

(21)申請案號：100133824

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 20 日

(51)Int. Cl. : **A61K38/12 (2006.01)**

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/21 美國

61/385,058

2011/06/22 美國

61/499,994

2011/07/05 美國

61/504,616

(71)申請人：安塔製藥公司(美國) ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：柯日新 OR, YAT SUN (US)；馬俊 MA, JUN (CN)；王國強 WANG, GUOQIANG

(US) ; 龍江 LONG, JIANG (CN) ; 王冰 WANG, BIN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 175 頁

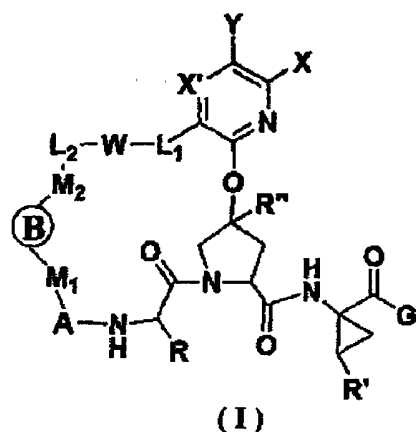
(54)名稱

巨環脯胺酸衍生之HCV絲胺酸蛋白酶抑制劑

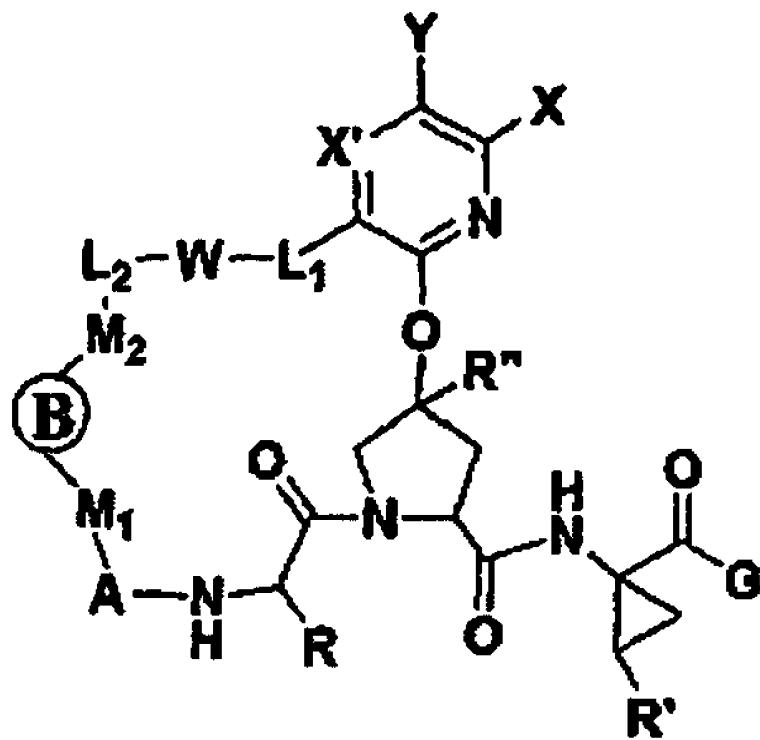
MACROCYCLIC PROLINE DERIVED HCV SERINE PROTEASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明揭示式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



其抑制絲胺酸蛋白酶活性，尤其 C 型肝炎病毒(HCV)NS3-NS4A 蛋白酶之活性。因此，本發明化合物干擾 C 型肝炎病毒之生命週期且亦可用作抗病毒劑。本發明進一步係關於包含上述化合物之醫藥組合物，其用於投與受到 HCV 感染之個體。本發明亦係關於藉由投與包含本發明化合物之醫藥組合物來治療個體之 HCV 感染的方法。





(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 201216979 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100133824

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 20 日

(51)Int. Cl. : A61K38/12 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/21 美國

61/385,058

2011/06/22 美國

61/499,994

2011/07/05 美國

61/504,616

(71)申請人：安塔製藥公司 (美國) ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：柯日新 OR, YAT SUN (US) ; 馬俊 MA, JUN (CN) ; 王國強 WANG, GUOQIANG (US) ; 龍江 LONG, JIANG (CN) ; 王冰 WANG, BIN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 175 頁

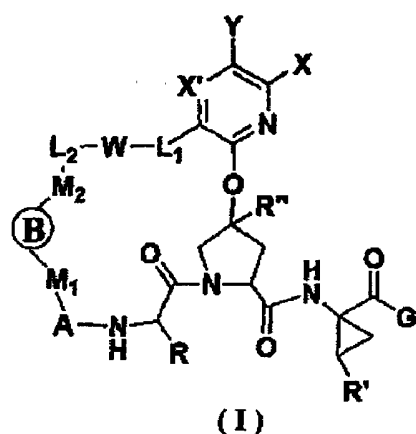
(54)名稱

巨環脯胺酸衍生之 HCV 絲胺酸蛋白酶抑制劑

MACROCYCLIC PROLINE DERIVED HCV SERINE PROTEASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明揭示式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



其抑制絲胺酸蛋白酶活性，尤其 C 型肝炎病毒(HCV)NS3-NS4A 蛋白酶之活性。因此，本發明化合物干擾 C 型肝炎病毒之生命週期且亦可用作抗病毒劑。本發明進一步係關於包含上述化合物之醫藥組合物，其用於投與受到 HCV 感染之個體。本發明亦係關於藉由投與包含本發明化合物之醫藥組合物來治療個體之 HCV 感染的方法。

六、發明說明：

【聯合研究協議】

本申請案中所述之發明係由聯合研究協議之各方 Enanta 製藥公司及 Abbott 實驗室或以其名義完成，該協議在完成該等發明當日或在此之前仍有效，且該等發明係作為在本聯合研究協議範圍內所採取活動之結果而完成。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎之 C 型肝炎病毒 (HCV) 蛋白酶抑制劑化合物、使用其治療 HCV 感染之方法以及製備該等化合物之製程。

本申請案主張 2010 年 9 月 21 日申請之美國臨時申請案第 61/385,058 號、2011 年 6 月 22 日申請之美國臨時申請案第 61/499,994 號及 2011 年 7 月 5 日申請之美國臨時申請案第 61/504,616 號的權利。上述申請案之全部教示內容皆以引用方式併入本文中。

【先前技術】

HCV 係非 A 型、非 B 型肝炎之主要原因，且在發達及發展中國家已成為日益嚴重的公共健康問題。據估計，全球有 2 億多人感染該病毒，超過感染人類免疫缺陷病毒 (HIV) 個體數量近 5 倍。由於受到慢性感染之個體之高百分比，故感染 HCV 之患者處於發生肝硬化、繼發性肝細胞癌及晚期肝病之高風險下。HCV 係肝細胞癌之最普遍原因且在西方國家係患者需作肝臟移植之原因。

研發抗 HCV 療法存在很多障礙，該等障礙包括但不限於

病毒之持久性、病毒在宿主中在複製期間之遺傳多樣性、病毒產生抗藥性突變體之高發生率、及缺乏用於HCV複製及發病機制之可重複感染培養物系統及小動物模型。在大多數情形下，鑒於溫和之感染過程及複雜之肝臟生物學，必須仔細考察抗病毒藥物，該等藥物可能具有顯著副作用。

目前僅有兩種獲批HCV感染療法可用。最初的治療方案通常涉及為期3至12個月的靜脈注射干擾素- α (IFN- α)過程，而新獲批之第二代治療涉及利用IFN- α 與普通抗病毒核苷模擬物(例如利巴韋林(ribavirin))共治療。該兩種治療均具有存在干擾素相關之副作用以及抗HCV感染效力低的缺點。由於現有療法之耐受性差及效力令人失望，故需要研發出有效治療HCV感染之抗病毒劑。

在患者群體中，大多數個體係慢性感染且無症狀且預後未知，將期望有效藥物與目前可用治療相比具有顯著較少之副作用。C型肝炎非結構蛋白-3 (NS3)係病毒多蛋白加工所需之蛋白水解酶且因此為病毒複製所需。儘管與HCV感染有關之病毒變體數量巨大，但NS3蛋白酶之活性位點仍高度保守，因此，使得抑制NS3蛋白酶成為有吸引力之幹預手段。最近用蛋白酶抑制劑治療HIV取得了成功，此表明在抗HCV鬥爭中抑制NS3係關鍵靶標。

HCV係黃病毒科(flaviridae)型RNA病毒。HCV基因組具有包膜且含有由大約9600個鹼基對組成之單鏈RNA分子。其編碼由大約3010個胺基酸組成之多肽。

經由病毒及宿主肽酶將HCV多蛋白加工成10種分離的肽，該等肽可提供多種功能。存在三種結構蛋白C、E1及E2。P7蛋白具有未知功能且由高度可變序列組成。存在六種非結構蛋白。NS2係與NS3蛋白之一部分結合而行使功能之鋅依賴性金屬蛋白酶。NS3納入兩種催化功能(自其與NS2之結合體分離得到)：N-末端之絲胺酸蛋白酶(其需要NS4A作為輔因子)及羧基端之ATP酶依賴性解旋酶功能。NS4A與絲胺酸蛋白酶密切相關但並非其共價輔因子。

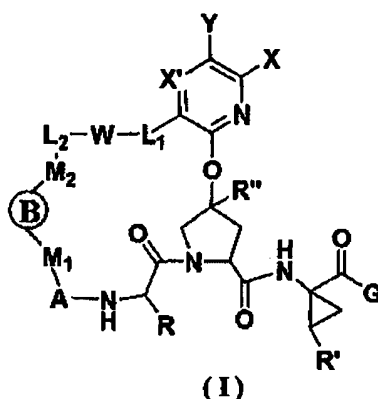
NS3/4A蛋白酶負責裂解病毒多蛋白上之四個位點。NS3-NS4A裂解係以分子內催化(in cis)進行之自動催化裂解。其餘三種水解(NS4A-NS4B、NS4B-NS5A及NS5A-NS5B)皆係以分子間催化(in trans)來進行。NS3係絲胺酸蛋白酶，其在結構上歸類為胰凝乳蛋白酶樣蛋白酶。儘管NS絲胺酸蛋白酶本身具有蛋白水解活性，但HCV蛋白酶並非有效催化多蛋白裂解的酶。已顯示此增強需要NS4A蛋白之中心疏水區域。加工事件需要使NS3蛋白與NS4A形成複合物，從而在所有位點處增強蛋白水解效力。

研發抗病毒劑之一般策略係使病毒複製必不可少之經病毒編碼之酶(包括NS3)失活。旨在發現NS3蛋白酶抑制劑之現有成果參見S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.* 1, 867-881 (2002)。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供由式I表示之化合物或其醫

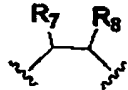
藥上可接受之鹽、酯或前藥：



其中

A 不存在，係 $-(C=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=N-OR_1)-$ 或 $-C(=N-CN)-$ ；

Ⓑ 選自 $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基； $-C_3-C_{12}$ 雜環烷基及經取代 $-C_3-C_{12}$ 雜環烷基；

或者 Ⓑ 係 ，其中 R_7 及 R_8 各自獨立地為 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_8 烯基，且各自獨立地視情況經一或多個鹵基取代；

M_1 及 M_2 各自獨立地選自 O 及 NR_1 ；

各 R_1 在每次出現時獨立地選自由下列組成之群：

- (i) 氫；
- (ii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；經取代雜芳基；
- (iii) 雜環烷基；經取代雜環烷基；及
- (iv) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$

環烷基、經取代- C_3-C_{12} 環烷基；- C_3-C_{12} 環烯基或經取代- C_3-C_{12} 環烯基；

L_1 及 L_2 各自獨立地選自- C_1-C_8 -伸烷基、- C_2-C_8 伸烯基或- C_2-C_8 伸炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代- C_1-C_8 伸烷基、經取代- C_2-C_8 伸烯基或經取代- C_2-C_8 伸炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3-C_{12} 伸環烷基或經取代- C_3-C_{12} 伸環烷基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3-C_{12} 伸環烯基或經取代- C_3-C_{12} 伸環烯基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；

W不存在，係-O-、-S-、-NH-、-N(Me)-、-C(O)NH-或-C(O)N(Me)-；

X及Y連同其所附接之碳原子一起形成選自芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基、經取代雜環基、碳環基及經取代碳環基之環狀部分；

X'係N或- $C(R_2)$ -，其中 R_2 選自由下列組成之群：

- (i) 氫、鹵素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR_3 、 SR_3 、-NHS(O) $_2$ - R_3 、-NH(SO $_2$)NR $_4$ R $_5$ 、NR $_4$ R $_5$ 、CO $_2$ R $_3$ 、COR $_3$ 、CONR $_4$ R $_5$ 、N(R $_1$)COR $_3$ ；芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；
- (ii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及
- (iii) - C_1-C_8 烷基、- C_2-C_8 烯基或- C_2-C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代- C_1-C_8 烷基、經取代- C_2-C_8 烯基或經取代- C_2-C_8 炔基，其各自含

有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；

各 R_3 獨立地選自 C_1-C_8 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；及 $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；雜環基；經取代雜環基；芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

各 R_4 及 R_5 獨立地選自 H 及 R_3 ，或者 R_4 及 R_5 連同其所附接之氮原子一起形成雜環狀環；

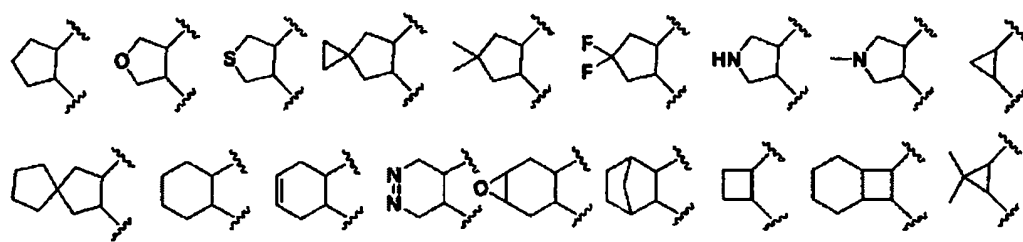
R 及 R' 各自獨立地選自由下列組成之群：

- (i) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基、經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烯基或經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烯基；
- (ii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；經取代雜芳基；
- (iii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及
- (iv) 氫或氘；

G選自 -OH、-NHS(O)₂-R₃、-NH(SO₂)NR₄R₅及NR₄R₅；且
R''選自氫、甲基、乙基及烯丙基。

在一個實施例中，**(B)**選自 -C₃-C₁₂環烷基、經取代-C₃-C₁₂環烷基；-C₃-C₁₂環烯基、經取代-C₃-C₁₂環烯基；-C₃-C₁₂雜環烷基及經取代-C₃-C₁₂雜環烷基；

在本發明之一個實施例中，**(B)**選自(但不限於)由下列組成之環群組：



較佳地，X及Y連同其所附接之碳原子一起形成選自以下之環狀部分：芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基，更佳為芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基。最佳地，X及Y連同其所附接之碳原子一起形成苯并環或經取代苯并環。

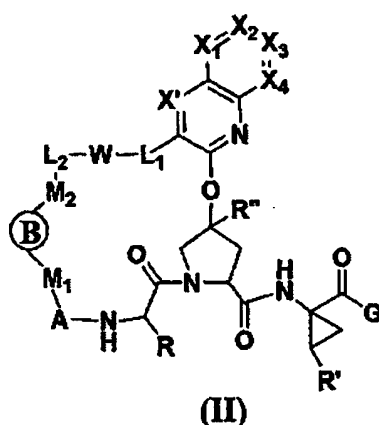
在另一實施例中，本發明描述包含本發明化合物(例如，式I)、或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥之醫藥組合物。在本發明之又一實施例中，揭示醫藥組合物，其包含治療有效量之本發明化合物(例如，式I)、或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥與醫藥上可接受之載劑或賦形劑。在本發明之再一實施例中係用該本發明化合物(例如，式I)或該等醫藥組合物治療需要該治療之個體之C型肝炎感染的方法。

本發明之其他特徵、目標及優點在下文詳細說明中明示。然而，應瞭解，詳細說明儘管簡述本發明之較佳實施例，但僅出於說明目的給出而非限制本發明。熟習此項技術者根據詳細說明會明瞭本發明範圍內之各種變化形式及修改形式。

【實施方式】

本發明之第一實施例係如上文所述之由式I表示之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥，其單獨或與醫藥上可接受之載劑或賦形劑組合。

本發明之另一實施例係由式II表示之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥，其單獨或與醫藥上可接受之載劑或賦形劑組合，其中 X_1 至 X_4 獨立地選自 $-CR_6$ 及 N ，其中各 R_6 獨立地選自：

- (i) 氫；鹵素； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ；或 N_3 ；
- (ii) $-\text{M}-\text{R}_3$ ，其中 M 係 O 、 S 或 NH ；
- (iii) NR_4R_5 ；
- (iv) $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O 、 S 或 N 之雜原子；經取代 $-\text{C}_1-$

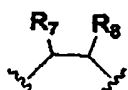
C_8 烷基、經取代- C_2 - C_8 烯基或經取代- C_2 - C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3 - C_{12} 環烷基、經取代- C_3 - C_{12} 環烷基；- C_3 - C_{12} 環烯基或經取代- C_3 - C_{12} 環烯基；

(v) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；及

(vi) 雜環烷基或經取代雜環烷基；

A不存在，係-(C=O)-、-S(O)₂-、-C(=N-OR₁)-或-C(=N-CN)-；

Ⓑ 選自- C_3 - C_{12} 環烷基、經取代- C_3 - C_{12} 環烷基；- C_3 - C_{12} 環烯基、經取代- C_3 - C_{12} 環烯基；- C_3 - C_{12} 雜環烷基及經取代- C_3 - C_{12} 雜環烷基；

或者 Ⓑ 係 ，其中R₇及R₈各自獨立地為C₁-C₈烷基或C₂-C₈烯基，且各自獨立地視情況經一或多個鹵基取代；

M₁及M₂各自獨立地選自O及NR₁；

各R₁在每次出現時獨立地選自由下列組成之群：

(v) 氫；

(vi) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

(vii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(viii) -C₁-C₈烷基、-C₂-C₈烯基或-C₂-C₈炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代-C₁-C₈烷基、經取代-C₂-C₈烯基或經取代-C₂-C₈炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；-C₃-

C_{12} 環烷基、經取代- C_3 - C_{12} 環烷基；- C_3 - C_{12} 環烯基或經取代- C_3 - C_{12} 環烯基；

L_1 及 L_2 各自獨立地選自- C_1 - C_8 伸烷基、- C_2 - C_8 伸烯基或- C_2 - C_8 伸炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代- C_1 - C_8 伸烷基、經取代- C_2 - C_8 伸烯基或經取代- C_2 - C_8 伸炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3 - C_{12} 伸環烷基或經取代- C_3 - C_{12} 伸環烷基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3 - C_{12} 伸環烯基或經取代- C_3 - C_{12} 伸環烯基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；

W不存在，係-O-、-S-、-NH-、-N(Me)-、-C(O)NH-或-C(O)N(Me)-；

X'係N或-C(R_2)-，其中 R_2 選自由下列組成之群：

(iv) 氫、鹵素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR_3 、 SR_3 、-NHS(O) $_2$ - R_3 、-NH(SO $_2$)NR $_4$ R $_5$ 、NR $_4$ R $_5$ 、CO $_2$ R $_3$ 、COR $_3$ 、CONR $_4$ R $_5$ 、N(R_1)COR $_3$ ；芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

(v) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(vi) - C_1 - C_8 烷基、- C_2 - C_8 烯基或- C_2 - C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代- C_1 - C_8 烷基、經取代- C_2 - C_8 烯基或經取代- C_2 - C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3 - C_{12} 環烷基或經取代- C_3 - C_{12} 環烷基；- C_3 - C_{12} 環烯基或經取代- C_3 - C_{12} 環烯基；

各 R_3 獨立地選自 C_1-C_8 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；雜環基；經取代雜環基；芳基；經取代芳基；雜芳基；及經取代雜芳基；

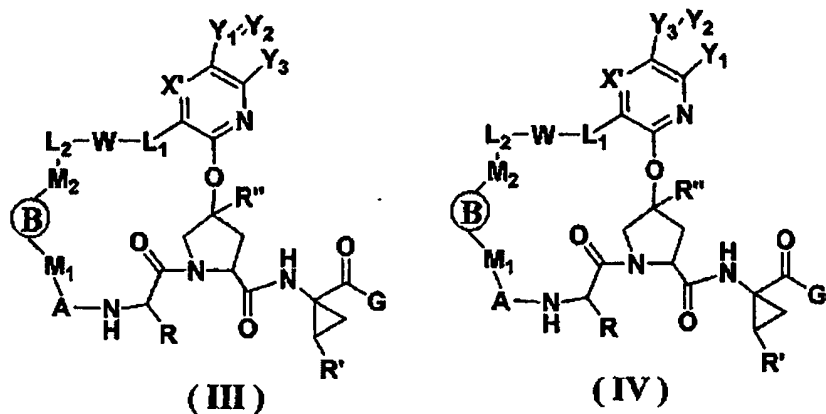
各 R_4 及 R_5 獨立地選自 H 及 R_3 ，或者 R_4 及 R_5 與其所附接之 N 組合形成雜環狀環；

R 及 R' 各自獨立地選自由下列組成之群：

- (v) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基、經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烯基或經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烯基；
- (vi) 芳基；經取代芳基；雜芳基；經取代雜芳基；
- (vii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及
- (viii) 氫；氬；

G 選自 $-OH$ 、 $-NHS(O)_2-R_3$ 、 $-NH(SO_2)NR_4R_5$ 及 NR_4R_5 ；且 R'' 選自 氫、甲基、乙基及烯丙基。

本發明之另一實施例係由式 III 或 IV 表示之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥，其單獨或與醫藥上可接受之載劑或賦形劑組合，其中各Y₁及Y₂獨立地選自CR₆及N，且各Y₃獨立地選自NR₆、S及O；

各 R_6 獨立地選自：

(vii) 氫；鹵素；-NO₂；-CN；或 N₃；

(viii) $-M-R_3$ ，其中 M 係 O、S 或 NH；

(ix) NR_4R_5 ;

(x) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；

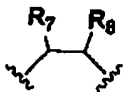
(xi) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；及

(xii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；

A 不存在，係 $-(C=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=N-OR_1)-$ 或 $-C(=N-CN)-$ ；

⑧ 選自 $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$

環烯基、經取代- C_3-C_{12} 環烯基；- C_3-C_{12} 雜環烷基及經取代- C_3-C_{12} 雜環烷基；

或者 (B) 係 , 其中 R_7 及 R_8 各自獨立地為 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_8 烯基，且各自獨立地視情況經一或多個鹵基取代；

M_1 及 M_2 各自獨立地選自 O 及 NR_1 ；

各 R_1 在每次出現時獨立地選自由下列組成之群：

- (ix) 氫；
- (x) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；
- (xi) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及
- (xii) - C_1-C_8 烷基、- C_2-C_8 烯基或 - C_2-C_8 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代- C_1-C_8 烷基、經取代- C_2-C_8 烯基或經取代- C_2-C_8 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；- C_3-C_{12} 環烷基、經取代- C_3-C_{12} 環烷基；- C_3-C_{12} 環烯基或經取代- C_3-C_{12} 環烯基；

L_1 及 L_2 各自獨立地選自 - C_1-C_8 伸烷基、- C_2-C_8 伸烯基或 - C_2-C_8 伸炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代- C_1-C_8 伸烷基、經取代- C_2-C_8 伸烯基或經取代- C_2-C_8 伸炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；- C_3-C_{12} 伸環烷基或經取代- C_3-C_{12} 伸環烷基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；- C_3-C_{12} 伸環烯基或經取代- C_3-C_{12} 伸環烯基，其各自

含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；

W 不存在，係 -O-、-S-、-NH-、-N(Me)-、-C(O)NH- 或 -C(O)N(Me)-；

X' 係 N 或 -C(R₂)-，其中 R₂ 選自由下列組成之群：

(vii) 氫、鹵素、CN、CF₃、NO₂、OR₃、SR₃、-NHS(O)₂-R₃、-NH(SO₂)NR₄R₅、NR₄R₅、CO₂R₃、COR₃、CONR₄R₅、N(R₁)COR₃；芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

(viii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(ix) -C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基或 -C₂-C₈ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 -C₁-C₈ 烷基、經取代 -C₂-C₈ 烯基或經取代 -C₂-C₈ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；-C₃-C₁₂ 環烷基、經取代 -C₃-C₁₂ 環烷基；-C₃-C₁₂ 環烯基或經取代 -C₃-C₁₂ 環烯基；

各 R₃ 獨立地選自 C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基或 -C₂-C₈ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 -C₁-C₈ 烷基、經取代 -C₂-C₈ 烯基或經取代 -C₂-C₈ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；-C₃-C₁₂ 環烷基、經取代 -C₃-C₁₂ 環烷基；-C₃-C₁₂ 環烯基、經取代 -C₃-C₁₂ 環烯基；雜環基；經取代雜環基；芳基；經取代芳基；雜芳基；及經取代雜芳基；

各 R₄ 及 R₅ 獨立地選自 H 及 R₃，或者 R₄ 及 R₅ 與其所附接之 N

組合形成雜環狀環；

R及R'各自獨立地選自由下列組成之群：

(ix) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基、經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烯基或經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烯基；

(x) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

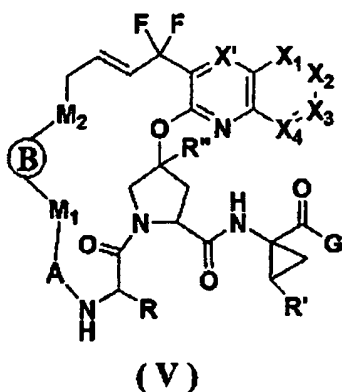
(xi) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(xii) 氫或氘；

G選自 $-OH$ 、 $-NHS(O)_2-R_3$ 、 $-NH(SO_2)NR_4R_5$ 及 NR_4R_5 ；且

R''選自氫、甲基、乙基及烯丙基。

本發明之另一實施例係由式V表示之化合物：



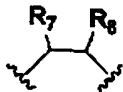
或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥，其單獨或與醫藥上可接受之載劑或賦形劑組合，其中

X_1 至 X_4 獨立地選自 $-\text{CR}_6$ 及 N ，其中各 R_6 獨立地選自：

- (i) 氫；鹵素； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ；或 N_3 ；
- (ii) $-\text{M}-\text{R}_3$ ，其中 M 係 O 、 S 或 NH ；
- (iii) NR_4R_5 ；
- (iv) $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自 O 、 S 或 N 之雜原子；經取代 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、經取代 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或經取代 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自 O 、 S 或 N 之雜原子； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基或經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基；
- (v) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；及
- (vi) 雜環烷基或經取代雜環烷基；

A 不存在，係 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}_1)-$ 或 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-$ ；

Ⓑ 選自 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 雜環烷基及經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 雜環烷基；

或者 Ⓑ 係 ，其中 R_7 及 R_8 各自獨立地為 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_8 烯基，且各自獨立地視情況經一或多個鹵基取代；

M_1 及 M_2 各自獨立地選自 O 及 NR_1 ；

各 R_1 在每次出現時獨立地選自由下列組成之群：

- (i) 氫；
- (ii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

- (iii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及
- (iv) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；

X' 係 N 或 $-C(R_2)-$ ，其中 R_2 選自由下列組成之群：

- (i) 氫、鹵素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR_3 、 SR_3 、 $-NHS(O)_2-R_3$ 、 $-NH(SO_2)NR_4R_5$ 、 NR_4R_5 、 CO_2R_3 、 COR_3 、 $CONR_4R_5$ 、 $N(R_1)COR_3$ ；芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；
- (ii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及
- (iii) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；

各 R_3 獨立地選自 C_1-C_8 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-$

C_{12} 環烯基、經取代- C_3 - C_{12} 環烯基；雜環基；經取代雜環基；芳基；經取代芳基；雜芳基；及經取代雜芳基；各 R_4 及 R_5 獨立地選自H及 R_3 ，或者 R_4 及 R_5 與其所附接之N組合形成雜環狀環；

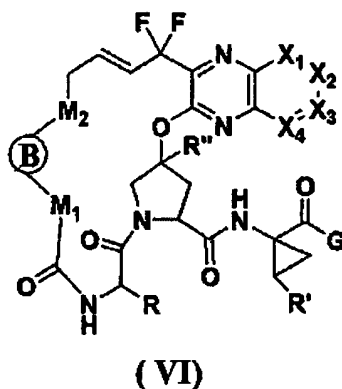
R 及 R' 各自獨立地選自由下列組成之群：

- (i) - C_1 - C_8 烷基、- C_2 - C_8 烯基或- C_2 - C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代- C_1 - C_8 烷基、經取代- C_2 - C_8 烯基或經取代- C_2 - C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3 - C_{12} 環烷基、經取代- C_3 - C_{12} 環烷基；- C_4 - C_{12} 烷基環烷基、經取代- C_4 - C_{12} 烷基環烷基；- C_3 - C_{12} 環烯基、經取代- C_3 - C_{12} 環烯基；- C_4 - C_{12} 烷基環烯基或經取代- C_4 - C_{12} 烷基環烯基；
- (ii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；
- (iii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及
- (iv) 氫；或氘；

G 選自-OH、-NHS(O) $_2$ - R_3 、-NH(SO $_2$)NR $_4$ R $_5$ 及NR $_4$ R $_5$ ；且

R'' 選自氫、甲基、乙基及烯丙基。

本發明之另一實施例係由式VI表示之化合物：

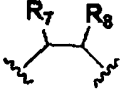


或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥，其單獨或與醫藥上可接受之載劑或賦形劑組合，其中

X_1 至 X_4 獨立地選自 $-CR_6$ 及N，其中各 R_6 獨立地選自：

- (i) 氫；鹵素； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ；或 N_3 ；
- (ii) $-\text{M}-\text{R}_3$ ，其中M係O、S或NH；
- (iii) NR_4R_5 ；
- (iv) $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、經取代 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或經取代 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基或經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基；
- (v) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；及
- (vi) 雜環烷基或經取代雜環烷基；

Ⓑ 選自 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 雜環烷基及經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 雜環烷基；

或者 Ⓑ 係 , 其中 R_7 及 R_8 各自獨立地為 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_8 烯基，且各自獨立地視情況經一或多個鹵基取代；

M_1 及 M_2 各自獨立地選自O及 NR_1 ；

各 R_1 在每次出現時獨立地選自由下列組成之群：

- (i) 氫；

- (ii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；
- (iii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及
- (iv) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；

各 R_3 獨立地選自 C_1-C_8 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；雜環基；經取代雜環基；芳基；經取代芳基；雜芳基；及經取代雜芳基；

各 R_4 及 R_5 獨立地選自H及 R_3 ，或者 R_4 及 R_5 與其所附接之N組合形成雜環狀環；

R 及 R' 各自獨立地選自由下列組成之群：

- (i) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基；

-C₄-C₁₂烷基環烷基、經取代-C₄-C₁₂烷基環烷基；

-C₃-C₁₂環烯基、經取代-C₃-C₁₂環烯基；-C₄-C₁₂烷基環烯基或經取代-C₄-C₁₂烷基環烯基；

(ii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

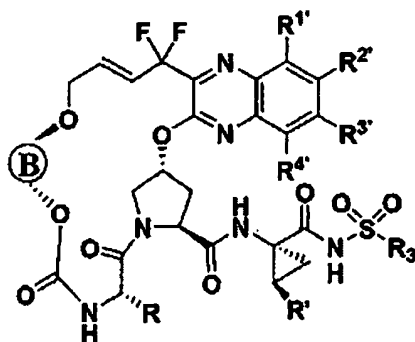
(iii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(iv) 氫；或氘；

G選自-OH、-NHS(O)₂-R₃、-NH(SO₂)NR₄R₅及NR₄R₅；且

R''選自氫、甲基、乙基及烯丙基。

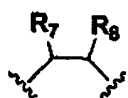
本發明亦描述式VII化合物及其醫藥上可接受之鹽、酯及前藥：



(VII)

其中R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}及R^{4'}各自獨立地為R₆，或者R^{1'}及R^{2'}、R^{2'}及R^{3'}、或R^{3'}及R^{4'}連同其各自附接之碳原子一起形成芳香族、雜芳香族、環狀或雜環狀環；

ⓑ 選自-C₃-C₁₂環烷基、經取代-C₃-C₁₂環烷基；-C₃-C₁₂環烯基、經取代-C₃-C₁₂環烯基；-C₃-C₁₂雜環烷基及經取代-C₃-C₁₂雜環烷基；

或者 ⓑ 係 ，其中R₇及R₈各自獨立地為C₁-C₈烷基

或C₂-C₈烯基，且各自獨立地視情況經一或多個鹵基取

代；

各 R_6 獨立地選自：

- (i) 氫；鹵素； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ；或 N_3 ；
- (ii) $-\text{M}-\text{R}_3$ ，其中 M 係 O、S 或 NH；
- (iii) NR_4R_5 ；
- (iv) $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、經取代 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或經取代 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基或經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基；
- (v) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；及
- (vi) 雜環烷基或經取代雜環烷基；

R_3 獨立地選自 C_1-C_8 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、經取代 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或經取代 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基；雜環基；經取代雜環基；芳基；經取代芳基；雜芳基；及經取代雜芳基；

各 R_4 及 R_5 獨立地選自 H 及 R_3 ，或者 R_4 及 R_5 與其所附接之 N 組合形成雜環狀環；

R 及 R' 各自獨立地選自由下列組成之群：

- (v) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基、經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烯基或經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烯基；
- (vi) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；
- (vii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及
- (viii) 氫；或氘；

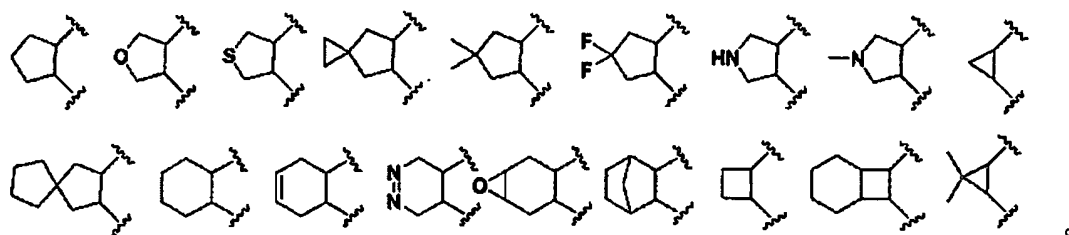
R''選自氫、甲基、乙基及烯丙基。

在式I-VII化合物之某些實施例中，**(B)**選自 $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基； $-C_3-C_{12}$ 雜環烷基及經取代 $-C_3-C_{12}$ 雜環烷基；

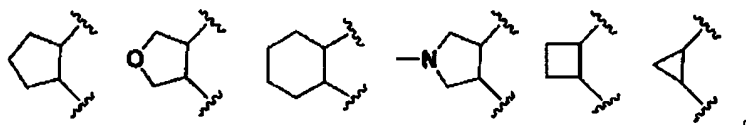
在某些實施例中，式I-VII中之**(B)**係 C_3-C_{12} 碳環或4員至6員雜環烷基，且視情況經一或多個獨立地選自鹵基、 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_8 烯基之取代基取代。例如，**(B)**可為非芳香族 C_3-C_6 碳環或非芳香族4員至6員雜環，且視情況經一或多個獨立地選自鹵基、 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基之取代基取代。更佳地，**(B)**係飽和 C_4-C_6 碳環或飽和4員至6員雜環，且視情況經一或多個獨立地選自鹵基、 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_8 烯基之取代基取代。

在式I至VII化合物之某些實施例中，**(B)**選自由下列組成

之群：



極佳地，**(B)**選自以下群組：



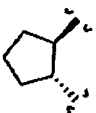
較佳地， $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 係氫。亦較佳地， $R^{1'}$ 及 $R^{4'}$ 係氫；且 $R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 中之一者係氫，且另一者選自鹵基、視情況經一或多個鹵基取代之甲基或視情況經一或多個鹵基取代之-O-甲基。亦較佳地， $R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 、或 $R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 、或 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 連同其所附接之碳原子一起形成5員或6員碳環或雜環（例如，苯基），且 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 中之剩餘者較佳係氫。

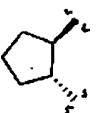
較佳地， R_3 係 或 .

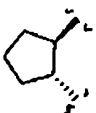
較佳地， R' 係 , , 或 ；更佳為 , 或 .

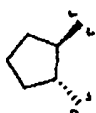
較佳地， R 係 , , 或 ；更佳為 .

在一個實施例中，本發明描述式VII化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中**(B)**係 , R' 係乙烯基()或二氟甲基()， R_3 係 , 且 R 係 .

