(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 201136942 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：099144670 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 12 月 17 日
(51)Int. Cl.： *C07D513/04 (2006.01)* *C07D495/04 (2006.01)*
A61K31/429 (2006.01) *A61K31/38 (2006.01)*
A61P31/14 (2006.01)
(30)優先權：2009/12/18 美國 61/288,207
2010/08/06 美國 61/371,634
(71)申請人：伊迪尼克製藥公司 (美國) IDENIX PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國
(72)發明人：多森 西瑞爾 B DOUSSON, CYRIL B. (FR)；度漢 大衛 DUKHAN, DAVID (FR)；帕絲 克里斯多福 克勞弟 PARSY, CHRISTOPHE CLAUDE (FR)；皮爾瑞 克萊爾 PIERRA, CLAIRE (FR)；亞力山左 法蘭寇西斯 瑞尼 ALEXANDRE, FRANCOIS-RENE (FR)；布氏 吉約姆 BRANDT, GUILLAUME (FR)；達 科斯塔 丹尼爾 DA COSTA, DANIEL (FR)；瑞荷力 胡辛 RAHALI, HOUCINE (FR)；帕派瑞恩 珍 羅倫特 PAPARIN, JEAN-LAURENT (FR)；迪羅克 邁可 DEROCK, MICHEL (BE)；康維亞德 西瑞 CONVARD, THIERRY (FR)；沙利羅克斯 朵明尼克 SURLERAUX, DOMINIQUE (BE)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：76 項 圖式數：0 共 462 頁

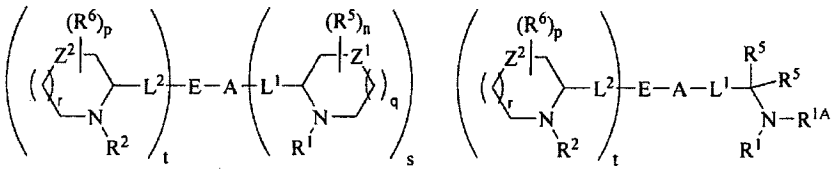
(54)名稱

5，5－稠合亞芳基或雜亞芳基C型肝炎病毒抑制劑

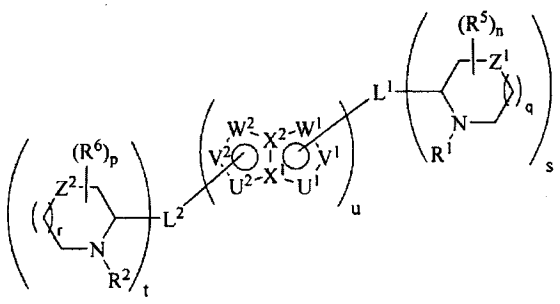
5,5-FUSED ARYLENE OR HETEROARYLENE HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

(57)摘要

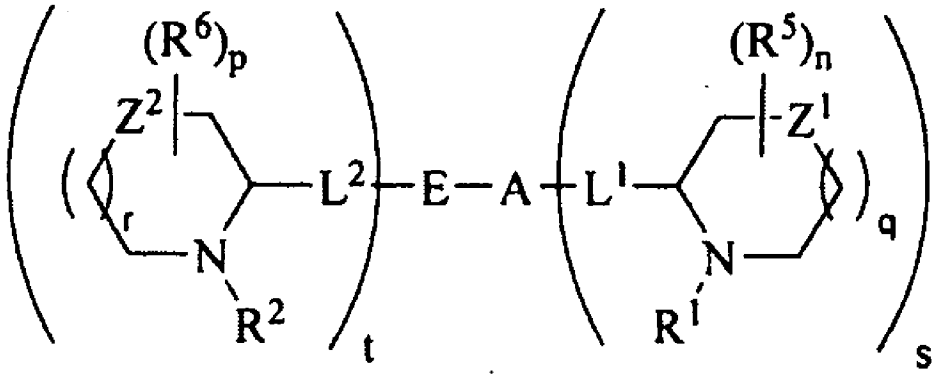
本文提供 5,5-稠合伸雜芳基 C 型肝炎病毒抑制劑化合物，例如式 I、IA 或 IB 之化合物，包含該等化合物之醫藥組合物及其製備方法。亦提供其用於為有此需要之宿主治療 HCV 感染的方法。



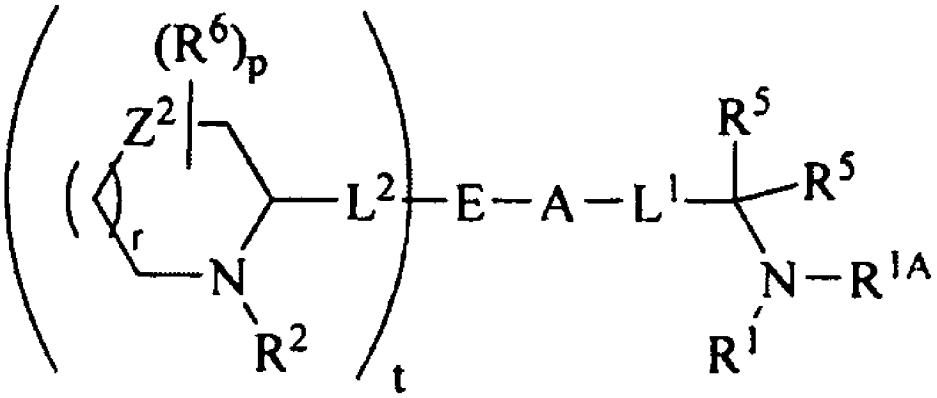
(I) (IA)



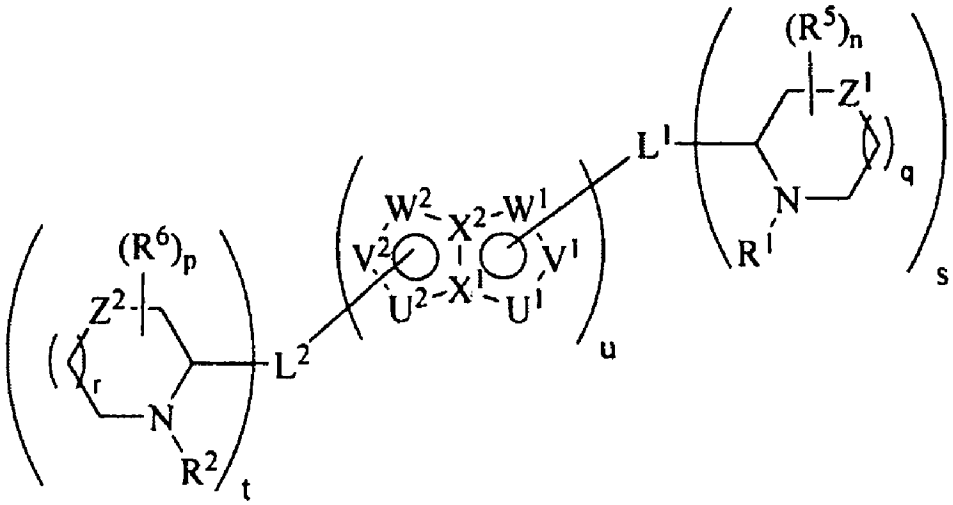
(IB)



(I)



(IA)



(IB)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201136942 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：099144670 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 12 月 17 日
(51)Int. Cl.： *C07D513/04 (2006.01)* *C07D495/04 (2006.01)*
A61K31/429 (2006.01) *A61K31/38 (2006.01)*
A61P31/14 (2006.01)
(30)優先權：2009/12/18 美國 61/288,207
2010/08/06 美國 61/371,634
(71)申請人：伊迪尼克製藥公司 (美國) IDENIX PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國
(72)發明人：多森 西瑞爾 B DOUSSON, CYRIL B. (FR)；度漢 大衛 DUKHAN, DAVID (FR)；帕絲 克里斯多福 克勞弟 PARSY, CHRISTOPHE CLAUDE (FR)；皮爾瑞 克萊爾 PIERRA, CLAIRE (FR)；亞力山左 法蘭寇西斯 瑞尼 ALEXANDRE, FRANCOIS-RENE (FR)；布氏 吉約姆 BRANDT, GUILLAUME (FR)；達 科斯塔 丹尼爾 DA COSTA, DANIEL (FR)；瑞荷力 胡辛 RAHALI, HOUCINE (FR)；帕派瑞恩 珍 羅倫特 PAPARIN, JEAN-LAURENT (FR)；迪羅克 邁可 DEROCK, MICHEL (BE)；康維亞德 西瑞 CONVARD, THIERRY (FR)；沙利羅克斯 朵明尼克 SURLERAUX, DOMINIQUE (BE)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：76 項 圖式數：0 共 462 頁

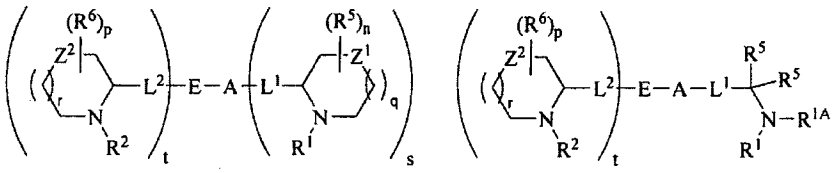
(54)名稱

5，5－稠合亞芳基或雜亞芳基C型肝炎病毒抑制劑

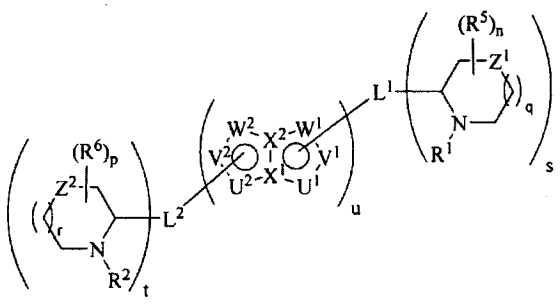
5,5-FUSED ARYLENE OR HETEROARYLENE HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

(57)摘要

本文提供 5,5-稠合伸雜芳基 C 型肝炎病毒抑制劑化合物，例如式 I、IA 或 IB 之化合物，包含該等化合物之醫藥組合物及其製備方法。亦提供其用於為有此需要之宿主治療 HCV 感染的方法。



(I) (IA)



(IB)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本文提供5,5-伸雜芳基C型肝炎病毒抑制劑化合物、包含該等化合物之醫藥組合物及其製備方法。亦提供其用於治療有需要之宿主之HCV感染的方法。

本申請案主張2009年12月18日申請之美國臨時申請案第61/288,207號及2010年8月6日申請之61/371,634的優先權；各申請案之揭示內容係以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

已知C型肝炎病毒(HCV)導致至少80%輸血後肝炎及相當大比例之偶發性急性肝炎(Kuo等人，*Science* **1989**, *244*, 362-364；Thomas, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2000**, 25-41)。初步證據亦表明HCV與「特發性」慢性肝炎、「隱源性」肝硬化及可能與其他肝炎病毒(諸如B型肝炎病毒)無關之肝細胞癌之許多病例有關聯(Di Besceglie等人，*Scientific American*, **1999**, *October*, 80-85；Boyer等人，*J. Hepatol.* **2000**, *32*, 98-112)。

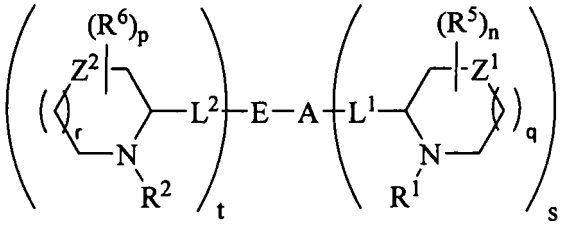
HCV為含有約9.4 kb之正義單股RNA基因體的包膜病毒(Kato等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 9524-9528；Kato, *Acta Medica Okayama*, **2001**, *55*, 133-159)。病毒基因體由5'未轉譯區(UTR)、編碼具有約3011個胺基酸之聚合蛋白前驅物之長開放閱讀框及短3' UTR組成。5' UTR為HCV基因體之最高度保守部分且對於聚合蛋白轉譯之起始及控制很重要。HCV基因體之轉譯係由稱為內部核糖體進入之

非帽端依賴性機制起始。此機制涉及核糖體結合至稱為內部核糖體進入位點(IRES)之RNA序列。最近已確定RNA假結結構為HCV IRES之基本結構元件。病毒結構蛋白包括核衣殼核心蛋白(C)及兩種包膜醣蛋白E1及E2。HCV亦編碼兩種蛋白酶：由NS2-NS3區編碼之鋅依賴性金屬蛋白酶，及於NS3區中編碼之絲胺酸蛋白酶。此等蛋白酶為前驅聚合蛋白之特定區域裂解為成熟肽所需。非結構蛋白5之羧基部分NS5B含有RNA依賴性RNA聚合酶。其餘非結構蛋白NS4A及NS4B之功能以及NS5A(非結構蛋白5之胺基末端部分)之功能仍未知。

目前最有效之HCV療法採用α-干擾素與利巴韋林(ribavirin)之組合，在約40%患者中產生持續功效(Poynard等人，*Lancet* **1998**, *352*, 1426-1432)。最近臨床結果證實作為單一療法，聚乙二醇化α-干擾素優於未經修飾之α-干擾素。然而，即使在涉及聚乙二醇化α-干擾素與利巴韋林之組合的實驗性治療方案的情況下，相當一部分患者的病毒負荷不發生持續降低(Manns等人，*Lancet* **2001**, *358*, 958-965；Fried等人，*N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 975-982；Hadziyannis等人，*Ann. Intern. Med.* **2004**, *140*, 346-355)。因而，對於開發用於治療HCV感染之有效治療劑存在明顯且未獲滿足之需要。

【發明內容】

本文提供一種式I化合物：



(I)

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

其中：

s、t、A及E為(i)、(ii)或(iii)：

(i) s為1或2；t為1；A為5,5-稠合伸雜芳基；且E為C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}伸環烷基、C_{6-14}伸芳基、C_{2-6}伸炔基-C_{6-14}伸芳基或伸雜芳基；其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基、C_{2-6}伸炔基-5,6-或6,6-稠合伸芳基，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基；

(ii) s為1或2；t為0；A為5,5-稠合伸雜芳基；且E為C_{2-6}伸炔基-R^{3a}、C_{3-7}伸環烷基-R^{3a}、C_{6-14}伸芳基-R^{3a}，或伸雜芳基-R^{3a}，其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基-R^{3a}，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基-R^{3a}；

(iii) s為0；t為1；A為5,5-稠合伸雜芳基-R^{3a}；E為C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}伸環烷基、C_{6-14}伸芳基，或伸雜芳基；其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基；

各R^1及R^2獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、

C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)R^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)OR^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)NR^{1b}R^{1d})R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)NR^{1b}R^{1c}$，或-$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{3a}獨立地為氫或R^3；

各R^3、R^5及R^6獨立地為(a)氰基、鹵基或硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-OR^{1a}、-$OC(O)R^{1a}$、-$OC(O)OR^{1a}$、-$OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)R^{1a}$、-$OS(O)_2R^{1a}$、-$OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}C(O)R^{1d}$、-$NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、-$NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}S(O)R^{1d}$、-$NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、-$NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-$SR^{1a}$、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)NR^{1b}R^{1c}$，或-$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；或

連接至同一環之兩個R^5或兩個R^6連接在一起，形成一鍵、-O-、-NR^7-、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜烯基；

各L^1及L^2獨立地為(a)一鍵；(b)C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}伸環烷基、C_{6-14}伸芳基、C_{6-14}伸芳基-伸雜芳基、伸雜芳基、伸雜芳基-C_{1-6}伸烷基伸雜芳基-C_{2-6}伸烯基、伸雜芳基-C_{2-6}伸炔基或伸雜環基；或(c)C(O)-、-C(O)O-、-$C(O)NR^{1a}$-、-$C(=NR^{1a})NR^{1c}$-、-O-、-OC(O)O-、

-OC(O)NR^{1a}-、-OC(=NR^{1a})NR^{1c}-、-OP(O)(OR^{1a})-、-NR^{1a}-、-NR^{1a}C(O)NR^{1c}-、-NR^{1a}C(=NR^{1b})NR^{1c}-、-NR^{1a}S(O)NR^{1c}-、-NR^{1a}S(O)$_2$NR^{1c}-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)NR^{1a}-，或-S(O)$_2$NR^{1a}-；其限制條件為伸芳基及C$_{6-14}$伸芳基-伸雜芳基之伸芳基部分不為5,6-或6,6-稠合伸芳基，且伸雜芳基及C$_{6-14}$伸芳基-伸雜芳基、伸雜芳基-C$_{1-6}$伸烷基、伸雜芳基-C$_{2-6}$伸烯基及伸雜芳基-C$_{2-6}$伸炔基中之伸雜芳基部分不為5,6-或6,6-稠合伸雜芳基；

各Z^{1}及Z^{2}獨立地為一鍵、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O$_2$)-或-N(R^7)-；

各R^{7}獨立地為(a)氫；(b)C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{3-7}$環烷基、C$_{6-14}$芳基、C$_{7-15}$芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)$_2$R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)$_2$NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)$_2$R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)$_2$NR^{1b}R^{1c}、-P(O)(OR^{1a})R^{1d}、-CH$_2$P(O)(OR^{1a})R^{1d}、-S(O)R^{1a}、-S(O)$_2$R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}或-S(O)$_2$NR^{1b}R^{1c}；

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{3-7}$環烷基、C$_{6-14}$芳基、C$_{7-15}$芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子一起形成雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子一起形成雜環

基；

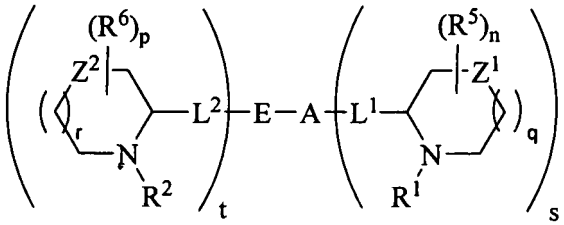
各n及p獨立地為整數0、1、2、3、4、5、6或7；且

各q及r獨立地為整數1、2、3或4；

其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、A、E、L^1或L^2中之各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、伸炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個取代基Q取代，其中各Q係獨立地選自(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基，各基團視情況進一步經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；及(c)$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^d$、$-NR^aC(O)OR^d$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^d$、$-NR^aS(O)_2R^d$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)NR^bR^c$及$-S(O)_2NR^bR^c$，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；或(iii)R^b及R^c與其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；

其中各Q^a係獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^e$、$-C(O)OR^e$、$-C(O)NR^fR^g$、$-C(NR^e)NR^fR^g$、$-OR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)OR^e$、$-OC(O)NR^fR^g$、$-OC(=NR^e)NR^fR^g$、$-OS(O)R^e$、$-OS(O)_2R^e$、$-OS(O)NR^fR^g$、$-OS(O)_2NR^fR^g$、$-NR^fR^g$、$-NR^eC(O)R^h$、$-NR^eC(O)OR^f$、$-NR^eC(O)NR^fR^g$、$-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)R^h$、$-NR^eS(O)_2R^h$、$-NR^eS(O)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)_2NR^fR^g$、$-SR^e$、$-S(O)R^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)NR^fR^g$及$-S(O)_2NR^fR^g$；其中各R^e、R^f、R^g及R^h獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)R^f及R^g與其所連接之N原子一起形成雜環基。

本文中亦提供式I化合物：



(I)

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

其中：

s、t、A及E為(i)、(ii)或(iii)：

(i) s為1；t為1；A為5,5-稠合伸雜芳基；且E為C_{2-6}伸炔

基、C_{6-14}伸芳基或伸雜芳基；其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基；

(ii) s為1；t為0；A為5,5-稠合伸雜芳基；且E為C_{2-6}伸炔基-R^{3a}、C_{6-14}伸芳基-R^{3a}或伸雜芳基-R^{3a}，其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基-R^{3a}，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基-R^{3a}；

(iii) s為0；t為1；A為5,5-稠合伸雜芳基-R^{3a}；E為C_{2-6}伸炔基、C_{6-14}伸芳基或伸雜芳基；其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基；

R^1及R^2各自獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)R^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)OR^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)NR^{1b}R^{1d})R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)NR^{1b}R^{1c}$或-$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{3a}獨立地為氫或R^3；

各R^3、R^5及R^6獨立地為(a)氰基、鹵基或硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-OR^{1a}、-$OC(O)R^{1a}$、-$OC(O)OR^{1a}$、-$OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)R^{1a}$、-$OS(O)_2R^{1a}$、-$OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}C(O)R^{1d}$、-$NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、-$NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、

$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-SR^{1a}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；或

兩個R^5或兩個R^6連接在一起，形成一鍵、-O-、$-NR^7$-、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜烯基；

L^1及L^2各自獨立地為(a)一鍵；(b)C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}伸環烷基、C_{6-14}伸芳基、伸雜芳基、伸雜芳基-C_{1-6}伸烷基、伸雜芳基-C_{2-6}伸烯基、伸雜芳基-C_{2-6}伸炔基或伸雜環基；或(c)-C(O)-、-C(O)O-、$-C(O)NR^{1a}$-、$-C(=NR^{1a})NR^{1c}$-、-O-、-OC(O)O-、$-OC(O)NR^{1a}$-、$-OC(=NR^{1a})NR^{1c}$-、$-OP(O)(OR^{1a})$-、$-NR^{1a}$-、$-NR^{1a}C(O)NR^{1c}$-、$-NR^{1a}C(=NR^{1b})NR^{1c}$-、$-NR^{1a}S(O)NR^{1c}$-、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1c}$-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2$-、$-S(O)NR^{1a}$-或$-S(O)_2NR^{1a}$-；

Z^1及Z^2各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O_2)$-或$-N(R^7)$-；

各R^7獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OR^{1a}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子一起形成雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子一起形成雜環基；

n及p各自獨立地為整數0、1、2、3、4、5、6或7；及

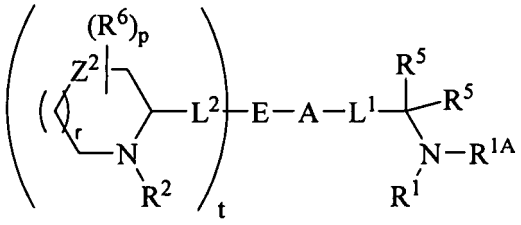
q及r各自獨立地為整數1、2、3或4；

其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、A、E、L^1或L^2中之各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、伸炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個取代基Q取代，其中各Q係獨立地選自(a)氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基，各基團視情況進一步經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；及(c)$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^d$、$-NR^aC(O)OR^d$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^d$、$-NR^aS(O)_2R^d$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)NR^bR^c$及$-S(O)_2NR^bR^c$，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多

個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；或(iii)R^b及R^c與其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；

其中各Q^a係獨立地選自由以下組成之群：(a)氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c)$-C(O)R^e$、$-C(O)OR^e$、$-C(O)NR^fR^g$、$-C(NR^e)NR^fR^g$、$-OR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)OR^e$、$-OC(O)NR^fR^g$、$-OC(=NR^e)NR^fR^g$、$-OS(O)R^e$、$-OS(O)_2R^e$、$-OS(O)NR^fR^g$、$-OS(O)_2NR^fR^g$、$-NR^fR^g$、$-NR^eC(O)R^h$、$-NR^eC(O)OR^f$、$-NR^eC(O)NR^fR^g$、$-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)R^h$、$-NR^eS(O)_2R^h$、$-NR^eS(O)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)_2NR^fR^g$、$-SR^e$、$-S(O)R^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)NR^fR^g$及$-S(O)_2NR^fR^g$；其中各R^e、R^f、R^g及R^h獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)R^f及R^g與其所連接之N原子一起形成雜環基。

本文提供一種式IA化合物：



(IA)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合

物或前藥；

其中：

A為5,5-稠合伸芳基或5,5-稠合伸雜芳基；

t及E為(i)或(ii)：

(i) t為1；且E為C_{2-6}伸炔基、C_{6-14}伸芳基、C_{2-6}伸炔基-C_{6-14}伸芳基或伸雜芳基；其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基、C_{2-6}伸炔基-5,6-或6,6-稠合伸芳基，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基；

(ii) t為0；且E為C_{2-6}伸炔基-R^{3a}、C_{6-14}伸芳基-R^{3a}或伸雜芳基-R^{3a}，其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基-R^{3a}，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基-R^{3a}；

R^1、R^{1A}及R^2各自獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)R^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)OR^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)NR^{1b}R^{1d})R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)NR^{1b}R^{1c}$或-$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{3a}獨立地為氫或R^3；

各R^3、R^5及R^6獨立地為(a)氰基、鹵基或硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-OR^{1a}、-$OC(O)R^{1a}$、-$OC(O)OR^{1a}$、-$OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)R^{1a}$、-$OS(O)_2R^{1a}$、

$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-SR^{1a}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；或

兩個R^5或兩個R^6連接在一起，形成一鍵、-O-、$-NR^7-$、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜烯基；

L^1及L^2各自獨立地為(a)一鍵；(b)C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}伸環烷基、C_{6-14}伸芳基、C_{6-14}伸芳基-伸雜芳基、伸雜芳基、伸雜芳基-C_{1-6}伸烷基、伸雜芳基-C_{2-6}伸烯基、伸雜芳基-C_{2-6}伸炔基或伸雜環基；或(c)-C(O)-、-C(O)O-、$-C(O)NR^{1a}-$、$-C(=NR^{1a})NR^{1c}-$、-O-、-OC(O)O-、$-OC(O)NR^{1a}-$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1c}-$、$-OP(O)(OR^{1a})-$、$-NR^{1a}-$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1c}-$、$-NR^{1a}C(=NR^{1b})NR^{1c}-$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1c}-$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1c}-$、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-S(O)NR^{1a}-$或$-S(O)_2NR^{1a}-$；

Z^2為一鍵、-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O_2)-$或$-N(R^7)-$；

各R^7獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OR^{1a}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、

$-P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子一起形成雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子一起形成雜環基；

p為整數0、1、2、3、4、5、6或7；及

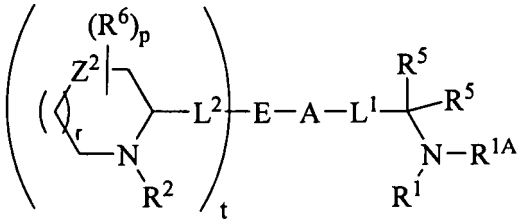
r為整數1、2、3或4；

其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、A、E、L^1或L^2中之各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、伸炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個取代基Q取代，其中各Q係獨立地選自(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基，各基團視情況進一步經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；及(c)$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^d$、$-NR^aC(O)OR^d$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^d$、$-NR^aS(O)_2R^d$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)NR^bR^c$及$-S(O)_2NR^bR^c$，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨

立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；或(iii)R^b及R^c與其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；

其中各Q^a係獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c) $-C(O)R^e$、$-C(O)OR^e$、$-C(O)NR^fR^g$、$-C(NR^e)NR^fR^g$、$-OR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)OR^e$、$-OC(O)NR^fR^g$、$-OC(=NR^e)NR^fR^g$、$-OS(O)R^e$、$-OS(O)_2R^e$、$-OS(O)NR^fR^g$、$-OS(O)_2NR^fR^g$、$-NR^fR^g$、$-NR^eC(O)R^h$、$-NR^eC(O)OR^f$、$-NR^eC(O)NR^fR^g$、$-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)R^h$、$-NR^eS(O)_2R^h$、$-NR^eS(O)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)_2NR^fR^g$、$-SR^e$、$-S(O)R^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)NR^fR^g$及$-S(O)_2NR^fR^g$；其中各R^e、R^f、R^g及R^h獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)R^f及R^g與其所連接之N原子一起形成雜環基。

本文提供一種式IA化合物：



(IA)

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

其中：

A為5,5-稠合伸芳基或5,5-稠合伸雜芳基；

t及E為(i)或(ii)：

(i) t為1；且E為C_{2-6}伸炔基、C_{6-14}伸芳基或伸雜芳基；其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基；

(ii) t為0；且E為C_{2-6}伸炔基-R^{3a}、C_{6-14}伸芳基-R^{3a}或伸雜芳基-R^{3a}，其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基-R^{3a}，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基-R^{3a}；

R^1、R^{1A}及R^2各自獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)R^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)OR^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)NR^{1b}R^{1d})R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)NR^{1b}R^{1c}$或-$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{3a}獨立地為氫或R^3；

各R^3、R^5及R^6獨立地為(a)氰基、鹵基或硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-OR^{1a}、-$OC(O)R^{1a}$、-$OC(O)OR^{1a}$、

$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-SR^{1a}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；或

兩個R^5或兩個R^6連接在一起，形成一鍵、-O-、$-NR^7$-、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜烯基；

L^1及L^2各自獨立地為(a)一鍵；(b)C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}伸環烷基、C_{6-14}伸芳基、伸雜芳基、伸雜芳基-C_{1-6}伸烷基、伸雜芳基-C_{2-6}伸烯基、伸雜芳基-C_{2-6}伸炔基或伸雜環基；或(c)-C(O)-、-C(O)O-、$-C(O)NR^{1a}$-、$-C(=NR^{1a})NR^{1c}$-、-O-、-OC(O)O-、$-OC(O)NR^{1a}$-、$-OC(=NR^{1a})NR^{1c}$-、$-OP(O)(OR^{1a})$-、$-NR^{1a}$-、$-NR^{1a}C(O)NR^{1c}$-、$-NR^{1a}C(=NR^{1b})NR^{1c}$-、$-NR^{1a}S(O)NR^{1c}$-、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1c}$-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2$-、$-S(O)NR^{1a}$-或$-S(O)_2NR^{1a}$-；

Z^2為一鍵、-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O_2)$-或$-N(R^7)$-；

各R^7獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OR^{1a}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、

$-CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子一起形成雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子一起形成雜環基；

p為整數0、1、2、3、4、5、6或7；及

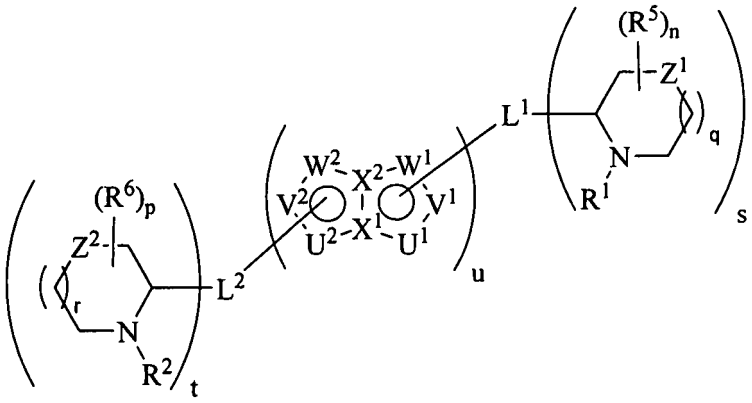
r為整數1、2、3或4；

其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、A、E、L^1或L^2中之各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、伸炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個取代基Q取代，其中各Q係獨立地選自(a)氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基，各基團視情況進一步經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；及(c)$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^d$、$-NR^aC(O)OR^d$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^d$、$-NR^aS(O)_2R^d$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)NR^bR^c$及$-S(O)_2NR^bR^c$，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}

芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；或(iii)R^b及R^c與其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；

其中各Q^a係獨立地選自由以下組成之群：(a)氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c)$-C(O)R^e$、$-C(O)OR^e$、$-C(O)NR^fR^g$、$-C(NR^e)NR^fR^g$、$-OR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)OR^e$、$-OC(O)NR^fR^g$、$-OC(=NR^e)NR^fR^g$、$-OS(O)R^e$、$-OS(O)_2R^e$、$-OS(O)NR^fR^g$、$-OS(O)_2NR^fR^g$、$-NR^fR^g$、$-NR^eC(O)R^h$、$-NR^eC(O)OR^f$、$-NR^eC(O)NR^fR^g$、$-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)R^h$、$-NR^eS(O)_2R^h$、$-NR^eS(O)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)_2NR^fR^g$、$-SR^e$、$-S(O)R^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)NR^fR^g$及$-S(O)_2NR^fR^g$；其中各R^e、R^f、R^g及R^h獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)R^f及R^g與其所連接之N原子一起形成雜環基。

本文提供一種式IB化合物：



(IB)

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

其中：

U^1、U^2、V^1、V^2、W^1及W^2各自獨立地為C、N、O、S、CR^{3a}或NR^{3a}；

X^1及X^2各自獨立地為C或N；

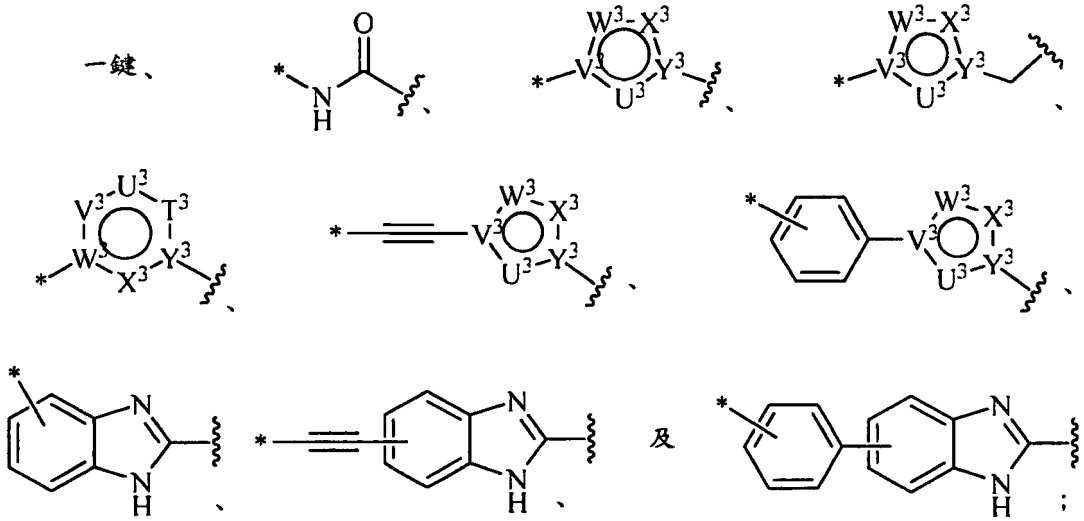
各R^1及R^2獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$、$-C(O)CH(N(R^{1c})C(O)R^{1b})R^{1a}$、$-C(O)CH(N(R^{1c})C(O)OR^{1b})R^{1a}$、$-C(O)CH(N(R^{1c})C(O)NR^{1b}R^{1d})R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

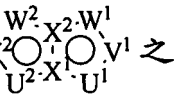
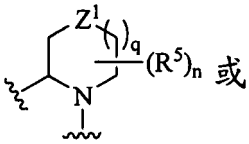
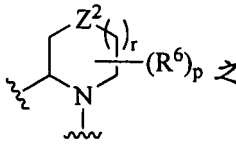
各R^{3a}獨立地為氫或R^3；

各R^3、R^5及R^6獨立地為(a)氰基、鹵基或硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OR^{1a}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-SR^{1a}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；或

連接至同一環之兩個R^5或兩個R^6連接在一起，形成一鍵、-O-、-NR^7-、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜烯基；

L^1及L^2各自獨立地選自：

一鍵、 

其中各部分視情況經1、2、3或4個R^3取代；各部分上之星號(*)表示該部分連接至  之U^1、U^2、V^1、V^2、W^1或W^2之連接點；且各部分上之鋸齒線(≀)表示該部分連接至  或  之連接點；且其中T^3為一鍵、C、N、O、S、CR^{3a}或NR^{3a}；U^3、V^3、W^3及X^3各自獨立地為C、N、O、S、CR^{3a}或NR^{3a}；且Y^3為C或N；

各Z^1及Z^2獨立地為一鍵、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O_2)$-或-$N(R^7)$-；

各R^7獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-OR^{1a}、

$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子一起形成雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子一起形成雜環基；

各n及p獨立地為整數0、1、2、3、4、5、6或7；

各q及r獨立地為整數1、2、3或4；

s及t各自獨立地為整數0、1或2；且

u為整數1或2；

其中各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個取代基Q取代，其中各Q係獨立地選自(a)氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基，各基團視情況進一步經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；及(c)$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、

$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^d$、$-NR^aC(O)OR^d$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^d$、$-NR^aS(O)_2R^d$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)NR^bR^c$及$-S(O)_2NR^bR^c$，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；或(iii)R^b及R^c與其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；

其中各Q^a係獨立地選自由以下組成之群：(a)氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c)$-C(O)R^e$、$-C(O)OR^e$、$-C(O)NR^fR^g$、$-C(NR^e)NR^fR^g$、$-OR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)OR^e$、$-OC(O)NR^fR^g$、$-OC(=NR^e)NR^fR^g$、$-OS(O)R^e$、$-OS(O)_2R^e$、$-OS(O)NR^fR^g$、$-OS(O)_2NR^fR^g$、$-NR^fR^g$、$-NR^eC(O)R^h$、$-NR^eC(O)OR^f$、$-NR^eC(O)NR^fR^g$、$-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)R^h$、$-NR^eS(O)_2R^h$、$-NR^eS(O)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)_2NR^fR^g$、$-SR^e$、$-S(O)R^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)NR^fR^g$及$-S(O)_2NR^fR^g$；其中各R^e、R^f、R^g及R^h獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)R^f及R^g與其所連接之N原子一起形成雜環基。

本文提供包含本文中所揭示之化合物，例如式I、IA或

IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑組合的醫藥組合物。

本文中另外提供一種治療或預防HCV感染的方法，該方法包含投與個體以治療有效量之本文中所揭示之化合物，例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

此外，本文提供一種治療、預防或改善與HCV感染相關之肝臟疾病或病症之一或多種症狀的方法，該方法包含投與個體以治療有效量之本文中所揭示之化合物，例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本文提供一種抑制宿主中病毒複製的方法，該方法包含投與該宿主以治療有效量之本文中所揭示之化合物，例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【實施方式】

為便於理解本文所述之揭示內容，在下文中定義許多術語。

一般而言，本文中所使用之命名法及本文所述之有機化

學、藥物化學及藥理學之實驗程序為此項技術中熟知且常用的。除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語一般具有與一般熟習本發明所屬領域技術者通常所理解之含義相同的含義。

術語「個體」係指動物，包括但不限於靈長類動物(例如人類)、牛、豬、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠或小鼠。在例如提及諸如人類個體之哺乳動物個體(在一實施例中為人類)時，術語「個體」與「患者」在本文中可互換使用。

術語「宿主」係指病毒可在其中複製之單細胞或多細胞生物體，包括但不限於細胞、細胞株及動物，諸如人類。

術語「治療」意欲包括減輕或消除病症、疾病或病狀，或與病症、疾病或病狀相關之一或多種症狀；或減輕或根除病症、疾病或病狀本身之病因。

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

術語「治療有效量」意謂包括在投與時足以防止所治療之病症、疾病或病狀之一或多種症狀發展或在一定程度上減輕該一或多種症狀之化合物量。術語「治療有效量」亦係指足以引起研究者、獸醫、醫生或臨床醫師正尋求之生物分子(例如蛋白質、酶、RNA或DNA)、細胞、組織、系統、動物或人類之生物或醫學反應之化合物量。

術語「IC_{50}」或「EC_{50}」係指在量測該反應之檢定中抑

制最大反應達50%所需之化合物之量、濃度或劑量。

術語「CC_{50}」係指導致宿主生存力降低50%的化合物之量、濃度或劑量。在某些實施例中，化合物之CC_{50}為使經化合物處理之細胞與未經化合物處理之細胞相比生存力降低50%所需的化合物之量、濃度或劑量。

術語「醫藥學上可接受之載劑」、「醫藥學上可接受之賦形劑」、「生理學上可接受之載劑」或「生理學上可接受之賦形劑」係指醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或囊封物質。在一實施例中，各組分為「醫藥學上可接受」的，意謂與醫藥調配物之其他成分相容，且適於與人類及動物之組織或器官接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏性反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理的益處/風險比相稱。參看*Remington：The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版；Lippincott Williams & Wilkins：Philadelphia, PA, 2005；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第6版；Rowe等人編；The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association：2009；*Handbook of Pharmaceutical Additives*, 第3版；Ash及Ash編；Gower Publishing Company：2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 第2版；Gibson編；CRC Press LLC：Boca Raton, FL, 2009。

術語「約」或「大約」意謂如一般熟習此項技術者所測定之特定值之可接受誤差，其部分視量測或測定該值之方式而定。在某些實施例中，術語「約」或「大約」意謂在

1、2、3或4個標準偏差內。在某些實施例中，術語「約」或「大約」意謂在指定值或範圍之50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%以內。

術語「活性成分」及「活性物質」係指單獨或與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑組合投與個體以治療、預防或改善病狀、病症或疾病之一或多種症狀的化合物。如本所使用之「活性成分」及「活性物質」可為本文所述之化合物的光學活性異構體或同位素變化形式。

術語「藥物」、「治療劑」及「化療劑」係指投與個體以治療、預防或改善病狀、病症或疾病之一或多種症狀的化合物或其醫藥組合物。

術語「烷基」係指直鏈或分支鏈飽和單價烴基，其中烷基可視情況經一或多個如本文中所述之取代基Q取代。例如，C_{1-6}烷基係指具有1至6個碳原子之直鏈飽和單價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈飽和單價烴基。在某些實施例中，烷基為具有1至20(C_{1-20})、1至15(C_{1-15})、1至10(C_{1-10})或1至6(C_{1-6})個碳原子之直鏈飽和單價烴基，或具有3至20(C_{3-20})、3至15(C_{3-15})、3至10(C_{3-10})或3至6(C_{3-6})個碳原子的分支鏈飽和單價烴基。如本文中所使用，直鏈C_{1-6}及分支鏈C_{3-6}烷基亦稱為「低碳烷基」。烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、丙基(包括所有異構形式)、正丙基、異丙基、丁基(包括所有異構形式)、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(包括所有異構形式)及己基(包括所

有異構形式)。

術語「伸烷基」係指直鏈或分支鏈飽和二價烴基，其中伸烷基可視情況經一或多個如本文中所述之取代基Q取代。例如，C_{1-6}伸烷基係指具有1至6個碳原子之直鏈飽和二價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈飽和二價烴基。在某些實施例中，伸烷基為具有1至20(C_{1-20})、1至15(C_{1-15})、1至10(C_{1-10})或1至6(C_{1-6})個碳原子之直鏈飽和二價烴基，或具有3至20(C_{3-20})、3至15(C_{3-15})、3至10(C_{3-10})或3至6(C_{3-6})個碳原子的分支鏈飽和二價烴基。如本文中所使用，直鏈C_{1-6}及分支鏈C_{3-6}伸烷基亦稱為「低碳伸烷基」。伸烷基之實例包括但不限於亞甲基、伸乙基、伸丙基(包括所有異構形式)、伸正丙基、伸異丙基、伸丁基(包括所有異構形式)、伸正丁基、伸異丁基、伸第三丁基、伸戊基(包括所有異構形式)及伸己基(包括所有異構形式)。

術語「伸雜烷基」係指在烴鏈中含有一或多個各自獨立地選自O、S及N之雜原子的直鏈或分支鏈飽和二價烴基。例如，C_{1-6}伸雜烷基係指具有1至6個碳原子之直鏈飽和二價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈飽和二價烴基。在某些實施例中，伸雜烷基為具有1至20(C_{1-20})、1至15(C_{1-15})、1至10(C_{1-10})或1至6(C_{1-6})個碳原子之直鏈飽和二價烴基，或具有3至20(C_{3-20})、3至15(C_{3-15})、3至10(C_{3-10})或3至6(C_{3-6})個碳原子的分支鏈飽和二價烴基。如本文中所使用，直鏈C_{1-6}及支鏈C_{3-6}伸雜烷基亦稱為「伸雜低碳烷基」。伸雜烷基之實例包括但不限於$-CH_2O-$、$-CH_2OCH_2-$、$-CH_2CH_2O-$

、-CH_2NH-、-CH_2NHCH_2-、-CH_2CH_2NH-、-CH_2S-、-CH_2SCH_2-及-CH_2CH_2S-。在某些實施例中，雜芳基視需要可經一或多個如本文中所述之取代基Q取代。

術語「烯基」係指直鏈或分支鏈單價烴基，其含有一或多個碳-碳雙鍵，在一實施例中為1至5個，在另一實施例中為1個。烯基可視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。術語「烯基」涵蓋具有「順式」或「反式」構型或其混合物，或者「Z」或「E」構型或其混合物之基團，如一般熟習此項技術者所瞭解。例如，C_{2-6}烯基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和單價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈不飽和單價烴基。在某些實施例中，烯基為具有2至20(C_{2-20})、2至15(C_{2-15})、2至10(C_{2-10})或2至6個(C_{2-6})碳原子之直鏈單價烴基或具有3至20(C_{3-20})、3至15(C_{3-15})、3至10(C_{3-10})或3至6個(C_{3-6})碳原子之分支鏈單價烴基。烯基之實例包括但不限於乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基及4-甲基丁烯基。

術語「伸烯基」係指直鏈或分支鏈二價烴基，其含有一或多個碳-碳雙鍵，在一實施例中為1至5個，在另一實施例中為1個。伸烯基可視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。術語「伸烯基」涵蓋具有「順式」或「反式」構型或其混合物，或者「Z」或「E」構型或其混合物之基團，如一般熟習此項技術者所瞭解。例如，C_{2-6}伸烯基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和二價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈不飽和二價烴基。在某些實施例

中，伸烯基為具有2至20(C_{2-20})、2至15(C_{2-15})、2至10(C_{2-10})或2至6(C_{2-6})個碳原子之直鏈二價烴基，或具有3至20(C_{3-20})、3至15(C_{3-15})、3至10(C_{3-10})或3至6(C_{3-6})個碳原子的分支鏈二價烴基。伸烯基之實例包括但不限於伸乙烯基、伸烯丙基、伸丙烯基、伸丁烯基及4-甲基伸丁烯基。

術語「伸雜烯基」係指直鏈或分支鏈二價烴基，其含有一或多個碳-碳雙鍵，在一實施例中為1至5個，在另一實施例中為1個，且其在烴鏈中含有一或多個各自獨立地選自O、S及N之雜原子。伸雜烯基可視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。術語「伸雜烯基」涵蓋具有「順式」或「反式」構型或其混合物，或者「Z」或「E」構型或其混合物之基團，如一般熟習此項技術者所瞭解。例如，C_{2-6}伸雜烯基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和二價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈不飽和二價烴基。在某些實施例中，伸雜烯基為具有2至20(C_{2-20})、2至15(C_{2-15})、2至10(C_{2-10})或2至6(C_{2-6})個碳原子之直鏈二價烴基，或具有3至20(C_{3-20})、3至15(C_{3-15})、3至10(C_{3-10})或3至6(C_{3-6})個碳原子之分支鏈二價烴基。伸雜烯基之實例包括但不限於-CH=CHO-、-CH=CHOCH$_2$-、-CH=CHCH$_2$O-、-CH=CHS-、-CH=CHSCH$_2$-、-CH=CHCH$_2$S-或-CH=CHCH$_2$NH-。

術語「炔基」係指直鏈或分支鏈單價烴基，其含有一或多個參鍵，在一實施例中為1至5個，在另一實施例中為1個。炔基可視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。例如，C_{2-6}炔基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和

單價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈不飽和單價烴基。在某些實施例中，炔基為具有2至20(C_{2-20})、2至15(C_{2-15})、2至10(C_{2-10})或2至6個(C_{2-6})碳原子之直鏈單價烴基或具有3至20(C_{3-20})、3至15(C_{3-15})、3至10(C_{3-10})或3至6個(C_{3-6})碳原子之分支鏈單價烴基。炔基之實例包括但不限於乙炔基(-C≡CH)、丙炔基(包括所有異構形式，例如1-丙炔基(-C≡CCH$_3$)及炔丙基(-CH$_2$C≡CH))、丁炔基(包括所有異構形式，例如1-丁炔-1-基及2-丁炔-1-基)、戊炔基(包括所有異構形式，例如1-戊炔-1-基及1-甲基-2-丁炔-1-基)及己炔基(包括所有異構形式，例如1-己炔-1-基)。

術語「伸炔基」係指直鏈或分支鏈二價烴基，其含有一或多個參鍵，在一實施例中為1至5個，在另一實施例中為1個。伸炔基可視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。例如，C_{2-6}伸炔基係指具有2至6個碳原子之直鏈不飽和二價烴基或具有3至6個碳原子之分支鏈不飽和二價烴基。在某些實施例中，伸炔基為具有2至20(C_{2-20})、2至15(C_{2-15})、2至10(C_{2-10})或2至6(C_{2-6})個碳原子之直鏈二價烴基，或具有3至20(C_{3-20})、3至15(C_{3-15})、3至10(C_{3-10})或3至6(C_{3-6})個碳原子之分支鏈二價烴基。伸炔基之實例包括但不限於伸乙炔基、伸丙炔基(包括所有異構形式，例如1-伸丙炔基及伸炔丙基)、伸丁炔基(包括所有異構形式，例如1-伸丁炔-1-基及2-伸丁炔-1-基)、伸戊炔基(包括所有異構形式，例如1-伸戊炔-1-基及1-甲基-2-伸丁炔-1-基)及伸己炔基(包括所有異構形式，例如1-伸己炔-1-基)。

術語「環烷基」係指環狀單價烴基，其可視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。在一實施例中，環烷基可能為飽和或不飽和而非芳族及/或橋接及/或非橋接及/或稠合雙環基團。在某些實施例中，環烷基具有3至20(C_{3-20})、3至15(C_{3-15})、3至10(C_{3-10})或3至7個(C_{3-7})碳原子。環烷基之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚烯基、二環[2.1.1]己基、二環[2.2.1]庚基、十氫萘基及金剛烷基。

術語「伸環烷基」係指環狀二價烴基，其可視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。在一實施例中，環烷基可能為飽和或不飽和而非芳族及/或橋接及/或非橋接及/或稠合雙環基團。在某些實施例中，伸環烷基具有3至20(C_{3-20})、3至15(C_{3-15})、3至10(C_{3-10})或3至7(C_{3-7})個碳原子。伸環烷基之實例包括但不限於伸環丙基(例如1,1-伸環丙基及1,2-伸環丙基)、伸環丁基(例如1,1-伸環丁基、1,2-伸環丁基或1,3-伸環丁基)、伸環戊基(例如1,1-伸環戊基、1,2-伸環戊基或1,3-伸環戊基)、伸環己基(例如1,1-伸環己基、1,2-伸環己基、1,3-伸環己基或1,4-伸環己基)、伸環庚基(例如1,1-伸環庚基、1,2-伸環庚基、1,3-伸環庚基或1,4-伸環庚基)、伸十氫萘基及伸金剛烷基。

術語「芳基」係指含有至少一個芳族碳環的單價單環芳族基團及/或單價多環芳族基團。在某些實施例中，芳基具有6至20(C_{6-20})、6至15(C_{6-15})或6至10(C_{6-10})個環原子。

芳基之實例包括但不限於苯基、萘基、茀基、蒽基、葸基、菲基、芘基、聯苯基及聯三苯基。芳基亦指雙環或三環碳環，其中一個環為芳族環且其他環可為飽和環、部分不飽和環或芳族環，例如二氫萘基、茚基、二氫茚基或四氫萘基(萘滿基)。在某些實施例中，芳基可視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。

術語「伸芳基」係指含有至少一個芳族碳環之二價單環芳族基團及/或二價多環芳族基團。在某些實施例中，伸芳基具有6至20(C_{6-20})、6至15(C_{6-15})或6至10(C_{6-10})個環原子。伸芳基之實例包括但不限於伸苯基、伸萘基、伸茀基、伸蒽基、伸葸基、伸菲基、伸芘基、伸聯苯基及伸聯三苯基。伸芳基亦指雙環或三環碳環，其中一個環為芳族環且其他環可為飽和環、部分不飽和環或芳族環，例如伸二氫萘基、伸茚基、伸二氫茚基或伸四氫萘基(伸萘滿基)。在某些實施例中，伸芳基可視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。

術語「芳烷基」或「芳基烷基」係指經一或多個芳基取代之單價烷基。在某些實施例中，芳烷基具有7至30(C_{7-30})、7至20(C_{7-20})或7至16(C_{7-16})個碳原子。芳烷基之實例包括但不限於苯甲基、2-苯乙基及3-苯丙基。在某些實施例中，芳烷基視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。

術語「雜芳基」係指含有至少一個芳族環的單價單環芳族基團或多價多環芳族基團，其中至少一個芳族環含有一或多個獨立地選自O、S及N的雜原子。雜芳基係經由芳族

環鍵結至其餘分子。雜芳基之各環可含有1或2個O原子、1或2個S原子及/或1至4個N原子，其限制條件為各環中之雜原子總數為4或4以下，且各環含有至少一個碳原子。在某些實施例中，雜芳基具有5至20、5至15或5至10個環原子。單環雜芳基之實例包括但不限於呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、噠嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基及三唑基。雙環雜芳基之實例包括但不限於苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并哌喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吲哚嗪基、吲哚基、吲唑基、異苯并呋喃基、異苯并噻吩基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、嗪啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹喏啉基、喹唑啉基、噻二唑并嘧啶基及噻吩并吡啶基。三環雜芳基之實例包括但不限於吖啶基、苯并吲哚基、咔唑基、二苯并呋喃基、呸啶基、啡啉基、啡啶基、啡呻嗪基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基及吩基。在某些實施例中，雜芳基亦可視情況經一或多個如本文所述之取代基Q取代。

術語「伸雜芳基」係指含有至少一個芳族環的二價單環芳族基團或二價多環芳族基團，其中至少一個芳族環在環中含有一或多個獨立地選自O、S及N的雜原子。伸雜芳基之各環可含有1或2個O原子、1或2個S原子及/或1至4個N原

子，其限制條件為各環中之雜原子總數為4或4以下，且各環含有至少一個碳原子。在某些實施例中，伸雜芳基具有5至20、5至15或5至10個環原子。單環伸雜芳基之實例包括但不限於伸呋喃基、伸咪唑基、伸異噻唑基、伸異噁唑基、伸噁二唑基、伸噁二唑基、伸噁唑基、伸吡嗪基、伸吡唑基、伸噠嗪基、伸吡啶基、伸嘧啶基、伸吡咯基、伸噻二唑基、伸噻唑基、伸噻吩基、伸四唑基、伸三嗪基及伸三唑基。雙環伸雜芳基之實例包括但不限於苯并伸呋喃基、苯并伸咪唑基、苯并伸異噁唑基、苯并伸哌喃基、苯并伸噻二唑基、苯并伸噻唑基、苯并伸噻吩基、苯并伸三唑基、苯并伸噁唑基、呋喃并伸吡啶基、咪唑并伸吡啶基、咪唑并伸噻唑基、伸吲哚嗪基、伸吲哚基、伸吲唑基、異苯并伸呋喃基、異苯并伸噻吩基、伸異吲哚基、伸異喹啉基、伸異噻唑基、伸嗪啶基、噁唑并伸吡啶基、伸酞嗪基、伸喋啶基、伸嘌呤基、吡啶并伸吡啶基、吡咯并伸吡啶基、伸喹啉基、伸喹喏啉基、伸喹唑啉基、噻二唑并伸嘧啶基及噻吩并伸吡啶基。三環伸雜芳基之實例包括但不限於伸吖啶基、苯并伸吲哚基、伸卡唑基、二苯并伸呋喃基、伸呸啶基、伸啡啉基、伸啡啶基、伸啡呻嗪基、伸啡嗪基、伸啡噻嗪基、伸啡噁嗪基及伸吩基。在某些實施例中，伸雜芳基可視情況經一或多個如本文中所述之取代基Q取代。

術語「雜環基」或「雜環」係指單價單環非芳族環系統或含有至少一個非芳族環的單價多環環系統，其中一或多

個非芳族環原子為獨立地選自O、S或N之雜原子，且其餘環原子為碳原子。在某些實施例中，雜環基具有3至20、3至15、3至10、3至8、4至7或5至6個環原子。雜環基係經由非芳族環鍵結至其餘分子。在某些實施例中，雜環基為單環、雙環、三環或四環環系統，其可稠合或橋接，且其中氮或硫原子可視情況經氧化，氮原子可視情況經四級銨化，且有些環可部分或完全飽和，或為芳族環。雜環基可在任何雜原子或碳原子處連接至主結構，產生穩定化合物。該等雜環基之實例包括但不限於氮呼基、苯并二噁烷基、苯并間二氧雜戊烯基、苯并呋喃酮基、苯并哌喃酮基、苯并哌喃基、苯并四氫呋喃基、苯并四氫噻吩基、苯并噻喃基、苯并噁嗪基、β-咔啉基、吃烷基、色酮基、啐啉基、香豆素基、十氫異喹啉基、二氫苯并異噻嗪基、二氫苯并異噁嗪基、二氫呋喃基、二氫異吲哚基、二氫哌喃基、二氫吡唑基、二氫吡嗪基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫吡咯基、二氧戊環基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑啶基、咪唑啉基、吲哚啉基、異苯并四氫呋喃基、異苯并四氫噻吩基、異吃烷基、異香豆素基、異吲哚啉基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、噁唑啶酮基、噁唑啶基、環氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡咯啶基、吡咯啉基、哌啶基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、噻嗎啉基、噻唑啶基、四氫喹啉基及1,3,5-三噻烷基。在某些實施例中，雜環亦可視情

況經一或多個如本文中所述之取代基Q取代。

術語「伸雜環基」係指二價單環非芳族環系統或含有至少一個非芳族環的二價多環環系統，其中一或多個非芳族環原子為獨立地選自O、S或N之雜原子，且其餘原子為碳原子。在某些實施例中，伸雜環基具有3至20、3至15、3至10、3至8、4至7或5至6個環原子。在某些實施例中，伸雜環基為單環、雙環、三環或四環環系統，其可經稠合或橋接且其中氮或硫原子可視情況經氧化，氮原子可視情況經四級銨化，且有些環可部分或完全飽和，或為芳族環。伸雜環基可在任何雜原子或碳原子處連接至主結構，產生穩定化合物。該等伸雜環基之實例包括但不限於伸氮呯基、苯并伸二噁烷基、苯并伸間二氧雜戊烯基、苯并伸呋喃酮基、苯并伸哌喃酮基、苯并伸哌喃基、苯并伸四氫呋喃基、苯并伸四氫噻吩基、苯并伸噻喃基、苯并伸噁嗪基、β-伸咔啉基、伸吃烷基、伸色酮基、伸啶啉基、伸香豆素基、伸十氫異喹啉基、二氫苯并伸異噻嗪基、二氫苯并伸異噁嗪基、伸二氫呋喃基、伸二氫異吲哚基、伸二氫哌喃基、伸二氫吡唑基、伸二氫吡嗪基、伸二氫吡啶基、伸二氫嘧啶基、伸二氫吡咯基、伸二氧戊環基、1,4-伸二噻烷基、伸呋喃酮基、伸咪唑啶基、伸咪唑啉基、伸吲哚啉基、異苯并伸四氫呋喃基、異苯并伸四氫噻吩基、伸異吃烷基、伸異香豆素基、伸異吲哚啉基、伸異噻唑啶基、伸異噁唑啶基、伸嗎啉基、伸八氫吲哚基、伸八氫異吲哚基、伸噁唑啶酮基、伸噁唑啶基、伸環氧乙烷基、伸哌嗪

基、伸哌啶基、4-伸哌啶酮基、伸吡唑啶基、伸吡唑啉基、伸吡咯啶基、伸吡咯啉基、伸哌啶基、伸四氫呋喃基、伸四氫異噻唑啉基、伸四氫哌喃基、伸四氫噻吩基、伸噻嗎啉基、伸噻唑啶基、伸四氫喹啉基及1,3,5-伸三噻烷基。在某些實施例中，雜環亦可視情況經一或多個如本文中所述之取代基Q取代。

術語「鹵素」、「鹵化物」或「鹵基」係指氟、氯、溴及/或碘。

術語「視情況經取代」意欲意謂基團或取代基，諸如烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、伸炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基或伸雜環基，可能經一或多個取代基Q取代，各基團係獨立地選自例如(a)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基，各自視情況進一步經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；及(b)側氧基(=O)、鹵基、氰基(-CN)、硝基($-NO_2$)、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^d$、$-NR^aC(O)OR^d$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^d$、$-NR^aS(O)_2R^d$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)NR^bR^c$及$-S(O)_2NR^bR^c$，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}

芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；或(iii)R^b及R^c與其所連接之N原子一起形成雜芳基或雜環基，視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代。如本所使用，除非另外說明，否則可經取代之所有基團均「視情況經取代」。

在一實施例中，各Q^a係獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；及(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c)$-C(O)R^e$、$-C(O)OR^e$、$-C(O)NR^fR^g$、$-C(NR^e)NR^fR^g$、$-OR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)OR^e$、$-OC(O)NR^fR^g$、$-OC(=NR^e)NR^fR^g$、$-OS(O)R^e$、$-OS(O)_2R^e$、$-OS(O)NR^fR^g$、$-OS(O)_2NR^fR^g$、$-NR^fR^g$、$-NR^eC(O)R^h$、$-NR^eC(O)OR^h$、$-NR^eC(O)NR^fR^g$、$-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)R^h$、$-NR^eS(O)_2R^h$、$-NR^eS(O)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)_2NR^fR^g$、$-SR^e$、$-S(O)R^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)NR^fR^g$及$-S(O)_2NR^fR^g$；其中各R^e、R^f、R^g及R^h獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)R^f及R^g與其所連接之N原子一起形成雜芳基或雜環基。

在某些實施例中，「光學活性」及「對映異構活性」係指分子集合之對映異構體過量(enantiomeric excess)不少於約50%、不少於約70%、不少於約80%、不少於約90%、不少於約91%、不少於約92%、不少於約93%、不少於約94%、不少於約95%、不少於約96%、不少於約97%、不少於約98%、不少於約99%、不少於約99.5%或不少於約

99.8%。在某些實施例中，該化合物包含以所述外消旋物之總重量計約95%或95%以上之一種對映異構體及約5%或5%以下之另一種對映異構體。

在描述光學活性化合物時，字首R及S用於表示分子關於其對掌中心之絕對構型。(+)及(-)用於表示化合物之旋光性，亦即光學活性化合物使偏振光平面旋轉之方向。(-)字首指示化合物為左旋，亦即化合物使偏振光平面向左或以逆時針方向旋轉。(+)字首指示化合物為右旋，亦即化合物使偏振光平面向右或以順時針方向旋轉。然而，旋光性之符號(+)及(-)與分子之絕對構型R及S無關。

術語「同位素變化形式」係指在構成該等化合物之一或多個原子處含有非自然比例之同位素的化合物。在某些實施例中，化合物之「同位素變化形式」含有非自然比例之一或多種同位素，包括但不限於氫(^{1}H)、氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碳11(^{11}C)、碳12(^{12}C)、碳13(^{13}C)、碳14(^{14}C)、氮13(^{13}N)、氮14(^{14}N)、氮15(^{15}N)、氧14(^{14}O)、氧15(^{15}O)、氧16(^{16}O)、氧17(^{17}O)、氧18(^{18}O)、氟17(^{17}F)、氟18(^{18}F)、磷31(^{31}P)、磷32(^{32}P)、磷33(^{33}P)、硫32(^{32}S)、硫33(^{33}S)、硫34(^{34}S)、硫35(^{35}S)、硫36(^{36}S)、氯35(^{35}Cl)、氯36(^{36}Cl)、氯37(^{37}Cl)、溴79(^{79}Br)、溴81(^{81}Br)、碘123(^{123}I)、碘125(^{125}I)、碘127(^{127}I)、碘129(^{129}I)及碘131(^{131}I)。在某些實施例中，化合物之「同位素變化形式」呈穩定形式，亦即不具放射性。在某些實施例中，化合物之「同位素」含有非自然比例之一或多種同位素，包

括但不限於氫(^{1}H)、氘(^{2}H)、碳12(^{12}C)、碳13(^{13}C)、氮14(^{14}N)、氮15(^{15}N)、氧16(^{16}O)、氧17(^{17}O)、氧18(^{18}O)、氟17(^{17}F)、磷31(^{31}P)、硫32(^{32}S)、硫33(^{33}S)、硫34(^{34}S)、硫36(^{36}S)、氯35(^{35}Cl)、氯37(^{37}Cl)、溴79(^{79}Br)、溴81(^{81}Br)及碘127(^{127}I)。在某些實施例中，化合物之「同位素變化形式」呈不穩定形式，亦即具放射性。在某些實施例中，化合物之「同位素變化形式」含有非自然比例之一或多種同位素，包括但不限於氚(^{3}H)、碳11(^{11}C)、碳14(^{14}C)、氮13(^{13}N)、氧14(^{14}O)、氧15(^{15}O)、氟18(^{18}F)、磷32(^{32}P)、磷33(^{33}P)、硫35(^{35}S)、氯36(^{36}Cl)、碘123(^{123}I)、碘125(^{125}I)、碘129(^{129}I)及碘131(^{131}I)。應瞭解，在本文所提供之化合物中，若根據熟習此項技術者之判斷為可行的，則例如任何氫均可為^{2}H，或例如任何碳均可為^{13}C，或例如任何氮均可為^{15}N，且任何氧均可為^{18}O。在某些實施例中，化合物之「同位素變化形式」含有非自然比例之氘。

術語「溶劑合物」係指由一或多個溶質(例如本文中所提供之化合物)分子與以化學計算量或非化學計算量存在之一或多個溶劑分子所形成之複合物或聚集物。適合溶劑包括但不限於水、甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇及乙酸。在某些實施例中，溶劑為醫藥學上可接受的。在一實施例中，複合物或聚集物呈結晶形式。在另一實施例中，複合物或聚集物呈非結晶形式。若溶劑為水，則溶劑合物為水合物。水合物之實例包括但不限於半水合物、單水合物、

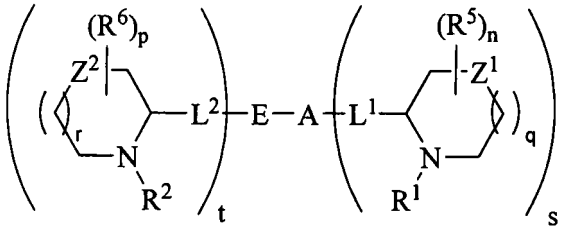
二水合物、三水合物、四水合物及五水合物。

片語「其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥」之含義與片語「其中所提及之化合物的單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變化形式；或其中所提及之化合物或其中所提及之化合物之單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體之混合物或同位素變化形式的醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥」相同。

化合物

HCV具有長度約9.6 kb之單一正股RNA基因體，其編碼具有約3010個胺基酸之大型聚合蛋白。接著此前驅物聚合蛋白經宿主信號肽酶以及兩種病毒蛋白酶NS2-3及NS3加工成一系列結構蛋白，包括核蛋白C及包膜糖蛋白E1及E2；及非結構蛋白，包括NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B。非結構蛋白5A(NS5A)為HCV複製所必需之多功能蛋白。由於HCV NS5A蛋白在病毒複製中具有重要作用，因此積極尋求其作為開發抗HCV療法之藥物標靶。

在一實施例中，本文提供一種式I化合物：



(I)

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

其中：

s、t、A及E為(i)、(ii)或(iii)：

(i) s為1或2；t為1；A為5,5-稠合伸雜芳基；且E為C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}伸環烷基、C_{6-14}伸芳基、C_{2-6}伸炔基-C_{6-14}伸芳基或伸雜芳基；其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基、C_{2-6}伸炔基-5,6-或6,6-稠合伸芳基，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基；

(ii) s為1或2；t為0；A為5,5-稠合伸雜芳基；且E為C_{2-6}伸炔基-R^{3a}、C_{3-7}伸環烷基-R^{3a}、C_{6-14}伸芳基-R^{3a}或伸雜芳基-R^{3a}，其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基-R^{3a}，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基-R^{3a}；

(iii) s為0；t為1；A為5,5-稠合伸雜芳基-R^{3a}；E為C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}伸環烷基、C_{6-14}伸芳基或伸雜芳基；其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基；

各R^1及R^2獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)R^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)OR^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)NR^{1b}R^{1d})R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$S(O)R^{1a}$、

$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{3a}獨立地為氫或R^3；

各R^3、R^5及R^6獨立地為(a)氰基、鹵基或硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OR^{1a}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-SR^{1a}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；或

連接至同一環之兩個R^5或兩個R^6連接在一起，形成一鍵、-O-、$-NR^7-$、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜烯基；

各L^1及L^2獨立地為(a)一鍵；(b)C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}伸環烷基、C_{6-14}伸芳基、C_{6-14}伸芳基-伸雜芳基、伸雜芳基、伸雜芳基-C_{1-6}伸烷基、伸雜芳基-C_{2-6}伸烯基、伸雜芳基-C_{2-6}伸炔基或伸雜環基；或(c)$-C(O)-$、$-C(O)O-$、$-C(O)NR^{1a}-$、$-C(=NR^{1a})NR^{1c}-$、-O-、$-OC(O)O-$、$-OC(O)NR^{1a}-$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1c}-$、$-OP(O)(OR^{1a})-$、$-NR^{1a}-$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1c}-$、$-NR^{1a}C(=NR^{1b})NR^{1c}-$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1c}-$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1c}-$、-S-、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-S(O)NR^{1a}-$或$-S(O)_2NR^{1a}-$；其限制條件為伸芳基及$C_{6-14}$伸芳基-伸雜芳基之伸芳基部分不為5,6-或6,6-稠合伸芳基，且伸雜芳基及C_{6-14}伸芳

基-伸雜芳基、伸雜芳基-C_{1-6}伸烷基、伸雜芳基-C_{2-6}伸烯基及伸雜芳基-C_{2-6}伸炔基中之伸雜芳基部分不為5,6-或6,6-稠合伸雜芳基；

各Z^1及Z^2獨立地為一鍵、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O_2)-或-N(R^7)-；

各R^7獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)N$R^{1b}R^{1c}$、-C(NR^{1a})N$R^{1b}R^{1c}$、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)N$R^{1b}R^{1c}$、-OC(=NR^{1a})N$R^{1b}R^{1c}$、-OS(O)R^{1a}、-OS(O_2)R^{1a}、-OS(O)N$R^{1b}R^{1c}$、-OS(O_2)N$R^{1b}R^{1c}$、-N$R^{1b}R^{1c}$、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)N$R^{1b}R^{1c}$、-NR^{1a}C(=NR^{1d})N$R^{1b}R^{1c}$、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O_2)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)N$R^{1b}R^{1c}$、-NR^{1a}S(O_2)N$R^{1b}R^{1c}$、-P(O)(OR^{1a})R^{1d}、-CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}、-S(O)R^{1a}、-S(O_2)R^{1a}、-S(O)N$R^{1b}R^{1c}$或-S(O_2)N$R^{1b}R^{1c}$；

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子一起形成雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子一起形成雜環基；

各n及p獨立地為整數0、1、2、3、4、5、6或7；及

各q及r獨立地為整數1、2、3或4；

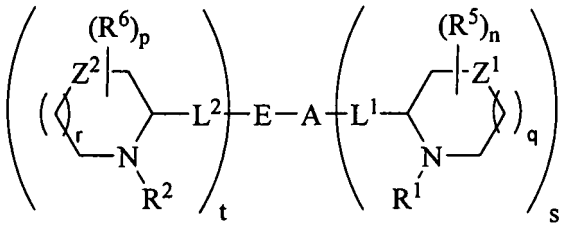
其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、A、E、L^1或L^2中之各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸

烯基、伸雜烯基、炔基、伸炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個取代基Q取代，其中各Q係獨立地選自(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基，各基團視情況進一步經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；及(c)$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^d$、$-NR^aC(O)OR^d$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^d$、$-NR^aS(O)_2R^d$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)NR^bR^c$及$-S(O)_2NR^bR^c$，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；或(iii)R^b及R^c與其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；

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

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

在另一實施例中，本文提供一種式I化合物：



(I)

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

其中：

s、t、A及E為(i)、(ii)或(iii)：

(i) s為1；t為1；A為5,5-稠合伸雜芳基；且E為C_{2-6}伸炔基、C_{6-14}伸芳基或伸雜芳基；其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基；

(ii) s為1；t為0；A為5,5-稠合伸雜芳基；且E為C_{2-6}伸炔基-R^{3a}、C_{6-14}伸芳基-R^{3a}或伸雜芳基-R^{3a}，其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基-R^{3a}，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳

基-R^{3a}；

(iii) s為0；t為1；A為5,5-稠合伸雜芳基-R^{3a}；E為C_{2-6}伸炔基、C_{6-14}伸芳基或伸雜芳基；其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基；

R^1及R^2各自獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)R^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)OR^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)NR^{1b}R^{1d})R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)NR^{1b}R^{1c}$或-$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{3a}獨立地為氫或R^3；

各R^3、R^5及R^6獨立地為(a)氰基、鹵基或硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-OR^{1a}、-$OC(O)R^{1a}$、-$OC(O)OR^{1a}$、-$OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)R^{1a}$、-$OS(O)_2R^{1a}$、-$OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}C(O)R^{1d}$、-$NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、-$NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}S(O)R^{1d}$、-$NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、-$NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-$SR^{1a}$、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)NR^{1b}R^{1c}$或-$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；或

兩個R^5或兩個R^6連接在一起，形成一鍵、-O-、-NR^7-、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜

烯基；

L^1及L^2各自獨立地為(a)一鍵；(b)C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}伸環烷基、C_{6-14}伸芳基、伸雜芳基、伸雜芳基-C_{1-6}伸烷基、伸雜芳基-C_{2-6}伸烯基、伸雜芳基-C_{2-6}伸炔基或伸雜環基；或(c)-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{1a}-、-C(=NR^{1a})NR^{1c}-、-O-、-OC(O)O-、-OC(O)NR^{1a}-、-OC(=NR^{1a})NR^{1c}-、-OP(O)(OR^{1a})-、-NR^{1a}-、-NR^{1a}C(O)NR^{1c}-、-NR^{1a}C(=NR^{1b})NR^{1c}-、-NR^{1a}S(O)NR^{1c}-、-$NR^{1a}$$S(O)_2NR^{1c}$-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)$NR^{1a}$-或-$S(O)_2NR^{1a}$-；

Z^1及Z^2各自獨立地為一鍵、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O_2)$-或-N(R^7)-；

各R^7獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-C(NR^{1a})$NR^{1b}R^{1c}$、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-OC(=NR^{1a})$NR^{1b}R^{1c}$、-OS(O)R^{1a}、-$OS(O)_2R^{1a}$、-OS(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1b}R^{1c}$、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-NR^{1a}C(=NR^{1d})$NR^{1b}R^{1c}$、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-$NR^{1a}$$S(O)_2R^{1d}$、-$NR^{1a}$S(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}$$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-P(O)($OR^{1a}$)$R^{1d}$、-$CH_2$P(O)($OR^{1a}$)$R^{1d}$、-S(O)$R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-S(O)$NR^{1b}R^{1c}$或-$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子一起形成

雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子一起形成雜環基；

n及p各自獨立地為整數0、1、2、3、4、5、6或7；及

q及r各自獨立地為整數1、2、3或4；

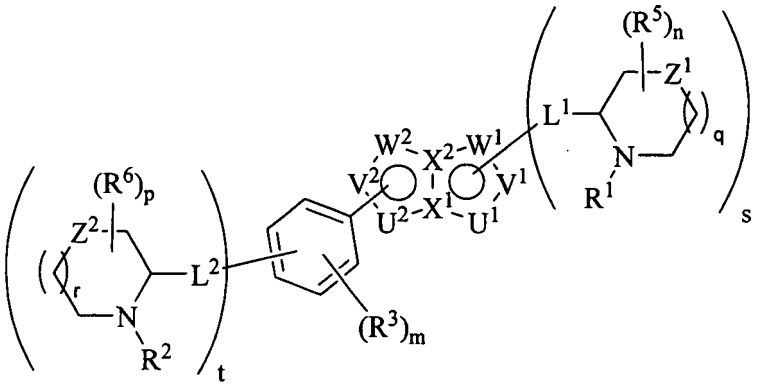
其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、A、E、L^1或L^2中之各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、伸炔基、環烷基、伸環烷基,芳基、伸芳基、芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個取代基Q取代，其中各Q係獨立地選自(a)氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基，各基團視情況進一步經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；及(c)$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^d$、$-NR^aC(O)OR^d$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^d$、$-NR^aS(O)_2R^d$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)NR^bR^c$及$-S(O)_2NR^bR^c$，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；或(iii)R^b及R^c與其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取

代；

其中各Q^a係獨立地選自由以下組成之群：(a)氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c)$-C(O)R^e$、$-C(O)OR^e$、$-C(O)NR^fR^g$、$-C(NR^e)NR^fR^g$、$-OR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)OR^e$、$-OC(O)NR^fR^g$、$-OC(=NR^e)NR^fR^g$、$-OS(O)R^e$、$-OS(O)_2R^e$、$-OS(O)NR^fR^g$、$-OS(O)_2NR^fR^g$、$-NR^fR^g$、$-NR^eC(O)R^h$、$-NR^eC(O)OR^f$、$-NR^eC(O)NR^fR^g$、$-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)R^h$、$-NR^eS(O)_2R^h$、$-NR^eS(O)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)_2NR^fR^g$、$-SR^e$、$-S(O)R^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)NR^fR^g$及$-S(O)_2NR^fR^g$；其中各R^e、R^f、R^g及R^h獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)R^f及R^g與其所連接之N原子一起形成雜環基。

在一實施例中，式I中L^1或L^2之伸芳基及C_{6-14}伸芳基-伸雜芳基之伸芳基部分不為5,6-稠合伸芳基或6,6-稠合伸芳基，且式I中L^1或L^2之伸雜芳基及C_{6-14}伸芳基-伸雜芳基、伸雜芳基-C_{1-6}伸烷基、伸雜芳基-C_{2-6}伸烯基及伸雜芳基-C_{2-6}伸炔基之伸雜芳基部分不為5,6-稠合伸雜芳基或6,6-稠合伸雜芳基。

在又一實施例中，本文提供一種式II化合物：



(II)

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

其中：

R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義；

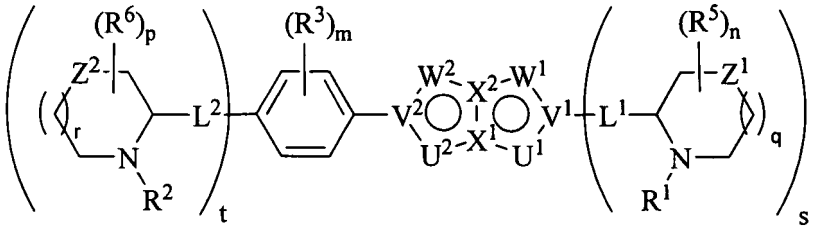
U^1、U^2、V^1、V^2、W^1及W^2各自獨立地為C、N、O、S、CR^{3a}或NR^{3a}；其中R^{3a}如本文中所定義；

X^1及X^2各自獨立地為C或N；且

m為整數0、1、2、3或4；

其中U^1與V^1、U^1與X^1、V^1與W^1、W^1與X^2、U^2與V^2、U^2與X^1、V^2與W^2、W^2與X^2及X^1與X^2之間的鍵各自為單鍵或雙鍵。

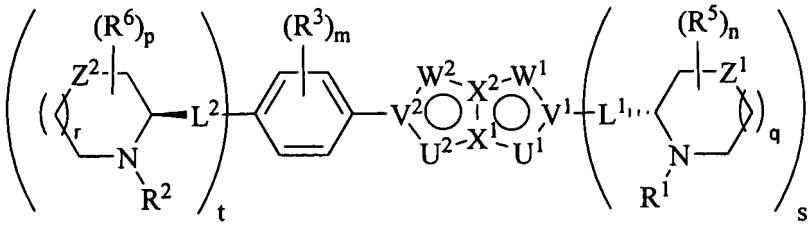
在又一實施例中，本文提供一種式III化合物：



(III)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

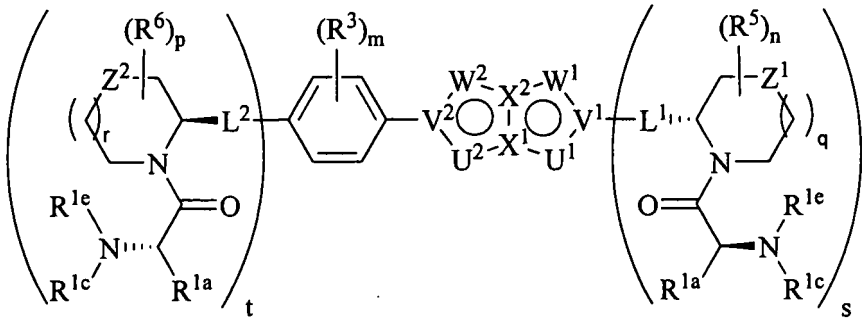
在一實施例中，本文提供一種式IIIa化合物：



(IIIa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在另一實施例中，本文提供一種式IIIb化合物：

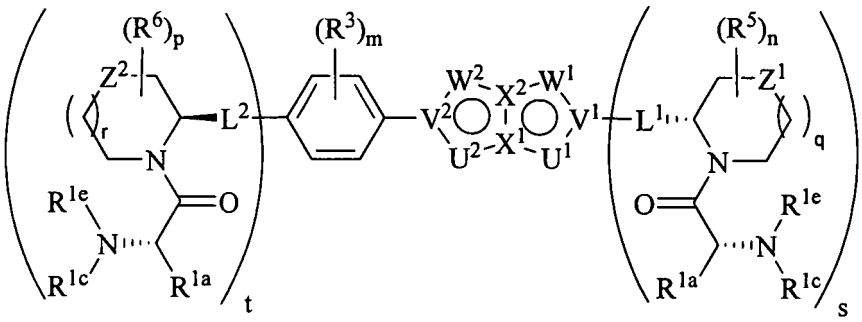


(IIIb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、

U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義；且各R^{1e}獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各基團視情況經一或多個取代基Q取代；或(c)-C(O)R^{1b}、-C(O)OR^{1b}或-C(O)N$R^{1b}R^{1d}$，其中R^{1b}及R^{1d}各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式IIIc化合物：



(IIIc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

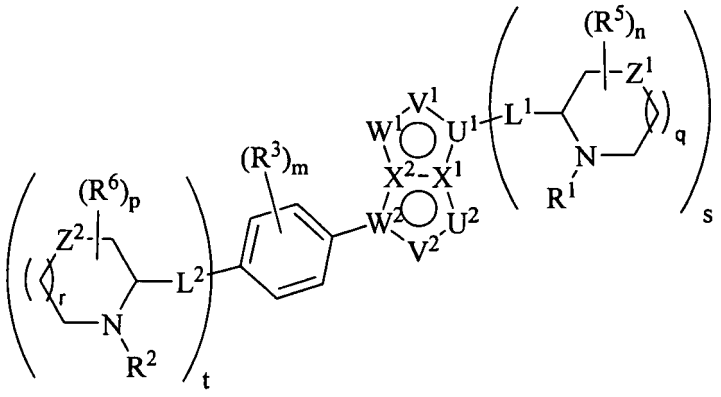
在式II、III、IIIa、IIIb或IIIc中，在一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，W^1及W^2為CH，且V^1、V^2及X^1為C；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，W^1及W^2為CH，且V^1、V^2及X^1為C；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為O，W^1及W^2為CH，且V^1、V^2及X^1為C；在又一實施例中，U^1為O，U^2及X^2為N，W^1及W^2為CH，且V^1、V^2及X^1為C；在又一實施例中，U^1為S；U^2及W^1為CH；W^2為NR^{3a}，且V^1、

V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1為NR^{3a}，U^2及W^1為CH，W^2為S，且V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1為NR^{3a}，U^2為S，W^1為CH，W^2為N，且V^1、V^2、X^1及X^2為C；在另一實施例中，U^1為S，U^2為NR^{3a}，W^1為N，W^2為CH，且V^1、V^2、X^1及X^2為C；其中各R^{3a}如本文中所定義。

在式II、III、IIIa、IIIb或IIIc中，在一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為O，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為O，U^2及X^2為N，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為NR^{3a}；U^2為S；V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為CR^{3a}，且W^2為N；在又一實施例中，U^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1為S，U^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^2為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2為O，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及W^2為N，U^2及W^1為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1及W^2為S，U^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為NR^{3a}，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為S，U^2為

NR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1、W^2及X^1為N，U^2為CR^{3a}，V^1、V^2及X^2為C，且W^1為S；其中各R^{3a}如本文中所定義。

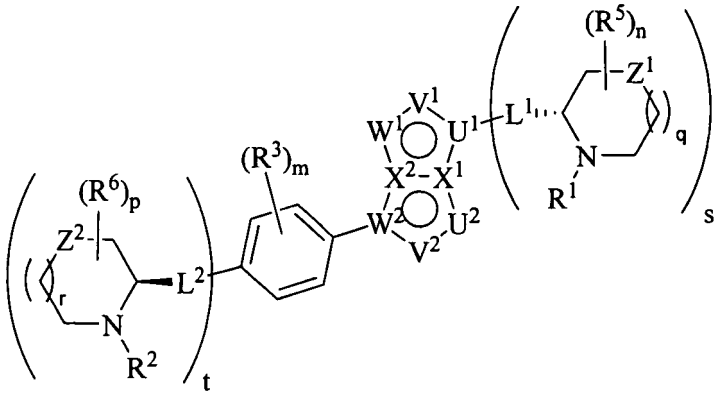
在又一實施例中，本文提供一種式IV化合物：



(IV)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

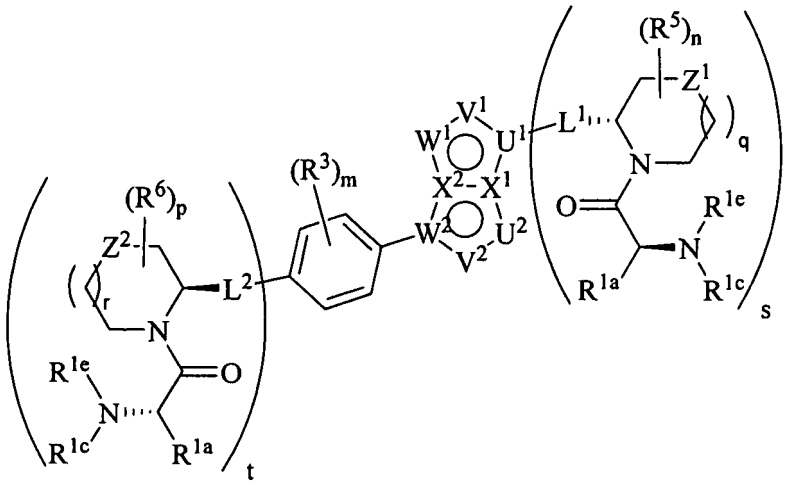
在一實施例中，本文提供一種式IVa化合物：



(IVa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

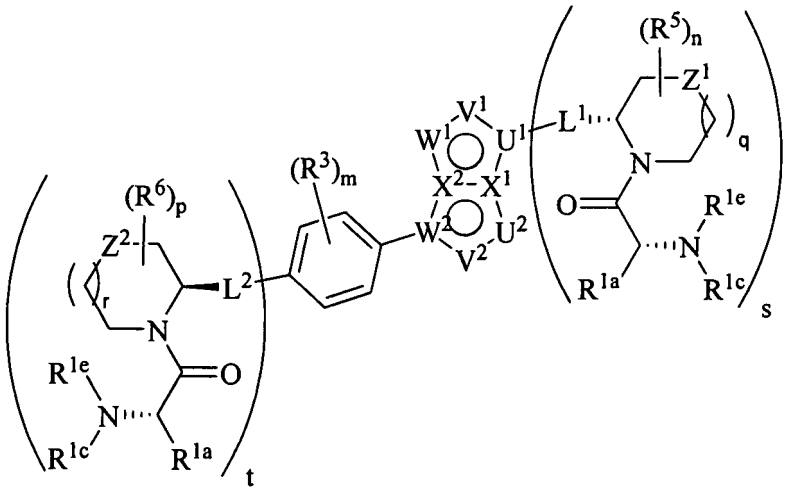
在另一實施例中，本文提供一種式IVb化合物：



(IVb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式IVc化合物：



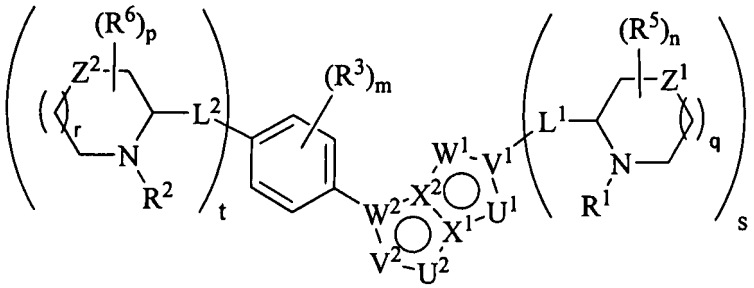
(IVc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在式II、IV、IVa、IVb或IVc中，在一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2及W^1為S，且V^1及V^2為CH；在另一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2及W^1為CH，且V^1及V^2為N；在又一實施例中，U^1、X^1及X^2為C，U^2、V^1及V^2為CH，W^1為S，且W^2為N；在另一實施例中，U^1為N，U^2為S，V^1、V^2及W^1為CH，且W^2、X^1及X^2為C。

在II、IV、IVa、IVb或IVc，在一實施例中，U^1、X^1及X^2為C，V^1、V^2、U^2各自獨立地為CR^{3a}，W^1為S，且W^2為N；在另一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2及W^1為S，且V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2為NR^{3a}，V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，且W^1為S；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2為NR^{3a}，V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，且W^1為O；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2為S，V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，且W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及X^1為C，U^2、V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，W^1、W^2及X^2為N；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2及W^2各自獨立地為CR^{3a}，V^1及V^2為N；在另一實施例中，U^1為N，U^2為S，V^1、V^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，W^2、X^1及X^2為C；其中各R^{3a}如本文中所定義。

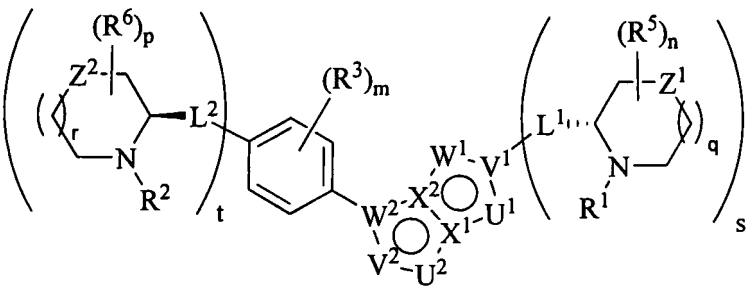
在又一實施例中，本文提供一種式V化合物：



(V)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

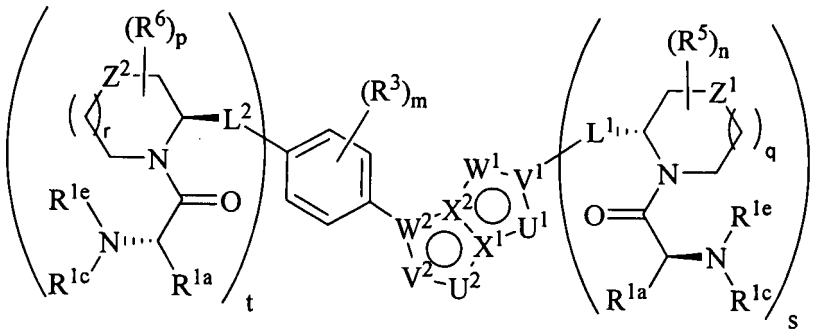
在一實施例中，本文提供一種式Va化合物：



(Va)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

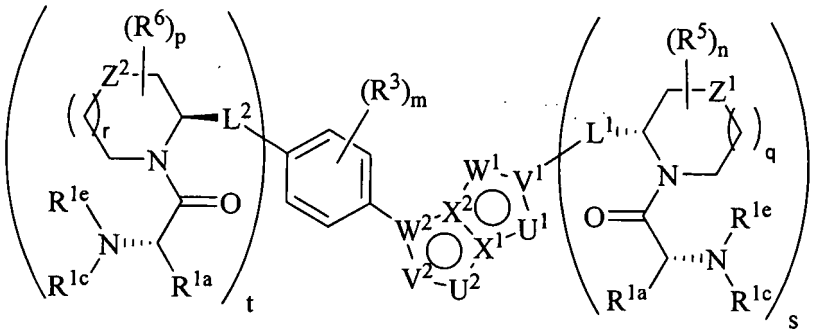
在另一實施例中，本文提供一種式Vb化合物：



(Vb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式Vc化合物：



(Vc)

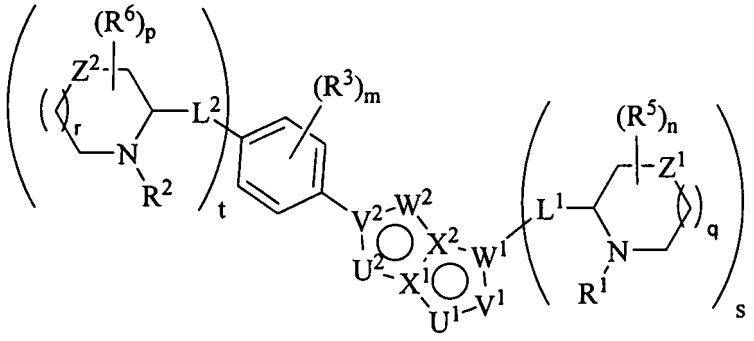
或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在式II、V、Va、Vb或Vc中，在一實施例中，U^1為S，U^2、V^2及W^1為CH，V^1、X^1及X^2為C，且W^2為N；在另一實施例中，U^1及V^2為CH，U^2及W^1為S，且V^1、W^2、X^1及X^2為C。

在式II、V、Va、Vb或Vc中，在一實施例中，U^1及V^2各

自獨立地為CR^{3a}，U^2及W^1為S，且V^1、W^2、X^1及X^2為C；在另一實施例中，U^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2為S，V^1、W^2、X^1及X^2為C，且W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，V^1、W^2及X^1為C，且V^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}；其中各R^{3a}如本文中所定義。

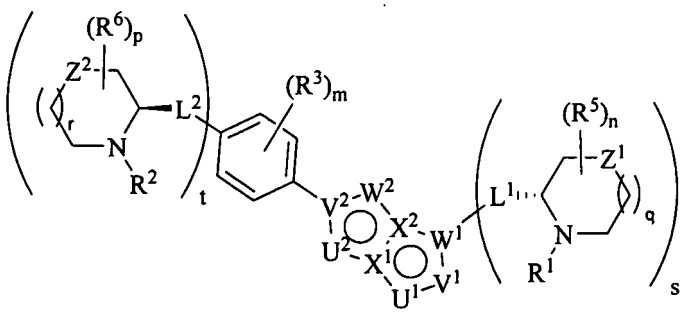
在又一實施例中，本文提供一種式VI化合物：



(VI)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

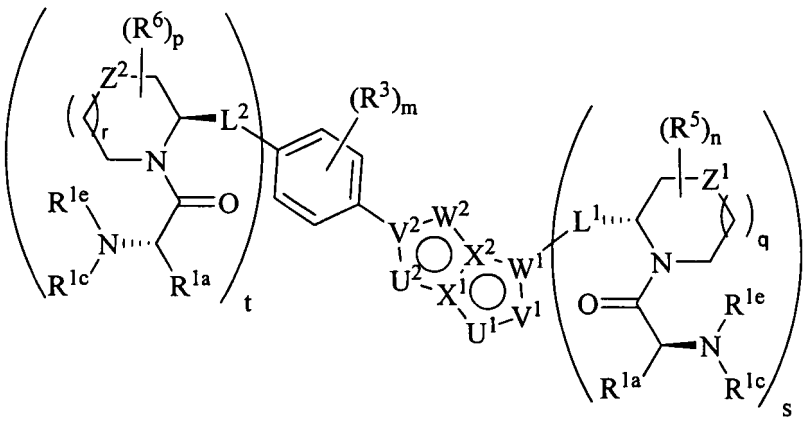
在一實施例中，本文提供一種式VIa化合物：



(VIa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

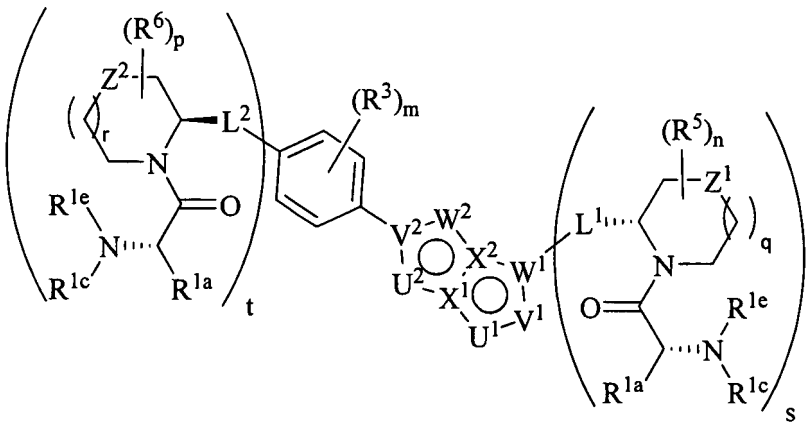
在另一實施例中，本文提供一種式VIb化合物：



(VIb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式VIc化合物：



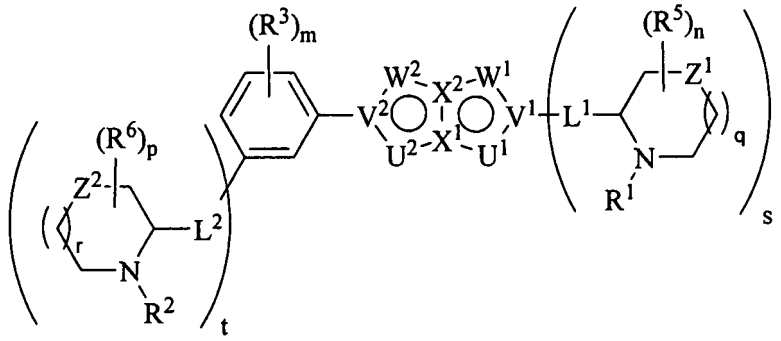
(VIc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在式II、VI、VIa、VIb或VIc中，在一實施例中，U^1、V^1及W^2為CH，U^2為S，V^2、X^1及X^2為C，且W^1為N；在另一實施例中，U^1及W^2為S，U^2及V^1為CH，且V^2、W^1、X^1及X^2為C。

在式II、VI、VIa、VIb或VIc中，在一實施例中，U^1及W^2為S，U^2及V^1各自獨立地為CR^{3a}，且V^2、W^1、X^1及X^2為C；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，V^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}，且V^2、W^1及X^1為C；在又一實施例中，U^1為S，U^2及V^1各自獨立地為CR^{3a}，V^2、W^1、X^1及X^2為C；且W^2為NR^{3a}；其中各R^{3a}如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式VII化合物：

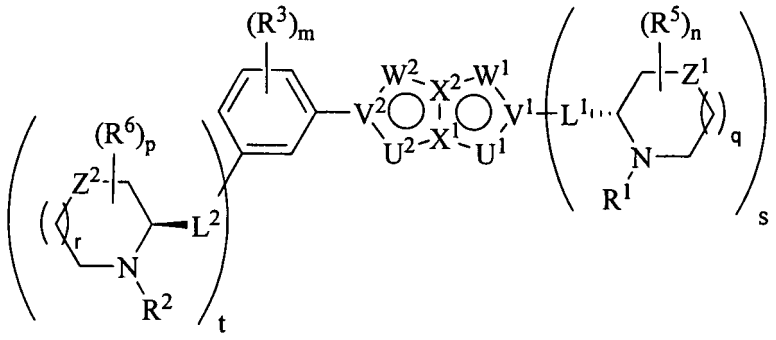


(VII)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合

物或前藥；其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

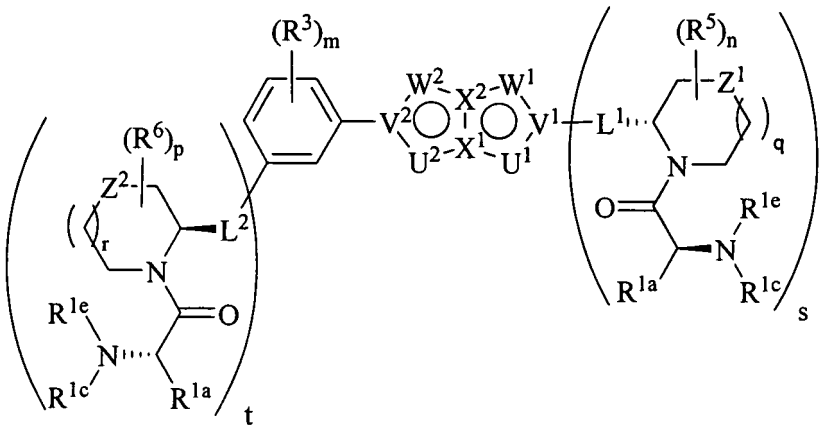
在一實施例中，本文提供一種式VIIa化合物：



(VIIa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在另一實施例中，本文提供一種式VIIb化合物：

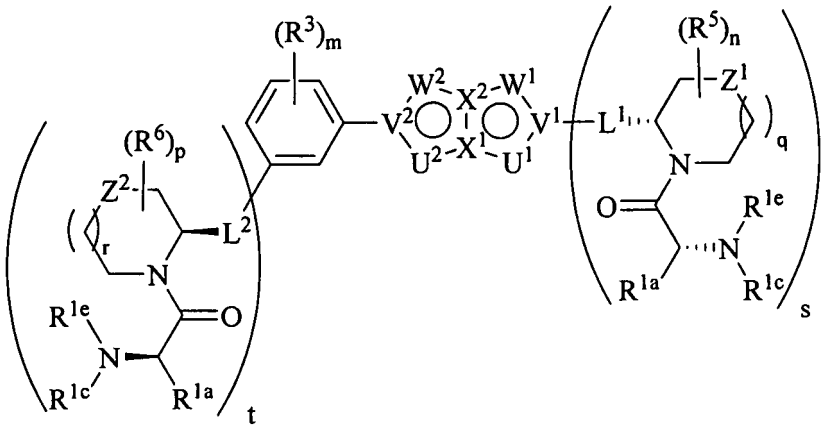


(VIIb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合

物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式VIIc化合物：



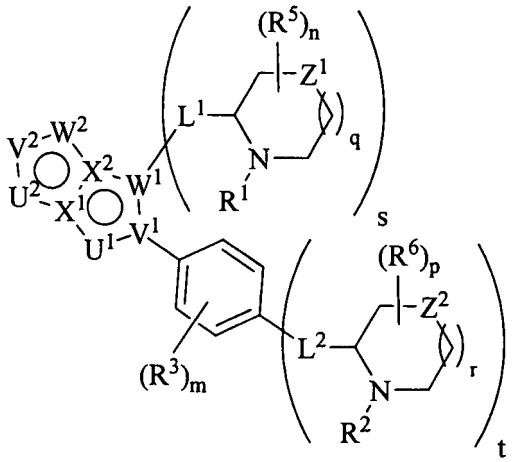
(VIIc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在式II、VII、VIIa、VIIb或VIIc中，在一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為O，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為O，U^2及X^2為N，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為NR^{3a}，U^2為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為CR^{3a}，且W^2為N；在又一實施例中，U^1及W^2各自獨

立地為CR^{3a}，U^2為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1為S，U^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^2為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2為O，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及W^2為N，U^2及W^1為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1及W^2為S，U^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為NR^{3a}，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為S，U^2為NR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1、W^2及X^1為N，U^2為CR^{3a}，V^1、V^2及X^2為C，且W^1為S；其中各R^{3a}如本文中所定義。

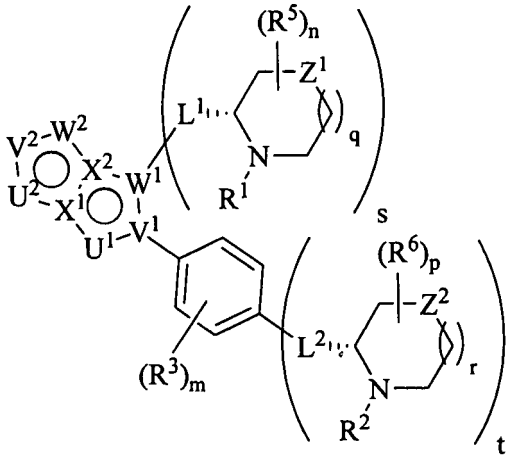
在又一實施例中，本文提供一種式VIII化合物：



(VIII)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

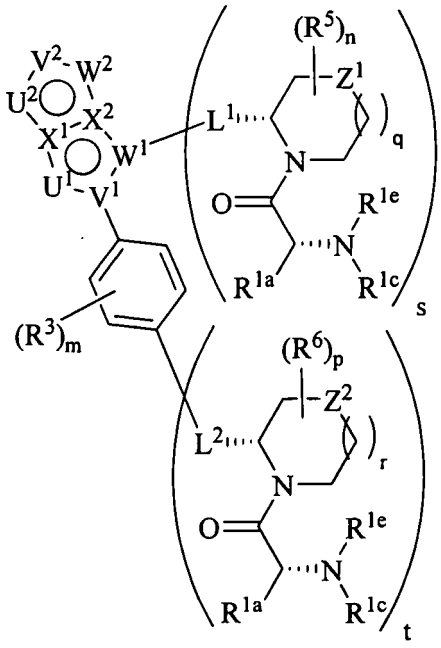
在一實施例中，本文提供一種式VIIIa化合物：



(VIIIa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

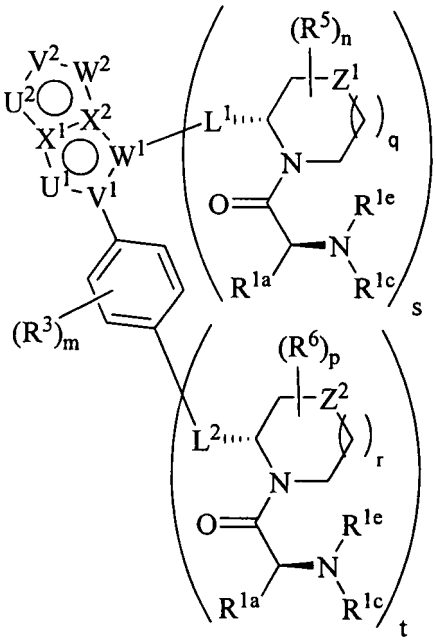
在另一實施例中，本文提供一種式VIIIb化合物：



(VIIIb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式VIIIc化合物：



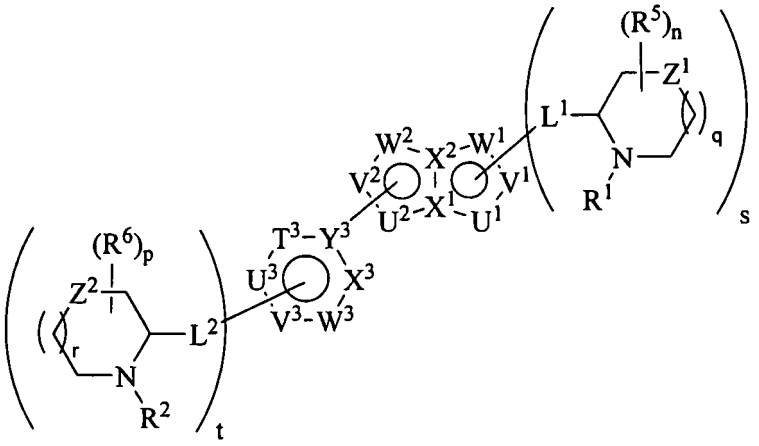
(VIIIc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在式II、VIII、VIIIa、VIIIb或VIIIc中，在一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，V^1、W^1及X^1為C，且V^2及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，V^1、W^1及X^1為C，且V^2及W^2各自獨立地為CR^{3a}，其中

各R^{3a}如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式IX化合物：



(IX)

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

其中：

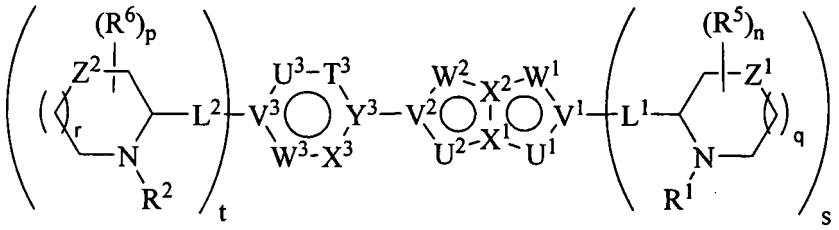
R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義；

T^3為一鍵、C、N、O、S、CR^{3a}或NR^{3a}；其中R^{3a}如本文中所定義；

U^3、V^3、W^3及X^3各自獨立地為C、N、O、S、CR^{3a}或NR^{3a}；其中R^{3a}如本文中所定義；且

Y^3為C或N。

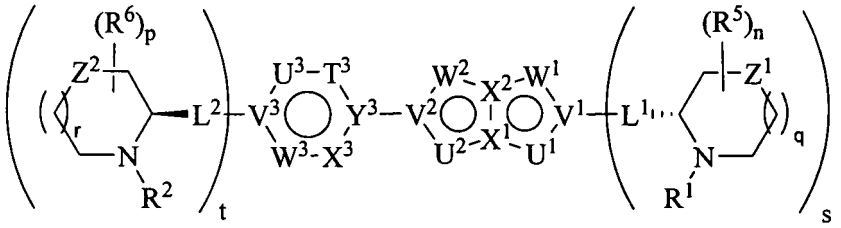
在又一實施例中，本文提供一種式X化合物：



(X)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

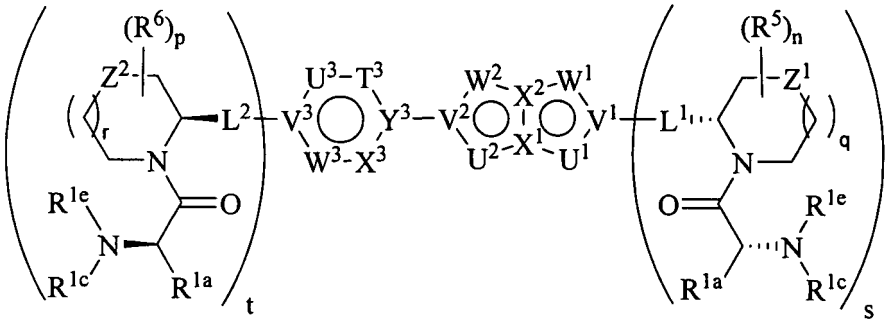
在一實施例中，本文提供一種式Xa化合物：



(Xa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

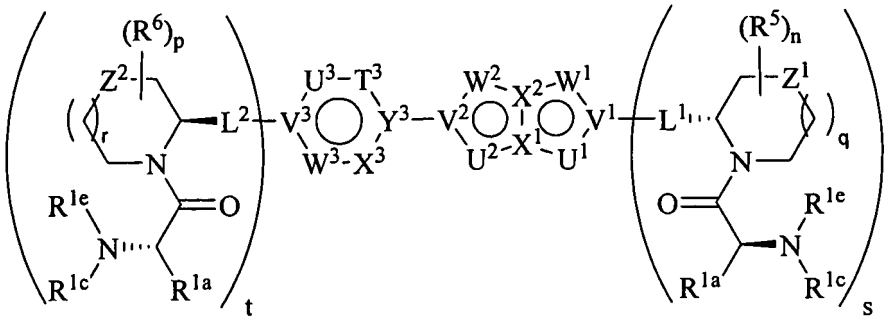
在另一實施例中，本文提供一種式Xb化合物：



(Xb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式Xc化合物：



(Xc)

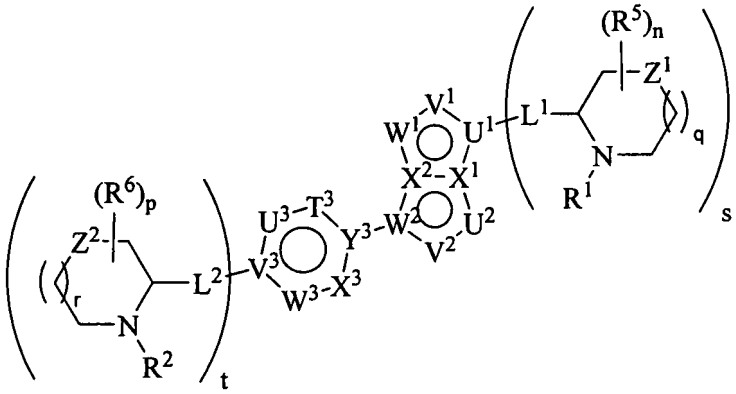
或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在式IX、X、Xa、Xb或Xc中，在一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為O，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為O，U^2及X^2為N，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為NR^{3a}，U^2為S，V^1、V^2，X^1及X^2為C，W^1為CR^{3a}，且W^2為N；在又一實施例中，U^1及W^2各自獨立地為

CR^{3a}，U^2為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1為S，U^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^2為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2為O，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及W^2為N，U^2及W^1為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1及W^2為S，U^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為NR^{3a}，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為S，U^2為NR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1、W^2及X^1為N，U^2為CR^{3a}，V^1、V^2及X^2為C，且W^1為S；其中各R^{3a}如本文中所定義。

在式IX、X、Xa、Xb或Xc中，在一實施例中，T^3、U^3，W^3及X^3各自獨立地為CR^{3a}，V^3及Y^3為C；在另一實施例中，T^3為一鍵；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為NR^{3a}，V^3及Y^3為C，W^3為N，且X^3為CR^{3a}；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3、W^3及X^3各自獨立地為CR^{3a}，V^3為C，且Y^3為N；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為S，V^3及Y^3為C，W^3為CR^{3a}，且X^3為N；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為S，V^3及Y^3為C，W^3為N，且X^3為CR^{3a}；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為N，V^3及Y^3為C，W^3為NR^{3a}，且X^3為CR^{3a}；其中各R^{3a}如本文中所定義。

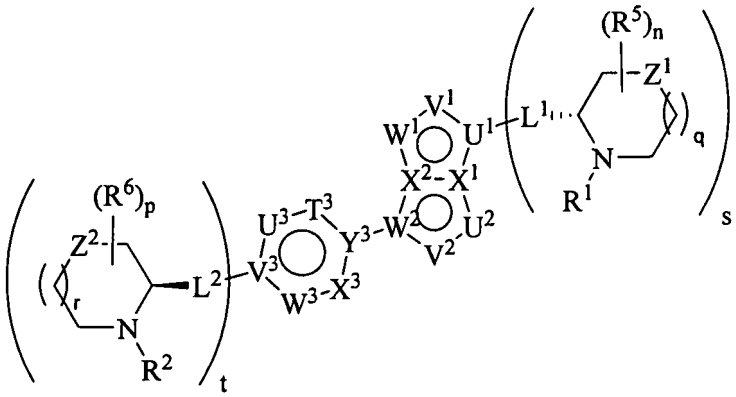
在又一實施例中，本文提供一種式XI化合物：



(XI)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

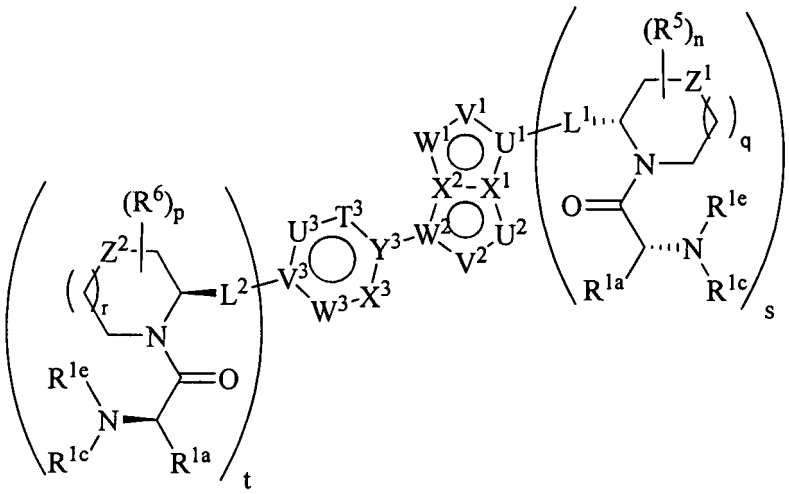
在一實施例中，本文提供一種式XIa化合物：



(XIa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

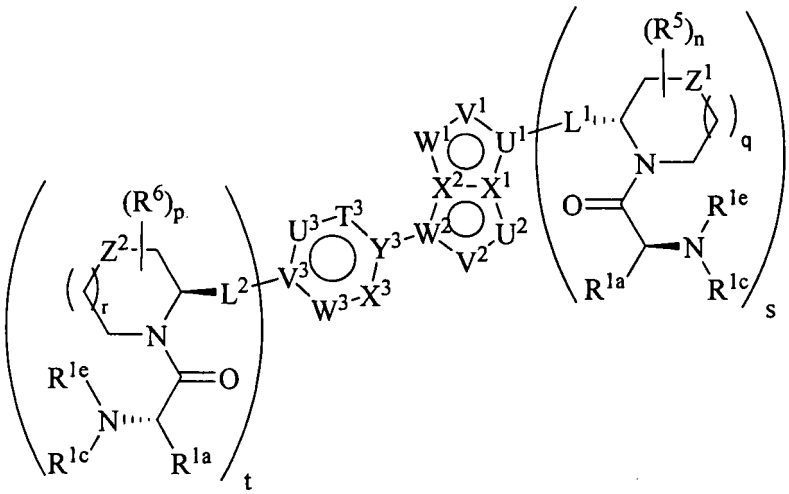
在另一實施例中，本文提供一種式XIb化合物：



(XIb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式XIc化合物：



(XIc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合

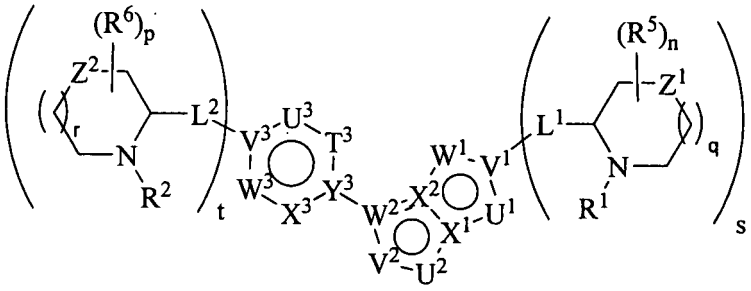
物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在IX、XI、XIa、XIb或XIc中，在一實施例中，U^1、X^1及X^2為C，V^1、V^2、U^2各自獨立地為CR^{3a}，W^1為S，且W^2為N；在另一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2及W^1為S，且V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2為NR^{3a}，V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，且W^1為S；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2為NR^{3a}，V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，且W^1為O；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2為S，V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，且W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及X^1為C，U^2、V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}、W^1、W^2及X^2為N；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2及W^2各自獨立地為CR^{3a}，V^1及V^2為N；在另一實施例中，U^1為N，U^2為S，V^1、V^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，W^2、X^1及X^2為C；其中各R^{3a}如本文中所定義。

在式IX、XI、XIa、XIb或XIc中，在一實施例中，T^3、U^3、W^3及X^3各自獨立地為CR^{3a}，V^3及Y^3為C；在另一實施例中，T^3為一鍵；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為NR^{3a}，V^3及Y^3為C，W^3為N，且X^3為CR^{3a}；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3、W^3及X^3各自獨立地為CR^{3a}，V^3為C，且Y^3為N；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為S，V^3及Y^3為C，W^3為CR^{3a}，且X^3為N；在又一實施例中，T^3為一

鍵，U^3為S，V^3及Y^3為C，W^3為N，且X^3為CR^{3a}；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為N，V^3及Y^3為C，W^3為NR^{3a}，且X^3為CR^{3a}；其中各R^{3a}如本文中所定義。

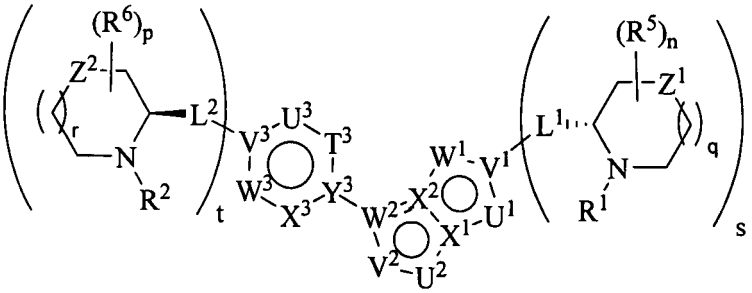
在又一實施例中，本文提供一種式XII化合物：



(XII)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在一實施例中，本文提供一種式XIIa化合物：

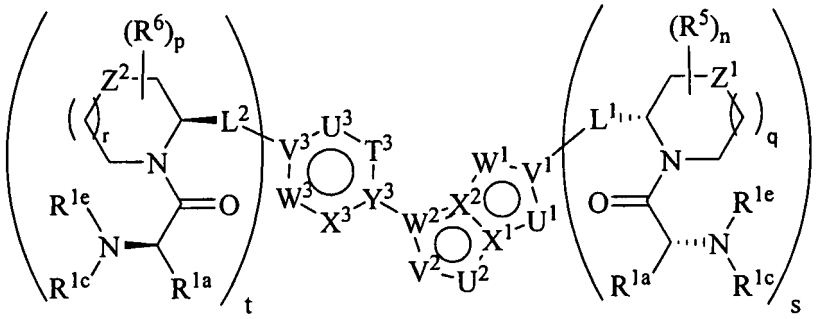


(XIIa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、

U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

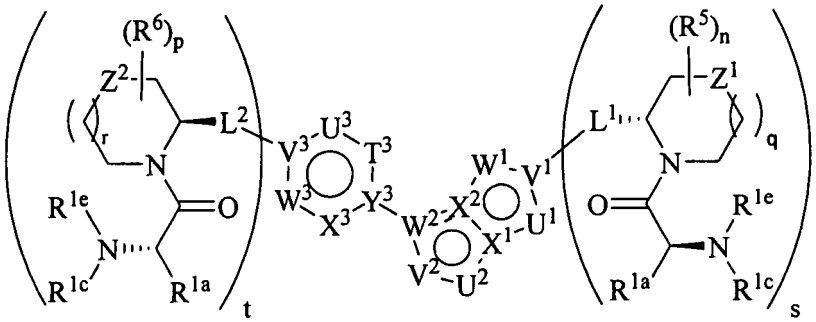
在另一實施例中，本文提供一種式XIIb化合物：



(XIIb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式XIIc化合物：



(XIIc)

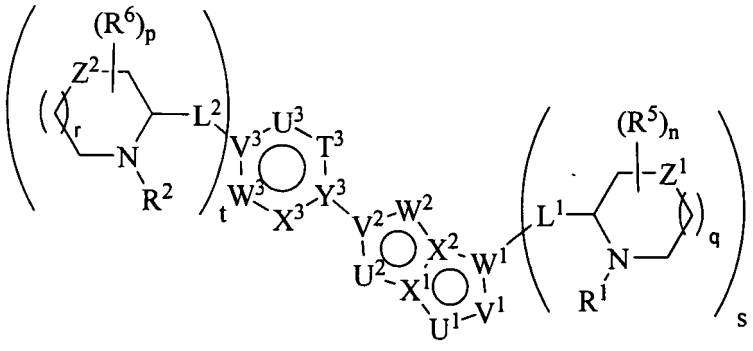
或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、

Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在式IX、XII、XIIa、XIIb或XIIc中，在一實施例中，U^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2及W^1為S，且V^1、W^2、X^1及X^2為C；在另一實施例中，U^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2為S，V^1、W^2、X^1及X^2為C，且W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，V^1、W^2及X^1為C，且V^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}；其中各R^{3a}如本文中所定義。

在式IX、XII、XIIa、XIIb或XIIc中，在一實施例中，T^3、U^3、W^3及X^3各自獨立地為CR^{3a}，V^3及Y^3為C；在另一實施例中，T^3為一鍵；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為NR^{3a}，V^3及Y^3為C，W^3為N，且X^3為CR^{3a}；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3、W^3及X^3各自獨立地為CR^{3a}，V^3為C，且Y^3為N；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為S，V^3及Y^3為C，W^3為CR^{3a}，且X^3為N；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為S，V^3及Y^3為C，W^3為N，且X^3為CR^{3a}；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為N，V^3及Y^3為C，W^3為NR^{3a}，且X^3為CR^{3a}；其中各R^{3a}如本文中所定義。

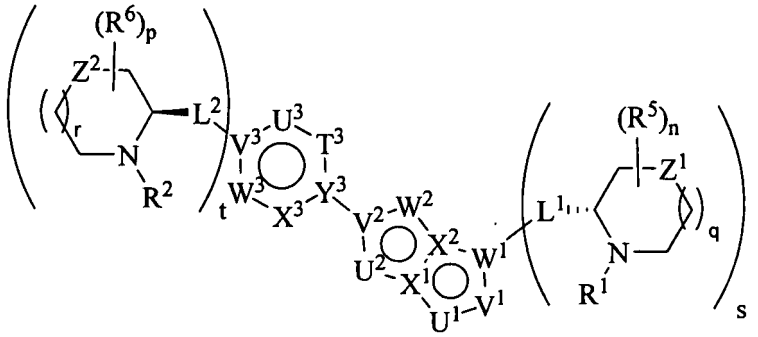
在又一實施例中，本文提供一種式XIII化合物：



(XIII)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

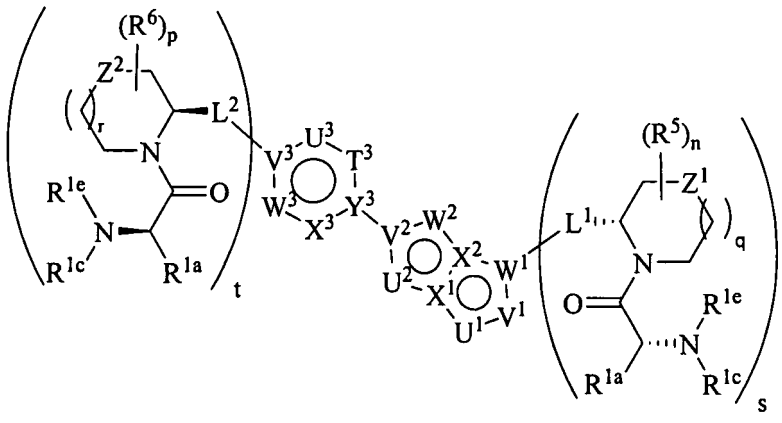
在一實施例中，本文提供一種式XIIIa化合物：



(XIIIa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

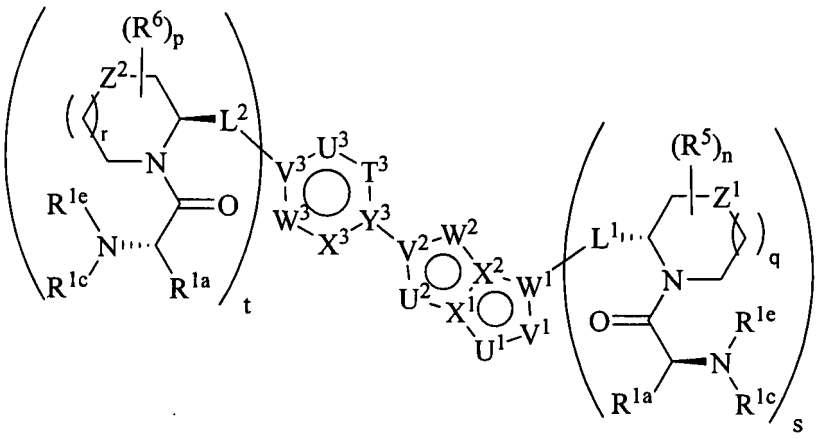
在另一實施例中，本文提供一種式XIIIb化合物：



(XIIIb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式XIIIc化合物：



(XIIIc)

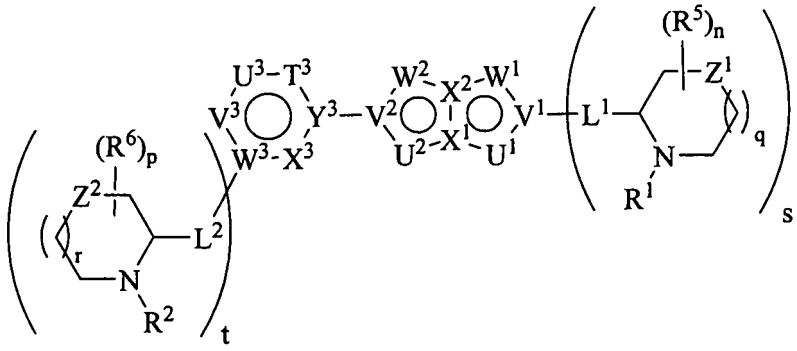
或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在式IX、XIII、XIIIa、XIIIb或XIIIc中，在一實施例中，U^1及W^2為S，U^2及V^1各自獨立地為CR^{3a}，且V^2、W^1、X^1及X^2為C；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，V^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}，且V^2、W^1及X^1為C；在又一實施例中，U^1為S，U^2及V^1各自獨立地為CR^{3a}，V^2、W^1、X^1及X^2為C；且W^2為NR^{3a}；其中各R^{3a}如本文中所定義。

在式IX、XIII、XIIIa、XIIIb或XIIIc，在一實施例中，

T^3、U^3、W^3及X^3各自獨立地為CR^{3a}，V^3及Y^3為C；在另一實施例中，T^3為一鍵；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為NR^{3a}，V^3及Y^3為C，W^3為N，且X^3為CR^{3a}；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3、W^3及X^3各自獨立地為CR^{3a}，V^3為C，且Y^3為N；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為S，V^3及Y^3為C，W^3為CR^{3a}，且X^3為N；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為S，V^3及Y^3為C，W^3為N，且X^3為CR^{3a}；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為N，V^3及Y^3為C，W^3為NR^{3a}，且X^3為CR^{3a}；其中各R^{3a}如本文中所定義。

