



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93128803

※申請日期：93.9.7

※IPC 分類：C07K 5/12

A61K 38/55, 38/12

A61P 31/4, 67D 245/60

一、發明名稱：(中文/英文)

C型肝炎病毒NS3絲胺酸蛋白酶之巨環抑制劑

MACROCYCLIC INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS NS3 SERINE
PROTEASE

二、申請人：(共 1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

理察 郭夏拉

GROCHALA, RICHARD

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY

07033-0530, U. S. A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 斯里侃思 范卡卓曼
VENKATRAMAN, SRIKANTH
2. F 喬治 恩裘吉
NJORGE, F. GEORGE
3. 吳萬里
WU, WANLI
4. 維姚 M 吉里佳瓦拉漢
GIRJAVALLABHAN, VIYYOOR M.
5. 布萊恩 麥克崔克
MCKITTRICK, BRIAN
6. 金 蘇
SU, JING
7. 法蘭西斯科 維拉奎斯
VELAZQUEZ, FRANCISCO
8. 派翠克 A 賓圖
PINTO, PATRICK A.

國 籍：(中文/英文)

1. 印度 NDIA
2. 4. 5. 6. 8. 均美國 U.S.A.
3. 中國大陸 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
7. 墨西哥 MEXICO

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年09月26日；60/506,637

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎C型肝炎病毒("HCV")蛋白酶抑制劑、含有一或多種該等抑制劑之醫藥組合物、製備該等抑制劑之方法及使用該等抑制劑來治療C型肝炎及相關病症之方法。本發明另外揭示了作為HCV NS3/NS4a絲胺酸蛋白酶抑制劑之新穎巨環化合物。此申請案主張2003年9月26日申請之美國臨時專利申請案第60/506,637號的權利。

【先前技術】

C型肝炎病毒(HCV)為(+)-意義單鏈RNA病毒，其係指非A、非B型肝炎(NANBH)、尤其與血液相關的NANBH(BB-NANBH)之主要病原體(參看，等同於US 2003162167之國際專利申請公開案第WO 89/04669號)。NANBH有別於由病毒誘導之其它類型肝臟疾病，例如A型肝炎病毒(HAV)、B型肝炎病毒(HBV)、 δ (delta)型肝炎病毒(HDV)、巨細胞病毒(cytomegalovirus, CMV)及Epstein-Barr病毒(EBV)，其亦有別於諸如酒精中毒及原發性膽汁性肝硬變之其它形式肝臟疾病。

近來，多肽加工及病毒複製所需之HCV蛋白酶已得以識別、選殖及表現；(參看，例如，美國專利第5,712,145號)。此約3000個胺基酸多蛋白自胺基末端至羧基末端含有核殼體蛋白(C)、包膜蛋白(E1及E2)及若干非結構性蛋白(NS1、2、3、4a、5a及5b)。NS3係由HCV基因組之約1893個核苷酸編碼的約68 kda蛋白，且其具有兩個不同結構域：(a)由

約200個N末端胺基酸組成之絲胺酸蛋白酶結構域；及(b)在該蛋白的C末端處之RNA依賴性腺苷三磷酸酯酶(ATPase)結構域。吾人因蛋白序列、總體三維結構及催化作用機制的類似性而認為該NS3蛋白酶為胰凝乳蛋白酶科之組員。其它類似胰凝乳蛋白酶之酶為彈性蛋白酶、Xa因子、凝血酶、胰蛋白酶、血漿素(plasmin)、尿激酶(urokinase)、tPA及PSA。HCV NS3絲胺酸蛋白酶負責多肽(多蛋白)於NS3/NS4a、NS4a/NS4b、NS4b/NS5a及NS5a/NS5b接合點處之蛋白水解作用，並因此負責在病毒複製期間產生四種病毒蛋白。此使得HCV NS3絲胺酸蛋白酶成為抗病毒化學療法之具吸引力目標。該等發明性化合物可抑制該蛋白酶。其亦可調節C型肝炎病毒(HCV)多肽之加工。

吾人已判定NS4a蛋白(約6 kda多肽)為NS3絲胺酸蛋白酶活性的輔助因子。NS3/NS4a絲胺酸蛋白酶在NS3/NS4a接合點處的自動裂解係發生於分子內(意即，順式)，而其它裂解位點係在分子間進行加工(意即，反式)。

HCV蛋白酶之天然裂解位點的分析揭示了半胱胺酸在P1處的存在及絲胺酸在P1'處的存在，並揭示了該等殘基係嚴格保存於NS4a/NS4b、NS4b/NS5a及NS5a/NS5b接合點處。NS3/NS4a接合點在P1處含有酰胺酸且在P1'處含有絲胺酸。假定NS3/NS4a處之半胱胺酸(Cys)→酰胺酸(Thr)取代以說明此接合點需要順式而非反式加工。參看，例如Pizzi等人之(1994) Proc. Natl. Acad. Sci (USA) 91:888-892; Failla等人之(1996) Folding & Design 1:35-42。NS3/NS4a裂解位點對於突變發生

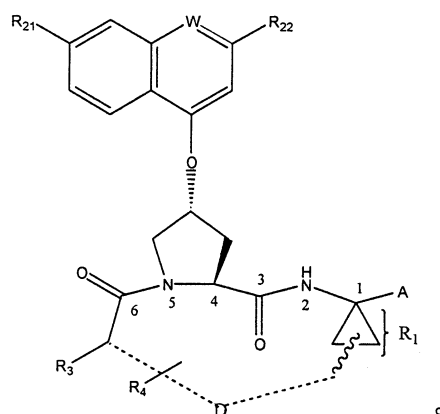
(mutagenesis)亦比其它位點更具耐受性。參看，例如 Kollykhalov等人之(1994) J. Virol. 68:7525-7533。吾人亦已發現有效裂解需要在裂解位點的上游區域中之酸性殘基。參看，例如 Komoda等人之(1994) J. Virol. 68:7351-7357。

已報導之HCV蛋白酶抑制劑包括：抗氧化劑(參看，國際專利申請公開案第WO 98/14181號)；特定肽及肽類似物(參看，國際專利申請公開案第WO 98/17679號(等同於US2002032175)，Landro等人之(1997) Biochem. 36:9340-9348, Ingallinella等人之(1998) Biochem. 37:8906-8914, Llinàs-Brunet等人之(1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:1713-1718)；基於70胺基酸多肽伊格林(eglin)c之抑制劑(Martin等人之(1998) Biochem. 37:11459-11468，抑制劑親和力選自人類胰腺分泌胰蛋白酶抑制劑(hPSTI-C3)及微抗體庫(minibody repertoires) (MBip) (Dimasi等人之(1997) J. Virol. 71:7461-7469)、cV_HE2("駱駝化(camelized)"可變結構域抗體片段)(Martin等人之(1997) Protein Eng. 10:607-614)及 α 1-抗胰凝乳蛋白酶(ACT) (Elzouki等人)(1997) J. Hepat. 27:42-28)。設計為選擇性破壞C型肝炎病毒RNA之核糖酶(ribozyme)近來已得以揭示(參看，BioWorld Today 9(217): 4 (1998年11月10日))。

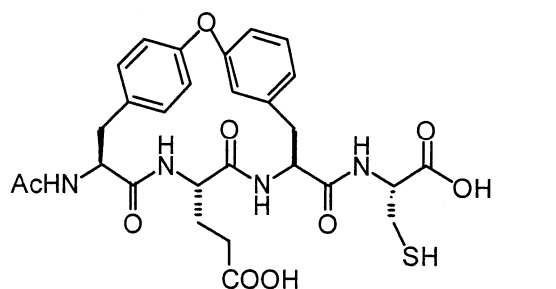
吾人亦進行了下列參考：1998年4月30日公開之PCT公開案第WO 98/17679號(Vertex Pharmaceuticals Incorporated)；1998年5月28日公開之WO 98/22496(等同於U.S. 6,018,020及U.S. 5,866,684; F. Hoffmann-La Roche AG)；及1999年2月18日公開之WO 99/07734(等同於U.S. 6,143,715; Boehringer Ingelheim Canada Ltd.)。

HCV 涉及肝硬變及肝細胞癌之誘導。罹患 HCV 感染之患者的預後(prognosis)在目前尚較差。HCV 感染比因缺乏與 HCV 感染相關的免疫性或緩解而產生之其它形式肝炎更難以治療。當前資料表明肝硬變診斷後4年時之生存率少於50%。經診斷患有可局部切除性肝細胞癌之患者具有10-30%的五年生存率，而彼等患有不可局部切除性肝細胞癌之患者具有少於1%的五年生存率。

對 WO 00/59929 (等同於 US2004002448 及 U.S. 6,608,027；受讓人：Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.；2000年10月12日公開)進行參考，其揭示下式之肽衍生物：

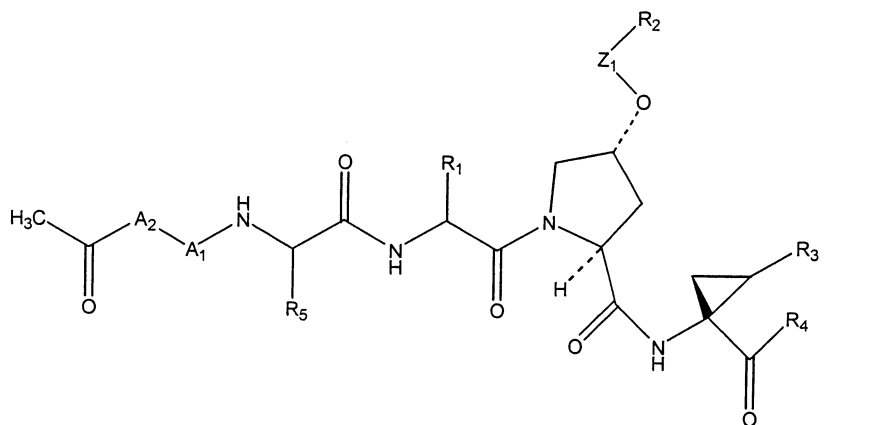


對 A. Marchetti 等人之 Synlett, S1, 1000-1002 (1999) 進行參考，其描述 HCV NS3 蛋白酶抑制劑的雙環類似物之合成。其中所揭示之化合物具有下式：

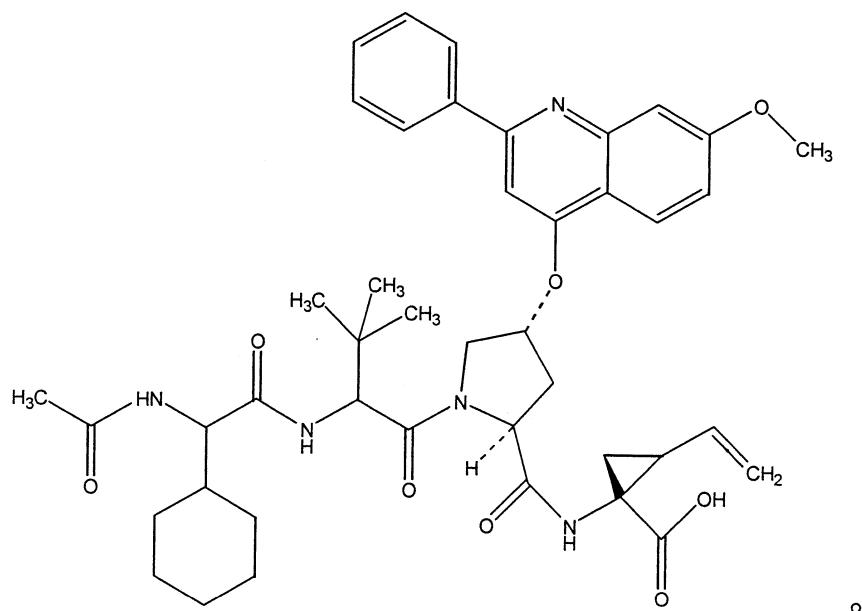


亦對 W. Han 等人之 Bioorganic & Medicinal Chem. Lett, (2000) 10, 711-713 進行參考，其描述含有烯丙基及乙基官能基之特定 α -酮醯胺、 α -酮酯及 α -二酮的製備。

亦對 WO 00/09558 (受讓人：Boehringer Ingelheim Limited；2000 年 2 月 24 日公開) 進行參考，其揭示下式之肽衍生物：

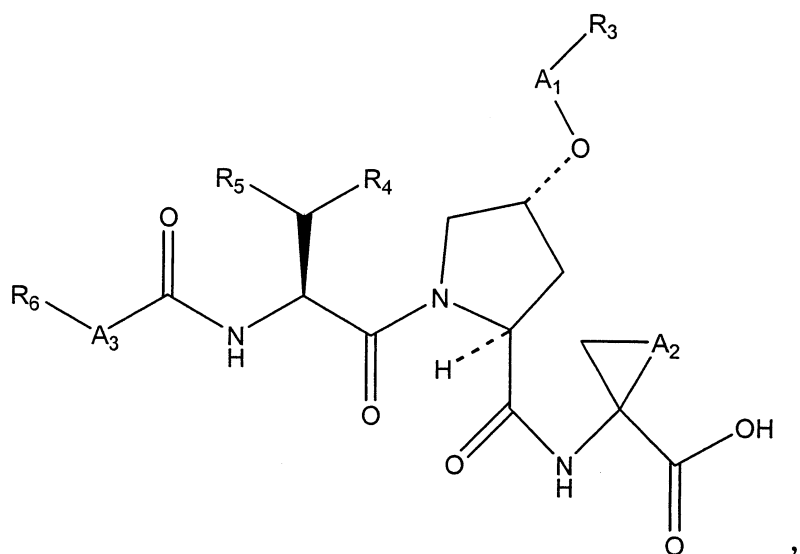


其中各種元素係如該文中所定義。彼系列之說明性化合物為：

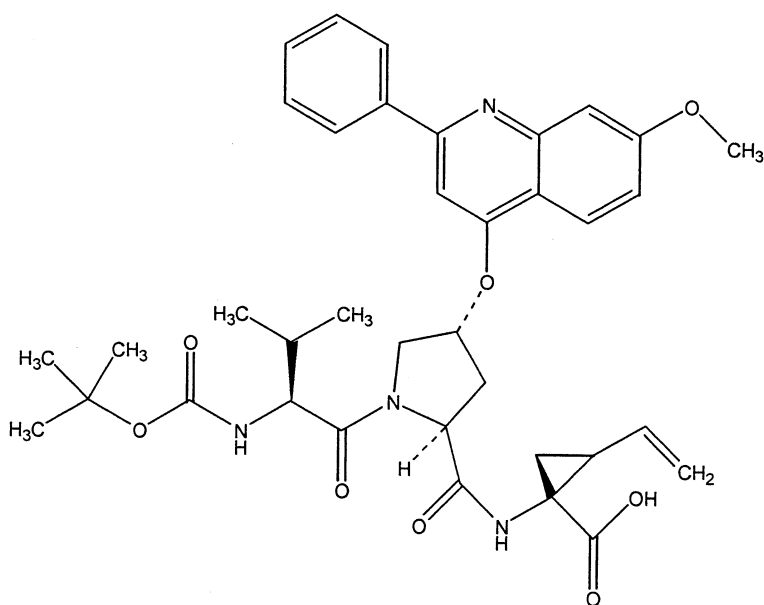


亦對 WO 00/09543 (等同於 US2002016442 及 US 2002037998；受讓人：Boehringer Ingelheim Limited；2000 年 2 月 24 日公開) 進行參

考，其揭示下式之肽衍生物：



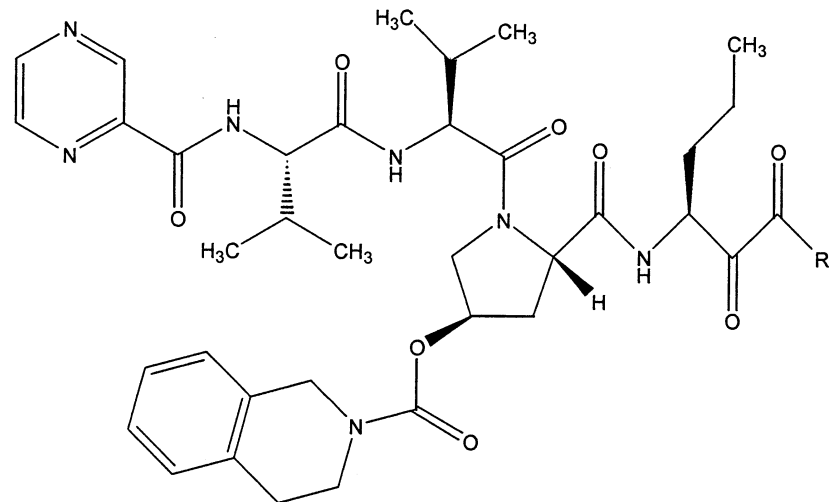
其中各種元素係如該文中所定義。彼系列之說明性化合物為：



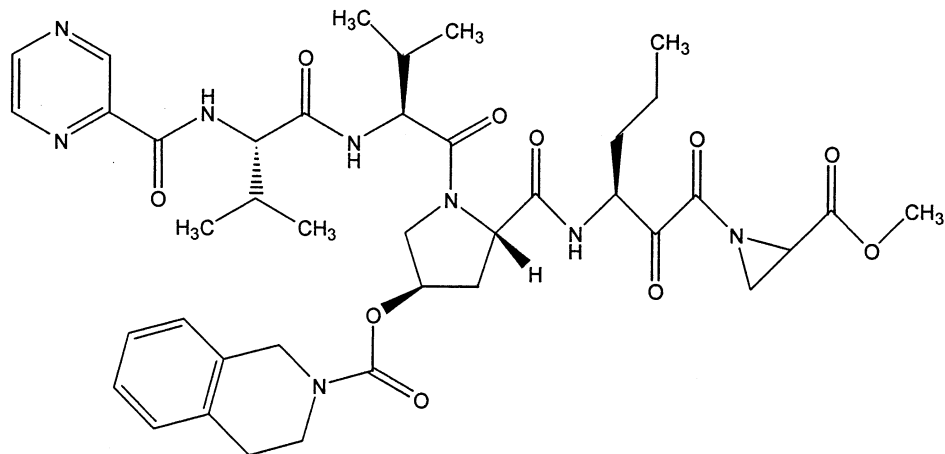
C型肝炎之當前療法包括干擾素- α (INF_α) 以及病毒唑 (ribavirin) 與干擾素之組合療法。參看，例如 Beremguer 等人之 (1998) Proc. Assoc. Am. Physicians 110(2):98-112。該等療法經受持續低反應率及頻繁副作用。參看，例如 Hoofnagle 等人之 (1997) N. Engl. J. Med. 336:347。目前，無疫苗可用於 HCV

感染。

進一步對2001年10月11日公開之WO 01/74768 (等同於US 2003236242; 受讓人: Vertex Pharmaceuticals Inc)進行參考, 其揭示作為C型肝炎病毒NS3-絲胺酸蛋白酶抑制劑之下列通式 (R係如其中所定義)的特定化合物:



上述WO 01/74768所揭示之特定化合物具有下式:



PCT公開案 WO 01/77113; WO 01/081325; WO 02/08198; WO 02/08256; WO 02/08187; WO 02/08244; WO 02/48172; WO 02/08251及2002年1月18日申請之申請中美國專利申請案第10/052,386號揭示了作為C型肝炎病毒NS-3絲胺酸蛋

白酶抑制劑的各種類型肽及/或其它化合物。彼等申請案之揭示內容均以引用的方式併入本文中。

需要用於HCV感染之新治療及療法。需要適用於治療或預防或改善一或多種C型肝炎症狀之化合物。

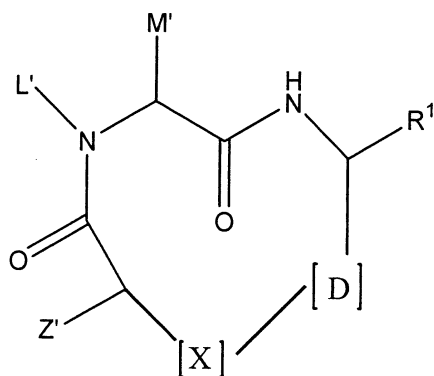
需要治療或預防或改善一或多種C型肝炎症狀之方法。

需要使用本文所提供之化合物來調節絲胺酸蛋白酶、尤其HCV NS3/NS4a絲胺酸蛋白酶的活性之方法。

需要使用本文所提供之化合物來調節HCV多肽加工之方法。

【發明內容】

在本發明之多個具體實施例中，其提供新穎類別之HCV蛋白酶抑制劑、含有一或多種該等化合物之醫藥組合物、製備包含一或多種該等化合物之醫藥調配物的方法及使用一或多種該等化合物或一或多種該等調配物來治療或預防HCV或改善一或多種C型肝炎症狀的方法。本發明亦提供HCV多肽與HCV蛋白酶之交互作用的調節方法。在本文所提供之化合物中，抑制HCV NS3/NS4a絲胺酸蛋白酶活性的化合物為較佳。本發明揭示具有結構式1所示之通用結構的化合物



式 1

或該化合物之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

(1) R^1 為 $-C(O)R^5$ 或 $-B(OR)_2$ ；

(2) R^5 為 H, $-OH$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-C_3F_7$, $-CF_2R^6$, $-R^6$, $-C(O)R^7$ 或 $NR^7SO_2R^8$ ；

(3) R^7 為 H, $-OH$, $-OR^8$ 或 $-CHR^9R^{10}$ ；

(4) R^6 , R^8 , R^9 及 R^{10} 可相同或不同，其係各自獨立選自由下列各基團組成之群：H、烷基、烯基、芳基、雜烷基、雜芳基、環烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、 R^{14} 、

$-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)OR^{11}$ 、

$-[CH(R^{1'})]_pC(O)OR^{11}$ 、

$-[CH(R^{1'})]_pC(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)R^{11}$ 、

$-[CH(R^{1'})]_pC(O)R^{11}$ 、

$-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)NR^{12}R^{13}$ 、

$-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})(R')$ 、

$-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$-CH(R^{1'})CH(R^{1'})S(O_2)R^{11}$ 、

$-CH(R^{1'})CH(R^{1'})S(O_2)NR^{12}R^{13}$ 、

$-\text{CH}(\text{R}^{1'})\text{CH}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、
 $-\text{[CH}(\text{R}^{1'})\text{]}_p\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{11}$ 、
 $-\text{CH}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{2'})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{2'})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{2'})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、
 $-\text{CH}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{2'})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、
 $-\text{CH}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{2'})\text{R}'$ 、
 $-\text{CH}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{2'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{3'})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、
 $-\text{CH}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{2'})\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^{3'})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、
 $-\text{CH}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{2'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{3'})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、
 $-\text{CH}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{2'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{3'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{4'})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、
 $-\text{CH}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{2'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{3'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{4'})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、
 $-\text{CH}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{2'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{3'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{4'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{5'})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、

及

$-\text{CH}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{2'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{3'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{4'})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{R}^{5'})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ；

其中 $\text{R}^{1'}$, $\text{R}^{2'}$, $\text{R}^{3'}$, $\text{R}^{4'}$, $\text{R}^{5'}$, R^{11} , R^{12} 及 R^{13} 可相同或不同，其係各自獨立選自由下列各基團組成之群：H、鹵素、烷基、芳基、雜烷基、雜芳基、環烷基、烷氧基、芳氧基、烯基、炔基、烷基-芳基、烷基-雜芳基、雜環烷基、芳基-烷基及雜芳烷基；

或使 R^{12} 與 R^{13} 連接在一起以使得該組合為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

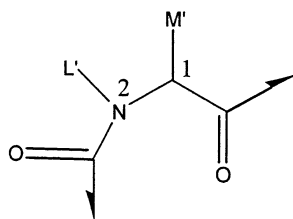
R^{14} 可存在或不存在，且若存在，則其係選自由下列各基團組成之群：H、烷基、芳基、雜烷基、雜芳基、環烷基、烷基-芳基、烯丙基、烷基-雜芳基、烷氧基、芳基-烷基、烯基、炔基及雜芳烷基；

(5)R及R'可存在或不存在，且若存在，則其可相同或不同，其係各自獨立選自由下列各基團組成之群：H、OH、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 雜環烷基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基胺基、芳基胺基、胺基、鹽胺基、芳硫基胺基、芳基羰基胺基、芳基胺基羧基、烷基胺基羧基、雜烷基、烯基、炔基、(芳基)烷基、雜芳基烷基、酯、羧酸、胺基甲酸酯、尿素、酮、醛、氰基、硝基、鹵素、(環烷基)烷基、芳基、雜芳基、(烷基)芳基、烷基雜芳基、烷基-雜環基及(雜環烷基)烷基，其中該環烷基包含3至8個碳原子及0至6個氧、氮、硫或磷原子，且該烷基具有1至6個碳原子；

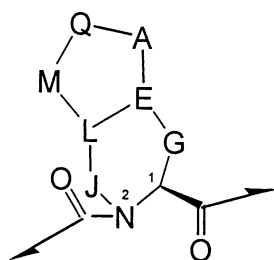
(6)L'為H、OH、烷基、雜烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

(7)M'為H、烷基、雜烷基、芳基、雜芳基、環烷基、芳基烷基、雜環基或胺基酸側鏈；

或使L'與M'連接在一起來形成環結構以使得由



(已添加數字1及2來分別顯示特定碳原子及特定氮原子之位置)所代表之結構式1的部分係由結構式2來代表，



式 2

其中，在式2中：

E可存在或不存在，且若存在，則其為C、CH、N或C(R)；

J可存在或不存在，且當J存在時，J為 $(CH_2)_p$ 、 $(CHR-CHR')_p$ 、 $(CHR)_p$ 、 $(CRR')_p$ 、 $S(O_2)$ 、 $N(H)$ 、 $N(R)$ 或O；當J不存在且G存在時，L係直接連接至標記有位置2之氮原子上；

p為0至6的數字；

L可存在或不存在，且當L存在時，L為C(H)或C(R)；當L不存在時，M可存在或不存在；若M存在，同時L不存在，則M係直接且獨立連接至E，且J係直接且獨立連接至E；

G可存在或不存在，且當G存在時，G為 $(CH_2)_p$ 、 $(CHR)_p$ 、 $(CHR-CHR')_p$ 或 $(CRR')_p$ ；當G不存在時，J存在且E係直接連接至標記有位置1之碳原子上；

Q可存在或不存在，且當Q存在時，Q為NR、PR、 $(CR=CR)$ 、 $(CH_2)_p$ 、 $(CHR)_p$ 、 $(CRR')_p$ 、 $(CHR-CHR')_p$ 、O、NR、S、SO或 SO_2 ；當Q不存在時，M(i)係直接連接至A或(ii)為L上的獨立取代基，該獨立取代基係選自-OR、

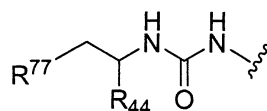
-CH(R)(R')、S(O)₀₋₂R或-NRR'，或(iii)不存在；當Q及M均不存在時，A係直接連接至L或A為E上的獨立取代基，該獨立取代基係選自-OR、-CH(R)(R')、S(O)₀₋₂R或-NRR'，或A不存在；

A可存在或不存在，且若存在，則A為O、O(R)、(CH₂)_p、(CHR)_p、(CHR-CHR')_p、(CRR')_p、N(R)、NRR'、S、S(O₂)、-OR、CH(R)(R')或NRR'；或A係連接至M以形成環烷基、脂族或雜環橋；

M可存在或不存在，且當M存在時，M為鹵素、O、OR、N(R)、S、S(O₂)、(CH₂)_p、(CHR)_p(CHR-CHR')_p或(CRR')_p；或M係連接至A以形成環烷基、脂族或雜環烷基橋；

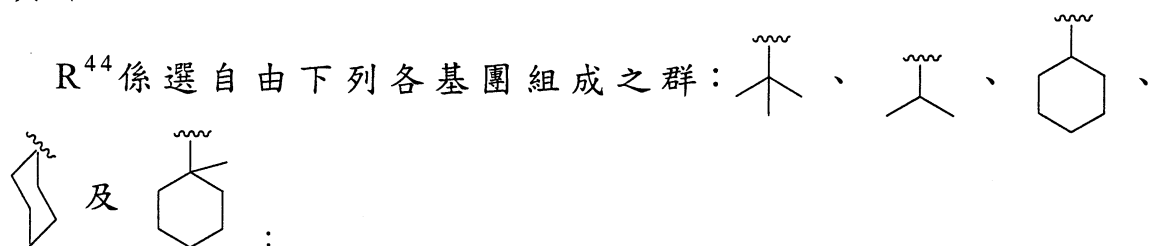
(8) Z'係由以下所示之(i)、(ii)、(iii)、(iv)或(v)來代表：

(i)

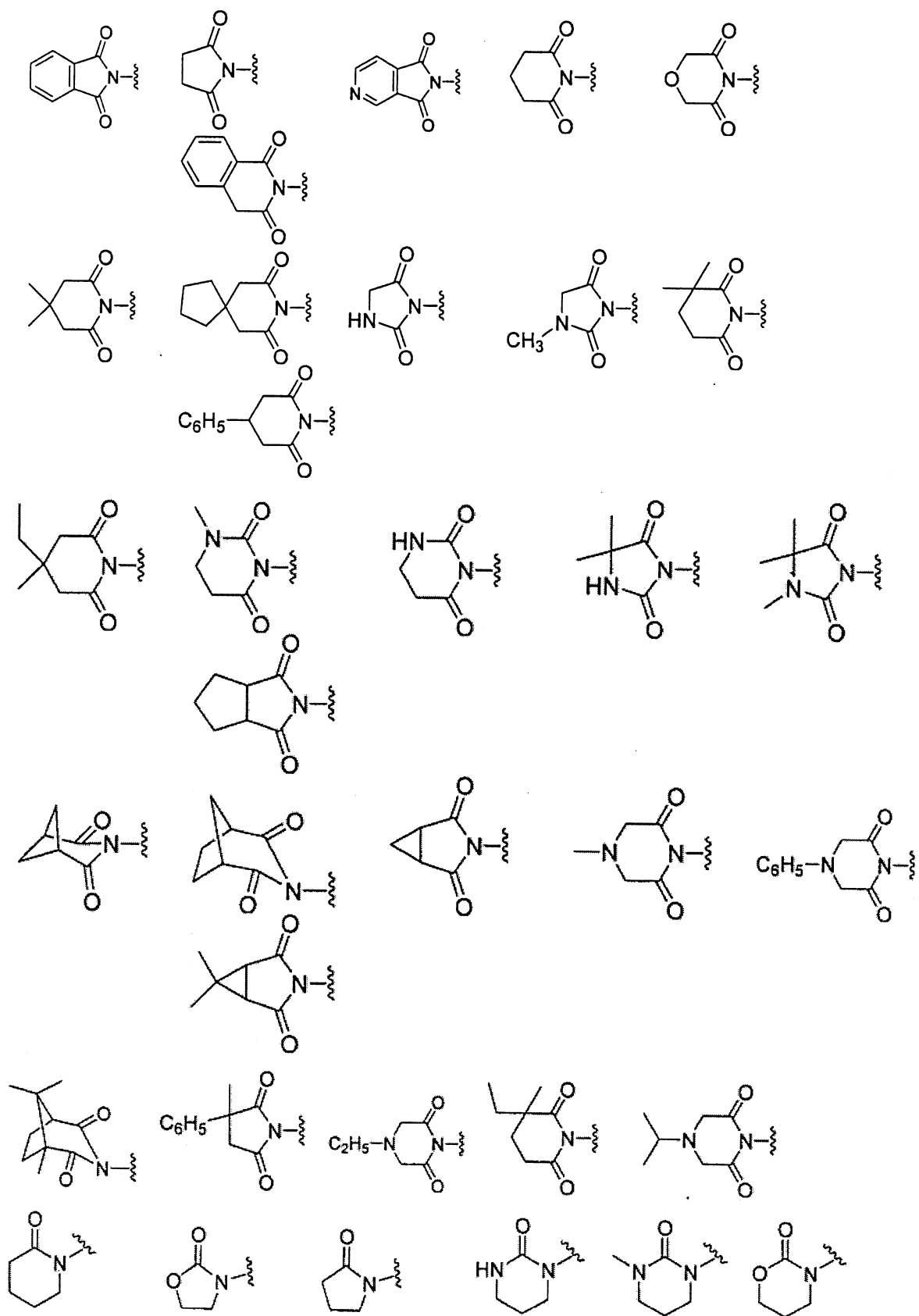


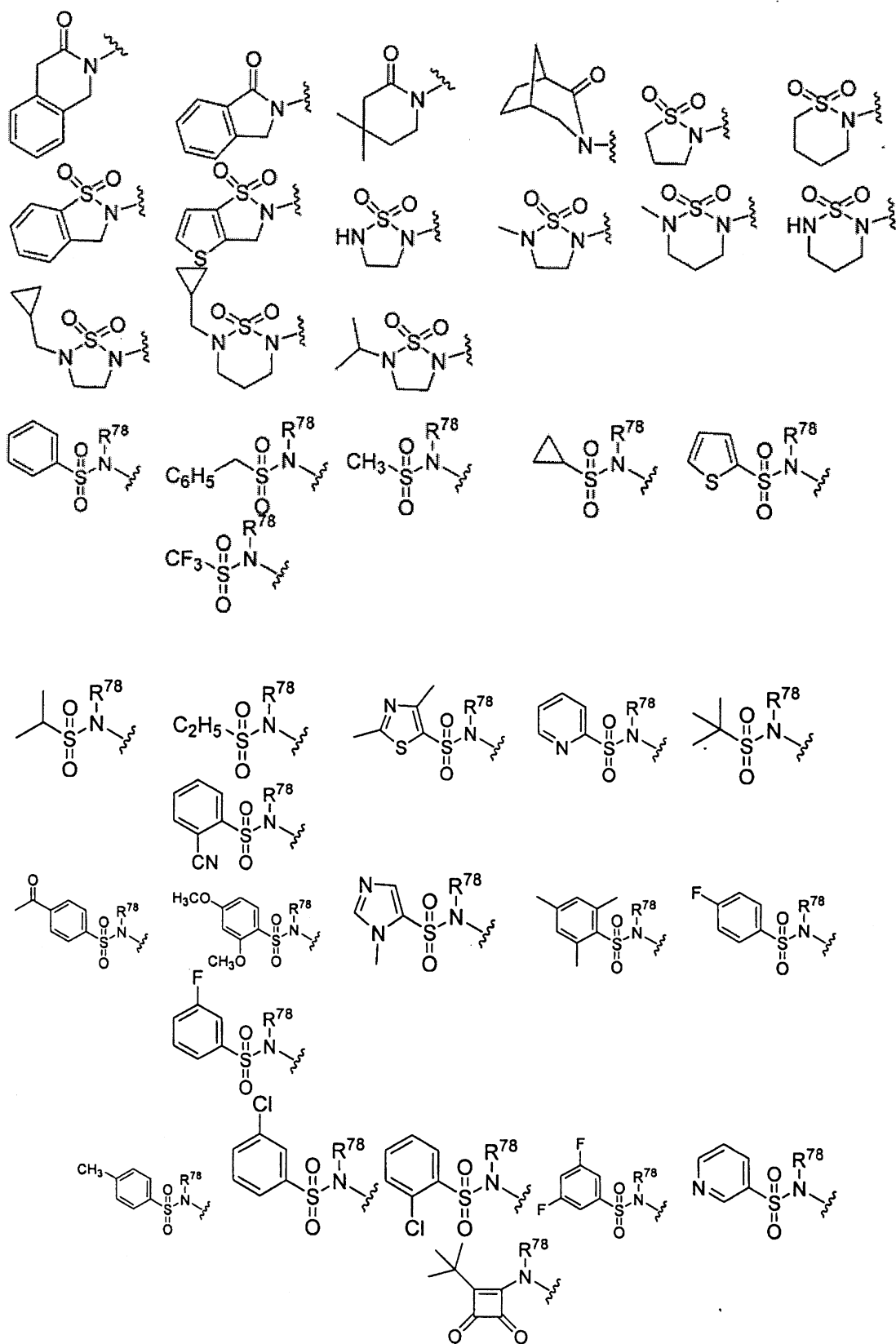
式 A

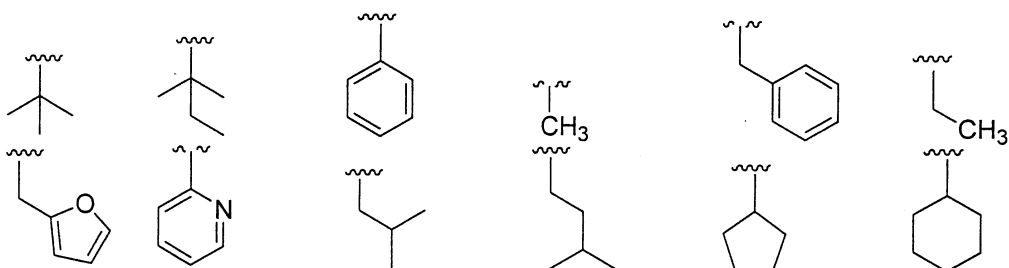
其中：



且R⁷⁷係選自由下列各基團組成之群：

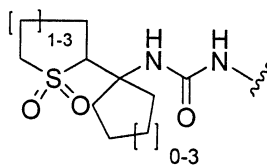








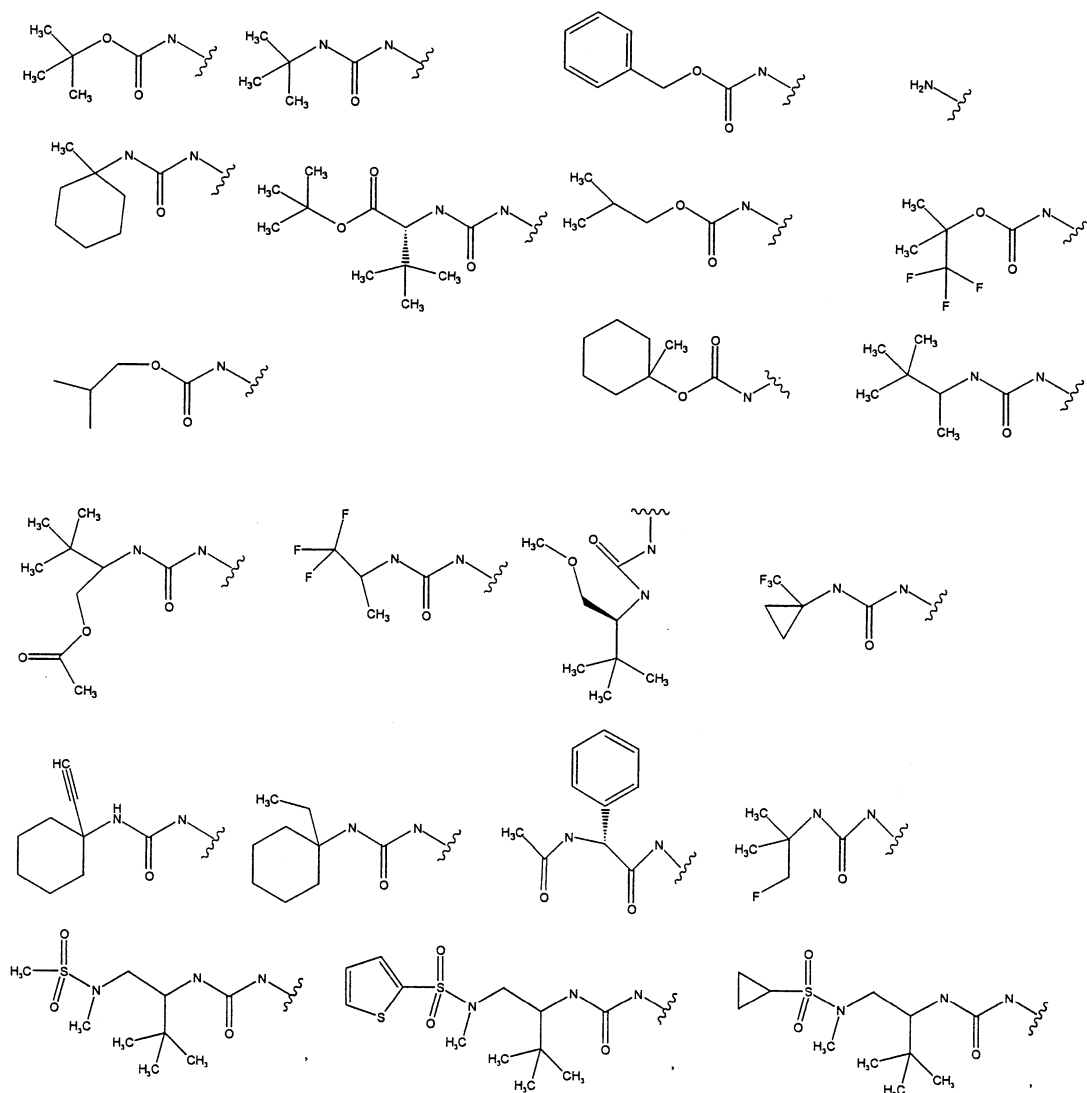
(iii)

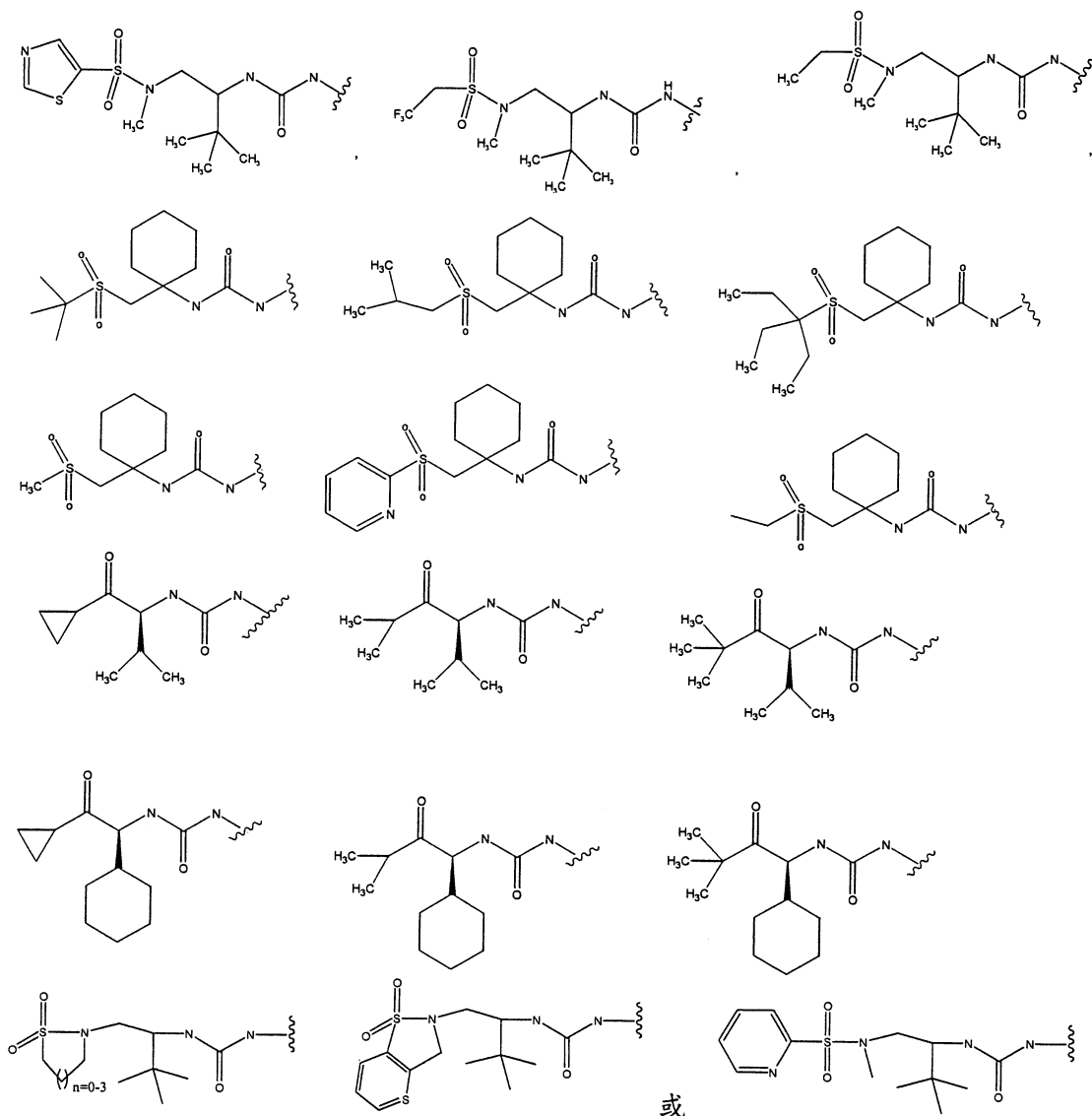


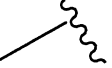
式 C

其中該磺環係視情況經烷基及環烷基取代；

(iv)以下部分：



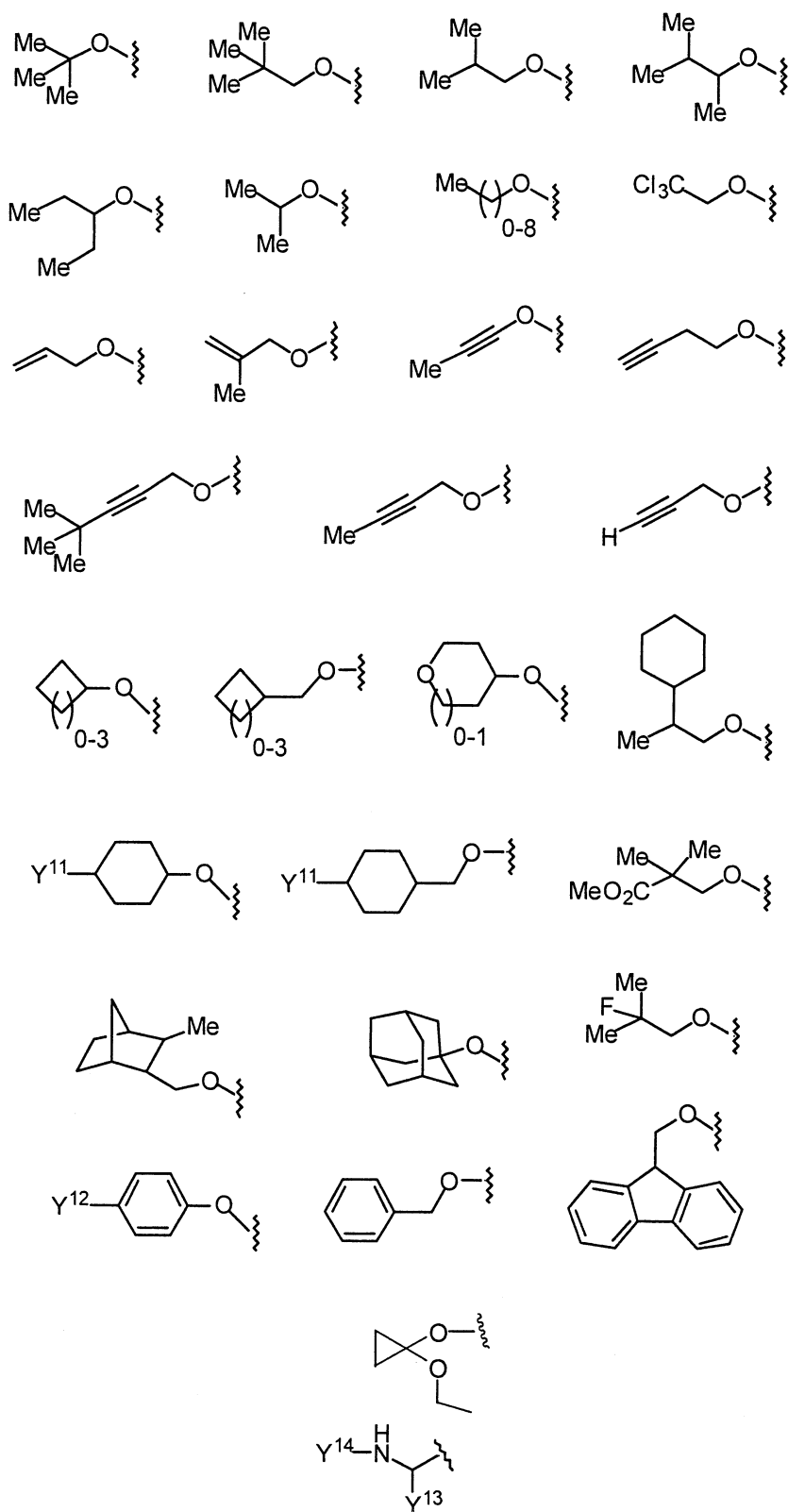


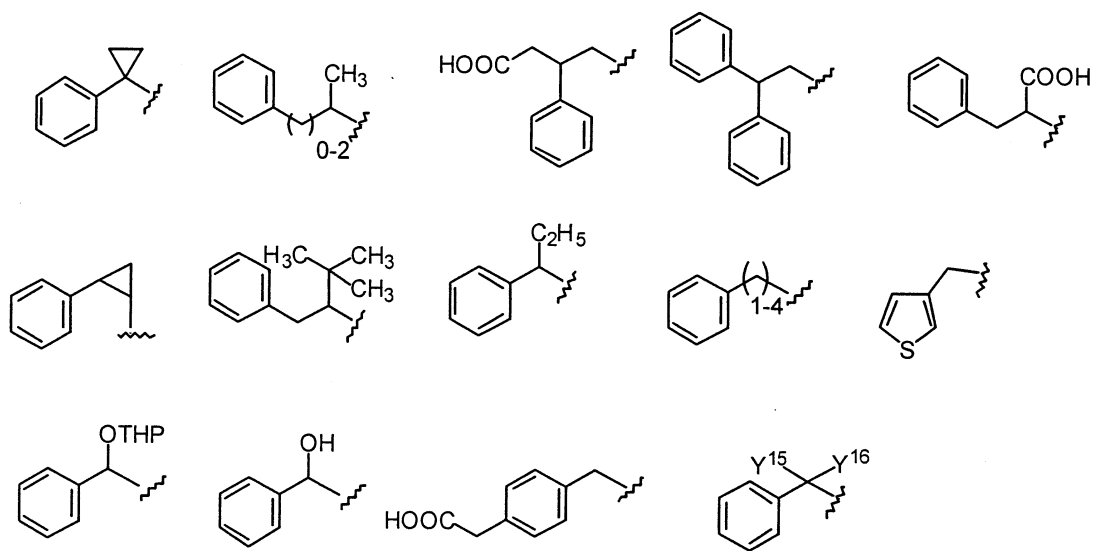
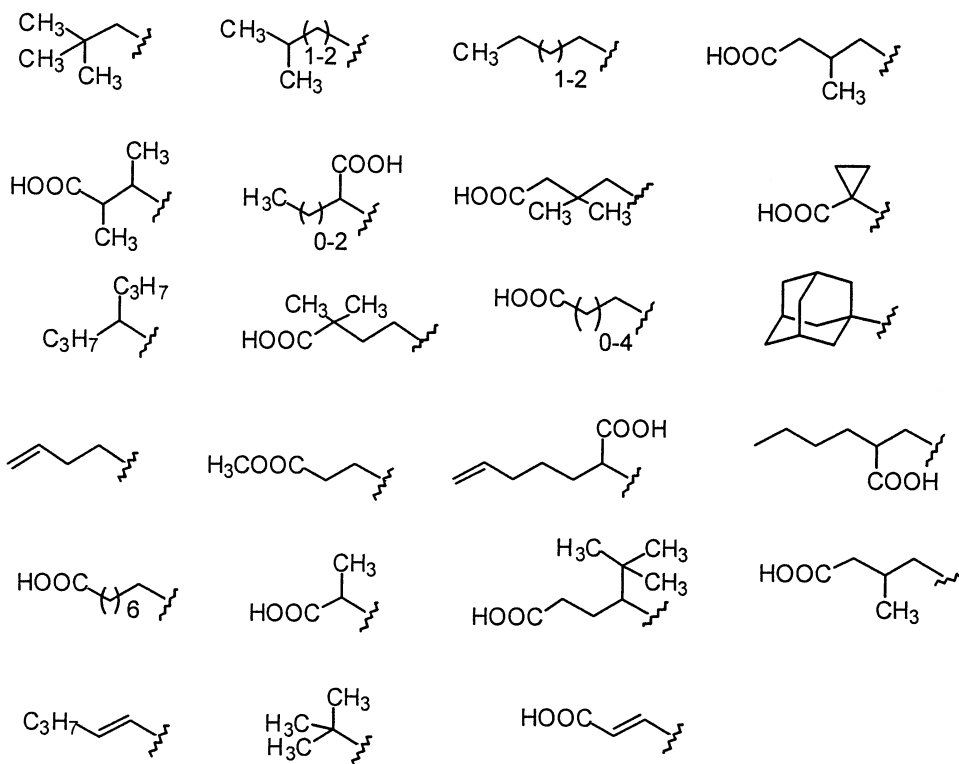
(v) 以下部分：Y—W—Z ,

其中 W 為 -C(=O)- 或 -S(O₂)-；

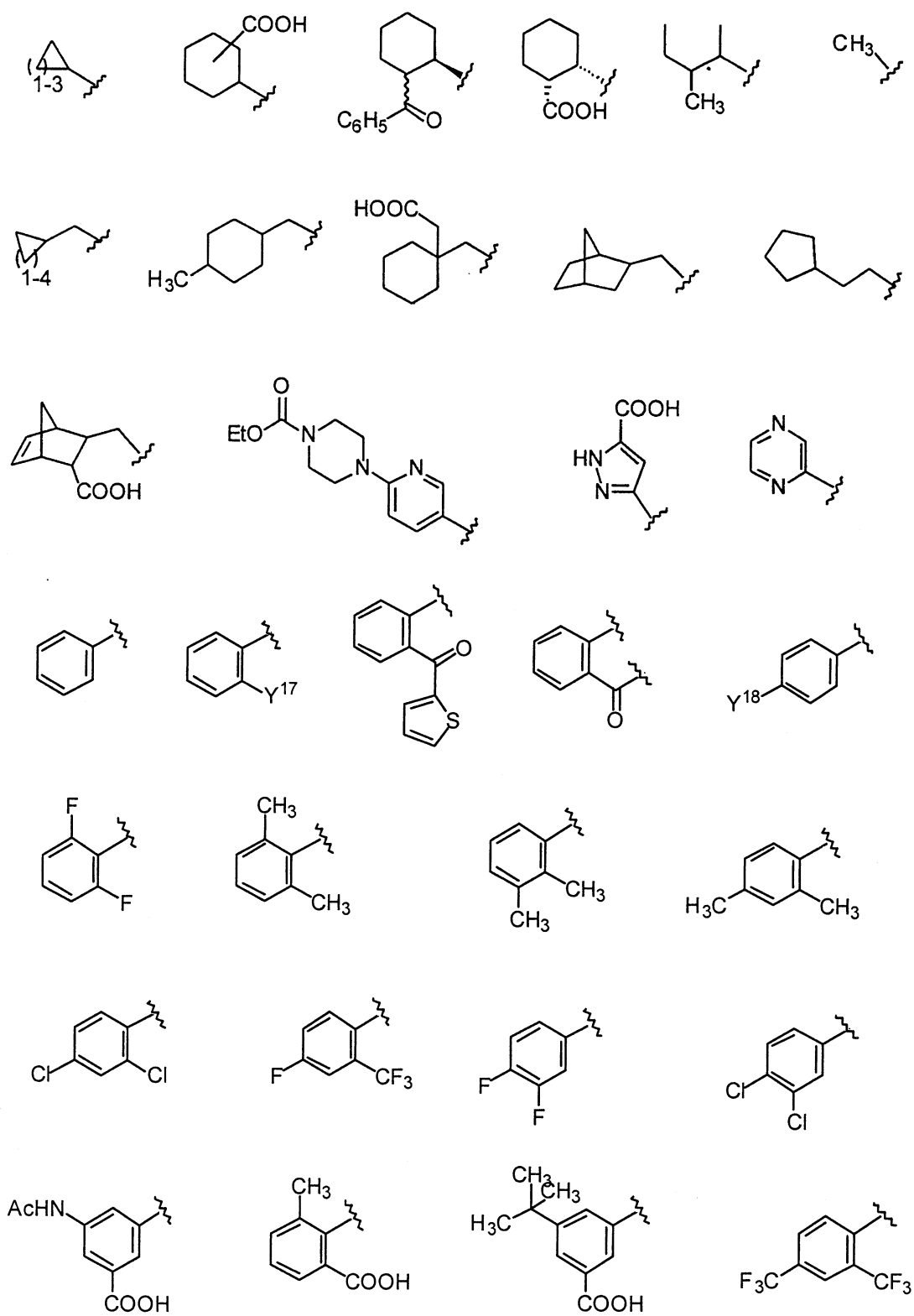
Z 為 O 或 N；

且 Y 係選自由下列各基團組成之群：

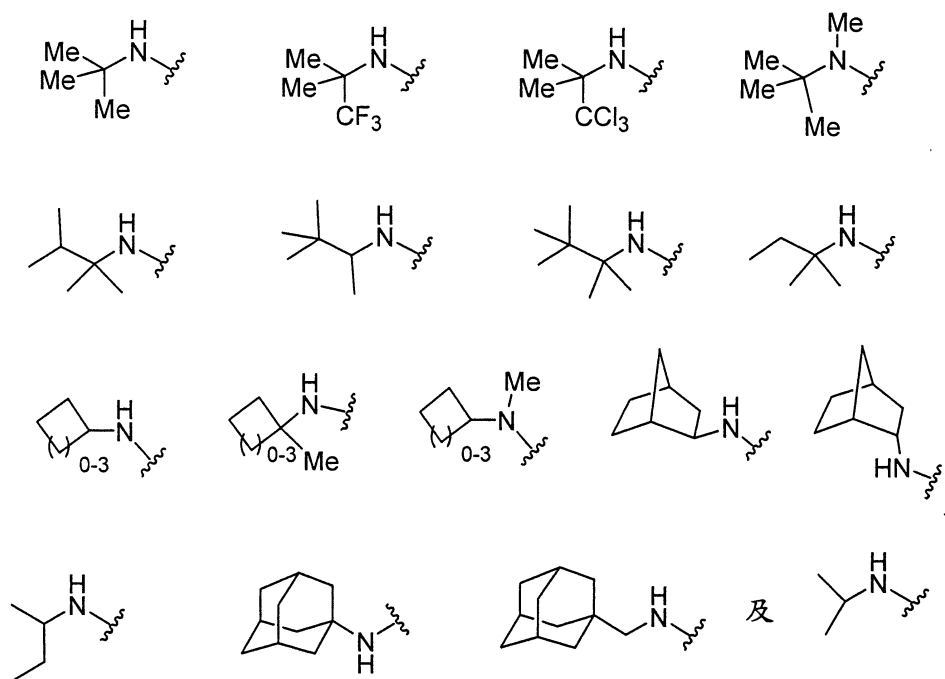




I280964





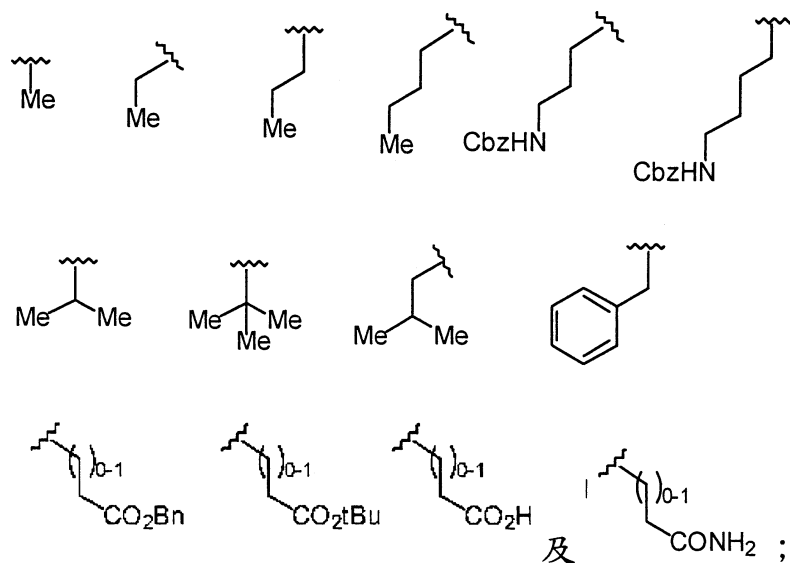


其中：

Y^{11} 係選自由下列各基團組成之群：H、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OEt$ 、 $-OMe$ 、 $-Ph$ 、 $-OPh$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHPh$ 、 $-CH(Me)_2$ 、1-三唑基、1-咪唑基及 $-NHCH_2COOH$ ；

Y^{12} 係選自由下列各基團組成之群：H、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OMe$ 、 $-OMe$ 、F、Cl及Br；

Y^{13} 係選自由下列各部分組成之群：



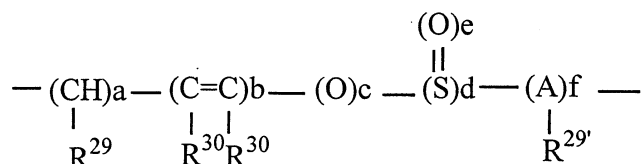
Y^{14} 為 $\text{MeS(O}_2\text{)-}$ 、 $-\text{Ac}$ 、 $-\text{Boc}$ 、 $-\text{iBoc}$ 、 $-\text{Cbz}$ 或 $-\text{Alloc}$ ；

Y^{15} 及 Y^{16} 可相同或不同且係獨立選自由下列各基團組成之群：烷基、芳基、雜烷基及雜芳基；

Y^{17} 為 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C(O)OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C(O)C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{C(O)OH}$ ；且

Y^{18} 為 $-\text{C(O)OCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N(CH}_3\text{)}_2$ 、 F 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C(H}_2\text{)C(O)OH}$ 、 $-\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{S(O}_2\text{)NH}_2$ 或 $-\text{N(H)C(O)CH}_3$ ；

(9)X係由結構式4來代表，



式 4

其中在式4中，a為2、3、4、5、6、7、8或9；

b、c、d、e及f可相同或不同，其各自獨立為0、1、2、3、4或5；

A為C、N、S或O；

R^{29} 及 $\text{R}^{29'}$ 係獨立存在或不存在，且若存在，則其可相同或不同，各自獨立為一或兩個獨立選自由下列各基團組成之群之取代基：H、鹵基、烷基、芳基、環烷基、環烷基胺基、環烷基胺基羰基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、 $-\text{NH(烷基)}$ 、 $-\text{NH(環烷基)}$ 、 $-\text{N(烷基)}_2$ 、羧基、 $-\text{C(O)O-}$ 烷基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、雜芳烷基、烷基雜芳基、雜芳烯基、羥基烷基、芳氧基、芳烷氧基、鹽基、芳鹽基、硝基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基

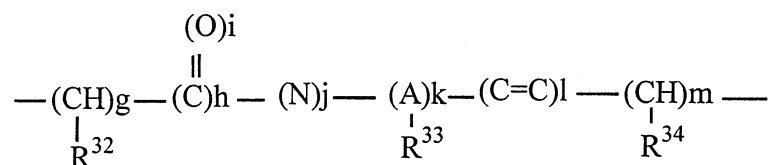
磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷硫基、雜芳烷硫基、環烯基、雜環基、雜環烯基、 Y_1Y_2N -烷基-、 $Y_1Y_2NC(O)$ -及 $Y_1Y_2NSO_2$ -，其中 Y_1 及 Y_2 可相同或不同且係獨立選自由氫、烷基、芳基及芳烷基組成之群；

或

使 R^{29} 及 $R^{29'}$ 連接在一起以使得該組合為0至6個碳之脂族或雜脂族鏈；

R^{30} 可存在或不存在且若存在，則其為一或兩個獨立選自由下列各基團組成之群的取代基：H、烷基、芳基、雜芳基及環烷基；

(10)式1中之D係由結構式5來代表，



式5

其中在式5中， R^{32} 、 R^{33} 及 R^{34} 可存在或不存在且若存在，則其獨立為一或兩個獨立選自由下列各基團組成之群的取代基：H、鹵基、烷基、芳基、環烷基、環烷基胺基、螺烷基、環烷基胺基羰基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、羧基、-C(O)O-烷基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、雜芳烷基、烷基雜芳基、雜芳烯基、羥基烷基、芳氧基、芳烷氧基、醯基、芳醯基、硝基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基

磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷硫基、雜芳烷硫基、環烯基、雜環基、雜環烯基、 Y_1Y_2N -烷基-、 $Y_1Y_2NC(O)$ -及 $Y_1Y_2NSO_2$ -；其中 Y_1 及 Y_2 可相同或不同且係獨立選自由氫、烷基、芳基及芳烷基組成之群；

或

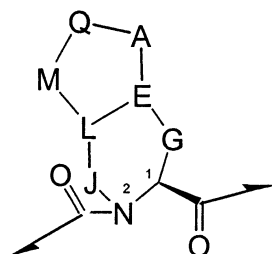
使 R^{32} 及 R^{34} 連接在一起以使得該組合形成環烷基的一部分；

g 為1、2、3、4、5、6、7、8或9；

h 、 i 、 j 、 k 、 l 及 m 可相同或不同，其各自獨立為0、1、2、3、4或5；且

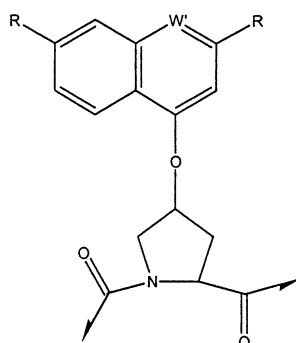
A 為C、N、S或O，

(11)其限制條件係在式1中，當結構式2



式2

為



且 W' 為 CH 或 N 時，適用下列條件性排除 (i) 及 (ii)：

條件性排除 (i)： Z' 不為 $-NH-R^{36}$ ，其中 R^{36} 為 H、 C_6 芳基、 C_{10} 芳基、雜芳基、 $-C(O)-R^{37}$ 、 $-C(O)-OR^{37}$ 或 $-C(O)-NHR^{37}$ ，其中 R^{37} 為 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

及

條件性排除 (ii)： R^1 不為 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OH$ 之醫藥上可接受鹽、 $-C(O)OH$ 之酯或 $-C(O)NHR^{38}$ ，其中 R^{38} 係選自由 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_6 芳基、 C_{10} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基組成之群。

本發明之另一特徵為含有作為活性成份之至少一種式 1 化合物(或其鹽、酯、溶劑合物或異構體)的醫藥組合物以及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

本發明亦提供用於製備式 1 化合物之方法以及用於治療諸如 HCV、AIDS(後天免疫缺陷症候群)及相關病症之疾病的方法。用於該治療之方法包含向罹患一或多種上述疾病或一或多種相關疾病之患者施以治療有效量之至少一種式 1 化合物或包含至少一種式 1 化合物的醫藥組合物。

本發明亦揭示至少一種式 1 化合物在製造用於治療 HCV、AIDS 及相關病症之醫藥品上的用途。

本發明進一步揭示一種治療與 C 型肝炎病毒相關之病症的方法，其包含施以有效量的一或多種該等發明性化合物。

在另一具體實施例中，本發明提供調節 C 型肝炎病毒(HCV)蛋白酶活性的方法，其包含使 HCV 蛋白酶與一或多種本發明化合物接觸；亦提供治療或預防 HCV 或改善一或多

種C型肝炎症狀的方法，其包含施以有效量的一或多種本發明化合物。亦可由本發明醫藥組合物或調配物來進行該調節、治療、預防或改善作用。在不受理論限制之情況下，據信HCV蛋白酶可為NS3或NS4a蛋白酶。本發明化合物可抑制該蛋白酶。其亦可調節C型肝炎病毒(HCV)多肽之加工。

【實施方式】

應瞭解除非另外指出，否則如上文及整個此揭示內容所用之下列術語具有下列涵義。

"患者"包括人類及動物。

"哺乳動物"意謂人類及其它哺乳動物。

"烷基"意謂脂族烴基，其可為直鏈或支鏈且在該鏈中包含約1至約20個碳原子。較佳之烷基在該鏈中含有約1至約12個碳原子。更佳之烷基在該鏈中含有約1至約6個碳原子。支鏈意謂一或多個諸如甲基、乙基或丙基之低碳烷基附著於直鏈烷基鏈上。"低碳烷基"意謂在可為直鏈或支鏈的鏈中具有約1至約6個碳原子之基團。該烷基可視情況經一或多個可相同或不同的取代基取代，各取代基係獨立選自由下列各基團組成之群：鹵基、烷基、芳基、環烷基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、羧基及-C(O)O-烷基。合適之烷基的非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基及第三丁基。

"炔基"意謂含有至少一個碳碳三鍵之脂族烴基，且其可為直鏈或支鏈且在該鏈中包含約2至約15個碳原子。較佳之

炔基在該鏈中具有約2至約12個碳原子；且更佳地在該鏈中具有約2至約4個碳原子。支鏈意謂一或多個諸如甲基、乙基或丙基之低碳烷基附著於直鏈炔基鏈上。"低碳炔基"意謂在可為直鏈或支鏈之鏈中具有約2至約6個碳原子。合適之炔基的非限制性實例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基及3-甲基丁炔基。術語"經取代之炔基"意謂該炔基可經一或多個可相同或不同的取代基取代，各取代基係獨立選自由烷基、芳基及環烷基組成之群。

"脂族"意謂及包括直鏈或支鏈石蠟族、烯系或炔系碳原子。脂族基團可視情況經一或多個可相同或不同的取代基取代，各取代基係獨立選自由下列各基團組成之群：H、鹵基、鹵素、烷基、芳基、環烷基、環烷基胺基、烯基、雜環、炔基、環烷基胺基羰基、羥基、硫基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、羧基、-C(O)O-烷基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、雜芳烷基、烷基雜芳基、雜芳烯基、雜烷基、羰基、羥基烷基、芳氧基、芳烷氧基、鹽基、芳鹽基、硝基、胺基、鹽胺基、酯、羧酸、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺鹽基、芳基磺鹽基、雜芳基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、芳基亞磺鹽基、雜芳基亞磺鹽基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷硫基、雜芳烷硫基、環烯基、雜環基、雜環烯基、胺基甲酸酯、尿素、酮、醛、氰基、磺鹽胺、亞砒、砒、磺鹽基脲、磺鹽基、鹽肼、異羥肟酸酯(hydroxamate)、S(烷基)Y₁Y₂N-烷基-、Y₁Y₂N-烷基-、Y₁Y₂NC(O)-及

$Y_1Y_2NSO_2^-$ ，其中 Y_1 及 Y_2 可相同或不同且係獨立選自由氫、烷基、芳基及芳烷基組成之群。

"雜脂族"意謂含有至少一個雜原子(例如氧、氮或硫)之其它脂族基團。術語雜脂族包括經取代之雜脂族。

"芳基"意謂包含約6至約14個碳原子、較佳約6至約10個碳原子之芳族單環或多環系統。該芳基可視情況經一或多個"環系統取代基"取代，該等取代基可相同或不同且係如本文所定義。合適之芳基的非限制性實例包括苯基及萘基。

"雜烷基"意謂如上所定義之烷基，其中一或多個氫原子係經選自N、S或O之雜原子取代。

"雜芳基"意謂包含約5至約14個環原子、較佳約5至約10個環原子之芳族單環或多環系統，其中一或多個環原子為單獨或經組合之非碳元素，例如氮、氧或硫。較佳之雜芳基含有約5至約6個環原子。"雜芳基"可視情況經一或多個"環系統取代基"取代，該等取代基可相同或不同且係如本文所定義。在雜芳基根名稱之前的字首吡(aza)、噁(oxa)或噻(thia)意謂至少一個氮、氧或硫原子分別係作為環原子存在。雜芳基之氮原子可視情況經氧化為相應的N氧化物。合適之雜芳基的非限制性實例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括經N取代之吡啶酮)、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋呔基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、吡嗪基、羥吲哚基(oxindolyl)、咪唑[1,2-a]吡啶基、咪唑[2,1-b]噻唑基、苯并呋呔基、吲哚基、呔呔基、

苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩並吡啶基、喹啉基、噻吩並嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基及其類似基團。術語"雜芳基"亦係指部分飽和之雜芳基部分，例如四氫異喹啉基、四氫喹啉基及其類似基團。

"芳烷基"或"芳基烷基"意謂芳基-烷基-基團，其中芳基及烷基係如先前所述。較佳之芳烷基包含低碳烷基。合適之芳烷基的非限制性實例包括苄基、2-苯乙基及萘基甲基。與母體部分之鍵結係經由烷基。

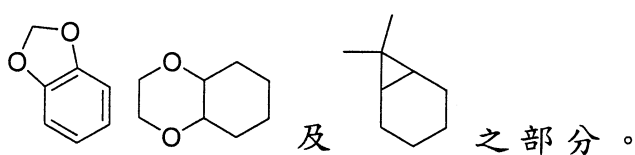
"烷基芳基"意謂烷基-芳基-基團，其中烷基及芳基係如先前所述。較佳之烷基芳基包含低碳烷基。合適之烷基芳基的非限制性實例為甲苯基。與母體部分之鍵結係經由芳基。

"環烷基"意謂包含約3至約10個碳原子、較佳約5至約10個碳原子的非芳族單環或多環系統。較佳之環烷基環含有約5至約7個環原子。環烷基可視情況經一或多個"環系統取代基"取代，該等取代基可相同或不同且係如上文所定義。合適之單環狀環烷基的非限制性實例包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基及其類似基團。合適之多環狀環烷基的非限制性實例包括1-十氫萘基、降艸伯基(norbornyl)、金剛烷基(adamantyl)及其類似基團以及諸如氫茛基、四氫萘基及其類似基團之部分飽和種類。

"鹵素"意謂氟、氯、溴或碘。較佳為氟、氯及溴。

"環系統取代基"意謂附著至芳族或非芳族環系統的取代基，其(例如)可置換該環系統上之可用氫。環系統取代基可

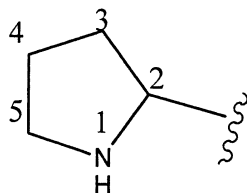
相同或不同，其各自獨立選自由下列各基團組成之群：烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、烷基雜芳基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、醯基、芳醯基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷硫基、雜芳烷硫基、環烷基、雜環基、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH(\text{烷基})$ 、 Y_1Y_2N- 、 $Y_1Y_2N-\text{烷基}-$ 、 $Y_1Y_2NC(O)-$ 、 $Y_1Y_2NSO_2-$ 及 $-SO_2NY_1Y_2$ ，其中 Y_1 及 Y_2 可相同或不同且係獨立選自由氫、烷基、芳基、環烷基及芳烷基組成之群。"環系統取代基"亦可意謂同時置換環系統上的兩個相鄰碳原子上的兩個可用氫(各碳上存在一個H)之單一部分。該部分之實例為亞甲基二氧、仲乙基二氧、 $-C(CH_3)_2-$ 及其類似基團，其形成諸如



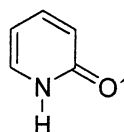
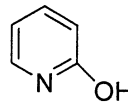
"雜環基"或"雜環烷基"或"雜環"意謂包含約3至約10個環原子、較佳約5至約10個環原子的非芳族飽和單環或多環系統，其中該環系統中之一或多個原子為單獨或經組合之非碳元素，例如氮、氧或硫。在該環系統中不存在相鄰氧及/或硫原子。較佳之雜環基含有約5至約6個環原子。在雜環基根名稱之前的字首吡、噁或噻意謂至少一個氮、氧或硫

原子分別係作為環原子存在。在雜環基環中之任何-NH均可經保護為(例如)-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基團及其類似基團來存在；吾人亦認為該等保護作用為本發明之部分。雜環基可視情況經一或多個"環系統取代基"取代，該等取代基可相同或不同且係如本文所定義。雜環基之氮或硫原子可視情況經氧化為相應的N氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。合適之單環狀雜環基環的非限制性實例包括六氫吡啶基、吡咯啉基、六氫吡嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻唑烷基、1,4-二噁烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、內鹽胺、內酯及其類似基團。

應注意在本發明之含有雜原子的環系統中，與N、O或S相鄰之碳原子上無羥基，與另一雜原子相鄰之碳上亦無N基或S基。因此，例如在下環中，



無-OH直接附著至標記有2及5之碳。

亦應注意吾人認為諸如  及  部分之互變異構形

式在本發明之特定具體實施例中等效。

"炔基烷基"意謂炔基-烷基-基團，其中炔基及烷基係如先前所述。較佳之炔基烷基含有低碳炔基及低碳烷基。與母體部分之鍵結係經由烷基。合適之炔基烷基的非限制性實例包括炔丙基甲基。

"雜芳烷基"意謂雜芳基-烷基-基團，其中雜芳基及烷基係如先前所述。較佳之雜芳烷基含有低碳烷基。合適之雜芳烷基的非限制性實例包括吡啶基甲基及喹啉-3-基甲基。與母體部分之鍵結係經由烷基。

"羥基烷基"意謂HO-烷基-基團，其中烷基係如先前所定義。較佳之羥基烷基含有低碳烷基。合適之羥基烷基的非限制性實例包括羥基甲基及2-羥基乙基。

"醯基"意謂H-C(O)-、烷基-C(O)-或環烷基-C(O)-基團，其中各種基團均係如先前所述。與母體部分之鍵結係經由羰基。較佳之醯基含有低碳烷基。合適之醯基的非限制性實例包括甲醯基、乙醯基及丙醯基。

"芳醯基"意謂芳基-C(O)-基團，其中芳基係如先前所述。與母體部分之鍵結係經由羰基。合適基團之非限制性實例包括苯甲醯基及1-萘甲醯基。

"烷氧基"意謂烷基-O-基團，其中烷基係如先前所述。合適之烷氧基的非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及正丁氧基。與母體部分之鍵結係經由醚氧。

"芳氧基"意謂芳基-O-基團，其中芳基係如先前所述。合適之芳氧基的非限制性實例包括苯氧基及萘氧基。與母體部分之鍵結係經由醚氧。

"芳烷基氧"意謂芳氧基-O-基團，其中芳氧基係如先前所述。合適之芳烷基氧基的非限制性實例包括苄氧基及1-或2-萘甲氧基。與母體部分之鍵結係經由醚氧。

"烷硫基"意謂烷基-S-基團，其中烷基如先前所述。合適

之烷硫基的非限制性實例包括甲硫基及乙硫基。與母體部分之鍵結係經由硫。

"芳硫基"意謂芳基-S-基團，其中芳基如先前所述。合適之芳硫基的非限制性實例包括苯硫基及萘硫基。與母體部分之鍵結係經由硫。

"芳烷硫基"意謂芳烷基-S-基團，其中芳烷基如先前所述。合適之芳烷硫基的非限制性實例包括苄硫基。與母體部分之鍵結係經由硫。

"烷氧基羰基"意謂烷基-O-CO-基團。合適之烷氧基羰基的非限制性實例包括甲氧基羰基及乙氧基羰基。與母體部分之鍵結係經由羰基。

"芳氧基羰基"意謂芳基-O-C(O)-基團。合適之芳氧基羰基的非限制性實例包括苯氧基羰基及萘氧基羰基。與母體部分之鍵結係經由羰基。

"芳烷氧基羰基"意謂芳烷基-O-C(O)-基團。合適之芳烷氧基羰基的非限制性實例為苄氧基羰基。與母體部分之鍵結係經由羰基。

"烷基磺醯基"意謂烷基-S(O₂)-基團。較佳之基團係其中烷基為低碳烷基之彼等基團。與母體部分之鍵結係經由磺醯基。

"芳基磺醯基"意謂芳基-S(O₂)-基團。與母體部分之鍵結係經由磺醯基。

術語"經取代"意謂在指定原子上的一或多個氫係經來自所示群之選擇物置換，其限制條件為不超過指定原子在現

有狀況下的正常原子價且該取代作用會產生穩定化合物。僅在取代基及/或變數的組合產生穩定化合物時，該等組合方可得到許可。"穩定化合物"或"穩定結構"意謂足夠穩定以致於自反應混合物分離至有效程度的純度並調配成有效治療劑後仍然存在的化合物。

術語"視情況經取代"意謂由特定基團(group)、基(group)或部分所進行之任選取代作用。

用於化合物之術語"經分離"或"以經分離形式"係指該化合物自合成過程或天然來源或其組合分離之後的物理狀態。用於化合物之術語"經純化"或"以經純化形式"係指該化合物在由本文所述或熟練技工所熟知之純化過程或多個純化過程獲得之後的物理狀態，該化合物之純度足以由本文所述或熟練技工所熟知之標準分析技術來表徵。

亦應注意在本文之文字、流程、實例及表中具有不飽和原子價的任何碳及雜原子均假定為具有足夠數目的(多個)氫原子以使該等原子價飽和。

當將化合物中之官能基稱作"經保護"時，此意謂該基團為經改質形式以預防該化合物在經歷反應時在經保護處發生不良副反應。合適之保護基團將由一般技術者來辨識，亦將藉由參考諸如 T. W. Greene 等人，Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York 之標準教科書來辨識。

當任何變數(例如芳基、雜環、 R^2 等)在任何組份中或在式 1 中出現一次以上時，其在每次出現時的定義不依賴其在任何其它出現時的定義。

如本文所用，術語"組合物"係用以涵蓋包含指定量之指定成份的產物以及直接或間接由指定量之指定成份的組合所產生的任何產物。

本發明之化合物的前藥及溶劑合物亦涵蓋於本文中。如本文所用，術語"前藥"表示作為藥物前驅體之化合物，其在投與患者時經歷由代謝或化學過程所引起之化學轉化以產生式1化合物或其鹽及/或溶劑合物。A.C.S. Symposium Series之 T. Higuchi 及 V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 及 Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche 編著，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press 提供了前藥之討論，兩者均以引用的方式併入本文中。

"溶劑合物"意謂本發明之化合物與一或多個溶劑分子的物理性締合。此物理性締合涉及不同程度的離子鍵結及共價鍵結，包括氫鍵結。溶劑合物在特定狀況下將能夠分離，例如在將一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。"溶劑合物"涵蓋溶液相及可分離之溶劑合物。合適之溶劑合物的非限制性實例包括乙醇化物、甲醇化物及其類似物。"水合物"係其中溶劑分子為 H_2O 之溶劑合物。

"有效量"或"治療有效量"意謂描述有效抑制所要疾病並因此產生所要治療、改善、抑制或預防效果的本發明之化合物或組合物的量。

式1之化合物可形成亦在本發明之範疇內之鹽。除非另外指出，否則本文對式1化合物的參考當然包括對其鹽的參考。如本文所用，術語"(多種)鹽"表示由無機及/或有機酸

形成之酸式鹽以及由無機及/或有機鹼形成之鹼式鹽。此外，當式1之化合物含有諸如(但不限於)吡啶或咪唑之鹼性部分及諸如(但不限於)羧酸之酸性部分時，可形成兩性離子("內鹽")且其係包括於如本文所用之術語"(多種)鹽"中。較佳為醫藥上可接受(意即，非毒性、生理學上可接受)之鹽，雖然其它鹽亦適用。例如，藉由使式1之化合物與一些(例如等量)酸或鹼在介質(例如，該鹽在其中沈澱之一介質)中或在繼而凍乾之含水介質中反應可形成式1化合物之鹽。

例示性酸加成鹽包括：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate)(亦稱為甲苯磺酸鹽(tosylate))及其類似物。此外，通常被認為適用於自鹼性醫藥化合物形成醫藥上適用之鹽的酸在(例如)下列文獻中有所討論：P. Stahl等人，Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge等人，Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson等人，The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York及 The Orange Book (在 Food & Drug Administration, Washington, D.C.之網站上)。該等揭示內容均以引用的方式併入本文中。

例示性鹼式鹽包括：銨鹽；鹼金屬鹽，例如鈉鹽、鋰鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽及鎂鹽；有機鹼(例如，有機胺)的鹽，例如二環己胺、第三丁胺；及胺基酸的鹽，例如精胺酸、離胺酸及其類似物。鹼性含氮基團可經以下試劑季胺化：例如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基及丁基氯、溴及碘)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基及二丁基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基及十八烷鹽基氯、溴及碘)、芳烷基鹵化物(例如苄基及苯乙基溴)及其它物質。

吾人希望所有該等酸式鹽及鹼式鹽均為本發明之範疇內的醫藥上可接受之鹽，並認為所有酸式鹽及鹼式鹽與用於達成本發明之目的之相應化合物的游離形式等效。

本發明之一或多種化合物亦可作為溶劑合物存在或可視情況轉化為溶劑合物。溶劑合物之製備通常已為吾人所知。因此，例如M. Cairra等人，J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004)描述在乙酸乙酯中乙基自水製備抗真菌氟康唑之溶劑合物。溶劑合物、半溶劑合物、水合物及其類似物的類似製備由E. C. van Tonder等人，AAPS PharmSciTech., 5(1)，論文12 (2004)；及A. L. Bingham等人，Chem. Commun., 603-604 (2001)描述。典型的非限制性過程涉及下列步驟：在高於周圍溫度之溫度下將本發明化合物溶解於所要量之所要溶劑(有機溶劑或水或其混合物)中；及以足以形成接著由標準方法來分離的晶體之速率冷卻該溶液。諸如I.R.譜學之分析技術顯示了溶劑(或水)在晶體中作為溶劑合物(或水合物)存在。

式1之化合物及其鹽、溶劑合物、酯及前藥可以其互變異

構形式(例如鹽胺或亞胺基醚)存在。所有該等互變異構形式均作為本發明之部分涵蓋於本文中。

本發明之範疇涵蓋了本發明化合物(包括該等化合物的鹽、溶劑合物及前藥以及該等前藥的鹽及溶劑合物之彼等化合物)之所有立體異構體(例如幾何異構體、光學異構體及其類似物)，例如彼等可因各種取代基上的不對稱碳而存在之異構體，其包括對映異構體形式(其甚至可在無不對稱碳之情況下存在)、旋轉異構體形式、滯轉異構體與非對映異構體形式，位置異構體(例如4-吡啶基及3-吡啶基)同樣包括在其中。本發明之化合物的個別立體異構體可(例如)大體上不含其它異構體，或可摻合為(例如)外消旋體或與所有其它立體異構體或其它所選立體異構體摻合。本發明之對掌中心可具有如IUPAC 1974標準(Recommendation)所定義的S或R構型。術語"鹽"、"溶劑合物"、"前藥"及其類似物的使用係用以使其同樣適用於本發明化合物之對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、位置異構體、外消旋體或前藥之鹽、溶劑合物及前藥。

吾人希望本發明包括式1化合物之多晶型物及式1化合物之鹽、溶劑合物及前藥之多晶型物。

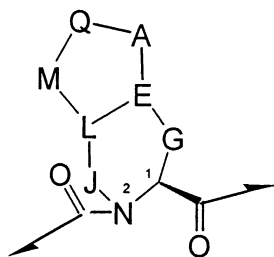
一般而言，此申請案中之結構式上的箭頭及係指連接至母體式的結構中所示之點之有關式的個別連接點。

在一具體實施例中，本發明揭示作為HCV蛋白酶、尤其HCV NS3/NS4a絲胺酸蛋白酶之抑制劑的式1化合物或其醫

藥上可接受之衍生物，其中各種定義於上文中給出。

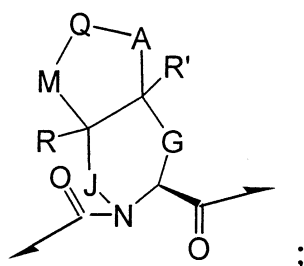
在另一具體實施例中， R^1 為酮醯胺、酸、酮酸、酮酯、酮醛、二酮、硼酸或三氟酮。

在另一具體實施例中，本發明揭示式1化合物，其中由結構式2代表之結構式1的部分



式 2

為



其中箭頭 $\longrightarrow$ 及 $\longleftarrow$ 係指連接至式1所示之點之式2的個別連接點，且

G及J即時可存在或可不存在且若存在，則其可相同或不同且係獨立選自由 $(CH_2)_P$ 、 $(CHR)_P$ 、 $(CHR-CHR')_P$ 及 $(CRR')_P$ 組成之群；

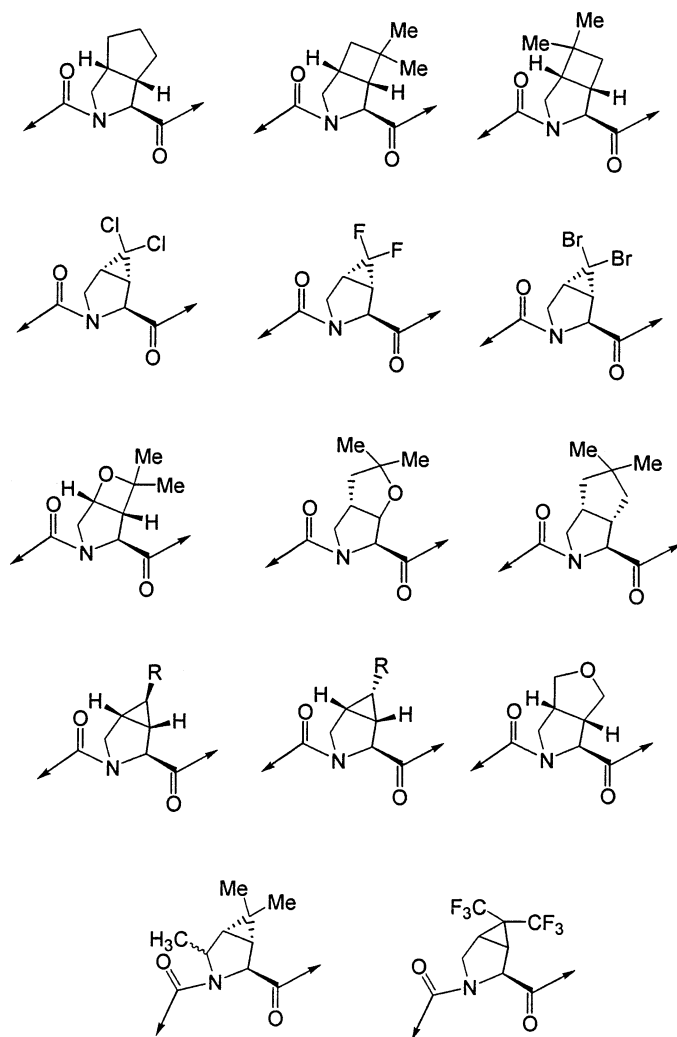
A及M即時可存在或可不存在且若存在，則其可相同或不同且係獨立選自由 O、S、 $S(O_2)$ 、 $N(R)$ 、 $(CH_2)_P$ 、 $(CHR)_P$ 、 $(CHR-CHR')_P$ 及 $(CRR')_P$ 組成之群；或使A及M連接在一起以

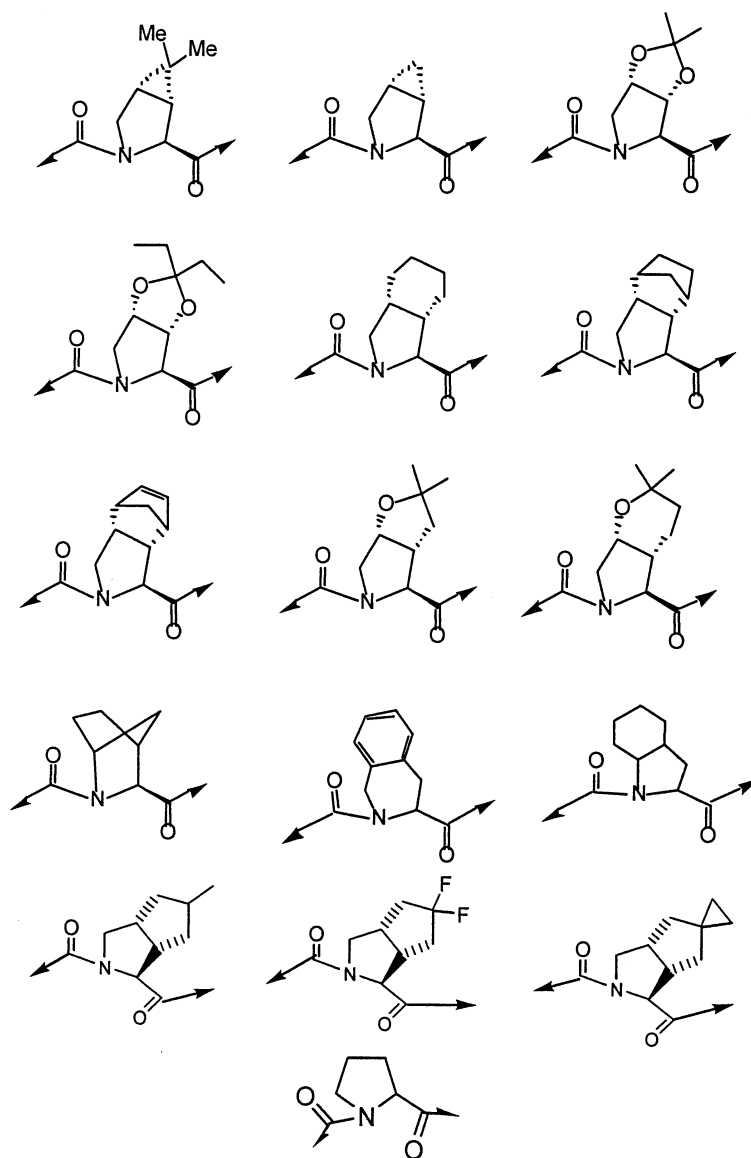
形成環烷基或雜環橋；且

Q可存在或可不存在且若存在，則其為 $(CH_2)_p$ 、 $N(R)$ 、 O 、 S 、 $S(O_2)$ 、 $(CHR)_p$ 或 $(CRR')_p$ 。

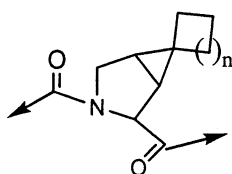
當 Q 不存在且 M 或 A 亦不存在時，剩餘(存在) A 或 M 可視情況形成具有式 1 中之碳 C(R) 或 C(R') 之環烷基或雜環基結構。在以下的一些結構中顯示了一些代表性實例。