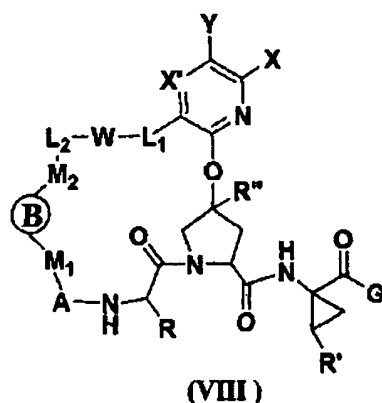
在另一實施例中，本發明描述式VII化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $\textcircled{\text{B}}$ 係 , R' 係乙烯基()或二氟甲基()， R_3 係 , 且 R 係 , $\text{R}^{3'}$ 係視情況經一或多個鹵基取代之-O-甲基，且 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 及 $\text{R}^{4'}$ 係氫。

在再一實施例中，本發明描述式VII化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $\textcircled{\text{B}}$ 係 , R' 係乙烯基()或二氟甲基()， R_3 係 , 且 R 係 , 且 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{3'}$ 及 $\text{R}^{4'}$ 係氫。

在另一實施例中，本發明描述式VII化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $\textcircled{\text{B}}$ 係 , R' 係乙烯基()或二氟甲基()， R_3 係 , 且 R 係 , $\text{R}^{3'}$ 係鹵基(例如，F)，且 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 及 $\text{R}^{4'}$ 係氫。

在又一實施例中，本發明描述式VII化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $\textcircled{\text{B}}$ 係 , R' 係乙烯基()或二氟甲基()， R_3 係 , 且 R 係 , $\text{R}^{3'}$ 及 $\text{R}^{4'}$ 連同其所附接之碳原子一起形成苯基，且 $\text{R}^{1'}$ 及 $\text{R}^{2'}$ 係氫。

在另一態樣中，本發明提供式VIII化合物：



其中

A 不存在，或選自 $-(C=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=N-OR_1)-$ 及 $-C(=N-CN)-$ ；

⑧ 選自 $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基； $-C_3-C_{12}$ 雜環烷基及經取代 $-C_3-C_{12}$ 雜環烷基；

M_1 及 M_2 選自 O 及 NR_1 ；其中 R_1 在每次出現時選自由下列組成之群：

(i) 氫；

(ii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；經取代雜芳基；

(iii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(iv) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個獨立地選自 O、S 及 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；

L_1 及 L_2 獨立地選自 $-C_1-C_8$ 伸烷基、 $-C_2-C_8$ 伸烯基或 $-C_2-C_8$ 伸炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個獨立地選自 O、S 及 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 伸烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 伸烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 伸炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 伸環烷基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 伸環烷基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 伸環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 伸環烯基，其各自含

有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；

W 不存在，或選自 -O-、-S-、-NH-、-N(Me)-、-C(O)NH- 及 -C(O)N(Me)-；

X 及 Y 連同其所附接之碳原子一起形成選自芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基之環狀部分；

X' 選自 N 及 -C(R₂)-，其中 R₂ 選自由下列組成之群：

- (i) 氫、鹵素、CN、CF₃、NO₂、OR₁、SR₁、-NHS(O)₂-R₂、-NH(SO₂)NR₃R₄、NR₃R₄、CO₂R₁、COR₁、CONR₁R₂、N(R₁)COR₂；
- (ii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；經取代雜芳基；
- (iii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及
- (iv) -C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基或 -C₂-C₈ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個獨立地選自 O、S 及 N 之雜原子；經取代 -C₁-C₈ 烷基、經取代 -C₂-C₈ 烯基或經取代 -C₂-C₈ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；-C₃-C₁₂ 環烷基或經取代 -C₃-C₁₂ 環烷基；-C₃-C₁₂ 環烯基或經取代 -C₃-C₁₂ 環烯基；

R 及 R' 各自獨立地選自由下列組成之群：

- (i) -C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基或 -C₂-C₈ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個獨立地選自 O、S 及 N 之雜原子；經取代 -C₁-C₈ 烷基、經取代 -C₂-C₈ 烯基或經取代 -C₂-C₈ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；-C₃-C₁₂ 環烷基或經取代 -C₃-C₁₂ 環烷基；-C₄-C₁₂

烷基環烷基或經取代-C₄-C₁₂烷基環烷基；-C₃-C₁₂環烯基或經取代-C₃-C₁₂環烯基；-C₄-C₁₂烷基環烯基或經取代-C₄-C₁₂烷基環烯基；

(ii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；經取代雜芳基；

(iii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(iv) 氫；氘；

G選自 -OH、-NHS(O)₂-R₃、-NH(SO₂)NR₄R₅及NR₄R₅；

R₃選自：

(i) 芳基；經取代芳基；雜芳基；經取代雜芳基

(ii) 雜環烷基；經取代雜環烷基；及

(iii) -C₁-C₈烷基、-C₂-C₈烯基或-C₂-C₈炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代-C₁-C₈烷基、經取代-C₂-C₈烯基或經取代-C₂-C₈炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；-C₃-C₁₂環烷基或經取代-C₃-C₁₂環烷基；-C₃-C₁₂環烯基或經取代-C₃-C₁₂環烯基；雜環基；經取代雜環基；

R₄及R₅獨立地選自：

(i) 氫；

(ii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；經取代雜芳基；

(iii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；

(iv) -C₁-C₈烷基、-C₂-C₈烯基或-C₂-C₈炔基，其各自含有0、1個、2個或3個獨立地選自O、S及N之雜原子；經取代-C₁-C₈烷基、經取代-C₂-C₈烯基或經取代-C₂-C₈炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜

原子；-C₃-C₁₂環烷基或經取代-C₃-C₁₂環烷基；-C₃-C₁₂環烯基或經取代-C₃-C₁₂環烯基；雜環基或經取代雜環基；

且

R''選自氫、甲基、乙基及烯丙基。

本發明之代表性化合物包括(但不限於)以下式VIII化合物(表1中之實例1至實例256)，其中對於各實例，R、-L₂-W-L₁-、、R'及G在表1中描繪。

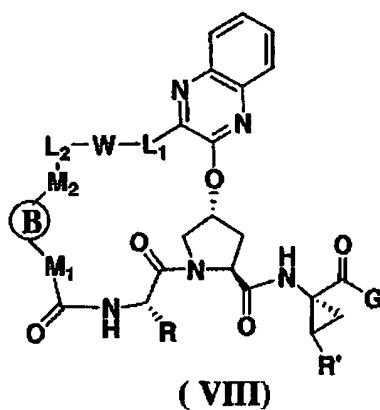
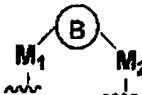
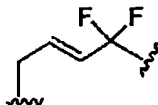
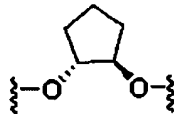
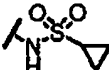
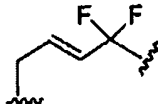
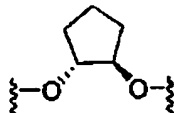
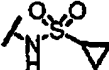
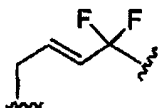
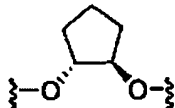
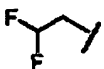
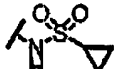
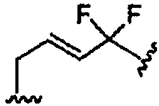
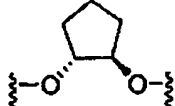
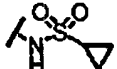
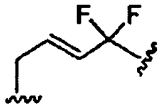
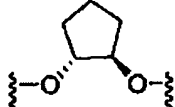
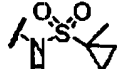
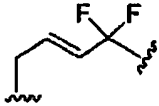
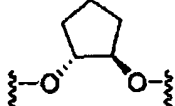
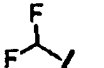
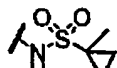
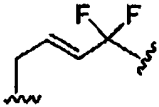
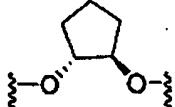
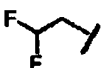
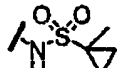
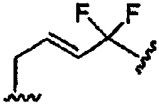
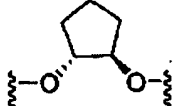
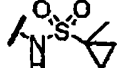
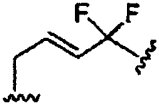
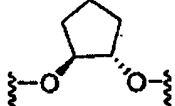
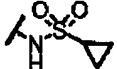
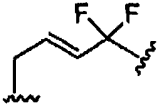
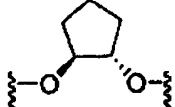
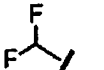
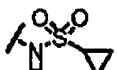
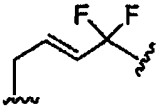
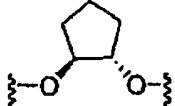
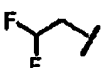
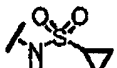
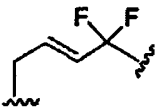
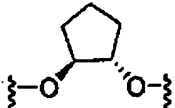
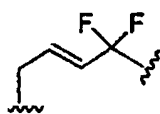
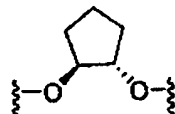
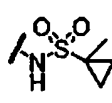
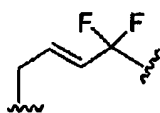
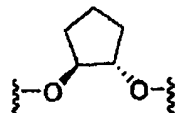
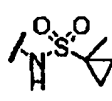
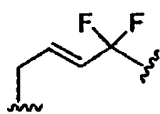
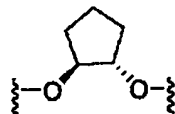
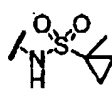
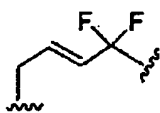
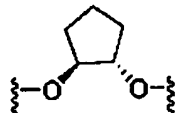
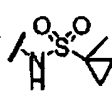
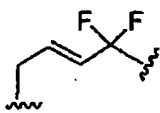
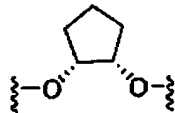
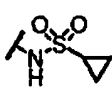
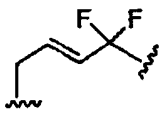
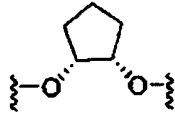
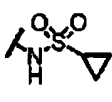
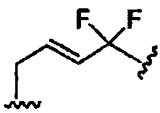
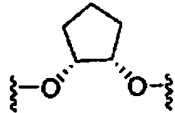
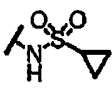
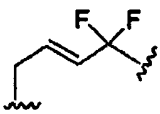
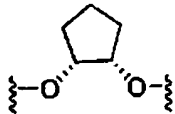
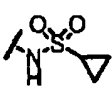
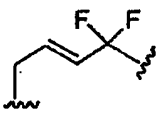
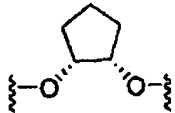
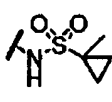
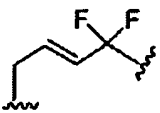
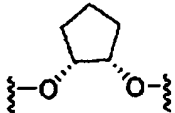
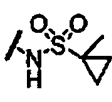
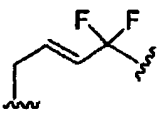
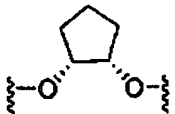
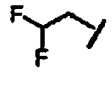
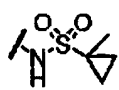
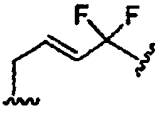
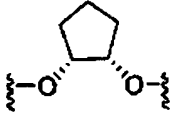
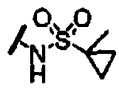
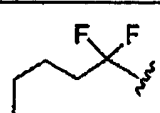
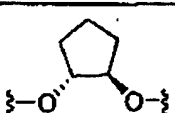
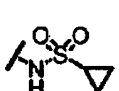
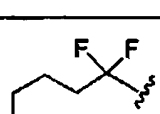
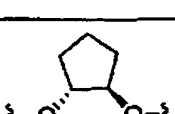
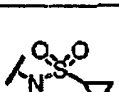
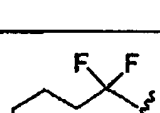
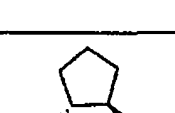
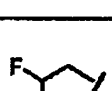
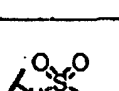
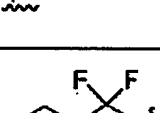
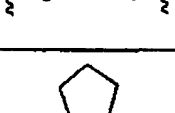
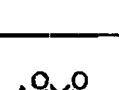
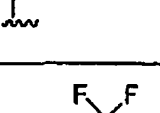
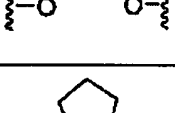
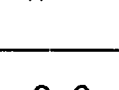
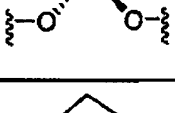
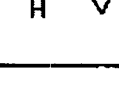
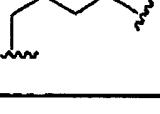
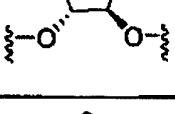
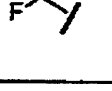
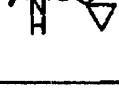
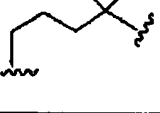
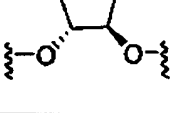
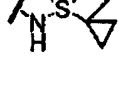
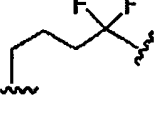
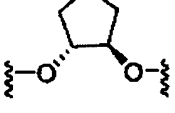
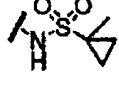


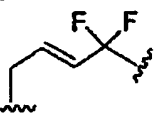
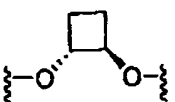
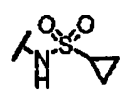
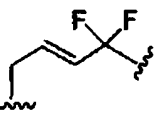
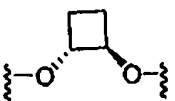
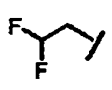
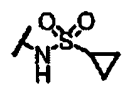
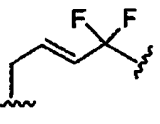
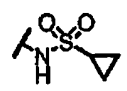
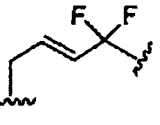
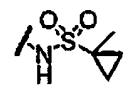
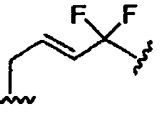
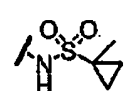
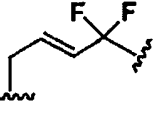
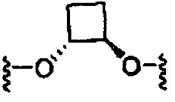
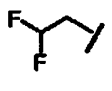
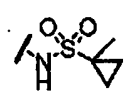
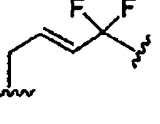
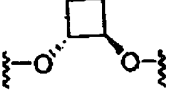
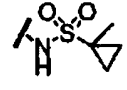
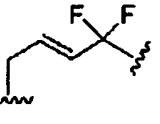
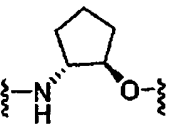
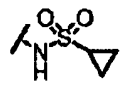
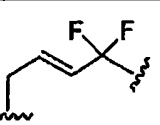
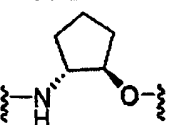
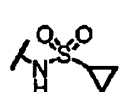
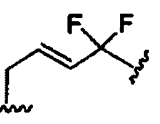
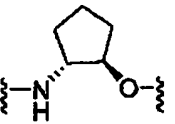
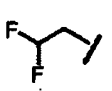
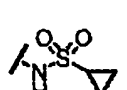
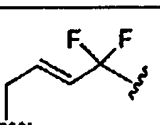
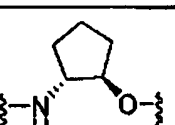
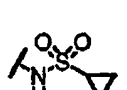
表 1

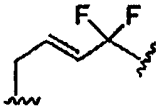
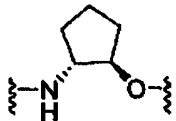
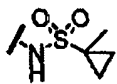
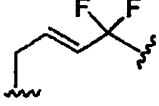
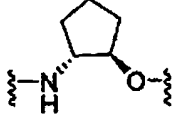
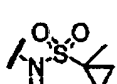
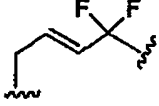
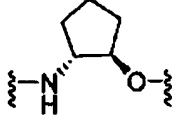
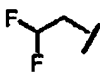
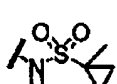
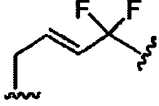
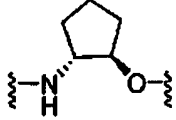
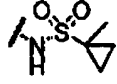
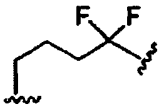
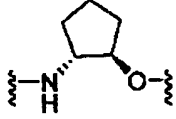
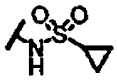
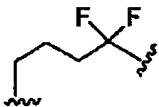
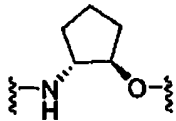
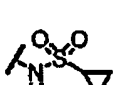
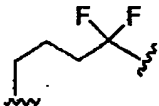
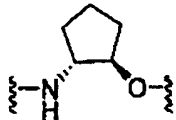
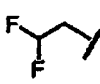
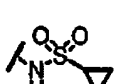
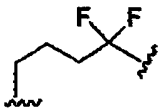
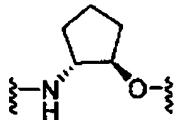
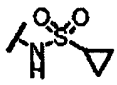
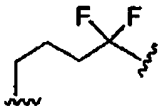
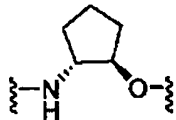
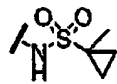
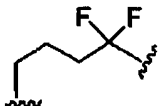
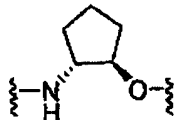
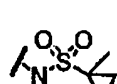
實例 編號	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
1.					
2.					

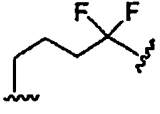
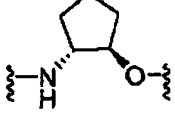
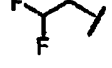
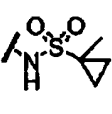
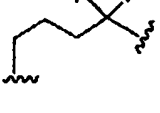
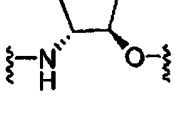
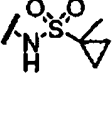
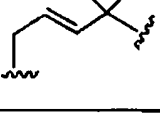
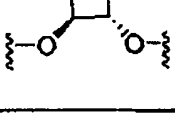
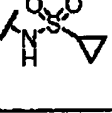
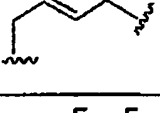
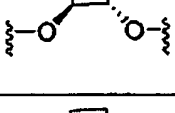
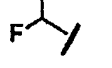
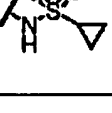
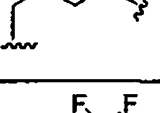
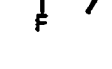
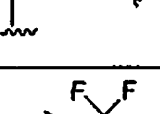
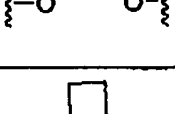
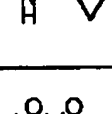
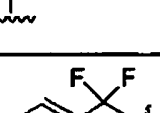
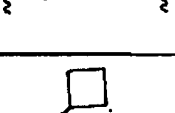
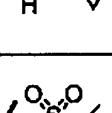
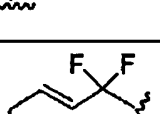
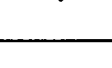
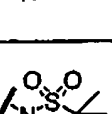
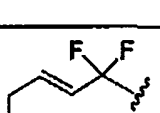
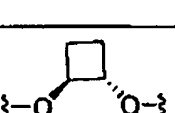
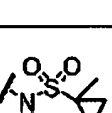
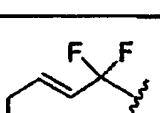
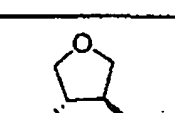
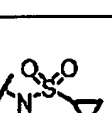
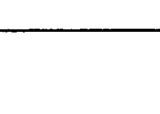
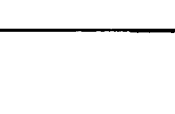
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
11.					
12.					

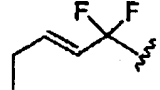
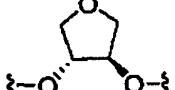
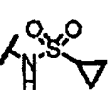
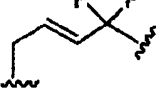
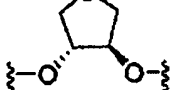
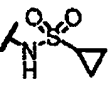
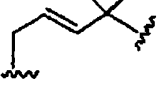
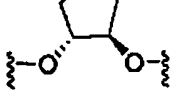
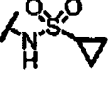
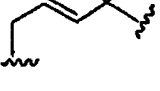
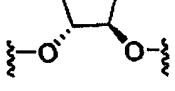
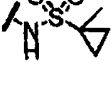
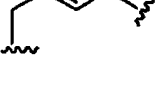
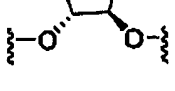
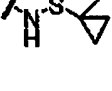
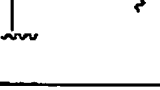
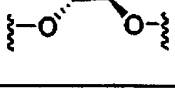
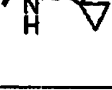
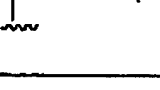
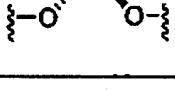
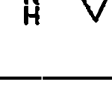
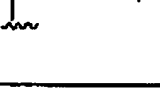
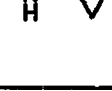
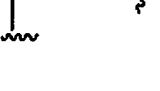
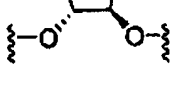
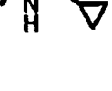
13.					
14.					
15.					
16.					
17.					
18.					
19.					
20.					
21.					
22.					

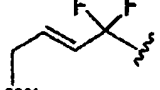
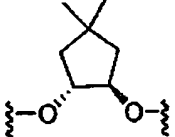
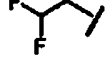
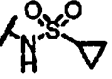
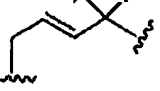
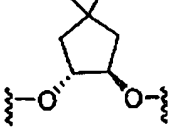
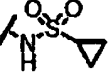
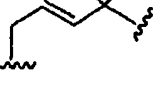
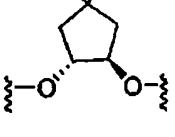
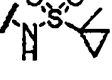
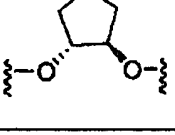
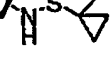
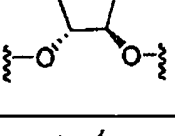
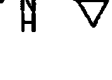
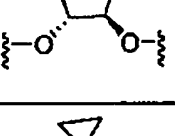
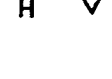
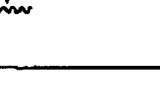
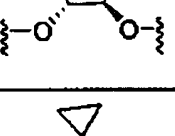
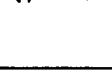
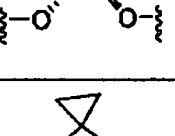
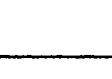
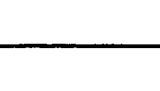
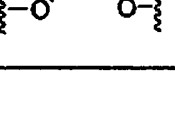
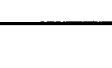
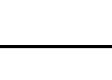
23.					
24.					
25.					
26.					
27.					
28.					
29.					
30.					
31.					
32.					
33.					

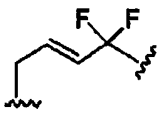
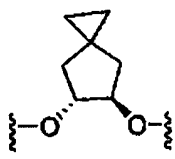
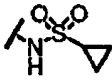
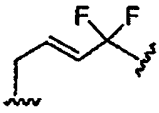
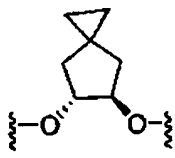
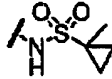
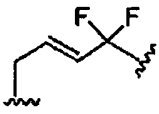
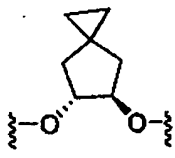
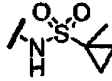
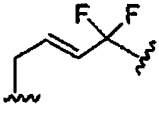
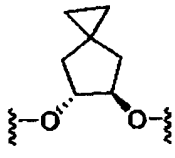
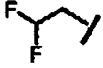
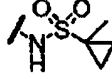
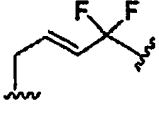
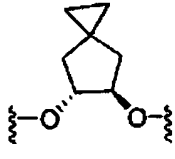
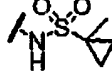
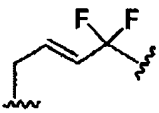
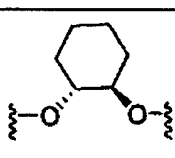
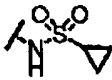
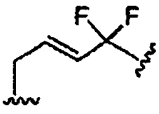
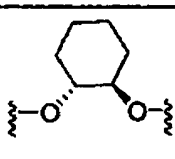
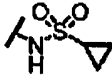
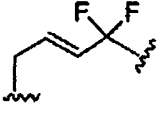
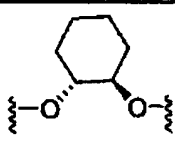
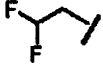
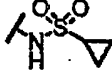
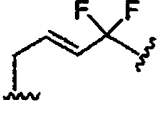
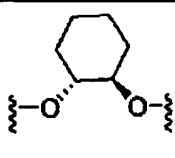
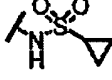
34.					
35.					
36.					
37.					
38.					
39.					
40.					
41.					
42.					
43.					
44.					

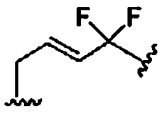
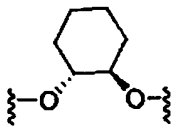
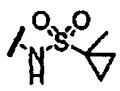
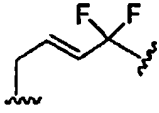
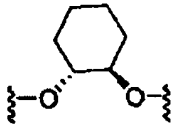
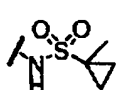
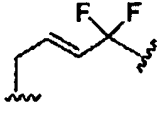
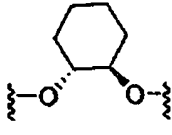
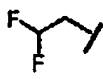
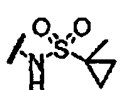
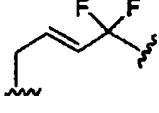
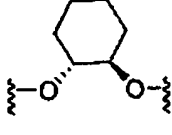
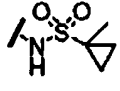
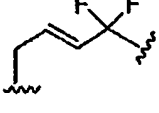
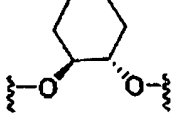
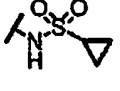
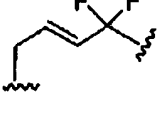
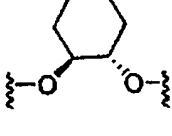
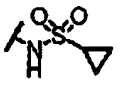
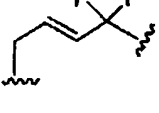
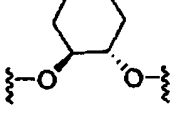
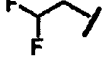
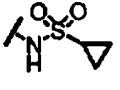
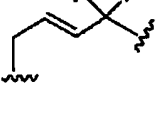
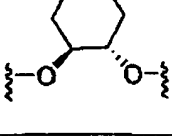
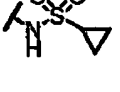
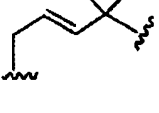
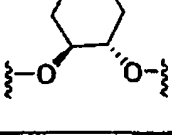
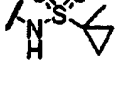
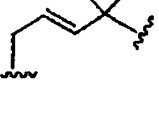
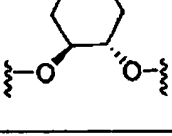
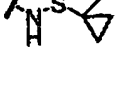
45.					
46.					
47.					
48.					
49.					
50.					
51.					
52.					
53.					
54.					

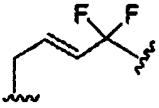
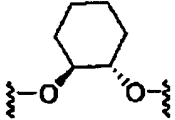
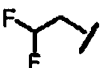
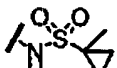
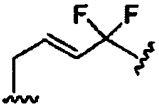
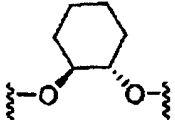
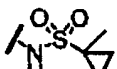
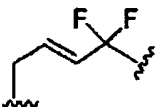
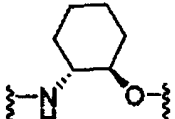
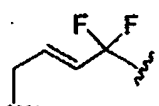
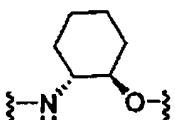
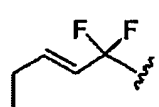
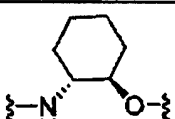
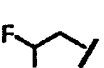
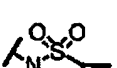
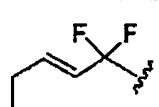
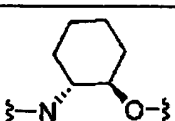
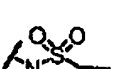
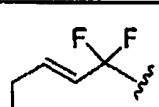
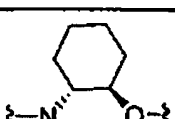
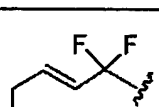
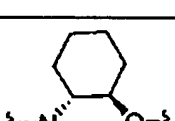
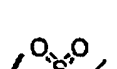
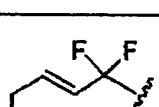
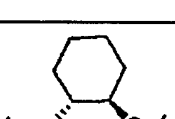
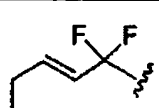
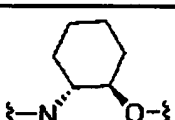
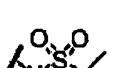
55.					
56.					
57.					
58.					
59.					
60.					
61.					
62.					
63.					
64.					
65.					

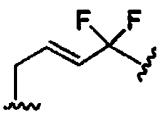
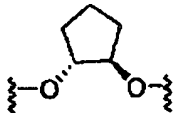
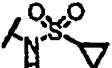
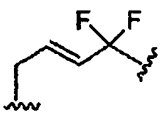
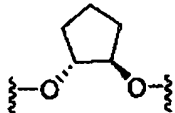
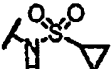
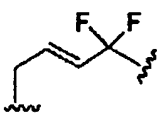
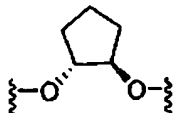
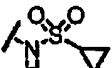
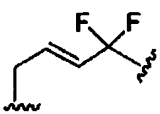
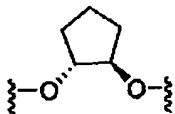
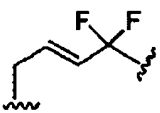
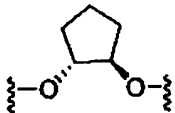
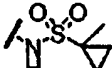
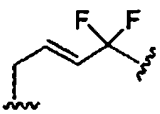
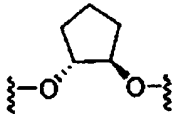
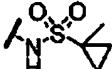
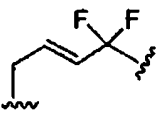
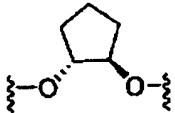
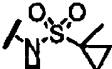
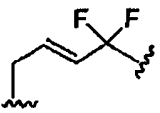
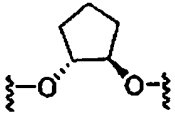
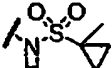
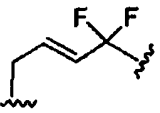
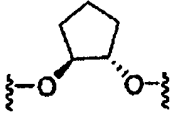
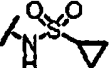
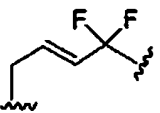
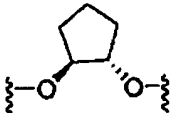
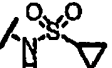
66.					
67.					
68.					
69.					
70.					
71.					
72.					
73.					
74.					

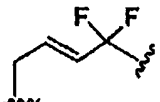
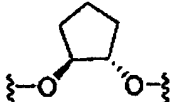
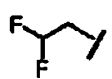
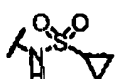
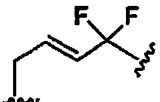
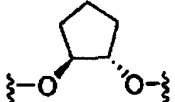
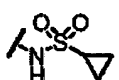
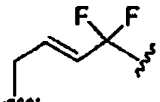
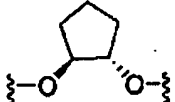
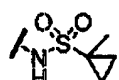
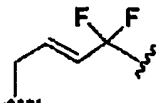
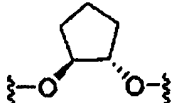
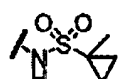
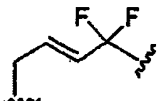
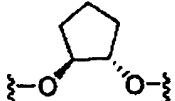
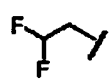
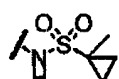
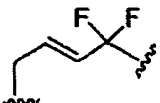
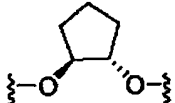
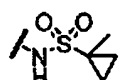
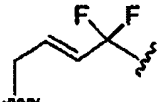
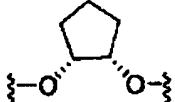
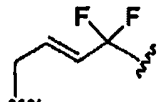
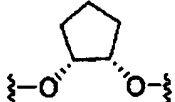
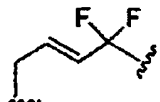
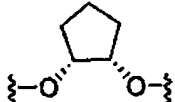
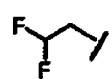
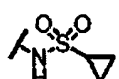
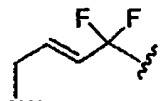
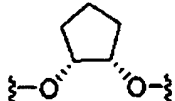
75.					
76.					
77.					
78.					
79.					
80.					
81.					
82.					
83.					

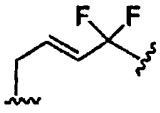
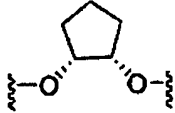
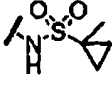
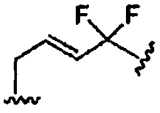
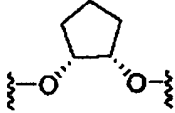
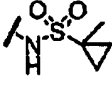
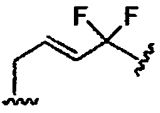
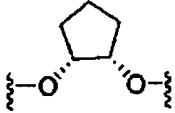
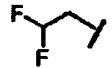
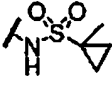
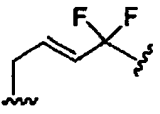
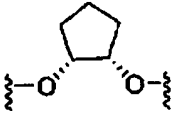
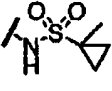
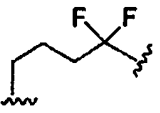
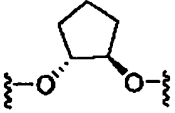
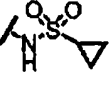
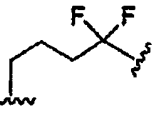
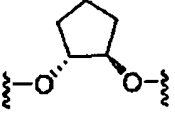
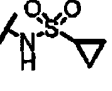
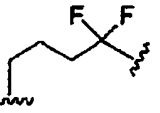
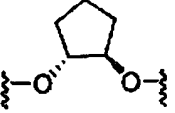
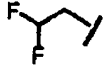
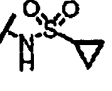
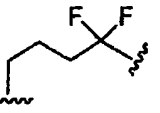
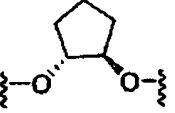
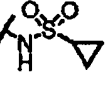
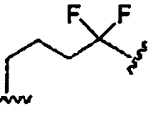
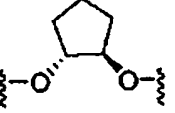
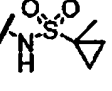
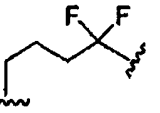
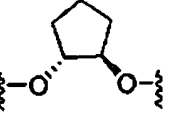
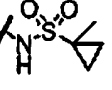
84.					
85.					
86.					
87.					
88.					
89.					
90.					
91.					
92.					

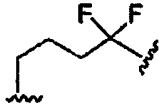
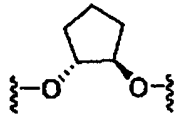
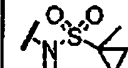
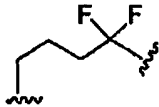
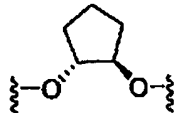
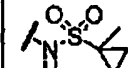
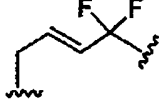
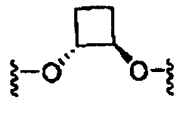
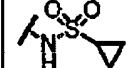
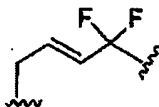
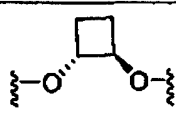
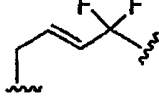
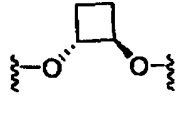
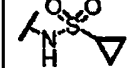
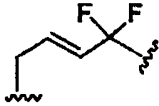
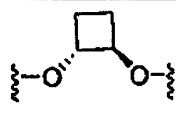
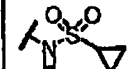
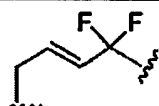
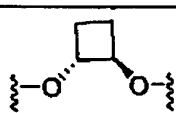
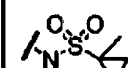
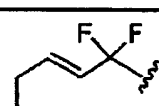
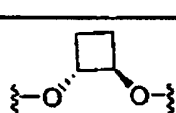
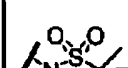
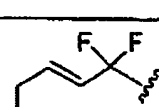
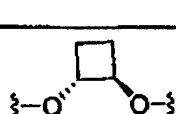
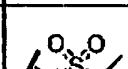
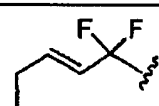
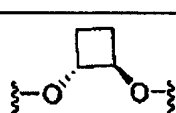
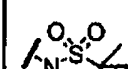
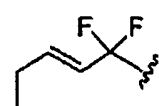
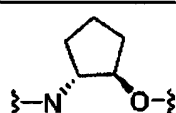
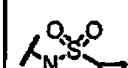
93.					
94.					
95.					
96.					
97.					
98.					
99.					
100.					
101.					
102.					

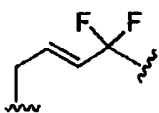
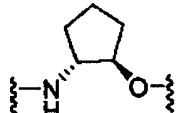
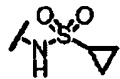
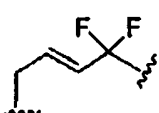
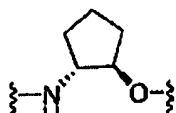
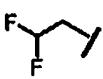
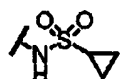
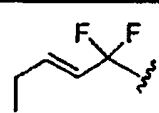
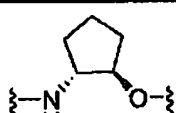
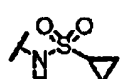
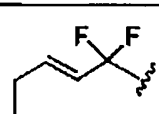
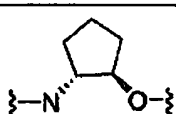
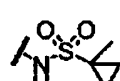
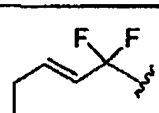
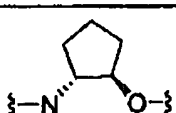
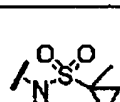
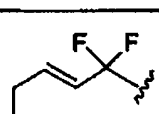
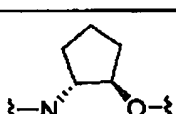
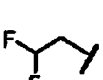
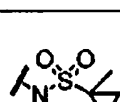
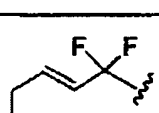
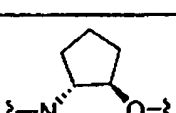
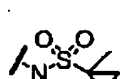
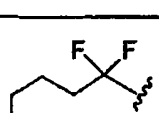
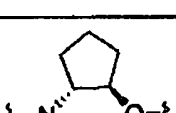
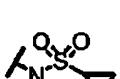
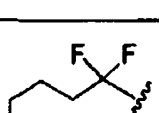
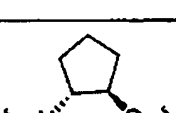
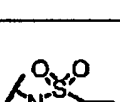
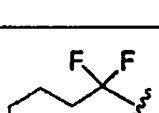
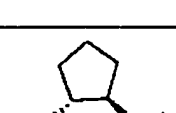
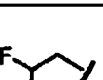
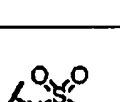
103.					
104.					
105.					
106.					
107.					
108.					
109.					
110.					
111.					
112.					

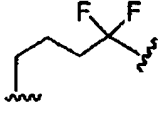
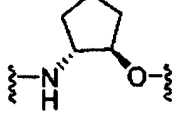
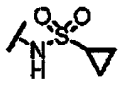
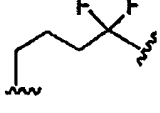
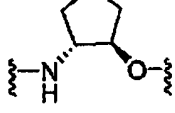
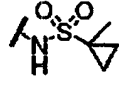
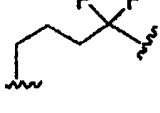
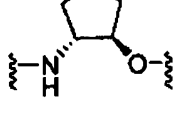
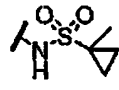
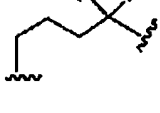
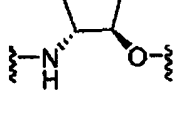
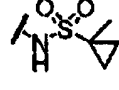
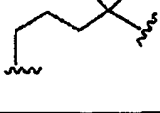
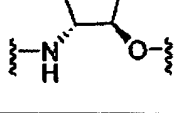
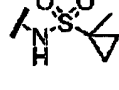
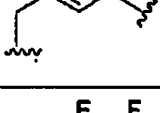
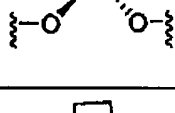
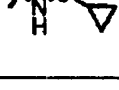
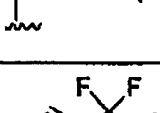
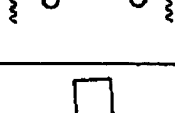
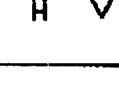
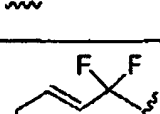
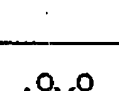
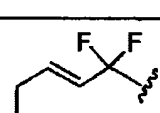
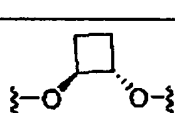
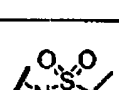
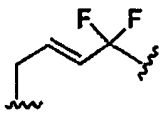
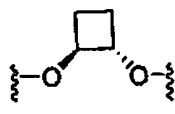
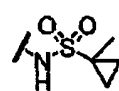
113.					
114.					
115.					
116.					
117.					
118.					
119.					
120.					
121.					
122.					

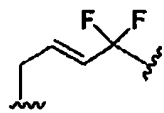
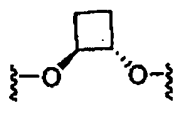
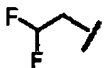
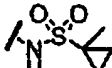
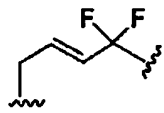
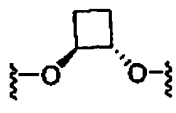
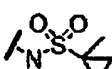
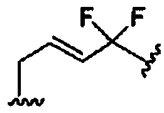
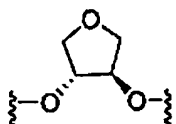
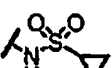
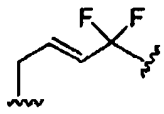
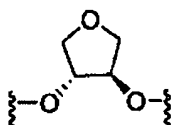
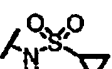
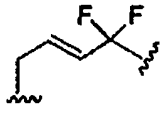
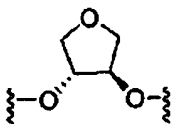
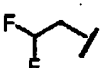
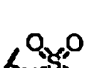
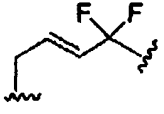
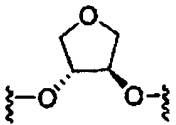
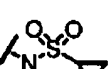
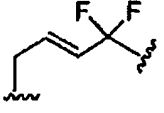
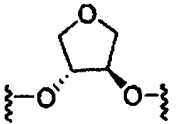
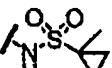
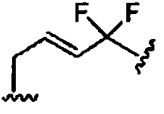
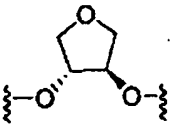
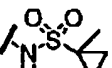
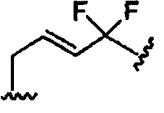
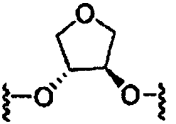
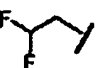
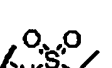
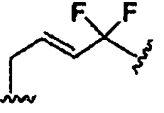
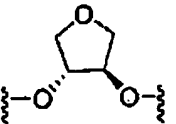
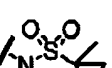
123.					
124.					
125.					
126.					
127.					
128.					
129.					
130.					
131.					
132.					