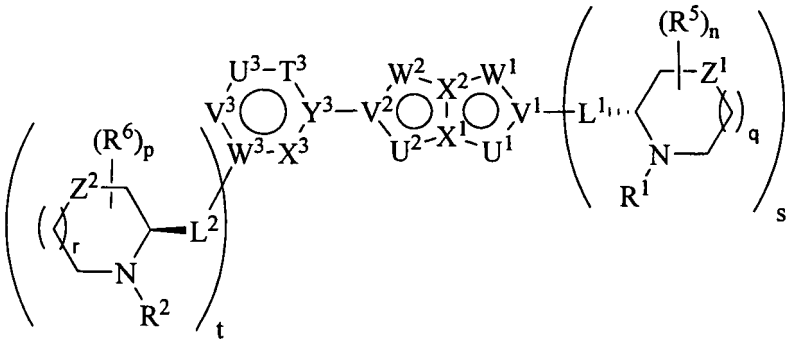
在又一實施例中，本文提供一種式XIV化合物：



(XIV)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

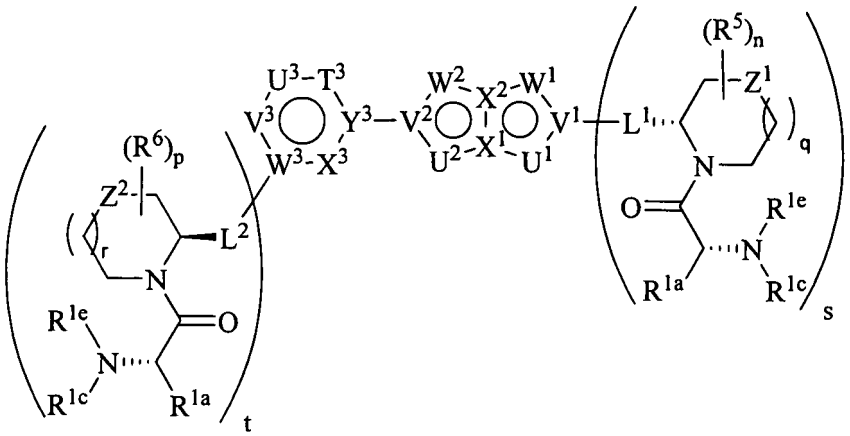
在一實施例中，本文提供一種式XIVa化合物：



(XIVa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

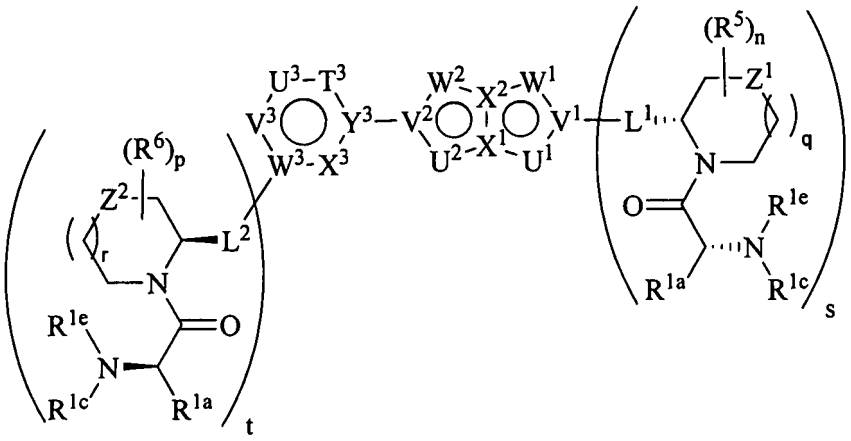
在另一實施例中，本文提供一種式XIVb化合物：



(XIVb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式XIVc化合物：



(XIVc)

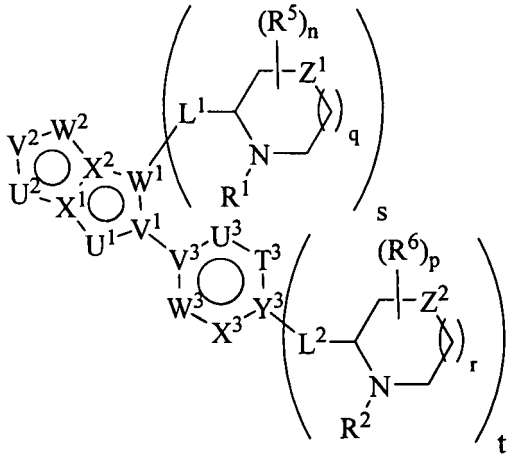
或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在式IX、XIV、XIVa、XIVb或XIVc中，在一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為O，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為O，U^2及X^2為N，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為NR^{3a}，U^2為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為CR^{3a}，且W^2為N；在又一實施例中，U^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1為S，U^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^2為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2為O，V^1、V^2、X^1及X^2

為C，W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及W^2為N，U^2及W^1為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1及W^2為S，U^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為NR^{3a}，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為S，U^2為NR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1、W^2及X^1為N，U^2為CR^{3a}，V^1、V^2及X^2為C，且W^1為S；其中各R^{3a}如本文中所定義。

在式IX、XIV、XIVa、XIVb或XIVc中，在一實施例中，T^3、U^3、V^3及X^3各自獨立地為CR^{3a}，W^3及Y^3為C；在另一實施例中，T^3為一鍵；其中各R^{3a}如本文中所定義。

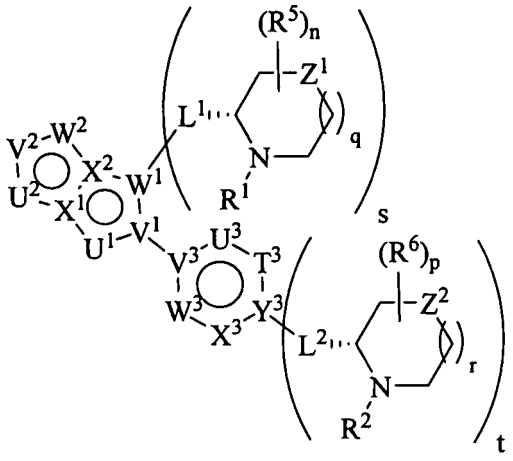
在又一實施例中，本文提供一種式XV化合物：



(XV)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

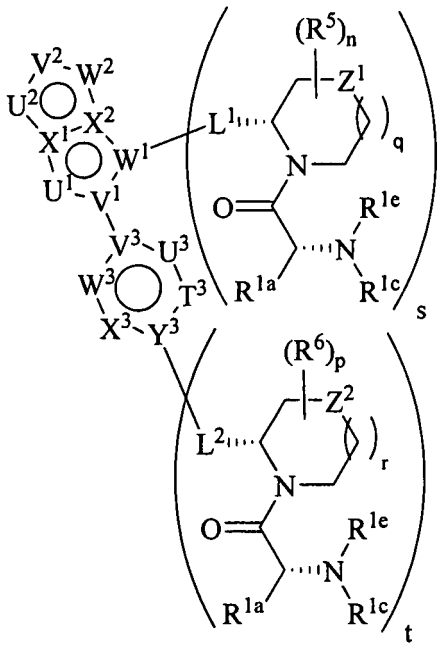
在一實施例中，本文提供一種式XVa化合物：



(XVa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

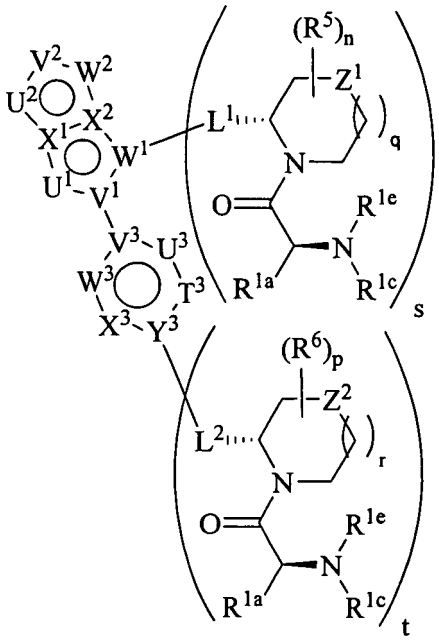
在另一實施例中，本文提供一種式XVb化合物：



(XVb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式XVc化合物：



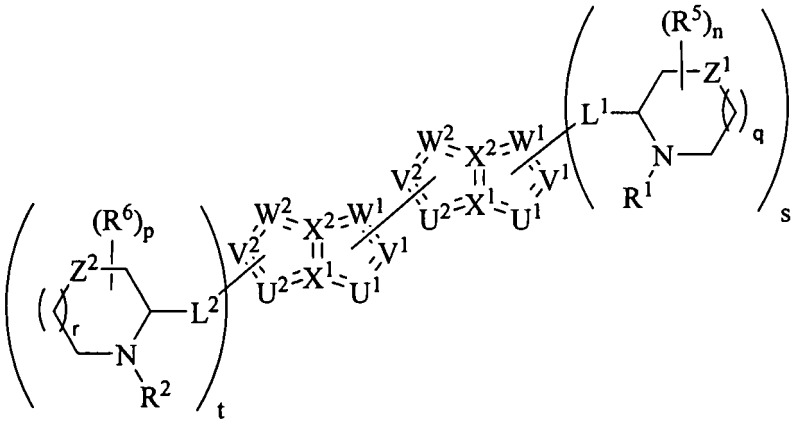
(XVc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在式IX、XV、XVa、XVb或XVc中，在一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，V^1、W^1及X^1為C，且V^2及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，V^1、W^1及X^1為C，且V^2及W^2各自獨立地為CR^{3a}；其中各R^{3a}如本文中所定義。

在式IX、XV、XVa、XVb或XVc中，在一實施例中，T^3、U^3、W^3及X^3各自獨立地為CR^{3a}，V^3及Y^3為C；在另一實施例中，T^3為一鍵；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為NR^{3a}，V^3及Y^3為C，W^3為N，且X^3為CR^{3a}；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3、W^3及X^3各自獨立地為CR^{3a}，V^3為C，且Y^3為N；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為S，V^3及Y^3為C，W^3為CR^{3a}，且X^3為N；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為S，V^3及Y^3為C，W^3為N，且X^3為CR^{3a}；在又一實施例中，T^3為一鍵，U^3為N，V^3及Y^3為C，W^3為NR^{3a}，且X^3為CR^{3a}；其中各R^{3a}如本文中所定義。

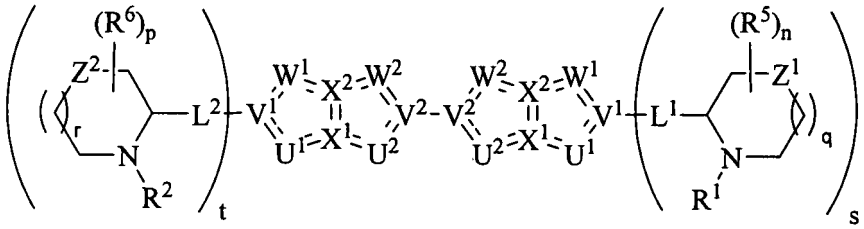
在又一實施例中，本文提供一種式XVI化合物：



(XVI)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

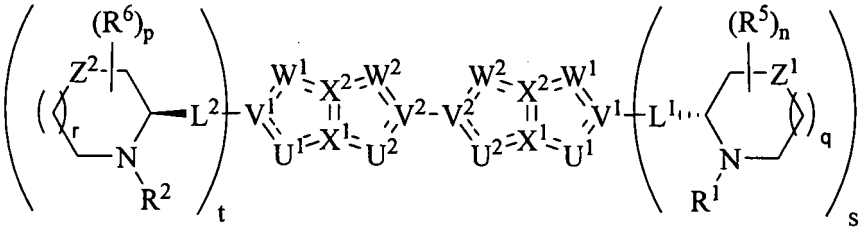
在又一實施例中，本文提供一種式XVII化合物：



(XVII)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

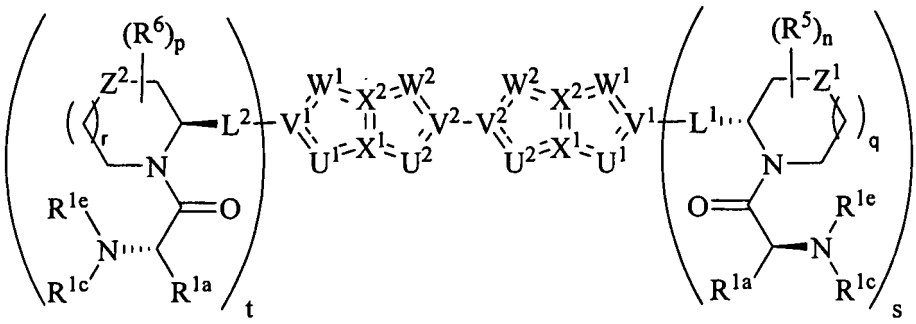
在一實施例中，本文提供一種式XVIIa化合物：



(XVIIa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

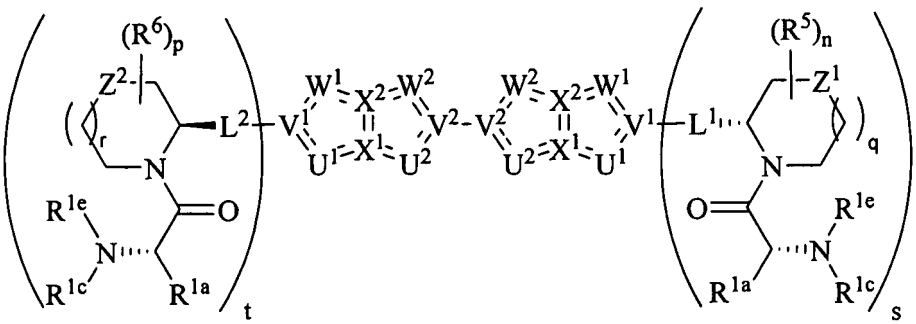
在另一實施例中，本文提供一種式XVIIb化合物：



(XVIIb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式XVIIc化合物：



(XVIIc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

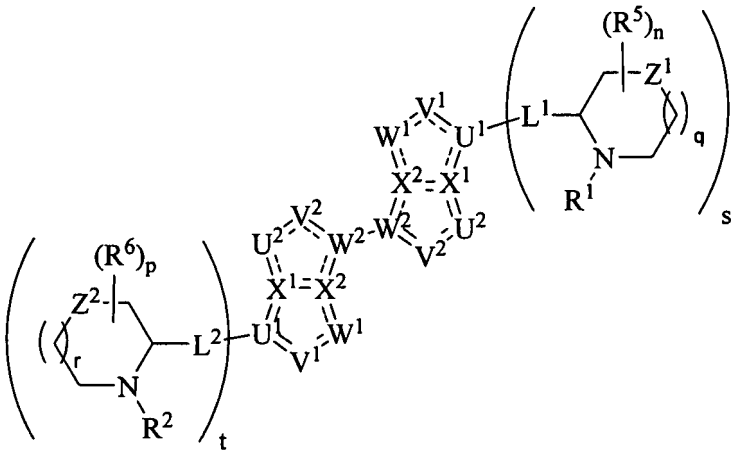
在式II、XVI、XVII、XVIIa、XVIIb或XVIIc中，在一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，W^1及W^2為CH，且V^1、V^2及X^1為C；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，W^1及W^2

為CH，且V^1、V^2及X^1為C；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為O，W^1及W^2為CH，且V^1、V^2及X^1為C；在又一實施例中，U^1為O，U^2及X^2為N，W^1及W^2為CH，且V^1、V^2及X^1為C；在又一實施例中，U^1為S，U^2及W^1為CH，W^2為NR^{3a}，且V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1為NR^{3a}，U^2及W^1為CH，W^2為S，且V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1為NR^{3a}，U^2為S，W^1為CH，W^2為N，且V^1、V^2、X^1及X^2為C；在另一實施例中，U^1為S，U^2為NR^{3a}，W^1為N，W^2為CH，且V^1、V^2、X^1及X^2為C；其中各R^{3a}如本文中所定義。

在式II、XVI、XVII、XVIIa、XVIIb或XVIIc中，在一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為O，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為O，U^2及X^2為N，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為NR^{3a}，U^2為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為CR^{3a}，且W^2為N；在又一實施例中，U^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1為S，U^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^2為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2為O，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及W^2為N，U^2及W^1

為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1及W^2為S，U^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為NR^{3a}，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為S，U^2為NR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1、W^2及X^1為N，U^2為CR^{3a}，V^1、V^2及X^2為C，且W^1為S；其中各R^{3a}如本文中所定義。

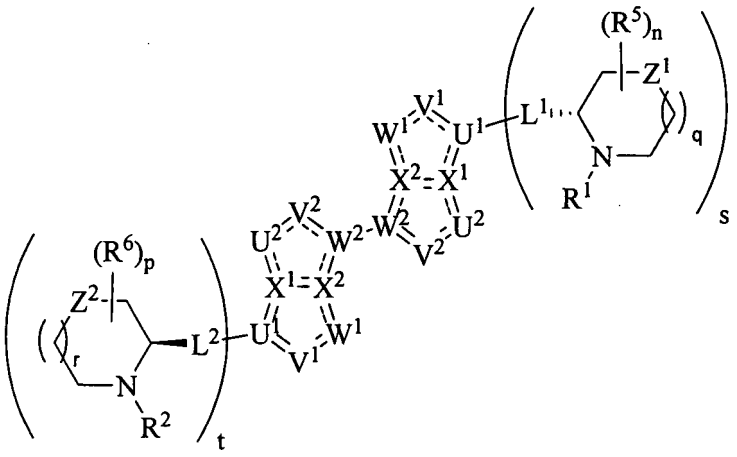
在又一實施例中，本文提供一種式XVIII化合物：



(XVIII)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

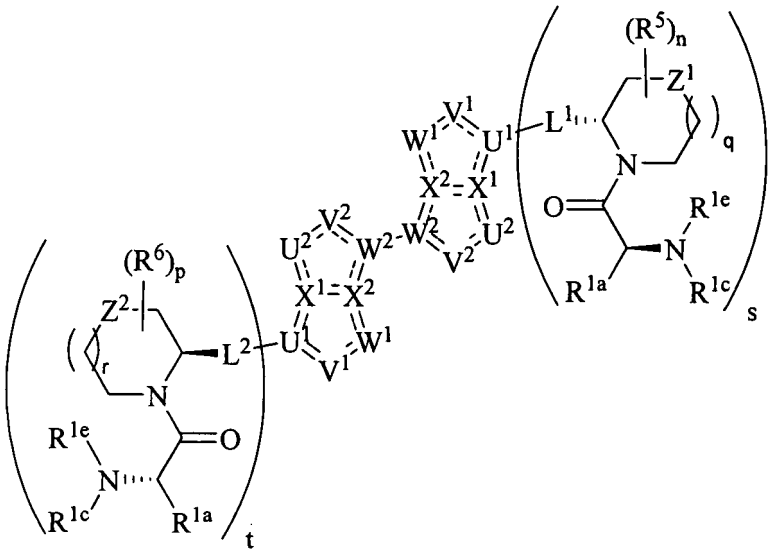
在又一實施例中，本文提供一種式XVIIIa化合物：



(XVIIIa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在另一實施例中，本文提供一種式XVIIIb化合物：

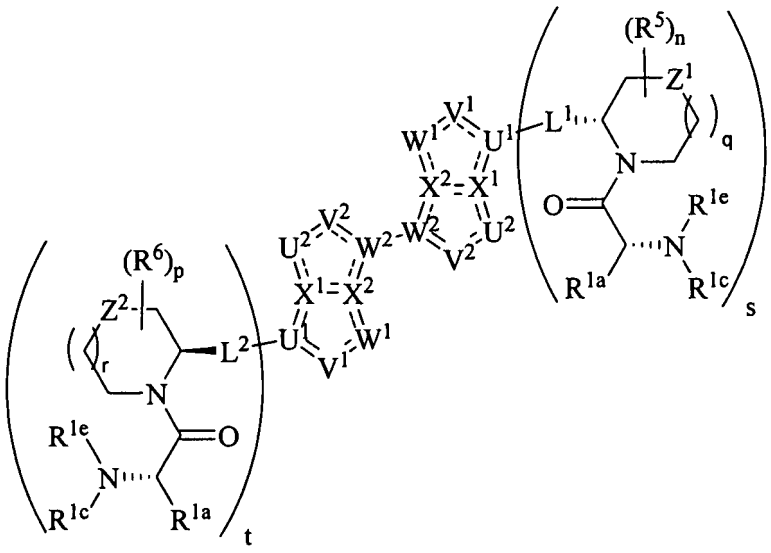


(XVIIIb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、

U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式XVIIIc化合物：



(XVIIIc)

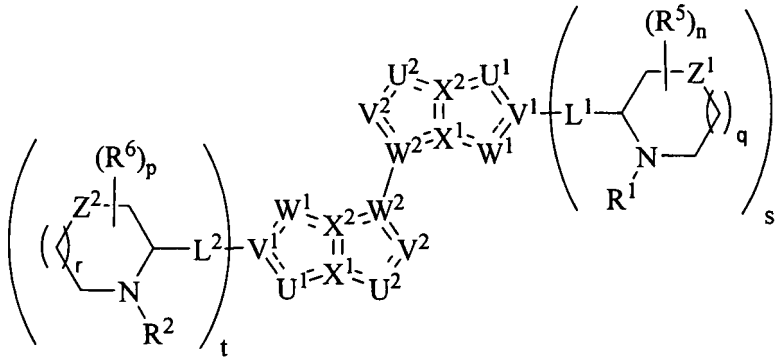
或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在式II、XVI、XVIII、XVIIIa、XVIIIb或XVIIIc中，在一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2及W^1為S，且V^1及V^2為CH；在另一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2及W^1為CH，且V^1及V^2為N；在又一實施例中，U^1、X^1及X^2為C，U^2、V^1及V^2為CH，W^1為S，且W^2為N；在另一實施例中，U^1為N，U^2為S，V^1、V^2及W^1為CH，且W^2、X^1及X^2為C。

在式II、XVI、XVIII、XVIIIa、XVIIIb或XVIIIc中，在一實施例中，U^1、X^1及X^2為C，V^1、V^2、U^2各自獨立地為

CR^{3a}，W^1為S，且W^2為N；在另一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2及W^1為S，且V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2為NR^{3a}，V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，且W^1為S；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2為NR^{3a}，V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，且W^1為O；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2為S，V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，且W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及X^1為C，U^2、V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，W^1、W^2及X^2為N；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2及W^2各自獨立地為CR^{3a}，V^1及V^2為N；在另一實施例中，U^1為N，U^2為S，V^1、V^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，W^2、X^1及X^2為C；其中各R^{3a}如本文中所定義。

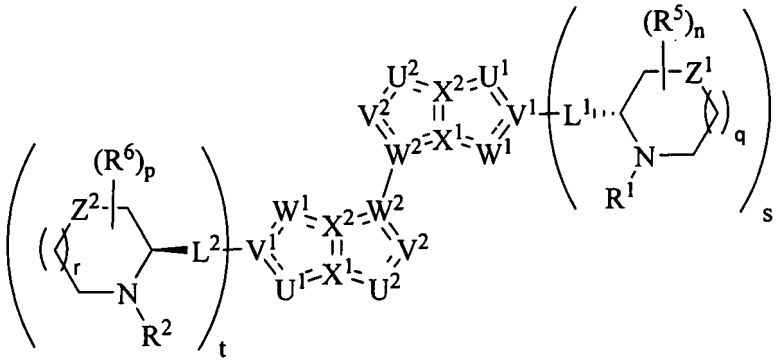
在又一實施例中，本文提供一種式XIX化合物：



(XIX)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

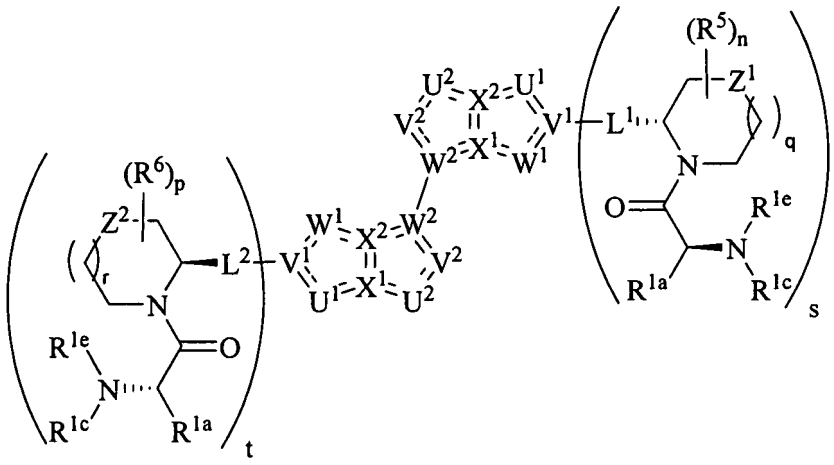
在又一實施例中，本文提供一種式XIXa化合物：



(XIXa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在另一實施例中，本文提供一種式XIXb化合物：

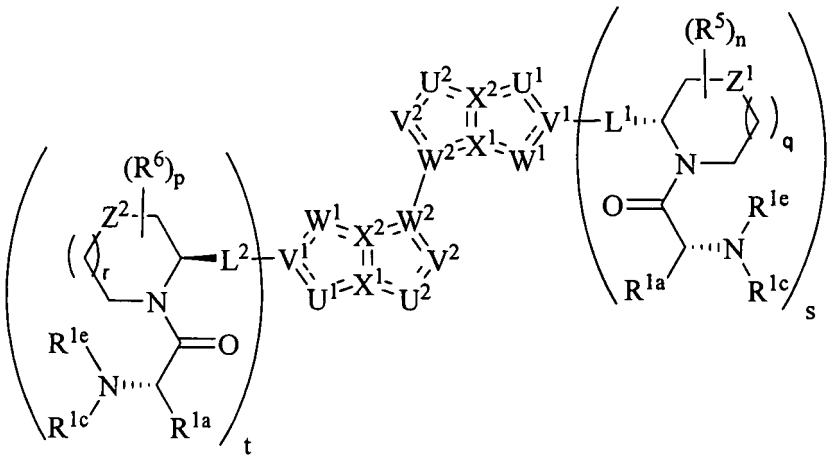


(XIXb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s

及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式XIXc化合物：



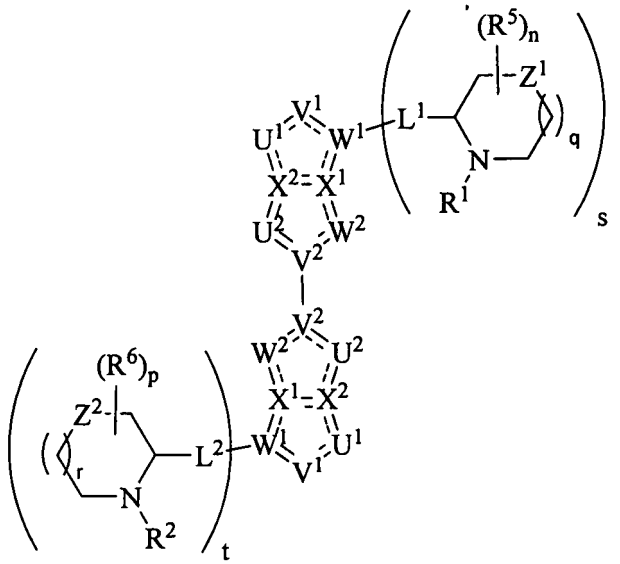
(XIXc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在式II、XVI、XIX、XIXa、XIXb或XIXc中，在一實施例中，U^1為S，U^2、V^2及W^1為CH，V^1、X^1及X^2為C，且W^2為N；在另一實施例中，U^1及V^2為CH，U^2及W^1為S，且V^1、W^2、X^1及X^2為C。

在式II、XVI、XIX、XIXa、XIXb或XIXc中，在一實施例中，U^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2及W^1為S，且V^1、W^2、X^1及X^2為C；在另一實施例中，U^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2為S，V^1、W^2、X^1及X^2為C，且W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，V^1、W^2及X^1為C，且V^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}；其中各R^{3a}如本文中所定義。

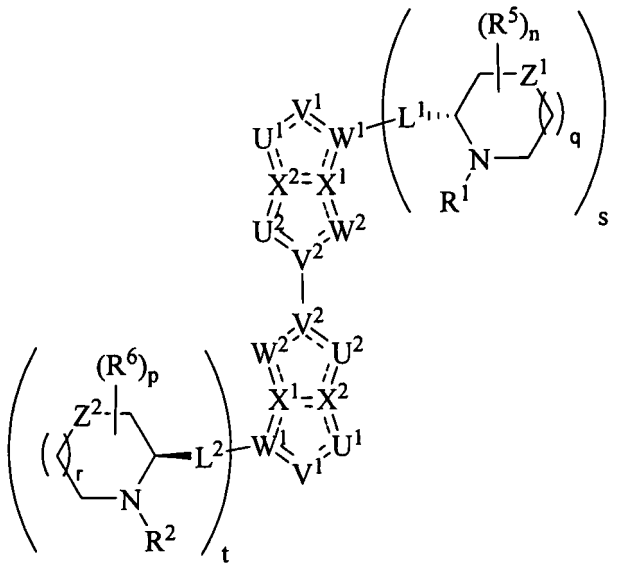
在又一實施例中，本文提供一種式XX化合物：



(XX)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

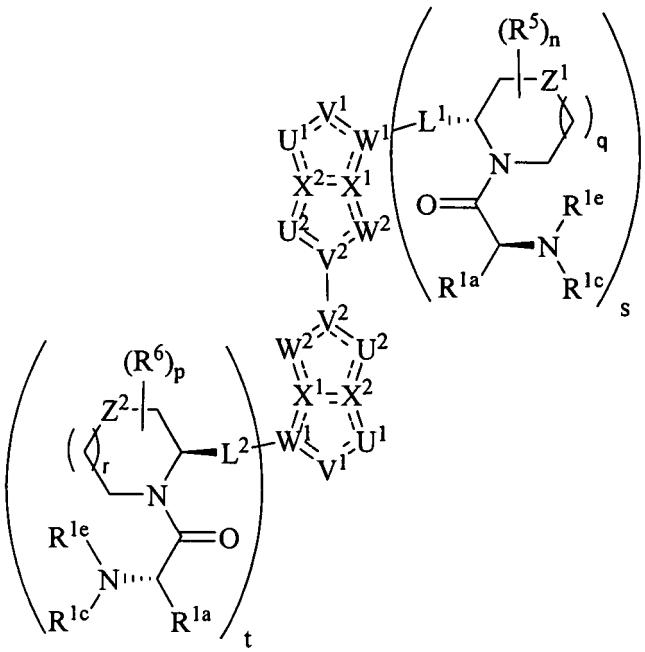
在一實施例中，本文提供一種式XXa化合物：



(XXa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

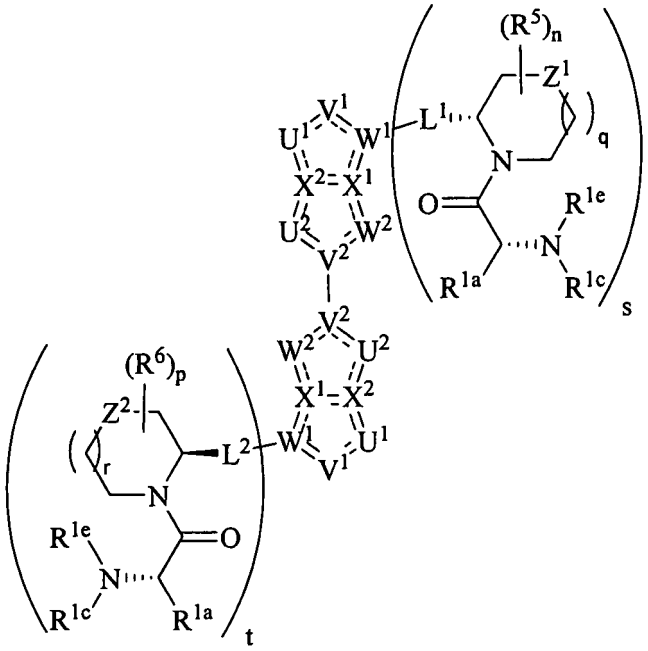
在另一實施例中，本文提供一種式XXb化合物：



(XXb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式XXc化合物：

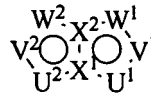


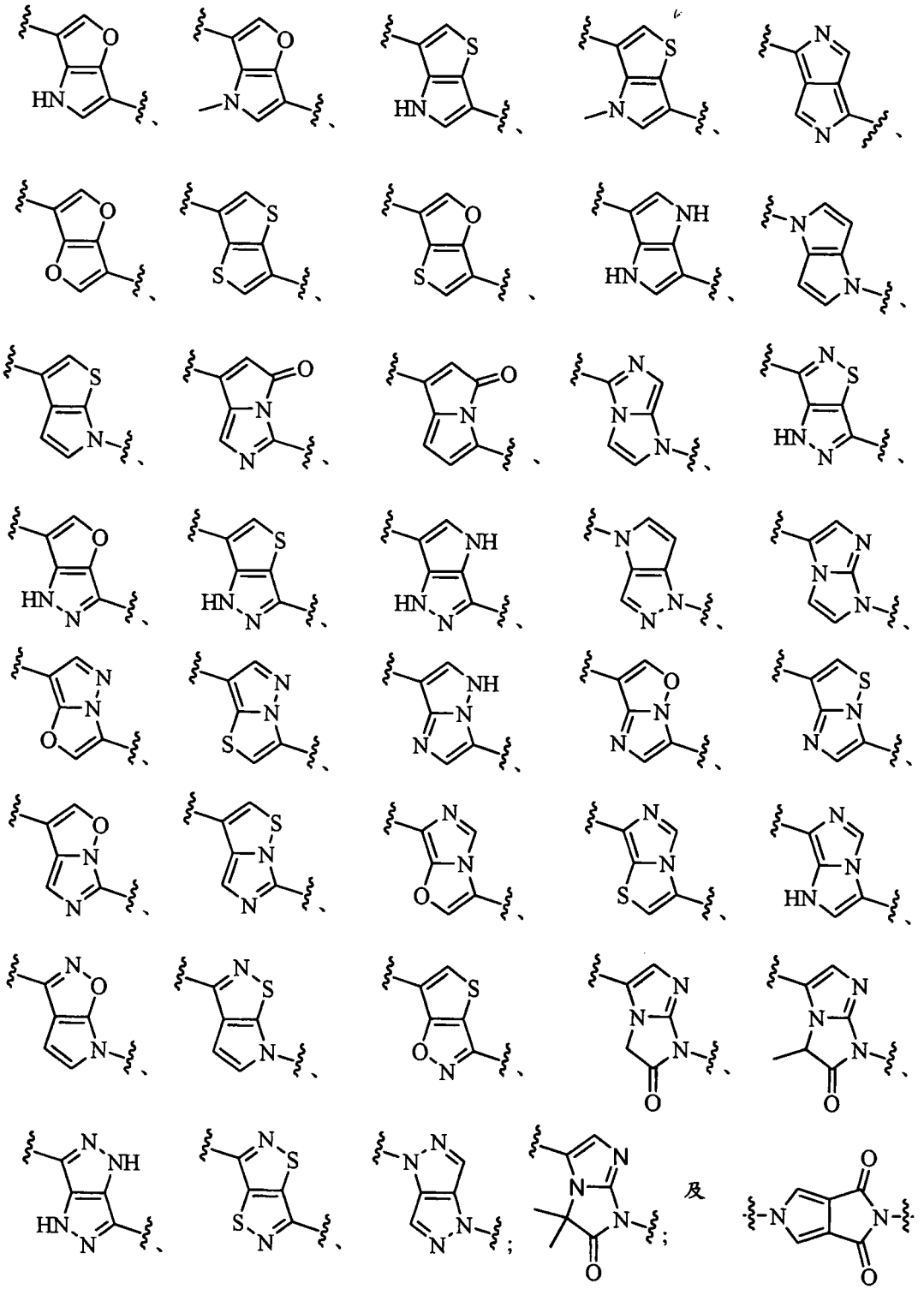
(XXc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在式II、XVI、XX、XXa、XXb或XXc中，在一實施例中，U^1、V^1及W^2為H，U^2為S，V^2、X^1及X^2為C，且W^1為N；在另一實施例中，U^1及W^2為S，U^2及V^1為CH，且V^2、W^1、X^1及X^2為C。

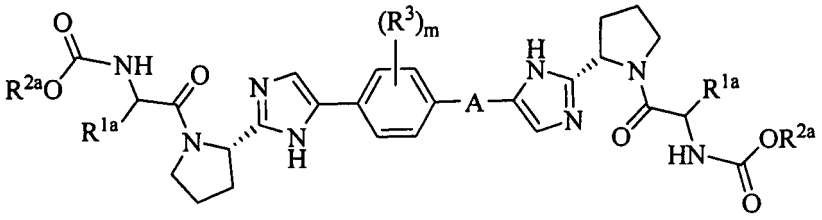
在式II、XVI、XX、XXa、XXb或XXc中，在一實施例中，U^1及W^2為S，U^2及V^1各自獨立地為CR^{3a}，且V^2、W^1、X^1及X^2為C；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，V^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}，且V^2、W^1及X^1為C；在又一實施例中，U^1為S，U^2及V^1各自獨立地為CR^{3a}，V^2、W^1、X^1及X^2為C；且W^2為NR^{3a}；其中各R^{3a}如本文中所定義。

在另一實施例中，各二價部分  係獨立地選自由以下組成之群：



其中各二價部分視情況經1、2、3或4個R^3基團取代。

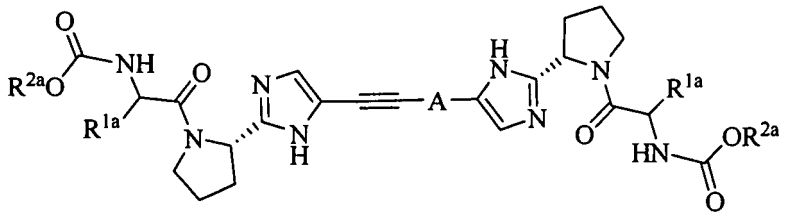
在又一實施例中，本文提供一種式XXI化合物：



(XXI)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^3、A及m各自如本文中所定義；各R^{2a}獨立地為(i)氫；或(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各基團視情況經一或多(在一實施例中經1、2或3)個取代基Q取代。

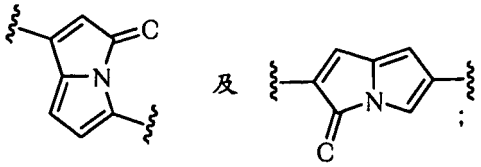
在又一實施例中，本文提供一種式XXII化合物：



(XXII)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{2a}、R^3、A及m各自如本文中所定義。

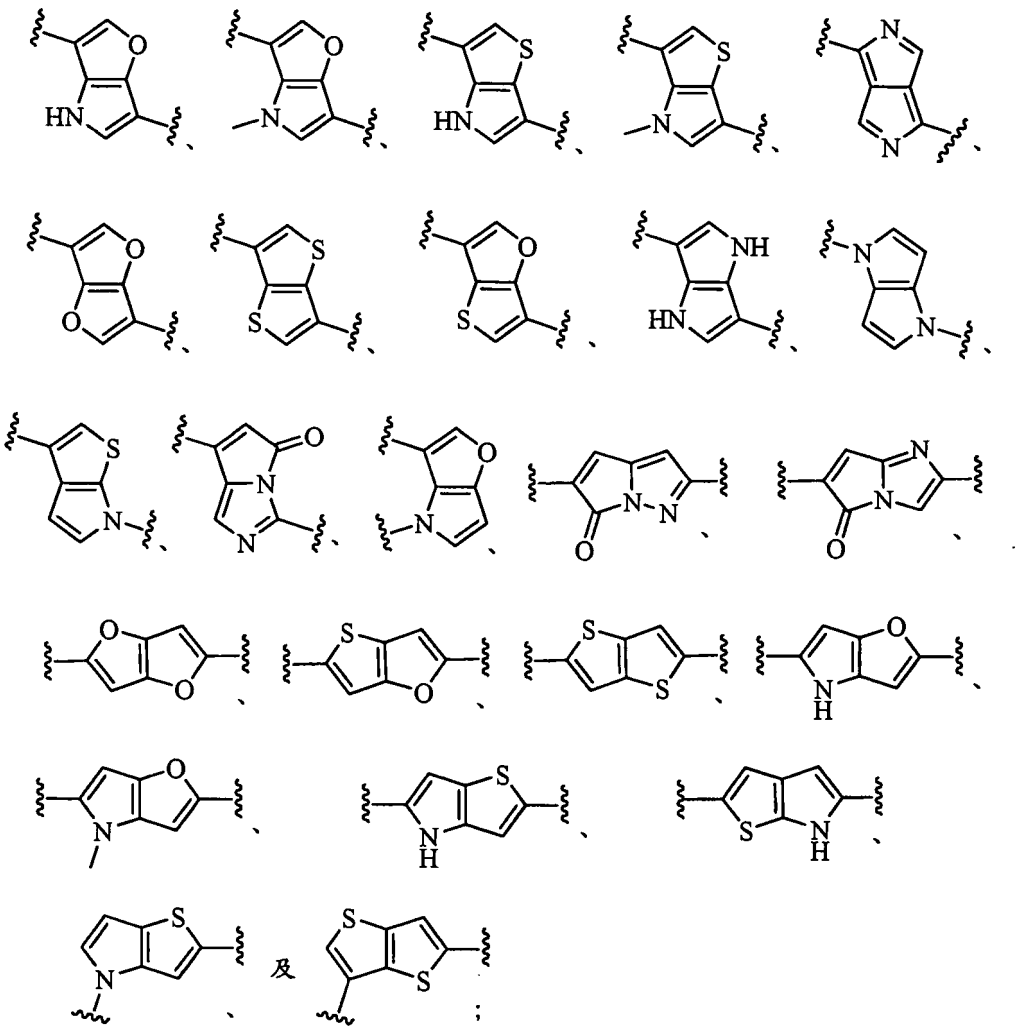
在一實施例中，式XXI或XXII中之A係選自：



其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1

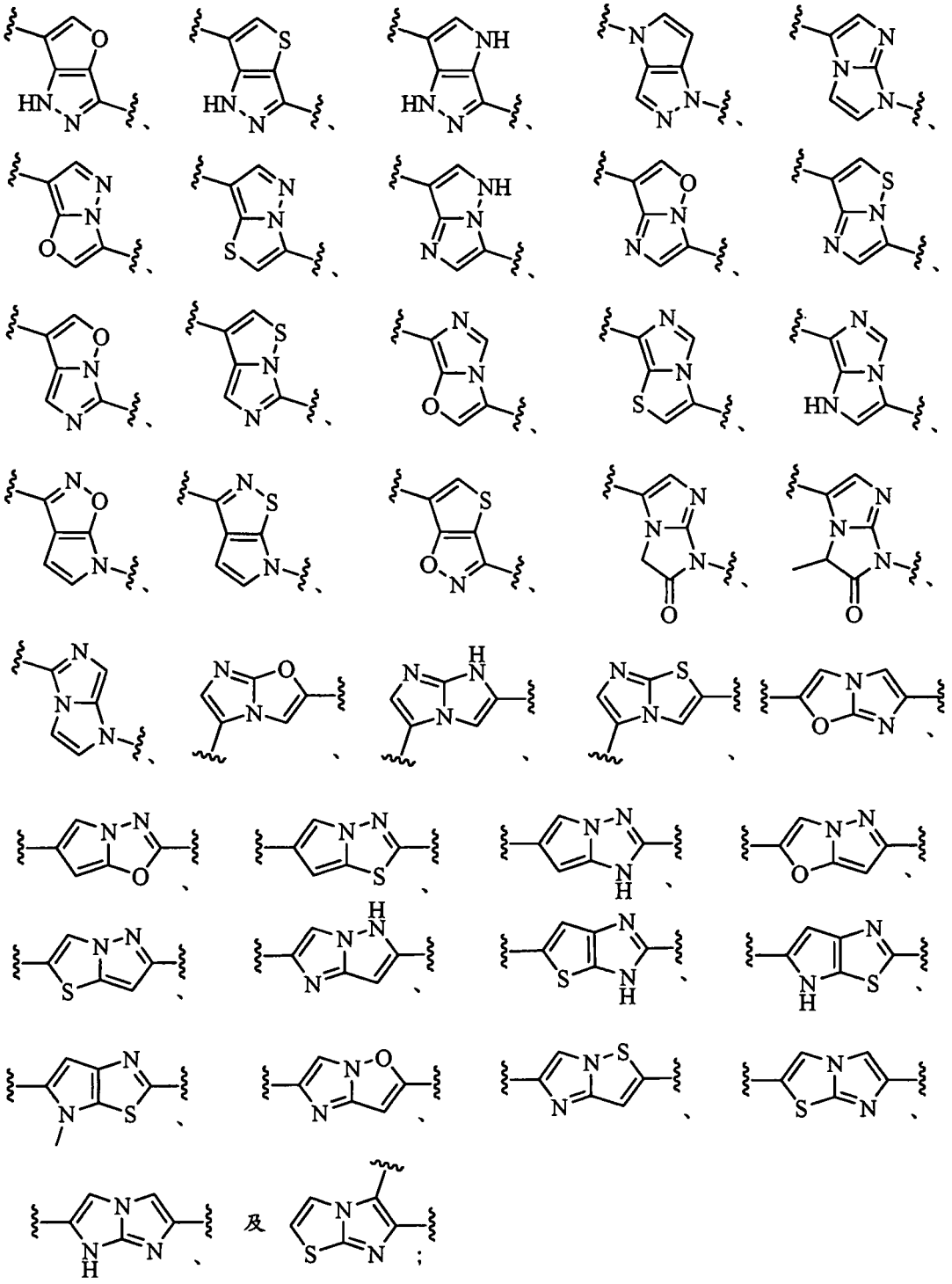
或2)個R^3基團取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，各R^3獨立地為側氧基、氯、氟、硝基、胺基、甲基、三氟甲基、環己基、苯基或甲氧基。

在另一實施例中，式XXI或XXII中之A係選自：



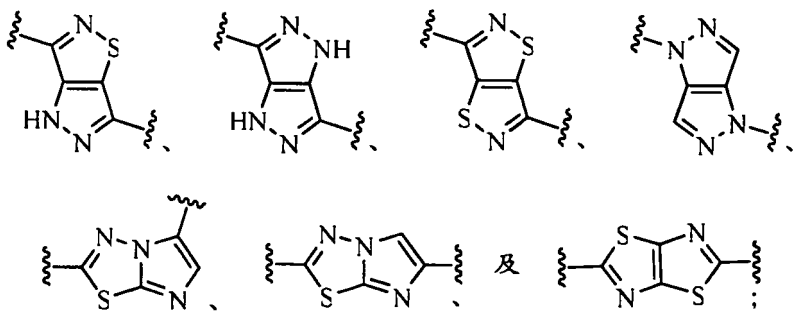
其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1或2)個R^3基團取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，各R^3獨立地為側氧基、氯、氟、硝基、胺基、甲基、三氟甲基、環己基、苯基或甲氧基。

在又一實施例中，式XXI或XXII中之A係選自：



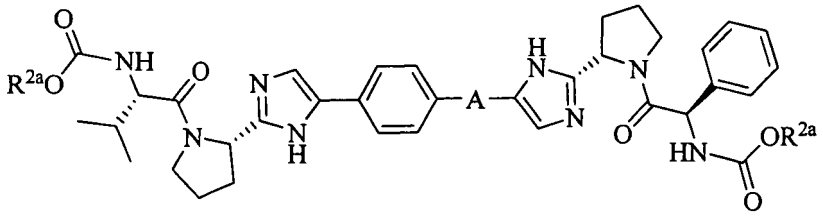
其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1或2)個R^3基團取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，各R^3獨立地為側氧基、氯、氟、硝基、胺基、甲基、三氟甲基、環己基、苯基或甲氧基。

在另一實施例中，式XXI或XXII中之A係選自：



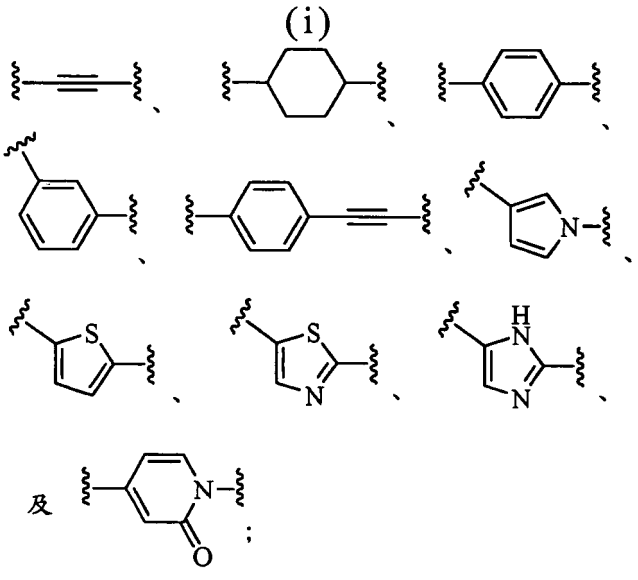
其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1或2)個R^3基團取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，各R^3獨立地為側氧基、氯、氟、硝基、胺基、甲基、三氟甲基、環己基、苯基或甲氧基。

在又一實施例中，本文提供一種式XXIII化合物：

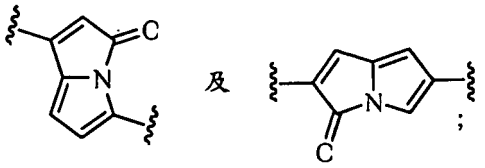


(XXIII)

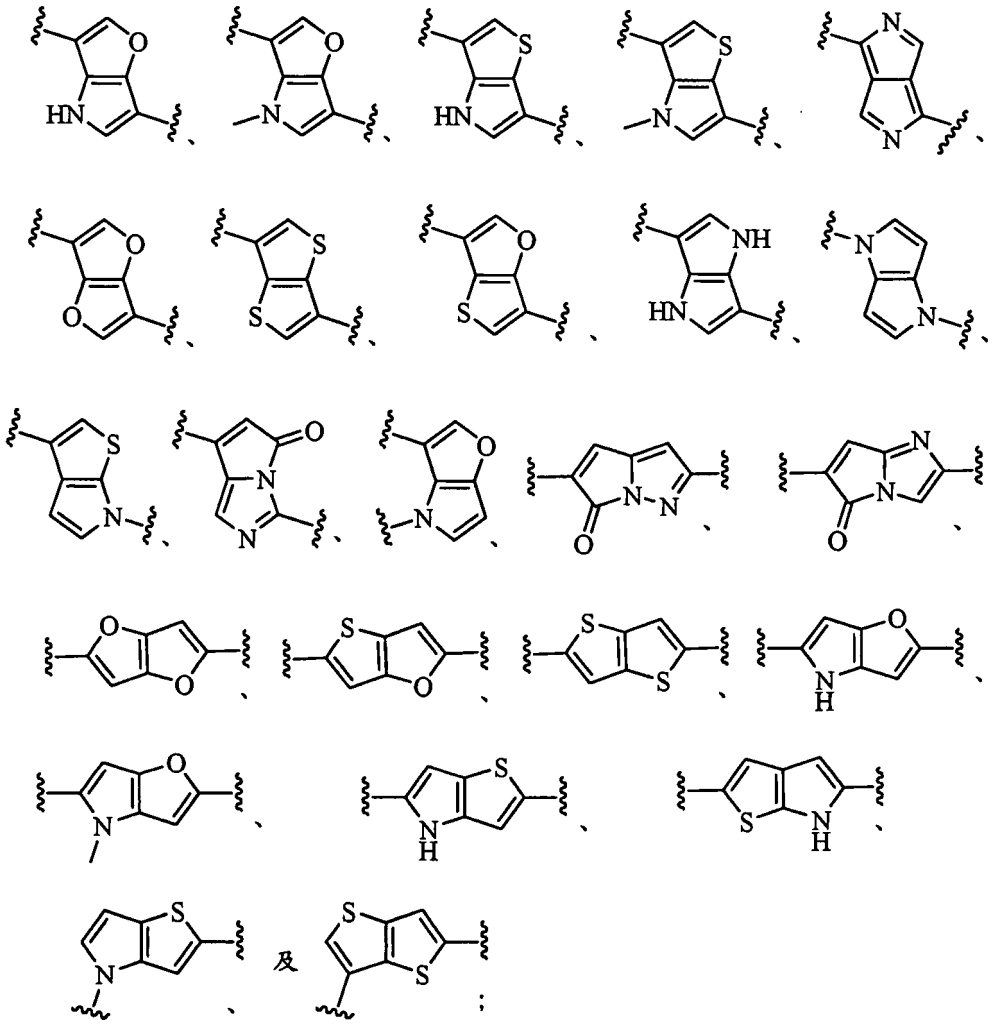
或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{2a}如本文中所定義；且A係選自由以下組成之群：



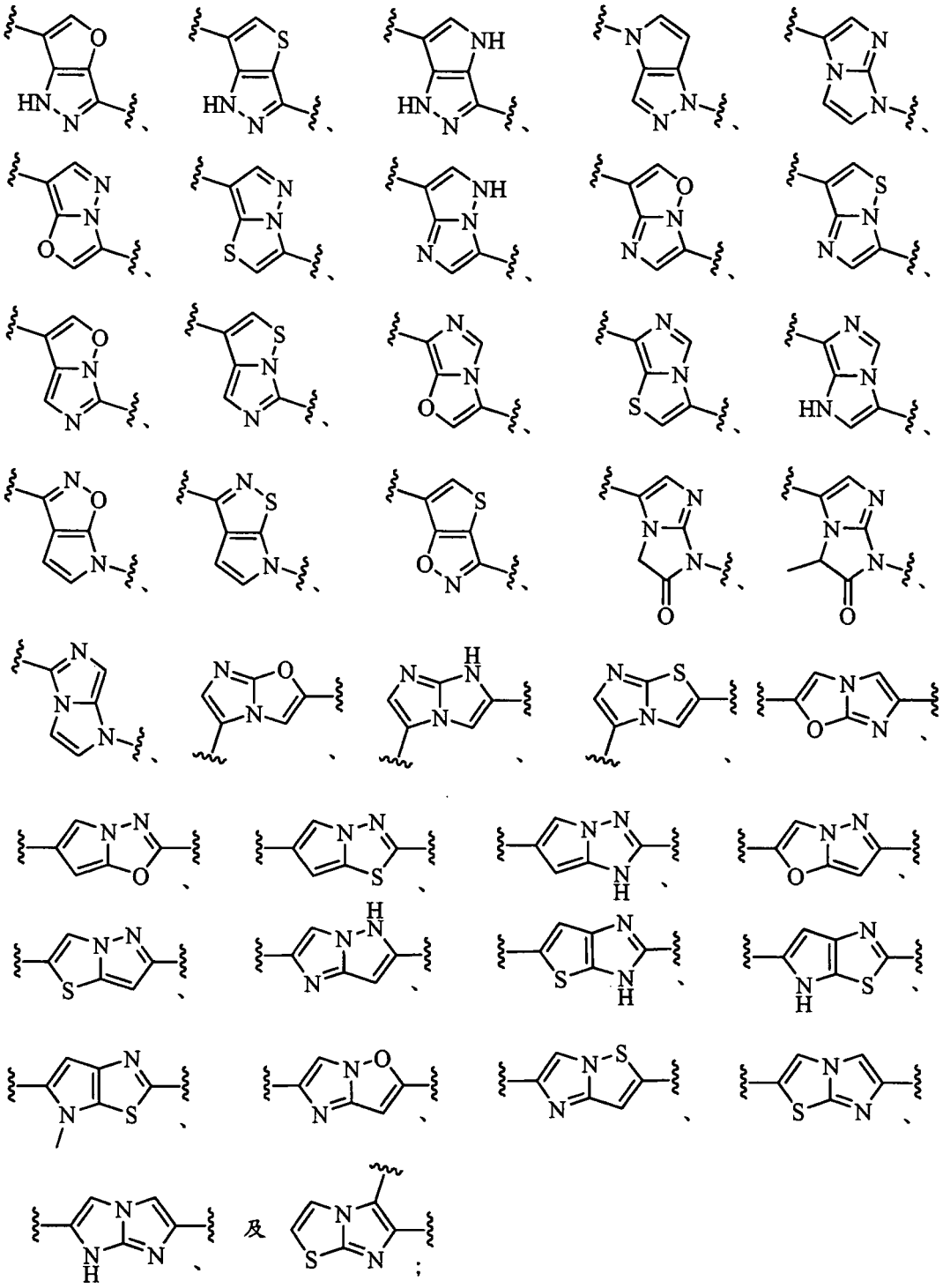
(ii)



(iii)

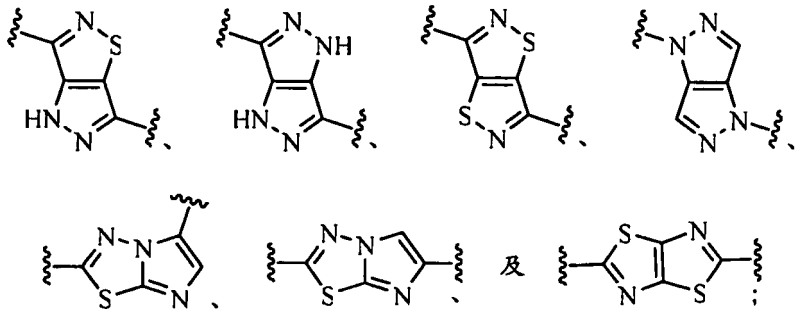


(iv)



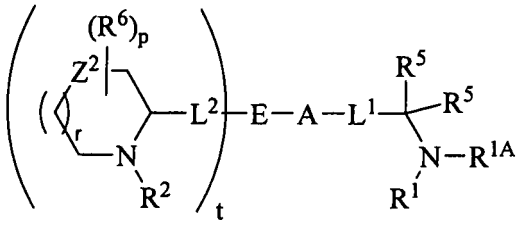
及

(v)



其中各二價部分視情況經1至4個R^3基團取代。

在一實施例中，本文提供一種式IA化合物：



(IA)

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

其中：

A為5,5-稠合伸芳基或5,5-稠合伸雜芳基；

t及E為(i)或(ii)：

(i) t為1；且E為C_{2-6}伸炔基、C_{6-14}伸芳基、C_{2-6}伸炔基-C_{6-14}伸芳基或伸雜芳基；其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基、C_{2-6}伸炔基-5,6-或6,6-稠合伸芳基，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基；

(ii) t為0；且E為C_{2-6}伸炔基-R^{3a}、C_{6-14}伸芳基-R^{3a}或伸

雜芳基-R^{3a}，其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基-R^{3a}，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基-R^{3a}；

R^1、R^{1A}及R^2各自獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)R^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)OR^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)NR^{1b}R^{1d})R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)NR^{1b}R^{1c}$或-$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{3a}獨立地為氫或R^3；

各R^3、R^5及R^6獨立地為(a)氰基、鹵基或硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-OR^{1a}、-$OC(O)R^{1a}$、-$OC(O)OR^{1a}$、-$OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)R^{1a}$、-$OS(O)_2R^{1a}$、-$OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}C(O)R^{1d}$、-$NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、-$NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}S(O)R^{1d}$、-$NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、-$NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-$SR^{1a}$、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)NR^{1b}R^{1c}$或-$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；或

兩個R^5或兩個R^6連接在一起，形成一鍵、-O-、-NR^7-、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜烯基；

L^1及L^2各自獨立地為(a)一鍵；(b)C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}伸環烷基、C_{6-14}伸芳基、C_{6-14}伸芳

基-伸雜芳基、伸雜芳基、伸雜芳基-C_{1-6}伸烷基、伸雜芳基-C_{2-6}伸烯基、伸雜芳基-C_{2-6}伸炔基或伸雜環基；或(c)-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{1a}-、-C(=NR^{1a})NR^{1c}-、-O-、-OC(O)O-、-OC(O)NR^{1a}-、-OC(=NR^{1a})NR^{1c}-、-OP(O)(OR^{1a})-、-NR^{1a}-、-NR^{1a}C(O)NR^{1c}-、-NR^{1a}C(=NR^{1b})NR^{1c}-、-NR^{1a}S(O)NR^{1c}-、-NR^{1a}S(O)$_2$$NR^{1c}$-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$NR^{1a}$-或-S(O)$_2$$NR^{1a}$-；

Z^2為一鍵、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O_2)-或-N(R^7)-；

各R^7獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-C(NR^{1a})$NR^{1b}R^{1c}$、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-OC(=NR^{1a})$NR^{1b}R^{1c}$、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)$_2$$R^{1a}$、-OS(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-OS(O)$_2$$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}$C(O)$R^{1d}$、-$NR^{1a}$C(O)$OR^{1d}$、-$NR^{1a}$C(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}$C(=$NR^{1d}$)$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}$S(O)$R^{1d}$、-$NR^{1a}$S(O)$_2$$R^{1d}$、-$NR^{1a}$S(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}$S(O)$_2$$NR^{1b}R^{1c}$、-P(O)($OR^{1a}$)$R^{1d}$、-$CH_2$P(O)($OR^{1a}$)$R^{1d}$、-S(O)$R^{1a}$、-S(O)$_2$$R^{1a}$、-S(O)$NR^{1b}R^{1c}$或-S(O)$_2$$NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子一起形成雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子一起形成雜環基；

p為整數0、1、2、3、4、5、6或7；及

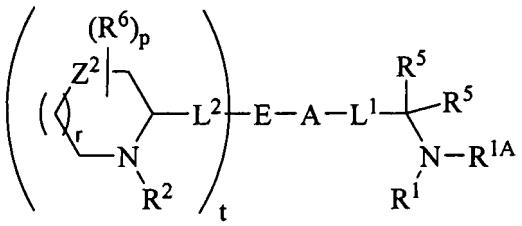
r為整數1、2、3或4；

其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、A、E、L^1或L^2中之各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、伸炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個取代基Q取代，其中各Q係獨立地選自(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基，各基團視情況進一步經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；及(c)$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^d$、$-NR^aC(O)OR^d$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^d$、$-NR^aS(O)_2R^d$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)NR^bR^c$及$-S(O)_2NR^bR^c$，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；或(iii)R^b及R^c與其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；

其中各Q^a係獨立地選自由以下組成之群：(a)側氧基、氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基；

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

在另一實施例中，本文提供一種式IA化合物：



(IA)

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

其中：

A為5,5-稠合伸芳基或5,5-稠合伸雜芳基；

t及E為(i)或(ii)：

(i) t為1；且E為C_{2-6}伸炔基、C_{6-14}伸芳基或伸雜芳基；其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基；

(ii) t為0；且E為C_{2-6}伸炔基-R^{3a}、C_{6-14}伸芳基-R^{3a}或伸雜芳基-R^{3a}，其限制條件為E不為5,6-或6,6-稠合伸芳基-R^{3a}，或5,6-或6,6-稠合伸雜芳基-R^{3a}；

R^1、R^{1A}及R^2各自獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)R^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)OR^{1b})R^{1a}$、-$C(O)CH(N(R^{1c})C(O)NR^{1b}R^{1d})R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)NR^{1b}R^{1c}$或-$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{3a}獨立地為氫或R^3；

各R^3、R^5及R^6獨立地為(a)氰基、鹵基或硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-OR^{1a}、-$OC(O)R^{1a}$、-$OC(O)OR^{1a}$、-$OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)R^{1a}$、-$OS(O)_2R^{1a}$、-$OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}C(O)R^{1d}$、-$NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、-$NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}S(O)R^{1d}$、-$NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、-$NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-$SR^{1a}$、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)NR^{1b}R^{1c}$或-$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；或

兩個R^5或兩個R^6連接在一起，形成一鍵、-O-、-NR^7-、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜烯基；

L^1及L^2各自獨立地為(a)一鍵；(b)C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯

基、C_{2-6}伸炔基、C_{3-7}伸環烷基、C_{6-14}伸芳基、伸雜芳基、伸雜芳基-C_{1-6}伸烷基、伸雜芳基-C_{2-6}伸烯基、伸雜芳基-C_{2-6}伸炔基或伸雜環基；或(c)-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^{1a}-、-C(=NR^{1a})NR^{1c}-、-O-、-OC(O)O-、-OC(O)NR^{1a}-、-OC(=NR^{1a})NR^{1c}-、-OP(O)(OR^{1a})-、-NR^{1a}-、-NR^{1a}C(O)NR^{1c}-、-NR^{1a}C(=NR^{1b})NR^{1c}-、-NR^{1a}S(O)NR^{1c}-、-NR^{1a}S(O)$_2$$NR^{1c}$-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$NR^{1a}$-或-S(O)$_2$$NR^{1a}$-；

Z^2為一鍵、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O$_2$)-或-N(R^7)-；

各R^7獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-C(NR^{1a})$NR^{1b}R^{1c}$、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-OC(=NR^{1a})$NR^{1b}R^{1c}$、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)$_2$$R^{1a}$、-OS(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-OS(O)$_2$$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}$C(O)$R^{1d}$、-$NR^{1a}$C(O)$OR^{1d}$、-$NR^{1a}$C(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}$C(=$NR^{1d}$)$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}$S(O)$R^{1d}$、-$NR^{1a}$S(O)$_2$$R^{1d}$、-$NR^{1a}$S(O)$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}$S(O)$_2$$NR^{1b}R^{1c}$、-P(O)($OR^{1a}$)$R^{1d}$、-$CH_2$P(O)($OR^{1a}$)$R^{1d}$、-S(O)$R^{1a}$、-S(O)$_2$$R^{1a}$、-S(O)$NR^{1b}R^{1c}$或-S(O)$_2$$NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子一起形成雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子一起形成雜環基；

p為整數0、1、2、3、4、5、6或7；及

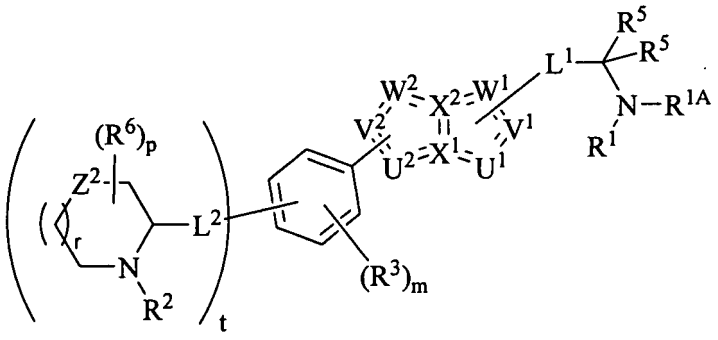
r為整數1、2、3或4；

其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、A、E、L^1或L^2中之各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、伸炔基、環烷基、伸環烷基、芳基、伸芳基、芳烷基、雜芳基、伸雜芳基、雜環基及伸雜環基視情況經一或多個取代基Q取代，其中各Q係獨立地選自(a)氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基，各基團視情況進一步經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；及(c)$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^d$、$-NR^aC(O)OR^d$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^d$、$-NR^aS(O)_2R^d$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)NR^bR^c$及$-S(O)_2NR^bR^c$，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；或(iii)R^b及R^c與其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；

其中各Q^a係獨立地選自由以下組成之群：(a)氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、

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

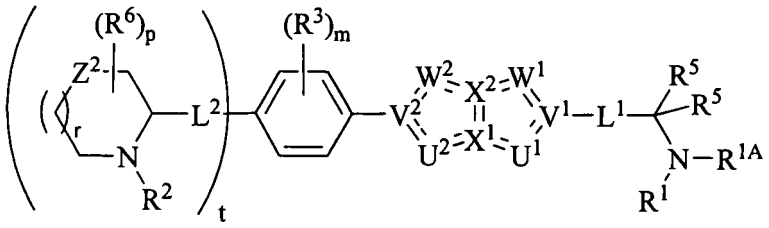
在又一實施例中，本文提供一種式IIA化合物：



(IIA)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

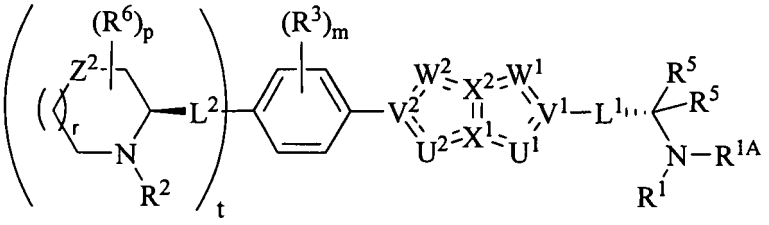
在又一實施例中，本文提供一種式IIIA化合物：



(IIIA)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

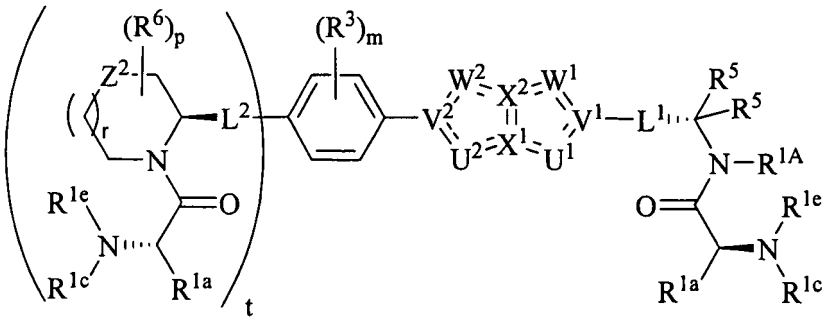
在一實施例中，本文提供一種式IIIAa化合物：



(IIIAa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

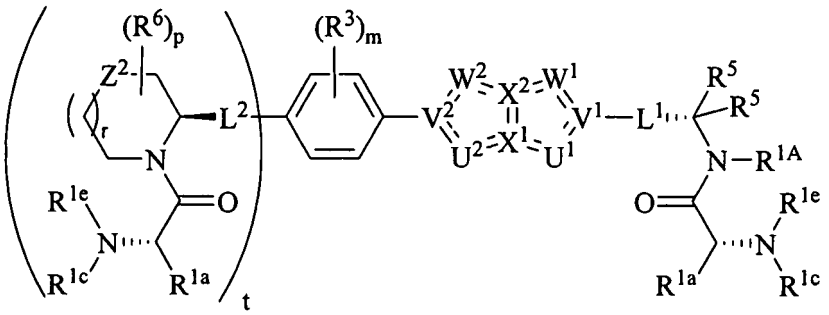
在另一實施例中，本文提供一種式IIIAb化合物：



(IIIAb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

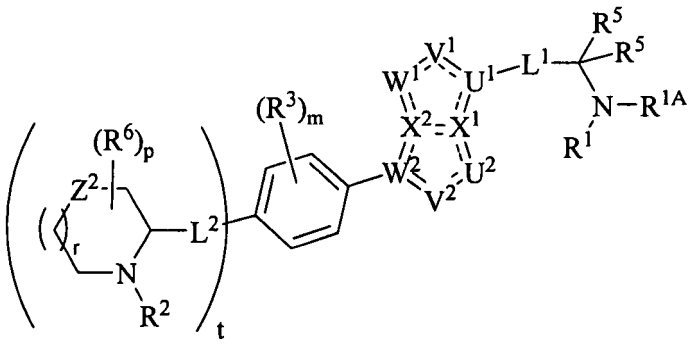
在又一實施例中，本文提供一種式IIIAc化合物：



(IIIAc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式IVA化合物：

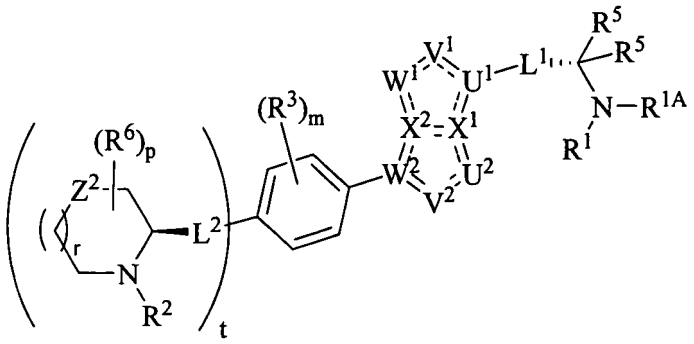


(IVA)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合

物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

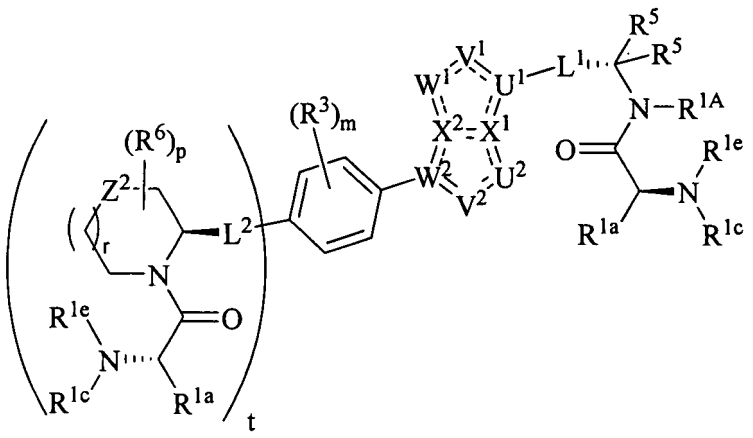
在一實施例中，本文提供一種式IVAa化合物：



(IVAa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

在另一實施例中，本文提供一種式IVAb化合物：

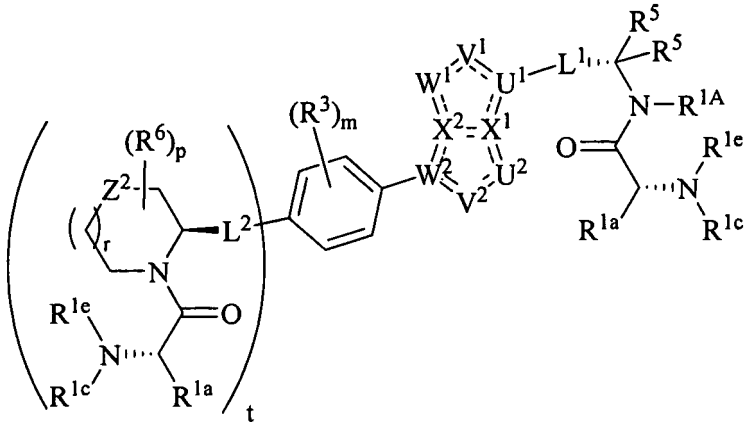


(IVAb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合

物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

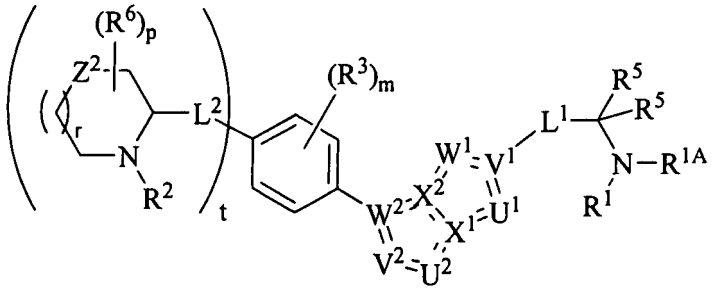
在又一實施例中，本文提供一種式IVAc化合物：



(IVAc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式VA化合物：

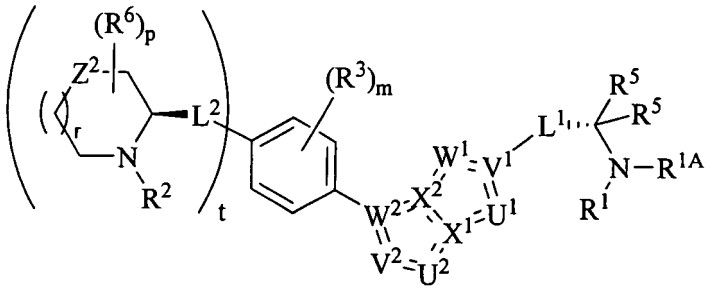


(VA)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合

物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

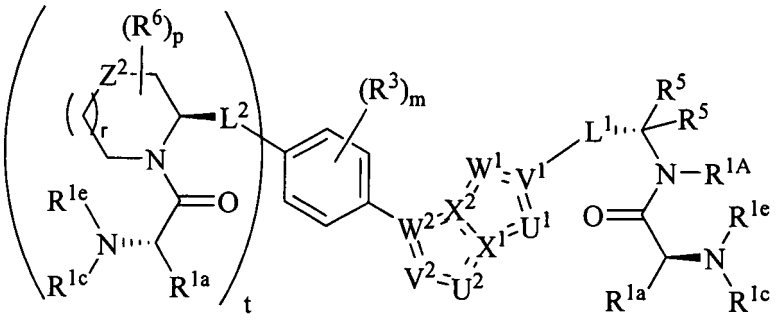
在一實施例中，本文提供一種式VAa化合物：



(VAa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

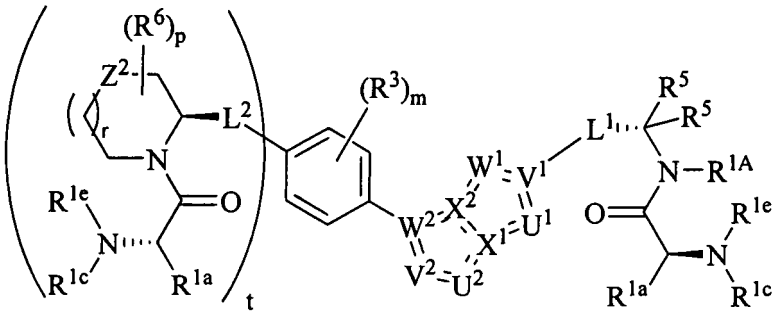
在另一實施例中，本文提供一種式VAb化合物：



(VAb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

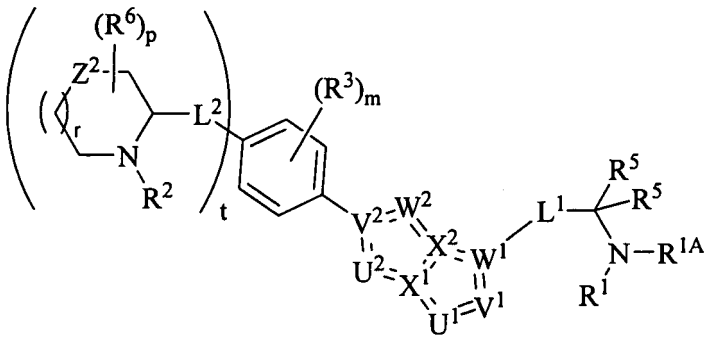
在又一實施例中，本文提供一種式VAc化合物：



(VAc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

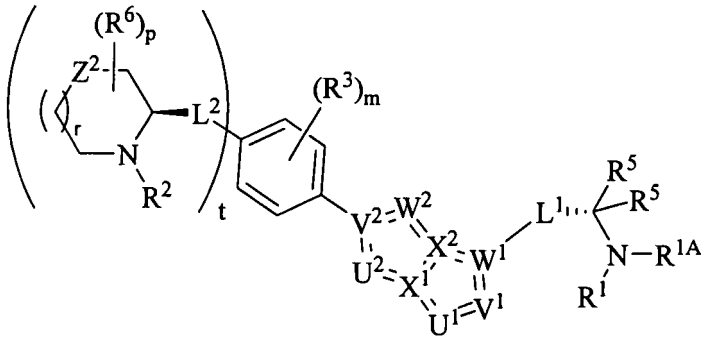
在又一實施例中，本文提供一種式VIA化合物：



(VIA)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

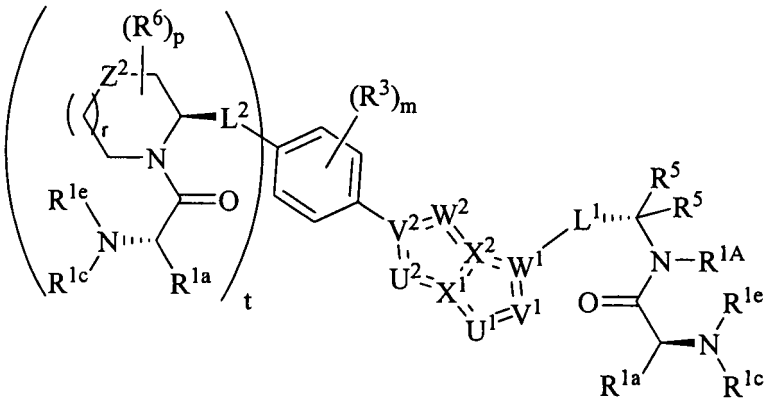
在一實施例中，本文提供一種式VIAa化合物：



(VIAa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

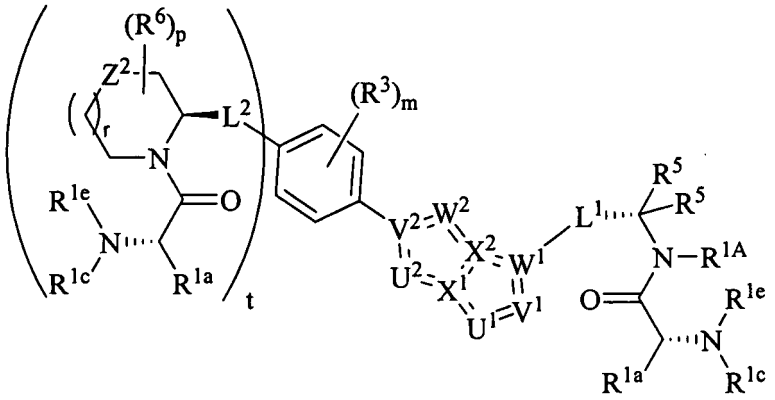
在另一實施例中，本文提供一種式VIAb化合物：



(VIAb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

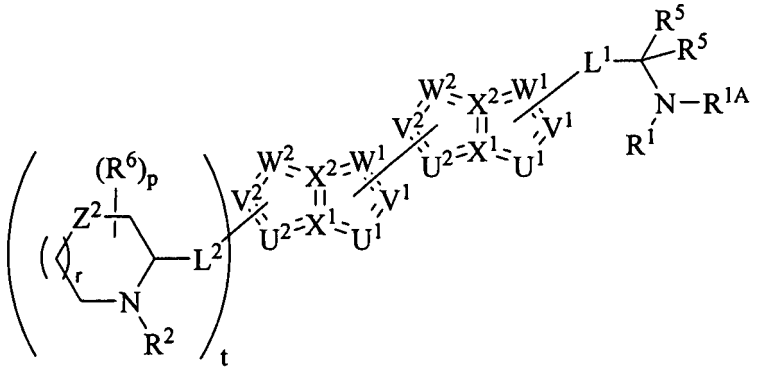
在又一實施例中，本文提供一種式VIAc化合物：



(VIAc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

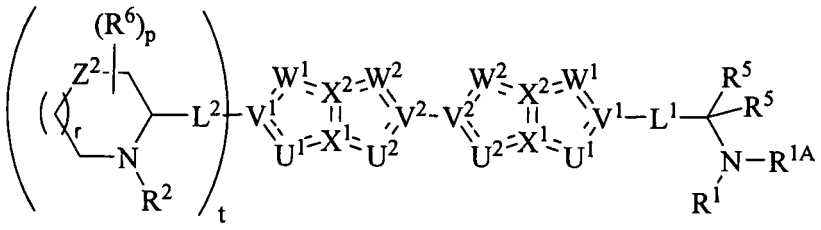
在又一實施例中，本文提供一種式VIIA化合物：



(VIIA)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

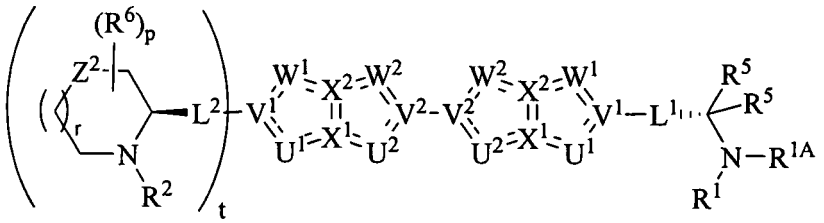
在又一實施例中，本文提供一種式VIIIA化合物：



(VIIIA)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

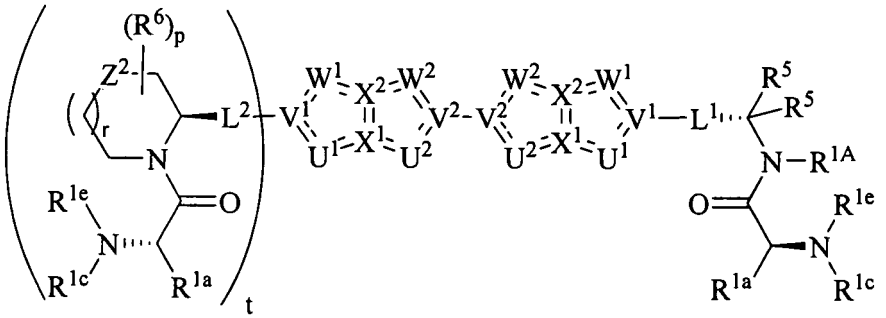
在一實施例中，本文提供一種式VIIIAa化合物：



(VIIIAa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

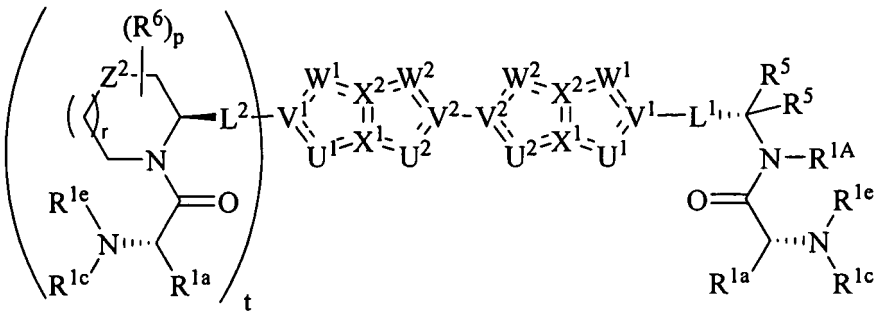
在另一實施例中，本文提供一種式VIIIAb化合物：



(VIIIAb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

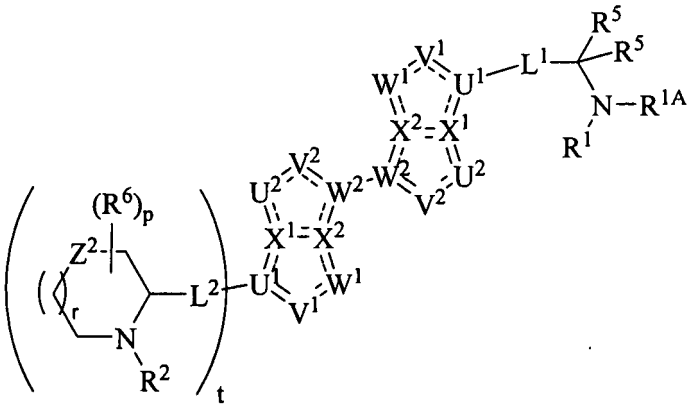
在又一實施例中，本文提供一種式VIIIAc化合物：



(VIIIAc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式IXA化合物：

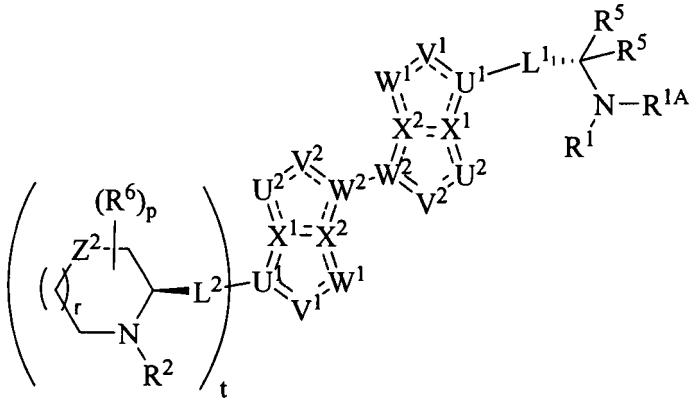


(IXA)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合

物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

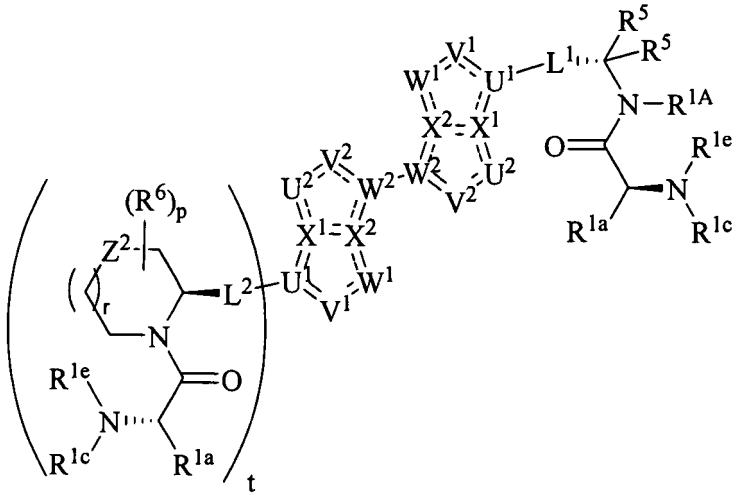
在又一實施例中，本文提供一種式IXAa化合物：



(IXAa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

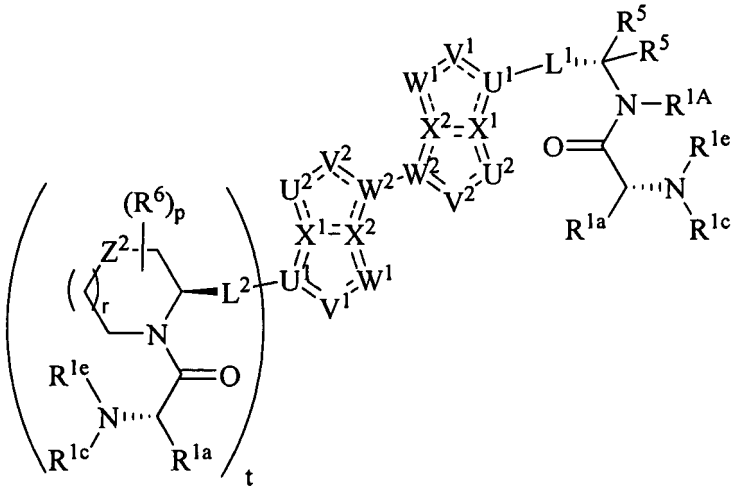
在另一實施例中，本文提供一種式IXAb化合物：



(IXAb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

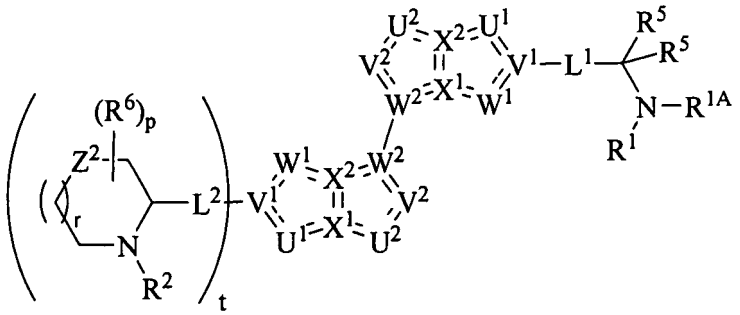
在又一實施例中，本文提供一種式IXAc化合物：



(IXAc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

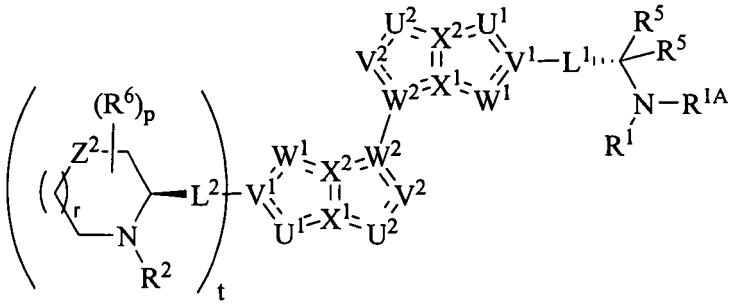
在又一實施例中，本文提供一種式XA化合物：



(XA)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

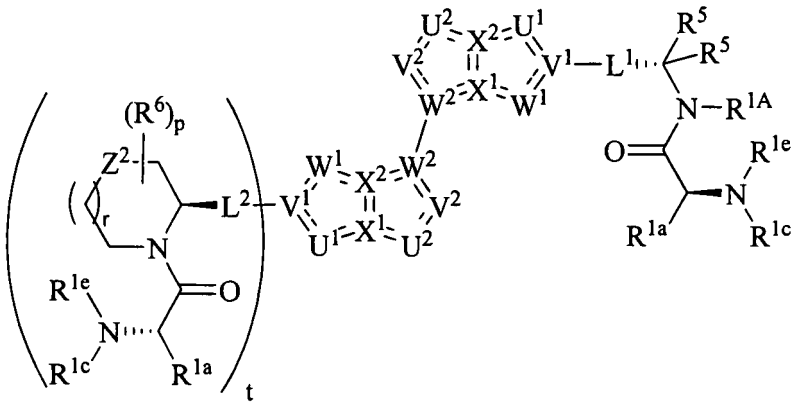
在又一實施例中，本文提供一種式XAa化合物：



(XAa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

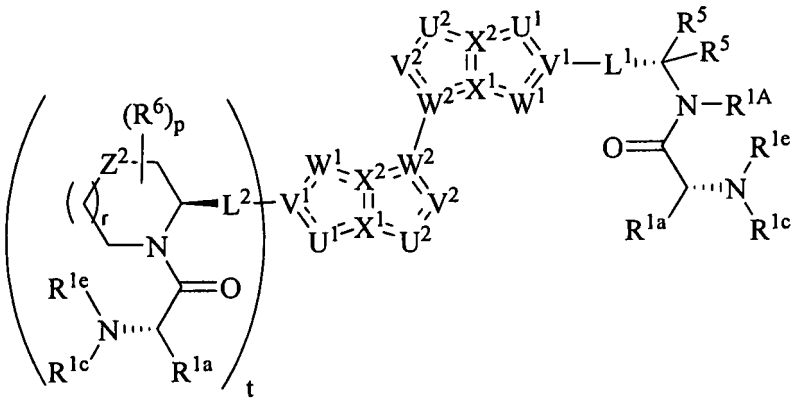
在另一實施例中，本文提供一種式XAb化合物：



(XAb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

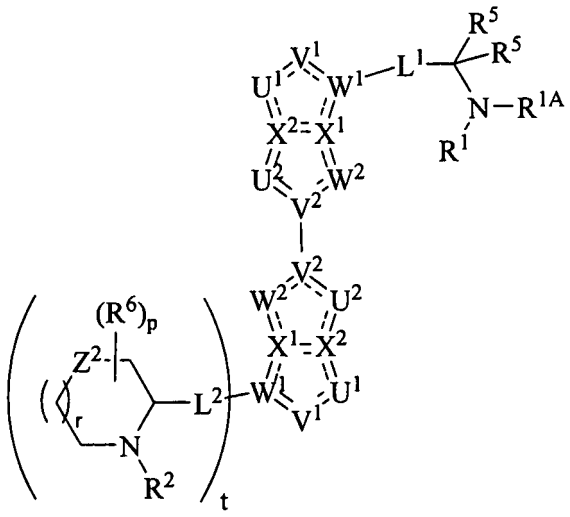
在又一實施例中，本文提供一種式XAc化合物：



(XAc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

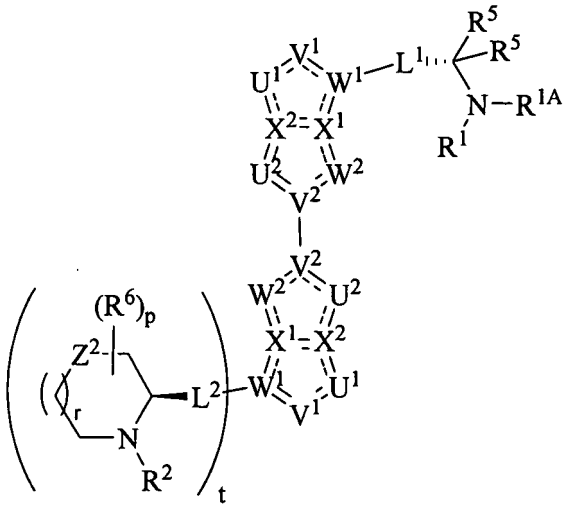
在又一實施例中，本文提供一種式XIA化合物：



(XIA)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

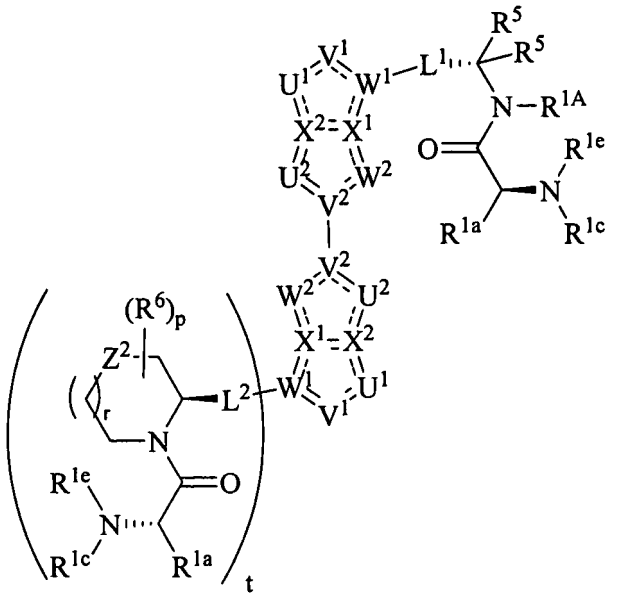
在一實施例中，本文提供一種式XIAa化合物：



(XIAa)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^{1A}、R^2、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

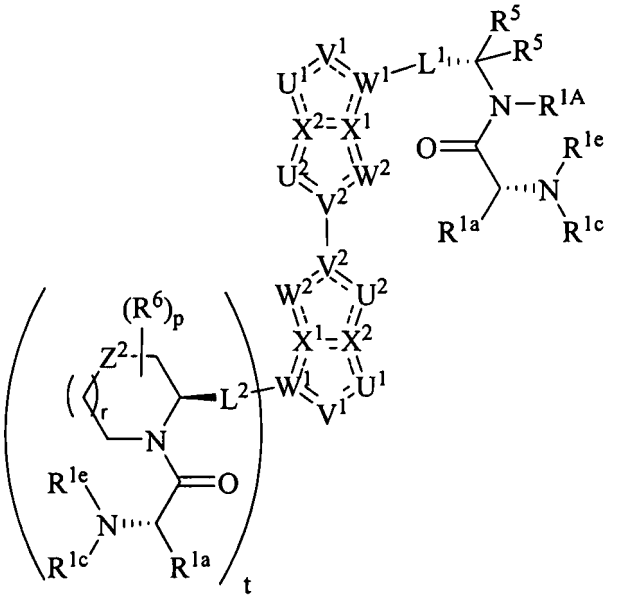
在另一實施例中，本文提供一種式XIAb化合物：



(XIAb)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式XIAc化合物：

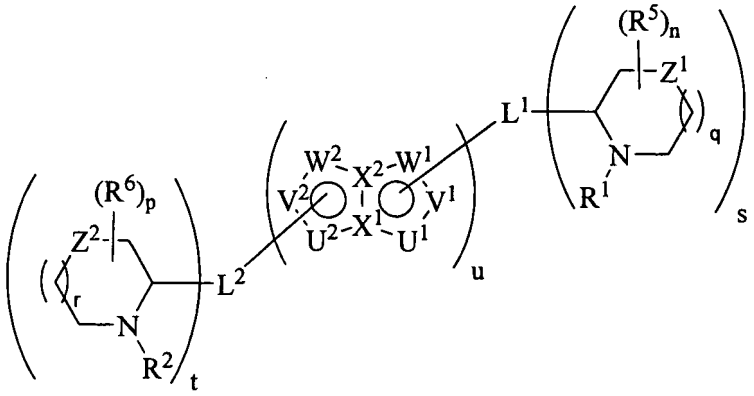


(XIAc)

或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合

物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^{1A}、R^3、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^2、p、r及t各自如本文中所定義。

在一實施例中，本文提供一種式IB化合物：



(IB)

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

其中：

U^1、U^2、V^1、V^2、W^1及W^2各自獨立地為C、N、O、S、CR^{3a}或NR^{3a}；

X^1及X^2各自獨立地為C或N；

各R^1及R^2獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$、$-C(O)CH(N(R^{1c})C(O)R^{1b})R^{1a}$、$-C(O)CH(N(R^{1c})C(O)OR^{1b})R^{1a}$、$-C(O)CH(N(R^{1c})C(O)NR^{1b}R^{1d})R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或

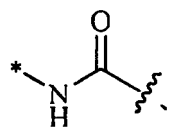
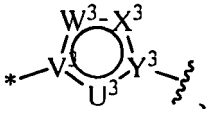
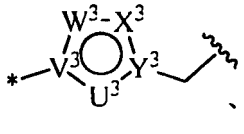
$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

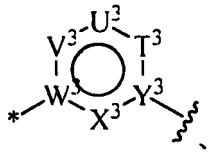
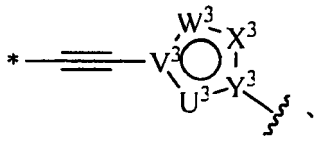
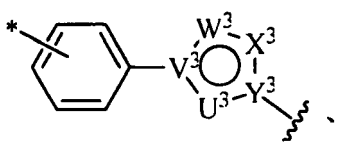
各R^{3a}獨立地為氫或R^3；

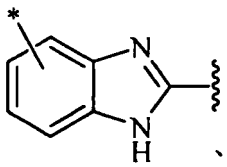
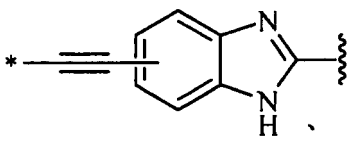
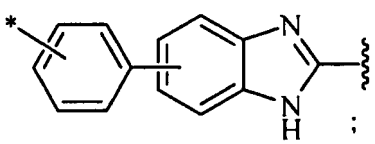
各R^3、R^5及R^6獨立地為(a)氰基、鹵基或硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OR^{1a}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-SR^{1a}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；或

連接至同一環之兩個R^5或兩個R^6連接在一起，形成一鍵、-O-、$-NR^7$-、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜烯基；

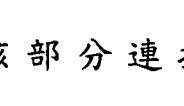
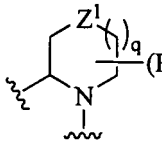
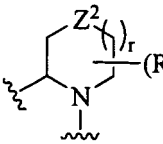
L^1及L^2各自獨立地選自：

一鍵、  、  、  、

 、  、  、

 、  、及  ；

其中各二價部分視情況經1、2、3或4個R^3取代；各部分

上之星號(*)表示該部分連接至  之U^1、U^2、V^1、V^2、W^1或W^2之連接點；且各部分上之鋸齒線(≀)表示該部分連接至  或  之連接點；且其中T^3為一鍵、C、N、O、S、CR^{3a}或NR^{3a}；U^3、V^3、W^3及X^3各自獨立地為C、N、O、S、CR^{3a}或NR^{3a}；且Y^3為C或N；

各Z^1及Z^2獨立地為一鍵、-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O_2)-$或$-N(R^7)-$；

各R^7獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OR^{1a}$、$-OC(O)R^{1a}$、$-OC(O)OR^{1a}$、$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)R^{1a}$、$-OS(O)_2R^{1a}$、$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、$-P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子一起形成雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子一起形成雜環基；

各n及p獨立地為整數0、1、2、3、4、5、6或7；

各q及r獨立地為整數1、2、3或4；

s及t各自獨立地為整數0、1或2；且

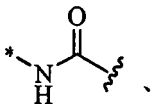
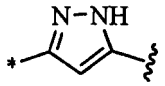
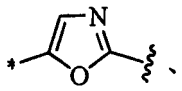
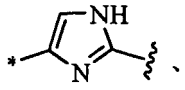
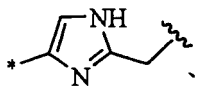
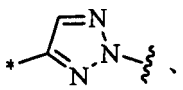
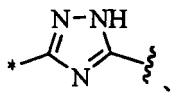
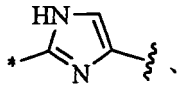
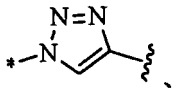
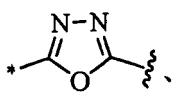
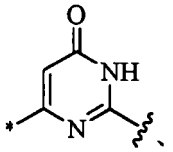
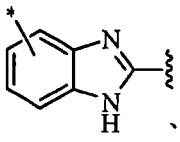
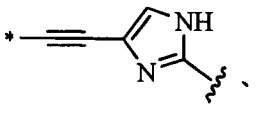
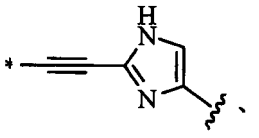
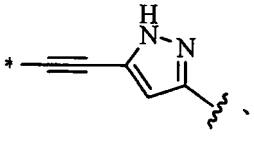
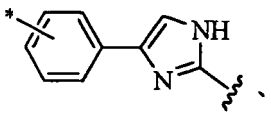
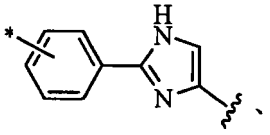
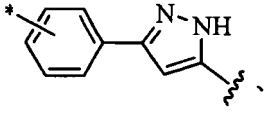
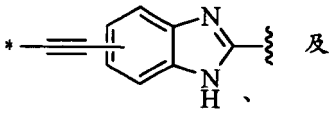
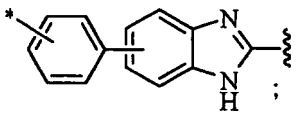
u為整數1或2；

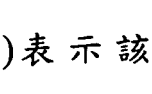
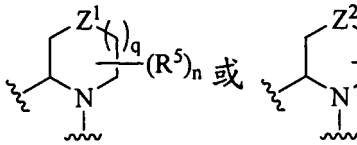
其中各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個取代基Q取代，其中各Q係獨立地選自(a)氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基，各基團視情況進一步經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；及(c)$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^d$、$-NR^aC(O)OR^d$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^d$、$-NR^aS(O)_2R^d$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)NR^bR^c$及$-S(O)_2NR^bR^c$，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；或(iii)R^b及R^c與其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；

其中各Q^a係獨立地選自由以下組成之群：(a)氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、

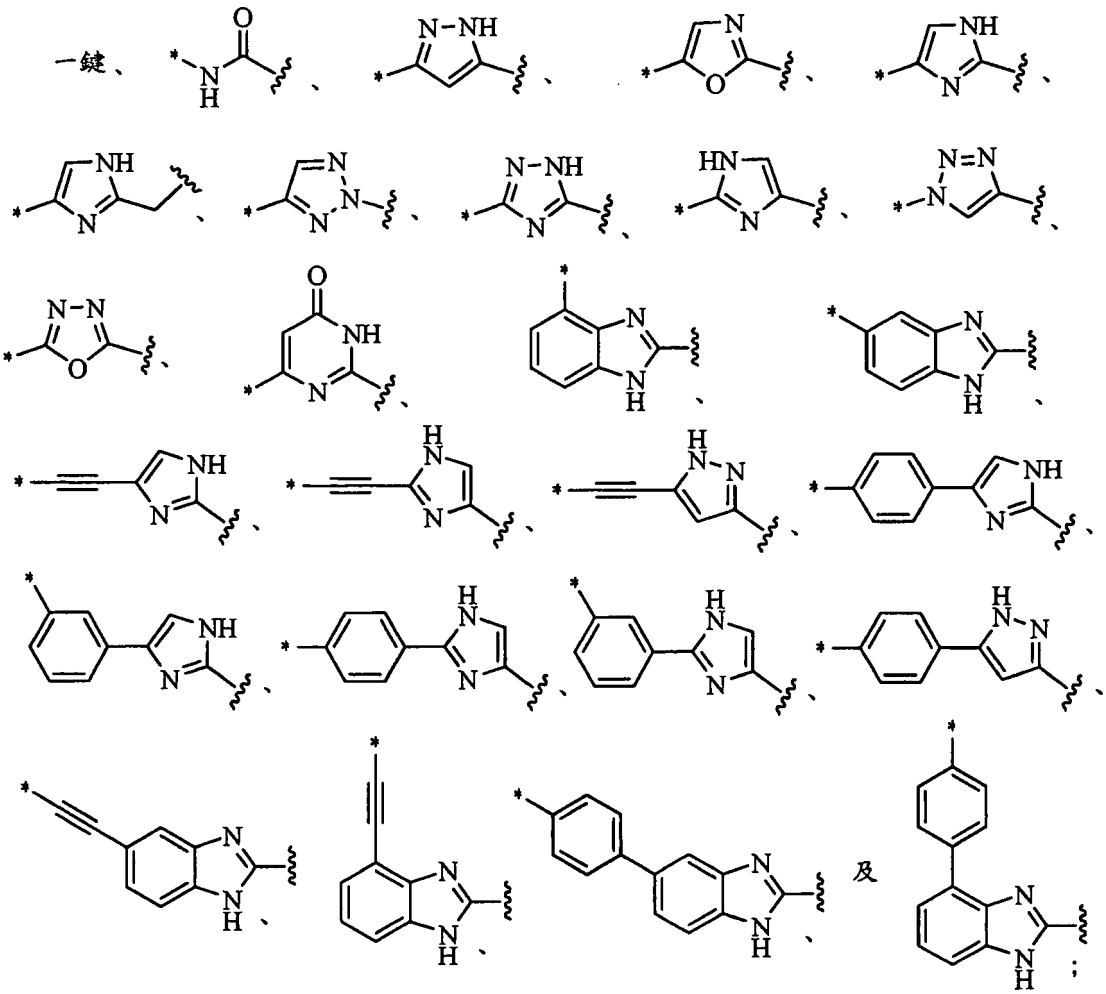
C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基；及(c)-$C(O)R^e$、-$C(O)OR^e$、-$C(O)NR^fR^g$、-$C(NR^e)NR^fR^g$、-OR^e、-$OC(O)R^e$、-$OC(O)OR^e$、-$OC(O)NR^fR^g$、-$OC(=NR^e)NR^fR^g$、-$OS(O)R^e$、-$OS(O)_2R^e$、-$OS(O)NR^fR^g$、-$OS(O)_2NR^fR^g$、-NR^fR^g、-$NR^eC(O)R^h$、-$NR^eC(O)OR^f$、-$NR^eC(O)NR^fR^g$、-$NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$、-$NR^eS(O)R^h$、-$NR^eS(O)_2R^h$、-$NR^eS(O)NR^fR^g$、-$NR^eS(O)_2N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

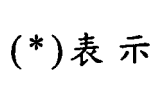
在某些實施例中，L^1及L^2各自獨立地選自：

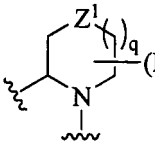
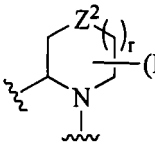
一鍵、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  ；

其中各部分視情況經1、2、3或4個R^3取代；各部分上之星號(*)表示該部分連接至  之U^1、U^2、V^1、V^2、W^1或W^2之連接點；且各部分上之鋸齒線(≀)表示該部分連接至  之連接點；其中各R^3如本文中所定義。

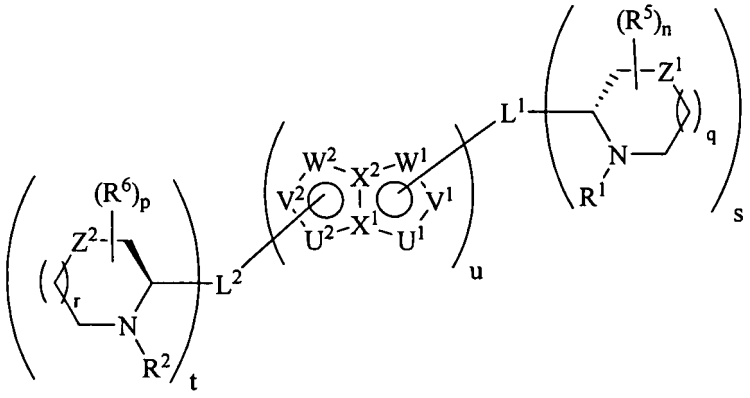
在某些實施例中，L^1及L^2各自獨立地選自：

一鍵、  及；

其中各部分視情況經1、2、3或4個R^3取代；各部分上之星號(*)表示該部分連接至  之U^1、U^2、V^1、V^2、W^1

或W^2之連接點；且各部分上之鋸齒線(≀)表示該部分連接至  或  之連接s點；其中各R^3如本文中所定義。

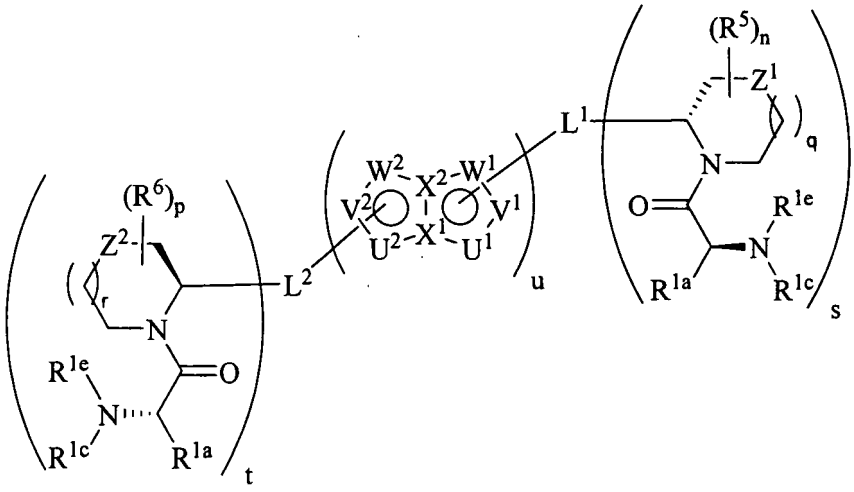
在一實施例中，本文提供一種式IBa化合物：



(IBa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

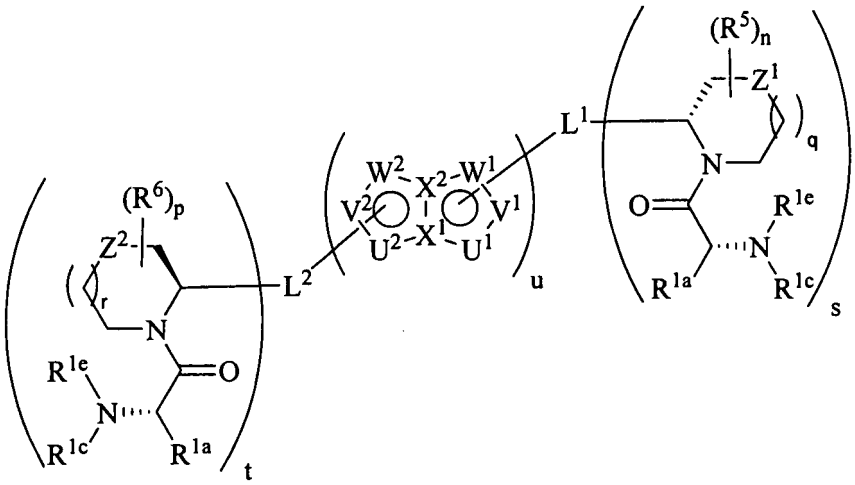
在另一實施例中，本文提供一種式IBb化合物：



(IBb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

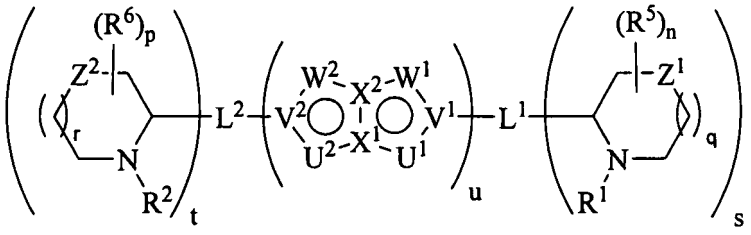
在又一實施例中，本文提供一種式IBc化合物：



(IBc)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

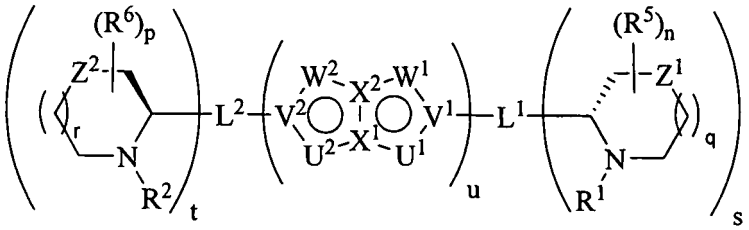
在另一實施例中，本文提供一種式IIB化合物：



(IIB)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義；且V^1及V^2各自獨立地為C或N。

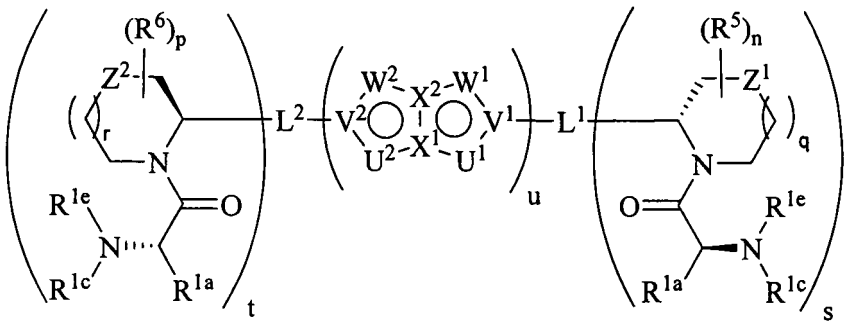
在一實施例中，本文提供一種式IIBa化合物：



(IIBa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

在另一實施例中，本文提供一種式IIBb化合物：

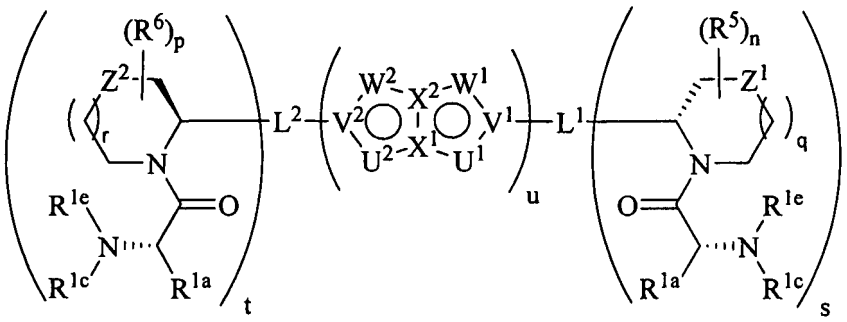


(IIBb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合

物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式IIBc化合物：



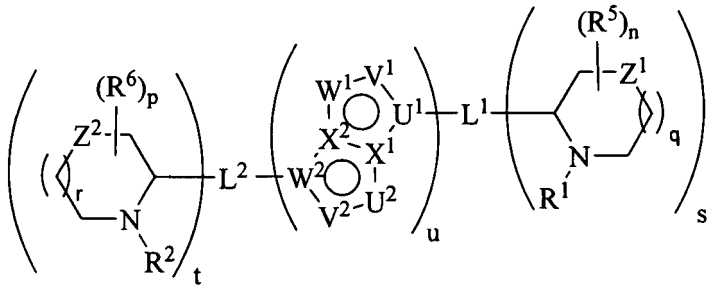
(IIBc)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

在式IB、IIB、IIBa、IIBb或IIBc中，在一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為O，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為O，U^2及X^2為N，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為NR^{3a}，U^2為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C，

W^1為CR^{3a}，且W^2為N；在又一實施例中，U^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1為S，U^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^2為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2為O，V^1、V^2、X^1及X^2為C，W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及W^2為N，U^2及W^1為S，V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1及W^2為S，U^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為NR^{3a}，V^1、V^2及X^1為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1為S，U^2為NR^{3a}，V^1、V^2、X^1及X^2為C，且W^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1、W^2及X^1為N，U^2為CR^{3a}，V^1、V^2及X^2為C，且W^1為S；其中各R^{3a}如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式IIIB化合物：

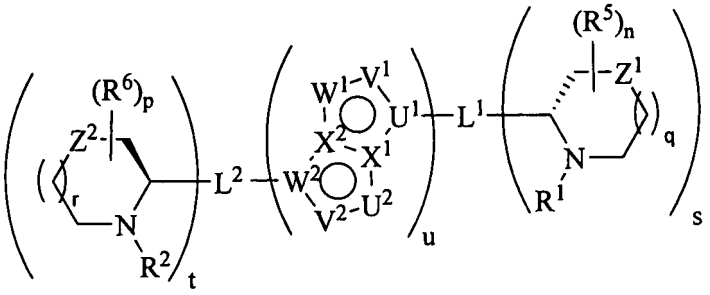


(IIIB)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^2、V^1、V^2、W^1、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文

中所定義；且U^1及W^2各自獨立地為C或N。

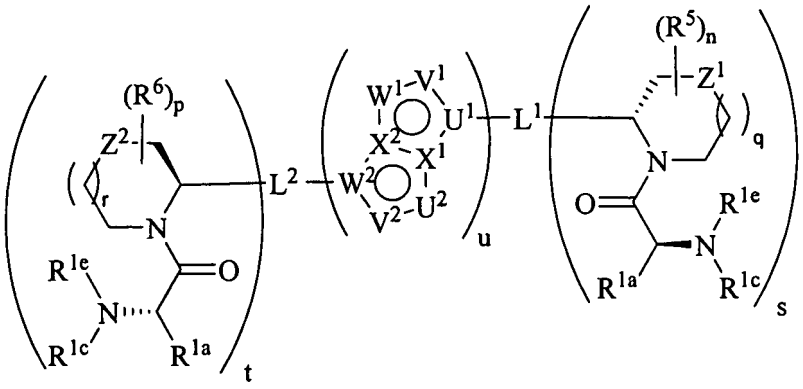
在一實施例中，本文提供一種式IIIBa化合物：



(IIIBa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

在另一實施例中，本文提供一種式IIIBb化合物：

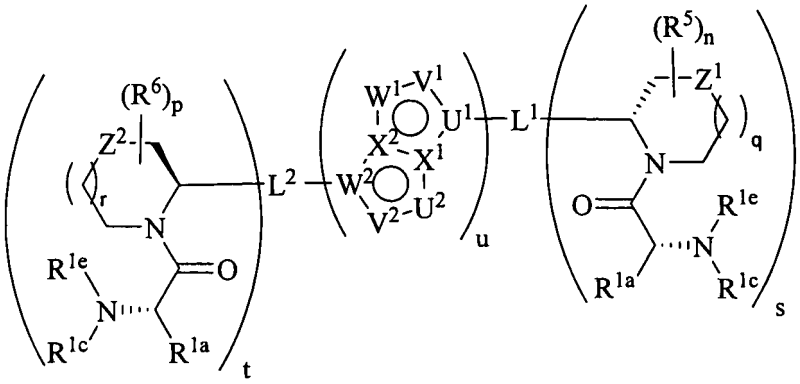


(IIIBb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、

s、t及u各自如本文中所定義。

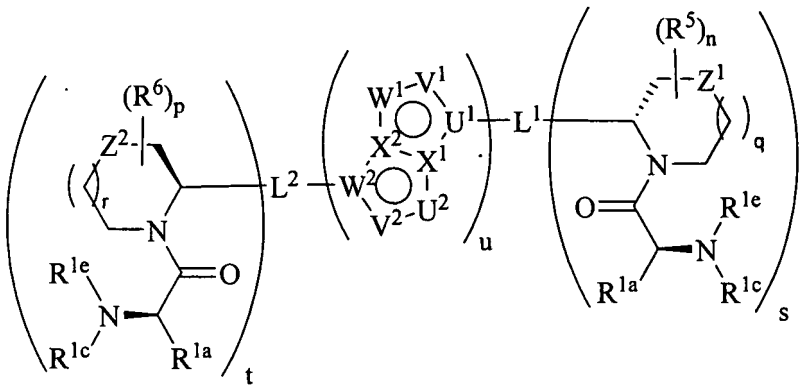
在又一實施例中，本文提供一種式IIIBc化合物：



(IIIBc)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式IIIBd化合物：



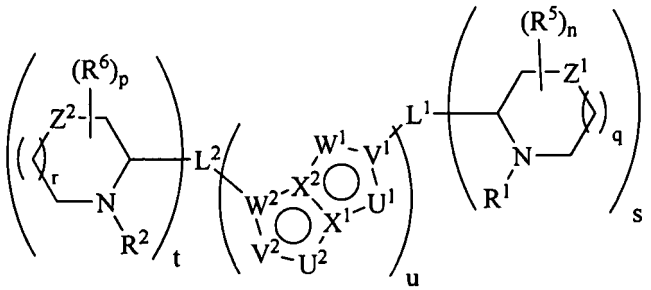
(IIIBd)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、

U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

在IB、IIIB、IIIBa、IIIBb、IIIBc或IIIBd，在一實施例中，U^1、X^1及X^2為C，V^1、V^2、U^2各自獨立地為CR^{3a}，W^1為S，且W^2為N；在另一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2及W^1為S，且V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2為NR^{3a}，V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，且W^1為S；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2為NR^{3a}，V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，且W^1為O；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2為S，V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，且W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及X^1為C，U^2、V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，W^1、W^2及X^2為N；在又一實施例中，U^1、W^2、X^1及X^2為C，U^2及W^2各自獨立地為CR^{3a}，V^1及V^2為N；在另一實施例中，U^1為N，U^2為S，V^1、V^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}，W^2、X^1及X^2為C；其中各R^{3a}如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式IVB化合物：

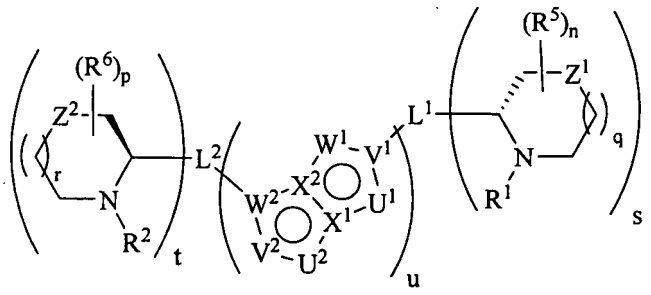


(IVB)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合

物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^2、W^1、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義；且V^1及W^2各自獨立地為C或N。

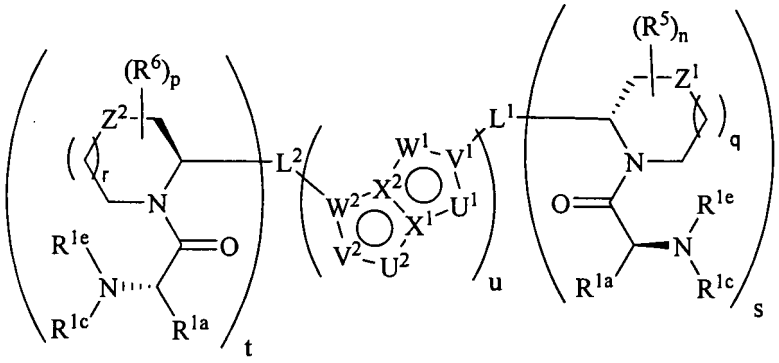
在一實施例中，本文提供一種式IVBa化合物：



(IVBa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

在另一實施例中，本文提供一種式IVBb化合物：

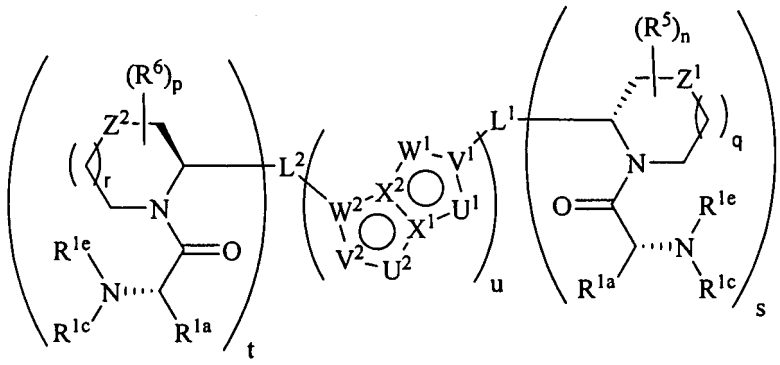


(IVBb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合

物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式IVBc化合物：

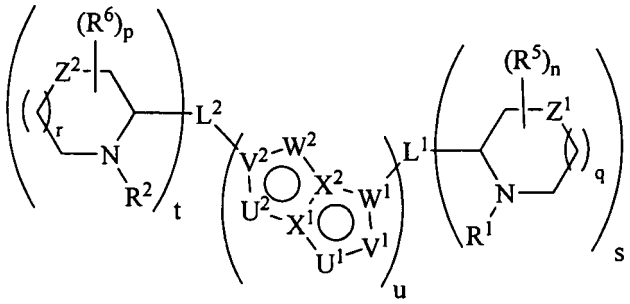


(IVBc)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

在式IB、IVB、IVBa、IVBb或IVBc中，在一實施例中，U^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2及W^1為S，且V^1、W^2、X^1及X^2為C；在另一實施例中，U^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}，U^2為S，V^1、W^2、X^1及X^2為C，且W^1為NR^{3a}；在又一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，V^1、W^2及X^1為C，且V^2及W^1各自獨立地為CR^{3a}；其中各R^{3a}如本文中所定義。

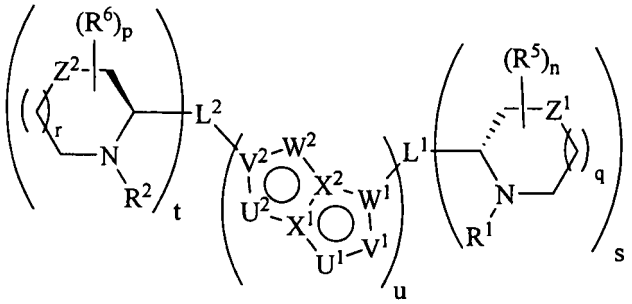
在又一實施例中，本文提供一種式VB化合物：



(VB)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義；且V^2及W^1各自獨立地為C或N。

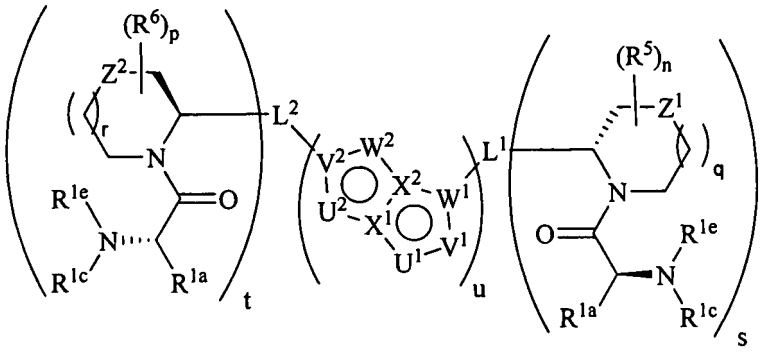
在一實施例中，本文提供一種式VBa化合物：



(VBa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

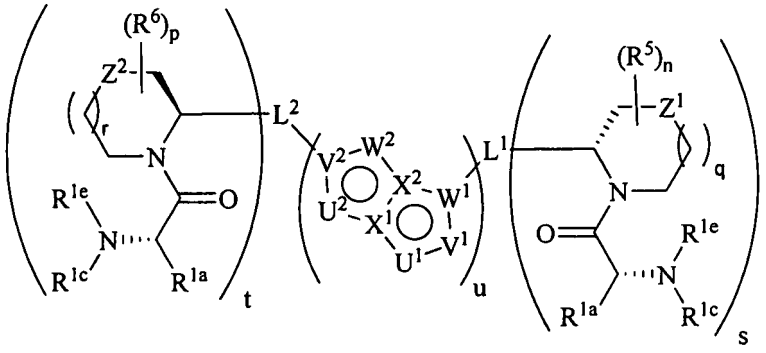
在另一實施例中，本文提供一種式VBb化合物：



(VBb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式VBc化合物：



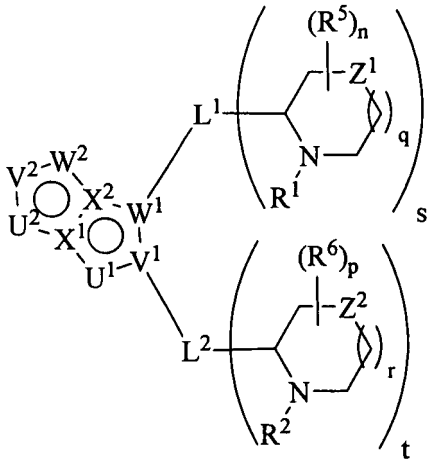
(VBc)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

在式IB、VB、VBa、VBb或VBc中，在一實施例中，U^1

及W^2為S，U^2及V^1各自獨立地為CR^{3a}，且V^2、W^1、X^1及X^2為C；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，V^1及W^2各自獨立地為CR^{3a}，且V^2、W^1及X^1為C；在又一實施例中，U^1為S，U^2及V^1各自獨立地為CR^{3a}，V^2、W^1、X^1及X^2為C；且W^2為NR^{3a}；其中各R^{3a}如本文中所定義。

