



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I428332 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：099118427

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 07 日

(51)Int. Cl. : C07D401/10 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/09 美國

61/185,460

2009/11/21 美國

61/263,351

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：弗達科 賈維爾 文森 FIDALGO, JAVIER DE VICENTE (ES)；李 吉米 LI, JIM (US)；夏歐菲德 雷恩 葛瑞 SCHOENFELD, RYAN CRAIG (US)；泰拉瑪斯 法蘭西斯可 艾維爾 TALAMAS, FRANCISCO XAVIER (US)；泰葛利 裘夏許 保羅 格吉利 TAYGERLY, JOSHUA PAUL GERGELY (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 01/85172A1

審查人員：黃文延

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 0 頁

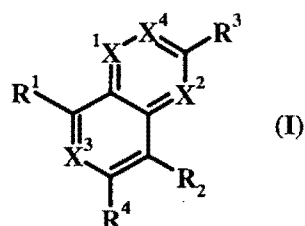
(54)名稱

雜環抗病毒化合物

HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS

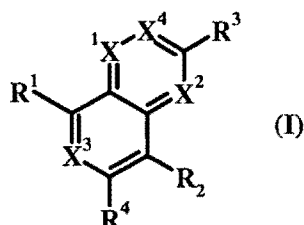
(57)摘要

具有式 I 之化合物，其中



其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ 及 X^4 均如本文定義，係為 C 型肝炎病毒 NS5b 聚合酶抑制劑。亦揭示治療 HCV 感染與抑制 HCV 複製之組合物及方法。

Compounds having the formula I wherein



wherein $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ and X^4 and as defined herein are Hepatitis C virus NS5b polymerase inhibitors. Also disclosed are compositions and methods for treating an HCV infection and inhibiting HCV replication.

公告本

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：99118427

※ 申請日：99.6.07

※ IPC 分類：~~C07D~~; ~~C07C~~; A61K 31/4767

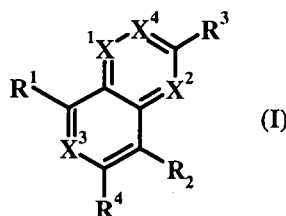
一、發明名稱：(中文/英文)

雜環抗病毒化合物

HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

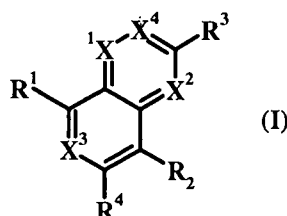
具有式 I 之化合物，其中



其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ 及 X^4 均如本文定義，係為 C 型肝炎病毒 NS5b 聚合酶抑制劑。亦揭示治療 HCV 感染與抑制 HCV 複製之組合物及方法。

三、英文發明摘要：

Compounds having the formula I wherein



wherein $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ and X^4 and as defined herein are Hepatitis C virus NS5b polymerase inhibitors. Also disclosed are compositions and methods for treating an HCV infection and inhibiting HCV replication.

[S]

四、指定代表圖：

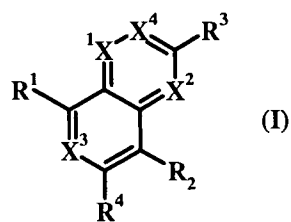
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

1. 本代表圖之元件符號簡單說明：

2. 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：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係提供式I非核苷化合物及其特定衍生物，其係為RNA依賴性RNA病毒聚合酶之抑制劑。此等化合物可用於治療RNA依賴性RNA病毒感染。其係特別可作為C型肝炎病毒(HCV) NS5B聚合酶之抑制劑，作為HCV複製之抑制劑使用，及用於治療C型肝炎感染。

【先前技術】

C型肝炎病毒為遍及全世界慢性肝病之主要原因(Boyer, N. 等人, *J. Hepatol.* 2000 32: 98-112)。被HCV感染之病患係處於發展肝硬化與後續肝細胞癌之危險下，且因此HCV為肝臟移植之主要指徵。

HCV已被分類為病毒族群黃病毒科之一員，該族群包括種屬黃病毒、瘟病毒，及肝病毒，其包括C型肝炎病毒(Rice, C. M., 黃病毒科：病毒及其複製. 在：費氏(Fields)病毒學中，編輯者：B. N. Fields, D. M. Knipe 及 P. M. Howley, Lippincott-Raven 出版社, Philadelphia, Pa., 第30章, 931-959, 1996)。HCV為有包膜之病毒，含有大約9.4 kb之正有意義單股RNA基因組。病毒基因組包含一個高度地保守5'未轉譯區域(UTR)，一個使大約3011個胺基酸之多蛋白先質編碼之長開放譯讀骨架，及一個短的3' UTR。

HCV之基因分析已確認六種主要基因型，其係分歧達超過30%之DNA順序。已區別超過30種亞型。在美國，大約70%之受感染個體具有類型1a與1b感染。類型1b為亞洲之最盛

[5]

行亞型 (X. Forns 與 J. Bukh, *Clinics in Liver Disease* **1999** 3 : 693-716 ; J. Bukh 等人, *Semin. Liv. Dis.* **1995** 15 : 41-63) 。很不幸地，類型 1 感染對療法係比類型 2 或 3 基因型較具抵抗性 (N. N. Zein, *Clin. Microbiol. Rev.*, **2000** 13 : 223-235) 。

病毒結構蛋白質包含一個殼包核酸核心蛋白質 (C)，及兩個包膜糖蛋白 E1 與 E2。HCV 亦會使兩種蛋白酶編碼，一種被 NS2-NS3 區域編碼之鋅依賴性金屬蛋白酶，與一種於 NS3 區域中編碼之絲胺酸蛋白酶。此等蛋白酶係為先質多蛋白特定區域之分裂成為成熟肽所需要。非結構性蛋白質 5 之羧基半部 (NS5B) 含有 RNA 依賴性 RNA 聚合酶。其餘非結構性蛋白質 NS4A 與 NS4B，及 NS5A (非結構性蛋白質 5 之胺基末端半部) 之功能，仍然未知。咸信被 HCV RNA 基因組編碼之大部份非結構性蛋白質係涉及 RNA 複製。

目前，有限數目之經許可療法可用於治療 HCV 感染。關於治療 HCV 感染及抑制 HCV NS5B 聚合酶活性之新穎與現有治療途徑已被回顧：R. G. Gish, *Sem. Liver. Dis.*, **1999** 19 : 5 ; Di Besceglie, A. M. 與 Bacon, B. R., *Scientific American*, **1999** 年 10 月 80-85 ; G. Lake-Bakaar, 關於慢性 C 型肝炎病毒肝病之現行與未來療法, *Curr. Drug Targ. Infect Dis.* **2003** 3(3) : 247-253 ; P. Hoffmann 等人, 關於 C 型肝炎病毒感染之實驗療法之最近專利 (1999-2002), *Exp. Opin. Ther. Patents* **2003** 13(11) : 1707-1723 ; M. P. Walker 等人, 關於慢性 C 型肝炎治療之有希望候選者, *Exp. Opin. Investing. Drugs* **2003** 12(8) : 1269-1280 ; S.-L. Tan 等人, C 型肝炎治療劑：目前狀態與浮現策略, *Nature Rev. Drug Discov.* **2002** 1 : 867-881 ; J. Z.

