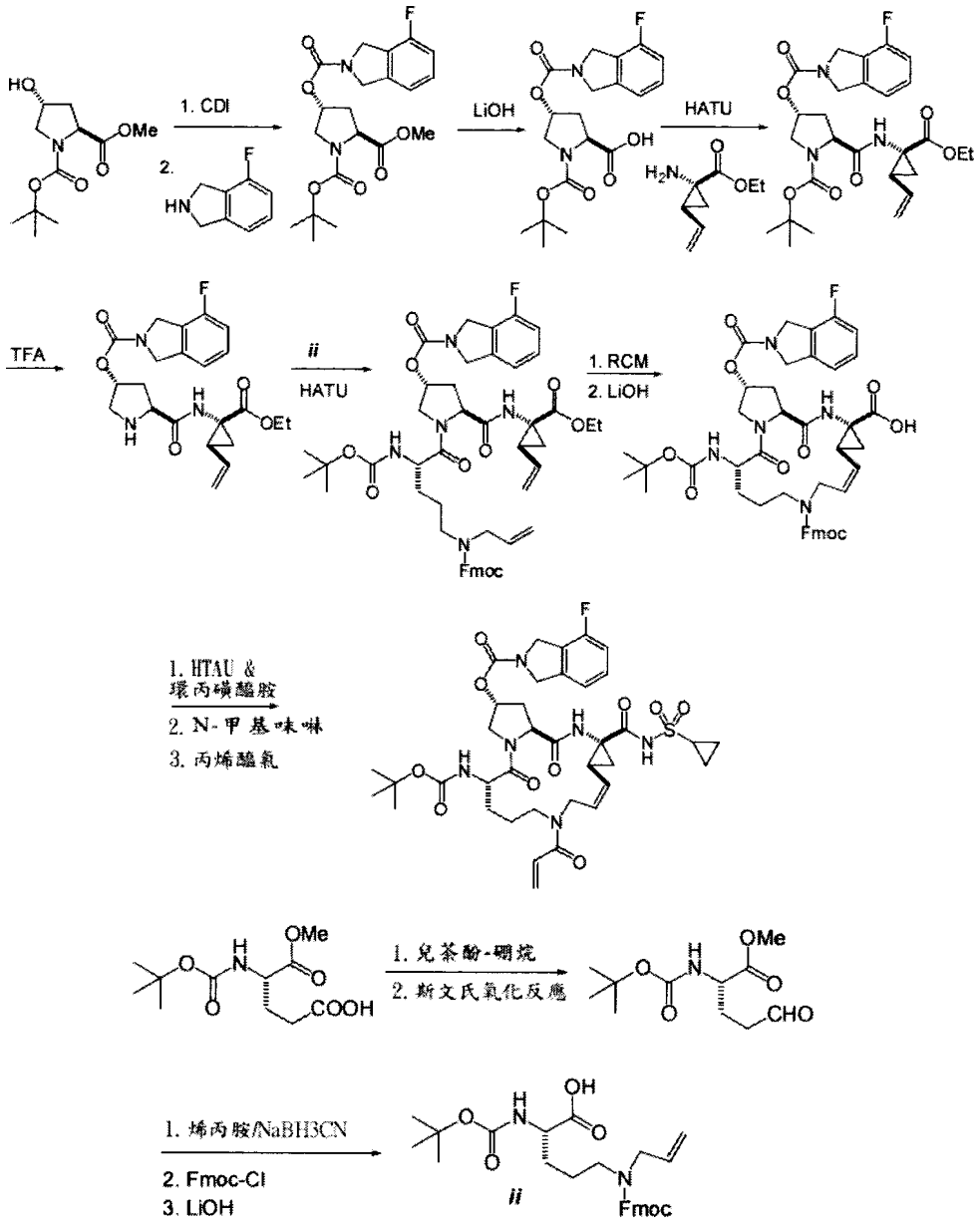


N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-[(4-二甲基胺基-2-丁烯醯基)胺基]-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺(I-5)：將一由得自於**中間體 17** 之產物(77.1 毫克，0.10 mmol)、HATU (47.5 毫克，0.125 mmol)、DIPEA (69.5 μl，0.4 m mol)配於 2 ml 之無水 DMF 內所構成的溶液予以攪拌 1 小時又 15 分鐘。隨後，將一由苯磺醯胺(62.9 毫克，0.4 m mol)、DMAP (56.2 毫克，0.413 m mol)

和 DBU (61.6 μl, 0.413 m mol)配於 2 ml 之無水 DMF 內所構成的溶液加入上述反應溶液中。在室溫下將反應予以攪拌至隔日。以 EtOAc (45 ml)將所得反應混合物加以稀釋，並依序以水性乙酸鈉緩衝水溶液(pH~4, 2x15 ml)、5%碳酸氫鈉水溶液(15 ml)和鹽水(20 ml)洗滌之。有機相係利用 $MgSO_4$ 予以乾燥，並經過濾及蒸發。在製備用 TLC 薄板將粗製殘留物予以純化(EtOAc：MeOH= 1:1)而得 15 毫克之標題化合物：R_f 0.40 (EtOAc:MeOH = 1:1)；MS m/z: 910.55 $(M+H^+)$。

從 N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-(2-丁烯醯基)胺基-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-(1R,2S)-環丙甲酸，而類似地製備出 **N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-3-[(2-丁烯醯基)胺基]-L-丙胺醯基-(4R)-4-[(7-甲氧基-2-苯基-4-喹啉基)氧基]-L-脯胺醯基-1-胺基-2-乙烯基-N-(苯磺醯基)-(1R,2S)-環丙甲醯胺 (I-2)**：R_f 0.35 (EtOAc：己烷 = 5:1)；MS m/z: 867.55 $(M+H^+)$。

實例 6

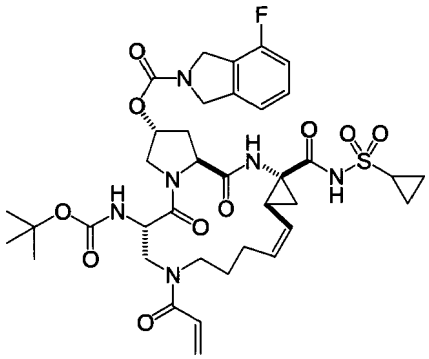


令 Boc-脯胺酸甲酯與羰基二咪唑(CDI)進行縮合，而形成一中間體咪唑胺甲酸酯，隨後令其暴露於 4-氟異吲哚啉。藉由氫氧化鋰令該甲酯水解，並利用 HATU 令所得游離羧酸與 2-乙烯基-1-胺基環丙甲酸乙酯相耦合。利用三氟乙酸(TFA)來移除位在所得二肽上的 Boc 保護基，並利用經

保護之烯丙基-鳥胺酸將所得之胺予以醯化。利用釕-催化之閉環複分解反應(RCM)並以氫氧化鋰(LiOH)來水解 C-端酯基而形成巨環。利用 HATU 令此一游離酸與環丙磺醯胺相耦合，利用 N-甲基味啉來移除位在鳥胺酸側鏈上的 Fmoc 保護基，並利用丙烯醯氯將游離胺予以醯化，從而生成 終產物化合物 **I-18**。前述經保護之烯丙基-鳥胺酸可藉由下述方式獲得：利用兒茶酚-硼烷令經適當保護的麩胺酸選擇性地還原，令所得醇氧化成為醛，經由還原胺化作用導入烯丙胺，利用 Fmoc-氯化物來保護側胺基，並最後利用氫氧化鋰將酯予以水解，而得到所需要的中間體。

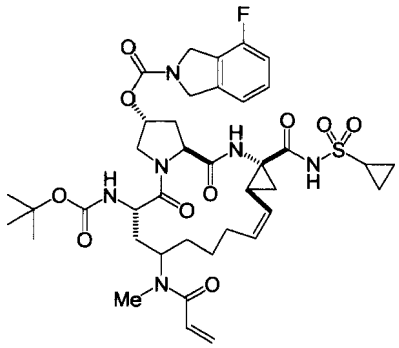
利用前述流程中所述程序可製成下列化合物：

化合物 I-19



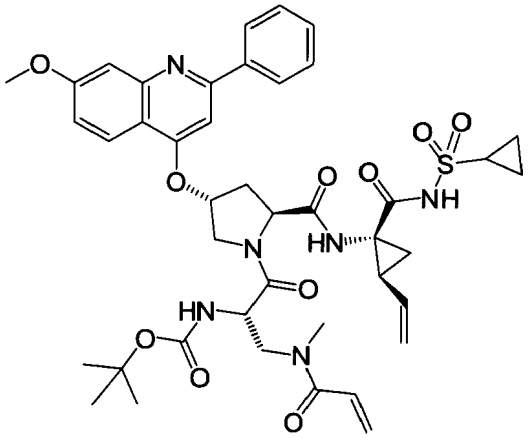
(1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-11-丙烯醯基-9-(三級丁氧羰基胺基)-1a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-3,8-二側氧基-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-十六氫環丙[n]吡咯[2,1-c][1,4,8]三氮環十五烯-5-基-4-氟異吲哚啉-2-甲酸酯

化合物 I-16



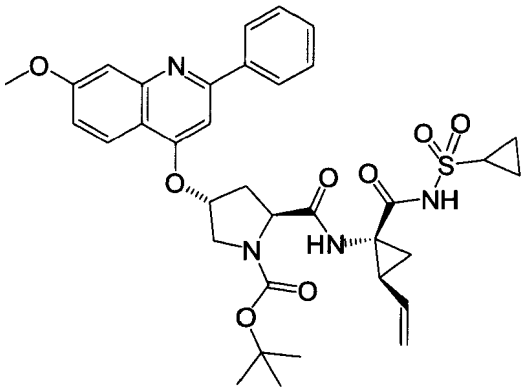
(1aR,3aS,5R,9S,16aS,Z)-9-(三級丁氧羰基胺基)-1a-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-11-(N-甲基丙烯醯胺基)-3,8-二側氧基-1,1a,2,3,3a,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16a-十六氫環丙[e]吡咯[1,2-a][1,4]二氮環十五烯-5-基 4-氟異吲哚啉-2-甲酸酯

實例 7



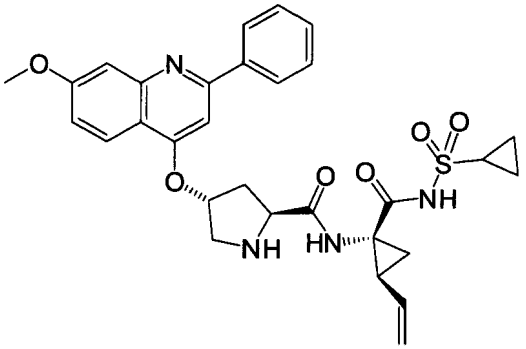
(S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-3-(N-甲基丙烯醯胺基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁基酯(I-52)：標題化合物係依據後述步驟和中間體來製備。

中間體 7-1



(2S,4R)-三級丁基-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-甲酸酯：中間體 7-1 係遵照針對中間體 3 所敘述之程序，藉由利用環丙磺醯胺來取代苯磺醯胺，而從中間體 2 (實例 1) 製成。R_f 0.3 (EtOAc：己烷 = 3:1), MS m/z: 677.2 ($M+H^+$)。

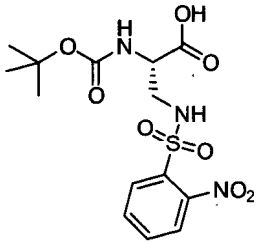
中間體 7-2



(2S,4R)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-2-甲醯胺：令得自於**中間體 7-1** 之產物(0.8 克，1.18 mmol)溶解在 5 ml 配於二噁烷內之 4N HCl 內，並在室溫下將反應予以攪拌 1 小時。將溶劑移除之後，傾入一個 20-ml 部分之 DCM，再蒸發至乾燥。將此一添加 DCM 再予以蒸發的

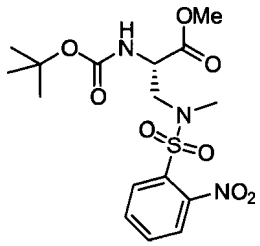
程序重覆三次，而得到呈 HCl 鹽的化合物 6。MS m/z: 577.2 ($M+H^+$)。

中間體 7-3



(S)-2-(三級丁氧羰基胺基)-3-(2-硝基苯磺醯胺基)丙酸：在室溫下，將硝基苯磺醯氯(2.9 克，13.0 mmol)加入一由(S)-3-胺基-2-(三級丁氧羰基胺基)丙酸(2.04 克，10 mmol)、TEA (4.5 ml，30 mmol)配於 50 ml CH_2Cl_2 內所構成的溶液中。在室溫下將混合物予以攪拌 10 小時。在真空下將溶劑予以移除，再添加 100 ml EtOAc。以 1N HCl (to pH 3)、水和鹽水洗滌有機層。利用 Na_2SO_4 將有機層予以乾燥，經過濾並將溶劑移除，而得到粗製**中間體 7-3** (4.0 克)。

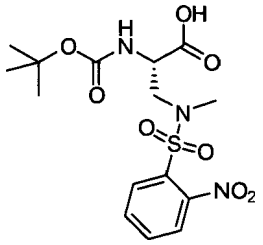
中間體 7-4



(S)-甲基-2-(三級丁氧羰基胺基)-3-(N-甲基-2-硝基苯磺醯胺基)丙酸酯：令粗製**中間體 7-3** (2.0 克)、K_2CO_3 (1.5 克，4 當量)溶解於 10 ml DMF 中。在室溫下將 MeI (0.8 ml，4 當量)加入反應中。將所得混合物予以攪拌 20 小時。在真

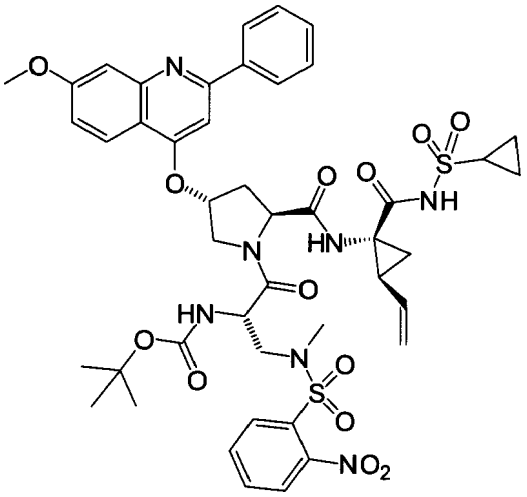
空下將大部分 DMF 予以移除並添加 100 ml EtOAc，以水和鹽水洗滌混合物。利用 Na_2SO_4 來乾燥有機層。移除溶劑之後，將粗產物饋入一短矽膠管柱(洗提液：EtOAc/己烷)而製成 1.62 克之**中間體 7-4**。MS m/z: 439.9 ($M+Na^+$)。

中間體 7-5



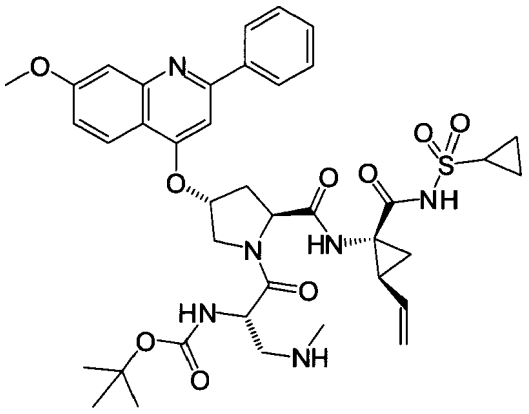
(S)-2-(三級丁氧羰基胺基)-3-(N-甲基-2-硝基苯磺醯胺基)丙酸：在室溫下，將 1N LiOH 水溶液(5.8 mL，5.8 mmol)加入一由**中間體 7-4** (1.6 克，3.8 mmol)配於 10 mL 之 THF/MeOH (1:1)內所構成的溶液中。在室溫攪拌 10 小時之後，以 1.0 N HCl 將反應混合物予以中和。在真空下將有機溶劑予以蒸發，利用 1.0 N HCl 將殘留水相酸化至 pH~3，並以 EtOAc 萃取之。以鹽水洗滌有機層，並利用無水硫酸鈉乾燥之。移除溶劑之後，獲得 1.5 克之**中間體 7-5**。MS m/z: 402.0 (M-1，負離子模式)。

中間體 7-6



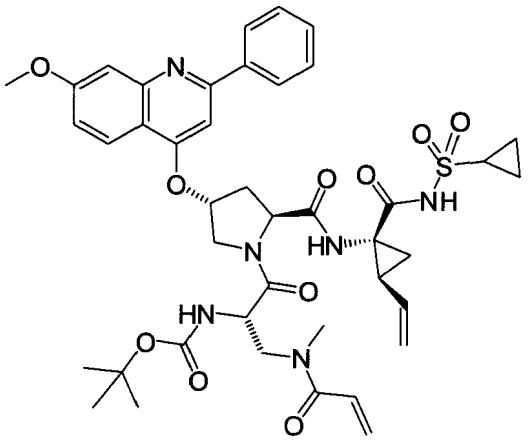
(S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-3-(N-甲基-2-硝基苯磺醯胺基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁基酯：在室溫下，將 HATU (0.22 克，0.58 mmol)和 DIEA (0.23 mL, 1.3 mmol)加入一由**中間體 7-2** (0.27 克，0.44 mmol)和**中間體 7-5** (0.24 克，0.58 mmol)配於 5.0 mL 之無水乙腈內所構成的溶液中，並施以攪拌。TLC 分析和 LC-MS 顯示耦合反應於 1 小時後完成。傾入一個 20-ml 部分之 EtOAc，並以一緩衝液 (pH~4，AcONa/AcOH)、$NaHCO_3$ 和鹽水來洗滌混合物。利用 Na_2SO_4 將有機層予以乾燥。移除溶劑之後，令粗產物接受矽膠層析(洗提液：EtOAc/己烷)。獲得總共為 0.35 克之**中間體 7-6**：R_f 0.4 (EtOAc：己烷 = 1:1)；MS m/z: 962.2 ($M+H^+$)。

中間體 7-7



(S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-3-(甲基胺基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯：將硫酚(80 毫克，0.72 mmol)和 K_2CO_3 (0.20 克，1.0 mmol)加入一由**中間體 7-6** (0.35 克，0.36 mmol)配於 5 mL DMF 內所構成的溶液中。在室溫下將所得混合物予以攪拌 10 小時。添加 30 mL EtOAc，並以水和鹽水以及水來洗滌混合物。利用 Na_2SO_4 將有機層予以乾燥。移除溶劑之後，令粗產物接受矽膠層析(洗提液：EtOAc/己烷)而製成 0.2 克之**中間體 7-7**。MS m/z: 777.2 ($M+H^+$)。

化合物 (I-52)



(S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-3-(N-甲基丙烯醯胺基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-52)：在 0 °C 下，將丙烯醯氯(18 *u*L，0.207 mmol)逐滴加入一由 108 毫克得自於**中間體 7-7** 之產物配於 3 mL 含有 3 當量三乙胺之 DCM 內所構成的攪拌溶液中。在室溫下將反應混合物予以攪拌 1.5 小時，並隨後以 10 mL 之 DCM 稀釋之。利用鹽水將所得溶液洗滌二次並以硫酸鎂乾燥之。移除溶劑而得到粗產物，該粗產物係藉由首先以己烷/EtOAc (1:3 ~ 1:5)進行洗提並隨後以 DCM-甲醇(50:1 ~ 25:1)進行洗提的矽膠層析法來純化。獲得總共為 100 毫克之標題化合物：R_f 0.25 (DCM:MeOH = 25:1)；MS m/z: 831.3 ($M+H^+$)。

(S)-N-乙基-3-丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-78)：以類似方式藉由在製造中間體 7-4 的步驟中應用碘代乙烷而製得化合物 **I-78**。MS m/z: 845.3 ($M+H^+$)。

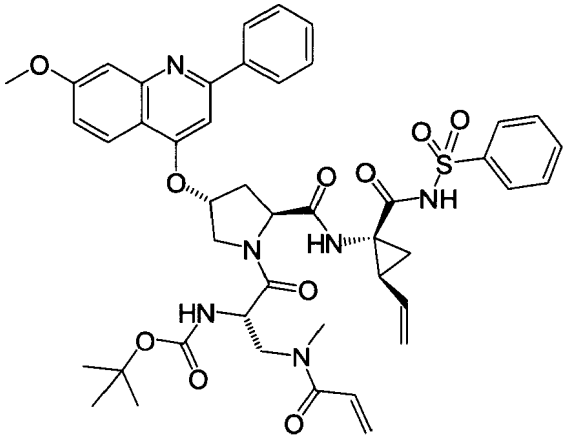
(S)-N-2-丙烯基-3-丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-79)：藉由在

製造中間體 7-4 的步驟中應用溴丙烯而製得化合物 **I-79**。MS m/z: 857.3 ($M+H^+$)。

(S)-3-(2-側氧基吡咯-3-烯基)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-80)：藉由應用釕-催化之閉環複分解反應而從化合物 **I-79** 製得化合物 **I-80**。MS m/z: 829.3 ($M+H^+$)。

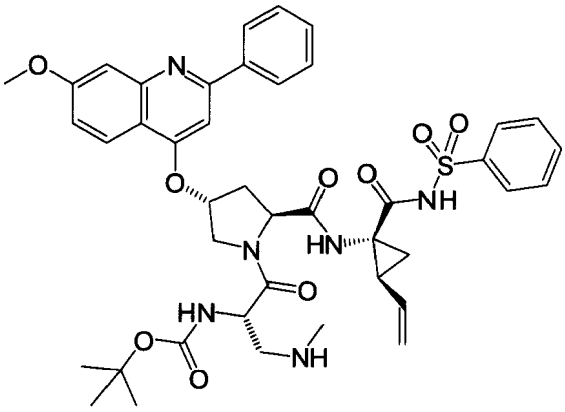
(S)-N-甲基-4-丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丁-2-基胺甲酸三級丁酯(I-82)：藉由在製造中間體 7-3 的步驟中應用 (2S)-2-boc-胺基-4-胺基丁酸來取代(S)-3-胺基-2-boc-胺基丙酸而製得化合物 **I-82**。R_f 0.35 (EtOAc/ MeOH 10:1); MS m/z: 845.30 ($M+H^+$)。

實例 8



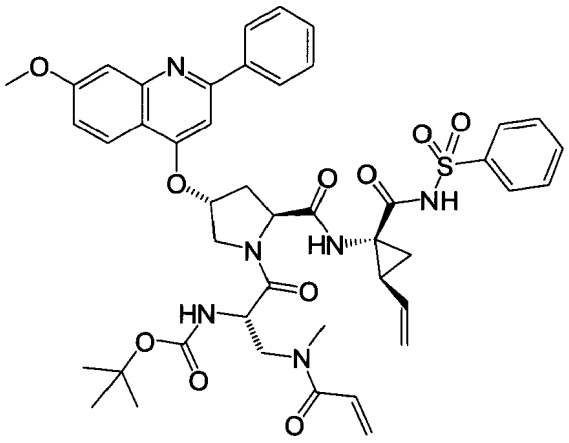
(S)-1-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3-(N-甲基丙烯醯胺基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-28)：標題化合物係依據後述步驟和中間體來製備。

中間體 8-1



(S)-1-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3-(甲基胺基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯：**中間體 8-1** 係依據實例 7 中針對**中間體 7-7** 所述製程，藉由應用得自於實例 1 **中間體 4** 來取代**中間體 7-2** 而製成。MS m/z: 813.3 ($M+H^+$)。

化合物 I-28



(S)-1-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3-(N-甲基丙烯醯胺基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-28)：在 0 °C 下，將丙烯醯氯(1.2 當量)逐滴加入一由 100 毫克得自於**中間體 8-1** 之產物配於 3 mL 含有 3 當量三乙胺之 DCM 內所構成的攪拌溶液中。在室溫下將反應混合物予以攪拌 1.5 小時，並隨後以 10 mL 之 DCM 稀釋之。利用鹽水將所得溶液洗滌二次並以硫酸鎂乾燥之。移除溶劑而得到粗產物，該粗產物係藉由首先以己烷/EtOAc (1:3 ~ 1:5)進行洗提並隨後以 DCM-甲醇(50:1 ~ 25:1)進行洗提的矽膠層析法來純化。獲得總共為 80 毫克之標題化合物：R_f 0.25 (DCM:MeOH = 25:1)；MS m/z: 867.2 ($M+H^+$)。

下列化合物係以類似方式應用**中間體 8-1** 之產物而製得：

利用氯乙醯氯而得到**(S)-3-(2-氯-N-甲基乙醯胺基)-1-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧**

基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-29)：MS m/z: 890.30 ($M+H^+$)；

利用(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯氯而得到(S)-3-((E)-4-(二甲基胺基)-N-甲基丁-2-烯醯胺基)-1-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-30)：M/Z 924.3 (M+H+)；

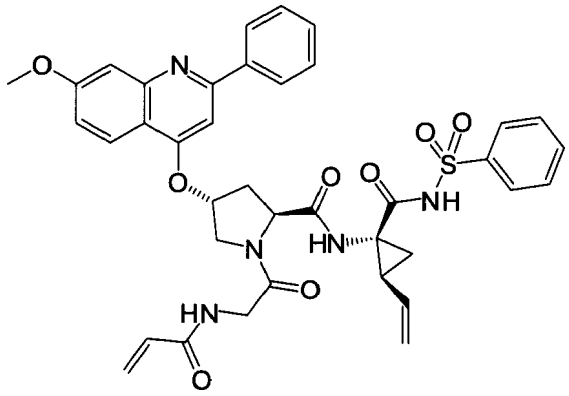
利用甲基丙烯醯氯而得到(S)-1-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3-(N-甲基甲基丙烯醯胺基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-32)：MS m/z: 881.3 ($M+H^+$)；

利用2-氯-2-苯基乙醯氯而得到(2S)-3-(2-氯-N-甲基-2-苯基乙醯胺基)-1-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-33)：MS m/z: 965.20 ($M+H^+$)；

利用丁-2-炔醯氯而得到(S)-1-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3-(N-甲基丁-2-炔醯胺基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-51)：MS m/z: 879.30 ($M+H^+$)；

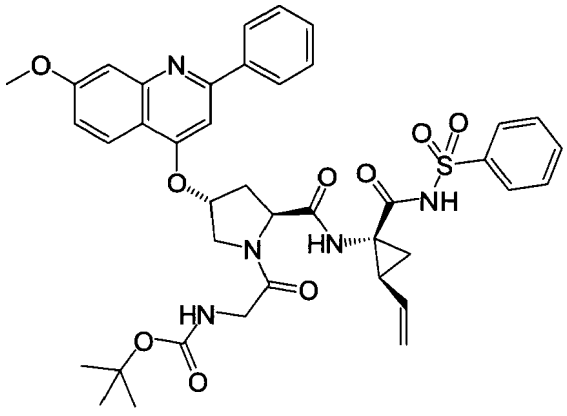
利用 2-(三氟甲基)丙烯醯氯而得到**(S)-1-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3-(N-甲基-2-(三氟甲基)丙烯醯胺基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-53)**：MS m/z: 935.30 ($M+H^+$)。

實例 9



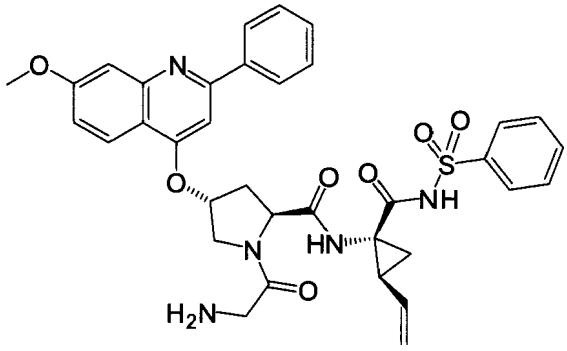
(2S,4R)-1-(2-丙烯醯胺基乙醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-27)：標題化合物係依據後述步驟和中間體來製備。

中間體 9-1



(2S,4R)-1-(2-三級丁氧羰基胺基乙醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啶-2-甲醯胺：在室溫下，將 HATU (85.1 毫克，0.22 mmol)和 DIEA (0.09 mL，0.5 mmol)加入一由得自於實例 1 之**中間體 4** 產物(0.10 克，0.15 mmol)和 N-Boc-甘胺酸(0.035 克，0.20 mmol)配於 3.0 mL 之乙腈內所構成的溶液中，並施以攪拌。將反應混合物予以攪拌 2 小時。LC-MS 和 TLC 分析顯示耦合反應完成。傾入 20-mL 之 EtOAc，並以一緩衝液(pH~4，AcONa/AcOH)、$NaHCO_3$ 和鹽水來洗滌混合物，再利用 Na_2SO_4 乾燥之。移除溶劑之後，令粗產物接受矽膠層析(洗提液：EtOAc/己烷)。獲得總共為 0.11 克之標題化合物：R_f 0.2 (EtOAc：己烷 = 2:1)；MS m/z: 770.3 ($M+H^+$)。

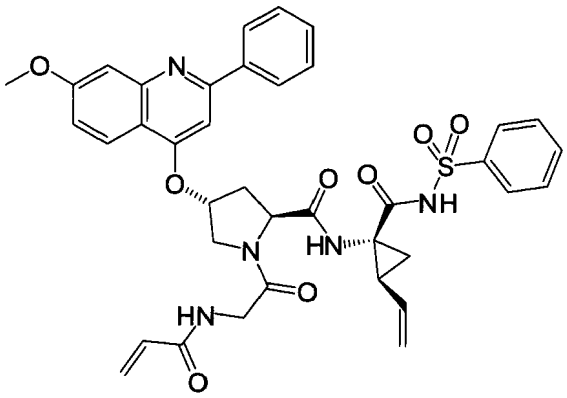
中間體 9-2



(2S,4R)-1-(2-胺基乙醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啶-2-甲醯胺：在室溫下，將得自於**中間體 9-1** 之產物(0.11 克，0.13 mmol)溶解於 2 mL 配於二噁烷內之 4N HCl 中，並於室溫下將反應予以攪拌 1 小時。將溶劑移除之後，

傾入一個 3-mL 部分之 DCM，再予以蒸發至乾燥。將此一添加 DCM 再予以蒸發的程序重覆三次，而得到呈 HCl 鹽的標題化合物**中間體 9-2**(0.10 克)。MS m/z: 670.2 ($M+H^+$)。

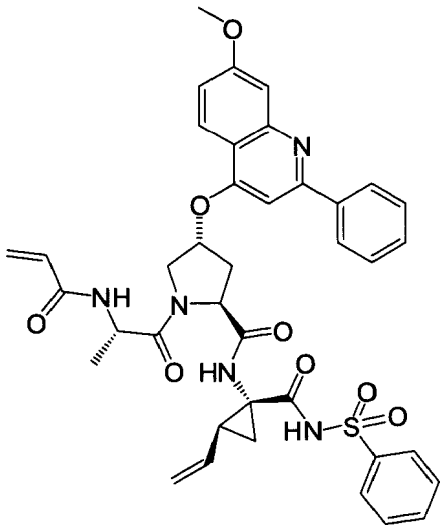
化合物 I-27



(2S,4R)-1-(2-丙烯醯胺基乙醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-27)：標題化合物係遵照針對**中間體 9-1** 所敘述之耦合反應，藉由利用 HATU 令**中間體 9-2** 與丙烯酸相耦合而製成。獲得總共為 0.10 克之標題化合物，產率 87% ：R_f 0.5 (5% MeOH in DCM)；MS m/z: 724.3 ($M+H^+$)。

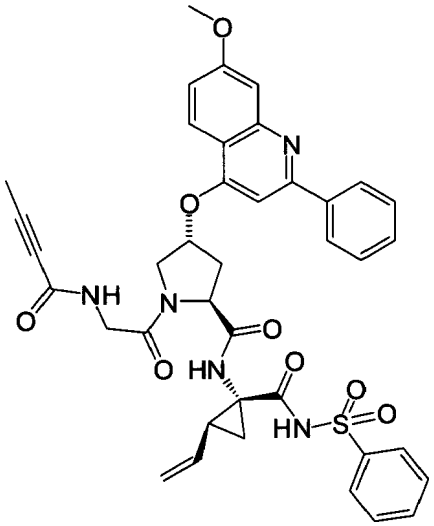
下列化合物係以類似方式遵照實例 9 所述製程來製得：

化合物 I-34



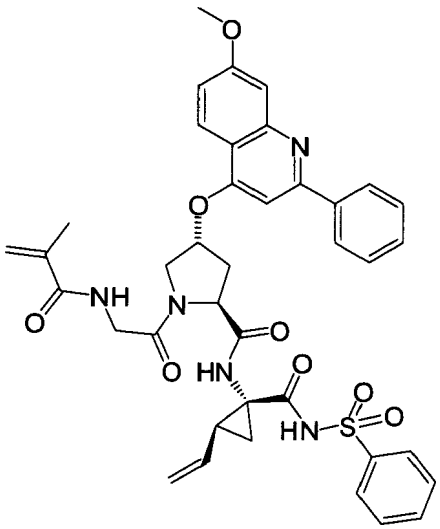
(2S,4R)-1-((S)-2-丙烯醯胺基丙醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-34)：R_f 0.4 (5% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 738.20 ($M+H^+$)。

化合物 I-43



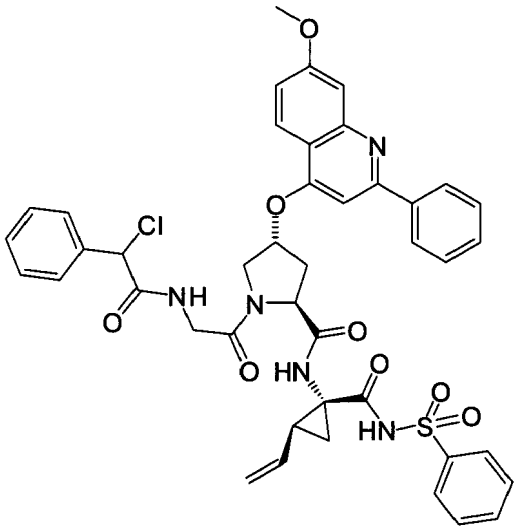
(2S,4R)-1-(2-丁-2-炔醯胺基乙醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-43)：R_f 0.4 (5% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 736.2 ($M+H^+$)。

化合物 I-44



(2S,4R)-1-(2-甲基丙烯醯胺基乙醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-44)：R_f 0.45 (5% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 738.3 ($M+H^+$)。

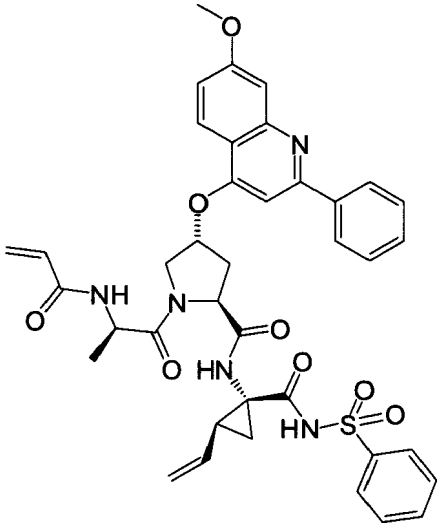
化合物 I-45



(2S,4R)-1-(2-((S,R)-2-氯-2-苯基乙醯胺基)乙醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺

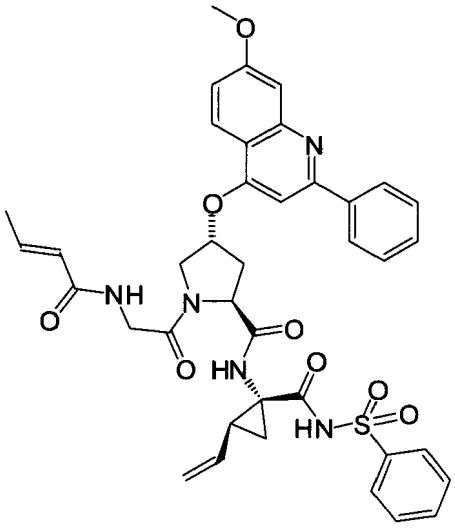
醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-45)：R_f 0.55 (5% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 822.3 ($M+H^+$)。

化合物 I-46



(2S,4R)-1-((R)-2-丙烯醯胺基丙醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-46)：R_f 0.4 (5% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 738.2 ($M+H^+$)。

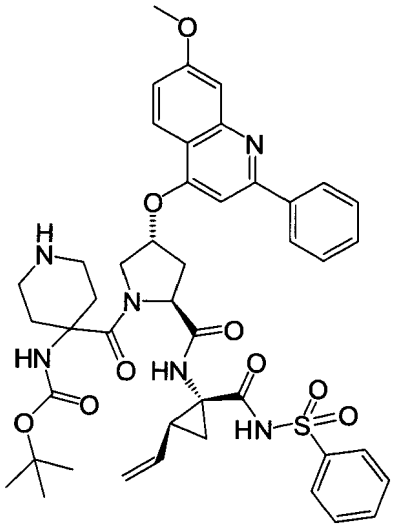
化合物 I-47



(2S,4R)-1-(2-(E)-丁-2-烯醯胺基乙醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯

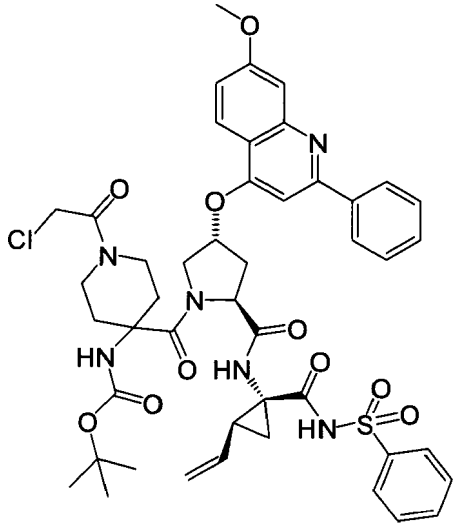
基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-47)：R_f 0.45 (5% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 738.3 ($M+H^+$)。

化合物 I-24



4-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-羰基)吡啶-4-基胺甲酸三級丁酯(I-24)：R_f 0.20 (10% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 839.3 ($M+H^+$)。

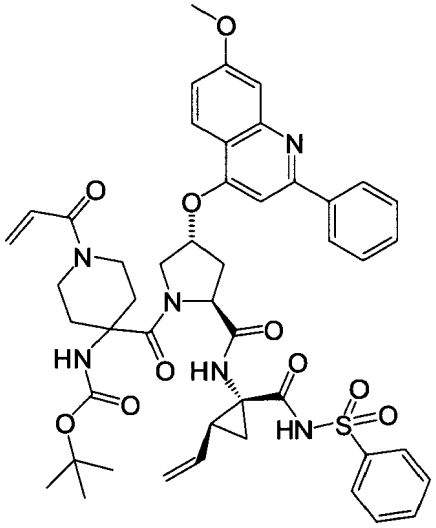
化合物 I-25



1-(2-氯乙醯基)-4-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基

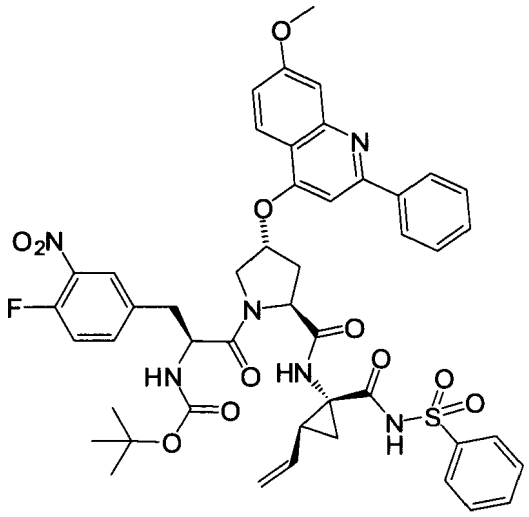
胺甲醯基)吡咯啶-1-羰基)吡啶-4-基胺甲酸三級丁酯(**I-25**)：R_f 0.50 (10% MeOH 配於 EtOAc 內)；MS m/z: 915.3 ($M+H^+$)。

化合物 I-26



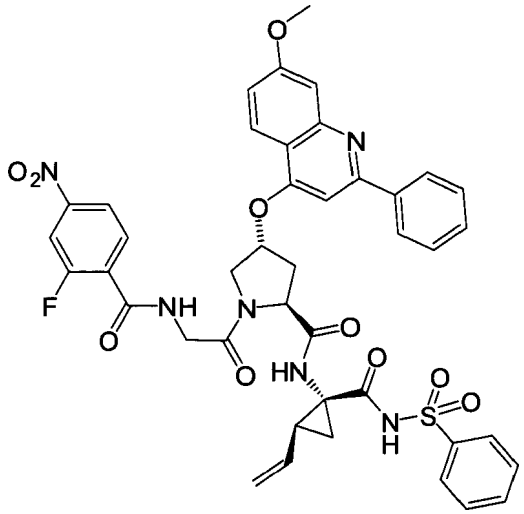
1-丙烯醯基-4-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-羰基)吡啶-4-基胺甲酸三級丁酯(I-26)：R_f 0.40 (5% MeOH 配於 DCM)；MS m/z: 893.4 ($M+H^+$)。

化合物 I-59



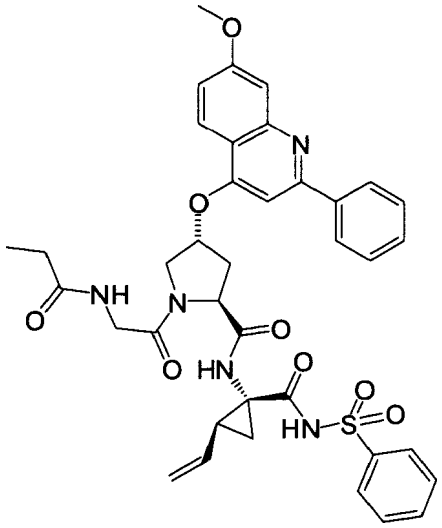
(S)-1-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3-(4-氟-3-硝基苯基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-59)：R_f 0.40 (5% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 923.3 ($M+H^+$)。

化合物 I-63



(2S,4R)-1-(2-氟-4-硝基苯甲醯胺基乙醯基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-63)：R_f 0.61 (EtOAc/ MeOH 10:1)；MS m/z: 837.3 ($M+H^+$)。

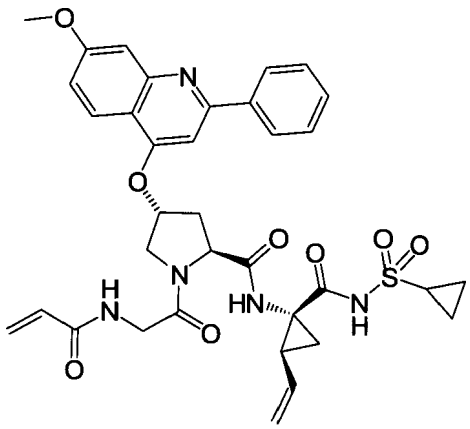
化合物 I^R-27



藉由與乙烯磺醯氯進行反應，可製成下列結構：**(2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-1-(2-丙醯胺基乙醯基)吡咯啶-2-甲醯胺(I^R-27)**：MS m/z: 726.30 ($M+H^+$)。

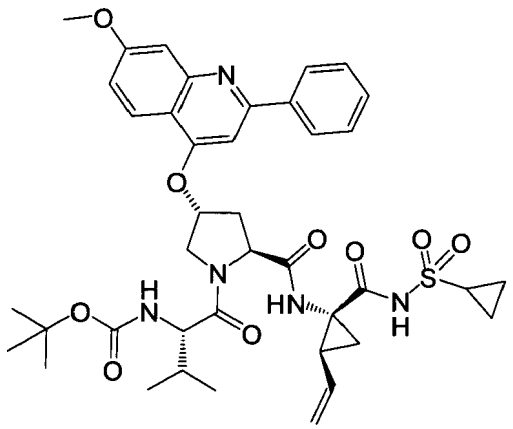
實例 10

化合物 I-39



(2S,4R)-1-(2-丙烯醯胺基乙醯基)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基

喹啉-4-基氧基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-39)：標題化合物係依據實例 9 中所述步驟和中間體，藉由在第一步驟中應用**中間體 7-2** 來取代**中間體 4** 而製得。MS m/z: 687.8 ($M+H^+$)。

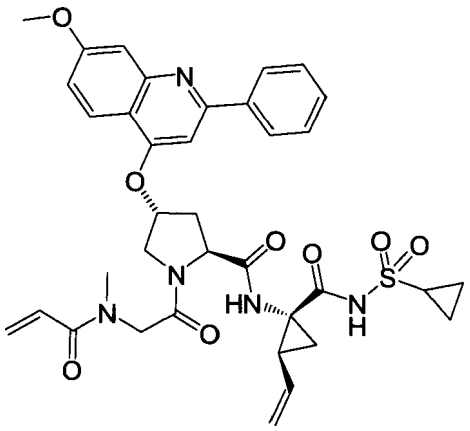


I-R

(S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺甲酸三級丁酯(I-R)：標題化合物係依據實例 9 中所述步驟和中間體，藉由在第一步驟中應用**中間體 7-2** 來取代**中間體 4** 並應用 Boc-L-纈胺酸來取代 Boc-甘胺酸而製得。MS m/z: 776.3 ($M+H^+$)。

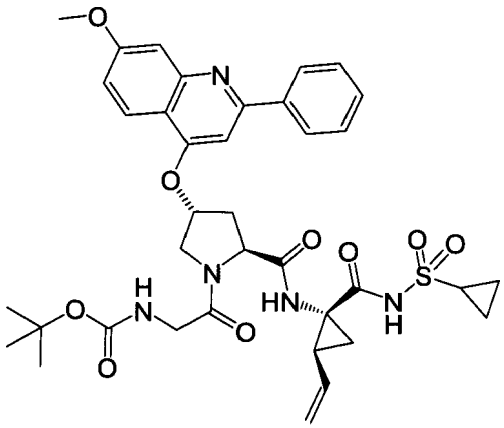
下列化合物係以類似方式遵照實例 10 所述製程而製得：

化合物 I-37



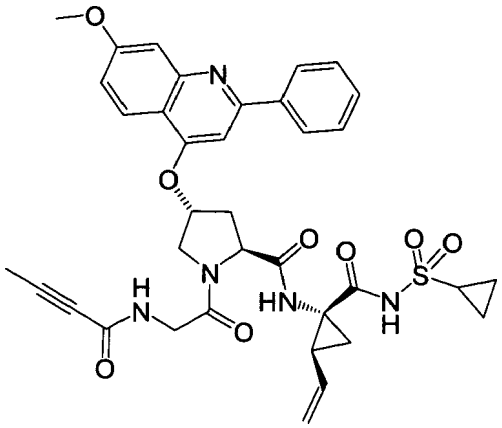
(2S,4R)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-1-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙醯基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-37)：MS m/z: 702.0 ($M+H^+$)。