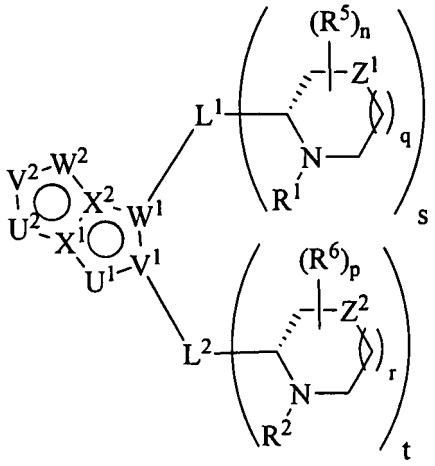
在另一實施例中，本文提供一種式VIB化合物：



(VIB)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^2、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義；且V^1及W^1各自獨立地為C或N。

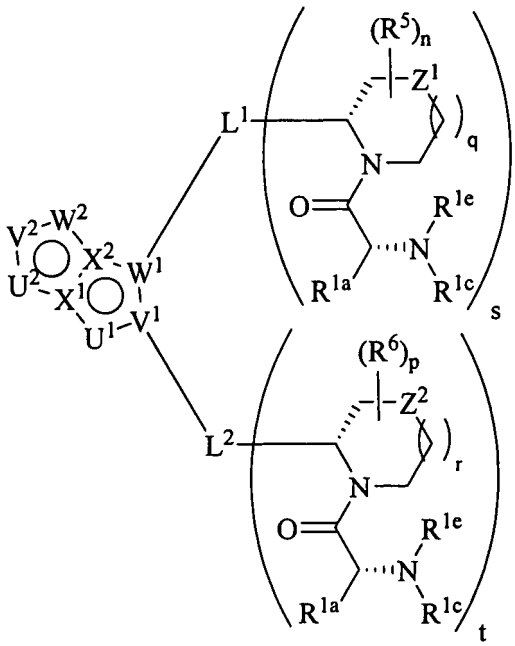
在一實施例中，本文提供一種式VIBa化合物：



(VIBa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

在另一實施例中，本文提供一種式VIBb化合物：

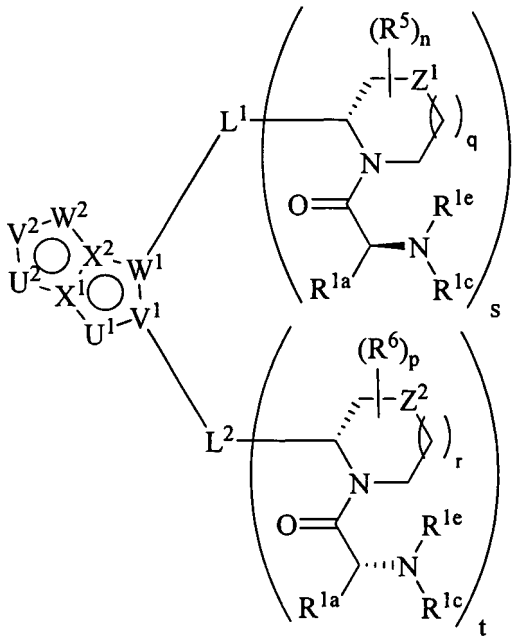


(VIBb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合

物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

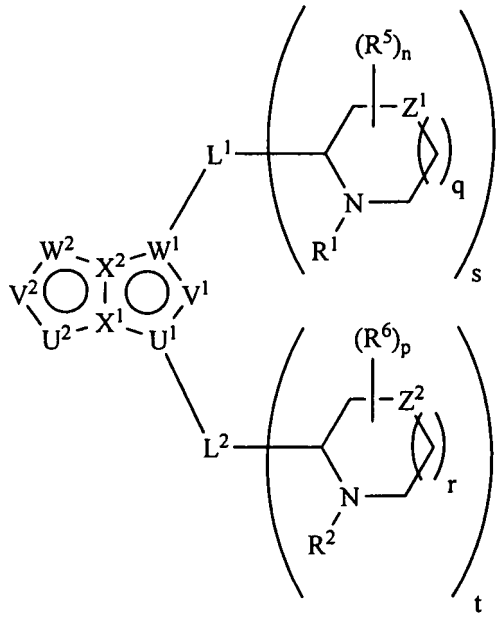
在又一實施例中，本文提供一種式VIBc化合物：



(VIBc)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。在式IB、VIB、VIBa、VIBb或VIBc中，在一實施例中，U^1及X^2為N，U^2為S，V^1、W^1及X^1為C，且V^2及W^2各自獨立地為CR^{3a}；在另一實施例中，U^1為S，U^2及X^2為N，V^1、W^1及X^1為C，且V^2及W^2各自獨立地為CR^{3a}，其中各R^{3a}如本文中所定義。

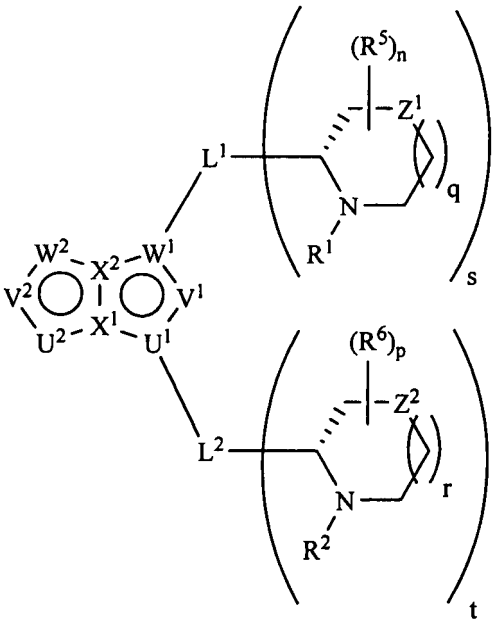
在另一實施例中，本文提供一種式AA化合物：



(AA)

其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^2、V^1、V^2、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義；且U^1及W^1各自獨立地為C或N。

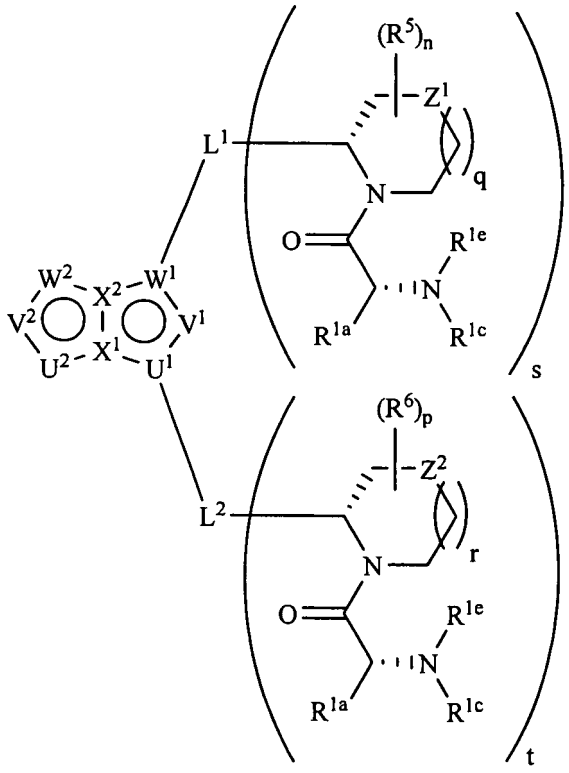
在一實施例中，本文提供一種式AAa化合物：



(AAa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

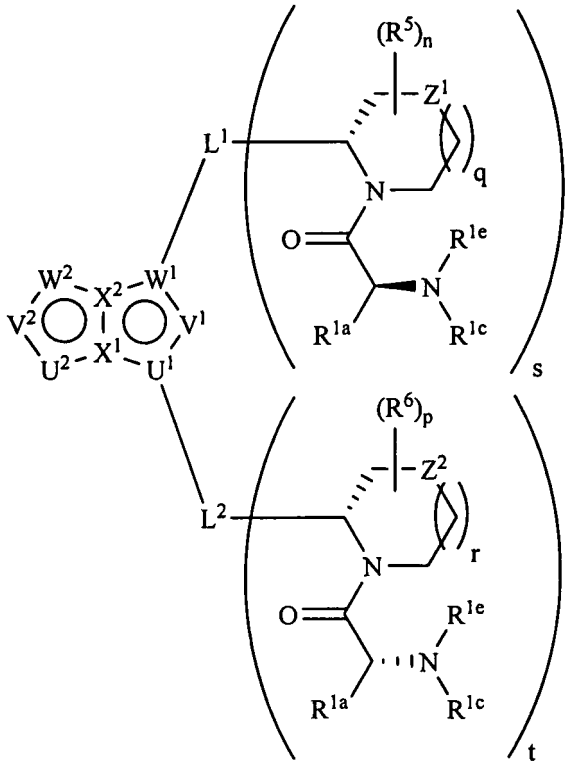
在另一實施例中，本文提供一種式AAb化合物：



(AAb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、X^1、X^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

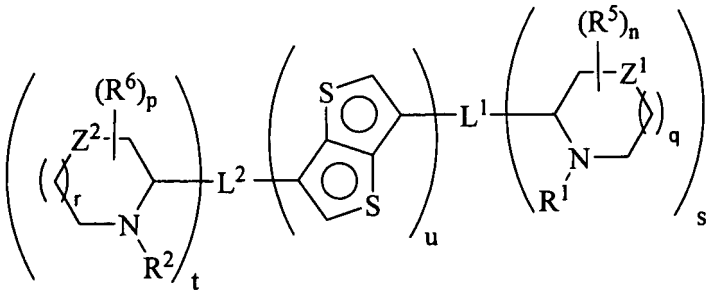
在又一實施例中，本文提供一種式AAc化合物：



(AAc)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、U^1、U^2、V^1、V^2、W^1、W^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式IC化合物：

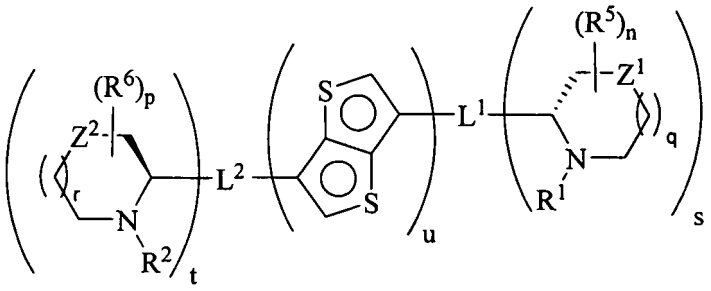


(IC)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合

物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

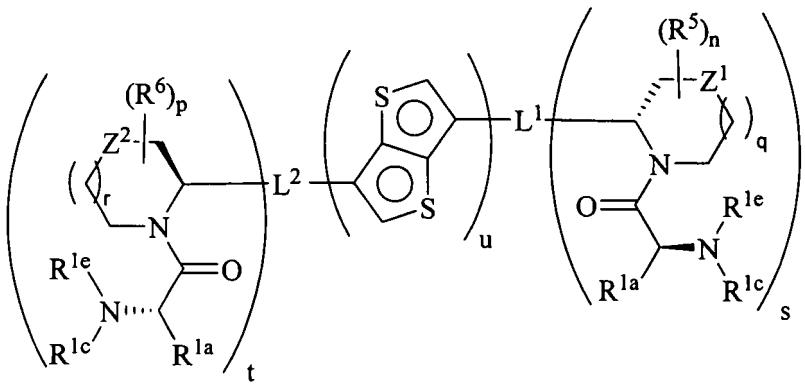
在一實施例中，本文提供一種式ICa化合物：



(ICa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、L^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

在另一實施例中，本文提供一種式ICb化合物：

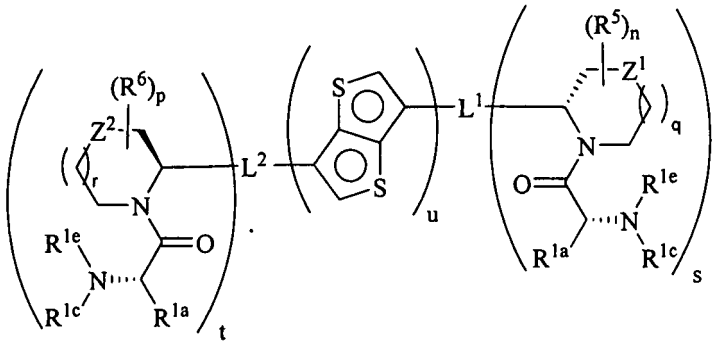


(ICb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、Z^1、

Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

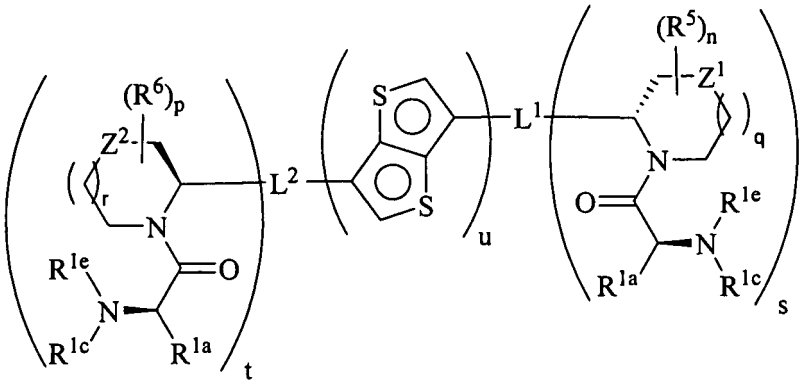
在又一實施例中，本文提供一種式ICc化合物：



(ICc)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

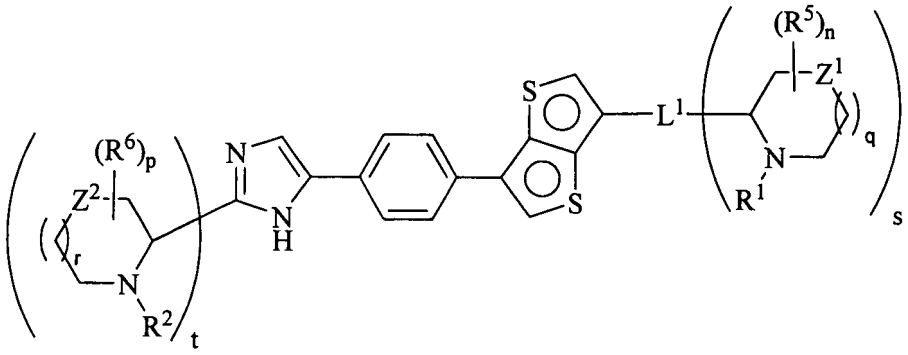
在又一實施例中，本文提供一種式ICd化合物：



(ICd)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、L^2、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s、t及u各自如本文中所定義。

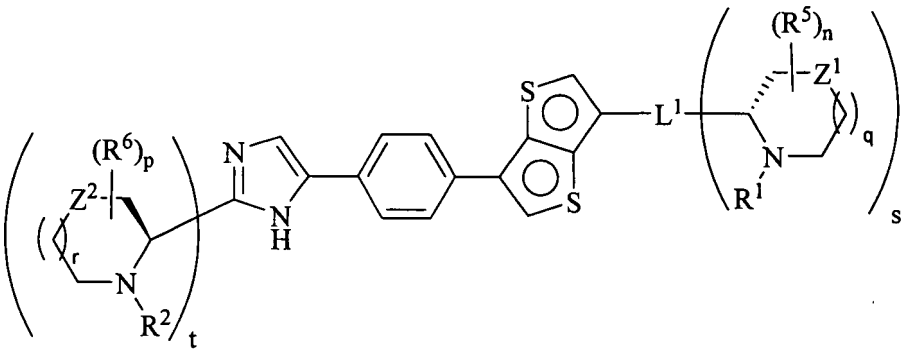
在又一實施例中，本文提供一種式IIC化合物：



(IIC)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

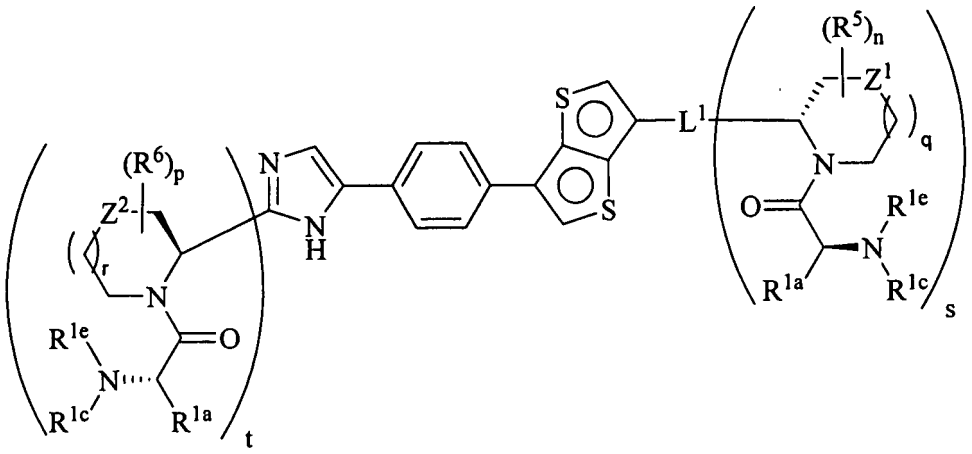
在一實施例中，本文提供一種式IICa化合物：



(IICa)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^1、R^2、R^5、R^6、L^1、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

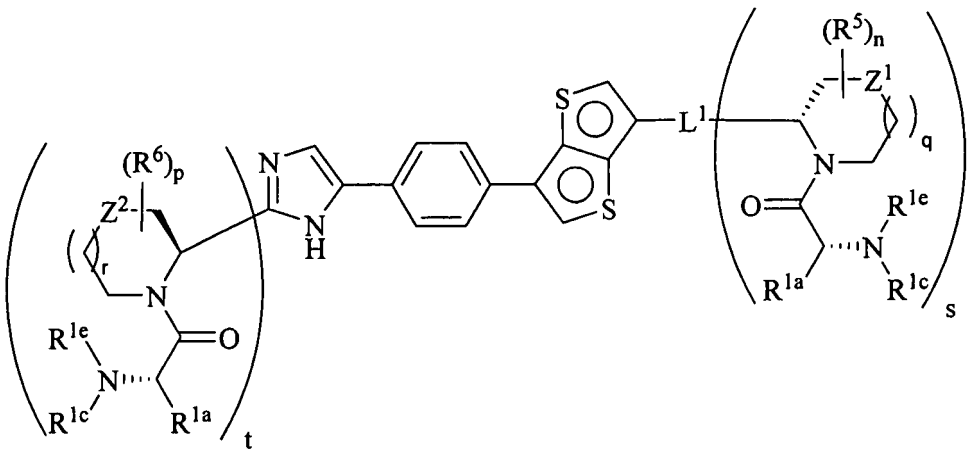
在另一實施例中，本文提供一種式IICb化合物：



(IICb)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

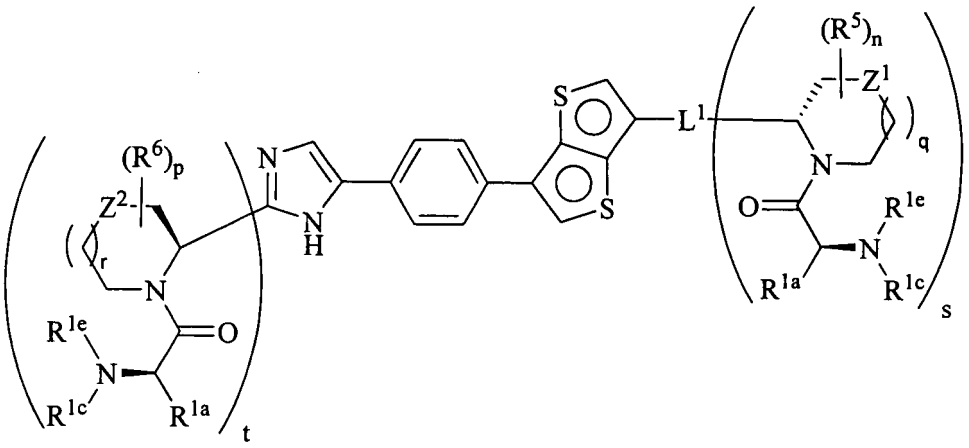
在又一實施例中，本文提供一種式IICc化合物：



(IICc)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

在又一實施例中，本文提供一種式IICd化合物：



(IICd)

或其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；其中R^{1a}、R^{1c}、R^{1e}、R^5、R^6、L^1、Z^1、Z^2、n、p、q、r、s及t各自如本文中所定義。

本文中所揭示之各式，包括式I至XXIII、IIIa至VIIIa、Xa至XVa、XVIIa至XXa、IIIb至VIIIb、Xb至XVb、XVIIb至XXb、IIIc至VIIIc、Xc至XVc、XVIIc至XXc、IA至XIA、IIIAa至VIAa、VIIIAa至XIAa、IIIAb至VIAb、VIIIAb至XIAb、IIIAc至VIAc、VIIIAc至XIAc、IB至VIB、IBa至VIBa、IBb至VIBb、IBc至VIBc、IIIBd、ICa至ICd、IIC至IICd，及AA、AAa、AAb及AAc中之基團R^1、R^{1A}、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1e}、R^2、R^3、R^{3a}、R^5、R^6、L^1、L^2、T^3、U^1、U^2、U^3、V^1、V^2、V^3、W^1、W^2、W^3、X^1、X^2、X^3、Y^3、Z^1、Z^2、m、n、p、q、r、s及t進一步定義於於本文中。本文中關於該等基團所提供之實施例之所有組合均處於本發明範疇內。

在某些實施例中，R^1為氫。在某些實施例中，R^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}烷基。在某些實施例中，R^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}烯基。在某些實施例中，R^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}炔基。在某些實施例中，R^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{3-7}環烷基。在某些實施例中，R^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}芳基。在某些實施例中，R^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{7-15}芳烷基。在某些實施例中，R^1為視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中，R^1為視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中，R^1為$-C(O)R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^1為$-C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^1$為$-C(O)CH[N(C(O)R^{1b})R^{1c}]R^{1a}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^1$為$-C(O)CH[N(C(O)OR^{1b})R^{1c}]R^{1a}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^1$為$-C(O)CH[N(C(O)NR^{1b}R^{1d})R^{1c}]R^{1a}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$及$R^{1d}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^1$為$-C(O)OR^{1a}$，其中$R^{1a}$如本文中所定義。在某些實施例中，$R^1$為$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^1$為$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^1$為$-P(O)(OR^{1a})R^{1d}$，其中$R^{1a}$及$R^{1d}$各自如本文中所定義。在

某些實施例中，R^1為$-CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$，其中R^{1a}及R^{1d}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^1為$-S(O)R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^1為$-S(O)_2R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^1為$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^1為$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。

在某些實施例中，R^{1A}為氫。在某些實施例中，R^{1A}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}烷基。在某些實施例中，R^{1A}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}烯基。在某些實施例中，R^{1A}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}炔基。在某些實施例中，R^{1A}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{3-7}環烷基。在某些實施例中，R^{1A}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}芳基。在某些實施例中，R^{1A}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{7-15}芳烷基。在某些實施例中，R^{1A}為視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中，R^{1A}為雜環基。在某些實施例中，R^{1A}為$-C(O)R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^{1A}為$-C(O)OR^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^{1A}為$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^{1A}為$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^{1A}為$-P(O)(OR^{1a})R^{1d}$，其中R^{1a}及R^{1d}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^{1A}為$-CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$，其中R^{1a}

及R^{1d}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^{1A}為$-S(O)R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^{1A}為$-S(O)_2R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^{1A}為$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^{1A}為$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。

在某些實施例中，R^2為氫。在某些實施例中，R^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}烷基。在某些實施例中，R^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}烯基。在某些實施例中，R^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}炔基。在某些實施例中，R^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{3-7}環烷基。在某些實施例中，R^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}芳基。在某些實施例中，R^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{7-15}芳烷基。在某些實施例中，R^2為視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中，R^2為視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中，R^2為$-C(O)R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^2為$-C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^2$為$-C(O)CH[N(C(O)R^{1b})R^{1c}]R^{1a}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^2$為$-C(O)CH[N(C(O)OR^{1b})R^{1c}]R^{1a}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^2$為$-C(O)CH[N(C(O)NR^{1b}R^{1d})R^{1c}]R^{1a}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$

及R^{1d}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^2為$-C(O)OR^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^2為$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^2為$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^2為$-P(O)(OR^{1a})R^{1d}$，其中R^{1a}及R^{1d}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^2為$-CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$，其中R^{1a}及R^{1d}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^2為$-S(O)R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^2為$-S(O)_2R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^2為$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^2為$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。

在某些實施例中，R^1及R^2各自獨立地選自2(*R*)-(二甲基胺基)丙醯基、2-(甲氧基羰基胺基)丙醯基、2(*R*)-(甲氧基-羰基胺基)丙醯基、2-(乙氧基羰基胺基)丙醯基、2(*R*)-(甲氧基羰基-胺基)-3-甲氧基-丙醯基、2(*R*)-(甲氧基羰基胺基)-3-胺基羰基-丙醯基、2-(甲氧基羰基胺基)-2-甲基丙醯基、2(*R*)-(甲氧基羰基胺基)-3(*R*)-羥基-丁醯基、2(*R*)-(甲氧基羰基胺基)-3(*S*)-羥基丁醯基、2(*R*)-(甲氧基羰基-胺基)-3-甲基丁醯基、2(*S*)-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基、2(*R*)-(乙氧基羰基-胺基)-3-甲基丁醯基、2(*S*)-(乙氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基、2(*R*)-(異丙氧基羰基-胺基)-3-甲基丁醯基、2(*S*)-(異丙氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基、2(*R*)-

(第三丁氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基、2(*S*)-(第三丁氧基羰基胺基)-3-甲基丁醯基、2(*R*)-(甲氧基羰基胺基)-3-羥基-3-甲基丁醯基、2-(甲氧基羰基胺基)-2-環丙基-乙醯基、2-(甲氧基羰基胺基)戊醯基、2-(甲氧基羰基胺基)戊-4-烯醯基、1-(甲氧基羰基胺基)環丙基羰基、1-(甲氧基羰基胺基)-環丁基羰基、1-(甲氧基羰基胺基)-環戊基-羰基、2(*R*)-(甲氧基羰基胺基)-2-苯基乙醯基、2(*R*)-(乙氧基羰基胺基)-2-苯基乙醯基、2(*R*)-(異丙氧基羰基胺基)-2-苯基乙醯基、2(*R*)-(第三丁氧基羰基胺基)-2-苯基乙醯基、2(*S*)-(第三丁氧基羰基胺基)-2-苯基乙醯基、2(*R*)-(甲氧基羰基-胺基)-2-(2-氯苯基)乙醯基、2(*R*)-(二甲基胺基)-2-苯基乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(4-硝基苯基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(2-氟苯基)乙醯基、2(*R*)-(二甲基胺基)-2-(2-氟苯基)乙醯基、2(*S*)-(二甲基胺基)-2-(2-氟苯基)乙醯基、2-(二甲基-胺基)-2-(3-氟苯基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(2-氯苯基)乙醯基、2(*R*)-(二甲基胺基)-2-(2-氯苯基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(3-氯苯基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(4-氯苯基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(2-三氟甲基-苯基)乙醯基、2-(二甲基-胺基)-2-(3-三氟甲基苯基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(噻吩-2-基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(噻吩-3-基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(苯并噻吩-3-基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(苯并異噁唑-3-基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(喹啉-3-基)乙

醯基、2(*R*)-(二乙基胺基)-2-苯基乙醯基、2(*R*)-(甲基乙基胺基)-2-苯基乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-萘-1-基乙醯基、2(*R*)-(吡咯啶-1-基)-2-苯基乙醯基、2-(3(*S*)-氟吡咯啶-1-基)-2-苯基乙醯基、2(*R*)-(嗎啉-4-基)-2-苯基乙醯基、2(*R*)-(哌啶-1-基)-2-苯基乙醯基、2(*R*)-(哌啶-1-基)-2-(2-氟苯基)乙醯基、2-(4-羥基-哌啶-1-基)-2-苯基乙醯基、2-(4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙醯基、2(*R*)-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙醯基、2(*R*)-(4-羥基-4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙醯基、2-(3-側氧基哌嗪-1-基)-2-苯基乙醯基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-苯基乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(吡啶-2-基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(吡啶-3-基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(吡啶-4-基)乙醯基、2-(二甲基胺基)-2-(6-氯吡啶-3-基)乙醯基、2-(2-二甲基胺基甲基)苯基乙醯基、2-(2-吡咯啉-1-基甲基)苯基乙醯基、2-(2-哌啶-1-基甲基)苯基乙醯基、2-(2-嗎啉-4-基甲基)苯基乙醯基、2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯基乙醯基、1-甲基吡咯啶-2(*R*)-羰基、1-甲基-4(*R*)-氟-吡咯啶-2(*R*)-羰基、2-(*R*)-(甲基胺基羰基胺基)-2-苯基乙醯基、2-(*R*)-(乙基胺基羰基胺基)-2-苯基乙醯基、2(*R*)-(環戊基胺基羰基胺基)-2-苯基乙醯基、2(*R*)-(二甲基胺基羰基胺基)-2-苯基乙醯基、(*N*,*N*-苯甲基甲基-胺基)乙醯基及2-(*N*,*N*-苯甲基甲基胺基)-3-甲基丁醯基。R^1及R^2之實例可在例如以下文獻中獲得：美國專利申請公開案第2009/0202478號及第2009/0202483號；及國際專利申請案第WO 2008/144380號及第WO 2009/102694號，各文獻

之揭示內容係以全文引用的方式併入本文中。

在某些實施例中，R^{1a}為氫。在某些實施例中，R^{1a}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}烷基。在某些實施例中，R^{1a}為視情況經一或多個取代基取代之C_{1-6}烷基，其中各取代基係獨立地選自羥基、巰基、甲硫基、胺基、羧基、胺甲醯基、胍基、苯基、羥基苯基、咪唑基或吲哚基。在某些實施例中，R^{1a}為視情況經一或多個取代基取代之C_{1-6}烷基，其中各取代基係獨立地選自羥基、巰基、甲硫基、胺基、羧基、胺甲醯基、胍基、苯基、羥基苯基、咪唑基或吲哚基。在某些實施例中，R^{1a}為甲基、乙基、丙基或丁基，各基團視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，R^{1a}為甲基、乙基、丙基或丁基，各自視情況經一或多個取代基取代，其中各取代基係獨立地選自羥基、巰基、甲硫基、胺基、羧基、胺甲醯基、胍基、苯基、羥基苯基、咪唑基或吲哚基。在某些實施例中，R^{1a}為甲基、異丙基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、2-甲硫基乙基、苯甲基、3-吲哚基甲基、羥基甲基、1-羥基乙基、巰基甲基、4-羥基苯甲基、胺甲醯基甲基、2-胺甲醯基乙基、羧甲基、2-羧乙基、4-胺基丁基、3-胍基丙基，或4-咪唑基甲基。

在某些實施例中，R^{1a}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}烯基。在某些實施例中，R^{1a}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}炔基。在某些實施例中，R^{1a}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{3-7}環烷基。在某些實施例中，

R^{1a}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}芳基。在某些實施例中，R^{1a}為視情況經一或多個取代基Q取代之苯基。在某些實施例中，R^{1a}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{7-15}芳烷基。在某些實施例中，R^{1a}為苯甲基或羥基苯甲基。在某些實施例中，R^{1a}為苯甲基或4-羥基苯甲基。在某些實施例中，R^{1a}為視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中，R^{1a}為視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中，R^{1b}為氫。在某些實施例中，R^{1b}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}烷基。在某些實施例中，R^{1b}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}烯基。在某些實施例中，R^{1b}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}炔基。在某些實施例中，R^{1b}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{3-7}環烷基。在某些實施例中，R^{1b}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}芳基。在某些實施例中，R^{1b}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{7-15}芳烷基。在某些實施例中，R^{1b}為視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中，R^{1b}為視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中，R^{1c}為氫。在某些實施例中，R^{1c}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}烷基。在某些實施例中，R^{1c}為甲基。在某些實施例中，R^{1c}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}烯基。在某些實施例中，R^{1c}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}炔基。在某些實施例

中，R^{1c}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{3-7}環烷基。在某些實施例中，R^{1c}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}芳基。在某些實施例中，R^{1c}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{7-15}芳烷基。在某些實施例中，R^{1c}為視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中，R^{1c}為視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中，R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子一起形成雜環基；在一實施例中，形成吡咯啶基；在另一實施例中，形成2-吡咯啶基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。

在某些實施例中，R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子一起形成視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中，R^{1d}為氫。在某些實施例中，R^{1d}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}烷基。在某些實施例中，R^{1d}為甲基。在某些實施例中，R^{1d}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}烯基。在某些實施例中，R^{1d}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}炔基。在某些實施例中，R^{1d}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{3-7}環烷基。在某些實施例中，R^{1d}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}芳基。在某些實施例中，R^{1d}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{7-15}芳烷基。在某些實施例中，R^{1d}為視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中，R^{1d}為視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。

在某些實施例中，R^{1e}為氫。在某些實施例中，R^{1e}為視

情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}烷基。在某些實施例中，R^{1e}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}烯基。在某些實施例中，R^{1e}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}炔基。在某些實施例中，R^{1e}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{3-7}環烷基。在某些實施例中，R^{1e}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}芳基。在某些實施例中，R^{1e}為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{7-15}芳烷基。在某些實施例中，R^{1e}為視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中，R^{1e}為各自視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。在某些實施例中，R^{1e}為$-C(O)R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^{1e}為$-C(O)OR^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^{1e}為視情況經一或多個取代基Q取代之$-C(O)O-C_{1-6}$烷基。在某些實施例中，R^{1e}為甲氧基羰基或丁氧基羰基。在某些實施例中，R^{1e}為乙氧基羰基或丙氧基羰基。在某些實施例中，R^{1e}為異丙氧基羰基。在某些實施例中，R^{1e}為異丁氧基羰基。在某些實施例中，R^{1e}為第三丁氧基羰基。在某些實施例中，R^{1e}為$-C(O)NR^{1b}R^{1d}$，其中R^{1b}及R^{1d}各自如本文中所定義。

在某些實施例中，R^{3a}為氫。在某些實施例中，R^{3a}為R^3，R^3如本文中所定義。在某些實施例中，R^{3a}為氫、氯、氟、硝基、胺基、甲基、三氟甲基、苯基或甲氧基。

在另一實施例中，R^3為側氧基。在某些實施例中，R^3為氰基。在某些實施例中，R^3為鹵基。在某些實施例中，R^3

為硝基。在某些實施例中，R^3為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}烷基。在某些實施例中，R^3為視情況經一或多個取代基Q取代之甲基。在某些實施例中，R^3為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}烯基。在某些實施例中，R^3為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}炔基。在某些實施例中，R^3為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{3-7}環烷基。在某些實施例中，R^3為視情況經一或多個取代基Q取代之環己基。在某些實施例中，R^3為環己基。在某些實施例中，R^3為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}芳基。在某些實施例中，R^3為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{7-15}芳烷基。在某些實施例中，R^3為視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中，R^3為視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。在某些實施例中，R^3為$-C(O)R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-C(O)OR^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-C(O)OCH_3$。在某些實施例中，R^3為$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-OR^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為-OH。在某些實施例中，R^3為$-OC(O)R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-OC(O)OR^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、

R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-OS(O)R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-OS(O)_2R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$，其中R^{1a}及R^{1d}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$，其中R^{1a}及R^{1d}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^3為$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^3$為$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$及$R^{1d}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^3$為$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$，其中$R^{1a}$及$R^{1d}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^3$為$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$，其中$R^{1a}$及$R^{1d}$各自定義於本文中。在某些實施例中，$R^3$為$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^3$為$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^3$為$-SR^{1a}$，其中$R^{1a}$如本文中所定義。在某些實施例中，$R^3$為$-S(O)R^{1a}$，其中$R^{1a}$如本文中所定義。在某些實施例中，$R^3$為$-S(O)_2R^{1a}$，其中$R^{1a}$如本文中所定義。在某些實施例中，$R^3$為$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^3$為$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^3$為氫、

氟、硝基、胺基、甲基、三氟甲基、苯基或甲氧基。

在某些實施例中，R^5為氰基。在某些實施例中，R^5為鹵基。在某些實施例中，R^5為硝基。在某些實施例中，R^5為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}烷基。在某些實施例中，R^5為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}烯基。在某些實施例中，R^5為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}炔基。在某些實施例中，R^5為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{3-7}環烷基。在某些實施例中，R^5為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}芳基。在某些實施例中，R^5為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{7-15}芳烷基。在某些實施例中，R^5為視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中，R^5為視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。在某些實施例中，R^5為$-C(O)R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-C(O)OR^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-OR^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-OC(O)R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-OC(O)OR^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^5$為$-OS(O)R^{1a}$，其中$R^{1a}$如本

文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-OS(O)_2R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$，其中R^{1a}及R^{1d}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$，其中R^{1a}及R^{1d}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^5為$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^5$為$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{1c}$及$R^{1d}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^5$為$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$，其中$R^{1a}$及$R^{1d}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^5$為$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$，其中$R^{1a}$及$R^{1d}$各自定義於本文中。在某些實施例中，$R^5$為$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^5$為$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^5$為$-SR^{1a}$，其中$R^{1a}$如本文中所定義。在某些實施例中，$R^5$為$-S(O)R^{1a}$，其中$R^{1a}$如本文中所定義。在某些實施例中，$R^5$為$-S(O)_2R^{1a}$，其中$R^{1a}$如本文中所定義。在某些實施例中，$R^5$為$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^5$為$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。

在某些實施例中，兩個R^5連接在一起，形成一鍵。在某

些實施例中，兩個R^5連接在一起，形成-O-。在某些實施例中，兩個R^5連接在一起，形成-NR^7-，其中R^7如本文中所定義。在某些實施例中，兩個R^5連接在一起，形成-S-。在某些實施例中，兩個R^5連接在一起，形成C_{1-6}伸烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，兩個R^5連接在一起，形成亞甲基、伸乙基或伸丙基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，兩個R^5連接在一起，形成C_{1-6}伸雜烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，兩個R^5連接在一起，形成C_{2-6}伸烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，兩個R^5連接在一起，形成C_{2-6}伸雜烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，兩個R^5連接在一起，形成稠合環。在某些實施例中，兩個R^5連接在一起，形成橋接環。在某些實施例中，兩個R^5連接在一起，形成螺環。

在某些實施例中，R^6為氰基。在某些實施例中，R^6為鹵基。在某些實施例中，R^6為硝基。在某些實施例中，R^6為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}烷基。在某些實施例中，R^6為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}烯基。在某些實施例中，R^6為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}炔基。在某些實施例中，R^6為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{3-7}環烷基。在某些實施例中，R^6為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}芳基。在某些實施例中，R^6為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{7-15}芳烷基。在某些

實施例中，R^6為視情況經一或多個取代基Q取代之雜芳基。在某些實施例中，R^6為視情況經一或多個取代基Q取代之雜環基。在某些實施例中，R^6為$-C(O)R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^6為$-C(O)OR^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^6為$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^6為$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^6為$-OR^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^6為$-OC(O)R^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^6為$-OC(O)OR^{1a}$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，R^6為$-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^6為$-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-OS(O)R^{1a}$，其中$R^{1a}$如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-OS(O)_2R^{1a}$，其中$R^{1a}$如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-NR^{1a}C(O)R^{1d}$，其中$R^{1a}$及$R^{1d}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$，其中$R^{1a}$及$R^{1d}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$，

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^6為$-NR^{1a}S(O)R^{1d}$，其中R^{1a}及R^{1d}各自如本文中所定義。在某些實施例中，R^6為$-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$，其中R^{1a}及R^{1d}各自定義於本文中。在某些實施例中，R^6為$-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1a}$、$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-SR^{1a}$，其中$R^{1a}$如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-S(O)R^{1a}$，其中$R^{1a}$如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-S(O)_2R^{1a}$，其中$R^{1a}$如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$R^6$為$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$，其中$R^{1b}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。

在某些實施例中，兩個R^6連接在一起，形成一鍵。在某些實施例中，兩個R^6連接在一起，形成-O-。在某些實施例中，兩個R^6連接在一起，形成$-NR^7-$，其中R^7如本文中所定義。在某些實施例中，兩個R^6連接在一起，形成-S-。在某些實施例中，兩個R^6連接在一起，形成C_{1-6}伸烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，兩個R^6連接在一起，形成亞甲基、伸乙基或伸丙基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，兩個R^6連接在一起，形成C_{1-6}伸雜烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，兩個R^6連接在一起，形成C_{2-6}伸烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例

中，兩個R^6連接在一起，形成C_{2-6}伸雜烯基，視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，兩個R^6連接在一起，形成稠合環。在某些實施例中，兩個R^6連接在一起，形成橋接環。在某些實施例中，兩個R^6連接在一起，形成螺環。

在某些實施例中，A為視情況經一或多個取代基R^3取代之5,5-稠合伸雜芳基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，A為噻吩并[3,2-*b*]伸噻吩基、吡咯并[3,4-*c*]伸吡咯基、4*H*-噻吩并[3,2-*b*]伸吡咯基、6*H*-噻吩并[2,3-*b*]伸吡咯基、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑基、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑基，或4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑基，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，A為噻吩并[3,2-*b*]伸噻吩-2,6-基、噻吩并[3,2-*b*]伸噻吩-3,6-基、吡咯并[3,4-*c*]伸吡咯-1,4-基、4*H*-噻吩并[3,2-*b*]伸吡咯-2,5-基、6*H*-噻吩并[2,3-*b*]伸吡咯-3,6-基、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑-2,6-基、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑-2,6-基或4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3如本文中所定義。

在某些實施例中，A為3*H*-伸吡咔基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯基、呋喃并[3,2-*b*]伸呋喃基、1,4-二氫吡咯并[3,2-*b*]伸吡咯基、5*H*-吡咯并[1,2-*c*]伸咪唑基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯基、6*H*-吡咯并[1,2-*b*]伸吡唑基、5*H*-吡咯并[1,2-*a*]伸咪唑基、噻吩并[3,2-*b*]伸呋喃基、1*H*-呋喃并[3,2-*c*]伸吡唑基、1*H*-噻吩并[3,2-*c*]伸吡唑基、1,4-二氫吡咯并[3,2-*c*]伸吡唑基、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑基、吡唑并[5,1-*b*]伸

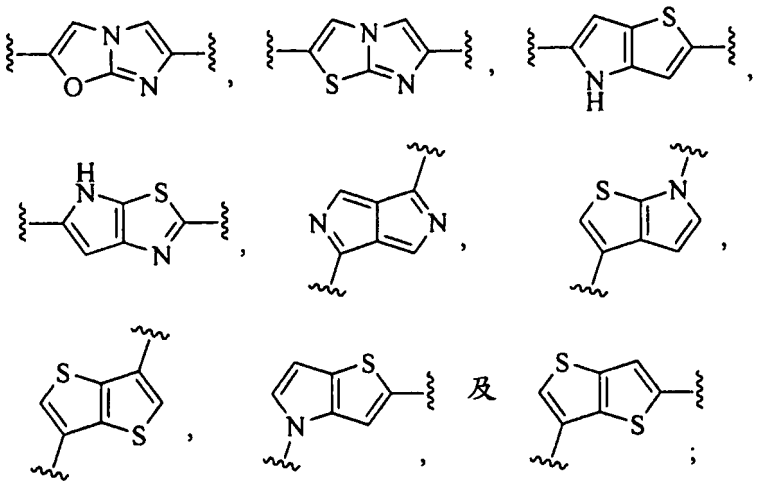
噁唑基、吡唑并[5,1-*b*]伸噻唑基、5*H*-咪唑并[1,2-*b*]伸吡唑基、咪唑并[1,2-*b*]伸異噁唑基、咪唑并[1,2-*b*]伸異噻唑基、咪唑并[1,5-*b*]伸異噁唑基、咪唑并[1,5-*b*]伸異噻唑基、咪唑并[5,1-*b*]伸噁唑基、咪唑并[5,1-*b*]伸噻唑基、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑基、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噁唑基、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噻唑基、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噁二唑基、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑基、1*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]伸三唑基、3*H*-呋喃并[2,3-*d*]伸咪唑基、3*H*-噻吩并[2,3-*d*]伸咪唑基、3,4-二氫吡咯并[2,3-*d*]伸咪唑基、呋喃并[3,2-*d*]伸噻唑基、噻吩并[3,2-*d*]伸噻唑基、4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑基、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噁唑基、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噻唑基、1,4-二氫吡唑并[4,3-*c*]伸吡唑基、異噁唑并[5,4-*d*]伸異噁唑基、異噻唑并[5,4-*d*]伸異噻唑基、咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑基、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑基、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑基、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑基、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑基、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑基、噻吩并[3,2-b]伸呋喃基或噻唑并[5,4-*d*]伸噻唑基，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3如本文中所定義。

在某些實施例中，A為咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑-5,6-基、3*H*-伸吡咯-1,5-基、3*H*-伸吡咯-2,6-基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-2,5-基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-3,6-基、呋喃并[3,2-*b*]伸呋喃-2,5-基、呋喃并[3,2-*b*]伸呋喃-3,6-基、1,4-二氫吡咯并[3,2-*b*]伸吡咯-2,5-基、1,4-二氫吡咯并[3,2-*b*]伸吡

咯-3,6-基、5*H*-吡咯并[1,2-*c*]伸咪唑-3,7-基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸伸吡咯-2,4-基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-2,5-基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-3,4-基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-3,6-基、6*H*-吡咯并[1,2-*b*]伸吡唑-2,5-基、5*H*-吡咯并[1,2-*a*]伸咪唑-2,6-基、5*H*-吡咯并[1,2-*a*]伸咪唑-3,7-基、噻吩并[3,2-*b*]伸呋喃-2,5-基、噻吩并[3,2-*b*]伸呋喃-3,6-基、1*H*-呋喃并[3,2-*c*]伸吡唑-3,6-基、1*H*-噻吩并[3,2-*c*]伸吡唑-3,6-基、1,4-二氫吡咯并[3,2-*c*]伸吡唑-3,6-基、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑-2,6-基、吡唑并[5,1-*b*]伸噁唑-2,6-基、吡唑并[5,1-*b*]伸噁唑-3,7-基、吡唑并[5,1-*b*]伸噻唑-2,6-基、吡唑并[5,1-*b*]伸噻唑-3,7-基、5*H*-咪唑并[1,2-*b*]伸吡唑-2,6-基、5*H*-咪唑并[1,2-*b*]伸吡唑-3,7-基、咪唑并[1,2-*b*]伸異噁唑-2,6-基、咪唑并[1,2-*b*]伸異噁唑-3,7-基、咪唑并[1,2-*b*]伸異噻唑-2,6-基、咪唑并[1,2-*b*]伸異噻唑-3,7-基、咪唑并[1,5-*b*]伸異噁唑-3,7-基、咪唑并[1,5-*b*]伸異噻唑-3,6-基、咪唑并[5,1-*b*]伸噁唑-3,7-基、咪唑并[5,1-*b*]伸噻唑-3,7-基、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑-3,7-基、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噁唑-3,6-基、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噻唑-3,6-基、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噁二唑-2,6-基、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑-2,6-基、1*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]伸三唑-1,5-基、1*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]伸三唑-2,6-基、3*H*-呋喃并[2,3-*d*]伸咪唑-2,5-基、3*H*-呋喃并[2,3-*d*]伸咪唑-3,6-基、3*H*-噻吩并[2,3-*d*]伸咪唑-2,5-基、3*H*-噻吩并[2,3-*d*]伸咪唑-3,6-基、3,4-二氫吡咯并[2,3-*d*]伸咪唑-2,5-基、3,4-

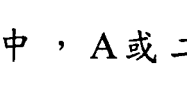
二氫吡咯并[2,3-*d*]伸咪唑-3,6-基、呋喃并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基、噻吩并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基、4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噁唑-3,6-基、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噻唑-3,6-基、1,4-二氫吡唑并[4,3-*c*]伸吡唑-1,4-基、1,4-二氫吡唑并[4,3-*c*]伸吡唑-3,6-基、異噁唑并[5,4-*d*]伸異噁唑-3,6-基、異噻唑并[5,4-*d*]伸異噻唑-3,6-基、咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑-2,5-基、咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑-2,6-基、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噁唑-3,6-基、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑-1,5-基、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑-2,5-基、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑-2,5-基、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑-2,5-基、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑-1,5-基、噻吩并[3,2-b]伸呋喃-3,6-基或噻唑并[5,4-*d*]伸噻唑-2,5-基，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3如本文中所定義。

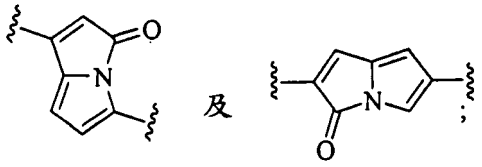
在某些實施例中，A係選自：



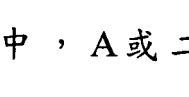
其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1或2)個R^3基團取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，各R^3獨立地為氯、氟、硝基、胺基、甲基、三氟甲

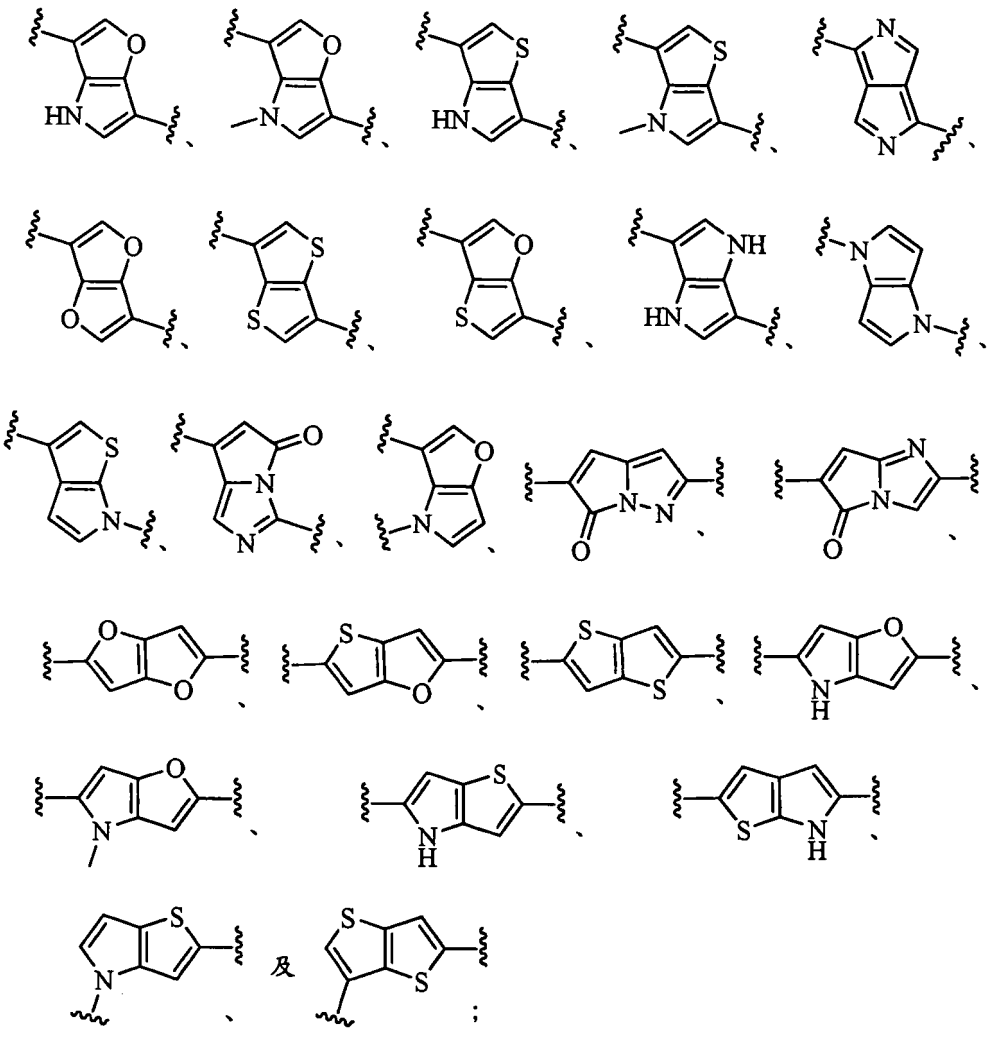
基、苯基或甲氧基。

在某些實施例中，A或二價部分  係選自：

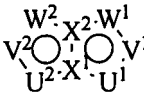


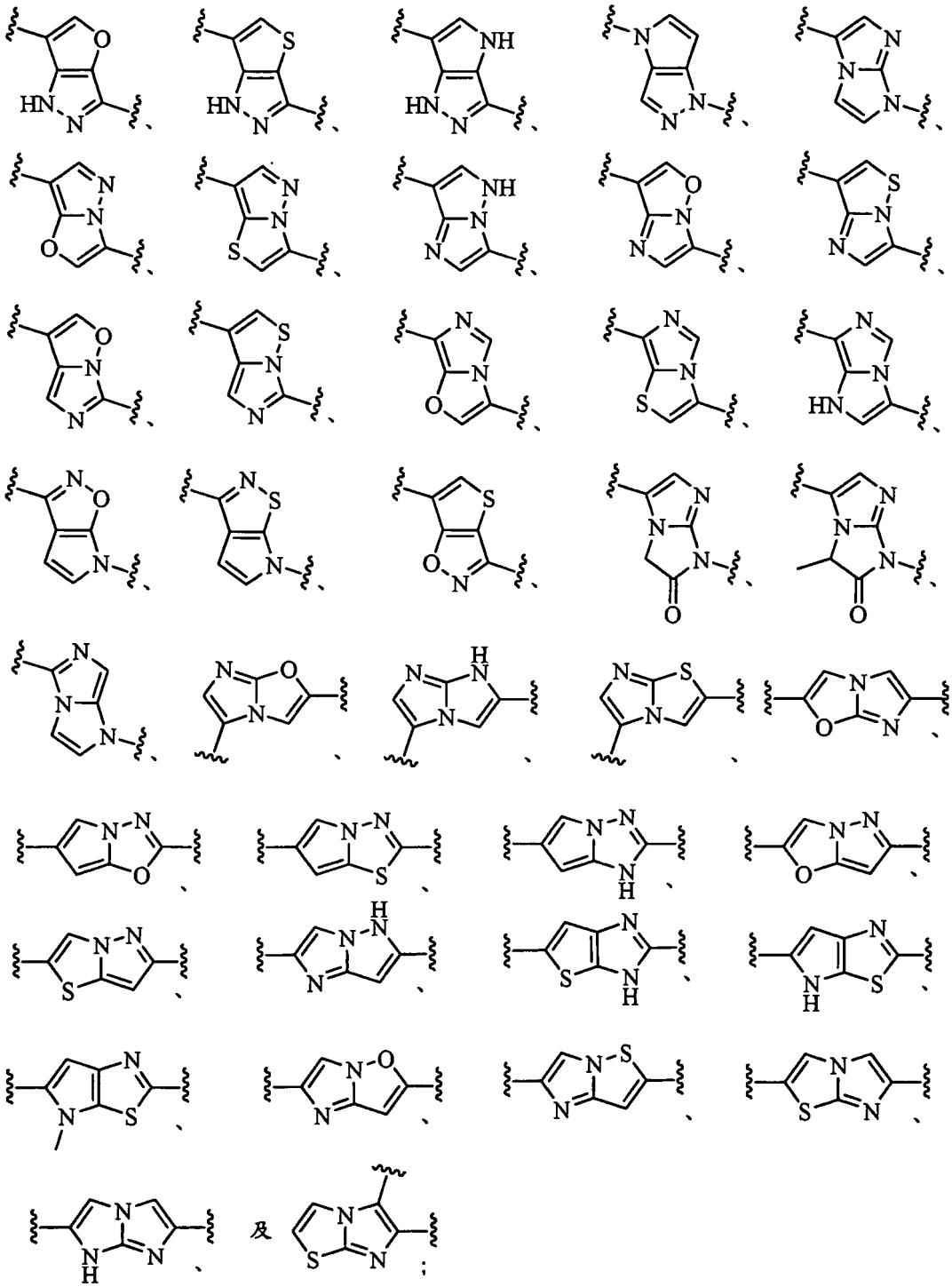
其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1或2)個 R^3 基團取代，其中如本文中所定義。在某些實施例中，各 R^3 獨立地為側氧基、氯、氟、硝基、胺基、甲基、三氟甲基、環己基、苯基或甲氧基。

在某些實施例中，A或二價部分  係選自：



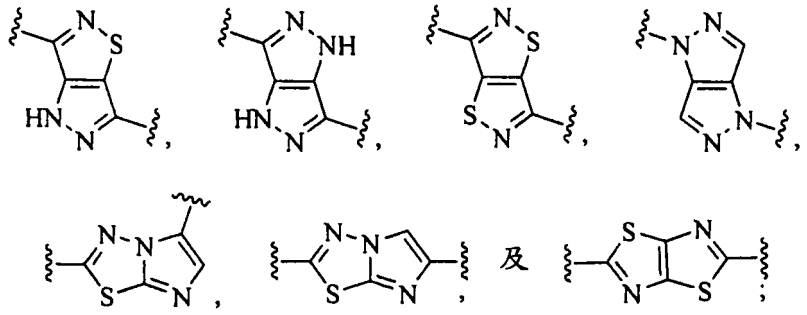
其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1或2)個R^3基團取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，各R^3獨立地為側氧基、氘、氟、硝基、胺基、甲基、三氟甲基、環己基、苯基或甲氧基。

在某些實施例中，A或二價部分  係選自：



其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1或2)個R^3基團取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，各R^3獨立地為側氧基、氯、氟、硝基、胺基、甲基、三氟甲基、環己基、苯基或甲氧基。

在某些實施例中，A或二價部分  係選自：



其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1或2)個R^3基團取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，各R^3獨立地為側氧基、氯、氟、硝基、胺基、甲基、三氟甲基、環己基、苯基或甲氧基。

在某些實施例中，A為視情況經一或多個取代基R^3取代之5,5-稠合伸雜芳基-R^{3a}，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，A為噻吩并[3,2-*b*]伸噻吩基-R^{3a}、吡咯并[3,4-*c*]伸吡咯基-R^{3a}、4*H*-噻吩并[3,2-b]伸吡咯基-R^{3a}、6*H*-噻吩并[2,3-b]伸吡咯基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑基-R^{3a}或4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑基-R^{3a}，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，A為噻吩并[3,2-*b*]噻吩基、吡咯并[3,4-*c*]吡咯基、4*H*-噻吩并

[3,2-*b*]吡咯基、6*H*-噻吩并[2,3-*b*]吡咯基、咪唑并[2,1-*b*]噁唑基、咪唑并[2,1-*b*]噻唑基或4*H*-吡咯并[3,2-*d*]噻唑基，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，A為噻吩并[3,2-*b*]伸噻吩-3,6-基-R^{3a}、吡咯并[3,4-*c*]伸吡咯-1,4-基-R^{3a}、4*H*-噻吩并[3,2-b]伸吡咯-2,5-基-R^{3a}、6*H*-噻吩并[2,3-*b*]伸吡咯-3,6-基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑-2,6-基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑-2,6-基-R^{3a}或4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基-R^{3a}，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。

在某些實施例中，A為3*H*-伸吡咯基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯基-R^{3a}、呋喃并[3,2-*b*]伸呋喃基-R^{3a}、1,4-二氫吡咯并[3,2-*b*]伸吡咯基-R^{3a}、5*H*-吡咯并[1,2-*c*]伸咪唑基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯基-R^{3a}、6*H*-吡咯并[1,2-*b*]伸吡唑基-R^{3a}、5*H*-吡咯并[1,2-*a*]伸咪唑基-R^{3a}、噻吩并[3,2-*b*]伸呋喃基-R^{3a}、1*H*-呋喃并[3,2-*c*]伸吡唑基-R^{3a}、1*H*-噻吩并[3,2-*c*]伸吡唑基-R^{3a}、1,4-二氫吡咯并[3,2-*c*]伸吡唑基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑基-R^{3a}、吡唑并[5,1-*b*]伸噁唑基-R^{3a}、吡唑并[5,1-*b*]伸噻唑基-R^{3a}、5*H*-咪唑并[1,2-*b*]伸吡唑基-R^{3a}、咪唑并[1,2-*b*]伸異噁唑基-R^{3a}、咪唑并[1,2-*b*]伸異噻唑基-R^{3a}、咪唑并[1,5-*b*]伸異噁唑基-R^{3a}、咪唑并[1,5-*b*]伸異噻唑基-R^{3a}、咪唑并[5,1-*b*]伸噁唑基-R^{3a}、咪唑并[5,1-*b*]伸噻唑基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑基-R^{3a}、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噁唑基-R^{3a}、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]

伸異噻唑基-R^{3a}、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噁二唑基-R^{3a}、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑基-R^{3a}、1*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]伸三唑基-R^{3a}、3*H*-呋喃并[2,3-*d*]伸咪唑基-R^{3a}、3*H*-噻吩并[2,3-*d*]伸咪唑基-R^{3a}、3,4-二氫吡咯并[2,3-*d*]伸咪唑基-R^{3a}、呋喃并[3,2-*d*]伸噻唑基-R^{3a}、噻吩并[3,2-*d*]伸噻唑基-R^{3a}、4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑基-R^{3a}、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噁唑基-R^{3a}、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噻唑基-R^{3a}、1,4-二氫吡唑并[4,3-*c*]伸吡唑基-R^{3a}、異噁唑并[5,4-*d*]伸異噁唑基-R^{3a}、異噻唑并[5,4-*d*]伸異噻唑基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑基-R^{3a}、噻吩并[3,2-b]伸呋喃基-R^{3a}或噻唑并[5,4-*d*]伸噻唑基-R^{3a}，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3定義於本文中。

在某些實施例中，A為咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑-5,6-基-R^{3a}、3*H*-伸吡咯-1,5-基-R^{3a}、3*H*-伸吡咯-2,6-基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-2,5-基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-3,6-基-R^{3a}、呋喃并[3,2-*b*]伸呋喃-2,5-基-R^{3a}、呋喃并[3,2-*b*]伸呋喃-3,6-基-R^{3a}、1,4-二氫吡咯并[3,2-*b*]伸吡咯-2,5-基-R^{3a}、1,4-二氫吡咯并[3,2-*b*]伸吡咯-3,6-基-R^{3a}、5*H*-吡咯并[1,2-*c*]伸咪唑-3,7-基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-2,4-基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-2,5-基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-3,4-基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-3,6-

基-R^{3a}、6*H*-吡咯并[1,2-*b*]伸吡唑-2,5-基-R^{3a}、5*H*-吡咯并[1,2-*a*]伸咪唑-2,6-基-R^{3a}、5*H*-吡咯并[1,2-*a*]伸咪唑-3,7-基-R^{3a}、噻吩并[3,2-*b*]伸呋喃-2,5-基-R^{3a}、噻吩并[3,2-*b*]伸呋喃-3,6-基-R^{3a}、1*H*-呋喃并[3,2-*c*]伸吡唑-3,6-基-R^{3a}、1*H*-噻吩并[3,2-*c*]伸吡唑-3,6-基-R^{3a}、1,4-二氫吡咯并[3,2-*c*]伸吡唑-3,6-基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑-2,6-基-R^{3a}、吡唑并[5,1-*b*]伸噁唑-2,6-基-R^{3a}、吡唑并[5,1-*b*]伸噁唑-3,7-基-R^{3a}、吡唑并[5,1-*b*]伸噻唑-2,6-基-R^{3a}、吡唑并[5,1-*b*]伸噻唑-3,7-基-R^{3a}、5*H*-咪唑并[1,2-*b*]伸吡唑-2,6-基-R^{3a}、5*H*-咪唑并[1,2-*b*]伸吡唑-3,7-基-R^{3a}、咪唑并[1,2-*b*]伸異噁唑-2,6-基-R^{3a}、咪唑并[1,2-*b*]伸異噁唑-3,7-基-R^{3a}、咪唑并[1,2-*b*]伸異噻唑-2,6-基-R^{3a}、咪唑并[1,2-*b*]伸異噻唑-3,7-基-R^{3a}、咪唑并[1,5-*b*]伸異噁唑-3,7-基-R^{3a}、咪唑并[1,5-*b*]伸異噻唑-3,6-基-R^{3a}、咪唑并[5,1-*b*]伸噁唑-3,7-基-R^{3a}、咪唑并[5,1-*b*]伸噻唑-3,7-基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑-3,7-基-R^{3a}、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噁唑-3,6-基-R^{3a}、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噻唑-3,6-基-R^{3a}、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噁二唑-2,6-基-R^{3a}、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑-2,6-基-R^{3a}、1*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]伸三唑-1,5-基-R^{3a}、1*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]伸三唑-2,6-基-R^{3a}、3*H*-呋喃并[2,3-*d*]伸咪唑-2,5-基-R^{3a}、3*H*-呋喃并[2,3-*d*]伸咪唑-3,6-基-R^{3a}、3*H*-噻吩并[2,3-*d*]伸咪唑-2,5-基-R^{3a}、3*H*-噻吩并[2,3-*d*]伸咪唑-3,6-基-R^{3a}、3,4-二氫吡咯并[2,3-*d*]伸咪唑-2,5-基-R^{3a}、3,4-二氫吡咯并[2,3-*d*]伸咪唑-3,6-基-R^{3a}、

呋喃并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基-R^{3a}、噻吩并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基-R^{3a}、4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基-R^{3a}、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噁唑-3,6-基-R^{3a}、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噻唑-3,6-基-R^{3a}、1,4-二氫吡唑并[4,3-*c*]伸吡唑-1,4-基-R^{3a}、1,4-二氫吡唑并[4,3-*c*]伸吡唑-3,6-基-R^{3a}、異噁唑并[5,4-*d*]伸異噁唑-3,6-基-R^{3a}、異噻唑并[5,4-*d*]伸異噻唑-3,6-基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑-2,5-基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑-2,6-基-R^{3a}、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噁唑-3,6-基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑-1,5-基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑-2,5-基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑-2,5-基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑-2,5-基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑-1,5-基-R^{3a}、噻吩并[3,2-b]伸呋喃-3,6-基-R^{3a}或噻唑并[5,4-*d*]伸噻唑-2,5-基-R^{3a}，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3如本文中所定義。

在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之C_{2-6}伸炔基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為伸乙基。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之C_{3-7}伸環烷基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之伸環己基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之C_{6-14}伸芳基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之單環伸芳基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之

伸苯基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之雙環伸芳基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之C_{2-6}伸炔基-C_{6-14}伸芳基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之伸乙炔基-C_{6-14}伸芳基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之伸乙炔基-伸苯基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之伸乙炔基-1,4-伸苯基，其中R^3如本文中所定義。

在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之伸雜芳基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之單環伸雜芳基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之5員伸雜芳基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為伸呋喃基、伸異噻唑基、伸異噁唑基、伸咪唑基、伸噻吩基或伸噻唑基，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3定義於本文中。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之伸噻唑-2,5-基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之6員伸雜芳基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之雙環伸雜芳基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之

5,5-稠合伸雜芳基，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為噻吩并[3,2-*b*]伸噻吩基、吡咯并[3,4-*c*]伸吡咯基、4*H*-噻吩并[3,2-*b*]伸吡咯基、6*H*-噻吩并[2,3-*b*]伸吡咯基、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑基、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑基或4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑基，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為噻吩并[3,2-*b*]伸噻吩-2,6-基、噻吩并[3,2-*b*]伸噻吩-3,6-基、吡咯并[3,4-*c*]伸吡咯-1,4-基、4*H*-噻吩并[3,2-b]伸吡咯-2,5-基、6*H*-噻吩并[2,3-b]伸吡咯-3,6-基、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑-2,6-基、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑-2,6-基或4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3定義於本文中。

在某些實施例中，E為3*H*-伸吡咯基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯基、呋喃并[3,2-*b*]伸呋喃基、1,4-二氫吡咯并[3,2-*b*]伸吡咯基、5*H*-吡咯并[1,2-*c*]伸咪唑基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯基、6*H*-吡咯并[1,2-*b*]伸吡唑基、5*H*-吡咯并[1,2-*a*]伸咪唑基、噻吩并[3,2-*b*]伸呋喃基、1*H*-呋喃并[3,2-*c*]伸吡唑基、1*H*-噻吩并[3,2-*c*]伸吡唑基、1,4-二氫吡咯并[3,2-*c*]伸吡唑基、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑基、吡唑并[5,1-*b*]伸噁唑基、吡唑并[5,1-*b*]伸噻唑基、5*H*-咪唑并[1,2-*b*]伸吡唑基、咪唑并[1,2-*b*]伸異噁唑基、咪唑并[1,2-*b*]伸異噻唑基、咪唑并[1,5-*b*]伸異噁唑基、咪唑并[1,5-*b*]伸異噻唑基、咪唑并[5,1-*b*]伸噁唑基、咪唑并[5,1-*b*]伸噻唑基、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑基、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噁唑

基、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噻唑基、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噁二唑基、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑基、1*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]伸三唑基、3*H*-呋喃并[2,3-*d*]伸咪唑基、3*H*-噻吩并[2,3-*d*]伸咪唑基、3,4-二氫吡咯并[2,3-*d*]伸咪唑基、呋喃并[3,2-*d*]伸噻唑基、噻吩并[3,2-*d*]伸噻唑基、4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑基、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噁唑基、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噻唑基、1,4-二氫吡唑并[4,3-*c*]伸吡唑基、異噁唑并[5,4-*d*]伸異噁唑基、異噻唑并[5,4-*d*]伸異噻唑基、咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑基、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑基、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑基、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑基、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑基、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑基、噻吩并[3,2-b]伸呋喃基或噻唑并[5,4-*d*]伸噻唑基，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3定義於本文中。

在某些實施例中，E為咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑-5,6-基、3*H*-伸吡咯-1,5-基、3*H*-伸吡咯-2,6-基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-2,5-基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-3,6-基、呋喃并[3,2-*b*]伸呋喃-2,5-基、呋喃并[3,2-*b*]伸呋喃-3,6-基、1,4-二氫吡咯并[3,2-*b*]伸吡咯-2,5-基、1,4-二氫吡咯并[3,2-*b*]伸吡咯-3,6-基、5*H*-吡咯并[1,2-*c*]伸咪唑-3,7-基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-2,4-基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-2,5-基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-3,4-基、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-3,6-基、6*H*-吡咯并[1,2-*b*]伸吡唑-2,5-基、5*H*-吡咯并[1,2-*a*]伸咪唑-2,6-基、5*H*-吡咯并[1,2-*a*]伸咪唑-3,7-基、

噻吩并[3,2-*b*]伸呋喃-2,5-基、噻吩并[3,2-*b*]伸呋喃-3,6-基、1*H*-呋喃并[3,2-*c*]伸吡唑-3,6-基、1*H*-噻吩并[3,2-*c*]伸吡唑-3,6-基、1,4-二氫吡咯并[3,2-*c*]伸吡唑-3,6-基、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑-2,6-基、吡唑并[5,1-*b*]伸噁唑-2,6-基、吡唑并[5,1-*b*]伸噁唑-3,7-基、吡唑并[5,1-*b*]伸噻唑-2,6-基、吡唑并[5,1-*b*]伸噻唑-3,7-基、5*H*-咪唑并[1,2-*b*]伸吡唑-2,6-基、5*H*-咪唑并[1,2-*b*]伸吡唑-3,7-基、咪唑并[1,2-*b*]伸異噁唑-2,6-基、咪唑并[1,2-*b*]伸異噁唑-3,7-基、咪唑并[1,2-*b*]伸異噻唑-2,6-基、咪唑并[1,2-*b*]伸異噻唑-3,7-基、咪唑并[1,5-*b*]伸異噁唑-3,7-基、咪唑并[1,5-*b*]伸異噻唑-3,6-基、咪唑并[5,1-*b*]伸噁唑-3,7-基、咪唑并[5,1-*b*]伸噻唑-3,7-基、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑-3,7-基、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噁唑-3,6-基、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噻唑-3,6-基、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噁二唑-2,6-基、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑-2,6-基、1*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]伸三唑-1,5-基、1*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]伸三唑-2,6-基、3*H*-呋喃并[2,3-*d*]伸咪唑-2,5-基、3*H*-呋喃并[2,3-*d*]伸咪唑-3,6-基、3*H*-噻吩并[2,3-*d*]伸咪唑-2,5-基、3*H*-噻吩并[2,3-*d*]伸咪唑-3,6-基、3,4-二氫吡咯并[2,3-*d*]伸咪唑-2,5-基、3,4-二氫吡咯并[2,3-*d*]伸咪唑-3,6-基、呋喃并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基、噻吩并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基、4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噁唑-3,6-基、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噻唑-3,6-基、1,4-二氫吡唑并[4,3-*c*]伸吡唑-1,4-基、1,4-二氫吡唑并[4,3-*c*]伸吡唑-3,6-基、異噁唑并

[5,4-*d*]伸異噁唑-3,6-基、異噻唑并[5,4-*d*]伸異噻唑-3,6-基、咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑-2,5-基、咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑-2,6-基、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噁唑-3,6-基、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑-1,5-基、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑-2,5-基、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑-2,5-基、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑-2,5-基、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑-1,5-基、噻吩并[3,2-b]伸呋喃-3,6-基或噻唑并[5,4-*d*]伸噻唑-2,5-基，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3定義於本文中。

在某些實施例中，E為3*H*-伸吡咯基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯基-R^{3a}、呋喃并[3,2-*b*]伸呋喃基-R^{3a}、1,4-二氫吡咯并[3,2-*b*]伸吡咯基-R^{3a}、5*H*-吡咯并[1,2-*c*]伸咪唑基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯基-R^{3a}、6*H*-吡咯并[1,2-*b*]伸吡唑基-R^{3a}、5*H*-吡咯并[1,2-*a*]伸咪唑基-R^{3a}、噻吩并[3,2-*b*]伸呋喃基-R^{3a}、1*H*-呋喃并[3,2-*c*]伸吡唑基-R^{3a}、1*H*-噻吩并[3,2-*c*]伸吡唑基-R^{3a}、1,4-二氫吡咯并[3,2-*c*]伸吡唑基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑基-R^{3a}、吡唑并[5,1-*b*]伸噁唑基-R^{3a}、吡唑并[5,1-*b*]伸噻唑基-R^{3a}、5*H*-咪唑并[1,2-*b*]伸吡唑基-R^{3a}、咪唑并[1,2-*b*]伸異噁唑基-R^{3a}、咪唑并[1,2-*b*]伸異噻唑基-R^{3a}、咪唑并[1,5-*b*]伸異噁唑基-R^{3a}、咪唑并[1,5-*b*]伸異噻唑基-R^{3a}、咪唑并[5,1-*b*]伸噁唑基-R^{3a}、咪唑并[5,1-*b*]伸噻唑基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑基-R^{3a}、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噁唑基-R^{3a}、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噻唑基-R^{3a}、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噁二唑基-R^{3a}、吡

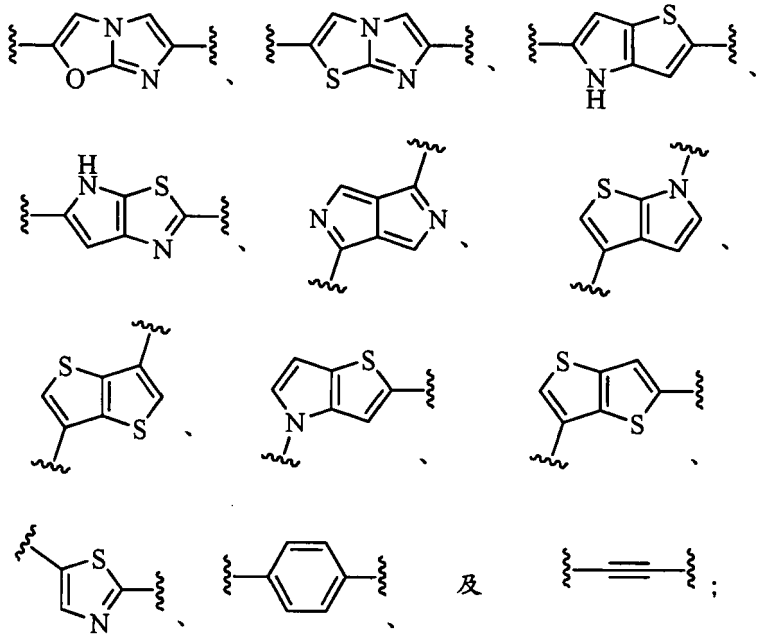
咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑基-R^{3a}、1*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]伸三唑基-R^{3a}、3*H*-呋喃并[2,3-*d*]伸咪唑基-R^{3a}、3*H*-噻吩并[2,3-*d*]伸咪唑基-R^{3a}、3,4-二氫吡咯并[2,3-*d*]伸咪唑基-R^{3a}、呋喃并[3,2-*d*]伸噻唑基-R^{3a}、噻吩并[3,2-*d*]伸噻唑基-R^{3a}、4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑基-R^{3a}、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噁唑基-R^{3a}、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噻唑基-R^{3a}、1,4-二氫吡唑并[4,3-*c*]伸吡唑基-R^{3a}、異噁唑并[5,4-*d*]伸異噁唑基-R^{3a}、異噻唑并[5,4-*d*]伸異噻唑基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑基-R^{3a}、噻吩并[3,2-b]伸呋喃基-R^{3a}或噻唑并[5,4-*d*]伸噻唑基-R^{3a}，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3定義於本文中。

在某些實施例中，E為咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑-5,6-基-R^{3a}、3*H*-伸吡咯-1,5-基-R^{3a}、3*H*-伸吡咯-2,6-基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-2,5-基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-3,6-基-R^{3a}、呋喃并[3,2-*b*]伸呋喃-2,5-基-R^{3a}、呋喃并[3,2-*b*]伸呋喃-3,6-基-R^{3a}、1,4-二氫吡咯并[3,2-*b*]伸吡咯-2,5-基-R^{3a}、1,4-二氫吡咯并[3,2-*b*]伸吡咯-3,6-基-R^{3a}、5*H*-吡咯并[1,2-*c*]伸咪唑-3,7-基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-2,4-基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-2,5-基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-3,4-基-R^{3a}、4*H*-呋喃并[3,2-*b*]伸吡咯-3,6-基-R^{3a}、6*H*-吡咯并[1,2-*b*]伸吡唑-2,5-基-R^{3a}、5*H*-吡咯并

[1,2-*a*]伸咪唑-2,6-基-R^{3a}、5*H*-吡咯并[1,2-*a*]伸咪唑-3,7-基-R^{3a}、噻吩并[3,2-*b*]伸呋喃-2,5-基-R^{3a}、噻吩并[3,2-*b*]伸呋喃-3,6-基-R^{3a}、1*H*-呋喃并[3,2-*c*]伸吡唑-3,6-基-R^{3a}、1*H*-噻吩并[3,2-*c*]伸吡唑-3,6-基-R^{3a}、1,4-二氫吡咯并[3,2-*c*]伸吡唑-3,6-基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑-2,6-基-R^{3a}、吡唑并[5,1-*b*]伸噁唑-2,6-基-R^{3a}、吡唑并[5,1-*b*]伸噁唑-3,7-基-R^{3a}、吡唑并[5,1-*b*]伸噻唑-2,6-基-R^{3a}、吡唑并[5,1-*b*]伸噻唑-3,7-基-R^{3a}、5*H*-咪唑并[1,2-*b*]伸吡唑-2,6-基-R^{3a}、5*H*-咪唑并[1,2-*b*]伸吡唑-3,7-基-R^{3a}、咪唑并[1,2-*b*]伸異噁唑-2,6-基-R^{3a}、咪唑并[1,2-*b*]伸異噁唑-3,7-基-R^{3a}、咪唑并[1,2-*b*]伸異噻唑-2,6-基-R^{3a}、咪唑并[1,2-*b*]伸異噻唑-3,7-基-R^{3a}、咪唑并[1,5-*b*]伸異噁唑-3,7-基-R^{3a}、咪唑并[1,5-*b*]伸異噻唑-3,6-基-R^{3a}、咪唑并[5,1-*b*]伸噁唑-3,7-基-R^{3a}、咪唑并[5,1-*b*]伸噻唑-3,7-基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑-3,7-基-R^{3a}、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噁唑-3,6-基-R^{3a}、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噻唑-3,6-基-R^{3a}、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噁二唑-2,6-基-R^{3a}、吡咯并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑-2,6-基-R^{3a}、1*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]伸三唑-1,5-基-R^{3a}、1*H*-吡咯并[1,2-*b*][1,2,4]伸三唑-2,6-基-R^{3a}、3*H*-呋喃并[2,3-*d*]伸咪唑-2,5-基-R^{3a}、3*H*-呋喃并[2,3-*d*]伸咪唑-3,6-基-R^{3a}、3*H*-噻吩并[2,3-*d*]伸咪唑-2,5-基-R^{3a}、3*H*-噻吩并[2,3-*d*]伸咪唑-3,6-基-R^{3a}、3,4-二氫吡咯并[2,3-*d*]伸咪唑-2,5-基-R^{3a}、3,4-二氫吡咯并[2,3-*d*]伸咪唑-3,6-基-R^{3a}、呋喃并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基-R^{3a}、噻吩并[3,2-*d*]伸噻唑-

2,5-基-R^{3a}、4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基-R^{3a}、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噁唑-3,6-基-R^{3a}、4*H*-吡唑并[3,4-*d*]伸異噻唑-3,6-基-R^{3a}、1,4-二氫吡唑并[4,3-*c*]伸吡唑-1,4-基-R^{3a}、1,4-二氫吡唑并[4,3-*c*]伸吡唑-3,6-基-R^{3a}、異噁唑并[5,4-*d*]伸異噁唑-3,6-基-R^{3a}、異噻唑并[5,4-*d*]伸異噻唑-3,6-基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑-2,5-基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]伸噻二唑-2,6-基-R^{3a}、6*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸異噁唑-3,6-基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,5-*a*]伸咪唑-1,5-基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑-2,5-基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑-2,5-基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑-2,5-基-R^{3a}、1*H*-咪唑并[1,2-*a*]伸咪唑-1,5-基-R^{3a}、噻吩并[3,2-b]伸呋喃-3,6-基-R^{3a}或噻唑并[5,4-*d*]伸噻唑-2,5-基-R^{3a}，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3定義於本文中。

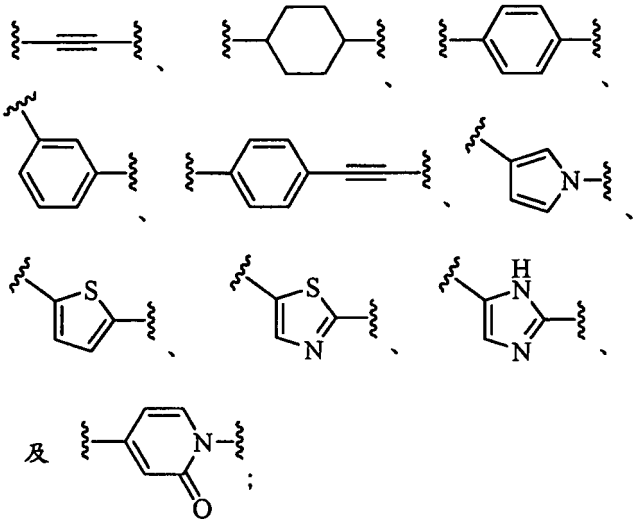
在某些實施例中，E係選自：



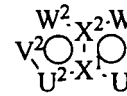
其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1或

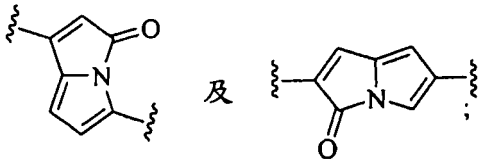
2)個R^3基團取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，各R^3獨立地為氯、氟、硝基、胺基、甲基、三氟甲基、苯基或甲氧基。

在某些實施例中，E係選自：



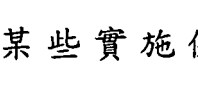
其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1或2)個R^3基團取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，各R^3獨立地為側氧基、氯、氟、硝基、羥基、胺基、甲基、三氟甲基、環己基、苯基、甲氧基或甲氧基羰基。

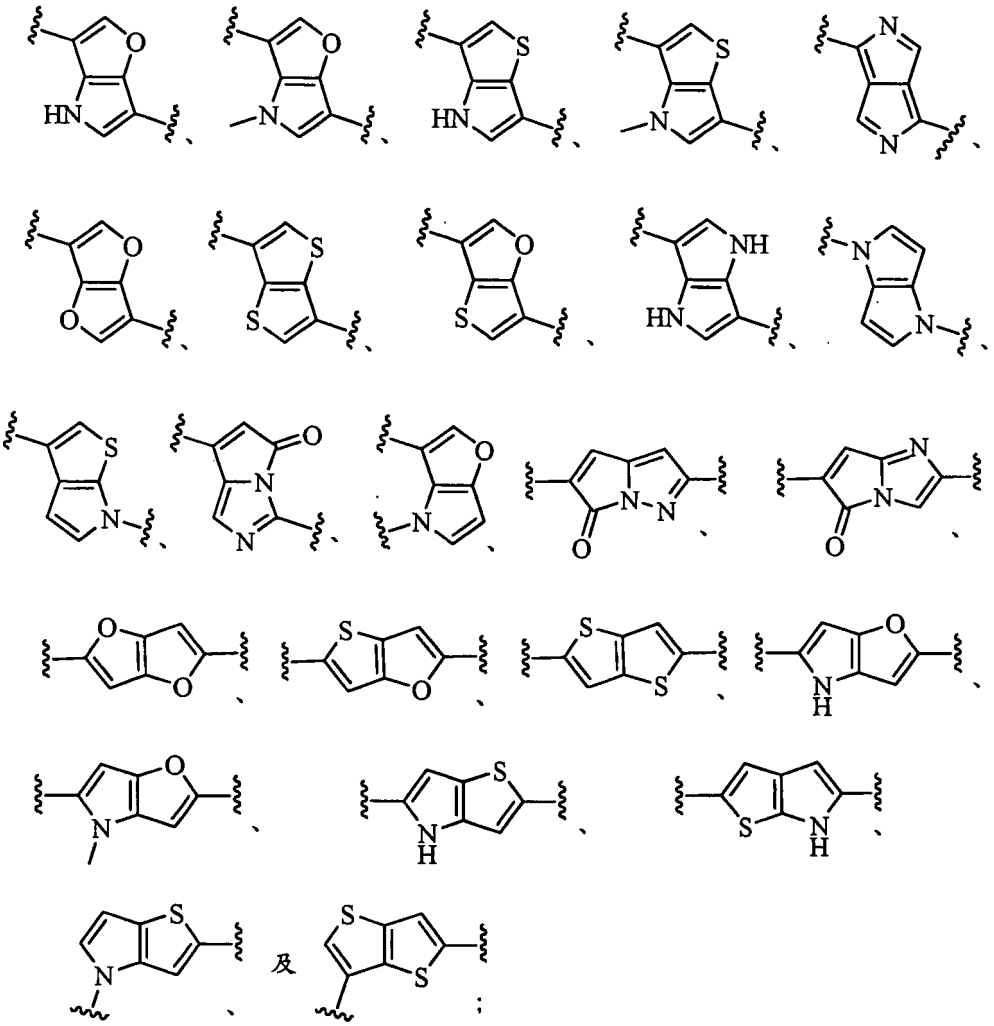
在某些實施例中，E或二價部分  係選自：



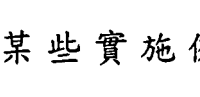
其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1或2)個R^3基團取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，各R^3獨立地為側氧基、氯、氟、硝基、羥基、胺基、

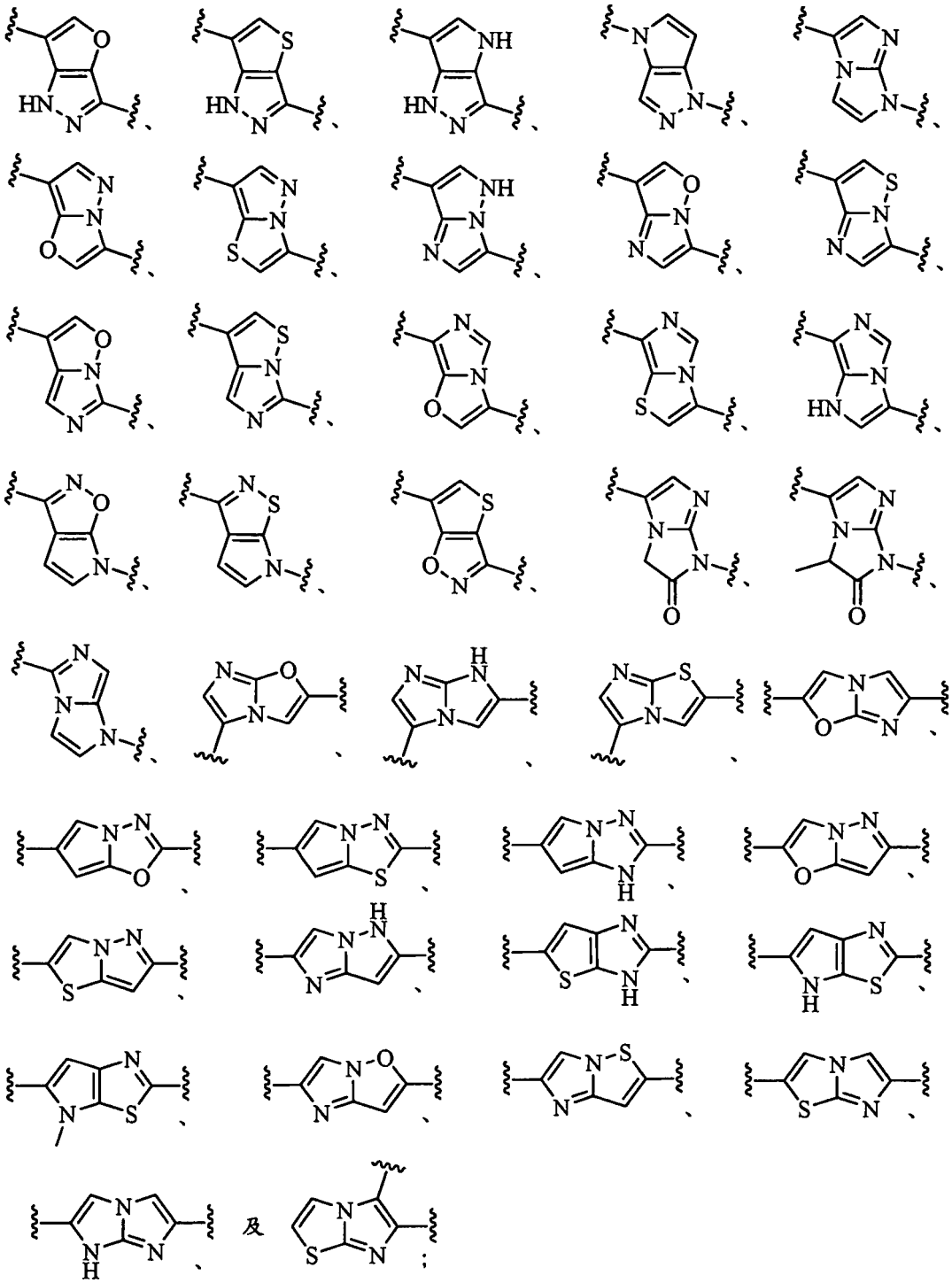
甲基、三氟甲基、環己基、苯基、甲氧基或甲氧基羰基。

在某些實施例中，E或二價部分  係選自：

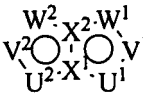


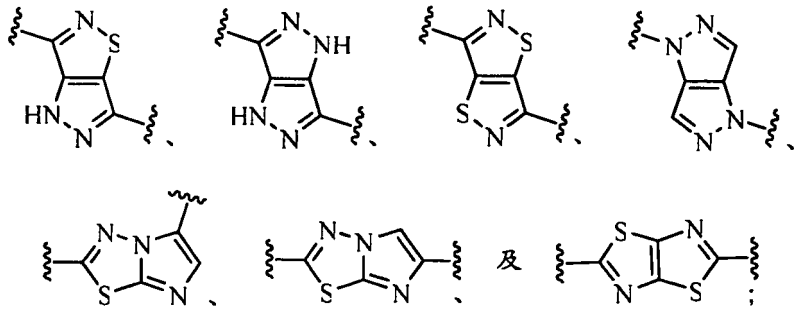
其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1或2)個R^3基團取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，各R^3獨立地為側氧基、氯、氟、硝基、羥基、胺基、甲基、三氟甲基、環己基、苯基、甲氧基或甲氧基羰基。

在某些實施例中，E或二價部分  係選自：



其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1或2)個R^3基團取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，各R^3獨立地為側氧基、氯、氟、硝基、羥基、胺基、甲基、三氟甲基、環己基、苯基、甲氧基或甲氧基羰基。

在某些實施例中，E或二價部分  係選自：



其中各二價部分視情況經1、2、3或4(在一實施例中經1或2)個R^3基團取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，各R^3獨立地為側氧基、氯、氟、硝基、羥基、胺基、甲基、三氟甲基、環己基、苯基、甲氧基或甲氧基羰基。

在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之C_{2-6}伸炔基-R^{3a}，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，E為伸乙炔基-R^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，E為苯基乙炔基。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之C_{3-7}伸環烷基-R^{3a}，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之伸環己基-R^{3a}，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之C_{6-14}伸芳基-R^{3a}，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之單環伸芳基-R^{3a}，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之伸苯基-R^{3a}，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，E為苯基或胺基苯基。在某些實施例中，E為4-胺基苯基。在某些實施例中，E為視情況經一或

多個取代基R^3取代之雙環伸芳基-R^{3a}，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之C_{2-6}伸炔基-C_{6-14}伸芳基-R^{3a}，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之伸乙炔基-C_{6-14}伸芳基-R^{3a}，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之伸乙炔基-伸苯基-R^{3a}，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之伸乙炔基-1,4-伸苯基-R^{3a}，其中R^3如本文中所定義。

在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之伸雜芳基-R^{3a}，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之單環伸雜芳基-R^{3a}，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之5員伸雜芳基-R^{3a}，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，E為伸呋喃基-R^{3a}、伸異噻唑基-R^{3a}、伸異噁唑基-R^{3a}、伸咪唑基-R^{3a}、伸噻吩基-R^{3a}或伸噻唑基-R^{3a}，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之伸噻唑-2,5-基-R^{3a}，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之6員伸雜芳基-R^{3a}，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之雙環伸雜芳基-R^{3a}，其中R^{3a}及R^3各自如本文中

所定義。

在某些實施例中，E為視情況經一或多個取代基R^3取代之5,5-稠合伸雜芳基-R^{3a}，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，E為噻吩并[3,2-*b*]伸噻吩基-R^{3a}、吡咯并[3,4-*c*]伸吡咯基-R^{3a}、4*H*-噻吩并[3,2-b]伸吡咯基-R^{3a}、6*H*-噻吩并[2,3-b]伸吡咯基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑基-R^{3a}或4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑基-R^{3a}，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。在某些實施例中，E為噻吩并[3,2-*b*]噻吩基，吡咯并[3,4-*c*]吡咯基、4*H*-噻吩并[3,2-*b*]吡咯基、6*H*-噻吩并[2,3-*b*]吡咯基、咪唑并[2,1-*b*]噁唑基、咪唑并[2,1-*b*]噻唑基或4*H*-吡咯并[3,2-*d*]噻唑基，各自視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^3如本文中所定義。在某些實施例中，E為噻吩并[3,2-*b*]伸噻吩-3,6-基-R^{3a}、吡咯并[3,4-*c*]伸吡咯-1,4-基-R^{3a}、4*H*-噻吩并[3,2-b]伸吡咯-2,5-基-R^{3a}、6*H*-噻吩并[2,3-b]伸吡咯-3,6-基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噁唑-2,6-基-R^{3a}、咪唑并[2,1-*b*]伸噻唑-2,6-基-R^{3a}或4*H*-吡咯并[3,2-*d*]伸噻唑-2,5-基-R^{3a}，各自為視情況經一或多個取代基R^3取代，其中R^{3a}及R^3各自如本文中所定義。

在某些實施例中，L^1為一鍵。在某些實施例中，L^1不為一鍵。在某些實施例中，L^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}伸烷基。在某些實施例中，L^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}伸烯基。在某些實施例中，L^1為視

情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}伸炔基。在某些實施例中，L^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{3-7}伸環烷基。在某些實施例中，L^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}伸芳基。在某些實施例中，L^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}伸芳基-伸雜芳基。在某些實施例中，L^1為視情況經一或多個取代基Q取代之苯基-伸雜芳基。在某些實施例中，L^1為視情況經一或多個取代基Q取代之苯基-伸咪唑基。在某些實施例中，L^1為視情況經一或多個取代基Q取代之伸雜芳基。在某些實施例中，L^1為5或6員伸雜芳基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，L^1為伸吡唑基、伸咪唑基或伸三唑基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，L^1不為伸噻唑基。在某些實施例中，L^1為伸吡唑基、伸咪唑基、伸噁唑基、1,3,4-伸噁二唑基、1,2,3-伸三唑基或1,2,4-伸三唑基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，L^1為伸吡唑-3,5-基、伸噁唑-2,5-基、伸咪唑-2,4-基、1,3,4-伸噁二唑-2,5-基、1,2,3-伸三唑-1,4-基、1,2,3-伸三唑-2,4-基或1,2,4-伸三唑-3,5-基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，L^1為視情況經一或多個取代基Q取代之伸雜芳基-C_{1-6}伸烷基。在某些實施例中，L^1為視情況經一或多個取代基Q取代之伸咪唑基-亞甲基。在某些實施例中，L^1為視情況經一或多個取代基Q取代之伸咪唑-2,4-基-亞甲基。在某些實施例中，L^1為視情況經一或多個取代基Q取代之伸雜芳基-C_{2-6}伸烯基。在

某些實施例中，L^1為視情況經一或多個取代基Q取代之伸雜芳基-C_{2-6}伸炔基。在某些實施例中，L^1為伸雜環基；視情況經一或多個取代基Q取代。

在某些實施例中，L^1為-C(O)-。在某些實施例中，L^1為-C(O)O-。在某些實施例中，L^1為-C(O)NR^{1a}-，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，L^1為-C(O)NH-。在某些實施例中，L^1為-C(=NR^{1a})NR^{1c}-，其中R^{1a}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，L^1為-O-。在某些實施例中，L^1為-OC(O)O-。在某些實施例中，L^1為-OC(O)NR^{1a}-，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，L^1為-OC(=NR^{1a})NR^{1c}-，其中R^{1a}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，L^1為-OP(O)(OR^{1a})-，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，L^1為-NR^{1a}-，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，L^1為-NR^{1a}C(O)NR^{1c}-，其中R^{1a}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，L^1為-NR^{1a}C(=NR^{1b})NR^{1c}-，其中R^{1a}, R^{1b}，及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，L^1為-NR^{1a}S(O)NR^{1c}-，其中R^{1a}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，L^1為-$NR^{1a}$$S(O)_2$$NR^{1c}$-，其中$R^{1a}$及$R^{1c}$各自如本文中所定義。在某些實施例中，$L^1$為-S-。在某些實施例中，$L^1$為-S(O)-。在某些實施例中，$L^1$為-$S(O)_2$-。在某些實施例中，$L^1$為-S(O)$NR^{1a}$-，其中$R^{1a}$如本文中所定義。在某些實施例中，$L^1$為-$S(O)_2$$NR^{1a}$-，其中$R^{1a}$如本文中所定義。

在某些實施例中，L^1之C_{6-14}伸芳基-伸雜芳基之伸芳基

及伸芳基部分不為5,6-或6,6-稠合伸芳基。在某些實施例中，L^1之C_{6-14}伸芳基-伸雜芳基、伸雜芳基-C_{1-6}伸烷基、伸雜芳基-C_{2-6}伸烯基及伸雜芳基-C_{2-6}伸炔基中之伸雜芳基及伸雜芳基部分不為5,6-或6,6-稠合伸雜芳基。

在某些實施例中，L^2為一鍵。在某些實施例中，L^2不為一鍵。在某些實施例中，L^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}伸烷基。在某些實施例中，L^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}伸烯基。在某些實施例中，L^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}伸炔基。在某些實施例中，L^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{3-7}伸環烷基。在某些實施例中，L^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}伸芳基。在某些實施例中，L^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{6-14}伸芳基-伸雜芳基。在某些實施例中，L^2為視情況經一或多個取代基Q取代之苯基-伸雜芳基。在某些實施例中，L^2為視情況經一或多個取代基Q取代之苯基-伸咪唑基。在某些實施例中，L^2為視情況經一或多個取代基Q取代之伸雜芳基。在某些實施例中，L^2為5或6員伸雜芳基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，L^2為伸吡唑基、伸咪唑基或伸三唑基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，L^1不為伸噻唑基。在某些實施例中，L^2為伸吡唑基、伸噁唑基、伸咪唑基、1,3,4-伸噁二唑基、1,2,3-伸三唑基或1,2,4-伸三唑基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，L^2為伸吡唑-3,5-基、伸噁唑-2,5-基、伸咪

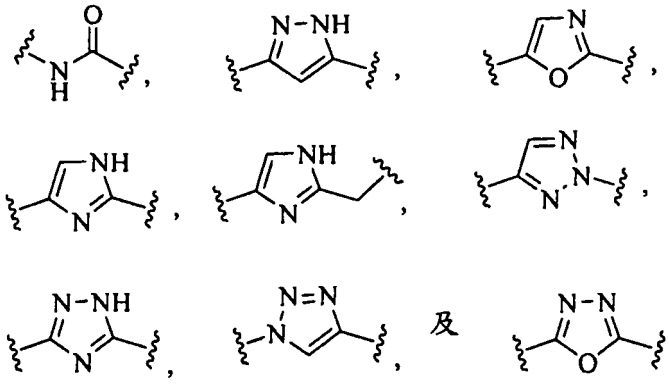
唑-2,4-基、1,3,4-伸噁二唑-2,5-基、1,2,3-伸三唑-1,4-基、1,2,3-伸三唑-2,4-基或1,2,4-伸三唑-3,5-基，各自視情況經一或多個取代基Q取代。在某些實施例中，L^2為視情況經一或多個取代基Q取代之伸雜芳基-C_{1-6}伸烷基。在某些實施例中，L^2為視情況經一或多個取代基Q取代之伸咪唑基-亞甲基。在某些實施例中，L^2為視情況經一或多個取代基Q取代之伸咪唑-2,4-基-甲基。在某些實施例中，L^2為視情況經一或多個取代基Q取代之伸雜芳基-C_{2-6}伸烯基。在某些實施例中，L^2為視情況經一或多個取代基Q取代之伸雜芳基-C_{2-6}伸炔基。在某些實施例中，L^2為伸雜環基；視情況經一或多個取代基Q取代。

在某些實施例中，L^2為-C(O)-。在某些實施例中，L^2為-C(O)O-。在某些實施例中，L^2為-C(O)NR^{1a}-，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，L^2為-C(O)NH-。在某些實施例中，L^2為-C(=NR^{1a})NR^{1c}-，其中R^{1a}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，L^2為-O-。在某些實施例中，L^2為-OC(O)O-。在某些實施例中，L^2為-OC(O)NR^{1a}-，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，L^2為-OC(=NR^{1a})NR^{1c}-，其中R^{1a}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，L^2為-OP(O)(OR^{1a})-，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，L^2為-NR^{1a}-，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，L^2為-NR^{1a}C(O)NR^{1c}-，其中R^{1a}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，L^2為-NR^{1a}C(=NR^{1b})NR^{1c}-，其中R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，

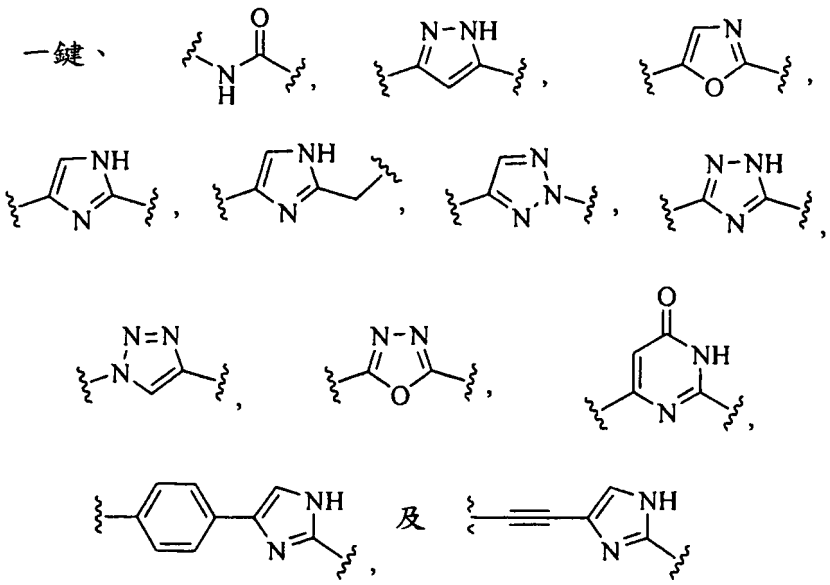
L^2為$-NR^{1a}S(O)NR^{1c}-$，其中R^{1a}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，L^2為$-NR^{1a}S(O)_2NR^{1c}-$，其中R^{1a}及R^{1c}各自如本文中所定義。在某些實施例中，L^2為-S-。在某些實施例中，L^2為-S(O)-。在某些實施例中，L^2為$-S(O)_2-$。在某些實施例中，L^2為$-S(O)NR^{1a}-$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，L^2為$-S(O)_2NR^{1a}-$，其中R^{1a}如本文中所定義。

在某些實施例中，L^2之C_{6-14}伸芳基-伸雜芳基之伸芳基及伸芳基部分不為5,6-或6,6-稠合伸芳基。在某些實施例中，L^2之C_{6-14}伸芳基-伸雜芳基、伸雜芳基-C_{1-6}伸烷基、伸雜芳基-C_{2-6}伸烯基及伸雜芳基-C_{2-6}伸炔基中之伸雜芳基及伸雜芳基部分不為5,6-或6,6-稠合伸雜芳基。

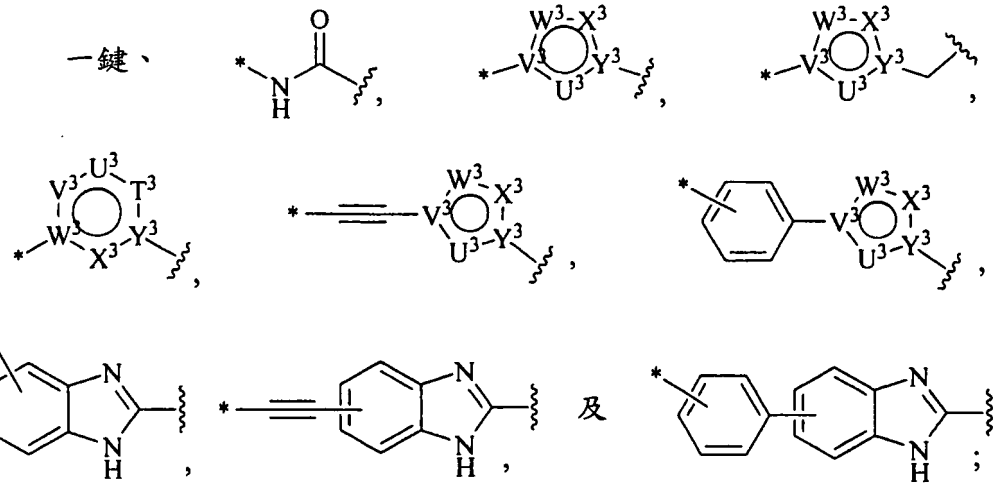
在某些實施例中，L^1及L^2各自獨立地選自：

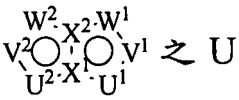
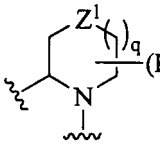
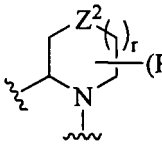


在某些實施例中，L^1及L^2各自獨立地選自：

一鍵、  及。

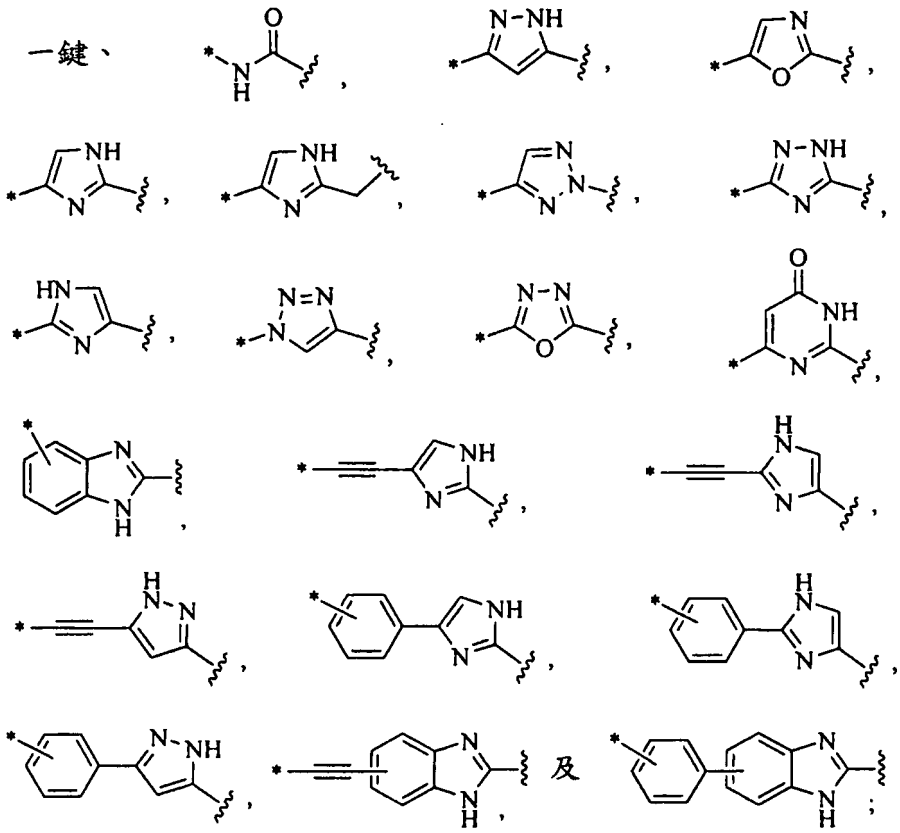
在某些實施例中，L^1及L^2各自獨立地選自：

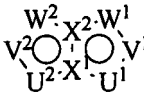
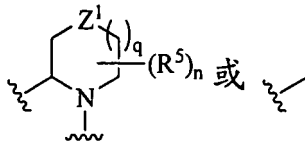
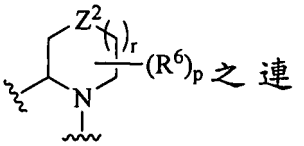
一鍵、  及；

其中各部分視情況經1、2、3或4個R^3基團取代；各部分上之星號(*)表示該部分連接至  之U^1、U^2、V^1、V^2、W^1或W^2之連接點；且各部分上之鋸齒線(≀)表示該部分連接至  或  之連接點；且其中T^3為一鍵、C、N、O、S、CR^{3a}或NR^{3a}；U^3、V^3、W^3及X^3各自獨立地為C、N、O、S、CR^{3a}或NR^{3a}；且Y^3為C或N；其中各

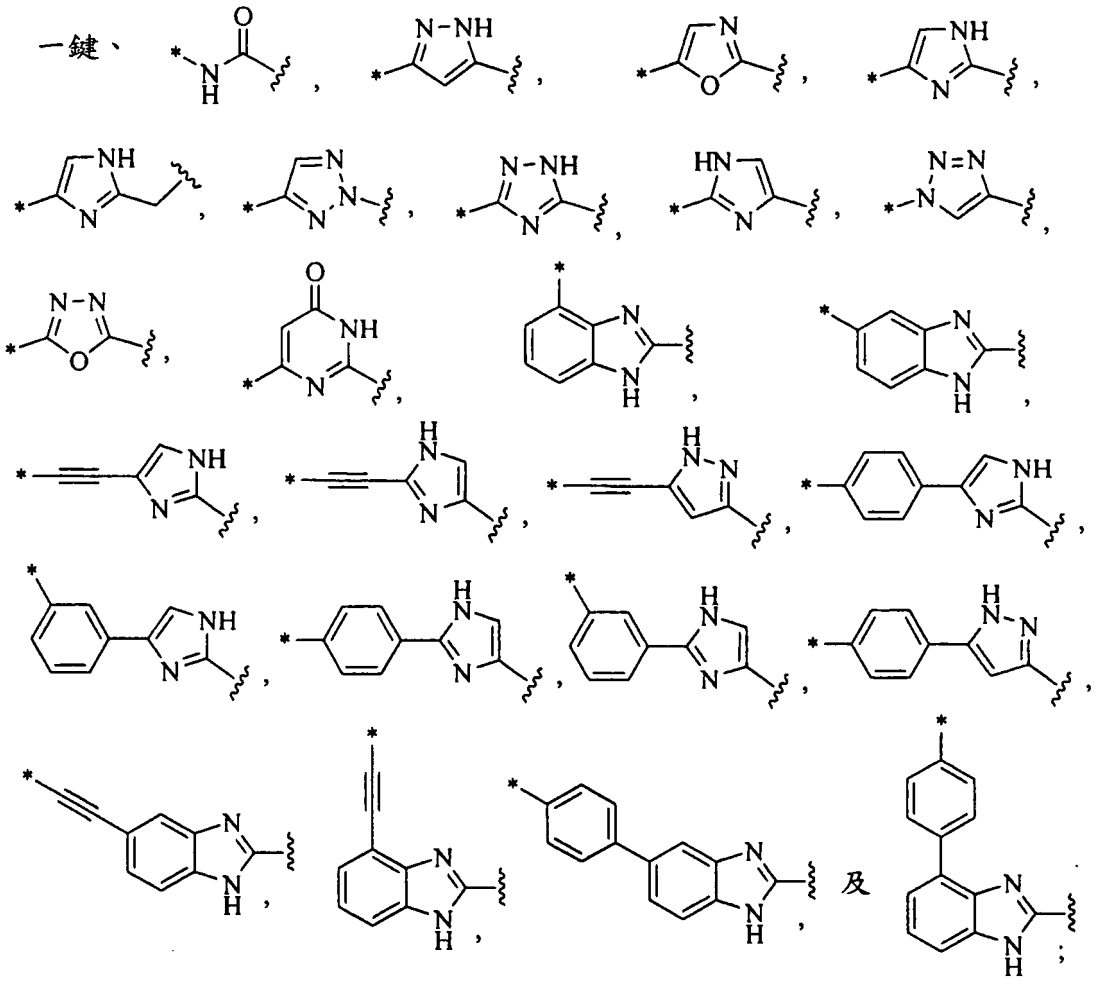
R^{3a}及R^3如本文中所定義。

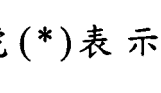
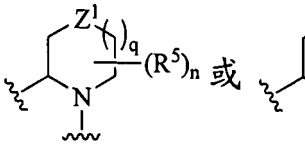
在某些實施例中，L^1及L^2各自獨立地選自：

一鍵、 

其中各部分視情況經1、2、3或4個R^3取代；各部分上之星號(*)表示該部分連接至  之U^1、U^2、V^1、V^2、W^1或W^2之連接點；且各部分上之鋸齒線(≀)表示該部分連接至  或  之連接點；其中各R^3如本文中所定義。

在某些實施例中，L^1及L^2各自獨立地選自：

一鍵、 

其中各部分視情況經1、2、3或4個R^3取代；各部分上之星號(*)表示該部分連接至  之U^1、U^2、V^1、V^2、W^1或W^2之連接點；且各部分上之鋸齒線(≀)表示該部分連接至  之連接點；其中各R^3如本文中所定義。

在某些實施例中，T^3為一鍵。在某些實施例中，T^3為C。在某些實施例中，T^3為N。在某些實施例中，T^3為O。在某些實施例中，T^3為S。在某些實施例中，T^3為CR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，T^3為CH。在某些實施例中，T^3為NR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在

某些實施例中，T^3為NH。

在某些實施例中，U^1為C。在某些實施例中，U^1為N。在某些實施例中，U^1為O。在某些實施例中，U^1為S。在某些實施例中，U^1為CR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，U^1為CH。在某些實施例中，U^1為NR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，U^1為NH。

在某些實施例中，U^2為C。在某些實施例中，U^2為N。在某些實施例中，U^2為O。在某些實施例中，U^2為S。在某些實施例中，U^2為CR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，U^2為CH。在某些實施例中，U^2為NR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，U^2為NH。

在某些實施例中，U^3為C。在某些實施例中，U^3為N。在某些實施例中，U^3為O。在某些實施例中，U^3為S。在某些實施例中，U^3為CR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，U^3為CH。在某些實施例中，U^3為NR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，U^3為NH。

在某些實施例中，V^1為C。在某些實施例中，V^1為N。在某些實施例中，V^1為O。在某些實施例中，V^1為S。在某些實施例中，V^1為CR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，V^1為CH。在某些實施例中，V^1為NR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，V^1為NH。

在某些實施例中，V^2為C。在某些實施例中，V^2為N。在某些實施例中，V^2為O。在某些實施例中，V^2為S。在某些實施例中，V^2為CR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在

某些實施例中，V^2為CH。在某些實施例中，V^2為NR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，V^2為NH。

在某些實施例中，V^3為C。在某些實施例中，V^3為N。在某些實施例中，V^3為O。在某些實施例中，V^3為S。在某些實施例中，V^3為CR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，V^3為CH。在某些實施例中，V^3為NR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，V^3為NH。

在某些實施例中，W^1為C。在某些實施例中，W^1為N。在某些實施例中，W^1為O。在某些實施例中，W^1為S。在某些實施例中，W^1為CR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，W^1為CH。在某些實施例中，W^1為NR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，W^1為NH。

在某些實施例中，W^2為C。在某些實施例中，W^2為N。在某些實施例中，W^2為O。在某些實施例中，W^2為S。在某些實施例中，W^2為CR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，W^2為CH。在某些實施例中，W^2為NR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，W^2為NH。

在某些實施例中，W^3為C。在某些實施例中，W^3為N。在某些實施例中，W^3為O。在某些實施例中，W^3為S。在某些實施例中，W^3為CR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，W^3為CH。在某些實施例中，W^3為NR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，W^3為NH。

在某些實施例中，X^1為C。在某些實施例中，X^1為N。

在某些實施例中，X^2為C。在某些實施例中，X^2為N。

在某些實施例中，X^3為C。在某些實施例中，X^3為N。在某些實施例中，X^3為O。在某些實施例中，X^3為S。在某些實施例中，X^3為CR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，X^3為CH。在某些實施例中，X^3為NR^{3a}，其中R^{3a}如本文中所定義。在某些實施例中，X^3為NH。

在某些實施例中，Y^3為C。在某些實施例中，Y^3為N。

在某些實施例中，Z^1為一鍵。在某些實施例中，Z^1為-O-。在某些實施例中，Z^1為-S-。在某些實施例中，Z^1為-S(O)-。在某些實施例中，Z^1為$-S(O_2)-$。在某些實施例中，Z^1為$-N(R^7)-$，其中R^7如本文中所定義。在某些實施例中，Z^1為-NH-。在某些實施例中，Z^1為$-N(C(O)R^{1a})-$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，Z^1為$-N(C(O)C_{1-6}$烷基)-。在某些實施例中，Z^1為$-N(C(O)CH_3)-$。

在某些實施例中，Z^2為一鍵。在某些實施例中，Z^2為-O-。在某些實施例中，Z^2為-S-。在某些實施例中，Z^2為-S(O)-。在某些實施例中，Z^2為$-S(O_2)-$。在某些實施例中，Z^2為$-N(R^7)-$，其中R^7如本文中所定義。在某些實施例中，Z^2為-NH-。在某些實施例中，Z^2為$-N(C(O)R^{1a})-$，其中R^{1a}如本文中所定義。在某些實施例中，Z^2為$-N(C(O)C_{1-6}$烷基)-。在某些實施例中，Z^2為$-N(C(O)CH_3)-$。

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

在某些實施例中，n為0。在某些實施例中，n為1。在某

些實施例中，n為2。在某些實施例中，n為3。在某些實施例中，n為4。在某些實施例中，n為5。在某些實施例中，n為6。在某些實施例中，n為7。

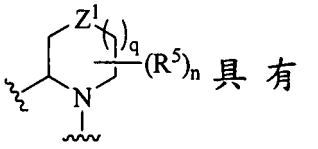
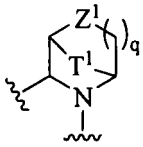
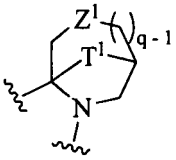
在某些實施例中，p為0。在某些實施例中，p為1。在某些實施例中，p為2。在某些實施例中，p為3。在某些實施例中，p為4。在某些實施例中，p為5。在某些實施例中，p為6。在某些實施例中，p為7。

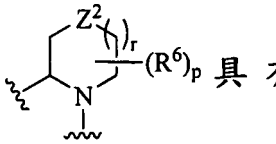
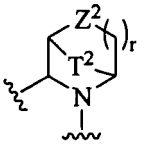
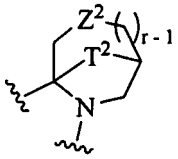
在某些實施例中，q為1。在某些實施例中，q為2。在某些實施例中，q為3。在某些實施例中，q為4。在某些實施例中，q為整數2、3或4。

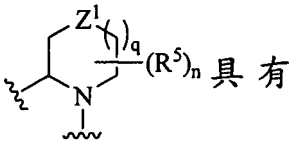
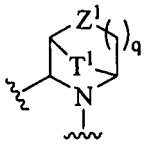
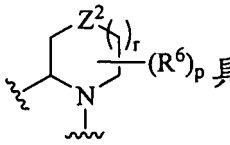
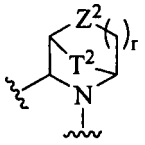
在某些實施例中，r為1。在某些實施例中，r為2。在某些實施例中，r為3。在某些實施例中，r為4。在某些實施例中，r為整數2、3或4。

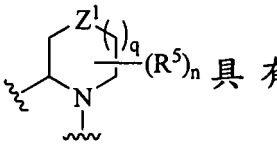
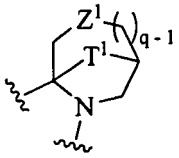
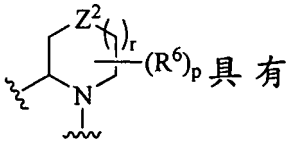
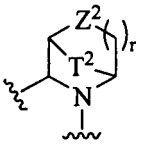
在某些實施例中，s為0且t為1。在某些實施例中，s為1且t為0。在某些實施例中，s及t均為1。在某些實施例中，s為2且t為1。在某些實施例中，s為2且t為0。

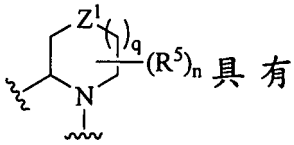
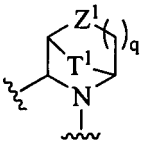
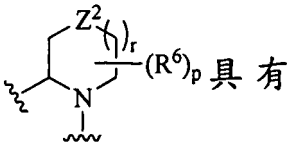
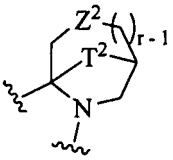
在某些實施例中，u為1。在某些實施例中，u為2。

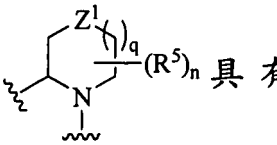
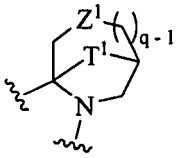
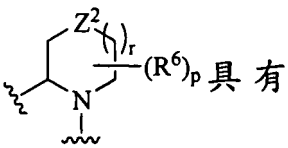
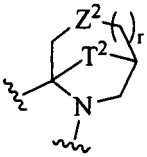
在某些實施例中，部分  具有結構  或  ，其中Z^1及q各自如本文中所定義；且各T^1獨立地為一鍵、-O-、$-NR^7-$、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜烯基，其中R^7如本文中所定義。

在某些實施例中，部分  具有結構  或  ，其中Z^2及r各自如本文中所定義；且各T^2獨立地為一鍵、-O-、$-NR^7-$、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜烯基，其中R^7如本文中所定義。

在一實施例中，部分  具有結構  ，且部分  具有結構  ；其中T^1、T^2、Z^1、Z^2、q及r各自如本文中所定義。

在另一實施例中，部分  具有結構  ，且部分  具有結構  ；其中T^1、T^2 Z^1、Z^2、q及r各自如本文中所定義。

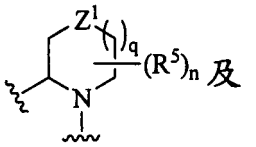
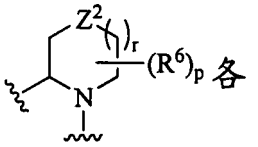
在又一實施例中，部分  具有結構  ，且部分  具有結構  ；其中T^1、T^2 Z^1、Z^2、q及r各自如本文中所定義。

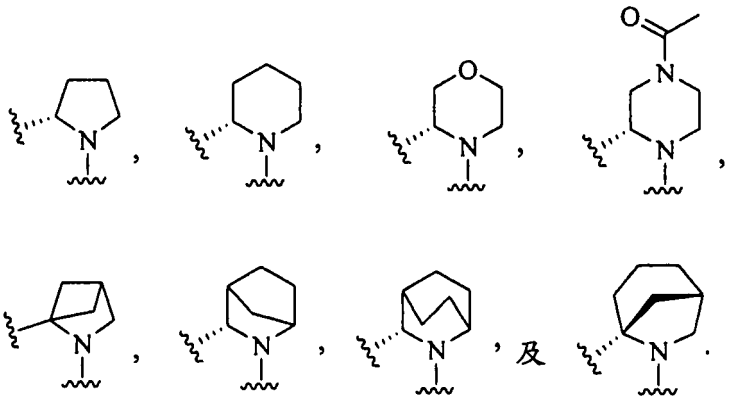
在另一實施例中，部分  具有結構  ，且部分  具有結構  ；其中T^1、T^2 Z^1、Z^2、

q及r各自如本文中所定義。

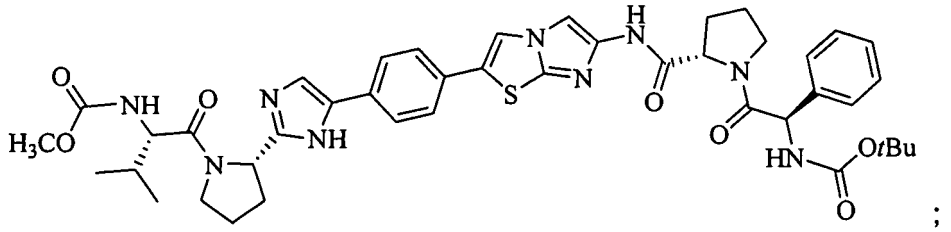
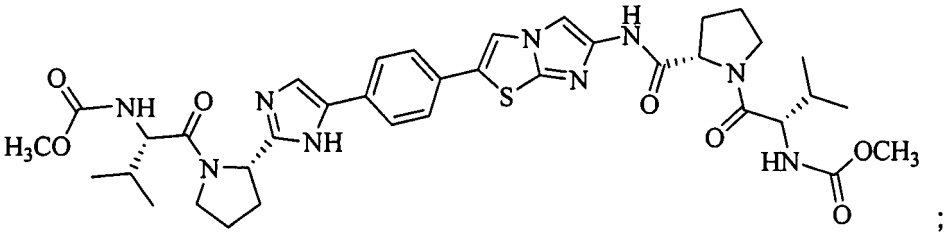
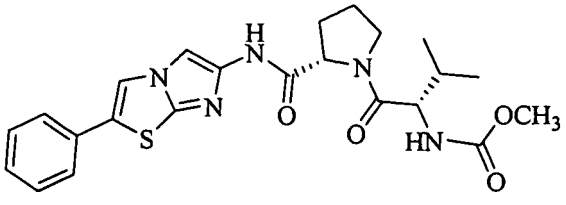
在某些實施例中，T^1為一鍵。在某些實施例中，T^1為-O-。在某些實施例中，T^1為$-NR^7-$，其中R^7如本文中所定義。在某些實施例中，T^1為-S-。在某些實施例中，T^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}伸烷基。在某些實施例中，T^1為亞甲基或伸乙基。在某些實施例中，T^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}伸雜烷基。在某些實施例中，T^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}伸烯基。在某些實施例中，T^1為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}伸雜烯基。在某些實施例中，各T^1獨立地為-O-、$-NR^7-$、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜烯基，其中R^7如本文中所定義。

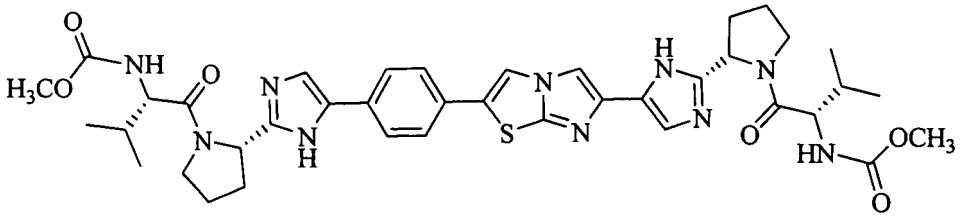
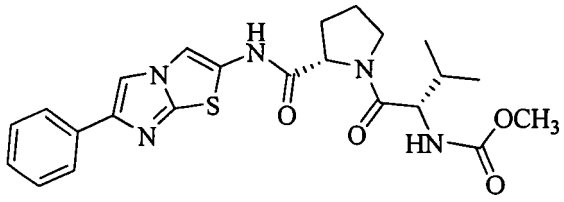
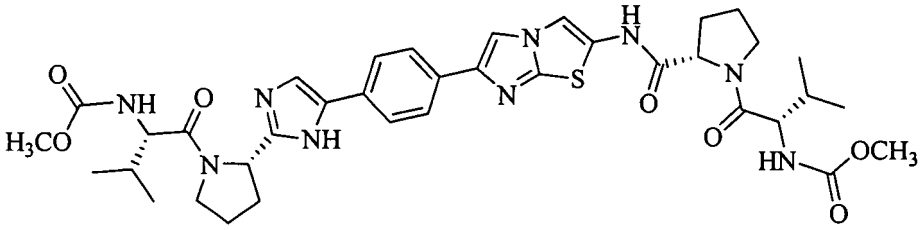
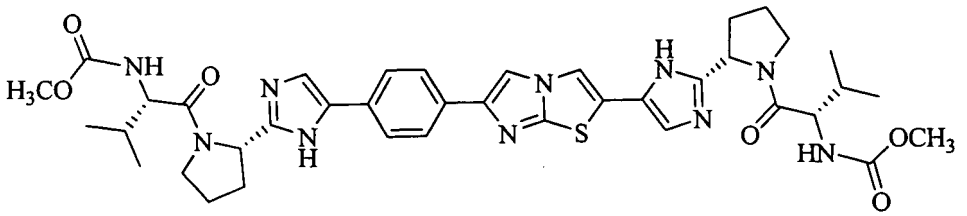
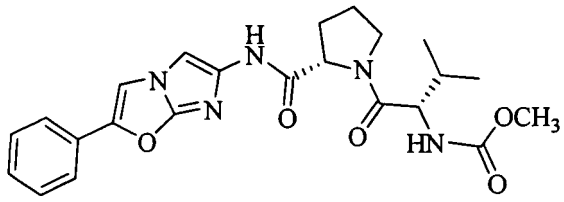
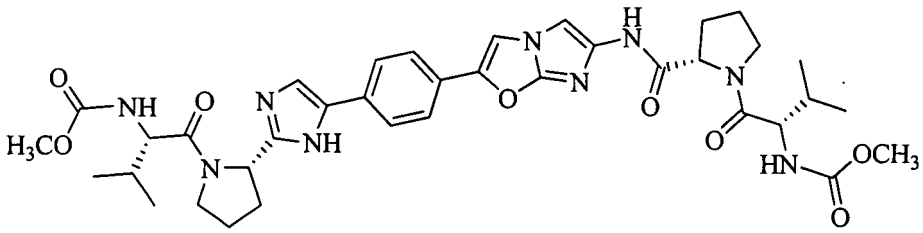
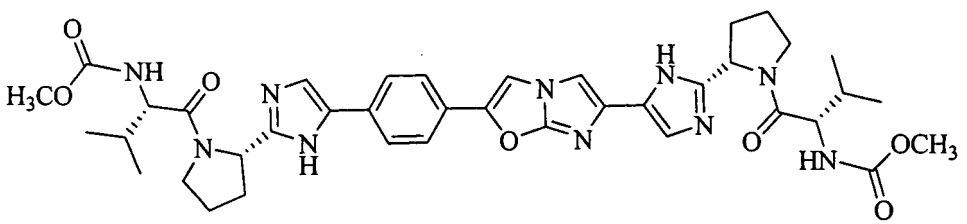
在某些實施例中，T^2為一鍵。在某些實施例中，T^2為-O-。在某些實施例中，T^2為$-NR^7-$，其中R^7如本文中所定義。在某些實施例中，T^2為-S-。在某些實施例中，T^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}伸烷基。在某些實施例中，T^2為亞甲基或伸乙基。在某些實施例中，T^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{1-6}伸雜烷基。在某些實施例中，T^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}伸烯基。在某些實施例中，T^2為視情況經一或多個取代基Q取代之C_{2-6}伸雜烯基。在某些實施例中，各T^2獨立地為-O-、$-NR^7-$、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜烯基，其中R^7如本文中所定義。

