



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201040181 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 16 日

(21) 申請案號：099110777

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 07 日

(51) Int. Cl. :

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4353(2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30) 優先權：2009/04/08 美國 61/167,847

2009/08/05 美國 61/231,641

(71) 申請人：伊迪尼克製藥公司 (美國) IDENIX PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：帕絲 克里斯多福 克勞弟 PARSY, CHRISTOPHE CLAUDE (FR)；亞力山左 法

蘭寇西斯 瑞尼 ALEXANDRE, FRANCOIS-RENE (FR)；迪羅克 邁可 DEROCK,

MICHEL (BE)；勒洛依 弗瑞迪瑞克 LEROY, FREDERIC (FR)；梅隆 珍 克里

斯多福 MEILLON, JEAN-CHRISTOPHE (FR)；康維亞德 西瑞 CONVARD,

THIERRY (FR)；沙利羅克斯 朵明尼克 SURLERAUX, DOMINIQUE (BE)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：115 項 圖式數：0 共 377 頁

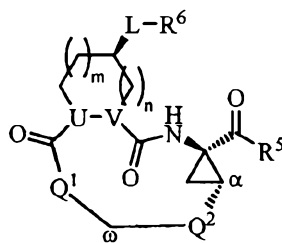
(54) 名稱

巨環絲胺酸蛋白酶抑制劑

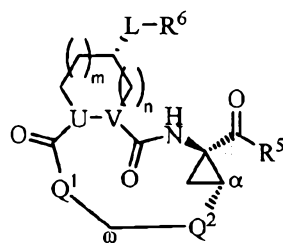
MACROCYCLIC SERINE PROTEASE INHIBITORS

(57) 摘要

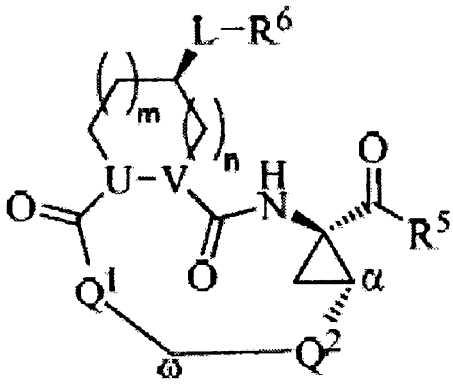
本文提供一種例如具有式 Ia 或 Ib 之巨環絲胺酸蛋白酶抑制劑化合物、包含該等化合物之醫藥組合物、及其製備方法。亦提供其用於為有此需要之宿主治療 HCV 感染的方法。



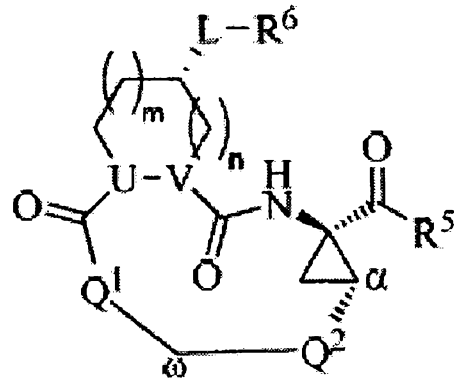
(Ia)



(Ib)



(Ia)



(Ib)



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201040181 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 16 日

- (21) 申請案號：099110777 (22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 07 日
- (51) Int. Cl. : **C07D471/04 (2006.01)** **A61K31/4353(2006.01)**
A61P31/12 (2006.01) **A61P31/14 (2006.01)**
- (30) 優先權：2009/04/08 美國 61/167,847
2009/08/05 美國 61/231,641
- (71) 申請人：伊迪尼克製藥公司 (美國) IDENIX PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國
- (72) 發明人：帕絲 克里斯多福 克勞弟 PARSY, CHRISTOPHE CLAUDE (FR)；亞力山左 法蘭寇西斯 瑞尼 ALEXANDRE, FRANCOIS-RENE (FR)；迪羅克 邁可 DEROCK, MICHEL (BE)；勒洛依 弗瑞迪瑞克 LEROY, FREDERIC (FR)；梅隆 珍 克里斯多福 MEILLON, JEAN-CHRISTOPHE (FR)；康維亞德 西瑞 CONVARD, THIERRY (FR)；沙利羅克斯 朵明尼克 SURLERAUX, DOMINIQUE (BE)
- (74) 代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：115 項 圖式數：0 共 377 頁

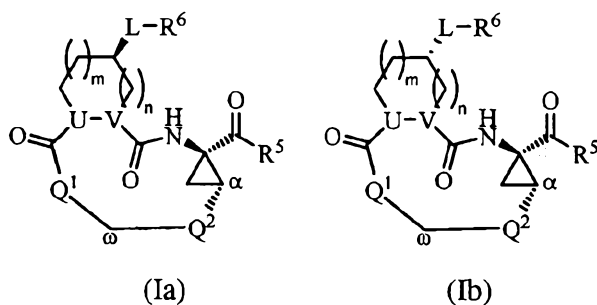
(54) 名稱

巨環絲胺酸蛋白酶抑制劑

MACROCYCLIC SERINE PROTEASE INHIBITORS

(57) 摘要

本文提供一種例如具有式 Ia 或 Ib 之巨環絲胺酸蛋白酶抑制劑化合物、包含該等化合物之醫藥組合物、及其製備方法。亦提供其用於為有此需要之宿主治療 HCV 感染的方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本文提供一種巨環絲胺酸蛋白酶抑制劑化合物、包含該等化合物之醫藥組合物、及其製備方法。亦提供其用於治療有需要之宿主之HCV感染的方法。

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2009年4月8日申請之美國臨時申請案第61/167,847號及2009年8月5日申請之美國臨時申請案第61/231,641號的優先權，各臨時申請案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【先前技術】

已知C型肝炎病毒(HCV)引發至少80%之輸血後肝炎及很大比例之偶發性急性肝炎(Kou等人, *Science* 1989, 244, 362-364; Thomas, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2000, 25-41)。初步證據亦表明在「特發性」慢性肝炎、「隱性」肝硬化及可能與其他肝炎病毒(諸如B型肝炎病毒)無關之肝細胞癌的許多情況中涉及HCV(Di Besceglie等人, *Scientific American*, 1999年10月, 80-85; Boyer等人, *J. Hepatol.* 2000, 32, 98-112)。

HCV為含有約9.4 kb之正義單股RNA基因組的包膜病毒(Kato等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 87, 9524-9528; Kato, *Acta Medica Okayama*, 2001, 55, 133-159)。該病毒基因組由5'未轉譯區(UTR)、編碼具有約3011個胺基酸之聚合蛋白質前驅物之長開放閱讀框架及短3' UTR組

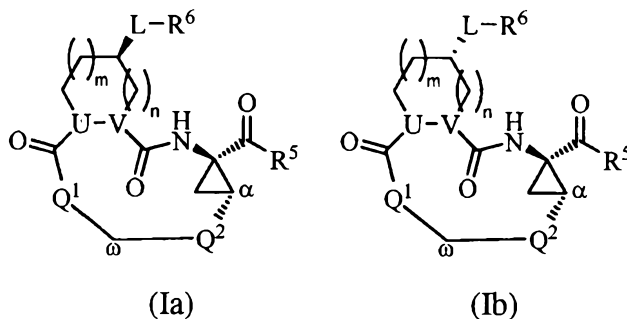
成。5' UTR為HCV基因組之最高度保守的部分且對聚合蛋白質轉譯之起始及控制很重要。HCV基因組之轉譯由稱為內部核糖體進入之非帽依賴性機制(cap-independent mechanism)起始。該機制涉及核糖體結合於稱為內部核糖體進入位點(IRES)之RNA序列。最近已確定RNA假結結構為HCV IRES之必需結構要素。病毒結構蛋白包括核衣殼核心蛋白(C)及兩種包膜糖蛋白(E1及E2)。HCV亦編碼兩種蛋白酶，一種為由NS2-NS3區編碼之鋅依賴性金屬蛋白酶，且另一種為編碼於NS3區中之絲胺酸蛋白酶。該等蛋白酶為前驅聚合蛋白質之特定區域裂解成成熟肽所需。非結構蛋白5之羧基部分(NS5B)含有RNA依賴性RNA聚合酶。其餘非結構蛋白NS4A及NS4B之功能及NS5A(非結構蛋白5之胺基末端部分)之功能仍為未知。

目前，最有效的HCV療法採用 α -干擾素與病毒唑(ribavirin)之組合，可在約40%之患者中產生持續功效(Poynard等人, *Lancet* 1998, 352, 1426-1432)。最近的臨床結果表明，作為單一療法，聚乙二醇化 α -干擾素優於未經修飾之 α -干擾素。然而，即使用包括聚乙二醇化 α -干擾素與病毒唑之組合的實驗治療療法，亦有很大比例之患者的病毒負荷不能有持續降低(Manns等人, *Lancet* 2001, 358, 958-965; Fried等人, *N. Engl. J. Med.* 2002, 347, 975-982; Hadziyannis等人, *Ann. Intern. Med.* 2004, 140, 346-355)。因此，對開發可有效治療HCV感染之治療劑存在明確的、尚未滿足之需要。

【發明內容】

本文提供一種巨環絲胺酸蛋白酶抑制劑化合物、包含該等化合物之醫藥組合物、及其製備方法。亦提供其用於治療有需要之宿主之HCV感染的方法。

在一個實施例中，本文提供一種式Ia或Ib之化合物，



或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中：

R^5 為 $-OH$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-NHS(O)_2NR^8R^9$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHC(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中：

各 R^8 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、雜芳基、雜環基、 C_{1-6} 烷基- C_{3-7} 伸環烷基、 $-CH_2NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-CH(R^{8c})NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ 或 $-CH_2CR^{8c}R^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ ，其中：

各 R^{8a} 、 R^{8c} 及 R^{8d} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；及

各 R^{8b} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ ，其中各 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或 R^{11} 及 R^{12} 連同其所連接之 N 原子一起形成雜環基；或

R^{8a} 及 R^{8b} 連同其所連接之 N 原子一起形成雜環基；及

各 R^9 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或

R^8 及 R^9 連同其所連接之 N 原子一起形成雜環基；

R^6 及 L 為 (i) 或 (ii)：

(i) R^6 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、雜芳基或雜環基；及

L 為一鍵、 C_{1-6} 伸烷基、 C_{2-6} 伸烯基、 C_{2-6} 伸炔基、 C_{3-7} 伸環烷基、 $-X-$ 或 $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$ ；其中 p 為整數 1、2 或 3； R^{6a} 及 R^{6b} 各獨立地為氫、鹵基、氰基、羥基或烷氧基；且 X 為 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{14}-$ 、 $-C(=NR^{14})NR^{15}-$ 、 $-O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^{14}-$ 、 $-OC(=NR^{14})NR^{15}-$ 、 $-OP(O)(OR^{14})-$ 、 $-NR^{14}-$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{15}-$ 、 $-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$ 、 $-NR^{14}S(O)NR^{15}-$ 、 $-NR^{14}S(O)_2NR^{15}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)NR^{14}-$ 、 $-S(O)_2NR^{14}-$ 或 $-P(O)(OR^{14})-$ ，其中各 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7}

環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或

(ii) -L-R⁶為-O-N=CR^{6c}R^{6d}，其中各R^{6c}及R^{6d}獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{6c}及R^{6d}連同其所連接之C原子一起形成C₃₋₁₅亞環烷基、C₆₋₁₄亞芳基、亞雜芳基或亞雜環基；

Q¹為-O-、-N(R¹⁷)-、-C(R¹⁸R¹⁹)-或-CR¹⁷(NR¹⁸R¹⁹)-；其中：

各R¹⁷及R¹⁸獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；及

各R¹⁹獨立地為-R²⁰、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)NR²¹R²²、-C(=NR²⁰)NR²¹R²²、-S(O)R²⁰或-S(O)₂R²⁰；其中各R²⁰、R²¹及R²²獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或R²¹及R²²連同其所連接之N原子一起形成雜環基；或

R¹⁸及R¹⁹連同其所連接之C或N原子一起形成C₃₋₇環烷基或雜環基；

Q²為C₃₋₉伸烷基、C₃₋₉伸烯基或C₃₋₉伸炔基，各視情況在鏈中含有1至3個獨立地選自O、N及S之雜原子；

U及V各獨立地為N或CH；其限制條件為U及V中之至少一個為N；及

m為整數0或1；且n為整數1或2；其限制條件為m與n之和為2或3；

其中各烷基、伸烷基、烯基、伸烯基、炔基、伸炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、芳烷基、雜環基及雜芳基視情況經一或多個各獨立地選自以下之基團取代：(a) 氰基、鹵基及硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基及雜環基，各視情況經一或多個(在一個實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基 Q 取代；及 (c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 及 $-S(O)_2NR^bR^c$ ，其中各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地為 (i) 氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個(在一個實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基 Q 取代；或 (iii) R^b 及 R^c 連同其所連接之 N 原子一起形成雜環基，視情況經一或多個(在一個實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基 Q 取代；

其中各 Q 獨立地選自由以下組成之群：(a) 氰基、鹵基及硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基及雜環基；及 (c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$

、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ；其中各 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 獨立地為(i)氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^f 及 R^g 連同其所連接之N原子一起形成雜環基。

本文亦提供一種醫藥組合物，其包含本文中所揭示之化合物，例如式I化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物或非對映異構體之混合物；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑組合。

本文進一步提供一種治療或預防HCV感染之方法，其包含向個體投與治療有效量之本文中所揭示之化合物，例如式I化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物或非對映異構體之混合物；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

另外，本文提供一種治療、預防或改善與HCV感染相關之肝臟疾病或病症之一或多個症狀的方法，其包含向個體投與治療有效量之本文中所揭示之化合物，例如式I化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物或非對映異構體之混合物；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本文提供一種抑制病毒在宿主中複製之方法，其包含向該宿主投與治療有效量之本文中所揭示之化合物，例如式I化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物或非對映異構體之混合物；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本文提供一種抑制絲胺酸蛋白酶之活性的方法，其包含使該絲胺酸蛋白酶與本文中所揭示之化合物(例如式I化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物或非對映異構體之混合物；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)接觸。

【實施方式】

為了有助於理解本文所述之本發明，如下定義若干術語。

一般而言，本文所使用之命名及本文所述之有機化學、藥物化學及藥理學之實驗室程序為此項技術中熟知且常用之命名及實驗室程序。除非另作定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語一般具有與一般熟習本發明所屬技術之人員的通常理解相同之含義。

術語「個體」係指動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、母牛、豬、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠或小鼠。術語「個體」及「患者」在本文中例如關於哺乳動物個體(諸如人類個體，在一個實施例中，指人類)可互換使用。

術語「宿主」係指內部可發生病毒複製之單細胞或多細

胞生物體，包括(但不限於)細胞、細胞株及動物(諸如人類)。

術語「治療」意欲包括減輕或消除病症、疾病或病狀或一或多個與該病症、疾病或病狀相關之症狀；或減輕或根除該病症、疾病或病狀自身之病因。

術語「預防」意欲包括延遲及/或阻止病症、疾病或病狀及/或其伴隨症狀發作、防止個體患上病症、疾病或病狀、或降低個體患上病症、疾病或病狀之風險的方法。

術語「治療有效量」意欲包括當投藥時，足以在某種程度上預防所治療之病症、疾病或病狀之一或多個症狀發展或減輕該一或多個症狀的化合物用量。術語「治療有效量」亦指該量之化合物足以引發生物分子(例如蛋白質、酶、RNA或DNA)、細胞、組織、系統、動物或人類產生研究人員、獸醫、醫生或臨床醫師所尋求之生物或醫學反應。

術語「 IC_{50} 」或「 EC_{50} 」係指在量測反應之分析法中對其最大反應之抑制率達50%時所需的化合物之量、濃度或劑量。

術語「醫藥學上可接受之載劑」、「醫藥學上可接受之賦形劑」、「生理學上可接受之載劑」或「生理學上可接受之賦形劑」係指醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或囊封物質。在一個實施例中，各組分在與醫藥調配物之其他成分相容且適於與人類及動物之組織或器官接觸使用而無過度毒

性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症、且具合理的益處/風險比等等意義上為「醫藥學上可接受」。參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第6版; Rowe等人編; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 第3版; Ash及Ash編; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 第2版; Gibson編; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

術語「約」或「大約」意謂由一般熟習此項技術者測定之特定值之可接受誤差，其在某種程度上視量測或測定該值之方式而定。在某些實施例中，術語「約」或「大約」意謂在1、2、3或4個標準偏差內。在某些實施例中，術語「約」或「大約」意謂在既定值或範圍之50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%內。

術語「活性成分」及「活性物質」係指一種單獨或與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑組合投與個體，用於治療、預防或改善病狀、病症或疾病之一或多個症狀的化合物。本文所使用之「活性成分」及「活性物質」可為本文所述之化合物之光學活性異構體或同位素變異體。

術語「藥物」、「治療劑」及「化學治療劑」係指投與個體，用於治療、預防或改善病狀、病症或疾病之一或多

個症狀的化合物或其醫藥組合物。

術語「單環」係指一基團具有單個經由其環原子之一鍵結於分子其餘部分之環。在一個實施例中，單環基團可經一或多個環狀取代基取代。

術語「雙環」係指一基團含有兩個稠合在一起之環。雙環基團經由兩個稠合環之環原子之一鍵結於分子其餘部分。在某些實施例中，兩個稠合環共用一個共同的鍵。在某些實施例中，兩個稠合環共用兩個或兩個以上共同的環原子以形成橋聯環化合物。在某些實施例中，兩個稠合環共用一個共同的環原子以形成螺環化合物。

術語「烷基」係指直鏈或分支鏈飽和單價烴基，其中烷基可視情況如本文所述經取代。舉例而言， C_{1-6} 烷基係指具有1至6個碳原子之直鏈飽和單價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈飽和單價烴基。在某些實施例中，烷基為具有1至20(C_{1-20})、1至15(C_{1-15})、1至10(C_{1-10})或1至6(C_{1-6})個碳原子之直鏈飽和單價烴基或具有3至20(C_{3-20})、3至15(C_{3-15})、3至10(C_{3-10})或3至6(C_{3-6})個碳原子之分支鏈飽和單價烴基。本文所使用之直鏈 C_{1-6} 及分支鏈 C_{3-6} 烷基亦稱為「低碳烷基」。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基(包括所有異構形式)、正丙基、異丙基、丁基(包括所有異構形式)、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(包括所有異構形式)及己基(包括所有異構形式)。

術語「伸烷基」係指直鏈或分支鏈飽和二價烴基，其中該伸烷基可視情況如本文所述經取代。舉例而言， C_{1-6} 伸

烷基係指具有1至6個碳原子之直鏈飽和二價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈飽和二價烴基。在某些實施例中，伸烷基為具有1至20(C₁₋₂₀)、1至15(C₁₋₁₅)、1至10(C₁₋₁₀)或1至6(C₁₋₆)個碳原子之直鏈飽和二價烴基或具有3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至10(C₃₋₁₀)或3至6(C₃₋₆)個碳原子之分支鏈飽和二價烴基。本文所使用之直鏈C₁₋₆及分支鏈C₃₋₆伸烷基亦稱為「低碳伸烷基」。伸烷基之實例包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸丙基(包括所有異構形式)、伸正丙基、伸異丙基、伸丁基(包括所有異構形式)、伸正丁基、伸異丁基、伸第三丁基、伸戊基(包括所有異構形式)及伸己基(包括所有異構形式)。

術語「烯基」係指含有一或多個(在一個實施例中為1至5個，在另一個實施例中為1個)碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈單價烴基。烯基可視情況如本文所述經取代。術語「烯基」包括如一般熟習此項技術者所瞭解的具有「順式」或「反式」構型或其混合構型或者具有「Z」或「E」構型或其混合構型之基團。舉例而言，C₂₋₆烯基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和單價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈不飽和單價烴基。在某些實施例中，烯基為具有2至20(C₂₋₂₀)、2至15(C₂₋₁₅)、2至10(C₂₋₁₀)或2至6(C₂₋₆)個碳原子之直鏈單價烴基或具有3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至10(C₃₋₁₀)或3至6(C₃₋₆)個碳原子之分支鏈單價烴基。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基及4-甲基丁烯基。

術語「伸烯基」係指含有一或多個(在一個實施例中為1至5個，在另一個實施例中為1個)碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈二價烴基。伸烯基可視情況如本文所述經取代。術語「伸烯基」包括如一般熟習此項技術者所瞭解的具有「順式」或「反式」構型或其混合構型或者具有「Z」或「E」構型或其混合構型之基團。舉例而言，C₂₋₆伸烯基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和二價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈不飽和二價烴基。在某些實施例中，伸烯基為具有2至20(C₂₋₂₀)、2至15(C₂₋₁₅)、2至10(C₂₋₁₀)或2至6(C₂₋₆)個碳原子之直鏈二價烴基或具有3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至10(C₃₋₁₀)或3至6(C₃₋₆)個碳原子之分支鏈二價烴基。伸烯基之實例包括(但不限於)伸乙烯基、伸烯丙基(allylene)、伸丙烯基、伸丁烯基及4-甲基伸丁烯基。

術語「炔基」係指含有一或多個(在一個實施例中為1至5個，在另一個實施例中為1個)碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈單價烴基。炔基可視情況如本文所述經取代。舉例而言，C₂₋₆炔基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和單價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈不飽和單價烴基。在某些實施例中，炔基為具有2至20(C₂₋₂₀)、2至15(C₂₋₁₅)、2至10(C₂₋₁₀)或2至6(C₂₋₆)個碳原子之直鏈單價烴基或具有3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至10(C₃₋₁₀)或3至6(C₃₋₆)個碳原子之分支鏈單價烴基。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基(-C≡CH)、丙炔基(包括所有異構形式，例如1-丙炔基(-C≡CCH₃)及炔丙基(-CH₂C≡CH))、丁炔基(包括所有異構形式，例如1-丁炔-

1-基及2-丁炔-1-基)、戊炔基(包括所有異構形式,例如1-戊炔-1-基及1-甲基-2-丁炔-1-基)及己炔基(包括所有異構形式,例如1-己炔-1-基)。

術語「伸炔基」係指含有一或多個(在一個實施例中為1至5個,在另一個實施例中為1個)碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈二價烴基。伸炔基可視情況如本文所述經取代。舉例而言, C₂₋₆伸炔基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和二價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈不飽和二價烴基。在某些實施例中,伸炔基為具有2至20(C₂₋₂₀)、2至15(C₂₋₁₅)、2至10(C₂₋₁₀)或2至6(C₂₋₆)個碳原子之直鏈二價烴基或具有3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至10(C₃₋₁₀)或3至6(C₃₋₆)個碳原子之分支鏈二價烴基。伸炔基之實例包括(但不限於)伸乙炔基、伸丙炔基(包括所有異構形式,例如1-伸丙炔基及伸炔丙基)、伸丁炔基(包括所有異構形式,例如1-伸丁炔-1-基及2-伸丁炔-1-基)、伸戊炔基(包括所有異構形式,例如1-伸戊炔-1-基及1-甲基-2-伸丁炔-1-基)及伸己炔基(包括所有異構形式,例如1-伸己炔-1-基)。

術語「環烷基」係指可視情況如本文所述經取代之環狀單價烴基。在一個實施例中,環烷基可為飽和或不飽和(但非芳族)及/或橋聯及/或非橋聯及/或稠合雙環基團。在某些實施例中,環烷基具有3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至10(C₃₋₁₀)或3至7(C₃₋₇)個碳原子。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚烯基、雙環[2.1.1]

己基、雙環[2.2.1]庚基、十氫萘基及金剛烷基。

術語「伸環烷基」係指可視情況如本文所述經取代之環狀二價烴基。在一個實施例中，環烷基可為飽和或不飽和(但非芳族)及/或橋聯及/或非橋聯及/或稠合雙環基團。在某些實施例中，伸環烷基具有3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至10(C₃₋₁₀)或3至7(C₃₋₇)個碳原子。伸環烷基之實例包括(但不限於)伸環丙基(例如1,1-伸環丙基及1,2-伸環丙基)、伸環丁基(例如1,1-伸環丁基、1,2-伸環丁基或1,3-伸環丁基)、伸環戊基(例如1,1-伸環戊基、1,2-伸環戊基或1,3-伸環戊基)、伸環己基(例如1,1-伸環己基、1,2-伸環己基、1,3-伸環己基或1,4-伸環己基)、伸環庚基(例如1,1-伸環庚基、1,2-伸環庚基、1,3-伸環庚基或1,4-伸環庚基)、伸十氫萘基(decallylene)及伸金剛烷基(adamantylene)。

術語「芳基」係指含有至少一個芳族碳環之單價單環芳族基團及/或單價多環芳族基團。在某些實施例中，芳基具有6至20(C₆₋₂₀)、6至15(C₆₋₁₅)或6至10(C₆₋₁₀)個環原子。芳基之實例包括(但不限於)苯基、萘基、蒽基、萸基(azulenyl)、蔥基、菲基、芘基、聯苯基及聯三苯基。芳基亦係指雙環或三環碳環，其中一個環為芳環且其餘可為飽和、部分不飽和或芳環，例如二氫萘基、茛基、茛滿基或四氫萘基(萘滿基)。在某些實施例中，芳基可視情況如本文所述經取代。

術語「芳烷基」或「芳基烷基」係指經一或多個芳基取代之單價烷基。在某些實施例中，芳烷基具有7至30(C₇₋₃₀)

、7至20(C₇₋₂₀)或7至16(C₇₋₁₆)個碳原子。芳烷基之實例包括(但不限於)苯甲基、2-苯基乙基及3-苯基丙基。在某些實施例中，芳烷基視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

術語「雜芳基」係指含有至少一個芳環之單價單環芳族基團或單價多環芳族基團，其中至少一個芳環在環中含有一或多個獨立地選自O、S及N之雜原子。雜芳基經由芳環鍵結於分子其餘部分。雜芳基之各環可含有一或兩個O原子、一或兩個S原子及/或1至4個N原子，其限制條件為各環中之雜原子之總數為4或4以下且各環含有至少一個碳原子。在某些實施例中，雜芳基具有5至20、5至15或5至10個環原子。單環雜芳基之實例包括(但不限於)呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基及三唑基。雙環雜芳基之實例包括(但不限於)苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡啶并噻吩基、吡啶基、吡啶基、異苯并呋喃基、異苯并噻吩基、異吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、噻啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、噻二唑并嘧啶基及噻吩并吡啶基。三環雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、苯并吡啶基。

啉基、呋唑基、二苯并呋喃基、呋啉基、啡啉基、啡啉基、啡啉基、啡啉基、啡啉基及吡啉基。在某些實施例中，雜芳基亦可視情況如本文所述經取代。

術語「雜環基」或「雜環」係指含有至少一個非芳環之單價單環非芳環系統或單價多環系統，其中一或多個非芳環原子為獨立地選自O、S及N之雜原子；且其餘環原子為碳原子。在某些實施例中，雜環基具有3至20、3至15、3至10、3至8、4至7或5至6個環原子。雜環基經由非芳環鍵結於分子其餘部分。在某些實施例中，雜環基為單環、雙環、三環或四環系統，可稠合或橋聯，且其中氮或硫原子可視情況被氧化，氮原子可視情況被四級銨化，且一些環可為部分或完全飽和的或為芳環。雜環基可在任何雜原子或碳原子處連接於主結構，只要能產生穩定的化合物即可。該等雜環基之實例包括(但不限於)氮呋基、苯并二噁烷基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃酮基、苯并哌喃酮基、苯并哌喃基、苯并四氫呋喃基、苯并四氫噻吩基、苯并硫代哌喃基、苯并噁嗪基、 β -呋啉基、吡啶基、色酮基、吡啶基、香豆素基、十氫異喹啉基、二氫苯并異噻嗪基、二氫苯并異噁嗪基、二氫呋喃基、二氫異吡啶基、二氫哌喃基、二氫吡啶基、二氫吡嗪基、二氫吡啉基、二氫嘧啶基、二氫吡咯基、二氧戊環基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡啶基、異苯并四氫呋喃基、異苯并四氫噻吩基、異吡啶基、異香豆素基、異吡啶基、異噻啉基、異噻啉基、異噻啉基、嗎啉基、八氫吡啶基、

八氫異吡啶基、噁唑啉酮基、噁唑啉基、環氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡啶啉基、吡咯啉基、吡咯啉基、吡啶基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、噻嗎啉基、噻唑啉基、四氫喹啉基及1,3,5-三噻烷基。在某些實施例中，雜環亦可視情況如本文所述經取代。

術語「鹵素」、「鹵離子(halide)」或「鹵基」係指氟、氯、溴及/或碘。

詞尾「-亞基」意謂化合物之兩個氫原子經雙鍵置換。在某些實施例中，詞尾「-亞基」係指碳烯(carbene)。C₃₋₁₅亞環烷基、C₆₋₁₅亞芳基、亞雜烷基及亞雜環基之實例包括(但不限於)9H-第-9-亞基、9H-吡-9-亞基、蔥-9(10H)-酮-10-亞基、9,10-二氫吡啶-9-亞基、1,8-二氫雜-9H-第-9-亞基、4,5-二氫雜-9H-第-9-亞基、10,11-二氫-5H-二苯并[1,2-d]環庚-5-亞基、2,3-二氫-1H-節-1-亞基、1,2,3,4-四氫萘-1-亞基、5,6,7,8-四氫喹啉-5-亞基、5,6,7,8-四氫喹啉-8-亞基、吡啶-4-亞基及硫代吡啶-4-亞基。

術語「視情況經取代」意欲意謂一個基團(諸如烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜環基)可經一或多個取代基取代，該一或多個取代基獨立地選自例如(a) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基，各視情況經一或多個(在一個實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基Q取代；及(b)鹵基、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、-C(O)R^a、

$-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$
 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$
 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、
 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$
 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$
 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 及 $-S(O)_2NR^bR^c$ ，
 其中各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地為(i)氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個(在一個實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基Q取代；或(iii) R^b 及 R^c 連同其所連接之N原子一起形成雜芳基或雜環基，視情況經一或多個(在一個實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基Q取代。除非另作說明，否則本文所使用之所有可經取代之基團均「視情況經取代」。

在一個實施例中，各Q獨立地選自由以下組成之群：(a) 氫基、鹵基及硝基；及(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 獨立地為(i)氫；

- (ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^f及R^g連同其所連接之N原子一起形成雜芳基或雜環基。

在某些實施例中，「光學活性」及「對映異構活性」係指一個分子集合之對映異構過量不小於約50%，不小於約70%，不小於約80%，不小於約90%，不小於約91%，不小於約92%，不小於約93%，不小於約94%，不小於約95%，不小於約96%，不小於約97%，不小於約98%，不小於約99%，不小於約99.5%，或不小於約99.8%。在某些實施例中，化合物包含以所討論之外消旋體之總重量計約95%或95%以上之一種對映異構體及約5%或5%以下之另一對映異構體。

在描述一種光學活性化合物時，詞首R及S用於表示分子關於其對掌性中心之絕對構型。(+)及(-)用於表示該化合物之旋光性，亦即該光學活性化合物使偏振光平面旋轉之方向。詞首(-)指示該化合物為左旋的，亦即該化合物使偏振光平面向左旋轉或逆時針旋轉。詞首(+)指示該化合物為右旋的，亦即該化合物使偏振光平面向右旋轉或順時針旋轉。然而，旋光性之符號(+)及(-)與分子之絕對構型R及S不相關。

術語「同位素變異體」係指一種化合物在構成該化合物之一或多個原子處含有非天然比例之同位素。在某些實施例中，一種化合物之「同位素變異體」含有非天然比例之一或多種同位素，包括(但不限於)氫(¹H)、氘(²H)、氚

^3H)、碳-11(^{11}C)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、氟-18(^{18}F)、磷-31(^{31}P)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-35(^{35}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-36(^{36}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)、碘-123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-127(^{127}I)、碘-129(^{129}I)及碘-131(^{131}I)。在某些實施例中，一種化合物之「同位素變異體」呈穩定形式，亦即為非放射性的。在某些實施例中，一種化合物之「同位素變異體」含有非天然比例之一或多種同位素，包括(但不限於)氫(^1H)、氘(^2H)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、磷-31(^{31}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)及碘-127(^{127}I)。在某些實施例中，一種化合物之「同位素變異體」呈不穩定形式，亦即為放射性的。在某些實施例中，一種化合物之「同位素變異體」含有非天然比例之一或多種同位素，包括(但不限於)氚(^3H)、碳-11(^{11}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氟-18(^{18}F)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-35(^{35}S)、氯-36(^{36}Cl)、碘-123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-129(^{129}I)及碘-131(^{131}I)。應瞭解，在本文提供之化合物中，根據熟習此項技術者之判斷

合理可行時，任何氫可為例如 ^2H ，或任何碳可為例如 ^{13}C ，或任何氮可為例如 ^{15}N ，且任何氧可為 ^{18}O 。在某些實施例中，一種化合物之「同位素變異體」含有非天然比例之氫。

術語「溶劑合物」係指由以化學計量或非化學計量之量存在的一或多個溶質分子(例如本文提供之化合物)及一或多個溶劑分子形成之複合物或聚集體。適合的溶劑包括(但不限於)水、甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇及乙酸。在某些實施例中，溶劑為醫藥學上可接受的。在一個實施例中，複合物或聚集體呈結晶型。在另一個實施例中，複合物或聚集體呈非結晶型。當溶劑為水時，溶劑合物為水合物。水合物之實例包括(但不限於)半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物及五水合物。

片語「其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥」具有與片語「彼處所提及之化合物之單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或彼處所提及之化合物或彼處所提及之化合物之單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體的醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥」相同之含義。

化合物

HCV具有長度為約9600個鹼基之單正股RNA基因組，該基因組編碼具有約3010個胺基酸之大聚合蛋白質。隨後由

宿主信號肽酶及兩種病毒蛋白酶NS2-3與NS3將該前驅聚合蛋白質加工成一系列結構蛋白質，包括核心蛋白C及包膜糖蛋白E1與E2；及非結構蛋白，包括NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B。NS3蛋白在其N末端含有胰蛋白酶樣絲胺酸蛋白酶域，而其C末端域具有解螺旋酶活性。由於HCV NS3絲胺酸蛋白酶在病毒複製中具有重要作用，因此已積極推行將其作為藥物靶用於開發新的抗HCV療法。

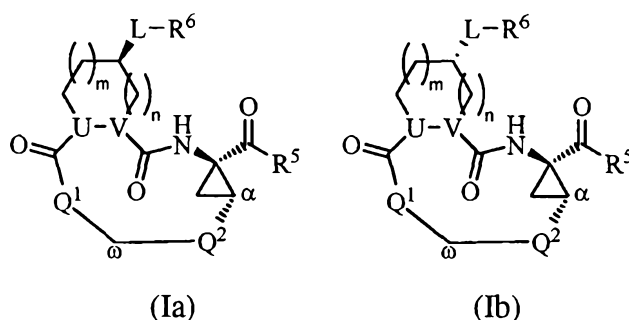
已報導之HCV NS3蛋白酶之抑制劑包括線性肽與環狀肽及肽模擬物以及非肽分子(Llinàs-Brunet等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1713-1718；Steinkühler等人, *Biochemistry* **1998**, 37, 8899-8905；美國專利第5,538,865號、第5,990,276號、第6,143,715號、第6,265,380號、第6,323,180號、第6,329,379號、第6,410,531號、第6,420,380號、第6,534,523號、第6,608,027號、第6,642,204號、第6,653,295號、第6,727,366號、第6,838,475號、第6,846,802號、第6,867,185號、第6,869,964號、第6,872,805號、第6,878,722號、第6,908,901號、第6,911,428號、第6,995,174號、第7,012,066號、第7,041,698號、第7,091,184號、第7,169,760號、第7,176,208號、第7,208,600號及第7,491,794號；美國專利申請公開案第2002/0016294號、第2002/0016442號、第2002/0032175號、第2002/0037998號、第2004/0229777號、第2005/0090450號、第2005/0153877號、第2005/176648號、第2006/0046956號、第2007/0021330號、第2007/0021351

號、第 2007/0049536 號、第 2007/0054842 號、第 2007/0060510
號、第 2007/0060565 號、第 2007/0072809 號、第 2007/0078081
號、第 2007/0078122 號、第 2007/0093414 號、第 2007/0093430
號、第 2007/0099825 號、第 2007/0099929 號、第 2007/0105781
號、第 2008/0152622 號、第 2009/0035271 號、第 2009/0035272
號、第 2009/0111969 號、第 2009/0111982 號、第 2009/0123425
號、第 2009/0130059 號、第 2009/148407 號、第 2009/0156800
號、第 2009/0169510 號、第 2009/0175822 號及第 2009/0180981
號；及國際專利申請公開案第 WO 98/17679 號、第 WO
98/22496 號、第 WO 99/07734 號、第 WO 00/09543 號、第
WO 00/59929 號、第 WO 02/08187 號、第 WO 02/08251 號、
第 WO 02/08256 號、第 WO 02/08198 號、第 WO 02/48116
號、第 WO 02/48157 號、第 WO 02/48172 號、第 WO
02/60926 號、第 WO 03/53349 號、第 WO 03/64416 號、第
WO 03/64455 號、第 WO 03/64456 號、第 WO 03/66103 號、
第 WO 03/99274 號、第 WO 03/99316 號、第 WO 2004/032827
號、第 WO 2004/043339 號、第 WO 2005/037214 號、第 WO
2005/037860 號、第 WO 2006/000085 號、第 WO 2006/119061
號、第 WO 2006/122188 號、第 WO 2007/001406 號、第 WO
2007/014925 號、第 WO 2007/014926 號、第 WO 2007/015824
號、第 WO 2007/056120 號、第 WO 2008/019289 號、第 WO
2008/021960 號、第 WO 2008/022006 號、第 WO 2008/086161
號、第 WO 2009/053828 號、第 WO 2009/058856 號、第 WO
2009/073713 號、第 WO 2009/073780 號、第 WO 2009/080542

號、第 WO 2009/082701 號、第 WO 2009/082697 號及第 WO 2009/085978 號)。然而，本文中對任何參考文獻之引用並非承認該參考文獻為本發明之先前技術。

本文提供適用於治療 HCV 感染之化合物，在一個實施例中，該等化合物可具有作為 HCV 絲胺酸蛋白酶抑制劑之活性。本文亦提供包含該等化合物之醫藥組合物、該等化合物之製造方法及該等化合物用於治療需要治療之宿主之 HCV 感染的方法。

在一個實施例中，本文提供一種式 Ia 或 Ib 之化合物，



或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中：

R⁵ 為 -OH、-NR⁸R⁹、-NHS(O)₂R⁸、-NHS(O)₂NR⁸R⁹、-NHC(O)R⁸、-NHC(O)NR⁸R⁹、-C(O)R⁸ 或 -C(O)NR⁸R⁹；其中：

各 R⁸ 獨立地為氫、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、雜芳基、雜環基、C₁₋₆ 烷基-C₃₋₇ 伸環烷基、-CH₂NR^{8a}R^{8b}、-CH(R^{8c})NR^{8a}R^{8b}、-CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}

或 $-\text{CH}_2\text{CR}^{8c}\text{R}^{8d}\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ ，其中：

各 R^{8a} 、 R^{8c} 及 R^{8d} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；及

各 R^{8b} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基、雜環基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ，其中各 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或 R^{11} 及 R^{12} 連同其所連接之 N 原子一起形成雜環基；或

R^{8a} 及 R^{8b} 連同其所連接之 N 原子一起形成雜環基；及

各 R^9 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或

R^8 及 R^9 連同其所連接之 N 原子一起形成雜環基；

R^6 及 L 為 (i) 或 (ii)：

(i) R^6 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、雜芳基或雜環基；及

L 為一鍵、 C_{1-6} 伸烷基、 C_{2-6} 伸烯基、 C_{2-6} 伸炔基、 C_{3-7} 伸環烷基、 $-\text{X}-$ 或 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_p\text{X}-$ ；其中 p 為整數 1、2 或 3； R^{6a} 及 R^{6b} 各獨立地為氫、鹵基、氰基、羥基或烷氧基；及 X 為 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{15}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{14}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{15}-$ 、

-OP(O)(OR¹⁴)-、-NR¹⁴-、-NR¹⁴C(O)NR¹⁵-、-NR¹⁴C(=NR¹⁵)NR¹⁶-、-NR¹⁴S(O)NR¹⁵-、-NR¹⁴S(O)₂NR¹⁵-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)NR¹⁴-、-S(O)₂NR¹⁴-或-P(O)(OR¹⁴)-，其中各R¹⁴、R¹⁵及R¹⁶獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或

(ii) -L-R⁶為-O-N=CR^{6c}R^{6d}，其中各R^{6c}及R^{6d}獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{6c}及R^{6d}連同其所連接之C原子一起形成C₃₋₁₅亞環烷基、C₆₋₁₄亞芳基、亞雜芳基或亞雜環基；

Q¹為-O-、-N(R¹⁷)-、-C(R¹⁸R¹⁹)-或-CR¹⁷(NR¹⁸R¹⁹)-；其中：

各R¹⁷及R¹⁸獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；及

各R¹⁹獨立地為-R²⁰、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)NR²¹R²²、-C(=NR²⁰)NR²¹R²²、-S(O)R²⁰或-S(O)₂R²⁰；其中各R²⁰、R²¹及R²²獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或R²¹及R²²連同其所連接之N原子一起形成雜環基；或

R¹⁸及R¹⁹連同其所連接之C或N原子一起形成C₃₋₇環烷基或雜環基；

Q²為C₃₋₉伸烷基、C₃₋₉伸烯基或C₃₋₉伸炔基，各視情況在鏈中含有1至3個獨立地選自O、N及S之雜原子；

U及V各獨立地為N或CH；其限制條件為U及V中之至少一個為N；及

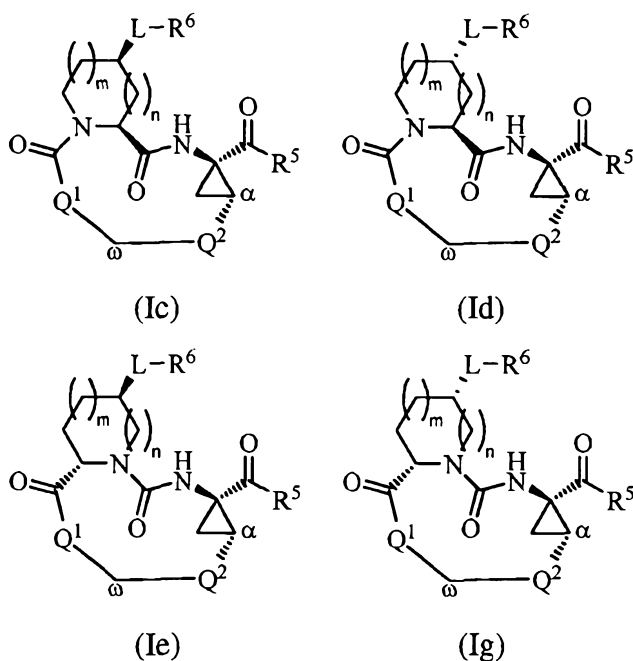
m為整數0或1；及n為整數1或2；其限制條件為m與n之和為2或3；

其中各烷基、伸烷基、烯基、伸烯基、炔基、伸炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、芳烷基、雜環基及雜芳基視情況經一或多個各獨立地選自以下之基團取代：(a) 氰基、鹵基及硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基，各視情況經一或多個(在一個實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基Q取代；及(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c及-S(O)₂NR^bR^c，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i) 氫；(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個(在一個實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基Q取代；或(iii) R^b及R^c連同其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個(在一個實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基Q取代；

其中各Q獨立地選自由以下組成之群：(a) 氰基、鹵基及

硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 及 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中各 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 獨立地為(i)氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^f 及 R^g 連同其所連接之N原子一起形成雜環基。

在一個實施例中，本文提供一種式Ic、Id、Ie或Ig之化合物，

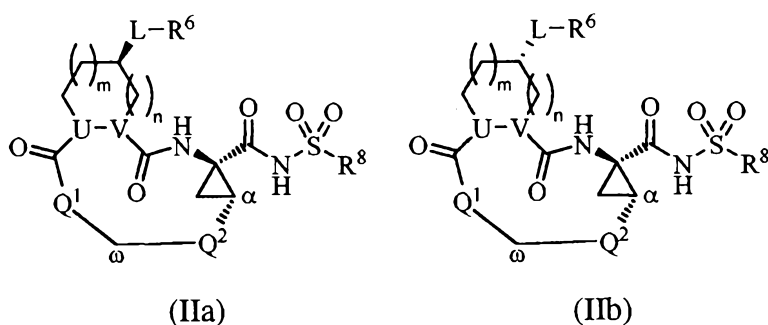


或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混

合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^5 、 R^6 、 L 、 Q^1 、 Q^2 、 m 及 n 各如本文所定義。

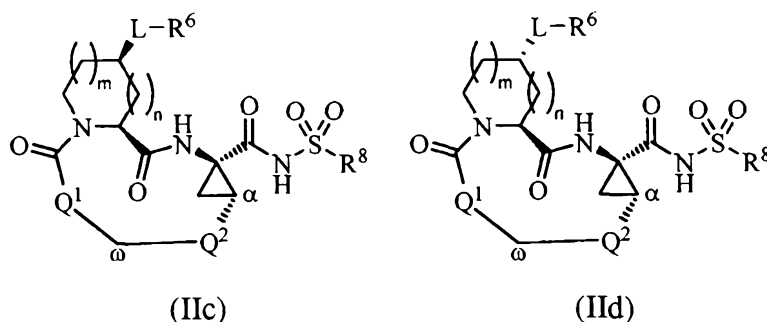
在式 Ia、Ib、Ic、Id、Ie 或 Ig 中，在一個實施例中， m 及 n 各為 1；在另一個實施例中， m 為 0，且 n 為 2。

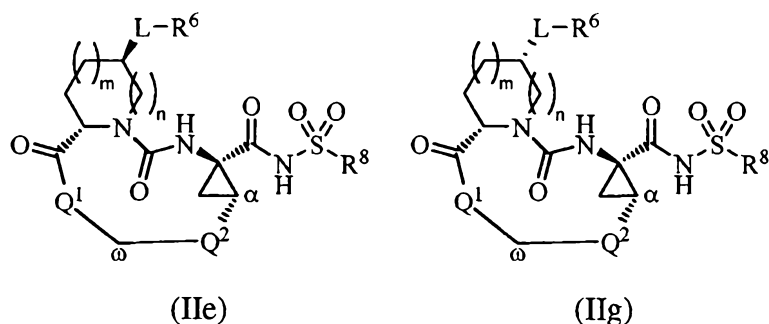
在另一個實施例中，本文提供一種式 IIa 或 IIb 之化合物，



或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^6 、 R^8 、 L 、 Q^1 、 Q^2 、 U 、 V 、 m 及 n 各如本文所定義。

在一個實施例中，本文提供一種式 IIc、IIe 或 IIg 之化合物，

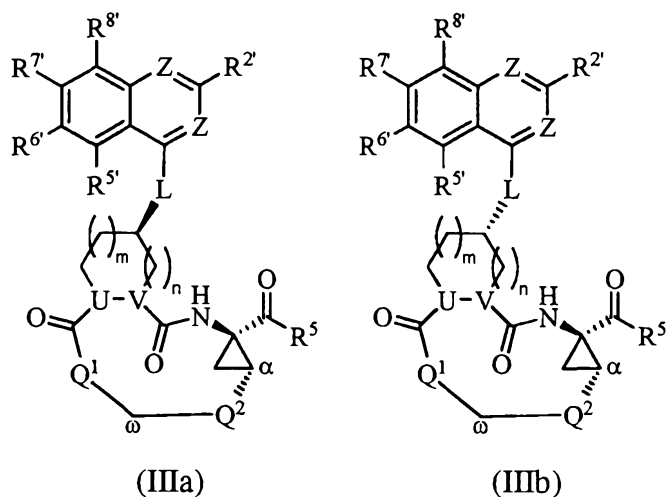




或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^6 、 R^8 、 L 、 Q^1 、 Q^2 、 m 及 n 各如本文所定義。

在式IIa、IIb、IIc、IIe或IIg中，在一個實施例中， m 及 n 各為1；在另一個實施例中， m 為0，且 n 為2。

在又一個實施例中，本文提供一種式IIIa或IIIb之化合物，



或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中：

R^5 、 L 、 Q^1 、 Q^2 、 U 、 V 、 m 及 n 各如本文所定義；及

各Z獨立地為 $CR^{3'}$ 或N；

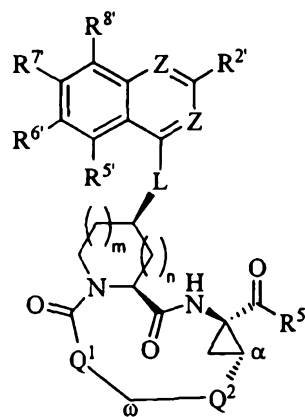
$R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 各獨立地為：

氫、鹵基、氰基、三氟甲基或硝基；

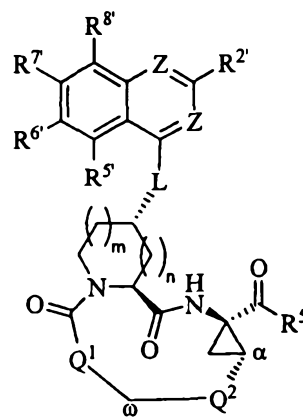
C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個如本文所述之取代基取代；或

$-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、
 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$
 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、
 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、
 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$
 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ ； $-S(O)NR^bR^c$
 或 $-S(O)_2NR^bR^c$ ；其中各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地為(i)氫；
 (ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、
 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個如本文所述之取代基取代；或(iii) R^b 及 R^c 連同其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

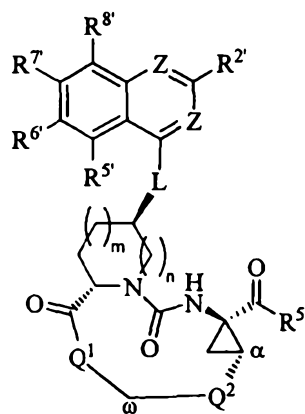
在一個實施例中，本文提供一種式IIIc、IIIId、IIIe或IIIg之化合物：



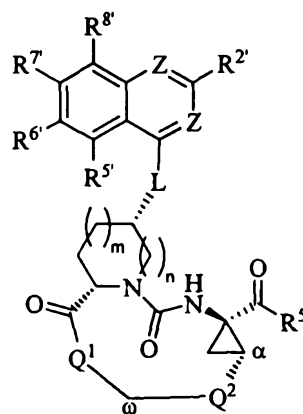
(IIIc)



(III d)



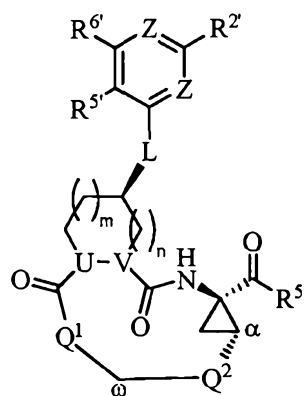
(III e)



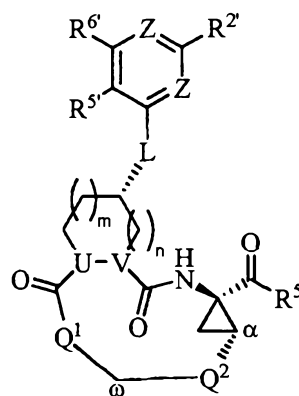
(III g)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^5 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、 L 、 Q^1 、 Q^2 、 Z 、 m 及 n 各如本文所定義。

在又一個實施例中，本文提供一種式IVa或IVb之化合物，



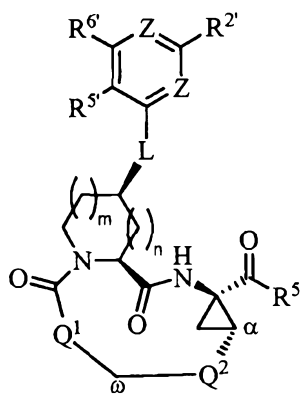
(IVa)



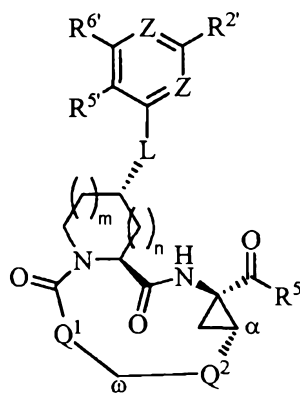
(IVb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^5 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 L 、 Q^1 、 Q^2 、 U 、 V 、 Z 、 m 及 n 各如本文所定義。

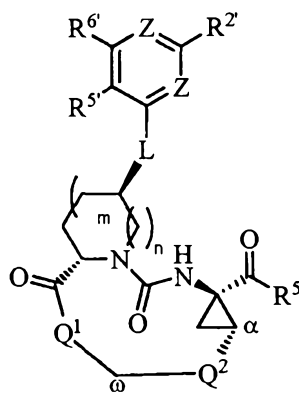
在一個實施例中，本文提供一種式IVc、IVd、IVe或IVg之化合物，



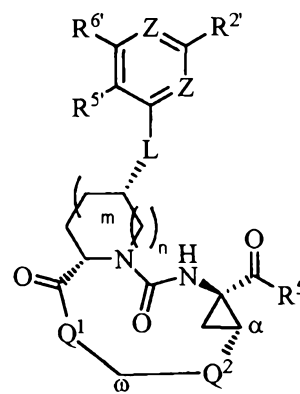
(IVc)



(IVd)



(IVe)



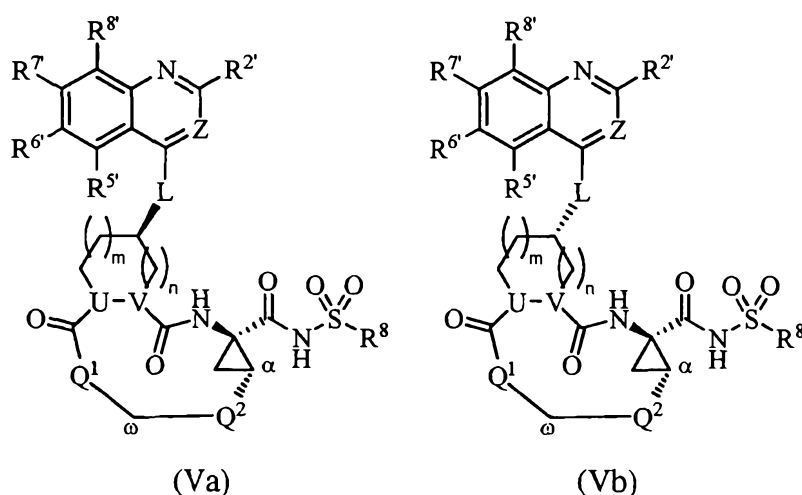
(IVg)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^5 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 L 、 Q^1 、 Q^2 、 Z 、 m 及 n 各如本文所定義。

在式IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe、IIIg、IVa、IVb、

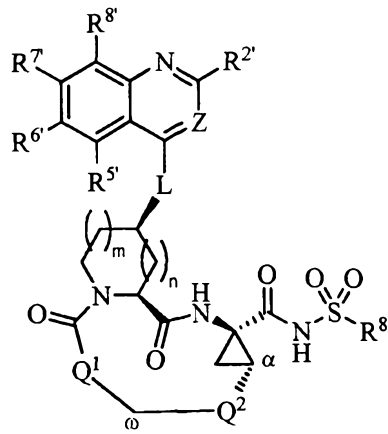
IVc、IVd、IVe或IVg中，在一個實施例中，m及n各為1；在另一個實施例中，m為0，且n為2；在又一個實施例中，Z為N；在又一個實施例中，Z為CH；在又一個實施例中，Z為N，且m及n各為1；在又一個實施例中，Z為N，m為0，且n為2；在又一個實施例中，Z為CH，且m及n各為1；在又一個實施例中，Z為CH，m為0，且n為2。

在又一個實施例中，本文提供一種式Va或Vb之化合物，

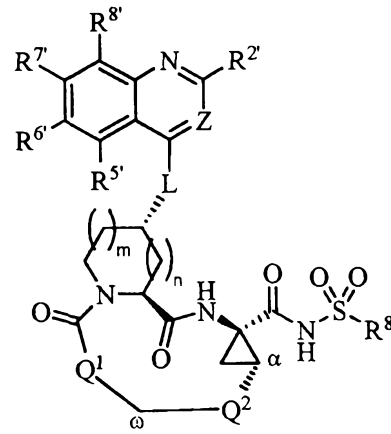


或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^8 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、L、 Q^1 、 Q^2 、U、V、Z、m及n各如本文所定義。

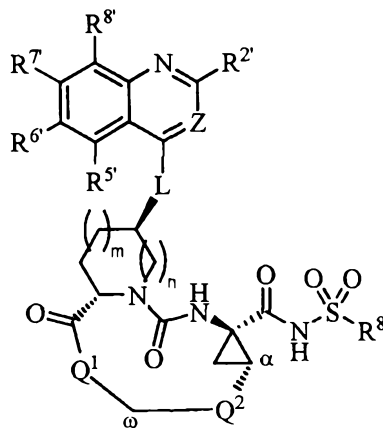
在一個實施例中，本文提供一種式Vc、Vd、Ve或Vg之化合物，



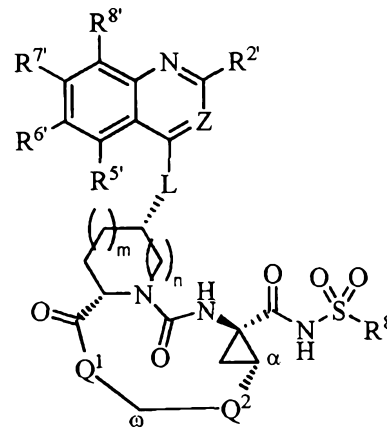
(Vc)



(Vd)



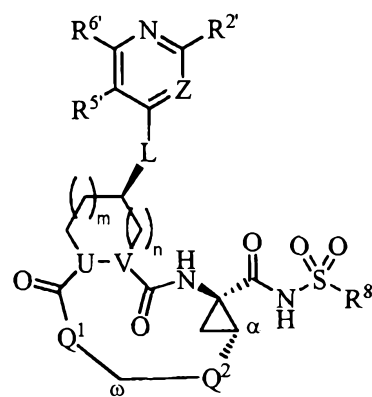
(Ve)



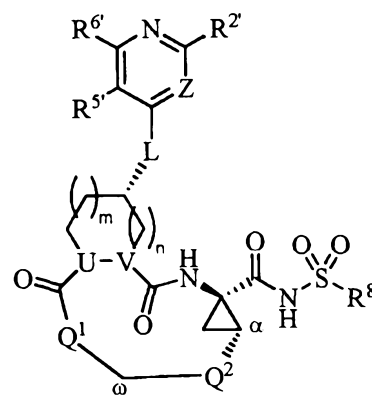
(Vg)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^8 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、 L 、 Q^1 、 Q^2 、 Z 、 m 及 n 各如本文所定義。

在又一個實施例中，本文提供一種式 VIa 或 VIb 之化合物，



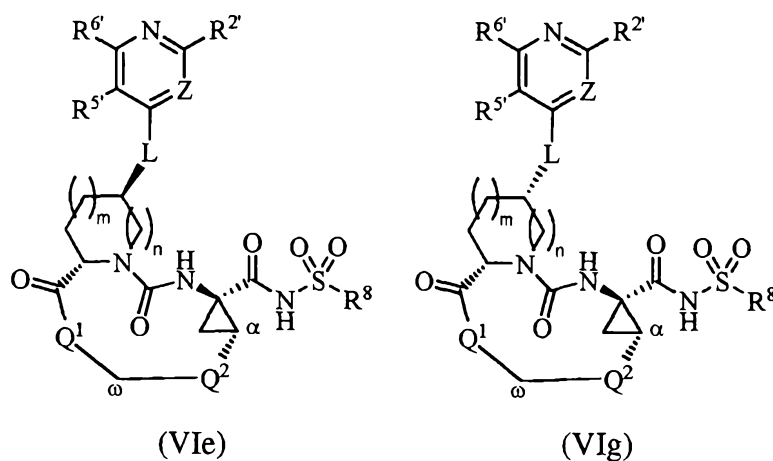
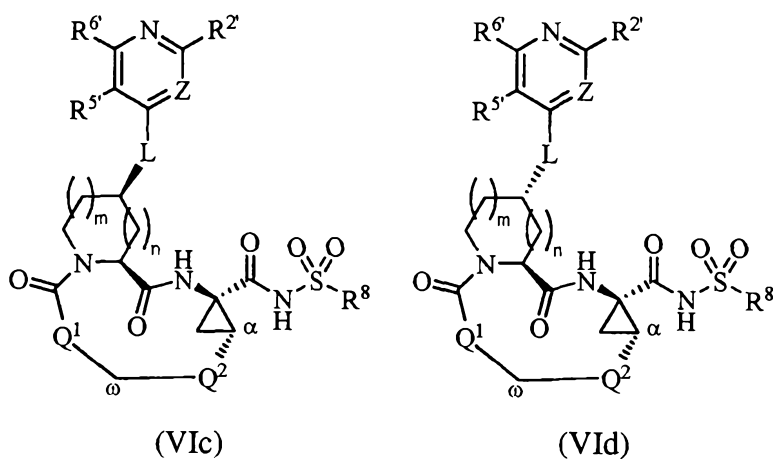
(VIa)



(VIb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^8 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 L 、 Q^1 、 Q^2 、 U 、 V 、 Z 、 m 及 n 各如本文所定義。

在一個實施例中，本文提供一種式VIc、VIId、VIe或VIg之化合物，



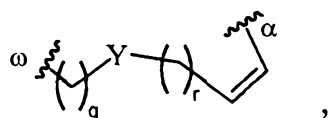
或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^8 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 L 、 Q^1 、 Q^2 、 Z 、 m 及 n 各如本文所定義。

在式Va、Vb、Vc、Vd、Ve、Vg、VIa、VIb、VIc、

VIId、VIe或VIg中，在一個實施例中，m及n各為1；在另一個實施例中，m為0，且n為2；在又一個實施例中，Z為N；在又一個實施例中，Z為CH；在又一個實施例中，Z為N，且m及n各為1；在又一個實施例中，Z為N，m為0，且n為2；在又一個實施例中，Z為CH，且m及n各為1；在又一個實施例中，Z為CH，m為0，且n為2。

在某些實施例中， Q^2 為 C_{3-9} 伸烷基。在某些實施例中， Q^2 為 C_{3-9} 伸烯基。在某些實施例中， Q^2 為具有一個碳-碳雙鍵且呈順式或反式構型之 C_{3-9} 伸烯基。在某些實施例中， Q^2 為具有一個碳-碳雙鍵且呈順式構型之 C_{3-9} 伸烯基。在某些實施例中， Q^2 為 C_{3-9} 伸炔基。

在某些實施例中， Q^2 具有如下結構：



其中：

Y為一鍵、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-N(R^Y)-，其中R^Y為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、-C(O)R^{Y_a}、-C(O)OR^{Y_a}、-C(O)NR^{Y_b}R^{Y_c}、-S(O)₂NR^{Y_b}R^{Y_c}或-S(O)₂R^{Y_a}；

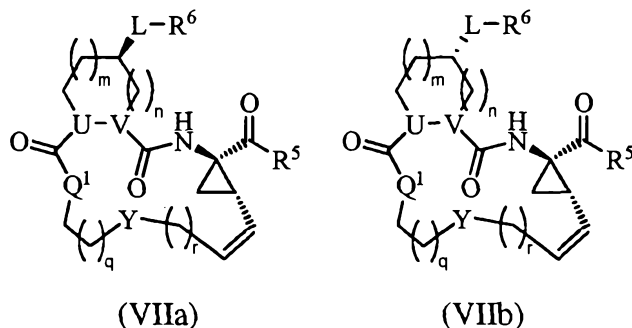
各R^{Y_a}、R^{Y_b}及R^{Y_c}獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；

q為整數0、1、2、3或4；且

r為整數0、1、2、3或4；

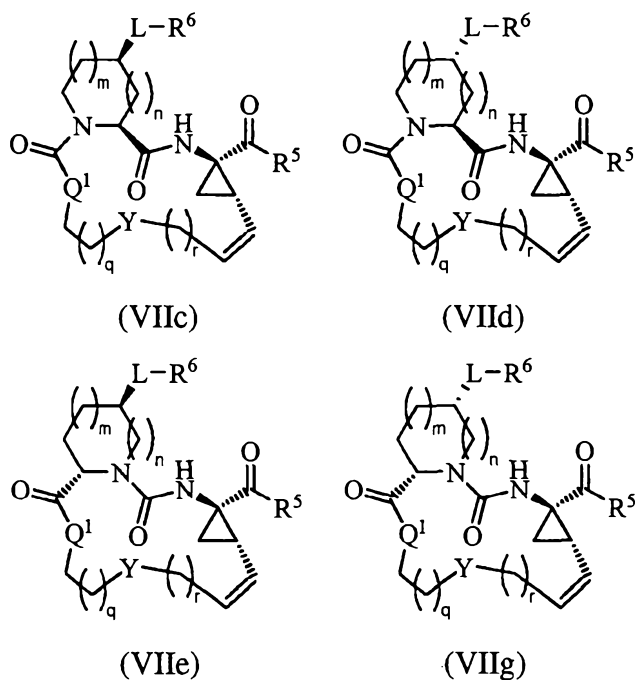
其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在一個實施例中，本文提供一種式 VIIa 或 VIIb 之化合物，



或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^5 、 R^6 、 L 、 Q^1 、 U 、 V 、 Y 、 m 、 n 、 q 及 r 各如本文所定義。

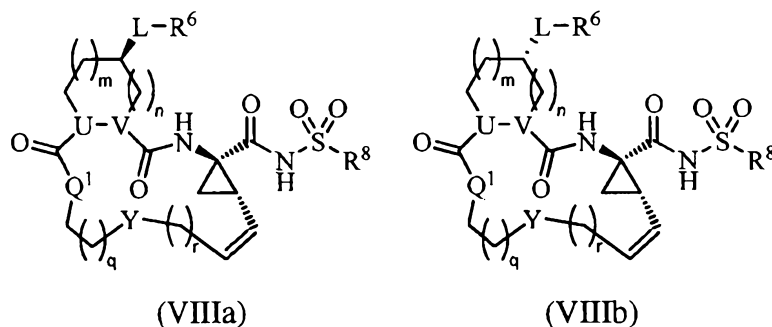
在一個實施例中，本文提供一種式 VIIc、VIId、VIIe 或 VIIg 之化合物，



或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^5 、 R^6 、L、 Q^1 、Y、m、n、q及r各如本文所定義。

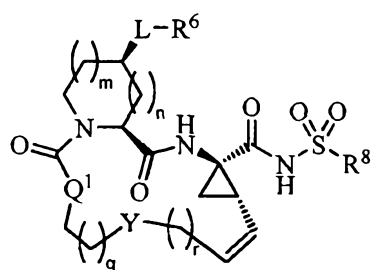
在式VIIa、VIIb、VIIc、VIIId、VIIe或VIIg中，在一個實施例中，m及n各為1；在另一個實施例中，m為0，且n為2；在又一個實施例中，Y為一鍵，q為1，且r為2；在又一個實施例中，Y為-O-，且q及r各為1；在又一個實施例中，Y為一鍵，m、n及q各為1，且r為2；在又一個實施例中，Y為-O-，且m、n、q及r各為1；在又一實施例中，Y為一鍵，m為0，n為2，q為1，且r為2。

在另一個實施例中，本文提供一種式VIIIa或VIIIb之化合物，

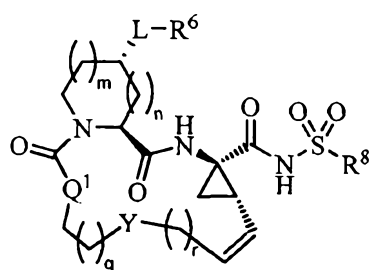


或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^6 、 R^8 、L、 Q^1 、U、V、Y、m、n、q及r各如本文所定義。

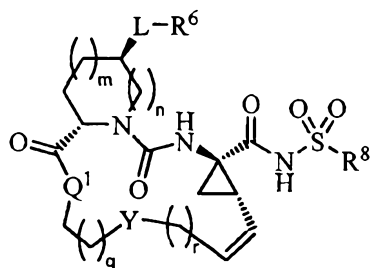
在一個實施例中，本文提供一種式VIIIc、VIIId、VIIIe或VIIIg之化合物，



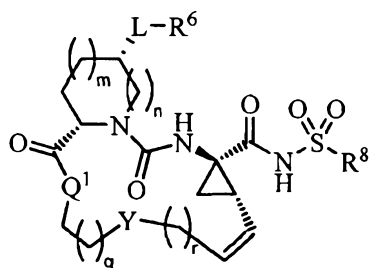
(VIIIc)



(VIIId)



(VIIIe)

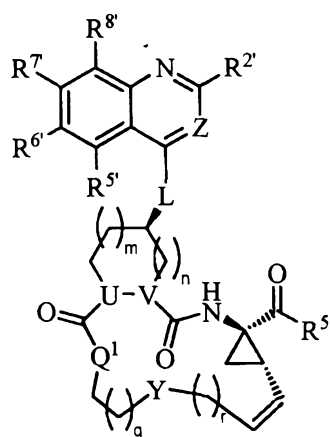


(VIIIg)

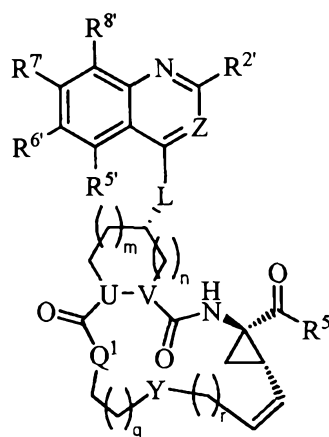
或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^6 、 R^8 、 L 、 Q^1 、 Y 、 m 、 n 、 q 及 r 各如本文所定義。

在式 VIIIa、VIIIb、VIIIc、VIIId、VIIIe 或 VIIIg 中，在一個實施例中， m 及 n 各為1；在另一個實施例中， m 為0，且 n 為2；在又一個實施例中， Y 為一鍵， q 為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為 $-O-$ ，且 q 及 r 各為1；在又一個實施例中， Y 為一鍵， m 、 n 及 q 各為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為 $-O-$ ，且 m 、 n 、 q 及 r 各為1；在又一實施例中， Y 為一鍵， m 為0， n 為2， q 為1，且 r 為2。

在又一個實施例中，本文提供一種式 IXa 或 IXb 之化合物，



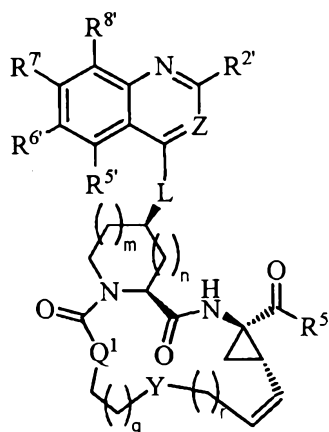
(IXa)



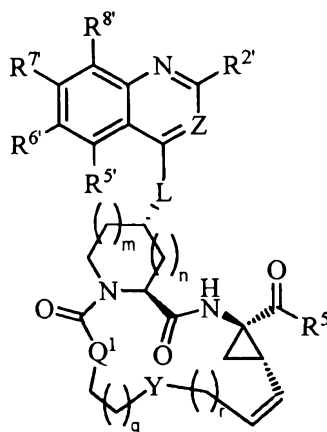
(IXb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^5 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、 L 、 Q^1 、 U 、 V 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 q 及 r 各如本文所定義。

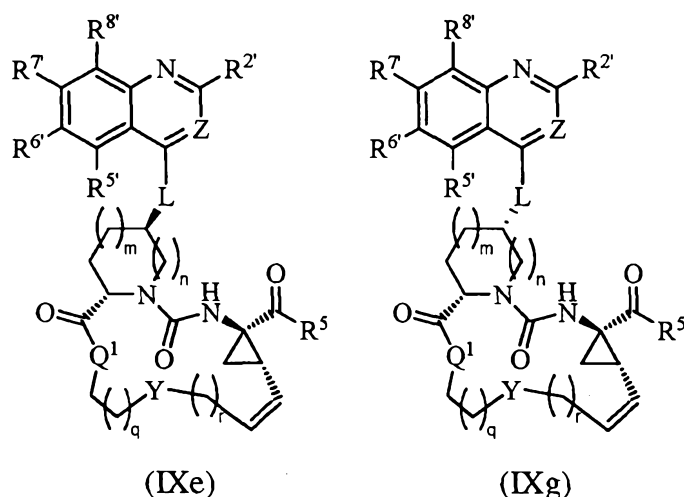
在一個實施例中，本文提供一種式IXc、IXd、IXe或IXg之化合物，



(IXc)

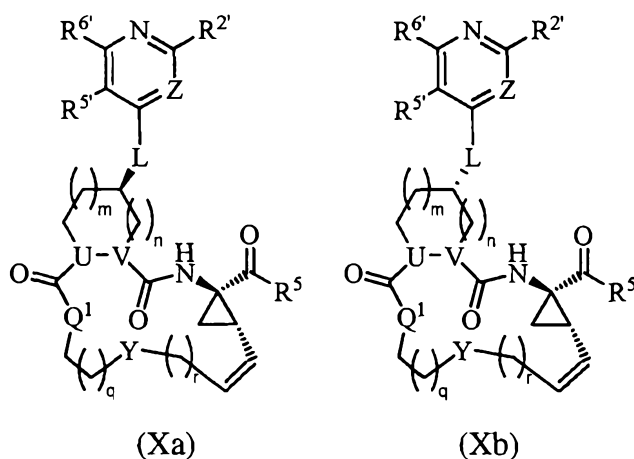


(IXd)



或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R⁵、R^{2'}、R^{5'}、R^{6'}、R^{7'}、R^{8'}、L、Q¹、Y、Z、m、n、q及r各如本文所定義。

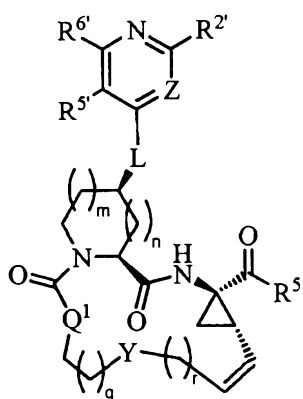
在又一個實施例中，本文提供一種式Xa或Xb之化合物，



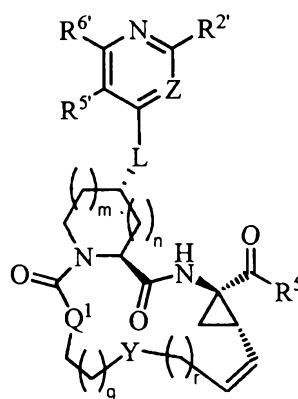
或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R⁵、R^{2'}、R^{5'}、R^{6'}、L、Q¹、U、V、Y、Z、m、n、q及r各如本文所定義。

在一個實施例中，本文提供一種式Xc、Xd、Xe或Xg之

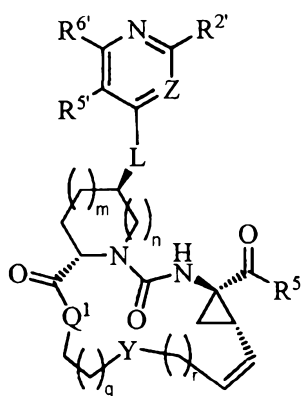
化合物，



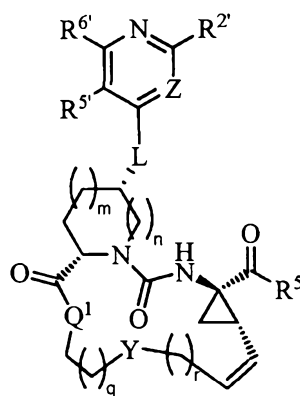
(Xc)



(Xd)



(Xe)



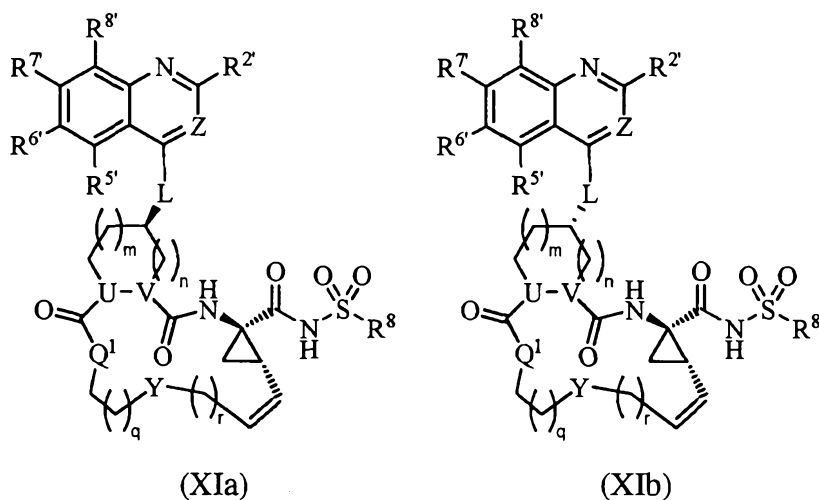
(Xg)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^5 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 L 、 Q^1 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 q 及 r 各如本文所定義。

在式 IXa、IXb、IXc、IXd、IXe、IXg、Xa、Xb、Xc、Xd、Xe或Xg中，在一個實施例中， m 及 n 各為1；在另一個實施例中， m 為0，且 n 為2；在又一個實施例中， Y 為一鍵， q 為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為-O-，且 q 及 r 各為1；在又一個實施例中， Z 為CH；在又一個實施例中， Z 為N；在又一個實施例中， Y 為一鍵， m 、 n 及 q 各為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為-O-，且 m 、 n 、 q 及 r

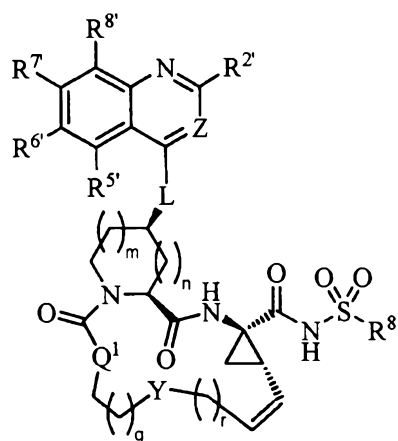
各為1；在又一個實施例中，Y為一鍵，m為0，n為2，q為1，且r為2；在又一個實施例中，Y為一鍵，Z為CH，m、n及q各為1，且r為2；在又一個實施例中，Y為-O-，Z為CH，且m、n、q及r各為1；在又一個實施例中，Y為一鍵，Z為CH，m為0，n為2，q為1，且r為2；在又一個實施例中，Y為一鍵，Z為N，m、n及q各為1，且r為2；在又一個實施例中，Y為-O-，Z為N，且m、n、q及r各為1；在又一實施例中，Y為一鍵，Z為N，m為0，n為2，q為1，且r為2。

在又一個實施例中，本文提供一種式 XIa 或 XIb 之化合物，

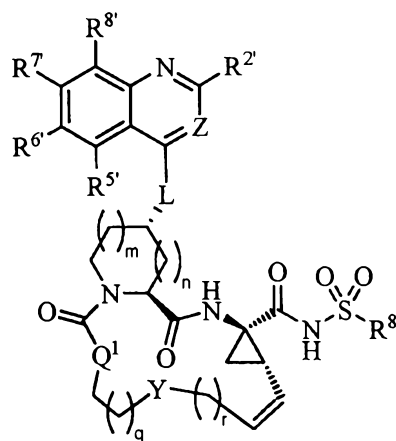


或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^8 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、L、 Q^1 、U、V、Y、Z、m、n、q及r各如本文所定義。

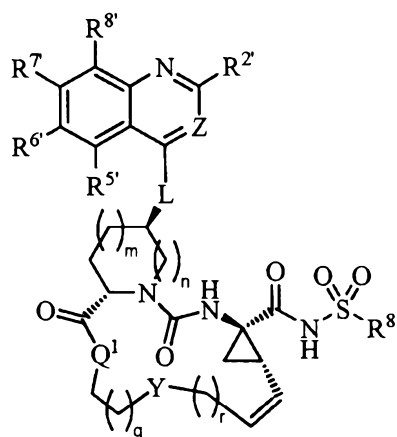
在一個實施例中，本文提供一種式 XIc、XIId、XIE 或 XIg 之化合物，



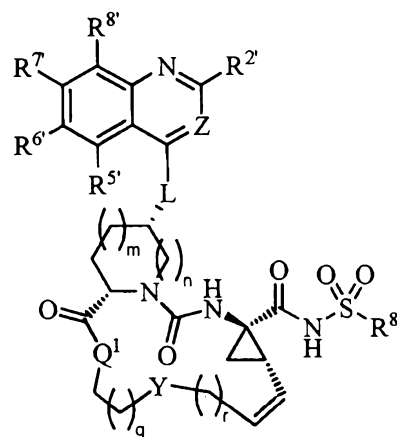
(XIc)



(XIId)



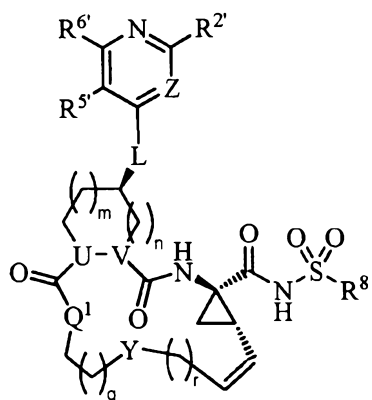
(XIe)



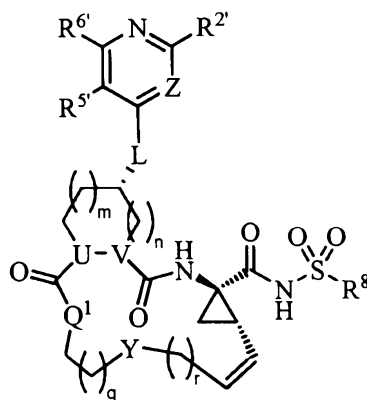
(XIg)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^8 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、 L 、 Q^1 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 q 及 r 各如本文所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式XIIa或XIIb之化合物，



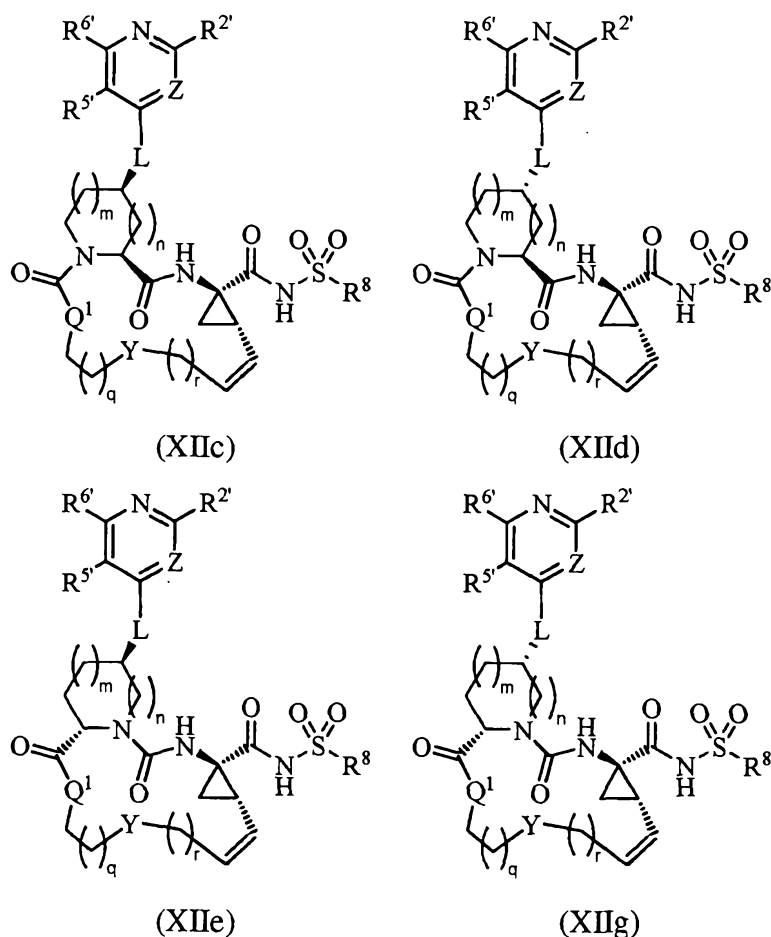
(XIIa)