Wu 與 Z. Hong, 以 NS5B RNA 依賴性 RNA 聚合酶作為標的用於抗-HCV 化學療法, *Curr. Drug Targ. - Infect. Dis.* **2003** 3(3): 207-219。

三唑核苷 (1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-羥甲基-四氫-呋喃-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3-羧酸鹽胺; 病毒唑 (Virazole)[®]) 為合成、非干擾素引致、廣效抗病毒核苷類似物。三唑核苷具有抵抗數種 DNA 與 RNA 病毒包括黃病毒科之活體外活性 (Gary L. Davis. *Gastroenterology* **2000** 118: S104-S114)。雖然在單一療法中, 三唑核苷會減少 40% 病患中之血清轉胺酶含量至正常, 但其不會降低 HCV-RNA 之血清含量。三唑核苷亦顯示顯著毒性, 且已知會引致貧血。維拉密啉 (Viramidine) 為三唑核苷前體藥物, 其係在肝細胞中藉由腺苷脫胺酶轉化成三唑核苷 (J. Z. Wu, *Antivir. Chem. Chemother.* **2006** 17(1): 33-9)。

干擾素 (IFN) 已被用於治療慢性肝炎, 歷經接近十年。IFN 為藉由免疫細胞所產生之糖蛋白, 以回應病毒感染。兩種不同類型之干擾素係經辨識: 類型 1 包括數種干擾素 α 與一種干擾素 β , 類型 2 包括干擾素 γ 。類型 1 干擾素主要係藉由受感染之細胞所產生, 並保護鄰近細胞免於重新感染。IFN 係抑制許多病毒之病毒複製, 包括 HCV, 且當作為 C 型肝炎感染之單獨治療使用時, IFN 會壓抑血清 HCV-RNA 至不可測得程度。此外, IFN 會使血清轉胺酶含量正常化。很不幸地, IFN 之作用為暫時。療法之停止會造成 70% 復發率, 且僅 10-15% 顯示持續病毒學回應, 具有正常血清丙胺酸轉移酶含量 (Davis, Luke-Bakaar, 同前文出處)。

早期 IFN 療法之一項限制為蛋白質自血液之快速清除。

[S]

IFN 以聚乙二醇 (PEG) 之化學衍化作用已造成具有實質上經改良藥物動力學性質之蛋白質。佩加西斯 (PEGASYS)[®] 為共軛物干擾素 α -2a 與 40 kD 分枝狀單-甲氧基 PEG，而 PEG-INTRON[®] 為干擾素 α -2b 與 12 kD 單-甲氧基 PEG 之共軛物 (B. A. Luxon 等人, *Clin. Therap.* **2002** 24(9): 1363-1383; A. Kozlowski 與 J. M. Harris, *J. Control. Release* **2001** 72: 217-224)。

HCV 使用三唑核苷與干擾素- α 之組合療法目前係為關於 HCV 之最適宜療法。合併三唑核苷與 PEG-IFN (下文) 會在 54-56% 之具有類型 1 HCV 之病患中造成持續病毒回應 (SVR)。SVR 對於類型 2 與 3 HCV 係趨近 80% (Walker, 同前文出處)。很不幸地，組合療法亦會產生副作用，其係造成臨床挑戰。抑鬱、流行性感冒狀病徵及皮膚反應係與皮下 IFN- α 有關聯，而溶血性貧血係與以三唑核苷之持續治療有關聯。

關於藥物發展作為抗-HCV 治療劑之許多潛在分子標的目前已被確認，包括但不限於 NS2-NS3 自蛋白酶、NS3 蛋白酶、NS3 解螺旋酶及 NS5B 聚合酶。RNA 依賴性 RNA 聚合酶係為單股正面有意義 RNA 基因組之複製所絕對必須。此酵素已在醫藥化學師中引出重要興趣。

核苷抑制劑可充作鏈終止劑或會干擾核苷酸結合至聚合酶之競爭性抑制劑。為充作鏈終止劑，核苷類似物必須在活體內被細胞吸收，且於活體內被轉化成其三磷酸鹽形式，以競爭作為聚合酶核苷酸結合位置上之受質。此轉化成三磷酸鹽通常係藉由會對任何核苷賦予其他結構限制之細胞激酶所媒介。此外，此對磷酸化作用之需要係將核苷作為

HCV 複製抑制劑之直接評估限制於細胞為基礎之檢測 (J. A. Martin 等人, 美國專利 6,846,810; C. Pierra 等人, *J. Med. Chem.* **2006** 49(22): 6614-6620; J. W. Tomassini 等人, *Antimicrob. Agents and Chemother.* **2005** 49(5): 2050; J. L. Clark 等人, *J. Med. Chem.* **2005** 48(17): 2005)。

本發明之化合物及其異構形式以及其藥學上可接受之鹽當與彼此及與其他生物活性劑合併使用時, 亦可用於治療與預防病毒感染, 特別是C型肝炎感染, 及在有生命宿主中之疾病, 該活性劑包括但不限於以下所組成之組群, 干擾素、經PEG化之干擾素、三唑核苷、蛋白酶抑制劑、聚合酶抑制劑、小干擾RNA化合物、反有意義化合物、核苷酸類似物、核苷類似物、免疫球蛋白、免疫調劑劑、肝保護劑、消炎劑、抗生素、抗病毒劑及抗傳染化合物。此種組合療法亦可包括與其他藥用劑或強化劑同時或相繼提供本發明化合物, 譬如三唑核苷及相關化合物、金剛胺及相關化合物, 各種干擾素, 例如干擾素- α 、干擾素- β 、干擾素 γ 等, 以及干擾素之替代形式, 譬如經PEG化之干擾素。此外, 三唑核苷與干擾素之組合可以使用至少一種本發明化合物之另一種組合療法投予。

目前在發展中之其他干擾素包括白干擾素- α -2b (阿布非隆 (Albuzeron))、具有 DUROS 之 IFN- ω 、LOCTERONTM 及干擾素- α -2b XL。當此等及其他干擾素抵達市場時, 係期望其在使用本發明化合物之組合療法上之用途。

HCV 聚合酶抑制劑係為關於藥物發現之另一種標的, 且

在發展中之化合物包括 R-1626、R-7128、IDX184/IDX102、PF-868554 (Pfizer)、VCH-759 (ViroChem)、GS-9190 (Gilead)、A-837093 與 A-848837 (Abbot)、MK-3281 (Merck)、GSK949614 與 GSK625433 (Glaxo)、ANA598 (Anadys)、VBY 708 (ViroBay)。

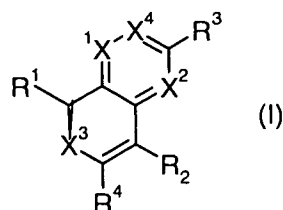
HCV NS3 蛋白酶之抑制劑亦已被確認為潛在地可用於治療 HCV。在臨床試驗中之蛋白酶抑制劑包括 VX-950 (特拉普瑞維 (Telaprevir), Vertex)、SCH503034 (Brocprevir, Schering)、TMC435350 (Tibotec/Medivir) 及 ITMN-191 (Intermune)。在發展之較早期階段中之其他蛋白酶抑制劑包括 MK7009 (Merck)、BMS-790052 (Bristol Myers Squibb)、VBY-376 (Virobay)、IDXSCA/IDXSCB (Idenix)、BI12202 (Boehringer)、VX-500 (Vertex)、PHX1766 Phenomix)。