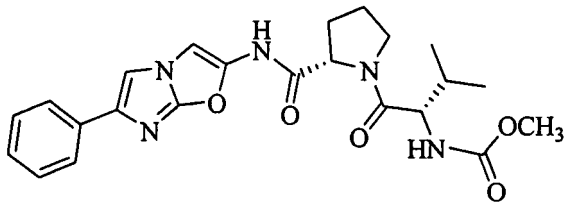
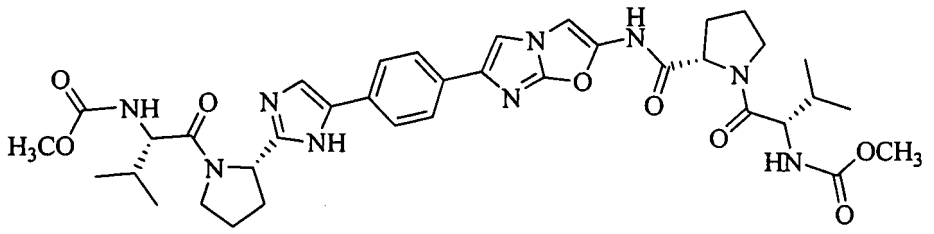
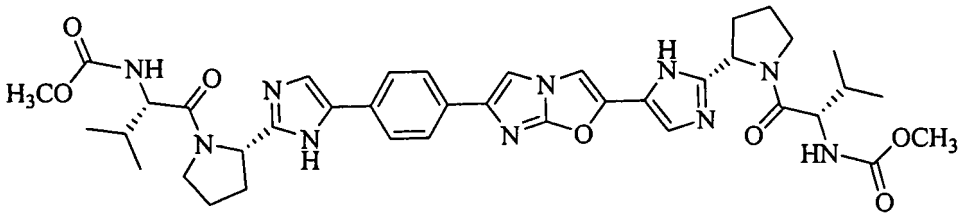
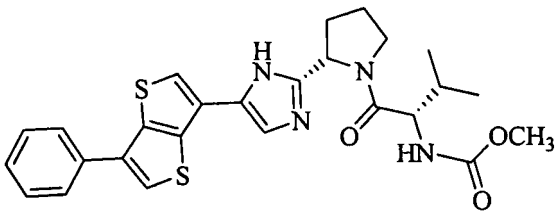
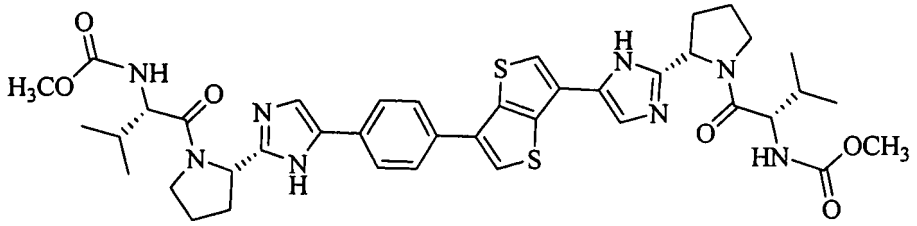
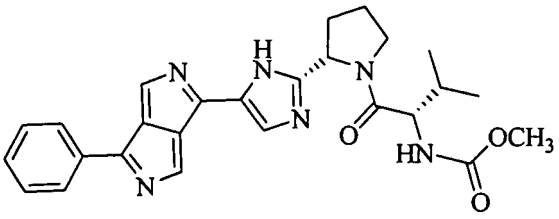
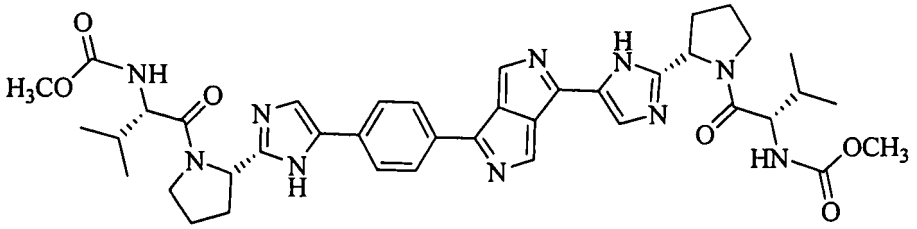
在某些實施例中，部分  及  各自獨立地選自：

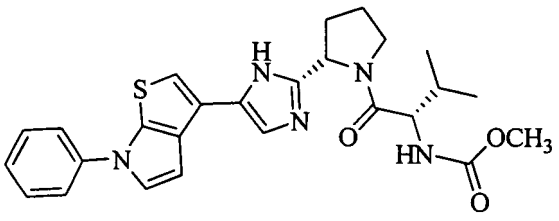
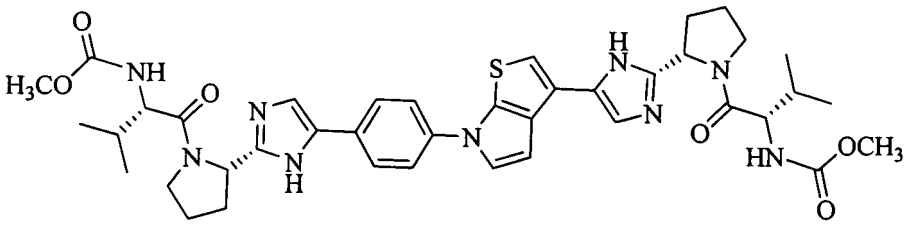
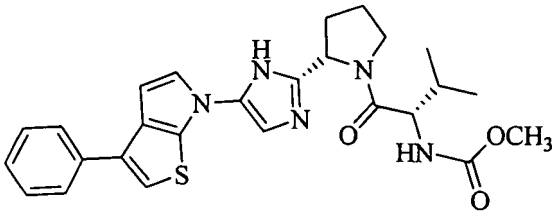
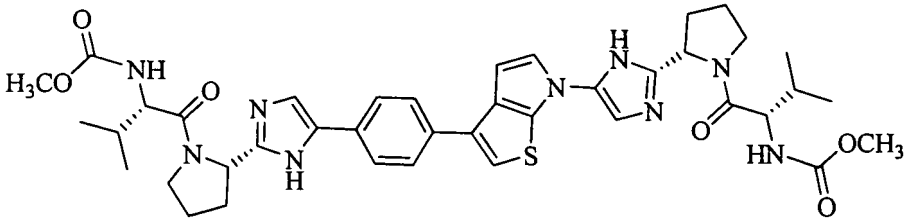
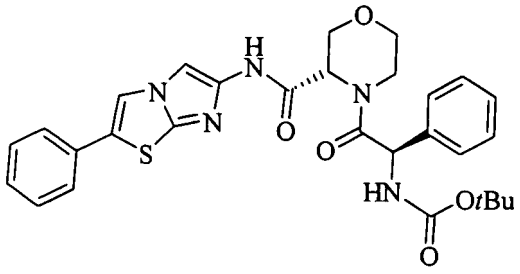
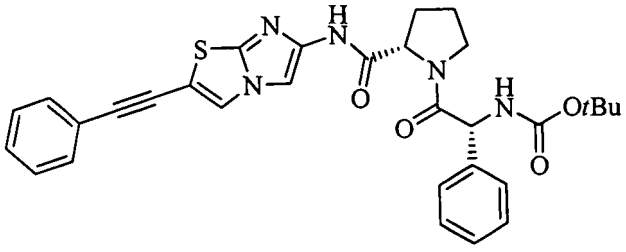


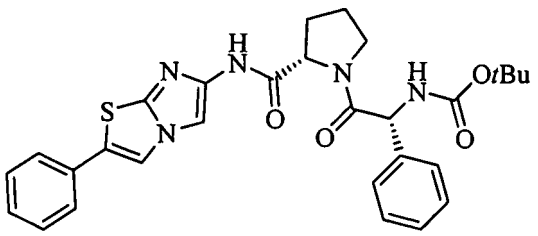
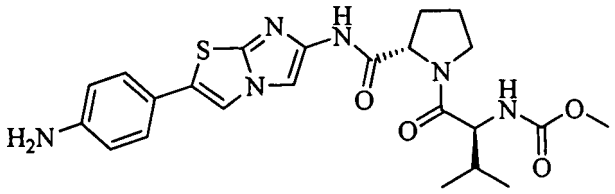
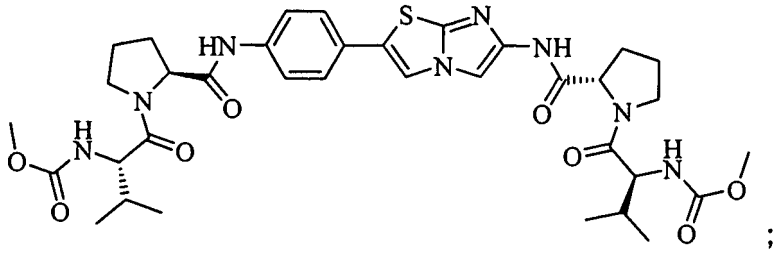
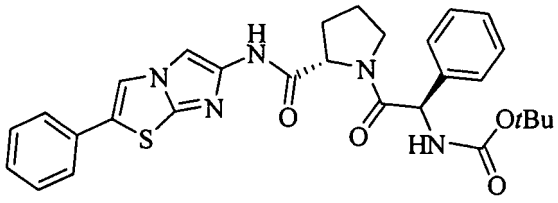
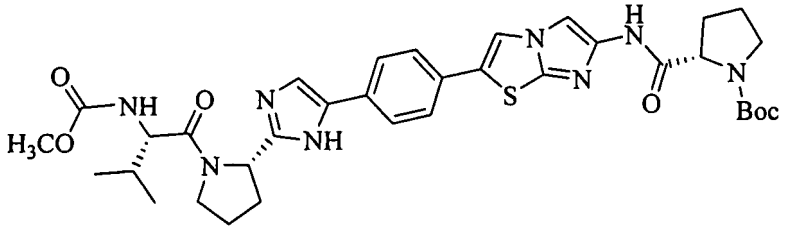
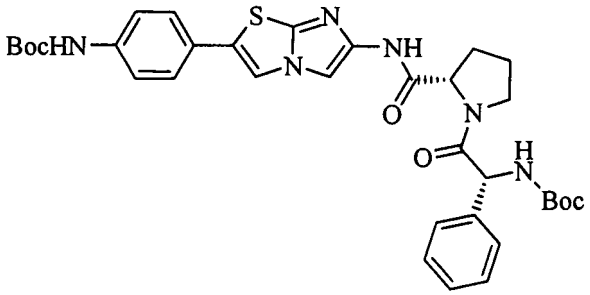
在一實施例中，本文中提供一種選自由以下組成之群的化合物：

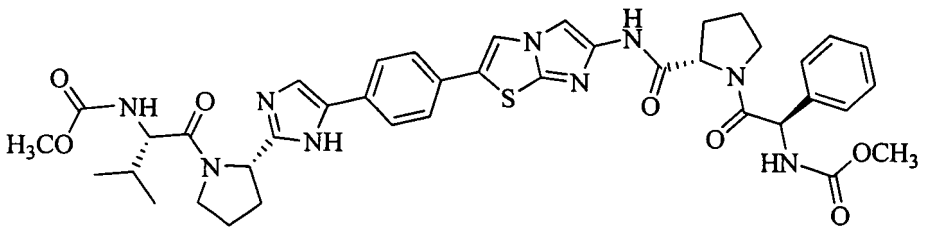
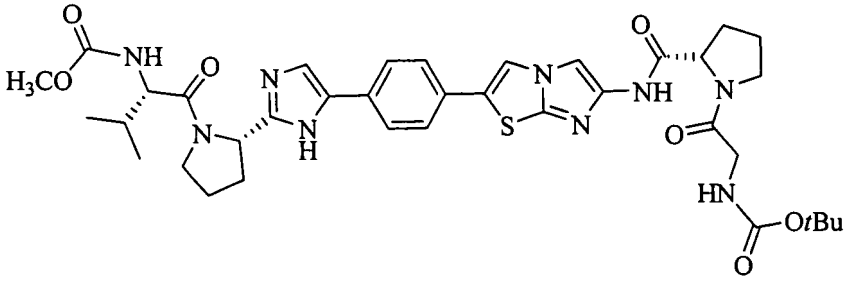
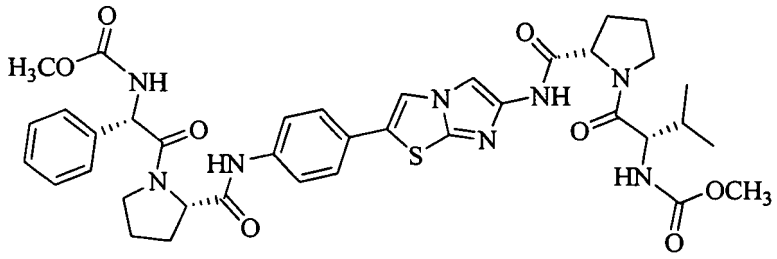
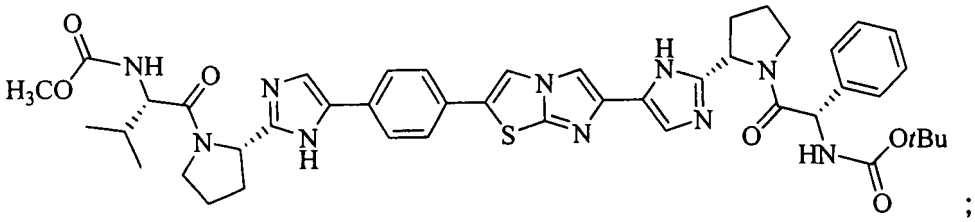
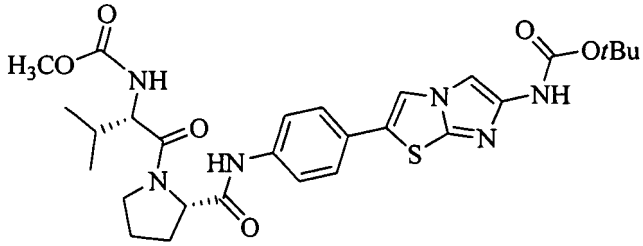
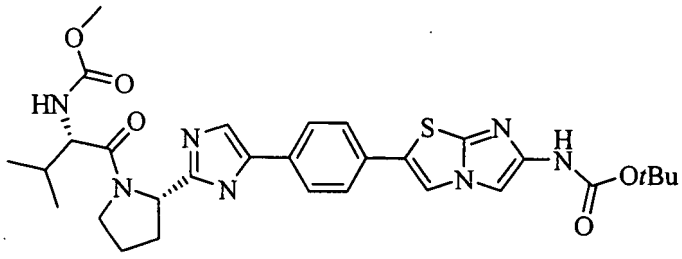
A1	 ;
A2	 ;
A3	 ;

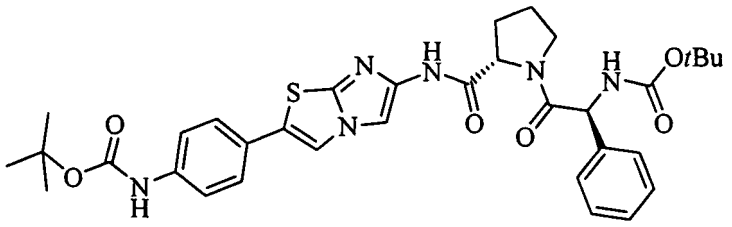
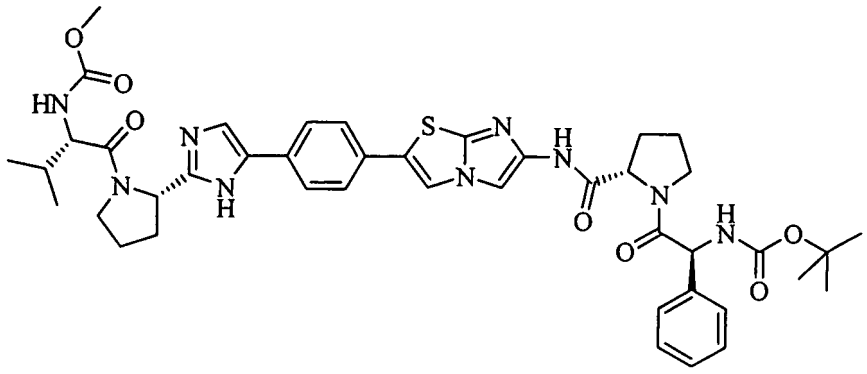
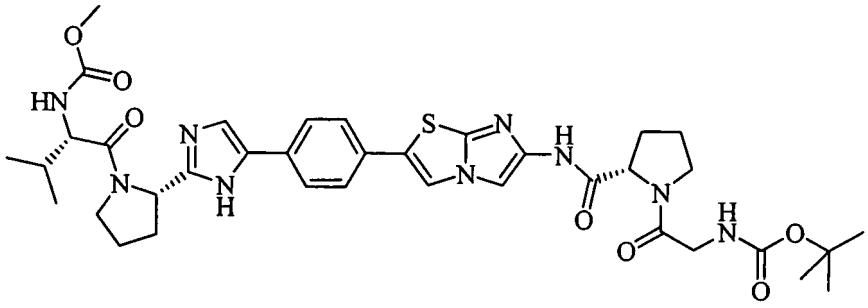
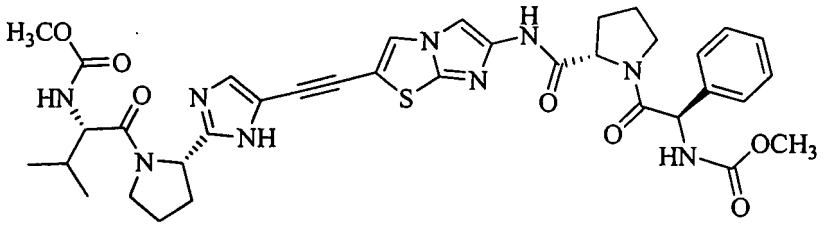
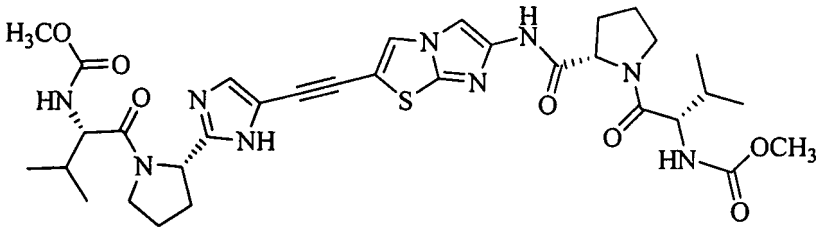
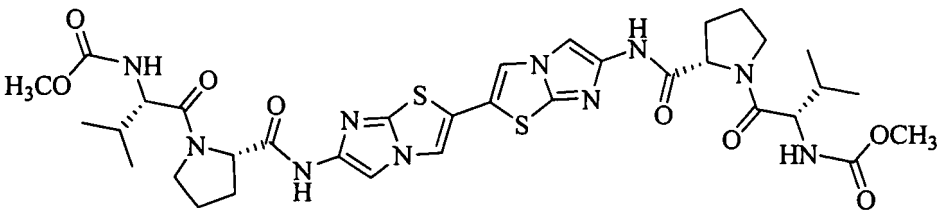
A4	 ;
A5	 ;
A6	 ;
A7	 ;
A8	 ;
A9	 ;
A10	 ;

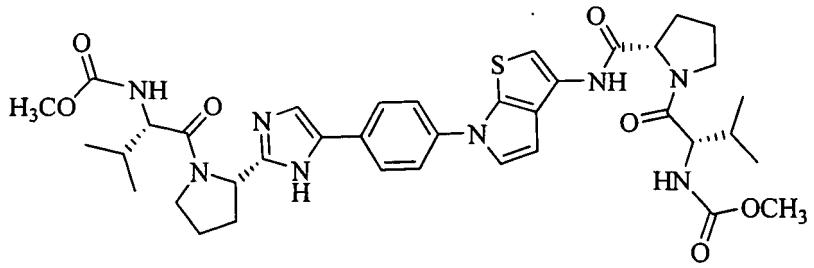
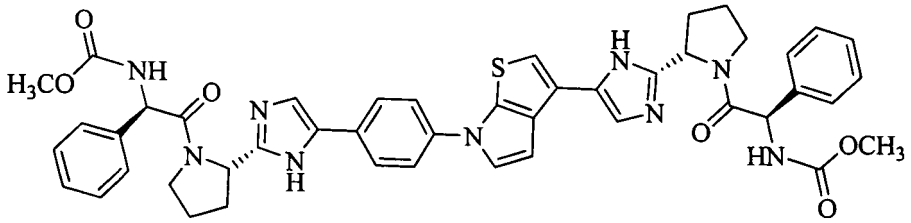
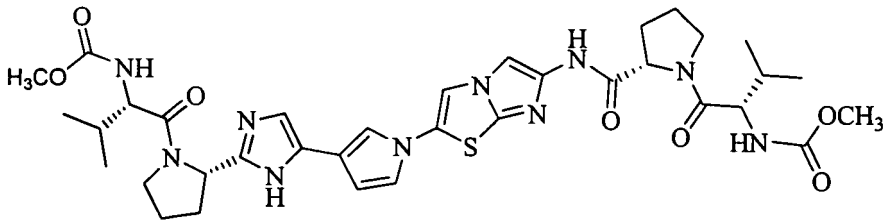
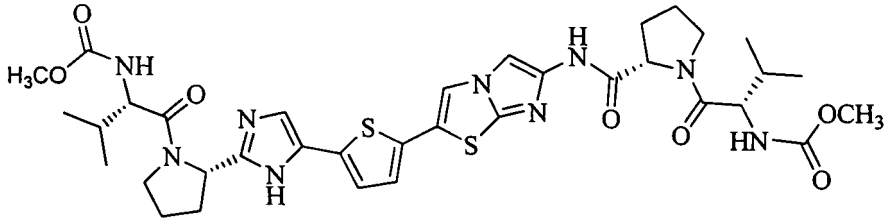
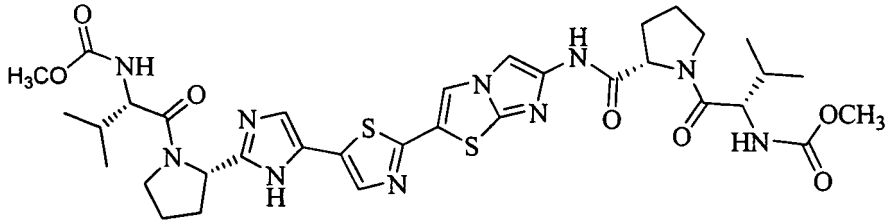
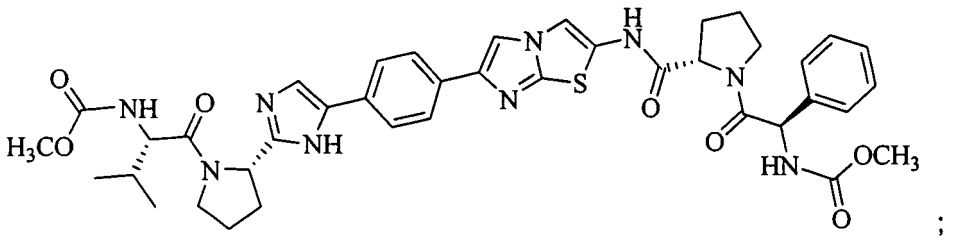
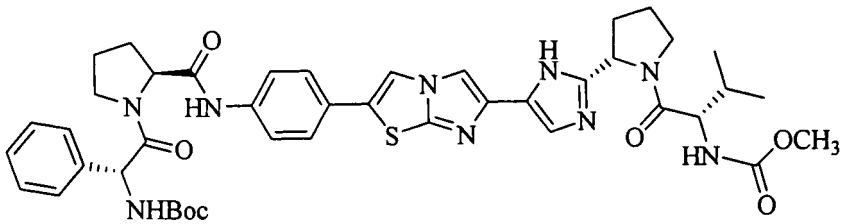
A11	 ;
A12	 ;
A13	 ;
A14	 ;
A15	 ;
A16	 ;
A17	 ;

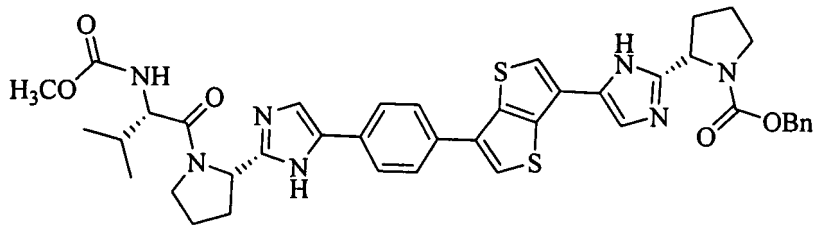
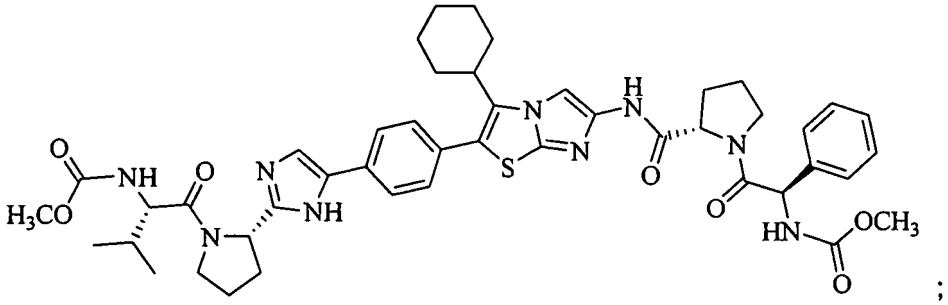
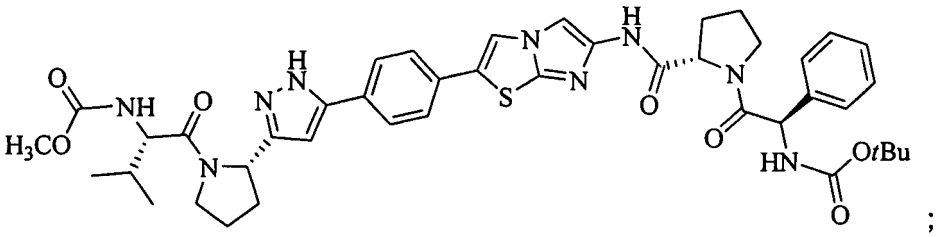
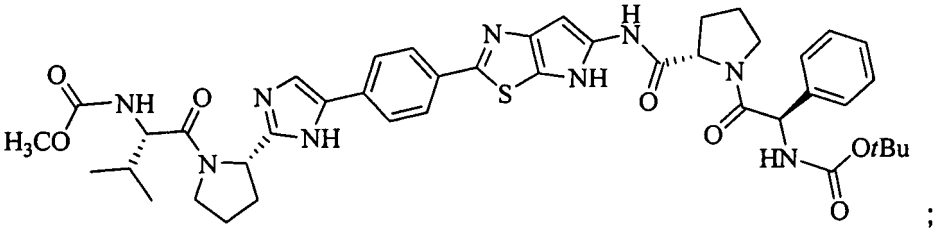
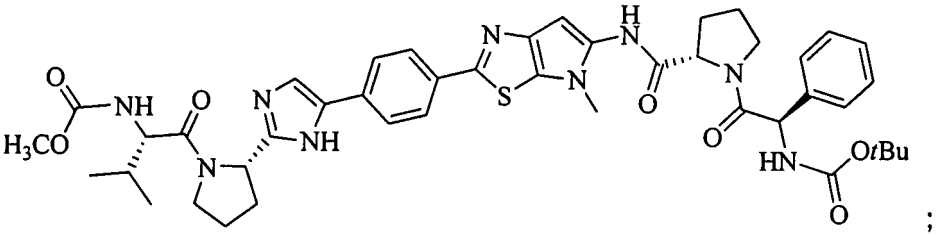
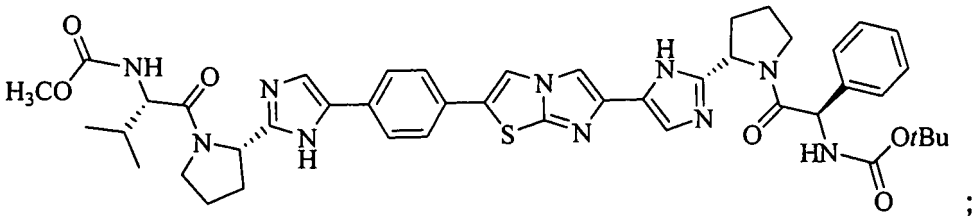
A18	 ;
A19	 ;
A20	 ;
A21	 ;
A22	 ;
A23	 ;

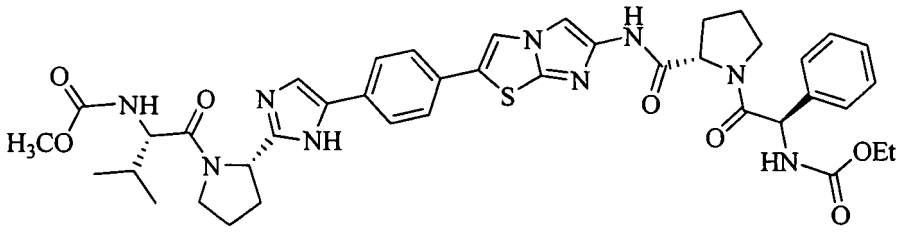
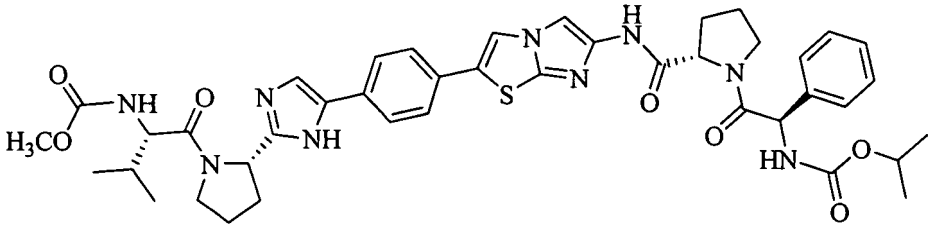
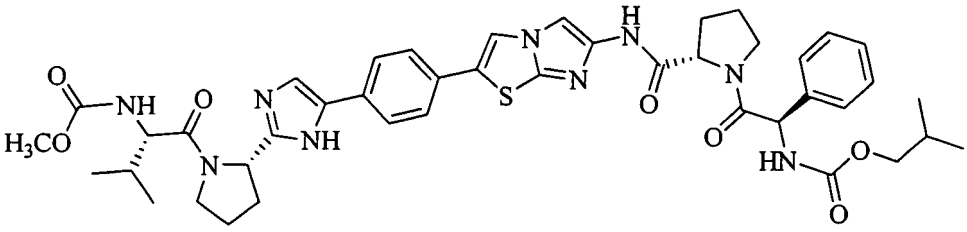
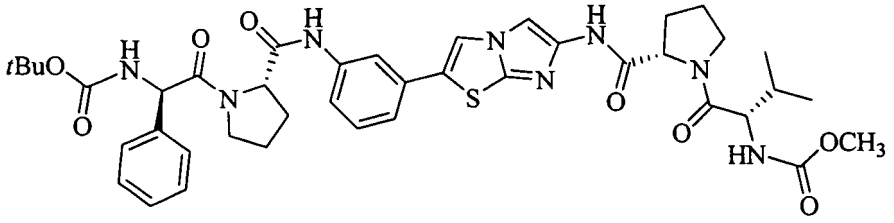
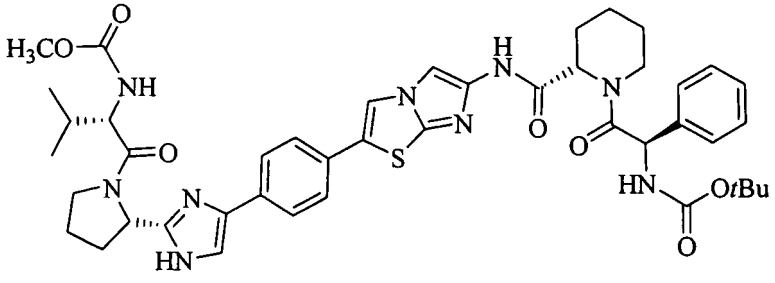
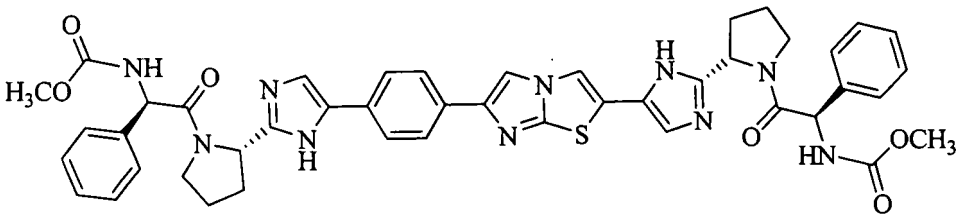
A24	 ;
A25	 ;
A26	 ;
A27	 ;
A28	 ;
A29	 ;

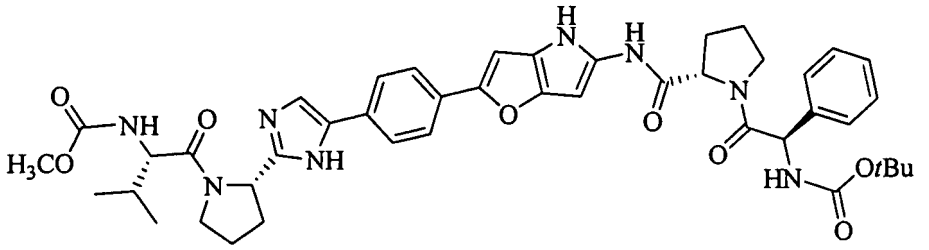
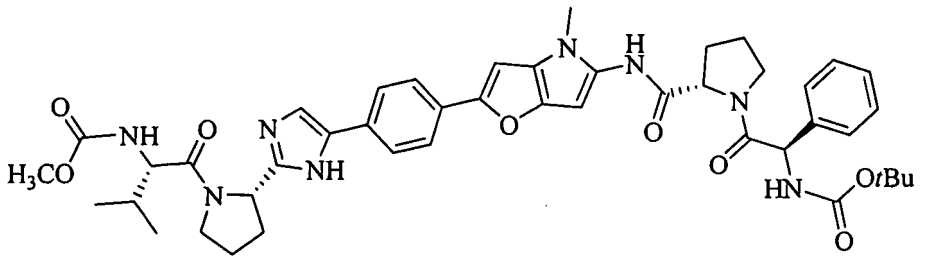
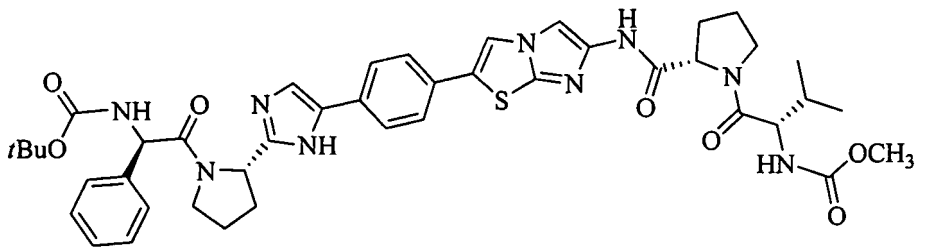
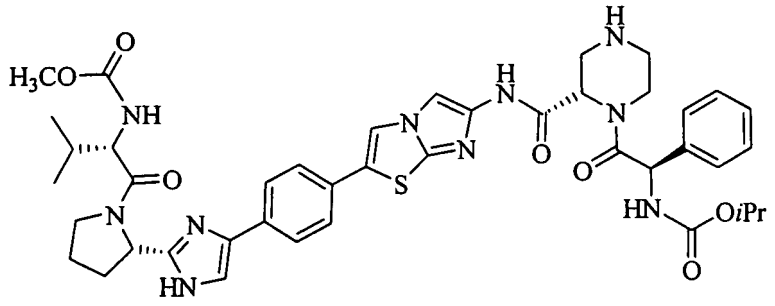
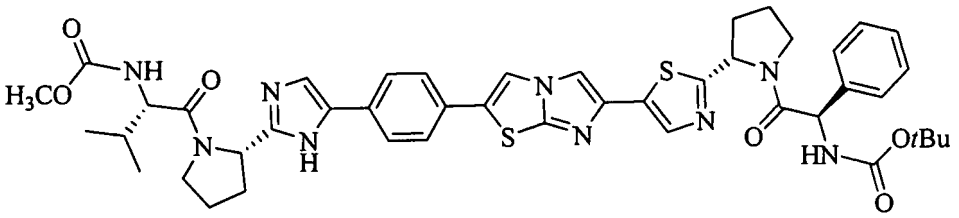
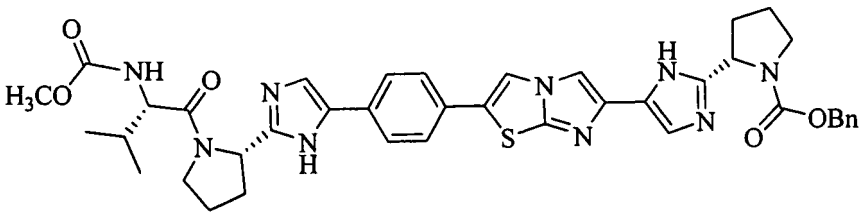
A30	 ;
A31	 ;
A32	 ;
A33	 ;
A34	 ;
A35	 ;

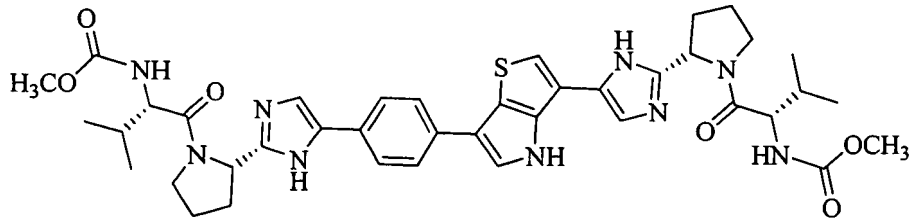
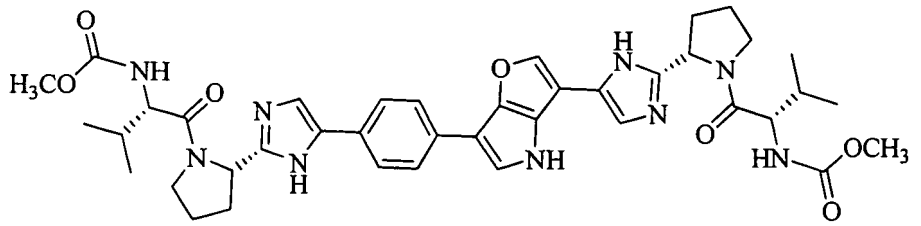
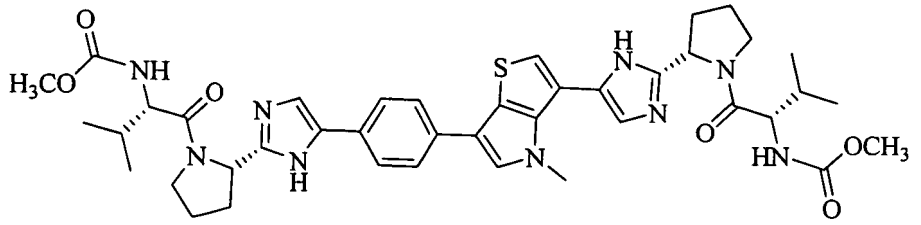
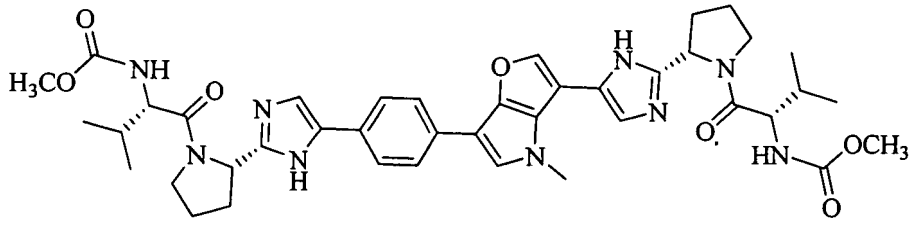
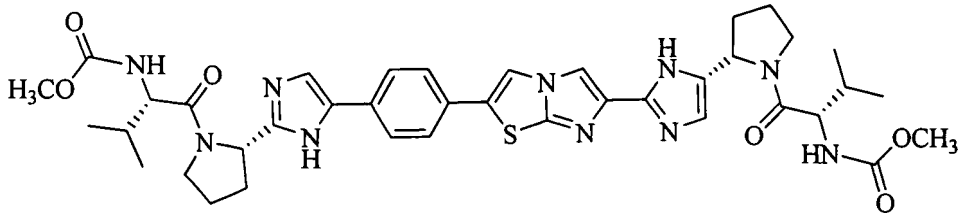
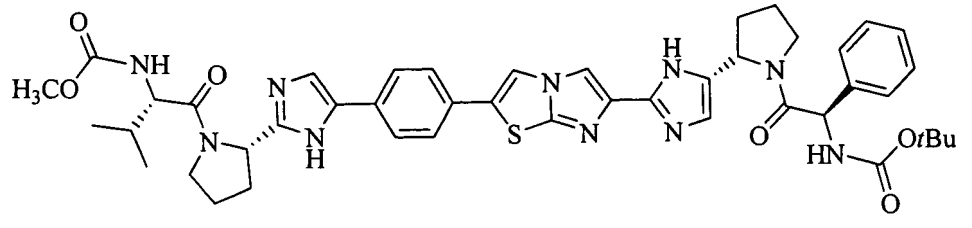
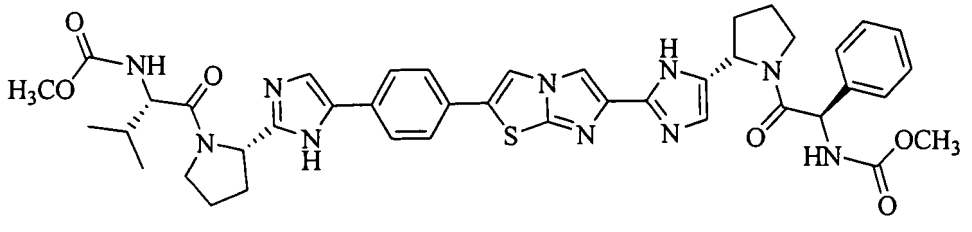
A36	 ;
A37	 ;
A38	 ;
A39	 ;
A40	 ;
A41	 ;

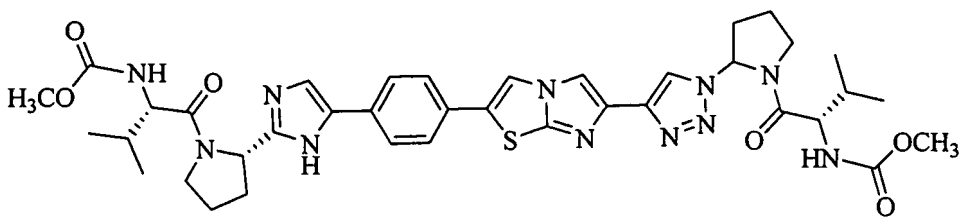
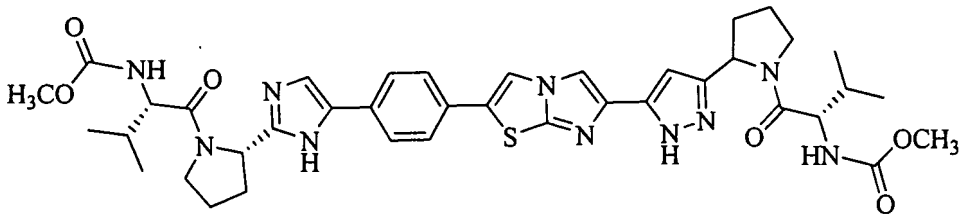
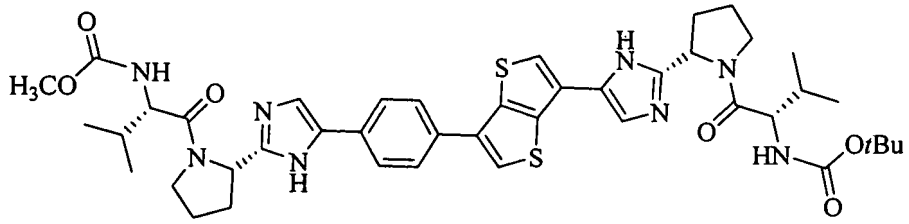
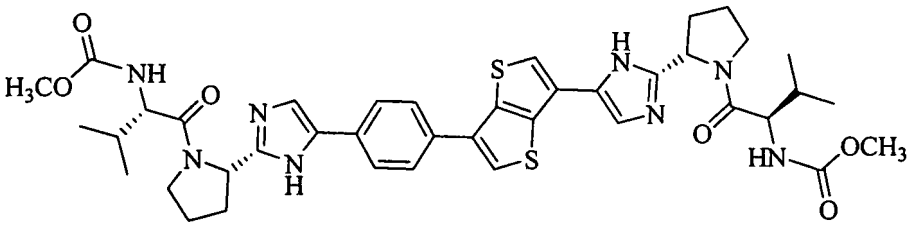
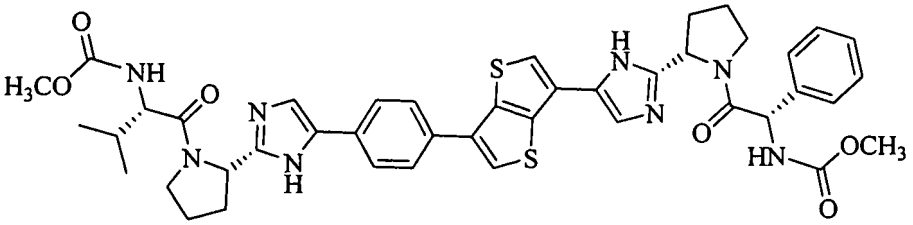
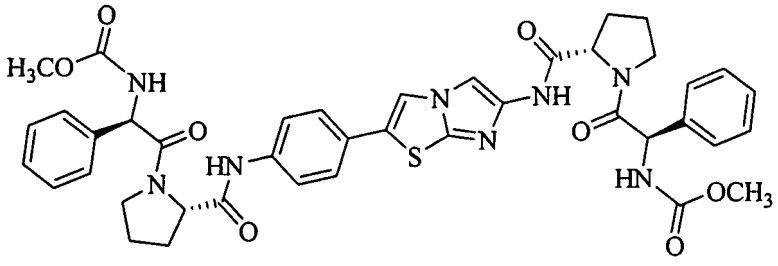
A42	 ;
A43	 ;
A44	 ;
A45	 ;
A46	 ;
A47	 ;
A48	 ;

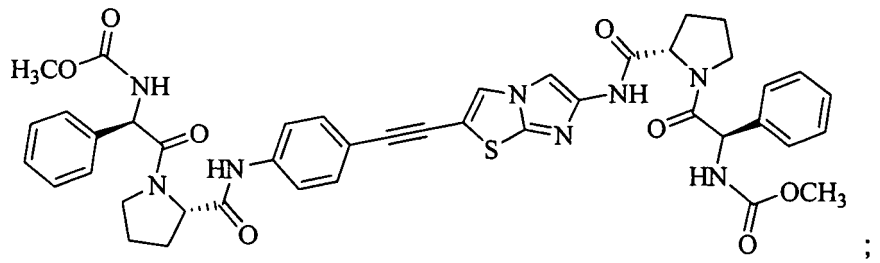
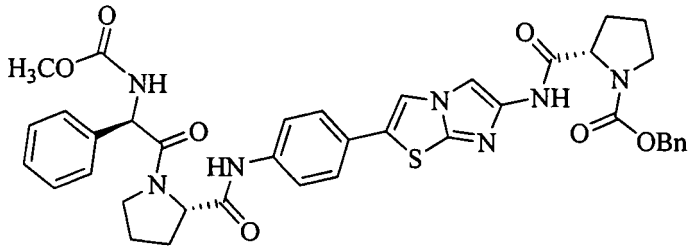
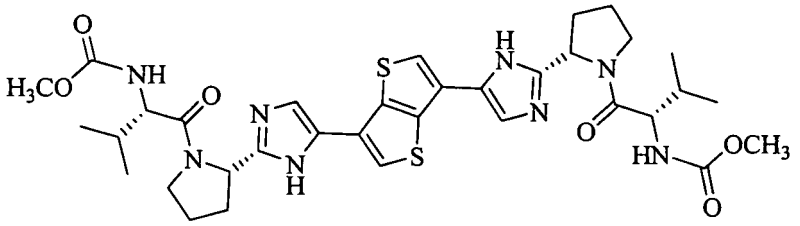
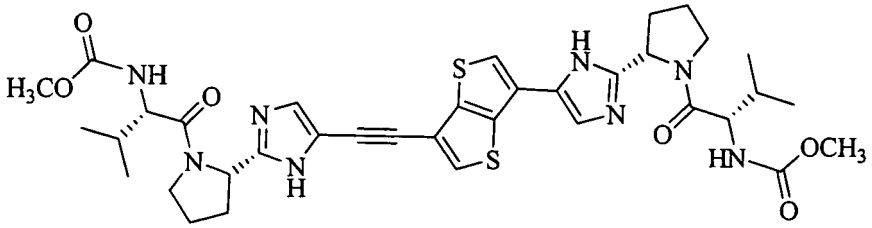
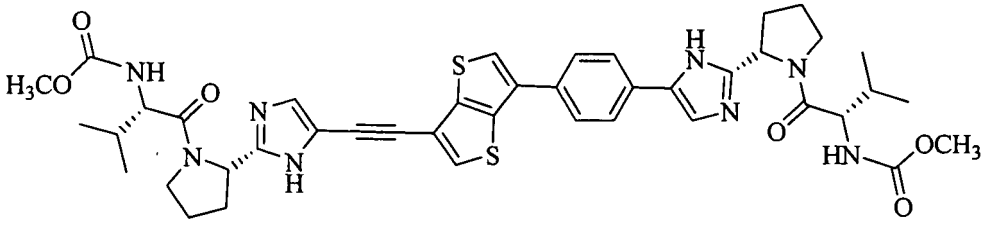
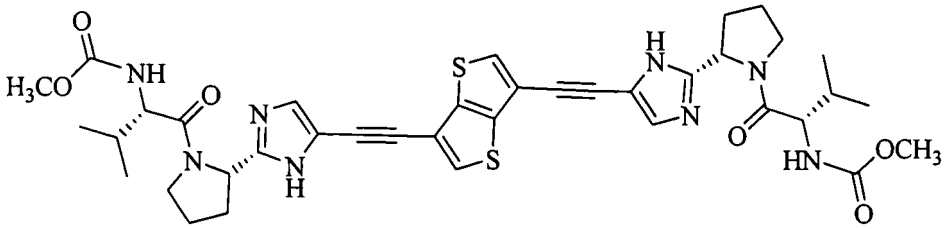
A49	 ;
A50	 ;
A51	 ;
A52	 ;
A53	 ;
A54	 ;

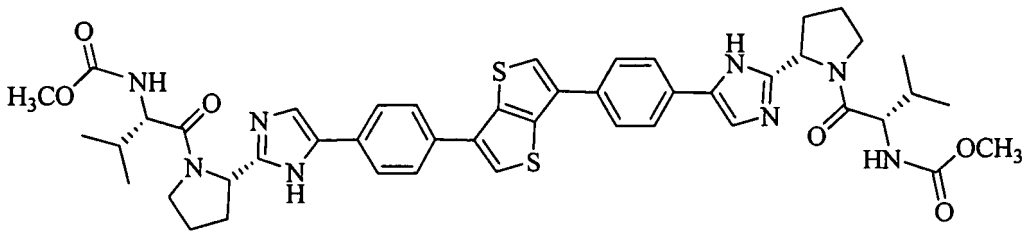
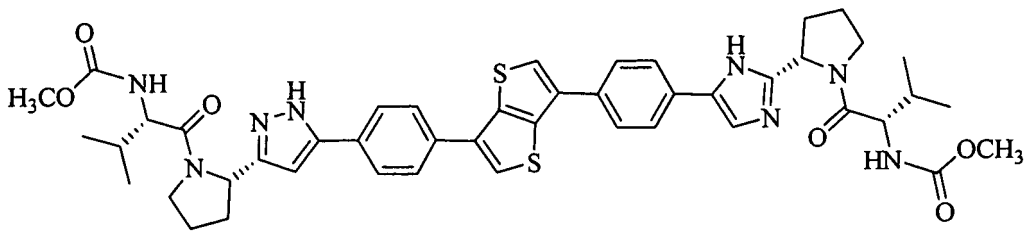
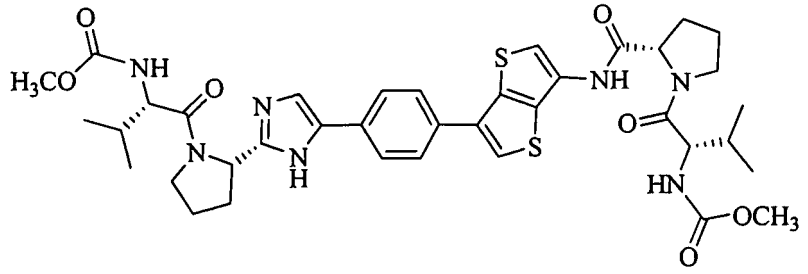
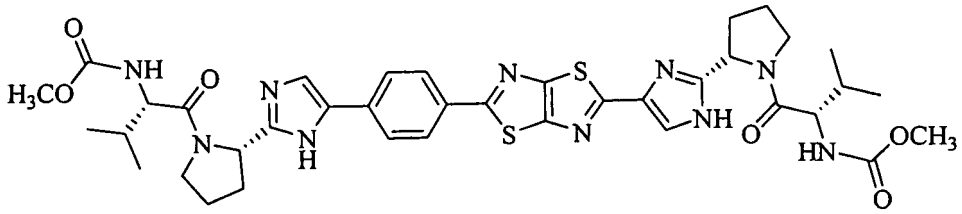
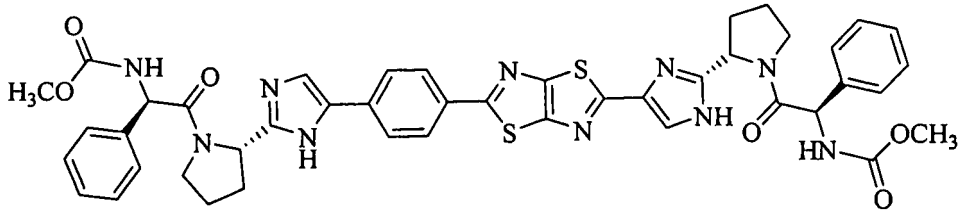
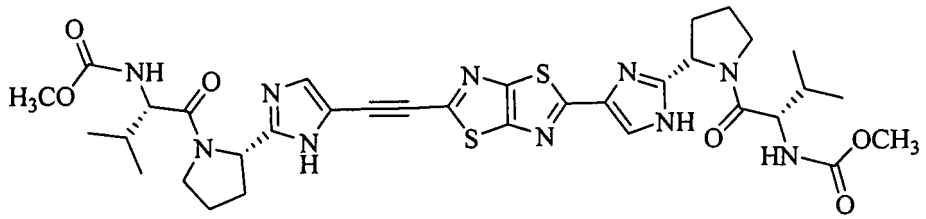
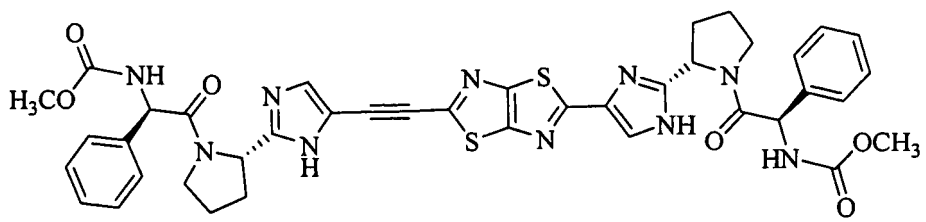
A55	 ;
A56	 ;
A57	 ;
A58	 ;
A59	 ;
A60	 ;

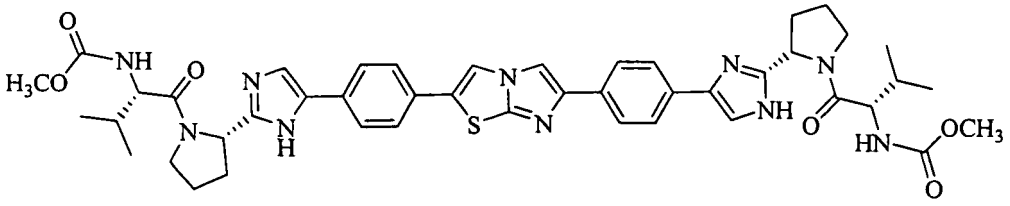
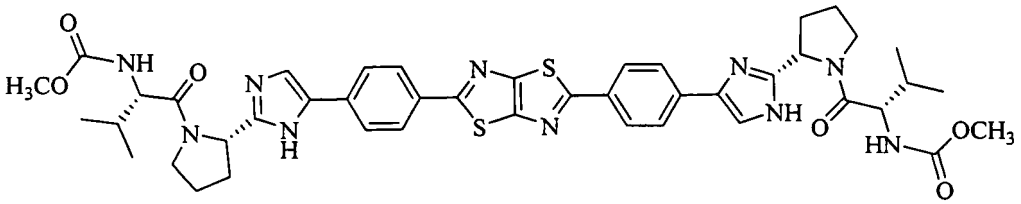
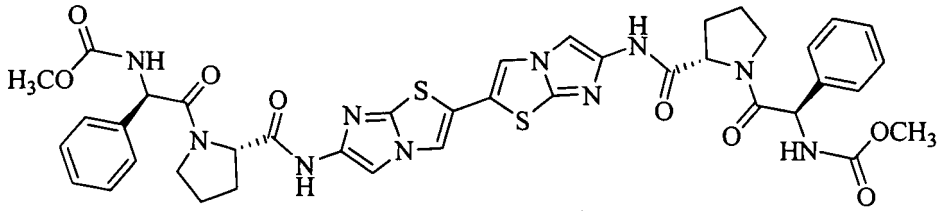
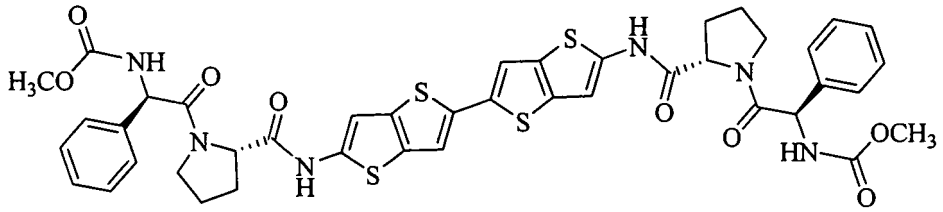
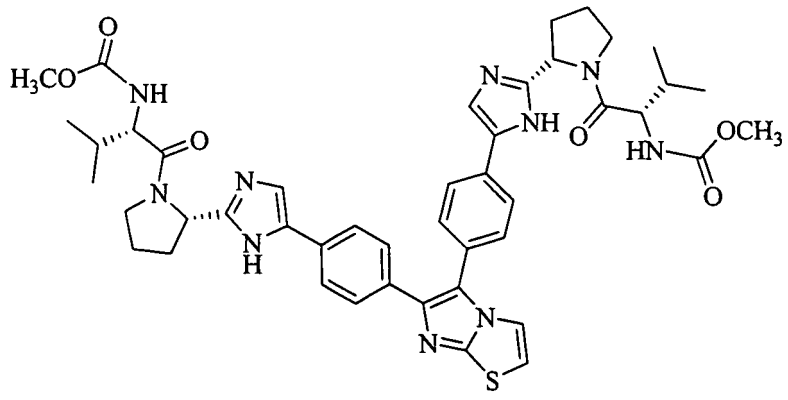
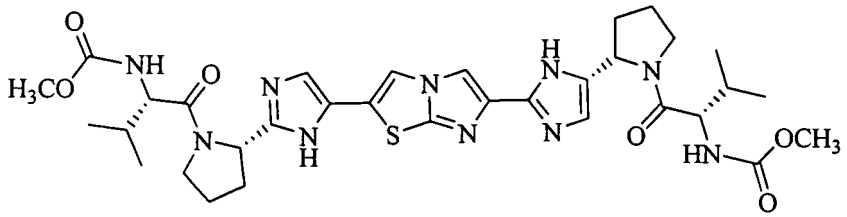
A61	 ;
A62	 ;
A63	 ;
A64	 ;
A65	 ;
A66	 ;

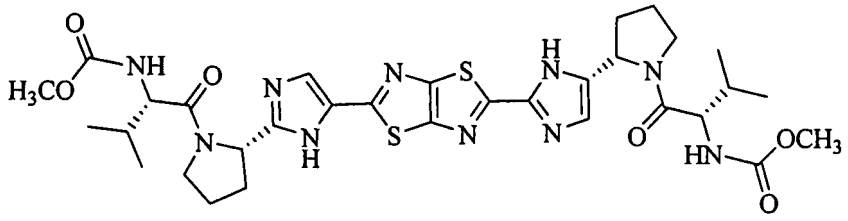
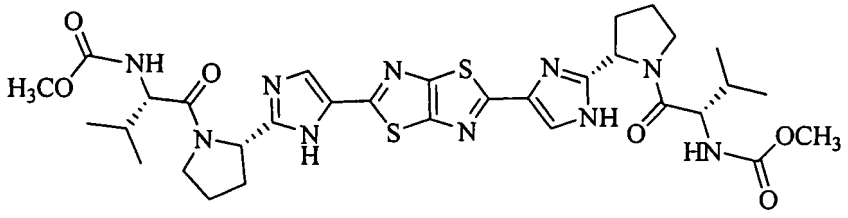
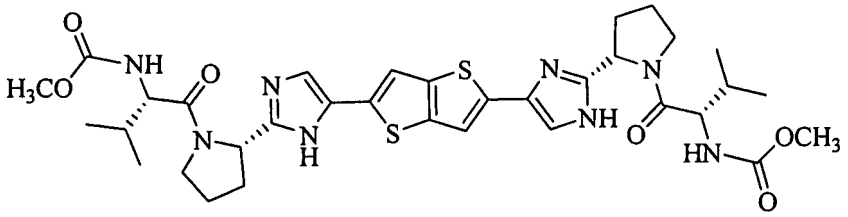
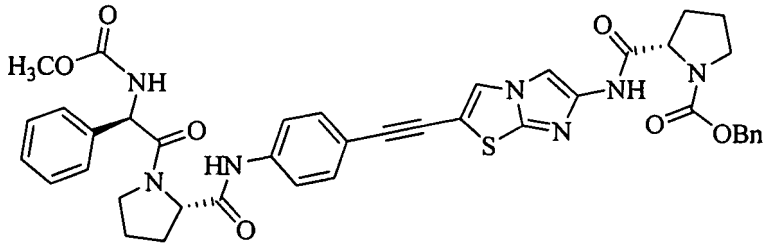
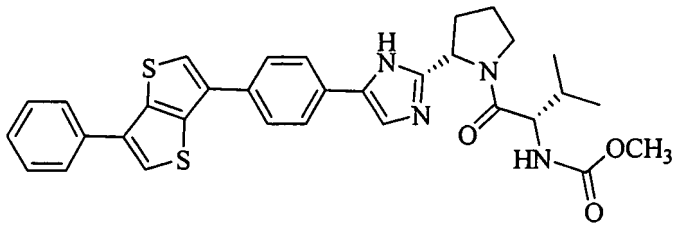
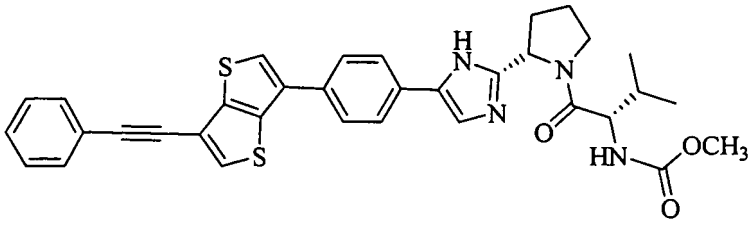
A67	 ;
A68	 ;
A69	 ;
A70	 ;
A71	 ;
A72	 ;
A73	 ;

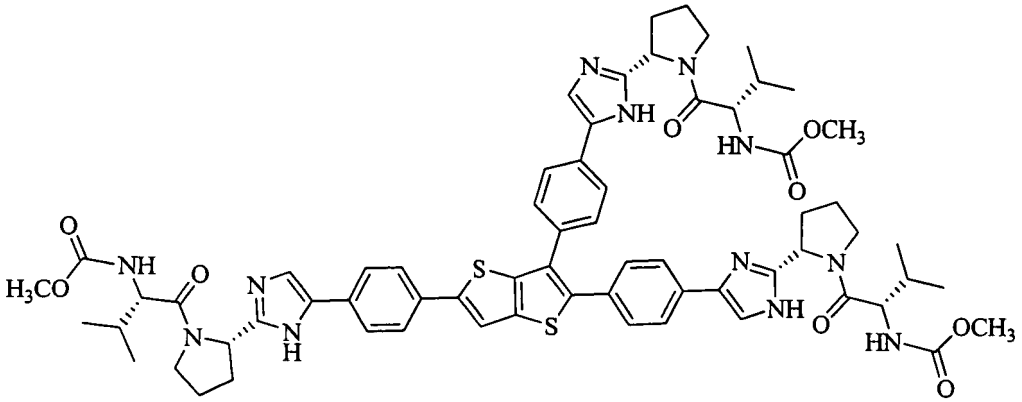
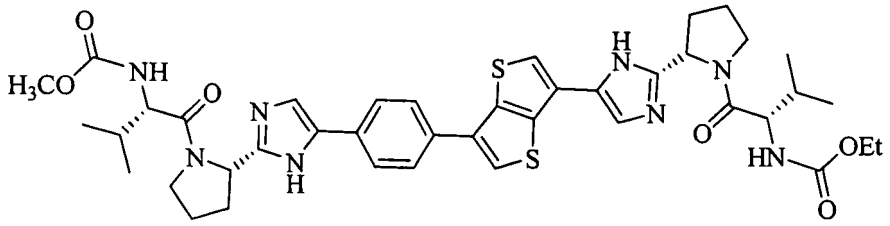
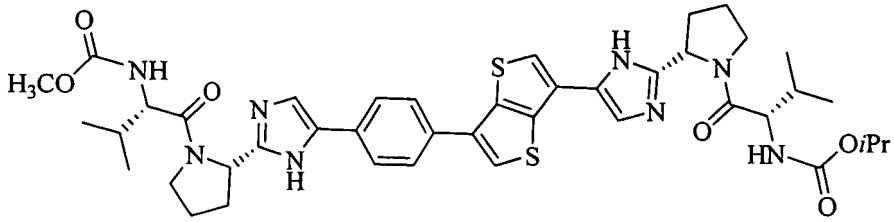
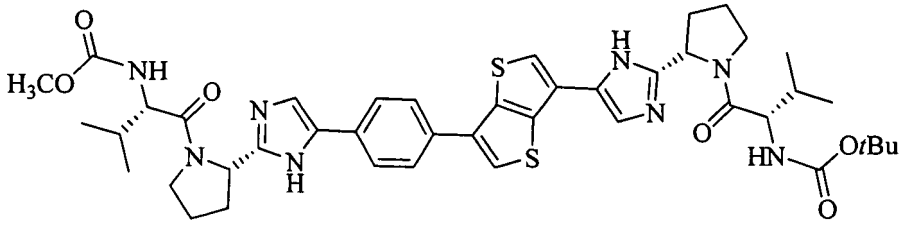
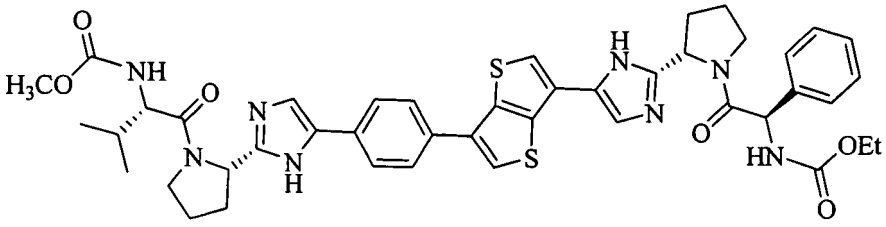
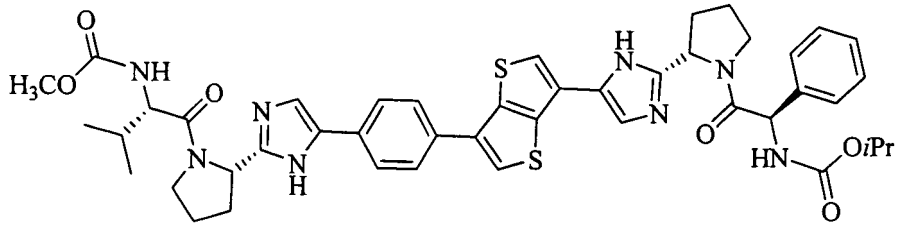
A74	 ;
A75	 ;
A76	 ;
A77	 ;
A78	 ;
A79	 ;

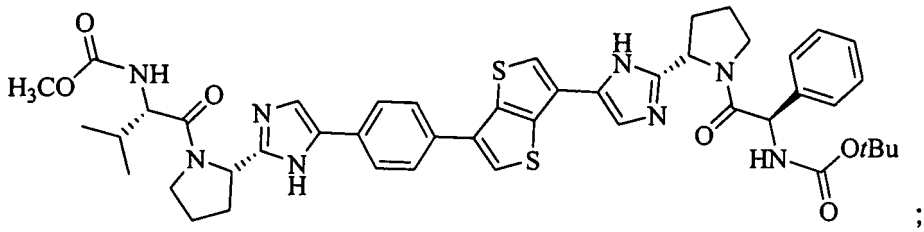
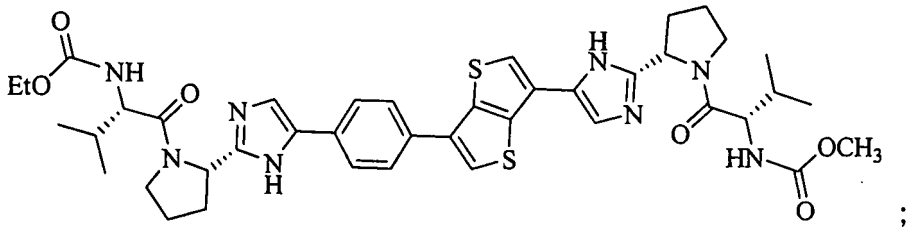
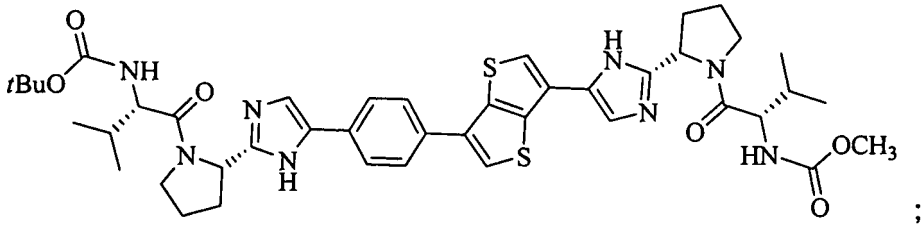
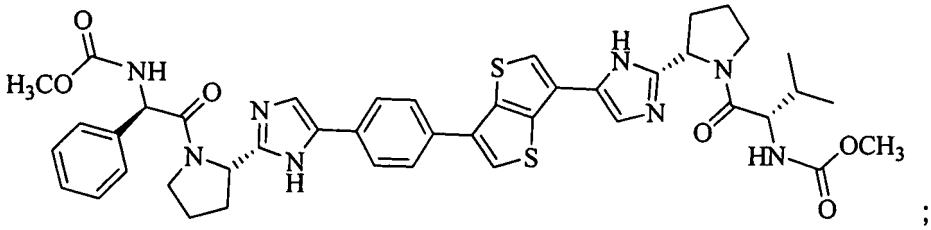
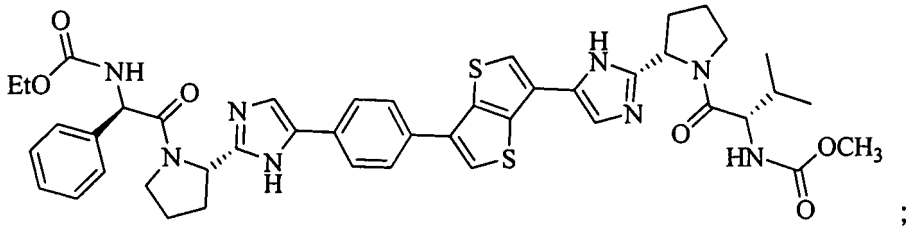
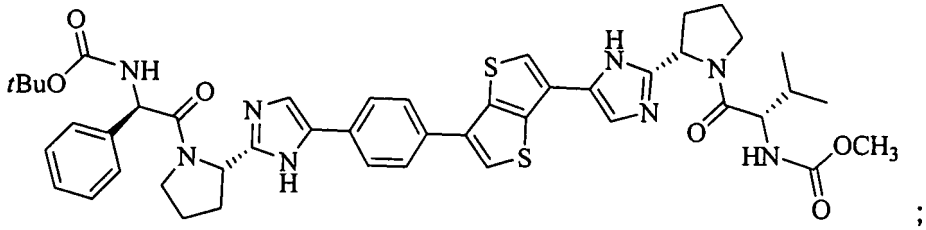
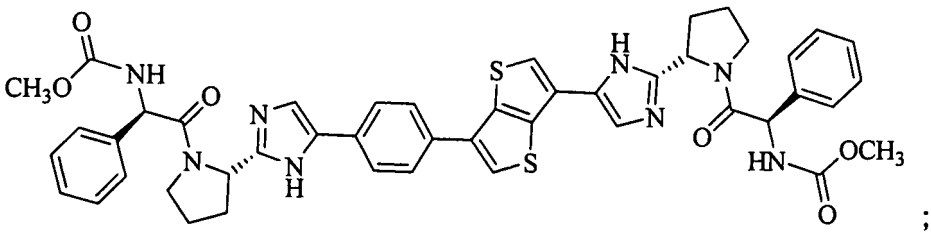
A80	 ;
A81	 ;
A82	 ;
A83	
A84	 ;
A85	 ;

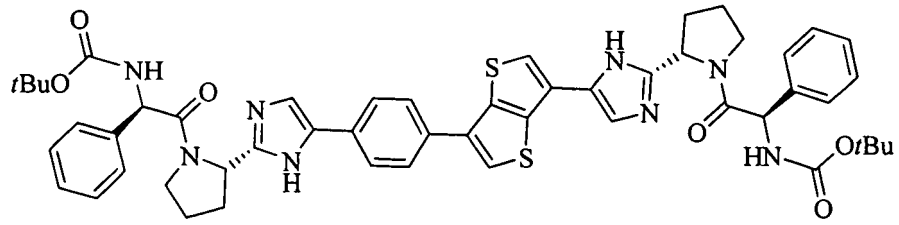
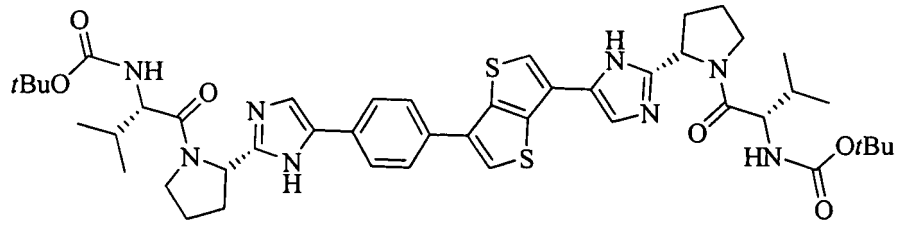
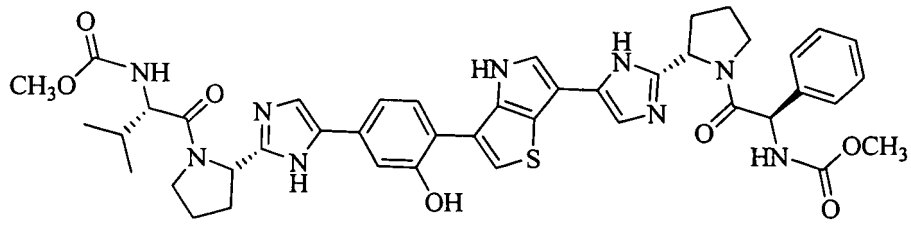
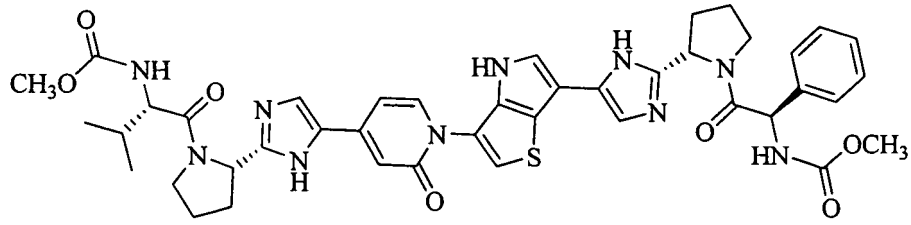
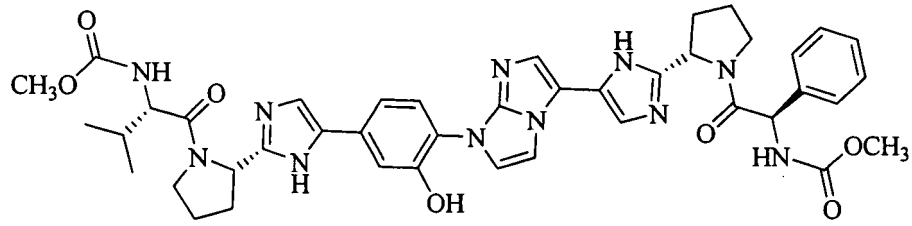
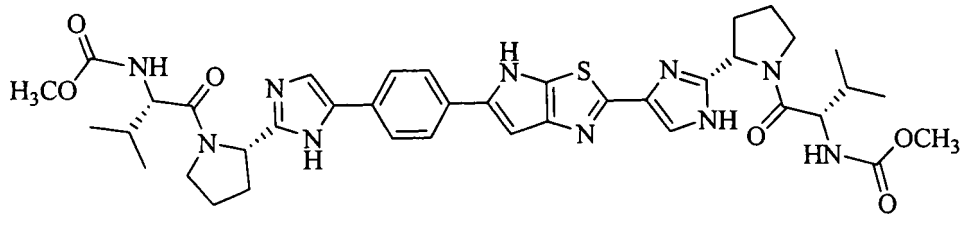
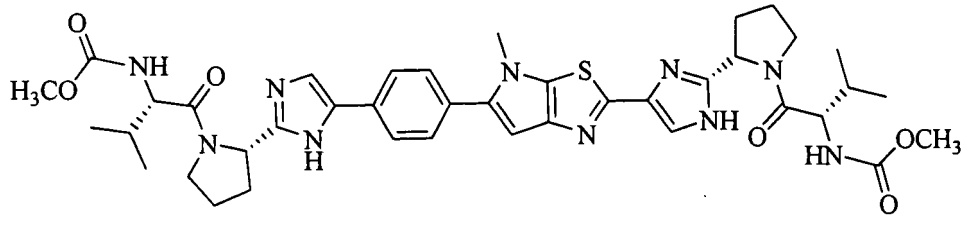
A86	 ;
A87	 ;
A88	 ;
A89	 ;
A90	 ;
A91	 ;
A92	 ;

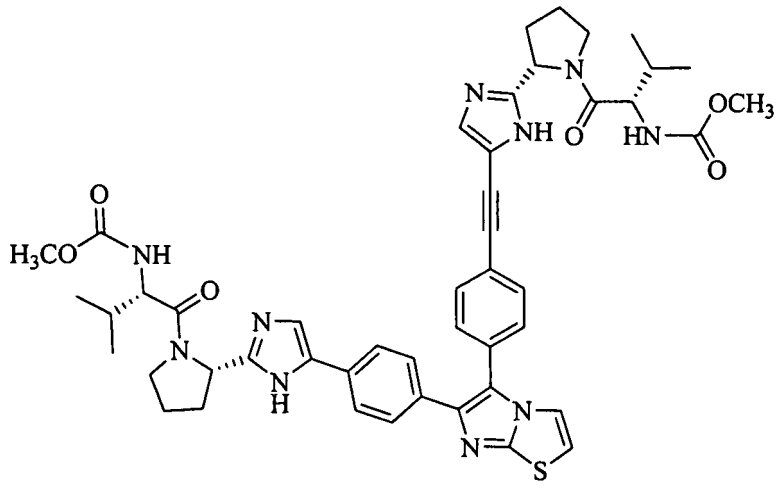
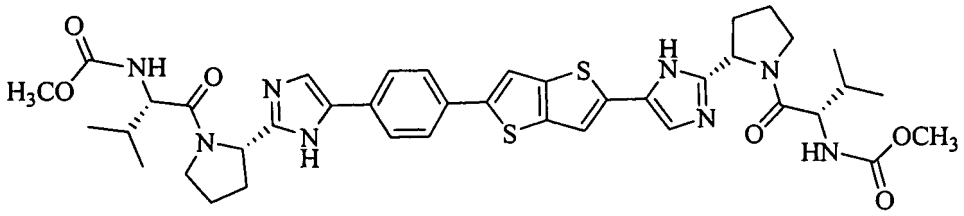
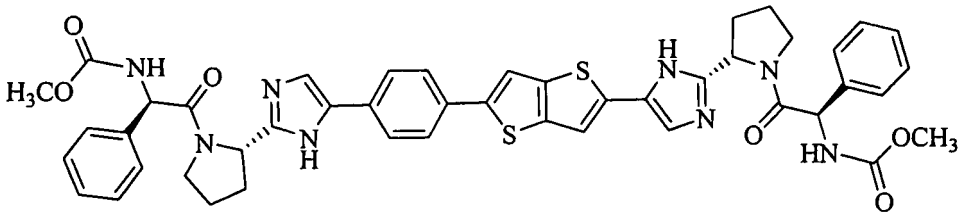
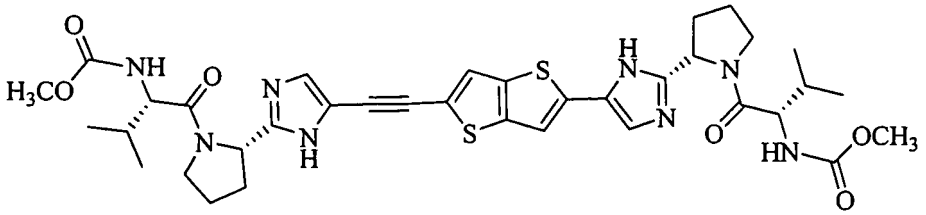
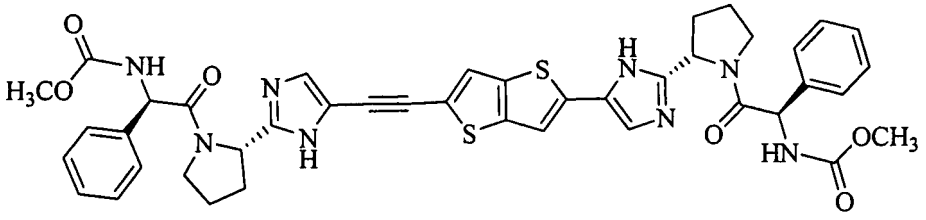
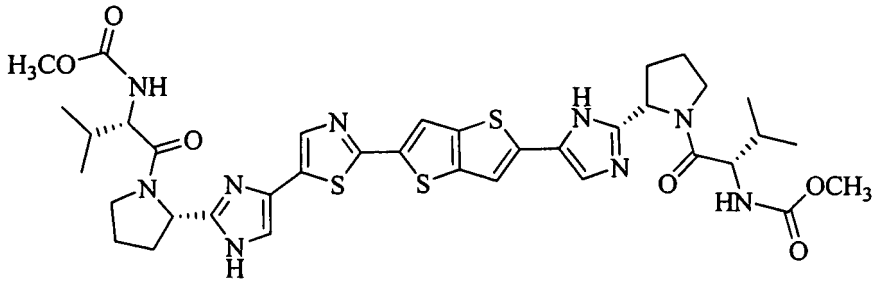
A93	 ;
A94	 ;
A95	 ;
A96	 ;
A97	 ;
A98	 ;

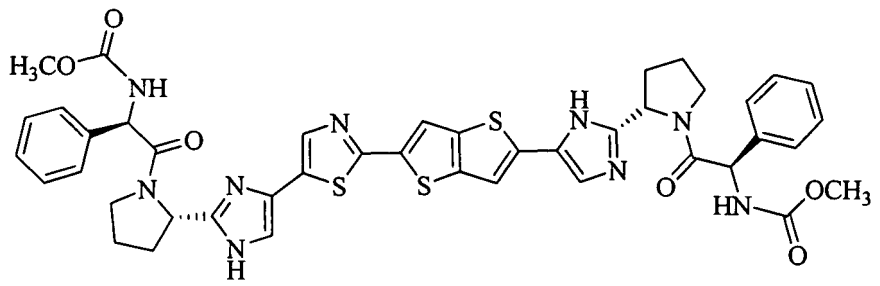
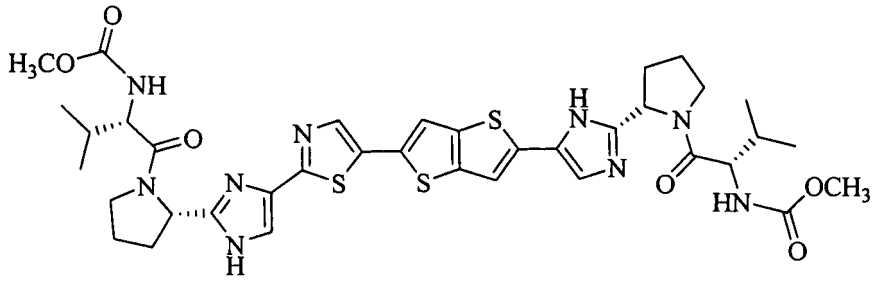
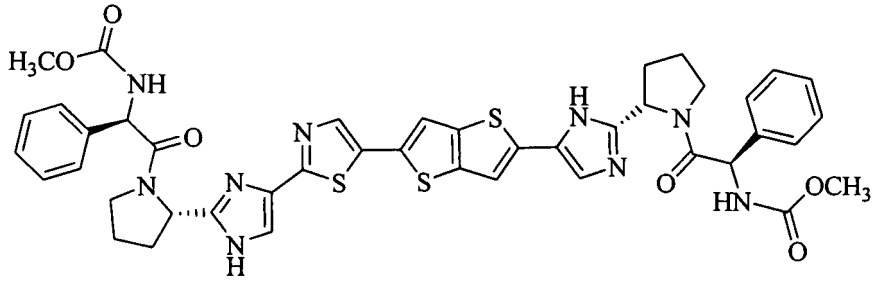
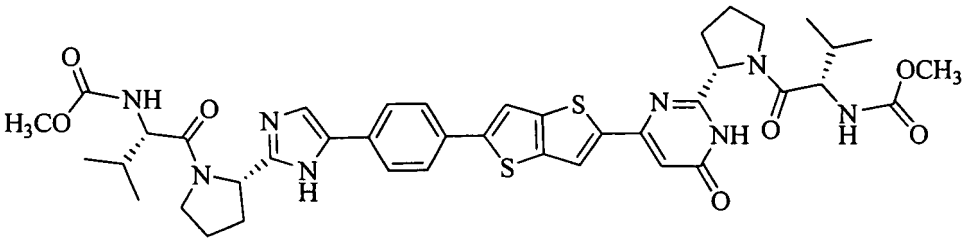
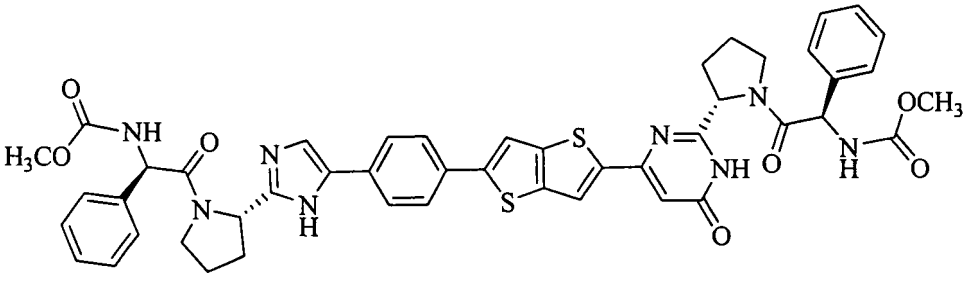
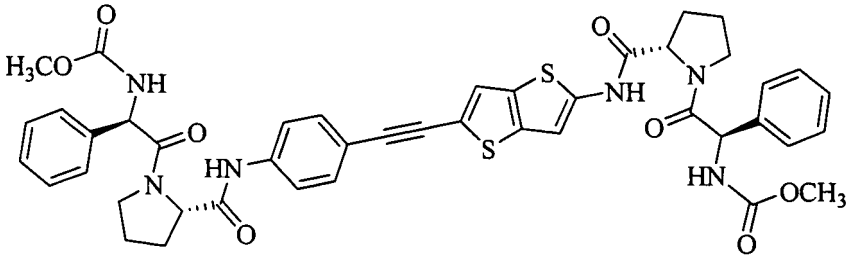
A99	 ;
A100	 ;
A101	 ;
A102	 ;
A103	 ;
A104	 ;

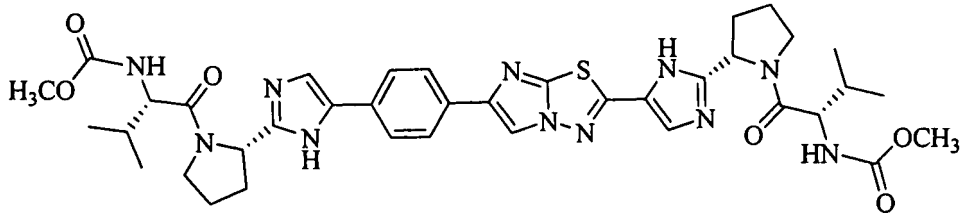
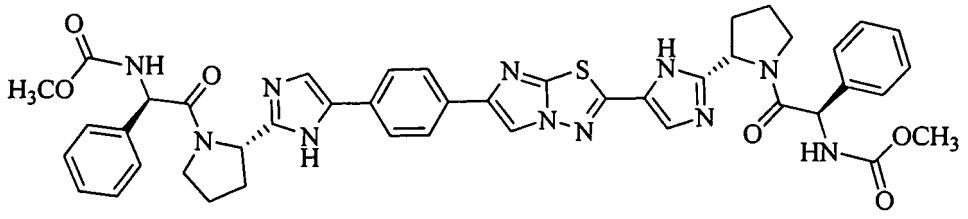
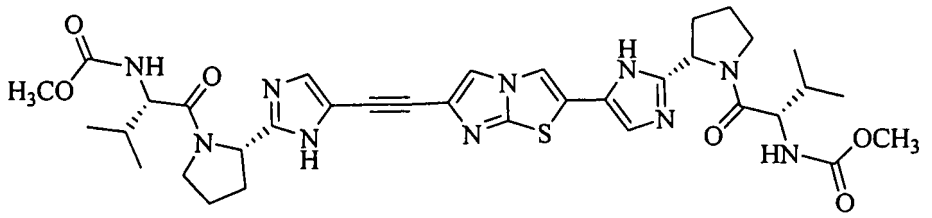
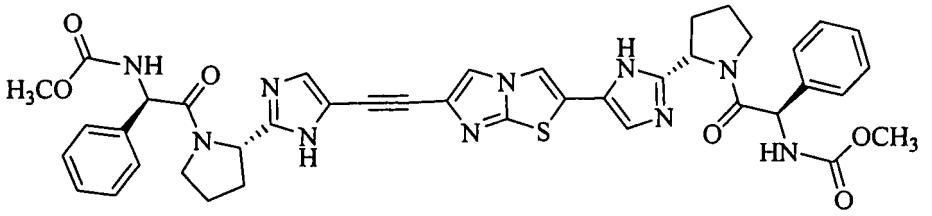
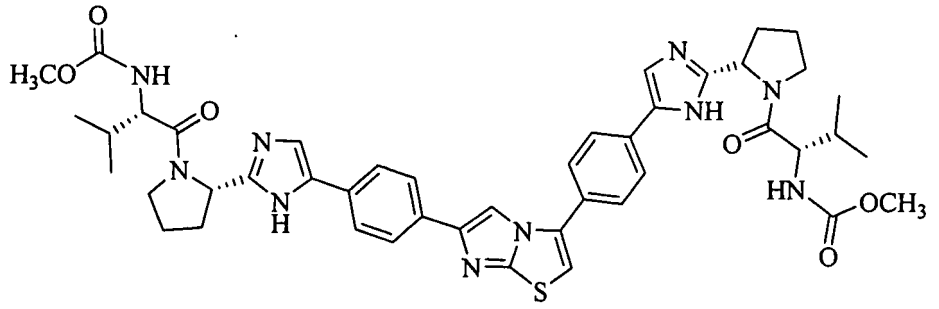
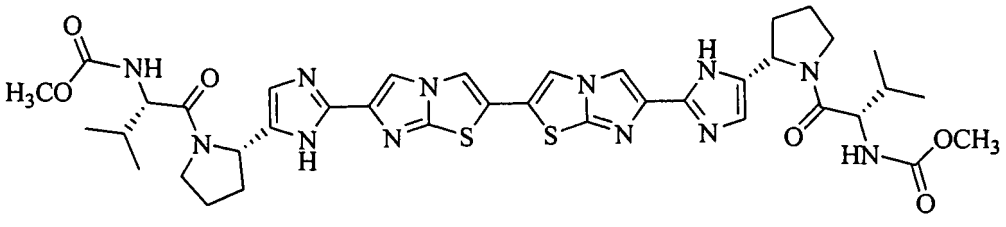
A105	 ;
A106	 ;
A107	 ;
A108	 ;
A109	 ;
A110	 ;

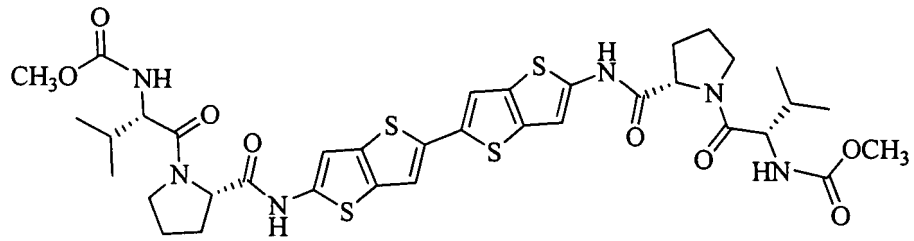
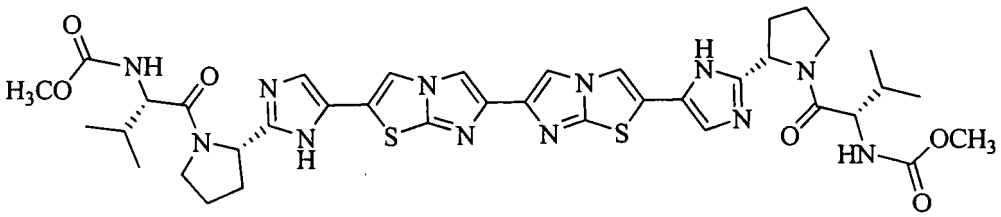
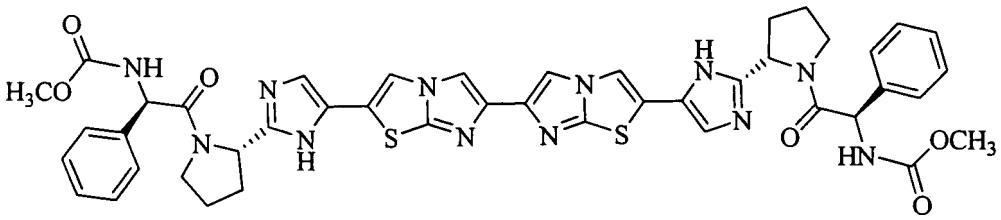
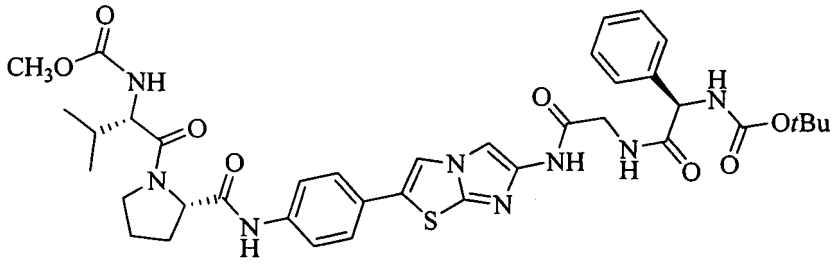
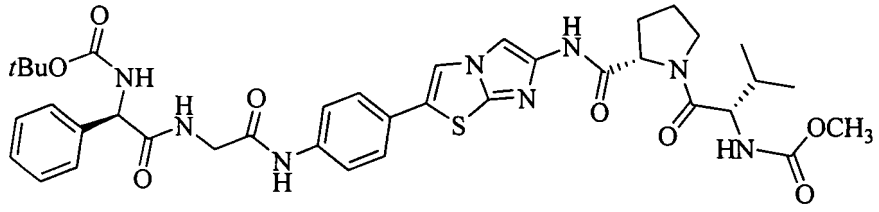
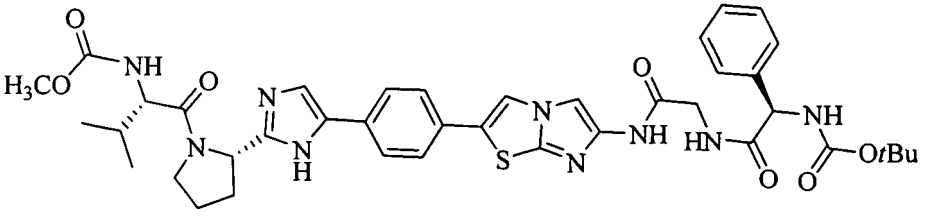
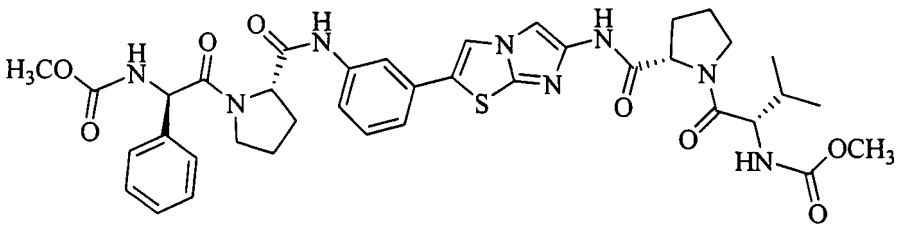
A111	 ;
A112	 ;
A113	 ;
A114	 ;
A115	 ;
A116	 ;
A117	 ;

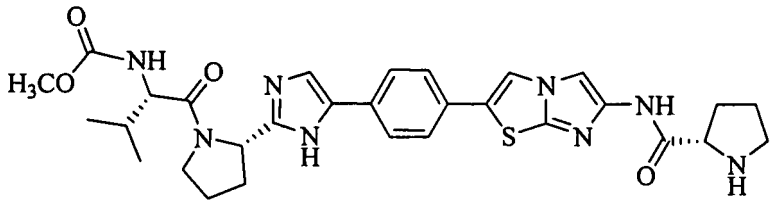
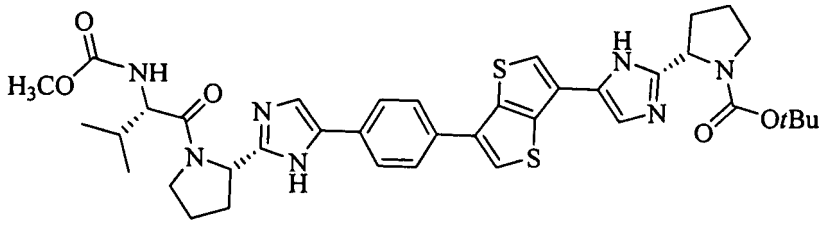
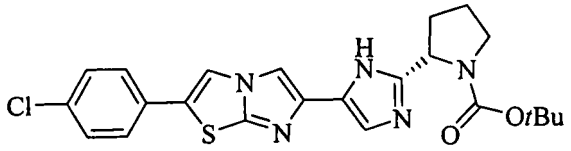
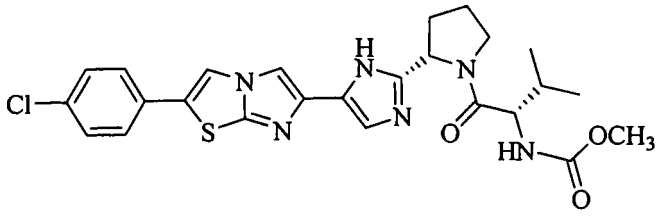
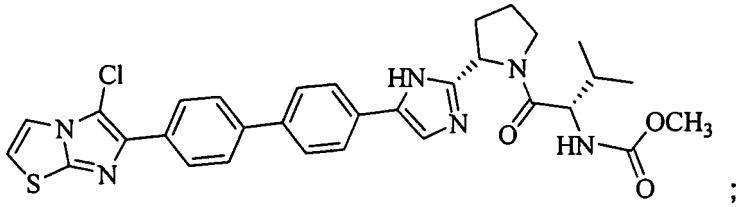
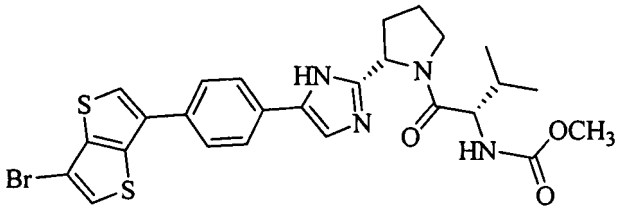
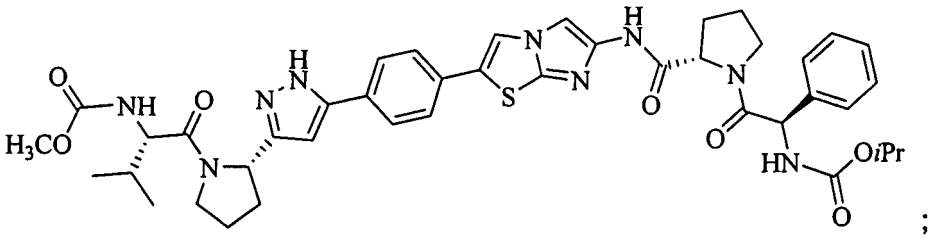
A118	 ;
A119	 ;
A120	 ;
A121	 ;
A122	 ;
A123	 ;
A124	 ;

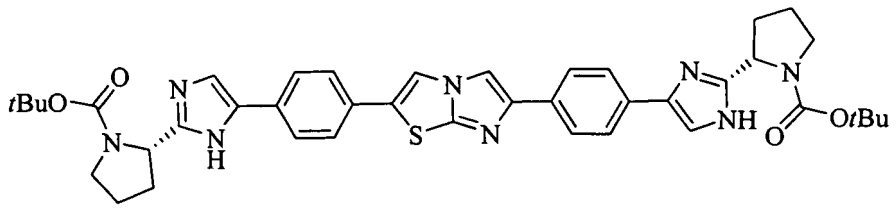
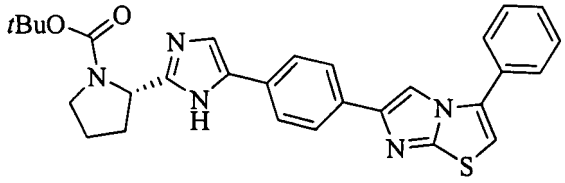
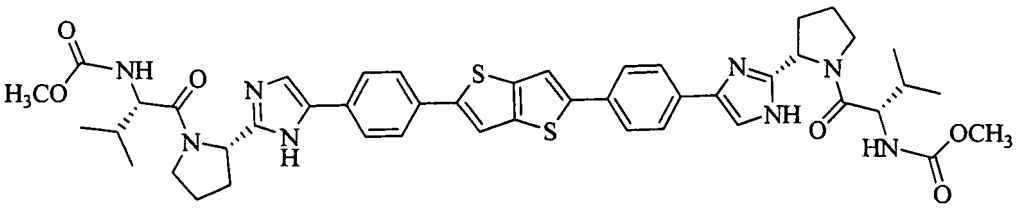
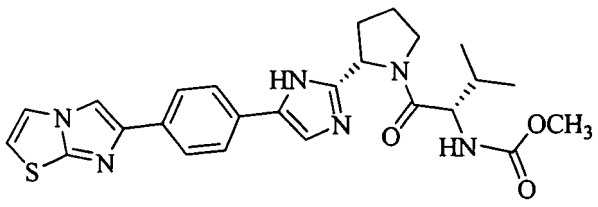
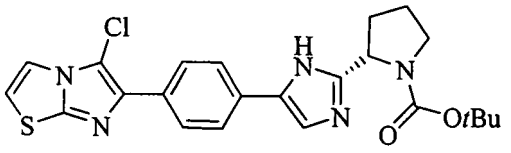
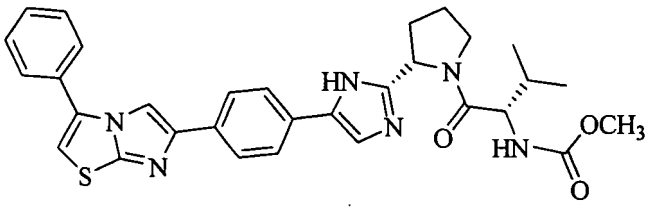
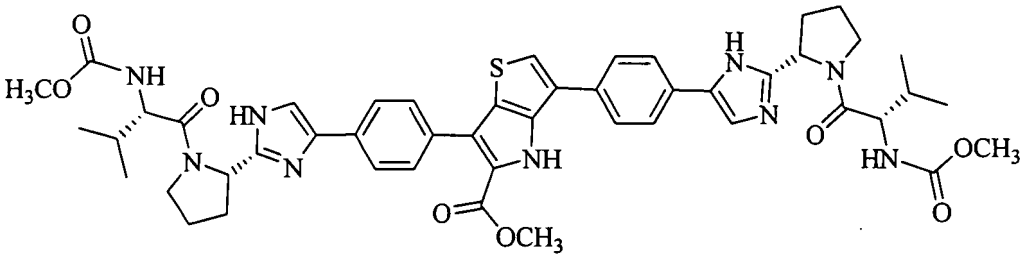
A125	 ;
A126	 ;
A127	 ;
A128	 ;
A129	 ;
A130	 ;

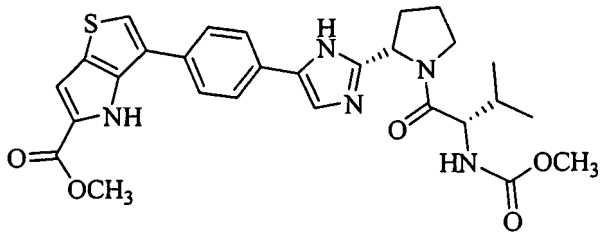
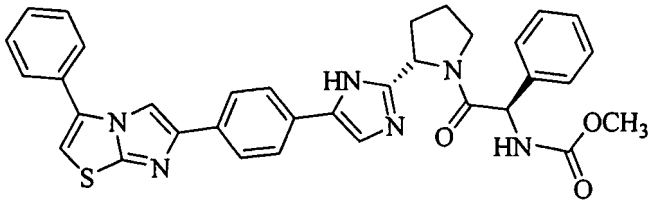
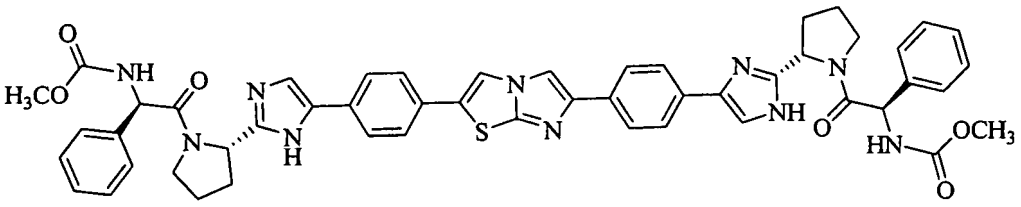
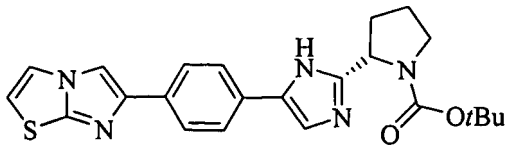
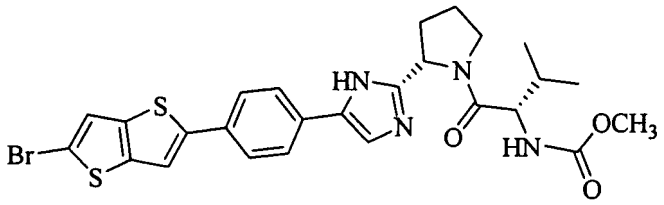
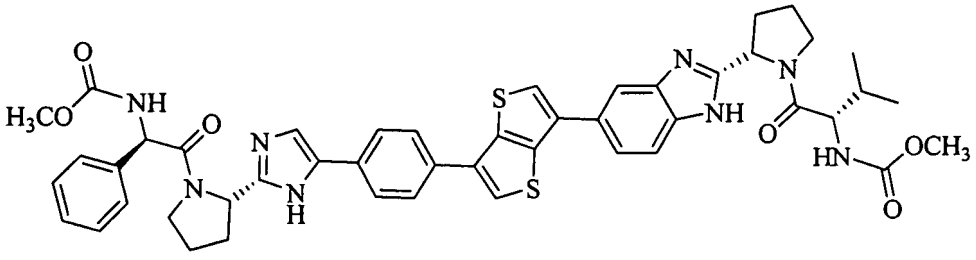
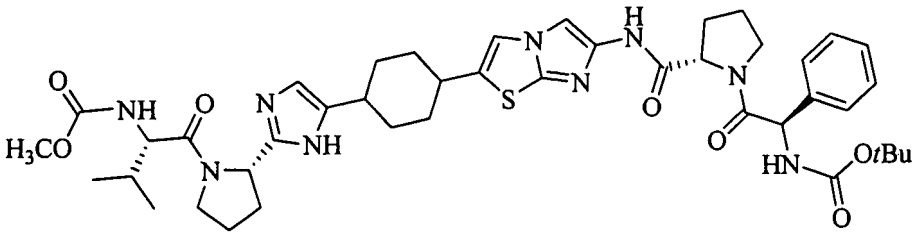
A131	 ;
A132	 ;
A133	 ;
A134	 ;
A135	 ;
A136	 ;

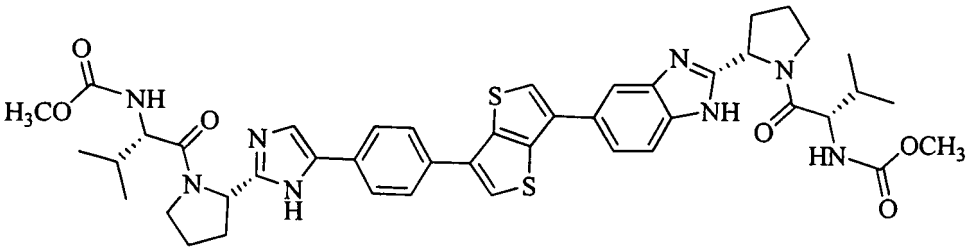
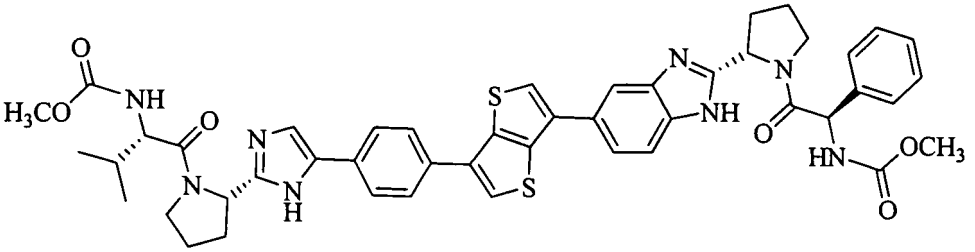
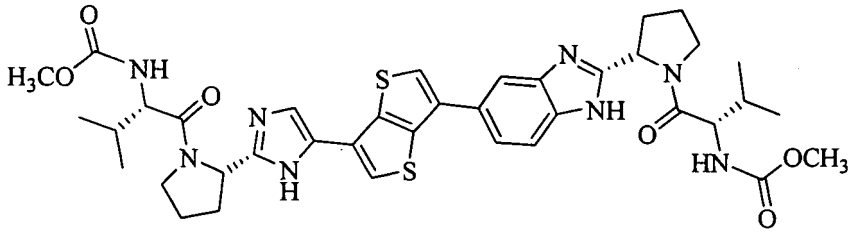
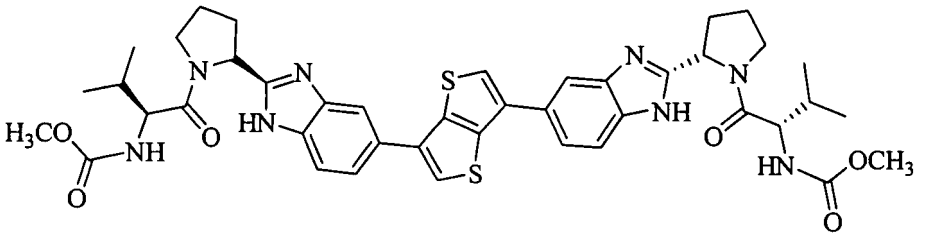
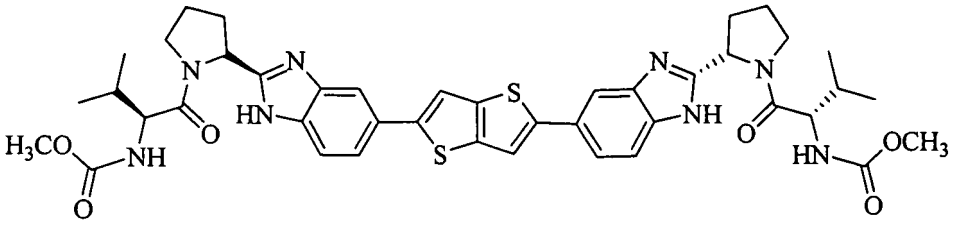
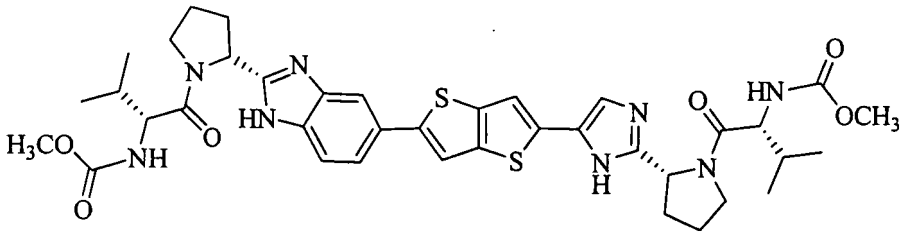
A137	 ;
A138	 ;
A139	 ;
A140	 ;
A141	 ;
A142	 ;

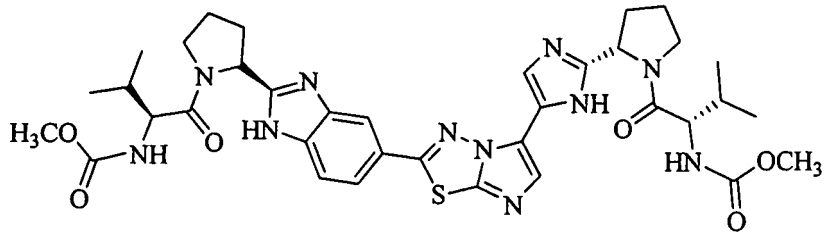
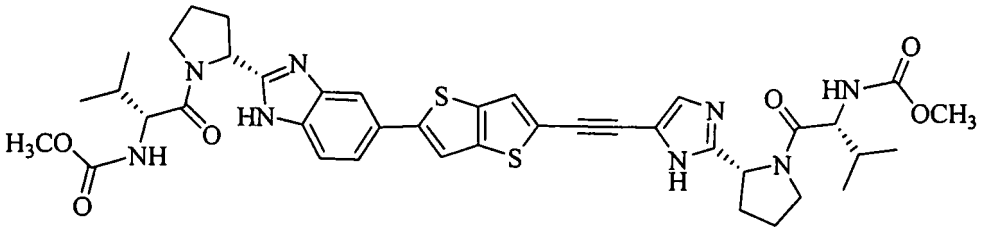
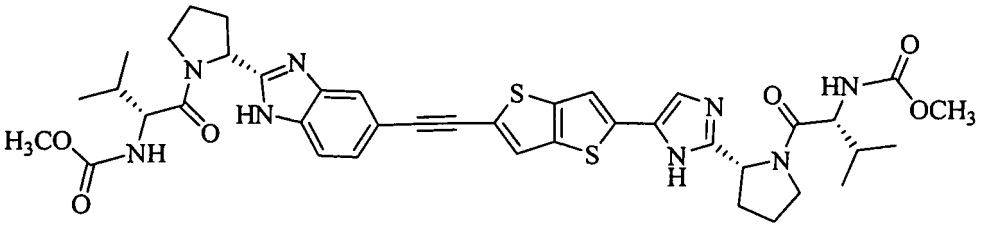
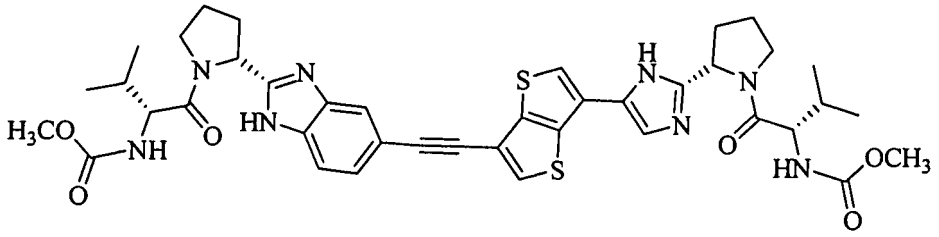
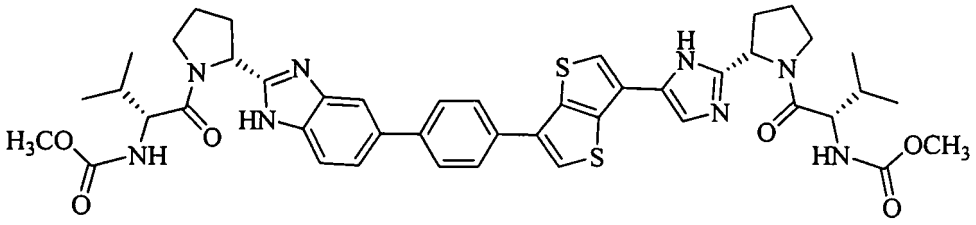
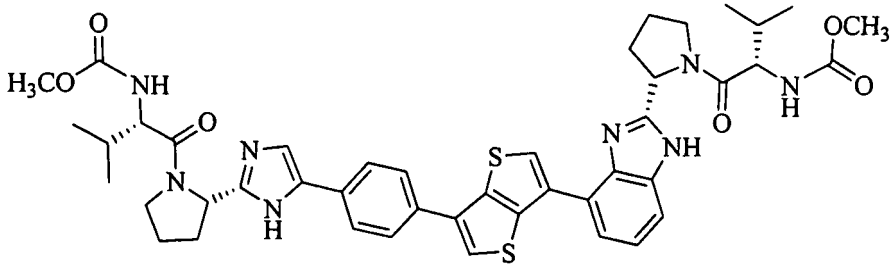
A143	 ;
A144	 ;
A145	 ;
A146	 ;
A147	
A148	 ;
A149	 ;

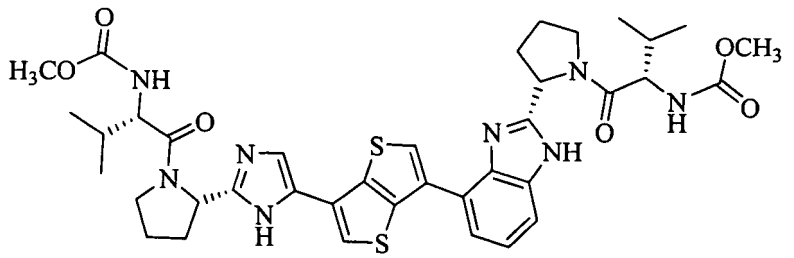
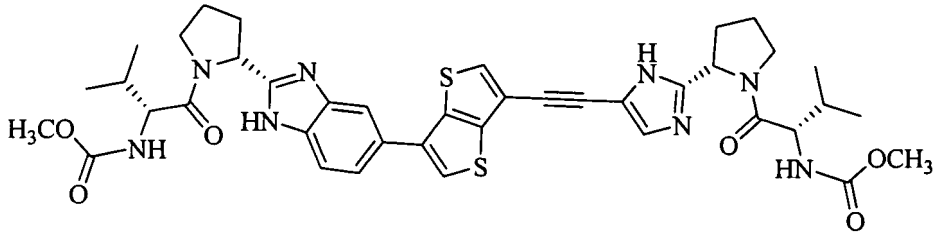
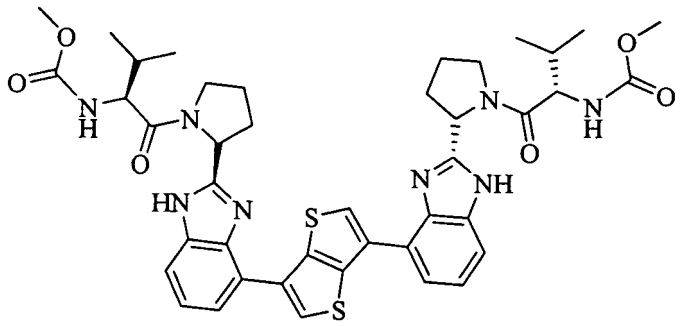
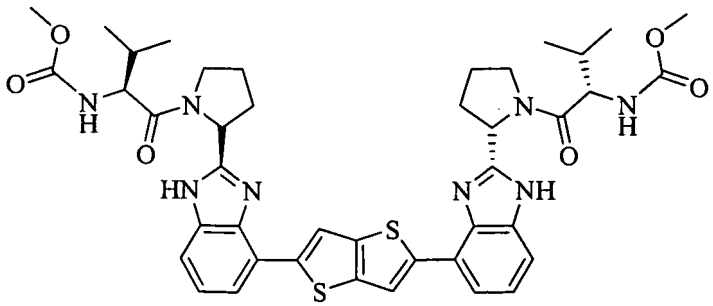
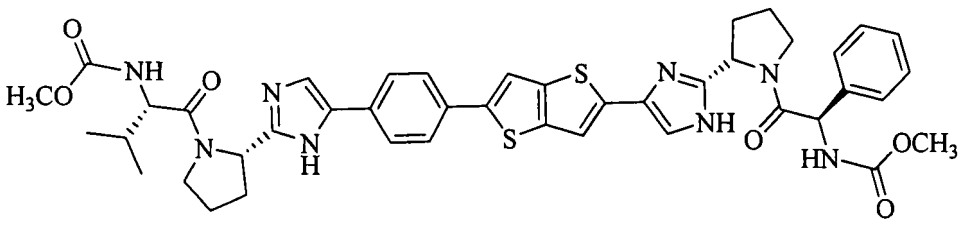
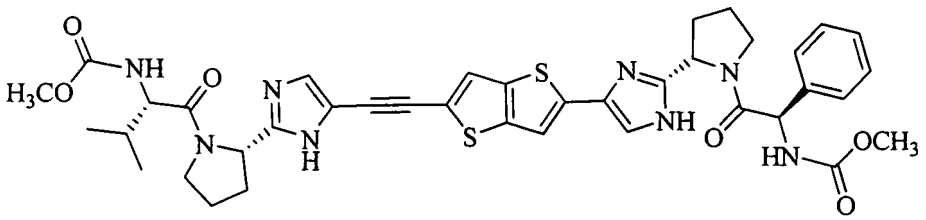
A150	 ;
A151	 ;
A152	 ;
A153	 ;
A154	 ;
A155	 ;
A156	 ;

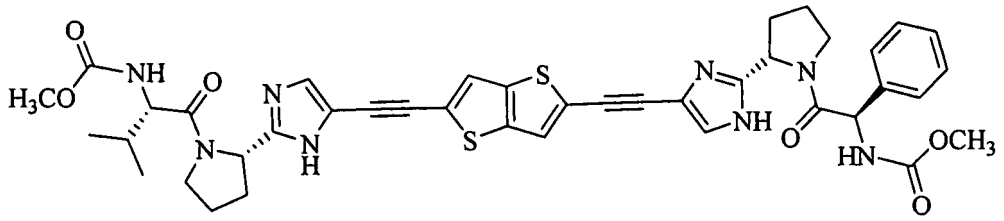
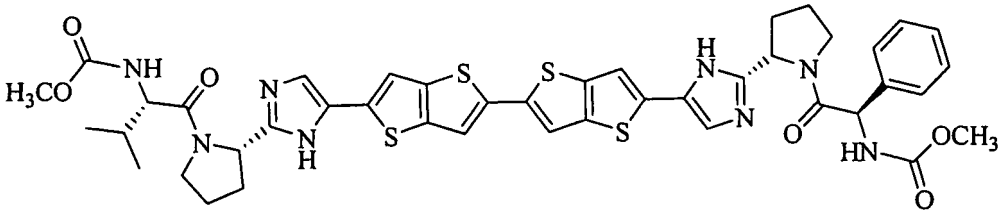
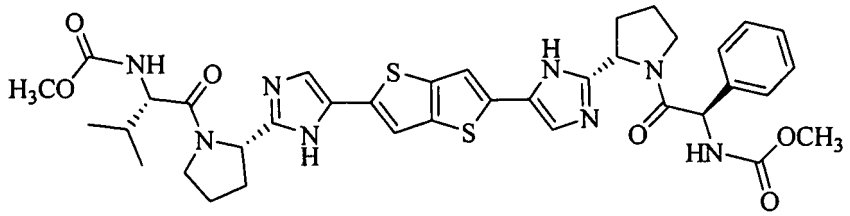
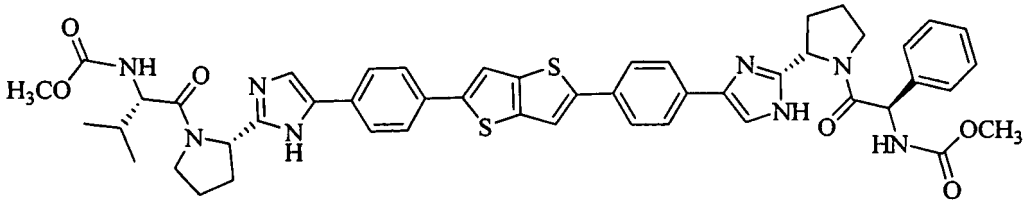
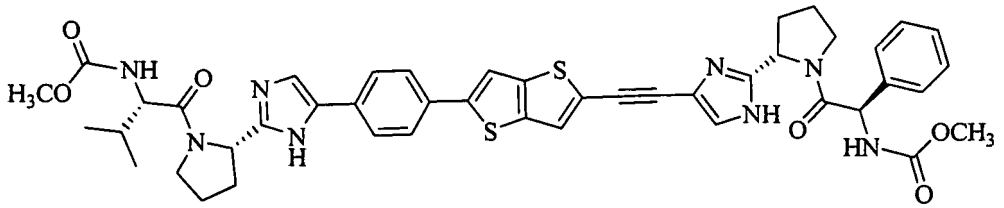
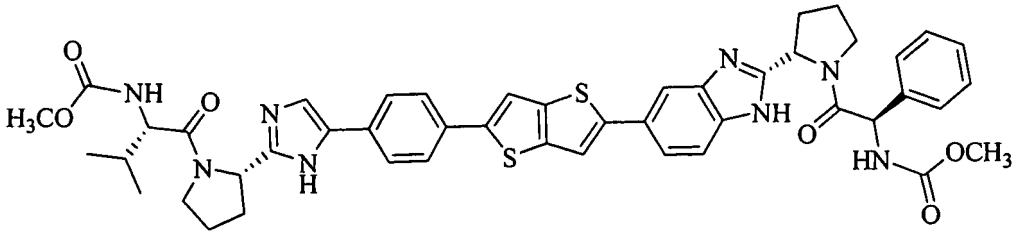
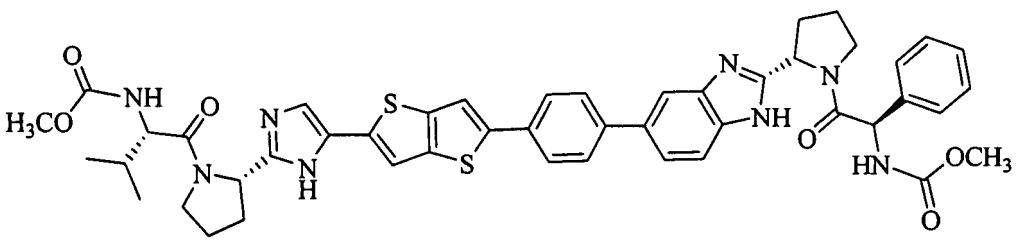
A157	 ;
A158	 ;
A159	 ;
A160	 ;
A161	 ;
A162	 ;
A163	 ;