(XIIb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^8 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 L 、 Q^1 、 U 、 V 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 q 及 r 各如本文所定義。

在一個實施例中，本文提供一種式XIIc、XIId、XIIe或XIIg之化合物，

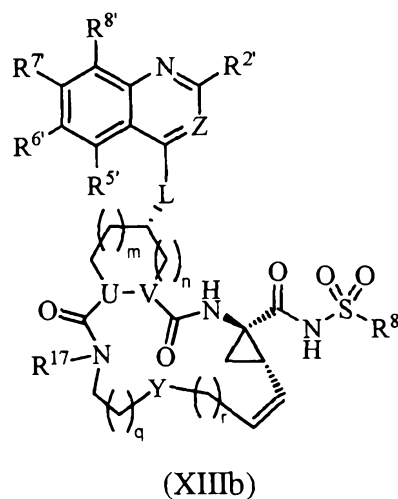
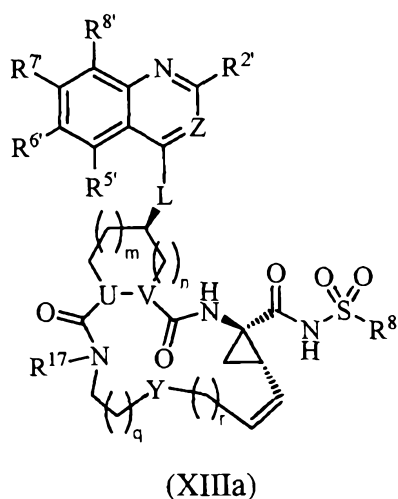


或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^8 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 L 、 Q^1 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 q 及 r 各如本文所定義。

在式XIa、XIb、XIc、XIId、XIIe、XIId、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe或XIIg中，在一個實施例中， m 及 n 各為

1；在另一個實施例中， m 為0，且 n 為2；在又一個實施例中， Y 為一鍵， q 為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為 $-O-$ ，且 q 及 r 各為1；在又一個實施例中， Z 為 CH ；在又一個實施例中， Z 為 N ；在又一個實施例中， Y 為一鍵， m 、 n 及 q 各為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為 $-O-$ ，且 m 、 n 、 q 及 r 各為1；在又一個實施例中， Y 為一鍵， m 為0， n 為2， q 為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為一鍵， Z 為 CH ， m 、 n 及 q 各為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為 $-O-$ ， Z 為 CH ，且 m 、 n 、 q 及 r 各為1；在又一個實施例中， Y 為一鍵， Z 為 CH ， m 為0， n 為2， q 為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為一鍵， Z 為 N ， m 、 n 及 q 各為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為 $-O-$ ， Z 為 N ，且 m 、 n 、 q 及 r 各為1；在又一實施例中， Y 為一鍵， Z 為 N ， m 為0， n 為2， q 為1，且 r 為2。

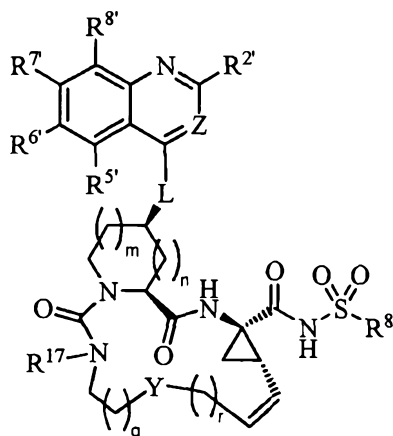
在一個實施例中，本文提供一種式 XIIIa 或 XIIIb 之化合物，



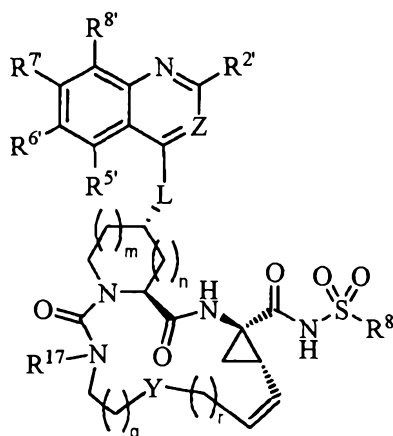
或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之

混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑
 合物或前藥；其中 R^8 、 R^{17} 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、L、
 U、V、Y、Z、m、n、q及r各如本文所定義。

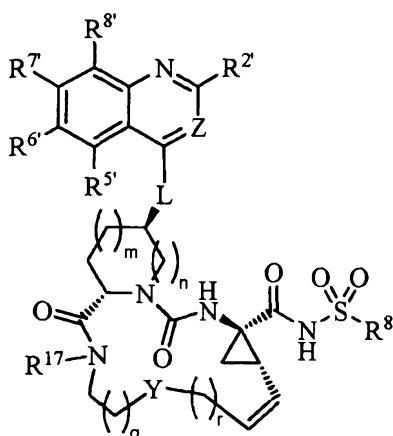
在另一個實施例中，本文提供一種式XIIIc、XIII d、
 XIIIe或XIIIg之化合物，



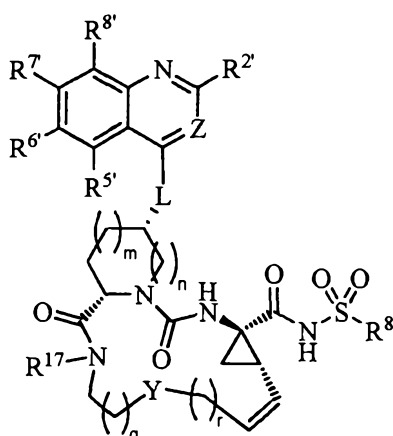
(XIIIc)



(XIII d)



(XIIIe)

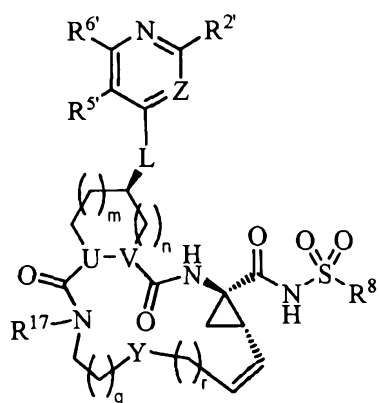


(XIIIg)

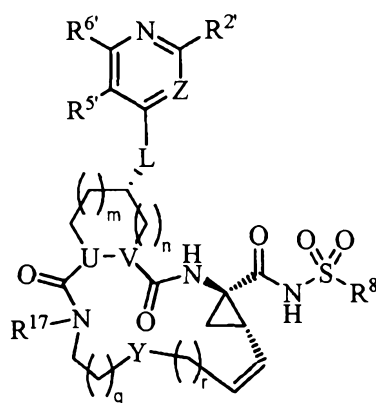
或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混
 合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合
 物或前藥；其中 R^8 、 R^{17} 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、L、
 Y、Z、m、n、q及r各如本文所定義。

在又一個實施例中，本文提供一種式XIVa或XIVb之化

合物，



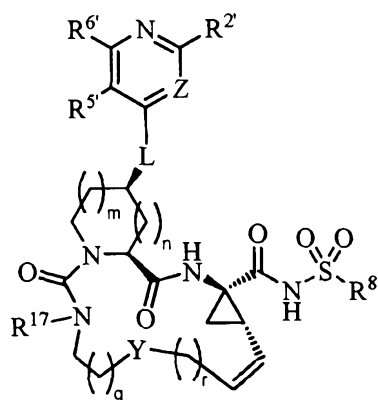
(XIVa)



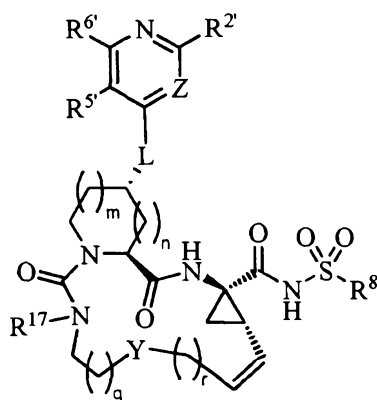
(XIVb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^8 、 R^{17} 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 L 、 U 、 V 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 q 及 r 各如本文所定義。

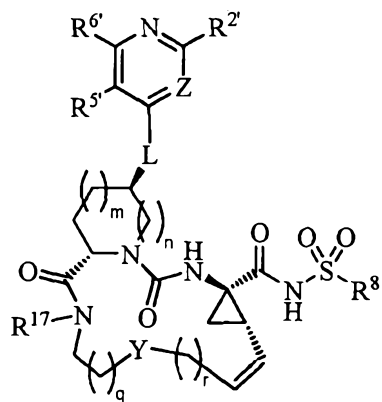
在又一個實施例中，本文提供一種式XIVc、XIVd、XIVe或XIVg之化合物，



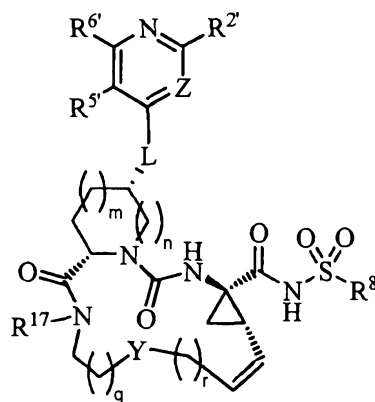
(XIVc)



(XIVd)



(XIVe)



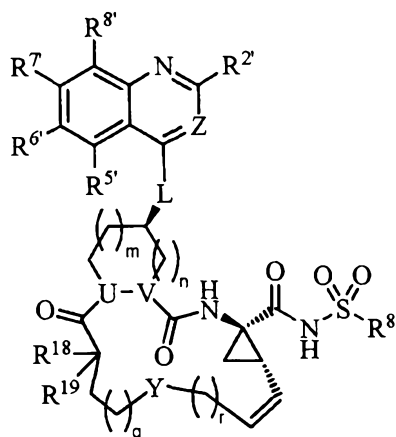
(XIVg)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^8 、 R^{17} 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 L 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 q 及 r 各如本文所定義。

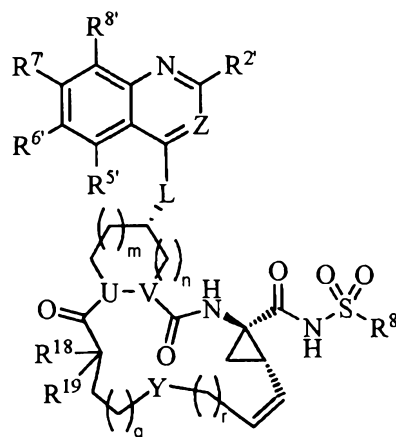
在式 XIIIa、XIIIb、XIIIc、XIII d、XIIIe、XIIIg、XIVa、XIVb、XIVc、XIVd、XIVe或XIVg中，在一個實施例中， m 及 n 各為1；在另一個實施例中， m 為0，且 n 為2；在又一個實施例中， Y 為一鍵， q 為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為 $-O-$ ， q 為1，且 r 為1；在又一個實施例中， Z 為 CH ；在又一個實施例中， Z 為 N ；在又一個實施例中， Y 為一鍵， m 、 n 及 q 各為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為 $-O-$ ，且 m 、 n 、 q 及 r 各為1；在又一個實施例中， Y 為一鍵， m 為0， n 為2， q 為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為一鍵， Z 為 CH ， m 、 n 及 q 各為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為 $-O-$ ， Z 為 CH ，且 m 、 n 、 q 及 r 各為1；在又一個實施例中， Y 為一鍵， Z 為 CH ， m 為0， n 為2， q 為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為一鍵， Z 為 N ， m 、 n 及 q 各為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為 $-O-$ ， Z 為 N ，且 m 、

n、q及r各為1；在又一實施例中，Y為一鍵，Z為N，m為0，n為2，q為1，且r為2。

在又一個實施例中，本文提供一種式XVa或XVb之化合物，



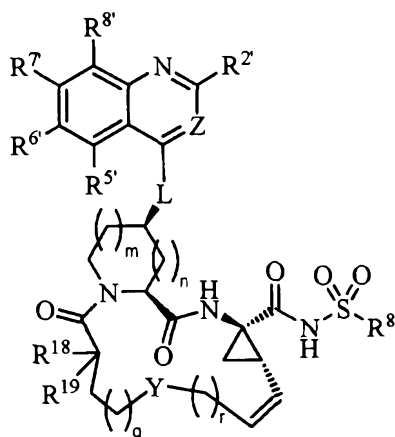
(XVa)



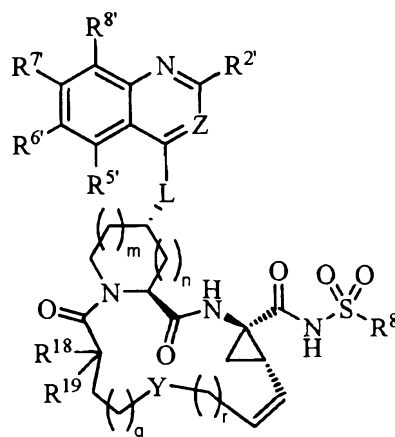
(XVb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^8 、 R^{18} 、 R^{19} 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、L、U、V、Y、Z、m、n、q及r各如本文所定義。

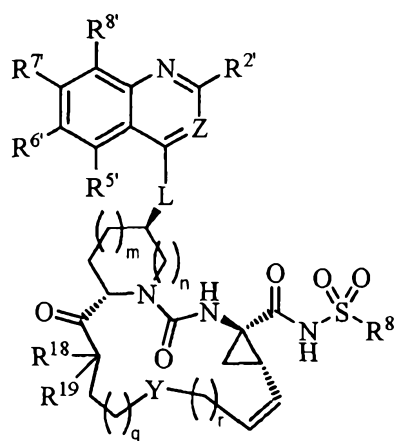
在又一個實施例中，本文提供一種式XVc、XVd、XVe或XVg之化合物，



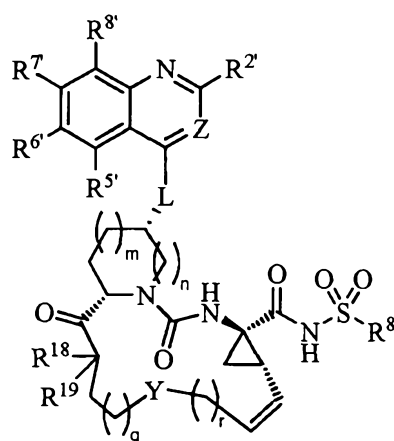
(XVc)



(XVd)



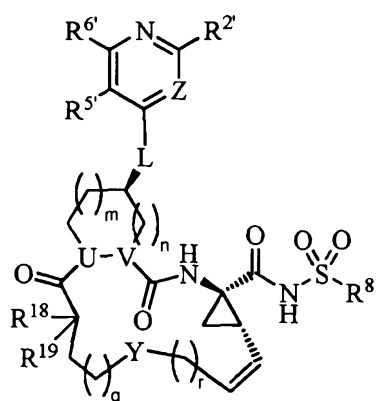
(XVe)



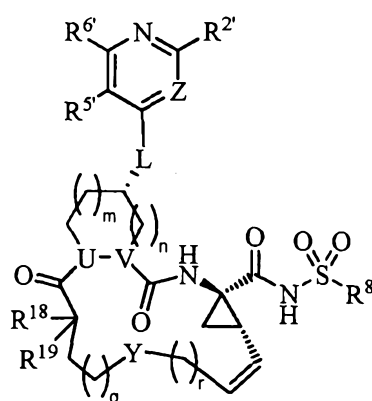
(XVg)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^8 、 R^{18} 、 R^{19} 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、 L 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 q 及 r 各如本文所定義。

在又一個實施例中，本文提供一種式XVIa或XVIb之化合物，



(XVIa)

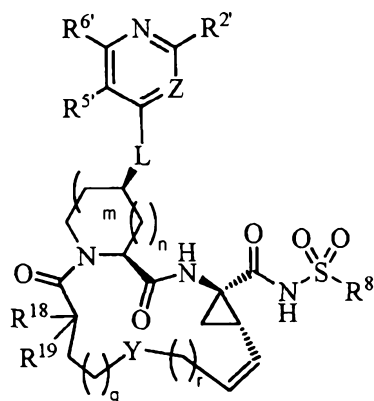


(XVIb)

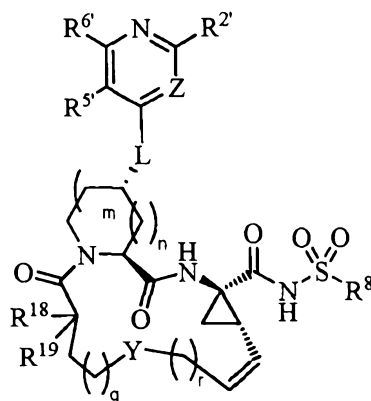
或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^8 、 R^{18} 、 R^{19} 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 L 、 U 、 V 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 q 及 r 各如本文所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式XVIc、XVIId、XVIe

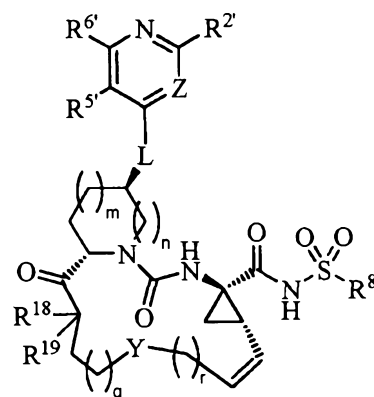
或 XVIg 之化合物，



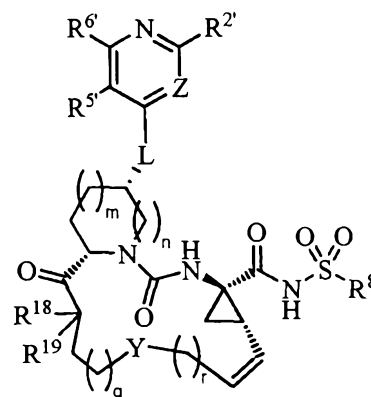
(XVIc)



(XVIId)



(XVIe)



(XVIg)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中 R^8 、 R^{18} 、 R^{19} 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 L 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 q 及 r 各如本文所定義。

在式 XVa、XVb、XVc、XVd、XVe、XVg、XVIa、XVIb、XVIc、XVIId、XVIe 或 XVIg 中，在一個實施例中， m 及 n 各為 1；在另一個實施例中， m 為 0，且 n 為 2；在又一個實施例中， Y 為一鍵， q 為 1，且 r 為 2；在又一個實施例中， Y 為 $-O-$ ， q 為 1，且 r 為 1；在又一個實施例中， Z 為 CH ；在又一個實施例中， Z 為 N ；在又一個實施例中， Y

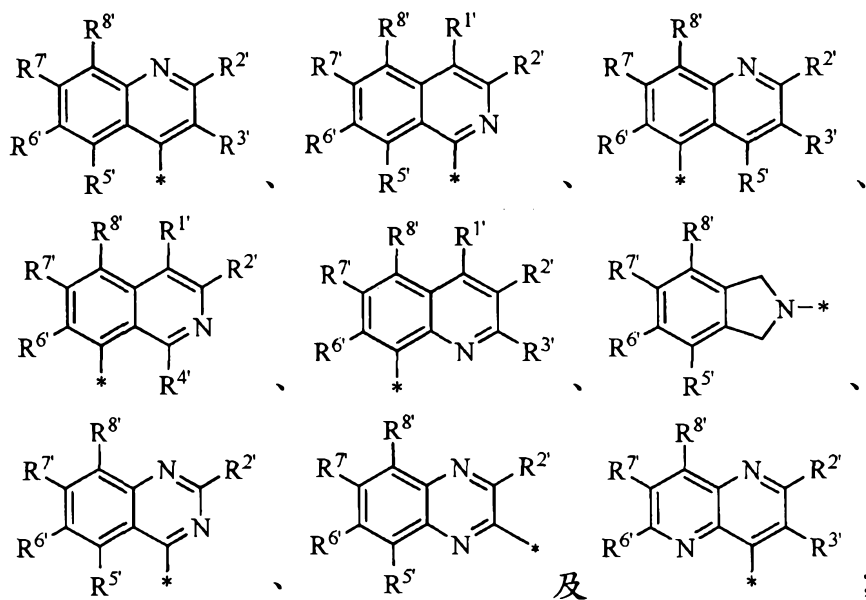
為一鍵， m 、 n 及 q 各為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為 $-O-$ ，且 m 、 n 、 q 及 r 各為1；在又一個實施例中， Y 為一鍵， m 為0， n 為2， q 為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為一鍵， Z 為 CH ， m 、 n 及 q 各為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為 $-O-$ ， Z 為 CH ，且 m 、 n 、 q 及 r 各為1；在又一個實施例中， Y 為一鍵， Z 為 CH ， m 為0， n 為2， q 為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為一鍵， Z 為 N ， m 、 n 及 q 各為1，且 r 為2；在又一個實施例中， Y 為 $-O-$ ， Z 為 N ，且 m 、 n 、 q 及 r 各為1；在又一實施例中， Y 為一鍵， Z 為 N ， m 為0， n 為2， q 為1，且 r 為2。

本文所示之式(包括式Ia至Ig、IIa至IIg、IIIa至IIIg、IVa至IVg、Va至Vg、VIa至VIg、VIIa至VIIg、VIIIa至VIIIg、IXa至IXg、Xa至Xg、XIa至XIg、XIIa至XIIg、XIIIa至XIIIg、XIVa至XIVg、XVa至XVg及XVIa至XVIg)中之基團 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、 L 、 Q^1 、 Q^2 、 U 、 V 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 q 及 r 進一步如本文所定義。本文中關於該等基團提供之實施例之所有組合均在本發明之範疇內。

在某些實施例中， R^6 為氫。在某些實施例中， R^6 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取

代基取代。在某些實施例中， R^6 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^6 係選自由以下組成之群：



其中：

$R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 各如本文所定義；

$R^{1'}$ 獨立地為：

氫、鹵基、氰基、三氟甲基或硝基；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個如本文所述之取代基取代；或

$-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、
 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、
 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、

-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、
 -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c
 、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c
 或-S(O)₂NR^bR^c；其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；
 (ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳
 基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個
 如本文所述之取代基取代；或(iii) R^b及R^c連同其所連接之
 N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個如本文所述之
 取代基取代；及

各星號(*)表示連接點。

在某些實施例中，R⁶為雙環C₃₋₇環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為2,3-二氫-1*H*-節基，視情況經一或多個如本文所定義之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為4-氯-2,3-二氫-1*H*-節-2-基、4-乙烯基-2,3-二氫-1*H*-節-2-基或5-(2-二甲基氨基乙氧基)-2,3-二氫-1*H*-節-2-基。2,3-二氫-1*H*-節基之其他實例及其合成可見於例如美國專利申請公開案第2009/0169510號及國際專利申請案第WO 2009/082701號，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中，R⁶為雙環C₆₋₁₄芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為萘基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為1-萘基或2-萘基。

在某些實施例中，R⁶為雙環雜芳基，視情況經一或多個

如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為雙環雜芳基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-14} 芳基、雜芳基、 $-OR^a$ 及 $-NR^aS(O)_2R^d$ ；其中該烷基、該芳基及該雜芳基各進一步視情況經一或多個如本文所述之取代基取代，且 R^a 及 R^d 各如本文所定義。

在某些實施例中， R^6 為喹啉基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自(i)氟基、氯基及溴基；及(ii)甲基、三氟甲基、苯基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及甲烷磺醯胺基，各進一步視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、氯基、甲基、異丙基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、環丙基、環丁基及異丙基胺基。

在某些實施例中， R^6 為喹啉基，各視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、氯基、溴基、甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲烷磺醯胺基、苯基、氟苯基、氯基噻唑基、甲基噻唑基、異丙基噻唑基、三氟甲基-噻唑基、乙烯基噻唑基、乙炔基噻唑基、環丙基噻唑基、環丁基噻唑基、異丙基胺基噻唑基、異丙基異噁唑基、異丙基-1*H*-吡啶基及三氟甲基-1*H*-吡啶基。

在某些實施例中， R^6 為喹啉基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、氯基、溴基、甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲烷磺醯

胺基、苯基、4-氟苯基、2-異丙基噻唑-4-基、2-三氟甲基噻唑-4-基、4-氟基-噻唑-2-基、4-甲基噻唑-2-基、4-異丙基噻唑-2-基、4-乙烯基噻唑-2-基、4-乙炔基-噻唑-2-基、4-三氟甲基噻唑-2-基、4-環丙基噻唑-2-基、4-環丁基噻唑-2-基、2-異丙基胺基-噻唑-4-基、5-異丙基異噁唑-3-基、3-異丙基-1*H*-吡唑-1-基及3-三氟甲基-1*H*-吡唑-1-基。

在某些實施例中，R⁶為甲氧基-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-氟-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-氯-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-溴-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-甲基-(異丙基噻唑基)喹啉基、二甲氧基-(異丙基噻唑基)喹啉基、二氟甲基-氯-(異丙基噻唑基)喹啉基、二氟甲基-甲基-(異丙基噻唑基)喹啉基、三氟甲基-甲基-(異丙基-噻唑基)喹啉基、甲烷磺醯胺基-氯-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲烷-磺醯胺基-甲基-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-(三氟甲基噻唑基)-喹啉基、甲氧基-氟-(三氟甲基噻唑基)喹啉基、甲氧基-氯-(三氟-甲基噻唑基)-喹啉基、甲氧基-溴-(三氟甲基噻唑基)喹啉基、甲氧基-甲基-(三氟甲基噻唑基)喹啉基、二甲氧基-(三氟甲基噻唑基)喹啉基、甲烷磺醯胺基-甲基-(三氟甲基噻唑基)喹啉基、甲氧基-氯-(乙烯基-噻唑基)喹啉基、甲氧基-氯-(乙炔基噻唑基)喹啉基、甲氧基-甲基-(乙炔基-噻唑基)喹啉基、甲氧基-氯-(氟基噻唑基)喹啉基、甲氧基-氯-(甲基-噻唑基)喹啉基、甲氧基-氯-(環丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-氯-(環丁基噻唑基)喹啉基、甲氧基-苯基-喹啉基、氯甲氧基-(異丙基-1*H*-吡唑基)喹啉

基、甲基-甲氧基-(異丙基-1*H*-吡唑基)喹啉基、氣甲氧基-(三氣甲基-1*H*-吡唑基)-喹啉基、甲基-甲氧基-(三氣甲基-1*H*-吡唑基)喹啉基、甲氧基-(異丙基-異噁唑基)喹啉基、甲氧基-氣-(異丙基異噁唑基)喹啉基、甲氧基-氣-(異丙基異噁唑基)喹啉基、甲氧基-溴-(異丙基異噁唑基)喹啉基、甲氧基-甲基-(異丙基異噁唑基)喹啉基、二甲氧基-(異丙基異噁唑基)喹啉基或甲氧基-(異丙基胺基噻唑基)喹啉基。

在某些實施例中，R⁶為喹啉-3-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-8-基、7-甲氧基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氣-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氣-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-溴-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、5,7-二甲氧基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-氣-7-甲氧基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-7-氣-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-8-氣-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-二氣甲基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-二氣甲基-8-氣-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-三氣甲基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-三氣甲基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-三氣甲基-8-氣-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲烷磺醯胺基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲烷磺醯胺基-8-氣-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-甲基-8-二氣甲

基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、2,2-二氟-6-(4-異丙基噻唑-2-基)-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-g]喹啉-8-基、2,2-二氟-8-(4-異丙基噻唑-2-基)-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-h]喹啉-6-基、7-甲氧基-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氟-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-溴-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、5,7-二甲氧基-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-7-氯-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲磺醯胺基-8-甲基-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-乙炔基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-乙炔基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-甲基-2-(4-乙炔基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-氟基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-環丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-環丁基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-2-(2-異丙基噻唑-4-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氟-2-(2-異丙基噻唑-4-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(2-異丙基噻唑-4-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-溴-2-(2-異丙基噻唑-4-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-甲基-2-(2-異丙基噻唑-4-基)喹啉-4-基、5,7-二甲氧基-2-(2-異丙基噻唑-4-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-7-氯-2-(2-異丙基噻唑-4-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-8-甲基-

2-(2-異丙基噻唑-4-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氟-2-(2-三氟甲基噻唑-4-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-甲基-2-(2-三氟甲基噻唑-4-基)喹啉-4-基、8-氟-7-甲氧基-2-(3-異丙基-1*H*-吡唑-1-基)喹啉-4-基、8-甲基-7-甲氧基-2-(3-異丙基-1*H*-吡唑-1-基)喹啉-4-基、8-氟-7-甲氧基-2-(3-三氟甲基-1*H*-吡唑-1-基)喹啉-4-基、8-甲基-7-甲氧基-2-(3-三氟甲基-1*H*-吡唑-1-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-2-(5-異丙基異噁唑-3-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氟-2-(5-異丙基異噁唑-3-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-溴-2-(5-異丙基異噁唑-3-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-甲基-2-(5-異丙基異噁唑-3-基)喹啉-4-基、5,7-二甲氧基-2-(5-異丙基異噁唑-3-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-7-氟-2-(5-異丙基異噁唑-3-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-8-甲基-2-(5-異丙基異噁唑-3-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-2-苯基-喹啉基或7-甲氧基-2-(2-異丙基胺基噻唑-4-基)喹啉基。

在某些實施例中，R⁶為喹啉基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自(i)氟基、氯基及溴基；及(ii)甲基、三氟甲基、苯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及甲烷磺醯胺基，各進一步視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、氯基、甲基、異丙基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、環丙基、環丁基及異丙基胺基。

在某些實施例中，R⁶為喹啉基，各視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、氯基、溴基、甲

基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲烷磺醯胺基、苯基、氟苯基、氰基噻唑基、甲基噻唑基、異丙基噻唑基、三氟甲基-噻唑基、乙烯基噻唑基、乙炔基噻唑基、環丙基噻唑基、環丁基噻唑基、異丙基胺基噻唑基、異丙基異噁唑基、異丙基-1*H*-吡唑基及三氟甲基-1*H*-吡唑基。

在某些實施例中，R⁶為噻唑啉基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、氯基、溴基、甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲烷磺醯胺基、苯基、4-氟苯基、2-異丙基噻唑-4-基、2-三氟甲基噻唑-4-基、4-氟基-噻唑-2-基、4-甲基噻唑-2-基、4-異丙基噻唑-2-基、4-乙烯基噻唑-2-基、4-乙炔基-噻唑-2-基、4-三氟甲基噻唑-2-基、4-環丙基噻唑-2-基、4-環丁基噻唑-2-基、2-異丙基胺基-噻唑-4-基、5-異丙基異噁唑-3-基、3-異丙基-1*H*-吡唑-1-基及3-三氟甲基-1*H*-吡唑-1-基。

在某些實施例中，R⁶為甲氧基-(異丙基噻唑基)噻唑啉基、甲氧基-氟-(異丙基噻唑基)噻唑啉基、甲氧基-氯-(異丙基噻唑基)噻唑啉基、甲氧基-溴-(異丙基噻唑基)-噻唑啉基、甲氧基-甲基-(異丙基噻唑基)噻唑啉基、二甲氧基-(異丙基-噻唑基)噻唑啉基、甲氧基-氯-(異丙基噻唑基)噻唑啉基、甲氧基-甲基-(異丙基噻唑基)-噻唑啉基、甲氧基-氯-(三氟甲基-1*H*-吡唑基)-噻唑啉基或甲氧基-氯-(氟苯基)噻唑啉基。

在某些實施例中，R⁶為7-甲氧基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)

喹唑啉-4-基、7-甲氧基-8-氟-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹唑啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹唑啉-4-基、7-甲氧基-8-溴-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹唑啉-4-基、7-甲氧基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹唑啉-4-基、5,7-二甲氧基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹唑啉-4-基、6-甲氧基-7-氯-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹唑啉-4-基、6-甲氧基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹唑啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(3-三氟甲基-1*H*-吡唑-1-基)喹唑啉-4-基或7-甲氧基-8-氯-2-(4-氟苯基)喹唑啉-4-基。

在某些實施例中，R⁶為喹啉基，視情況經一或多個如本文所定義之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為喹啉-2-基、3-氯喹啉-2-基、3-乙基喹啉-2-基、3-炔丙基喹啉-2-基、3-(噻吩-3-基-甲基)喹啉-2-基、3-(1*H*-咪唑-2-基-甲基)喹啉-2-基、3-(1*H*-吡啶-3-基)甲基喹啉-2-基、3-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙烯基)喹啉-2-基、3-(2-噻吩-2-基-乙烯基)喹啉-2-基、3-(2-吡啶-3-基-乙烯基)喹啉-2-基、3-(2-吡啶-3-基-乙炔基)喹啉-2-基、3-苯基喹啉-2-基、3-(4-氟苯基)喹啉-2-基、3-(4-第三丁基苯基)喹啉-2-基、3-(4-甲氧基苯基)喹啉-2-基、3-(4-乙氧基苯基)喹啉-2-基、3-(3,4-二甲氧基苯基)喹啉-2-基、7-(2-氟苯基)喹啉-2-基、3-苯甲基喹啉-2-基、3-甲氧基喹啉-2-基、3-(2-呋喃基)喹啉-2-基、3-(1-甲基-吡咯-2-基)喹啉-2-基、3-(噁唑-2-基)喹啉-2-基、3-(噻唑-2-基)喹啉-2-基、3-(吡啶-2-基)喹啉-2-

基、3-(吡啶-4-基)喹啉-2-基、3-(1,3-二氫-異吲哚-2-基)喹啉-2-基、3-(2-苯基乙醯胺基)-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-7-甲氧基-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-甲基胺基-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6,7-二甲氧基-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-氰基-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-(四唑-5-基)-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-甲磺醯基-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-羥基磺醯基-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-羥基甲基-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-(1-哌啶基甲基)-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-硝基-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-胺基-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-(2-苯基乙醯胺基)-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-(二甲基胺基)-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-羥基-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-苯甲氧基-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-羧基-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-(2-苯基乙醯基)-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-(苯甲基胺基羧基)-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-(2-苯基乙基)-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-溴-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-(2-噻唑基)-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-苯基-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-(2-吡啶-3-基-乙炔基)-喹啉-2-基、3-(2-噻吩基)-6-(吡唑-1-基)-喹啉-2-基、3-(5-溴噻吩-2-基)喹啉-2-基、3-(噻吩-3-基)喹啉-2-基、3-四唑基-喹啉-2-基、3-(吡啶-3-基)喹啉-2-基、3-(2-甲醯胺基噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-2-基、3-(吲哚-2-基)喹啉-2-基、3-(1*H*-苯并咪唑-2-基)喹啉-2-基、3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-

基)喹啉-2-基或3-(嗎啉-4-基)喹啉-2-基。在某些實施例中，R⁶為3-(噻吩-2-基)-喹啉-2-基。喹啉基之其他實例及其合成可見於例如美國專利申請公開案第2008/0152622號、第2009/0175822號及第2009/0180981號以及國際專利申請案第WO 2009/053828號，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中，R⁶為異喹啉基，視情況經一或多個如本文所定義之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為異喹啉-1-基、7-溴-異喹啉-1-基、6-環丙基-異喹啉-1-基、7-環丙基-異喹啉-1-基、7-乙烯基-異喹啉-1-基、7-(噻吩-2-基)-異喹啉-1-基、6-甲氧基-異喹啉-1-基、7-甲氧基-異喹啉-1-基或6-異丙氧基-異喹啉-1-基。異喹啉基之其他實例及其合成可見於例如國際專利申請案第WO 2009/082697號，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中，R⁶為吡啶基，視情況經一或多個如本文所定義之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-氯-吡啶-2-基、1-甲基-吡啶-2-基、5-三氟甲基-吡啶-2-基、5-甲氧基-吡啶-2-基或5,6-二甲氧基-吡啶-2-基或吡啶-6-基。吡啶基之其他實例及其合成可見於例如美國專利申請公開案第2009/0111982號，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中，R⁶為苯并咪唑基，視情況經一或多個如本文所定義之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為苯并咪唑-2-基、5-氯-苯并咪唑-2-基、5-甲氧基-苯并咪唑-2-基

或7-甲氧基-苯并呋喃-2-基。苯并呋喃基之其他實例及其合成可見於例如美國專利申請公開案第2009/0111982號，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中，R⁶為苯并[b]噻吩基，視情況經一或多個如本文所定義之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為苯并[b]噻吩-2-基、3-氯-苯并[b]噻吩-2-基、3,4-二氯-苯并[b]噻吩-2-基或3-氯-6-氟-苯并[b]噻吩-2-基。苯并[b]噻吩基之其他實例及其合成可見於例如美國專利申請公開案第2009/0111982號，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中，R⁶為吡啶并[2,3-b]吡嗪基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-b]吡嗪基、苯并噻唑基、苯并咪唑基或2H-苯并[d][1,2,3]三唑基，各視情況經一或多個如本文所定義之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基、2-(噻吩-2-基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-基、2-(吡啶-2-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基、噻吩并[2,3-b]吡嗪-3-基、苯并噻唑-2-基、苯并咪唑-2-基、5,6-二甲基-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基或4,5-二甲基-6-噻吩-3-基-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基。

在某些實施例中，R⁶為雙環雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為1,3-二氫-異吲哚基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為1,3-二氫-異吲哚-2-基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例

中，R⁶為1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-氟基-1,3-二氫-異吡啶-2-基、4-氟-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-氟-1,3-二氫-異吡啶-2-基、4,7-二氟-1,3-二氫-異吡啶-2-基、4-氟-7-氟-1,3-二氫-異吡啶-2-基、4-氟-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-氟-1,3-二氫-異吡啶-2-基、4,7-二氟-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5,6-二氟-1,3-二氫-異吡啶-2-基、4-溴-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-溴-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-羥基-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-三氟甲基-1,3-二氫-異吡啶-2-基、4-乙烯基-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-甲氧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基、4-胺基-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-胺基-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-異丙基胺基-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-羧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-甲氧基羧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-乙基胺基羧基-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-(2-二甲基胺基乙氧基)-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-(2-異丙基胺基乙氧基)-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-(2-環丙基胺基乙氧基)-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-(2-嗎啉-4-基羧基乙氧基)-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-(2-咪唑-1-基乙氧基)-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-(2-吡啶-1-基乙氧基)-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-(2-甲基-噁唑-4-基)-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-(2-異丙基胺基-噁唑-4-基)-1,3-二氫-異吡啶-2-基、4-(嗎啉-4-基)-1,3-二氫-異吡啶-2-基、5-(嗎啉-4-基)-1,3-二氫-異吡啶-2-基或5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,3-二氫-異吡啶-2-基。在某些實施例中，R⁶為4-氟-1,3-二氫-異吡啶-2-基。1,3-二氫-異吡啶基之其他實例及其合成

可見於例如美國專利第7,491,794號；美國專利申請公開案第2009/0111969號、第2009/0111982號、第2009/0148407號、第2009/0169510號及第20090175822號；以及國際專利申請案第WO 2008/086161號、第WO 2009/053828號、第WO 2009/080542號及第WO 2009/082701號，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

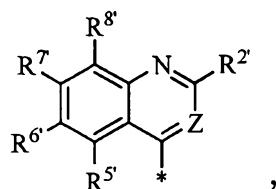
在某些實施例中， R^6 為3,4-二氫-1*H*-異喹啉基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、5-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、6-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、5-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、7-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、5,8-二氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、5,8-二氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、5-氟-8-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、5-胺基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、6-胺基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、7-胺基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、5-二甲基胺基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、4-甲基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、4(*R*)-甲基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、4(*S*)-甲基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、4,4-二甲基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、6-三氟甲基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、8-三氟甲基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、6,7-二甲氧基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、1-(哌啶-1-基甲基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、1(*R*)-(哌啶-1-基甲基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、1(*S*)-(哌啶-1-基甲基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、1-(哌啶-1-基甲基)-6-甲氧基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、1-(嗎啉-4-基甲基)-3,4-二氫-

1*H*-異喹啉-2-基、1-(嗎啉-4-基甲基)-6-甲氧基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、1-甲氧基甲基-5-氟-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、1-甲氧基甲基-6-甲氧基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基、1-二甲基胺基甲基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基或1-二甲基胺基甲基-6-甲氧基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基。3,4-二氫-1*H*-異喹啉基之其他實例及其合成可見於例如美國專利第7,491,794號；及美國專利申請公開案第2009/0111969號、第2009/0111982號、第2009/0148407號及第2009/0169510號，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中，R⁶為4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-*c*]吡啶基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為2-胺基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5-基、2-第三丁基胺基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5-基、2-苯基胺基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5-基、2-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5-基或2-乙醯胺基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5-基。4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5-基之其他實例及其合成可見於例如美國專利第7,491,794號；及美國專利申請公開案第2009/0111969號及第2009/0111982號，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

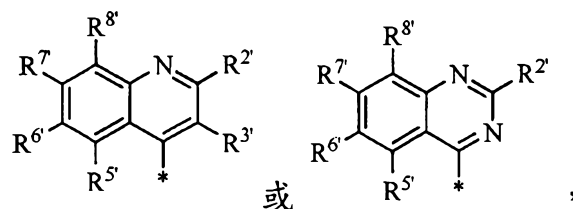
在某些實施例中，R⁶為5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶基。在某些實施例中，R⁶為5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-6-基。

在某些實施例中，R⁶為



其中 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 及 Z 各如本文所定義。

在某些實施例中， R^6 為



其中 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 各如本文所定義。

在某些實施例中， R^6 為多環芳基或雜芳基，視情況經一或多個如本文所定義之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為 [1,3] 二氧雜環戊烯并 [4,5-g] 喹啶基、苯并 [g] 喹啶基、4,4-螺環丁基-3,4-二氫-1*H*-異喹啶基、2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并 [3,4-b] 吡啶基，各視情況經一或多個如本文所定義之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為 [1,3] 二氧雜環戊烯并 [4,5-g] 喹啶-6-基、苯并 [g] 喹啶-6-基、4,4-螺環丁基-3,4-二氫-1*H*-異喹啶-2-基、4,4-螺環丁基-3,4-二氫-1*H*-異喹啶-2-基、2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-2-基、6-甲氧基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-2-基、3*H*-噻嗪并 [4,5-b] 吡啶-4(5*H*)-酮-3-基、苯并呋喃并 [3,2-d] 噻嗪-4(3*H*)-酮-3-基、9-蒽基、9*H*-吡-9-基或 10,11-二氫-5*H*-二苯并 [1,2-d] 環庚-5-基。

在某些實施例中， R^6 為單環 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為單

環 C₆₋₁₄ 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R⁶ 為苯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R⁶ 為苯基、3-氟基苯基、4-氟基苯基、3,4-二氟基苯基、4-氯基苯基、3-溴基苯基、3,4-二氯基苯基、2,4,6-三氯基苯基、4-乙基苯基、2-苯基苯基、3-苯基苯基、4-苯基苯基、3-噻吩-2-基-苯基、4-(1*H*-咪唑-1-基)苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲氧基-3-三氟甲基苯基、4-二甲基胺基苯基、4-胺基羰基苯基或4-胺基磺醯基苯基。單環芳基之其他實例及其合成可見於例如美國專利第7,491,794號及美國專利申請公開案第2009/0111982號，各自之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中，R⁶ 為5員或6員雜芳基或雜環基，各獨立地含有一個、兩個、三個或四個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子。

在某些實施例中，R⁶ 為單環雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R⁶ 為單環5員或6員雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中，R⁶ 為噻嗪酮基，視情況經一或多個如本文所定義之取代基取代。在某些實施例中，R⁶ 為4,5-二溴噻嗪-6-酮-1-基、4-苯基-5-溴噻嗪-6-酮-1-基、4,5-二苯基-噻嗪-6-酮-1-基、3-苯基-5-(4-氟基苯基)噻嗪-6-酮-1-基、3-苯基-4-(哌啶-1-基)噻嗪-6-酮-1-基、4,5-雙(3-氟基苯基)噻

嗪-6-酮-1-基、3-(4-氯苯基)-5-(4-氯苯基)嗪嗪-6-酮-1-基、4-(3-氯苯基)-5-甲氧基嗪嗪-6-酮-1-基、4-(1-萘基)嗪嗪-6-酮-1-基、4-(1-萘基)-5-溴嗪嗪-6-酮-1-基、4,5-雙(1-萘基)嗪嗪-6-酮-1-基、4-(1-萘基)-5-甲氧基嗪嗪-6-酮-1-基、4-(5-氯萘-1-基)-5-甲氧基嗪嗪-6-酮-1-基、5-(1-萘基)-4-甲氧基嗪嗪-6-酮-1-基、4-(1-萘基)-5-異丙氧基嗪嗪-6-酮-1-基、4-(1-萘基)-5-甲基胺基嗪嗪-6-酮-1-基、4-(1-萘基)-5-二甲基胺基-嗪嗪-6-酮-1-基、4,5-雙(噻吩-3-基)嗪嗪-6-酮-1-基、4-(吡咯啉-1-基)-5-溴-嗪嗪-6-酮-1-基、4-(吡咯啉-1-基)-5-(噻吩-3-基)嗪嗪-6-酮-1-基、4-(苯并呋喃-4-基)-5-甲氧基嗪嗪-6-酮-1-基、4-(苯并噻吩-4-基)-5-甲氧基嗪嗪-6-酮-1-基、4-(喹啉-4-基)-5-甲氧基嗪嗪-6-酮-1-基、4-(喹啉-5-基)-5-甲氧基嗪嗪-6-酮-1-基、4-(嘧啶-2-基硫基)-5-溴-嗪嗪-6-酮-1-基、4,5-雙(嘧啶-2-基硫基)-嗪嗪-6-酮-1-基、4-(嘧啶-2-基硫基)-5-(噻吩-3-基)嗪嗪-6-酮-1-基、4,5-雙(咪唑-1-基)嗪嗪-6-酮-1-基、5-(咪唑-1-基)-4-甲氧基嗪嗪-6-酮-1-基、4,5-雙(噻唑-2-基))嗪嗪-6-酮-1-基、4-(四唑-2-基)-5-(噻吩-3-基)嗪嗪-6-酮-1-基、3-苯基-4-(噻吩-3-基)嗪嗪-6-酮-1-基、4-苯基-5-(噻吩-3-基)嗪嗪-6-酮-1-基、4,5-雙(4-二甲基胺基苯基)嗪嗪-6-酮-1-基、4,5-雙(4-氯基苯基)嗪嗪-6-酮-1-基、4,5-雙(4-三氟甲氧基苯基)嗪嗪-6-酮-1-基或4,5-雙(吡啶-3-基)嗪嗪-6-酮-1-基。嗪嗪酮基之其他實例及其合成可見於例如美國專利申請公開案第2009/0035272號，其揭示內容以全文引用之方式併入本文

中。

在某些實施例中， R^6 為哌啶基，視情況經一或多個如本文所定義之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為4-(2-甲氧基苯基)-哌啶-1-基。哌啶基之其他實例及其合成可見於例如美國專利申請公開案第2009/0111982號，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中， R^6 為單環雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為單環5員雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^6 為三唑基，視情況經一或多個如本文所定義之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為4-(4-甲氧基苯基)-三唑-2-基、4-苯基-5-溴-三唑-2-基、4-苯基-5-丙基-三唑-2-基、4,5-二苯基-三唑-2-基、4-苯基-5-(噁唑-2-基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(噁吩-2-基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(噁吩-3-基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(喹啉-8-基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(2-氟吡啶-3-基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(2-氟吡啶-4-基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(萘-2-基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(3-(4-氟苯基氨基羰基)苯基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(3-(呋喃-2-基-甲基氨基-羰基)苯基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(4-氟基甲基苯基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(2-甲氧基吡啶-5-基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(2-三氟甲氧基吡啶-5-基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(3-乙醯基苯基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(3-(嗎啉-4-基-羰基)苯基)-三唑-2-基、4-苯基-5-(4-苯氧基苯基)-三唑-2-基、4-(4-

甲氧基苯基)-5-(噻唑-2-基)-三唑-2-基、4-(4-甲氧基苯基)-5-(3-溴苯基)三唑-2-基、4-(4-甲氧基苯基)-5-(1-萘基)三唑-2-基、4-(4-甲氧基苯基)-5-(噻吩-2-基)三唑-2-基或4-苯基-5-(2-苯基乙烯基)三唑-2-基。三唑基之其他實例及其合成可見於例如國際專利申請案第WO 2008/021960號，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中，R⁶為四唑基，視情況經一或多個如本文所定義之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為5-(3-溴苯基)-2H-四唑-2-基、5-(3,4-二氟苯基)-2H-四唑-2-基、5-(3,5-二氟苯基)-2H-四唑-2-基、5-(3,5-二氯苯基)-2H-四唑-2-基、5-(4-三氟甲基苯基)-2H-四唑-2-基、5-(2-(2-苯基乙烯基)苯基)-2H-四唑-2-基、5-(3-苯基苯基)-2H-四唑-2-基、5-苯甲基-2H-四唑-2-基、5-(3-噻吩-2-基-苯基)-2H-四唑-2-基、5-(5-溴噻吩-2-基)-2H-四唑-2-基、5-(4-甲氧基苯基)-2H-四唑-2-基、5-(4-乙氧基苯基)-2H-四唑-2-基、5-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-2H-四唑-2-基、5-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-2H-四唑-2-基、5-(1-萘基)-2H-四唑-2-基、5-(2-萘基)-2H-四唑-2-基、5-乙氧基-2H-四唑-2-基、2-(2-萘基)-2H-四唑-5-基、2-(4-甲氧基苯基)-2H-四唑-5-基、2-苯甲基-2H-四唑-5-基或2-(2-萘基甲基)-2H-四唑-5-基。在某些實施例中，R⁶為5-(4-甲氧基苯基)-2H-四唑-2-基。四唑基之其他實例及其合成可見於例如美國專利申請公開案第2009/0035271號、第2009/0130059號及第2009/0175822號，各自之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中， R^6 為吡唑基、呋喃基、噻吩基或噻唑基，各視情況經一或多個如本文所定義之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為1-苯基-5-三氟甲基-吡唑-4-基、5-(4-氯苯基)呋喃-2-基、2-(4-氯苯基)噻吩-4-基、2-異丙基胺基-噻唑-4-基、2-苯基噻唑-4-基、2-(2-氯苯基)噻唑-4-基或2-(4-氯苯基)噻唑-4-基。吡唑基、呋喃基、噻吩基及噻唑基之其他實例及其合成可見於例如美國專利第7,491,794號及美國專利申請公開案第2009/0111982號，各自之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中， R^6 為單環6員雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為單環6員雜芳基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自 $-NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、鹵基、 C_{6-14} 芳基、雜芳基及雜環基；其中該芳基及該雜芳基各進一步視情況經一或多個如本文所述之取代基取代，且 R^a 、 R^b 及 R^c 各如本文所定義。

在某些實施例中， R^6 為吡啶基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^6 為吡啶基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、鹵基、 C_{6-14} 芳基、雜芳基及雜環基；其中該芳基、該雜芳基及該雜環基各進一步視情況經一或多個如本文所述之取代基取代，且 R^a 、 R^b 及 R^c 各如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為吡啶基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、甲氧基、苯氧基、二甲基

胺基、苯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噻唑基、吡唑基及嗎啉基，各進一步視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、氯基、氬基、甲氧基、甲基、乙基、異丙基、三氟甲基、乙炔基、苯基、苯甲基及吡咯啉基。

在某些實施例中， R^6 為吡啶基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、甲氧基、苯氧基、二甲基胺基、苯基、氟苯基、氯苯基、甲氧基苯基、呋喃基、噻吩基、氬基噻吩基、甲氧基噻吩基、甲基噻吩基、二甲基噻吩基、(三氟甲基)噻吩基、苯基噻吩基、噻唑基、甲基噻唑基、三氟甲基噻唑基、異丙基噻唑基、二甲基噻唑基、乙炔基噻唑基、吡咯啉基-噻唑基、甲基-1*H*-吡唑基、乙基-1*H*-吡唑基、三氟甲基-吡唑基、甲基-(三氟甲基)-1*H*-吡唑基、苯甲基-1*H*-吡唑基、三甲基-1*H*-吡唑基、甲基-1*H*-咪唑基、苯基-噁唑基、二甲基異噁唑基及嗎啉基。

在某些實施例中， R^6 為吡啶基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、甲氧基、苯氧基、二甲基胺基、苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、3-氬基噻吩-2-基、4-氬基噻吩-2-基、5-甲氧基噻吩-2-基、3-甲氧基-噻吩-2-基、3-甲基噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、3,5-二甲基噻吩-2-基、5-(三氟甲基)-噻吩-2-基、5-苯基噻吩-2-基、噻吩-3-基、2-甲基噻吩-3-基、4-甲基-噻吩-3-基、2,5-二甲基噻

吩-3-基、2-氟基-噻吩-3-基、噻唑-2-基、4-甲基-噻唑-2-基、4-異丙基噻唑-2-基、4-三氟甲基-噻唑-2-基、4-乙炔基-噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基噻唑-2-基、2-(吡咯啉-1-基)噻唑-4-基、噻唑-5-基、2,4-二甲基噻唑-5-基、噻唑-4-基、2-甲氧基噻唑-4-基、3-三氟甲基-吡唑-1-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-乙基-1*H*-吡唑-4-基、1-苯甲基-1*H*-吡唑-4-基、1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-1*H*-咪唑-2-基、1-甲基-1*H*-咪唑-5-基、2-苯基噁唑-5-基、3,5-二甲基異噁唑-4-基及嗎啉-4-基。

在某些實施例中，R⁶為5-氟吡啉-2-基、2-二甲基胺基吡啉-5-基、2-(4-氟苯基)-6-(4-異丙基噻唑-2-基)吡啉-4-基、2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啉-4-基、2-(4-乙炔基-噻唑-2-基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啉-4-基或2-(嗎啉-4-基)吡啉-5-基。在某些實施例中，R⁶為5-氟-吡啉-2-基。吡啉基之其他實例及其合成可見於例如美國專利第7,491,794號以及美國專利申請公開案第2009/0111982號及第2009/0169510號，各自之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中，R⁶為嘧啶基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為嘧啶基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自-OR^a、-NR^bR^c、鹵基、C₆₋₁₄芳基、雜芳基及雜環基；其中該芳基、該雜芳基及該雜環基各進一步視情況經一或多個如本

文所述之取代基取代，且 R^a 、 R^b 及 R^c 各如本文所定義。在某些實施例中， R^6 為嘓啶基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、甲氧基、苯氧基、二甲基胺基、苯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噻唑基、吡唑基及嗎啉基，各進一步視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、氯基、氬基、甲氧基、甲基、乙基、異丙基、三氟甲基、乙炔基、苯基、苯甲基及吡咯啶基。

在某些實施例中， R^6 為嘓啶基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、甲氧基、苯氧基、二甲基胺基、苯基、氟苯基、氯苯基、甲氧基苯基、呋喃基、噻吩基、氬基噻吩基、甲氧基噻吩基、甲基噻吩基、二甲基噻吩基、(三氟甲基)噻吩基、苯基噻吩基、噻唑基、甲基噻唑基、三氟甲基噻唑基、異丙基噻唑基、二甲基噻唑基、乙炔基噻唑基、吡咯啶基-噻唑基、甲基-1*H*-吡唑基、乙基-1*H*-吡唑基、三氟甲基-吡唑基、甲基-(三氟甲基)-1*H*-吡唑基、苯甲基-1*H*-吡唑基、三甲基-1*H*-吡唑基、甲基-1*H*-咪唑基、苯基-噁唑基、二甲基異噁唑基及嗎啉基。

在某些實施例中， R^6 為嘓啶基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、甲氧基、苯氧基、二甲基胺基、苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、3-氬基噻吩-2-基、4-氬基噻吩-2-基、5-甲氧基噻吩-2-基、3-甲氧基-噻吩-2-

基、3-甲基噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、3,5-二甲基噻吩-2-基、5-(三氟甲基)-噻吩-2-基、5-苯基噻吩-2-基、噻吩-3-基、2-甲基噻吩-3-基、4-甲基-噻吩-3-基、2,5-二甲基噻吩-3-基、2-氰基-噻吩-3-基、噻唑-2-基、4-甲基-噻唑-2-基、4-異丙基噻唑-2-基、4-三氟甲基-噻唑-2-基、4-乙炔基-噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基噻唑-2-基、2-(吡咯啉-1-基)噻唑-4-基、噻唑-5-基、2,4-二甲基噻唑-5-基、噻唑-4-基、2-甲氧基噻唑-4-基、3-三氟甲基-吡唑-1-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-乙基-1*H*-吡唑-4-基、1-苯甲基-1*H*-吡唑-4-基、1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-1*H*-咪唑-2-基、1-甲基-1*H*-咪唑-5-基、2-苯基噁唑-5-基、3,5-二甲基異噁唑-4-基及嗎啉-4-基。

在某些實施例中，R⁶為6-甲氧基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)嘧啶-4-基、5-苯氧基-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-苯氧基-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(4-氟苯基)-2-(4-異丙基噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(呋喃-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(3-氰基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(4-氰基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(5-甲氧基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(3-甲基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(5-甲

基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)-噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(3,5-二甲基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(5-苯基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(噻吩-3-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(2-甲基噻吩-3-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(4-甲基噻吩-3-基)-2-(4-(三氟甲基)-噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(2-氟基-噻吩-3-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(噻唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(4-甲基-噻唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(5-甲基-噻唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(4-乙炔基-噻唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、2-(4-乙炔基-噻唑-2-基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(2-(吡咯啶-1-基)噻唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(噻唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(噻唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(2-甲氧基噻唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-

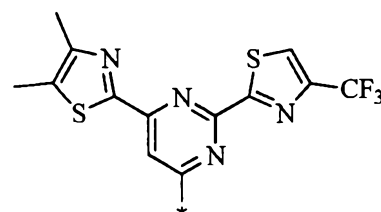
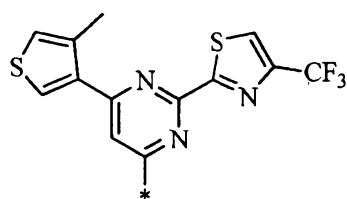
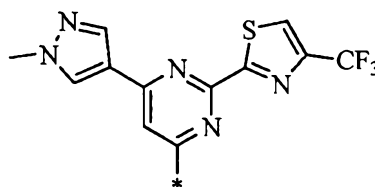
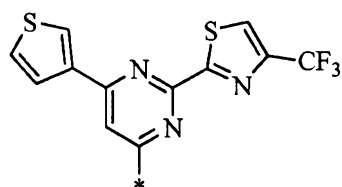
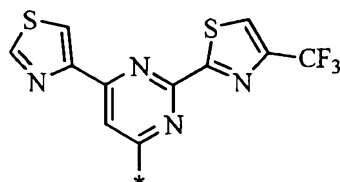
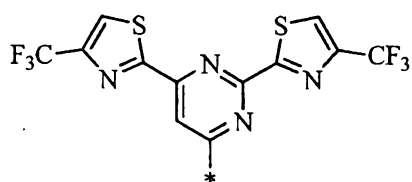
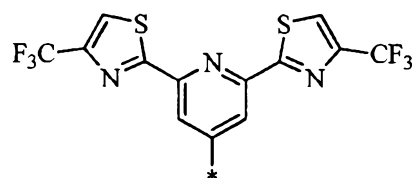
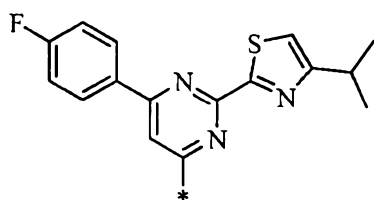
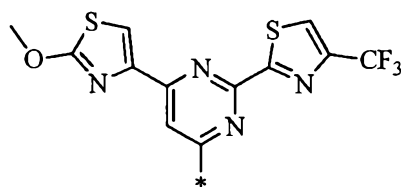
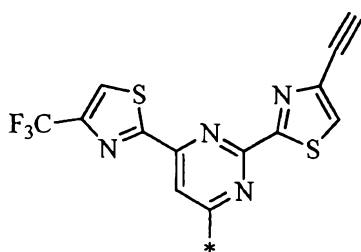
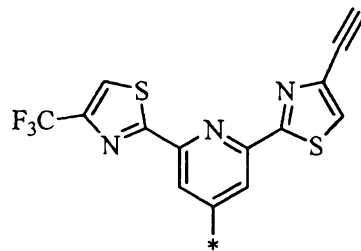
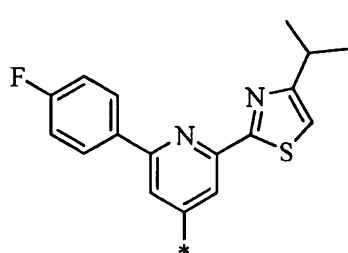
(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(1-苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(2-苯基噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)嘧啶-4-基、6-苯基-2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)嘧啶-4-基、6-(4-甲基苯基)-2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)嘧啶-4-基、6-(4-甲氧基苯基)-2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)嘧啶-4-基、6-(3-氯苯基)-2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)嘧啶-4-基、6-(4-氯苯基)-2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)嘧啶-4-基、6-(4-氟苯基)-2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)嘧啶-4-基或6-(4-異丙基-噻唑-2-基)-2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)嘧啶-4-基。

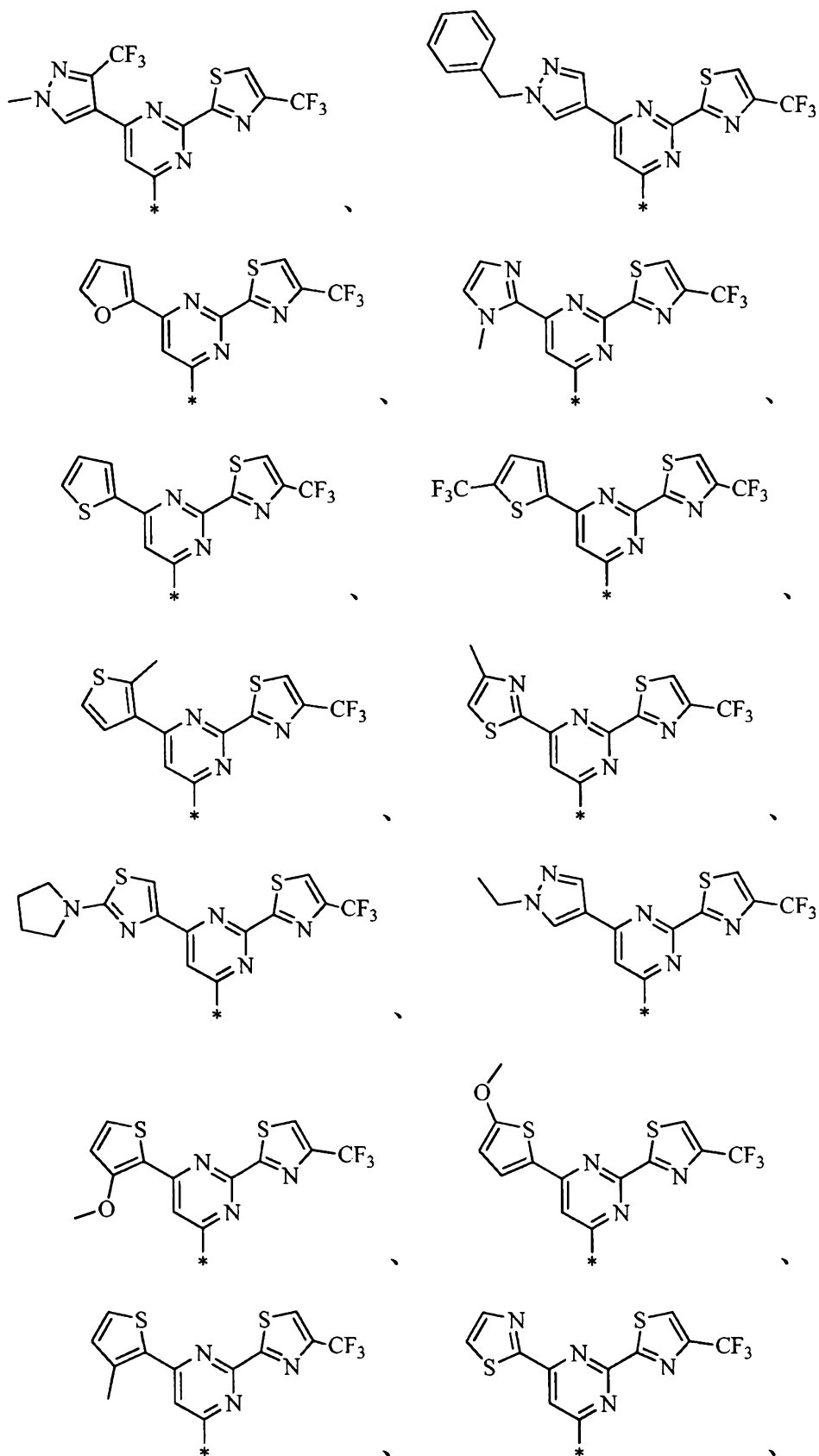
在某些實施例中，R⁶為吡嗪基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R⁶為吡嗪基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自-OR^a、C₆₋₁₄芳基及雜芳基；其中該芳基及該雜芳基各進一步視情況經一或多個如本文所述之取代基取代，且R^a係如本文所定義。

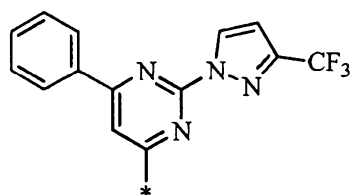
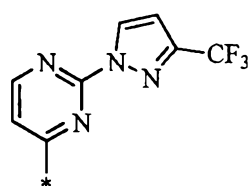
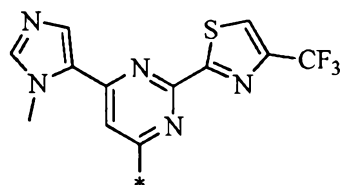
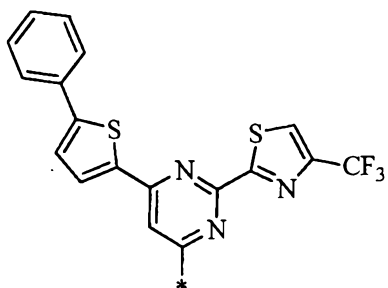
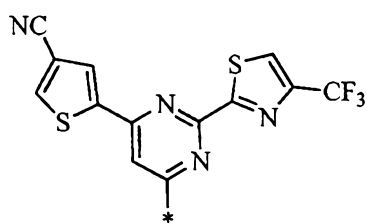
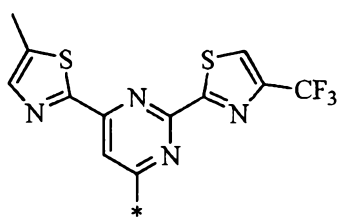
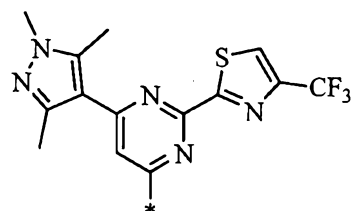
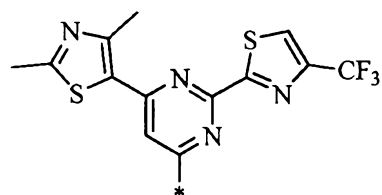
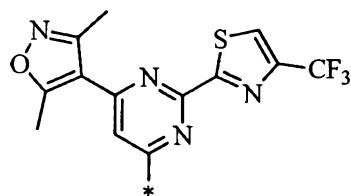
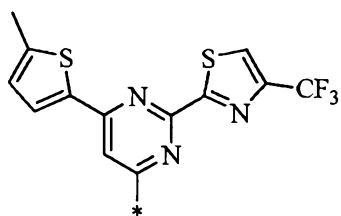
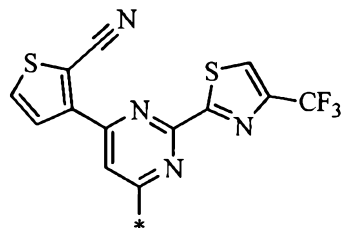
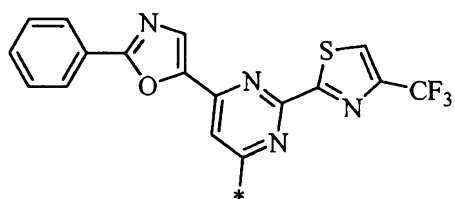
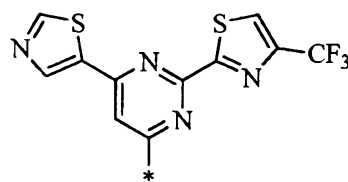
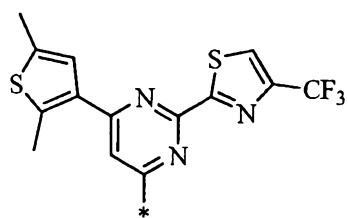
在某些實施例中，R⁶為吡嗪-2-基或5,6-雙(噻吩-3-基)-吡嗪-2-基。吡嗪基之其他實例及其合成可見於例如美國專利

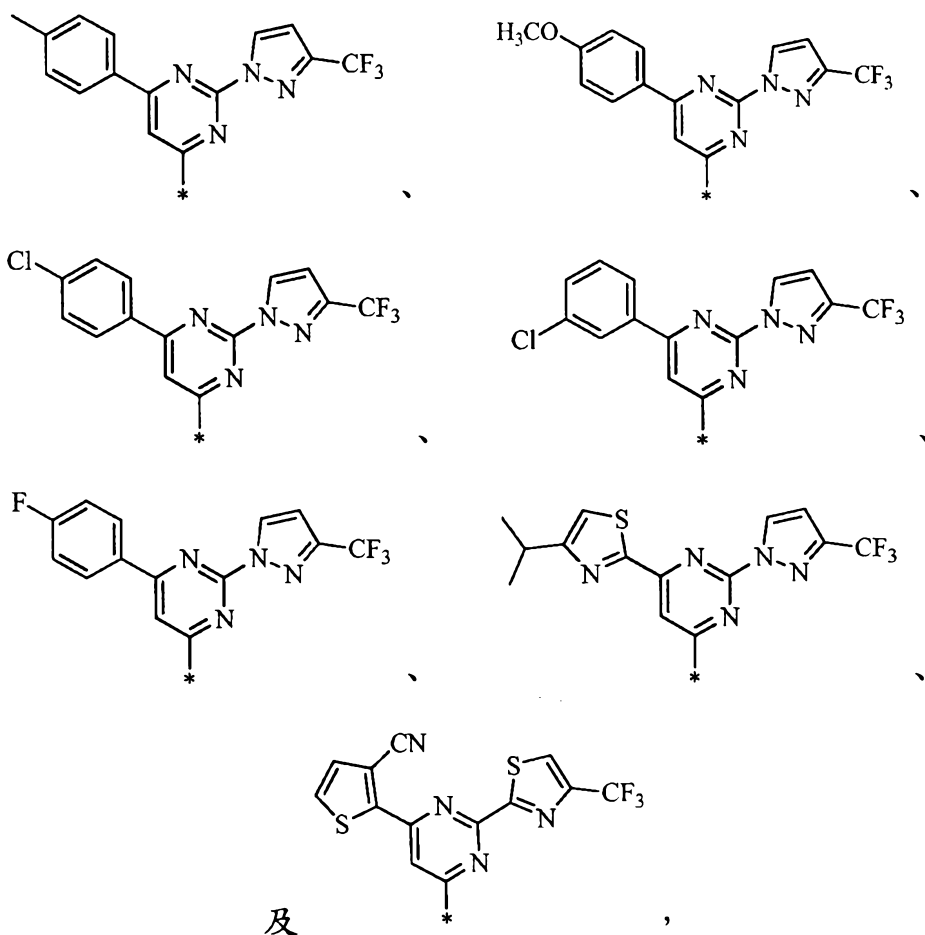
申請公開案第2009/0152622號，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中，R⁶係選自由以下組成之群：



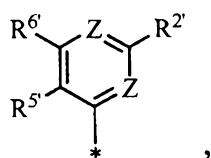






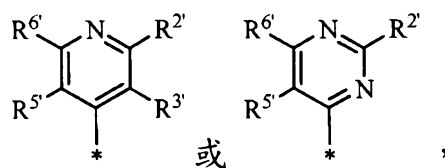
其中符號*指示連接點。

在某些實施例中， R^6 為



其中 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 及Z各如本文所定義。

在某些實施例中， R^6 為

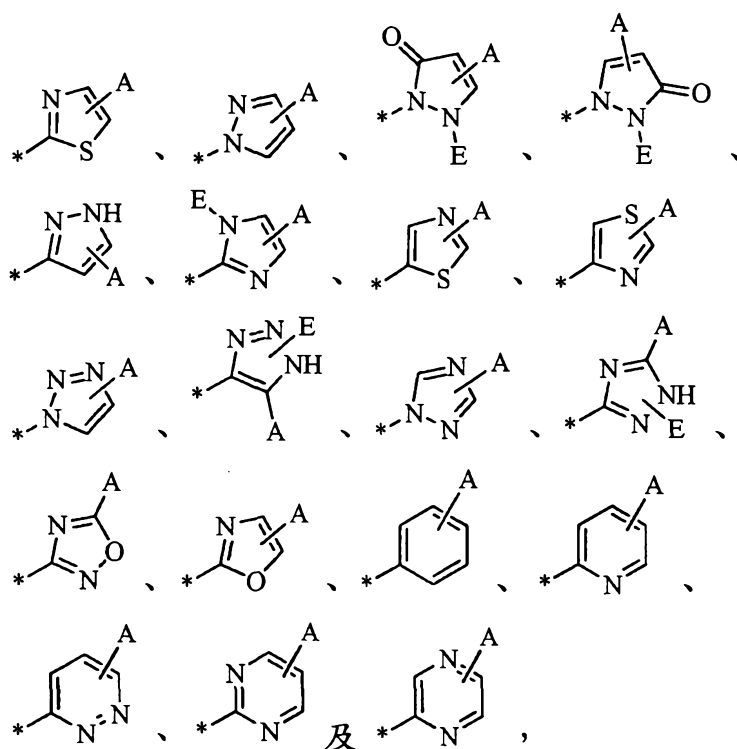


其中 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 及Z各如本文所定義。

在某些實施例中， $R^{2'}$ 為氫。在某些實施例中， $R^{2'}$ 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某

些實施例中， $R^{2'}$ 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{2'}$ 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{2'}$ 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{2'}$ 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{2'}$ 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{2'}$ 為雜環基，各視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{2'}$ 為 $-OR^a$ ，其中 R^a 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^{2'}$ 為 $-OR^a$ ，其中 R^a 為 C_{1-6} 烷基或 C_{6-14} 芳基，各視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， $R^{2'}$ 係選自由以下組成之群：



其中：

各 A 及 E 獨立地為 (a) 氫、鹵基、氰基或硝基；(b) C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個如本文所述之取代基取代；或 (c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c 或 -S(O)₂NR^bR^c；其中各 R^a、R^b、R^c 及 R^d 獨立地為 (i) 氫；(ii) C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₅ 芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個如本文所述之取代基取代；或 (iii) R^b 及 R^c 連同其所連接之 N 原子一起形成雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代；及

各星號(*)為連接點。

在某些實施例中，A 為氫。在某些實施例中，A 為鹵基。在某些實施例中，A 為氰基或氣基。在某些實施例中，A 為氫基。在某些實施例中，A 為硝基。在某些實施例中，A 為 C₁₋₆ 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，A 為甲基、乙基、丙基(例如正丙基、異丙基或 2-丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基)、戊基(正戊基、2-戊基、3-戊基、異戊基、2-甲基-1-丁基、第三戊基、3-甲基-2-丙基或 2,2-

二甲基-1-丙基)，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，A為氟甲基，包括一氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。在某些實施例中，A為甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、異戊基、三氟甲基或(嗎啉基)乙基(包括2-(4-嗎啉基)乙基)。在某些實施例中，A為C₂₋₆烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，A為乙烯基。在某些實施例中，A為C₂₋₆炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，A為乙炔基。在某些實施例中，A為C₃₋₇環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，A為環丙基或環丁基。

在某些實施例中，A為C₆₋₁₄芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，A為苯基。在某些實施例中，A為C₇₋₁₅芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，A為苯甲基。在某些實施例中，A為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，A為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，A為吡咯啶基。

在某些實施例中，A為-OR^a，其中R^a係如本文所定義。在某些實施例中，A為C₁₋₆烷氧基(亦即-OR^a，其中R^a為C₁₋₆烷基)，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，A為C₃₋₁₀環烷氧基(亦即-OR^a，其中R^a為C₃₋₁₀環烷基)，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中，A為甲氧基、乙氧基或環丙氧基。在某些實施例中，A為 $-NR^bR^c$ ，其中 R^b 及 R^c 各如本文所定義。在某些實施例中，A為 C_{1-6} 烷基胺基(亦即 $-NR^bR^c$ ，其中 R^b 為氫，且 R^c 為 C_{1-6} 烷基)，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，A為 C_{3-10} 環烷基胺基(亦即 $-NR^bR^c$ ，其中 R^b 為氫，且 R^c 為 C_{3-10} 環烷基)，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，A為二(C_{1-6} 烷基)胺基(亦即 $-NR^bR^c$ ，其中 R^b 及 R^c 各獨立地為 C_{1-6} 烷基)，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，A為丙基胺基(例如正丙基胺基、異丙基胺基或2-丙基胺基)。在某些實施例中，A為異丙基胺基。

在某些實施例中，E為氫。在某些實施例中，E為鹵基。在某些實施例中，E為氟基或氯基。在某些實施例中，E為氫基。在某些實施例中，E為硝基。在某些實施例中，E為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，E為甲基、乙基、丙基(例如正丙基、異丙基或2-丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基)、戊基(正戊基、2-戊基、3-戊基、異戊基、2-甲基-1-丁基、第三戊基、3-甲基-2-丙基或2,2-二甲基-1-丙基)，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，E為氟甲基，包括一氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。在某些實施例中，E為甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、異戊基、三氟甲基或(嗎啉基)乙基(包括2-(4-嗎啉基)乙基)。在某些實施例中，E為 C_{2-6} 烯基，視情況經

一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，E為乙烯基。在某些實施例中，E為C₂₋₆炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，E為乙炔基。在某些實施例中，E為C₃₋₇環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，E為環丙基或環丁基。

在某些實施例中，E為C₆₋₁₄芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，E為苯基。在某些實施例中，E為C₇₋₁₅芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，E為苯甲基。在某些實施例中，E為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，E為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，E為吡咯啉基。

在某些實施例中，E為-OR^a，其中R^a係如本文所定義。在某些實施例中，E為C₁₋₆烷氧基(亦即-OR^a，其中R^a為C₁₋₆烷基)，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，E為C₃₋₁₀環烷氧基(亦即-OR^a，其中R^a為C₃₋₁₀環烷基)，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，E為甲氧基、乙氧基或環丙氧基。在某些實施例中，E為-NR^bR^c，其中R^b及R^c各如本文所定義。在某些實施例中，E為C₁₋₆烷基胺基(亦即-NR^bR^c，其中R^b為氫，且R^c為C₁₋₆烷基)，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，E為C₃₋₁₀環烷基胺基(亦

即 $-NR^bR^c$ ，其中 R^b 為氫，且 R^c 為 C_{3-10} 環烷基)，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，E 為二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 (亦即 $-NR^bR^c$ ，其中 R^b 及 R^c 各獨立地為 C_{1-6} 烷基)，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，E 為丙基胺基 (例如正丙基胺基、異丙基胺基或 2-丙基胺基)。在某些實施例中，E 為異丙基胺基。

在某些實施例中， $R^{2'}$ 為甲氧基、苯氧基、苯基、呋喃基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、噁二唑基或三唑基，各視情況經一至四個各獨立地選自以下之取代基取代：氟基、氯基、甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、異戊基、三氟甲基、(嗎啉基)乙基、乙烯基、乙炔基、環丙基、環丁基、苯基、苯甲基、吡咯啉基、甲氧基、乙氧基、環丙氧基及異丙基胺基。

在某些實施例中， $R^{2'}$ 為甲氧基、苯氧基、苯基、氟苯基、呋喃基、噻吩基、氯基噻吩基、甲氧基噻吩基、甲基噻吩基、二甲基噻吩基、(三氟甲基)-噻吩基、苯基噻吩基、噻唑基、氯基噻唑基、甲基噻唑基、異丙基噻唑基、(三氟甲基)噻唑基、乙烯基噻唑基、乙炔基噻唑基、環丙基噻唑基、環丁基噻唑基、二甲基噻唑基、異丙基胺基噻唑基、甲氧基噻唑基、乙氧基噻唑基、環丙氧基噻唑基、吡咯啉基噻唑基、甲基-1*H*-吡啶基、乙基-1*H*-吡啶基、丙基-1*H*-吡啶基、異丙基-1*H*-吡啶基、異丁基-1*H*-吡啶基、異戊基-1*H*-吡啶基、三氟甲基-1*H*-吡啶基、(嗎啉基)乙基-1*H*-吡啶基、甲基-(三氟甲基)-1*H*-吡啶基、三甲基-1*H*-吡

唑基、苯甲基-1*H*-吡唑基、甲基-1*H*-咪唑基、苯基噁唑基、異丙基異噁唑基、二甲基異噁唑基、乙基-三唑基、異丙基-三唑基、三氟甲基-三唑基、甲氧基-三唑基或異丙基-噁二唑基。

在某些實施例中，R^{2'}為甲氧基、苯氧基、苯基、4-氟苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、3-氟基噻吩-2-基、4-氟基噻吩-2-基、5-甲氧基噻吩-2-基、3-甲氧基-噻吩-2-基、3-甲基噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、3,5-二甲基噻吩-2-基、5-(三氟甲基)噻吩-2-基、5-苯基噻吩-2-基、噻吩-3-基、2-甲基噻吩-3-基、4-甲基噻吩-3-基、2,5-二甲基噻吩-3-基、2-氟基-噻吩-3-基、噻唑-2-基、4-氟基-噻唑-2-基、4-甲基-噻唑-2-基、4-異丙基-噻唑-2-基、4-異丁基-噻唑-2-基、4-三氟甲基-噻唑-2-基、4-環丙基-噻唑-2-基、4-環丁基-噻唑-2-基、4-乙烯基-噻唑-2-基、4-乙炔基-噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基噻唑-2-基、噻唑-4-基、2-異丙基-噻唑-4-基、2-三氟甲基-噻唑-4-基、2-異丙基胺基-噻唑-4-基、2-甲氧基-噻唑-4-基、2-乙氧基-噻唑-4-基、2-(吡咯啉-1-基)噻唑-4-基、2-甲氧基噻唑-4-基、噻唑-5-基、2-環丙基-噻唑-5-基、2-乙氧基-噻唑-5-基、2-環丙氧基-噻唑-5-基、2,4-二甲基噻唑-5-基、3-異丙基-1*H*-吡唑-1-基、3-三氟甲基-1*H*-吡唑-1-基、1-乙基-1*H*-吡唑-3-基、1-丙基-1*H*-吡唑-3-基、1-異丁基-1*H*-吡唑-3-基、1-3-異戊基-1*H*-吡唑-3-基、2-(4-嗎啉基)乙基-1*H*-吡唑-3-基、1-苯甲基-1*H*-吡唑-3-基、1-甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-乙基-1*H*-吡