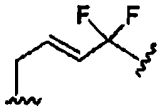
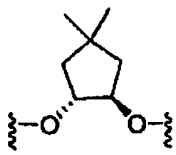
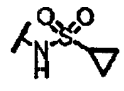
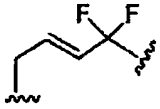
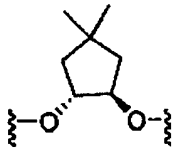
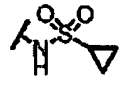
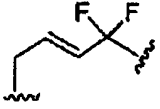
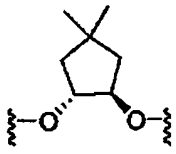
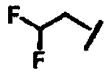
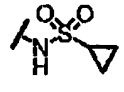
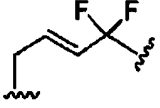
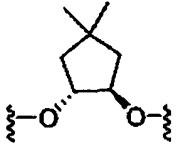
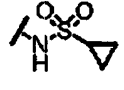
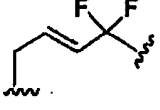
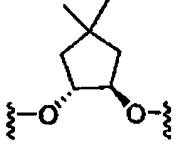
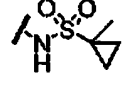
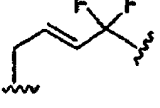
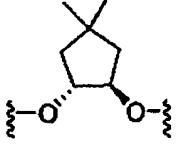
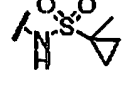
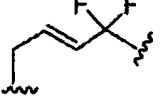
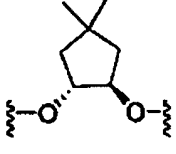
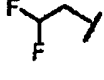
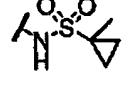
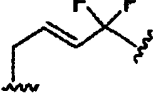
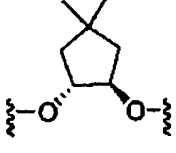
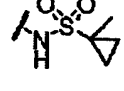
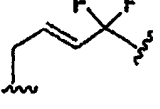
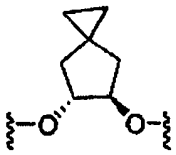
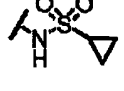
133.					
134.					
135.					
136.					
137.					
138.					
139.					
140.					
141.					
142.					

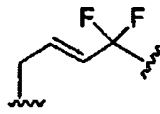
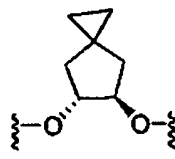
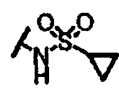
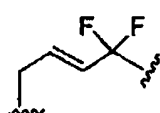
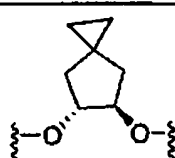
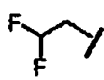
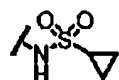
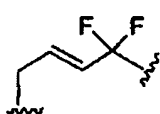
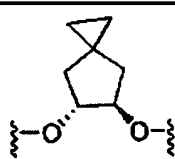
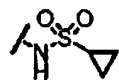
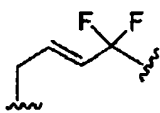
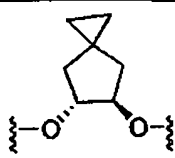
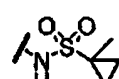
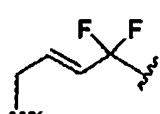
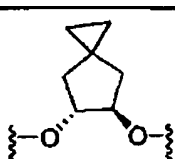
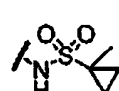
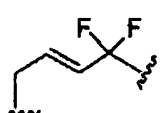
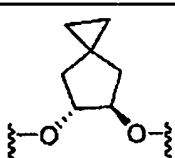
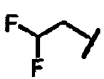
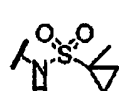
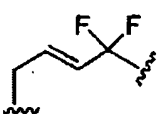
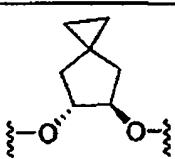
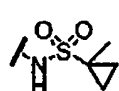
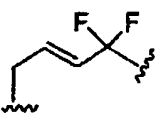
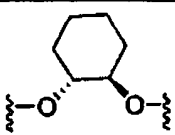
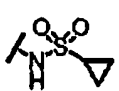
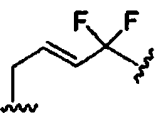
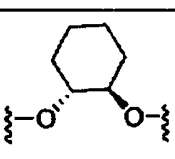
143.					
144.					
145.					
146.					
147.					
148.					
149.					
150.					
151.					
152.					
153.					

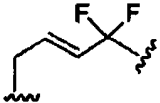
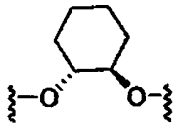
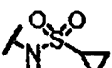
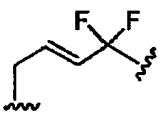
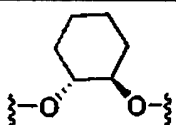
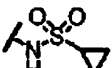
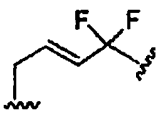
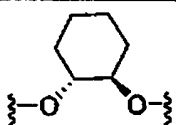
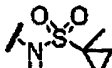
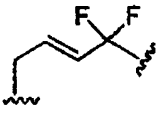
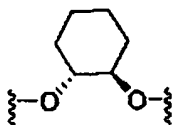
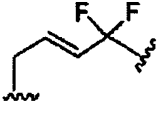
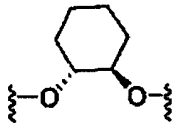
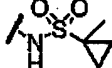
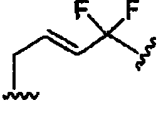
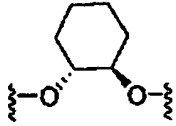
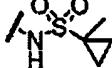
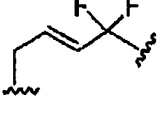
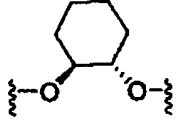
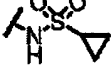
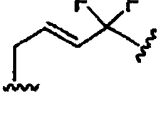
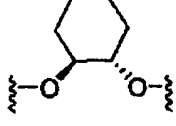
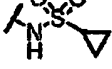
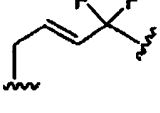
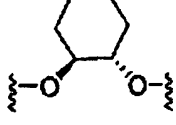
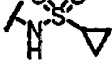
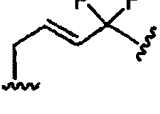
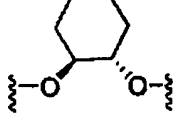
154.					
155.					
156.					
157.					
158.					
159.					
160.					
161.					
162.					
163.					

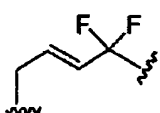
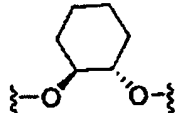
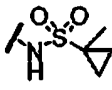
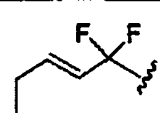
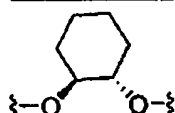
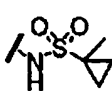
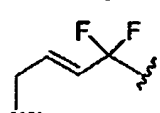
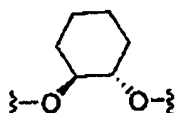
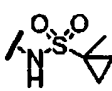
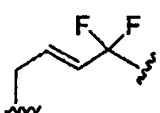
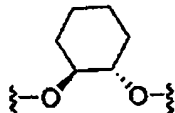
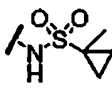
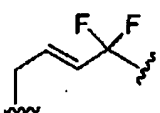
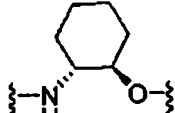
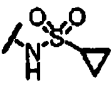
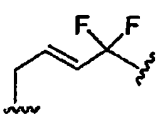
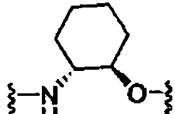
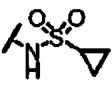
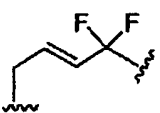
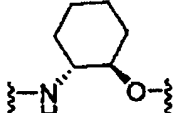
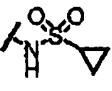
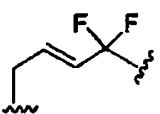
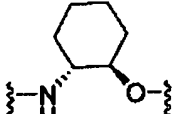
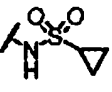
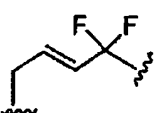
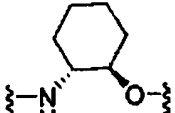
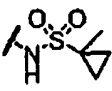
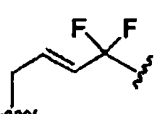
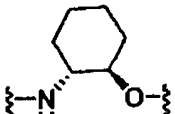
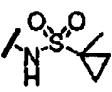
164.					
165.					
166.					
167.					
168.					
169.					
170.					
171.					
172.					
173.					
174.					

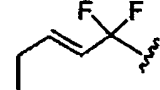
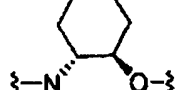
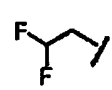
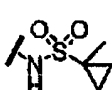
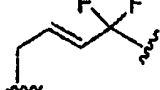
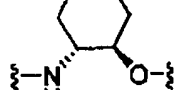
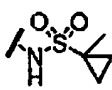
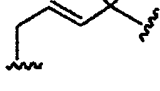
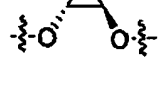
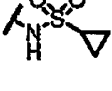
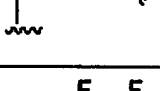
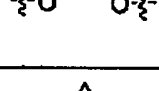
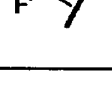
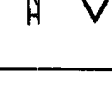
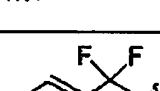
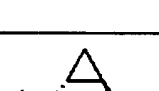
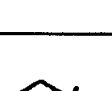
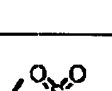
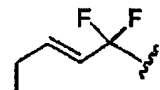
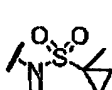
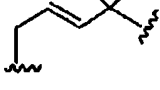
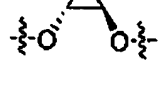
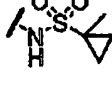
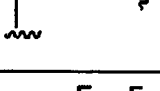
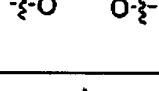
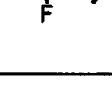
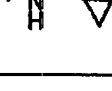
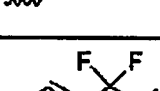
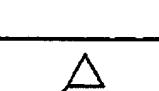
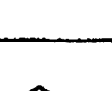
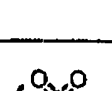
175.					
176.					
177.					
178.					
179.					
180.					
181.					
182.					
183.					
184.					

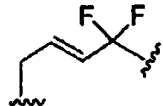
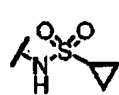
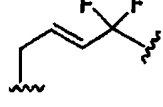
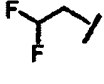
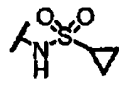
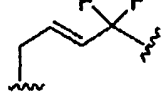
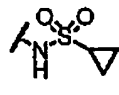
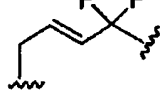
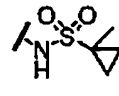
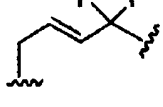
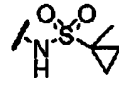
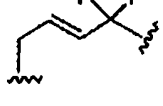
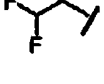
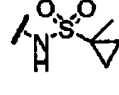
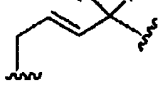
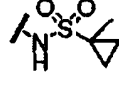
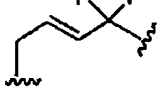
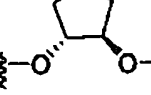
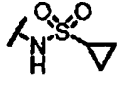
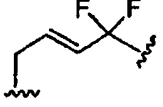
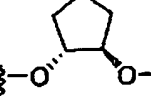
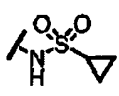
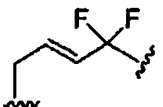
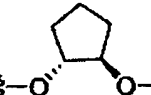
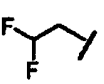
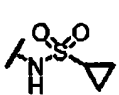
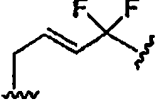
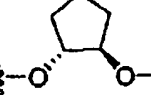
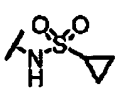
185.					
186.					
187.					
188.					
189.					
190.					
191.					
192.					
193.					

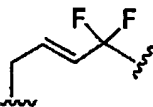
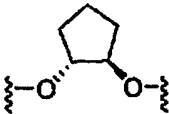
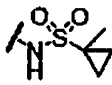
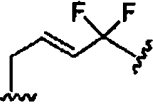
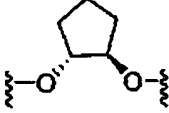
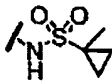
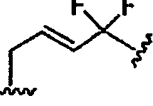
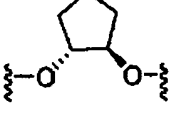
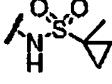
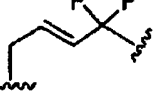
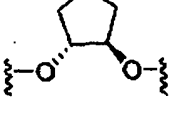
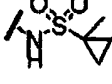
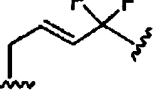
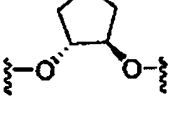
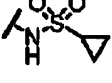
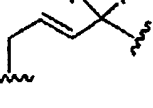
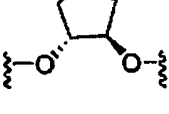
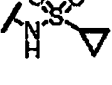
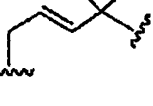
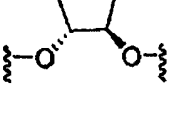
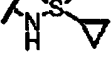
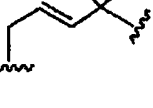
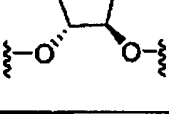
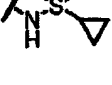
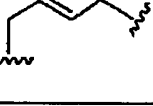
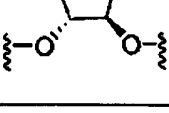
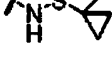
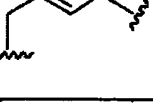
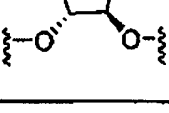
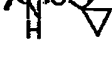
194.					
195.					
196.					
197.					
198.					
199.					
200.					
201.					
202.					

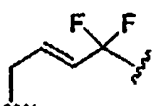
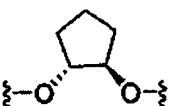
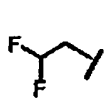
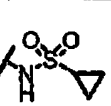
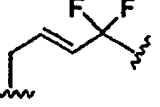
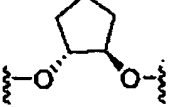
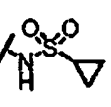
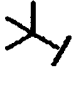
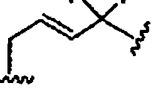
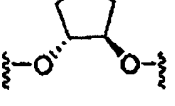
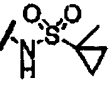
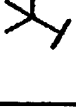
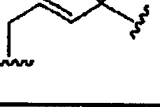
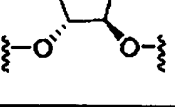
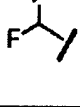
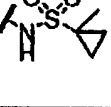
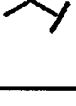
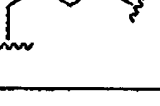
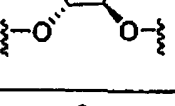
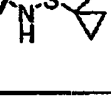
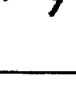
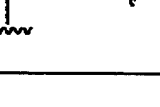
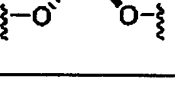
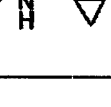
203.					
204.					
205.					
206.					
207.					
208.					
209.					
210.					
211.					
212.					

213.					
214.					
215.					
216.					
217.					
218.					
219.					
220.					
221.					
222.					

223.					
224.					
225.					
226.					
227.					
228.					
229.					
230.					
231.					
232.					
233.					

234.					
235.					
236.					
237.					
238.					
239.					
240.					
241.					
242.					
243.					
244.					

245.					
246.					
247.					
248.					
249.					
250.					
251.					
252.					
253.					
254.					

259.					
260.					
261.					
262.					
263.					
264.					

本發明之代表性化合物亦包括(但不限於)以下式X化合物(表3中之實例265至實例272)，其中對於各實例，R、 $-L_2-W-L_1-$ 、 $\begin{matrix} \text{M}_1 & \text{B} & \text{M}_2 \\ | & | & | \\ \text{---} & & \text{---} \end{matrix}$ 、R'及G在表3中描繪。

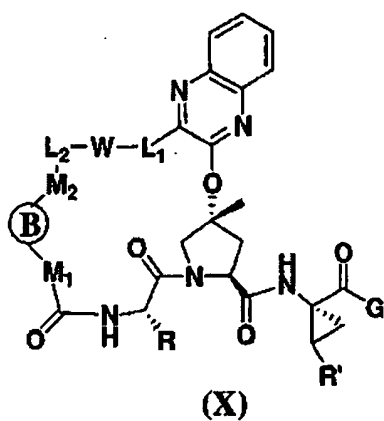
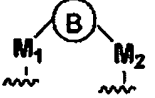
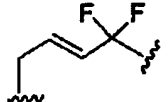
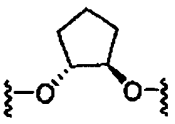
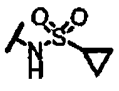
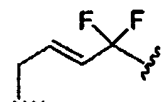
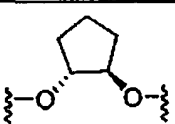
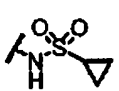
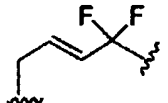
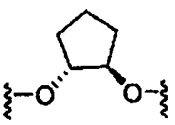
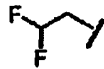
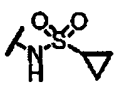
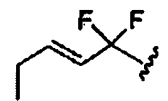
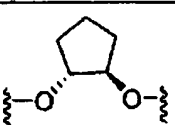
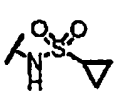
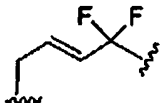
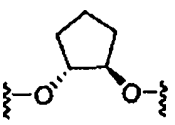
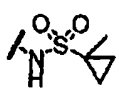
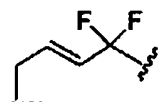
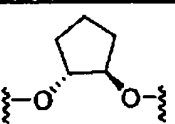
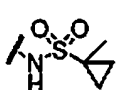
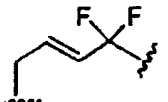
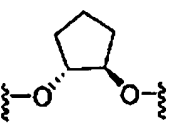
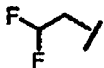
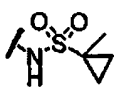
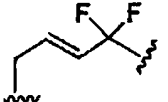
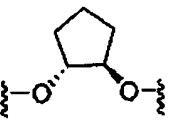
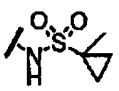
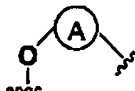
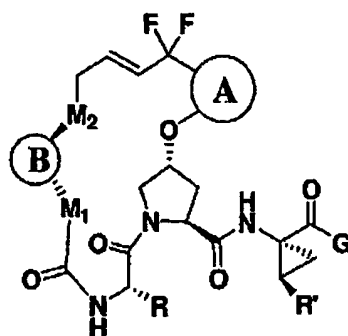


表 3

實例 編號	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
265.					
266.					
267.					
268.					
269.					
270.					
271.					
272.					

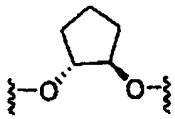
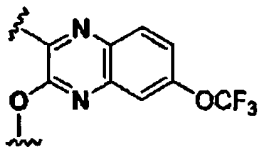
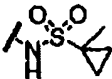
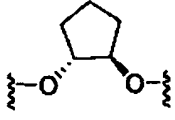
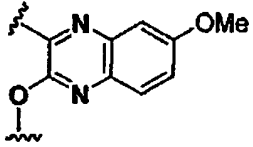
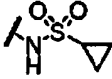
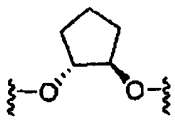
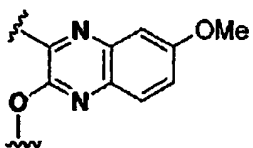
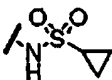
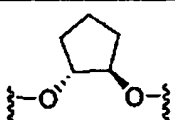
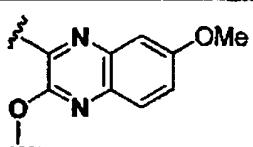
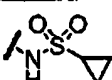
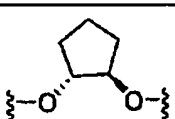
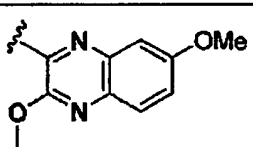
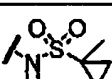
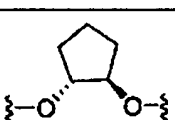
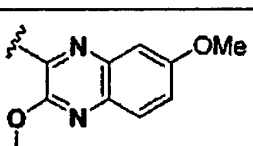
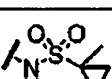
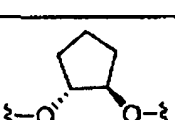
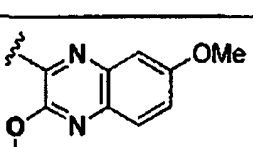
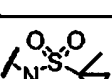
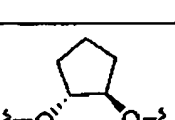
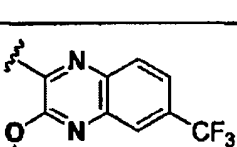
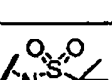
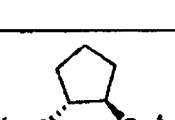
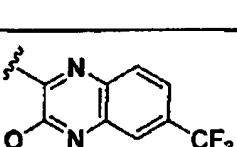
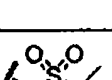
另外，本發明之代表性化合物亦包括(但不限於)以下式 XI 化合物(表 4 中之實例 273 至實例 299)，其中對於各實例，R、、R'及 G 在表 4 中描繪。

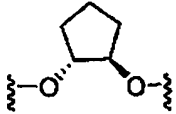
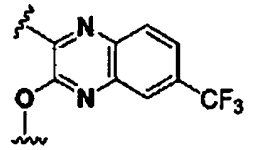
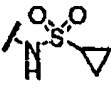
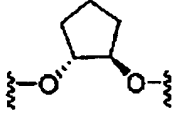
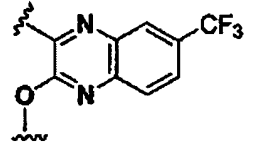
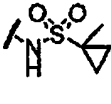
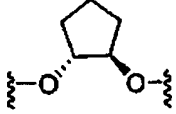
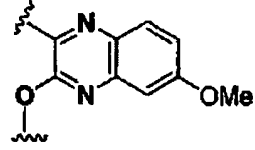
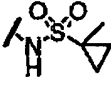
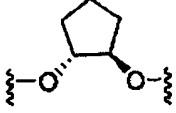
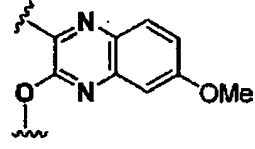
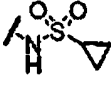
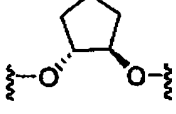
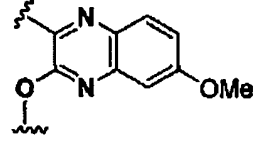
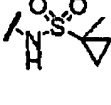
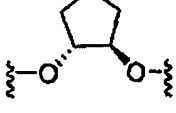
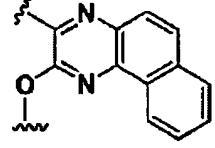
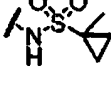
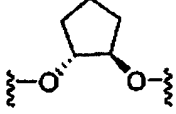
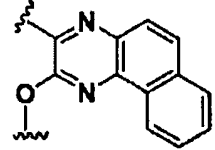
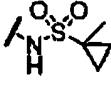
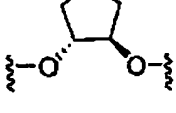
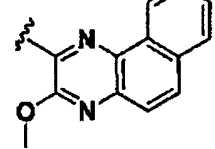
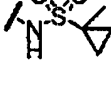


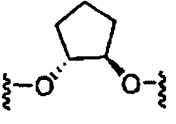
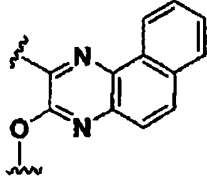
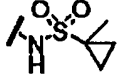
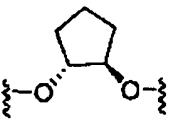
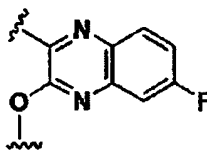
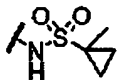
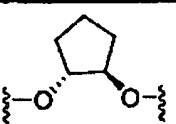
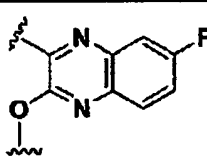
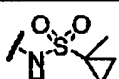
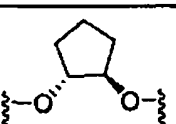
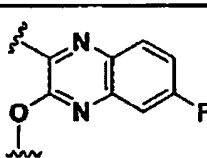
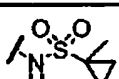
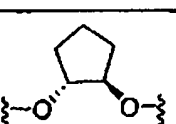
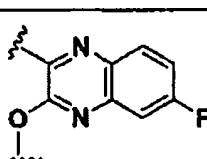
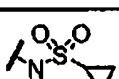
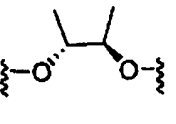
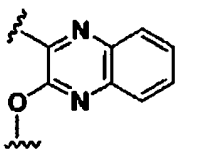
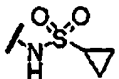
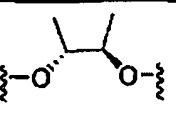
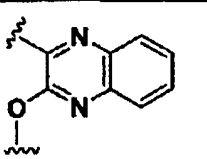
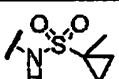
(XI)

表 4

實例 編號	R			R'	G
273.					
274.					
275.					

276.					
277.					
278.					
279.					
280.					
281.					
282.					
283.					
284.					

285.					
286.					
287.					
288.					
289.					
290.					
291.					
292.					

293.					
294.					
295.					
296.					
297.					
298.					
299.					

本發明亦描述包含本發明化合物、或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥之醫藥組合物。在一個實施例中，本發明描述醫藥組合物，其包含治療有效量之本發明化合物、或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥與醫藥上可接受之載劑或賦形劑。在另一實施例中，本發明描述用該醫藥組合物治療

需要該治療之個體之C型肝炎感染的方法。

另外，本發明描述使用本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽來治療HCV感染之方法。該等方法包含向需要其之HCV患者投與有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。

較佳地，該化合物係如上文所述之具有式VII之化合物。

出人意料地發現，本發明化合物可顯著抑制或阻抑某些HCV基因型1及3變體(例如，基因型1a R155K、D168E或D168V變體、基因型1b R155K或D168V變體、或基因型3a S138T、A166T或Q168R變體)。臨床試驗及複製子細胞分析已識別出對許多已知蛋白酶抑制劑具有抗性之HCV變體。例如，已顯示，R155K變體使得對特拉匹韋(telaprevir)及波普瑞韋(boceprevir)具有低程度抗性且使得對BILN 2061及丹諾普韋(danoprevir) (ITMN-191)具有高程度抗性。參見Bartels等人，THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES 198:800-807 (2008)。亦參見Lu等人，ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 48:2260-2266 (2004)；及Zhou等人，THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 282:22619-22628 (2007)。在R155K變體出現後，在接受丹諾普韋治療之患者中觀察到病毒載量反跳，其通常指示治療失敗。參見www.natap.org/2010/AASLD/AASLD_84.htm(第61屆美國肝病研究協會年會(Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver

Diseases), Boston, MA, 2010年10月30日至11月3日)。同樣，已報導在接受瓦尼普韋(vaniprevir) (MK-7009)治療之患者中病毒載量反跳。已在該等患者中檢測到R155K或D168V變體，表明該等變體對瓦尼普韋具有抗性或對瓦尼普韋之敏感性降低。參見www.natap.org/2009/EASL/EASL_27.htm (EASL第44屆年會，2009年4月，Copenhagen, Denmark)。而且，已在一些未經治療之患者中檢測到含有R155K之HCV變體為主要准種。參見Salloum等人，ANTIVIRAL RESEARCH 87:272-275 (2010)。因此，由於對野生型以及變體具有顯著提高之抑制活性，故本發明化合物能夠有效且廣譜治療HCV感染。

在一個態樣中，本發明描述處理HCV變體之方法。該等方法包含向感染或含有該等變體之患者投與有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。該等患者可為未經治療之患者或經歷治療之患者。在一個實施例中，根據本發明之此態樣接受治療之患者含有選自基因型1a R155K、D168E或D168V變體、基因型1b R155K或D168V變體、或基因型3a A166T或Q168R變體之變體。在另一實施例中，該患者含有選自基因型1 R155K或D168V變體或基因型3 Q168R變體之HCV變體。例如，該患者可含有選自基因型1a R155K或D168V變體、基因型1b R155K或D168V變體、或基因型3s Q168R變體之變體。在再一實施例中，患者含有選自基因型1 R155K或D168V變體(例如，基因型1a R155K或D168V變體或基因型1b R155K或D168V變體)之變

體。在一個實例中，患者含有基因型1 R155K變體(例如，基因型1a或1b R155K變體)。在另一實例中，患者含有基因型1 D168V變體(例如，基因型1a或1b D168V變體)。

根據本發明之此態樣治療之患者可先前已接受含有另一HCV蛋白酶抑制劑之治療方案但告以失敗。先前治療中所用之其他HCV蛋白酶抑制劑可選自(例如且不限於)特拉匹韋、波普瑞韋、丹諾普韋、瓦尼普韋、納拉普韋(narlaprevir)、TMC-435 (Tibotec)、BILN 2061 (Boehringer Ingelheim)、BI-201335 (Boehringer Ingelheim)、BMS-650032 (BMS)或其組合。

較佳地，本發明此態樣中所用之化合物係如上文所述之具有式VII之化合物或其醫藥上可接受之鹽。更佳地，本發明此態樣中所用之化合物選自實例1、2、4、5、6、8、34、36、40、65、89、90、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296或297之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。極佳地，本發明此態樣中所用之化合物選自實例5、6、275、276、287、288、289、294、296或297之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明描述治療先前已接受含有另一HCV蛋白酶抑制劑之治療方案之HCV患者的方法。該等方法包含向該等患者投與有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。並非將本發明限制於任一特定理論，該等經歷治療之患者可含有抗性變體或傾向於HCV突變，且因此

對其他蛋白酶抑制劑(例如，特拉匹韋、波普瑞韋、丹諾普韋、瓦尼普韋、納拉普韋、TMC-435 (Tibotec)、BILN 2061 (Boehringer Ingelheim)、BI-201335 (Boehringer Ingelheim)、BMS-650032 (BMS)或其組合)具有較弱反應。較佳地，本發明此態樣中所用之化合物係如上文所述之具有式VII之化合物或其醫藥上可接受之鹽。更佳地，本發明此態樣中所用之化合物選自實例1、2、4、5、6、8、34、36、40、65、89、90、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298或299之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。極佳地，本發明此態樣中所用之化合物可選自實例5、6、275、276、287、288、289、294、296或297之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

此外，本發明描述治療感染基因型3 HCV病毒之HCV患者的方法。該等方法係基於以下出人意料之發現：本發明化合物有效地抑制HCV基因型3病毒，包括某些變體(例如，A166T、Q168R或S138T變體)。該等方法包含向該等患者投與有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。較佳地，本發明此態樣中所用之化合物係如上文所述之具有式VII之化合物或其醫藥上可接受之鹽。更佳地，本發明此態樣中所用之化合物選自實例1、2、4、5、6、8、34、36、40、65、89、90、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、

288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298或299之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。極佳地，本發明此態樣中所用之化合物可選自實例5、6、275、276、287、288、289、294、296或297之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦描述本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽用以製造用於處理HCV變體之藥劑的用途。例如，所治療患者可感染或含有選自基因型1a R155K、D168E或D168V變體、基因型1b R155K或D168V變體、或基因型3a A166T或Q168R變體之變體。另外，本發明描述本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽用以製造用於治療經歷治療之HCV患者之藥劑的用途，該等患者先前已接受含有另一HCV蛋白酶抑制劑(例如，特拉匹韋、波普瑞韋、丹諾普韋、瓦尼普韋、納拉普韋、TMC-435 (Tibotec)、BILN 2061 (Boehringer Ingelheim)、BI-201335 (Boehringer Ingelheim)、BMS-650032 (BMS)或其組合)之治療但告以失敗。此外，本發明涵蓋本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽用以製造用於治療感染基因型3 HCV(包括基因型3變體，例如基因型3s A166T、Q168R或S138T變體)之HCV患者之藥劑的用途。

在該等本文所述方法中，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽可單獨或與一或多種其他抗HCV劑組合投與，該一或多種其他抗HCV劑係例如HCV聚合酶抑制劑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV NS5A抑制劑、CD81抑制劑、親環素(cyclophilin)抑制劑、內核糖體進入位點(IRES)抑制劑或

其任一組合。干擾素、利巴韋林或二者亦可包括於治療中。例如，該等本文所述方法可進一步包含向患者投與聚乙二醇化干擾素- α (peginterferon- α)及利巴韋林。不同藥劑可同時或依序予以投與。治療方案中每一藥劑之投用頻率可相同或不同。例如，本發明化合物可每天投用一次，而利巴韋林可每天投用兩次。

本發明化合物可作為單獨活性醫藥劑投與，或可與一種或多種治療或預防C型肝炎感染或與HCV感染有關之症狀之藥劑組合使用。其他可與本發明之化合物或化合物組合組合投與之藥劑包括藉由直接或間接機制阻抑HCV病毒複製而用於由HCV感染引起之疾病的治療藥物。該等治療藥物包括諸如下述藥劑：宿主免疫調節劑(例如，干擾素- α 、聚乙二醇化干擾素- α 、干擾素- β 、干擾素- γ 、CpG寡聚核苷酸及諸如此類)、親環素(cyclophilins)(例如，Debio 025)或抑制宿主細胞功能(例如肌苷單磷酸脫氫酶)之抗病毒化合物(例如，利巴韋林及諸如此類)。亦包括調節免疫功能之細胞因子。亦包括包含HCV抗原或抗原佐劑組合之抗HCV疫苗。亦包括與宿主細胞組份相互作用以藉由抑制HCV病毒複製中內核糖體進入位點(IRES)起始之轉譯步驟來阻斷病毒蛋白合成或阻斷病毒粒子成熟並與靶向膜蛋白之病毒孔蛋白家族(例如，HCV P7及諸如此類)之藥劑一起釋放的藥劑。其他可與本發明化合物組合投與之藥劑包括藉由靶向參與病毒複製之病毒基因組蛋白來抑制HCV複製之任一藥劑或藥劑組合。該等藥劑包括但不限於其他HCV

RNA依賴性RNA聚合酶抑制劑，例如，WO 0190121(A2)、或美國專利第6,348,587B1號或WO 0160315或WO 0132153中所述之核苷型聚合酶抑制劑，或EP 1162196A1或WO 0204425中所述之非核苷抑制劑(例如，苯并咪唑聚合酶抑制劑)；或HCV蛋白酶抑制劑，例如，素擬肽型抑制劑，例如BILN2061及諸如此類；或HCV解旋酶抑制劑。

其他可與本發明化合物組合投與之藥劑包括抑制共感染個體之其他病毒複製之任一藥劑或藥劑組合。該等藥劑包括但不限於用於由B型肝炎病毒(HBV)感染引起之疾病的治療藥物或用於由人類免疫缺陷病毒(HIV)感染引起之疾病的治療藥物。

因此，本發明之一個態樣係關於治療或預防由含有RNA之病毒引起之感染的方法，其包含向需要該治療之患者共投與一或多種選自由宿主免疫調節劑及第二抗病毒劑或其組合組成之群之藥劑、與治療有效量之本發明之化合物或化合物組合、或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體、前藥、前藥之鹽或組合。宿主免疫調節劑之實例係(但不限於)干擾素- α 、聚乙二醇化干擾素- α 、干擾素- β 、干擾素- γ 、細胞因子、疫苗及包含抗原及佐劑之疫苗，且該第二抗病毒劑藉由抑制與病毒複製有關之宿主細胞功能或藉由靶向病毒基因組蛋白來抑制HCV複製。

本發明之又一態樣係關於治療或預防由含有RNA之病毒引起之感染的方法，其包含向需要該治療之患者共投與治療或緩解HCV感染症狀(包括肝硬化及肝臟發炎)之藥劑或

藥劑組合、與治療有效量之本發明之化合物或化合物組合、或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體、前藥、前藥之鹽或組合。本發明之再一態樣提供治療或預防由含有RNA之病毒引起之感染的方法，其包含向需要該治療之患者共投與一或多種治療患者之由B型肝炎病毒(HBV)感染引起之疾病的藥劑、與治療有效量之本發明之化合物或化合物組合、或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體、前藥、前藥之鹽或組合。治療患者之由B型肝炎病毒(HBV)感染引起之疾病的藥劑可為(例如但不限於)L-去氧胸苷、阿德福韋(adefovir)、拉米夫定(lamivudine)或替諾福韋(tenfovir)、或其任一組合。含有RNA之病毒之實例包括(但不限於)C型肝炎病毒(HCV)。

本發明之另一態樣提供治療或預防由含有RNA之病毒引起之感染的方法，其包含向需要該治療之患者共投與一或多種治療患者之由人類免疫缺陷病毒(HIV)感染引起之疾病的藥劑、與治療有效量之本發明之化合物或化合物組合、或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體、前藥、前藥之鹽或組合。含有RNA之病毒之實例包括(但不限於)C型肝炎病毒(HCV)。另外，本發明提供本發明之化合物或化合物組合、或其治療上可接受之鹽形式、立體異構體、或互變異構體、前藥、前藥之鹽或組合、以及一或多種選自由宿主免疫調節劑及第二抗病毒劑或其組合組成之群之藥劑用於製備醫藥的用途，該醫藥用於治療患者之由含有RNA之病毒(尤其C型肝炎病毒)引起之感染。宿

主免疫調節劑之實例係(但不限於)干擾素- α 、聚乙二醇化干擾素- α 、干擾素- β 、干擾素- γ 、細胞因子、疫苗及包含抗原及佐劑之疫苗，且該第二抗病毒劑藉由抑制與病毒複製有關之宿主細胞功能或藉由靶向病毒基因組蛋白來抑制HCV複製。

當用於上文或其他治療時，本發明之化合物或化合物組合連同一或多種如上文所定義之藥劑一起可以純淨形式使用，或其中該等形式以其醫藥上可接受之鹽形式、前藥、前藥之鹽或組合存在。或者，該治療劑組合可作為醫藥組合物投與，該醫藥組合物含有治療有效量之目標化合物或化合物組合、或其醫藥上可接受之鹽形式、前藥、或前藥之鹽與一或多種如上文所定義之藥劑、及醫藥上可接受之載劑。該等醫藥組合物可用於抑制含有RNA之病毒(尤其C型肝炎病毒(HCV))之複製，此藉由使該病毒與該醫藥組合物接觸來達成。另外，該等組合物可用於治療或預防由含有RNA之病毒(尤其C型肝炎病毒(HCV))引起之感染。

因此，本發明之又一態樣係關於治療或預防由含有RNA之病毒(尤其C型肝炎病毒(HCV))引起之感染的方法，其包含向需要該治療之患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含本發明之化合物或化合物組合或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、或互變異構體、前藥、前藥之鹽或組合、一或多種如上文所定義之藥劑、及醫藥上可接受之載劑。