在研究中之關於抗-HCV 療法之其他標的，係包括會抑制 RNA 結合至 NS5b 之環菲林 (cyclophilin) 抑制劑、尼塔唑奈得 (nitazoxanide)、謝果西維 (Celgosivir) (Migenix)、 α -葡萄糖苷酶-1 之抑制劑、卡斯蛋白酶抑制劑、通行稅似受體催動劑，及免疫刺激劑，譬如札遲辛 (Zadaxin) (SciClone)。

【發明內容】

目前沒有 C 型肝炎病毒 (HCV) 之預防治療，且存在僅抵抗 HCV 之目前經許可之療法係為有限。新穎醫藥化合物之設計與發展係為必須。

於本發明之一方面，係提供根據式 I 之化合物：



其中

X^1 為 N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ；或

X^1 與 X^2 為 N，且 X^3 與 X^4 為 CR^5 ；或

X^1 、 X^2 及 X^4 為 CR^5 ，且 X^3 為 N；或

X^1 與 X^4 為 N，且 X^2 與 X^3 為 CR^5 ；或

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ；

R^1 為 (a) 雜芳基，選自下列組成之組群：吡啶基、2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基、3-酮基-3,4-二氫-吡啶-2-基、3-酮基-2,3-二氫-噻吡-4-基、2-酮基-1,2-二氫-嘧啶-4-基、6-酮基-1,6-二氫-[1,2,4]三吡-5-基、2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基、2-酮基-2(H)-吡啶-1-基、6-酮基-6H-噻吡-1-基、6-酮基-6H-嘧啶-1-基及 2-酮基-2H-吡啶-1-基，該雜芳基係視情況被鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $X^1(CH_2)_{1-6}CO_2H$ 或 $X^1-(CH_2)_{2-6}NR^gR^h$ 取代，或；

(b) 雜環基，選自下列組成之組群：2-酮基-四氫-嘧啶-1-基、2-酮基-四氫咪唑-1-基、2-酮基-六氫吡啶-1-基、2-酮基-四氫吡咯-1-基、2,6-二酮基-四氫-嘧啶-1-基、2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基及 2,5-二酮基-四氫咪唑-1-基以及 2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基或鹵素；

R^3 為 (a) 芳基，

(b) 雜芳基，其中該芳基或該雜芳基係視情況獨立地被一至三個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、 C_{1-6}

烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羥烷基、鹵素、 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 、氰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、胺甲鹽基、 N -烷基胺甲鹽基、 N,N -二烷基胺甲鹽基、 $(CH_2)_{0-3}CO_2H$ 、 SO_2NH_2 、 C_{1-6} 烷基亞磺鹽基及 C_{1-6} 烷基磺鹽基

(c) NR^aR^b ,

(d) 氫 ,

(e) 鹵素

或 (f) $-X(R^7)[C(R^6)_{2-6}NR^eR^f$, 其中 X 為 O 或 NR^7 , 且

R^7 為 氫 或 C_{2-4} 烷基 ,

R^6 於 各 存 在 處 係 獨 立 為 氫、 C_{1-3} 烷基 , 或

在 相 同 碳 上 之 兩 個 R^6 殘 基 為 C_{2-5} 伸 烷 基 , 或

在 不 同 碳 上 之 兩 個 R^6 殘 基 為 C_{1-4} 伸 烷 基 ;

R^a 與 R^b 伴 隨 著 彼 等 所 連 接 之 氮 為 環 狀 胺 , 獨 立 地 被 一 至 三 個 基 團 取 代 , 取 代 基 獨 立 選 自 C_{1-6} 烷基、鹵素或 $(CH_2)_n-NR^eR^f$;

R^c 與 R^d 係 獨 立 為 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵 烷 基、 C_{1-6} 鹽 基、 SO_2R^8 , 其 中 R^8 為 (a) C_{1-6} 烷基 , (b) C_{1-6} 鹵 烷 基 , (c) C_{3-7} 環 烷 基 , (d) C_{3-7} 環 烷 基- C_{1-3} 烷 基 , (e) C_{1-6} 烷 氧 基- C_{1-6} 烷 基 , 或 (f) $SO_2[C(R^9)_2]_{0-6}NR^kR^l$ 、 C_{1-3} 烷 基 胺 甲 鹽 基 或 C_{1-3} 二 烷 基 胺 甲 鹽 基 ;

R^e 與 R^f , 係 獨 立 為 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵 烷 基、 C_{1-6} 鹽 基、 SO_2R^8 , 其 中 R^8 為 (a) C_{1-6} 烷基 , (b) C_{1-6} 鹵 烷 基 , (c) C_{3-7} 環 烷 基 , (d) C_{3-7} 環 烷 基- C_{1-3} 烷 基 , (e) C_{1-6} 烷 氧 基- C_{1-6} 烷 基 , 或 (f) $SO_2[C(R^9)_2]_{0-6}NR^kR^l$;

R^i 與 R^j (i) 係獨立為氫、 C_{1-3} 烷基或 $(CH_2)_{2-6}NR^gR^h$ ，或 (ii) 和彼等所連接之氮一起為 $(CH_2)_2X^5(CH_2)_2$ ，其中 X^5 為 O 或 NR^k ，且 R^k 為氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 醯基或 C_{1-3} 烷基磺醯基；

R^4 為氫、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 C_{3-5} 環烷基、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷氧基、 $CHR^{4a}R^{4b}$ 或 $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$

其中 (i) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基、 CD_3 、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-3} 羥烷基、氰基或羥基；或

(ii) 當一起採用時， R^{4a} 與 R^{4b} 一起為 C_{2-4} 伸烷基，且 R^{4c} 為氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、鹵素、 C_{1-3} 羥烷基、氰基或 C_{1-2} 氟烷基，或 R^{4a} 與 R^{4b} 和彼等所連接之碳一起為 3-環氧丙烷基或四氫呋喃-2-基；

R^5 於各存在處係獨立為氫、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基；

R^8 、 R^g 及 R^h 於各存在處係獨立為氫或 C_{1-3} 烷基；

R^k 與 R^l (i) 於各存在處係獨立為氫或 C_{1-6} 烷基，或 (ii) 和彼等所連接之氮一起， R^k 與 R^l 係形成環狀胺；

n 於各存在處係獨立為零至三；或
其藥學上可接受之鹽。

通式 I 化合物可為中性化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種治療 C 型肝炎病毒 (HCV) 病毒感染之方法，其方式是對有需要之病患投予治療上有效量之根據式 I 之化合物。此化合物可單獨投藥或與其他抗病毒化合物或免疫調劑劑共同投藥。

本發明亦提供一種在細胞中抑制 HCV 複製之方法，其方 [5]

式是以有效抑制HCV之量投予根據式I之化合物。

本發明亦提供根據式I之化合物於治療C型肝炎病毒(HCV)病毒感染或藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療C型肝炎病毒(HCV)病毒感染。此化合物可單獨投藥或與其他抗病毒化合物或免疫調制劑共同投藥。

本發明亦提供式I化合物於細胞中抑制HCV之複製或藥劑製造上之用途，該藥劑係用於在細胞中抑制HCV之複製。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含根據式I之化合物及至少一種藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

發明詳述

於本文中使用之"一個"或"一種"實體之措辭，係指一或多個該實體；例如一種化合物係指一或多種化合物或至少一種化合物。因此，"一種"(或"一個")、"一或多種"及"至少一種"可於本文中交換使用。

"如前文定義"之措辭係指關於如在發明內容或最廣義請求項中所提供之各基團之最廣泛定義。在下文所提供之所有其他具體實施例中，可存在於各具體實施例中且未明確地定義之取代基係保有發明內容中所提供之最廣泛定義。