唑-4-基、1-苯甲基-1*H*-吡唑-4-基、1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基、1-甲基-1*H*-咪唑-2-基、1-甲基-1*H*-咪唑-5-基、2-苯基噁唑-5-基、3,5-二甲基異噁唑-4-基、5-異丙基異噁唑-3-基、4-異丙基-1,2,3-三唑-1-基、4-三氟甲基-1,2,3-三唑-1-基、1-異丙基-1,2,3-三唑-4-基、3-乙基-1,2,4-三唑-1-基、3-異丙基-1,2,4-三唑-1-基、3-甲氧基-1,2,4-三唑-1-基、1-異丙基-1,2,4-三唑-3-基或5-異丙基-1,2,4-噁二唑-3-基。在某些實施例中，R^{2'}為4-異丙基噻唑-2-基或4-(三氟甲基)噻唑-2-基。

在某些實施例中，R^{1'}為氫。在某些實施例中，R^{1'}為羥基。在某些實施例中，R^{1'}為氰基。在某些實施例中，R^{1'}為鹵基。在某些實施例中，R^{1'}為C₁₋₆烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{1'}為C₂₋₆烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{1'}為C₂₋₆炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{1'}為C₃₋₇環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{1'}為C₆₋₁₄芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{1'}為C₇₋₁₅芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{1'}為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{1'}為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{1'}為-OR^a，

其中 R^a 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^{1'}$ 為氫、氟基、氯基或甲氧基。

在某些實施例中， $R^{3'}$ 為氫。在某些實施例中， $R^{3'}$ 為羥基。在某些實施例中， $R^{3'}$ 為氟基。在某些實施例中， $R^{3'}$ 為鹵基。在某些實施例中， $R^{3'}$ 為氯基或氟基。在某些實施例中， $R^{3'}$ 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{3'}$ 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{3'}$ 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{3'}$ 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{3'}$ 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{3'}$ 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{3'}$ 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{3'}$ 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{3'}$ 為 $-OR^a$ ，其中 R^a 係如本文所定義。

在某些實施例中， $R^{5'}$ 為氫。在某些實施例中， $R^{5'}$ 為羥基。在某些實施例中， $R^{5'}$ 為氟基。在某些實施例中， $R^{5'}$ 為鹵基。在某些實施例中， $R^{5'}$ 為氯基或氟基。在某些實施例中， $R^{5'}$ 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{5'}$ 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{5'}$ 為

C₂₋₆炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{5'}為C₃₋₇環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{5'}為C₆₋₁₄芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{5'}為C₇₋₁₅芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{5'}為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{5'}為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{5'}為-OR^a，其中R^a係如本文所定義。在某些實施例中，R^{5'}為甲氧基或苯氧基。

在某些實施例中，R^{6'}為氫。在某些實施例中，R^{6'}為羥基。在某些實施例中，R^{6'}為氰基。在某些實施例中，R^{6'}為鹵基。在某些實施例中，R^{6'}為氟基或氯基。在某些實施例中，R^{6'}為C₁₋₆烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{6'}為三氟甲基。在某些實施例中，R^{6'}為C₂₋₆烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{6'}為C₂₋₆炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{6'}為C₃₋₇環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{6'}為C₆₋₁₄芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{6'}為C₇₋₁₅芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{6'}為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{6'}為雜環基，視情況經

一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{6'}$ 為 $-OR^a$ ，其中 R^a 係如本文所定義。

在某些實施例中， $R^{6'}$ 為甲氧基、苯氧基、苯基、呋喃基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、噁二唑基或三唑基，各視情況經一至四個各獨立地選自以下之取代基取代：氟基、氯基、氬基、甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、異戊基、三氟甲基、(嗎啉基)乙基、乙烯基、乙炔基、環丙基、環丁基、苯基、苯甲基、吡咯啶基、甲氧基、乙氧基、環丙氧基及異丙基胺基。

在某些實施例中， $R^{6'}$ 為三氟甲基、甲氧基、苯氧基、苯基、氟苯基、氯苯基、甲基苯基、甲氧基苯基、異丙基噻唑基、(三氟甲基)噻唑基、呋喃基、噻吩基、氬基噻吩基、甲氧基噻吩基、甲基噻吩基、二甲基噻吩基、(三氟甲基)噻吩基、苯基噻吩基、噻唑基、氬基-噻唑基、甲基噻唑基、異丙基-噻唑基、三氟甲基-噻唑基、乙烯基-噻唑基、乙炔基-噻唑基、環丙基-噻唑基、二甲基噻唑基、異丙基胺基-噻唑基、甲氧基-噻唑基、乙氧基-噻唑基、環丙氧基-噻唑基、環丁基-噻唑基、吡咯啶基-噻唑基、甲基-1*H*-吡啶基、乙基-1*H*-吡啶基、丙基-1*H*-吡啶基、異丙基-1*H*-吡啶基、異丁基-1*H*-吡啶基、異戊基-1*H*-吡啶基、三氟甲基-1*H*-吡啶基、(嗎啉基)乙基-1*H*-吡啶基、甲基-(三氟甲基)-1*H*-吡啶基、三甲基-1*H*-吡啶基、苯甲基-1*H*-吡啶基、甲基-1*H*-咪唑基、苯基噁唑基、二甲基異噁唑基、乙基-三唑基、異丙基-三唑基、三氟甲基-三唑基、甲氧基-

三唑基或異丙基-噁二唑基。

在某些實施例中，R^{6'}為吡咯啉基、甲氧基、苯氧基、苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-異丙基噁唑-2-基、4-(三氟甲基)噁唑-2-基、呋喃-2-基、噁吩-2-基、3-氟基噁吩-2-基、4-氟基噁吩-2-基、5-甲氧基噁吩-2-基、3-甲氧基-噁吩-2-基、3-甲基噁吩-2-基、5-甲基噁吩-2-基、3,5-二甲基噁吩-2-基、5-(三氟甲基)噁吩-2-基、5-苯基噁吩-2-基、噁吩-3-基、2-甲基噁吩-3-基、4-甲基噁吩-3-基、2,5-二甲基噁吩-3-基、2-氟基-噁吩-3-基、噁唑-2-基、4-氟基-噁唑-2-基、4-甲基-噁唑-2-基、4-異丙基-噁唑-2-基、4-異丁基-噁唑-2-基、4-三氟甲基-噁唑-2-基、4-環丙基-噁唑-2-基、4-環丁基-噁唑-2-基、4-乙烯基-噁唑-2-基、4-乙炔基-噁唑-2-基、5-甲基-噁唑-2-基、4,5-二甲基噁唑-2-基、噁唑-4-基、2-三氟甲基-噁唑-4-基、2-異丙基胺基-噁唑-4-基、2-甲氧基-噁唑-4-基、2-乙氧基-噁唑-4-基、2-(吡咯啉-1-基)噁唑-4-基、2-甲氧基噁唑-4-基、噁唑-5-基、2-環丙基-噁唑-5-基、2-乙氧基-噁唑-5-基、2-環丙氧基-噁唑-5-基、2,4-二甲基噁唑-5-基、3-異丙基-1*H*-吡唑-1-基、3-三氟甲基-1*H*-吡唑-1-基、1-乙基-1*H*-吡唑-3-基、1-丙基-1*H*-吡唑-3-基、1-異丁基-1*H*-吡唑-3-基、1-3-異戊基-1*H*-吡唑-3-基、2-(4-嗎啉基)乙基-1*H*-吡唑-3-基、1-苯甲基-1*H*-吡唑-3-基、1-甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-乙基-1*H*-吡唑-4-基、1-苯甲基-1*H*-吡唑-4-基、1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-

1*H*-吡啶-4-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-基、1-甲基-1*H*-咪唑-2-基、1-甲基-1*H*-咪唑-5-基、2-苯基噁唑-5-基、3,5-二甲基異噁唑-4-基、4-異丙基-1,2,3-三唑-1-基、4-三氟甲基-1,2,3-三唑-1-基、1-異丙基-1,2,3-三唑-4-基、3-乙基-1,2,4-三唑-1-基、3-異丙基-1,2,4-三唑-1-基、3-甲氧基-1,2,4-三唑-1-基、1-異丙基-1,2,4-三唑-3-基或5-異丙基-1,2,4-噁二唑-3-基。

在某些實施例中， $R^{7'}$ 為氫。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為羥基。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為氰基。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為鹵基。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為氟基或氯基。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為 $-OR^a$ ，其中 R^a 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為 $-NR^aS(O)_2R^d$ ，其中 R^a 及 R^d

各如本文所定義。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為甲烷磺醯胺基。

在某些實施例中， $R^{6'}$ 為 $-OR^a$ ，且 $R^{7'}$ 為氫，其中 R^a 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^{6'}$ 為甲氧基，且 $R^{7'}$ 為氫。在某些實施例中， $R^{6'}$ 為氫，且 $R^{7'}$ 為 $-OR^a$ ，其中 R^a 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^{6'}$ 為氫，且 $R^{7'}$ 為甲氧基。

在某些實施例中， $R^{8'}$ 為氫。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為羥基。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為氰基。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為鹵基。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為氟基、氯基或溴基。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為甲基。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為 $-OR^a$ ，其中 R^a 係如本文所定義。在某些實施例中， $R^{8'}$ 為二氟甲氧基。

在某些實施例中， $R^{5'}$ 為氫或甲氧基； $R^{6'}$ 為氫或甲氧

基； $R^{7'}$ 為氫、氟基或甲氧基；且 $R^{8'}$ 為氫、氟基、氯基、溴基或甲基。在某些實施例中， $R^{5'}$ 為甲氧基，且 $R^{7'}$ 為氯基。在某些實施例中， $R^{6'}$ 為甲氧基，且 $R^{7'}$ 為氯基。在某些實施例中， $R^{6'}$ 為甲氧基，且 $R^{8'}$ 為甲基。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為甲氧基，且 $R^{8'}$ 為氯基。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為甲氧基，且 $R^{8'}$ 為氯基。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為甲氧基，且 $R^{8'}$ 為溴基。在某些實施例中， $R^{7'}$ 為甲氧基，且 $R^{8'}$ 為甲基。

在某些實施例中， R^a 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^a 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^a 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^a 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^a 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^a 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^a 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^a 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， $R^{2'}$ 為4-氟苯基、2-異丙基噻唑-4-基、2-三氟甲基噻唑-4-基、4-氟基噻唑-2-基、4-甲基噻唑-2-基、4-異丙基噻唑-2-基、4-乙烯基噻唑-2-基、4-乙炔基噻唑-2-基、4-三氟甲基噻唑-2-基、4-環丙基噻唑-2-基、4-

環丁基噻唑-2-基、5-異丙基異噁唑-3-基、3-異丙基-1*H*-吡唑-1-基或3-三氟甲基-1*H*-吡唑-1-基； $R^{3'}$ 為氫； $R^{5'}$ 為氫或甲氧基； $R^{6'}$ 為氫、氟基、甲氧基或三氟甲基； $R^{7'}$ 為氫、氟基、甲氧基、甲烷磺醯胺基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；且 $R^{8'}$ 為氫、氟基、氯基、溴基、甲基或二氟甲氧基。

在某些實施例中，L為一鍵。在某些實施例中，L為 C_{1-6} 伸烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，L為 C_{2-6} 伸烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，L為 C_{2-6} 伸炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，L為 C_{3-7} 伸環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中，-X-，其中X係如本文所定義。在某些實施例中，L為-O-。在某些實施例中，L為-OC(O)O-。在某些實施例中，L為-C(O)-。在某些實施例中，L為-C(O)O-。在某些實施例中，L為-C(O)NR¹⁴-，其中R¹⁴係如本文所定義。在某些實施例中，L為-C(=NR¹⁴)NR¹⁵-，其中R¹⁴及R¹⁵各如本文所定義。在某些實施例中，L為-NR¹⁴-，其中R¹⁴係如本文所定義。在某些實施例中，L為-NR¹⁴C(O)NR¹⁵-，其中R¹⁴及R¹⁵各如本文所定義。在某些實施例中，L為-NR¹⁴C(=NR¹⁵)NR¹⁶-，其中R¹⁴、R¹⁵及R¹⁶各如本文所定義。在某些實施例中，L為-NR¹⁴S(O)NR¹⁵-，其中R¹⁴及R¹⁵各如本文所定義。在某些實施例中，L為-NR¹⁴S(O)₂NR¹⁵-，其中R¹⁴及R¹⁵各如本文所定義。在某些實施例中，L為-S-

。在某些實施例中，L為-S(O)-。在某些實施例中，L為-S(O)₂-。在某些實施例中，L為-S(O)NR¹⁴-，其中R¹⁴係如本文所定義。在某些實施例中，L為-S(O)₂NR¹⁴-，其中R¹⁴係如本文所定義。在某些實施例中，L為-P(O)(OR¹⁴)-，其中R¹⁴係如本文所定義。在某些實施例中，L為-OP(O)(OR¹⁴)-，其中R¹⁴係如本文所定義。

在某些實施例中，R¹⁴為氫。在某些實施例中，R¹⁴為C₁₋₆烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R¹⁴為C₂₋₆烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R¹⁴為C₂₋₆炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R¹⁴為C₃₋₇環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R¹⁴為C₆₋₁₄芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R¹⁴為C₇₋₁₅芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R¹⁴為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R¹⁴為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中，R¹⁵為氫。在某些實施例中，R¹⁵為C₁₋₆烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R¹⁵為C₂₋₆烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R¹⁵為C₂₋₆炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R¹⁵為C₃₋₇環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取

代基取代。在某些實施例中， R^{15} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{15} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{15} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{15} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、X及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pC(O)-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pC(O)O-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pOC(O)-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pC(O)NR^{14}-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}C(O)-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pC(=NR^{14})NR^{15}-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 、 R^{15} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{15}C(=NR^{14})-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 、 R^{15} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pO-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-CH_2O-$ 或 $-CH(Ph)O-$ 。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pOC(O)O-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-OP(O)(OR^{14})-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-NR^{14}-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 及p各如本文所定義。在某

些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}C(O)NR^{15}-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 、 R^{15} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}S(O)NR^{15}-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 、 R^{15} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}S(O)_2NR^{15}-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 、 R^{15} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pS-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pS(O)-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pS(O)_2-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pS(O)NR^{14}-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}S(O)-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pS(O)_2NR^{14}-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}S(O)_2-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 、k及p各如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(CR^{6a}R^{6b})_pP(O)(OR^{14})-$ ，其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 及p各如本文所定義。

在某些實施例中， R^{6a} 為氫。在某些實施例中， R^{6a} 為鹵基。在某些實施例中， R^{6a} 為氟基。在某些實施例中， R^{6b} 為氫。在某些實施例中， R^{6b} 為鹵基。在某些實施例中， R^{6b} 為氟基。在某些實施例中， R^{6a} 及 R^{6b} 為氫。在某些實施例中， R^{6a} 及 R^{6b} 為鹵基。在某些實施例中， R^{6a} 及 R^{6b} 為氟

基。

在某些實施例中，L為 $-(\text{CH}_2)_p-$ ，其中p係如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-\text{CH}_2-$ 。在某些實施例中，L為 $-(\text{CH}_2)_{p-1}\text{CF}_2-$ 或 $-\text{CF}_2(\text{CH}_2)_{p-1}-$ ，其中p係如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-\text{CF}_2-$ 。在某些實施例中，L為 $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ ，其中p係如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})-$ ，其中p係如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ，其中p係如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(\text{CH}_2)_p\text{OC}(\text{O})-$ ，其中p係如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}-$ ，其中 R^{14} 及p係如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})-$ ，其中 R^{14} 及p係如本文所定義。在某些實施例中，L為 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}-$ ，其中 R^{14} 、 R^{15} 及p係如本文所定義。

在某些實施例中，p為1。在某些實施例中，p為2。在某些實施例中，p為3。

在某些實施例中， $-\text{L}-\text{R}^6$ 為 $-\text{O}-\text{N}=\text{CR}^{6c}\text{R}^{6d}$ ，其中 R^{6c} 及 R^{6d} 各如本文所定義。

在某些實施例中， R^{6c} 為氫。在某些實施例中， R^{6c} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6c} 為甲基、乙基、丙基、異丙基或異丁基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6c} 為甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基或甲氧基甲基。在某些實施例中， R^{6c} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經

一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6c} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6c} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6c} 為環戊基或環己基。在某些實施例中， R^{6c} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6c} 為苯基。在某些實施例中， R^{6c} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6c} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6c} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^{6d} 為氫。在某些實施例中， R^{6d} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6d} 為甲基、乙基、丙基、異丙基或異丁基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6d} 為甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基或甲氧基甲基。在某些實施例中， R^{6d} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6d} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6d} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6d} 為環戊基或環己基。在某些實施例中， R^{6d} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6d} 為苯基或萘基，各視情況經一或多個如本文所述

之取代基取代。在某些實施例中， R^{6d} 為苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-苯基苯基、3-苯基苯基、4-苯基苯基、2-(噻吩-2-基)苯基、2-(噻吩-2-基)-5-甲氧基-苯基、2-(1*H*-咪唑-1-基)苯基、2-(異噁唑-5-基)-5-甲氧基-苯基、2-(噻唑-2-基)苯基、2-(噻唑-2-基)-5-甲氧基-苯基、2-(吡唑-1-基)苯基、2-(1,2,4-1*H*-三唑-1-基)苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、1-萘基或2-萘基。在某些實施例中， R^{6d} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6d} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6d} 為噻吩-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基或喹啉-4-基。在某些實施例中， R^{6d} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^{6c} 為氫；且 R^{6d} 為2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-苯基苯基、3-苯基苯基、4-苯基苯基、2-(噻吩-2-基)苯基、2-(噻吩-2-基)-5-甲氧基-苯基、2-(1*H*-咪唑-1-基)苯基、2-(異噁唑-5-基)-5-甲氧基-苯基、2-(噻唑-2-基)苯基、2-(噻唑-2-基)-5-甲氧基-苯基、2-(吡唑-1-基)苯基、2-(1,2,4-1*H*-三唑-1-基)苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、1-萘基、2-萘基、噻吩-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基或喹啉-4-基。在某些實施例中， R^{6c} 為氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、甲氧基甲基或苯基；且 R^{6d} 為苯基。在某些實施例中， R^{6c} 為苯基；且 R^{6d} 為噻吩-2-基。在某些實施例中， R^{6c}

為乙基；且 R^{6c} 為 2-苯基-苯基。

在某些實施例中， R^{6c} 及 R^{6d} 連同其所連接之 C 原子一起形成 C_{3-15} 亞環烷基、 C_{6-14} 亞芳基、亞雜芳基或亞雜環基，各視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^{6c} 及 R^{6d} 連同其所連接之 C 原子一起形成 9H-萸-9-亞基、9H-吡-9-亞基、蔥-9(10H)-酮-10-亞基、9,10-二氫吡啶-9-亞基、1,8-二氮雜-9H-萸-9-亞基、4,5-二氮雜-9H-萸-9-亞基、10,11-二氫-5H-二苯并[1,2-d]環庚-5-亞基、2,3-二氫-1H-節-1-亞基、1,2,3,4-四氫萘-1-亞基、5,6,7,8-四氫喹啉-5-亞基、5,6,7,8-四氫喹啉-8-亞基、吡啶-4-亞基、或硫代吡啶-4-亞基，各視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{6c} 及 R^{6d} 連同其所連接之 C 原子一起形成 9H-萸-9-亞基、2,7-二氟-9H-萸-9-亞基、2-(烯丙氧基)-9H-萸-9-亞基、9H-吡-9-亞基、蔥-9(10H)-酮-10-亞基、10-甲基-9,10-二氫吡啶-9-亞基、1,8-二氮雜-9H-萸-9-亞基、4,5-二氮雜-9H-萸-9-亞基、10,11-二氫-5H-二苯并[1,2-d]環庚-5-亞基、2,3-二氫-1H-節-1-亞基、6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-亞基、7-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-亞基、6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-亞基、7-(噻吩-2-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-亞基、5,6,7,8-四氫喹啉-5-亞基、5,6,7,8-四氫喹啉-8-亞基、6-氟-吡啶-4-亞基、2-苯基-吡啶-4-亞基、3-苯基-吡啶-4-亞基、6-甲氧基-吡啶-4-亞基、2,2-二甲基-6,7-二甲氧基-吡啶-4-亞基或硫代吡啶-4-亞基。在某些實施例中， R^6 為 9H-萸-9-亞基。亞

基之其他實例及其合成可見於例如美國專利申請公開案第 2009/0156800 號及第 20090175822 號以及國際專利申請公開案第 WO 2009/053828 號、第 WO 2009/073713 號及第 WO 2009/073780 號，各自之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

在某些實施例中， $-L-R^6$ 為 5-(4-甲氧基苯基)-2*H*-四唑-2-基。在某些實施例中， $-L-R^6$ 為 9*H*-第-9-亞基胺氧基。在某些實施例中， $-L-R^6$ 為 (*S*)-1-(5-氟吡啶-2-基)乙基胺基羰氧基。在某些實施例中， $-L-R^6$ 為 3-(噻吩-2-基)-喹啉-2-基氧基。在某些實施例中， $-L-R^6$ 為 2-(吡啶-2-基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基氧基。

在某些實施例中， Q^1 為 $-O-$ 。在某些實施例中， Q^1 為 $-N(R^{17})-$ ，其中 R^{17} 係如本文所定義。在某些實施例中， Q^1 為 $-N(CH_3)-$ 。在某些實施例中， Q^1 為 $-C(R^{18}R^{19})-$ ，其中 R^{18} 及 R^{19} 各如本文所定義。在某些實施例中， Q^1 為 $-CH_2-$ 。在某些實施例中， Q^1 為 $-CR^{17}(NR^{18}R^{19})-$ ，其中 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 各如本文所定義。

在某些實施例中， R^{17} 為氫。在某些實施例中， R^{17} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{17} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{17} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{17} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{17} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經

一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{17} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{17} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{17} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{17} 為甲基。

在某些實施例中， R^{18} 為氫。在某些實施例中， R^{18} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{18} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{18} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{18} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{18} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{18} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{18} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{18} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{18} 為甲基。

在某些實施例中， R^{19} 為氫。在某些實施例中， R^{19} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{19} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{19} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例

中， R^{19} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{19} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{19} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{19} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{19} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{19} 為甲基。在某些實施例中， R^{19} 為 $-C(O)R^{20}$ ，其中 R^{20} 係如本文所定義。在某些實施例中， R^{19} 為 $-C(O)OR^{20}$ ，其中 R^{20} 係如本文所定義。在某些實施例中， R^{19} 為 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ ，其中 R^{21} 及 R^{22} 各如本文所定義。在某些實施例中， R^{19} 為或 $-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$ ，其中 R^{20} 、 R^{21} 及 R^{22} 各如本文所定義。

在某些實施例中， R^{18} 及 R^{19} 連同其所連接之C原子一起形成環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{18} 及 R^{19} 連同其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^{20} 為氫。在某些實施例中， R^{20} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{20} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{20} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{20} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取

代基取代。在某些實施例中， R^{20} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{20} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{20} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{20} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{20} 為第三丁基。在某些實施例中， R^{20} 為苯甲基。

在某些實施例中， R^{21} 為氫。在某些實施例中， R^{21} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{21} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{21} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{21} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{21} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{21} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{21} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{21} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^{22} 為氫。在某些實施例中， R^{22} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{22} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{22} 為 C_{2-6} 炔基，視情

況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{22} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{22} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{22} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{22} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{22} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

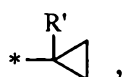
在某些實施例中， R^{21} 及 R^{22} 連同其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^5 為-OH。在某些實施例中， R^5 為 $-NR^8R^9$ ，其中 R^8 及 R^9 各如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-NHS(O)_2R^8$ ，其中 R^8 係如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-NHS(O)_2NR^8R^9$ ，其中 R^8 及 R^9 各如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-NHC(O)R^8$ ，其中 R^8 係如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-NHC(O)NR^8R^9$ ，其中 R^8 及 R^9 各如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為 $-C(O)R^8$ ，其中 R^8 係如本文所定義。在某些實施例中， R^5 為或 $-C(O)NR^8R^9$ ，其中 R^8 及 R^9 各如本文所定義。

在某些實施例中， R^8 為氫。在某些實施例中， R^8 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^8 為甲基。在某些實施例中， R^8 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些

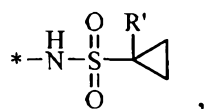
實施例中， R^8 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^8 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^8 為環丙基、1-甲基環丙基、1-乙炔基環丙基、1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基甲基]-環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在某些實施例中， R^8 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^8 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^8 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^8 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^8 為 C_{1-6} 烷基- C_{3-7} 伸環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^8 為 $-\text{CH}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ ，其中 R^{8a} 及 R^{8b} 各如本文所定義。在某些實施例中， R^8 為 $-\text{CHR}^{8c}\text{CHR}^{8d}\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ ，其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 及 R^{8d} 各如本文所定義。在某些實施例中， R^8 為 $-\text{CH}_2\text{CR}^{8c}\text{R}^{8d}\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ ，其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 及 R^{8d} 各如本文所定義。

在某些實施例中， R^8 具有如下結構：



其中 R' 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、鹵素、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^5 具有如下結構：



其中 R' 係如本文所定義。

在一個實施例中， R' 為 C_{1-6} 烷基。在另一個實施例中， R' 為氫。在又一個實施例中， R' 為甲基。在又一個實施例中， R' 為 C_{2-6} 炔基。在又一實施例中， R' 為乙炔基。

在某些實施例中， R' 為氫。在某些實施例中， R' 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R' 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R' 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R' 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R' 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R' 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R' 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R' 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R' 為氫、甲基、乙炔基或2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基甲基。

在某些實施例中， R^{8a} 為氫。在某些實施例中， R^{8a} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8a} 為甲基。在某些實施例中， R^{8a} 為 C_{2-6} 烯

基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8a} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8a} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8a} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8a} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8a} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8a} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^{8b} 為氫。在某些實施例中， R^{8b} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8b} 為甲基、乙基或異丙基。在某些實施例中， R^{8b} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8b} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8b} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8b} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8b} 為苯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8b} 為 C_{7-15} 芳烷基，各視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8b} 為苯甲基。在某些實施例中， R^{8b} 為 $-C(O)R^{11}$ ，其中 R^{11} 係如本文所定義。在某些實施例中， R^{8b} 為 $-C(O)R^{11}$ ，且 R^{11} 為 C_{1-6} 烷基，

視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8b} 為乙醯基。在某些實施例中， R^{8b} 為 $-C(O)OR^{11}$ ，其中 R^{11} 係如本文所定義。在某些實施例中， R^{8b} 為 $-C(O)OR^{11}$ ，且 R^{11} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8b} 為 $-C(O)O$ -第三丁基(Boc)。在某些實施例中， R^{8b} 為 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 各如本文所定義。在某些實施例中， R^{8b} 為 $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 各如本文所定義。在某些實施例中， R^{8b} 為 $-S(O)R^{11}$ ，其中 R^{11} 係如本文所定義。在某些實施例中， R^{8b} 為 $-S(O)_2R^{11}$ ，其中 R^{11} 係如本文所定義。在某些實施例中， R^{8b} 為 $-S(O)NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 各如本文所定義。在某些實施例中， R^{8b} 為 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 各如本文所定義。

在某些實施例中， R^{11} 為氫。在某些實施例中， R^{11} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{11} 為甲基或(例如正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基)。在某些實施例中， R^{11} 為甲基或第三丁基。在某些實施例中， R^{11} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{11} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{11} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{11} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{11} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之

取代基取代。在某些實施例中， R^{11} 為苯甲基。在某些實施例中， R^{11} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{11} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^{12} 為氫。在某些實施例中， R^{12} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{12} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{12} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{12} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{12} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{12} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{12} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{12} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^{11} 及 R^{12} 連同其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^{13} 為氫。在某些實施例中， R^{13} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{13} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{13} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例

中， R^{13} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{13} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{13} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{13} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{13} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^{8c} 為氫。在某些實施例中， R^{8c} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8c} 為甲基。在某些實施例中， R^{8c} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8c} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8c} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8c} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8c} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8c} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8c} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^{8d} 為氫。在某些實施例中， R^{8d} 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8d} 為甲基。在某些實施例中， R^{8d} 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些

實施例中， R^{8d} 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8d} 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8d} 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8d} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8d} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{8d} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^9 為氫。在某些實施例中， R^9 為 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^9 為 C_{2-6} 烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^9 為 C_{2-6} 炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^9 為 C_{3-7} 環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^9 為 C_{6-14} 芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^9 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^9 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^9 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^8 及 R^9 連同其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中，Y為一鍵。在某些實施例中，Y為-O-

。在某些實施例中，Y為-S-。在某些實施例中，Y為-N(R^Y)-，其中R^Y係如本文所定義。

在某些實施例中，R^Y為氫。在某些實施例中，R^Y為C₁₋₆烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^Y為C₂₋₆烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^Y為C₂₋₆炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^Y為C₃₋₇環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^Y為C₆₋₁₄芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^Y為C₇₋₁₅芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^Y為-C(O)R^{Y_a}，其中R^{Y_a}係如本文所定義。在某些實施例中，R^Y為-C(O)OR^{Y_a}，其中R^{Y_a}係如本文所定義。在某些實施例中，R^Y為-C(O)NR^{Y_b}R^{Y_c}，其中R^{Y_b}及R^{Y_c}各如本文所定義。在某些實施例中，R^Y為-S(O)₂NR^{Y_b}R^{Y_c}，其中R^{Y_b}及R^{Y_c}各如本文所定義。在某些實施例中，R^Y為-S(O)₂R^{Y_a}，其中R^{Y_a}係如本文所定義。

在某些實施例中，R^{Y_a}為氫。在某些實施例中，R^{Y_a}為C₁₋₆烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{Y_a}為C₂₋₆烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{Y_a}為C₂₋₆炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{Y_a}為C₃₋₇環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中，R^{Y_a}為C₆₋₁₄芳基，視情況經

一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Y^a} 為C₇₋₁₅芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Y^a} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Y^a} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^{Y^b} 為氫。在某些實施例中， R^{Y^b} 為C₁₋₆烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Y^b} 為C₂₋₆烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Y^b} 為C₂₋₆炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Y^b} 為C₃₋₇環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Y^b} 為C₆₋₁₄芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Y^b} 為C₇₋₁₅芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Y^b} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Y^b} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， R^{Y^c} 為氫。在某些實施例中， R^{Y^c} 為C₁₋₆烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Y^c} 為C₂₋₆烯基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Y^c} 為C₂₋₆炔基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Y^c} 為C₃₋₇環烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Y^c} 為C₆₋₁₄芳基，視情況經

一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Yc} 為 C_{7-15} 芳烷基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Yc} 為雜芳基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。在某些實施例中， R^{Yc} 為雜環基，視情況經一或多個如本文所述之取代基取代。

在某些實施例中， m 為0。在某些實施例中， m 為1。

在某些實施例中， n 為1。在某些實施例中， m 為2。

在某些實施例中， m 與 n 之和為2。在某些實施例中， m 與 n 之和為3。

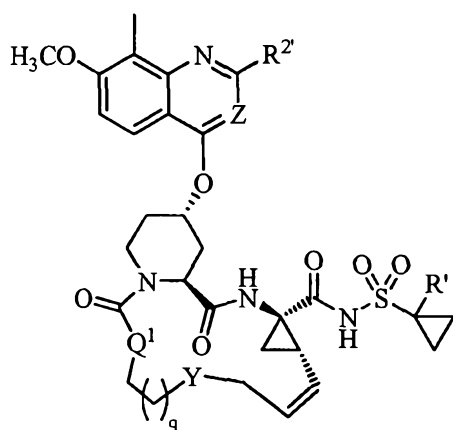
在某些實施例中， q 為0。在某些實施例中， q 為1。在某些實施例中， q 為2。在某些實施例中， q 為3。在某些實施例中， q 為4。

在某些實施例中， r 為0。在某些實施例中， r 為1。在某些實施例中， r 為2。在某些實施例中， r 為3。在某些實施例中， r 為4。

在某些實施例中， U 為 N 。在某些實施例中， U 為 CH 。在某些實施例中， V 為 N 。在某些實施例中， V 為 CH 。在某些實施例中， U 及 V 中之一個為 N 。在某些實施例中， U 為 CH ，且 V 為 N 。在某些實施例中， U 為 N ，且 V 為 CH 。

在某些實施例中， Z 為 $CR^{3'}$ ，其中 $R^{3'}$ 係如本文所定義。在某些實施例中， Z 為 CH 。在某些實施例中， Z 為 N 。

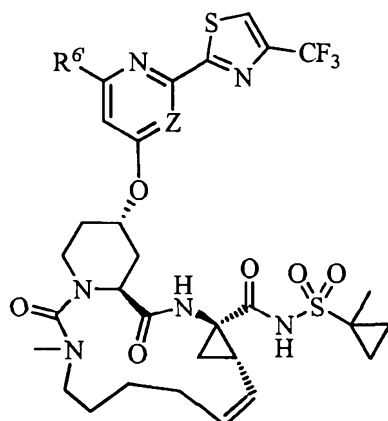
在一個實施例中，本文提供一種選自由以下組成之群的化合物：



化合物 編號	R ^{2'}	R'	Q	Q ¹	Y	Z
51	4-CF ₃ -噻唑-2-基	-H	2	-N(CH ₃)-	一鍵	CH
52	4-CF ₃ -噻唑-2-基	-CH ₃	2	-N(CH ₃)-	一鍵	CH
53	4-CF ₃ -噻唑-2-基	-CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₂ OCH ₃	2	-N(CH ₃)-	一鍵	CH
54	4-CF ₃ -噻唑-2-基	-CH ₃	1	-N(CH ₃)-	-O-	CH
55	4-乙炔基-噻唑-2-基	-CH ₃	2	-N(CH ₃)-	一鍵	CH
56	4-氟苯基	-CH ₃	2	-N(CH ₃)-	一鍵	N
57	4-CF ₃ -噻唑-2-基	-CH ₃	2	-N(CH ₃)-	一鍵	N
58	4-CF ₃ -噻唑-2-基	-H	2	-CH ₂ -	一鍵	CH

及其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物及同位素變異體；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。

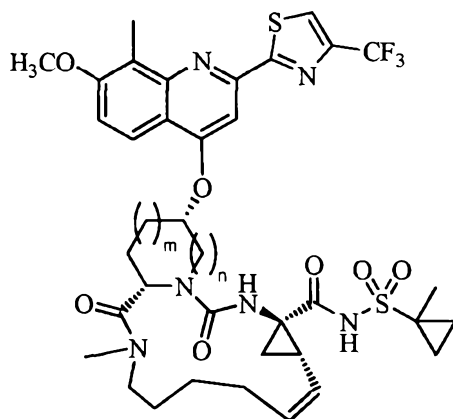
在另一個實施例中，本文提供一種選自由以下組成之群的化合物：



化合物編號	R ^{6'}	Z
61	4-三氟甲基-噻唑-2-基	CH
62	4-乙炔基-噻唑-2-基	CH
63	4-三氟甲基-噻唑-2-基	N
64	4-乙炔基-噻唑-2-基	N
65	3-氰基噻吩-2-基	N
66b	4-甲基噻唑-2-基	N
66o	3-甲氧基噻吩-2-基	N
66v	2,5-二甲基噻吩-3-基	N

及其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物及同位素變異體；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。

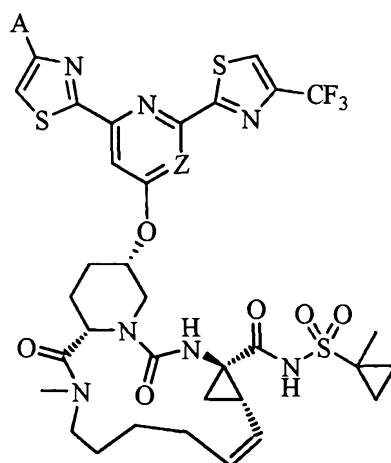
在又一個實施例中，本文提供一種選自由以下組成之群的化合物：



化合物編號	m	n
71	0	2
72	1	1

及其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物及同位素變異體；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。

在又一實施例中，本文提供一種選自由以下組成之群的化合物：



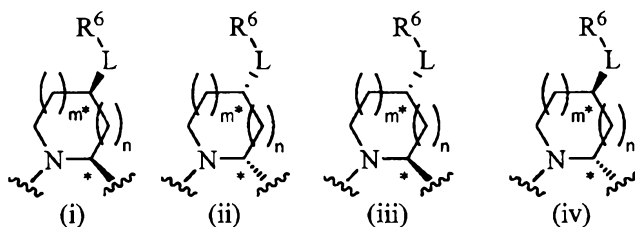
化合物編號	A	Z
73	三氟甲基	CH
74	乙炔基	CH
75	三氟甲基	N
76	乙炔基	N

及其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物及同位素變異體；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。

除非指定特定的立體化學，否則本文提供之化合物意欲涵蓋所有可能的立體異構體。當本文提供之化合物含有烯基或伸烯基時，化合物可呈一種幾何順式/反式(或Z/E)異構體或其混合物形式。當結構異構體可互相轉化時，化合物可呈單一互變異構體或互變異構體之混合物形式。此在含有例如亞胺基、酮基或肟基之化合物中可呈現質子互變異構形式，或在含有芳族部分之化合物中，呈現所謂的價互變異構形式。由此可見，單一化合物可展現一種以上的異構現象。

舉例而言，一些具有本文所示之式(包括式 Ia 至 Ig、IIa 至 IIg、IIIa 至 IIIg、IVa 至 IVg、Va 至 Vg、VIa 至 VIg、VIIa

至 VIIg、VIIIa至 VIIIg、IXa至 IXg、Xa至 Xg、XIa至 XIg、XIIa至 XIIg、XIIIa至 XIIIg、XIVa至 XIVg、XVa至 XVg及 XVIa至 XVIg)之化合物中與巨環稠合的雜環部分各含有兩個以星號指示之對掌性中心。結果，雜環部分可呈四種如下所示之不同立體異構形式，包括兩種順式異構體(i)及(ii)及兩種反式異構體(iii)及(iv)。

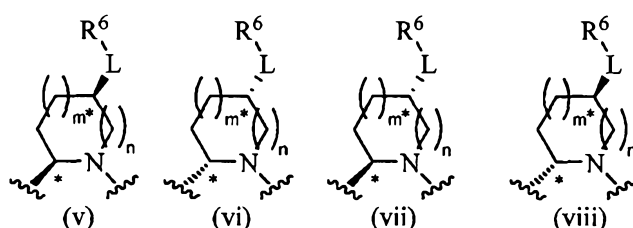


在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈順式構型(i)、(ii)或其混合物。在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈順式構型(i)。在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈順式構型(ii)。在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈順式構型(i)及(ii)。

在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈反式構型(iii)、(iv)或其混合物。在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈反式構型(iii)。在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈反式構型(iv)。在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈反式構型(iii)及(iv)。

在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈構型(i)及(iii)。在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈構型(ii)及(iv)。

舉例而言，一些具有本文所示之式(包括式 Ia 至 Ig、IIa 至 IIg、IIIa 至 IIIg、IVa 至 IVg、Va 至 Vg、VIa 至 VIg、VIIa 至 VIIg、VIIIa 至 VIIIg、IXa 至 IXg、Xa 至 Xg、XIa 至 XIg、XIIa 至 XIIg、XIIIa 至 XIIIg、XIVa 至 XIVg、XVa 至 XVg 及 XVIa 至 XVIg)之化合物中與巨環稠合的雜環部分各含有兩個以星號指示之對掌性中心。結果，雜環部分可呈四種如下所示之不同立體異構形式，包括兩種順式異構體(v)及(vi)及兩種反式異構體(vii)及(viii)。



在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈順式構型(v)、(vi)或其混合物。在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈順式構型(v)。在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈順式構型(vi)。在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈順式構型(v)及(vi)。

在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈反式構型(vii)、(viii)或其混合物。在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈反式構型(vii)。在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈反式構型(viii)。在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈反式構型(vii)及(viii)。

在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈構型(v)及(vii)。在某些實施例中，本文提供之化合物中之雜環部分呈構型(vi)及(viii)。

可容易地藉由選擇將產生所需對掌性之對掌性起始物質來引入具特定構型之雜環部分。

本文提供之化合物可為對映異構純的，諸如單一對映異構體或單一非對映異構體；或為立體異構混合物，諸如對映異構體之混合物，例如兩種對映異構體之外消旋混合物；或兩種或兩種以上非對映異構體之混合物。因而，熟習此項技術者應認識到，對於活體內經歷差向異構化之化合物，投與呈(R)形式之化合物等同於投與呈(S)形式之化合物。製備/分離個別對映異構體之習知技術包括由合適之光學純前驅體合成、由非對掌性起始物質不對稱合成、或拆分對映異構混合物，例如對掌性層析、重結晶、拆分、非對映異構鹽形成、或衍生成非對映異構加合物後分離。

當本文提供之化合物含有酸性或鹼性部分時，其亦可以醫藥學上可接受之鹽形式提供。參見Berge等人, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19；及 *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use*; Stahl及Wermuth編; Wiley-VCH and VHCA: Zurich, Switzerland, 2002。

適用於製備醫藥學上可接受之鹽的酸包括(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、醯化胺基酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、L-天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲

酸、硼酸、(+)-樟腦酸、樟腦磺酸、(+)-(1S)-樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、環己烷胺磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基-乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡糖庚酸、D-葡萄糖酸、D-葡糖醛酸、L-麩胺酸、 α -酮戊二酸(oxoglutaric acid)、乙醇酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、(+)-L-乳酸、(\pm)-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、(\pm)-DL-扁桃酸、甲烷磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、煙酸、硝酸、油酸、乳清酸、乙二酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、過氯酸、磷酸、L-焦麩胺酸、葡萄糖二酸、柳酸、4-胺基-柳酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、十一烯酸及戊酸。

適用於製備醫藥學上可接受之鹽的鹼包括(但不限於)無機鹼，諸如氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鉀、氫氧化鋅或氫氧化鈉；及有機鹼，諸如一級、二級、三級及四級脂族及芳族胺，包括L-精胺酸、苄基乙胺、苄星、膽鹼、地阿諾(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二異丙胺、2-(二乙基胺基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、異丙胺、N-甲基-葡糖胺、海卓胺、1*H*-咪唑、L-離胺酸、嗎啉、4-(2-羥基乙基)-嗎啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯啶、1-(2-羥基乙基)-吡咯啶、吡啶、吡啶、喹啉、異喹啉、二級胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡

糖胺、2-胺基-2-(羥基甲基)-1,3-丙二醇及緩血酸胺。

本文提供之化合物亦可以前藥形式提供，該前藥為例如具有式Ia或式Ib之化合物的功能衍生物且可在活體內容易地轉化成母體化合物。前藥通常適用，此係因為在一些情形下，其比母體化合物更易投與。其可例如藉由經口投藥而為生物可用的，而母體化合物則不可以。前藥亦可於醫藥組合物中具有高於母體化合物之溶解性。前藥可經由各種機制轉化成母體藥物，包括酶促過程及代謝水解。參見 Harper, *Progress in Drug Research* **1962**, *4*, 221-294 ; Morozowich 等人, *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs* ; Roche 編, APHA Acad. Pharm. Sci.: 1977 ; Gangwar 等人, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421 ; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* **1979**, *86*, 1-39 ; Farquhar 等人, *J. Pharm. Sci.* **1983**, *72*, 324-325 ; Wernuth, *Drug Design: Fact or Fantasy*; Jolles 等人編; Academic Press: London, 1984; 第 47-72 頁 ; *Design of Prodrugs* ; Bundgaard 等人編; Elsevier: 1985 ; Fleisher 等人, *Methods Enzymol.* **1985**, *112*, 360-381 ; Stella 等人, *Drugs* **1985**, *29*, 455-473 ; *Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application* ; Roche 編 ; APHA Acad. Pharm. Sci.: 1987 ; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, *17*, 179-96 ; Waller 等人, *Br. J. Clin. Pharmac.* **1989**, *28*, 497-507 ; Balant 等人, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, *15*, 143-53 ; Freeman

等人, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1991**, 875-877 ;
Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, 8, 1-38 ;
Nathwani 及 Wood, *Drugs* **1993**, 45, 866-94 ; Friis 及
Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, 4, 49-59 ; Fleisher 等
人, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 115-130 ; Sinhababu
及 Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 241-273 ;
Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 131-148 ;
Gagnault 等人, *Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696 ; Browne,
Clin. Neuropharmacol. **1997**, 20, 1-12 ; Valentino 及
Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**, 2, 148-155 ;
Pauletti 等人, *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, 27, 235-256 ;
Mizen 等人, *Pharm. Biotech.* **1998**, 11, 345-365 ; Wiebe 及
Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 63-80 ; Tan 等人,
Adv. Drug Delivery Rev. **1999**, 39, 117-151 ; Balimane 及
Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 183-209 ; Wang
等人, *Curr. Pharm. Design* **1999**, 5, 265-287 ; Han 等人,
AAPS Pharmsci. **2000**, 2, 1-11 ; Asgharnejad, *Transport
Processes in Pharmaceutical Systems* ; Amidon 等人 編 ;
Marcell Dekker: 2000; 第 185-218 頁 ; Sinha 等人, *Pharm.
Res.* **2001**, 18, 557-564 ; Anand 等人, *Expert Opin. Biol.
Ther.* **2002**, 2, 607-620 ; Rao, *Resonace* **2003**, 19-27 ; Sloan
等人, *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 763-793 ; Patterson 等人,
Curr. Pharm. Des. **2003**, 9, 2131-2154 ; Hu, *IDrugs* **2004**,
7, 736-742 ; Robinson 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*

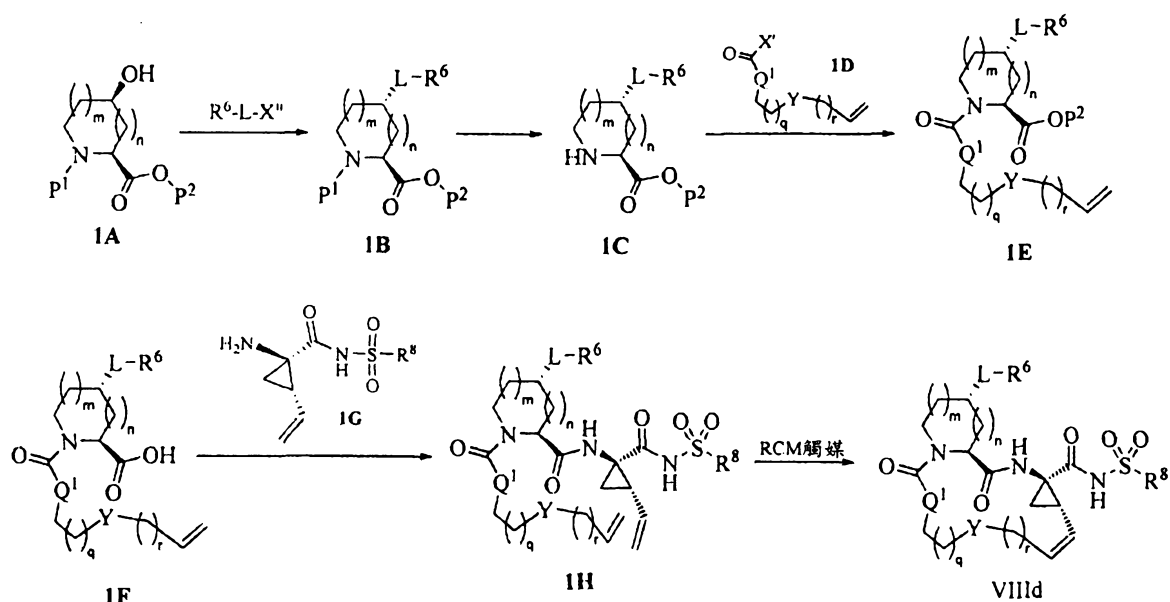
2004, 101, 14527-14532 ; Erion 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 312, 554-560 ; Fang 等人, *Curr. Drug Discov. Technol.* 2006, 3, 211-224 ; Stanczak 等人, *Pharmacol. Rep.* 2006, 58, 599-613 ; Sloan 等人, *Pharm. Res.* 2006, 23, 2729-2747 ; Stella 等人, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007, 59, 677-694 ; Gomes 等人, *Molecules* 2007, 12, 2484-2506 ; Krafz 等人, *ChemMedChem* 2008, 3, 20-53 ; Rautio 等人, *AAPS J.* 2008, 10, 92-102 ; Rautio 等人, *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2008, 7, 255-270 ; Pavan 等人, *Molecules*, 2008, 13, 1035-1065 ; Sandros 等人, *Molecules* 2008, 13, 1156-1178 ; Singh 等人, *Curr. Med. Chem.* 2008, 15, 1802-1826 ; Onishi 等人, *Molecules*, 2008, 13, 2136-2155 ; Huttunen 等人, *Curr. Med. Chem.* 2008, 15, 2346-2365 ; 及 Serafin 等人, *Mini Rev. Med. Chem.* 2009, 9, 481-497 。

合成方法

本文提供之化合物可利用熟習此項技術者已知之任何方法來製備、分離或獲得。

舉例而言，式 Id 化合物可如流程 1 中所示來製備，其中 P¹ 為胺基保護基，例如 Boc、Cbz 或 Fmoc；P² 為羧酸保護基，例如甲基、乙基、第三丁基或苯甲基；X' 為離去基，例如鹵基(例如氟基、氯基、溴基或碘基)、咪唑衍生物、羧酸酯或活化酯；且 R⁶、R⁸、L、Q¹、Y、m、n、q 及 r 各如本文所定義。

流程 1



可使用各種化學方法在化合物 1A 之羥基位置處引入各種 R^6-L 基團，諸如使用偶合反應與羥基形成酯、碳酸酯或胺基甲酸酯，或使用親核取代反應形成醚、胺、硫醚或碳-碳鍵。形成醚鍵之親核取代反應說明於流程 1 中。化合物 1A 與 R^6-L-X'' 反應，其中 X'' 為氫或金屬離子或錯合物，且羥基位置處之立體化學反轉產生化合物 1B。在 L 為雜原子之情況下，反應可在光延條件 (Mitsunobu condition) 下進行，其中 X'' 為氫。當 L 為碳原子部分時，化合物 1A 中之羥基可衍生成離去基且與 R^6-L-X'' 反應，其中 X'' 為金屬離子或錯合物。

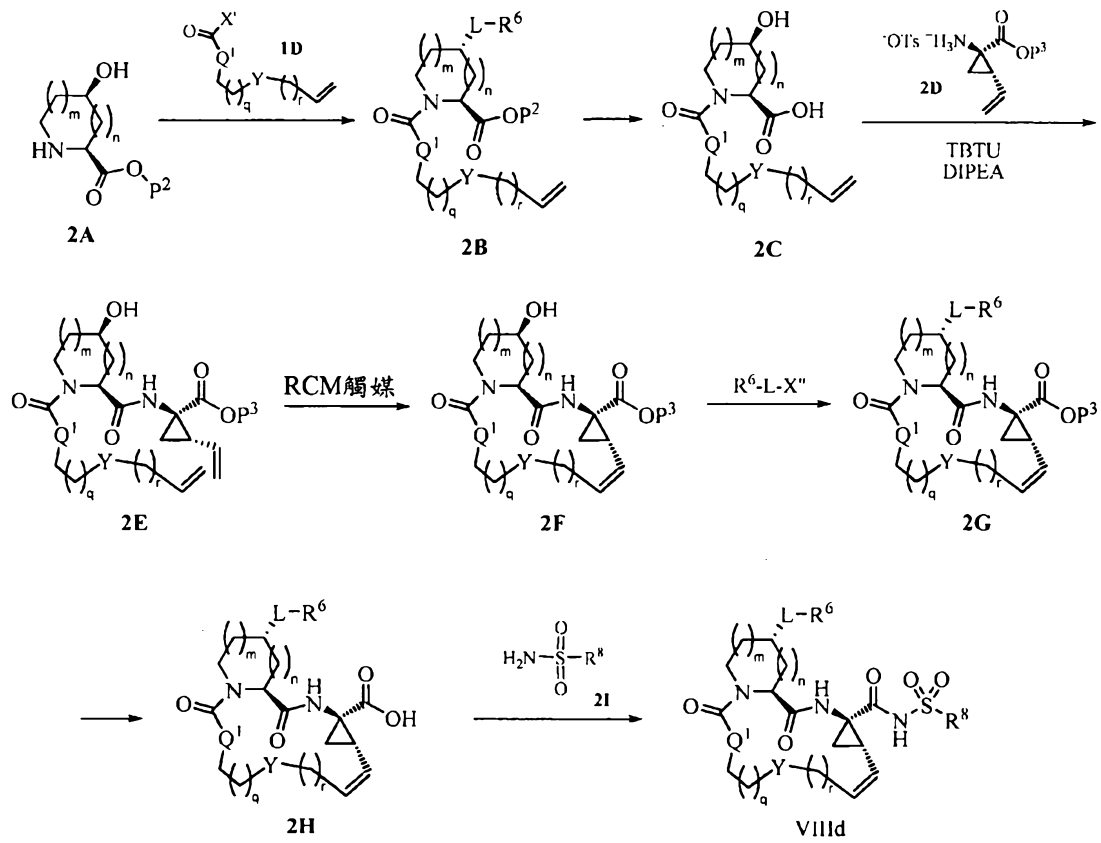
隨後移除保護基 P^1 形成化合物 1C，接著使化合物 1C 與化合物 1D 偶合，形成化合物 1E。化合物 1D 可原位製備或以分離的化合物形式製備。移除保護基 P^2 形成化合物 1F，接著使用各種化學方法使化合物 1F 與化合物 1G 偶合形成

化合物**1H**，例如使用偶合試劑來形成醯胺鍵。隨後在例如 Zhan IB觸媒((1,3-二苄基咪唑啉-2-基)(5-(N,N-二甲基胺磺醯基)-2-異丙氧基苯亞甲基)-氯化鈦(V))之複分解觸媒存在下使化合物**1H**環化，得到式VIIIId之巨環化合物。複分解觸媒之適合的實例亦可見於例如2009年2月3日申請之美國專利臨時專利申請案第61/149,662號及2009年8月5日申請之美國專利臨時專利申請案第61/231,408號，各自之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

或者，式Id化合物亦可如流程2中所示來製備。使具有所需立體化學之化合物**2A**與具有末端碳-碳雙鍵之化合物**1D**偶合，形成化合物**2B**。隨後藉由移除羧基保護基P²使化合物**2B**轉化成游離酸，繼而與具有羧基保護基P³之環丙胺**2D**偶合得到化合物**2E**，視情況用羥基保護基(諸如TBDMSC1)保護化合物**2E**，且在複分解觸媒存在下進行環化，得到巨環化合物**2F**。

此時，可使用各種化學方法在化合物**2F**之羥基位置處引入各種R⁶-L基團，諸如使用偶合反應與羥基形成酯、碳酸酯或胺基甲酸酯，或使用親核取代反應形成醚、胺、硫醚或碳-碳鍵。形成醚鍵之親核取代反應說明於流程2中。化合物**2F**與R⁶-L-X"反應，其中X"為氫或金屬離子或錯合物，同時羥基位置處之立體化學反轉產生化合物**2G**。在L為雜原子之情況下，反應可在光延條件下進行，其中X"為氫。當L為碳原子部分時，化合物**2F**中之羥基可衍生成離去基且與R⁶-L-X"反應，其中X"為金屬離子或錯合物。

流程 2

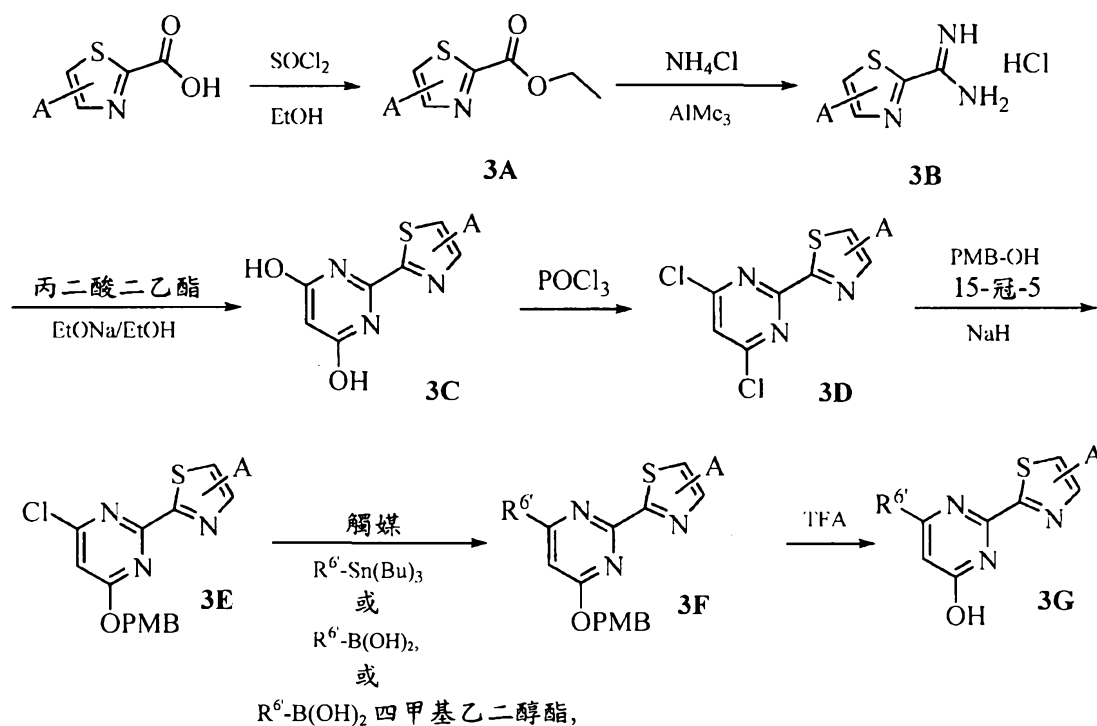


隨後移除化合物**2G**之羧基上的保護基 P^3 以產生游離酸，該游離酸可容易地與各種胺**2I**偶合形成所需的巨環絲胺酸蛋白酶抑制劑**VIIIId**。

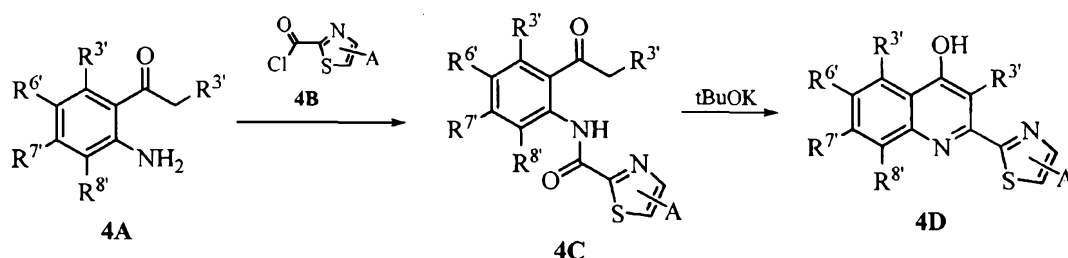
用於合成本文提供之化合物的起始物質可自市面上購得或可容易地製備。舉例而言，可如流程3、4及5中所示容易地合成單環及雙環雜環衍生物。對於如流程3中所示之嘓啶基衍生物，可經由鈴木(Suzuki)或施蒂勒(Stille)偶合引入各種 R^6 基團。 R^6 基團之其他實例可見於例如國際專利申請公開案第WO 2009/014730號及第WO 2009/082697號、2009年2月3日申請之美國專利申請案第12/365,127號、以及2009年4月8日申請之美國臨時專利申請案第61/167,847號及2009年8月5日申請之美國臨時專利申請案

第 61/231,600 號，各自之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

流程 3



流程 4

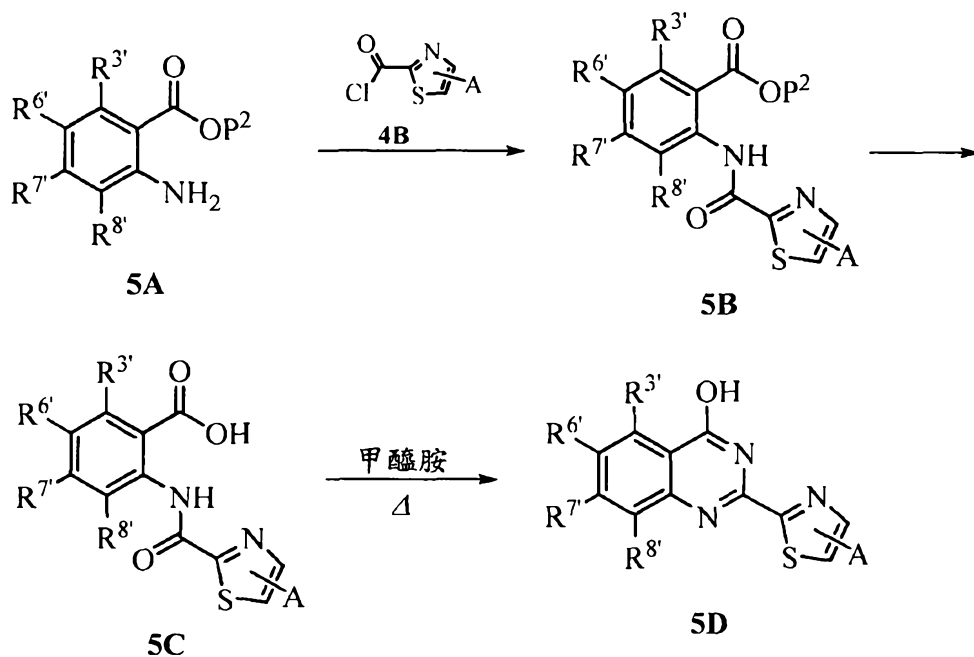


醫藥組合物

本文提供醫藥組合物，其包含本文提供之化合物（例如式 Ia 或式 Ib 化合物）作為活性成分，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或兩種以上互變異構體之混合物或

同位素變異體；或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；與醫藥學上可接受之媒劑、載劑、稀釋劑或賦形劑或其混合物組合。

流程 5



適合之賦形劑為熟習此項技術者所熟知，且本文提供適合之賦形劑之非限制性實例。特定賦形劑是否適合於併入醫藥組合物或劑型中視此項技術中熟知之各種因素而定，包括(但不限於)投藥方法。舉例而言，諸如錠劑之口服劑型可含有不適用於非經腸劑型之賦形劑。特定賦形劑之適用性亦可視劑型中之特定活性成分而定。舉例而言，某些活性成分之分解會因某些賦形劑(諸如乳糖)或當與水接觸時而加速。包含一級胺或二級胺之活性成分尤其易發生如此的加速分解。因此，本文提供含有(若存在時)極少量乳糖或其他單糖或二糖之醫藥組合物及劑型。本文所使用之術語「無乳糖」意謂若存在，則所存在之乳糖之量不會足

以實質上增加活性成分之降解速率。在一個實施例中，無乳糖組合物包含本文提供之活性成分、黏合劑/填充劑及潤滑劑。在另一個實施例中，無乳糖劑型包含活性成分、微晶纖維素、預膠凝化澱粉及硬脂酸鎂。

本文提供之化合物可單獨投與，或與本文提供之一或多種其他化合物組合投與。包含本文提供之化合物(例如式Ia或Ib化合物)之醫藥組合物可調配成各種用於經口、非經腸及局部投藥之劑型。醫藥組合物亦可調配成改良釋放劑型，包括延遲、延長、長期、持續、脈動、控制、加速、快速、靶向、經規劃釋放形式及胃滯留劑型。該等劑型可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術製備(參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 同上； *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 第2版；Rathbone 等人編；Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008)。

在一個實施例中，醫藥組合物係以用於經口投藥之劑型提供，該劑型包含本文提供之化合物，例如式Ia或Ib化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或兩種以上互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

在另一個實施例中，醫藥組合物係以用於非經腸投藥之劑型提供，該劑型包含本文提供之化合物，例如式Ia或Ib

化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或兩種以上互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

在又一個實施例中，醫藥組合物係以用於局部投藥之劑型提供，該劑型包含本文提供之化合物，例如式 Ia 或 Ib 化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或兩種以上互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

本文提供之醫藥組合物可以單位劑型或多重劑型提供。本文所使用之單位劑型係指適於投與人類及動物個體且如此項技術所知個別包裝之物理上不連續的單位。各單位劑量含有足以產生所需治療效果之預定量之活性成分與所需的醫藥載劑或賦形劑結合。單位劑型之實例包括安瓿、注射器以及個別包裝之錠劑及膠囊。舉例而言，100 mg 單位劑量含有約 100 mg 活性成分於包裝錠劑或膠囊中。單位劑型可分數份投與或投與多次。多重劑型為複數個相同的單位劑型包裝在單個容器中以便以分開的單位劑型投與。多重劑型之實例包括小瓶、錠劑或膠囊瓶或品脫或加侖瓶。

本文提供之醫藥組合物可一次性投與，或以一定時間間隔分多次投與。應瞭解，精確劑量及治療持續時間可隨所

治療之患者之年齡、體重及生理狀況而變化，且可使用已知的測試方案憑經驗確定或藉由自活體內或活體外測試或診斷資料外推來確定。進一步應瞭解，對於任何特殊個體，特定給藥方案應根據個人需要及投與或監督調配物投藥之人員的專業判斷隨時間調整。

在一個實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含本文提供之化合物，例如式 Ia 或 Ib 化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或兩種以上互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及 PEG 400、乙醇、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 (Labrasol)、甘油或 Tween 80，或其混合物。在一個實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含化合物 52；及 PEG 400、乙醇、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、甘油及 Tween 80。在某些實施例中，醫藥組合物被調配成酞劑。

在另一個實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含本文提供之化合物，例如式 Ia 或 Ib 化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或兩種以上互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及聚維酮、月桂基硫酸鈉、甘露糖醇、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉或硬脂酸鎂，或其混合物。在一個實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其

包含化合物 52；及聚維酮 K30、月桂基硫酸鈉、甘露糖醇、微晶纖維素(Avicel PH 102)、微晶纖維素(Avicel PH 301)、交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol)及硬脂酸鎂。在某些實施例中，醫藥組合物被調配成錠劑。

在某些實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含本文提供之化合物，例如式 Ia 或 Ib 化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或兩種以上互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及聚維酮、月桂基硫酸鈉、甘露糖醇、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、乙醇酸澱粉鈉或硬脂酸鎂，或其混合物。在一個實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含化合物 52；及聚維酮 K30、月桂基硫酸鈉、甘露糖醇、微晶纖維素(Avicel PH 102)、微晶纖維素(Avicel PH 301)、交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol)、乙醇酸澱粉鈉及硬脂酸鎂。在某些實施例中，醫藥組合物被調配成錠劑。

在某些實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含 25 mg 本文提供之化合物，例如式 Ia 或 Ib 化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或兩種以上互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及聚維酮 K30、月桂基硫酸鈉、甘露糖醇、微晶纖維素(Avicel PH 102)、微晶纖維素

(Avicel PH 301)、交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol)、乙醇酸澱粉鈉及硬脂酸鎂。在某些實施例中，醫藥組合物被調配成錠劑。

在某些實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含50 mg本文提供之化合物，例如式Ia或Ib化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或兩種以上互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及聚維酮K30、月桂基硫酸鈉、甘露糖醇、微晶纖維素(Avicel PH 102)、微晶纖維素(Avicel PH 301)、交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol)、乙醇酸澱粉鈉及硬脂酸鎂。在某些實施例中，醫藥組合物被調配成錠劑。

在又一個實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含本文提供之化合物，例如式Ia或Ib化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或兩種以上互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及月桂醯基聚乙二醇甘油酯(聚氧甘油酯)。在某些實施例中，醫藥組合物被調配成膠囊。

在又一個實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含本文提供之化合物，例如式Ia或Ib化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構

體之混合物、互變異構體、兩種或兩種以上互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及硬脂醯基聚乙二醇甘油酯(聚氧甘油酯)。在某些實施例中，醫藥組合物被調配成膠囊。

在又一個實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含本文提供之化合物，例如式 Ia 或 Ib 化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或兩種以上互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及 PEG 6000、聚維酮、月桂基硫酸鈉或微晶纖維素，或其混合物。在一個實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含化合物 52；及 PEG 6000、聚維酮 K30、月桂基硫酸鈉及微晶纖維素 101。在某些實施例中，醫藥組合物被調配成膠囊。

在又一個實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含本文提供之化合物，例如式 Ia 或 Ib 化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或兩種以上互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及聚維酮、月桂基硫酸鈉、甘露糖醇、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉或硬脂酸鎂，或其混合物。在一個實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含化合物 52；及聚維酮 K30、月桂基硫酸鈉、甘露糖

醇、微晶纖維素(Avicel PH 102)、交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol)及硬脂酸鎂。在某些實施例中，醫藥組合物被調配成膠囊。

在又一實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含本文提供之化合物，例如式Ia或Ib化合物，包括其對映異構體、對映異構體之混合物、兩種或兩種以上非對映異構體之混合物、互變異構體、兩種或兩種以上互變異構體之混合物、或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；及PEG 300及/或右旋糖。在一個實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其包含化合物52；及70%之PEG 300與30%之5%右旋糖溶液(D5W)之混合物。在某些實施例中，醫藥組合物被調配成溶液。

A. 經口投藥

本文提供之用於經口投藥之醫藥組合物可以用於經口投藥之固體、半固體或液體劑型提供。本文所使用之經口投藥亦包括經頰、經舌及舌下投藥。適合之口服劑型包括(但不限於)錠劑、速熔劑、咀嚼錠劑、膠囊、丸劑、條帶劑(strip)、糖衣錠、口含錠、片劑、扁囊劑、丸粒、加藥口嚼錠、散裝散劑、沸騰或非沸騰散劑或顆粒劑、經口噴霧(oral mist)、溶液、乳液、懸浮液、粉片(wafer)、噴灑劑(sprinkle)、醃劑及糖漿。除活性成分外，醫藥組合物亦可含有一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，包括(但不限於)黏合劑、填充劑、稀釋劑、崩解劑、濕潤劑、潤滑劑、助流劑、著色劑、染料遷移抑制劑、甜味劑、調

味劑、乳化劑、懸浮劑及分散劑、防腐劑、溶劑、非水性液體、有機酸及二氧化碳源。

黏合劑或粒化劑賦予錠劑黏結性以確保錠劑在壓縮後保持完整。適合之黏合劑或粒化劑包括(但不限於)澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及預膠凝化澱粉(例如 STARCH 1500)；明膠；糖，諸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜及乳糖；天然及合成膠，諸如阿拉伯膠、海藻酸、海藻酸鹽、鹿角菜(Irish moss)提取物、帕瓦爾膠(panwar gum)、哥地膠(ghatti gum)、依莎貝果殼(isabgol husk)黏液、羧甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮(PVP)、維格姆(Veegum)、落葉松阿拉伯半乳聚糖、粉末狀黃耆膠及瓜爾膠(guar gum)；纖維素，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)；微晶纖維素，諸如 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA)；及其混合物。適合之填充劑包括(但不限於)滑石、碳酸鈣、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑(dextrates)、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預膠凝化澱粉及其混合物。本文提供之醫藥組合物中之黏合劑或填充劑的量隨調配物之類型而變化，且可容易地由一般熟習此項技術者辨別。黏合劑或填充劑於本文提供之醫藥組合物中的存在量可為約50重量%至約99重量%。

適合之稀釋劑包括(但不限於)磷酸氫鈣、硫酸鈣、乳糖、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、纖維素、高嶺土、甘露糖醇、氯化鈉、乾澱粉及糖粉。某些稀釋劑(諸如甘露糖醇、乳糖、山梨糖醇、蔗糖及肌醇)當足量存在時可賦予一些壓縮錠劑允許在口中藉由咀嚼而崩解之性質。該等壓縮錠劑可用作咀嚼錠劑。本文提供之醫藥組合物中之稀釋劑的量隨調配物之類型而變化，且可容易地由一般熟習此項技術者辨別。

適合之崩解劑包括(但不限於)瓊脂；膨潤土；纖維素，諸如甲基纖維素及羧甲基纖維素；木製品；天然海綿；陽離子交換樹脂；海藻酸；膠狀物，諸如瓜爾膠及維格姆HV；柑橘渣；交聯纖維素，諸如交聯羧甲纖維素；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮；交聯澱粉；碳酸鈣；微晶纖維素，諸如乙醇酸澱粉鈉；波拉克林鉀(polacrillin potassium)；澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉及預膠凝化澱粉；黏土；海藻膠；及其混合物。本文提供之醫藥組合物中之崩解劑的量隨調配物之類型而變化，且可容易地由一般熟習此項技術者辨別。本文提供之醫藥組合物中之崩解劑的量隨調配物之類型而變化，且可容易地由一般熟習此項技術者辨別。本文提供之醫藥組合物可含有約0.5重量%至約15重量%或約1重量%至約5重量%之崩解劑。

適合之潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣；硬脂酸鎂；礦物油；輕質礦物油；甘油；山梨糖醇；甘露糖醇；二醇類，諸如芥樹酸甘油酯及聚乙二醇(PEG)；硬脂酸；月桂

基硫酸鈉；滑石；氫化植物油，包括花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；硬脂酸鋅；油酸乙酯；月桂酸乙酯；瓊脂；澱粉；石松子；二氧化矽或二氧化矽凝膠，諸如 AEROSIL[®] 200(W.R. Grace Co., Baltimore, MD)及 CAB-O-SIL[®](Cabot Co., Boston, MA)；及其混合物。本文提供之醫藥組合物可含有約0.1重量%至約5重量%之潤滑劑。

適合之助流劑包括(但不限於)膠態二氧化矽、CAB-O-SIL[®](Cabot Co., Boston, MA)及無石棉滑石。適合之著色劑包括(但不限於)以下任一者：經批准合格之水溶性 FD&C 染料及懸浮於氧化鋁水合物上之水不溶性 FD&C 染料，及色澱(color lake)及其混合物。色澱為由水溶性染料吸附於重金屬之水合氧化物所形成之組合，此產生染料之不溶性形式。適合之調味劑包括(但不限於)自植物(諸如果實)提取之天然調料及產生宜人味覺之化合物(諸如胡椒薄荷及柳酸甲酯)的合成摻和物。適合之甜味劑包括(但不限於)蔗糖、乳糖、甘露糖醇、糖漿、甘油及人造甜味劑(諸如糖精及阿斯巴甜糖(aspartame))。適合之乳化劑包括(但不限於)明膠、阿拉伯膠、黃耆膠、膨潤土及界面活性劑(諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯(TWEEN[®] 20)、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯 80(TWEEN[®] 80)及三乙醇胺油酸酯)。適合之懸浮劑及分散劑包括(但不限於)羧甲基纖維素鈉、果膠、黃耆膠、維格姆、阿拉伯膠、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。適合之防腐劑

包括(但不限於)甘油、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸添加劑、苯甲酸鈉及乙醇。適合之濕潤劑包括(但不限於)丙二醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、二乙二醇單月桂酸酯及聚氧乙烯月桂基醚。適合之溶劑包括(但不限於)甘油、山梨糖醇、乙醇及糖漿。適用於乳液中之非水性液體包括(但不限於)礦物油及棉籽油。適合之有機酸包括(但不限於)檸檬酸及酒石酸。適合之二氧化碳源包括(但不限於)碳酸氫鈉及碳酸鈉。

應瞭解，許多載劑及賦形劑可發揮複數種功能，甚至在同一調配物中亦如此。

本文提供之用於經口投藥的醫藥組合物可以壓縮錠劑、研製錠劑(tablet triturate)、咀嚼口含錠、速溶錠劑、複壓錠劑或包覆腸溶包衣之錠劑、包覆糖衣之錠劑或包覆膜衣之錠劑形式提供。包覆腸溶包衣之錠劑為包覆能抵抗胃酸作用但會於腸道中溶解或崩解，從而保護活性成分免受胃之酸性環境影響之物質的壓縮錠劑。腸溶包衣包括(但不限於)脂肪酸、脂肪、柳酸苯酯、蠟、蟲膠、胺化蟲膠及乙酸纖維素鄰苯二甲酸酯。包覆糖衣之錠劑為由糖衣包圍之壓縮錠劑，其可有利於掩蓋不適宜的味道或氣味及保護錠劑以免氧化。包覆膜衣之錠劑為覆蓋有水溶性物質之薄層或薄膜的壓縮錠劑。膜衣包括(但不限於)羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及乙酸纖維素鄰苯二甲酸酯。膜衣賦予與糖衣相同之一般特性。複壓錠劑為經一次以上壓縮循環製成之壓縮錠劑，包括層狀錠劑及壓製

包衣錠劑或乾式包衣錠劑。

錠劑劑型可由呈粉末狀、結晶或顆粒形式之活性成分單獨或與本文所述之一或多種載劑或賦形劑組合來製備，該等載劑或賦形劑包括黏合劑、崩解劑、控制釋放聚合物、潤滑劑、稀釋劑及/或著色劑。調味劑及甜味劑尤其適用於形成咀嚼錠劑及口含錠。

本文提供之用於經口投藥的醫藥組合物可以軟或硬膠囊形式提供，該等膠囊可由明膠、甲基纖維素、澱粉或海藻酸鈣製備。亦稱為乾式填充膠囊(DFC)之硬明膠膠囊由兩部分組成，一部分套於另一部分上，由此完全封閉活性成分。軟彈性膠囊(SEC)為軟的球形殼，諸如明膠殼，其藉由添加甘油、山梨糖醇或類似多元醇來塑化。軟明膠殼可含有防腐劑以阻止微生物生長。適合之防腐劑為如本文所述之防腐劑，包括對羥基苯甲酸甲酯與對羥基苯甲酸丙酯及山梨酸。本文提供之液體、半固體及固體劑型可囊封於膠囊中。適合之液體及半固體劑型包括於碳酸伸丙酯、植物油或三酸甘油酯中之溶液及懸浮液。含有該等溶液之膠囊可如美國專利第4,328,245號、第4,409,239號及第4,410,545號中所述製備。膠囊亦可如熟習此項技術者所知包覆包衣以便改良或維持活性成分之溶解。

本文提供之用於經口投藥的醫藥組合物可以液體及半固體劑型提供，該等劑型包括乳液、溶液、懸浮液、醃劑及糖漿。乳液為兩相系統，其中一種液體以小球形式分散於另一種液體中，其可為水包油型或油包水型。乳液可包括

醫藥學上可接受之非水性液體或溶劑、乳化劑及防腐劑。懸浮液可包括醫藥學上可接受之懸浮劑及防腐劑。水性醇溶液可包括醫藥學上可接受之縮醛，諸如低碳烷基醛之二(低碳烷基)縮醛，例如乙醛二乙縮醛(acetaldehyde diethyl acetal)；及具有一或多個羥基之可與水混溶之溶劑，諸如丙二醇及乙醇。醑劑為加糖之透明水醇溶液。糖漿為糖(例如蔗糖)之濃水溶液，且亦可含有防腐劑。對於液體劑型，例如，聚乙二醇中的溶液可用足量的醫藥學上可接受之液體載劑(例如水)稀釋以便易於量測以供投藥之用。

其他適用液體及半固體劑型包括(但不限於)含有本文提供之活性成分的劑型，且二烷基化之單烷二醇或聚烷二醇，包括1,2-二甲氧基甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚，其中350、550及750係指聚乙二醇之近似平均分子量。此等調配物可進一步包含一或多種抗氧化劑，諸如丁基化羥基甲苯(BHT)、丁基化羥基大茴香醚(BHA)、沒食子酸丙酯、維生素E、氫醌、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗壞血酸、蘋果酸、山梨糖醇、磷酸、亞硫酸氫鹽、偏亞硫酸氫鈉、硫代二丙酸及其酯以及二硫代胺基甲酸酯。

本文提供之用於經口投藥的醫藥組合物亦可以脂質體、微胞、微球體或奈米系統之形式提供。微胞劑型可如美國專利第6,350,458號中所述製備。

本文提供之用於經口投藥的醫藥組合物可以欲復原成液

體劑型之非沸騰或沸騰顆粒劑及散劑形式提供。用於非沸騰顆粒劑或散劑中之醫藥學上可接受之載劑及賦形劑可包括稀釋劑、甜味劑及濕潤劑。用於沸騰顆粒劑或散劑中之醫藥學上可接受之載劑及賦形劑可包括有機酸及二氧化碳源。

著色劑及調味劑可用於所有上述劑型中。

本文提供之用於經口投藥的醫藥組合物可調配成立即釋放或改良釋放劑型，包括延遲、持續、脈衝、控制、靶向及經規劃釋放形式。

B. 非經腸投藥

本文提供之醫藥組合物可藉由注射、輸注或植入非經腸投與以供局部或全身投藥之用。本文所使用之非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內、滑膜內、膀胱內及皮下投藥。

本文提供之用於非經腸投藥的醫藥組合物可調配成任何適合於非經腸投藥之劑型，包括溶液、懸浮液、乳液、微胞、脂質體、微球體、奈米系統及適合於在注射之前溶解或懸浮於液體中的固體形式。該等劑型可根據熟習醫藥科學技術者已知之習知方法製備(參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 同上)。

欲用於非經腸投藥之醫藥組合物可包括一或多種醫藥學上可接受之載劑及賦形劑，包括(但不限於)水性媒劑、可與水混溶之媒劑、非水性媒劑、阻止微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、溶解度增強劑、等張劑、緩衝

劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、濕潤劑或乳化劑、錯合劑、鉗合劑或螯合劑、冷凍保護劑、凍乾保護劑、增稠劑、pH值調節劑及惰性氣體。

適合之水性媒劑包括(但不限於)水、食鹽水、生理食鹽水或磷酸鹽緩衝食鹽水(PBS)、氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers injection)、等張右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸林格氏注射液。適合之非水性媒劑包括(但不限於)植物來源之不揮發性油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄欖油、花生油、薄荷油、紅花油、芝麻油、大豆油、氫化植物油、氫化大豆油及椰子油與棕櫚籽油(palm seed oil)之中鏈三酸甘油酯。適合之可與水混溶之媒劑包括(但不限於)乙醇、1,3-丁二醇、液體聚乙二醇(例如聚乙二醇300及聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、*N*-甲基-2-吡咯啉酮、*N,N*-二甲基乙醯胺及二甲亞砷。

適合之抗微生物劑或防腐劑包括(但不限於)酚類、甲酚類、汞劑、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞、氯苄烷銨(例如苄索氯銨(benzethonium chloride))、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯以及山梨酸。適合之等張劑包括(但不限於)氯化鈉、甘油及右旋糖。適合之緩衝劑包括(但不限於)磷酸鹽及檸檬酸鹽。適合之抗氧化劑為如本文所述之抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適合之局部麻醉劑包括(但不限於)鹽酸普魯卡因(procaine hydrochloride)。適合之懸浮劑及分散劑為如本文所述之懸浮劑及分散劑，包括羧

甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。適合之乳化劑為本文所述之乳化劑，包括聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯 80 及三乙醇胺油酸酯。適合之鉗合劑或螯合劑包括(但不限於)EDTA。適合之 pH 值調節劑包括(但不限於)氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸及乳酸。適合之錯合劑包括(但不限於)環糊精，包括 α -環糊精、 β -環糊精、羥基丙基- β -環糊精、磺酸基丁基醚- β -環糊精及磺酸基丁基醚 7- β -環糊精 (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS)。