當作為組合投與時，可將治療劑調配成在相同時間或在預定時間段內給予之獨立組合物，或者治療劑可作為單一

單位劑型給予。

預計可用於該組合療法之抗病毒劑包括在哺乳動物中有效抑制病毒形成及/或複製的藥劑(化合物或生物製劑)，包括但不限於在哺乳動物中干擾病毒形成及/或複製所需要之宿主或病毒機制的藥劑。該等藥劑可選自另一抗HCV劑；HIV抑制劑；HAV抑制劑；及HBV抑制劑。

其他抗HCV劑包括有效減緩或預防C型肝炎相關症狀或疾病之進展的藥劑。該等藥劑包括但不限於免疫調節劑、HCV NS3蛋白酶抑制劑、其他HCV聚合酶抑制劑、HCV生命週期中另一靶標之抑制劑及其他抗HCV劑，包括但不限於利巴韋林、金剛烷胺(amantadine)、左旋韋林(levovirin)及他立韋林(viramidine)。

免疫調節劑包括有效增強或強化哺乳動物免疫系統反應之藥劑(化合物或生物製劑)。免疫調節劑包括(但不限於)肌苷單磷酸脫氫酶抑制劑，例如 VX-497(莫瑞皮定(merimepodib)，Vertex Pharmaceuticals)、I類干擾素、II類干擾素、複合干擾素、去唾液酸干擾素、聚乙二醇化干擾素及融合干擾素(包括但不限於與其他蛋白(包括但不限於人類白蛋白)融合之干擾素)。I類干擾素係全部結合至I型受體之干擾素群(包括天然及以合成方式產生之I類干擾素)，而II類干擾素全部結合至II型受體。I類干擾素之實例包括(但不限於)[α]-干擾素、[β]-干擾素、[δ]-干擾素、[ω]-干擾素及[τ]-干擾素，而II類干擾素之實例包括(但不限於)[γ]-干擾素。

HCV NS3蛋白酶抑制劑包括有效抑制哺乳動物HCV NS3蛋白酶功能之藥劑(化合物或生物製劑)。HCV NS3蛋白酶抑制劑包括(但不限於)闡述於下列專利中之化合物：WO 99/07733、WO 99/07734、WO 00/09558、WO 00/09543、WO 00/59929、WO 03/064416、WO 03/064455、WO 03/064456、WO 2004/030670、WO 2004/037855、WO 2004/039833、WO 2004/101602、WO 2004/101605、WO 2004/103996、WO 2005/028501、WO 2005/070955、WO 2006/000085、WO 2006/007700及WO 2006/007708(全部屬於 Boehringer Ingelheim)、WO 02/060926、WO 03/053349、WO 03/099274、WO 03/099316、WO 2004/032827、WO 2004/043339、WO 2004/094452、WO 2005/046712、WO 2005/051410、WO 2005/054430(全部屬於 BMS)、WO 2004/072243、WO 2004/093798、WO 2004/113365、WO 2005/010029(全部屬於 Enanta)、WO 2005/037214 (Intermune)及WO 2005/051980 (Schering)、以及鑒定為 VX-950、ITMN-191及 SCH 503034之候選藥物。

HCV聚合酶抑制劑包括有效抑制HCV聚合酶功能之藥劑(化合物或生物製劑)。該等抑制劑包括(但不限於)HCV NS5B聚合酶之非核苷及核苷抑制劑。HCV聚合酶抑制劑之實例包括但不限於闡述於下列專利中之化合物：WO 02/04425、WO 03/007945、WO 03/010140、WO 03/010141、WO 2004/064925、WO 2004/065367、WO

2005/080388 及 WO 2006/007693(全部屬於 Boehringer Ingelheim)、WO 2005/049622 (Japan Tobacco)、WO 2005/014543 (Japan Tobacco)、WO 2005/012288 (Genelabs)、WO 2004/087714 (IRBM)、WO 03/101993 (Neogenesis)、WO 03/026587 (BMS)、WO 03/000254 (Japan Tobacco)及 WO 01/47883 (Japan Tobacco)、以及臨床候選藥物 XTL-2125、HCV 796、R-1626及 NM 283。

HCV生命週期中另一靶標之抑制劑包括有效抑制HCV形成及/或複製而不抑制HCV NS3蛋白酶功能的藥劑(化合物或生物製劑)。該等藥劑可干擾HCV形成及/或複製所需要之宿主或HCV病毒機制。HCV生命週期中另一靶標之抑制劑包括(但不限於)進入抑制劑、抑制選自解旋酶、NS2/3蛋白酶及內核糖體進入位點(IRES)之靶標之藥劑以及干擾其他病毒靶標(包括但不限於NS5A蛋白及NS4B蛋白)功能之藥劑。

會出現患者可能共感染C型肝炎病毒及一或多種其他病毒(包括但不限於人類免疫缺陷病毒(HIV)、A型肝炎病毒(HAV)及B型肝炎病毒(HBV))的情況。因此，亦涵蓋組合療法以藉由共投與本發明化合物與HIV抑制劑、HAV抑制劑及HBV抑制劑中之至少一者來治療該等共感染。

根據再一實施例，本發明醫藥組合物可進一步包含HCV生命週期中其他靶標之抑制劑，該等其他靶標包括(但不限於)解旋酶、聚合酶、金屬蛋白酶及內核糖體進入位點(IRES)。

根據另一實施例，本發明醫藥組合物可進一步包含另一抗病毒劑、抗細菌劑、抗真菌劑或抗癌劑、或免疫調節劑、或另一治療劑。

根據又一實施例，本發明包括治療需要該治療之個體之病毒感染(例如但不限於C型肝炎感染)的方法，其藉由向該個體投與有效量的本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥來達成。

根據再一實施例，本發明包括治療需要該治療之個體之C型肝炎感染的方法，其藉由向該個體投與抗HCV病毒有效量或抑制量的本發明醫藥組合物來達成。

本發明之另一實施例包括藉由使生物試樣與本發明化合物接觸來處理生物試樣的方法。

本發明之又一態樣係使用任一本文所描述合成方式來製備任一本文所描述化合物的製程。

定義

下文列示用於描述本發明之各術語之定義。除非在特定情況下另有限制，否則當在整篇本說明書及申請專利範圍中單獨或作為較大基團之一部分使用該等術語時，該等定義適用於該等術語。

術語「病毒感染」係指病毒引入至細胞或組織中，例如，C型肝炎病毒(HCV)。一般而言，病毒引入亦與複製有關。病毒感染可藉由使用(例如)酶免疫分析量測生物流體(例如血液)試樣中之病毒抗體效價來測定。其他適宜之診斷方法包括基於分子之技術，例如RT-PCR、直接雜交

捕獲分析、基於核酸序列之擴增及諸如此類。病毒可感染器官(例如，肝臟)並引起疾病(例如，肝炎、肝硬化、慢性肝病及肝細胞癌)。

術語「抗癌劑」係指能夠預防或抑制癌症進展之化合物或藥物。該等藥劑之實例包括順鉑、放射菌素D (actinomycin D)、多柔比星(doxorubicin)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、依託泊苷(etoposide)、安吖啶(amsacrine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、替尼泊苷(teniposide)、泰素(taxol)、秋水仙素(colchicine)、環孢菌素A (cyclosporin A)、吩噻嗪(phenothiazine)或硫二苯并哌喃(thioxanthene)。

術語「抗真菌劑」應用於描述除本發明3-AP、3-AMP或3-AP及3-AMP之前藥以外可用於治療真菌感染之化合物。本發明之抗真菌劑包括(例如)特比萘芬(terbinafine)、氟康唑(fluconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、泊沙康唑(posaconazole)、克黴唑(clotrimazole)、灰黃黴素(griseofulvin)、製黴菌素(nystatin)、托萘酯(tolnaftate)、卡泊芬淨(caspofungin)、兩性黴素B (amphotericin B)、脂質體兩性黴素B及兩性黴素B脂質複合物。

術語「抗細菌劑」係指由微生物產生以抑制其他微生物生長之天然存在抗生素、及具有殺菌或抑菌活性之於實驗室中合成或改質之藥劑，例如， β -內酰胺抗細菌劑、糖肽、大環內酯類、喹諾酮類、四環素類及氨基糖苷類。一般而言，若抗細菌劑具有抑菌性，則意指該藥劑基本上阻

止細菌細胞生長(但並非殺死細菌);若藥劑具有殺菌性,則意指該藥劑殺死細菌細胞(且在殺死細菌之前可阻止生長)。

術語「免疫調節劑」係指意欲改變個體之體液或細胞免疫系統運轉之任一物質。該等免疫調節劑包括肥大細胞介導之發炎之抑制劑、干擾素、白介素、前列腺素、類固醇、皮質類固醇、集落刺激因子、趨化因子等。

本文所用之術語「C₁-C₆烷基」或「C₁-C₈烷基」分別係指含有介於1個與6個之間或介於1個與8個之間之碳原子的飽和直鏈或具支鏈烴基。C₁-C₆烷基基團之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、新戊基、正己基基團;且C₁-C₈烷基基團之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、新戊基、正己基、庚基、辛基基團。

本文所用之術語「C₂-C₆烯基」或「C₂-C₈烯基」分別表示藉由移除一個氫原子衍生自烴部分之單價基團,其中該烴部分具有至少一個碳-碳雙鍵且含有2個至6個或2個至8個碳原子。烯基包括但不限於(例如)乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基及諸如此類。

本文所用之術語「C₂-C₆炔基」或「C₂-C₈炔基」分別表示藉由移除一個氫原子衍生自烴部分之單價基團,其中該烴部分具有至少一個碳-碳三鍵且含有2個至6個或2個至8個碳原子。代表性炔基包括但不限於(例如)乙炔基、1-丙

炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基及諸如此類。

術語「碳環」係指含有零個雜原子環原子之飽和(例如,「環烷基」)、部分飽和(例如,「環烯基」或「環炔基」)或完全不飽和(例如,「芳基」)環系統。「環原子」或「環成員」係結合在一起而形成一或多個環之原子。在碳環基團係連接所描繪化學結構中之兩個其他要素之二價部分(例如式I_A中之Z)時,可通過任何兩個可取代環原子使碳環基團附接至該兩個其他要素。C₄-C₆碳環具有4個至6個環原子。

本文所用之術語「C₃-C₈-環烷基」或「C₃-C₁₂-環烷基」分別表示藉由移除一個氫原子衍生自單環或多環飽和碳環狀環化合物之單價基團,其中該飽和碳環狀環化合物具有3個至8個或3個至12個環原子。C₃-C₈-環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基;且C₃-C₁₂-環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、二環[2.2.1]庚基及二環[2.2.2]辛基。

本文所用之術語「C₃-C₈-環烯基」或「C₃-C₁₂-環烯基」分別表示藉由移除一個氫原子衍生自具有至少一個碳-碳雙鍵之單環或多環碳環狀環化合物之單價基團,其中該碳環狀環化合物具有3個至8個或3個至12個環原子。C₃-C₈-環烯基之實例包括(但不限於)環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基及諸如此類;且C₃-C₁₂-環烯基之實例包括(但不限於)環丙烯基、環丁烯基、

環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基及諸如此類。

本文所用之術語「芳基」係指具有1個或2個芳香族環之單環或二環碳環狀環系統，包括(但不限於)苯基、萘基、四氫萘基、二氫茛基、茛基及諸如此類。

本文所用之術語「芳基烷基」係指附接至芳基環之C₁-C₃烷基或C₁-C₆烷基殘基。實例包括(但不限於)苄基、苯乙基及諸如此類。

本文所用之術語「雜芳基」係指具有5個至10個環原子之單環、二環或三環芳香族基團或環，其中至少一個環原子選自S、O及N；其中環中所含任一N或S可視情況經氧化。雜芳基包括(但不限於)吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、苯硫基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹喔啉基及諸如此類。

本文所用之術語「雜芳基烷基」係指附接至雜芳基環之C₁-C₃烷基或C₁-C₆烷基殘基。實例包括(但不限於)吡啶基甲基、嘧啶基乙基及諸如此類。

本文所用之術語「經取代」係指上面1個、2個或3個或更多個氫原子獨立地經下列取代基替代，該等取代基包括(但不限於)-F、-Cl、-Br、-I、-OH、受保護羥基、-NO₂、-CN、-NH₂、N₃、受保護胺基、烷氧基、硫代烷氧基、側氧基、-鹵基-C₁-C₁₂-烷基、-鹵基-C₂-C₁₂-烯基、-鹵基-C₂-C₁₂-炔基、-鹵基-C₃-C₁₂-環烷基、-NH-C₁-C₁₂-烷基、-NH-C₂-C₁₂-烯基、-NH-C₂-C₁₂-炔基、-NH-C₃-C₁₂-環烷基、

-NH-芳基、-NH-雜芳基、-NH-雜環烷基、-二烷基胺基、
 -二芳基胺基、-二雜芳基胺基、-O-C₁-C₁₂-烷基、-O-C₂-
 C₁₂-烯基、-O-C₂-C₁₂-炔基、-O-C₃-C₁₂-環烷基、-O-芳
 基、-O-雜芳基、-O-雜環烷基、-C(O)-C₁-C₁₂-烷基、
 -C(O)-C₂-C₁₂-烯基、-C(O)-C₂-C₁₂-炔基、-C(O)-C₃-C₁₂-環
 烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-C(O)-雜環烷基、
 -CONH₂、-CONH-C₁-C₁₂-烷基、-CONH-C₂-C₁₂-烯基、
 -CONH-C₂-C₁₂-炔基、-CONH-C₃-C₁₂-環烷基、-CONH-芳
 基、-CONH-雜芳基、-CONH-雜環烷基、-OCO₂-C₁-C₁₂-烷
 基、-OCO₂-C₂-C₁₂-烯基、-OCO₂-C₂-C₁₂-炔基、-OCO₂-C₃-
 C₁₂-環烷基、-OCO₂-芳基、-OCO₂-雜芳基、-OCO₂-雜環烷
 基、-OCONH₂、-OCONH-C₁-C₁₂-烷基、-OCONH-C₂-C₁₂-
 烯基、-OCONH-C₂-C₁₂-炔基、-OCONH-C₃-C₁₂-環烷基、
 -OCONH-芳基、-OCONH-雜芳基、-OCONH-雜環烷基、
 -NHC(O)-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(O)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(O)-
 C₂-C₁₂-炔基、-NHC(O)-C₃-C₁₂-環烷基、-NHC(O)-芳基、
 -NHC(O)-雜芳基、-NHC(O)-雜環烷基、-NHCO₂-C₁-C₁₂-烷
 基、-NHCO₂-C₂-C₁₂-烯基、-NHCO₂-C₂-C₁₂-炔基、
 -NHCO₂-C₃-C₁₂-環烷基、-NHCO₂-芳基、-NHCO₂-雜芳
 基、-NHCO₂-雜環烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH-C₁-
 C₁₂-烷基、-NHC(O)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(O)NH-C₂-C₁₂-
 炔基、-NHC(O)NH-C₃-C₁₂-環烷基、-NHC(O)NH-芳基、
 -NHC(O)NH-雜芳基、-NHC(O)NH-雜環烷基、
 NHC(S)NH₂、-NHC(S)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(S)NH-C₂-

C_{12} -烯基、-NHC(S)NH- C_2 - C_{12} -炔基、-NHC(S)NH- C_3 - C_{12} -環烷基、-NHC(S)NH-芳基、-NHC(S)NH-雜芳基、-NHC(S)NH-雜環烷基、-NHC(NH)NH₂、-NHC(NH)NH- C_1 - C_{12} -烷基、-NHC(NH)NH- C_2 - C_{12} -烯基、-NHC(NH)NH- C_2 - C_{12} -炔基、-NHC(NH)NH- C_3 - C_{12} -環烷基、-NHC(NH)NH-芳基、-NHC(NH)NH-雜芳基、-NHC(NH)NH-雜環烷基、-NHC(NH)- C_1 - C_{12} -烷基、-NHC(NH)- C_2 - C_{12} -烯基、-NHC(NH)- C_2 - C_{12} -炔基、-NHC(NH)- C_3 - C_{12} -環烷基、-NHC(NH)-芳基、-NHC(NH)-雜芳基、-NHC(NH)-雜環烷基、-C(NH)NH- C_1 - C_{12} -烷基、-C(NH)NH- C_2 - C_{12} -烯基、-C(NH)NH- C_2 - C_{12} -炔基、-C(NH)NH- C_3 - C_{12} -環烷基、-C(NH)NH-芳基、-C(NH)NH-雜芳基、-C(NH)NH-雜環烷基、-S(O)- C_1 - C_{12} -烷基、-S(O)- C_2 - C_{12} -烯基、-S(O)- C_2 - C_{12} -炔基、-S(O)- C_3 - C_{12} -環烷基、-S(O)-芳基、-S(O)-雜芳基、-S(O)-雜環烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NH- C_1 - C_{12} -烷基、-SO₂NH- C_2 - C_{12} -烯基、-SO₂NH- C_2 - C_{12} -炔基、-SO₂NH- C_3 - C_{12} -環烷基、-SO₂NH-芳基、-SO₂NH-雜芳基、-SO₂NH-雜環烷基、-NH-SO₂- C_1 - C_{12} -烷基、-NH-SO₂- C_2 - C_{12} -烯基、-NH-SO₂- C_2 - C_{12} -炔基、-NH-SO₂- C_3 - C_{12} -環烷基、-NH-SO₂-芳基、-NH-SO₂-雜芳基、-NH-SO₂-雜環烷基、-CH₂NH₂、-CH₂SO₂CH₃、-芳基、-芳基烷基、-雜芳基、-雜芳基烷基、-雜環烷基、- C_3 - C_{12} -環烷基、聚烷氧基烷基、聚烷氧基、-甲氧基甲氧基、-甲氧基乙氧基、-SH、-S- C_1 - C_{12} -烷基、-S- C_2 - C_{12} -烯基、-S- C_2 - C_{12} -炔基、-S- C_3 - C_{12} -環烷

基、-S-芳基、-S-雜芳基、-S-雜環烷基、甲硫基甲基或-L'-R'(其中L'係C₁-C₆伸烷基、C₂-C₆伸烯基或C₂-C₆伸炔基，且R'係芳基、雜芳基、雜環基、C₃-C₁₂環烷基或C₃-C₁₂環烯基)。應瞭解，芳基、雜芳基、烷基及諸如此類可進一步經取代。在一些情形下，經取代部分中之每一取代基另外視情況經一或多個基團取代，每一基團獨立地選自-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NO₂、-CN或-NH₂。

根據本發明，本文所述芳基、經取代芳基、雜芳基及經取代雜芳基中之任一者可為任一芳香族基團。芳香族基團可經取代或未經取代。

應瞭解，本文所述任一烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基部分亦可為脂肪族基團、脂環族基團或雜環基團。「脂肪族基團」係可含有碳原子、氫原子、鹵素原子、氧、氮或其他原子之任一組合且視情況含有一或多個不飽和單元(例如，雙鍵及/或三鍵)之非芳香族部分。脂肪族基團可為直鏈、具支鏈或環狀，且較佳含有介於約1個與約24個間之碳原子、更通常介於約1個與約12個間之碳原子。例如，除脂肪族烴基團以外，脂肪族基團還包括(例如)聚烷氧基烷基，例如聚伸烷基二醇、聚胺及聚亞胺。該等脂肪族基團可進一步經取代。應瞭解，脂肪族基團可用於代替本文所述之烷基、烯基、炔基、伸烷基、伸烯基及伸炔基。

本文所用之術語「脂環族」表示藉由移除一個氫原子衍生自單環或多環飽和碳環狀環化合物之單價基團。實例包

括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、二環[2.2.1]庚基及二環[2.2.2]辛基。該等脂環族基團可進一步經取代。

術語「雜環烷基」與「雜環基」可互換使用，且係指非芳香族3員、4員、5員、6員或7員環或二環或三環基團稠合系統，其中：(i)每一環含有介於1個與3個間之雜原子，其獨立地選自氧、硫及氮，(ii)每一5員環具有0個至1個雙鍵且每一6員環具有0個至2個雙鍵，(iii)氮及硫雜原子可視情況經氧化，(iv)氮雜原子可視情況經四級化；(v)以上環中之任一者可稠合至苯環，且(vi)其餘環原子係碳原子，其可視情況經側氧基取代。代表性雜環烷基包括(但不限於)[1,3]二氧戊環、吡咯啉基、吡唑啉基、吡啶基、咪唑啉基、咪唑啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、噁唑啉基、異噁唑啉基、嗎啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、喹喔啉基、嗒嗪酮基及四氫呋喃基。該等雜環基團可進一步經取代而得到經取代雜環基。

應瞭解，在本發明之各個實施例中，經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基烷基、雜芳基烷基及雜環烷基意欲為單價或二價的。因此，伸烷基、伸烯基及伸炔基、伸環烷基、伸環烯基、伸環炔基、伸芳基烷基、伸雜芳基烷基及伸雜環烷基欲包括在以上定義內，且適用於以合適化合價提供本文中之化學式。

本文所用之術語「羥基活化基團」係指業內已知可活化羥基以使其在合成程序期間(例如在取代或消去反應中)脫

離之不穩定化學部分。羥基活化基團之實例包括(但不限於)甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基、對-硝基苯甲酸酯基、膦酸酯基及諸如此類。

本文所用之術語「經活化羥基」係指經如上文所定義之羥基活化基團活化之羥基，例如，該等羥基活化基團包括甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基、對-硝基苯甲酸酯基、膦酸酯基。

本文所用之術語「受保護羥基」係指受如上文所定義之羥基保護基團保護之羥基，該等羥基保護基團包括苯甲醯基、乙醯基、三甲基甲矽烷基、三乙基甲矽烷基、甲氧基甲基。

本文所用之術語「鹵基」及「鹵素」係指選自氟、氯、溴及碘之原子。

本文所述化合物含有一或多個不對稱中心且由此產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，該等形式可根據絕對立體化學定義為(R)-或(S)-、或對於胺基酸而言定義為(D)-或(L)-。本發明意欲包括所有該等可能之異構體、以及其外消旋及純光學形式。光學異構體可藉由上文所述程序自其相應光學活性前體或藉由拆分外消旋混合物來製備。拆分可在拆分劑存在下藉由層析或藉由重複結晶或藉由該等技術之某一組合來實施，該等技術已為熟習此項技術者所習知。關於拆分之更多細節可參見Jacques等人，**Enantiomers, Racemates, and Resolutions** (John Wiley & Sons, 1981)。當本文所述化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何

不對稱性中心時，除非另有說明，否則意味著該等化合物包括E及Z幾何異構體。同樣，亦欲包括所有互變異構形式。除非文中說明，否則本文中出現之任一碳-碳雙鍵之構型僅係出於方便之目的而選擇且並非意欲指定具體構型；因此，本文任意繪示為反式之碳-碳雙鍵可為順式、反式或二者以任一比例之混合物。

本文所用之術語「個體」係指哺乳動物。因此，個體係指(例如)犬、貓、馬、牛、豬、豚鼠及諸如此類。較佳地，個體係人類。當個體係人類時，個體此處可稱為患者。

本文所用之術語「醫藥上可接受之鹽」係指藉由本發明製程所形成之化合物之鹽，該等鹽在可靠的醫學判斷範圍內適用於接觸人類或低等動物之組織而不會產生過度的毒性、刺激、過敏反應及諸如此類，並與合理的利益/風險比相稱。醫藥上可接受之鹽已為業內所熟知。

本文所用之術語「羥基保護基團」係指業內已知可在合成程序期間保護羥基免於不期望反應之不穩定化學部分。在該(等)合成程序後，可選擇性移除如本文所述之羥基保護基團。業內已知之羥基保護基團概述於T.H. Greene及P.G., S. M. Wuts, **Protective Groups in Organic Synthesis**, 第三版, John Wiley & Sons, New York (1999)中。羥基保護基團之實例包括苄基氧基羰基、4-硝基苄基氧基羰基、4-溴苄基氧基羰基、4-甲氧基苄基氧基羰基、甲氧基羰基、第三丁氧基羰基、異丙氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、

2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基羰基、2-糠基氧基羰基、烯丙基氧基羰基、乙醯基、甲醯基、氯乙醯基、三氯乙醯基、甲氧基乙醯基、苯氧基乙醯基、苯甲醯基、甲基、第三丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲矽烷基乙基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、苄基、對-甲氧基苄基二苯基甲基、三苯基甲基(三苯甲基)、四氫呋喃基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、苄基氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基、甲磺醯基、對-甲苯磺醯基、三甲基甲矽烷基、三乙基甲矽烷基、三異丙基甲矽烷基及諸如此類。本發明之較佳羥基保護基團係乙醯基(Ac或 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$)、苯甲醯基(Bz或 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$)及三甲基甲矽烷基(TMS或 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)。Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)中詳細闡述醫藥上可接受之鹽。該等鹽可在本發明化合物之最後分離及純化期間原位製備，或藉由使游離鹼官能基與適宜有機酸反應來單獨製備。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)無毒性酸加成鹽，例如，胺基與下列形成之鹽：無機酸，例如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸；或有機酸，例如乙酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸；或藉由使用業內所用其他方法(例如離子交換)形成之鹽。其他醫藥上可接受之鹽包括(但不限於)己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷

基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及諸如此類。代表性的鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及諸如此類。其他醫藥上可接受之鹽包括(若適宜)使用抗衡離子(例如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1個至6個碳原子之烷基磺酸根及芳基磺酸根)形成之無毒性銨、四級銨及胺陽離子。

本文所用之術語「胺基保護基團」係指業內已知可在合成程序期間保護胺基免於不期望反應之不穩定化學部分。在該(等)合成程序後，可選擇性移除如本文所述之胺基保護基團。業內已知之胺基保護基團概述於T.H. Greene及P.G. M. Wuts, **Protective Groups in Organic Synthesis**, 第三版, John Wiley & Sons, New York (1999)中。胺基保護基團之實例包括(但不限於)第三丁氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基、苄基氧基羰基及諸如此類。

本文所用之術語「醫藥上可接受之酯」係指藉由本發明製程所形成之化合物之酯，其在活體內水解且包括在人體

內容易分解而留下母體化合物或其鹽者。適宜之酯基團包括(例如)衍生自醫藥上可接受之脂肪族羧酸(尤其鏈烷酸、鏈烯酸、環烷酸及烷二酸)者，其中每一烷基或烯基部分較佳具有不超過6個碳原子。具體酯之實例包括(但不限於)甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯及乙基琥珀酸酯。

本文所用之術語「醫藥上可接受之前藥」係指藉由本發明製程所形成之化合物之前藥，該等前藥在可靠的醫學判斷範圍內適用於接觸人類或低等動物之組織而不會產生過度的毒性、刺激、過敏反應及諸如此類，並與合理的利益/風險比相稱，且對其預期用途而言有效，可能時亦指本發明化合物之兩性離子形式。本文所用之「前藥」意指在活體內藉由代謝方式(例如藉由水解)可轉化成本發明化學式所描述之任一化合物的化合物。業內已知前藥之各種形式，例如，如下列文獻中所論述者：Bundgaard(編輯)，Design of Prodrugs, Elsevier (1985)；Widder等人(編輯)，Methods in Enzymology，第4卷，Academic Press (1985)；Krogsgaard-Larsen等人(編輯)，「Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development」，第5章，113-191 (1991)；Bundgaard等人，Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38 (1992)；Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 及下列等等 (1988)；Higuchi及Stella(編輯)，Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975)；及 Bernard

Testa及Joachim Mayer,「Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology」, John Wiley and Sons有限公司(2002)。

本文所用之術語「非質子溶劑」係指具有相對惰性質子活性之溶劑，即，不充當質子供體。實例包括(但不限於)烴，例如己烷及甲苯，例如，鹵代烴，例如，二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿及諸如此類；雜環化合物，例如，四氫呋喃及N-甲基吡咯啉酮；及醚，例如乙醚、雙-甲氧基甲基醚。該等溶劑已為熟習此項技術者所熟知，且個別溶劑或其混合物可較佳用於特定化合物及反應條件，例如，此取決於諸如試劑穩定性、試劑反應性及較佳溫度範圍等因素。非質子溶劑之更多論述可參見有機化學課本或專門著作，例如：**Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification**，第4版，由John A. Riddick等人編輯，第II卷，**Techniques of Chemistry Series**, John Wiley & Sons, NY, 1986。

本文所用之術語「給質子有機溶劑」或「質子溶劑」係指易於提供質子之溶劑，例如醇，例如，甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇及諸如此類。該等溶劑已為熟習此項技術者所熟知，且個別溶劑或其混合物可較佳用於特定化合物及反應條件，例如，此取決於諸如試劑穩定性、試劑反應性及較佳溫度範圍等因素。給質子溶劑之更多論述可參見有機化學課本或專門著作，例如：**Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification**，第

4版，由 John A. Riddick 等人編輯，第II卷，**Techniques of Chemistry Series**, John Wiley & Sons, NY, 1986。

本發明所設想之取代基及變量之組合僅為可形成穩定化合物者。本文所用之術語「穩定的」係指化合物具有足以達成製造之穩定性且在足夠長的時間段內保持化合物完整性以用於本文詳述之用途(例如，治療性或預防性投與個體)。

所合成化合物可自反應混合物分離得到並進一步藉由諸如管柱層析、高壓液相層析或重結晶等方法進行純化。此外，各合成步驟可以交替次序或依次實施以得到期望化合物。另外，本文所描述之溶劑、溫度、反應持續時間等僅係出於闡釋之目的且改變反應條件亦會產生本發明之期望橋接巨環產物。用於合成本文所述化合物之合成化學轉化及保護基團之方法(保護及去保護)包括(例如)闡述於下列文獻中者：R. Larock, **Comprehensive Organic Transformations**, VCH Publishers (1989)；T.W. Greene及P.G.M. Wuts, **Protective Groups in Organic Synthesis**，第2版，John Wiley and Sons (1991)；L. Fieser及M. Fieser, **Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis**, John Wiley and Sons (1994)；及L. Paquette編輯，**Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis**, John Wiley and Sons (1995)。

本發明化合物可經由本文所描述之合成方式藉由添加各種官能基加以修飾以選擇性地增強生物性質。該等修飾包括達成以下效果者：提高向指定生物系統(例如，血液、

淋巴系統、中樞神經系統)中之生物滲透性、提高口服利用度、增加溶解性以允許注射投與、改變代謝及改變排泄速率。

醫藥組合物

本發明醫藥組合物包含與一或多種醫藥上可接受之載劑一起調配之治療有效量的本發明化合物。本文所用之術語「醫藥上可接受之載劑」意指任一類型的無毒性惰性固體、半固體或液體填料、稀釋劑、囊封物質或調配助劑。可用作醫藥上可接受之載劑之物質的一些實例為：糖類，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，例如可可油及栓劑蠟；油類，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇類，例如丙二醇；酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液、以及其他無毒性相容性潤滑劑(例如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)、以及著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑，根據調配者判斷，防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。本發明醫藥組合物可口服、經直腸、非經腸、經腦池內、經陰道內、經腹膜內、局部(例如經由粉末、軟膏或滴劑)、經頰內或以口服或鼻用噴霧形式投與人類及其他動物。

本發明醫藥組合物可口服、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰內、經陰道或經由植入式貯存器投與，較佳藉由口服投與或藉由注射投與。本發明醫藥組合物可含有任一習用無毒性醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在一些情形下，可用醫藥上可接受之酸、鹼或緩衝劑調節調配物之pH以增強經調配化合物或其遞送形式之穩定性。本文所用之術語非經腸包括皮下、皮內、靜脈內、肌內、動脈內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內及顱內注射或輸注技術。

用於口服投與之液體劑型包括醫藥上可接受之乳液、微型乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物以外，液體劑型可含有業內常用之惰性稀釋劑，例如，水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，例如，乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(具體而言，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及山梨糖醇酐之脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀釋劑以外，口服組合物亦可包括佐劑，例如，潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑。

可按照已知技術，使用適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如，無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為存於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如，存於1,3-丁二醇中之溶液。可使用之可接受之媒劑及溶劑包括

水、林格氏溶液、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。另外，通常使用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用包括合成甘油單酸酯或甘油二酸酯之任何溫和的不揮發性油。另外，在可注射製劑中可使用諸如油酸等脂肪酸。

可注射調配物可(例如)藉由經由截留細菌之過濾器過濾或藉由納入滅菌劑來滅菌，該等滅菌劑呈可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。

為了延長藥物之作用，通常期望自皮下或肌內注射來減緩藥物吸收。此可藉由使用水溶性較差之結晶或非晶形物質的液體懸浮液來達成。藥物吸收速率則取決於其溶解速率，而溶解速率又可取決於晶體大小及結晶形式。或者，可藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來達成非經腸投與藥物形式之延遲吸收性。藉由在生物可降解聚合物(例如，聚交酯-聚乙醇酸交酯)中形成藥物之微膠囊基質來製備可注射儲積形式。可端視藥物與聚合物之比率及所用具體聚合物之性質來控制藥物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酐)。儲積可注射調配物亦藉由將藥物包裹於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

用於直腸或陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與適宜無刺激性賦形劑或載劑(例如可可油、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，賦形劑或載劑在環

境溫度下為固體但在體溫下為液體，且因此可在直腸或陰道腔內融化並釋放活性化合物。

用於口服投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。在該等固體劑型中，將活性化合物與至少一種醫藥上可接受之惰性賦形劑或載劑(例如，檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下物質混合：a)填料或增量劑，例如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸；b)黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，例如甘油；d)崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，例如石蠟；f)吸收促進劑，例如四級銨化合物；g)潤濕劑，例如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯；h)吸收劑，例如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉；及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，劑型亦可包含緩衝劑。

在使用諸如乳糖(lactose, milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可使用類似類型的固體組合物作為填料。

活性化合物亦可呈具有一或多種上述賦形劑之微膠囊形式。可使用諸如腸溶包膜、釋放控制包膜及醫藥調配技術中習知之其他包膜等包膜及包殼來製備錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型。在該等固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑(例如，蔗糖、乳糖或澱

粉)混合。該等劑型除惰性稀釋劑以外亦可如通常作法一樣包含其他物質，例如壓片潤滑劑及其他壓片助劑(例如硬脂酸鎂及微晶纖維素)。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有遮光劑，且亦可為視情況以延遲方式僅(或優先)在腸道之某一部分釋放活性成份的組合物。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物物質及蠟。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、膏糊、乳霜、洗劑、凝膠、粉末、溶液、噴霧、吸入劑或貼片。若需要，可在無菌條件下將活性組份與醫藥上可接受之載劑及任一所需防腐劑或緩衝劑混合。本發明範圍亦意欲涵蓋眼用調配物、滴耳劑、眼用軟膏、粉末及溶液。

除本發明之活性化合物以外，軟膏、膏糊、乳霜及凝膠還可含有賦形劑，例如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石粉及氧化鋅、或其混合物。

除本發明化合物以外，粉末及噴霧可含有賦形劑，例如乳糖、滑石粉、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或該等物質之混合物。此外，噴霧可含有習用推進劑，例如氯氟烴。

經皮貼劑之額外優點係將化合物受控遞送至身體中。可藉由將化合物溶解或分散於合適介質中來製備該等劑型。

亦可使用吸收促進劑來增加化合物經過皮膚的通量。速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基

質或凝膠中來加以控制。

抗病毒活性

本發明化合物之抑制量或劑量可介於約 0.01 mg/Kg 至約 500 mg/Kg 範圍內，或者為約 1 mg/Kg 至約 50 mg/Kg。抑制量或劑量亦將端視投與途徑以及與其他藥劑共使用之可能性而有所變化。

根據本發明之治療方法，藉由以獲得期望結果所需之量及時間向個體(例如人類或低等哺乳動物)投與抗 C 型肝炎病毒有效量或抑制量的本發明化合物來治療或預防該個體之病毒感染。本發明之另一方法係以獲得期望結果所需之量及時間用抑制量的本發明之化合物或組合物來處理生物試樣。

本文所用之術語本發明化合物之「抗 C 型肝炎病毒有效量」意指足以減少生物試樣中或個體中病毒載量(例如，使得病毒載量減少至少 10%、較佳至少 50%、更佳至少 80%、且最佳至少 90% 或 95%)之化合物的量。如醫學界所充分瞭解，本發明化合物之抗 C 型肝炎病毒有效量將處於適用於任一醫學治療之合理的利益/風險比下。

術語本發明化合物之「抑制量」意指足以減少生物試樣中或個體中 C 型肝炎病毒載量(例如，使得病毒載量減少至少 10%、較佳至少 50%、更佳至少 80%、且最佳至少 90% 或 95%)的量。應瞭解，當向個體投與該抑制量的本發明化合物時，其將處於如由醫師所確定之適用於任一醫學治療之合理的利益/風險比下。本文所用之術語「生物試樣」意

指欲用於投與個體之生物來源物質。生物試樣之實例包括(但不限於)血液及其組份，例如血漿、血小板、血液細胞亞群及諸如此類；器官，例如腎臟、肝臟、心臟、肺及諸如此類；精子及卵子；骨髓及其組份；或幹細胞。因此，本發明之另一實施例係藉由使生物試樣與抑制量的本發明化合物或醫藥組合物接觸來處理該生物試樣的方法。

當個體病狀得到改善時，視需要可投與維持劑量的本發明之化合物、組合物或組合。隨後，可根據症狀將投與劑量或頻率、或二者降低至可保持所改善病狀之大小，當症狀已緩解至期望程度時，應停止治療。然而，任一疾病症狀復發時，個體可能需要長期間歇治療。

然而，應瞭解，本發明化合物及組合物之總日用量應由主治醫師在可靠的醫學判斷範圍內決定。任一具體患者之特定抑制劑量可取決於多種因素，包括所治療病症及該病症之嚴重程度；所使用之特定化合物之活性；所使用之特定組合物；患者之年齡、體重、總體健康狀況、性別及飲食；所使用之特定化合物之投與時間、投與途徑及排泄速率；治療持續時間；與所使用之特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫學界熟知之類似因素。

以單次或分次劑量投與個體之本發明化合物之總日抑制劑量可為(例如)以下量：0.01 mg/kg體重至50 mg/kg體重或更通常0.1 mg/kg體重至25 mg/kg體重。單劑量組合物可含有該等量或其約數以達成日劑量。通常，本發明治療方案包含每天以單次或多次劑量向需要該治療之患者投與約10

mg至約1000 mg的本發明化合物。

除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均遵照一般技術人員所習知之含義。本文所提及之所有出版物、專利、公開專利申請案及其他參考文獻之全部內容均以引用方式併入本文中。