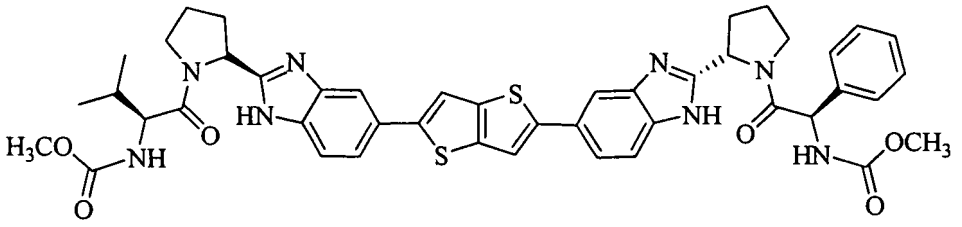
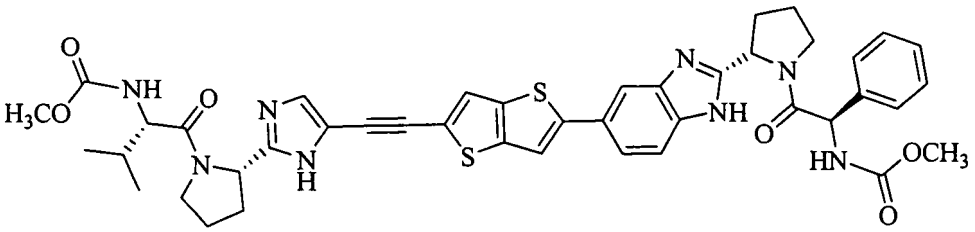
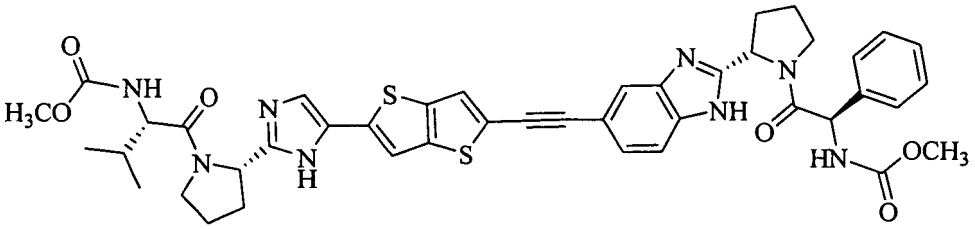
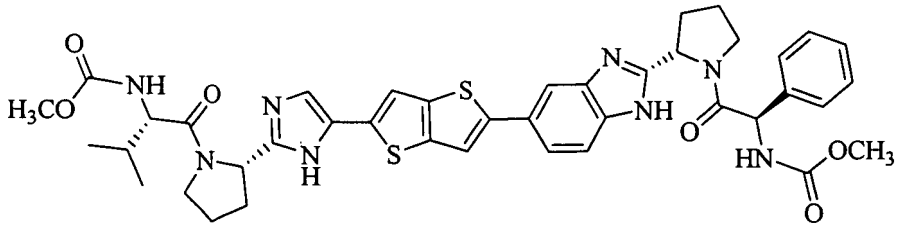
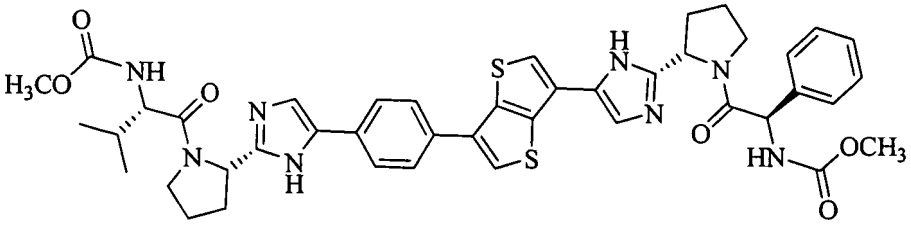
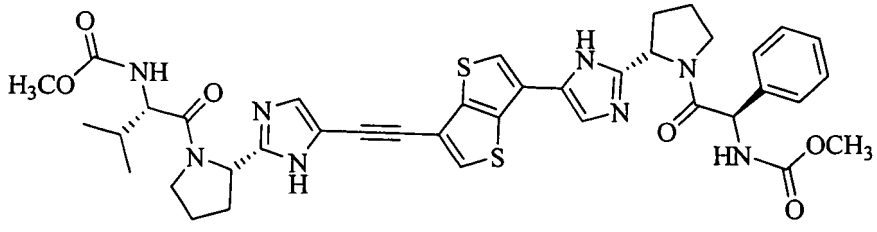
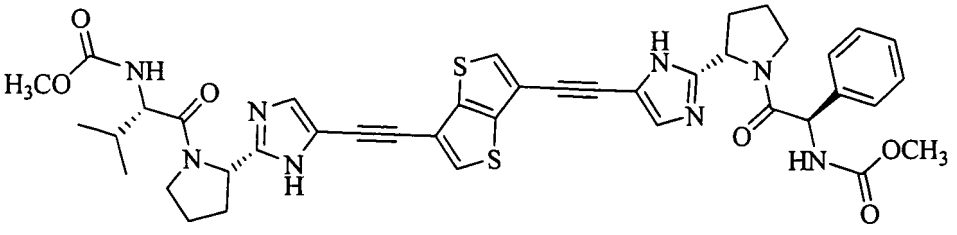
A164	 ;
A165	 ;
A166	 ;
A167	 ;
A168	 ;
A169	 ;
A170	 ;

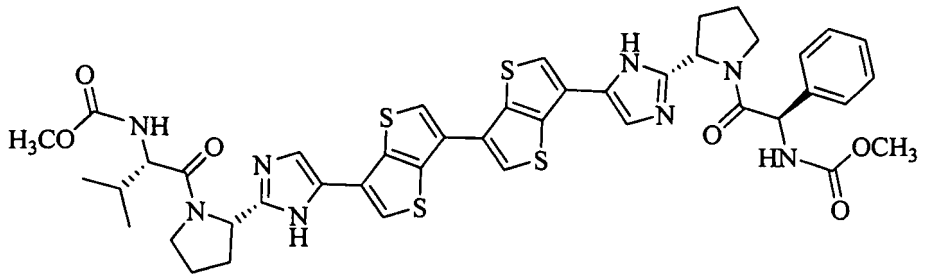
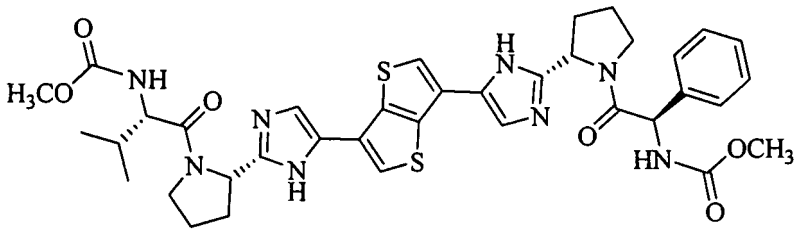
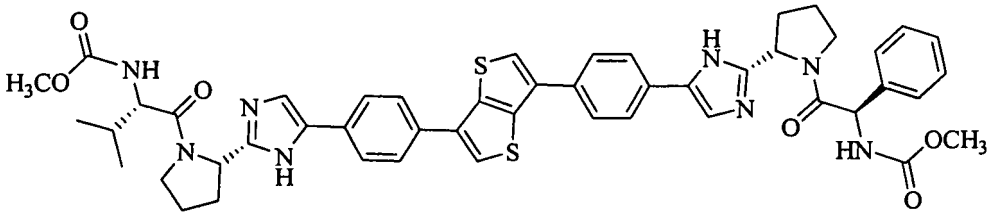
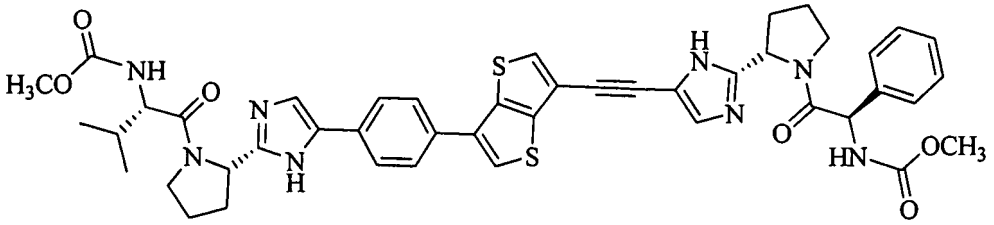
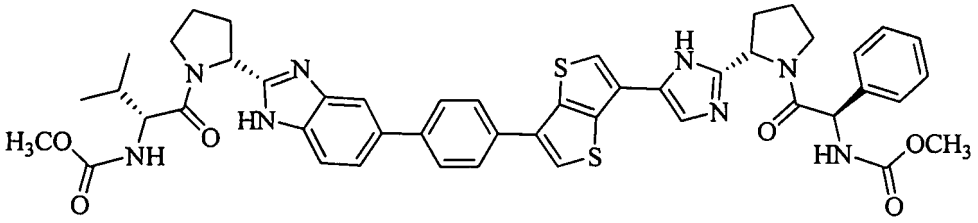
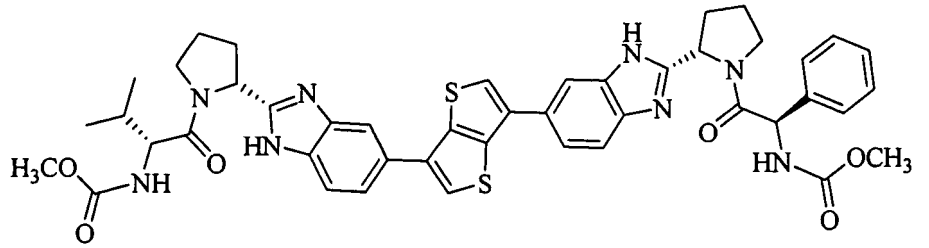
A171	 ;
A172	 ;
A173	 ;
A174	 ;
A175	 ;
A176	 ;

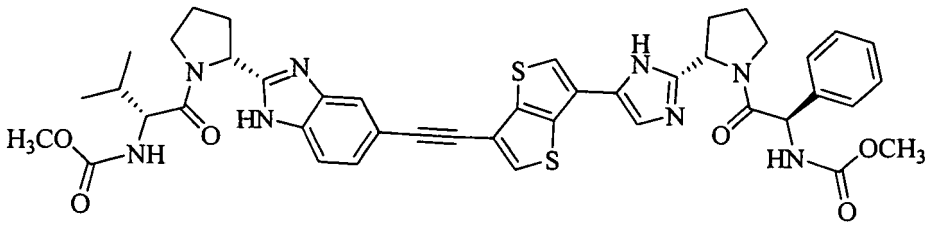
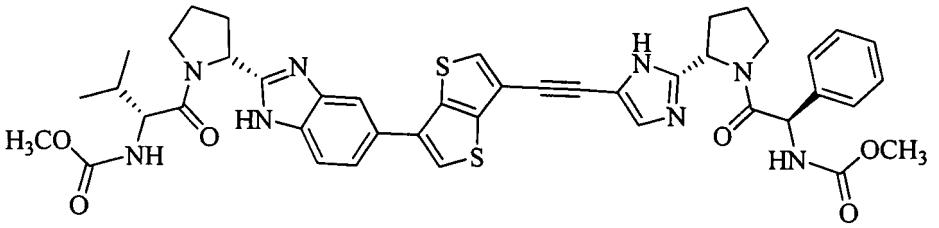
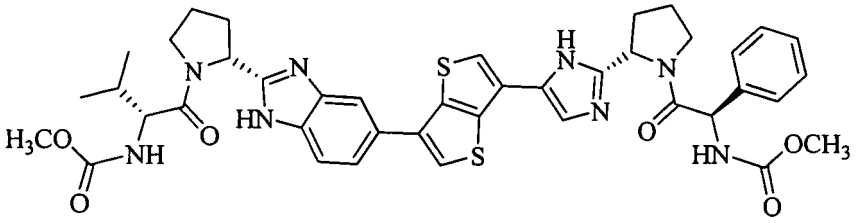
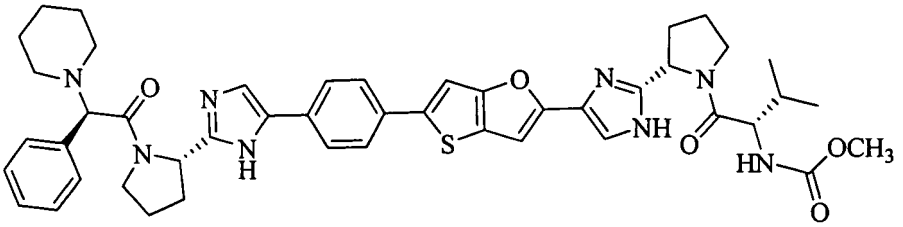
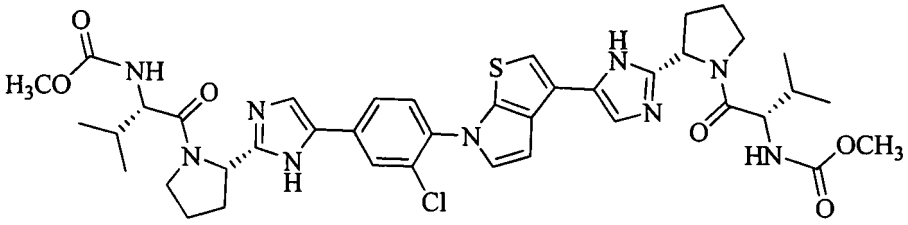
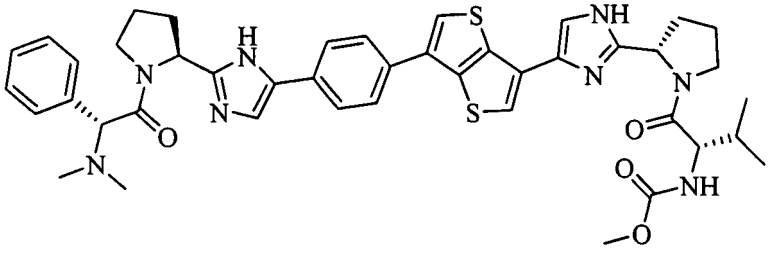
A177	 ;
A178	 ;
A179	 ;
A180	 ;
A181	 ;
A182	 ;

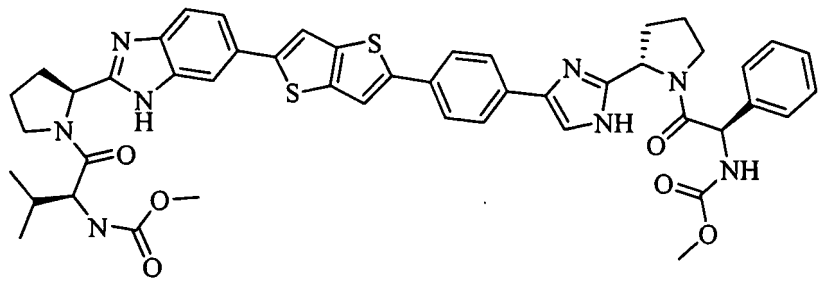
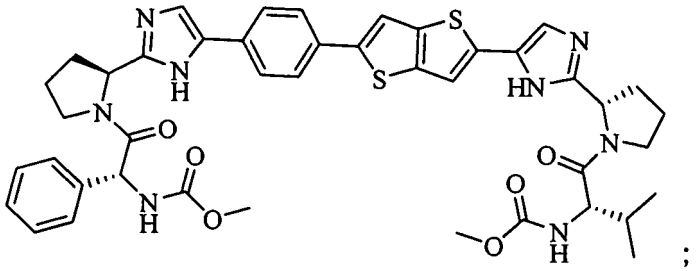
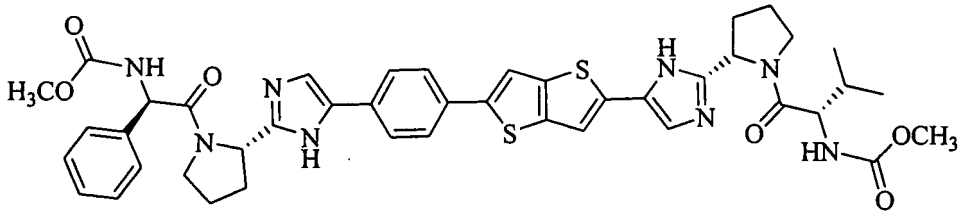
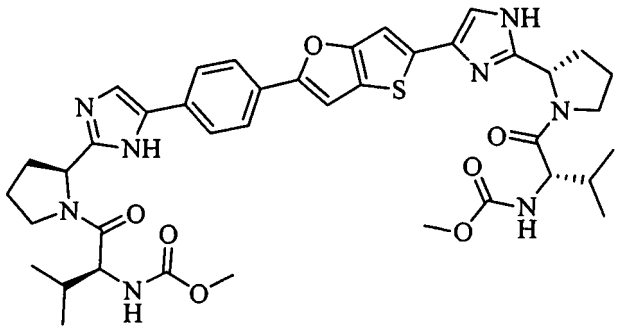
A183	 ;
A184	 ;
A185	 ;
A186	 ;
A187	 ;
A188	 ;

A189	 ;
A190	 ;
A191	 ;
A192	 ;
A193	 ;
A194	 ;
A195	 ;

A196	 ;
A197	 ;
A198	 ;
A199	 ;
A200	 ;
A201	 .
A202	 ;

A203	 ;
A204	 ;
A205	 ;
A206	 ;
A207	 ;
A208	 ;

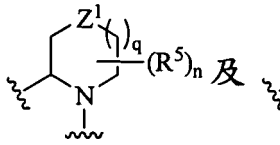
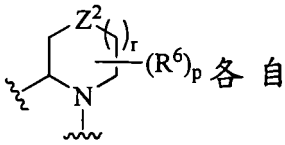
A209	 ;
A210	 ;
A211	 ;
A212	 ;
A213	 ;
A214	 ;

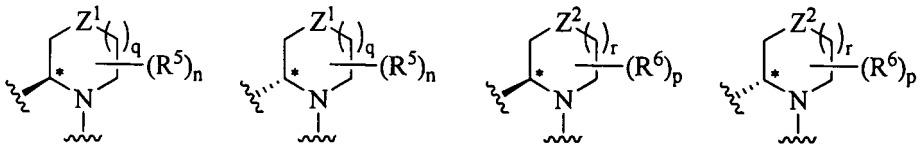
A215	 ;
A216	 ;
A217	 ；及
A218	 ;

及其同位素變化形式；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。

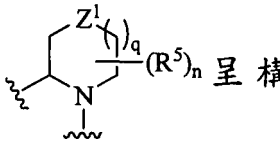
除非指定特定立體化學，否則本文所提供之化合物意欲涵蓋所有可能之立體異構體。若本文所提供之化合物含有烯基或伸烯基，則該化合物可以一種幾何順式/反式(或Z/E)異構體或幾何順式/反式(或Z/E)異構體之混合物的形式存在。若結構異構體可相互轉化，則該化合物可以單一

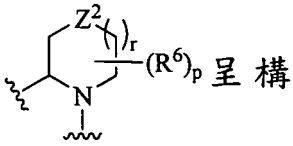
互變異構體或互變異構體混合物的形式存在。此在含有例如亞胺基、酮基或肟基之化合物中可呈質子互變異構形式；或在含有芳族部分之化合物中呈所謂價互變異構形式。其結果為單一化合物可展現一種以上類型之異構現象。

舉例而言，雜環部分  及  各自含有至少一個對掌中心，如星號所指示。因此，雜環部分可以至少兩種如下所示之不同立體異構形式存在。



(i) (ii) (iii) (iv)

在某些實施例中，雜環部分  呈構型(i)或(ii)。

在某些實施例中，雜環部分  呈構型(iii)或(iv)。

本文所提供之化合物可能具純對映異構性，諸如為單一對映異構體或單一非對映異構體，或為立體異構混合物，諸如對映異構體之混合物，例如兩種對映異構體之外消旋混合物；或兩種或兩種以上非對映異構體之混合物。因而，熟習此項技術者應認識到，對於發生活體內差向異構化之化合物而言，投與呈(*R*)形式之化合物與投與呈(*S*)形式之化合物等效。製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適合光學純前驅物合成、自非對掌性起始物質不對

稱合成，或解析對映異構體混合物，例如對掌性層析、再結晶、解析、非對映異構鹽形成，或衍生成非對映異構加合物隨後分離。

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

用於製備醫藥學上可接受之鹽的適合酸包括但不限於乙酸、2,2-二氯乙酸、醯化胺基酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、L-天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、硼酸、(+)-樟腦酸、樟腦磺酸、(+)-(1S)-樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、環己烷胺磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基-乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡糖庚酸、D-葡糖酸、D-葡糖醛酸、L-麩胺酸、α-側氧基戊二酸、乙醇酸、馬尿酸、氫溴酸、氫氯酸、氫碘酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲烷磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、過氯酸、磷酸、L-焦麩胺酸、葡萄糖二酸、水楊酸、4-胺基-水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、十一烯酸及戊酸。

用於製備醫藥學上可接受之鹽的適合鹼包括但不限於：無機鹼，諸如氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鉀、氫氧化鋅或氫氧化鈉；及有機鹼，諸如一級、二級、三級及四級脂族胺及芳族胺，包括L-精胺酸、苯明、苯乍生(benzathine)、膽鹼、地阿諾(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二異丙胺、2-(二乙基胺基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、異丙胺、N-甲基-葡糖胺、海卓胺(hydrabamine)、1*H*-咪唑、L-離胺酸、嗎啉、4-(2-羥乙基)-嗎啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺，吡咯啶、1-(2-羥乙基)-吡咯啶、哌啶、哌啶、喹啉、異喹啉、二級胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡糖胺、2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇及緩血酸胺。

本文所提供之化合物亦可以前藥形式提供，其為例如式I、式IA或式IB化合物之功能衍生物，且在活體內易於轉化為母體化合物。前藥通常適用，因為在一些情況下，其可能比母體化合物容易投藥。其例如可藉由經口投藥而生物利用，而母體化合物則不行。前藥於醫藥組合物中之溶解度亦可高於母體化合物。前藥可由多種機制轉化為母體藥物，包括酶促方法及代謝水解。參看Harper, *Progress in Drug Research* **1962**, *4*, 221-294；Morozowich等人*Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*；Roche編APHA Acad. Pharm. Sci.：1977；Gangwar等人，*Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421；Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* **1979**, *86*,

1-39；Farquhar等人，*J. Pharm. Sci.* **1983**, *72*, 324-325；Wernuth *Drug Design：Fact or Fantasy*；Jolles等人編；Academic Press：London, 1984；第47-72頁；*Design of Prodrugs*；Bundgaard等人編；Elsevier：1985；Fleisher等人，*Methods Enzymol.* **1985**, *112*, 360-381；Stella等人，*Drugs* **1985**, *29*, 455-473；*Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application*；Roche編；APHA Acad. Pharm. Sci.：1987；Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, *17*, 179-96；Waller等人，*Br. J. Clin. Pharmac.* **1989**, *28*, 497-507；Balant等人，*Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, *15*, 143-53；Freeman等人，*J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 875-877；Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, *8*, 1-38；Nathwani及Wood, *Drugs* **1993**, *45*, 866-94；Friis及Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, *4*, 49-59；Fleisher等人，*Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *19*, 115-130；Sinhababu及Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *19*, 241-273；Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *19*, 131-148；Gaignault等人，*Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696；Browne, *Clin. Neuropharmacol.* **1997**, *20*, 1-12；Valentino及Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 148-155；Pauletti等人，*Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, *27*, 235-256；Mizen等人，*Pharm. Biotech.* **1998**, *11*, 345-365；Wiebe及Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 63-80；Tan等人，*Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*,

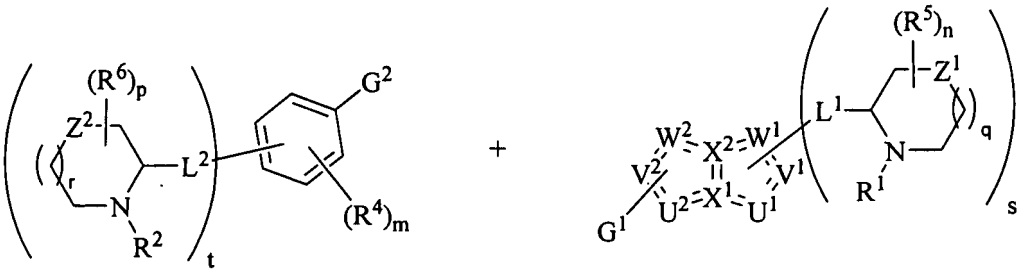
117-151；Balimane及Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 183-209；Wang等人，*Curr. Pharm. Design* **1999**, *5*, 265-287；Han等人，*AAPS Pharmsci.* **2000**, *2*, 1-11；Asgharnejad *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*；Amidon等人，編；Marcell Dekker：2000；第185-218頁；Sinha等人，*Pharm. Res.* **2001**, *18*, 557-564；Anand等人，*Expert Opin. Biol. Ther.* **2002**, *2*, 607-620；Rao, *Resonace* **2003**, 19-27；Sloan等人，*Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 763-793；Patterson等人，*Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 2131-2154；Hu, *IDrugs* **2004**, *7*, 736-742；Robinson等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 14527-14532；Erion等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *312*, 554-560；Fang等人，*Curr. Drug Discov. Technol.* **2006**, *3*, 211-224；Stanczak等人，*Pharmacol. Rep.* **2006**, *58*, 599-613；Sloan等人，*Pharm. Res.* **2006**, *23*, 2729-2747；Stella等人，*Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59*, 677-694；Gomes等人，*Molecules* **2007**, *12*, 2484-2506；Krafz等人，*ChemMedChem* **2008**, *3*, 20-53；Rautio等人，*AAPS J.* **2008**, *10*, 92-102；Rautio等人，*Nat. Rev. Drug. Discov.* **2008**, *7*, 255-270；Pavan等人，*Molecules*, **2008**, *13*, 1035-1065；Sandros等人，*Molecules* **2008**, *13*, 1156-1178；Singh等人，*Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 1802-1826；Onishi等人，*Molecules*, **2008**, *13*, 2136-2155；Huttunen等人，*Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2346-2365；及Serafin等

人，*Mini Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 481-497。

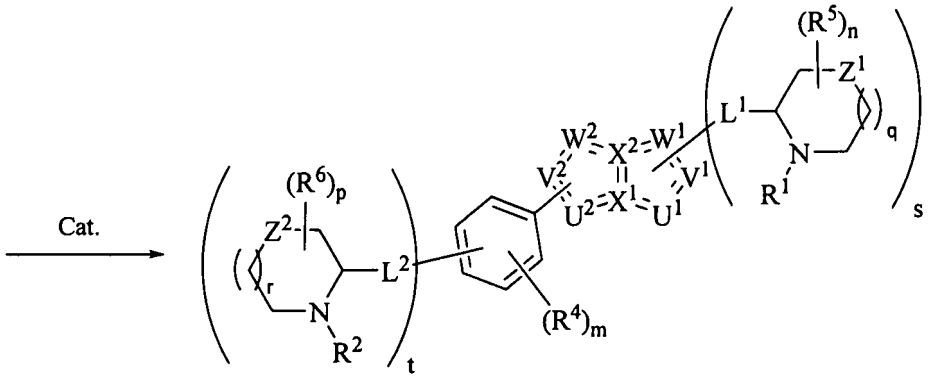
合成方法

可藉由熟習此項技術者已知之任何方法製備、分離或獲得本文所提供之化合物。舉例而言，可如流程I中所示製備式II化合物，其中(a)G^1為離去基，且G^2為硼酸(-$B(OH)_2$)、硼酸酯或有機錫；或(b)G^1為硼酸、硼酸酯或有機錫，且G^2為離去基。適合離去基之實例包括但不限於氯、溴、碘及三氟甲磺酸酯基。適合硼酸酯及有機錫之實例包括但不限於4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基及-$SnBu_3$。式I-1化合物與式I-2化合物在催化劑存在下，經由施蒂勒(Stille)或鈴木(Suzuki)反應偶合在一起，形成式II化合物。

流程I



I-1　　I-2

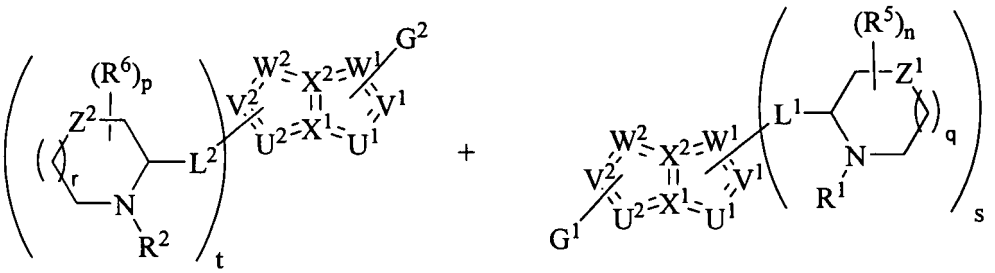


(II)

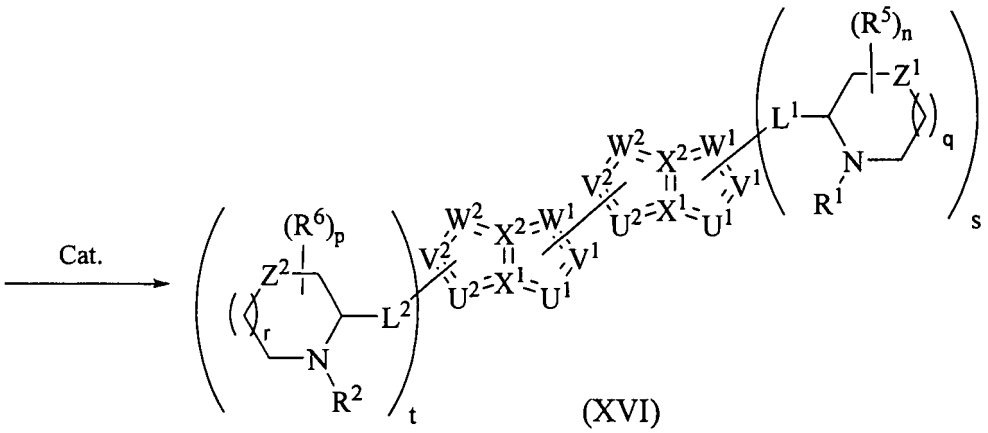
可如流程II中所示製備式XVI化合物，其中G^1及G^2各自如本文中所定義。式I-2化合物與式II-1化合物在催化劑存在下，經由施蒂勒或鈴木反應偶合在一起，形成式XVI化合物。

用於合成本文所提供之化合物的起始物質化合物I-1、I-2及II-1可購得或可藉由熟習此項技術者已知之方法製備。舉例而言，可根據以下各案中所述之方法製備化合物I-1、I-2及II-1：美國專利申請公開案第2009/0202478號及第2009/0202483號；及國際專利申請案第WO 2008/144380號及第WO 2009/102694號，各案之揭示內容係以全文引用的方式併入本文。

流程II



II-1　　I-2



(XVI)

醫藥組合物

本文提供一種醫藥組合物，其包含本文所提供之化合物(例如式I、IA或IB之化合物)作為活性成分，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥；與醫藥學上可接受之媒劑、載劑、稀釋劑或賦形劑或其混合物組合。

合適賦形劑為熟習此項技術者所熟知，且本文提供合適賦形劑之非限制性實例。特定賦形劑是否適合併入醫藥組合物或劑型中視此項技術中熟知之各種因素而定，包括但不限於投藥方法。例如，諸如錠劑之經口劑型可含有不適合用於非經腸劑型中之賦形劑。特定賦形劑之適宜性亦可視劑型中之特定活性成分而定。例如，諸如乳糖之一些賦形劑或當暴露於水時可加速一些活性成分之分解。包含一級胺或二級胺之活性成分對該加速分解尤其敏感。因此，本文提供含有很少(若有)乳糖、或其他單醣或雙醣之醫藥組合物及劑型。如本文中所使用之術語「無乳糖」意謂乳糖的含量(若有)不足以實質上增加活性成分之降解速率。在一項實施例中，無乳糖組合物包含本文所提供之活性成分、黏合劑/填充劑及潤滑劑。在另一實施例中，無乳糖劑型包含活性成分、微晶纖維素、預糊化澱粉及硬脂酸鎂。

本文所提供之化合物可單獨投藥，或與一或多種本文所

提供之其他化合物組合投藥。包含本文所提供之化合物，例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的醫藥組合物可經調配而呈不同劑型以供經口、非經腸及局部投藥。醫藥組合物亦可調配成調節釋放劑型，包括延遲、延續、延長、持續、脈衝式、控制、加速及快速、靶向、程式化釋放劑型，及胃滯留型劑型。可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術製備此等劑型(參看*Remington : The Science and Practice of Pharmacy*, 同上文；*Modified-Release Drug Delivery Technology*, 第2版；Rathbone等人編；Marcel Dekker, Inc.：New York, NY, 2008)。

在一實施例中，醫藥組合物係以供經口投藥之劑型提供，其包含本文所提供之化合物，例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物、或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

在另一實施例中，醫藥組合物係以供非經腸投藥之劑型提供，其包含本文所提供之化合物，例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物、或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

在又一實施例中，醫藥組合物係以供局部投藥之劑型提供，其包含本文所提供之化合物，例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物、或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

本文所提供之醫藥組合物可以單位劑型或多次劑型提供。如本所使用之單位劑型係指適合投與人類及動物個體並如此項技術已知個別封裝之物理離散單位。各單位劑量含有足以與所需醫藥載劑或賦形劑聯合產生所要治療效應的預定量之活性成分 單位劑型之實例包括安瓿、注射器及經個別封裝之錠劑及膠囊。例如，100 mg單位劑量含有於封裝錠劑或膠囊中之約100 mg活性成分。單位劑型可以多份或多次投藥。多次劑型為封裝於單一容器中以便以分隔之單位劑型進行投藥的複數個相同單位劑型。多次劑型之實例包括小瓶、錠劑或膠囊瓶，或品脫(pint)或加侖(gallon)瓶。

本文中所提供之醫藥組合物可一次投藥或以一定時間間隔多次投藥。應瞭解確切劑量及治療持續時間可隨所治療患者之年齡、體重及狀況而變化，且可使用已知測試方案憑經驗確定或藉由活體內或活體外測試或診斷資料推測來確定。應進一步瞭解，對於任何特定個體，特定給藥方案應根據個人需要及投與調配物或監督調配物投藥之人士之專業判斷，隨時間加以調整。

A. 經口投藥

本文所提供之供經口投藥之醫藥組合物可以用於經口投藥之固體、半固體或液體劑型提供。如本文中所使用，經口投藥亦包括經頰、經舌及經舌下投藥。適合經口劑型包括但不限於錠劑、速熔劑、嚼片、膠囊、丸劑、條形劑、糖衣錠、口含錠、片劑、扁囊劑、小丸劑、含藥口嚼錠、散劑、發泡或不發泡散劑或顆粒劑、經口霧劑、溶液、乳液、懸浮液、糯米紙囊劑、噴灑劑、酏劑及糖漿。除活性成分以外，醫藥組合物可含有一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，包括但不限於黏合劑、填充劑、稀釋劑、崩解劑、濕潤劑、潤滑劑、助流劑、著色劑、染料遷移抑制劑、甜味劑、調味劑、乳化劑、懸浮及分散劑、防腐劑、溶劑、非水液體、有機酸及二氧化碳源。

黏合劑或成粒劑賦予錠劑內聚性以確保錠劑在壓縮後保持完整。適合黏合劑或成粒劑包括但不限於澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及預糊化澱粉(例如STARCH 1500)；明膠；糖，諸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜及乳糖；天然及合成膠，諸如阿拉伯膠、海藻酸、海藻酸鹽、愛爾蘭藻(Irish moss)之萃取物、潘沃爾膠(panwar gum)、茄替膠(ghatti gum)、車前子殼(isabgol husk)之膠漿、羧甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮(PVP)、維格膠(Veegum)、落葉松阿拉伯半乳糖酐、粉狀黃蓍膠及瓜爾膠(guar gum)；纖維素，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖

維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)；微晶纖維素，諸如AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corp.，Marcus Hook, PA)；及其混合物。適合填充劑包括但不限於滑石、碳酸鈣、微晶纖維素、粉狀纖維素、右旋糖類、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預糊化澱粉及其混合物。本文所提供之醫藥組合物中之黏合劑或填充劑之量隨調配物類型而變化，且易於被一般技術者所辨別。黏合劑或填充劑可以約50重量%至約99重量%存在於本文所提供之醫藥組合物中。

適合稀釋劑包括但不限於磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、纖維素、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、乾澱粉及粉狀糖。某些稀釋劑(諸如甘露醇、乳糖、山梨糖醇、蔗糖及肌醇)當以足量存在時可賦予某些壓縮錠劑以允許藉由咀嚼而在口中崩解的性質。該等壓縮錠劑可用作咀嚼錠。本文所提供之醫藥組合物中之稀釋劑之量隨調配物類型而變化，且易於被一般熟習此項技術者所辨別。

適合崩解劑包括但不限於瓊脂；膨潤土；纖維素，諸如甲基纖維素及羧甲基纖維素；木製品；天然海綿；陽離子交換樹脂；海藻酸；樹膠，諸如瓜爾膠及維格膠HV；桔漿；交聯纖維素，諸如交聯羧甲纖維素；交聯聚合物，諸如交聯聚乙烯吡咯酮；交聯澱粉；碳酸鈣；微晶纖維素，諸如羥基乙酸澱粉鈉；泊拉可林鉀(polacrilin potassium)；

澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉及預糊化澱粉；黏土；木質素；及其混合物。本文所提供之醫藥組合物中之崩解劑之量隨調配物類型而變化，且易於被一般熟習此項技術者辨別。本文所提供之醫藥組合物中之崩解劑之量隨調配物類型而變化，且易於被一般熟習此項技術者辨別。本文所提供之醫藥組合物可含有約0.5重量%至約15重量%或約1重量%至約5重量%崩解劑。

適合潤滑劑包括但不限於硬脂酸鈣；硬脂酸鎂；礦物油；輕質礦物油；甘油；山梨糖醇；甘露醇；二醇，諸如甘油蘿酸酯及聚乙二醇(PEG)；硬脂酸；月桂基硫酸鈉；滑石；氫化植物油，包括花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；硬脂酸鋅；油酸乙酯；月桂酸乙酯；瓊脂；澱粉；石鬆粉；二氧化矽或矽膠，諸如AEROSIL® 200(W.R. Grace Co.，Baltimore，MD)及CAB-O-SIL®(Cabot Co.，Boston，MA)；及其混合物。本文所提供之醫藥組合物可含有約0.1重量%至約5重量%潤滑劑。

適合助流劑包括但不限於膠體二氧化矽、CAB-O-SIL®(Cabot Co.，Boston，MA)及無石棉滑石。適合著色劑包括但不限於任何經批准、經認證之水溶性FD&C染料，及懸浮於氧化鋁水合物上之水不溶性FD&C染料，及色澱，及其混合物。色澱為水溶性染料吸附於重金屬水合氧化物之組合，從而產生染料之不溶形式。適合調味劑包括但不限於產生愉悅味覺之自植物(諸如果實)萃取之天然調

料及合成化合物摻合物，諸如胡椒薄荷及水楊酸甲酯。適合甜味劑包括但不限於蔗糖、乳糖、甘露醇、糖漿、甘油及人工甜味劑，諸如糖精及阿斯巴甜糖。適合乳化劑包括但不限於明膠、阿拉伯膠、黃著膠、膨潤土及界面活性劑，諸如聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯(TWEEN® 20)、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯80(TWEEN® 80)及油酸三乙醇胺酯。適合懸浮及分散劑包括但不限於羧甲基纖維素鈉、果膠、黃著膠、維格膠、阿拉伯膠、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮。適合防腐劑包括但不限於甘油、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸鈉及醇。適合濕潤劑包括但不限於單硬脂酸丙二醇酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、單月桂酸二甘醇酯及聚氧化乙烯月桂基醚。適合溶劑包括但不限於甘油、山梨糖醇、乙醇及糖漿。用於乳液中之適合非水性液體包括但不限於礦物油及棉籽油。適合有機酸包括但不限於檸檬酸及酒石酸。適合二氧化碳源包括但不限於碳酸氫鈉及碳酸鈉。

應瞭解，許多載劑及賦形劑可用於多種功能，即使在同一調配物內。

本文所提供之供經口投藥之醫藥組合物可以壓縮錠劑、研製錠劑、咀嚼口含錠、快速溶解錠劑、複壓錠劑，或腸衣錠劑、糖衣錠劑或膜衣錠劑的形式提供。腸衣錠劑為以抵抗胃酸作用但在腸中溶解或崩解從而保護活性成分不受胃中酸性環境影響之物質加以包衣的壓縮錠劑。腸衣包括

但不限於脂肪酸、脂肪、水楊酸苯酯、蠟、蟲膠、氨化蟲膠及乙酸鄰苯二甲酸纖維素。糖衣錠劑為由糖衣包圍之壓縮錠劑，糖衣可有益於遮蓋不良味道或氣味且防止錠劑氧化。膜衣錠劑為經水溶性物質之薄層或薄膜覆蓋的壓縮錠劑。膜衣包括但不限於羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及乙酸鄰苯二甲酸纖維素。膜衣賦予與糖衣相同之一般特性。複壓錠劑為藉由一次以上壓縮循環所製造的壓縮錠劑，包括層狀錠劑及壓製包衣錠劑或乾包衣錠劑。

錠劑劑型可單獨由呈粉狀、結晶或顆粒形式之活性成分製備，或將呈粉狀、結晶或顆粒形式之活性成分與本文所述之一或多種載劑或賦形劑(包括黏合劑、崩解劑、控制釋放聚合物、潤滑劑、稀釋劑及/或著色劑)組合來製備。調味劑及甜味劑尤其適用於形成咀嚼錠及口含錠。

本文所提供之供經口投藥之醫藥組合物可以由明膠、甲基纖維素、澱粉或海藻酸鈣所製成的軟膠囊或硬膠囊形式提供。硬明膠膠囊(亦稱乾填膠囊(DFC))由兩部分組成，一部分滑套在另一部分上，從而將活性成分完全包封。軟彈性膠囊(SEC)為藉由添加甘油、山梨糖醇或類似多元醇而塑造的軟球形外殼，諸如明膠外殼。軟明膠外殼可含有防腐劑以防止微生物生長。適合防腐劑如本文中所述，包括對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯及山梨酸。本文中所提供之液體、半固體及固體劑型可包封於膠囊中。適合液體及半固體劑型包括於碳酸丙二酯、植物油或三酸甘

油酯中之溶液及懸浮液。可如美國專利第4,328,245號；第4,409,239號；及第4,410,545號中所述製備含有該等溶液之膠囊。亦可如熟習此項技術者已知塗佈膠囊，以改進或維持活性成分之溶解。

本文中所提供之供經口投藥之醫藥組合物可以液體及半固體劑型(包括乳液、溶液、懸浮液、酏劑及糖漿)提供。乳液為一種液體以小球粒形式分散遍佈於另一種液體中的兩相系統，該兩相系統可為水包油或油包水。乳液可包括醫藥學上可接受之非水性液體或溶劑、乳化劑及防腐劑。懸浮液可包括醫藥學上可接受之懸浮劑及防腐劑。水性醇溶液可包括醫藥學上可接受之縮醛，諸如低碳烷基醛之二(低碳烷基)縮醛，例如二乙醇縮乙醛；及具有一或多個羥基的水混溶性溶劑，諸如丙二醇及乙醇。酏劑為透明甜味水醇溶液。糖漿為糖(例如蔗糖)之濃水溶液且亦可含有防腐劑。對於液體劑型，例如於聚乙二醇中之溶液，可用足量醫藥學上可接受之液體載劑(例如水)稀釋以方便地量取供投藥。

其他適用液體及半固體劑型包括但不限於含有本文中所提供之活性成分及二烷基化單烷二醇或多烷二醇的劑型，二烷基化單烷二醇或多烷二醇包括1,2-二甲氧基甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚，其中350、550及750係指聚乙二醇之大致平均分子量。此等調配物可進一步包含一或多種抗氧化劑，諸如

丁基化羥基甲苯(BHT)、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、沒食子酸丙酯(propyl gallate)、維生素E、氫醌、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗環血酸、蘋果酸、山梨糖醇、磷酸、亞硫酸氫鹽、偏亞硫酸氫鈉、硫代二丙酸及其酯，及二硫代胺基甲酸酯。

本文所提供之醫藥組合物亦可以脂質體、微膠粒、微球體或奈米系統之形式提供。可如美國專利第6,350,458號中所述製備微膠粒劑型。

本文中所提供之供經口投藥之醫藥組合物可以待復原成液體劑型之不發泡或發泡顆粒劑及散劑形式提供。用於不發泡顆粒劑或散劑中之醫藥學上可接受之載劑及賦形劑可包括稀釋劑、甜味劑及濕潤劑。用於發泡顆粒劑或散劑中之醫藥學上可接受之載劑及賦形劑可包括有機酸及二氧化碳源。

所有上述劑型中均可使用著色劑及調味劑。

本文中所提供之供經口投藥之醫藥組合物可調配成立即釋放或調節釋放劑型，包括延遲釋放、持續釋放、脈衝式釋放、控制釋放、靶向釋放及程式化釋放形式。

B. 非經腸投藥

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

本文中所提供之供經口投藥之醫藥組合物可調配成適合非經腸投藥的任何劑型，包括溶液、懸浮液、乳液、微膠粒、脂質體、微球體、奈米系統，及適合在注射之前溶解或懸浮於液體中的固體形式。可根據熟習醫藥科學技術者已知之習知方法製備該等劑型(參看*Remington : The Science and Practice of Pharmacy*, 同上文)。

意欲用於非經腸投藥之醫藥組合物可包括一或多種醫藥學上可接受之載劑及賦形劑，包括但不限於水性媒劑、水混溶性媒劑、非水性媒劑、防止微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、溶解增強劑、等張劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮及分散劑、濕潤劑或乳化劑、錯合劑、錯隔劑或螯合劑、低溫保護劑、凍乾保護劑(lyoprotectant)、增稠劑、pH值調節劑及惰性氣體。

適合水性媒劑包括但不限於水、鹽水、生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers injection)、等張性右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸林格氏注射液。適合非水性媒劑包括但不限於植物來源之不揮發性油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄欖油、花生油、薄荷油、紅花油、芝麻油、大豆油、氫化植物油、氫化大豆油，及椰子油之中鏈三酸甘油酯，及棕櫚籽油。適合水混溶性媒劑包括但不限於乙醇、1,3-丁二醇、液體聚乙二醇(例如聚乙二醇300及聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯啶酮、N,N-二甲基乙醯胺及二甲亞碸。

適合抗微生物劑或防腐劑包括但不限於苯酚、甲酚、汞劑、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞、氯化苯甲烴銨(例如苄索氯銨(benzethonium chloride))、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯，及山梨酸。適合等張劑包括但不限於氯化鈉、甘油及右旋糖。適合緩衝劑包括但不限於磷酸鹽及檸檬酸鹽。適合抗氧化劑如本文中所述，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適合局部麻醉劑包括但不限於鹽酸普魯卡因(procaine hydrochloride)。適合懸浮及分散劑如本文中所述，包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啶酮。適合乳化劑包括本文中所述者，包括聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯80及三乙醇胺油酸酯。適合錯合劑或螯合劑包括但不限於EDTA。適合pH值調節劑包括但不限於氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸及乳酸。適合錯合劑包括但不限於環糊精，包括α-環糊精、β-環糊精、羥丙基-β-環糊精、磺丁基醚-β-環糊精及磺丁基醚7-β-環糊精(CAPTISOL®，CyDex，Lenexa，KS)。

當本文所提供之醫藥組合物經調配以供多次劑量投藥時，多次劑量非經腸調配物必須以抑制細菌或抑制真菌之濃度含有抗微生物劑。所有非經腸調配物必需無菌，如此項技術中所已知及所實施。

在一實施例中，供非經腸投藥之醫藥組合物係以即用型無菌溶液形式提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以有

待在使用前用媒劑復原之無菌無水可溶產品(包括凍乾粉末及皮下錠劑)的形式提供。在又一實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌懸浮液形式提供。在又一實施例中，醫藥組合物係以有待在使用前用媒劑復原之無菌無水不溶產品形式提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以即用型無菌乳液形式提供。

本文中所提供之供非經腸投藥之醫藥組合物可調配成立即釋放或調節釋放劑型，包括延遲釋放、持續釋放、脈衝式釋放、控制釋放、靶向釋放及程式化釋放形式。

本文所提供之供非經腸投藥之醫藥組合物可調配呈懸浮液、固體、半固體或觸變性液體以供作為植入式藥物儲槽投藥。在一實施例中，本文中所提供之醫藥組合物係分散於被外層聚合物膜所圍繞之固體內部基質中，該外層聚合物膜不溶於體液中，但容許醫藥組合物中之活性成分擴散通過。

適合內部基質包括但不限於聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑或未增塑聚氯乙烯、增塑耐綸(nylon)、增塑聚對苯二甲酸伸乙酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物(諸如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之水凝膠)、膠原蛋白、交聯聚乙烯醇，及部分水解之交聯聚乙酸乙烯酯。

適合外部聚合物膜包括但不限於聚乙烯、聚丙烯、乙烯/

丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯與乙酸乙烯酯之共聚物、二氯乙烯、乙烯及丙烯、聚對苯二甲酸伸乙酯離聚物、丁基橡膠表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物，及乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

C. 局部投藥

本文所提供之醫藥組合物可局部投與至皮膚、孔口或黏膜。如本文所使用之局部投藥包括經皮(內)、經結膜、經角膜內、經眼內、經眼、經耳、經皮、經鼻、經陰道、經尿道、經呼吸道及經直腸投藥。

本文所提供之醫藥組合物可調配成適合局部投藥之任何劑型以獲得局部或全身效應，包括乳液、溶液、懸浮液、乳膏、凝膠、水凝膠、軟膏、敷粉、敷料、酏劑、洗劑、懸浮液、酊劑、糊劑、泡沫、膜劑、氣霧劑、沖洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶及經皮貼片。本文所提供之醫藥組合物之局部調配物亦可包含脂質體、微膠粒、微球體、奈米系統及其混合物。

適用於本文所提供之局部調配物中之醫藥學上可接受之載劑及賦形劑包括但不限於水性媒劑、水混溶性媒劑、非水性媒劑、防止微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、溶解增強劑、等張劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮及分散劑、濕潤或乳化劑、錯合劑、錯隔或螯合劑、穿透增強劑、低溫保護劑、凍乾保護劑、增濃劑及惰

性氣體。

醫藥組合物亦可藉由電穿孔、離子導入療法、超音波藥物透入療法、超音波電滲法或顯微操作用針或無針注射局部投藥，諸如POWDERJECT™(Chiron Corp.，Emeryville，CA)及BIOJECT™(Bioject Medical Technologies Inc.，Tualatin，OR)。

本文所提供之醫藥組合物可以軟膏、乳膏及凝膠之形式提供。適合之軟膏媒劑包括油質或烴類媒劑，包括豬油、安息香化豬油、橄欖油、棉籽油及其他油、白凡士林；可乳化或吸附媒劑，諸如親水性凡士林、硫酸羥基硬脂及無水羊毛脂；水移除型媒劑，諸如親水性軟膏；水溶性軟膏媒劑，包括具有不同分子量之聚乙二醇；乳液媒劑，油包水(W/O)乳液或水包油(O/W)乳液，包括鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯、羊毛脂及硬脂酸(參看*Remington：The Science and Practice of Pharmacy*, 同上文)。此等媒劑為軟化劑但一般需要添加抗氧化劑及防腐劑。

適合之乳膏基質可為水包油型或油包水型。適合之乳膏媒劑可為水洗型，且含有油相、乳化劑及水相。油相亦稱為「內」相，其一般包含凡士林及脂肪醇，諸如鯨蠟醇或硬脂醇。水相之體積通常但並非必需超過油相，且一般含有濕潤劑。乳膏調配物中之乳化劑可為非離子性、陰離子性、陽離子性或兩性界面活性劑。

凝膠為半固體懸浮型系統。單相凝膠含有實質上均勻地分佈遍佈於液體載劑中的有機巨分子。適合膠凝劑包括但不限於交聯丙烯酸聚合物，諸如卡波姆(carbomer)、羧基

聚烯烴及CARBOPOL®；親水性聚合物，諸如聚環氧乙烷、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物及聚乙烯醇；纖維素聚合物，諸如羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸鹽羥丙基甲基纖維素及甲基纖維素；樹膠，諸如黃蓍膠及三仙膠；海藻酸鈉；及明膠。為製備均勻凝膠，可添加分散劑，諸如醇或甘油；或可藉由濕磨、機械混合及/或攪拌分散膠凝劑。

本文中所提供之醫藥組合物可呈栓劑、子宮托、塞劑、濕敷劑或泥敷劑、糊劑、散劑、敷料、乳膏、硬膏、避孕劑、軟膏、溶液、乳液、懸浮液、棉塞、凝膠、泡沫、噴霧劑或灌腸劑之形式經直腸、尿道、陰道或陰道周緣投藥。可使用如*Remington：The Science and Practice of Pharmacy*(同上文)中所述之習知方法製造此等劑型。

直腸、尿道及陰道栓劑為可插入身體孔口內之固體，其在常溫下為固體，但在體溫下熔融或軟化，以使孔口內之活性成分釋放。直腸及陰道栓劑中所用之醫藥學上可接受之載劑包括當與本文中所提供之醫藥組合物一起調配時產生接近體溫之熔點的基質或媒劑，諸如硬化劑；及如本文中所述之抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。合適媒劑包括但不限於可可脂(可可油)、甘油-明膠、碳蠟(聚氧乙二醇)、鯨蠟、石蠟、白蠟及黃蠟，及脂肪酸之單酸甘油酯、二酸甘油酯及三酸甘油酯之適當混合物，及水凝膠，諸如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羥乙酯及聚丙烯酸。亦可使用各種媒劑之組合。直腸及陰道栓劑可藉由壓縮或塑

型法製備。直腸及陰道栓劑之典型重量為約2 g至約3 g。

本文所提供之醫藥組合物可呈溶液、懸浮液、軟膏、乳液、凝膠形成溶液、供形成溶液之粉末、凝膠、眼部插入物及植入物形式經眼投藥。

本文中所提供之醫藥組合物可經鼻內投藥或藉由吸入呼吸道投藥。醫藥組合物可以使用加壓容器、泵、噴淋器、霧化器(諸如使用流體電動力學產生細霧的霧化器)或噴霧器傳遞之氣霧劑或溶液的形式，單獨或與合適推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)組合提供。醫藥組合物亦可呈供吹入之乾粉形式單獨或與惰性載劑(諸如乳糖或磷脂)組合提供；且可呈滴鼻劑形式提供。對於鼻內使用，散劑可包含生物性黏合劑，包括幾丁聚糖或環糊精。

加壓容器、泵、噴淋器、霧化器或噴霧器中所使用之溶液或懸浮液可經調配以含有乙醇、乙醇水溶液或用於將本文中所提供之活性成分分散、溶解或延長釋放的適合替代藥劑、推進劑作為溶劑；及/或界面活性劑，諸如脫水山梨糖醇三油酸酯、油酸或寡聚乳酸。

本文中所提供之醫藥組合物可經微粉化至適合藉由吸入傳遞的尺寸，諸如約50微米或小於50微米，或約10微米或小於10微米。可使用熟習此項技術者已知之粉碎方法製備該等尺寸之粒子，諸如螺旋噴射研磨法、流化床噴射研磨法、用於形成奈米粒子之超臨界流體加工法、高壓均化法或噴霧乾燥法。

用於吸入器或吹入器中之膠囊、發泡藥及藥筒可經調配以含有本文所提供之醫藥組合物、適合粉末基質(諸如乳糖或澱粉)及效能調節劑(諸如L-白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂)之粉末混合物。乳糖可為無水的或呈單水合物形式。其他適合賦形劑或載劑包括但不限於聚葡萄糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。本文中所提供之用於吸入/鼻內投藥之醫藥組合物可進一步包含適合調味劑(諸如薄荷腦及左薄荷腦)及/或甜味劑(諸如糖精或糖精鈉)。

本文中所提供之用於局部投藥之醫藥組合物可調配成立即釋放或調節釋放型，包括延遲釋放、持續釋放、脈衝式釋放、控制釋放、靶向釋放及程式化釋放。

D. 調節釋放

本文所提供之醫藥組合物可調配為調節釋放劑型。如本文所使用之術語「調節釋放」係指當由相同途徑投藥時，活性成分之釋放速率或位置不同於立即釋放劑型的劑型。調節釋放劑型包括但不限於延遲釋放、延續釋放、延長釋放、持續釋放、脈衝式釋放、控制釋放、加速釋放及快速釋放、靶向釋放、程式化釋放，及胃滯留劑型。調節釋放劑型中之醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知之各種調節釋放裝置及方法製備，包括但不限於基質控制釋放裝置、滲透控制釋放裝置、多微粒控制釋放裝置、離子交換樹脂、腸衣、多層包衣、微球體、脂質體及其組合。活性成分之釋放速率亦可藉由改變活性成分之粒徑及多形現象

而加以調節。

調節釋放之實例包括但不限於以下文獻中所描述者：美國專利第3,845,770號；第3,916,899號；第3,536,809號；第3,598,123號；第4,008,719號；第5,674,533號；第5,059,595號；第5,591,767號；第5,120,548號；第5,073,543號；第5,639,476號；第5,354,556號；第5,639,480號；第5,733,566號；第5,739,108號；第5,891,474號；第5,922,356號；第5,958,458號；第5,972,891號；第5,980,945號；第5,993,855號；第6,045,830號；第6,087,324號；第6,113,943號；第6,197,350號；第6,248,363號；第6,264,970號；第6,267,981號；第6,270,798號；第6,375,987號；第6,376,461號；第6,419,961號；第6,589,548號；第6,613,358號；第6,623,756號；第6,699,500號；第6,793,936號；第6,827,947號；第6,902,742號；第6,958,161號；第7,255,876號；第7,416,738號；第7,427,414號；第7,485,322號；Bussemer等人，*Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **2001**, *18*, 433-458；*Modified-Release Drug Delivery Technology*, 第2版；Rathbone等人，編；Marcel Dekker AG：2005；Maroni等人，*Expert. Opin. Drug Deliv.* **2005**, *2*, 855-871；Shi等人，*Expert Opin. Drug Deliv.* **2005**, *2*, 1039-1058；*Polymers in Drug Delivery*；Ijeoma等人，編；CRC Press LLC：Boca Raton, FL, 2006；Badawy等人，*J. Pharm. Sci.* **2007**, *9*, 948-959；

Modified-Release Drug Delivery Technology, 同上文；Conway, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **2008**, *2*, 1-8；Gazzaniga等人，*Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, *68*, 11-18；Nagarwal等人，*Curr. Drug Deliv.* **2008**, *5*, 282-289；Gallardo等人，*Pharm. Dev. Technol.* **2008**, *13*, 413-423；Chrzanowski, *AAPS PharmSciTech.* **2008**, *9*, 635-638；Chrzanowski, *AAPS PharmSciTech.* **2008**, *9*, 639-645；Kalantzi等人，*Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **2009**, *3*, 49-63；Saigal等人，*Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **2009**, *3*, 64-70；及Roy等人，*J. Control Release* **2009**, *134*, 74-80。

1. 基質控制釋放裝置

本文所提供之呈調節釋放劑型之醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知之基質控制釋放裝置製造。參看Takada等人，*Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*；Mathiowitz編；Wiley：1999；第2卷。

在某些實施例中，本文所提供之呈調節釋放劑型之醫藥組合物係使用可侵蝕性基質裝置調配，該裝置為水膨脹性、可侵蝕性或可溶性聚合物，包括但不限於合成聚合物及天然存在之聚合物及衍生物，諸如多醣及蛋白質。

適用於形成可侵蝕性基質之物質包括但不限於甲殼素、幾丁聚糖、右旋糖及普魯蘭(pullulan)；瓊脂膠、阿拉伯膠(gum arabic)、加拉亞膠(gum karaya)、刺槐豆膠、黃蓍樹膠、角叉菜膠、印度膠、瓜爾膠(guar gum)、三仙膠及硬

葡聚糖；澱粉，諸如糊精及麥芽糖糊精；親水性膠體，諸如果膠；磷脂，諸如卵磷脂；海藻酸酯；丙二醇海藻酸酯；明膠；膠原蛋白；纖維素，諸如乙基纖維素(EC)、甲基乙基纖維素(MEC)、羧甲基纖維素(CMC)、CMEC、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、乙酸纖維素(CA)、丙酸纖維素(CP)、丁酸纖維素(CB)、乙酸丁酸纖維素(CAB)、CAP、CAT、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、乙酸苯偏三酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAT)及乙基羥乙基纖維素(EHEC)；聚乙烯基吡咯啶酮；聚乙烯醇；聚乙酸乙烯酯；脂肪酸甘油酯；聚丙烯醯胺；聚丙烯酸；乙基丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物(EUDRAGIT®，Rohm America, Inc.，Piscataway，NJ)；聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)；聚乳酸交酯；L-麩胺酸及乙基-L-麩胺酸之共聚物；可降解乳酸-乙醇酸共聚物；聚-D-(-)-3-羥基丁酸；及其他丙烯酸衍生物，諸如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲基胺基乙基)酯及甲基丙烯酸(三甲基胺基乙基)酯氯化物之均聚物及共聚物。

在某些實施例中，用非侵蝕性基質裝置調配本文所提供之醫藥組合物。將活性成分溶解或分散在惰性基質中，且在投藥後主要藉由經由惰性基質擴散而釋放。適合用作非侵蝕性基質裝置之物質包括但不限於不溶性塑膠，諸如聚乙烯、聚丙烯、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙

烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯基氯與乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯之共聚物、聚對苯二甲酸伸乙酯離聚物、丁基橡膠、表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物、乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、增塑耐綸(plasticized nylon)、增塑聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷及聚矽氧碳酸酯共聚物；親水性聚合物，諸如乙基纖維素、乙酸纖維素、交聯聚維酮及部分水解交聯聚乙酸乙烯酯；及脂族化合物，諸如巴西棕櫚蠟、微晶蠟及三酸甘油酯。

在基質控制釋放系統中，可例如經由所採用之聚合物類型、聚合物黏度、聚合物粒徑及/或活性成分、活性成分相對於聚合物之比率及組合物中之其他賦形劑或載劑來控制所要釋放動力學。

本文所提供之呈調節釋放劑型之醫藥組合物可藉由熟習此項技術者已知之方法製備，包括直接壓縮、乾式或濕式造粒後壓縮，及熔融造粒後壓縮。

2. 滲透控制釋放裝置

本文中所提供之呈調節釋放劑型之醫藥組合物可使用滲透控制釋放裝置製造，包括但不限於一腔室系統、兩腔室系統、不對稱膜技術(AMT)及擠出核系統(ECS)。一般而言，該等裝置具有至少兩個組件：(a)含有活性成分之核心；及(b)具有至少一個傳遞口之半透膜，該膜包封該核

心。該半透膜控制水自水性使用環境流入核心，以便藉由擠出傳遞口來釋放藥物。

除活性成分以外，滲透裝置之核心視情況包括滲透劑，其產生驅動力以便將水自使用環境輸送至該裝置之核心。一類滲透劑為水膨脹性親水性聚合物，其亦稱為「滲透聚合物」及「水凝膠」。作為滲透劑之適合水膨脹性親水性聚合物包括但不限於親水性乙烯及丙烯酸系聚合物；多醣，諸如海藻酸鈣、聚氧乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(丙烯)酸、聚(甲基丙烯)酸、聚乙烯吡咯啶酮(PVP)、交聯PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、PVA/PVP與疏水性單體(諸如甲基丙烯酸甲酯及乙酸乙烯酯)之共聚物、含大PEO嵌段之親水性聚胺基甲酸酯、交聯羥甲纖維素鈉、角叉菜膠、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素(CMC)及羧乙基纖維素(CEC)、海藻酸鈉、聚卡波菲(polycarbophil)、明膠、三仙膠及澱粉羥基乙酸鈉。

另一類滲透劑為酶原，其能夠吸收水以影響跨過周圍包衣障壁之滲透壓梯度。適合之酶原包括但不限於無機鹽，諸如硫酸鎂、氯化鎂、氯化鈣、氯化鈉、氯化鋰、硫酸鉀、磷酸鉀、碳酸鈉、硫酸鈉、硫酸鋰、氯化鉀及硫酸鈉；糖，諸如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麥芽糖、甘露醇、棉籽糖、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖及木糖醇；有機酸，諸如抗壞血酸、苯甲酸、反丁烯二酸、檸檬

酸、順丁烯二酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸(edetic acid)、麩胺酸、對甲苯磺酸、丁二酸及酒石酸；尿素；及其混合物。

可採用具有不同溶解速率之滲透劑以影響活性成分最初自劑型傳遞之快速程度。舉例而言，非晶形糖，諸如MANNOGEM™ EZ(SPI Pharma，Lewes，DE)可用於在最初數小時內提供較快傳遞以迅速產生所要治療效應，且經延續時段逐步而持續釋放剩餘量以維持所要程度之治療或預防效應。在此情況下，活性成分以替換代謝及分泌之活性成分之量的速率釋放。

核心亦可包括多種如本文所述之其他賦形劑及載劑以增強劑型之效能或促進穩定性或加工。

適用於形成半透膜之物質包括在生理學相關pH值下具水滲透性及水不溶性，或易於藉由化學變化(諸如交聯)而呈現水不溶性的各種等級之丙烯酸系物、乙烯系物、醚、聚醯胺、聚酯及纖維素衍生物。適用於形成包衣之適合聚合物之實例包括增塑、未增塑及強化之乙酸纖維素(CA)、二乙酸纖維素、三乙酸纖維素、丙酸CA、硝酸纖維素、乙酸丁酸纖維素(CAB)、CA胺基甲酸乙酯、CAP、CA胺基甲酸甲酯、丁二酸CA、乙酸苯偏三酸纖維素(CAT)、二甲基胺基乙酸CA、CA碳酸乙酯、氯乙酸CA、CA草酸乙酯、CA磺酸甲酯、CA磺酸丁酯、對甲苯磺酸CA、乙酸瓊脂、三乙酸直鏈澱粉、β葡聚糖乙酸酯、β葡聚糖三乙酸酯、乙醛乙酸二甲酯、刺槐豆膠三乙酸酯、羥基化乙烯-乙酸乙

烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯)酸及酯、及聚(甲基丙酸烯)酸及酯及其共聚物、澱粉、右旋糖、糊精、幾丁聚糖、膠原蛋白、明膠、聚烯烴、聚醚、聚碸、聚醚碸、聚苯乙烯、聚乙烯鹵化物、聚乙烯酯及醚、天然蠟及合成蠟。

半透膜亦可為疏水性微孔膜，其中孔實質上填滿氣體且不會被水性介質濕潤但可被水蒸氣滲透，如美國專利第5,798,119號中所揭示。該等疏水性但可滲透水蒸氣之膜通常由諸如以下疏水性聚合物構成：聚烯烴、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚碸、聚醚碸、聚苯乙烯、聚乙烯鹵化物、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯及醚、天然蠟及合成蠟。

半透膜上之傳遞口可在包衣後藉由機械或雷射鑽孔形成。傳遞口亦可藉由侵蝕水溶性材料栓塞或藉由使核心凹陷上之膜之較薄部分破裂而就地形成。此外，可在包衣製程期間形成傳遞口，如在美國專利第5,612,059號及第5,698,220號中所揭示之類型的不對稱膜包衣。

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

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

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

在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物調配為AMT控制釋放劑型，其包含不對稱滲透膜，該滲透膜包覆包含活性成分及其他醫藥學上可接受之賦形劑或載劑之核心。參看美國專利第5,612,059號及國際專利申請公開案第WO 2002/17918號。可根據熟習此項技術者已知之習知方法及技術製備AMT控制釋放劑型，包括直接壓縮、乾式造粒、濕式造粒及浸塗法。

在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物調配為ESC控制釋放劑型，其包含滲透膜，該滲透膜包覆包含活性成分、羥乙基纖維素及其他醫藥學上可接受之賦形劑或載劑之核心。

3. 多微粒控制釋放裝置

本文所提供之調節釋放劑型中之醫藥組合物可製成多微粒控制釋放裝置，其包含許多粒子、顆粒或丸粒，直徑介於約10 μm至約3 mm、約50 μm至約2.5 mm或約100 μm至約1 mm範圍內。該等多微粒可藉由熟習此項技術者已知之方法製備，包括濕式造粒及乾式造粒、擠出/滾圓、輥壓實、熔融凝固，及噴霧塗佈種核。參看例如*Multiparticulate*

Oral Drug Delivery；Ghebre-Sellassie編；Marcel Dekker：1994；及*Pharmaceutical Pelletization Technology*；Ghebre-Sellassie編；Marcel Dekker：1989。

如本文所述之其他賦形劑或載劑可與醫藥組合物摻合以助於加工及形成多微粒。所得粒子自身可構成多微粒裝置，或可由各種成膜物質塗佈，諸如腸溶聚合物、水膨脹性及水溶性聚合物。多微粒可進一步加工成膠囊或錠劑。

4. 靶向傳遞

本文所提供之醫藥組合物亦可經調配以靶向特定組織、受體或待治療個體之其他身體區域，包括基於脂質體、再密封紅血球及抗體之傳遞系統。實例包括但不限於美國專利第5,709,874號；第5,759,542號；第5,840,674號；第5,900,252號；第5,972,366號；第5,985,307號；第6,004,534號；第6,039,975號；第6,048,736號；第6,060,082號；第6,071,495號；第6,120,751號；第6,131,570號；第6,139,865號；第6,253,872號；第6,271,359號；第6,274,552號；第6,316,652號；及第7,169,410號中所揭示之傳遞系統。

使用方法

在一實施例中，本文提供治療或預防個體之C型肝炎病毒感染的方法，該等方法包含投與該個體以治療有效量之本文所提供之化合物，例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物

或前藥。在一實施例中，該個體為哺乳動物。在另一實施例中，該個體為人類。

如本文所用之術語「C型肝炎病毒」或「HCV」係指病毒種或其遺傳變異，其中之病原性菌株導致C型肝炎。HCV之實例包括但不限於HCV基因型1、2、3、4及5，及亞型1a、1b、1c、2a、2b、2c、3a及3b。

在一實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV基因型1所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型1a所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型1b所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型1c所致。在另一實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV基因型2所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型2a所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型2b所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型2c所致。在又一實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV基因型3所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型3a所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型3b所致。在又一實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV基因型4所致。在又一實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV基因型5所致。在又一實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV基因型6所致。

在另一實施例中，本文提供一種抑制病毒在宿主中複製之方法，該方法包含使該宿主與治療有效量之本文所提供之化合物接觸，例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一

對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。在一實施例中，宿主為細胞。在另一實施例中，宿主為人類細胞。在又一實施例中，宿主為哺乳動物。在另一實施例中，宿主為人類。

在一實施例中，病毒為C型肝炎病毒。在另一實施例中，病毒為HCV基因型1。在某些實施例中，病毒為HCV亞型1a。在又某些實施例中，病毒為HCV亞型1b。在某些實施例中，病毒為HCV亞型1c。在另一實施例中，病毒為HCV基因型2。在某些實施例中，病毒為HCV亞型2a。在某些實施例中，病毒為HCV亞型2b。在某些實施例中，病毒為HCV亞型2c。在又一實施例中，病毒為HCV基因型3。在某些實施例中，病毒為HCV亞型3a。在某些實施例中，病毒為HCV亞型3b。在又一實施例中，病毒為HCV基因型4。在又一實施例中，病毒為HCV基因型5。在又一實施例中，病毒為HCV基因型6。

在某些實施例中，投與治療有效量之本文所提供之化合物(例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)相對於未投與該化合物之個體使病毒複製減少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或99%以上，如在投藥後1天、2天、3天、4天、5天、10天、15天或30天時藉由此項技術中已知之方法所測定，例如測定病

毒效價。

在某些實施例中，投與治療有效量之本文所提供之化合物(例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)相對於未投與該化合物之個體使病毒複製減少1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍或100倍以上，如在投藥後1天、2天、3天、4天、5天、10天、15天或30天時藉由在此項技術中已知之方法所測定。

在某些實施例中，投與治療有效量之本文所提供之化合物(例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)相對於未投與該化合物之個體使病毒效價降低10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或99%以上，如在投藥後1天、2天、3天、4天、5天、10天、15天或30天時藉由在此項技術中已知之方法所測定。

在某些實施例中，投與治療有效量之本文所提供之化合物(例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)相對於未投與該化合物之個體使病毒效價降低1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍或100倍以上，如在投藥後1天、2天、3天、4天、5天、10天、15天或30天時藉由在此

項技術中已知之方法所測定。

在又一實施例中，本文提供一種抑制HCV病毒複製之方法，該方法包含使病毒與治療有效量之本文所提供之化合物接觸，例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或其同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一實施例中，HCV為基因型1。在某些實施例中，HCV為亞型1a。在某些實施例中，HCV為亞型1b。在某些實施例中，病毒為HCV亞型1c。在另一實施例中，HCV為基因型2。在某些實施例中，HCV為亞型2a。在某些實施例中，HCV為亞型2b。在某些實施例中，HCV為亞型2c。在又一實施例中，HCV為基因型3。在某些實施例中，HCV為亞型3a。在某些實施例中，HCV為亞型3b。在又一實施例中，HCV為基因型4。在又一實施例中，HCV為基因型5。在又一實施例中，HCV為基因型6。

在某些實施例中，病毒與治療有效量之本文所提供之化合物(例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)接觸相對於不存在該接觸之病毒使病毒效價降低10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或99%以上，如在初始接觸後1天、2天、3天、4天、5天、10天、15天或30天時藉由此項技術中已知之方法所測定。

在某些實施例中，病毒與治療有效量之本文所提供之化

合物(例如式I、IA或IB之化合物，包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥)接觸相對於不存在該接觸之病毒使病毒效價降低1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍或100倍以上，如在初始接觸後1天、2天、3天、4天、5天、10天、15天或30天時藉由此項技術中已知之方法所測定。

在另一實施例中，本文提供一種治療、預防或改善與HCV感染相關之肝臟疾病或病症之一或多種症狀的方法，該方法包含投與個體以治療有效量之本文所提供之化合物，例如式I、IA或IB之化合物，其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。與HCV感染相關之疾病之非限制性實例包括慢性肝炎、肝硬化、肝癌或肝外表現。

在一實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV基因型1所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型1a所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型1b所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型1c所致。在另一實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV基因型2所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型2a所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型2b所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型2c所致。在又一實施例中，C型肝炎病毒感

染係由HCV基因型3所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型3a所致。在某些實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV亞型3b所致。在又一實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV基因型4所致。在又一實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV基因型5所致。在又一實施例中，C型肝炎病毒感染係由HCV基因型6所致。

視欲治療之病狀、病症或疾病及個體之狀況而定，本文所提供之化合物可經由經口、非經腸(例如肌肉內、腹膜內、靜脈內、腦室內(ICV)、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入)、吸入、經鼻、經陰道、經直腸、舌下及/或局部(topical)(例如經皮或局部(local))投藥途徑投與，且可單獨調配或與醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑一起調配成適於各投藥途徑的適合劑量單位。

劑量可呈每日以適當間隔投與之1、2、3、4、5、6個或6個以上子劑量的形式。劑量或子劑量可以劑量單位形式投與，每劑量單位含有約0.1毫克至約1,000毫克、約0.1毫克至約500毫克或約0.5毫克至約100毫克活性成分，且若患者之狀況需要，則劑量可替代地以連續輸注方式投與。

在某些實施例中，適合劑量濃度為約0.01至約100毫克/公斤患者體重/天(毫克/公斤/天)、約0.01至約50毫克/公斤/天、約0.01至約25毫克/公斤/天，或約0.05至約10毫克/公斤/天，其可以單次劑量或多次劑量投與。適合劑量濃度可為約0.01至約100毫克/公斤/天、約0.05至約50毫克/公斤/天，或約0.1至約10毫克/公斤/天。在此範圍內，劑量可為

約0.01至約0.1毫克/公斤/天、約0.1至約1.0毫克/公斤/天、約1.0至約10毫克/公斤/天，或約10至約50毫克/公斤/天。

組合療法

本文所提供之化合物亦可與適用於治療及/或預防HCV感染之其他治療劑組合與組合使用。

如本文中所使用，術語「組合」包括使用一種以上的療法(例如一或多種預防劑及/或治療劑)。然而，使用術語「組合」不限制向患有疾病或病症之個體投與各療法(例如預防劑及/或治療劑)之順序。第一療法(例如預防劑或治療劑，諸如本文中所提供之化合物)可在投與該個體以第二療法(例如預防劑或治療劑)之前(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之前)、同時或之後(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之後)投與。本文中亦涵蓋三合一療法。

如本文所用之術語「協同」包括本文所提供之化合物與已經或目前正用於預防、治療或處置病狀、病症或疾病之另一療法(例如預防劑或治療劑)的組合，其比該等療法之加和效應更有效。治療之組合(例如預防劑或治療劑之組合)的協同效應允許使用較低劑量之一或多種療法及/或較不頻繁地投與患有病狀、病症或疾病之個體以該等療法。

利用較低劑量療法(例如預防劑及治療劑)及/或較不頻繁地投與該療法能夠降低與向個體投與該療法相關之毒性，而不降低該療法在預防、治療或控制病狀、病症或疾病方面的功效。此外，協同效應可改良藥劑在預防、治療或控制病狀、病症或疾病方面的功效。最後，療法之組合(例如，預防劑或治療劑之組合)的協同效應可避免或降低與單獨使用任一療法相關之不利或不期望之副作用。

本文所提供之化合物可與另一治療劑組合或交替投藥，諸如抗HCV劑。在組合療法中，一起投與兩種或兩種以上藥劑之有效劑量，而在交替或連續步驟療法中，連續或相繼投與有效劑量之各藥劑。指定劑量將視藥物之吸收、失活及排泄速率以及熟習此項技術者已知之其他因素而定。應當注意，劑量值亦將隨待減輕之病狀的嚴重性而變。應進一步瞭解，對於任何特定個體者，特定給藥方案及時程應根據個體需要及投與或監督組合物投與之個人的專業判斷而隨時間加以調整。

已認識到在延長用抗病毒劑治療後，可能出現HCV之抗藥性變異體。抗藥性之出現最通常歸因於編碼用於病毒複製之酶的基因之突變。可藉由組合或交替投與該化合物與誘導與主要藥物所致之突變不同之突變的第二及可能之第三抗病毒化合物來延長、擴增或恢復藥物抗病毒感染之功效。或者，可藉由該組合或交替療法改變藥物之藥物動力學、生物分佈或其他參數。一般而言，組合療法通常比交替療法較佳，因為其誘導對病毒之多重同步應力。

在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物進一步包含如本文所述之第二抗病毒劑。在某些實施例中，本文所提供之化合物與一或多種選自由以下組成之群的藥劑組合：干擾素、病毒唑、三環癸胺、介白素、NS3蛋白酶抑制劑、半胱胺酸蛋白酶抑制劑、菲醌、噻唑啶、苯甲醯苯胺、解螺旋酶抑制劑、聚合酶抑制劑、核苷酸類似物、黴膠毒素、淺藍菌素、反義硫代磷酸酯寡去氧核苷酸、IRES依賴性轉譯抑制劑及核糖核酸酶。在一實施例中，第二抗病毒劑為干擾素。在另一實施例中，干擾素係選自由以下組成之群：聚乙二醇化干擾素α 2a、複合干擾素(interferon alfacon-1)、天然干擾素、ALBUFERON®、干擾素β-1a、Ω干擾素、干擾素α、干擾素γ、干擾素τ、干擾素δ及干擾素γ-1b。

在某些實施例中，本文所提供之化合物與HCV蛋白酶抑制劑組合，包括但不限於BI 201335(Boehringer Ingelheim)；TMC 435或TMC 435350(Medivir/Tibotec)；ITMN 191/R7227(InterMune)；MK 7009(Merck)；SCH 5034/SCH 503034/波塞普利韋(Boceprevir)及SCH 900518/那拉普利韋(narlaprevir)(Schering)；VX950/泰拉普利韋(telaprevir)(Vertex)；如DE 19914474、WO 98/17679、WO 98/22496、WO 99/07734，及Attwood等人，*Antiviral Chemistry and Chemotherapy* **1999**, *10*, 259-273中所揭示之基於受質之NS3蛋白酶抑制劑；非基於受質之NS3蛋白酶抑制劑，包括2,4,6-三羥基-3-硝基-苯甲醯胺衍生物(Sudo等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *238*, 643-

647)、菲醌(Chu等人，*Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 7229-7232)、RD3-4082、RD3-4078、SCH 68631及SCH 351633(Chu等人，*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **1999**, *9*, 1949-1952)；及有效絲胺酸蛋白酶抑制劑水蛭素C(Eglin C)(Qasim等人，*Biochemistry* **1997**, *36*, 1598-1607)。

其他適合治療HCV之蛋白酶抑制劑包括例如美國專利第6,004,933號中所揭示之抑制劑，該專利揭示一類HCV肽鏈內切酶2之半胱胺酸蛋白酶抑制劑。

其他C型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制劑包括例如以下文獻中所揭示之抑制劑：Llinàs-Brunet等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1713-1718；Steinkühler等人，*Biochemistry* **1998**, *37*, 8899-8905；美國專利第5,538,865號；第5,990,276號；第6,143,715號；第6,265,380號；第6,323,180號；第6,329,379號；第6,410,531號；第6,420,380號；第6,534,523號；第6,608,027號；第6,642,204號；第6,653,295號；第6,727,366號；第6,838,475號；第6,846,802號；第6,867,185號；第6,869,964號；第6,872,805號；第6,878,722號；第6,908,901號；第6,911,428號；第6,995,174號；第7,012,066號；第7,041,698號；第7,091,184號；第7,169,760號；第7,176,208號；第7,208,600號；及第7,491,794號；美國專利申請公開案第2002/0016294號；第2002/0016442號；第2002/0032175號；第2002/0037998號；

第2004/0229777號；第2005/0090450號；第2005/0153877號；第2005/176648號；第2006/0046956號；第2007/0021330號；第2007/0021351號；第2007/0049536號；第2007/0054842號；第2007/0060510號；第2007/0060565號；第2007/0072809號；第2007/0078081號；第2007/0078122號；第2007/0093414號；第2007/0093430號；第2007/0099825號；第2007/0099929號；第2007/0105781號；第2008/0152622號；第2009/0035271號；第2009/0035272號；第2009/0047244號；第2009/0111969號；第2009/0111982號；第2009/0123425號；第2009/0130059號；第2009/0148407號；第2009/0156800號；第2009/0169510號；第2009/0175822號；第2009/0180981號；及第2009/0202480號；美國專利申請案第12/365,127號；及國際專利申請公開案第WO 98/17679號；第WO 98/22496號；第WO 99/07734號；第WO 00/09543號；第WO 00/59929號；第WO 02/08187號；第WO 02/08251號；第WO 02/08256號；第WO 02/08198號；第WO 02/48116號；第WO 02/48157號；第WO 02/48172號；第WO 02/60926號；第WO 03/53349號；第WO 03/64416號；第WO 03/64455號；第WO 03/64456號；第WO 03/66103號；第WO 03/99274號；第WO 03/99316號；第WO 2004/032827號；第WO 2004/043339號；第WO 2005/037214號；第WO 2005/037860號；第WO 2006/000085號；第WO 2006/119061號；第WO 2006/122188號；第WO 2007/001406號；第WO 2007/014925號；第WO 2007/014926號；第WO 2007/015824號；第WO 2007/056120號；第WO 2008/019289號；第WO

2008/021960號；第WO 2008/022006號；第WO 2008/086161號；第WO 2009/053828號；第WO 2009/058856號；第WO 2009/073713號；第WO 2009/073780號；第WO 2009/080542號；第WO 2009/082701號；第WO 2009/082697；及第WO 2009/085978號，各文獻之揭示內容係以全文引用的方式併入本文中。

其他蛋白酶抑制劑包括噻唑啶衍生物，諸如RD-1-6250、RD4 6205及RD4 6193，其在利用NS3/4A融合蛋白及NS5A/5B受質之逆相HPLC檢定中顯示相關抑制(Sudo等人，Antiviral Research **1996**, 32, 9-18)；及Kakiuchi等人，FEBS Lett. **1998**, 421, 217-220及Takeshita等人，Analytical Biochemistry **1997**, 247, 242-246中所鑑別之噻唑啶及苯甲醯苯胺。

適合解螺旋酶抑制劑包括但不限於美國專利第5,633,358號及國際專利申請公開案第WO 97/36554號中所揭示之解螺旋酶抑制劑。

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

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

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

適合IRES依賴性轉譯抑制劑包括但不限於日本專利申請公開案第JP 08268890號及第JP 10101591號中所揭示之IRES依賴性轉譯抑制劑。

適合核糖核酸酶包括例如美國專利第6,043,077號；第5,869,253號；及第5,610,054號中所揭示之核糖核酸酶。

適合核苷類似物包括但不限於以下各案中所述之化合物：美國專利第6,660,721號；第6,777,395號；第6,784,166號；第6,846,810號；第6,927,291號；第7,094,770號；第7,105,499號；第7,125,855號；及第7,202,224號；美國專利申請公開案第2004/0121980號；第2005/0009737號；第2005/0038240號；及第2006/0040890號；及國際專利申請公開案第WO 99/43691號；第WO 01/32153號；第WO 01/60315號；第WO 01/79246號；第WO 01/90121號；第WO 01/92282號；第WO 02/18404號；第WO 02/32920號；第WO 02/48165號；第WO 02/057425號；第WO 02/057287號；第WO 2004/002422號；第WO 2004/002999號；及第WO 2004/003000號。

可用作第二藥劑之其他各種化合物包括例如1-胺基-烷基環己烷(美國專利第6,034,134號)、烷基脂質(美國專利第5,922,757號)、維他命E及其他抗氧化劑(美國專利第5,922,757號)、角鯊烯、三環癸胺、膽汁酸(美國專利第5,846,964號)、N-(膦酸乙醯基)-L-天冬胺酸(美國專利第5,830,905號)、苯二甲醯胺(美國專利第5,633,388號)、聚腺苷酸衍生物(美國專利第5,496,546號)、2',3'-二去氧肌苷(美國專利第5,026,687號)、苯并咪唑(美國專利第5,891,874號)、植物萃取物(美國專利第5,725,859號；第5,837,257號；及第6,056,961號)及哌啶(美國專利第5,830,905號)。

在某些實施例中，一或多種本文所提供之化合物與抗C型肝炎病毒干擾素組合或交替投藥，包括但不限於INTRON® A(干擾素α-2b)、PEGASYS®(聚乙二醇化干擾素α-2a)、ROFERON® A(重組干擾素α-2a)、INFERGEN®(複合干擾素interferon alfacon-1)及PEG-INTRON®(聚乙二醇化干擾素α-2b)。在一實施例中，抗C型肝炎病毒干擾素為INFERGEN®、IL-29(PEG-干擾素λ)、R7025(Maxy-α)、BELEROFON®、經口干擾素α、BLX-883(LOCTERON®)、Ω干擾素、MULTIFERON®、水母干擾素、ALBUFERON®或REBIF®。

在某些實施例中，一或多種本文所提供之化合物與抗C型肝炎病毒聚合酶抑制劑組合或交替投藥，諸如病毒唑、偉拉咪定(viramidine)、NM 283(伐洛比西他濱

(valopicitabine))、PSI-6130、R1626、HCV-796、R7128及美國專利申請公開案第2009/0081158號及第2009/0238790號中所揭示之C型肝炎病毒聚合酶抑制劑，各公開案之揭示內容係以全文引用的方式併入本文中。

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

在某些實施例中，一或多種本文所提供之化合物與抗C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑組合或交替投藥，諸如ITMN-191、SCH 503034、VX950(泰拉普利韋)及TMC 435。

在某些實施例中，一或多種本文所提供之化合物與抗C型肝炎病毒疫苗組合或交替投藥，包括但不限於TG4040、PEVIPRO™、CGI-5005、HCV/MF59、GV1001、IC41及INNO0101(E1)。

在某些實施例中，一或多種本文所提供之化合物與諸如AB68及XTL-6865(先前之HepX-C)之抗C型肝炎病毒單株抗體或諸如西卡韋(cicavir)之抗C型肝炎病毒多株抗體組合或交替投藥。

在某些實施例中，一或多種本文所提供之化合物與抗C型肝炎病毒免疫調節劑組合或交替投藥，諸如ZADAXIN®(胸腺法新(thymalfasin))、NOV-205及奧古法奈德(oglufanide)。

在某些實施例中，一或多種本文所提供之化合物與以下各物組合或交替投藥：NEXAVAR®、小紅莓、PI-88、三環癸胺、JBK-122、VGX-410C、MX-3253(塞而高斯(celgosivir))、SUVUS®(BIVN-401或瓦洛斯他(virostat))、PF-03491390(先前之IDN-6556)、G126270、UT-231B、DEBIO-025、EMZ702、ACH-0137171、MitoQ、ANA975、AVI-4065、巴維昔單抗(bavituximab)(塔瓦新(tarvacin))、ALINIA®(硝唑尼特(nitrazoxanide))及PYN17。

本文所提供之化合物亦可與其他類別之化合物組合投藥，包括但不限於：(1)α-腎上腺素劑；(2)抗心律不齊藥劑；(3)抗動脈粥樣硬化劑，諸如ACAT抑制劑；(4)抗生素，諸如蒽環黴素(anthracycline)、博萊黴素(bleomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、放線菌素D(dactinomycin)及普卡黴素(plicamycin)；(5)抗癌劑及細胞毒性劑，例如烷基化劑，諸如氮芥、烷基磺酸酯、亞硝基脲、乙烯亞胺及三氮烯；(6)抗凝血劑，諸如醋硝香豆素(acenocoumarol)、阿加曲班(argatroban)、比伐盧定(bivalirudin)、來匹盧定(lepirudin)、方達珀魯(fondaparinux)、肝素、苯茚二酮、殺鼠靈(warfarin)及希美加群(ximelagatran)；(7)抗糖尿病劑，諸如雙胍(例如二甲雙胍)、葡糖苷酶抑制劑(例如醣祿)、胰島素、美格列奈(meglitinide)(例如諾和隆(repaglinide))、磺醯脲(例如格列美脲(glimepiride)、格列苯脲(glyburide)及格列吡嗪(glipizide))、噻唑啶二酮(例如曲格列酮(troglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)及吡格列

酮(pioglitazone))及PPAR-γ促效劑；(8)抗真菌劑，諸如阿莫羅芬(amorolfine)、雙性黴素B、阿尼芬淨(anidulafungin)、聯苯苄唑、布替萘芬(butenafine)、布康唑(butoconazole)、卡泊芬淨(caspofungin)、環吡酮、克黴唑(clotrimazole)、益康唑(econazole)、芬替康唑(fenticonazole)、菲律賓菌素(filipin)、氟康唑(fluconazole)、異康唑(isoconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、米卡芬淨(micafungin)、咪康唑(miconazole)、萘替芬(naftifine)、遊黴素(natamycin)、制真菌素(nystatin)、奧昔康唑(oxyconazole)、拉夫康唑(ravuconazole)、泊沙康唑(posaconazole)、龜裂殺菌素(rimocidin)、舍他康唑(sertaconazole)、硫康唑(sulconazole)、特比萘芬(terbinafine)、特康唑(terconazole)、噻康唑(tioconazole)及伏立康唑(voriconazole)；(9)消炎藥，例如非類固醇消炎劑，諸如醋氯芬酸、阿西美辛(acemetacin)、阿莫西匹靈(amoxiprin)、阿司匹靈(aspirin)、阿紮丙宗(azapropazone)、貝諾酯(benorilate)、溴芬酸(bromfenac)、卡洛芬(carprofen)、塞內昔布(celecoxib)、膽鹼水楊酸鎂、雙氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳(diflunisal)、依託度酸(etodolac)、依他昔布(etoricoxib)、法伊斯胺(faislamine)、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indometacin)、酮洛芬(ketoprofen)、酮洛酸(ketorolac)、氯諾昔康

(lornoxicam)、洛索洛芬(loxoprofen)、羅美昔布(lumiracoxib)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、美他咪唑(metamizole)、水楊酸甲酯、水楊酸鎂、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、尼美舒利(nimesulide)、羥布宗(oxyphenbutazone)、帕瑞昔布(parecoxib)、苯基丁氮酮、吡羅昔康(piroxicam)、水楊酸水楊醯酯、舒林酸(sulindac)、苯磺唑酮、舒洛芬(suprofen)、替諾昔康(tenoxicam)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)及托美丁(tolmetin)；(10)抗代謝物，諸如葉酸拮抗劑、嘌呤類似物及嘧啶類似物；(11)抗血小板劑，諸如GPIIb/IIIa阻斷劑(例如阿昔單抗(abciximab)、埃替菲巴肽(eptifibatide)及替羅非班(tirofiban)、P2Y(AC)拮抗劑(例如氯吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidine)及CS-747)、西洛他唑(cilostazol)、雙嘧達莫(dipyridamole)及阿司匹靈；(12)抗增殖劑，諸如甲胺喋呤、FK506(他克莫司(tacrolimus))及黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)；(13)抗TNF抗體或可溶性TNF受體，諸如依那西普(etanercept)、雷帕黴素(rapamycin)及來氟米特(leflunimide)；(14)aP2抑制劑；(15)β腎上腺素劑，諸如卡維地洛(carvedilol)及美托洛爾(metoprolol)；(16)膽汁酸錯隔劑，諸如降膽敏(questran)；(17)鈣離子通道阻斷劑，諸如胺氯地平苯磺酸鹽；(18)化療劑；(19)環加氧酶-2(COX-2)抑制劑，諸如塞內昔布及羅非昔布(rofecoxib)；(20)環孢素(cyclosporin)；(21)細胞毒

素藥物，諸如硫唑嘌呤及環磷醯胺；(22)利尿劑，諸如氯噻嗪、雙氫氯噻嗪、氟甲噻嗪、氫氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪、多噻嗪、苯并噻嗪、利尿酸、替尼酸(ticrynafen)、氯噻酮、呋塞米(furosenide)、莫唑胺(muzolimine)、布美他尼(bumetanide)、胺苯喋啶(triamterene)、阿米洛利(amiloride)及螺內酯；(23)內皮素轉化酶(ECE)抑制劑，諸如磷醯胺素；(24)酶，諸如L-天冬醯胺酶；(25)因子VIIa抑制劑及因子Xa抑制劑；(26)法呢基蛋白轉移酶抑制劑；(27)纖維酸酯；(28)生長因子抑制劑，諸如PDGF活性調節劑；(29)生長激素促分泌劑；(30)HMG CoA還原酶抑制劑，諸如普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、斯伐他汀(simvastatin)、NK-104(亦稱作伊伐他汀(itavastatin)、尼伐他汀(nisvastatin)或尼巴他汀(nisbastatin))及ZD-4522(亦稱為羅蘇伐他汀(rosuvastatin)、阿他伐他汀(atavastatin)或唯沙伐他汀(visastatin))；中性肽鏈內切酶(NEP)抑制劑；(31)激素劑，諸如糖皮質激素(例如皮質酮)、雌激素/抗雌激素劑、雄激素/抗雄激素劑、孕酮及黃體生成素釋放激素拮抗劑及醋酸奧曲肽(octreotide acetate)；(32)免疫抑制劑；(33)鹽皮質激素受體拮抗劑，諸如螺內酯及依普利酮(eplerenone)；(34)微管破裂劑，諸如海鞘素(ecteinascidin)；(35)微管穩定劑，諸如紫杉醇(pacitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)及埃博黴素A-F；(36)MTP抑制劑；(37)菸酸；

(38)磷酸二酯酶抑制劑，諸如PDE III抑制劑(例如西洛他唑(cilostazol))及PDE V抑制劑(例如西地那非(sildenafil)、他達拉非(tadalafil)及伐地那非(vardenafil))；(39)來源於植物之產物，諸如長春花生物鹼、表鬼臼素及紫杉烷；(40)血小板活化因子(PAF)拮抗劑；(41)鉑配位錯合物，諸如順鉑(cisplatin)、撒塔鉑(satraplatin)及卡鉑(carboplatin)；(42)鉀通道開放劑；(43)異戊二烯基蛋白轉移酶抑制劑；(44)蛋白質酪胺酸激酶抑制劑；(45)腎素抑制劑；(46)角鯊烯合成酶抑制劑；(47)類固醇，諸如醛固酮、倍氯米松(beclometasone)、倍他米松(betamethasone)、乙酸去氧皮質酮(deoxycorticosterone acetate)、氟氫可的松(fludrocortisone)、氫化可體松(hydrocortisone)(皮質醇)、去氫皮質醇(prednisolone)、潑尼松(prednisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)及曲安西龍(triamcinolone)；(48)TNF-α抑制劑，諸如替尼達普(tenidap)；(49)凝血抑制因子，諸如水蛭素；(50)溶血栓劑，諸如阿尼普酶(anistreplase)、瑞替普酶(reteplase)、替奈普酶(tenecteplase)、組織纖維蛋白溶酶原活化因子(tPA)、重組tPA、鏈球菌致活酶、尿激酶、尿激酶原及對甲氧苯甲醯基化纖維蛋白溶酶原鏈球菌致活酶活化劑複合物(APSAC)；(51)凝血脂素受體拮抗劑，諸如伊非曲班(ifetroban)；(52)拓撲異構酶抑制劑；(53)血管肽酶抑制劑(雙NEP-ACE抑制劑)，諸如奧馬曲拉(omapatrilat)及吉奧曲拉(gemopatrilat)；及(54)其他各種藥劑，諸如羥基脲、

丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、六甲三聚氰胺及含金化合物。

本文所提供之化合物亦可使用熟習此項技術者熟知之封裝材料以製品形式提供。參看例如美國專利第5,323,907號；第5,052,558號；及第5,033,252號。醫藥封裝材料之實例包括但不限於發泡包裝、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器及適用於所選調配物及預定投藥及治療模式之任何封裝材料。

本文亦提供套組，其在由醫學從業者使用時可使向個體投與適量活性成分變得簡單。在某些實施例中，本文所提供之套組包括容器及本文所提供之化合物(包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式)或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之劑型。

在某些實施例中，套組包括包含本文所提供之化合物(包括其單一對映異構體、外消旋混合物、非對映異構體混合物或同位素變化形式)或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之劑型的容器，於包含一或多種本文所述之其他治療劑之容器中。

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

本文所提供之套組可進一步包括可用於投與一或多種活

性成分之醫藥學上可接受之媒劑。舉例而言，若活性成分以須經復原以供非經腸投藥之固體形式提供，則該套組可包含適合媒劑之密封容器，活性成分可溶解於其中以形成適合非經腸投藥之無顆粒無菌溶液。醫藥學上可接受之媒劑之實例包括但不限於水性媒劑，包括但不限於注射用水USP、氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；水混溶性媒劑，包括但不限於乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，包括但不限於玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、十四烷酸異丙酯及苯甲酸苯甲酯。

將由以下非限制性實例進一步瞭解本發明。

實例

如本文所使用，此等方法、流程及實例中所使用之符號及約定與同期科學文獻(例如the Journal of the American Chemical Society或the Journal of Biological Chemistry)中所使用之符號及約定一致，不論特定縮寫是否經特別定義。特定言之，但不加以限制，在實例及本說明書全文中可使用以下縮寫：g(公克)；mg(毫克)；mL(毫升)；μL(微升)；L(公升)；mM(毫莫耳)；μM(微莫耳)；Hz(赫茲)；MHz(兆赫)；mmol(毫莫耳)；eq.(當量)；hr或hrs(小時)；min(分鐘)；MS(質譜)；NMR(核磁共振)；ESI(電噴霧電離)；HPLC(高效液相層析或高壓液相層析)；ACN(乙腈)；$CDCl_3$(氘化氯仿)；DCM(二氯甲烷)；DMF(N,N-二甲基甲醯胺)；DMSO(二甲亞碸)；DMSO-d_6(氘化二甲亞

碸）；EtOAc(乙酸乙酯)；Et_2O(乙醚)；EtOH(乙醇)；MeOH(甲醇)；PE(石油醚)；THF(四氫呋喃)；DIPEA(N,N-二異丙基乙胺)；TEA(三乙胺)；TFA(三氟乙酸)；BOP(六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基胺基)-鏻)；HATU(六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓)；TBTU(四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基鎓)；DIPC(1,3-二異丙基碳化二亞胺)；Me(甲基)；Et(乙基)；iPr(異丙基)；tBu(第三丁基)；Boc第三丁氧基羰基)；Bn(苯甲基)；Ph(苯基)；AcO(乙酸酯)；$PdCl_2$(dppf)((1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵)二氯鈀(II))；及Pd118(1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(II))。

對於所有以下實例，可利用熟習此項技術者已知之標準處理及純化方法。除非另外指示，否則所有溫度均以℃(攝氏度)表示。除非另外指出，否則所有反應均在室溫下進行。本文之合成方法意欲藉由使用特定實例來例示適用化學反應而不指示本文揭示內容之範疇。

實例1A

HCV複製子檢定

*一般程序：*使含有HCV Con1次基因體複製子之Huh-7細胞(GS4.1細胞)在補充有10%胎牛血清(FBS)、2 mM L-麩醯胺酸、110 mg/L丙酮酸鈉、1×非必需胺基酸、100 U/mL青黴素-鏈黴素及0.5 mg/mL G418(Invitrogen)之杜爾貝科改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium，DMEM)中生長。對於劑量-反應測試，以7.5×10^3細胞/孔，

以50 μL之體積將細胞接種於96孔培養板中，並在37℃/5% CO_2下培育。塗佈後3小時，添加10份50 μL化合物之連續2倍稀釋物(最高濃度75 μM)，且在37℃/5% CO_2下在0.5% DMSO存在下培育細胞培養物。或者，在單一濃度15 μM下測試化合物。在所有情況下，缺乏HCV複製子之Huh-7細胞充當陰性對照。在化合物存在下培育細胞72小時，接著藉由酶聯免疫吸附檢定(ELISA)監測細胞之NS5A蛋白表現。為此，接著用丙酮/甲醇(1:1，v/v)固定培養板1分鐘，用磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)、0.1% Tween 20洗滌兩次，在室溫下用含有10% FBS之TNE緩衝液阻斷1小時，接著在37℃下用稀釋於相同緩衝液中之抗NS5A小鼠單株抗體A-236(ViroGen)培育2小時。用PBS、0.1% Tween 20洗滌3次後，在37℃下用於TNE(10% FBS)中之抗小鼠免疫球蛋白G-過氧化酶結合物培育細胞1小時。上述洗滌後，用鄰苯二胺(Zymed)將反應顯色。30分鐘後用2 N H_2SO_4終止反應，並使用Sunrise Tecan分光光度計在492 nm下讀取吸光度。由%抑制對濃度數據，使用基於4個參數之S形非線性回歸分析，用Tecan Magellan軟體確定EC_{50}值。當在單一濃度下篩檢時，結果表示為15 μM下之%抑制。

對於細胞毒性評估，用上述化合物處理GS4.1細胞，且使用Cell Titer 96 AQ_{ueous}單溶液細胞增殖檢定(Promega)監測細胞生存力。由%細胞毒性對濃度數據，用上述Tecan Magellan軟體確定CC_{50}值。

生物學結果匯總於表1A中，其中A表示值小於1 μM，B

表示值介於1 μM至10 μM之間，C表示值介於10 μM至75 μM之間，D表示值大於75 μM，A'表示值小於1 nM，B'表示值介於1 nM至10 nM之間，C'表示值介於10 nM至100 nM之間，且D'表示值大於100 nM。

表1A

化合物編號	EC_{50}	CC_{50}
A1	A'	D
A2	B'	C
A7	A'	D
A15	A'	C
A22	D'	D
A23	D'	C
A27	C'	D
A29	D'	C
A30	A'	D
A31	C'	D
A32	A'	D
A33	A'	D
A34	B'	C
A49	A'	D
A55	A'	C
A56	A'	D
A57	A'	D
A60	A'	D
A76	A'	D
A77	A'	D
A78	A'	D
A79	A'	D
A80	A'	D
A82	A'	C
A84	A'	D
A86	A'	C
A87	A'	D
A93	A'	D
A103	B'	C
A105	C'	C
A111	A'	D
A126	A'	D
A130	A'	D
A147	C'	D
A148	B'	D
A149	C'	C
A150	C'	C
A151	A'	C

A152	D'	C
A153	C'	C
A154	C'	C
A155	C'	C
A156	A'	D
A157	C'	D
A158	D'	C
A159	A'	D
A160	C'	D
A161	D'	D
A162	B'	C
A163	A'	D
A164	C'	C
A167	D'	
A168	C'	C

實例1B

針對基因型1a、2a、3a及4a產生HCV NS5A基因型間穩定細胞株

由外部供應商合成基因型2a(GenBank寄存編號AB047639)、基因型3a(GenBank寄存編號D17763)及基因型4a(GenBank寄存編號DQ418788)之NS5A區之核苷酸序列。此等基因型中之每一者之NS5A區包括基因型1b之蛋白酶識別序列之最初11個胺基酸以及基因型1b之最後10個胺基酸。NS5A基因卡匣經特定位點限制核酸內切酶切割，且接合至具有類似經切割之限制酶位點的ZS11螢光素酶基因型1b主鏈(主鏈含有基因型1b NS3蛋白酶、NS4a、NS4b及NS5b編碼區)。因而，新構築之質體在1b複製子內含有基因型2a、3a或4a特異性NS5A基因。

為了產生1a-H77 NS5a基因型間質體，將雙切割位點插入ZS11螢光素酶基因型1b主鏈中，該主鏈將包括幾乎整個NS5a區。藉由使用PCR及亦含有相應限制酶位點之1a-H77

特異性引子，自1a-H77複製子擴增NS5a基因。ZS11螢光素酶基因型1b主鏈及基因型1a NS5a PCR產物經限制酶消化，接著使用標準分子選殖技術接合。新構築之質體含有基因型1a特異性NS5a基因，其中如本文所述主鏈仍為1b。

使用此等新基因型間質體來建立穩定細胞株。自NS5A基因型間質體產生RNA，且與脂質體試劑結合使用以轉染熟化之Huh7細胞株。用G418選擇經轉染之細胞。進行選擇後，使穩定細胞株繁殖，測試螢光素酶活性，且用基因型特異性引子(1a、2a、3a或4a)進行RT-PCR。接著，充分定序含有基因型間複製子之穩定細胞株並分析NS3、NS5A及NS5B蛋白之適當表現。

使用本文所述之螢光素酶複製子檢定進行藥物滴定分析。

基因型2a感染性病毒檢定

基因型2a感染性病毒檢定量測在容許人類肝癌細胞株(HPC細胞)之HCV基因型2a病毒感染時，處理5天後測試化合物抑制細胞培養物中HCV複製之能力。藉由酶聯免疫吸附檢定(ELISA)定量HCV核心蛋白表現來量測對HCV複製之抑制。簡而言之，使HPC細胞於含有葡萄糖、L-麩醯胺酸及丙酮酸鈉、10% FBS、100 IU/mL青黴素、100 μg/mL鏈黴素、2 mM GlutaMAX及非必需胺基酸之DMEM中生長。GlutaMAX係獲自Invitrogen, Corp.；所有其他培養基試劑均獲自Mediatech, Inc。對於劑量-反應測試，以2.5×10^3細胞/孔之密度，以50 μL之體積將HPC細胞接種於

96孔培養板中，並在37℃/5% CO_2下培育。塗佈後3小時，添加10份50 μL化合物之連續5倍稀釋物及100 μL基因型2a病毒，且在37℃/5% CO_2下培育細胞培養物。在所有情況下，假感染之HPC細胞充當陰性對照。處理及感染後16小時，藉由抽吸移除病毒接種物。用相同最終濃度之稀釋於培養基中之藥物處理培養物，且在37℃/5% CO_2下再培育4天。隨後，如下進行核心ELISA。用丙酮/甲醇(1:1，v/v)固定培養板90秒，用KPL洗滌溶液(KPL, Inc.)洗滌3次，在室溫下用含有10% FBS之TNE緩衝液阻斷1小時，接著在37℃下用稀釋於相同緩衝液中之抗HCV核心小鼠單株抗體(Thermo Scientific)培育2小時。用KPL洗滌溶液洗滌3次後，在37℃下用於TNE/10% FBS中之抗小鼠免疫球蛋白G-過氧化酶結合物培育細胞1小時。上述洗滌後，用鄰苯二胺(Invitrogen)將反應顯色。30分鐘後用2 N H_2SO_4終止反應，並在Victor^{3}V 1420多標記計數器(Perkin Elmer)中在490 nm下讀取吸光度，且使用Microsoft Excel及XLfit 4.1軟體確定EC_{50}濃度。

對於細胞毒性評估，在不存在基因型2a病毒之情況下用上述化合物處理HPC細胞，且使用Cell Titer 96 AQueous單溶液細胞增殖檢定(Promega)監測細胞生存力。接著在Victor^{3}V 1420多標記計數器(Perkin Elmer)中在490 nm下讀取培養板，且使用Microsoft Excel及XLfit 4.1軟體確定CC_{50}濃度。

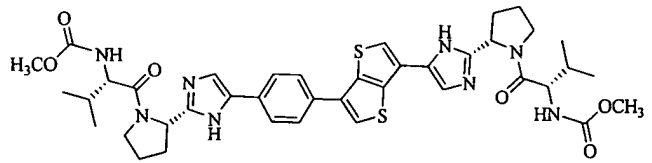
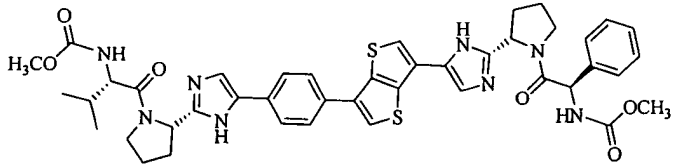
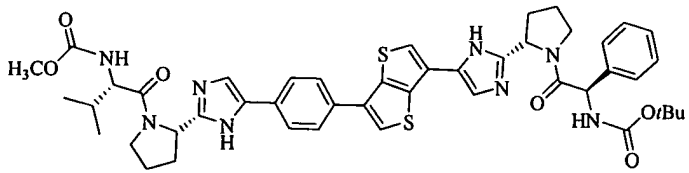
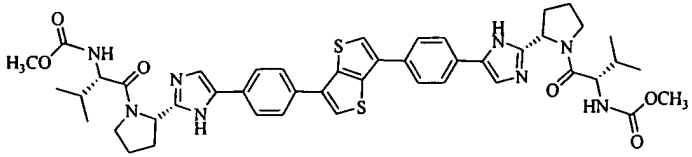
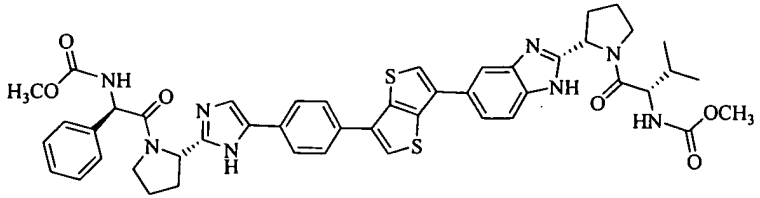
螢光素酶複製子檢定

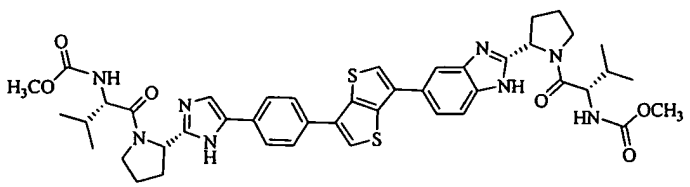
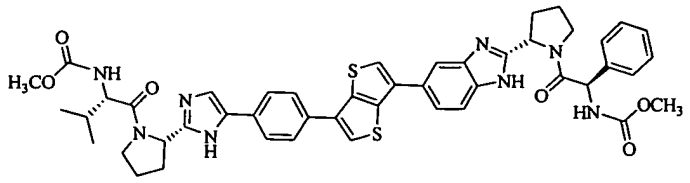
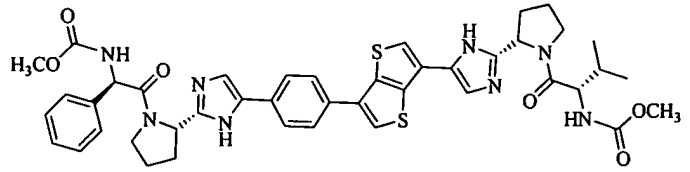
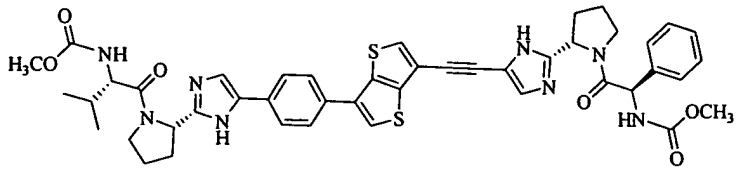
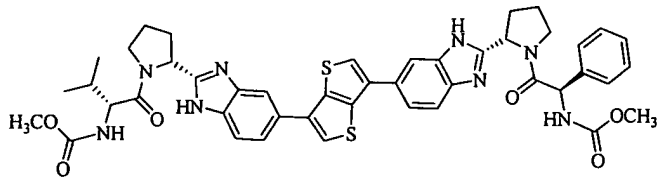
HCV螢光素酶複製子檢定量測在帶有含螢光素酶-新黴素磷酸轉移酶融合基因之HCV複製子之人類肝癌細胞株(Huh-7)中處理3天後測試化合物抑制細胞培養物中HCV複製之能力。藉由定量螢光素酶蛋白表現來量測對HCV複製之抑制。簡而言之，使含有HCV基因型1a H77分離株或基因型1b Con1分離株次基因體螢光素酶複製子的Huh-7細胞(分別為H1a-luc或Zluc)於含有葡萄糖、L-麩醯胺酸及丙酮酸鈉、10%胎牛血清(FBS)、100 IU/mL青黴素、100 μg/mL鏈黴素、2 mM GlutaMAX、非必需胺基酸及0.25(H1a-luc)或0.5(Zluc)mg/mL G418之DMEM中生長。GlutaMAX係獲自Invitrogen, Corp.；所有其他培養基試劑均獲自Mediatech, Inc。對於劑量-反應測試，以1×10^4(H1a-luc)細胞/孔或7.5×10^3(Zluc)細胞/孔之密度，以50 μL之體積將細胞接種於96孔培養板中，並在37℃/5% CO_2下培育。塗佈後3小時，添加10份50 μL化合物之連續5倍稀釋物，且在37℃/5% CO_2下培育細胞培養物72小時。在所有情況下，缺乏HCV複製子之Huh-7細胞充當陰性對照。為了評定螢光素酶表現，自培養板移除培養基/化合物，且向各孔中添加ONE-glo螢光素酶檢定試劑(Promega)。在室溫下振盪檢定培養板3分鐘，且在Victor^{3}V多標記計數器上使用700 nm截止濾光片(Perkin Elmer)以1秒讀取時間量測各孔之螢光素酶活性。根據Microsoft Excel及XLfit 4.1軟體所確定之所得最佳擬合等式之劑量反應曲線計算EC_{50}值。

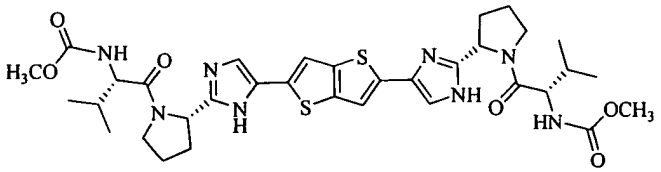
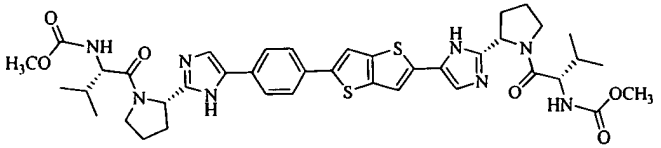
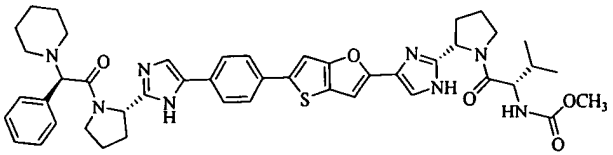
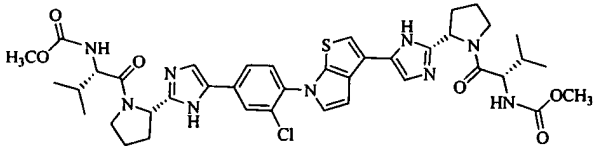
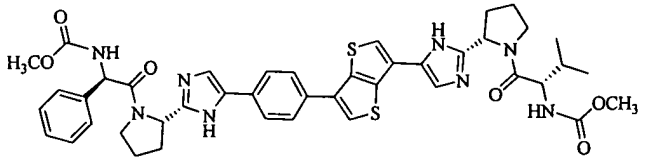
對於細胞毒性評估，用上述化合物處理H1a-luc或Zluc細

胞，且使用Cell Titer 96 AQueous單溶液細胞增殖檢定(Promega)監測細胞生存力。接著在Victor^{3}V 1420多標記計數器(Perkin Elmer)中在490 nm下讀取培養板，且使用Microsoft Excel及XLfit 4.1軟體確定CC_{50}濃度。

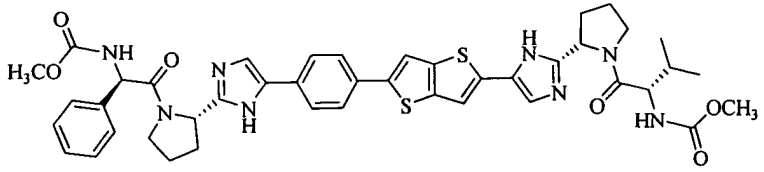
生物學結果匯總於表1B中，其中A"表示值小於100 pM，A'表示值介於100 pM至1 nM之間，B'表示值介於1 nM至10 nM之間，C'表示值介於10 nM至100 nM之間，且D'表示值大於100 nM。

化合物	結構	EC_{50}					CC_{50}
		1b	2a	3a	4a	1a	
A15		A"	A"	A'	A"	A"	C
A200		A"	A"	A"	A"	A'	D
A111		A"	A"	A"	A"	A'	D
A86		A"	B'	B'	A"	A'	C
A169		A"	A"	A"	A"	A"	D

化合物	結構	EC_{50}					CC_{50}
		1b	2a	3a	4a	1a	
A171		A"	A'	B'	A"	A"	D
A172		A"	A"	A"	A"	A"	D
A114		A"	A"	A"	A"	A'	B
A206		A"	A"	A"	A"	?	D
A208		A"	A"	A"	A"	A"	D

化合物	結構	EC_{50}					CC_{50}
		1b	2a	3a	4a	1a	
A101		A"	B'	B'	B'	C'	D
A126		A"	A'	B'	A"	A"	D
A212		A"	A"	A"	A"	A"	C
A213		A"				A'	C
A114		A"	A"	A"	A"	A"	C

化合物	結構	EC_{50}					CC_{50}
		1b	2a	3a	4a	1a	
A169		A"	A"	A"	A"	A"	D
A173		A"	B'	B'	B'	C'	C
A176		A"	A'	A'	A'	A'	C
A194		A"	B'	A'	A"	A'	D
A215		A"	A"	A"	A"	A"	D

化合物	結構	EC_{50}					CC_{50}
		1b	2a	3a	4a	1a	
A217		A"	A"	A"	A"	A"	D

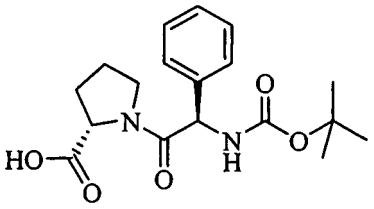
實例2

合成(*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基丁酸**1**

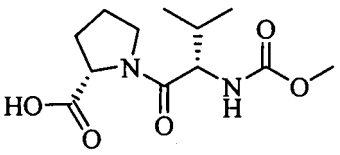
將L-纈胺酸(*S*)(0.213 mol)與含$NaHCO_3$(0.640 mol)之水(645 mL)一起溶解於無水四氫呋喃(645 mL)中。添加氯甲酸甲酯(0.235 mol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用1 N HCl將混合物酸化至pH 3。用EtOAc萃取水層。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並在減壓下濃縮，獲得白色固體狀化合物**1**，產率98%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.93 (d, *J*=7.00 Hz, 3H), 1.00 (d, *J*=7.00 Hz, 3H), 2.23 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.33 (m, 1H), 5.26 (brs, 1H), 8.50 (brs, 1H)；且MS (ESI, EI^+) *m/z*=176 (MH^+)。

實例3

合成脯胺酸衍生物**3a**及**3b**



3a



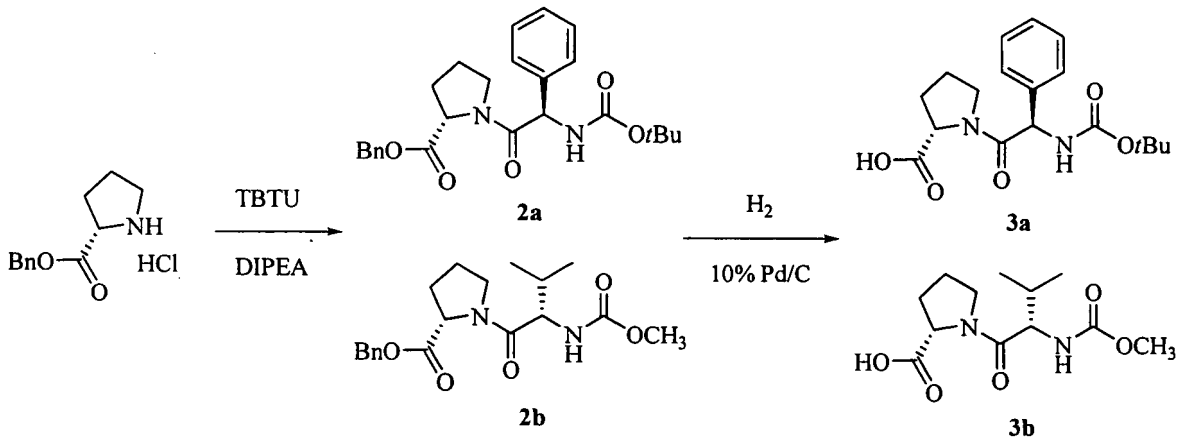
3b

如流程1中所示合成化合物**3a**及**3b**。

製備(*S,R*)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-2-苯基乙醯基)-吡咯啶-2-甲酸苯甲酯**2a**。向Boc-D-α-苯基甘胺酸(2 mmol)、L-脯胺酸苯甲酯鹽酸鹽(2.2 mmol)及DIPEA(5 mmol)於無水二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加TBTU(2.2 mmol)。在室

溫下攪拌反應混合物隔夜。在真空下濃縮混合物，且使殘餘物通過SCX-2管柱並進一步層析，產生化合物**2a**。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.40 (s, 9H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.92-2.07 (m, 3H), 3.09-3.15 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 5.16 (d, J=12.35 Hz, 1H), 5.23 (d, J=12.35 Hz, 1H), 5.43 (d, J=7.20 Hz, 1H), 6.12 (d, J=7.20 Hz, 1H), 7.27-7.41 (m, 10H)；且MS (ESI, EI$^+$) m/z=439 (MH^+)。

流程1



製備(*S,S*)-1-(2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-甲酸苯甲酯**2b**。按照關於化合物**2a**所述之程序，由化合物**1**(2 mmol)及L-脯胺酸苯甲酯鹽酸鹽(2.2 mmol)合成化合物**2b**。

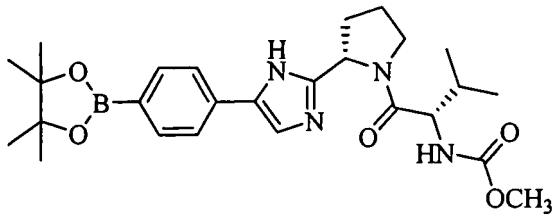
製備(*S,R*)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-2-苯基乙醯基)-吡咯啶-2-甲酸**3a**。使化合物**2a**(2 mmol)及Pd/C(20 w%)於乙醇(30 mL)中之混合物在大氣壓下氫化3小時。濾出反應混合物且在真空中濃縮。使粗產物溶解於甲苯中並再次濃

縮，接著溶解於Et_2O/石油醚中並再一次濃縮，獲得玻璃樣固體狀化合物**3a**，兩步驟之產率為62%。MS (ESI, EI^-) m/z=347 (MH^-)。

製備(*S,S*)-1-(2(*S*)-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-(*S*)-甲酸**3b**。按照關於化合物**3a**所述之程序，由化合物**2b**(2 mmol)合成化合物**3b**，獲得油狀化合物**3b**，兩步驟之產率為55%。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.96 (d, J=6.77 Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.77 Hz, 3H), 1.99-2.29 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 3.81-3.87 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.58-4.61 (m, 1H), 5.51-5.53 (m, 1H)；且MS (ESI, EI^+) m/z=274.2 (MH^+)。

實例4

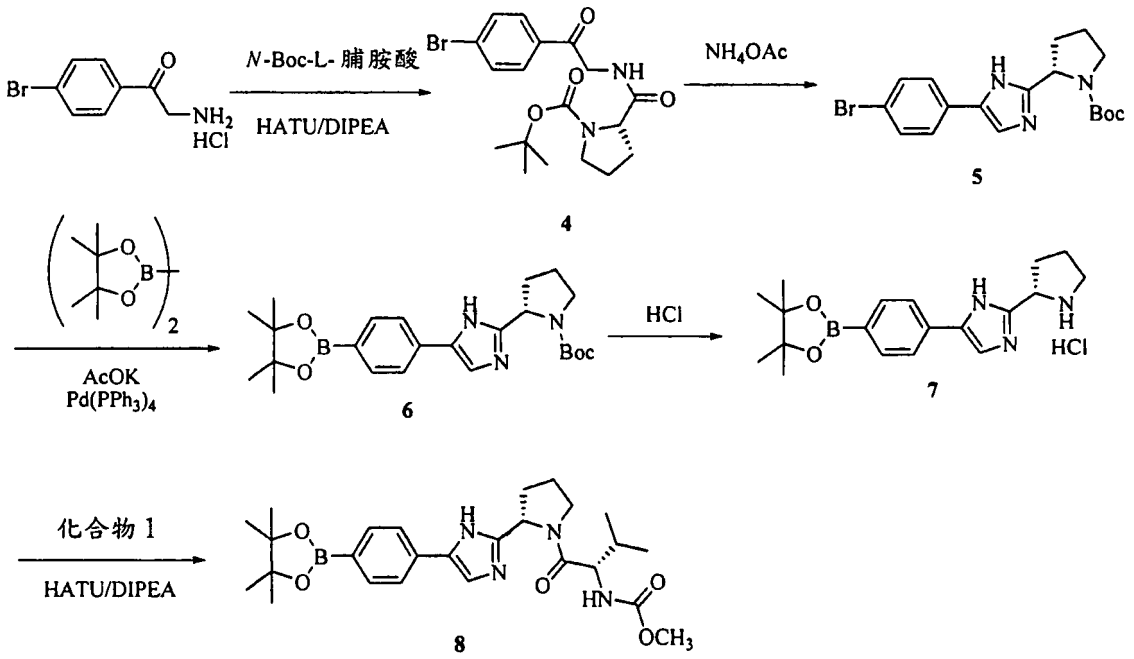
合成(*S,S*)-[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)苯基]-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺基甲酸甲酯**8**



8

如流程2中所示合成化合物**8**。

流程2



製備*(S)*-2-[2-(4-溴-苯基)-2-側氧基-乙基胺甲醯基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**4**。將2-胺基-4-溴苯乙酮鹽酸鹽(26.38 mmol)及*N*-Boc-L-脯胺酸(26.91 mmol)溶解於無水二甲基甲醯胺中。依序添加HATU(28.49 mmol)及DIPEA(83.89 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。接著在真空下濃縮混合物，用EtOAc(250 mL)及水(180 mL)稀釋。分離有機層，相繼用水(180 mL)及鹽水(180 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮。藉由矽膠層析(PE/EtOAc)純化殘餘物，獲得米色化合物，化合物**4**，產率83%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.32 (s, 9H), 1.80 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 7.74 (d, *J*=7.90 Hz, 2H), 7.91 (d, *J*=7.90 Hz, 2H), 8.20 (brs, 1H)。

製備(*S*)-2-[5-(4-溴苯基)-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**5**。在二甲苯(96 mL)中將化合物**4**(19.16 mmol)及

NH_4OAc(95.75 mmol)混合在一起。在140℃下攪拌反應混合物2小時。接著將反應混合物冷卻降至室溫，並在真空下濃縮。用EtOAc(20 mL)及水(20 mL)稀釋殘餘物。添加飽和$NaHCO_3$溶液。分離有機層，相繼用水(180 mL)及鹽水(180 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠層析(PE/EtOAc)純化殘餘物，獲得橘色固體狀化合物**5**，產率76%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.38 (s, 9H), 1.84-2.31 (m, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.51 (brs, 1H), 4.75 (m, 1H), 7.74 (d, J=7.90 Hz, 2H), 7.91 (d, J=7.90 Hz, 2H), 12.18 (brs, 1H)。

製備(*S*) 2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧雜甲硼烷-2-基)-苯基]-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**6**。在壓力反應器中，在90℃下，在氮氣下於無水脫氣二噁烷(60 mL)中將化合物**5**(5.94 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(11.89 mmol)、乙酸鉀(14.87 mmol)及肆三苯基膦鈀(0.24 mmol)攪拌16小時。在真空中濃縮混合物。將粗產物溶解於二氯甲烷(100 mL)中，且相繼用水(50 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)洗滌。在真空中濃縮經乾燥之有機層，且藉由矽膠層析(DCM/MeOH)純化殘餘物，獲得黃色固體狀化合物**6**，產率92%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.20 (m, 21 H), 1.77-2.30 (m, 4H), 3.52 (brs, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 5H), 11.87 (s, 1H)；且MS (ESI, EI^+) m/z=440 (MH^+)。

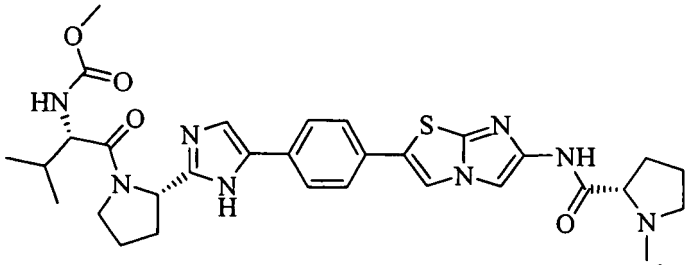
製備(*S*)-2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧雜甲硼烷-2-基)-苯基]-咪唑-2-基}-吡咯啶鹽酸鹽**7**。將化合物**6**(27.3 mol)溶解於二噁烷(20 mL)中，且添加HCl(4N)之二噁烷(55

mL)溶液。在室溫下攪拌反應混合物1小時並在真空下濃縮，以定量產率獲得白色固體狀化合物**7**。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.20 (m, 12 H), 1.77-2.30 (m, 4H), 3.52 (brs, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 5H), 11.87 (s, 1H)。