當本文提供之醫藥組合物經調配用於多劑量投藥時，多劑量非經腸調配物必須含有抑細菌或抑真菌濃度之抗微生物劑。如此項技術中所已知及實踐，所有非經腸調配物必須為無菌的。

在一個實施例中，用於非經腸投藥之醫藥組合物係以即用型無菌溶液形式提供。在另一個實施例中，醫藥組合物係以欲在使用之前用媒劑復原之無菌乾燥可溶性產物形式提供，包括凍乾散劑及皮下注射用錠劑。在又一個實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌懸浮液形式提供。在又一個實施例中，醫藥組合物係以欲在使用之前用媒劑復原之無菌乾燥不溶性產物形式提供。在又一個實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌乳液形式提供。

本文提供之用於非經腸投藥的醫藥組合物可調配成立即釋放或改良釋放劑型，包括延遲、持續、脈衝、控制、靶向及經規劃釋放形式。

本文提供之用於非經腸投藥的醫藥組合物可調配成懸浮液、固體、半固體或搖溶性液體以供以植入式藥物儲槽形式投藥之用。在一個實施例中，本文提供之醫藥組合物分散於固體內部基質中，該內部基質由不溶於體液中但允許醫藥組合物中之活性成分擴散穿過之外部聚合膜包圍。

適合之內部基質包括(但不限於)聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化聚氯乙烯、塑化耐綸(nylon)、塑化聚對苯二甲酸伸乙酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物(諸如丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯之水凝膠)、膠原蛋白、交聯聚乙醇及交聯、部分水解之聚乙酸乙烯酯。

適合之外部聚合膜包括(但不限於)聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、與乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯之氯乙烯共聚物、離聚物聚對苯二甲酸伸乙酯、丁基橡膠表氯醇橡膠、乙烯/乙烯基醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯基醇三聚物及乙烯/乙烯基氧基乙醇共聚物。

C. 局部投藥

本文提供之醫藥組合物可局部地投與皮膚、孔口或黏膜。本文所使用之局部投藥包括皮膚(皮內)、經結膜、角膜內、眼內、經眼、經耳、經皮、經鼻、經陰道、經尿

道、經呼吸道及經直腸投藥。

本文提供之醫藥組合物可調配成任何適合於局部投藥以便達成局部或全身效果之劑型，包括乳液、溶液、懸浮液、乳膏、凝膠、水凝膠、軟膏、撒佈劑、敷料、酞劑、洗劑、懸浮液、酞劑、糊劑、泡沫、薄膜、氣溶膠、灌洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶及皮膚貼片。本文提供之醫藥組合物的局部調配物亦可包含脂質體、微胞、微球體、奈米系統及其混合物。

適用於本文提供之局部調配物中的醫藥學上可接受之載劑及賦形劑包括(但不限於)水性媒劑、可與水混溶之媒劑、非水性媒劑、阻止微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、溶解度增強劑、等張劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、濕潤劑或乳化劑、錯合劑、鉗合劑或螯合劑、穿透增強劑、冷凍保護劑、凍乾保護劑、增稠劑及惰性氣體。

醫藥組合物亦可藉由以下途徑局部投與：電穿孔、離子導入療法、超音波藥物透入療法、超音波電滲法或微針或無針注射，諸如POWDERJECT™(Chiron Corp., Emeryville, CA) 及 BIOJECT™(Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR)。

本文提供之醫藥組合物可以軟膏、乳膏及凝膠形式提供。適合之軟膏媒劑包括油質或烴類媒劑，包括豬油、安息香化豬油、橄欖油、棉籽油及其他油類、白石蠟脂；可乳化或吸附媒劑，諸如親水性石蠟脂、硫酸羥基硬脂及無

水羊毛脂；水可移除性媒劑，諸如親水性軟膏；水溶性軟膏媒劑，包括不同分子量之聚乙二醇；油包水(W/O)乳液或水包油(O/W)乳液之乳液媒劑，包括十六醇、單硬脂酸甘油酯、羊毛脂及硬脂酸(參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 同上)。此等媒劑為潤膚的，但通常需要添加抗氧化劑及防腐劑。

適合之乳膏基劑可為水包油型或油包水型。適合之乳膏媒劑可為可水洗的，且含有油相、乳化劑及水相。油相亦稱為「內」相，其通常包含石蠟脂及脂肪醇(諸如十六醇或硬脂醇)。水相通常(但非必定)在體積上超過油相，且通常含有保濕劑。乳膏調配物中之乳化劑可為非離子性、陰離子性、陽離子性或兩性界面活性劑。

凝膠為半固體懸浮液型系統。單相凝膠含有實質上均勻分配於液體載劑中之有機大分子。適合之膠凝劑包括(但不限於)交聯丙烯酸聚合物，諸如卡波姆(carbomer)、羧基聚伸烷基(carboxypolyalkylene)及CARBOPOL[®]；親水性聚合物，諸如聚氧化乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物及聚乙烯醇；纖維素聚合物，諸如羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯及甲基纖維素；膠狀物，諸如黃蓍膠及三仙膠；海藻酸鈉；及明膠。為了製備均勻凝膠，可添加諸如乙醇或甘油之分散劑，或可藉由濕磨、機械混合及/或攪拌來分散膠凝劑。

本文提供之醫藥組合物可以栓劑、子宮托、桿劑、泥罨

劑或泥敷劑、糊劑、散劑、敷料、乳膏、硬膏劑、避孕劑、軟膏、溶液、乳液、懸浮液、棉塞、凝膠、泡沫、噴霧劑或灌腸劑之形式經直腸、經尿道、經陰道或經陰道周圍投與。此等劑型可使用如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(同上)中所述之習知方法來製造。

直腸、尿道及陰道栓劑為用於插入身體孔口中之固體，其在常溫下為固體，但在體溫下熔化或軟化以將活性成分釋放於孔口內。用於直腸及陰道栓劑中之醫藥學上可接受之載劑包括基劑或媒劑，諸如硬化劑，當與本文提供之醫藥組合物一起調配時，其可產生接近體溫之熔點；及如本文所述之抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適合之媒劑包括(但不限於)可可脂(可可豆油)；甘油-明膠；碳蠟(聚氧乙二醇)；鯨蠟；石蠟；白蠟及黃蠟；及脂肪酸之單酸甘油酯、二酸甘油酯及三酸甘油酯的適當混合物；及水凝膠，諸如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羥基乙酯及聚丙烯酸。亦可使用各種媒劑之組合。直腸及陰道栓劑可藉由壓縮或模製製備。直腸及陰道栓劑之典型重量為約 2 g 至約 3 g。

本文提供之醫藥組合物可以溶液、懸浮液、軟膏、乳液、凝膠形成溶液、溶液用散劑、凝膠、眼睛插入物及植入物之形式經眼投與。

本文提供之醫藥組合物可經鼻內投與或藉由吸入呼吸道中來投與。醫藥組合物可以氣溶膠或溶液形式使用加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(諸如使用電流體動力學產生細

霧之霧化器)或噴灑器傳遞單獨或與適合之推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)組合提供。醫藥組合物亦可以用於吹入之乾粉形式單獨或與惰性載劑(諸如乳糖或磷脂)組合提供及以滴鼻劑形式提供。對於鼻內使用，散劑可包含生物黏合劑，包括殼聚糖或環糊精。

用於加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或噴灑器中之溶液或懸浮液可經調配以含有乙醇、水性乙醇或適合於分散、溶解本文提供之活性成分或延長其釋放之替代性藥劑；作為溶劑之推進劑；及/或界面活性劑，諸如脫水山梨糖醇三油酸酯、油酸或低聚乳酸。

本文提供之醫藥組合物可經微米尺寸化成適合於藉由吸入傳遞之尺寸，諸如約50微米或更小，或約10微米或更小。該等尺寸之粒子可使用熟習此項技術者已知之碾碎方法製備，諸如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、形成奈米粒子之超臨界流體處理、高壓均質化或噴霧乾燥。

用於吸入器或吹入器中之膠囊、發泡藥及藥筒可經調配以含有本文提供之醫藥組合物之粉末混合物；適合之粉末基劑，諸如乳糖或澱粉；及效能調節劑，諸如L-白胺酸、甘露糖醇或硬脂酸鎂。乳糖可為無水的或呈單水合物形式。其他適合之賦形劑或載劑包括(但不限於)葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。本文提供之用於吸入/鼻內投藥的醫藥組合物可進一步包含適合之調料，諸如薄荷腦及左薄荷腦；及/或甜味劑，諸如糖精及糖精鈉。

本文提供之用於局部投藥的醫藥組合物可調配成立即釋放或改良釋放，包括延遲、持續、脈衝、控制、靶向及經規劃釋放。

D. 改良釋放

本文提供之醫藥組合物可調配成改良釋放劑型。本文所使用之術語「改良釋放」係指當藉由相同途徑投與劑型時，劑型中之活性成分之釋放速率或位置與立即劑型不同。改良釋放劑型包括(但不限於)延遲、延長、長期、持續、脈動、控制、加速及快速、靶向、經規劃釋放及胃滯留劑型。呈改良釋放劑型之醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知之各種改良釋放裝置及方法製備，包括(但不限於)基質控制釋放裝置、滲透控制釋放裝置、多微粒控制釋放裝置、離子交換樹脂、腸溶包衣、多層包衣、微球體、脂質體及其組合。活性成分之釋放速率亦可藉由改變活性成分之粒度及多形現象來改良。

改良釋放之實例包括(但不限於)以下文獻中所述之改良釋放：美國專利第 3,845,770 號、第 3,916,899 號、第 3,536,809 號、第 3,598,123 號、第 4,008,719 號、第 5,674,533 號、第 5,059,595 號、第 5,591,767 號、第 5,120,548 號、第 5,073,543 號、第 5,639,476 號、第 5,354,556 號、第 5,639,480 號、第 5,733,566 號、第 5,739,108 號、第 5,891,474 號、第 5,922,356 號、第 5,958,458 號、第 5,972,891 號、第 5,980,945 號、第 5,993,855 號、第 6,045,830 號、第 6,087,324 號、第 6,113,943 號、第 6,197,350 號、第 6,248,363 號、第

6,264,970號、第6,267,981號、第6,270,798號、第6,375,987號、第6,376,461號、第6,419,961號、第6,589,548號、第6,613,358號、第6,623,756號、第6,699,500號、第6,793,936號、第6,827,947號、第6,902,742號、第6,958,161號、第7,255,876號、第7,416,738號、第7,427,414號、第7,485,322號；Bussemer等人，*Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **2001**, 18, 433-458；*Modified-Release Drug Delivery Technology*, 第2版；Rathbone等人編；Marcel Dekker AG: 2005；Maroni等人，*Expert. Opin. Drug Deliv.* **2005**, 2, 855-871；Shi等人，*Expert Opin. Drug Deliv.* **2005**, 2, 1039-1058；*Polymers in Drug Delivery*；Ijeoma等人編；CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2006；Badawy等人，*J. Pharm. Sci.* **2007**, 9, 948-959；*Modified-Release Drug Delivery Technology*，同上；Conway，*Recent Pat. Drug Deliv. Formul* **2008**, 2, 1-8；Gazzaniga等人，*Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, 68, 11-18；Nagarwal等人，*Curr. Drug Deliv.* **2008**, 5, 282-289；Gallardo等人，*Pharm. Dev. Technol* **2008**, 13, 413-423；Chrzanowski，*AAPS PharmSciTech.* **2008**, 9, 635-638；Chrzanowski，*AAPS PharmSciTech.* **2008**, 9, 639-645；Kalantzi等人，*Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **2009**, 3, 49-63；Saigal等人，*Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **2009**, 3, 64-70；及Roy等人，*J. Control Release* **2009**, 134, 74-80。

1. 基質控制釋放裝置

本文提供之呈改良釋放劑型的醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知之基質控制釋放裝置來製造。參見Takada等人, 「Encyclopedia of Controlled Drug Delivery」; Mathiowitz編; Wiley: 1999; 第2卷。

在某些實施例中, 本文提供之呈改良釋放劑型的醫藥組合物係使用可侵蝕性基質裝置來調配, 該裝置為可遇水膨脹、可侵蝕性或可溶性聚合物, 包括(但不限於)合成聚合物及天然存在之聚合物及衍生物(諸如多醣及蛋白質)。

適用於形成可侵蝕性基質之物質包括(但不限於)甲殼素、殼聚糖、葡聚糖及支鏈澱粉; 瓊脂膠、阿拉伯膠、刺梧桐樹膠、刺槐豆膠、黃耆膠、角叉菜膠、哥地膠、瓜爾膠、三仙膠及硬葡聚糖; 澱粉, 諸如糊精及麥芽糊精; 親水性膠體, 諸如果膠; 磷脂, 諸如卵磷脂; 海藻酸鹽; 丙二醇海藻酸酯; 明膠; 膠原蛋白; 纖維素, 諸如乙基纖維素(EC)、甲基乙基纖維素(MEC)、羧甲基纖維素(CMC)、CMEC、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、乙酸纖維素(CA)、丙酸纖維素(CP)、丁酸纖維素(CB)、乙酸丁酸纖維素(CAB)、CAP、CAT、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、乙酸羥丙基甲基纖維素偏苯三酸酯(HPMCAT)及乙基羥乙基纖維素(EHEC); 聚乙烯吡咯啉酮; 聚乙烯醇; 聚乙酸乙烯酯; 甘油脂肪酸酯; 聚丙烯醯胺; 聚丙烯酸; 乙基丙烯酸或甲基丙烯酸之共聚物(EUDRAGIT[®], Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); 聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯); 聚丙交酯; L-麩胺酸與乙基-L-

麩胺酸之共聚物；可降解乳酸-乙醇酸共聚物；聚-D-(-)-3-羥基丁酸；及其他丙烯酸衍生物，諸如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲基胺基乙基)酯及甲基丙烯酸(三甲基胺基乙基)酯氯化物之均聚物及共聚物。

在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物係用非可侵蝕性基質裝置調配。活性成分溶解或分散於惰性基質中且主要藉由在投與後擴散穿過惰性基質來釋放。適合用作非可侵蝕性基質裝置之物質包括(但不限於)不溶性塑膠，諸如聚乙烯、聚丙烯、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、氯乙烯與乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯之共聚物、離聚物聚對苯二甲酸伸乙酯、丁基橡膠、表氯醇橡膠、乙烯/乙烯基醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯基醇三聚物、乙烯/乙烯基氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸伸乙酯、天然橡膠、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷及聚矽氧碳酸酯共聚物；親水性聚合物，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、交聯聚維酮及交聯且部分水解之聚乙酸乙烯酯；及脂肪化合物，諸如巴西棕櫚蠟、微晶蠟及三酸甘油酯。

在基質控制釋放系統中，所需的釋放動力學可例如經由所使用之聚合物類型、聚合物黏度、聚合物及/或活性成

分之粒度、活性成分與聚合物之比率及組合物中之其他賦形劑或載劑來控制。

本文提供之呈改良釋放劑型的醫藥組合物可藉由熟習此項技術者已知之方法製備，包括直接壓縮、乾式或濕式粒化繼而壓縮及熔化-粒化繼而壓縮。

2. 滲透控制釋放裝置

本文提供之呈改良釋放劑型的醫藥組合物可使用滲透控制釋放裝置製造，該裝置包括(但不限於)單腔室系統、雙腔室系統、不對稱膜技術(AMT)及擠壓核心系統(ECS)。一般而言，該等裝置具有至少兩個組分：(a)含有活性成分之核心；及(b)具有至少一個傳遞口之半透膜，其囊封該核心。該半透膜控制水自所用之水性環境流入核心以便使得藥物藉由擠壓穿過傳遞口而釋放。

除活性成分外，滲透裝置之核心視情況包括滲透劑，其產生將水自使用環境輸送至裝置之核心中的驅動力。一類滲透劑為遇水膨脹之親水性聚合物，其亦稱為「滲透聚合物(osmopolymer)」及「水凝膠」。適合作為滲透劑之遇水膨脹的親水性聚合物包括(但不限於)親水性乙烯基及丙烯酸系聚合物、多醣(諸如海藻酸鈣)、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙烯吡咯啶酮(PVP)、交聯PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、具有疏水性單體(諸如甲基丙烯酸甲酯及乙酸乙烯酯)之PVA/PVP共聚物、含有大PEO嵌段之親水性聚胺基甲酸

酯、交聯羧甲纖維素鈉、角叉菜膠、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素(CMC)及羧乙基纖維素(CEC)、海藻酸鈉、聚卡波非(polycarbophil)、明膠、三仙膠及乙醇酸澱粉鈉。

另一類滲透劑為酶原，其能夠吸收水以影響周圍包衣之障壁上的滲透壓梯度。適合之酶原包括(但不限於)無機鹽，諸如硫酸鎂、氯化鎂、氯化鈣、氯化鈉、氯化鋰、硫酸鉀、磷酸鉀、碳酸鈉、亞硫酸鈉、硫酸鋰、氯化鉀及硫酸鈉；糖，諸如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麥芽糖、甘露糖醇、棉子糖、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖及木糖醇；有機酸，諸如抗壞血酸、苯甲酸、反丁烯二酸、檸檬酸、順丁烯二酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸(edetic acid)、麩胺酸、對甲苯磺酸、丁二酸及酒石酸；尿素；及其混合物。

可採用不同溶解速率之滲透劑來影響最初自劑型傳遞活性成分之快速程度。舉例而言，可使用諸如MANNOGEM™ EZ(SPI Pharma, Lewes, DE)之非晶糖在最初幾小時期間提供較快傳遞以立即產生所需治療效果，並逐漸且不斷地釋放剩餘量以長期維持想要程度的治療性或預防性效果。在此情況下，活性成分之釋放速率使得所釋放之活性成分能取代已代謝及排泄之活性成分的量。

核心亦可包括如本文所述之各種其他賦形劑及載劑以增強劑型之效能或提高穩定性或加工性。

適用於形成半透膜之物質包括各種等級之丙烯酸系物、
乙烯系物、醚、聚醯胺、聚酯及纖維素衍生物，其在生理
學相關pH值下為水可透過的且不溶於水，或易藉由化學改
變(諸如交聯)變得不溶於水。適用於形成包衣之聚合物的
實例包括已塑化、未塑化及已增強之乙酸纖維素(CA)、二
乙酸纖維素、三乙酸纖維素、丙酸CA、硝酸纖維素、乙
酸丁酸纖維素(CAB)、乙基胺基甲酸CA、CAP、甲基胺基
甲酸CAP、丁二酸CA、偏苯三酸乙酸纖維素(CAT)、二甲
基胺基乙酸CA、乙基碳酸CA、氯乙酸CA、乙基草酸
CA、甲基磺酸CA、丁基磺酸CA、對甲苯磺酸CA、乙酸
瓊脂、三乙酸直鏈澱粉、乙酸β葡聚糖、三乙酸β葡聚糖、
乙醛乙酸二甲酯、刺槐豆膠三乙酸酯、羥基化乙烯-乙酸
乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、
HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、
HPMCAT、聚(丙烯酸)酸及酯及聚-(甲基丙烯酸)酸及酯及其共
聚物、澱粉、葡聚糖、糊精、殼聚糖、膠原蛋白、明膠、
聚烯烴、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯基鹵化
物、聚乙烯基酯及醚、天然蠟及合成蠟。

半透膜亦可為疏水性微孔膜，其中孔隙實質上由氣體填
充且不會被水性介質潤濕，但水蒸氣可透過，此如美國專
利第5,798,119號中所揭示。該等具疏水性但水蒸氣可透過
之膜通常由疏水性聚合物組成，該等聚合物諸如為聚烯
烴、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚
醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚鹵化乙烯、聚偏二氟乙

烯、聚乙烯基酯及醚、天然蠟及合成蠟。

半透膜上之傳遞口可在包覆包衣後藉由機械或雷射鑽孔來形成。傳遞口亦可藉由腐蝕水溶性物質塞或藉由使核心凹痕上膜之較薄部分破裂而於原位形成。另外，傳遞口可在包覆包衣過程期間形成，如在美國專利第5,612,059號及第5,698,220號中所揭示之類型的不對稱膜包衣之情況下。

所釋放之活性成分的總量及釋放速率可實質上經由半透膜之厚度及孔隙率、核心之組成及傳遞口之數目、尺寸及位置來調節。

呈滲透控制釋放劑型之醫藥組合物可進一步包含如本文所述之其他習知賦形劑或載劑以提高調配物之效能或加工性。

滲透控制釋放劑型可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術製備。參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 同上；Santus及Baker, *J. Controlled Release* **1995**, 35, 1-21；Verma等人, *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, 26, 695-708；及Verma等人, *J. Controlled Release* **2002**, 79, 7-27。

在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物經調配成AMT控制釋放劑型，其包含包覆包含活性成分及其他醫藥學上可接受之賦形劑或載劑的核心之不對稱滲透膜。參見美國專利第5,612,059號及國際專利申請公開案第WO 2002/17918號。AMT控制釋放劑型可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術製備，包括直接壓縮、乾式粒化、

濕式粒化及浸塗方法。

在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物經調配成ESC控制釋放劑型，其包含包覆包含活性成分、羥乙基纖維素及其他醫藥學上可接受之賦形劑或載劑的核心之滲透膜。

3. 多微粒控制釋放裝置

本文提供之呈改良釋放劑型的醫藥組合物可製造成一種多微粒控制釋放裝置，其包含許多粒子、顆粒或丸粒，其直徑範圍為約10 μm 至約3 mm、約50 μm 至約2.5 mm或約100 μm 至約1 mm。該等多微粒可由熟習此項技術者已知之方法製備，包括濕式及乾式粒化、擠壓/滾圓法、碾壓、熔化-凝固及噴塗種核。參見例如，*Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Ghebre-Sellassie編; Marcel Dekker: 1994; 及*Pharmaceutical Pelletization Technology*; Ghebre-Sellassie編; Marcel Dekker: 1989。

如本文所述之其他賦形劑或載劑可與醫藥組合物摻合以有助於處理及形成多微粒。所得粒子自身可構成多微粒裝置或可由各種成膜物質包覆，該等成膜物質諸如為腸溶聚合物、遇水膨脹及水溶性聚合物。多微粒可進一步處理成膠囊或錠劑。

4. 靶向傳遞

本文提供之醫藥組合物亦可經調配以靶向所治療之個體的特定組織、受體或其身體的其他區域，包括基於脂質體、重封紅血球及抗體之傳遞系統。實例包括(但不限於)以下文獻中所揭示者：美國專利第5,709,874號、第

5,759,542號、第5,840,674號、第5,900,252號、第5,972,366號、第5,985,307號、第6,004,534號、第6,039,975號、第6,048,736號、第6,060,082號、第6,071,495號、第6,120,751號、第6,131,570號、第6,139,865號、第6,253,872號、第6,271,359號、第6,274,552號、第6,316,652號及第7,169,410號。

使用方法

在一個實施例中，本文提供治療或預防個體之C型肝炎病毒感染之方法，其包含向個體投與治療有效量之本文提供之化合物，例如式Ia或Ib化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。在一個實施例中，個體為哺乳動物。在另一個實施例中，個體為人類。

在另一個實施例中，本文提供一種抑制病毒在宿主中複製之方法，其包含使該宿主與治療有效量之本文提供之化合物(例如式Ia或Ib化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或其同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)接觸。在一個實施例中，宿主為細胞。在另一個實施例中，宿主為人類細胞。在又一個實施例中，宿主為哺乳動物。在又一實施例中，宿主為人類。

在某些實施例中，投與治療有效量之本文提供之化合物(例如式Ia或Ib化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混

合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)使得病毒之複製相對於未投與化合物之個體減少了10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或99%以上，此係利用此項技術已知之方法在投藥後第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第10天、第14天、第15天或第30天所測定，例如測定病毒效價。

在某些實施例中，投與治療有效量之本文提供之化合物(例如式Ia或Ib化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)使得病毒之複製相對於未投與化合物之個體減少了1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍或100倍以上，此係利用此項技術已知之方法在投藥後第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第10天、第14天、第15天或第30天所測定。在某些實施例中，投與治療有效量之本文提供之化合物(例如式Ia或Ib化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)使得病毒之複製相對於未投與化合物之個體減少了1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或10個以上的 \log_{10} ，此係利用此項技術已知之方法在投藥後第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第10天、第14天、第15天或第30天所測定。

在某些實施例中，投與治療有效量之本文提供之化合物

(例如式Ia或Ib化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)使得病毒效價相對於未投與化合物之個體減小了10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或99%以上，此係利用此項技術已知之方法在投藥後第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第10天、第14天、第15天或第30天所測定。

在某些實施例中，投與治療有效量之本文提供之化合物(例如式Ia或Ib化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)使得病毒效價相對於未投與化合物之個體減小了1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍或100倍以上，此係利用此項技術已知之方法在投藥後第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第10天、第14天、第15天或第30天所測定。在某些實施例中，投與治療有效量之本文提供之化合物(例如式Ia或Ib化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)使得病毒效價相對於未投與化合物之個體減小了1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或10個以上的 \log_{10} ，此係利用此項技術已知之方法在投藥後第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第10天、第14天、第15天或第30天所測定。

在又一個實施例中，本文提供一種抑制HCV病毒複製之方法，其包含使該病毒與治療有效量之本文提供之化合物(例如式Ia或Ib化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)接觸。

在某些實施例中，病毒與治療有效量之本文提供之化合物(例如式Ia或Ib化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)接觸使得病毒效價相對於無該接觸之病毒減小了10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或99%以上，此係利用此項技術已知之方法在初始接觸後第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第10天、第14天、第15天或第30天所測定。

在某些實施例中，病毒與治療有效量之本文提供之化合物(例如式Ia或Ib化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)接觸使得病毒效價相對於無該接觸之病毒減小了1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍或100倍以上，此係利用此項技術已知之方法在初始接觸後第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第10天、第14天、第15天或第30天所測定。在某些實施例中，病毒與治療有效量之本文提供之化合物(例如式Ia或Ib化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合

物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)接觸使得病毒效價相對於無該接觸之病毒減小了1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或10個以上的 \log_{10} ，此係利用此項技術已知之方法在初始接觸後第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第10天、第14天、第15天或第30天所測定。

在又一個實施例中，本文提供一種治療、預防或改善與HCV感染相關之肝臟疾病或病症之一或多個症狀的方法，其包含向個體投與治療有效量之本文提供之化合物，例如式Ia或Ib化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。與HCV感染相關之疾病之非限制性實例包括慢性肝炎、肝硬化、肝癌或另外的肝臟表現形式。

在某些實施例中，HCV病毒具有野生型NS3蛋白酶。在某些實施例中，病毒具有基因型1a NS3蛋白酶。在某些實施例中，病毒具有基因型1b NS3蛋白酶。在某些實施例中，病毒具有基因型2a NS3蛋白酶。在某些實施例中，病毒具有基因型3a NS3蛋白酶。在某些實施例中，病毒具有基因型4a NS3蛋白酶。在某些實施例中，HCV病毒具有突變NS3蛋白酶。在某些實施例中，HCV病毒具有突變NS3蛋白酶，其含有一或多個選自以下之突變：T54A、Q80R、R155K、R155Q、A156S、A156T及D168E。

在某些實施例中，HCV病毒具有野生型聚合酶。在某些

實施例中，HCV病毒具有突變聚合酶。在某些實施例中，HCV病毒具有突變聚合酶，其含有一或多個選自以下之突變：S282T、C316Y、M414T、M423T、C445F、C445Y及Y448H。

在又一實施例中，本文提供一種抑制絲胺酸蛋白酶之活性之方法，其包含使絲胺酸蛋白酶與有效量之本文提供之化合物(例如式Ia或Ib化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)接觸。在一個實施例中，絲胺酸蛋白酶為C型肝炎NS3蛋白酶。在某些實施例中，NS3蛋白酶為野生型。在某些實施例中，NS3蛋白酶為基因型1a。在某些實施例中，NS3蛋白酶為基因型1b。在某些實施例中，NS3蛋白酶為基因型2a。在某些實施例中，NS3蛋白酶為基因型3a。在某些實施例中，NS3蛋白酶為基因型4a。在某些實施例中，NS3蛋白酶為突變體。在某些實施例中，NS3蛋白酶為突變體，其含有一或多個選自以下之突變：T54A、Q80R、R155K、R155Q、A156S、A156T及D168E。

視所治療之病狀、病症或疾病及個體之健康狀況而定，本文提供之化合物可經以下途徑投與：經口、非經腸(例如肌肉內、腹膜內、靜脈內、腦室內(ICV)、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入)、吸入、經鼻、經陰道、經直腸、舌下或表面(例如經皮或局部)，且可單獨或與適於各投藥途徑之醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑一起調配

成適合的劑量單位。在某些實施例中，本文提供之化合物經口投與。在某些實施例中，本文提供之化合物以錠劑形式經口投與。在某些實施例中，本文提供之化合物以膠囊形式經口投與。在某些實施例中，本文提供之化合物以酞劑形式經口投與。在某些實施例中，本文提供之化合物非經腸投與。在某些實施例中，本文提供之化合物經靜脈內投與。

劑量可呈1、2、3、4、5、6個或6個以上亞劑量形式，該等亞劑量每天以適當間隔投與。劑量或亞劑量可以劑量單位形式投與，每劑量單位含有約0.1至約1,000毫克、約0.1至約500毫克或約0.5至約100毫克活性成分，且若患者之病狀需要，則劑量可替代性地以連續輸注形式投與。在某些實施例中，向個體投與之本文提供之化合物的量在每天約1至約1,000 mg，約10至約500 mg、約20至約400 mg或約50至約400 mg範圍內。在一個實施例中，向個體投與之本文提供之化合物的量為每天約25 mg、約50 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg或約400 mg。在另一個實施例中，向個體投與之本文提供之化合物的量為每天約25 mg或約200 mg，單次劑量。在又一個實施例中，向個體投與之本文提供之化合物的量為約50 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg或約400 mg，一天一次(QD)。在又一個實施例中，向個體投與之本文提供之化合物的量為約50 mg、約100 mg、約150 mg或約200 mg，每天兩次

(BID)。

在某些實施例中，適當的劑量為每天每公斤患者體重約0.01至約100 mg(毫克/公斤/天)、約0.01至約50毫克/公斤/天、約0.01至約25毫克/公斤/天或約0.05至約10毫克/公斤/天，其可以單次或多次劑量投與。適合的劑量可為約0.01至約100毫克/公斤/天、約0.05至約50毫克/公斤/天或約0.1至約10毫克/公斤/天。在該範圍內，劑量可為約0.01至約0.1毫克/公斤/天、約0.1至約1.0毫克/公斤/天、約1.0至約10毫克/公斤/天或約10至約50毫克/公斤/天。在某些實施例中，向個體投與之本文提供之化合物的劑量在約0.1至約1,000毫克/公斤/天、約1至約500毫克/公斤/天、約2至約250毫克/公斤/天範圍內。在某些實施例中，向個體投與之本文提供之化合物的劑量在約5至約10毫克/公斤/天範圍內。在某些實施例中，向個體投與之本文提供之化合物的劑量為約2或250毫克/公斤/天。

組合療法

本文提供之化合物亦可與適用於治療及/或預防HCV感染之其他治療劑組合或合用。

本文所使用之術語「組合」包括使用一種以上療法(例如一或多種預防劑及/或治療劑)。然而，使用術語「組合」不限制向患有疾病或病症之個體投與療法(例如預防劑及/或治療劑)之順序。第一療法(例如預防劑或治療劑，諸如本文提供之化合物)可在向個體投與第二療法(例如預防劑或治療劑)之前(例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分

鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之前)、伴隨第二療法或在第二療法之後(例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之後)投與。本文亦涵蓋三聯療法。

本文所使用之術語「協同」包括本文提供之化合物與已用於或目前正用於預防、治療或控制某一病狀、病症或疾病之另一療法(例如預防劑或治療劑)的組合，其比各個療法之疊加效應有效。療法之組合(例如預防劑或治療劑之組合)的協同效應允許使用較低劑量之一或多種療法及/或較低頻率地向患有某一病狀、病症或疾病之個體投與所述療法。能夠利用較低劑量之療法(例如預防劑或治療劑)及/或能夠較低頻率地投與所述療法可降低與向個體投與所述療法相關的毒性，而不降低所述療法預防、治療或控制某一病狀、病症或疾病之功效。另外，協同效應可提高藥劑預防、治療或控制某一病狀、病症或疾病之功效。最後，療法之組合(例如預防劑或治療劑之組合)的協同效應可避免或減少與單獨使用任一療法相關之不利或不想要的副作用。

本文提供之化合物可與另一治療劑(諸如抗HCV劑)組合或交替投與。在組合療法中，有效劑量之兩種或兩種以上藥劑一起投與，而在交替或相繼步驟療法中，有效劑量之

各藥劑連續投與或相繼投與。給定劑量將視藥物之吸收、失活及排泄率以及熟習此項技術者已知之其他因素而定。應注意，劑量值亦將隨欲減輕之病狀之嚴重程度而變化。進一步應理解，對於任何特殊個體，特定給藥方案及時程應根據個人需要及投與或監督組合物投藥之人員的專業判斷隨時間調整。

已認識到，在用抗病毒劑長期治療後，可能出現HCV之耐藥性變異體。耐藥性最通常因編碼病毒複製中所用之酶之基因的突變而發生。可藉由與誘導與主要藥物引起之突變不同的突變的第二及或許第三抗病毒劑化合物組合或交替投與化合物來延長、增強或恢復針對病毒感染之藥物之功效。或者，可由該組合或交替療法改變藥物之藥物動力學、生物分佈或其他參數。一般而言，組合療法通常優於交替療法，因為其同時對病毒誘導產生多種壓力。

在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物進一步包含如本文所述之第二抗病毒劑。在某些實施例中，本文提供之化合物與一或多種選自由以下組成之群之藥劑組合：干擾素、病毒唑、金剛烷胺、介白素、NS3蛋白酶抑制劑、半胱氨酸蛋白酶抑制劑、菲醌、噻唑啉、苯甲醯苯胺、解螺旋酶抑制劑、聚合酶抑制劑、核苷酸類似物、膠黴毒素(gliotoxin)、淺藍菌素(cerulenin)、反義硫代磷酸酯寡去氧核苷酸、IRES依賴性轉譯抑制劑及核酶。在一個實施例中，第二抗病毒劑為干擾素。在另一個實施例中，干擾素係選自由以下組成之群：聚乙二醇化干擾素 $\alpha 2a$ 、干擾素

alfacon-1、天然干擾素、ALBUFERON[®]、干擾素 β -1a、 ω 干擾素、干擾素 α 、干擾素 γ 、干擾素 τ 、干擾素 δ 及干擾素 γ -1b。

在某些實施例中，本文提供之化合物與HCV蛋白酶抑制劑組合，該HCV蛋白酶抑制劑包括(但不限於)Medivir HCV蛋白酶抑制劑(Medivir/Tibotec)；ITMN-191(InterMune)；SCH 503034(Schering)；VX950(Vertex)；DE 19914474、WO 98/17679、WO 98/22496、WO 99/07734及Attwood等人，*Antiviral Chemistry and Chemotherapy* **1999**, *10*, 259-273中揭示之基於受質之NS3蛋白酶抑制劑；非基於受質之NS3蛋白酶抑制劑，包括2,4,6-三羥基-3-硝基-苯甲醯胺衍生物(Sudo等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *238*, 643-647)、菲醌(Chu等人，*Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 7229-7232)、RD3-4082、RD3-4078、SCH 68631及SCH 351633(Chu等人，*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **1999**, *9*, 1949-1952)及Eglin C(一種有效的絲胺酸蛋白酶抑制劑)(Qasim等人，*Biochemistry* **1997**, *36*, 1598-1607)。

其他適於治療HCV之蛋白酶抑制劑包括例如美國專利第6,004,933號中揭示之蛋白酶抑制劑，該專利揭示一類HCV內肽酶2之半胱胺酸蛋白酶抑制劑。

其他C型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制劑包括以下文獻中揭示之此類抑制劑：例如Llinas-Brunet等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1713-1718；Steinkiihler等人，

Biochemistry 1998, 37, 8899-8905 ; 美國專利第 5,538,865 號、第 5,990,276 號、第 6,143,715 號、第 6,265,380 號、第 6,323,180 號、第 6,329,379 號、第 6,410,531 號、第 6,420,380 號、第 6,534,523 號、第 6,608,027 號、第 6,642,204 號、第 6,653,295 號、第 6,727,366 號、第 6,838,475 號、第 6,846,802 號、第 6,867,185 號、第 6,869,964 號、第 6,872,805 號、第 6,878,722 號、第 6,908,901 號、第 6,911,428 號、第 6,995,174 號、第 7,012,066 號、第 7,041,698 號、第 7,091,184 號、第 7,169,760 號、第 7,176,208 號、第 7,208,600 號及第 7,491,794 號 ; 美國專利申請公開案第 2002/0016294 號、第 2002/0016442 號、第 2002/0032175 號、第 2002/0037998 號、第 2004/0229777 號、第 2005/0090450 號、第 2005/0153877 號、第 2005/176648 號、第 2006/0046956 號、第 2007/0021330 號、第 2007/0021351 號、第 2007/0049536 號、第 2007/0054842 號、第 2007/0060510 號、第 2007/0060565 號、第 2007/0072809 號、第 2007/0078081 號、第 2007/0078122 號、第 2007/0093414 號、第 2007/0093430 號、第 2007/0099825 號、第 2007/0099929 號、第 2007/0105781 號、第 2008/0152622 號、第 2009/0035271 號、第 2009/0035272 號、第 2009/0111969 號、第 2009/0111982 號、第 2009/0123425 號、第 2009/0130059 號、第 2009/148407 號、第 2009/0156800 號、第 2009/0169510 號、第 2009/0175822 號及第 2009/0180981 號 ; 及國際專利申請公開案第 WO 98/17679 號、第 WO 98/22496 號、第 WO 99/07734 號、第 WO 00/09543 號、第 WO 00/59929 號、第 WO 02/08187 號、第 WO 02/08251 號、

第 WO 02/08256 號、第 WO 02/08198 號、第 WO 02/48116 號、第 WO 02/48157 號、第 WO 02/48172 號、第 WO 02/60926 號、第 WO 03/53349 號、第 WO 03/64416 號、第 WO 03/64455 號、第 WO 03/64456 號、第 WO 03/66103 號、第 WO 03/99274 號、第 WO 03/99316 號、第 WO 2004/032827 號、第 WO 2004/043339 號、第 WO 2005/037214 號、第 WO 2005/037860 號、第 WO 2006/000085 號、第 WO 2006/119061 號、第 WO 2006/122188 號、第 WO 2007/001406 號、第 WO 2007/014925 號、第 WO 2007/014926 號、第 WO 2007/015824 號、第 WO 2007/056120 號、第 WO 2008/019289 號、第 WO 2008/021960 號、第 WO 2008/022006 號、第 WO 2009/053828 號、第 WO 2009/058856 號、第 WO 2009/073713 號、第 WO 2009/073780 號、第 WO 2009/080542 號、第 WO 2009/082701 號、第 WO 2009/082697 號、第 WO 2009/085978 號及第 WO 2008/086161 號，各自之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

其他蛋白酶抑制劑包括噻唑啉衍生物，諸如 RD-1-6250、RD4 6205 及 RD4 6193，其在逆相 HPLC 分析法中顯示與 NS3/4A 融合蛋白質及 NS5A/5B 受質相關之抑制 (Sudo 等人, *Antiviral Research* **1996**, 32, 9-18)；及 Kakiuchi 等人, *FEBS Lett.* **1998**, 421, 217-220；及 Takeshita 等人, *Analytical Biochemistry* **1997**, 247, 242-246 中鑑別之噻唑啉及苯甲醯苯胺。

適合之解螺旋酶抑制劑包括(但不限於)美國專利第

5,633,358號及國際專利申請公開案第WO 97/36554號中揭示之解螺旋酶抑制劑。

適合之核苷酸聚合酶抑制劑包括(但不限於)膠黴毒素(Ferrari等人, *Journal of Virology* 1999, 73, 1649-1654)及淺藍菌素(Lohmann等人, *Virology* 1998, 249, 108-118)。

適合之基於干擾RNA(iRNA)之抗病毒劑包括(但不限於)基於短干擾RNA(siRNA)之抗病毒劑, 諸如Sirna-034及國際專利申請公開案第WO/03/070750號及第WO 2005/012525號美國專利申請公開案第2004/0209831號中所述之抗病毒劑。

與HCV病毒之5'非編碼區(NCR)中之序列片段互補的適合反義硫代磷酸酯寡去氧核苷酸(S-ODN)包括(但不限於)Alt等人, *Hepatology* 1995, 22, 707-717中所述之反義硫代磷酸酯寡去氧核苷酸及包含NCR之3'端之核苷酸326-348及位於之HCV RNA核心編碼區中之核苷酸371-388(Alt等人, *Archives of Virology* 1997, 142, 589-599; 及Galderisi等人, *Journal of Cellular Physiology* 1999, 181, 251-257)。

適合的IRES依賴性轉譯抑制劑包括(但不限於)日本專利申請公開案第JP 08268890號及第JP 10101591號中描述之抑制劑。

適合的核酶包括例如美國專利第6,043,077號、第5,869,253號及第5,610,054號中揭示之核酶。

適合的核苷類似物包括(但不限於)以下中描述之化合物: 美國專利第6,660,721號、第6,777,395號、第6,784,166

號、第 6,846,810 號、第 6,927,291 號、第 7,094,770 號、第 7,105,499 號、第 7,125,855 號及第 7,202,224 號；美國專利申請公開案第 2004/0121980 號、第 2005/0009737 號、第 2005/0038240 號及第 2006/0040890 號；及國際專利申請公開案第 WO 99/43691 號、第 WO 01/32153 號、第 WO 01/60315 號、第 WO 01/79246 號、第 WO 01/90121 號、第 WO 01/92282 號、第 WO 02/18404 號、第 WO 02/32920 號、第 WO 02/48165 號、第 WO 02/057425 號、第 WO 02/057287 號、第 WO 2004/002422 號、第 WO 2004/002999 號及第 WO 2004/003000 號。

其他可用作第二藥劑之各種化合物包括例如 1-胺基-烷基環己烷類(美國專利第 6,034,134 號)、烷基脂質類(美國專利第 5,922,757 號)、維生素 E 及其他抗氧化劑(美國專利第 5,922,757 號)、鯊烯、金剛烷胺、膽酸(美國專利第 5,846,964 號)、N-(亞磷羧基乙醯基)-L-天冬胺酸(美國專利第 5,830,905 號)、苯二甲醯胺類(美國專利第 5,633,388 號)、聚腺苷酸衍生物(美國專利第 5,496,546 號)、2',3'-二去氧肌核苷(美國專利第 5,026,687 號)、苯并咪唑類(美國專利第 5,891,874 號)、植物提取物(美國專利第 5,725,859 號、第 5,837,257 號及第 6,056,961 號)及吡啶類(美國專利第 5,830,905 號)。

在某些實施例中，一或多種本文提供之化合物與包括(但不限於)以下之抗 C 型肝炎病毒干擾素組合或交替投與：INTRON[®] A(干擾素 α -2b)、PEGASYS[®](聚乙二醇化干

擾素 α -2a)、ROFERON[®] A(重組干擾素 α -2a)、INFERGEN[®](干擾素 alfacon-1)及PEG-INTRON[®](聚乙二醇化干擾素 α -2b)。在一個實施例中，抗C型肝炎病毒干擾素為INFERGEN[®]、I1-29(PEG-干擾素 λ)、R7025(Maxy- α)、BELEROFON[®]、口服干擾素 α 、BLX-883(LOCTERON[®])、 ω 干擾素、MULTTFERON[®]、水母干擾素、ALBUFERON[®]或REBIF[®]。

在某些實施例中，一或多種本文提供之化合物與抗C型肝炎病毒聚合酶抑制劑(諸如病毒唑、偉拉咪定(viramidine)、NM 283(瓦諾吡他濱(valopicitabine))、PSI-6130、R1626、HCV-796、R7128、IDX184及IDX375)組合或交替投與。

在某些實施例中，一或多種本文提供之化合物與病毒唑及抗C型肝炎病毒干擾素(諸如INTRON[®] A(干擾素 α -2b)、PEGASYS[®](聚乙二醇化干擾素 α -2a)、ROFERON[®] A(重組干擾素 α -2a)、INFERGEN[®](干擾素 alfacon-1)及PEG-INTRON[®](聚乙二醇化干擾素 α -2b))組合投與。

在某些實施例中，一或多種本文提供之化合物與抗C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑組合或交替投與，該抑制劑諸如為ITMN-191、SCH 503034、VX950(替拉普韋(telaprevir))及Medivir HCV蛋白酶抑制劑。

在某些實施例中，一或多種本文提供之化合物與抗C型肝炎病毒疫苗組合或交替投與，該疫苗包括(但不限於)TG4040、PEVIPRO[™]、CGI-5005、HCV/MF59、GV1001、

IC41及INNO0101(E1)。

在某些實施例中，一或多種本文提供之化合物與抗C型肝炎病毒單株抗體(諸如AB68及XT1-6865(先前稱為HepX-C))或抗C型肝炎病毒多株抗體(諸如西卡韋(cicavir))組合或交替投與。

在某些實施例中，一或多種本文提供之化合物與抗C型肝炎病毒免疫調節劑組合或交替投與，諸如ZADAXIN[®](胸腺法新(thymalfasin))、NOV-205及奧法尼特(oglufanide)。

在某些實施例中，一或多種本文提供之化合物與以下組合或交替投與：NEXAVAR[®]、小紅莓(doxorubicin)、PI-88、金剛烷胺、JBK-122、VGX-410C、MX-3253(塞而高斯(celgosivir))、SUVUS[®](BIVN-401或維羅司他(virostat))、PF-03491390(先前稱為IDN-6556)、G126270、UT-231B、DEBIO-025、EMZ702、ACH-0137171、MitoQ、ANA975、AVI-4065、巴維昔單抗(bavituximab)(他伐辛(tarvacin))、ALINIA[®](硝唑尼特(nitrazoxanide))及PYN17。

本文提供之化合物亦可與其他類別的化合物組合投與，該等其他類別的化合物包括(但不限於)(1) α -腎上腺素激導劑；(2)抗心律不齊劑；(3)抗動脈粥樣硬化劑，諸如ACAT抑制劑；(4)抗生素，諸如蒽環黴素(anthracycline)、博萊黴素(bleomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、放線菌素D(dactinomycin)及普卡黴素(plicamycin)；(5)抗癌劑及細胞毒性劑，例如烷基化劑，諸如氮芥、磺酸烷基酯、亞硝基脲、伸乙基亞胺及三氮烯；(6)抗凝血劑，諸如醋硝香豆

素、阿加曲班 (argatroban)、比伐蘆汀 (bivalirudin)、來匹盧定 (lepirudin)、磺達肝素 (fondaparinux)、肝素、苯節二酮、華法林 (warfarin) 及希美加群 (ximelagatran)；(7) 抗糖尿病劑，諸如雙胍類 (例如二甲雙胍)、葡糖苷酶抑制劑 (例如阿卡波糖 (acarbose))、胰島素、美格列奈 (meglitinide) (例如瑞格列奈 (repaglinide))、磺醯基脲 (例如格列美脲 (glimepiride)、格列本脲 (glyburide) 及格列吡嗪 (glipizide))、噻唑啉二酮類 (例如曲格列酮 (troglitazone)、羅格列酮 (rosiglitazone) 及吡格列酮 (pioglitazone)) 及 PPAR- γ 激動劑；(8) 抗真菌劑，諸如阿莫羅芬 (amorolfine)、兩性黴素 B、阿尼芬淨 (anidulafungin)、聯苯苄唑 (bifonazole)、布替萘芬 (butenafine)、布康唑 (butoconazole)、卡泊芬淨 (caspofungin)、環吡酮 (ciclopirox)、克黴唑 (clotrimazole)、益康唑 (econazole)、芬替康唑 (fenticonazole)、非律平 (filipin)、氟康唑 (fluconazole)、異康唑 (isoconazole)、伊曲康唑 (itraconazole)、酮康唑 (ketoconazole)、米卡芬淨 (micafungin)、咪康唑 (miconazole)、萘替芬 (naftifine)、遊黴素 (natamycin)、制黴菌素 (nystatin)、奧昔康唑 (oxyconazole)、雷夫康唑 (ravuconazole)、泊沙康唑 (posaconazole)、龜裂殺菌素 (rimocidin)、舍他康唑 (sertaconazole)、硫康唑 (sulconazole)、特比萘芬 (terbinafine)、特康唑 (terconazole)、噻康唑 (tioconazole) 及伏立康唑 (voriconazole)；(9) 抗炎藥，例如非類固醇抗炎劑，諸如醋氯芬酸 (aceclofenac)、阿西美辛

(acemetacin)、阿莫匹靈(amoxiprin)、阿司匹靈(aspirin)、阿紫丙宗(azapropazone)、貝諾酯(benorilate)、溴芬酸(bromfenac)、卡洛芬(carprofen)、塞內昔布(celecoxib)、膽鹼柳酸鎂(choline magnesium salicylate)、雙氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳(diflunisal)、依託度酸(etodolac)、依託昔布(etoricoxib)、法伊西明(faislamine)、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indometacin)、酮基布洛芬(ketoprofen)、酮洛酸(ketorolac)、氯諾昔康(lornoxicam)、洛索洛芬(loxoprofen)、魯米昔布(lumiracoxib)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、美儂西康(meloxicam)、安乃近(metamizole)、柳酸甲酯(methyl salicylate)、柳酸鎂(magnesium salicylate)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、尼美舒利(nimesulide)、羥布宗(oxyphenbutazone)、帕瑞昔布(parecoxib)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、吡羅昔康(piroxicam)、柳酸柳酯(salicyl salicylate)、舒林酸(sulindac)、苯磺唑酮(sulfinpyrazone)、舒洛芬(suprofen)、替諾昔康(tenoxicam)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)及托美丁(tolmetin)；(10)抗代謝物，諸如葉酸拮抗劑，嘌呤類似物及嘧啶類似物；(11)抗血小板劑，諸如GPIIb/IIIa阻斷劑(例如阿昔單抗(abciximab)、埃替菲巴肽(eptifibatide)及替羅非班(tirofiban))、P2Y(AC)拮抗劑(例如克羅匹多(clopidogrel)、

噻氣匹定(ticlopidine)及CS-747)、西洛他唑(cilostazol)、雙嘧達莫(dipyridamole)及阿司匹靈；(12)抗增殖劑，諸如甲胺喋呤(methotrexate)、FK506(他克莫司(tacrolimus))及黴酚酸嗎啉乙酯；(13)抗TNF抗體或可溶性TNF受體，諸如依那西普(etanercept)、雷帕黴素(rapamycin)及來氟米特(leflunimide)；(14)aP2抑制劑；(15) β -腎上腺素激導劑，諸如卡維地洛(carvedilol)及美托洛爾(metoprolol)；(16)膽酸螯合劑，諸如降膽敏(questran)；(17)鈣通道阻斷劑，諸如苜磺酸胺氣地平(amlodipine besylate)；(18)化學治療劑；(19)環氧合酶-2(COX-2)抑制劑，諸如塞內昔布(celecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)；(20)環孢素；(21)細胞毒類藥物，諸如硫唑嘌呤(azathioprine)及環磷醯胺(cyclophosphamide)；(22)利尿劑，諸如氣噻嗪、雙氫氣噻嗪、氟甲噻嗪、氫氟噻嗪、苜氟噻嗪、甲基氣噻嗪、三氣噻嗪、多噻嗪、苯并噻嗪、依他尼酸(ethacrynic acid)、替尼酸(ticrynafen)、氣噻酮(chlorthalidone)、呋塞米(furosenide)、莫唑胺(muzolimine)、布美他尼(bumetanide)、胺苯蝶啶(triamterene)、胺氣吡脒(amiloride)及螺內酯；(23)內皮素轉化酶(ECE)抑制劑，諸如磷醯二肽；(24)酶，諸如L-天冬醯胺酶；(25)因子VIIa抑制劑及因子Xa抑制劑；(26)法呢基蛋白質轉移酶抑制劑；(27)纖維酸酯；(28)生長因子抑制劑，諸如PDGF活性調節劑；(29)生長激素促分泌素；(30)HMG Co A還原酶抑制劑，諸如普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)

、辛伐他汀(simvastatin)、NK-104(亦稱為伊伐他汀(itavastatin)、尼伐他汀(nisvastatin)或尼巴他汀(nisbastatin))及ZD-4522(亦稱為羅素他汀(rosuvastatin)、阿他伐他汀(atavastatin)或維沙他汀(visastatin))；中性肽鏈內切酶(NEP)抑制劑；(31)激素劑，諸如糖皮質激素(例如皮質酮)、雌激素/抗雌激素、雄激素/抗雄激素、孕酮及黃體激素釋放激素拮抗劑及乙酸奧曲肽(octreotide acetate)；(32)免疫抑制劑；(33)鹽皮質素受體拮抗劑，諸如螺內酯及依普利酮(eplerenone)；(34)微管破裂劑，諸如海鞘素；(35)微管穩定劑，諸如太平紫杉醇(pacitaxel)、多西他濱(docetaxel)及埃坡黴素(epothilones)A-F；(36)MTP抑制劑；(37)煙酸；(38)磷酸二酯酶抑制劑，諸如PDE III抑制劑(例如西洛他唑(cilostazol))及PDE V抑制劑(例如西地那非(sildenafil)、他達那非(tadalafil)及伐地那非(vardenafil))；(39)植物衍生產物，諸如長春花生物鹼、表鬼白素及紫杉烷；(40)血小板活化因子(PAF)拮抗劑；(41)鉑配位錯合物，諸如順鉑(cisplatin)、撒塔鉑(satraplatin)及卡鉑(carboplatin)；(42)鉀通道開放劑；(43)異戊二烯基蛋白(prenyl-protein)轉移酶抑制劑；(44)蛋白質酪胺酸激酶抑制劑；(45)腎素抑制劑；(46)角鯊烯合成酶抑制劑；(47)類固醇，諸如醛固酮、倍氯米松(beclometasone)、倍他米松(betamethasone)、乙酸去氧皮質酮、氟氫可的松(fludrocortisone)、氫化可的松(hydrocortisone)(皮質醇)、潑尼松龍(prednisolone)、強的松(prednisone)、甲潑尼松

龍 (methylprednisolone)、地塞米松 (dexamethasone) 及曲安西龍 (triamcinolone)；(48) TNF- α 抑制劑，諸如替尼達普 (tenidap)；(49) 凝血酶抑制劑，諸如水蛭素；(50) 溶栓劑，諸如阿尼普酶 (anistreplase)、瑞替普酶 (reteplase)、替奈普酶 (tenecteplase)、組織型纖溶酶原活化劑 (tPA)、重組 tPA、鏈激酶、尿激酶、尿激酶原及大茴香甲醯化纖維蛋白溶酶原鏈激酶活化劑複合物 (APSAC)；(51) 血栓烷受體拮抗劑，諸如伊非曲班 (ifetroban)；(52) 拓撲異構酶抑制劑；(53) 血管肽酶抑制劑 (雙重 NEP-ACE 抑制劑)，諸如奧馬巴群萊 (omapatrilat) 及吉莫巴群萊 (gemopatrilat)；及 (54) 其他混雜劑，諸如羥基脲、丙卡巴肼 (procarbazine)、米托坦 (mitotane)、六甲三聚氰胺及金化合物。

本文提供之化合物亦可使用熟習此項技術者熟知之包裝材料以製品形式提供。參見例如美國專利第 5,323,907 號、第 5,052,558 號及第 5,033,252 號。醫藥包裝材料之實例包括 (但不限於) 發泡包裝、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器及任何適於所選調配物及預定投藥與治療模式之包裝材料。

本文亦提供套組，其當由醫師使用時，可使向個體投與適量活性成分簡化。在某些實施例中，本文提供之套組包括容器及本文提供之化合物 (包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥) 之劑型。

在某些實施例中，套組包括包含本文提供之化合物 (包

括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)之劑型的容器在包含一或多種本文所述之其他治療劑之容器中。

本文提供之套組可進一步包括用於投與活性成分之裝置。該等裝置之實例包括(但不限於)注射器、無針注射器濾袋、貼片及吸入器。本文提供之套組亦可包括用於投與活性成分之保險套。

本文提供之套組可進一步包括可用於投與一或多種活性成分之醫藥學上可接受之媒劑。舉例而言，若活性成分係以須經復原以用於非經腸投藥之固體形式提供，則套組可包含具有適合媒劑之密封容器，其中活性成分可溶解形成適於非經腸投藥之無顆粒無菌溶液。醫藥學上可接受之媒劑之實例包括(但不限於)：水性媒劑，包括(但不限於)注射用水(USP)、氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液及乳酸林格氏注射液；可與水混溶之媒劑，包括(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，包括(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苯甲酸苯甲酯。

將藉助於以下非限制性實例來進一步瞭解本發明。

實例

無論是否已特定地定義一個特殊的縮寫，如本文中在該等方法、流程及實例中所用之符號及約定均與當代科學文

獻(例如美國化學學會雜誌(Journal of the American Chemical Society)或生物化學雜誌(Journal of Biological Chemistry))中所使用之符號及約定一致。在實例及整個說明書中可特定地(但不限於)使用以下縮寫: g(公克); mg(毫克); mL(毫升); μ L(微升); L(公升); mM(毫莫耳); μ M(微莫耳); Hz(赫茲); MHz(兆赫茲); mmol(毫莫耳); eq.(當量); hr(小時); min(分鐘); MS(質譜分析); NMR(核磁共振); ESI(電噴霧離子化); ACN(乙腈); CDCl_3 (氘化氯仿); DCM(二氯甲烷); DMF(N,N-二甲基甲醯胺); DMSO(二甲亞砜); DMSO-d_6 (氘化二甲亞砜); EtOAc(乙酸乙酯); EtOH(乙醇); MeOH(甲醇); THF(四氫呋喃); DIPEA(N,N-二異丙基乙基胺); TEA(三乙胺); DBU(1,8-二氮二環[5.4.0]十一-7-烯); CDI(羰基二咪唑); EDCI或EDC(N'-乙基-N-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺); P_2O_5 (五氧化二磷); TBTU(四氫硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂); Me(甲基); Et(乙基); *i*Pr,(異丙基); *t*Bu(第三丁基); Boc(第三丁氧基羰基); Bn(苯甲基); TsOH(甲苯磺酸); TsO(甲苯磺酸根); DEAD(偶氮二甲酸二乙酯); DIAD(偶氮二甲酸二異丙酯); PPh_3 (三苯基膦); AcCl(乙醯氯); TFA(三氟乙酸); Cbz(苯甲氧羰基); Fmoc(9-芴基甲氧羰基); PMB(對甲氧基苯甲基); *t*BuOK(第三丁醇鉀)及 Zhan IB觸媒((1,3-二苯基咪唑啉-2-基)(5-(N,N-二甲基胺磺醯基)-2-異丙氧基苯亞甲基)-氯化鈺(V))。

對於所有以下實例，可利用熟習此項技術者已知之標準處理及純化方法。除非另外指出，否則所有溫度以 $^{\circ}\text{C}$ (攝氏度)表示。除非另作說明，否則所有反應均在室溫下進行。此處之合成方法意欲經由使用特定實例來例示適用的化學方法且不指示本發明之範疇。

實例 1

HCV蛋白酶分析法

一般程序：用 AnaSpec, Inc. (San Jose, CA) 之 Sensolyte™ 620 HCV蛋白酶分析套組在供應商描述之條件下使用根據 Taremi 等人 (*Protein Science*, 1998, 7, 2143-2149) 獲得之 1.2 nM HCV NS3-NS4A蛋白酶來量測化合物對HCV蛋白酶活性之抑制效應。在含最終濃度為5%之DMSO之分析緩衝液中測試各種濃度之化合物。允許在室溫下進行反應持續60分鐘，且用 Tecan Infinity 光譜螢光計記錄螢光量測結果。利用 Tecan Magellan 軟體使用 S 形非線性回歸分析基於四個參數，根據抑制百分比與濃度之關係的資料確定 IC_{50} 值。

針對重組 HCV NS3-4A蛋白酶之基因型 1a、1b、2a、3a 及 4a 以及其他細胞蛋白酶測試化合物 52。HCV NS3-4A蛋白酶之結果概示於表 1 中。化合物 52 可抑制重組 HCV NS3-4A蛋白酶之基因型 1a、1b、2a、3a 及 4a， IC_{50} 值在低奈莫耳範圍內。化合物 52 不抑制 9 種其他細胞蛋白酶 (IC_{50} 範圍大於 10 mM)，此表明該化合物具有高選擇性。

表 1. 化合物 52 針對 NS3/4A 蛋白酶基因型之活體外活性

HCV NS3-4A蛋白酶	IC ₅₀ (nM)
基因型1a	1.1±0.1
基因型1b	1.2±0.1
基因型2a	1.9±0.5
基因型3a	23.0±1.9
基因型4a	0.81±0.03

平均值±標準偏差IC₅₀值源於3個獨立的實驗。

亦使用表面電漿共振測定化合物 52 與 NS3-4A(Con1) 之結合動力學。化合物 52 緊密結合 HS3-4A 蛋白酶，締合速率為 $2.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ，解離速率為 $2.1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ，平衡常數為 0.8 nM，且解離半衰期超過 9 小時。

實例 2

HCV 複製分析法

一般程序：使含有 HCV Con1 次基因組複製子之 Huh-7 細胞 (GS4.1 細胞) 在補充有 10% 胎牛血清 (FBS)、2 mM L-麩醯胺酸、110 mg/L 丙酮酸鈉、1X 非必需胺基酸、100 U/mL 青黴素 (penicillin)- 鏈黴素 (streptomycin) 及 0.5 mg/mL G418 (Invitrogen) 之杜氏改良伊格爾培養基 (Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM) 中生長。在劑量-反應測試中，將細胞接種於 96 孔板中，每孔 7.5×10^3 個細胞，體積為 50 μL ，且在 37°C / 5% CO₂ 下培育。在塗佈後 3 小時，添加 50 μL 10 份化合物之 2 倍連接稀釋液 (最高濃度為 75 μM)，且在 0.5% DMSO 存在下在 37°C / 5% CO₂ 下培育細胞培養物。或者，測試 15 μM 之單個濃度之化合物。在所有情況下，使用缺乏 HCV 複製子之 Huh-7 細胞作為陰性對

照。在化合物存在下培育細胞72小時，此後藉由酶聯免疫吸附分析法(ELISA)監測該等細胞的NS4A蛋白之表現。為此，隨後用丙酮/甲醇(1:1, v/v)固定板1分鐘，用含0.1% Tween 20之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌兩次，在室溫下用含10% FBS之TNE緩衝液阻斷1小時，隨後在37°C下與稀釋於相同緩衝液中之抗NS4A小鼠單株抗體A-236(ViroGen)一起培育2小時。在用含0.1% Tween 20之PBS洗滌三次後，在37°C下將細胞與於含10% FBS之TNE中之抗小鼠免疫球蛋白G-過氧化酶結合物一起培育1小時。如上所述進行洗滌後，用鄰苯二胺(Zymed)使反應物顯色。30分鐘後用2 N H₂SO₄終止反應，且使用Sunrise Tecan分光光度計在492 nm下讀取吸光度。利用Tecan Magellan軟體使用S形非線性回歸分析基於四個參數，根據抑制%與濃度之關係的資料確定EC₅₀值。當在單個濃度下篩選時，結果係以15 μM下之抑制%表示。

在細胞毒性評估中，用如上所述之化合物處理GS4.1細胞，且使用Cell Titer 96 AQueous單溶液細胞增殖分析法(Promega)監測細胞活力。如上所述利用Tecan Magellan軟體根據細胞毒性%與濃度之關係的資料確定CC₅₀值。

生物學結果概示於表2中，其中A表示值小於1 μM，且B表示值介於1 μM至10 μM之間，C表示值介於10 μM至75 μM之間，且D表示值大於75 μM。

在長期處理分析法中測試化合物52。用化合物但在無G418時處理複製子細胞(基因型1b)14天，且在多個時間點

量測複製子RNA之含量。在14天處理結束時，在無化合物存在下，但在有或無G418下在10 cm器皿中培養細胞21天。隨後用結晶紫染色存活細胞群落且計數。

在14天之處理期間，觀察到複製子RNA之劑量依賴性減少。在用10 nM化合物處理10天後，獲得 $3.7 \log_{10}$ 之平均最大RNA減少值。

當在G418存在下培養細胞時，對於1 nM或更高濃度之化合物52，觀察到化合物對具有複製子之群落數之劑量依賴性效應。平均而言，僅6個群落保持對10 nM化合物之14天處理起反應，此表明最初培養物中所存在之大部分複製子已被清除。

生物學結果概示於表2中，其中A表示值小於1 μM ，且B表示值介於1 μM 至10 μM 之間，C表示值介於10 μM 至75 μM 之間，且D表示值大於75 μM 。

實例3

產生重組JFH-1病毒儲備液

藉由用由活體外轉錄產生之JFH-1 RNA轉染HPC細胞來產生用於HCV活體外感染分析法中之重組JFH-1 HCV病毒。使用獲自NCBI寄存編號AB047639之序列資訊以合成方式獲得JFH-1 DNA模板(Wakita, 等人, *Nat. Med.* 2005, 11:791-796)。來源：DNA2.0, Menlo Park, CA。

由DNA2.0合成JFH-1 HCV純系之cDNA且該cDNA含有T7啟動子以驅動JFH-1基因組RNA之轉錄。根據製造商之說明書使用Hi-Speed Plasmid Midi套組(Qiagen)擴增該質

體。

表 2

化合物	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (Mm)	CC ₅₀ (μ M)
51	A	A	C
52	A	A	C
54	A	B	D
55	A	A	C
56	A	A	D
57	A	A	C
58	A	A	C

在 37°C 下用 300 U XbaI 消化 30 微克的已純化之 DNA 隔夜。使用已消化的 DNA 作為模板以便如製造商所指示使用 MEGAScript T7 套組 (Ambion) 活體外轉錄 JFH-1 基因組 RNA。將 JFH-1 RNA 產物再懸浮於 RNA 儲存溶液 (Ambion) 中，達 1 μ g/ μ L。在電穿孔之前，藉由瓊脂糖凝膠電泳 (1.2% E-gel) 檢驗 JFH-1 RNA 之品質。

如下製備 Huh-7 及 HPC 細胞之完全生長培養基 (Huh-7 培養基)：DMEM (含有葡萄糖、L-麩醯胺酸及丙酮酸鈉)、10% FBS、100 IU/mL 青黴素、100 μ g/mL 鏈黴素、2 mM GlutaMAX、1% MEM 非必需胺基酸。用胰蛋白酶-EDTA 處理未匯合之 HPC 細胞，用 Huh-7 培養基收集且在 4°C 下在 Allegra 6R 離心機 (Beckman Coulter) 中於 50 mL 錐形管中在 1,500 rpm 下離心 5 分鐘。隨後藉由將細胞再懸浮於 50 mL PBS 中清洗細胞兩次，且在 4°C 下在 1,500 rpm 下離心 5 分鐘。

使用 Thermo Scientific Hybaid OptiBuffer 套組 (含有緩衝液 A、溶液 B 及化合物 C 及 D) 將 JFH-1 RNA 電穿孔於 HPC 細胞中。洗滌後，將 HPC 細胞再懸浮於 OptiBuffer 緩衝液 A 中，每毫升 1×10^7 個細胞，且轉移 400 μL (4×10^6 個細胞) 至 1.5 mL 無 RNase 之微量離心管中，且在室溫下在 Microfuge 18 (Beckman Coulter) 離心機中在 2,000 rpm 下平緩離心 5 分鐘。在該離心步驟期間，藉由混合 2.5 mL OptiBuffer 溶液 B 與 1 小瓶 OptiBuffer 化合物 C (5.5 mg ATP)、1 小瓶 OptiBuffer 化合物 D (7.7 mg 麩胱甘肽) 及 2.5 mL 經高壓釜處理過的水來製備電穿孔培養基。抽出上清液後，將細胞離心塊再懸浮於 400 μL 電穿孔培養基中。向再懸浮之細胞中添加 JFH-1 RNA (8 μg)，隨後轉移至 0.4 cm 小槽中，且用 Bio-Rad GenePulser XCell 電穿孔模組，以單次脈衝在 960 μf 、270 V 及最大電阻下進行電穿孔。以無 RNA 之偽轉染物進行電穿孔，作為陰性對照。立即向小槽中添加生長培養基 (600 μL)。隨後將細胞轉移至 15 mL 含有 3.4 mL Huh-7 培養基之錐形管中。將約 1.2×10^5 個細胞接種於 Corning Costar 6 孔板之各孔中且在 37°C 及 5% CO_2 下培育。

在匯合時，以胰蛋白酶處理已轉染之 HPC 細胞且按 1:5 分至新的 6 孔板中。轉染後第 5 天及第 14 天，自培養物中收集條件培養基，藉由在桌上型離心機 (具有 GH3.8 轉子之 Beckman Coulter Allegra 6R) 中在 2,000 rpm 下離心 10 分鐘，移除細胞碎片，且經由 0.2 μm 頂置注射器之過濾器過濾培養基。亦固定已轉染之細胞，以供免疫組織化學分

析，且進行溶解，以進行免疫墨點分析。

以(Zhong,等人, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2005, 102:9294-9299)描述之方式擴增重組JFH-1 HCV病毒。使HPC細胞於225 cm²燒瓶中分裂至10%匯合，且在接種後5小時，用1 mL已轉染之細胞培養基(上述)感染。在感染(p.i.)後5天時，按1:2將培養物分至新的225 cm²燒瓶中。將一半初始培養基移入所分割之培養物中，以促進病毒擴增。感染後第10天，自225 cm²燒瓶收集條件培養基，在桌上型離心機中在2,000 rpm下離心10分鐘，且經頂置MF75滅菌過濾器(0.45 μm)瓶之單元過濾。將該病毒儲備液依2毫升等分試樣儲存在-80°C下以備後用。

在如實例2中所述之HCV複製子分析法中，針對基因型1a、1b及2a測試化合物52。將複製子細胞(基因型1a或1b)接種於96孔板上，在化合物存在下培養3天，且進行螢光素酶分析法。

用JFH-1(基因型2a)感染HPC細胞，且用化合物處理4天(16小時後移除病毒接種物)。藉由抗HCV核心ELISA量測剩餘病毒。亦使用如實例5中所述之比色增殖分析法平行量測化合物細胞毒性。生物學結果概示於表3中。

表3.細胞培養物中化合物52之活性

HCV NS3-4A蛋白酶	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (μM)	選擇性指數
1b複製子	0.5 ± 0.1	25.2 ± 5.3	50,400
1a複製子	3.4 ± 1.1	>77	>22,647
2a病毒	4.4 ± 0.6	11.3 ± 0.1	2,568

平均值±標準偏差值源於3-6個獨立的實驗。

實例4

HCV活體外感染核心ELISA分析法

HCV活體外感染核心ELISA分析法量測測試化合物抑制感染性HCV(病毒株JFH-1; 基因型2a)在細胞培養物中之複製能力。近來, 已發現Wakita等人(*Nat. Med.* 2005, 11:791-796)所鑑別之活體外感染模型在缺乏視黃酸誘導性基因I(RIG-I)或分化簇(cluster of differentiation, CD)-81陽性Huh-7肝癌細胞株中複製。吾人已開發之該模型用於使用產生HCV之細胞(HPC)(一種能夠繁殖JFH-1 HCV病毒之專屬Huh-7源性細胞子系)來測定抗病毒化合物針對感染性病毒之活體外功效。分析法之讀數為在經JFH-1病毒感染且用測試化合物處理後5天, 藉由ELISA定量HCV核心蛋白質的結果。

用HPC細胞接種96孔Corning Costar板, 密度為每孔 3.0×10^3 個細胞, 於50 μ L Huh-7培養基中。用Huh-7培養基(DMEM(含有葡萄糖、L-麩醯胺酸及丙酮酸鈉)、10% FBS、100 IU/mL青黴素、100 μ g/mL鏈黴素、2 mM GlutaMAX、1% MEM非必需胺基酸)將化合物儲備液新鮮配製成2X儲備液。用Huh-7培養基自2X儲備液再製備7份3倍藥物稀釋液。在接種HPC細胞後至少4小時, 抽出96孔培養板中之培養基, 且向各孔中添加50 μ L各藥物稀釋液及50 μ L JFH-1 HCV。

在處理及感染後16小時, 藉由抽吸移除病毒接種物。用已於Huh-7培養基中稀釋至1X之藥物以相同的最終濃度處

理培養物，最終體積為200 μL 。在37°C/5% CO_2 下在藥物存在下再培育細胞4天。

藉由抽吸自板移除培養基。用250 μL 1:1丙酮:甲醇固定細胞90秒，用PBS洗滌一次，隨後用1×KPL洗滌溶液洗滌三次。隨後，在室溫下，每孔用150 μL 10% FBS-TNE(50 mM Tris-HCl(pH 7.5 ; Sigma)、100 mM NaCl、1 mM EDTA，含10% FBS)阻斷分析板1小時。用1×KPL洗滌溶液洗滌細胞三次，且在37°C下與100微升/孔的抗C型肝炎核心mAb(1 mg/mL按1:500稀釋於10% FBS-TNE中之儲備液)一起培育2小時。用1×KPL洗滌溶液洗滌細胞三次，且在37°C下與100微升/孔的HRP-山羊抗小鼠抗體(按1:2,500稀釋於10% FBS-TNE中)一起培育1小時。

每板使用1 OPD錠劑+12 mL檸檬酸鹽/磷酸鹽緩衝液(16 mM檸檬酸、27 mM Na_2HPO_4)加上5 μL 30% H_2O_2 來製備OPD溶液。用1×KPL洗滌溶液洗滌細胞三次，且在室溫下在黑暗中每孔用100 μL OPD溶液顯色30分鐘。每孔用100 μL 2 N H_2SO_4 終止反應，且在Victor³ V 1420多標記計數器(Perkin Elmer)中在A₄₉₀ nm下量測吸光度。根據由Microsoft Excel及XLfit 4.1軟體確定之所得最佳擬合方程之劑量反應曲線計算各化合物之EC₅₀值。病毒複製之抑制的陰性對照組為感染JFH-1 HCV病毒株之未處理HPC細胞。陰性ELISA對照組為未處理且未受感染之HPC細胞。陽性ELISA對照組為感染JFH-1 HCV病毒株之未處理HPC細胞。

實例5

MTS細胞毒性分析法

該細胞毒性分析法量測在經測試化合物處理5天後細胞之活力。分析法讀數為黃色MTS四唑鎗化合物生物還原成紫色甲臍產物的結果。該轉化由NADPH或NADH介導，且與培養物中活細胞的數目成正比。

用HPC細胞接種96孔Corning Costar板，密度為每孔 3.0×10^3 個細胞，於50 μ L Huh-7培養基中。用Huh-7培養基將化合物儲備液新鮮配製成2X儲備液。用Huh-7培養基自2X儲備液再製備7份3倍藥物稀釋液，總計8份稀釋液。

在接種HPC細胞後至少4小時，向培養物中添加50 μ L各藥物稀釋液。在處理後16小時，藉由抽吸移除現有培養基。用已於Huh-7培養基中稀釋至1X之藥物以相同的最終濃度處理培養物，最終體積為100 μ L。在37°C/5% CO₂下在藥物存在下再培育細胞4天。

在處理5天後，藉由向各孔中添加20 μ L MTS溶液來進行CellTiter 96[®] Aqueous單溶液細胞增殖分析法。隨後在37°C/5% CO₂下培育板3小時。在Victor³ V 1420多標記計數器(Perkin Elmer)中在A₄₉₀ nm下讀取板，且使用Microsoft Excel及XLfit 4.1軟體確定CC₅₀濃度。細胞死亡之陽性對照組：僅含Huh-7培養基之培養孔。細胞死亡之陰性對照組：含有未處理且未受感染之HPC細胞之培養孔。

實例6

HCV活體外感染西方墨點法分析法

該分析法量測測試化合物抑制JFH-1 HCV病毒株在細胞

培養物中之複製的能力。分析法之讀數為在經JFH-1病毒感染且藥物處理後5天，藉由西方墨點法定量HCV NS3或核心蛋白質的結果。陰性對照組：未處理且未受感染之HPC細胞。陽性對照組：感染JFH-1 HCV病毒株之未處理HPC細胞。

用HPC細胞接種24孔Corning Costar板，密度為每孔 1.5×10^4 個細胞，於0.8 mL Huh-7培養基(DMEM(含有葡萄糖、L-麩醯胺酸及丙酮酸鈉)、10% FBS、100 IU/mL青黴素、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 鏈黴素、2 mM GlutaMAX、1% MEM非必需胺基酸)中。用Huh-7培養基將化合物儲備液新鮮配製成10X儲備液。用Huh-7培養基自10X儲備液再製備4份5倍藥物稀釋液，總計5份稀釋液。

在接種HPC細胞後至少3小時，向各孔中添加100 μL 各藥物稀釋液及100 μL JFH-1 HCV。在處理及感染後16小時，藉由抽吸移除病毒接種物。用已於Huh-7培養基中稀釋至1X之藥物以相同的最終濃度處理培養物，最終體積為1 mL。在 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 下在藥物存在下再培育細胞4天。

藉由抽吸自板中移除培養基，且用1 mL PBS洗滌細胞。在移除PBS後，每孔添加100 μL SDS樣品緩衝液(50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、2%超純SDS、10%甘油、0.01%溴酚藍、0.1 M DTT)。收集樣品於無RNase之微量離心管中，在 95°C 下培育5-10分鐘，且在Eppendorf 5415D離心機中以最大速度離心2分鐘。

為了製作西方墨點，在XCell II墨點模組(Invitrogen)中

之4-20% Tris-甘胺酸聚丙烯醯膠凝膠之各泳道中裝載15微升各樣品；亦在一個泳道中裝載6 μ L SeeBluePlus2預染蛋白質標準物。各凝膠在125 V下利用Novex SDS(1X Tris/甘胺酸/SDS)電泳緩衝液(Invitrogen)電泳1.5小時。使用iBlot設備(Invitrogen)根據製造商之方案將各凝膠轉移至iBlot硝基纖維素膜上。用PBST(Sigma)清洗膜，隨後在室溫下在搖動下，用6 mL阻斷緩衝液(5 w/v%脫脂乳之PBST溶液)阻斷1小時。在4°C下在搖動下，在6 mL含HCV NS3鼠類mAb(1:500；ViroGen Corp.)及抗GAPDH鼠類IgG Ab(1:1,000,000；Calbiotech)或抗核心mAb(1:500；Affinity BioReagents)之阻斷緩衝液中培育各墨點隔夜。在室溫下在搖動下在PBST中洗滌3次(每次10分鐘)後，在室溫下在搖動下將各墨點與6 mL含有結合HRP之驢抗小鼠Ab(1:5,000)之阻斷緩衝液(5 w/v%脫脂乳之PBST溶液)一起培育1小時。如上所述洗滌各墨點，隨後根據製造商之方案暴露於5 mL來自SuperSignal West Dura受質套組(Pierce)之受質中。隨後使用Fluorochem 5,500成像器(Alpha Innotech)暴露各墨點。

藉由使用ImageQuant 5.2軟體測定NS3及核心蛋白質之帶密度來定量病毒複製。自NS3、核心及GAPDH帶密度減去背景(經測定的模擬轉染之細胞在NS3或核心區內的密度)。隨後相對於相同樣品之相應已修正的GAPDH值校正各已修正之NS3或核心值。使用Microsoft Excel及XLfit 4.1軟體確定各化合物之EC₅₀值，亦即使NS3或核心蛋白質之產生減少50%的測試化合物濃度。以一式兩份的方式確

定各EC₅₀值。

實例 7

基因型 1a 或 1b 耐藥性細胞株之表徵

用各種濃度之化合物 52 在 G418 存在下處理複製子細胞 (基因型 1a 或 1b)。藉由群體測定 NS3 (蛋白酶與解螺旋酶區兩者) 之序列來鑑別處理中出現之基因型變化。在選擇後藉由 NS5A 西方墨點法或在選擇期間及選擇後藉由螢光素酶分析法評估化合物 52 及其他化合物之活性。

表 4. 在選擇後基因型 1b 複製子之 NS3 基因型變化

細胞株	選擇濃度(nM)	顯性突變	微小突變
GS4.1 ^a	0	-	-
A-1b	10	D168V	D168E、E503D
B-1b	10	D168V	D168A/E、V256A、G282A、A156V
C-1b	10	D168V	Q41R、Q80R、A156V、D168H/A/E/Y/I
D-1b	25	D168V	D168A、E503D
E-1b	25	D168V	A156P、D168A/Y/E、V256A、G282A
F-1b	25	D168V	D168Y/H、G282A
Zluc ^a	0	-	-
ZlucA-1b	10	D168V	D168A
ZlucB-1b	25	D168V	D168A

^aGS4.1 及 Zluc 細胞株分別含有基因型 1b 複製子且無螢光素酶或有螢光素酶。

藉由將基因型 1b 複製子細胞與 10 nM 或 25 nM 化合物 52 一起長期培養來產生 8 種耐藥性複製子細胞株。測定各代之 NS3 (AAs 1-631) 的序列。如表 4 中所示，NS3 D168V 為關於 8 種複製子細胞株所觀察到之特徵突變。出現 D168V 與在約 20 天之選擇後針對化合物之耐藥性一致。所有 8 種

細胞株均展現對化合物之耐藥性，變化倍數值不小於250。然而，該等耐藥性細胞株仍對IFN以及其他類別之抗病毒劑(表5)敏感。

在基因型1a背景中，顯性基因型變異為D168A，而不是D168V。然而，該等耐藥性細胞株仍對IFN以及其他類別之抗病毒劑(表6)敏感。

表5.在選擇後基因型1b複製子之耐藥性程度

細胞株	選擇濃度(nM)	變化倍數 ^a			
		化合物52	IFN	IDX375	IDX184
Zluc	0	1	1	1	1
ZlucA	10	250 ± 66	0.6 ± 0.4	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.2
ZlucB	25	1037 ± 144	0.7 ± 0.06	1.3 ± 0.4	1.1 ± 0.2

^a各實驗中，變化倍數值係藉由將耐藥性複製子之平均EC₅₀值除以野生型複製子之平均EC₅₀值來計算。此處呈現3個實驗之平均值±標準偏差變化倍數值。當變化倍數值>3時，表示具有耐藥性。

表6.在選擇後基因型1a複製子之NS3
基因型變化及耐藥性程度

細胞株	選擇濃度(nM)	顯性突變	變化倍數 ^a			
			化合物52	IFN	IDX375	IDX184
H1a-luc	0	-	1	1	1	1
A-1a	10	D168A	589 ± 442	0.95 ± 0.3	18 ± 1	0.6 ± 0.3
B-1a	10	D168A	>3690	1.4 ± 0.7	1.3 ± 0.03	0.8 ± 0.1
C-1a	25	D168A	900 ± 64	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.2	0.9 ± 0.2
D-1a	25	D168A	>2750	1.5 ± 0.9	1.5 ± 0.2	0.8 ± 0.2

^a各實驗中，變化倍數值係藉由將耐藥性複製子之平均EC₅₀值除以野生型複製子之平均EC₅₀值來計算。此處呈現2-3個實驗之平均值±標準偏差變化倍數值。當變化倍數值>3時，表示具有耐藥性。

實例 8

化合物 52 之耐藥性及交叉耐藥性概況

與化合物 52 針對野生型複製子之活性相比，評估化合物 52 針對具有耐單一蛋白酶抑制劑之突變之複製子的活性。藉由定點突變誘發在基因型 1b 螢光素酶複製子中引入突變。藉由螢光素酶分析法，在經活體外轉錄之野生型或突變型螢光素酶複製子 RNA 短暫轉染的細胞中在 4 天處理之後量測化合物活性。在未經處理之轉染細胞中藉由比較轉染後 4 小時與 4 天之螢光素酶活性來確定複製能力。結果概示於表 7 中。