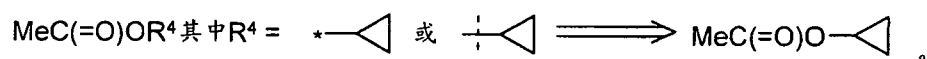
當被使用於本專利說明書中時，無論是在轉移措辭中或在請求項之本體中，"包括"與"包含"術語係欲被解釋為具有開放式意義。意即，此術語係欲被解釋為與措辭"具有至少"或"包括至少"同義。當被使用於一種方法之內文中時，"包括"一詞係意謂此方法包括至少所敘述之步驟，但可包括其他步驟。當被使用於化合物或組合物之內文中時，"包

含"一詞係意謂化合物或組合物包含至少所敘述之特徵或成份，但亦可包含其他特徵或成份。

"獨立地"一詞係於本文中用以表示變數係在任一情況中應用，不管在相同化合物內具有該相同或不同定義之變數之存在或不存在。因此，在其中R"出現兩次且係被定義為"獨立地為碳或氮"之化合物中，兩個R"可為碳，兩個R"可為氮，或一個R"可為碳，而另一個為氮。

當任何變數(例如 R¹, R^{4a}, Ar, X¹ 或 Het)在描繪與描述本發明中所採用或所請求之化合物之任何部份基團或化學式中出現超過一次時，其在各存在處之定義係與其在每一個其他存在處之定義無關。而且，取代基及/或變數之組合只有在此種化合物會造成安定化合物時才被允許。

於鍵結末端上之符號 "*" 或經過鍵結所畫出之 "-----" 係各指官能基或其他化學部份基團對其中其係為一部份之分子其餘部份之連接點。因此，例如：



被畫入環系統中之鍵結(而非在不同頂點連接)係表示該鍵結可連接至任何適當環原子。

於本文中使用之"選用"或"視情況"術語，係意謂隨後所述之事件或狀況可以但未必發生，且該描述係包括其中發生該事件或狀況之情況，及其中未發生之情況。例如，"視情況經取代"係意謂視情況經取代之部份基團可併入氫或取代基。

"約"一詞係於本文中用以意謂大約地，在某一範圍中，

[S]

約略地或在附近。當"約"一詞係搭配數字範圍使用時，其係藉由擴大高於與低於所提出數值之邊界而修改該範圍。一般而言，"約"一詞係於本文中用以修改高於與低於所述值達20%變異之數值。

當使用於本文中時，關於變數之數字範圍之敘述，係意欲傳達本發明可以等於該範圍內之任何數值之變數實施。因此，關於本性上不連續之變數，該變數可等於數字範圍之任何整數值，包括該範圍之終點。同樣地，關於本性上連續之變數，該變數可等於數字範圍之任何實際數值，包括該範圍之終點。以下述作為實例，對於本性上不連續之變數，被描述為具有數值在0與2間之變數可為0、1或2，而對於本性上連續之變數，可為0.0、0.1、0.01、0.001或任何其他實際數值。

式I化合物係顯示互變異構現象。互變異構化合物可以兩種或多種可相互轉化之物種存在。質子移變互變異構物係由於兩個原子間之共價結合氫原子之潛移所造成。互變異構物一般係以平衡存在，而企圖單離個別互變異構物經常會產生混合物，其化學與物理性質係與化合物之混合物一致。平衡之位置係依分子內之化學特徵而定。例如，在許多脂族醛類與酮類中，譬如乙醛，酮基形式佔優勢，然而在酚類中，烯醇形式佔優勢。常用質子移變互變異構物包括酮基/烯醇 ($\text{-C(=O)-CH} \rightleftharpoons \text{-C(-OH)=CH-}$)、醯胺/醯亞氨酸 ($\text{-C(=O)-NH} \rightleftharpoons \text{-C(-OH)=N-}$) 及脒 ($\text{-C(=NR)-NH} \rightleftharpoons \text{-C(-NHR)=N-}$) 互變異構物。後述兩種係特別常用於雜芳基與雜環中，且本發明係涵蓋此等化合物之所有互變異構形式。

熟練技師應明瞭的是，一些式I化合物可含有一或多個對掌中心，因此係以兩種或多種立體異構形式存在。此等異構物之外消旋物、個別異構物及富含一種對掌異構物之混合物，以及當有兩個對掌中心時之非對映異構物，及部份富含特定非對映異構物之混合物，均在本發明之範圍內。熟練技師將進一步明瞭的是，托品烷環之取代可呈內向-或外向-組態，且本發明係涵蓋兩種組態。本發明包括式I化合物之所有個別立體異構物(例如對掌異構物)、外消旋混合物或部份解析混合物，及在適當情況下，為其個別互變異構形式。

外消旋物可以本身使用或可被解析成其個別異構物。解析可獲得立體化學上純化合物或富含一或多種異構物之混合物。分離異構物之方法係為習知(參閱 Allinger N. L. 與 Eliel E. L. 在"立體化學總論"中，第6卷, Wiley Interscience, 1971)，且包括物理方法，譬如使用對掌性吸附劑之層析。個別異構物可自對掌性先質以對掌性形式製成。或者，個別異構物可以化學方式自混合物分離，其方式是與對掌性酸形成非對映異構鹽，譬如10-樟腦磺酸、樟腦酸、 α -溴基樟腦酸、酒石酸、二乙醯基酒石酸、蘋果酸、四氫吡咯酮-5-羧酸等之個別對掌異構物，使此等鹽分級結晶，然後釋出經解析鹼之一或兩者，視情況重複此程序，以獲得實質上不含另一種之任一種或兩者；意即呈具有光學純度>95%之形式。或者，外消旋物可以共價方式連結至對掌性化合物(輔助劑)，以產生非對映異構物，其可藉層析或藉分級結晶分離，於

[S]

此段時間後，對掌性輔助劑係以化學方式移除，以獲得純對掌異構物。

式I化合物可含有鹼性中心，且適當酸加成鹽係製自會形成無毒性鹽之酸。無機酸鹽之實例包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硫酸鹽、酸性硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、氫磷酸鹽。有機酸鹽之實例包括醋酸鹽、反丁烯二酸鹽、雙羥萘酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸鹽、重碳酸鹽、樟腦磺酸鹽、D與L-乳酸鹽、D與L-酒石酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、丙二酸鹽、乳清酸鹽、葡庚糖酸鹽、硫酸甲鹽、硬脂酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、2-萘磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、高苯甲酸鹽、菸鹼酸鹽、羥乙磺酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖酸鹽、琥珀酸鹽、蔗糖酸鹽、苯甲酸鹽、乙烷磺酸鹽及雙羥萘酸鹽。關於適當鹽之回顧，參閱 Berge 等人, *J. Pharm. Sci.*, 1977 66: 1-19 與 G. S. Paulekuhn 等人, *J. Med. Chem.* 2007 50: 6665。

於本文中使用的技術與科學術語具有熟諳本發明有關技藝者一般所明瞭之意義，除非另有定義。於本文中係參考熟諳此藝者已知之各種操作法與物質。敘述藥理學一般原理之標準參考著作係包括 Goodman 與 Gilman 之治療學之藥理學基礎，第 10 版，McGraw Hill 公司，New York (2001)。用於製備此等化合物之起始物質與試劑，通常係為可得自市售供應商，譬如 Aldrich 化學公司，或藉由熟諳此藝者已知之方法，按照參考資料中所提出之程序製備。在下文說明與實例中所參考之物質、試劑等係可得自商業來源，除非另有指明。