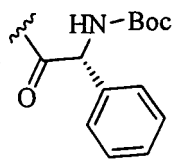
製備(*S,S*)-[2-甲基-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼喃-2-基)苯基]-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺基甲酸甲酯**8**。將化合物**7**(30.04 mmol)與DIPEA(19 mL)及HATU(31.41 mmol)一起溶解於無水二甲基甲醯胺(200 mL)中。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。接著添加化合物**1**(27.3 mmol)，且再在室溫下攪拌混合物2小時。添加水及EtOAc。分離有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由矽膠層析(PE/EtOAc)純化殘餘物，獲得米色固體狀化合物**8**，產率70%。MS (ESI, EI$^+$) *m/z*=497 (MH$^+$)。

實例5

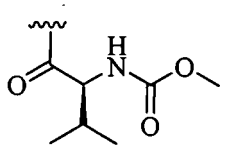
合成化合物**A1**及**A2**



A1 : R_1=

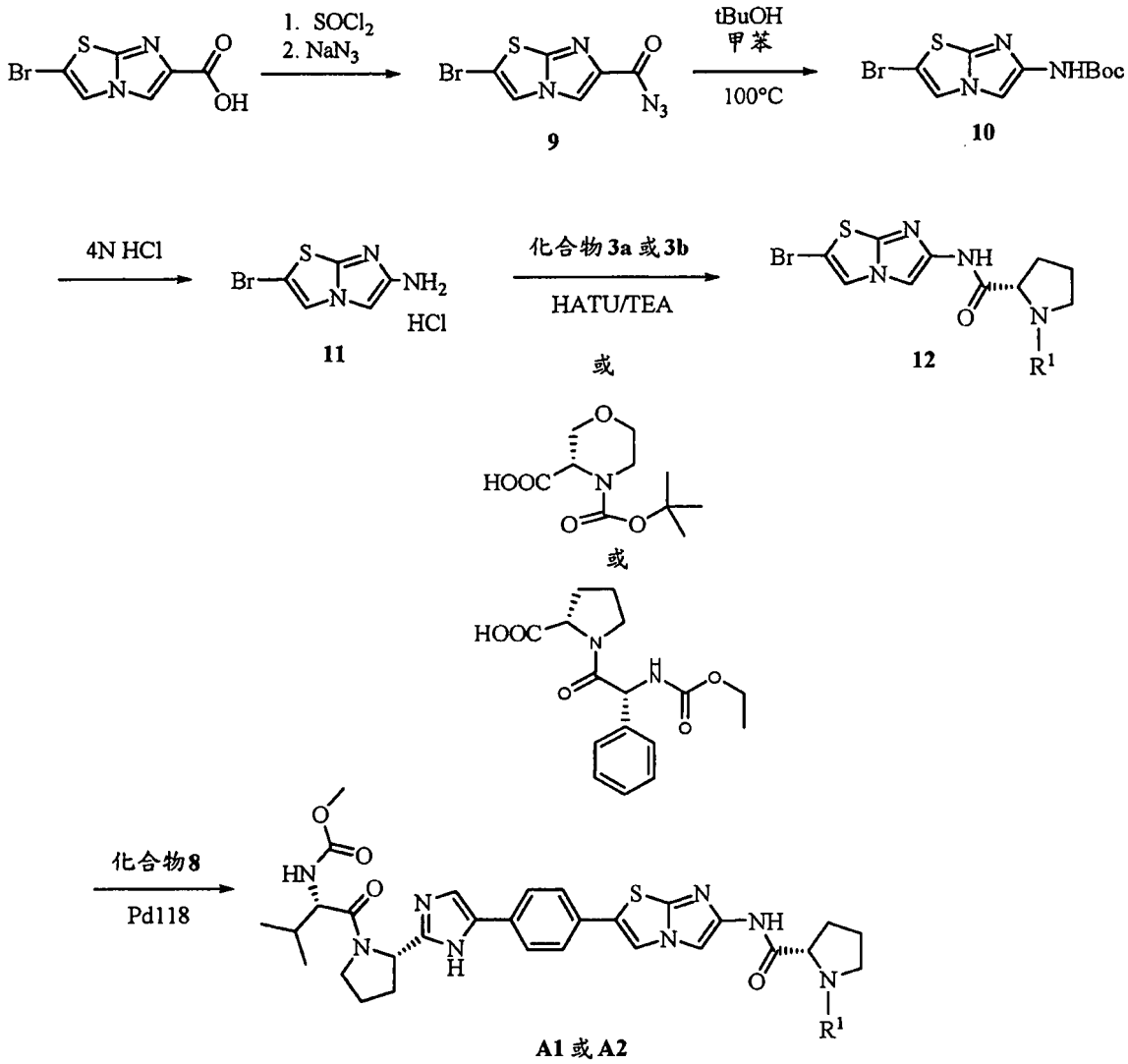


A2 : R_1=



如流程3中所示合成化合物**A1**及**A2**。

流程3



製備2-溴咪唑并[2,1-b]噻唑-6-羰基疊氮化合物**9**。將亞硫醯氯(0.33 mol)添加至2-溴咪唑并[2,1-b]噻唑-6-甲酸(13.1 mmol)中。在85℃下攪拌反應混合物3小時。接著在真空下濃縮混合物並將殘餘物溶解於丙酮(40 mL)中。在0℃下一次性添加含疊氮化鈉(14.4 mmol)之水(5.2 mL)且在0-10℃下攪拌混合物45分鐘。添加水，且濾出固體，並且用水洗滌，接著用水/丙酮(50/50)混合物洗滌。在真空中乾燥固體，獲得米色固體狀化合物**9**，產率80%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 8.27 (s, 1H), 8.49 (s, 1H)；

且MS (ESI, EI^+) m/z=272.05-274.07 (MH^+)。

製備(2-溴-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基)-胺基甲酸第三丁酯**10**。在微波反應器中，在微波照射下於100℃下加熱化合物**9**(12.86 mmol)於甲苯及第三丁醇之混合物(v/v；1/1；42 mL)中之混合物45分鐘。在真空下濃縮反應混合物，且藉由在矽膠管柱(石油醚/乙酸乙酯)上層析來純化殘餘物，獲得米色固體狀化合物**10**，23%。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.52 (s, 9H), 7.17 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.57 (brs, 1H)；且MS (ESI, EI^+) m/z=318-320 (MH^+)。

製備2-溴-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基胺鹽酸鹽**11**。向4M HCl之二噁烷(2 mL)溶液中添加化合物**10**(0.13 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。在真空下濃縮混合物且在真空中乾燥固體，以定量產率獲得白色固體狀化合物**11**。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 5.26 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 9.92 (brs, 1H), 10.05 (brs, 1H)；且MS (ESI, EI^+) m/z=218.02-220.03 (MH^+)。

製備(*S,R*)-{2-[2-(2-溴-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-基]-2-側氧基-1-苯基-乙基}-胺基甲酸第三丁酯**12a**。向化合物**11**(0.137 mmol)、化合物**3a**(0.206 mmol)及HATU(0.206 mmol)於二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物中逐滴添加TEA(0.55 mmol)。在40℃下攪拌反應混合物4小時。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物溶解於二氯甲烷/甲醇(9/1)之混合物中。使此混合物通過SCX-2管柱，且用相同溶離劑洗滌該管柱3次。濃縮濾液，且藉由在矽膠管

柱上層析來純化殘餘物，獲得橘黃色固體狀化合物**12a**，產率18%。MS (ESI, EI^+) m/z=548.24-550.20 (MH^+)。

製備(*S,S*)-{1-[2-(2-溴-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺基甲酸甲酯**12b**。按照關於化合物**12a**所述之程序，由化合物**11**(0.33 mmol)及化合物**3b**(0.495 mmol)合成化合物**12b**，獲得黃色油狀化合物**12b**，產率44%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.93 (dd, 6 H), 1.70-2.00 (m, 4H), 2.01-2.10 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.00 (t, 1H), 4.51 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 10.64 (s, 1H)；MS (ESI, EI^+) m/z=472-474 (MH^+)。

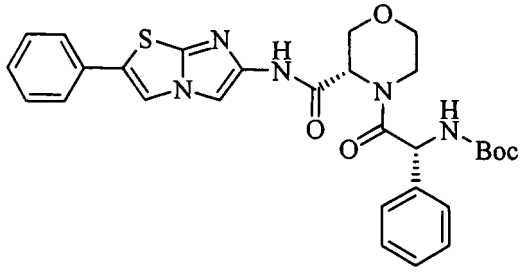
製備(*S,S,S,R*)-[1-(2-{5-[4-(6-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A1**。將化合物**12a**(0.091 mmol)、化合物**8**(0.182 mmol)及1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(0.03 mmol)添加至二噁烷(0.7 mL)及1 M $NaHCO_3$之水(0.273 mmol)溶液中。反應混合物在120℃下照射30分鐘。將混合物稀釋於乙酸乙酯中，並相繼用水及鹽水洗滌。乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由半製備型HPLC純化殘餘物，獲得白色固體狀化合物**A1**，產率17%。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.87-0.90 (m, 6H), 1.03-1.09 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.79-1.91 (m, 3H), 1.92-2.15 (m, 4H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.29-2.45 (m, 2H), 3.03-3.23

(m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.72-3.88 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.71-4.75 (m, 1H), 5.21-5.28 (m, 1H), 6-6.04 (m, 1H), 7.31-7.50 (m, 8H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H), 9.64 (s, 1H), 10.43 (brs, 1H)；MS (ESI, EI^+) m/z=838.61 (MH^+)。

製備(*S,S,S,S*)-(1-{2-[2-(4-{2-[1-(2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A2**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由化合物**12b**(0.072 mmol)及化合物**8**(0.094 mmol)合成化合物**A2**，獲得白色固體狀化合物**A2**。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.85-0.95 (m, 12H), 1.76-2.03 (m, 7H), 2.06-2.18 (m, 3H), 3.51 (s, 6H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.67-3.86 (m, 3H), 3.99-4.03 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 1H), 4.53-4.57 (m, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.52-7.71 (m, 3H), 7.76-7.84 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 11.81 (s, 1H)；MS (ESI, EI^+) m/z=762.21 (MH^+)。

實例6

合成(*S,R*)-{2-側氧基-1-苯基-2-[3-(2-苯基-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基胺甲醯基)-嗎啉-4-基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯**A22**



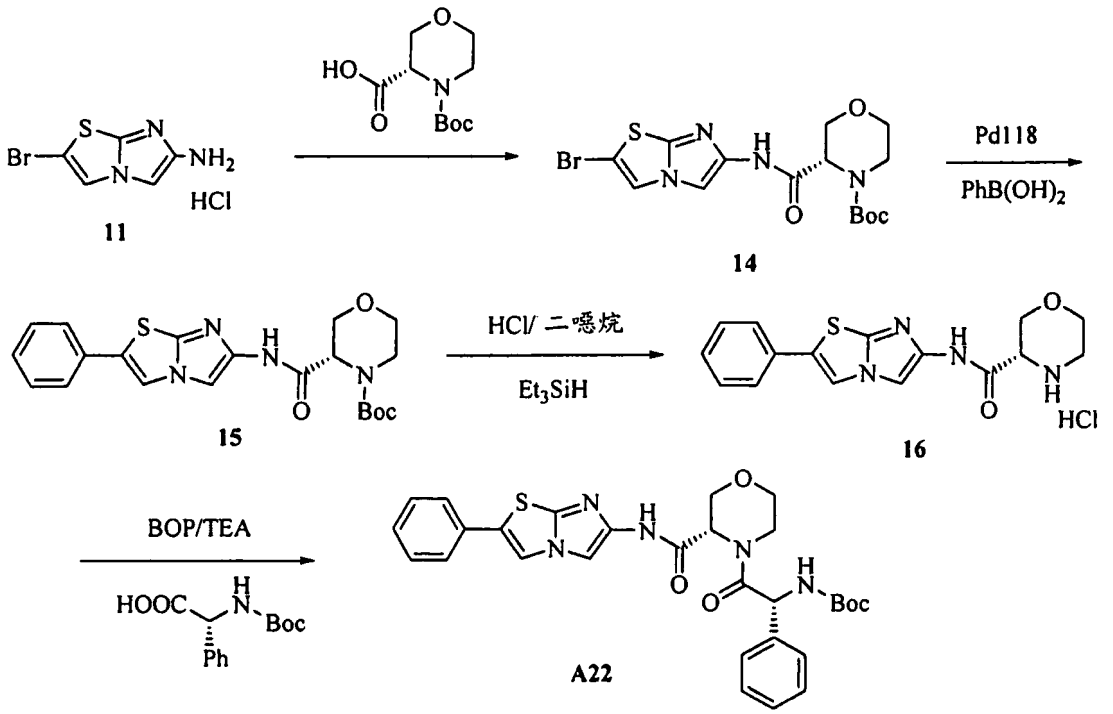
A22

如流程4中所示合成化合物**A22**。

製備(*S*)-3-(2-溴-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基胺甲醯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯**14**。按照關於化合物**12a**所述之程序，由化合物**11**(0.286 mmol)及(*S*)-4-嗎啉-3-甲酸(0.043 mmol)合成化合物**14**，獲得黃色油狀化合物**14**，產率54%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=431.30-433.25 (MH^+)。

製備(*S*)-3-(2-苯基-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基胺甲醯基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯**15**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由化合物**14**(0.155 mmol)及苯基硼酸(0.492 mmol)合成化合物**15**，獲得黃色膠狀化合物**15**，產率38%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=429 (MH^+)。

流程4



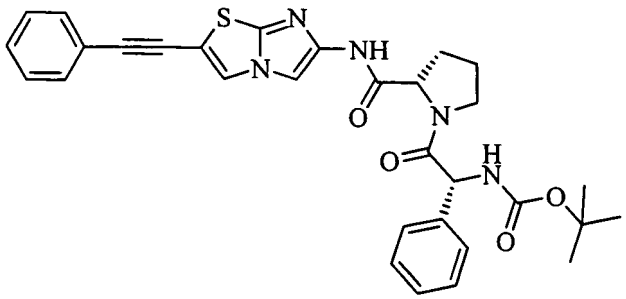
製備(*S*)-嗎啉-3-甲酸(2-苯基-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基)-醯胺鹽酸鹽**16**。將化合物**15**(0.06 mmol)添加至四氫呋喃(0.7 mL)及4M HCl於二噁烷(0.7 mL)中之混合物中。添加

Et_3SiH(0.408 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物4小時。在減壓下濃縮反應混合物，以定量產率獲得橘色固體狀化合物**16**。MS (ESI, EI^+) *m/z*=329.19 (MH^+)。

製備(*S,R*)-{2-側氧基-1-苯基-2-[3-(2-苯基-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基胺甲醯基)-嗎啉-4-基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯**A22**。將化合物**16**(0.063 mmol)、Boc-D-α-苯基甘胺酸(0.126 mmol)及BOP(0.126)添加至二氯甲烷(1.9 mL)中。逐滴天就愛三乙胺(3.15 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將混合物稀釋於二氯甲烷中，相繼用$NaHCO_3$飽和溶液、水及鹽水洗滌。收集有機層，乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由半製備型HPLC純化殘餘物，獲得白色固體狀化合物**A22**，產率6%。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.41 (s, 2H), 1.44 (s, 7H), 1.83-2.09 (m, 1H), 2.64-3.90 (m, 4H), 4.33-4.68 (m, 1H), 5.19-6.09 (m, 2H), 7.29-7.45 (m, 9H), 7.50-7.582 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H)；MS (ESI, EI^+) *m/z*=562.29 (MH^+)。

實例7

合成(*S,R*)-{2-側氧基-1-苯基-2-[2-(2-苯基乙炔基-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯化合物**A23**



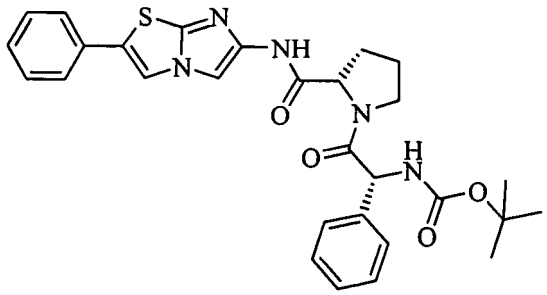
A23

在微波反應器中添加於二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之化合物**12a**(0.091 mmol)、苯基乙炔(0.182 mmol)、碘化銅(0.005 mmol)及1,1'-雙(二-第三-BP)二茂鐵二氯化鈀(0.0091 mmol)，接著添加1,1,3,3-四甲基胍(0.182 mmol)。反應混合物在80℃下照射30分鐘。接著，將反應混合物稀釋於乙酸乙酯中，且相繼用水及鹽水洗滌。乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由半製備型HPLC純化殘餘物，獲得灰白色固體狀化合物**A23**，產率52%。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.39 (s, 9H), 1.83-2.11 (m, 4H), 3.10-3.27 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 1H), 5.43-5.48 (m, 1H), 5.98-6.02 (m, 1H), 7.31-7.44 (m, 10H), 7.49-7.52 (m, 2H), 9.88 (brs, 1H)；且MS (ESI, EI^+) m/z=570.35 (MH^+)。

實例8

合成(*S,R*)-{2-側氧基-1-苯基-2-[2-(2-苯基-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯

A24



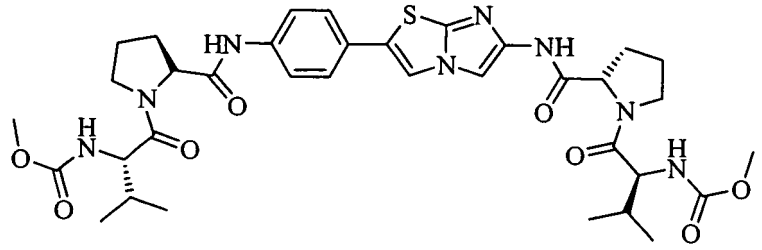
A24

按照關於化合物**A1**所述之程序，由化合物**12a**(0.053 mmol)及苯基硼酸(0.16 mmol)合成化合物**A24**，獲得白色

固體狀化合物**A24**，產率6%。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.40 (s, 9H), 1.82-1.91 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 5.46 (d, J=7.08 Hz, 1H), 6.04 (d, J=7.08 Hz, 1H), 7.31-7.46 (m, 11H), 7.63 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.88 (brs, 1H)；且MS (ESI, EI$^+$) m/z=546.23 (MH$^+$)。

實例9

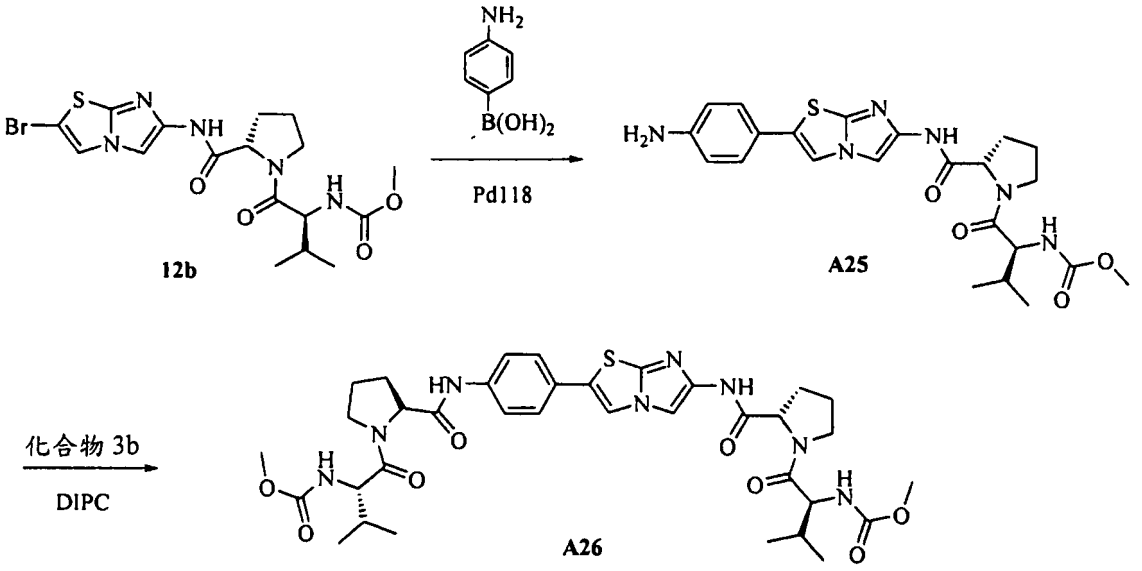
合成化合物**A26**



A26

如流程5中所示合成化合物**A26**。

流程5



製備(*S*,*S*)-(1-{2-[2-(4-胺基-苯基)-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-

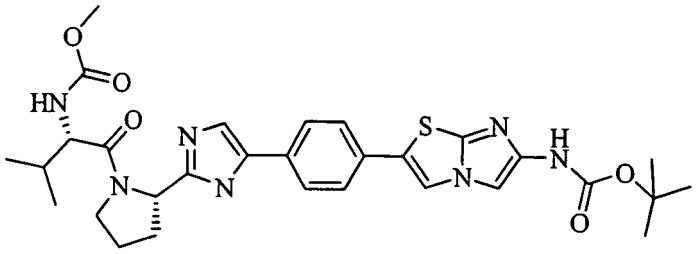
基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A25**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由**12b**(0.318 mmol)及4-胺基苯基硼酸(0.477 mmol)合成化合物**A25**，獲得白色固體狀**A25**(29%)。MS (ESI, EI^+) *m/z*=485.15 (MH^+)。

製備(*S,S,S,S*)-(1-{2-[4-(6-{[1-(2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A26**。向化合物**A25**(0.091 mmol)級化合物**3b**(0.109 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液中添加1,3-二異丙基碳化二亞胺(0.146 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3天。使混合物通過isolute SPE SCX-2管柱過濾，且在用二氯甲烷及二氯甲烷/甲醇進行不同洗滌後，用NH_3/甲醇移除預期化合物。在減壓下蒸發濾液，且藉由製備型HPLC加以純化，獲得白色固體狀化合物**A26**，產率21%。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.88 (d, *J*=6.56 Hz, 6H), 0.94 (d, *J*=6.56 Hz, 6H), 1.81-2.02 (m, 8H), 2.08-2.19 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.79-3.84 (m, 2H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.43-4.46 (m, 1H), 4.52-4.55 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=8.15 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.55 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=8.55 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 10.61 (s, 1H)；且MS (ESI, EI^+) *m/z*=739.30 (MH^+)。

實例10

合成(*S,S*) [2-(4-{2-[1-(2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-咪唑并[2,1-*b*]噻唑-6-

基-胺基甲酸第三丁酯**A35**

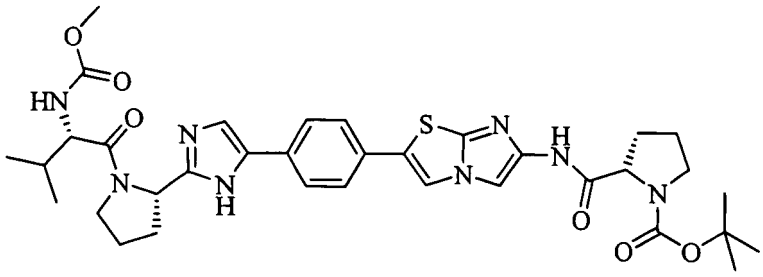


A35

按照關於化合物**A1**所述之程序，由化合物**10**(0.126 mmol)及化合物**8**(0.164 mmol)合成化合物**A35**，呈白色凍乾固體狀，產率22%。MS (ESI, EI$^+$) *m/z*=608.35 (MH$^+$)。

實例11

合成(*S,S,S*)-2-[2-(4-{2-[1-(2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基胺甲醯基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**A36**



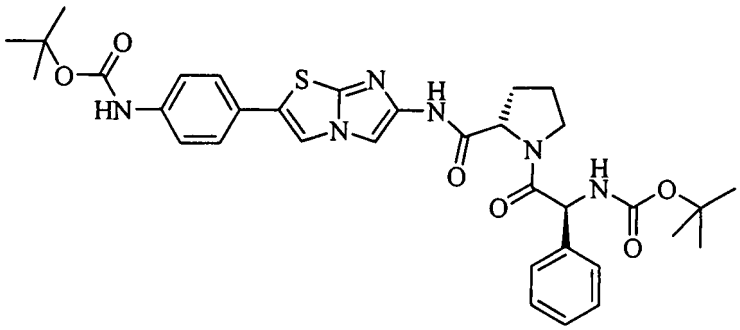
A36

向HCl之二噁烷(4 M，0.1 mL)溶液中添加化合物**A35**(0.023 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下濃縮混合物。在氮氣下向溶解於二甲基甲醯胺(0.230 mL)中之殘餘物中添加*N*-Boc-脯胺酸(0.035 mmol)、HATU(0.035 mmol)及三乙胺(0.092 mmol)。在室溫下攪拌

反應混合物隔夜。將混合物稀釋於乙酸乙酯中，且相繼用飽和$NaHCO_3$、HCl(1N)及水洗滌。乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由半製備型HPLC純化殘餘物，獲得白色凍乾固體狀化合物A38，產率16%。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.82 (d, 3H), 0.88 (d, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.70-2.00 (m, 6 H), 2.10 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.81 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 11.84 (s, 1H)；MS (ESI, EI^+) m/z= 705.38 (MH^+)。

實例12

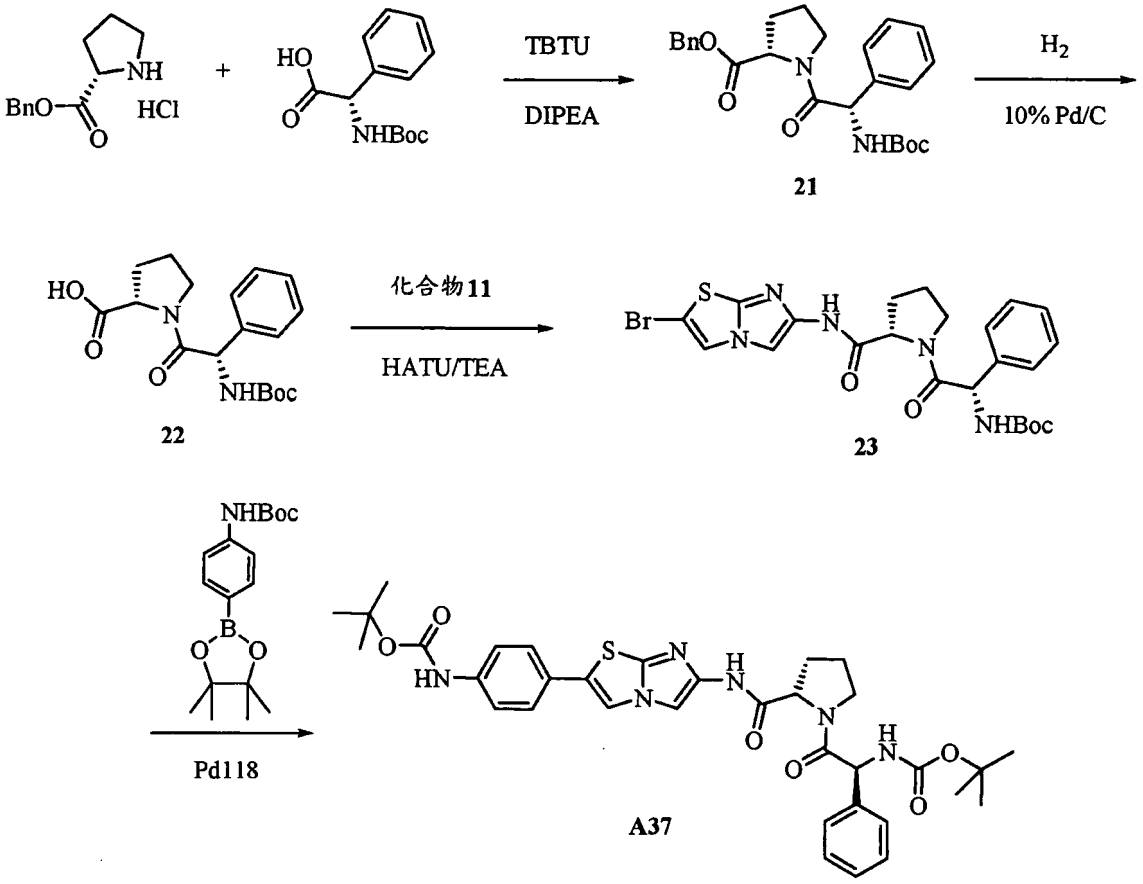
合成(*S,S*)-[4-(6-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-咪唑并[2,1-*b*]噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯**A37**



A37

如流程6中所示合成化合物**A37**。

流程 6



製備(*S,S*)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-甲酸苯甲酯**21**。按照關於化合物**2a**所述之程序，由Boc-L-苯基甘胺酸及L-脯胺酸苯甲酯鹽酸鹽合成化合物**21**，呈白色結晶固體狀。MS (ESI, EI^+) m/z=439 (MH^+)。

製備(*S,S*)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-甲酸**22**。按照關於化合物**3a**所述之程序，由化合物**21**合成化合物**22**，呈泡沫狀。MS (ESI, EI^-) m/z=347 (MH^-)。

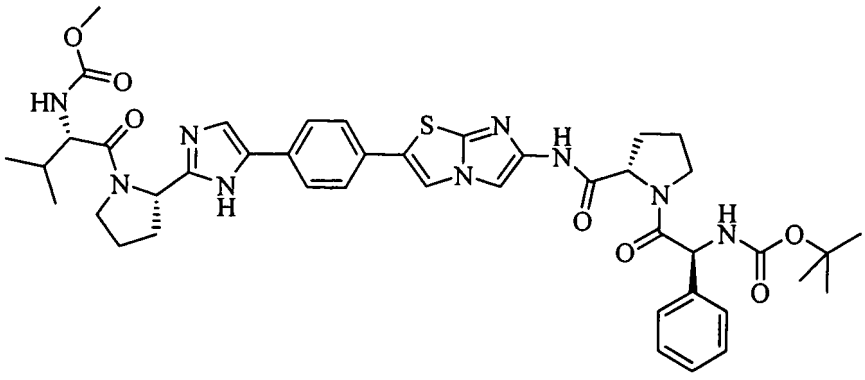
製備(*S,S*) {2-[2-(2-溴-咪唑并[2,1-*b*]噻唑-6-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-基]-2-側氧基-1-苯基-乙基}-胺基甲酸第三丁酯**23**。按照關於化合物**12a**所述之程序，由化合物**11**(0.471

mmol)及化合物**22**(0.707 mmol)合成化合物**23**。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，接著相繼用Na_2CO_3、HCl(0.5N)及鹽水洗滌。乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由在矽膠管柱上層析純化殘餘物，獲得黃色固體狀化合物**23**，產物45%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=548.07-550.02 (MH^+)。

製備(*S,S*)-[4-(6-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-咪唑并[2,1-*b*]噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯**A37**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由化合物**23**(0.100 mmol)及4-(Boc-胺基)苯硼酸頻哪醇酯(0.150 mmol)合成化合物**A37**，呈白色凍乾粉末狀，產率5%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=661.27 (MH^+)。

實例13

合成(*S,S,S,S*)-[1-(2-{5-[4-(6-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-咪唑并[2,1-*b*]噻唑-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A38**



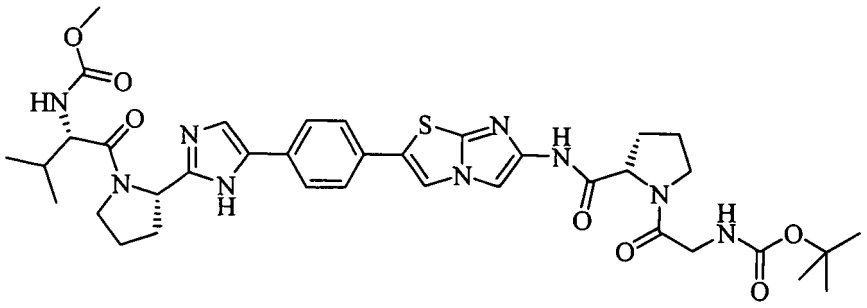
A38

按照關於化合物**A1**所述之程序，由化合物**23**(0.091

mmol)及化合物**8**(0.137 mmol)合成化合物**A38**(反應時間=1小時)，呈白色凍乾粉末狀，產率10%。MS (ESI, EI^+) m/z=838.39 (MH^+)。

實例14

合成(*S,S,S*)-[1-(2-{5-[4-(6-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-乙醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-咪唑并[2,1-*b*]噻唑-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A39**

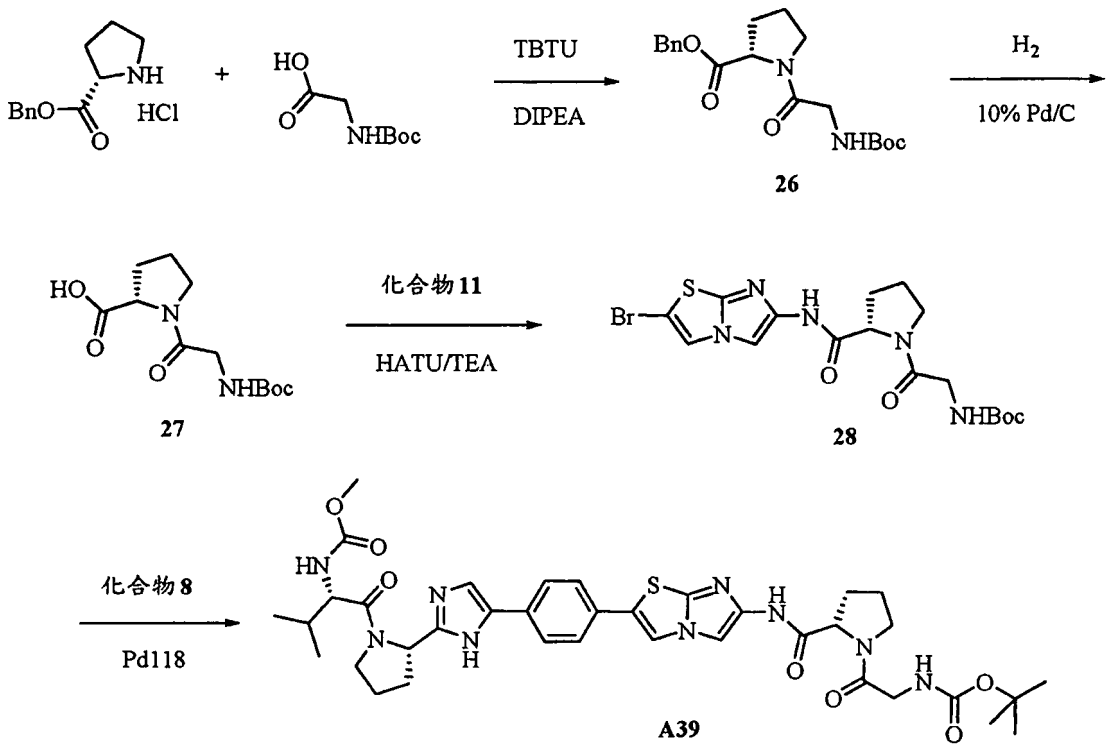


A39

如流程7中所示合成化合物**A39**。

製備(*S*)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-乙醯基)-吡咯啶-2-甲酸苯甲酯**26**。按照關於化合物**2a**所述之程序，由*N*-Boc-甘胺酸及L-脯胺酸苯甲酯鹽酸鹽合成化合物**26**，呈白色結晶固體狀。MS (ESI, EI^+) m/z=363 (MH^+)。

流程 7



製備(*S*)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-乙醯基)-吡咯啶-2-甲酸**27**。按照關於化合物**3a**所述之程序，由化合物**26**合成化合物**27**，呈白色固體狀。MS (ESI, EI$^-$) *m/z*=271 (MH$^-$)。

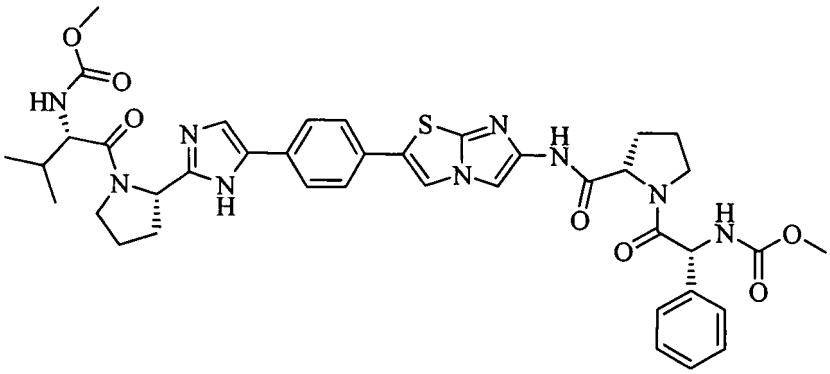
製備(*S*)-{2-[2-(2-溴-咪唑并[2,1-*b*]噻唑-6-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-基]-2-側氧基-乙基}-胺基甲酸第三丁酯**28**。按照關於化合物**23**所述之程序，由化合物**11**(0.471 mmol)及化合物**27**(0.707 mmol)合成化合物**28**，呈灰白色固體狀，產率46%。MS (ESI, EI$^+$) *m/z*=471.99-474.01 (MH$^+$)。

製備(*S,S,S*)-[1-(2-{5-[4-(6-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-乙醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-咪唑并[2,1-*b*]噻唑-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A39**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由化合物

28(0.106 mmol)及化合物**8**(0.159 mmol)合成化合物**A39**(反應時間= 2.5小時)，呈白色凍乾粉末狀，產率8%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=762.27 (MH^+)。

實例15

合成(*S,S,S,R*)-[1-(2-{5-[4-(6-{[1-(2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-咪唑并[2,1-*b*]噻唑-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A30**



A30

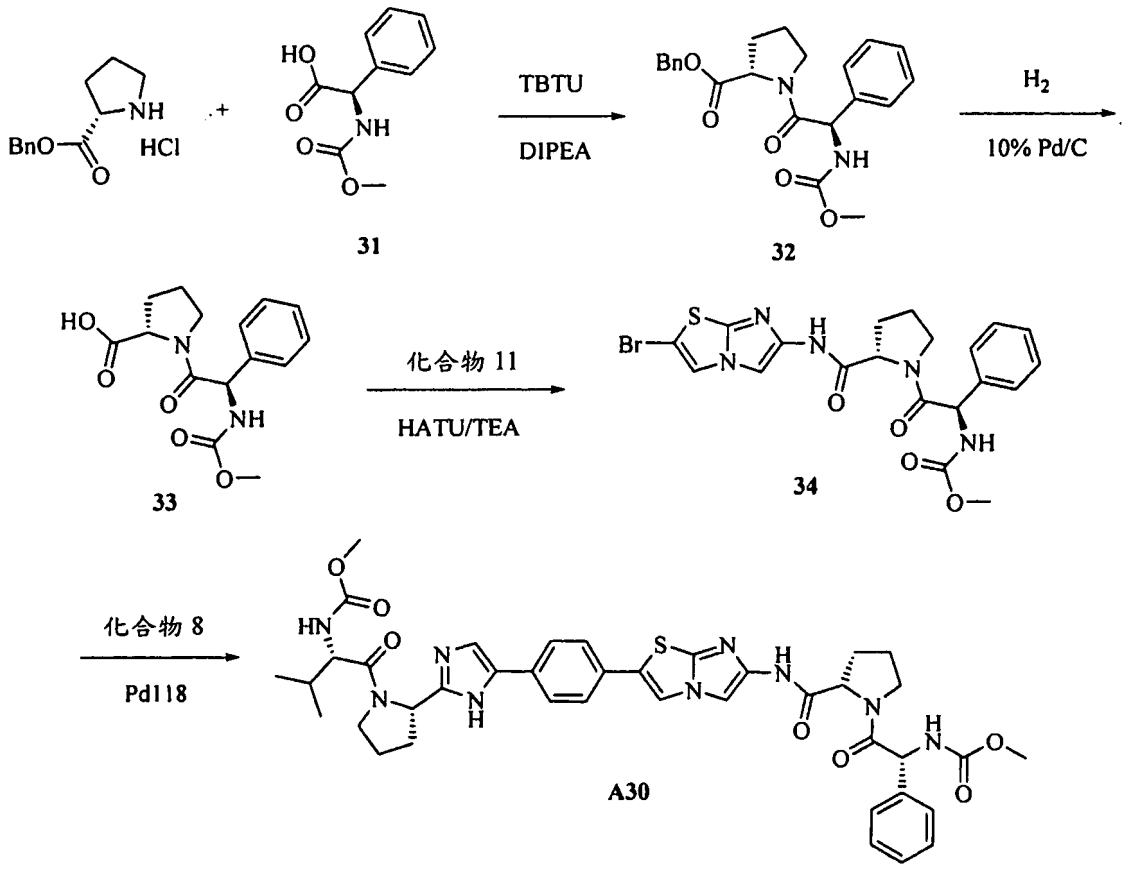
如流程8中所示合成化合物**A30**。

製備(*R*)-甲氧基羰基胺基-苯基-乙酸**31**。在室溫下將D-(-)-α-苯基甘胺酸(0.165 mmol)溶解於四氫呋喃(500 mL)中，接著添加於水(500 mL)中之$NaHCO_3$(0.496 mmol)，接著添加氯甲酸甲酯(0.182 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用HCl(1N)將混合物酸化至pH=3，且在真空中濃縮揮發性物質。用乙酸乙酯萃取水層，且使有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空中濃縮，獲得淡黃色固體狀化合物**31**，產率80%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=209 (MH^+)。

製備(*S,R*)-1-(2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯

啶-2-甲酸苯甲酯**32**。按照關於化合物**2a**所述之程序，由化合物**31**及L-脯胺酸苯甲酯鹽酸鹽合成化合物**32**，呈白色結晶固體狀。MS (ESI, EI^+) m/z=397 (MH^+)。

流程8



製備(*S,R*)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-甲酸**33**。按照關於化合物**3a**所述之程序，由化合物**32**合成化合物**33**，呈白色固體狀。MS (ESI, EI^-) m/z=305 (MH^-)。

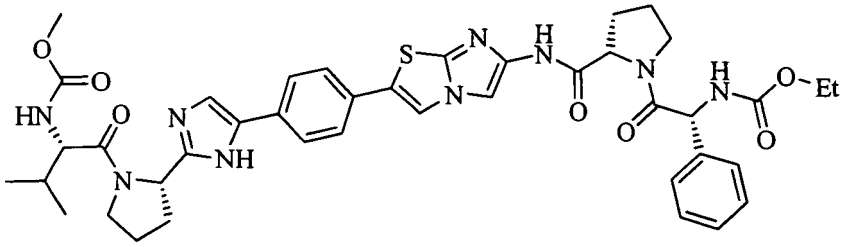
製備(*S,R*)-{2-[2-(2-溴-咪唑并[2,1-*b*]噻唑-6-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-基]-2-側氧基-1-苯基-乙基}-胺基甲酸甲酯**34**。按照關於化合物**23**所述之程序，由化合物**11**(0.471 mmol)及化合物**33**(0.707 mmol)合成化合物**34**，呈黃色固體

狀，產率44%。MS (ESI, EI^+) m/z=505.93-507.95 (MH^+)。

製備(*S,S,S,R*)-[1-(2-{5-[4-(6-{[1-(2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-咪唑并[2,1-*b*]噻唑-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A30**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由化合物**34**(0.098 mmol)及化合物**8**(0.127 mmol)合成化合物**A30**，呈白色凍乾粉末狀。MS (ESI, EI^+) m/z=796.24 (MH^+)。

實例16

合成(*S,S,S,R*)-[1-(2-{5-[4-(6-{[1-(2-乙氧基羰基胺基-2-苯基乙醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}咪唑并[2,1-*b*]噻唑-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A55**



A55

如流程9中所示合成化合物**A55**。

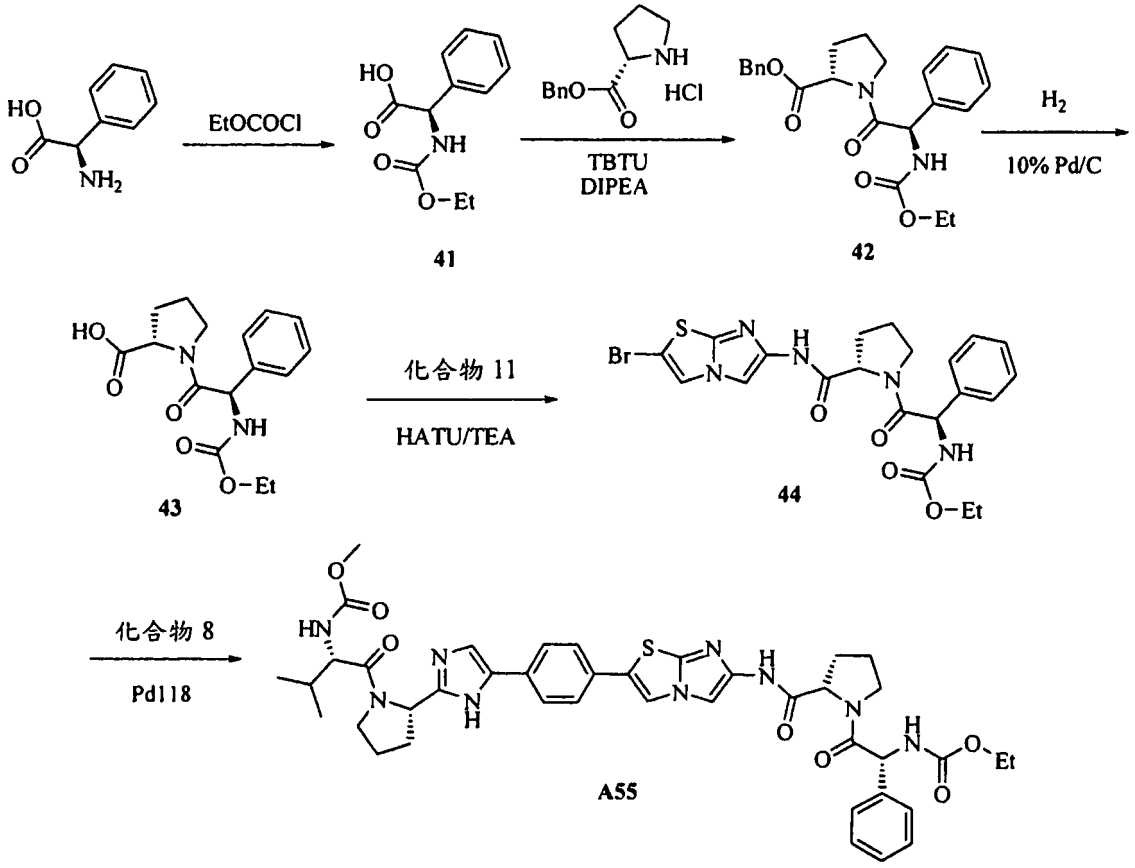
製備(*R*)-2-(乙氧基羰基胺基)-2苯乙酸**41**。將D-苯基甘胺酸(*R*)(85.2 mmol)與於水(260 mL)中之$NaHCO_3$(256 mmol)一起溶解於無水THF(260 mL)。添加氯甲酸乙酯(0.235 mol)。在室溫下攪拌隔夜後，用1 N HCl將反應混合物酸化至pH 3。用EtOAc萃取水層。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，獲得白色固體狀(*R*)-2-(乙氧基羰基胺

基)-2-苯乙酸**41**，產率82%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=224.2 (MH^+)。

製備(*S*,*R*)-1-(2-乙氧基羰基胺基-2-苯基乙醯基)-吡咯啶-2-甲酸苯甲酯**42**。按照關於化合物**2a**所述之程序，由化合物**41**(2 mmol)及L-脯胺酸苯甲酯鹽酸鹽(2.2 mmol)合成化合物**42**。

製備(*S*,*R*)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-2-苯基乙醯基)-吡咯啶-2-甲酸**43**。按照關於化合物**3a**所述之程序，由化合物**42**(2 mmol)合成化合物**43**，獲得泡沫狀化合物**43**，最後兩步驟之產率為63%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=321.2 (MH^+)。

流程9



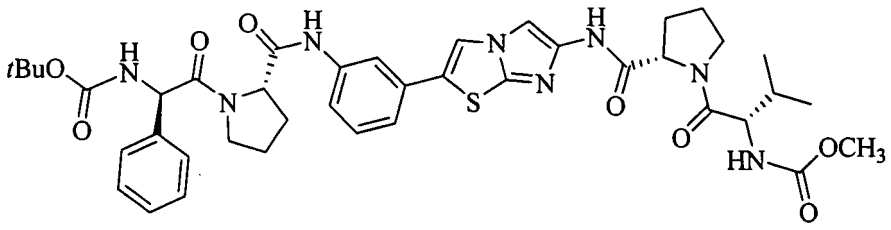
製備(*S*,*R*)-{2-[2-(2-溴-咪唑并[2,1-*b*]噻唑-6-基胺甲醯基)-吡咯啶-1-基]-2-側氧基-1-苯乙基}-胺基甲酸乙酯**44**。

按照關於化合物**12a**所述之程序，由化合物**43**(0.377 mmol)及**11**(0.565 mmol)合成化合物**44**，在室溫下隔夜，獲得黃色油狀化合物44，產率66%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.10 (t, 3 H), 1.80 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.50 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 10.61 (s, 1H)；MS (ESI, EI$^+$) m/z=520-522 (MH$^+$)。

製備(*S*,*S*,*S*,*R*)-[1-(2-{5-[4-(6-{[1-(2-乙氧基羰基胺基-2-苯基乙醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}咪唑并[2,1-*b*]噻唑-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A55**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由化合物**44**(0.125 mmol)及**8**(0.187 mmol)合成化合物**A55**，獲得凍乾白色固體狀化合物**A55**，產率11%。MS (ESI, EI$^+$) m/z=810.2 (MH$^+$)。

實例17

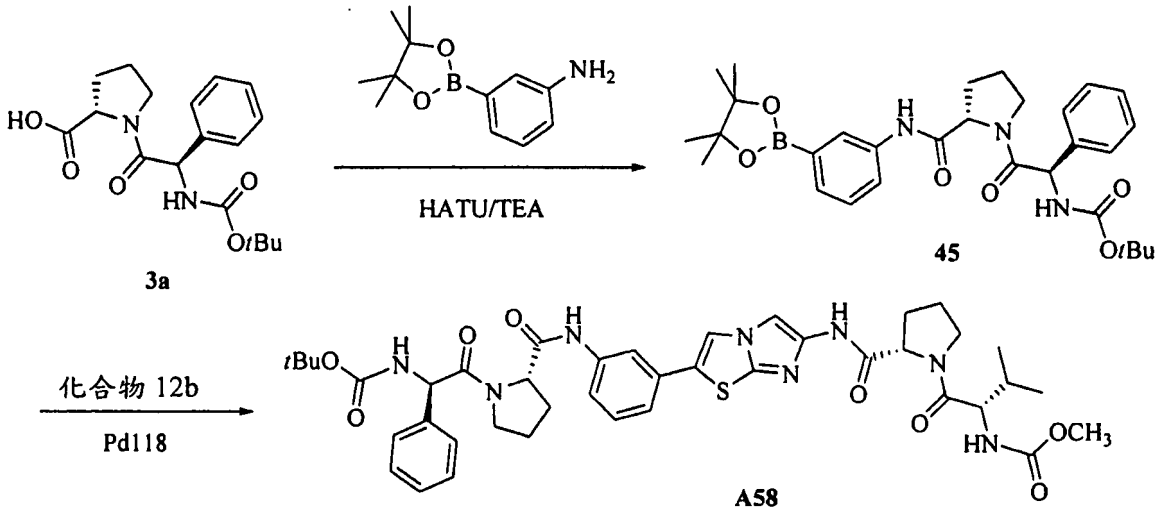
合成((*S*)-1-{(*S*)-2-[2-(3-{[(*S*)-1-((*R*)-2-第三丁氧基羰基胺基-2-苯基乙醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-苯基)-咪唑并[2,1-*b*]噻唑-6-基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A58**



A58

如流程10中所示合成化合物**A58**。

流程10



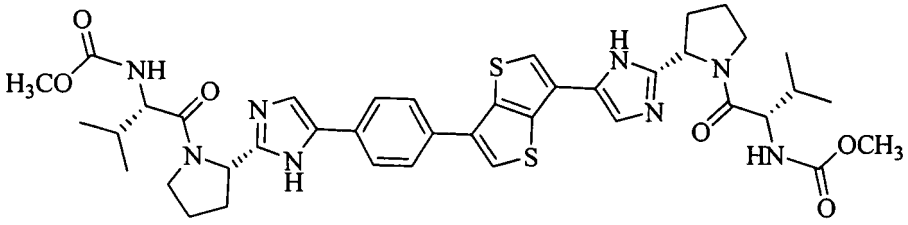
製備((*R*)-2-側氧基-1-苯基-2-{(*S*)-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-苯基胺甲醯基]-吡咯啶-1-基}-乙基)-胺基甲酸第三丁酯**45**。按照關於化合物**12a**所述之程序，由3-胺基苯基硼酸、頻哪醇酯(0.474 mmol)及化合物**3a**(0.43 mmol)合成化合物**45**。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下移除溶劑。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯中，且相繼用Na_2CO_3、0.5N HCl及鹽水洗滌。乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由在矽膠管柱上層析純化殘餘物，獲得棕色油狀化合物**45**，產率83%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=550.02 (MH^+)。

製備((*S*)-1-{(*S*)-2-[2-(3-{[(*S*)-1-((*R*)-2-第三丁氧基羰基胺基-2-苯基乙醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-苯基)-咪唑并[2,1-*b*]噻唑-6-基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A58**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由中

間物**12b**(0.076 mmol)及中間物**23**(0.164 mmol)合成化合物**A58**，獲得凍乾白色固體狀化合物**A58**，產率5%。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.95 (d, J=6.78 Hz, 3H), 1 (d, J=6.78 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.79-2.22 (m, 7H), 2.42-2.54 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.77-3.87 (m, 2H), 4.33-4.38 (m, 1H), 4.79-4.81 (m, 1H), 5.39 (d, J=6.74 Hz, 1H), 5.48 (d, J=9.07 Hz, 1H), 5.57 (d, J=6.74 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.65 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 6H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.96 (brs, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.50 (s, 1H)；MS (ESI, EI$^+$) m/z=815.2 (MH$^+$)。

實例18

合成[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[4-(6-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-3-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A15**



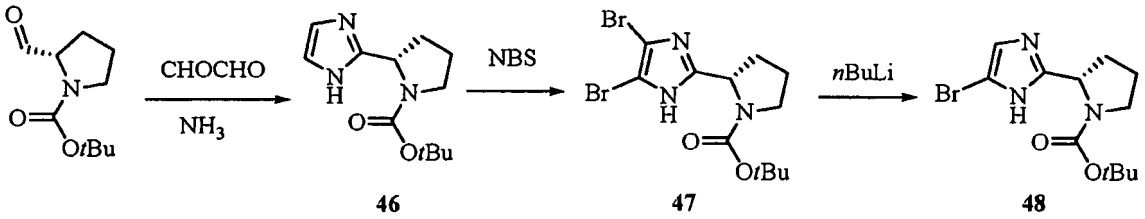
A15

如流程11中所示合成化合物**A15**。

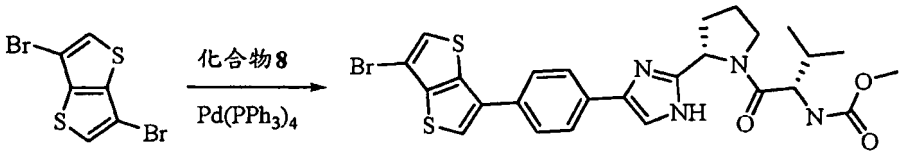
製備(*S*) 2-(1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**46**。小心地將*N*-(第三丁氧基羰基)-L-脯胺醛(123.86 mmol)溶解於用冰浴冷卻之7N NH_3-CH_3OH(180 mL)中，且伴隨劇烈

攪拌。向所得冰冷混合物中逐滴添加乙醛(40 wt%水溶液)(619 mmol)。在室溫下攪拌混合物4天，接著在真空中濃縮以移除大部分甲醇。用乙酸乙酯萃取混合物，且過濾有機層以移除懸浮液中之不溶性物質。用鹽水洗滌有機層，乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠餅純化粗產物，獲得黃色固體狀化合物**46**，產率80%。MS (ESI, EI^+) m/z=238.21 (MH^+)。

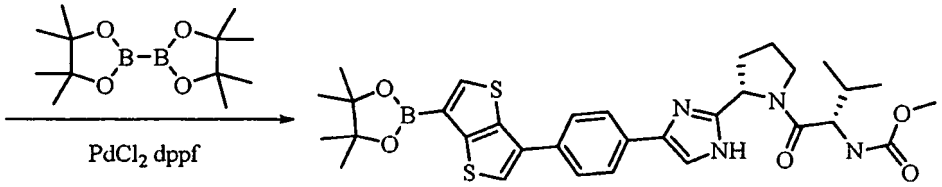
流程11



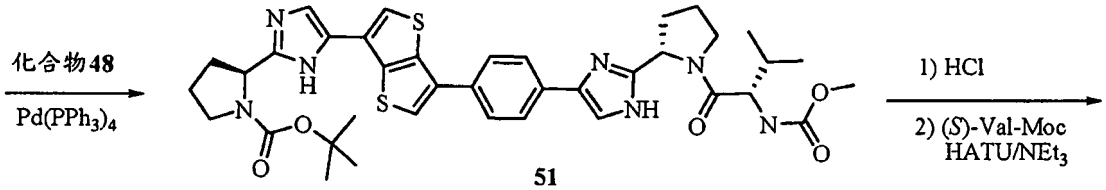
46 **47** **48**



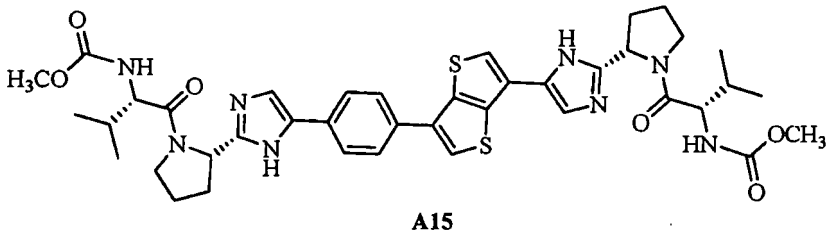
A155



50



51



A15

製備(*S*) 2-(4,5-二溴-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**47**。將*N*-溴丁二醯亞胺(210.7 mmol)逐滴添加至化合物**46**(100.3 mmol)於無水二氯甲烷(350 mL)中之冰冷溶液中。在0℃下攪拌反應混合物2小時，接著用水(4×100 mL)洗滌。用乙酸乙酯萃取所合併之水層。用水(2×30 mL)洗滌有機萃取物。在真空中濃縮所合併之有機層，獲得淡紫色泡沫狀粗產物化合物**47**。MS (ESI, EI^+) *m/z*=394.09-396.05-398.05 (MH^+)。

製備(*S*) 2-(4-溴-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**48**。在-78℃下，在氮氣下向中間物**47**(75.93 mmol)於無水四氫呋喃(300 mL)中之溶液中添加正丁基鋰於己烷(275 mmol)中之2.5M溶液。添加完畢後，在-70℃至-80℃下，在氮氣下攪拌混合物30分鐘，接著允許升溫至-60℃。用甲醇(20 mL)小心地淬滅反應，維持溫度低於-40℃。接著使反應混合物達到0℃，且添加水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL)。分離各層，且相繼用稀HCl溶液及鹽水洗滌有機物。在真空中蒸發有機層後，藉由矽膠層析純化殘餘物(溶離劑：DCM至DCM/甲醇(1%))，獲得白色泡沫狀化合物**48**，產率52%。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.16-1.37 (2s, 9H), 1.78-1.94 (m, 3H), 2.08-2.21 (m, 1H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 4.63-4.74 (m, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 12.09-12.13 (m, 1H)；MS (ESI, EI^+) *m/z*=316.23-318.24 (MH^+)。

製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[4-(6-溴-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-3-基)-

苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A155**。向3,6-二溴-噻吩并[3,2-*b*]噻吩(0.335 mmol)、化合物**8**(0.335 mmol)及碳酸鈉(1.34 mmol)於DMF與水之混合物(10 mL/1 mL)中的脫氣混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(0.335 mmol)。在80℃下加熱反應混合物1小時。接著添加乙酸乙酯及水，且劇烈攪拌混合物10分鐘。在相分離器中分配各層。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 9/1)純化殘餘物，獲得綠色膠狀化合物**A155**，產率74%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.85 (d, *J*=6.61 Hz, 3H), 0.90 (d, *J*=6.61 Hz, 3H), 1.92-2.19 (m, 5H), 3.53 (s, 3H), 3.77-3.84 (m, 2H), 4.06 (t, *J*=8.34 Hz, 1H), 5.07-5.09 (m, 1H), 7.28 (d, *J*=8.32 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=1.97 Hz, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.84-7.93 (m, 3H), 8.08-8.14 (m, 1H), 11.81 (s, 1H)；MS (ESI, EI$^+$) *m/z*=587-589 (MH^+)。

製備{(*S*)-2-甲基-1-[(*S*)-2-(4-{4-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼喃-2-基)-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-3-基-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺基甲酸甲酯**50**。向中間物**A155**(0.248 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.372 mmol)及乙酸鉀(0.745 mmol)於無水二噁烷(1.5 mL)中之脫氣混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(0.0161 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物分配在乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下

濃縮。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 9/1)純化殘餘物，獲得黃色膠狀化合物**50**，產率48%。MS (ESI, EI^+) m/z=635 (MH^+)。

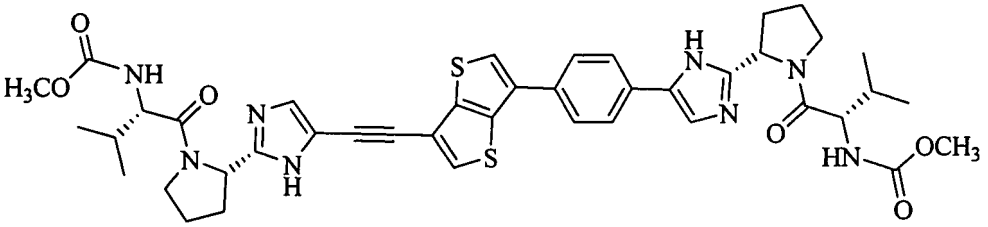
製備(*S*)-2-{5-[6-(4-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-3-基-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**51**。向化合物**48**(1.10 mmol)、**50**(1.10 mmol)及碳酸鈉(4.42 mmol)於DMF及水之混合物(33 mL/3 mL)中的脫氣混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(0.11 mmol)。在80℃下加熱反應混合物2小時。添加乙酸乙酯及水。在真空中蒸發經乾燥之有機層，且藉由矽膠層析(溶離劑：首先DCM；接著DCM/MeOH 9/1)純化殘餘物，獲得米色固體狀化合物**51**，產率59%。MS (ESI, EI^+) m/z=744 (MH^+)。

製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[4-(6-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-3-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A15**。向化合物**51**(0.336 mmol)於二噁烷(5 mL)中之混合物中添加於二噁烷(5 mL)中之4N HCl。在室溫下攪拌混合物隔夜。在真空中蒸發混合物，且殘餘物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。(MS (ESI, EI^+) m/z=644 (MH^+))。在氮氣下，向中間物、化合物**3b**(0.0854 mmol)及HATU(0.0854 mmol)於無水DMF(1 mL)中之混合物中逐滴添加三乙胺(0.465 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物溶解於甲

醇中。使混合物通過SCX-2管柱溶離。濃縮濾液，且藉由半製備型HPLC純化殘餘物，獲得白色固體狀化合物**A15**，產率23%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.80-0.90 (m, 12H), 1.88-2.19 (m, 10H), 3.53 (s, 6H), 3.77-3.86 (4H), 4.03-4.08 (m, 2H), 5.07-5.13 (m, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.72-7.89 (m, 5H), 7.99-8.03 (m, 1H), 11.76-11.83 (m, 1H), 11.91 (brs, 1H)；MS (ESI, EI$^+$) m/z=801 (MH$^+$)。

實例19

合成[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[4-(6-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基乙炔基}-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-3-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A84**



A84

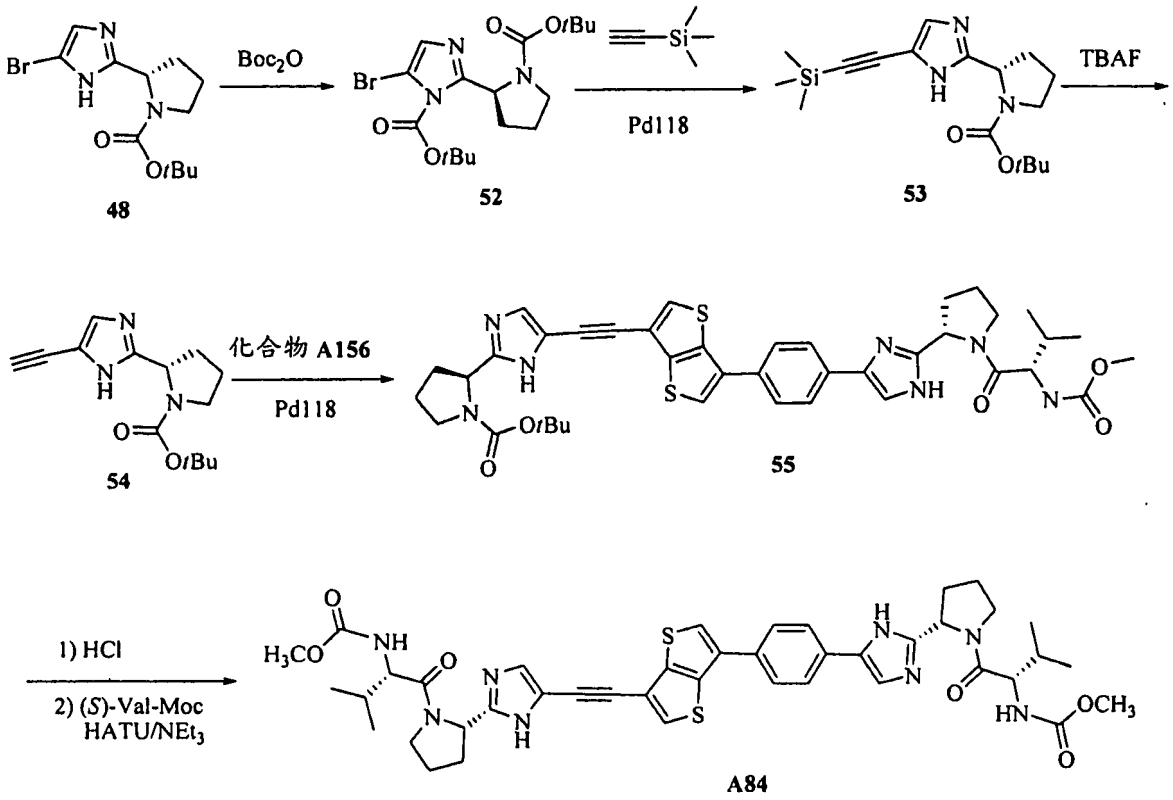
如流程12中所示合成化合物**A84**。

製備5-溴-2-((*S*)-1-第三丁氧基羰基-吡咯啶-2-基)-咪唑-1-甲酸第三丁酯**52**。向化合物**48**(6.32 mmol)於DCM(14 mL)中之攪拌溶液中添加(Boc)$_2$O(6.95 mmol)、三乙胺(6.95 mmol)及DMAP(0.316 mmol)。在室溫下攪拌反應混

合物隔夜。向反應混合物中添加二氯甲烷及水。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由矽膠層析(溶離劑：PE/AcOEt，0%至40%)純化殘餘物，以定量產率獲得化合物**52**。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.13 (s, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.56 (d, J=4.59 Hz, 9H), 1.79-1.95 (m, 3H), 2.13-2.29 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 5.28-5.33 (m, 1H), 7.61 (s, 1H)；MS (ESI, EI^+) m/z=416-418 (MH^+)。

製備2(*S*)-2-(5-三甲基矽烷基乙炔基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**53**。向化合物**52**(3.43 mmol)於DMF(15 mL)中之脫氣混合物中相繼添加CuI(0.173 mmol)、Pd118(0.345 mmol)、三甲基矽烷基乙炔(10.69 mmol)及1,1',3,3'-四甲基胍(7.33 mmol)。在微波反應器中，在90℃下照射反應混合物30分鐘。添加二氯甲烷及水。分離有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下蒸發。藉由矽膠層析(溶離劑：PE/Et_2O，10%至100%)純化殘餘物，獲得化合物**53**，產率68%。MS (ESI, EI^+) m/z=334 (MH^+)。

流程 12



製備(*S*)-2-(5-乙炔基-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**54**。向化合物**53**(4.6 mmol)於THF(50 mL)中之混合物中逐滴添加於THF(7 mmol)中之TBAF。攪拌反應混合物1小時，接著在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(溶離劑：PE/Et_2O，20%至100%)純化殘餘物，以定量產率獲得米色沈澱物狀化合物**54**。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.10 (s, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.80-2.00 (m, 3H), 2.05-2.25 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.85 (brs, 1H), 4.64-4.76 (m, 1H), 7.35 (brs, 1H), 12.00 (brs, 1H)；MS (ESI, EI^+) m/z=262 (MH^+)。

化合物 1

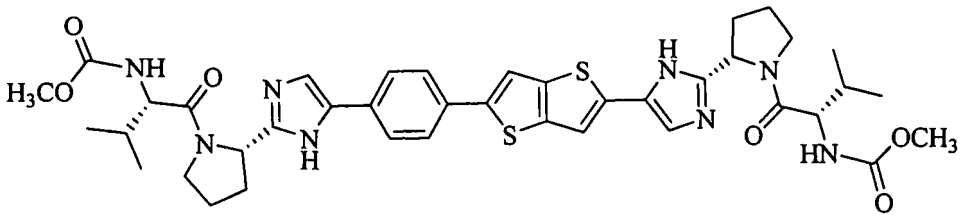
製備(*S*)-2-{5-[6-(4-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-

甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-3-基乙炔基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**55**。向化合物**A155**(0.17 mmol)於DMF(3 mL)中之脫氣混合物中相繼添加CuI(0.008 mmol)、Pd118(0.017 mmol)、化合物**54**(0.19 mmol)及1,1',3,3'-四甲基胍(0.19 mmol)。在微波反應器中，在90℃下照射反應混合物30分鐘。添加二氯甲烷及水。分離有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 5%)純化殘餘物，獲得化合物**55**，產率47%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=768.2 (MH^+)。

製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[4-(6-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基乙炔基}-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-3-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A84**。按照關於化合物**A15**所述之程序，由化合物**55**(0.081 mmol)製備化合物**A84**，獲得白色固體狀化合物**A84**，產率18%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=825.7 (MH^+)。

實例20

合成[[(*S*)-1-((*S*)-2-{5-[4-(5-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A126**

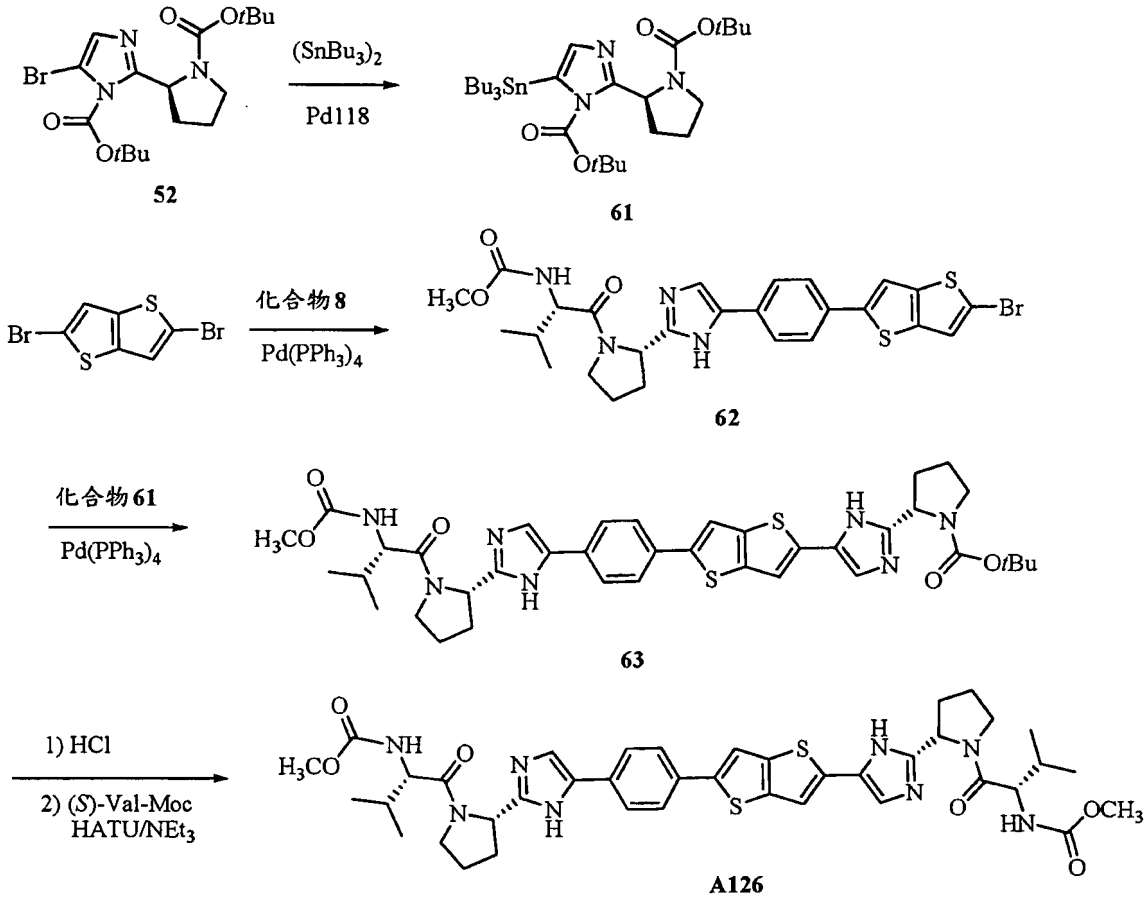


A126

如流程13中所示合成化合物**A126**。

製備2-((*S*)-1-第三丁氧基羰基-吡咯啶-2-基)-5-三丁基錫烷基-咪唑-1-甲酸第三丁酯**61**。向化合物**52**(2.24 mmol)於無水甲苯(15 mL)中之攪拌溶液中添加雙(三丁基錫)(4.48 mmol)及Pd118(0.22 mmol)。在微波反應器中在100℃下照射反應混合物4小時。在減壓下移除溶劑，且藉由矽膠層析(PE/EtOAc)純化殘餘物，獲得無色油狀化合物**61**，產率60%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=627 (MH^+)。

流程13



52　61　62　63　A126

製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{5-[4-(5-溴-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**62**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由2,5-二溴噻吩并[3,2-*b*]噻吩(1.678 mmol)及化合物**8**(0.383 mmol)製備化合物**62**，獲得黃色固體狀化合物**62**，產率15%。MS (ESI, EI$^+$) *m/z*=587-589 (MH$^+$)。

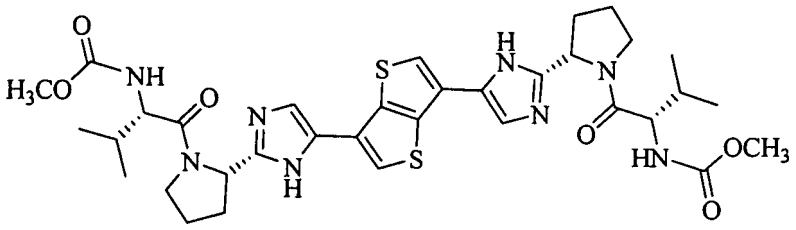
製備(*S*)-2-{5-[5-(4-{2-[(S)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**63**。使化合物**62**(0.131 mmol)、化合物**61**(0.141 mmol)及

$Pd(PPh_3)_4$(0.017 mmol)之混合物在氮氣下在無水甲苯中回流隔夜。在減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 5%)純化殘餘物，獲得橘色固體狀化合物**63**，產率43%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=744.6 (MH^+)。

製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{5-[4-(5-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A126**。按照關於化合物**A15**所述之程序，由化合物**63**(0.0564 mmol)合成化合物**A126**，獲得黃色固體狀化合物**A126**，產率8%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=801.6 (MH^+)。

實例21

合成((*S*)-1-{(*S*)-2-[5-(6-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A82**



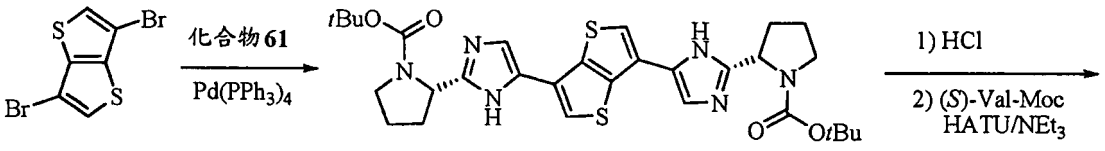
A82

如流程14中所示合成化合物**A82**。

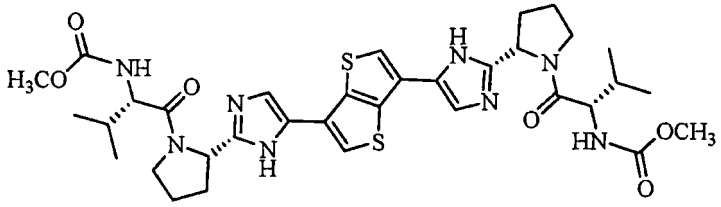
製備2,2'-(5,5'-(噻吩并[3,2-*b*]噻吩-3,6-二基)雙(1*H*-咪唑-5,2-二基))二吡咯啶-1-甲酸(2*S*,2'*S*)-第三丁酯**65**。按照關

於化合物**63**所述之程序，由3,6-二溴噻吩并[3,2-*b*]噻吩(0.168 mmol)與化合物**61**(0.335 mmol)製備化合物**65**，獲得黃色固體狀化合物**65**，產率48%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=611.4 (MH^+)。

流程14



65

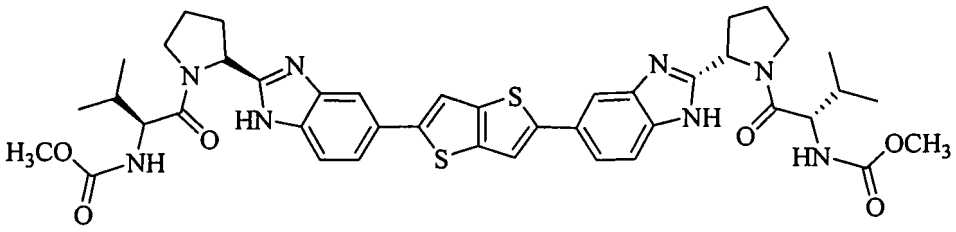


A82

製備((*S*)-1-{(*S*)-2-[5-(6-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-3-基)-1*H*-咪唑-2-基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A82**。按照關於化合物**A15**所述之程序，由化合物**65**(0.09 mmol)製備化合物**A82**，獲得白色固體狀化合物**A82**，產率44%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.80-0.83 (m, 12H), 1.89-2.15 (m, 8H), 2.27-2.34 (m, 2H), 3.53 (s, 6H), 3.80-3.83 (m, 4H), 4.05 (t, *J*=8.41 Hz, 2H), 5.11 (dd, *J*=3.13 Hz及*J*=7.30 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=8.39 Hz, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.67 (s, 2H), 11.80 (brs, 2H)；MS (ESI, EI^+) *m/z*=725.5 (MH^+)。

實例22

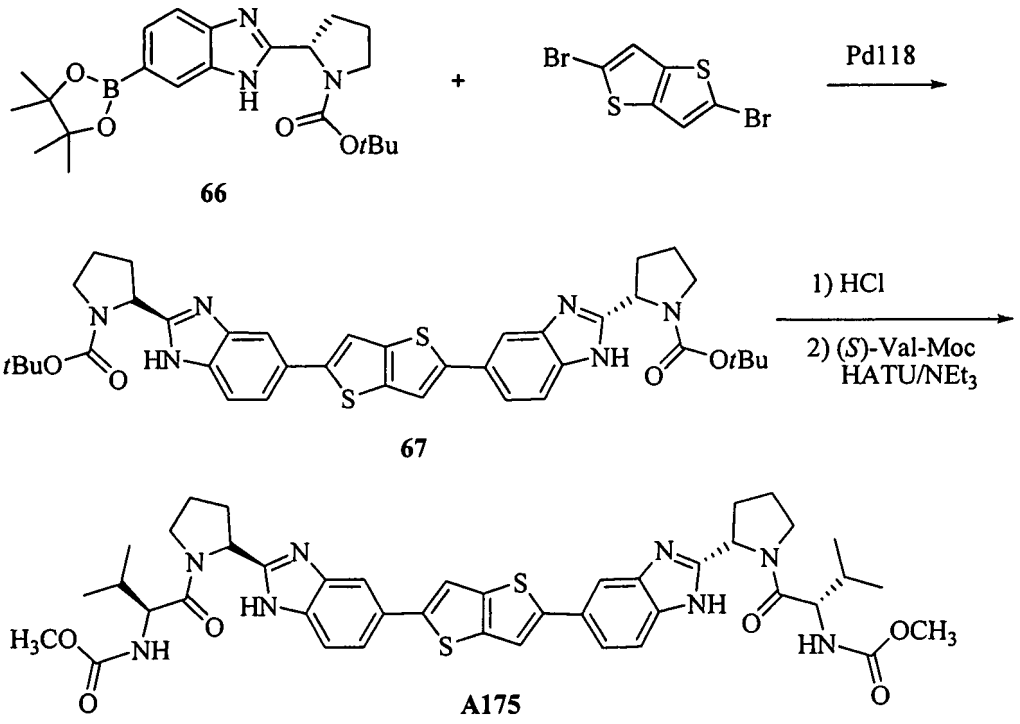
合成((*S*)-1-{(*S*)-2-[6-(5-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A175**



A175

如流程15中所示合成化合物**A175**。

流程15



66

67

A175

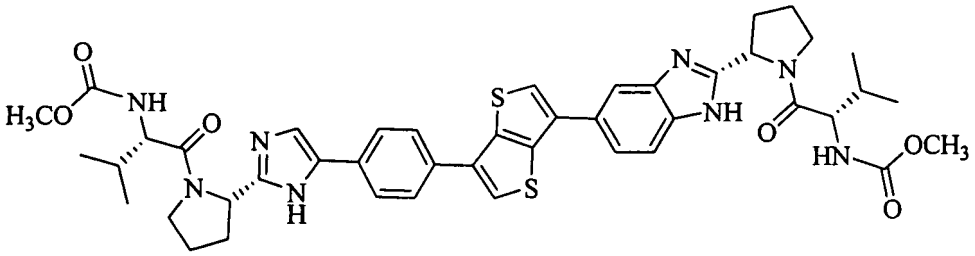
製備(*S*)-2-[5-(5-{2-[(*S*)-2-(1-第三丁氧基羰基)-吡咯啶-2-基-1H-苯并咪唑-6-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-苯

并咪唑-2-基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**67**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由2,5-二溴噻吩并[3,2-b]噻吩(0.134 mmol)及(*S*)-2-[6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**66**(0.288 mmol)製備化合物**67**，獲得黃色固體狀化合物**67**，產率60%。MS (ESI, EI$^+$) *m/z*=711.2 (MH$^+$)。

製備((*S*)-1-{(*S*)-2-[6-(5-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A175**。按照關於化合物**A15**所述之程序，由化合物**67**製備化合物**A175**，獲得黃色固體狀化合物**A175**，產率32%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.82 (d, *J*=6.57 Hz, 6H), 0.85 (d, *J*=6.57 Hz, 6H), 1.89-2.09 (m, 6H), 2.18-2.28 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 3.80-3.86 (m, 4H), 4.07 (t, *J*=8.25 Hz, 2H), 5.15 (m, 2H), 7.3 (d, *J*=8.25 Hz, 2H), 7.45-7.60 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.80-7.83 (m, 3H)；MS (ESI, EI$^+$) *m/z*=825.5 (MH$^+$)。

實例23

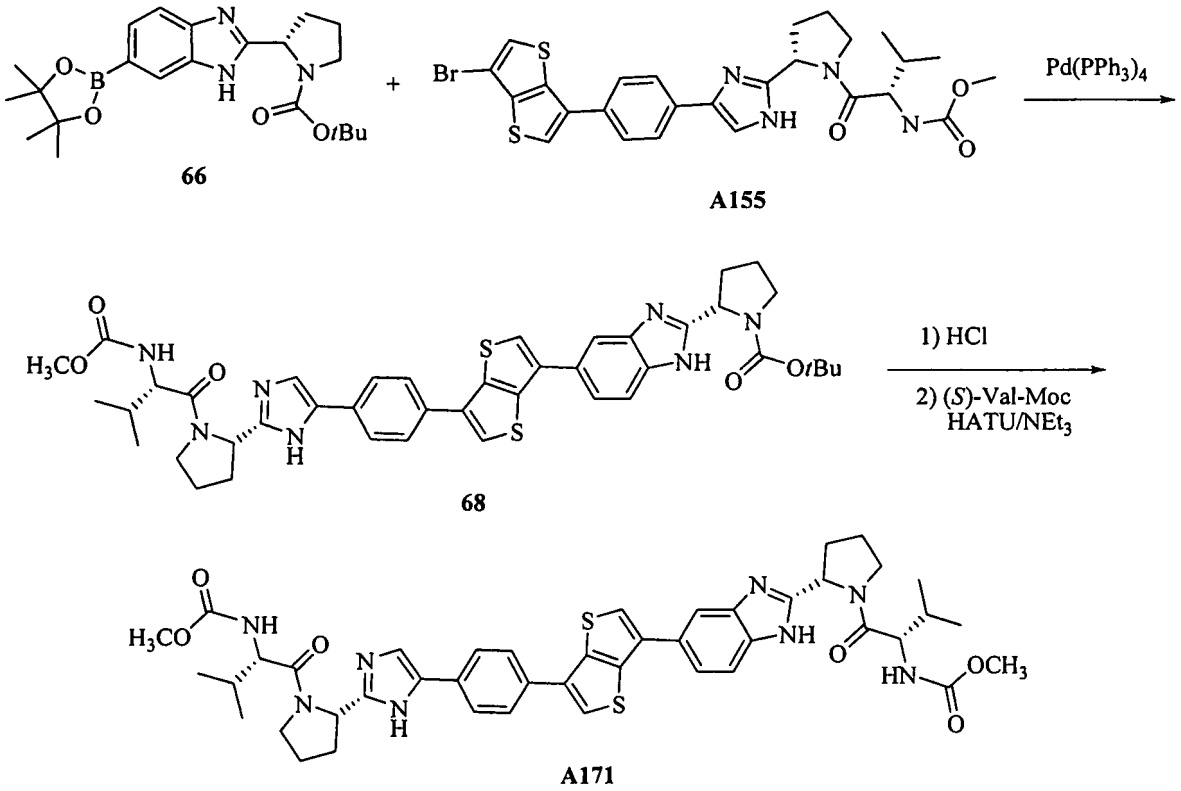
合成[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[4-(6-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-3-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A171**



A171

如流程16中所示合成化合物**A171**。

流程16



66 **A155** **68** **A171**

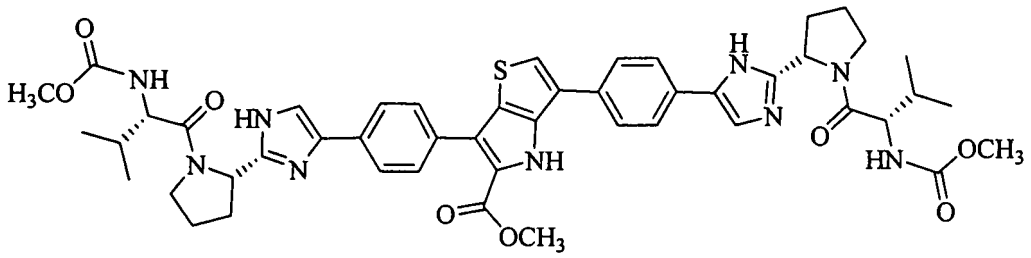
製備(*S*)-2-{6-[6-(4-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-3-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**68**。按照關於化合物**A155**所述之程序，由化合物**A155**(0.255 mmol)及**66**製備化合物**68**，獲得赭色固體狀化合物**68**，產率30%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm)

0.86 (d, *J*=6.71 Hz, 3H), 0.91 (d, *J*=6.71 Hz, 6H), 1.1 (s, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.86-2.06 (m, 6H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.07 (t, *J*=8.28 Hz, 2H), 4.93-5.01 (m, 1H), 5.08-5.11 (m, 1H), 7.29 (d, *J*=8.19 Hz, 1H), 7.55-7.69 (m, 3H), 7.78 (d, J=8.32 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.23 Hz, 2H), 7.98-8.02 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 12.38-12.46 (m, 1H)；MS (ESI, EI^+) *m/z*=794.2 (MH^+)。

[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[4-(6-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3*H*-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-*b*]噻吩-3-基)-苯基]-1*H*-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A171**。按照關於化合物**A15**所述之程序，由化合物**68**(0.0503 mmol)製備化合物**A171**，獲得白色固體狀化合物**A171**，產率16%。^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 0.89-1.01 (m, 12H), 2.05-2.45 (m, 12H), 3.55 (s, 6H), 3.90-4.13 (m, 4H), 4.24-4.29 (m, 2H), 5.18-5.21 (m, 1H), 5.29-5.32 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.63-8.00 (m, 11H)；MS (ESI, EI^+) *m/z*=851.2 (MH^+)。

實例24

合成{(*S*)-1-[(*S*)-2-(5-{4-[3-(4-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基)-4*H*-噻吩并[3,2-*b*]吡咯-6-基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基-胺基甲酸甲酯-5-甲酸甲酯**A163**

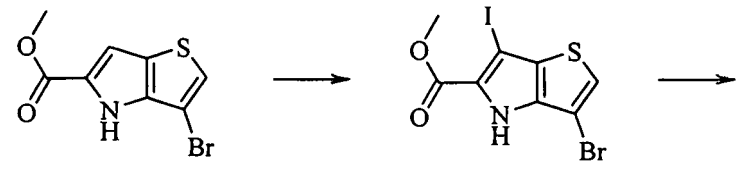


A163

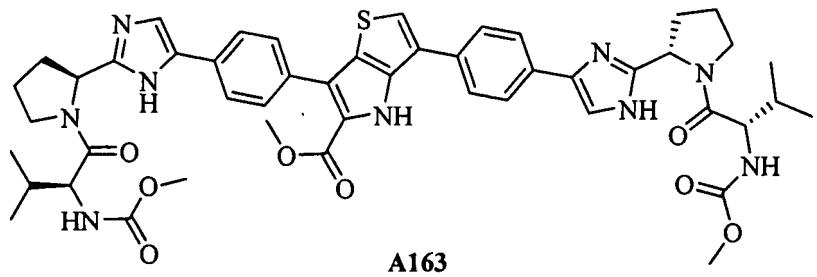
如流程17中所示合成化合物**A163**。

製備3-溴-6-碘-4*H*-噻吩并[3,2-*b*]吡咯-5-甲酸甲酯**69**。向*N*-氯丁二醯亞胺(12 mmol)於丙酮(25 mL)中之溶液中逐滴添加碘化鈉(12 mmol)於丙酮(80 mL)中之溶液。接著向反應混合物中逐份添加於丙酮(80 mL)中之3-溴-4*H*-噻吩并[3,2-*b*]吡咯-5-甲酸甲酯(10 mmol)。攪拌1小時後，將反應傾入Na_2SO_3 10%溶液中且用AcOEt萃取。用鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠層析純化殘餘物，獲得黃色固體狀化合物**69**，產率68%。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 3.96 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 9.22 (s, 1H)。

流程17



69

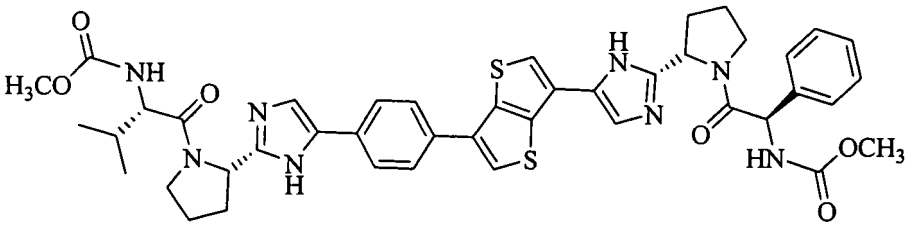


A163

製備{(*S*)-1-[(*S*)-2-(5-{4-[3-(4-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1*H*-咪唑-4-基}-苯基)-4*H*-噻吩并[3,2-*b*]吡咯-6-基-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基-胺基甲酸甲酯-5-甲酸甲酯**A163**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由化合物**69**(0.052 mmol)及化合物**8**(0.105 mmol)製備化合物**A163**，獲得白色固體狀化合物**A163**，產率22%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=918.2 (MH^+)。

實例25

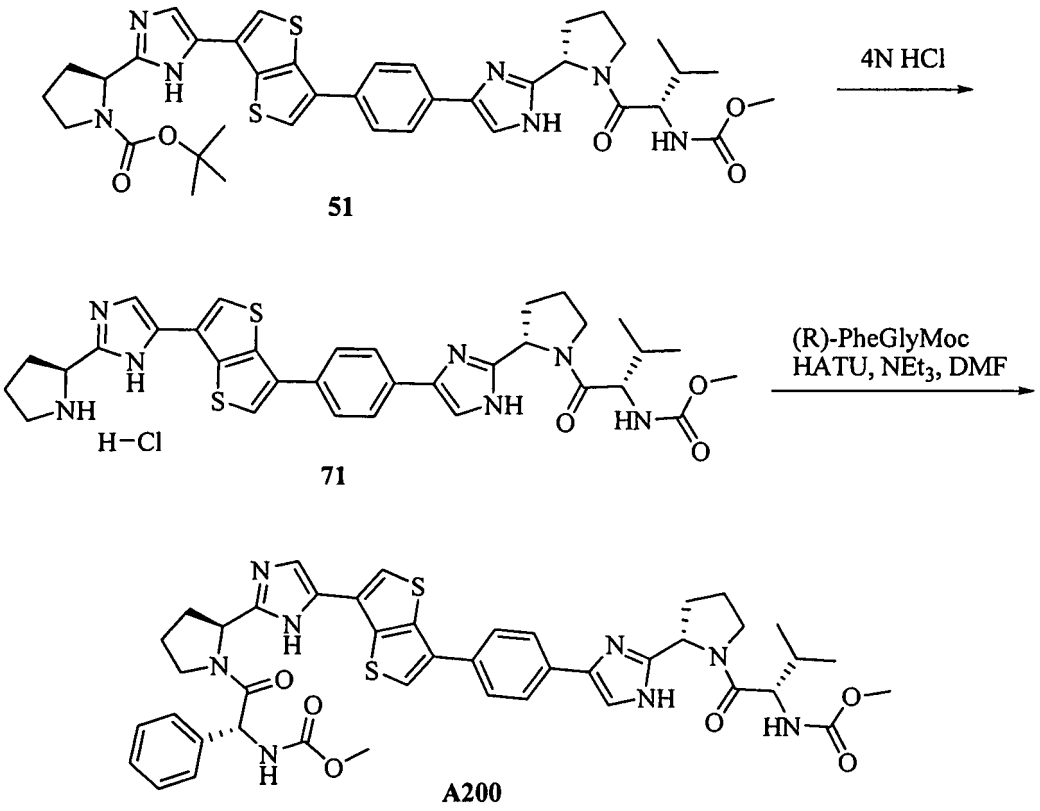
合成[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[4-(6-{2-[(*S*)-1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A200**



A200

如流程18中所示合成化合物**A200**。

流程 18



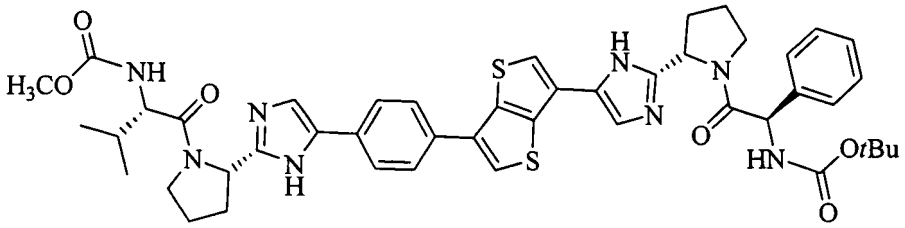
製備{2-甲基-*(S)*-1-[2-*(S)*-(4-{4-[6-(2-*(S)*-吡咯啶-2-基-3*H*-咪唑-4-基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基]-苯基}-1*H*-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺基甲酸甲酯鹽酸鹽**71**。按照關於化合物**3**所述之程序，由化合物**51**(0.336 mmol)合成化合物**71**，以定量產率獲得白色固體狀化合物**71**。MS (ESI, EI^+) m/z=644 (MH^+)。

製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[4-(6-{2-[(*S*)-1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A200**。向化合物**71**(0.078 mmol)、化合物**33**(0.085 mmol)及HATU(0.085 mmol)於二

甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物中逐滴添加Et_3N(0.465 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物12小時。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物溶解於甲醇中。使此混合物通過SCX-2管柱溶離。濃縮濾液，且藉由半製備型HPLC純化殘餘物，獲得白色固體狀化合物**A200**，產率25%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.85 (d, J=6.46 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.64 Hz, 3H), 1.84-2.20 (m, 8H), 3.11-3.22 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 6H), 3.77-3.92 (m, 2H), 4.04-4.09 (m, 1H), 5.06-5.11 (m, 2H), 5.48-5.52 (m, 1H), 6.88-8.40 (m, 13H), 11.80-11.87 (m, 1H)；MS (ESI, EI^+) m/z=835.4 (MH^+)。

實例26

合成[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[4-(6-{*(S)*-2-[1-((*R*)-2-第三丁氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A111**



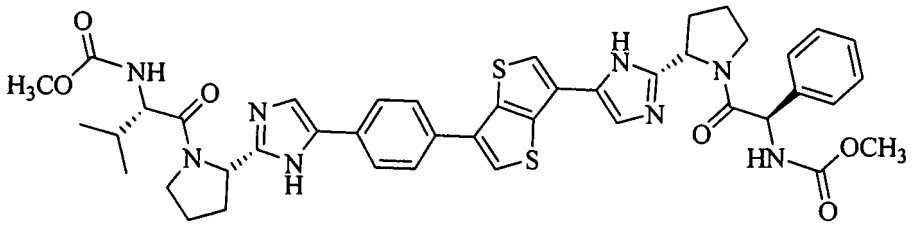
A111

製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[4-(6-{*(S)*-2-[1-((*R*)-2-第三丁氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰

基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A111**。按照關於化合物**A200**所述之程序，由化合物**71**(0.078 mmol)及(*R*)-*N*-Boc-苯基甘胺酸(0.085 mmol)合成化合物**A111**，獲得白色固體狀化合物**A111**，產率24%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.85 (d, *J*=6.37 Hz, 3H), 0.91 (d, *J*=6.37 Hz, 3H), 1.34-1.38 (m, 9H), 1.84-2.20 (m, 8H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.77-3.91 (m, 2H), 4.04-4.09 (m, 1H), 5.06-5.11 (m, 2H), 5.42-5.45 (m, 1H), 6.90-8.40 (m, 13H), 11.79-11.82 (m, 1H)；MS (ESI, EI$^+$) *m/z*=877.5 (MH$^+$)。

實例27

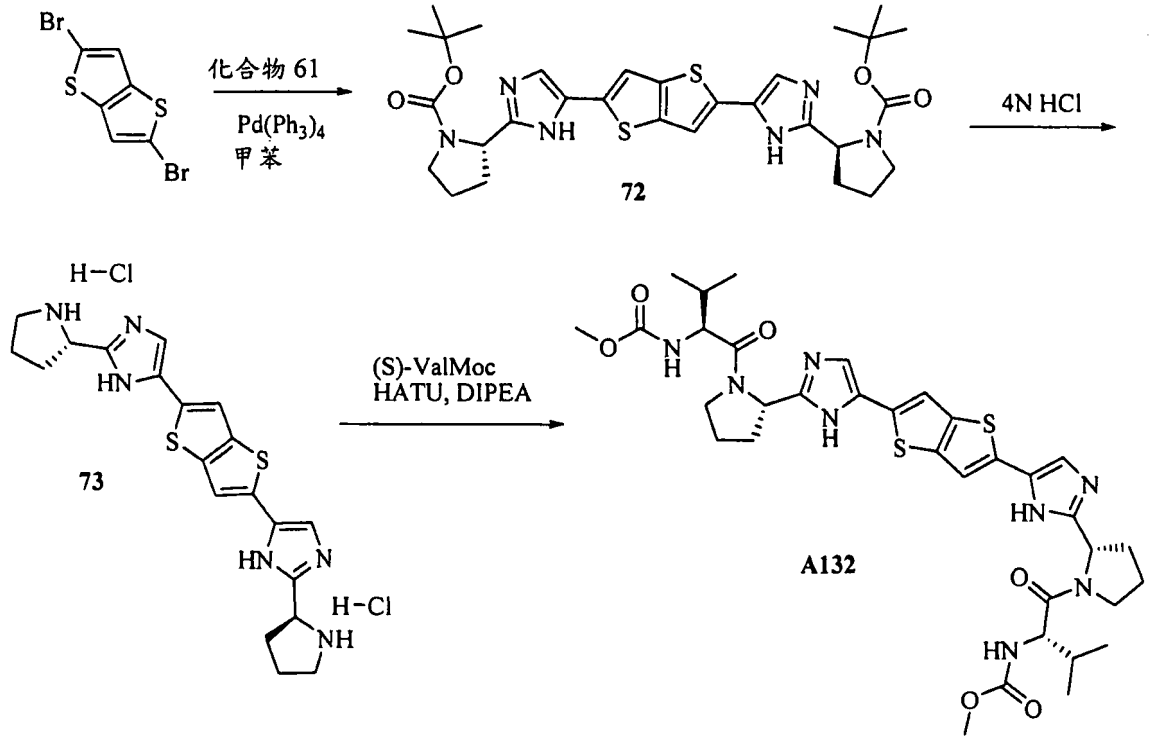
合成((*S*)-1-{(*S*)-2-[5-(5-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A132**



A132

如流程19中所述合成化合物**A132**。

流程 19



製備化合物(*S*)-2-[5-(5-{2-[(*S*)-2-(1-第三丁氧基羰基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**72**。按照關於化合物**63**所述之程序，由2,5-二溴噻吩并[3,2,b]噻吩(0.168 mmol)及化合物**61**(0.335 mmol)合成化合物**72**，獲得黃色固體狀化合物**72**，產率50%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=611.4 (MH^+)。

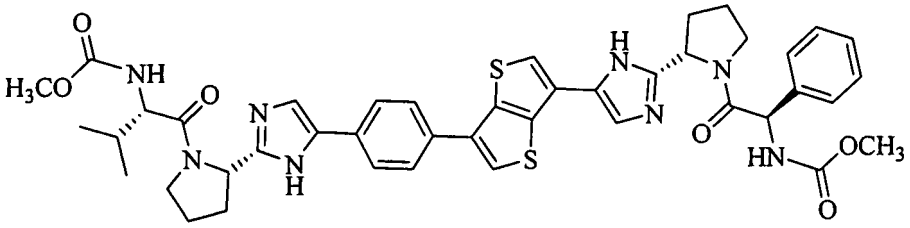
製備化合物**73**。向化合物**72**(0.056 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加4N HCl於二噁烷(2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，且在減壓下濃縮，以定量產率獲得黃色固體狀化合物**73**。MS (ESI, EI^+) *m/z*=411.3 (MH^+)。

製備((*S*)-1-{(*S*)-2-[5-(5-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-噻吩并

[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A132**。在室溫下將化合物**73**(0.046 mmol)、化合物**1**(0.051 mmol)、HATU(0.052 mmol)及DIPEA(0.230 mmol)於無水DMF(2 ml)中之混合物攪拌隔夜。在SCX-2濾筒上淨化該混合物並釋放。濃縮濾液並藉由半製備型HPLC純化殘餘物，獲得黃色固體狀化合物**A132**，產率6%。MS (ESI, EI^+) m/z= 725.5 (MH^+)。

實例28

合成((*S*)-1-[(*S*)-2-(5-{4-[6-{4-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺基甲酸甲酯**A86**



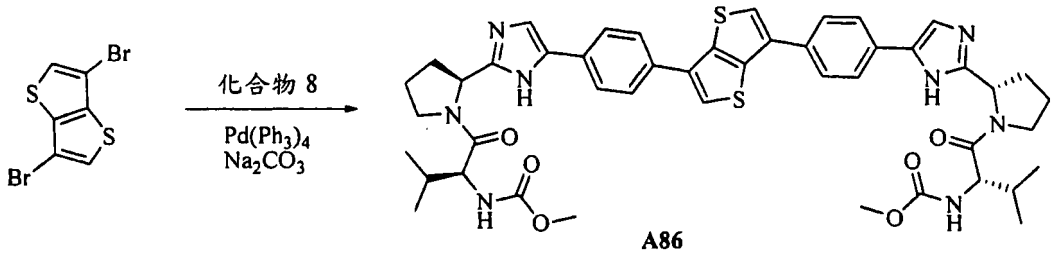
A86

如流程20中所示合成化合物**A86**。

製備((*S*)-1-[(*S*)-2-(5-{4-[6-{4-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基}-胺基甲酸甲酯**A86**。按照關於化合物**A155**所述之程序，由3,6-二溴噻吩并[3,2,b]噻吩(0.335 mmol)及化合物**8**(0.738 mmol)合成化合物**A26**。藉由半製

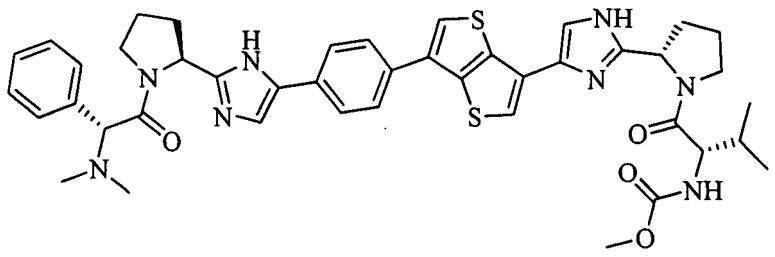
備型HPLC純化殘餘物，獲得黃色固體狀化合物**A86**，產率28%。^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 0.92 (d, J=6.69 Hz, 6H), 0.97 (d, J=6.69 Hz, 6H), 1.01 (d, J=6.69 Hz, 2H), 2.01-2.13 (m, 4H), 2.20-2.40 (m, 6H), 3.67 (s, 6H), 3.87-3.93 (m, 2H), 3.99-4.04 (m, 2H), 4.25 (d, J=7.42 Hz, 2H), 5.18-5.21 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.79-7.86 (m, 10H)；MS (ESI, EI$^+$) m/z=877.5 (MH$^+$)。

流程20



實例29

合成[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[6-(4-{(*S*)-2-[1-(*R*)-2-二甲基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A214**



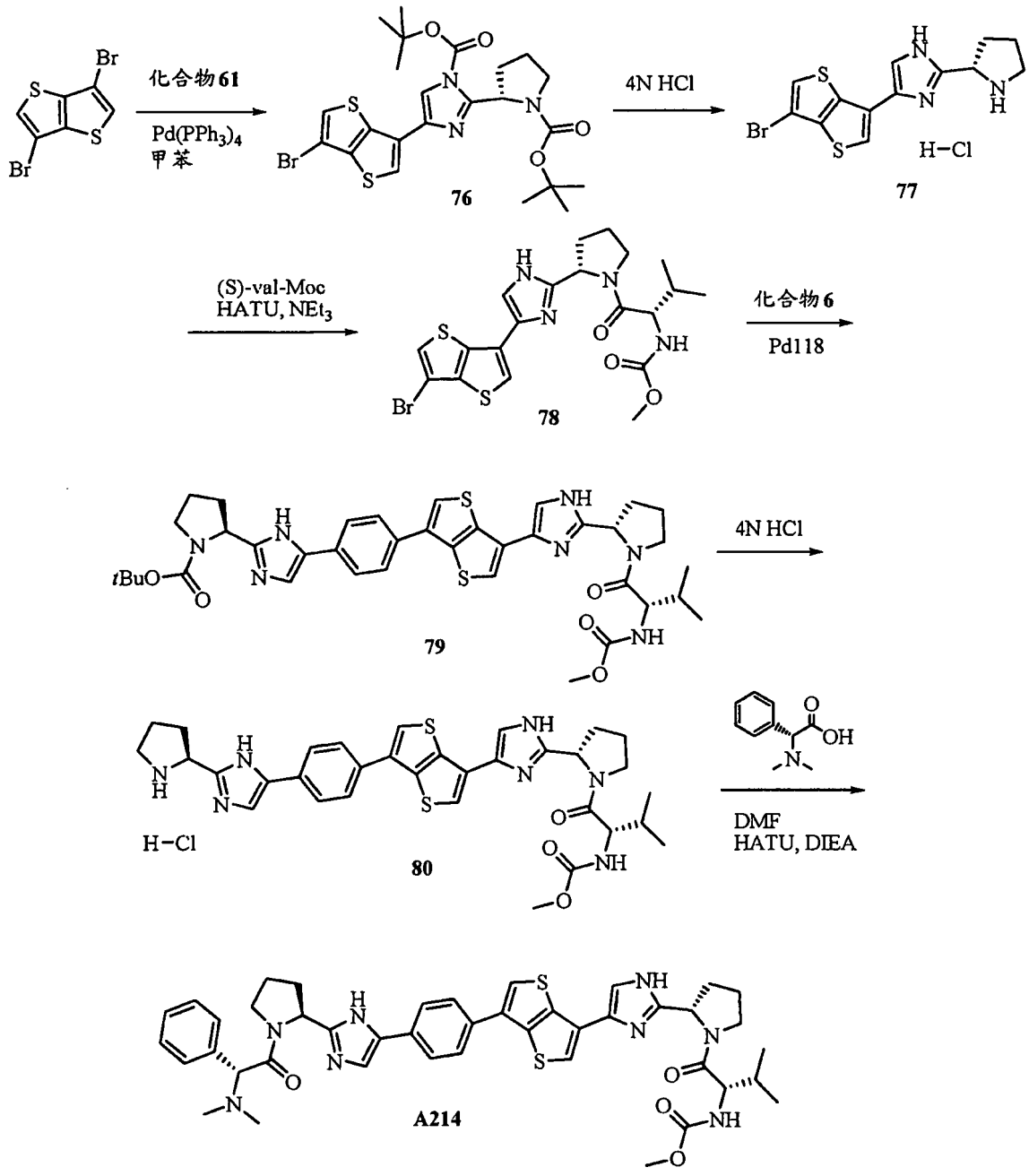
A214

如流程21中所示合成化合物**A214**。

製備4-(6-溴-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-2-*(S)*-(1-第三丁氧

基羰基-吡咯啶-2-基)-咪唑-1-甲酸第三丁酯**76**。按照關於化合物**63**所述之程序，由3,6-二溴噻吩并[3,2,b]噻吩(6.71 mmol)及化合物**61**(6.71 mmol)合成化合物**76**，獲得黃色晶體狀化合物**76**。MS (ESI, EI^+) m/z=554-556 (MH^+)。

流程21



製備4-(6-溴-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-*2-(S)*-吡咯啶-2-

基-1H-咪唑鹽酸鹽化合物**77**。按照關於化合物**11**所述之程序，由化合物**76**(1.29 mmol)合成化合物**77**，以定量產率獲得化合物**77**。MS (ESI, EI^+) *m/z*=354.1/356.13 (MH^+)。

製備((*S*)-1-{(*S*)-2-[4-(6-溴-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**78**。按照關於化合物**23**所述之程序，由化合物**77**(1.56 mmol)及化合物**1**(1.64 mmol)合成化合物**78**，獲得化合物**78**，產率82%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=513.2/515 (MH^+)。

製備*(S)*-2-{(5-[4-(6-{*(S)*-2-[1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**79**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由化合物**78**(0.896 mmol)及化合物**6**(0.941 mmol)合成化合物**79**，以定量產率獲得化合物**79**。MS (ESI, EI^+) *m/z*=745.4 (MH^+)。

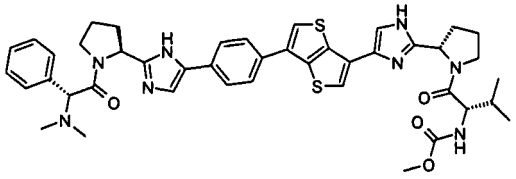
製備{2-甲基-(*S*)-1-[(*S*)-2-(4-{6-[4-((*S*)-2-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基)-苯基]-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺基甲酸甲酯鹽酸鹽**80**。按照關於化合物**11**所述之程序，由化合物**79**(1.36 mmol)合成化合物**80**，以定量產率獲得化合物**80**。MS (ESI, EI^+) *m/z*=645.2 (MH^+)。

製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[6-(4-{(*S*)-2-[1-(*R*)-2-二甲基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A214**。向化合物**80**(0.22 mmol)、(*R*)-

N,*N*-二甲基苯基甘胺酸(0.24 mmol)及HATU(0.24 mmol)於二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物中逐滴添加DIEA(1.32 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物溶解於二氯甲烷(5 mL)中。使此混合物通過SCX-2管柱溶離，且用CH_3OH/NH_3洗滌管柱。濃縮濾液，且藉由在矽膠管柱上層析純化殘餘物，獲得白色粉末狀化合物**A214**，產率41%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=806.2 (MH^+)。

實例30

合成[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[6-(4-{(*S*)-2-[1-(*R*)-2-二甲基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A114**



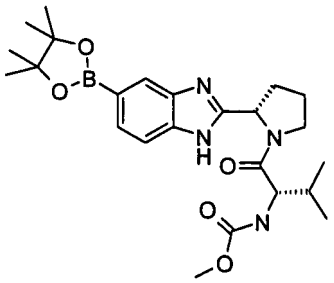
A114

製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[6-(4-{(*S*)-2-[1-(*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A114**。在氮氣下向化合物**80**(0.133 mmol)、化合物**31**(0.133 mmol)及HATU(0.173 mmol)於無水DCM(2 mL)中之混合物中逐滴添加三乙胺(0.664 mmol)。在0℃下攪拌混合物1小時。在減壓下移除溶劑且

將殘餘物溶解於甲醇中。使此混合物通過SCX-2管柱溶離，且用7N NH_3於CH_3OH中之溶液洗滌。濃縮濾液，且藉由矽膠層析純化殘餘物兩次，獲得白色固體狀化合物**A114**，產率27%。^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.81-0.86 (m, 6H), 1.83-2.19 (m, 8H), 2.28-2.38 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 1H), 3.52-3.55 (m, 6H), 3.80-3.90 (m, 2H), 4.05 (t, *J*=8.53 Hz, 1H), 5.06-5.19 (m, 2H), 5.41-5.53 (m, 1H), 6.92-7.15 (m, 1H), 7.28-7.47 (m, 6H), 7.54-7.68 (m, 1H), 7.75-7.91 (m, 5H), 8-8.03 (m, 1H), 11.76-12.21 (m, 2H)；MS (ESI, EI^+) *m/z*=835.3 (MH^+)。

實例31

合成化合物**83**



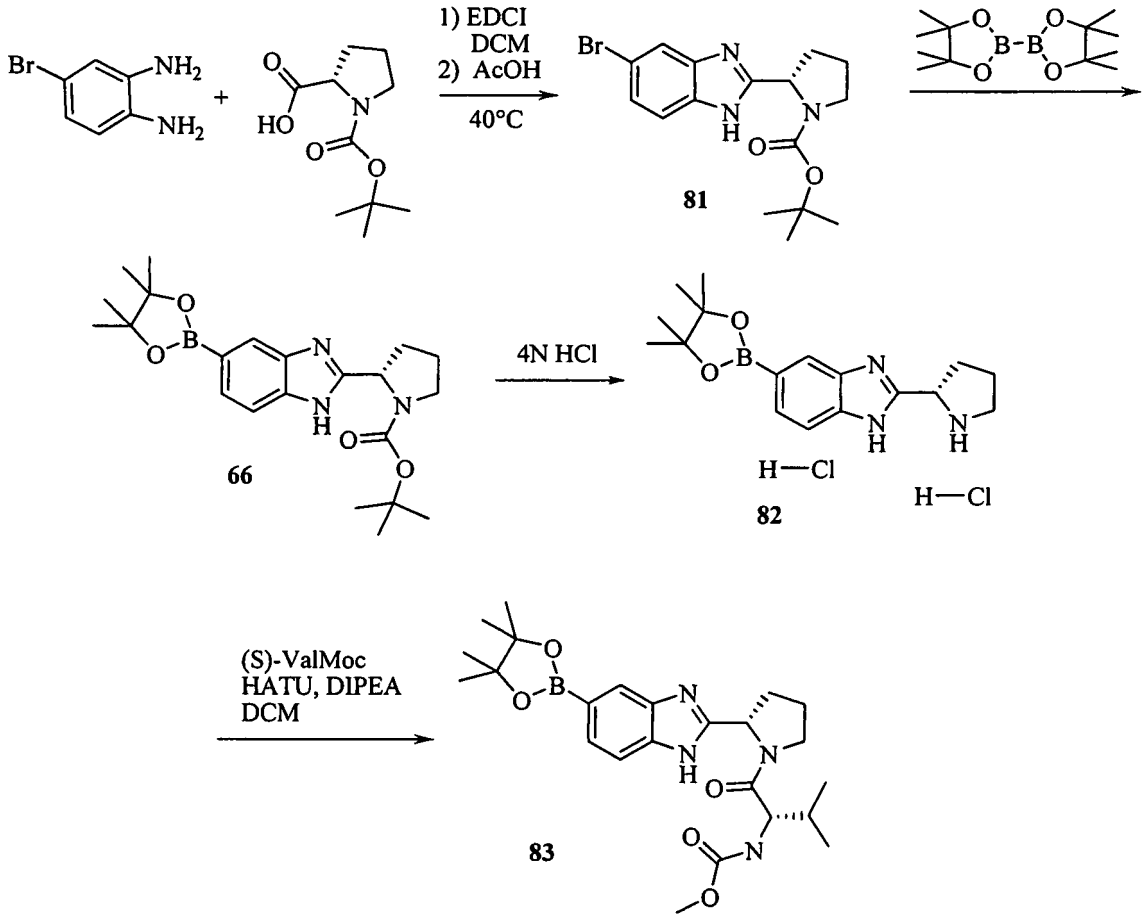
83

如流程22中所示合成化合物**83**。

製備化合物**81**。向Boc-Pro-OH(10.68 mmol)於DCM中之溶液中添加EDCI(11.73 mmol)及4-溴-1,2-二胺基苯(10.69 mmol)。處於室溫下2小時後，完成反應。添加二氯甲烷(30 mL)且用水洗滌混合物。用二氯甲烷萃取水相且在真空中蒸發所合併之有機物。層析粗產物，獲得經雙醯基化之類似物的混合物。此混合物在乙酸(14 mL)中在40℃下加

熱2小時。冷卻後，即小心地添加飽和Na_2CO_3溶液，以將混合物調節至pH~8。用乙酸乙酯萃取混合物，且用飽和$NaHCO_3$溶液及水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥並用活性炭去色。過濾混合物且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 2%)純化殘餘物，獲得白色固體狀化合物**81**，產率6%。MS (ESI, EI^+) m/z=368 (MH^+)。

流程22



製備化合物**66**。向化合物**81**(2.73 mmol)、雙頻哪醇二硼(3.82 mmol)、KOAc(6 mmol)及三環苯甲基膦(0.55 mmol)於DME(18 mL)中之脫氣混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(0.79 mmol)。在150℃下照射反應混合物1小時。在真空中移除溶劑且用二氯甲烷稀釋殘餘物以過濾鹽。在真空中濃縮

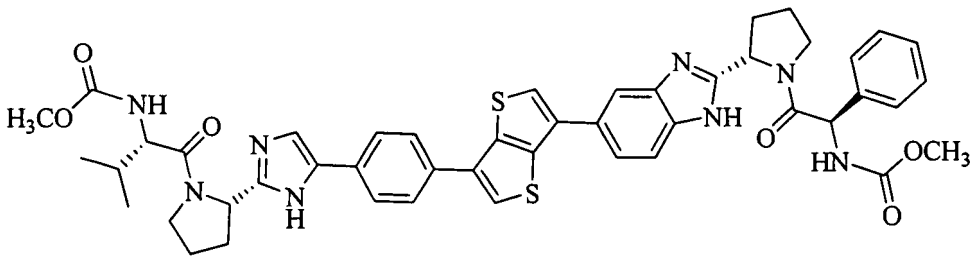
後，藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 4%)純化粗產物，獲得化合物**66**，產率59%。MS (ESI, EI^+) *m/z*= 414.2 (MH^+)。

製備化合物**82**。按照關於化合物**7**所述之程序，由化合物**66**(2.42 mmol)合成化合物**82**，以定量產率獲得白色固體狀化合物**82**。MS (ESI, EI^+) *m/z*=314.42 (MH^+)。

製備化合物**83**。向化合物**82**(2.48 mmol)、化合物**1**(2.60 mmol)及HATU(2.60 mmol)於無水二氯甲烷(25 mL)中之混合物中逐滴添加DIPEA(12.40 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。添加飽和NH_4Cl溶液且劇烈攪拌反應混合物15分鐘。分離各層，且在Na_2SO_4上乾燥有機層，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 4%)純化殘餘物，獲得白色泡沫狀化合物**83**。MS (ESI, EI^+) *m/z*= 471.45 (MH^+)。

實例32

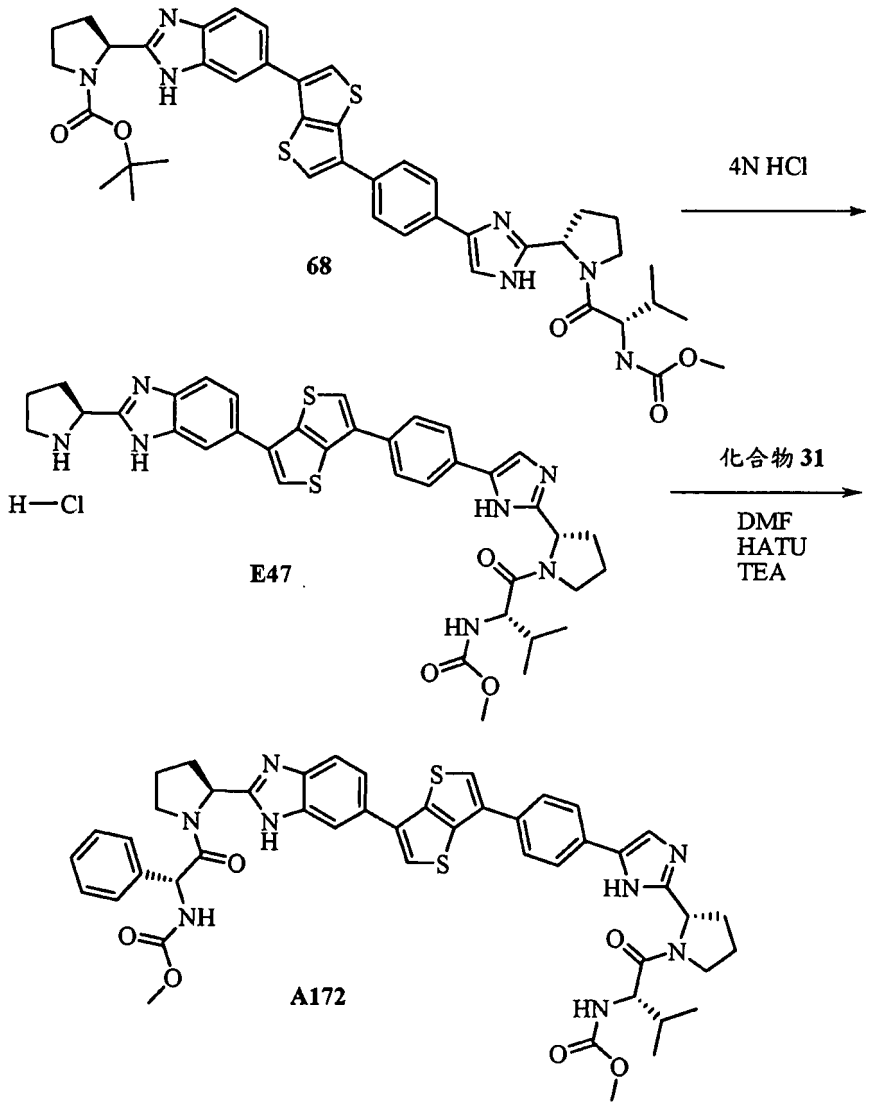
合成[(*S*)-1-((*S*)-2-{5-[4-(6-{(*S*)-2-[1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A172**



A172

如流程23中所示合成化合物**172**。

流程23



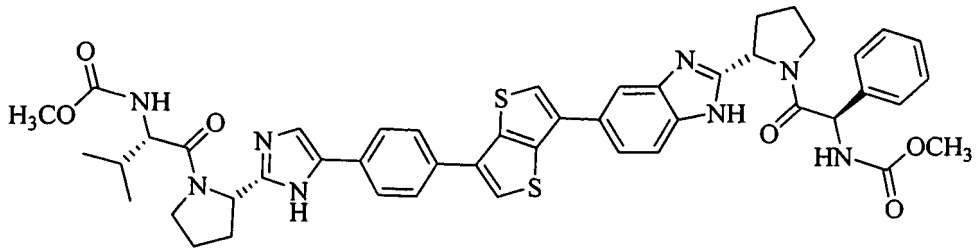
製備{2-甲基-*(S)*-1-[2-*(S)*-(5-{4-[6-((*S*)-2-吡咯啶-2-基-3H-苯并咪唑-5-基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺基甲酸甲酯鹽酸鹽**E47**。將化合物**68**(0.189 mmol)溶解於甲醇(3.8 mL)中且添加於二噁烷(3.8 mL)中之4N HCl。在室溫下攪拌混合物1小時，接著在減壓下濃縮。使殘餘物在乙醚中沈澱，獲得米色固體狀化合物**E47**，產率97%。^{1}H NMR (DMSO-d_6,

400 MHz) δ (ppm) 0.76 (d, 3H), 0.83 (d, 3H), 2.07-2.20 (m, 8H), 2.36 (m, 4H), 3.10-3.43 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.12 (t, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.22 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 8.08-8.15 (m, 3H), 8.17 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 14.94 (s, 1H), 15.51 (s, 1H)；MS (ESI, EI^+) m/z=694.2 (MH^+)。

製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{5-[4-(6-{(*S*)-2-[1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A172**。將中間物**E47**(0.178 mmol)溶解於DMF(3.6 mL)中且使混合物冷卻降至-10℃。添加TEA(1.246 mmol)、中間物**31**(0.187 mmol)及HATU(0.231 mmol)，且在-10℃下攪拌混合物30分鐘。添加乙酸乙酯且用水洗滌混合物。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在SCX-2管柱上過濾殘餘物，且藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 5%)及RP18(H_2O:ACN/H_2O 60%)純化濾液，獲得白色固體狀化合物**A172**，產率41%。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 1.85-2.15 (m, 8H), 3.19 (m, 1H), 3.53 (s, 6H), 3.81 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.26-7.46 (m, 6H), 7.52-7.72 (m, 4H), 7.73-7.91 (m, 4H), 7.93-8.12 (m, 3H), 11.83 (s, 1H), 12.29 (s, 1H)；MS (ESI, EI^+) m/z=886.2 (MH^+)。

實例33

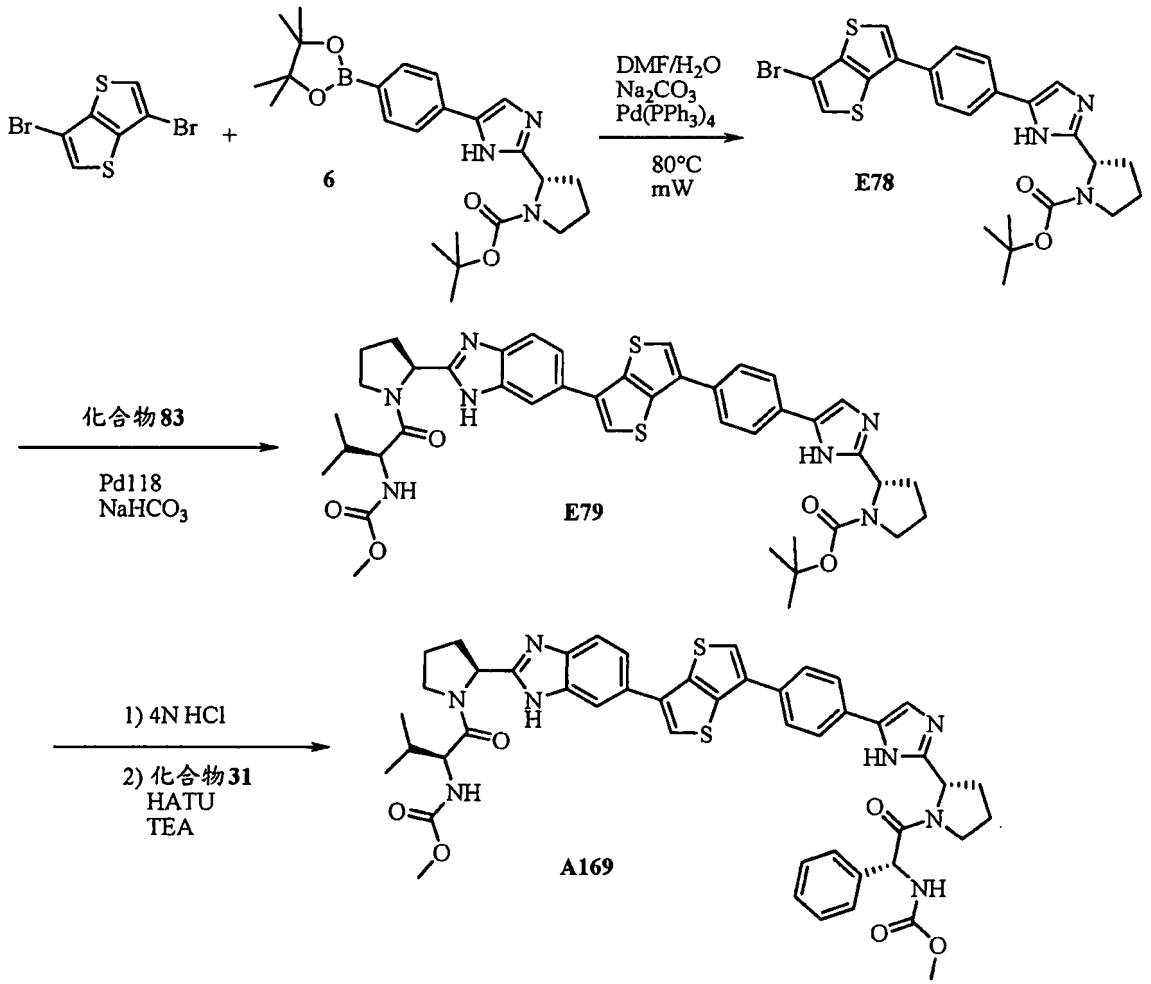
合成[(*S*)-1-((*S*)-2-{6-[6-(4-{(*S*)-2-[1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A169**