縮寫

在下文反應圖及實例之說明中將使用下列縮寫：

ACN：乙腈；

BME：2-巰基乙醇；

BOP：苯并三唑-1-基氧基-叁(二甲基胺基)磷鎢六氟磷酸鹽；

CDI：羰基二咪唑；

COD：環辛二烯；

DAST：二乙基胺基三氟化硫；

DABCYL：6-(N-4'-羧基-4-(二甲基胺基)偶氮苯)-胺基己基-1-O-(2-氟基乙基)-(N,N-二異丙基)-亞磷醯胺；

DBU：1,8-二氮雜二環十一-7-烯；

DCC：N, N'-二環己基碳化二亞胺；

DCM：二氯甲烷；

DIAD：偶氮二甲酸二異丙酯；

DIBAL-H：二異丁基氫化鋁；

DIPEA：二異丙基乙胺；

DMAP：N,N-二甲基胺基吡啶；

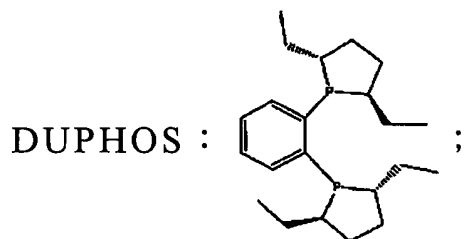
DME：乙二醇二甲基醚；

DMEM：杜貝克氏改良鷹氏培養基(Dulbecco's Modified Eagles Media)；

DMF：N,N-二甲基甲醯胺；

DMSO：二甲亞砜；

DSC：N,N'-二琥珀醯亞胺基碳酸酯；



EDANS：5-(2-胺基-乙基胺基)-萘-1-磺酸；

EDCI或EDC：1-(3-二乙基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；

EtOAc：乙酸乙酯；

EtOH：乙醇；

HATU：O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽；

HCl：鹽酸；

霍瓦內斯氏觸媒(Hoveyda's Cat.)：二氯(鄰-異丙氧基苯基亞甲基)(三環己基膦)鈦(II)；

In：銦；

KHMDS係雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鉀；

Ms：甲磺醯基；

NMM：N-4-甲基嗎啉；

NMO：N-4-甲基嗎啉-N-氧化物；

PyBrOP：溴-三-吡咯啉-磷鎘六氟磷酸鹽；

Ph：苯基；

RCM：環合置換反應；

RT：逆轉錄；

RT-PCR：逆轉錄-聚合酶鏈反應；

TBME：第三丁基甲基醚；

TEA：三乙胺；

TFA：三氟乙酸；

THF：四氫呋喃；

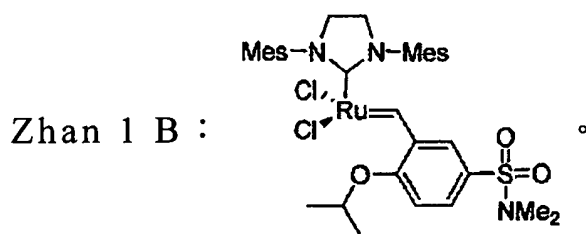
TLC：薄層層析；

TPAP 過鈦酸四丙基銨；

TPP或PPh₃：三苯基膦；

tBOC或Boc：第三丁基氧基羰基；

Xantphos：4,5-雙-二苯基膦基-9,9-二甲基-9H-咕啉；且



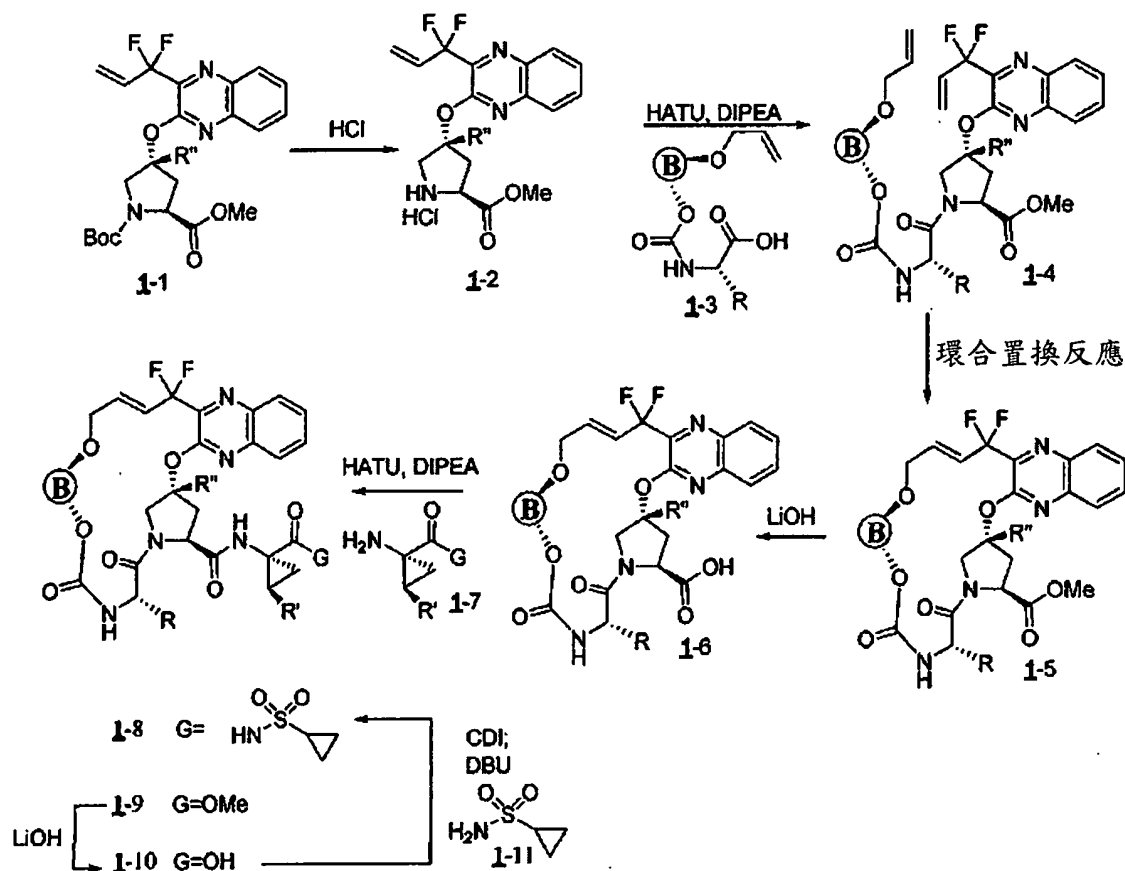
合成方法

結合下列合成反應圖將更好地理解本發明之化合物及製程，該等反應圖闡釋可藉以製備本發明化合物之方法，其僅意欲作為闡釋且並非限制本發明之範圍。熟習此項技術者將易知所揭示實施例之各種改變及修改，且可在不背離本發明之精神及隨附申請專利範圍之範圍的情況下作出該等改變及修改，其包括(不限於)與本發明之化學結構、取

代基、衍生物及/或方法相關者。

反應圖1中例示喹喔啉基巨環化合物之製備。在酸性條件下在室溫下脫去喹喔啉衍生物1-1(對於製備參見反應圖2)之Boc保護基團(酸可選自(但不限於)存於二噁烷中之HCl或存於乙酸乙酯或TFA中之HCl。關於脫去Boc保護基團之更多細節參見：T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第四版, John Wiley and Sons, 2006)以得到胺1-2，使用肽偶合試劑(偶合試劑可選自(但不限於)HATU/DIPEA、DCC/DMAP，關於肽偶合試劑之更多細節參見：Christian A. G. N. Montalbetti等人，*Tetrahedron* 2005, 61, 10827)使其與酸1-3偶合，獲得二烯1-4。二烯1-4與基於鈦之觸媒的環合置換反應得到期望的巨環烯烴1-5(關於環合置換反應之更多細節參見最近的綜述：Grubbs等人，*Acc. Chem. Res.*, 1995, 28, 446；Shrock等人，*Tetrahedron* 1999, 55, 8141；Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3012；Trnka等人，*Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 18；及Hoveyda等人，*Chem. Eur. J.* 2001, 7, 945)。

反應圖 1

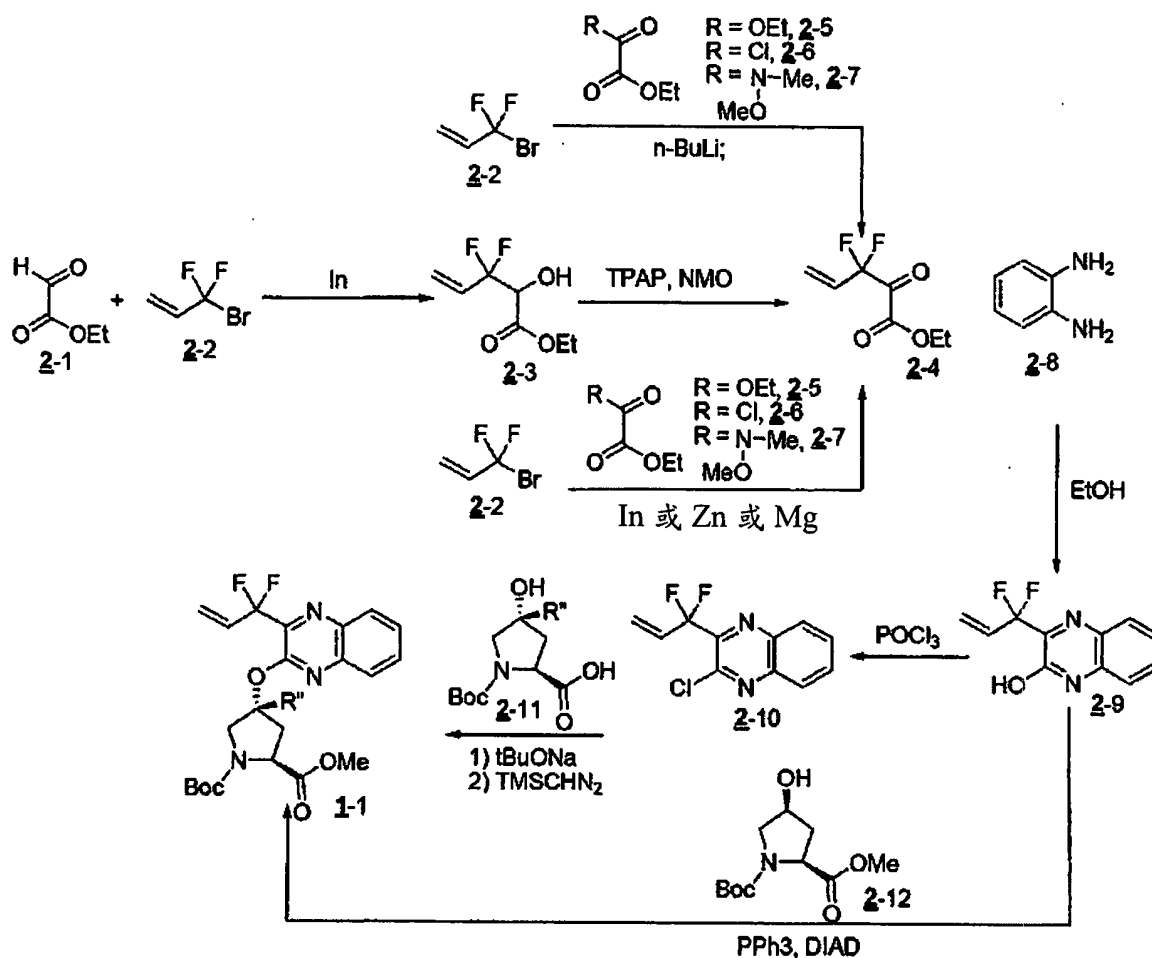


其中 R'、R、G 及 $\textcircled{\text{B}}$ 係如先前式 I 中所定義。

可用無機鹼(例如，但不限於 LiOH、NaOH、KOH)來使巨環酯 1-5 水解成對應酸 1-6。使用醯胺偶合試劑使所得酸 1-6 與胺 1-7 偶合(偶合試劑可選自(但不限於)HATU、DCC 及 HOBT，在有機鹼(例如，但不限於 DIEPA、TEA、DMAP)存在下；關於醯胺形成之更多細節參見最近的綜述：Christian A. G. N. Montalbetti 等人，*Tetrahedron* **2005**, 61, 10827)，獲得醯胺 1-8 或 1-9。或者，醯胺 1-8 可自酸 1-10 來製備，酸 1-10 自酯 1-8 之水解而合成得到。在有機鹼(例如，但不限於 DBU)存在下，用 CDI 活化酸 1-9 且隨後與

磺醯胺 1-11 偶合，獲得標題化合物 1-8。

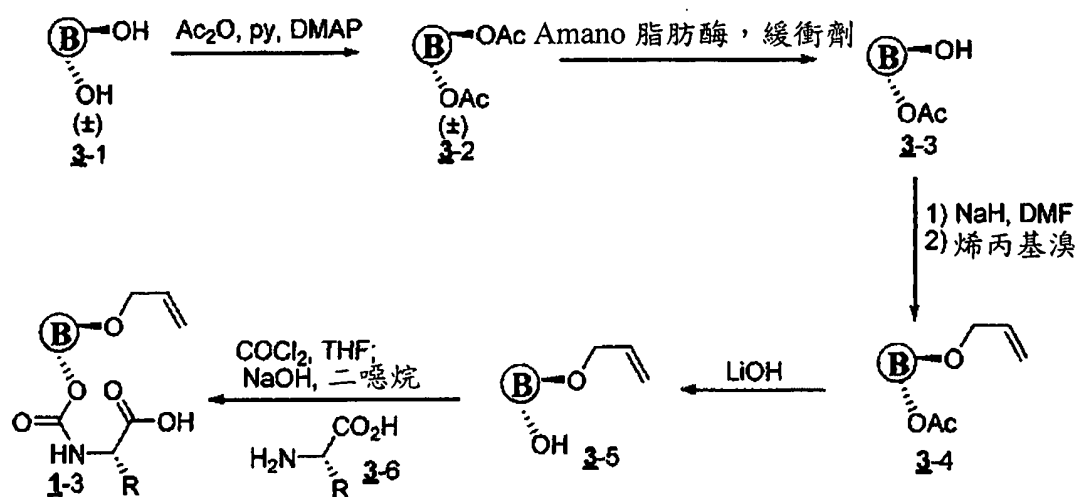
反應圖 2



反應圖 2 中例示喹啉衍生物 1-1 之合成。使用金屬(例如，但不限於 In、Zn、Mg 或 Cr)使溴化物 2-2 與醛 2-1 偶合，獲得羥基酯 2-3，用氧化試劑(例如，但不限於 TPAP/NMO)將其進一步氧化，得到酮酯 2-4。或者，酮酯 2-4 之合成可通過溴化物 2-2 之鋰鹵素交換隨後與酯 2-5 偶合(此程序亦可應用於醯氯 2-6 或 Weinreb 醯胺 2-7)以獲得酮酯 2-4 來實現。再一替代程序係，用金屬(例如，但不限於 In、Zn 或 Mg)處理溴化物 2-2，且然後與醯氯 2-6 或酯 2-5 或

Weinreb 醯胺 2-7 反應，得到 酮酯 2-4。使 酮酯 2-4 與 二胺 2-8 縮合，獲得 喹喔啉 2-9。使用 氯化試劑 (例如但不限於 POCl_3) 使 羥基 喹喔啉 2-9 轉化成 氯 喹喔啉 3-3，使其與可自市面購得之 N-Boc-反-4-羥基-L-脯胺酸 2-11 偶合且隨後酯化，得到 喹喔啉衍生物 1-1。或者，化合物 1-1 可自可自市面購得之 醇 2-12 與 喹喔啉 2-9 之 Mitsunobu 反應合成得到。關於 Mitsunobu 反應之更多細節參見 O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28; D. L. Hughes, *Org. React* **1983**, 29, 1; D. L. Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.* **1996**, 28, 127; 及 J. A. Dodge, S. A. Jones, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, 1, 273; K. C. Kumara Swamy 等人, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2551。

反應圖 3



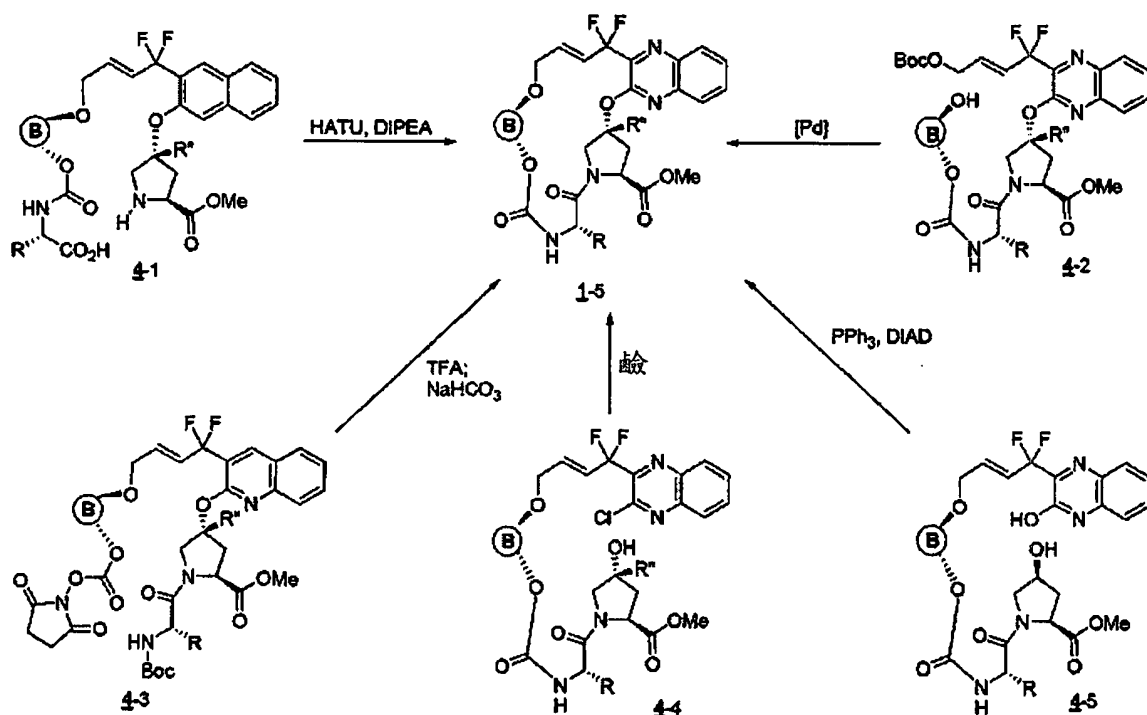
其中 **B** 係如先前式 I 中所定義。

酸 1-3 之合成以外消旋二醇 3-1 醯化獲得 二乙酸酯 3-2 開始 (關於 羥基 醯化 參見: T. W. Greene, *Protective Groups in*

Organic Synthesis, 第四版, John Wiley and Sons, 2006)。

藉由用酶(例如, 但不限於Amano脂肪酶)實施部分去乙酰作用來達成二乙酸酯3-2之動力學拆分, 得到單乙酸酯3-3(M. P. Schneider等人, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*, 1991, 49; 關於動力學拆分之更多資訊參見: H. Pellissier, *Tetrahedron*, 2008, 64, 1563)。單乙酸酯化合物3-3之烯丙基化獲得烯丙基醚3-4, 用無機鹼(例如, 但不限於LiOH、NaOH)使其水解, 獲得醇3-5。在藉由用COCl₂處理醇3-5而氯化(chloroformation)後, 接著與胺基酸3-6偶合, 獲得酸1-3。此外, 烯丙基醚3-5亦可在用NaH使光學純二醇3-1去質子化隨後與烯丙基溴偶合後獲得。

反應圖 4

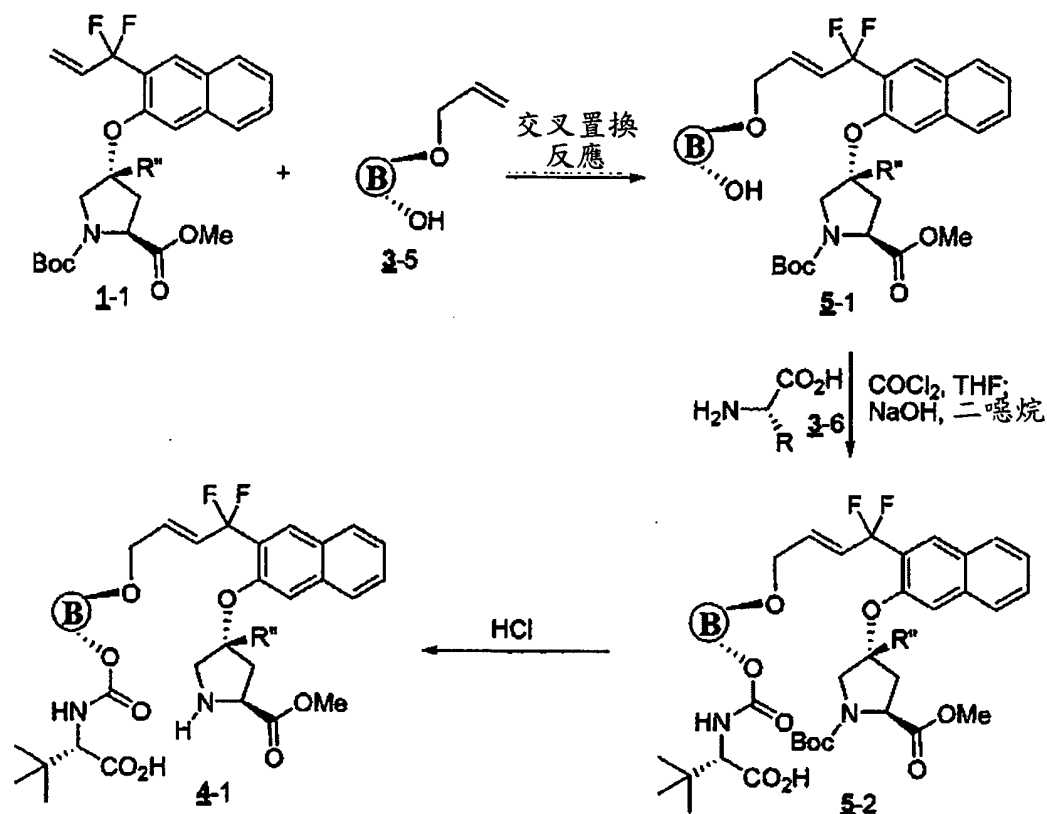


其中R'及ⓑ係如先前式I中所定義。

反應圖4中例示巨環酯1-5之替代合成途徑。此中間體1-

5有許多其他合成途徑，一些前體顯示於反應圖4中。例如，巨環酯1-5可經由以下方式來獲得：在酸4-1中形成醯胺鍵(關於醯胺鍵形成之更多細節參見最近的綜述：Christian A. G. N. Montalbetti等人，*Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827)；烯丙基系Boc衍生物4-2中Pd催化之分子內烯丙基化(Guoqiang Wang等人，*Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4455)；在琥珀醯亞胺基碳酸酯4-3中脫去Boc保護基團(關於胺基甲酸酯去保護參見：T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*，第四版，John Wiley and Sons, **2006**)隨後形成胺基甲酸酯(J. V. Eycken, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5514)；醇4-4中鹼催化之醚形成；以及羥基喹喔啉4-5中之Mitsunobu型醚形成(關於Mitsunobu反應之更多細節參見O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28；D. L. Hughes, *Org. React.* **1983**, *29*, 1；D. L. Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.* **1996**, *28*, 127；及J. A. Dodge, S. A. Jones, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, *1*, 273；K. C. Kumara Swamy等人，*Chem, Rev.* **2009**, *709*, 2551)。

反應圖 5

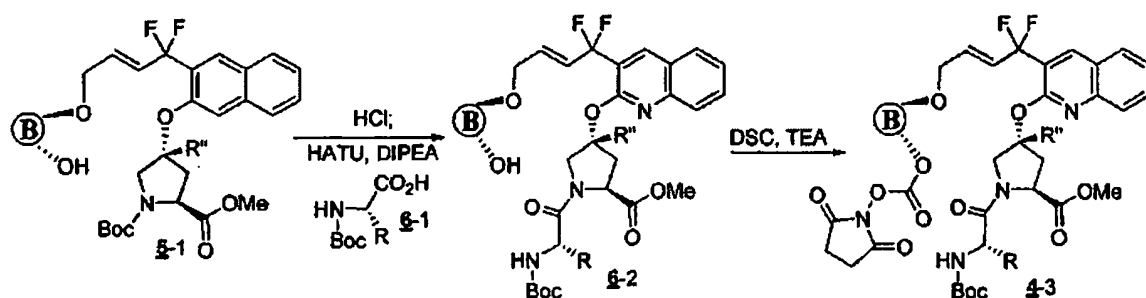


其中 **B** 係如先前式 I 中所定義。

反應圖 5 中例示酸 **4-1** 之合成。喹喔啉衍生物 **1-1** 與烯丙基醚 **3-5** 之交叉置換反應產生醇 **5-1** (關於交叉置換反應之更多細節參見：Grubbs 等人，*J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360；R. Raju 等人，*Org. Lett.* **2006**, *8*, 2139；Y. Schrodi 等人，*Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 45)。將此醇 **5-1** 用光氣 (或某一其他試劑，例如，但不限於三光氣、雙光氣、羰基二咪唑) 處理，隨後與胺基酸 **3-6** 在鹼 (例如，但不限於 LiOH 或 NaOH) 存在下偶合。脫去酸 **5-2** 中之 Boc 保護基團 (關於胺基甲酸酯去保護參見：T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*，第四版，John Wiley and

Sons, 2006)獲得酸4-1。

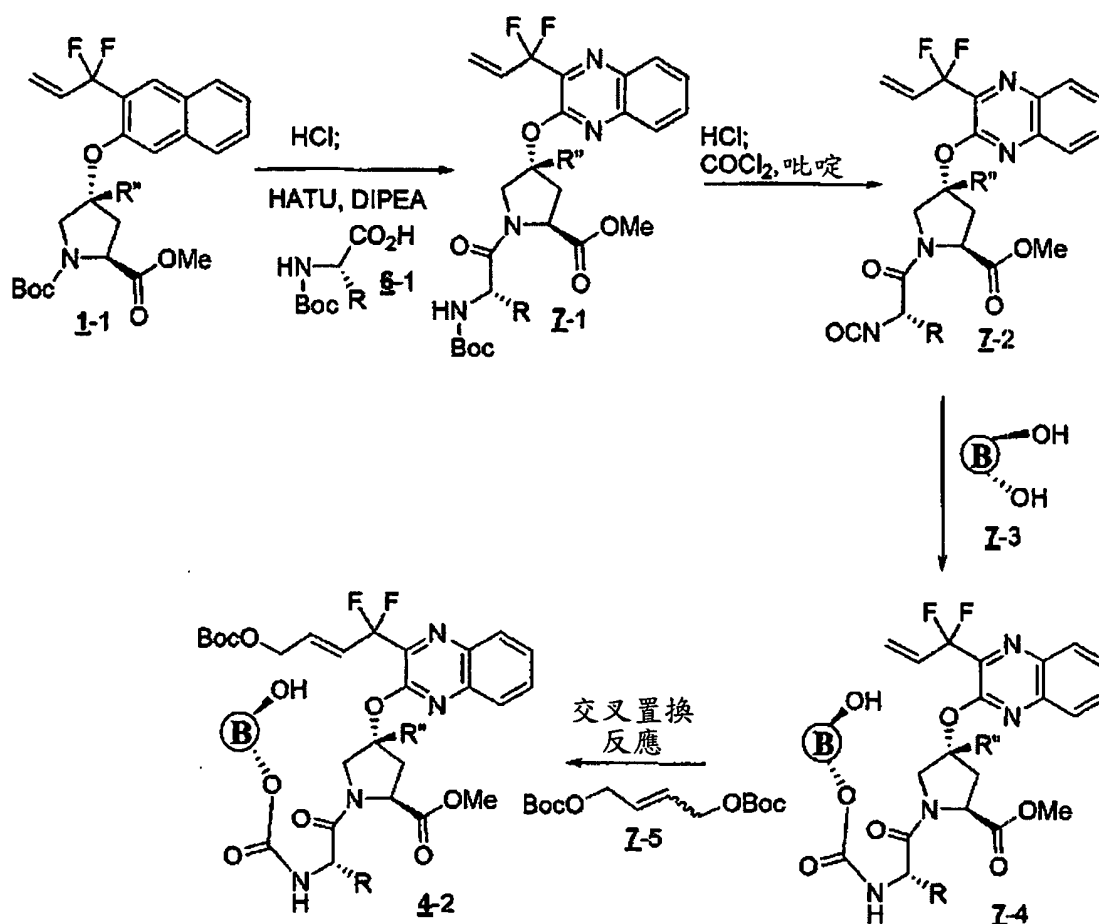
反應圖 6



其中R、R"及 **(B)** 係如先前式I中所定義。

反應圖 6 中例示喹啉基衍生物 **4-3** 之合成。脫去酯 **5-1** 中之 Boc 保護基團 (T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第四版, John Wiley and Sons, 2006) 獲得對應胺, 使用肽偶合試劑 (例如, 但不限於 HATU、或 DCC 或 BOP) 使其與胺基酸 **6-1** 偶合 (關於肽偶合之更多細節參見: Christian A. G N. Montalbetti 等人, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827), 獲得醇 **6-2**。用 DSC/TEA 處理使得醇 **6-2** 中之羥基活化, 獲得琥珀醯亞胺基碳酸酯 **4-3** (關於 DSC 在胺基甲酸酯形成中之應用參見: J. V. Eycken, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 5514)。

反應圖 7

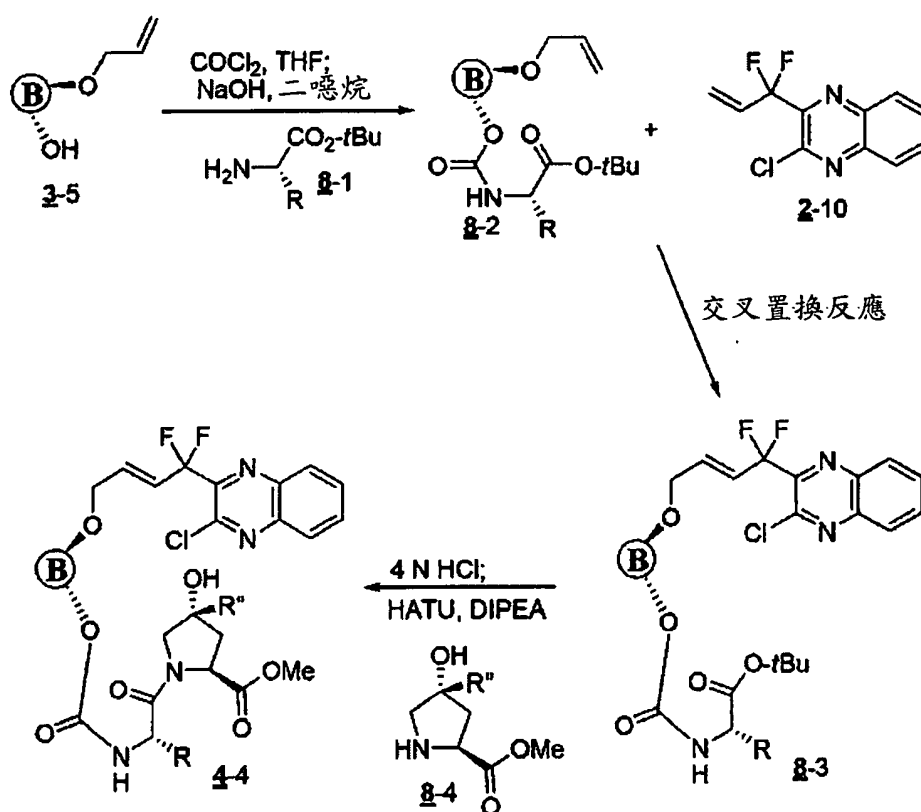


其中 R、R" 及 $\textcircled{B}$ 係如先前式 I 中所定義。

反應圖 7 中例示喹啉基衍生物 4-2 之合成。脫去酯化合物 1-1 中之 Boc 保護基團 (T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第四版, John Wiley and Sons, 2006) 獲得對應酸, 使用肽偶合試劑 (例如, 但不限於 HATU、或 DCC 或 BOP) 使其與胺基酸 6-1 偶合 (關於肽偶合之更多細節參見: Christian A. G. N. Montalbetti 等人, *Tetrahedron* 2005, 61, 10827), 獲得醇 Z-1。在酸性條件下移除化合物 Z-1 中之 Boc 基團, 並將所得胺在鹼 (例如, 但不限於吡啶或 DMAP) 存在下用光氣或其他試劑 (例如, 但不限於三光

氣或雙光氣或羰基二咪唑)處理，獲得異氰酸酯 7-2。在有機鹼(例如，但不限於DBU)存在下，使此異氰酸酯 7-2與二醇 7-3偶合，獲得單醇 7-4。在觸媒存在下烯烴 7-4與受保護二醇 7-5之交叉置換反應獲得醇 4-2(關於交叉置換反應之更多細節參見：Grubbs等人，*J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360；R. Raju等人，*Org. Lett.* **2006**, *8*, 2139；Y. Schrodi等人，*Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 45)。

反應圖 8

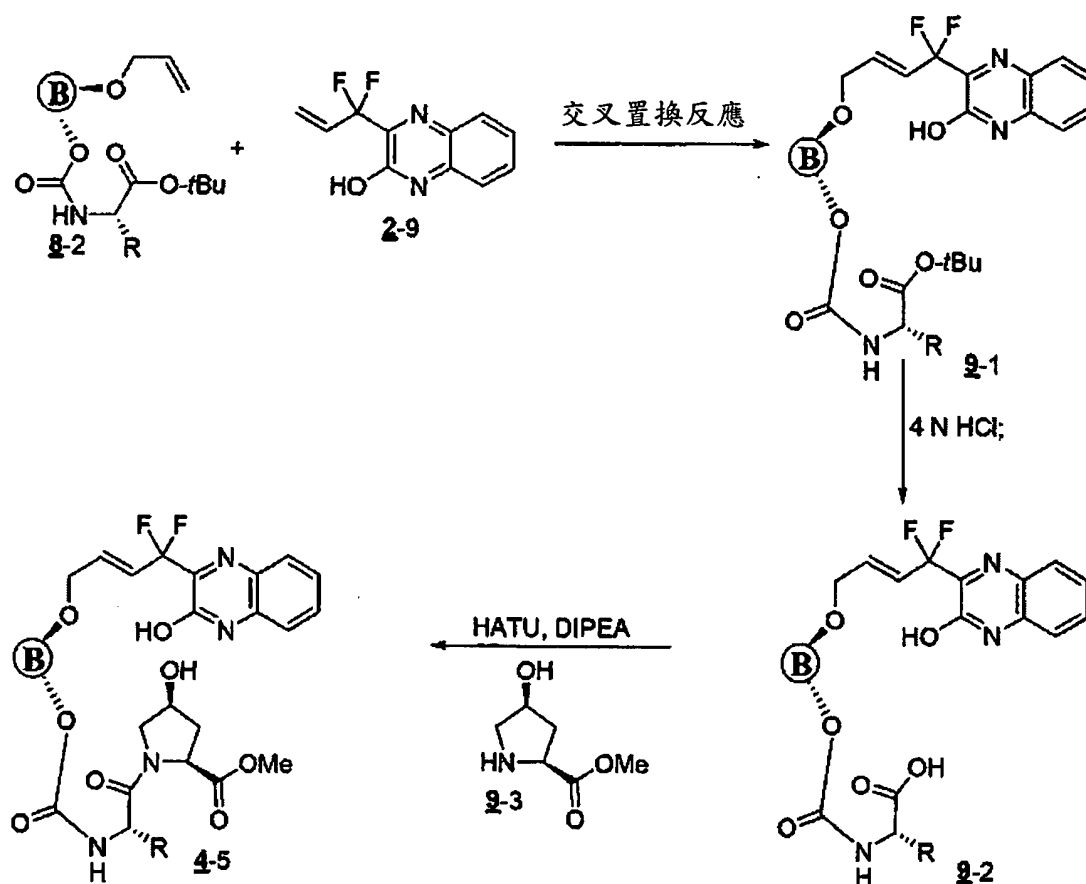


其中 R、R" 及 $\textcircled{\text{B}}$ 係如先前式 I 中所定義。

反應圖 8 中例示喹喔啉基衍生物 4-4 之合成。將醇 3-5 用光氣或其他試劑(例如，但不限於三光氣或雙光氣或羰基二咪唑)處理，且隨後在鹼(例如，但不限於 NaOH)存在下

與胺 **8-1** 偶合，獲得烯烴 **8-2**，使其與喹喔啉基衍生物 **2-10** 發生交叉置換反應，獲得第三丁基酯 **8-3** (關於交叉置換反應之更多細節參見：Grubbs 等人，*J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360；R. Raju 等人，*Org. Lett.* **2006**, *8*, 2139；Y. Schrodi 等人，*Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 45)。在酸性條件(酸選自但不限於 HCl 或 TFA)下脫去化合物 **8-3** 中之第三丁基保護基團，且隨後使用肽偶合試劑與胺 **8-4** 偶合(關於肽偶合之更多細節參見：Christian A. G. N. Montalbetti 等人，*Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827)，獲得喹喔啉基化合物 **4-4**。

反應圖 9

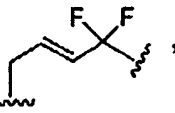


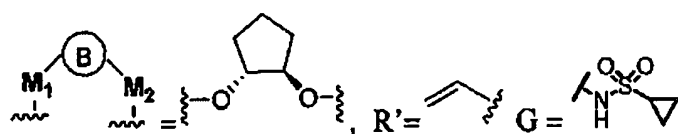
其中R及[ⓑ]係如先前式I中所定義。

反應圖9中例示喹喔啉基衍生物4-5之合成。以與中間體8-3之合成類似之方式，第三丁基酯8-2與喹喔啉基衍生物2-9之交叉置換反應獲得第三丁基酯9-1。可在酸性條件(HCl)下移除9-1中之第三丁基，獲得酸9-2，使用肽偶合試劑(例如，但不限於HATU/DIPEA)使其與胺9-3偶合，獲得中間體4-5。

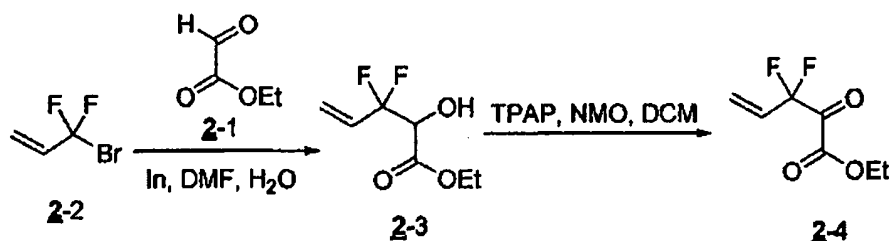
實例

結合以下實例將更好地理解本發明之化合物及製程，該等實例僅意欲作為闡釋且並非限制本發明之範圍。熟習此項技術者將易知所揭示實施例之各種改變及修改，且可在不背離本發明之精神及隨附申請專利範圍之範圍的情況下作出該等改變及修改，其包括(不限於)與本發明之化學結構、取代基、衍生物、調配物及/或方法相關者。

實例1. 式VIII化合物，其中R = , L₁-W-L₂ = ,



步驟1a

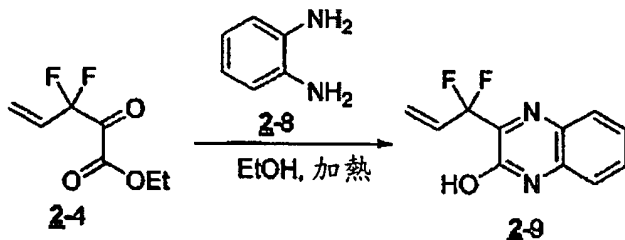


向3-溴-3,3-二氟丙-1-烯2-2 (5.61 g, 35.74 mmol)及乙醛酸乙酯2-1 (6.52 ml, 42.9 mmol, 50%, 存於甲苯中)存於

DMF (80 ml)及水(20 ml)中之溶液中添加鈦粉末。將所得混合物劇烈攪拌6 h，且隨後用TBME稀釋，將混合物過濾並用水、鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮，獲得粗產物2-3 (6.21 g)。此物質未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

向存於DCM (150 ml)中之粗3,3-二氟-2-羥基戊-4-烯酸乙酯2-3 (4.9 g, 27.20 mmol)中添加TPAP (240 mg, 0.68 mmol)及NMO (11.03 g, 81.61 mmol)。將懸浮液在室溫下攪拌5 h，且隨後用DCM稀釋，用水、鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮，獲得粗酮酯2-4。此物質未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

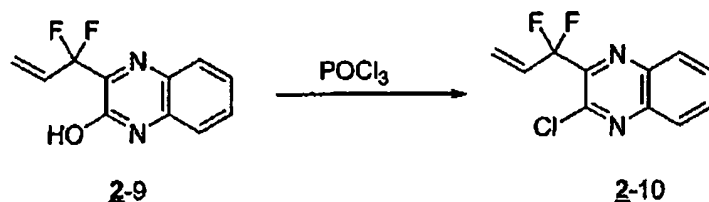
步驟 1b



向粗3,3-二氟-2-側氧基戊-4-烯酸乙酯2-4(自35.74 mmol 3-溴-3,3-二氟丙-1-烯製備)存於EtOH (200 ml)中之溶液中添加鄰-苯-1,2-二胺2-8 (4.64 g, 42.89 mmol)。將所得混合物加熱至回流，保持14 h，且隨後冷卻至室溫，藉由過濾來收集固體，並用冷EtOH洗滌，乾燥後得到喹喔啉2-9 (2.81 g)。在真空中濃縮濾液，並藉由急驟層析在CombiFlash上用己烷至存於己烷中之30%丙酮對殘留物進行純化，獲得另一份喹喔啉2-9 (0.43 g)。MS (ESI): m/z

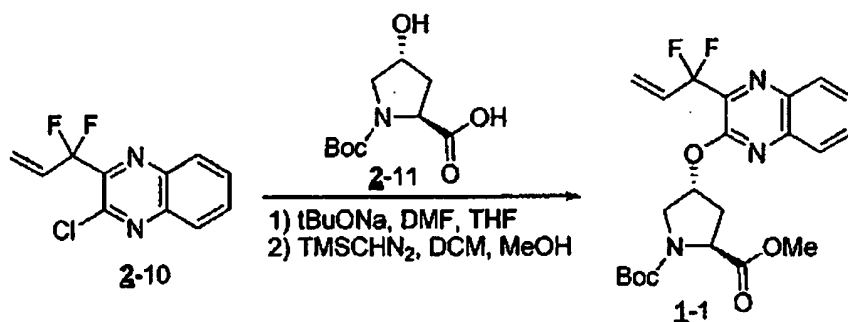
223.09 [M+H]⁺.