一般合成程序已被描述於論文中，譬如 *Fieser* 與 *Fieser* 氏有機合成試劑；Wiley & Sons：New York, 第 1-21 卷；R. C. LaRock, 綜合有機轉變，第 2 版 Wiley-VCH, New York 1999；綜合有機合成, B. Trost 與 I. Fleming (編著) 第 1-9 卷 Pergamon, Oxford, 1991；綜合雜環化學, A. R. Katritzky 與 C. W. Rees (編著) Pergamon, Oxford 1984, 第 1-9 卷；綜合雜環化學II, A. R. Katritzky 與 C. W. Rees (編著) Pergamon, Oxford 1996, 第 1-11 卷；及有機反應, Wiley & Sons：New York, 1991, 第 1-40 卷，且係為熟諳此藝者所熟悉。

"同位素類似物"一詞已被用以區別僅在其同位素組成上為不同之物種(IUPAC 化學術語概略第 2 版 1997)。同位素類似物可在一或多個位置處之同位素富含量之程度上及/或在同位素富含量之位置上為不同。

自天然同位素豐度之偏差可發生於合成化合物中，依合成中所使用之化學先質之來源而定，且於合成期間形成同位素交換。因此，存在於被指定為氘化作用位置之位置處之各氘，其同位素富含因子係與其他位置處之氘化作用無關，並可發生在不為指定位置處之氘含量上之一些偏差，且此等偏差可能會造成同位素類似物之形成，係在所請求化合物之範圍內。在未被指定為氘或 "D" 之位置處之氘富含因子係低於 49.5%，且典型上係顯著地低於 49.5%，而更常為低於 20%。

由於氘之天然豐度為 0.015%，故自氘之天然發現含量之此等偏差不會對於化合物之所發現生物學性質具有物質作用。

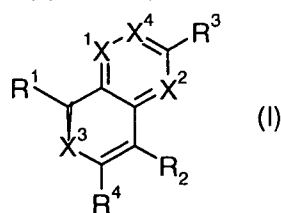
[S]

除非另有述及，否則當一個位置被明確或隱含地指定為 "H" 或 "氫" 時，係假設同位素比例具有氫，在其天然豐度同位素組成下，其條件是一些偶然偏差可能由於合成方法所造成。

於本文中使用之 "同位素富含因子" 一詞，係意謂在本發明化合物中，於特定位置上之 D 之同位素豐度與該同位素之天然生成豐度間之比例。在本發明之一項具體實施例中，係提供根據式 I 之化合物，其中第三-丁基部份基團之同位素富含因子為至少 3300 (49.5%)。為避免任何不明確，關於第三-丁基之同位素富含因子係指該三個甲基之聚集，且此等甲基並未獨立地經評估。

在其他具體實施例中，係提供根據式 I 之化合物，具有關於存在於化合物上被指定為氘化作用潛在位置之位置處之各氘之同位素富含因子為至少 4000 (60% 氘併入)，至少 4500 (67.5% 氘併入)，至少 5000 (75% 氘)，至少 5500 (82.5% 氘併入)，至少 6000 (90% 氘併入)，至少 6333.3 (95% 氘併入)，至少 6466.7 (97% 氘併入)，至少 6600 (99% 氘併入)，或至少 6633.3 (99.5% 氘併入)。

在本發明之一項具體實施例中，係提供根據式 I 之化合物



其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ 及 X^4 均如上文定義。

在本發明之一項具體實施例中，係提供根據式 I 之化合

物，其中 X^1 為 N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ；或 X^1 與 X^2 為 N，且 X^3 與 X^4 為 CR^5 ；或 X^1 、 X^2 及 X^4 為 CR^5 ，且 X^3 為 N；或 X^1 與 X^4 為 N，且 X^2 與 X^3 為 CR^5 ；或 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ；特別是 X^1 為 N，且 X^2 、 X^3 、 X^4 為 CR^5 ，或 X^1 與 X^2 為 N，且 X^3 與 X^4 為 CR^5 ；

R^1 為 (a) 雜芳基，選自下列組成之組群：吡啶基、2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基、3-酮基-3,4-二氫-吡啶-2-基、3-酮基-2,3-二氫-吡啶-4-基、2-酮基-1,2-二氫-嘧啶-4-基、6-酮基-1,6-二氫-[1,2,4]三吡啶-5-基、2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基、2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基、2-酮基-2(H)-吡啶-1-基、6-酮基-6H-吡啶-1-基、6-酮基-6H-嘧啶-1-基；2-酮基-2H-吡啶-1-基，特別是吡啶基、2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基、2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基及 2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基，該雜芳基係視情況被鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $X-(CH_2)_{1-6}-CO_2H$ 或 $X-(CH_2)_{2-6}NR^gR^h$ 取代，特別是鹵素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，或；(b) 雜環基，選自下列組成之組群：2-酮基-四氫-嘧啶-1-基、2-酮基-四氫咪唑-1-基、2-酮基-六氫吡啶-1-基、2-酮基-四氫吡咯-1-基、2,6-二酮基-四氫-嘧啶-1-基及 2,5-二酮基-四氫咪唑-1-基；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷氧基或鹵素；

R^3 為 (a) 芳基，(b) 雜芳基，(c) NR^aR^b ，(d) 氫，(e) 鹵素，特別是 (a) 芳基，(c) NR^aR^b ，(d) 氫，(e) 鹵素，其中該芳基或該雜芳基係視情況獨立地被一至三個取代基取代，取代基選自 [S]

下列組成之組群：羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羥烷基、鹵素、 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 、氰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、胺甲醯基、 N -烷基胺甲醯基、 N,N -二烷基胺甲醯基、 $(CH_2)_nCO_2H$ 、 SO_2NH_2 、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基及 C_{1-6} 烷基磺醯基，特別是鹵素、 $(CH_2)_nNR^cR^d$ ，其中 n 為一，或 $(f)-X(R^g)[C(R^6)]_pNR^eR^f$ ，其中 R^6 於各存在處係獨立為氫、 C_{1-3} 烷基，或在相同碳上之兩個 R^6 殘基為 C_{2-5} 伸烷基，或在不同碳上之兩個 R^6 殘基為 C_{1-4} 伸烷基； R^a 與 R^b 伴隨著彼等所連接之氮為環狀胺，獨立地被 C_{1-6} 烷基、鹵素或 $(CH_2)_nNR^eR^f$ 取代，特別是 $(CH_2)_nNR^eR^f$ ，其中 n 為零至二； R^c 與 R^d 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 磺醯基、 C_{1-6} 鹵烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基-磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基磺醯基、 $-SO_2-NR^iR^j$ 、 C_{1-3} 烷基胺甲醯基或 C_{1-3} 二烷基胺甲醯基，特別是 R^c 為氫，且 R^d 為 C_{1-6} 磺醯基； R^e 與 R^f 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 磺醯基、 C_{1-6} 鹵烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基-磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基磺醯基、 $-SO_2-NR^iR^j$ ； R^i 與 R^j (i) 係獨立為氫、 C_{1-3} 烷基或 $(CH_2)_{2-6}NR^gR^h$ ，或 (ii) 和彼等所連接之氮一起為 $(CH_2)_2X^5(CH_2)_2$ ，其中 X^5 為 O 或 NR^k ，且 R^k 為氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 醯基或 C_{1-3} 烷基磺醯基； R^g 與 R^h 於各存在處係獨立為氫或 C_{1-3} 烷基，特別是 R^e 為氫，且 R^f 為 C_{1-6} 磺醯基； R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-5} 環烷基、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷氧基或 $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ ，其中：(i) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-3}