NS3 D168 基因座處之突變賦予針對化合物 52 之中度至高度耐藥性。該等 D168 突變降低了複製子之複製能力(例如 D168V，野生型之 19%)。

表 7. 化合物 52 之耐藥性概況

NS3 突變	變化倍數 ^a	複製能力 ^b
T54A	1.4 ± 0.2	61.6 ± 23
Q80R	5.7 ± 0.9	108 ± 30
R155K	9.0 ± 1.7	60 ± 18
R155Q	0.6 ± 0.09	25 ± 21
A156S	0.5 ± 0.1	54 ± 19
A156T	27.1 ± 9.5	6 ± 2
D168A	575 ± 210	32 ± 10
D168E	41.4 ± 17.8	40 ± 12
D168V	4587 ± 1003	19 ± 5
D168Y	1107 ± 513	10 ± 4

^a各實驗中，變化倍數值係藉由將突變複製子之平均 EC₅₀ 值除以野生型複製子之平均 EC₅₀ 值來計算。呈現 3-4 個實驗之平均值 ± 標準偏差。當變化倍數值 > 3 時，表示具有耐藥性。

^b各實驗中，複製能力係藉由將各突變複製子之第 4 天之每秒計數 (CPS) 除以第 4 小時之 CPS 且相對於野生型複製子值確定 CPS 百分比來計算。呈現 8-15 個實驗之平均值 ± 標準偏差。

亦測試化合物52針對具有耐單一聚合酶抑制劑之突變的複製子之活性。如文獻中所報導，各突變賦予針對已知聚合酶抑制劑之耐藥性。如表8中所示，化合物52對聚合酶抑制劑不具有交叉耐藥性。

表8. 針對聚合酶抑制劑之交叉耐藥性

NS5B突變	變化倍數 ^a
S282T	1.4 ± 0.6
C316Y	1.7 ± 0.6
M414T	1.6 ± 0.5
M423T	0.9 ± 0.08
C445F	0.9 ± 0.07
C445Y	0.9 ± 0.07
Y448H	1.7 ± 0.4

^a各實驗中，變化倍數值係藉由將突變複製子之平均EC₅₀值除以野生型複製子之平均EC₅₀值來計算。此處呈現之值係以3-5個實驗之平均值±標準偏差表示。

實例9

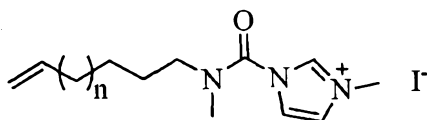
HCV複製子螢光素酶報導體分析法

一般程序：使具有HCV基因型1b複製子及螢光素酶報導體基因之Huh-7源性細胞株(Zluc)在補充有10%胎牛血清、2 mM GlutaMAX、1% MEM非必需胺基酸、100 IU/mL青黴素、100 g/mL鏈黴素及0.5 mg/mL Geneticin[®](G418)之杜氏改良伊格爾培養基(DMEM)中生長。在劑量反應測試中，將細胞接種於96孔板中，每孔 7.5×10^3 個細胞，體積為50 μ L，且在37°C/5% CO₂下培育。用Huh-7培養基將藥物溶液新鮮配製成2X儲備液。用無G418之DMEM自該等儲備液再製備10份5倍稀釋液。在接種Zluc細胞後至少3小時，

藉由以一式兩份向板中添加 50 μL 藥物稀釋液來起始藥物處理。最終藥物濃度在 100 nM 至 0.0000512 nM 範圍內。隨後，在 37°C/5% CO_2 下培育細胞。或者，測試兩種濃度 (10 nM 及 100 nM) 之化合物。在所有情況下，使用 Huh-7 (不具有 HCV 複製子) 作為陰性對照組。在培育 72 小時後，藉由定量在 5'-氟螢光素酶經螢火蟲螢光素酶單氧化成氧氟螢光素後所發射之光子來量測 HCV 複製的抑制。為此，經由輕輕敲擊自板移除培養基。向各孔中添加 50 微升 ONE-glo 螢光素酶分析法試劑。在室溫下輕緩振盪板 3 分鐘，且在 Victor³ V 1420 多標記計數器 (Perkin Elmer) 上使用 700 nm 截止濾光片 (cut-off filter) 量測發光，讀數時間為 1 秒。根據由 Microsoft Excel 及 XLfit 4.1 軟體確定之所得最佳擬合方程之劑量反應曲線計算 EC_{50} 值。當在兩個固定濃度下篩選時，以 10 nM 及 100 nM 下之抑制 % 表示結果。

實例 10

製備 3-(ω -烯基-1-甲基-胺甲醯基)-1-甲基-3H-咪唑-1-鎊 4



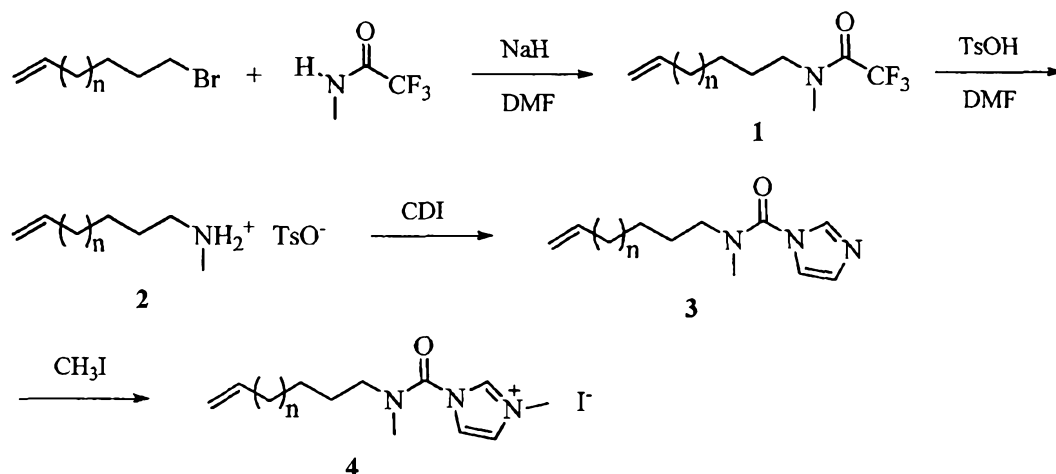
4a: n = 1

4b: n = 2

4c: n = 3

如流程 6 中所示，以化合物 4a 說明 3-(ω -烯基-1-甲基-胺甲醯基)-1-甲基-3H-咪唑-1-鎊 4 之合成。

流程 6



步驟A：製備 2,2,2-三氟-N-(己-5-烯基)-N-甲基乙醯胺 **1a**。在 0°C 下及在氮氣氛圍下，向 N-甲基-2,2,2-三氟乙醯胺 (100 g, 1.28 eq.) 於 DMF (500 mL) 中之冷卻溶液中緩慢添加氫化鈉 (60% 於礦物油中之分散液, 31.5 g, 1.28 eq.)。在 0°C 下攪拌反應混合物 2 小時，且逐滴添加 6-溴-1-己烯 (100 g, 1 eq.) 45 分鐘。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，且用 EtOAc 萃取三次。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，且在減壓下蒸發。利用矽膠層析 (石油醚/EtOAc) 純化所得殘餘物，得到呈無色油狀之化合物 **1a**，產率為 56%。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 1.27-1.38 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 2H), 2-2.06 (m, 2H), 2.93 (m, 3H), 3.35-3.40 (m, 2H), 4.92-5.04 (m, 2H), 5.73-5.83 (m, 1H)。

步驟B：製備 N-甲基己-5-烯-1-胺甲苯磺酸鹽 **2a**。在室溫下，將化合物 **1a** (71.88 g, 1 eq.) 及對甲苯磺酸 (74.4 g, 1.2 eq.) 溶解於 MeOH (640 mL) 中。使反應混合物回流 7 天。在

真空下移除溶劑，且使殘餘物在丙酮中再結晶。藉由過濾分離產物，經 P_2O_5 乾燥，得到呈白色固體狀之化合物**2a**，產率為76%。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.38 (五重峰, $J = 7.76$ Hz, 2H), 1.71 (q, $J = 7.76$ Hz, 2H), 1.99 (五重峰, $J = 6.98$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 5.17$ Hz, 2H), 4.92-4.99 (m, 2H), 5.67-5.73 (m, 1H), 7.20 (寬單峰, 2H)。

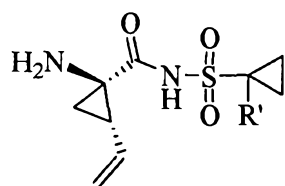
步驟C：製備咪唑-1-甲酸己-5-烯基甲基醯胺**3a**。在室溫下，攪拌化合物**2a**(3 g, 1 eq.)、羰基二咪唑(2.04 g, 1.2 eq.)及三乙胺(1.74 g, 1.2 eq.)之無水DMF(60 mL)溶液2天。隨後用水洗滌反應混合物。經 Na_2SO_4 乾燥有機相，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色油狀之化合物**3a**，產率為94%。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.33 (五重峰, $J = 8.04$ Hz, 2H), 1.61 (五重峰, $J = 8.04$ Hz, 2H), 2.02 (q, $J = 7.46$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 7.46$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 7.46$ Hz, 1H), 4.89-4.96 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.81 (s, 1H)。

步驟D：製備3-(己-5-烯基-甲基-胺甲醯基)-1-甲基-3H-咪唑-1-鎗**4a**。在室溫下，攪拌化合物**3a**(2.14 g, 1 eq.)及碘甲烷(2.45 mL, 4 eq.)於ACN(20 mL)中之混合物16小時。在減壓下移除溶劑，得到呈黃色油狀之化合物**4a**，產率為65%。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.45 (m, 3H), 1.70 (五重峰, $J = 8.04$ Hz, 2H), 2.10 (五重峰, $J = 8.04$ Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.51 (t, $J = 7.73$ Hz, 2H), 4.27 (s,

3H), 4.96-5.03 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 10.26 (s, 1H)。

根據關於化合物 **4a** 所述之程序，合成 3-(庚-6-烯基-甲基-胺甲醯基)-1-甲基-3H-咪唑-1-鎗 **4b** 及 3-(辛-7-烯基-甲基-胺甲醯基)-1-甲基-3H-咪唑-1-鎗 **4c**。

實例 11

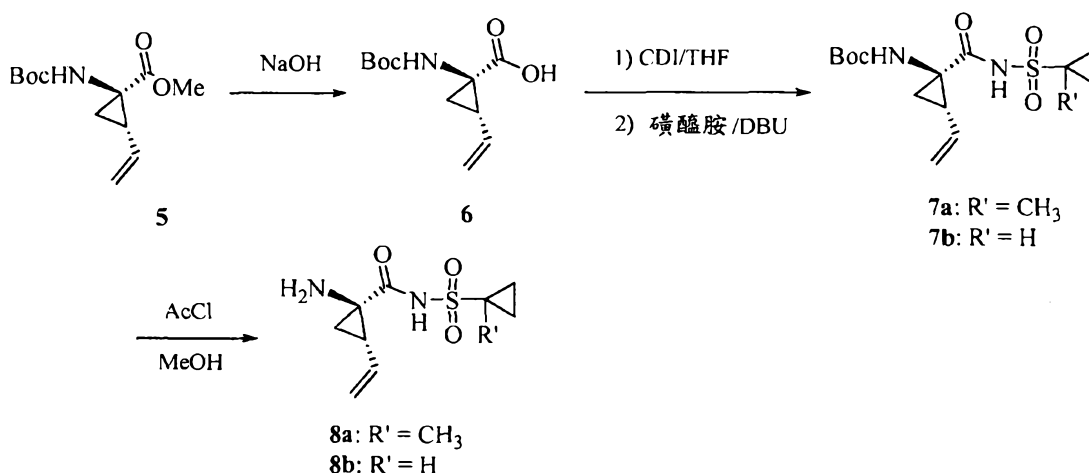
製備化合物 **8**

8a: R' = CH₃

8b: R' = H

根據流程 7 合成化合物 **8**。

流程 7



步驟 A：製備 *N*-Boc-(1*R*,2*S*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸 **6**。向根據 *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8864-8875 中所述之程序合成的 *N*-Boc-(1*R*,2*S*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷-甲酸乙酯甲磺酸鹽 **5** (4.32 g, 1 eq.) 於無水 THF (30 mL) 中之溶液中添

加 NaOH(1.02 g, 1.5 eq.)於 H₂O 中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物 48 小時。再添加 1 當量之 NaOH, 且在 50°C 下加熱混合物 24 小時。在減壓下移除溶劑。用 1 N HCl 酸化水層且用 DCM 萃取。用水及鹽水洗滌有機相, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到呈白色粉末狀之化合物 **6**, 產率為 98%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.36 (s, 9H), 1.47 (寬單峰, 1H), 1.75 (寬單峰, 1H), 2.09-2.15 (q, J = 8.82 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 10.08 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.65-5.72 (m, 1H)。

步驟 B: 製備(1-甲基-環丙烷磺胺基羰基-2-乙烯基-環丙基)-胺基甲酸第三丁酯 **7a**。在室溫下, 向化合物 **6**(1.89 g, 1 eq.)於無水 THF(20 mL)中之溶液中添加羰基二咪唑(1.75 g, 1.3 eq.)。使反應混合物回流 2 小時, 且冷卻至室溫。隨後在 0°C 下添加甲基環丙基磺醯胺(1.68 g, 1.5 eq.)及 DBU(1.68 g, 1.5 eq.), 且在室溫下攪拌混合物 16 小時。在真空中移除溶劑, 且將殘餘物溶解於 EtOAc 中, 依次用 1 N HCl 及鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到呈白色粉末狀之化合物 **7a**, 產率為 65%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.01-1.05 (m, 2H), 1.25-1.28 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.77-1.80 (m, 1H), 4.90 (d, J = 10.60 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 17.32 Hz, 1H), 5.42 (m, 1H)。

製備(1-環丙烷磺胺基羰基-2-乙烯基-環丙基)-胺基甲酸第三丁酯 **7b**。根據關於化合物 **7a** 所述之程序, 由化合物 **6**

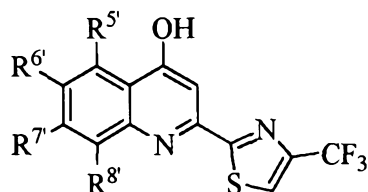
及環丙基磺醯胺合成呈白色固體狀之化合物**7b**，產率為97%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.01-1.11 (m, 2H), 1.25-1.32 (m, 2H), 1.39-1.43 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.89-1.93 (m, 1H), 5.16 (d, J = 10.72 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 17.38 Hz, 1H), 5.60 (m, 1H)。

步驟C：製備1-甲基-環丙烷磺酸(1-胺基-2-乙烯基環丙烷羰基)-醯胺**8a**。在室溫下，向化合物**7a**(1.87 g, 1 eq.)於MeOH(5 mL)中之經攪拌溶液中添加乙醯氯(0.35 mL, 3 eq.)。隨後在50°C下加熱反應混合物3小時，且在減壓下濃縮，得到呈白色粉末狀之化合物**8a**，產率為90%。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 1.04-1.08 (m, 2H), 1.20-1.23 (m, 2H), 1.41-1.44 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 2.02 (寬單峰, 2H), 2.78 (m, 1H), 5.25 (d, J = 10.60 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 17.30 Hz, 1H), 5.52-5.56 (m, 1H), 8.10 (寬單峰, 1H)。

製備1-環丙烷磺酸(1-胺基-2-乙烯基環丙烷-羰基)-醯胺**8b**。根據關於化合物**8a**所述之程序，由化合物**7b**合成呈白色固體狀之化合物**8b**，產率為97%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.04-1.07 (m, 2H), 1.25-1.29 (m, 2H), 1.41-1.44 (m, 2H), 2.02 (寬單峰, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 5.29 (d, J = 10.64 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 17.35 Hz, 1H), 5.62-5.68 (m, 1H), 8.73 (寬單峰, 1H)。

實例12

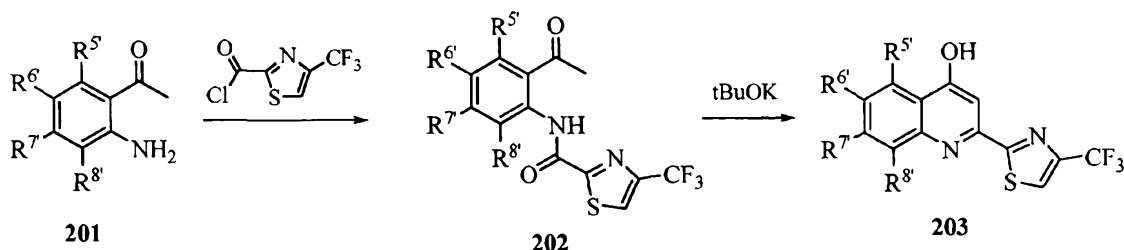
製備經取代之喹啉**203**



- 203a:** R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = H
203b: R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = CH₃
203c: R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = F
203d: R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = Cl
203e: R⁵ = OCH₃, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = H
203f: R⁵ = H, R⁶ = OCH₃, R⁷ = H, R⁸ = CH₃
203g: R⁵ = H, R⁶ = OCH₃, R⁷ = Cl, R⁸ = H
203h: R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = Br

如流程8中所示，以化合物**203b**及**203d**說明經取代之噻啉**203**之合成。該等相同程序亦適用於化合物**203a**、**203c**及**203e**至**203h**。流程8中之中間物**201**及**202**之取代基R⁵、R⁶、R⁷及R⁸各如化合物**203**中所定義。

流程 8



步驟A：製備4-三氟甲基-4*H*-噻啉-2-甲酸-(6-乙醯基-3-甲氧基-2-甲基-苯基)-醯胺**202b**。在0°C下在氮氣下，向4-(三氟甲基)-1,3-噻啉-2-甲酸(3.5 g, 1 eq.)於DCM(35 mL)中之經攪拌溶液中添加無水DMF(幾滴)及乙二醯氯(3.14 mL, 2 eq.)。在氣體析出結束時，使反應混合物溫至室溫。在室溫下攪拌混合物2小時，且蒸發。在氮氣下添加二噁烷(70 mL)，接著添加1-(2-胺基-4-甲氧基-3-甲基-苯基)-乙酮**9**(3.18 g, 1 eq.)於二噁烷(15 mL)中之溶液。在室

溫下攪拌反應混合物16小時。用飽和NaHCO₃洗滌反應混合物。經Na₂SO₄乾燥有機相，過濾且在減壓下濃縮。在Et₂O中濕磨粗物質，得到呈白色固體狀之化合物**202b**，產率為86%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 2.15 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.82 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 11.25 (s, 1H)。

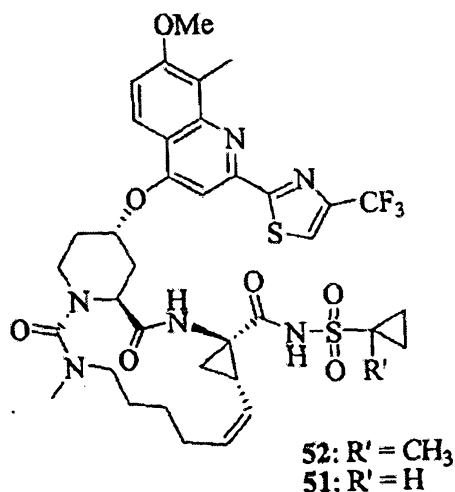
根據關於化合物**202b**所述之程序，由4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲酸及1-(2-胺基-3-氯-4-甲氧基苯基)-乙酮合成呈米色固體狀之*N*-(6-乙醯基-2-氯-3-甲氧基苯基)-4-三氟甲基噻唑-2-甲醯胺**202d**，產率為65%。

步驟B：製備7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹啉-4-醇**203b**。在氮氣下，向化合物**202b**(70 g, 1 eq.)於tBuOH(1.2 L)中之溶液中添加第三丁醇鉀(46 g, 2.1 eq.)。加熱混合物至70°C後維持16小時。在減壓下濃縮反應混合物，隨後酸化至pH 5。過濾沈澱，用水洗滌，且在二異丙醚/戊烷混合物中濕磨，得到呈米色固體狀之化合物**203b**，產率為89%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 2.43 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.76 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.10$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 9.10$ Hz, 1H), 9.31 (寬單峰, 1H)。

根據關於化合物**203b**所述之程序，由化合物**202d**合成呈黃色粉末狀之8-氯-7-甲氧基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹啉-4-醇**203d**，產率為70%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 361$ (MH⁺)。

實例 13

製備巨環分子 51 及 52



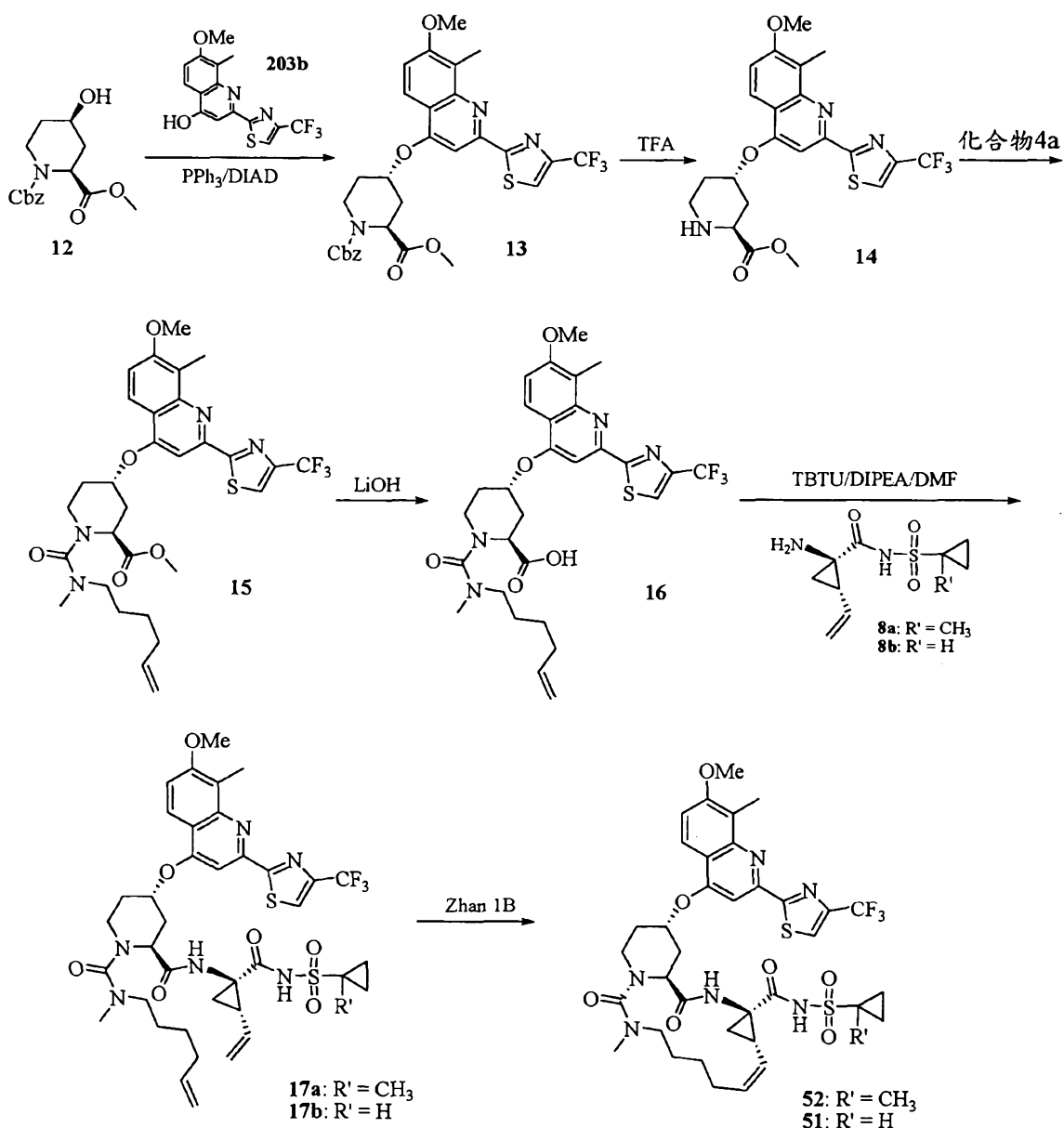
根據流程 9 合成巨環分子 51 及 52。

步驟 A：製備 (2S,4R)-4-羥基哌啶-1,2-二甲酸 1-苯甲酯 2-甲酯 12。如 *Organic Synthesis* 2008, 85, 147；*J. Org. Chem.* 2004, 69, 130 及 *J. Org. Chem.* 1991, 56(12), 4084 中所述合成化合物 12。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 3.41-3.53 (m, 1H), 1.69-1.94 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.32-7.37 (m, 5H)。

步驟 B：製備 N-Cbz-{4-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹啉-4-基氧基]}-哌啶-2-甲酸甲酯 13。在 0°C 下，向化合物 203b (1 g, 1 eq.) 及 12 (1.39 g, 1.2 eq.) 及三苯基膦 (1.34 g, 1.5 eq.) 於無水 THF (40 mL) 中之經攪拌溶液中添加 DIAD (1.02 mL, 1.5 eq.)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。隨後在減壓下移除 THF，且利用矽膠層析 (石油醚/EtOAc) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 13，產率為 52%。MS (ESI, EI⁺) *m/z* = 616 (MH⁺)。

步驟C：製備4-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-2-甲酸甲酯14。在60°C下攪拌化合物13(1.08 g)於三氟乙酸(17 mL)中之混合物5小時。隨後在0°C下冷卻溶液，添加水，且用EtOAc萃取混合物。用飽和NaHCO₃洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用矽膠層析(DCM/MeOH)純化粗物質，得到呈白色粉末狀之化合物14，產率為97%。MS (ESI, EI⁺) *m/z* = 482 (MH⁺)。

流程9



步驟D：製備1-(己-5-烯基-甲基胺甲醯基-4-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-2-甲酸甲酯15。在微波照射下在120°C下加熱化合物14(820 mg, 1 eq.)及4(892 mg, 1.5 eq.)及三乙胺(0.35 mL, 1.5 eq.)於無水THF(17 mL)中之混合物1小時。隨後在減壓下移除THF，且利用矽膠層析(石油醚/EtOAc)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之化合物15，產率為78%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 621$ (MH⁺)。

步驟E：製備1-(己-5-烯基-甲基胺甲醯基-4-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-2-甲酸16。在40°C下加熱化合物15(830 mg, 1 eq.)及LiOH(160 mg, 5 eq.)於H₂O/THF(1:1, 10 mL)中之經攪拌溶液16小時。在減壓下移除THF。用1 N HCl酸化水溶液至pH 5，且用EtOAc萃取。經Na₂SO₄乾燥有機相，過濾，在減壓下濃縮，且利用矽膠層析(石油醚/EtOAc)純化，得到呈白色粉末狀之化合物16，產率為90%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 607$ (MH⁺)。

步驟F：製備4-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-1,2-二甲酸1-(己-5-烯基-甲基-醯胺)-2-{{[1-(1-甲基-環丙烷磺胺基羰基)-2-乙烯基-環丙基]醯胺}17a。將化合物16(830 mg, 1 eq.)於無水DMF(10 mL)中之溶液添加至化合物8a(344 mg, 1.2 eq.)、DIPEA(0.53 mL, 3 eq.)及HATU(466 mg, 1.2 eq.)於無水DMF(10 mL)中之經攪拌溶液。在室溫下攪拌反應混合物16小時。隨後添

加水且用 EtOAc 萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機相數次，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，在減壓下濃縮，且利用矽膠層析(石油醚/EtOAc)純化，得到呈淺黃色粉末狀之化合物 **17a**，產率為 30%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 833$ (MH⁺)。

製備 4-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-1,2-二甲酸 1-(己-5-烯基-甲基-醯胺)-2-[[1-(1-環丙烷磺胺基羰基)-2-乙基-環丙基]醯胺} **17b**。根據關於化合物 **17a** 所述之程序，由化合物 **16** 及 **8b** 合成呈橙色油狀之化合物 **17b**，產率為 93%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 819$ (MH⁺)。

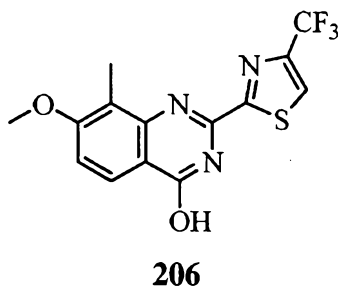
步驟 G：製備 1-甲基-環丙烷磺酸 {(Z)-(1S,4R,6S,18S)-18-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹啉-4-基氧基]-13-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜-三環[13.4.0.0*4,6*]十九-7-烯-4-羰基} 醯胺 **52**。在 80°C 下在用 N₂ 連續脫氣下，在 1 小時裏每 30 分鐘向化合物 **17a** (230 mg, 1 eq.) 於無水 DCE (55 mL) 中之經攪拌溶液中添加 2% Zhan IB 觸媒 (4.05 mg)。在 80°C 下攪拌反應混合物 1 小時。隨後在減壓下移除 DCE，且利用矽膠層析 (DCM/MeOH) 純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 **52**，產率為 20%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 805$ (MH⁺)。

製備 1-環丙烷磺酸 {(Z)-(1S,4R,6S,18S)-18-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹啉-4-基氧基]-13-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜-三環[13.4.0.0*4,6*]十九-7-烯-4-羰基} 醯胺 **51**。根據關於化合物 **52** 所述之程序，由化

合物 **17b** 合成呈白色固體狀之化合物 **51**，產率為 36%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 791$ (MH⁺)。

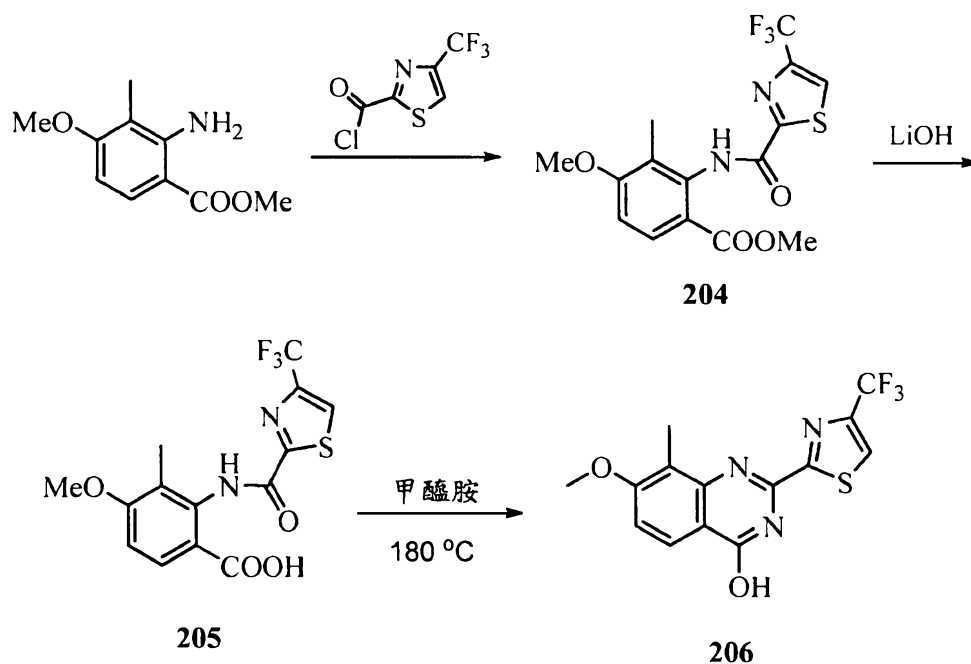
實例 14

製備 7-甲氧基-8-甲基-2-[(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹唑啉-4-醇] **206**



根據流程 10 合成 7-甲氧基-8-甲基-2-[(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹唑啉-4-醇] **206**。

流程 10



步驟 A：製備 4-甲氧基-3-甲基-2-[(4-三氟甲基-噻唑-2-羰基)-胺基]-苯甲酸甲酯 **204**。在氮氣氛圍下，在 0°C 下將鄰胺基苯甲酸甲酯 (2 g, 1 eq.) 於 1,4-二噁烷 (30 mL) 中之溶液

添加至4-三氟甲基-噻唑-2-羰基氯(4.36 g, 2 eq.)於1,4-二噁烷(65 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物16小時。在減壓下移除溶劑，且利用矽膠層析(DCM/MeOH)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**204**，產率為81%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.51 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.75 (d, J = 8.75 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.75 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)。

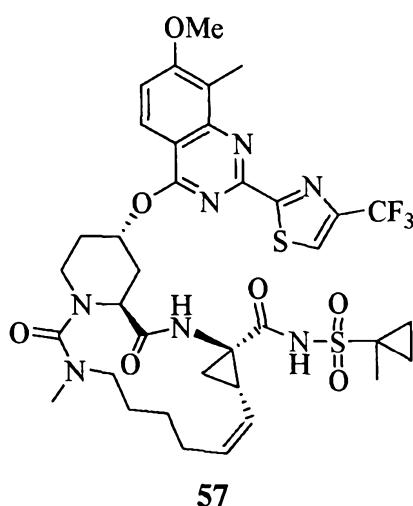
步驟B：製備4-甲氧基-3-甲基-2-[(4-三氟甲基-噻唑-2-羰基)-胺基]-苯甲酸**205**。在室溫下，向化合物**204**(3 g, 1 eq.)於EtOH/H₂O(20 mL/20 mL)中之混合物中添加LiOH(240 mg, 1.2 eq.)。在60°C下攪拌反應混合物3小時，且冷卻至室溫。添加5%檸檬酸水溶液，且用EtOAc萃取混合物。經MgSO₄乾燥有機相，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之化合物**205**，產率為88%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.51 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.75 (d, J = 8.75 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.75 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)。

步驟C：製備7-甲氧基-8-甲基-2-[(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹啉-4-醇]**206**。在160°C下，使化合物**205**(2.5 g, 1 eq.)於甲醯胺(20 mL)中回流5小時。隨後添加水，且用EtOAc萃取反應混合物。經Na₂SO₄乾燥有機相，過濾，在減壓下濃縮，且利用矽膠層析(DCM)純化，得到呈棕色固體狀之化合物**206**，產率為92%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 2.46 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.07 (d, J = 9.28

Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 9.28$ Hz, 1H), 9.87 (s, 1H)。

實例 15

製備 1-甲基-環丙烷磺酸 {(Z)-(1S,4R,6S,18S)-18-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)喹唑啉-4-基氧基]-13-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜-三環[13.4.0.0*4,6*]十九-7-烯-4-羰基}-醯胺 57



根據流程 11 合成 1-甲基-環丙烷磺酸 {(Z)-(1S,4R,6S,18S)-18-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)喹唑啉-4-基氧基]-13-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜-三環[13.4.0.0*4,6*]十九-7-烯-4-羰基}-醯胺 57。

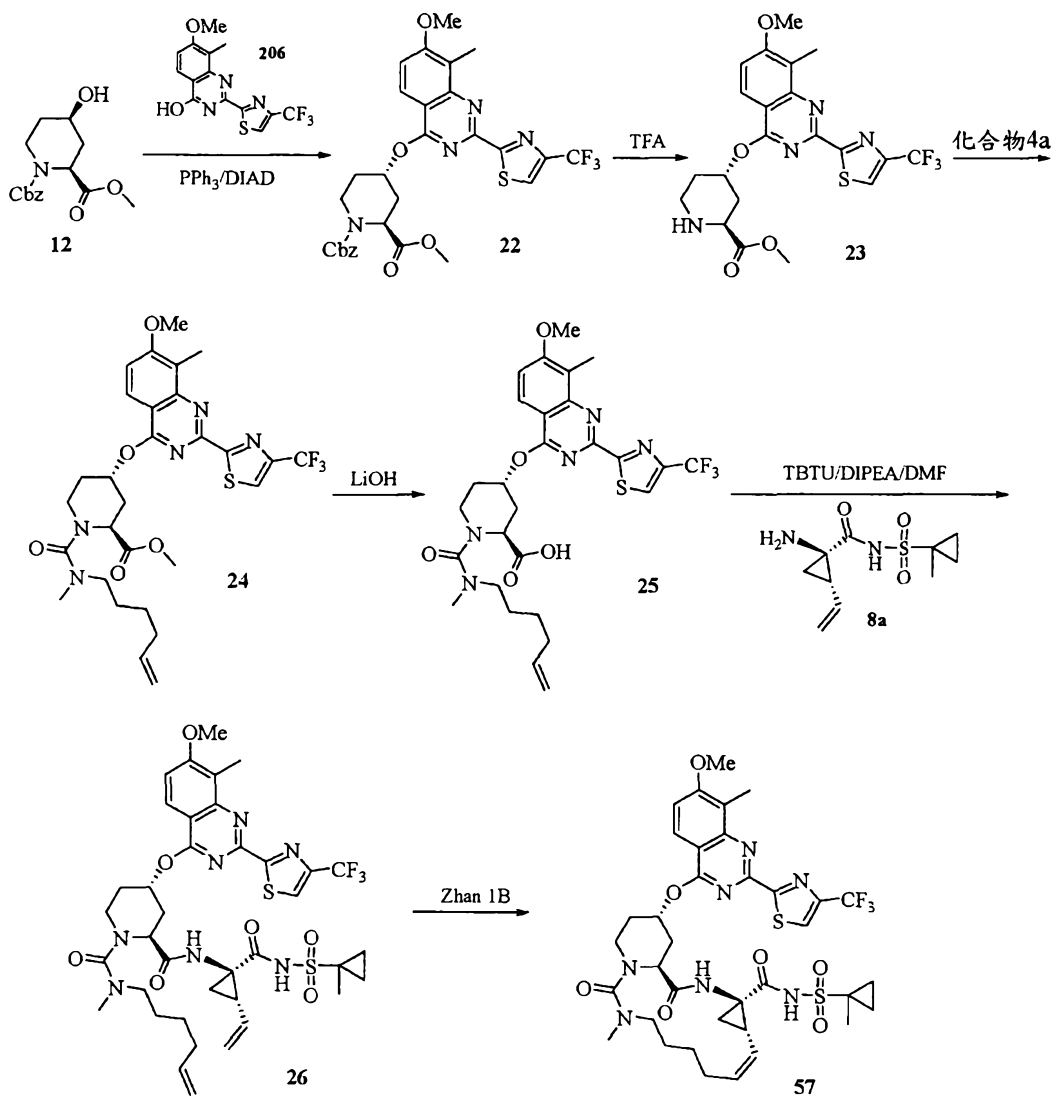
步驟 A：製備 4-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹唑啉-4-基氧基]-1-甲基-哌啶-2-甲酸甲酯 22。根據關於化合物 13 所述之程序，由化合物 12 及 206 合成呈黃色粉末狀之化合物 22，產率為 60%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 617$ (MH⁺)。

步驟 B：製備 4-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-

基)-噻唑啉-4-基氧基]哌啶-2-甲酸甲酯 **23**。根據關於化合物 **14** 所述之程序，由化合物 **22** 合成呈淺黃色粉末狀之化合物 **23**，產率為 55%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 483$ (MH⁺)。

步驟 C：製備 1-(己-5-烯基-甲基-胺甲醯基)-4-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-噻唑啉-4-基氧基]-哌啶-2-甲酸甲酯 **24**。根據關於化合物 **15** 所述之程序，由化合物 **23** 合成呈米色粉末狀之化合物 **24**，產率為 61%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 622$ (MH⁺)。

流程 11



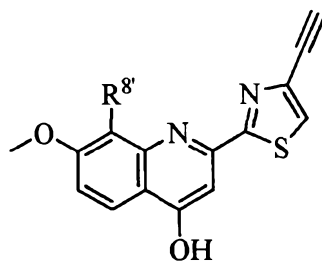
步驟D：製備1-(己-5-烯基-甲基-胺甲醯基)-4-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-2-甲酸**25**。根據關於化合物**16**所述之程序，由化合物**24**合成呈白色粉末狀之化合物**25**，產率為65%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 608$ (MH⁺)。

步驟E：製備4-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-喹啉-4-基氧基]-哌啶-1,2-二甲酸1-(己-5-烯基-甲基-醯胺)2-{[1-(1-甲基-環丙烷磺醯基胺基羰基)-2-乙烯基-環丙基]-醯胺}**26**。根據關於化合物**17a**所述之程序，由化合物**25**合成呈白色粉末狀之化合物**26**，產率為25%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 834$ (MH⁺)。

步驟F：製備1-甲基-環丙烷磺酸{(Z)-(1S,4R,6S,18S)-18-[7-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)喹啉-4-基氧基]-13-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜-三環[13.4.0.0*4,6*]十九-7-烯-4-羰基}-醯胺**57**。根據關於化合物**52**所述之程序，由化合物**26**合成呈灰白色固體狀之化合物**57**，產率為15%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 806$ (MH⁺)。

實例 16

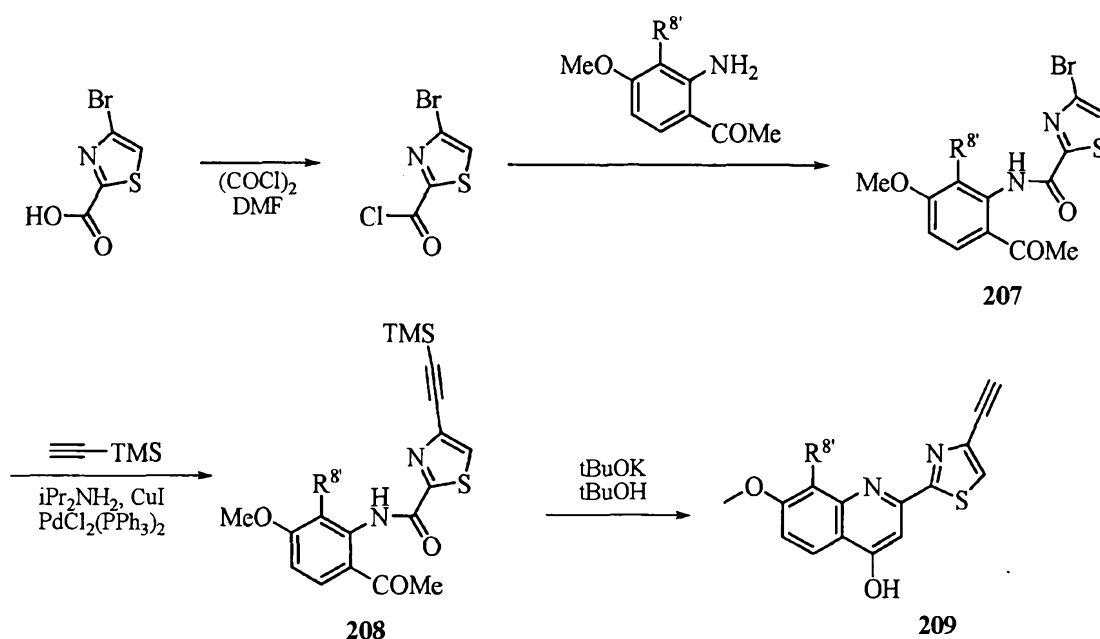
製備經取代之喹啉**209**



209a: R⁸ = Cl
209b: R⁸ = CH₃

根據流程12合成經取代之噻啉**209**。

流程12



步驟A：製備N-(6-乙醯基-2-氯-3-甲氧基苯基)-4-溴噻啉-2-甲醯胺**207a**。在氮氣下在0°C下，向4-溴噻啉-2-甲酸(9.52 g, 1.2 eq.)於DCM(310 mL)及DMF(315 μL)中之懸浮液中逐滴添加乙二醯氯(6.77 g, 1.4 eq.)。在0°C下攪拌反應混合物30分鐘，隨後在室溫下再攪拌90分鐘。隨後在減壓下移除溶劑，得到醯氯，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。在氮氣下，在0°C下，將6-乙醯基-2-氯-3-甲氧基苯胺(7.6 g, 1 eq.)於1,4-二噁烷(310 mL)中之溶液添加至醯氯於1,4-二噁烷中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物2.5小時，且在減壓下移除溶劑。依序在乙醚及乙酸異丙酯中濕磨殘餘物，得到化合物**207a**，產率為14%。¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 2.59 (s, 3H), 4 (s, 3H), 6.91 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.78$

Hz, 1H), 10.28 (s, 1H)。

步驟B：製備N-(6-乙醯基-2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(2-三甲基矽烷基)乙炔基)噻唑-2-甲醯胺 **208a**。將化合物 **207a**(3 g, 1 eq.)、乙炔基三甲基矽烷(1.6 mL, 1.5 eq.)、二異丙胺(12 mL)、三苯基膦(0.081 g, 4%)、碘化銅(I)(0.059 mg, 4%)、 $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (0.113 g, 2%)混合在一起，且在90°C下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，添加二異丙醚。藉由過濾收集沈澱，用二異丙醚及戊烷洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中且用水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之化合物 **208a**，產率為93%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0.29 (s, 9H), 2.57 (s, 3H), 4 (s, 3H), 6.91 (d, $J = 8.91$ Hz, 1H), (d, $J = 8.65$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H); MS (ESI, EI^+) $m/z = 407$ (MH^+)。

步驟C：製備8-氯-7-甲氧基-2-(4-乙炔基噻唑-2-基)喹啉-4-醇 **209a**。向化合物 **208a**(2.94 g, 1 eq.)於第三丁醇(15 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(1.7 g, 2.1 eq.)，且在90°C下攪拌混合物2小時。在真空中蒸發第三丁醇，且添加水，隨後藉由添加1 N HCl酸化至pH 5。用二氯甲烷萃取產物。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮。在二異丙醚中濕磨殘餘物，且過濾。利用矽膠管柱層析(甲醇/二氯甲烷)純化濾液，得到呈橙色固體狀之化合物 **209a**，產率為48%。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 3.26 (s, 1H), 4.06 (s,

3H), 6.75 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 9.15$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 9.15$ Hz, 1H), 9.84 (寬單峰, 1H); MS (ESI, EI⁺) $m/z = 316.92$ (MH⁺)。

步驟D：製備4-溴-噻唑-2-甲酸-(6-乙醯基-3-甲氧基-2-甲基-苯基)-醯胺 **207b**。將溴噻唑(10 g, 1.3 eq.)懸浮於二氯甲烷中且冷卻至0°C。緩慢添加乙二醯氣(8.1 mL, 2.6 eq.)，隨後逐滴添加DMF。在0°C下攪拌混合物30分鐘，隨後在室溫下攪拌。2小時後，停止冒泡。藉由TLC分析確定，反應完成。在真空中移除溶劑，得到米色殘餘物。將該殘餘物懸浮於二噁烷中，且向醯氣溶液中添加衍生之苯胺(6.62 g, 1 eq.)於二噁烷中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物16小時。添加水(100 mL)，且用乙酸乙酯萃取混合物。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，且在真空中濃縮，得到米色殘餘物。在TBDME中濕磨殘餘物，且藉由過濾回收米色固體，且在真空中乾燥，得到化合物**207b**，產率為74%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 2.14 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.81 (d, $J = 8.76$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.76$ Hz, 1H), 11.20 (s, 1H)。

步驟E：製備4-三甲基矽烷基乙炔基-噻唑-2-甲酸-(6-乙醯基-3-甲氧基-2-甲基-苯基)-醯胺 **208b**。向化合物**207b**(10.12 g, 1 eq.)於二異丙胺(40 mL)中之懸浮液中添加乙炔基三甲基矽烷(5.7 mL, 1.5 eq.)、三苯基膦(0.283 g, 0.04 eq.)、碘化銅(0.206 g, 0.04 eq.)及PdCl₂(PPh₃)₂(0.38 g, 0.02 eq.)。在氮氣下攪拌混合物，且加熱至80°C(外部溫

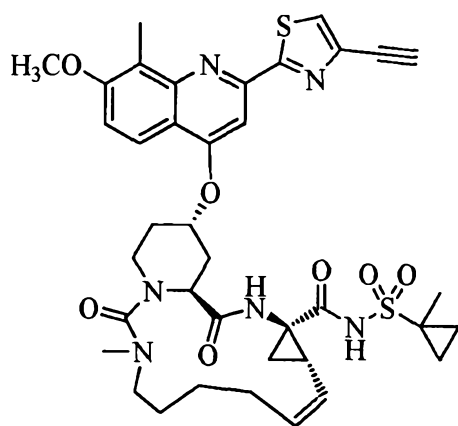
度)。10分鐘後，回流溶劑，且混合物固化並變成棕灰色。添加DIPA(20 mL)以溶解反應混合物。2.5小時後，反應完成，且冷卻混合物至室溫。添加二異丙醚(20 mL)。藉由過濾回收灰色固體，溶解於二氯甲烷中，且用水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾且濃縮，得到黑色固體。利用矽膠層析(二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之化合物**208b**，產率為84%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0.29 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.81 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H), 11.05 (s, 1H)。

步驟F：製備7-甲氧基-8-甲基-2-(4-乙炔基-噻唑-2-基)-喹啉-4-醇**209**。向化合物**208b**(8.71 g, 1 eq.)於第三丁醇(240 mL)中之懸浮液中添加第三丁醇鉀(5.32 g, 2.1 eq.)。攪拌不均勻混合物且加熱至80°C。隨後蒸發溶劑，且向所得黑色殘餘物中添加水。用1 N HCl使混合物之pH值變為6。用二氯甲烷萃取混合物。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。利用矽膠層析純化固體，得到呈橙色固體狀之化合物**209b**，產率為52%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 2.45 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 6.89 (br s, 1H), 7.06 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 9.50 (br s, 1H)；MS (ESI, EI⁺) $m/z = 297$ (MH⁺)。

實例 17

製備1-甲基-環丙烷磺酸{(Z)-(1S,4R,6S,18S)-18-[2-(4-乙炔

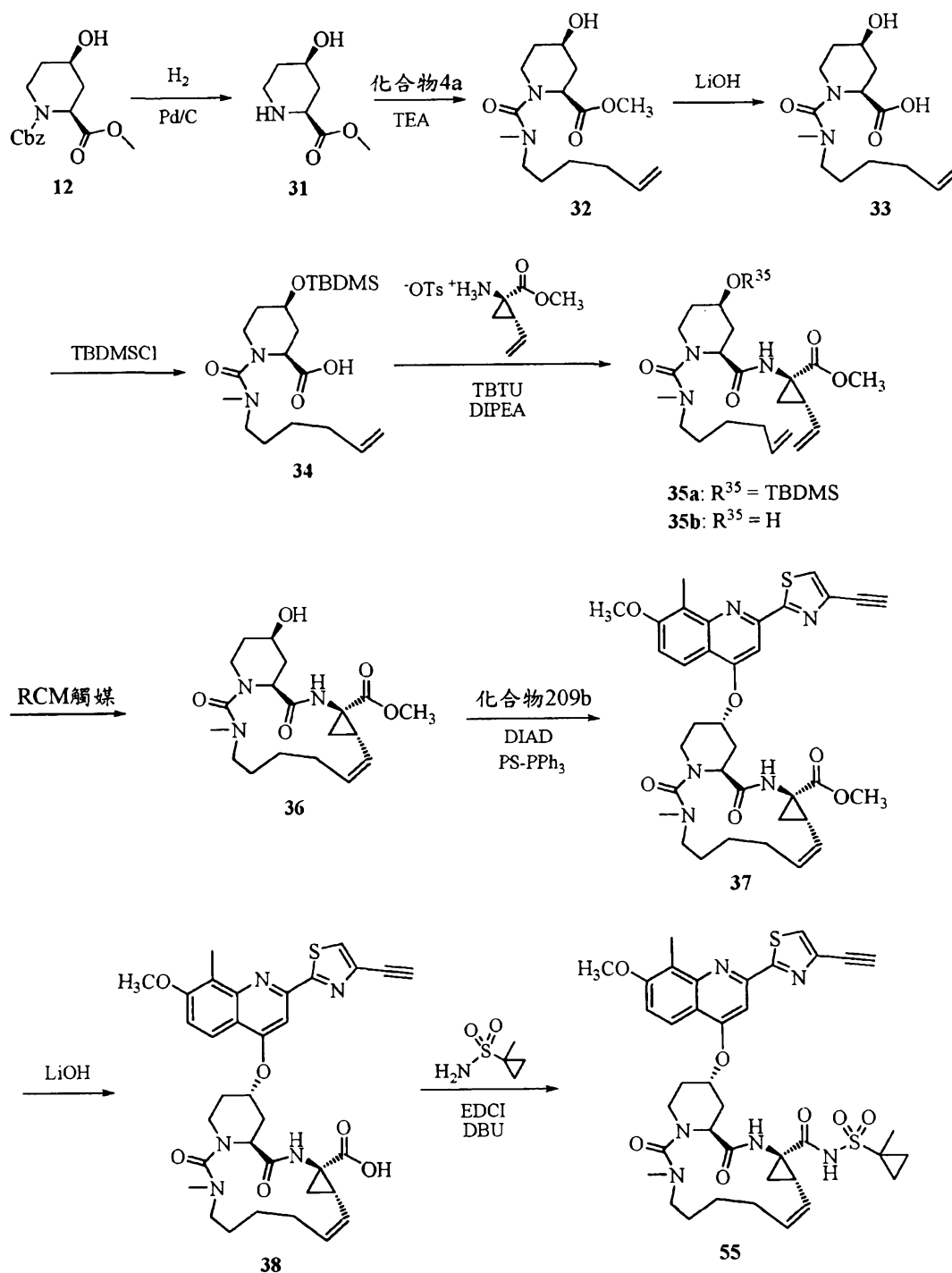
基-噻唑-2-基)-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-基-氧基]-13-甲基-
2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜-三環[13.4.0.0*4,6*]十九-7-
烯-4-羰基}-醯胺 **55**

**55**

根據流程 13 合成 1-甲基-環丙烷磺酸{(Z)-(1S,4R,6S,18S)-
18-[2-(4-乙炔基-噻唑-2-基)-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-基氧
基]-13-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜-三環
[13.4.0.0*4,6*]十九-7-烯-4-羰基}-醯胺 **55**。

步驟 A：製備 4-羥基-哌啶-2-甲酸甲酯 **31**。在室溫下在氫
氣下，攪拌化合物 **12** (7 g, 1 eq.) 及 Pd/C (1.4 g, 20 w%) 於
無水乙醇 (110 mL) 中之溶液隔夜。過濾混合物，且蒸發濾
液，得到呈黃色油狀之化合物 **31**，定量產率。¹H NMR
(CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.34-1.48 (m, 2H), 1.84 (s, 2H),
1.90-1.96 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.60-2.67 (m, 1H),
3.21 (dt, J = 3.86 及 12.79 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 3.08 及
10.91 Hz, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H)。

流程 13



步驟B：製備1-(己-5-烯基-甲基-胺甲醯基)-4-羥基-哌啶-2-甲酸甲酯32。在120°C下照射化合物31(1.65 g, 1 eq.)、化合物4(5.43 g, 1 eq.)及TEA(2.89 g, 2 eq.)於無水四氫呋喃(12 mL)中之混合物1小時。將混合物分配於乙酸乙酯與

稀鹽酸水溶液之間，且劇烈攪拌1小時。分離各層，用乙酸乙酯進一步萃取水相。依次用1 N HCl及鹽水洗滌合併之有機相，乾燥且蒸發。利用矽膠層析純化粗產物，得到呈無色油膠狀之化合物32，產率為66%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 299$ (MH⁺)。

步驟C：製備1-(己-5-烯基-甲基-胺甲醯基)-4-羥基-哌啶-2-甲酸33。在室溫下攪拌化合物32(2.03 g, 1 eq.)及LiOH(0.815 g, 5 eq.)於四氫呋喃(30 mL)與水(30 mL)之混合物中的混合物，直至根據TLC得知反應完成為止。添加HCl(1 N, 50 mL)，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。在真空中蒸發已乾燥之有機相，得到呈黃色膠狀之化合物33，產率為100%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 285$ (MH⁺)。

步驟D：製備4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-1-(己-5-烯基-甲基-胺甲醯基)-4-羥基-哌啶-2-甲酸34。在室溫下攪拌化合物33(1.94 g, 1 eq.)及咪唑(1.39 g, 3 eq.)於二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液20小時。向混合物中添加0.5 N HCl(50 mL)及乙醚(50 mL)，且劇烈攪拌1小時。分離各層。用乙醚(2×50 mL)進一步萃取水相。用1 N HCl(50 mL)洗滌合併之有機相，乾燥且蒸發，得到無色油狀物，主要為單矽烷化與雙矽烷化衍生物之混合物。將粗產物轉移至二氧化矽上樣柱(samplet)上，在此處隨時間發生酸的去矽烷基化，得到呈無色膠狀之化合物34，產率為76%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 399$ (MH⁺)。

步驟E：製備1-{[4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-1-(己-

5-烯基-甲基-胺甲醯基)-哌啶-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷甲酸甲酯 **35a** 及 1-{[1-(己-5-烯基-甲基-胺甲醯基)-4-羥基-哌啶-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷甲酸甲酯 **35b**。向化合物 **34** (2.06 g, 1 eq.) 於無水二氯甲烷 (100 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (3.6 mL, 4 eq.)、乙烯基 ACCA 甲苯磺酸鹽 (1.95 g, 1.2 eq.) (如 *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8864 中所述合成) 及 TBTU (1.99 g, 1.2 eq.)。在氮氣下在室溫下攪拌混合物 16 小時。隨後添加 HCl (0.5 M, 100 mL)，且劇烈攪拌 30 分鐘。分離各層，且用二氯甲烷 (50 mL) 萃取水相。依次用 1 N HCl (50 mL)、飽和 NaHCO₃ (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌合併之有機相。在真空中蒸發已乾燥之有機相。利用層析純化粗產物，得到呈橙色油狀之化合物 **35a** (產率為 31%) 及呈乳狀固體之化合物 **35b** (產率為 48%)。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 522$ (MH⁺) (**35a**) 及 408 (MH⁺) (**35b**)。

步驟 F：製備 (Z)-(1S,4R,6S,18R)-18-羥基-13-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜-三環 [13.4.0.0*4,6*] 十九-7-烯-4-甲酸甲酯 **36**。在 80°C 下，向已用鼓泡氮氣連續脫氣且經攪拌之化合物 **35b** (0.514 g) 於無水二氯乙烷 (300 mL) 中之溶液中添加 Hoveyda Grubbs I 觸媒， $t = 0$ (2.6%, 20 mg)， $t = 30$ min (2.6%, 20 mg) 及 $t = 2$ hr (2.6%, 20 mg)。4 小時後，終止反應，冷卻至室溫，且經二氧化矽墊過濾反應混合物，依序用二氯乙烷、二氯甲烷 (500 mL)、DCM/MeOH (98/2) 及 DCM/MeOH (90/10) 溶離。DCM/MeOH (90/10) 溶離得到化合物 **35b**，產率為 54%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 380$

(MH⁺)。

步驟G：製備(Z)-(1S,4R,6S,18R)-18-[2-(4-乙炔基-噻唑-2-基)-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-基氧基]-13-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜-三環[13.4.0.0*4,6*]十九-7-烯-4-甲酸甲酯**37**。在0°C下，向化合物**36**(0.143 g, 1 eq.)、化合物**209b**(0.112 g, 1 eq.)及聚苯乙烯負載之三苯基膦(0.411 g, 2 eq.)於無水THF(8 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加DIAD(150 μL, 2 eq.)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在自動過濾漏斗(autocup)上過濾混合物，用二氯甲烷洗滌且濃縮。利用矽膠層析純化粗殘餘物，得到化合物**37**，產率為42%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 658$ (MH⁺)。

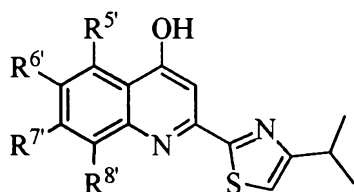
步驟H：製備(Z)-(1S,4R,6S,18R)-18-[2-(4-乙炔基-噻唑-2-基)-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-基氧基]-13-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜-三環[13.4.0.0*4,6*]十九-7-烯-4-甲酸**38**。在室溫下攪拌化合物**37**(0.11 g, 1 eq.)及LiOH(0.022 g, 5 eq.)於四氫呋喃(5 mL)與水(5 mL)之混合物中的混合物隔夜。添加HCl(1 N)且用二氯甲烷萃取混合物。在真空中蒸發已乾燥之有機相。利用矽膠層析純化粗殘餘物，得到化合物**38**，產率為46%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 644$ (MH⁺)。

步驟I：製備1-甲基-環丙烷磺酸{(Z)-(1S,4R,6S,18R)-18-[2-(4-乙炔基-噻唑-2-基)-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-基氧基]-13-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜-三環[13.4.0.0*4,6*]十九-7-烯-4-羰基}-醯胺**55**。在氮氣下向化合物**38**(0.049 g, 1 eq.)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加

EDCI(0.029 g, 2 eq.)。在室溫下攪拌反應物3小時，隨後添加1-甲基環丙烷磺醯胺(0.041 g, 4 eq.)及DBU(45 μ L, 4 eq.)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。添加二氯甲烷及水，且用水洗滌有機層數次，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。利用矽膠層析純化殘餘物，得到化合物**55**，產率為50%。MS (ESI, EI^+) $m/z = 761$ (MH^+)。

實例 18

製備 2-(4-異丙基噻唑-2-基)-經取代之喹啉-4-醇**218**



- 218a:** $\text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^7 = \text{OCH}_3, \text{R}^8 = \text{H}$
218b: $\text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^7 = \text{OCH}_3, \text{R}^8 = \text{CH}_3$
218c: $\text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^7 = \text{OCH}_3, \text{R}^8 = \text{F}$
218d: $\text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^7 = \text{OCH}_3, \text{R}^8 = \text{Cl}$
218e: $\text{R}^5 = \text{OCH}_3, \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^7 = \text{OCH}_3, \text{R}^8 = \text{H}$
218f: $\text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^6 = \text{OCH}_3, \text{R}^7 = \text{H}, \text{R}^8 = \text{CH}_3$
218g: $\text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^6 = \text{OCH}_3, \text{R}^7 = \text{Cl}, \text{R}^8 = \text{H}$
218h: $\text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^7 = \text{OCH}_3, \text{R}^8 = \text{Br}$

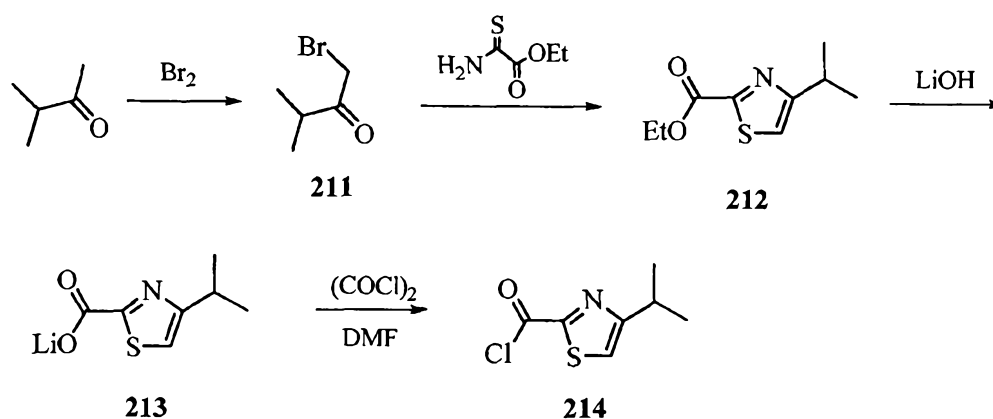
化合物**218**之合成如流程14至16中所示，其中化合物**201**、**215**至**217**及**220**至**222**中之 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各如化合物**218**中所定義。

方法 A：

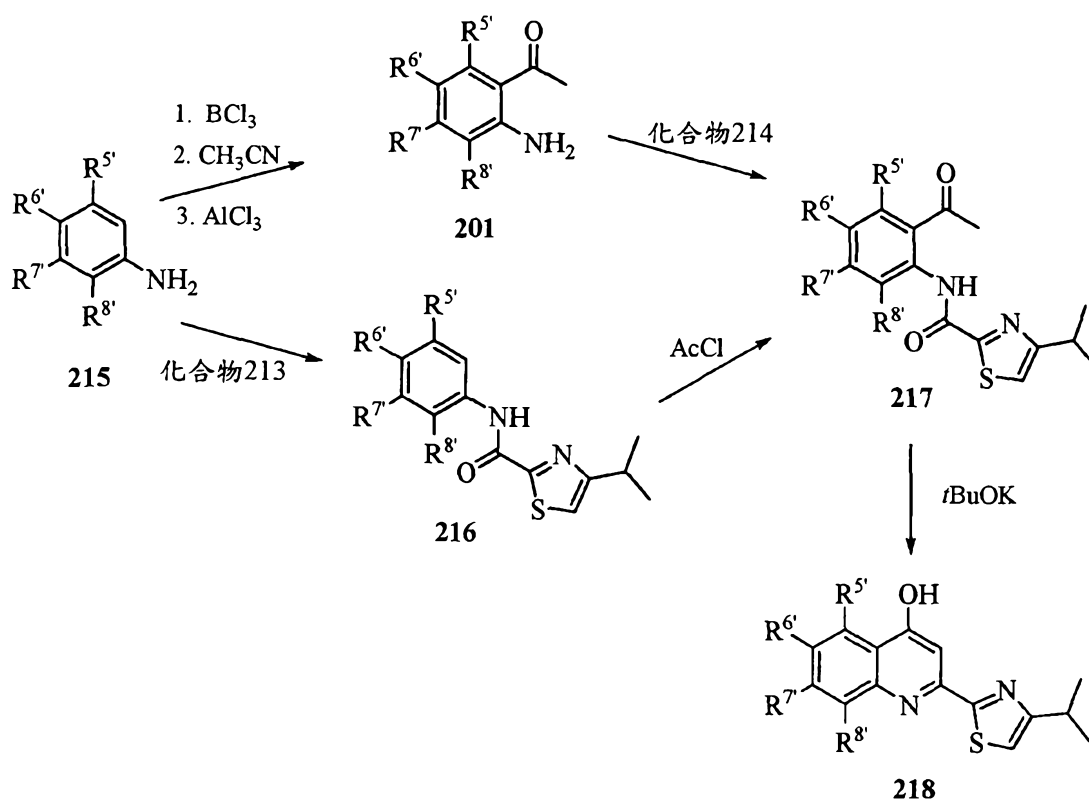
步驟 A：製備 1-溴-3-甲基丁-2-酮**211**。在氮氣下在 0°C 下，經30分鐘向3-甲基-2-丁酮(40.7 g, 1 eq.)於乙醇(391 mL)中之溶液中添加溴化物(62.4 g, 0.83 eq.)。在 0°C 下攪拌反應混合物4小時，隨後用1 M偏亞硫酸氫鈉水溶液(100 mL)淬滅，且用石油醚(750 mL)萃取。用水(100 mL)洗滌

有機層兩次，用冷飽和碳酸氫鹽水溶液洗滌兩次，隨後用鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，隨後在減壓下濃縮。藉由在真空下蒸餾來純化產物，得到呈無色油狀之化合物 **211**，產率為42%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 1.17 (d, J = 6.98 Hz, 6H), 2.99 (m, J = 6.98 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H)。

流程 14



流程 15



步驟B：製備4-異丙基噻唑-2-甲酸乙酯**212**。加熱化合物**211**(3.5 g, 1.25 eq.)及硫代草胺酸乙酯(2.3 g, 1 eq.)於乙醇(40 mL)中之溶液至80°C後維持6小時，隨後冷卻至0°C。用水及EtOAc稀釋反應混合物，隨後用NH₃(28%)中和至pH 7。用EtOAc萃取水層。經硫酸鈉乾燥合併之有機層，隨後在減壓下移除。利用矽膠層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物**212**，定量產率。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 1.25 (d, *J* = 6.73 Hz, 6H), 1.31 (t, *J* = 7.24 Hz, 3H), 3.11 (hep, *J* = 6.73 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.24 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H)。

步驟C：製備4-異丙基噻唑-2-甲酸鋰鹽**213**。向化合物**212**(26 g, 1 eq.)於MeOH(78 mL)與THF(260 mL)之混合物中的溶液中添加氫氧化鋰(2.8 g, 0.9 eq.)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。隨後在減壓下移除溶劑。用石油醚(500 mL)濕磨殘餘物，過濾，用石油醚洗滌，且在真空下乾燥，得到呈米色固體狀之化合物**213**，產率為56%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 1.21 (d, *J* = 6.73 Hz, 6H), 2.95 (hep, *J* = 6.73 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H)。

步驟D：製備4-異丙基噻唑-2-羰基氯**214**。在氮氣下在0°C下，向化合物**213**(1.8 g, 1 eq.)於DCM(25 mL)及DMF(50 μ L)中之懸浮液中逐滴添加乙二醯氯(2.9 g, 1.5 eq.)。在0°C下攪拌反應混合物30分鐘，隨後在室溫下再攪拌90分鐘。經由過濾自反應混合物中移除氯化鋰鹽。隨後在減壓下移除溶劑，得到呈黃色油狀之化合物**214**，定量產

率，其儲存於氮氣下且不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟E：製備1-(2-胺基-4-甲氧基苯基)乙酮**201a**。在氮氣下在0-5°C下，經1小時向間甲氧基苯胺**215a**(10 g, 1 eq.)於甲苯(56 mL)中之溶液中逐滴添加三氯硼烷(1 M, 82 mL, 1 eq.)之DCM溶液。在0°C下攪拌10分鐘後，添加ACN(5.2 mL, 1.20 eq.)。在0°C下再攪拌反應混合物1小時後，在0°C下添加氯化鋁(III)(11.9 g, 1.1 eq.)。在50°C下攪拌反應混合物16小時。隨後冷卻反應混合物至0°C，且經10分鐘添加丙-2-醇(38 mL)，接著經30分鐘添加水(110 mL)。加熱反應混合物至50°C後維持3小時。冷卻至0°C後，添加氫氧化鈉水溶液(25%)。用甲苯(100 mL)萃取水層。用NaOH(25%)、鹽水洗滌合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。移除溶劑，得到呈黃色固體狀之化合物**201a**，產率為63%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2.52 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.07 (d, J = 2.43, 1H), 6.23 (dd, J = 2.43及8.98 Hz, 1H), 6.43 (br s, 2H), 7.63 (d, J = 8.98 Hz)。

根據關於化合物**215a**所述之程序，由3-甲氧基-2-甲基苯胺**215b**合成呈黃色固體狀之1-(2-胺基-3-甲基-4-甲氧基苯基)乙酮**201b**，產率為23%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 180$ (MH⁺)。

根據關於化合物**215a**所述之程序，由3-氯-4-甲氧基-苯胺**215g**合成呈棕色固體狀之1-(2-胺基-4-氯-5-甲氧基-苯基)-乙酮**201g**，產率為50%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 200$ (MH⁺)。

步驟F：製備N-(3,5-二甲氧基-苯基)-4-異丙基噻唑-2-甲醯胺**216e**。在氮氣下，向化合物**213**(1.38 g, 7.8 mmol)於DCM(50 mL)中之經攪拌溶液中添加乙二醯氯(1.16 g, 9.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物90分鐘。在氮氣下過濾溶液，且用DCM洗滌。在減壓下濃縮濾液，且將殘餘物溶解於二噁烷(20 mL)中。逐滴添加3,5-二甲氧基苯胺(1 g, 6.5 mmol)於二噁烷(9 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物90分鐘。在減壓下移除溶劑，且利用矽膠層析(EtOAc/DCM)純化粗物質，得到呈白色固體狀之化合物**216e**，產率為90%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.35 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 3.14-3.17 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 6.30 (寬單峰, 1H), 6.97 (d, J = 2.30 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H); MS (ESI, EI⁺) m/z = 307 (MH⁺)。

步驟G：製備N-(2-乙醯基-5-甲氧基苯基)-4-異丙基噻唑-2-甲醯胺**217a**。在氮氣下，在0°C下，將化合物**201a**(3 g, 1 eq.)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液添加至化合物**214**(4.1 g, 1.2 eq.)於1,4-二噁烷中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下移除溶劑，且利用矽膠層析純化殘餘物，得到呈米色固體狀之化合物**217a**，產率為75%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) (ppm) 1.43 (d, J = 6.98 Hz, 6H), 2.65 (s, 3H), 3.26 (hep, J = 6.98 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 6.69 (dd, J = 2.59及8.80 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 0.84, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.59 Hz, 1H), 13.5 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 319 (MH⁺)。

根據關於化合物**217a**所述之程序，由化合物**201b**及化合物**214**合成呈米色固體狀之N-(6-乙醯基-2-甲基-3-甲氧基苯基)-4-異丙基噻唑-2-甲醯胺**217b**，產率為66%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 333$ (MH⁺)。

根據關於化合物**217a**所述之程序，由1-(2-胺基-3-氟-4-甲氧基苯基)乙酮及化合物**214**合成呈米色固體狀之N-(6-乙醯基-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-異丙基噻唑-2-甲醯胺**217c**，產率為84%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 337$ (MH⁺)。

根據關於化合物**217a**所述之程序，由1-(2-胺基-3-氟-4-甲氧基苯基)乙酮及化合物**214**合成呈米色固體狀之N-(6-乙醯基-2-氟-3-甲氧基苯基)-4-異丙基噻唑-2-甲醯胺**217d**，產率為80%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.47 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.34-3.41 (五重峰, J = 6.90 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.86 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H); MS (ESI, EI⁻) $m/z = 351$ (MH⁻); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 353$ (MH⁺)。

根據關於化合物**217a**所述之程序，由化合物**201g**及**214**合成呈米色固體狀之N-(6-乙醯基-3-氟-4-甲氧基苯基)-4-異丙基噻唑-2-甲醯胺**217g**，產率為69%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 354$ (MH⁺)。

步驟H：製備N-(2-乙醯基-3,5-二甲氧基-苯基)-4-異丙基噻唑-2-甲醯胺**217e**。在0°C下，向Et₂AlCl(1.61 g, 12.04 mmol)於DCM中之懸浮液中添加乙醯氯(630 mg, 8.02 mmol)。在0°C下攪拌混合物30分鐘。隨後添加化合物

216e (1.23 g, 4.01 mmol), 且在 80°C 下攪拌反應混合物 90 分鐘。將反應物傾入冰中, 且添加 DCM。分離有機層, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。利用矽膠層析 (EtOAc/DCM) 純化粗產物, 得到呈白色固體狀之化合物 **217e**, 產率為 82%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.41 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.27 (d, J = 2.30, 1H), 7.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.30 Hz, 1H)。

步驟 I: 製備 2-(4-異丙基噻唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-4-醇 **218a**。在氮氣下, 向化合物 **217a** (4.312 g, 1 eq.) 於 *t*BuOH (60 mL) 中之溶液中添加第三丁醇鉀 (3.8 g, 2.5 eq.)。在 70°C 下攪拌混合物 16 小時, 隨後冷卻至 0°C, 且用 MeOH (10 mL) 及乙酸 (2.5 mL) 淬滅。在減壓下移除溶劑, 且在 MeOH/水之混合物中濕磨殘餘物, 藉由過濾分離, 依序用 ACN 及石油醚洗滌, 得到呈黃色固體狀之化合物 **218a**, 產率為 71%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 1.32 (d, J = 6.98 Hz, 6H), 3.14 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.06 (br s, 1H), 7.50-7.66 (m, 3H), 8 (d, J = 9.05 Hz, 1H), 11.62 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 301 (MH⁺)。

根據關於化合物 **218a** 所述之程序, 由化合物 **217b** 合成呈黃色固體狀之 2-(4-異丙基噻唑-2-基)-7-甲氧基-8-甲基喹啉-4-醇 **218b**, 產率為 60%。MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 315 (MH⁺)。

根據關於化合物 **218a** 所述之程序, 由化合物 **217c** 合成呈

黃色固體狀之2-(4-異丙基噻唑-2-基)-8-氟-7-甲氧基喹啉-4-醇**218c**，產率為90%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 319$ (MH⁺)。

根據關於化合物**218a**所述之程序，由化合物**217e**合成呈黃色固體狀之2-(4-異丙基噻唑-2-基)-5,7-二甲氧基喹啉-4-醇**218e**，產率為60%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.37 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 7.62 (寬單峰, 1H), 9.55 (s, 1H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 331$ (MH⁺)。

根據關於化合物**218a**所述之程序，由化合物**217g**合成呈黃色固體狀之7-氟-2-(4-異丙基噻唑-2-基)-6-甲氧基喹啉-4-醇**218g**，產率為70%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 335$ (MH⁺)。

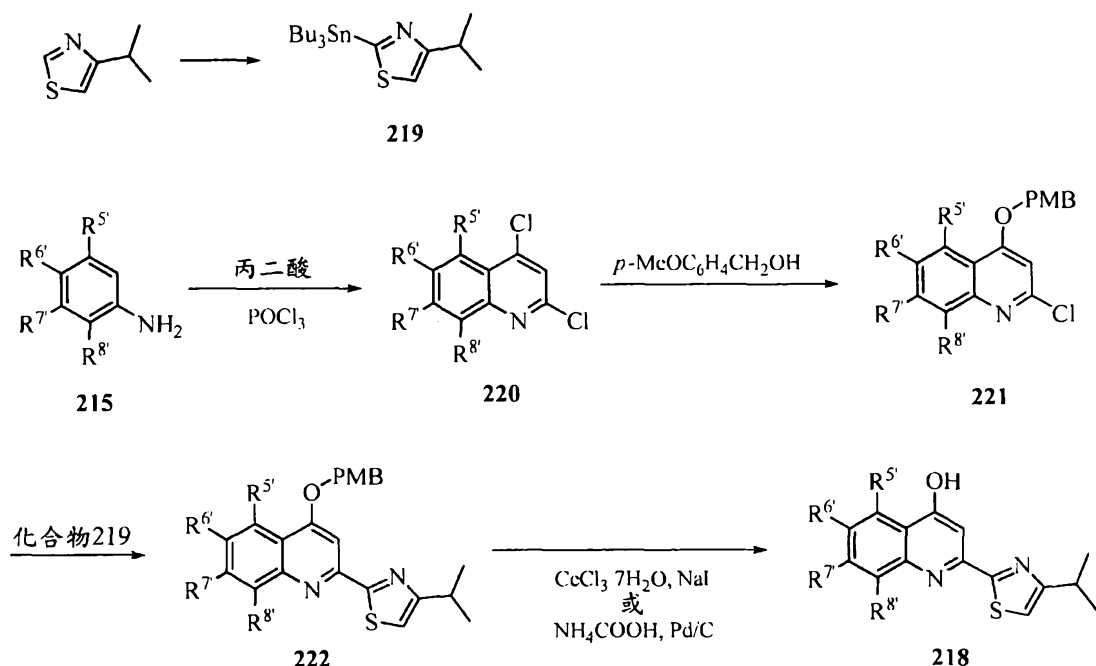
根據關於化合物**217a**及**218a**所述及WO 2007014919(其揭示內容以全文引用之方式併入本文中)中所述之程序，合成8-溴-7-甲氧基-2-(4-異丙基-噻唑-2-基)-喹啉-4-醇**218h**。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 380$ (MH⁺)。

方法B：

步驟AA：製備4-異丙基-2-三丁基錫烷基-噻唑**219**。在-78°C下，向4-異丙基噻唑(9 g, 71 mmol)於無水THF(100 mL)中之經攪拌溶液中添加nBuLi(40 mL, 99 mmol)。攪拌反應物1小時，且溫度達到-40°C。冷卻反應混合物至-78°C，且添加三正丁基氯化錫(23 g, 71 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物48小時。添加水，且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物分配於水與EtOAc之間。經Na₂SO₄乾燥有機相，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之化合物**219**，產率為

55%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0.88-1.62 (m, 27H), 1.40 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 1H)。

流程 16



步驟 AB：製備 2,4,8-三氯 7-甲氧基喹啉 **220d**。使 2-氯-3-甲氧基苯胺鹽酸鹽 **215d** (15 g, 1 eq.)、丙二酸 (12.06 g, 1.5 eq.) 及氧氯化磷 (80 mL) 之混合物回流 16 小時。將反應混合物緩慢傾入水中，且用 DCM 萃取。經 Na₂SO₄ 乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮。在二氧化矽墊上純化粗物質，用 DCM 溶離，得到呈白色固體狀之化合物 **220d**，產率為 74%。¹H NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ 4.10 (s, 3H), 7.43 (t, J = 4.88 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 9.48 Hz, 1H)。

根據關於化合物 **220d** 所述之程序，由 2-甲基-3-甲氧基苯胺鹽酸鹽 **215b** 及丙二酸合成呈白色粉末狀之 2,4-二氯-8-甲基-7-甲氧基喹啉 **220b**，產率為 43%。¹H NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ (ppm) 2.62 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.37

(d, $J = 9.02$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 9.02$ Hz, 1H)。

步驟AC：製備2,4-二氯-6-甲氧基-8-甲基-喹啉**220f**。使4-甲氧基-2-甲基苯胺**215f**(5 g, 36.45 mmol)、丙二酸(5.68 g, 54.67 mmol)於三氯氧化磷(36 mL)中之混合物回流16小時。隨後將反應混合物逐滴傾入冷水(400 mL)中，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，在減壓下濃縮，且利用矽膠層析(DCM)純化，得到呈米色固體狀之化合物**220f**，產率為43%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 2.72 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.27-7.28 (m, 2H), 7.47 (s, 1H)。

步驟AD：製備2,8-二氯-7-甲氧基-4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-喹啉**221d**。向對甲氧基苯甲醇(2.31 g, 1.2 eq.)及15-冠-5(3.32 mL, 1.2 eq.)於無水DMF(10 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NaH(60%油分散液)(670 mg, 1.2 eq.)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。隨後添加化合物**220d**(3.66 g, 1 eq.)之無水DMF(25 mL)溶液，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。隨後將反應混合物傾入水(300 mL)中，用EtOAc萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。利用矽膠層析(石油醚/DCM, 50/50)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之化合物**221d**，產率為38%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ (ppm) 3.86 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 9.41$, 1H), 7.42 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 9.41$ Hz, 1H)。

根據關於化合物**221d**所述之程序，由化合物**220b**合成呈

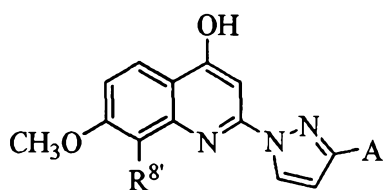
白色粉末狀之2-氯-8-甲基-7-甲氧基-4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-喹啉**221b**，產率為50%。¹H NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ (ppm) 2.60 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.57 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.57 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.57 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.57 Hz, 1H)。

根據關於化合物**221d**所述之程序，由化合物**220f**合成呈白色固體狀之2-氯-6-甲氧基-4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-8-甲基-喹啉**221f**，產率為58%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 2.68 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.97 (d, J = 9.03 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 3.01 Hz及J = 0.96 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.00 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.03 Hz, 2H)。

步驟AE：製備2-(4-異丙基-噻唑-2-基)-6-甲氧基-4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-8-甲基-喹啉**222f**。在微波輻射下在80°C下攪拌化合物**219**(100 mg, 0.29 mmol)、化合物**221f**(242 mg, 0.35 mmol)及碳酸鉀(48 mg, 0.35 mmol)於已脫氣之無水DMF中之混合物1小時。在減壓下移除溶劑，且利用矽膠層析(石油醚/DCM)純化粗物質，得到呈黃色粉末狀之化合物**222f**，產率為63%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.40 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.99 (d, J = 9.10 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.31 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.10 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H)。

步驟AF：製備4-羥基-[2-(4-異丙基-噻唑-2-基)]-6-甲氧基-8-甲基-喹啉**218f**。在85°C下攪拌化合物**222f**(1.23 g, 2.82 mmol)、三氯化鉍(1.58 g, 4.23 mmol)及碘化鈉(423 mg, 2.82 mmol)於ACN(26 mL)中之混合物1小時。隨後經矽藻土過濾混合物，且蒸發溶劑。將所獲得之棕色固體懸浮於水中，用1 N HCl調節pH值為5。用DCM萃取混合物，經Na₂SO₄乾燥，過濾，在減壓下濃縮，且利用矽膠層析(石油醚/DCM)純化，得到呈棕色固體狀之化合物**218f**，產率為55%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.40 (d, J = 6.91 Hz, 6H), 2.80 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 9.56 (寬單峰, 1H)。