化合物 I-38



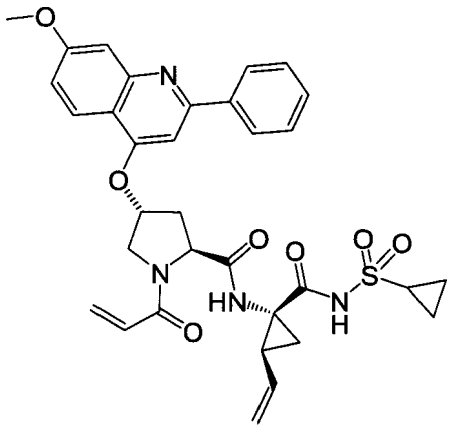
2-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基胺甲酸三級丁酯(I-38)：MS m/z: 733.9 ($M+H^+$)。

化合物 I-48



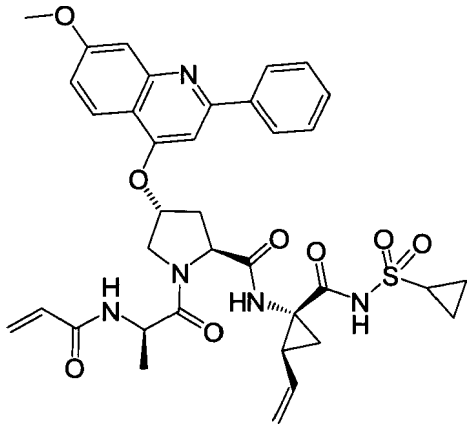
(2S,4R)-1-(2-丁-2-炔醯胺基乙醯基)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-48)：R_f 0.4 (5% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 700.20 ($M+H^+$)。

化合物 I-49



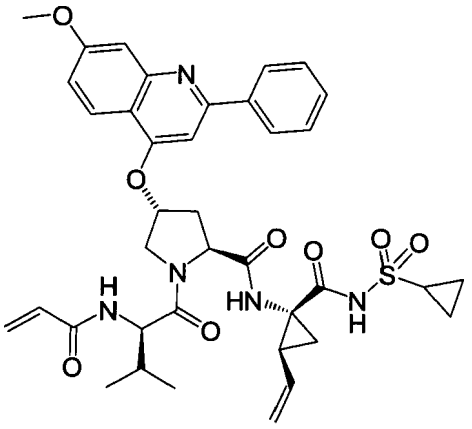
(2S,4R)-1-丙烯醯基-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-49)：MS m/z: 631.0 ($M+H^+$)。

化合物 I-54



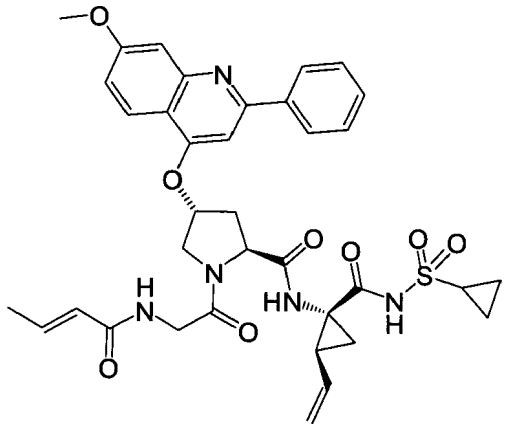
(2S,4R)-1-((R)-2-丙烯醯胺基丙醯基)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-54)：R_f 0.66 (10% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 702.30 ($M+H^+$)。

化合物 I-56



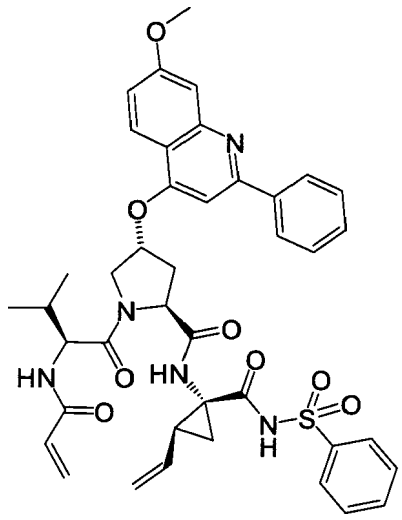
(2S,4R)-1-((R)-2-丙烯醯胺基-3-甲基丁醯基)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-56)：R_f 0.61 (10% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 730.30 ($M+H^+$)。

化合物 I-57



(2S,4R)-1-(2-(E)- 丁 -2- 烯 醯 胺 基 乙 醯 基)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-2-甲醯胺 (I-57)：R_f 0.6 (10% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 702.2 ($M+H^+$)。

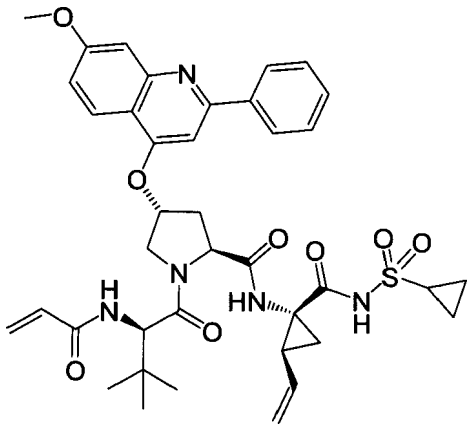
化合物 I-60



(2S,4R)-1-((S)-2- 丙 烯 醯 胺 基 -3- 甲 基 丁 醯 基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-2-甲醯胺

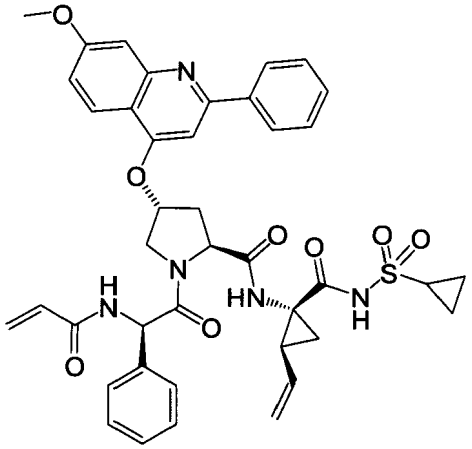
(I-60)：R_f 0.45 (5% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 766.3 ($M+H^+$)。

化合物 I-65



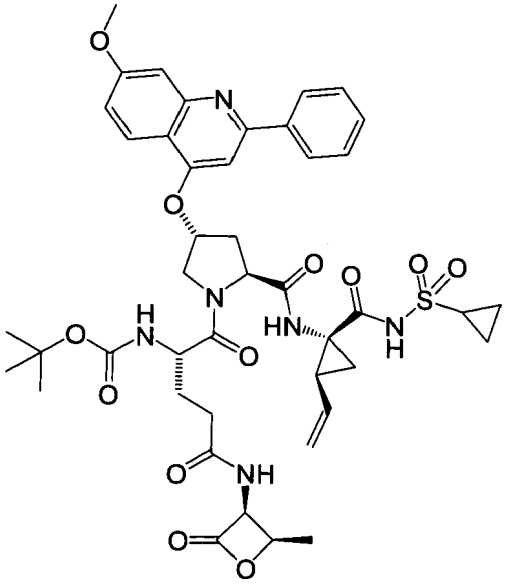
(2S,4R)-1-((R)-2-丙烯醯胺基-3,3-二甲基丁醯基)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-2-甲醯胺 (I-65)：MS m/z: 744.30 ($M+H^+$)。

化合物 I-66



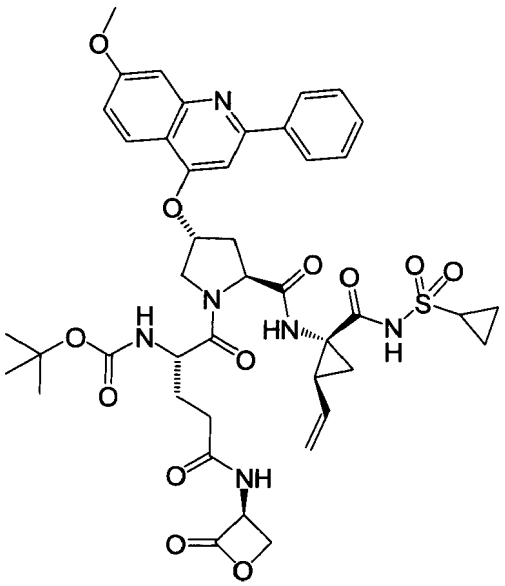
(2S,4R)-1-((R)-2-丙烯醯胺基-苯基乙醯基)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-2-甲醯胺 (I-66)：MS m/z: 764.30 ($M+H^+$)。

化合物 I-67



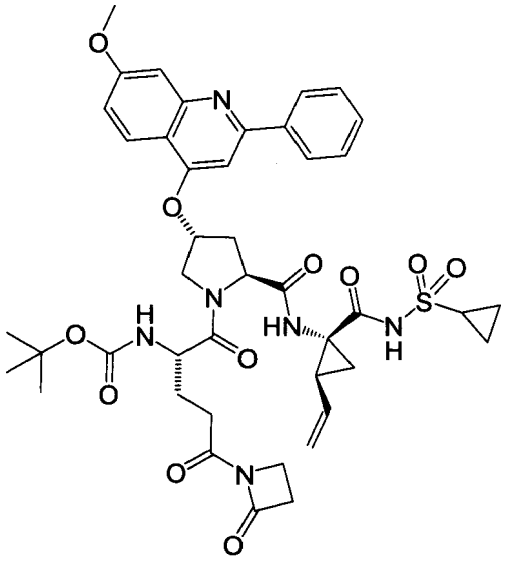
(2S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-5-((2R,3S)-2-甲基-4-側氧基氧代環丁烷-3-基胺基)-1,5-二側氧基戊-2-基胺甲酸三級丁酯(I-67)：MS m/z: 889.2 ($M+H^+$)。

化合物 I-69



(2S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-5-((3S)-2-側氧基氧代環丁烷-3-基胺基)-1,5-二側氧基戊-2-基胺甲酸三級丁酯(I-69)：MS m/z: 875.3 ($M+H^+$)。

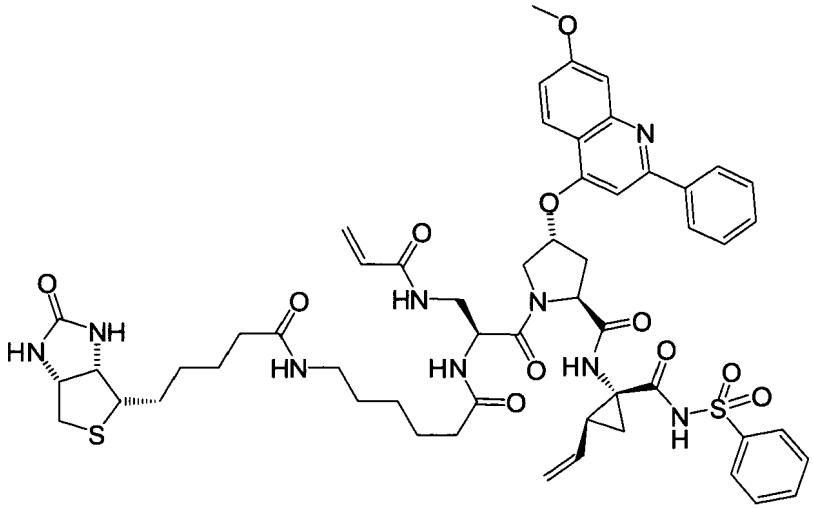
化合物 I-70



(2S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-5-(2-側氧基氮咀基)-1,5-二側氧基戊-2-基胺甲酸三級丁酯(I-70)：MS m/z: 859.2 ($M+H^+$)。

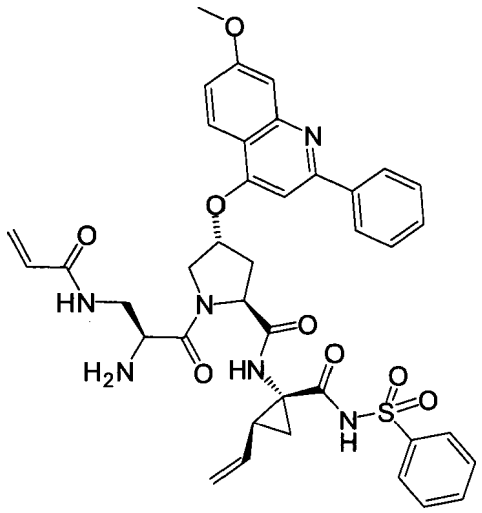
實例 11

化合物 I-31



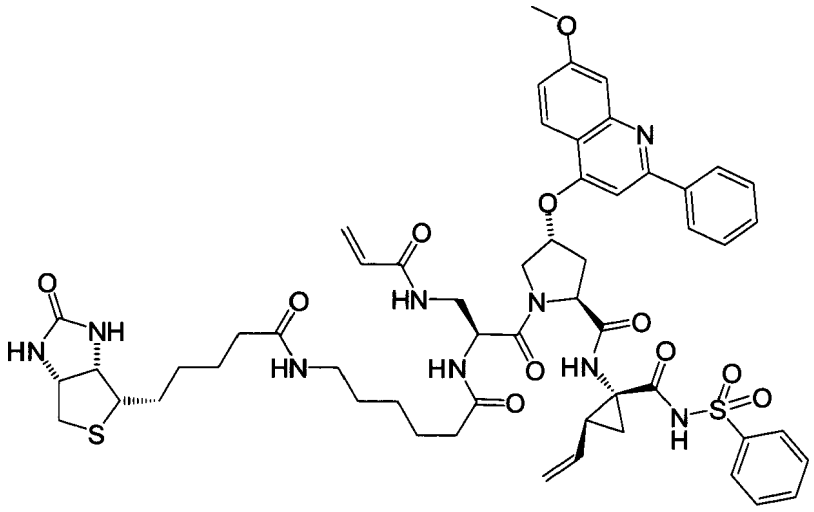
(2S,4R)-1-((S)-3-丙烯醯胺基-2-(6-(5-((3aS,4S,6aR)-2-側氧基六氫-1H-噻吩[3,4-d]咪唑-4-基)戊醯胺基)己醯胺基)丙醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-31)：標題化合物係依據後述步驟和中間體來製得：

中間體 11-1

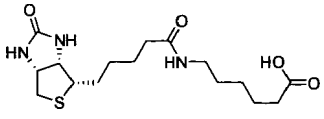


(2S,4R)-1-((S)-3-丙烯醯胺基-2-胺基丙醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啶-2-甲醯胺：將 0.5 mL 之 TFA 逐滴加入一由實例 1 產物**(I-3)** (30 毫克，0.04 mmol)配於 3 mL 之 DCM 內所構成的溶液中。在室溫下將混合物予以攪拌 2 小時。將溶劑移除之後，傾入一個 5-mL 部分之 DCM，再予以蒸發至乾燥。將此一添加 DCM 再予以蒸發的程序重覆四次。添加甲苯(4 mL)，並隨後蒸發至乾燥將甲苯除去，而得到標題化合物：MS m/z: 753.2 ($M+H^+$)。

化合物 I-31

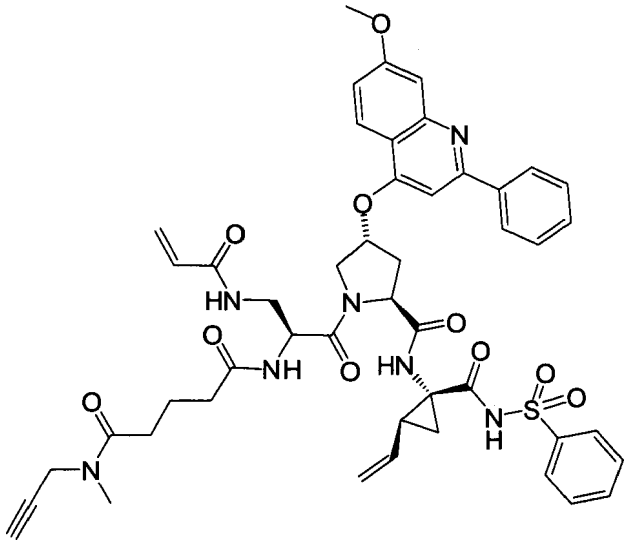


(2S,4R)-1-((S)-3-丙烯醯胺基-2-(6-(5-((3aS,4S,6aR)-2-側氧基六氫-1H-噻吩[3,4-d]咪唑-4-基)戊醯胺基)己醯胺基)丙醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啶-2-甲醯胺(I-31)：標題化合物係依據實例 9 中針對中間 9-1 所敘述的步驟，藉由令中間體 11-1 與經生物素化之羧

酸()相耦合而製得。MS m/z: 1092.4 ($M+H^+$)。

下列化合物係以類似方式利用**中間體 11**-1 之產物而製得：

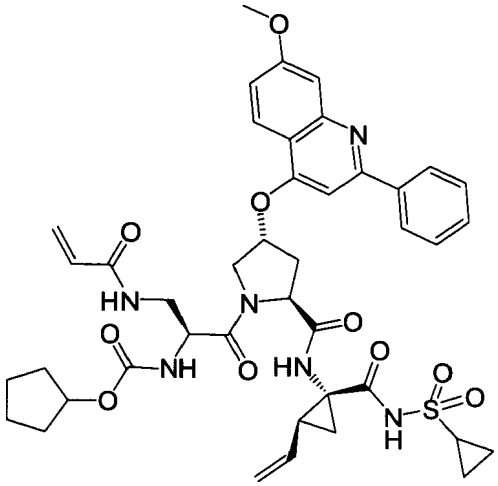
化合物 I-42



N1-((S)-3-丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(苯磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基)-N1,N5-二甲基-N5-(丙-2-炔基)戊二醯胺(I-42)：R_f 0.45 (5% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 918.3 ($M+H^+$)。

藉由以化合物 **I-35**(實例 1)作為起始物質，再遵照前述 TFA-boc 脫除程序，並利用甲酸氯環戊酯將所得之胺予以醯化，而製得化合物 **I-55**：

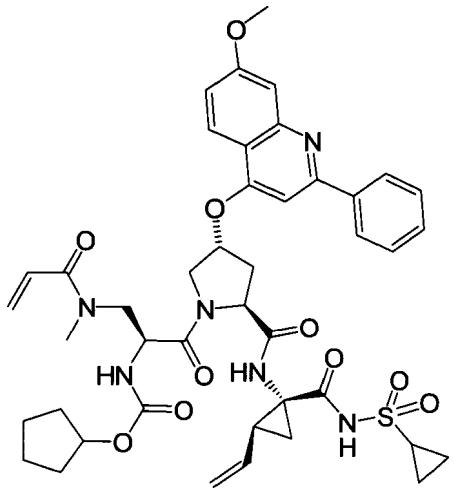
化合物 I-55



(S)-3-丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸環戊酯(I-55)：R_f 0.59 (10% MeOH 配於 EtOAc 內)；MS m/z: 829.30 ($M+H^+$)。

藉由以化合物 **I-52**(實例 7) 作為起始物質，再遵照前述 TFA-boc 脫除程序，並利用甲酸氯環戊酯將所得之胺予以醯化，而製得化合物 **I-72**：

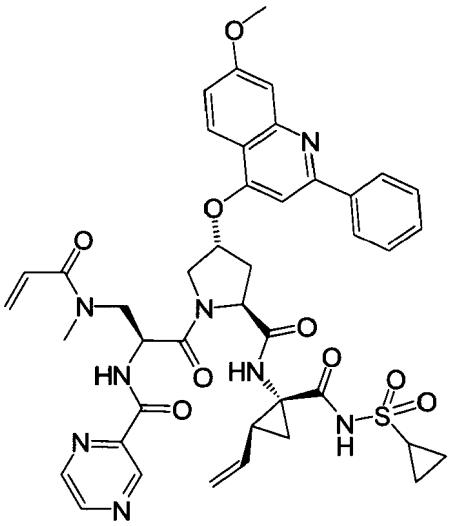
化合物 I-72



(S)-N-甲基-3-丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸環戊酯(I-72)：R_f 0.40 (5% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 843.3 ($M+H^+$)。

藉由以化合物 **I-52**(實例 7)作為起始物質，再遵照前述 TFA-boc 脫除程序，並利用吡咔-2-甲酸和 HATU 將所得之胺予以醯化，而製得化合物 **I-58**：

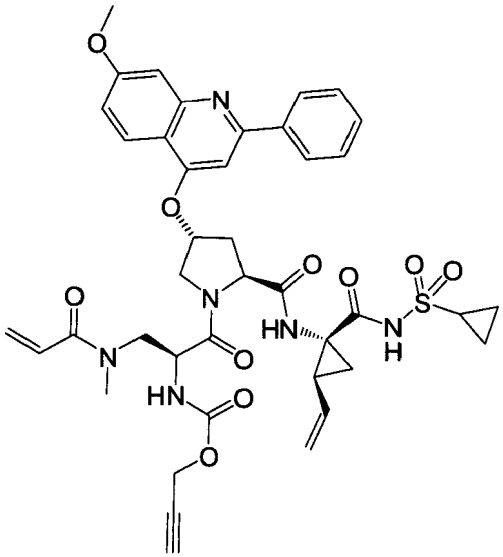
化合物 I-58



(S)-N-3-(N-甲基)丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基-2-丙基吡咔甲醯胺(I-58)：R_f 0.35 (5% MeOH 配於 DCM 內)；MS m/z: 837.3 ($M+H^+$)。

藉由以化合物 **I-52**(實例 7)作為起始物質，再遵照前述 TFA-boc 脫除程序，並利用氯代炔丙基甲酸將所得之胺予以醯化，而製得化合物 **I-81**：

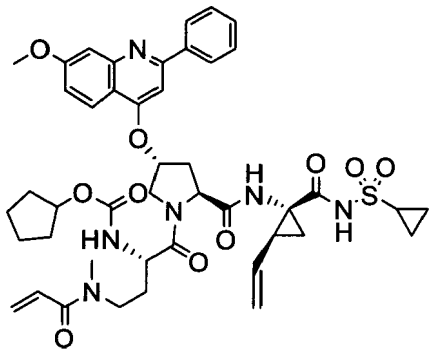
化合物 I-81



(S)-N-甲基-3-丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸丙-2-炔酯(I-81)：MS m/z: 813.3 ($M+H^+$)。

藉由以化合物 **I-82** (實例 7)作為起始物質，再遵照前述 TFA-boc 脫除程序，並利用氯代環戊基甲酸將所得之胺予以醯化，而製得化合物 **I-85**：

化合物 I-85

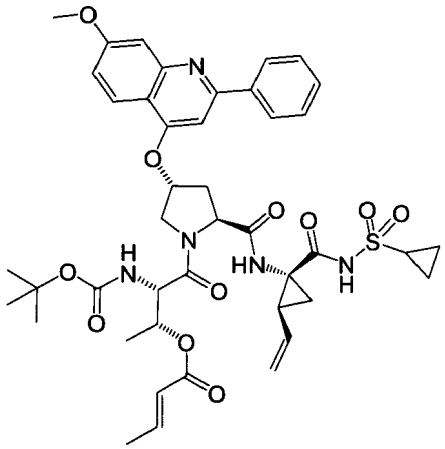


(S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-

基氧基)吡咯啶-1-基)-4-(N-甲基丙烯醯胺基)-1-側氧基丁-2-基胺甲酸環戊酯(I-85)：MS m/z: 857.5 (M+1)。

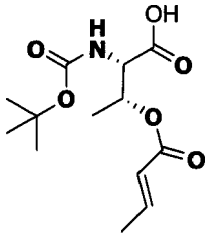
實例 12

化合物 I-50



(E)-((2R,3S)-3-(三級丁氧羰基胺基)-4-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-氧基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-基) 丁-2-烯酸酯(I-50)：標題化合物係依據後述步驟和中間體來製得：

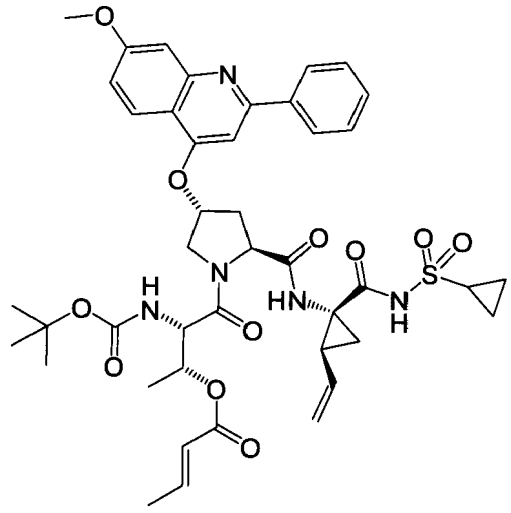
中間體 12-1



(2S,3R)-3-((E)-丁-2-烯醯氧基)-2-(三級丁氧羰基胺基)丁酸：

於室溫下，在一由 Boc-L-蘇胺酸(0.44 克，2.0 毫莫耳)配於 10.0 mL 之 DCM 內所構成的溶液中加入巴豆基氯(0.32 克，3.0 毫莫耳)，再加入催化量之 DMAP 和 TEA (1.0 mL，6 毫莫耳)。於室溫下將反應混合物予以攪拌 10 小時。添加 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)以中止反應。2 小時之後，緩慢地加入 1 N HCl 水溶液直到 pH ~3。收集 DCM 層，並藉由 DCM 來萃取水相(2 X 10 mL)。有機層係利用 Na_2SO_4 乾燥之，經過濾並移除溶劑，以得到粗產物。

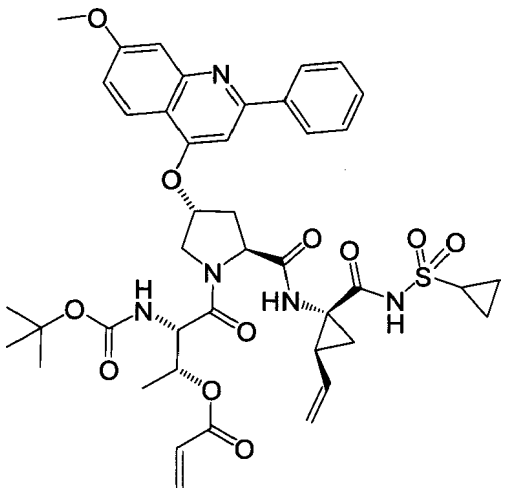
化合物 I-50



(E)-((2R,3S)-3-(三級丁氧羰基胺基)-4-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-基) 丁-2-烯酸酯(I-50)：標題化合物係遵照實例 1 中針對**中間體 5** 所敘述的耦合反應，藉由利用 HATU 令得自於實例 7 的**中間體 7-2** 與**中間體 12-1** 相耦合而製得。獲得總共為 58 毫克之標題化合物，產率為 ~40%。R_f 0.5 (EtOAc)；MS m/z: 846.0 ($M+H^+$)。

化合物 **I-64** 係類似地由中間體 7-2 (實例 7)製得：

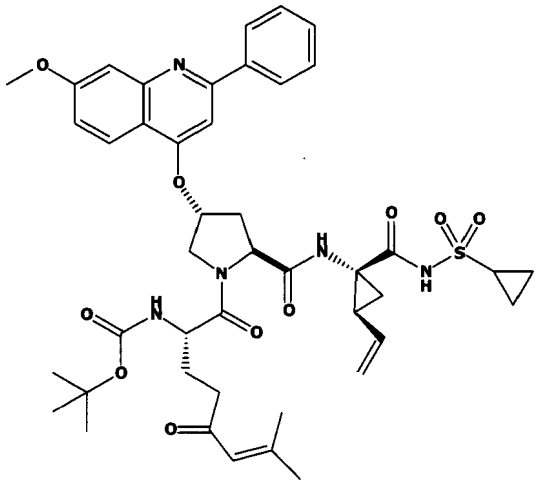
化合物 I-64



(2S,3R)-3-丙烯醯氧基-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丁-2-基胺甲酸三級丁酯(I-64)：MS m/z: 832.2 ($M+H^+$)。

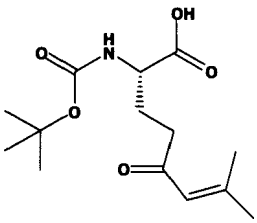
實例 13

化合物 I-68



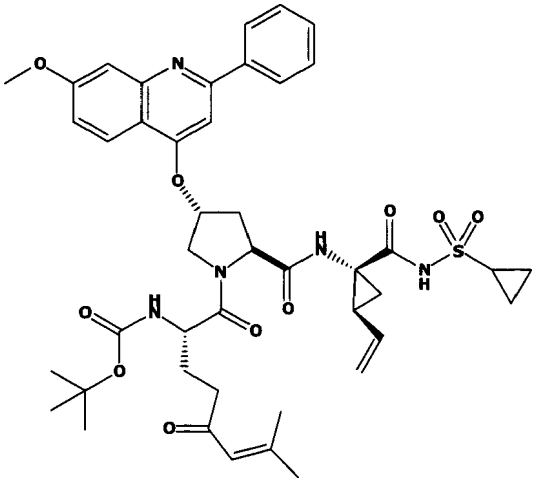
(S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-7-甲基-1,5-二側氧基辛-6-烯-2-基胺甲酸三級丁酯(I-68)：標題化合物係依據後述步驟和中間體來製得：

中間體 13-1



(S)-2-(三級丁氧羰基胺基)-7-甲基-5-側氧基辛-6-烯酸：在-78°C 下，將溴化(2-甲基丙-1-烯基)鎂(0.5 M 配於 THF 內，5 mL，2.5 毫莫耳)緩慢地加入一由 N-Boc-焦麩胺酸(0.23 克，1.0 毫莫耳)配於 10.0 mL 之無水 THF 所構成的溶液中。在-78°C 下，將反應混合物予以攪拌 1 小時。添加 1 N HCl (2.5 mL)水溶液，並將混合物緩慢地加熱至室溫。藉由 1 N HCl 將 pH 值調整至~3。接著在真空下移除 THF，並藉由 DCM (3X 20 mL)來萃取殘留的水液。有機層係利用 Na_2SO_4 乾燥之，經過濾並移除溶劑，以得到粗產物。

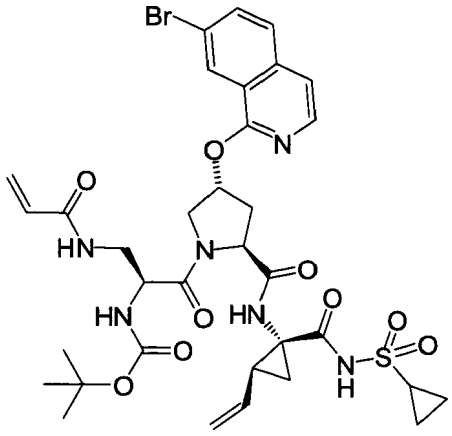
化合物 I-68



(S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啶-1-基)-7-甲基-1,5-二側氧基辛-6-烯-2-基胺甲酸三級丁酯(I-68)：標題化合物係遵照實例 1 中針對**中間體 5** 所敘述的耦合反應，藉由利用 HATU 令得自於實例 7 的**中間體 7-2** 與**中間體 13-1** 相耦合而製得。獲得總共為 70 毫克之標題化合物，產率 65%：R_f 0.5 (EtOAc)；MS m/z: 844.2 ($M+H^+$)。

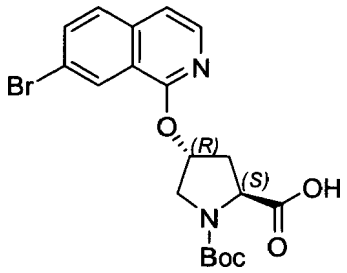
實例 14

化合物 I-73



(S)-3-丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-4-(7-溴異喹啉-1-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-73)：標題化合物係依據後述步驟和中間體來製得：

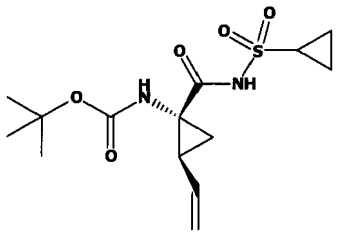
中間體 14-1



(2S,4R)-4-(7-溴異喹啉-1-基氧基)-1-(3,3-二甲基丁醯基)吡咯啶-2-甲酸：在室溫下，將呈單一部分的三級丁氧化鉀(7.3 克，65 mmol)加入一由反式 4-羥基 L-BOC-脯胺酸(5 克，21.6 mmol)配於 DMSO (60 mL)內所構成的溶液中。在室溫下將混合物予以攪拌 30 分鐘，以一冰水浴(~17 °C)加以冷卻，並將 7-溴-1-氯異喹啉(5.24 克，21.6 mol)呈兩部分加入。令反應加溫至室溫，攪拌 1 小時 (LC-MS 顯示反應完成，若進行的規模較大，則可能需要延長反應時間)。將反應混合物傾入 400 mL 含有 45 mmol HCl 的冰水中。以 EtOAc 來萃取反應混合物，以鹽水洗滌之，並利用無水 Na_2SO_4 予以乾燥。將溶劑予以蒸發而得**中間體 14-1**(~8 克)。^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 讦 8.32 (t, 1H, J = 0.8 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.92 (dd, 2H, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.67 (br s, 1H), 4.40 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.77 (m, 1H), 3.65 (br d, 1H, J = 12 Hz), 3.33 (s, 3H, OMe),

2.65 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.36 (s, 9H). LC/Ms: m/z 435 (M-1, ES-).

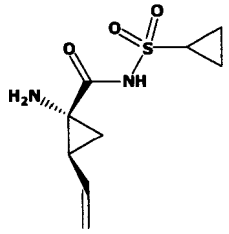
中間體 14-2



(1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲酸三級丁酯：將 370 毫克之羰基二咪唑(CDI，2.3 mmol)加入一由 500 毫克(1R, 2S)-1-BOC-胺基-2-乙烯環丙甲酸(2.2 mmol)配於 4 mL 之 DMA (N,N-二甲基乙醯胺)內所構成的攪拌溶液中。在室溫下將反應混合物予以攪拌 1 小時，再添加 280 毫克之環丙磺醯胺(2.3 mmol)、1 mL 之二異丙基乙胺以及 350 uL 之 DBU。在 60 °C 下，將所得混合物予以攪拌至隔日。將溶劑予以移除，並利用 100 mL 之 EtOAc 進行正常處理，以 10 mL 之 1.0 N HCl 水溶液洗滌之，並利用無水 Na_2SO_4 予以乾燥。經濃縮後，藉由快速管柱層析來純化殘留物而得到 580 毫克之白色固體。 ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 讦 9.7 (br s, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.33 (br dd, 2H, J = 9.6, 1.2 Hz), 5.18 (dd, J = 9.6, 1.2 Hz), 2.92 (m, 1H) 2.14 (q, 1H, J = 8.0 Hz), 1.91dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 1.55 (br s, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.95-1.15 (m, 2H).

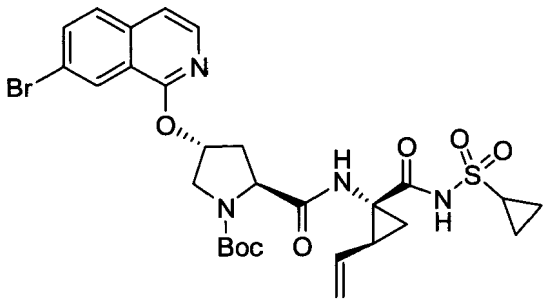
LC/MS: m/z 329.1, (M-1, ES-).

中間體 14-3



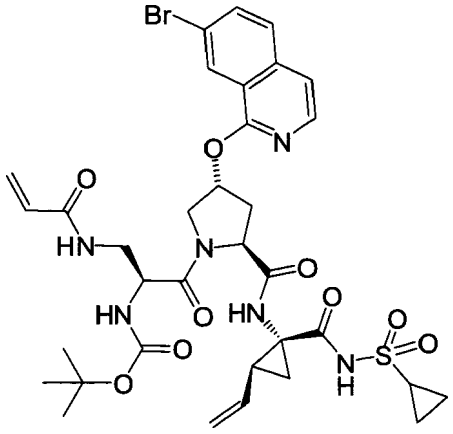
(1R,2S)-1-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙甲醯胺：在 580 毫克配於 2 mL 無水二氯甲烷內之前所獲得的**中間體 14-2** 中，加入 9 mL 配於二噁烷內之 4.0 M HCl。在室溫下將混合物予以攪拌 30 分鐘，隨後在減壓下予以濃縮，並在真空下乾燥之，得到約 532 毫克之**中間體 14-3** 的鹽。

中間體 14-4



(2S,4R)-三級丁基-4-(7-溴異喹啉-1-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸酯：標題化合物係遵照實例 1 中針對**中間體 5** 所敘述的耦合反應，藉由利用 HATU 令**中間體 14-1** 與**中間體 14-3** 相耦合而製得。生成總共為 435 毫克之**中間體 14-4** (~67%)。LC/MS: m/z 649.6 (ES+), m/z = 647.6 (ES-)。

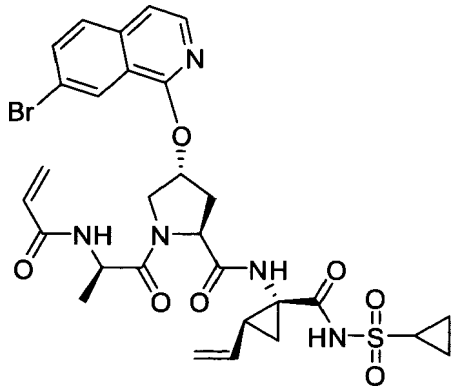
化合物 I-73



(S)-3-丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-4-(7-溴異喹啉-1-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯 (I-73) 係遵照實例 1 中針對**化合物 I-3** 之合成所敘述的製程而從**中間體 14-4** 製得。藉由以 EtOAc 作為洗提液所進行的快速管柱層析來純化化合物，得到 93 毫克之標題化合物。^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) 讦 8.30 (s, 1H), 8.01 (d, 1, J = 5.6 Hz), 7.80 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 6.24 (br d, 2H, J = 8.0 Hz), 5.92 (br s, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 5.65 (dd, 1H, J = 8.8, 3.2 Hz), 5.34 (d, 1H, J = 18.4 Hz), 5.13 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.55-4.63 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.58 (dd, 1H, J = 13.2, 5.2 Hz), 3.47 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.97 (m, 1H, 2.60 (dd, 1H, J = 13.2, 6.8 Hz), 2.36 (m, 1H), 2.30 (q, 1H, J = 8.4 Hz), 1.89 (dd, 1H, J = 7.6, 5.2 Hz), 1.43 (dd, 1H, J = 4.8, 8.4 Hz), 1.10-1.30 (m, 13 H). LC/MS: m/z 787.2 (ES-).

下列化合物係遵照實例 9 中所述程序，以類似之方式利用**中間體 14-4** 產物而製成：

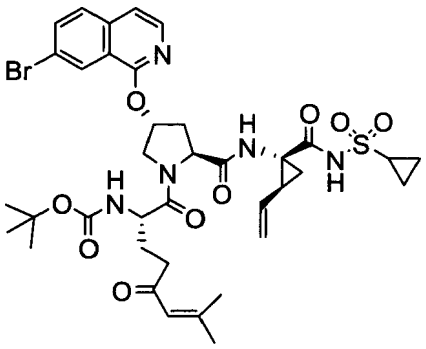
化合物 I-74



(2S,4R)-1-((R)-2-丙烯醯胺基丙醯基)-4-(7-溴異喹啉-1-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啶-2-甲醯胺: MS m/z: 674.0 ($M+H^+$).

下列化合物係遵照實例 13 所述程序利用**中間體 14-4** 和**中間體 13-1** 而製得：

化合物 I-75



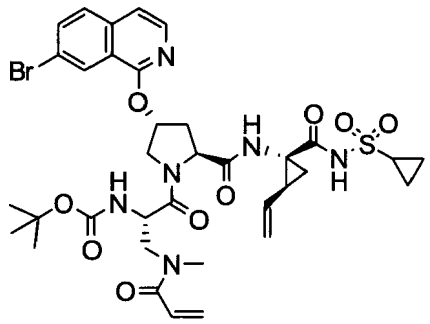
(S)-1-((2S,4R)-4-(7-溴異喹啉-1-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-7-甲基-1,5-二側氧基辛-6-烯-2-基胺甲酸三級丁酯： ^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) 讦 9.38 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 8.03 (d, 1, J = 6.0 Hz),

7.80-7.75 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 6.20 (t, 1H, J = 1.2 Hz), 5.92 (br s, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 5.34 (dd, 1H, J = 17.2, 1.6 Hz), 5.13 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 4.63 (m, 1H), 4.47 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 4.33 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 4.08-4.18 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 2H), 2.12 (s, 3H, Me), 2.00 (m, 1H), 1.90 (s+m, 4H, Me+1H),1.80 (m, 1H), 1.40-1.43 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.17 (s, 9H), 1.05-1.15 (m, 2 H).

LC/MS: m/z 814.2 (ES-).