羥烷基、氰基或羥基；或(ii)當一起採用時， R^{4a} 與 R^{4b} 一起為 C_{2-4} 伸烷基，且 R^{4c} 為氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、鹵素、 C_{1-3} 羥烷基、氰基或 C_{1-2} 氰烷基，或 R^{4a} 與 R^{4b} 和彼等所連接之碳一起為3-環氧丙烷基或四氫呋喃-2-基，特別是 R^4 為 $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ ，其中 R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 為甲基，或 R^4 為三氟甲基、3,3,3-三氟乙基或 $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ ，其中 R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 為 CH_3 或 CD_3 ； R^5 於各存在處係獨立為氫、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基； X 於各存在處係獨立為O或 NR^g ； n 於各存在處係獨立為零至三；或其藥學上可接受之鹽。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物，其中 R^3 為(a)芳基，或(b)雜芳基，其中該芳基或該雜芳基係視情況獨立地被一至三個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羥烷基、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、胺甲鹽基、N-烷基胺甲鹽基、N,N-二烷基胺甲鹽基、羧基、 SO_2NH_2 、 C_{1-6} 烷基亞磺鹽基及 C_{1-6} 烷基磺鹽基，其中 n 為零至三。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據化學式之化合物，其中 X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ，或 X^1 與 X^2 為N，且 X^3 與 X^4 為 CR^5 。 R^1 為雜芳基，選自下列組成之組群：吡啶基、2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基、2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘓啶-5-基及2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基，該雜芳基係視情況被鹵素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代。 R^2 為氫或 C_{1-6} 烷氧基，或 R^1 為2-酮基-四氫-嘓啶-1-基。 R^3 為芳基、 NR^aR^b 、氫或鹵素，其中該芳基係視情況獨立地被一至三個取代基取代，

[S]

取代基選自下列組成之組群：鹵素、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^c\text{R}^d$ ，其中 n 為一。 R^a 與 R^b 伴隨著彼等所連接之氮為環狀胺，視情況被一至三個基團取代，取代基獨立選自 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^e\text{R}^f$ ，其中 n 為零至二， C_{1-6} 烷基或鹵素。 R^e 為氫，且 R^f 為 C_{1-6} 磺醯基。 R^c 為氫，且 R^d 為 C_{1-6} 磺醯基。 R^4 為三氟甲基、3,3,3-三氟乙基或 $\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}\text{R}^{4c}$ ，其中 R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 為 CH_3 或 CD_3 。 R^5 於各存在處係獨立為氫、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基。此項具體實施例包括被包含於本文中之化合物之藥學上可接受鹽。

在本發明之一項具體實施例中，係提供根據式 I 之化合物，其中 R^3 為 (a) 芳基，或 (b) 雜芳基，其中該芳基或該雜芳基係視情況獨立地被一至三個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羥烷基、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、胺甲醯基、N-烷基胺甲醯基、N,N-二烷基胺甲醯基、羧基、 SO_2NH_2 、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基及 C_{1-6} 烷基磺醯基，其中 n 為零至三。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式 I 之化合物，其中 X^1 為 N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ； R^3 為 (a) 在 4-位置處至少被 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^c\text{R}^d$ 取代之苯基，其中 n 為零，或 (b) NR^aR^b 。"在 4-位置處至少被 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^c\text{R}^d$ 取代之苯基措辭，係指 (i) 其中未經取代之位置可進一步視情況經取代。"在 4-位置處至少被 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^c\text{R}^d$ 取代之苯基措辭，係指 (i) 其中未經取代之位置可進一步視情況經取代。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式 I 之化合

物，其中 R^1 為 2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基或 2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基或 2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘓啶-5-基，視情況被鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代； X^1 為 N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ，及 R^3 為在 4-位置處至少被 $(CH_2)_n NR^c R^d$ 取代之苯基，其中 n 為零。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式 I 之化合物，其中 R^1 為 2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基、2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基或 2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘓啶-5-基，視情況被鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代； X^1 為 N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ； R^3 為在 4-位置處至少被 $(CH_2)_n NR^c R^d$ 取代之苯基，其中 n 為零，且 R^4 為 $CR^{4a} R^{4b} R^{4c}$ ，其中 (a) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 為 CH_3 、 CD_3 或 氟，或 R^{4a} 與 R^{4b} 一起為 C_2 伸烷基，與 (b) R^{4c} 為 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、鹵素、 C_{1-3} 羥烷基、氰基或 C_{1-2} 氟烷基。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式 I 之化合物，其中 R^1 為 2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基、2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基或 2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘓啶-5-基，視情況被鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代； X^1 為 N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ； R^3 為 $NR^a R^b$ ；及 R^4 為 $CR^{4a} R^{4b} R^{4c}$ ，其中 (a) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 為 CH_3 、 CD_3 或 氟，或 R^{4a} 與 R^{4b} 一起為 C_2 伸烷基，與 (b) R^{4c} 為 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、鹵素、 C_{1-3} 羥烷基、氰基或 C_{1-2} 氟烷基。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式 I 之化合物，其中 R^1 為 2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基、2,4-二酮基-3,4-二氫

-2H-嘧啶-1-基或2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基，視情況被鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代； X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ； R^3 為 NR^aR^b ；其中 NR^aR^b 一起為被 $(CH_2)_nNR^eR^f$ 取代之環狀胺，其中n為零至二；且 R^e 與 R^f 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 SO_2R^8 ，其中 R^8 為(a) C_{1-6} 烷基，(b) C_{1-6} 鹵烷基，(c) C_{3-7} 環烷基，(d) C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，(e) C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基，及 R^4 為 $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ ，且(a) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 為 CH_3 、 CD_3 或氟，或 R^{4a} 與 R^{4b} 一起為 C_2 伸烷基，與(b) R^{4c} 為 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、鹵素、 C_{1-3} 羥烷基、氰基或 C_{1-2} 氟烷基。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物，其中 R^1 為6-酮基-1,6-二氫-[1,2,4]三吡-5-基； X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ，及 R^3 為在4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基，其中n為零。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物，其中 R^1 為2-酮基-四氫-嘧啶-1-基； X^1 為N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ，及 R^3 為在4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基，其中n為零。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物，其中 X^1 與 X^2 為N，且 X^3 與 X^4 為 CR^5 ； R^3 為(a)在4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基，其中n為零，或(b) NR^aR^b 。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物，其中 R^1 為2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基或2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基或2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基，視情況被

鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代； X^1 與 X^2 為N，且 X^3 與 X^4 為 CR^5 ，及 R^3 為在4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基，其中n為零或一。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物，其中 R^1 為2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基或2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基或2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘓啶-5-基，視情況被鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代； X^1 與 X^2 為N，且 X^3 與 X^4 為 CR^5 ，及 R^3 為在4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基，其中n為零或一。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物，其中 R^1 為2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基、2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基或2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘓啶-5-基，視情況被鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代； X^1 與 X^2 為N，且 X^3 與 X^4 為 CR^5 ， R^3 為在4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基，其中n為零，及 R^4 為 $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ ，且(a) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 為 CH_3 、 CD_3 或氟，或 R^{4a} 與 R^{4b} 一起為 C_2 伸烷基，與(b) R^{4c} 為 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、鹵素、 C_{1-3} 羥烷基、氰基或 C_{1-2} 氟烷基。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物，其中 R^1 為2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基、2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基或2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘓啶-5-基，視情況被鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代； X^1 與 X^2 為N，且 X^3 與 X^4 為 CR^5 ； R^3 為 NR^aR^b ；其中 NR^aR^b 一起為被 $(CH_2)_nNR^eR^f$ 取代之環狀胺，其中n為零至二；且 R^e 與 R^f 係獨立為

氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 SO_2R^8 ，其中 R^8 為(a) C_{1-6} 烷基，(b) C_{1-6} 鹵烷基，(c) C_{3-7} 環烷基，(d) C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，(e) C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基，及 R^4 為 $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ ，且(a) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 為 CH_3 、 CD_3 或氟，或 R^{4a} 與 R^{4b} 一起為 C_2 伸烷基，與(b) R^{4c} 為 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、鹵素、 C_{1-3} 羥烷基、氰基或 C_{1-2} 氟烷基。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物，其中 X^1 、 X^2 及 X^4 為 CR^5 ，且 X^3 為N。

於本發明之另一項具體實施例中，其中 X^1 、 X^2 及 X^4 為 CR^5 ，且 X^3 為N； R^3 為(a)在4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基，其中n為零，或(b) NR^aR^b 。"在4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基措辭，係指(i)其中未經取代之位置可進一步視情況經取代。"在4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基措辭，係指(i)其中未經取代之位置可進一步視情況經取代。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物，其中 X^1 與 X^4 為N，且 X^2 與 X^3 為 CR^5 。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物，其中 X^1 與 X^4 為N，且 X^2 與 X^3 為 CR^5 ； R^3 為(a)在4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基，其中n為零，或(b) NR^aR^b 。"在4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基措辭，係指(i)其中未經取代之位置可進一步視情況經取代。"在4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基措辭，係指(i)其中未經取代之位置可進一步視情況經取代。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物

物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式 I 之化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ； R^3 為 (a) 在 4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基，其中 n 為零，或 (b) NR^aR^b 。"在 4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基措辭，係指 (i) 其中未經取代之位置可進一步視情況經取代。"在 4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基措辭，係指 (i) 其中未經取代之位置可進一步視情況經取代。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式 I 之化合物，其中 X^1 為 N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ， R^1 為 2,6-二酮基-四氫-嘧啶-1-基、2,5-二酮基-四氫咪唑-1-基或 2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基；及 R^3 為 (a) 在 4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基，且其中 n 為零，或 (b) NR^aR^b 。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供選自表 I 之 I-1 至 I-60 及表 II 之 II-1 - II-2 之化合物，特別是表 I 之 I-1 至 I-33，特別是選自表 I 之 I-1 至 I-31 之化合物。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供一種在有需要之病患中治療 HCV 感染之方法，其包括投予治療上有效量之根據式 I 之化合物，其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 及 X^4 均如上文定義。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供一種在有需要之病患中治療 HCV 感染之方法，其包括共同投予治療上有效量之根據式 I 之化合物，其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 及 X^4 均如上文定義，與至少一種免疫系統調劑及/或至少一種

[S]

會抑制 HCV 複製之抗病毒劑。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供一種在有需要之病患中治療因 HCV 所造成疾病之方法，其包括共同投予治療上有效量之根據式 I 之化合物，其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ 及 X^4 均如上文定義，及至少一種選自干擾素、間白血球活素、腫瘤壞死因子或菌落刺激因子之免疫系統調制劑。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供一種在有需要之病患中治療 HCV 感染之方法，其包括共同投予治療上有效量之根據式 I 之化合物，其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ 及 X^4 均如上文定義，及干擾素或以化學方式衍化之干擾素。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供一種在有需要之病患中治療 HCV 感染之方法，其包括共同投予治療上有效量之根據式 I 之化合物，其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ 及 X^4 均如上文定義，及另一種抗病毒化合物，選自下列組成之組群：HCV 蛋白酶抑制劑、另一種 HCV 聚合酶抑制劑、HCV 解螺旋酶抑制劑、HCV 引物酶(primase)抑制劑及 HCV 融合抑制劑。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供一種在細胞中抑制病毒複製之方法，其方式是傳輸治療上有效量之式 I 化合物，其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ 及 X^4 均如上文定義，與至少一種藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑混合。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ 及 X^4 均如上文定義，於治療 HCV 感染上之用途。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供式I化合物，其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ 及 X^4 均如上文定義，於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療 HCV 感染。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物，其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ 及 X^4 均如上文定義，與至少一種免疫系統調制劑及/或至少一種會抑制 HCV 複製之抗病毒劑於治療 HCV 感染上之用途。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供根據式I之化合物，其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ 及 X^4 均如上文定義，與至少一種免疫系統調制劑及/或至少一種會抑制 HCV 複製之抗病毒劑於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療 HCV 感染。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供一種組合物，其包含根據式I之化合物，其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ 及 X^4 均如上文定義，與至少一種藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

於本文中使用的"烷基"一詞，在非進一步限制下，單獨或與其他基團合併，表示未分枝或分枝鏈、飽和、單價烴殘基，含有1至10個碳原子。"低碳烷基"一詞，表示直鏈或分枝鏈烴殘基，含有1至6個碳原子。於本文中使用的" C_{1-6} 烷基"係指由1至6個碳所組成之烷基。烷基之實例包括但不限於低碳烷基，包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正-丁基、第三-丁基、第三-丁基、新戊基、己基及辛基。任何碳氫鍵可在偏離本發明之範圍下被碳氘鍵置換。

本文所述之定義可附加以形成化學上有關聯之組合， [S]

譬如"雜烷基芳基"、"鹵烷基雜芳基"、"芳烷基雜環基"、"烷羰基"、"烷氧烷基"等。當"烷基"一詞作為另一個術語後之字尾使用時，譬如在"苯基烷基"或"羥烷基"中，此係意欲指稱如上文定義之烷基，被一至兩個取代基取代，取代基選自其他明確地指名之基團。因此，例如"苯基烷基"係指具有一至兩個苯基取代基之烷基，且因此，包括苄基、苯基乙基及聯苯基。"烷胺基烷基"為具有一至兩個烷胺基取代基之烷基。"羥烷基"包括2-羥乙基、2-羥丙基、1-(羥甲基)-2-甲基丙基、2-羥丁基、2,3-二羥基丁基、2-(羥甲基)、3-羥丙基等等。因此，於本文中使用的"羥烷基"一詞係用以定義下文所定義雜烷基之子集。-(芳)烷基一詞係指未經取代之烷基或芳烷基。(雜)芳基或(雜)芳基術語係指芳基或雜芳基。

於本文中使用的"伸烷基"一詞，表示1至10個碳原子之二價飽和線性烴基(例如 $(CH_2)_n$)，或2至10個碳原子之分枝狀飽和二價烴基(例如-CHMe-或-CH₂CH(i-Pr)CH₂-)，除非另有指出。C₀₋₄伸烷基係指線性或分枝狀飽和二價烴基，包含1-4個碳原子，或在C₀之情況中，伸烷基係被省略。除了在亞甲基之情況中以外，伸烷基之開放價鍵係未連接至相同原子。伸烷基之實例包括但不限於亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基-伸丙基、1,1-二甲基-伸乙基、伸丁基、2-乙基伸丁基。