在本發明之一具體實施例中，由結構式2代表的部分係選自下列結構：



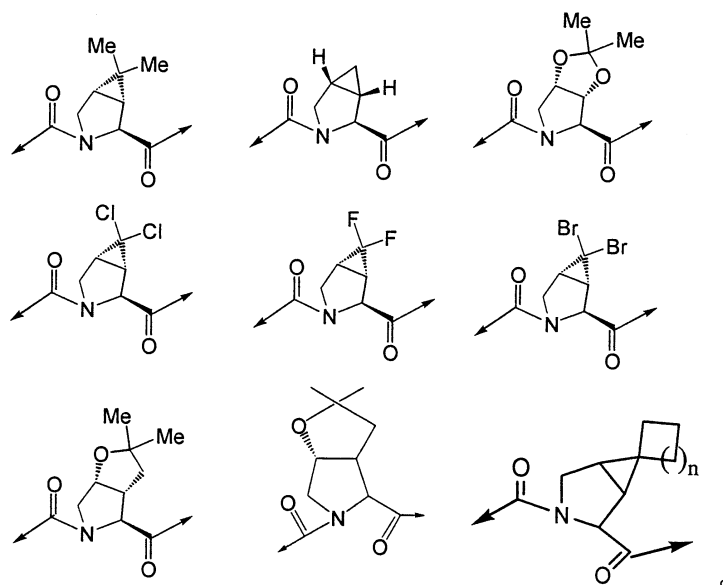


及

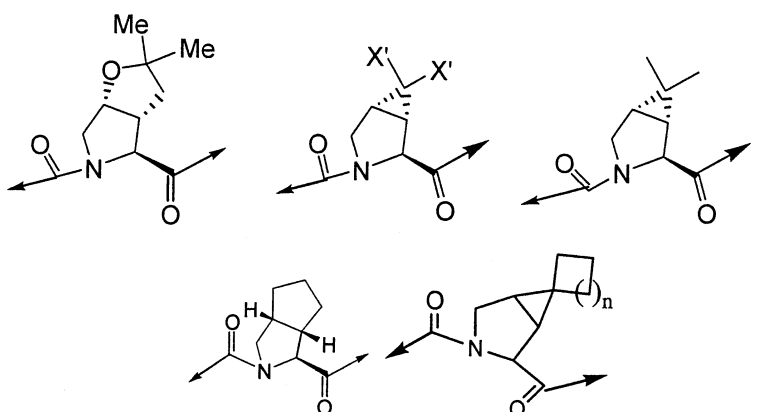


其中 $n=0-4$ 。

在本發明之另一具體實施例中，由結構式2代表之結構式1的部分係選自下列結構：

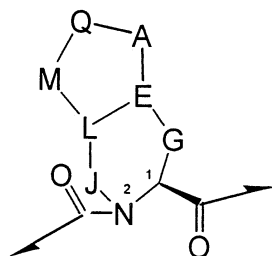


在本發明之另一具體實施例中，由結構式2代表之結構式1的部分係選自下列結構：



其中 X' 為 H、F、Cl 或 Br。

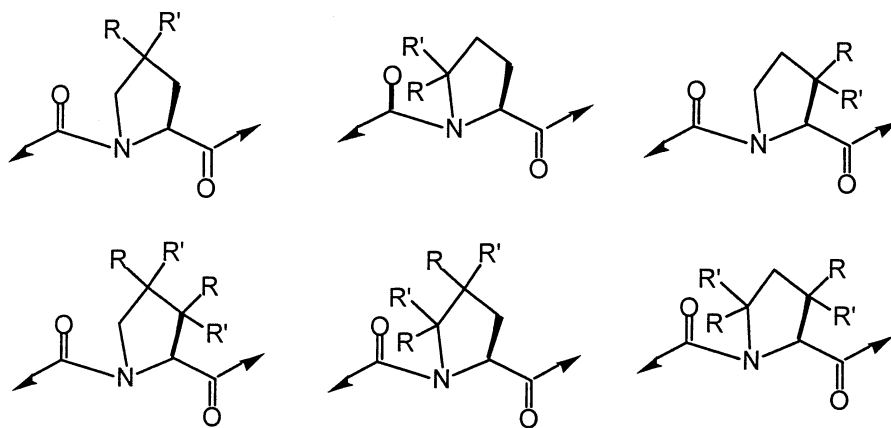
在本發明之另一具體實施例中，由結構式2代表之結構式1部分



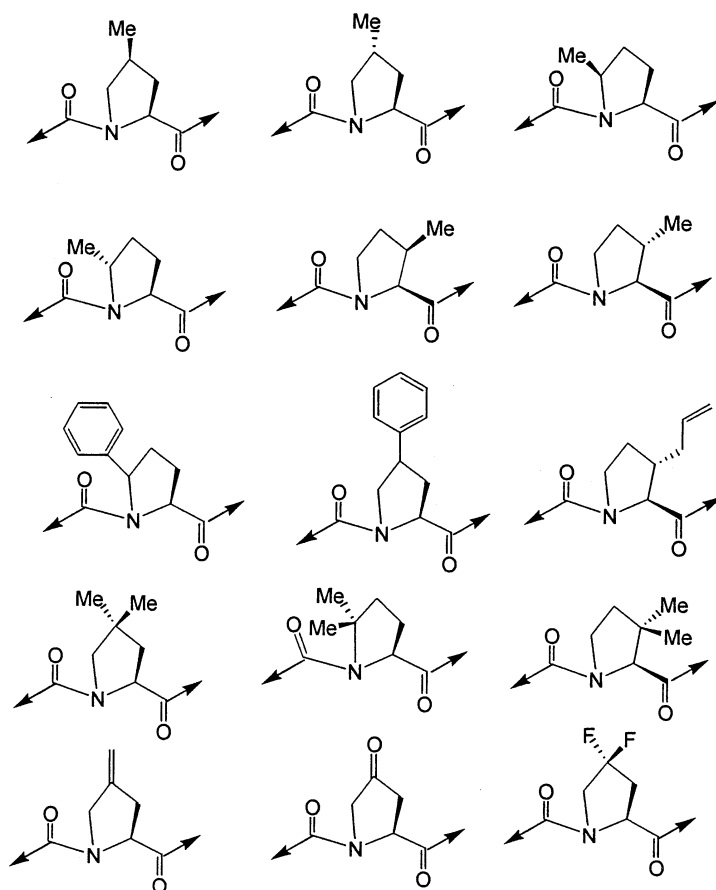
式 2

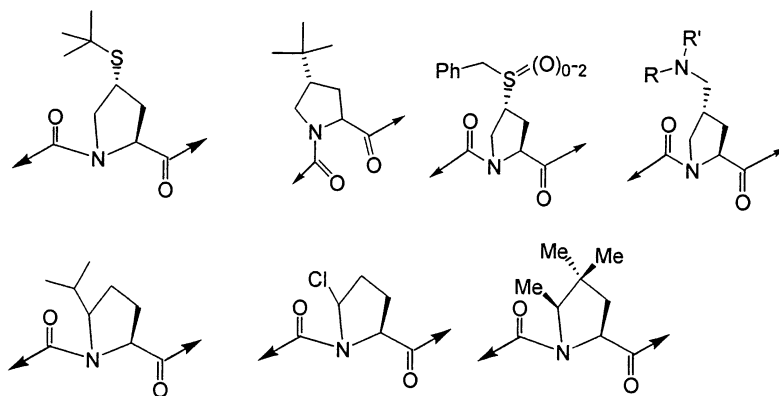
為

在本發明之另一態樣中，由結構式2代表之結構式1部分
係選自下列結構：

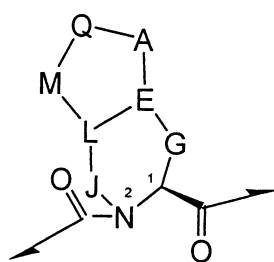


在本發明之另一態樣中，由結構式2代表之結構式1部分
係選自下列結構：



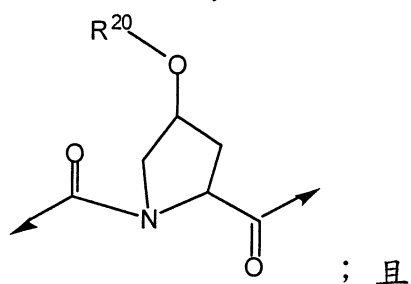


在本發明之另一態樣中，由結構式2代表之結構式1部分

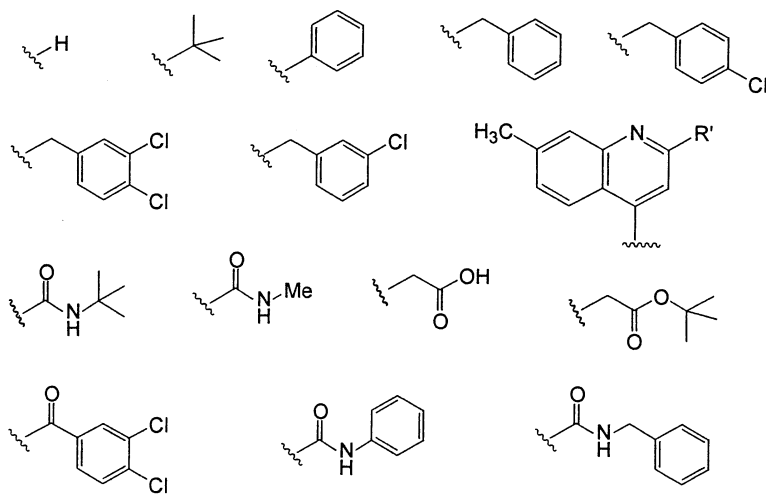


式 2

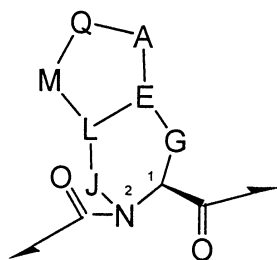
為



R^{20} 係選自下列結構：

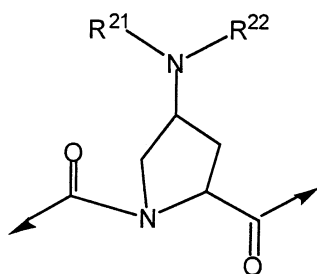


在本發明之另一態樣中，由結構式2代表之結構式1部分



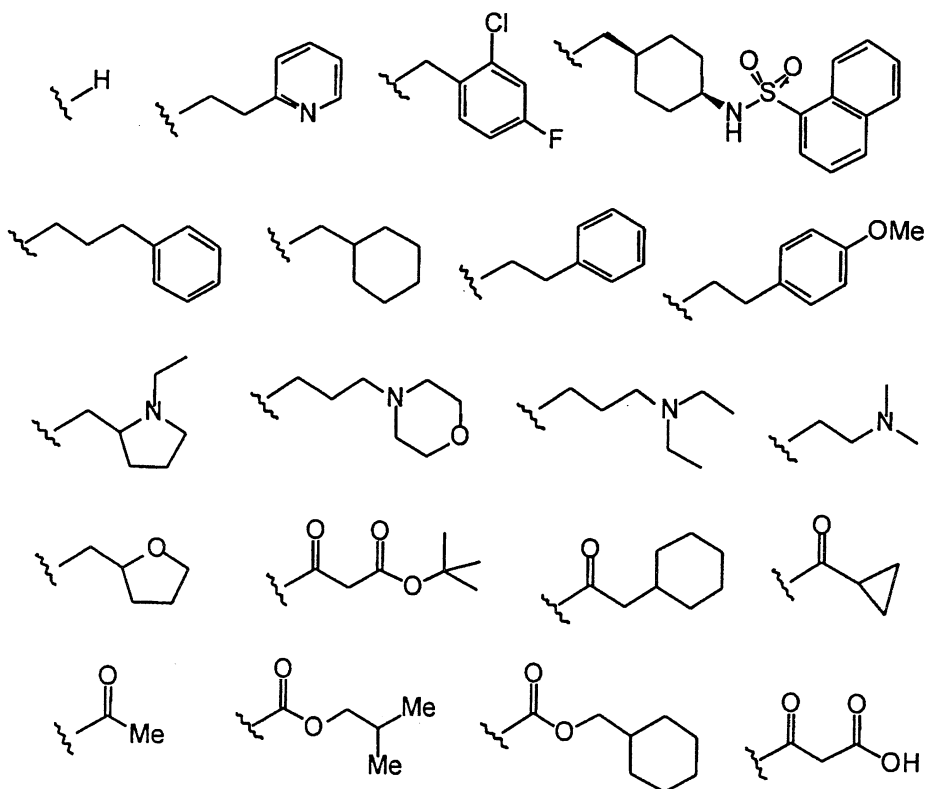
式 2

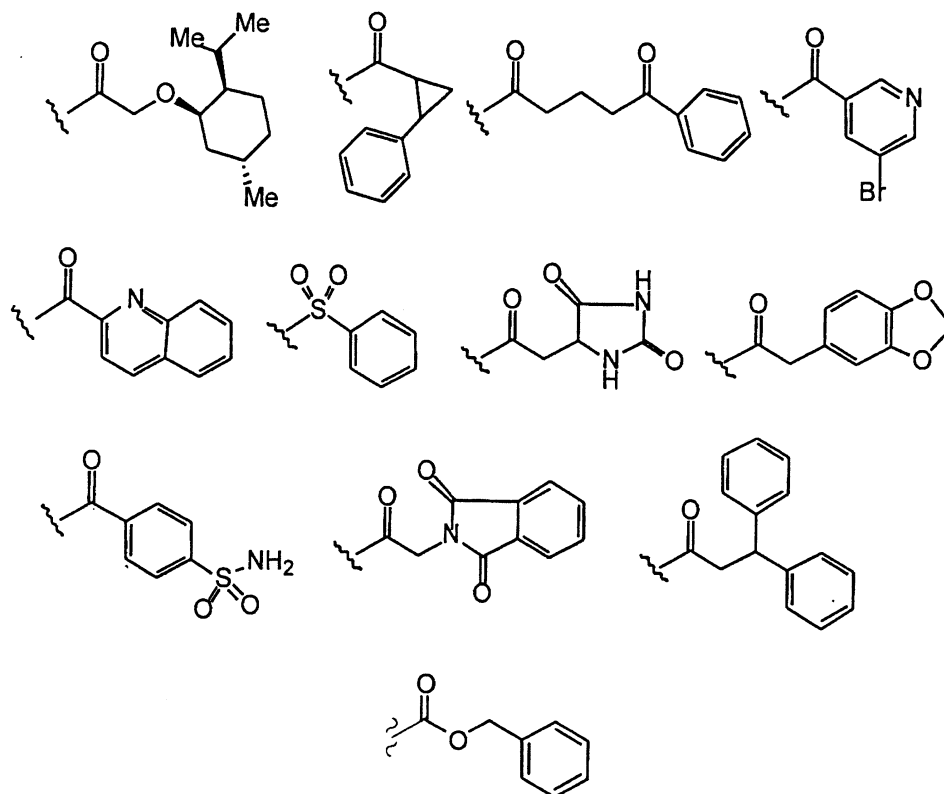
為



； 且

R^{21} 及 R^{22} 可相同或不同且係獨立選自由下列各結構組成之群：





在本發明之另一態樣中，L及M不存在且J直接連接至E。

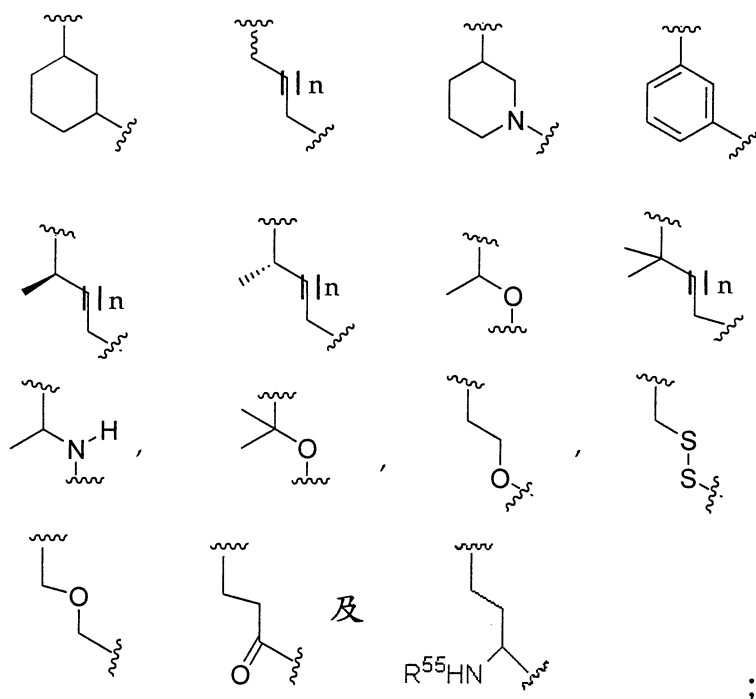
在本發明之另一態樣中，L、J及M不存在且E直接連接至N。

在本發明之另一態樣中，G及M不存在。

在本發明之另一態樣中，M'為

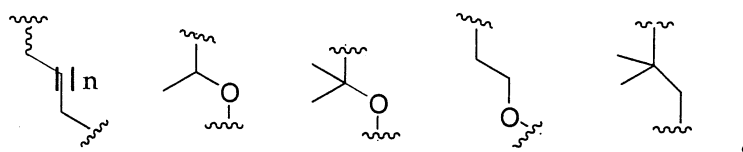


在本發明之另一態樣中，X係選自由下列各結構組成之群：



且 R^{55} 為烷基、環烷基、胺基甲酸酯或尿素；且 $n=0-5$ 。

在本發明之另一態樣中，X係選自由下列各結構組成之群：



在本發明之另一態樣中， R^1 為酮醯胺、酮醛、二酮、酮酸或酮酯。

在本發明之另一具體實施例中， R^1 為 $-C(O)C(O)NR^9R^{10}$ ；

R^9 為 H；且

R^{10} 為 H、 $-R^{14}$ 、

$-[CH(R^{1'})]_pC(O)OR^{11}$ 、

$-[CH(R^{1'})]_pC(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)R^{11}$ 、

$-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)NR^{12}R^{13}$ 、

$-[CH(R^{1'})]_pC(O)R^{11}$ 、

-CH(R^{1'})C(O)N(H)C(H)(R^{2'})C(O)OR¹¹、
 -CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)NR¹²R¹³ 或
 -CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})(R')。

在本發明之另一具體實施例中，R¹⁰為H、-R¹⁴、

-CH(R^{1'})C(O)OR¹¹、
 -CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)OR¹¹、
 -CH(R^{1'})C(O)NR¹²R¹³、
 -CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)NR¹²R¹³、
 -CH(R^{1'})CH(R^{1'})S(O₂)R¹¹、
 -CH(R^{1'})CH(R^{1'})S(O₂)NR¹²R¹³、
 -CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)R¹¹、
 -CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)OR¹¹、
 -CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)NR¹²R¹³ 或
 -CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})(R')；

R^{1'}為H或烷基；且

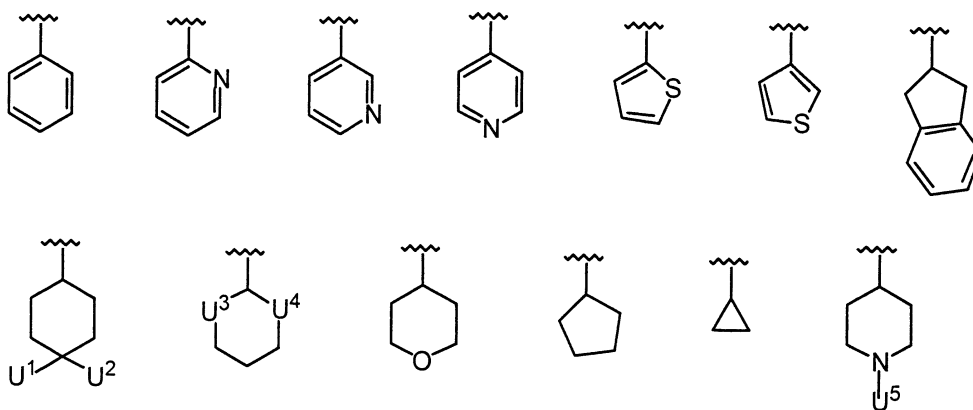
R^{2'}為苯基、經取代之苯基、經雜原子取代之苯基、環烷基、雜環烷基、六氫吡啶基或吡啶基。

在本發明之另一具體實施例中，R^{1'}為H。

在本發明之另一具體實施例中，R¹¹為H、甲基、乙基、烯丙基、第三丁基、苄基、 α -甲基苄基、 α,α -二甲基苄基、1-甲基環丙基或1-甲基環戊基；

R'為羥基甲基或-CH₂C(O)NR¹²R¹³；

R^{2'}係獨立選自由下列各結構組成之群：

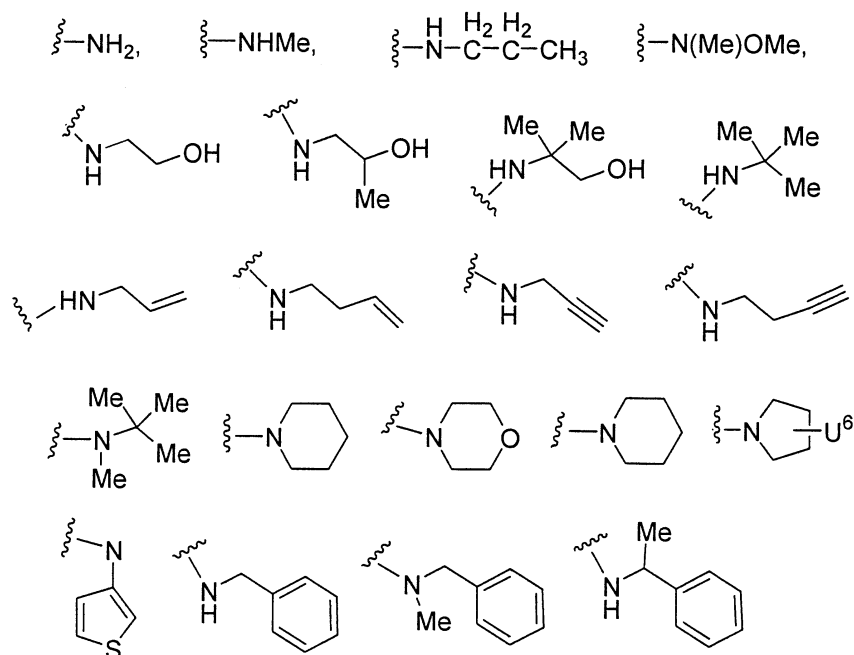


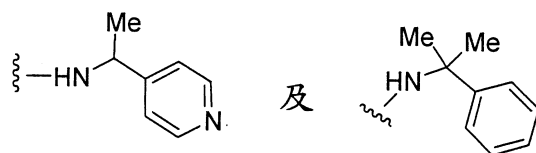
其中 U^1 及 U^2 可相同或不同且係獨立選自由下列各基團組成之群： H 、 F 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OMe$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NHMe$ 、 $-CH_2C(O)NMe_2$ 、疊氮基、胺基、羥基、經取代基之胺基及經取代基之羥基；

U^3 及 U^4 係相同或不同且獨立為 O 或 S ；

U^5 為烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜烷基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷基羧基、芳基羧基、雜烷基羧基、雜芳基羧基、烷氧基羧基、芳氧基羧基、雜芳氧基羧基、烷基胺基羧基、芳基胺基羧基或雜芳基胺基羧基或其組合；

$NR^{12}R^{13}$ 係選自由下列各結構組成之群：

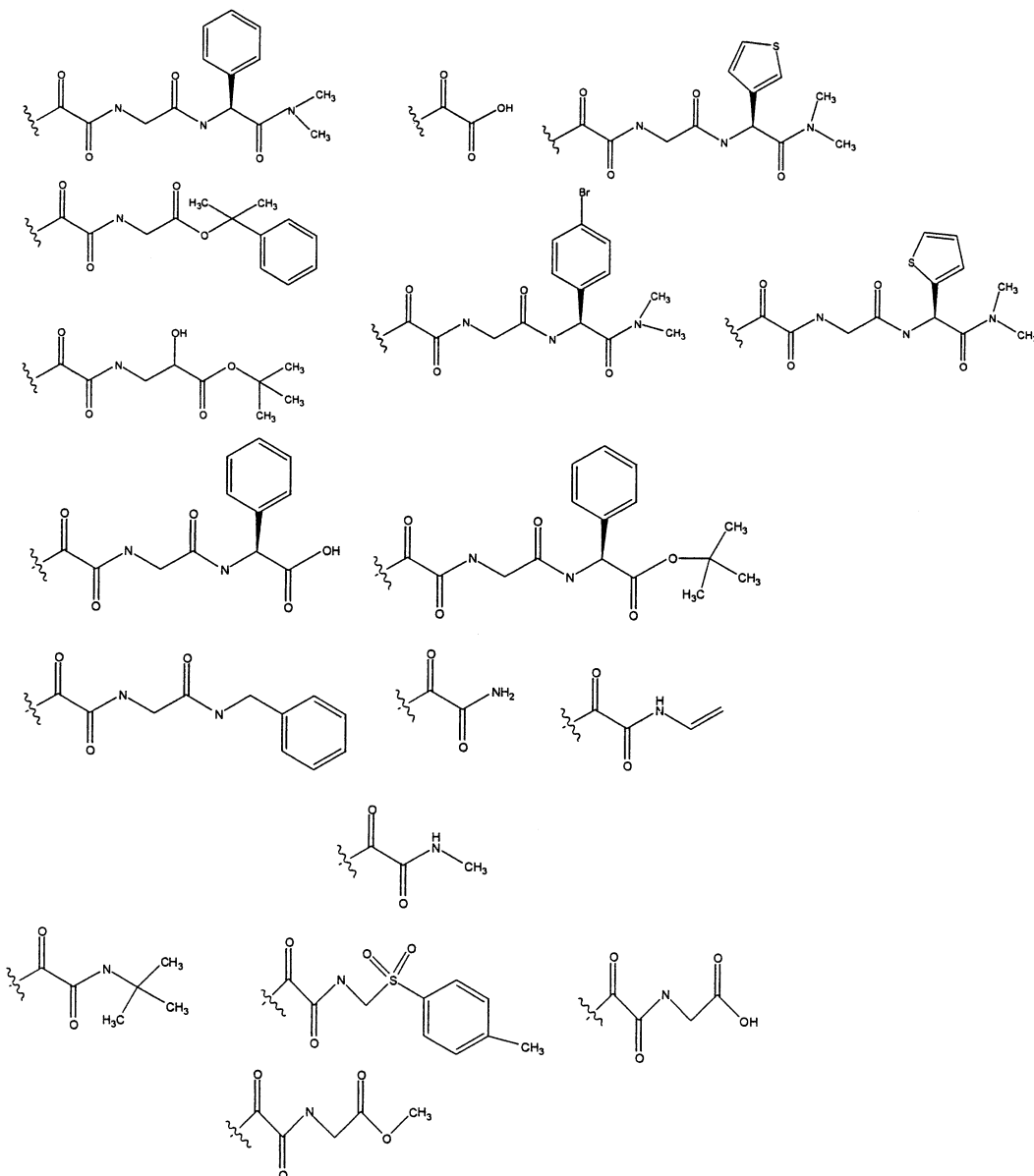


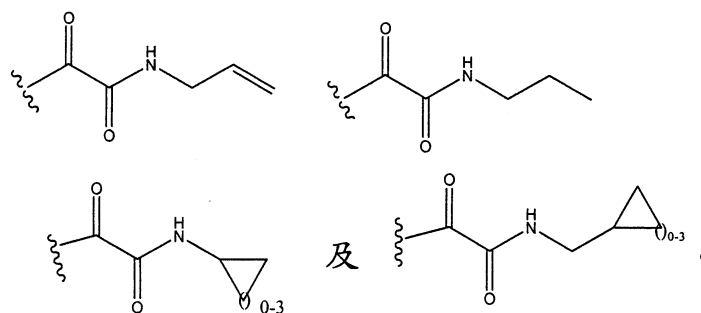


U^6 為 H、OH 或 CH_2OH ，且

R^{14} 係選自由下列各基團組成之群：H、 $-CH_3$ 、Et、正丙基、甲氧基、環丙基、正丁基、1-丁-3-炔基、苄基、 α -甲基苄基、苯乙基、烯丙基、1-丁-3-烯基、 $-OCH_3$ 及環丙基甲基。

在本發明之另一具體實施例中， R^1 係選自下列結構：





在本發明之另一態樣中，D及X結合在一起形成二價C7-C12未分支石蠟族連接鏈，其形成14-19員巨環之部分。

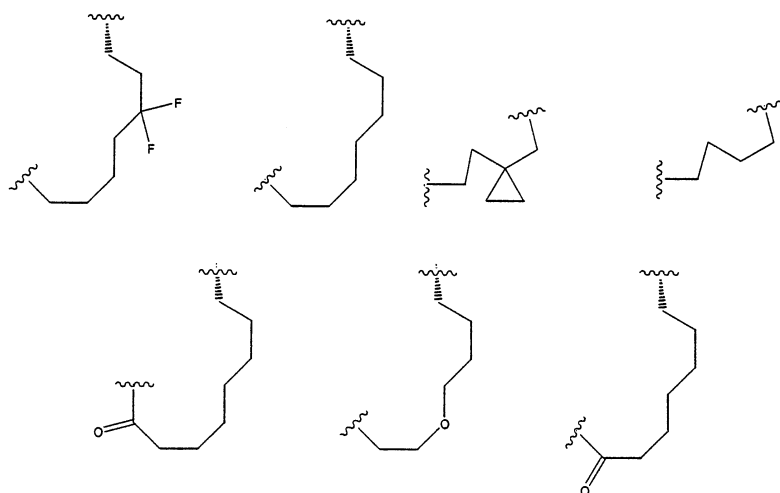
在本發明之另一態樣中，D及X結合在一起形成C8或C9未分支石蠟族連接鏈，其形成15或16員雜環之部分。

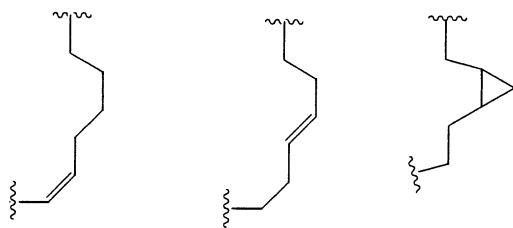
在本發明之另一態樣中，D及X結合在一起形成二價C7-C12未分支烯系連接鏈，其形成具有單一不飽和度之14-19員巨環的部分。

在本發明之另一態樣中，D及X結合在一起形成C8或C9未分支烯系連接鏈，其形成具有單一不飽和度之15或16員雜環的部分。

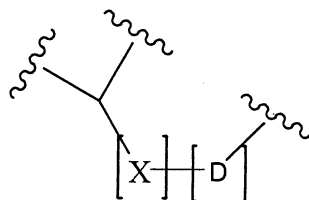
在本發明之另一態樣中，D及X結合在一起形成二價C2-C12未分支脂族鏈，其形成9-19員雜環的部分。

在本發明之另一態樣中，D係選自下列結構：



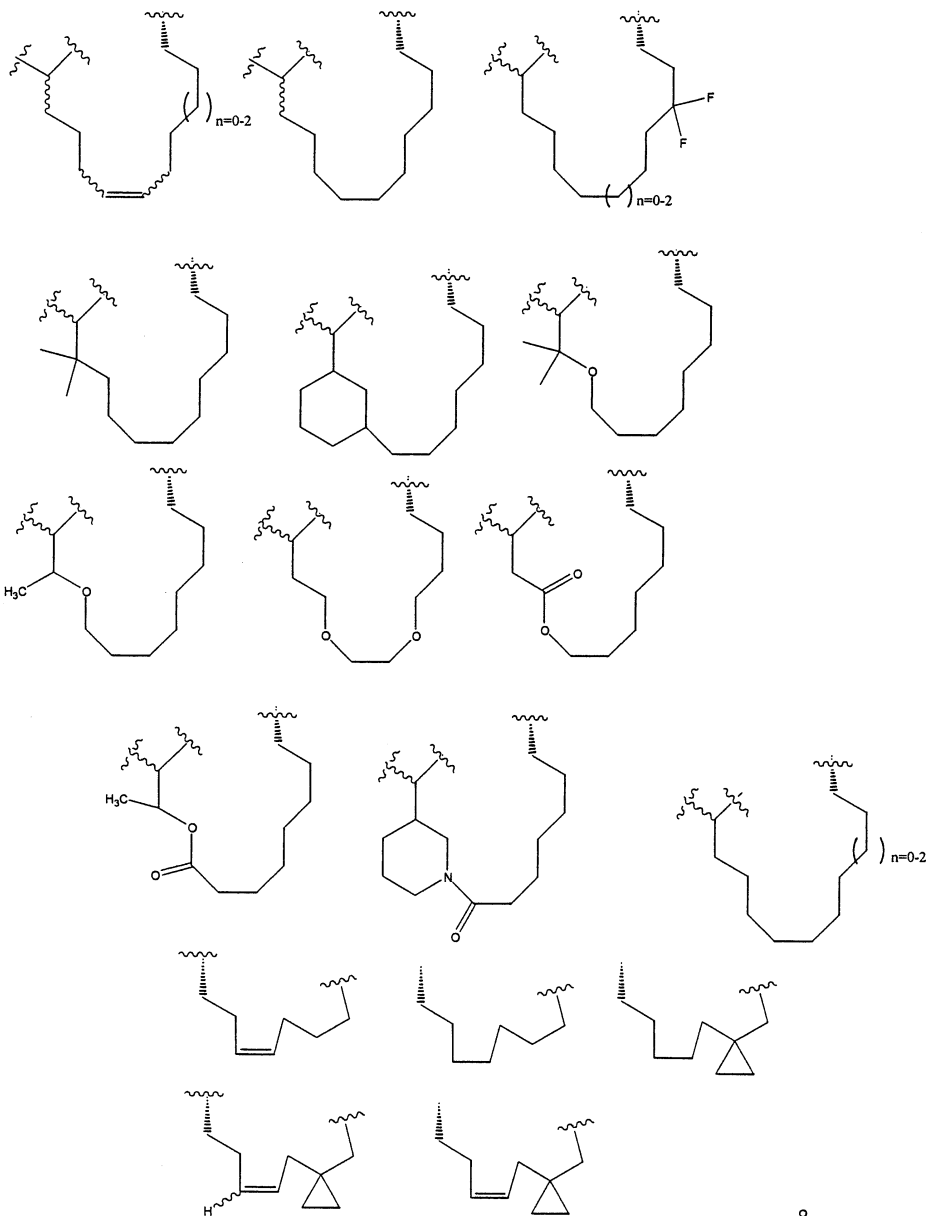


在本發明之另一態樣中，由

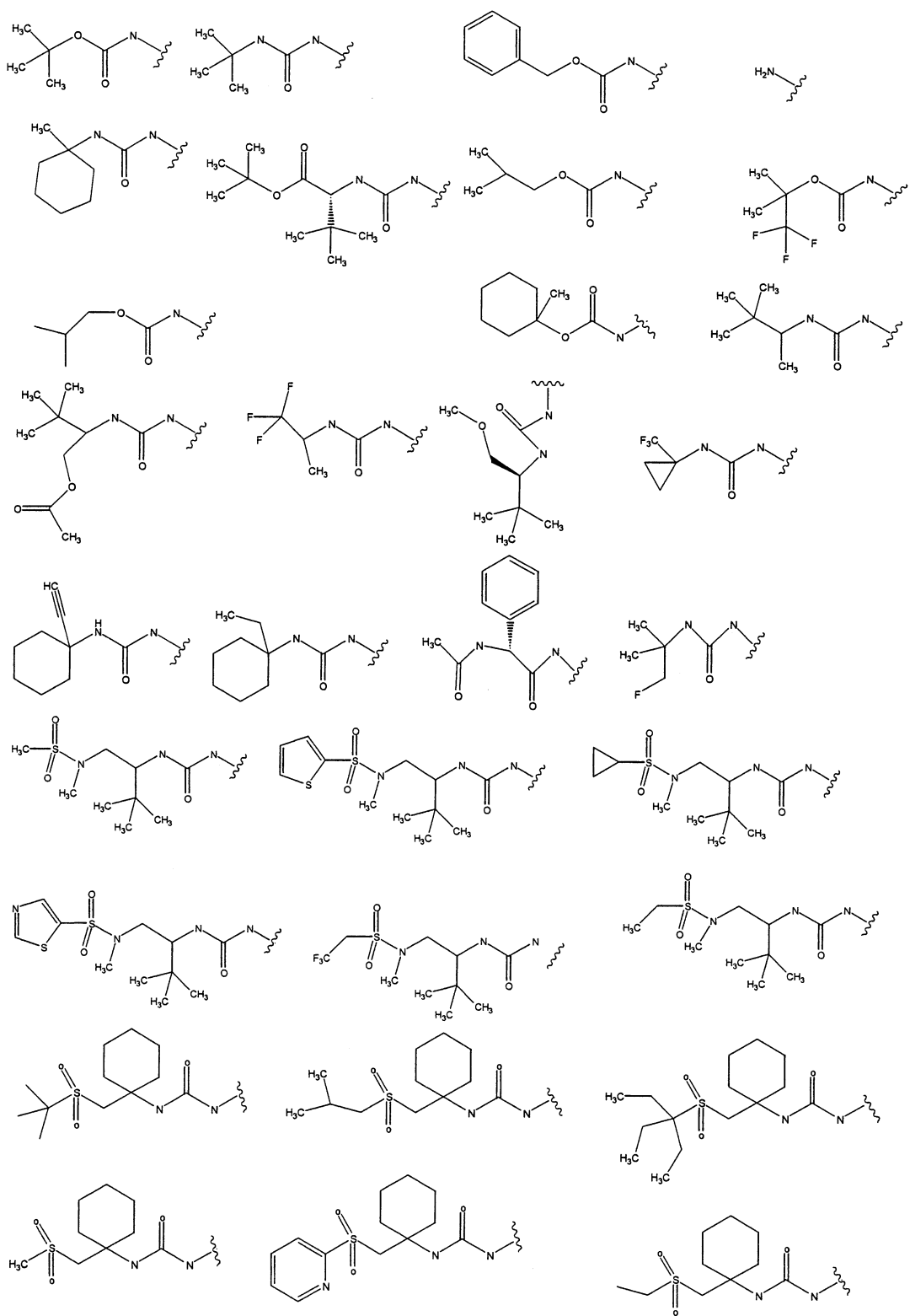


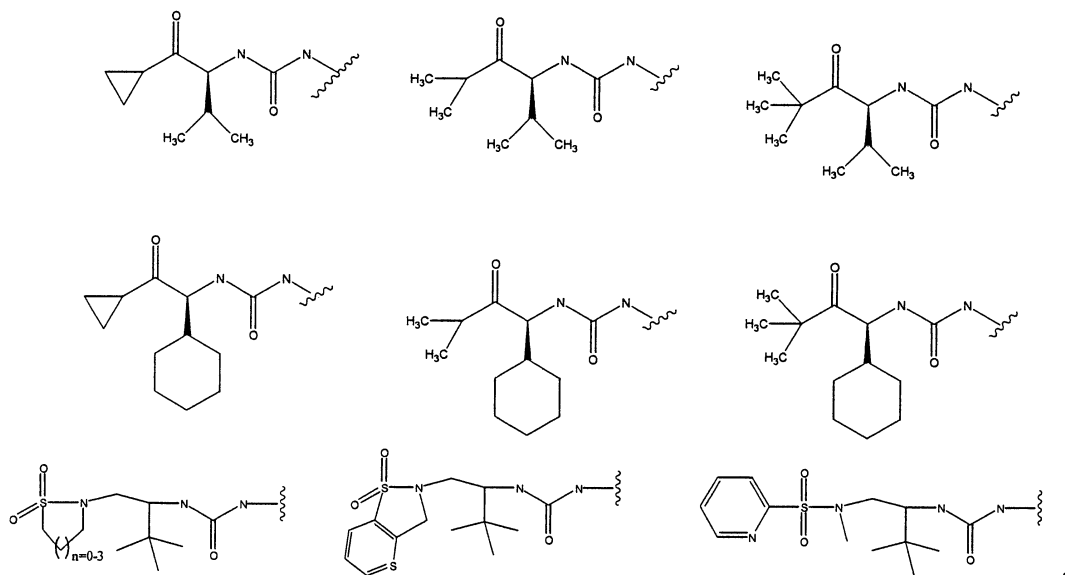
代表之式 1

部分係選自下列結構：



在本發明之另一具體實施例中，Z'係選自由下列各結構組成之群：

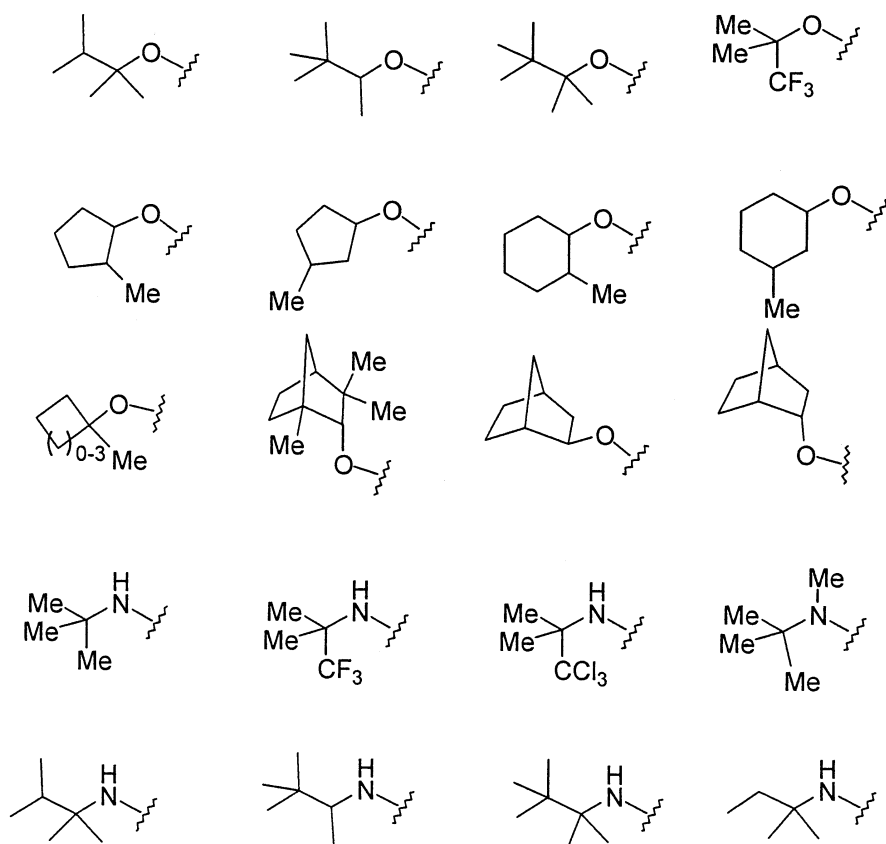




在本發明之另一具體實施例中，W為C=O。

在本發明之另一具體實施例中，Z為N。

在本發明之另一具體實施例中，Y係選自下列部分：

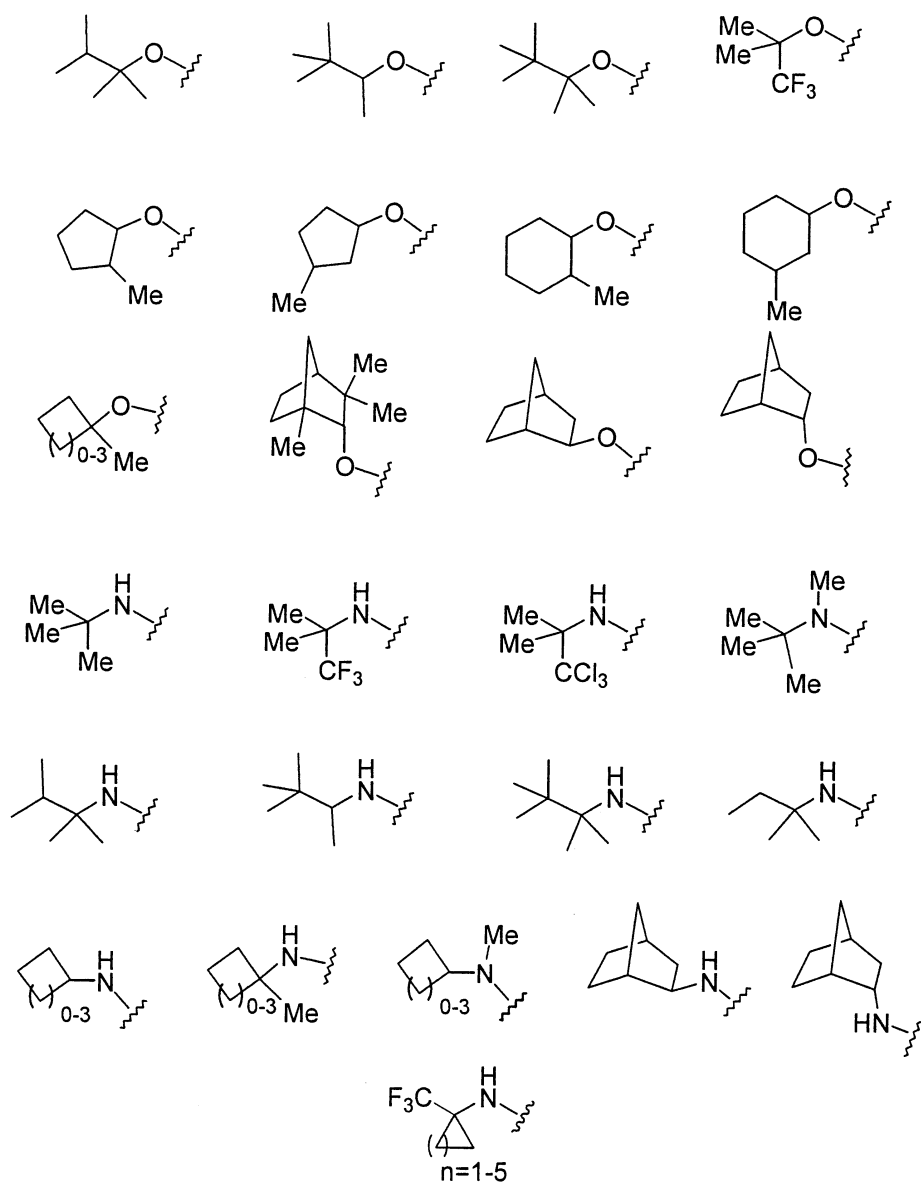


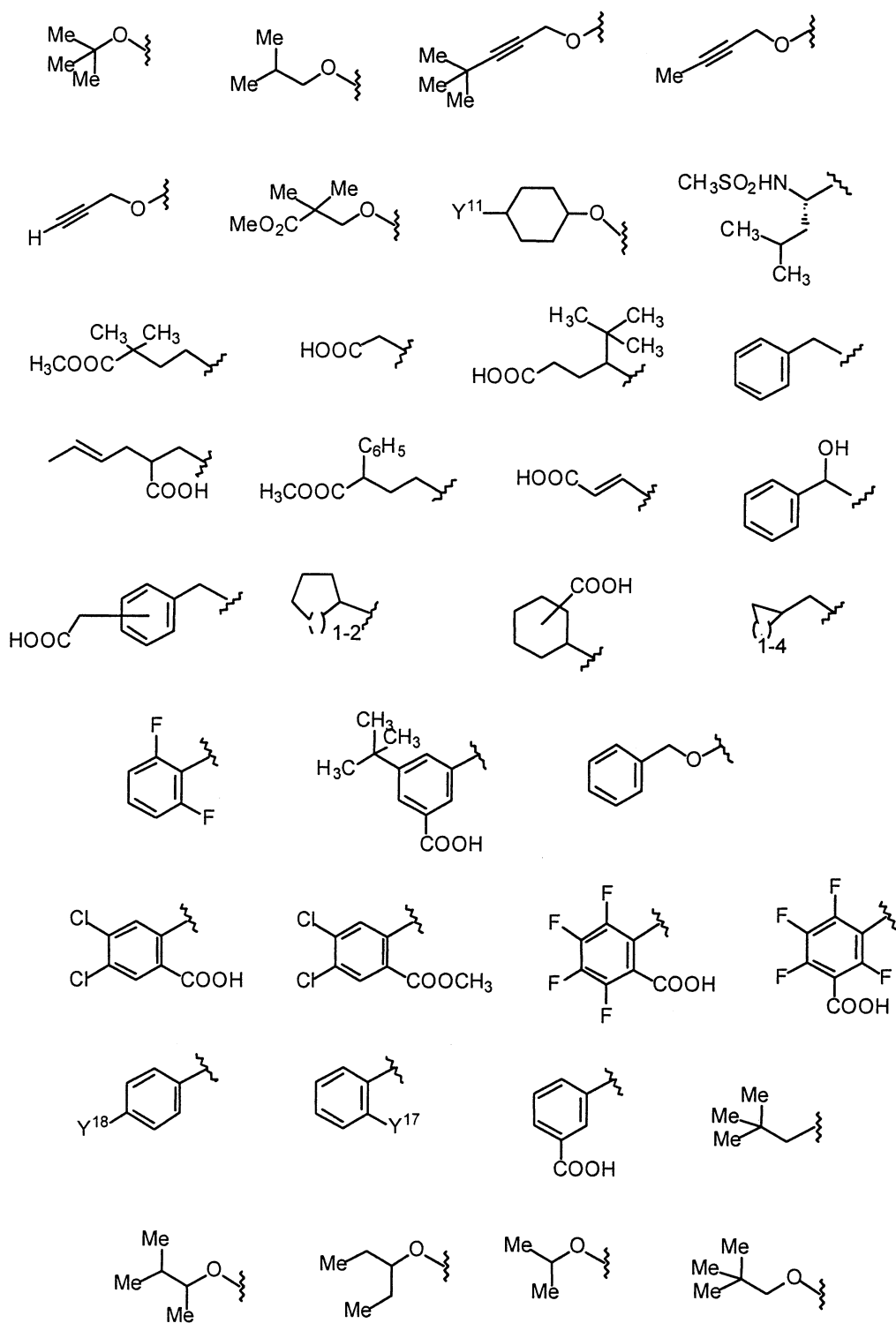


其中 Y^{17} 為 CF_3 、 NO_2 、 $C(O)NH_2$ 、 OH 、 NH_2 或 $C(O)OH$ ；且

Y^{18} 為 F 或 $C(O)OH$ 。

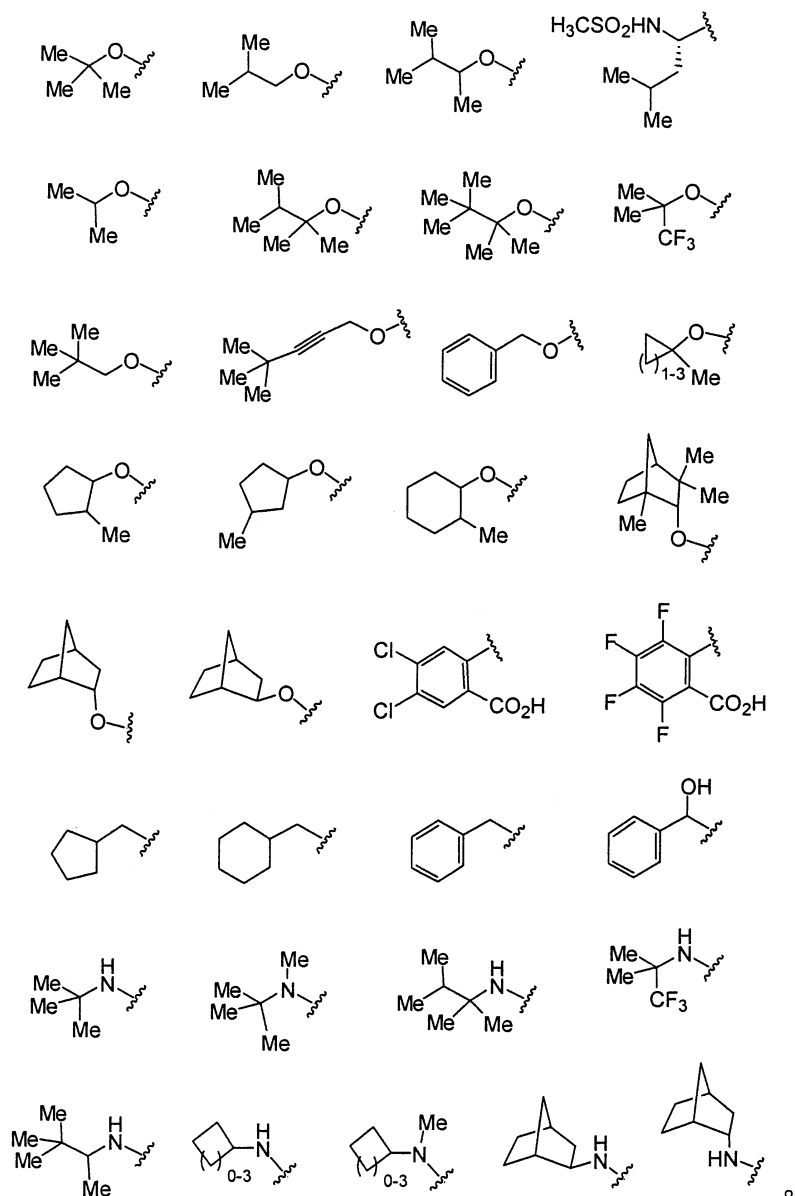
在本發明之另一具體實施例中， Y 係選自由下列各結構組成之群：



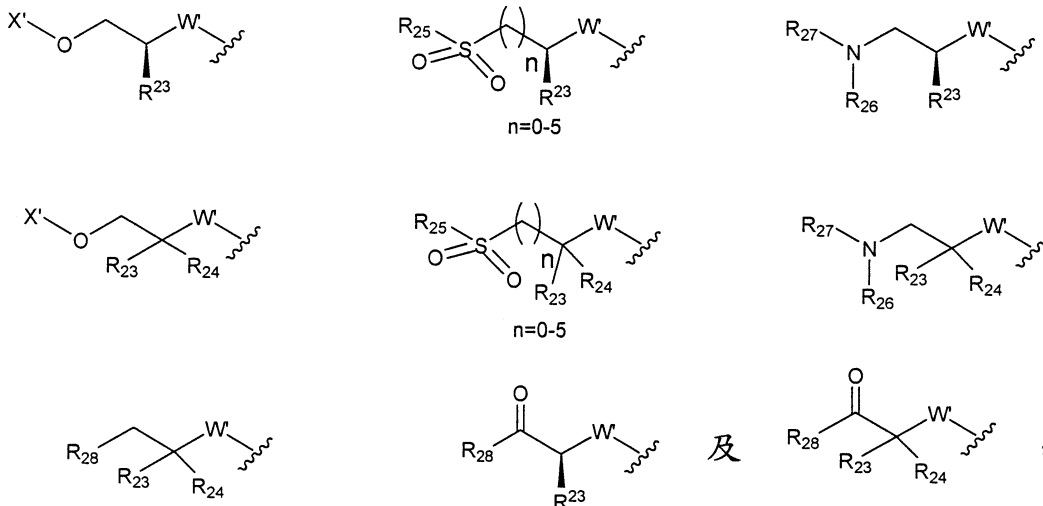


其中 Y^{17} 為 CF_3 、 NO_2 、 $C(O)NH_2$ 、 OH 、 NH_2 或 $C(O)OH$ ；且 Y^{18} 為 F 或 $C(O)OH$ 。

在本發明之另一具體實施例中， Y 係選自由下列各結構組成之群：



在本發明之另一具體實施例中， Y 係選自由下列各結構組成之群：



W' 為 N 或 O ；

R²³ 為 H、烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，其中各該芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基可經烷基部分取代；

R²⁴ 為 H、烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，其中各該芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基可經烷基部分取代；

或 R²³ 及 R²⁴ 結合在一起形成含有碳環或雜環之環；

R²⁵ 為 H、烷基、雜烷基、芳基、雜芳基、烷基胺基、芳基胺基、雜烷基胺基或環烷基；

R²⁶ 係選自由下列各基團組成之群：H、胺基甲酸酯、磺醯胺、烷基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基、磺醯基、雜烷基磺醯基、芳氧基羰基、雜烷氧基羰基、雜芳氧基羰基、烷基胺基羰基、芳基胺基羰基及尿素；

R²⁷ 為 H、烷基、環烷基、芳基或雜芳基；

R²⁸ 為 H、烷基、雜烷基、芳基或雜芳基；且

X'-O- 為 醚、酯或胺基甲酸酯。

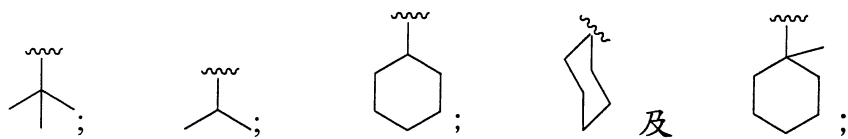
為



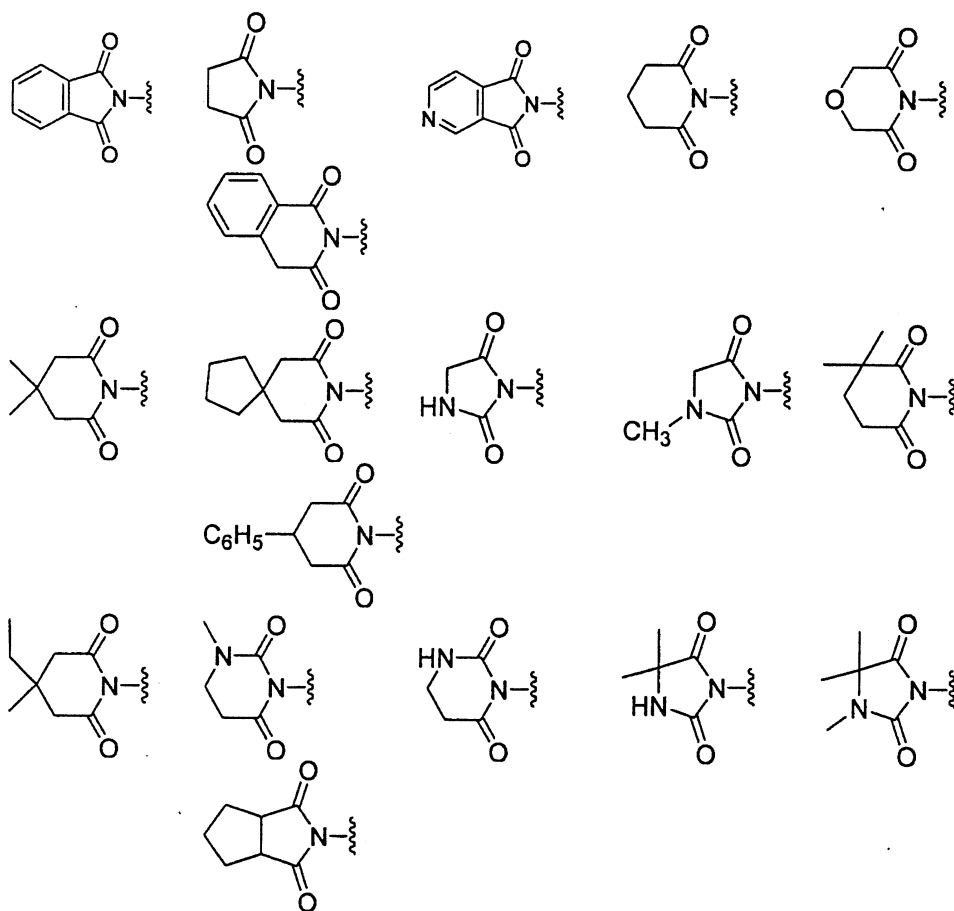


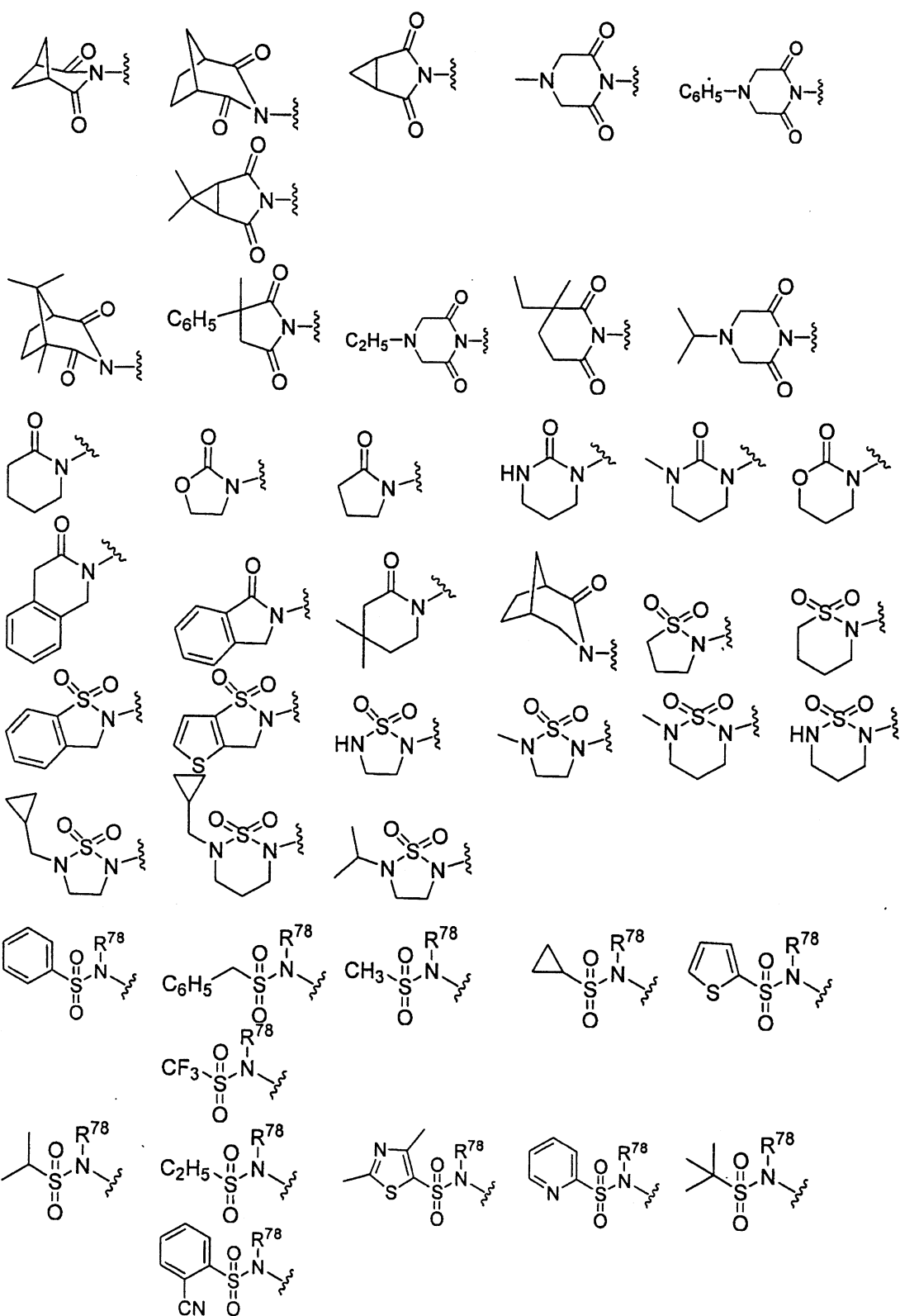
其中：

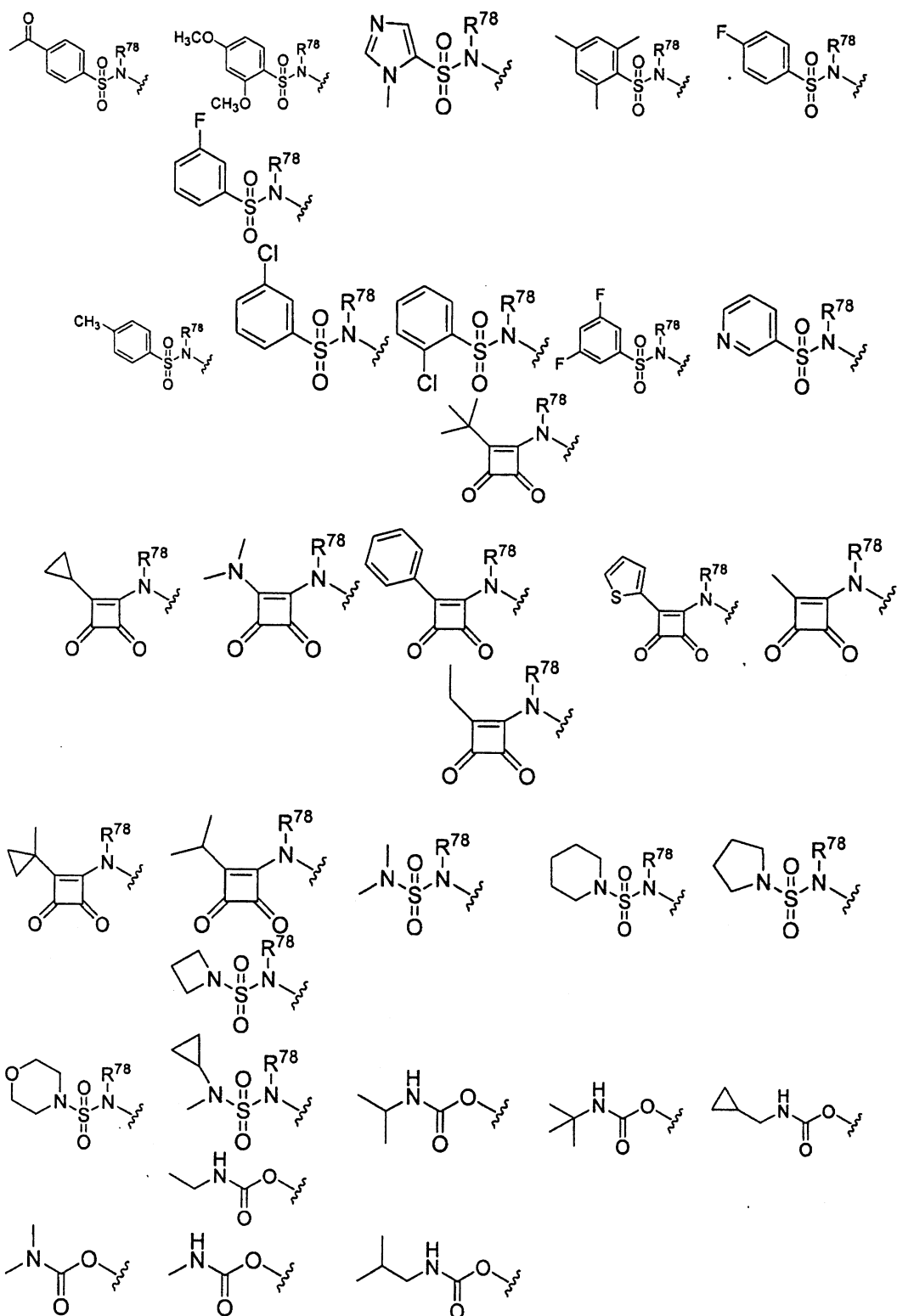
R^{44} 係選自由下列各基團組成之群：



且 R^{77} 係選自由下列各基團組成之群：

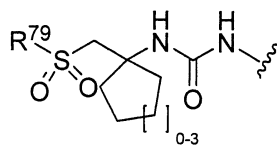






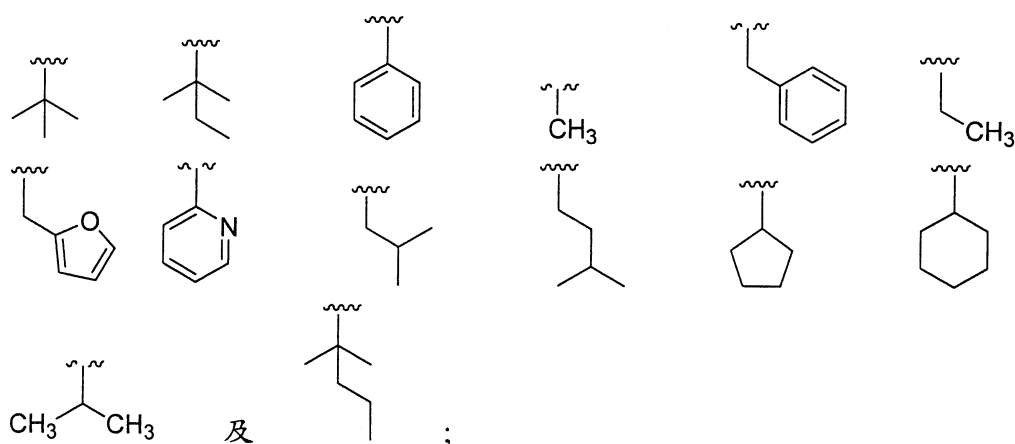
其中 R^{78} 係選自甲基、乙基、異丙基、第三丁基及苯基；

(ii)

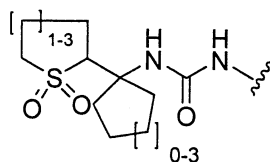


式 B

其中 R^{79} 係選自由下列各基團組成之群：

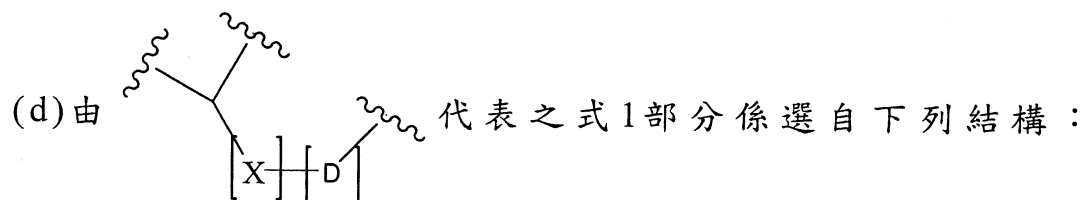


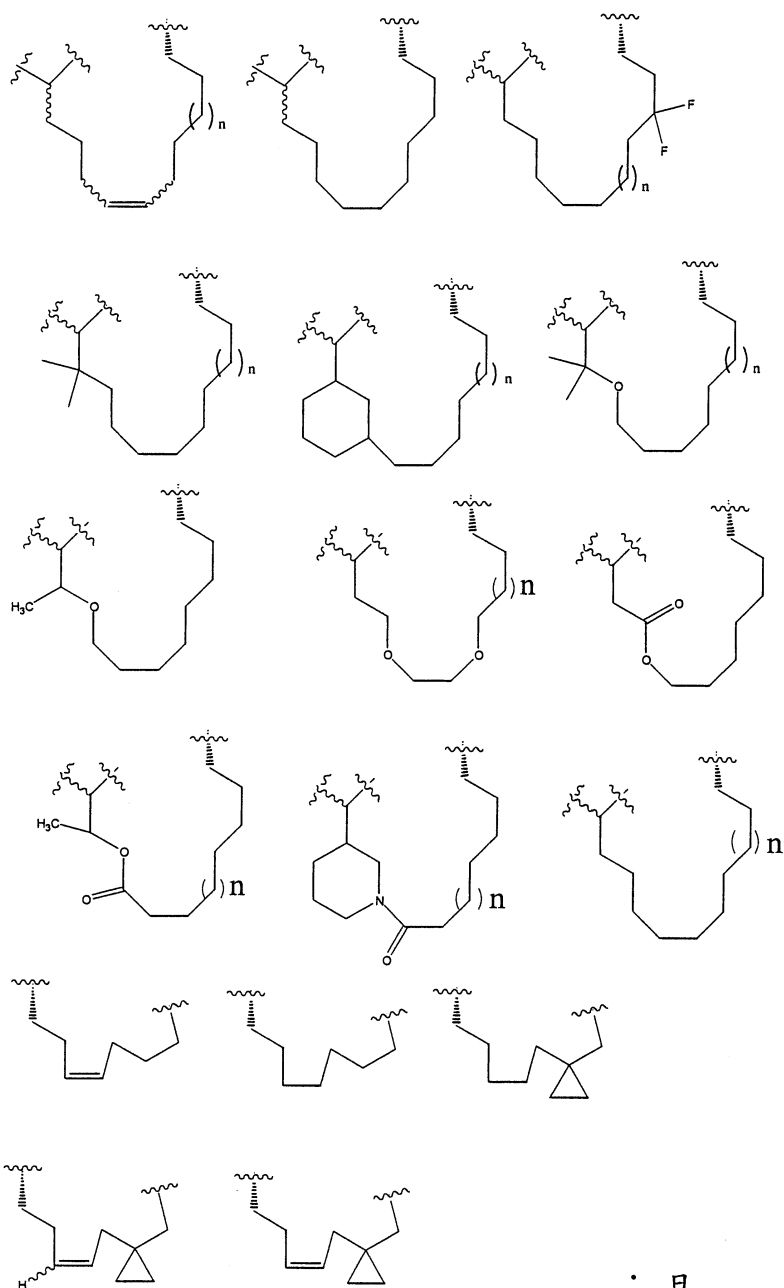
(iii)



式 C

其中該磺環係視情況經烷基及環烷基取代；及

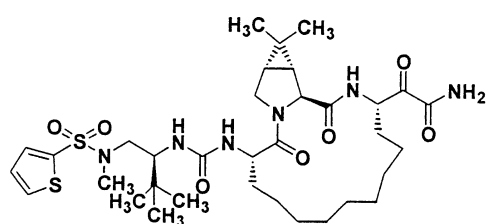
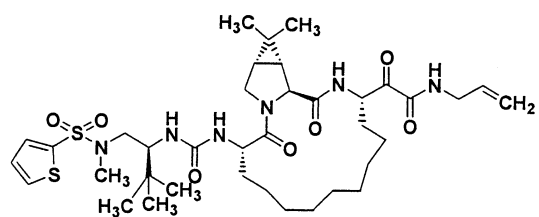
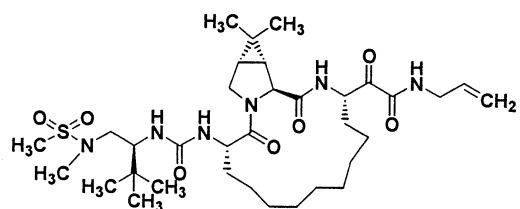
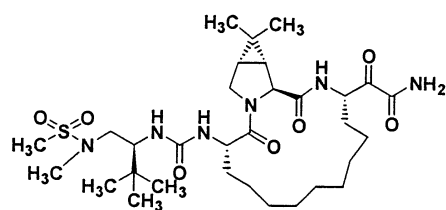
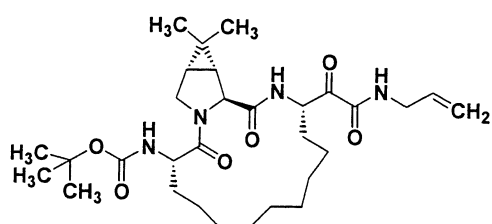
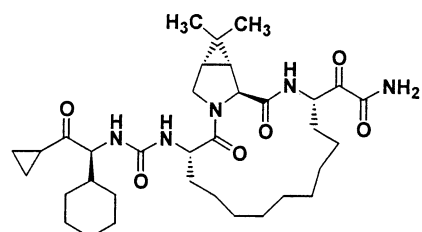
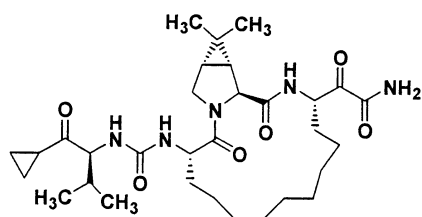


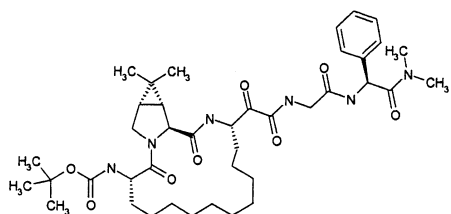
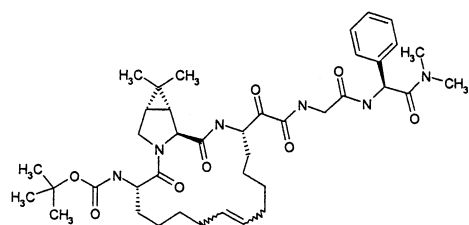
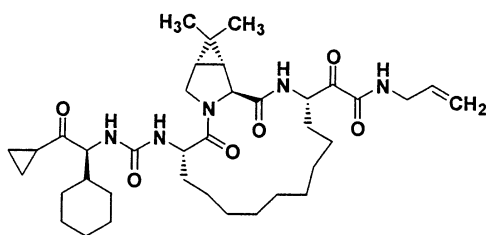
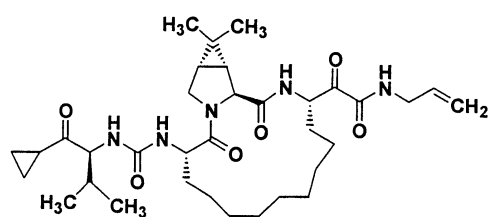
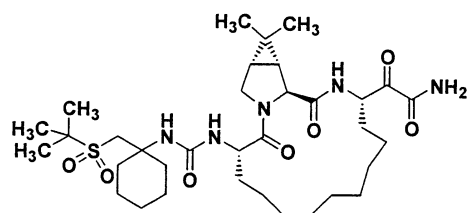
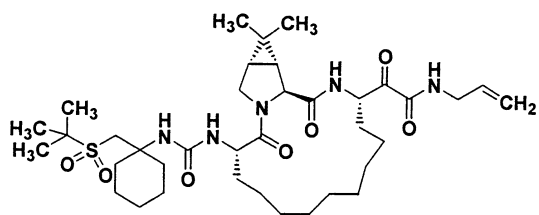


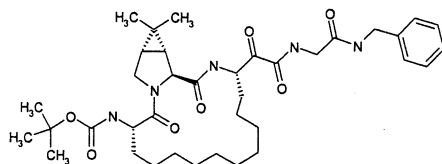
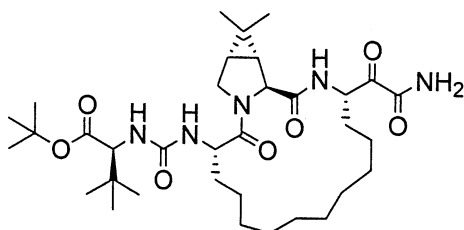
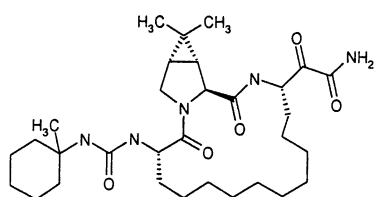
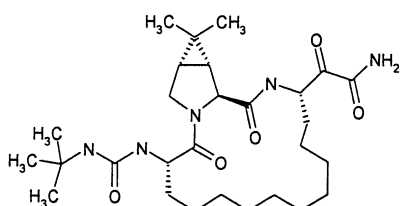
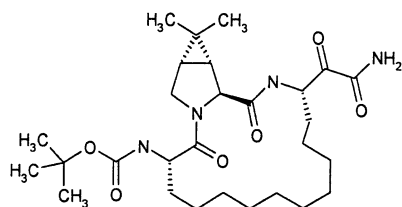
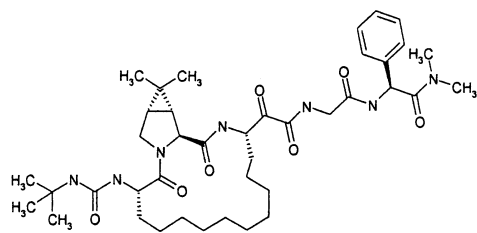
； 且

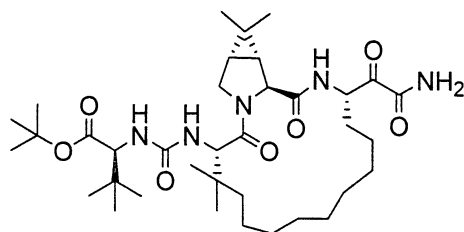
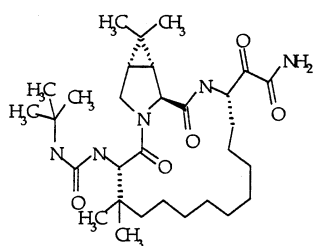
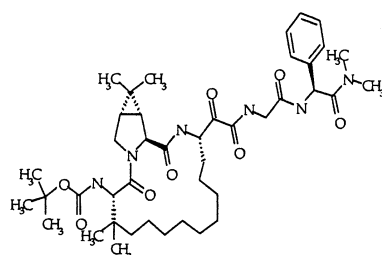
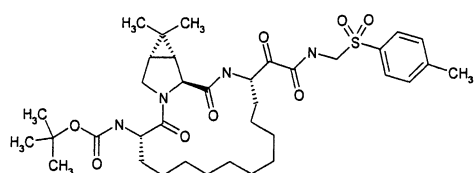
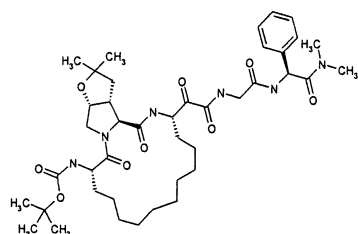
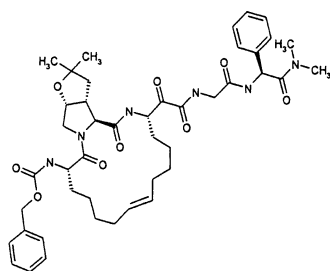
$n=0$ 至 3 。

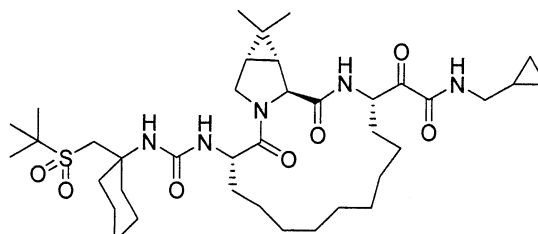
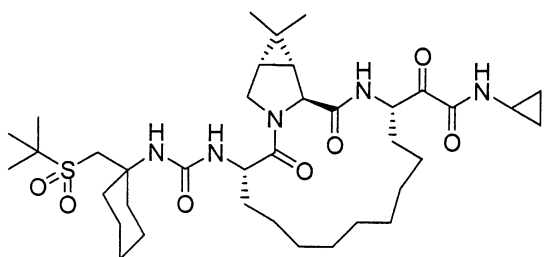
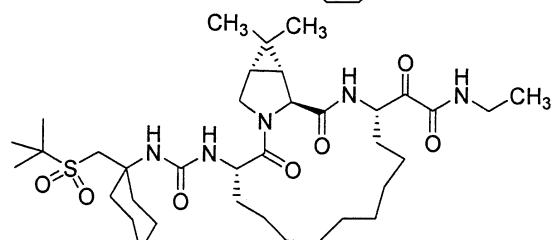
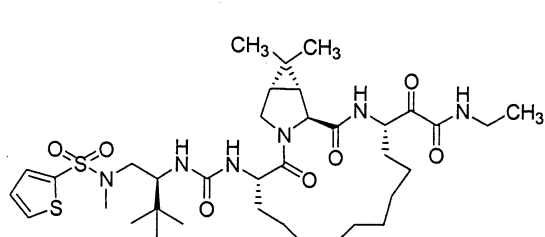
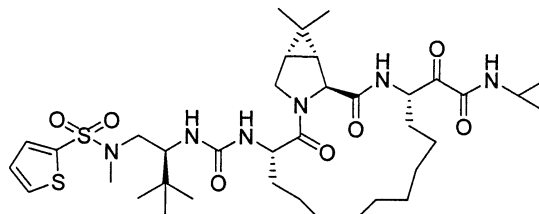
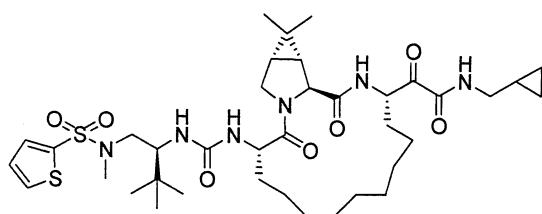
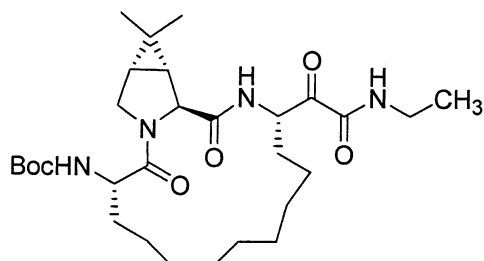
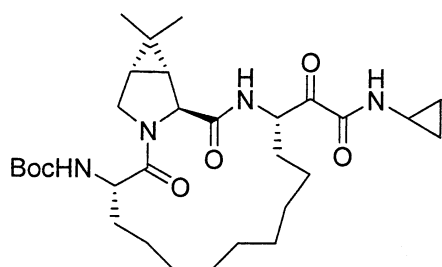
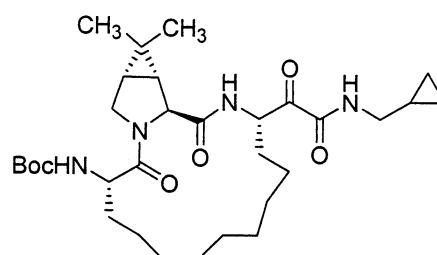
另外，下列化合物為本發明之具體實施例的非限制性代表：

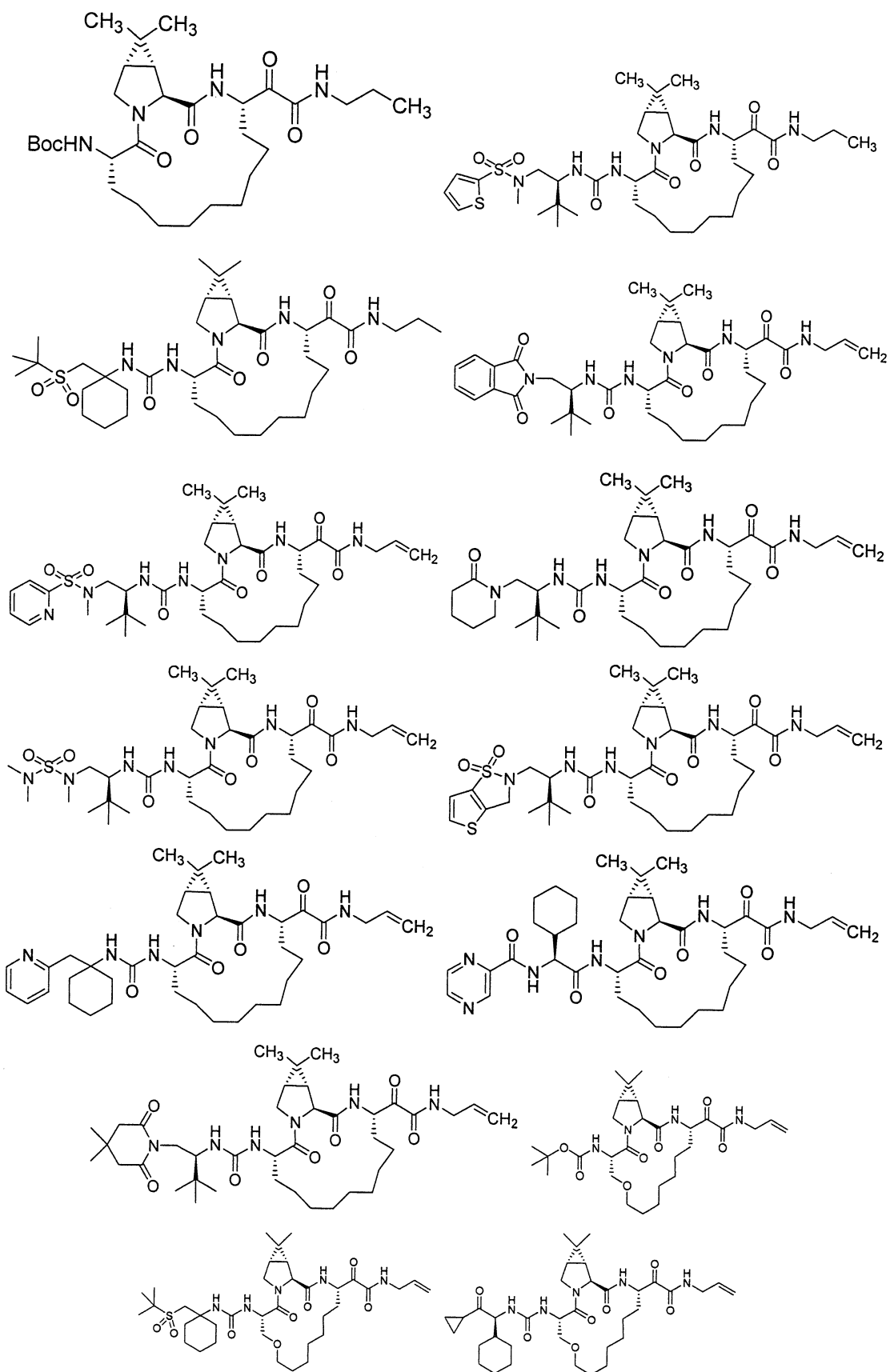


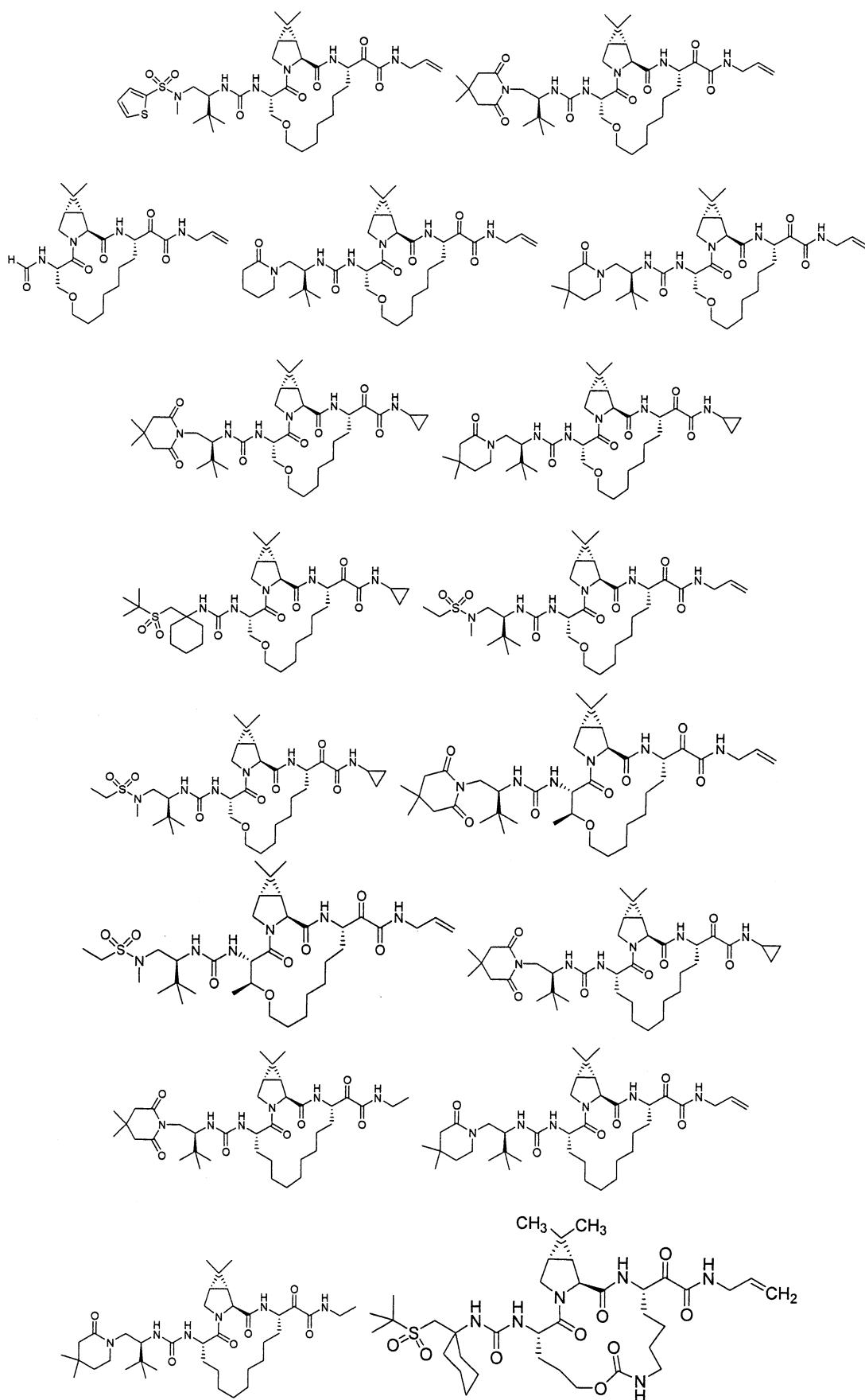


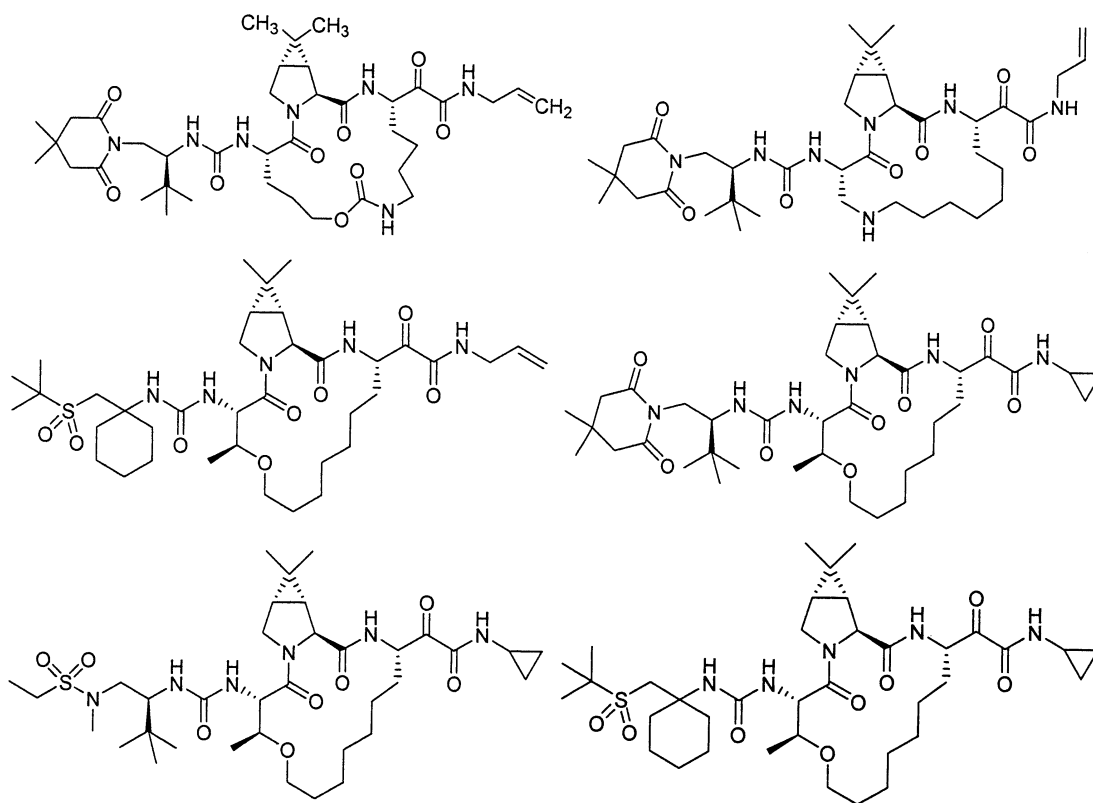












在本發明之另一態樣中，本發明提供一種包含作為活性成份之式1化合物的醫藥組合物，其係用於治療與HCV相關之病症。該組合物一般將包括醫藥上可接受之載劑。該組合物可含有一或多種額外試劑，例如抗病毒劑、干擾素或聚乙二醇化干擾素及其類似物。較佳之抗病毒劑為病毒唑且較佳之干擾素為 α -干擾素。