A169

如流程24中所示合成化合物**169**。

流程24



製備(*S*)-2-{5-[4-(6-溴-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**E78**。向DMF及水(20 mL/2.5 mL)之混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(0.1 mmol)、3,6-二溴-噻吩并[3,2-b]噻吩(1.01 mmol)、中間物**6**(1.1 mmol)及碳酸鈉(4.04 mmol)。使反應混合物脫氣，並在80℃下照射1小時。添加乙酸乙酯，並用水洗滌有機層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中蒸發。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM-DCM/MeOH 98/2)純化殘餘物，獲得綠色膠狀中間物**E78**，產率41%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=532.19-530.31 (MH^+)。

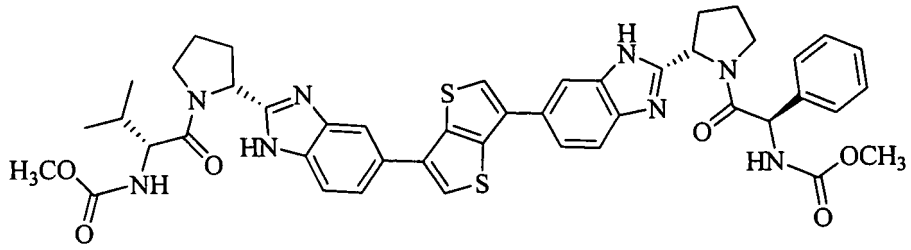
製備(*S*)-2-{5-[4-(6-{(*S*)-2-[1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**E79**。向二噁烷(4 mL)及1M $NaHCO_3$之水(0.594 mmol)溶液中添加化合物**78**(0.198 mmol)、中間物**83**(0.228 mmol)及1,1'-雙(二-第三-BP)二茂鐵二氯化鈀(0.03 mmol)。在90℃下照射反應混合物1小時。將混合物稀釋於二氯甲烷中且用水洗滌。分離兩層，且在減壓下濃縮有機層。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM-DCM/MeOH 95/5)純化殘餘物，獲得棕色泡沫狀**E79**，產率70%。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.90-0.91 (m, 6H), 1.51 (s, 9H), 1.67-2.40 (m, 10H), 3.07-3.1 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 5.00-5.01 (m, 1H), 5.45-5.48 (m, 2H), 7.26-8.12 (m, 10H), 10.67 (m,

1H)；MS (ESI, EI$^-$) *m/z*=792.79 (MH$^-$)。

製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{6-[6-(4-{(*S*)-2-[1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A169**。將中間物**E79**(0.132 mmol)溶解於甲醇(2.6 mL)中且添加於二噁烷(2.64 mL)中之4N HCl。在室溫下攪拌混合物1小時，接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMF(2.6 mL)中，且將混合物冷卻降至-10℃。添加TEA(0.924 mmol)、中間物**31**(0.139 mmol)及HATU(0.172 mmol)且在-10℃下攪拌混合物1小時。添加乙醚，且用水洗滌混合物。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物在SCX-2管柱上過濾，且藉由矽膠層析(溶離劑：DCM-DCM/MeOH 97/3)純化，獲得米色固體狀化合物**A169**，產率74%。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.89-0.91 (m, 6H), 1.40-2.42 (m, 8H), 3.08-3.24 (m, 3H), 3.67 (m, 3H), 3.71 (m, 4H), 3.88-3.89 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 5.30-5.32 (m, 1H), 5.42-5.45 (m, 3H), 6.03-6.04 (m, 1H), 7.26-8.14 (m, 16H), 10.65 (m, 1H)；MS (ESI, EI$^+$) *m/z*=885.8 (MH$^+$)。

實例34

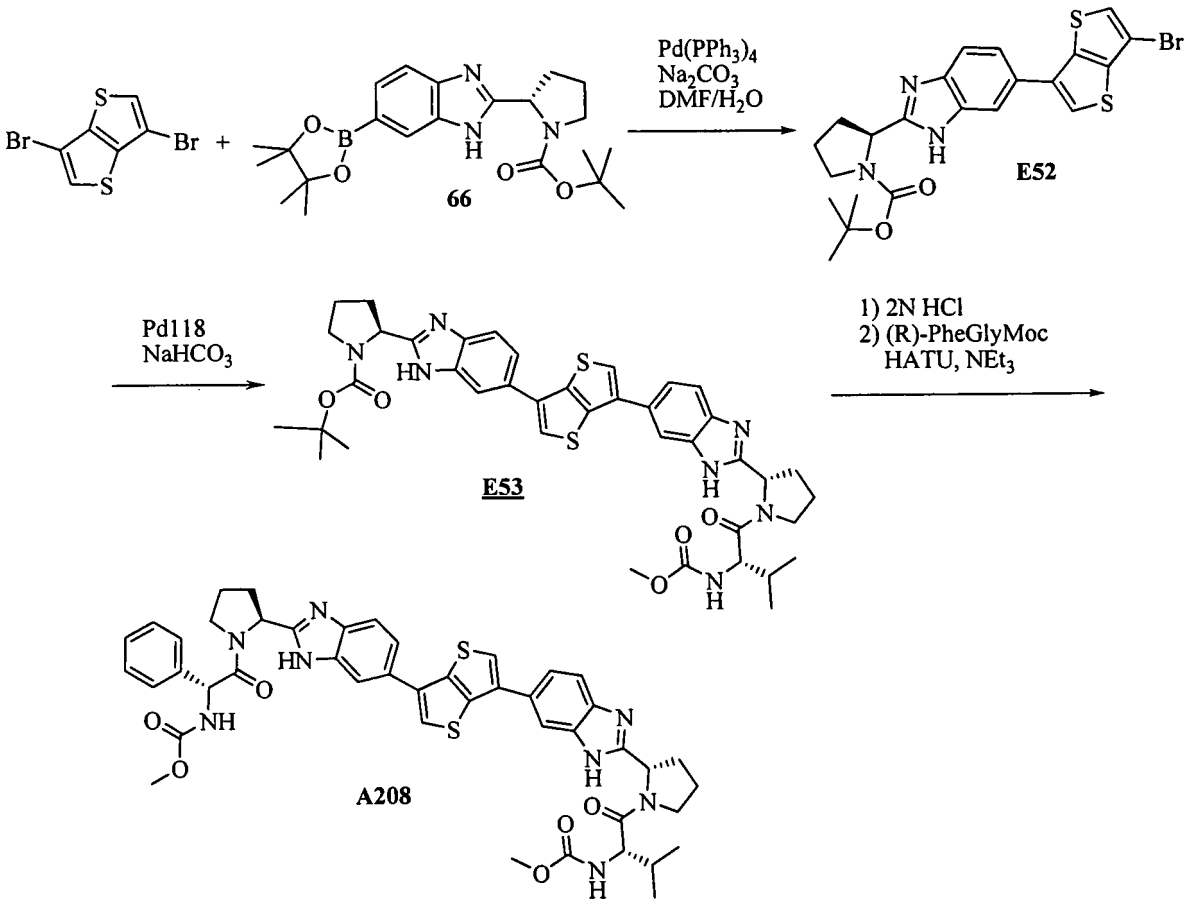
合成(*S*)-1-{(*S*)-2-[6-(6-{2-[(*S*)-1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A208**



A208

如流程25中所示合成化合物**208**。

流程25



製備*(S)*-2-[6-(6-溴-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**E52**。按照關於化合物**A155**所述之程序，由3,6-二溴噻吩并[3,2,b]噻吩(1.20 mmol)及中間物**66**(1.20 mmol)合成中間物**52**(在此情況下，

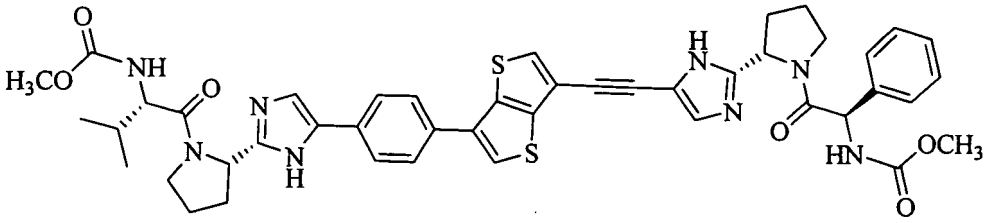
在105℃下攪拌混合物2小時)，獲得棕色膠狀中間物**E52**，產率53%。MS (ESI, EI^+) m/z=506 (MH^+)。

製備(*S*)-2-[6-(6-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**E53**。按照關於化合物**A1**所述之程序由中間物**E52**(0.159 mmol)及中間物**83**(0.167 mmol)合成中間物**E53**。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 50%)純化粗產物，獲得中間物**E53**，產率77%。MS (ESI, EI^+) m/z=768 (MH^+)。

製備(*S*)-1-{(*S*)-2-[6-(6-{2-[(*S*)-1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A208**。按照關於化合物**A15**所述之程序，由中間物**E53**(0.121 mmol)及中間物**31**(0.1273 mmol)合成化合物**A208**(在此情況下，在0℃下偶合)，獲得黃色凍乾固體狀化合物**A208**。MS (ESI, EI^+) m/z=860.2 (MH^+)。

實例35

合成(*S*)-1-{(*S*)-2-[6-(6-{2-[(*S*)-1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基乙炔基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A206**

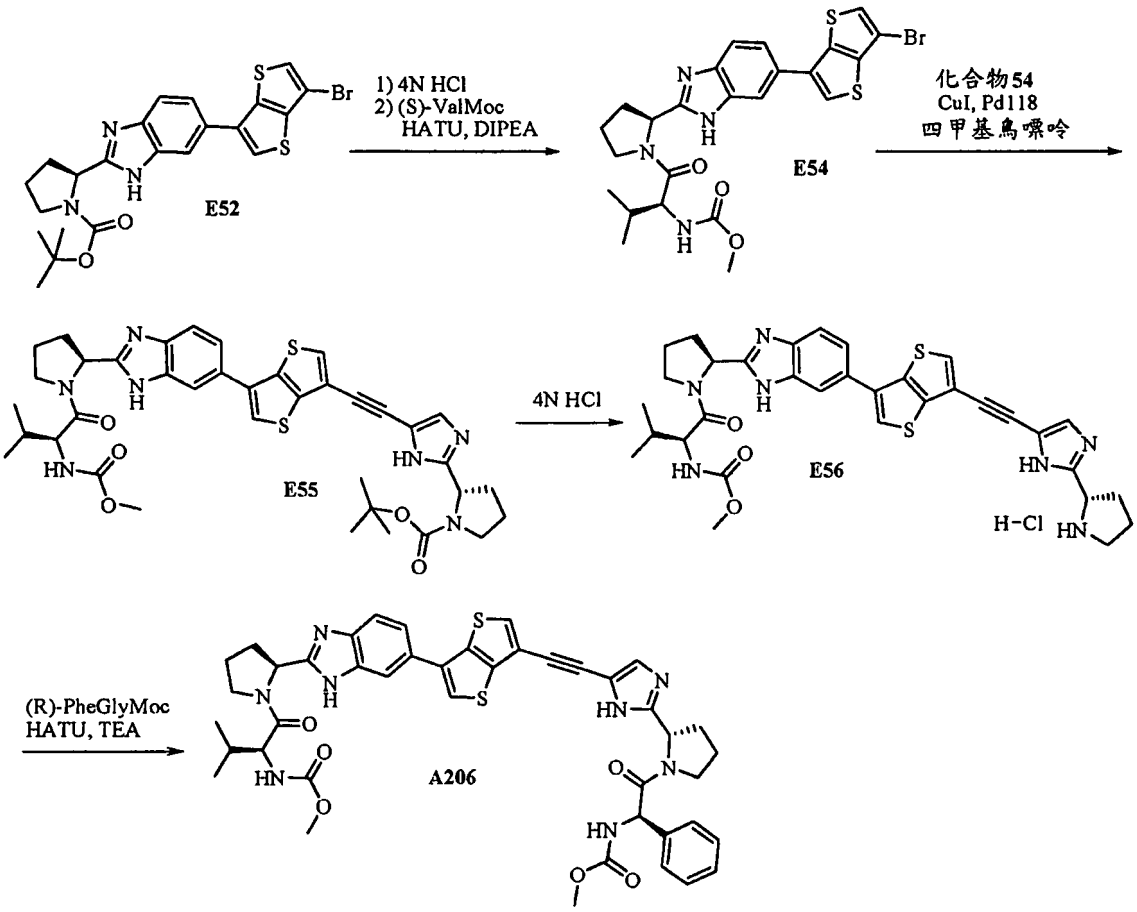


A206

如流程26中所示合成化合物**206**。

製備((*S*)-1-{(*S*)-2-[6-(6-溴-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**E54**。使化合物**E52**(0.562 mmol)在二噁烷(7 mL)中形成溶液，且逐滴添加於二噁烷(5 mL)中之4N HCl。在室溫下攪拌混合物隔夜。在真空中蒸發反應混合物，且殘餘物直接用於下一步驟中(MS (ESI, EI^+) *m/z*=435 (MH^+))。在氮氣下向殘餘物、中間物**1**(0.590 mmol)及HATU(0.590 mmol)於無水DMF(10 mL/mmol)中之混合物中逐滴添加三乙胺(1.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物溶解於甲醇中。使此混合物通過SCX-2管柱溶離，且用CH_3OH/NH_3溶液釋放產物。濃縮濾液，且藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 4%)純化殘餘物，以定量產率獲得中間物**E54**。MS (ESI, EI^+) *m/z*=561 (MH^+)。

流程26



製備*(S)*-2-[5-(6-{*(S)*-2-[1-(*(S)*-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基乙炔基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**E55**。按照關於中間物**55**所述之程序，由中間物**E54**(0.125 mmol)及中間物**54**(0.250 mmol)合成中間物**E55**。用乙酸乙酯稀釋混合物，且用飽和NH_4Cl溶液洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/AcOEt 60%)純化殘餘物，獲得中間物**E55**，產率54%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=742.5 (MH^+)。

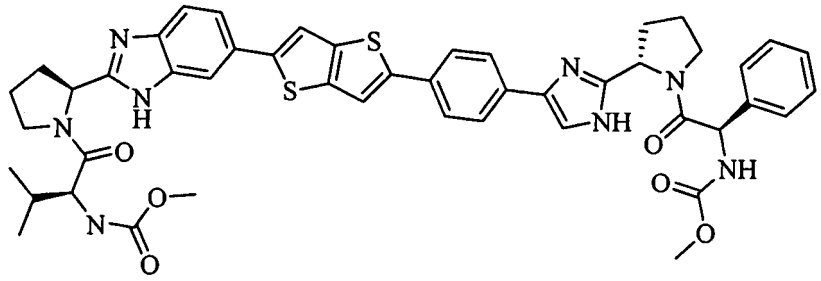
製備[2-甲基-*(S)*-1-(*(S)*-2-{6-[6-(*(S)*-2-吡咯啶-2-基-3H-

咪唑-4-基乙炔基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-丙基]-胺基甲酸甲酯鹽酸鹽**E56**。按照關於中間物**E47**所述之程序，由中間物**E55**(0.067 mmol)合成化合物**E56**，以定量產率獲得中間物**E56**。MS (ESI, EI^+) m/z=642.37 (MH^+)。

製備(*S*)-1-{(*S*)-2-[6-(6-{2-[(*S*)-1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基乙炔基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A206**。按照關於中間物**12a**所述之程序，由中間物**E56**(0.067 mmol)合成化合物**A206**(在室溫下)，獲得白色凍乾粉末狀化合物**A206**，產率82%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.82 (d, J=6.53 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.53 Hz, 3H), 1.87-2.10 (m, 7H), 2.19-2.28 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 6H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.08 (t, J=8.35 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.98-5 (m, 1H), 5.17-5.20 (m, 1H), 5.46-5.48 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.28-7.42 (m, 6H), 7.52-7.66 (m, 4H), 8-8.06 (m, 2H), 12.01 (s, 1H)；MS (ESI, EI^+) m/z=833.6 (MH^+)。

實例36

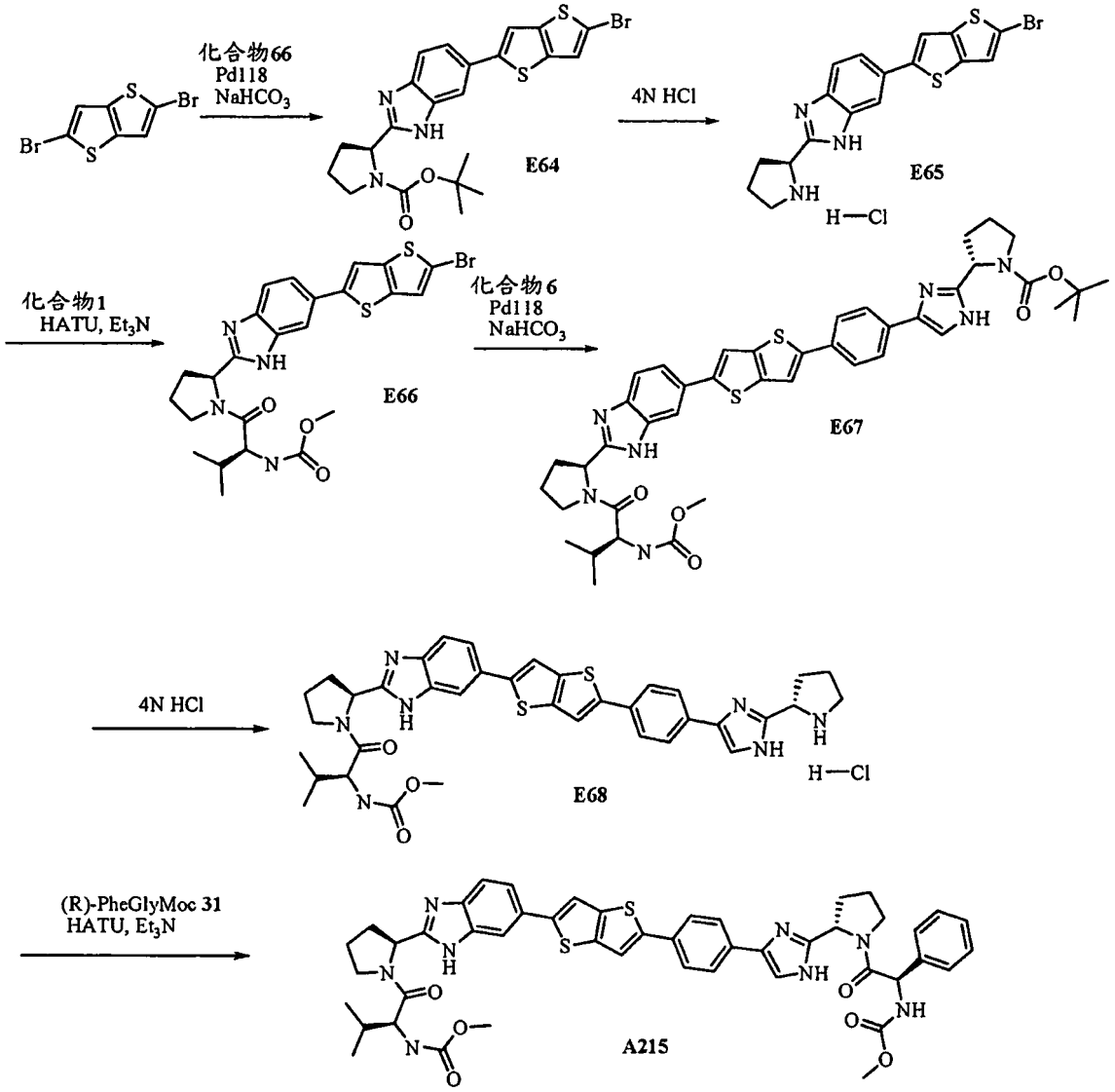
合成[(*S*)-1-((*S*)-2-{6-[5-(4-{(*S*)-2-[1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A215**



A215

如流程27中所示合成化合物**A215**。

流程27



製備*(S)*-2-[6-(5-溴-噻吩并[3,2,b]噻吩-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**E64**。在圓底燒瓶中添加

中間物**66**(2.42 mmol)及3,6-二溴-噻吩并[3,2-b]噻吩(7.26 mmol)。淨化系統，且添加無水二噁烷(36 mL)。接著，添加$NaHCO_3$ 1M(7.26 mmol)及Pd118(0.242 mmol)。在回流(110℃)下攪拌反應混合物1.5小時。將反應混合物冷卻降至室溫，且添加DCM。用水洗滌混合物且乾燥有機層，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 2%)純化殘餘物，獲得黃色泡沫狀中間物**E64**，產率19%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=505.8 (MH^+)。

製備6-(5-溴-噻吩并[3,2,b]噻吩-2-基)-*(S)*-2-吡咯啶-2-基-1H-苯并咪唑鹽酸鹽**E65**。按照關於中間物**E47**所述之程序，由中間物**E64**(0.198 mmol)合成中間物**E65**(不經純化)，以定量產率獲得黃色固體狀中間物**E65**。MS (ESI, EI^+) *m/z*=405.8 (MH^+)。

製備((*S*)-1-{(*S*)-2-[6-(5-溴-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**E66**。將中間物**E65**(0.198 mmol)溶解於無水DCM(5 mL)中。添加中間物**1**(0.198 mmol)，接著添加HATU(0.257 mmol)及Et_3N(0.792 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物45分鐘。添加DCM，且用水洗滌混合物。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 2%)純化殘餘物，以定量產率獲得中間物**E66**。MS (ESI, EI^+) *m/z*=562.7 (MH^+)。

製備*(S)*-2-{4-[4-(5-{(*S*)-2-[1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并

[3,2-b]噻吩-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**E67**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由中間物**E66**(0.196 mmol)合成中間物**E67**(110℃，35分鐘)。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 4%)純化殘餘物，獲得黃色固體狀中間物**E67**，產率46%。MS (ESI, EI^+) m/z=794.2 (MH^+)。

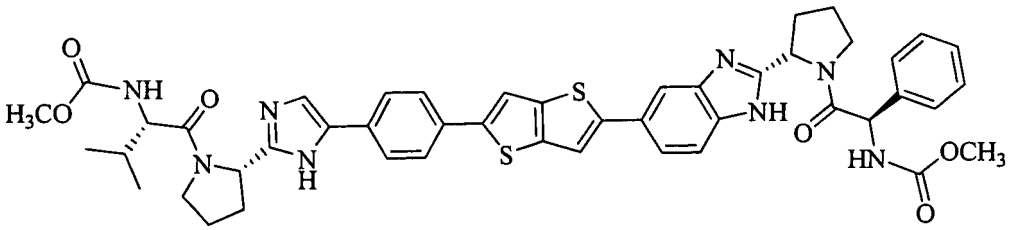
製備{2-甲基-(*S*)-1-[(*S*)-2-(6-{5-[4-((*S*)-2-吡咯啶-2-基-1H-咪唑-4-基)-苯基]-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺基甲酸甲酯鹽酸鹽**E68**。按照關於中間物**E47**所述之程序，由中間物**E67**(0.086 mmol)合成中間物**E68**(不經純化)，以定量產率獲得橘色固體狀中間物**E68**。MS (ESI, EI^+) m/z=694.14 (MH^+)。

製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{6-[5-(4-{(*S*)-2-[1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A215**。按照關於化合物**A114**所述之程序，由中間物**E68**(0.086 mmol)合成化合物**A215**，獲得黃色固體狀化合物**A215**，產率48%。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.82 (d, J=6.70 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.70 Hz, 3H), 1.82-2.10 (m, 7H), 2.16-2.28 (m, 2H), 3.10-3.16 (m, 1H), 3.52-3.55 (m, 6H), 3.80-3.90 (m, 3H), 4.07 (t, J=8.38 Hz, 1H), 5.04-5.19 (m, 2H), 5.37-5.53 (m, 1H), 6.91-7.1 (m, 1H), 7.30-7.88 (m, 15H), 11.77-1.95

(m, 1H), 12.29 (brs, 1H)；MS (ESI, EI^+) m/z=885.3 (MH^+)。

實例37

合成[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[4-(5-{(*S*)-2-[1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A194**



A194

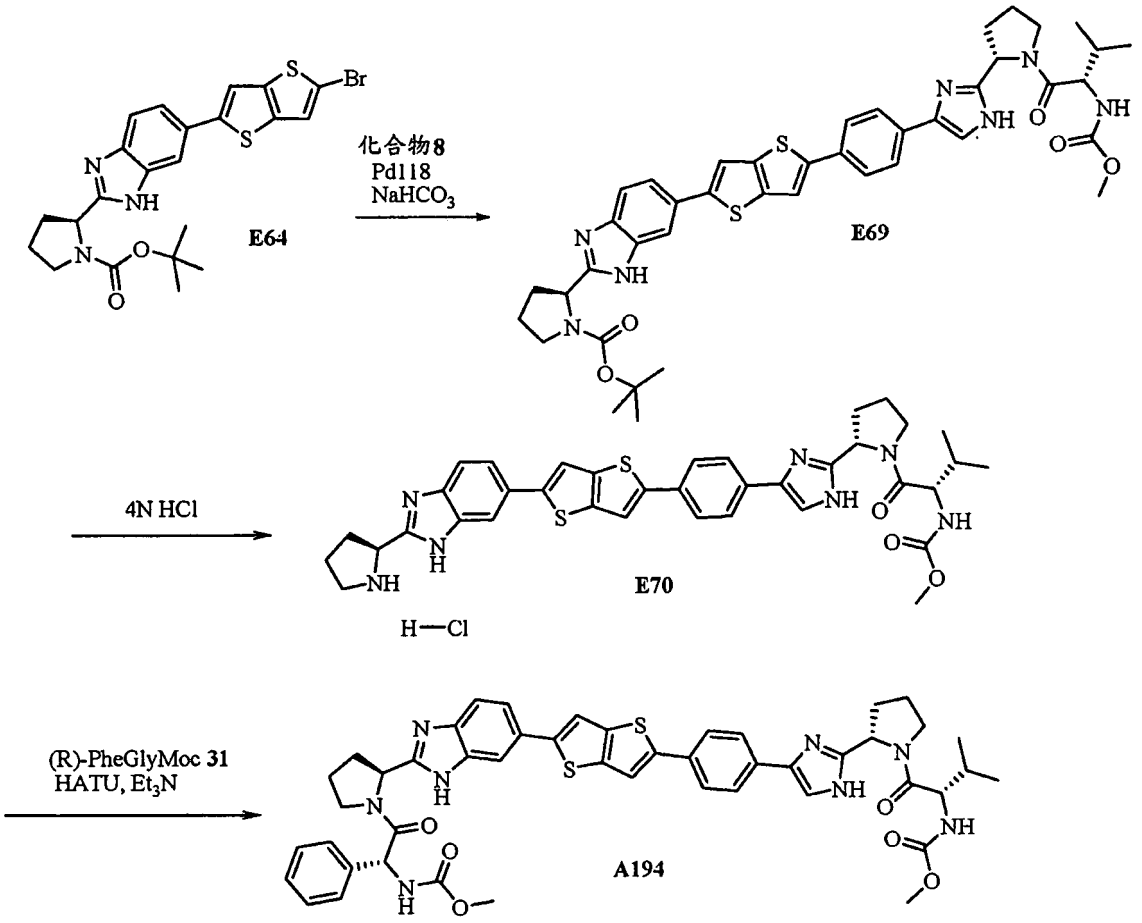
如流程28中所示合成化合物**A194**。

製備(*S*)-2-{6-[5-(4-{(*S*)-2-[1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**E69**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由中間物**E64**(0.198 mmol)及中間物**8**(0.218 mmol)合成中間物**E69**(110℃)。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 40%)純化粗產物，獲得中間物**E69**，80%。MS (ESI, EI^+) m/z=794.2 (MH^+)。

製備{2-甲基-(*S*)-1-[2-(4-{4-[5-((*S*)-2-吡咯啶-2-基-3H-苯并咪唑-5-基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺基甲酸甲酯鹽酸鹽**E70**。按照

關於中間物**E47**所述之程序，由中間物**E69**(0.159 mmol)合成中間物**E70**(不經純化)，以定量產率獲得中間物**E70**。MS (ESI, EI^+) m/z=694.14 (MH^+)。

流程28

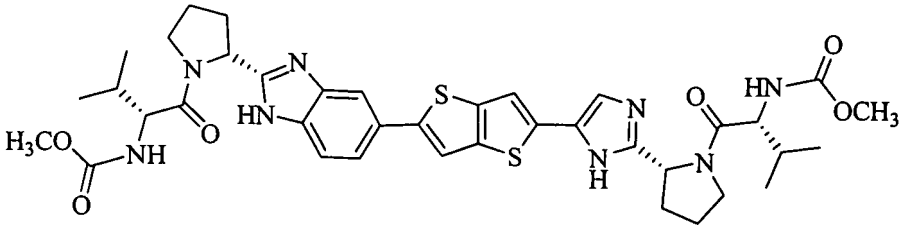


製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{4-[4-(5-{(*S*)-2-[1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A194**。按照關於化合物**A114**所述之程序，由中間物**E70**(0.198 mmol)合成化合物**A194**，獲得黃色凍乾粉末狀化合物**A194**。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.85 (d, J=6.52 Hz, 3H), 0.90

(d, J=6.52 Hz, 3H), 1.85-2.32 (m, 9H), 3.16-3.25 (m, 1H), 3.52-3.554 (m, 6H), 3.77-3.85 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H), 5.06-5.09 (m, 1H), 5.15-5.24 (m, 1H), 5.51-5.62 (m, 1H), 6.80-6.93 (m, 1H), 7.27-7.42 (m, 4H), 7.53-7.94 (m, 10H), 11.81 (m, 1H), 12.19-12.38 (m, 1H)；MS (ESI, EI^+) m/z=885.4 (MH^+)。

實例38

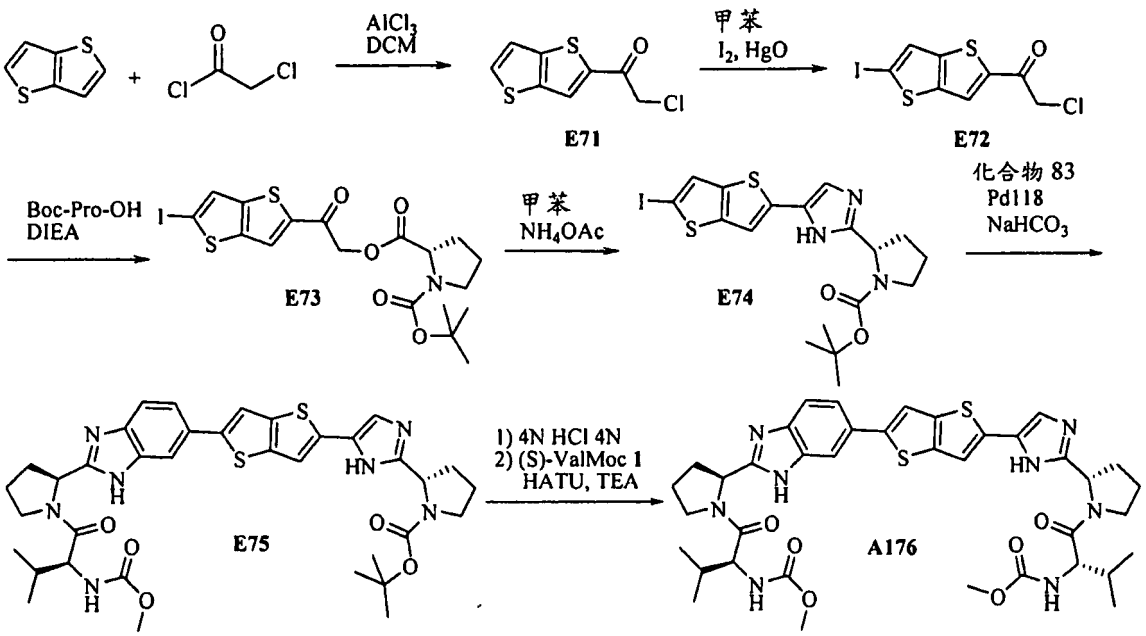
合成((*S*)-1-{(*S*)-2-[5-(5-{(*S*)-2-[1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基-3H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A176**



A176

如流程29中所示合成化合物**A176**。

流程29



製備2-氯-1-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基-乙酮**E71**。將噻吩并[3,2-b]-噻吩(38.5 mmol)在無水DCM(77 mL)中形成溶液，且添加氯乙醯氯(39.66 mmol)。將反應混合物冷卻降至0℃，且緩慢添加在DCM(385 mL)中形成溶液之$AlCl_3$(43.12 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時。再次將反應混合物冷卻至0℃，添加水及2N HCl直至pH=1。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，獲得黃色固體狀中間物**E71**，產率43%。MS (ESI, EI^+) m/z=216.8 (MH^+)。

製備2-氯-1-(5-碘-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-乙酮**E72**。向中間物**E71**(17.53 mmol)於甲苯(160 mL)之溶液中添加HgO(89.40 mmol)及I_2(85.90 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物5小時。添加AcOEt，且在矽藻土上過濾反應混合物。

用水洗滌濾液，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。在DCM/Et_2O中濕磨殘餘物，獲得黃色固體狀中間物**E72**，產物37%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=343 (MH^+)。

製備中間物**E73**。使中間物**E72**(7.59 mmol)在乙腈(75 mL)中形成溶液。添加BocPro-OH(7.97 mmol)，接著添加DIEA(7.97 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且加熱至50℃，歷經10小時。移除溶劑。添加DCM，且用水洗滌混合物。乾燥有機層且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 2%)純化殘餘物，獲得淡黃色泡沫狀中間物**E73**，產率59%。MS (ESI, EI^-) m/z=520.20 (MH^-)。

製備(*S*)-2-[5-(5-碘-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**E74**。將中間物**E73**(4.47 mmol)溶解於甲苯(45 mL)中。添加NH_4OAc(89.4 mmol)且將反應混合物加熱至回流，歷經5小時。移除溶劑且添加DCM。用水洗滌混合物。乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 2%)純化殘餘物，獲得淡棕色泡沫狀中間物**E74**，產率71%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=502.16 (MH^+)。

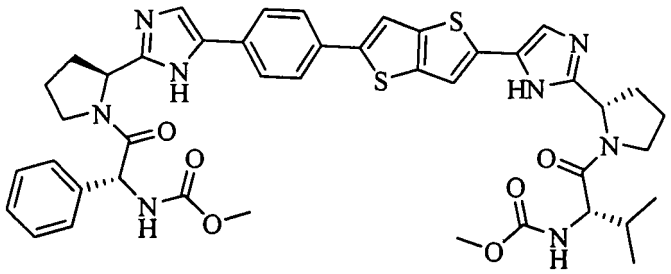
製備(*S*)-2-[5-(5-{(*S*)-2-[1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**E75**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由中間物**E74**(0.200 mmol)合成中間物**E75**，獲得中間物**E75**，產率49%。MS (ESI,

EI$^+$) *m/z*=718 (MH$^+$)。

製備((*S*)-1-{(*S*)-2-[5-(5-{(*S*)-2-[1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-苯并咪唑-5-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A176**。按照關於化合物**A15**所述之程序，由中間物**E75**及中間物**31**(0.056 mmol)合成化合物**A176**(在此情況下，在0℃下偶合)，獲得黃色凍乾粉末狀化合物**A176**，產率32%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.81-0.91 (m, 12H), 1.90-2.28 (m, 10H), 3.528 (s, 3H), 3.533 (s, 3H), 3.76-3.86 (m, 4H), 4.03-4.09 (m, 2H), 5.02-5.05 (m, 1H), 5.16-5.18 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.42-7.54 (m, 4H), 7.66-7.81 (m, 2H), 11.88 (s, 1H), 12.26 (brs, 1H)；MS (ESI, EI$^+$) *m/z*=775.4 (MH$^+$)。

實例39

合成[(*S*)-1-((*S*)-2-{5-[5-{(*S*)-2-[1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A216**



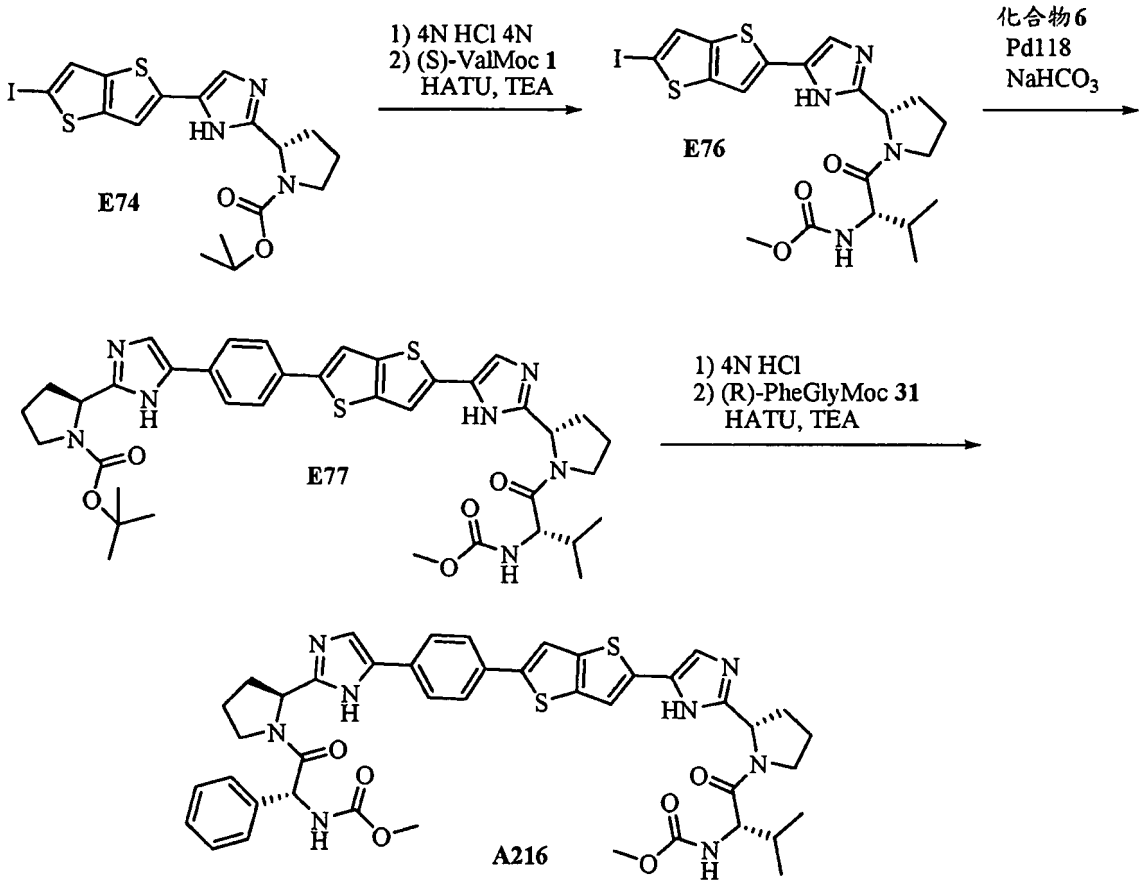
A216

如流程30中所示合成化合物**A216**。

製備((*S*)-1-{(*S*)-2-[5-(5-碘-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**E76**。按照關於化合物**A15**所述之程序，由中間物**E74**(0.997 mmol)及中間物**1**(1.047 mmol)合成中間物**E76**。在乙酸乙酯中稀釋反應混合物且用0.5% HCO_2H水溶液洗滌。用鹽水洗滌有機層，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，獲得橘色油狀中間物**E76**，產率94%。MS (ESI, EI^+) m/z=559 (MH^+)。

製備(*S*)-2-{5-[4-(5-{(*S*)-2-[1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**E77**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由中間物**E76**(0.269 mmol)及中間物**6**(0.295 mmol)合成中間物**E77**(90℃，40分鐘)。藉由矽膠層析(溶離劑：DCM至DCM/MeOH 5%)純化殘餘物，獲得中間物**E77**，產率30%。MS (ESI, EI^+) m/z=744.4 (MH^+)。

流程30

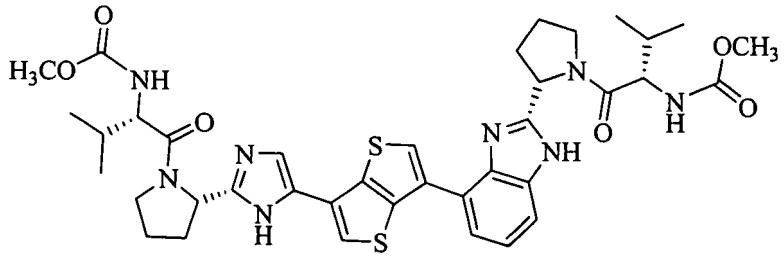


製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{5-[5-{(*S*)-2-[1-((*R*)-2-甲氧基羰基胺基-2-苯基-乙醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A216**。按照關於化合物**A15**所述之程序，由中間物**E77**(0.078 mmol)及中間物**31**(0.078 mmol)合成化合物**A216**(在此情況下，在0℃下偶合且藉由矽膠層析純化)，獲得黃色凍乾固體狀化合物**A216**，產率17%。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.88-0.91 (m, 6H), 1.89-2.12 (m, 5H), 2.17-2.23 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.90-3.11 (m, 2H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.61-3.73 (m, 6H),

3.74-3.87 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 1H), 5.22-5.30 (m, 2H), 5.37-5.43 (m, 2H), 5.97-6.02 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 7H), 7.56-7.82 (m, 4H), 10.41 (brs, 1H), 10.59-10.81 (m, 1H)；MS (ESI, EI^+) *m/z*=835.4 (MH^+)。

實例40

合成((*S*)-1-{(*S*)-2-[6-(6-{(*S*)-2-[1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A173**



A173

製備*(S)*-2-[4-(6-溴-噻吩并[3,2,b]噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯鹽酸鹽**E62**。按照關於中間物**63**所述之程序，由3,6-二溴噻吩并[3,2,b]噻吩(0.336 mmol)及中間物**61**(0.336 mmol)合成中間物**E62**(層析：溶離劑：石油醚至石油醚/AcOEt 80%)，獲得中間物**E62**，產率50%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=454 (MH^+)。

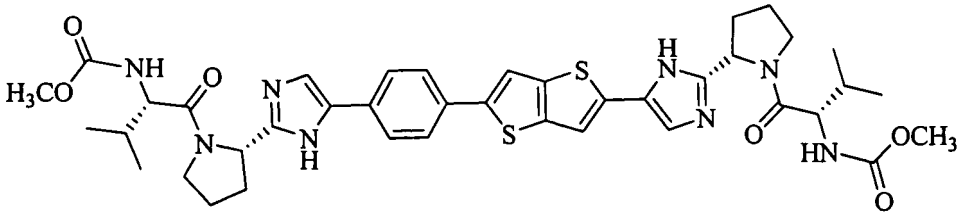
製備化合物**E63**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由中間物**E62**(0.199 mmol)及中間物**66**(0.220 mmol)合成中間物**E63**。藉由矽膠層析(溶離劑：石油醚至石油醚/AcOEt

100%)純化粗產物，獲得中間物**E63**，61%。MS (ESI, EI^+) m/z=661 (MH^+)。

製備((*S*)-1-{(*S*)-2-[6-(6-{(*S*)-2-[1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-吡咯啶-1-羰基}-2-甲基-丙基)-胺基甲酸甲酯**A173**。按照關於化合物**A15**所述之程序，由中間物**E63**(0.061 mmol)合成化合物**A173**，獲得白色凍乾固體狀化合物**A173**，產率39%。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.81-0.92 (m, 12H), 1.87-2.11 (m, 6H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 2H), 3.53 (s, 6H), 3.81-3.87 (m, 4H), 4.03-4.09 (m, 2H), 5.10-5.14 (m, 1H), 5.17-5.20 (m, 1H), 7.33 (dd, J=4.03 Hz且J=8.22 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 11.93 (s, 1H), 12.29-12.34 (m, 1H)；MS (ESI, EI^+) m/z=775 (MH^+)。

實例41

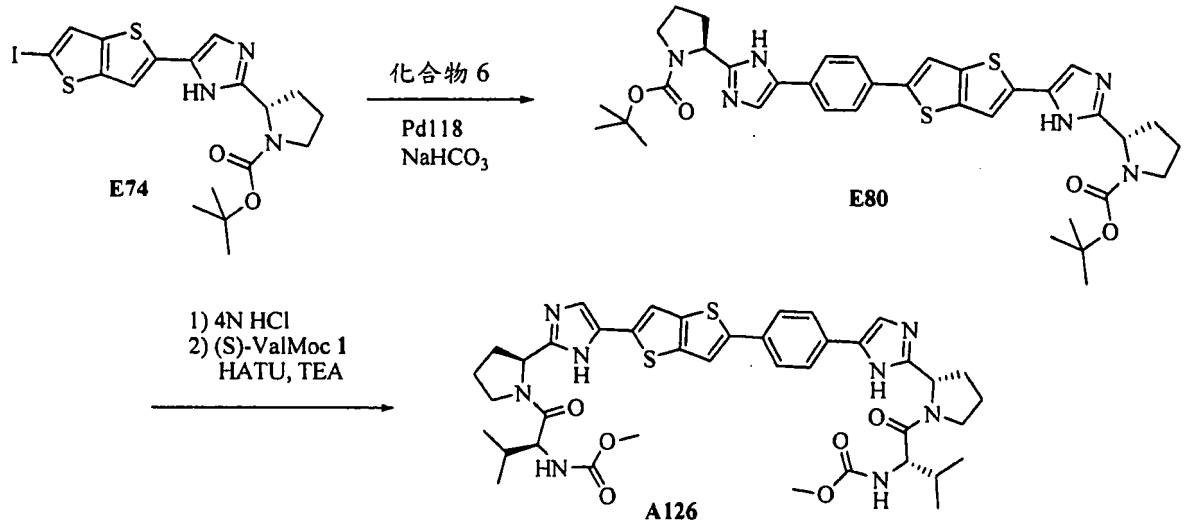
合成[(*S*)-1-((*S*)-2-{5-[4-(5-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A126**



A126

如流程31中所示合成化合物**A126**。

流程31



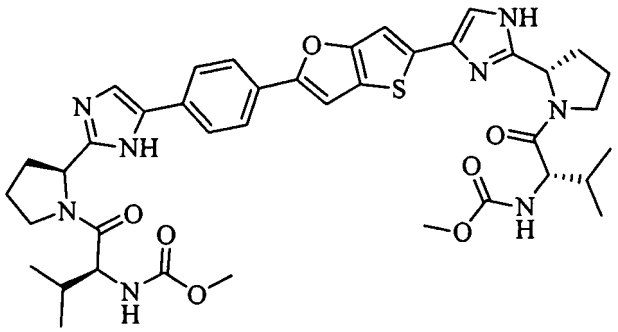
製備化合物**E80**。按照關於中間物**E77**所述之程序，由中間物**E74**(0.598 mmol)及中間物**6**(0.658 mmol)合成中間物**E80**。層析後，在Et_2O中濕磨化合物，獲得米色固體狀中間物**E80**，產率33%。MS (ESI, EI^+) m/z=687.1 (MH^+)。

製備[(*S*)-1-((*S*)-2-{5-[4-(5-{2-[(*S*)-1-((*S*)-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-b]噻吩-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A126**。按照關於化合物**A15**所述之程序，由中間物**E80**(0.197 mmol)及中間物**1**(0.414 mmol)合成化合物**A126**(在此情況下，在0℃下偶合，且在通過SCX-2管柱後進行矽膠層析)，獲得黃色固體狀化合物**A126**，產率42%。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm)0.84 (d, *J*=6.61 Hz, 6H), 0.90 (d, *J*=6.61 Hz, 6H), 1.90-2.01 (m, 6H), 2.08-2.18 (m, 4H), 3.26-3.30 (m, 1H),

3.39-3.43 (m, 1H), 3.53-3.55 (m, 6H), 3.76-3.83 (m, 3H), 4.05 (t, *J*=8.24 Hz, 2H), 5.02-5.08 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.42 (d, *J*=1.84 Hz, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=1.84 Hz, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 7.73-7.81 (m, 2H), 11.78 (s, 1H), 11.88 (s, 1H)；MS (ESI, EI^+) *m/z*=801.1 (MH^+)。

實例42

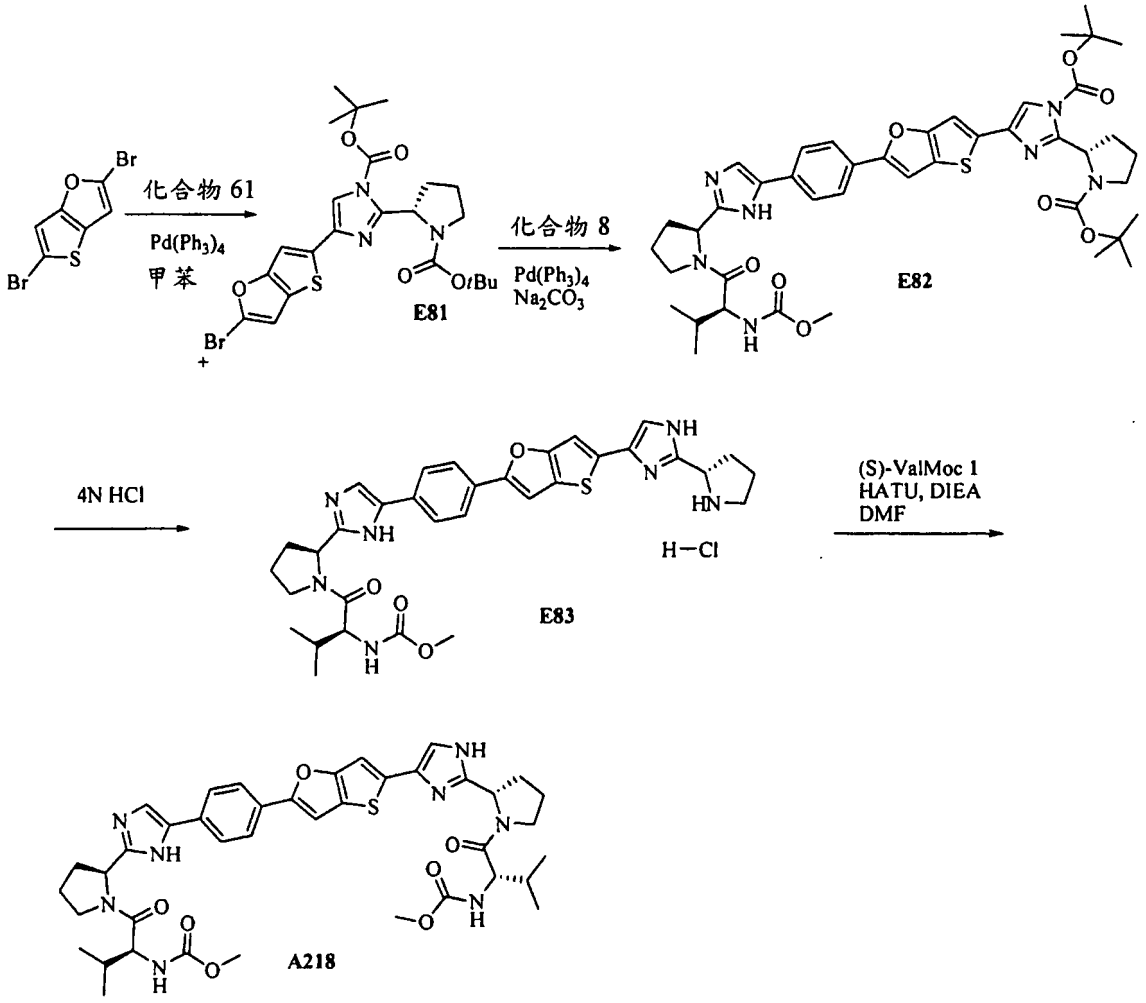
合成*(S,S,S,S)*-[1-(2-{5-[4-[5-{2-[1-(2-甲氧基羰基胺基-2-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-b]呋喃-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A218**



A218

如流程32中所示合成化合物**A218**。

流程32



製備4-(2-溴-噻吩并[3,2-b]呋喃-5-基)-*(S)*-2-(1-第三丁氧基羰基-吡咯啶-2-基)-咪唑-1-甲酸第三丁酯**E81**。按照關於中間物**63**所述之程序，由2,5-二溴-噻吩并[3,2-b]呋喃(8.9 mmol)(Roowin)及中間物**61**(9.35 mmol)合成中間物**E81**(反應時間=6小時，且層析溶離劑：石油醚/AcOEt)，獲得中間物**E81**，產率16%。MS (ESI, EI^+) *m/z*=539 (MH^+)。

製備*(S)*-2-(1-第三丁氧基羰基-吡咯啶-2-基)-4-[*(S)*-2-(4-{2-[1-(*(S)*-2-甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑-4-基}-苯基)-噻吩并[3,2-b]呋喃-5-基]-咪唑-1-

甲酸第三丁酯**E82**。按照關於化合物**A1**所述之程序，由中間物**E81**(0.948 mmol)合成中間物**E82**(100℃，20分鐘，不進行矽膠層析)，獲得中間物**E82**。MS (ESI, EI^+) *m/z*=828.2 (MH^+)。

製備*(S,S,S)*-{2-甲基-1-[2-(5-{4-[5-(2-吡咯啶-2-基-1H-咪唑-4-基)-噻吩并[3,2-b]呋喃-2-基]-苯基}-1H-咪唑-2-基)-吡咯啶-1-羰基]-丙基}-胺基甲酸甲酯鹽酸鹽**E83**。按照關於中間物**11**所述之程序，由中間物**E82**合成中間物**E83**(反應時間=30分鐘)，獲得中間物**E83**。MS (ESI, EI^+) *m/z*=628 (MH^+)。

製備*(S,S,S,S)*-[1-(2-{5-[4-[5-{2-[1-(2-甲氧基羰基胺基-2-甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-噻吩并[3,2-b]呋喃-2-基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-吡咯啶-1-羰基)-2-甲基-丙基]-胺基甲酸甲酯**A218**。按照關於化合物**A214**所述之程序，由中間物**E83**合成化合物**A218**，獲得淡黃色凍乾固體狀化合物**A218**，1%(經3個步驟)。MS (ESI, EI^+) *m/z*=785.4 (MH^+)。

*　　*　　*　　*　　*

提供上述實例以便向一般熟習此項技術者提供如何製備及使用所主張之實施例之完整揭示及描述，而不意欲限制本文揭示內容之範疇。熟習此項技術者顯而易知之修改意欲處於以下申請專利範圍之範疇內。本說明書中所引用之所有公開案、專利及專利申請案係以引用的方式併入本文中，如同已特定地且個別地將各個公開案、專利或專利申請案以引用的方式併入本文中一般。

201136942

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：99144670

※ 申請日： 99、12、17 ※IPC 分類：C07D; A61K

C07D 513/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

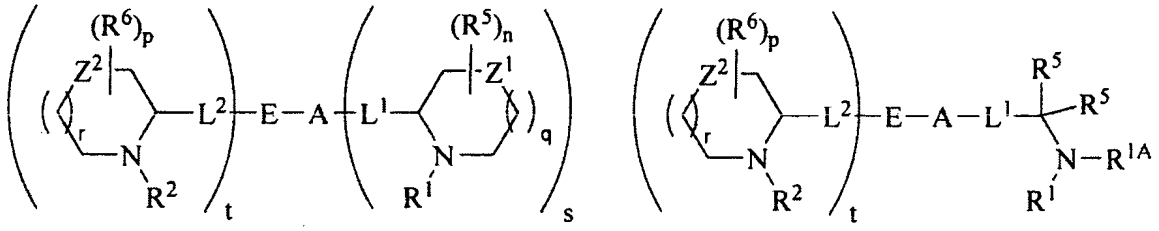
一、發明名稱：（中文/英文）

5,5-稠合亞芳基或雜亞芳基C型肝炎病毒抑制劑

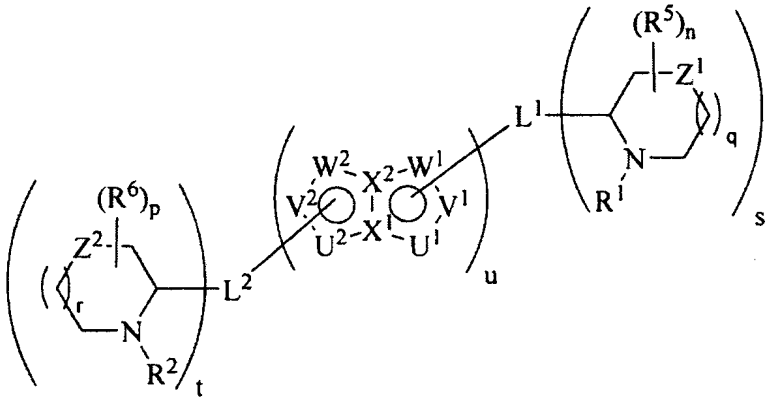
5,5-FUSED ARYLENE OR HETEROARYLENE HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

二、中文發明摘要：

本文提供5,5-稠合伸雜芳基C型肝炎病毒抑制劑化合物，例如式I、IA或IB之化合物，包含該等化合物之醫藥組合物及其製備方法。亦提供其用於為有此需要之宿主治療HCV感染的方法。



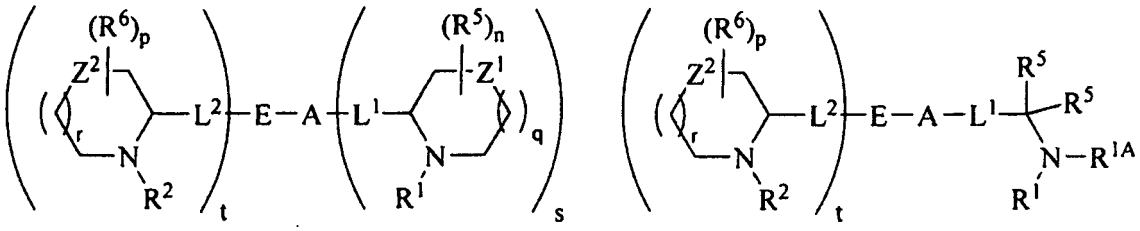
(I) (IA)



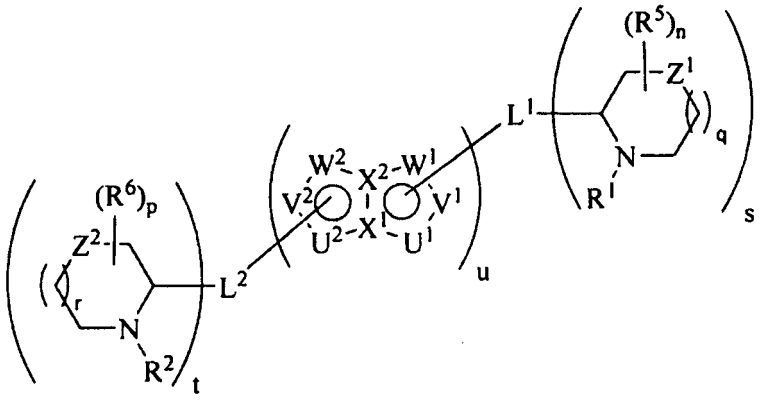
(IB)

三、英文發明摘要：

Provided herein are 5,5-fused heteroarylene hepatitis C virus inhibitor compounds, for example, of Formula I, IA, or IB, pharmaceutical compositions comprising the compounds, and processes of preparation thereof. Also provided are methods of their use for the treatment of an HCV infection in a host in need thereof.



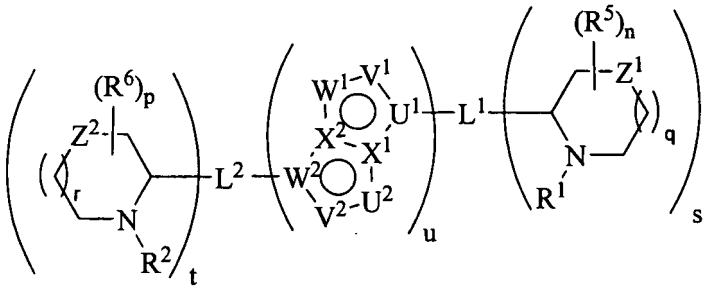
(I) (IA)



(IB)

七、申請專利範圍：

1. 一種式IIIB化合物：



(IIIB)

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

其中：

U^2、V^1、V^2及W^1各自獨立地為O、S、CR^{3a}或NR^{3a}；

U^1及W^2各自獨立地為C或N；

X^1及X^2各自獨立地為C或N；

各R^1及R^2獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$、$-C(O)CH(N(R^{1c})C(O)R^{1b})R^{1a}$、$-C(O)CH(N(R^{1c})C(O)OR^{1b})R^{1a}$、$-C(O)CH(N(R^{1c})C(O)NR^{1b}R^{1d})R^{1a}$、$-C(O)OR^{1a}$、$-C(O)NR^{1b}R^{1c}$、$-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、$-P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、$-S(O)R^{1a}$、$-S(O)_2R^{1a}$、$-S(O)NR^{1b}R^{1c}$或$-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

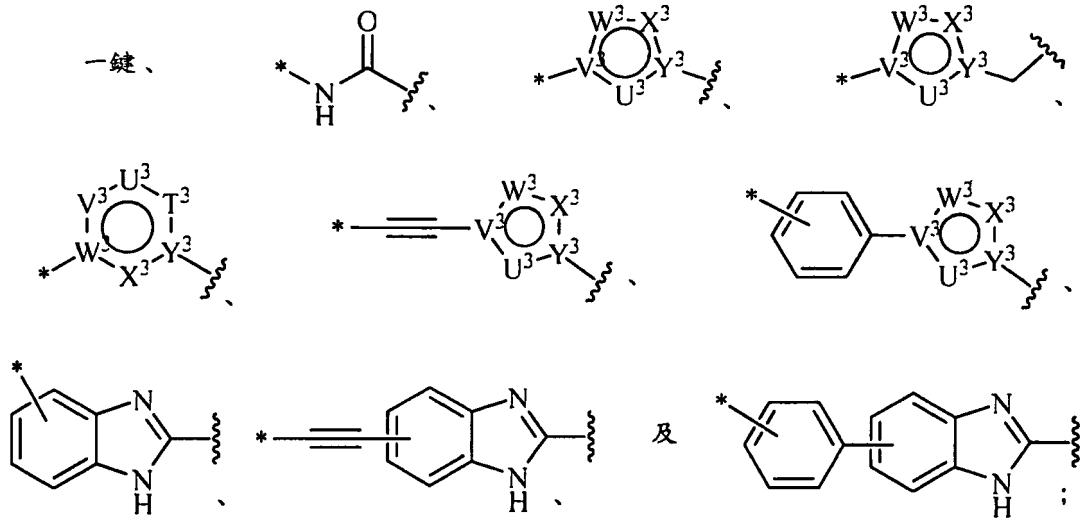
各R^{3a}獨立地為氫或R^3；

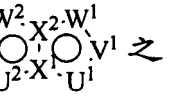
各R^3、R^5及R^6獨立地為(a)氰基、鹵基或硝基；

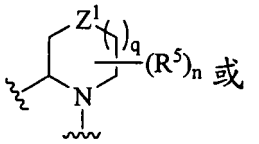
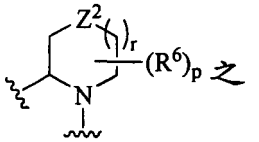
(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-OR^{1a}、-$OC(O)R^{1a}$、-$OC(O)OR^{1a}$、-$OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)R^{1a}$、-$OS(O)_2R^{1a}$、-$OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}C(O)R^{1d}$、-$NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、-$NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}S(O)R^{1d}$、-$NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、-$NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-$SR^{1a}$、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)NR^{1b}R^{1c}$或-$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；或

連接至同一環之兩個R^5或兩個R^6連接在一起，形成一鍵、-O-、-NR^7-、-S-、C_{1-6}伸烷基、C_{1-6}伸雜烷基、C_{2-6}伸烯基或C_{2-6}伸雜烯基；

L^1及L^2各自獨立地選自：

一鍵、 

其中各部分視情況經1、2、3或4個R^3取代；各部分上之星號(*)表示該部分連接至  之U^1或W^2之連接點；且各部分上之鋸齒線(≀)表示該部分連接至


或

之連接點；且其中T^3為一鍵、C、N、O、S、CR^{3a}或NR^{3a}；U^3、V^3、W^3及X^3各自獨立地為C、N、O、S、CR^{3a}或NR^{3a}；且Y^3為C或N；

各Z^1及Z^2獨立地為一鍵、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O_2)$-或-$N(R^7)$-；

各R^7獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或(c)-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)OR^{1a}$、-$C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-OR^{1a}、-$OC(O)R^{1a}$、-$OC(O)OR^{1a}$、-$OC(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)R^{1a}$、-$OS(O)_2R^{1a}$、-$OS(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}C(O)R^{1d}$、-$NR^{1a}C(O)OR^{1d}$、-$NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}S(O)R^{1d}$、-$NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$、-$NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$、-$NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$、-$P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$CH_2P(O)(OR^{1a})R^{1d}$、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)NR^{1b}R^{1c}$或-$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$；

各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基；或R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子一起形成雜環基；或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之N原子一起形成雜環基；

各n及p獨立地為整數0、1、2、3、4、5、6或7；

各q及r獨立地為整數1、2、3或4；

s及t各自獨立地為整數0、1或2；且

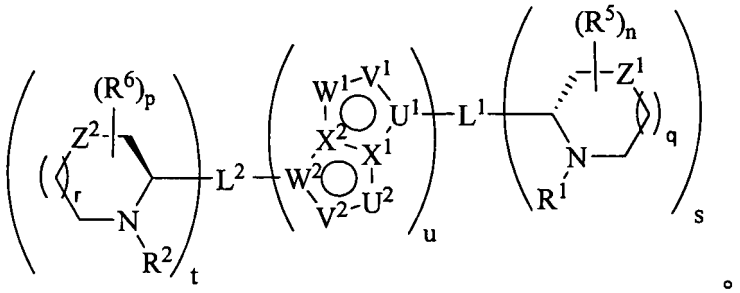
u為整數1或2；

其中各烷基、伸烷基、伸雜烷基、烯基、伸烯基、伸雜烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜環基視情況經一或多個取代基Q取代，其中各Q係獨立地選自(a)氰基、鹵基及硝基；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基及雜環基，各基團視情況進一步經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；及(c)$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(NR^a)NR^bR^c$、$-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-OC(=NR^a)NR^bR^c$、$-OS(O)R^a$、$-OS(O)_2R^a$、$-OS(O)NR^bR^c$、$-OS(O)_2NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^aC(O)R^d$、$-NR^aC(O)OR^d$、$-NR^aC(O)NR^bR^c$、$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)R^d$、$-NR^aS(O)_2R^d$、$-NR^aS(O)NR^bR^c$、$-NR^aS(O)_2NR^bR^c$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)NR^bR^c$及$-S(O)_2NR^bR^c$，其中各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；或(iii)R^b及R^c與其所連接之N原子一起形成雜環基，視情況經一或多個，在一實施例中經1、2、3或4個取代基Q^a取代；

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

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

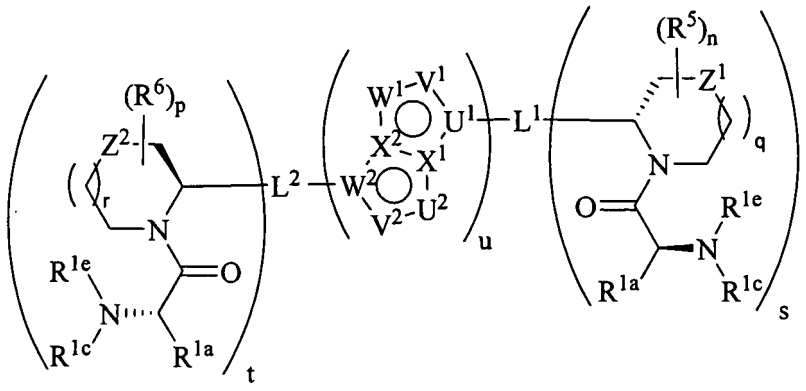
2. 如請求項1之化合物，其具有式IIIBa之結構：



。

(IIIBa)

3. 如請求項1之化合物，其具有式IIIBb之結構：

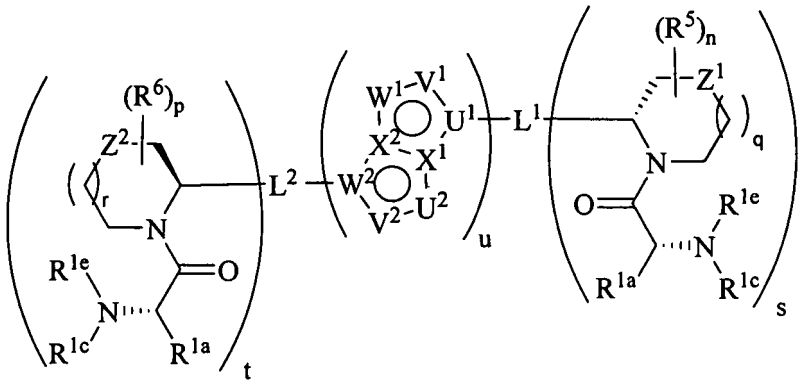


；

(IIIBb)

其中各R^{1e}獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個取代基Q取代；或(c)$-C(O)R^{1b}$、$-C(O)OR^{1b}$或$-C(O)NR^{1b}R^{1d}$。

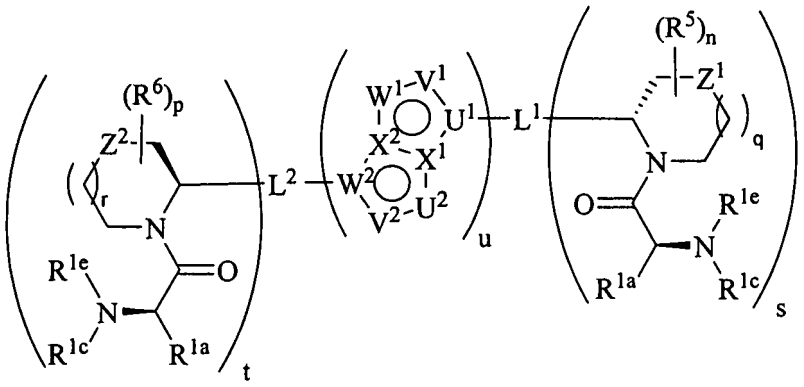
4. 如請求項1之化合物，其具有式IIIBc之結構：



(IIIBc)

其中各R^{1e}獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個取代基Q取代；或(c)$-C(O)R^{1b}$、$-C(O)OR^{1b}$或$-C(O)NR^{1b}R^{1d}$。

4. 如請求項1之化合物，其具有式IIIBd之結構：



(IIIBd)，

其中各R^{1e}獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個取代基Q取代；或(c)$-C(O)R^{1b}$、$-C(O)OR^{1b}$或$-C(O)NR^{1b}R^{1d}$。

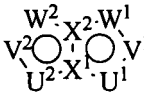
6. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中U^2為S。

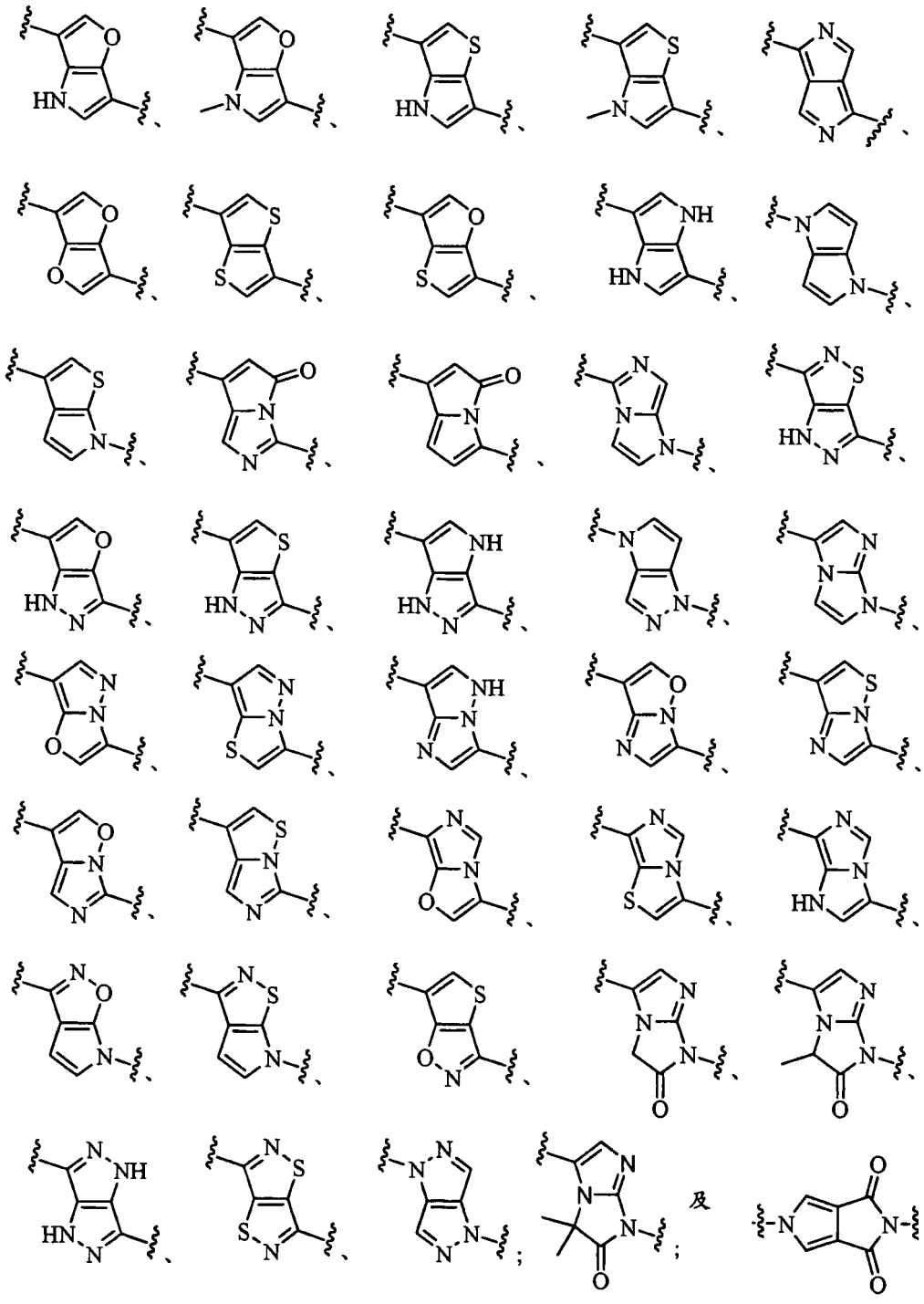
7. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中W^1為S。

8. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中W^1為O。

9. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中W^1為N。

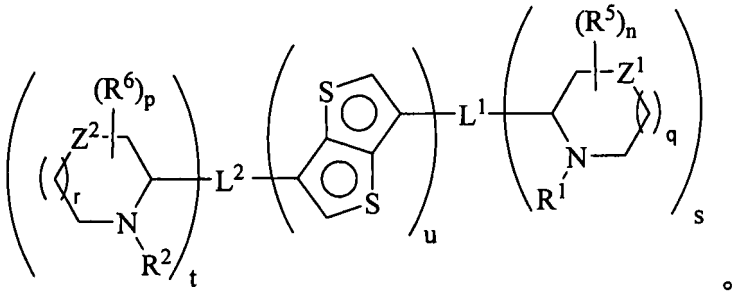
10. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中U^1、W^2、X^1及X^2為C，且V^1及V^2各自獨立地為CR^{3a}。

11. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中各二價部分  係獨立地選自由以下組成之群：



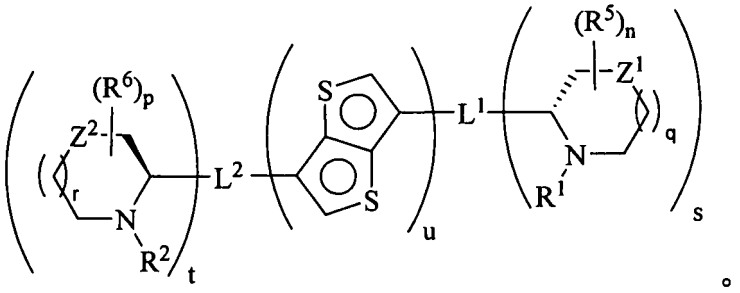
其中各二價部分視情況經1、2、3或4個R^3基團取代。

12. 如請求項1之化合物，其具有式IC之結構：



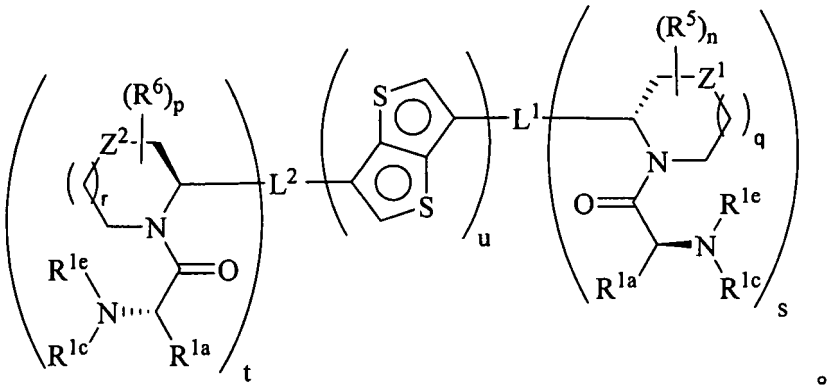
(IC)

13. 如請求項2之化合物，其具有式ICa之結構：



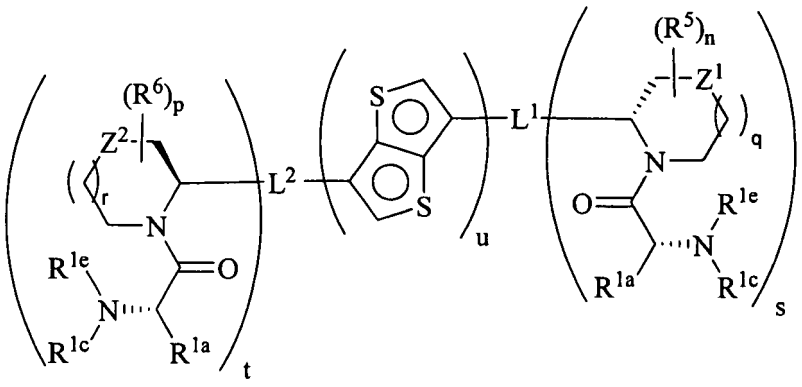
(ICa)

14. 如請求項3之化合物，其具有式ICb之結構：



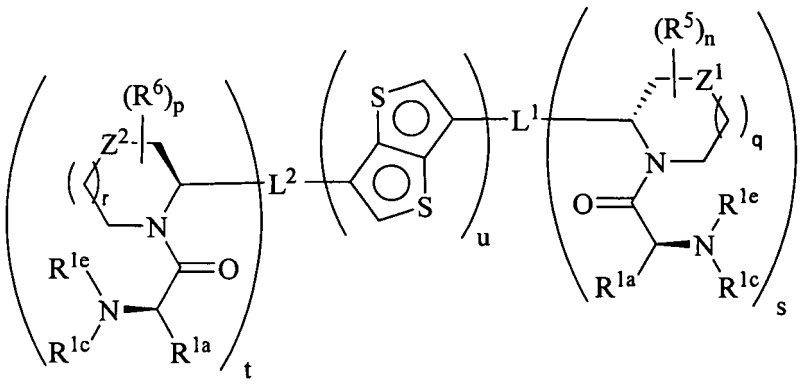
(ICb)

15. 如請求項4之化合物，其具有式ICc之結構：



(ICc)

16. 如請求項5之化合物，其具有式ICd之結構：

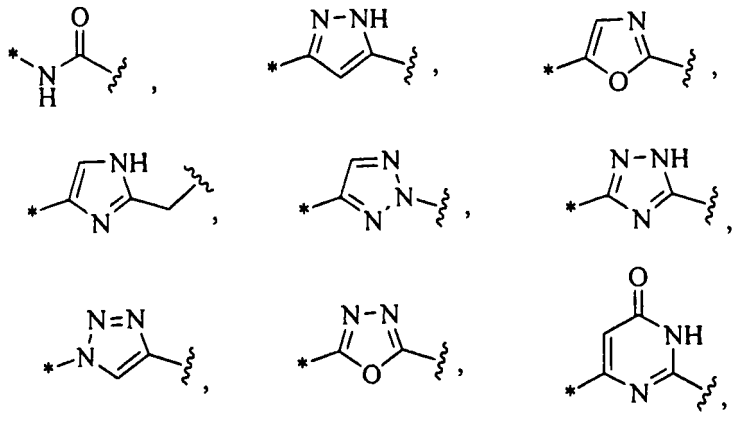


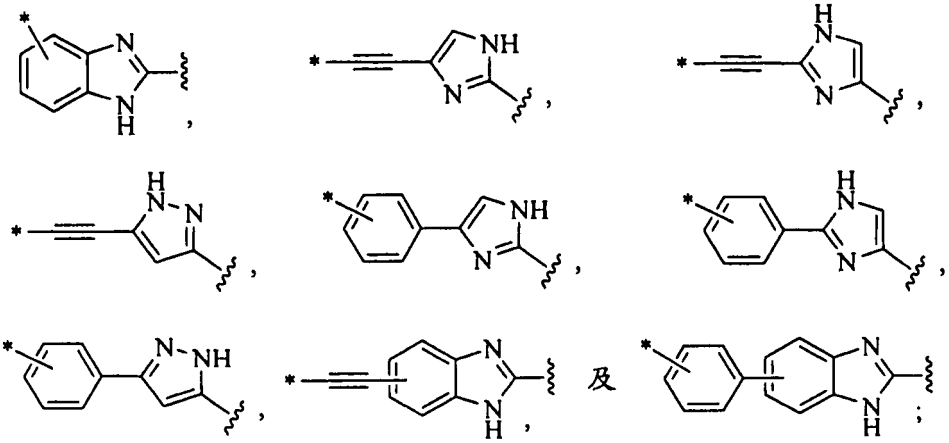
(ICd)

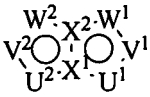
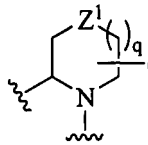
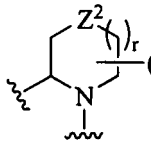
17. 如請求項1至16中任一項之化合物，其中u為1。

18. 如請求項1至16中任一項之化合物，其中u為2。

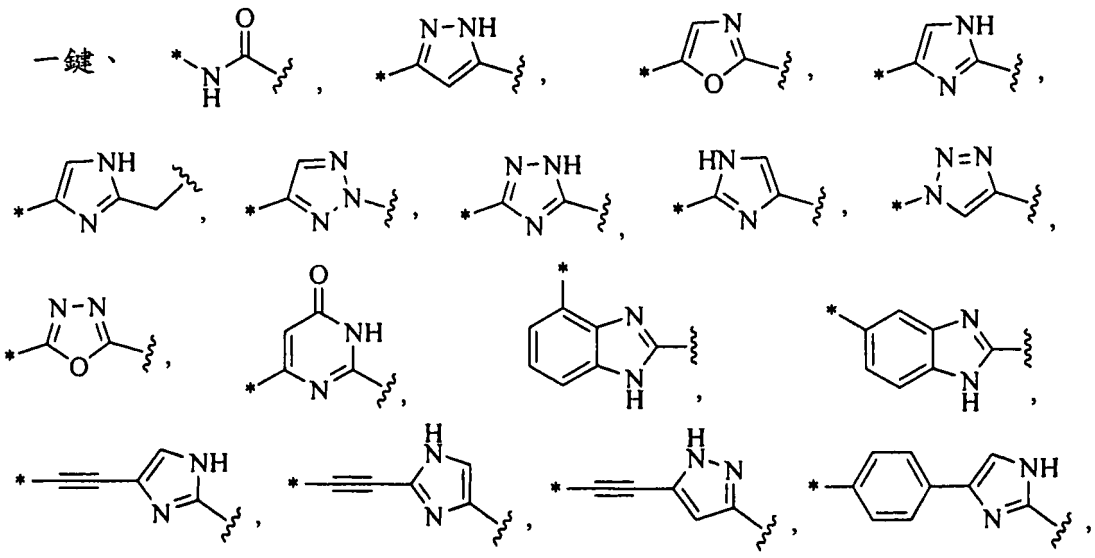
19. 如請求項1至18中任一項之化合物，其中L^1及L^2各自獨立地選自由以下組成之群：

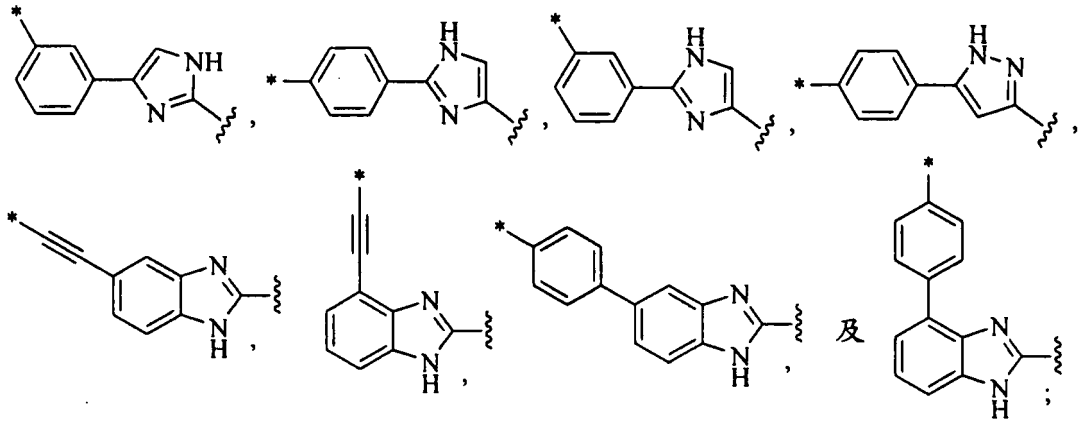
一鍵、 



其中各部分視情況經1、2、3或4個R^3取代；各部分上之星號(*)表示該部分連接至  之U^1或W^2之連接點；且各部分上之鋸齒線(⦚)表示該部分連接至  或  之連接點。

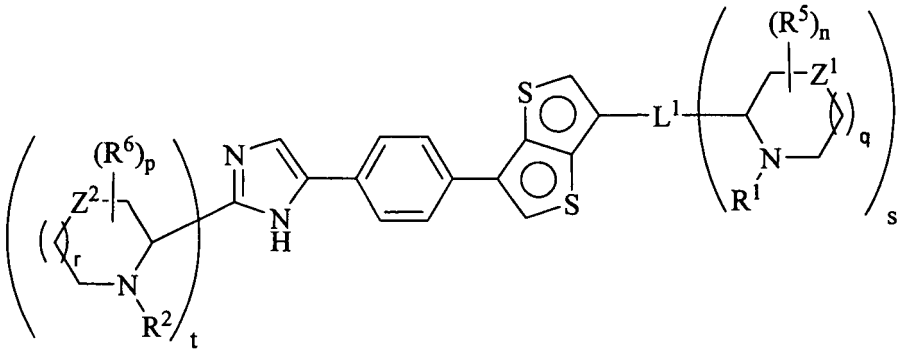
20.如請求項19之化合物，其中L^1及L^2各自獨立地選自由以下組成之群：





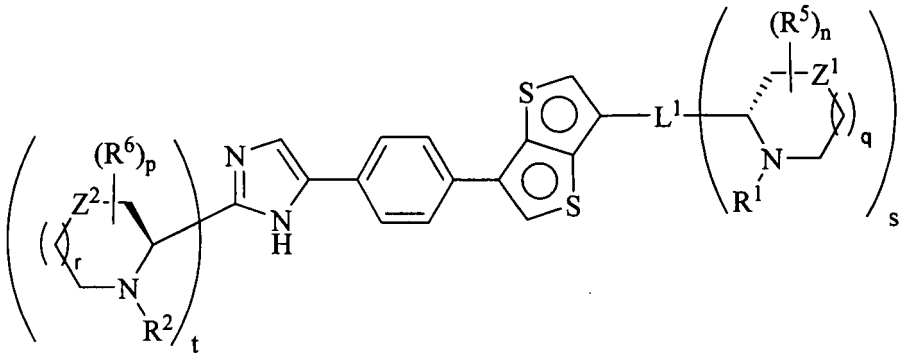
其中各部分視情況經1、2、3或4個R^3取代。

21. 如請求項1之化合物，其具有式IIC之結構：



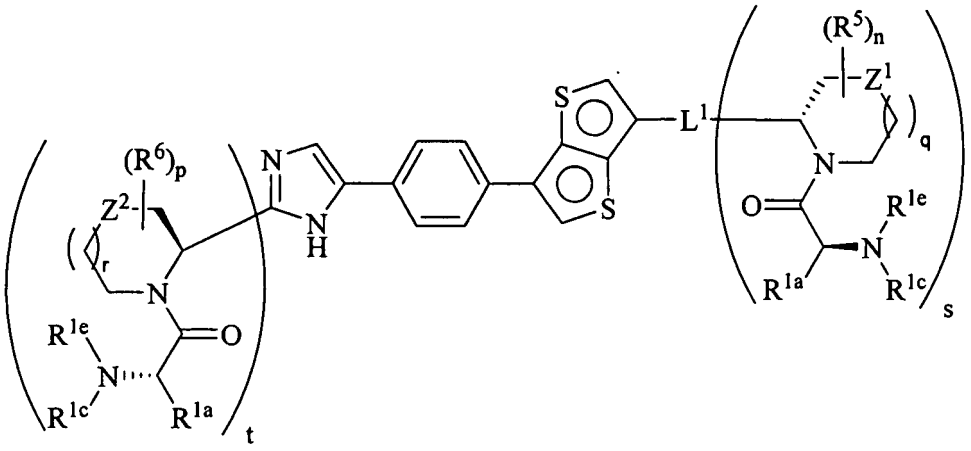
(IIC)

22. 如請求項2之化合物，其具有式IICa之結構：



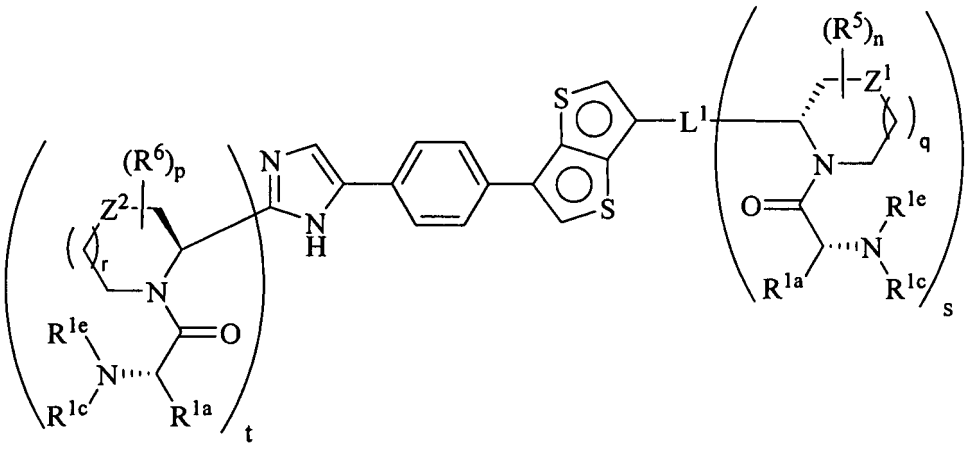
(IICa)

23. 如請求項3之化合物，其具有式IICb之結構：



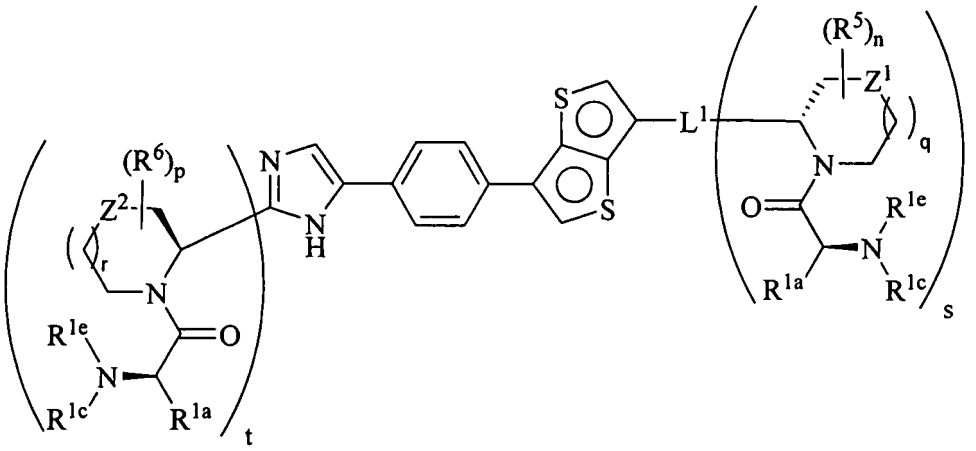
(IICb)

24. 如請求項4之化合物，其具有式IICc之結構：



(IICc)

25. 如請求項5之化合物，其具有式IICd之結構：



(IICd)

26. 如請求項1、2、6至13及17至22中任一項之化合物，其中 R^1為$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$、$-C(O)CH[N(C(O)R^{1b})R^{1c}]R^{1a}$、

$-C(O)CH[N(C(O)OR^{1b})R^{1c}]R^{1a}$或$-C(O)CH[N(C(O)NR^{1d}R^{1b})R^{1c}]R^{1a}$。

27. 如請求項26之化合物，其中R^1為$-C(O)CH[N(C(O)OR^{1b})R^{1c}]R^{1a}$。

28. 如請求項1、2、6至13及17至27中任一項之化合物，其中R^2為$-C(O)R^{1a}$、$-C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$、$-C(O)CH[N(C(O)R^{1b})R^{1c}]R^{1a}$、$-C(O)CH[N(C(O)OR^{1b})R^{1c}]R^{1a}$或$-C(O)CH[N(C(O)NR^{1d}R^{1b})R^{1c}]R^{1a}$。

29. 如請求項28之化合物，其中R^2為$-C(O)CH[N(C(O)OR^{1b})R^{1c}]R^{1a}$。

30. 如請求項3至11、14至20及23至25中任一項之化合物，其中R^{1e}為氫或$-C(O)OR^{1b}$。

31. 如請求項1至30中任一項之化合物，其中R^{1a}為氫、甲基、異丙基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、2-甲硫基乙基、苯基、苯甲基、3-吲哚基甲基、羥基甲基、1-羥基乙基、硫氫基甲基、4-羥基苯甲基、胺基羰基甲基、2-(胺基羰基)乙基、羧甲基、2-羧乙基、4-胺基丁基、3-胍基丙基或5-咪唑基甲基。

32. 如請求項1至31中任一項之化合物，其中R^{1b}為甲基、乙基、丙基或丁基。

33. 如請求項1至32中任一項之化合物，其中R^{1c}為氫。

34. 如請求項1至32中任一項之化合物，其中R^{1a}及R^{1c}與其所連接之C及N原子一起形成吡咯啶基。

35. 如請求項1至34中任一項之化合物，其中R^{3a}為氫、側氧基、氯、氟、硝基、胺基、羥基、甲基、三氟甲基、環己基、苯基、甲氧基或甲氧基羰基。

36. 如請求項1至34中任一項之化合物，其中R^3為側氧基、

氯、氟、硝基、胺基、羥基、甲基、三氟甲基、環己基、苯基、甲氧基或甲氧基羰基。

37. 如請求項1至36中任一項之化合物，其中n為0。

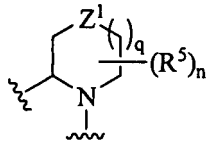
38. 如請求項1至36中任一項之化合物，其中n為2或2以上之整數。

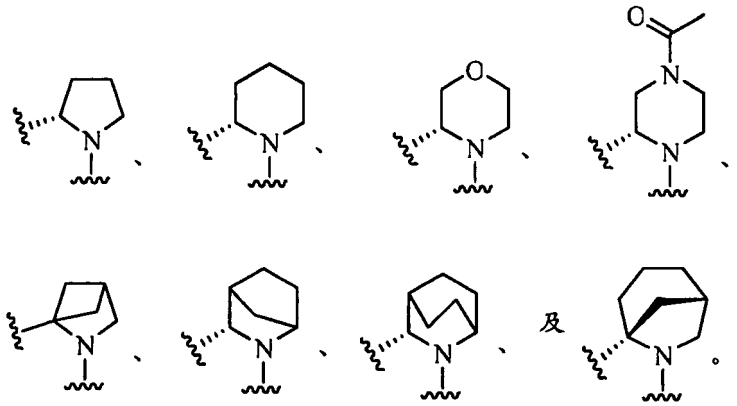
39. 如請求項38之化合物，其中兩個R^5基團連接在一起形成C_{1-6}伸烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。

40. 如請求項38之化合物，其中兩個R^5基團連接在一起形成亞甲基或伸乙基。

41. 如請求項1至40中任一項之化合物，其中Z^1為一鍵、-O-或-N(R^7)-。

42. 如請求項1至41中任一項之化合物，其中q為1或2。

43. 如請求項1至42中任一項之化合物，其中該部分  具有以下結構：



44. 如請求項1至43中任一項之化合物，其中p為0。

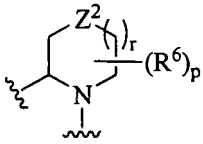
45. 如請求項1至43中任一項之化合物，其中p為2或2以上之整數。

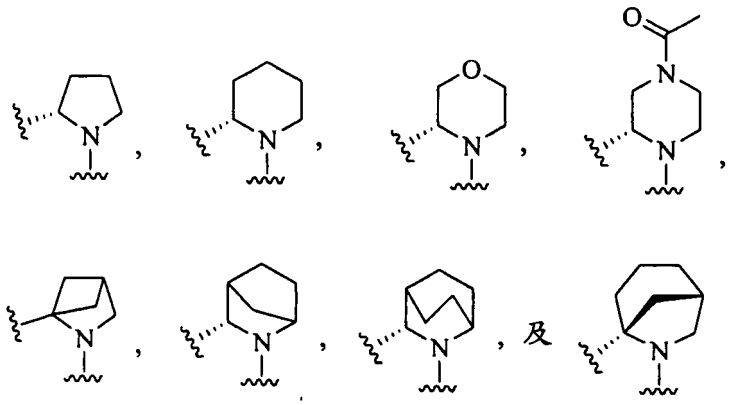
46. 如請求項45之化合物，其中兩個R^6基團連接在一起形成C_{1-6}伸烷基，視情況經一或多個取代基Q取代。

47. 如請求項46之化合物，其中兩個R^6基團連接在一起形成亞甲基或伸乙基。

48. 如請求項1至47中任一項之化合物，其中Z^2為一鍵、-O-或-N(R^7)-。

49. 如請求項1至48中任一項之化合物，其中r為1或2。

50. 如請求項1至49中任一項之化合物，其中該部分  具有以下結構：



51. 如請求項1至50中任一項之化合物，其中s為0。

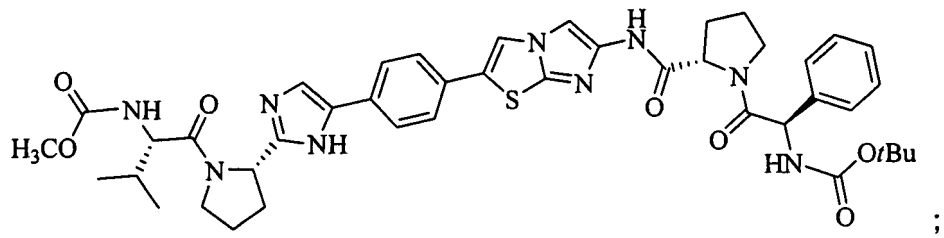
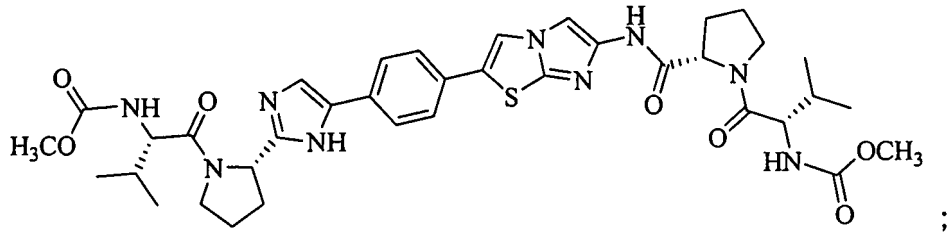
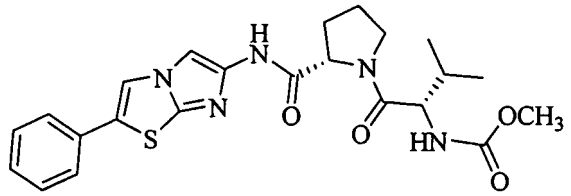
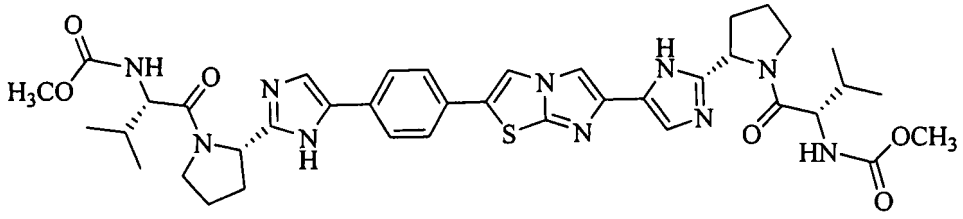
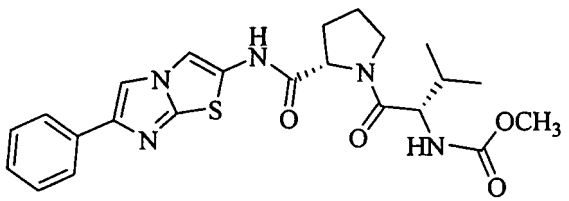
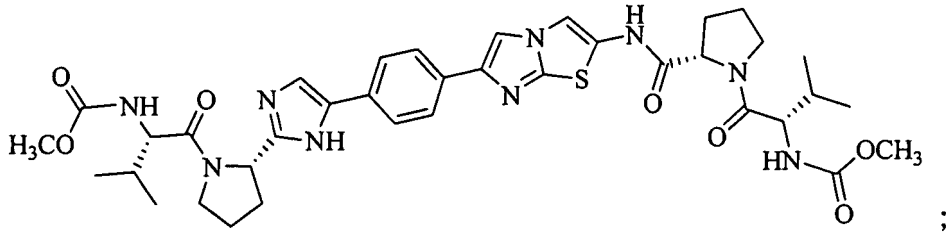
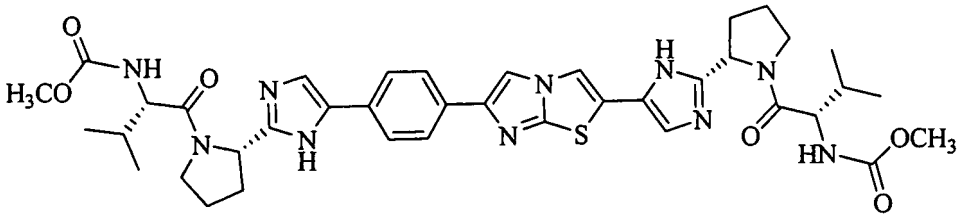
52. 如請求項1至50中任一項之化合物，其中s為1。

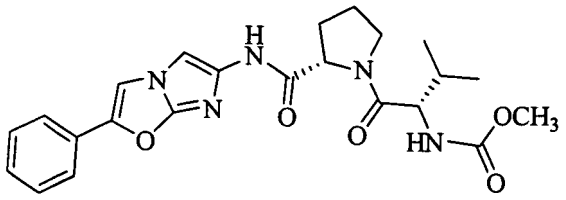
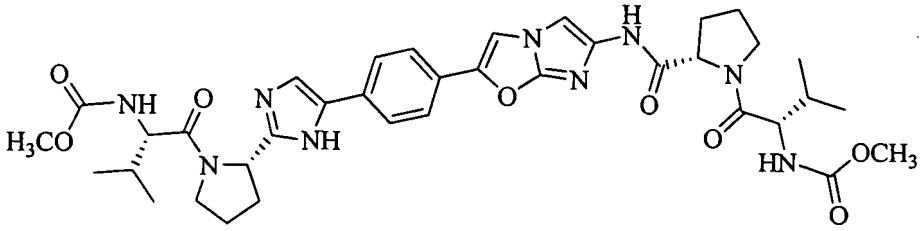
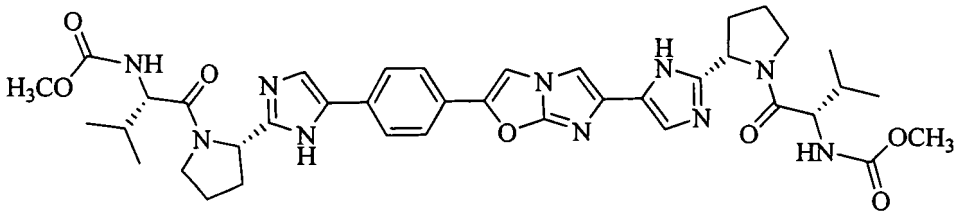
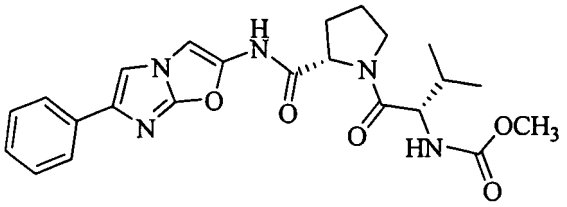
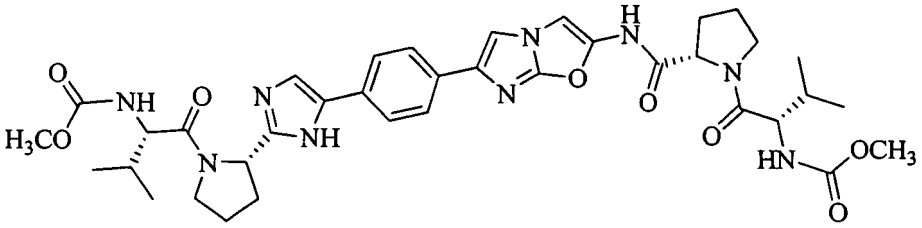
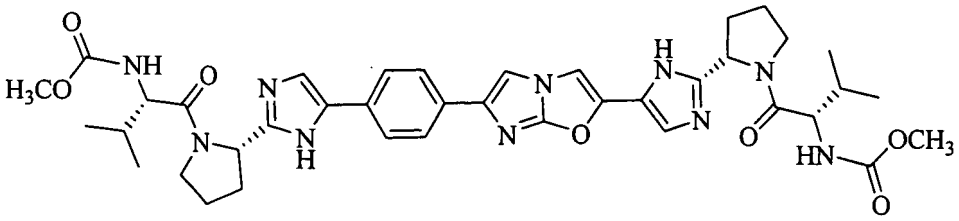
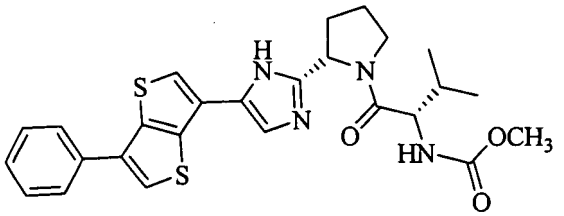
53. 如請求項1至50中任一項之化合物，其中s為2。

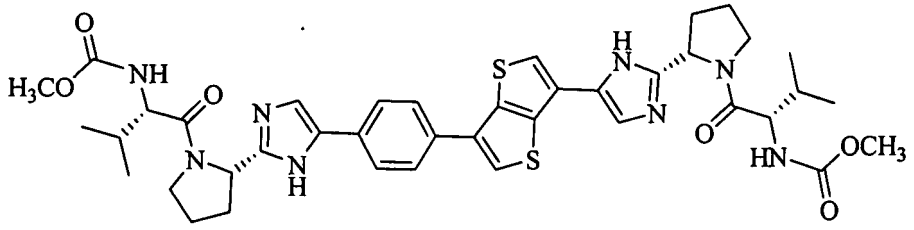
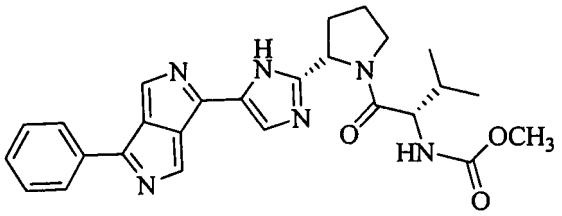
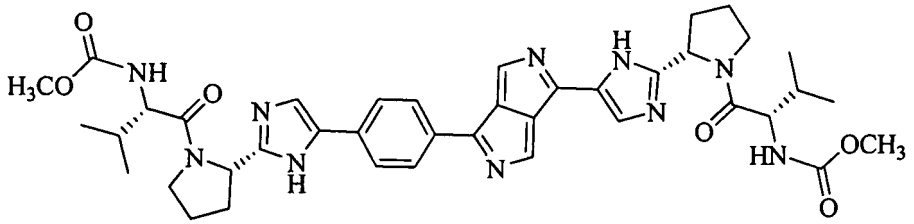
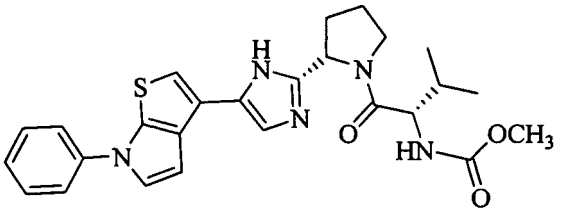
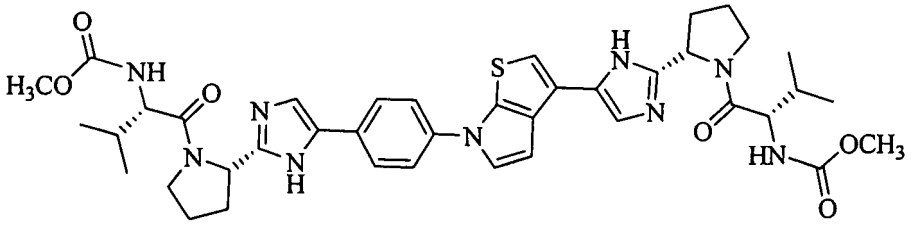
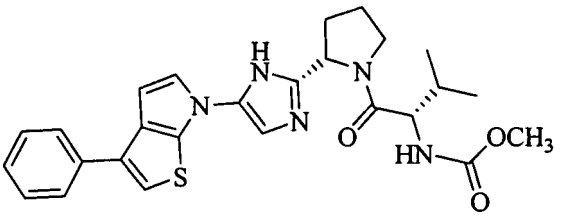
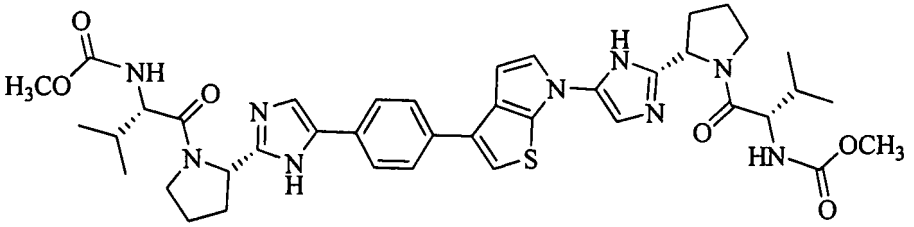
54. 如請求項1至53中任一項之化合物，其中t為0。

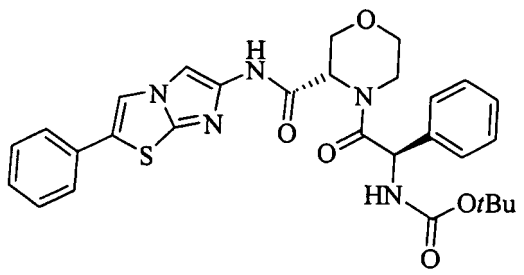
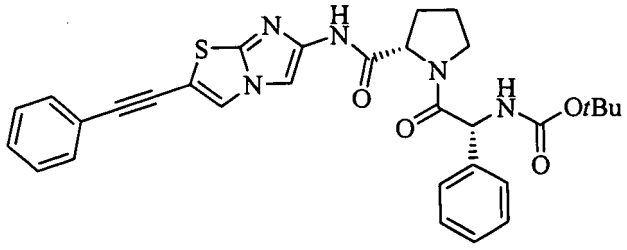
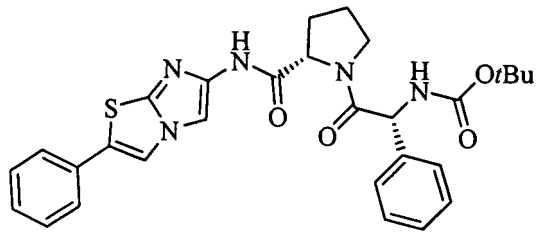
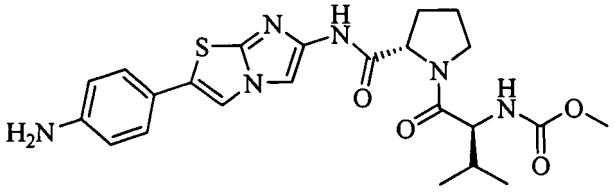
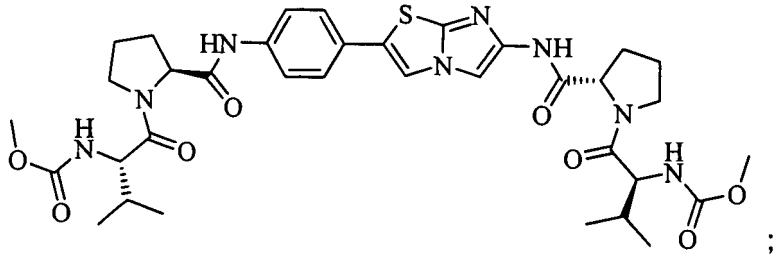
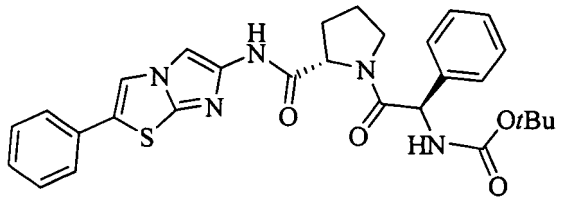
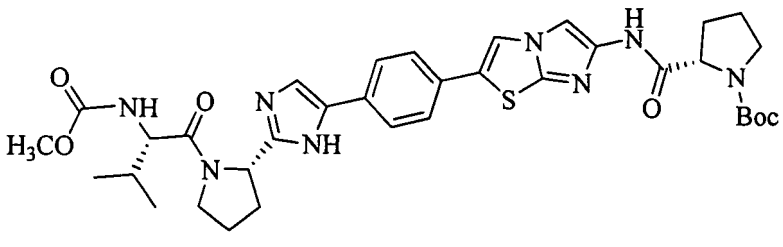
55. 如請求項1至53中任一項之化合物，其中t為1。

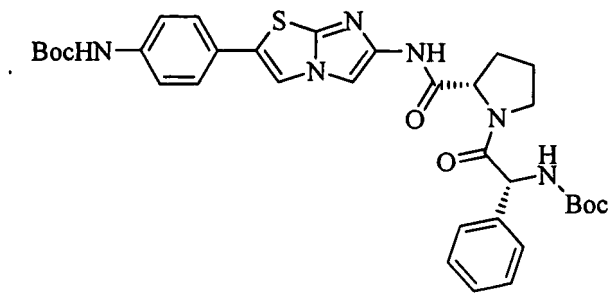
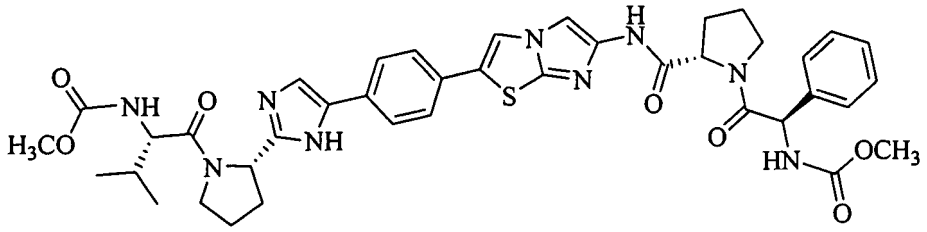
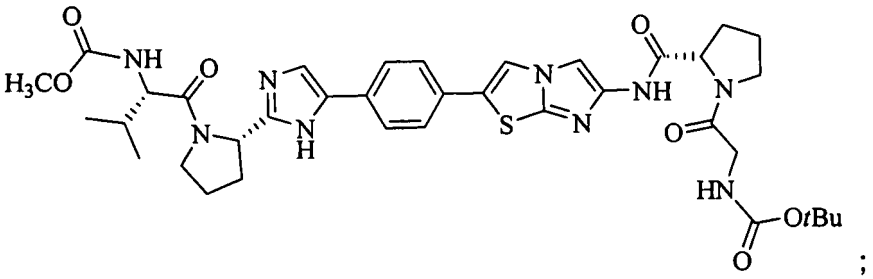
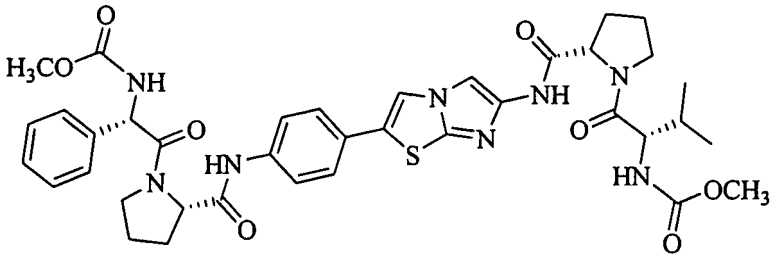
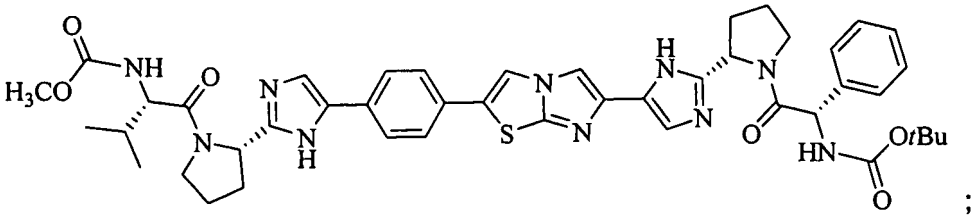
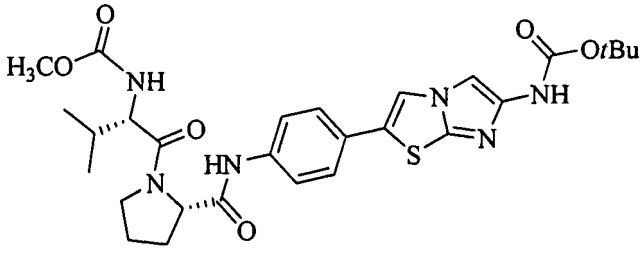
56. 一種化合物，其係選自由以下組成之群：

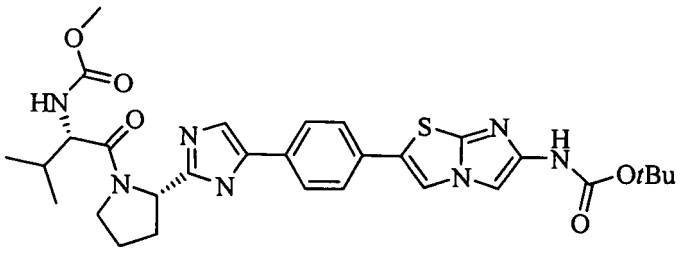
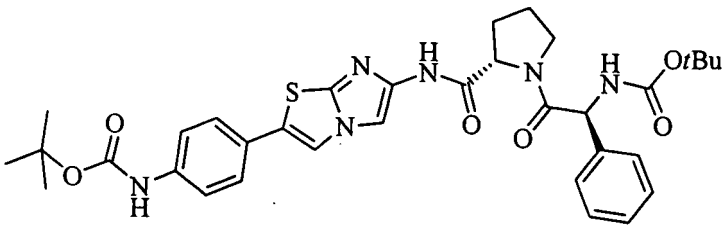
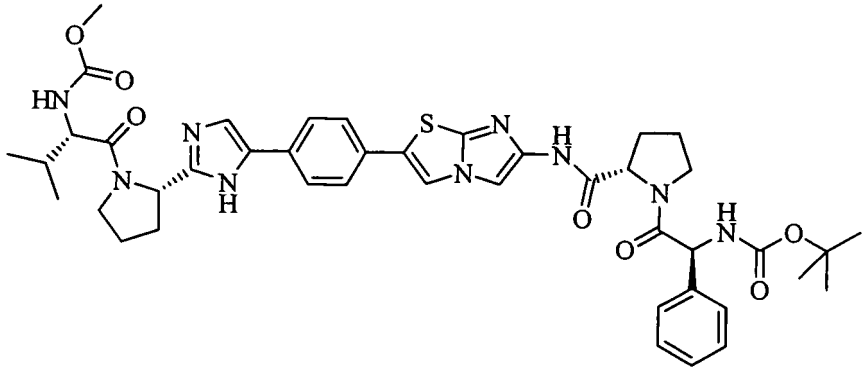
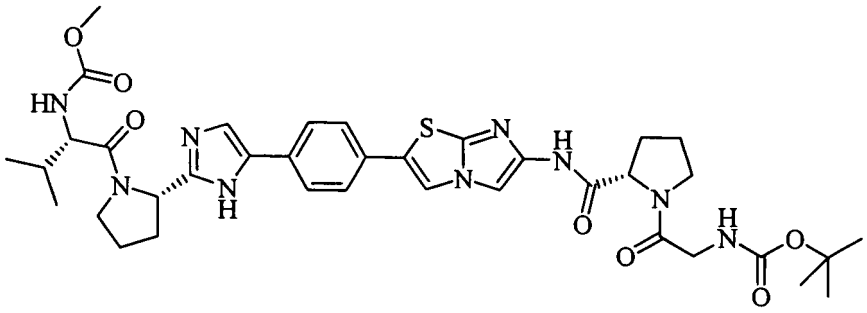
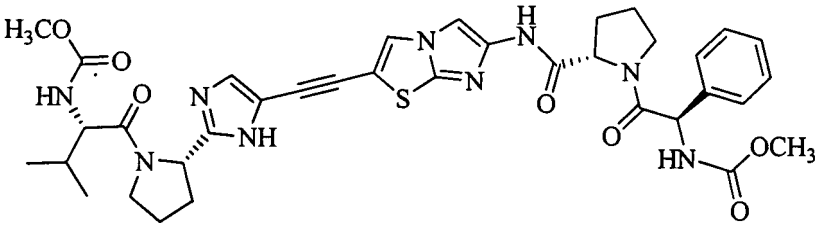
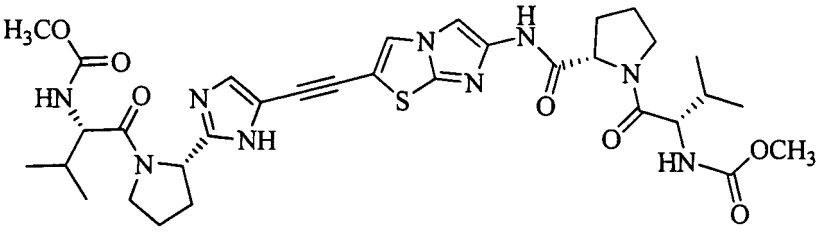
A1	 ;
A2	 ;
A3	
A4	 ;
A5	 ;
A6	 ;
A7	 ;

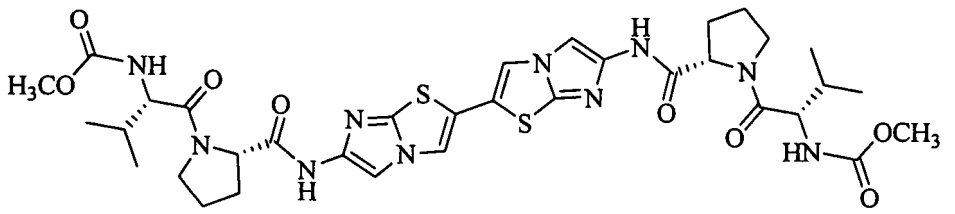
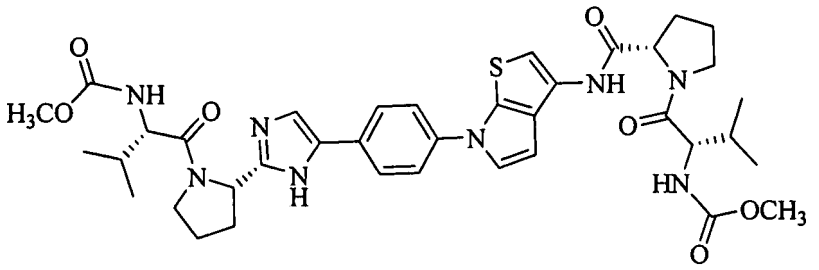
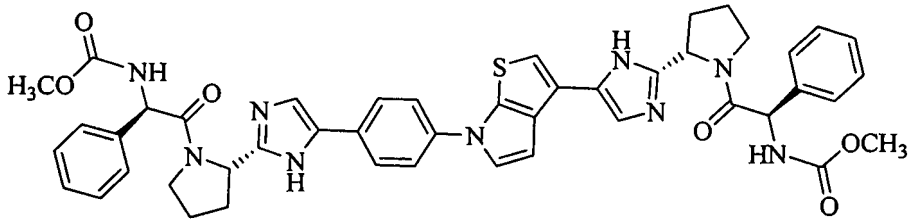
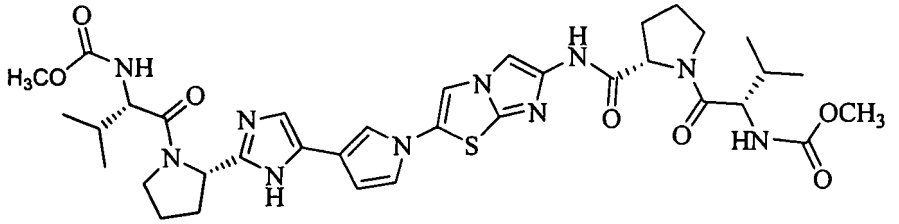
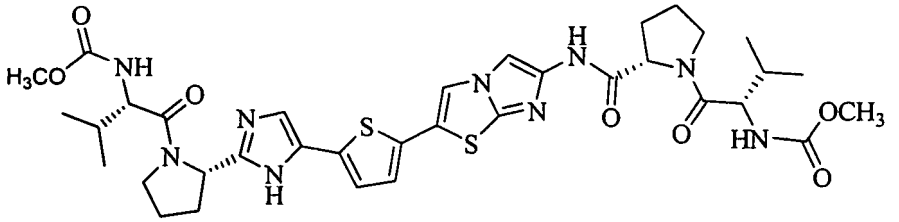
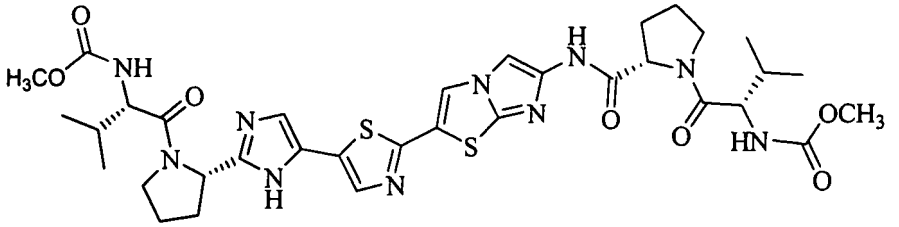
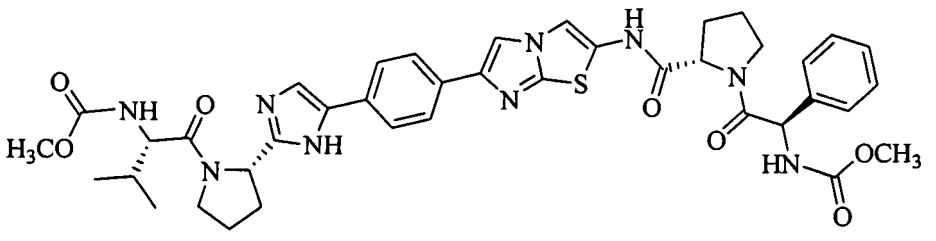
A8	 ;
A9	 ;
A10	 ;
A11	 ;
A12	 ;
A13	 ;
A14	 ;

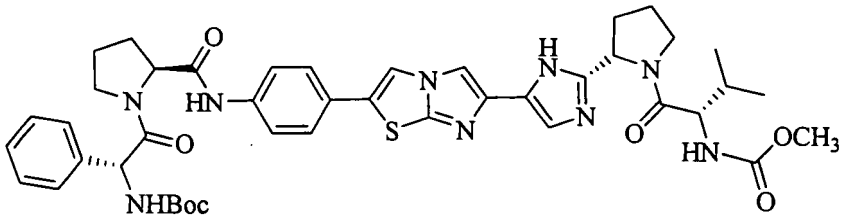
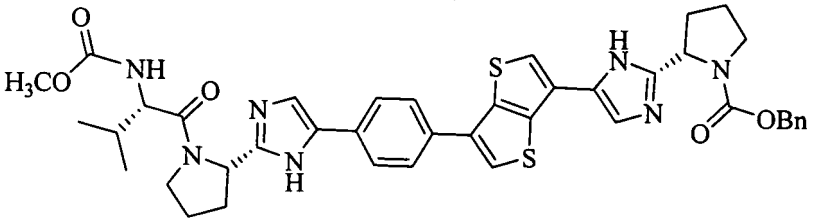
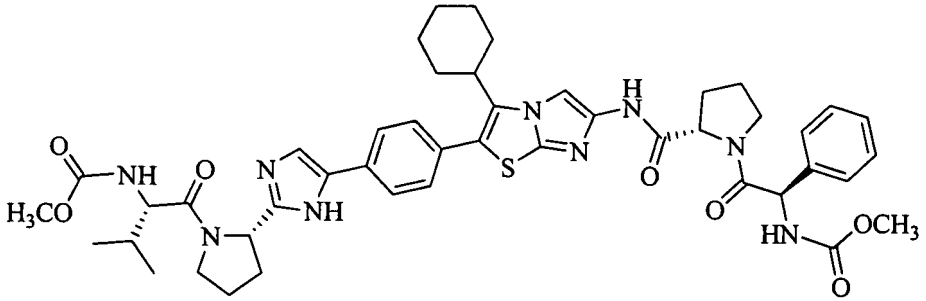
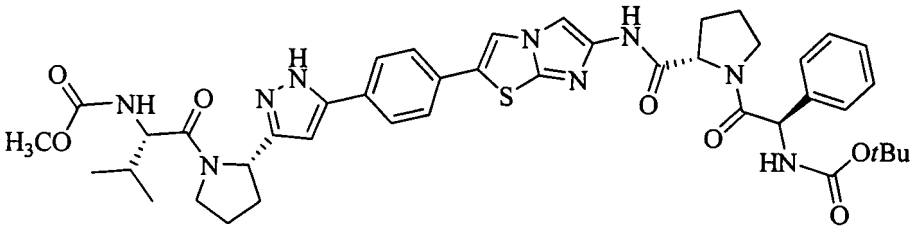
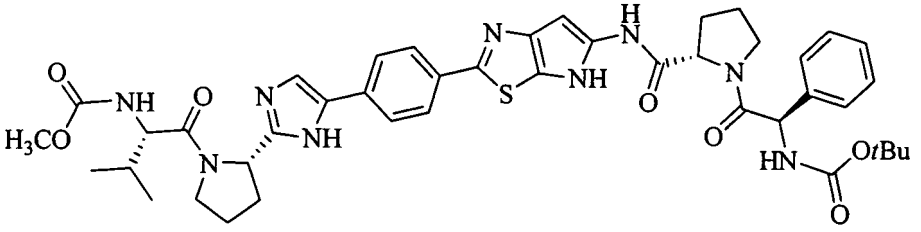
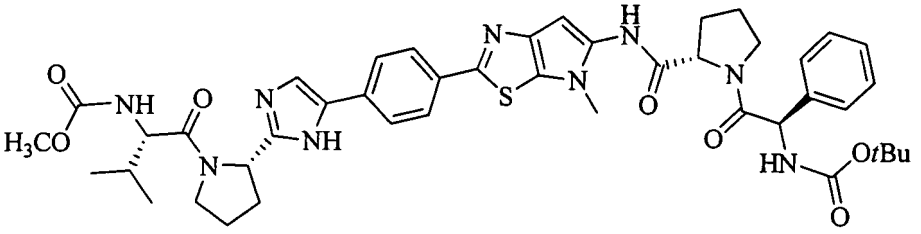
A15	 ;
A16	 ;
A17	 ;
A18	 ;
A19	 ;
A20	 ;
A21	 ;