下列化合物係遵照實例 7 所述程序利用**中間體 14-4** 和**中間體 7-5** 而製得：

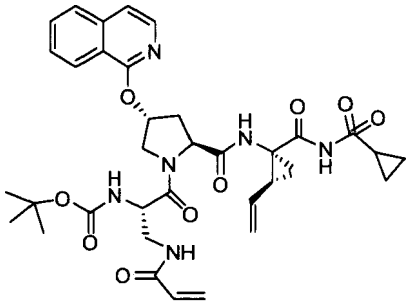
化合物 I-84



(S)-1-((2S,4R)-4-(7- 溴 異 喹 啉 -1- 基 氧 基)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3-(N-甲基丙烯醯胺基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯(I-84)： LC/MS : m/z : 801.1, 803.2 (ES-)。

化合物 **I-97** 係藉由在合成中間體 14-1 時以 1-氯異喹啉來取代 7-溴-1-氯異喹啉作為起始物質，而遵照實例 14 之耦合步驟來製得：

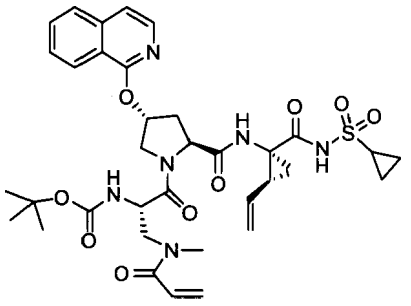
化合物 I-97



{1-(丙烯醯基胺基-甲基)-2-[2-(1-環丙磺醯基胺基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-4-(異喹啉-1-基氧基)-吡咯啶-1-基]-2-側氧基-乙基}-胺甲酸三級丁酯(I-97) LC-MS: m/z = 711.2 (ES+), 709.2 (ES-)。

化合物 **I-98** 係藉由在合成中間體 14-1 時以 1-氯異喹啉來取代 7-溴-1-氯異喹啉作為起始物質，而遵照實例 7 之耦合步驟來製得：

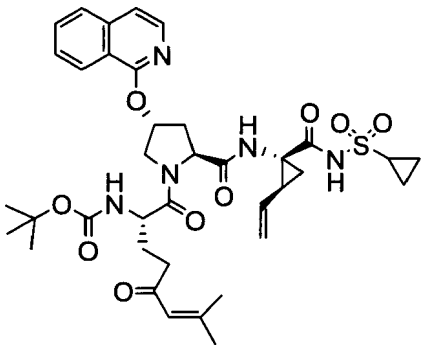
化合物 I-98



{1-[(丙烯醯基-甲基-胺基)-甲基]-2-[2-(1-環丙磺醯基胺基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-4-(異喹啉-1-基氧基)-吡咯啶-1-基]-2-側氧基-乙基}-胺甲酸三級丁酯(I-98) LC-MS: m/z = 723.2 (ES-)。

化合物 **I-86** 係藉由在合成中間體 14-1 時以 1-氯異喹啉來取代 7-溴-1-氯異喹啉作為起始物質，而遵照實例 13 之耦合步驟來製得：

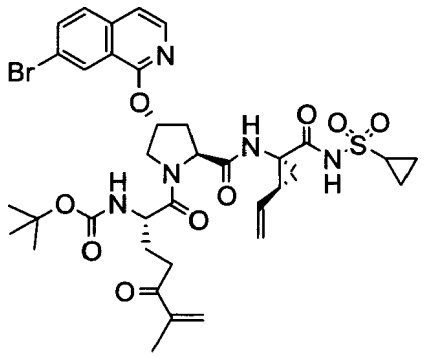
化合物 I-86



(S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(異喹啉-1-基氧基)吡咯啶-1-基)-7-甲基-1,5-二側氧基辛-6-烯-2-基胺甲酸三級丁酯 (I-86)：LC/MS：m/z：736.3 (ES-)。

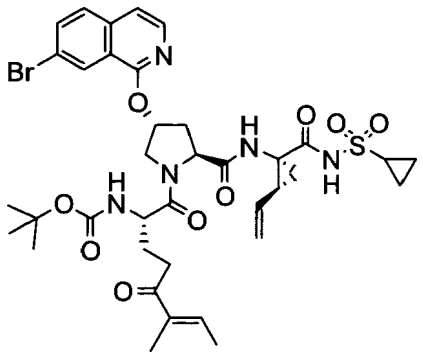
下列化合物可遵照實例 13 中所敘述之製程，藉由令**中間體 14-4** 與類似於**中間體 13-1** 所製得的適當之酸相耦合而製成：

化合物 I-90



下列化合物可遵照實例 13 中所敘述之製程，藉由令**中間體 14-4** 與類似於**中間體 13-1** 所製得的適當之酸相耦合而製成：

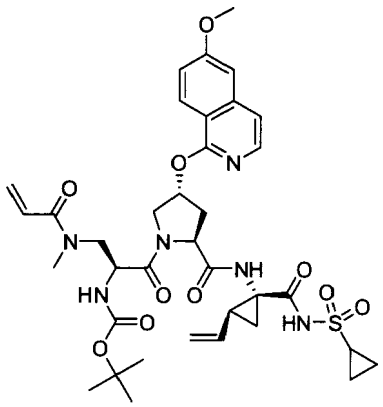
化合物 I-91



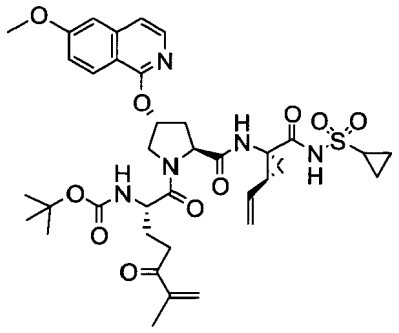
{1-[4-(7-溴-異喹啉-1-基氧基)-2-(1-環丙磺醯基胺基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-5-甲基-4-側氧基-庚-5-烯基}-胺甲酸三級丁酯(I-91)，LC-MS: m/z 838.0 (ES+, M+Na), 814.2 (ES-)。

下列化合物可藉由在合成**中間體 14-1** 的步驟中以 1-氯-6-甲氧基異喹啉作為起始物質並遵照前述程序而製得：

化合物 I-93

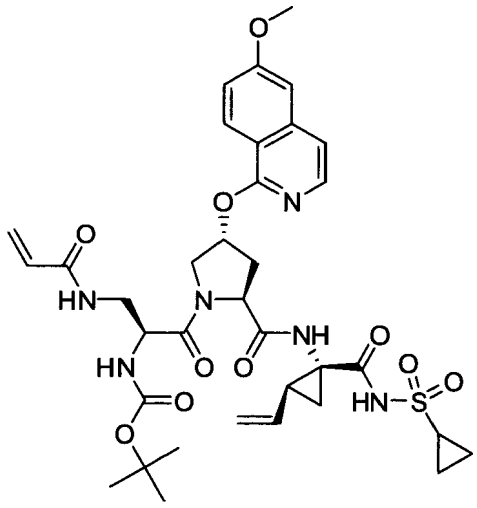


化合物 I-94



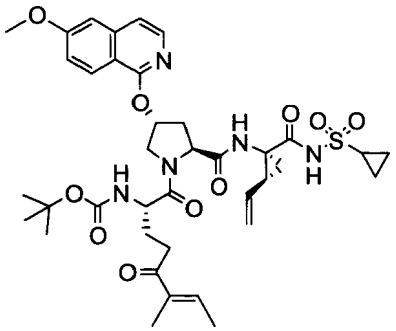
下列化合物可藉由在合成**中間體 14-1** 的步驟中以 1-氯-6-甲氧基異喹啉作為起始物質並遵照前述程序而製得：

化合物 I-92



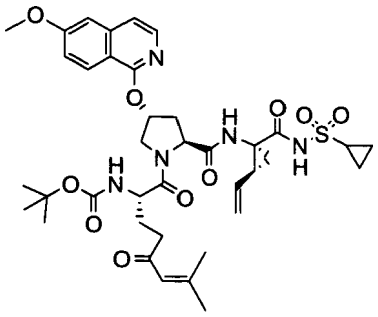
{1-(丙烯醯基胺基-甲基)-2-[2-(1-環丙磺醯基胺基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啶-1-基]-2-側氧基-乙基}-胺甲酸三級丁酯(I-92)，LC-MS: m/z = 741.2 (ES+)。

化合物 I-95



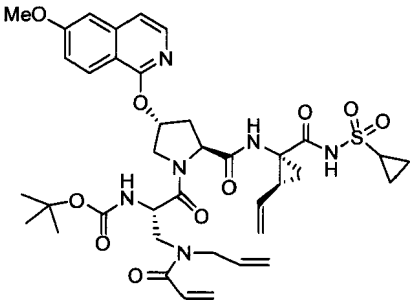
{1-[2-(1-環丙磺醯基胺基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啶-1-羰基]-5-甲基-4-側氧基-庚-5-烯基}-胺甲酸三級丁酯(I-95)，LC-MS: m/z = 768.2 (ES+)。

化合物 I-96



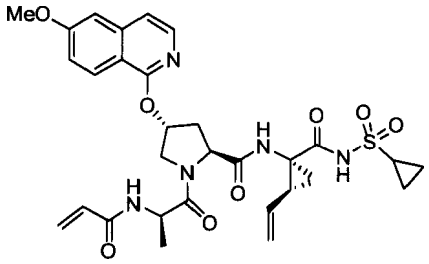
{1-[2-(1-環丙磺醯基胺基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啶-1-羰基]-6-甲基-4-側氧基-庚-5-烯基}-胺甲酸三級丁酯(I-96)，LC-MS: m/z = 768.2 (ES+)。

化合物 I-99



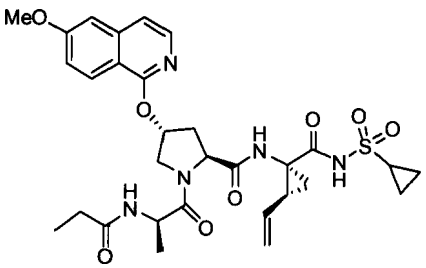
{1-[(丙烯醯基-烯丙基-胺基)-甲基]-2-[2-(1-環丙磺醯基胺基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啶-1-基]-2-側氧基-乙基}-胺甲酸三級丁酯(I-99)，LC-MS: m/z = 779.3 (ES-)。

化合物 I-100



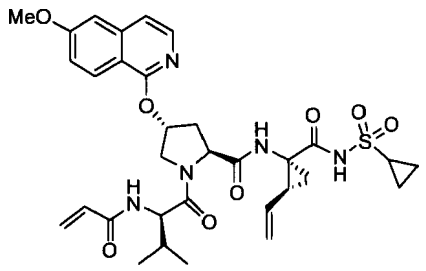
{2-[2-(1-環丙磺醯基胺基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啶-1-基]-1-甲基-2-側氧基-乙基}-胺甲酸三級丁酯(I-100)，LC-MS: m/z = 626.2 (ES+), 624.2 (ES-)。

化合物 I^R-100



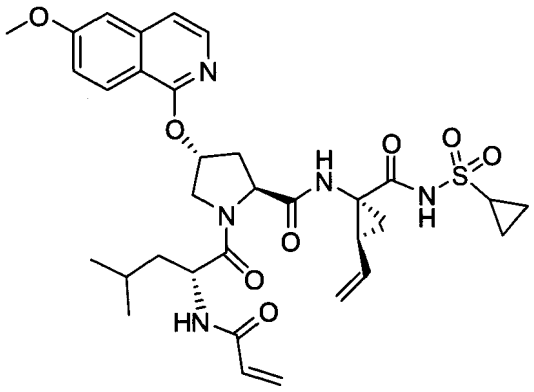
(2S,4R)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-1-((R)-2-丙醯胺基丙醯基)吡咯啶-2-甲醯胺(I^R-100)，LC-MS: m/z = 628.2 (ES+), 626.2 (ES-)。

化合物 I-101



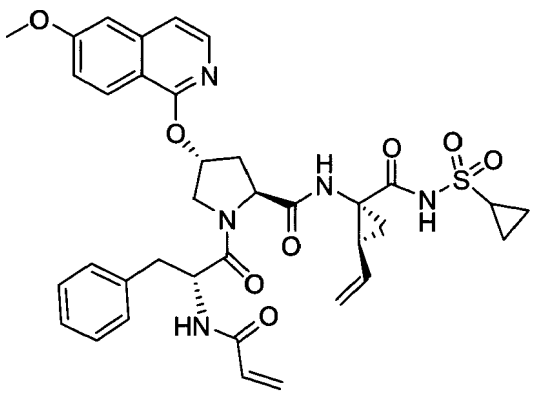
{1-[2-(1-環丙磺醯基胺基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺甲酸三級丁酯(I-101)，LC-MS: m/z = 654.2 (ES+), 652.2 (ES-)。

I-105



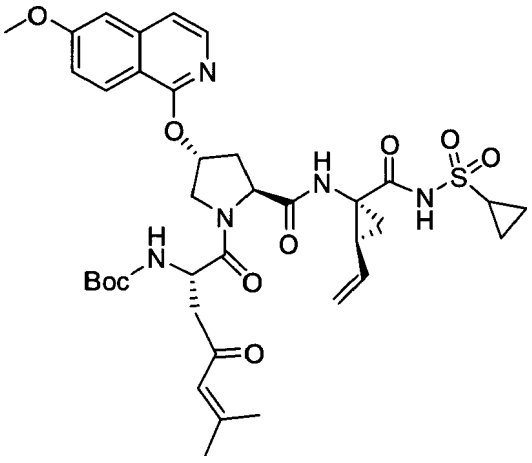
(2S,4R)-1-((R)-2-丙烯醯胺基-4-甲基戊醯基)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)吡咯啶-2-甲醯胺，MS m/z: 668.2 ($M+H^+$)。

I-106



(2S,4R)-1-((R)-2-丙烯醯胺基-3-苯基丙醯基)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)吡咯啶-2-甲醯胺，MS m/z: 702.2 ($M+H^+$)。

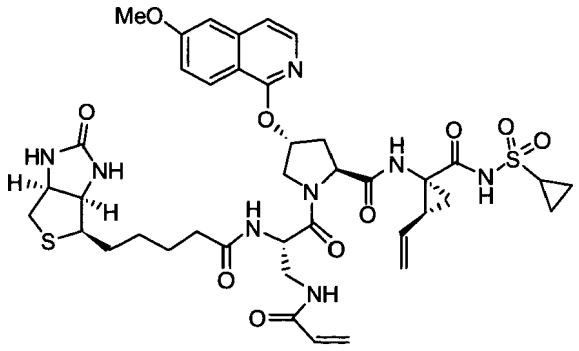
I-129



MS: m/e = 754.2 (M+1)

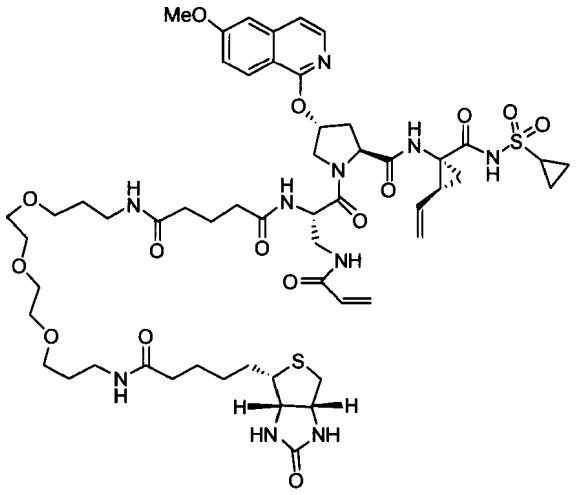
以**I-92**作為起始物質再脫除Boc並進行**I-31**的耦合反應，從而以類似方式製得經生物素化之化合物：

I-103



1-{3-丙烯醯基胺基-2-[5-(2-側氧基-六氫-噻吩[3,4-d]咪唑-6-基)-戊醯基胺基]-丙醯基}-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啶-2-甲酸 (1-環丙磺醯基胺基羰基-2-乙烯基-環丙基)-醯胺 I-103，LC-MS: m/z = 867.3 (ES+), 865.2 (ES-)。

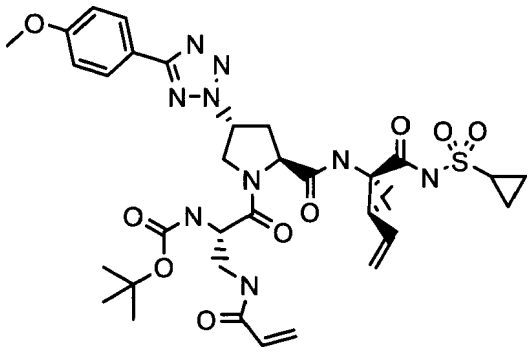
I-104



I-104, LC-MS: m/z = 1183.4 (ES+), 1181.4 (ES-).

下列化合物係以**(2S,4R)-1-(三級丁氧羰基)-4-(5-(4-甲氧基苯基)-2H-四唑-2-基)吡咯啶-2-甲酸**作為起始物質，並遵照實例 14 中所敘述之程序而製成：

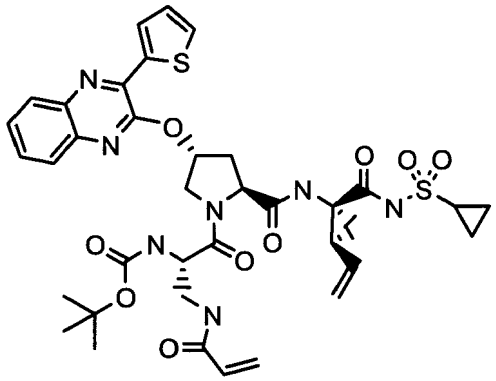
I-108



(S)-3-丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(5-(4-甲氧基苯基)-2H-四唑-2-基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯，MS m/z: 742.1 ($M+H^+$)。

下列化合物係以**(2S,4R)-1-(三級丁氧羰基)-4-(3-(苯硫-2-基)喹噁啉-2-氧基)吡咯啶-2-甲酸**作為起始物質，並遵照實例 14 中所敘述之程序而製成：

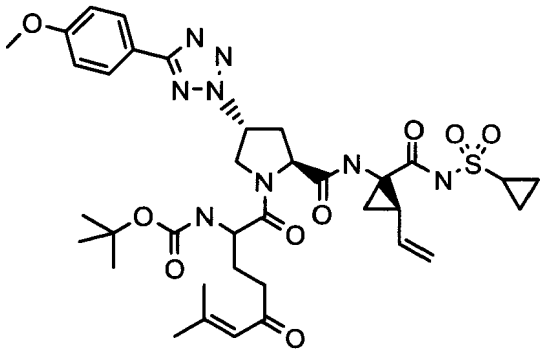
I-109



(S)-3-丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(3-(苯硫-2-基)喹噁啉-2-氧基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸三級丁酯，MS m/z: 794.2 ($M+H^+$)。

下列化合物係以**(2S,4R)-1-(三級丁氧羰基)-4-(5-(4-甲氧基苯基)-2H-四唑-2-基)吡咯啶-2-甲酸**作為起始物質，並遵照實例 14 和實例 13 中所敘述之程序而製成：

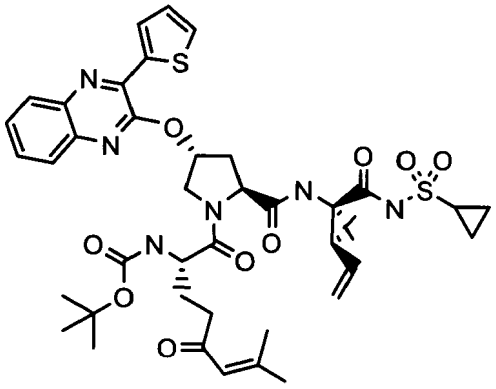
I-107



(S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(5-(4-甲氧基苯基)-2H-四唑-2-基)吡咯啶-1-基)-7-甲基-1,5-二側氧基辛-6-烯-2-基胺甲酸三級丁酯，MS m/z: 769.1 ($M+H^+$)。

下列化合物係以**(2S,4R)-1-(三級丁氧羰基)-4-(3-(苯硫-2-基)喹噁啉-2-氧基)吡咯啶-2-甲酸**作為起始物質，並遵照實例 14 和實例 13 中所敘述之程序而製成：

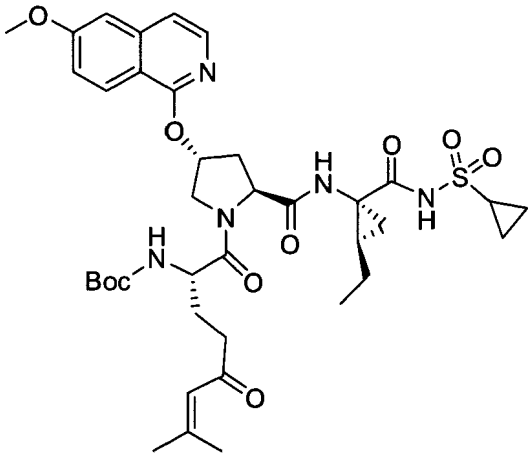
I-110



(S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(3-(苯硫-2-基)喹噁啉-2-

氧基)吡咯啶-1-基)-7-甲基-1,5-二側氧基辛-6-烯-2-基胺甲酸三級丁酯，MS m/z: 821.2 ($M+H^+$)。

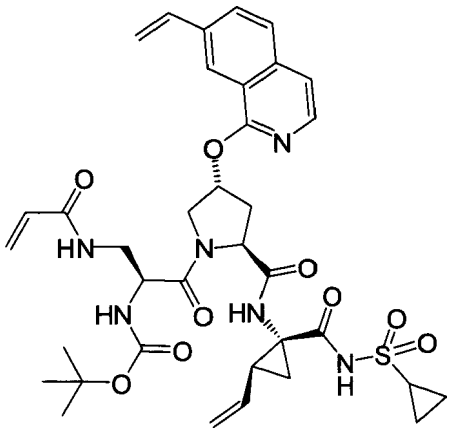
I-114



(S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2R)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙基環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基異喹啉-1-基氧基)吡咯啶-1-基)-7-甲基-1,5-二側氧基辛-6-烯-2-基胺甲酸三級丁酯。以類似之方式，標題化合物可遵照實例 14 中針對化合物 I-96 所使用的製程，藉由以飽和中間體 14-2 作為起始物質而製得。飽和中間體 14-2 可經由中間體 14-2 的鈀催化氫化反應而製得。

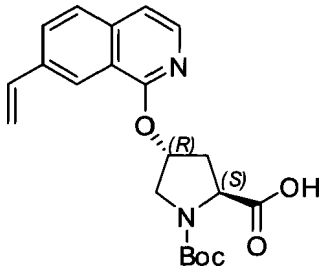
實例 15

化合物 I-76



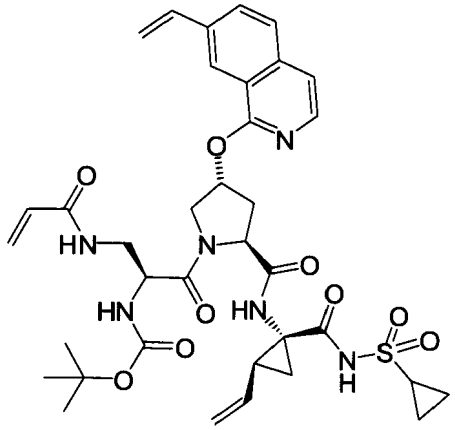
(S)-三級丁基-3-(丙烯醯胺基甲基)-4-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-乙烯基異喹啉-1-基氧基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁酸酯(I-76)：標題化合物係依據後述步驟和中間體來製得：

中間體 15-1



(2S,4R)-1-(三級丁氧羰基)-4-(7-乙烯基異喹啉-1-基氧基)吡咯啶-2-甲酸：**中間體 15-1** 係藉由在鈴木氏反應條件(Suzuki reaction condition)下以乙烯硼酸來處理**中間體 14-1**而製得。

化合物 I-76

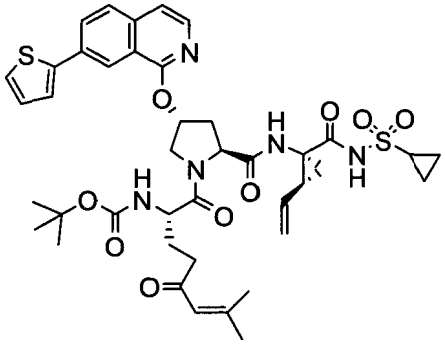


(S)-三級丁基-3-(丙烯醯胺基甲基)-4-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-乙烯基異喹啉-1-基氧基)吡咯

啶-1-基)-4-側氧基丁酸酯(I-76)：標題化合物係依據實例 14 中所敘述之程序而從**中間體 15-1** 製得。LC/MS: m/z 762.2 (M-1, ES-)。

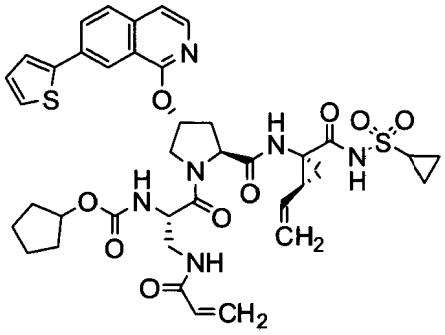
下列化合物係遵照實例 15 並利用 2-噻吩硼酸來取代乙烯硼酸而以類似方式製得：

化合物 I-87



(S)-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-(苯硫-2-基)異喹啉-1-基氧基)吡咯啶-1-基)-7-甲基-1,5-二側氧基辛-6-烯-2-基胺甲酸三級丁酯。 LC/MS: m/z 818.2 (ES^-)。

化合物 I-88

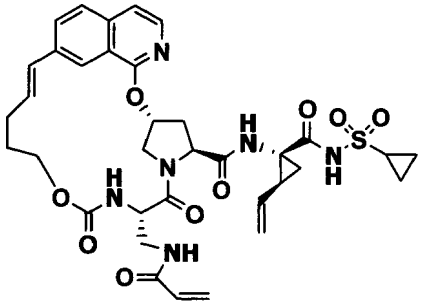


(S)-3-丙烯醯胺基-1-((2S,4R)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-(苯硫-2-基)

異喹啉-1-基氧基)吡咯啶-1-基)-1-側氧基丙-2-基胺甲酸環戊酯。 LC/MS: m/z 805.2 (ES^+)。

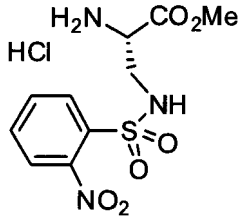
實例 16

化合物 I-77



(1R,2S)-N-1-環丙基磺醯基甲醯胺基-2-乙烯基環丙基 (2R,4S,7S,14E)-7-丙烯醯胺基甲基-2H-16,18-乙烯橋-2,5-甲橋-11H-吡啶[2,3-k][1,10,3,6]二氧二氮環十九烯-4-基甲醯胺(I-77)：標題化合物係依據後述步驟和中間體來製得：

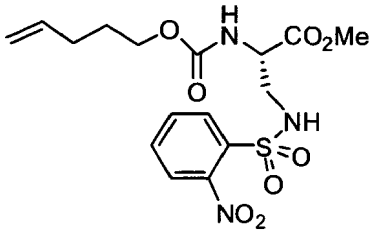
中間體 16-1



(S)-2-胺基-3-(2-硝基苯磺醯胺基)丙酸甲酯氫氯酸鹽：在室溫下，將氫氯酸氣體以氣泡形式饋入 1.2 克配於 30 mL MeOH 內的**中間體 7-3** (實例 7，3.08 mmol)中，直到其在 MeOH 內呈飽和為止。將所得混合物予以攪拌至隔日，並在減壓下濃縮至乾燥，而以定量產率獲得**中間體 16-1** 的甲酯 HCl 鹽。 ^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) 讦 8.13 (m,

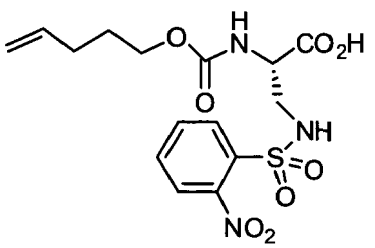
1H), 7.89 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 4.23 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.56 (t, 2H, J = 5.6 Hz)。

中間體 16-2



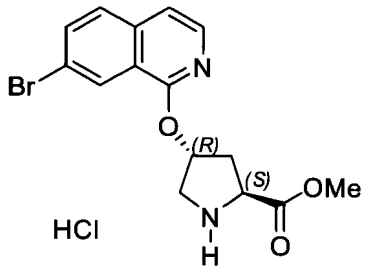
(S)-2-(4-戊烯氧羰基胺基)-3-(2-硝基苯磺醯胺基)丙酸甲酯：在一由**中間體 16-1**(前所獲得)在 20 mL 飽和 $NaHCO_3$ 水溶液和 20 mL THF 內所構成的懸浮液中，加入 6.4 mL 之 0.5 M 氯代甲酸戊-4-烯酯甲苯溶液。在室溫下，將所得混合物予以攪拌 3 小時，隨後予以酸化至 pH～3，並以 EtOAc 萃取之(40 mL x 2)。利用無水硫酸鈉來乾燥併合之有機層。經濃縮後，令殘留物接受矽膠快速管柱層析，得到 890 毫克之淡黃色油液。 ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 讦 8.13 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 5.81 (m, 1H), 5.76 (t, 1H, J= 6.4 Hz), 5.49 (br d, 1H), 5.05 (dq, 1H, J = 2.0, 16.8 Hz), 5.00 (dq, 1H, J = 1.5, 10.4 Hz), 4.43 (br q, 1H), 4.07 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.55 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 2.13 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.72 (m, 2H)。

中間體 16-3



(S)-2-(4-戊烯氧羰基胺基)-3-(2-硝基苯磺醯胺基)丙酸：在一由 890 毫克之**中間體 16-2** 配於混合溶劑(THF/MeOH 10 mL/10 mL)內所構成的混合物中，加入 900 毫克之氫氧化鋰單水合物以及 10 mL 之水。在室溫下將反應混合物予以攪拌 2 小時，隨後予以酸化至 pH ~ 5。以 EtOAc 來萃取反應混合物(60 mL x 2)，並利用無水硫酸鈉乾燥之。經濃縮後，得到 860 毫克之淡黃色固體。 ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 讦 8.13 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 5.93 (br s, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.67 (br d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.05 (dq, 1H, J = 2.0, 18.4 Hz), 5.00 (dq, 1H, J = 1.6, 10.0 Hz), 4.43 (br q, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.58 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 2.11 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.75 (m, 2H)。

中間體 16-4

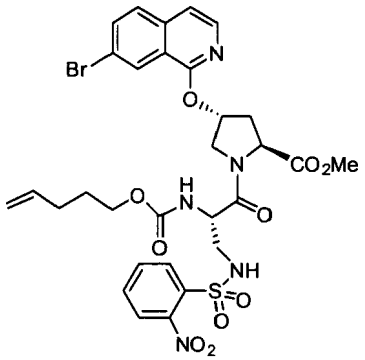


(2S,4R)-甲基-4-(7-溴異喹啉-1-基氧基)吡咯啶-2-甲酸酯氫氯酸鹽：令得自於實例 15 的**中間體 15-1** (~15 mmol)溶解於甲醇和 20 mL 配於二噁烷內之 4.0 M HCl 中，持續攪拌至隔日(LC-MS 顯示轉化率為~70%)。另添加 20 mL 配於二噁烷內之 4.0 M HCl，令反應再持續 18 小時。將反應混合物予以濃縮；經過濾後獲得 4.0 克淺白色固體(~70%)。 ^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) 讦 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J =

5.6Hz), 7.86 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.96 (t, 1H, J = 4.4 Hz), 4.86 (dd, 1H, J = 8.4, 10.4 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.86 (dd, 1H, J = 13.2, 4.8 Hz), 3.78 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 2.91 (qt, 1H, J = 8.0, 1.2 Hz), 2.64 (dq, 1H, J = 4.8, 14.8 Hz)。

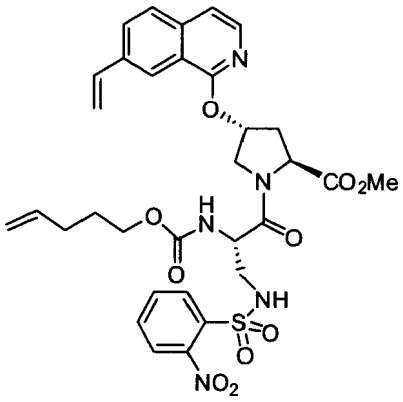
LC/MS: m/z 351.0, 353.0 (ES+)

中間體 16-5



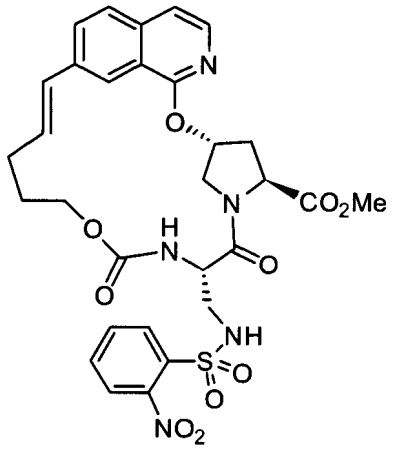
(2S,4R)-甲基-4-(7-溴異喹啉-1-基氧基)-1-((S)-3-(2-硝基苯磺醯胺基)-2-((戊-4-烯氧基)羰基胺基)丙醯基)吡咯啶-2-甲酸酯：在一由 812 毫克之**中間體 16-4** (2.1 mmol)和 860 毫克之**中間體 16-3** (2.14 mmol)配於 30 mL 之乙腈內所構成的混合物中，加入 2 mL 之 N,N-二異丙基乙胺，再加入 1.0 克 HATU (2.5 mmol)。在室溫下將反應混合物予以攪拌 2 小時，隨後令其接受正常處理程序，並藉由以洗提液(庚烷/EtOAc v/v 1:2)所進行的快速管柱層析來純化產物，得到 1.18 克之**中間體 16-5** (77%)。 LC/MS: m/z 733.9, 735.0 (ES+)；732.0, 734.0 (ES-)

中間體 16-6



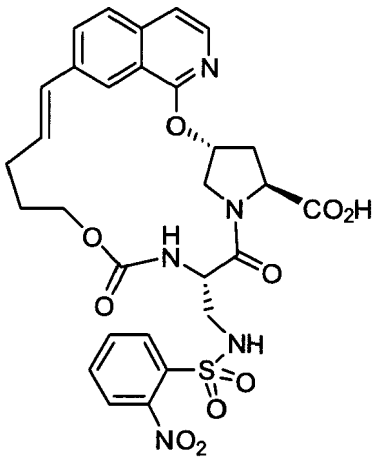
(2S,4R)-甲基-1-((S)-3-(2-硝基苯磺醯胺基)-2-((戊-4-烯氧基)羰基胺基)丙醯基)-4-(7-乙烯基異喹啉-1-基氧基)吡咯啶-2-甲酸酯：以氮氣流將 1.10 克**中間體 16-5** (1.5 mmol)的甲苯溶液予以淨化 30 分鐘，再加入 660 L 之乙烯基三丁錫(2.25 mmol)和 200 毫克之肆(三苯膦)鈀。在 100 °C 下將所得混合物予以加熱 48 小時，隨後冷卻至室溫。令反應混合物濾經一矽藻土短管柱，並以 50 mL 之 EtOAc 洗滌之。將併合之有機層予以濃縮，並令殘留物接受以洗提液(庚烷/EtOAc v/v 1:2 至 1:3)所進行的矽膠快速管柱層析，得到約 520 毫克之所欲產物。LC/MS: m/z 682.2 (ES+); 680.0 (ES-)。

中間體 16-7



(2R,4S,7S,14E)-7-(2-硝基苯磺醯基)胺基甲基-2H-16,18-乙烯橋-2,5-甲橋-11H-吡啶[2,3-k][1,10,3,6]二氧二氮環十九烯-4-基甲酸酯：以氮氣流將 350 毫克之**中間體 16-6** 配於 75 mL 之無水二氯乙烷內所構成的溶液予以淨化 30 分鐘，再加入 75 毫克之戈柏氏催化劑(Grubbs catalyst)。將所得混合物在 55 °C 下加熱至隔日，再加入 50 毫克之戈柏氏試劑。令反應再持續 24 小時，隨後予以冷卻。在減壓下將反應混合物予以濃縮，並令殘留物接受以洗提液(庚烷/EtOAc v/v 1:1 至 1:3)所進行的矽膠快速管柱層析，得到 310 毫克之棕色固體。

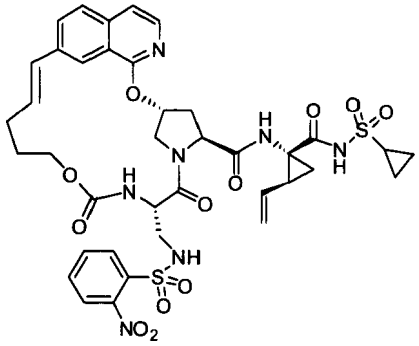
中間體 16-8



(2R,4S,7S,14E)-7-(2-硝基苯磺醯基)胺基甲基-2H-16,18-乙烯橋-2,5-甲橋-11H-吡啶[2,3-k][1,10,3,6]二氧二氮環十九烯-4-基甲酸：**中間體 16-8** 係遵照針對**中間體 16-3** 所敘述之製程而從**中間體 16-7** 製得。

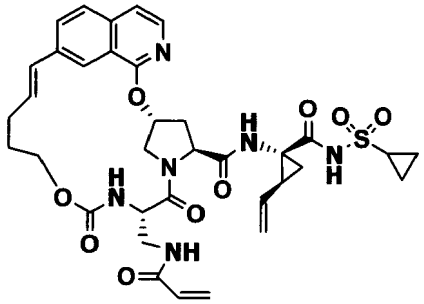
LC/MS: m/z 640.2 (ES+); 638.0 (ES-)。

中間體 16-9



(1R,2S)-N-1-環丙基磺醯基甲醯胺基-2-乙烯基環丙基 (2R,4S,7S,14E)-7-(2-硝基苯磺醯基)胺基甲基-2H-16,18-乙烯橋-2,5-甲橋-11H-吡啶[2,3-k][1,10,3,6]二氧二氮環十九烯-4-基甲醯胺：中間體 **16-9** 係遵照針對**中間體 16-5** 所敘述之製程，藉由令**中間體 16-8** 與**中間體 14-3** 相耦合而製得。(產率= 123 毫克)。 LC/MS: m/z 852.1 (ES+); 850.2 (ES-)。

化合物 I-77

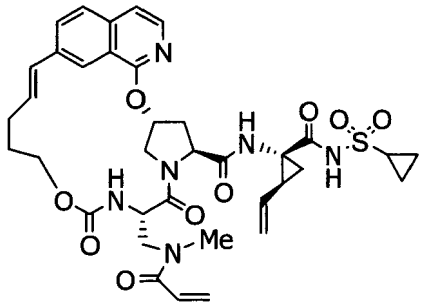


(1R,2S)-N-1-環丙基磺醯基甲醯胺基-2-乙烯基環丙基 (2R,4S,7S,14E)-7-丙烯醯胺基甲基-2H-16,18-乙烯橋-2,5-甲橋-11H-吡啶[2,3-k][1,10,3,6]二氧二氮環十九烯-4-基甲醯胺(I-77)：將 40 uL 之硫酚和 50 毫克之碳酸鉀加入一由 12 毫克之**中間體 16-9** 配於 1 Ml 之 DMF 內所構成的溶液中。在室溫下將混合物予以攪拌至隔日，隨後以 10 mL 之 EtOAc

稀釋之。將沈澱物濾除，將濾液予以濃縮並在真空下乾燥之。

將 3 mL 之乙腈、20 毫克之丙烯酸和 300 uL 之 N,N-二異丙基乙胺加入殘留物，再加入 100 毫克之 HATU。在室溫下將反應混合物予以攪拌 2 小時，隨後接受正常處理，並最後藉由矽膠快速管柱層析(洗提液–5%甲醇配於 EtOAc 內)進行純化，得到 9.5 毫克之化合物 **I-77**。 ^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) 讦 9.14 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, J =6.0 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 8.8, 1.2 Hz), 7.27 (d, 1h, 6.0 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.44 (m, 1H), 6.29 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 6.26 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 5.65-5.75 (m, 3H), 5.28 (dd, 1H, J = 1.2, 16.8 Hz), 5.09 (dd, 1H, J = 2.0, 10.4 Hz), 4.80 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 2H), 4.00 (m, 2H)3.50-3.70 (m, 2H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.19-2.35 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.20-1.50 (m, 5H), 1.10 (m, 2H). LC/MS: m/z 721.2 (ES+)；719.2 (ES-)。

下列化合物係以類似方式配合實例 7 之製程而製得：

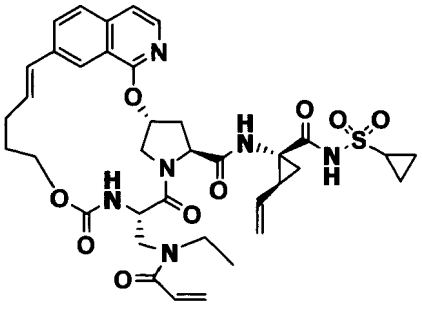


I-83

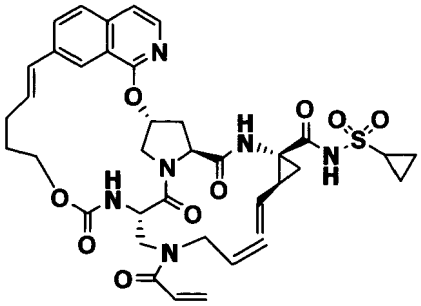
(1R,2S)-N-1-環丙基磺醯基甲醯胺基-2-乙烯基環丙基 (2R,4S,7S,14E)- 7-(N-甲基丙烯醯胺基甲基-2H-16,18-乙烯

橋-2,5-甲橋-11H-吡啶[2,3-k][1,10,3,6]二氧二氮環十九烯-4-基甲醯胺(I-83)：LC/MS: m/z 735.2 (ES+)。

下列化合物可以類似方式製成：

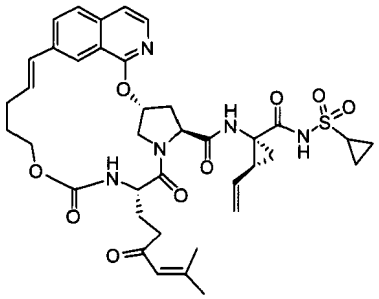


I-15



I-89

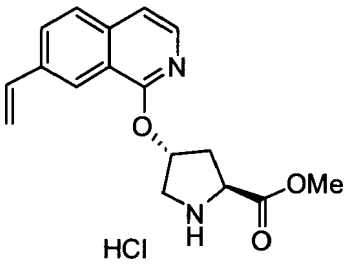
實例 17



I-102

(I-102)，標題化合物係依據後述步驟和中間體來製得：

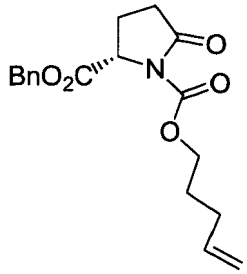
中間體 17-1



4-(7-乙烯基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啶-2-甲酸甲酯氫氯酸鹽。中間體 17-1 係藉由將**中間體 15-1** 在飽和 HCl 甲醇液內予以攪拌至隔日而製得。

LC-MS: m/z = 299.2 (ES+)。

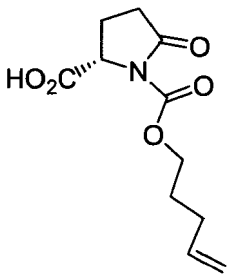
中間體 17-2



5-側氧基-吡咯啶-1,2-二甲酸 2-苄酯 1-戊-4-烯酯(中間體 17-2)。在 0 °C 下，將 4.1 克之氯代甲酸 4-戊烯-1-酯(27.6 mmol)加入一由 5.5 克之 5-側氧基-吡咯啶-2-甲酸苄酯(25 mmol)、4 mL 之三乙胺、3.3 克之 N,N-二甲基胺基吡啶(27 mmol)配於 40 mL 二氯甲烷內所構成的攪拌溶液中。隨後將反應混合物加溫至室溫，並予以攪拌整個週末。經濃縮後，令所得殘留物溶解於乙酸乙酯 120 mL，以 30 mL 之 1.0 N 當量 HCl 予以洗滌，再以鹽水洗滌之，並利用無水硫酸鈉予以乾燥。在減壓下將有機溶劑予以蒸發，並藉由利用庚烷/EtOAc (v/v 1/1)所進行的矽膠快速管柱層析來純化殘留物，而得到 7.3 克之無色油液**中間體 17-2** (88%)。

LC-MS: m/z = 331.2 (ES+)。

中間體 17-3

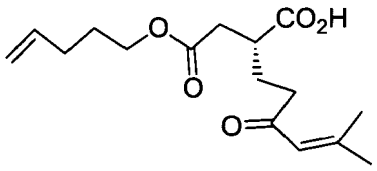


5-側氧基-吡咯啶-1,2-二甲酸 1-戊-4-烯酯(中間體 17-3)。

於氮氣環境下，將 460 uL 之三乙胺(3.3 mmol)和 5.33 mL 之三乙矽烷(33 mmol)加入一由 240 毫克之乙酸鈀(1.1 mmol)配於 20 mL 之脫氣二氯甲烷內所構成的攪拌溶液中。在室溫下予以攪拌 15 分鐘，加入 7.3 克配於 25 mL 脫氣二氯甲烷內之中間體 17-2。在室溫下，將所得溶液予以攪拌至隔日。令反應混合物濾經一矽藻土墊，將濾液予以濃縮，並藉由利用 DCM/MeOH (v/v 9/1)作為洗提液所進行的快速管柱層析來純化，而得到無色油液 4.55 克(85%)。

LC-MS: m/z = 240.1 (ES-)。

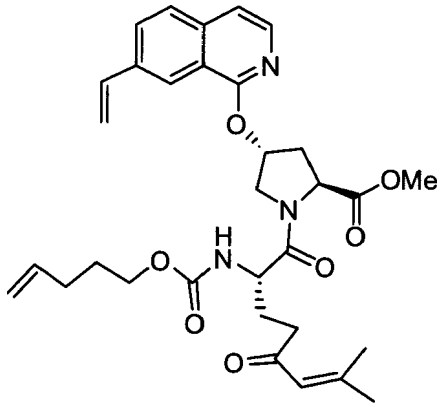
中間體 17-4



2-(5-甲基-3-側氧基-己-4-烯基)-琥珀酸 4-戊-4-烯酯(中間體 17-4)。在–78 °C 及氮氣環境下，將 24 mL 之 0.5 M 溴化 2-甲基-1-丙烯基鎂 THF 溶液加入一由 1.0 克之**中間體 17-3** (4.0 mmol)配於 30 mL 無水 THF 內所構成的攪拌溶液中。在–78 °C 下，將反應混合物予以攪拌 1 小時，再添加 12 mL 之 1.0 N HCl 水溶液。加熱至室溫之後，以 50 mL 之 EtOAc 來萃取反應混合物，以鹽水洗滌之，並利用硫酸鈉予以乾燥。將有機層予以濃縮，獲得 1.02 克**中間體 17-4**，其可直接使用，無需進一步純化(產率 86%)。

LC-MS: m/z = 298.1 (ES+), 296.2 (ES-)。

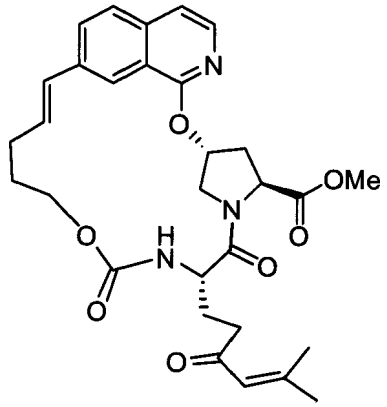
中間體 17-5



1-(7-甲基-5-側氧基-2-戊-4-烯氧基羰基胺基-辛-6-烯醯基)-4-(7-乙烯基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啶-2-甲酸甲酯。

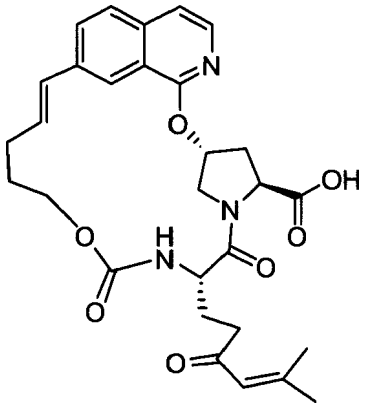
中間體 17-5 係經由**中間體 17-1** 和**中間體 17-4** 的耦合反應，而以與實例 15 中所述者相類似的方式製成。LC-MS: m/z = 578.2 (ES+)。

中間體 17-6



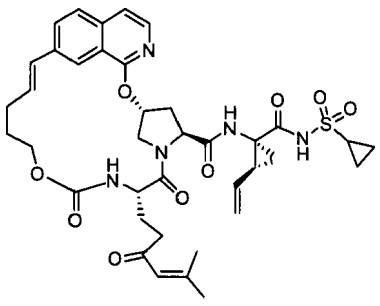
中間體 17-6 係經由針對**中間體 16-7** 所敘述的烯烴複分解反應而製得。 LC-MS: 572.2 ($M+Na^+$, ES+)。

中間體 17-7



中間體 17-7。 將 8 mL 之 1.0 N LiOH 溶液加入一由 420 毫克之**中間體 17-6** (0.76 mmol)配於 6 mL 之 t-BuOH 和 3 mL 之 THF 內所構成的攪拌混合物中。在室溫下予以攪拌 1 小時之後，以 1.0 N HCl 溶液將溶液酸化至 pH = 5。利用 60 mL 之二氯甲烷來萃取反應混合物，以鹽水予以洗滌，並利用無水 $MgSO_4$ 乾燥之。經過濾及濃縮後，所得混合物可直接供用於次一步驟。(330 毫克膠狀固體，980%)。 LC-MS: m/z = 534.2 (ES-)。

I-102



(I-102)。標題化合物係遵照針對**中間體 16-5** 所敘述之製程，藉由令**中間體 17-7** 與**中間體 14-3** 相耦合而製成，得到淡粉紅色固體 223 毫克(53%)。 LC/MS: m/z 748.3 (ES+)；746.2 (ES-)。

實例18

單鏈HCV蛋白酶(wt)的胜肽表現及純化

將單鏈蛋白分解區($NS4A_{21-32}$-GSGS-NS_{33-631})殖入pET-14b (Novagen, Madison, WI)中，並轉形進入DH10B細胞(Invitrogen)內。將所得質體轉入大腸桿菌BL21(Novagen)內以供蛋白質表現之用以及進行前文所述之純化(1, 2)。簡言之，令培養物在37°C下生長於含有100 μg/mL安比西林(ampicillin)之LB培養基內，直到於600 nm處的光學密度(OD600)達到1.0為止，並藉由藉由添加異丙基-β-D-硫代半乳糖苷(IPTG)至1 mM來進行誘發。在18°C下另行培育20小時之後，藉由在6,000 ×*g*下離心10分鐘來獲取細菌，並令細菌再懸浮於一含有50 mM Na_3PO_4, pH 8.0、300 mM NaCl、5 mM 2-巯基乙醇、10%甘油、0.5% Igepal CA630和一蛋白酶抑制劑混合液的分解緩衝液內，該蛋白酶抑制劑混合液係由1 mM苯基甲磺醯氟、0.5 μg/mL亮抑酶肽(leupeptin)、胃酶抑素A (pepstatin A)和2 mM芊脒所構成。藉由冷凍和解凍再進行超音波振盪來分解細胞。在12,000 × *g*下離心30分鐘來移除細胞碎片。令上澄液通過一個0.45-μm濾器(Corning)來進一步澄清化，隨後將之載入一個結合有$NiSO_4$的HiTrap螯合管柱(Amersham Pharmacia Biotech)內。利用一呈100至500 mM之線性梯度的咪唑溶液來洗提被結合的蛋白。令選定之分離部分進行Ni^{2+}管柱層析，並在一個10%之十二基硫酸鈉(SDS)-聚丙烯醯胺凝膠上進行分析。藉由在一片12% SDS-PAGE凝膠內進行電泳而使得經純化之蛋

白析離，隨後將蛋白移轉至一硝基纖維素膜上。利用對抗NS3的單株抗體進行西方點墨分析來分析蛋白。藉由利用一化學發光套組(Roche)，並以綴合有辣根過氧化酶的山羊抗-小鼠抗體(Pierce)作為二級抗體，而目視檢驗蛋白。將蛋白分成小量並儲存於-80 °C下。

實例19

HCV蛋白酶A156S、A156T、D168A、D168V藥物抗性突變株以及C159S變異體的選殖和表現

NS4A/NS3的突變株DNA片段係藉由PCR來產生且被殖入於pET表現載體內。經轉形進入BL21勝任細胞之後，以IPTG來誘發表現，歷時2小時。利用親和性管柱將含有His-標籤的融合蛋白純化出來，再進行尺寸排阻層析(size exclusion chromatography)。

實例20

分析緩衝液：2% CHAPS、50mM Tris pH 7.5、50%甘油、2uM M-2235 (Bachem)受質。將49 ul之分析緩衝液和1 ul (1U)之HCV絲胺酸蛋白酶(Bioenza)加入一為50 ul之反應中。在室溫下予以培育20分鐘。在350/460 nm (激發/放射)下以一螢光微皿讀數器來讀取培養皿之數值，或是每隔1分鐘觀測培養皿一次以繪成動力學曲線。

該酵素能耐受1% DMSO和2%甲醇。在用以測試化合物的實驗中，以20%甲醇(10% DMSO和20%甲醇)將配於純質DMSO內的化合物稀釋10倍。將此一化合物溶液加入反應中(不超過最終反應體積的10%)。有機溶劑的最終濃度為：

1% DMSO和2%甲醇。

實例21

其他的分析方法

方法A:

利用數個HCV RNA複製片段將化合物加以分析，以評價化合物於活體外的抗病毒活性和細胞毒性。此一分析係利用ET細胞株(luc-ubi-neo/ET)，其乃是一種人類Huh7肝癌細胞株，含有一個帶有安定之螢光素酶(Luc)報導基因的HCV RNA複製片段，以及三個細胞培養-適應性突變。HCV RNA之位準係藉由病毒專一性TaqMan RT-PCR來直接測量：

前置引子：　　ACGCAGAAAGCGTCTAGCCAT

反置引子：　　TACTCACCGGTTCCGCAGA

探針：[6-FAM]-CCTGGAGGCTGCACGACACTCAT-[TAMRA]

於一個5% CO_2培育箱中，令ET細胞株在37°C下生長於杜柏格氏改質必需培養基(Dulbecco's modified essential media；DMEM)、10%胎牛血清(FBS)、1%青黴素-鏈黴素(pen-strep)、1%麩胺酸、250 μg/mL G418中。所有的細胞培養試劑均得自於Mediatech (Manassas, VA)。以胰蛋白酶(1%胰蛋白酶：EDTA)來處理細胞，並將細胞以5 x 10^3個細胞/井之濃度展佈於白色96-井分析皿(Costar)，以供評估細胞數量(細胞毒性)或抗病毒活性之用。藥物係各以3-倍濃度系列稀釋6次的方式來添加，且該分析係於DMEM、5% FBS、1% pen-strep、1% 麩胺酸中進行。在各實驗中均包括人類

干擾素α-2b (PBL Biolabs, New Brunswick, NJ)以作為正對照組化合物。在細胞尚未匯集(subconfluent)時加入藥物，其後使細胞處理72小時。抗病毒活性係藉由利用穩定-Glo螢光素酶分析系統(Promega, Madison, WI)並依據製造商的指示來分析從複製片段所衍生出的螢光素酶活性而測定。各井內的細胞數目係藉由CytoTox-1試劑(Promega)來測量。化合物的特性係藉由計算適當的EC_{50}(將病毒的複製作用抑制達50%的有效濃度)、EC_{90}(將病毒的複製作用抑制達90%的有效濃度)、IC_{50}(將細胞存活率降低50%的濃度)以及SI_{50}(選擇性指數：EC_{50}/IC_{50})數值而得。選定化合物的IC_{50}數值列示於下表5。

方法B：運用FRET法進行HCV蛋白酶的分析

運用一種以螢光共振能量轉換(FRET)為基礎的定量方法來鑑定HCV NS3/4A蛋白酶的抑制劑。該分析將一種從HCV NS5A/5B切割址所衍生出來的合成FRET胜肽與HCV蛋白酶共同運用，以藉由監測該複合體的切割活性來評價化合物對於蛋白酶的活性。一含有NS5A-5B接合點(NH2-EDVVCCSMSYK-COOH)的合成胜肽在N-和C-端分別被標誌有達布西(Dabcyl)和亞丹(Edans) (Invitrogen, Carlsbad, CA)。利用螢光測量法來估算測試化合物的IC_{50}數值。該兩種螢光團形成一淬滅對(quenching pair)並在完整胜肽內顯現出FRET。由於HCV NS3/4A蛋白酶複合體(100ng/mL)對於FRET胜肽的切割，螢光會恢復且可在激發/放射= 340/490nm下持續受到監測。

實例22

對於野生型和突變型NS3/4A 1b酵素的HCV蛋白酶FRET分析(IC_{50})

該實驗方法乃是改良自於*In Vitro Resistance Studies of HCV Serine Protease Inhibitors*, 2004, JBC, vol. 279, No. 17, pp17508-17514的一種以FRET-為基礎之分析 (v_02)。化合物對於HCV NS3/4A 1b蛋白酶的A156S、A156T、D168A和D168V突變株之固有效力係評估如下：

將得自於Bioenza (Mountain View, CA)的NS3/4A蛋白酶10X原液以及得自於Anaspec (San Jose, CA)的1.13X 5-FAM/QXL™520 FRET胜肽受質配製於50 mM HEPES, pH 7.8、100 mM NaCl、5 mM DTT和20%甘油內。在25°C下，將5 μL之各種酵素與0.5 μL體積之50% DMSO和製備於50% DMSO內的系列稀釋化合物，共同預培育於一個康寧(#3573)384-井之黑色未處理微滴定皿(Corning, NY)中，歷時30分鐘。添加45 μL之FRET受質來起始蛋白酶反應，並於一具得自於BioTek (Winooski, VT)的Synergy^{4}培養皿讀數器中，經由Quad^{4}單色儀在λ_{ex}487/λ_{em}514下監測120分鐘。在各次分析結束時，檢測得自於各井之進展曲線的線性反應動力學和合適度統計(R^2，絕對平方和)。從螢光單位數相對於時間(分鐘)之曲線斜率測定出各個反應的初速(0分鐘至30+分鐘)，並接著相對於抑制劑之濃度繪圖，利用得自於GraphPad Software (San Diego, CA)的Response, Variable Slope model in GraphPad Prism軟體而從log[抑制劑]估算出

IC_{50}。

表5顯示本發明之選定化合物在FRET分析中之活性。化合物的編號係對應於表3中之化合物編號。具有被標示為「A」之活性的化合物具有IC_{50} ≤10 nM；具有被標示為「B」之活性的化合物提供一為>10 nM且 ≤100 nM的IC_{50}；具有被標示為「C」之活性的化合物提供一為>100 nM且≤1000 nM的IC_{50}；具有被標示為「D」之活性的化合物提供一為>1000 nM且<10,000 nM的IC_{50}；以及具有被標示為「E」之活性的化合物具有IC_{50} ≥10,000 nM。

表5. 例示化合物的酵素活性數據

受測化合物	酵素/分析	抑制性
(I-1)	WT	A
	HCV D168A	D
(I-2)	生化分析	C
	複製片段 [1]	C
	細胞毒性	E
	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV A156T	B
	HCV D168A	D
	HCV D168V	C
(I-3)	生化分析	B
	複製片段 [1]	B
	細胞毒性	E
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	B
	HCV D168V	B
(I^R-3)	生化分析	B
	複製片段 [1]	D
	細胞毒性	E
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C

受測化合物	酵素/分析	抑制性
(I-4)	複製片段 [1]	B
	細胞毒性	D
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	B
	HCV D168V	B
(I-5)	複製片段 [1]	D
	細胞毒性	E
	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV A156T	D
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D
(I-6)	WT	A
	HCV D168A	C
(I-7)	生化分析	B
	複製片段 [1]	B
	細胞毒性	E
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	B
	HCV D168V	B
(I-8)	複製片段 [1]	C
	細胞毒性	D
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	B
	HCV D168V	B
(I-9)	複製片段 [1]	B
	細胞毒性	C
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	A
	HCV D168A	A
	HCV D168V	A
(I-10)	複製片段 [1]	C
	細胞毒性	D
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	B
	HCV D168V	B

受測化合物	酵素/分析	抑制性
(I-11)	WT	A
	D168A	C
(I-12)	複製片段 [1]	B
	細胞毒性	D
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	B
	HCV D168V	B
(I-13)	WT	A
	HCV D168A	C
(I-20)	複製片段 [1]	C
	細胞毒性	D
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
(I-21)	WT	A
	HCV D168A	C
(I-22)	複製片段 [1]	C
	細胞毒性	D
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	B
	HCV D168V	C
(I-23)	複製片段 [1]	C
	細胞毒性	D
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	D
	HCV D168A	C
	HCV D168V	D
(I-24)	WT	C
	HCV D168A	D
(I-25)	複製片段 [1]	E
	細胞毒性	C
	WT	A
	HCV D168A	B
(I-26)	複製片段 [1]	E
	細胞毒性	E
	WT	A
	HCV D168A	C

受測化合物	酵素/分析	抑制性
(I-27)	複製片段 [1]	B
	細胞毒性	D
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	B
	HCV D168V	B
(I^R-27)	WT	C
	HCV D168A	D
(I-28)	複製片段 [1]	A
	細胞毒性	D
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
(I-29)	複製片段 [1]	B
	細胞毒性	C
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	A
	HCV D168A	A
	HCV D168V	A
(I-30)	複製片段 [1]	B
	細胞毒性	E
	WT	A
	HCV D168A	C
(I-31)	WT	A
	HCV D168A	B
(I-32)	複製片段 [1]	C
	細胞毒性	E
	WT	A
	HCV D168A	D
(I-33)	複製片段 [1]	A
	細胞毒性	E
	WT	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	C
	HCV D168V	D
(I-34)	WT	B
	HCV D168A	D

受測化合物	酵素/分析	抑制性
(I-35)	複製片段 [1]	A
	細胞毒性	C
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	A
	HCV D168A	A
	HCV D168V	A
(I-37)	WT	B
	HCV D168A	D
(I-38)	WT	A
	HCV D168A	C
(I-39)	複製片段 [1]	B
	細胞毒性	C
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	A
	HCV D168A	A
	HCV D168V	A
(I-40)	WT	B
	HCV D168A	A
(I-41)	複製片段 [1]	E
	細胞毒性	E
	WT	B
	HCV D168A	D
(I-42)	複製片段 [1]	E
	細胞毒性	E
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	B
	HCV D168V	C
(I-43)	WT	C
	HCV D168A	D
(I-44)	WT	B
	HCV D168A	D
(I-45)	WT	C
	HCV D168A	D

受測化合物	酵素/分析	抑制性
(I-46)	複製片段 [1]	A
	細胞毒性	C
	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	A
	HCV D168A	A
	HCV D168V	A
(I-47)	複製片段 [1]	D
	細胞毒性	E
	WT	B
	HCV D168A	D
(I-48)	複製片段 [1]	D
	細胞毒性	E
	WT	B
	HCV D168A	D
(I-49)	WT	B
	HCV D168A	C
(I-73)	HCV R155K	A
(I-74)	HCV R155K	A
(I-75)	HCV R155K	B

[1]從實例21所述分析中所取得的數據。

實例23

對於WT和突變型NS3/4A 1b酵素的HCV蛋白酶FRET分析 (IC_{50_APP}).

下列實驗方法係用以產生下表6所示「表觀」IC_{50} (IC_{50_APP})數值。不欲被任何任何特定理論所拘束，咸相信，不同於IC_{50}數值，IC_{50_APP}可就時間-依賴性抑制作用提供一種更為有用的指標，因而更能代表結合親和力。該實驗方法是一種改良型以FRET-為基礎之分析(v_03)，其被發展出以估算化合物對於野生型HCV NS3/4A 1b蛋白酶和C159S、A156S、A156T、D168A、D168V、R155K突變株的效力、等級和抗性特徵如下：將得自於Bioenza (Mountain

View, CA)的NS3/4A蛋白酶10X原液以及得自於Anaspec (San Jose, CA)的1.13X 5-FAM/QXL™520 FRET胜肽受質配製於50 mM Tris-HCl, pH 7.5、5 mM DTT、2% CHAPS和20%甘油內。在將0.5 μL體積之50% DMSO和製備於50% DMSO內的系列稀釋化合物置入一個康寧(#3575) 384-井之黑色微滴定皿(Corning, NY)中之後，再加入5 μL之各種酵素。加入酵素之後，緊接著加入45 μL之FRET受質以起始蛋白酶反應，並於一具得自於BioTek (Winooski, VT)的Synergy^{4}培養皿讀數器中，在λ_{ex}485/λ_{em}520下監測60-90分鐘。在各次分析結束時，檢測得自於各井之進展曲線的線性反應動力學和合適度統計(R^2，95%置信區間，絕對平方和)。從螢光單位數相對於時間(分鐘)之曲線斜率測定出各個反應的初速(0分鐘至15+分鐘)，並接著相對於抑制劑之濃度而表示成為不含抑制劑和不含酵素對照組的百分率，利用得自於GraphPad Software (San Diego, CA)的Response, Variable Slope model in GraphPad Prism軟體而從log[抑制劑]估算出表觀IC_{50}。

表6顯示本發明之選定化合物在FRET分析中之活性。化合物的編號係對應於表3中之化合物編號。具有被標示為「A」之活性的化合物具有IC_{50} ≤10 nM；具有被標示為「B」之活性的化合物具有IC_{50} >10 nM和≤100 nM；具有被標示為「C」之活性的化合物具有IC_{50} >100 nM和≤1000 nM；具有被標示為「D」之活性的化合物具有IC_{50} >1000 nM和<10,000 nM；以及具有被標示為「E」之活性的化合物具有

IC_{50} ≥10,000 nM。

表6. 化合物的酵素活性數據

受測化合物	酵素/分析	
(I-3)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV A156T	D
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	B
(I-4)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	C
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	C [1]
(I-7)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	C
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	C [1]
(I-9)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	E [1]
(I-12)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	D
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	C [1]
(I-22)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV A156T	D

受測化合物	酵素/分析	
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	C
	複製片段 [4]	E [1]
(I-27)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	C
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	C
	複製片段 [4]	C [1]
(I-28)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV A156T	D
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	C [1]
(I-30)	WT	B
	HCV A156S	B
	HCV A156T	D
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	C [1]
(I-33)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV A156T	D
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	A
	複製片段 [4]	B [1]
(I-35)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	C
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	C [1]
(I-39)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	C

受測化合物	酵素/分析	
	HCV D168V	C
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	C [1]
(I-42)	WT	B
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
	複製片段 [4]	E
	複製片段 [4]	E [1]
(I-46)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
	複製片段 [4]	A
	複製片段 [4]	A [1]
(I-50)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	C
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	A
	複製片段 [4]	A [1]
(I-51)	WT	B
	HCV D168A	D
(I-52)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	A
	複製片段 [4]	A [1]
(I-53)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV A156T	B
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
	複製片段 [4]	C
	複製片段 [4]	E [1]

受測化合物	酵素/分析	
(I-54)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	B
	HCV D168V	C
	複製片段 [4]	A
	複製片段 [4]	A [1]
(I-55)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
	複製片段 [4]	A
	複製片段 [4]	C [1]
(I-56)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
	複製片段 [4]	A
	複製片段 [4]	B [1]
(I-57)	WT	C
	HCV D168A	D
(I-58)	WT	B
	HCV A156S	B
	HCV A156T	D
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	C
	複製片段 [4]	D [1]
(I-59)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV A156T	D
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	C
	複製片段 [4]	D [1]

受測化合物	酵素/分析	
(I-60)	WT	B
	HCV A156S	B
	HCV A156T	C
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	C [1]
(I-61)	WT	B
	HCV A156S	B
	HCV A156T	D
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	C
	複製片段 [4]	D [1]
(I-62)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	C [1]
(I-63)	WT	C
	HCV A156S	C
	HCV A156T	D
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D
(I-64)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	B
	HCV D168V	B
	複製片段 [4]	C
	複製片段 [4]	C [1]
(I-65)	WT	C
	HCV A156S	C
	HCV A156T	D
	HCV D168A	D
	HCV D168V	D

受測化合物	酵素/分析	
(I-66)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	C [1]
(I-67)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	A
	HCV D168A	A
	HCV D168V	A
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	C [1]
(I-68)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
	複製片段 [4]	A
	複製片段 [4]	B [1]
(I-69)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
(I-70)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	A
	HCV D168A	A
	HCV D168V	A
	複製片段 [4]	C
	複製片段 [4]	C [1]
(I-71)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
	複製片段 [4]	C
	複製片段 [4]	C [1]
(I-72)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	C

受測化合物	酵素/分析	
	HCV D168A	C
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	A
	複製片段 [4]	B [1]
(I-73)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV A156T	B
	HCV D168A	C
	HCV D168V	D
	HCV R155K	B
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	C [1]
(I-74)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
	HCV R155K	B
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	B [1]
(I-75)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV A156T	C
	HCV D168A	D
	HCV D168V	C
	HCV R155K	C
	複製片段 [4]	A
	複製片段 [4]	B [1]
(I-77)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV A156T	C
	HCV D168A	C
	HCV D168V	D
	HCV R155K	B
	複製片段 [4]	A
	複製片段 [4]	B [1]
(I-83)	WT	B
	HCV D168A	D
	HCV A156S	D
	HCV R155K	D
(I-84)	WT	A
	HCV A156S	C
	HCV A156T	C

受測化合物	酵素/分析	
	HCV D168A	C
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	C [1]
(I-85)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	B
	HCV D168V	C
	複製片段 [4]	B
	複製片段 [4]	B [1]
(I-86)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV A156T	C
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
	複製片段 [4]	A
	複製片段 [4]	B [1]
(I-87)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV A156T	B
	HCV D168A	C
	HCV D168V	D
	複製片段 [4]	A
	複製片段 [4]	B [1]
(I-88)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV R155K	D
	HCV D168A	C
	HCV R155K	D
	複製片段 [4]	A
	複製片段 [4]	B [1]
(I-91)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV D168A	D
	HCV R155K	C
	複製片段	B [2]
	複製片段	C [3]
(I-92)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV D168A	C
	HCV R155K	B
	複製片段	B [2]

受測化合物	酵素/分析	
	複製片段	C [3]
(I-95)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV D168A	C
	HCV R155K	B
	複製片段	B [2]
	複製片段	C [3]
(I-96)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV D168A	C
	HCV D168V	C
	HCV R155K	B
	HCV C159S	A
	HCV A156T	B
	複製片段	A [2]
	複製片段	B [3]
(I-97)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV D168A	C
	HCV R155K	C
	複製片段	C [2]
	複製片段	C [3]
(I-98)	WT	B
	HCV A156S	B
	HCV D168A	C
	HCV R155K	C
	複製片段	B [2]
	複製片段	C [3]
(I-99)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV D168A	D
	HCV R155K	C
	複製片段	B [2]
(I-100)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV D168A	B
	HCV R155K	A
	複製片段	B [2]
(I^R-100)	WT	C
	HCV A156S	C
	HCV D168A	D
	HCV R155K	D
	複製片段	D [2]
(I-101)	WT	A
	HCV A156S	A

受測化合物	酵素/分析	
	HCV D168A	C
	HCV R155K	B
	複製片段	B [2]
(I-102)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV D168A	D
	HCV R155K	B
	複製片段	A [2]
	複製片段	B [3]
(I-103)	WT	B
	HCV A156S	B
	HCV D168A	B
	HCV R155K	C
(I-104)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV D168A	B
	HCV R155K	B
(I-105)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV D168A	C
	HCV R155K	B
	HCV C159S	C
	HCV D168V	C
	HCV A156T	A
(I-106)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV D168A	C
	HCV R155K	B
	HCV C159S	C
	HCV D168V	C
	HCV A156T	A
(I-107)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV D168A	D
	HCV R155K	D
	HCV C159S	B
	複製片段	C [2]
(I-108)	WT	A
	HCV A156S	B
	HCV D168A	D
	HCV R155K	D
	HCV C159S	C
	複製片段	C [2]
(I-109)	WT	A
	HCV A156S	C
	HCV D168A	D

受測化合物	酵素/分析	
	HCV R155K	C
	HCV C159S	C
	複製片段	C [2]
(I-110)	WT	A
	HCV A156S	C
	HCV D168A	D
	HCV R155K	C
	HCV C159S	B
	複製片段	B [2]
(I-129)	WT	A
	HCV A156S	A
	HCV D168A	C
	HCV R155K	B

[1] 標示 IC_{90} 數值(nM)。

[2] 標示 EC_{50} 數值(nM)。從實例34所述分析中所取得的數據。

[3] 標示 EC_{90} 數值(nM)。從實例34所述分析中所取得的數據。

[4] 從實例 21 所述分析中所取得的數據。

實例24

HCV野生型或HCV變異體C159S在測試化合物之存在下進行質譜分析。在(**I-3**)的用量超過蛋白質10倍之下，令100 pmols之野生型HCV(Bioenza CA)與化合物共同培育1小時及3小時。以10ul之0.1% TFA將1ul分量之樣品(總體積為4.24ul)予以稀釋，再利用芥子酸作為解吸附基質(10 mg/mL配於0.1%TFA：乙腈 50:50)，以C4 ZipTip微量吸管直接在MALDI標靶上進行吸放。分析係在一具Shimadzu Biotech Axima TOF^2 (Shimadzu Instruments)基質輔助式雷射解吸電離飛行時間(matrix-assisted-laser desorption/ionization Time-of-Flight; MALDI-TOF)質譜儀中進行。在(**I-3**)的用量超過蛋白質10倍之下，令100 pmols之HCV蛋白酶的HCV C159S突變株進行相同實驗流程，歷時3

小時。

完整的HCV蛋白出現在位於24465的MH+處，而對應芥子酸(基質)加合物出現在約200 Da更高處。(**I-3**)化合物(MW為852 Da)以化學計量配比併入，產生一位於約850-860 Da更高處的新峰值(位於25320-25329的MH+)。(**第1圖**)此符合(**I-3**)係以單一分子形式併入。如**第1圖**所示，在10x濃度之化合物下即使是在1小時後仍會發生顯著反應，而在10x濃度下於3小時後幾乎完全轉化。該酵素的C159S變異體形式沒有顯示出任何的修飾證據來確認該化合物可修飾Cys 159。

如**第11圖**所示，化合物**I-3**與其可逆性對應體化合物$\mathbf{I^R}$**-3**以及無測試化合物搭配野生型HCV的情況作比較。

實例25

如**第 2、3、4 及 5 圖**所示，HCV 野生型或 HCV 突變株的質譜分析係在測試化合物(**I-3**)的存在下進行。在(**I-3**)的用量超過蛋白質 10X 倍之下，將 HCV 突變株(A156S)、(A156T)、(D168A)和(D168V)予以培育 1 小時及 3 小時。以 10ul 之 0.1% TFA 將 1ul 分量之樣品予以稀釋，再利用芥子酸作為解吸附基質(10 mg/mL 配於 0.1%TFA：乙腈 50:50)，以 C4 ZipTip 微量吸管直接在 MALDI 標靶上進行吸放。

HCV(A156S)：如**第 2 圖**所示，相較於未與化合物共同培育的蛋白質，與(**I-3**)共同培育的蛋白質明顯地發生反應而在 Mw 25,340 處生成一個新物種，其較原蛋白質更重約

855 Da，而該超出重量與化合物(**I-3**)的質量 853 Da 相符。1 小時反應與 3 小時反應在轉化上只存有極小的差異。

HCV(A156T)：如**第 3 圖**所示，就 HCV(A156T)突變株而言，即使是僅經過 1 小時反應時間，仍可觀察到幾近完全的反應性。再次，位於約 25,350 處的新物種與位於 24,498 處的未接受反應突變株間的質量差異係與化合物(**I-3**)的質量相符。

HCV(D168A)：如**第 4 圖**所示，就 HCV(A156T)突變株而言，即使是僅經過 1 小時反應時間之後，仍達成幾近完全的轉化。在此，位於約 25,278 處的新物種與位於 24,430 處的未反應者之間的質量差異為 848 Da，再次與 **I-3** 的質量相符。

HCV(D168V)：如**第 5 圖**所示，HCV(D168V)突變株在經過 3 小時反應時間之後達成完全的轉化。再次，新物種(25,305)與未接受反應突變株(24,450)之間的質量差異係與化合物 **I-3** 的質量相符。

如**第6、7、8、9和10圖**所示，HCV野生型的質譜分析係在測試化合物**I-7**、**I-8**、**I-4**、**I-9**和**I-12**的存在下進行，觀察到預期因HCV被個別化合物所共價修飾而發生的適當質譜位移。

實例26

HCV 野生型(基因型 1b)的質譜分析係利用下列實驗程序而在測試化合物 **I-73** 和 **I-75** 的存在下進行：在測試化合物的用量超過蛋白質 10X 倍之下，將野生型 HCV NS3/4A

(wt)予以培育 1 小時。以 10 ul 之 0.1% TFA 將 2 ul 分量之樣品予以稀釋，再利用芥子酸作為解吸附基質(10 mg/mL 配於 0.1%TFA：乙腈 50:50)，以 C4 ZipTip 微量吸管直接在 MALDI 標靶上進行吸放。為測量完整蛋白質的質量，將儀器設定在直線模式(linear mode)且運用 24,500 的脈衝擷取設定值，並運用脫鐵肌紅蛋白(apomyoglobin)作為校正儀器的基準標記。

如**第 13 圖**所示，經 1 小時反應以後即幾乎完全轉化成新質量。位於 25256 Da 處的第一質量峰值顯示出 789Da 的質量增加值，此與 **I-73**(790Da)的質量相符。類似地，可觀察到化合物 **I-73** 對於 D168A 突變株產生共價修飾。

如**第 14 圖**所示，經 1 小時反應時間以後，蛋白質經轉化而於 25282 的 MH+處產生新的峰值，其較原蛋白質更重 815 Da，與 **I-75** 的質量(817Da)相符。當反應進行 1 小時或更長時，在化合物 **I-75** 與 D168A 突變株上亦可觀察到實質的轉化。

以類似的方式來測試化合物 **I-50**，經 1 小時反應時間以後，觀察到 HCV NS3/4A wt 發生可測得之共價修飾。

實例27

HCV NS3/4A 基因型 1a、1b、2a 和 3a 的質譜分析係利用下列實驗程序而在測試化合物 **I-96** 的存在下進行：在測試化合物的用量超過蛋白質 10X 倍之下，將野生型 HCV NS3/4A 予以培育 3 小時。以 10 ul 之 0.1% TFA 將 2 ul 分量之樣品予以稀釋，再利用芥子酸作為解吸附基質(10

mg/mL 配於 0.1%TFA：乙腈 50:50)，以 C4 ZipTip 微量吸管直接在 MALDI 標靶上進行吸放。為測量完整蛋白質的質量，將儀器設定在直線模式且運用 24,500 的脈衝擷取設定值，並運用脫鐵肌紅蛋白作為校正儀器的基準標記。經 3 小時反應以後，觀察到各個 HCV NS3/4A 基因型發生可測得之共價修飾。

化合物**I-27**係以類似的方式與HCV NS3/4A wt (基因型1b)進行測試，經3小時反應時間以後，觀察到HCV NS3/4A wt發生幾近完全的共價修飾。

實例28

利用一胰蛋白酶消化策略將野生型HCV蛋白酶的Cys159予以修飾

令HCV與測試化合物**I-3**共同培育3小時，再進行胰蛋白酶消化作用。將化合物予以培育之後，使用碘乙醯胺作為烷基化劑。為進行胰蛋白酶消化作用，以10 ul之0.1% TFA將2 ul分量(0.06 ug/ul)予以稀釋，再利用α-氰基-4-羥基肉桂酸作為基質(5 mg/mL配於0.1%TFA：乙腈 50:50)，以C18 ZipTip微量吸管直接在MALDI標靶上進行吸放。

將儀器設定在反射模式(Reflectron mode)且脈衝擷取值設定在1800，以進行胰蛋白酶消化作用。利用Laser Biolabs Pep Mix基準標記(1046.54、1296.69、1672.92、2093.09、2465.20)完成校正。為進行CID/PSD分析，利用游標來設定離子閘作動時程以選定胜肽，在雷射源處所發生的裂解為約20%以上，且運用He作為進行CID時的碰撞氣

體。碎片的校準係運用P14R曲線場反射技術裂解校準法來完成。

修飾係顯現在經胰蛋白酶切割出之胜肽AAVCTR上。經修飾之胜肽的質量符合於該胜肽之質量(MH^+ 620.32) + **I-3** (852.31)= 1472.63。在各種消化片段中並沒有發現其他經修飾的胜肽。針對質量為853.20的化合物所進行的CID分析顯示一質量為252的特徵片段。請參見**第12圖**。

實例29

細胞培養物

Huh-luc/neo-ET、Huh7-Lunet係得自於ReBLikon Gmbh (Heidelberg, Germany)。令細胞生長於補充有2 mM L-麩胺酸、非必須胺基酸、100 U青黴素/ml、100 μg 鏈黴素/mL和10%胎牛血清的杜柏格氏改質伊格氏培養基(DMEM；Invitrogen)中。以400ug/mL之最終濃度加入G418 (遺傳黴素；Invitrogen)。Huh7-Lunet係在不存有G418之下生長。

實例30

突變株建構體

含有臨床相關突變的建構體係藉由依據製造商之指示運用QuickChange II定址突變套組(Stratagene, La Jolla, CA)以及下表7中所述引子，而在進行pFK-I389-luc-ubi-neo-NS3-3'ET 質體 (ReBLikon Gmbh (Heidelberg, Germany))上進行定址突變來生成。

表7：供建構含突變型複製片段細胞株的引子序列

NS3-A156S-F	GCTGTGGGCATCTTTCGGTCTGCCGTGTGCACCCGAGGG
NS3-A156S-R	CCCTCGGGTGCACACGGCAGACCGAAAGATGCCCACAGC
NS3-A156T-F	GCTGTGGGCATCTTTCGGACTGCCGTGTGCACCCGAGGG
NS3-A156T-R	CCCTCGGGTGCACACGGCAGTCCGAAAGATGCCCACAGC
NS3-D168A-F	GGGGTTGCGAAGGCGGTGGCCTTTGTACCCGTCGAGTCT
NS3-D168A-R	AGACTCGACGGGTACAAAGGCCACCGCCTTCGCAACCCC
NS3-D168V-F	GGGGTTGCGAAGGCGGTGGTCTTTGTACCCGTCGAGTCT
NS3-D168V-R	AGACTCGACGGGTACAAAGACCACCGCCTTCGCAACCCC
NS3-C159S-F	ATCTTTCGGGCTGCCGTGAGCACCCGAGGGGTTGCGAAG
NS3-C159S-R	CTTCGCAACCCCTCGGGTGCTCACGGCAGCCCGAAAGAT
NS3-R155K-F	CACGCTGTGGGCATCTTTAAGGCTGCCGTGTGCACCCGA
NS3-R155K-R	TCGGGTGCACACGGCAGCCTTAAAGATGCCCACAGCGTG

實例31

活體外轉錄作用

HCV正股的活體外轉錄作用係利用Lohmann V *et al.*, J. Virol., 77:3007-3019, 2003中所述實驗方法來進行。為轉錄正股HCV RNAs，以AseI並接著以Sca1來消化質體DNA (pFK I341 PI-Luc/NS3-3'/ET，得自於ReBLikon Gmbh (Heidelberg, Germany))。經限制酶消化之後，DNA係以酚及氯仿加以萃取，以乙醇沈澱之，再溶解於不含RNase的水中。活體外轉錄反應中含有80 mM HEPES (pH 7.5)、12 mM $MgCl_2$、2 mM亞精胺、40 mM二硫蘇糖醇、各為3.125 mM濃度之各種核苷三磷酸、1 U之核糖核酸抑制素(RNasin)。使用5 ug經限制酶消化的質體DNA以及80 U之T7 RNA聚合酶(Promega)。在37 °C下進行2小時之後，使用額外40 U之T7聚合酶，且令反應另行培育2小時。藉由每ug之質體DNA添加1 U不含RNase之DNase (Promega)，再於37°C下培

育30分鐘，而使轉錄反應終止。以酸性酚及氯仿予以萃取之後，利用異丙醇使RNA沈澱，再溶解於不含RNase的水中。藉由測量260 nm下之光學密度(OD260)來測定濃度，並藉由變性瓊脂凝膠電泳來檢查RNA之完整性。

實例32

HCV全長基因體的轉染以及安定細胞株的篩選

將$7x10^4$個Huh7-Lunet細胞接種於一個12井培養皿中至隔日，且於次日利用Mirus Tx (Madison, WI)套組以1 ug RNA/井之濃度進行轉染。轉染作用係依據製造商之指示來進行，並於轉染後24小時，令細胞接受螢光素酶分析或是接受G418 (400ug/ml)篩選，以建立安定細胞株。

實例33

對於蛋白酶自我切割的抑制

將Huh-7-Luc-Neo-ET細胞以1×10^5個細胞/井之密度展佈在位於12井培養皿中之複製片段分析培養基(補充有5% FBS、1X非必須胺基酸和pen/strep的RPMI)內。8小時之後，將培養基移除，並取代以1 ml含測試化合物之培養基(每種化合物為5井)和0.02% DMSO，將細胞置回培養箱至隔日。16小時之後，以PBS來洗滌1個具有任一化合物之井以及1個未經化合物處理之井，隨後令細胞分解並刮入30 ul添加有完全蛋白酶抑制劑(Roche, Indianapolis, IN)的細胞萃取緩衝液(Biosource, Camarillo, CA)內。其餘的井係以PBS潤洗2次，隨後饋入複製片段培養基並置回培養箱中。藉由每小時將舊培養基移除並取代以新鮮培養基來洗滌細胞，並

於首次收集細胞之後第4、12、24和48小時令細胞分解並收集之。

細胞分解物係藉由SDS-Page (4-20%)來加以分離，並移轉到Immobilon-P PVDF膜(Millipore Corporation, MA)上，再以多株抗NS3抗體(Bioenza,CA)來顯示墨點。在一具購自於Licor的Odyssey紅外線掃描器上掃描墨點，並利用掃描器中所配備的Licor軟體分別將FL譜帶和切割產物予以定量。將切割產物計算成各樣品內總體NS3的百分率，並接著相對於DMSO對照組進行標準化，以使得DMSO對照組反映100%活性。

結果與討論

當蛋白酶的活性被抑制時，自我切割作用即停止，且可測得之唯一蛋白物種即為完整酵素。令含複製片段細胞(replicon cells)持續暴露於NS3抑制劑化合物歷時16小時之後，在經處理的樣品內未測出自我切割產物，但在未經處理的對照組含複製片段細胞中卻可容易地測得。延長作用期間係藉由令含複製片段細胞暴露於一蛋白酶抑制劑歷時16小時來顯示，於其時，將化合物移除，並重覆洗滌含複製片段細胞歷時數小時。共價不可逆NS3抑制劑顯示能持續抑制NS3內部自我切割活性達48小時，而運用可逆化合物時，蛋白酶的自我切割活性會快速回復(**第17圖**和**第18圖**)。

特定言之，**第15和16圖**顯示在不同濃度的化合物**I-R**和化合物**I-50**此二種HCV蛋白酶抑制劑的存在下，利用複製片段分析法於24小時、48小時和96小時所得到的螢光素酶

活性。化合物**I-R**是一種非共價抑制劑，而化合物**I-50**則是一種不可逆之共價抑制劑。縱使這兩種化合物在蛋白酶上的作用機制不同，但複製片段分析法會因為其分析讀數上的間接特性而顯現出類似的結果。

第17圖顯示NS3蛋白酶的兩種不可逆共價抑制劑(化合物**I-96**和化合物**I-102**)，在移除化合物之後藉由自我切割分析測知，這些抑制劑在含野生型複製片段之細胞中對於NS3蛋白酶活性展現出延長的抑制性。化合物係與含複製片段細胞共同培育16小時，而後移除(時間0)。即使是在移除共價不可逆NS3抑制劑之後高達48小時，NS3的自我切割活性仍被抑制達至少50%，而在移除一可逆性藥物VX-950後的4小時內活性幾乎完全恢復。

第18圖顯示NS3蛋白酶的另一種共價抑制劑化合物**I-54**，在移除化合物後24小時藉由自我切割分析測知，該抑制劑在含野生型複製片段之細胞中對於NS3蛋白酶活性展現出延長的抑制性。在移除不可逆共價抑制劑化合物**I-54**之後24小時仍顯現出幾近完全的抑制效應，而在移除一可逆性藥物VX-950後的4小時內活性完全恢復。

第19圖顯示一共價蛋白酶抑制劑化合物**I-54**，其在改良複製片段系統中對於NS3蛋白酶活性展現出延長的抑制性，在該複製片段系統中， NS3蛋白酶含有一在位置155處之胺基酸由精胺酸變化成為離胺酸的臨床測得突變株(R155K)。此突變株產生對於蛋白酶抑制劑的臨床抗藥性。**第19圖**顯示即使是面對此一突變株，不可逆共價藥物仍可

在化合物移除之後抑制該蛋白酶突變株之活性達至少24小時。

實例34

螢光素酶分析

利用由複製片段所衍生出的螢光素酶活性將化合物加以分析，以評價化合物的抗病毒活性和細胞毒性。此一分析係利用ET細胞株(luc-ubi-neo/ET)，其乃是一種人類Huh7肝癌細胞株，含有一個帶有安定之螢光素酶(Luc)報導基因的HCV RNA複製片段，以及數個細胞培養-適應性突變。於一個5% CO_2培育箱中，令ET細胞株在37°C下生長於補充有2 mM L-麩胺酸、非必須胺基酸、100 U青黴素/ml、100 μg鏈黴素/mL和10%胎牛血清的杜柏格氏改質必需培養基(DMEM)中。添加G418(遺傳黴素；Invitrogen)至一為400ug//mL的最終濃度。

所有的細胞培養試劑均來自於Invitrogen (Carlsbad)。以胰蛋白酶(1%胰蛋白酶：EDTA)來處理細胞，並將細胞以5 x 10^3個細胞/井之濃度展佈於白色96-井分析皿(Costar)，以供評估細胞數量(細胞毒性)或抗病毒活性之用。測試化合物係各以3-倍濃度系列稀釋6次的方式來添加，且該分析係於DMEM、5% FBS、1% pen-strep、1%麩胺酸、1%非必須胺基酸中進行。在各實驗中均包括人類干擾素α-2b (PBL Biolabs, New Brunswick, NJ)以作為正對照組化合物。在細胞尚未匯集時加入測試化合物，其後使細胞處理72小時。抗病毒活性係藉由利用穩定-Glo螢光素酶分析系統

(Promega, Madison, WI)並依據製造商的指示來分析從複製片段所衍生出的螢光素酶活性而測定。各井內的細胞數目係藉由Cell Titer Blue Assay (Promega)來測量。化合物的特性係藉由計算適當的EC_{50} (將病毒的複製作用抑制達50%的有效濃度)、EC_{90} (將病毒的複製作用抑制達90%的有效濃度)、IC_{50} (將細胞存活率降低50%的濃度)以及SI_{50} (選擇性指數：EC_{50}/IC_{50})數值而得。

雖然吾人已敘述本發明的數個具體例，惟吾人之基本實例顯然可以加以變化而提供運用本發明化合物和方法的其他具體例。因此，應明瞭本發明的範圍係為所附申請專利範圍所界定，而非被僅供例示用途的特定具體例所界定。

【圖式簡單說明】

第1圖顯示在測試化合物(I-3)的存在下，HCV NS3/4A野生型蛋白酶區或HCV變異體C159S的質譜分析圖。

第2圖顯示在測試化合物(I-3)的存在下，HCV NS3/4A突變株A156S的質譜分析圖。

第3圖顯示在測試化合物(I-3)的存在下，HCV NS3/4A突變株A156T的質譜分析圖。

第4圖顯示在測試化合物(I-3)的存在下，HCV NS3/4A突變株D168A的質譜分析圖。

第5圖顯示在測試化合物(I-3)的存在下，HCV NS3/4A突變株D168V的質譜分析圖。

第6圖顯示在測試化合物(I-7)的存在下，HCV NS3/4A野生型的質譜分析圖。

第7圖顯示在測試化合物(**I-8**)的存在下，HCV NS3/4A野生型的質譜分析圖。

第8圖顯示在測試化合物(**I-4**)的存在下，HCV NS3/4A野生型的質譜分析圖。

第9圖顯示在測試化合物**I-9**的存在下，HCV NS3/4A野生型的質譜分析圖。

第10圖顯示在測試化合物**I-10**的存在下，HCV NS3/4A野生型的質譜分析圖。

第11圖顯示相較於存有可逆性對應體化合物$\mathbf{I^R}$**-3**以及相較於沒有測試化合物的情況下，HCV NS3/4A野生型在存有測試化合物**I-3**下的質譜分析圖。

第12圖顯示在測試化合物**I-3**的存在下，HCV NS3/4A野生型經胰蛋白酶消化之後的質譜分析圖。

第13圖顯示在測試化合物**I-73**的存在下，HCV NS3/4A野生型的質譜分析圖。

第14圖顯示在測試化合物**I-75**的存在下，HCV NS3/4A野生型的質譜分析圖。

第15和16圖顯示在不同濃度的化合物**I-R**和化合物**I-50**此二種HCV蛋白酶抑制劑的存在下，利用複製片段分析法於24小時、48小時和96小時所得到的螢光素酶活性。化合物**I-R**是一種非共價抑制劑，而化合物**I-50**則是一種不可逆之共價抑制劑。縱使這兩種化合物在蛋白酶上的作用機制不同，但複製片段分析法會因為其分析讀數上的間接特性而顯現出類似的結果。

第17圖顯示NS3蛋白酶的兩種不可逆共價抑制劑(化合物**I-96**和**I-102**)，在移除化合物之後藉由自我切割分析測知，這些抑制劑在含野生型複製片段之細胞中對於NS3蛋白酶活性展現出延長的抑制性。化合物係與含複製片段細胞共同培育16小時，而後移除(時間0)。即使是在移除共價型NS3抑制劑之後高達48小時，NS3的自我切割活性仍被抑制達至少50%，而在移除一可逆性藥物後的4小時內活性幾乎完全恢復。

第18圖顯示NS3蛋白酶的另一種共價抑制劑，在移除化合物後24小時藉由自我切割分析測知，該抑制劑在含野生型複製片段之細胞中對於NS3蛋白酶活性展現出延長的抑制性。在移除不可逆共價抑制劑**I-54**之後24小時仍顯現出幾近完全的抑制效應，而在移除一可逆性藥物後的4小時內活性完全恢復。

第19圖顯示一共價蛋白酶抑制劑**I-54**，其在改良複製片段系統中對於NS3蛋白酶活性展現出延長的抑制性，在該複製片段系統中，NS3蛋白酶含有一在位置155處之胺基酸由精胺酸變化成為離胺酸的臨床測得突變株(R155K)。此突變株產生對於蛋白酶抑制劑的臨床抗藥性。**第19圖**顯示即使是面對此一突變株，不可逆共價藥物仍可在化合物移除之後抑制該蛋白酶突變株之活性達至少24小時。

【主要元件符號說明】

無

200932255

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

A61K	38/03.	2006.01
A61K	38/12.	2006.01
A61K	31/4709	2006.01
A61K	31/4725	2006.01
C07D	401/12	2006.01
A61P	31/14	2006.01

※申請案號：97149689

※申請日：97.12.19 ※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

HCV蛋白酶抑制劑及其用途(二)
HCV PROTEASE INHIBITORS AND USES THEREOF

二、中文發明摘要：

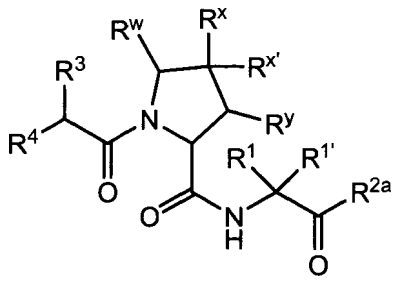
本發明提供數種化合物、其在藥學上可接受之組成物以及應用這些化合物和組成物的方法。

三、英文發明摘要：

The present invention provides compounds, pharmaceutically acceptable compositions thereof, and methods of using the same.