步驟 1c



向 3-(1,1-二氟烯丙基)喹喔啉-2-醇 **2-9** (2.31 g, 10.40 mmol) 中添加 POCl₃ (10.8 ml) 及 DMF (1.1 ml)，將所得混合物加熱至 65°C，保持 2 h。將混合物用乙酸乙酯稀釋且隨後緩慢傾倒至冰中。分配後，將有機層用水、NaHCO₃ 溶液及鹽水洗滌，得到期望產物 **2-10** (2.45 g)。此物質未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS (ESI): m/z 241.01 [M+H]⁺.

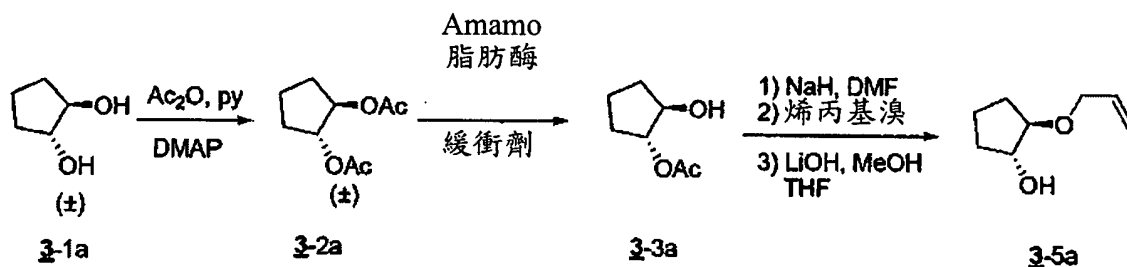
步驟 1d



在 0°C 下，向 N-Boc-反-4-羥基-L-脯胺酸 **2-11** (2.404 g, 10.396 mmol) 存於 DMF (14 ml) 及 THF (60 ml) 中之溶液中逐份添加 t-BuONa (3.0 g, 31.189 mmol)。使反應混合物升溫至室溫。攪拌 1 h 後，將混合物冷卻至 0°C，並添加 2-氯-3-(1,1-二氟烯丙基)喹喔啉 **2-10** (2.45 g，約 10.396 mmol)，並升溫至室溫。攪拌 4 h 後，用 0°C 的 1 N HCl 驟冷反應混合

物。將水性層用 EtOAc 萃取 (3X)，並將有機層合併，用水、鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮。向存於 DCM (50 ml) 及 MeOH (10 ml) 中之殘留物中添加 TMSCHN₂ (10.4 ml, 20.792 mmol, 2.0 M, 存於己烷中)。將溶液在室溫下攪拌 30 min，隨後在真空中濃縮。藉由急驟層析在 CombiFlash 上用己烷至存於己烷中之 30% 乙酸乙酯對殘留物進行純化，獲得期望產物 **1-1** (3.84 g, 82%)。MS (ESI): m/z 450.24 [M+H]。

步驟 1e



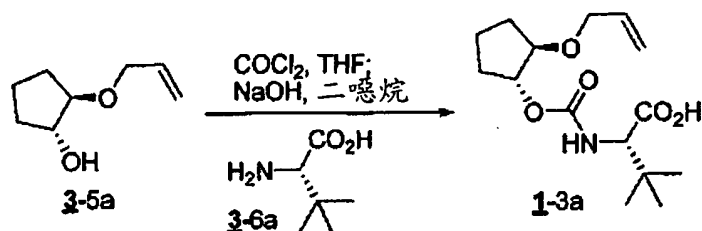
向 (±)-環戊烷-1,2-二醇 **3-1a** (10.02 g, 97.159 mmol) 存於 DCM (20 ml) 及吡啶 (150 ml) 中之溶液中逐份添加乙酸酐 (36.7 ml, 388.63 mmol) 及 DMAP (593 mg)。將所得溶液攪拌 21 h，並在真空中移除溶劑。將殘留物溶解於 EtOAc 中，且所得溶液用 1 N HCl、水、NaHCO₃、水及鹽水洗滌。乾燥有機層並在真空中濃縮。藉由急驟層析在 CombiFlash 上用己烷至存於己烷中之 15% 丙酮對殘留物進行純化，獲得二乙酸酯 **3-2a** (17.1 g, 94%)。

向 (±)-二乙酸環戊烷-1,2-二基酯 **3-2a** (17.0 g, 91.3 mmol) 存於緩衝劑 (pH=7, 140 ml) 中之懸浮液中添加 Amano 脂肪酶 PS (來自 *Burkholderia cepacia*, Aldrich, 1.81 g)。將所

得混合物劇烈攪拌，並經由加料漏斗經18 h添加1 N NaOH (65 ml)以使pH保持為7。將混合物用EtOAc及水稀釋，過濾，並用EtOAc萃取水性層。將有機層合併，用水、鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在真空中濃縮。藉由急驟層析在CombiFlash上用己烷至存於己烷中之35%丙酮對殘留物進行純化，獲得期望產物3-3a (4.6 g, 35%)。

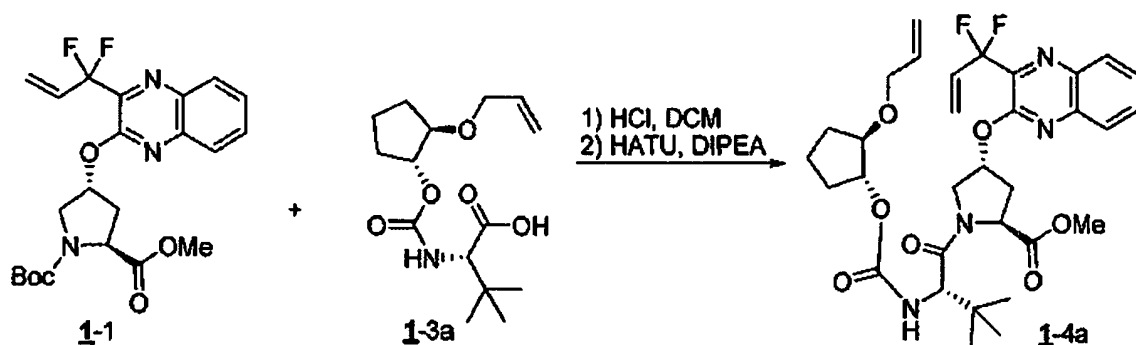
在0°C下，向(1R,2R)-乙酸2-羥基環戊基酯3-3a (3.42 g, 23.715 mmol)存於DMF (80 ml)中之溶液中添加NaH(1.04 g, 26.087 mmol, 60%分散液，存於礦物油中)。使所得混合物升溫至室溫並攪拌30 min，將其冷卻至0°C並添加烯丙基溴(2.2 ml, 26.087 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5 h並用0°C的 NH_4Cl 溶液驟冷。用EtOAc萃取(3X)混合物，並將有機層合併，用水、鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在真空中濃縮。向存於MeOH (47 ml)及THF (94 ml)中之殘留物中添加1 N LiOH溶液(47.4 ml, 47.43 mmol)。將混合物攪拌30 min，並用EtOAc萃取(3X)混合物，並將有機層合併，用水、鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在真空中濃縮。藉由急驟層析在CombiFlash上用己烷至存於己烷中之25%丙酮對殘留物進行純化，獲得醇3-5a(1.36 g, 40%，藉由HPLC測定95.8% ee)。

步驟 1f



向 (1R,2R)-2-(烯丙基氧基)環戊醇 **3-5a** (2.20 g, 15.50 mmol) 存於 THF (150 ml) 中之溶液中添加光氣溶液 (16.3 ml, 30.9 mmol, 20%, 存於甲苯中)。將所得溶液攪拌 14 h, 並在真空中濃縮。向存於二噁烷 (50 ml) 中之殘留物中添加存於二噁烷 (100 ml) 中之 L-第三白胺酸 **3-6a** (2.237 g, 17.05 mmol) 及 1 N NaOH (18.6 ml, 18.6 mmol)。將混合物攪拌 5 h, 並用 1N HCl 酸化。用 EtOAc 萃取 (3X) 混合物, 並將有機層合併, 用水、鹽水洗滌, 乾燥並在真空中濃縮, 獲得酸 **1-3a** (4.32 g)。此物質未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

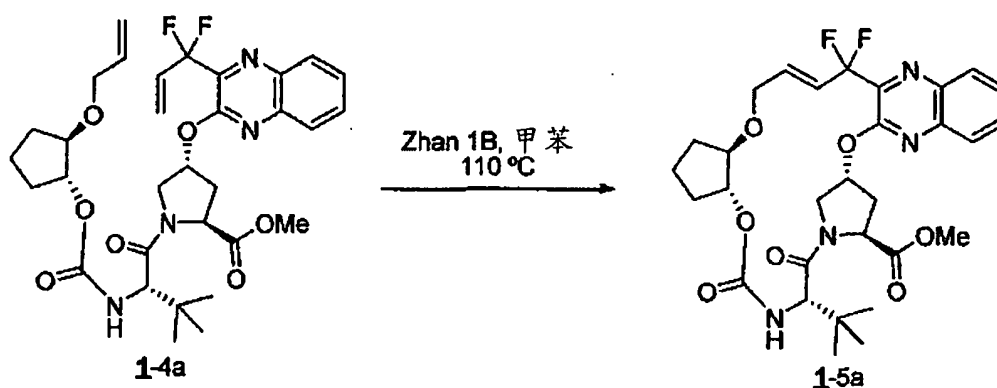
步驟 1g



向喹喔啉衍生物 **1-1** (3.02 g, 6.719 mmol) 存於 DCM (20 ml) 中之溶液中添加 4 N HCl (20 ml, 存於二噁烷中)。將所得溶液攪拌 2 h 並在真空中移除溶劑。向存於 DMF (67 ml) 中之殘留物中添加酸 **1-3a** (1.849 g, 8.063 mmol)、HATU (3.321 g, 8.735 mmol) 及 DIPEA (2.33 ml, 13.438 mmol)。將混合物攪拌 3 h 並在真空中濃縮。將殘留物溶解於 EtOAc 中, 並用 1 N HCl (2X)、水、鹽水洗滌, 乾燥 (Na₂SO₄) 並

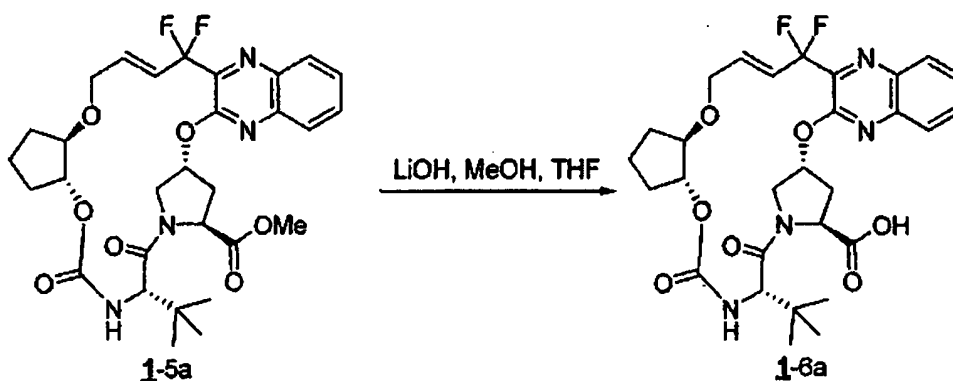
在真空中濃縮。藉由急驟層析在CombiFlash上用己烷至存於己烷中之35% EtOAc對殘留物進行純化，獲得二烯1-4a (2.48 g, 59%)。MS-(ESI) m/z 631.43 (M+H)⁺。

步驟 1h



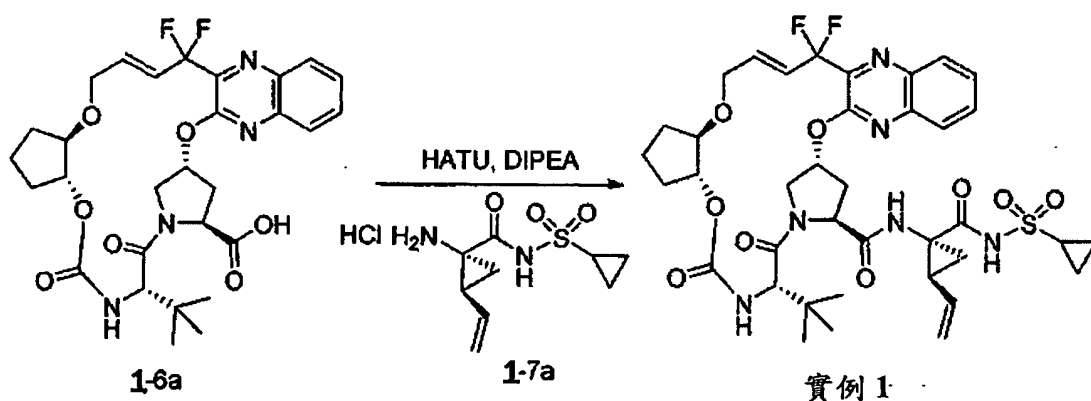
在氮氣氛圍中，在110℃下，向二烯1-4a (1.38 g, 2.188 mmol)存於甲苯中之溶液中添加Zhan 1B觸媒(128 mg, 0.140 mmol)，並將所得溶液在110℃下攪拌37 h。分兩份添加Zhan 1B觸媒(70 mgX2)，且直至藉由MS測定原料消失才終止反應。將混合物在真空中濃縮，並藉由急驟層析在CombiFlash上用己烷至存於己烷中之40% EtOAc對殘留物進行純化，獲得烯烴1-5a (0.768 g, 59%)。MS-ESI m/z 603.20 (M+H)⁺。

步驟 1i

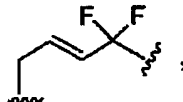


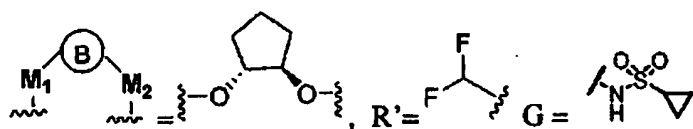
向酯 **1-5a** (1.38 g, 2.29 mmol) 存於 MeOH (23 ml) 及 THF (46 ml) 中之溶液中添加 LiOH 溶液 (22.9 ml, 1 N)。將所得混合物攪拌 16 h 並用 1 N HCl 驟冷。用 DCM 萃取 (3X) 混合物，並將有機層合併，用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 並在真空中濃縮，獲得酸 **1-6a**。該酸未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 1j

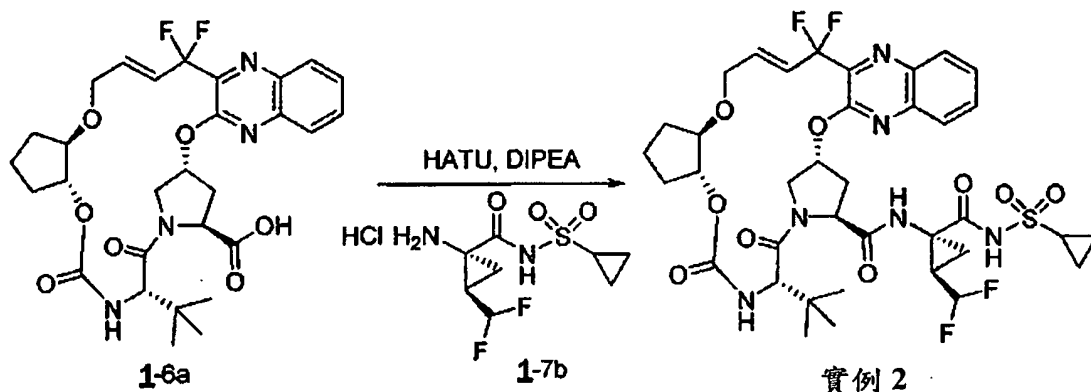


將酸 **1-6a** (來自步驟 1i 之粗產物) 溶解於 DCM (70 ml) 中，並向此溶液中添加磺醯胺 **1-7a** (702 mg, 2.404 mmol)、HATU (1.045 g, 2.748 mmol) 及 DIPEA (0.60 ml, 3.435 mmol)。將混合物攪拌 3 h，且隨後用 DCM 稀釋。將有機層用 1 N HCl、水、鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮。首先藉由急驟層析在 CombiFlash 上用己烷至存於己烷中之 50% EtOAc 純化殘留物，且隨後藉由 HPLC 進一步純化，獲得標題化合物 (1.126 g, 60%)。MS-ESI m/z 801.40 ($M+H$)⁺。

實例 2. 式 VIII 化合物，其中 $R =$ , $L_1-W-L_2 =$ .

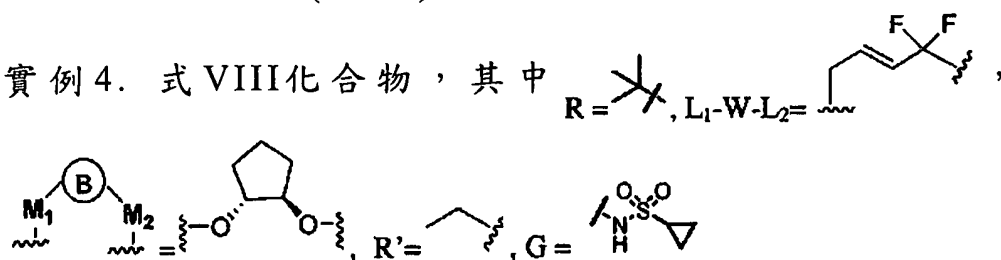


步驟 2a

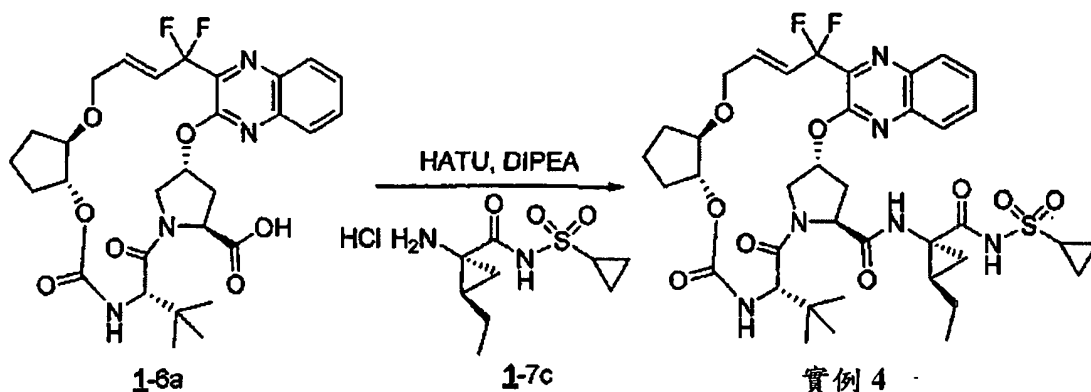


將酸 1-6a (19.5 mg, 0.0332 mmol) 溶解於 DCM (1.0 ml) 中，並向此溶液中添加磺醯胺 1-7b (13.2 mg, 0.0432 mmol)、HATU (18.9 mg, 0.0498 mmol) 及 DIPEA (11.5 μ l, 0.0664 mmol)。將混合物攪拌 3 h，且隨後用 DCM 稀釋。將有機層用 1 N HCl、水、鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮。藉由 HPLC 對殘留物進行純化，獲得標題化合物。MS-ESI m/z 825.39 ($M+H$)⁺。

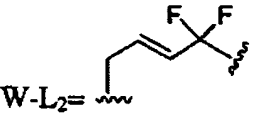
實例 4. 式 VIII 化合物，其中

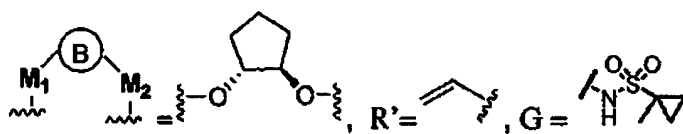


步驟 4a

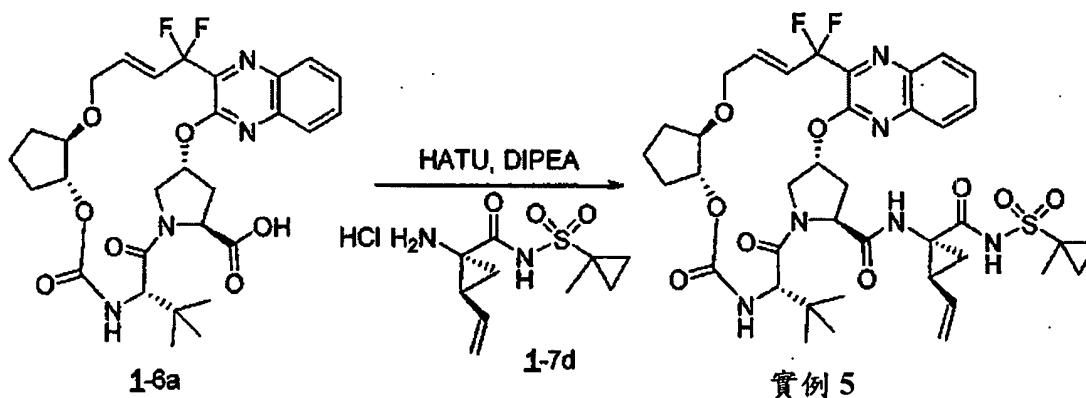


將酸 1-6a (21 mg, 0.0356 mmol) 溶解於 DCM (1.5 ml) 中，並向此溶液中添加磺醯胺 1-7c (12.4 mg, 0.0463 mmol)、HATU (17.6 mg, 0.0462 mmol) 及 DIPEA (12.4 μ l, 0.0712 mmol)。將混合物攪拌 3 h，且隨後用 DCM 稀釋。將有機層用 1 N HCl、水、鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮。藉由 HPLC 對殘留物進行純化，獲得標題化合物。MS-ESI m/z 803.25 ($M+H$)⁺。

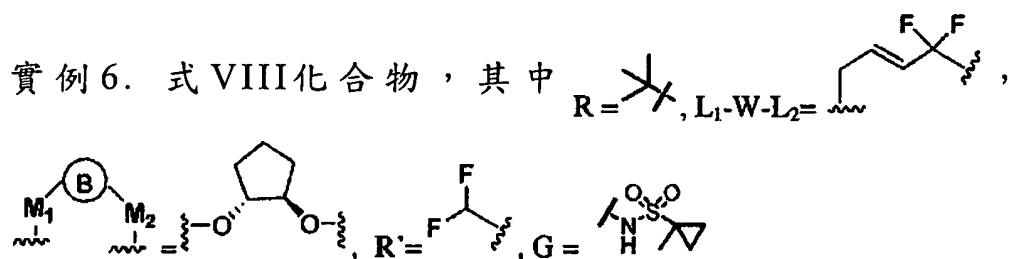
實例 5. 式 VIII 化合物，其中 $R =$ , $L_1-W-L_2 =$ ,



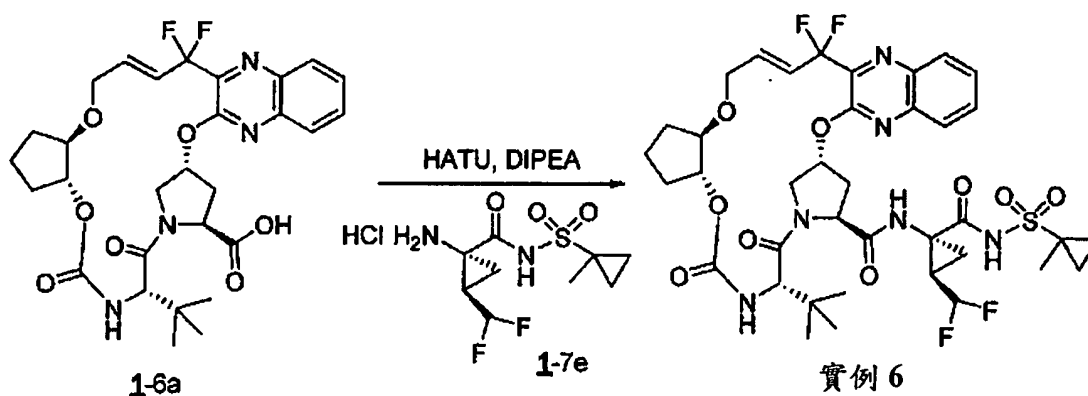
步驟 5a



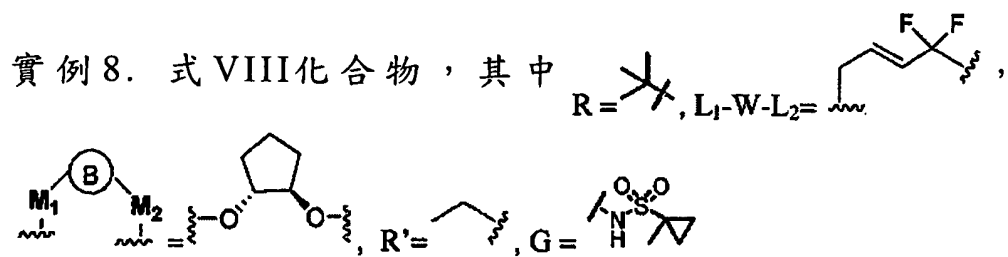
將酸 **1-6a** (19.5 mg, 0.0332 mmol) 溶解於 DMF (0.5 ml) 及 DCM (0.5 ml) 中，並向此溶液中添加磺醯胺 **1-7d** (13.8 mg, 0.0465 mmol)、HATU (18.9 mg, 0.0498 mmol) 及 DIPEA (11.5 μ l, 0.0664 mmol)。將混合物攪拌 2 h 並在真空中移除溶劑，藉由 HPLC 對殘留物進行純化，獲得標題化合物。MS-ESI m/z 815.38 ($M+H$)⁺。



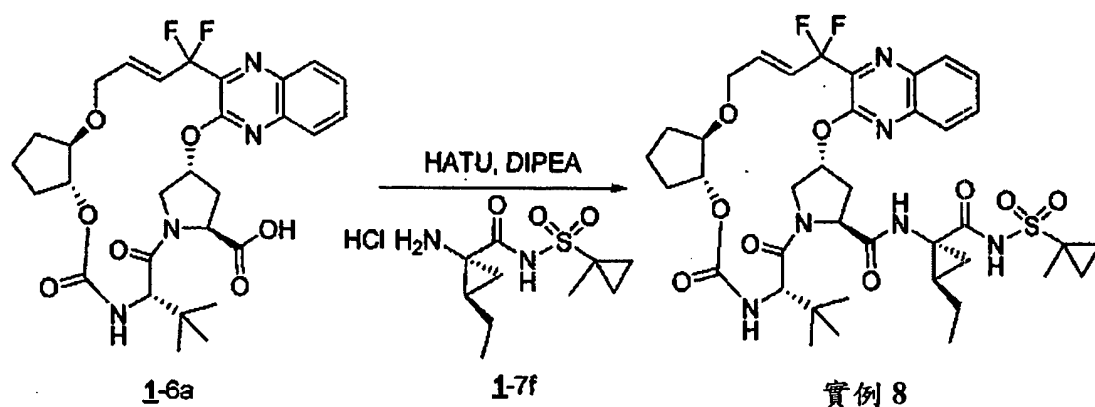
步驟 6a



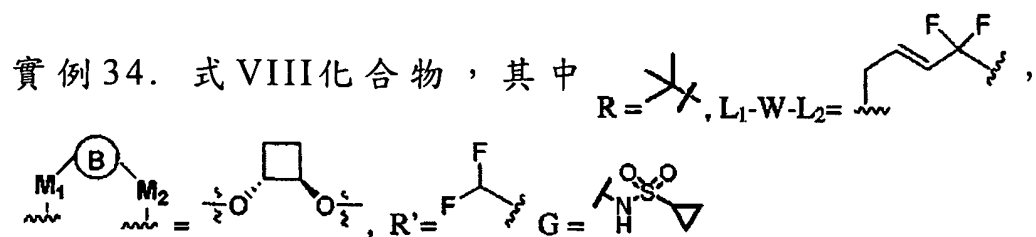
將酸 **1-6a** (21 mg, 0.0356 mmol) 溶解於 DCM (1.5 ml) 中，並向此溶液中添加磺醯胺 **1-7e** (13.0 mg, 0.0463 mmol)、HATU (17.6 mg, 0.0462 mmol) 及 DIPEA (12.4 μ l, 0.0712 mmol)。將混合物攪拌 3 h，且隨後用 DCM 稀釋。將有機層用 1 N HCl、水、鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮。藉由 HPLC 對殘留物進行純化，獲得標題化合物。MS-ESI m/z 839.41 ($M+H$)⁺。



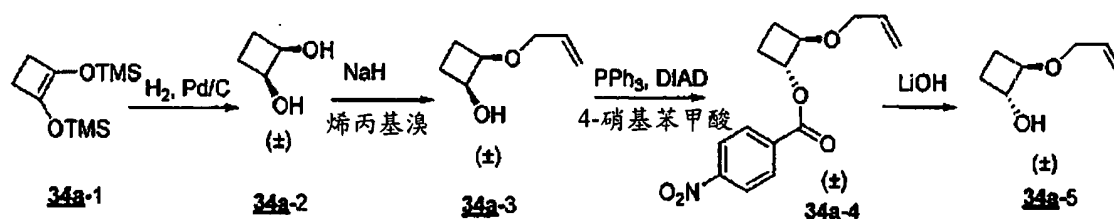
步驟 8a



將酸 1-6a (19.5 mg, 0.0332 mmol) 溶解於 DMF (0.5 ml) 及 DCM (0.5 ml) 中，並向此溶液中添加磺醯胺 1-7f (13.8 mg, 0.0465 mmol)、HATU (18.9 mg, 0.0498 mmol) 及 DIPEA (11.5 μ l, 0.0664 mmol)。將混合物攪拌 2 h 並在真空中移除溶劑，藉由 HPLC 對殘留物進行純化，獲得標題化合物。MS-ESI m/z 817.37 ($M+H$)⁺。



步驟 34a



在 60 PSI 下，將化合物 **34a-1** (2.0 g, 8.678 mmol)、Pd/C(458 mg, 0.434 mmol, 10%濕度)及 THF (100 ml)之混合物氫化 15 h，並添加另一份 Pd/C (458 mg)，將混合物再攪拌 20 h，直至原料消失。將混合物過濾，用乙酸乙酯洗滌。在真空中濃縮濾液，並藉由急驟層析在 CombiFlash 上用己烷至存於己烷中之 60% EtOAc 對殘留物進行純化，獲得二醇 **34a-2** (315 mg, 41%)。

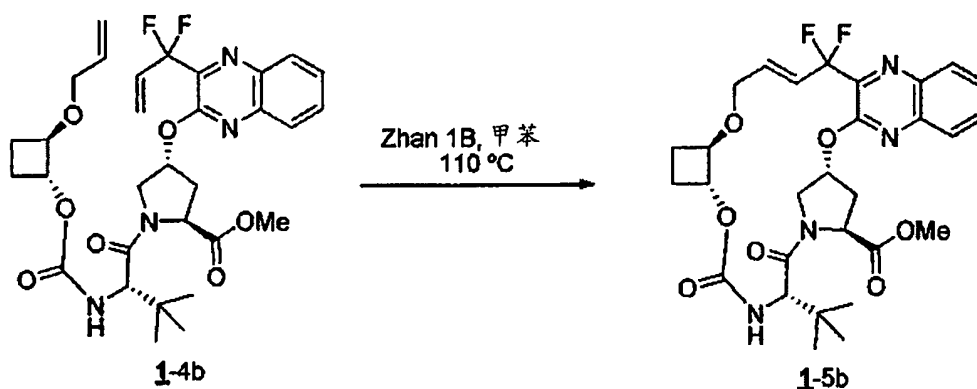
在 0°C 下，向二醇 **34a-2** (400 mg, 4.545 mmol) 存於 DMF (8 ml) 中之溶液中添加 NaH (200 mg, 5.0 mmol, 60% 分散液，存於礦物油中)。使所得混合物升溫至室溫並攪拌 40 min，添加烯丙基溴 (0.42 ml, 5.0 mmol)。將混合物攪拌 2 h，並用 NH₄Cl 溶液驟冷。將混合物用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 並在真空中濃縮。藉由急驟層析在 CombiFlash 上用己烷至存於己烷中之 25% 丙酮對殘留物進行純化，獲得醇 **34a-3** (132 mg)。

向醇 **34a-3** (132 mg, 1.031 mmol)、PPh₃ (810.9 mg, 3.092 mmol) 及 4-硝基苯甲酸 (586 mg, 3.505 mmol) 存於 THF (10 ml) 中之溶液中添加 DIAD (0.61 ml, 3.092 mmol)。將所得溶液攪拌 11 h，並在真空中移除溶劑。藉由急驟層析在 CombiFlash 上用己烷至存於己烷中之 40% EtOAc 對殘留物進行純化，獲得酯 **34a-4** (161 mg, 56%)。

向醇 **34a-4** (161 mg, 0.581 mmol) 存於 THF (4 ml) 及 MeOH (2 ml) 中之溶液中添加 LiOH (2 ml, 1 N)。將混合物攪拌 2.5 h 並用 EtOAc 萃取 (3X) 混合物。將有機層合併，用水、鹽水

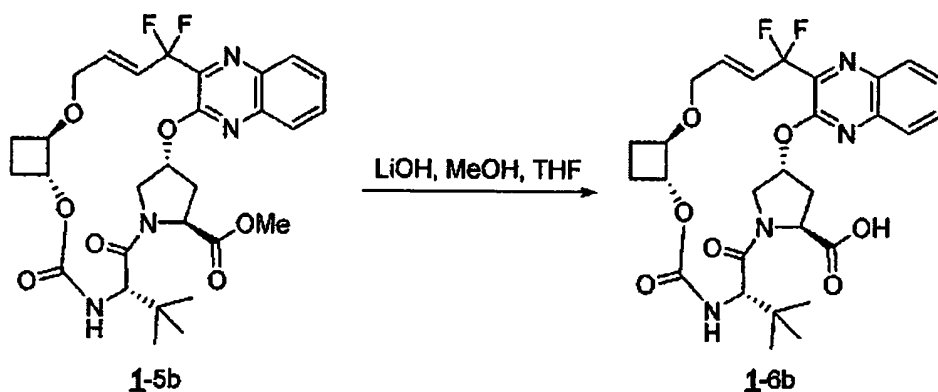
向喹喔啉衍生物 **1-1** (224 mg, 0.498 mmol) 存於 DCM (2 ml) 中之溶液中添加 HCl (3 ml, 4 N, 存於二噁烷中)。將所得溶液攪拌 1.5 h 並在真空中移除溶劑。向存於 DCM (8 ml) 中之殘留物中添加酸 **1-3b** (120 mg, 0.453 mmol)、HATU (258 mg, 0.680 mmol) 及 DIPEA (0.17 ml, 0.996 mmol)。將混合物攪拌 3 h 並在真空中濃縮。將殘留物溶解於 EtOAc 中，並用 1 N HCl (2X)、水、鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 並在真空中濃縮。藉由急驟層析在 CombiFlash 上用己烷至存於己烷中之 35% EtOAc 對殘留物進行純化，獲得二烯 **1-4b** (115 mg)。MS-ESI m/z 617.3 ($M+H$)⁺。

步驟 34d



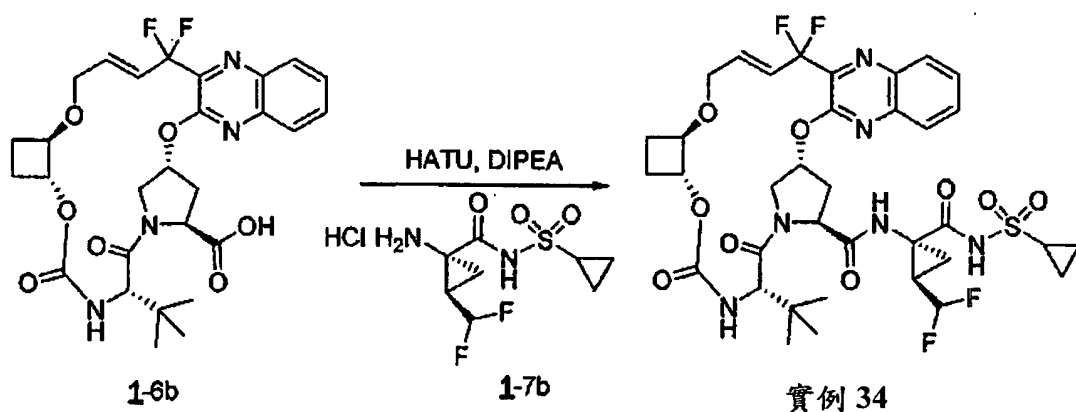
在氮氣氛圍中，在 110°C 下，向二烯 **1-4b** (115 mg, 0.186 mmol) 存於甲苯中之溶液中添加 Zhan 1B 觸媒 (14 mg, 0.0186 mmol)，並將所得溶液在 110°C 下攪拌 19 h。將混合物在真空中濃縮，並藉由急驟層析在 CombiFlash 上用己烷至存於己烷中之 35% EtOAc 對殘留物進行純化，獲得烯烴 **1-5b** (38 mg)。MS-ESI m/z 589.25 ($M+H$)⁺。

步驟 34e



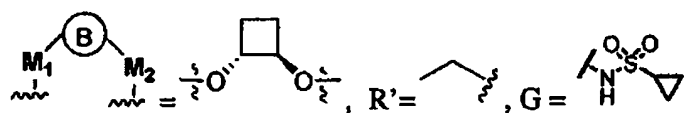
向酯 1-5b (38 mg, 0.0646 mmol) 存於 MeOH (1 ml) 及 THF (2 ml) 中之溶液中添加 LiOH 溶液 (1 ml, 1 N)。將所得混合物攪拌 14 h 並用 1 N HCl 驟冷。用乙酸乙酯萃取 (3X) 混合物，並將有機層合併，用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 並在真空中濃縮，獲得酸 1-6b。該酸未經進一步純化即用於下一步驟中。MS-ESI m/z 575.27 (M+H)⁺。

步驟 34f



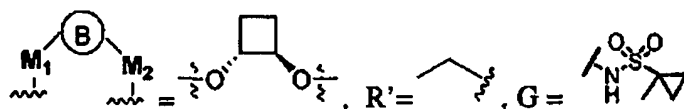
遵循實例 2 之製備中所述之程序 (步驟 2a)，使酸 1-6b 轉化成化合物實例 34。MS-ESI m/z 833.40 (M+H)⁺。

實例 36. 式 VIII 化合物，其中 $R = \text{tert-butyl}$, $L_1\text{-W-L}_2 = \text{2,2-difluoroethyl}$,



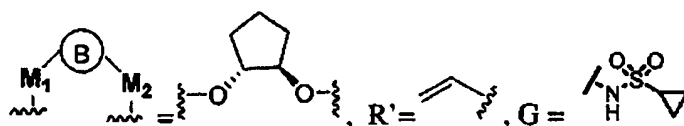
遵循實例4之製備中所述之程序(步驟4a)，使酸1-6b轉化成化合物實例36。MS-ESI m/z 789.45 ($M+H$)⁺。

實例40. 式VIII化合物，其中 $R = \text{tert-butyl}$, $L_1-W-L_2 = \text{2,2,2-trifluoroethyl}$,