治療與HCV蛋白酶相關之病症的方法包含向需要該治療之患者施以治療有效量之式1化合物或包含治療有效量之式1化合物的醫藥組合物。該用藥可經口或經皮下。

例如，使用包含使式1化合物與醫藥上可接受之載劑密切接觸的方法可將式1化合物用於製造用以治療與HCV蛋白酶相關之病症的醫藥品。下文將進一步詳述本發明之該等及其它態樣。

在上述具體實施例中，本發明揭示了作為HCV蛋白酶、尤其HCV NS3/NS4a絲胺酸蛋白酶之抑制劑的式1化合物或其醫藥上可接受之衍生物，其中各種定義如上文給出。

在另一具體實施例中，本發明提供包含作為活性成份之本發明肽的醫藥組合物。該等醫藥組合物一般另外包含醫藥上可接受之載劑稀釋劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為載劑材料)該等醫藥組合物因其HCV抑制活性而具有治療C型肝炎及相關病症之實用性。該HCV抑制活性亦可導致本發明化合物及/或組合物在治療與HCV相關或相聯繫之疾病(例如，AIDS等)上的用途。

在另一具體實施例中，本發明揭示用於製備包含作為活性成份之本發明化合物的醫藥組合物的方法。在本發明之醫藥組合物及方法中，活性成份通常將以與關於所要用藥形式(意即，經口錠劑、膠囊(固體填充、半固體填充或液體填充)、用於構造之散劑、經口凝膠、酏劑、可分散顆粒、糖漿、懸浮液及其類似物)來適當地選擇之適合載劑材料形成摻合物之形式用藥，並符合習知醫藥實踐。例如，對於以錠劑或膠囊形式經口用藥而言，活性藥物組份可與諸如乳糖、澱粉、蔗糖、纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、滑石粉、甘露糖醇、乙醇(液體形式)及其類似物之任何醫藥上可接受的無毒經口惰性載劑組合。此外，當要求或需要時，亦可將適合之黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑併入該混合物中。散劑及錠劑可包含約5至約95%的本發明組合物。

適合之黏合劑包括：澱粉；明膠；天然糖類；玉米甜味劑；天然及合成膠狀物，例如亞拉伯膠、藻酸鈉、羧基甲基纖維素、聚乙二醇及蠟。在潤滑劑中，應提及的是以該等劑型使用者為硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓜耳膠及其類似物。

若適當，則亦可包括甜味劑及調味劑及防腐劑。下文將更詳細討論以上注釋之一些術語，即崩解劑、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑及其類似物。

此外，本發明之組合物可調配為持續釋放形式以提供任一或多種組份或活性成份之速率受控釋放以使治療效果(意即，HCV抑制活性及其類似效果)最優化。用於持續釋放之適合劑型包括：分層錠劑，其含有具有不同崩解速率或浸漬有活性組份的受控釋放聚合基質之層且成形為錠劑形式；或含有該等經浸漬或封膠之多孔聚合基質的膠囊。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液。可作為實例提及之製劑為用於非經腸注射或用於向經口溶液、懸浮液及乳液添加甜味劑及鎮靜劑(pacifier)之水或水-丙二醇溶液。液體形式製劑亦可包括用於經鼻內投藥之溶液。

適於吸入之氣溶膠製劑可包括溶液及散劑形式之固體，其可與諸如惰性壓縮氣體(例如氮)之醫藥上可接受之載劑組合。

為了製備栓劑，首先將低熔點蠟(例如脂肪酸甘油酯(例如可可油)之混合物)熔融，且藉由攪拌或類似之混合將活性成份均勻地分散於其中。接著將熔融之均勻混合物傾入適當

尺寸之模中，讓其冷卻並因此固化。

亦包括用以在使用之前不久轉化為經口或非經腸用藥之液體形式製劑的固體形式製劑。該等液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。

本發明之化合物亦可經皮傳遞。該等經皮組合物可採取乳霜、洗劑、氣溶膠及/或乳液形式，且為了達成此目的可將其包括於此項技術中習知之基質或儲集層類型的經皮貼片中。

本發明之化合物亦可經口用藥、經靜脈用藥、經鼻內用藥或經皮下用藥。

本發明之化合物亦可包含單位劑型之製劑。在該形式中，將製劑細分為含有適當量(例如，達成所要目的之有效量)活性組份的適合尺寸之單位劑量。

根據特殊應用，一般可將單位劑量製劑中之本發明活性化合物的量自約1.0毫克改變或調節至約1,000毫克，較佳自約1.0毫克改變或調節至約950毫克，更佳自約1.0毫克改變或調節至約500毫克且通常自約1毫克改變或調節至約250毫克。所用實際劑量可視患者之年齡、性別、重量及所治療之病狀的嚴重程度而改變。該等技術已為熟習此項技術者所熟知。

含有活性成份之人類經口劑型一般每天可用藥1或2次。用藥之量與頻率將根據主治醫師之判斷來加以調節。一般推薦的用於經口用藥之每日劑量療法可介於每天約1.0毫克至約1,000毫克範圍內，其可單次給藥或分次給藥。

下文描述一些有用術語。

膠囊-指由甲基纖維素、聚乙烯醇或變性明膠或澱粉製成之用於保持或容納包含活性成份之組合物的特殊容器或外殼。硬殼膠囊通常係由相對較高凝膠強度骨骼及豬皮明膠的摻合物製成。膠囊自身可含有少量染料、不透明劑、增塑劑及防腐劑。

錠劑-係指含有活性成份與適合稀釋劑之經壓縮或模製的固體劑型。該錠劑可由混合物之壓縮過程或由濕式造粒、乾式造粒或壓製而獲得的造粒過程製得。

經口凝膠-係指分散或溶解於親水性半固體基質中之活性成份。

用於構造之散劑係指含有活性成份及適合稀釋劑之散劑摻合物，其可懸浮於水或汁液中。

稀釋劑-係指通常組成組合物或劑型之主要部分的物質。適合之稀釋劑包括：糖類，例如乳糖、蔗糖、甘露糖醇及山梨糖醇；衍生自小麥、玉米、稻穀及馬鈴薯之澱粉；及纖維素，例如微晶纖維素。稀釋劑在組合物中之量以總組合物之重量計可介於約10至約90重量%、較佳約25至約75重量%、更佳約30至約60重量%、甚佳約12至約60重量%範圍內。

崩解劑-係指添加至組合物中以幫助其分裂(崩解)及釋放醫藥品的材料。適合之崩解劑包括：澱粉；"可溶於冷水"之改質澱粉，例如羧基甲基澱粉鈉；天然及合成膠狀物，例如槐豆、卡拉牙膠(karaya)、瓜耳豆、黃耆膠及瓊脂；纖

維素衍生物，例如甲基纖維素及羧基甲基纖維素鈉；微晶纖維素及交聯微晶纖維素，例如交聯羧甲基纖維素鈉；藻酸鹽，例如藻酸及藻酸鈉；黏土，例如皂土；及泡騰混合物。崩解劑在組合物中的量以該組合物之重量計可介於約2至約15重量%、更佳約4至約10重量%範圍內。

黏合劑-係指將粉末黏合或"膠合"在一起並藉由形成顆粒使其內聚，因此在調配物中充當黏著劑的物質。黏合劑增加稀釋劑或膨化劑中已有的內聚強度。適合之黏合劑包括：糖類，例如蔗糖；衍生自小麥、玉米、稻穀及馬鈴薯之澱粉；天然膠狀物，例如亞拉伯膠、明膠及黃耆膠；海藻衍生物，例如藻酸、藻酸鈉及藻酸鈣鉍；纖維素材料，例如甲基纖維素及羧基甲基纖維素鈉及羥基丙基甲基纖維素；聚乙烯吡咯啉酮；及無機物，例如矽酸鋁鎂。黏合劑在組合物中之量以該組合物之重量計可介於約2至約20重量%、更佳約3至約10重量%、甚佳約3至約6重量%範圍內。

潤滑劑-係指添加至劑型中以藉由減小摩擦或磨損來使錠劑、顆粒等在壓縮之後自模或沖模中釋放的物質。適合之潤滑劑包括：金屬硬脂酸鹽，例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鉀；硬脂酸；高熔點蠟；及水溶性潤滑劑，例如氯化鈉、苯甲酸鈉、乙酸鈉、油酸鈉、聚乙二醇及d,l-白胺酸。潤滑劑通常係在壓縮之前的最後步驟中添加，此係因為其必須出現於顆粒的表面上及其之間以及製錠機的部件之間。潤滑劑在組合物中之量以該組合物之重量計可介於約0.2至約5重量%、較佳約0.5至約2重量%、更佳約0.3至約

1.5重量%範圍內。

滑動劑(Glident)-預防結塊及改良造粒之流動特性以使得流動平穩且均一的物質。適合之滑動劑包括二氧化矽及滑石粉。滑動劑在組合物中之量以總組合物之重量計可介於約0.1重量%至約5重量%、較佳約0.5至約2重量%範圍內。

著色劑-向組合物或劑型提供著色作用之賦形劑。該等賦形劑可包括食品級染料及吸附於適合吸附劑(例如黏土或氧化鋁)上之食品級染料。著色劑的量以組合物之重量計可介於約0.1至約5%、較佳約0.1至約1%範圍內。

生物利用度-係指與標準或對照物相比，來自所施以之劑型的活性藥物成份或治療部分在全身循環中的吸收率及程度。

用於製備錠劑之習知方法已為吾人所知。該等方法包括乾式方法(例如直接壓縮及對由壓製所產生的造粒進行壓縮)或濕式方法或其它特殊程序。用於製造其它用藥形式(例如膠囊、栓劑及其類似物)的習知方法亦已為吾人所熟知。

本發明之另一具體實施例揭示了上文所揭示之醫藥組合物在治療諸如C型肝炎及其類似疾病之疾病上的用途。該方法包含將治療有效量之本發明醫藥組合物投與患有該疾病或該等疾病及需要該治療的患者。

在另一具體實施例中，本發明之化合物可以單療法模式或以(例如)與抗病毒劑及/或免疫調節劑組合之組合療法(例如雙組合、三組合等)模式用於治療人類HCV。該等抗病毒劑及/或免疫調節劑的實例包括病毒唑(來自 Schering-Plough

Corporation, Madison, New Jersey)及LevovirinTM(來自ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California)、VP 50406TM(來自Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania)、ISIS 14803TM(來自ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California)、HeptazymeTM(來自Ribozyne Pharmaceuticals, Boulder, Colorado)、VX 497TM(來自Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts)、ThymosinTM(來自SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California)、MaxamineTM(Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)(來自Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey)、干擾素(例如干擾素- α 、PEG-干擾素 α 共軛物)及其類似物。"PEG-干擾素 α 共軛物"係共價附著至PEG分子之干擾素 α 分子。說明性PEG-干擾素 α 共軛物包括：呈聚乙二醇化干擾素 α -2a(例如，以商標名PegasysTM出售)形式之干擾素 α -2a(RoferonTM，來自Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey)、呈聚乙二醇化干擾素 α -2b(例如，以商標名PEG-IntronTM出售)形式之干擾素 α -2b(IntronTM，來自Schering-Plough Corporation)、干擾素 α -2c(Berofor AlphaTM，來自Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany)或如藉由判定天然存在之干擾素 α 的共有序列來定義之共有干擾素(InfergenTM，來自Amgen, Thousand Oaks, California)。

如早先所述，本發明亦包括本發明化合物之互變異構體、旋轉異構體、對映異構體及其它立體異構體。因此，熟習此項技術者應瞭解一些本發明化合物可以適合的異構形式存在。該等變化係涵蓋於本發明之範疇內。

本發明之另一具體實施例揭示一種製造本文所揭示之化

合物的方法。該等化合物可由此項技術中已知之若干技術製得。下列反應流程概述了代表性的說明性程序。接著，本文所揭示之發明進一步由製備性實例及實例化合物來加以例示，不應認為該等製備性實例及實例化合物會限制附屬申請專利範圍所界定的本發明範疇。替代性機理路徑及類似結構對於熟習此項技術者而言將變得顯而易見。

應瞭解雖然下列說明性流程描述了一些代表性本發明化合物的製備，但任何天然及非天然胺基酸的適合取代作用將導致基於該取代作用之所要化合物的形成。該等變化係涵蓋於本發明之範疇內。

對於下文所述之程序而言，使用下列縮寫：

AcOH：乙酸；

ADDP：1,1'-(偶氮二羰基)二六氫吡啶；

Boc意謂第三丁氧基或第三丁氧基羰基；

^tBu、TBu或Bu^t：第三丁基；

Cbz：苄氧基羰基；

Bop：苯并三唑-1-基-氧-參(二甲基胺基)六氟磷酸鹽；

Bn或Bzl：苄基；

Bz：苯甲醯基；

Chg：環己基甘胺酸；

Cp：環戊二烯基；

DCM意謂二氯甲烷；

DCC：1,3-二環己基碳化二醯亞胺；

DEAD：偶氮二羧酸二乙酯；

DMAP：4-N,N-二甲基胺基吡啶；

DMF意謂N,N-二甲基甲醯胺；

DMSO意謂二甲亞砜；

EDCI：1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽；

Et：乙基；

EtOAc意謂乙酸乙酯；

Et₂O：二乙醚；

HATU意謂O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基金尿酸(tetramethyluronium)；

HOObt：3-羥基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮；

HObt：N-羥基苯并三嗪；

iBoc：異丁氧基羰基；

iPr：異丙基；

KHMDS意謂六甲基二甲矽烷基醯胺鉀；

LiHMDS意謂雙(三甲基矽烷)胺基；

Me：甲基；

MS意謂質譜；

nBuLi意謂正丁基鋰；

NMM意謂N-甲基嗎啉；

NMR意謂核磁共振；

Phg：苯基甘胺酸；

Ph：苯基；

Pd/C意謂披鉑木炭催化劑；

PyBrOP：溴-參-吡咯啉並磷六氟磷酸鹽；

TBuNCO意謂異氰酸第三丁酯；

TEMPO：2,2,6,6-四甲基-1-六氫吡啶氧基；

THF意謂四氫呋喃；

THP意謂四氫呋喃；

TMSI意謂三甲基甲矽烷基碘化物；

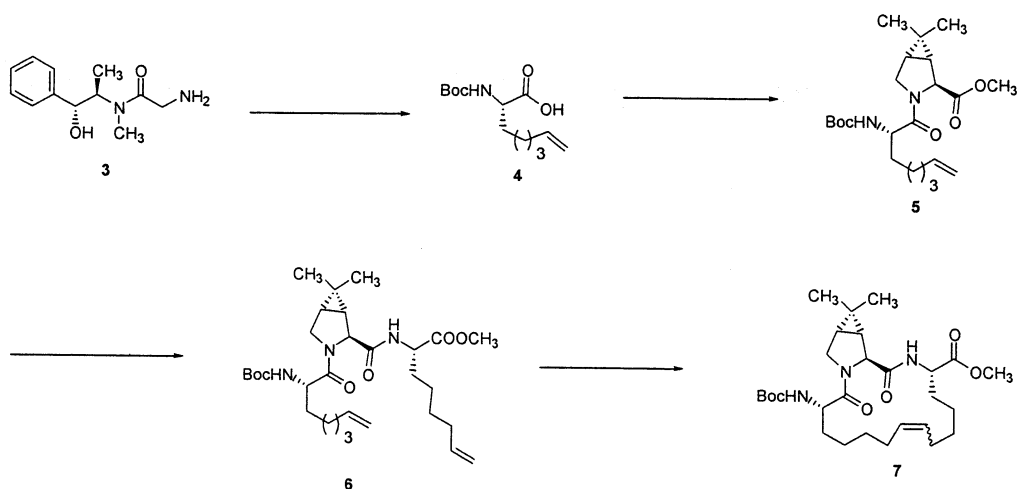
T₃N意謂三乙胺；

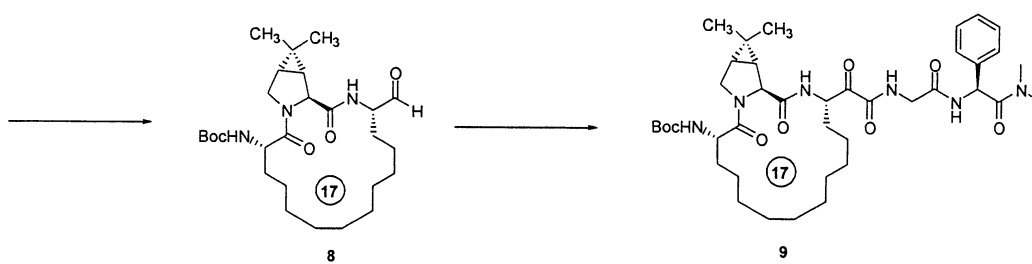
Ts：對甲苯磺醯基。

下列合成程序中所用之若干中間物及/或製備性實例已揭示於下列專利中：WO 01/77113; WO 01/081325; WO 02/08198; WO 02/08256; WO 02/08187; WO 02/08244; WO 02/48172; WO 02/08251；及2002年1月18日申請之申請中的美國專利申請案第10/052,386號。彼等申請案之揭示內容均以引用的方式併入本文中。

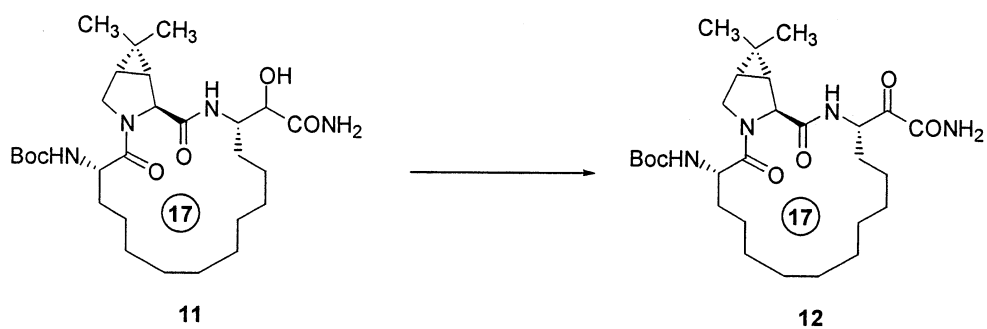
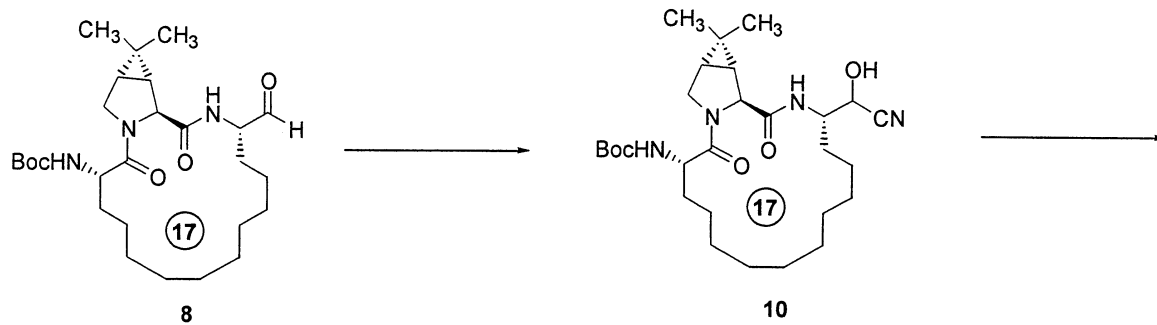
用於製備性實例之一般製備性流程及程序

流程 1

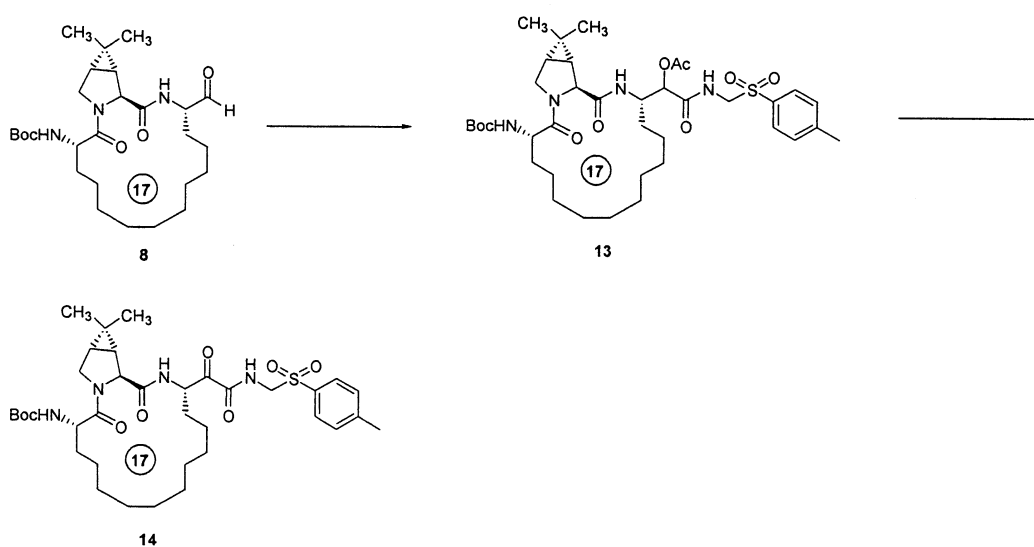




流程 2

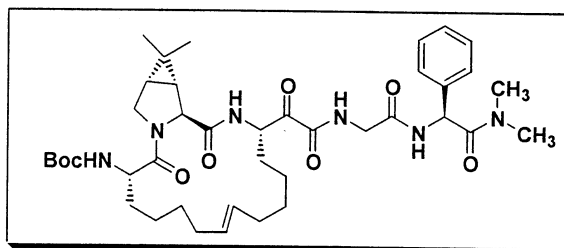


流程 3

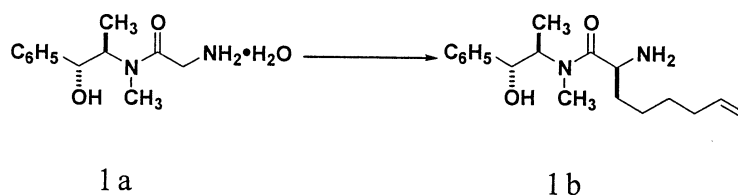


用於製備性實例之程序

製備性實例 1



步驟 A

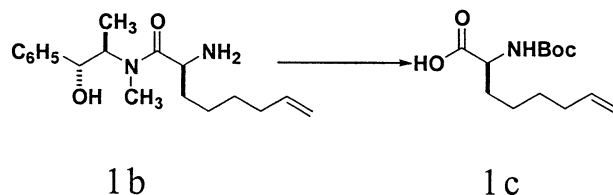


1b之合成可使用下列程序來實現：(1) Myers, A. G.; Gleason, J. L.; Yoon, T., Kung, D. W. 之 J. Am. Chem. Soc 1997, 119, 656; (2) Myers, A. G., Schnider, P., Kwon, S., Kung, D. W. 之 J. Org. Chem., 1999, 64, 3322. 或 (3) Myers, A. G.; Gleason, J. L. 之 Org. Synth. 1998, 76, 57。

用無水LiCl(16.80 g, 400 mmol)將胺1a(24 g, 120 mmol)之THF(300 mL)溶液處理0.5 h, 並攪拌直至反應混合物變得均勻。將該反應混合物冷卻至0°C並用LiHMDS(在300 mL THF中, 66.80 g, 400 mmol)之THF溶液處理20 min。將反應混合物在0°C下攪拌0.5 h且用6-溴己烯(19.44 g, 120 mmol)處理, 並在室溫下攪拌24 h。使反應混合物溶解於1 M HCl水溶液中並在真空中濃縮以移除THF。進一步用3M HCl水溶液(300 mL)稀釋大部分的含水層並用醚(2×200 mL)萃取。使用NaOH水溶液(50%)將含水層鹼化至pH 14, 並用CH₂Cl₂(3×300 mL)萃取。用MgSO₄乾燥經組合之有機層、過濾、在真空中濃縮以生成無需進一步純化即用於下一步驟

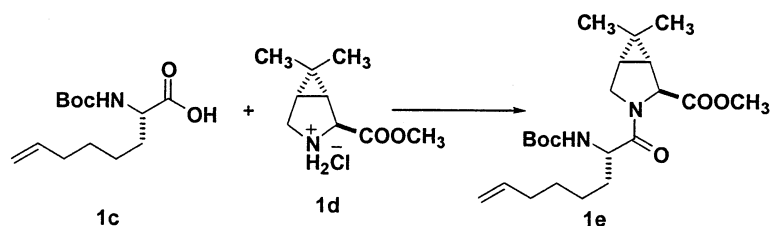
之 1b 粗產物 (15.1 g)。

步驟 B



使 1b (12.5 g, 41.2 mmol) 之溶液溶解於 NaOH 水溶液 (1 M, 88.0 mL, 88 mmol) 中並在回流下加熱 3 h。將反應混合物冷卻至室溫，並用 CH_2Cl_2 (3×100 mL) 萃取。用 100 mL 二噁烷、然後用 NaHCO_3 (8.00 g, 95.2 mmol) 及二碳酸二第三丁酯 (8.95 g, 41 mmol) 來處理含水層，並在室溫下攪拌 5 h。用醚 (2×250 mL) 萃取反應混合物，並用 HCl 水溶液將含水層酸化至 pH 值約為 2 且用 CH_2Cl_2 (2×200 mL) 萃取。用 MgSO_4 乾燥經組合之有機層、過濾、在真空中濃縮以生成呈無色油狀物之酸 1c (10.8 g)。

步驟 C



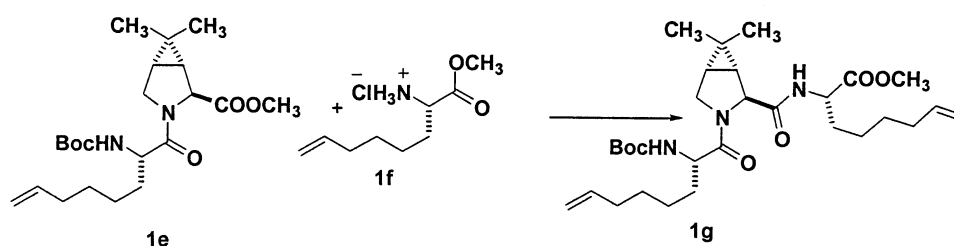
用 HATU (8.87 g, 23.31 mmol) 及 NMM (4.91 g, 5.33 mL) 來處理酸 1c (5g, 19.44 mmol) 及胺 1d (3.98 g, 19.44 mmol) 於 CH_2Cl_2 (30 mL)、DMF (30 mL) 中之溶液 (0°C)，並在 0°C 下攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並用 650 mL CH_2Cl_2 稀釋。用 HCl 水溶液 (1M, 2×300 mL)、 NaHCO_3 水溶液 (1M, 2×300 mL) 洗滌含水層。用 MgSO_4 乾燥有機層、過濾、在真

空中濃縮並進行層析(SiO_2 ，丙酮/己烷為5:1)純化以生成呈無色油狀物之1e(5.5 g)。

^1H NMR: (CD_3OD , 300 MHz) δ 5.87-5.76 (m, 1 H), 4.97-4.92 (dd, 2 H), 4.26 (bt, 1 H, $J=7.8$ Hz), 3.98 (d, 1 H, $J=10.2$ Hz), 3.61 (dd, 2 H, $J=5.1, 5.1$ Hz), 3.73 (s, 3 H), 2.14-2.07 (m, 2 H), 1.74-1.42 (m, 9 H), 1.41 (s, 9 H), 1.12 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H)。

^{13}C NMR: (CD_3OD , 75 MHz), d 173.8, 173.2, 158.0, 139.8, 115.0, 80.4, 60.91, 53.42, 52.80, 34.7, 33.5, 32.3, 31.4, 29.8, 28.7, 26.4, 26.1, 20.6, 12.9。

步驟 D

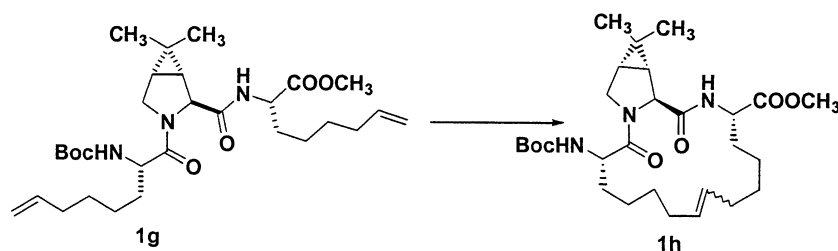


用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (575 mg, 14 mmol) 處理酯 1e (4 g, 9.79 mmol) 於 THF (20 mL)、 H_2O (20 mL) 及 MeOH (10 mL) 中之溶液，並在室溫下攪拌 4 h。將反應混合物在真空中濃縮以移除 THF 及 MeOH。用 HCl 水溶液來酸化大部分含水層，並將其萃取於 CH_2Cl_2 (3×100 mL) 中。用 MgSO_4 乾燥經組合之有機層、過濾、在真空中濃縮並以原樣使用。

用 HATU (4.46 g, 11.84 mmol) 及 NMM (3.5 g, 35 mmol) 處理自 1e 之水解作用所獲得之酸、胺片段 1f (2.02 g, 9.79 mmol) 於 DMF (40 mL)、 CH_2Cl_2 (40 mL) 中之溶液 (0°C)，並在 0°C 下攪拌 24 h。將反應混合物在真空中濃縮並用 HCl 水溶液 (100 mL) 稀釋。用 CH_2Cl_2 (3×75 mL) 萃取含水層。用飽和 NaHCO_3

水溶液 (3×100 mL)、鹽水洗滌經組合之有機層、用 MgSO_4 乾燥、過濾、在真空中濃縮並進行矽膠層析 (EtOAc/己烷為 1:3) 純化以生成呈無色發泡體之 1g (4.5 g)。

步驟 E

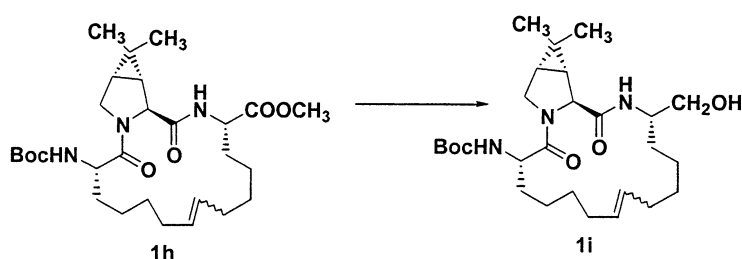


用格魯布斯 (Grubbs) 催化劑 ($(\text{Cy})_3\text{RuCl}_2=\text{CHC}_6\text{H}_5$, 83.8 mg, 0.1 mmol) 處理二烯 1g (1.1 g, 2.0 mmol) 之無水 CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液，並在室溫下攪拌 24 h。將反應混合物在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , EtOAc/己烷為 1:3) 純化以生成 1h (501 mg)，其為無色固體及 E/Z 異構體之混合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ , 7.38 (d, 1 H, $J=8.1$ Hz), 5.30-5.18 (m, 2 H), 4.55 (dt, 1 H, $J=2.4, 9.6$ Hz), 3.92 (bs, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.79-3.77 (bm, 1H), 2.06-2.1 (bm, 3 H), 1.95-1.81 (m, 2 H), 1.79-1.77 (m, 13 H), 1.31 (s, 9 H), 1.05 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

MS(ESI), m/z , 相對強度 542 $[(\text{M}+\text{Na})^+ 45]$, 464 (20), 448 (25), 420 (100)。

步驟 F

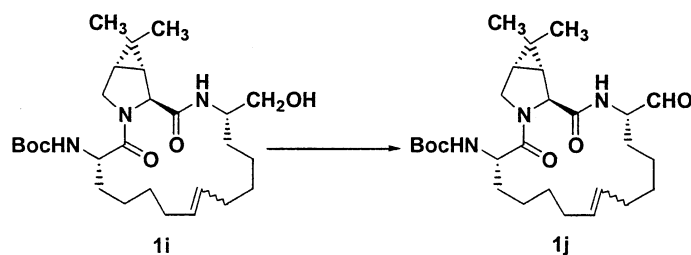


用 LiBH_4 (THF 中之 2 M 溶液, 0.2 mL) 處理酯 1h (100 mg, 0.19 mmol) 之無水 THF (1 mL) 溶液, 並在室溫下攪拌 16 h。用 HCl 水溶液 (1 M, 30 mL) 來中止反應混合物, 並用 CH_2Cl_2 (3×30 mL) 萃取。用 NaHCO_3 水溶液 (100 mL)、鹽水洗滌經組合之有機層, 用 MgSO_4 乾燥、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 1:3) 純化以生成呈非晶固體狀之 1i (70 mg)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.96 (d, 1 H, $J=8.1$ Hz), 5.32-5.21 (m, 2 H), 4.43-4.37 (m, 2 H), 4.01-3.93 (m, 1 H), 3.77 (dd, 1 H, $J=5.7, 4.8$ Hz), 3.65 (dd, 1 H, $J=3.9, 6.6$ Hz), 3.53 (dd, 1 H, $J=6.0, 10.8$ Hz), 2.11-1.77 (m, 6 H), 1.55-1.31 (m, 12 H), 1.45 (s, 9 H), 1.05 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 530 $[(\text{M}+\text{K})^+, 10]$, 514 $[(\text{M}+\text{Na})^+, 70]$, 492 $[(\text{M}+1)^+, 20]$, 392 (100)。

步驟 H

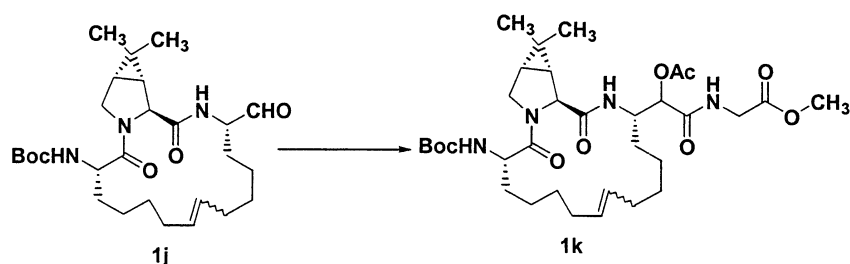


用 Dess Martin 試劑 (85 mg, 0.2 mmol) 處理醇 1i (70 mg, 0.15 mmol) 之 CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液, 並在室溫下攪拌 2 h。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (10%, 10 mL) 及飽和 NaHCO_3 溶液 (10 mL) 中止反應混合物, 並在室溫下攪拌 0.5 h。用 CH_2Cl_2 (50 mL) 萃取反應混合物。用 MgSO_4 乾燥有機層、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 4:1) 純化以生成呈無色鬆散固體之 1j (50 mg)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.54 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H, $J=7.8$ Hz), 5.30-5.19 (m, 2 H), 4.55-4.40 (m, 2 H), 3.93 (d, 1 H, $J=10.2$ Hz), 3.77 (dd, 1 H, $J=5.4, 5.1$ Hz), 2.04-1.78 (m, 4 H), 1.55-1.27 (m, 14), 1.31 (s, 9 H), 1.02 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 512 $[(M+\text{Na})^+]$, 80], 490 $[(M+1)^+]$, 10], 434 (20), 390 (100)。

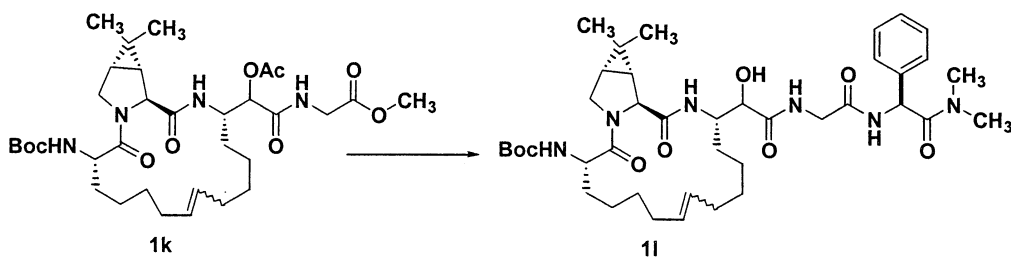
步驟 I



用 CH_3COOH (19 mg, 0.31 mmol) 及 異氰基乙酸甲酯 (31 mg, 0.31 mmol) 處理醛 1j (50 mg, 0.11 mmol) 之無水 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 48 h 並在真空中濃縮。對殘餘物進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 1:2) 純化以生成 1k (50 mg), 其為非對映異構體之混合物。

MS (ESI), m/z , 相對強度 671 $[(M+\text{Na})^+]$, 45], 649 $[(M+1)^+]$, 30], 549 (100)。

步驟 J

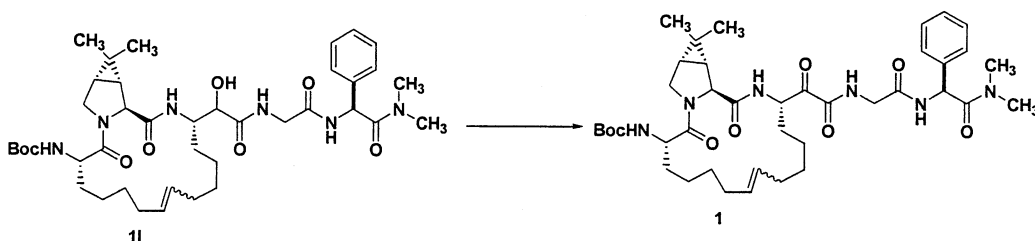


用 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (20 mg, 0.5 mmol) 處理甲酯 1k (50 mg, 0.078 mmol) 於 THF (2 mL)、 H_2O (2 mL) 及 CH_3OH (2 mL) 中之溶液，

並在室溫下攪拌 2 h。在反應完成以後，用 HCl 水溶液 (2 mL) 將其酸化並在真空中濃縮。將殘餘物在真空中濃縮並以原樣使用而無需進一步純化。

使該酸溶解於 CH_2Cl_2 (2 mL)、DMF (2 mL) 中且用 H-Phg- $\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ (26 mg, 0.12 mmol)、NMM (32 mg, 0.32 mmol)、HATU (45 mg, 0.12 mmol) 處理，並在 0°C 下攪拌 24 h。將帶黃色之溶液在真空中濃縮並用 CH_2Cl_2 (70 mL) 稀釋。用飽和 NaHCO_3 水溶液、HCl 水溶液及鹽水洗滌有機層。將反應混合物乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並以原樣用於下一步驟中 (47 mg)。

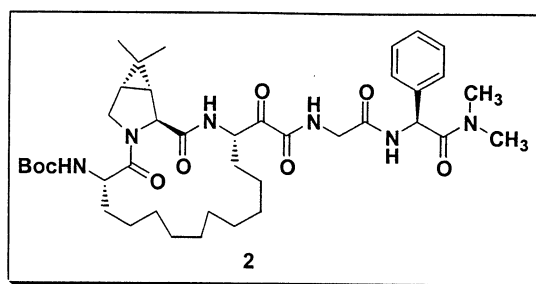
步驟 K



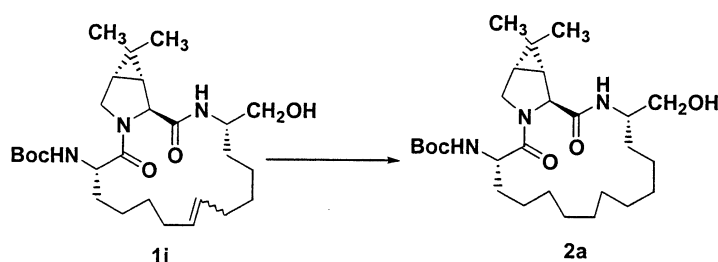
用 Dess-Martin 試劑 (60 mg, 0.14 mmol) 處理醇 11 (50 mg, 0.066 mmol) 之 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液，並在室溫下攪拌 2 h。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液及 NaHCO_3 水溶液 (各 20 mL) 稀釋反應物，並用 CH_2Cl_2 (50 mL) 萃取。用飽和 NaHCO_3 、鹽水洗滌有機層，用 MgSO_4 乾燥、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (丙酮/己烷為 2:3) 純化以生成呈無色固體狀之 1 (22 mg)。

MS (ESI), m/z ，相對強度 773 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 80], 751 $[(\text{M}+1)^+]$, 60], 651 (100)。

製備性實例 2

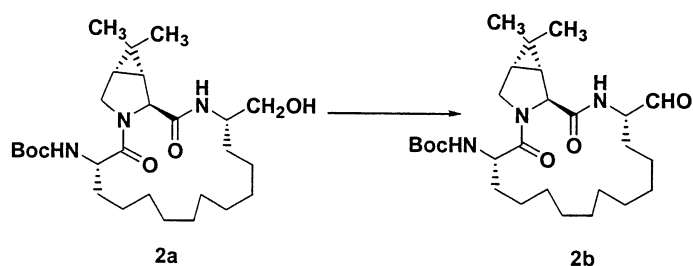


步驟 A



用 Pd/C(10% w/w, 100 mg)處理醇 1i(1.1 g, 2.25 mmol)之甲醇(30 mL)溶液並在 60 psi下氫化 3 h。使反應混合物經矽藻土插塞進行過濾、在真空中濃縮以生成無需進一步純化即用於下一步驟之 2a。

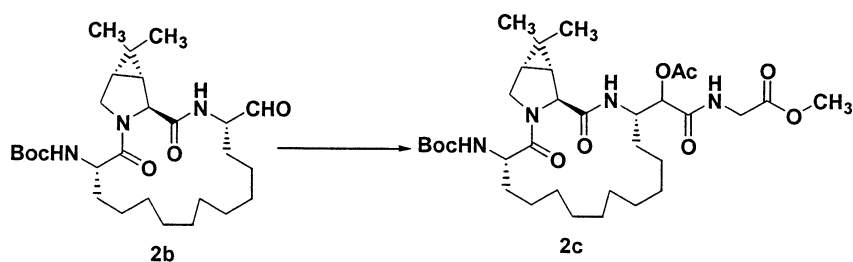
步驟 B



根據與步驟 H(製備性實例 1)類似的程序，使用 Dess-Martin 試劑(1.14 g, 2.68 mmol)將來自步驟 A之粗產物 2a 氧化以生成呈無色發泡體之 2b(760 mg)。

MS (ESI), m/z, 相對強度 1005 $[(2M+Na)^+, 10]$, 530 $[(M+K)^+, 20]$, 514 $[(M+Na)^+, 90]$, 492 $[(M+1)^+, 30]$, 436 (40), 392 (100)。

步驟 C

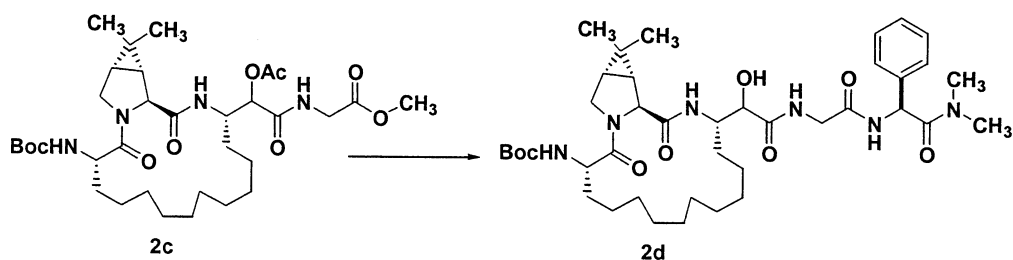


根據與步驟 I(製備性實例 1)類似之程序，使用 CH_3COOH (60 mg) 及異氰基乙酸甲酯 (99 mg, 1 mmol) 將來自步驟 B 之化合物 2b (200 mg, 0.41 mmol) 轉化為 2c (250 mg)，其為非對映異構體之混合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 非對映異構體之混合物) 8.05, 7.93 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H, $J=7.8$ Hz), 5.20, 5.09 (d, 1 H), 4.58-4.49 (bt, 1 H), 4.34 (s, 1H), 4.34-4.31 (bt, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 3 H), 3.73, 3.71 (s, 3 H), 2.21, 2.19 (s, 3H), 1.99-1.06 (m, 31 H), 0.99-0.94 (6 H)。

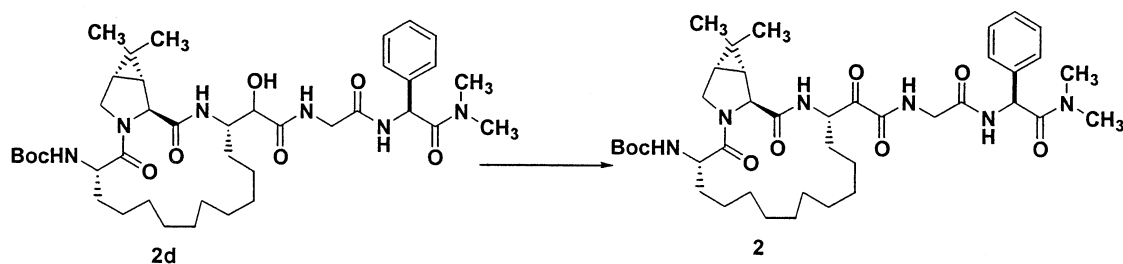
MS (ESI), m/z , 相對強度 689 $[(\text{M}+\text{K})^+]$, 5], 673 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 30], 651 $[(\text{M}+1)^+]$, 35], 551 (100)。

步驟 D



如製備性實例 1、步驟 J 所概述，使用 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (42 mg, 1 mmol) 將甲酯 2c (250 mg, 0.39 mmol) 水解為酸並使用 NMM (126 mg, 1.26 mmol) 及 HATU (160 mg, 0.42 mmol) 將其偶合至 H-Phg- $\text{N}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{HCl}$ (90 mg, 0.42 mmol) 以生成直接用於氧化之粗產物 2d。

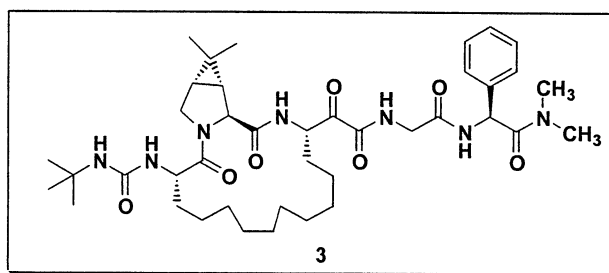
步驟 E



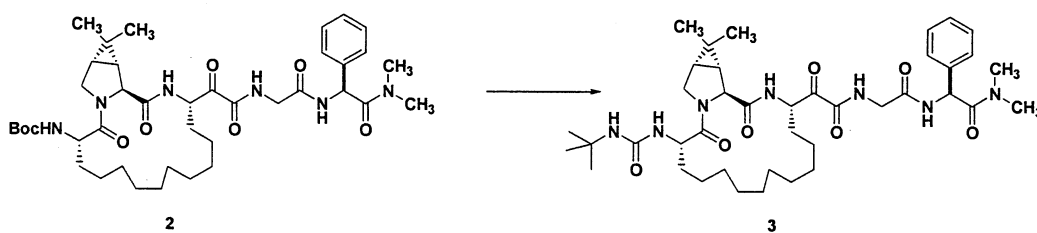
使用 Dess-Martin 試劑 (200 mg, 0.48 mmol) 來氧化層析 (SiO_2 , 丙酮/ CH_2Cl_2 為 1:4) 純化之羥基醯胺 2d 以生成呈無色固體狀之 2 (110 mg)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 775 $[(M+\text{Na})^+]$, 60], 753 $[(M+1)^+]$, 50], 653 (100), 277 (80), 232 (60), 162 (30), 162 (40), 148 (80), 217 (95)。

製備性實例 3



步驟 A

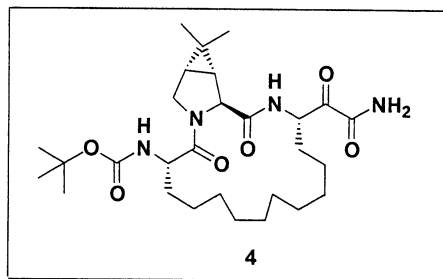


將 2 (40 mg, 0.0053 mmol) 之 HCOOH (2 mL) 溶液在室溫下攪拌 2 h 並在真空中濃縮。使殘餘物重複地溶解於甲苯中並在真空中乾燥以移除殘餘甲酸。使殘餘物溶解於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (各 1 mL) 中並在 0°C 下用 $t\text{BuNCO}$ (10 μL) 及 NMM (15 μL) 進行處理，且在冰箱中放置 12 h。將反應混合物在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 1:2) 純化以

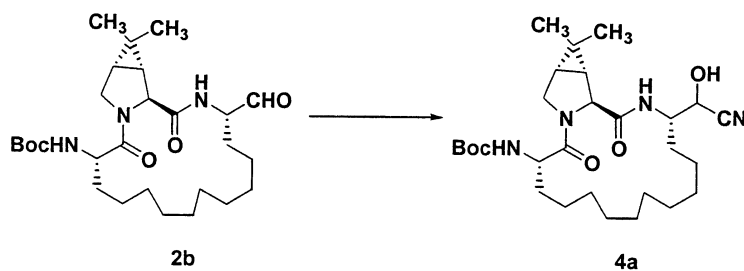
生成呈無色固體狀之 3 (21 mg)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 774 $[(M+Na)^+, 50]$, 752 $[(M+1)^+, 70]$, 653 (90), 420 (30), 297 (30), 148 (100), 134 (40)。

製備性實例 4



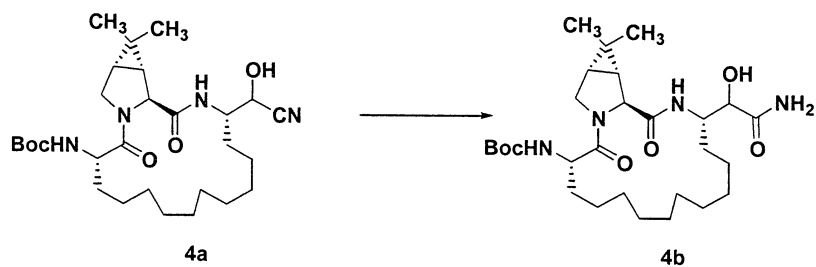
步驟 A



用 Et_3N (50 mg, 0.5 mmol) 及 丙酮氰醇 (43 mg, 0.5 mmol) 來處理醛 2b (100 mg, 0.2 mmol) 之 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h 並在真空中濃縮。對殘餘物進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 1:4) 純化以生成呈無色固體狀之 4a (100 mg)。

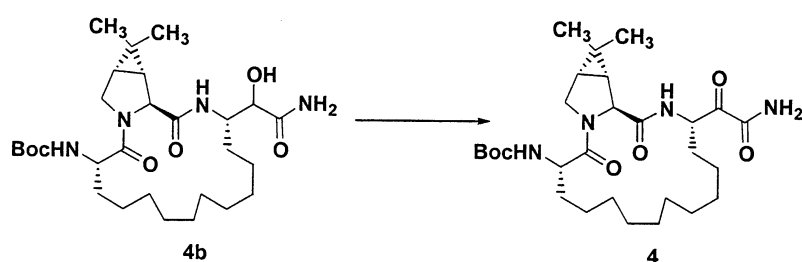
MS (ESI), m/z , 相對強度 541 $[(M+Na)^+, 60]$, 519 $[(M+1)^+, 10]$, 463 (30), 419 (100)。

步驟 B



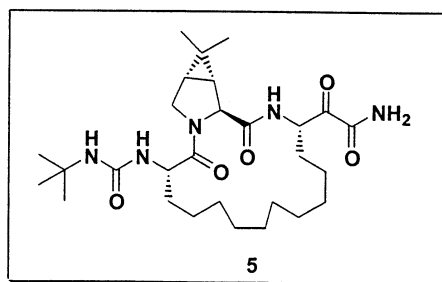
用 H_2O_2 (35%, 0.3 mL) 及 K_2CO_3 (43 mg, 0.3 mL) 來處理 氟醇 4a (100 mg, 0.2 mmol) 之 DMSO (3 mL) 溶液，並在室溫下攪拌 4 h。用 CH_2Cl_2 (150 mL) 稀釋反應混合物，並用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10%, 30 mL) 及鹽水 (30 mL) 進行洗滌。將反應混合物乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並直接用於步驟 C 而無需進一步純化。

步驟 C

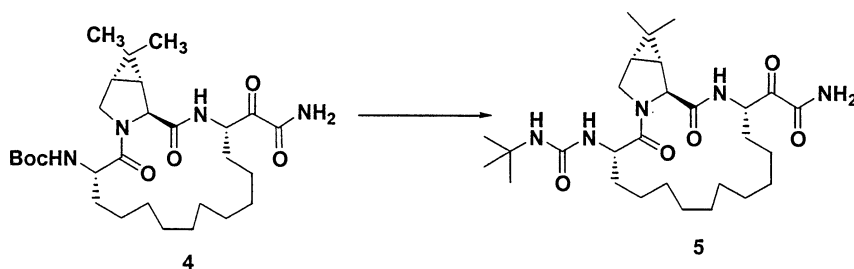


用 EDCI(356 mg, 1.86 mmol)及 Cl_2CHCOOH (120 mg, 0.93 mmol)來處理羥基醯胺 4b(100 mg, 0.18 mmol)於甲苯/DMSO(1:1, 5 mL)中之溶液(0°C)，並在 0°C 下攪拌 3 h。用 EtOAc(150 mL)稀釋反應混合物並用飽和 NaHCO_3 水溶液(100 mL)及鹽水(100 mL)進行洗滌。使乙酸乙酯層乾燥(MgSO_4)、濃縮並進行層析(SiO_2 ，丙酮/己烷為 2:3)純化以生成呈無色固體狀之 4(20 mg)。MS(ESI), m/z ，相對強度 435 $[(M+1)^+$, 85], 390 (100)。

製備性實例 5

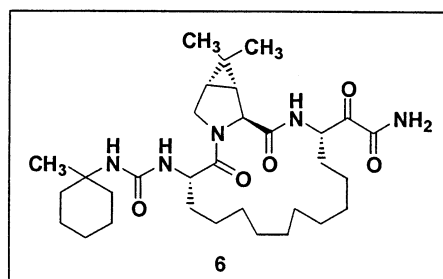


步驟 A

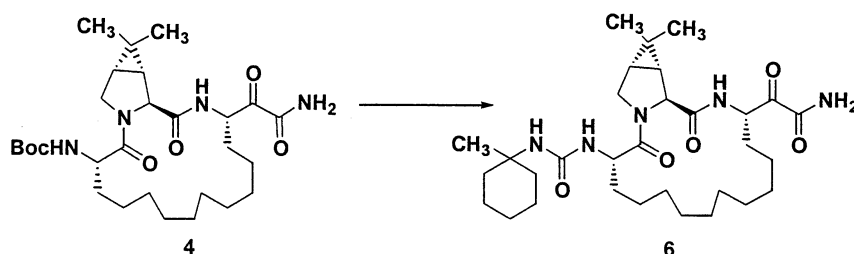


根據與製備性實例 3、步驟 A 類似之程序將胺基甲酸酯 4 (40 mg, 0.1 mmol) 轉化為尿素 5 (7.5 mg)。

製備性實例 6



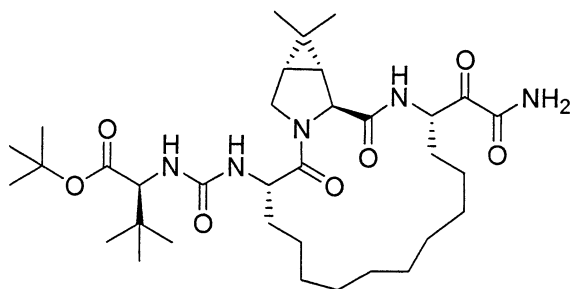
步驟 A



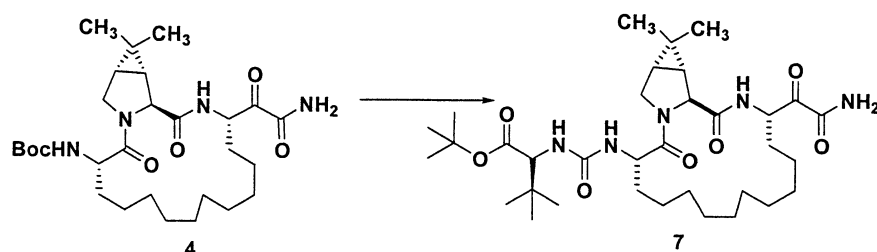
使用與 5 的合成類似之程序來達成 6 的合成。將 4 (180 mg, 0.34 mmol) 之 HCOOH (3.0 mL) 溶液在室溫下攪拌 3 h 並在真空中濃縮。將殘餘物在真空中乾燥並吸收於 CH_2Cl_2 (4 mL) 中，且用環己基異氰酸甲酯 (72 mg, 0.52 mmol) 及 Et_3N (52 mg, 0.52 mmol) 進行處理。將反應混合物在 0°C 下攪拌 16 h 並在真空中濃縮。對殘餘物進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 1:3) 純化以生成呈無色固體狀之 6 (10 mg)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 574 $[(M+1)^+]$, 20], 435 (100), 390 (50)。

製備性實例 7



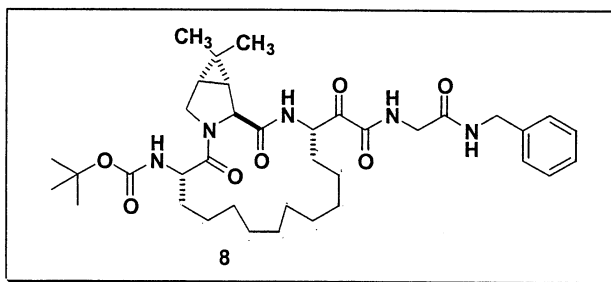
步驟 A



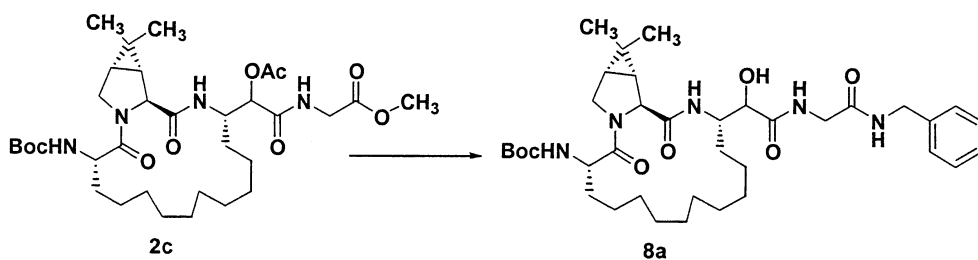
使用與 5 的合成類似之程序來達成 7 的合成。將 4 (180 mg, 0.34 mmol) 之 HCOOH (3.0 mL) 溶液在室溫下攪拌 3 h 並在真空中濃縮。將 50 mg (0.12 mmol) 此殘餘物在真空中乾燥並吸收於 CH_2Cl_2 (4 mL) 中，且用第三丁基甘胺酸第三丁酯之異氰酸酯 (74 mg, 0.35 mmol) 及 Et_3N (35 mg, 0.35 mmol) 進行處理。將反應混合物在 0°C 下攪拌 16 h 並在真空中濃縮。用 CH_2Cl_2 稀釋殘餘物並用 HCl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水進行洗滌。對有機層進行乾燥 (MgSO_4) 並進行層析 (SiO_2 ，丙酮/己烷為 1:3) 純化以生成呈無色固體狀之 7 (15 mg)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 648 $[(M+1)^+]$, 45], 592 (25), 435 (100)。

製備性實例 8



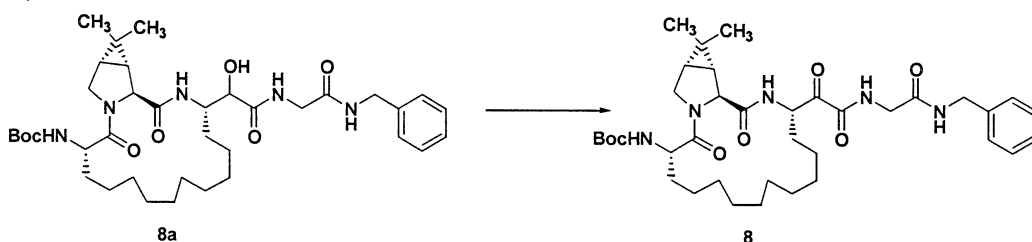
步驟 A



用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (41 mg, 1.0 mmol) 處理甲酯 2c (100 mg, 0.15 mmol) 於 THF (2 mL)、 H_2O (2 mL) 及 CH_3OH (2 mL) 中之溶液，並在室溫下攪拌 2 h。在反應完成以後，用 HCl 水溶液 (2 mL) 將其酸化並在真空中濃縮。將殘餘物在真空中乾燥並以原樣使用而無需進一步純化。

使該酸溶解於 CH_2Cl_2 (2 mL)、DMF (2 mL) 中，並用苄胺 (107 mg, 0.22 mmol)、NMM (42 mg, 0.42 mmol)、HATU (53 mg, 0.14 mmol) 進行處理且在 0°C 下攪拌 24 h。將帶黃色之溶液在真空中濃縮並用 CH_2Cl_2 (100 mL) 稀釋。用飽和 NaHCO_3 水溶液、HCl 水溶液及鹽水洗滌有機層。將反應混合物乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並以原樣用於下一步驟 (63 mg)。

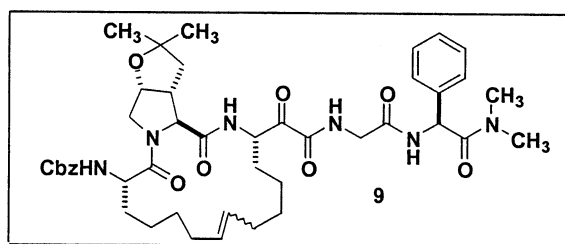
步驟 B



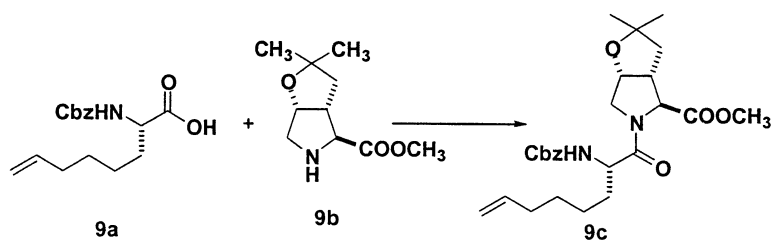
用 Dess-Martin 試劑 (62 mg, 0.15 mmol) 處理 羥基 鹽胺 8a (62 mg) 之 CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液，並在室溫下攪拌 1.5 h。用 CH_2Cl_2 (20 mL) 稀釋反應混合物並用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%, 25 mL) 水溶液及飽和 NaHCO_3 (25 mL) 進行處理且攪拌 20 min。分離含水層並用 CH_2Cl_2 再次萃取。將經組合之有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 1:2) 純化以生成呈無色固體狀之 8 (21 mg)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 704 $[(M+\text{Na})^+]$, 40], 682 $[(M+1)^+]$, 20], 582 (100), 150 (70), 117 (30)。

製備性實例 9



步驟 A

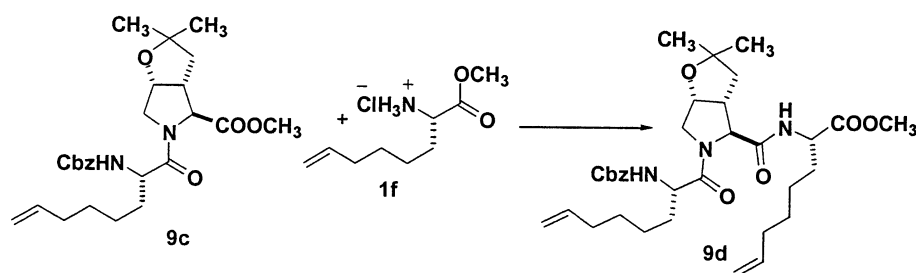


將酸 9a (3.6 g, 18.1 mmol)、胺 9b (5.53 g, 18.1 mmol)、HATU (8.59 mmol, 22.62 mmol) 及 NMM 在 CH_2Cl_2 (50 mL)、DMF (50 mL) 中之溶液在 0°C 下攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並用 HCl 水溶液 (1M, 500 mL) 稀釋且用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 250 mL) 萃取。用 HCl 水溶液 (500 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (500 mL)、鹽水 (300 mL) 來洗滌經組合之有機層，並進行層

析(SiO_2 ，丙酮/己烷為1:4)純化以生成呈無色固體狀之9c(6.7 g)。

MS (ESI), m/z ，相對強度 495 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 90], 473 [$(\text{M}+1)^+$, 60], 429 (70), 391 (40), 200 (100), 140 (30)。

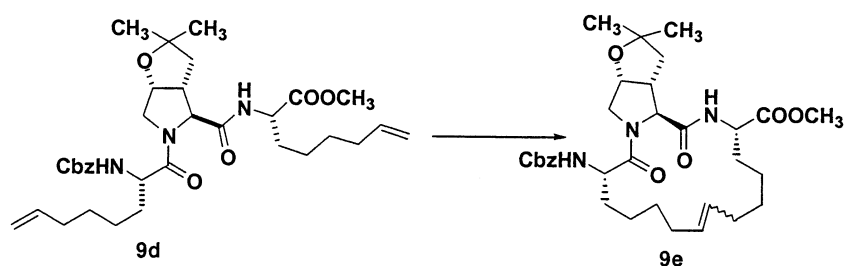
步驟 B



用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (700 mg, 16.7 mmol) 處理甲酯 9c (5.5 g, 11.59 mmol) 於 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (300 mL) 中之溶液並在室溫下攪拌 1.5 h。用 HCl 水溶液稀釋反應混合物並將其萃取至 CH_2Cl_2 (700 mL) 中。用 MgSO_4 乾燥有機層、過濾、在真空中濃縮並將其以原樣用於隨後步驟中。

用 HATU (5.5 g, 17.35 mmol)、NMM (4.07 g, 40.32 mmol) 處理粗產物酸於 CH_2Cl_2 (50 mL)、DMF (50 mL) 中之溶液，並在 0°C 下攪拌 24 h。將反應混合物在真空中濃縮並吸收於 HCl 水溶液 (300 mL) 中。將酸性層萃取至 CH_2Cl_2 (2×200 mL) 中，並用飽和 NaHCO_3 、鹽水洗滌經組合之有機層且進行層析 (SiO_2 ，丙酮/己烷為4:1) 純化以生成呈無色固體狀之 9d (7.1 g)。

步驟 C

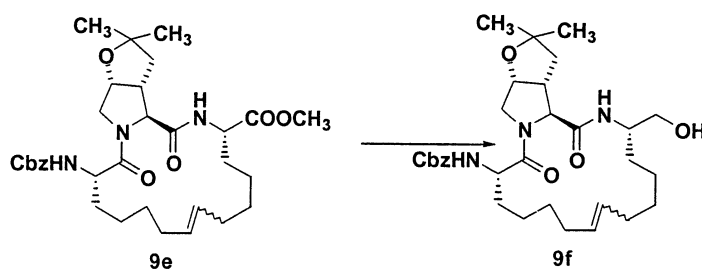


用格魯布斯催化劑 ($[(\text{Cy})_3\text{RuCl}_2=\text{CHC}_6\text{H}_5$, 404 mg, 0.48 mmol] 處理二烯 9d (2.0 g, 3.2 mmol) 之 CH_2Cl_2 (64 mL) 溶液，並在室溫下攪拌 24 h。將反應混合物在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , EtOAc/己烷為 1:3) 純化以生成 9e (1.1 g)，其為褐色固體及 E/Z 異構體之混合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) , 7.36 (bm, 5 H), 7.13 (d, 1 H, 4.5 Hz), 5.73 (d, 1 H, $J=8.1\text{Hz}$), 5.28 (m, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.75 (m, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 4.52-4.46 (m, 1 H), 3.90 (bd, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.61 (dd, 1 H, $J=15.6, 11.1\text{ Hz}$), 3.44 (dd, 1 H, $J=6.9, 7.2\text{ Hz}$), 2.12-2.01 (m, 5 H), 1.79-1.67 (m, 3 H), 1.49-1.43 (m, 3 H), 1.36-1.34 (m, 4 H), 1.26 (bs, 5 H), 1.16 (bs, 3 H)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 606 $[(\text{M}+\text{Na})^+ 70]$, 584 (100), 540 (30)。

步驟 D



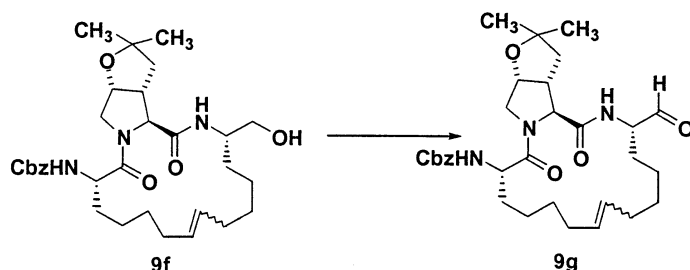
用 LiBH_4 (THF 中之 2 M 溶液, 0.32 mL) 處理酯 9e (200 mg, 0.32 mmol) 之無水 THF (5 mL) 溶液並在室溫下攪拌 3 h。用 HCl 水溶液 (1 M, 100 mL) 來中止反應混合物並用 CH_2Cl_2 ($3 \times 50\text{ mL}$) 萃取。用 NaHCO_3 水溶液 (100 mL)、鹽水洗滌經組合之有機層，用 MgSO_4 乾燥、過濾、在真空中濃縮並進行層

析(SiO_2 ，丙酮/己烷為1:3)純化以生成9f(2.1 g)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 。

MS (ESI), m/z ，相對強度 578 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 40], 556 $[(\text{M}+1)^+]$, 80], 512 (30), 295 (100)。

步驟 E



用 Dess Martin 試劑 (106 mg, 0.25 mmol) 來處理醇 9f (100 mg, 0.19 mmol) 之 CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液並在室溫下攪拌 2 h。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (10%，10 mL) 及飽和 NaHCO_3 溶液 (10 mL) 來中止反應混合物並在室溫下攪拌 0.2 h。用 CH_2Cl_2 (50 mL) 萃取反應混合物。用 MgSO_4 乾燥有機層、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 ，丙酮/己烷為 3:1) 純化以生成 9g (80 mg)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.52 (s, 1 H), 7.36 (bs, 5 H), 7.11 (d, 1 H, $J=7.2$ Hz), 5.67 (d, 1 H, $J=7.8$ Hz), 5.24-5.11 (m, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 4.77-4.45 (m, 5 H), 3.92 (d, 1 H, $J=12$ Hz), 3.58 (dd, 1 H, $J=6.6, 5.5$ Hz), 3.51-3.46 (m, 1 H), 2.17-1.00 (m, 25 H)。

MS (ESI), m/z ，相對強度 576 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 15], 554 $[(\text{M}+1)^+]$, 100], 510 (40)。

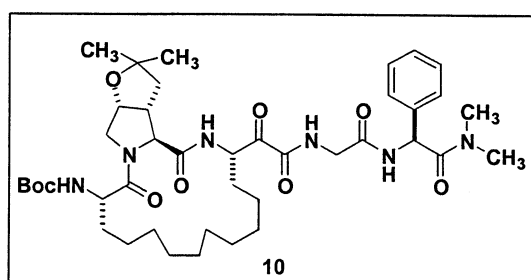
步驟 F



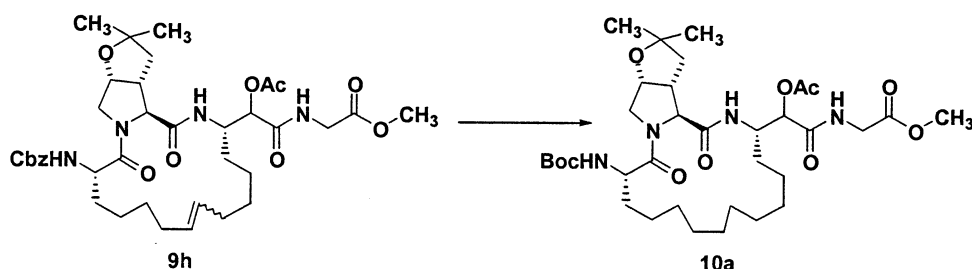
根據與步驟H(製備性實例1)類似的程序，使用 Dess-Martin試劑(424 mg, 1.00 mmol)將來自步驟F之粗產物9j(470 mg, 0.58 mmol)氧化以生成呈無色固體狀之9j(310 mg)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 869 $[(M+CH_3OH+Na)^+]$, 100], 815 $[(M+1)^+]$, 40], 770 (30)。

製備性實例10

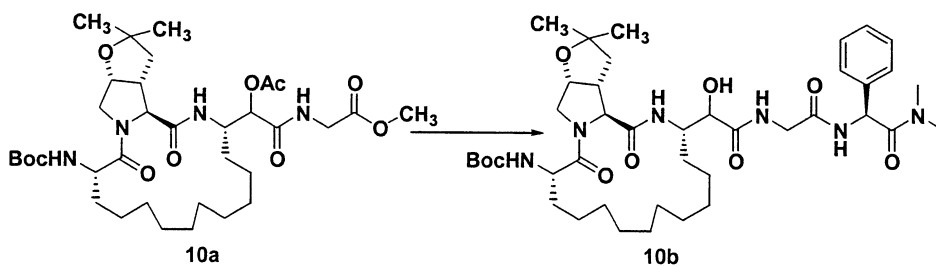


步驟A



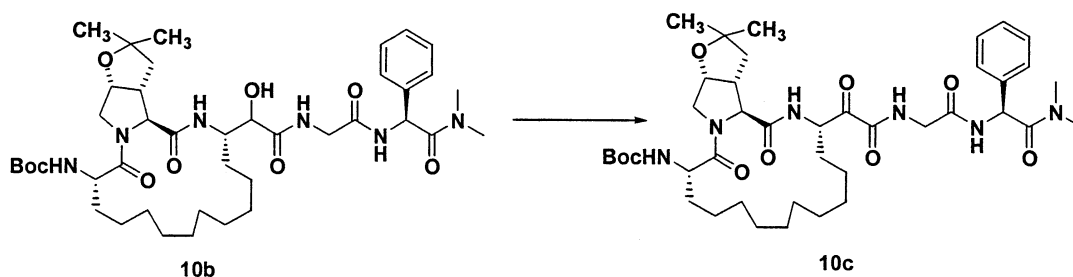
用 $Pd(OH)_2/C$ (濕, 10%)處理9h(200 mg, 0.3 mmol)之甲醇(5 ml)溶液並氫化3 h。將反應混合物經矽藻土插塞進行過濾，並將濾液在真空中濃縮。使殘餘物溶解於二氯甲烷中並用二碳酸二第三丁酯(200 mg, 0.92 mmol)進行處理。將反應混合物在室溫下攪拌24 h並進行層析(SiO_2 , 丙酮/己烷為1:2)純化以生成呈無色固體狀之10a(85 mg)。

步驟B



如製備性實例1、步驟J所概述，使用LiOH·H₂O(41 mg，1 mmol)將甲酯10a(80 mg，0.15 mmol)水解為酸，並使用NMM(40 mg，0.40 mmol)及HATU(64.6 mg，0.17 mmol)將其偶合至H-Phg-N(CH)₂·HCl(32 mg，0.15 mmol)以生成直接用於氧化作用之10b。

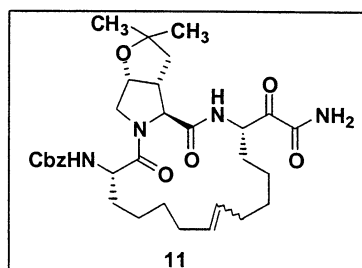
步驟C



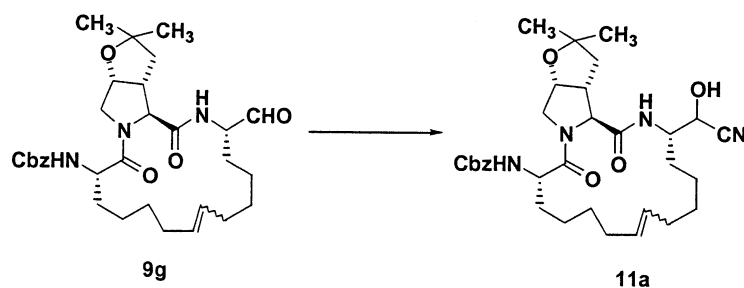
使用Dess-Martin試劑(60 mg，0.14 mmol)來氧化羥基醯胺10b(60 mg，0.08 mmol)，經由層析(SiO₂，丙酮/CH₂Cl₂為1:2)將其純化生成呈無色固體狀之10c(21 mg)。

MS (ESI), m/z，相對強度 805 [(M+Na)⁺, 20], 783 [(M+1)⁺, 20], 683 (30), 369 (40), 210 (70), 116 (100)。

製備性實例11



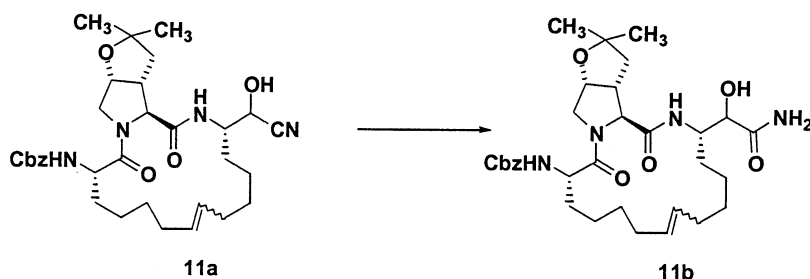
步驟 A



用 Et_3N (150 mg, 1.5 mmol) 及 丙酮氰醇 (170 mg, 1.5 mmol) 處理醛 9g (400 mg, 0.73 mmol) 之 CH_2Cl_2 溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 3 h 並在真空中濃縮。對殘餘物進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 1:4) 純化以生成呈無色固體狀之 11a (286 mg)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 603 [(M+Na)⁺, 60], 581 [(M+1)⁺, 70], 464 (50), 420 (100)。

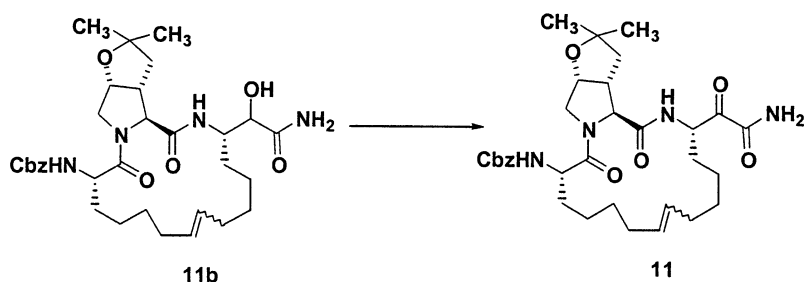
步驟 B



用 H_2O_2 (35%, 1.0 mL) 及 K_2CO_3 (43 mg, 0.3 mL) 處理氰醇 **11a** (600 mg, 1.1 mmol) 之 DMSO (12 mL) 溶液並在室溫下攪拌 8 h。用 CH_2Cl_2 (150 mL) 稀釋反應混合物並用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10%) 及鹽水 (30 mL) 洗滌。將反應混合物乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並直接用於步驟 C 中而無需進一步純化。

MS(ESI), m/z, 相對強度 621 [(M+Na)⁺, 70], 599 [(M+1)⁺, 100], 554 (40)。

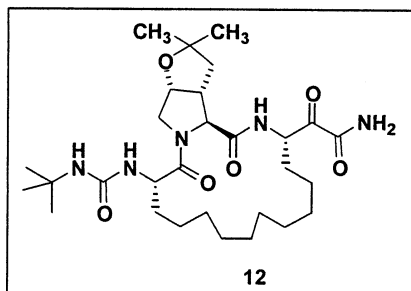
步驟 C



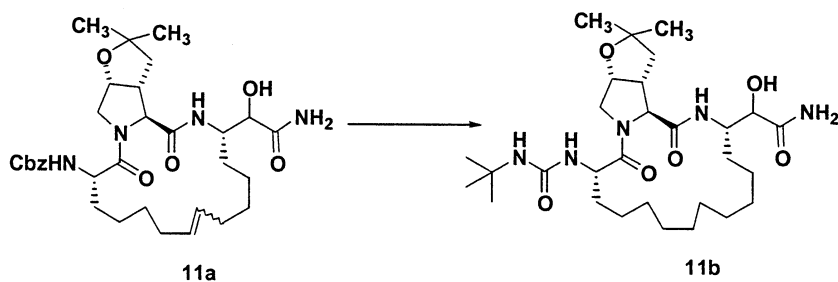
用 EDCI (1.1 g, 5.40 mmol) 及 Cl_2CHCOOH (350 mg, 2.7 mmol) 處理羥基醯胺 11b (320 mg, 0.54 mmol) 於甲苯/DMSO (1:1, 10 mL) 中之溶液 (0°C) 並在室溫下攪拌 4 h。用 CH_2Cl_2 (150 mL) 稀釋反應混合物並用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌。將有機層乾燥 (MgSO_4)、濃縮並進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 1:2) 純化以生成呈無色固體狀之 11 (173 mg)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 619 $[(M+1)^+]$, 20], 597 (100)。

製備性實例 12



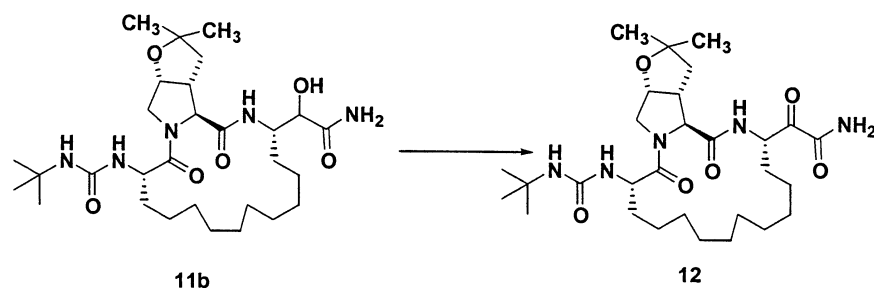
步驟 A



使用 Pd/C 將 11a 之溶液氫化並使所得胺溶解於 CH_2Cl_2 中，且在 0°C 下用第三丁基異氰進行處理。將反應混合物在

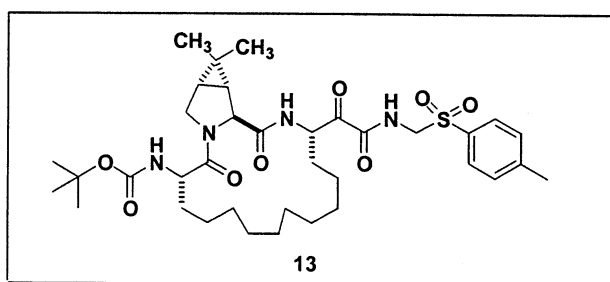
室溫下攪拌 12 h 並用水稀釋。用 CH_2Cl_2 (30 mL) 萃取反應混合物並將經組合之有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮以獲得無需進一步純化即用於氧化作用之 11b。

步驟 B

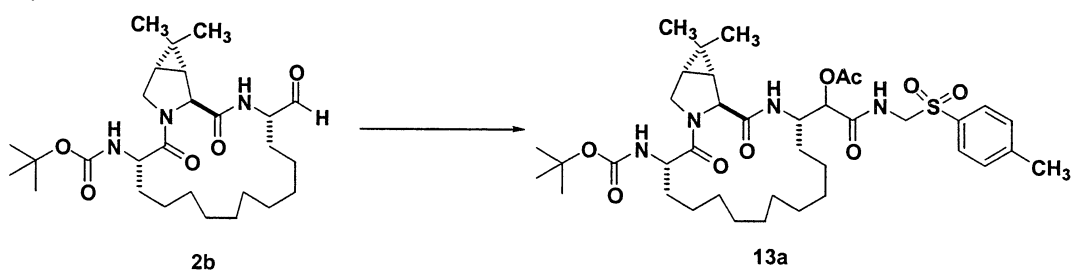


用 EDCI (1.1 g, 5.40 mmol) 及 Cl_2CHCOOH (350 mg, 2.7 mmol) 處理羥基醯胺 11b (320 mg, 0.54 mmol) 於甲苯/ DMSO (1:1, 10 mL) 中之溶液 (0°C) 並在室溫下攪拌 4 h。用 CH_2Cl_2 (150 mL) 稀釋反應混合物並用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌。將有機層乾燥 (MgSO_4)、濃縮並進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 1:2) 純化以生成呈無色固體狀之 12 (173 mg)。MS (ESI), m/z , 相對強度 619 $[(M+1)^+, 20]$, 597 (100)。

製備性實例 13



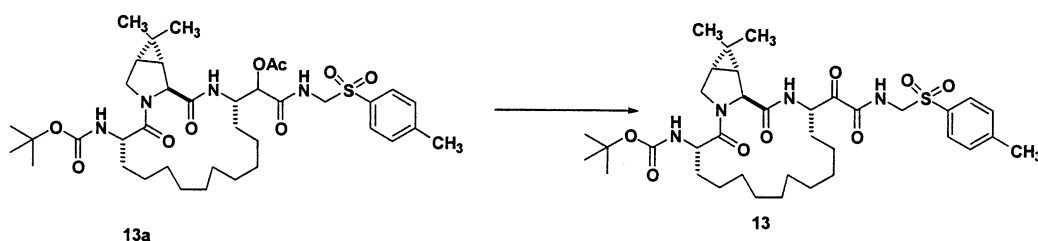
步驟 A



用 CH_3COOH (21 mg, 0.3 mmol) 及 TOSMIC (59 mg, 0.3 mmol, 3.0 當量) 處理醛 2b (50 mg, 0.1 mmol) 之無水 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 40 h 並在真空中濃縮。對殘餘物進行層析 (SiO_2 , EtOAc/己烷為 2:3) 純化以生成 13a (60 mg), 其為非對映異構體之混合物。

MS (ESI), m/z , 相對強度 769 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 30], 747 $[(\text{M}+1)^+]$, 20], 647 (100)。

步驟 B

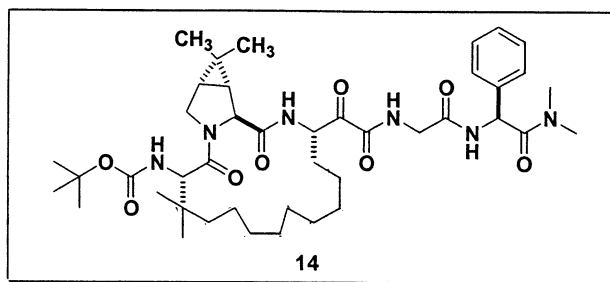


用 8 滴濃 HCl 處理 13a (60 mg, 0.08 mmol) 之甲醇溶液並在室溫下攪拌 12 h。藉由將由二碳酸二第三丁酯 (16 mg, 0.073 mmol) 再保護之 Boc 基團部分地去保護來水解該乙酸酯。

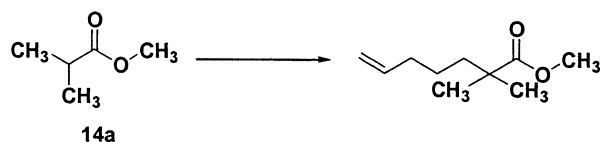
用 Dess-Martin 試劑 (55 mg, 0.13 mmol) 處理羥基醯胺 (46 mg, 0.07 mmol) 之 CH_2Cl_2 溶液並在室溫下攪拌 10 min。添加飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液並將反應混合物萃取至 CH_2Cl_2 中。將反應混合物乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析純化以生成 13 (61 mg)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 703 $[(\text{M}+1)^+]$, 11], 603 (100)。

製備性實例 14



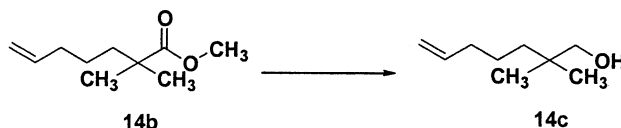
步驟 A



在 -78°C 下將異丁酸甲酯 (2.0 g, 19.5 mmol) 之 THF 溶液逐滴添加至 KHMDS 之 THF (4.65 g, 23.5 mmol) 溶液中，並攪拌 0.5 h。用 5-溴-1-戊烯 (3.5 g, 23.5 mmol) 處理反應混合物並在室溫下攪拌 1 h。用 HCl 水溶液來中止反應混合物並將其萃取至醚 (150 mL) 中。將有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (EtOAc/己烷為 1:19) 純化以生成 2.1 g 呈無色液體狀之 14b。

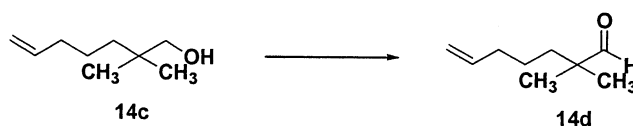
^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz) δ , 5.83-5.70 (m, 1 H), 5.00-4.91 (dd, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 2.01 (dt, 2 H), 1.53-1.48 (m, 2 H), 1.35-1.30 (m, 2 H), 1.1 (s, 9 H)。

步驟 B



在 -78°C 下用 LiAlH_4 (THF 中之 1 M 溶液, 20 mL) 處理酯 (2.6 g, 16 mmol) 之醚 (30 mL) 溶液並溫至室溫。用 KHSO_4 之溶液中止反應混合物並經矽藻土插塞及 MgSO_4 進行乾燥。將濾液在真空中濃縮並將其以原樣用於下一步驟中。

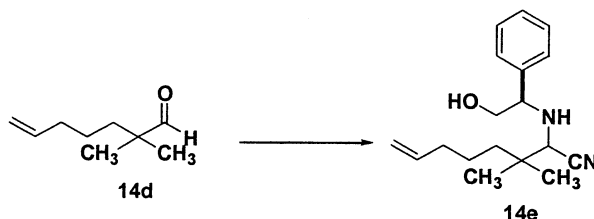
步驟 C



在 -78°C 下用 DMSO (1.53 g, 19.5 mmol) 處理草酰氯 (1.48 g, 11.7 mmol) 之無水 CH_2Cl_2 溶液並攪拌 15 min。將醇 14c (1.1 g, 7.8 mmol) 添加至此混合物中並在 -78°C 下攪拌 15 min。添加三乙胺 (5.0 mL, 35.5 mmol) 並將反應混合物溫至室溫。將反應混合物酸化並用 EtOAc (200 mL) 萃取。用 HCl 水溶液來洗滌經組合之有機層、乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並用於下一反應中。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.42 (s, 1 H), 5.82-5.68 (m, 1 H), 5.00-4.91 (m, 2 H), 2.03 (dt, 2 H), 1.48-1.23 (m, 4 H), 1.03 (s, 3 H)。

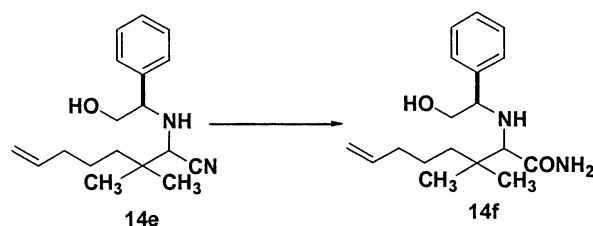
步驟 D



用 (R)-苯基甘胺醇 (20.33 g, 148.3 mmol) 處理醛 14d (18 g, 129 mmol) 之 CH_2Cl_2 (150 mL) 溶液並在 0°C 下攪拌 1 h。用 TMS-CN (25.6 g, 258 mmol) 處理反應混合物並在室溫下攪拌 12 h。用飽和 NaHCO_3 水溶液中止反應混合物並用 EtOAc (3×150 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮，並使殘餘物溶解於 THF (100 mL) 中並用 HCl 水溶液 (100 mL) 處理。用 NaOH 水溶液 (1 M) 使含水層鹼化並用 (EtOAc, 450 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , EtOAc/己烷為 6:1)

純化以生成 21 g 呈無色油狀物之 14e。

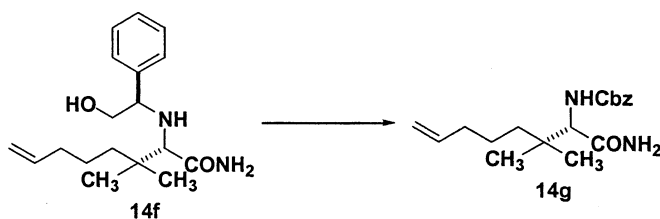
步驟 E



在 0℃ 下用 H₂O₂ (60 mL) 及 LiOH·H₂O (5.88 g, 209.6 mmol) 處理 14e (20 g) 之 CH₃OH (200 mL) 溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 12 h 並冷卻至 0℃，且謹慎地用 Na₂S₂O₃ 水溶液 (10%) 使其中止。將反應混合物在真空中濃縮並用 EtOAc (600 mL) 萃取含水層。用含水 Na₂S₂O₃ 大面積地洗滌經組合之有機層、乾燥 (MgSO₄)、在真空中濃縮並進行結晶 (EtOAc/己烷) 純化以生成直接用於下一反應中之純的非對映異構體。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.30 (bs, 5 H), 6.25 (s, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 5.79-5.66 (m, 2 H), 4.98-4.89 (m, 2 H), 3.71-3.60 (m, 3 H), 2.68 (bs, 1 H), 1.98-1.90 (3 H), 1.03 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.03-0.99 (m, 1 H)。