七、申請專利範圍：

1. 一種具有下式I之化合物：



I

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 和 $R^{1'}$ 係個別為氫或是經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，抑或是 R^1 和 $R^{1'}$ 共同形成一經任擇取代之 3-7 員碳環；

R^{2a} 為 -OH 或 $-NHSO_2R^2$；

R^2 為 $-N(R)_2$ 或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7} 環烷基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

各個 R 係個別地為氫、經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，或是：

位於相同氮原子上的兩個 R 與該氮共同形成一個具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環；

R^3 為一彈頭基團，或是：

R^3 和 R^1 與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和 12-18 員環，其具有 2-6 個個別地選自

於氮、氧或硫之雜原子，其中所形成的環包含一彈頭基團；或是

R^3 以及一由 R^1 和 $R^{1'}$ 所構成的環與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和 12-18 員環，其具有 2-6 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，其中所形成的環包含一彈頭基團；

R^w 為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；或是

R^w 和 R^x 共同形成一經任擇取代之 C_{3-7} 員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，或是

R^w 和 R^y 共同形成一經任擇取代之 C_{3-7} 員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^x 為 -T-R^z，其中：

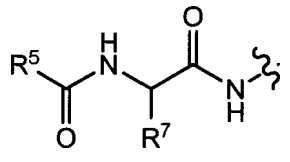
T 為一共價鍵或一個 C_{1-6} 雙價烴鏈，其中 T 中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被 -O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R)SO_2- 或 -SO_2N(R)- 所置換；以及

R^z 為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員單環或雙環芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員單環或雙環雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、

氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

$R^{x'}$為氫，或是 $R^{x'}$和 R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之螺稠合 5-7 員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^y為氫，或是 R^x和 R^y共同形成一經任擇取代之 C_{3-7}員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

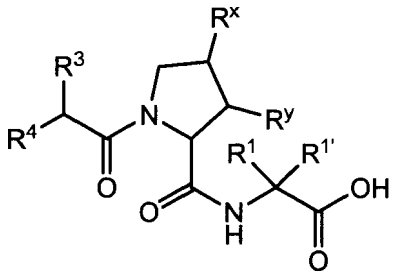
R^4為 H、-NHC(O)R^5、-NHC(O)OR^6、、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是 R^4和 R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和 16-22 員環，其具有 2-6 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

各個 R^5係個別地為-N(R)$_2$或是一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

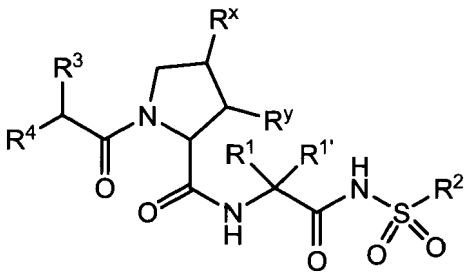
R^6為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；以及

R^7 為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有下式 **II-a** 或 **II-b**：



II-a



II-b

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 和 $R^{1'}$ 係個別為氫或是經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，抑或是 R^1 和 $R^{1'}$ 共同形成一經任擇取代之 3-7 員碳環；

R^2 為 $-N(R)_2$ 或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7} 環烷基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

各個 R 係個別地為氫、經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，或是位於相同氮原子上的兩個 R 與該氮共同形成一個具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環；

R^x 為 $-T-R^z$，其中：

T 為一共價鍵或一個 C_{1-6} 雙價烴鏈，其中 T 中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-所置換；以及

R^z 為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員單環或雙環芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員單環或雙環雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

R^y 為氫，或是 R^x 和 R^y 共同形成一經任擇取代之 C_{3-7} 員碳環；

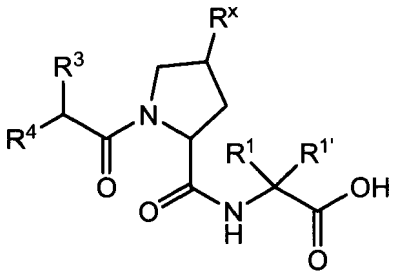
R^4 為 H、-NHC(O)R^5、-NHC(O)OR^6、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是 R^4 和 R^x 與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和 16-22 員環，其具有 2-6 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

各個 R^5 係個別地為-N$(R)_2$ 或是一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；以及

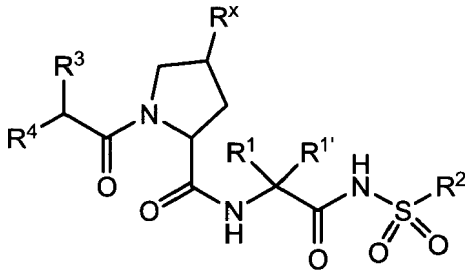
R^6 為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個

別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有下式 **III-a** 或 **III-b**：



III-a



III-b

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 和 $R^{1'}$ 係個別為氫或是經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，抑或是 R^1 和 $R^{1'}$ 共同形成一經任擇取代之 3-7 員碳環；

R^2 為 $-N(R)_2$ 或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7} 環烷基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

各個 R 係個別地為氫、經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，或是位於相同氮原子上的兩個 R 與該氮共同形成一個具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環；

R^x 為 $-T-R^z$，其中：

T 為一共價鍵或一個 C_{1-6} 雙價烴鏈，其中 T 中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被 -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-,

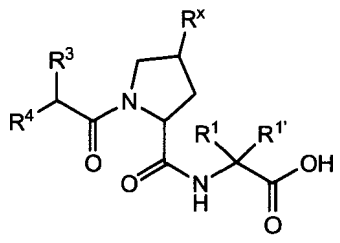
-C(O)N(R)-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -N(R)SO$_2$-或-SO$_2$N(R)-所置換；以及

R^z 為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、6-10 員單環或雙環芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員單環或雙環雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

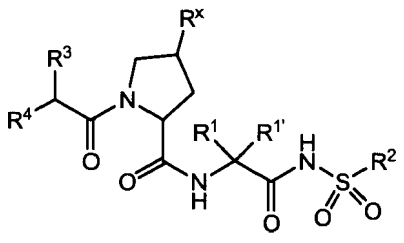
R^4 為 H、-NHC(O)OR^6、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是 R^4 和 R^x 與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和 16-22 員環，其具有 2-6 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；以及

R^6 為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有下式 **IV-a** 或 **IV-b**：



IV-a



IV-b

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 和 $R^{1'}$ 共同形成一經任擇取代之 3-7 員碳環；

R^2 為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7} 環烷基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

各個 R 係個別地為氫、經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，或是位於相同氮原子上的兩個 R 與該氮共同形成一個具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環；

R^x 為-T-R^z，其中：

T 為一共價鍵或一個 C_{1-6} 雙價烴鏈，其中 T 中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-所置換；以及

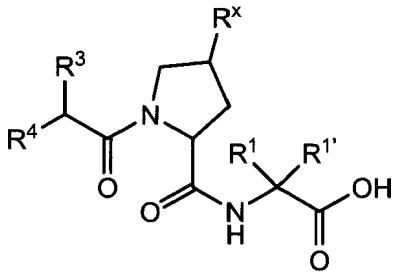
R^z 為一選自於下列之經任擇取代基團：6-10 員單環或雙環芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員單環或雙環雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

R^4 為 H、-NHC(O)OR^6、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是 R^4 和 R^x 與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和 16-22 員環，其具有 2-6 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；以及

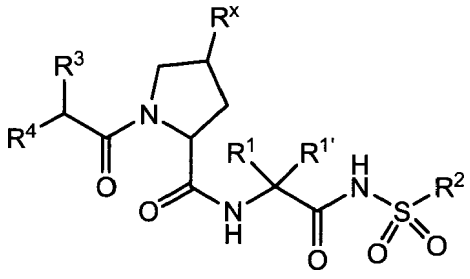
R^6 為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、

橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有下式 **V-a** 或 **V-b**：



V-a



V-b

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 和 $R^{1'}$ 係個別為氫或是經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，抑或是 R^1 和 $R^{1'}$ 共同形成一經任擇取代之 3-7 員碳環；

R^2 為 $-N(R)_2$；

各個 R 係個別地為氫、經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，或是位於相同氮原子上的兩個 R 與該氮共同形成一個具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環；

R^x 為 $-T-R^z$，其中：

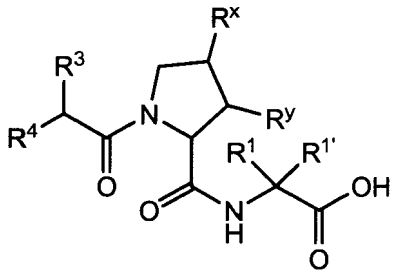
T 為一共價鍵或一個 C_{1-6} 雙價烴鏈，其中 T 中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被 -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-N(R)SO_2-$ 或 $-SO_2N(R)-$ 所置換；以及

R^z 為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員單環或雙環芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員單環或雙環雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

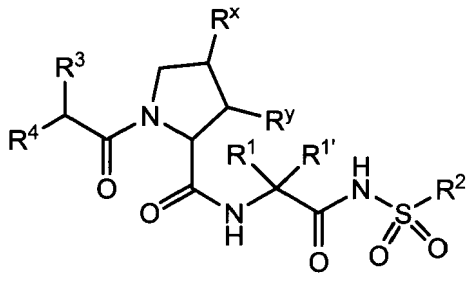
R^4 為 H、-NHC(O)OR^6、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是 R^4 和 R^x 與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和 16-22 員環，其具有 2-6 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；以及

R^6 為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有下式 **VI-a** 或 **VI-b**：



VI-a



VI-b

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 和 $R^{1'}$ 共同形成一經任擇取代之 3-7 員碳環；

R^2 為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7} 環烷基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、

氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

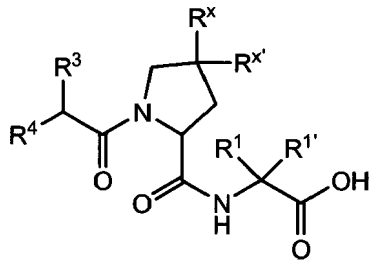
各個 R 係個別地為氫、經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，或是位於相同氮原子上的兩個 R 與該氮共同形成一個具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環；

R^x 和 R^y 共同形成一經任擇取代之 C_{3-7} 員碳環；

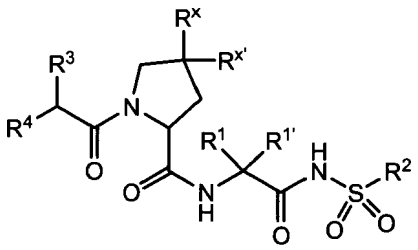
R^4 為 H、-NHC(O)R^5、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是 R^4 和 R^x 與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和 16-22 員環，其具有 2-6 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；以及

R^5 為-N$(R)_2$。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有下式 **VII-a** 或 **VII-b**：



VII-a



VII-b

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 和 $R^{1'}$ 係個別地為氫或經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基；

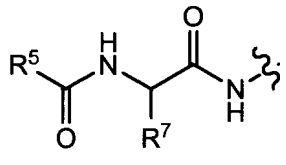
R^2 為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7} 環烷基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個

別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

各個 R 係個別地為氫、經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，或是位於相同氮原子上的兩個 R 與該氮共同形成一個具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環；

R^3 為一彈頭基團；

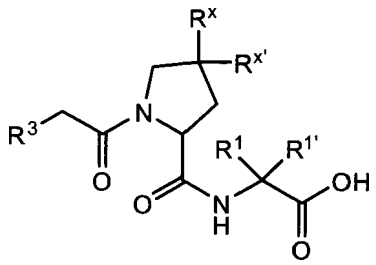
$R^{x'}$ 和 R^x 與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之螺稠合 5-7 員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^4 為 H、、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是 R^4 和 R^x 與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和 16-22 員環，其具有 2-6 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

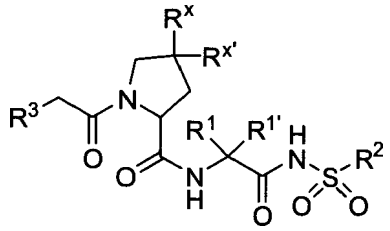
R^5 為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；以及

R^7 為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有下式 **VII-a** 或 **VII-b**：



VIII-a



VIII-b

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 和 $R^{1'}$ 係個別為氫或是經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，抑或是 R^1 和 $R^{1'}$ 共同形成一經任擇取代之 3-7 員碳環；

R^2 為 $-N(R)_2$ 或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7} 環烷基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

各個 R 係個別地為氫、經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，或是：

位於相同氮原子上的兩個 R 與該氮共同形成一個具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環；

R^3 為一彈頭基團，或是：

R^3 和 R^1 與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和 12-18 員環，其具有 2-6 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，其中所形成的環包含一彈

頭基團；或是

R^3 以及一由 R^1 和 $R^{1'}$ 所構成的環與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和 12-18 員環，其具有 2-6 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，其中所形成的環包含一彈頭基團；

R^w 為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；或是

R^w 和 R^x 共同形成一經任擇取代之 C_{3-7} 員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，或是

R^w 和 R^y 共同形成一經任擇取代之 C_{3-7} 員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

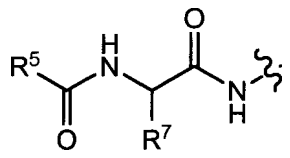
R^x 為 -T-R^z，其中：

T 為一共價鍵或一個 C_{1-6} 雙價烴鏈，其中 T 中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被 -O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R)SO_2- 或 -SO_2N(R)- 所置換；以及

R^z 為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員單環或雙環芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員單環或雙環雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

$R^{x'}$為氫，或是 $R^{x'}$和 R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之螺稠合 5-7 員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^y為氫，或是 R^x和 R^y共同形成一經任擇取代之 C_{3-7}員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^4為 H、-NHC(O)R^5、-NHC(O)OR^6、、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是 R^4和 R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和 16-22 員環，其具有 2-6 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

各個 R^5係個別地為-N$(R)_2$或是一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

R^6為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；以及

R^7為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、

橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^3 為–L-Y，其中：

L 為一共價鍵或一個雙價 C_{1-8} 飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中 L 中之一、二或三個亞甲基單元係任擇地且個別地被伸環丙基、–NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N_2)-所置換；

Y 為氫、任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代的 C_{1-6} 脂烴基、或是一具有 0-3 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 3-10 員單環或雙環之飽和環、部分不飽和環或芳環，且其中該環被 1-4 個 R^e 基團所取代；以及

各個 R^e 係個別地選自於–Q-Z、側氧基、NO_2、鹵素、CN、一適當的離去基，或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代的 C_{1-6} 脂烴基，其中：

Q 為一共價鍵或一個雙價 C_{1-6} 飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中 Q 中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或-SO_2-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-或–SO_2N(R)-所置換；以及

Z 為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代的 C_{1-6} 脂烴基。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

L 為一個雙價 C_{2-8} 直鏈或分支烴鏈，其中 L 具有至少一個雙鍵，且 L 中之另外一或二個亞甲基單元任擇地且個別地被-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、–S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-、-C(O)O-、伸環丙基、–O-、-N(R)-或-C(O)-所置換；

Y 為氫、任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代的 C_{1-6} 脂烴基、或是一具有 0-3 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 3-10 員單環或雙環之飽和環、部分不飽和環或芳環，且其中該環被 1-4 個 R^e 基團所取代；以及

各個 R^e 係個別地選自於–Q-Z、側氧基、NO_2、鹵素、CN、一適當的離去基，或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代的 C_{1-6} 脂烴基，其中：

Q 為一共價鍵或一個雙價 C_{1-6} 飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中 Q 中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或-SO_2-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-或–SO_2N(R)-所置換；以及

Z 為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代的 C_{1-6} 脂烴基。

11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中：

L 為一個雙價 C_{2-8} 直鏈或分支烴鏈，其中 L 具有至少一個雙鍵，且 L 中之至少一個亞甲基單元被 -C(O)- 、 -NRC(O)- 、 -C(O)NR- 、 -N(R)SO_2- 、 -SO_2N(R)-、–S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-或–C(O)O-所置換，以及 L 中之另外一或二個亞甲基單元任擇地且個別地被伸環丙基、–O-、-N(R)-或-C(O)-所置換；以及

Y 為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代的 C_{1-6} 脂烴基。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 L 為一個雙價 C_{2-8} 直鏈或分支烴鏈，其中 L 具有至少一個雙鍵，且 L 中之至少一個亞甲基單元被-C(O)-所置換，以及 L 中之另外一或二個亞甲基單元任擇地且個別地被伸環丙基、–O-、-N(R)-或-C(O)-所置換。

13. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 L 為一個雙價 C_{2-8} 直鏈或分支烴鏈，其中 L 具有至少一個雙鍵，且 L 中之至少一個亞甲基單元被-OC(O)-所置換。

14. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 L 為 -NRC(O)CH=CH- 、 -NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)- 、 -NRC(O)CH=CHCH_2O- 、 -CH_2NRC(O)CH=CH- 、 -NRSO_2CH=CH- 、 -NRSO_2CH=CHCH_2- 、 -NRC(O)(C=N_2)- 、 -NRC(O)(C=N_2)C(O)- 、 -NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)- 、 -NRSO_2CH=CH- 、 -NRSO_2CH=CHCH_2- 、 -NRC(O)CH=CHCH_2O- 、

-NRC(O)C(=CH_2)CH_2-、-CH_2NRC(O)-、-CH_2NRC(O)CH=CH-、-CH_2CH_2NRC(O)-或-CH_2NRC(O)伸環丙基-；其中 R 為 H 或是經任擇取代之 C_{1-6}脂烴基；且 Y 為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代的 C_{1-6}脂烴基。

15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 L 為-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$O-、-CH$_2$NHC(O)CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CHCH$_2$-、-NHC(O)(C=N$_2$)-、-NHC(O)(C=N$_2$)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-、-NHSO$_2$CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CHCH$_2$-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$O-、-NHC(O)C(=CH$_2$)CH$_2$-、-CH$_2$NHC(O)-、-CH$_2$NHC(O)CH=CH-、-CH$_2$CH$_2$NHC(O)-或-CH$_2$NHC(O)伸環丙基-。

16. 如申請專利範圍第 15 項之化合物，其中 L 為一個雙價 C_{2-8} 直鏈或分支烴鏈，其中 L 具有至少一個亞烷基雙鍵，且 L 中之至少一個亞甲基單元被-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO$_2$-、-SO$_2$N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO$_2$-、-OC(O)-或–C(O)O-所置換，以及 L 中之另外一或二個亞甲基單元任擇地且個別地被伸環丙基、–O-、-N(R)-或-C(O)-所置換。

17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

L 為一個雙價 C_{2-8} 直鏈或分支烴鏈，其中 L 具有至少一個參鍵，且 L 中之另外一或二個亞甲基單元任

擇地且個別地被-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、–S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-或-C(O)O-所置換；

Y為氫、任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基、或是一具有0-3個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的3-10員單環或雙環之飽和環、部分不飽和環或芳環，且其中該環被1-4個R^e基團所取代；以及

各個R^e係個別地選自於–Q-Z、側氧基、NO_2、鹵素、CN、一適當的離去基，或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基，其中：

Q為一共價鍵或一個雙價C_{1-6}飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中Q中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或-SO_2-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-或–SO_2N(R)-所置換；以及

Z為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基。

18. 如申請專利範圍第17項之化合物，其中Y為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2或CN所取代的C_{1-6}脂烴基。

19. 如申請專利範圍第18項之化合物，其中L為-C≡C-、-C≡CCH_2N(異丙基)-、-NHC(O)C≡CCH_2CH_2-、-CH_2-C≡C-CH_2-、-C≡CCH_2O-、-CH_2C(O)C≡C-、

-C(O)C≡C-或-CH_2OC(=O)C≡C-。

20. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

L 為一個雙價 C_{2-8} 直鏈或分支烴鏈，其中 L 中之一個亞甲基單元被伸環丙基所置換，以及 L 中之另外一或二個亞甲基單元個別地被-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、–S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-或-C(O)O-所置換；

Y 為氫、任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代的 C_{1-6} 脂烴基、或是一具有 0-3 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 3-10 員單環或雙環之飽和環、部分不飽和環或芳環，且其中該環被 1-4 個 R^e 基團所取代；以及

各個 R^e 係個別地選自於–Q-Z、側氧基、NO_2、鹵素、CN、一適當的離去基，或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代的 C_{1-6} 脂烴基，其中：

Q 為一共價鍵或一個雙價 C_{1-6} 飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中 Q 中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或-SO_2-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-或–SO_2N(R)-所置換；以及

Z 為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代的 C_{1-6} 脂烴基。

21. 如申請專利範圍第 20 項之化合物，其 Y 為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代的 C_{1-6} 脂烴

基。

22. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

L 為一共價鍵、-C(O)-、-N(R)C(O)-或一個雙價 C_{1-8} 飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈；以及

Y 係選自於下列(*i*)至(*xvii*)：

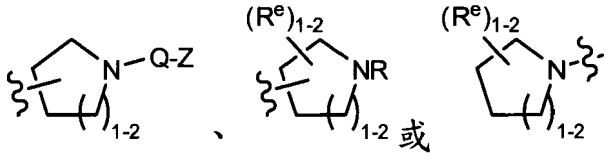
(*i*) C_{1-6} 烷基，其被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代；

(*ii*) C_{2-6} 烯基，其任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代；或是

(*iii*) C_{2-6} 炔基，其任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代；或是

(*iv*) 一具有 1 個選自於氧或氮之雜原子的飽和 3-4 員雜環，其中該環係被 1-2 個 R^e 基團所取代；或是

(*v*) 一具有 1-2 個選自於氧或氮之雜原子的飽和 5-6 員雜環，其中該環係被 1-4 個 R^e 基團所取代；或是

(*vi*) 

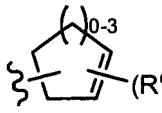
、或 ；或是

(*vii*) 一飽和 3-6 員碳環，其中該環係被 1-4 個 R^e 基團所取代；或是

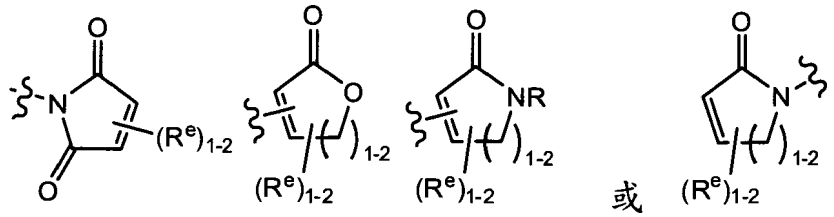
(*viii*) 一具有 0-3 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的部分不飽和 3-6 員單環，其中該環係被 1-4 個 R^e 基團所取代；或是

(*ix*) 一部分不飽和 3-6 員碳環，其中該環係被 1-4 個

R^e基團所取代；或是

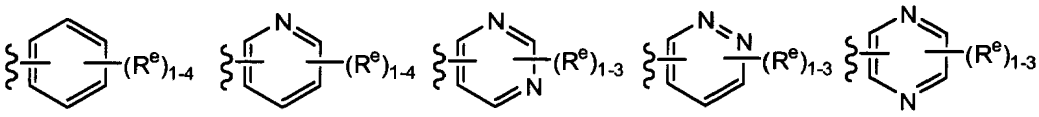
(*x*) ，其中各個 R^e 係如界定和敘述於前者；或是

(*xi*) 一具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的部分不飽和 4-6 員雜環，其中該環係被 1-4 個R^e基團所取代；或是

(*xii*) ，

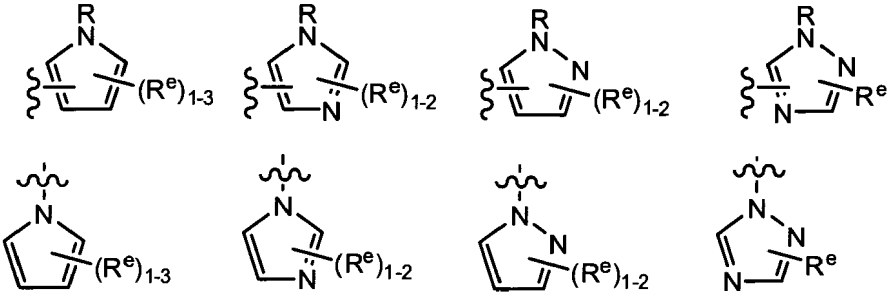
其中各個 R 和 R^e 係如界定和敘述於前者；或是

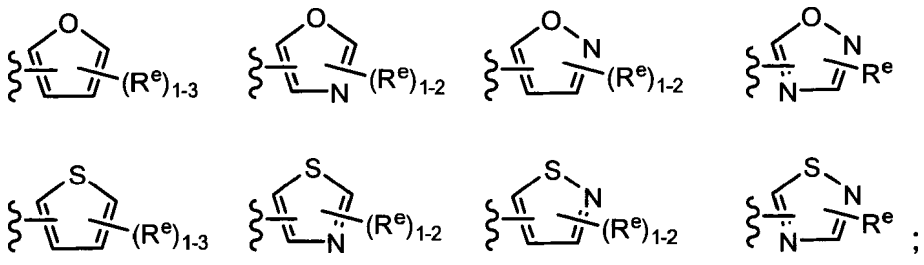
(*xiii*) 一具有 0-2 個氮的 6-員芳環，其中該環係被 1-4 個 R^e 基團所取代；或是

(*xiv*) ，

其中各個 R^e 係如界定和敘述於前者；或是

(*xv*) 一具有 1-3 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-員雜芳環，其中該環係被 1-3 個 R^e 基團所取代；或是

(*xvi*) 



或是

(*xvii*)一具有 0-3 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 8-10 員雙環飽和環、部分不飽和環或芳環，其中該環係被 1-4 個 R^e 基團所取代；

其中：

各個 R 係個別地為氫、經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，或是：

各個 R^e 係個別地選自於–Q-Z、側氧基、NO_2、鹵素、CN、一適當的離去基，或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代的 C_{1-6} 脂烴基，其中：

Q 為一共價鍵或一個雙價 C_{1-6} 飽和或不飽和、直鏈或分支烴鏈，其中 Q 中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被–N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或-SO_2-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-或–SO_2N(R)-所置換；以及

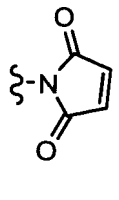
Z 為氫或是任擇地被側氧基、鹵素、NO_2 或 CN 所取代的 C_{1-6} 脂烴基。

23. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 L 為一共價鍵、–CH_2-、-NH-、-C(O)-、-CH_2NH-、-NHCH_2-、–NHC(O)-、-NHC(O)CH_2OC(O)-、-CH_2NHC(O)-、-NHSO_2-、-NHSO

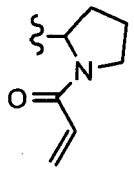
$_2CH_2$-、-NHC(O)CH_2OC(O)-或-SO_2NH-。

24. 如申請專利範圍第23項之化合物，其中L為一共價鍵。

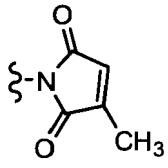
25. 如申請專利範圍第22項之化合物，其中Y係選自於：



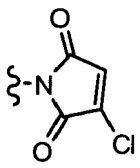
a



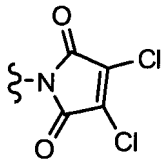
b



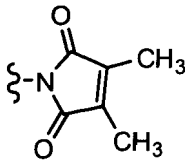
c



d



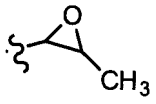
e



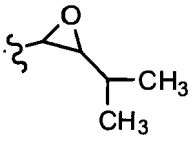
f



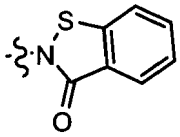
g



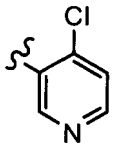
h



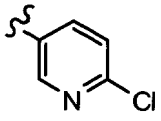
i



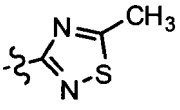
j



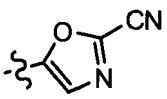
k



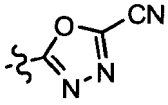
l



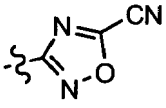
m



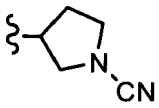
n



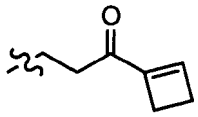
o



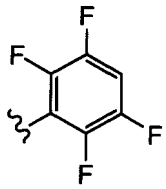
p



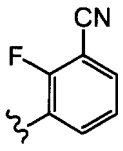
q



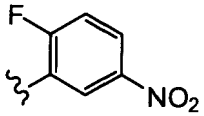
r



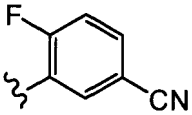
s



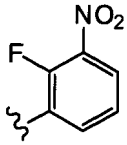
t



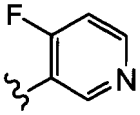
u



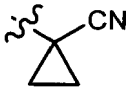
v



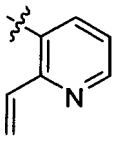
w



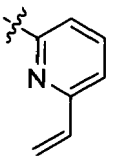
x



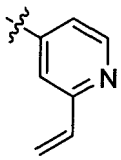
y



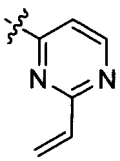
z



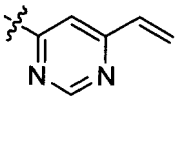
aa



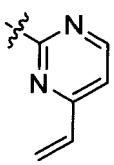
bb



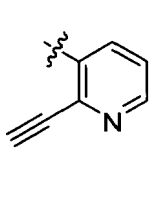
cc



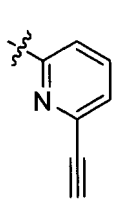
dd



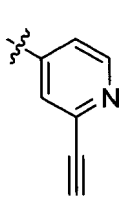
ee



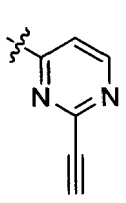
ff



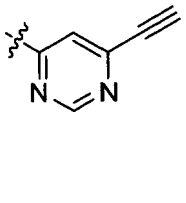
gg



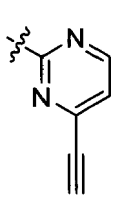
hh



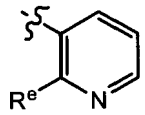
ii



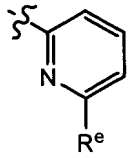
jj



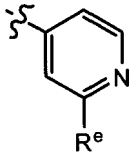
kk



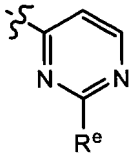
ll



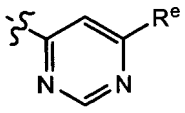
mm



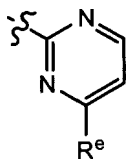
nn



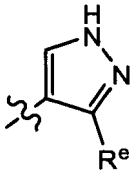
oo



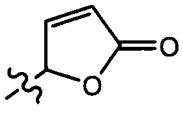
pp



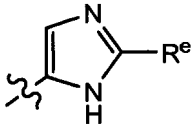
qq



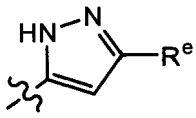
rr



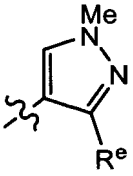
ss



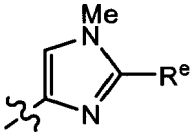
tt



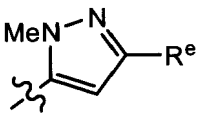
uu



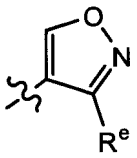
vv



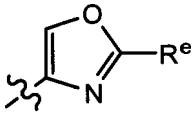
ww



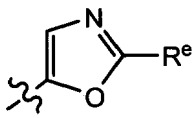
xx



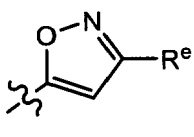
yy



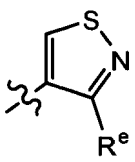
zz



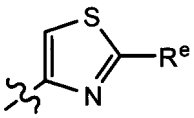
aaa



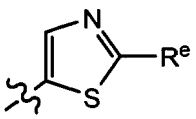
bbb



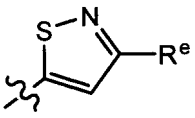
ccc



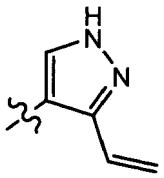
ddd



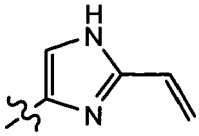
eee



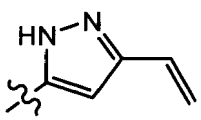
fff



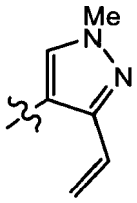
ggg



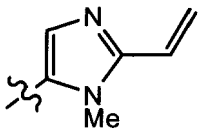
hhh



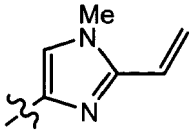
iii



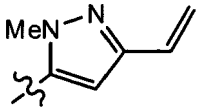
jjj



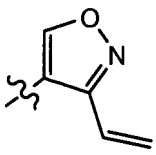
kkk



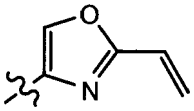
lll



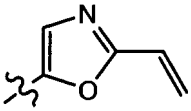
mmm



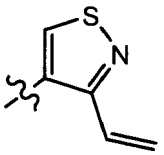
nnn



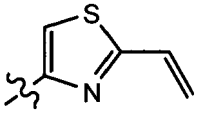
ooo



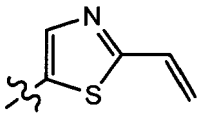
ppp



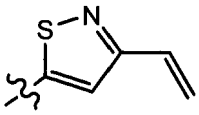
qqq



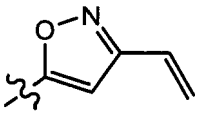
rrr



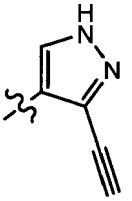
sss



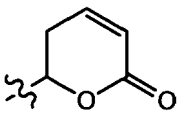
ttt



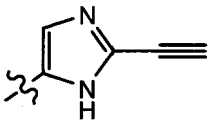
uuu



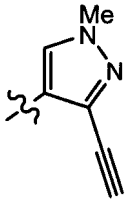
vvv



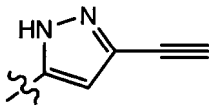
qqq



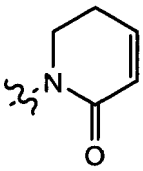
www



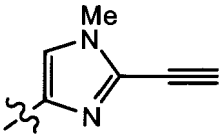
xxx



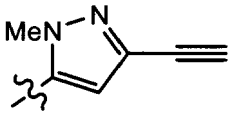
yyy



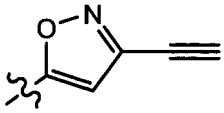
zzz



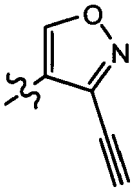
aaaa



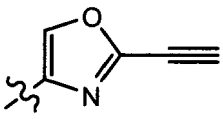
bbbb



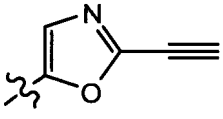
cccc



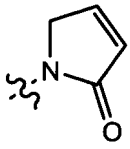
dddd



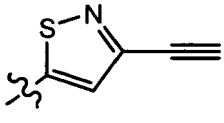
eeee



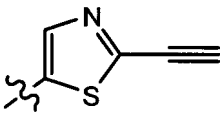
ffff



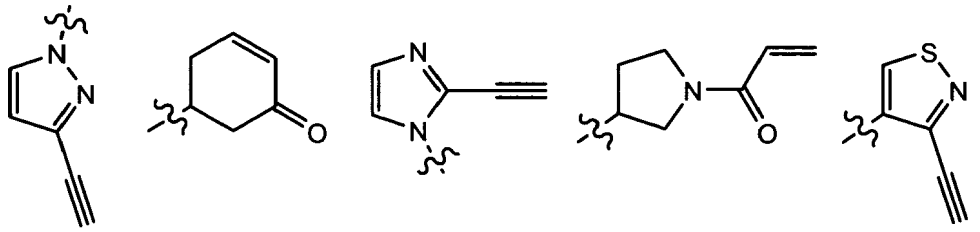
gggg



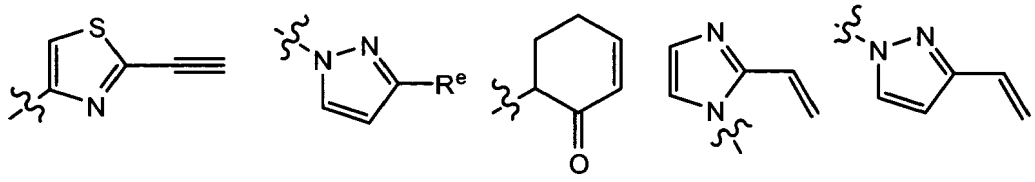
hhhh



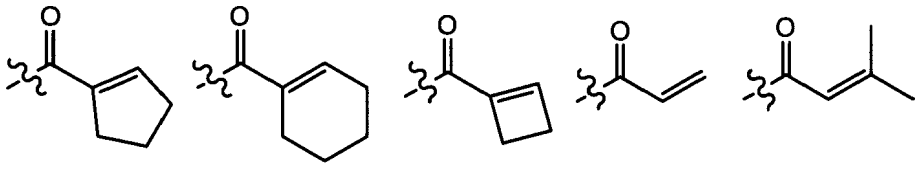
iiii



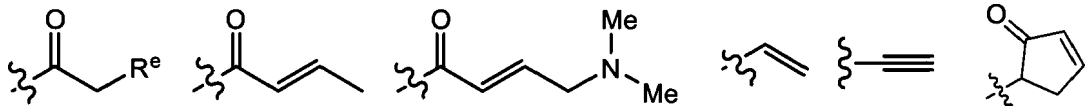
jjjj *kkkk* *llll* *mmmm* *nnnn*



oooo *pppp* *qqqq* *rrrr* *ssss*



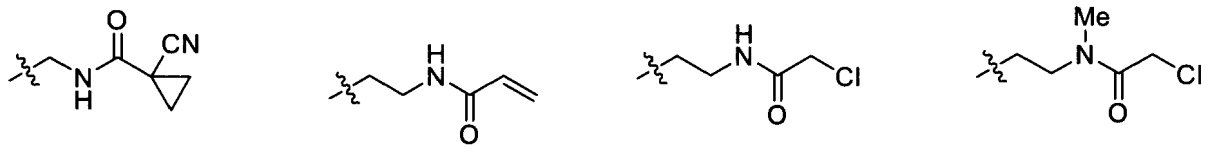
tttt *uuuu* *vvvv* *wwww* *xxxx*



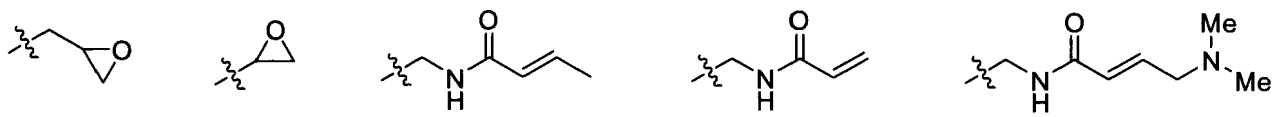
yyyy *zzzz* *aaaaa* *bbbbb* *ccccc* 或 *ddddd*

其中各個 R^e 係個別地選自於鹵素。

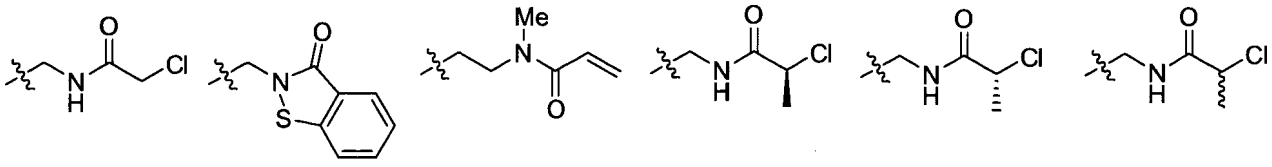
26. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 係選自於：