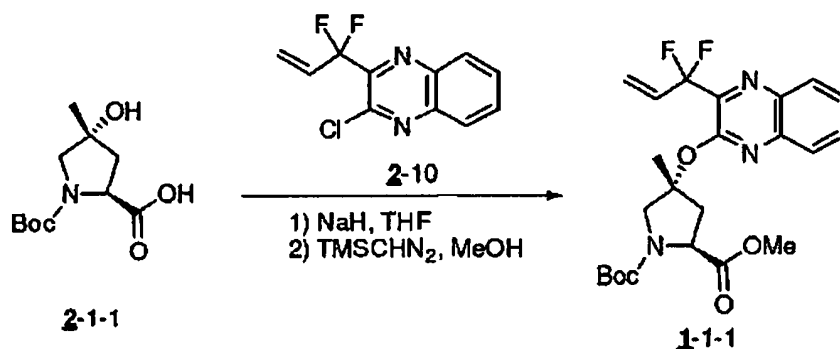


遵循實例8之製備中所述之程序(步驟8a)，使酸1-6b轉化成化合物實例40。MS-ESI m/z 803.47 ($M+H$)⁺。

實例265. 式X化合物，其中 $R = \text{tert-butyl}$, $L_1-W-L_2 = \text{2,2,2-trifluoroethyl}$,



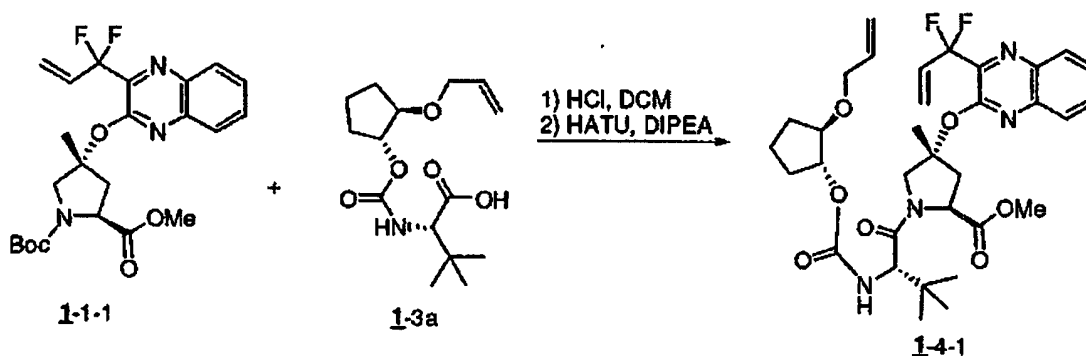
步驟265a



在0℃下，向NaH(49 mg, 1.22 mmol, 60%，存於礦物油中)存於THF中之懸浮液中添加2-1-1 (0.1 g, 0.489 mmol) 存於THF (1.5 mL)中之溶液。在0℃下攪拌45 min後，添加2-氯-3-(1,1-二氟烯丙基)喹啉2-10存於THF (1 mL)中之溶液，且隨後將反應混合物在60℃下加熱3 h。冷卻至0℃

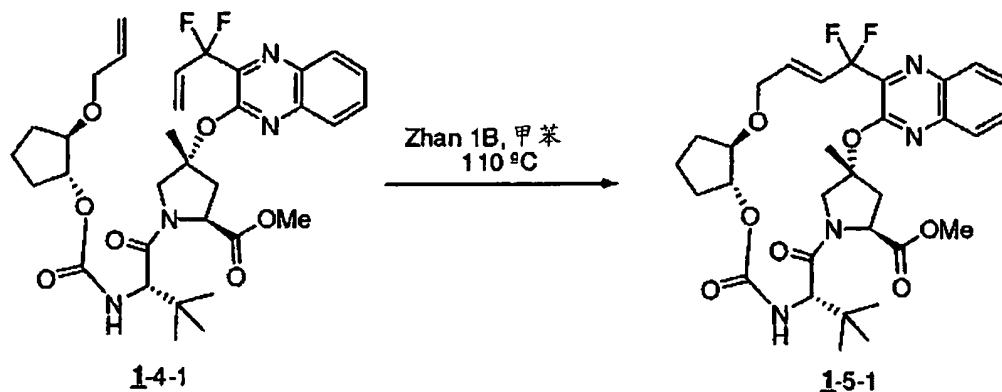
並用 0°C 的 2 N HCl 驟冷。用 DCM 萃取 (3X) 水性層，並將有機層合併，用水、鹽水洗滌，乾燥並在真空中濃縮。向存於 MeOH (5 mL) 中之殘留物中添加 TMSCHN₂ (2 mL, 4 mmol, 2.0 M, 存於己烷中)，並將溶液在室溫下攪拌 30 min。在真空中濃縮。藉由急驟層析用己烷至存於己烷中之 40% 乙酸乙酯對殘留物進行純化，獲得期望產物 **1-1-1** (82 mg, 43%)。MS (ESI): m/z = 464.21 [M+H]⁺。

步驟 265b



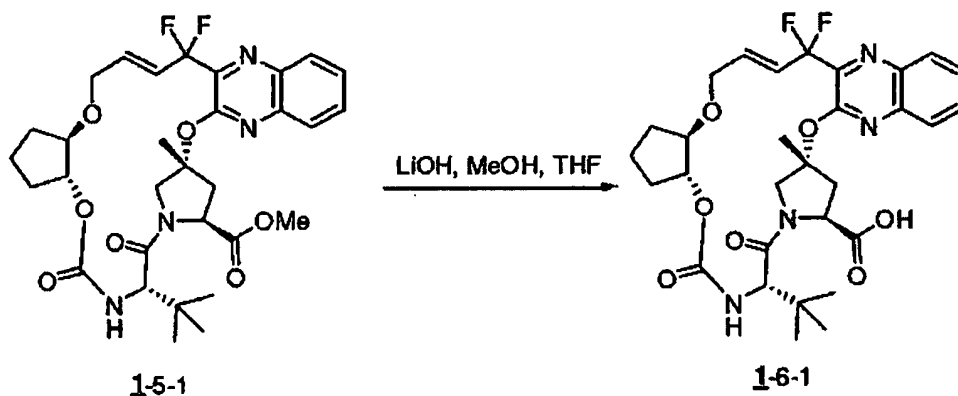
向喹喔啉衍生物 **1-1-1** (82 mg, 0.18 mmol) 存於 DCM (3 mL) 中之溶液中添加 4 N HCl (12 mL, 存於二噁烷中)。將所得溶液在 0°C 下攪拌 2 h 並在真空中移除溶劑。向存於 DCM (2 mL) 中之殘留物中添加酸 **1-3a** (69 mg, 0.23 mmol)、HATU (133.8 mg, 0.352 mmol) 及 DIPEA (122.6 μ L, 0.704 mmol)。將混合物稀釋於 DCM 中並用 10% 檸檬酸、飽和 NaHCO₃、鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 並在真空中濃縮。藉由急驟層析用己烷至存於己烷中之 40% EtOAc 對殘留物進行純化，獲得二烯 **1-4-1** (129.5 mg, 大於 99%)。MS-ESI m/z 645.33 (M+H)⁺。

步驟 265c



在氮氣氛圍中，在110℃下，向二烯1-4-1 (110 mg, 0.17 mmol)存於甲苯中之溶液中添加 Zhan 1B觸媒 (17.9 mg, 0.026 mmol)，並將所得溶液在110℃下攪拌5 h。將混合物在真空中濃縮，並藉由急驟層析用己烷至存於己烷中之40% EtOAc對殘留物進行純化，獲得烯烴1-5-1 (38 mg, 36%)。MS-ESI m/z 617.32 (M+H)⁺。

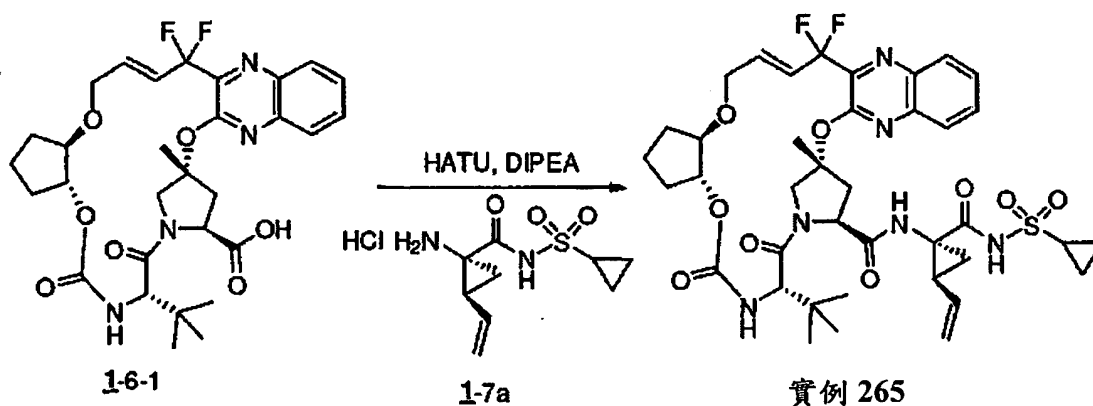
步驟 265d



向酯 **1-5-1** (38 mg, 0.062 mmol) 存於 MeOH (3 mL) 及 THF (6 mL) 中之溶液中添加 LiOH 溶液 (3 mL, 1 N)。將所得混合物在 0°C 至室溫下攪拌 9 h 並用 0°C 的 1 N HCl 驟冷。用 DCM

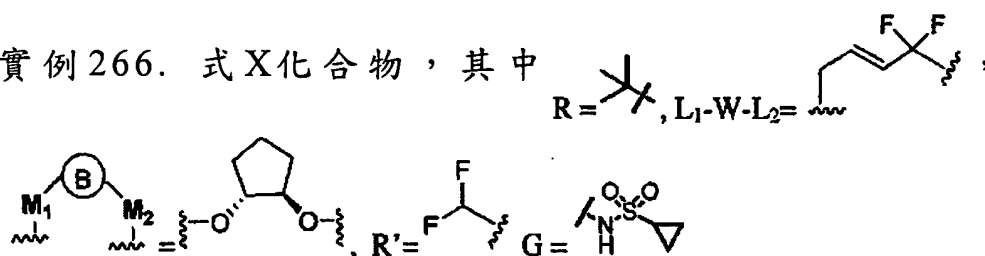
萃取(3X)混合物，並將有機層合併，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在真空中濃縮，獲得酸1-6-1。該酸未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 265e

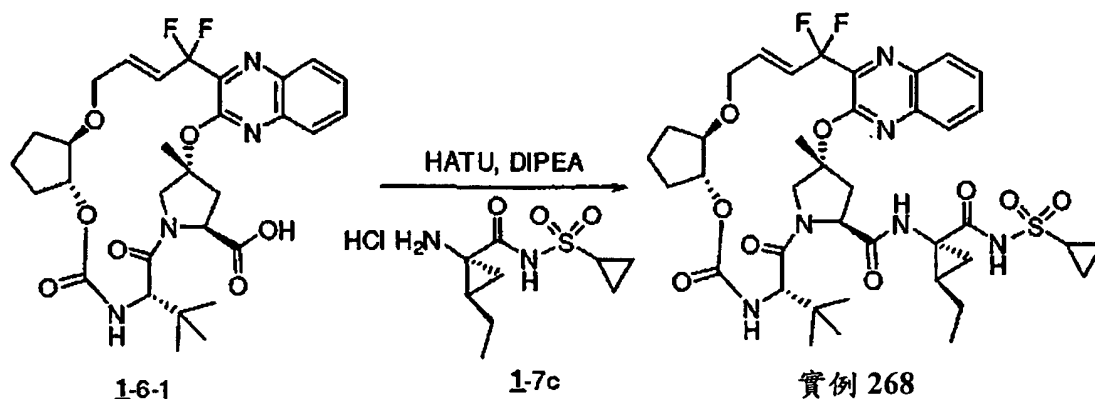


將酸1-6-1 (9.8 mg, 0.0166 mmol)溶解於DCM (1.0 mL)中，並向此溶液中添加磺醯胺1-7a (6.2 mg, 0.0216 mmol)、HATU (9.5 mg, 0.0216 mmol)及DIPEA (5.8 μL , 0.0249 mmol)。將混合物攪拌3 h，且隨後用DCM稀釋。將有機層用10%檸檬酸、飽和 NaHCO_3 、鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在真空中濃縮。藉由製備型TLC用存於己烷中之50% EtOAc對殘留物進行純化，獲得標題化合物(2.0 mg, 20%)。MS-ESI m/z 815.30 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 266. 式X化合物，其中

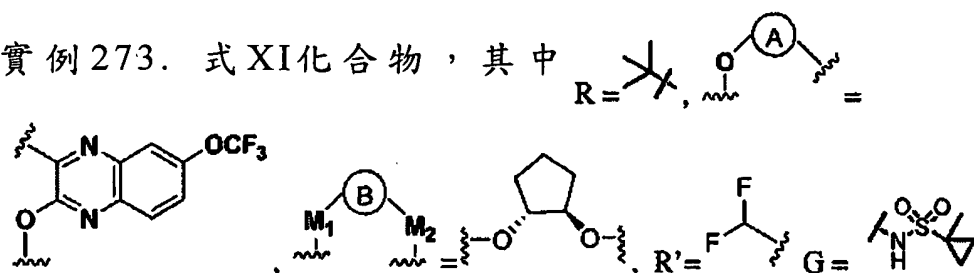


步驟 268a

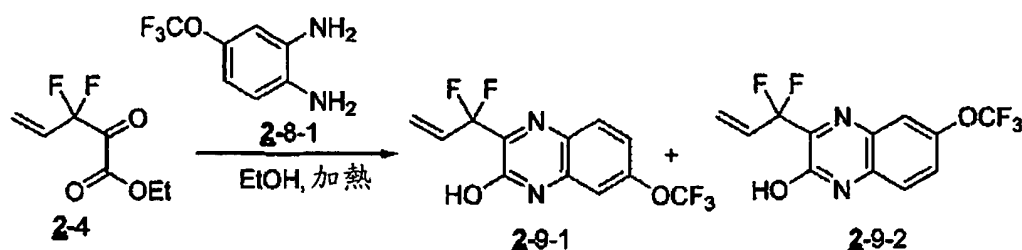


將酸 1-6-1 溶解於 DCM (1 mL) 中，並向此溶液中添加磺醯胺 1-7c (12.4 mg, 0.0463 mmol)、HATU (17.6 mg, 0.0462 mmol) 及 DIPEA (12.4 μ L, 0.0712 mmol)。將混合物攪拌 3 h，且隨後用 DCM 稀釋。將有機層用 10% 檸檬酸、飽和 NaHCO_3 、鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 並在真空中濃縮。藉由製備型 TLC 用存於己烷中之 50% EtOAc 對殘留物進行純化，獲得標題化合物 (2.6 mg, 25%)。MS-ESI m/z 816.91 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 273. 式 XI 化合物，其中 $\text{R} = \text{---} \text{C}(\text{CH}_3)_2 \text{---}$, $\text{---} \text{O} \text{---} \text{A} \text{---}$ =

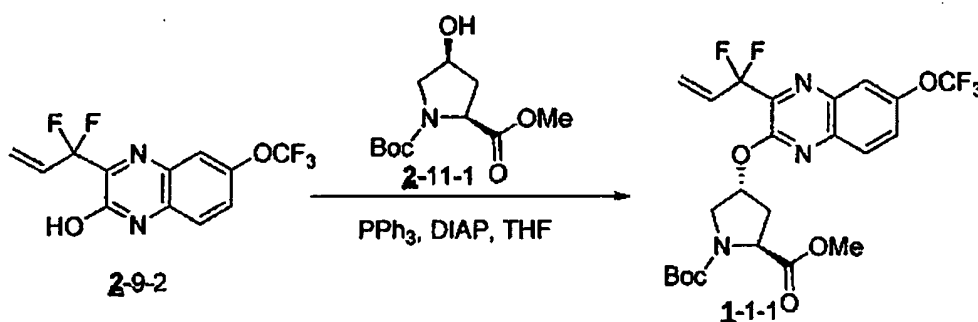


步驟 273a



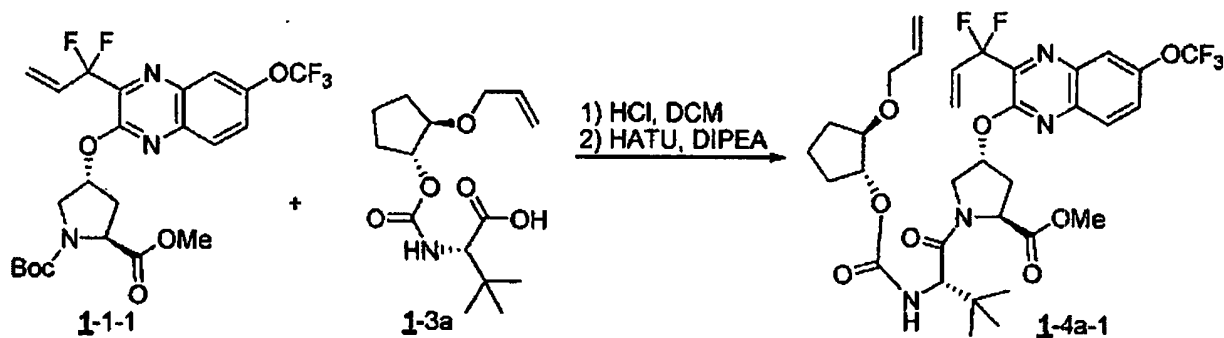
向 3,3-二氟-2-側氧基戊-4-烯酸乙酯 2-4 (0.417 g, 2.34 mmol) 存於 EtOH (12 ml) 中之溶液中添加 2-胺基-4-(三氟甲氧基) 苯胺 2-8-1 (0.54 g, 2.81 mmol)。將所得混合物加熱至回流，保持 14 h，且隨後冷卻至室溫，將混合物用乙酸乙酯稀釋，用 1 M HCl、水及鹽水洗滌。移除溶劑，並藉由 combiflash (12 g 矽膠，存於己烷中之 0-50% EA) 來純化粗產物，得到 2-9-1 (0.228 g, 0.745 mmol, 31.8% 產率) 及 2-9-2 (0.358 g, 1.169 mmol, 49.9% 產率)。

步驟 273b



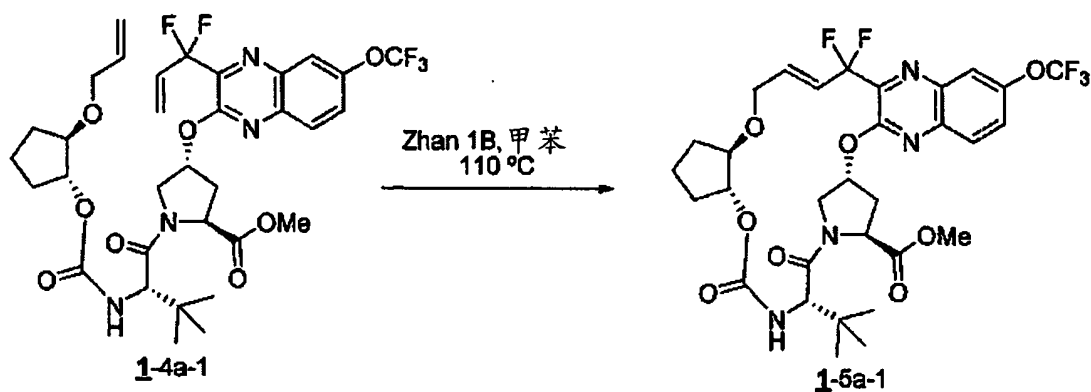
在室溫下，向 2-9-2 (0.228 g, 0.745 mmol)、(2S,4S)-4-羥基吡咯啉-1,2-二甲酸 1-第三丁基酯 2-甲基酯 (0.219 g, 0.894 mmol) 及三苯基磷 (0.293 g, 1.117 mmol) 存於 THF (3.72 ml) 中之溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯 (0.217 ml, 1.117 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 h。濃縮混合物。藉由 combiflash (25 g 矽膠，存於己烷中之 0-40% 乙酸乙酯) 來純化粗產物，得到 1-1-1 (0.320 g, 0.600 mmol, 81% 產率)。MS-ESI, $m/z = 534.45$ ($M+1$)⁺。

步驟 273c



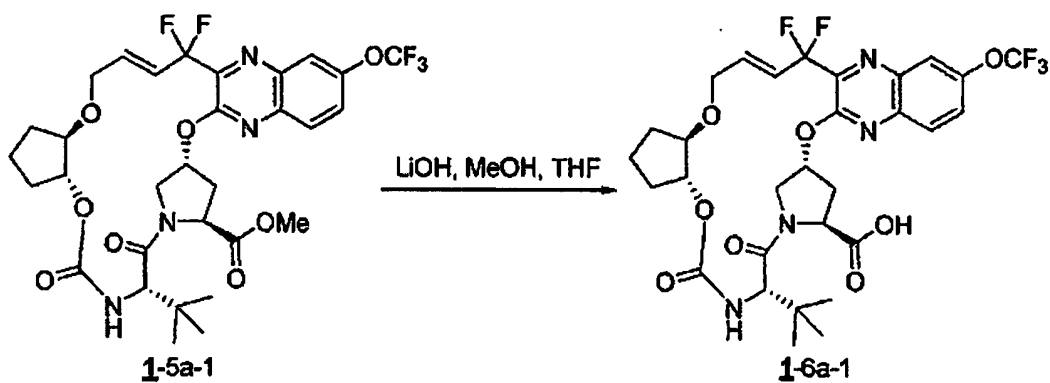
藉由遵循實例1之製備中所述之程序(步驟1g)來製備化合物 **1-4a-1**。MS-ESI m/z 715.3 ($M+H$)⁺。

步驟 273d



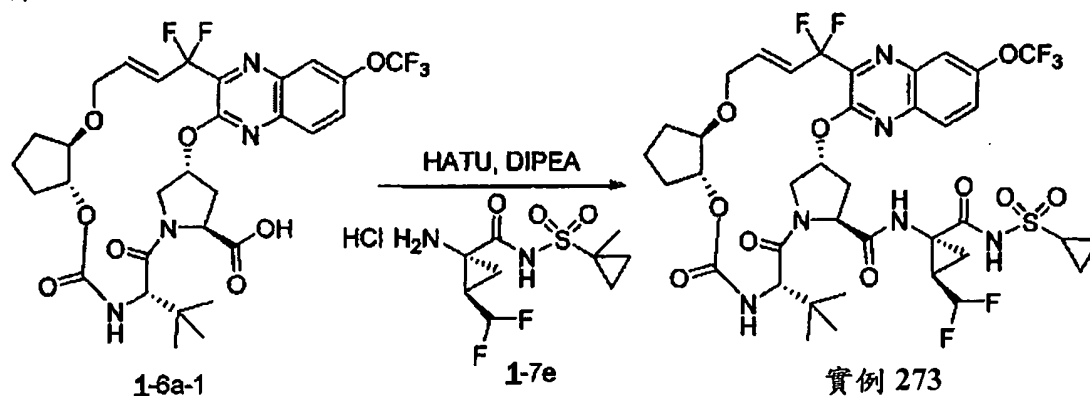
藉由遵循實例1之製備中所述之程序(步驟1h)來製備化合物 **1-5a-1**。MS-ESI m/z 687.4 ($M+H$)⁺。

步驟 273e



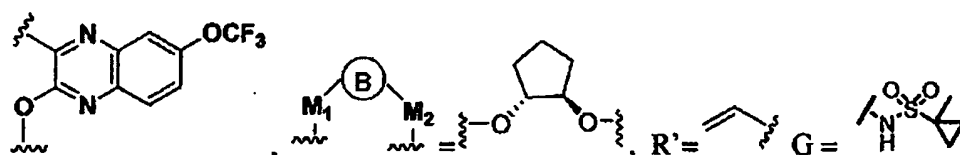
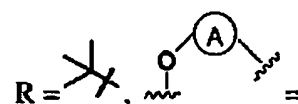
藉由遵循實例1之製備中所述之程序(步驟1i)來製備化合物 **1-6a-1**。MS-ESI m/z 673.3 ($M+H$)⁺。

步驟 273f



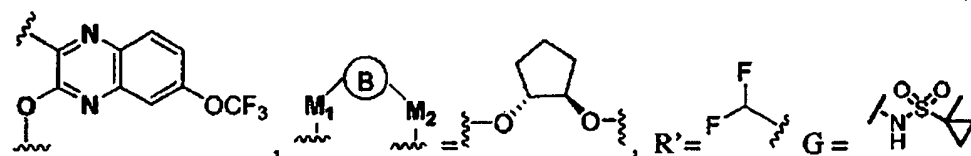
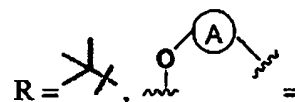
藉由遵循實例 1 之製備中所述之程序 (步驟 1j) 來製備實例 273 之化合物。MS-ESI m/z 923.4 ($M+H$)⁺。

實例 274. 式 XI 化合物，其中



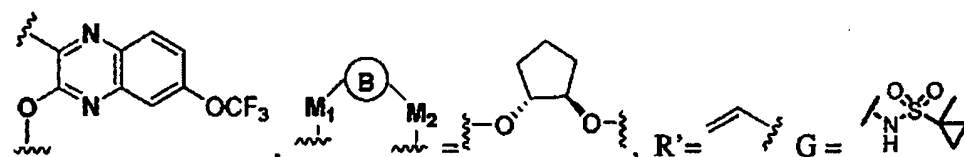
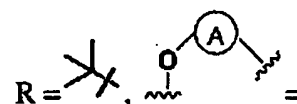
藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 274 之化合物。MS-ESI m/z 899.3 ($M+H$)⁺。

實例 275. 式 XI 化合物，其中



藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 275 之化合物。MS-ESI m/z 923.4 ($M+H$)⁺。

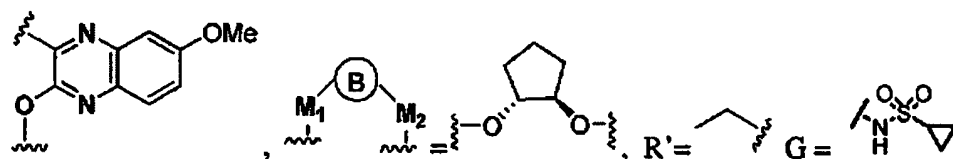
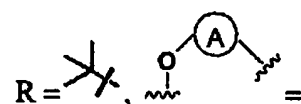
實例 276. 式 XI 化合物，其中



藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 276 之

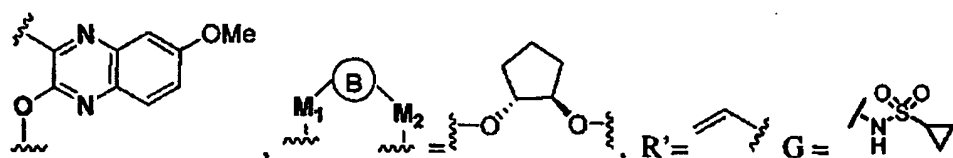
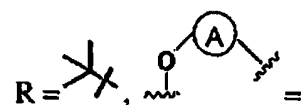
化合物。MS-ESI m/z 899.3 $(M+H)^+$ 。

實例 277. 式 XI 化合物，其中



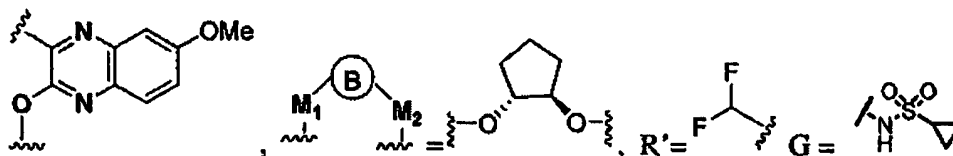
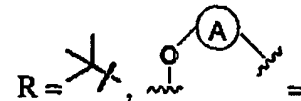
藉由遵循實例273之製備中所述之程序來製備實例277之化合物。MS-ESI m/z 833.4 (M+H)⁺。

實 例 278. 式 XI 化 合 物， 其 中



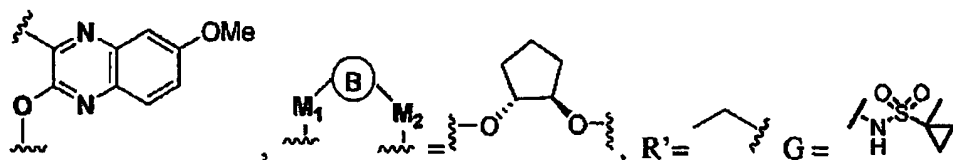
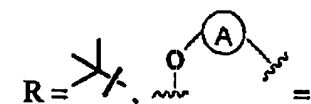
藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 278 之化合物。MS-ESI m/z 831.4 (M+H)⁺。

實例 279. 式 XI 化合物，其中



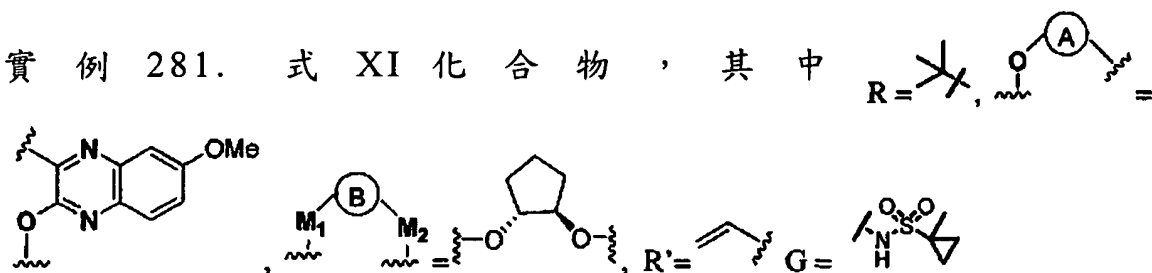
藉由遵循實例273之製備中所述之程序來製備實例279之化合物。MS-ESI m/z 855.4 ($M+H$)⁺。

實 例 280. 式 XI 化 合 物， 其 中



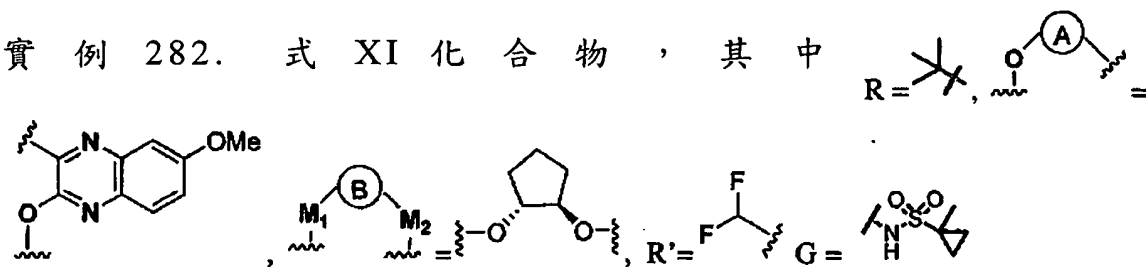
藉由遵循實例273之製備中所述之程序來製備實例280之化合物。MS-ESI m/z 847.4 ($M+H$)⁺。

實例 281. 式 XI 化合物，其中



藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 281 之化合物。MS-ESI m/z 845.4 ($M+H$)⁺。

實例 282. 式 XI 化合物，其中



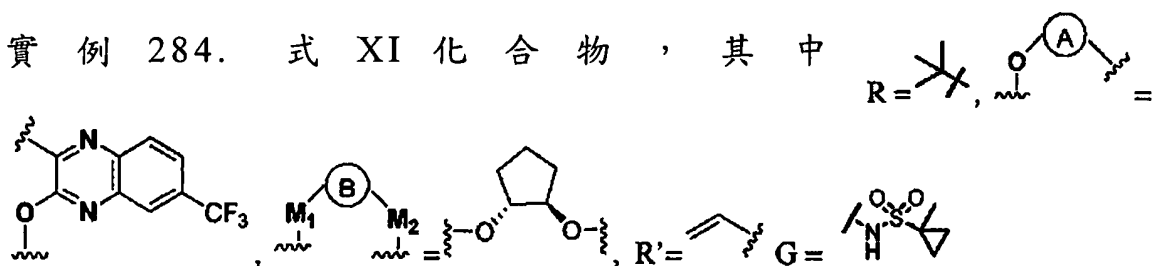
藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 282 之化合物。MS-ESI m/z 869.4 ($M+H$)⁺。

實例 283. 式 XI 化合物，其中



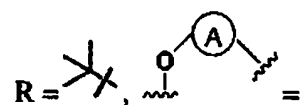
藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 283 之化合物。MS-ESI m/z 906.3 ($M+H$)⁺。

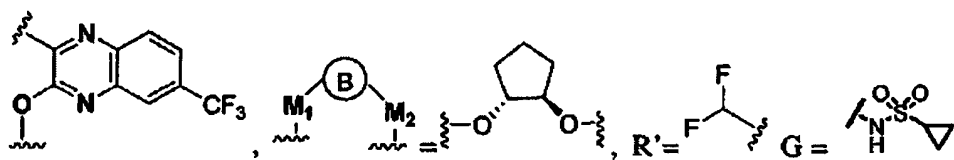
實例 284. 式 XI 化合物，其中



藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 284 之化合物。MS-ESI m/z 883.4 ($M+H$)⁺。

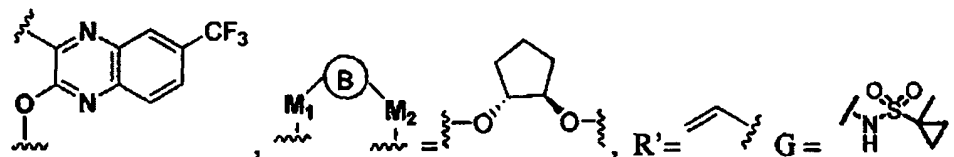
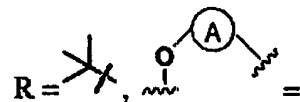
實例 285. 式 XI 化合物，其中





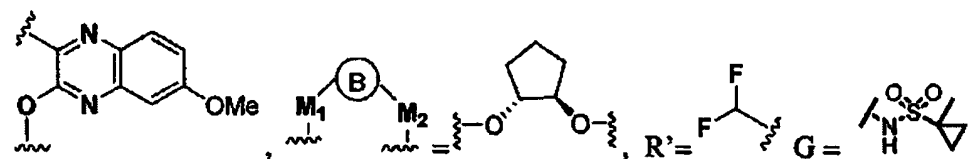
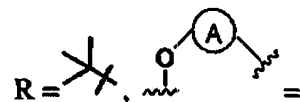
藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 285 之化合物。MS-ESI m/z 893.3 ($M+H$)⁺。

實例 286. 式 XI 化合物，其中



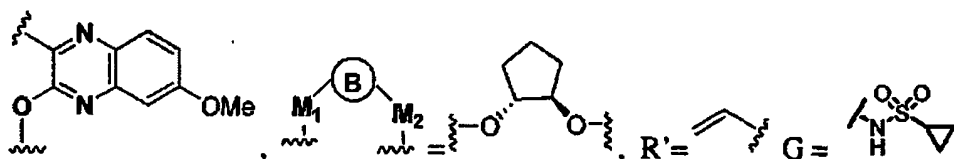
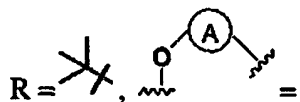
藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 286 之化合物。MS-ESI m/z 883.4 ($M+H$)⁺。

實例 287. 式 XI 化合物，其中



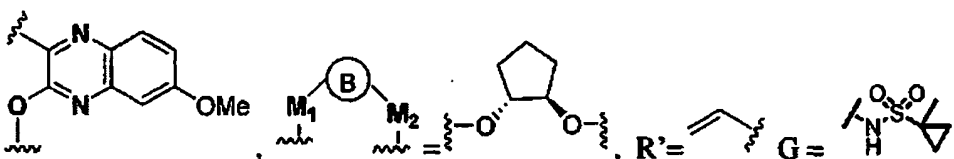
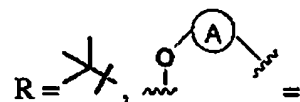
藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 287 之化合物。MS-ESI m/z 868.4 ($M+H$)⁺。

實例 288. 式 XI 化合物，其中



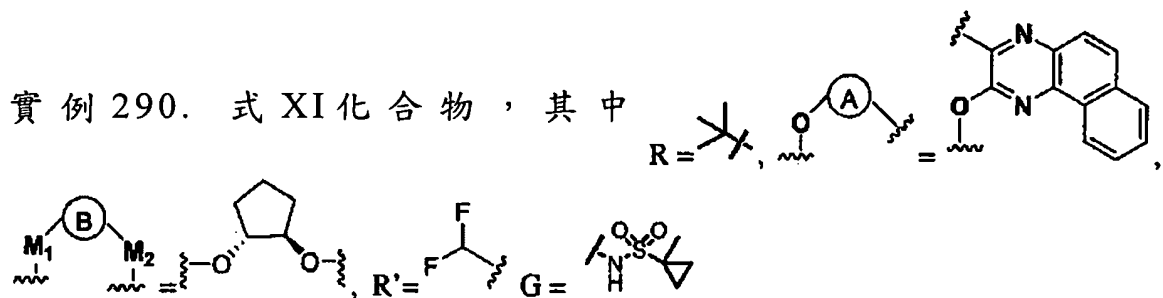
藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 288 之化合物。MS-ESI m/z 831.4 ($M+H$)⁺。

實例 289. 式 XI 化合物，其中



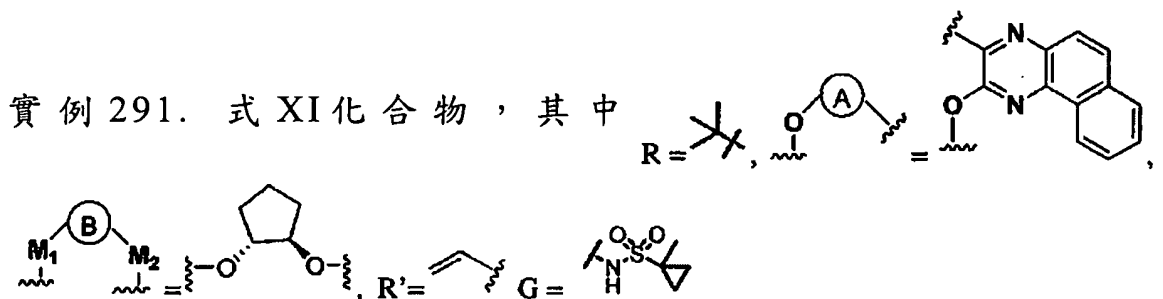
藉由遵循實例273之製備中所述之程序來製備實例289之化合物。MS-ESI m/z 845.4 (M+H)⁺。

實例 290. 式 XI 化合物，其中



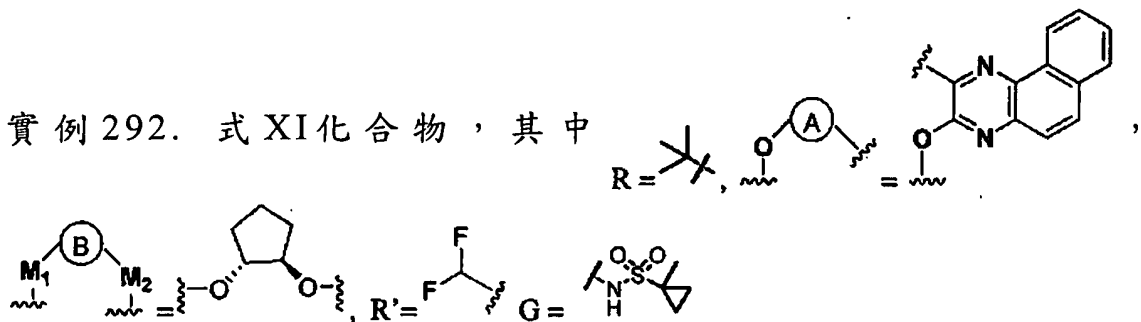
藉由遵循實例273之製備中所述之程序來製備實例290之化合物。MS-ESI m/z 889.4 (M+H)⁺。

實例 291. 式 XI 化合物，其中



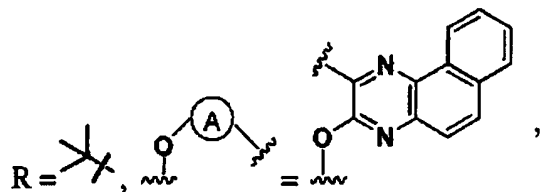
藉由遵循實例273之製備中所述之程序來製備實例291之化合物。MS-ESI m/z 865.4 (M+H)⁺。