步驟 F



用 Pb(OAc)₄ (13.45 mmol, 30.3 mmol) 處理醯胺 14f (8.00 g, 26.3 mmol) 於 CH₂Cl₂ (160 mL)、CH₃OH (80 mL) 中之溶液 (0℃)，在 0℃ 下歷經 1 h。用 NaHCO₃ 水溶液 (250 mL) 處理黃色溶液並攪拌 15 min。將反應混合物過濾並在真空中濃縮。使大部分的含水層在 CH₂Cl₂ (3×300 mL) 中進行萃取、

在真空中濃縮並直接用於進一步反應中。

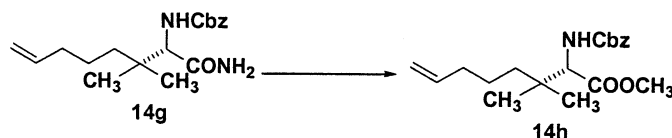
將亞胺粗產物之溶液吸收於THF(200 mL)中，並用HCl水溶液(1 M, 200 mL)處理且在室溫下攪拌1 h。將反應混合物在真空中濃縮並用醚(2×250 mL)萃取。在0°C下用NaOH水溶液(50%)將含水層鹼化並用CH₂Cl₂(600 mL)萃取。用鹽水萃取經組合之有機層、乾燥(MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並直接用於下一反應中。

使殘餘物溶解於CH₂Cl₂(200 mL)中並將其冷卻至-78°C，且用NMM(4.2 g, 40 mmol)及Cbz-Cl(5.4 g, 31.58 mmol)進行處理。將反應混合物在室溫下攪拌12 h並用HCl水溶液洗滌。分離有機層並用CH₂Cl₂(200 mL)萃取含水層。用鹽水萃取經組合之有機層、乾燥並進行層析(SiO₂, EtOAc/己烷為2:3)純化以生成呈無色固體狀之14g(6.8 g)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.37-7.30 (m, 5 H), 6.23 (bs, 1 H), 5.86 (bs, 1 H), 5.82-5.64 (m, 1 H), 5.63 (d, 1 H, J=9.3 Hz), 5.12-4.93 (m, 4 H), 4.07 (d, 1 H, J=9 Hz), 2.0-1.9 (m, 2 H), 1.42-1.30 (m, 4 H), 0.96 (s, 6 H)。

MS (ESI), m/z, 相對強度 341 [(M+Na)⁺, 100], 319 [(M+1)⁺, 30], 274 (50), 230 (70), 213 (30), 140 (30)。

步驟 G



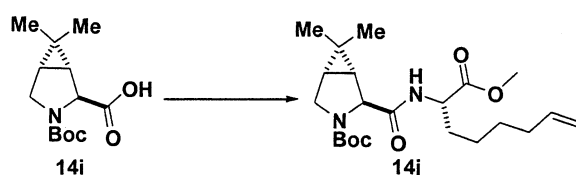
用Me₃OBf₄(10.36 g, 69.9 mmol)及K₃PO₄(12.11 g, 69.52 mmol)處理醯胺14g(6.8 g, 21.4 mmol)之CH₂Cl₂(200 mL)溶液並在室溫下攪拌12 h。使反應混合物在真空中濃縮並溶

解於CH₃OH(280 mL)及HCl水溶液(140 mL, 1 M)中, 且在回流下加熱1 h。濃縮反應混合物並用CH₂Cl₂(3×150 mL)進一步萃取含水層。將經組合之有機層乾燥(MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO₂, EtOAc/己烷為1:19)純化以生成呈無色油狀物之14h(5.6 g)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.36 (bs, 5 H), 5.85-5.71 (m, 1 H), 5.32 (d, 1 H, J=9.9 Hz), 5.10 (dd, 2 H, J=12, 3.9 Hz), 5.03-4.93 (m, 2 H), 4.27 (d, 1 H, J=9.9 Hz), 3.72 (s, 3 H), 2.05-1.98 (m, 2 H), 1.47-1.24 (m, 4 H), 0.93 (s, 9 H)。

MS (ESI), m/z, 相對強度356 [M+Na]⁺, 95], 334 [(M+1)⁺, 10], 290 (100), 230 (60), 213 (20)。

步驟 H



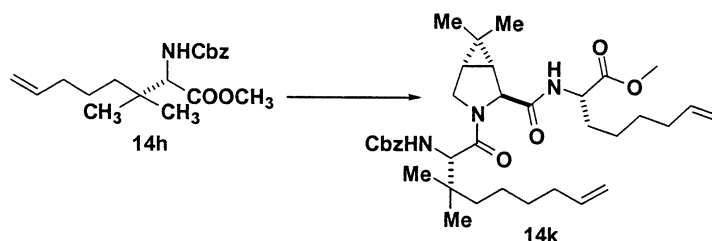
用 HATU(8.39 g, 22.05 mmol)及 NMM(5.35 g, 52.92 mmol)來處理酸 14i(4.5 g, 17.64 mmol)及胺 1f(3.66 g, 17.64 mmol)於CH₂Cl₂(50 mL)、DMF(50 mL)中之溶液(0°C)並在0°C下攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮並用450 mL CH₂Cl₂稀釋。用HCl水溶液(1 M, 2×300 mL)、NaHCO₃水溶液(1M, 2×300 mL)洗滌含水層。用MgSO₄乾燥有機層、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO₂, 丙酮/己烷為5:1)純化以生成呈無色油狀物之14j(5.8 g)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.03, 6.39 (d, 1 H, J=7.5 Hz), 5.8-5.7 (m, 1 H), 4.99-4.90 (m, 2 H), 4.66-4.54 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.62-3.42 (m, 2 H), 2.01

(bs, 2 H), 1.88-1.63 (m, 4 H), 1.61, 1.43 (s, 9 H), 1.6-1.3 (m, 4 H), 1.02 (s, 3 H), 0.90 (s, 3H)。

MS (ESI), m/z, 相對強度 431 [(M+Na)⁺, 60], 409 [(M+1)⁺, 40], 353 (40), 309 (100), 110 (80)。

步驟 I



將酯 14h(5.4 g, 16.2 mmol)於 H₂O(30 mL)、THF(30 mL)及 CH₃OH(30 mL)中之溶液與 LiOH·H₂O(1.36 g, 32.42 mmol)攪拌 24 h 並在真空中濃縮。用 HCl 水溶液(1 M)將含水層酸化並將其萃取至 CH₂Cl₂(400 mL)中。將經組合之有機層乾燥(MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並以原樣用於進一步反應中。

用 HATU(7.15 g, 18.79 mmol)及 NMM(4.5 g, 45.0 mmol)來處理酸(4.0 g, 12.5 mmol)與去保護胺*於 CH₂Cl₂(30 mL)、DMF(30 mL)中之溶液(0℃)，並在 0℃ 下攪拌 48 h 且在 25℃ 下攪拌 24 h。將反應混合物在真空中濃縮並用 300 mL CH₂Cl₂稀釋。用 HCl 水溶液(1M, 3×100 mL)、NaHCO₃水溶液(飽和, 3×100 mL)洗滌含水層。用 MgSO₄乾燥有機層、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO₂, EtOAc/己烷為 3:1)純化以生成呈無色油狀物之 14k(4 g 之純 14k 與 2 g 之部分不純 14k)。

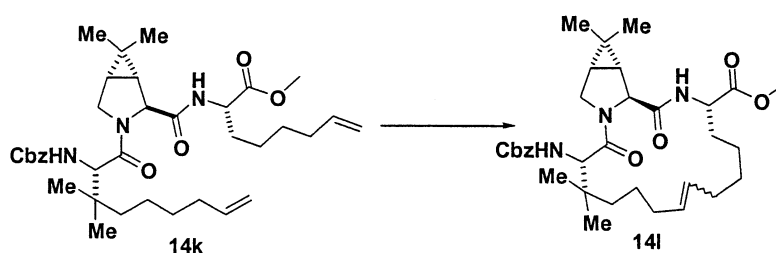
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34-7.32 (bs, 5 H), 6.92 (d, 1H, J=7.5Hz),

5.48-5.69 (m, 2 H), 5.37 (d, 1 H, $J=9.9$ Hz), 5.08-4.92 (m, 6 H), 4.56-4.33 (M, 1 h), 3.97-3.93 (m, 2 H), 3.84-3.80 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.03-1.97 (m, 4 H), 1.86-1.87-1.39 (m, 12 H), 1.12 (s, 3 H), 0.98 (s, 6 H), 084 (s, 3 H)。

MS (ESI), m/z ，相對強度 632 $[(M+Na)^+]$, 20], 610 $[(M+1)^+]$, 100], 309 (60)。

*胺係藉由用二噁烷中之 4 M HCl 來去除 14j 而獲得。

步驟 J

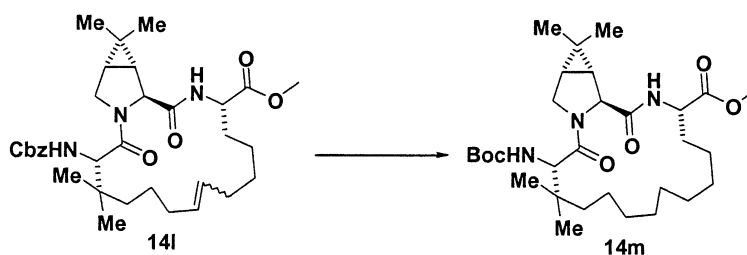


用 N_2 來飽和室溫下之二烯 14k (4.00 g, 6.57 mmol) 的 CH_2Cl_2 (65.0 mL) 溶液，並用格魯布斯催化劑 (551 mg, 0.657 mmol) 進行處理且攪拌 24 h。將反應混合物在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , EtOAc/己烷為 1:3) 純化以生成 14l (1.7 g)，其為帶棕褐色之固體。

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.34-7.31 (bs, 5 H), 7.08 (d, 1 H, $J=7.8$ Hz), 5.43 (d, 1 H, $J=10.2$ Hz), 5.28 (m, 2 H), 5.13-5.02 (m, 2 H), 4.56-4.32 (m, 1 H), 4.49-4.28 (m, 2 H), 3.96-3.79 (m, 2 H), 3.74 (s, 9 H), 2.05-1.29 (m, 16 H), 1.0 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H)。

MS (ESI), m/z ，相對強度 550 $[(M+1)^+]$, 50], 450 (100)。

步驟 K

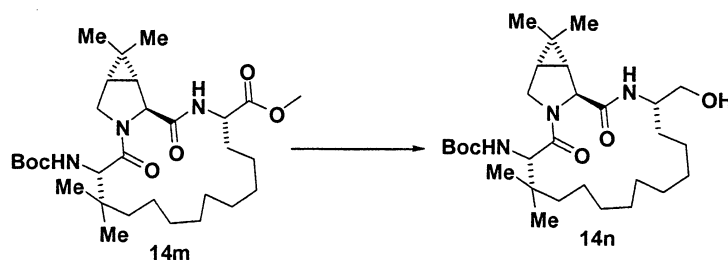


用 Pd/C(5%，200 mg)、二碳酸二第三丁酯(200 mg，0.92 mmol)來處理烯烴 14l(200 mg，0.35 mmol)之 CH₃OH(20 mL)溶液並在室溫下氫化 12 h。將反應混合物經矽藻土插塞進行過濾並在真空中濃縮。對反應混合物進行層析(SiO₂，丙酮/己烷為 1:5)純化以生成 14m(81 mg)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.84 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 5.14 (d, 1 H), 4.61-4.55 (m, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 4.22 (d, 1 H, J=10 Hz), 4.03 (d, 1 H, J=10.5 Hz), 3.88-3.85 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 1.89-1.76 (m, 1 H), 1.59-1.76 (m, 28 H), 1.02 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H)。

MS (ESI), m/z，相對強度 610 [(M+AcOH+1)⁺, 40], 550 [(M+1)⁺, 50], 450 (100), 309 (20)。

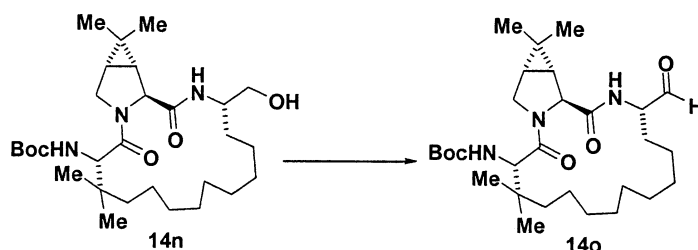
步驟 L



用 LiBH₄(THF 中之 2 M 溶液，0.1 mL)處理酯 14m(80 mg，0.15 mmol)之無水 THF(2 mL)溶液並在室溫下攪拌 4 h。用 HCl 水溶液(1 M，數滴)來中止反應混合物並用 CH₂Cl₂(3×30 mL)萃取。用 NaHCO₃ 水溶液(100 mL)、鹽水洗滌經組合之有機層，用 MgSO₄ 乾燥、過濾、在真空中濃縮並進行層析

(SiO₂, 丙酮/己烷為1:3)純化以生成呈非晶固體狀之**14n**(70 mg)。
MS (ESI), m/z, 相對強度 544 [(M+Na)⁺, 30], 522 [(M+1)⁺, 40], 422 (100)。

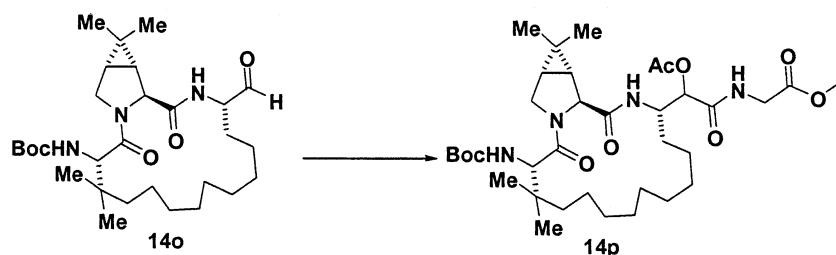
步驟 M



用 Dess Martin 試劑 (30 mg, 0.07 mmol) 處理醇 **14n** (30 mg, 0.05 mmol) 之 CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液並在室溫下攪拌 2 h。
用 Na₂S₂O₃ 溶液 (10%, 10 mL) 及飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) 來中止反應混合物, 並在室溫下攪拌 0.5 h。用 CH₂Cl₂ (3×10 mL) 萃取反應混合物。用 MgSO₄ 乾燥有機層、過濾、在真空中濃縮並以原樣用於進一步反應中。

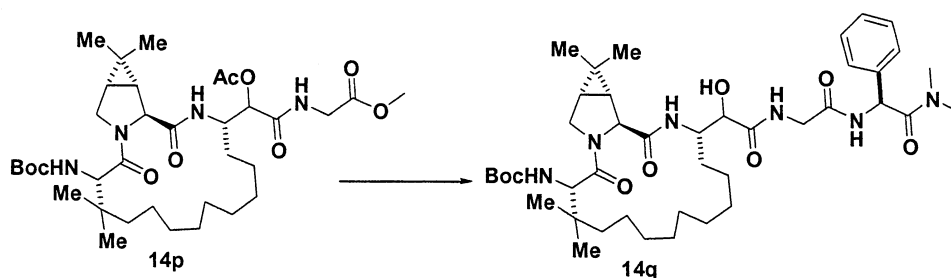
MS (ESI), m/z, 相對強度 552 [(M+1)⁺, 100], 248 (40)。

步驟 N



根據與步驟 I (製備性實例 1) 類似的程序, 使用 CH₃COOH (20 L) 及異氰基乙酸甲酯 (20 L) 將來自步驟 M 之化合物 **14o** 轉化為 **14p** (40 mg), 其為非對映異構體之混合物。
MS (ESI), m/z, 相對強度 711 [(M+1)⁺, 100], 240 (20)。

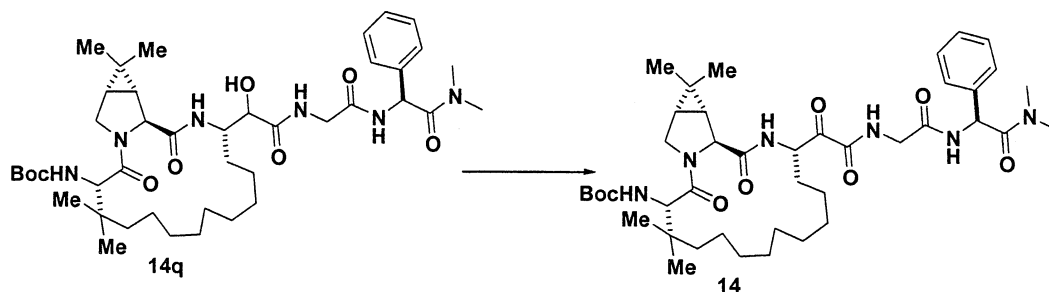
步驟 O



用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (41 mg, 1 mmol) 處理甲酯 14p (80 mg, 0.12 mmol) 於 THF (3 mL)、 H_2O (3 mL) 及 CH_3OH (3 mL) 中之溶液並在室溫下攪拌 2 h。在該反應完成以後，用 HCl 水溶液 (15 mL) 將其酸化並用 CH_2Cl_2 (3×30 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾並在真空中濃縮。將殘餘物在真空中乾燥並以原樣使用而無需進一步純化。

使該酸溶解於 CH_2Cl_2 (2 mL)、DMF (2 mL) 中並用 H-Phg- $\text{N}(\text{CH})_2 \cdot \text{HCl}$ (40 mg, 0.2 mmol)、NMM (40 mg, 0.4 mmol)、HATU (68 mg, 0.16 mmol) 進行處理，且在 0°C 下攪拌 24 h。將帶黃色之溶液在真空中濃縮並用 CH_2Cl_2 (75 mL) 稀釋。用飽和 NaHCO_3 水溶液、HCl 水溶液及鹽水洗滌有機層。將反應混合物乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並以原樣用於下一步驟中 (90 mg)。

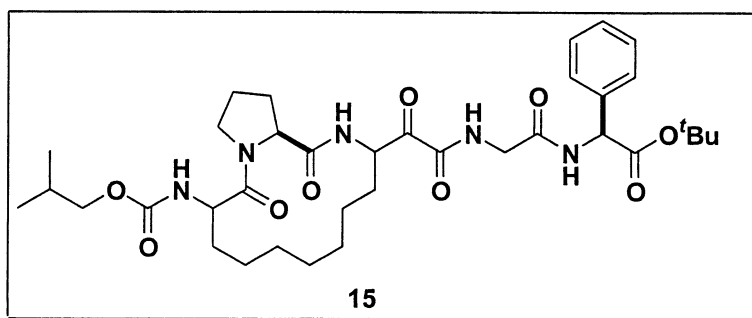
步驟 P



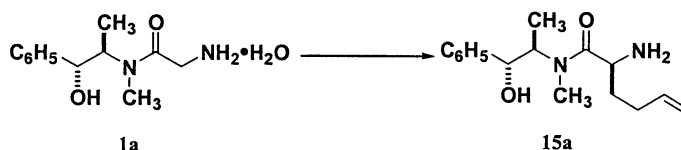
用 Dess-Martin 試劑 (100 mg, 0.24 mmol) 處理醇 14q (90 mg, 0.11 mmol) 之 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液並在室溫下攪拌 2 h。

用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (30 mL) 及 NaHCO_3 水溶液 (各 30 mL) 稀釋反應物並用 CH_2Cl_2 (50 mL) 萃取。用飽和 NaHCO_3 、鹽水洗滌有機層，用 MgSO_4 乾燥、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (丙酮/己烷為 2:3) 純化以生成呈無色固體狀之 14 (22 mg)。MS (ESI), m/z ，相對強度 813 $[(M+1)^+, 100]$, 768 (20)。

製備性實例 15



步驟 A



在氮氣氛下將 $n\text{BuLi}$ (20.4 mL, 1.95 當量) 添加至 -78°C 之 45 mL THF、二異丙胺 (4.70 mL, 33.51 mmol, 2 當量) 及 LiCl (4.26 g, 6 當量) 中。10 min 以後，將 1a/30 mL THF 之溶液經 10 min 轉移至以上溶液中。20 min 以後，將黃褐色混合物溫至 0°C 。另一 20 min 以後，溶液變為不透明亮黃色且逐滴添加 4-碘-1-丁烯 (3.35 g, 1.1 當量)。溶液變得更亮且在 60 min 以後添加 115 mL 的 1 M HCl 來中止該反應。將 THF 移除並添加 150 mL EtOAc 以用於萃取。用 115 mL 的 1 M HCl 進一步洗滌有機層。使含水層組合並在 0°C 下由 6M NaOH 將 pH 值調節至 14。用二氯甲烷 110 mL $\times 4$ 來完成萃取。使有機層經碳酸鈉乾燥。經矽藻土進行過濾並移除溶劑以提供 4 g 在

靜置時變為固體之油狀物。Et₃N/MeOH/DCM為5:5:90之急驟層析法生成了2.63 g純15a，產率為57%。(R_f=0.64，5:5:90 Et₃N/MeOH/DCM)。

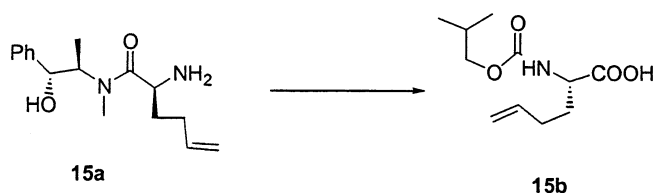
¹H NMR (4:1之旋轉異構體比率，*表示次旋轉異構體峰，CDCl₃): δ 0.96* (d, 3 H, J=6.7 Hz) 1.15 (d, 3 H, J=6.9 Hz) 1.45-1.55 (m, 2 H) 2.05-2.20 (m, 2 H) 2.80 (s, 3 H) 2.92* (s, 3 H) 3.55-3.60 (m, 2 H) 4.00* (m, 1 H) 4.35-4.45* (m, 1 H) 4.60-4.65 (m, 2 H) 4.92-5.02 (m, 2 H) 5.68-5.80 (m, 1 H) 7.20-7.40 (m, 5 H)。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 11.26 15.68 31.11 35.67 47.17 52.22 76.92 116.46 127.50 128.67 129.34 138.60 143.19 178.08。

MS: C₁₆H₂₄N₂O₂: 277 (M+H)⁺;

HRMS: 計算值: 277.1916; 實驗值: 277.1917。

步驟 B



用 2 N NaOH(7.0 mL, 2 當量)、7 mL 水來處理 1.9 g 15a(6.88 mmol, 1 當量)，並在 100°C 下回流 3 h。將混合物冷卻至室溫。添加 20 mL DCM、10 mL 水並分離有機層。用 20 mL DCM 洗滌含水層。用 10 mL 水進一步洗滌經組合之有機層。用 1.3 mL 的 12 N HCl 處理經組合之含水層。添加 20 mL 二噁烷並藉由添加飽和 NaHCO₃ 將溶液調節至 pH 8-9。添加 1.48 g iBOC-OSU(1 當量)並將混合物攪拌隔夜。在將溶劑體積減小至一半以後，添加 10 mL 水及 10 mL DCM 以用於萃

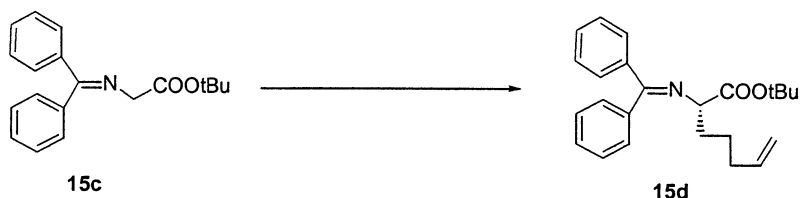
取。接著用 12 N HCl 逐滴處理含水層，直至其沈澱 (pH 2)。用 EtOAc 40 mL×2 進行萃取，然後進行 MgSO₄ 乾燥及矽藻土過濾以提供 1.52 g 無色油狀物 15b，產率為 90%。

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.88 (d, 6 H, J=6.6 Hz) 1.78-2.00 (m, 3 H) 2.10-2.20 (m, 2 H) 3.80-3.82 (m, 2 H) 4.40 (m, 1 H) 5.00-5.06 (m, 2 H) 5.10 (m, 1 H) 5.80 (m, 1 H)。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 20.0 26.2 29.0 32.8 54.2 72.8 117.0 138.0 157.8 177.6。

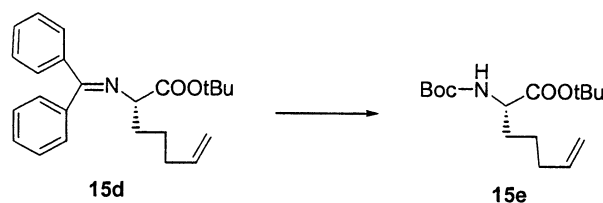
C₁₁H₁₉NO₄ 之 MS: 230 (M+H)⁺。

步驟 C



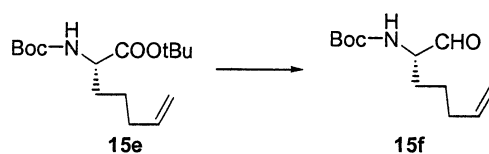
使亞胺 15c (9.42 g, 31.88 mmol, 1 當量) 與克裏斯催化劑 (Corey's catalyst) (J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 12414) (1.93 g, 0.1 當量)、氫氧化鉀單水合物 (53.55 g, 10 當量) 於 150 mL DCM 中混合。將溶液冷卻至 -60°C，然後在氮下添加 5-碘-1-戊烯 (25 g, 4 當量)。當添加 100 mL 乙醚時，將粗產物攪拌 60 h。在用水 100 mL×2 及鹽水 70 mL×1 洗滌以後，使有機層經 MgSO₄ 乾燥。矽藻土過濾及溶劑移除提供了 28.56 g 粗產物。使 5.1 g 粗產物首先經純淨己烷層析且接著經 1:40 至 1:20 之 EtOAc/己烷層析。獲得 15d、5-碘-1-戊烯與二苯甲酮 (1:2.5:0.8) 之 2.56 g 混合物。(15d: R_f=0.39, 1:20 EtOAc/己烷)。

步驟 D



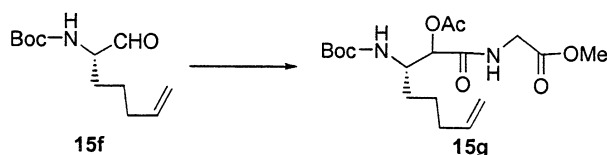
當 TLC 顯示起始材料消失時，用 4 mL HOAc/THF/水 (1:1:1) 將 0.5 g 上述粗產物 15d (2.56 g) 處理 90 min。添加兩吸量管的飽和 NaHCO_3 。添加 10 mL 水與 20 mL 己烷以用於萃取。接著將含水層進一步鹼化至 pH 9-10。添加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.15 g) 及 4 mL 二噁烷，並在 2.5 h 以後移除溶劑並將溶液 pH 值調節至 3-4。用醚萃取，然後用 1:10 的 EtOAc/己烷層析，自 15c 生成 0.16 g 15e，總產率為 48%。($R_f=0.44$ ，1:10 EtOAc/己烷。)

步驟 E



在 -78°C 下使 4.88 g 15e (13.87 mmol) 溶解於 20 mL 甲苯中並用 21 mL LiAlH_4 (在 Et_2O 中為 1 M，1.6 當量) 處理 40 min。將混合物溫至 0°C 並由 EtOAc 及 20 mL 5% NaHSO_4 使其中止。醚萃取、矽藻土過濾及溶劑移除提供了經 1/5 EtOAc/己烷層析之殘餘物。獲得 2.8 g 所要醛 15f ($R_f=0.4$) 以及醇 (1.43 g, $R_f=0.04$)。後者可由 Dess-Martin 反應轉化為醛。

步驟 F



使 1.26 g 15f (5.55 mmol, 1 當量)、異氰基乙酸甲酯 (0.50 mL, 1 當量)、乙酸 (0.32 mL, 1 當量) 在 20 mL DCM 中混合

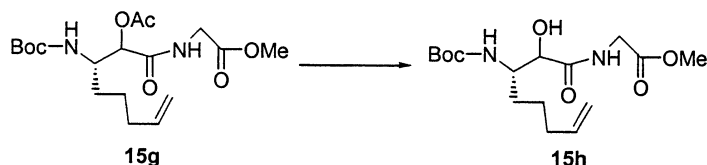
並攪拌 80 h。溶劑移除及急驟層析提供了 1.10 g 15 g，產率為 50%。(R_f=0.29，1:1 EtOAc/己烷)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.42 (s, 9 H) 1.50-1.60 (m, 2 H) 1.99-2.20 (m, 4 H) 2.18 (s, 3 H) 3.76 及 3.78 (兩個單峰, 3 H, 1:1 非對映異構體) 3.90-4.20 (m, 4 H) 4.90-5.00 (m, 2 H) 5.20 (br s, 1 H) 5.70 (m, 1 H) 6.62 (br s, 1 H)。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.93, 26.26, 29.46, 31.25, 34.41, 41.99, 52.53, 53.50, 75.57, 80.41, 115.74, 139.14, 156.28, 168.91, 169.38, 170.79。

C₁₈H₃₀N₂O₇ 之 HRMS: 計算值 387.2131 (M+H)⁺; 實驗值: 387.2133。

步驟 G



將 6 mL MeOH 中之化合物 15g (1.08 g, 2.8 mmol, 1 當量)、60 mg K₂CO₃ (0.15 當量) 在室溫下攪拌 1 h 且接著在 40°C 下攪拌另一 2 h。固體移除、然後急驟層析提供了呈白色固體狀之所要產物 15h (0.65 g, 68% 產率)。

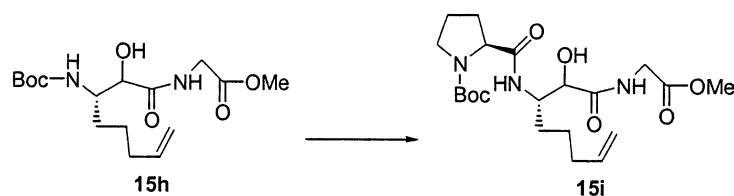
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.40 (s, 9 H) 1.40-1.70 (m, 4 H) 1.99-2.10 (m, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.80 (br, 1 H) 4.00-4.25 (m, 4 H) 4.90-5.00 (m, 2 H) 5.10 (br s, 1 H) 5.30 (m, 1 H) 5.78 (m, 1 H) 7.40 (br s, 1 H)。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 26.83 29.48 30.76 34.53 42.03 53.51 54.95 75.05 81.07 115.76 139.30 157.92 170.84 174.16。

C₁₆H₂₈N₂O₆: 345 (M+H)⁺。

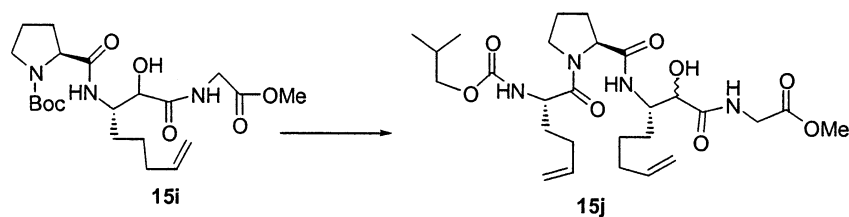
HRMS: 計算值: 345.2026; 實驗值: 345.2033。

步驟 H



當形成固體沈澱物時，在室溫下將化合物 15h (0.39 g, 1.13 mmol) 與二噁烷 (4 mL) 中之 4 M HCl 攪拌 2h。移除溶劑並添加 20 mL DCM。藉由使用 Hunig 鹼將 pH 值調節至 7。接著將溶劑移除並用 10 mL THF、Boc-Pro-OH (0.73 g, 3 當量)、HATU (1.29 g, 3 當量)、Hunig 鹼 (1.18 mL, 6 當量) 及 1 mL DMF 處理殘餘物。在室溫下攪拌 7 h 以後，在真空中移除溶劑。使殘餘物溶解於 20 mL EtOAc 中並用 10 mL 飽和 NaHCO₃、10 mL 0.5 M HCl (兩次)、20 mL 水及 5 mL 鹽水洗滌。層析提供了 0.68 g 15i (R_f =0.31, DCM 中之 5% MeOH)。

步驟 I



用二噁烷中之 2 mL DCM、3 mL 4 M HCl 將 15i 處理 1 h。添加 30 mL DCM，然後在 0°C 用 Hunig 鹼中和。移除溶劑並使粗產物溶解於 5 mL DCM、10 mL THF 中。在添加 15b (0.26 g, 1 當量)、HATU (0.43 g, 1 當量) 及 Hunig 鹼 (0.41 mL, 2.1 當量) 並攪拌 4 h 以後，移除溶劑並添加 30 mL EtOAc。接著用 10 mL 飽和 NaHCO₃、10 mL 1 M HCl、10 mL 0.5 M HCl、20 mL 水、5 mL 鹽水洗滌該溶液。層析生成了所要產物 15j (0.3 g, 48% 來自 15 h)。

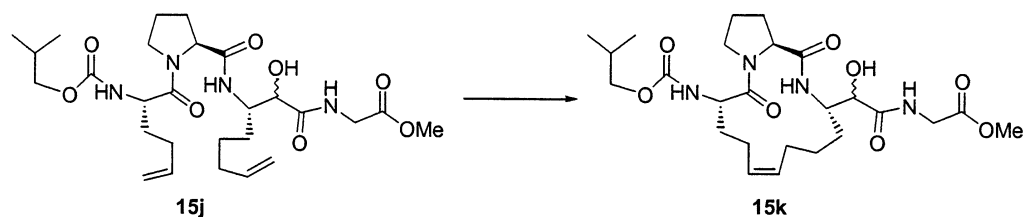
¹³C NMR (CDCl₃): δ 20.20 26.26 26.72 29.18 29.55 30.58 33.25 34.60 41.95

48.57 52.90 53.00 53.40 54.68 61.56 72.34 75.68 115.64 116.73 138.07
139.33 157.47 171.04 171.15 173.06 174.23。

$C_{27}H_{44}N_4O_8$: 553 (M+H)⁺。

HRMS: 計算值: 553.3237; 實驗值: 553.3259。

步驟 J



在氬下用 223 mL DCM 中之 0.138 g 格魯布斯催化劑 (0.25 當量) 處理化合物 15j (0.37 g, 0.67 mmol)。在室溫下攪拌 65 h 以後, NMR 顯示該混合物含有起始材料 (S.M.) 15j、所要產物 15k (約 20% 產率) 及 $PO(C_6H_{11})_3$ 。該等三種物質在 5% HOAc/EtOAc 中之 R_f 分別為 0.34、0.24、0.74。重複進行之急驟層析可生成純 15k 樣品。

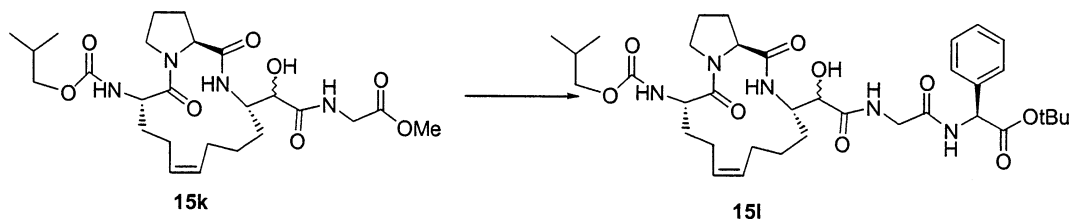
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0.90 (d, 6 H, $J=6.6$ Hz) 1.40-2.00 (m, 14 H) 2.05-2.50 (m, 3 H) 3.60 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.75-4.00 (m, 3 H) 4.00-4.20 (m, 2 H) 4.50 (m, 1 H) 4.70 (d, 1 H, $J=7.5$ Hz, 非對映異構體) 4.81 (d, 1 H, $J=7.9$ Hz, 另一非對映異構體) 5.38 (m, 1 H) 5.58 (m, 1 H) 5.65 (br s, 1 H) 7.20 (d, 1 H, $J=7.0$ Hz) 7.38 (d, 1 H, $J=7.1$ Hz)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20.26 23.05 26.54 27.02 27.67 27.73 29.21 31.06 34.03 41.97 48.71 52.40 52.80 53.53 60.54 72.43 75.08 130.44 130.56 157.02 171.13 172.01 173.13 173.38。

LC/MS: Tr=5.11 min (梯度 A (乙腈)/B (具有 0.1% TFA 的水)):
在 10 min 內自 5% A/B 至 95% A/B) $C_{25}H_{40}N_4O_8$: 525 (M+1)⁺

HRMS：計算值：525.2924；實驗值：525.2908。

步驟 K



當TLC顯示起始材料完全消失時，將5 mL MeOH中之化合物15k(92 mg, 0.18 mmol, 1當量)、60 mg K_2CO_3 (2.5當量)在40℃下攪拌2 h。在移除溶劑以後，添加DCM(2.5當量)中之44 mL 0.01 M HCl來中和該溶液。移除溶劑，然後添加10 mL THF、1 mL DMF、PhG-O-tBu (HCl鹽, 51 mg, 1.2當量)、80 mg HATU(1.2當量)、0.11 mL Hunig鹼(3.5當量)。將該混合物攪拌12 h。在移除溶劑以後，直接層析提供了產物15l(97 mg, 來自15j之79%產率。 $R_f=0.32$, 5% MeOH/DCM)。

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0.90 (d, 6 H, $J=6.6$ Hz) 1.30 (s, 9 H) 1.40-2.00 (m, 14 H) 2.15-2.20 (m, 1 H) 3.60 (m, 1 H) 3.75-3.90 (m, 3 H) 4.00-4.09 (m, 1 H) 4.10-4.35 (m, 2 H) 4.50 (m, 1 H) 4.62 (d, 1 H, $J=7.5$ Hz, 非對映異構體) 4.72 (d, 1 H, $J=7.9$ Hz, 另一非對映異構體) 5.20-5.38 (m, 1 H) 5.44 (d, 1 H, $J=6.6$ Hz) 5.50 (m, 1 H) 5.98 (m, 1 H) 7.30 (m, 5 H) 7.45 (d, 1 H, $J=7.0$ Hz) 7.55 (d, 1 H, $J=7.1$ Hz) 7.70 (br s, 1 H)。

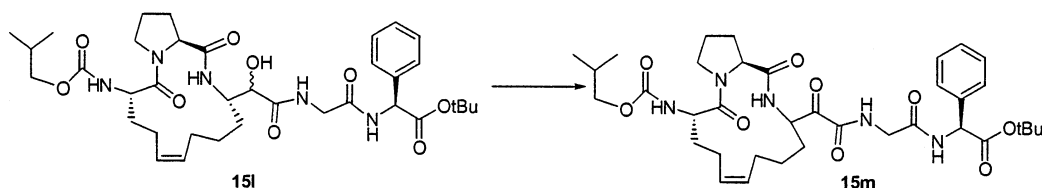
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20.30 23.35 26.38 26.78 27.29 28.02 29.18 31.42 34.89 43.97 48.70 51.90 52.93 58.22 60.40 72.44 74.96 75.93 83.80 120.88 128.10 128.12 129.63 129.70 130.33 137.74 157.20 169.32 170.69 173.70 174.47。

LC/MS: Tr=6.61 min(梯度A(乙腈)/B(具有0.1% TFA的水):

在10 min內自5% A/B至95% A/B。) MS: $C_{36}H_{53}N_5O_9$: 700

$(M+H)^+$ 。

步驟 L



在室溫下用 10 mL DCM 中之 109 mg Dess-Martin 試劑 (2 當量) 將化合物 15l (90 mg, 0.13 mmol) 處理 12 h。在移除溶劑以後，直接層析 (7:3 EtOAc/己烷) 提供了呈白色固體狀之 15m (40%)。

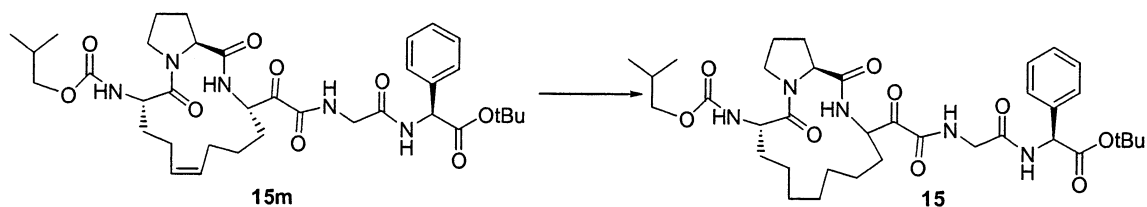
^1H NMR (CDCl_3): δ 0.95 (d, 6 H, $J=6.6$ Hz) 1.40 (s, 9 H) 1.50-2.10 (m, 14 H) 2.20-2.30 (m, 1 H) 3.60 (m, 1 H) 3.75-3.90 (m, 3 H) 3.93 (dd, 1 H, $J=5.9, 16.8$ Hz) 4.10 (m, 1 H) 4.50 (dd, 1 H, $J=8.0, 13.9$ Hz) 4.80 (d, 1 H, $J=6.6$ Hz) 5.20-5.40 (m, 3 H) 5.41 (d, 1 H, $J=6.6$ Hz) 5.60 (dd, 1 H, $J=7.3, 10$ Hz) 6.82 (d, 1 H, $J=7.3$ Hz) 7.30 (m, 5 H) 7.50 (m, 1 H) 7.80 (d, 1 H, $J=6.7$ Hz)。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 20.29 23.65 26.34 26.75 29.02 29.20 30.37 30.95 31.56 35.07 43.71 48.83 52.95 54.20 58.14 60.23 72.54 84.15 128.03 129.41 129.68 129.87 130.62 137.60 156.99 160.33 167.41 171.37 173.84 187.26 196.36。

LC/MS: Tr=6.81 min (梯度 A (乙腈)/B (具有 0.1% TFA 的水)): 在 10 min 內自 5% A/B 至 95% A/B)。MS: $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_9$: 698 $(M+H)^+$ 。

HRMS: 計算值 698.3765, 實驗值 698.3762。

步驟 M



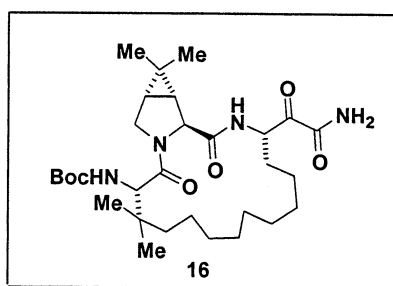
在氫球形瓶中用 5 mL MeOH、2 mg Pd-C 將化合物 15m (4 mg) 處理 1.5 h。經矽藻土過濾該溶液。將濾液在真空中乾燥且 NMR 顯示全部形成 15。

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.95 (d, 6 H, $J=6.6$ Hz) 1.40 (s, 9 H) 1.50-2.10 (m, 16 H) 2.20-2.30 (m, 1 H) 3.60 (m, 1 H) 3.75-3.90 (m, 3 H) 3.93 (dd, 1 H, $J=5.9$, 16.8 Hz) 4.10 (m, 1 H) 4.50 (dd, 1 H, $J=8.0$, 13.9 Hz) 4.80 (d, 1 H, $J=6.6$ Hz) 5.30 (m, 1 H) 5.41 (d, 1 H, $J=6.6$ Hz) 5.55 (d, 1 H, $J=7.0$ Hz) 6.82 (d, 1 H, $J=7.3$ Hz) 7.30 (m, 5 H) 7.50 (m, 1H) 7.80 (d, 1 H, $J=6.7$ Hz)。

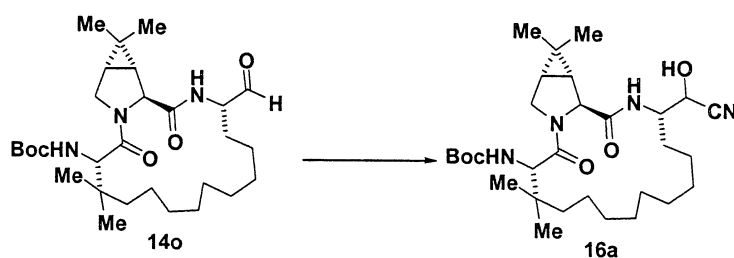
LC/MS: $\text{Tr}=5.26$ min (梯度 A (乙腈)/B (具有 0.1% TFA 的水) : 在 10 min 內自 5% A/B 至 95% A/B)。MS: $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_9$: 700 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

HRMS: 計算值: 700.3922; 實驗值: 700.3925。

製備性實例 16



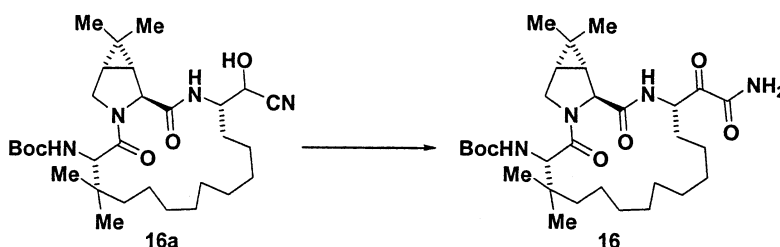
步驟 A



用 Et_3N (240 mg, 2.4 mmol) 及 丙酮氰醇 (240 mg, 2.82 mmol) 處理醛 14o (590 mg, 1.15 mmol) 之 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h 並在真空中濃縮。對殘餘物進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 1:4) 純化以生成呈無色固體狀之 16a (600 mg)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 569 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 20], 547 $[(\text{M}+1)^+]$, 40], 447 (100)。

步驟 B

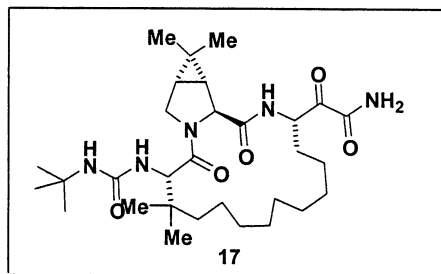


用 H_2O_2 (35%, 1.5 mL) 及 K_2CO_3 (252 mg, 1.83 mmol) 處理氰醇 16a (600 mg, 1.1 mmol) 之 DMSO (10 mL) 溶液並在室溫下攪拌 15 h。用 CH_2Cl_2 (200 mL) 稀釋反應混合物並用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10%, 50 mL) 及鹽水 (30 mL) 洗滌。將反應混合物乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並直接用於氧化作用而無需進一步純化。

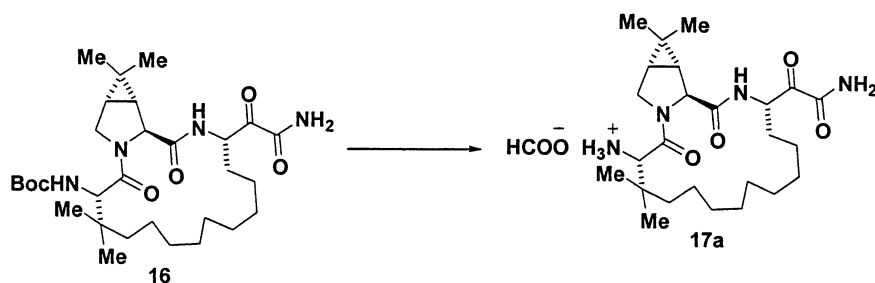
用 EDCI (1.9 g, 10.00 mmol) 及 Cl_2CHCOOH (317 mg, 2.49 mmol) 處理羥基醯胺於甲苯/DMSO (2:1, 15 mL) 中之溶液並在 0°C 下攪拌 3 h。用 CH_2Cl_2 (300 mL) 稀釋反應混合物並用飽和 NaHCO_3 水溶液 (2×100 mL) 及鹽水 (100 mL) 洗滌。將有機層乾燥 (MgSO_4)、濃縮並進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 1:5) 純化以生成呈無色固體狀之 16。

MS(ESI) , m/z , 相對強度 617 $[(M+CH_3OH+Na)^+, 20]$, 595 $[(M+CH_3OH+1)^+, 40]$, 507 $[(M+1)^+, 20]$, 463 (100)。

製備性實例 17

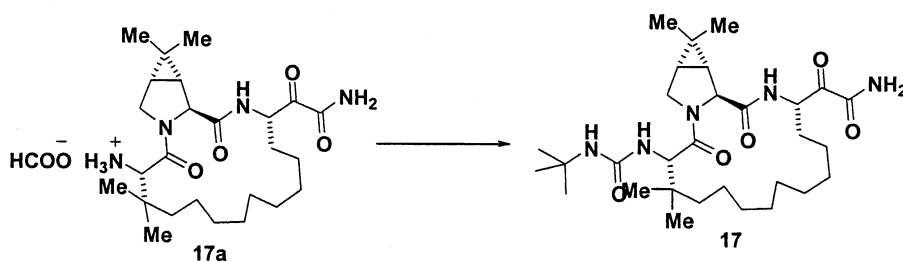


步驟 A



將 16 (300 mg, 0.54 mmol) 之 $HCOOH$ (10.0 mL) 溶液在室溫下攪拌 2 h 並在真空中濃縮。將殘餘物在真空中乾燥並用於進一步反應中而無需進一步純化。

步驟 B

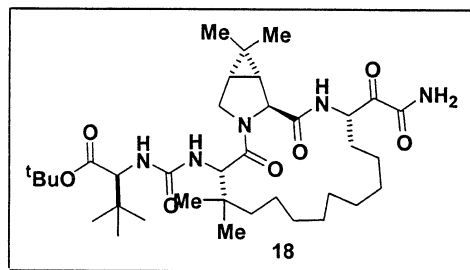


用 $t\text{-BuNCO}$ (50 L) 及 NMM (52 mg, 0.52 mmol) 處理 17a (100 mg) 於 DMF/CH_2Cl_2 (1:1, 3 mL) 中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h 並在真空中濃縮，且用 CH_2Cl_2 (60 mL) 稀釋並用 HCl 水溶液 (1 M, 2×30 mL) 洗滌、乾燥、在真空中濃縮。對殘餘物進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 1:2) 純化以生成呈無

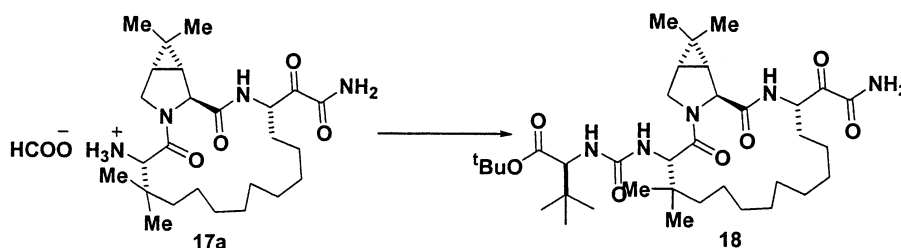
色固體狀之17(34 mg)。

MS(ESI), m/z , 相對強度 584 $[(M+1)^+, 30]$, 463 (100)。

製備性實例18



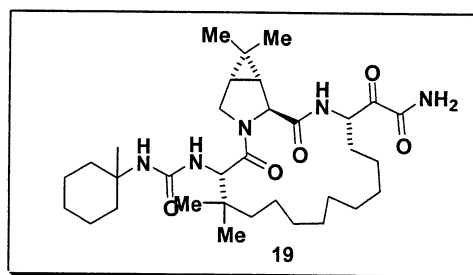
步驟 A



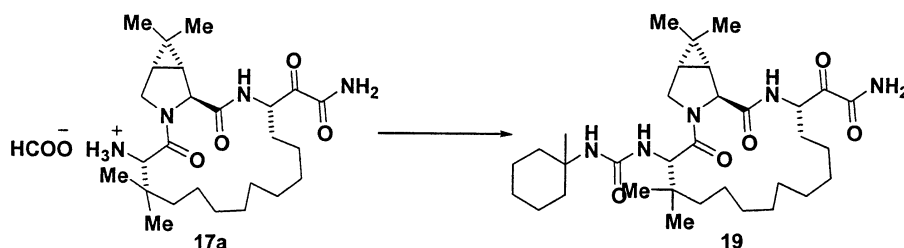
用第三丁基甘胺酸之第三丁酯的異氰酸酯(100 mg, 0.46 mmol)及 NMM(52 mg, 0.52 mmol)處理 17a(100 mg)於 DMF/ CH_2Cl_2 (1:1, 3 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h 並在真空中濃縮，且用 CH_2Cl_2 (60 mL)稀釋並用 HCl 水溶液(1 M, 2×30 mL)洗滌、乾燥、在真空中濃縮。對殘餘物進行層析(SiO_2 , 丙酮/己烷為 1:2)純化以生成呈無色固體狀之 18(42 mg)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 698 $[(M+\text{Na})^+, 40]$, 676 $[(M+1)^+, 100]$, 463 (20)。

製備性實例19



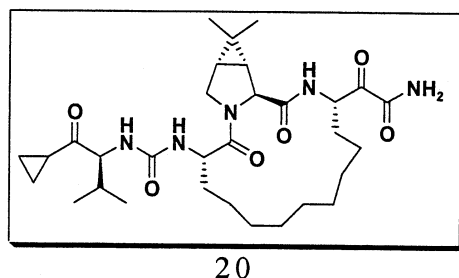
步驟 A



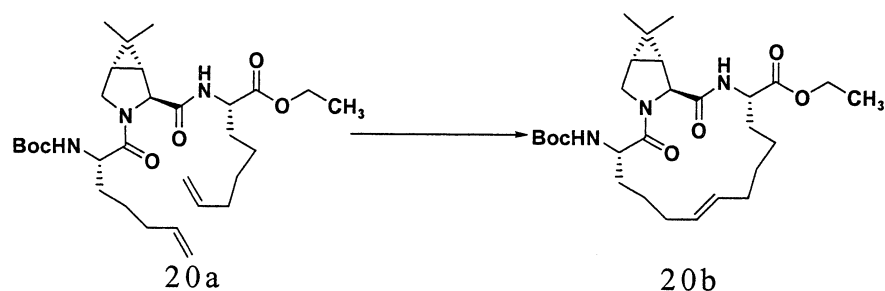
用 α -甲基-環己胺之異氰酸酯 (100 L) 及 NMM (52 mg, 0.52 mmol) 處理 17a (100 mg) 於 DMF/CH₂Cl₂ (1:1, 3 mL) 中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h 並在真空中濃縮，且用 CH₂Cl₂ (60 mL) 稀釋並用 HCl 水溶液 (1 M, 2×30 mL) 洗滌、乾燥、在真空中濃縮。對殘餘物進行層析 (SiO₂, 丙酮/己烷為 1:2) 純化以生成呈無色固體狀之 19 (21 mg)。

MS(ESI), m/z , 相對強度 624 [(M+Na)⁺, 30], 602 [(M+1)⁺, 15], 463 (100), 449 (20), 129 (30)。

製備性實例 20

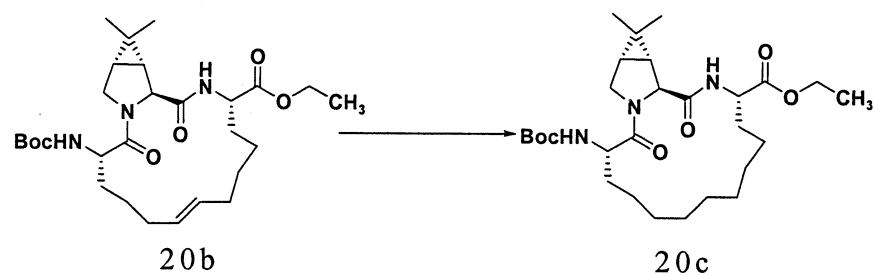


步驟 A



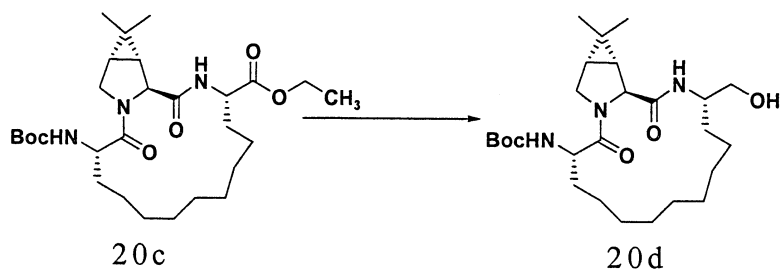
用格魯布斯催化劑(1.35 g, 1.643 mmol)處理經氫脫氣0.5 h之無環二烯20a(6.00 g, 10.954 mmol)的無水甲苯(500 mL)溶液並在60℃下加熱，歷時12 h。將反應混合物在真空中濃縮並進行層析(SiO_2 ，EtOAc/己烷為1:3)純化以生成20b，其為褐色發泡體。

步驟 B



用Pd/C(1.2 g, 5% w/w)處理烯烴20b(5.00g mg, 0.865 mmol)之甲醇(100 mL)溶液並在50 psi下氫化3 h。將該反應經矽藻土插塞進行過濾並在真空中濃縮。使用10-40%之THF/己烷梯度對殘餘物進行層析純化以生成呈無色固體狀之20c (3.00 g)。

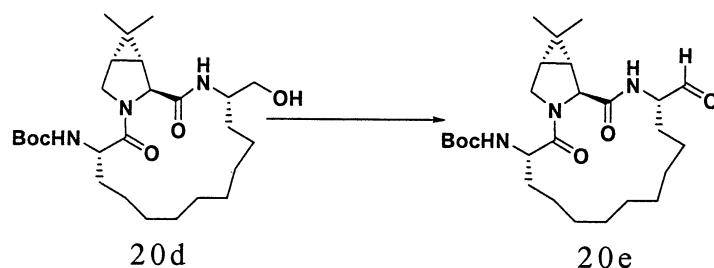
步驟 C



用 LiBH_4 (THF中之2 M溶液，3.5 mL，6.90 mmol)處理酯

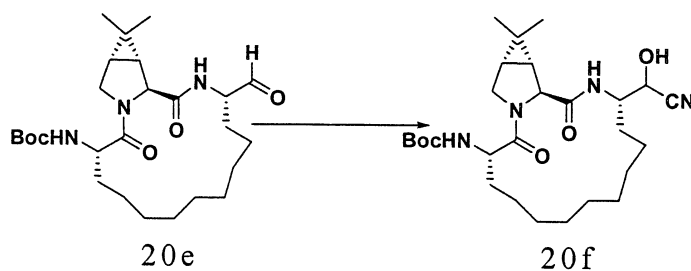
20c (3.00 g, 5.75 mmol)之無水 THF(50 mL)溶液並在室溫下攪拌 3 h。在該反應之後進行 TLC(EtOAc/己烷為 1:2)。用甲醇 (2 mL)中止該反應，並用 HCl 水溶液 (1 M, 30 mL)稀釋且將其萃取至 CH_2Cl_2 (3×100 mL)中。用飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL)、鹽水洗滌經組合之有機層，乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 1:2)純化以生成呈無色固體狀之 20d (2.21 g)。MS (m/z , 相對強度) 518 $[(M+K)^+$, 15], 480 $[(M+H)^+$, 75], 380 (100)。

步驟 D



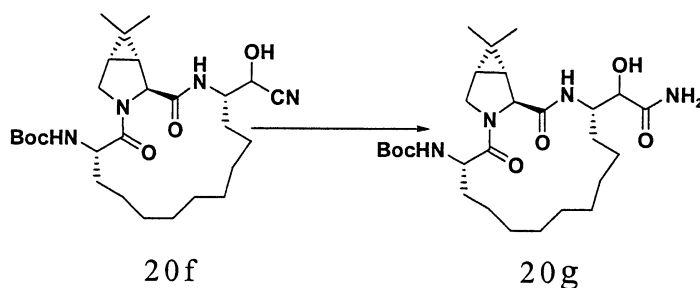
用 Dess-Martin 試劑 (2.91 g, 6.880 mmol)處理醇 20d (2.2 g, 4.58 mmol)之無水 CH_2Cl_2 (50 mL)溶液並在室溫下攪拌 2 h。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (5%, 50 mL)及飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL)稀釋反應混合物並在室溫下攪拌 15 min。用 CH_2Cl_2 (500 mL)萃取反應混合物並將經組合之有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮以生成無需進一步純化即用於下一反應之粗產物 20e (1.9 g)。

步驟 E



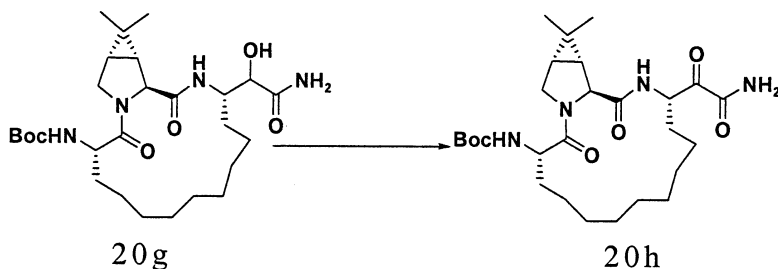
將粗產物 20e(1.00 g, 2.094 mmol)之 CH_2Cl_2 (15 ml)溶液冷卻至 0°C ，並用丙酮氰醇(356 mg, 4.187 mmol)及三乙胺(424 mg, 4.187 mmol)進行處理。將反應混合物在 0°C 下攪拌 12 h 並在真空中濃縮。對殘餘物進行層析(SiO_2 , EtOAc/己烷為 1:5 至 1:1)純化以生成呈無色油狀物之 20f(500 mg)。

步驟 F



用 H_2O_2 (5 mL)、 K_2CO_3 (276 mg, 2.00 mmol)處理氰醇 20f(500 mg, 約 1.00 mmol)之 DMSO(5 mL)溶液並在室溫下攪拌 12 h。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(5%, 100 mL)稀釋反應混合物，並用 CH_2Cl_2 (2×100 mL)萃取。將經組合之有機層乾燥(MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮以生成無需純化即以原樣用於進一步氧化作用之 20 g。

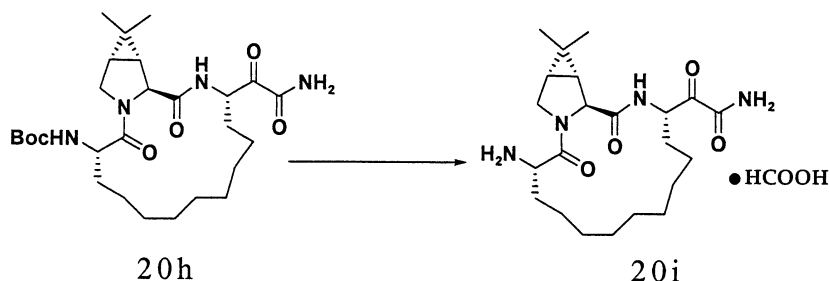
步驟 G



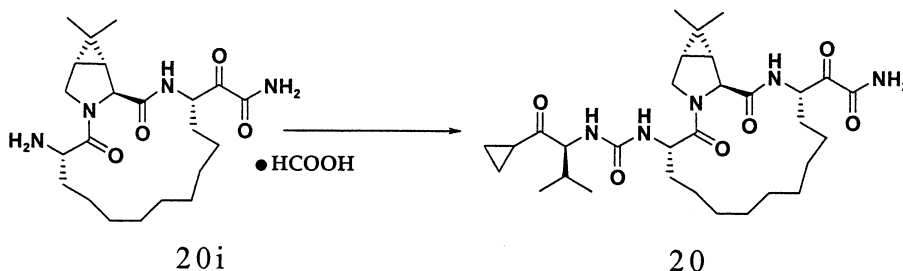
用 EDCI(3.117 g, 16.26 mmol)及二氯乙酸(1.048 g, 8.13 mmol, 698 μL)處理羥胺 20g(850 mg, 1.626 mmol)於甲苯(5 mL)及 DMSO(5 mL)中之溶液，並在室溫下攪拌 3 h。用 CH_2Cl_2 (200 mL)稀釋反應混合物並用飽和 NaHCO_3 水溶液

(200 mL)、HCl水溶液(1 M, 200 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO_2 ，丙酮/己烷為1:2)純化以生成呈無色固體狀之20h(300 mg)。

步驟H：

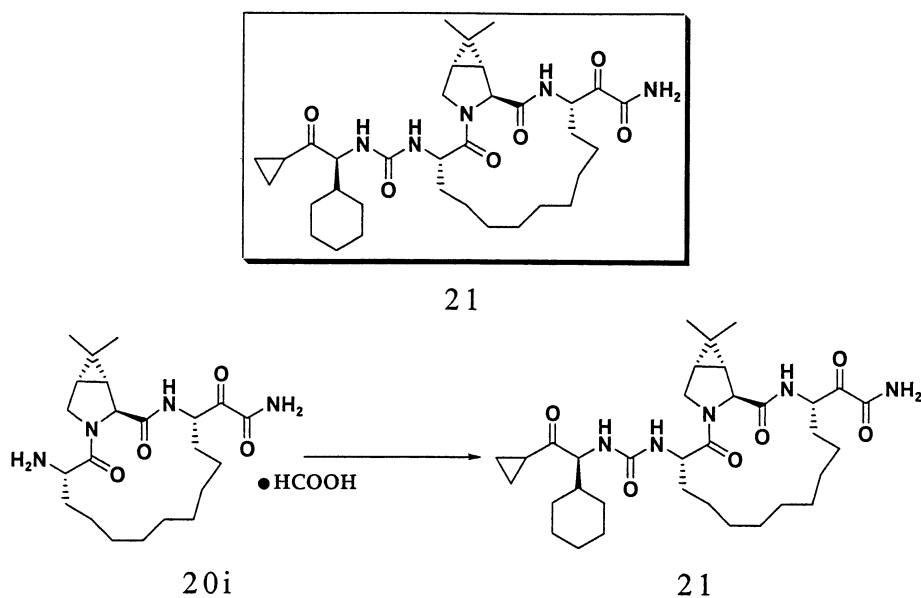


將Boc經保護之酮醯胺20h的甲酸(5 mL)溶液在室溫下攪拌3 h並在真空中濃縮，且以原樣用於下一步驟中而無需進一步純化。



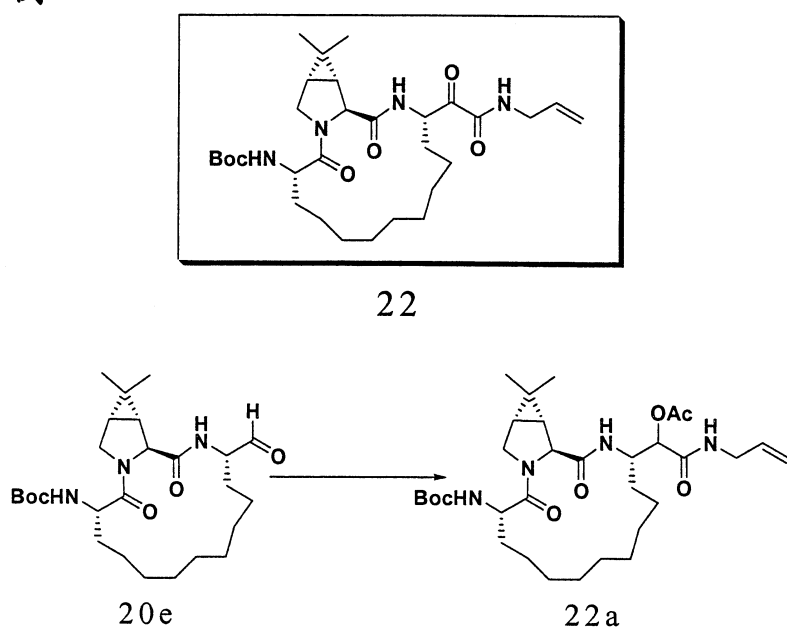
用NMM(30 mg, 0.3 mmol)處理胺20i(40 mg, 0.1 mmol)之二氯甲烷(3.0 mL)溶液並將其冷卻至0℃。添加異氰酸酯之 CH_2Cl_2 溶液並將反應混合物在室溫下攪拌1.5 h。用二氯甲烷(60 mL)稀釋反應混合物並用HCl水溶液(1 M, 30 mL)洗滌。用(MgSO_4)乾燥有機層、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO_2 ，丙酮/己烷為20至50%)純化以生成呈無色固體狀之20。MS (m/z , 相對強度) 588 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 100], 421 (40)。HRMS(ESI): $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_6$ 之計算值: 588.3761 ($\text{M}+\text{H})^+$; 實驗值: 588.3751。

製備性實例21：



用 NMM (30 mg, 0.3 mmol) 處理胺 20i (40 mg, 0.1 mmol) 之二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液並將其冷卻至 0°C。添加 2-環己基-1-環丙基-2-異氰酸根乙酮 (0.15 mmol) 之 CH₂Cl₂ 溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。用二氯甲烷 (60 mL) 稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液 (1 M, 30 mL) 洗滌。用 (MgSO₄) 乾燥有機層、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO₂, 丙酮/己烷為 20 至 50%) 純化以生成呈無色固體狀之 21。

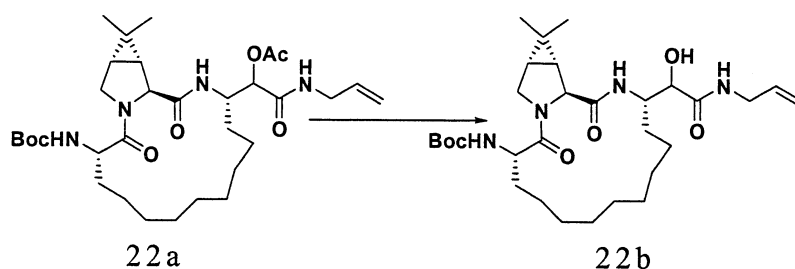
製備性實例 22



步驟 A：

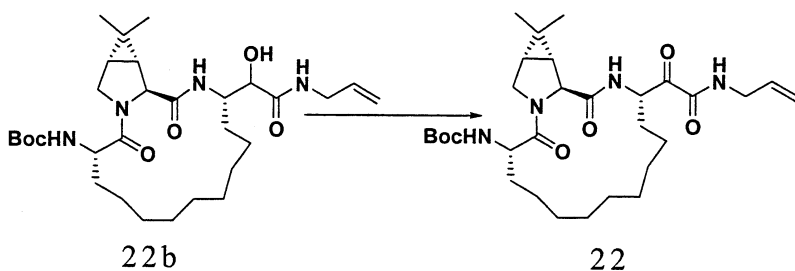
用烯丙基異氰(28.01 mg, 0.411 mmol)及乙酸處理醛20e(100 mg, 0.210 mmol)之二氯甲烷(4 mL)溶液並在室溫下攪拌12h。將該反應在真空中濃縮並進行層析(SiO_2 , 丙酮/己烷為1:4至1:1)純化以生成呈無色固體狀之22a(75 mg)。MS(m/z , 相對強度)605 [$(M+H)^+$, 100], 505 (98)。

步驟B：



用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (22 mg, 0.55 mmol)處理22b(275 mg, 0.454 mmol)於甲醇(4 mL)、THF(4.0 mL)及水(4.0 mL)中之溶液並在室溫下攪拌2 h。用HCl水溶液(1 M, 30 mL)稀釋反應混合物並將其萃取至 CH_2Cl_2 (2×40 mL)中。將經組合之有機層乾燥(MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並以原樣用於下一步驟中而無需進一步純化。

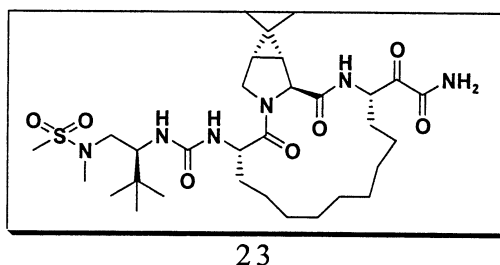
步驟C：



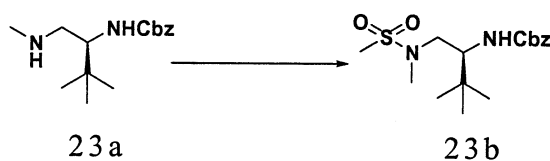
用Dess-Martin試劑(453 mg, 1.06 mmol)處理醇22b(300 mg, 0.534 mmol)之無水 CH_2Cl_2 (15 mL)溶液並在室溫下攪拌2 h。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(5%, 30 mL)及飽和 NaHCO_3 水溶液(30 mL)稀釋反應混合物並在室溫下攪拌15 min。用

CH₂Cl₂(3×50 mL)萃取反應混合物並將經組合之有機層乾燥(MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO₂，丙酮/己烷為0:1至1:1)純化以生成呈無色固體狀之22。MS(m/z，相對強度) 561 [(M+H)⁺, 100], 461 (99)。HRMS (ESI): C₃₁H₅₀N₅O₆之計算值：588.3761 (M+H)⁺；實驗值：588.3751。

製備性實例 23

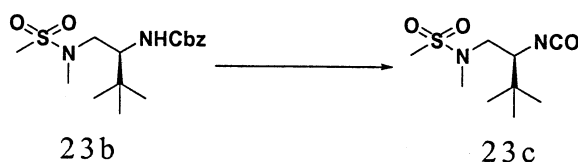


步驟 A：



用 NMM(511 mg, 5.10 mmol)及甲磺醯氯(585 mg, 5.10 mmol)來處理胺 23a(900 mg, 3.40 mmol)之 CH₂Cl₂ 溶液(0℃)並在 0℃ 下攪拌 12 h。用 CH₂Cl₂(300 mL)稀釋反應混合物並用過量的 HCl 水溶液(1 M, 500 mL)洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並藉由層析(SiO₂，己烷/EtOAc 1:9→1:1)來純化以生成甲磺醯胺 23b(1.00 g)。

步驟 B：

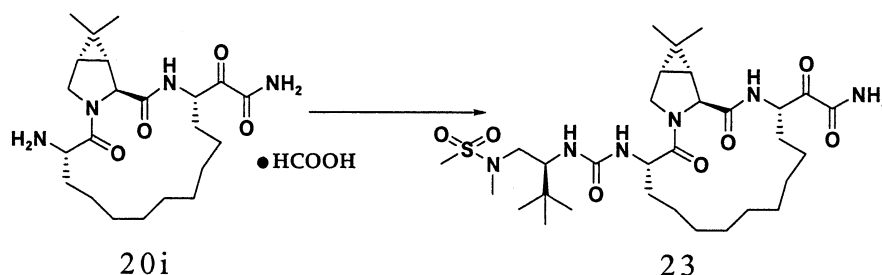


用鈀(200 mg, 10% wt/C)處理甲磺醯胺 23b(1.0 g, 2.9 mmol)之甲醇(30 mL)溶液並在 60 psi 下氫化 3 h。將反應混

合物經矽藻土插塞進行過濾並將濾液在真空中濃縮。將殘餘物直接用於進一步反應中而無需進一步純化。

用碳醯氯(5 mL, 甲苯中之15%溶液)來處理去保護胺於CH₂Cl₂(10 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)中之溶液(0°C)並在0°C下攪拌2 h。用CH₂Cl₂(50 mL)稀釋反應混合物並用冷NaHCO₃水溶液洗滌有機層。將有機層乾燥(MgSO₄)、過濾並用10 mL甲苯進一步稀釋, 將二氯甲烷層濃縮並用作23c之溶液。

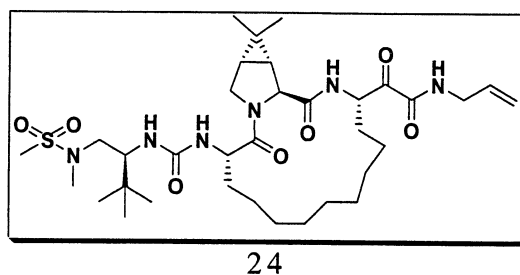
步驟C:



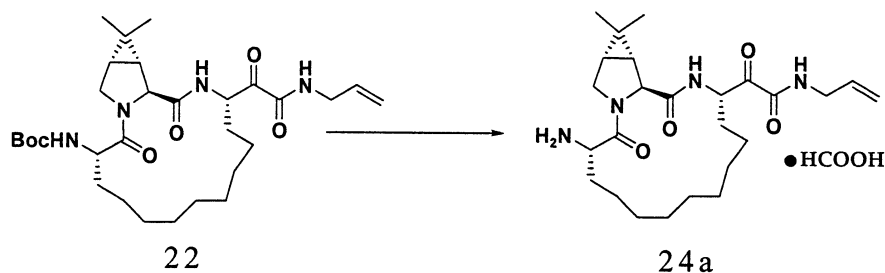
用NMM(30 mg, 0.3 mmol)處理胺20i(40 mg, 0.1 mmol)之二氯甲烷(3.0 mL)溶液並將其冷卻至0°C。添加異氰酸酯23之CH₂Cl₂溶液並將反應混合物在室溫下攪拌1.5 h。用二氯甲烷(60 mL)稀釋反應混合物並用HCl水溶液(1 M, 30 mL)洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO₂, 丙酮/己烷為20至50%)純化以生成23。MS(m/z, 相對強度) 693 [(M+K)⁺, 10], 677 [(M+Na)⁺, 20], 655 [(M+H)⁺, 100], 449 (30), 421 (30)。

HRMS (ESI): C₃₁H₅₄N₆O₇SNa之計算值677.3672 (M+Na)⁺; 實驗值: 677.3685。

製備性實例24

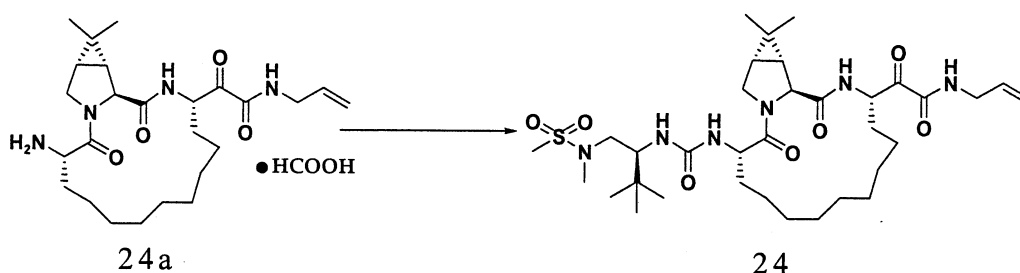


步驟 A：



將 Boc 經保護之酮鹽胺 22 (220 mg, 0.39 mmol) 的甲酸 (5 mL) 溶液在室溫下攪拌 3h 並在真空中濃縮，且以原樣用於下一步驟中而無需進一步純化。

步驟 B：

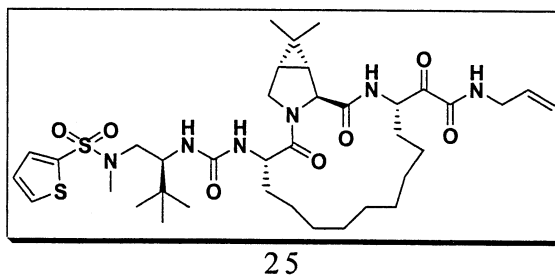


用 NMM (30 mg, 0.3 mmol) 處理胺 24a (40 mg, 0.1 mmol) 之二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液並將其冷卻至 0°C。添加異氰酸酯之 CH₂Cl₂ 溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。用二氯甲烷 (60 mL) 稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液 (1 M, 30 mL) 洗滌。將有機層乾燥 (MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO₂, 丙酮/己烷為 20 至 50%) 純化以生成 24 (27 mg)。

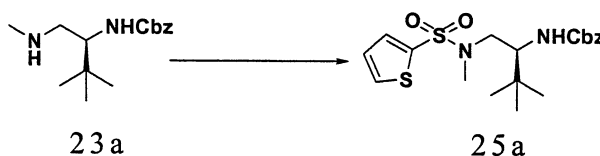
MS (m/z, 相對強度) 734 [(M+K)⁺, 10], 695 [(M+H)⁺, 100], 461 (20), 443 (20); HRMS (FAB): C₃₄H₅₉N₆O₇S 之計算值: 695.4166 (M+H)⁺; 實驗

值：695.4161。

製備性實例 25

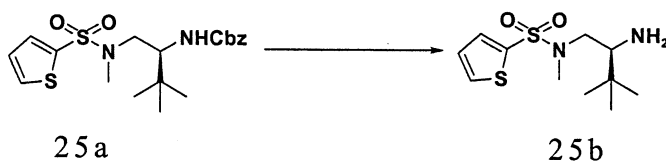


步驟 A：



用 NMM (511 mg, 5.10 mmol) 及 噻吩磺醯氯 (928 mg, 5.10 mmol) 來處理胺 23a (900 mg, 3.40 mmol) 之 CH_2Cl_2 溶液 (0°C) 並在 0°C 下攪拌 12 h。用 CH_2Cl_2 (300 mL) 稀釋反應混合物並用過量 HCl 水溶液 (1 M, 500 mL) 洗滌。將有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , 己烷/EtOAc 為 1:9 至 1:1) 純化以生成磺醯胺 25a (1.00 g), 其為無色固體。

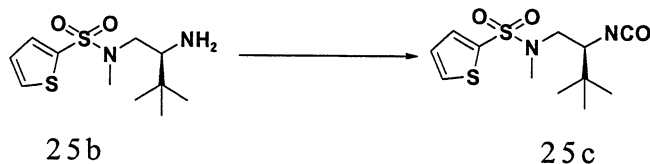
步驟 B：



在 0°C 下用 TFA (30 mL) 及二甲基硫化物 (7.78 mL) 處理 Cbz 經保護之化合物 25a (1.00 g, 2.118 mmol) 的溶液並在室溫下攪拌 3 h。將反應混合物在真空中濃縮並用 NaOH 水溶液 (100 mL) 稀釋。用二氯甲烷 (2×100 mL) 萃取胺並將經組合之有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮及生成無需純化即用

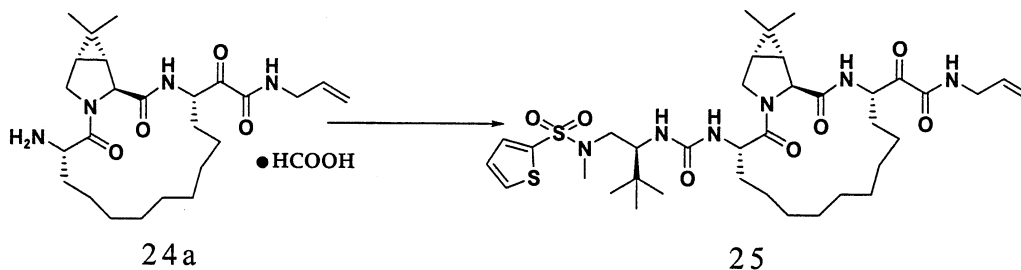
於進一步反應中之 25b (800 mg)。MS (m/z , 相對強度) 277 $[(M+H)^+$, 100], 190 (50)。

步驟 C：



用碳醯氯 (5 mL, 甲苯中之 15% 溶液) 來處理去保護胺 25b (800 mg, 2.9 mmol) 於 CH_2Cl_2 (10 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) 中之溶液 (0°C)，並在 0°C 下攪拌 2 h。用 CH_2Cl_2 (50 mL) 稀釋反應混合物並用冷 NaHCO_3 水溶液洗滌有機層。將有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾並用 10 mL 甲苯進一步稀釋，將二氯甲烷層濃縮且用作 25c 之溶液。

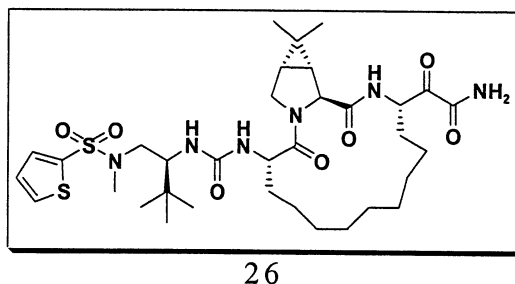
步驟 D：



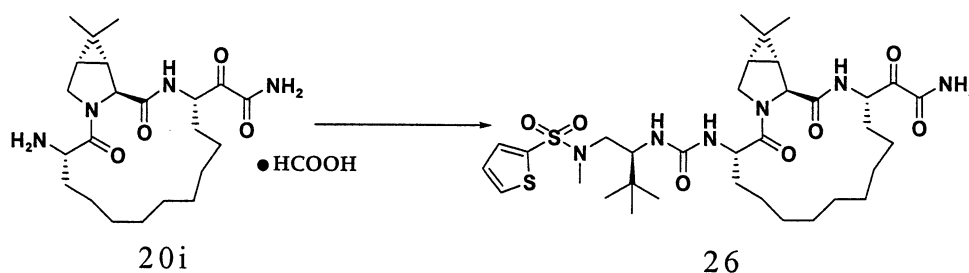
用 NMM (30 mg, 0.3 mmol) 處理胺 24a (40 mg, 0.1 mmol) 之二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液並將其冷卻至 0°C 。添加異氰酸酯之 CH_2Cl_2 溶液，並將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。用二氯甲烷 (60 mL) 稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液 (1 M, 30 mL) 洗滌。將有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 20 至 50%) 純化以生成呈無色固體狀之 25 (39 mg)。MS (m/z , 相對強度) 801 $[(M+K)^+$, 10], 763 $[(M+H)^+$, 100], 461 (15), 277 (20); HRMS (ESI): $\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}$ 之計算值：

785.3706 (M+Na)⁺ ; 實驗值 : 785.3706 。

製備性實例 26

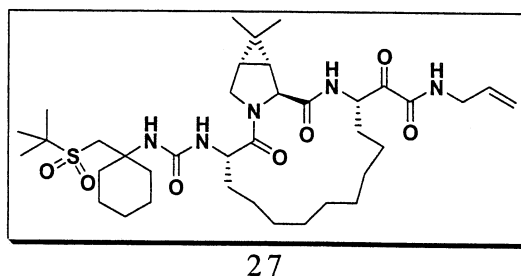


步驟 A :

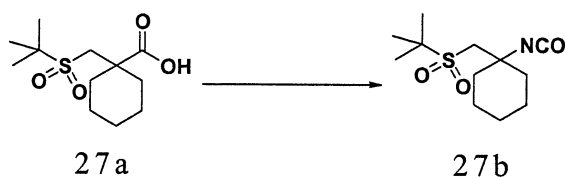


用 NMM (30 mg, 0.3 mmol) 處理胺 20i (40 mg, 0.1 mmol) 之二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液並將其冷卻至 0°C。添加異氰酸酯之 CH₂Cl₂ 溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。用二氯甲烷 (60 mL) 稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液 (1 M, 30 mL) 洗滌。將有機層乾燥 (MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO₂, 丙酮/己烷為 20 至 50%) 純化以生成呈無色固體狀之 26 (31 mg)。MS (m/z, 相對強度) 761 [(M+K)⁺, 10], 720 [(M+H)⁺, 100], 421 (20); HRMS (ESI): C₃₄H₅₄N₆O₇S₂Na 之計算值 : 745.3393 (M+Na)⁺ ; 實驗值 : 745.3396 。

製備性實例 27

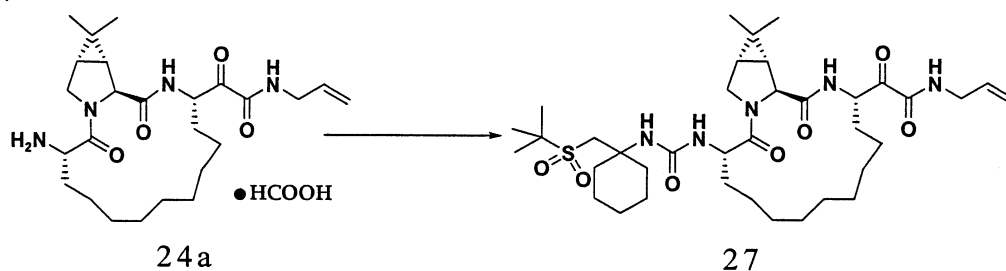


步驟 A：



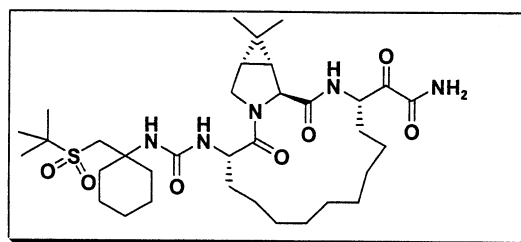
用 DPPA(116.5 mg, 0.425 mmol)及 Et_3N (42.5 mg, 0.425 mmol)處理酸 27a(100 mg, 0.385 mmol)之甲苯(5 mL)溶液並在回流下攪拌 1.5 h。用飽和 NaHCO_3 (30 mL)稀釋反應混合物並將其萃取至 CH_2Cl_2 (2×20 mL)中。用 NaHCO_3 水溶液(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌經組合之有機層、乾燥(MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並將其用作異氰酸酯之甲苯溶液。

步驟 B：



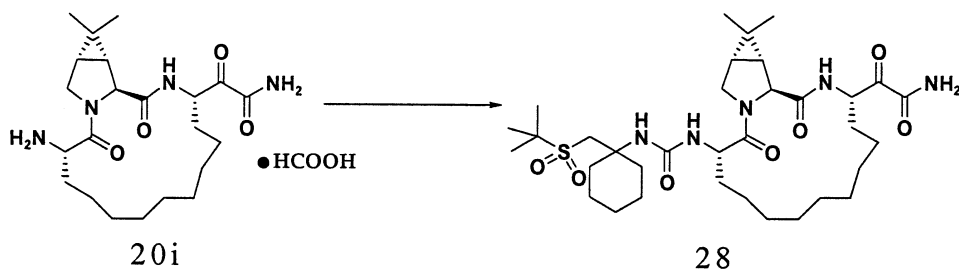
用 NMM(30 mg, 0.3 mmol)處理胺 24a(40 mg, 0.1 mmol)之二氯甲烷(3.0 mL)溶液並將其冷卻至 0°C 。添加異氰酸酯 27b (3當量)之 CH_2Cl_2 溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。用二氯甲烷(60 mL)稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液(1 M, 30 mL)洗滌。將有機層乾燥(MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO_2 , 丙酮/己烷為 20至50%)純化以生成呈無色固體狀之 27。MS(m/z , 相對強度) 720 $[(\text{M}+\text{H})^+, 85]$, 461 (100); HRMS (ESI): $\text{C}_{37}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_7\text{SNa}$ 之計算值: 742.4189 ($\text{M}+\text{Na})^+$; 實驗值: 742.4200。

製備性實例 28



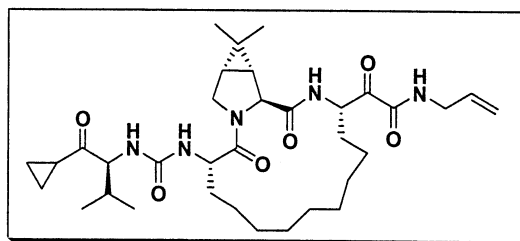
28

步驟 A：



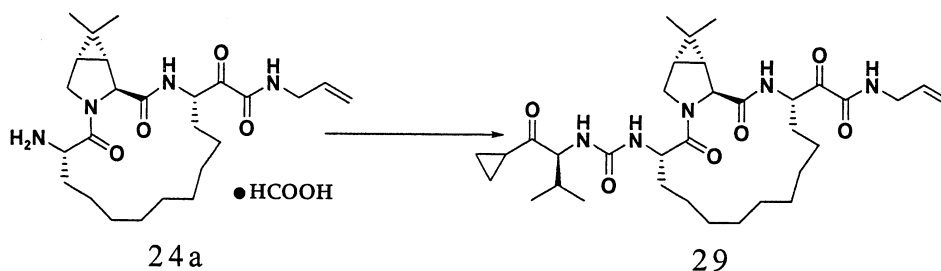
用 NMM (30 mg, 0.3 mmol) 處理胺 20i (40 mg, 0.1 mmol) 之二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液並將其冷卻至 0°C。添加異氰酸酯 27b (3.00 當量) 之 CH₂Cl₂ 溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。用二氯甲烷 (60 mL) 稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液 (1 M, 30 mL) 洗滌。將有機層乾燥 (MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO₂, 丙酮/己烷為 20 至 60%) 純化以生成呈無色固體狀之 28 (29 mg)。MS (m/z, 相對強度) 718 [(M+K)⁺, 10], 702 [(M+Na)⁺, 20], 680 [(M+H)⁺, 80], 421 (100); HRMS (ESI): C₃₄H₅₇N₅O₇SNa 之計算值: 702.3876 (M+Na)⁺; 實驗值: 702.3889。

製備性實例 29



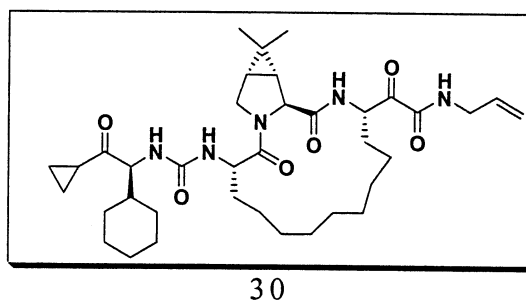
29

步驟 A：

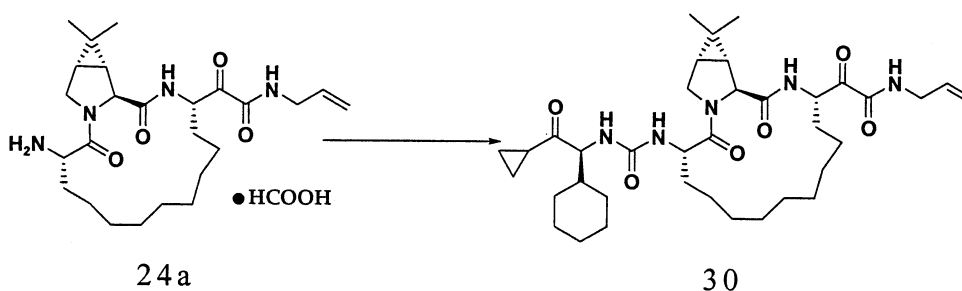


用 NMM(30 mg, 0.3 mmol)處理胺 24a(50 mg, 0.1 mmol)之二氯甲烷(3.0 mL)溶液並將其冷卻至 0℃。添加異氰酸酯之 CH₂Cl₂ 溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。用二氯甲烷(60 mL)稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液(1 M, 30 mL)洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO₂, 丙酮/己烷為 20 至 50%)純化以生成呈無色固體狀之 29 (41 mg)。MS (m/z, 相對強度) 628 [(M+H)⁺, 100], 129 (35)。