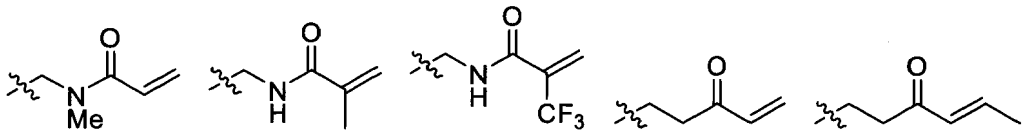
a *b* *c* *d*



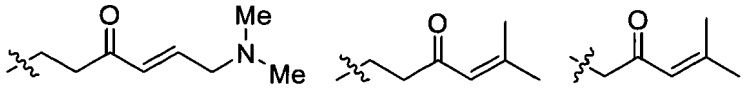
e *f* *g* *h* *i*



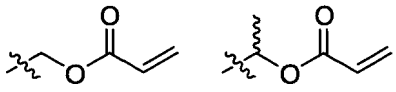
j *k* *l* *m* *n* *o*



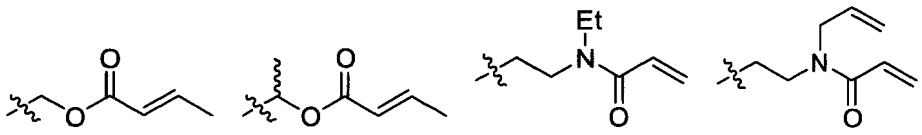
p *q* *r* *s* *t*



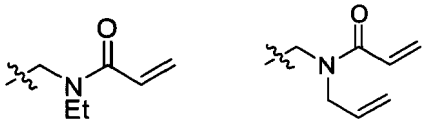
u *v* *w*



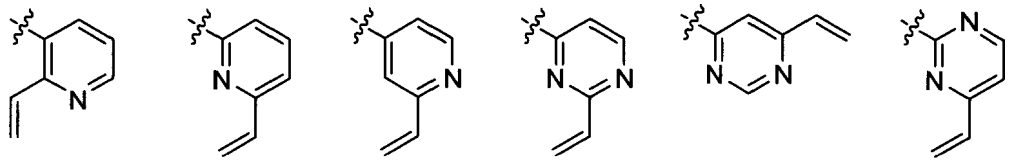
x *y*



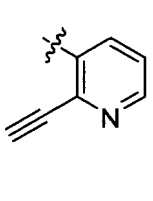
z *aa* *bb* *cc*



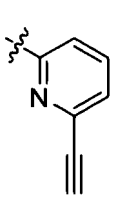
dd *ee*



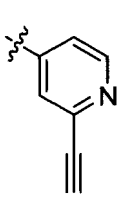
ff *gg* *hh* *ii* *jj* *kk*



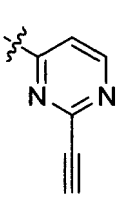
ll



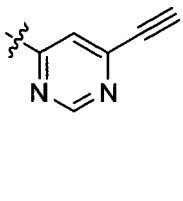
mm



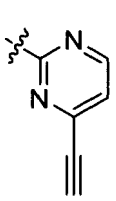
nn



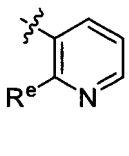
oo



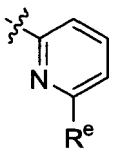
pp



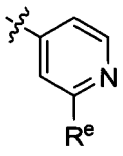
qq



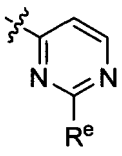
rr



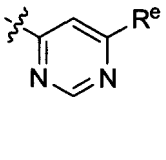
ss



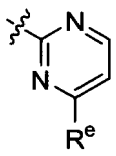
tt



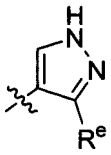
uu



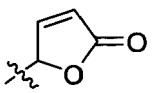
vv



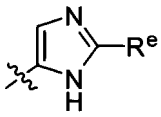
ww



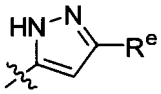
xx



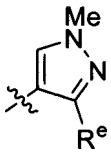
yy



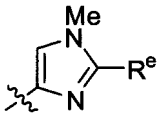
zz



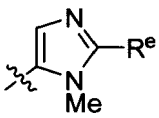
aaa



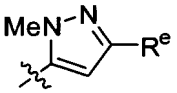
bbb



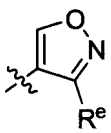
ccc



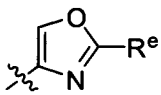
ddd



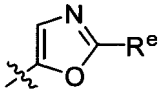
eee



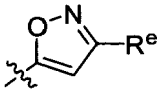
fff



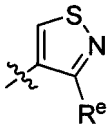
ggg



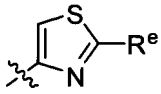
hhh



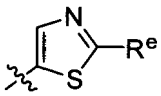
iii



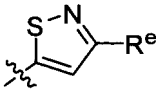
jjj



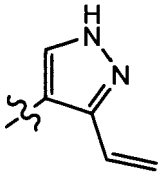
kkk



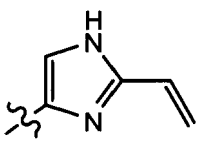
lll



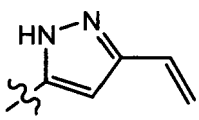
mmm



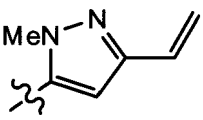
nnn

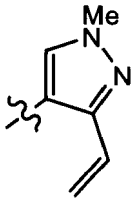


ooo

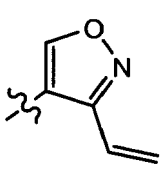


ppp

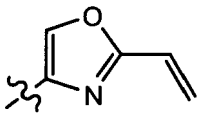




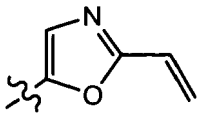
qqq



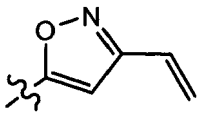
rrr



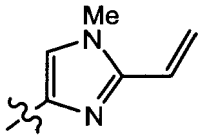
sss



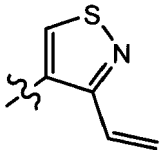
ttt



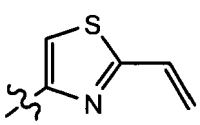
uuu



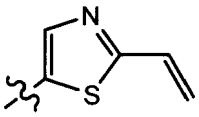
vvv



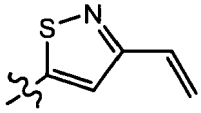
www



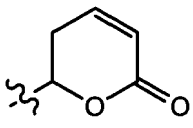
xxx



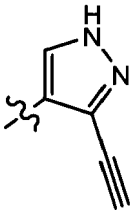
yyy



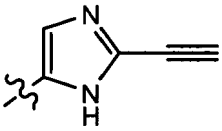
zzz



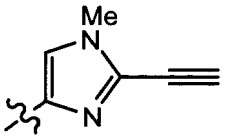
aaaa



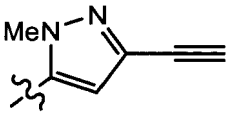
bbbb



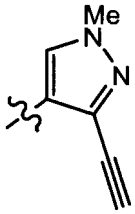
cccc



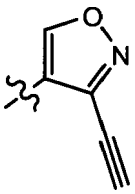
dddd



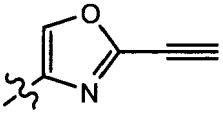
eeee



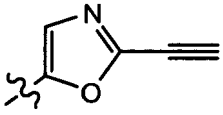
ffff



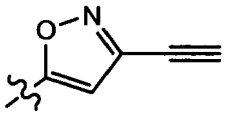
gggg



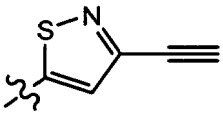
hhhh



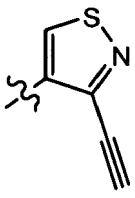
iiii



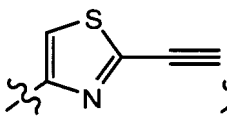
jjjj



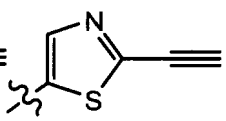
kkkk



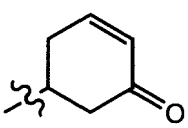
llll



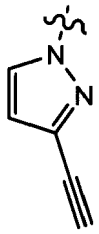
mmmm



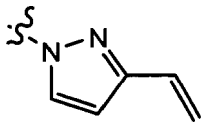
nnnn



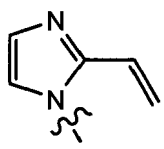
oooo



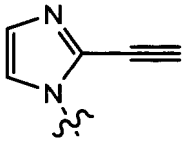
pppp



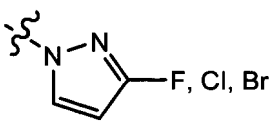
qqqq



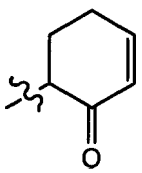
rrrr



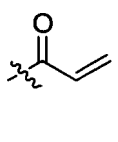
ssss



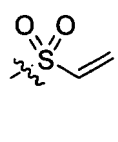
tttt



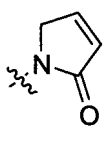
uuuu



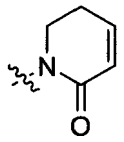
vvvv



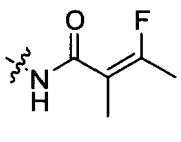
wwww



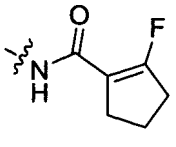
xxxx



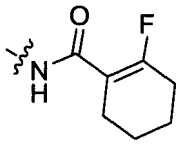
yyyy



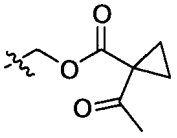
zzzz



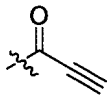
aaaaa



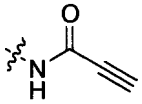
bbbbb



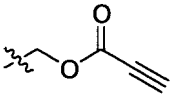
ccccc



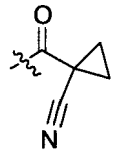
ddddd



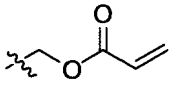
eeeee



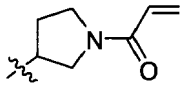
fffff



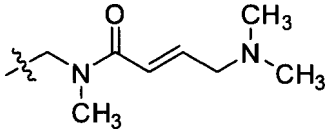
ggggg



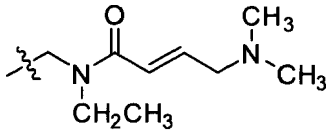
hhhhh



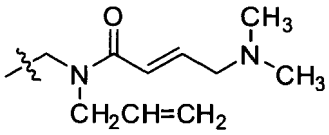
iiiii



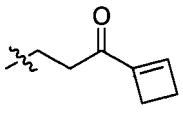
jjjjj



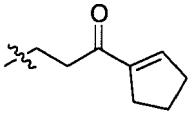
kkkkk



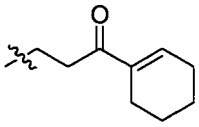
lllll



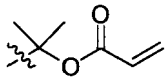
mmmmm



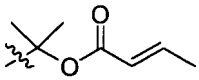
nnnnn



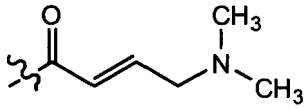
ooooo



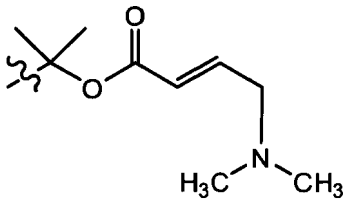
ppppp



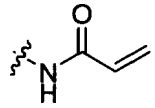
qqqqq



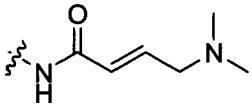
rrrrr



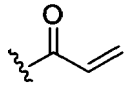
sssss



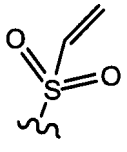
ttttt



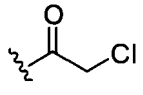
uuuuu



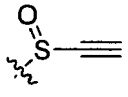
vvvvv



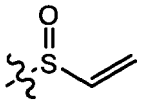
wwwww



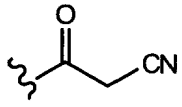
xxxxx



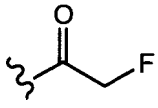
yyyyy



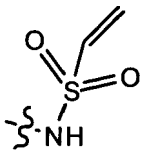
zzzzz



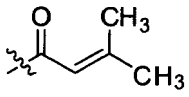
aaaaaa



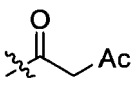
bbbbbbb



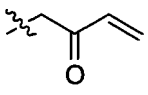
ccccccc



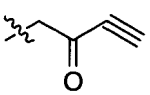
ddddddd



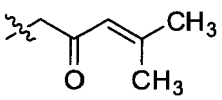
eeeeee



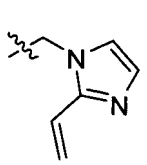
fffffff



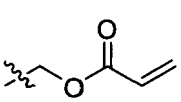
ggggggg



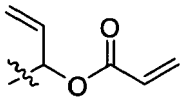
hhhhhh



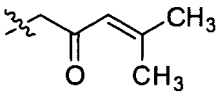
iiiiiii



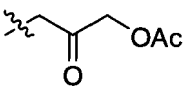
jjjjjj



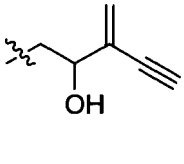
kkkkkk



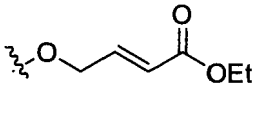
lllllll



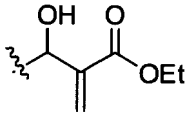
mmmmmm



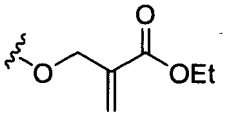
nnnnnn



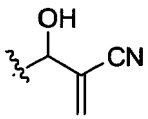
ooooooo



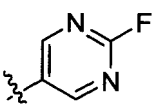
ppppppp



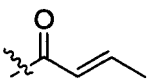
qqqqqq



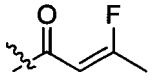
rrrrrr



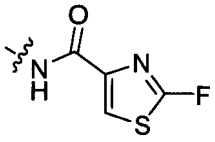
ssssss



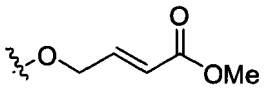
ttttttt



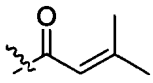
uuuuuu



vvvvvv

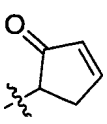


wwwwww



xxxxxx

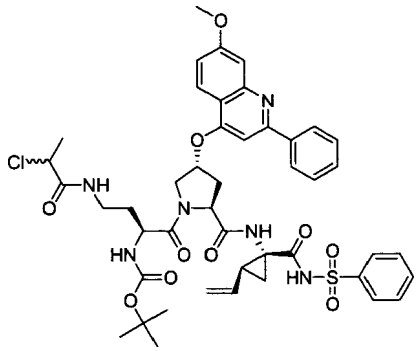
或是



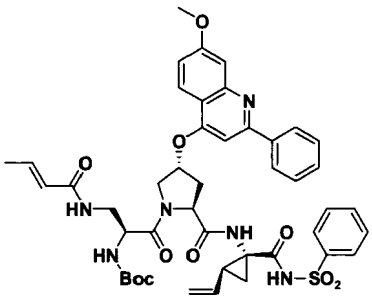
yyyyyy

其中各個 R^e 係個別地為一適當的離去基、NO_2、CN 或側氧基。

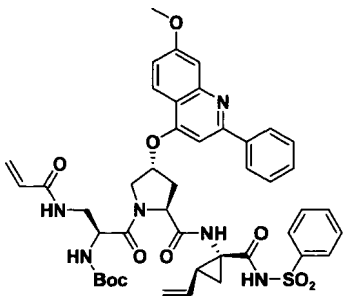
27. 一種化合物，其係選自於由下列所構成之群組中：



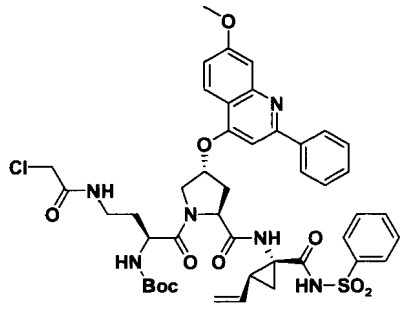
I-1



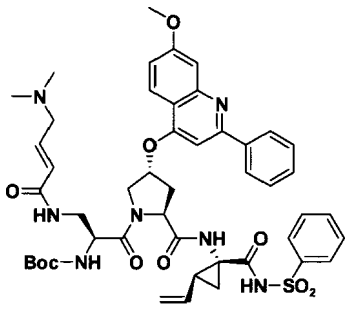
I-2



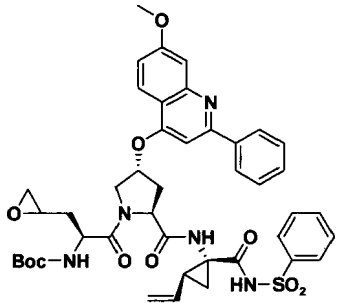
I-3



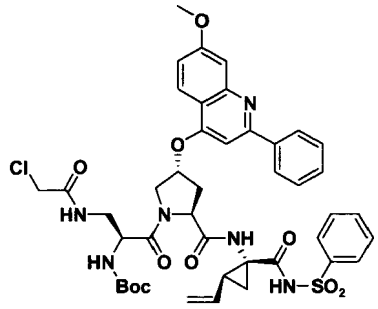
I-4



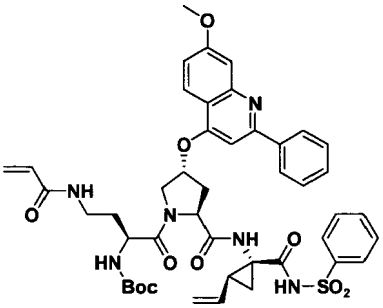
I-5



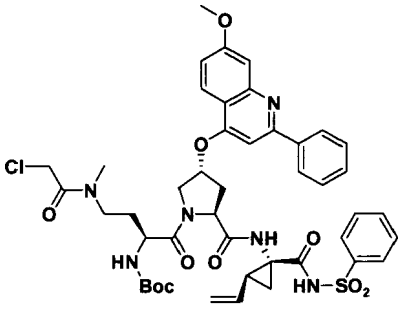
I-6



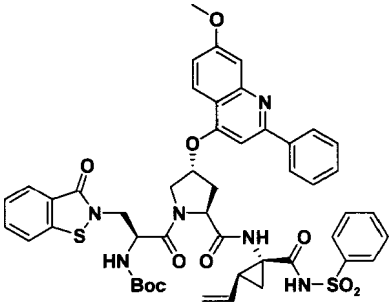
I-7



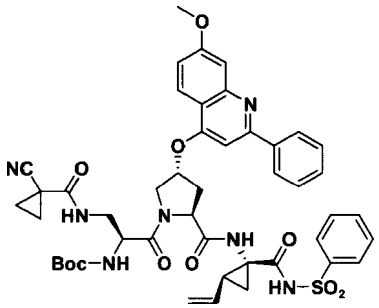
I-8



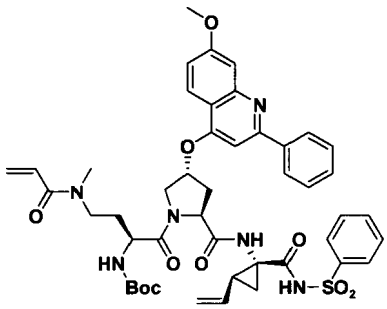
I-9



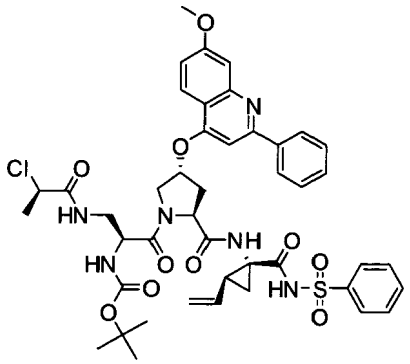
I-10



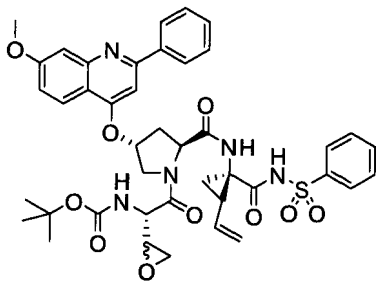
I-11



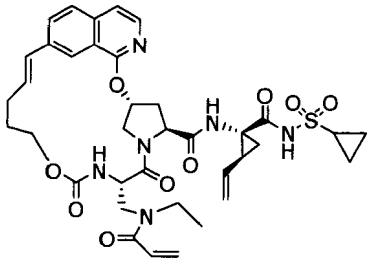
I-12



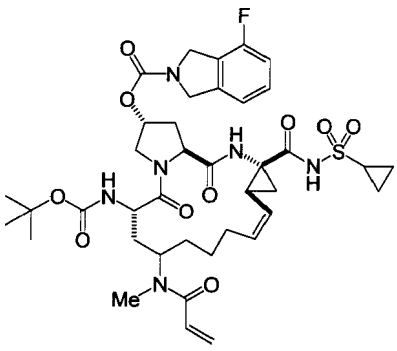
I-13



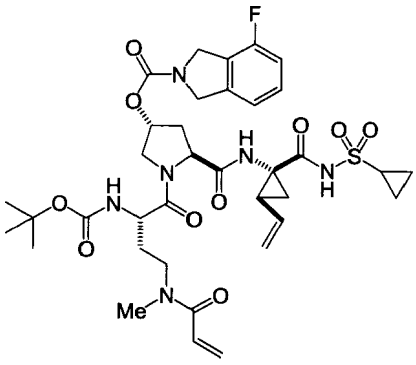
I-14



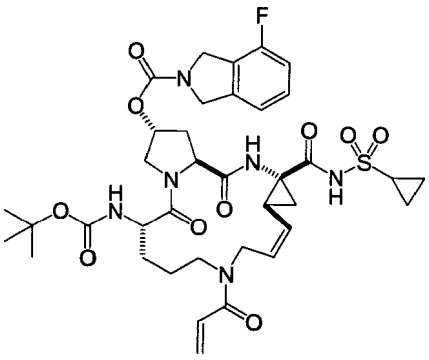
I-15



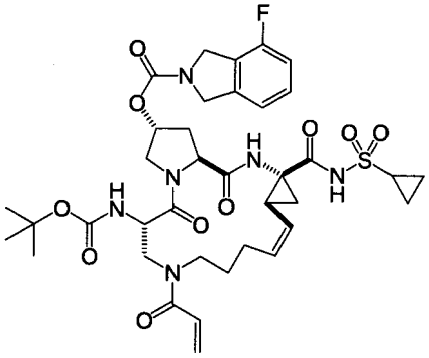
I-16



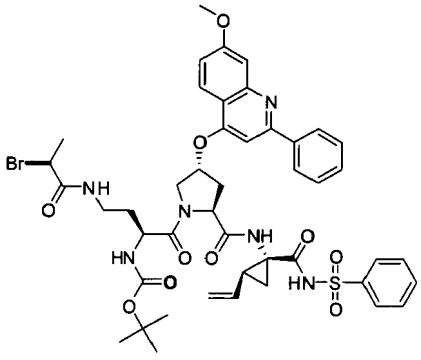
I-17



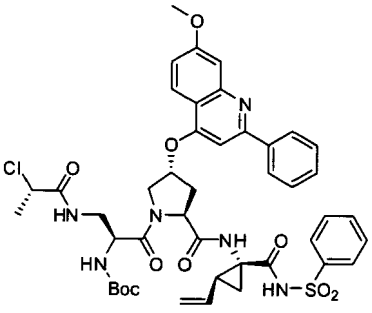
I-18



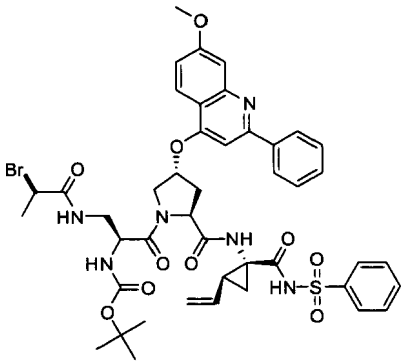
I-19



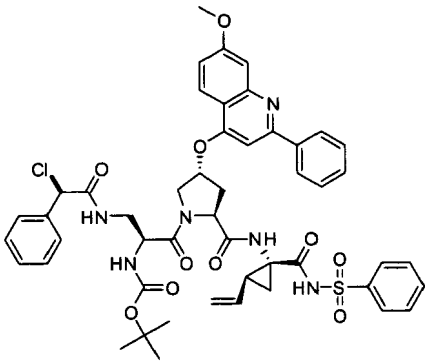
I-20



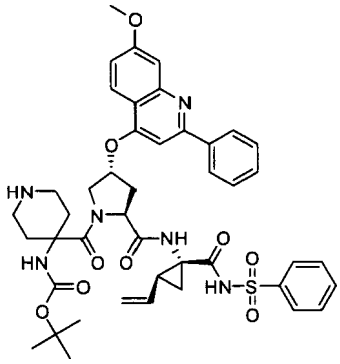
I-21



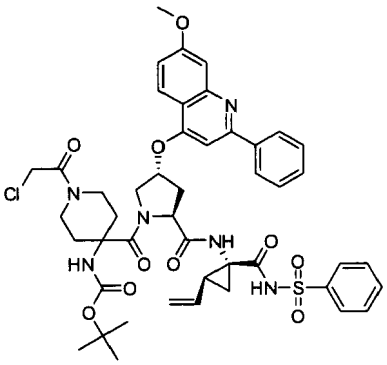
I-22



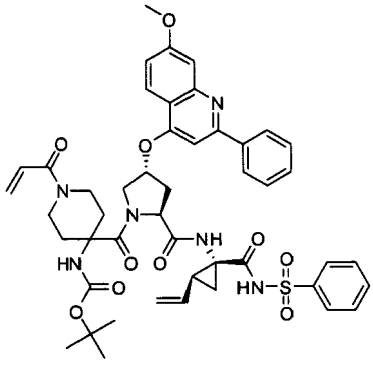
I-23



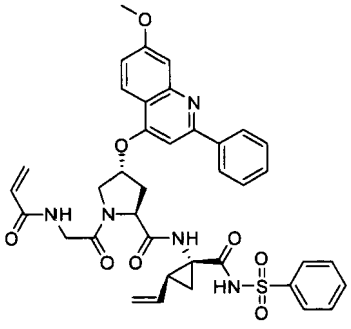
I-24



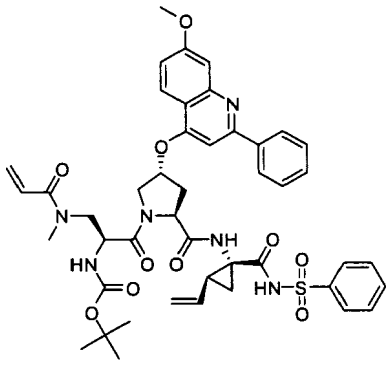
I-25



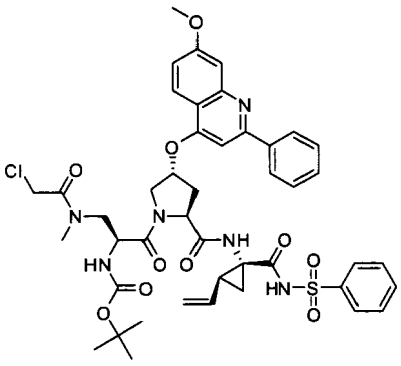
I-26



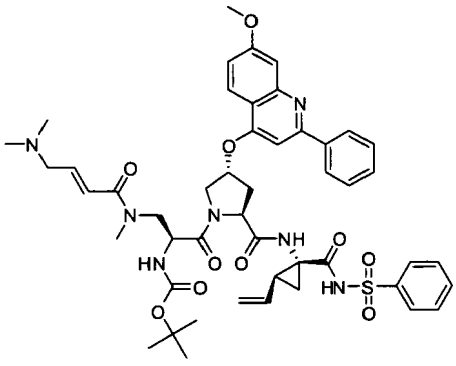
I-27



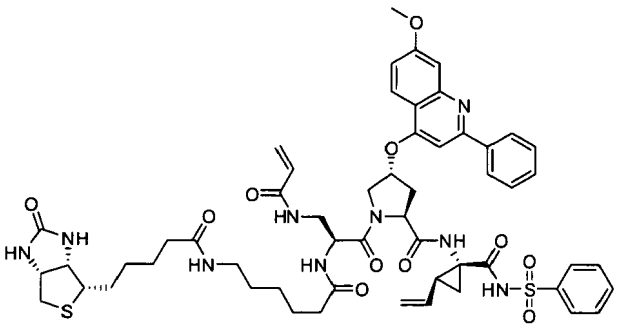
I-28



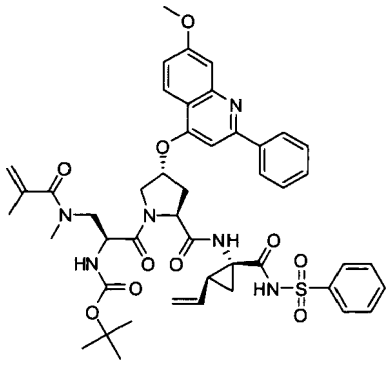
I-29



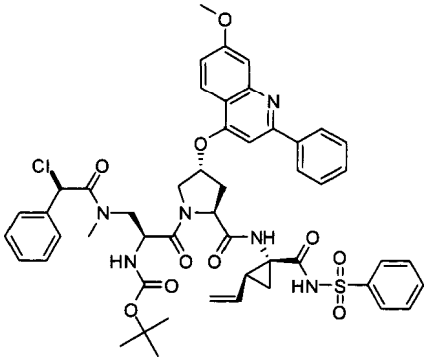
I-30



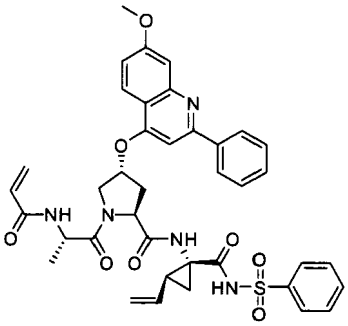
I-31



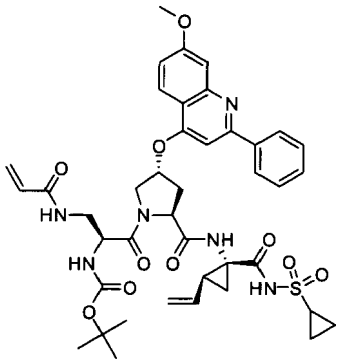
I-32



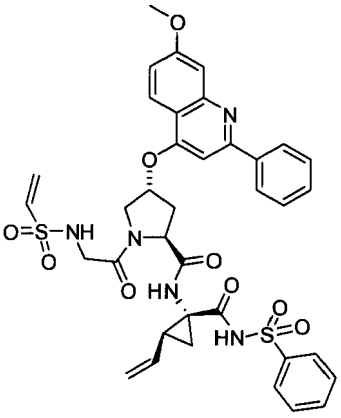
I-33



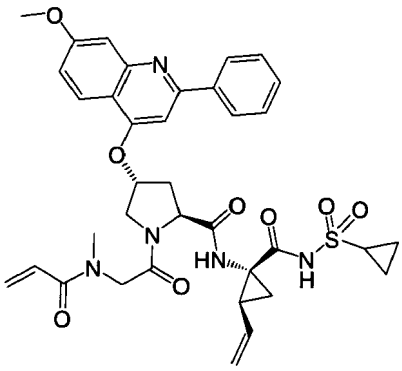
I-34



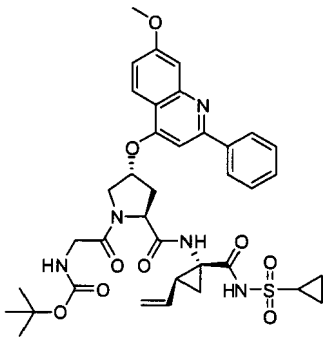
I-35



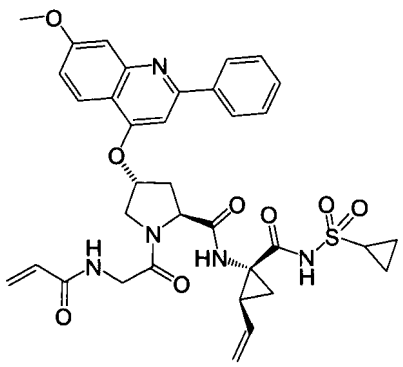
I-36



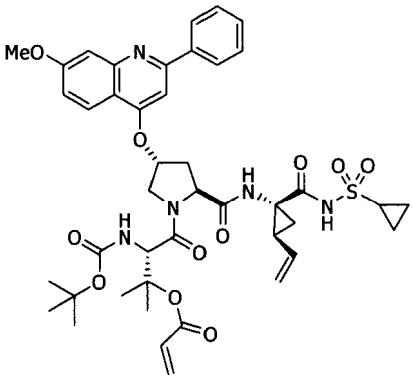
I-37



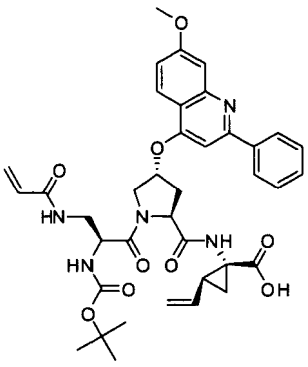
I-38



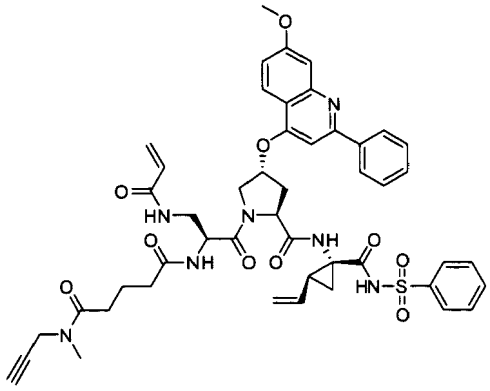
I-39



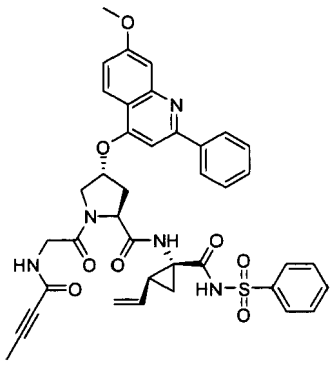
I-40



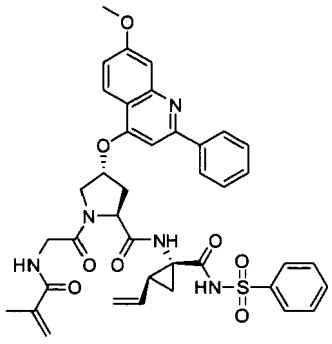
I-41



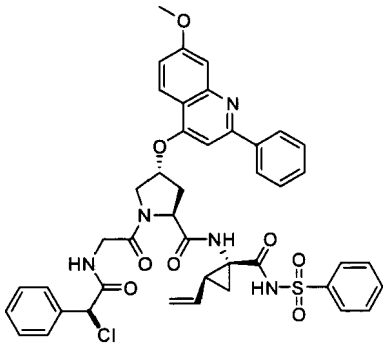
I-42



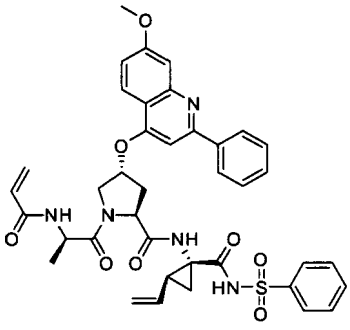
I-43



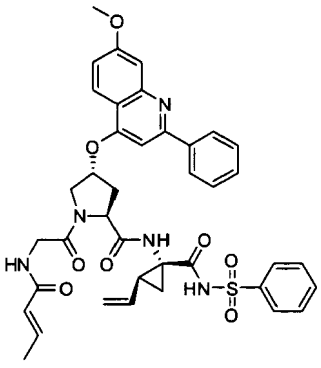
I-44



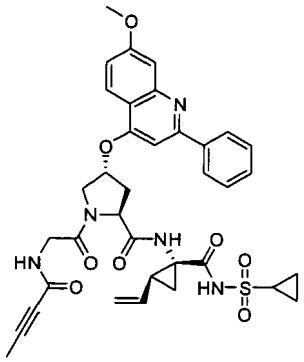
I-45



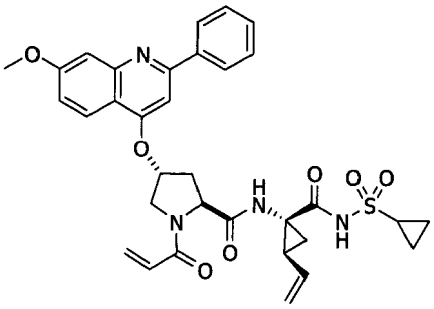
I-46



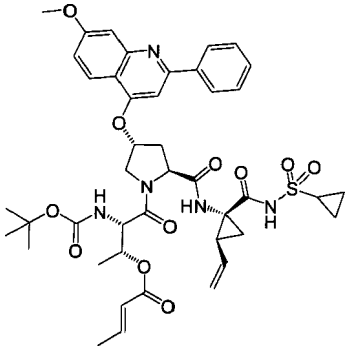
I-47



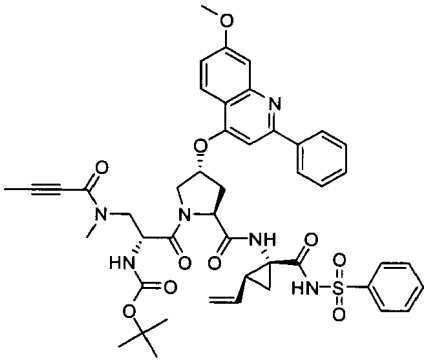
I-48



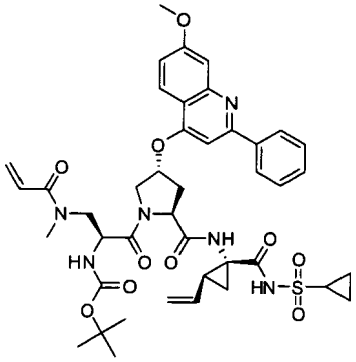
I-49



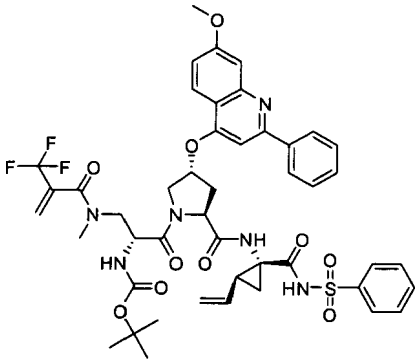
I-50



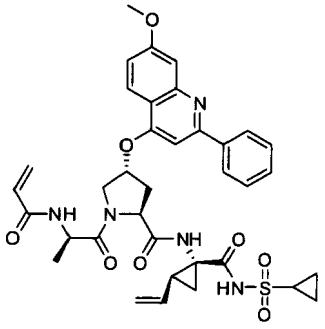
I-51



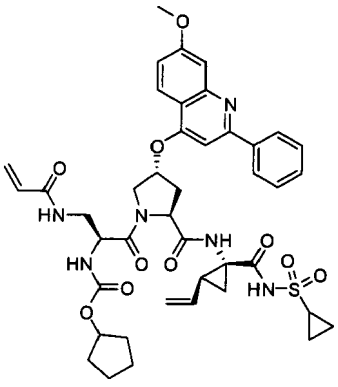
I-52



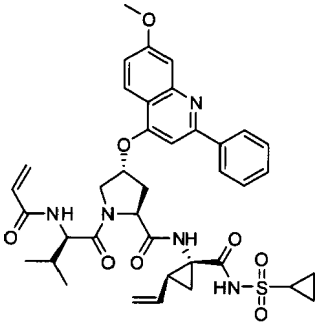
I-53