實例 19

製備經取代之喹啉**236**

- 236a:** R^{8'} = Cl, A = CF₃
236b: R^{8'} = CH₃, A = *i*Pr
236c: R^{8'} = CH₃, A = CF₃
236d: R^{8'} = Cl, A = *i*Pr

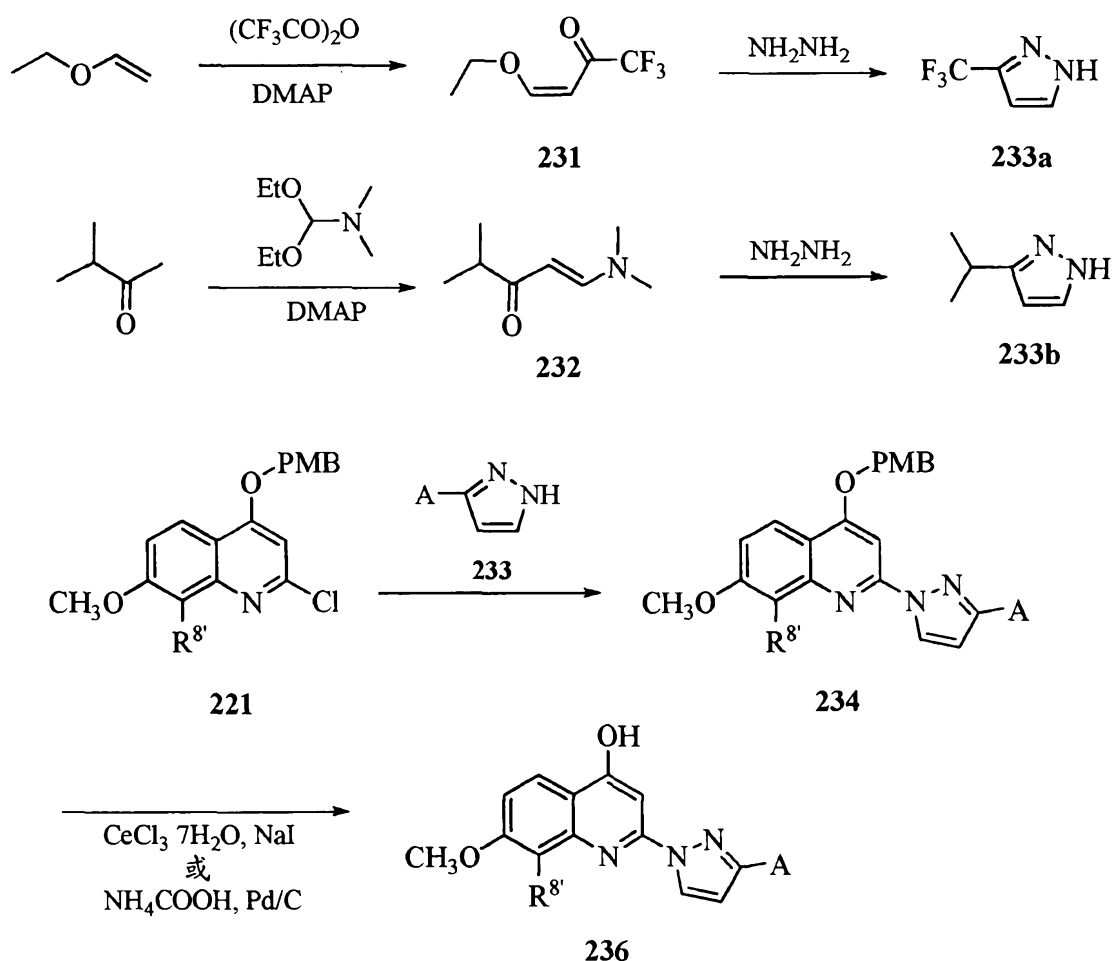
經取代之喹啉**236**之合成說明於流程17及18中，其中化合物**234**及**235**中之R^{8'}及A各如化合物**236**中所定義。

方法A：

步驟A：製備4-乙氧基-三氟-丁-3-烯-2-酮**231**。在-10°C下及在氮氣下，向三氟乙酸酐(10 mL, 1.05 eq.)及4-二甲

基胺基吡啶(80 mg, 0.06 eq.)於DCM(90 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加乙基乙烯基醚(5 g, 1 eq.)。在0°C下攪拌反應混合物8小時，且在室溫下升溫隔夜。隨後將混合物傾入冷NaHCO₃水溶液中。分離有機層，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之化合物**231**，產率為87%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.39-1.43 (t, J = 7.04 Hz, 3H), 4.08-4.13 (q, J = 7.04 Hz, 2H), 5.86 (d, J = 12.40 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 12.40 Hz, 1H)。

流程 17



步驟 B：製備 3-三氟甲基-1H-吡啶 **233a**。向一氯化胼

(6.62 g, 1.6 eq.)於EtOH(300 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加化合物**231**(10.16 g, 1 eq.)之EtOH(200 mL)溶液。使反應混合物回流6小時且蒸發至乾。向殘餘物中添加水及EtOAc。用水及鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之化合物**233a**，產率為86%。¹H NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ (ppm) 6.66 (d, J = 2.30 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.30 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, MHz) δ (ppm) 61.41 (s, 3F)。

步驟C：製備1-二甲基胺基-4-甲基-戊-1-烯-3-酮**232**。在100°C下加熱3-甲基丁-2-酮(2.5 g, 1 eq.)及二甲基甲醯胺縮二乙醇(7.46 mL, 1.5 eq.)持續4天，得到呈黃色黏稠油狀之化合物**232**，產率為80%，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 0.94 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.74 (寬單峰, 3H), 3.01 (寬單峰, 3H), 4.96 (d, J = 12.97 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 12.97 Hz, 1H)。

步驟D：製備3-異丙基-1H-吡唑**233b**。向一氯化胍(3.2 g, 1 eq.)、硫酸(1.13 mL)及H₂O(6 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加化合物**232**(6.6 g, 1 eq.)。在68°C下攪拌反應混合物2小時。隨後用1 N NaOH中和混合物，且用乙醚萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮，得到呈米色固體狀之化合物**233b**，產率為94%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 1.17 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 2.87-2.93 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.40 (s, 1H).1.39-1.43 (t,

$J = 7.04$ Hz, 3H), 4.08-4.13 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H), 5.86 (d, $J = 12.40$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 12.40$ Hz, 1H)。

步驟E：製備8-氯-7-甲氧基-4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-喹啉**234a**。在 0°C 下，向化合物**233a**(821 mg, 1.1 eq.)於無水DMF(20 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加NaH(241 mg, 1.1 eq.)。在室溫下攪拌反應混合物1小時後，添加化合物**221d**(2 g, 1 eq.)，且在 90°C 下攪拌混合物16小時。冷卻反應混合物至室溫後，添加EtOAc。用HCl(2.5 N)洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用矽膠層析(石油醚/DCM, 50/50)純化粗物質，得到呈白色固體狀之化合物**234a**，產率為51%。MS (ESI, EI^-) $m/z = 461.9$ (MH^-)。

根據關於化合物**234a**所述之程序，由化合物**221b**及**233a**合成呈白色固體狀之7-甲氧基-4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-8-甲基-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-喹啉**234c**，產率為19%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 2.64 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.75 (d, $J = 2.58$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 9.22$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 9.08$ Hz, 1H), 8.88 (s, 1H)。

步驟F：製備8-氯-4-羥基-7-甲氧基-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-喹啉**236a**。在微波照射下在 85°C 下攪拌化合物**234a**(800 mg, 1 eq.)、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (965 mg, 1.5 eq.)及NaI(258 mg, 1 eq.)之ACN(10 mL)溶液1小時。添加水，且

用 1 N HCl 酸化混合物至 pH 5。用乙醚萃取反應混合物。經 Na₂SO₄ 乾燥有機層，過濾，且在減壓下濃縮。利用矽膠層析 (MeOH/DCM) 純化粗物質，得到呈米色固體狀之化合物 **236a**，產率為 96%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 4.02 (s, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.11 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.11 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H); MS (ESI, EI⁺) *m/z* = 343.9 (MH⁺)。

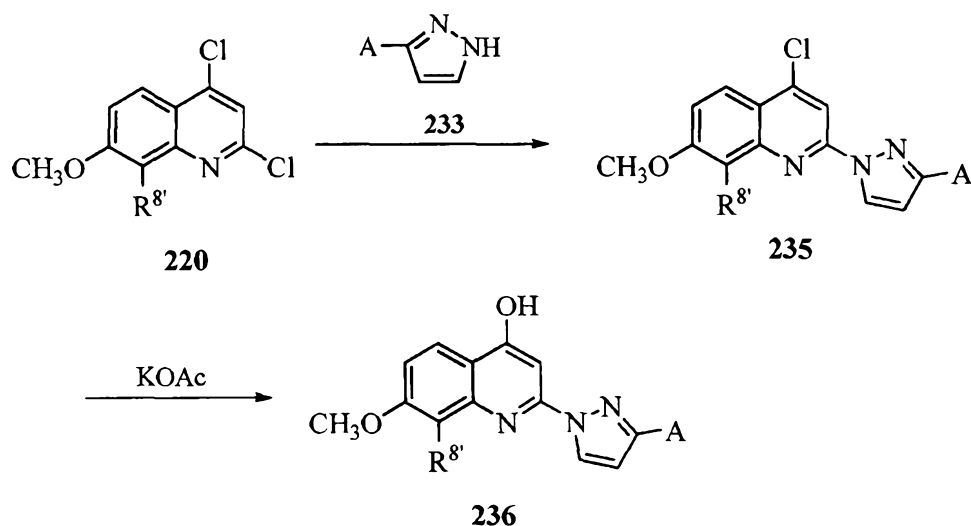
步驟 G：製備 4-羥基-7-甲氧基-8-甲基-2-(3-異丙基-吡唑-1-基)-喹啉 **236b**。在 200°C 下加熱化合物 **233b** (350 mg, 1 eq.) 及化合物 **221b** (480 mg, 6 eq.) 於 N-甲基吡咯啉酮 (5 mL) 中之溶液 30 分鐘。冷卻反應混合物至室溫後，添加水。用 EtOAc 萃取混合物，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用矽膠層析 (EtOAc/DCM) 純化粗物質。在乙醚中再結晶得到呈白色固體狀之化合物 **236b**，產率為 49%。¹H NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ (ppm) 1.35 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.40 (d, J = 2.65 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 8.00 (寬單峰, 1H), 8.23 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 9.81 (寬單峰, 1H); MS (ESI, EI⁺) *m/z* = 298 (MH⁺)。

步驟 H：製備 4-羥基-7-甲氧基-8-甲基-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-喹啉 **236c**。使化合物 **234c** (885 mg, 1.99 mmol)、甲酸銨 (629 mg, 9.98 mmol) 及 Pd/C (89 mg, 10%w) 於 EtOH (16 mL) 中之混合物回流 1 小時。隨後經矽藻土過濾反應物且在減壓下濃縮。用 DCM 稀釋殘餘物且用水洗滌。經 Na₂SO₄ 乾燥有機相，過濾，在減壓下濃縮，且利

用矽膠層析(石油醚/EtOAc)純化，得到呈白色固體狀之化合物 **236c**，產率為93%。¹H NMR (*DMSO-d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 2.54 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.06 (d, *J* = 2.48 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 9.18 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.89 (s, 1H)。

步驟I：製備8-氯-4-羥基-7-甲氧基-2-(3-異丙基-1H-吡唑-1-基)-喹啉 **236d**。在微波輻射下在200°C下攪拌化合物 **221a**(500 mg, 1.37 mmol)及化合物 **233b**(452 mg, 4.11 mmol)於N-甲基吡咯啉酮(2 mL)中之混合物中30分鐘。冷卻反應混合物至室溫後，添加水。隨後用EtOAc萃取反應混合物，經Na₂SO₄乾燥，過濾，在減壓下濃縮，且利用矽膠層析(DCM/EtOAc)純化，得到呈白色固體狀之化合物 **236d**，產率為35%。¹H NMR (*DMSO-d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 1.26 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.98-3.01 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 6.46 (m, 1H), 7.16 (d, 9.32 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.32 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 10.85 Hz, 1H), 8.60 (m, 1H), 10.69 (s, 1H)。

流程 18



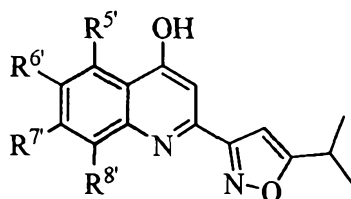
方法 B：

步驟 A：製備 4,8-二氯-7-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)喹啉 **235a**。在 120°C 下加熱化合物 **220d** (5 g, 19 mmol) 與 3-三氟甲基吡唑 **233a** (7.76 g, 57 mmol) 之混合物 4-6 小時，且用 LCMS 及 TLC 跟蹤反應。利用矽膠管柱 (分離單吡唑及雙吡唑) 使用 DCM 及庚烷作為移動相來純化反應混合物，得到化合物 **235a** (3.5 g)，產率為 51%。

步驟 B：製備 8-氯-7-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)喹啉-4-醇 **236a**。向化合物 **235a** (250 mg) 於 DMSO (2.5 mL) 中之溶液中添加 CH₃COOK (3 eq.)、水 (2 eq.)。加熱反應混合物至 140°C 後維持 4 小時。冷卻至室溫後，在攪拌下向反應混合物中緩慢添加水 (1 mL)。過濾固體，且用水洗滌，得到化合物 **236a**，產率 >80%。在另一反應中，當使用 5 當量 CH₃COOK 時，反應在 1 小時內完成。

實例 20

製備經取代之喹啉 **242**

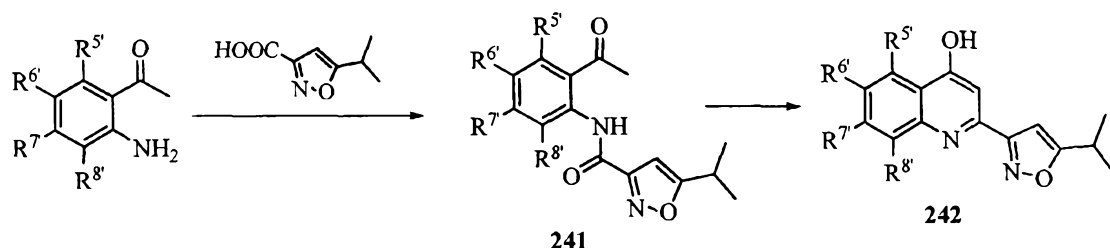


- 242a:** R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = H
242b: R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = CH₃
242c: R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = F
242d: R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = Cl
242e: R⁵ = OCH₃, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = H
242f: R⁵ = H, R⁶ = OCH₃, R⁷ = H, R⁸ = CH₃
242g: R⁵ = H, R⁶ = OCH₃, R⁷ = Cl, R⁸ = H
242h: R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = Br

經取代之喹啉 **242** 之合成如流程 19 中所示以化合物 **242d**

說明，其中化合物**201**及**241**中之 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 各如化合物**242**中所定義。相同程序亦適用於其他化合物**242**。

流程 19

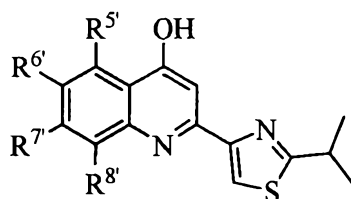


步驟A：製備N-(6-乙醯基-2-氯-3-甲氧基苯基)-5-異丙基異噁唑-3-甲醯胺**241d**。在 0°C 下在氮氣下，向5-異丙基異噁唑-3-甲酸(3.5 g, 22.6 mmol)於DCM(35 mL)中之經攪拌溶液中添加無水DMF(幾滴)及乙二醯氯(3.82 mL, 43.2 mmol)。在氣體逸出結束時，使反應混合物溫至室溫。在室溫下攪拌混合物2小時，且蒸發。在氮氣下添加二噁烷(70 mL)，接著添加1-(2-胺基-3-氯-4-甲氧基-苯基)-乙酮**201d**(4.10 g, 20.6 mmol)於二噁烷(15 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物16小時。隨後添加 NaHCO_3 。用EtOAc萃取混合物。經 Na_2SO_4 乾燥有機相，過濾且在減壓下濃縮。在 Et_2O 中濕磨粗物質，得到呈棕色固體狀之化合物**241d**，產率為60%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.47 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.76 (寬單峰, 1H), 2.57 (s, 3H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.86 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H)。

步驟B：製備8-氯-2(5-異丙基-異噁唑-3-基)-7-甲氧基-喹啉-4-醇**242d**。根據關於化合物**218a**所述之程序，由化合

物 **241d** 合成呈白色固體狀之 **242d**，定量產率。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.39 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.17-3.31 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H)。

實例 21

製備經取代之噻啉 **244**

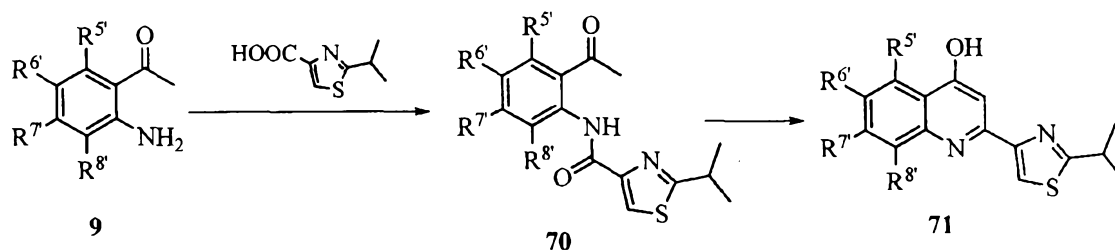
- 69a:** R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = H
69b: R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = CH₃
69c: R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = F
69d: R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = Cl
69e: R⁵ = OCH₃, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = H
69f: R⁵ = H, R⁶ = OCH₃, R⁷ = H, R⁸ = CH₃
69g: R⁵ = H, R⁶ = OCH₃, R⁷ = Cl, R⁸ = H
69h: R⁵ = H, R⁶ = H, R⁷ = OCH₃, R⁸ = Br

經取代之噻啉 **244** 之合成如流程 20 中所示以化合物 **244d** 說明，其中化合物 **201** 及 **243** 中之 R^{5'}、R^{6'}、R^{7'} 及 R^{8'} 各如化合物 **244** 中所定義。相同程序亦適用於其他化合物 **244**。

步驟 A：製備 N-(6-乙醯基-2-氯-3-甲氧基苯基)-2-異丙基噻啉-4-甲醯胺 **243d**。在 0°C 下，向 2-異丙基-1,3-噻啉-4-甲酸 (3.5 g, 20.4 mmol) 於 DCM (35 mL) 中之經攪拌溶液中添加乙二醯氯 (3.46 mL, 40.9 mmol) 及幾滴無水 DMF。在氣體逸出結束時，在室溫下升溫混合物，隨後攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物，且溶解於二噁烷 (70 mL) 中。

隨後緩慢添加 1-(2-氨基-3-氯-4-甲氧基-苯基)-乙酮 **201d** (3.71 g, 18.6 mmol) 於二噁烷 (15 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌混合物 16 小時。添加 NaHCO_3 。用 EtOAc 萃取混合物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在乙醚中濕磨粗物質，得到化合物 **243b**，產率為 60%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.47 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.34-3.41 (五重峰, $J = 6.90$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.86 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H); MS (ESI, EI^-) $m/z = 351$ (MH^-)。

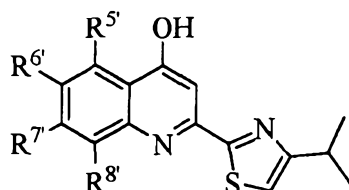
流程 20



步驟 B：製備 8-氯-2-(2-異丙基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-醇 **244d**。在微波輻射下，在 120°C 下，於密封容器中攪拌化合物 **243d** (352 mg, 1 mmol) 及第三丁醇鉀 (236 mg, 2.1 mmol) 於第三丁醇 (10 mL) 中之混合物 1 小時。隨後將混合物傾入乙醚中，用 2.5 N HCl 酸化至 pH 5 且用乙酸乙酯萃取，且在減壓下濃縮，得到化合物 **244b**，產率為 82%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.49 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 3.38-3.45 (五重峰, $J = 6.90$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 6.70 (寬單峰, 1H), 7.05 (d, $J = 9.35$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H)。

實例 22

製備經取代之喹啉 250



- 250a: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
 250b: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$
 250c: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$
 250d: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$
 250e: $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
 250f: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$
 250g: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$
 250h: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$

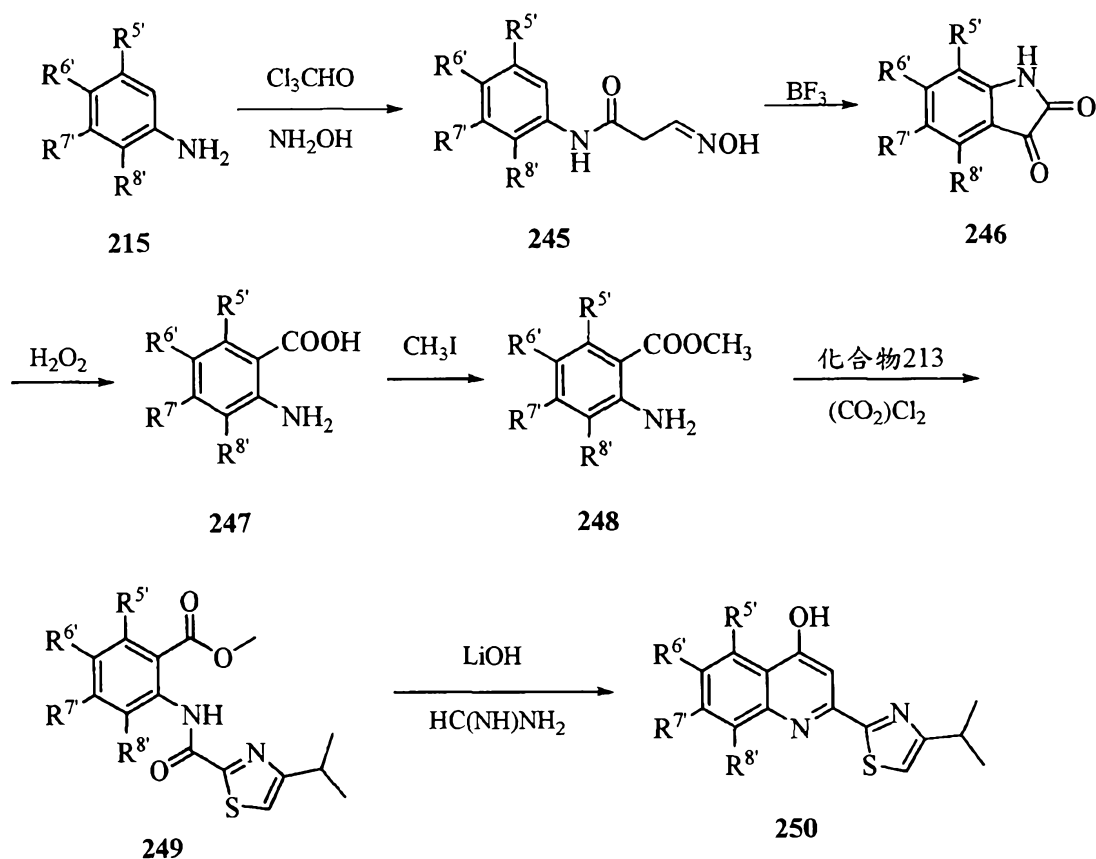
經取代之喹啉 250 之合成如流程 21 中所示以化合物 250d 說明，其中化合物 215 及 245 至 249 中之 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 及 $R^{8'}$ 之定義與化合物 250 相同。相同程序亦適用於其他化合物 250。

步驟 A：製備 N-(2-氯-3-甲氧基苯基)-2-羥基亞胺基-乙醯胺 245d。向硫酸鈉 (58.5 g, 412 mmol) 於水 (100 mL) 中之經攪拌溶液中添加水合氯醛 (9.36 g, 56.6 mmol) 於水 (120 mL) 中之溶液。依序添加氯甲氧基苯胺 215d (10 g, 51.5 mmol) 及 37% HCl (20 mL)。隨後添加 50 mL 羥胺 (50% 水溶液, 4.7 mL, 154.5 mmol) 溶液，且使反應混合物回流 90 分鐘。過濾出懸浮固體，且用水及乙醚洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機相，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之化合物 245d。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 3.86 (s, 3H), 6.98 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.07$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 12.43

(s, 1H)。

步驟B：製備7-氯-6-甲氧基-1H-吡啶-2,3-二酮**246d**。在40°C下，向BF₃·Et₂O中逐份添加化合物**245d**(10.46 g，45.74 mmol)。隨後在90°C下加熱混合物3小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾入碎冰中且用EtOAc萃取。經Na₂SO₄乾燥有機相，過濾，在減壓下濃縮，且利用矽膠層析(石油醚/EtOAc)純化。自EtOH中再結晶所獲得之化合物，得到呈棕色固體狀之化合物**246d**，產率為63%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 3.96 (s, 3H), 6.79 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 11.40 (s, 1H)。

流程 21



步驟C：製備2-氨基-3-氯-4-甲氧基苯甲酸**247d**。在室溫下攪拌化合物**246d**(6.03 g，28.52 mmol)、NaOH(1.25 g，

31.37 mmol)及NaCl(3.49 g, 59.89 mmol)於水(60 mL)中之懸浮液30分鐘，隨後用冰冷卻。逐滴添加H₂O₂。在0°C下攪拌混合物20分鐘，且在室溫下攪拌3小時。用冰乙酸淬滅反應混合物，過濾，且用水洗滌。將所獲得之固體溶解於DCM中，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用矽膠層析(DCM/MeOH)純化粗物質，得到呈橙色固體狀之化合物**247d**，產率為36%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 3.85 (s, 3H), 6.41 (d, J = 9.05 Hz, 1H), 6.77 (寬單峰, 2H), 7.74 (d, J = 9.05 Hz, 1H), 12.7 (寬單峰, 1H)。

步驟D：製備2-胺基-3-氯-4-甲氧基苯甲酸甲酯**248d**。在室溫下，向化合物**247d**(1.9 g, 9.6 mmol)於無水DMF(25 mL)中之經攪拌溶液中添加K₂CO₃(1.32 g, 9.6 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘，且添加甲基碘(0.77 mL, 12.4 mmol)。在室溫下維持2小時後，添加5%檸檬酸水溶液。用EtOAc萃取混合物。用水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾，在減壓下濃縮，且利用矽膠層析(石油醚/EtOAc)純化，得到呈米色固體狀之化合物**248d**，產率為50%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.23 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.03 Hz, 1H)。

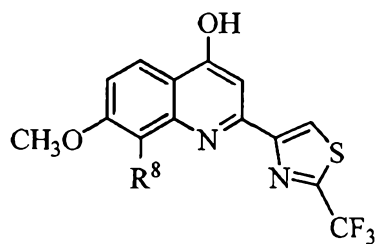
步驟E：製備3-氯-2-(4-異丙基噻唑-2-甲醯胺基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯**249d**。在0°C下，向化合物**213**(758 mg, 4.28 mmol)於無水DCM中之經攪拌溶液中添加乙二醯氯(720 μL, 8.56 mmol)及幾滴DMF。在0°C下攪拌反應混合物30分鐘且在室溫下攪拌2小時。過濾混合物，在減壓下濃

縮，且溶解於二噁烷(3 mL)中。隨後添加化合物**248d**(770 mg, 3.56 mmol)之二噁烷(6 mL)溶液。在室溫下攪拌反應混合物16小時。蒸發溶劑。向混合物中添加水。用EtOAc萃取反應混合物。經Na₂SO₄乾燥有機相，過濾，在減壓下濃縮，且利用矽膠層析(石油醚/EtOAc)純化，得到呈淺黃色固體狀之化合物**249d**，產率為92%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 1.19 (d, J = 6.63 Hz, 6H), 3.09-3.16 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.82 (d, J = 9.02 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.02 Hz, 1H), 9.97 (s, 1H)。

步驟F：製備8-氯-2-(4-異丙基-噻唑-2-基)-7-甲氧基-喹啉-4-醇**250d**。向化合物**249d**(1.32 g, 3.58 mmol)於EtOH/H₂O(1/1, 10 mL)中之經攪拌溶液中添加LiOH(10.3 mg, 4.29 mmol)。在60°C下攪拌反應混合物2小時。添加檸檬酸水溶液(5%)，且用EtOAc萃取混合物。經Na₂SO₄乾燥有機相，過濾且在減壓下濃縮。在150°C下將殘餘物與甲脒(26 mL)一起攪拌4小時，且冷卻混合物至室溫後隔夜。將混合物傾入水中，且用DCM萃取。經Na₂SO₄乾燥有機相，過濾，在減壓下濃縮，且利用矽膠層析(石油醚/EtOAc)純化，得到呈米色固體狀之化合物**250d**，產率為58%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 1.32 (d, J = 6.71 Hz, 6H), 3.09-3.15 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 7.42 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H)。

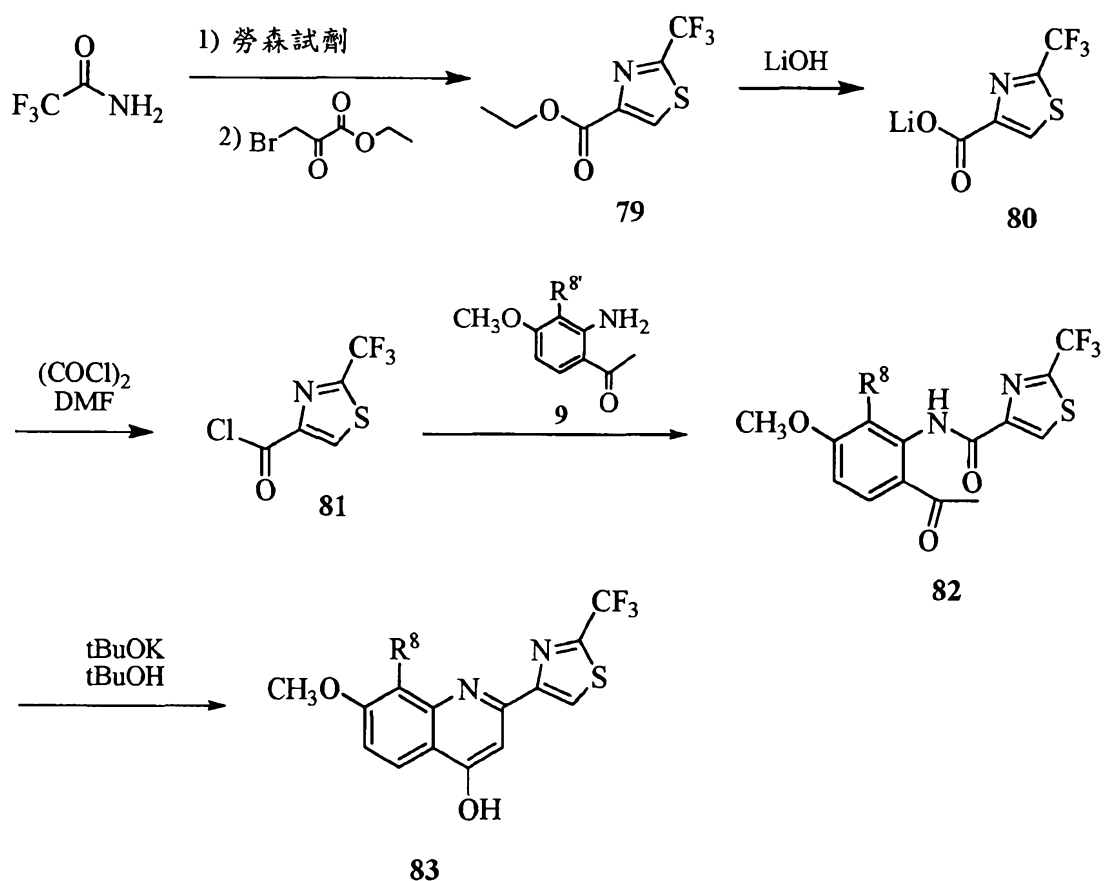
實例 23

製備經取代之喹啉 255

255a: R⁸ = Cl255b: R⁸ = CH₃

如流程 22 中所示合成經取代之喹啉 255。

流程 22



步驟 A：製備 2-(三氟甲基噻唑)-4-甲酸乙酯 251。在回流下攪拌 2,2,2-三氟乙醯胺 (14.24 g, 1 eq.) 及勞森試劑 (Lawesson's reagent) (30.6 g, 0.6 eq.) 於 THF (120 mL) 中之溶液 18 小時。冷卻混合物，添加溴丙酮酸乙酯 (16 mL, 1 eq.) 且使反應物回流持續週末。冷卻反應物，在真空中蒸

發，且用二氯甲烷萃取所得粗物質並用水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮，得到橙色油狀物。利用矽膠層析(石油醚/二氯甲烷)純化油狀物，得到化合物**251**，產率為40%。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 1.32 (t, $J = 7.10$ Hz, 3H), 4.34 (q, $J = 7.10$ Hz, 2H), 8.9 (s, 1H); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376 MHz): δ (ppm) -60.29 (s, 3F); MS (ESI, EI^+): $m/z = 225.9$ (MH^+)。

步驟B：製備2-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸鋰**252**。根據關於化合物**213**所述之程序，由化合物**251**(12.14 g, 1 eq.)合成呈粉紅色固體狀之化合物**252**，產率為75%。MS (ESI, EI^+): $m/z = 198$ (MH^+)。

步驟C：製備N-(6-乙醯基-2-氯-3-甲氧基苯基)-2-(三氟甲基)噻唑-4-甲醯胺**254a**。在氮氣下在 0°C 下，向化合物**252**(4 g, 1.2 eq.)於DCM(120 mL)及DMF(幾滴)中之懸浮液中逐滴添加乙二醯氯(1.9 mL, 1.4 eq.)。在 0°C 下攪拌反應混合物30分鐘，隨後在室溫下再攪拌3小時。在氮氣下藉由過濾移除固體，且蒸發濾液，得到黃色油狀物。將該油狀物溶解於二噁烷(30 mL)中，且在氮氣下添加至6-乙醯基-2-氯-3-甲氧基苯胺**201d**(3.26 g, 1 eq.)於1,4-二噁烷(60 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物3天。在減壓下移除溶劑，將殘餘物溶解於二氯甲烷中，用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮。在MeOH/ Et_2O 混合物中濕磨粗油狀物，得到呈白色固體狀之化合物**254a**，產率為69%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 2.59 (s, 3H), 4

(s, 3H), 6.90 (d, $J = 8.75$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.75$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ (ppm) -61.08 (s, 3F)。

根據關於化合物**254a**所述之程序，由化合物**253**(5.2 g, 1.2 eq.)及6-乙醯基-3-甲氧基-2-甲基苯胺**201b**(3.6 g, 1 eq.)合成呈白色固體狀之N-(6-乙醯基-3-甲氧基-2-甲基苯基)-4-(2-三氟甲基)噻唑-4-甲醯胺**254b**，產率為52%。 ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 2.01 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.02 (d, $J = 8.81$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.81$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 381$ (MNa^+)。

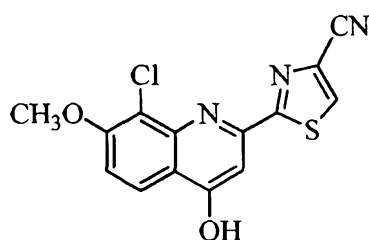
步驟D：製備8-氯-2-(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)-7-甲氧基喹啉-4-醇**255a**。根據關於化合物**209a**所述之程序，由化合物**254a**(1 g, 1 eq.)合成化合物**255a**(白色固體)，產率為26%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 4.07 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 9.13$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 9.13$ Hz, 1H), 9.93 (s, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ (ppm) -61.14 (s, 3F); MS (ESI, EI^+): $m/z = 360.91$ (MH^+)。

根據關於化合物**209a**所述之程序(80°C, 隔夜)，由化合物**254b**(3.76 g, 1 eq.)合成呈棕色固體狀之7-甲氧基-8-甲基-2-(2-三氟甲基-噻唑-4-基)喹啉-4-醇**255b**，產率為52%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 2.42 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 9.02$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 9.02$ Hz, 1H), 9.45 (br s, 1H); MS

(ESI, EI⁺): $m/z = 341.06$ (MH⁺)。

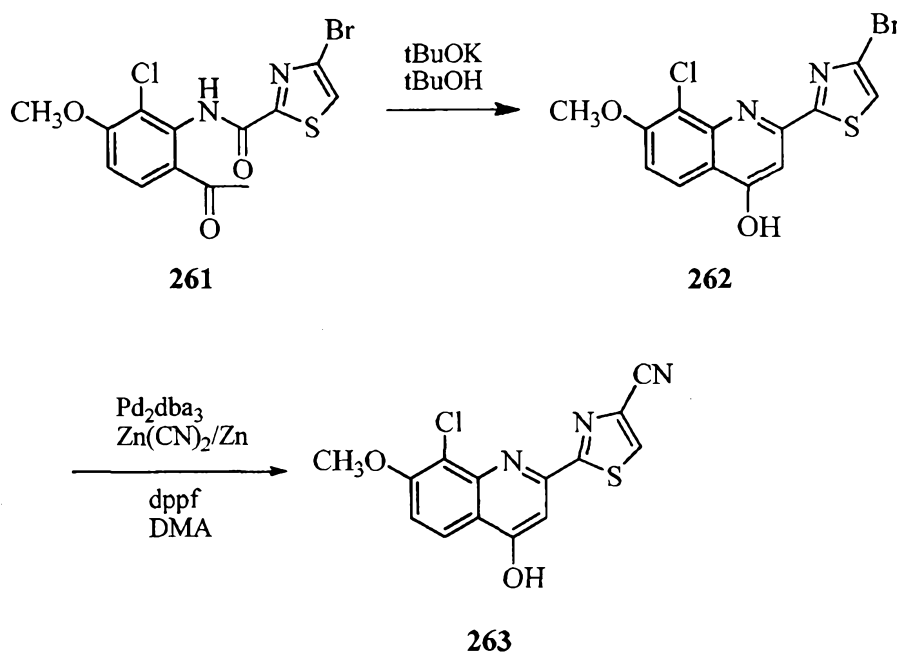
實例 24

製備 8-氯-2-(4-氰基噻唑-2-基)-7-甲氧基-喹啉-4-醇 **263**

**263**

如流程 23 中所示合成化合物 **263**。

流程 23



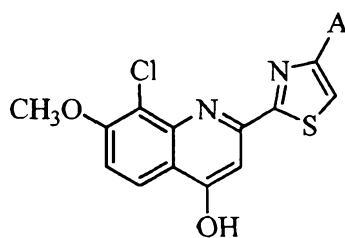
步驟 A：製備 2-(4-溴噻唑-2-基)-8-氯-7-甲氧基-喹啉-4-醇 **262**。根據關於化合物 **209a** 所述之程序 (80°C, 隔夜), 由化合物 **261** (2 g, 1 eq.) 合成呈黃色固體狀之化合物 **262**, 產率為 92%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 4.06 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.07 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 9.74 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺):

$m/z = 372.90$ (MH^+)。

步驟B：製備8-氯-2-(4-氰基噻唑-2-基)-7-甲氧基-喹啉-4-醇**263**。在微波下在110°C下加熱化合物**262**(286 mg, 1 eq.)於已脫氣之二甲基乙醯胺(10 mL)中之溶液及Zn(4.5 mg, 0.09 eq.)、Zn(CN)₂(84 mg, 0.6 eq.)、Pd₂dba₃(21 mg, 0.03 eq.)及dppf(26 mg, 0.06 eq.)30分鐘。隨後，添加水，過濾沈澱且溶解於乙酸乙酯中，乾燥且在真空下濃縮。利用矽膠層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物**263**，產率為81%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 4.07 (s, 3H), 6.79 (br s, 1H), 7.08 (d, J = 9.11 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.11 Hz, 1H), 9.74 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 318.15$ (MH^+)。

實例25

製備經取代之喹啉**269**

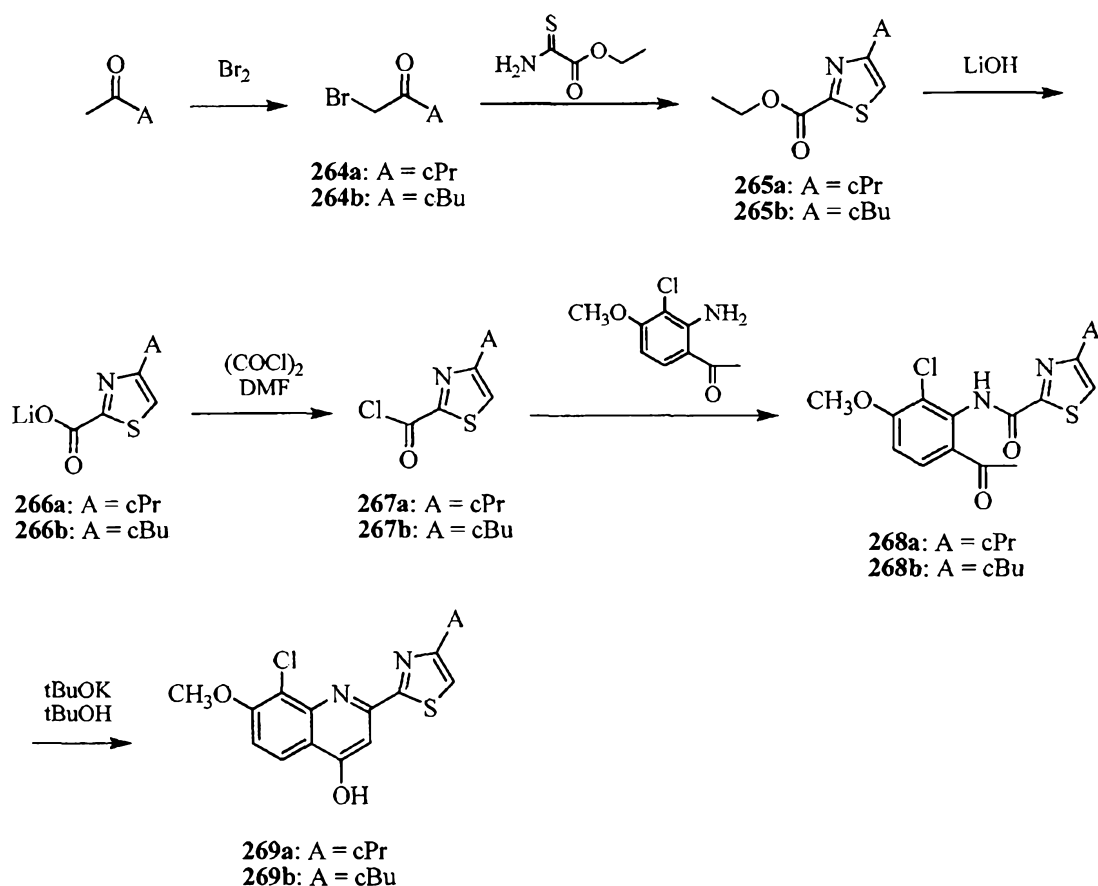


如流程24中所示合成經取代之喹啉**269**。

步驟A：製備2-溴-1-環丙基乙酮**264a**。向環丙基甲基酮(21 g, 1 eq.)於甲醇(150 mL)中之經攪拌、冰冷卻的溶液中逐滴添加溴(12.9 ml, 1 eq.)。在10°C以下繼續進行反應(脫色)。在室溫下繼續攪拌1小時，然後添加水(75 mL)。再過15分鐘後，用水(225 mL)稀釋混合物且用乙醚萃取兩

次。用 10% Na_2CO_3 溶液及鹽水洗滌乙醚層。在真空中蒸發已乾燥之有機層，得到粗橙色油狀物，利用蒸餾純化，得到呈無色油狀之化合物 **264a**，產率為 52%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 0.98-1.02 (m, 2H), 1.09-1.13 (m, 2H), 2.15-2.22 (m, 1H), 4 (s, 2H)。

流程 24



根據關於化合物 **264a** 所述之程序，由環丁基甲基酮 (22 g, 1 eq.) 及溴 (11.5 mL, 1 eq.) 合成呈黃色油狀之 2-溴-1-環丁基乙酮 **264b**，產率為 60%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 1.75-1.84 (m, 1H), 1.89-2 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 4H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.82 (s, 2H)。

步驟 B：製備 4-環丙基噻唑-2-甲酸乙酯 **265a**。根據關於

化合物**212**所述之程序，由化合物**264a**(10 g, 1.25 eq.)合成呈棕色油狀之化合物**265**，產率為73%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 0.80-0.84 (m, 2H), 0.92-0.97 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 2.13-2.20 (m, 1H), 4.34 (q, J = 7.10 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 198 (MH⁺)。

根據關於化合物**212**所述之程序，由化合物**264b**(23.87 g, 1 eq.)及硫代草胺酸乙酯(21.41 g, 1 eq.)合成呈黃色油狀之4-環丁基噻唑-2-甲酸乙酯**265b**，產率為64%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 1.32 (t, J = 7.12 Hz, 3H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.15-2.33 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 1H), 4.36 (q, J = 7.12 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 0.64 Hz, 1H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 212 (MH⁺)。

步驟C：製備4-環丙基噻唑-2-甲酸鋰**266a**。根據關於化合物**213**所述之程序，由化合物**265a**(6 g, 1 eq.)合成呈棕色固體狀之化合物**266a**，產率為91%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 0.780-0.80 (m, 2H), 0.81-0.84 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 1H), 7.11 (s, 1H)。

根據關於化合物**213**所述之程序，由化合物**265b**(17.5 g, 1 eq.)合成呈米色固體狀之4-環丁基噻唑-2-甲酸鋰**266b**，產率為97%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 1.73-1.85 (m, 1H), 1.88-2 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 4H), 3.50-3.61 (m, 1H), 7.14 (s, 1H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 184 (MH⁺)。

步驟D：製備4-環丙基噻唑-2-羰基氯**267a**。根據關於化合物**214**所述之程序，由化合物**266a**(3 g, 1 eq.)合成呈棕色固體狀之化合物**267a**，定量產率。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 170$ (MH⁺)。

根據關於化合物**214**所述之程序，由化合物**266b**(5 g, 1 eq.)合成4-環丁基噻唑-2-羰基氯**267b**。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 198$ (MH⁺)。

步驟E：製備N-(6-乙醯基-2-氯-3-甲氧基苯基)-4-環丙基噻唑-2-甲醯胺**268a**。向化合物**267a**(3.4 g, 1.2 eq.)於二噁烷(60 mL)中之溶液中添加6-乙醯基-2-氯-3-甲氧基苯胺**201d**(3.01 g, 1 eq.)之二噁烷溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加水，且用乙酸乙酯萃取混合物。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾且在真空下濃縮。利用矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之化合物**268a**，產率為66%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 1-1.06 (m, 4H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.87 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 10.27 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 351$ (MH⁺)。

根據關於化合物**268a**所述之程序，由化合物**267b**(5.48 g, 1.2 eq.)合成呈白色固體狀之N-(6-乙醯基-2-氯-3-甲氧基苯基)-4-環丁基噻唑-2-甲醯胺**268b**，產率為70%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 1.96-2.12 (m, 2H), 2.34-2.44 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 6.88 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.76

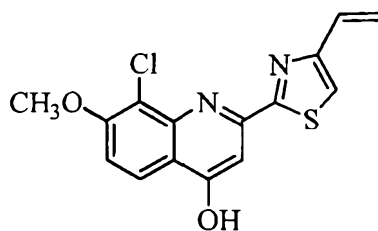
Hz, 1H), 10.33 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 365$ (MH⁺).

步驟F：製備8-氯-7-甲氧基-2-(4-環丙基噻唑-2-基)喹啉-4-醇**269a**。根據關於化合物**218a**所述之程序(80°C，隔夜)，由化合物**268a**(3.50 g, 1 eq.)合成呈橙色固體狀之化合物**269a**，產率為84%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 1.04-1.07 (m, 4H), 2.13-2.18 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 9.10$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 9.10$ Hz, 1H), 9.92 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 333.13$ (MH⁺).

根據關於化合物**218a**所述之程序(80°C，隔夜)，由化合物**268b**(5.68 g, 1 eq.)合成呈米色固體狀之8-氯-7-甲氧基-2-(4-環丁基噻唑-2-基)喹啉-4-醇**269b**，產率為84%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 1.87-1.95 (m, 1H), 1.96-2.07 (m, 1H), 2.23-2.35 (m, 4H), 3.67-3.76 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 9.30$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 9.30$ Hz, 1H), 11.89 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 347$ (MH⁺).

實例 26

製備8-氯-7-甲氧基-2-(4-乙烯基噻唑-2-基)喹啉-4-醇**273**



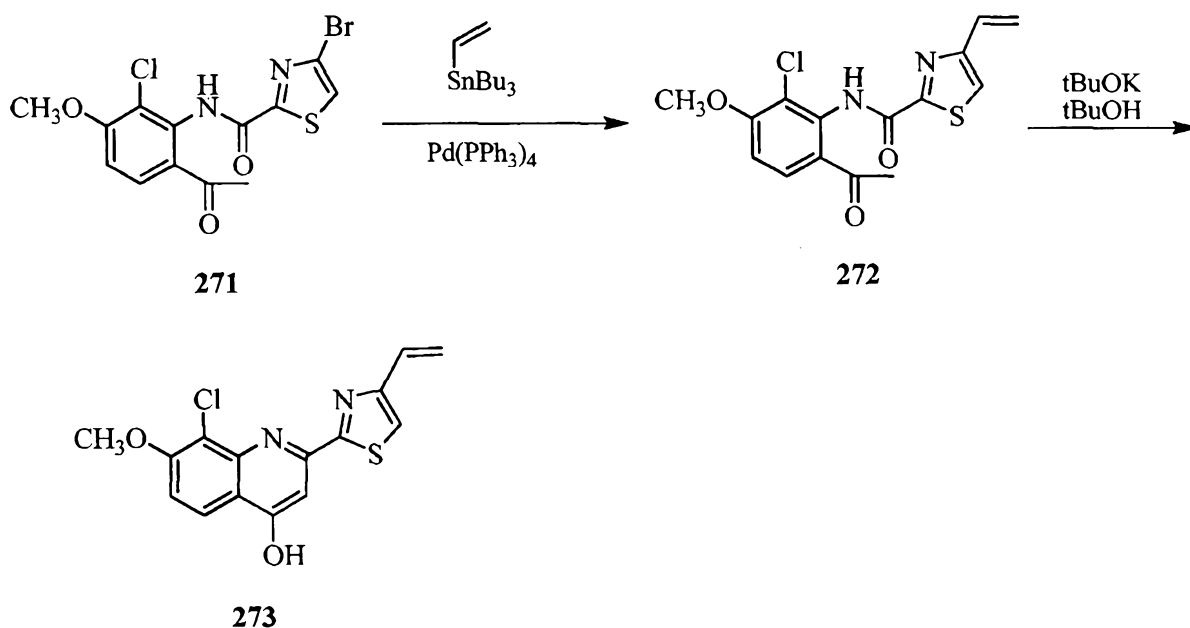
273

8-氯-7-甲氧基-2-(4-乙烯基噻唑-2-基)喹啉-4-醇**273**之合

成如流程 25 中所示。

步驟 A：製備 N-(6-乙醯基-2-氯-3-甲氧基苯基)-4-乙烯基噻唑-2-甲醯胺 272。在 15 分鐘裏，藉由用氮氣鼓泡使化合物 271 (2.10 g, 1 eq.) 及三丁基乙烯基錫 (2.06 g, 1.2 eq.) 於甲苯 (55 mL) 中之溶液脫氣。隨後，在氮氣下添加三苯基膦 (250 mg, 4%)，且加熱反應混合物至 100°C 後隔夜。冷卻後，在減壓下濃縮溶劑，且用乙醚濕磨殘餘物，得到呈米色粉末狀之化合物 272，產率為 88%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2.60 (s, 3H), 4 (s, 3H), 5.5 (dd, J = 10.85 及 1.24 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.26 及 1.24 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 17.34 及 10.78 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.74 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.74 Hz, 1H), 10.45 (br s, 1H)。

流程 25

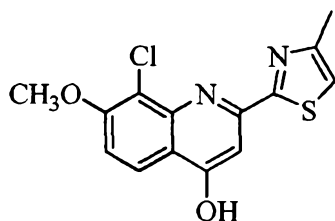


步驟 B：製備 8-氯-7-甲氧基-2-(4-乙烯基噻唑-2-基)喹啉-

4-醇 273。向化合物 272 (2.91 g, 1 eq.) 於第三丁醇 (30 mL) 中之懸浮液中添加第三丁醇鉀 (2.13 g, 2.2 eq.)。加熱反應混合物至 100°C 後維持 5 小時。在室溫下維持一夜後，用乙醚稀釋混合物，且過濾沈澱，用乙醚洗滌且溶解於水中。藉由添加 1 N HCl 調節 pH 值至 6-7，且過濾沈澱，用水洗滌且用乙醚濕磨，得到化合物 273，產率為 73%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 4.06 (s, 3H), 5.54 (d, J = 10.82 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 17.31 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 17.31 及 10.82 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 9.97 (寬單峰, 1H)。

實例 27

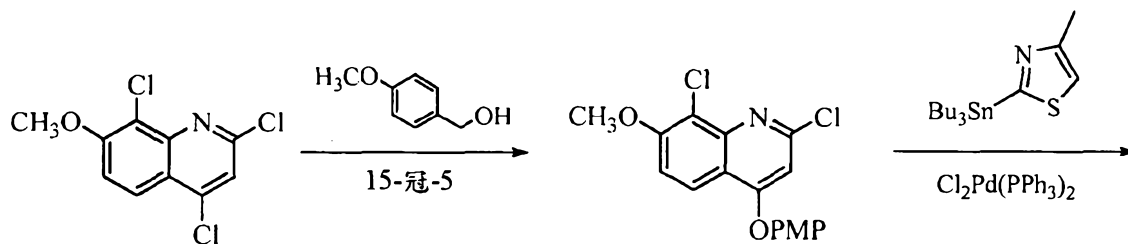
製備 8-氯-7-甲氧基-2-(4-甲基噻唑-2-基)喹啉-4-醇 276



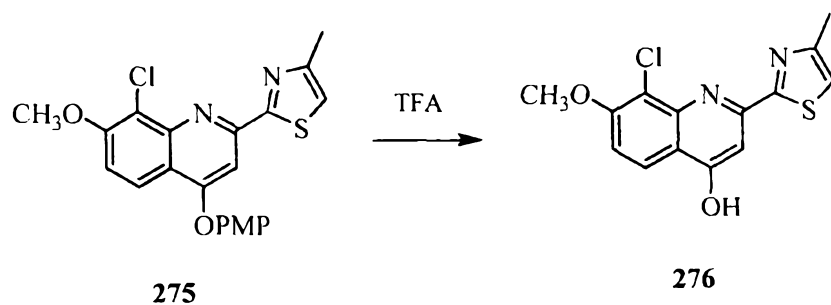
276

8-氯-7-甲氧基-2-(4-甲基噻唑-2-基)喹啉-4-醇 276 之合成如流程 26 中所示。

流程 26



274



步驟A：製備4-(4-甲氧基苯甲氧基)-2,8-二氯-7-甲氧基喹啉274。向對甲氧基苯甲醇(8.55 mL, 1.2 eq.)及15-冠-5(13.6 mL, 1.2 eq.)於35 mL DMF中之溶液中逐份添加氫化鈉(2.74 g, 1.2 eq.)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後經由套管添加至2,4,8-三氯-7-甲氧基喹啉(15 g, 1 eq.)於DMF(75 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌18小時後，將混合物傾倒於500 mL水及NH₄Cl水溶液上。添加乙酸乙酯(200 mL)，且過濾沈澱。利用矽膠層析純化濾液，得到化合物274，產率為56%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 3.85 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 9.25 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 9.25 Hz, 1H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 386.1 (MNa⁺)。

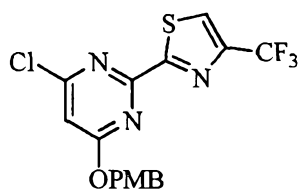
步驟B：製備4-(4-甲氧基苯甲氧基)-8-氯-7-甲氧基-2-(4-甲基噻唑-2-基)喹啉275。向化合物274(1 g, 1 eq.)及2-(三丁基錫烷基)-4-甲基噻唑(1.28 g, 1.2 eq.)於DMF(14 mL)中之溶液中添加PdCl₂(PPh₃)₂(193 mg, 10%)及碳酸鉀(455 mg, 1.2 eq.)，且在90°C下攪拌所得混合物隔夜。在真空下濃縮DMF，且添加水及二氯甲烷。用二氯甲烷萃取水層，且用水及鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過

濾且濃縮。利用矽膠層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 **275**，產率為 65%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 2.57 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.25 (d, J = 9.25 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.25 Hz, 1H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 427.1 (MH⁺)。

步驟 C：製備 8-氯-7-甲氧基-2-(4-甲基噻唑-2-基)喹啉-4-醇 **276**。在室溫下攪拌化合物 **275** (750 mg, 1 eq.) 於三氟乙酸 (5 mL) 中之溶液 10 分鐘。隨後，蒸發酸，添加乙酸乙酯且再在減壓下濃縮。在乙醚中濕磨殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物 **276**，定量產率。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 2.59 (d, J = 0.81 Hz, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.19 (d, J = 9.25 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 0.81 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9.25 Hz, 1H), 10.51 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 306.93 (MH⁺)。

實例 28

製備 (4-氯-6-(4-甲氧基-苯甲氧基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)嘧啶 **285**

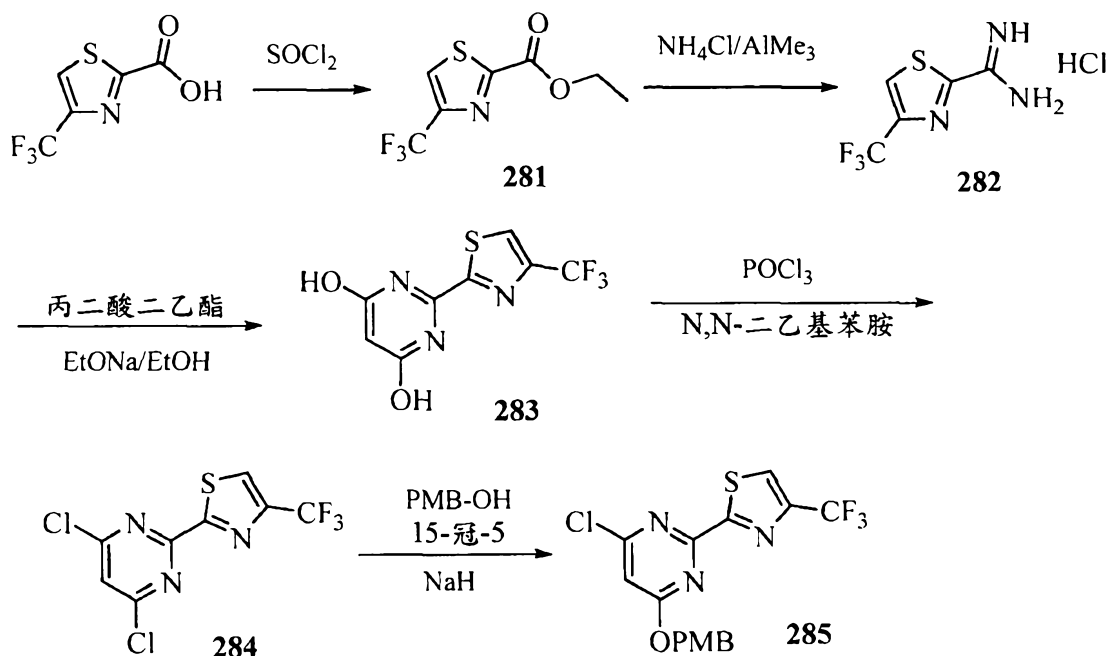


285

(4-氯-6-(4-甲氧基-苯甲氧基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)嘧啶 **285** 之合成如流程 27 中所示。

步驟A：製備4-三氟甲基噻唑-2-甲酸乙酯**281**。向4-三氟甲基噻唑-2-甲酸(98 g, 1 eq.)於EtOH(600 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加SOCl₂(36 mL, 1 eq.)。在40°C下攪拌混合物8小時，隨後在室溫下攪拌16小時。在減壓下濃縮反應混合物，且將殘餘物再溶解於DCM中。用飽和NaHCO₃水溶液洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之化合物**281**，產率為96%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.45 (t, J = 7.14 Hz, 3H), 4.49-4.54 (q, J = 7.10 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H)。

流程 27



步驟B：製備4-三氟甲基噻唑-2-甲脒鹽酸**282**。在0°C下，向NH₄Cl(19.8 g, 5 eq.)於甲苯(250 mL)中之懸浮液中逐滴添加AlMe₃之甲苯溶液(2 M, 185 mL, 5 eq.)。在室溫下攪拌混合物1小時。隨後緩慢添加化合物**281**(16.8 g, 1 eq.)於甲苯(250 mL)中之溶液，且在80°C下攪拌反應混合

物 16 小時。在 0°C 下冷卻後，添加 MeOH 且藉由過濾移除所獲得之沈澱。在減壓下濃縮濾液，溶解於 DCM/MeOH 混合物，藉由過濾移除所獲得之沈澱。在減壓下濃縮濾液，且自 DCM 結晶，得到呈米色固體狀之化合物 **282**，產率為 100%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.44 (s, 1H)。

步驟 C：製備 2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶-4,6-二醇 **283**。向 NaOEt (32 g, 5 eq.) 於 EtOH (200 mL) 中之經攪拌溶液中緩慢添加化合物 **282** (22 g, 1 eq.)。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘，隨後添加丙二酸二乙酯 (11.5 mL, 0.8 eq.)。使懸浮液回流 24 小時。在減壓下移除溶劑。將殘餘物懸浮於 H₂O (200 mL) 中，且用 2 N 鹽酸水溶液酸化至 pH 5。過濾所得固體，用水洗滌，且在減壓下乾燥，得到呈棕色固體狀之化合物 **283**，產率為 98%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 5.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H)。

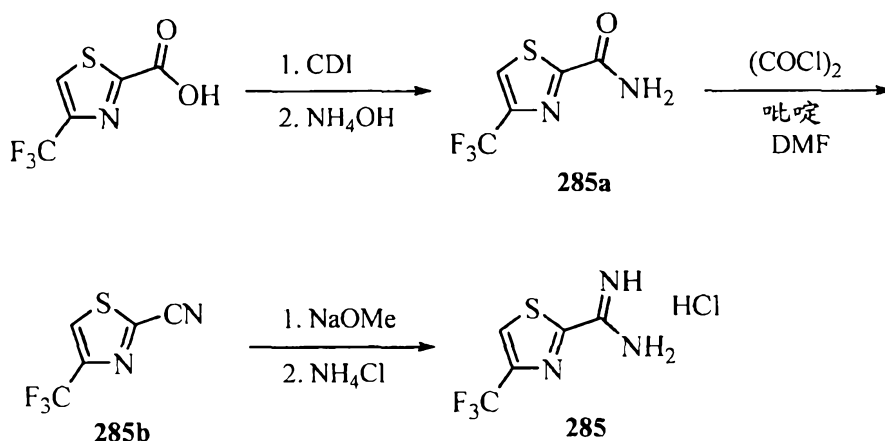
步驟 D：製備 4,6-二氯-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶 **284**。在 0°C 下，向化合物 **283** (14.41 g, 1 eq.) 於 POCl₃ (100 mL) 中之溶液中逐滴添加 N,N-二乙基苯胺 (15 mL, 1.7 eq.)。在 100°C 下攪拌所得混合物 1 小時。隨後在減壓下移除 POCl₃。向殘餘物中添加冰，且用 DCM 萃取混合物。依次用 H₂O、飽和 NaHCO₃ 及鹽水洗滌合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中，添加戊烷。藉由過濾移除所獲得之固體，且在減壓下濃縮有機相，得到呈橙色固體狀之化合物 **284**，產率為 68%。MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 300 (MH⁺)。

步驟E：製備4-氯-6-(4-甲氧基-苯甲氧基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)嘧啶**285**。向化合物**284**(11.2 g, 1 eq.)及4-甲氧基苯甲醇(5.15 g, 1 eq.)之經攪拌溶液中逐份添加NaH(60%油分散液)(1.49 g, 1 eq.)。在0°C下攪拌反應混合物1小時，且添加飽和NaHCO₃溶液。經Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾，且在減壓下濃縮。在戊烷中濕磨所獲得之殘餘物，得到呈米色固體狀之化合物**285**，產率為89%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 402$ (MH⁺)。

或者，亦如流程28中所示製備化合物**285**。

步驟A：製備4-三氟甲基-噻唑-2-甲醯胺**285a**。在氮氣下在冰/水浴(約5°C)中，向4-三氟甲基-噻唑-2-甲酸(50 g, 1 eq.)於無水THF(480 mL)中之溶液中逐份添加羰基二咪唑(45.2 g, 1.1 eq.)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。添加NH₄OH(25%水溶液; 1.930 mL)。攪拌溶液4小時，隨後分配於DCM(500 mL)與H₂O(500 mL)之間。用DCM(500 mL)進一步萃取水層。經MgSO₄乾燥合併之有機層，過濾且在真空中濃縮，得到呈橙色固體狀之化合物**285a**，產率為72%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 197$ (MH⁺)。

流程28

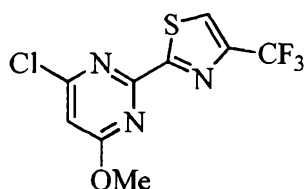


步驟B：製備4-三氟甲基-噻唑-2-甲脞**285b**。在0°C下，向無水DMF(18.5 mL, 1.3 eq.)於乙腈(460 mL)中之溶液中逐滴添加2 M乙二醯氯之DCM溶液(118 mL, 1.3 eq.)。在0°C下攪拌混合物30分鐘後，添加化合物**285a**(35.5 g, 1.0 eq.)及吡啶(14.5 mL, 1.0 eq.)於乙腈(180 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物3小時。在真空中濃縮混合物。將所獲得之殘餘物溶解於EtOAc(400 mL)中，且用H₂O(4×300 mL)洗滌。經MgSO₄乾燥有機相，過濾且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之化合物**285b**，產率為87%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.15 (s, 1H)。

步驟C：製備4-三氟甲基-噻唑-2-甲脞**285**。在冰/水浴中，向化合物**285b**(28.12 g, 1.0 eq.)於MeOH(13 mL)中之溶液中逐份添加MeONa(853 mg, 0.1 eq.)。在冰/水浴中攪拌反應混合物15分鐘，且在室溫下攪拌1小時。隨後添加NH₄Cl(16.88 g, 2.0 eq.)，且在室溫下攪拌混合物4天。在真空中移除溶劑。將所獲得之固體懸浮於DCM(60 mL)中，且藉由過濾回收。將固體懸浮於MeOH(50 mL)中且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之化合物**285**，產率為32%。MS (ESI, EI⁺) *m/z* = 196 (MH⁺)。

實例 29

製備4-氯-6-甲氧基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶**290**

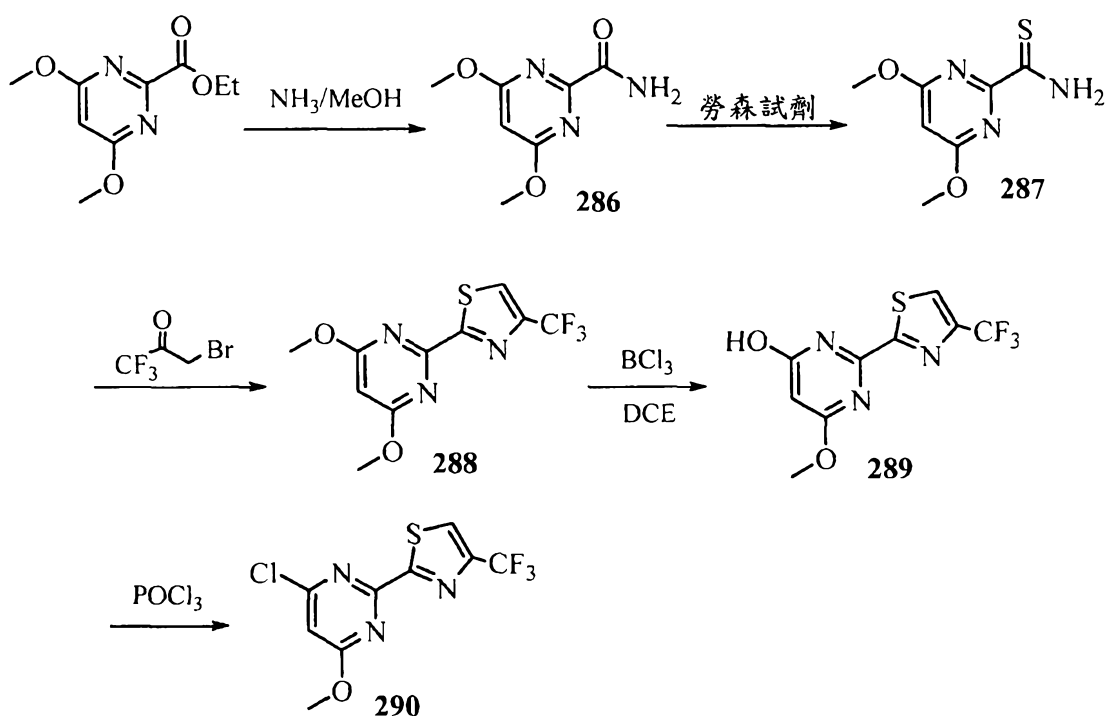


290

(4-氯-6-甲氧基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶-290之合成如流程29中所示。

步驟A：製備4,6-二甲氧基-嘓啶-2-甲醯胺**286**。在微波反應器中在100°C下照射4,6-二甲氧基-嘓啶-2-甲酸乙酯(25 g, 1 eq.)於NH₃/MeOH(7 M, 15 mL)中之混合物15分鐘。在真空中濃縮溶液，得到呈米色固體狀之化合物**286**，產率為100%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 184$ (MH⁺)。

流程29



步驟B：製備4,6-二甲氧基-嘓啶-2-硫代甲醯胺**287**。在氮氣下，向化合物**286**(21.86 g, 1 eq.)於無水THF(200 mL)中之經攪拌溶液中添加勞森試劑(29 g, 0.6 eq.)。隨後在90°C下攪拌混合物1小時，隨後在真空中濃縮。在DCM/二異丙醚混合物中濕磨所獲得之殘餘物，得到呈橙色固體狀之化合物**287**，產率為72%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 200$

(MH⁺)。

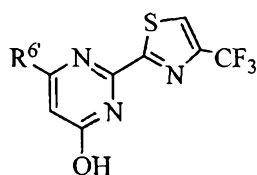
步驟C：製備4,6-二甲氧基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇**288**。向化合物**287**(14 g, 1 eq.)於EtOH(140 mL)中之溶液中添加3-溴-1,1,1-三氟乙酮(8.8 mL, 1.2 eq.)。在90°C下攪拌混合物16小時，且在真空中濃縮。添加DCM(20 mL)及水(20 mL)。經Na₂SO₄乾燥有機相，過濾，在減壓下濃縮，且在矽膠管柱上用5% MeOH/DCM沖洗，得到呈米色化合物之化合物**288**，產率為12%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 292$ (MH⁺)。

步驟D：製備6-羥基-4-甲氧基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇**289**。向化合物**288**(460 mg, 1 eq.)於DCE(10 mL)中之溶液中添加BCl₃(3.16 mL, 2 eq.)。在60°C下攪拌混合物16小時。隨後添加水及DCM。分離有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在DCM/戊烷混合物中濕磨殘餘物，得到呈米色固體狀之化合物**289**，產率為38%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 278$ (MH⁺)。

步驟D：製備4-氯-6-甲氧基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶**290**。向化合物**289**(2.38 g, 1 eq.)於POCl₃(7.2 mL)中之經攪拌溶液中添加N,N-二乙基苯胺(2.17 g, 1.7 eq.)。在110°C下攪拌混合物16小時。冷卻反應物至室溫，且逐滴傾入冰/水混合物中。用DCM萃取水溶液。經Na₂SO₄乾燥有機相，過濾，在減壓下濃縮，且利用矽膠層析純化，得到呈橙色固體狀之化合物**290**，產率為45%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 296$ (MH⁺)。

實例 30

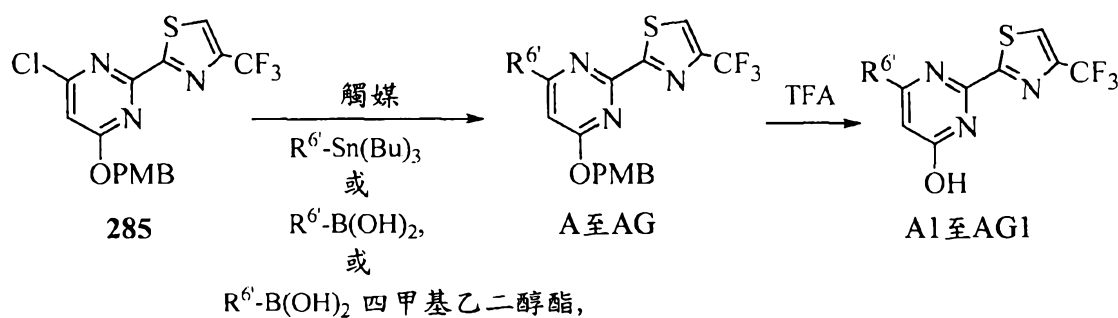
製備 6-取代之 2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶 A1 至 AG1



A1 至 AG1

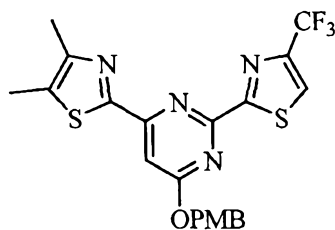
嘓啶 A1 至 AG1 之合成如流程 30 中所示。

流程 30



步驟 A：製備化合物 A 至 AG。

方法 1：製備 6-(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶 A。

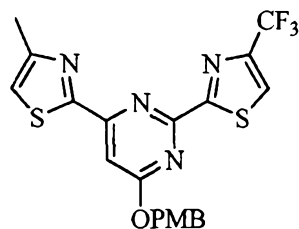


A

在 100°C 下，照射化合物 285 (800 mg)、K₂CO₃ (331 mg, 1.2 eq.)、PdCl₂(PPh₃)₂ (140 mg, 10%) 及 4,5-二甲基-2-(三丁基錫烷基)噻唑 (965 mg, 1.2 eq.) 之 DMF (8 mL) 溶液 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物。隨後添加水及 DCM。分離

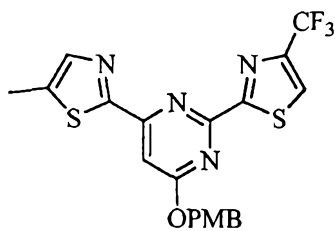
有機相，在減壓下濃縮，且利用矽膠層析(石油醚/EtOAc)純化，得到呈黃棕色油狀之化合物A，產率為92%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 479$ (MH⁺)。

根據關於化合物A所述之程序合成化合物B至I。



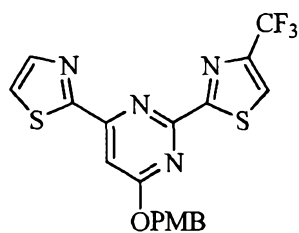
B

由4-甲基-2-(三丁基錫烷基)噻唑(931 mg, 1.2 eq.)合成呈淺黃色粉末狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(4-甲基噻唑-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶B，產率為87%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 465$ (MH⁺)。



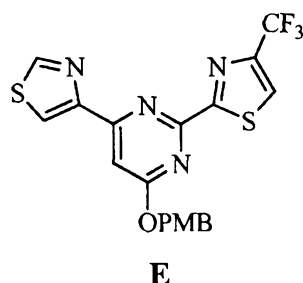
C

由5-甲基-2-(三丁基錫烷基)噻唑(931 mg, 1.2 eq.)合成呈淺黃色粉末狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(5-甲基噻唑-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶C，產率為39%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 465$ (MH⁺)。

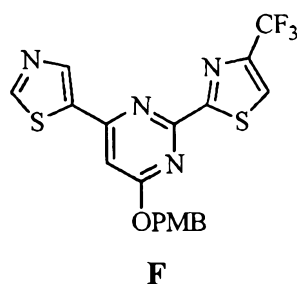


D

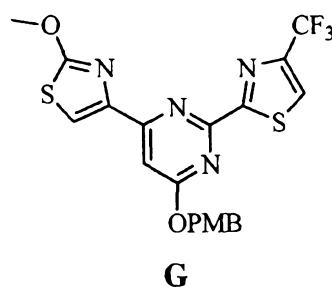
由2-(三丁基錫烷基)噻唑(898 mg, 1.2 eq.)合成呈淺黃色粉末狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(噻唑-2-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶**D**，產率為79%。MS (ESI, EI⁺) m/z = 451 (MH⁺)。



由4-(三丁基錫烷基)噻唑(898 mg, 1.2 eq.)合成呈淺黃色粉末狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(噻唑-4-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶**E**，產率為77%。MS (ESI, EI⁺) m/z = 451 (MH⁺)。

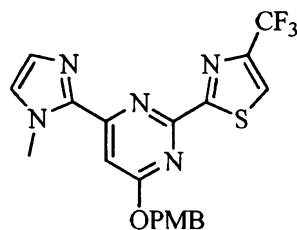


由5-(三丁基錫烷基)噻唑(898 mg, 1.2 eq.)合成呈淺黃色粉末狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(噻唑-5-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶**F**，產率為31%。MS (ESI, EI⁺) m/z = 451 (MH⁺)。

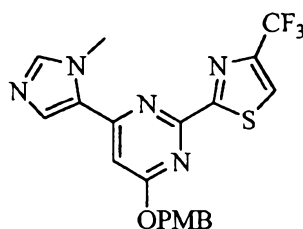


由2-甲氧基-4-(三丁基錫烷基)噻唑(970 mg, 1.2 eq.)合

成呈淺黃色粉末狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(2-甲氧基-噻唑-4-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶**G**，產率為64%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 481$ (MH⁺)。

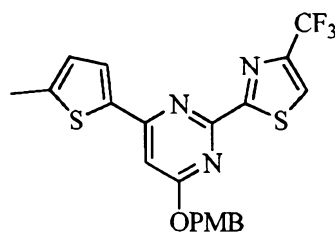
**H**

由1-甲基-2-(三丁基錫烷基)咪唑(890 mg, 1.2 eq.)合成呈淺黃色粉末狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(1-甲基-咪唑-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶**H**，產率為30%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 448$ (MH⁺)。

**I**

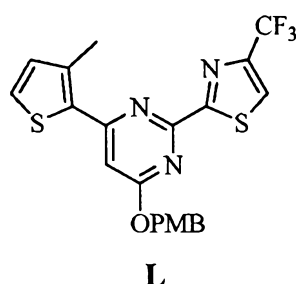
4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(1-甲基-咪唑-5-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶**I**。由1-甲基-5-(三丁基錫烷基)-咪唑(890 mg, 1.2 eq.)合成呈淺黃色粉末狀之化合物**I**，產率為100%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 448$ (MH⁺)。

方法2：製備4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(5-甲基-噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶**J**。

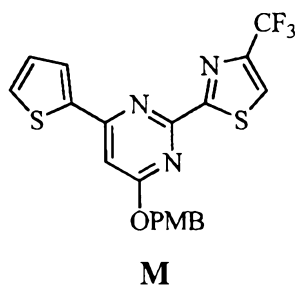
**J**

將化合物 **14** (800 mg, 1 eq.)、5-甲基噻吩-2-酮酸 (423 mg, 1.5 eq.)、Pd(OAc)₂ (7 mg, 1.5 mol%)、PPh₃ (16 mg, 3 mol%) 及 Na₂CO₃ (422 mg, 2 eq.) 於二噁烷 (8 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物在 120°C 下照射 30 分鐘。隨後在 DCM (30 mL) 及水 (30 mL) 中劇烈攪拌反應混合物 10 分鐘。分離各層且蒸發有機相，得到呈橙色固體狀之化合物 **J**，產率為 95%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 464$ (MH⁺)。

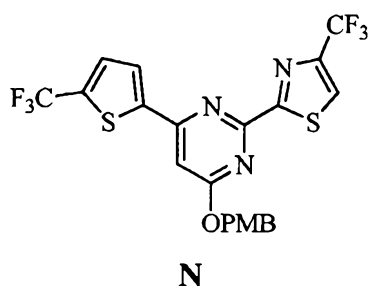
根據關於化合物 **J** 所述之程序合成化合物 **L** 至 **AG**。



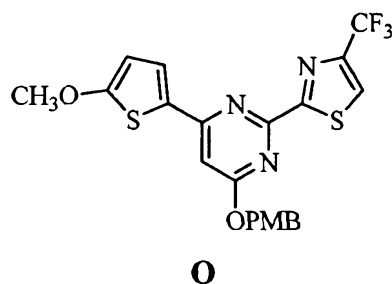
由 3-甲基噻吩-2-酮酸 (423 mg, 1.5 eq.) 合成呈黃色固體狀之 4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(3-甲基-噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶 **L**，產率為 95%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 464$ (MH⁺)。



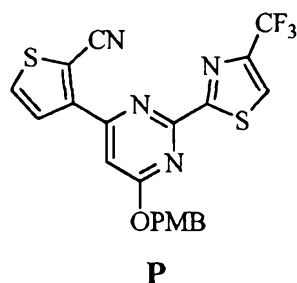
由噻吩-2-酮酸 (509 mg, 1.5 eq.) 合成呈黃色固體狀之 4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶 **M**，產率為 92%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 450$ (MH⁺)。



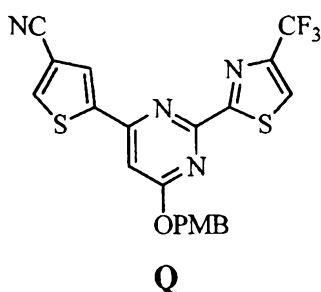
由 5-三氟甲基-噻吩-2-酮酸四甲基乙二醇酯 (830 mg, 1.5 eq.) 合成呈黃色固體狀之 4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(5-三氟甲基-噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶 **N**, 產率為 87%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 518$ (MH⁺)。



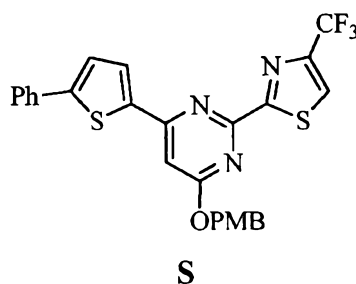
由 5-甲氧基-噻吩-2-酮酸四甲基乙二醇酯 (716 mg, 1.5 eq.) 合成呈橙色固體狀之 4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(5-甲氧基-噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶 **O**, 產率為 69%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 480$ (MH⁺)。



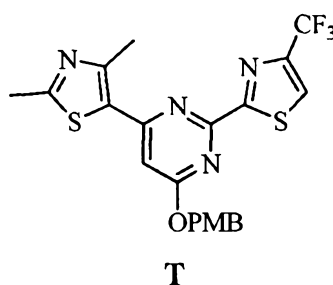
由 2-氰基-噻吩-3-酮酸四甲基乙二醇酯 (702 mg, 1.5 eq.) 合成呈白色泡沫狀之 4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(2-氰基-噻吩-3-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶 **P**, 產率為 83%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 497$ (M+Na)⁺。