製備性實例 30



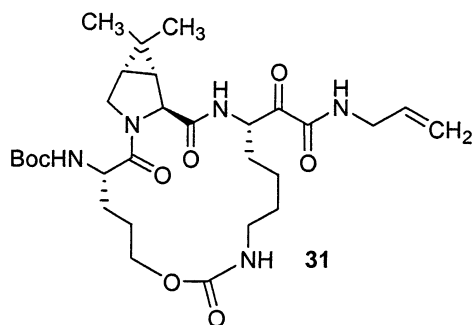
步驟 A：



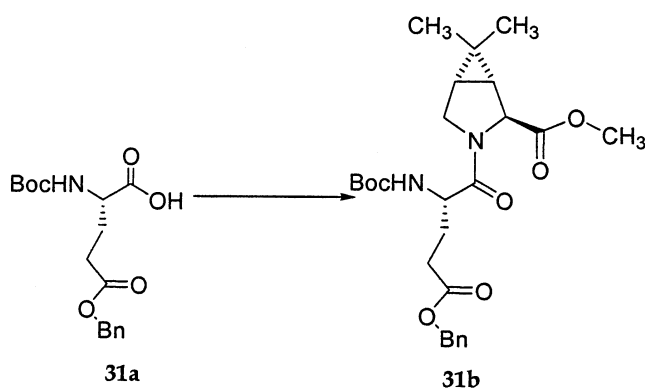
用 NMM(30 mg, 0.3 mmol)處理胺 24a(50 mg, 0.1 mmol)之二氯甲烷(3.0 mL)溶液並冷卻至 0℃。添加異氰酸酯(3.0 當量)之 CH₂Cl₂ 溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。用二氯甲烷(60 mL)稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液(1 M, 30

mL)洗滌。將有機層乾燥(MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO_2 , 丙酮/己烷為20至50%)純化以生成呈無色固體狀之30。MS (m/z , 相對強度) 668 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 100], 169 (50), 128 (80)。

製備性實例31：下式之製備：

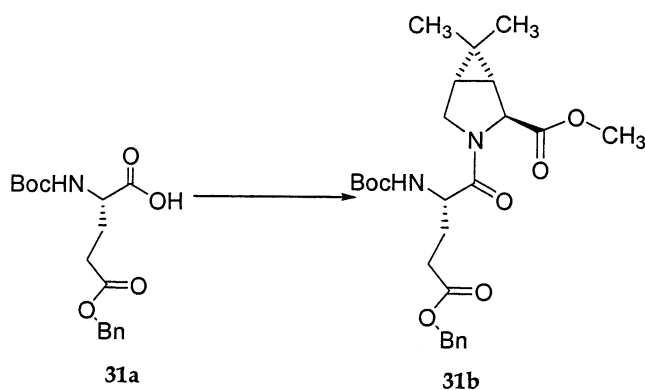


步驟A：



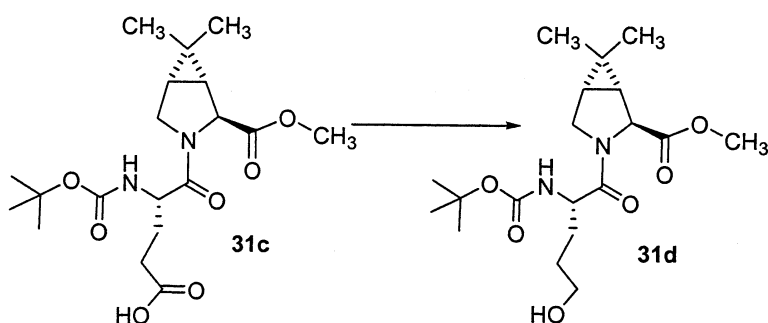
如製備性實例1、步驟C使Boc-Glu-OBn 31a(1.8 g, 5.36 mmol)與胺1d(1 g, 4.87 mmol)之溶液發生反應，並進行矽膠層析(10%至25%之EtOAc/己烷)純化以生成31b(1.28 g)。

步驟B：



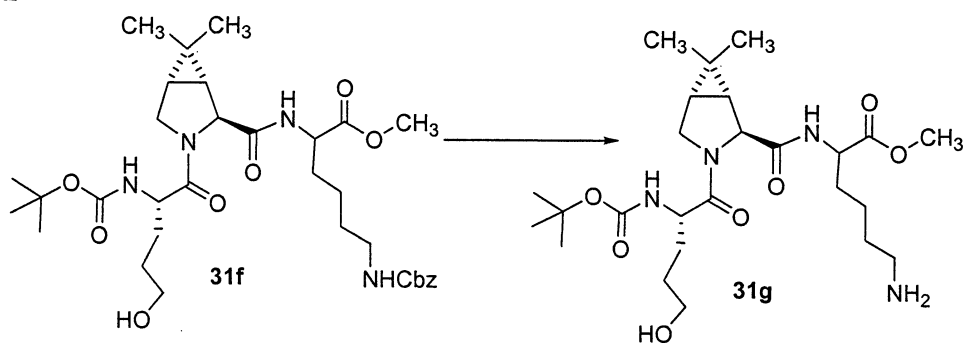
用 10% Pd/C 處理 苄酯 31b (1.25 g, 2.56 mmol) 之 EtOH 溶液並將其氫化 (1 atm., 室溫) 12 小時。將反應混合物經矽藻土插塞進行過濾並在真空下濃縮以生成無需進一步純化即用於下一反應中之 31c (997 mg)。

步驟 C



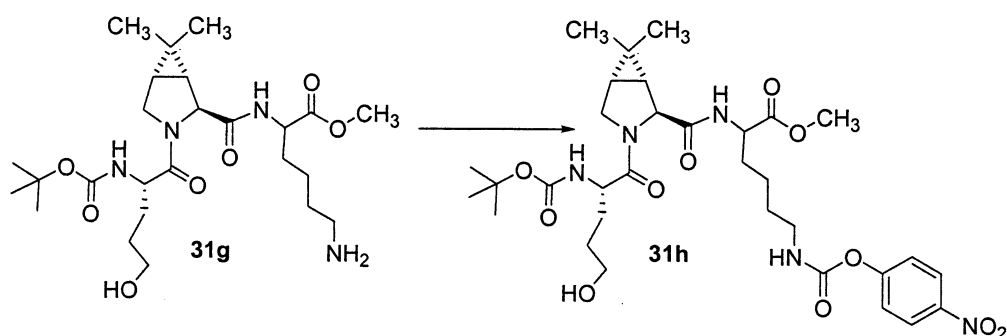
將酸 31c (20.4 g, 48.7 mmol) 之 THF (300 ml) 溶液冷卻至 0°C，並用 Et₃N (7.47 ml, 53.6 mmol) 及 氯甲酸乙酯 (4.89 ml, 51.2 mmol) 進行處理且攪拌 2 小時。將形成的白色沈澱物過濾並用冷 THF 洗滌。將濾液冷卻至 0°C 並添加 NaBH₄ (2.39 g, 63.4 mmol)。經 1 小時逐滴添加 MeOH (20 ml) 並攪拌額外的 2.5 小時。在真空下移除溶劑、添加 CH₂Cl₂ 並用水、鹽水洗滌及用 Na₂SO₄ 乾燥。過濾 Na₂SO₄ 並移除溶劑至乾燥。對殘餘物進行矽膠層析 (50% 至 90% 之 EtOAc/己烷) 純化以生成 31d (8.15 g)。

步驟 F



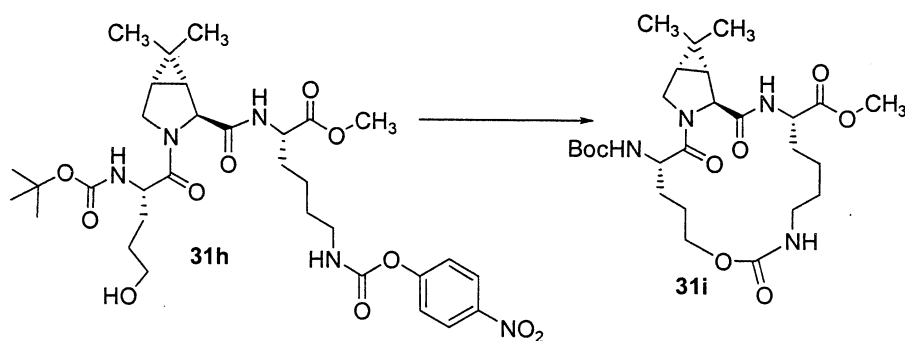
用 10% Pd/C 處理 31f (5.5 g, 8.51 mmol) 之 EtOH (100 ml) 溶液並氫化 (1 atm., 室溫) 12 小時。將反應混合物經矽藻土插塞進行過濾並在真空下濃縮以生成 31g (4.25 g)。

步驟 G：



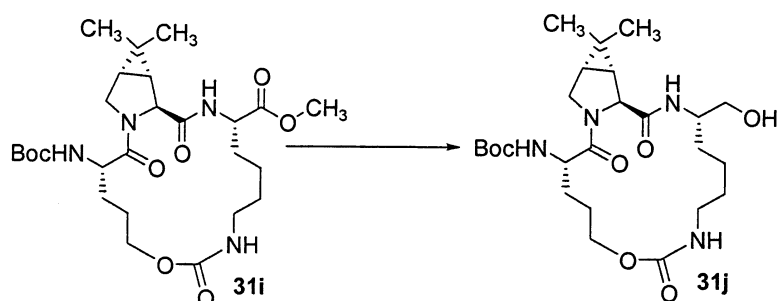
在室溫下將胺 31g (4.25 g, 8.3 mmol) 之無水 CH_2Cl_2 (750 ml) 溶液與三乙胺 (1.5 ml, 10.7 mmol) 及 4-硝基苯基氯甲酸酯 (2.0 g, 9.96 mmol) 一起攪拌 5 小時。在真空下移除溶劑至約 200 ml，接著用飽和 NaHCO_3 、水、5% H_3PO_4 、鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 過濾。過濾 Na_2SO_4 並移除溶劑以生成 31h (5.82 g)。

步驟 H：



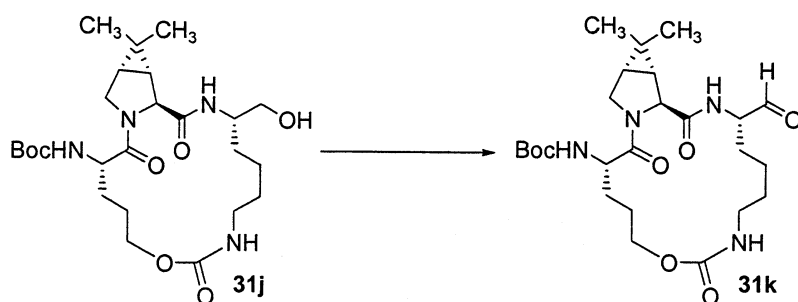
在室溫下用 60% NaH(996 mg, 24.9 mmol)將 31h(5.8 g, 8.3 mmol)之無水 THF(600 ml)溶液處理 22 小時。藉由經 3 分鐘添加 H₂O(5 ml)、接著添加 1N HCl(50 ml)來中止反應。在真空下移除溶劑、添加 CH₂Cl₂並用 5% H₃PO₄、鹽水洗滌且經 Na₂SO₄過濾。過濾 Na₂SO₄、移除溶劑，並對殘餘物進行矽膠管柱層析 (0.25% 至 3% 之 MeOH/CH₂Cl₂) 以生成 31i (2.86 g, 64% 產率)。

步驟 I :



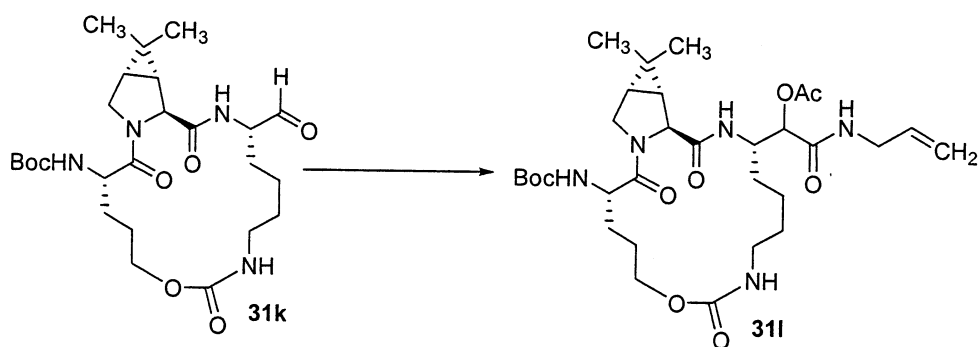
如製備性實例 1、步驟 F 使 31i(613 mg, 1.13 mmol)之溶液發生反應，並進行矽膠層析 (3% 至 6% 之 MeOH/CH₂Cl₂) 純化以生成醇 31j(500 mg)。

步驟 J :



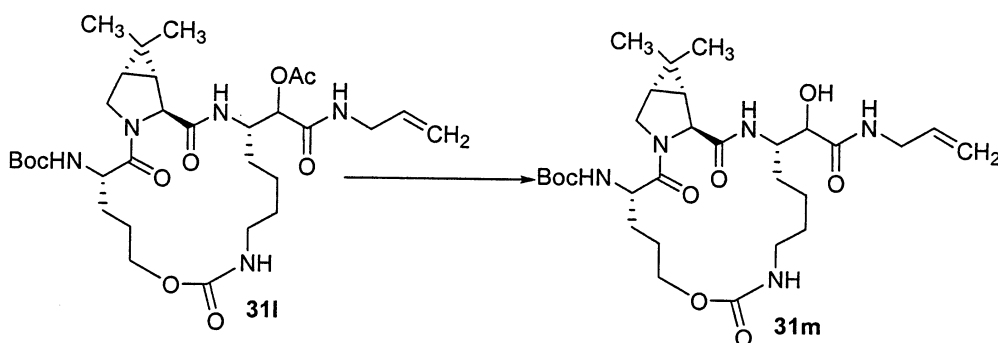
如製備性實例 1、步驟 H 使醇 31j(480 mg, 0.94 mmol)之溶液發生反應，並進行矽膠層析 (30% 至 60% 之丙酮/己烷) 純化以生成醛 31k(383 mg)。

步驟 K :



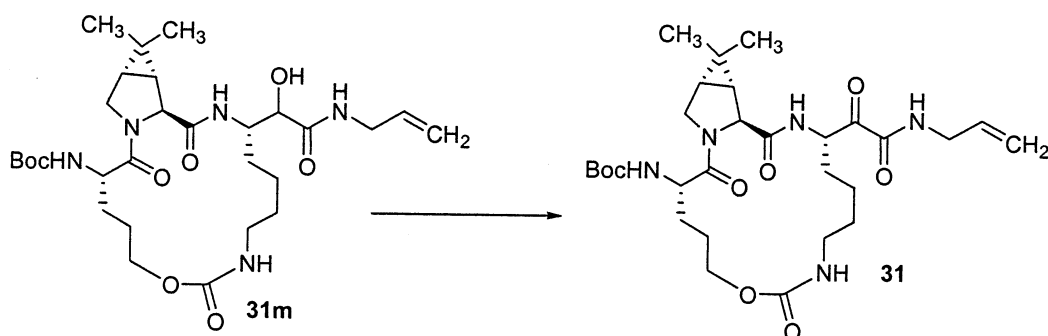
如製備性實例 22、步驟 A 使醛 31k (365 mg, 0.71 mmol) 之溶液發生反應，並進行矽膠層析 (30% 至 50% 之丙酮/己烷) 純化以生成 31l (426 mg)。

步驟 L：



如製備性實例 22、步驟 B 使 31l (357 mg, 0.56 mmol) 之溶液發生反應以生成 31m (426 mg)。

步驟 M：



如製備性實例 22、步驟 C 使 31m (350 mg, 0.59 mmol) 之溶液發生反應，並進行矽膠層析 (30% 至 50% 之丙酮/己烷) 純化以生成 31 (335 mg)。MS (ES): m/z , 相對強度 492 [(M-BOC+1)⁺, 80];

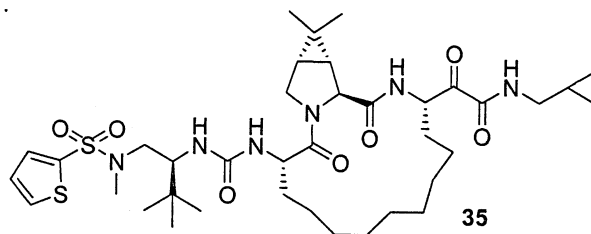


用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (25 mg, 0.55 mmol) 處理乙酸鹽 32a (230 mg, 0.371 mmol) 於甲醇 (5.0 mL)、THF (5.0 mL) 及水 (5.0 mL) 中之溶液並在室溫下攪拌 1 h。用 HCl 水溶液 (1 M, 30 mL) 稀釋反應混合物並於 CH_2Cl_2 (2×50 mL) 中進行萃取。將經組合之有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並將其以原樣用於下一步驟中而無需進一步純化。

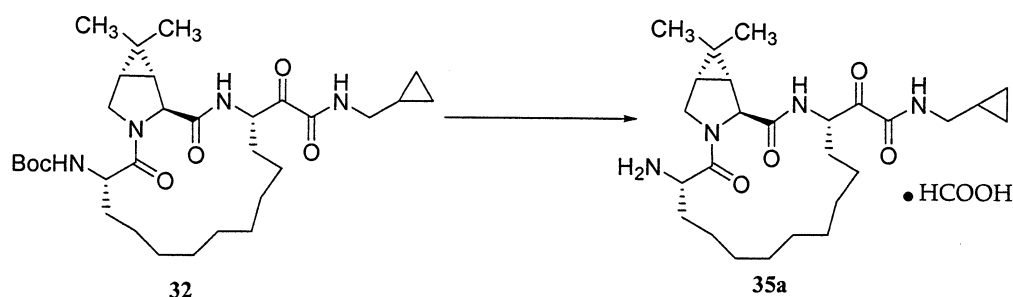
用 Dess-Martin 試劑 (237 mg, 0.558 mmol) 處理醇之無水 CH_2Cl_2 (15 mL) 溶液並在室溫下攪拌 2 h。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (5%, 30 mL) 及飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) 稀釋反應混合物並在室溫下攪拌 15 min。用 CH_2Cl_2 (3×50 mL) 萃取反應混合物且將經組合之有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 0:1 至 1:1) 純化以生成呈無色固體狀之 32 (275 mg)。MS(ES): m/z , 相對強度 629 [(M+異丁烯)⁺, 40], 575 [(M+1)⁺, 100], 475 (90)。

使用類似程序，使用製備性實例 32、步驟 A 之環丙基及乙基異氰來合成化合物 33 及 34。

製備性實例 35：下式之製備：

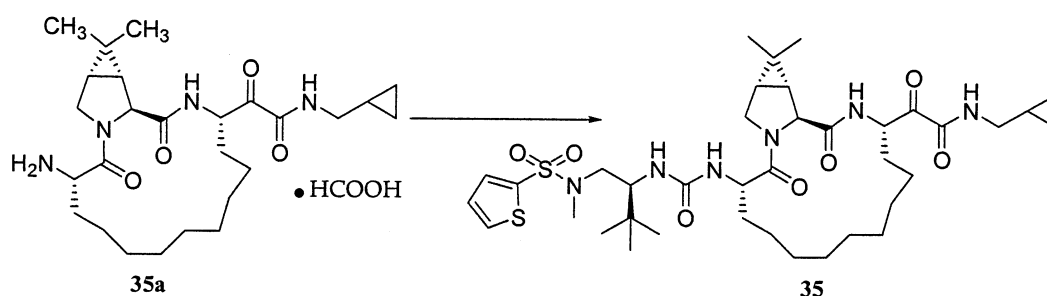


步驟 A：



32 (200 mg, 0.39 mmol)係藉由溶解於20 mL甲酸中並靜置2 h而得以去保護。將反應混合物在真空中濃縮以生成35a且用於進一步反應中而無需純化。

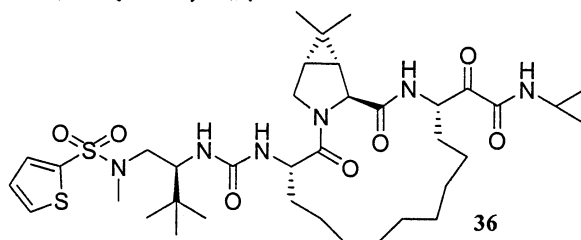
步驟B：



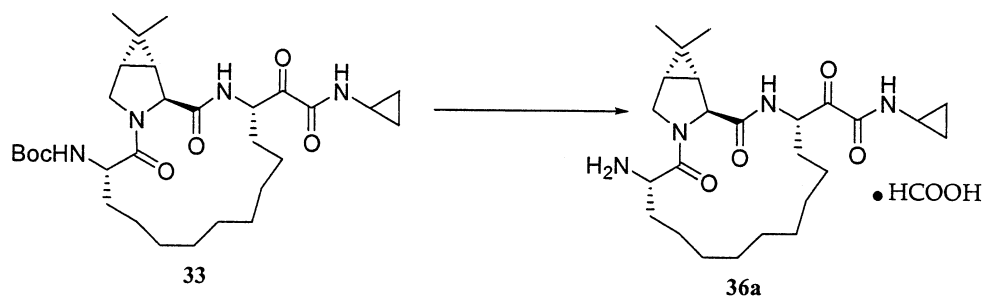
用NMM(50 mg, 0.5 mmol)處理胺35a(70 mg, 0.13 mmol)之二氯甲烷(3.0 mL)溶液並將其冷卻至0℃。添加異氰酸酯25c(1 ml, 0.25 mmol)之CH₂Cl₂溶液並將反應混合物在室溫下攪拌1.5 h。用二氯甲烷(150 mL)稀釋反應混合物並用HCl水溶液(1 M, 30 mL)洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO₂, EtOAc/CH₂Cl₂為50至100%)純化以生成呈無色固體狀之35。

MS (ES): *m/z*, 相對強度 799 [(M+Na)⁺, 60]; 777 [(M+1)⁺, 100]。

製備性實例36：下式之製備：

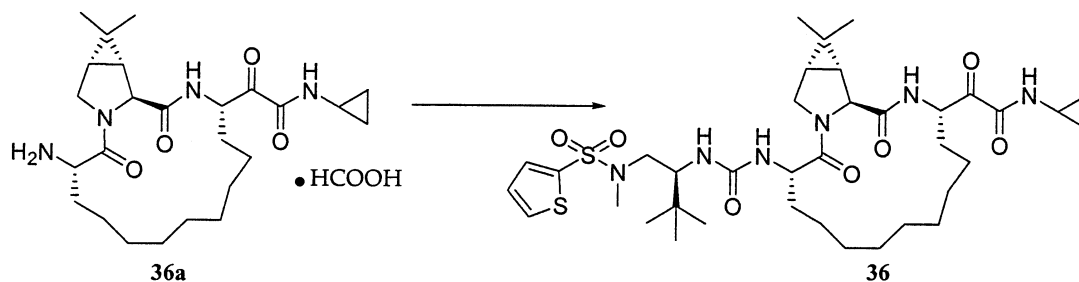


步驟 A：



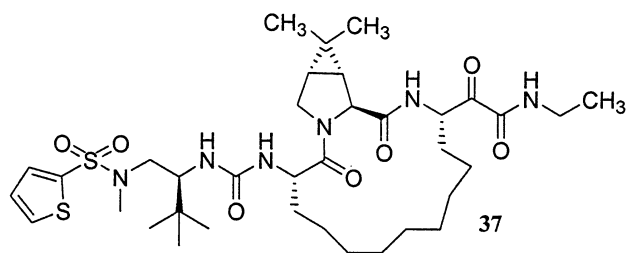
33 (200 mg, 0.39 mmol) 係藉由溶解於 20 mL 甲酸中並靜置 2 h 而得以去保護。將反應混合物在真空中濃縮以生成 36a 且用於進一步反應中而無需純化。

步驟 B：

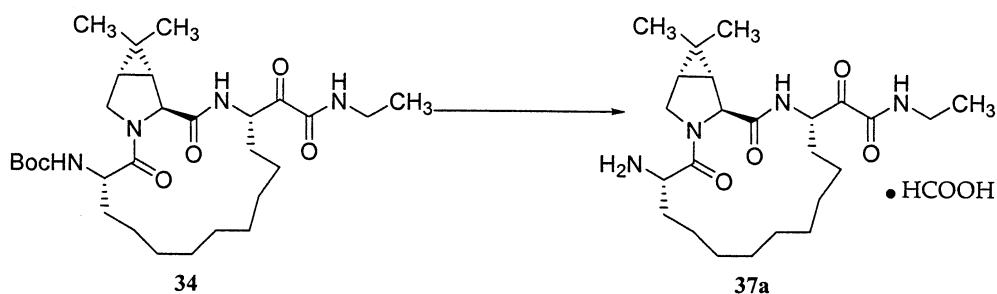


用 NMM (50 mg, 0.5 mmol) 處理胺 36a (70 mg, 0.13 mmol) 之二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液並將其冷卻至 0°C 。添加異氰酸酯 25c (1 ml, 0.25 mmol) 之 CH_2Cl_2 溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。用二氯甲烷 (150 mL) 稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液 (1 M, 30 mL) 洗滌。將有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 為 0 至 100%) 純化以生成呈無色固體狀之 36。MS (ES): m/z , 相對強度 785 $[(\text{M}+\text{Na})^+, 50]$; 763 $[(\text{M}+1)^+, 100]$; 593 (60)。

製備性實例 37：下式之製備：

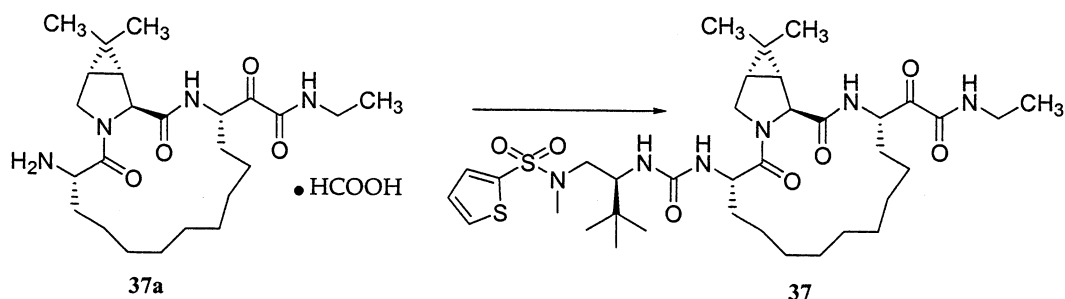


步驟 A：



34(200 mg, 0.39 mmol)係藉由溶解於20 mL甲酸中並靜置2 h而得以去保護。將反應混合物在真空中濃縮以生成37a且用於進一步反應中而無需純化。

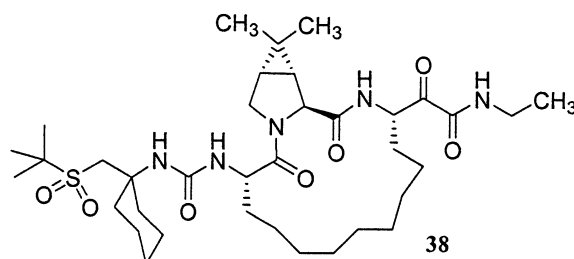
步驟 B：



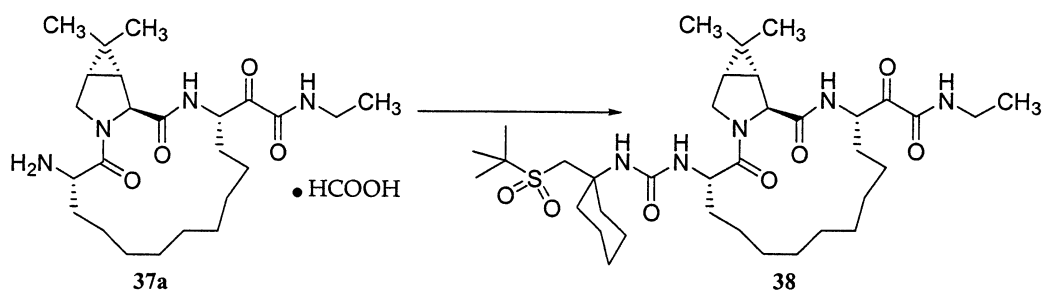
用NMM(50 mg, 0.5 mmol)處理去保護之胺37a(70 mg, 0.13 mmol)的二氯甲烷(3.0 mL)溶液並將其冷卻至0℃。添加異氰酸酯25c(1 ml, 0.25 mmol)之CH₂Cl₂溶液並將反應混合物在室溫下攪拌1.5 h。用二氯甲烷(150 mL)稀釋反應混合物並用HCl水溶液(1 M, 30 mL)洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO₂, EtOAc/CH₂Cl₂為50至100%)純化以生成呈無色固體狀之

37。MS (ES): m/z , 相對強度 773 $[(M+Na)^+]$, 100; 751 $[(M+1)^+]$, 70]。

製備性實例 38：下式之製備：

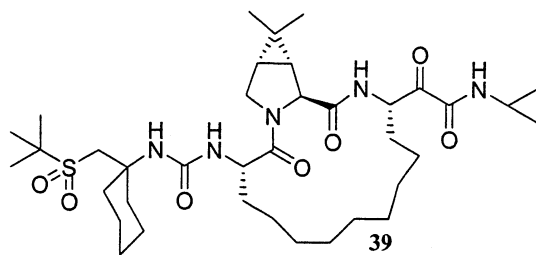


步驟 A：

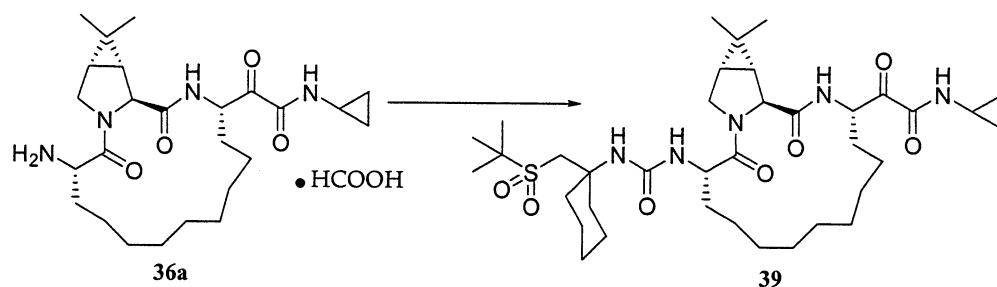


用 NMM (50 mg, 0.5 mmol) 處理去保護之胺 37a (70 mg, 0.13 mmol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液並將其冷卻至 0°C。添加異氰酸酯 27b (1.5 ml, 0.25 mmol) 之 CH_2Cl_2 溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。用二氯甲烷 (150 mL) 稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液 (1 M, 30 mL) 洗滌。將有機層乾燥 ($MgSO_4$)、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , EtOAc/ CH_2Cl_2 為 50 至 100%) 純化以生成呈無色固體狀之 38。MS (ES): m/z , 相對強度 730 $[(M+Na)^+]$, 30; 708 $[(M+1)^+]$, 100; 409 (30)。

製備性實例 39：下式之製備：

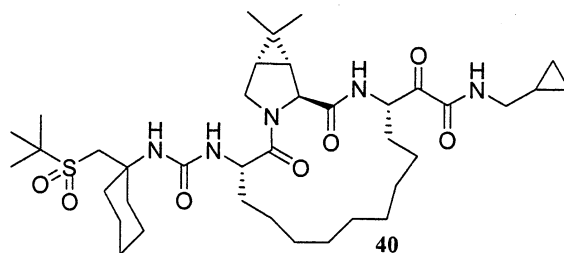


步驟 A：

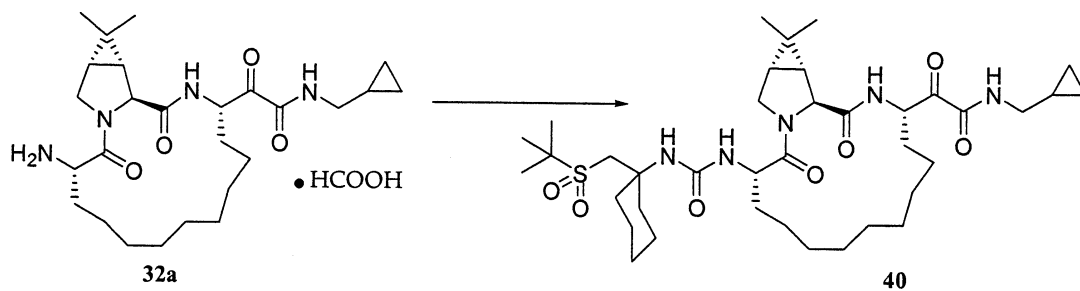


用 NMM (50 mg, 0.5 mmol) 處理胺 36a (70 mg, 0.13 mmol) 之二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液並將其冷卻至 0°C。添加異氰酸酯 27b (1 mL, 0.25 mmol) 之 CH_2Cl_2 溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。用二氯甲烷 (150 mL) 稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液 (1 M, 30 mL) 洗滌。將有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , EtOAc/ CH_2Cl_2 為 50 至 100%) 純化以生成 39。MS (ES): m/z , 相對強度 742 $[(\text{M}+\text{Na})^+, 70]$; 720 $[(\text{M}+1)^+, 100]$; 461 (40)。HRMS: $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 之計算值: 720.4370; 實驗值: 720.4350。

製備性實例 40：下式之製備：



步驟 A：

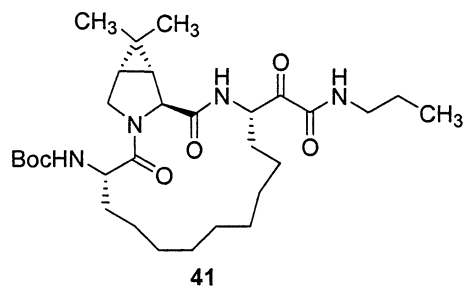


用 NMM(50 mg, 0.5 mmol)處理胺 32a(70 mg, 0.13 mmol)之二氯甲烷(3.0 mL)溶液並將其冷卻至 0°C。添加異氰酸酯 27b (1 mL, 0.25 mmol)之 CH₂Cl₂ 溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。用二氯甲烷(150 mL)稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液(1 M, 30 mL)洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO₂, EtOAc/CH₂Cl₂ 為 50 至 100%)純化以生成 40。

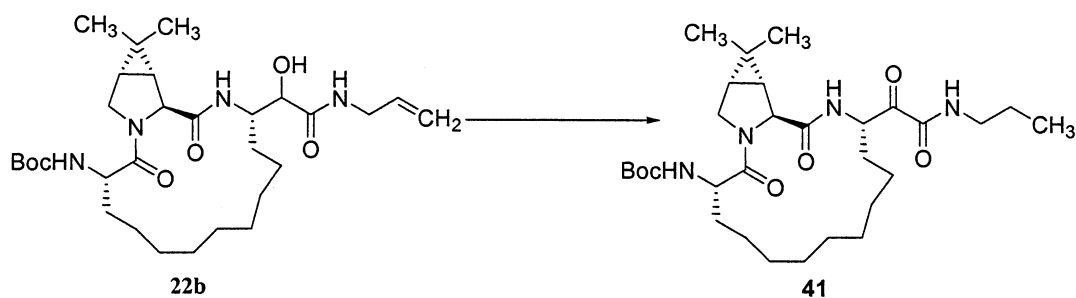
¹H NMR (dmso, 500 MHz) δ, 8.80 (t, 1 H, J=6.0 Hz), 8.37 (d, 1 H, J=9.5 Hz), 6.22 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 5.88 (s, 1 H), 5.31 (dt, 1 H, J=2.8 及 9.5 Hz), 4.35 (s, 1 H), 4.28-4.22 (m, 1 H), 3.85 (d, 1 H, J=10 Hz), 3.76 (q, 1 H, J=5.4 Hz), 3.59 (t, 1 H, J=13.5 Hz), 3.41 (d, 1 H, J=13.9 Hz), 3.07-2.95 (m, 2 H), 2.22-2.15 (m, 2 H), 1.69-1.00 (b, 23 H), 1.25 (s, 9 H), 0.99 (s, 3 H), 0.99-0.70 (m, 1 H), 0.88 (s, 3 H), 0.42-0.38 (m, 2 H), 0.21-0.18 (m, 2 H)。

¹³C NMR (dmso, 125 MHz) δ, 198.5, 172.1, 171.3, 162.0, 157.3, 60.5, 60.1, 54.4, 52.8, 51.5, 47.6, 43.8, 35.4, 35.1, 34.8, 32.3, 31.6, 31.4, 28.3, 28.0, 27.9, 27.3, 26.9, 26.6, 25.8, 25.6, 24.6, 23.4, 22.4, 21.5, 19.5, 13.7, 11.5。MS(ES): m/z, 相對強度 756 [(M+Na)⁺, 45]; 734 [(M+1)⁺, 100]; 475 (20)。HRMS: C₃₈H₆₄N₅O₇S [M+1]⁺之計算值: 734.4526; 實驗值: 734.4535。

製備性實例 41: 下式之製備:



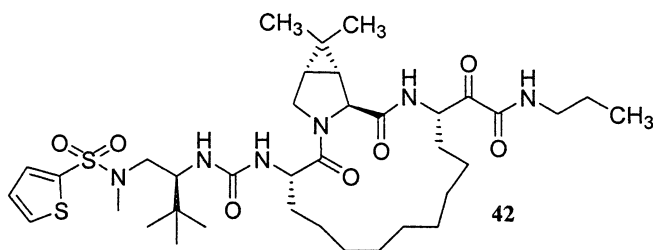
步驟 A：



將中間物 22b (300 mg, 0.54 mmol) 之溶液吸收於甲醇 (25 mL) 中，並用 10% Pearlman 催化劑進行處理且在 50 psi 下氫化 4 h。使反應混合物經矽藻土[®]插塞進行過濾並在真空中濃縮以生成無需純化即用於進一步反應中之還原產物。

用 Dess-Martin 試劑 (350 mg, 0.82 mmol) 處理還原醇之無水 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液並在室溫下攪拌 2 h。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (5%, 30 mL) 及飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) 稀釋反應混合物並在室溫下攪拌 15 min。用 CH_2Cl_2 (3×75 mL) 萃取反應混合物並將經組合之有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO_2 , 丙酮/己烷為 0:1 至 1:1) 純化以生成呈無色固體狀之 41 (270 mg)。

製備性實例 42：下式之製備：

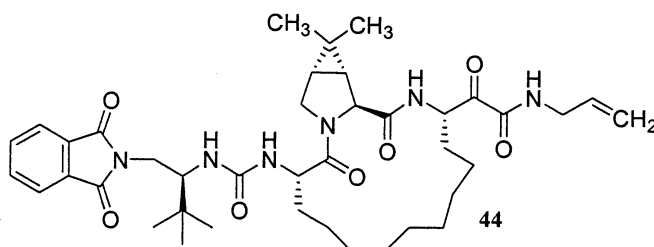




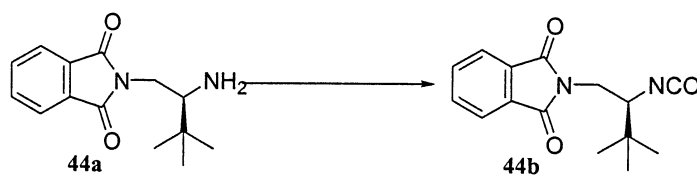


至 1:0) 純化以生成呈無色固體狀之 43 (42 mg)。¹H NMR (dmso, 500 MHz) δ , 8.71 (t, 1 H, J=6.0 Hz), 8.36 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 6.22 (d, 1 H, J=8.5 Hz), 5.88 (s, 1 H), 5.29 (dt, 1 H, J=9.5 及 2.5 Hz), 4.34 (s, 1 H), 4.23 (t, 1 H, J=9.0 Hz), 3.86 (d, 1 H, J=10.5 Hz), 3.76 (dd, 1 H, J=5.0 及 5.5 Hz), 3.60 (d, 1 H, J=13.5 Hz), 3.41 (d, 1 H, J=13.5 Hz), 3.13-3.04 (m, 2 H), 2.23-2.15 (m, 2 H), 1.67-0.9 (bm, 30 H), 1.25 (s, 9 H), 0.99 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.83 (t, 3 H, J=7.0 Hz)。¹³C NMR (dmso, 125 MHz) δ , 198.5, 172.1, 171.3, 162.1, 157.3, 60.5, 60.1, 55.8, 54.3, 52.8, 51.0, 47.6, 35.4, 35.1, 32.3, 31.7, 31.3, 28.3, 28.0, 27.9, 27.3, 26.9, 26.6, 26.2, 25.8, 24.6, 23.3, 22.8, 21.5, 19.5, 13.7, 12.2。MS (ES): m/z, 相對強度 744 [(M+Na)⁺, 40]; 722 [(M+1)⁺, 100]。

製備性實例 44：下式之製備：



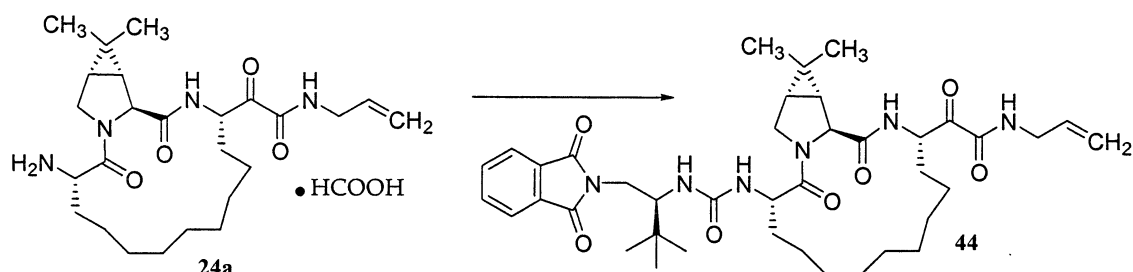
步驟 A：



用碳醯氯 (5 mL, 甲苯中之 15% 溶液) 處理去保護胺 44a (Busacca, C. A.; Grossbach, D.; Spinelli, E. *Tetrahedron: Asymmetry*; 2000, 9, 1907) 於 CH₂Cl₂ (10 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 中之溶液 (0°C) 並在 0°C 下攪拌 2 h。用 CH₂Cl₂ (50 mL) 稀釋反應混合物並用冷 NaHCO₃ 水溶液洗滌

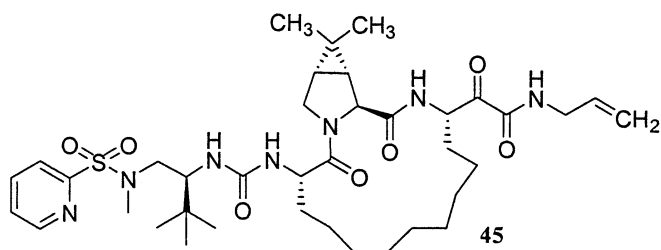
有機層。將有機層乾燥(MgSO_4)、過濾並進一步用 10 mL 甲苯稀釋，將二氯甲烷層濃縮並用作溶液。

步驟 B：

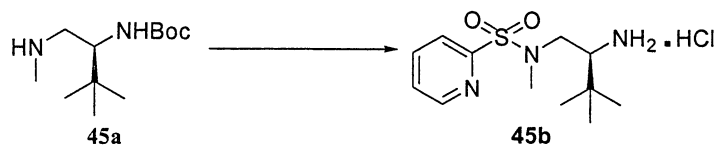


用 NMM (60 mg, 0.6 mmol) 處理胺 24a (100 mg, 0.196 mmol) 之二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液並將其冷卻至 0°C 。添加異氰酸酯 44b (2.5 mL, 0.25 mmol) 之甲苯溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。用二氯甲烷 (100 mL) 稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液 (1 M, 50 mL) 洗滌。將有機層乾燥(MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO_2 , 乙酸乙酯/己烷為 1:1 至 1:0) 純化以生成呈無色固體狀之 44 (31 mg)。MS (ES): m/z , 相對強度 755 $[(\text{M}+\text{Na})^+, 40]$; 733 $[(\text{M}+1)^+, 100]$ 。

製備性實例 45：下式之製備：



步驟 A：



用 $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ (3.7 g, 37 mmol) 及 2-吡啶磺酰氯 (2.4 g, 11.2

mmol)處理胺45a* (2.00 g, 9.20 mmol)之 CH_2Cl_2 溶液(0°C)並在室溫下攪拌12 h。用 CH_2Cl_2 (300 mL)稀釋反應混合物並用過量 NaHCO_3 水溶液(1 M, 500 mL)洗滌。將有機層乾燥(MgSO_4)、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO_2 , 丙酮/己烷為0:1至1:1)純化以生成磺醯胺(2.3 g)。Boc經保護之胺的溶液係藉由溶解(2.1 g, 5.7 mmol)於 HCl 在二噁烷中之4 M溶液中並在室溫下攪拌2 h而得以去保護。將反應混合物在真空中濃縮且以原樣用於下一步驟中而無需進一步純化。

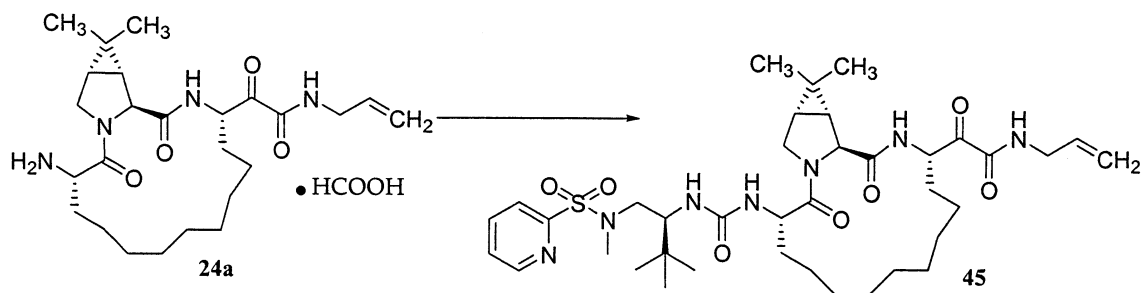
*藉由以二碳酸二第三丁酯保護第三白胺酸-N-甲基磺醯胺(TCl-Jpn)並接著以THF中之 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (回流, 2 h)進行還原來獲得。

步驟B:



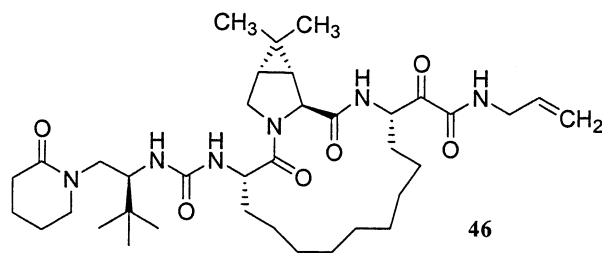
用碳醯氯(2.5 mL, 甲苯中之15%溶液)來處理胺45b (300 mg, 1 mmol)於 CH_2Cl_2 (3 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液(3 mL)中之溶液(0°C)並在 0°C 下攪拌2 h。用 CH_2Cl_2 (30 mL)稀釋反應混合物並用冷 NaHCO_3 水溶液洗滌有機層。將有機層乾燥(MgSO_4)、過濾並進一步用3 mL甲苯稀釋, 將二氯甲烷層濃縮並用作溶液。

步驟C

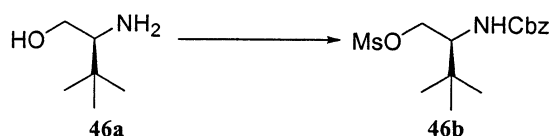


用 NMM(60 mg, 0.6 mmol)處理胺 24a (100 mg, 0.197 mmol) 之二氯甲烷(3.0 mL)溶液並將其冷卻至 0°C。添加異氰酸酯 45c (2.5 mL, 0.25 mmol)之甲苯溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。用二氯甲烷(100 mL)稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液(1 M, 50 mL)洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO₂, 乙酸乙酯/己烷為 1:1 至 1:0)純化以生成呈無色固體狀之產物 45。使用 HPLC 將粗產物混合物進一步純化以生成純產物 45 (27 mg)。¹H NMR (dmso, 500 MHz) δ 8.89 (t, 1 H, J=7.0 Hz), 8.72 (d, 1 H, J=6.0 Hz), 8.37 (d, 1 H, J=10.5 Hz), 8.07 (t, 1 H, J=9.0 Hz), 7.88 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 7.66 (dd, 1 H, J=6.5 及 3.5 Hz), 6.12 (d, 1 H, J=11 Hz), 5.84-5.75 (m, 2 H), 4.27 (s, 1 H), 4.22 (bt, 1 H, J=11.5 Hz), 3.92 (d, 1 H, J=13 Hz), 3.77-3.60 (m, 4 H), 3.33 (bd, 1 H), 3.06 (bt, 1 H, J=12.5 Hz), 2.75 (s, 3 H), 1.68-1.59 (m, 2 H), 1.44-1.12 (m, 18 H), 0.98 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H), 0.78 (s, 9 H)。¹³C NMR (dmso, 125 MHz) δ, 198.3, 172.1, 171.7, 162.1, 158.3, 157.1, 151.0, 139.6, 135.0, 127.9, 123.3, 116.4, 60.5, 55.8, 52.8, 52.2, 51.5, 36.4, 35.0, 28.0, 27.1, 26.9, 26.3, 19.5, 13.7。MS (ES): m/z, 相對強度 780 [(M+Na)⁺, 50]; 758 [(M+1)⁺, 100]。

製備性實例 46：下式之製備：



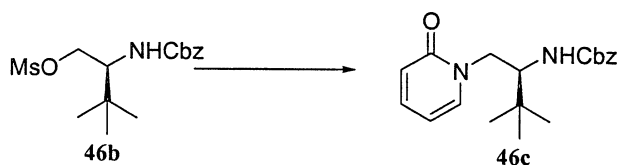
步驟 A：



用氯甲酸苄酯(6.7 mL, 47.0 mmol)、然後用 Hunig 鹼(9.3 mL, 53.3 mmol)處理 0℃ 下之 (S)-第三白胺醇(5.0 g, 42.7 mmol, Aldrich) 46a 之 CH₂Cl₂(100.0 mL) 溶液。將反應混合物溫至室溫並攪拌隔夜。用乙酸乙酯(500 mL)稀釋反應混合物，用 10% KH₂PO₄ 洗滌，然後用飽和 NaHCO₃ 及鹽水洗滌。使有機層經 MgSO₄ 乾燥並濃縮以生成無需任何純化即用於進一步反應中之經保護白胺醇(10.7 g, 100%)。

將吡啶(20.0 mL)及甲磺醯氯(3.63 mL, 47.0 mmol)添加至經保護白胺醇(粗產物)(10.7 g, 42.7 mmol)之 CH₂Cl₂(100.0 mL) 溶液(0℃)中。將反應混合物溫至室溫並攪拌隔夜，濃縮，再溶解於乙酸乙酯(500 mL)中，用飽和 NaHCO₃ 及鹽水洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)、濃縮並由使用乙酸乙酯/己烷(1:4)之 SiO₂ 急驟層析進行純化以生成 46b(14.0 g, 100%)。

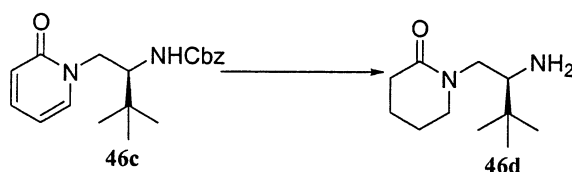
步驟 B：



用 (C₄H₉)₄NBr (582 mg, 1.8 mmol)、K₂CO₃ (2.72 g, 1.97

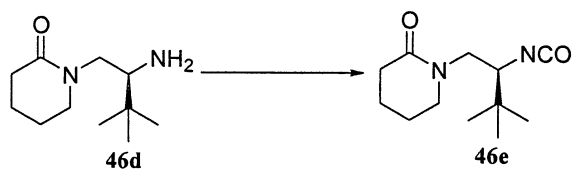
mmol)及2-羥基吡啶(937 mg, 9.85 mmol)處理46b (3.1 g, 9.9 mmol)於含水(400 μ L)之甲苯(72 mL)中之溶液。將反應混合物回流隔夜同時攪拌，過濾並將濾液在真空中濃縮。由使用乙酸乙酯/ CH_2Cl_2 (1:9至1:1)之 SiO_2 急驟層析來純化殘餘物以生成呈無色油狀物之46c (1.15 g, 35%)。

步驟C：



用Pd/C(10% w/w, 450 mg)處理吡啶酮46c (1.15 g)之MeOH(50 mL)溶液並將其置於Parr[®]震盪器中，且在40 psi下氫化4 h。將反應混合物經矽藻土[®]插塞進行過濾並在真空中濃縮以生成無需進一步純化即用於下一步驟中之46d。

步驟D：

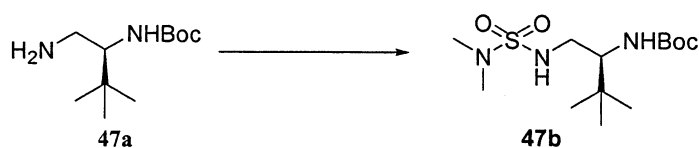


用碳醯氯(5 mL, 甲苯中之15%溶液)處理胺46d(600 mg, 3.03 mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL)中之溶液(0 $^\circ\text{C}$)並在0 $^\circ\text{C}$ 下攪拌2 h。用 CH_2Cl_2 (50 mL)稀釋反應混合物並用冷 NaHCO_3 水溶液洗滌有機層。將有機層乾燥(MgSO_4)、過濾並進一步用3 mL甲苯稀釋，將二氯甲烷層濃縮並用作甲苯中之溶液。

步驟E：



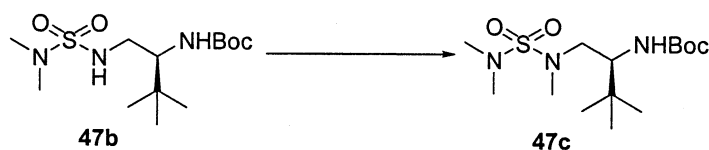
步驟 A：



使胺 47a (C. A. Busacca 等人, *Tetrahedron: Asymmetry*, (2000) 9 1907) (1.5 g, 6.9 mmol, 1 當量) 溶解於無水二氯甲烷 (20 ml) 中並將其冷卻至 -78°C , 添加 3 ml (3 當量) Et_3N , 然後緩慢添加溶解於 DCM 中之二甲基胺磺醯氯 (1.5 當量, Sigma-Aldrich)。將溫度保持於 -78°C 直至完成添加, 且接著攪拌隔夜以讓其升至室溫。用二氯甲烷稀釋並用水、1N HCl 水溶液且最終用鹽水洗滌。使有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中濃縮。經由急驟管柱 (10 至 30% 之 EtOAc-己烷) 對經分離的粗產物進行純化以提供 1.27 g (58%) 的 47b。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ , 4.6 (d, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 3.25 (d, 1 H), 2.89 (s, 6 H), 1.89 (bs, NH), 1.22 (s, 9H), 0.98 (s, 9 H)。

MS (ESI), m/z , 相對強度 324 [(M+1) 85], 268 (100), 224 (50)。

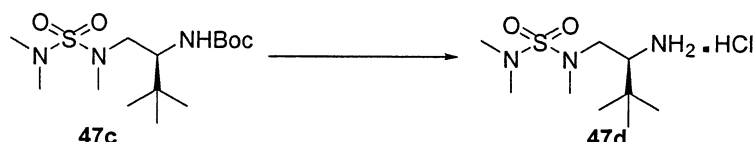
步驟 B：



在惰性氣氛下將 Cs_2CO_3 (613 mg, 1.5 當量, 1.88 mmol) 及 MeI (6.36 mmol, 5 當量, 0.601 mL) 添加至 0°C 之 DMF (10 mL) 中之 Boc 經保護的磺醯基胺 47b (440 mg, 1.25 mmol, 1 當量) 中。將反應混合物在室溫下攪拌 90 min 並用水中止。用 EtOAc 萃取含水層, 用水及鹽水洗滌 4 次。使有機層經無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發出溶劑以提供無需進一步純化

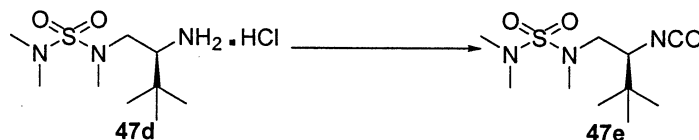
即用於下一反應中之420 mg (91%) 47c。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 4.59 (d, 1 H), 3.62-3.58 (m, 1 H), 3.29-3.22 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.79 (s, 6H), 1.89 (bs, NH), 1.22 (s, 9 H), 0.98 (s, 9 H)。MS (ESI), m/z, 相對強度338 [(M+1) 60], 282 (100), 238 (90)。

步驟 C：



在室溫下將HCl在二噁烷(25 mL)中之4 M溶液添加至Boc經保護之磺醯基脲47c(890 mg, 1當量)中並攪拌1小時。在起始材料消失以後(TLC)，將反應混合物濃縮並使其與己烷及醚共沸。以醚濕磨殘餘物，並過濾分離出的固體且在真空中乾燥以生成淺黃色固體(720 mg, 約100%)。其無需純化即可用於進一步反應中。

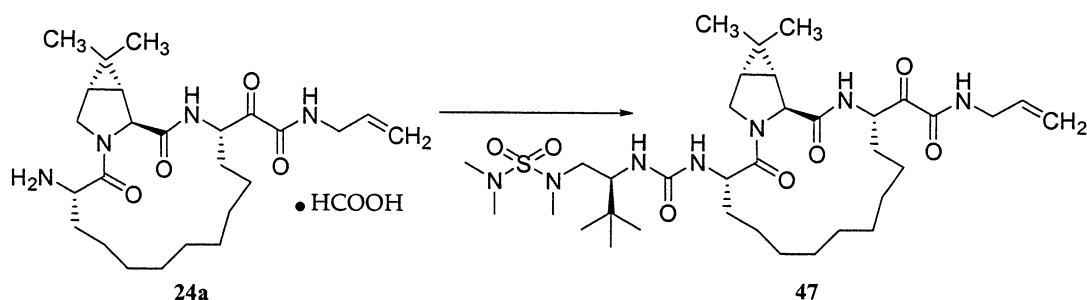
步驟 D：



將15 ml飽和NaHCO₃水溶液添加至二氯甲烷(15 ml)中之胺鹽酸鹽47d(720 mg, 2.63 mmol)中並在0℃下劇烈攪拌5 min。將碳酸氯(2當量，在甲苯中為20%)之溶液沖洗至較低層並立即恢復劇烈攪拌。不時地核對TLC且2小時以後，其顯示起始材料之完全消耗。分離二氯甲烷層並用二氯甲烷(30 ml)萃取含水層。使經組合之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並使用旋轉蒸發器在減壓、室溫下將其濃縮至一般體積且接著沖洗N₂，歷經15分鐘。用二氯甲烷將溶液

稀釋至 130 ml 並將其作為 0.02 M 溶液用於進一步反應中。

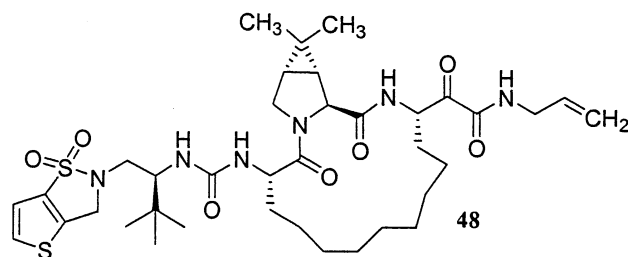
步驟 E：



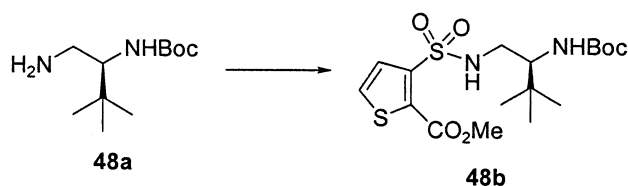
用 NMM (60 mg, 0.6 mmol) 處理胺 24a (100 mg, 0.197 mmol) 之二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液並將其冷卻至 0°C。添加異氰酸酯 47e (1.5 mL, 0.25 mmol) 之甲苯溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。用二氯甲烷 (100 mL) 稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液 (1 M, 50 mL) 洗滌。將有機層乾燥 (MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO₂, 乙酸乙酯/己烷為 1:1 至 1:0) 純化及 100% 乙酸乙酯純化以生成呈無色固體狀之 47 (49 mg)。

¹H NMR (dmso, 500 MHz) δ, 8.89 (t, 1 H, J=6 Hz), 8.37 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 6.15 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 5.83-5.76 (m, 2 H), 5.31-5.27 (m, 2 H), 4.33 (s, 1 H), 4.30-4.28 (m, 1 H), 3.91 (d, 1 H, J=10.5 Hz), 3.80-3.70 (m, 4 H), 3.63-3.59 (m, 1 H), 2.93 (dd, 1 H), 2.7 (s, 3 H), 2.69 (s, 6 H), 1.73-1.65 (m, 2 H), 1.51-1.02 (m, 18 H), 0.99 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H), 0.81 (m, 9 H)。¹³C NMR (dmso, 125 MHz) δ, 198.3, 172.1, 171.7, 162.1, 158.2, 135.0, 116.5, 60.5, 55.8, 52.8, 51.7, 1.3, 47.6, 41.1, 38.5, 36.0, 34.9, 32.3, 31.6, 31.3, 28.5, 28.4, 27.9, 27.4, 27.4, 27.1。MS (ES): m/z, 相對強度 746 [(M+Na)⁺, 40]; 724 [(M+1)⁺, 100]。

製備性實例 48：下式之製備：

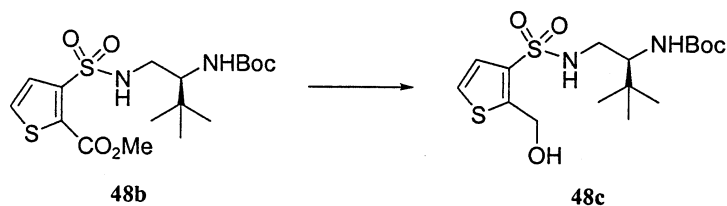


步驟 A：



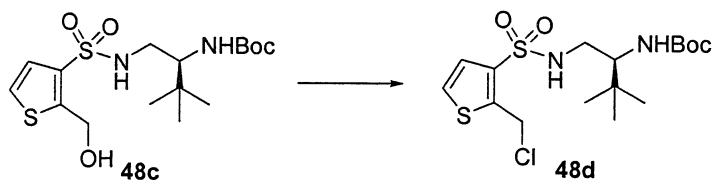
根據對化合物 45b 之製備所述之程序自 48a 及 2-甲氧羰基-3-噻吩磺醯氯製備化合物 48b。

步驟 B：



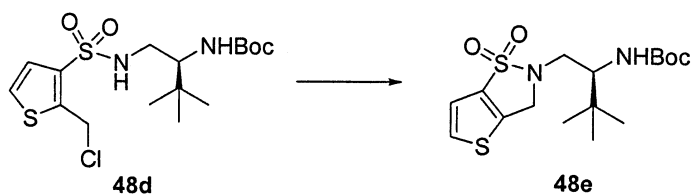
將 DIBAL-H 之甲苯 (23.0 mL, 34.5 mmol) 溶液添加至酯 48b (4.65 g, 11.1 mmol) 之無水甲苯 (40 mL) 溶液 (-78°C) 中。將該混合物在 -78°C 下攪拌 20 min 並在室溫下攪拌 2 h。添加甲醇 (20 mL)，然後添加 10% 檸檬酸水溶液 (100 mL)。在攪拌 5 min 以後，添加 EtOAc (200 mL) 並分離層。用 EtOAc (2 × 100 mL) 萃取水溶液。使有機層組合、乾燥 (MgSO₄)、過濾並濃縮。由使用 10-50% 丙酮/己烷之急驟管柱層析對殘餘物進行純化以生成 4.6 g (數量) 48c。

步驟 C：



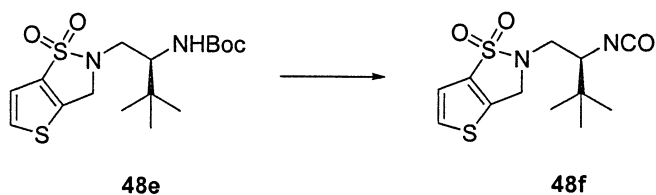
將甲磺醯氯(0.23 mL, 2.97 mmol)及三乙胺(0.80 mL, 5.74 mmol)添加至48c(1.04 g, 2.65 mmol)之 CH_2Cl_2 (50 mL)溶液(0°C)中。將該混合物與冰浴一起溫至室溫且攪拌18 h。添加EtOAc(200 mL)及5% H_3PO_4 溶液(100 mL)並分離該等層。在將有機溶液乾燥(MgSO_4)、過濾及濃縮之前，用1 N碳酸鈉溶液(100 mL)洗滌。由使用10-50%丙酮/己烷之急驟管柱層析對殘餘物進行純化以生成0.80 g (73%) 48d。

步驟 D：



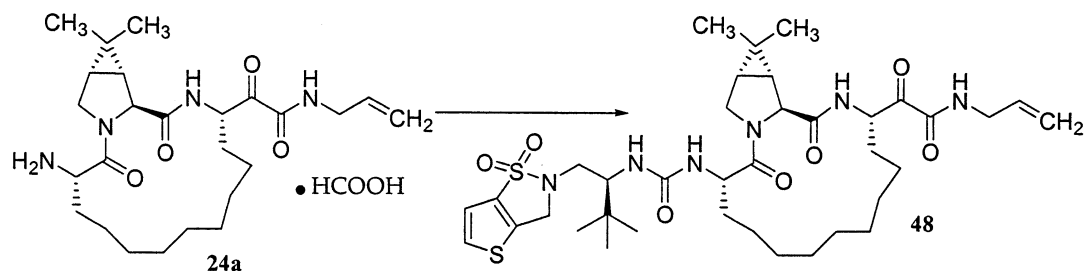
將48d(1.17 g, 2.85 mmol)及碳酸銨(1.40 g, 4.30 mmol)於無水DMF(100 mL)中之懸浮液在室溫下攪拌18 h。添加水(50 mL)、鹽水(50 mL)及EtOAc(300 mL)並分離該等層。在將有機溶液乾燥、過濾及濃縮之前，用水(3×150 mL)洗滌以生成0.99 g所要產物48e (93%)。

步驟 E：



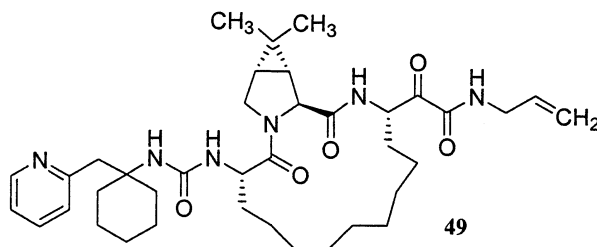
根據對化合物45b及45c之製備所述之程序自48e製備化合物48f。

步驟 F：

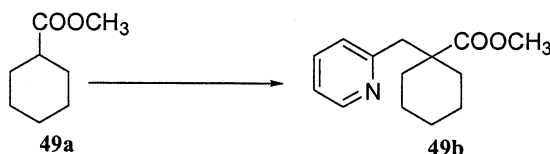


用 NMM(60 mg, 0.6 mmol)處理胺 24a(100 mg, 0.197 mmol)之二氯甲烷(3.0 mL)溶液並將其冷卻至 0℃。添加異氰酸酯 48f(2 mL, 0.25 mmol,)之甲苯溶液並將該反應混合物在室溫下攪拌 2 h。用二氯甲烷(100 mL)稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液(1 M, 50 mL)洗滌。用 (MgSO₄)乾燥有機層、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO₂, 乙酸乙酯/己烷為 1:1 至 1:0)純化及 100% 乙酸乙酯純化以生成呈無色固體狀之 48。

製備性實例 49：下式之製備：



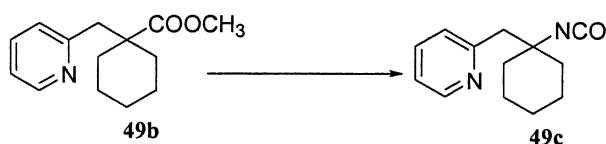
步驟 A：



將 2 M LDA/THF-庚烷(Acros Chemical Co.)於 50 mL THF 中之溶液冷卻至 -70℃，在低於 -60℃ 下逐滴添加環己烷羧酸甲酯。在 -70℃ 下攪拌額外的 0.5 小時以後，於低於 -60℃ 下

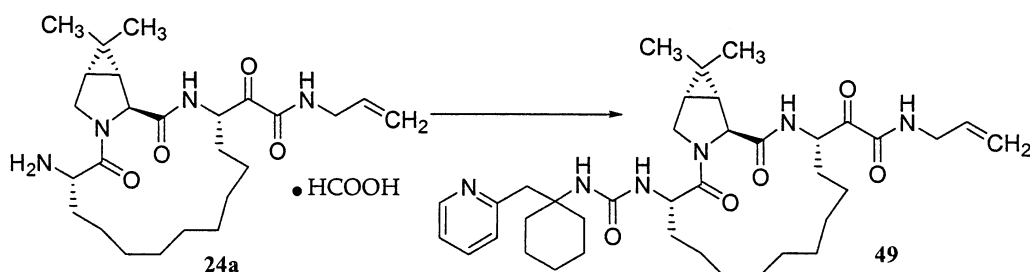
逐滴添加 40 mL 醚中之 2-吡啶甲基氯。接著經 2 小時使溫度緩慢地升至室溫，並攪拌額外的 2 小時。在 200 mL 20% KH_2PO_4 水溶液與 5 mL 12 N HCl 之冷混合物中使該反應中止，用 EtOAc 萃取該混合物，用鹽水洗滌萃取物，並接著用 MgSO_4 乾燥。過濾該混合物、蒸發濾液、兩次自二甲苯中蒸發殘餘物並對最終殘餘物進行矽膠層析 (1 : 3 $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 至 1 : 1 丙酮- CH_2Cl_2) 以獲得 49b。

步驟 B：



用 30 mL 1 N LiOH 水溶液處理酯 49b 於 20 mL 二噁烷中之溶液並將該混合物在 100°C 下攪拌 6 小時。用冰水中止該混合物、用醚萃取且用 3 N HCl 緩慢地酸化冷的含水層至 pH 值約為 4。過濾沈澱物、用水洗滌並乾燥以留下無需進一步純化即用於以下步驟之產物酸。酸至異氰酸酯 49c 的轉化等同於製備性實例 27 中 27b 之合成作用。

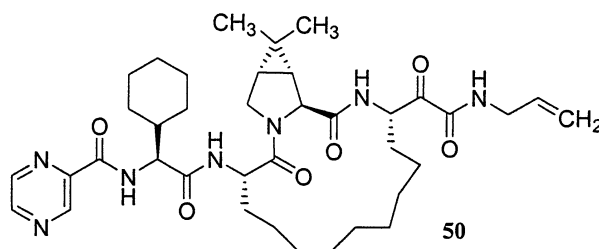
步驟 C：



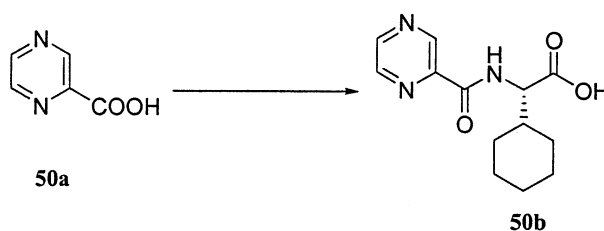
用 NMM (60 mg, 0.6 mmol) 處理胺 24a (100 mg, 0.197 mmol) 之二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液並將其冷卻至 0°C 。添加異氰酸酯 49c (2.9 mL, 0.25 mmol) 之甲苯溶液並將反應混合物在室溫

下攪拌 2 h。用二氯甲烷(100 mL)稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液(1 M, 50 mL)洗滌。用(MgSO₄)乾燥有機層、過濾、在真空中濃縮並進行層析(SiO₂, 乙酸乙酯/己烷為 1:1 至 1:0)純化及 100% 乙酸乙酯純化以生成呈無色固體狀之 49。

製備性實例 50：下式之製備：

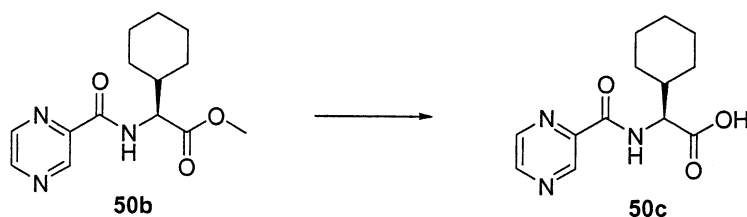


步驟 A：



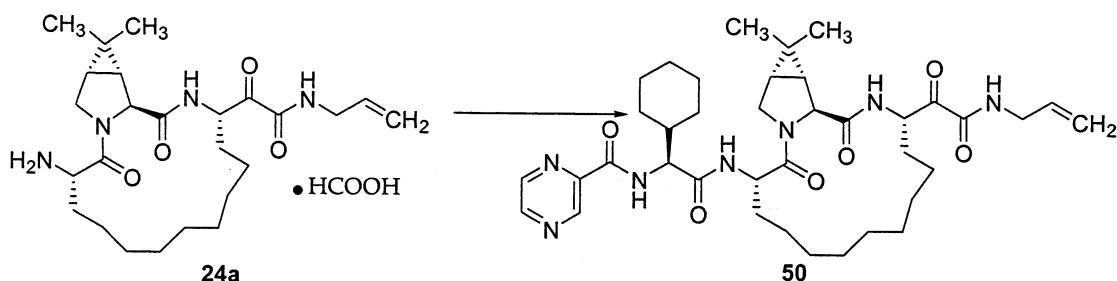
將吡嗪羧酸 50a(Aldrich, 3 g)於 150 mL 無水二氯甲烷及 150 mL 無水 DMF 中之溶液在 0°C 下攪拌並用 HATU(1.4 當量, 6.03 g)進行處理。以小份形式添加 L-環己基甘氨酸-甲酯鹽酸鹽(1.2 當量, 6.03 g)。接著逐滴添加 N-甲基嗎啉(4 當量, 10 mL, d 0.920)。將反應混合物逐漸地溫至室溫並攪拌 20 h。在真空中移除所有揮發物並使殘餘物溶解於 500 mL 乙酸乙酯中。用水(100 mL)、1N HCl 水溶液(100 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌有機層。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(梯度：丙酮/己烷；5:95 至 3:7)以提供呈白色固體狀之產物 50b (6.5 g, 95%)。

步驟 B：



將甲酯 50b (6.5 g) 於 270 mL THF/MeOH/H₂O (1:1:1) 混合物中的溶液冷卻至 0℃ 並用氫氧化鋰單水合物 (2.5 當量, 2.45 g) 進行處理。攪拌該混合物並由 TLC (丙酮/己烷; 2:8) 進行監測。當所有起始材料均已被消耗時, 用 100 mL 1N HCl 水溶液處理反應混合物並將該混合物在真空中濃縮。添加二氯甲烷 (250 mL) 並分離層。用二氯甲烷 (3×80 mL) 萃取出水層。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮以提供酸 50c。

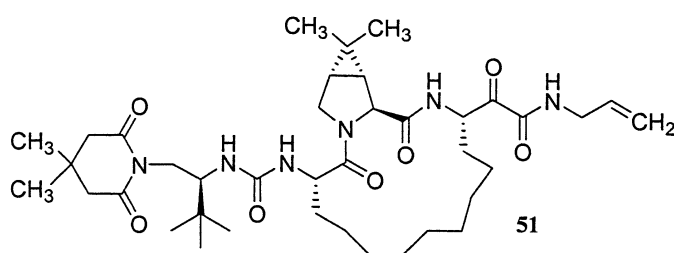
步驟 C：



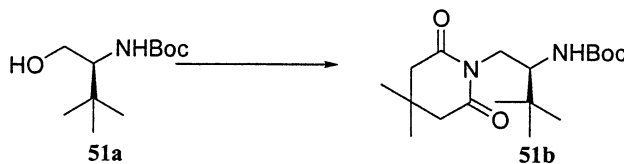
將酸 24a (100 mg, 0.197 mmol) 於無水 CH₂Cl₂ (2 mL) 及 DMF (2 mL) 中之溶液冷卻至 0℃ 並用酸 50c (51.8 mg, 0.197 mmol)、HATU (94 mg, 0.25 mmol) 及 NMM (45 mg, 0.45 mmol) 進行處理。將該反應在 0℃ 下攪拌 12 h 並在真空中濃縮。使殘餘物溶解於 CH₂Cl₂ (100 mL) 中並用 HCl 水溶液 (1 M, 2×30 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2×30 mL)、鹽水 (30 mL) 洗滌, 乾燥 (MgSO₄)、過濾、在真空中濃縮。對二肽粗產物進行層析

(SiO₂, 丙酮/己烷為 0:1 至 1:1) 純化以生成 50。 ¹H NMR (dmso, 400 MHz) δ, 9.16 (δ, 1 H, J=12 Hz), 8.89 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 8.74 (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H, J=7.4 Hz), 8.43-8.38 (m, 2 H), 5.81-5.75 (m, 1 H), 5.28 (t, 1 H, J=10.8 Hz), 5.11-5.03 (m, 2 H), 4.45-4.31 (m, 3 H), 3.88-3.70 (m, 5 H), 1.65-1.22 (m, 31 H), 0.97 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H)。 MS (ES): m/z, 相對強度 728 [(M+Na)⁺, 4]; 706 [(M+1)⁺, 80]。

製備性實例 51：下式之製備：

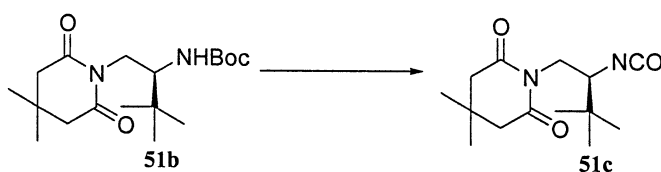


步驟 A：



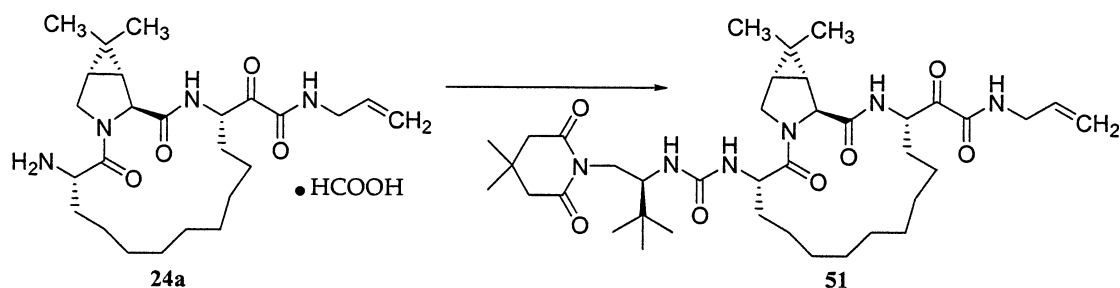
用三苯膦 (1.52 g, 5.75 mmol) 及二甲基戊二醯亞胺 (780 mg, 5.52 mmol) 處理醇 51a (1.00 g, 4.6 mmol) 之無水 CH₂Cl₂ (30 mL) 溶液 (在惰性氣氛下)。將反應混合物冷卻至 0°C 並用 DIAD (930 mg, 4.60 mmol, 於 4 mL CH₂Cl₂ 中) 逐滴處理且將其溫至室溫。將其在室溫下攪拌 5 h 並在真空中濃縮。對殘餘物進行層析 (SiO₂, 己烷/丙酮為 1:0 至 1:1) 純化以生成呈無色固體狀之 51b (600 mg)。

步驟 B：



將 51b(500 mg, 1.5 mmol)之 HCl (15 mL, 二噁烷中之 4 M 溶液)溶液在室溫下攪拌 1 h 並在真空中濃縮。將殘餘物用於進一步反應中而無需純化。用碳醢氯(5 mL, 甲苯中之 15% 溶液)處理去保護胺於 CH₂Cl₂(10 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 中之溶液 (0°C) 並在 0°C 下攪拌 2 h。用 CH₂Cl₂(50 mL) 稀釋反應混合物並用冷 NaHCO₃ 水溶液洗滌有機層。將有機層乾燥 (MgSO₄)、過濾並進一步用 3 ml 甲苯稀釋, 濃縮二氯甲烷層並將其用作溶液。

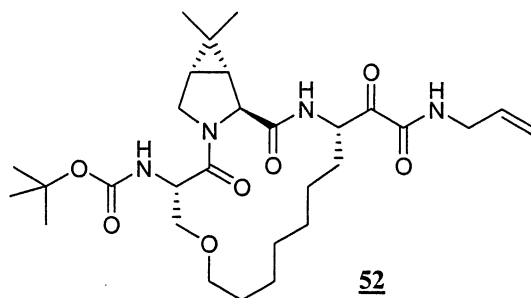
步驟 C :



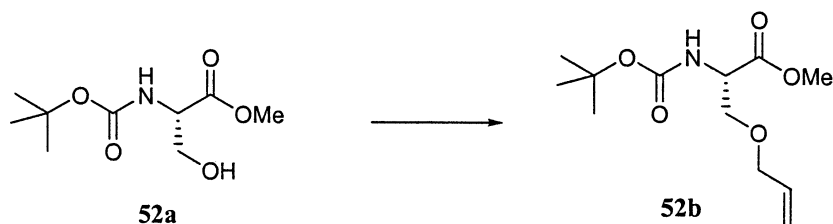
用 NMM(60 mg, 0.6 mmol)處理胺 24a(100 mg, 0.196 mmol) 之二氯甲烷(3.0 mL)溶液並將其冷卻至 0°C。添加異氰酸酯 51c(2 mL, 0.5 mmol)之甲苯溶液並將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。用二氯甲烷(100 mL)稀釋反應混合物並用 HCl 水溶液 (1 M, 50 mL) 洗滌。用 (MgSO₄) 乾燥有機層、過濾、在真空中濃縮並進行層析 (SiO₂, 丙酮/己烷為 0:1 至 1:1) 純化以生成呈無色固體狀之 51。¹H NMR (dmso, 500 MHz) δ, 8.91 (d, 1H), 6.19 (d, 1 H, J=8.5 Hz), 5.84-5.57 (m, 1 H), 5.58 (d, 1 H, J=10.5 Hz), 5.28 (t, 1 H, J=7.0 Hz), 5.10-5.05 (m, 2 H), 4.31 (s, 1 H), 4.18 (t, 1 H, J=8.5 Hz), 3.83-3.57 (m, 7 H), 2.44-2.38 (AB, 4 H), 1.66-1.62 (m, 2 H), 1.44-1.03 (m, 18 H), 0.98 及 0.96 (2s, 9 H), 0.84 及 0.81 (2s, 12 H)。¹³C NMR (dmso, 125

MHz) δ , 198.2, 172.7, 172.1, 171.3, 162.1, 158.1, 135.0, 116.4, 60.5, 55.5, 52.9, 51.3, 47.5, 46.4, 41.7, 39.6, 35.0, 32.4, 31.5, 31.3, 29.3, 28.3, 27.9, 27.0, 26.9, 26.6, 26.1, 24.5, 22.4, 19.5, 13.7。MS (ES): m/z ，相對強度 749 $[(M+Na)^+$, 20]; 727 $[(M+1)^+$, 100]。

製備性實例 52：下式之製備：

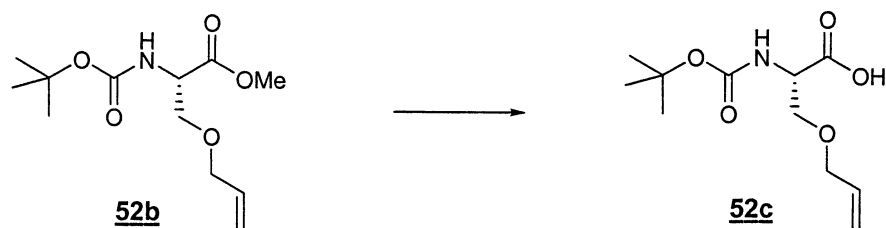


步驟 A：



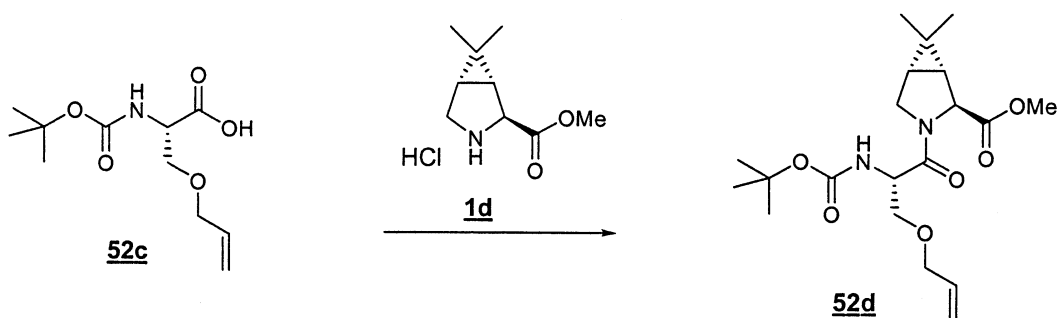
將 N-Boc-L-Ser-OMe (3.6 g, Aldrich) 於 150 mL 無水 THF 中之溶液脫氣 (真空/ N_2 -沖洗) 並用碳酸烯丙基甲酯 (1.4 當量, 2.6 mL, d 1.022) 進行處理。添加催化量之四 (三苯膦) 鈦 (0.02 莫耳%, 379 mg)。將淡黃色混合物再次脫氣並在 60°C 下加熱約 3 h, 直至 TLC 分析 (丙酮/己烷; 2:8) 顯示未留下起始材料 (反應混合物變為褐色)。在減壓下移除 THF 並用 300 mL 乙酸乙酯稀釋殘餘物, 並用 80 mL 飽和碳酸氫鈉水溶液及 80 mL 鹽水洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度: 丙酮/己烷; 5:95 至 2:8) 以提供呈透明油狀之產物 52b (2.7 g, 64%)。

步驟 B



用氫氧化鋰單水合物(2.5當量，630 mg)處理甲酯 52b(1.5 g)於 90 mL THF/MeOH/H₂O(1:1:1)混合物中的溶液。將反應在室溫下攪拌並由 TLC(丙酮/己烷；1:9)監測。45 min 以後，在減壓下將所有揮發物移除。使殘餘物於 80 mL 1N HCl 水溶液與 200 mL 二氯甲烷之間分溶。用二氯甲烷(2×80 mL)逆向萃取含水層。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供呈透明油狀之產物 52c(1.4 g, 95%)。

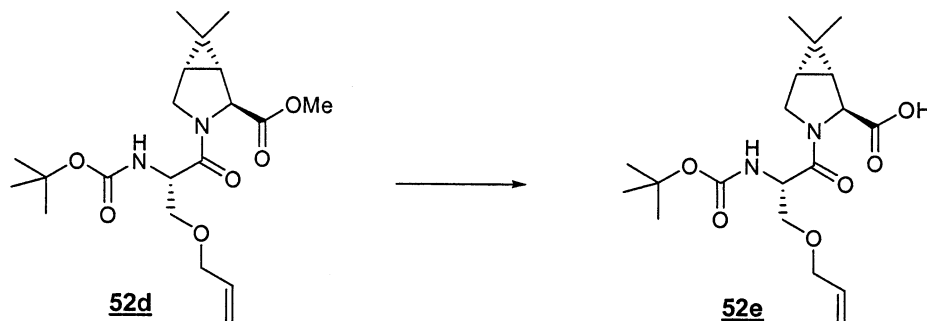
步驟 C



將酸 52c(6 mmol)於 40 mL 無水二氯甲烷及 40 mL 無水 DMF 中之溶液在 0℃ 下攪拌並用 HATU(1.4 當量，3.2 g)進行處理。連續地添加胺鹽酸鹽 1d(1.3 當量，1.6 g)及 N-甲基嗎啉(4 當量，2.6 mL, d 0.920)。將反應混合物逐漸地溫至室溫並攪拌隔夜。在真空下移除所有揮發物並使殘餘物吸收於 300 mL 乙酸乙酯中。用 1N HCl 水溶液(50 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾且在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層

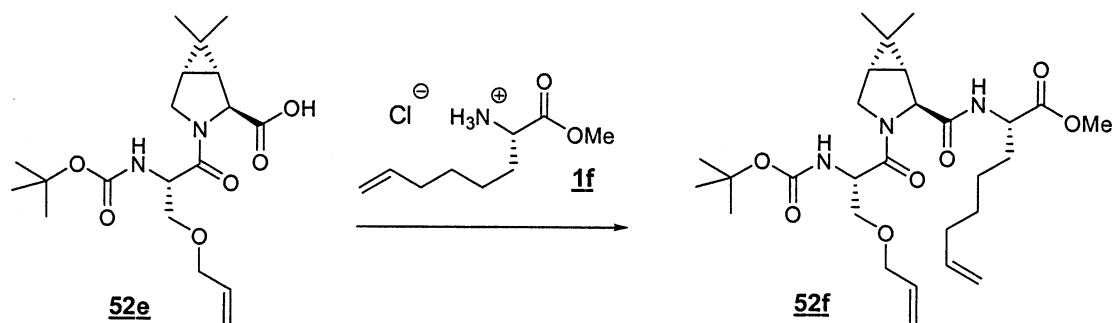
析(梯度：丙酮/己烷；5:95至2:8)以提供呈透明油狀之所要產物 52d(2.23 g，93%)。

步驟 D



在0℃下用氫氧化鋰單水合物(2.5當量，300 mg)處理甲酯 52d(2.23 g)於45 mL THF/MeOH/H₂O(1:1:1)混合物中之溶液。移除冷卻浴並將反應混合物在室溫下攪拌且由TLC(丙酮/己烷；2:8)監測。1 h以後，添加10 mL 1N HCl水溶液並在減壓下移除所有揮發物。使殘餘物在30 mL 1N HCl水溶液與100 mL二氯甲烷之間分溶。用二氯甲烷(2×50 mL)逆向萃取含水層。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供呈透明油狀之產物 52e(1.88 g，88%)。

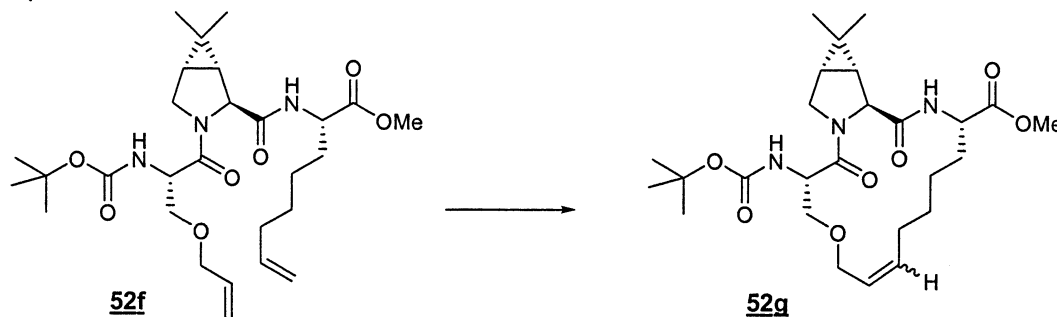
步驟 E



將酸 52e(830 mg)於20 mL無水二氯甲烷及20 mL無水DMF中之溶液在0℃下攪拌並用HATU(1.4當量，1.15 g)處理。將胺鹽酸鹽 1f(1.1當量，227 mg)添加於10 mL二氯甲烷中，然後添加N-甲基嗎啉(4當量，0.95 mL，d 0.920)。將

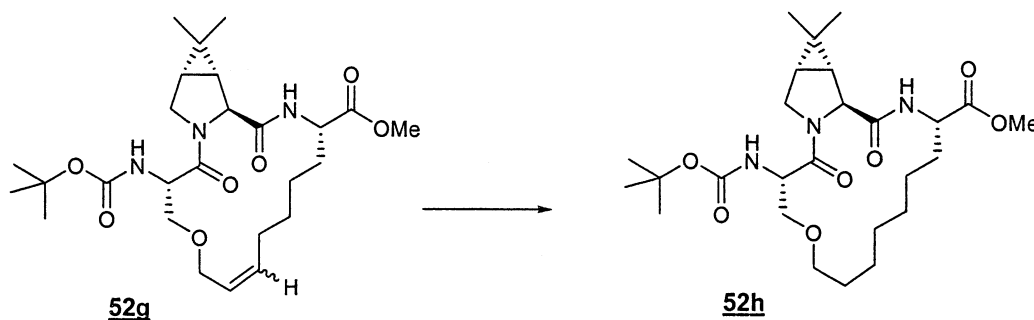
反應混合物在冷凍機中(-20℃)保持48 h。在真空下移除所有揮發物並使殘餘物溶解於200 mL乙酸乙酯中。用水(50 mL)、1N HCl水溶液(50 mL)、飽和的碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾且在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(梯度：丙酮/己烷；5:95至3:7)以提供呈白色固體狀之產物52f (680 mg)及較少的非對映異構體產物(130 mg)，組合產率為70%。

步驟 F



將二烯 52f (670 mg)於甲苯中之0.01 M溶液脫氣30 min(氫起泡)並用格魯布斯催化劑(0.2當量，205 mg)處理。使粉色溶液於60℃加熱，歷時16 h(該溶液在加熱10 min以後變暗)。在減壓下移除溶劑並對殘餘物進行矽膠層析(梯度：乙酸乙酯/己烷；2:8至1:1)以提供作為E-與Z-異構體(約4:1)之混合物的烯烴產物52g (570 mg，90%)。