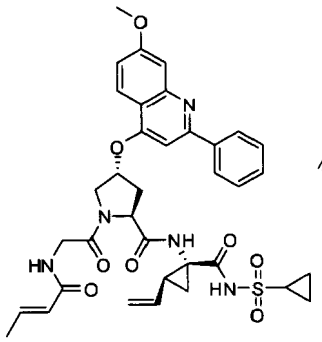
I-54



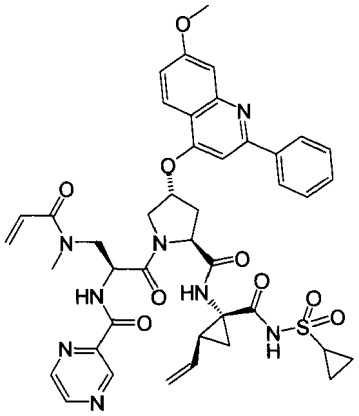
I-55



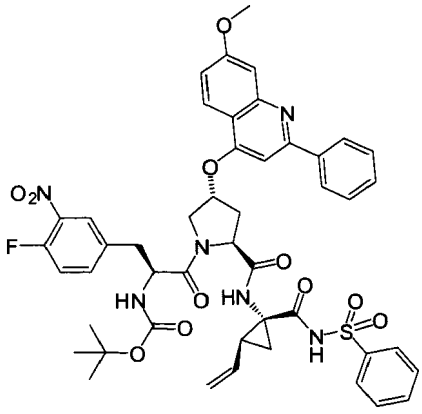
I-56



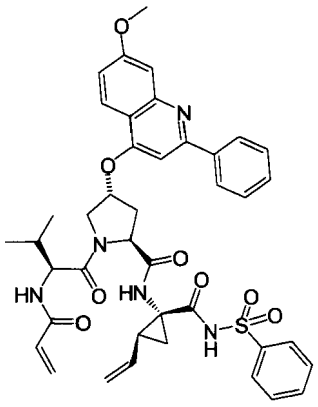
I-57



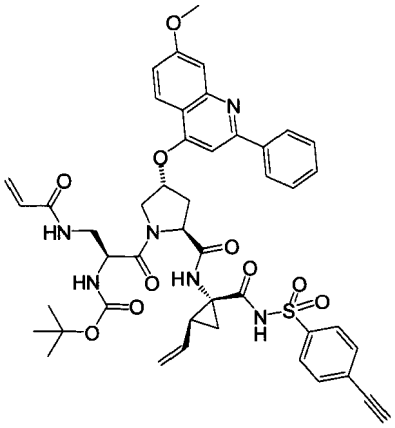
I-58



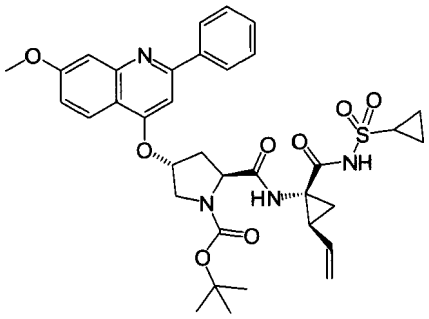
I-59



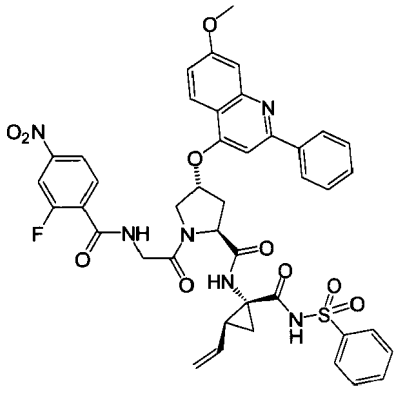
I-60



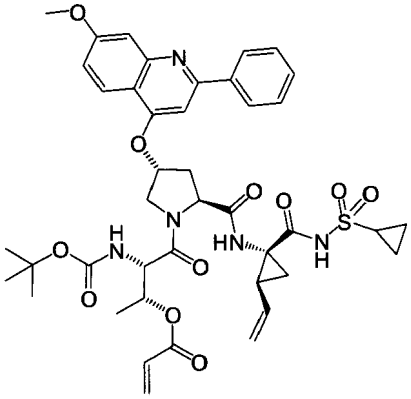
I-61



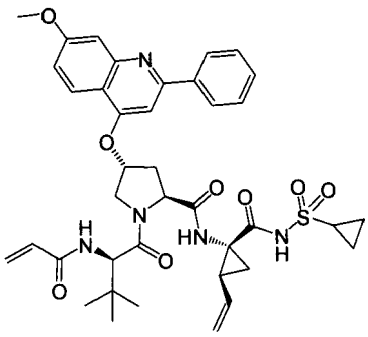
I-62



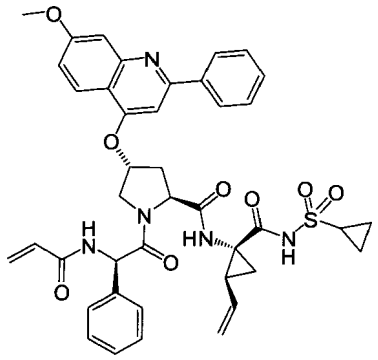
I-63



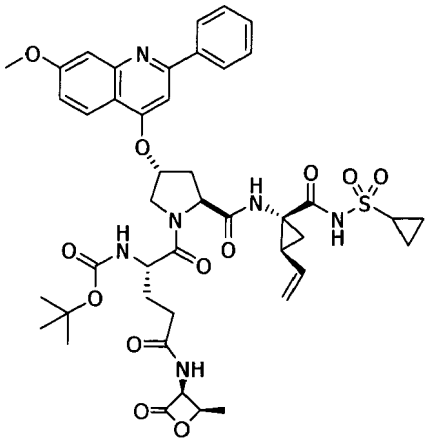
I-64



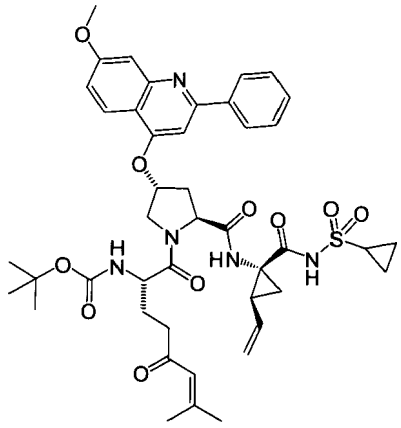
I-65



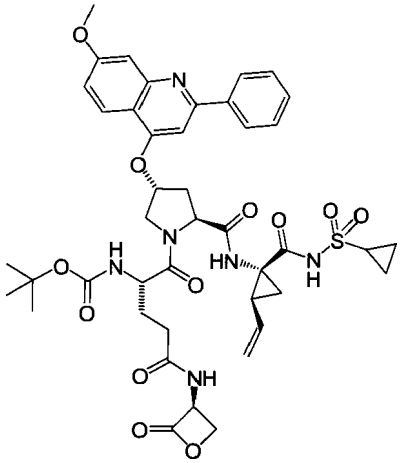
I-66



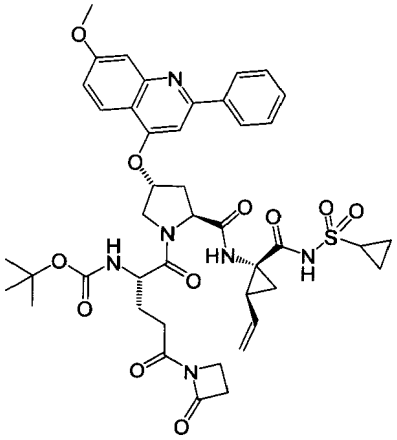
I-67



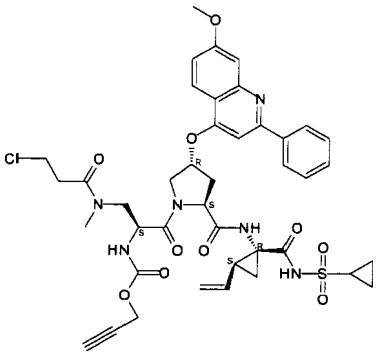
I-68



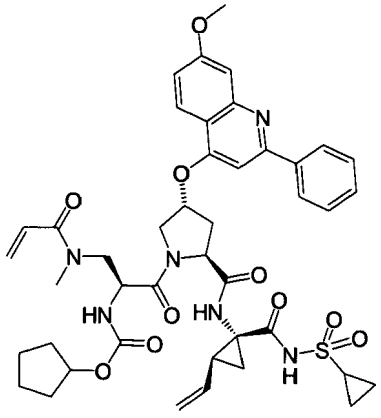
I-69



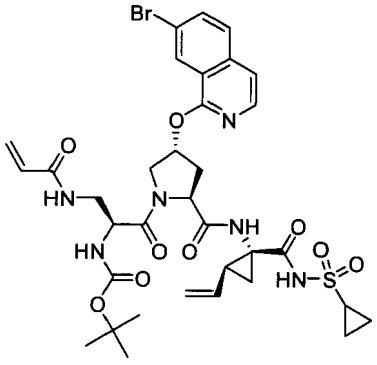
I-70



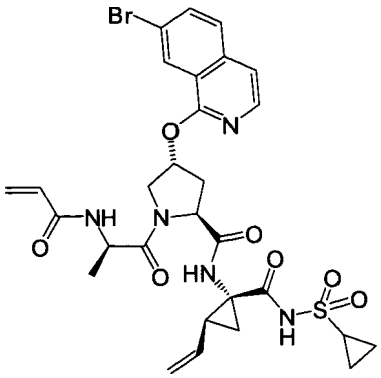
I-71



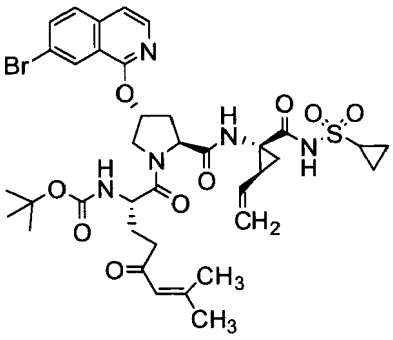
I-72



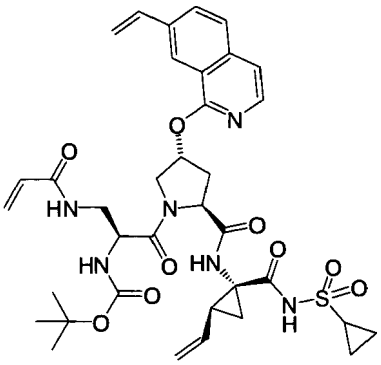
I-73



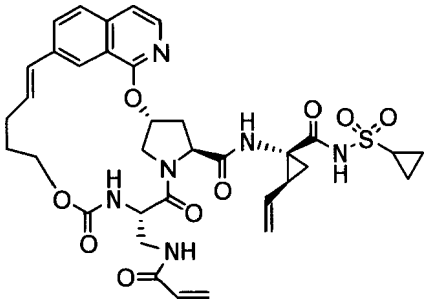
I-74



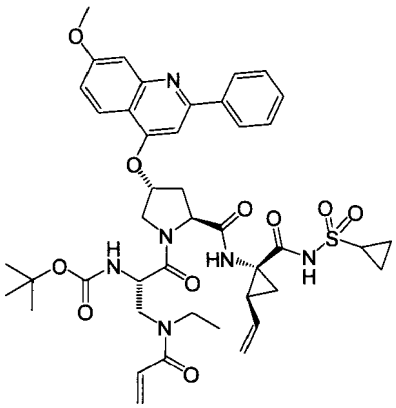
I-75



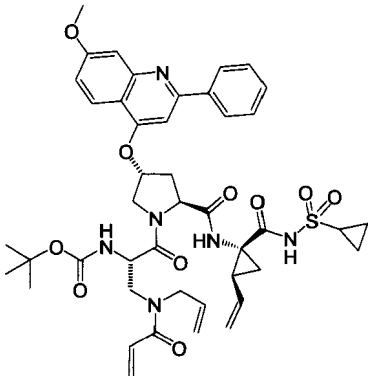
I-76



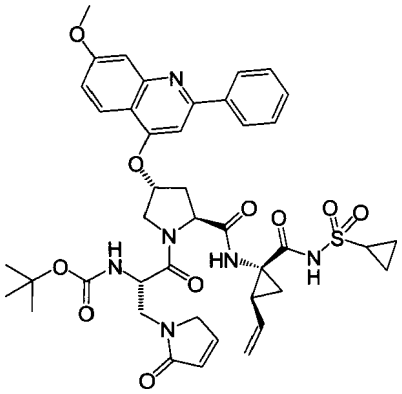
I-77



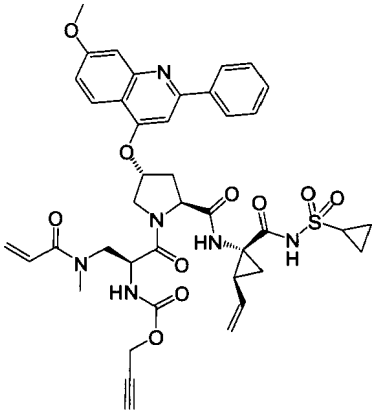
I-78



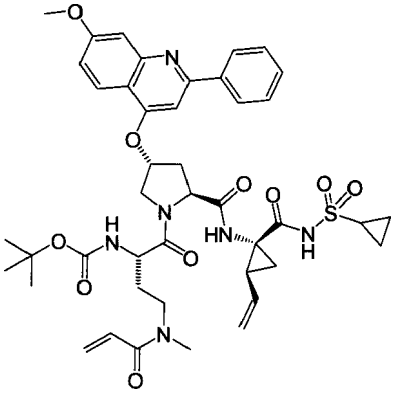
I-79



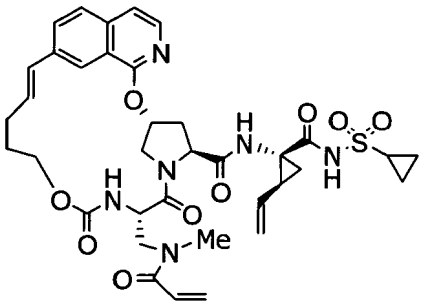
I-80



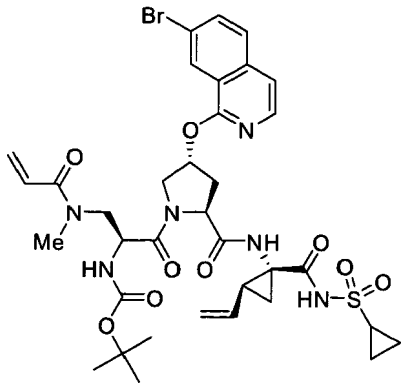
I-81



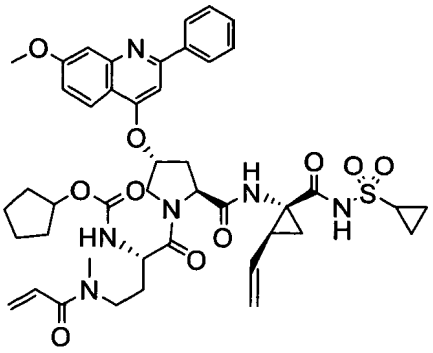
I-82



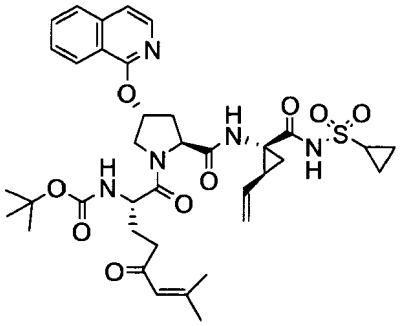
I-83



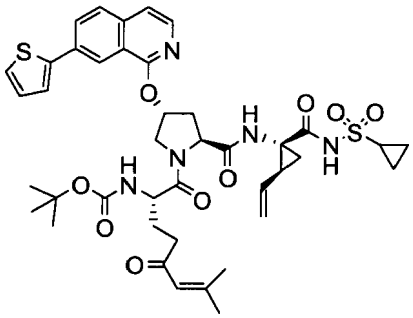
I-84



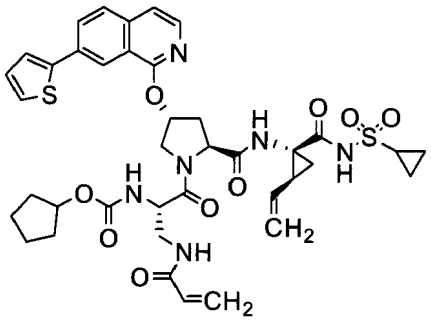
I-85



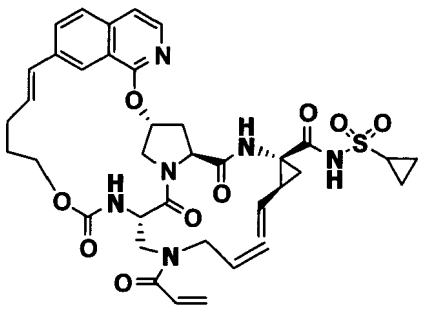
I-86



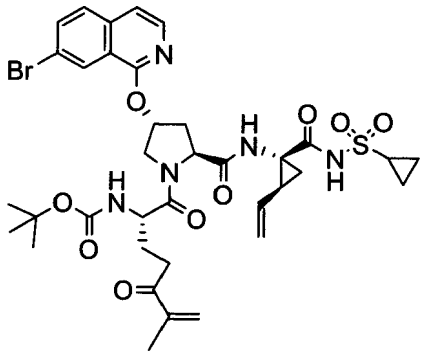
I-87



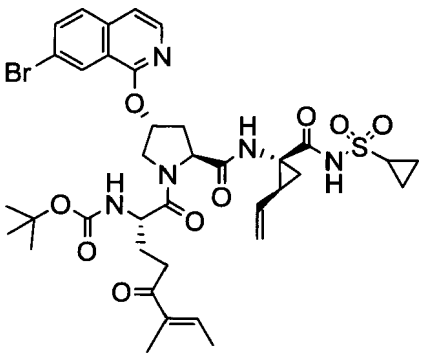
I-88



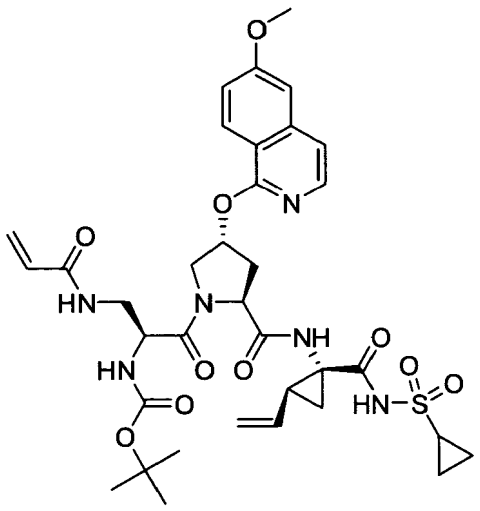
I-89



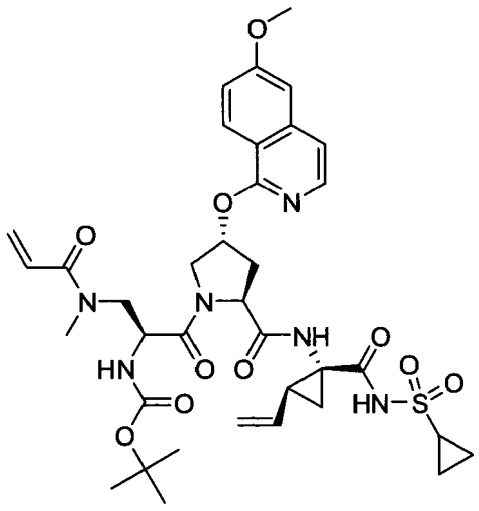
I-90



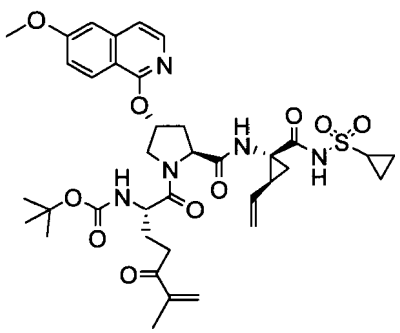
I-91



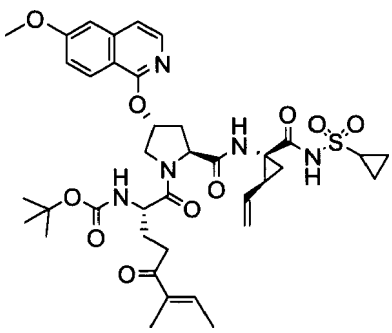
I-92



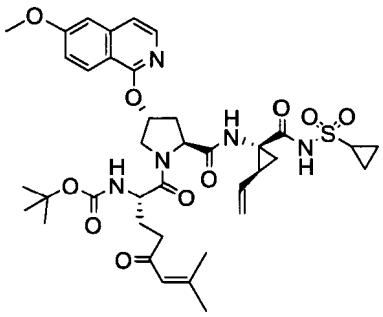
I-93



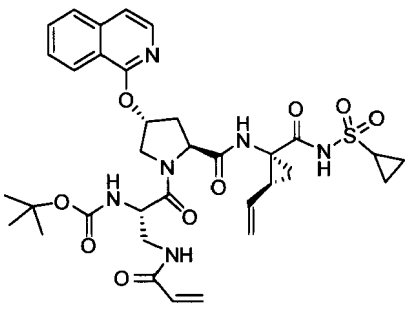
I-94



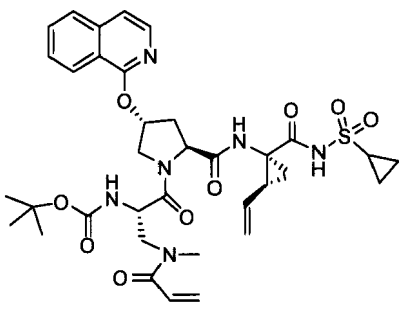
I-95



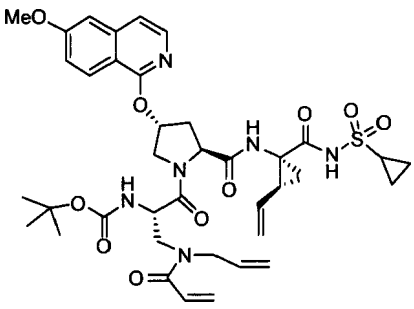
I-96



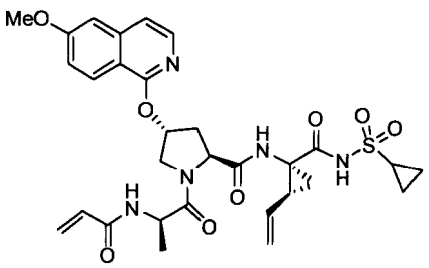
I-97



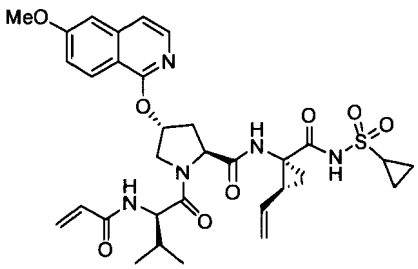
I-98



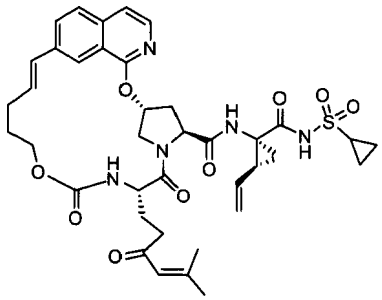
I-99



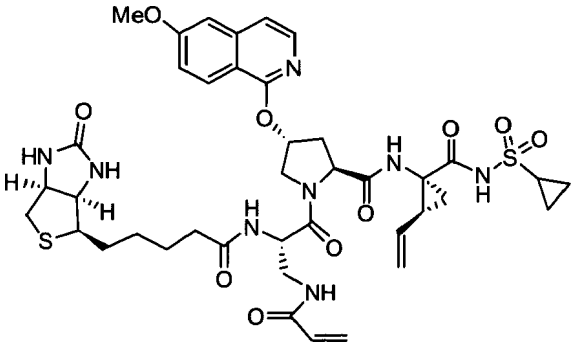
I-100



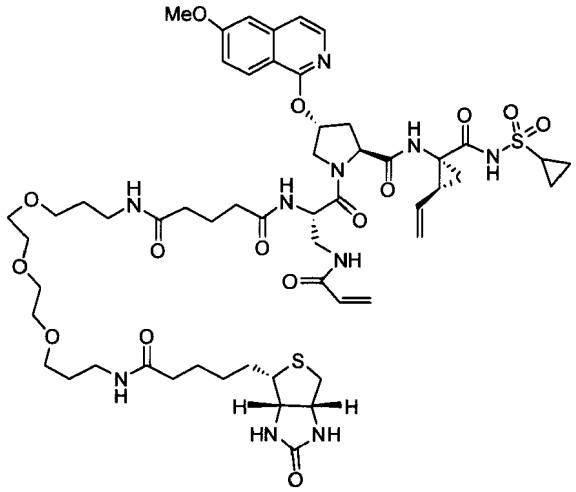
I-101



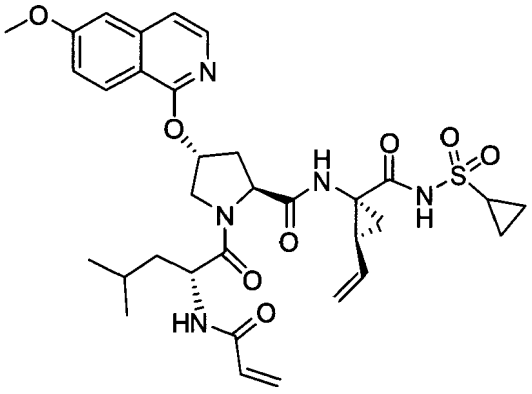
I-102



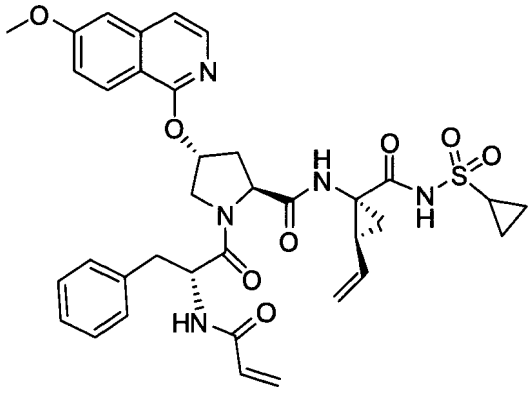
I-103



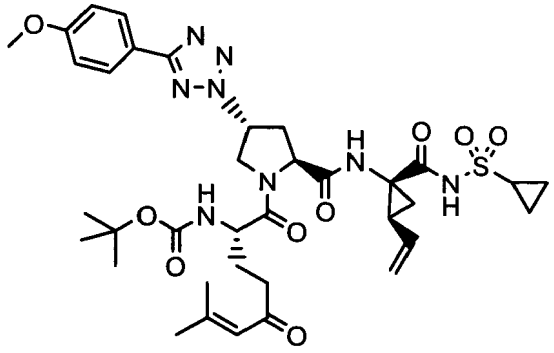
I-104



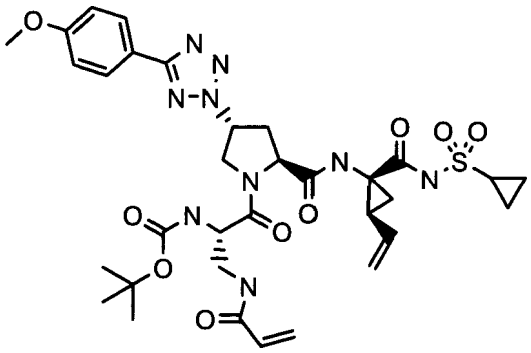
I-105



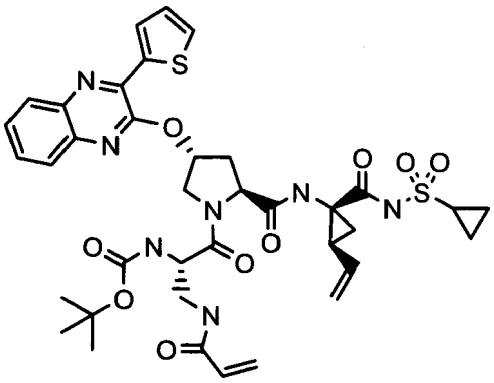
I-106



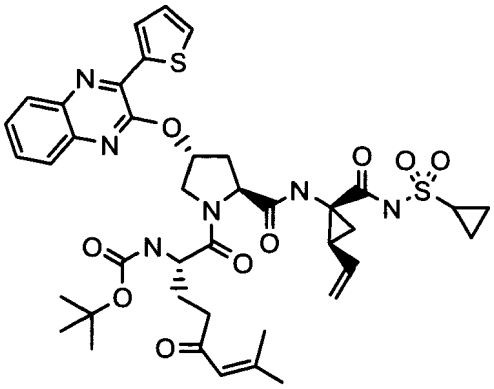
I-107



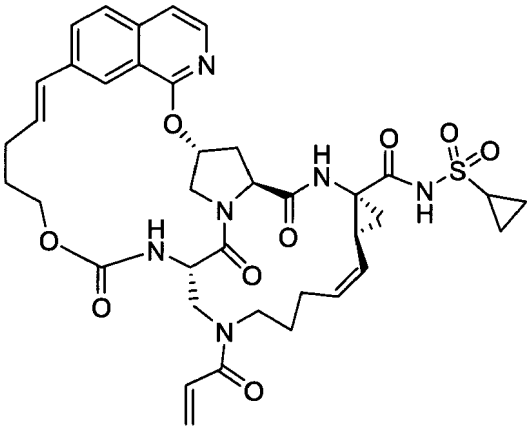
I-108



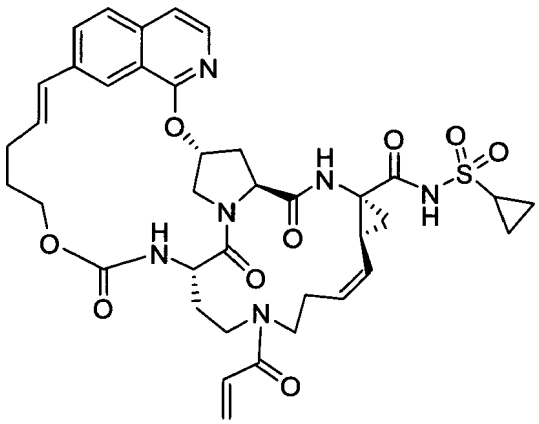
I-109



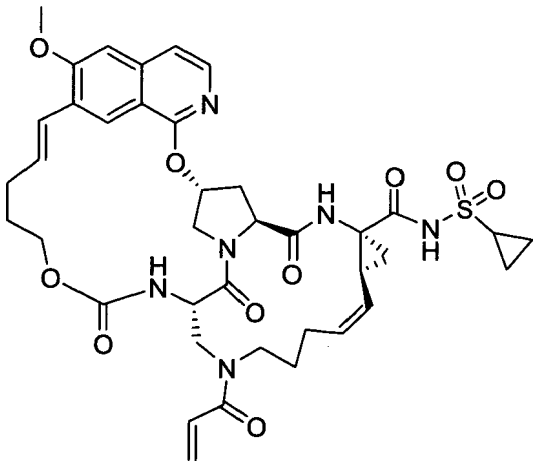
I-110



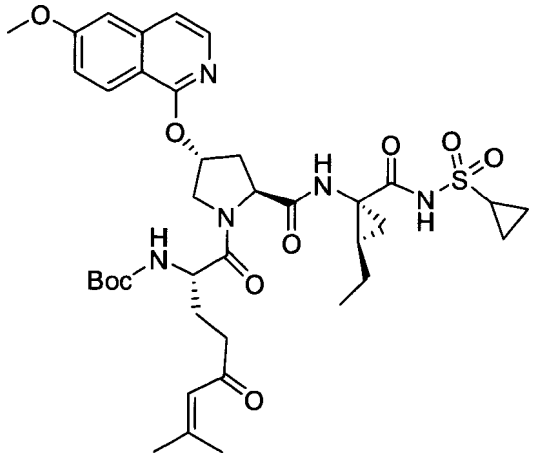
I-111



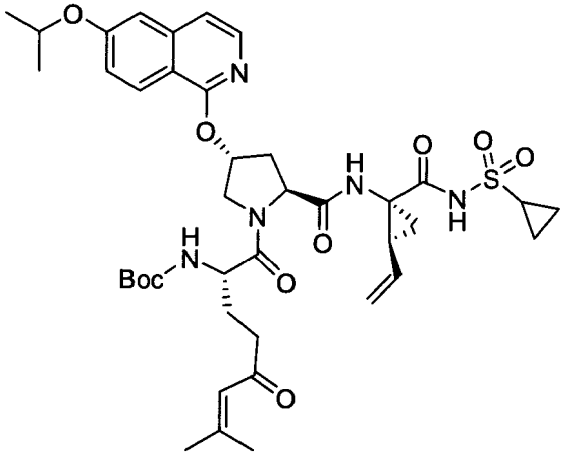
I-112



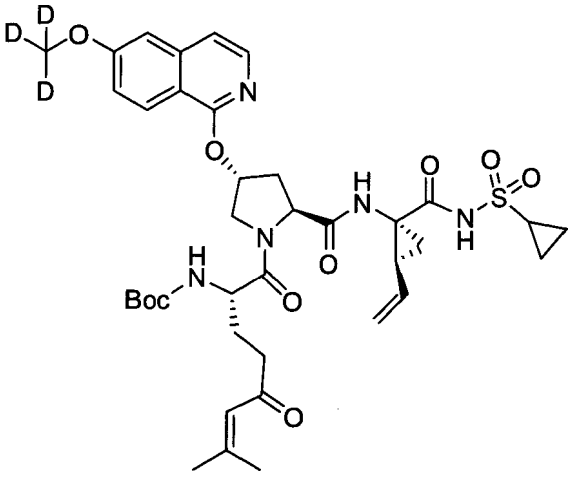
I-113



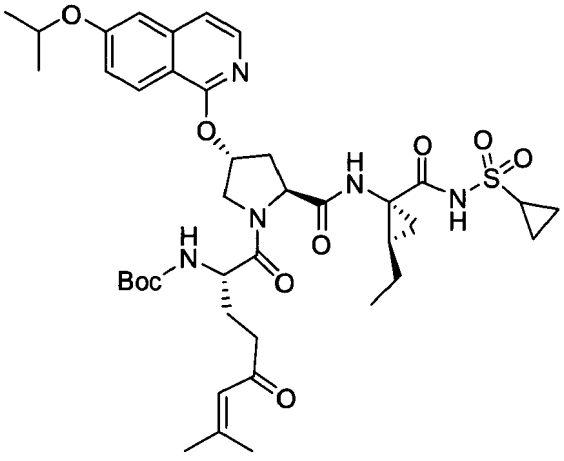
I-114



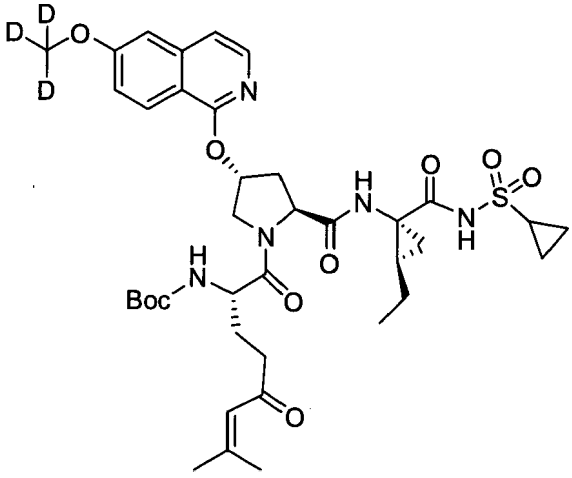
I-115



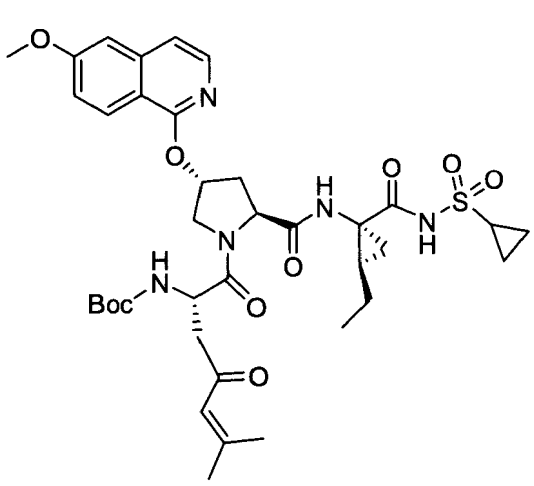
I-116



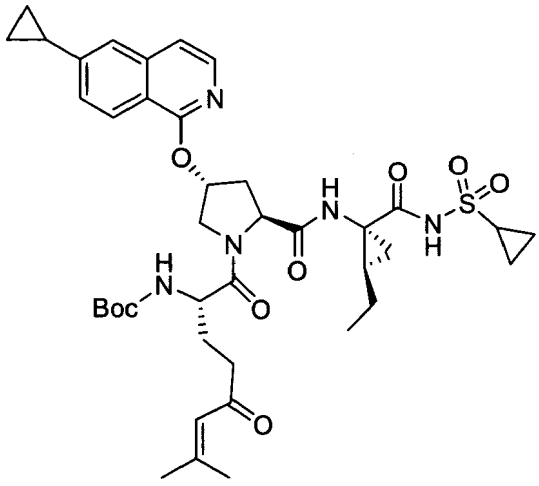
I-117



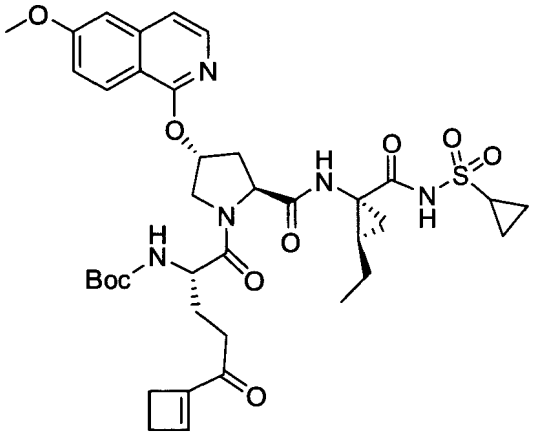
I-118



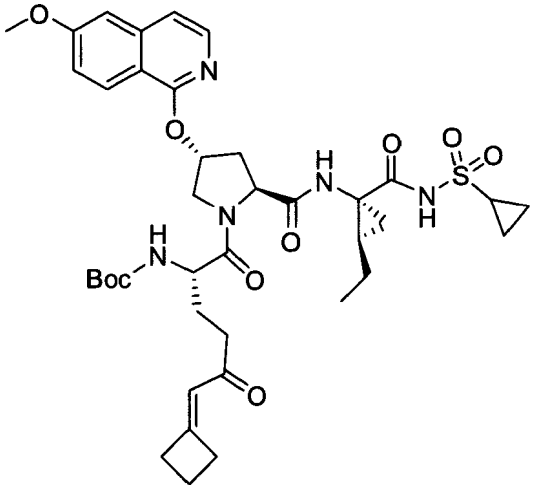
I-119



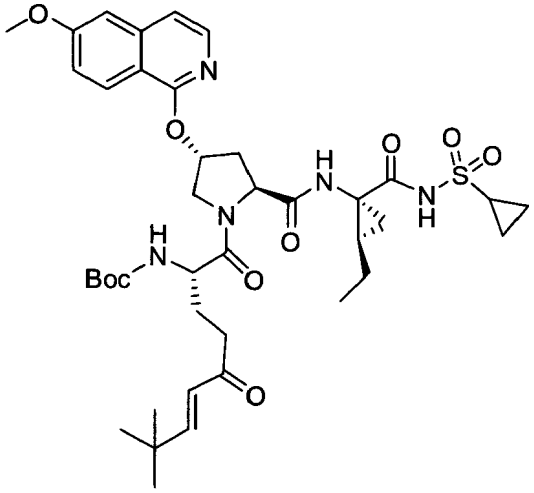
I-120



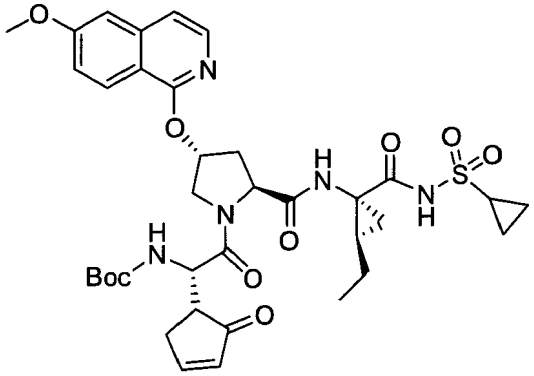
I-121



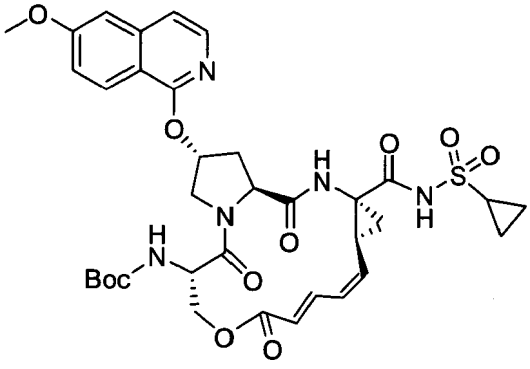
I-122



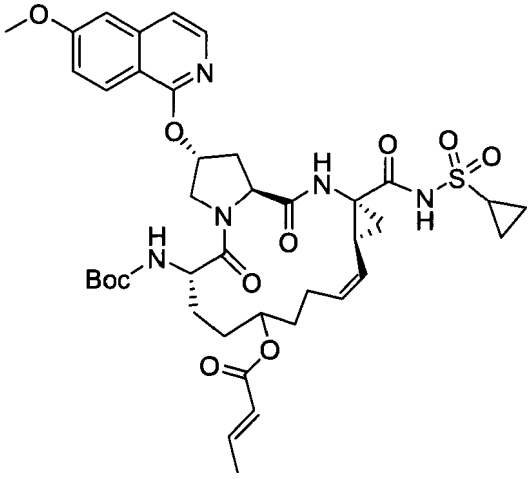
I-123



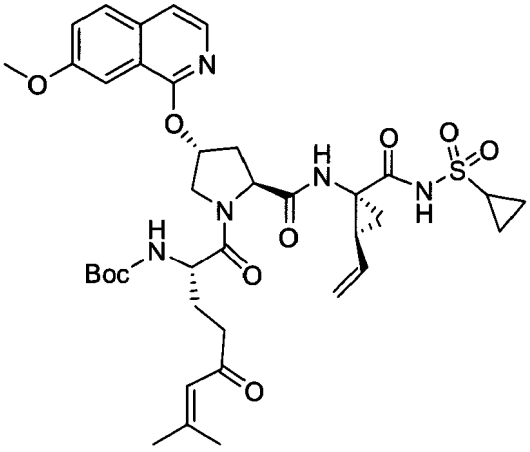
I-124

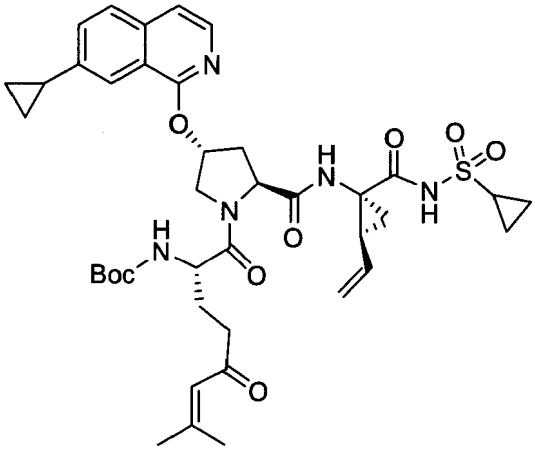


I-125



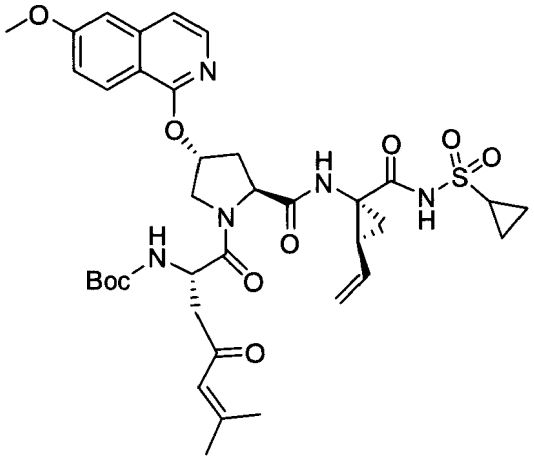
I-126





I-127 **I-128**

以及



I-129。

28. 一種組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物，以及藥學上可接受之佐劑、載劑或載體。

29. 如申請專利範圍第 28 項之組成物，其係與一額外治療用藥劑相組合。

30. 如申請專利範圍第 29 項之組成物，其中該額外治療用藥劑為一抗病毒藥劑。

31. 一種用以抑制位於一生物樣品內或位於一病人體內之 HCV 蛋白酶或其突變株之活性的方法，其包含令該生物樣品與如申請專利範圍第 1 項之化合物或其組成物相接觸的步驟。

32. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中該 HCV 蛋白酶或其突變株之活性係被不可逆地抑制。

33. 如申請專利範圍第 32 項之方法，其中該 HCV 蛋白酶或其突變株之活性係藉由將在 HCV 蛋白酶亞型 1b 之 Cys159 的對等位置處守恆的一個半胱胺酸殘基予以

共價修飾而不可逆地抑制。

34. 如申請專利範圍第 32 項之方法，其中該 HCV 蛋白酶或其突變株之活性係藉由將 Cys16 予以共價修飾而不可逆地抑制。

35. 一種用以在一病人體內治療一被 HCV 蛋白酶所調控之病變的方法，其包含將如申請專利範圍第 1 項之化合物或其組成物投予該病人的步驟。

36. 如申請專利範圍第 35 項之方法，其中該投予步驟每日進行一次。

37. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該病變為 C 型肝炎。

38. 一種用以在一病人體內治療一被 HCV 蛋白酶所調控之病變的方法，其包含藉由將在 HCV 蛋白酶亞型 1b 之 Cys159 的對等位置處守恆的一個半胱胺酸殘基予以共價修飾，而不可逆地抑制該 HCV 蛋白酶的步驟。

39. 如申請專利範圍第 38 項之方法，其中該 HCV 蛋白酶基因型或亞型係選自於由 1a、1b、1c、2a、2b、2c、2i、2k、3a、3b、3k、4a、4d、4f、5a、6a、6b、6c、6d、6e、6f、6g、6h、6i、6j、6k、6l、6m、6n、6o、6p、6q、6t 和 7a 所構成的群組中。

40. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中該 HCV 蛋白酶基因型或亞型為 1a、1b、2a 或 3a。

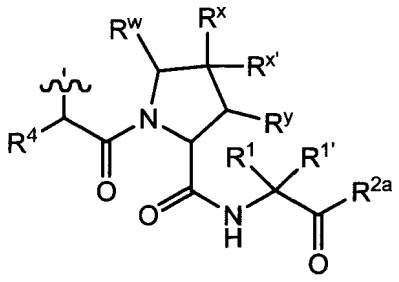
41. 一種用以在一病人體內治療一被 HCV 蛋白酶所調控之病變的方法，其包含藉由將 HCV 蛋白酶之 Cys16

予以共價修飾，而不可逆地抑制 HCV 蛋白酶的步驟。

42. 一種綴合物，其具有式 Cys159–聯結部–抑制劑部分，其中該 Cys159 為 HCV 蛋白酶的 Cys159。

43. 一種綴合物，其具有式 Cys16–聯結部–抑制劑部分，其中該 Cys16 為 HCV 蛋白酶的 Cys16。

44. 如申請專利範圍第 42 項之綴合物，其中該抑制劑部分具有下式 **A**：



A

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 和 $R^{1'}$ 係個別為氫或是經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，抑或是 R^1 和 $R^{1'}$ 共同形成一經任擇取代之 3-7 員碳環；

R^{2a} 為-OH 或-$NHSO_2R^2$；

R^2 為-$N(R)_2$ 或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7} 環烷基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

各個 R 係個別地為氫、經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，或是：

位於相同氮原子上的兩個 R 與該氮共同形成一個具

有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環；

R^w 為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；或是

R^w 和 R^x 共同形成一經任擇取代之 C_{3-7} 員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，或是

R^w 和 R^y 共同形成一經任擇取代之 C_{3-7} 員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

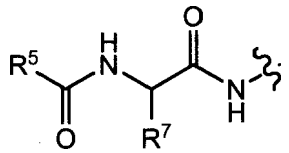
R^x 為-T-R^z，其中：

T 為一共價鍵或一個 C_{1-6} 雙價烴鏈，其中 T 中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-所置換；以及

R^z 為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員單環或雙環芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員單環或雙環雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

$R^{x'}$ 為氫，或是 $R^{x'}$ 和 R^x 與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之螺稠合 5-7 員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^y 為氫，或是 R^x 和 R^y 共同形成一經任擇取代之 C_{3-7} 員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

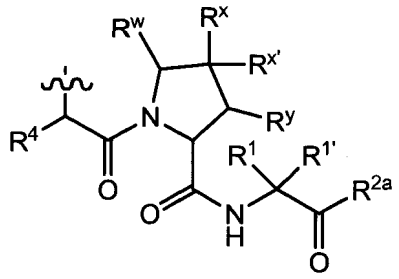
R^4 為 H、-NHC(O)R^5、-NHC(O)OR^6、、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是 R^4 和 R^x 與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和 16-22 員環，其具有 2-6 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

各個 R^5 係個別地為-N$(R)_2$ 或是一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

R^6 為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；以及

R^7 為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基。

45. 如申請專利範圍第 43 項之綴合物，其中該抑制劑部分具有下式 **A**：



A

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 和 $R^{1'}$ 係個別為氫或是經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，抑或是 R^1 和 $R^{1'}$ 共同形成一經任擇取代之 3-7 員碳環；

R^{2a} 為 -OH 或 $-NHSO_2R^2$；

R^2 為 $-N(R)_2$ 或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{3-7} 環烷基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

各個 R 係個別地為氫、經任擇取代之 C_{1-6} 脂烴基，或是：

位於相同氮原子上的兩個 R 與該氮共同形成一個具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環；

R^w 為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地

選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；或是

R^w和 R^x共同形成一經任擇取代之 C_{3-7}員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子，或是

R^w和 R^y共同形成一經任擇取代之 C_{3-7}員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

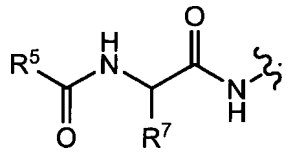
R^x為-T-R^z，其中：

T 為一共價鍵或一個 C_{1-6}雙價烴鏈，其中 T 中之一或二個亞甲基單元係任擇地且個別地被-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-所置換；以及

R^z為氫或一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6}脂烴基、橋接雙環、6-10 員單環或雙環芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員單環或雙環雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

$R^{x'}$為氫，或是 $R^{x'}$和 R^x與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之螺稠合 5-7 員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^y為氫，或是 R^x和 R^y共同形成一經任擇取代之 C_{3-7}員環，其具有 0-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

R^4 為 H、-NHC(O)R^5、-NHC(O)OR^6、、一天然或非天然胺基酸側鏈基團；或是 R^4 和 R^x 與它們之中介原子共同形成一經任擇取代之飽和或不飽和 16-22 員環，其具有 2-6 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子；

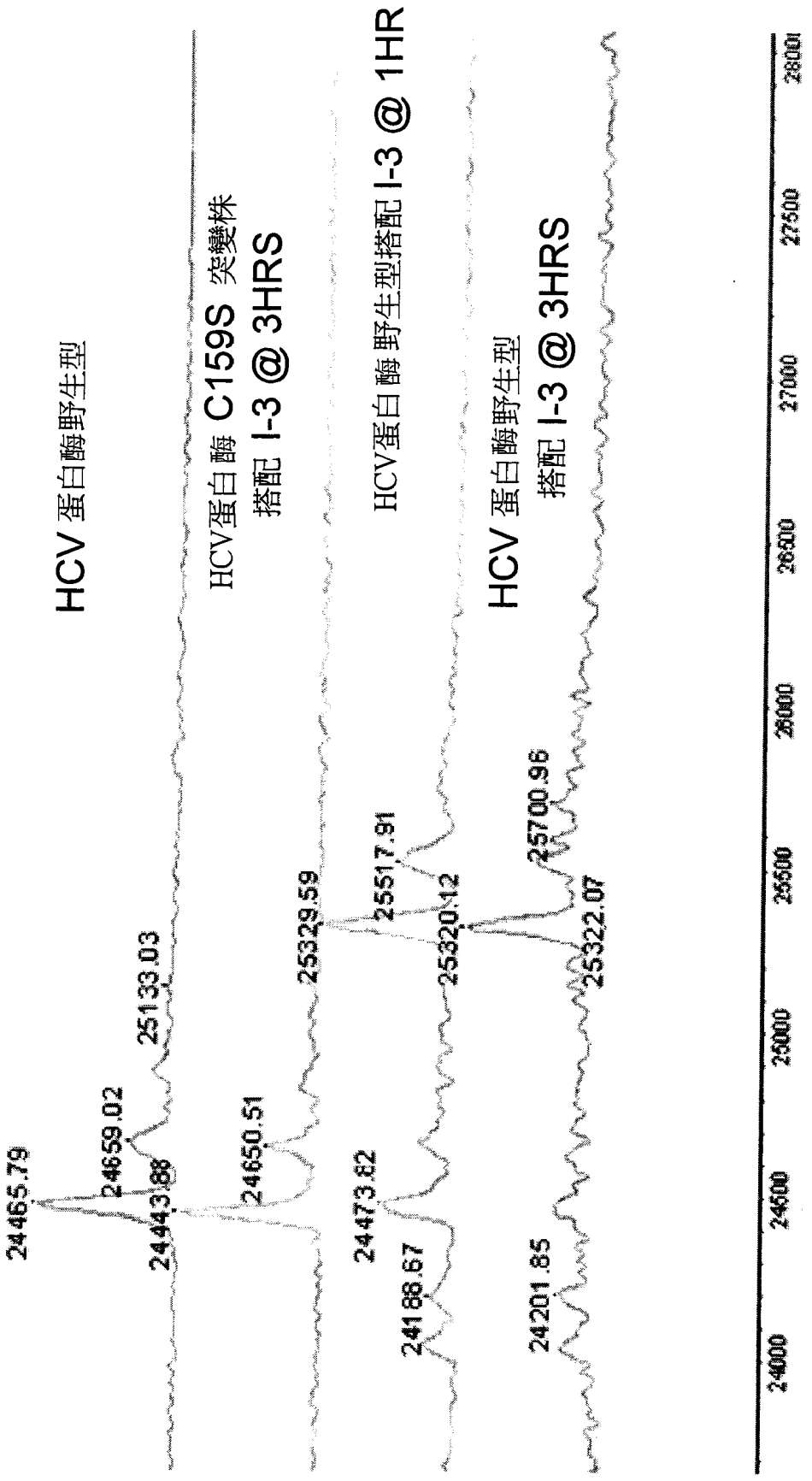
各個 R^5 係個別地為-N$(R)_2$ 或是一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；

R^6 為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基；以及

R^7 為一選自於下列之經任擇取代基團：C_{1-6} 脂烴基、橋接雙環、6-10 員芳基、具有 1-4 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 5-10 員雜芳基、或是具有 1-2 個個別地選自於氮、氧或硫之雜原子的 4-7 員雜環基。

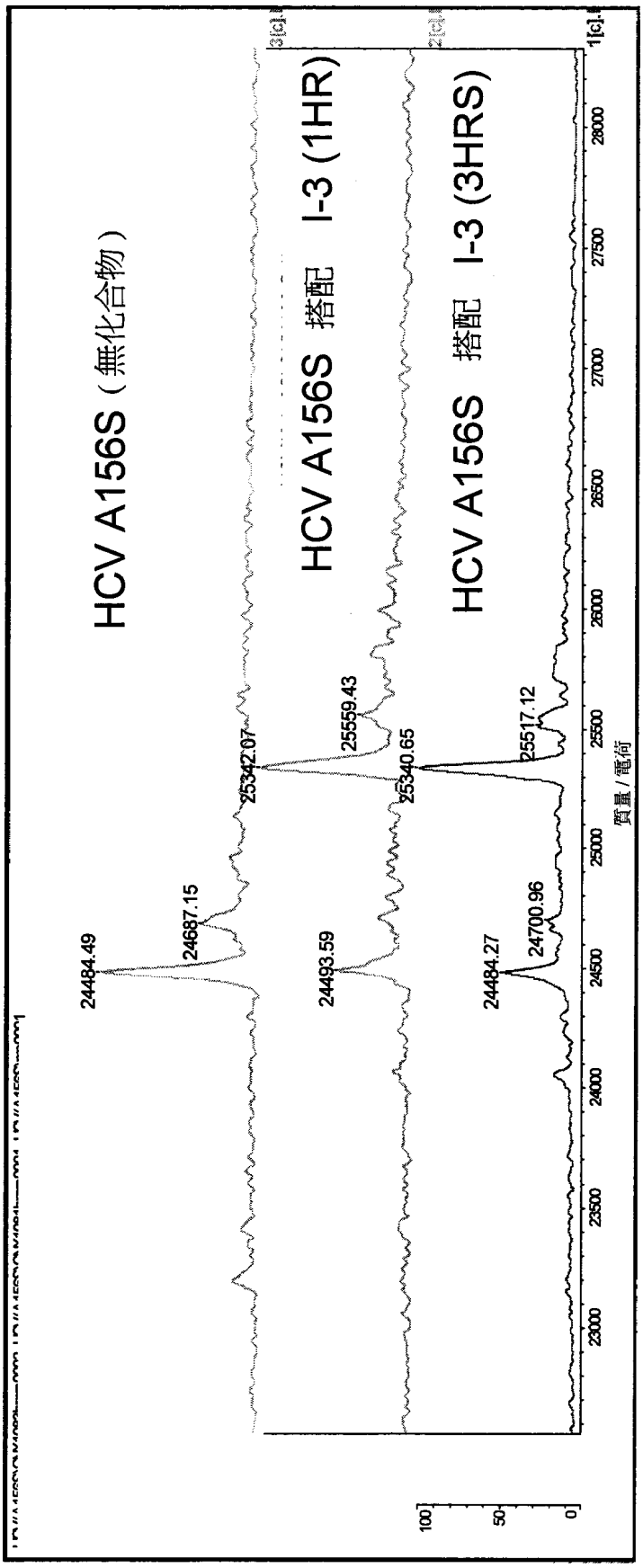
200932255

第 1 圖

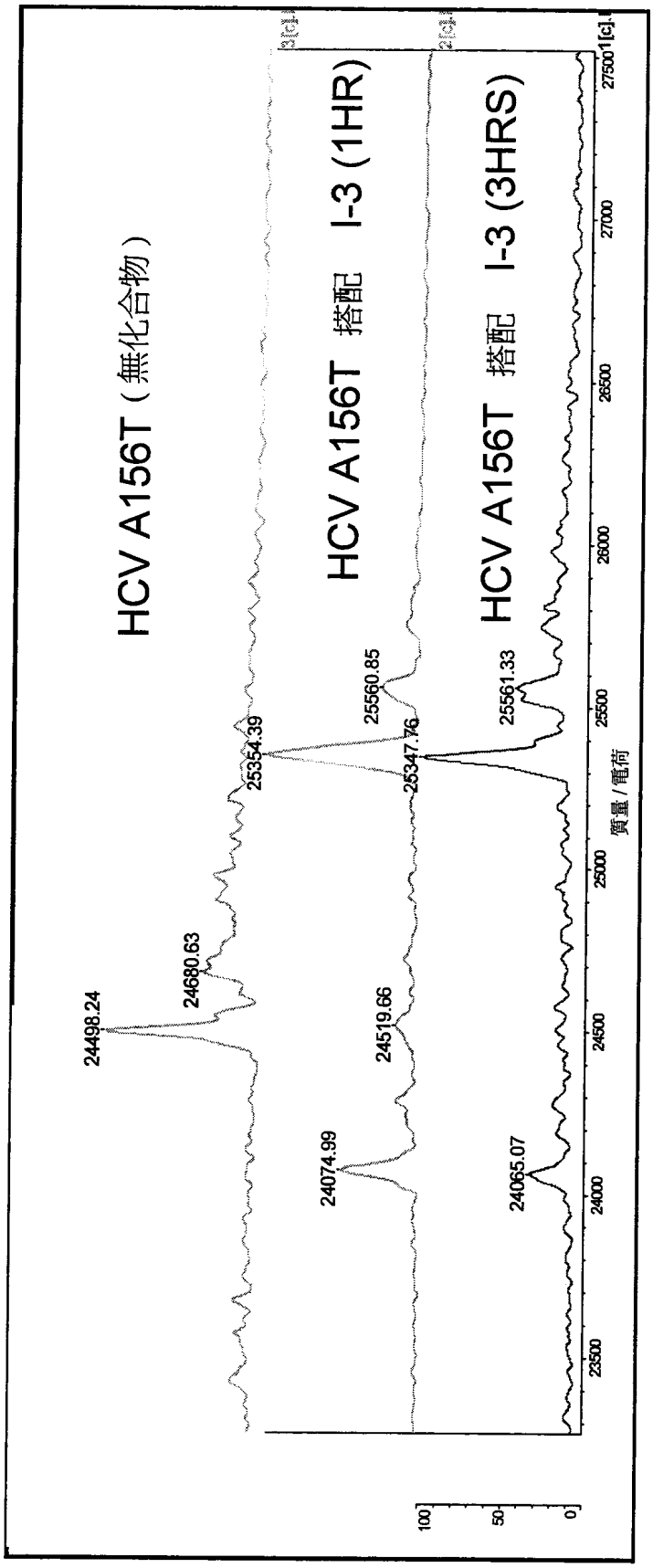


200932255

第 2 圖

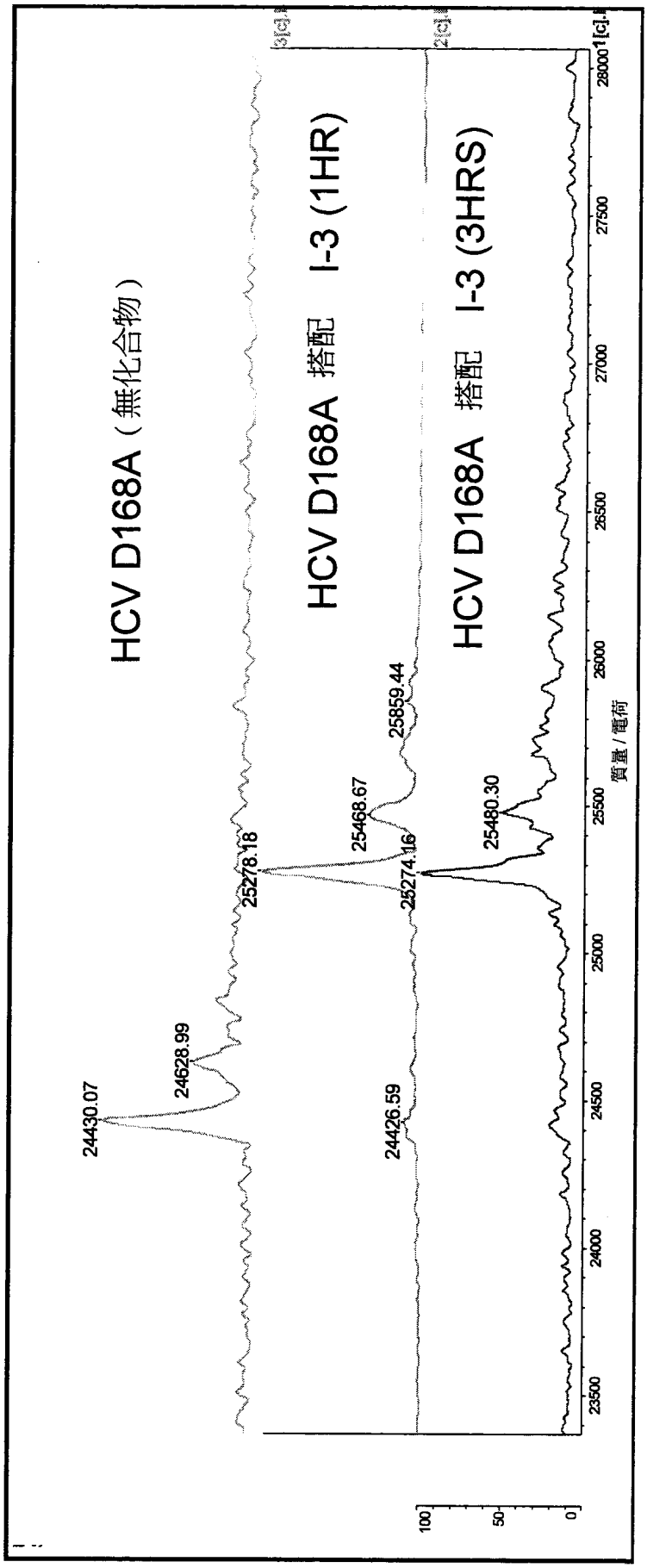


第 3 圖

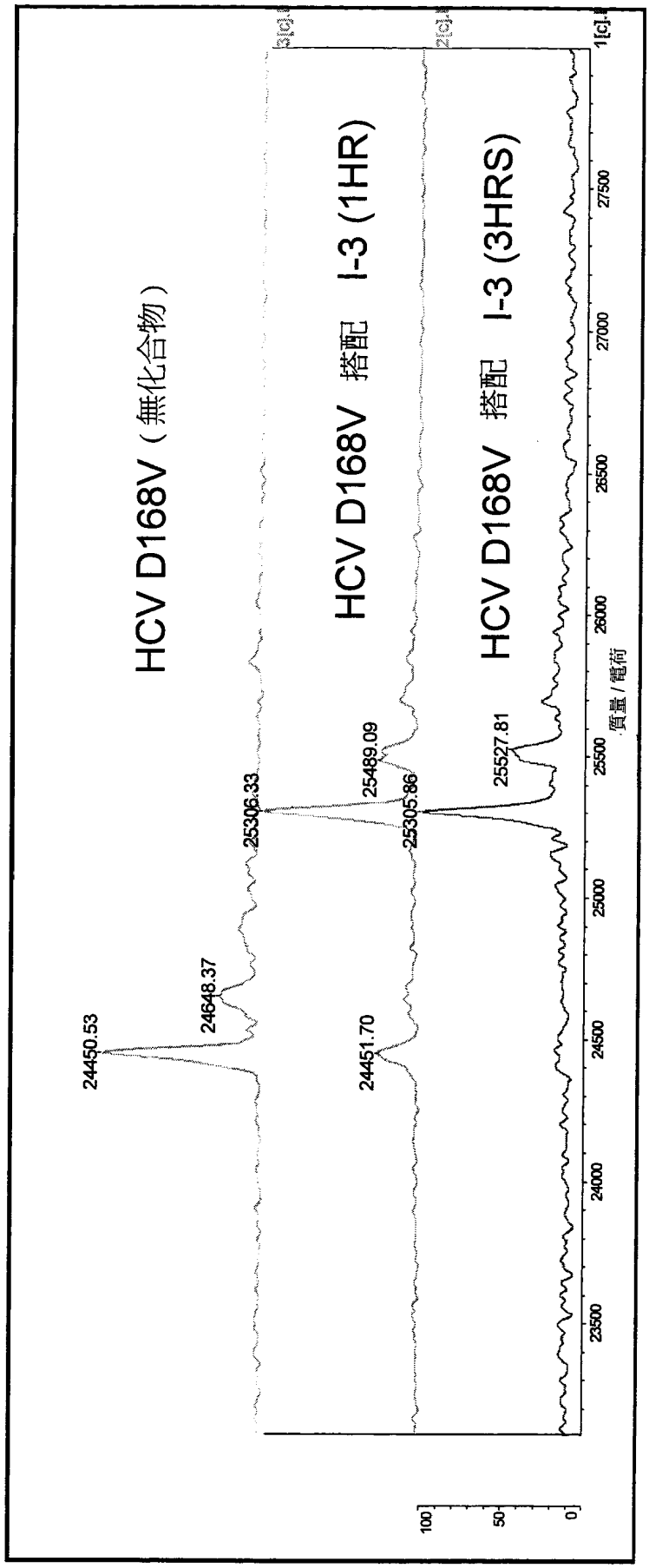

HCV A156T（無化合物）
HCV A156T 搭配 I-3 (1HR)
HCV A156T 搭配 I-3 (3HRS)
24498.24
24680.63
25354.39
25560.85
25347.76
24519.66
24074.99
25561.33
24065.07
100
50
0
23500
24000
24500
25000
25500
26000
26500
27000
27500
質量 / 電荷