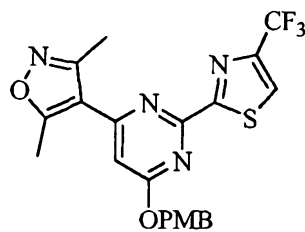
由4-氰基-噻吩-2-酮酸四甲基乙二醇酯(702 mg, 1.5 eq.)合成呈黃色泡沫狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(4-氰基-噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶Q, 產率為85%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 497 (M+Na)^+$ 。



由5-苯基-噻吩-2-酮酸(609 mg, 1.5 eq.)合成呈深綠色膠狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(5-苯基-噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶S, 產率為68%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 526 (MH^+)$ 。

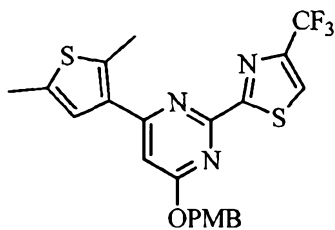


由2,4-二甲基-噻唑-5-酮酸四甲基乙二醇酯(739 mg, 1.5 eq.)合成呈黃色固體狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶T, 產率為98%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 479 (MH^+)$ 。



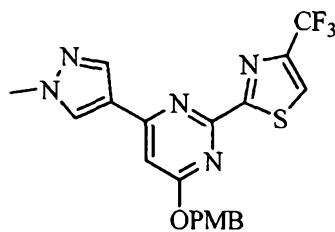
U

由 3,5-二甲基異噁唑-4-酮酸 (435 mg, 1.5 eq.) 合成呈黃色固體狀之 4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶 U, 產率為 57%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 463$ (MH⁺)。



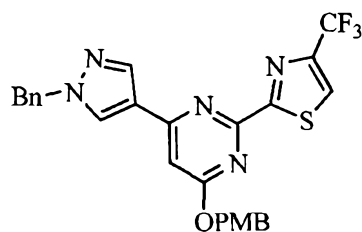
V

由 2,5-二甲基噻吩-3-酮酸 (468 mg, 1.5 eq.) 合成呈米色固體狀之 4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶 V, 產率為 100%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 448$ (MH⁺)。



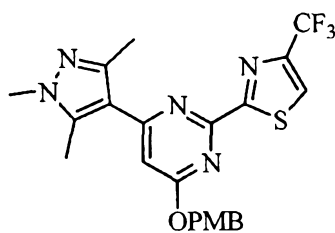
W

由 1-甲基-吡唑-4-酮酸 (500 mg, 1 eq.) 合成呈棕色固體狀之 4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(1-甲基-吡唑-4-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶 W, 產率為 92%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 448$ (MH⁺)。



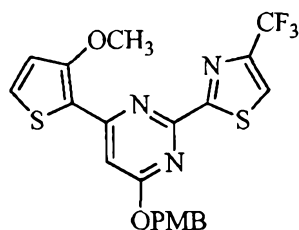
X

由1-苯甲基-吡唑-4-酮酸(460 mg, 1 eq.)合成呈米色固體狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(1-苯甲基-吡唑-4-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶X, 產率為76%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 524$ (MH⁺)。



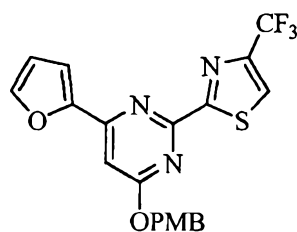
Y

由1,3,5-三甲基吡唑-4-酮酸(456 mg, 1 eq.)合成呈米色固體狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶Y, 產率為56%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 476$ (MH⁺)。



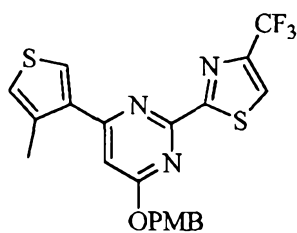
Z

由3-甲氧基噻吩-2-酮酸(720 mg, 1 eq.)合成呈黃色固體狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶Z, 產率為76%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 480$ (MH⁺)。



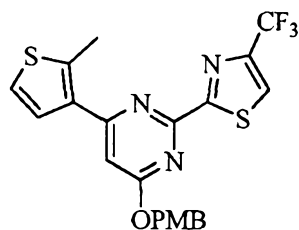
AA

由呋喃-2-酮酸(750 mg, 1 eq.)合成呈米色固體狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(呋喃-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶AA, 產率為92%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 434$ (MH⁺)。



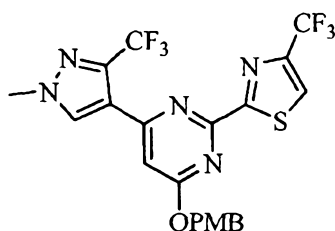
AB

由3-甲基-噻吩-4-酮酸(426 mg, 1 eq.)合成呈黃色固體狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(4-甲基-噻吩-3-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶AB, 產率為90%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 464$ (MH⁺)。



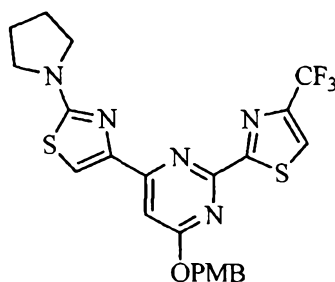
AC

由2-甲基-噻吩-3-酮酸(672 mg, 1 eq.)合成呈棕色固體狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(2-甲基-噻吩-3-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶AC, 產率為89%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 464$ (MH⁺)。



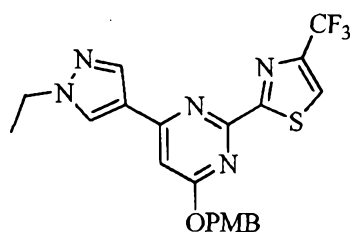
AD

由1-甲基-3-三氟甲基-吡唑-4-基-酰胺四甲基乙二醇酯 (414 mg, 1 eq.) 合成呈米色固體狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(1-甲基-3-三氟甲基-吡唑-4-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶AD，產率為66%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 516$ (MH⁺)。



AE

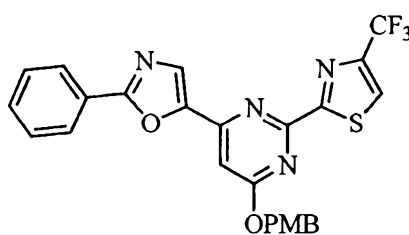
由2-吡咯啉-1-基-噻唑-4-酰胺四甲基乙二醇酯(420 mg, 1 eq.) 合成呈黃色固體狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(2-吡咯啉-1-基-噻唑-4-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘧啶AE，產率為89%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 520$ (MH⁺)。



AF

由1-乙基-吡唑-4-酰胺四甲基乙二醇酯(333 mg, 1 eq.) 合成呈米色固體狀之4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(1-乙基-吡唑-4-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶AF，產率為96%。

MS (ESI, EI⁺) $m/z = 462$ (MH⁺)。

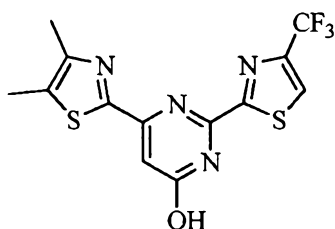


AG

由 2-苯基-噁唑-5-酮酸 (407 mg, 1 eq.) 合成呈白色固體狀之 4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-(2-苯基-噁唑-5-基)-2-(4-三氟甲基-噁唑-2-基)-嘧啶 AG，產率為 68%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 511$ (MH⁺)。

步驟 B：製備化合物 A1 至 AG1。

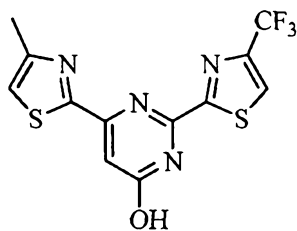
製備 6-(4,5-二甲基-噁唑-2-基)-2-(4-三氟甲基噁唑-2-基)-嘧啶-4-醇 A1。



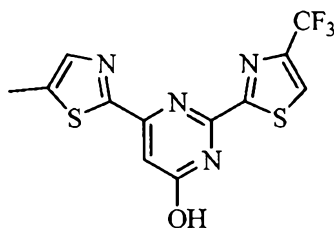
A1

在室溫下攪拌化合物 A (881 mg, 1 eq.) 於 TFA (2 mL) 中之溶液 2 小時。添加 DCM 且在減壓下濃縮混合物。依次向殘餘物中添加 DCM 及二異丙基醚。藉由過濾收集所獲得之固體，得到呈米色固體狀之化合物 A1，產率為 96%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 359$ (MH⁺)。

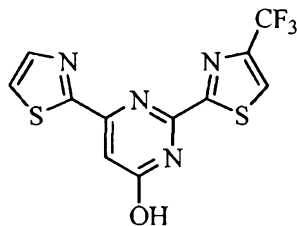
根據關於化合物 A1 所述之程序合成化合物 B1 至 AG1。

**B1**

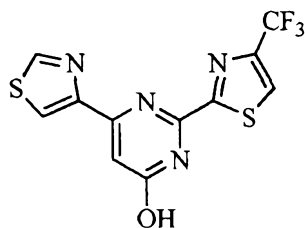
由化合物 **B**(807 mg, 1 eq.) 合成呈淺黃色粉末狀之 6-(4-甲基噻唑-2-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-醇 **B1**，產率為 91%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 345$ (MH⁺)。

**C1**

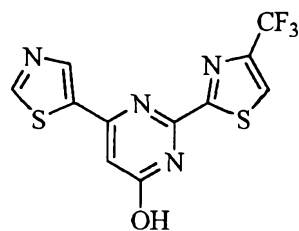
由化合物 **C**(363 mg, 1 eq.) 合成呈淺黃色粉末狀之 6-(5-甲基噻唑-2-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-醇 **C1**，產率為 98%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 345$ (MH⁺)。

**D1**

由化合物 **D**(715 mg, 1 eq.) 合成呈淺黃色粉末狀之 6-(噻唑-2-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-醇 **D1**，產率為 100%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 331$ (MH⁺)。

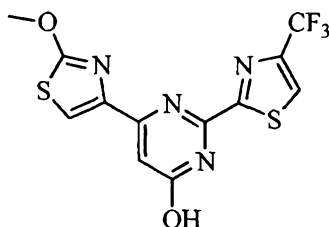
**E1**

由化合物 E(695 mg, 1 eq.) 合成呈淺黃色粉末狀之 6-(噻唑-4-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-醇 E1, 產率為 100%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 331$ (MH⁺)。



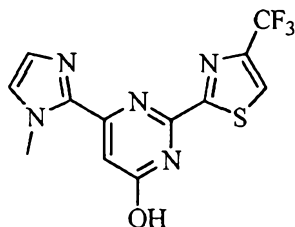
F1

由化合物 F(280 mg, 1 eq.) 合成呈淺黃色粉末狀之 6-(噻唑-5-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-醇 F1, 產率為 95%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 331$ (MH⁺)。



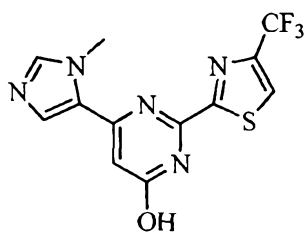
G1

由化合物 G(611 mg, 1 eq.) 合成呈淺黃色粉末狀之 6-(2-甲氧基-噻唑-4-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-醇 G1, 產率為 97%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 361$ (MH⁺)。

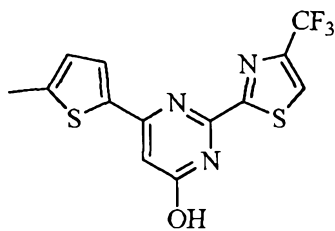


H1

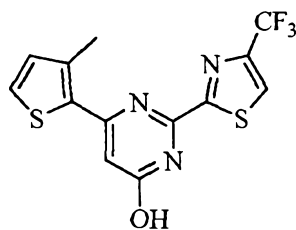
由化合物 H(270 mg, 1 eq.) 合成呈淺黃色粉末狀之 6-(1-甲基-咪唑-2-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-醇 H1, 產率為 100%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 328$ (MH⁺)。

**II**

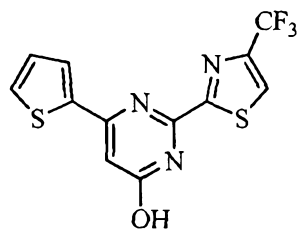
由化合物 I (915 mg, 1 eq.) 合成呈淺黃色粉末狀之 6-(1-甲基-咪唑-5-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 **II**，產率為 100%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 328$ (MH⁺)。

**J1**

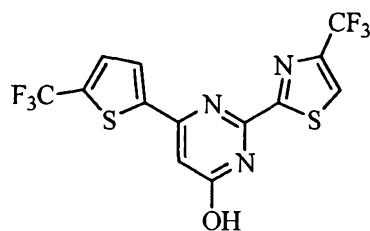
由化合物 J (307 mg, 1 eq.) 合成呈白色固體狀之 6-(5-甲基-噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 **J1**，產率為 80%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 344$ (MH⁺)。

**L1**

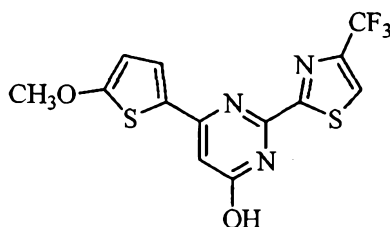
由化合物 L (880 mg, 1 eq.) 合成呈黃色固體狀之 6-(3-甲基-噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 **L1**，產率為 83%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 344$ (MH⁺)。

**M1**

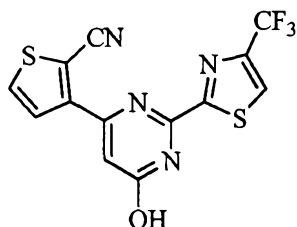
由化合物 **M** (821 mg, 1 eq.) 合成呈黃色固體狀之 6-(噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 **M1**，產率為 96%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 330$ (MH⁺)。

**M1**

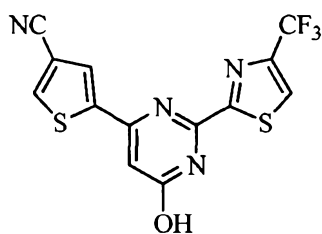
由化合物 **N** (900 mg, 1 eq.) 合成呈黃色固體狀之 6-(5-三氟甲基-噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 **N1**，產率為 100%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 398$ (MH⁺)。

**O1**

由化合物 **O** (657 mg, 1 eq.) 合成呈黃色固體狀之 6-(5-甲氧基-噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 **O1**，產率為 94%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 360$ (MH⁺)。

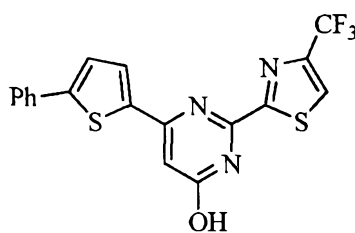
**P1**

由化合物 **P** (781 mg, 1 eq.) 合成呈白色固體狀之 6-(2-氰基-噻吩-3-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 **P1**，產率為 100%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 355$ (MH⁺)。



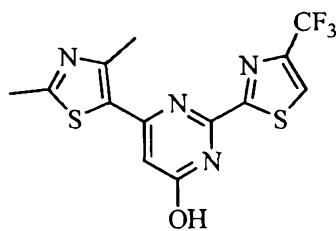
Q1

由化合物 Q(807 mg, 1 eq.) 合成呈白色固體狀之 6-(4-氰基-噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 Q1, 產率為 94%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 355$ (MH⁺)。



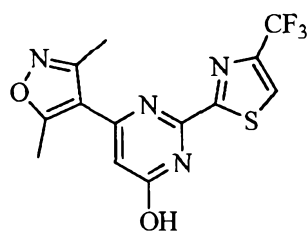
S1

由化合物 S(719 mg, 1 eq.) 合成呈綠色固體狀之 6-(5-苯基-噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 S1, 產率為 76%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 406$ (MH⁺)。



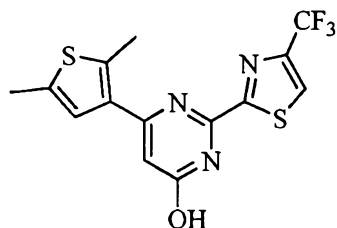
T1

由化合物 T(685 mg, 1 eq.) 合成呈乳狀固體之 6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 T1, 產率為 100%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 360$ (MH⁺)。



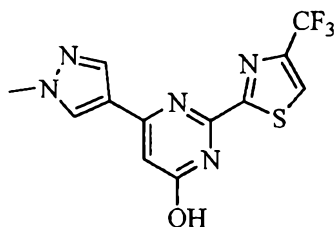
U1

由化合物 U(224 mg, 1 eq.) 合成呈白色固體狀之 6-(3,5-二甲基噁唑-4-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 U1, 產率為 92%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 343$ (MH⁺)。



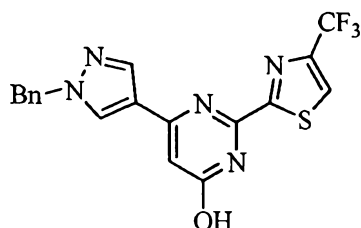
V1

由化合物 V(970 mg, 1 eq.) 合成呈米色固體狀之 6-(2,5-二甲基噁吩-3-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 V1, 產率為 46%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 358$ (MH⁺)。



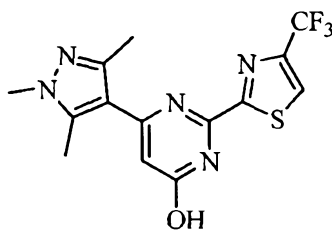
W1

由化合物 W(826 mg, 1 eq.) 合成呈棕色固體狀之 6-(1-甲基-吡唑-4-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 W1, 產率為 85%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 328$ (MH⁺)。



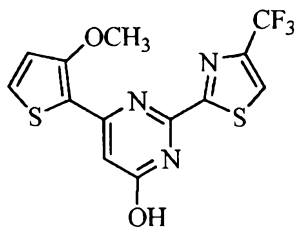
X1

由化合物 X(867 mg, 1 eq.) 合成呈米色固體狀之 6-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 X1, 產率為 100%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 404$ (MH⁺)。



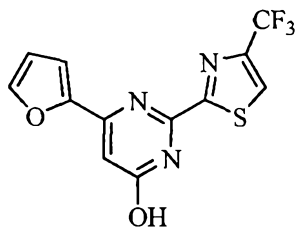
Y1

由化合物 Y(489 mg, 1 eq.)合成呈白色固體狀之 6-(1,3,5-三甲基-吡唑-4-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 Y1, 產率為 100%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 356$ (MH⁺)。



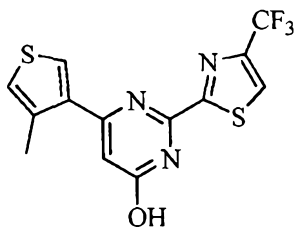
Z1

由化合物 Z(744 mg, 1 eq.)合成呈白色固體狀之 6-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 Z1, 產率為 80%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 360$ (MH⁺)。



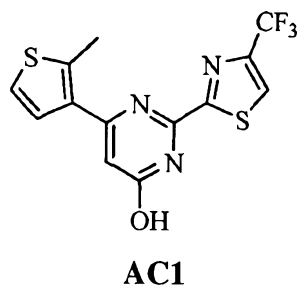
AA1

由化合物 AA(791 mg, 1 eq.)合成呈米色固體狀之 6-(呋喃-2-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 AA1, 產率為 85%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 314$ (MH⁺)。

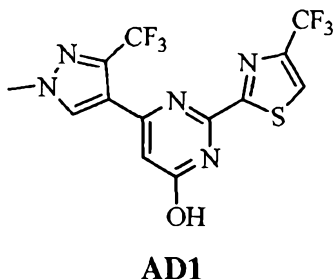


AB1

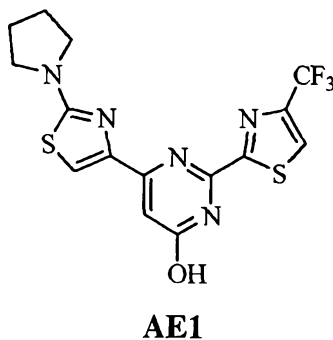
由化合物 **AB**(831 mg, 1 eq.)合成呈米色固體狀之6-(4-甲基-噻吩-3-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 **AB1**，產率為67%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 344$ (MH⁺)。



由化合物 **AC**(827 mg, 1 eq.)合成呈棕色固體狀之6-(2-甲基-噻吩-3-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 **AC1**，產率為67%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 344$ (MH⁺)。

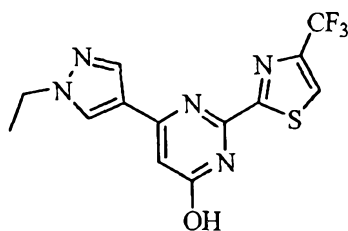


由化合物 **AD**(342 mg, 1 eq.)合成呈米色固體狀之6-(1-甲基-3-三氟甲基-吡唑-4-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇 **AD1**，產率為100%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 396$ (MH⁺)。

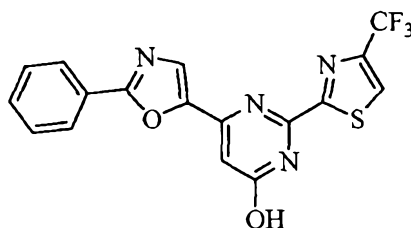


由化合物 **AE**(464 mg, 1 eq.)合成呈黃色固體狀之6-(2-吡

咯啉-1-基-噻唑-4-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇
AE1，產率為87%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 400$ (MH⁺)。

**AE1**

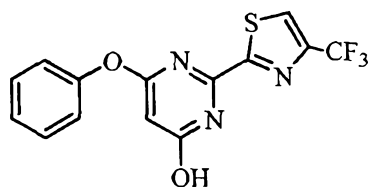
由化合物AF(442 mg, 1 eq.)合成呈米色固體狀之6-(1-乙基-吡唑-4-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇**AF1**，
 產率為93%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 342$ (MH⁺)。

**AG1**

由化合物AG(346 mg, 1 eq.)合成呈白色固體狀之6-(2-苯基-噁唑-5-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇
AG1，產率為100%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 391$ (MH⁺)。

實例 31

製備6-苯氧基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇**AH1**

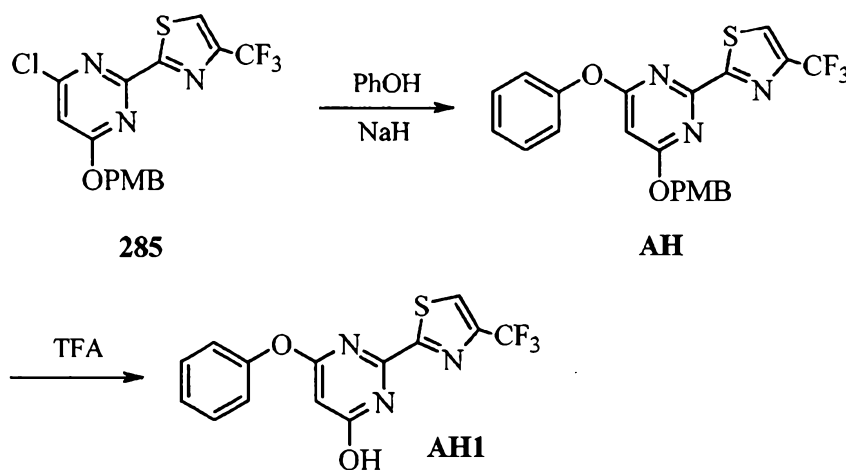
**AH1**

6-苯氧基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘧啶-4-醇**AH1**之合成如流程31中所示。

步驟A：製備4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-6-苯氧基-2-(4-三氟

甲基-噻唑-2-基)-嘓啶AH。向化合物285(246 mg, 1 eq.)於無水DMF(5 mL)中之經攪拌溶液中添加苯酚(69 mg, 1.2 eq.)及60% NaH油分散液(29 mg, 1.2 eq.)於無水DMF(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物3小時,且在減壓下濃縮。將粗物質溶解於EtOAc(10 mL)中,且依次用水及鹽水洗滌。經MgSO₄乾燥有機相,過濾,且在減壓下濃縮,得到呈米色固體狀之化合物AH,產率為100%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.82 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.83-6.93 (m, 1H), 7.16-7.31 (m, 4H), 4.43 (m, 4H), 7.90 (s, 1H)。

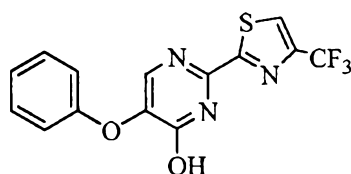
流程31



步驟B: 製備6-苯氧基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶-4-醇AH1。根據關於化合物A1所述之程序,由化合物AH(5 mg, 1 eq.)合成呈米色固體狀之化合物AH1,產率為60%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 340$ (MH⁺)。

實例32

製備5-苯氧基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶-4-醇AI1

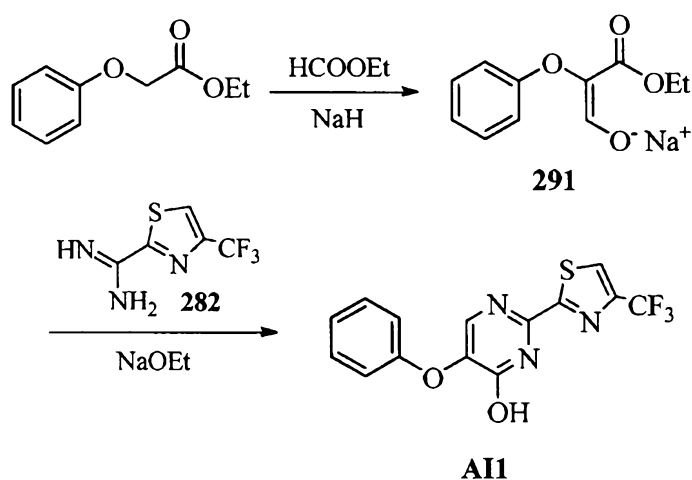


AI1

5-苯氧基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶-4-醇 AI1 之合成如流程 32 中所示。

步驟 A：製備 2-乙氧基羧基-2-苯氧基乙烯醇鈉 291。在 0°C 下，向 NaH(60% 油分散液)(760 mg, 1.1 eq.) 於無水 Et₂O(8 mL) 中之懸浮液中逐滴添加甲酸乙酯(1.4 mL, 1 eq.) 及 苯氧基乙酸乙酯(2.7 mL, 1 eq.) 於 2 mL Et₂O 中之溶液。使溶液升溫至室溫，且攪拌 18 小時。過濾所獲得之懸浮液，且用乙醚及戊烷洗滌，得到呈白色固體狀之化合物 291，產率為 68%。MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 231 (M+Na⁺)。

流程 32



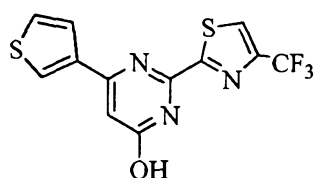
步驟 B：製備 5-苯氧基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶-4-醇 AI1。在氮氣下，向化合物 282(280 mg, 1 eq.) 於無水 EtOH(6 mL) 中之溶液中添加化合物 291(1.38 g, 5 eq.)，接著添加 NaOEt(165 mg, 1 eq.)。在 90°C 下攪拌反應混合物 2 小時。蒸發 EtOH，且添加 DCM/水混合物。用 1 N HCl 水溶

液酸化水層至 pH 5，且用 DCM 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，在真空中濃縮，且利用矽膠層析 (DCM/MeOH) 純化，得到呈米色油狀之化合物 AJ1，產率為 81%。MS (ESI, EI^+): $m/z = 340$ (MH^+)。

實例 33

製備 6-(噻吩-3-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶-4-醇

AJ1

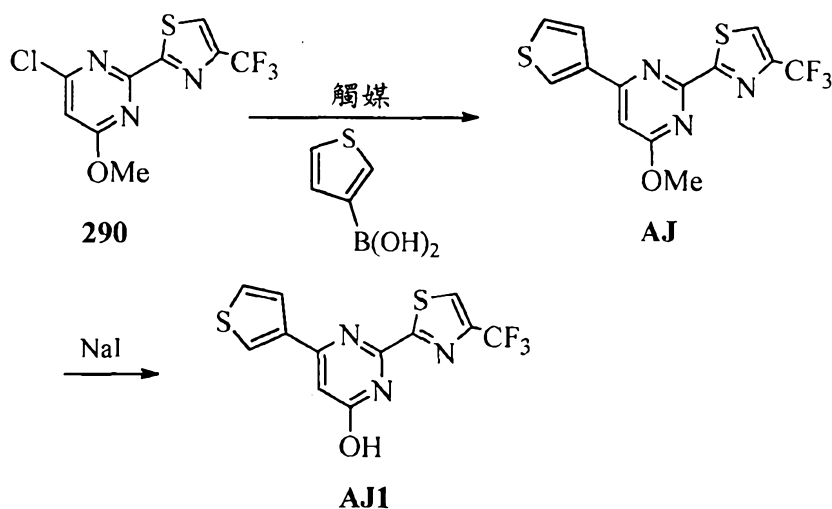


AJ1

6-(噻吩-3-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶-4-醇 AJ 之合成如流程 33 中所示。

步驟 A：製備 4-甲氧基-6-噻吩-3-基-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶 AJ。根據關於化合物 J 所述之程序，由噻吩基-3-酰胺 (357 mg, 1.5 eq.) 及化合物 290 合成呈白色固體狀之化合物 AJ，產率為 50%。MS (ESI, EI^+) $m/z = 344$ (MH^+)。

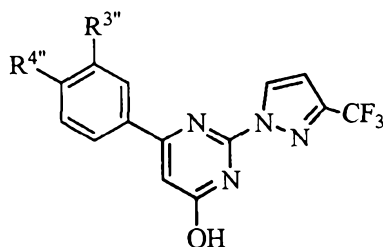
流程 33



步驟B：製備6-(噻吩-3-基)-2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-嘓啶-4-醇AJ1。在室溫下照射化合物AJ(320 mg, 1 eq.)及NaI(557 mg, 4 eq.)於ACN(100 mL)中之混合物5分鐘。隨後添加TMS-Cl(470 μ L, 4 eq.)，且在100°C下照射混合物15分鐘。在減壓下濃縮混合物。將殘餘物溶解於DCM中，且依次用硫代硫酸鈉溶液及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機相，過濾且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之化合物AJ1，產率為100%。MS (ESI, EI⁺): $m/z = 330$ (MH⁺)。

實例34

製備經取代之嘓啶308



- 308b: R^{3''}=H, R^{4''}=H,
 308c: R^{3''}=H, R^{4''}=Me
 308d: R^{3''}=H, R^{4''}=OMe
 308e: R^{3''}=H, R^{4''}=Cl
 308f: R^{3''}=Cl, R^{4''}=H
 308g: R^{3''}=H, R^{4''}=F

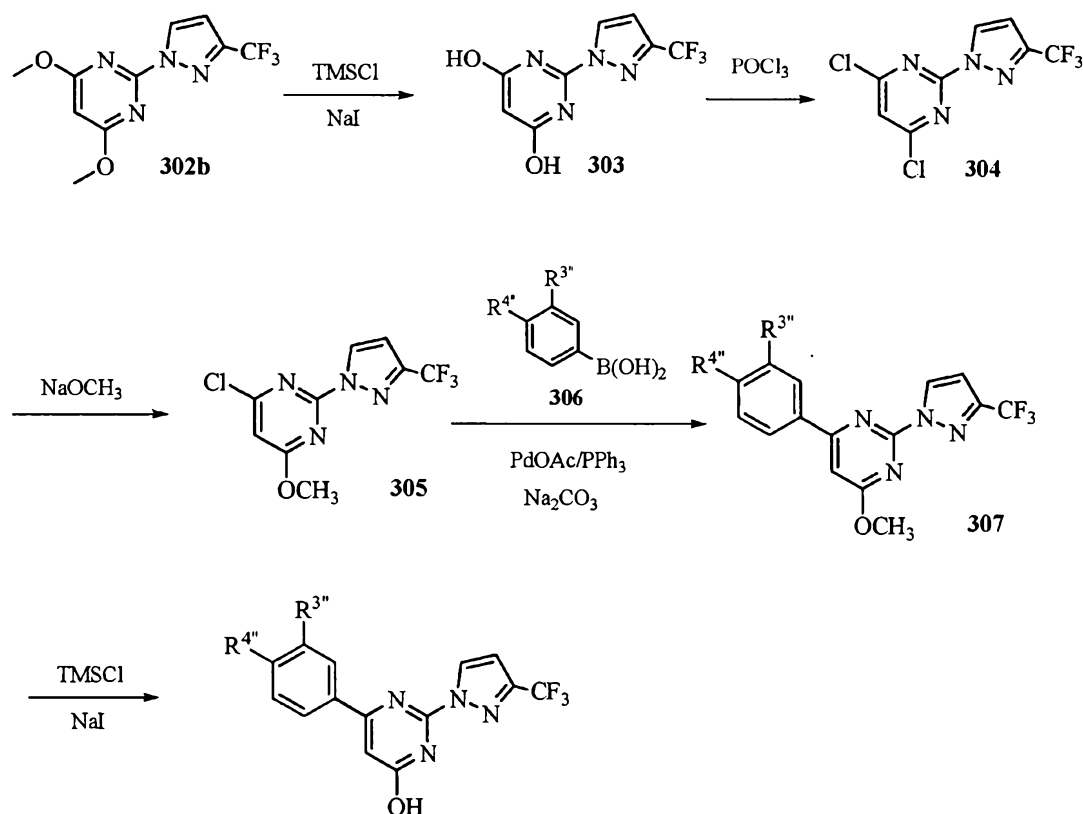
化合物308a之合成如流程34中所示。

步驟A：製備4,6-二羥基-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘓啶303。根據關於化合物302a所述之程序，由化合物302b(12.3 g, 90.3 mmol)合成呈白色固體狀之化合物303，產率為100%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 5.80 (s, 1H), 7.00 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 2.78 Hz及J = 1.00 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 376 MHz) δ (ppm)

-61.23 (s, 3F)。

步驟B：製備4,6-二氯-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘓啶304。向化合物303(8.7 g, 35.15 mmol)中添加POCl₃(16.5 mL)及*N,N*-二乙基苯胺(9.56 mL)。在110°C下攪拌所得混合物2小時。隨後使混合物冷卻至室溫，且逐滴傾入冰/水混合物中。過濾沈澱，用水洗滌，且在減壓下乾燥，得到呈白色固體狀之化合物304，產率為90%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 6.77 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 2.78 Hz及J = 1.00 Hz, 1H)；¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ (ppm) -62.78 (s, 3F)。

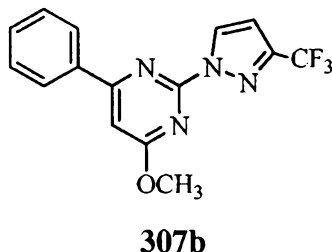
流程 34



- 308b: R^{3''} = H, R^{4''} = H,
 308c: R^{3''} = H, R^{4''} = Me
 308d: R^{3''} = H, R^{4''} = OMe
 308e: R^{3''} = H, R^{4''} = Cl
 308f: R^{3''} = Cl, R^{4''} = H
 308g: R^{3''} = H, R^{4''} = F

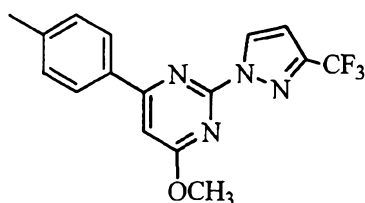
步驟C：製備6-氯-4-甲氧基-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘓啶**305**。在0°C下，向化合物**304**(1 g, 3.53 mmol)於MeOH(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加NaOMe(760 μ L)。在室溫下攪拌混合物2小時。蒸發甲醇。將殘餘物溶解於DCM中，依次用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機相，過濾，在減壓下濃縮，且利用矽膠層析純化，得到呈白色固體狀之化合物**305**，產率為68%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 4.11 (s, 3H), 6.71-6.72 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 2.78 Hz及J = 1.00 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ (ppm) -62.54 (s, 3F)。

步驟D：製備4-甲氧基-6-苯基-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘓啶**307b**。



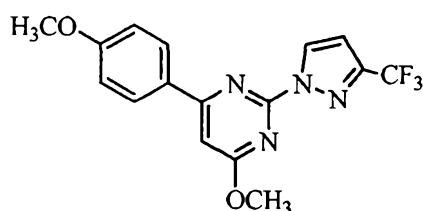
向化合物**305**(670 mg, 2.4 mmol)於無水THF(11 mL)中之溶液中添加苯基硼酸**306b**(439 mg, 3.6 mmol)、乙酸鈹(7 mg, 0.03 mmol)、三苯基膦(16 mg, 0.06 mmol)及碳酸鈉(4.8 mg)。在60°C下攪拌混合物3小時。隨後冷卻溶液至室溫。添加水及TBDME。用水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾，在減壓下濃縮且利用矽膠層析純化，得到呈白色固體狀之化合物**307b**，產率為95%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 4.11 (s, 3H), 6.71-6.72 (m, 2H), 7.54-

8.05 (m, 5H), 8.58 (dd, $J = 2.78$ Hz及 $J = 1.00$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ (ppm) -62.45 (s, 3F)。



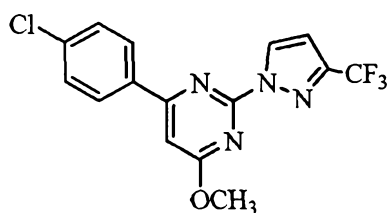
307c

根據關於化合物 307b 所述之程序，由化合物 305 (1 g, 3.59 mmol) 及 (4-甲基-苯基)-醯酸 306c (732 mg, 5.39 mmol) 合成呈白色固體狀之 4-甲氧基-6-(4-甲基-苯基)-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘓啶 307c，產率為 75%。MS (ESI, EI^+) $m/z = 335$ (MH^+)。



307d

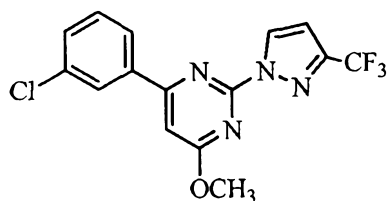
根據關於化合物 307b 所述之程序，由化合物 305 (1 g, 3.59 mmol) 及 (4-甲氧基-苯基)-醯酸 306d (819 mg, 5.39 mmol) 合成呈米色固體狀之 4-甲氧基-6-(4-甲氧基-苯基)-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘓啶 307d，產率為 55%。MS (ESI, EI^+) $m/z = 351$ (MH^+)。



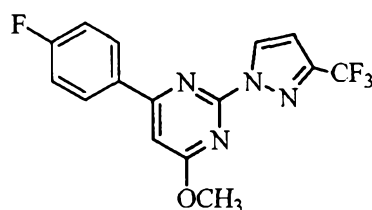
307e

根據關於化合物 307b 所述之程序，由化合物 305 (1 g,

3.59 mmol)及(4-氯-苯基)-醯酸**306e**(842 mg, 5.39 mmol)合成呈米色固體狀之4-甲氧基-6-(4-氯-苯基)-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘓啶**307e**, 產率為45%。MS (ESI, EI⁺) m/z = 355 (MH⁺)。

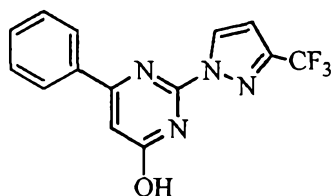
**307f**

根據關於化合物**307b**所述之程序, 由化合物**305**(1 g, 3.59 mmol)及(3-氯-苯基)-醯酸**306f**(842 mg, 5.39 mmol)合成呈米色固體狀之4-甲氧基-6-(3-氯-苯基)-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘓啶**307f**, 產率為45%。MS (ESI, EI⁺) m/z = 355 (MH⁺)。

**307g**

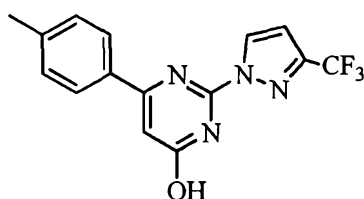
根據關於化合物**35a**所述之程序, 由化合物**100**(760 mg, 3.18 mmol)及化合物**27a**(650 mg, 4.78 mmol)合成呈黃色固體狀之4-甲氧基-6-(4-氟-苯基)-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘓啶**307g**, 產率為100%。MS (ESI, EI⁺) m/z = 339 (MH⁺)。

步驟D: 製備4-羥基-6-苯基-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘓啶**308b**。



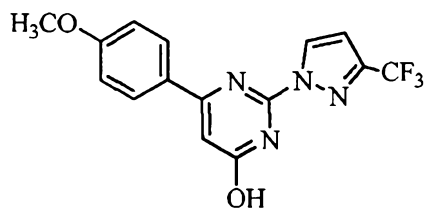
308b

根據關於化合物 **308a** 所述之程序，由化合物 **307b** (720 mg, 2.25 mmol) 合成呈白色固體狀之化合物 **308b**，產率為 20%。¹H NMR (*DMSO-d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 7.06 (d, *J* = 2.65 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.51-7.56 (m, 3H), 8.24-8.27 (m, 2H), 8.99 (dd, *J* = 2.70 Hz 及 *J* = 0.97 Hz, 1H)。



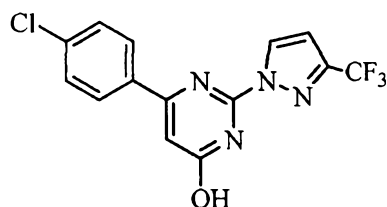
308c

根據關於化合物 **308a** 所述之程序，由化合物 **307c** 合成呈白色固體狀之 4-羥基-6-(4-甲基-苯基)-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘓啶 **308c**，產率為 50%。MS (ESI, EI⁺) *m/z* = 321 (MH⁺)。



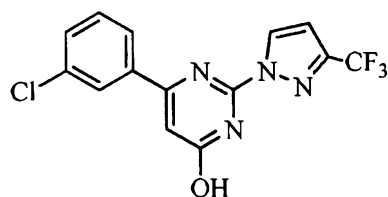
308d

根據關於化合物 **308a** 所述之程序，由化合物 **307d** 合成呈米色固體狀之 4-羥基-6-(4-甲氧基-苯基)-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘓啶 **308d**，產率為 60%。MS (ESI, EI⁺) *m/z* = 337 (MH⁺)。



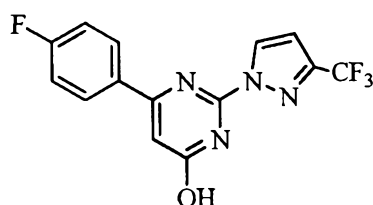
308e

根據關於化合物**308a**所述之程序，由化合物**307e**合成呈米色固體狀之4-羥基-6-(4-氯-苯基)-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-咪啞**308e**，產率為42%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 341$ (MH⁺)。



308f

根據關於化合物**308a**所述之程序，由化合物**307f**合成呈米色固體狀之4-羥基-6-(3-氯-苯基)-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-咪啞**308f**，產率為90%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 341$ (MH⁺)。



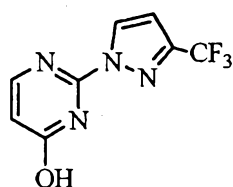
308g

根據關於化合物**308a**所述之程序，由化合物**307g**合成呈黃色固體狀之4-羥基-6-(4-氟-苯基)-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-咪啞**308g**，產率為43%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 325$ (MH⁺)。

實例 35

製備4-羥基-6-(4-異丙基-噻唑-2-基)-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-

1-基)-嘓啶 308h

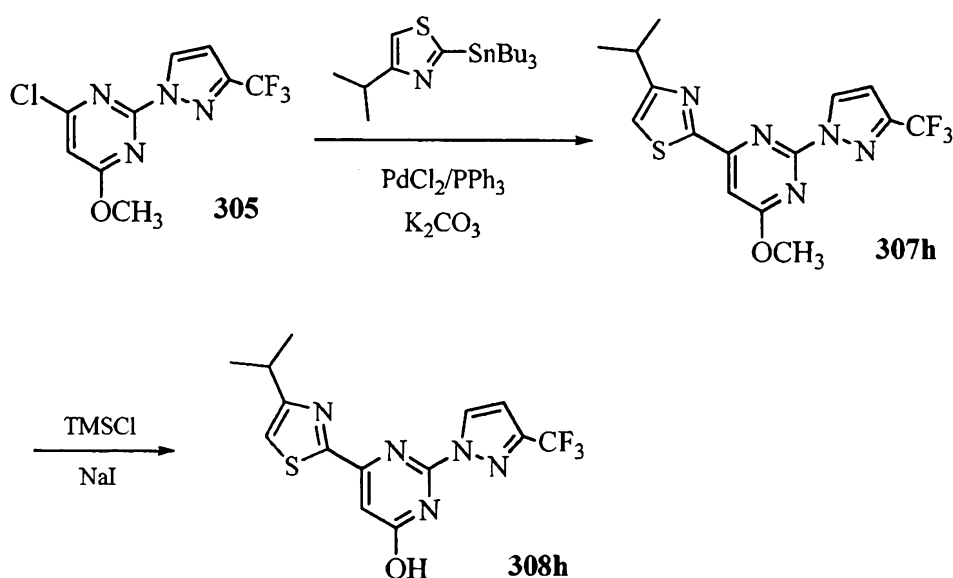


308h

化合物 308h 之合成如流程 35 中所示。

步驟 A：製備 4-甲氧基-6-(4-異丙基-噻唑-2-基)-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘓啶 307h。向化合物 305 (892 mg, 3.2 mmol) 於無水 DMF (15 mL) 中之溶液中添加三丁基(4-異丙基-噻唑)-錫烷 (2 g, 4.8 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (224 mg, 0.32 mmol) 及碳酸鉀 (530 mg, 3.84 mmol)。在 90°C 下攪拌混合物 48 小時，且在減壓下濃縮。添加水及乙酸乙酯。用水洗滌有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，在減壓下濃縮且利用矽膠層析純化，得到呈米色固體狀之化合物 307h，產率為 76%。MS (ESI, EI⁺) *m/z* = 370 (MH⁺)。

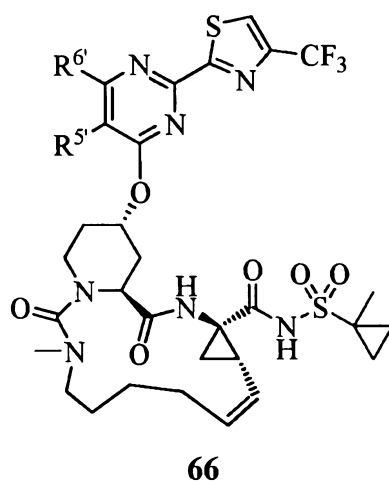
流程 35



步驟 B：製備 4-羥基-6-(4-異丙基-噻唑-2-基)-2-(3-三氟

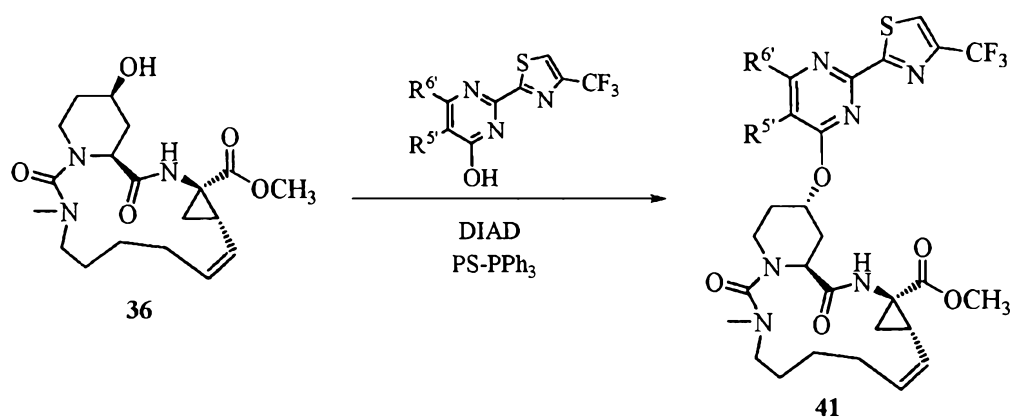
甲基-吡唑-1-基)-嘧啶**308h**。根據關於化合物**308a**所述之程序，由化合物**307h**(900 mg, 2.44 mmol)合成呈米色固體狀之化合物**308h**，產率為30%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 356$ (MH⁺)。

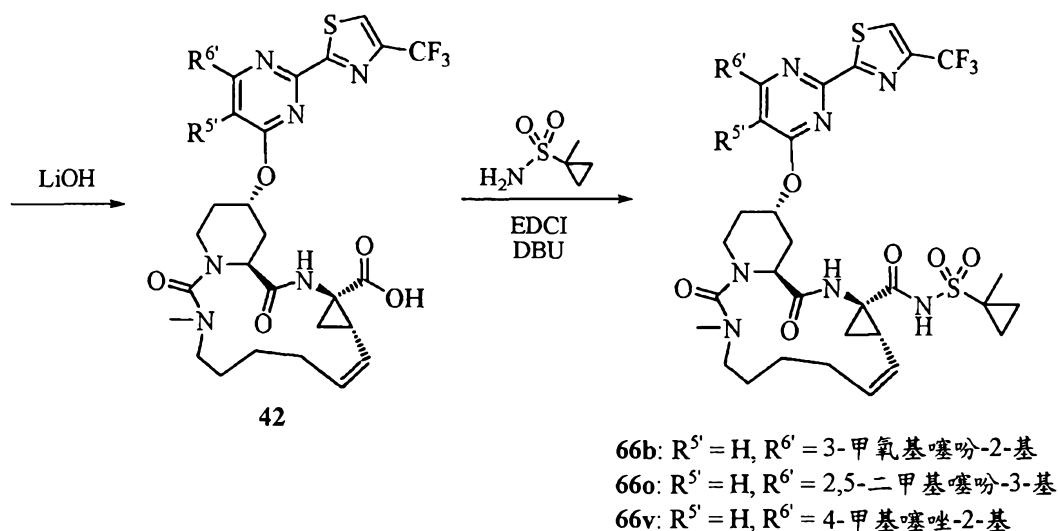
實例 36

製備巨環分子**66**

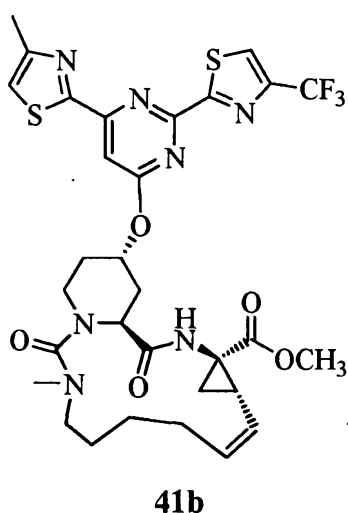
根據流程36合成巨環分子**66**，其中R^{5'}及R^{6'}各如本文所定義，以化合物**66b**、**66o**及**66v**之合成加以說明。

流程 36

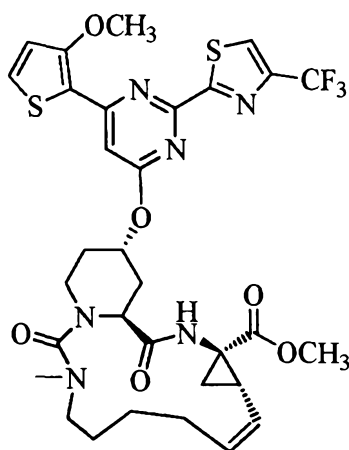




步驟A：製備化合物41。

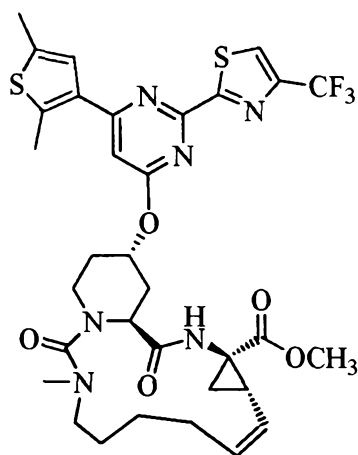


根據關於化合物37所述之程序，由化合物B1(150 mg, 1.2 eq.)及36(44.3 mg, 1 eq)合成呈米色固體狀之(1*S*,4*R*,6*S*,18*S*)-18[6-(4-甲基噻唑-2-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-基氧基]-13-*N*-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜三環[13.4.0.0*4,6*]十九-7-烯-4-甲酸甲酯41b，產率為97%。MS (ESI, EI⁻) $m/z = 704$ (MH⁻)。



41o

根據關於化合物 37 所述之程序，由化合物 O1 (136 mg, 1.2 eq.) 及 36 (44.3 mg, 1 eq) 合成呈無色油狀之 (1S,4R,6S,17S)-18[6-(3-甲氧基噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜三環 [13.4.0.0*4,6*]-十九-7-烯-4-甲酸甲酯 41o，產率為 92%。
MS (ESI, EI⁺) $m/z = 721$ (MH⁺)。

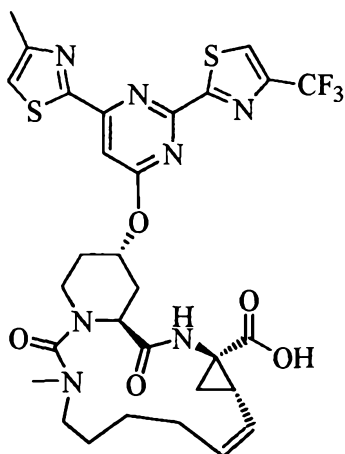


41v

根據關於化合物 37 所述之程序，由化合物 V1 (50 mg, 1.2 eq.) 及 36 (44.3 mg, 1 eq) 合成呈米色固體狀之 (1S,4R,6S,18S)-18[6-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜三環 [13.4.0.0*4,6*]-十九-7-烯-4-甲酸甲酯

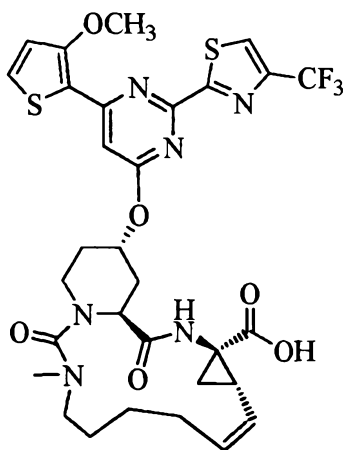
41v，產率為80%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 719$ (MH⁺)。

步驟B：製備化合物**42**。



42b

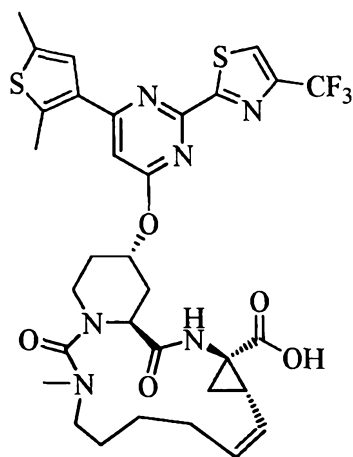
根據關於化合物**38**所述之程序，由化合物**41b**(250 mg, 1.0 eq.)合成呈綠色泡沫狀之(1*S*,4*R*,6*S*,18*S*)-18[6-(4-甲基噻唑-2-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-基氧基]-13-*N*-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜三環[13.4.0.0*4,6*]十九-7-烯-4-甲酸**42b**，產率為82%。MS (ESI, EI⁻) $m/z = 690$ (MH⁻)。



42o

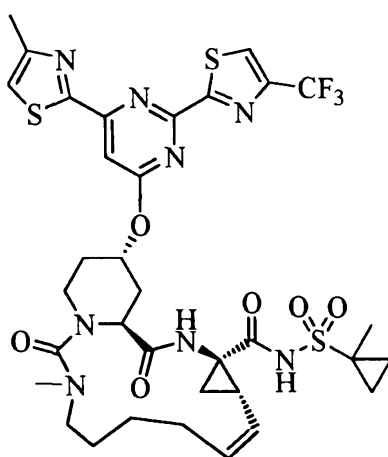
根據關於化合物**38**所述之程序，由化合物**41o**(210 mg, 1.0 eq.)合成呈白色固體狀之(1*S*,4*R*,6*S*,17*S*)-18[6-(3-甲氧基噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-基氧基]-

13-N-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜三環[13.4.0.0*4,6*]-十九-7-烯-4-甲酸 **42o**，產率為53%。MS (ESI, EI⁻) m/z = 705 (MH⁻)。

**42v**

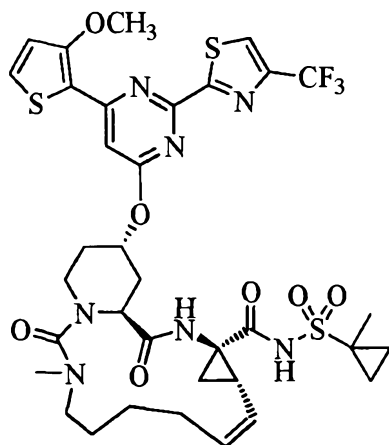
根據關於化合物 **38** 所述之程序，由化合物 **41v** (69 mg, 1.0 eq.) 合成呈黃色油狀之 (1S,4R,6S,18S)-18[6-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜三環[13.4.0.0*4,6*]-十九-7-烯-4-甲酸 **42v**，產率為90%。MS (ESI, EI⁻) m/z = 703 (MH⁻)。

步驟C：製備化合物 **66**。

**66b**

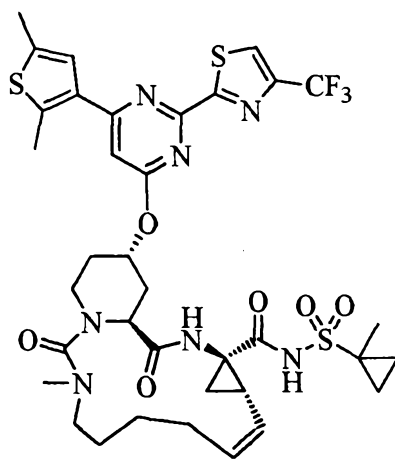
根據關於化合物 **55** 所述之程序，由化合物 **42b** (100 mg，

1.0 eq.)合成呈白色固體狀之(1S,4R,6S,18S)-18[6-(4-甲基噻唑-2-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜三環[13.4.0.0*4,6*]-十九-7-烯-4-羰基-(1-甲基環丙基)磺醯胺 **66b**，產率為19%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 809$ (MH⁺)。



66b

根據關於化合物 **55** 所述之程序，由化合物 **42o** (109 mg, 1.0 eq.) 合成呈白色固體狀之(1S,4R,6S,17S)-18[6-(3-甲氧基噻吩-2-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘓啶-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜三環[13.4.0.0*4,6*]-十九-7-烯-4-羰基-(1-甲基環丙基)磺醯胺 **66o**，產率為42%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 824$ (MH⁺)。



66v

根據關於化合物**55**所述之程序，由化合物**42v**(67 mg, 1.0 eq.)合成呈白色固體狀之(1S,4R,6S,18S)-18[6-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)-嘧啶-4-基氧基]-13-N-甲基-2,14-二側氧基-3,13,15-三氮雜三環[13.4.0.0*4,6*]-十九-7-烯-4-羰基-(1-甲基環丙基)磺醯胺**66v**，產率為12%。MS (ESI, EI⁺) $m/z = 822$ (MH⁺)。

實例 37

醫藥組合物

將化合物**52**調配成醃劑、錠劑、溶液及膠囊。

在調配物 I 中，將化合物**52**調配成醃劑，其組成概示於表 9 中。

表 9. 醫藥調配物 I

組分	量
化合物 52	100 mg
PEG 400	0.35 mL
EtOH	3.25 mL
辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯	0.5 mL
甘油	0.55 mL
Tween 80	0.35 mL

在調配物 II 中，將化合物**52**調配成錠劑，其組成概示於表 10 中。

表 10. 醫藥調配物 II

組分	量	
	毫克/錠劑	w/w%
化合物 52	25	6.02
聚維酮K30	75	18.07

月桂基硫酸鈉	6	1.45
甘露糖醇(Pearlitol 100 SD)	50	12.05
微晶纖維素(Avicel PH 301)	40	9.64
交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol)	30	7.23
微晶纖維素(Avicel PH 102)	175	42.17
交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol)	12.5	3.01
硬脂酸鎂	1.5	0.36

在調配物 III 中，將化合物 52 調配成錠劑，其組成概示於表 11 中。

表 11. 醫藥調配物 III

組分	量	
	毫克/錠劑	w/w%
化合物 52	25	10
聚維酮 K30	75	30
甘露糖醇(Pearlitol 100 SD)	25.86	10.34
微晶纖維素(Avicel PH 301)	20.69	8.28
交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol)	9.7	3.88
微晶纖維素(Avicel PH 102)	63.25	25.3
月桂基硫酸鈉	3	1.2
乙醇酸澱粉鈉(Explotab)	26.25	10.5
硬脂酸鎂	1.25	0.5

在調配物 IV 中，將化合物 52 調配成錠劑，其組成概示於表 12 中。

表 12. 醫藥調配物 IV

組分	量	
	毫克/錠劑	w/w%
化合物 52	50	10
聚維酮 K30	150	30
甘露糖醇(Pearlitol 100 SD)	51.72	10.34
微晶纖維素(Avicel PH 301)	41.38	8.28

交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol)	19.49	3.88
微晶纖維素(Avicel PH 102)	126.5	25.3
月桂基硫酸鈉	6	1.2
乙醇酸澱粉鈉(Explotab)	52.5	10.5
硬脂酸鎂	2.5	0.5

在調配物 V 中，將化合物 52 調配成錠劑，其組成概示於表 13 中。

表 13. 醫藥調配物 V

組分	量	
	毫克/錠劑	w/w%
化合物 52	25	7.52
聚維酮 K30	75	22.56
甘露糖醇(Pearlitol 100 SD)	25.86	7.78
微晶纖維素(Avicel PH 301)	20.69	6.22
交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol)	9.7	2.92
微晶纖維素(Avicel PH 102)	136.3	41
月桂基硫酸鈉	3.32	1
乙醇酸澱粉鈉(Explotab)	34.91	10.5
硬脂酸鎂	1.66	0.5

在調配物 VI 中，將化合物 52 調配成膠囊，其包含化合物 52(25 mg) 及月桂醯基聚乙二醇甘油酯(聚氧甘油酯)(GELUCIRE[®] 44/14)。

在調配物 VII 中，將化合物 52 調配成膠囊，其包含化合物 52(25 mg) 及硬脂醯基聚乙二醇甘油酯(聚氧甘油酯)(GELUCIRE[®] 50/13)。

在調配物 VIII 中，將化合物 52 調配成膠囊，其包含化合物 52(25 mg) 及 PEG 6000、聚維酮 K30、月桂基硫酸鈉及微晶纖維素 101。

在調配物 IX 中，將化合物 52 調配成膠囊，其組成概示於表 14 中。

表 14. 醫藥調配物 IX

組分	量	
	毫克/膠囊	w/w%
化合物 52	25	11
聚維酮 K30	75	33
月桂基硫酸鈉	6	2.6
甘露糖醇(Pearlitol 100 SD)	50	22
微晶纖維素(Avicel PH 301)	40	17.6
交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol)	30	13.2
硬脂酸鎂	1.5	0.7

在調配物 X 中，將化合物 52 調配成溶液，其包含化合物 52 與 PEG 320(70 v%)及 D5W(30 v%)的混合物。

實例 38

藥物動力學及安全概況

PK 研究：給予雄性小鼠(3 隻/時間點)及猴(3 隻/劑量組)單次靜脈內或口服劑量之於基於 PEG 之媒劑中的化合物 52。在經 HPLC-MS/MS 液-液萃取後，定量肝臟(LLOQ=25 ng/g)與心臟(LLOQ=50 ng/g)組織(僅小鼠)及血漿樣品(LLOQ=5 ng/mL)中之化合物。使用所選擇之錠劑調配物給予 6 位健康志願者 200 mg 單次劑量之化合物，且類似地測定血漿濃度(LLOQ=2 ng/mL)。使用 WinNonlin 計算 PK 參數。

表 15. 投與 2 mg/kg 單次劑量之小鼠及猴體內之藥物動力學參數¹

物種	給藥途徑	CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	C _{24h} (ng/mL)	AUC ² (ng*h/mL)	F (%)
CD-1 小鼠	IV	0.48	4.4	6.3	n/a	n/a	7.9 ± 11	4060	n/a
	PO	n/a	n/a	n/c ³	174	2	1.5 ± 0.3	1410	34.7
石蟹獼猴	IV	0.23 ± 0.03	3.5 ± 0.5	10.3 ± 1.0	n/a	n/a	66 ± 26	9580 ± 1420	n/a
	PO	n/a	n/a	7.6 ± 2.0	1030 ± 270	1.0	81 ± 47	8920 ± 2190	107 ± 40

¹ 媒劑：靜脈內給藥為 70% PEG 300/30% D5W；且口服給藥為 PEG400。

² 小鼠為 AUC_{0-24h} 且猴為 AUC_{inf}。

³ n/c：不可計算。

結果概示於表 15 及 16 中。在小鼠與猴中均觀察到化合物 52 具有良好的口服生物可用性，在 2 mg/kg 單次口服劑量後 24 小時，觀察到明顯的血漿濃度。小鼠與猴中之低清除率(肝血流量之約 9%)及相對較長之血漿半衰期支持每日一次給予患者藥物之可能性。化合物 52 可選擇性地集中於口服給藥之小鼠之肝臟處，且自肝中清除之速率與自血漿中清除之速率大致相同。

表 16. 給予 2 mg/kg 單次口服劑量之 CD-1 小鼠之血漿、肝臟及心臟中的化合物 52 的平均濃度

時間(hr)	平均濃度(ng/mL或ng/g)			平均濃度比 ¹	
	血漿	肝臟	心臟	肝臟/血漿	心臟/血漿
2	174	4410	144	27	0.79
6	121	3540	93.0	30	0.78
24	1.45	57.6	BLQ ²	39	n/c ³

¹平均值係根據個別組織/血漿比(n=3 隻/時間點)計算。

²BLQ：所有 3 個樣品均低於定量下限(心臟組織中為 50 ng/g)。

³n/c：不可計算。

化合物 52 在人類志願者體內之藥物動力學研究結果概示於表 17 及 18 中。如表中所示，血漿暴露隨著化合物 52 之劑量增加而增加。與空腹狀況相比，食品使總血漿暴露增加了約 2 倍。在每日重複給藥 3 天後，峰值及總血漿暴露均無明顯的積累，而谷濃度穩步增加。與健康志願者相比，2 位 HCV 感染患者之資料顯示較高(2 倍)的總暴露與谷暴露及相當的 C_{max} 。

表 17. 單次劑量群組之藥物動力學參數

劑量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng*hr/mL)	T _{1/2} (hr)	C _{24hr} (ng/mL)
50	346 ± 87	3	2022 ± 744	13 ± 6	8 ± 5
100	467 ± 72	3	3543 ± 1013	24 ± 7	19 ± 9
200	982 ± 463	3	7239 ± 2927	26 ± 7	53 ± 26
400	1124 ± 505	3	9458 ± 2330	25 ± 7	89 ± 16
400 Fasted	368 ± 89	3	4194 ± 1592	15 ± 8	54 ± 28
200 HCV*	1060	3.5	13893	32	131

*N = HCV 患者為 2 位

表 18. 多次劑量群組之藥物動力學參數 (每天 400 mg)

PK(天)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC [#] (ng*hr/mL)	T _{1/2} (hr)	C _{24hr} (ng/mL)
1	1154 ± 381	3	10041 ± 3855	12 ± 2	117 ± 53
2					165 ± 87
3	1370 ± 345	3.5	10026 ± 4392	31 ± 8	197 ± 112

* 第 1 天報導 AUC_{0-∞}，且第 3 天報導 AUC_{0-24h}。

活體外細胞毒性分析法：將新鮮分離的肝細胞與各種濃度之化合物 42 一起培育 48 小時。量測細胞內 ATP 含量 (CellTiter-Glo 發光細胞活力分析法) 以確定細胞毒性 (CC₅₀)。

CYP450 及 UGT1A1 抑制分析法：根據方案 (BD Bioscience)，將化合物 52 與人類 CYP450 cDNA 表現之同功異構酶一起培育。對於 CYP2C9，使用發光受質及 P450-Glo™ 套組。另外，藉由 LC-UV 量測化合物對 CYP2C9 介導之雙氯芬酸代謝的影響。使用人類肝微粒體及膽紅素作為受質來檢驗化合物對人類 UGT1A1 之潛在抑制效應。藉由 LC-UV 量測代

謝物(單及二葡萄糖醛酸化膽紅素)。

安全性藥理學研究：一項活體外GLP安全性藥理學研究評估化合物52對穩定表現人類 *ether-à-go-go*-相關基因(hERG)通道之電壓鉗位人胚腎細胞(HEK293)中hERG通道電流的影響。四項活體內GLP安全性藥理學研究評估化合物在高達250 mg/kg化合物52之單次口服劑量下對石蟹獼猴之心血管及呼吸道系統以及對CD-1小鼠之中樞神經、腎及胃腸系統的潛在影響。

● **基因毒性研究：**評估化合物52誘發細菌系統突變(鼠傷寒沙門桿菌(*S. typhimurium*)及大腸桿菌(*E. coli*), 濃度達5,000微克/板)、誘發人類周邊血淋巴細胞培養物之染色體畸變(濃度達84 µg/mL)及誘發CD-1小鼠染色體斷裂(clastogenic)及/或非整倍體(aneugenic)活性(口服劑量達2,000 mg/kg)的潛力。在添加及不添加哺乳動物代謝活化系統(大鼠肝S9次細胞部分)下進行兩項活體外研究。

● 化合物52對新鮮的小鼠、大鼠、猴及人類肝細胞不具有細胞毒性，CC₅₀值>10 µM。該化合物顯示不顯著抑制人類CYP450 1A2、2B6、2C9、2D6、3A4或人類UGT1A1(IC₅₀≥10 µM)，此表明藥物-藥物相互作用的潛能較低。該化合物不會影響HEK293細胞中之心臟hERG鉀通道電流。在達250 mg/kg之口服劑量下，該化合物對猴之心血管及呼吸系統或對小鼠之中樞神經系統、腎功能或胃腸動力無影響。該化合物顯示在細菌誘變、人類淋巴細胞染色體畸變及小鼠微核測試中無基因毒性。在小鼠及猴之4週GLP毒理學研究中，該化合物在達250 mg/kg之口服劑量下能

被充分耐受且所有生命期間及死後參數一般均不顯著，且在該4週毒理學研究中，未觀察到副作用。

在 *Caco-2* 細胞單層中之滲透性：使 *Caco-2* 細胞在 12 孔 Costar Transwell 板中在塗佈膠原蛋白之微孔性聚碳酸酯膜上生長至匯合。將 5 μM 化合物 52 配製於含 10 mM HEPES 及 15 mM 葡萄糖之漢克氏平衡鹽溶液 (Hanks balanced salt solution) (pH 7.4) 中。在頂側 (A 至 B) 或底側 (B 至 A) 給予細胞單層藥物。在 120 分鐘時，自接受器腔室獲取樣品且藉由 LC-MS/MS 定量。化合物 52 在 *Caco-2* 細胞單層中顯示高滲透性 ($P_{\text{app}}=1.8\times 10^{-6}$ cm/s) 及低外排率 (ER=2.7)。該化合物極易結合小鼠 (99.2%)、猴 (99.9%) 及人類 (99.6%) 血漿中之蛋白質。

重複給藥毒理學及毒理動力學研究：向小鼠與猴投與每日口服劑量 (達每天 250 mg/kg) 之化合物 52 之 PEG 400 混合液，持續連續 28 天。基於死亡率、臨床觀察、體重、食物消耗、眼科檢查、血液學及血清化學、器官重量、肉眼及顯微檢查評估毒性。在猴研究中，亦進行 ECG、凝血及尿檢查。

提供上述實例以向一般熟習此項技術者完整地揭示及描述如何製備及使用所主張之實施例，且不意欲限制本發明之範疇。熟習此項技術者顯而易知之修改意欲屬於隨附申請專利範圍之範圍內。本說明書中所引用之所有公開案、專利及專利申請案以引用之方式併入本文中，該引用程度就如同特定且個別地指示將各該公開案、專利或專利申請案以引用之方式併入本文中一般。

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：99110777

C07D^{471/04}

(2006.01)

※申請日：99.4.7

※IPC 分類：C07D; A61K^{31/4353}

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P^{31/12}

(2006.01)

巨環絲胺酸蛋白酶抑制劑

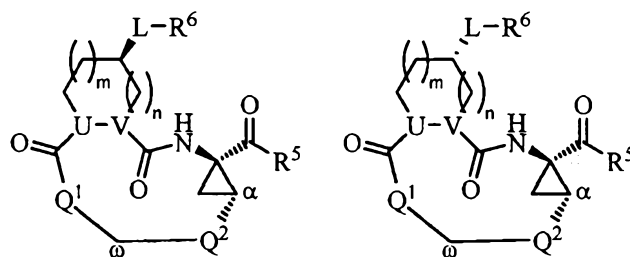
A61P^{31/14}

(2006.01)

MACROCYCLIC SERINE PROTEASE INHIBITORS

二、中文發明摘要：

本文提供一種例如具有式 Ia 或 Ib 之巨環絲胺酸蛋白酶抑制劑化合物、包含該等化合物之醫藥組合物、及其製備方法。亦提供其用於為有此需要之宿主治療 HCV 感染的方法。

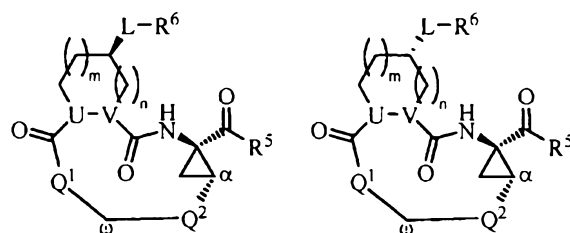


(Ia)

(Ib)

三、英文發明摘要：

Provided herein are macrocyclic serine protease inhibitor compounds, for example, of Formula Ia or Ib, pharmaceutical compositions comprising the compounds, and processes of preparation thereof. Also provided are methods of their use for the treatment of an HCV infection in a host in need thereof.