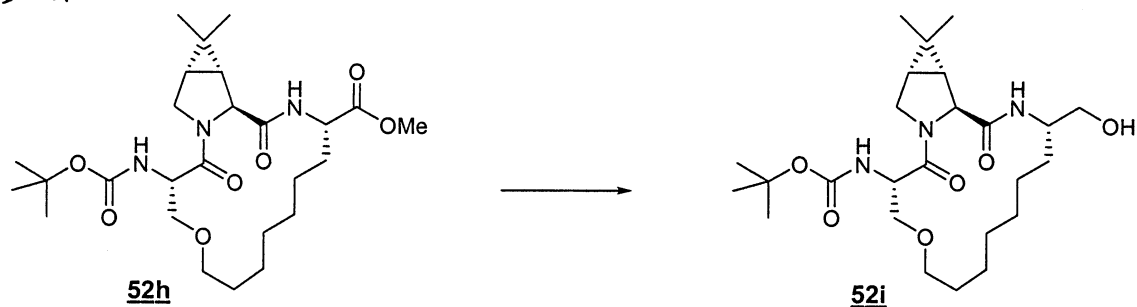
步驟 G



用碳上之二氫氧化鈀(0.1莫耳%，78 mg 20% Pd(OH)₂/C)

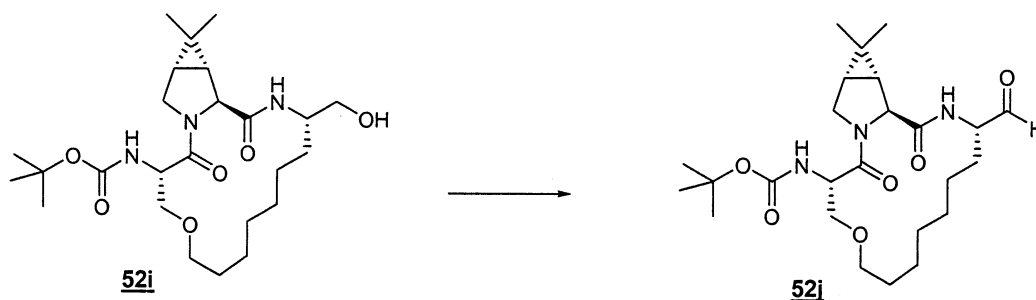
處理烯烴 52g(570 mg)於 20 mL 甲醇中之溶液。將混合物在 50 psi 下氫化直至所有起始材料均已被消耗。用 100 ml 二氯甲烷稀釋反應混合物並經短路徑矽藻土進行過濾。將濾液濃縮並對殘餘物進行矽膠層析以提供呈透明油狀之產物 52h(590 mg, 70%)。

步驟 H



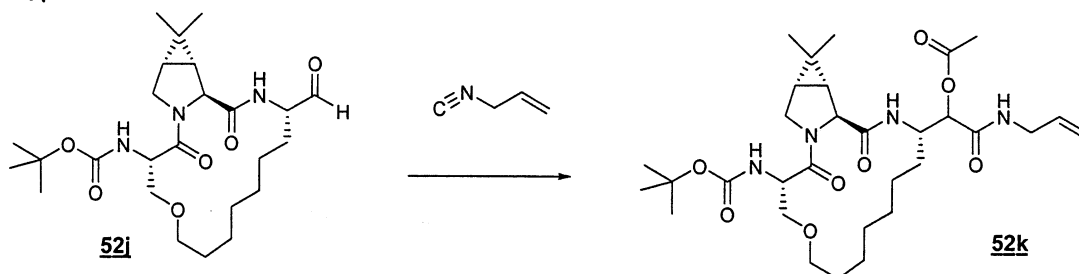
用硼氫化鋰(2.1當量, 1.2 mL, THF中之2 M溶液)處理甲酯 52h(580 mg)於 20 mL 無水 THF 中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌並由 TLC(丙酮/己烷; 3:7)監測起始材料之消失。5 h 以後, 藉由添加飽和氯化銨水溶液(3 mL)來中止過量的硼氫化鋰。使該混合物在乙酸乙酯(100 mL)與飽和的碳酸氫鈉水溶液(50 mL)之間分溶。用乙酸乙酯(2×30 mL)及二氯甲烷(2×30 mL)逆向萃取含水層。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(梯度: 丙酮/己烷; 1:9至5:5)以提供呈白色固體狀之產物 52i(360 mg, 68%)。

步驟 I



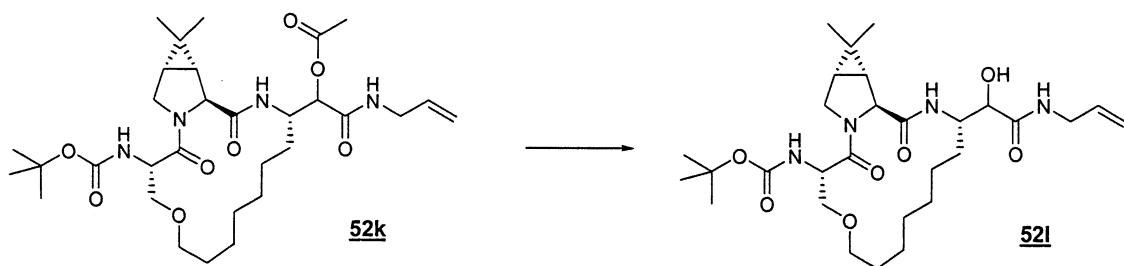
用 Dess-Martin 過氧化劑 (periodinane) (3 當量, 925 mg) 處理醇 52i (350 mg) 於 20 mL 無水二氯甲烷中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 45 min。用 1 M 硫代硫酸鈉水溶液 (15 mL) 及飽和碳酸氫鈉水溶液 (15 mL) 處理該混合物並攪拌 15 min。用二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取該混合物。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度: 丙酮/己烷; 1:9 至 4:6) 以提供呈白色固體狀之產物 52j (285 mg, 83%)。

步驟 J



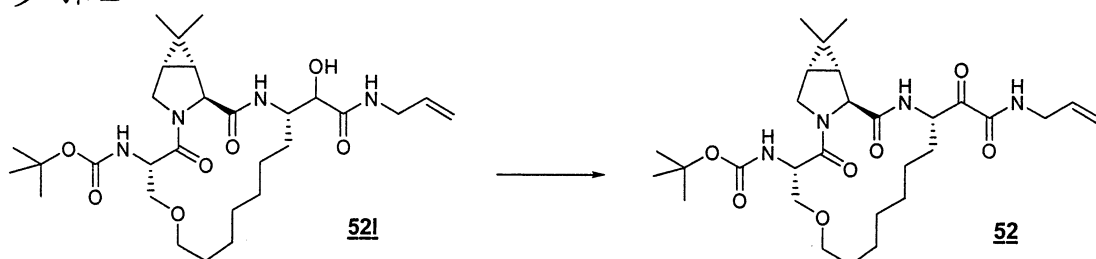
用烯丙基異氰 (2 當量, 77 mg) 及乙酸 (2 當量, 0.064 mL, d 1.049) 處理醛 52j (270 mg) 於 10 mL 無水二氯甲烷中之溶液。將混合物攪拌約 5 h。在真空下移除所有揮發物並對殘餘物進行矽膠層析 (梯度: 丙酮/己烷; 1:9 至 1:1) 以提供呈白色固體狀之產物 52k (303 mg, 90%)。

步驟 K



使乙酸酯 52k(300 mg)溶解於 15 mL THF/MeOH/H₂O (1:1:1)混合物中並用氫氧化鋰單水合物(2.5當量, 51 mg)處理。在反應流以後進行TLC(丙酮/己烷; 4:6)。15 min以後將反應混合物在旋轉蒸發器中濃縮並使殘餘物在二氯甲烷(80 mL)與飽和的碳酸氫鈉水溶液(20 mL)之間分溶。用二氯甲烷(3×50 mL)逆向萃取含水層。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。使用粗產物 52l(276 mg, 98%)而無需進一步純化。

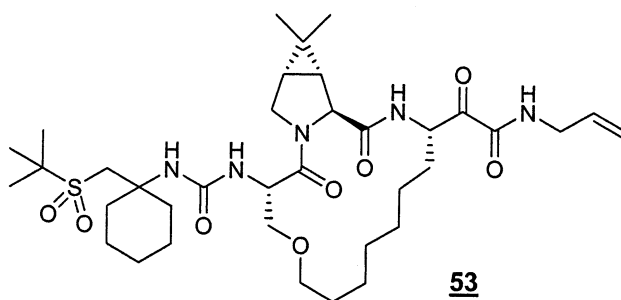
步驟 L



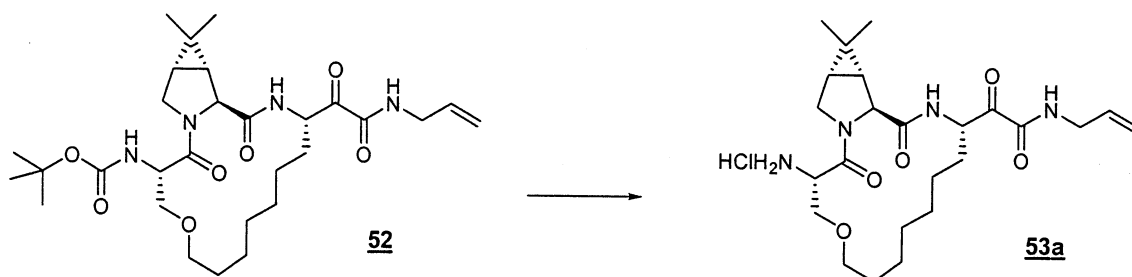
用 Dess-Martin 過氧化劑(3當量, 424 mg)處理羥基鹽胺 52l(276 mg)於 20 mL 無水二氯甲烷中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。用 1 M 硫代硫酸鈉水溶液(20 mL)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(10 mL)處理該混合物並攪拌 10 min。用二氯甲烷(3×20 mL)萃取該混合物。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(梯度: 丙酮/己烷; 1:9至4:6)以提供呈白色固體狀之產物 52(236 mg, 86%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ, 7.47 (d, 1 H, J=7.56 Hz),

7.03 (dd, 1 H, $J=5.68, 5.99$ Hz), 5.88 (ddt, 1 H, $J=5.6, 10.0, 17.0$ Hz), 5.50 (d, 1 H, $J=8.83$ Hz), 5.46 (m, 1 H), 5.28 (dd, 1 H, $J=0.9, 17.0$ Hz), 5.25 (dd, 1 H, $J=0.9, 10.0$ Hz), 4.61 (m, 1 H), 4.51 (s, 1 H), 3.99 (dt, 2 H, $J=1.2, 5.6$ Hz), 3.88 (dd, 1 H, $J=5.0, 10.8$ Hz), 3.83 (d, 1 H, $J=11.0$ Hz), 3.66 (m, 2 H), 3.48 (dd, 2 H, $J=4.7, 5.6$ Hz), 1.95 (m, 1 H), 1.81 (d, 1 H, $J=7.56$ Hz), 1.47 (s, 9 H), 1.27-1.63 (m, 12 H), 1.09 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 196.7, 170.9, 170.7, 159.3, 155.6, 133.2, 117.9, 80.4, 71.0, 70.8, 61.2, 54.5, 52.9, 48.2, 42.1, 31.4, 29.3, 28.7, 27.8, 26.8, 26.6, 26.4, 23.6, 23.4, 19.2, 13.2 ppm; HRMS: $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 之計算值: 563.3445, 實驗值: 563.3457。

製備性實例 53: 下式之製備:

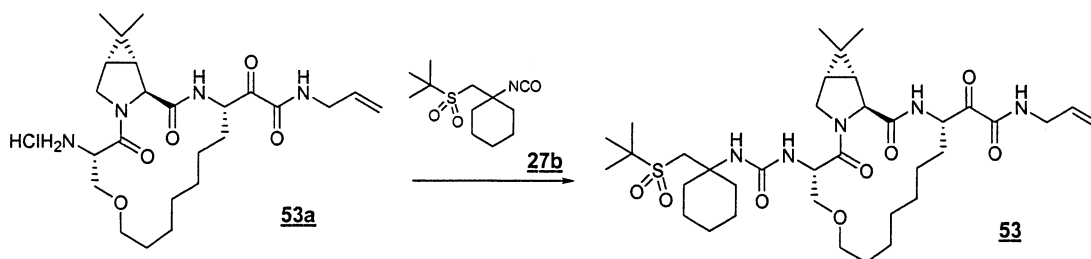


步驟 A



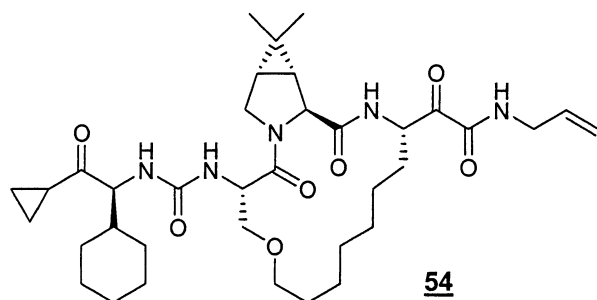
使 N-Boc 經保護之胺 52 (60 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 1 h。在減壓下移除所有揮發物並將產物置於高真空下，歷經 3 h。無需對產物 53a (99%) 進行進一步純化。

步驟 B

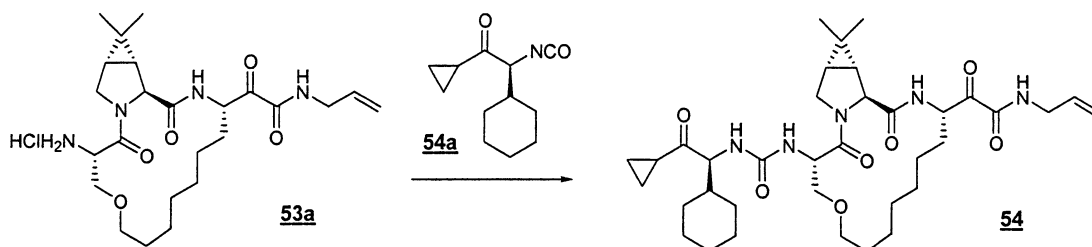


使胺鹽 53a (31 mg) 溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並將其冷卻至 0°C。接著添加 10 滴飽和碳酸氫鈉水溶液。10 min 以後，添加異氰酸酯 27b (2.5 當量，0.8 mL，甲苯中之 0.2 M 溶液) 之溶液並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 3 h。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；1:9 至 4:6) 以生成呈白色固體狀之產物 53 (25 mg，58%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ, 7.90 (d, 1 H, J=8.5 Hz), 7.38 (br s, 1 H), 5.9 (ddt, 1 H, J=5.6, 10.4, 17.0 Hz), 5.61 (ddd, 1 H, J=1.6, 8.8, 10.4 Hz), 5.27 (dd, 1 H, J=1.26, 17.3 Hz), 5.24 (dd, 1 H, J=1.26, 10.0 Hz), 4.9 (dd, 1 H, J=3.4, 8.8 Hz), 4.53 (s, 1 H), 3.94-4.08 (m, 4 H), 3.62 (dd, 1 H, J=8.5, 8.8 Hz), 3.56 (m, 1 H), 3.47 (dd, 1 H, J=4.0, 7.9 Hz), 3.37 (ddd, 1 H, J=2.2, 7.2, 9.4), 3.15 (d, 1 H, J=13.5 Hz), 2.4 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.27-1.70 (m, 20 H), 1.4 (s, 9 H), 1.2 (m, 1 H), 1.07 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.92 (m, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 198.0, 172.1, 171.0, 159.5, 157.0, 133.3, 117.7, 70.8, 70.5, 61.0, 60.8, 54.9, 53.8, 51.0, 48.4, 42.2, 36.2, 32.0, 30.5, 28.7, 27.9, 27.2, 27.0, 26.8, 25.9, 24.1, 23.9, 23.5, 21.9, 21.8, 19.3, 13.4 ppm; HRMS: C₃₆H₆₀N₅O₈S [M+H]⁺ 之計算值：722.4163，實驗值：722.4193。

製備性實例 54：下式之製備：



步驟 A

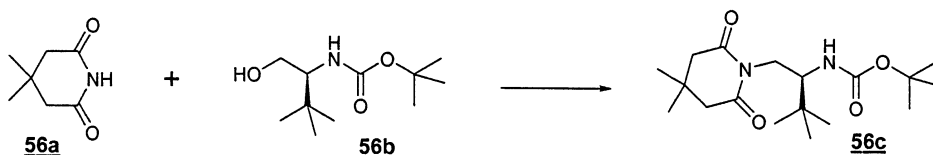


用固體碳酸氫鈉(3當量, 8 mg)處理胺鹽 53a(17 mg)於 2 ml 無水二氯甲烷中之溶液, 然後添加異氰酸酯 54a(2.5當量, 0.26 mL, 甲苯中之 0.307 M 溶液)。將所得異質混合物在室溫下攪拌約 3 h。用 50 mL 乙酸乙酯稀釋混合物並用 1M HCl 水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(梯度: 丙酮/己烷; 2:8 至 1:1)以生成呈白色固體狀之產物 54(8 mg, 34%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ, 7.91 (br s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 6.37 (br s, 1 H), 5.91 (ddt, 1 H, J=5.6, 10.4, 17.3 Hz), 5.88 (br s, 1 H), 5.62 (dt, 1 H, J=1.26, 9.45 Hz), 5.28 (dd, 1 H, J=1.26, 17.3 Hz), 5.23 (dd, 1 H, J=1.26, 10.4 Hz), 4.92 (ddd, 1 H, J=3.46, 8.5, 8.5 Hz), 4.77 (dd, 1 H, J=4.7, 8.8 Hz), 4.55 (s, 1 H), 3.94-4.06 (m, 4 H), 3.63 (t, 1 H, J=8.2 Hz), 3.54 (ddd, 1 H, J=3.4, 6.6, 9.7 Hz), 3.47 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 2.09 (ddd, 1 H, J=4.4, 7.8, 12.3 Hz), 1.91 (m, 2 H), 0.91-1.83 (m, 27 H), 1.07 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H); HRMS: C₃₆H₅₆N₅O₇ [M+H]⁺之計算值: 670.4180, 實驗值: 670.4177。



56

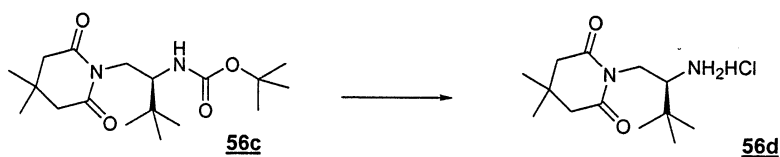
步驟 A



將4,4-二甲基戊二醯亞胺**56a**(Aldrich, 1.5當量, 4.86 g)於200 mL無水THF中之溶液冷卻至0℃並用三苯膦(3當量, 18.07 g)及S-Boc-第三丁基甘胺醇**56b**(Aldrich, 5 g)處理。

逐滴添加偶氮二羧酸二異丙酯(2.5當量, 11.3 mL, d 1.027)並將所得溶液在0℃下攪拌。10 min以後, 該混合物變成漿料並繼續攪拌隔夜(0至25℃)。將混合物在減壓下濃縮並使殘餘物溶解於80 mL醚中。添加己烷(100 mL)並過濾出沈澱固體。將濾液濃縮至其一半體積並再次添加己烷(100 mL)。過濾出固體。將濾液在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(乙酸乙酯/己烷; 2: 8)以提供呈白色固體狀之產物**56c**(4.0 g, 51%)。

步驟 B



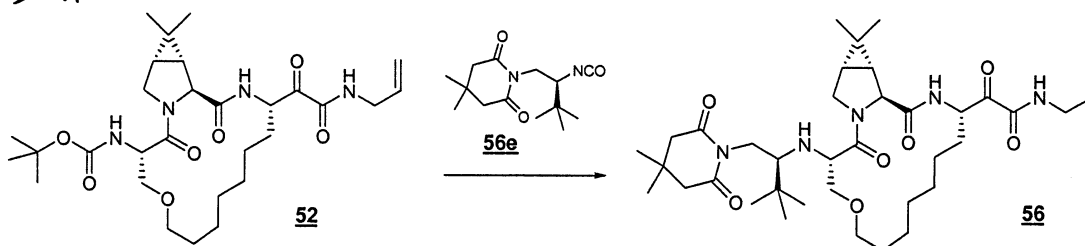
使N-Boc經保護之胺**56c**(4.0 g)溶解於二噁烷中之200 mL 4 M HCl溶液中。將混合物在室溫下攪拌並在10 min以後沈澱出白色固體。將混合物進一步攪拌2 h。在減壓下移除所有揮發物以提供呈白色固體狀之產物**56d**(3.24 g, 98%)。

步驟 C



用 50 mL 飽和的碳酸氫鈉水溶液處理胺鹽酸鹽 56d (1.5 g) 於 60 mL 二氯甲烷中之溶液並在 0°C 下劇烈攪拌 10 min。攪拌停止並使層分離。經由針將碳醢氯 (15 mL, 甲苯中之 20% 溶液) 一次性添加至有機層 (較低層)。添加以後立即將混合物於 0°C 下劇烈攪拌 10 min 並在室溫下進一步攪拌 2.5 h。用 100 mL 二氯甲烷稀釋混合物並分離層。用 40 mL 冷的飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層並經硫酸鎂乾燥。將有機層過濾並用 50 mL 甲苯稀釋。將產物 56e (1.44 g, 98%) 保持為甲苯中之 0.216 M 溶液。

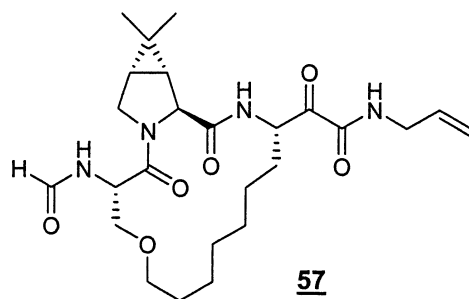
步驟 C



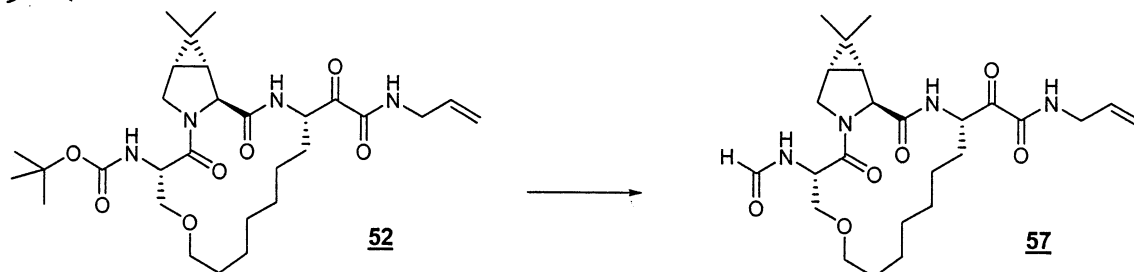
使 N-Boc 胺 52 (200 mg) 溶解於二噁烷中之 20 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 10 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液。10 min 以後，逐滴添加異氰酸酯 56e 之溶液 (1.2 當量, 1.97 mL, 甲苯中之 0.216 M 溶液) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 2 h。用二氯甲烷 (70 mL) 稀釋反應混合物並用飽和的碳酸氫鈉水溶液 (20 mL) 洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；15:85 至 55:45) 以提供呈白色固體狀之產物 56 (172 mg, 66%)。¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ , 7.95 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 7.59 (br s, 1 H), 5.91 (br s, 1 H), 5.84 (ddt, 1 H, J=5.8, 10.2, 16.8 Hz), 5.61 (ddd, 1 H, J=1.5, 8.7, 10.2 Hz), 5.21 (dd, 1 H, J=1.4, 17.5 Hz), 5.17 (dd, 1 H, J=1.4, 10.2 Hz), 5.13 (br s, 1 H), 4.86 (br s, 1 H), 4.52 (s, 1 H), 4.05 (d, 1 H, J=10.2 Hz), 3.80-3.99 (m, 6 H), 3.50 (m, 2 H), 3.27 (m, 2 H), 2.51 (d, 2 H, J=16.8 Hz), 2.43 (d, 2 H, J=16.8 Hz), 1.88 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 0.84-1.58 (m, 12 H), 1.05 (s, 6 H), 0.97 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.81 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 198.6, 172.8, 172.0, 171.2, 159.3, 157.8, 133.4, 117.7, 71.4, 70.8, 60.7, 57.0, 53.5, 48.5, 46.8, 42.2, 40.0, 34.9, 32.1, 30.9, 29.4, 28.7, 28.1, 27.7, 27.4, 26.9, 24.3, 19.3, 13.5 ppm; HRMS: C₃₈H₆₁N₆O₈ [M+H]⁺之計算值: 729.4551, 實驗值: 729.4529。

製備性實例 57: 下式之製備:



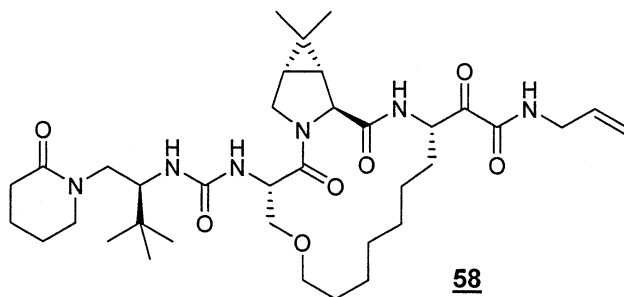
步驟 A



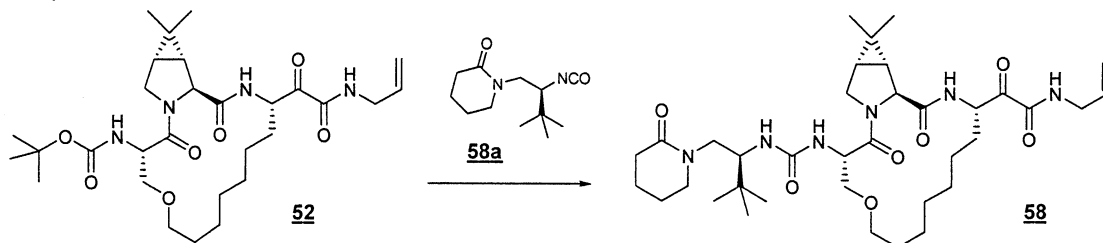
使 N-Boc 經保護之胺 52 (101 mg) 溶解於 10 mL 甲酸中並在室溫下攪拌 1 h。在旋轉蒸發器中移除所有揮發物並對殘餘物進行矽膠層析 (梯度: 丙酮/己烷; 2:8 至 6:4) 以生成呈白色

固體狀之甲醯化產物 57 (35 mg, 40%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ , 8.24 (s, 1 H), 7.35 (d, 1 H, $J=7.8$ Hz), 7.07 (br s, 1 H), 6.83 (d, 1 H, $J=6.9$ Hz), 5.89 (ddt, 1 H, $J=5.6, 10.0, 17.0$ Hz), 5.47 (m, 1 H), 5.28 (dd, 1 H, $J=1.2, 17.3$ Hz), 5.25 (dd, 1 H, $J=1.2, 10.4$ Hz), 4.95 (ddd, 1 H, $J=3.1, 5.9, 8.5$ Hz), 4.51 (s, 1 H), 3.99 (m, 2 H), 3.92 (dd, 1 H, $J=5.3, 11.0$ Hz), 3.75 (d, 1 H, $J=11.0$ Hz), 3.74 (m, 1 H), 3.70 (dd, 1 H, $J=5.6, 9.1$ Hz), 3.48 (m, 2 H), 1.96 (m, 1 H), 1.77 (d, 1 H, $J=7.8$ Hz), 1.76 (m, 1 H), 1.27-1.63 (m, 11 H), 1.10 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 196.8, 170.5, 169.4, 160.8, 159.3, 133.1, 117.9, 71.3, 70.0, 61.5, 54.4, 50.8, 48.2, 42.1, 32.0, 31.5, 29.4, 28.6, 27.8, 26.7, 26.6, 23.6, 23.5, 19.3, 14.5, 13.2 ppm; HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 之計算值: 491.2870, 實驗值: 491.2882。

製備性實例 58: 下式之製備:



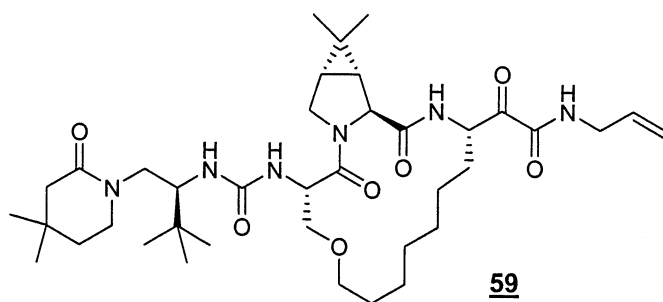
步驟 A



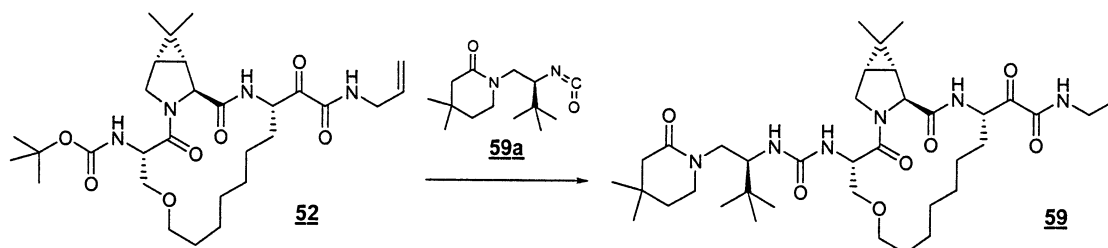
使 N-Boc 經保護之胺 52 (80 mg) 溶解於二噁烷中之 5 mL 4M HCl 溶液中並在室溫下攪拌 45 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 3

mL 無水二氯甲烷中並用 N-甲基嗎啉 (3 當量, 0.05 mL, d 0.920) 處理。將異氰酸酯 58a 添加於溶液中 (2 當量, 3.8 mL, 甲苯中之 0.075 M 溶液)。將反應混合物在室溫下攪拌約 3 h。用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋該混合物並用 1 M HCl 水溶液 (10 mL)、飽和的碳酸氫鈉水溶液 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度: 丙酮/己烷; 3:7 至 7:3) 以提供呈白色固體狀之產物 58 (16 mg, 16%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ , 8.19-8.39 (br s, 1 H), 8.05 (d, 1 H, $J=8.5$ Hz), 6.22 (br s, 1 H), 5.91 (ddt, 1 H, $J=5.6, 10.0, 17.0$ Hz), 5.71 (dd, 1 H, $J=9.4, 10.0$ Hz), 5.33 (d, 1 H, $J=9.4$ Hz), 5.28 (m, 1 H), 5.26 (dd, 1 H, $J=1.2, 17.0$ Hz), 5.20 (dd, 1 H, $J=1.2, 10.4$ Hz), 4.96 (ddd, 1 H, $J=4.0, 9.4, 9.4$ Hz), 4.60 (s, 1 H), 4.32 (t, 1 H, $J=12.6$ Hz), 4.12 (d, 1 H, $J=10.7$ Hz), 3.86-4.07 (m, 4 H), 3.49-3.63 (m, 3 H), 3.38 (dd, 1 H, $J=4.1, 7.9$ Hz), 3.31 (m, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 2.66 (dd, 1 H, $J=2.8, 13.8$ Hz), 2.39 (dt, 1 H, $J=5.6, 17.3$ Hz), 2.27 (dt, 1 H, $J=6.6, 17.3$ Hz), 1.89-2.04 (m, 2 H), 1.71-1.87 (m, 4 H), 0.88-1.64 (m, 11 H), 1.03 (s, 3 H), 0.93 (s, 9 H), 0.90 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 196.2, 171.8, 171.3, 159.5, 158.2, 133.7, 117.3, 71.4, 70.8, 60.6, 55.7, 53.5, 51.0, 48.3, 48.1, 46.5, 42.2, 34.3, 32.7, 31.8, 31.0, 28.7, 27.8, 27.6, 27.0, 26.9, 24.6, 24.4, 23.5, 21.7, 19.2, 13.5 ppm; HRMS: $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{N}_6\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 之計算值: 687.4445, 實驗值: 687.4434。

製備性實例 59: 下式之製備:

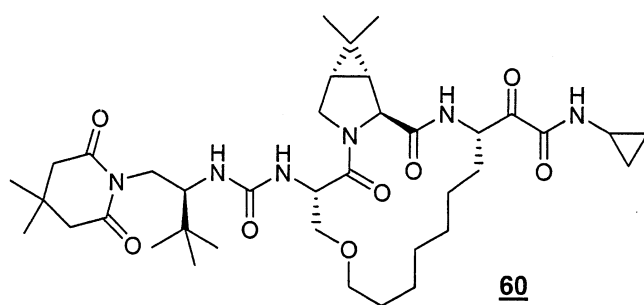


步驟 A

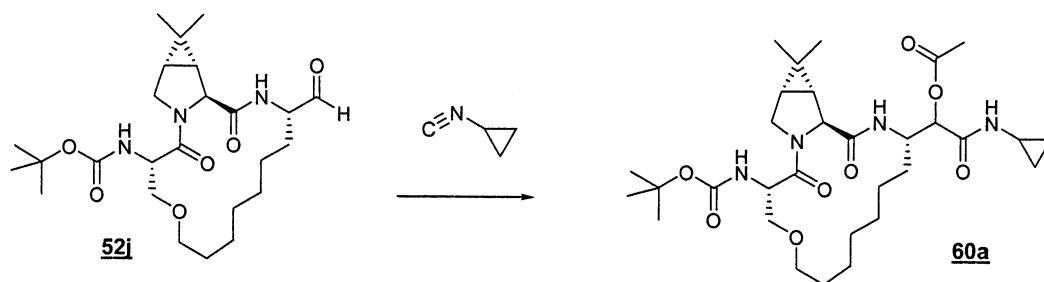


使 N-Boc 胺 52 (56 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 15 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液。10 min 以後，逐滴添加異氰酸酯 59a 之溶液 (1.0 當量) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 2 h。用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋反應混合物並用 1 M HCl 水溶液 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；2:8 至 6:4) 以提供呈白色固體狀之產物 59 (35 mg, 50%)。HRMS: $\text{C}_{38}\text{H}_{63}\text{N}_6\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 之計算值：715.4758，實驗值：715.4739。

製備性實例 60：下式之製備：

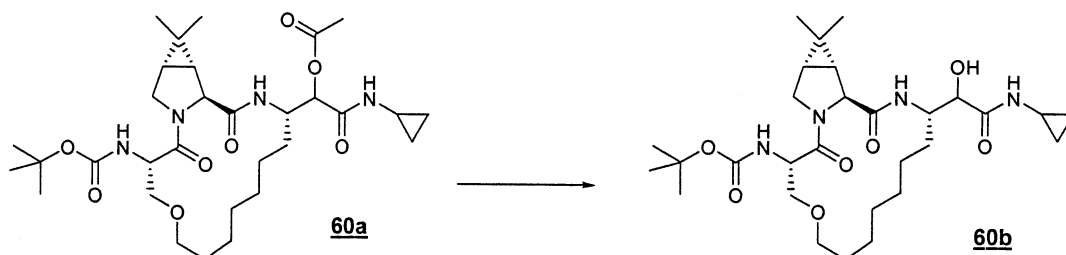


步驟 A



用環丙基異氰(Oakwood Prod., 2當量, 117 mg)及乙酸(2當量, 0.1 mL, d 1.049)處理醛 52j(405 mg)於 15 mL 無水二氯甲烷中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。在減壓下移除所有揮發物並對殘餘物進行矽膠層析(梯度: 丙酮/己烷; 1:9至 1:1)以提供呈白色固體狀之產物 60a(500 mg, 98%)。

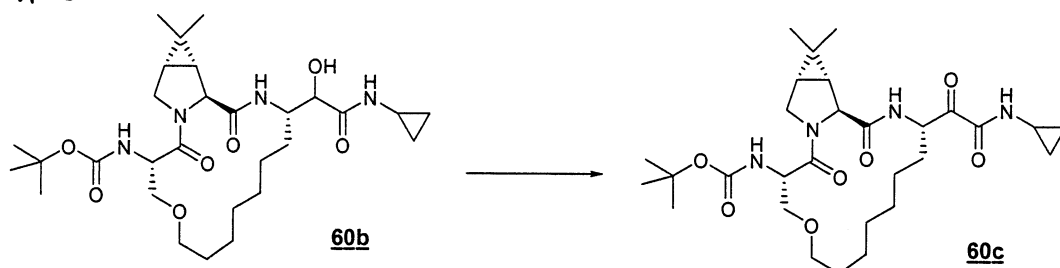
步驟 B



用氫氧化鋰單水合物(2.5當量, 86 mg)處理乙酸酯 60a(500 mg)於 15 mL THF/MeOH/水(1:1:1)混合物中的溶液並攪拌約 30 min, 直至如 TLC 分析(乙酸乙酯/己烷; 6:4)所判定所有的起始材料均已被消耗。用 30 mL 飽和的碳酸氫鈉

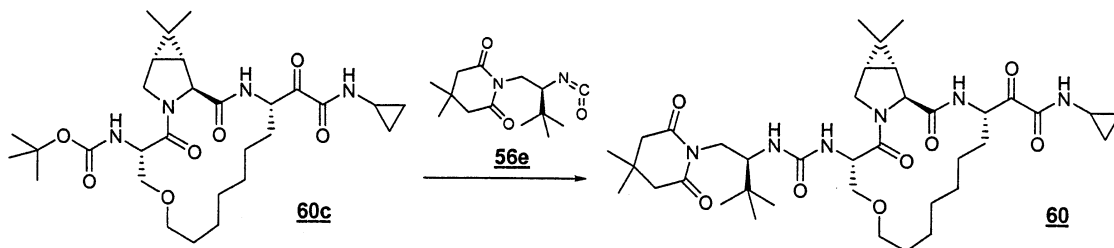
水溶液稀釋反應混合物並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮以提供呈無色半固體狀之粗產物 60b(464 mg, 98%)，其無需進一步純化即可使用。

步驟 C



用 Dess-Martin 過氧化劑(2.0 當量, 698 mg)處理羥基醯胺 **60b**(0.824 mmol)於 20 mL 無水二氯甲烷中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。用 1 M 硫代硫酸鈉水溶液(15 mL)處理該混合物並攪拌 5 min。亦添加飽和的碳酸氫鈉水溶液(20 mL)並繼續攪拌另外 10 min。用二氯甲烷(3×50 mL)萃取該混合物。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(梯度：丙酮/己烷；5:95 至 35:65)以提供呈白色固體狀之產物 **60c**(333 mg, 72%)。

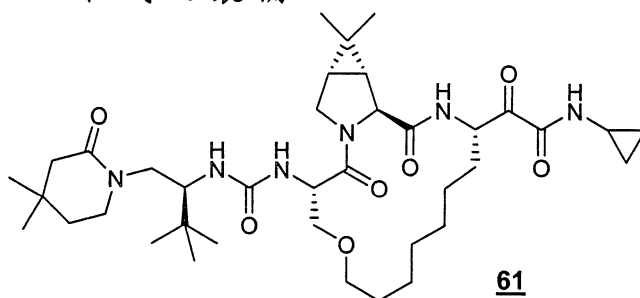
步驟 D



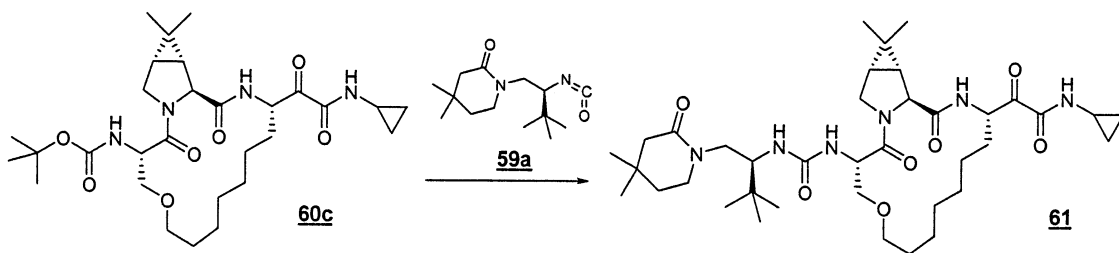
使 N-Boc 胺 **60c**(70 mg)溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下隔夜。使所得胺鹽溶

解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 20 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液，然後添加異氰酸酯 56e 之溶液 (1.3 當量，0.7 mL，甲苯中之 0.241 M 溶液) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 2 h。用二氯甲烷 (50 mL) 稀釋反應混合物並用飽和的碳酸氫鈉水溶液 (10 mL) 洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；2:8 至 55:45) 以提供呈白色固體狀之產物 60 (70 mg, 77%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (br s, 1 H), 7.56 (br s, 1 H), 5.86 (br s, 1 H), 5.65 (t, 1 H, J=8.8 Hz), 5.09 (br s, 1 H), 4.91 (br s, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 4.07 (d, 1 H, J=10.4 Hz), 3.98 (dd, 1 H, J=5.0, 10.7 Hz), 3.91 (m, 3 H), 3.54 (m, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 2.88 (ddd, 1 H, J=3.7, 7.5, 15.1 Hz), 2.56 (d, 2 H, J=16.7 Hz), 2.50 (d, 2 H, J=16.7 Hz), 1.94 (m, 1 H), 0.87-1.76 (m, 15 H), 1.11 (s, 6 H), 1.03 (s, 3 H), 0.97 (s, 9 H), 0.86 (s, 3 H), 0.70 (m, 2 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 198.0, 172.9, 172.0, 171.2, 160.8, 157.7, 71.5, 70.8, 60.7, 56.9, 53.4, 51.1, 48.4, 46.8, 39.9, 34.9, 32.1, 30.8, 29.4, 28.7, 28.1, 27.7, 27.5, 26.9, 26.8, 24.4, 23.0, 19.2, 13.5, 6.8, 6.7 ppm。HRMS: C₃₈H₆₁N₆O₈ [M+H]⁺ 之計算值：729.4551，實驗值：729.4558。

製備性實例 61：下式之製備：



步驟 A

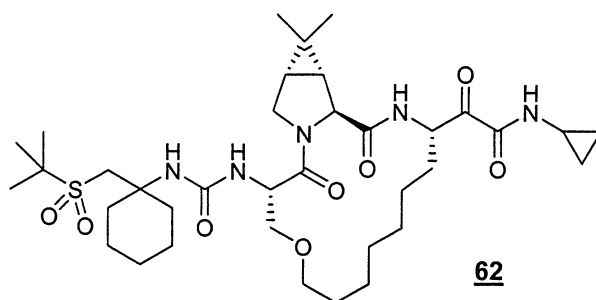


使 N-Boc 胺 60c (56 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 20 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液，然後添加異氰酸酯 59a 之甲苯 (1.3 當量) 溶液並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 2 h。用二氯甲烷 (60 mL) 稀釋反應混合物並用飽和的碳酸氫鈉水溶液 (20 mL) 洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；2:8 至 6:4) 以提供呈白色固體狀之產物 61 (52 mg, 73%)。

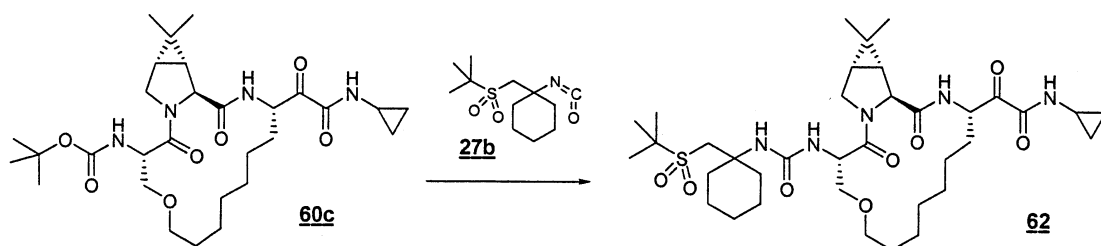
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.30-8.53 (br s, 1 H), 8.15 (d, 1 H, $J=8.8$ Hz), 6.13 (br s, 1 H), 5.74 (dd, 1 H, $J=8.8, 9.7$ Hz), 5.38 (d, 1 H, $J=9.1$ Hz), 4.96 (br s, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.35 (dd, 1 H, $J=12.9, 12.9$ Hz), 4.10 (d, 1 H, $J=10.4$ Hz), 4.01 (dd, 1 H, $J=5.0, 10.4$ Hz), 3.94 (m, 1 H), 3.56 (m, 2 H), 3.50 (dd, 1 H, $J=8.5, 8.8$ Hz), 3.31 (m, 2 H), 3.17 (ddd, 1 H, $J=5.6, 6.0, 12.3$ Hz), 2.91 (ddd, 1 H, $J=4.0, 7.8, 15.4$ Hz), 2.67 (dd, 1 H, $J=3.4, 13.5$ Hz), 2.17 (d, 1 H, $J=17.0$ Hz), 2.10 (d, 1 H, $J=17.0$ Hz), 1.94 (m, 3 H), 1.24-1.70 (m, 12 H), 1.14 (m, 1 H), 1.04 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.89 (s, 3 H), 0.84 (m, 2 H), 0.73 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 199.9, 171.9, 171.3, 171.0, 160.9, 158.0, 71.4, 70.9, 60.4, 55.4, 53.2, 48.2, 46.3, 45.0, 35.8,

34.6, 31.7, 30.3, 28.8, 28.7, 27.8, 27.7, 27.6, 27.1, 26.9, 26.8, 24.8, 24.7, 23.2, 19.1, 13.4, 6.4 ppm。HRMS: $C_{38}H_{63}N_6O_7$ $[M+H]^+$ 之計算值：715.4758，實驗值：715.4768。

製備性實例 62：下式之製備：



步驟 A

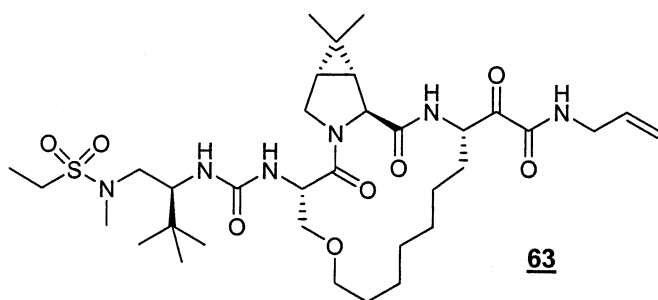


使 N-Boc 胺 60c (60 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 20 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液，然後添加異氰酸酯 27b 之甲苯 (1.2 當量) 溶液並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 2 h。用二氯甲烷 (60 mL) 稀釋反應混合物並用飽和的碳酸氫鈉水溶液 (20 mL) 洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；2:8 至 6:4) 以提供呈白色固體狀之產物 62 (65 mg, 85%)。

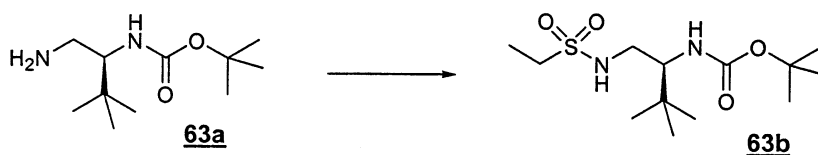
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 1 H, $J=8.2$ Hz), 7.28 (br s, 1 H),

5.73-6.02 (br s, 1 H), 5.57 (ddd, 1 H, $J=1.9, 8.2, 8.5$ Hz), 5.22 (br s, 1 H), 4.88 (dd, 1 H, $J=3.4, 8.5$ Hz), 4.51 (s, 1 H), 4.01 (m, 3 H), 3.62 (dd, 1 H, $J=8.5, 8.5$ Hz), 3.55 (ddd, 1 H, $J=3.7, 6.3, 9.7$ Hz), 3.48 (dd, 1 H, $J=4.0, 8.1$ Hz), 3.38 (m, 1 H), 3.18 (d, 1 H, $J=13.5$ Hz), 2.86 (ddd, 1 H, $J=3.8, 7.2, 14.8$ Hz), 2.41 (d, 1 H, $J=11.6$ Hz), 2.24 (d, 1 H, $J=11.6$ Hz), 1.93 (m, 1 H), 1.72-1.89 (m, 4 H), 1.40 (s, 9 H), 1.28-1.70 (m, 16 H), 1.21 (m, 1 H), 1.06 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.91 (m, 2 H), 0.70 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 197.9, 172.0, 171.0, 160.9, 157.0, 70.8, 70.6, 61.0, 60.8, 54.9, 53.7, 51.1, 48.4, 36.2, 32.0, 30.5, 28.7, 27.9, 27.2, 26.9, 26.8, 25.9, 24.1, 23.8, 23.5, 23.0, 21.9, 21.8, 19.3, 13.4, 6.9, 6.8 ppm。

製備性實例 63：下式之製備：



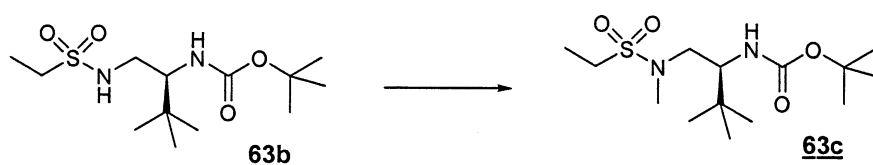
步驟 A



將胺 63a(2.0 g)於 100 mL 無水二氯甲烷中之溶液冷卻至 0°C 並用吡啶(3.0 當量, 2.24 mL, d 0.978)及乙磺醯氯(1.2 當量, 1.05 mL, d 1.357)處理。將所得的黃色均勻溶液攪拌隔夜(0 至 25°C 之溫度)。用 200 mL 醚稀釋混合物並用 1 M HCl 水溶液(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。使有機層經硫酸

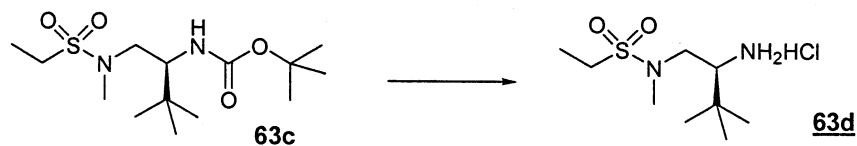
鎂乾燥、過濾並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(梯度：二氯甲烷至乙酸乙酯/二氯甲烷3:7)以提供呈白色固體狀之產物 63b(850 mg, 30%)。

步驟 B



用碳酸鉀(3.0當量, 2.74 g)及碘甲烷(3.0當量, 0.51 mL, d 2.280)處理乙磺醯胺 63b(850 mg)之無水DMF(30 mL)溶液。將反應混合物攪拌約4 h。TLC分析(丙酮/己烷; 2:8)顯示所有起始材料均已被消耗。用乙酸乙酯(300 mL)稀釋混合物並用水(3×50 mL)及鹽水(1×50 mL)洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮以提供呈白色固體狀之產物 63c(860 mg, 97%)。無需對該產物進行進一步純化。

步驟 C



使 N-Boc 經保護之胺 63c(850 mg)溶解於二噁烷中之 100 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌直至如 TLC(丙酮/己烷; 2:8)判定所有的起始材料均已被消耗。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下以提供產物 63d(680 mg, 98%)。

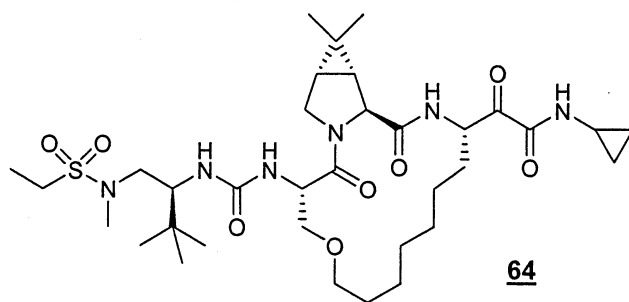
步驟 D



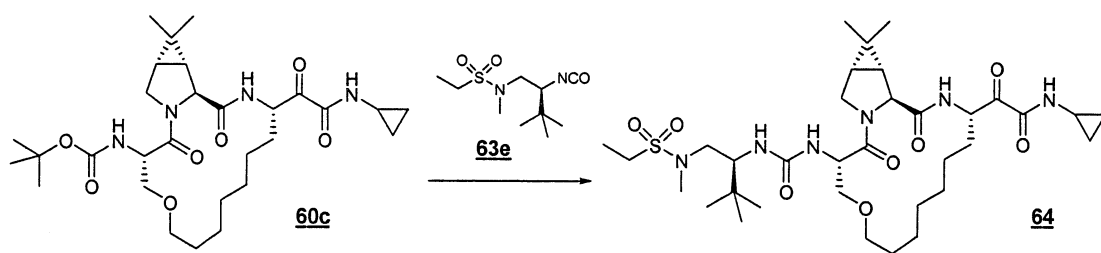
95756A.doc

(20 mL)洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(梯度：丙酮/己烷；2:8至6:4)以提供呈白色固體狀之產物 63(49 mg, 65%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (d, 1 H, J=8.5 Hz), 7.52 (br s, 1 H), 6.04 (br s, 1 H), 5.89 (ddt, 1 H, J=5.6, 10.4, 17.0 Hz), 5.65 (dd, 1 H, J=8.8, 10.4 Hz), 5.26 (dd, 1 H, J=1.2, 17.0 Hz), 5.22 (dd, 1 H, J=1.2, 10.0 Hz), 5.17 (d, 1 H, J=10.0 Hz), 4.99 (br s, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 4.19 (d, 1 H, J=10.7 Hz), 4.02 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 3.60 (dd, 1 H, J=8.1, 9.1 Hz), 3.54 (m, 1 H), 3.49 (d, 1 H, 1.9 Hz), 3.44 (m, 1 H), 3.32 (m, 1 H), 3.07 (m, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 1.35 (t, 3 H, J=7.5 Hz), 1.27-1.62 (m, 15 H), 1.16 (m, 1 H), 1.03 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.91 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ, 198.6, 172.3, 171.3, 159.4, 158.0, 133.4, 117.6, 71.1, 70.6, 60.7, 54.7, 53.5, 51.0, 50.6, 48.4, 45.8, 42.2, 34.8, 34.5, 32.0, 30.9, 28.7, 27.8, 27.3, 27.0, 26.9, 24.3, 24.2, 19.2, 13.5, 8.6 ppm; HRMS: C₃₄H₅₉N₆O₈S [M+H]⁺之計算值：711.4115，實驗值：711.4133。

製備性實例 64：下式之製備：



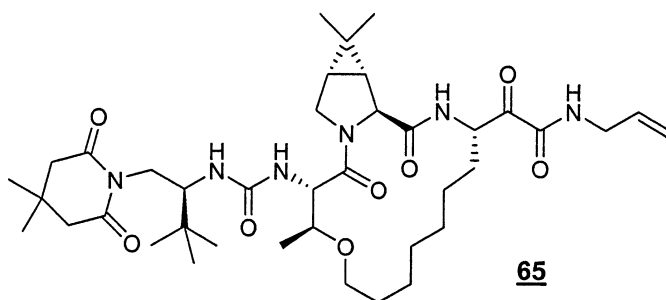
步驟 A



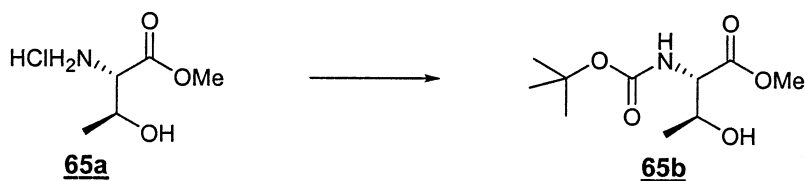
使 N-Boc 胺 60c (60 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 10 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液。10 min 以後，逐滴添加異氰酸酯 63e 之溶液 (1.2 當量，0.97 mL，甲苯中之 0.131 M 溶液) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 2 h。用二氯甲烷 (70 mL) 稀釋反應混合物並用飽和的碳酸氫鈉水溶液 (20 mL) 洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；2:8 至 6:4) 以提供呈白色固體狀之產物 64 (62 mg，82%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (br s, 1 H), 7.47 (br s, 1 H), 5.94-6.19 (br s, 1 H), 5.65 (dd, 1 H, J=8.8, 10.7 Hz), 5.21 (d, 1 H, J=7.8 Hz), 5.00 (dd, 1 H, J=3.7, 9.4 Hz), 4.59 (s, 1 H), 4.21 (d, 1 H, J=10.7 Hz), 4.02 (dd, 1 H, J=5.0, 10.7 Hz), 3.93 (dd, 1 H, J=9.1, 9.7 Hz), 3.55 (m, 2 H), 3.48 (d, 1 H, J=12.6 Hz), 3.40 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 3.07 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 3.06 (m, 1 H), 2.93 (s, 3 H), 2.85 (dddd, 1 H, J=1.8, 4.0, 7.5, 15.1 Hz), 1.91 (m, 1 H), 1.34 (t, 3 H, J=7.2 Hz), 1.25-1.61 (m, 12 H), 1.13 (m, 1 H), 1.01 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.89 (s, 3 H), 0.87 (m, 2 H), 0.69 (m, 2 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 198.9, 172.3, 171.4, 160.9, 158.0, 71.0, 70.6, 60.6, 53.2, 50.9, 50.6, 48.4, 45.9, 34.8, 34.5, 32.1, 31.1, 28.7, 27.8, 27.5, 27.0, 26.9, 24.4, 23.0, 19.2, 13.6, 8.6, 6.7 ppm;

HRMS: $C_{34}H_{59}N_6O_8S[M+]^+$ 之計算值：711.4115，實驗值：711.4133。

製備性實例 65：下式之製備：

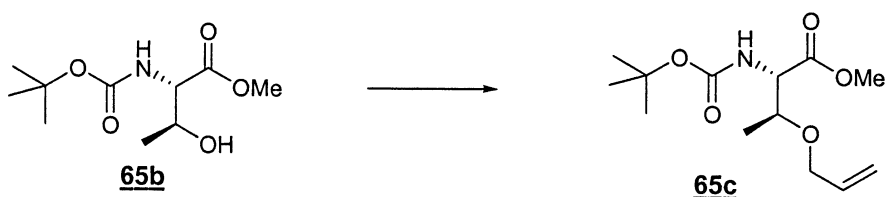


步驟 A



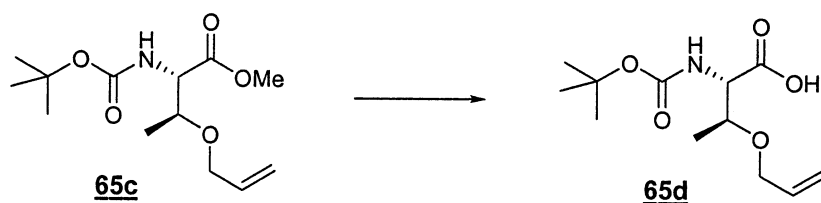
將(S)-同分異構-酰胺酸-OMe鹽酸鹽 65a(Chem-Impex, 5 g)之無水二氯甲烷(150 mL)溶液冷卻至0℃並用50 mL無水二氯甲烷中之二碳酸二第三丁酯(1.1當量, 7.0 g)處理。逐滴添加N-甲基嗎啉(2.5當量, 8.1 mL, d 0.920)並將混合物攪拌30 min。移除冷卻浴並將混合物攪拌另外3 h。將混合物濃縮至其體積的三分之一併接著用乙酸乙酯(300 mL)稀釋且用1 M HCl水溶液(100 mL)、飽和的碳酸氫鈉水溶液(80 mL)及鹽水(80 mL)洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮以提供呈無色油狀之產物 65b(6.78 g, 98%)。

步驟 B



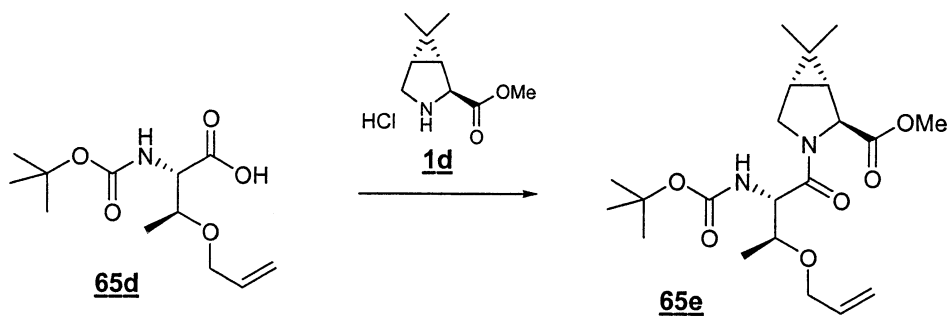
將 Boc-L-同分異構-Thr-OMe 65b(6.8 g)於 250 mL 無水 THF 中之溶液脫氣(真空/ N_2 -沖洗)並用碳酸烯丙基甲酯(1.3 當量, 4.3 mL, d 1.022)處理。添加催化量之四(三苯膦)鈀(0.02 莫耳%, 673 mg)。將淡黃色混合物再次脫氣並在 60°C 加熱約 3 h, 直至 TLC 分析(丙酮/己烷; 2:8)顯示未留下起始材料(反應混合物變為褐色)。在減壓下將混合物濃縮並對殘餘物進行矽膠層析(乙酸乙酯/己烷; 1:9)以提供呈無色油狀之產物 65c(5.72 g, 72%)。

步驟 C



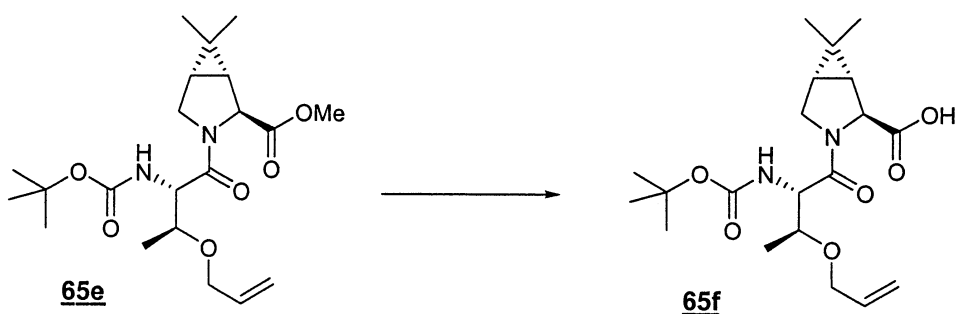
將甲酯 65c(1.45 g)於 250 mL THF/水/MeOH(4:2:1)混合物中之溶液冷卻至 0°C 並用氫氧化鋰單水合物(2.5 當量, 2.19 mg)處理。30 min 以後移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌另外 4 h 直至如 TLC 分析(丙酮/己烷; 15:85)所判定所有的起始材料均已被消耗。用 200 mL 1 M HCl 水溶液(混合物之 pH 值=1)處理反應混合物並使產物吸收於二氯甲烷(4×100 mL)中。使經組合之有機萃取物經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮以提供產物。無需對產物 65d(5.42 g, 98%)進行進一步純化。

步驟 D



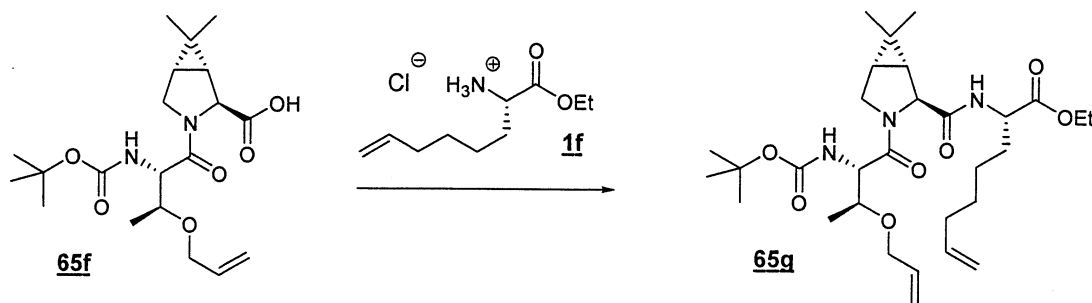
將酸 65d (20.92 mmol) 於 200 mL 無水二氯甲烷及 100 mL 無水 DMF 中之溶液在 0°C 下攪拌並用 HATU (1.4 當量, 11.16 g) 處理。添加胺鹽 1d (1.2 當量, 5.16 g), 然後添加 N-甲基嗎啉 (4 當量, 9.19 mL, d 0.920)。將反應混合物攪拌隔夜。在真空下移除所有揮發物並使殘餘物溶解於 500 mL 乙酸乙酯中。用水 (200 mL)、1 M HCl 水溶液 (100 mL)、飽和的碳酸氫鈉水溶液 (100 mL) 及鹽水 (100 mL) 洗滌有機層。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (乙酸乙酯/己烷; 2:8) 以生成呈無色油狀之產物 65e (7.6 g, 88%) 以及少量其相應的非對映異構體產物。

步驟 E



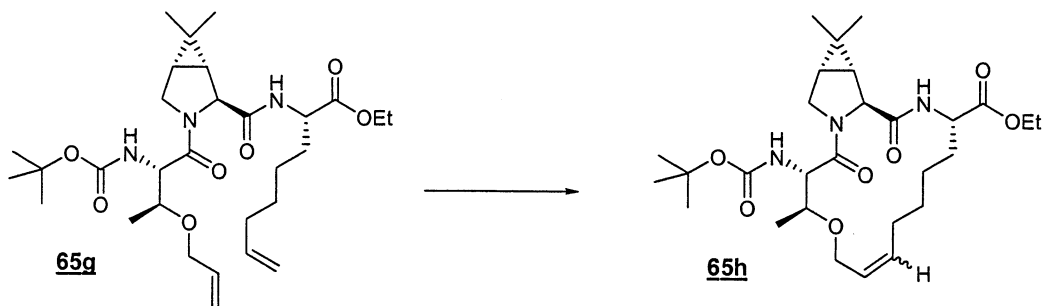
將甲酯 65e (7.6 g) 於 300 mL THF/水 (2:1) 混合物中之溶液冷卻至 0°C 並用氫氧化鋰單水合物 (2.5 當量, 1.93 mg) 處理。30 min 後移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌另外 4 h 直至如 TLC 分析 (乙酸乙酯/己烷; 25:75) 所判定所有的起始材料均已被消耗。用 200 mL 1 M HCl 水溶液 (混合物之 pH 值=1) 處理反應混合物並使產物吸收於二氯甲烷 (4×100 mL) 中。使經組合之有機萃取物經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮以提供呈無色固體狀之產物 65f (6.86 g, 93%)。

步驟 F



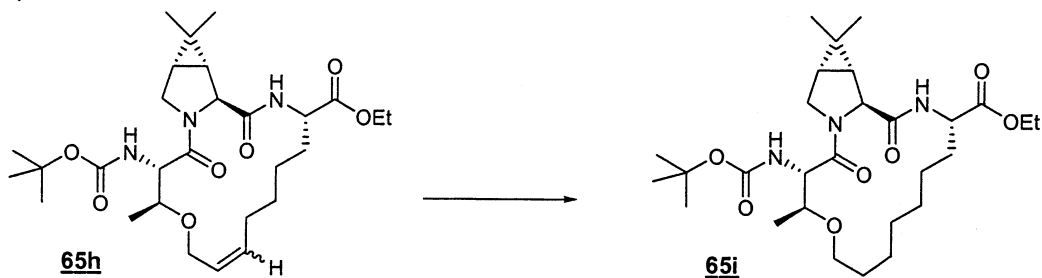
將酸 65f (6.86 g) 於 100 mL 無水二氯甲烷及 100 mL 無水 DMF 中之溶液在 0°C 下攪拌並用 HATU (1.4 當量, 9.23 g) 處理。將胺鹽 1f (1.1 當量, 4.21 g) 添加於 100 mL 二氯甲烷中, 然後添加 N-甲基嗎啉 (4 當量, 7.6 mL, d 0.920)。將反應混合物在 0°C 下攪拌隔夜。在真空下移除所有揮發物並使殘餘物溶解於 500 mL 乙酸乙酯中。用水 (2×100 mL)、1 M HCl 水溶液 (100 mL)、飽和的碳酸氫鈉水溶液 (100 mL) 及鹽水 (100 mL) 洗滌有機層。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (乙酸乙酯/己烷; 3:7) 以提供呈無色油狀之產物 65g (8.17 g, 84%)。

步驟 G



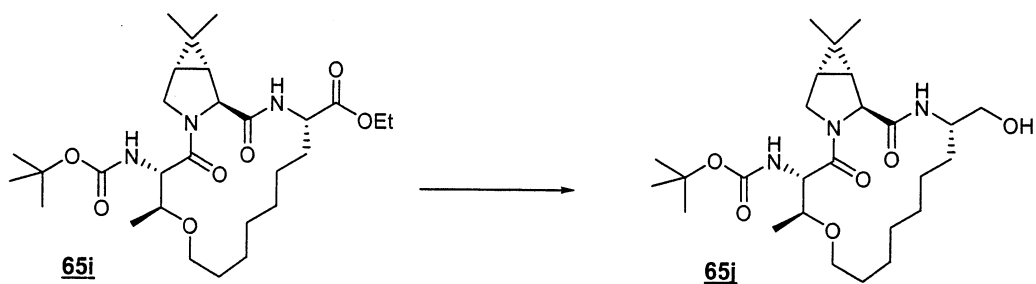
將二烯 65g (8.17 g) 於 1.5 L 甲苯中之溶液脫氣 30 min (氬起
泡) 並用格魯布斯催化劑 (0.2 當量, 2.38 g) 處理。將該粉色
溶液於 60°C 加熱, 歷經 18 h (該溶液在加熱 10 min 後變暗)。
在減壓下移除溶劑並對殘餘物進行矽膠層析 (乙酸乙酯/己
烷; 3:7) 以生成作為 E-與 Z-異構體 (約 4:1) 之混合物的烯烴產
物 65h (7.0 g, 90%)。

步驟 H



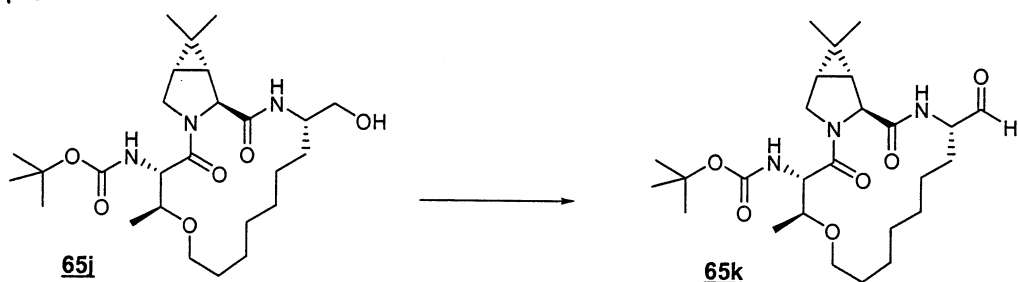
用碳上之鈀 (0.1 莫耳%, 1.37 g 10% Pd/C) 處理烯烴
65h (7.0 g) 於 300 mL 甲醇中之溶液。將混合物在 35 psi 下氫
化直至所有起始材料均已被消耗 (約 3 h)。用 300 mL 二氯甲
烷稀釋反應混合物並穿過矽藻土短路徑過濾。將濾液濃縮
並對殘餘物進行矽膠層析 (乙酸乙酯/己烷; 3:7) 以提供呈白
色固體狀之產物 65i (5.33 g, 76%)。

步驟 I



用硼氫化鋰(2.1當量，10.4 mL，THF中之2M溶液)處理乙酯 65i(5.33 g)於100 mL無水THF中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌並藉由TLC(丙酮/己烷；3:7)監測起始材料消失。2 h後，添加更多的硼氫化鋰溶液(1當量)並繼續攪拌1 h。藉由添加含水飽和的氯化銨溶液中止過量的硼氫化鋰。使混合物在乙酸乙酯(300 mL)與飽和的碳酸氫鈉水溶液(100 mL)之間分溶。用乙酸乙酯(2×100 mL)逆向萃取含水層。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(丙酮/己烷；3:7)以提供呈白色固體狀之產物 65j(3.93 g，80%)。

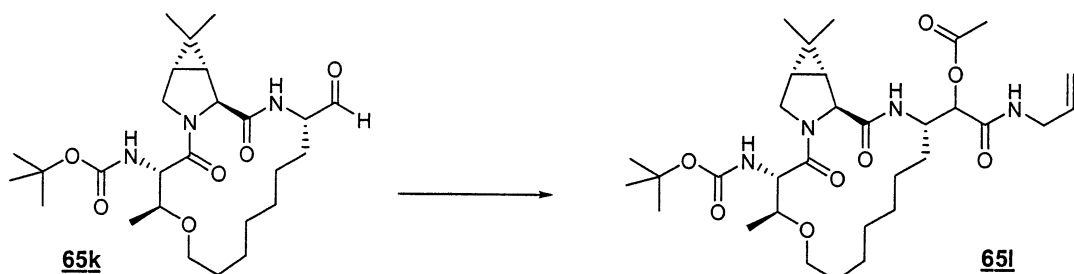
步驟 J



用 Dess-Martin 過氧化劑(1.5當量，1.28 g)處理醇 65j(1.0 g)於40 mL無水二氯甲烷中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌3 h。用1 M硫代硫酸鈉水溶液(10 mL)處理該混合物並攪拌5 min。亦添加飽和的碳酸氫鈉水溶液(30 mL)並繼續攪拌另外10 min。用二氯甲烷(3×80 mL)萃取該混合物。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。對殘餘物進行矽

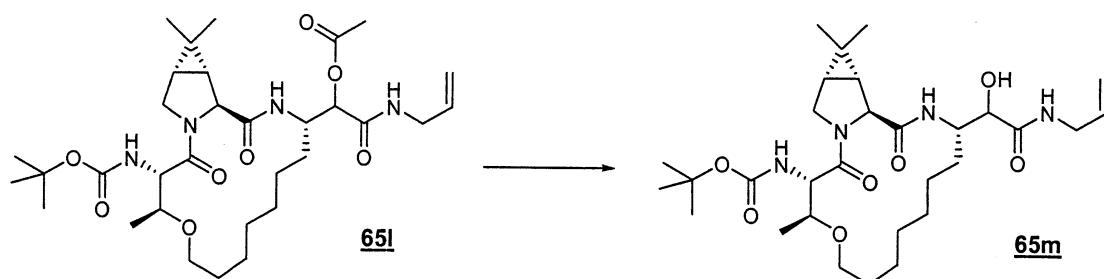
膠層析(梯度：乙酸乙酯/己烷；4:6至8:2)以提供呈無色固體狀之產物 65k(750 mg, 75%)。

步驟 K



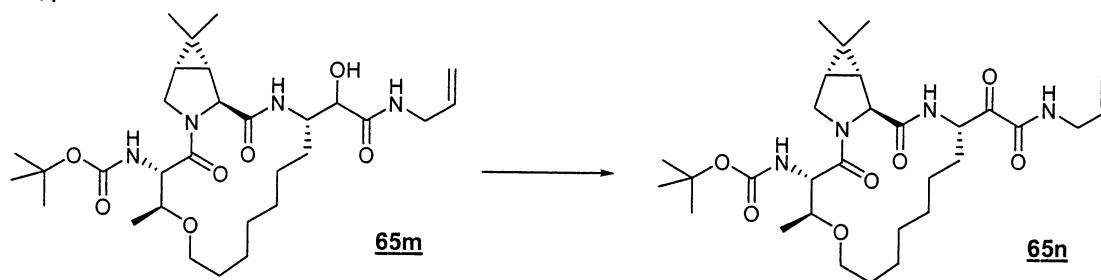
用烯丙基異氰(2當量, 0.26 mL, d 0.8)及乙酸(2當量, 0.17 mL, d 1.049)處理醛 65k(750 mg)於 20 mL 無水二氯甲烷中之溶液。將混合物在室溫下攪拌約 5 h。在真空下移除所有揮發物並對殘餘物進行矽膠層析(梯度：丙酮/己烷；1:9至 45:55)以提供呈白色固體狀之產物 65l(700 mg, 74%)。

步驟 L



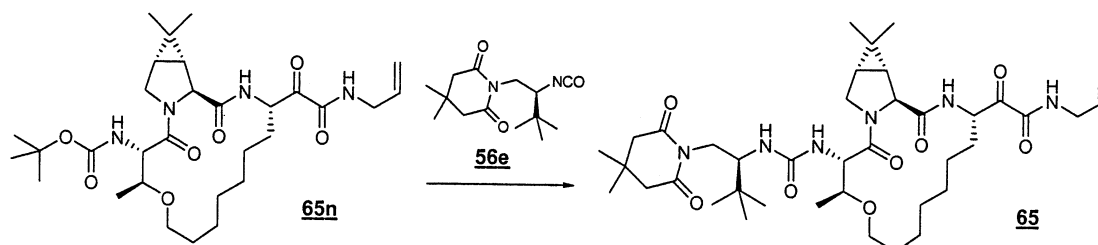
用氫氧化鋰單水合物(2.5當量, 118 mg)處理乙酸酯 65l(700 mg)於 20 mL THF/水(2:1)混合物中之溶液並攪拌約 30 min直至如TLC分析(乙酸乙酯/己烷；8:2)所判定所有的起始材料均已被消耗。用 50 mL 飽和的碳酸氫鈉水溶液處理反應混合物並用二氯甲烷(3×80 mL)萃取。使經組合之有機萃取物經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮以提供呈無色半固體狀之產物 65m(651 mg, 98%)，其無需進一步純化即可使用。

步驟 M



用 Dess-Martin 過氧化劑 (2.0 當量, 956 mg) 處理羥基醯胺 65m (1.127 mmol) 於 25 mL 無水二氯甲烷中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。用 1 M 硫代硫酸鈉水溶液 (20 mL) 處理該混合物並攪拌 5 min。亦添加飽和的碳酸氫鈉水溶液 (30 mL) 並繼續攪拌另外 10 min。用二氯甲烷 (3×80 mL) 萃取該混合物。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度: 丙酮/己烷; 1:9 至 45:55) 以提供呈白色固體狀之產物 65n (585 mg, 90%)。

步驟 N

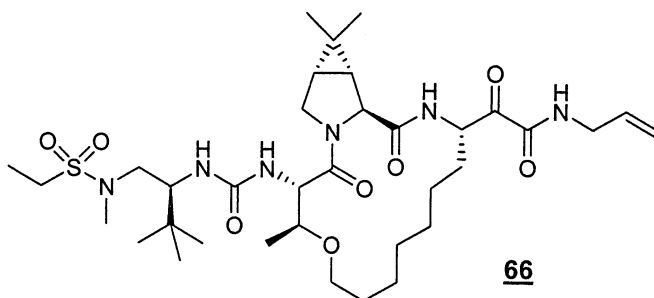


使 N-Boc 胺 65n (60 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著, 添加 10 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液。10 min 以後, 逐滴添加異氰酸酯 56e 之溶液 (1.2 當量, 0.57 mL, 甲苯中之 0.216 M 溶液) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 2 h。用二

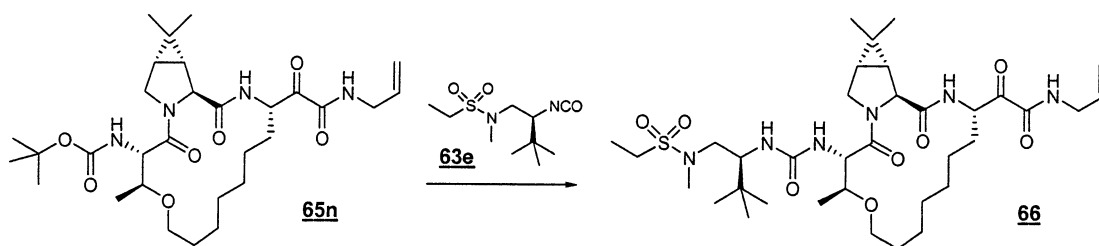
氯甲烷 (70 mL) 稀釋反應混合物並用硫酸鎂乾燥、過濾且在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；15:85 至 5:5) 以提供呈白色固體狀之產物 65 (50 mg, 65%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (br s, 1 H), 7.42-7.82 (br s, 1 H), 6.30 (br s, 1 H), 5.90 (ddt, 1 H, $J=5.6, 10.4, 17.0$ Hz), 5.71 (br s, 1 H), 5.38 (br s, 1 H), 5.27 (dd, 1 H, $J=1.2, 17.0$ Hz), 5.23 (dd, 1 H, $J=1.2, 10.4$ Hz), 4.63 (dd, 1 H, $J=7.8, 8.1$ Hz), 4.50 (br s, 1 H), 4.23 (d, 1 H, $J=10.4$ Hz), 4.05 (m, 2 H), 3.98 (dd, 1 H, $J=5.6, 5.9$ Hz), 3.95 (d, 1 H, $J=11.0$ Hz), 3.88 (dd, 1 H, $J=10.7, 10.8$ Hz), 3.82 (q, 1 H, $J=11.6$ Hz), 3.71 (m, 1 H), 3.62 (ddd, 1 H, $J=5.0, 5.3, 9.4$ Hz), 3.20 (m, 1 H), 2.55 (d, 2 H, $J=16.7$ Hz), 2.47 (d, 2 H, $J=16.7$ Hz), 1.73-1.97 (m, 4 H), 1.14 (d, 3 H, $J=6.0$ Hz), 1.10 (s, 6 H), 1.00 (s, 3 H), 0.99 (s, 9 H), 0.83 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 198.0, 172.8, 171.5, 159.4, 157.8, 117.7, 75.5, 68.1, 60.8, 57.2, 55.9, 48.7, 46.8, 42.3, 35.2, 29.3, 28.7, 28.3, 27.8, 27.6, 26.9, 26.8, 24.7, 24.4, 19.4, 16.3, 13.6 ppm; HRMS: $\text{C}_{39}\text{H}_{63}\text{N}_6\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 之計算值：743.4707，實驗值：743.4717。

製備性實例 66：下式之製備：



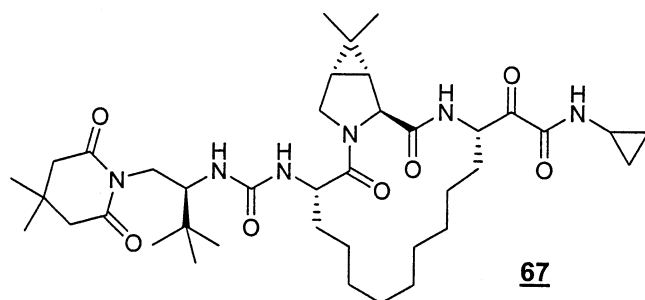
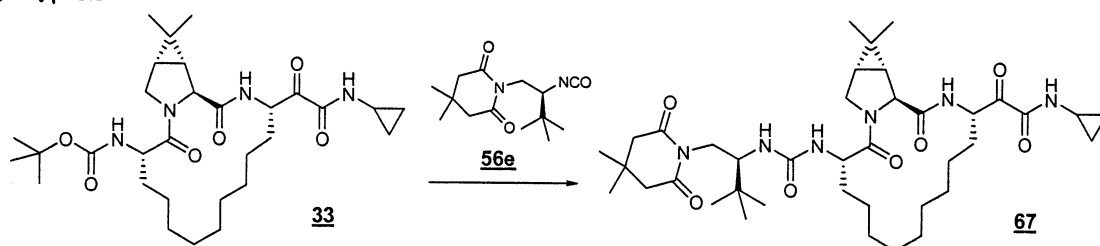
步驟 A



使 N-Boc 胺 65n (60 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下隔夜。使所得胺鹽溶解於 5 mL 二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 10 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液。10 min 以後，逐滴添加異氰酸酯 63e 之溶液 (1.2 當量，0.95 mL，甲苯中之 0.131 M 溶液) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 3 h。用二氯甲烷 (70 mL) 稀釋反應混合物並用硫酸鎂乾燥、過濾及在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；2：8 至 6：4) 以提供呈白色固體狀之產物 66 (55 mg, 73%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, 1 H, J=6.6 Hz), 7.58-7.77 (br s, 1 H), 6.13 (br s, 1 H), 5.90 (ddt, 1 H, J=5.6, 10.0, 17.0 Hz), 5.76 (br s, 1 H), 5.27 (dd, 1 H, J=1.2, 17.0 Hz), 5.22 (dd, 1 H, J=1.2, 10.0 Hz), 5.15 (d, 1 H, J=9.1 Hz), 4.69 (dd, 1 H, J=8.8, 8.8 Hz), 4.57 (s, 1 H), 4.29 (d, 1 H, J=10.7 Hz), 3.91-4.09 (m, 4H), 3.61 (m, 2 H), 3.47 (dd, 1 H, J=11.9, 13.5 Hz), 3.19 (m, 1 H), 3.07 (m, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 1.95 (m, 1 H), 1.35 (t, 3 H, J=7.5 Hz), 1.27-1.69 (m, 12 H), 1.22 (d, 3 H, J=6.3 Hz), 1.14 (m, 1 H), 1.02 (s, 3 H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 199.0, 172.8, 171.5, 159.3, 158.1, 133.5, 117.5, 75.8, 68.4, 60.7, 56.2, 50.4, 48.6, 45.6, 42.2, 34.7, 34.5, 32.0, 31.6, 28.6, 27.7, 27.0, 26.9, 26.7, 24.8, 24.6, 19.3, 16.2, 14.5, 13.5, 8.5 ppm; HRMS: C₃₅H₆₁N₆O₈S [M+H]⁺ 之計算值：725.4272，實驗值：

725.4285。

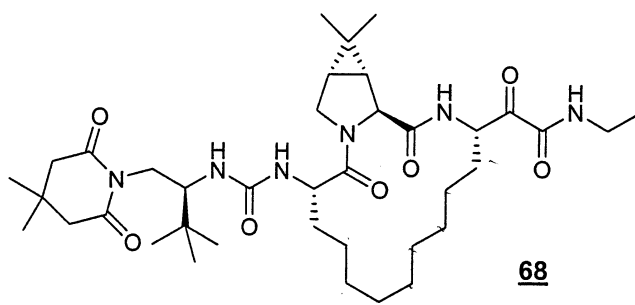
製備性實例 67：下式之製備：

**步驟 A**

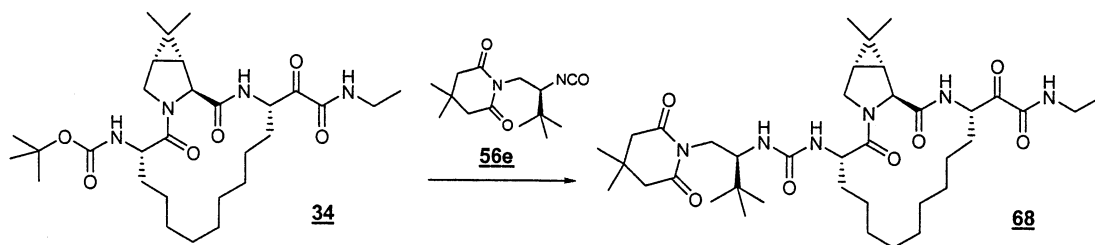
使 N-Boc 胺 33 (60 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下隔夜。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 N-甲基嗎啉 (2 當量，0.03 mL，d 0.920)。10 min 以後，逐滴添加異氰酸酯 56e 之溶液 (1.5 當量，0.8 mL，甲苯中之 0.2 M 溶液) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 2 h。用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋反應混合物並用 1 M HCl 水溶液 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾及在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；2:8 至 1:1) 以提供呈白色固體狀之產物 67 (50 mg，64%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, 1 H, J=6.9 Hz), 7.66-7.82 (br s, 1 H), 6.11 (br s, 1 H), 5.70 (br s, 1 H), 5.32 (br s, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.60 (s, 1

H), 4.19 (d, 1 H, $J=10.0$ Hz), 3.96 (dd, 1 H, $J=5.0, 10.0$ Hz), 3.91 (m, 3 H), 2.91 (ddd, 1 H, $J=3.7, 7.8, 15.1$ Hz), 2.57 (d, 2 H, $J=16.7$ Hz), 2.50 (d, 2 H, $J=16.7$ Hz), 1.86 (m, 3 H), 1.69 (m, 1 H), 1.18-1.61 (m, 16 H), 1.10 (s, 6 H), 1.01 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H), 0.89 (m, 2 H), 0.87 (s, 3 H), 0.71 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 199.2, 173.5, 172.9, 171.9, 160.7, 158.0, 60.5, 56.6, 51.5, 48.5, 46.8, 39.9, 35.0, 34.2, 31.4, 29.4, 28.1, 27.8, 27.6, 27.4, 27.3, 27.0, 26.9, 26.5, 26.1, 23.4, 23.1, 19.4, 13.6, 6.8, 6.7 ppm。

製備性實例 68：下式之製備：



步驟 A

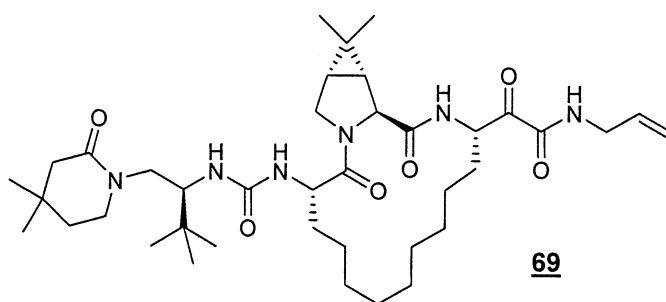


使 N-Boc 胺 34 (60 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 N-甲基嗎啉 (2 當量，0.02 mL，d 0.920)。10 min 以後，逐滴添加異氰酸酯 56e 之溶液 (1.4 當量，0.6 mL，甲苯中之 0.241 M 溶液) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 2 h。

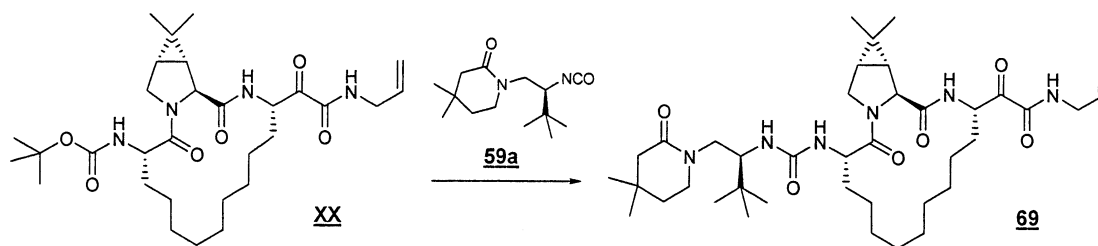
用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物並用1 M HCl水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾及在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(梯度：丙酮/己烷；1:9至45:55)以提供呈白色固體狀之產物68(44 mg, 56%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (br s, 1 H), 7.52-7.77 (br s, 1 H), 6.06 (br s, 1 H), 5.70 (br s, 1 H), 5.26 (br s, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 4.20 (d, 1 H, $J=10.0$ Hz), 3.97 (dd, 1 H, $J=5.0, 10.0$ Hz), 3.92 (m, 3 H), 3.43 (m, 2 H), 2.57 (d, 2 H, $J=16.7$ Hz), 2.50 (d, 2 H, $J=16.7$ Hz), 1.90 (m, 1 H), 1.74 (m, 2 H), 1.27 (t, 3 H, $J=7.2$ Hz), 1.20-1.62 (m, 17 H), 1.11 (s, 6 H), 1.02 (s, 3 H), 0.96 (s, 9 H), 0.88 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 199.1, 173.5, 172.9, 171.8, 159.3, 157.9, 60.6, 56.6, 51.5, 48.5, 46.8, 40.0, 34.9, 34.8, 34.1, 32.8, 29.4, 28.1, 27.8, 27.5, 27.4, 27.3, 27.0, 26.9, 26.5, 26.0, 25.1, 23.4, 19.4, 14.8, 13.6 ppm; HRMS: $\text{C}_{38}\text{H}_{63}\text{N}_6\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 之計算值：715.4758，實驗值：715.4751。

製備性實例69：下式之製備：



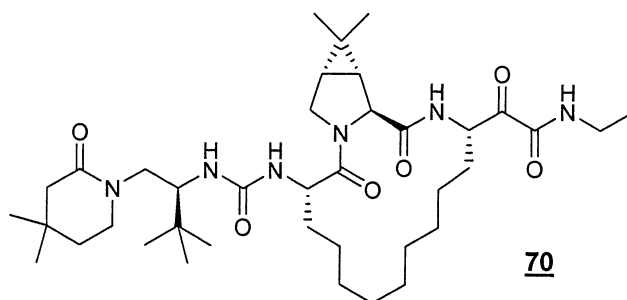
步驟 A



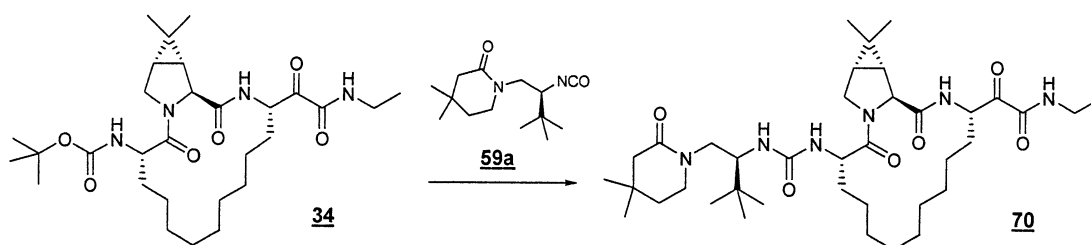
使N-Boc胺XX(93 mg)溶解於二噁烷中之10 mL 4 M HCl溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下3 h。使所得胺鹽溶解於5 mL無水二氯甲烷中並冷卻至0°C。接著，添加N-甲基嗎啉(2當量，0.04 mL，d 0.920)。10 min以後，逐滴添加異氰酸酯59a之甲苯溶液(1.2當量)並繼續攪拌10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌2 h。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物並用1 M HCl水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾及在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(梯度：丙酮/己烷；1:9至45:55)以提供呈白色固體狀之產物69(45 mg，38%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.26-8.67 (br s, 1 H), 8.17 (br s, 1 H), 6.19 (br s, 1 H), 5.92 (ddt, 1 H, J=5.6, 10.4, 17.3 Hz), 5.74 (dd, 1 H, J=8.8, 9.1 Hz), 5.41 (br s, 1 H), 5.26 (dd, 1 H, J=1.2, 17.3 Hz), 5.20 (d, 1 H, J=10.0 Hz), 4.67 (br s, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 4.35 (dd, 1 H, J=1.9, 12.9 Hz), 4.20 (d, 1 H, J=9.8 Hz), 3.99 (m, 4H), 3.58 (ddd, 1 H, J=5.9, 6.9, 12.6 Hz), 3.18 (ddd, 1 H, J=5.9, 5.9, 11.9 Hz), 2.69 (d, 1 H, J=10.7 Hz), 2.18 (d, 1 H, J=17.0 Hz), 2.12 (d, 1 H, J=17.0 Hz), 1.96 (m, 1 H), 1.18-1.89 (m, 20 H), 1.12 (m, 1 H), 1.04 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.91 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 199.3, 173.3, 171.8, 171.1, 159.4, 158.2, 133.7, 117.3, 60.4, 55.3, 51.5, 48.3, 46.3, 45.0, 42.3, 35.8, 34.6, 34.0, 31.2, 30.3, 28.6, 27.8, 27.7, 27.6, 27.3, 27.2, 27.0, 26.3,