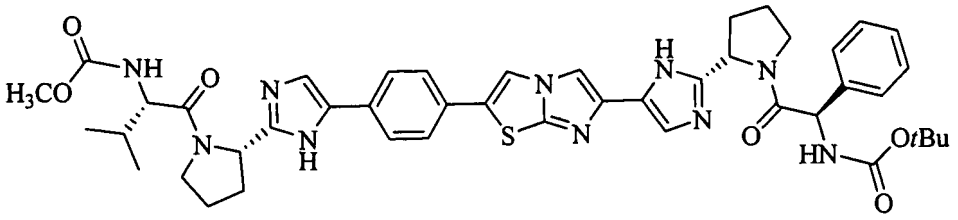
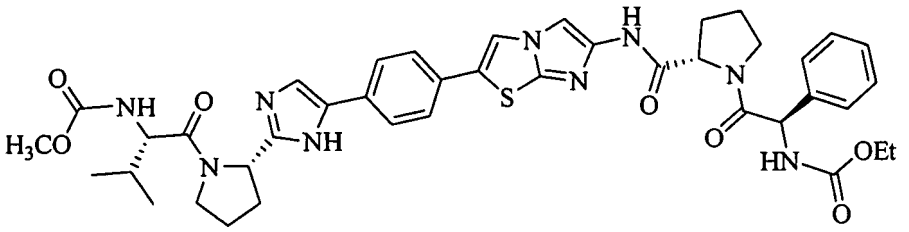
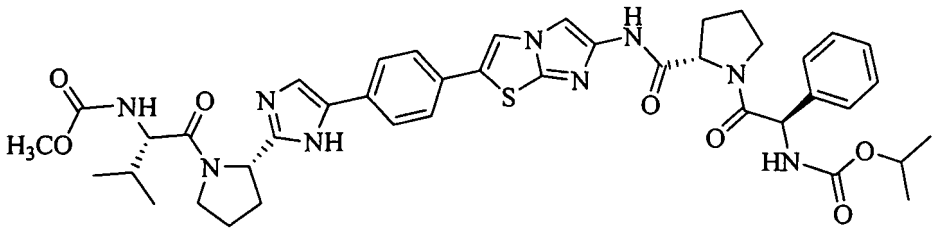
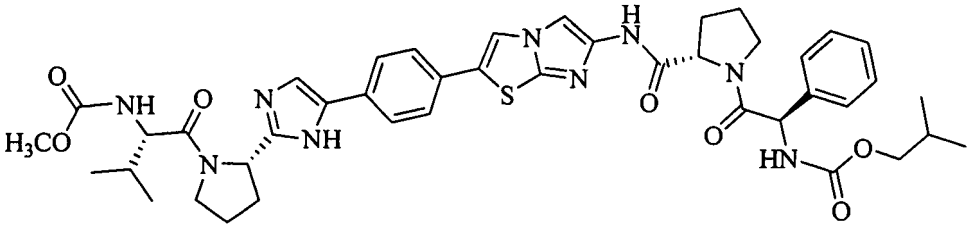
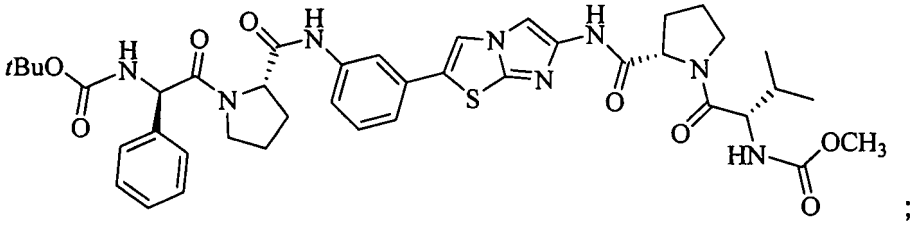
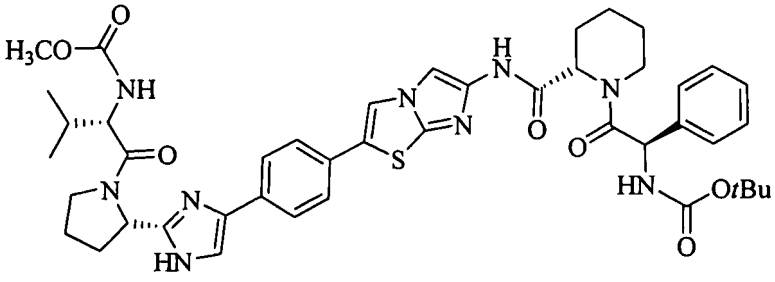
A22	 ;
A23	 ;
A24	 ;
A25	 ;
A26	 ;
A27	 ;
A28	 ;

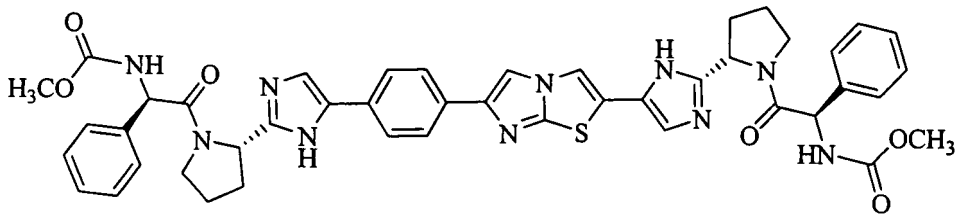
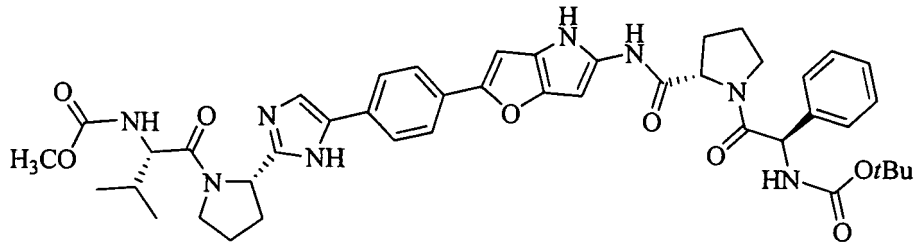
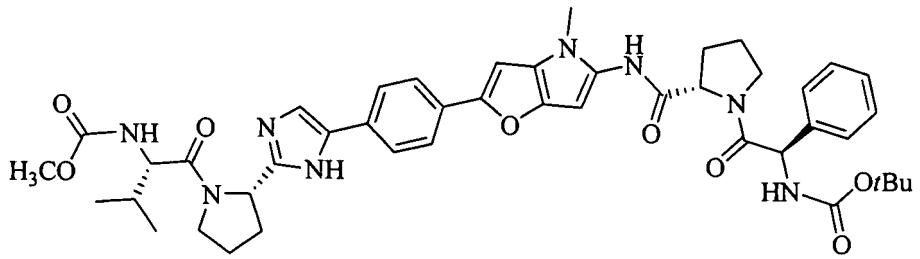
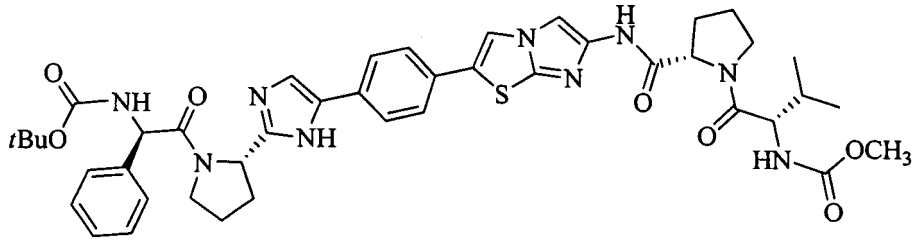
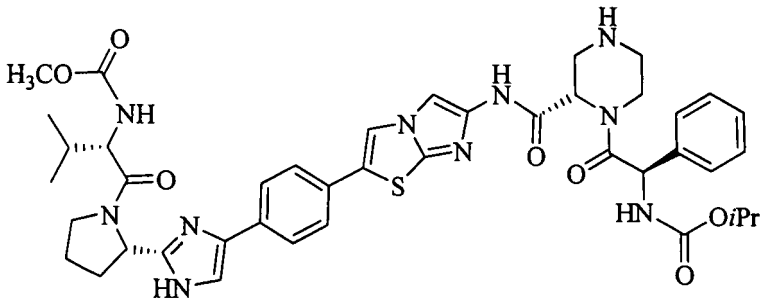
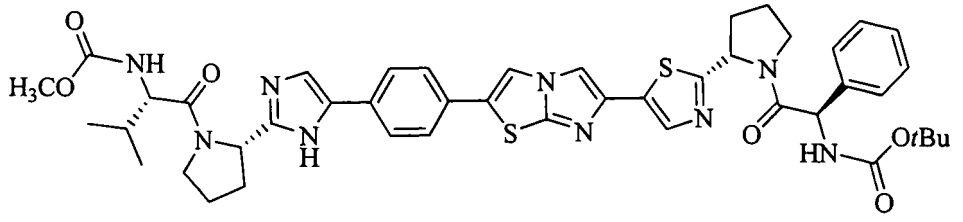
A29	 ;
A30	 ;
A31	 ;
A32	 ;
A33	 ;
A34	 ;

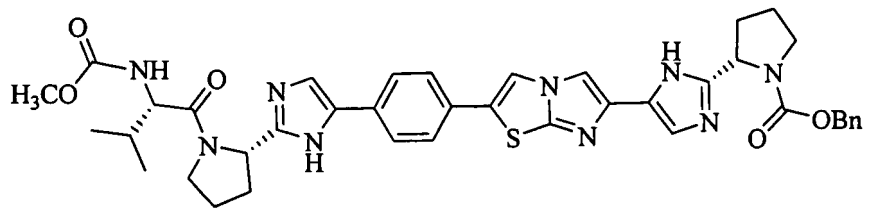
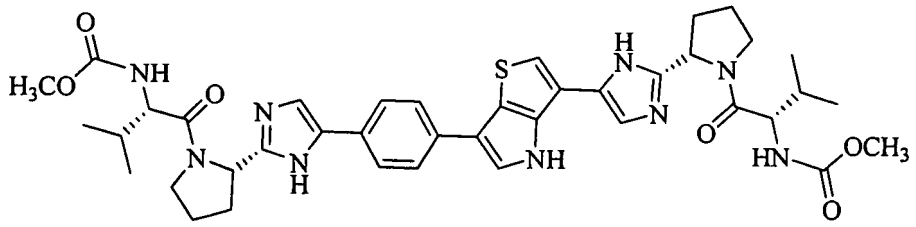
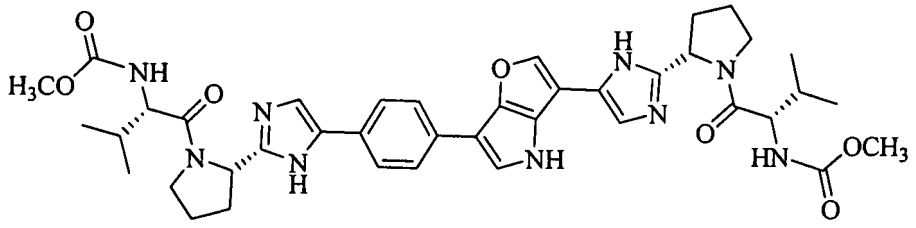
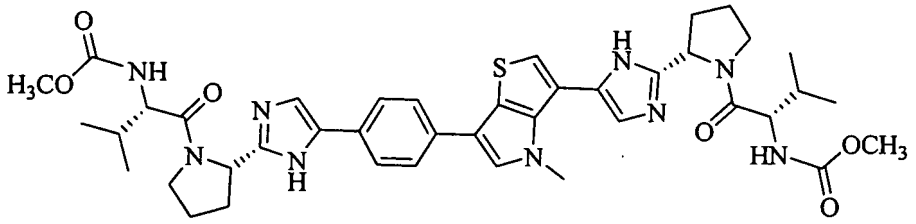
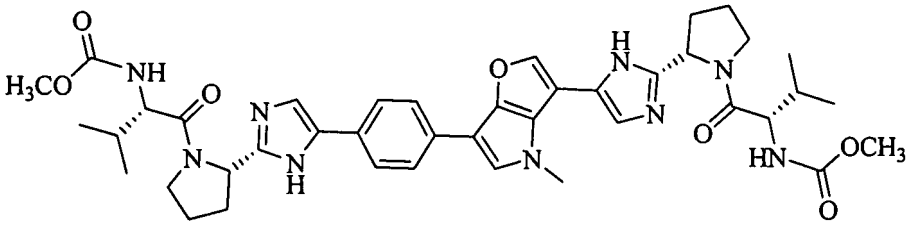
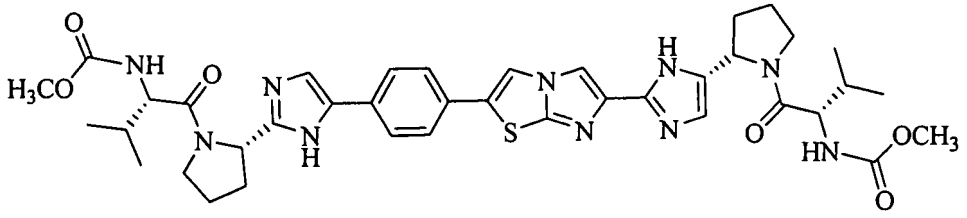
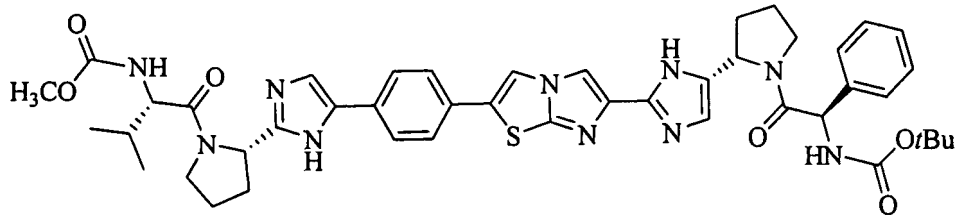
A35	 ;
A36	 ;
A37	 ;
A38	 ;
A39	 ;
A40	 ;

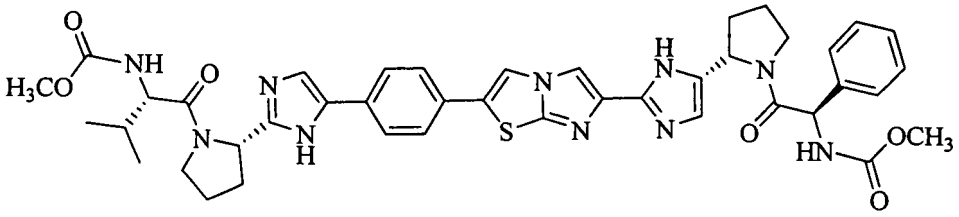
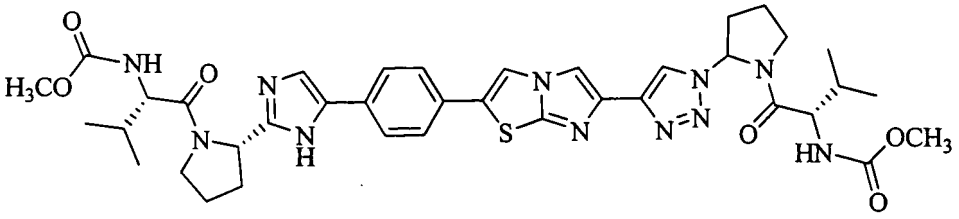
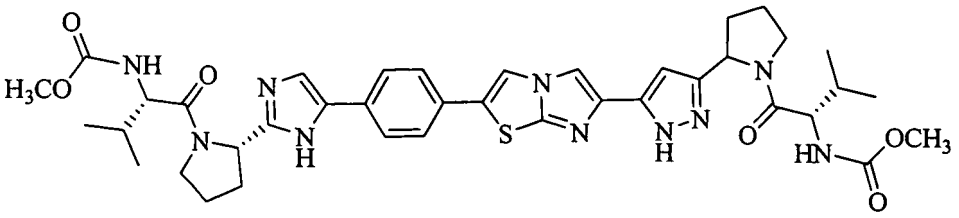
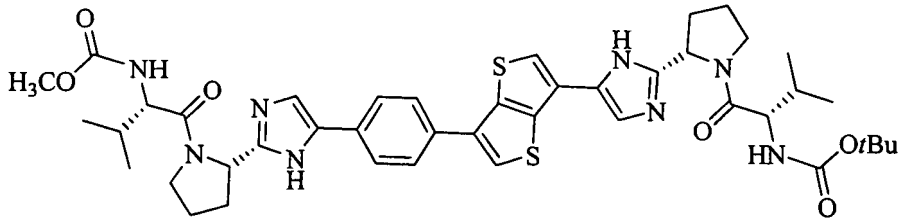
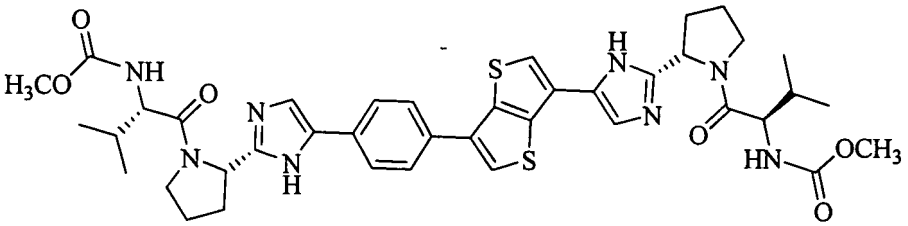
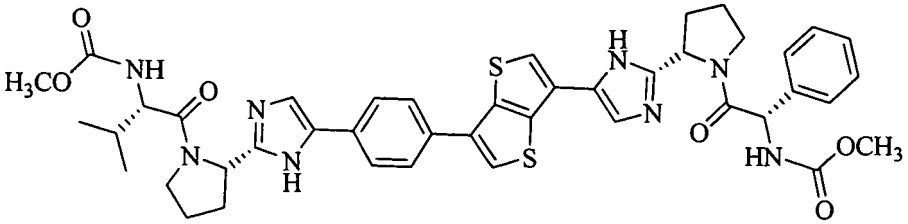
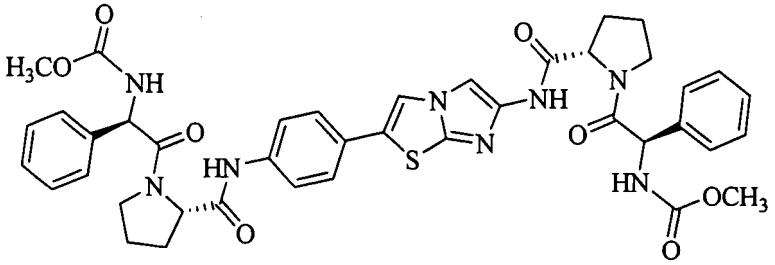
A41	 ;
A42	 ;
A43	 ;
A44	 ;
A45	 ;
A46	 ;
A47	 ;

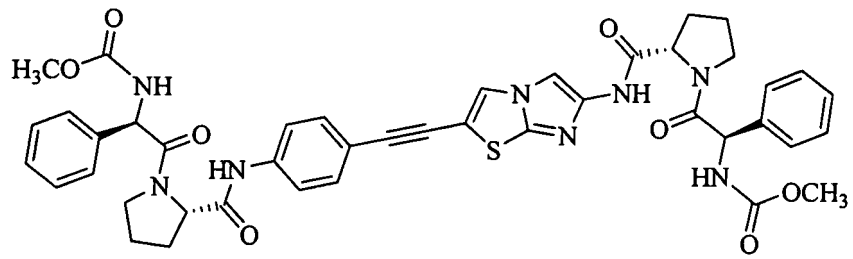
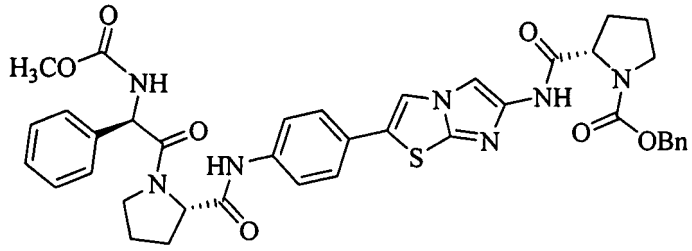
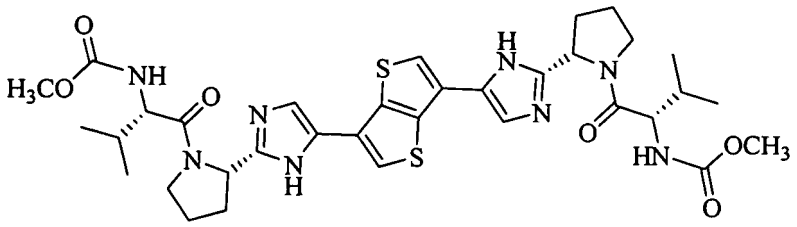
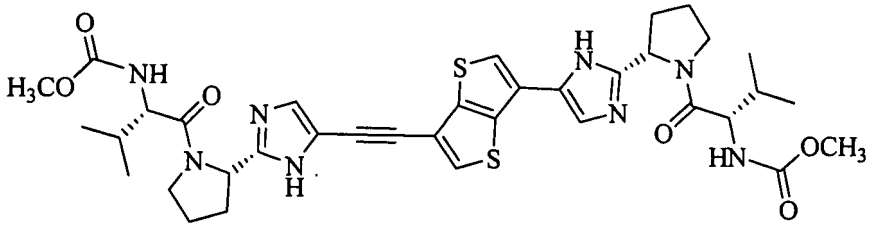
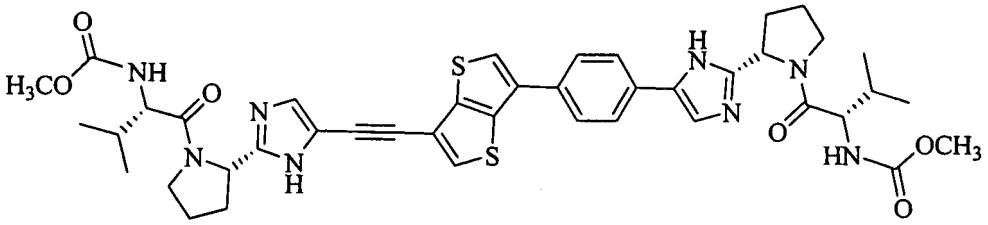
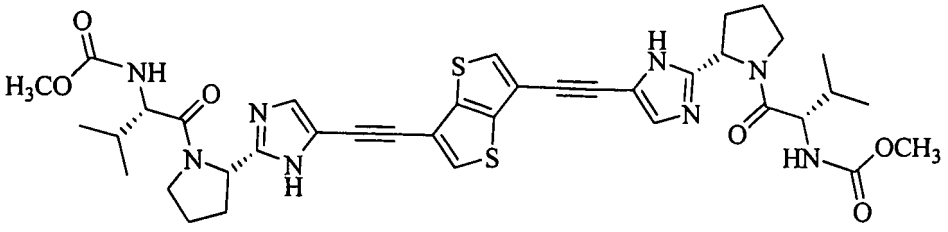
A48	 ;
A49	 ;
A50	 ;
A51	 ;
A52	 ;
A53	 ;

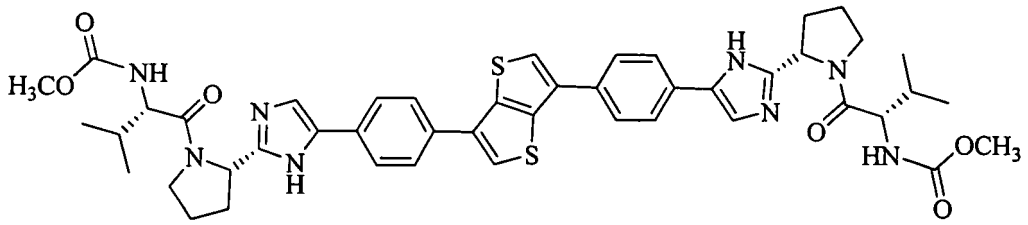
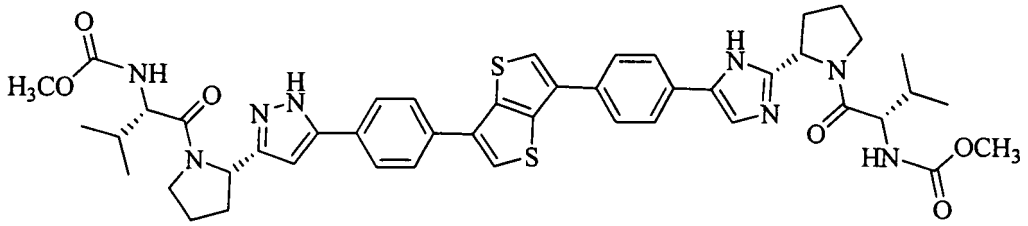
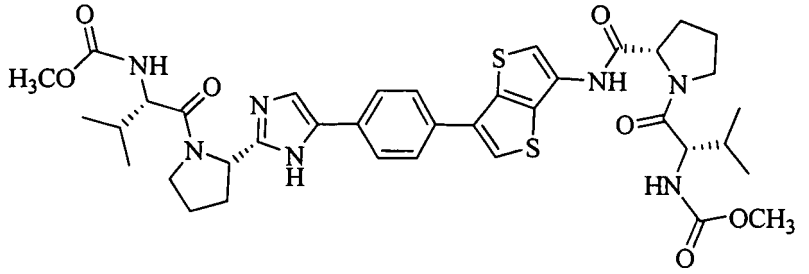
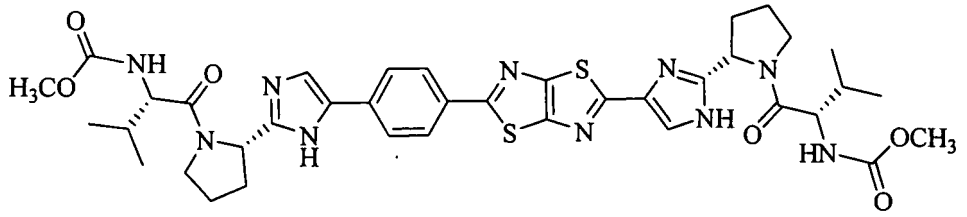
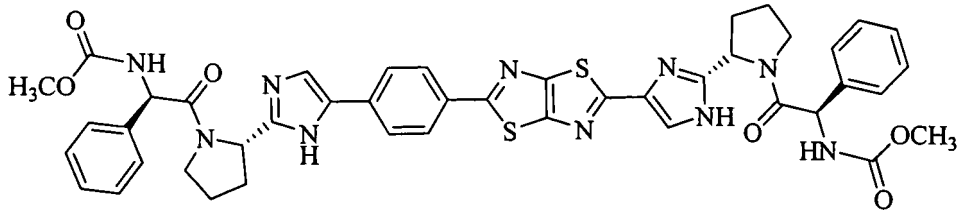
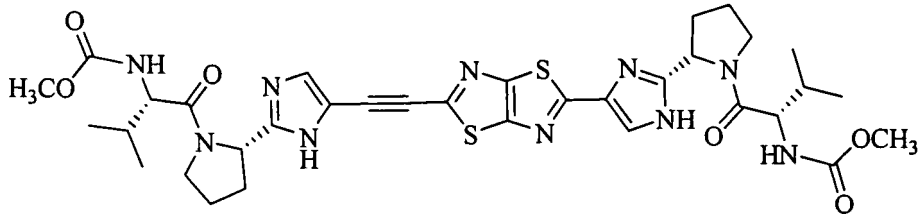
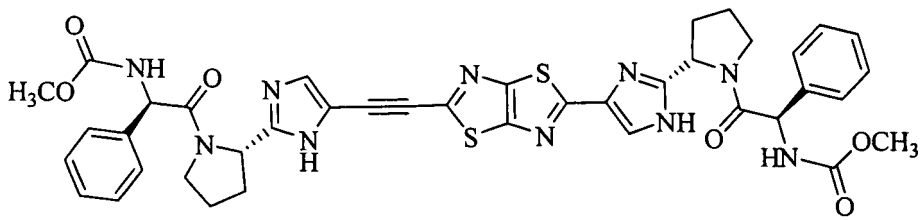
A54	 ;
A55	 ;
A56	 ;
A57	 ;
A58	 ;
A59	 ;

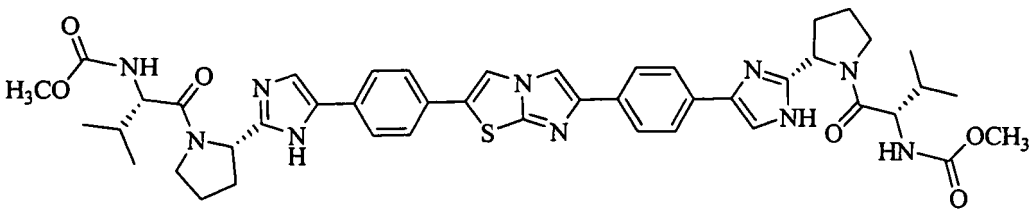
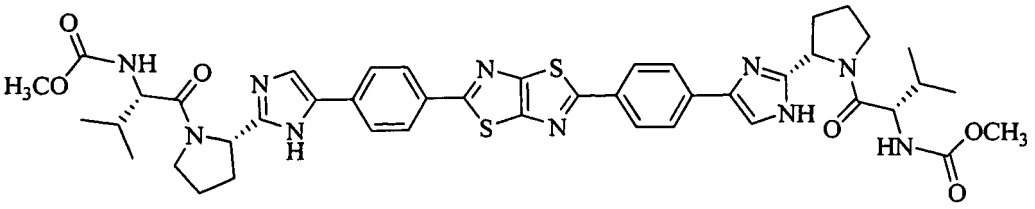
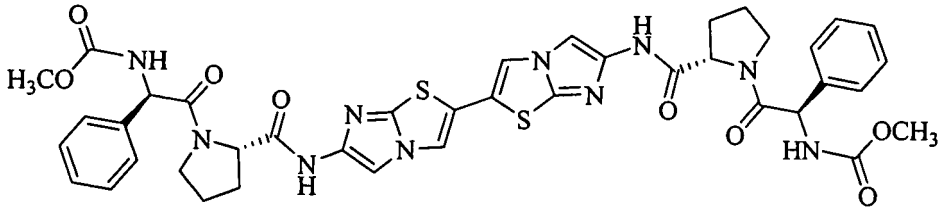
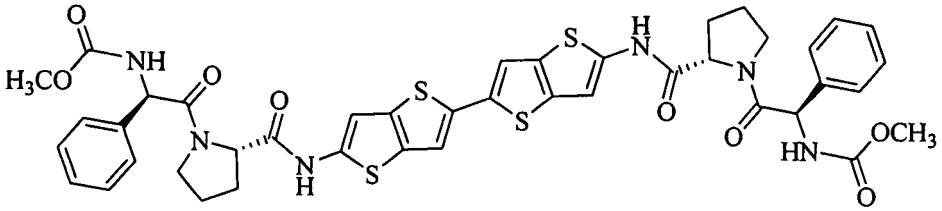
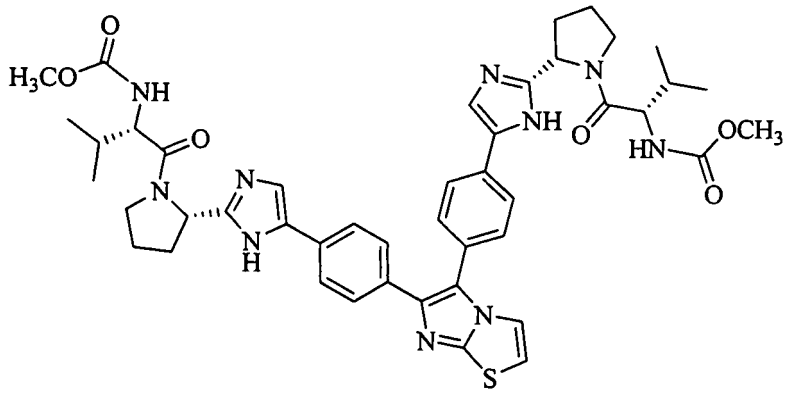
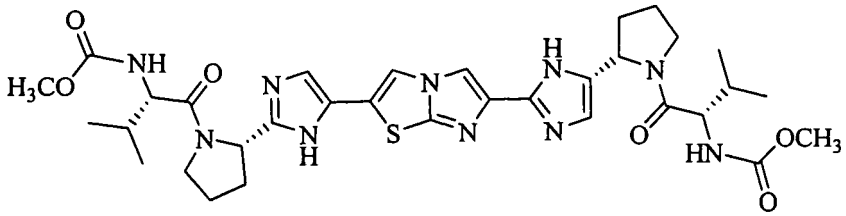
A60	 ;
A61	 ;
A62	 ;
A63	 ;
A64	 ;
A65	 ;

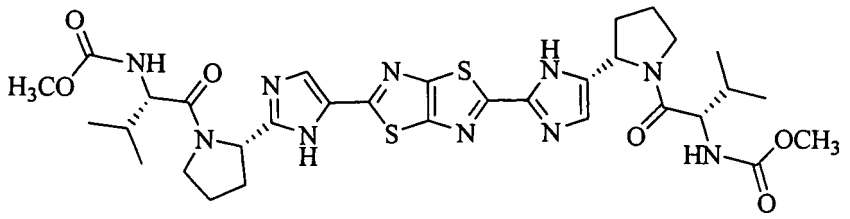
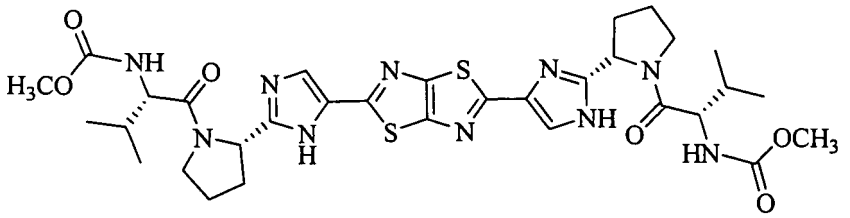
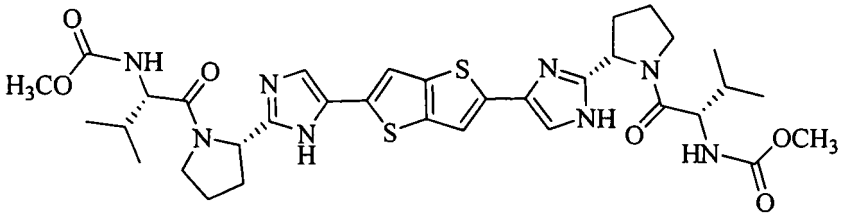
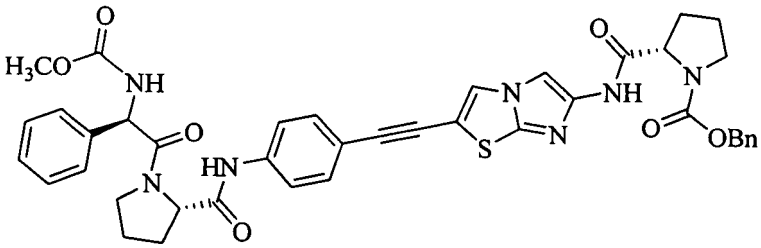
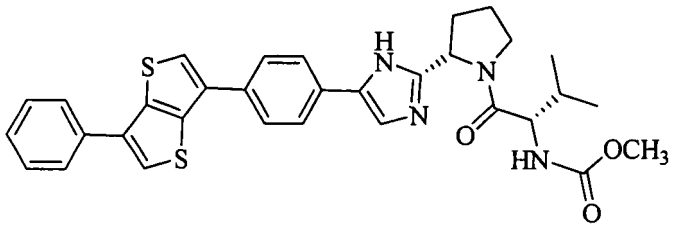
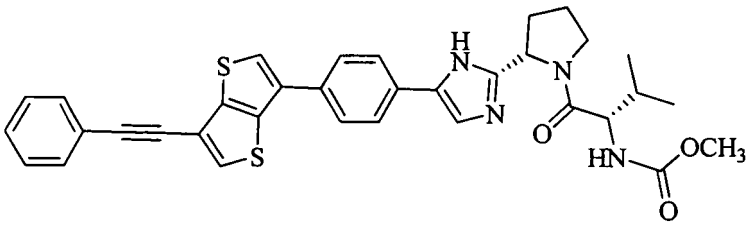
A66	 ;
A67	 ;
A68	 ;
A69	 ;
A70	 ;
A71	 ;
A72	 ;

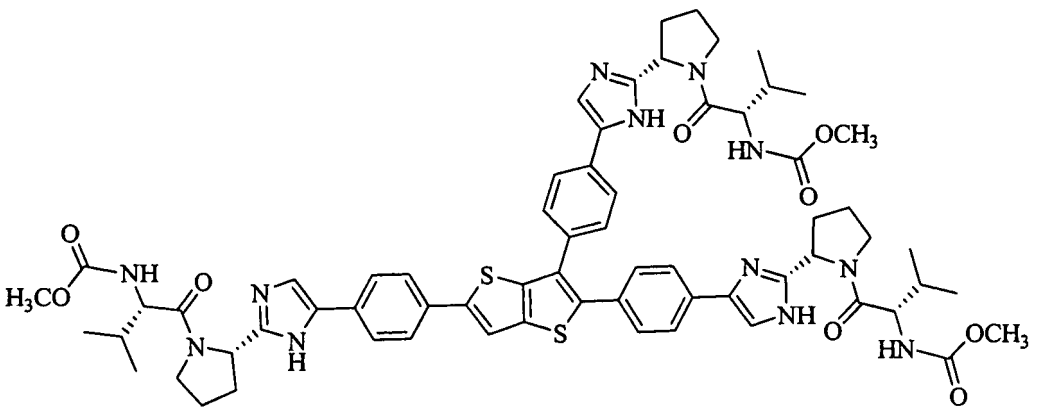
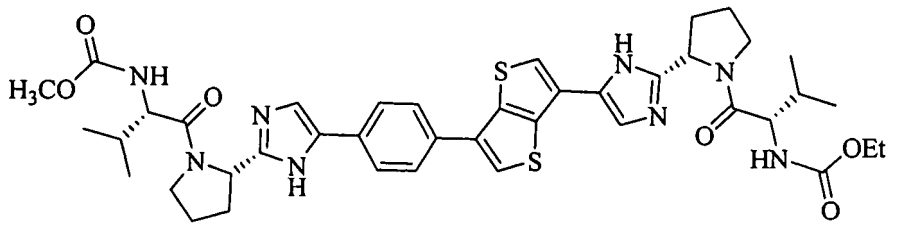
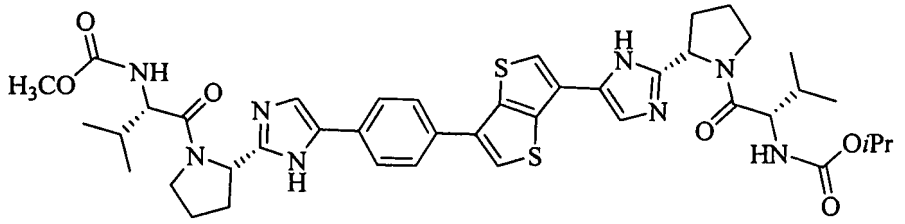
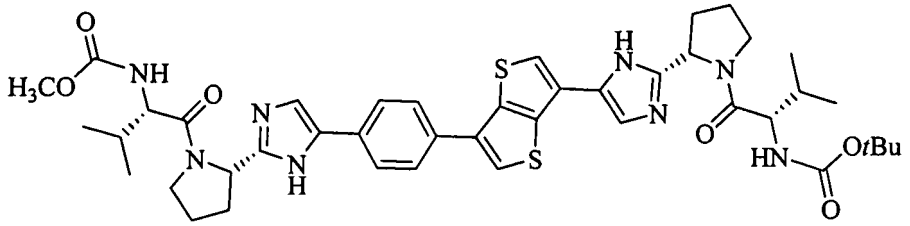
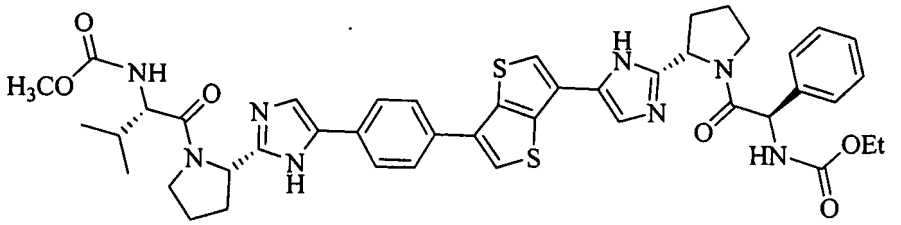
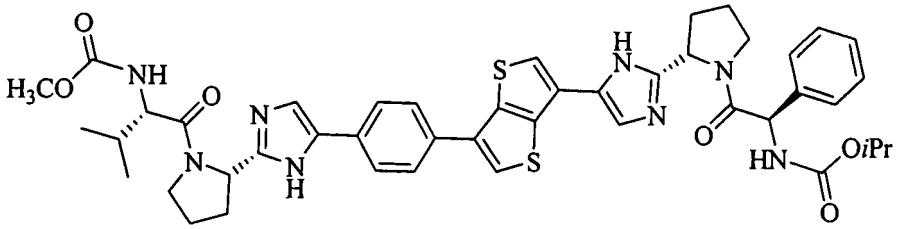
A73	 ;
A74	 ;
A75	 ;
A76	 ;
A77	 ;
A78	 ;
A79	 ;

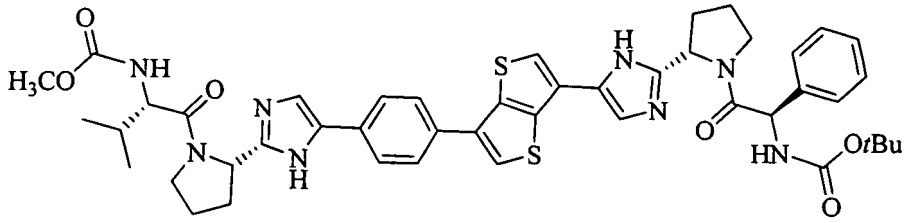
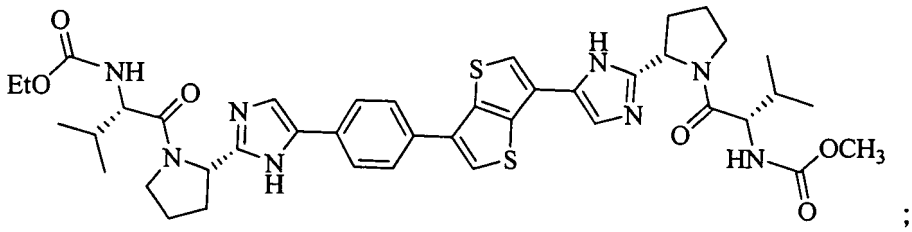
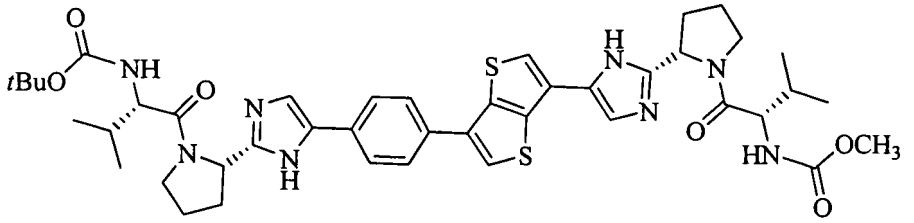
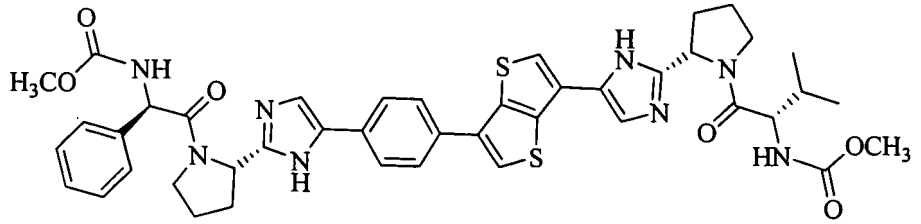
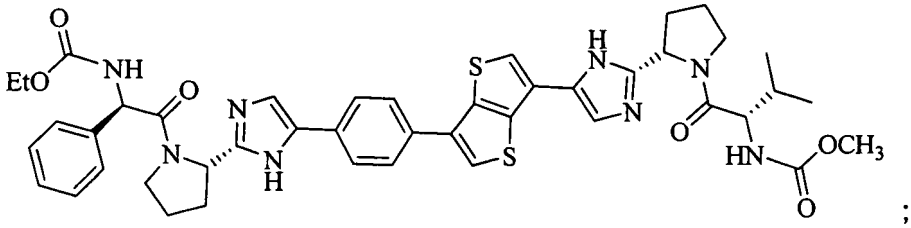
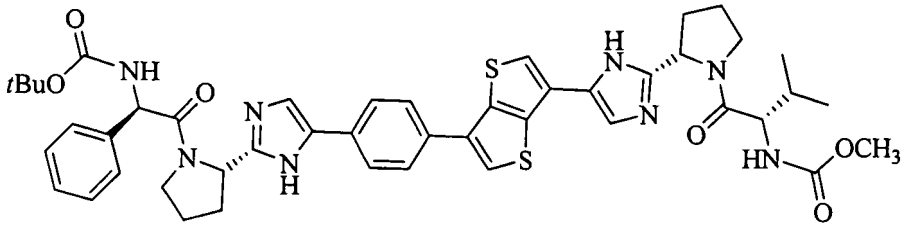
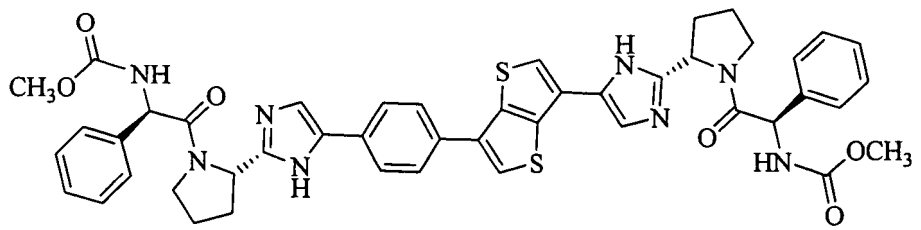
A80	 ;
A81	 ;
A82	 ;
A83	
A84	 ;
A85	 ;

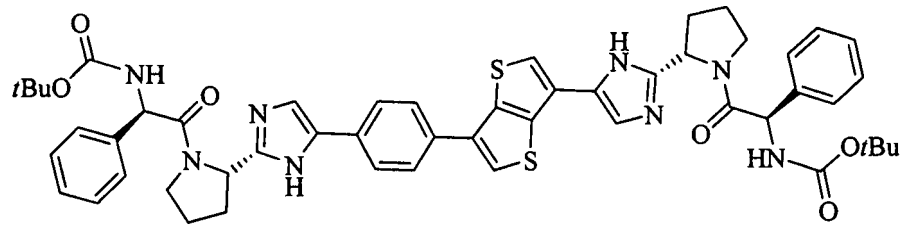
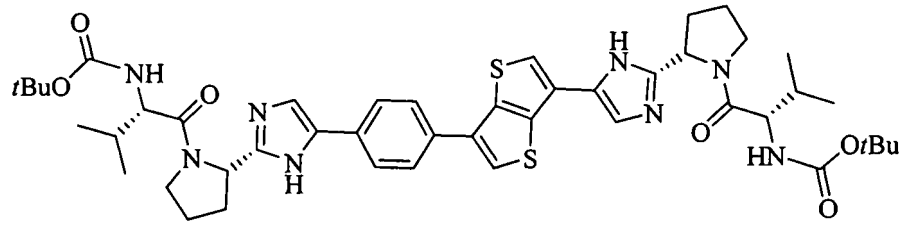
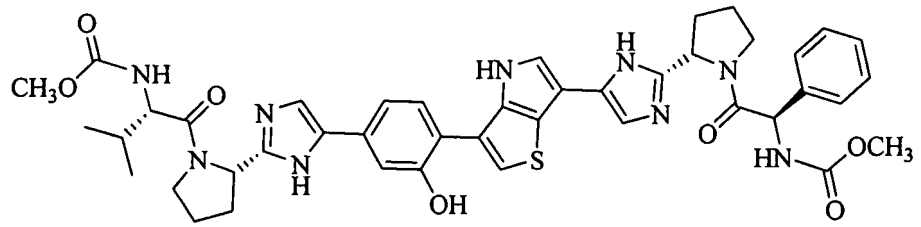
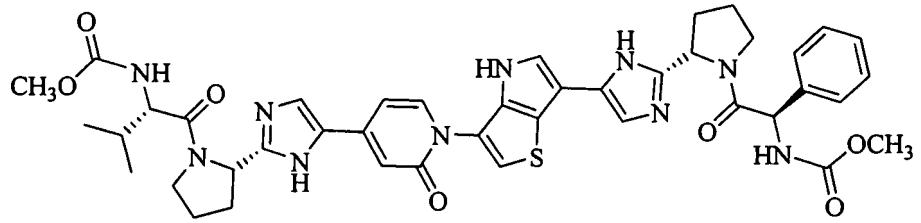
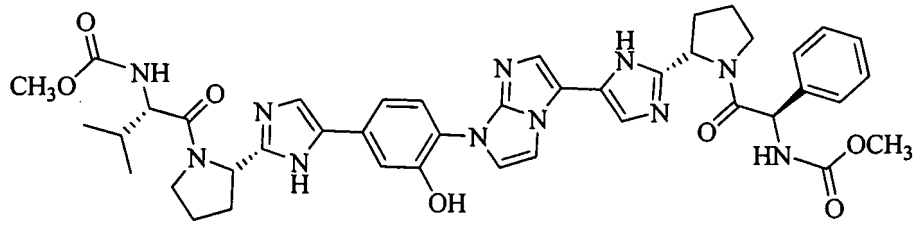
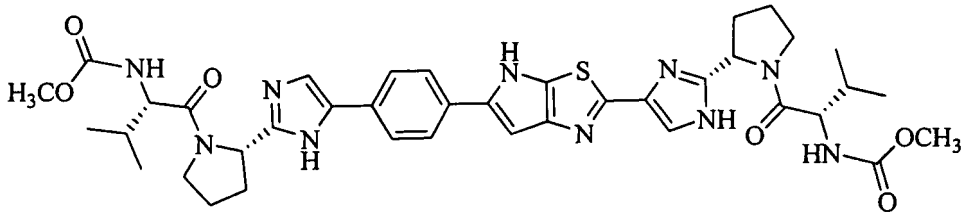
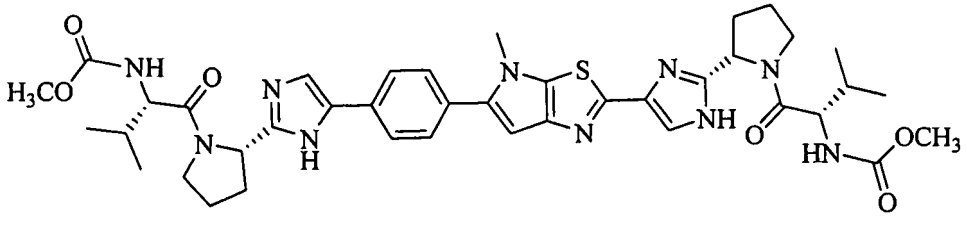
A86	 ;
A87	 ;
A88	 ;
A89	 ;
A90	 ;
A91	 ;
A92	 ;

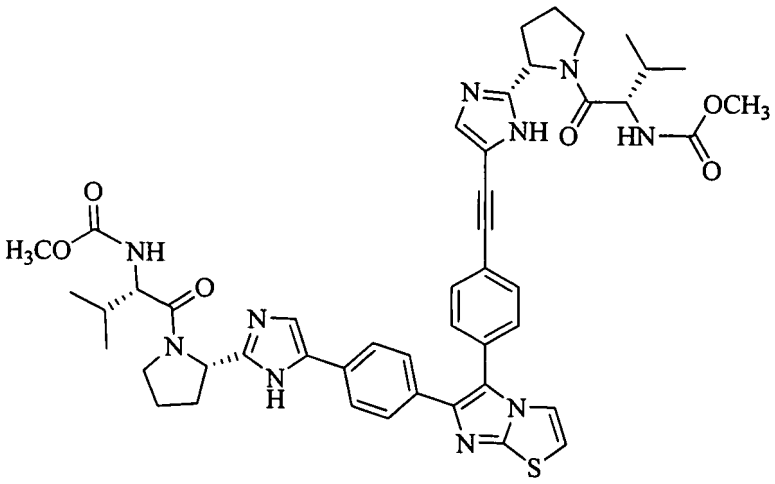
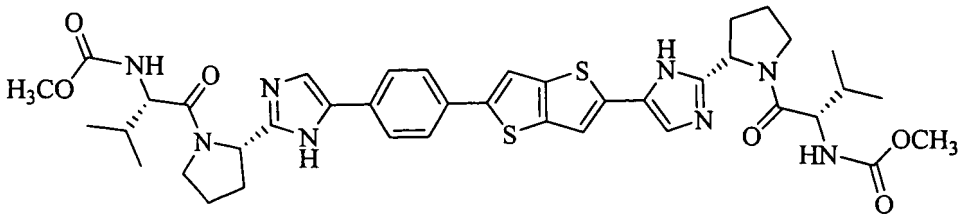
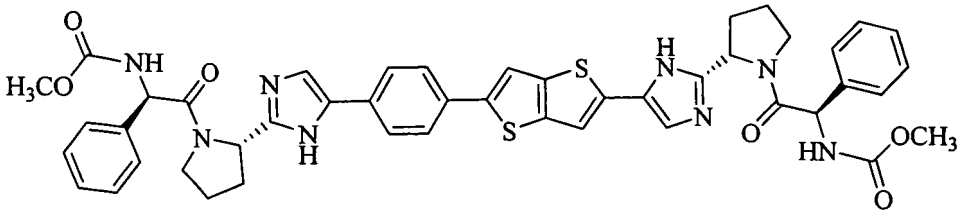
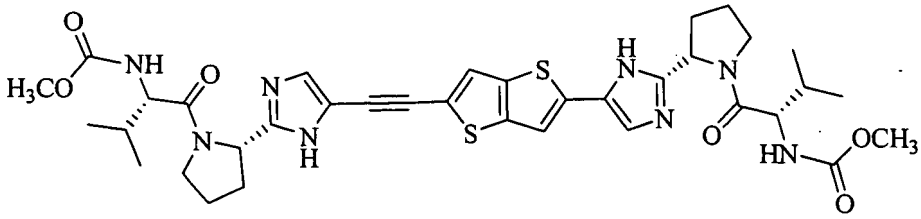
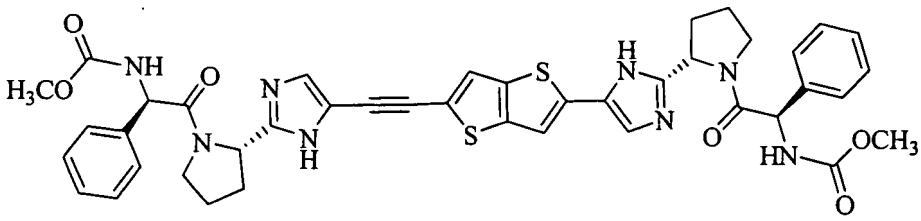
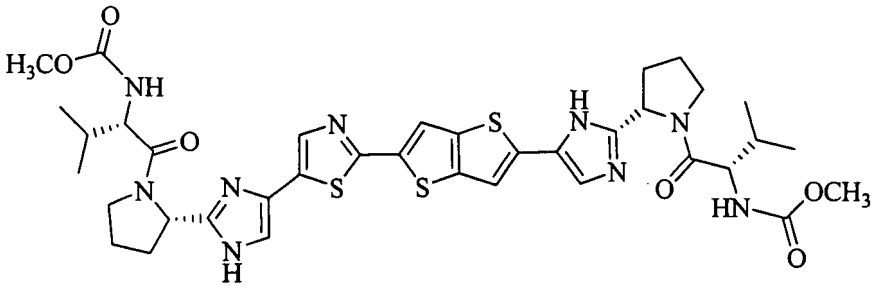
A93	 ;
A94	 ;
A95	 ;
A96	 ;
A97	 ;
A98	 ;

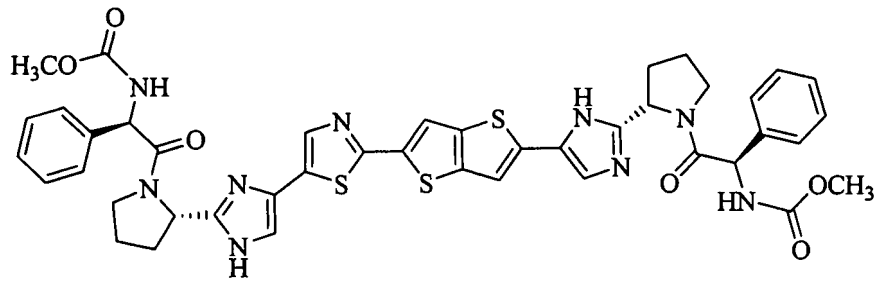
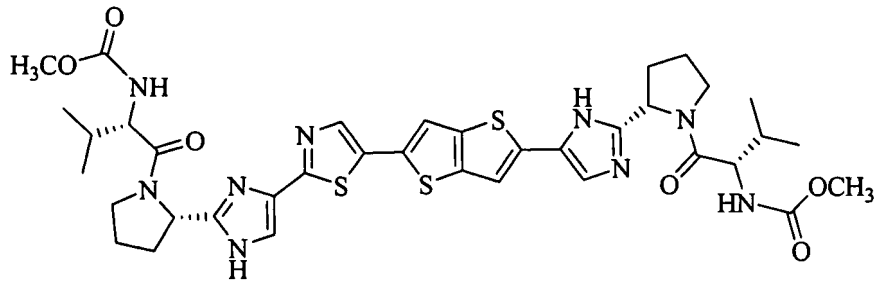
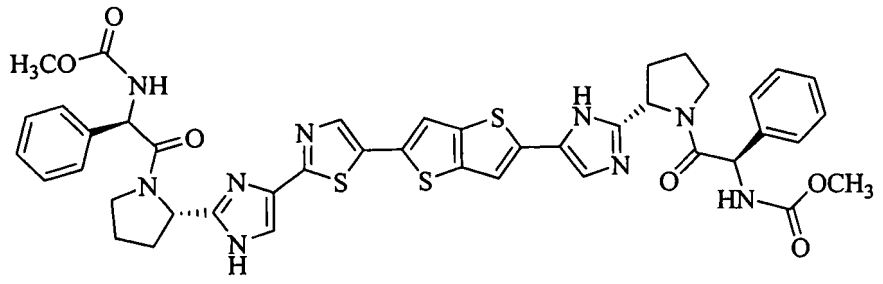
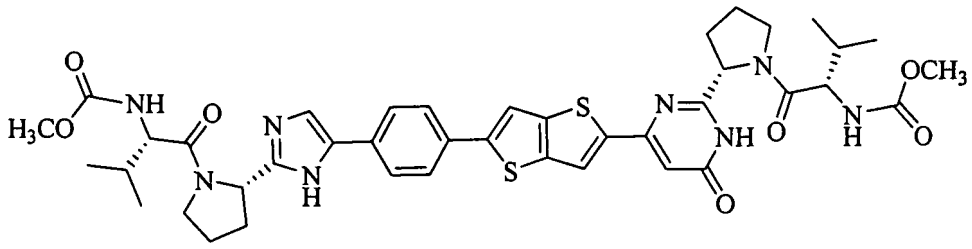
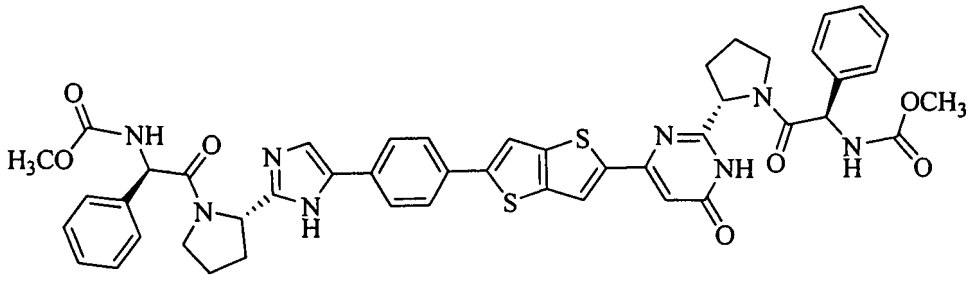
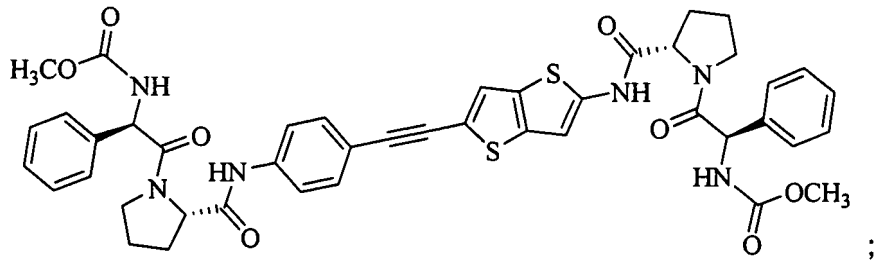
A99	 ;
A100	 ;
A101	 ;
A102	 ;
A103	 ;
A104	 ;

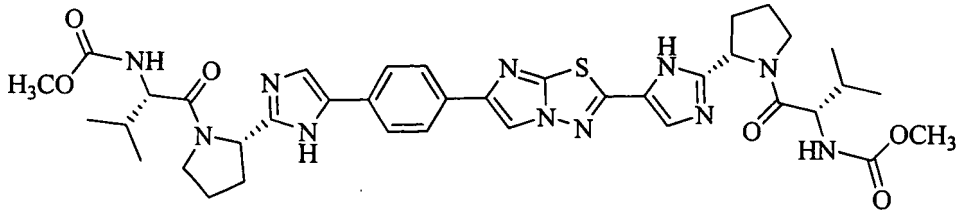
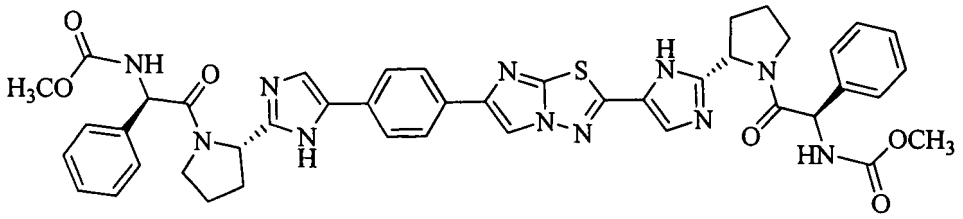
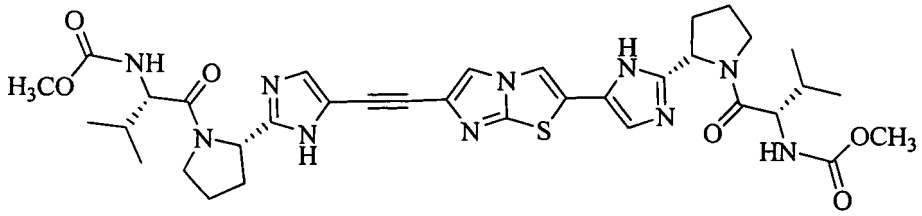
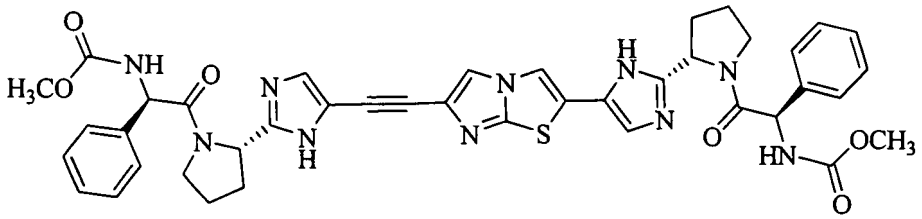
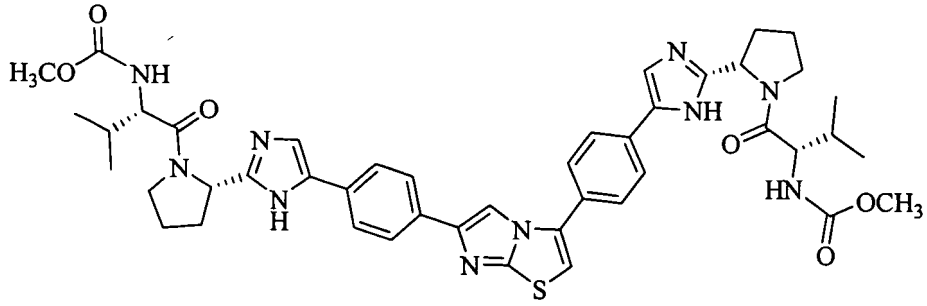
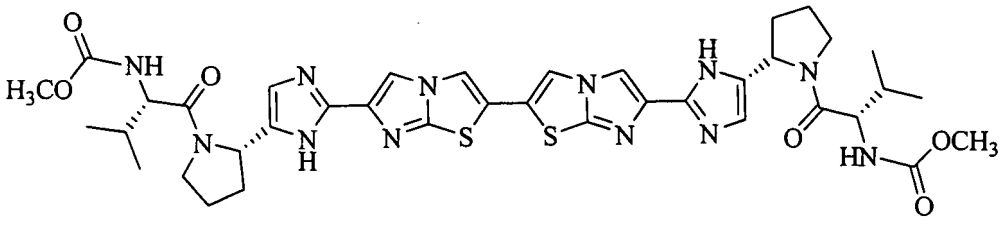
A105	 ;
A106	 ;
A107	 ;
A108	 ;
A109	 ;
A110	 ;

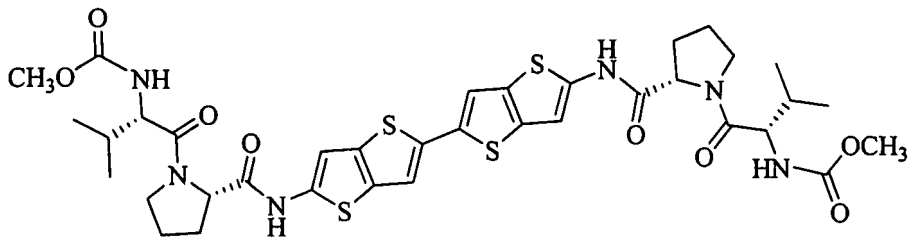
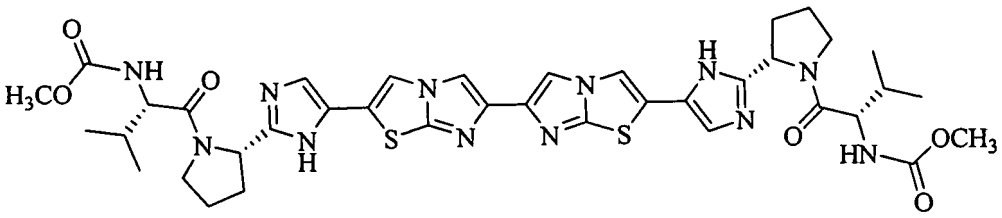
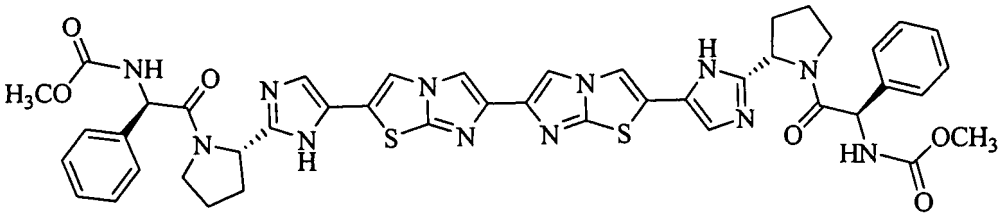
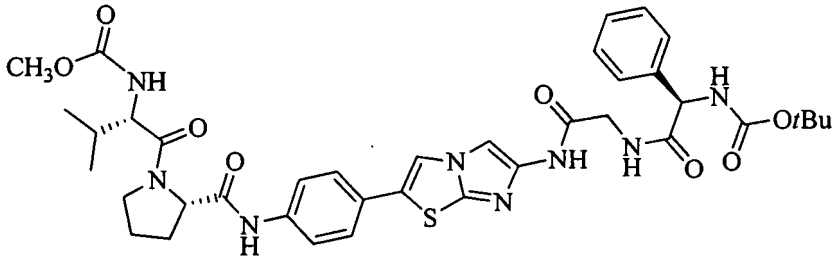
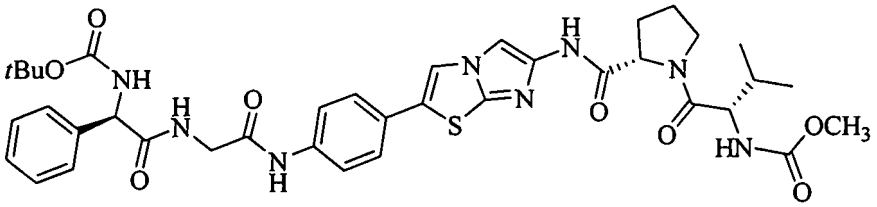
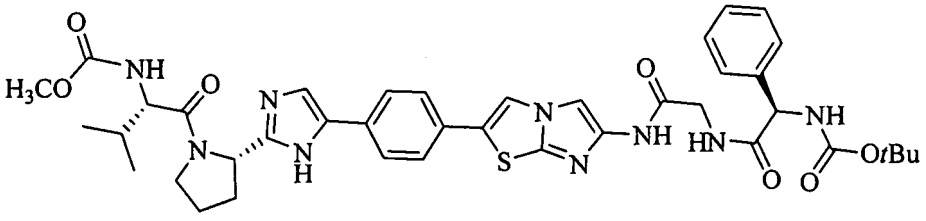
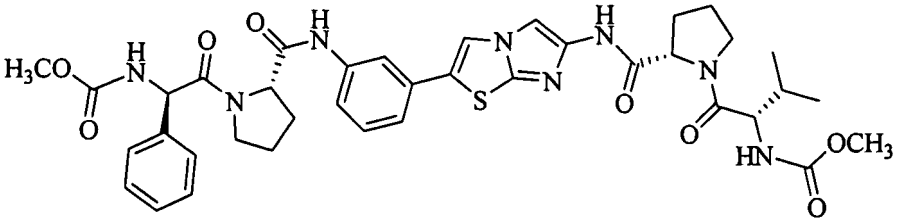
A111	 ;
A112	 ;
A113	 ;
A114	 ;
A115	 ;
A116	 ;
A117	 ;

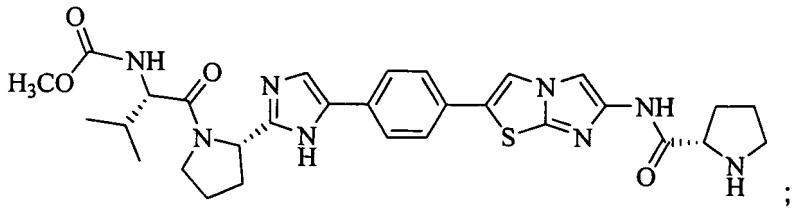
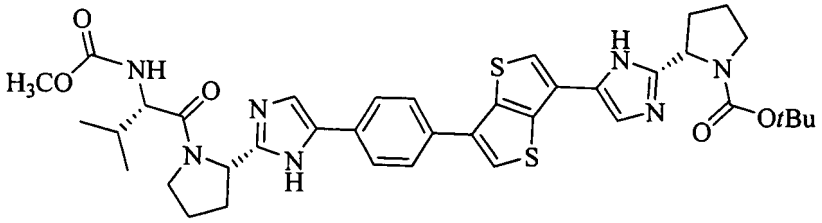
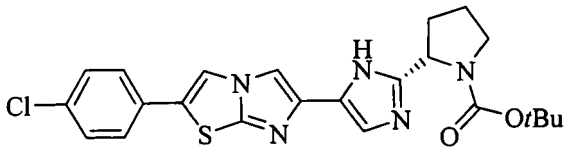
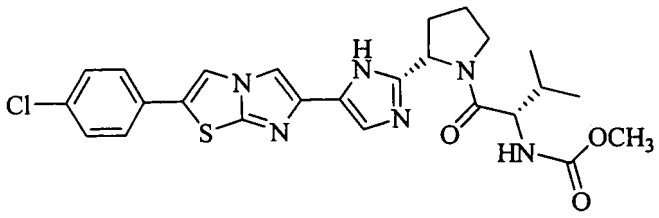
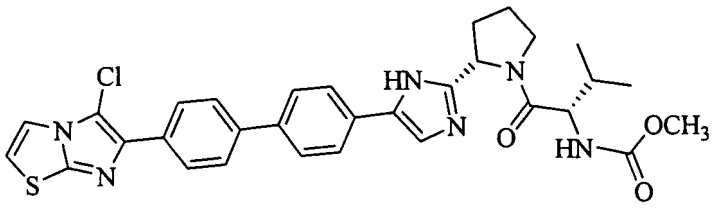
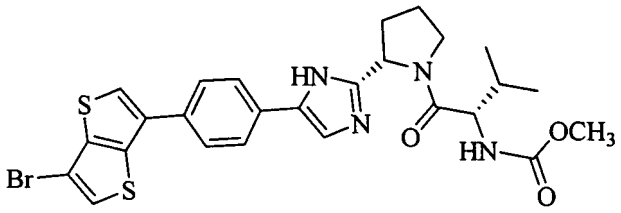
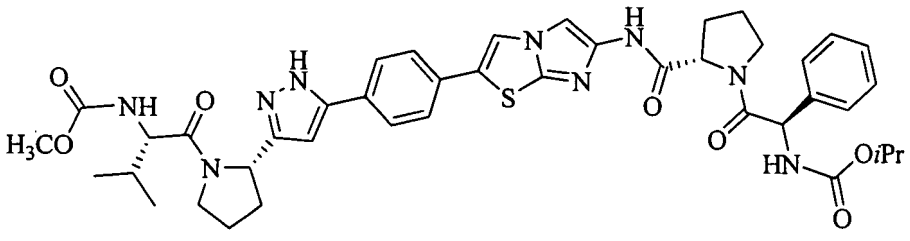
A118	 ;
A119	 ;
A120	 ;
A121	 ;
A122	 ;
A123	 ;
A124	 ;

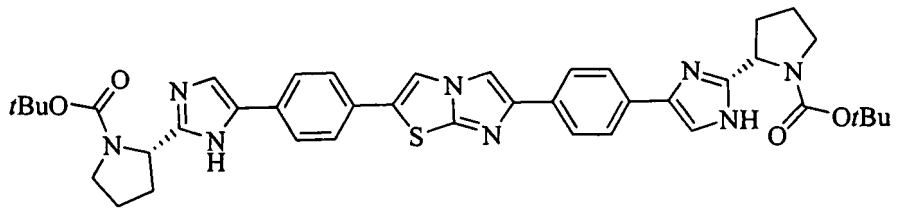
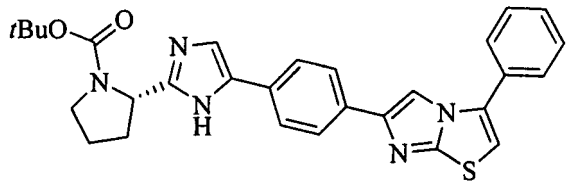
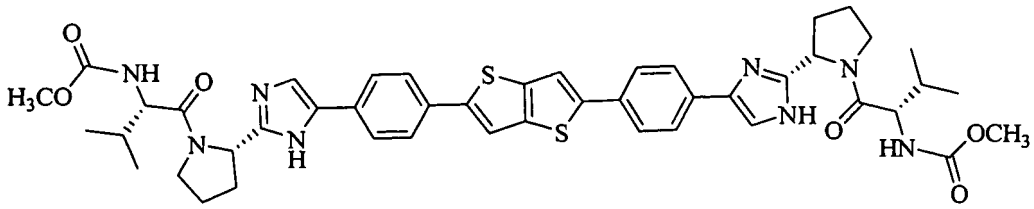
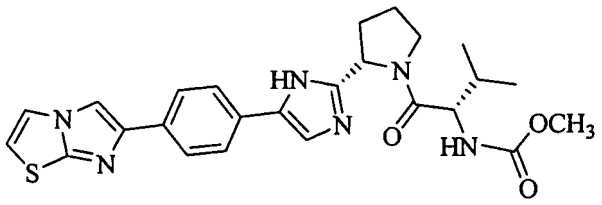
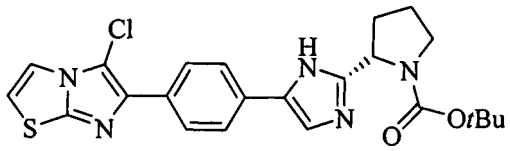
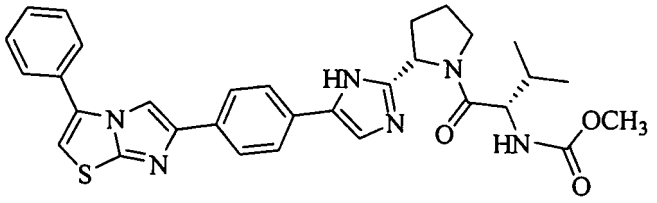
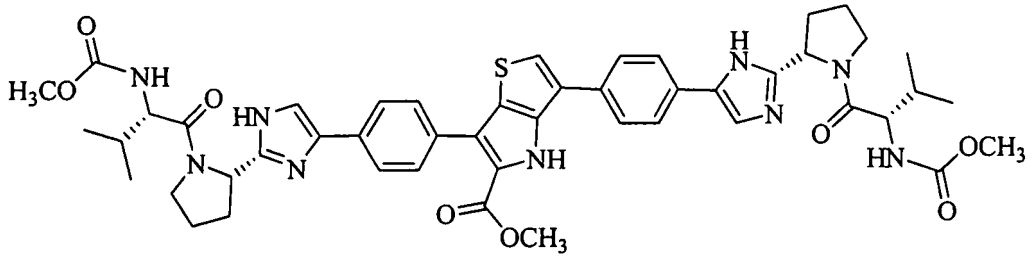
A125	 ;
A126	 ;
A127	 ;
A128	 ;
A129	 ;
A130	 ;

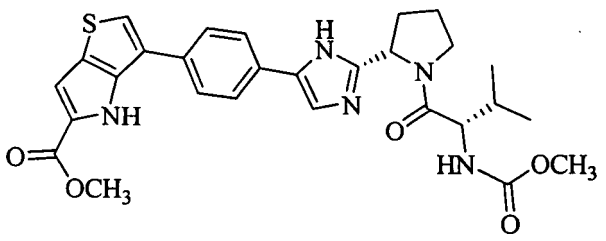
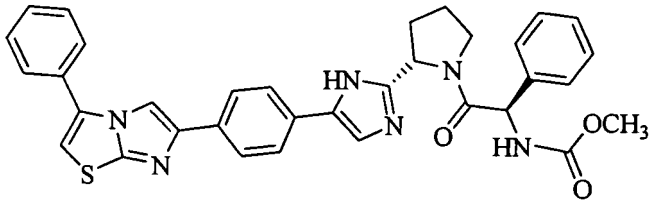
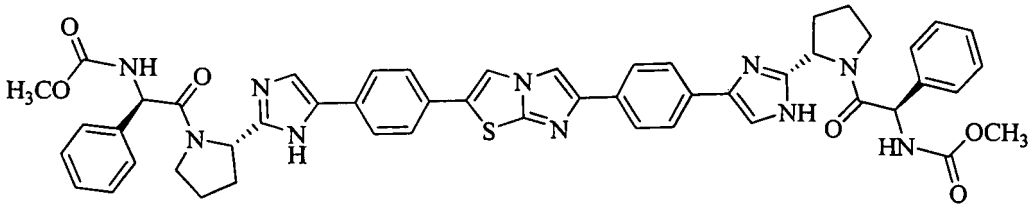
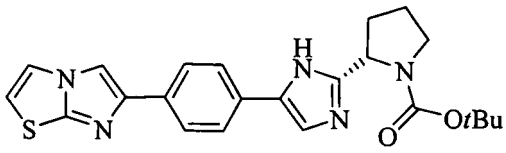
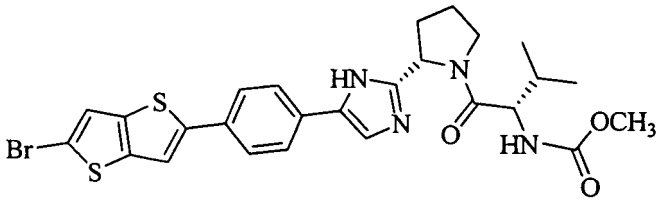
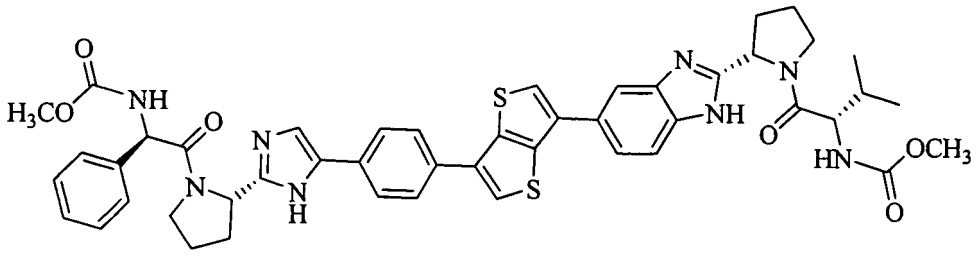
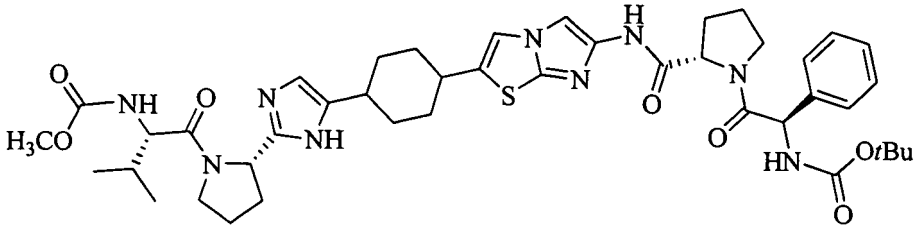
A131	 ;
A132	 ;
A133	 ;
A134	 ;
A135	 ;
A136	 ;

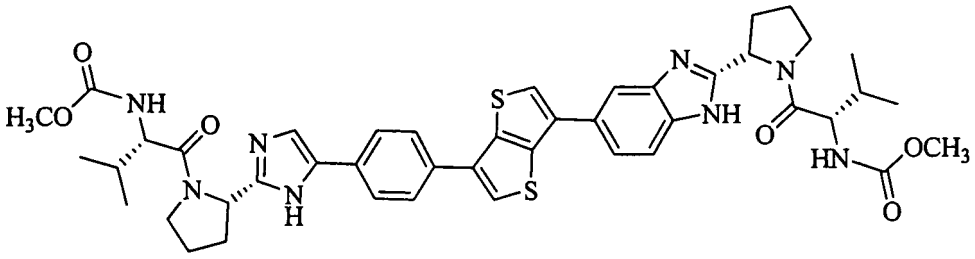
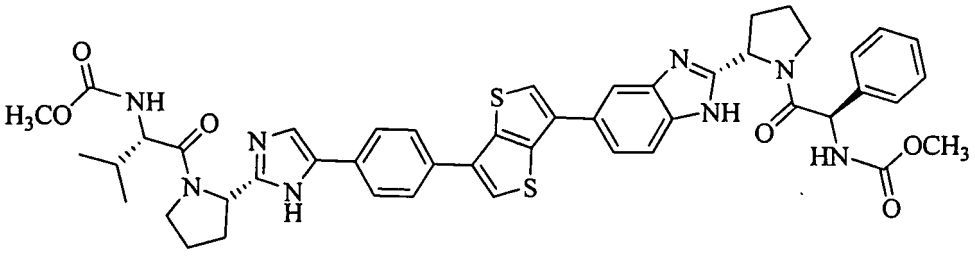
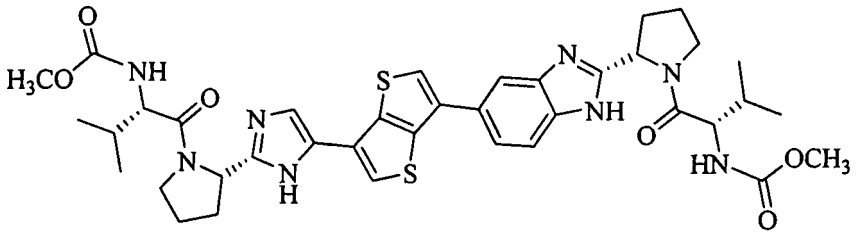
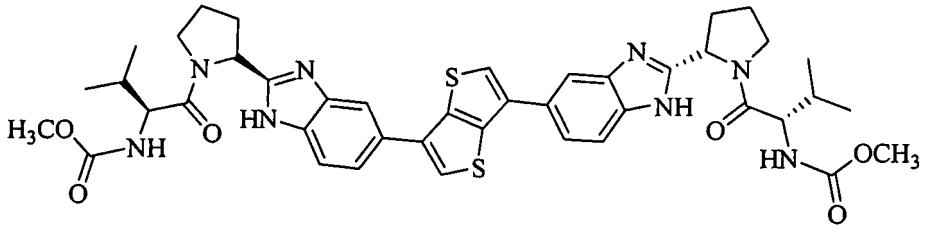
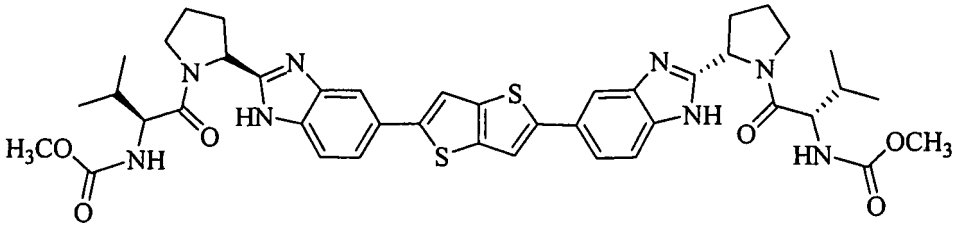
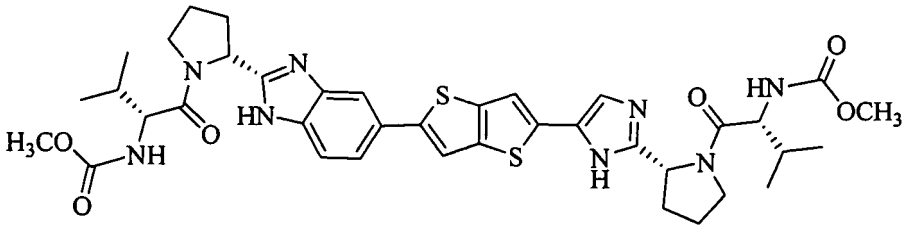
A137	 ;
A138	 ;
A139	 ;
A140	 ;
A141	 ;
A142	 ;

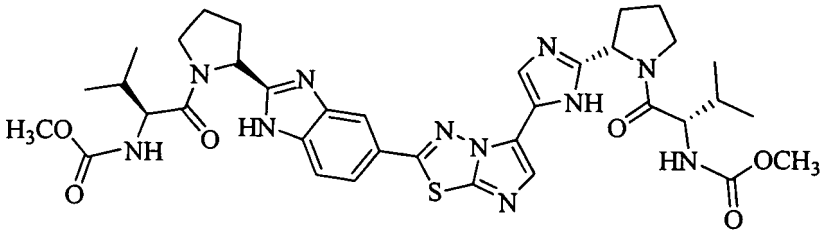
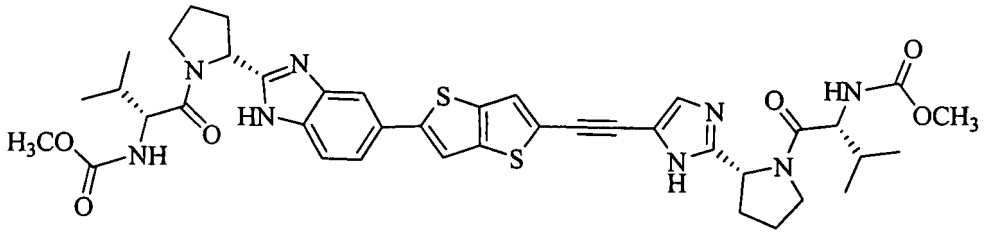
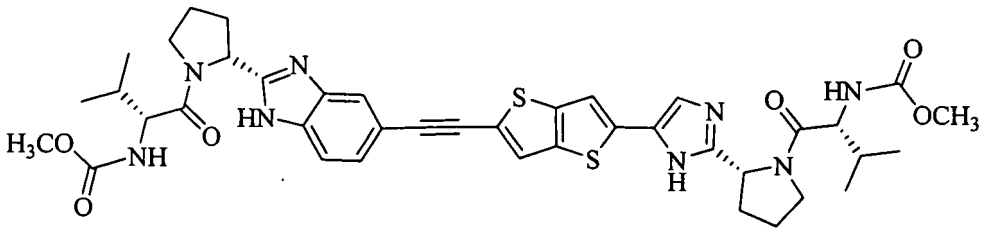
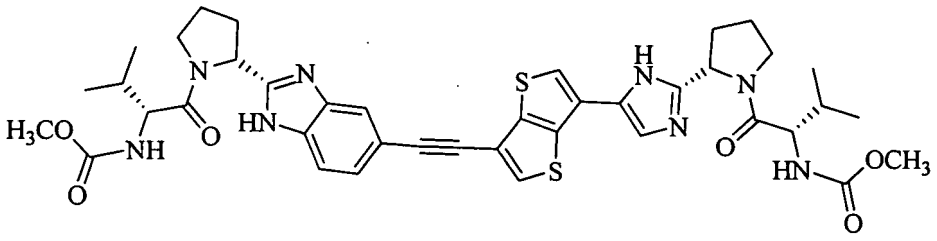
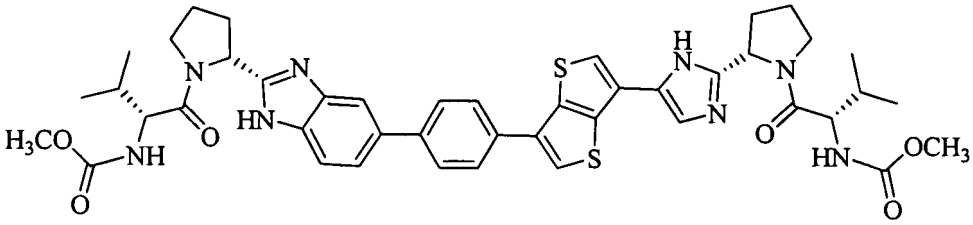
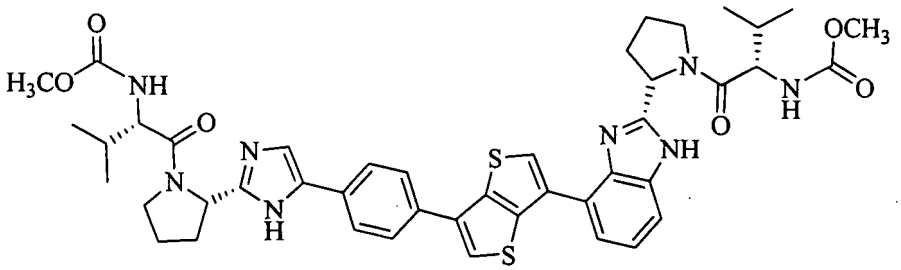
A143	 ;
A144	 ;
A145	 ;
A146	 ;
A147	
A148	 ;
A149	 ;

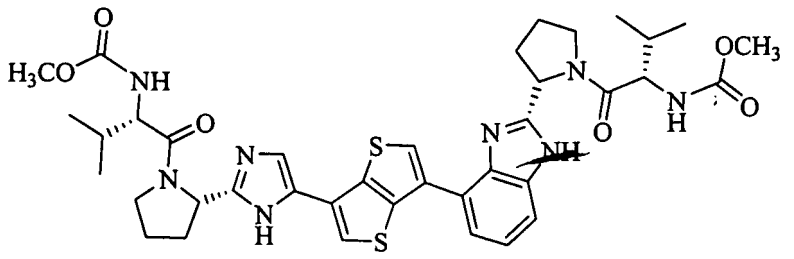
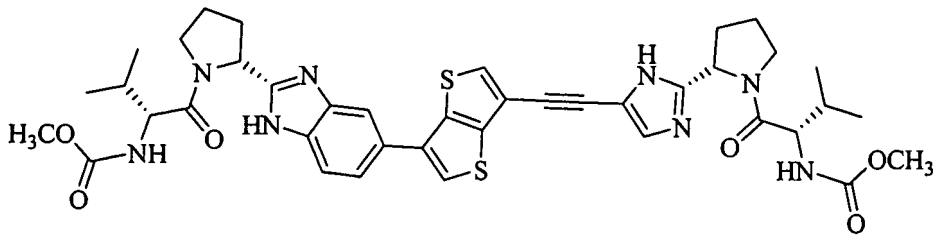
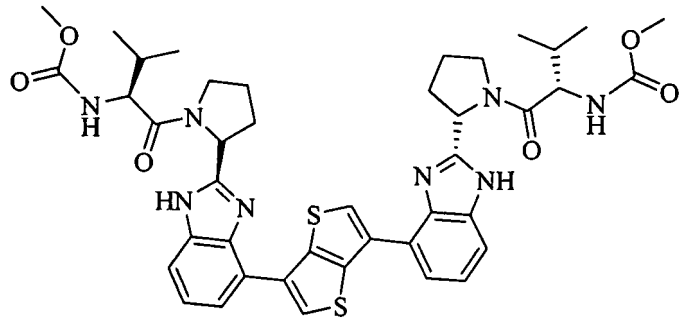
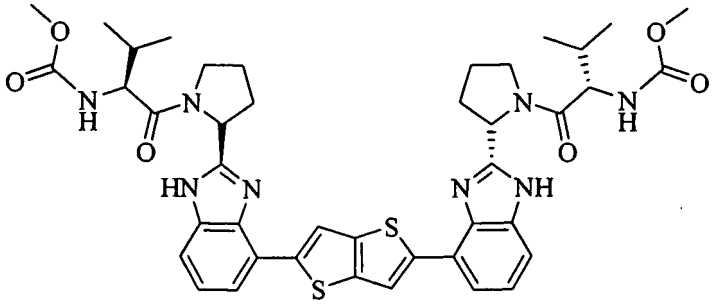
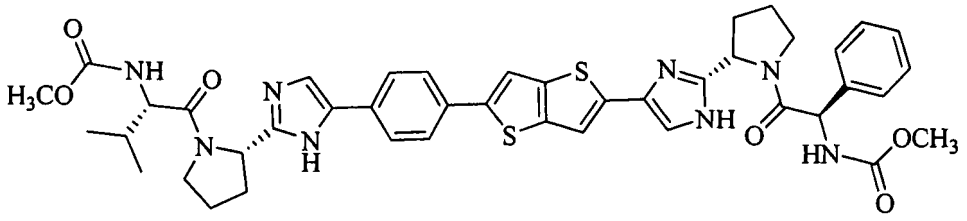
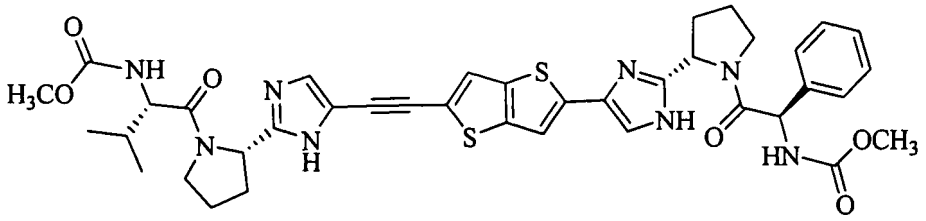
A150	 ;
A151	 ;
A152	 ;
A153	 ;
A154	 ;
A155	 ;
A156	 ;

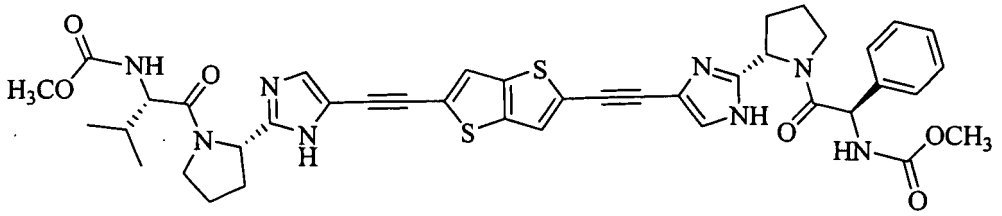
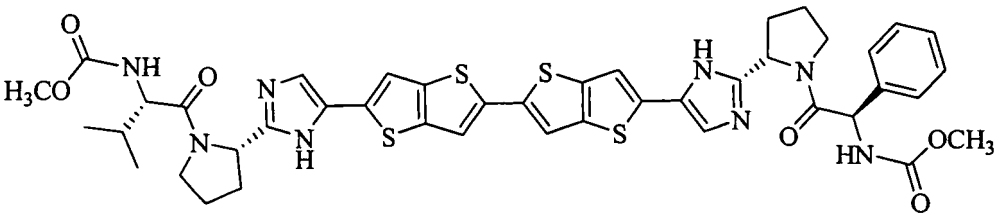
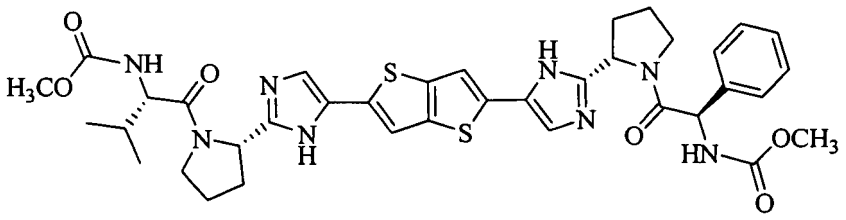
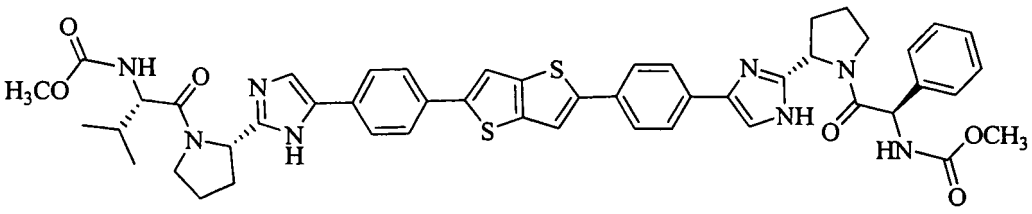
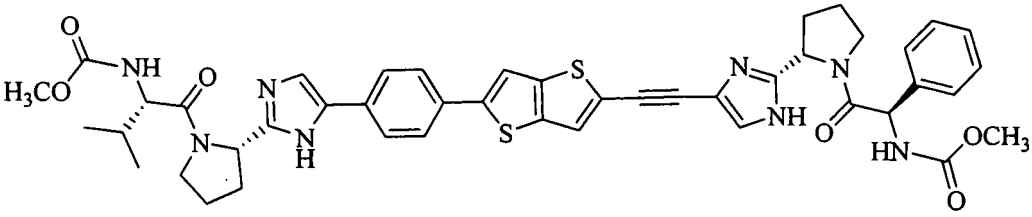
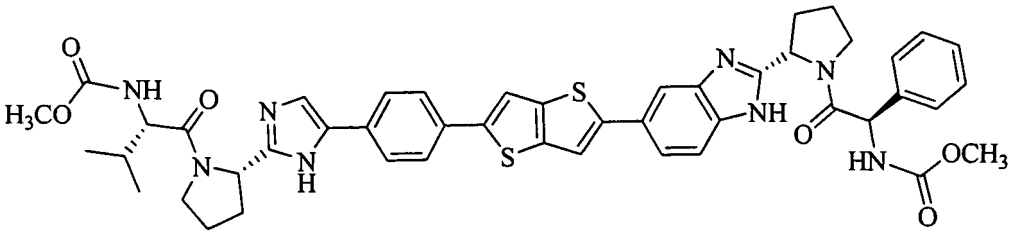
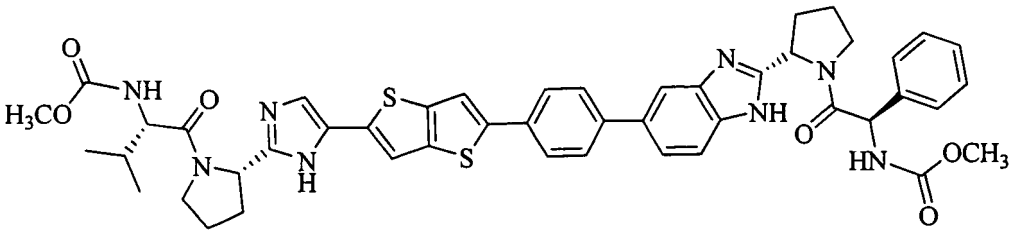
A157	 ;
A158	 ;
A159	 ;
A160	 ;
A161	 ;
A162	 ;
A163	 ;

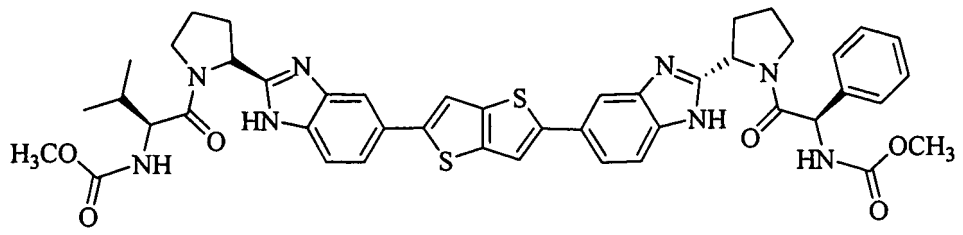
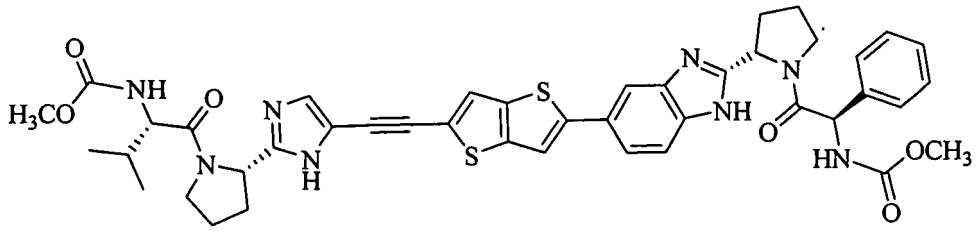
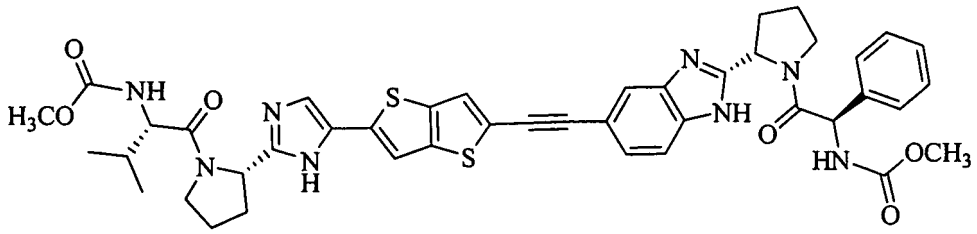
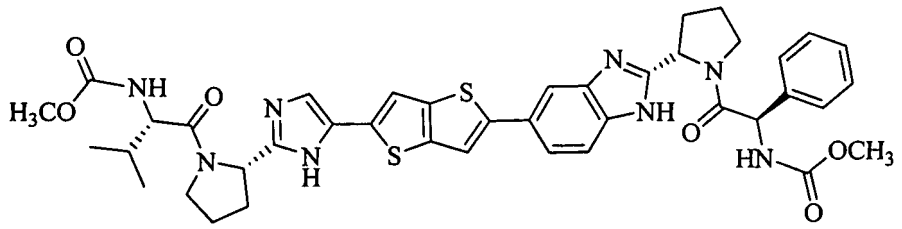
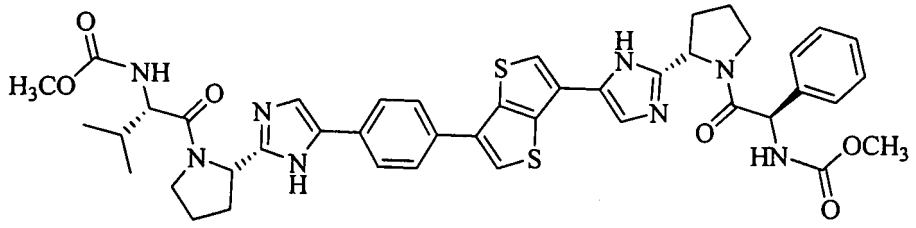
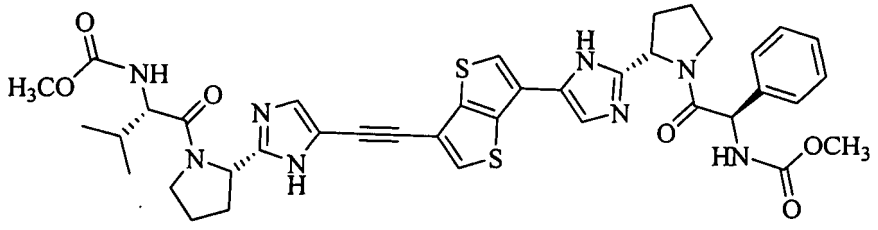
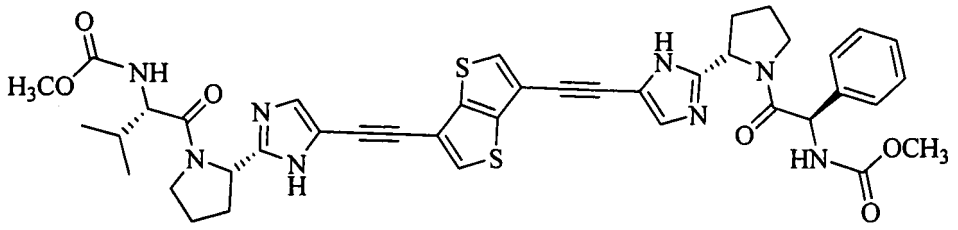
A164	 ;
A165	 ;
A166	 ;
A167	 ;
A168	 ;
A169	 ;
A170	 ;

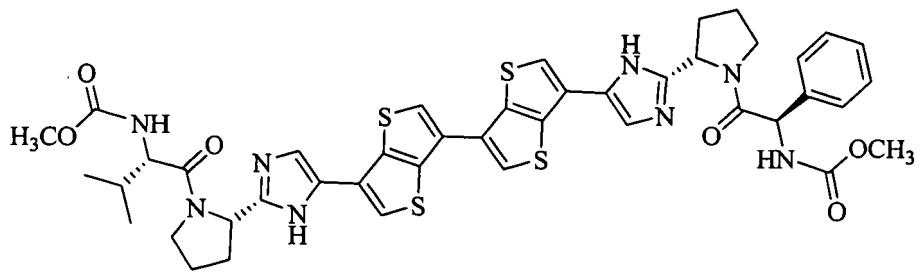
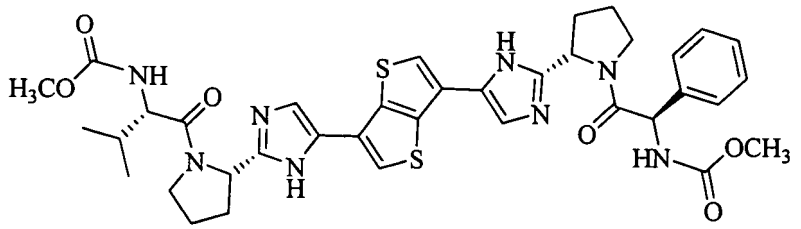
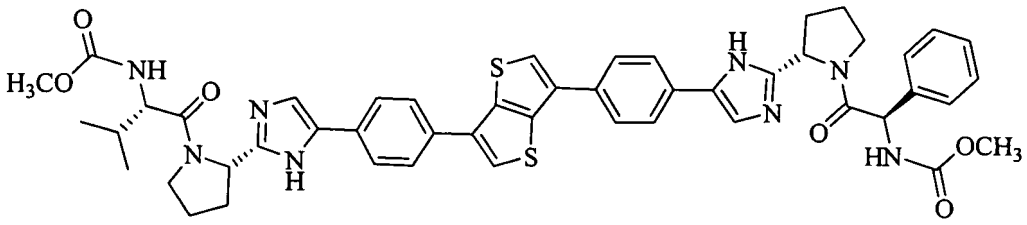
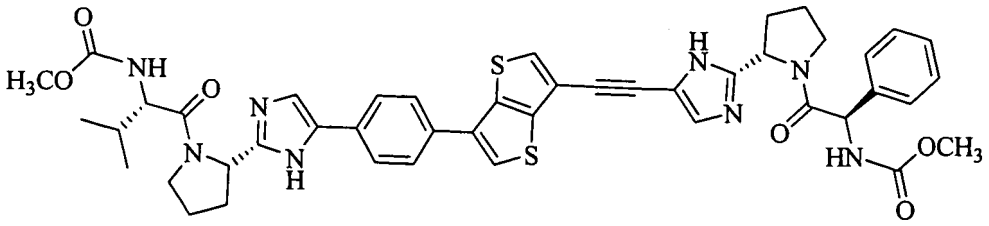
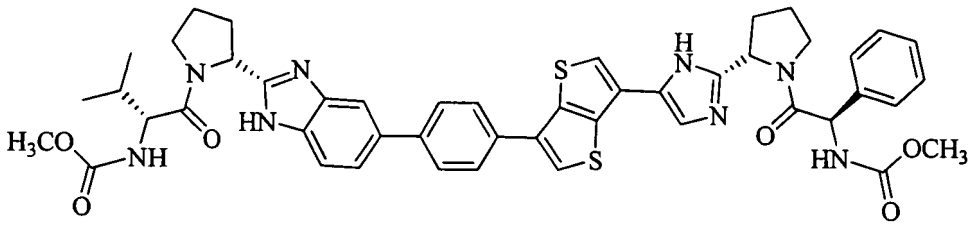
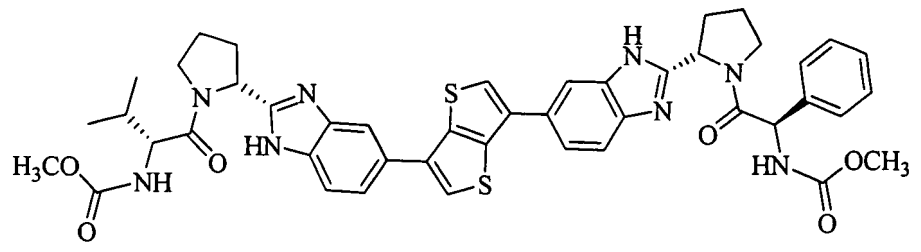
A171	 ;
A172	 ;
A173	 ;
A174	 ;
A175	 ;
A176	 ;

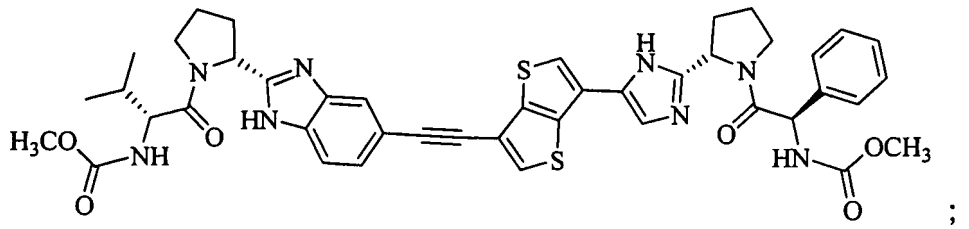
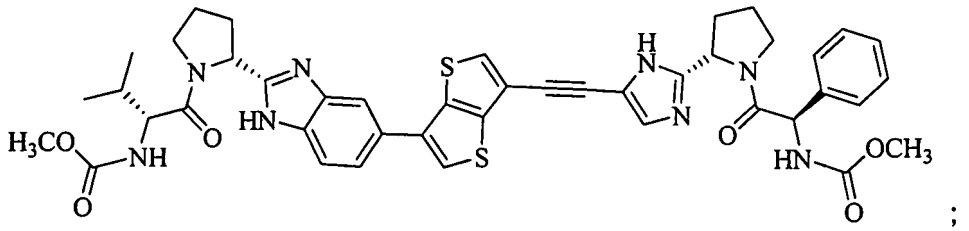
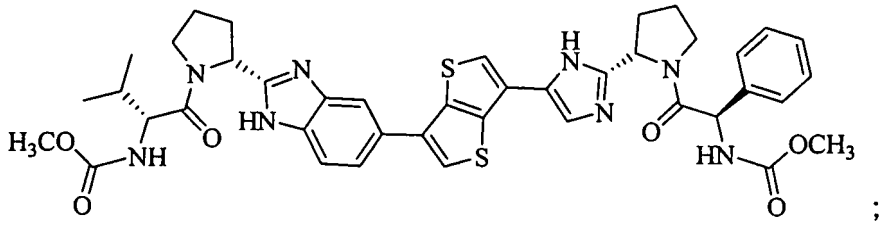
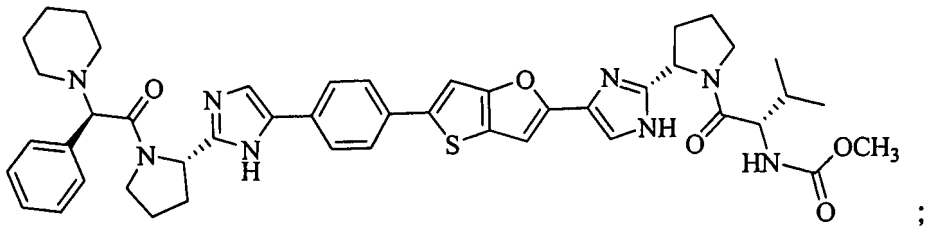
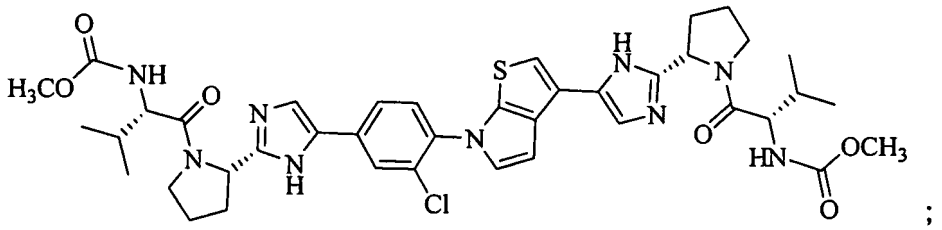
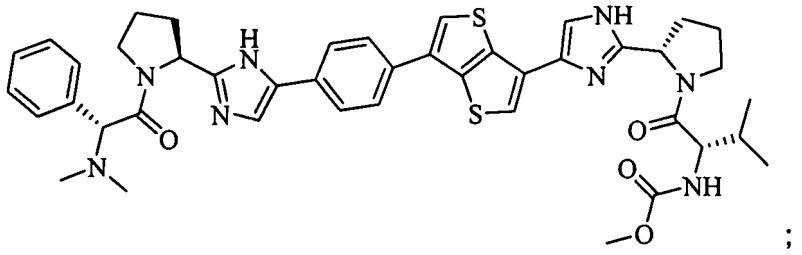
A177	 ;
A178	 ;
A179	 ;
A180	 ;
A181	 ;
A182	 ;

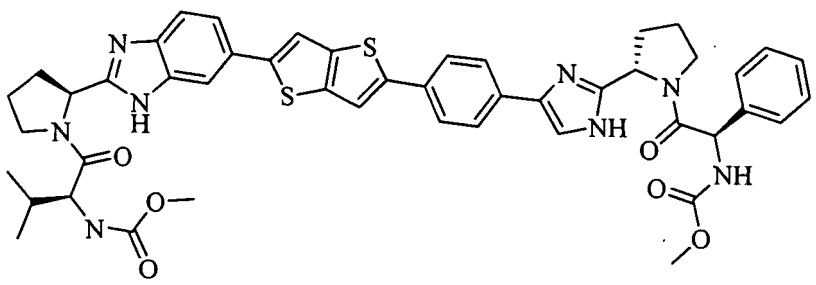
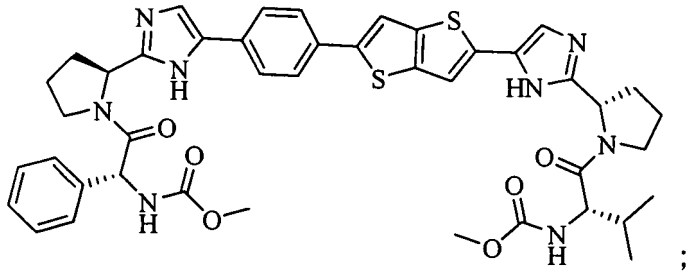
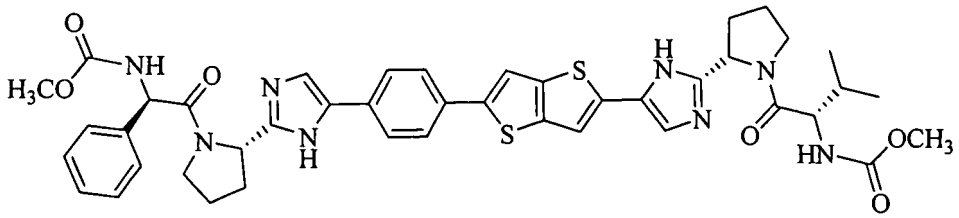
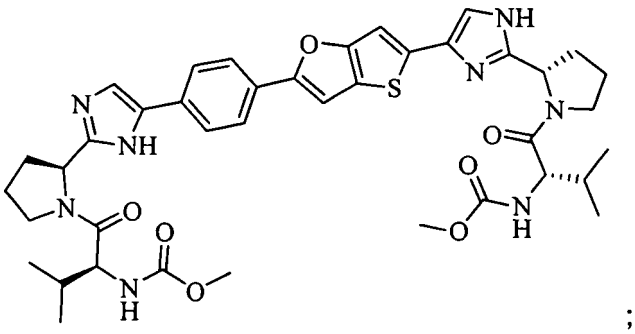
A183	 ;
A184	 ;
A185	 ;
A186	 ;
A187	 ;
A188	 ;

A189	 ;
A190	 ;
A191	 ;
A192	 ;
A193	 ;
A194	 ;
A195	 ;

A196	 ;
A197	 ;
A198	 ;
A199	 ;
A200	 ;
A201	 ;
A202	 ;

A203	 ;
A204	 ;
A205	 ;
A206	 ;
A207	 ;
A208	 ;

A209	 ;
A210	 ;
A211	 ;
A212	 ;
A213	 ;
A214	 ;

A215	 ;
A216	 ;
A217	 ；及
A218	 ;

及其同位素變化形式；及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。

57. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至56中任一項之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

58. 如請求項57之醫藥組合物，其進一步包含第二抗病毒劑。

59. 如請求項58之醫藥組合物，其中該第二抗病毒劑係選自由干擾素、病毒唑(ribavirin)、介白素、NS3蛋白酶抑制

劑、半胱胺酸蛋白酶抑制劑、菲醌、噻唑啶、苯甲醯苯胺、解螺旋酶抑制劑、聚合酶抑制劑、核苷酸類似物、黴膠毒素(**gliotoxin**)、淺藍菌素(**cerulenin**)、反義硫代磷酸酯寡去氧核苷酸、IRES依賴性轉譯抑制劑及核糖核酸酶組成之群。

60. 如請求項59之醫藥組合物，其中該第二抗病毒劑為干擾素。

61. 如請求項60之醫藥組合物，其中該干擾素係選自由聚乙二醇化干擾素α 2a、複合干擾素(interferon alfacon-1)、天然干擾素、白蛋白干擾素(albuferon)、干擾素β-1a、ω干擾素、干擾素α、干擾素γ、干擾素τ、干擾素δ及干擾素γ-1b組成之群。

62. 如請求項57至61中任一項之醫藥組合物，其中該組合物經調配以供單劑量投藥。

63. 如請求項57至62中任一項之醫藥組合物，其中該組合物經調配為口服、非經腸或經靜脈內劑型。

64. 如請求項63之醫藥組合物，其中該口服劑型為錠劑或膠囊。

65. 如請求項57至64中任一項之醫藥組合物，其中該化合物係以約0.5毫克/天至約1,000毫克/天之劑量投藥。

66. 一種治療或預防個體之HCV感染的方法，該方法包含向該個體投與如請求項1至56中任一項之化合物或如請求項57至65中任一項之醫藥組合物。

67. 一種治療、預防或改善個體中與HCV感染相關之肝疾病

或病症之一或多種症狀的方法，該方法包含對該個體投與如請求項1至56中任一項之化合物或如請求項57至65中任一項之醫藥組合物。

68. 如請求項66或67之方法，其中該方法包含以組合或交替方式對該個體投與第二抗病毒劑。

69. 如請求項68之方法，其中該第二抗病毒劑係選自由干擾素、病毒唑、金剛烷胺、介白素、NS3蛋白酶抑制劑、半胱胺酸蛋白酶抑制劑、菲醌、噻唑啶、苯甲醯苯胺、解螺旋酶抑制劑、聚合酶抑制劑、核苷酸類似物、黴酚毒素、淺藍菌素、反義硫代磷酸酯寡去氧核苷酸、IRES依賴性轉譯抑制劑及核糖核酸酶組成之群。

70. 如請求項69之方法，其中該第二抗病毒劑為干擾素。

71. 如請求項70之方法，其中該干擾素係選自由聚乙二醇化干擾素α 2a、複合干擾素(interferon alfacon-1)、天然干擾素、白蛋白干擾素、干擾素β-1a、ω干擾素、干擾素α、干擾素γ、干擾素τ、干擾素δ及干擾素γ-1b組成之群。

72. 如請求項67至71中任一項之方法，其中該個體為人類。

73. 一種抑制宿主中病毒複製之方法，其包含使該宿主與如請求項1至56中任一項之化合物或如請求項57至65中任一項之醫藥組合物接觸。

74. 如請求項73之方法，其中該宿主為人類。

75. 如請求項73之方法，其中該宿主為細胞。

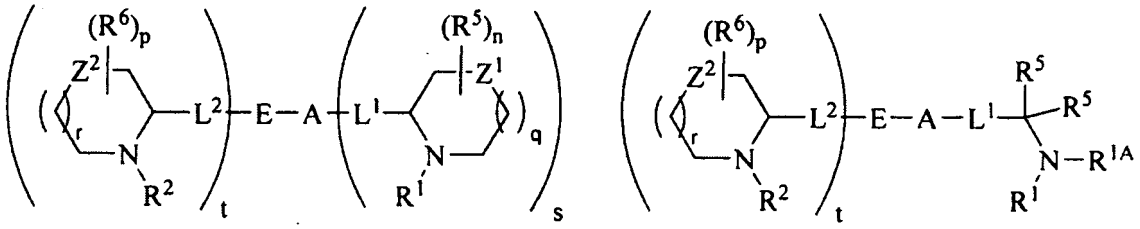
76. 一種抑制病毒複製之方法，其包含使該病毒與如請求項

四、指定代表圖：

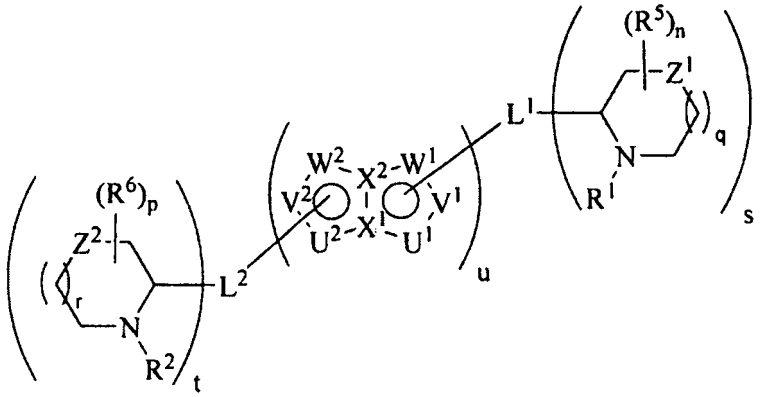
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)　　(IA)

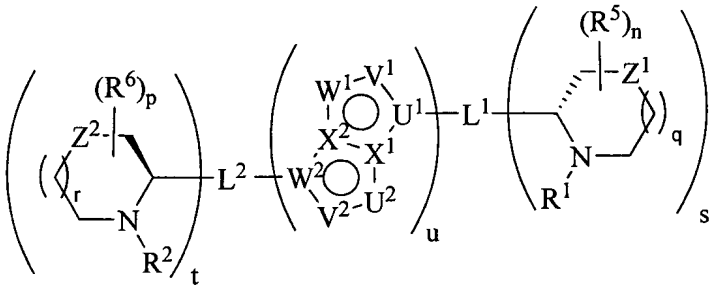


(IB)

100 7 18 修正 補充

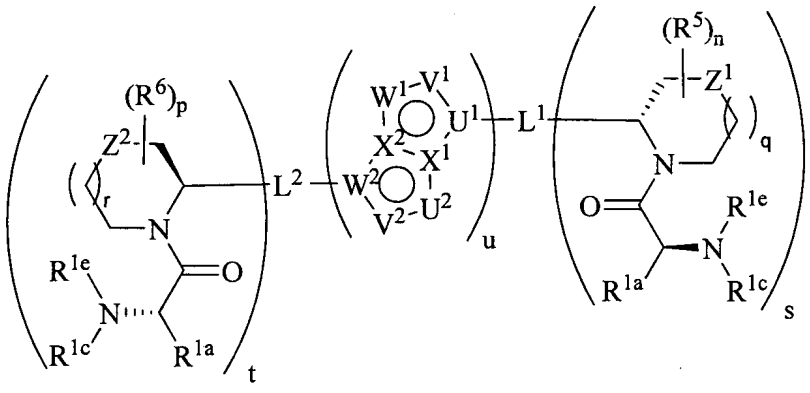
$-OS(O)_2R^e$、$-OS(O)NR^fR^g$、$-OS(O)_2NR^fR^g$、$-NR^fR^g$、$-NR^eC(O)R^h$、$-NR^eC(O)OR^f$、$-NR^eC(O)NR^fR^g$、$-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)R^h$、$-NR^eS(O)_2R^h$、$-NR^eS(O)NR^fR^g$、$-NR^eS(O)_2NR^fR^g$、$-SR^e$、$-S(O)R^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)NR^fR^g$及$-S(O)_2NR^fR^g$；其中各R^e、R^f、R^g及R^h獨立地為(i)氫；(ii)C_{1-6}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

2. 如請求項1之化合物，其具有式IIIBa之結構：



(IIIBa)

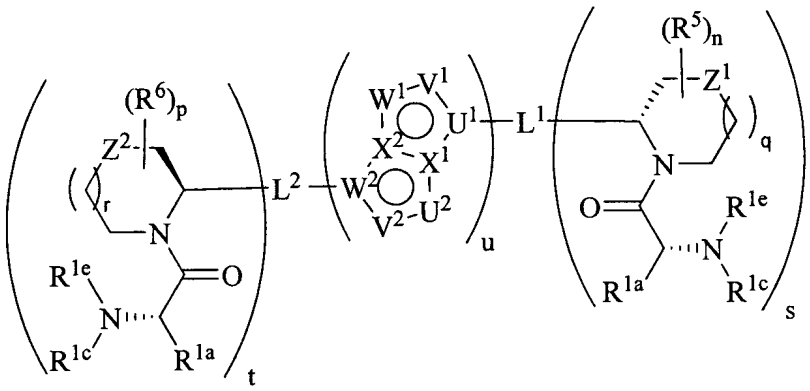
3. 如請求項1之化合物，其具有式IIIBb之結構：



(IIIBb)

其中各R^{1e}獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個取代基Q取代；或(c)$-C(O)R^{1b}$、$-C(O)OR^{1b}$或$-C(O)NR^{1b}R^{1d}$。

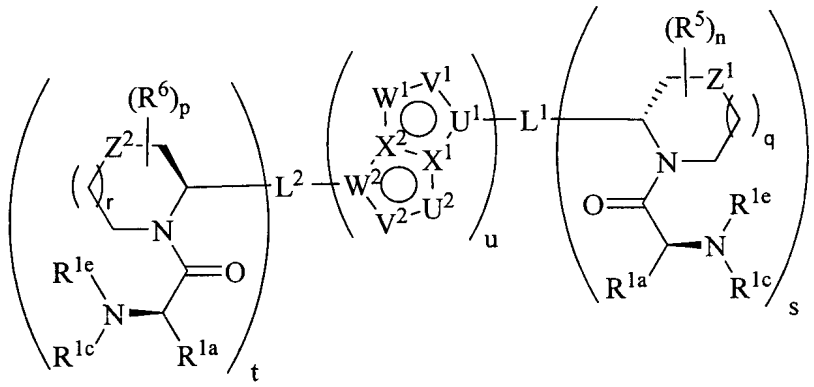
4. 如請求項1之化合物，其具有式IIIBc之結構：



(IIIBc)

其中各R^{1e}獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個取代基Q取代；或(c)$-C(O)R^{1b}$、$-C(O)OR^{1b}$或$-C(O)NR^{1b}R^{1d}$。

5. 如請求項1之化合物，其具有式IIIBd之結構：



(IIIBd)，

其中各R^{1e}獨立地為(a)氫；(b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、C_{6-14}芳基、C_{7-15}芳烷基、雜芳基或雜環基，各自視情況經一或多個取代基Q取代；或(c)$-C(O)R^{1b}$、$-C(O)OR^{1b}$或$-C(O)NR^{1b}R^{1d}$。

6. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中U^2為S。

7. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中W^1為S。

8. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中W^1為O。