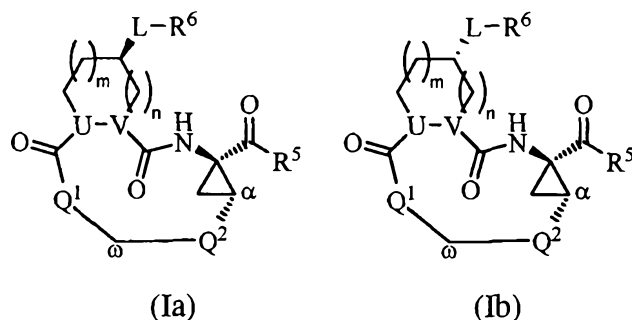


(Ia)

(Ib)

七、申請專利範圍：

1. 一種式 Ia 或 Ib 之化合物，



或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變異體；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

其中：

R^5 為 $-OH$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-NHS(O)_2NR^8R^9$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHC(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；

其中：

各 R^8 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、雜芳基、雜環基、 C_{1-6} 烷基- C_{3-7} 伸環烷基、 $-CH_2NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-CH(R^{8c})NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ 或 $-CH_2CR^{8c}R^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ ，其中：

各 R^{8a} 、 R^{8c} 及 R^{8d} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；及

各 R^{8b} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ ，

其中各 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或 R^{11} 及 R^{12} 連同其所連接之N原子一起形成雜環基；或

R^{8a} 及 R^{8b} 連同其所連接之N原子一起形成雜環基；及各 R^9 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或

R^8 及 R^9 連同其所連接之N原子一起形成雜環基；

R^6 及L為(i)或(ii)：

(i) R^6 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、雜芳基或雜環基；及

L為一鍵、 C_{1-6} 伸烷基、 C_{2-6} 伸烯基、 C_{2-6} 伸炔基、 C_{3-7} 伸環烷基、-X-或 $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$ ；其中p為整數1、2或3； R^{6a} 及 R^{6b} 各獨立地為氫、鹵基、氰基、羥基或烷氧基；且X為 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{14}-$ 、 $-C(=NR^{14})NR^{15}-$ 、 $-O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^{14}-$ 、 $-OC(=NR^{14})NR^{15}-$ 、 $-OP(O)(OR^{14})-$ 、 $-NR^{14}-$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{15}-$ 、 $-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$ 、 $-NR^{14}S(O)NR^{15}-$ 、 $-NR^{14}S(O)_2NR^{15}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)NR^{14}-$ 、 $-S(O)_2NR^{14}-$ 或 $-P(O)(OR^{14})-$ ，其中各 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或

(ii) $-L-R^6$ 為 $-O-N=CR^{6c}R^{6d}$ ，其中各 R^{6c} 及 R^{6d} 獨立地

為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{6c}及R^{6d}連同其所連接之C原子一起形成C₃₋₁₅亞環烷基、C₆₋₁₄亞芳基、亞雜芳基或亞雜環基；

Q¹為-O-、-N(R¹⁷)-、-C(R¹⁸R¹⁹)-或-CR¹⁷(NR¹⁸R¹⁹)-；其中：

各R¹⁷及R¹⁸獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；及

各R¹⁹獨立地為-R²⁰、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)NR²¹R²²、-C(=NR²⁰)NR²¹R²²、-S(O)R²⁰或-S(O)₂R²⁰；其中各R²⁰、R²¹及R²²獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或R²¹及R²²連同其所連接之N原子一起形成雜環基；或

R¹⁸及R¹⁹連同其所連接之C或N原子一起形成C₃₋₇環烷基或雜環基；

Q²為C₃₋₉伸烷基、C₃₋₉伸烯基或C₃₋₉伸炔基，各視情況在鏈中含有1至3個獨立地選自O、N及S之雜原子；

U及V各獨立地為N或CH；其限制條件為U及V中之至少一個為N；及

m為整數0或1；且n為整數1或2；其限制條件為m與n之和為2或3；

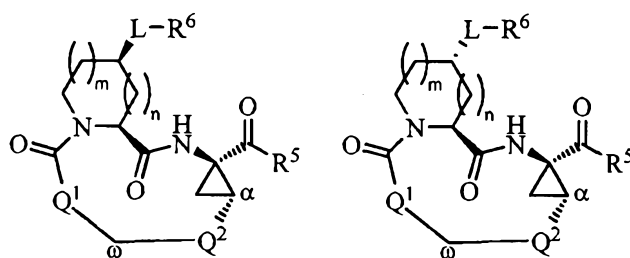
其中各烷基、伸烷基、烯基、伸烯基、炔基、伸炔

基、環烷基、伸環烷基、芳基、芳烷基、雜環基及雜芳基視情況經一或多個各獨立地選自以下之基團取代：(a) 氰基、鹵基及硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基，各視情況經一或多個(在一個實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基Q取代；及(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c及-S(O)₂NR^bR^c，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個(在一個實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基Q取代；或(iii) R^b及R^c連同其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個(在一個實施例中為一個、兩個、三個或四個)取代基Q取代；

其中各Q獨立地選自由以下組成之群：(a) 氰基、鹵基及硝基；(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) -C(O)R^e、-C(O)OR^e、-C(O)NR^fR^g、-C(NR^e)NR^fR^g、-OR^e、-OC(O)R^e、-OC(O)OR^e、-OC(O)NR^fR^g、-OC(=NR^e)NR^fR^g

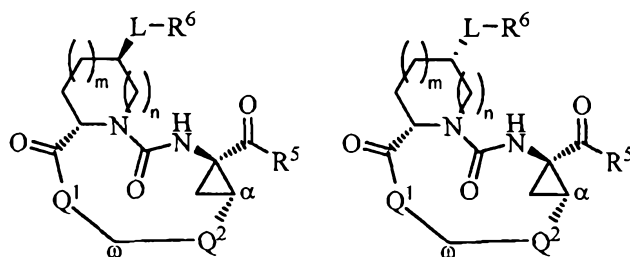
、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{=NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ；其中各 R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 獨立地為(i)氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^f 及 R^g 連同其所連接之N原子一起形成雜環基。

2. 如請求項1之化合物，其具有式Ic、Id、Ie或Ig之結構，



(Ic)

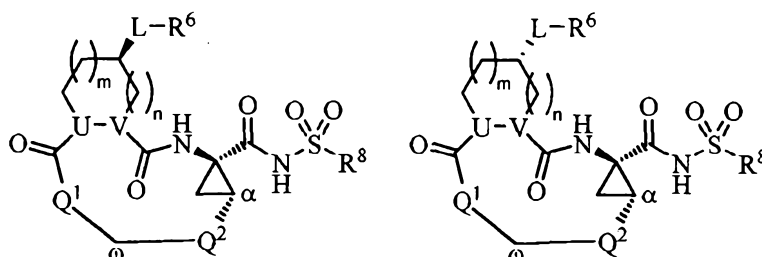
(Id)



(Ie)

(Ig)

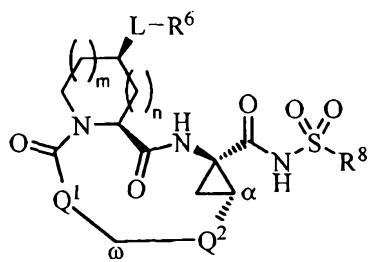
3. 如請求項1之化合物，其具有式IIa或IIb之結構，



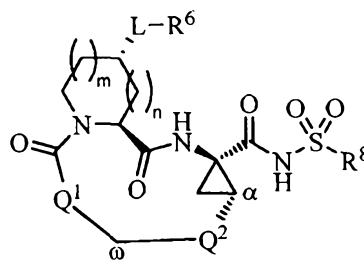
(IIa)

(IIb)

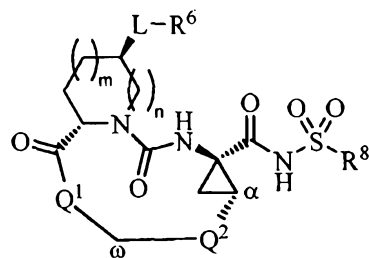
4. 如請求項3之化合物，其具有式IIc、IIId、IIe或IIg之結構，



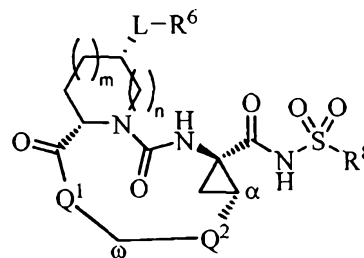
(IIc)



(IIId)

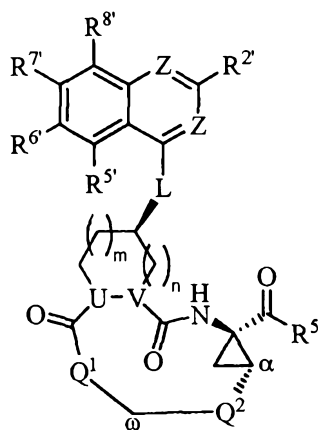


(IIe)

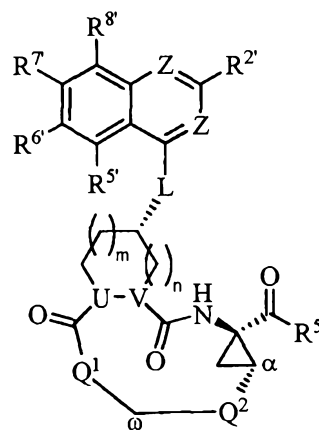


(IIg)

5. 如請求項1之化合物，其具有式IIIa或IIIb之結構，



(IIIa)



(IIIb)

其中：

各Z獨立地為CR^{3'}或N；及

R^{2'}、R^{3'}、R^{5'}、R^{6'}、R^{7'}及R^{8'}各獨立地為：

氫、鹵基、氰基、三氟甲基或硝基；

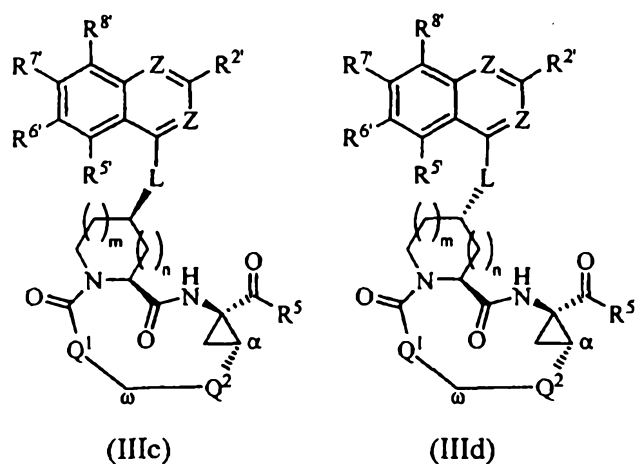
C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄

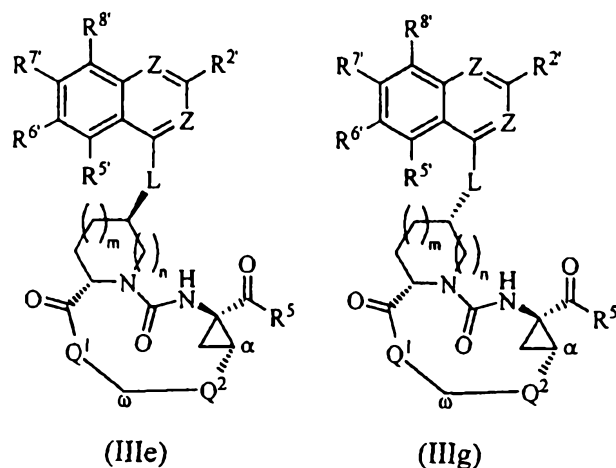
芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或

-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、
 -OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c
 、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、
 -NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、
 -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c
 、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c
 或-S(O)₂NR^bR^c；其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；
 (ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳
 基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^b及R^c連同
 其所連接之N原子一起形成雜環基；

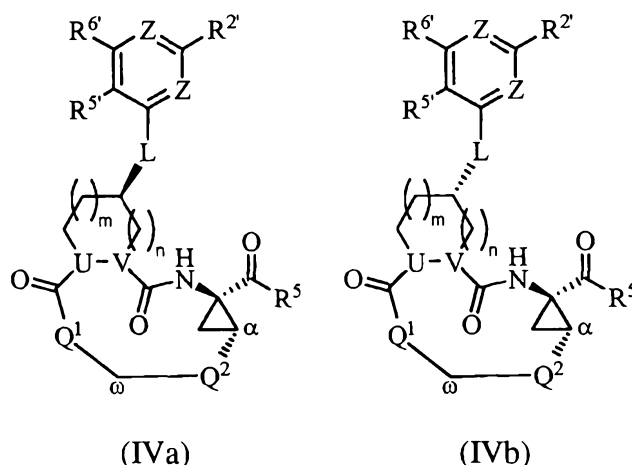
其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、
 雜芳基及雜環基視情況經一或多個取代基取代。

6. 如請求項5之化合物，其具有式IIIc、IIIId、IIIe或IIIg之
 結構，





7. 如請求項1之化合物，其具有式IVa或IVb之結構，



其中：

各Z獨立地為CR^{3'}或N；及

R^{2'}、R^{3'}、R^{5'}及R^{6'}各獨立地為：

氫、鹵基、氰基、三氟甲基或硝基；

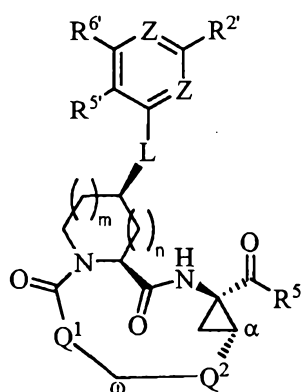
C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或

-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、
-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c
、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、
-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、

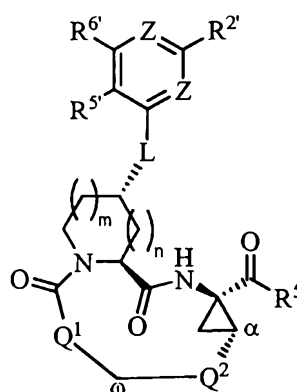
-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c
 、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c
 或-S(O)₂NR^bR^c；其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；
 (ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳
 基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^b及R^c連同
 其所連接之N原子一起形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、
 雜芳基及雜環基視情況經一或多個取代基取代。

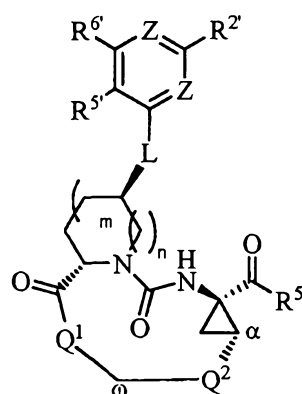
8. 如請求項7之化合物，其具有式IVc、IVd、IVe或IVg之
 結構，



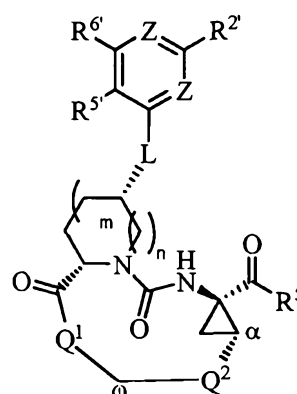
(IVc)



(IVd)

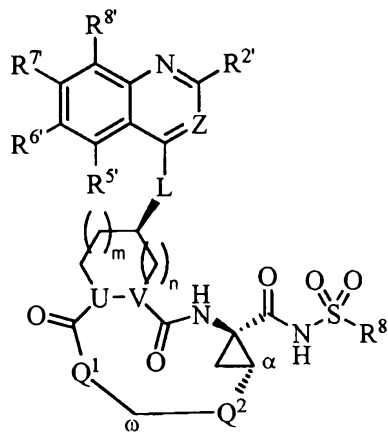


(IVe)

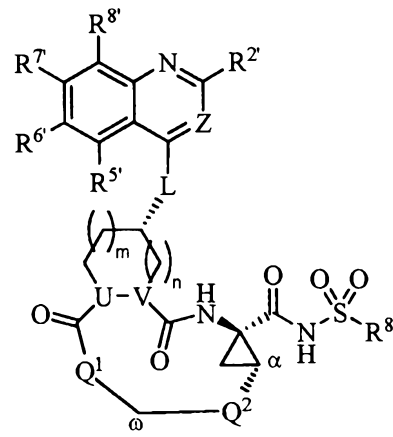


(IVg)

9. 如請求項5之化合物，其具有式Va或Vb之結構，

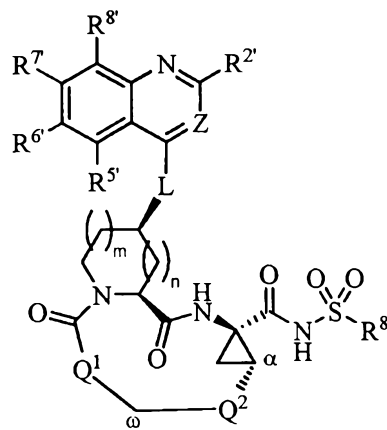


(Va)

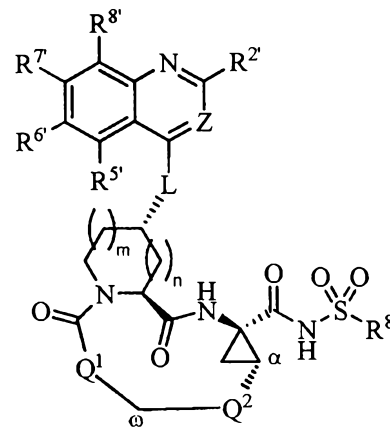


(Vb)

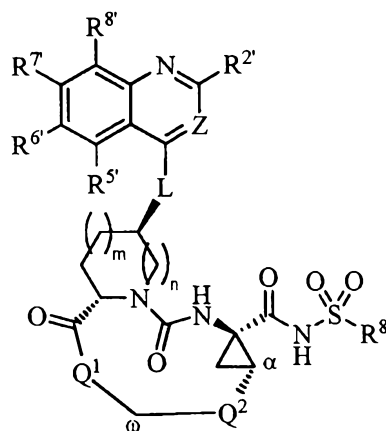
10. 如請求項9之化合物，其具有式Vc、Vd、Ve或Vg之結構，



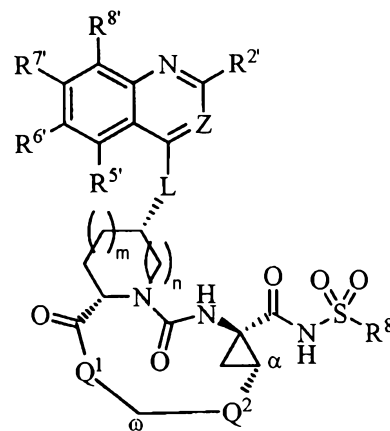
(Vc)



(Vd)

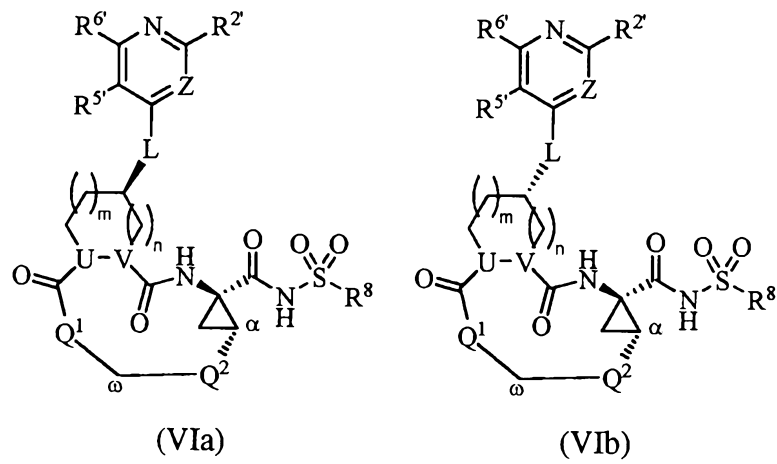


(Ve)

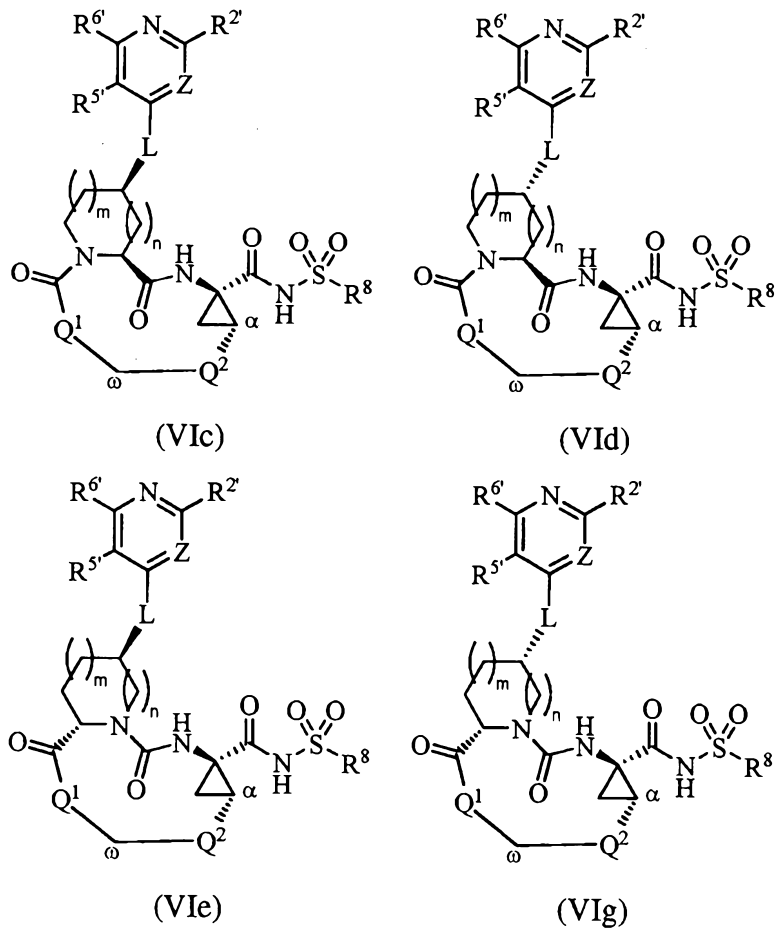


(Vg)

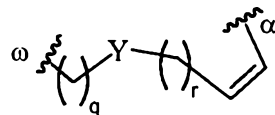
11. 如請求項7之化合物，其具有式VIa或VIb之結構，



12. 如請求項11之化合物，其具有式VIc、VIId、VIE或VIg之結構，



13. 如請求項1之化合物，其中 Q^2 具有如下結構，



其中：

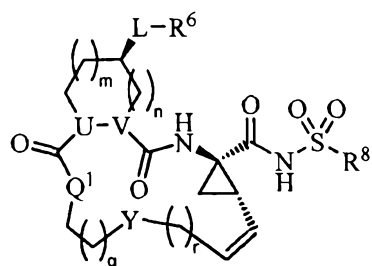
Y 為一鍵、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂- 或 -N(R^Y)-，其中 R^Y 為氫、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₅ 芳烷基、-C(O)R^{Y_a}、-C(O)OR^{Y_a}、-C(O)NR^{Y_b}R^{Y_c}、-S(O)₂NR^{Y_b}R^{Y_c} 或 -S(O)₂R^{Y_a}；其中各 R^{Y_a}、R^{Y_b} 及 R^{Y_c} 獨立地為氫、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₅ 芳烷基、雜芳基或雜環基；

q 為整數 0、1、2、3 或 4；及

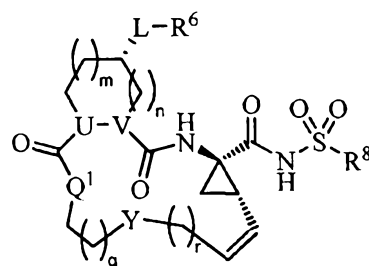
r 為整數 0、1、2、3 或 4；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個取代基取代。

14. 如請求項 13 之化合物，其具有式 VIIIa 或 VIIIb 之結構，

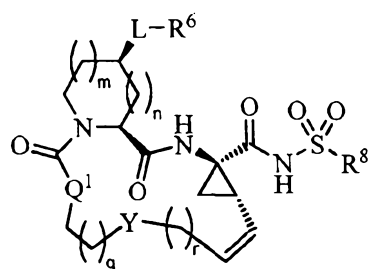


(VIIIa)

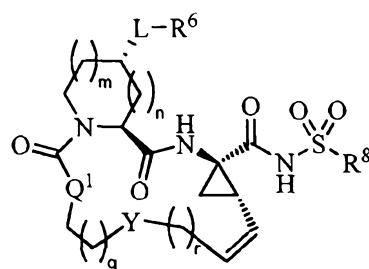


(VIIIb)

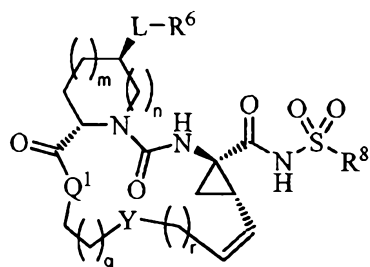
15. 如請求項 14 之化合物，其具有式 VIIIc、VIIId、VIIIe 或 VIIIg 之結構，



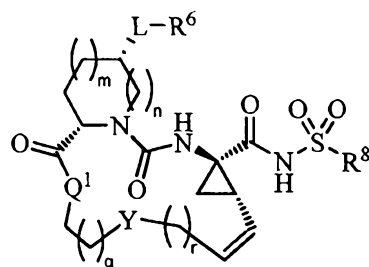
(VIIIc)



(VIIId)

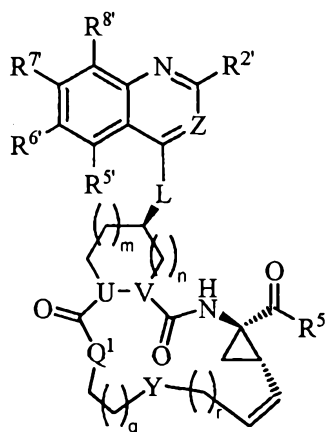


(VIIIe)

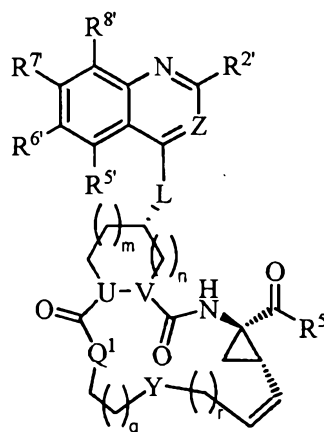


(VIIIg)

16. 如請求項13之化合物，其具有式IXa或IXb之結構，



(IXa)



(IXb)

其中：

各Z獨立地為CR^{3'}或N；及

R^{2'}、R^{3'}、R^{5'}、R^{6'}、R^{7'}及R^{8'}各獨立地為：

氫、鹵基、氰基、三氟甲基或硝基；

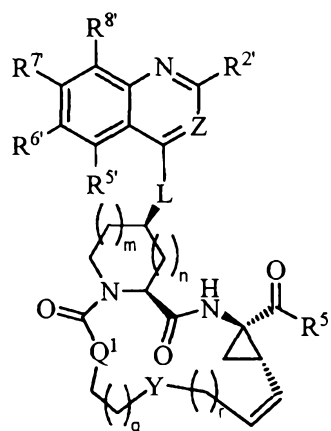
C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或

-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、
 -OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、
 -OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、
 -NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、
 -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c

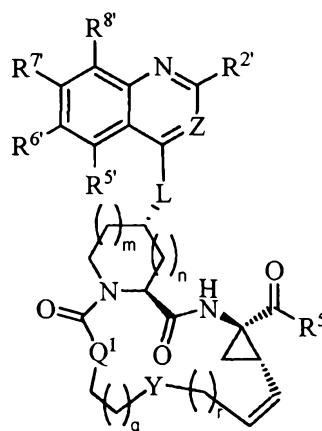
、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$
 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ；其中各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地為(i)氫；
 (ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳
 基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^b 及 R^c 連同
 其所連接之N原子一起形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、
 雜芳基及雜環基視情況經一或多個取代基取代。

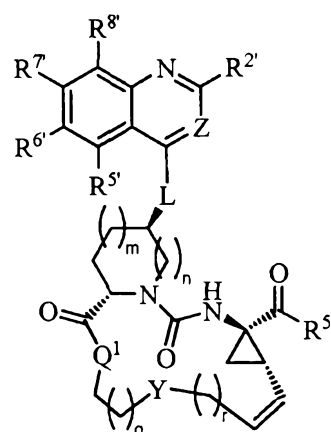
17. 如請求項16之化合物，其具有式IXc、IXd、IXe或IXg之
 結構，



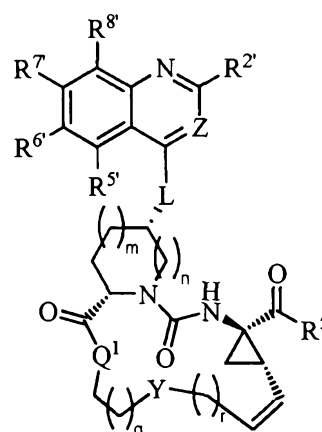
(IXc)



(IXd)

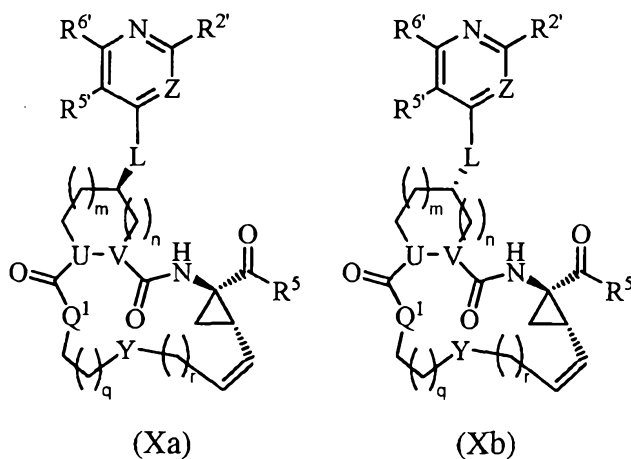


(IXe)



(IXg)

18. 如請求項13之化合物，其具有式Xa或Xb之結構，



其中：

各Z獨立地為 $CR^{3'}$ 或N；及

$R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{5'}$ 及 $R^{6'}$ 各獨立地為：

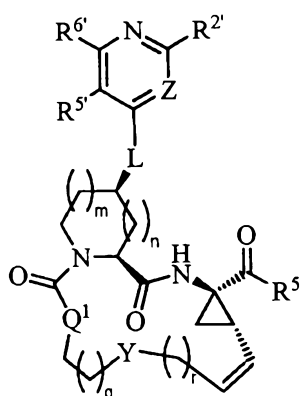
氫、鹵基、氰基、三氟甲基或硝基；

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或

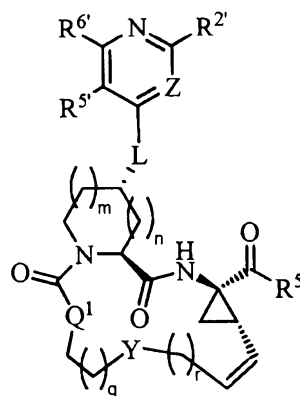
$-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、
 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$
 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$
 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$
 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、
 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$
 、 $-S(O)NR^bR^c$ 或 $-S(O)_2NR^bR^c$ ；其中各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地為(i)氫；(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或
 (iii) R^b 及 R^c 連同其所連接之N原子一起形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個取代基取代。

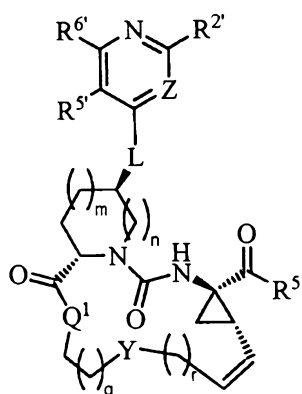
19. 如請求項18之化合物，其具有式Xc、Xd、Xe或Xg之結構，



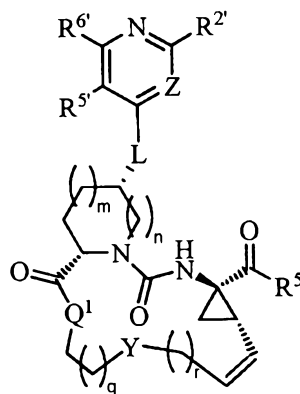
(Xc)



(Xd)

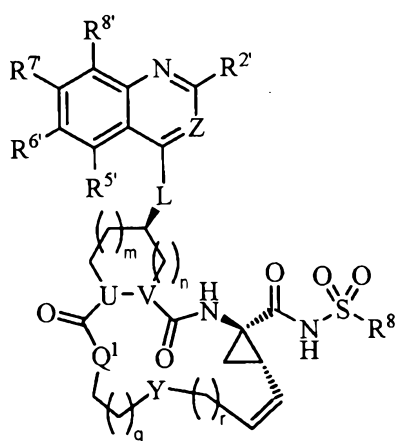


(Xe)

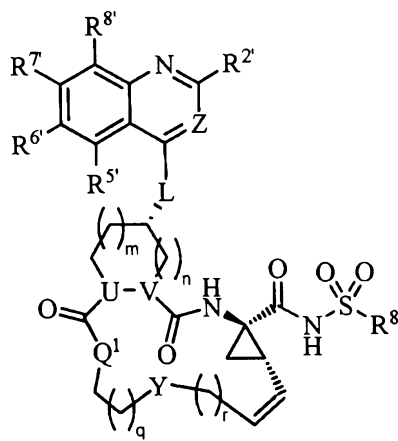


(Xg)

20. 如請求項16之化合物，其具有式XIa或XIb之結構，

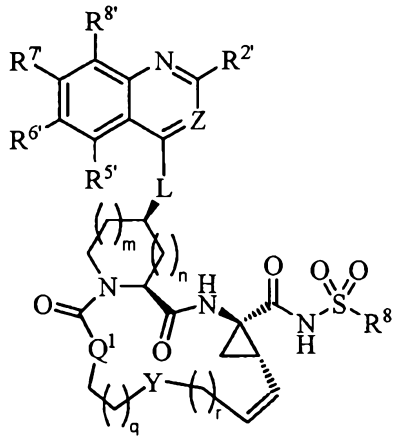


(XIa)

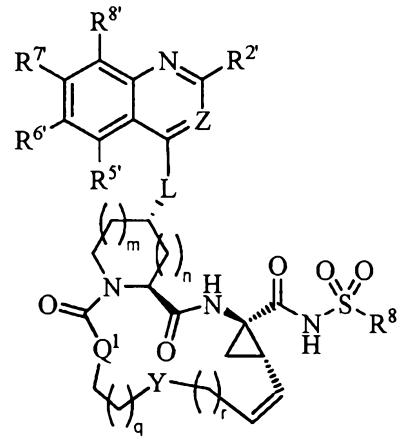


(XIb)

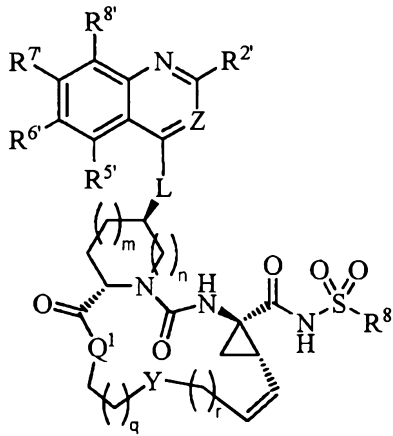
21. 如請求項20之化合物，其具有式XIc、XIId、XIE或XIg之結構，



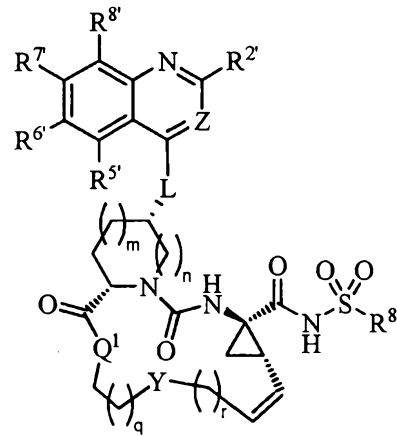
(XIc)



(XIId)

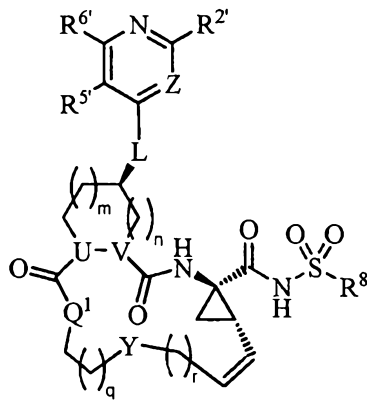


(XIe)

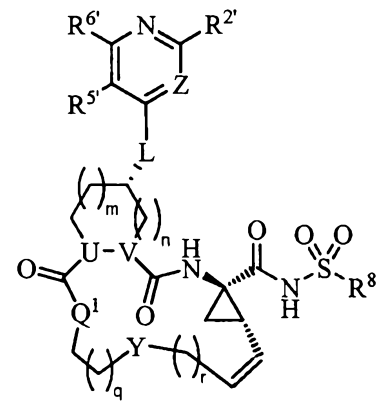


(XIg)

22. 如請求項18之化合物，其具有式XIIa或XIIb之結構，

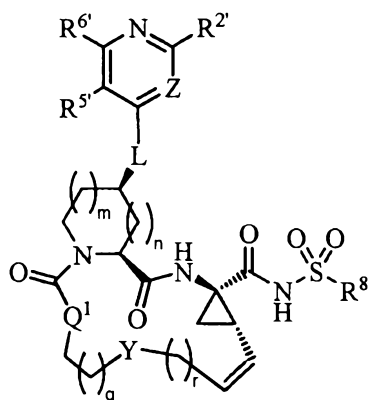


(XIIa)

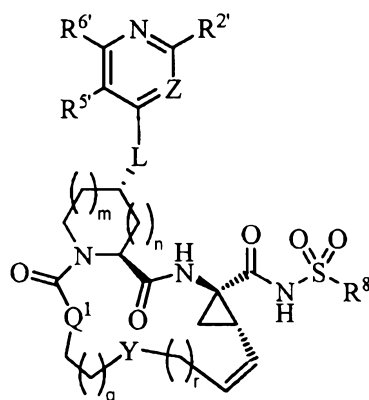


(XIIb)

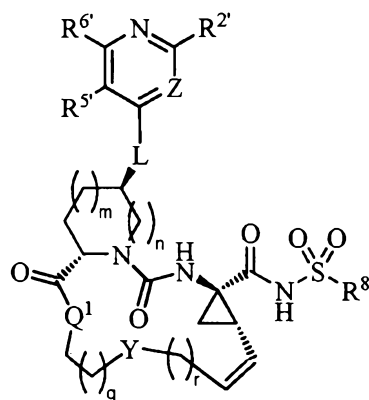
23. 如請求項22之化合物，其具有式XIIc、XIIId、XIIe或XIIg之結構，



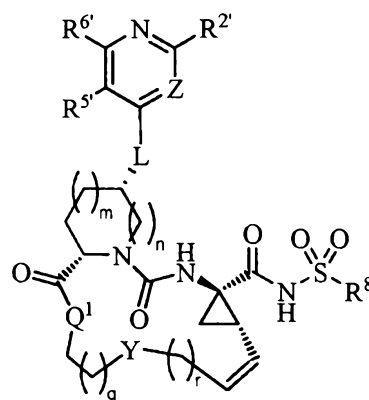
(XIIc)



(XIId)

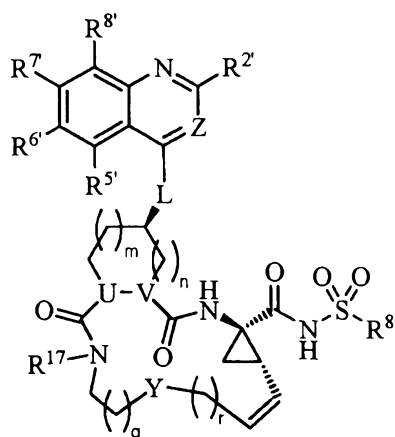


(XIIe)

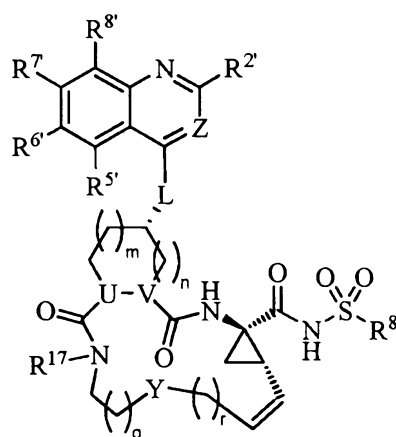


(XIIg)

24. 如請求項16之化合物，其具有式XIIIa或XIIIb之結構，

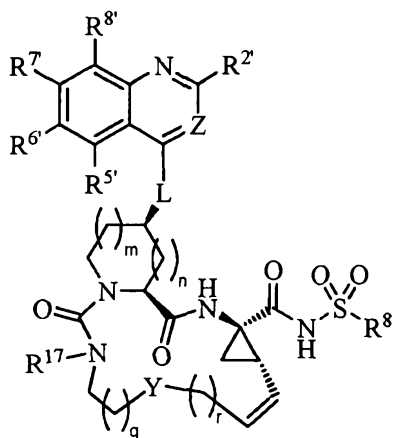


(XIIIa)

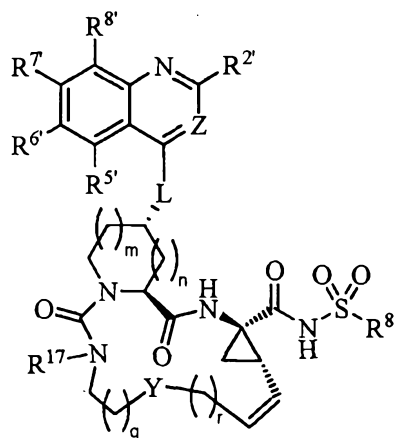


(XIIIb)

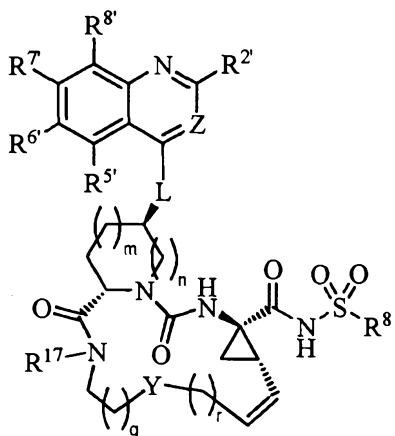
25. 如請求項24之化合物，其具有式XIIIc、XIIIId、XIIIe或XIIIg之結構，



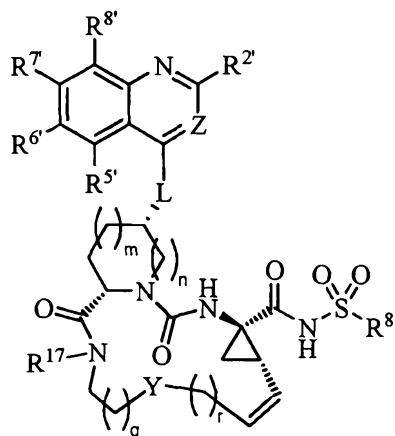
(XIIIc)



(XIII d)

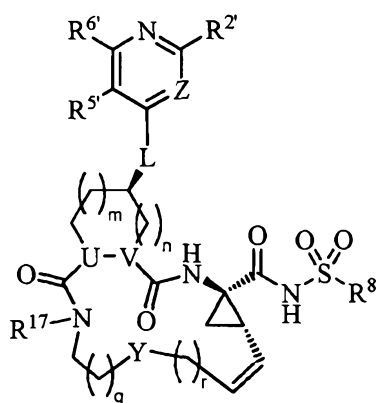


(XIIIe)

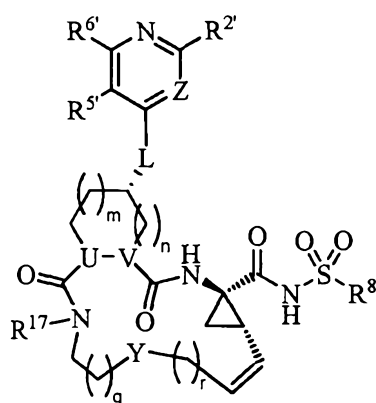


(XIIIg)

26. 如請求項18之化合物，其具有式XIVa或XIVb之結構，

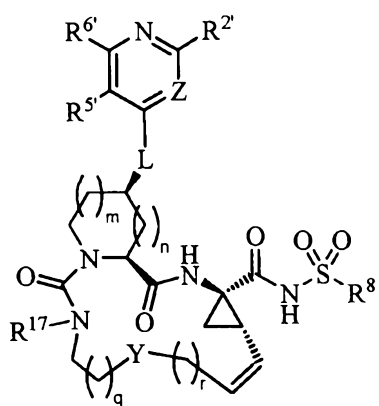


(XIVa)

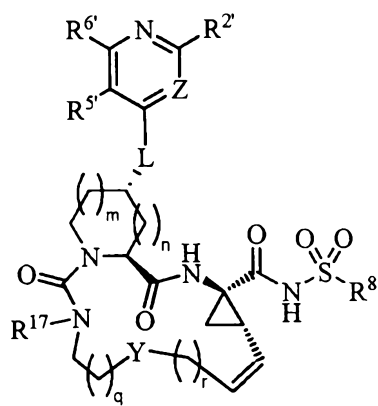


(XIVb)

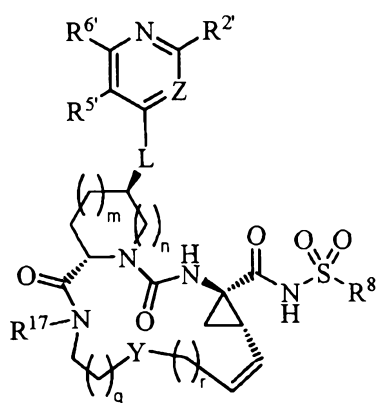
27. 如請求項26之化合物，其具有式XIVc、XIVd、XIVe或XIVg之結構，



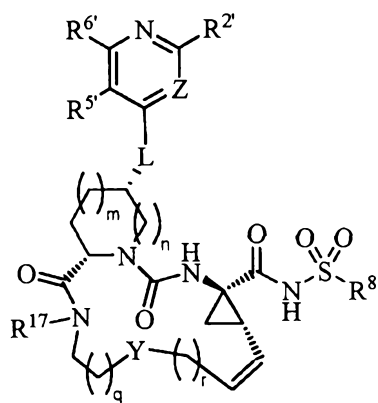
(XIVc)



(XIVd)

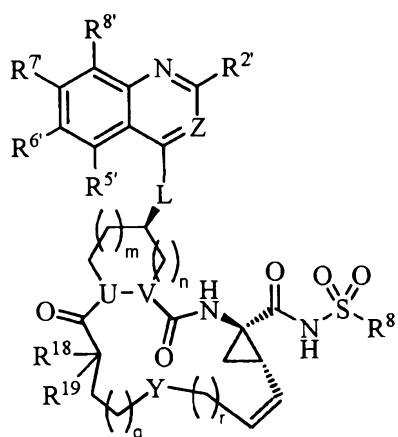


(XIVe)

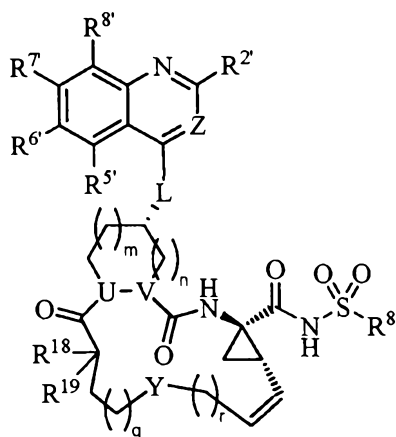


(XIVg)

28. 如請求項16之化合物，其具有式XVa或XVb之結構，

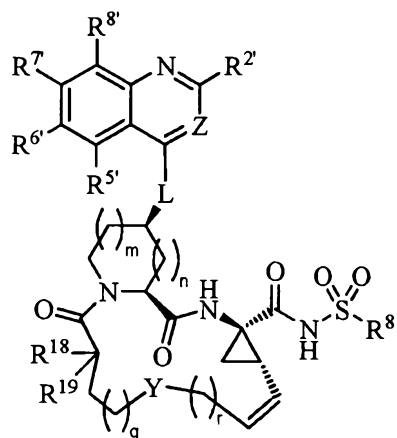


(XVa)

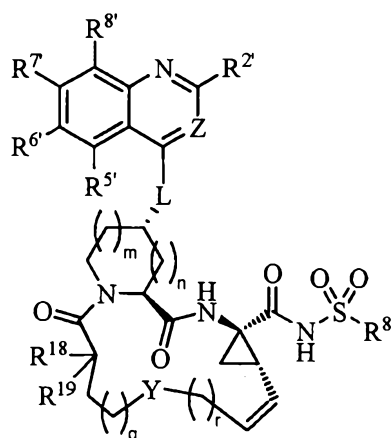


(XVb)

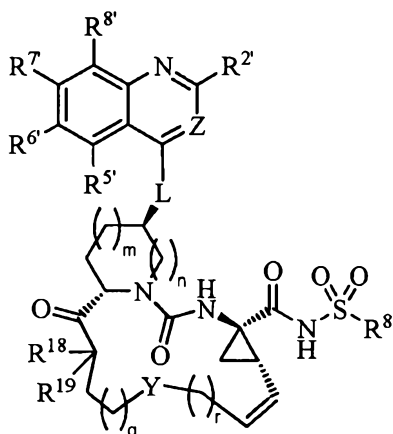
29. 如請求項28之化合物，其具有式XVc、XVd、XVe或XVg之結構，



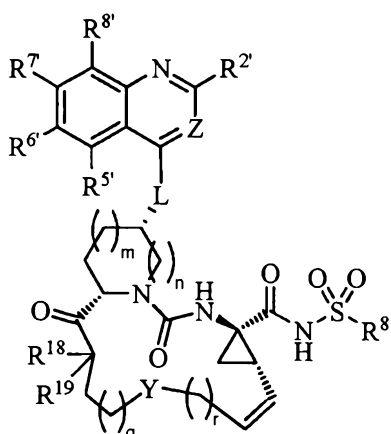
(XVc)



(XVd)

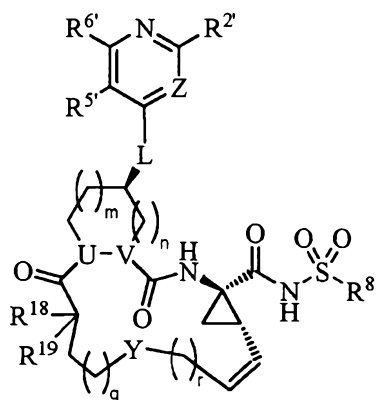


(XVe)

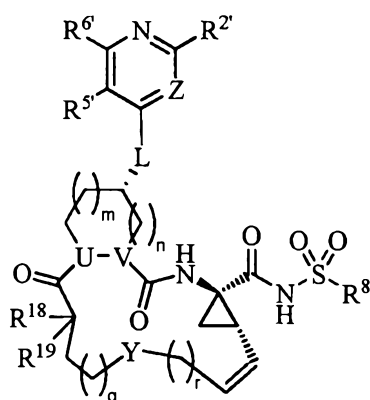


(XVg)

30. 如請求項18之化合物，其具有式XVIa或XVIb之結構，

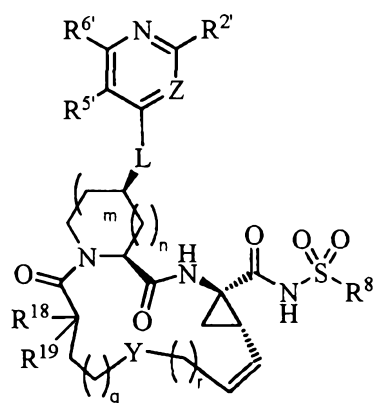


(XVIa)

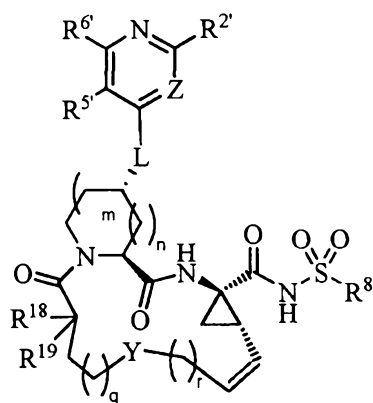


(XVIb)

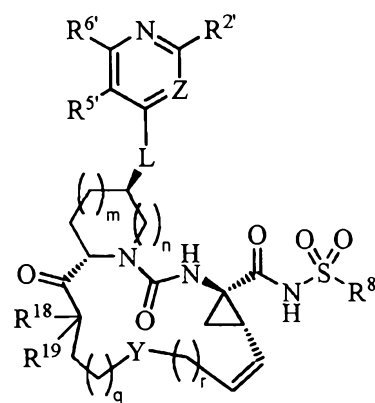
31. 如請求項30之化合物，其具有式XVIc、XVIId、XVIe或XVIg之結構，



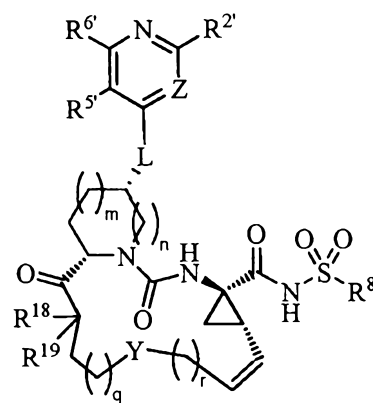
(XVIc)



(XVIId)



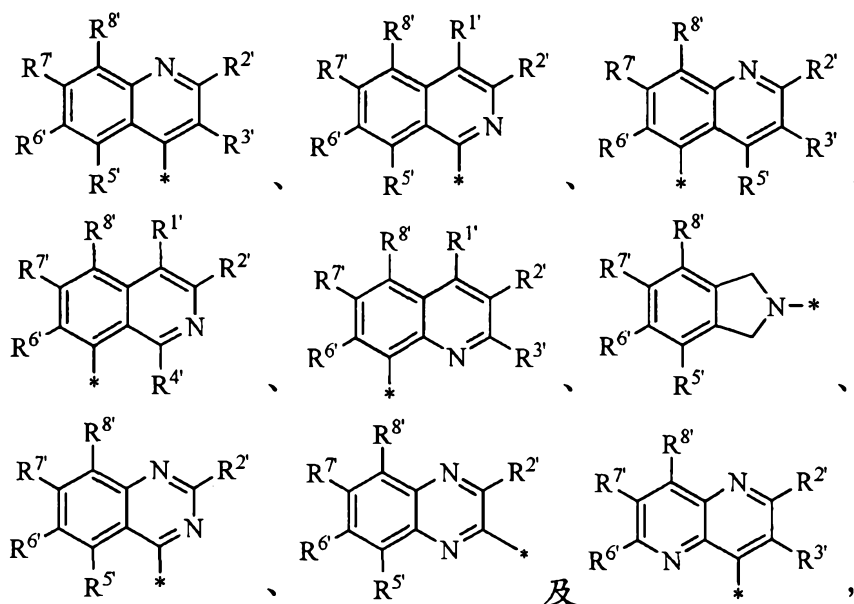
(XVIe)



(XVIg)

32. 如請求項1之化合物，其中 Q^1 為 $-N(R^{17})-$ 。
33. 如請求項32之化合物，其中 R^{17} 為氫或 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個取代基取代。
34. 如請求項33之化合物，其中 R^{17} 為氫或甲基。
35. 如請求項1之化合物，其中 Q^1 為 $-C(R^{18}R^{19})-$ 。
36. 如請求項35之化合物，其中 R^{18} 及 R^{19} 各獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，視情況經一或多個取代基取代。
37. 如請求項36之化合物，其中 R^{18} 及 R^{19} 為氫。
38. 如請求項1之化合物，其中U為N。
39. 如請求項1之化合物，其中V為N。
40. 如請求項1之化合物，其中 R^6 為 C_{6-14} 芳基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基取代。

41. 如請求項40之化合物，其中R⁶係選自由以下組成之群：



其中：

各R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}、R^{5'}、R^{6'}、R^{7'}及R^{8'}獨立地為：

氫、鹵基、氰基、三氟甲基或硝基；

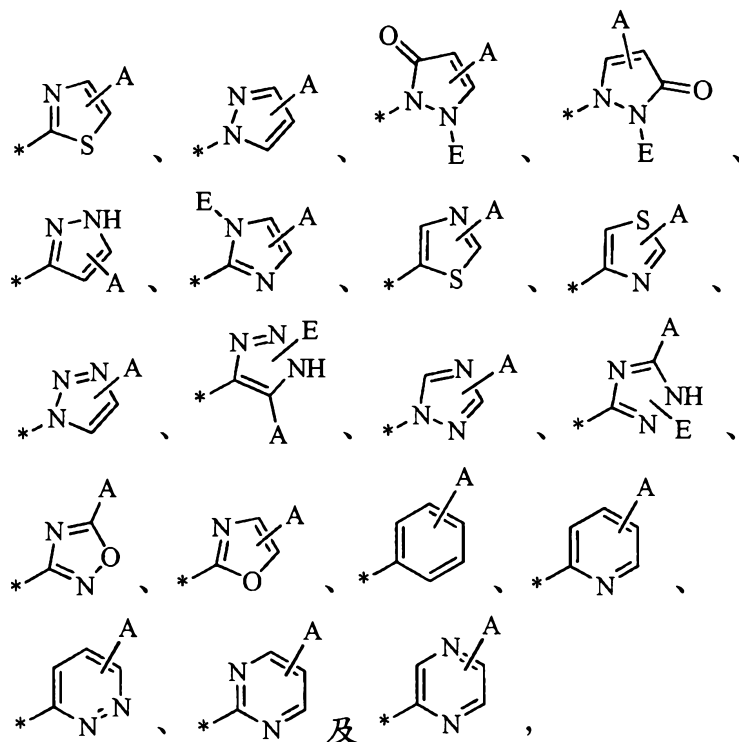
C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或

-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、
 -OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c
 、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、
 -NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、
 -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c
 、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c
 或-S(O)₂NR^bR^c；其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；
 (ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳
 基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^b及R^c連同
 其所連接之N原子一起形成雜環基；

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個取代基取代。

42. 如請求項41之化合物，其中 $R^{2'}$ 為(a)氫；(b) C_{6-14} 芳基、雜環基或雜芳基，各視情況經一或多個取代基取代；或(c)-OR^a。

43. 如請求項42之化合物，其中 $R^{2'}$ 係選自由以下組成之群：



其中：

各A及E獨立地為(a)氫、鹵基、氰基或硝基；(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{6-14} 芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、

-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c或-S(O)₂NR^bR^c；其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii) R^b及R^c連同其所連接之N原子一起形成雜環基；及

其中各烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個取代基Q取代。

44. 如請求項43之化合物，其中A為(a)氫；或(b)C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₅芳烷基、雜芳基或雜環基，各視情況經一或多個取代基取代。
45. 如請求項44之化合物，其中A為氫、甲基、三氟甲基、乙基、(嗎啉基)乙基、丙基、丁基、戊基、乙烯基、乙炔基、環丙基、環丁基、苯基、苯甲基或吡咯啶基。
46. 如請求項44之化合物，其中A為氫、甲基、三氟甲基、乙基、2-(4-嗎啉基)乙基、正丙基、異丙基、異丁基、異戊基、乙烯基、乙炔基、環丙基、環丁基、苯基、苯甲基或吡咯啶基。
47. 如請求項43之化合物，其中A為-OR^a或-NR^bR^c。
48. 如請求項47之化合物，其中A為甲氧基、乙氧基、環丙氧基或異丙基胺基。
49. 如請求項43之化合物，其中E為氫或C₁₋₆烷基，視情況經一或多個取代基取代。

50. 如請求項42之化合物，其中R^{2'}為(a)苯基、呋喃基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、噁二唑基或三唑基，各視情況經一至四個各獨立地選自以下之取代基取代：氟基、氯基、甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、異戊基、三氟甲基、(嗎啉基)乙基、乙烯基、乙炔基、環丙基、環丁基、苯基、苯甲基、吡咯啉基、甲氧基、乙氧基、環丙氧基及異丙基胺基；或(b)甲氧基或苯氧基。
51. 如請求項42之化合物，其中R^{2'}為甲氧基、苯氧基、氟苯基、異丙基噻唑基、(三氟甲基)噻唑基、呋喃基、噻吩基、氟基噻吩基、甲氧基噻吩基、甲基噻吩基、二甲基噻吩基、(三氟甲基)噻吩基、苯基噻吩基、噻唑基、氟基-噻唑基、甲基噻唑基、異丙基-噻唑基、三氟甲基-噻唑基、乙烯基-噻唑基、乙炔基-噻唑基、環丙基-噻唑基、二甲基噻唑基、異丙基胺基-噻唑基、甲氧基-噻唑基、乙氧基-噻唑基、環丙氧基-噻唑基、環丁基-噻唑基、吡咯啉基-噻唑基、甲基-1H-吡唑基、乙基-1H-吡唑基、丙基-1H-吡唑基、異丙基-1H-吡唑基、異丁基-1H-吡唑基、異戊基-1H-吡唑基、三氟甲基-1H-吡唑基、(嗎啉基)乙基-1H-吡唑基、甲基-(三氟甲基)-1H-吡唑基、三甲基-1H-吡唑基、苯甲基-1H-吡唑基、甲基-1H-咪唑基、苯基噁唑基、二甲基異噁唑基、乙基-三唑基、異丙基-三唑基、三氟甲基-三唑基、甲氧基-三唑基或異丙基-噁二唑基。
52. 如請求項42之化合物，其中R^{2'}為甲氧基、苯氧基、4-氟

苯基、4-異丙基噻唑-2-基、4-(三氟甲基)噻唑-2-基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、3-氟基噻吩-2-基、4-氟基噻吩-2-基、5-甲氧基噻吩-2-基、3-甲氧基-噻吩-2-基、3-甲基噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、3,5-二甲基噻吩-2-基、5-(三氟甲基)噻吩-2-基、5-苯基噻吩-2-基、噻吩-3-基、2-甲基噻吩-3-基、4-甲基噻吩-3-基、2,5-二甲基噻吩-3-基、2-氟基-噻吩-3-基、噻唑-2-基、4-氟基-噻唑-2-基、4-甲基-噻唑-2-基、4-異丙基-噻唑-2-基、4-異丁基-噻唑-2-基、4-三氟甲基-噻唑-2-基、4-環丙基-噻唑-2-基、4-環丁基-噻唑-2-基、4-乙烯基-噻唑-2-基、4-乙炔基-噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基噻唑-2-基、噻唑-4-基、2-三氟甲基-噻唑-4-基、2-異丙基胺基-噻唑-4-基、2-甲氧基-噻唑-4-基、2-乙氧基-噻唑-4-基、2-(吡咯啉-1-基)噻唑-4-基、2-甲氧基噻唑-4-基、噻唑-5-基、2-環丙基-噻唑-5-基、2-乙氧基-噻唑-5-基、2-環丙氧基-噻唑-5-基、2,4-二甲基噻唑-5-基、3-異丙基-1*H*-吡唑-1-基、3-三氟甲基-1*H*-吡唑-1-基、1-乙基-1*H*-吡唑-3-基、1-丙基-1*H*-吡唑-3-基、1-異丁基-1*H*-吡唑-3-基、1-3-異戊基-1*H*-吡唑-3-基、2-(4-嗎啉基)乙基-1*H*-吡唑-3-基、1-苯甲基-1*H*-吡唑-3-基、1-甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-乙基-1*H*-吡唑-4-基、1-苯甲基-1*H*-吡唑-4-基、1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基、1-甲基-1*H*-咪唑-2-基、1-甲基-1*H*-咪唑-5-基、2-苯基噁唑-5-基、及3,5-二

甲基異噁唑-4-基、4-異丙基-1,2,3-三唑-1-基、4-三氟甲基-1,2,3-三唑-1-基、1-異丙基-1,2,3-三唑-4-基、3-乙基-1,2,4-三唑-1-基、3-異丙基-1,2,4-三唑-1-基、3-甲氧基-1,2,4-三唑-1-基、1-異丙基-1,2,4-三唑-3-基或5-異丙基-1,2,4-噁二唑-3-基。

53. 如請求項42之化合物，其中 $R^{2'}$ 為4-異丙基噻唑-2-基或4-(三氟甲基)噻唑-2-基。

54. 如請求項41之化合物，其中 $R^{5'}$ 為氫或 $-OR^a$ 。

55. 如請求項54之化合物，其中 $R^{5'}$ 為氫、甲氧基或苯氧基。

56. 如請求項41之化合物，其中 $R^{6'}$ 為(a)氫或鹵基；(b) C_{6-14} 芳基、雜環基或雜芳基，各視情況經一或多個取代基取代；或(c) $-OR^a$ 。

57. 如請求項56之化合物，其中 $R^{6'}$ 為(a)氫或氟基；(b)苯基、呋喃基、吡唑基、噻吩基、噻唑基、噁二唑基或三唑基，各視情況經一至四個各獨立地選自以下之取代基取代：氟基、氯基、甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、異戊基、三氟甲基、(嗎啉基)乙基、乙烯基、乙炔基、環丙基、環丁基、苯基、苯甲基、吡咯啶基、甲氧基、乙氧基、環丙氧基及異丙基胺基；或(c)甲氧基或苯氧基。

58. 如請求項56之化合物，其中 $R^{6'}$ 為氫、氟基、甲氧基、苯氧基、氟苯基、異丙基噻唑基、(三氟甲基)噻唑基、呋喃基、噻吩基、氟基噻吩基、甲氧基噻吩基、甲基噻吩基、二甲基噻吩基、(三氟甲基)噻吩基、苯基噻吩基、

噻唑基、氟基-噻唑基、甲基噻唑基、異丙基-噻唑基、三氟甲基-噻唑基、乙烯基-噻唑基、乙炔基-噻唑基、環丙基-噻唑基、二甲基噻唑基、異丙基胺基-噻唑基、甲氧基-噻唑基、乙氧基-噻唑基、環丙氧基-噻唑基、環丁基-噻唑基、吡咯啉基-噻唑基、甲基-1*H*-吡唑基、乙基-1*H*-吡唑基、丙基-1*H*-吡唑基、異丙基-1*H*-吡唑基、異丁基-1*H*-吡唑基、異戊基-1*H*-吡唑基、三氟甲基-1*H*-吡唑基、(嗎啉基)乙基-1*H*-吡唑基、甲基-(三氟甲基)-1*H*-吡唑基、三甲基-1*H*-吡唑基、苯甲基-1*H*-吡唑基、甲基-1*H*-咪唑基、苯基噁唑基、二甲基異噁唑基、乙基-三唑基、異丙基-三唑基、三氟甲基-三唑基、甲氧基-三唑基或異丙基-噁二唑基。

59. 如請求項56之化合物，其中R^{6'}為氫、氟基、甲氧基、苯氧基、4-氟苯基、4-異丙基噻唑-2-基、4-(三氟甲基)噻唑-2-基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、3-氟基噻吩-2-基、4-氟基噻吩-2-基、5-甲氧基噻吩-2-基、3-甲氧基-噻吩-2-基、3-甲基噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、3,5-二甲基噻吩-2-基、5-(三氟甲基)噻吩-2-基、5-苯基噻吩-2-基、噻吩-3-基、2-甲基噻吩-3-基、4-甲基噻吩-3-基、2,5-二甲基噻吩-3-基、2-氟基-噻吩-3-基、噻唑-2-基、4-氟基-噻唑-2-基、4-甲基-噻唑-2-基、4-異丙基-噻唑-2-基、4-異丁基-噻唑-2-基、4-三氟甲基-噻唑-2-基、4-環丙基-噻唑-2-基、4-環丁基-噻唑-2-基、4-乙烯基-噻唑-2-基、4-乙炔基-噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基噻唑-

2-基、噻唑-4-基、2-三氟甲基-噻唑-4-基、2-異丙基胺基-噻唑-4-基、2-甲氧基-噻唑-4-基、2-乙氧基-噻唑-4-基、2-(吡咯啉-1-基)噻唑-4-基、2-甲氧基噻唑-4-基、噻唑-5-基、2-環丙基-噻唑-5-基、2-乙氧基-噻唑-5-基、2-環丙氧基-噻唑-5-基、2,4-二甲基噻唑-5-基、3-異丙基-1*H*-吡唑-1-基、3-三氟甲基-1*H*-吡唑-1-基、1-乙基-1*H*-吡唑-3-基、1-丙基-1*H*-吡唑-3-基、1-異丁基-1*H*-吡唑-3-基、1-3-異戊基-1*H*-吡唑-3-基、2-(4-嗎啉基)乙基-1*H*-吡唑-3-基、1-苯甲基-1*H*-吡唑-3-基、1-甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-乙基-1*H*-吡唑-4-基、1-苯甲基-1*H*-吡唑-4-基、1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基、1-甲基-1*H*-咪唑-2-基、1-甲基-1*H*-咪唑-5-基、2-苯基噁唑-5-基、及3,5-二甲基異噁唑-4-基、4-異丙基-1,2,3-三唑-1-基、4-三氟甲基-1,2,3-三唑-1-基、1-異丙基-1,2,3-三唑-4-基、3-乙基-1,2,4-三唑-1-基、3-異丙基-1,2,4-三唑-1-基、3-甲氧基-1,2,4-三唑-1-基、1-異丙基-1,2,4-三唑-3-基或5-異丙基-1,2,4-噁二唑-3-基。

60. 如請求項41之化合物，其中R^{7'}為氫、鹵基或-OR^a。
61. 如請求項60之化合物，其中R^a為C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基或C₆₋₁₄芳基，各視情況經一或多個取代基取代。
62. 如請求項60之化合物，其中R^{7'}為甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。
63. 如請求項41之化合物，其中R^{8'}為氫、鹵基或C₁₋₆烷基，

視情況經一或多個取代基取代。

64. 如請求項63之化合物，其中 $R^{8'}$ 為甲基。
65. 如請求項40之化合物，其中 R^6 為單環雜芳基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自 $-OR^a$ 、 C_{6-14} 芳基及雜芳基；其中該芳基及該雜芳基各進一步視情況經一或多個取代基取代。
66. 如請求項65之化合物，其中 R^6 為單環6員雜芳基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、鹵基、 C_{6-14} 芳基、雜芳基及雜環基；其中該芳基、該雜芳基及該雜環基各進一步視情況經一或多個取代基取代。
67. 如請求項66之化合物，其中 R^6 為吡啶基或嘧啶基，各視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、甲氧基、苯氧基、二甲基胺基、苯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噻唑基、吡唑基及嗎啉基，各進一步視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、氯基、氬基、甲氧基、甲基、乙基、異丙基、三氟甲基、乙炔基、苯基、苯甲基及吡咯啶基。
68. 如請求項66之化合物，其中 R^6 為吡啶基或嘧啶基，各視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、甲氧基、苯氧基、二甲基胺基、苯基、氟苯基、氯苯基、甲氧基苯基、呋喃基、噻吩基、氬基噻吩基、甲氧基噻吩基、甲基噻吩基、二甲基噻吩基、(三氟甲基)

噻吩基、苯基噻吩基、噻唑基、甲基噻唑基、三氟甲基噻唑基、異丙基噻唑基、二甲基噻唑基、乙炔基噻唑基、吡咯啉基-噻唑基、甲基-1*H*-吡唑基、乙基-1*H*-吡唑基、三氟甲基-吡唑基、甲基-(三氟甲基)-1*H*-吡唑基、苯甲基-1*H*-吡唑基、三甲基-1*H*-吡唑基、甲基-1*H*-咪唑基、苯基-噁唑基、二甲基異噁唑基及嗎啉基。

69. 如請求項66之化合物，其中R⁶為吡啶基或嘧啶基，各視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、甲氧基、苯氧基、二甲基胺基、苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、3-氟基噻吩-2-基、4-氟基噻吩-2-基、5-甲氧基噻吩-2-基、3-甲氧基-噻吩-2-基、3-甲基噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、3,5-二甲基噻吩-2-基、5-(三氟甲基)-噻吩-2-基、5-苯基噻吩-2-基、噻吩-3-基、2-甲基噻吩-3-基、4-甲基-噻吩-3-基、2,5-二甲基噻吩-3-基、2-氟基-噻吩-3-基、噻唑-2-基、4-甲基-噻唑-2-基、4-異丙基噻唑-2-基、4-三氟甲基-噻唑-2-基、4-乙炔基-噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、4,5-二甲基噻唑-2-基、2-(吡咯啉-1-基)噻唑-4-基、噻唑-5-基、2,4-二甲基噻唑-5-基、噻唑-4-基、2-甲氧基噻唑-4-基、3-三氟甲基-吡唑-1-基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-乙基-1*H*-吡唑-4-基、1-苯甲基-1*H*-吡唑-4-基、1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基、1-甲基-1*H*-咪唑-2-基、1-甲基-1*H*-咪唑-5-基、2-苯基噁唑-5-基、3,5-二甲基異噁唑-4-

基及嗎啉-4-基。

70. 如請求項66之化合物，其中R⁶為5-氟吡啶-2-基、2-二甲基胺基吡啶-5-基、2-(4-氟苯基)-6-(4-異丙基噻唑-2-基)吡啶-4-基、2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-4-基、2-(4-乙炔基-噻唑-2-基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-4-基、2-(嗎啉-4-基)吡啶-5-基、6-甲氧基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)嘧啶-4-基、5-苯氧基-2-(4-(三氟甲基)-噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-苯氧基-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(4-氟苯基)-2-(4-異丙基噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(呋喃-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(3-氟基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(4-氟基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(5-甲氧基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(3-甲基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(5-甲基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(5-甲氧基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(3,5-二甲基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(5-苯基噻吩-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(噻吩-3-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(2-甲基噻吩-3-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(4-甲基噻吩-3-基)-2-(4-(三氟甲

基)-噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(2,5-二甲基噻吩-3-基)-2-
 (4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(2-氰基-噻吩-3-
 基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(噻唑-2-
 基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(4-甲基-噻
 唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(5-甲
 基-噻唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-
 (4-三氟甲基-噻唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-
 4-基、6-(4-乙炔基-噻唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-
 基)嘧啶-4-基、2-(4-乙炔基-噻唑-2-基)-6-(4-(三氟甲基)
 噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(4-(三
 氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(2-(吡咯啶-1-基)噻唑-
 4-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(噻唑-5-
 基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(2,4-二甲基
 噻唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(噻
 唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(2-甲
 氧基噻唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、
 6-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)
 噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(4-(三
 氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)-
 2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(1-苯甲基-1*H*-
 吡唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-
 (1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)
 嘧啶-4-基、6-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)噻
 唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-2-(4-(三氟

甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(2-苯基噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)-噻唑-2-基)嘧啶-4-基、6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)嘧啶-4-基、2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)嘧啶-4-基、6-苯基-2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)嘧啶-4-基、6-(4-甲基苯基)-2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)嘧啶-4-基、6-(4-甲氧基苯基)-2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)-嘧啶-4-基、6-(3-氟苯基)-2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)嘧啶-4-基、6-(4-氟苯基)-2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)嘧啶-4-基、6-(4-氟苯基)-2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)嘧啶-4-基或6-(4-異丙基-噻唑-2-基)-2-(3-三氟甲基吡唑-1-基)嘧啶-4-基。

71. 如請求項40之化合物，其中R⁶為雙環雜芳基，視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自鹵基、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₄芳基、雜芳基、-OR^a及-NR^aS(O)₂R^d；其中該烷基、該芳基及該雜芳基各進一步視情況經一或多個取代基取代。

72. 如請求項71之化合物，其中R⁶為喹啉基或喹唑啉基，各視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自(i)氟基、氯基及溴基；及(ii)甲基、三氟甲基、苯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及甲烷磺醯胺基，各進一步視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、氯基、甲基、異丙基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、環丙基及環丁基。

73. 如請求項71之化合物，其中R⁶為喹啉基或喹唑啉基，各

視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、氯基、溴基、甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲烷磺醯胺基、氟苯基、氟基噻唑基、甲基噻唑基、異丙基噻唑基、三氟甲基噻唑基、乙烯基噻唑基、乙炔基噻唑基、環丙基噻唑基、環丁基噻唑基、異丙基異噁唑基、異丙基-1*H*-吡唑基及三氟甲基-1*H*-吡唑基。

74. 如請求項71之化合物，其中R⁶為喹啉基或喹啉基，各視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自氟基、氯基、溴基、甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲烷磺醯胺基、4-氟苯基、2-異丙基噻唑-4-基、2-三氟甲基噻唑-4-基、4-氟基噻唑-2-基、4-甲基噻唑-2-基、4-異丙基噻唑-2-基、4-乙烯基噻唑-2-基、4-乙炔基噻唑-2-基、4-三氟甲基噻唑-2-基、4-環丙基噻唑-2-基、4-環丁基噻唑-2-基、5-異丙基異噁唑-3-基、3-異丙基-1*H*-吡唑-1-基及3-三氟甲基-1*H*-吡唑-1-基。

75. 如請求項71之化合物，其中R⁶為甲氧基-(異丙基噻唑基)-喹啉基、甲氧基-氟-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-氯-(異丙基-噻唑基)喹啉基、甲氧基-溴-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-甲基-(異丙基噻唑基)喹啉基、二甲氧基-(異丙基噻唑基)喹啉基、二氟甲基-氯-(異丙基噻唑基)喹啉基、二氟甲基-甲基-(異丙基噻唑基)喹啉基、三氟甲基-甲基-(異丙基-噻唑基)喹啉基、甲烷磺醯胺基-

氣-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲烷-磺醯胺基-甲基-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-(三氟甲基噻唑基)-喹啉基、甲氧基-氟-(三氟甲基噻唑基)-喹啉基、甲氧基-氣-(三氟甲基噻唑基)喹啉基、甲氧基-溴-(三氟甲基噻唑基)喹啉基、甲氧基-甲基-(三氟甲基噻唑基)喹啉基、二甲氧基-(三氟甲基噻唑基)喹啉基、甲烷磺醯胺基-甲基-(三氟甲基噻唑基)喹啉基、甲氧基-氣-(乙炔基-噻唑基)喹啉基、甲氧基-氣-(乙炔基噻唑基)喹啉基、甲氧基-甲基-(乙炔基-噻唑基)喹啉基、甲氧基-氣-(氰基噻唑基)喹啉基、甲氧基-氣-(甲基-噻唑基)喹啉基、甲氧基-氣-(環丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-氣-(環丁基噻唑基)喹啉基、氣甲氧基-(異丙基-1*H*-吡唑基)喹啉基、甲基-甲氧基-(異丙基-1*H*-吡唑基)喹啉基、氣甲氧基-(三氟甲基-1*H*-吡唑基)-喹啉基、甲基-甲氧基-(三氟甲基-1*H*-吡唑基)喹啉基、甲氧基-(異丙基-異噁唑基)-喹啉基、甲氧基-氣-(異丙基異噁唑基)喹啉基、甲氧基-氣-(異丙基-異噁唑基)喹啉基、甲氧基-溴-(異丙基異噁唑基)喹啉基、甲氧基-甲基-(異丙基異噁唑基)喹啉基、二甲氧基-(異丙基異噁唑基)喹啉基、甲氧基-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-氣-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-氣-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-溴-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-甲基-(異丙基噻唑基)喹啉基、二甲氧基-(異丙基噻唑基)-喹啉基、甲氧基-氣-(異丙基噻唑基)喹啉基、甲氧基-甲基-(異丙基噻唑基)-喹啉基、甲氧基-氣-(三氟甲基-

1*H*-吡唑基)-喹唑啉基或甲氧基-氣-(氟苯基)喹唑啉基。

76. 如請求項71之化合物，其中R⁶為7-甲氧基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氟-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-溴-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、5,7-二甲氧基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-氯-7-甲氧基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-7-氯-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-8-氯-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-二氟甲基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-二氟甲基-8-氯-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-三氟甲基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-三氟甲基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-三氟甲基-8-氯-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲磺醯胺基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)-喹啉-4-基、7-甲磺醯胺基-8-氯-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-甲基-8-二氟甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、2,2-二氟-6-(4-異丙基噻唑-2-基)-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-*g*]喹啉-8-基、2,2-二氟-8-(4-異丙基噻唑-2-基)-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-*h*]喹啉-6-基、7-甲氧基-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-溴-

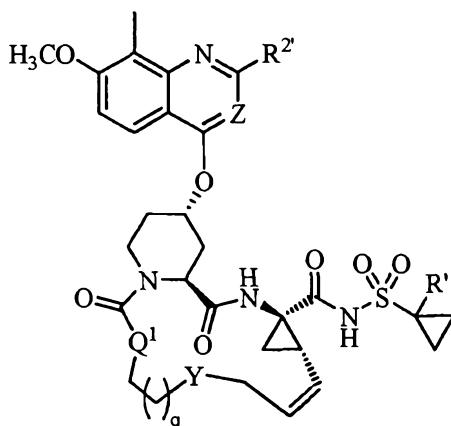
2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-甲基-
 2-(4-三氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、5,7-二甲氧基-2-(4-
 三氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-7-氯-2-(4-三氟
 甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-8-甲基-2-(4-三氟甲
 基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲磺醯胺基-8-甲基-2-(4-三
 氟甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-乙烯基
 噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-乙炔基噻唑-
 2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-甲基-2-(4-乙炔基噻唑-2-
 基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-氟基噻唑-2-基)喹啉-
 4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(4-甲基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-
 甲氧基-8-氯-2-(4-環丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧
 基-8-氯-2-(4-環丁基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-2-
 (2-異丙基噻唑-4-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(2-異
 丙基噻唑-4-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氯-2-(2-異丙基噻
 唑-4-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-溴-2-(2-異丙基噻唑-4-
 基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-甲基-2-(2-異丙基噻唑-4-基)
 喹啉-4-基、5,7-二甲氧基-2-(2-異丙基噻唑-4-基)喹啉-4-
 基、6-甲氧基-7-氯-2-(2-異丙基噻唑-4-基)喹啉-4-基、6-
 甲氧基-8-甲基-2-(2-異丙基噻唑-4-基)喹啉-4-基、7-甲氧
 基-8-氯-2-(2-三氟甲基噻唑-4-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-
 8-甲基-2-(2-三氟甲基噻唑-4-基)喹啉-4-基、8-氯-7-甲氧
 基-2-(3-異丙基-1*H*-吡唑-1-基)喹啉-4-基、8-甲基-7-甲氧
 基-2-(3-異丙基-1*H*-吡唑-1-基)-喹啉-4-基、8-氯-7-甲氧
 基-2-(3-三氟甲基-1*H*-吡唑-1-基)喹啉-4-基、8-甲基-7-甲

氧基-2-(3-三氟甲基-1*H*-吡唑-1-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-
 2-(5-異丙基異噁唑-3-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氟-2-
 (5-異丙基異噁唑-3-基)-喹啉-4-基、7-甲氧基-8-氟-2-(5-
 異丙基異噁唑-3-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-溴-2-(5-異丙
 基異噁唑-3-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-8-甲基-2-(5-異丙
 基異噁唑-3-基)喹啉-4-基、5,7-二甲氧基-2-(5-異丙基異
 噁唑-3-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-7-氟-2-(5-異丙基異噁
 唑-3-基)喹啉-4-基、6-甲氧基-8-甲基-2-(5-異丙基異噁
 唑-3-基)喹啉-4-基、7-甲氧基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹
 啉-4-基、7-甲氧基-8-氟-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-
 4-基、7-甲氧基-8-氟-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-
 4-基、7-甲氧基-8-溴-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-
 基、7-甲氧基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-
 基、5,7-二甲氧基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、
 6-甲氧基-7-氟-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、6-甲
 氧基-8-甲基-2-(4-異丙基噻唑-2-基)喹啉-4-基、7-甲氧
 基-8-氟-2-(3-三氟甲基-1*H*-吡唑-1-基)喹啉-4-基或7-甲
 氧基-8-氟-2-(4-氟苯基)喹啉-4-基。

77. 如請求項1之化合物，其中L為(a)一鍵；(b) C_{1-6} 伸烷基，
 視情況經一或多個取代基取代；或(c) $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(O)-$ 、
 $-(CH_2)_pC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{14}-$ 、 $-C(=NR^{14})NR^{15}-$ 、
 $-O-$ 、 $-OC(O)NR^{14}-$ 、 $-NR^{14}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)NR^{15}-$
 或 $-S(O)_2NR^{15}-$ ；其中p為整數1、2或3。

78. 如請求項77之化合物，其中L為 $-O-$ 或 $-OC(O)NH-$ 。

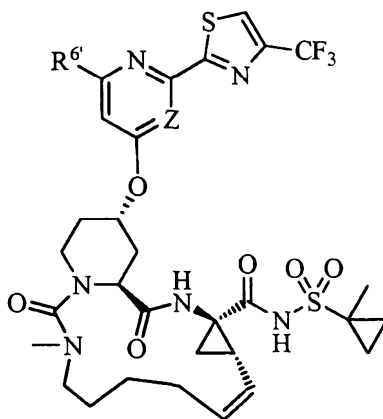
79. 如請求項1之化合物，其中m為0。
80. 如請求項1之化合物，其中m為1。
81. 如請求項1之化合物，其中n為1。
82. 如請求項1之化合物，其中n為2。
83. 如請求項1之化合物，其中R⁵為-NHS(O)₂R⁸。
84. 如請求項1之化合物，其中R⁸為C₃₋₇環烷基，視情況經一或多個取代基取代。
85. 如請求項84之化合物，其中R⁸為環丙基、1-甲基環丙基、1-乙炔基環丙基、1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基甲基]-環丙基、環丁基、環戊基或環己基。
86. 如請求項5至12及16至31中任一項之化合物，其中Z為CR^{3'}。
87. 如請求項86之化合物，其中R^{3'}為氫。
88. 如請求項5至12及16至31中任一項之化合物，其中Z為N。
89. 如請求項5至12及16至31中任一項之化合物，其中一個Z為CH且另一個Z為N。
90. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：



化合物 編號	R ^{2'}	R'	q	Q ¹	Y	Z
51	4-CF ₃ -噻唑-2-基	-H	2	-N(CH ₃)-	一鍵	CH
52	4-CF ₃ -噻唑-2-基	-CH ₃	2	-N(CH ₃)-	一鍵	CH
54	4-CF ₃ -噻唑-2-基	-CH ₃	1	-N(CH ₃)-	-O-	CH
55	4-乙炔基-噻唑-2-基	-CH ₃	2	-N(CH ₃)-	一鍵	CH
56	4-氟苯基	-CH ₃	2	-N(CH ₃)-	一鍵	N
57	4-CF ₃ -噻唑-2-基	-CH ₃	2	-N(CH ₃)-	一鍵	N
58	4-CF ₃ -噻唑-2-基	-H	2	-CH ₂ -	一鍵	CH

及其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物及同位素變異體；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。

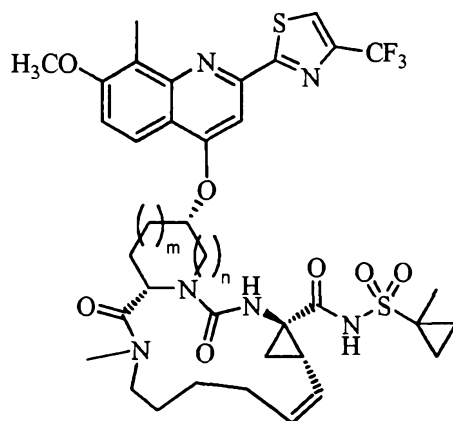
91. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：



化合物 編號	R ^{6'}	Z
61	4-三氟甲基-噻唑-2-基	CH
62	4-乙炔基-噻唑-2-基	CH
63	4-三氟甲基-噻唑-2-基	N
64	4-乙炔基-噻唑-2-基	N
65	3-氟基噻吩-2-基	N
66b	4-甲基噻唑-2-基	N
66o	3-甲氧基噻吩-2-基	N
66v	2,5-二甲基噻吩-3-基	N

及其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物及同位素變異體；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。

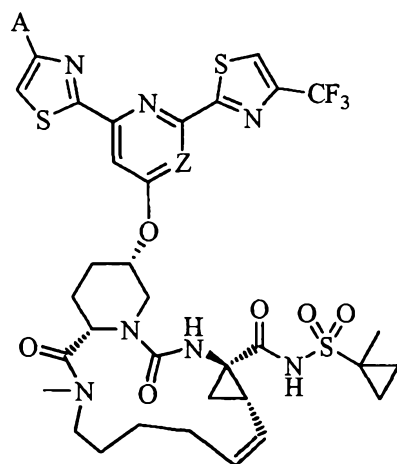
92. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：



化合物 編號	m	n
71	0	2
72	1	1

及其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物及同位素變異體；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。

93. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：



化合物 編號	A	Z
73	三氟甲基	CH
74	乙炔基	CH
75	三氟甲基	N
76	乙炔基	N

及其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物及同位素變異體；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化合物及前藥。

94. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑。
95. 如請求項94之醫藥組合物，其進一步包含第二抗病毒劑。
96. 如請求項95之醫藥組合物，其中該第二抗病毒劑係選自由以下組成之群：干擾素、病毒唑(ribavirin)、介白素、NS3蛋白酶抑制劑、半胱胺酸蛋白酶抑制劑、菲醌、噻唑啉、苯甲醯苯胺、解螺旋酶抑制劑、聚合酶抑制劑、核苷酸類似物、膠黴毒素、淺藍菌素、反義硫代磷酸酯寡去氧核苷酸、IRES依賴性轉譯抑制劑及核酶。
97. 如請求項95之醫藥組合物，其中該第二抗病毒劑為干擾素。
98. 如請求項97之醫藥組合物，其中該干擾素係選自由以下組成之群：聚乙二醇化干擾素 α 2a、干擾素alfacon-1、天然干擾素、白蛋白干擾素(albuferon)、干擾素 β -1a、 ω 干擾素、干擾素 α 、干擾素 γ 、干擾素 τ 、干擾素 δ 及干擾素

γ -1b。

99. 如請求項94之醫藥組合物，其中該組合物經調配用於單次劑量投藥。
100. 如請求項94至99中任一項之醫藥組合物，其中該組合物經調配成口服、非經腸或靜脈內劑型。
101. 如請求項100之醫藥組合物，其中該口服劑型為錠劑或膠囊。
102. 如請求項94之醫藥組合物，其中該化合物係以每日約0.5毫克至約1,000毫克之劑量投與。
103. 一種如請求項1之化合物的用途，其係用於製造用以治療或預防個體之HCV感染的藥物。
104. 一種如請求項1之化合物的用途，其係用於製造用以治療、預防或改善個體之與HCV感染相關之肝臟疾病或病症的一或多個症狀的藥物。
105. 如請求項103或104之用途，其中該方法包括以組合方式或交替方式向該個體投與第二抗病毒劑。
106. 如請求項105之用途，其中該第二抗病毒劑係選自由以下組成之群：干擾素、病毒唑、金剛烷胺、介白素、NS3蛋白酶抑制劑、半胱胺酸蛋白酶抑制劑、菲醌、噻唑啉、苯甲醯苯胺、解螺旋酶抑制劑、聚合酶抑制劑、核苷酸類似物、膠黴毒素、淺藍菌素、反義硫代磷酸酯寡去氧核苷酸、IRES依賴性轉譯抑制劑及核酶。
107. 如請求項106之用途，其中該第二抗病毒劑為干擾素。
108. 如請求項107之用途，其中該干擾素係選自由以下組成

之群：聚乙二醇化干擾素 α 2a、干擾素 alfacon-1、天然干擾素、白蛋白干擾素、干擾素 β -1a、 ω 干擾素、干擾素 α 、干擾素 γ 、干擾素 τ 、干擾素 δ 及干擾素 γ -1b。

109. 如請求項 103 或 104 之用途，其中該個體為人類。

110. 一種如請求項 1 之化合物的用途，其係用於製造用以抑制病毒在宿主中複製的藥物。

111. 如請求項 110 之用途，其中該宿主為人類。

112. 如請求項 110 之用途，其中該宿主為細胞。

113. 一種如請求項 1 之化合物的用途，其係用於製造用以抑制病毒複製之藥物。

114. 一種如請求項 1 之化合物的用途，其係用於製造用以抑制絲胺酸蛋白酶之活性的藥物。

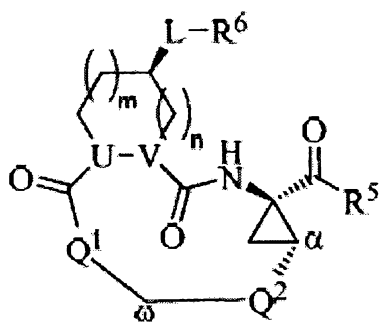
115. 如請求項 114 之用途，其中該絲胺酸蛋白酶為 HCV NS3 蛋白酶。

四、指定代表圖：

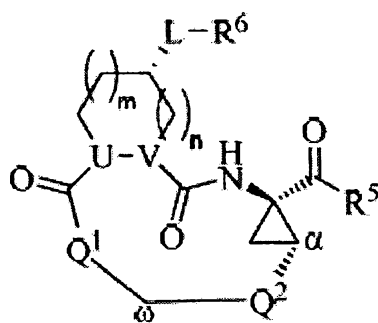
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(Ia)



(Ib)