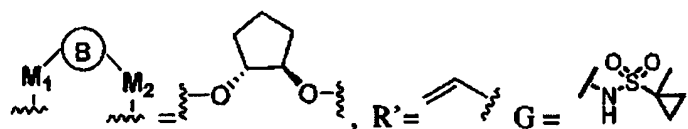
實例 292. 式 XI 化合物，其中



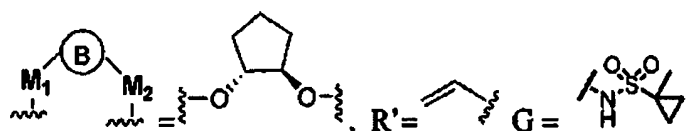
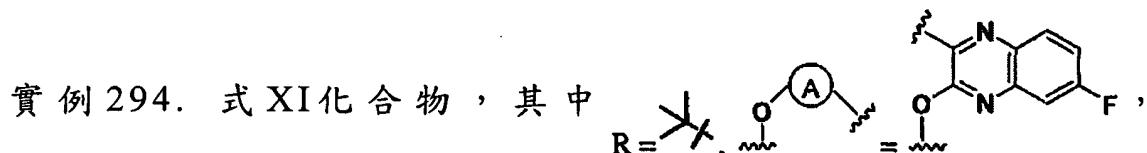
藉由遵循實例273之製備中所述之程序來製備實例292之化合物。MS-ESI m/z 889.4 (M+H)⁺。

實例 293. 式 XI 化合物，其中

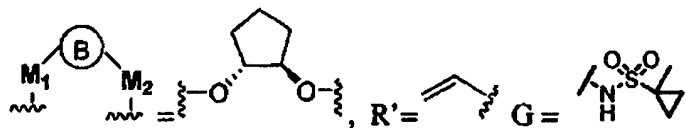
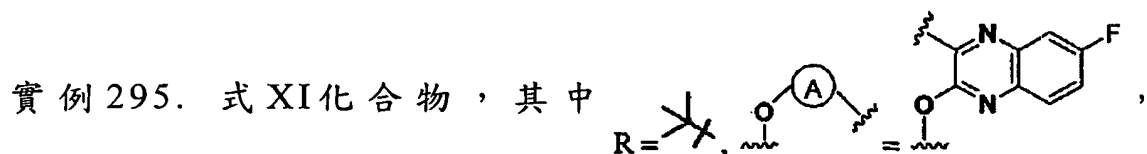




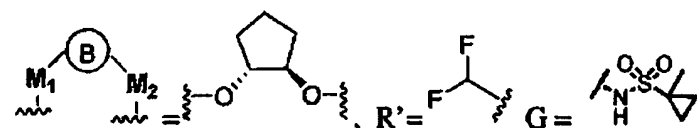
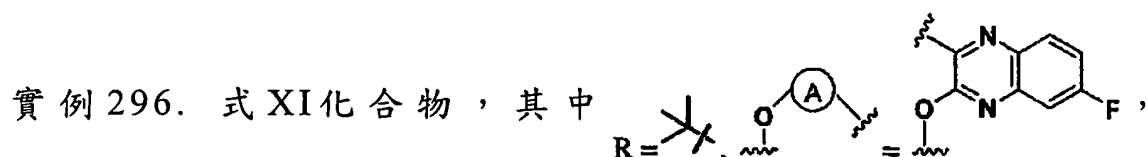
藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 293 之化合物。MS-ESI m/z 865.4 ($M+H$)⁺。



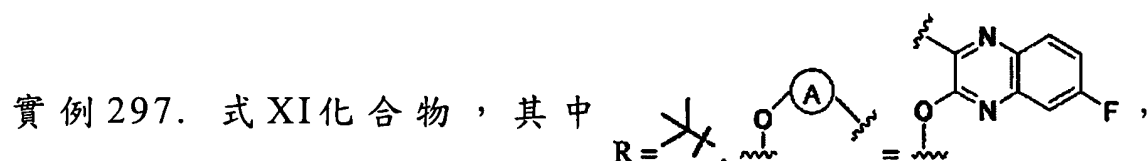
藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 294 之化合物。MS-ESI m/z 833.4 ($M+H$)⁺。

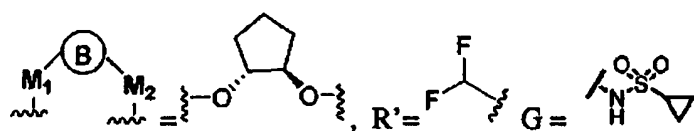


藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 295 之化合物。MS-ESI m/z 833.4 ($M+H$)⁺。



藉由遵循實例 273 之製備中所述之程序來製備實例 296 之化合物。MS-ESI m/z 857.3 ($M+H$)⁺。





藉由遵循實例273之製備中所述之程序來製備實例297之化合物。MS-ESI m/z 843.3 (M+H)⁺。

本發明化合物展示對HCV NS3蛋白酶之強效抑制特性。下列實例闡述可測試本發明化合物抗HCV效應之分析。

實例301. 生物分析

每一化合物之抗HCV活性可藉由量測在5% FBS存在下複製子中螢光素酶報告基因之活性來測定。使穩定保持於細胞系中之複製子之螢光素酶報告基因及可選標記基因置於脊髓灰質炎病毒IRES而非HCV IRES之轉譯控制下，且使用HuH-7細胞來支持複製子的複製。

本發明化合物之抑制活性可利用業內已知之多種分析來評價。例如，可使用穩定的亞基因組複製子細胞系在細胞培養物中實施化合物表徵，包括衍生自基因型1a-H77、1b-N及1b-Con1者，其自 University of Texas Medical Branch, Galveston, TX(1a-H77及1b-N)或 Apath, LLC, St. Louis, MO (1b-Con1)獲得。可使用嵌合複製子(其使用插入NS3基因之基因型1a或1b複製子，該等NS3基因來自感染基因型1a或1b之人類之分離物)來量測對一組來自天然分離物之靶蛋白的抑制活性。可使用嵌合複製子(其使用插入NS3基因之基因型1a或1b複製子，該等NS3基因來自感染基因型3a、4或6之人類之分離物)來量測對該等基因型之代表的抑制活性。基因型1a複製子構建體含有源自

HCV H77 菌株(1a-H77)之NS3-NS5B編碼區。該複製子亦含有螢火蟲螢光素酶報告基因及新黴素磷酸轉移酶(Neo)可選標記。由FMDV 2a蛋白酶分開之該兩個編碼區包含雙順反子型複製子構建體之第一順反子與含有NS3-NS5B編碼區另加適應性突變E1202G、K1691R、K2040R及S2204I之第二順反子。1b-Con1及1b-N複製子構建體與1a-H77複製子相同，只是HCV 5' UTR、3' UTR及NS3-NS5B編碼區係源自1b-Con1或1b-N菌株，且對於1b-Con1，適應性突變係K1609E、K1846T及Y3005C，或者對於1b-N，適應性突變係A1098T、E1202G及S2204I。另外，1b-Con1複製子構建體在HCV IRES與螢光素酶基因之間含有脊髓灰質炎病毒IRES。可將複製子細胞系保持於含有10% (v/v)胎牛血清(FBS)、100 IU/ml青黴素、100 mg/ml鏈黴素(Invitrogen)及200 mg/ml G418 (Invitrogen)之杜貝克氏改良鷹氏培養基(DMEM)中。

本發明化合物對HCV複製之抑制效應亦可藉由量測由瞬時表現於細胞中之不含有Neo可選標記之亞基因組複製子編碼之螢光素酶報告基因的活性來測定。由1a-H77、1b-N及1b-Con-1複製子編碼之適應性突變與上文所列示者相同。用於該等瞬時分析之1b-Con1複製子含有NS2-NS5B編碼區而非NS3-5B編碼區。該等複製子可編碼如對於穩定的亞基因組複製子所述之靶NS3基因，或者，其可編碼使得對藥物具有不同程度敏感性之胺基酸變體。例如，變體可包括R155K、D168E或D168V(在基因型1a NS3基因中)；

R155K或D168V(在基因型1b NS3基因中)；S138T、A166T或Q168R(在基因型3a NS3基因中)。例如，可藉由電穿孔用複製子轉染細胞並以每孔5000個細胞之密度接種至96細胞板中之100 μ l含有5% FBS之DMEM中。將化合物稀釋於二甲亞砜(DMSO)中以產生呈8次半對數稀釋系列之200x原液，可隨後將其於含有5% FBS之培養基中進一步稀釋100倍，並添加至已經含有100 μ l含有5% FBS之DMEM之細胞培養板中。培育3天或4天時間後，可向每孔中添加30 μ l被動裂解緩衝液(Promega)，培育15分鐘，同時搖動以裂解細胞。可向每孔中添加螢光素溶液(100 μ l, Promega)，並可用光度計量測螢光素酶活性。可計算每一化合物濃度下HCV RNA複製之抑制百分比，並可利用擬合至4-參數邏輯斯諦方程(logistic equation)及GraphPad Prism 4軟體之非線性回歸曲線來計算EC₅₀值。

當使用基因型1a Huh-7穩定複製子分析實施測試時，實例1、4、5、6、8、275、276、283、284、287、288、289、290、291、294、295、296及297之化合物顯示小於1 nM之EC₅₀值；實例2、36、40、65、89、90、273、274、280、285、292、293、298及299之化合物顯示1 nM至10 nM之EC₅₀值；且實例34之化合物顯示10 nM至100 nM之EC₅₀值。

當使用基因型1b Con1穩定複製子分析實施測試時，實例275、276、283、290、294、295及296之化合物顯示小於1 nM之EC₅₀值；且實例1、2、4、5、6、8、34、36、

40、65、89、90、273、274、279、280、281、284、285、287、288、289、291、292、293、297、298及299之化合物顯示1 nM至10 nM之EC₅₀值。

當使用基因型1a野生型瞬時複製子分析實施測試時，實例5、6、275、276、283、284、287、288、289、291、294、295及297之化合物顯示小於0.1 nM之EC₅₀值；實例1、2、4、8、277、280、281、282、285、286、292、293、296、298及299之化合物顯示0.1 nM至1 nM之EC₅₀值；且實例34、36及40之化合物顯示1 nM至10 nM之EC₅₀值。

當使用基因型1a R155K瞬時複製子分析實施測試時，實例2、5、6、8、275、276、281、283、284、287、288、289、291、294、295、296及297之化合物顯示小於0.1 nM之EC₅₀值；實例1、4、277、280、282、285、286、292、293及299之化合物顯示0.1 nM至1 nM之EC₅₀值；且實例34、40、36及298之化合物顯示1 nM至10 nM之EC₅₀值。

當使用基因型1a D168E瞬時複製子分析實施測試時，實例1、2、4、5、6及8之化合物顯示小於1 nM之EC₅₀值；且實例40、298及299之化合物顯示1 nM至100 nM之EC₅₀值。

當使用基因型1a D168V瞬時複製子分析實施測試時，實例2、5、6、276、281、287、288、289、291、292、295、296及297之化合物顯示小於1 nM之EC₅₀值；實例1、8、275、280、282、283、284及293之化合物顯示1 nM至10 nM之EC₅₀值；且實例4、36、40、277、285、286、298

及299之化合物顯示10 nM至1 μ M之EC₅₀值。

當使用基因型1b野生型瞬時複製子分析實施測試時，實例1、2、4、5、6、8、275、276、281、282、283、284、285、286、287、288、289、291、292、293、294、295、296及297之化合物顯示小於1 nM之EC₅₀值；且實例34、36、40、277、280、298及299之化合物顯示1 nM至10 nM之EC₅₀值。

當使用基因型1b R155K瞬時複製子分析實施測試時，實例1、2、4、5、6及8之化合物顯示小於1 nM之EC₅₀值；且實例34、36、40、298及299之化合物顯示1 nM至10 nM之EC₅₀值。

當使用基因型1b D168V瞬時複製子分析實施測試時，實例1、5、6、275、276及282之化合物顯示小於1 nM之EC₅₀值；且實例2、4、8、34、36、40、280、298及299之化合物顯示1 nM至100 nM之EC₅₀值。

當使用基因型3a野生型穩定複製子分析實施測試時，實例1、2、5、6、275、276、280、287、288、289、290、291、294及296之化合物顯示小於10 nM之EC₅₀值；實例281、282、283、284、292、293、295及297之化合物顯示10 nM至100 nM之EC₅₀值；且實例273、274、277、278及279之化合物顯示100 nM至1 μ M之EC₅₀值。

當使用基因型3a野生型瞬時複製子分析實施測試時，實例2、5、6、275、276、280、283、289及291之化合物顯示小於10 nM之EC₅₀值；實例1、4、8、281、282、284、

285及293之化合物顯示10 nM至100 nM之 EC_{50} 值；且實例65、90、277及286之化合物顯示100 nM至1 μ M之 EC_{50} 值。

當使用基因型3a A166T瞬時複製子分析實施測試時，實例2、5及6之化合物顯示小於100 nM之 EC_{50} 值；且實例1、4及8之化合物顯示100 nM至500 nM之 EC_{50} 值。

當使用基因型3a Q168R瞬時複製子分析實施測試時，實例5、6、275、276、280、281、282、283、289、291及293之化合物顯示小於100 nM之 EC_{50} 值；且實例1、2、4、8、90、277、284、285及286之化合物顯示100 nM至1 μ M之 EC_{50} 值。

當使用基因型3a S138T瞬時複製子分析實施測試時，實例5及6之化合物顯示小於100 nM之 EC_{50} 值；且實例1、2、4、8及65之化合物顯示100 nM至1 μ M之 EC_{50} 值。

本發明之前述說明提供闡釋及說明，但並不意欲詳盡無疑或將本發明限於確切揭示的內容。根據上文教示可作出修改及變化，或者本發明之實踐可需要作出修改及變化。因此，應注意，本發明之範圍由申請專利範圍及其等效內容來界定。

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：10133824

※申請日：101.9.26

※IPC 分類：A61K^{38/12} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

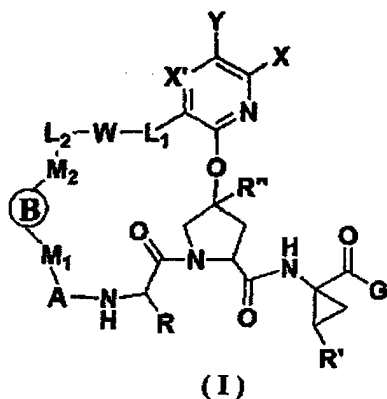
A61P^{31/14} (2006.01)

巨環脯胺酸衍生之HCV絲胺酸蛋白酶抑制劑

MACROCYCLIC PROLINE DERIVED HCV SERINE PROTEASE
INHIBITORS

二、中文發明摘要：

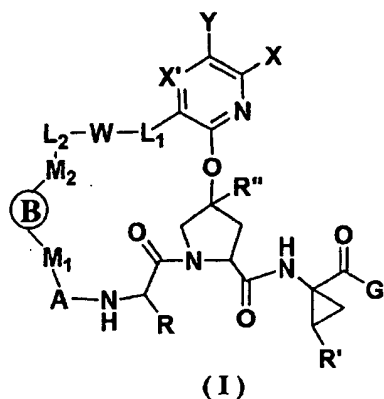
本發明揭示式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥：



其抑制絲胺酸蛋白酶活性，尤其C型肝炎病毒(HCV) NS3-NS4A蛋白酶之活性。因此，本發明化合物干擾C型肝炎病毒之生命週期且亦可用作抗病毒劑。本發明進一步係關於包含上述化合物之醫藥組合物，其用於投與受到HCV感染之個體。本發明亦係關於藉由投與包含本發明化合物之醫藥組合物來治療個體之HCV感染的方法。

三、英文發明摘要：

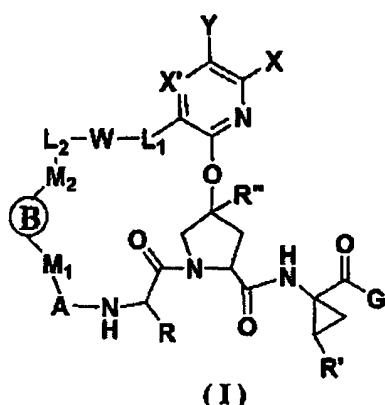
The present invention discloses compounds of formula I or pharmaceutically acceptable salts, esters, or prodrugs thereof:



which inhibit serine protease activity, particularly the activity of hepatitis C virus (HCV) NS3-NS4A protease. Consequently, the compounds of the present invention interfere with the life cycle of the hepatitis C virus and are also useful as antiviral agents. The present invention further relates to pharmaceutical compositions comprising the aforementioned compounds for administration to a subject suffering from HCV infection. The invention also relates to methods of treating an HCV infection in a subject by administering a pharmaceutical composition comprising the compounds of the present invention.

七、申請專利範圍：

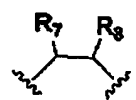
1. 一種式I化合物，



其中

A不存在，係 $-(C=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=N-OR_1)-$ 或 $-C(=N-CN)-$ ；

Ⓑ 選自 $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基； $-C_3-C_{12}$ 雜環烷基及經取代 $-C_3-C_{12}$ 雜環烷基；

或者 Ⓑ 係 ，其中 R_7 及 R_8 各自獨立地為 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_8 烯基，且各自獨立地視情況經一或多個鹵基取代；

M_1 及 M_2 各自獨立地選自O或 NR_1 ；

各 R_1 在每次出現時獨立地選自由下列組成之群：

- (i) 氫；
- (ii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；
- (iii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及
- (iv) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經

取代- C_1-C_8 烷基、經取代- C_2-C_8 烯基或經取代- C_2-C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3-C_{12} 環烷基、經取代- C_3-C_{12} 環烷基；- C_3-C_{12} 環烯基或經取代- C_3-C_{12} 環烯基；

L_1 及 L_2 各自獨立地選自- C_1-C_8 伸烷基、- C_2-C_8 伸烯基或- C_2-C_8 伸炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代- C_1-C_8 伸烷基、經取代- C_2-C_8 伸烯基或經取代- C_2-C_8 伸炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3-C_{12} 伸環烷基或經取代- C_3-C_{12} 伸環烷基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3-C_{12} 伸環烯基及經取代- C_3-C_{12} 伸環烯基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；

W不存在，係-O-、-S-、-NH-、-N(Me)-、-C(O)NH-或-C(O)N(Me)-；

X及Y連同其所附接之碳原子一起形成選自芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基、經取代雜環基、碳環基及經取代碳環基之環狀部分；

X'係N或-C(R_2)-，其中 R_2 選自由下列組成之群：

- (i) 氫、鹵素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR_3 、 SR_3 、-NHS(O) $_2$ - R_3 、-NH(SO $_2$)NR $_4$ R $_5$ 、NR $_4$ R $_5$ 、CO $_2$ R $_3$ 、COR $_3$ 、CONR $_4$ R $_5$ 、N(R $_1$)COR $_3$ ；芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；
- (ii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(iii) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；

各 R_3 獨立地選自 C_1-C_8 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；及 $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；雜環基；經取代雜環基；芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

各 R_4 及 R_5 獨立地選自H及 R_3 ，或者 R_4 及 R_5 與其所附接之N組合形成雜環狀環；

R 及 R' 各自獨立地選自由下列組成之群：

(i) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基、經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基

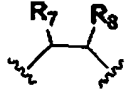
C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；

(v) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；及

(vi) 雜環烷基或經取代雜環烷基；

A不存在，係 $-(C=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=N-OR_1)-$ 或 $-C(=N-CN)-$ ；

Ⓑ 選自 $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基； $-C_3-C_{12}$ 雜環烷基及經取代 $-C_3-C_{12}$ 雜環烷基；

或者 Ⓑ 係 ，其中 R_7 及 R_8 各自獨立地為 C_1-C_8 烷基或

C_2-C_8 烯基，且各自獨立地視情況經一或多個鹵基取代；

M_1 及 M_2 各自獨立地選自O及 NR_1 ；

各 R_1 在每次出現時獨立地選自由下列組成之群：

(v) 氫；

(vi) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

(vii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(viii) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；

L_1 及 L_2 各自獨立地選自 $-C_1-C_8$ 伸烷基、 $-C_2-C_8$ 伸烯基或 $-C_2-C_8$ 伸炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 伸烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 伸烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 伸炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 伸環烷基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 伸環烷基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 伸環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 伸環烯基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；W 不存在，係 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(Me)-$ 、 $-C(O)NH-$ 或 $-C(O)N(Me)-$ ；

X' 係 N 或 $-C(R_2)-$ ，其中 R_2 選自由下列組成之群：

(iv) 氫、鹵素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR_3 、 SR_3 、 $-NHS(O)_2-$ 、 R_3 、 $-NH(SO_2)NR_4R_5$ 、 NR_4R_5 、 CO_2R_3 、 COR_3 、 $CONR_4R_5$ 、 $N(R_1)COR_3$ ；芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

(v) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(vi) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；

各 R_3 獨立地選自 C_1-C_8 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原

子；經取代- C_1-C_8 烷基、經取代- C_2-C_8 烯基或經取代- C_2-C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3-C_{12} 環烷基、經取代- C_3-C_{12} 環烷基；- C_3-C_{12} 環烯基、經取代- C_3-C_{12} 環烯基；雜環基；經取代雜環基；芳基；經取代芳基；雜芳基；及經取代雜芳基；

各 R_4 及 R_5 獨立地選自H及 R_3 ，或者 R_4 及 R_5 與其所附接之N組合形成雜環狀環；

R及R'各自獨立地選自由下列組成之群：

(ix) - C_1-C_8 烷基、- C_2-C_8 烯基或- C_2-C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代- C_1-C_8 烷基、經取代- C_2-C_8 烯基或經取代- C_2-C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3-C_{12} 環烷基、經取代- C_3-C_{12} 環烷基；- C_4-C_{12} 烷基環烷基、經取代- C_4-C_{12} 烷基環烷基；- C_3-C_{12} 環烯基、經取代- C_3-C_{12} 環烯基；- C_4-C_{12} 烷基環烯基或經取代- C_4-C_{12} 烷基環烯基；

(x) 芳基；經取代芳基；雜芳基；經取代雜芳基；

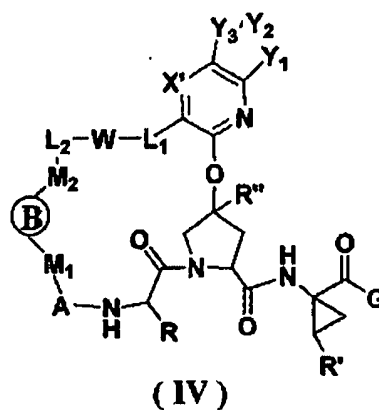
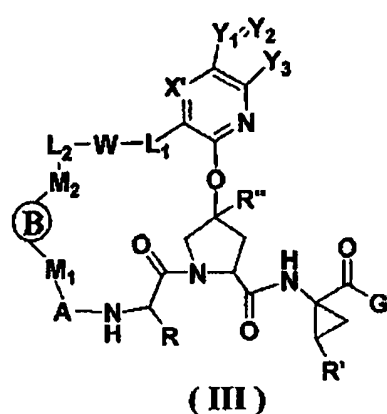
(xi) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(xii) 氫；氘；

G選自-OH、-NHS(O)₂- R_3 、-NH(SO₂)NR₄R₅及NR₄R₅；且

R''選自氫、甲基、乙基及烯丙基。

3. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式III或IV：



或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥，其單獨或與醫藥上可接受之載劑或賦形劑組合，其中各 Y_1 及 Y_2 獨立地選自 CR_6 、N，且各 Y_3 選自 NR_6 、S 及 O；

各 R_6 獨立地選自：

(vii) 氫；鹵素； $-NO_2$ ； $-CN$ ；或 N_3 ；

(viii) $-M-R_3$ ，其中 M 係 O、S 或 NH；

(ix) NR_4R_5 ；

(x) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；

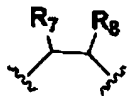
(xi) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；及

(xii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；

A 不存在，係 $-(C=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=N-OR_1)-$ 或 $-C(=N-CN)-$ ；

Ⓑ 選自 $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-$

C₁₂環烯基、經取代-C₃-C₁₂環烯基；-C₃-C₁₂雜環烷基及經取代-C₃-C₁₂雜環烷基；

或者 (B) 係 , 其中 R₇ 及 R₈ 各自獨立地為 C₁-C₈烷基或 C₂-C₈烯基，且各自獨立地視情況經一或多個鹵基取代；

M₁ 及 M₂ 各自獨立地選自 O 及 NR₁；

各 R₁ 在每次出現時獨立地選自由下列組成之群：

(ix) 氫；

(x) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

(xi) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(xii) -C₁-C₈烷基、-C₂-C₈烯基或-C₂-C₈炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代-C₁-C₈烷基、經取代-C₂-C₈烯基或經取代-C₂-C₈炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；-C₃-C₁₂環烷基、經取代-C₃-C₁₂環烷基；-C₃-C₁₂環烯基或經取代-C₃-C₁₂環烯基；

L₁ 及 L₂ 各自獨立地選自 -C₁-C₈伸烷基、-C₂-C₈伸烯基或-C₂-C₈伸炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代-C₁-C₈伸烷基、經取代-C₂-C₈伸烯基或經取代-C₂-C₈伸炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；-C₃-C₁₂伸環烷基或經取代-C₃-C₁₂伸環烷基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；-C₃-C₁₂伸環烯基或

經取代- C_3-C_{12} 伸環烯基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；

W不存在，係-O-、-S-、-NH-、-N(Me)-、-C(O)NH-或-C(O)N(Me)-；

X'係N或-C(R_2)-，其中 R_2 選自由下列組成之群：

(vii) 氫、鹵素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR_3 、 SR_3 、-NHS(O) $_2$ - R_3 、-NH(SO $_2$)NR $_4$ R $_5$ 、NR $_4$ R $_5$ 、CO $_2$ R $_3$ 、COR $_3$ 、CONR $_4$ R $_5$ 、N(R_1)COR $_3$ ；芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

(viii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(ix) - C_1-C_8 烷基、- C_2-C_8 烯基或- C_2-C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代- C_1-C_8 烷基、經取代- C_2-C_8 烯基或經取代- C_2-C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3-C_{12} 環烷基、經取代- C_3-C_{12} 環烷基；- C_3-C_{12} 環烯基或經取代- C_3-C_{12} 環烯基；

各 R_3 獨立地選自 C_1-C_8 烷基、- C_2-C_8 烯基或- C_2-C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代- C_1-C_8 烷基、經取代- C_2-C_8 烯基或經取代- C_2-C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3-C_{12} 環烷基、經取代- C_3-C_{12} 環烷基；- C_3-C_{12} 環烯基、經取代- C_3-C_{12} 環烯基；雜環基；經取代雜環基；芳基；經取代芳基；雜芳基；及經取代雜芳基；

各 R_4 及 R_5 獨立地選自 H 及 R_3 ，或者 R_4 及 R_5 與其所附接之 N 組合形成雜環狀環；

R 及 R' 各自獨立地選自由下列組成之群：

(xiii) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基、經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烯基或經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烯基；

(xiv) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

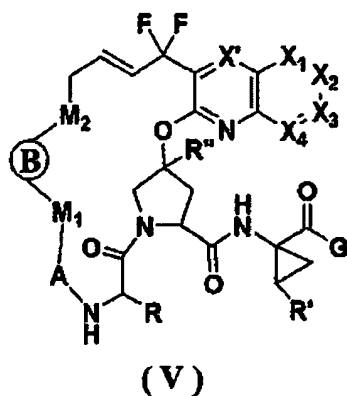
(xv) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(xvi) 氫或氘；

G 選自 $-OH$ 、 $-NHS(O)_2-R_3$ 、 $-NH(SO_2)NR_4R_5$ 及 NR_4R_5 ；且

R'' 選自 氫、甲基、乙基及烯丙基。

4. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物具有式 V：



或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥，其單獨或與醫藥上可接受之載劑或賦形劑組合，其中

X_1 至 X_4 獨立地選自 $-CR_6$ 及N，其中各 R_6 獨立地選自：

(xiii) 氫；鹵素； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ；或 N_3 ；

(xiv) $-\text{M}-\text{R}_3$ ，其中M係O、S或NH；

(xv) NR_4R_5 ；

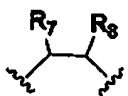
(xvi) $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、經取代 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或經取代 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基或經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基；

(xvii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；及

(xviii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；

A不存在，係 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}_1)-$ 或 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-$ ；

Ⓑ 選自 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 雜環烷基及經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 雜環烷基；

或者 Ⓑ 係 , 其中 R_7 及 R_8 各自獨立地為 C_1-C_8 烷基

或 C_2-C_8 烯基，且各自獨立地視情況經一或多個鹵基取

代；

M_1 及 M_2 各自獨立地選自O及 NR_1 ；

各 R_1 在每次出現時獨立地選自由下列組成之群：

(xiii) 氫；

(xiv) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

(xv) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(xvi) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；

X' 係N或 $-C(R_2)-$ ，其中 R_2 選自由下列組成之群：

(x) 氫、鹵素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 OR_3 、 SR_3 、 $-NHS(O)_2-R_3$ 、 $-NH(SO_2)NR_4R_5$ 、 NR_4R_5 、 CO_2R_3 、 COR_3 、 $CONR_4R_5$ 、 $N(R_1)COR_3$ ；芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

(xi) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(xii) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選

自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；

各 R_3 獨立地選自 C_1-C_8 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；雜環基；經取代雜環基；芳基；經取代芳基；雜芳基；及經取代雜芳基；

各 R_4 及 R_5 獨立地選自 H 及 R_3 ，或者 R_4 及 R_5 與其所附接之 N 組合形成雜環狀環；

R 及 R' 各自獨立地選自由下列組成之群：

(xvii) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基、經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烯基或經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烯基；

(xviii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

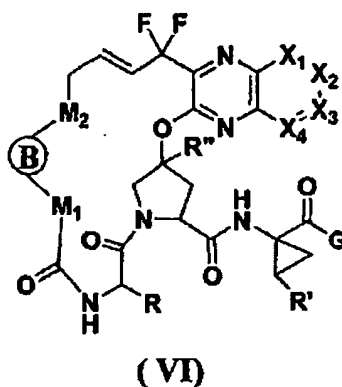
(xix) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(xx) 氫；或氘；

G選自 -OH、-NHS(O)₂-R₃、-NH(SO₂)NR₄R₅及NR₄R₅；且

R''選自氫、甲基、乙基及烯丙基。

5. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式VI：



或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥，其單獨或與醫藥上可接受之載劑或賦形劑組合，其中

X₁至X₄獨立地選自 -CR₆及N，其中各R₆獨立地選自：

(xix) 氫；鹵素；-NO₂；-CN；或N₃；

(xx) -M-R₃，其中M係O、S或NH；

(xxi) NR₄R₅；

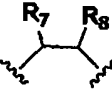
(xxii) -C₁-C₈烷基、-C₂-C₈烯基或-C₂-C₈炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；經取代-C₁-C₈烷基、經取代-C₂-C₈烯基或經取代-C₂-C₈炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；-C₃-C₁₂環烷基、經取

代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；

(xxiii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；及

(xxiv) 雜環烷基或經取代雜環烷基；

⑤ 選自 $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基； $-C_3-C_{12}$ 雜環烷基及經取代 $-C_3-C_{12}$ 雜環烷基；

或者 ⑤ 係 , 其中 R_7 及 R_8 各自獨立地為 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_8 烯基，且各自獨立地視情況經一或多個鹵基取代；

M_1 及 M_2 各自獨立地選自 O 及 NR_1 ；

各 R_1 在每次出現時獨立地選自由下列組成之群：

(xvii) 氫；

(xviii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

(xix) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(xx) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基或經取代 $-C_3-$

C_{12} 環烯基；

各 R_3 獨立地選自 C_1-C_8 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基；雜環基；經取代雜環基；芳基；經取代芳基；雜芳基；及經取代雜芳基；

各 R_4 及 R_5 獨立地選自 H 及 R_3 ，或者 R_4 及 R_5 與其所附接之 N 組合形成雜環狀環；

R 及 R' 各自獨立地選自由下列組成之群：

(xxi) $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基或 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-C_1-C_8$ 烷基、經取代 $-C_2-C_8$ 烯基或經取代 $-C_2-C_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-C_3-C_{12}$ 環烷基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烷基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基、經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烷基； $-C_3-C_{12}$ 環烯基、經取代 $-C_3-C_{12}$ 環烯基； $-C_4-C_{12}$ 烷基環烯基或經取代 $-C_4-C_{12}$ 烷基環烯基；

(xxii) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

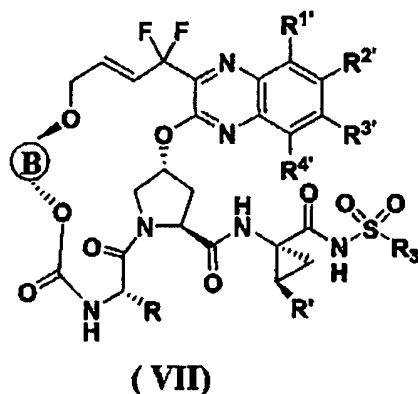
(xxiii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(xxiv) 氫；或氘；

G選自 -OH、-NHS(O)₂-R₃、-NH(SO₂)NR₄R₅及NR₄R₅；且

R''選自氫、甲基、乙基及烯丙基。

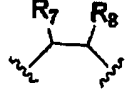
6. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式VII：



其中

R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}及R^{4'}各自獨立地為R₆，或者R^{1'}及R^{2'}、R^{2'}及R^{3'}、或R^{3'}及R^{4'}與其附接之碳組合形成芳香族或雜芳香族或環狀或雜環狀環；

ⓑ 選自 -C₃-C₁₂環烷基、經取代-C₃-C₁₂環烷基；-C₃-C₁₂環烯基、經取代-C₃-C₁₂環烯基；-C₃-C₁₂雜環烷基及經取代-C₃-C₁₂雜環烷基；

或者 ⓑ係 , 其中R₇及R₈各自獨立地為C₁-C₈烷基或C₂-C₈烯基，且各自獨立地視情況經一或多個鹵基取代；

各R₆獨立地選自：

(xxv) 氫；鹵素；-NO₂；-CN；或N₃；

(xxvi) -M-R₃，其中M係O、S或NH；

(xxvii) NR_4R_5 ;

(xxviii) $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、經取代 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或經取代 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基或經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基；

(xxix) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；及

(xxx) 雜環烷基或經取代雜環烷基；

R_3 獨立地選自 C_1-C_8 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；經取代 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、經取代 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或經取代 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烷基； $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基、經取代 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 環烯基；雜環基；經取代雜環基；芳基；經取代芳基；雜芳基；及經取代雜芳基；

各 R_4 及 R_5 獨立地選自 H 及 R_3 ，或者 R_4 及 R_5 與其所附接之 N 組合形成雜環狀環；

R 及 R' 各自獨立地選自由下列組成之群：

(xxv) $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基或 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基，其各自含有 0、1 個、2 個或 3 個選自 O、S 或 N 之雜原子；

經取代- C_1 - C_8 烷基、經取代- C_2 - C_8 烯基或經取代- C_2 - C_8 炔基，其各自含有0、1個、2個或3個選自O、S或N之雜原子；- C_3 - C_{12} 環烷基、經取代- C_3 - C_{12} 環烷基；- C_4 - C_{12} 烷基環烷基、經取代- C_4 - C_{12} 烷基環烷基；- C_3 - C_{12} 環烯基、經取代- C_3 - C_{12} 環烯基；- C_4 - C_{12} 烷基環烯基或經取代- C_4 - C_{12} 烷基環烯基；

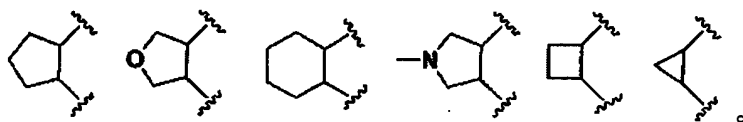
(xxvi) 芳基；經取代芳基；雜芳基；或經取代雜芳基；

(xxvii) 雜環烷基或經取代雜環烷基；及

(xxviii) 氫；或氘；且

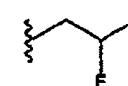
R'' 選自氫、甲基、乙基及烯丙基。

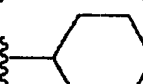
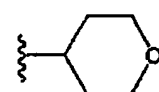
7. 如請求項6之化合物，其中 **(B)** 係 C_3 - C_{12} 環烷基或4員至6員雜環烷基，且視情況經一或多個獨立地選自鹵基、 C_1 - C_8 烷基或 C_2 - C_8 烯基之取代基取代。
8. 如請求項7之化合物，其中 **(B)** 係非芳香族 C_3 - C_6 環烷基或非芳香族4員至6員雜環烷基，且視情況經一或多個獨立地選自鹵基、 C_1 - C_6 烷基或 C_2 - C_6 烯基之取代基取代。
9. 如請求項8之化合物，其中 **(B)** 係飽和 C_4 - C_6 環烷基或飽和4員至6員雜環烷基，且視情況經一或多個獨立地選自鹵基、 C_1 - C_8 烷基或 C_2 - C_8 烯基之取代基取代。
10. 如請求項8之化合物，其中 **(B)** 選自：



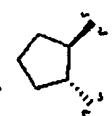
11. 如請求項6之化合物，其中(a) $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 係氫；
 (b) $R^{1'}$ 及 $R^{4'}$ 係氫；且 $R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 中之一者係氫，且另一者選自鹵基、視情況經一或多個鹵基取代之甲基或視情況經一或多個鹵基取代之-O-甲基；(c) $R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 、或 $R^{2'}$ 及 $R^{3'}$ 、或 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 連同其所附接之碳原子一起形成5員或6員碳環或雜環(例如，苯基)，且 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 中之剩餘者係氫。

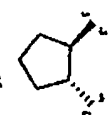
12. 如請求項6之化合物，其中 R_3 係  或 .

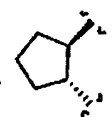
13. 如請求項6之化合物，其中 R' 係 、、 或 .

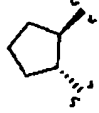
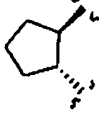
14. 如請求項6之化合物，其中 R 係 、、 或 .

15. 如請求項6之化合物，其中：

- (a) **(B)**係 ， R' 係乙烯基()或二氟甲基()， R_3 係 ，且 R 係 .

- (b) **(B)**係 ， R' 係乙烯基()或二氟甲基()， R_3 係 ，且 R 係 ， $R^{3'}$ 係視情況經一或多個鹵基取代之-O-甲基，且 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 及 $R^{4'}$ 係氫；

- (c) **(B)**係 ， R' 係乙烯基()或二氟甲基()， R_3 係 ，且 R 係 且 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 係氫；

- (d) **(B)** 係 , R' 係 乙烯基 () 或 二氟甲基 () , R₃ 係 , 且 R 係 , R^{3'} 係 鹵基, 且 R^{1'}、R^{2'} 及 R^{4'} 係 氫; 或
- (e) **(B)** 係 , R' 係 乙烯基 () 或 二氟甲基 () , R₃ 係 , 且 R 係 , R^{3'} 及 R^{4'} 連同其所附接之碳原子一起形成 苯基, 且 R^{1'} 及 R^{2'} 係 氫。

16. 一種醫藥組合物, 其包含抑制量的如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥, 與醫藥上可接受之載劑或賦形劑。
17. 一種如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥的用途, 其用以製造用於治療病毒感染之醫藥。
18. 如請求項17之用途, 其中該病毒感染係C型肝炎病毒。
19. 一種如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥的用途, 其用以製造用於抑制C型肝炎病毒複製之醫藥。
20. 如請求項17之用途, 其中該醫藥包含額外抗C型肝炎病毒劑。
21. 如請求項20之用途, 其中該額外抗C型肝炎病毒劑選自由下列組成之群: α-干擾素、β-干擾素、利巴韋林(ribavirin)及金剛烷胺(adamantine)。
22. 如請求項20之用途, 其中該額外抗C型肝炎病毒劑係C型肝炎病毒解旋酶、聚合酶、金屬蛋白酶或IRES之抑制劑。
23. 如請求項16之醫藥組合物, 其進一步包含另一抗HCV

劑。

24. 如請求項16之醫藥組合物，其進一步包含選自以下之藥劑：干擾素、利巴韋林、金剛烷胺、另一HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、HCV解旋酶抑制劑或內核糖體進入位點抑制劑。
25. 如請求項16之醫藥組合物，其進一步包含聚乙二醇化干擾素。
26. 如請求項16之醫藥組合物，其進一步包含另一抗病毒劑、抗細菌劑、抗真菌劑或抗癌劑、或免疫調節劑。