25.9, 25.4, 23.2, 19.3, 13.5 ppm。

製備性實例 70：下式之製備：



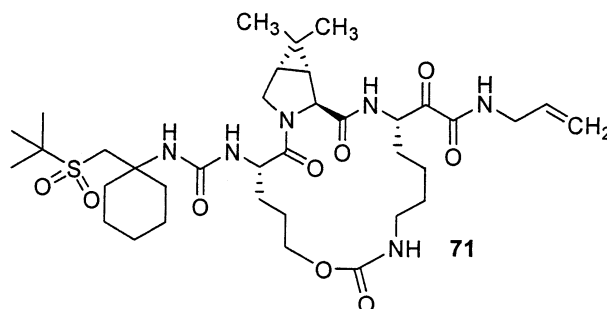
步驟 A



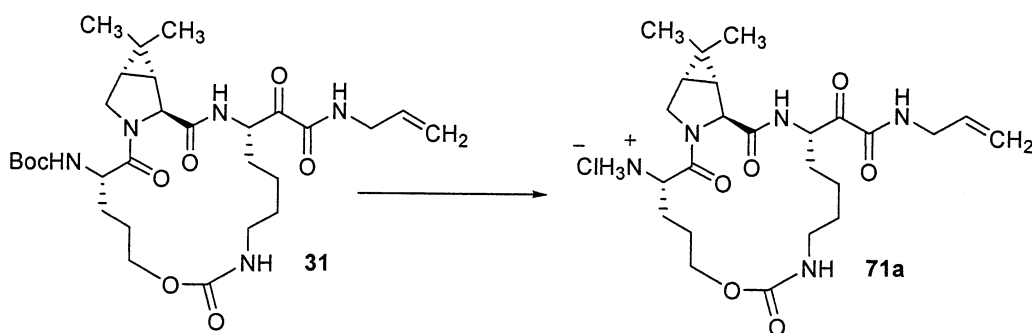
使 N-Boc 胺 34 (73 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 N-甲基嗎啉 (2 當量，0.03 mL，d 0.920)。10 min 以後，逐滴添加異氰酸酯 59a 之甲苯溶液 (1.2 當量) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 2 h。用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋反應混合物並用 1 M HCl 水溶液 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌。使有機層經硫酸鎂乾燥、過濾及在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；1:9 至 45:55) 以提供呈白色固體狀之產物 70 (63 mg，69%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.20-8.43 (br s, 1 H), 8.17 (br s, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 5.75 (dd, 1 H, J=8.2, 9.4 Hz), 5.41 (br s, 1 H), 4.66 (d, 1 H, J=9.1 Hz), 4.63 (s, 1 H), 4.36 (dd, 1 H,

J=12.6, 13.2 Hz), 4.18 (d, 1 H, J=10.4 Hz), 3.96 (m, 2 H), 3.57 (m, 1 H), 3.41 (m, 2 H), 3.18 (ddd, 1 H, J=5.9, 11.9 Hz), 2.69 (d, 1 H, J=13.2 Hz), 2.19 (d, 1 H, J=17.0 Hz), 2.14 (d, 1 H, 17.0 HZ), 1.76-1.99 (m, 4H), 1.25 (t, 3 H, J=7.2 Hz), 1.18-1.75 (m, 17H), 1.12 (m, 1 H), 1.04 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.92 (s, 9H), 0.91 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 199.9, 173.3, 171.8, 171.1, 159.4, 158.2, 60.4, 55.2, 53.5, 51.5, 48.3, 46.3, 35.8, 34.8, 34.6, 31.3, 30.3, 28.7, 27.8, 27.7, 27.6, 27.3, 27.0, 26.4, 26.0, 23.2, 19.3, 14.8, 13.5 ppm; HRMS: $\text{C}_{38}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 之計算值：701.4966，實驗值：701.4960。

製備性實例 71：下式之製備：

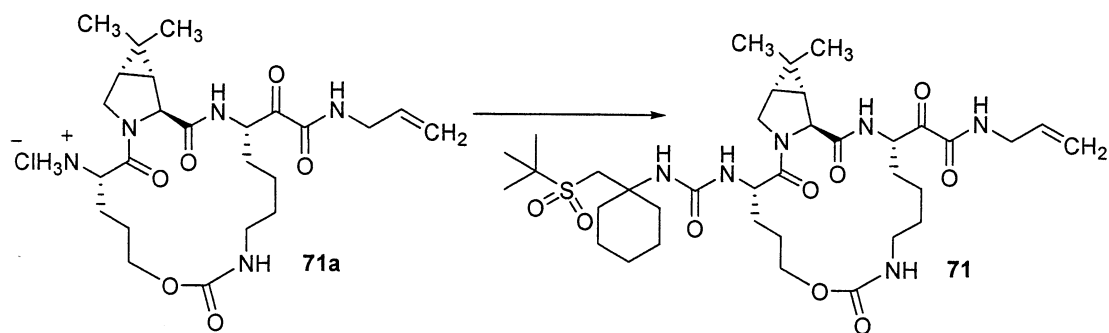


步驟 A：

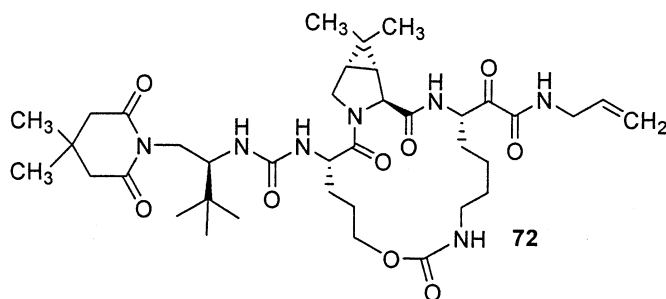


將 31 (100 mg, 0.169 mmol) 於二噁烷中之 4N HCl (5 ml) 中的溶液在室溫下攪拌 1 小時。移除溶劑至乾燥以生成無需進一步純化即可使用之 71a (120 mg)。

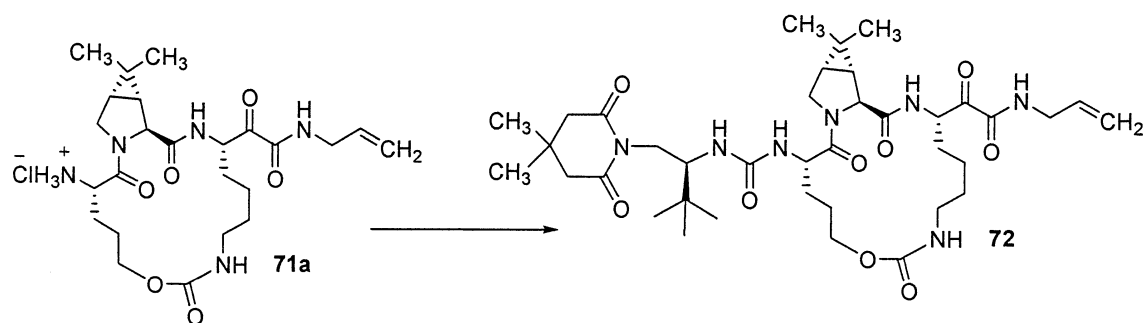
步驟 B：



用異氰酸酯 27b(3 當量)、飽和的 NaHCO_3 (3 ml)處理 71a(89 mg, 0.169 mmol)之 CH_2Cl_2 (10 ml)溶液並劇烈攪拌 2 小時。使該溶液在 5°C 下靜置 12 小時。分離 CH_2Cl_2 層，用水、鹽水洗滌並用 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑至乾燥並對殘餘物進行矽膠管柱(40%至 60%之丙酮/己烷)純化以生成 71(73 mg)。MS(ES): m/z ，相對強度 773 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 20; 751 $[(\text{M}+1)^+]$, 100。 $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 之計算值：751.4064；實驗值：751.4075。製備性實例 72：下式之製備：



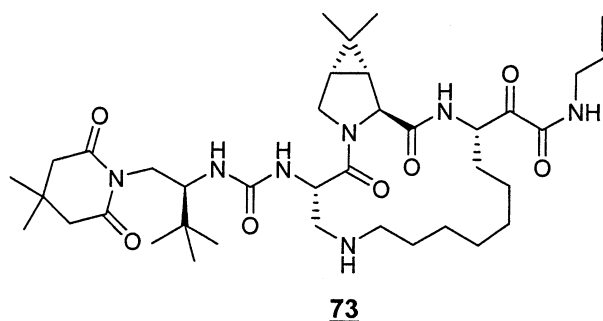
步驟 A：



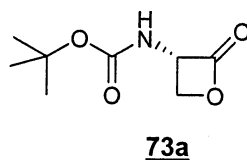
用異氰酸酯 51c(1.5 當量)、飽和的 NaHCO_3 (4 ml)處理 71a(89 mg, 0.169 mmol)之 CH_2Cl_2 (10 ml)溶液並劇烈攪拌 30

分鐘。使該溶液在 5°C 下靜置 12 小時。分離 CH₂Cl₂ 層，用水、
 鹽水洗滌並用 Na₂SO₄ 乾燥。移除溶劑至乾燥並對殘餘物進
 行矽膠管柱 (40% 至 50% 之丙酮 / 己烷) 純化以生成 72 (95
 mg)。MS(ES): m/z, 相對強度 790 [(M+CH₃OH+1)⁺, 40]; 758 [(M+1)⁺,
 100]。C₃₈H₅₉N₇O₉ [M+1]⁺ 之計算值：758.4453；實驗值：
 758.4449。

製備性實例 73：下式之製備：

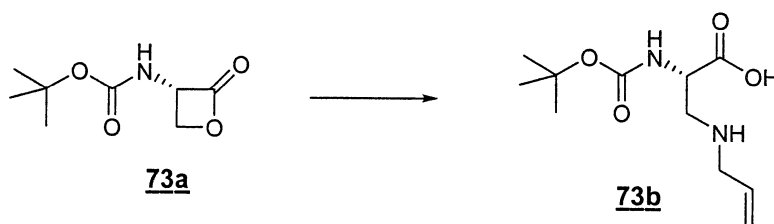


步驟 A



根據 Vederas 及其合作者 (Arnold, L.D.; Kalantar, T. H.; Vederas, J.
 C. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7105-7109) 所述之程序自市售
 N-Boc-L-Ser-OH 開始來製備 N-(第三丁氧基羰基)-L-絲胺酸
 -β-內酯 73a。

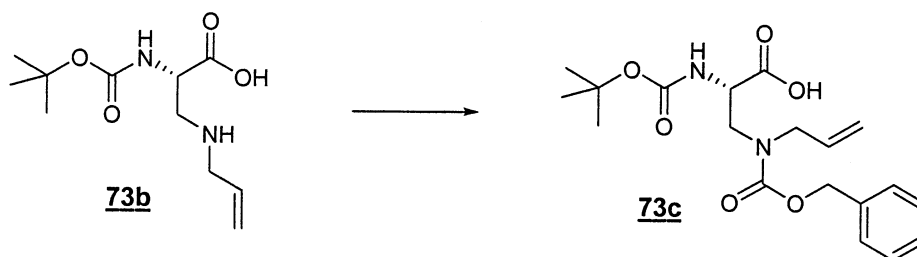
步驟 B



在周圍溫度下將 N-(第三丁氧基羰基)-L-絲胺酸-β-內酯

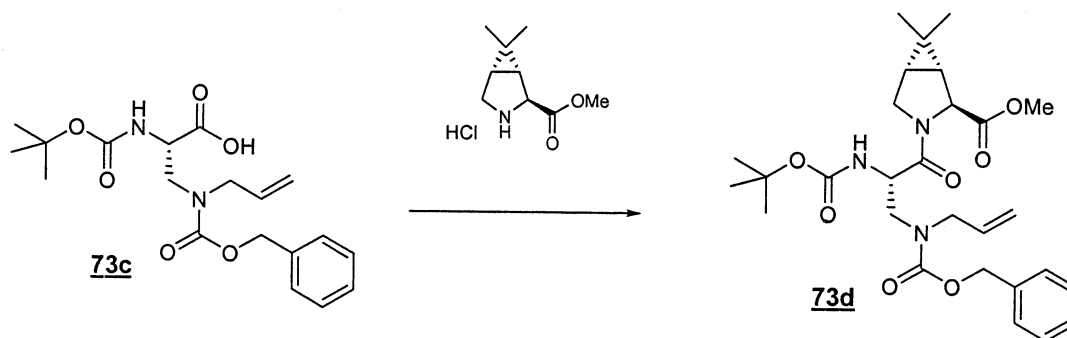
73a(1 mmol)於20 mL無水乙腈中之溶液經1 h逐滴添加至烯丙胺(25 mmol)於30 mL無水乙腈中之經攪拌溶液中。2 h以後，將溶液在減壓下濃縮。殘餘物將與乙腈形成漿料並藉由過濾來回收酸產物73b。

步驟 C



酸2(1 mmol)於飽和的碳酸氫鈉水溶液(4 mL)及水(1 mL)中之溶液(在室溫下)將由丙酮(1 mL)中之氯甲酸苄酯(1.12 mmol)來加以處理。該反應混合物將被攪拌2 h。該混合物將在醚(20 mL)與水(20 mL)之間分溶。含水層將在冰水浴中冷卻，使用5% HCl水溶液使pH值為2並用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。經組合之有機層將用硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮以生成酸產物73c。

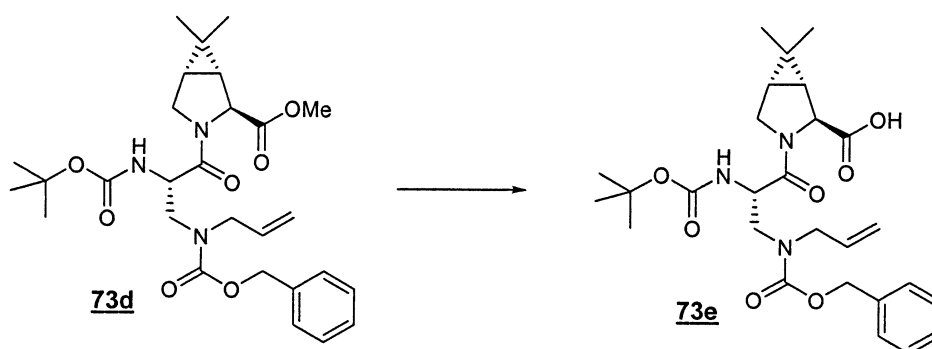
步驟 D



酸73c(1 mmol)於10 mL無水二氯甲烷及10 mL無水DMF中之溶液將在0°C下經攪拌並用HATU(1.4 mmol)處理。將連續地添加胺鹽酸鹽(1.3 mmol)及N-甲基嗎啉(4 mmol)。該反

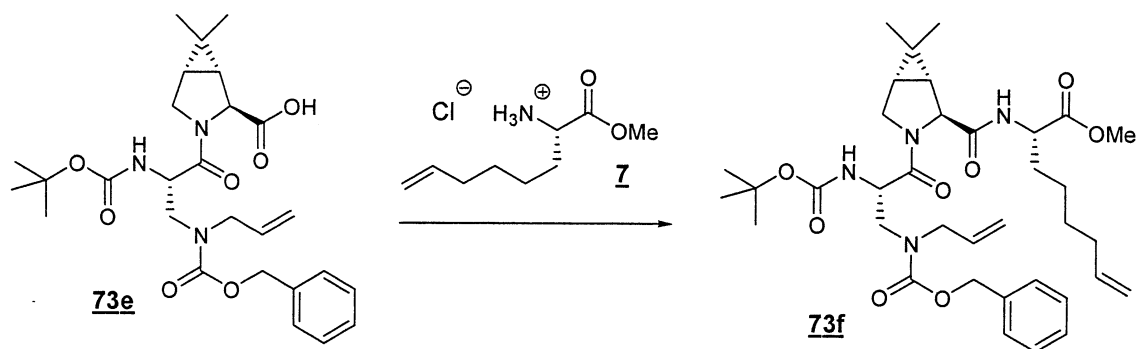
應混合物將逐漸地被溫至室溫並攪拌隔夜。將在真空下移除所有揮發物並將使殘餘物吸收於100 mL乙酸乙酯中。將用水(20 mL)、1N HCl水溶液(20 mL)、飽和的碳酸氫鈉水溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌有機層。有機層將由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將由矽膠管柱層析使產物73d純化。

步驟 E



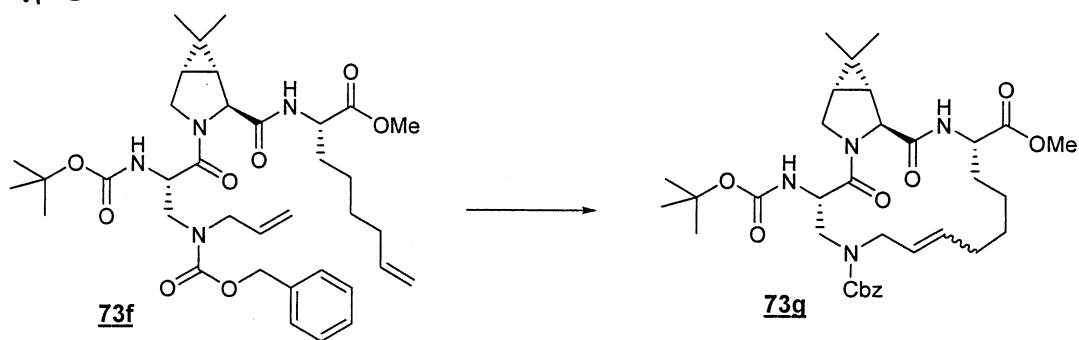
在0℃下將用氫氧化鋰單水合物(2.5 mmol)處理甲酯73d(1 mmol)於15 mL THF/MeOH/H₂O(1:1:1)混合物中之溶液。移除冷卻浴並將反應混合物在室溫下攪拌，且由TLC(丙酮/己烷；2:8)監測。1 h以後，將添加10 mL 1 N HCl水溶液並將在減壓下移除所有揮發物。殘餘物將在30 mL 1 N HCl水溶液與100 mL二氯甲烷之間分溶。用二氯甲烷(2×50 mL)逆向萃取含水層。經組合之有機層將由硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮以生成酸產物73e。

步驟 F



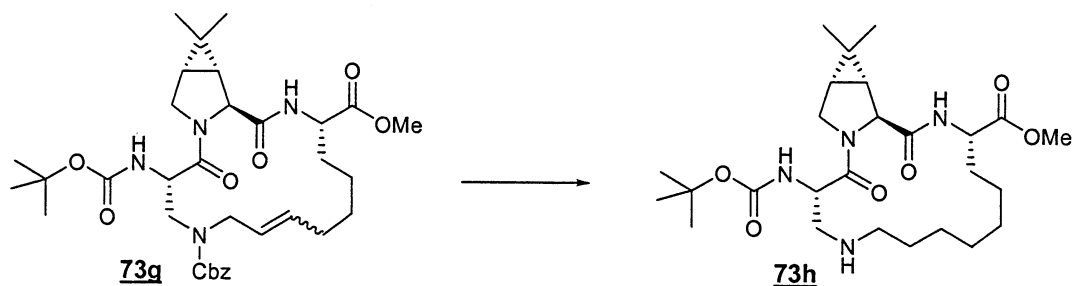
將酸 73e (1 mmol) 於 10 mL 無水二氯甲烷及 10 mL 無水 DMF 中之溶液在 0°C 下攪拌並用 HATU (1.4 當量, 1.15 g) 處理。將胺鹽酸鹽 7 (1.2 mmol) 添加於 10 mL 二氯甲烷中，然後添加 N-甲基嗎啉 (4 mmol)。將反應混合物攪拌隔夜 (0 至 25°C 之溫度)。在真空下移除所有揮發物並使殘餘物溶解於 100 mL 乙酸乙酯中。用水 (20 mL)、1 N HCl 水溶液 (20 mL)、飽和的碳酸氫鈉水溶液 (20 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌有機層。該有機層將由硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。由矽膠管柱層析將使產物 73f 純化。

步驟 G



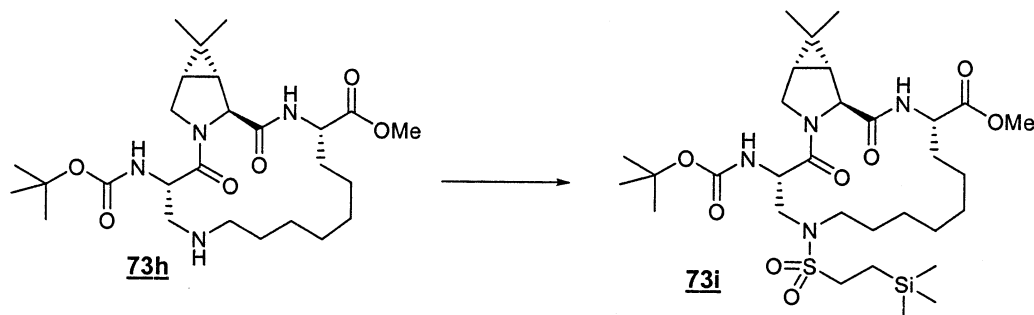
將二烯 73f (1 mmol) 於甲苯中之 0.01 M 溶液脫氣 30 min (氮起泡) 並用格魯布斯催化劑 (0.2 mmol) 處理。該粉色溶液將於 60°C 加熱，歷經 16 h。在減壓下將移除溶劑並將對殘餘物進行矽膠層析以生成作為 E-與 Z-異構體之混合物的烯烴產物 73 g。

步驟 H



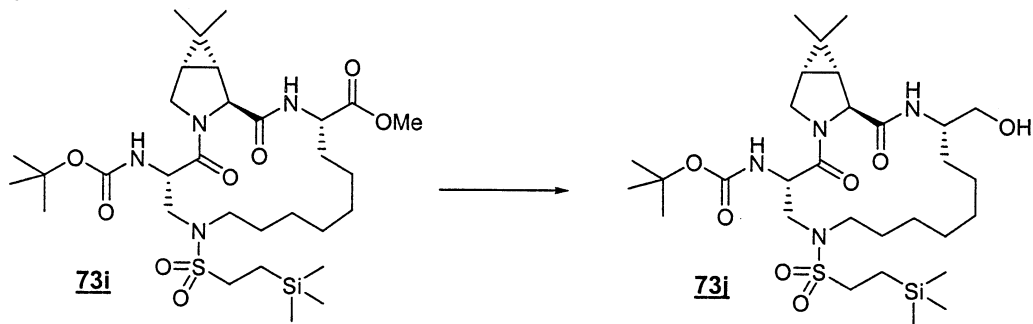
用 5% 披鉍木炭 (0.1 莫耳 %) 將處理烯烴 **73g** (1 mmol) 於 20 mL 甲醇中之溶液。將混合物在 50 psi 下氫化直至所有起始材料均已被消耗。用 100 mL 二氯甲烷稀釋反應混合物並用短路徑矽藻土進行過濾。將濾液濃縮並將由矽膠管柱層析使產物 **73h** 純化。

步驟 I



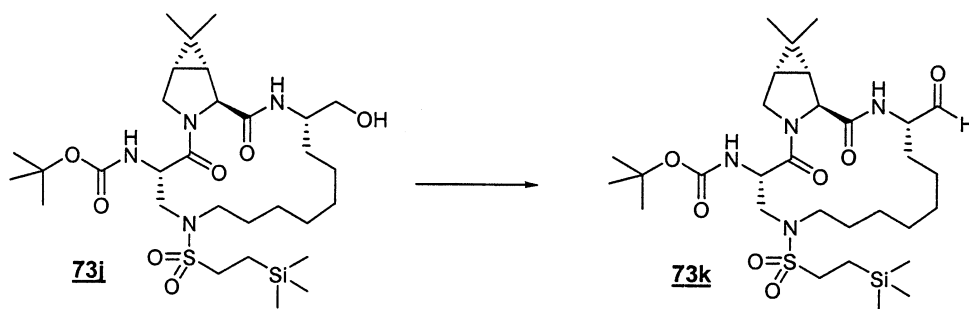
用碳酸鉀 (2 mmol) 及 (三甲基甲矽烷基) 乙磺醯氯 (1 mmol) 處理巨環胺 **73h** (1 mmol) 於 10 mL 二氯甲烷中之溶液。將混合物攪拌 1 天並蒸發溶劑。由矽膠管柱層析使產物 **73i** 純化。

步驟 J



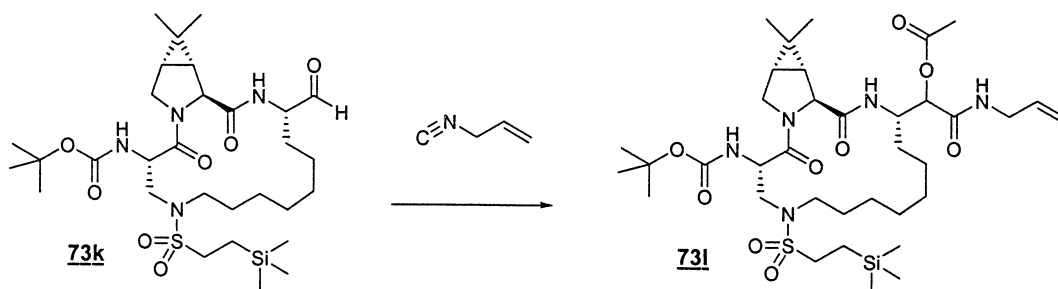
用硼氫化鋰(2.1 mmol)處理甲酯 73i(1 mmol)於10 mL無水 THF中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌。5 h以後，藉由添加飽和的氯化銨水溶液(3 mL)來中止過量的硼氫化鋰。使混合物在乙酸乙酯(50 mL)與飽和的碳酸氫鈉水溶液(30 mL)之間分溶。用乙酸乙酯(2×30 mL)及二氯甲烷(2×30 mL)逆向萃取含水層。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析以提供產物 73j。

步驟 K



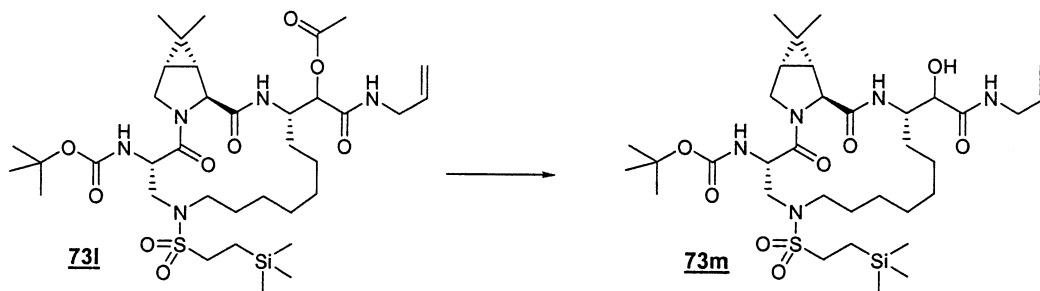
用 Dess-Martin 過氧化劑(1.5 mmol)處理醇 73j(1 mmol)於 20 mL無水二氯甲烷中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 45 min。用 1 M 硫代硫酸鈉水溶液(10 mL)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(20 mL)處理該混合物並攪拌 15 min。用二氯甲烷(3×40 mL)萃取該混合物。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析以提供醛產物 73k。

步驟 L



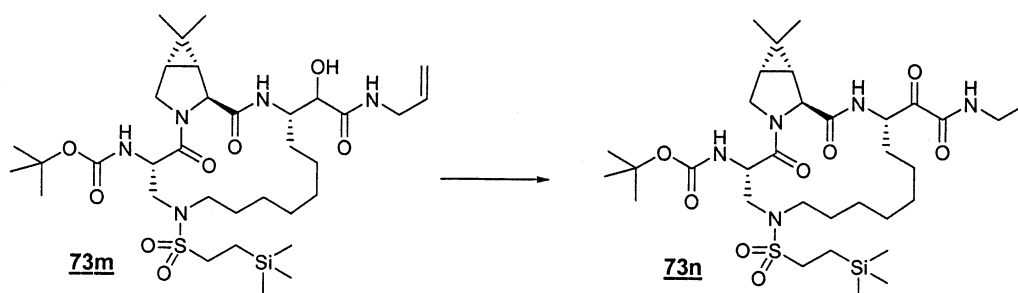
用烯丙基異氰(2 mmol)及乙酸(2 mmol)處理醛 73k(1 mmol)於10 mL無水二氯甲烷中之溶液。將混合物攪拌約5 h。在真空下移除所有揮發物並對殘餘物進行矽膠層析以提供乙酸酯產物 73l。

步驟 M



將乙酸酯 73l(1 mmol)溶解於16 mL THF/水(1:1)混合物中並用氫氧化鋰單水合物(2.5 mmol)處理。30 min以後，將混合物在二氯甲烷(50 mL)與飽和的碳酸氫鈉水溶液(20 mL)之間分溶。用二氯甲烷(3×30 mL)逆向萃取含水層。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。羥基醯胺產物 73m 無需進一步純化將可使用。

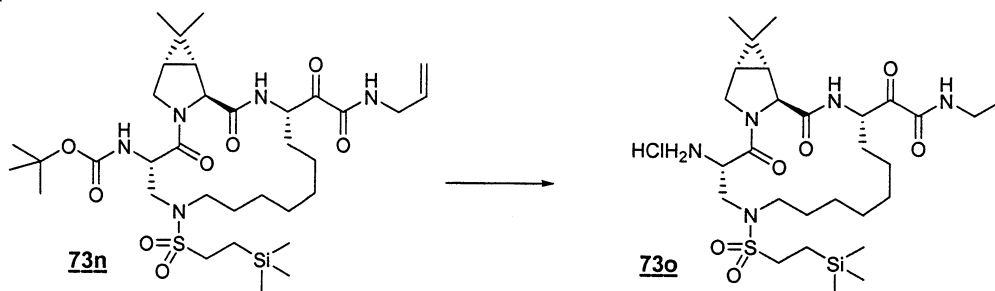
步驟 N



用 Dess-Martin 過氧化劑(2.5 mmol)處理羥基醯胺 73m(1 mmol)於20 mL無水二氯甲烷中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌30 min。用1 M 硫代硫酸鈉水溶液(20 mL)及飽和

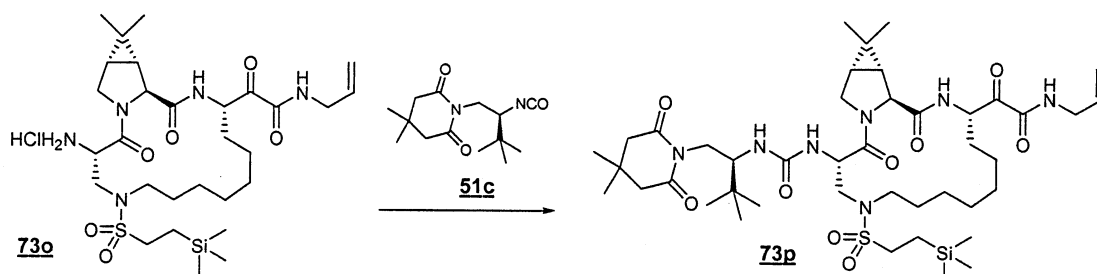
的碳酸氫鈉水溶液(10 mL)處理該混合物並攪拌15 min。用二氯甲烷(3×30 mL)萃取該混合物。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。由管柱層析將使酮醯胺產物 73n 純化。

步驟 O



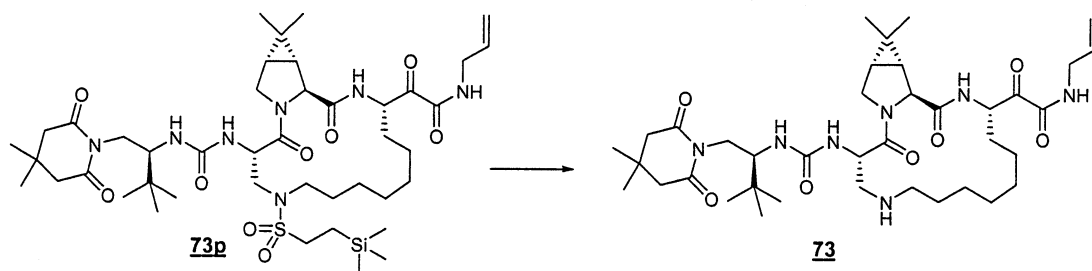
使 N-Boc 經保護之胺 73n(0.1 mmol)溶解於二噁烷中之 5 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液攪拌 30 min 並接著在減壓下蒸發以生成胺鹽酸鹽產物 73o。

步驟 P



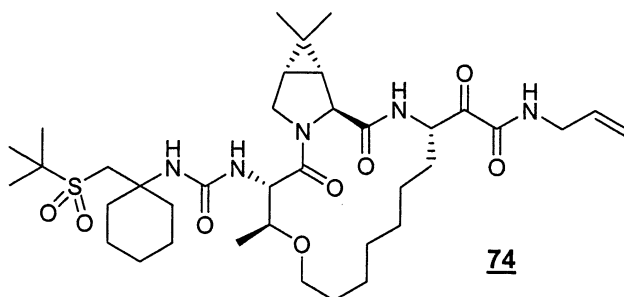
使胺鹽酸鹽 73o(0.1 mmol)溶解於 5 mL 二氯甲烷中並用 20 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液處理，然後用異氰酸酯 51c(0.12 mmol)之甲苯溶液來處理。將混合物攪拌 5 h 並接著用 50 mL 二氯甲烷稀釋且用硫酸鎂乾燥。將混合物過濾並在減壓下濃縮。由矽膠管柱層析將使產物 73p 純化。

步驟 Q

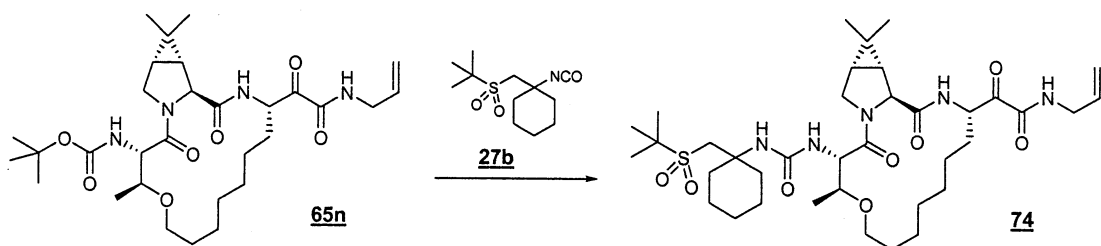


使SES-經保護之胺73p(0.1 mmol)溶解於2 mL DMF中並用氟化鉀(0.4 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌4 h並將其傾於水(10 mL)上。用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取該混合物。使經組合之有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下濃縮。由矽膠管柱層析將使巨環胺73純化。

製備性實例74：下式之製備：



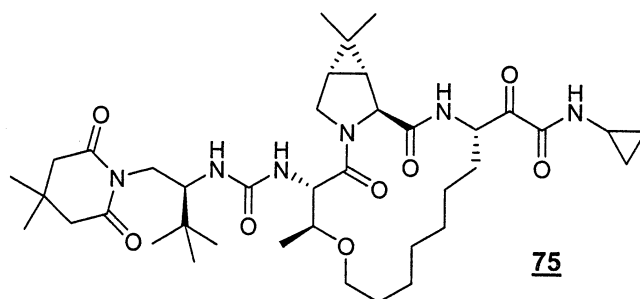
步驟A



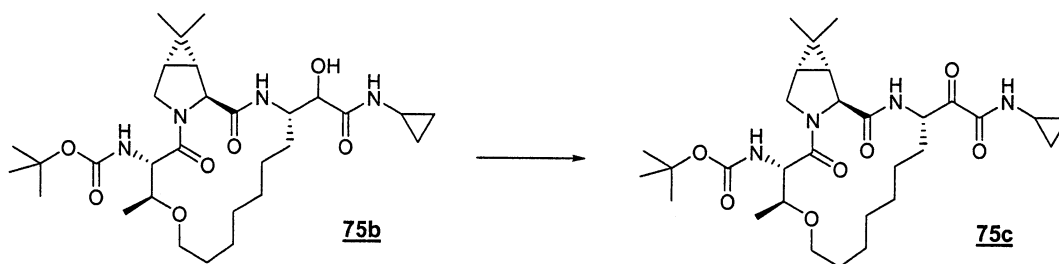
使N-Boc胺65n(60 mg)溶解於二噁烷中之10 mL 4 M HCl溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下3 h。使所得胺鹽溶解於5 mL無水二氯甲烷中並冷卻至0℃。接著，添加20滴飽和的碳酸氫鈉水溶液，然後添加異氰酸酯27b之甲苯溶液(1.2當量，0.6 mL，甲苯中之0.2 M溶液)並繼續攪拌10 min。移

除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 2 h。用二氯甲烷 (60 mL) 稀釋反應混合物並用硫酸鎂乾燥、過濾及在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；1：9 至 1：1) 以提供呈白色固體狀之產物 74 (45 mg, 59%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (br s, 1 H), 7.40-7.69 (br s, 1 H), 6.08-6.43 (br s, 1 H), 5.91 (ddt, 1 H, J=5.6, 10.4, 17.3 Hz), 5.70 (br s, 1 H), 5.29 (dd, 1 H, J=1.2, 17.3 Hz), 5.24 (dd, 1 H, J=1.2, 10.4 Hz), 4.66 (d, 1 H, J=9.4 Hz), 4.46 (br s, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 4.25 (d, 1 H, J=10.7 Hz), 4.06 (m, 2 H), 3.98 (m, 1 H), 3.71 (dq, 5.6, 11.6 Hz), 3.64 (ddd, 1 H, J=5.0, 5.3, 9.7 Hz), 3.25 (m, 1 H), 2.88 (d, 1 H, J=13.5 Hz), 2.47 (br s, 1 H), 2.19 (d, 1 H, J=11.6 Hz), 1.39 (s, 9 H), 1.28-1.99 (m, 22 H), 1.21 (d, 3 H, J=5.6 Hz), 1.13 (m, 1 H), 1.04 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 198.7, 173.0, 171.3, 159.4, 157.0, 133.4, 117.7, 75.2, 67.7, 61.2, 60.8, 55.6, 54.6, 48.7, 42.2, 36.3, 31.6, 28.9, 27.9, 27.8, 27.1, 26.8, 25.9, 24.8, 24.0, 23.6, 21.9, 21.5, 19.4, 15.8, 13.4 ppm; HRMS: C₃₇H₆₂N₅O₈S [M+H]⁺ 之計算值：736.4319，實驗值：736.4325。

製備性實例 75：下式之製備：

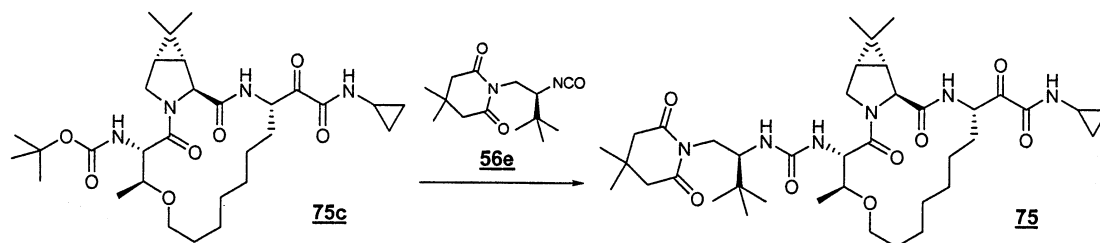


步驟 A



用 Dess-Martin 過氧化劑 (2.0 當量, 1.01 g) 處理羥基醯胺 75b (1.192 mmol) 於 25 mL 無水二氯甲烷中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。用 1 M 硫代硫酸鈉水溶液 (30 mL) 處理該混合物並攪拌 5 min。亦添加飽和的碳酸氫鈉水溶液 (30 mL) 並繼續攪拌另一 10 min。用二氯甲烷 (3×80 mL) 萃取該混合物。使經組合之有機層經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度: 丙酮/己烷; 5:95 至 4:6) 以提供呈白色固體狀之產物 75c (476 mg, 69%)。

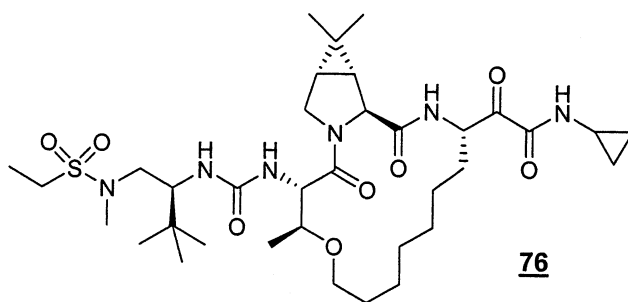
步驟 D



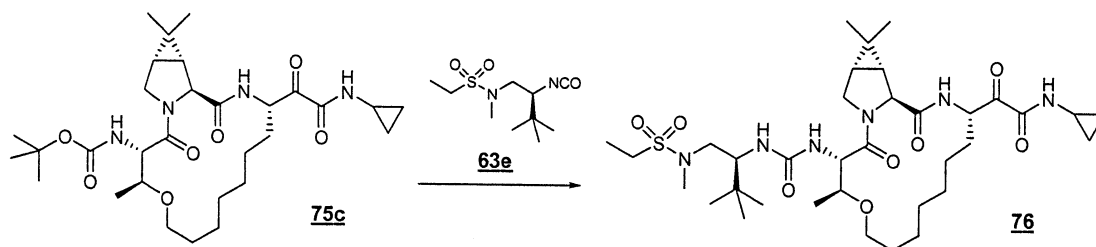
使 N-Boc 胺 75c (60 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著, 添加 10 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液。10 min 以後, 逐滴添加異氰酸酯 56e 之溶液 (1.2 當量, 0.59 mL, 甲苯中之 0.216 M 溶液) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 2 h。用二氯甲烷 (70 mL) 稀釋反應混合物並用硫酸鎂乾燥、過濾及在

減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(梯度：丙酮/己烷；1:9至1:1)以提供呈白色固體狀之產物 75 (41 mg, 53%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (br s, 1 H), 7.40-7.70 (br s, 1 H), 6.28 (br s, 1 H), 5.68 (br s, 1 H), 5.37 (br s, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 4.49 (br s, 1 H), 4.22 (d, 1 H, J=10.7 Hz), 4.05 (dd, 1 H, J=5.0, 10.4 Hz), 3.94 (d, 1 H, J=1.6 Hz), 3.88 (dd, 1 H, J=10.4, 10.7 Hz), 3.82 (q, 1 H, J=11.0 Hz), 3.69 (m, 1 H), 3.62 (ddd, 1 H, J=5.0, 5.6, 9.4 Hz), 3.20 (m, 1 H), 2.89 (ddd, 1 H, J=3.4, 7.2, 14.8 Hz), 2.55 (d, 2 H, J=17.0 Hz), 2.48 (d, 2 H, J=17.0 Hz), 1.79-1.99 (m, 4 H), 1.28-1.69 (m, 10H), 1.14 (d, 3 H, J=6.0 Hz), 1.10 (s, 6 H), 1.00 (s, 3 H), 0.99 (s, 9 H), 0.90 (m, 2 H), 0.83 (s, 3 H), 0.71 (m, 2 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 198.8, 172.8, 171.5, 160.9, 157.8, 75.5, 68.1, 60.8, 57.2, 55.9, 48.7, 46.8, 35.2, 29.3, 28.6, 28.3, 27.7, 26.9, 26.8, 24.8, 24.4, 23.1, 19.3, 16.3, 13.6, 6.8 ppm; HRMS: C₃₉H₆₃N₆O₈ [M+H]⁺ 之計算值: 743.4707, 實驗值: 743.4686。

製備性實例 76: 下式之製備:

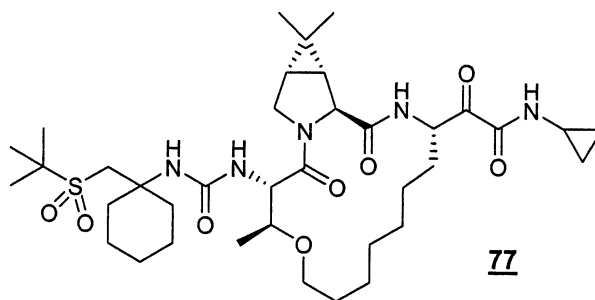
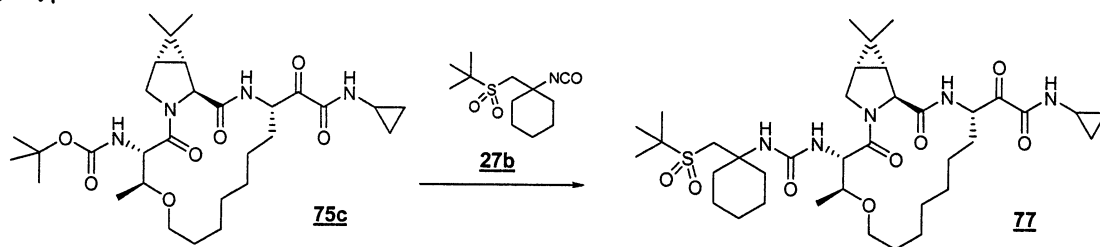


步驟 A



使 N-Boc 胺 75c (60 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下隔夜。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 10 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液。10 min 以後，逐滴添加異氰酸酯 63e 之溶液 (1.2 當量，0.95 mL，甲苯中之 0.131 M 溶液) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 3 h。用二氯甲烷 (70 mL) 稀釋反應混合物並用硫酸鎂乾燥、過濾及在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；2:8 至 6:4) 以提供呈白色固體狀之產物 76 (54 mg, 72%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (br s, 1 H), 7.58 (br s, 1 H), 6.13 (br s, 1 H), 5.75 (br s, 1 H), 5.15 (d, 1 H, $J=8.5$ Hz), 4.68 (br s, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 4.28 (d, 1 H, $J=10.7$ Hz), 4.06 (dd, 1 H, $J=4.7, 10.4$ Hz), 3.99 (dd, 1 H, $J=9.1, 9.7$ Hz), 3.60 (m, 2 H), 3.47 (dd, 1 H, $J=12.2, 13.2$ Hz), 3.19 (m, 1 H), 3.07 (m, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.87 (ddd, 1 H, $J=4.0, 7.8, 15.1$ Hz), 1.72-1.99 (m, 4 H), 1.37 (t, 3 H, $J=7.5$ Hz), 1.27-1.68 (m, 9 H), 1.21 (d, 3 H, $J=6.0$ Hz), 1.13 (m, 1 H), 1.01 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.89 (s, 3 H), 0.87 (m, 2 H), 0.71 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 199.5, 172.8, 171.6, 160.8, 158.1, 75.8, 68.4, 60.6, 56.2, 54.4, 50.4, 48.5, 45.7, 34.7, 34.5, 32.1, 31.6, 28.6, 27.8, 27.7, 27.0, 26.9, 26.7, 24.9, 24.6, 23.0, 19.2, 16.2, 13.5, 8.5, 6.7 ppm; HRMS: $\text{C}_{35}\text{H}_{61}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 之計算值：725.4272，實驗值：725.4292。

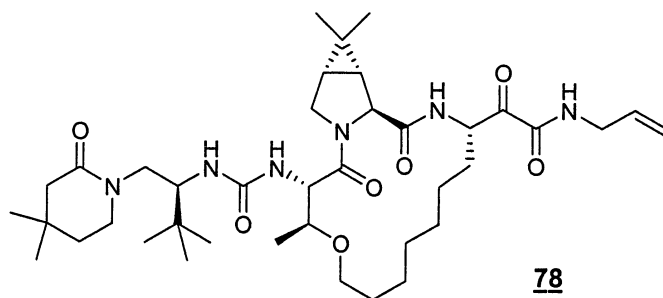
製備性實例 77：下式之製備：

**步驟 A**

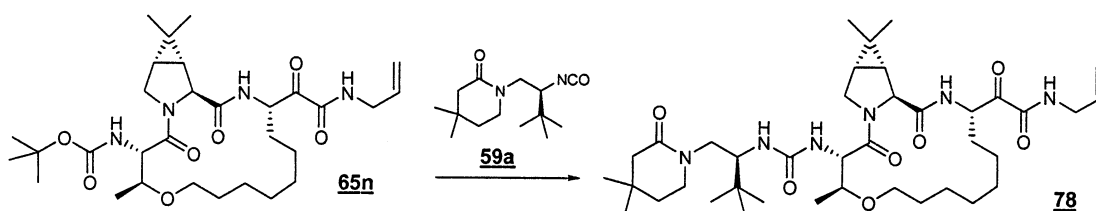
使 N-Boc 胺 75c (60 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 20 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液，然後添加異氰酸酯 27b 之甲苯溶液 (1.2 當量，0.6 mL，甲苯中之 0.2 M 溶液) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 2 h。用二氯甲烷 (60 mL) 稀釋反應混合物並用硫酸鎂乾燥、過濾及在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；2:8 至 6:4) 以提供呈白色固體狀之產物 77 (50 mg，65%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (br s, 1 H), 7.33-7.63 (br s, 1 H), 6.07-6.47 (br s, 1 H), 5.67 (br s, 1 H), 4.65 (d, 1 H, J=9.7 Hz), 4.45 (br s, 1 H), 4.37 (m, 1 H), 4.24 (d, 1 H, J=10.7 Hz), 4.07 (dd, 1 H, J=5.0, 10.7 Hz), 3.70 (dq, 1 H, 5.9, 9.7 Hz), 3.64 (ddd, 1 H, J=5.0, 5.6, 9.7 Hz), 3.24 (m, 1 H), 2.89 (ddd, 1 H, J=3.7, 7.5, 14.5 Hz), 2.88 (m, 1 H), 2.47 (br s, 1 H), 2.18 (d, 1 H, J=12.6 Hz), 1.74-1.97 (m, 5H), 1.39 (s, 9 H), 1.27-1.73 (m, 17 H), 1.20 (d, 3 H, J=6.3 Hz), 1.11 (m, 1 H), 1.04 (s, 3

H), 0.91 (s, 3 H), 0.90 (m, 2 H), 0.73 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 198.7, 173.0, 171.3, 161.0, 157.0, 75.2, 67.8, 61.1, 60.8, 55.5, 54.6, 50.1, 48.6, 36.3, 31.6, 28.8, 27.9, 27.0, 26.9, 25.9, 24.8, 24.0, 23.6, 23.1, 21.9, 21.5, 19.4, 15.8, 13.4, 6.9, 6.8 ppm。HRMS: $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 之計算值: 736.4319, 實驗值: 736.4329。

製備性實例 78



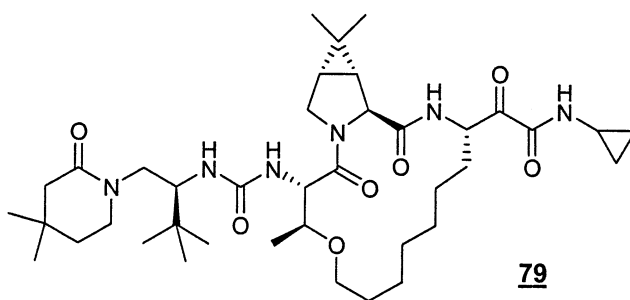
步驟 A



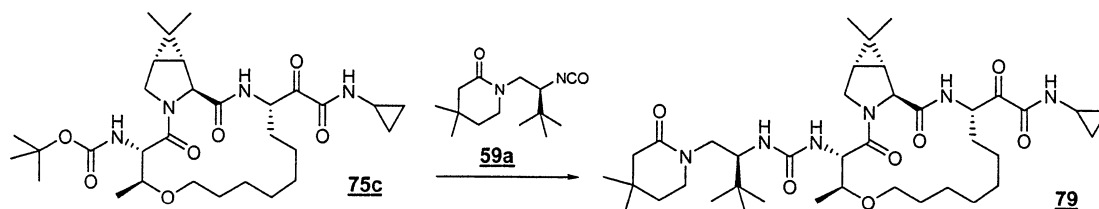
使 N-Boc 胺 65n (60 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 20 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液，然後添加異氰酸酯 59a 之甲苯溶液 (1.2 當量, 0.6 mL, 甲苯中之 0.2 M 溶液) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 3 h。用二氯甲烷 (60 mL) 稀釋反應混合物並用硫酸鎂乾燥、過濾及在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度: 丙酮/(己烷-二氯甲烷; 1:1));

1:9至1:1)以提供呈白色固體狀之產物 78(51 mg, 67%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.17 (br s, 1 H), 6.42-6.79 (br s, 1 H), 5.90 (ddt, 1 H, $J=5.6, 10.7, 17.0$ Hz), 5.73 (br s, 1 H), 5.57 (br s, 1 H), 5.27 (d, 1 H, $J=17.0$ Hz), 5.22 (d, 1 H, $J=10.0$ Hz), 4.62 (dd, 1 H, $J=9.1, 9.7$ Hz), 4.52 (br s, 1 H), 4.29 (m, 2 H), 3.86-4.11 (m, 4 H), 3.64 (m, 3 H), 3.17 (m, 2 H), 2.74 (d, 1 H, $J=11.9$ Hz), 2.24 (d, 1 H, $J=17.3$ Hz), 2.10 (d, 1 H, $J=17.0$ Hz), 1.95 (m, 4 H), 1.24-1.68 (m, 11 H), 1.16 (d, 3 H, $J=5.9$ Hz), 1.11 (m, 1 H), 1.02 (s, 3 H), 1.01 (s, 6 H), 0.95 (s, 9 H), 0.87 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 196.8, 172.9, 171.6, 170.7, 159.4, 158.2, 133.6, 117.5, 75.7, 68.2, 60.8, 56.0, 55.3, 48.5, 46.8, 46.2, 44.9, 42.3, 35.7, 34.8, 32.3, 31.6, 30.2, 28.6, 28.4, 27.8, 27.7, 27.1, 27.0, 26.8, 24.8, 24.5, 19.3, 16.5, 13.6 ppm。 HRMS: $\text{C}_{39}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_7$ $[\text{M}+1]^+$ 之計算值: 729.4915, 實驗值: 729.4917。

製備性實例 79



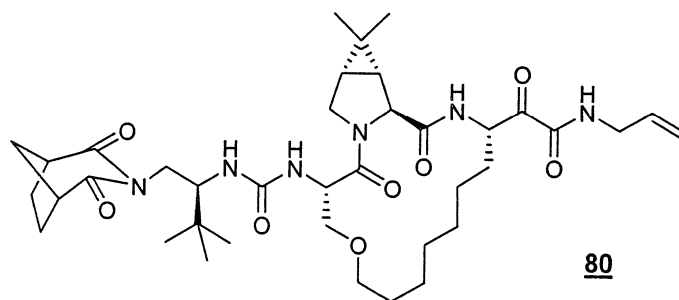
步驟 A



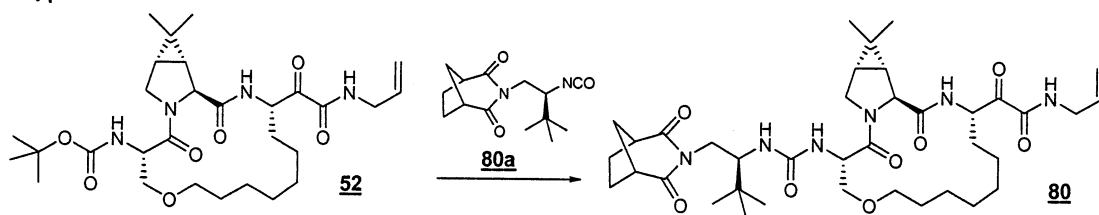
使 N-Boc 胺 75c(60 mg)溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除

所有揮發物並將殘餘物置於高真空下3 h。使所得胺鹽溶解於5 mL無水二氯甲烷中並冷卻至0℃。接著，添加20滴飽和的碳酸氫鈉水溶液，然後添加異氰酸酯59a之甲苯溶液(1.2當量，0.6 mL，甲苯中之0.2 M溶液)並繼續攪拌10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌3 h。用二氯甲烷(60 mL)稀釋反應混合物並經硫酸鎂乾燥、過濾及在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(梯度：丙酮/(己烷-二氯甲烷，1:1)；1:9至1:1)以提供呈白色固體狀之產物79(36 mg，48%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.19 (br s, 1 H), 6.38-6.70 (br s, 1 H), 5.73 (br s, 1 H), 5.55 (d, 1 H, $J=7.8$ Hz), 4.61 (t, 1 H, $J=9.7$ Hz), 4.51 (br s, 1 H), 4.27 (m, 2 H), 4.05 (dd, 1 H, $J=5.0, 10.4$ Hz), 3.95 (dd, 1 H, $J=9.4, 9.7$ Hz); 3.62 (m, 3 H), 3.18 (m, 2 H), 2.90 (ddd, 1 H, $J=3.7, 7.2, 14.8$ Hz), 2.73 (d, 1 H, $J=12.6$ Hz), 2.21 (d, 1 H, $J=17.0$ Hz), 2.09 (d, 1 H, $J=17.3$ Hz), 1.93 (br s, 4 H), 1.27-1.68 (m, 11 H), 1.15 (d, 3 H, $J=5.9$ Hz), 1.11 (m, 1 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 6H), 0.94 (s, 9 H), 0.87 (m, 2 H), 0.86 (s, 3 H), 0.73 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 197.1, 172.9, 171.6, 170.6, 160.9, 158.2, 75.6, 68.3, 60.7, 56.0, 55.3, 48.5, 46.7, 46.3, 44.9, 35.7, 34.8, 32.4, 31.6, 30.2, 29.7, 28.6, 28.5, 27.8, 27.7, 27.0, 26.7, 24.8, 24.7, 23.1, 19.3, 16.5, 13.6, 6.7, 6.6 ppm。HRMS: $\text{C}_{39}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_7$ $[\text{M}+1]^+$ 之計算值：729.4915，實驗值：729.4926。

製備性實例 80



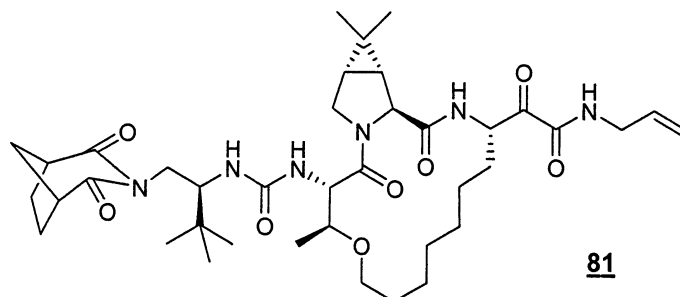
步驟 A



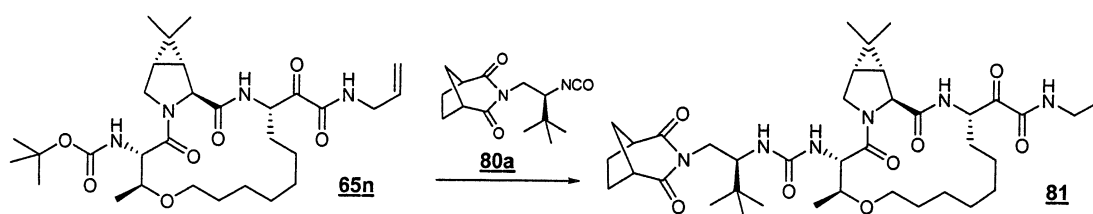
使 N-Boc 胺 52 (60 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 20 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液，然後添加異氰酸酯 80a 之甲苯溶液 (1.2 當量，0.8 mL，甲苯中之 0.155 M 溶液) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 3 h。用二氯甲烷 (60 mL) 稀釋反應混合物並經硫酸鎂乾燥、過濾及在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；2:8 至 6:4) 以提供呈白色固體狀之產物 80 (41 mg, 61%)。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ, 8.01 (d, 1 H, J=8.2 Hz), 7.65 (br s, 1 H), 6.01 (br s, 1 H), 5.91 (ddt, 1 H, J=5.6, 10.0, 17.0 Hz), 5.68 (dd, 1 H, J=9.1, 9.4 Hz), 5.27 (dd, 1 H, J=1.2, 17.0 Hz), 5.23 (dd, 1 H, J=1.2, 10.0 Hz), 5.20 (m, 1 H), 4.98 (br s, 1 H); 4.59 (s, 1 H), 4.13 (d, 1 H, J=10.7 Hz), 4.01 (m, 3 H), 3.89 (ddd, 1 H, J=2.2, 10.4, 10.7 Hz), 3.79 (dd, 1 H, J=3.4, 12.9 Hz), 3.76 (m, 1 H), 3.56 (m, 2 H), 3.36 (dd, 1 H, J=4.1, 7.5 Hz), 3.31 (m, 1 H), 3.18 (br s, 1 H), 3.14 (br s, 1 H), 2.22 (d, 1 H, J=10.7 Hz), 2.07 (br s, 2 H), 1.73-2.00 (m, 5H), 1.25-1.70 (m, 11 H), 1.16 (m, 1 H), 1.02 (s, 3 H), 0.96 (s, 9 H), 0.86 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 198.8, 177.4, 172.1, 171.3, 159.3, 157.9, 133.4, 117.7, 71.4, 70.7, 60.7, 56.7, 53.4, 50.8, 48.6, 45.4, 45.2, 42.2, 39.4, 34.7, 33.1, 32.2, 31.0, 28.7, 27.7, 27.5,

27.3, 26.9, 24.3, 19.3, 13.5 ppm。HRMS: $C_{38}H_{59}N_6O_8$ $[M+1]^+$ 之計算值：727.4394，實驗值：727.4387。

製備性實例 81



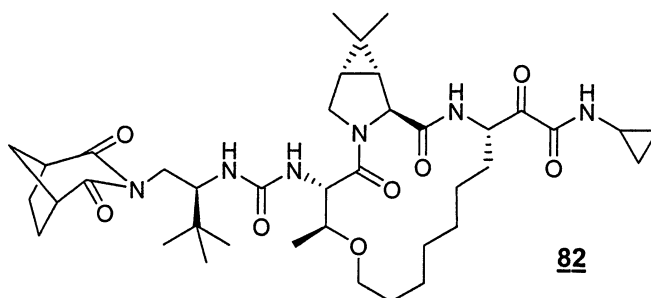
步驟 A



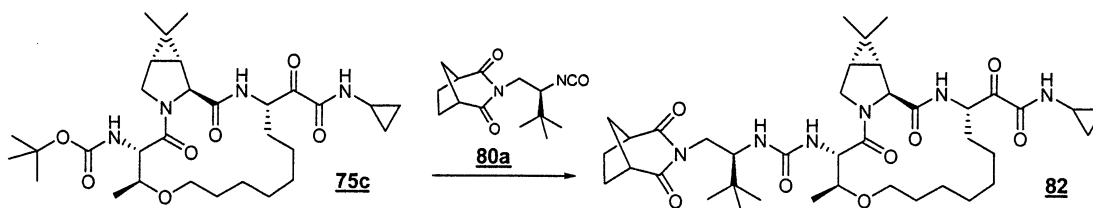
使 N-Boc 胺 65n (60 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C。接著，添加 20 滴飽和的碳酸氫鈉水溶液，然後添加異氰酸酯 80a 之甲苯溶液 (1.2 當量，0.8 mL，甲苯中之 0.155 M 溶液) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 3 h。用二氯甲烷 (60 mL) 稀釋反應混合物並經硫酸鎂乾燥、過濾及在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；2:8 至 6:4) 以提供呈白色固體狀之產物 81 (54 mg, 70%)。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.12 (br s, 1 H), 7.39-7.79 (br s, 1 H), 6.29 (br s, 1 H), 5.91 (ddt, 1 H, $J=5.9, 10.4, 17.0$ Hz), 5.71 (br s, 1 H), 5.40 (br s, 1 H), 5.27 (dd, 1 H, $J=1.2, 17.0$ Hz), 5.23 (dd, 1 H, $J=1.2, 10.4$ Hz), 4.67 (dd, 1 H, $J=7.8, 8.1$

(Hz) : 4.50 (br s, 1 H), 4.24 (d, 1 H, $J=10.7$ Hz), 4.07 (dd, 1 H, $J=5.3, 10.4$ Hz), 4.03 (m, 1 H), 3.97 (ddd, 1 H, $J=5.6, 5.9, 15.7$ Hz), 3.81 (m, 2 H), 3.73 (m, 1 H), 3.67 (d, 1 H, $J=12.2$ Hz), 3.62 (m, 1 H), 3.20 (s, 2 H), 3.07 (s, 1 H), 2.29 (d, 1 H, $J=11.0$ Hz), 2.07 (br s, 3 H), 1.93 (br s, 2 H), 1.83 (br s, 3 H), 1.28-1.68 (m, 10 H), 1.17 (d, 3 H, $J=5.9$ Hz), 1.11 (m, 1 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 9H), 0.83 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 198.5, 177.1, 172.8, 171.5, 159.4, 158.0, 133.4, 117.7, 75.5, 68.1, 60.8, 57.4, 55.9, 48.7, 45.4, 42.3, 40.4, 34.8, 32.8, 31.7, 28.6, 27.8, 27.6, 27.4, 26.9, 26.8, 24.7, 24.4, 19.4, 16.2, 13.5 ppm. HRMS: $\text{C}_{39}\text{H}_{61}\text{N}_6\text{O}_8$ $[\text{M}+1]^+$ 之計算值 : 741.4551, 實驗值 : 741.4543。

製備性實例 82



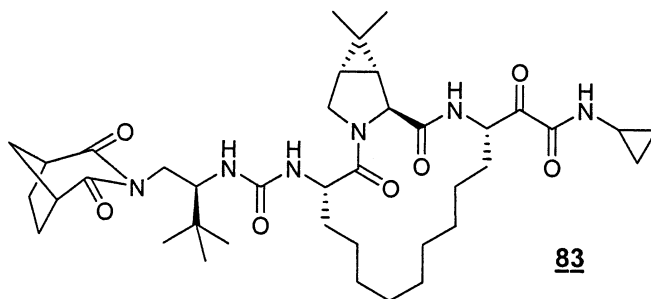
步驟 A



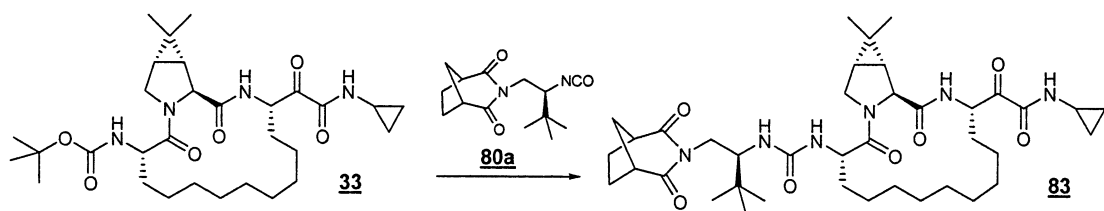
使 N-Boc 胺 **75c** (60 mg) 溶解於二噁烷中之 10 mL 4 M HCl 溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下 3 h。使所得胺鹽溶解於 5 mL 無水二氯甲烷中並冷卻至 0°C 。接著，添加 20 滴飽和

的碳酸氫鈉水溶液，然後添加異氰酸酯 80a 之甲苯溶液 (1.2 當量，0.8 mL，甲苯中之 0.155 M 溶液) 並繼續攪拌 10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌 3 h。用二氯甲烷 (60 mL) 稀釋反應混合物並經硫酸鎂乾燥、過濾及在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析 (梯度：丙酮/己烷；2:8 至 6:4) 以提供呈白色固體狀之產物 82 (50 mg, 65%)。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.12 (br s, 1 H), 7.38-7.68 (br s, 1 H), 6.28 (br s, 1 H), 5.68 (br s, 1 H), 5.39 (br s, 1 H), 4.66 (dd, 1 H, J=7.5, 7.5 Hz), 4.49 (br s, 1 H), 4.23 (d, 1 H, J=10.4 Hz), 4.06 (dd, 1 H, J=5.0, 10.4 Hz); 3.81 (m, 2 H), 3.71 (m, 1 H), 3.67 (d, 1 H, J=12.2 Hz), 3.61 (m, 1 H), 3.19 (br s, 2 H), 3.07 (s, 1 H), 2.89 (ddd, 1 H, J=3.7, 7.5, 14.8 Hz), 2.29 (d, 1 H, J=11.0 Hz), 1.98-2.13 (m, 3 H), 1.75-1.96 (m, 6 H), 1.26-1.67 (m, 9 H), 1.17 (d, 3 H, J=5.9 Hz), 1.10 (m, 1 H), 1.00 (s, 3 H), 0.98 (s, 9 H), 0.90 (m, 2 H), 0.83 (s, 3 H), 0.72 (m, 2 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 198.9, 178.8, 172.8, 171.5, 160.9, 158.0, 75.5, 68.1, 60.8, 57.4, 55.9, 48.7, 45.4, 40.2, 34.8, 32.8, 31.7, 28.6, 27.8, 27.7, 27.4, 26.9, 26.8, 24.8, 24.4, 23.1, 19.3, 16.2, 13.5, 6.9, 6.8 ppm。

製備性實例 83



步驟 A



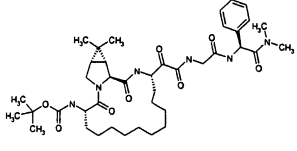
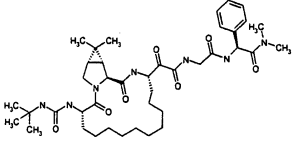
使N-Boc胺33(60 mg)溶解於二噁烷中之10 mL 4 M HCl溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌30 min。在減壓下移除所有揮發物並將殘餘物置於高真空下3 h。使所得胺鹽溶解於5 mL無水二氯甲烷中並冷卻至0°C。接著，添加20滴飽和的碳酸氫鈉水溶液，然後添加異氰酸酯80a之甲苯溶液(1.2當量，0.8 mL，甲苯中之0.155 M溶液)並繼續攪拌10 min。移除冷卻浴並將混合物在室溫下攪拌3 h。用二氯甲烷(60 mL)稀釋反應混合物並經硫酸鎂乾燥、過濾及在減壓下濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(梯度：丙酮/己烷；1:9至1:1)以提供呈白色固體狀之產物83(63 mg，81%)。

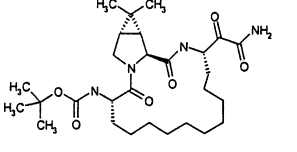
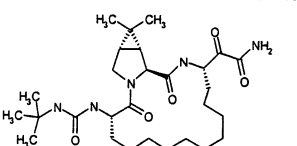
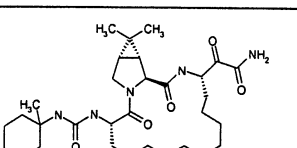
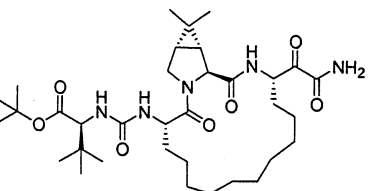
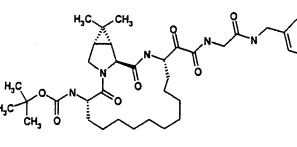
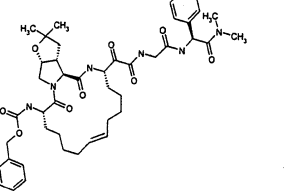
實例化合物顯示於下表1及2中。該等化合物之Ki值係如下述來評定：

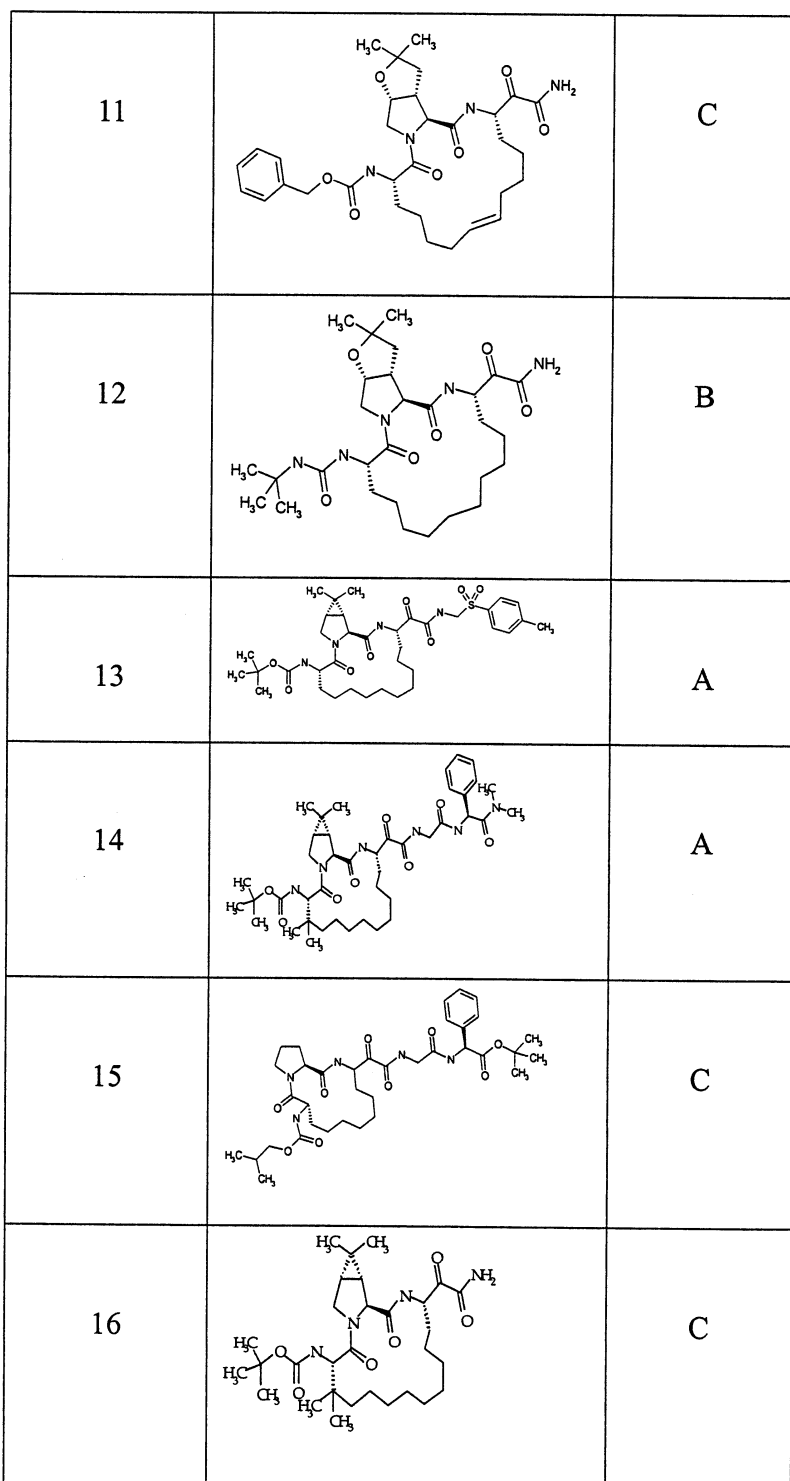
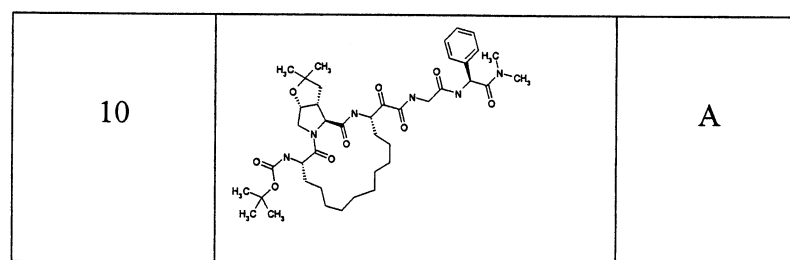
Ki值"A"係少於100 nM，Ki值"B"係大於或等於100 nM但少於1 uM，且Ki值"C"係大於或等於1 uM。

表 1

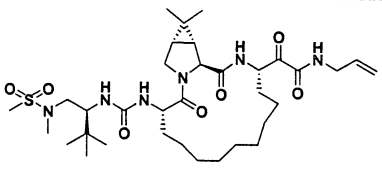
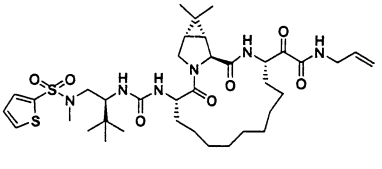
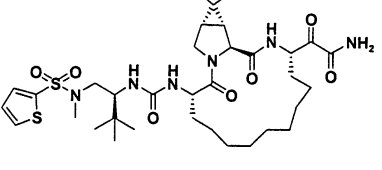
實 例	結 構	結合活性
1		A

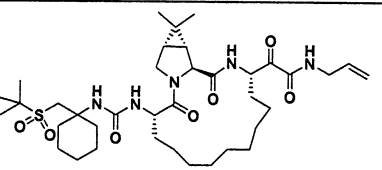
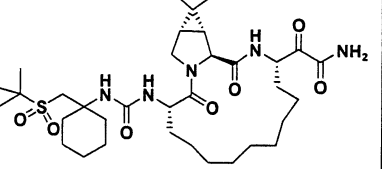
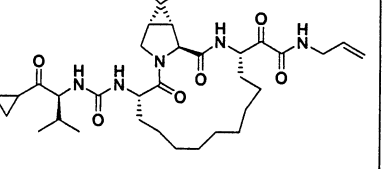
2		A
3		A

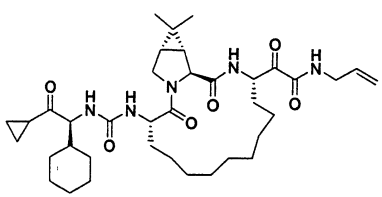
4		A
5		A
6		A
7		A
8		A
9		A





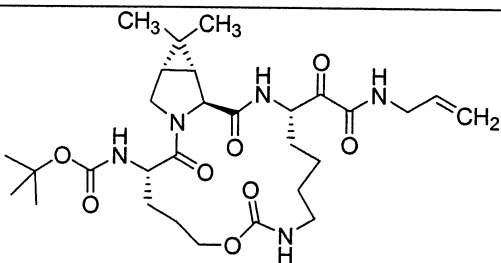
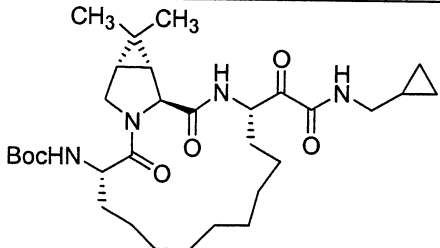
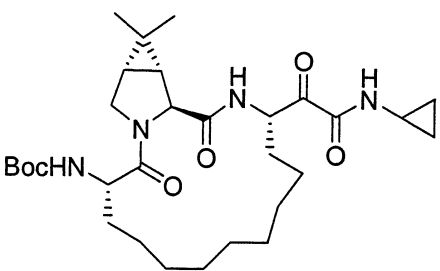
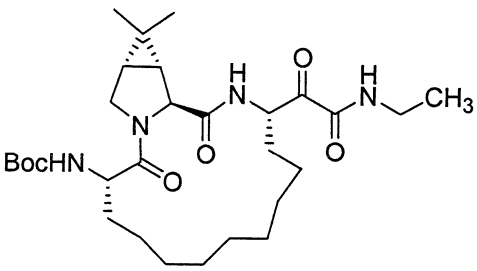
24		A
25		A
26		A

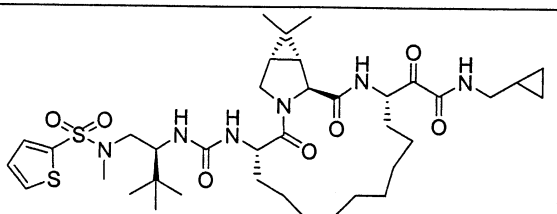
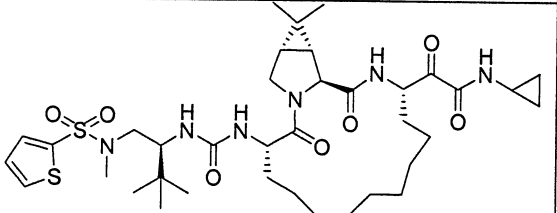
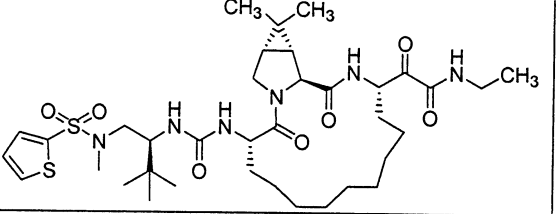
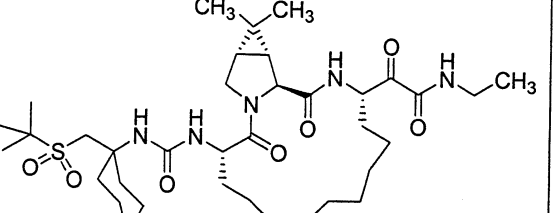
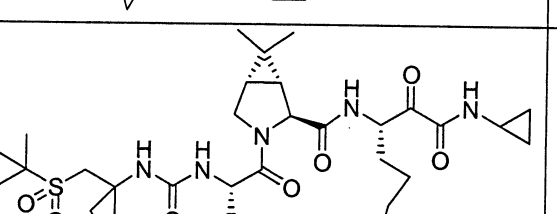
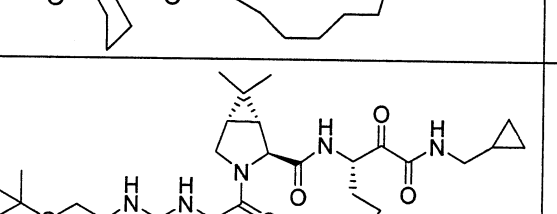
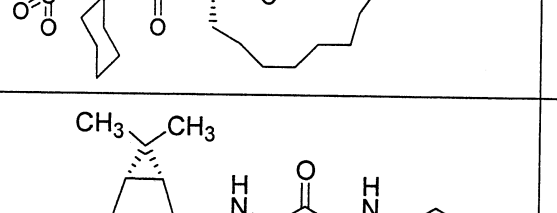
27		A
28		A
29		A

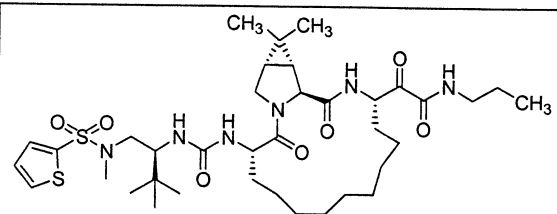
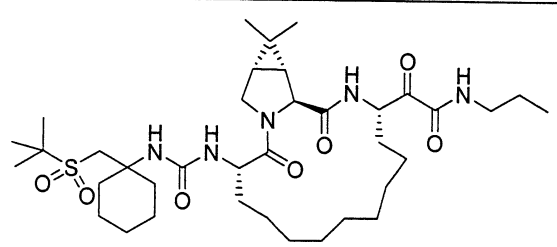
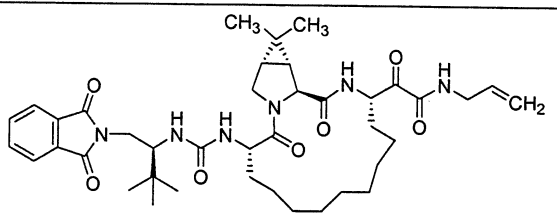
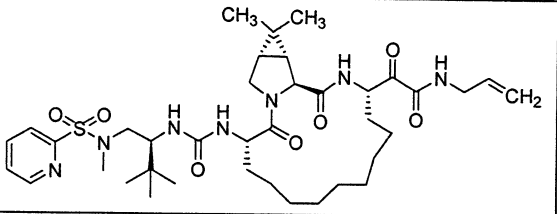
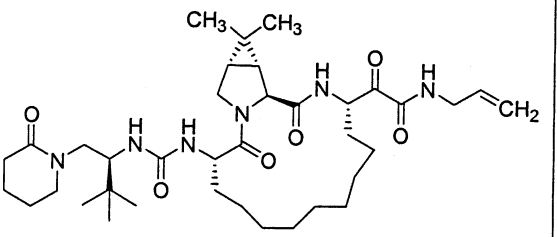
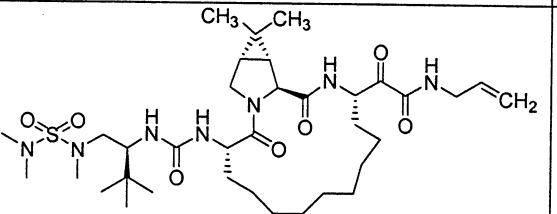
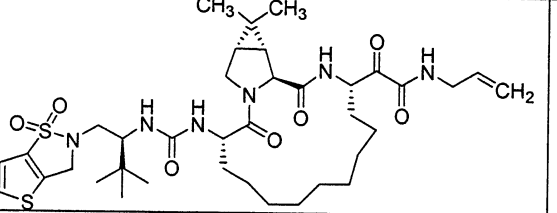
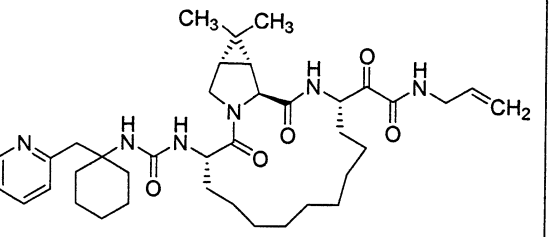
30		A

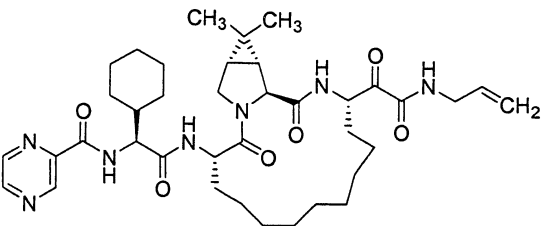
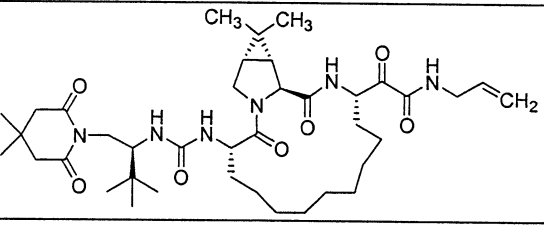
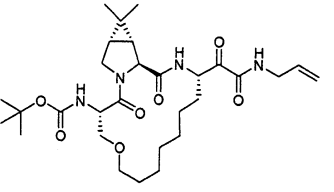
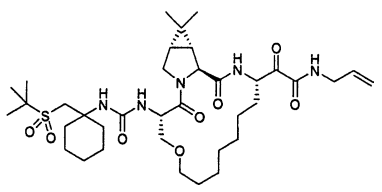
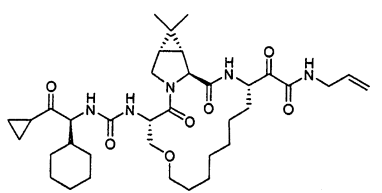
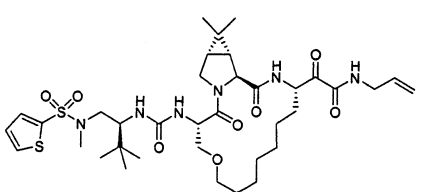
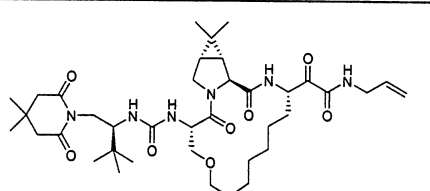
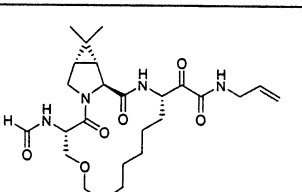
展示優良HCV蛋白酶抑制活性之本發明的額外代表性化合物係列於下表2中。

表 2

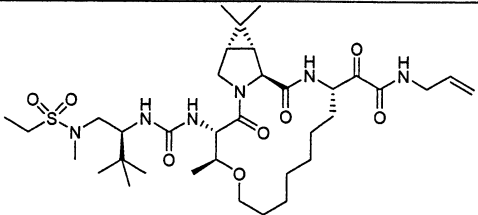
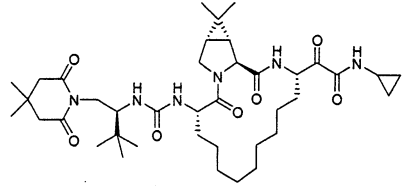
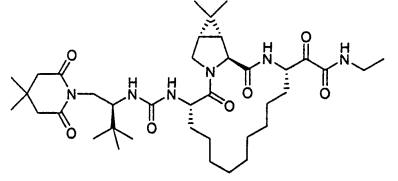
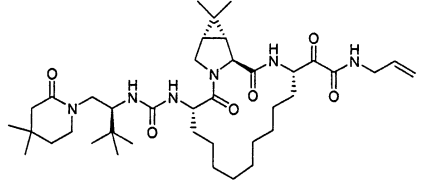
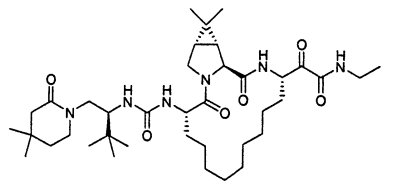
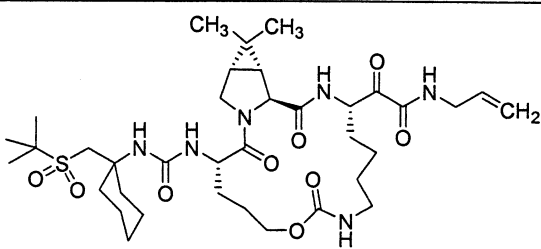
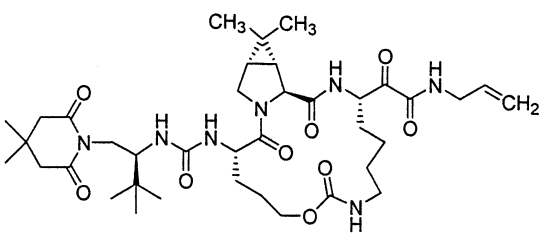
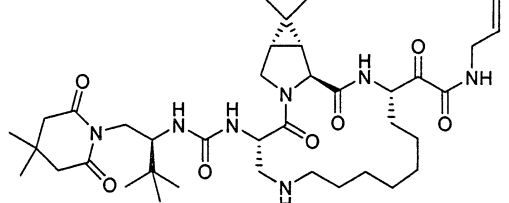
項目	結構	活性 K_i^* (nM)
31		--
32		B
33		A
34		A

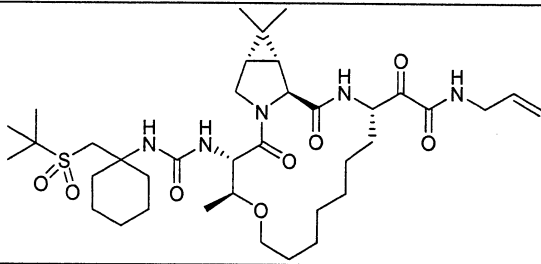
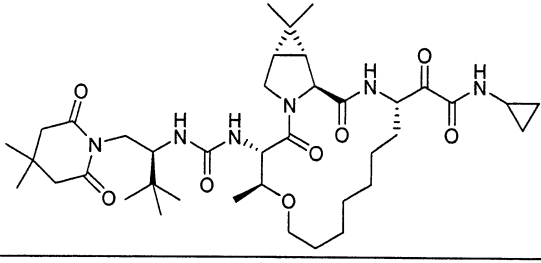
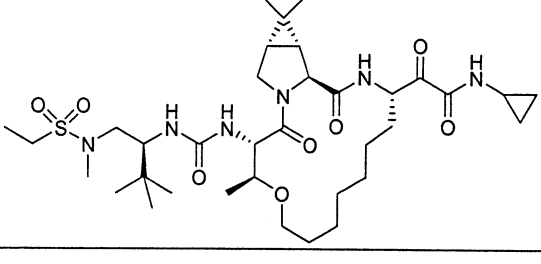
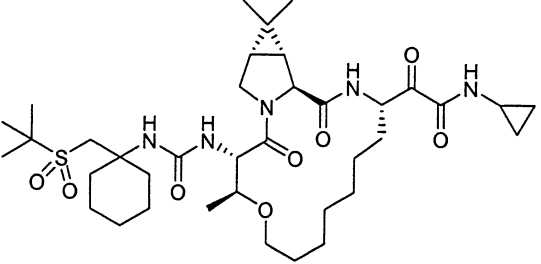
35		A
36		A
37		A
38		A
39		A
40		A
41		NA

42		A
43		A
44		A
45		A
46		A
47		A
48		A
49		A

50		A
51		A
52		B
53		A
54		B
55		A
56		A
57		C

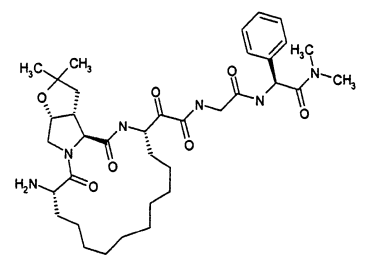


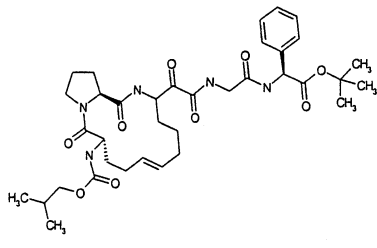
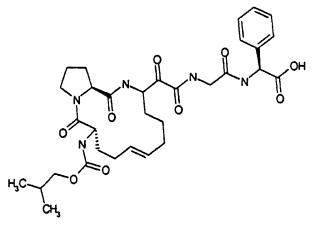
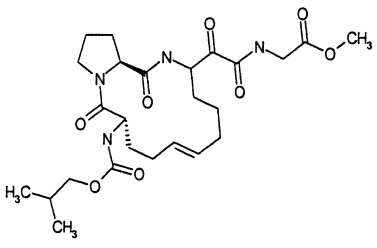
66		A
67		A
68		A
69		A
70		A
71		A
72		A
73		NA