200932255

第 4 圖

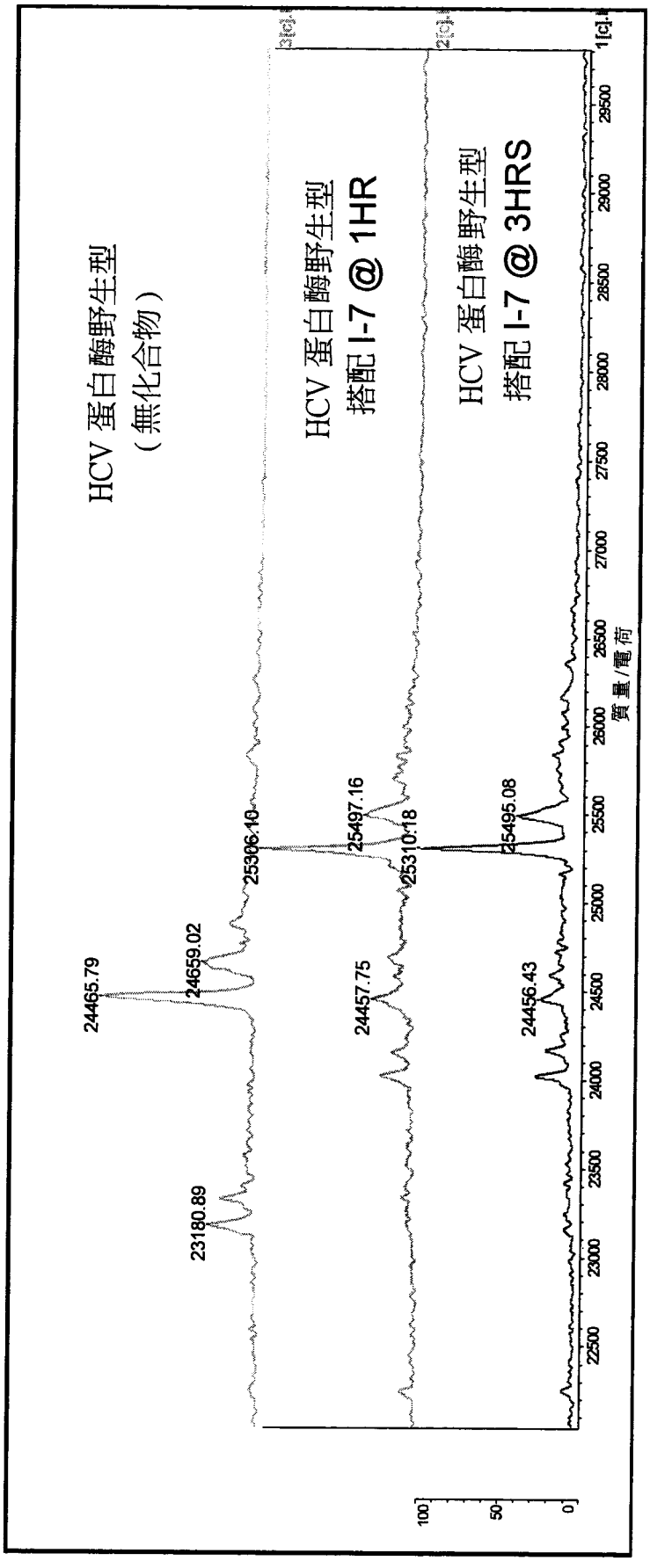


第 5 圖


HCV D168V（無化合物）
HCV D168V 搭配 I-3 (1HR)
HCV D168V 搭配 I-3 (3HRS)
24450.53
24648.37
25306.33
24451.70
25489.09
25305.86
25527.81
100
50
0
23500
24000
24500
25000
25500
26000
26500
27000
27500
質量 / 電荷

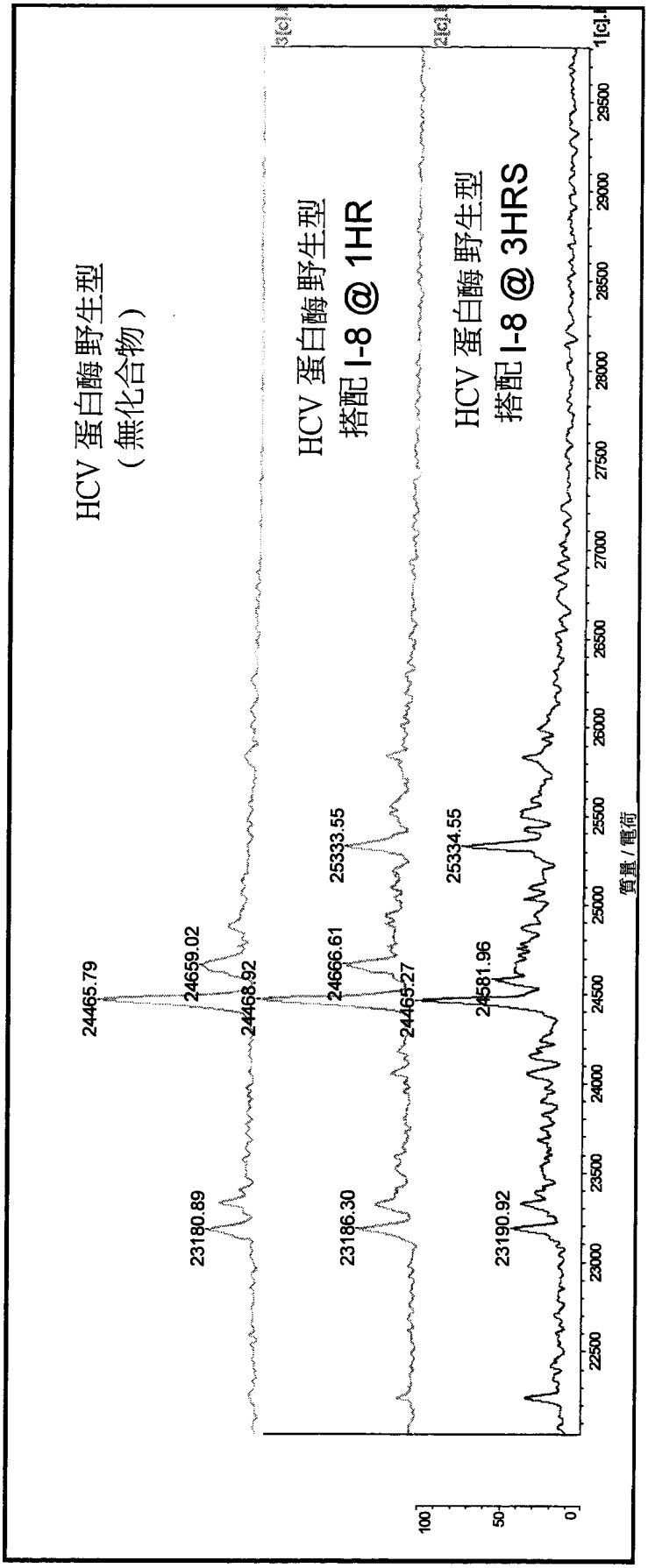
200932255

第 6 圖

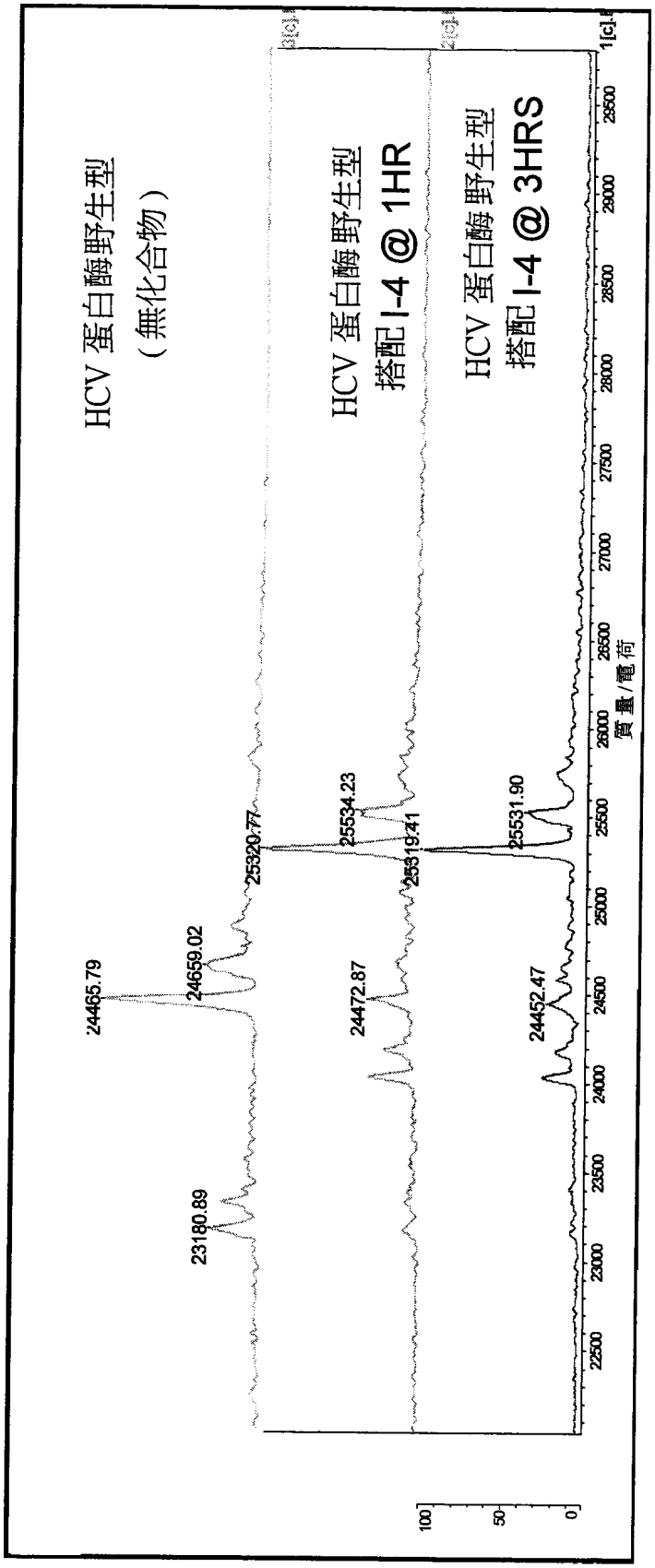


200932255

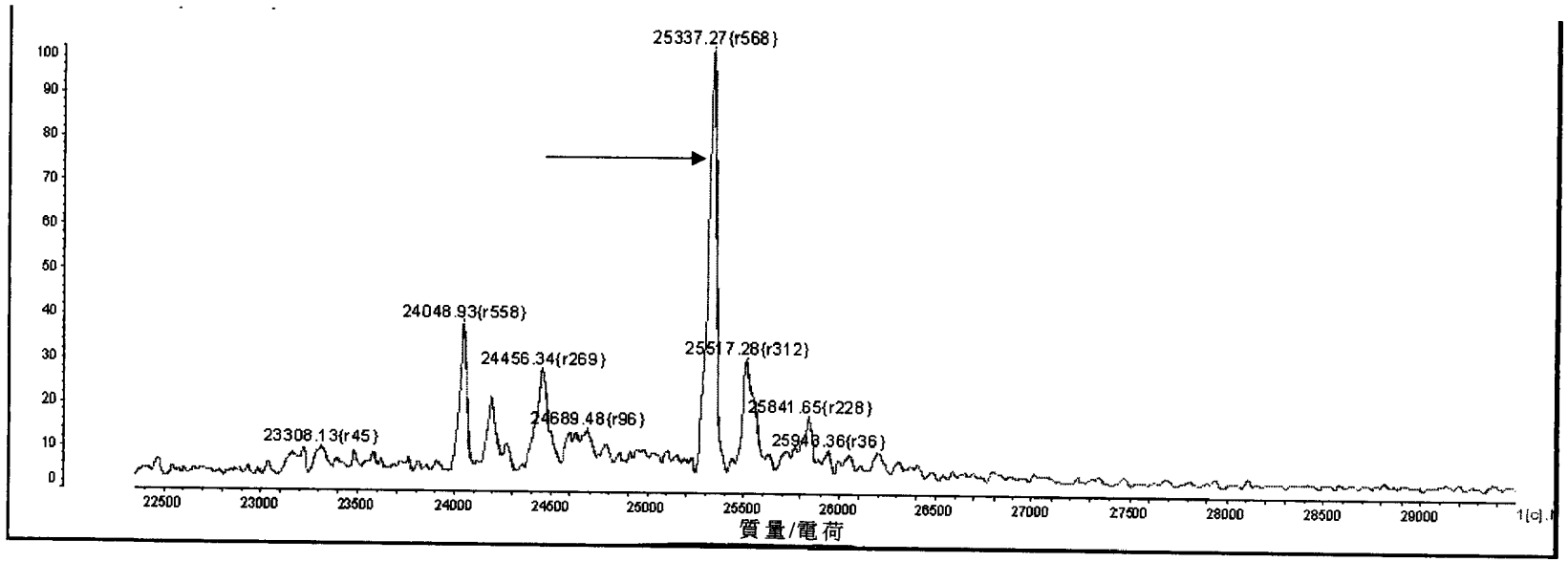
第 7 圖



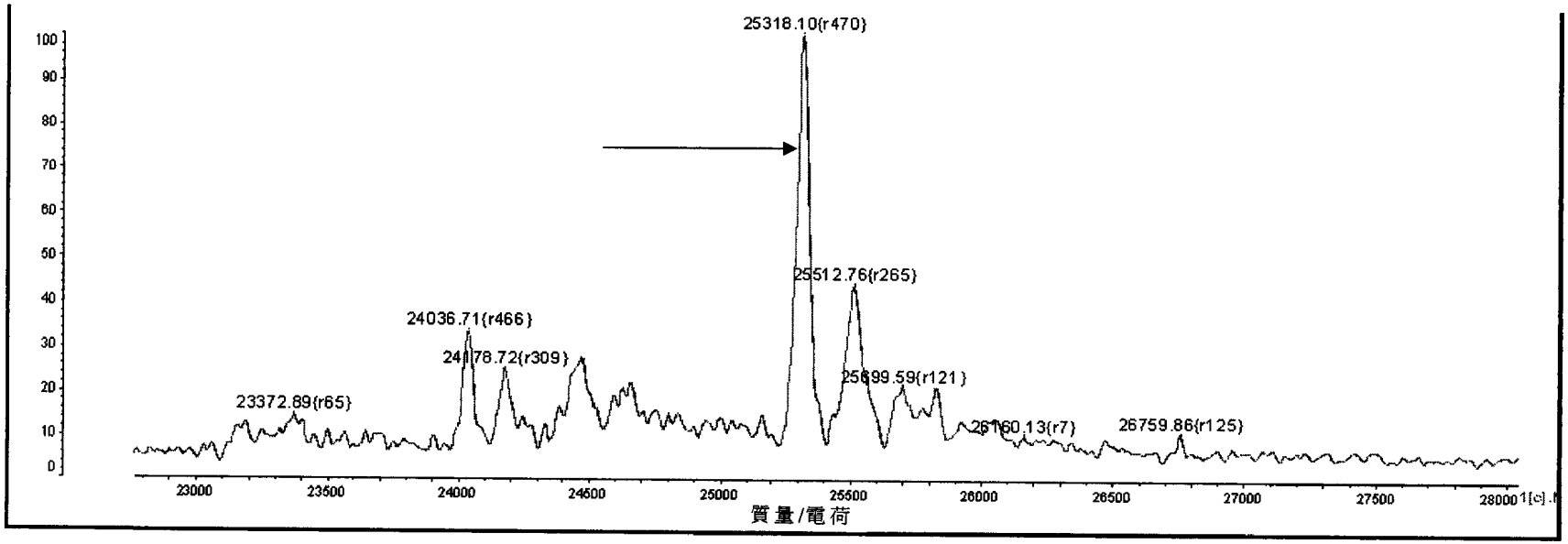
第 8 圖


HCV 蛋白酶野生型
（無化合物）
HCV 蛋白酶野生型
搭配 I-4 @ 1HR
HCV 蛋白酶野生型
搭配 I-4 @ 3HRS
24465.79
24659.02
25320.77
23180.89
24472.87
25319.41
25534.23
24452.47
25531.90
100
50
0
22500
23000
23500
24000
24500
25000
25500
26000
26500
27000
27500
28000
28500
29000
29500
質量 / 電荷

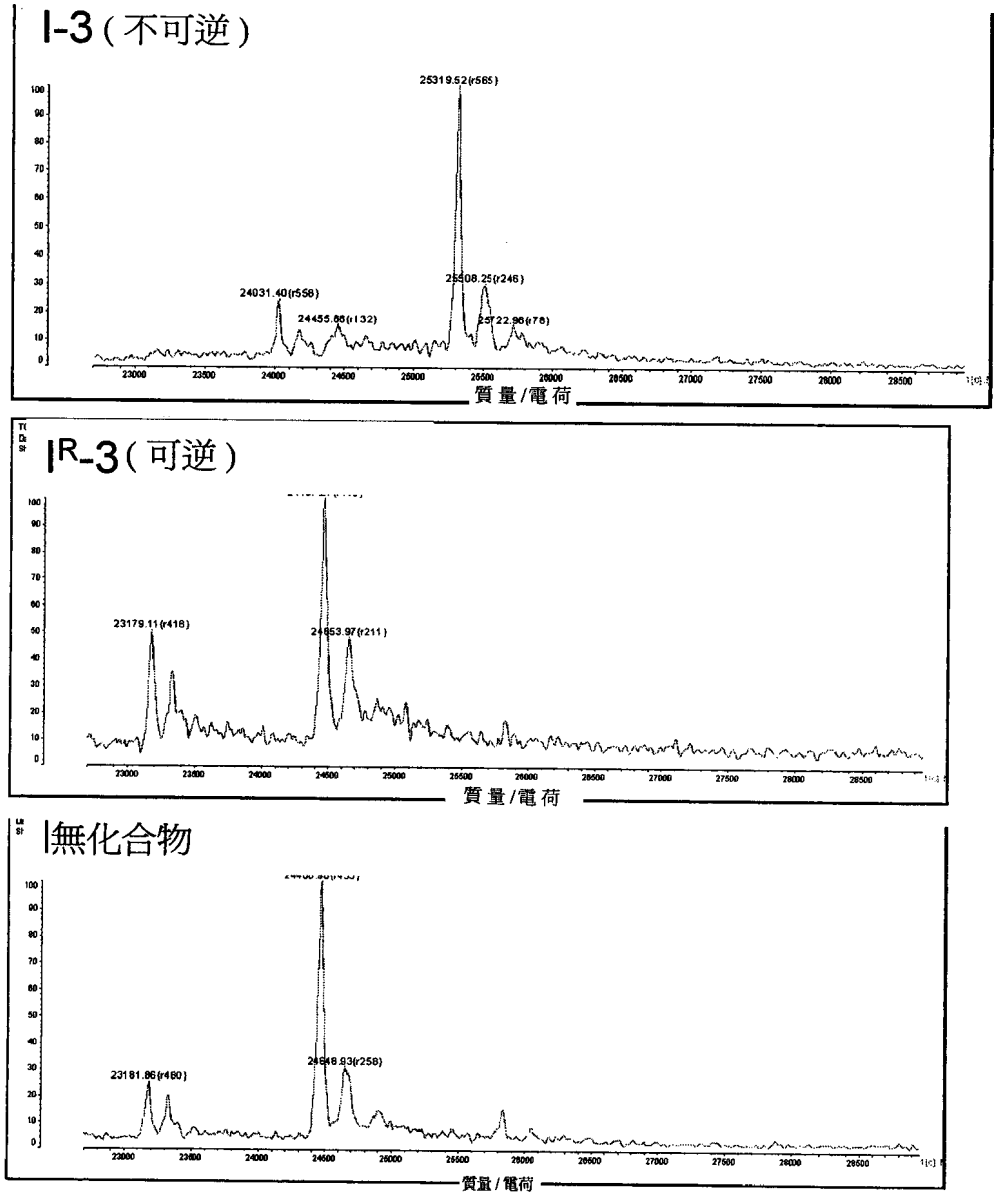
第9圖


25337.27(r568)
24048.93(r558)
24456.34(r269)
25517.28(r312)
23308.13(r45)
24689.48(r96)
25841.65(r228)
25948.36(r36)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
22500
23000
23500
24000
24500
25000
25500
26000
26500
27000
27500
28000
28500
29000
質量/電荷

第 10 圖

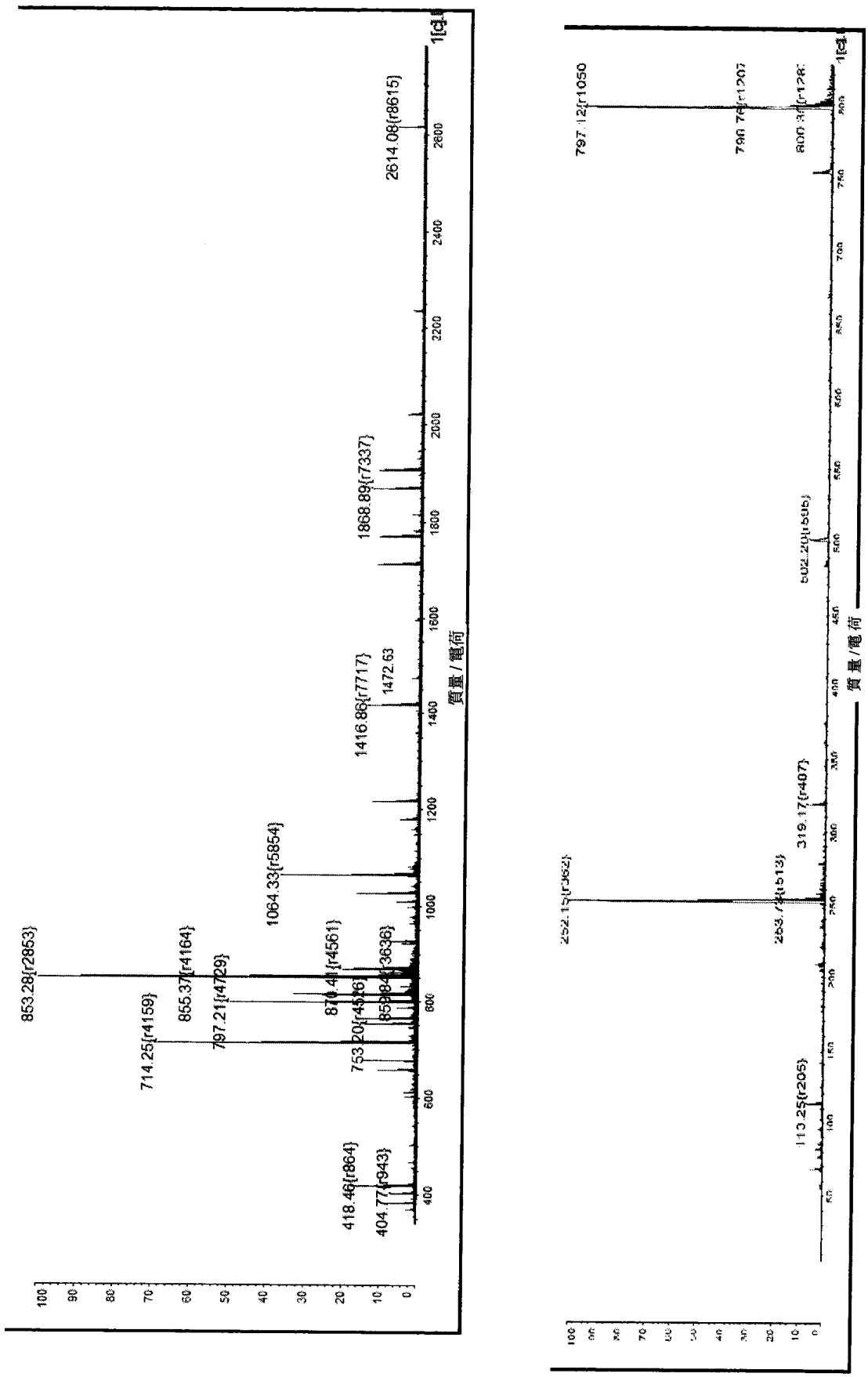

25318.10(r470)
25512.76(r265)
24036.71(r466)
24178.72(r309)
25899.59(r121)
23372.89(r65)
26160.13(r7)
26759.86(r125)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
23000
23500
24000
24500
25000
25500
26000
26500
27000
27500
28000
質量/電荷

第11圖


I-3 (不可逆)
25319.52(r565)
24031.40(r558)
24455.66(r132)
25508.25(r246)
25722.96(r76)
質量/電荷
IR-3 (可逆)
23179.11(r418)
24653.97(r211)
質量/電荷
I無化合物
23181.86(r480)
24648.93(r258)
質量/電荷

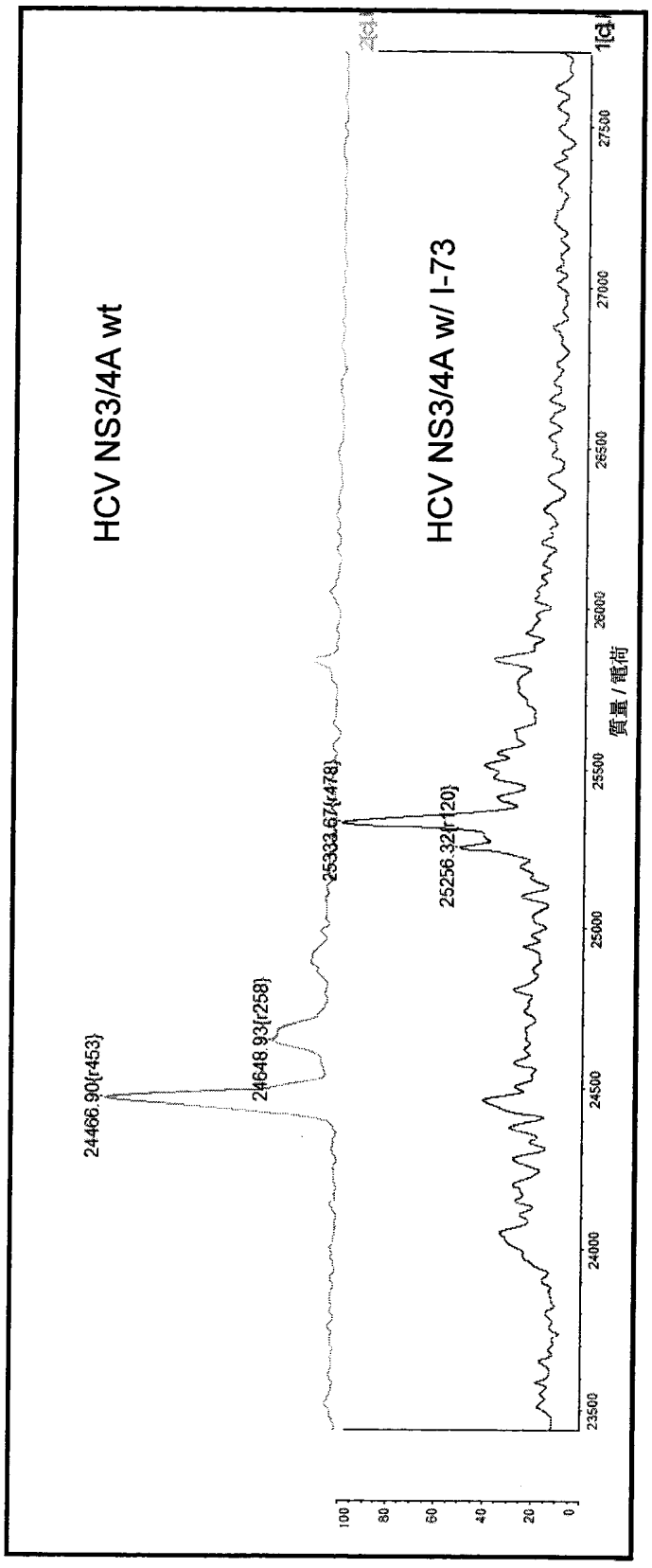
200932255

第 12 圖



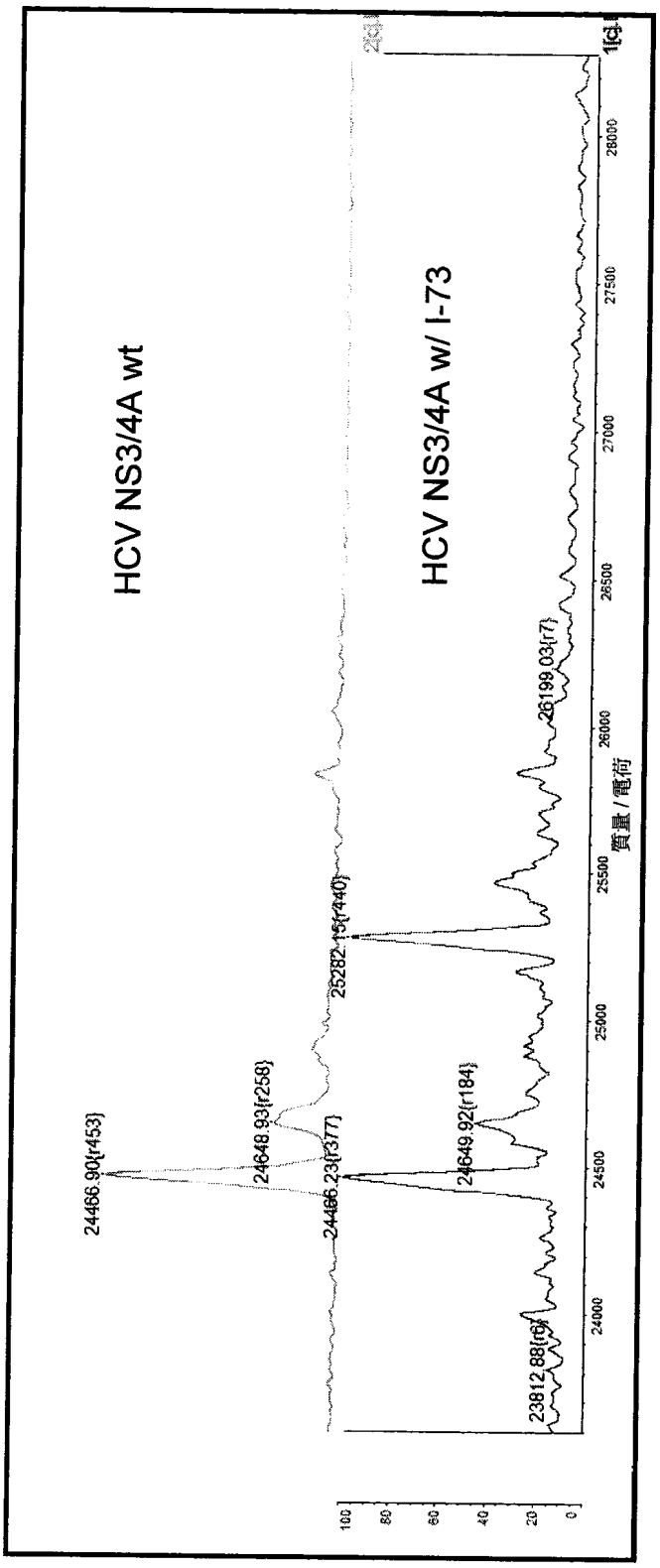
200932255

第 13 圖



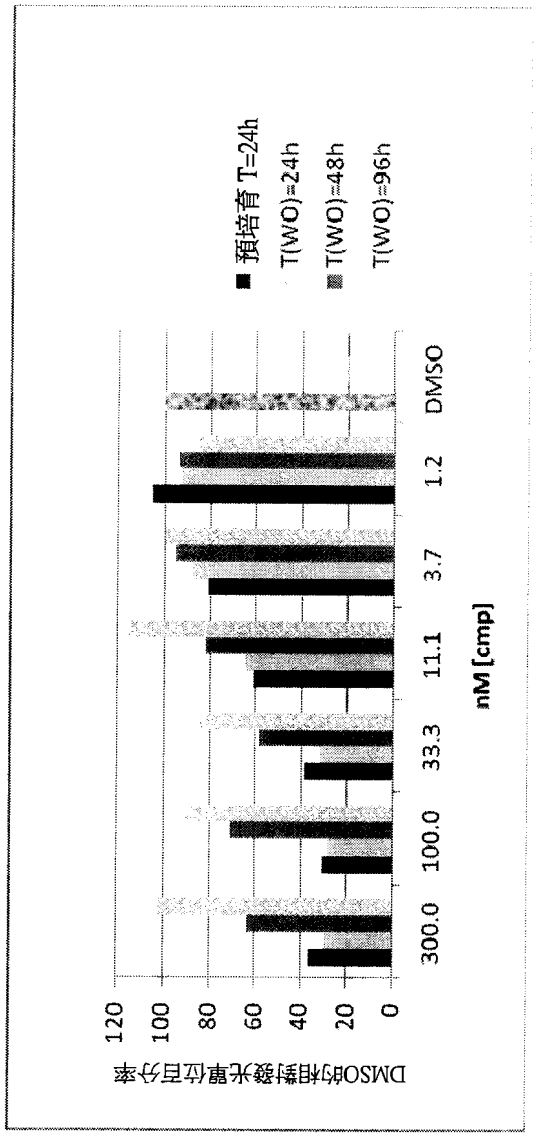
200932255

第 14 圖

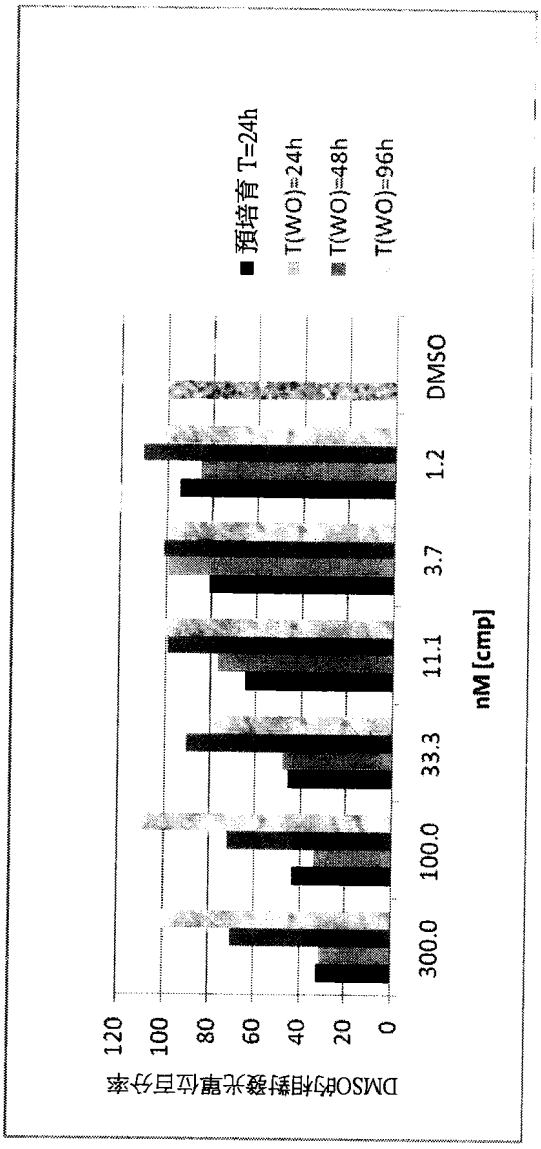


200932255

第 15 圖

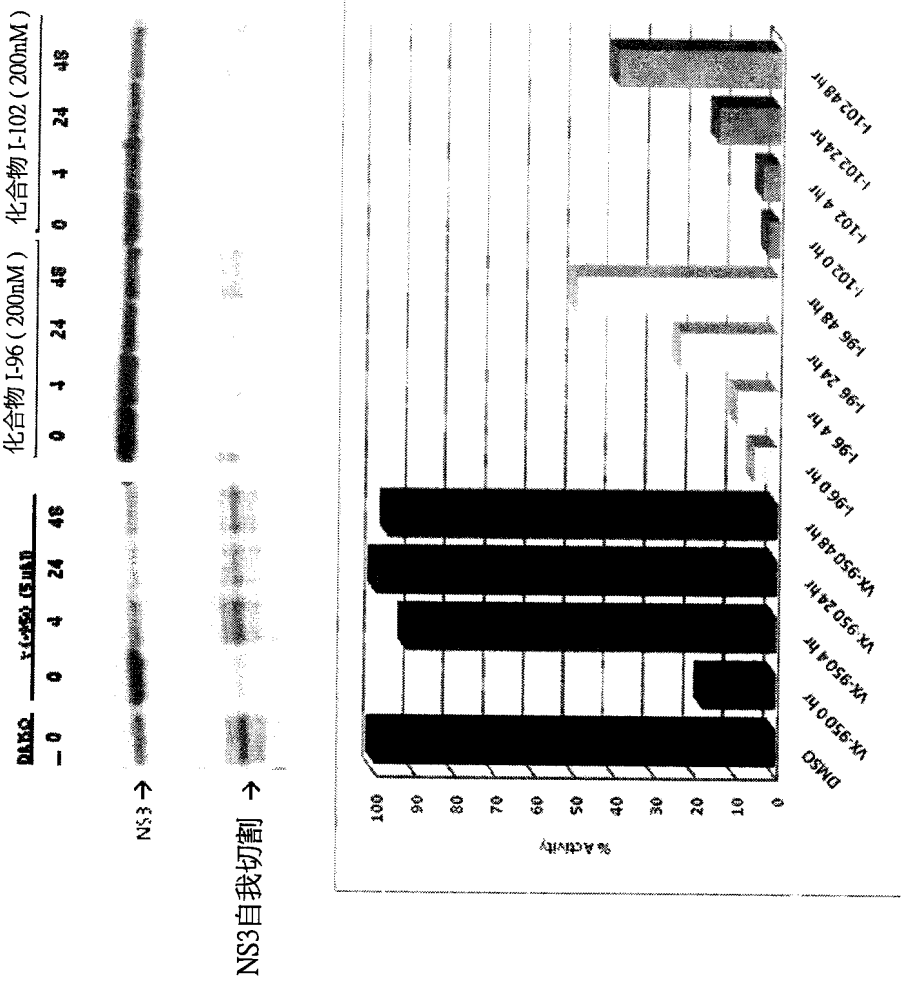


第 16 圖

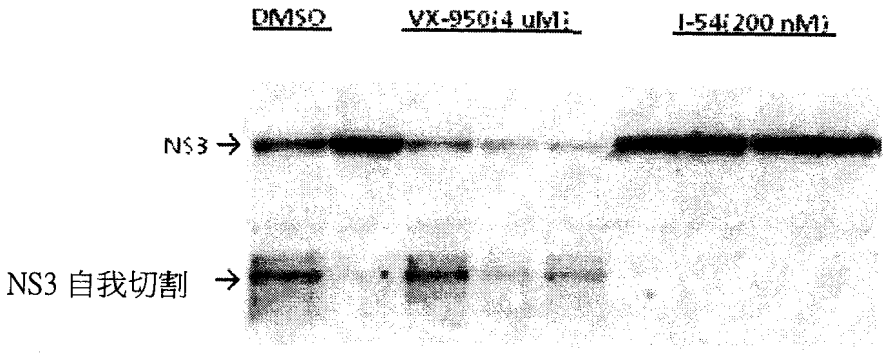

DMSO的相對發光單位百分率
120
100
80
60
40
20
0
300.0
100.0
33.3
11.1
3.7
1.2
DMSO
nM [cmp]
預培育 T=24h
T(WO)=24h
T(WO)=48h
T(WO)=96h

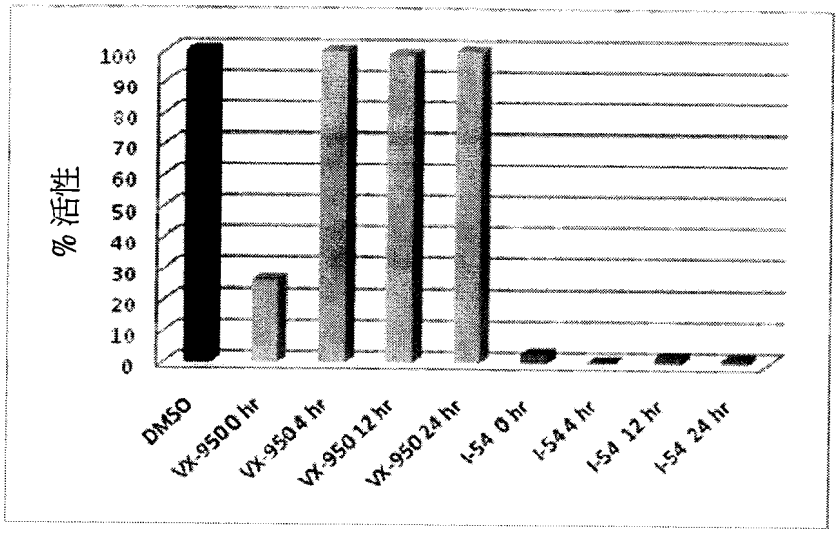
200932255

第 17 圖

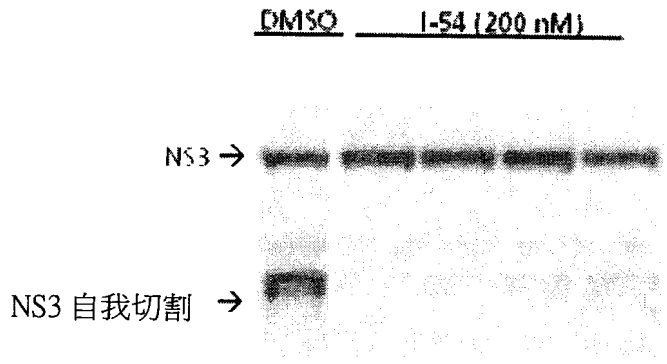


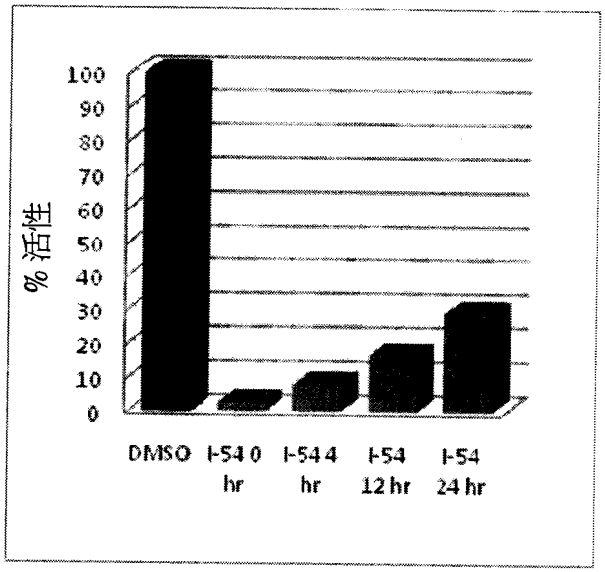
第 18 圖


DMSO
VX-950(4 uM)
I-54(200 nM)
NS3
NS3 自我切割


% 活性
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
DMSO
VX-950 0 hr
VX-950 4 hr
VX-950 12 hr
VX-950 24 hr
I-54 0 hr
I-54 4 hr
I-54 12 hr
I-54 24 hr

第 19 圖


DMSO
I-54 (200 nM)
NS3
NS3 自我切割

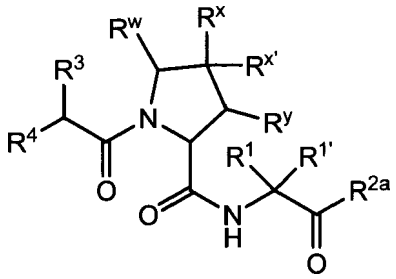

% 活性
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
DMSO
I-54 0 hr
I-54 4 hr
I-54 12 hr
I-54 24 hr

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I