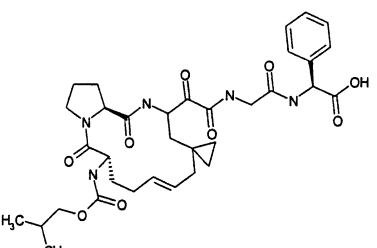
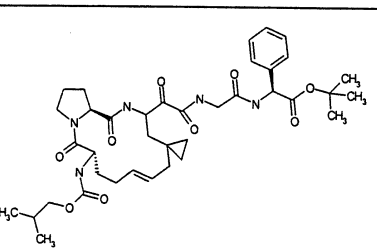
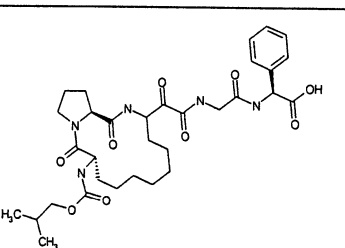
74		A
75		A
76		A
77		A

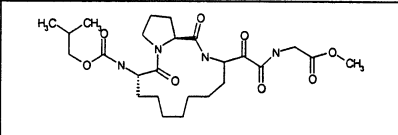
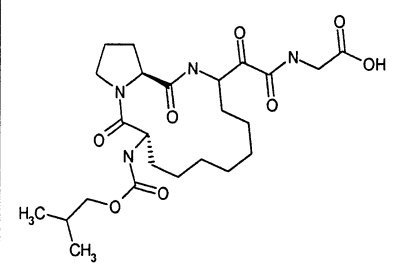
額外的化合物係顯示於表2A中。

表 2A

實 例	結 構	結合活性
78		C

79		C
80		C
81		C

82		C
83		C
84		B

85		C
86		C

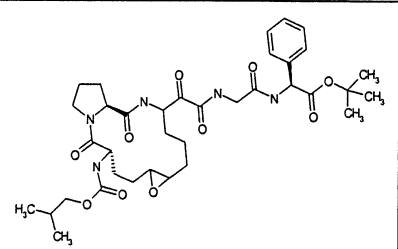
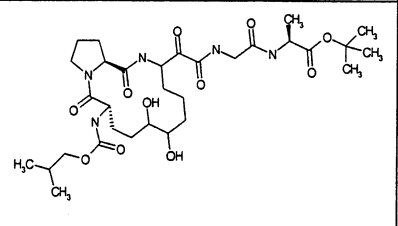
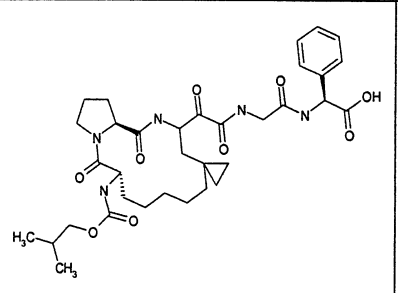
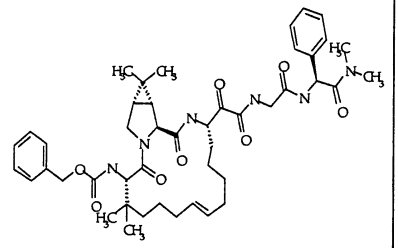
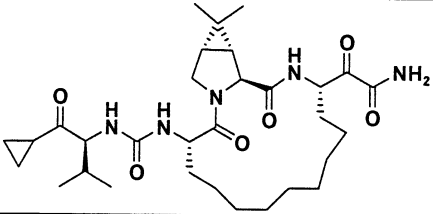
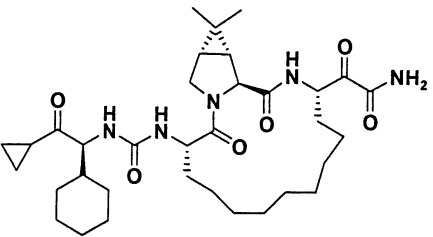
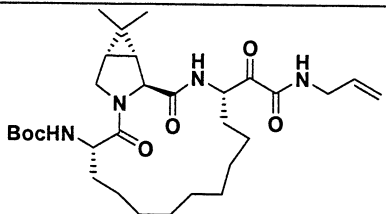
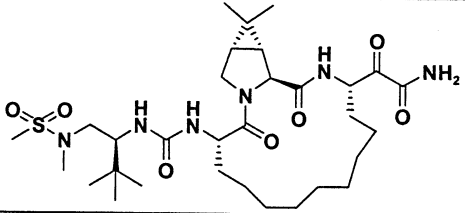
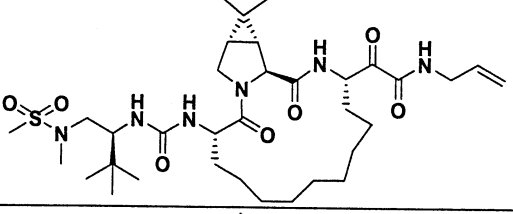
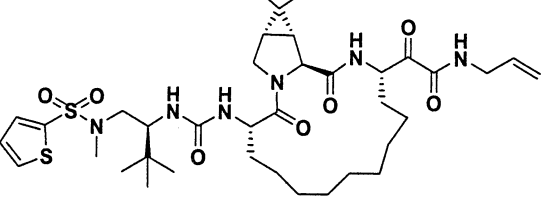
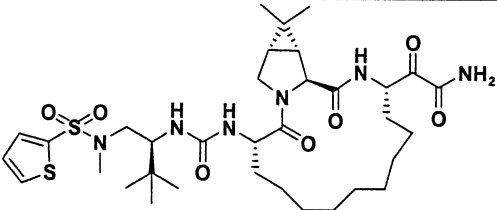
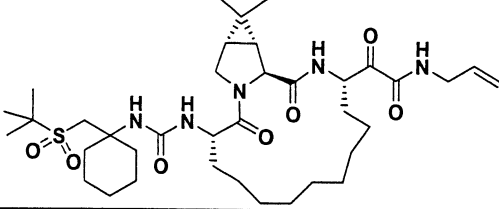
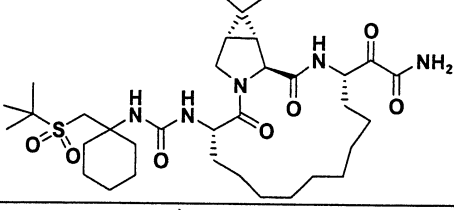
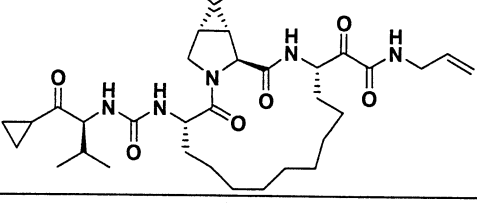
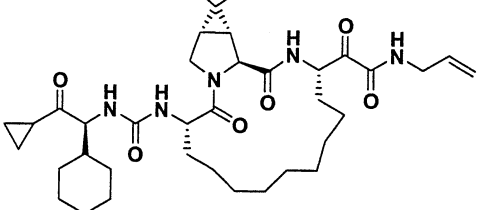
87		C
88		C
89		C
90		B

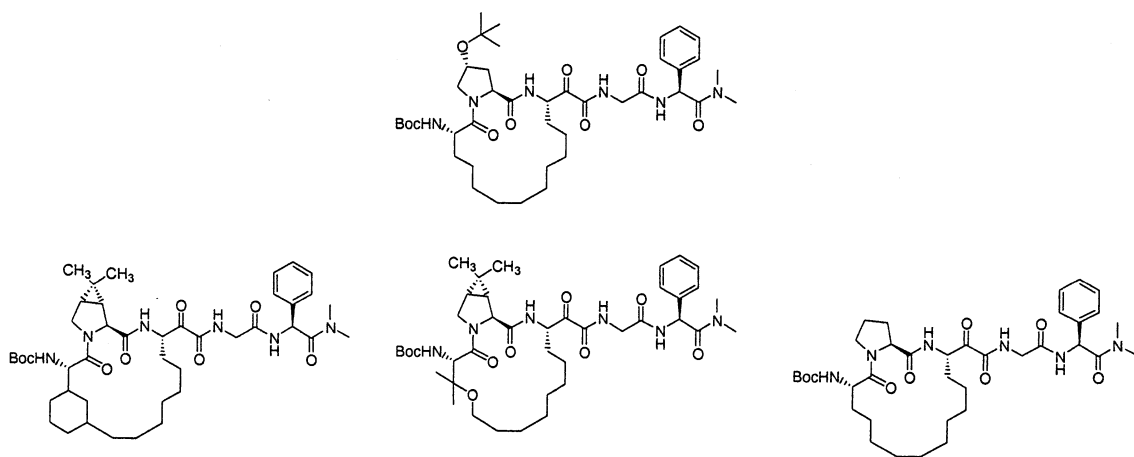
表3顯示本發明之特定代表性化合物的活性(K_i^*)。

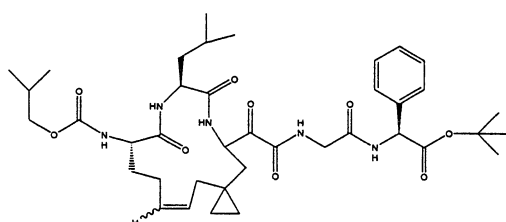
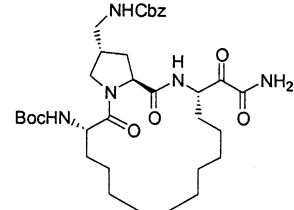
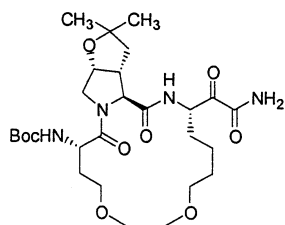
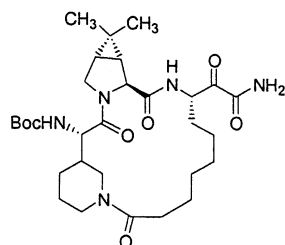
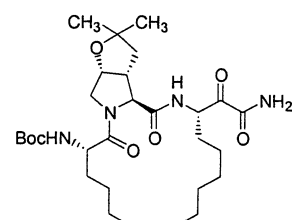
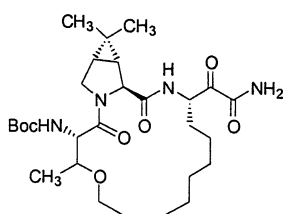
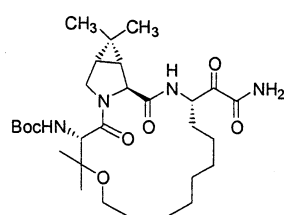
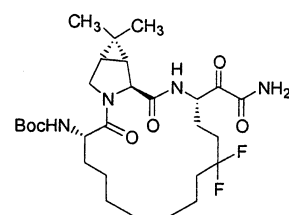
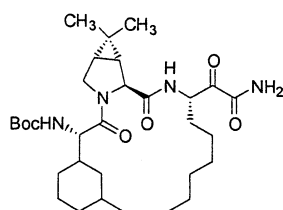
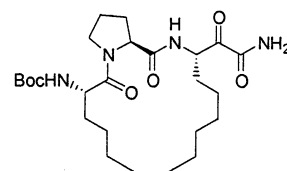
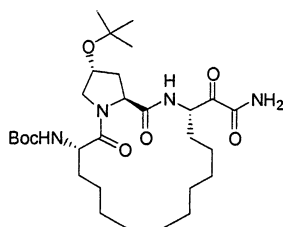
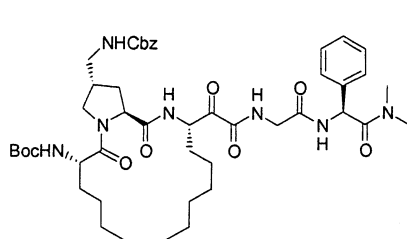
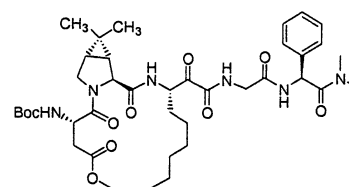
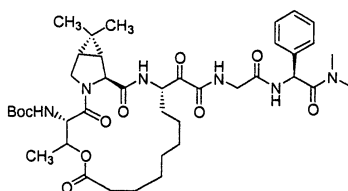
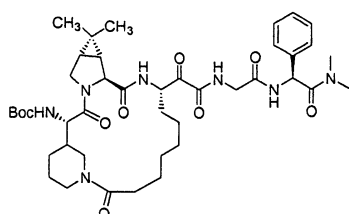
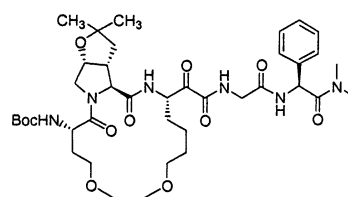
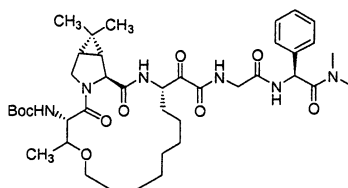
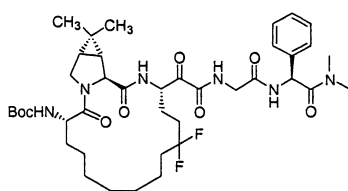
表3. 具有抑制活性之代表性化合物

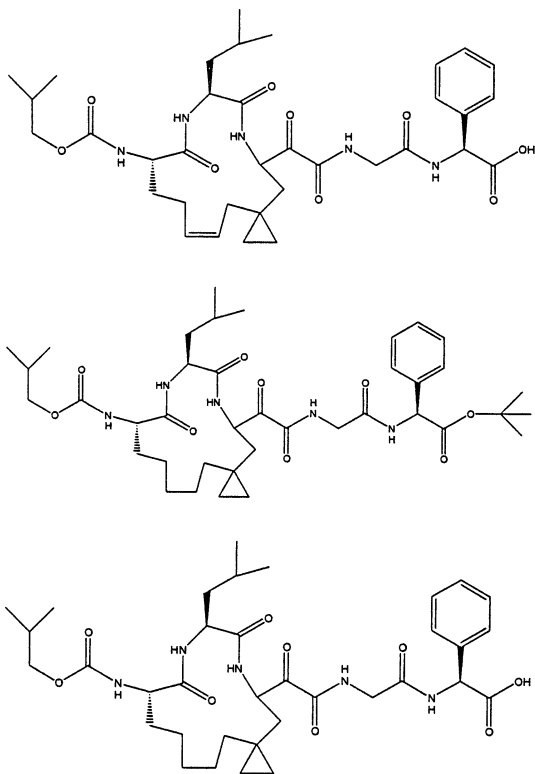
項目	化合物編號	結 構	活性 K_i^* (nM)
1	20		11
2	21		11
3	22		36
4	23		3
5	24		3
6	25		3

7	26		2
8	27		5
9	28		5
10	29		20
11	30		5

一般地亦可根據上述程序製備下列化合物且將其用作
HCV蛋白酶抑制劑。







本發明係關於新穎HCV蛋白酶抑制劑。此效用係由如下列活體外檢定所證明之其抑制HCV NS2/NS4a絲胺酸蛋白酶的能力來表明。

HCV蛋白酶抑制活性之檢定：

分光光度檢定：根據R. Zhang等人，Analytical Biochemistry, 270 (1999) 268-275所述之程序對本發明化合物進行HCV絲胺酸蛋白酶之分光光度分析，該案之揭示內容以引用的方式併入本文中。基於生色素酯基質之蛋白水解的檢定適用於HCV NS3蛋白酶活性之連續監測。該等基質係衍生自NS5A-NS5B接合序列(Ac-DTEDWX(Nva)，其中X=A或P)之P側，該序列之C-末端羧基係經四種不同生色素醇(3-或4-硝基酚、7-羥基-4-甲基-熏草或4-苯基偶氮酚)中之一種酯化。下文提供了該等新穎的分光光度酯基質的合成、特徵化及其在高產量篩選上之應用以及HCV NS3蛋白酶抑制劑之詳

細動力評估。

材料及方法：

材料：用於檢定相關緩衝劑之化學試劑係獲自 Sigma Chemical Company (St. Louis, Missouri)。用於肽合成之試劑係來自 Aldrich Chemicals、Novabiochem (San Diego, California), Applied Biosystems (Foster City, California) 及 Perseptive Biosystems (Framingham, Massachusetts)。肽係由人工合成或在自動 ABI 模型 431A 合成器 (來自 Applied Biosystems) 上合成。UV/VIS 分光計模型 LAMBDA 12 係來自 Perkin Elmer (Norwalk, Connecticut) 且 96 井 UV 板係獲自 Corning (Corning, New York)。預加溫器係來自 USA Scientific (Ocala, Florida) 且 96 井培養盤漩渦器 (vortexer) 係來自 Labline Instruments (Melrose Park, Illinois)。具有單色儀之 Spectramax Plus 微量滴定盤讀取器係獲自 Molecular Devices (Sunnyvale, California)。

酶製備：藉由使用先前公開之程序 (D. L. Sali 等人, Biochemistry, 37 (1998), 3392-3401) 來製備重組性雜二聚 HCV NS3/NS4A 蛋白酶 (株 1a)。由使用先前由胺基酸分析所量化之重組性 HCV 蛋白酶標準物的 Biorad 染色方法來測定蛋白濃度。在檢定開始之前，利用 Biorad Bio-Spin P-6 預封包管柱將酶儲存緩衝劑 (50 mM 磷酸鈉，pH 8.0；300 mM NaCl；10% 丙三醇；0.05% 月桂基麥芽糖苷及 10 mM DTT) 交換為檢定緩衝劑 (25 mM MOPS，pH 6.5；300 mM NaCl；10% 丙三醇；0.05% 月桂基麥芽糖苷；5 μ M EDTA 及 5 μ M DTT)。

基質合成及純化：如 R. Zhang 等人 (如上) 所報道來進行基質之合成並藉由使用標準協定 (K. Barlos 等人, Int. J. Pept. Protein Res.,

37 (1991), 513-520)將Fmoc-Nva-OH錨定至2-氯三苯甲基氯樹脂來開始該合成作用。隨後人工地或在自動ABI模型431肽合成器上使用Fmoc化學反應來組合該等肽。由二氯甲烷(DCM)中之10%乙酸(HOAc)及10%三氟乙醇(TFE)歷經30 min或由DCM中之2%三氟乙酸(TFA)歷經10 min將N經乙醯化或完全經保護之肽片斷自該樹脂中裂解。使組合濾液與DCM洗滌物共沸蒸發(或由 Na_2CO_3 水溶液重複地萃取)以移除用於裂解之酸。使DCM相經 Na_2SO_4 乾燥並將其蒸發。

使用標準酸-醇偶合程序(K. Holmber等人, *Acta Chem. Scand.*, B33 (1979)410-412)來組裝酯基質。使肽片斷溶解於添加有10莫耳當量發色團及催化劑量(0.1當量)對甲苯磺酸(pTSA)之無水吡啶(30-60 mg/ml)中。添加二環己基碳化二醯亞胺(DCC, 3當量)以開始偶合反應。由HPLC來監測產物形成並在室溫下反應12-72小時以後發現反應完成。在真空下蒸發吡啶溶劑並進一步藉由與甲苯共沸蒸發來將其移除。用DCM中之95% TFA將肽酯去保護兩小時並用無水乙醚萃取三次以移除過量發色團。由具有30%至60%乙腈梯度(使用六個管柱體積)之C3或C8管柱上的逆相HPLC使去保護之基質純化。HPLC純化後之總產率約為20-30%。由電噴霧離子化質譜來確認分子質量。在乾燥狀態下將該等基質以乾燥散劑形式儲存。

基質及產物的光譜：在pH 6.5檢定緩衝劑中獲得基質及相應發色團產物之光譜。使用多次稀釋在1-cm比色杯中以最優非峰值波長(3-Np及HMC下為340 nm, PAP下370 nm且

4-Np下為400 nm)來測定消光係數。將最優非峰值波長界定為在基質與產物(產物OD-基質OD)/基質OD)之間產生最大吸光率差異分數的波長。

蛋白檢定：在96井微量滴定盤中使用200 μ l反應混合物於30 $^{\circ}$ C下執行HCV蛋白檢定。將檢定緩衝劑條件(25 mM MOPS, pH 6.5; 300 mM NaCl; 10%丙三醇; 0.05%月桂基麥芽糖苷; 5 μ M EDTA及5 μ M DTT)最優化為NS3/NS4A雜二聚物(D. L. Sali等人, 如上)。通常將緩衝劑、基質及抑制劑之150 μ l混合物置於井(DMSO之最終濃度 $\leq$ 4 % v/v)中並讓其在30 $^{\circ}$ C下預培育約3分鐘。接著使用檢定緩衝劑中之50 μ l預加溫蛋白酶(12 nM, 30 $^{\circ}$ C)來開始反應(最終體積為200 μ l)。使用配置有單色儀之Spectromax Plus微量滴定盤讀取器來監測該等培養盤在檢定長度(60分鐘)中於適當波長(3-Np及HMC下為340 nm, PAP下為370 nm及4-Np下為400 nm)下之吸光率變化(由利用截止過濾器之培養盤讀取器獲得可接受結果)。在適當波長下監測Nva與發色團之間之酯鍵的蛋白水解裂解, 將無酶空白樣作為非酶水解的對照物。於30倍基質濃度範圍(約6-200 μ M)內執行基質動力參數的評估。使用線性回歸來判定開始速度並藉由使用非線性回歸分析(Mac Curve Fit 1.1, K. Raner)使資料擬合為Michaelis-Menten等式來獲得動力常數。假定酶完全具有活性來計算轉換數(k_{cat})。

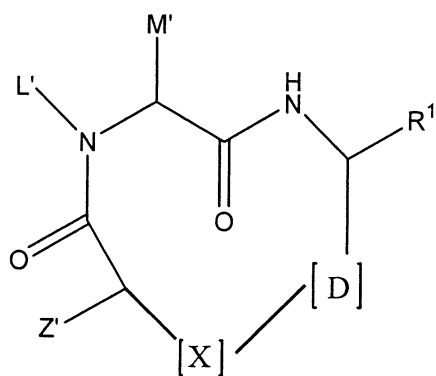
抑制劑及鈍化劑之評估：藉由根據競爭性抑制動力學之經重排 Michaelis-Menten 等式： $v_o/v_i = 1 + [I]_o/(K_i(1 + [S]_o/K_m))$ 來繪

製 v_o/v_i 對抑制劑濃度 ($[I]_o$)，在酶與基質之固定濃度下實驗性地測定競爭性抑制劑 Ac-D-(D-Gla)-L-1-(Cha)-C-OH(27)、Ac-DTEDVVA(Nva)-OH 及 Ac-DTEDVVP(Nva)-OH 之抑制常數 (K_i^*)，其中 v_o 為非抑制開始速度， v_i 為抑制劑在任何給定抑制劑濃度 ($[I]_o$) 存在下之開始速度且 $[S]_o$ 為所用基質濃度。使用線性回歸來擬合所得資料並將所得斜率 $1/(K_i(1+[S]_o/K_m))$ 用於計算 K_i^* 值。

表 1、2 及 2A (其中該等化合物係 K_i^* 值範圍之次序來排列) 以及表 3 給出了本發明之各種巨環的所得 K_i 值。根據該等測試結果，本發明之化合物具有作為 NS3-絲胺酸蛋白酶抑制劑之優良效用對於熟練技工而言已變得顯而易見。

五、中文發明摘要：

本發明揭示具有HCV蛋白酶抑制活性之新穎化合物以及包含該等化合物之醫藥組合物及使用其來治療與HCV蛋白酶相關之病症的方法。該等新穎化合物通常包括15-20員巨環且具有結構式1之通用結構：



式 1

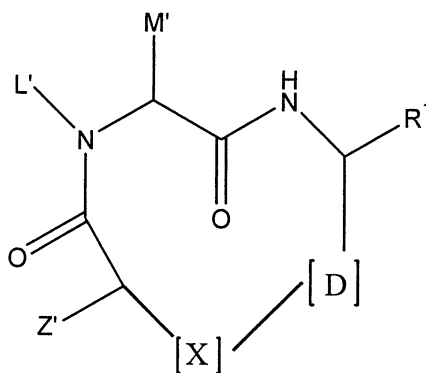
其中 Z'、L'、M'、R₁、X及D係如本文所定義。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
- (二)本代表圖之元件符號簡單說明：

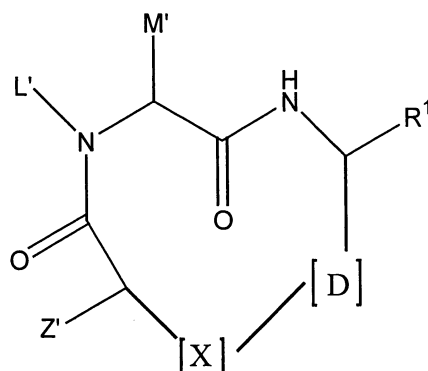
● 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式： ●



式 1

申請專利範圍：

1. 一種具有式1中所示之通用結構的化合物



式 1

或該化合物之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

(1) R^1 為 $-C(O)R^5$ ；

(2) R^5 為 H 或 $-C(O)NR^9R^{10}$ ；

(3) R^9 及 R^{10} 可相同或不同，各自獨立選自由下列各基團組成之群：H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_8 環烷基、

$-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)R^{11}$ 、

$-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)OR^{11}$ 、

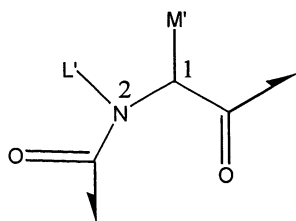
$-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})R'$ 、

其中 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 可相同或不同，各自獨立選自由下列各基團組成之群：H、 C_1 - C_6 烷基、苯基、 C_1 - C_6 烷基-苯基；

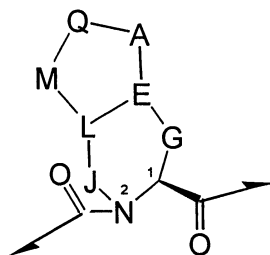
(4) R 及 R' 係存在或不存在，且若存在，則其可相同或不同，各自獨立選自由下列各基團組成之群：H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_8 環烷基；

(5) 使 L' 與 M' 連接在一起來形成環結構，以使得由



(已添加數字1及2來分別顯示特定碳原子

及特定氮原子的位置)代表之結構式1部分係由結構式2來代表，



式 2

其中在式2中：

E為CH；

J為 $(CH_2)_p$ ；

p為0至6的數字；

L為C(H)；

G係存在或不存在，且當G存在時，G為 $(CH_2)_p$ ；

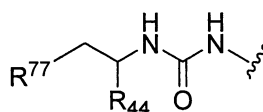
Q係存在或不存在，且當Q存在時，Q為 $(CRR')_p$ ；當Q不存在時，M及A均不存在；

A係存在或不存在，且若A存在，則為 $(CH_2)_p$ ；

M係存在或不存在，且當M存在時，M為O；

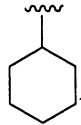
(6) Z'係由以下所示之(i)、(ii)、(iii)、或(iv)來代表：

(i)

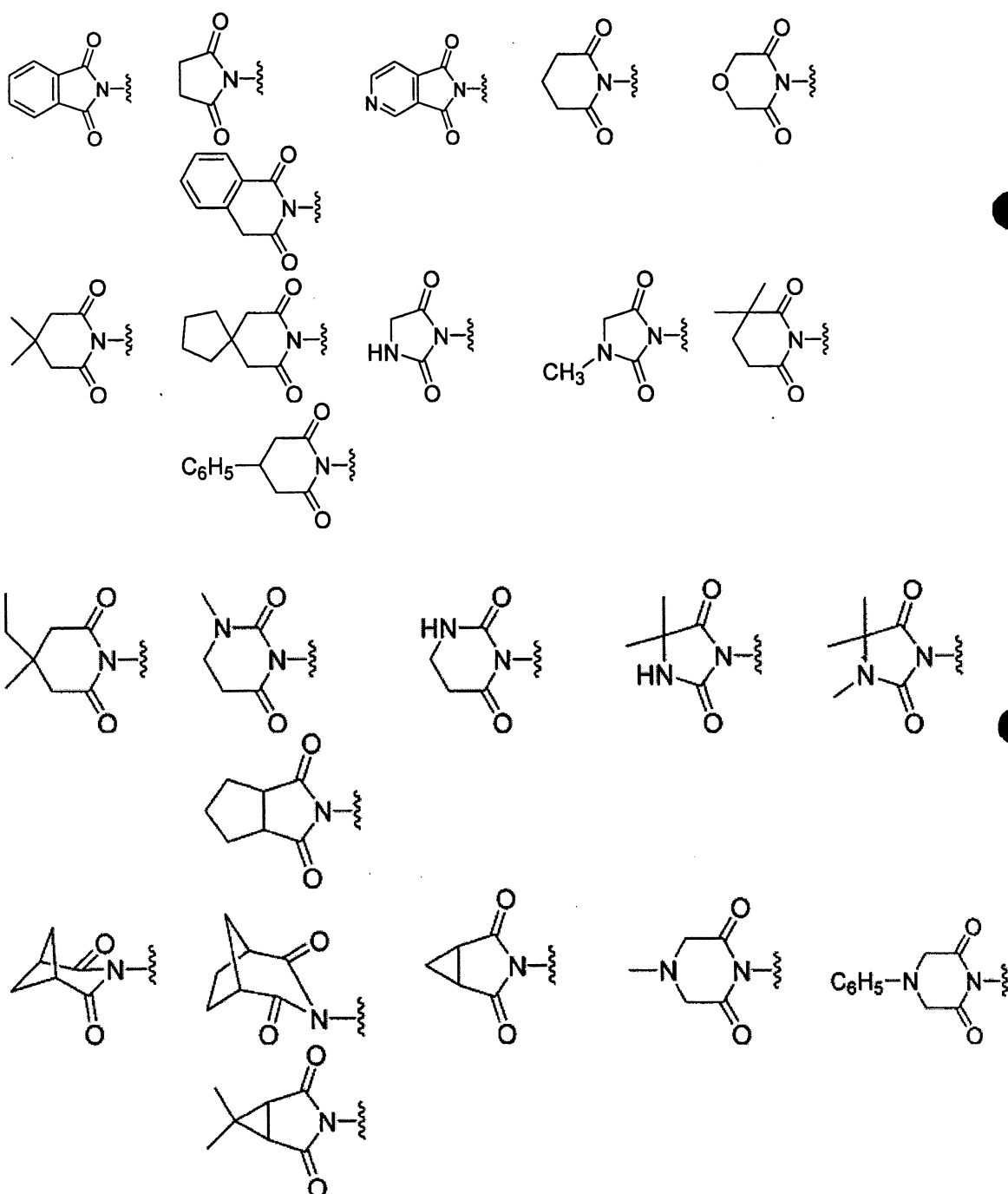


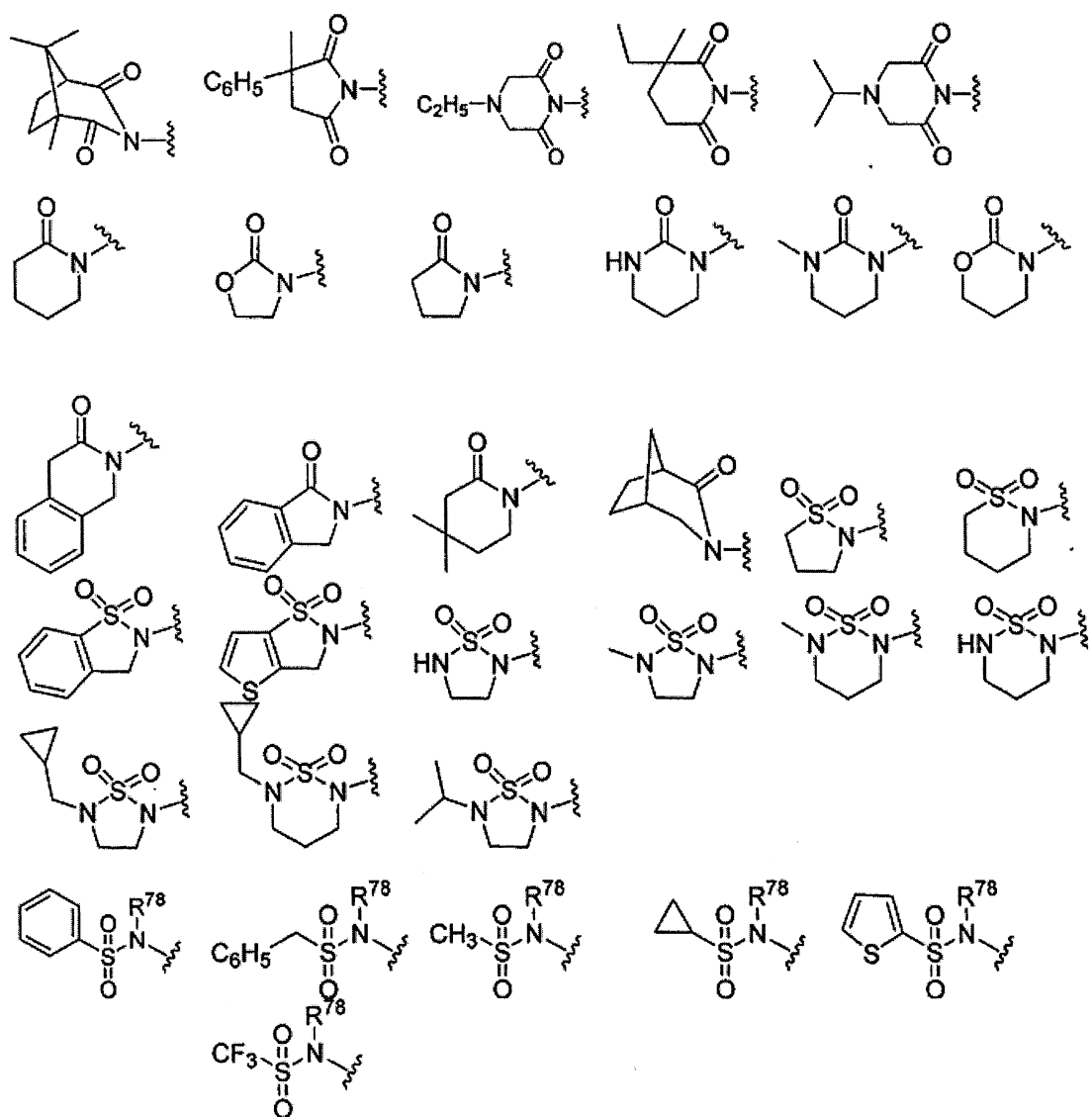
式 A

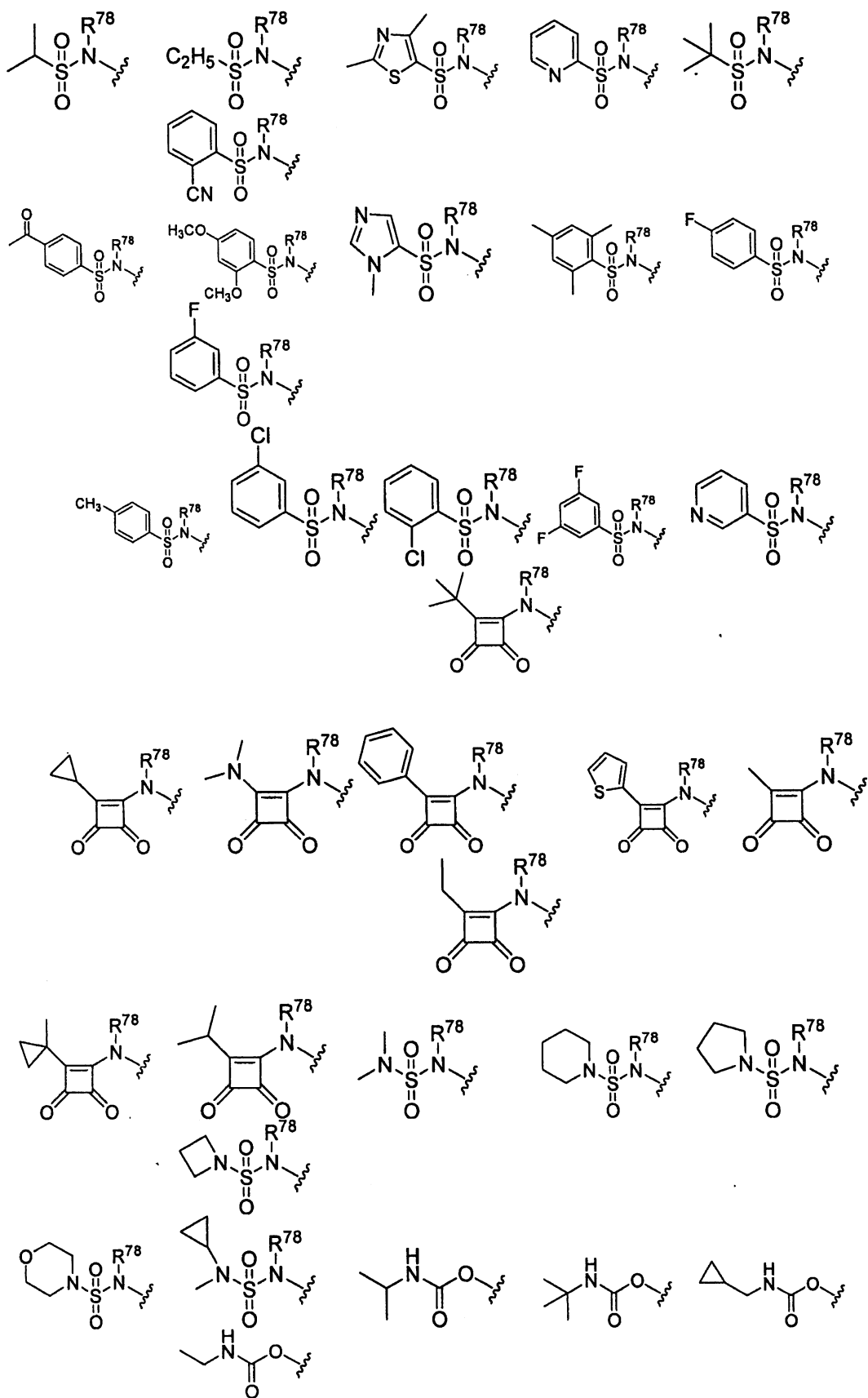
其中：

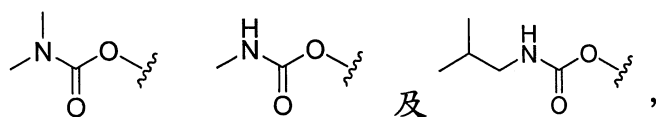
R^{44} 係選自由下列各基團組成之群：、及 ；

且 R^{77} 係選自由下列各基團組成之群：



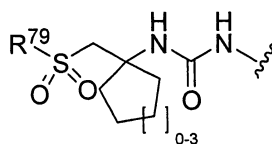






其中 R^{78} 係選自甲基、乙基、異丙基、第三丁基及苯基；

(ii)

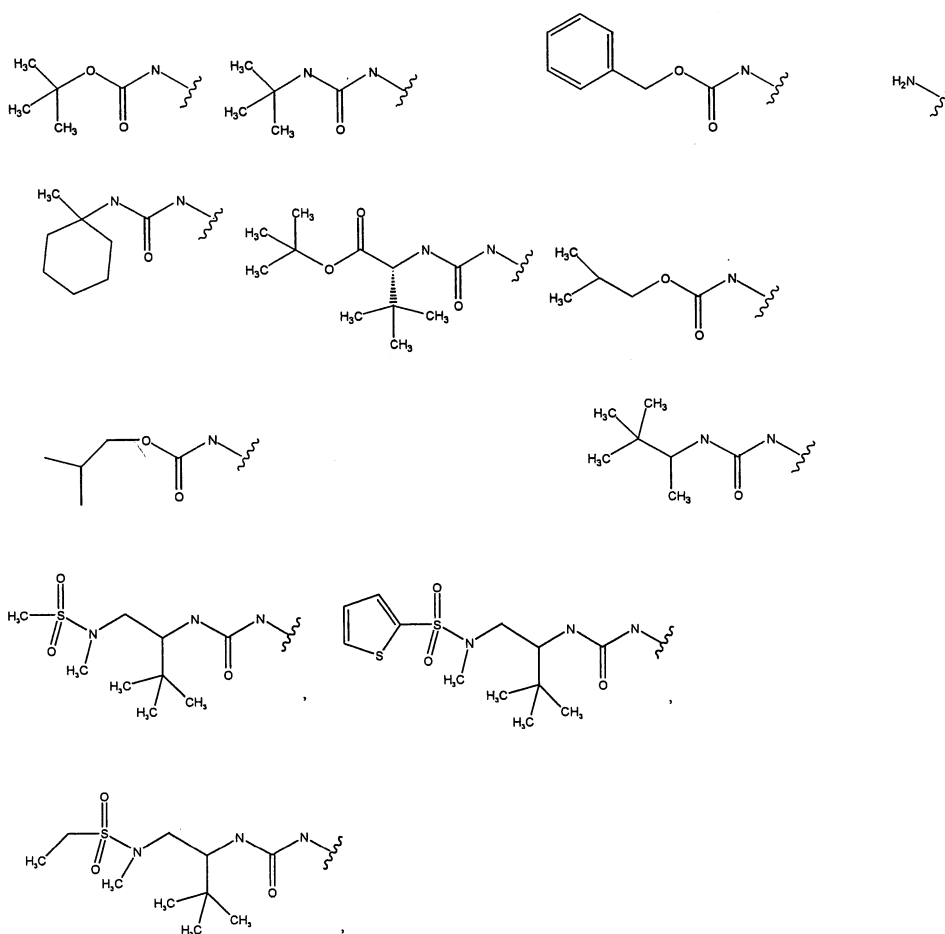


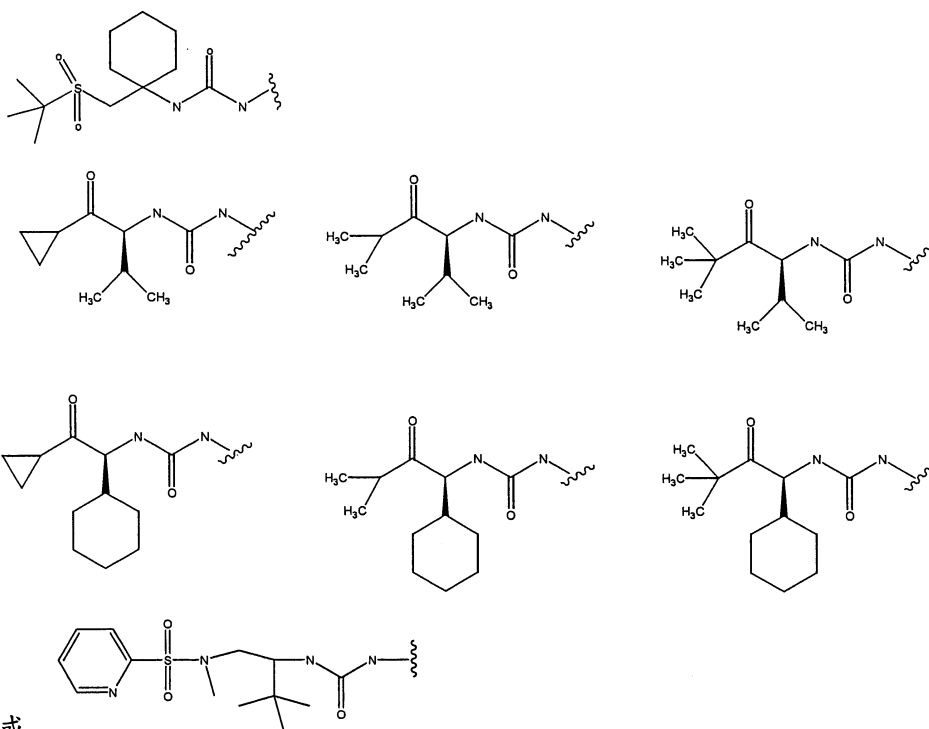
式 B

其中 R^{79} 係選自由下列各基團組成之群：



(iii) 以下部分：



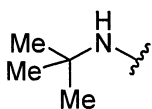
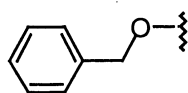


(iv) 以下部分： $Y-W-Z$

其中 W 為 $-C(=O)-$ ；

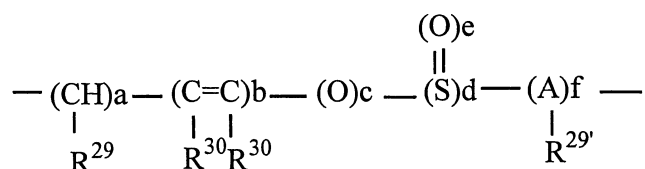
Z 為 N；

且 Y 係選自由下列各基團組成之群：



及；

(7) X 係由結構式 4 來代表，



式 4

其中在式 4 中，a 為 2、3、4、5、6、7、8 或 9；

b 及 c 可相同或不同，各自獨立為 0 或 1；

d 及 e 為 0；

f 可為 0、1、2、3、4 或 5；

A 為 C；

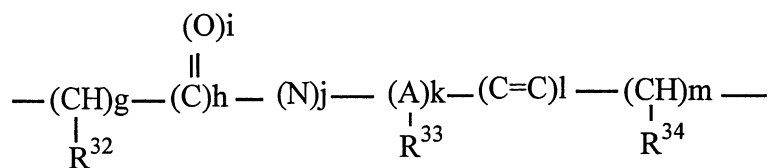
R^{29} 及 $\text{R}^{29'}$ 係獨立存在或不存在，且若存在則可相同或不同，各自獨立為一或兩個獨立選自由下列各基團組成之群之取代基：H、甲基及羥基；

或

使 R^{29} 及 $\text{R}^{29'}$ 連接在一起以使得該組合為 2 個碳之雜脂族鏈；

R^{30} 係存在或不存在，且若存在，則為 H；

(8) 式 1 中之 D 係由結構式 5 來代表，



式 5

其中在式 5 中， R^{32} 、 R^{33} 及 R^{34} 係存在或不存在，且若存在，則獨立為一或兩個獨立選自由下列各基團組成之群的取代基：H 及羥基；

g 為 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9；

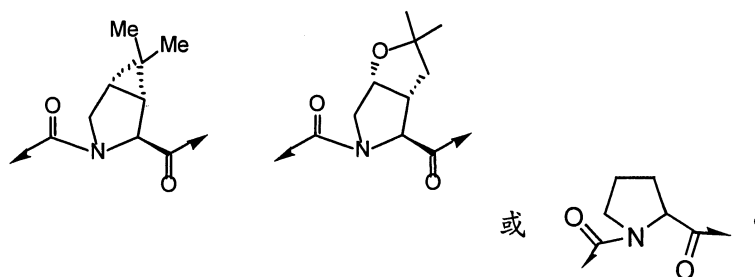
h、i及j可相同或不同，各自獨立為0或1；

k可為0或2；

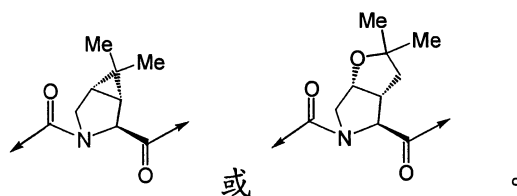
m可為0、1、2、3、4或5；且

A為C。

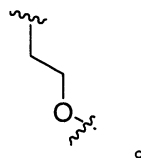
2. 如請求項1之化合物，其中該由結構式2代表之部分係選自下列結構：



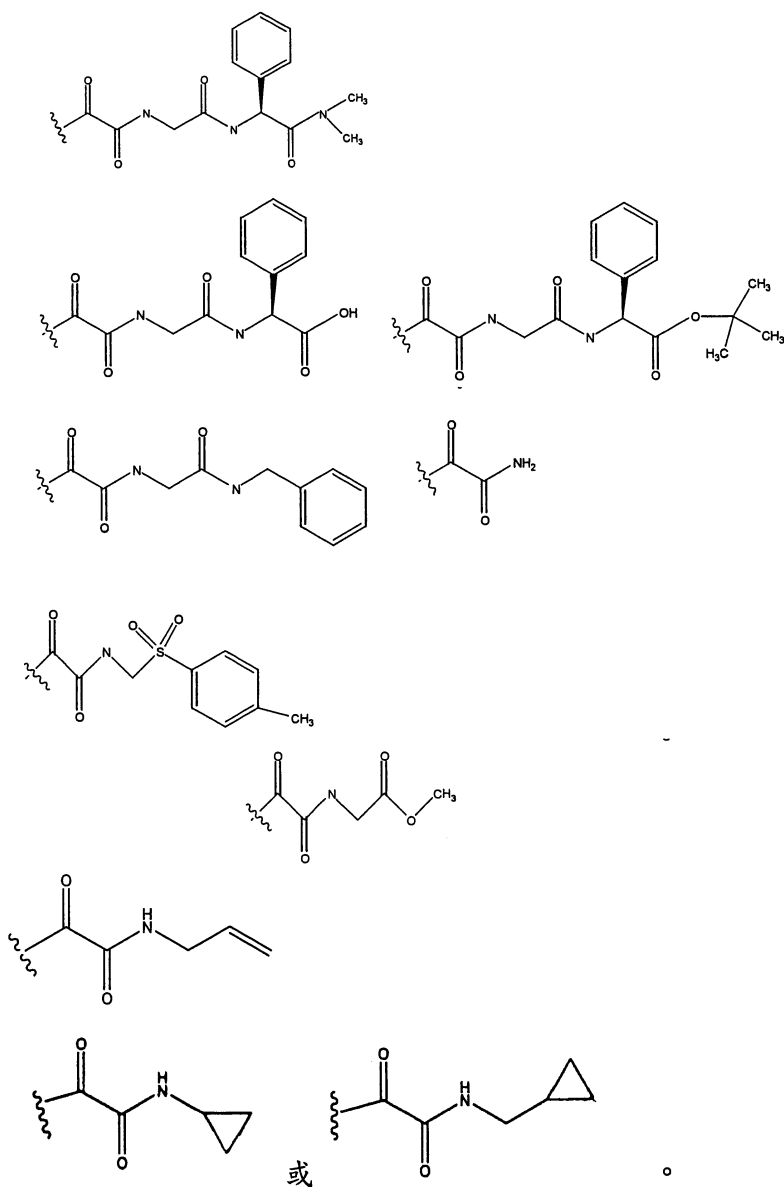
3. 如請求項2之化合物，其中該由結構式2代表之結構式1部分係選自下列結構：



4. 如請求項1之化合物，其中G及M不存在。
5. 如請求項1之化合物，其中X係選自由下列各結構組成之群：

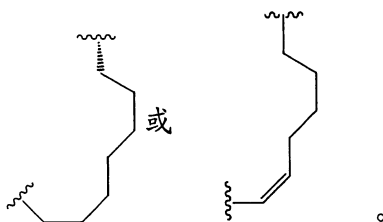


6. 如請求項1之化合物，其中R¹係選自下列結構：

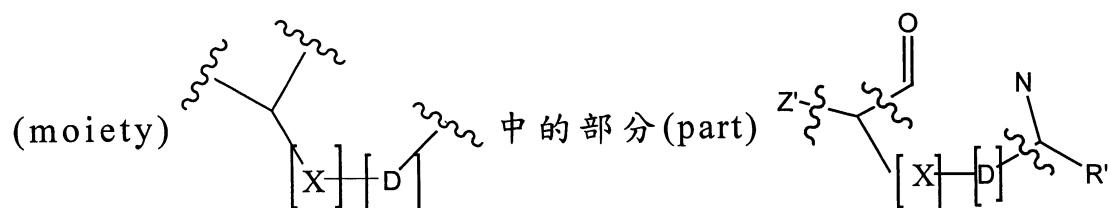


7. 如請求項1之化合物，其中D及X結合在一起形成二價C7-C10未分支石蠟族連接鏈，其形成14-17員巨環之部分。
8. 如請求項1之化合物，其中D及X結合在一起形成二價C7-C10未分支烯系連接鏈，其形成具有單一不飽和度之14-17員巨環的部分。
9. 如請求項1之化合物，其中D及X結合在一起形成二價C7-C10未分支脂族鏈，其形成14-17員雜環的部分。

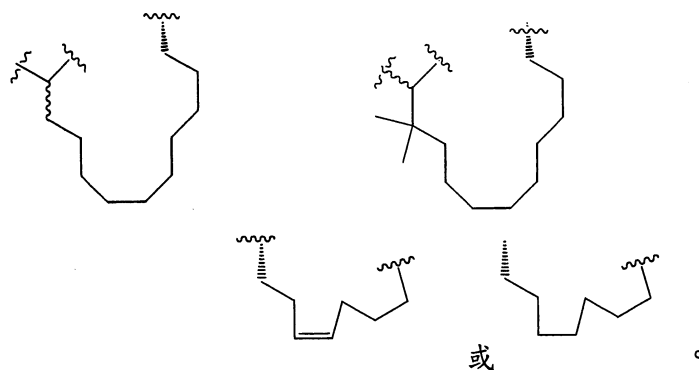
10. 如請求項1之化合物，其中D係選自下列結構：



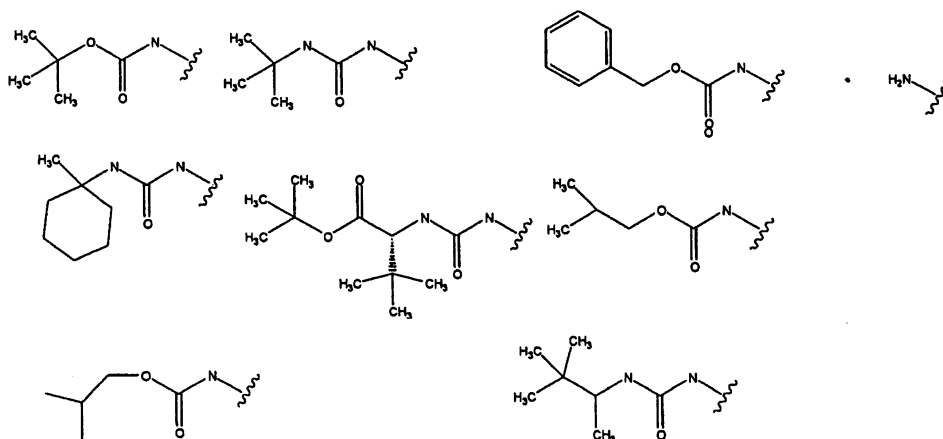
11. 如請求項1之化合物，其中該由式1中之部分

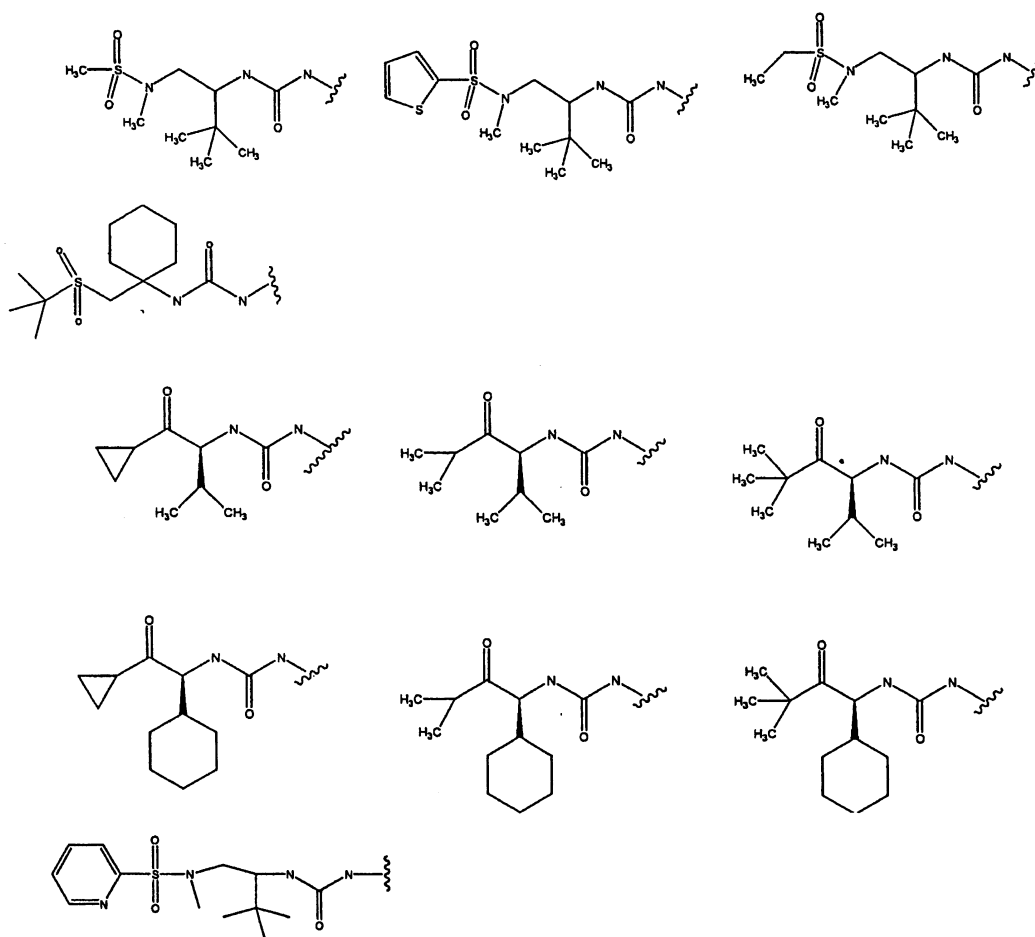


所代表的部分 (portion) 係選自下列結構：



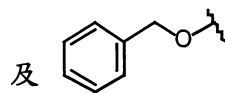
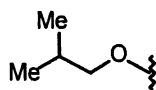
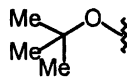
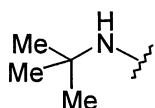
12. 如請求項1之化合物，其中Z'係選自由下列各結構組成之群：





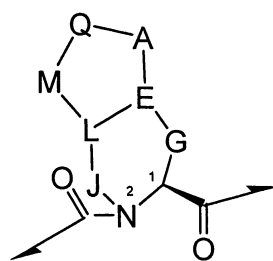
及

13. 如請求項1之化合物，其中Y係選自由下列各結構組成之群：



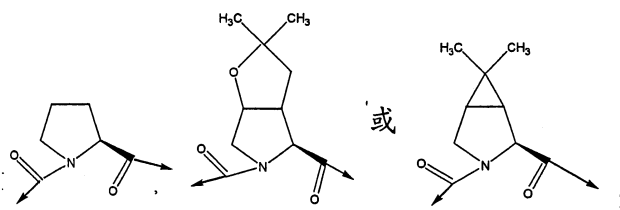
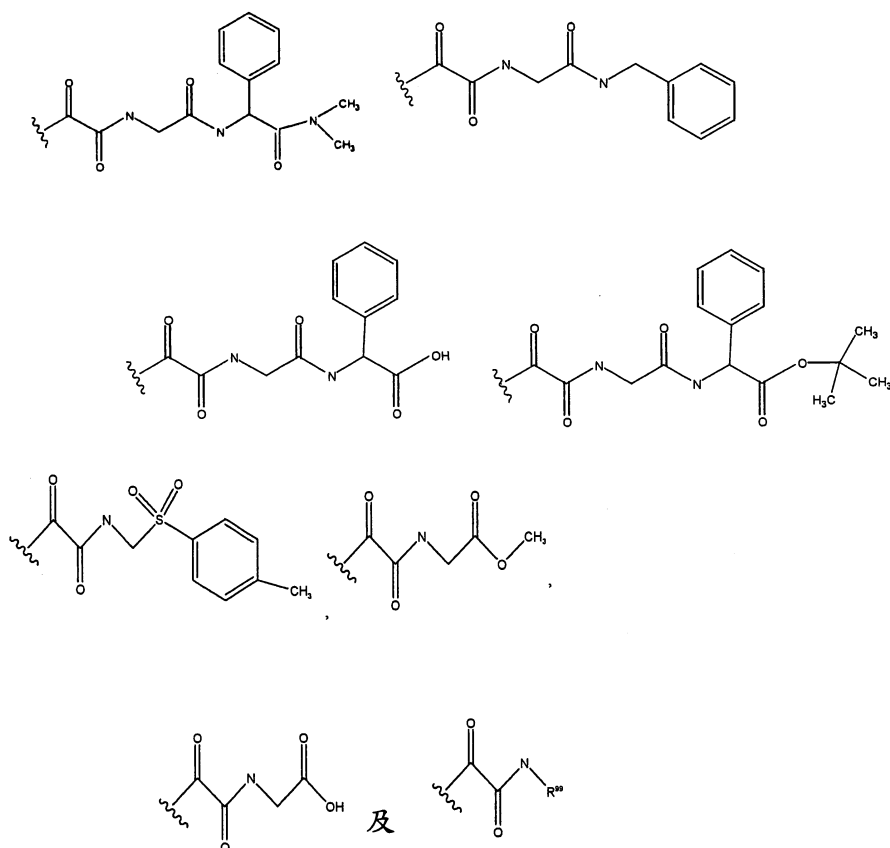
14. 如請求項1之化合物，其中：

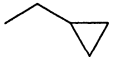
(a) 該部分：



式 2

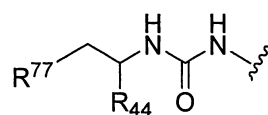
為

(b) R^1 係選自下列結構：

其中 $R^{99} = H$  ,  ,  或  ;

(c) Z' 係由以下所示之(i)或(ii)來代表：

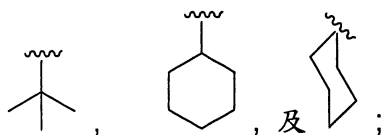
(i)



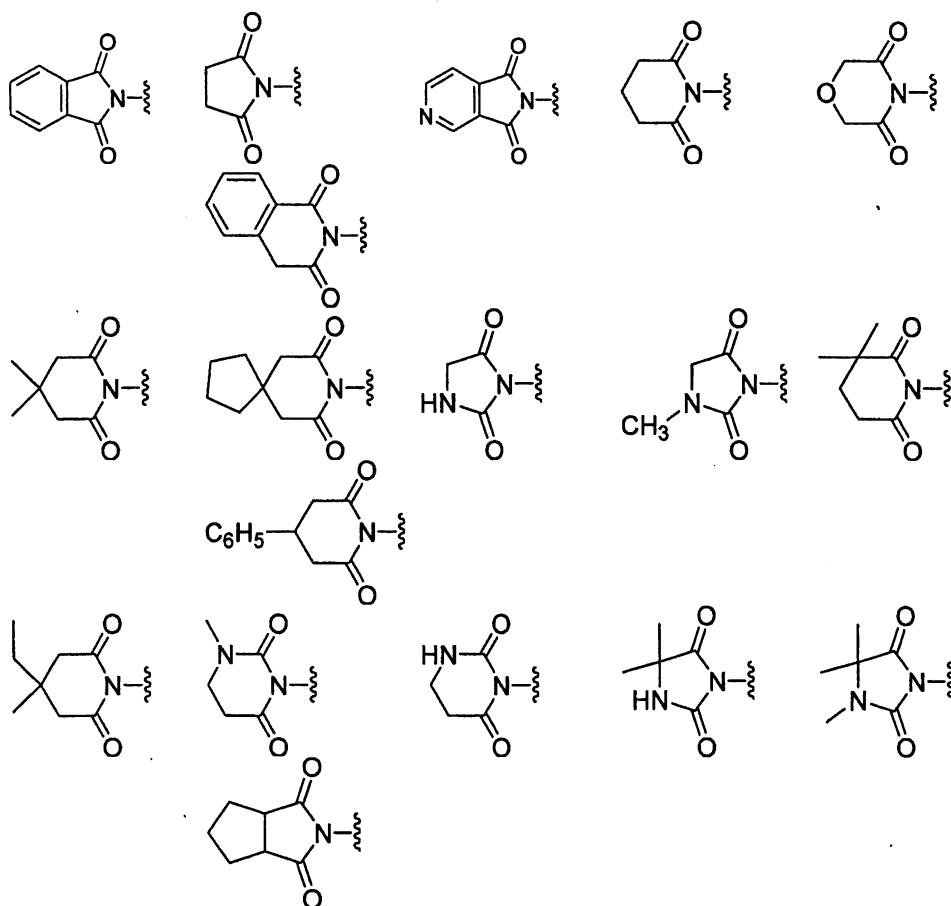
式 A

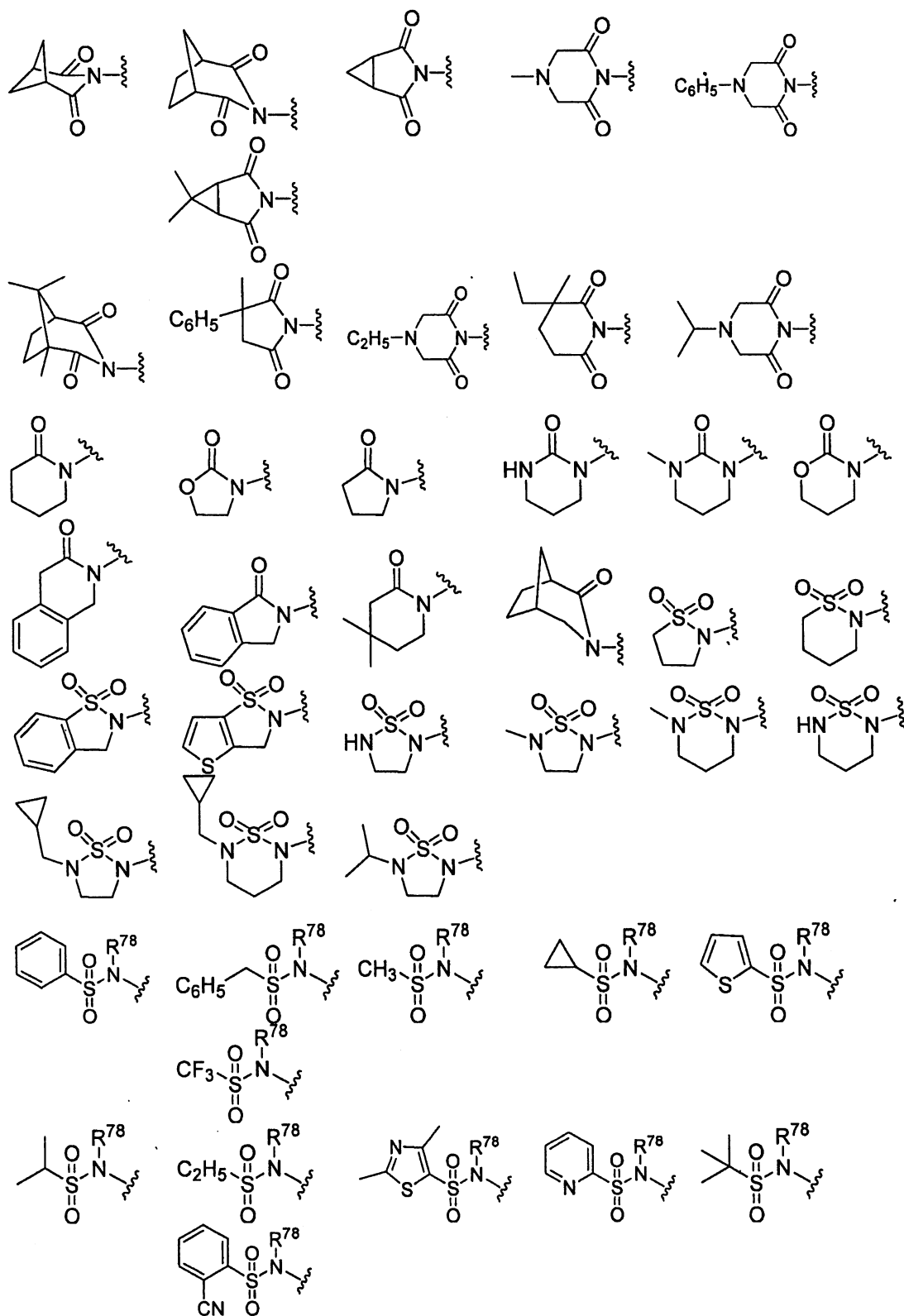
其中：

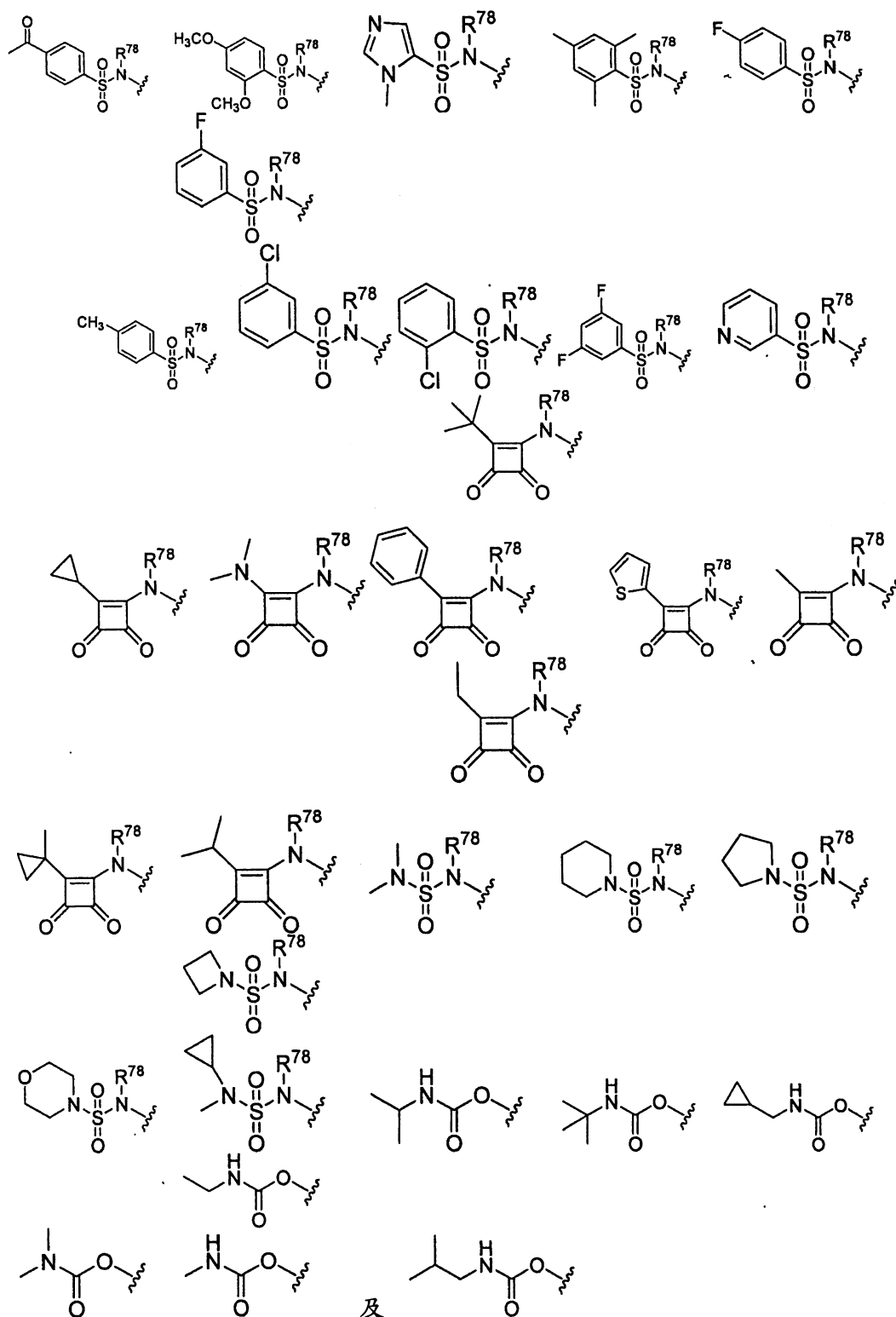
R^{44} 係選自由下列各基團組成之群：



且 R^{77} 係選自由下列各基團組成之群：

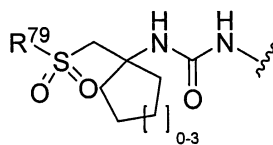






其中R⁷⁸係選自甲基、乙基、異丙基、第三丁基及苯基；

(ii)

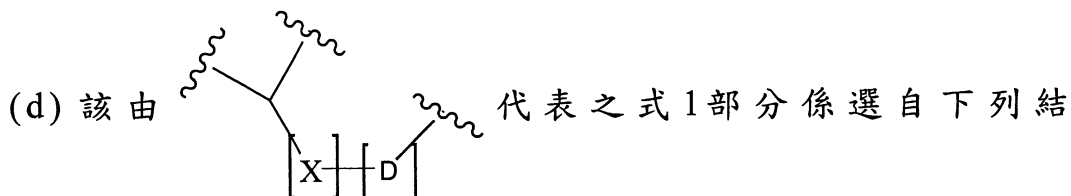


式 B

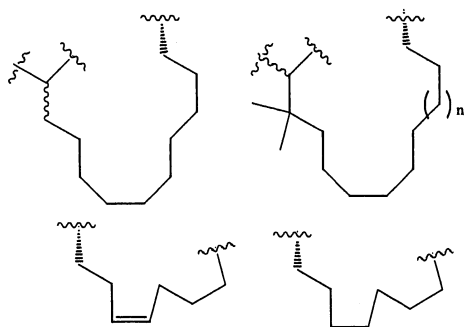
其中R⁷⁹係選自由下列各基團組成之群：



；及



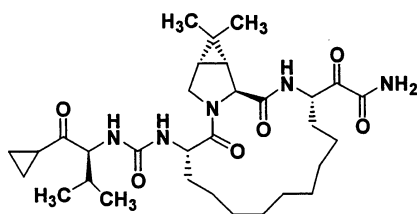
構：

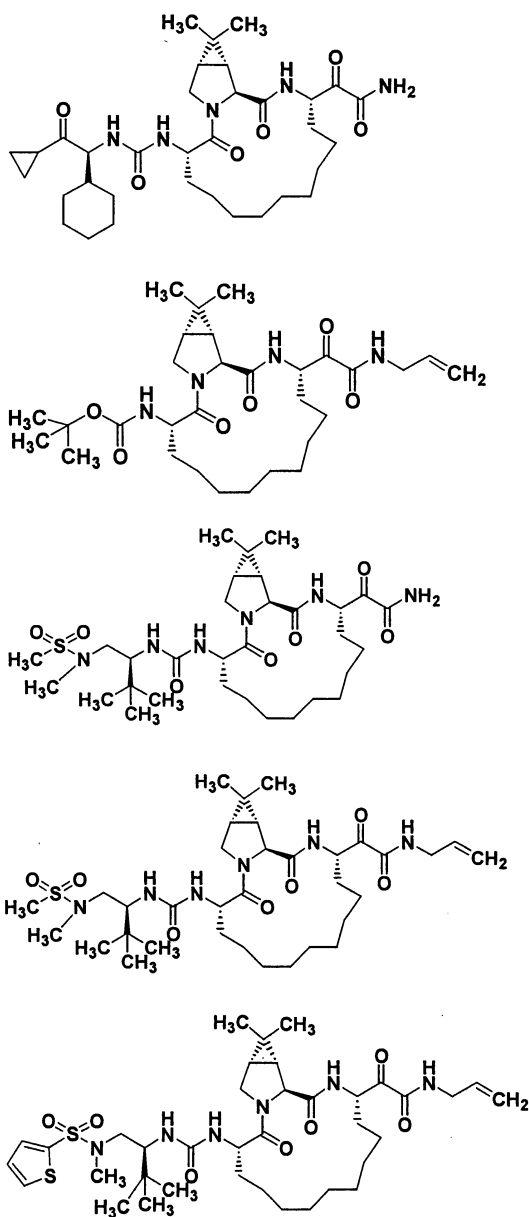


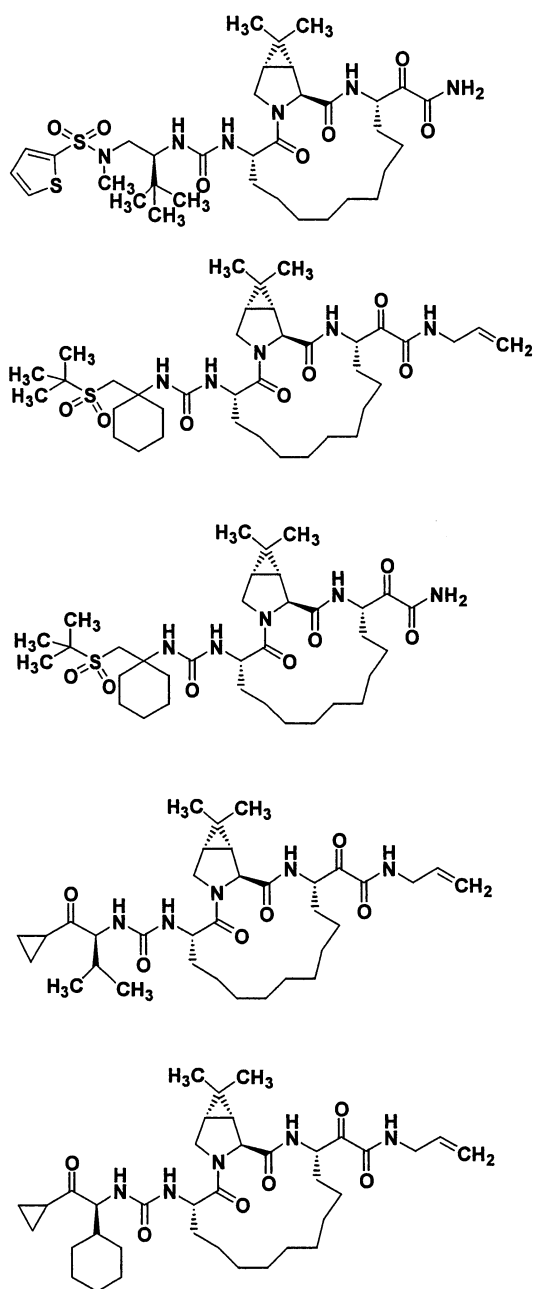
；且

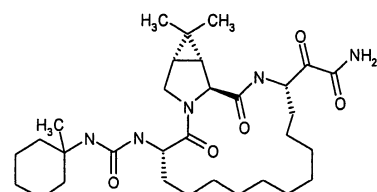
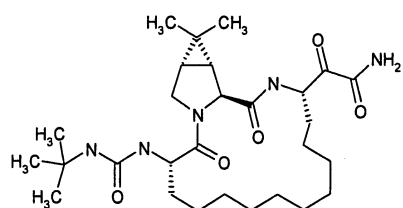
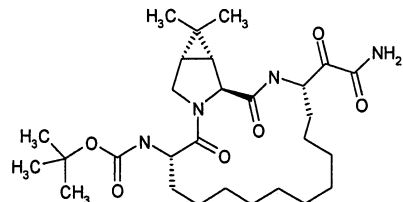
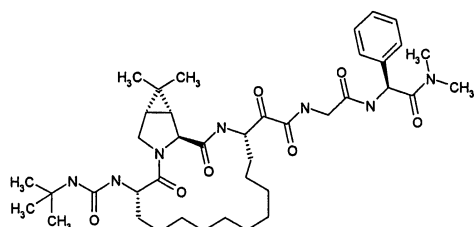
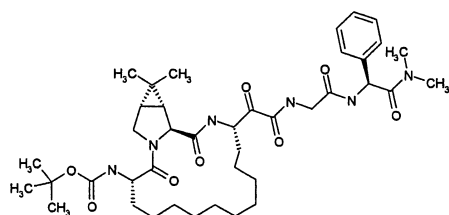
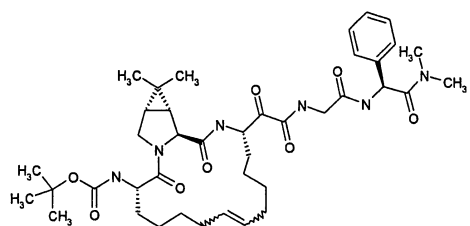
$$n=0 \quad \circ$$

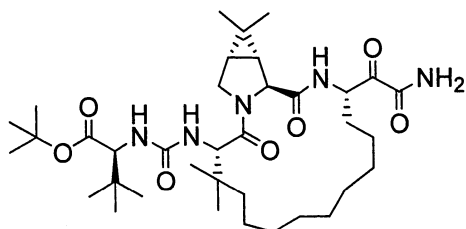
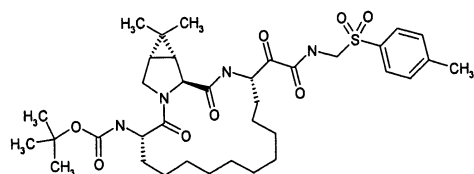
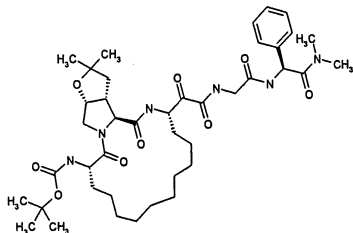
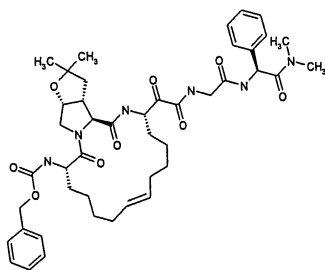
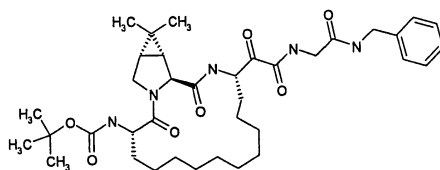
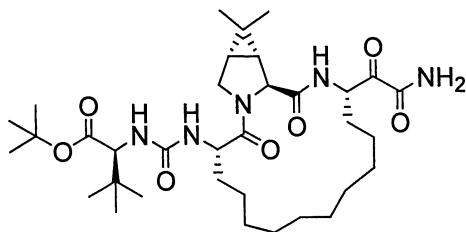
15. 如請求項1之化合物，其係選自由下列各結構組成之群：

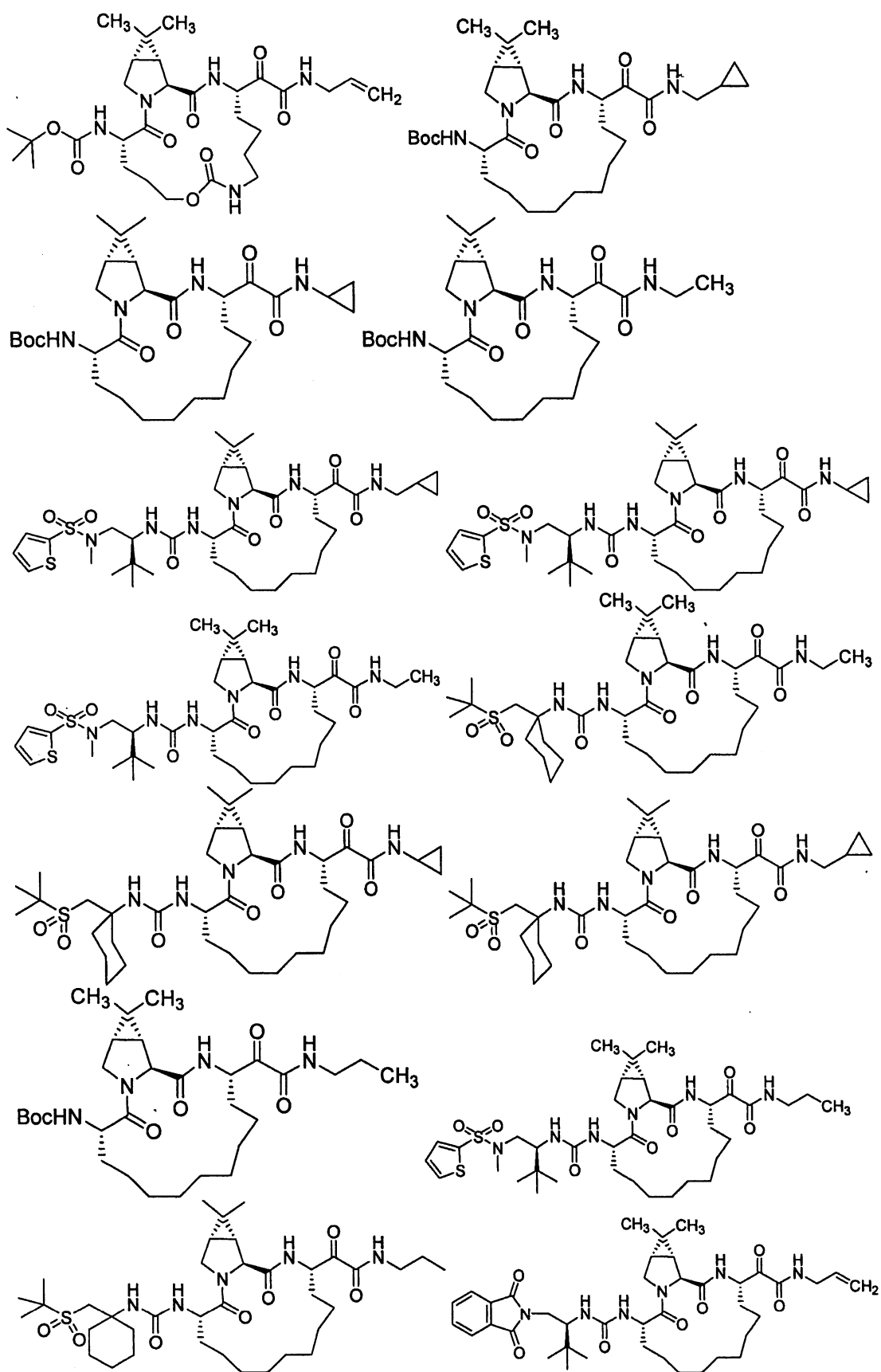


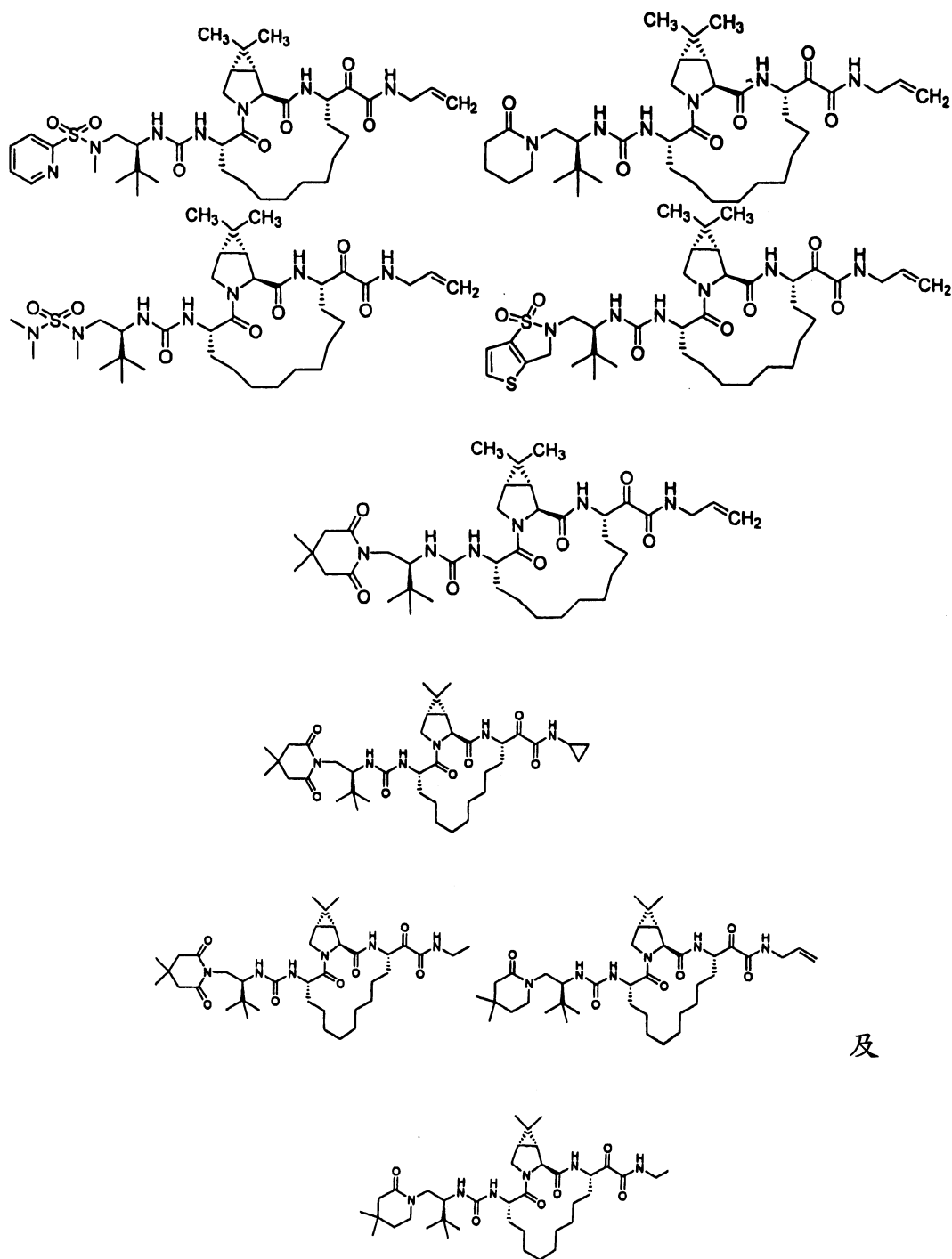








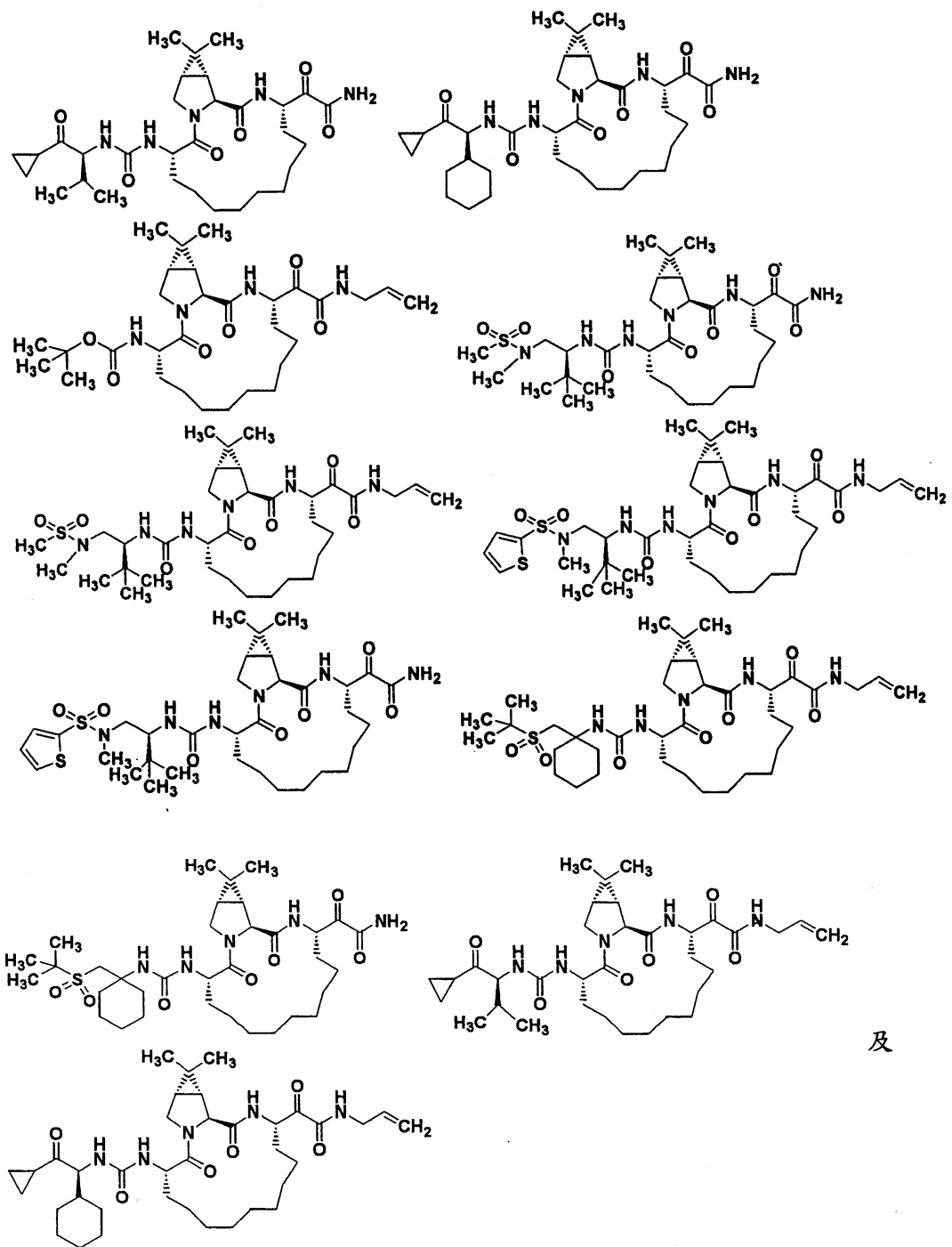




及

或該化合物之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

16. 如請求項15之化合物，其選自由下列各結構組成之群：



及

或該化合物之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

17. 一種醫藥組合物，其用於治療與HCV相關之病症，包含作為活性成份之如請求項1之化合物。
18. 如請求項17之醫藥組合物，其另外包含醫藥上可接受之載劑。
19. 如請求項1之化合物，其係用於治療與HCV蛋白酶相關之

病症。

20. 如請求項17之醫藥組合物，其係用於經皮下用藥。

21. 一種利用如請求項1之化合物製造用於治療與HCV蛋白酶相關病症之藥品的用途。

22. 一種用於治療與HCV蛋白酶相關之病症的醫藥組合物，該組合物包含治療有效量的一或多種如請求項16之化合物及醫藥上可接受之載劑。