於本文中使用的"烷氧基"一詞，係意謂-O-烷基，其中烷基係如上文定義，譬如甲氧基、乙氧基、正-丙基氧基、異-

丙基氧基、正-丁基氧基、異-丁基氧基、第三-丁基氧基、戊氧基、己氧基，包括其異構物。於本文中使用的"低碳烷氧基"表示烷氧基，具有如前文定義之"低碳烷基"。於本文中使用的" C_{1-10} 烷氧基"係指-O-烷基，其中烷基為 C_{1-10} 。

於本文中使用的"鹵烷基"一詞，表示如上文定義之未分枝或分枝鏈烷基，其中1, 2, 3或更多個氫原子係被鹵素取代。實例為1-氟基甲基、1-氯基甲基、1-溴基甲基、1-碘基甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、1-氟基乙基、1-氯乙基、1,2-二氟基乙基、2-氯乙基、2-溴基乙基、2,2-二氯乙基、3-溴基丙基或2,2,2-三氟乙基。於本文中使用的"氟烷基"一詞，係指鹵烷基部份基團，其中氟為鹵素。

於本文中使用的"鹵烷氧基"一詞，係指基團-OR，其中R為如本文定義之鹵烷基。於本文中使用的"鹵烷硫基"一詞，係指基團-SR，其中R為如本文定義之鹵烷基。

於本文中使用的"環烷基"一詞，表示含有3至8個碳原子之飽和碳環，意即環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基。於本文中使用的" C_{3-7} 環烷基"係指環烷基，在碳環中由3至7個碳所組成。

於本文中使用的"鹵素"或"鹵基"術語，係意謂氟、氯、溴或碘。

於本文中使用的"羥烷基"與"烷氧烷基"術語，表示如本文定義之烷基，其中在不同碳原子上之一至三個氫原子係個別被羥基或烷氧基置換。 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-6} 烷基部份基團係指 C_{1-6} 烷基取代基，其中1至3個氫原子係被 C_{1-3} 烷氧基

置換，且烷氧基之連接點為氧原子。

於本文中使用的"烷氧羰基"與"芳氧羰基"術語，表示式 $-C(=O)OR$ 基團，其中R個別為烷基或芳基，且烷基與芳基均如本文定義。

於本文中使用的"氰基"一詞，係指藉由參鍵連結至氮之碳，意即 $-C\equiv N$ 。於本文中使用的"硝基"一詞，係指基團 $-NO_2$ 。於本文中使用的"羧基"一詞，係指基團 $-CO_2H$ 。

酮基一詞係指雙重結合之氧($=O$)，意即羰基。

於本文中使用的"醯基"(或"烷醯基")一詞，表示式 $-C(=O)R$ 基團，其中R為氫或如本文定義之低碳烷基。於本文中使用的"烷羰基"一詞，表示式 $C(=O)R$ 基團，其中R為如本文定義之烷基。 C_{1-6} 醯基或"烷醯基"術語係指基團 $-C(=O)R$ ，含有1至6個碳原子。 C_1 醯基為甲醯基，其中 $R=H$ ，且當烷基鏈為未分枝時， C_6 醯基係指己醯基。於本文中使用的"芳羰基"或"芳醯基"術語，係意謂式 $C(=O)R$ 基團，其中R為芳基；於本文中使用的"苯甲醯基"一詞為"芳羰基"或"芳醯基"，其中R為苯基。

於本文中使用的"環狀胺"一詞，係指如上文定義之飽和碳環，含有3至6個碳原子，且其中至少一個碳原子係被選自N、O及S所組成組群之雜原子置換，例如六氫吡啶、六氫吡嗪、嗎福啉、硫代嗎福啉、二-酮基-硫代嗎福啉、四氫吡咯、二氫吡唑、四氫咪唑、一氮四圓，其中環狀碳原子係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：鹵素、羥基、苯基、低碳烷基、低碳烷氧基，或在

碳上之2個氫原子均被酮基(=O)置換。當環狀胺為六氫吡啶時，一個氮原子可視情況被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基取代。

於本文中使用之"烷基磺醯基"與"芳基磺醯基"術語，表示式 $-S(=O)_2R$ 基團，其中R個別為烷基或芳基，且烷基與芳基均如本文定義。於本文中使用之 C_{1-3} 烷基磺醯基胺基一詞，係指基團 RSO_2NH- ，其中R為如本文定義之 C_{1-3} 烷基。 C_{1-6} 鹵烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基-磺醯基或 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基磺醯基術語係指一種化合物， $S(=O)_2R$ ，其中R個別為 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基。

於本文中使用之"胺磺醯基"一詞，係指基團 $-S(O)_2NH_2$ 。於本文中使用之"N-烷基胺磺醯基"與"N,N-二烷基胺磺醯基"術語，係指基團 $-S(O)_2NR'R''$ ，其中R'與R''為氫與低碳烷基，且R'與R''係個別獨立為低碳烷基。N-烷基胺磺醯基取代基之實例包括但不限於甲胺基磺醯基、異丙胺基磺醯基。N,N-二烷基胺磺醯基取代基之實例包括但不限於二甲胺基磺醯基、異丙基-甲基胺基磺醯基。

於本文中使用之"胺甲醯基"一詞，係意謂基團 $-CONH_2$ 。字首"N-烷基胺甲醯基"與"N,N-二烷基胺甲醯基"係個別意謂基團 $CONHR'$ 或 $CONR'R''$ ，其中R'與R''基團係獨立為如本文定義之烷基。字首N-芳基胺甲醯基"表示基團 $CONHR'$ ，其中R'為如本文定義之芳基。

於本文中使用之"苄基"一詞，係指 $C_6H_5CH_2$ 基團，其中苄

[S]

環可視情況被一或多個，較佳為一或三個取代基取代，取代基獨立選自羥基、硫基、氰基、烷基、烷氧基、低碳鹵烷氧基、烷硫基、鹵素、鹵烷基、羥烷基、硝基、烷氧羰基、胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基烷基、烷胺基烷基與二烷胺基烷基、烷基磺醯基、芳基亞磺醯基、烷胺基磺醯基、芳胺基磺醯基、烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基與二烷基胺甲醯基、芳基胺甲醯基、烷羰基胺基、芳基羰基胺基，除非另有指出。

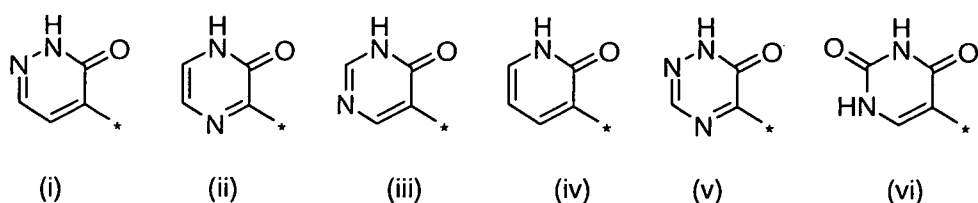
於本文中使用的"雜芳基"一詞，在無其他定義或限制下，係指"吡啶基"、"吡嗪基"及"噻嗪基"環。"吡啶"("吡啶基")一詞係指具有一個氮原子之六員雜芳族環。"嘧啶"("嘧啶基")、"吡嗪"("吡嗪基")及"噻嗪"("噻嗪基")術語係指六員非稠合雜芳族環，個別具有以1,3、1,4及1,2關係配置之兩個氮原子。個別基團名稱係在括弧中。

"環氧丙烷"(環氧丙烷基)、"四氫呋喃"(四氫呋喃基)及"四氫吡喃"(四氫吡喃基)術語係個別指稱四、五及六員非稠合雜環，各含有一個氧原子。

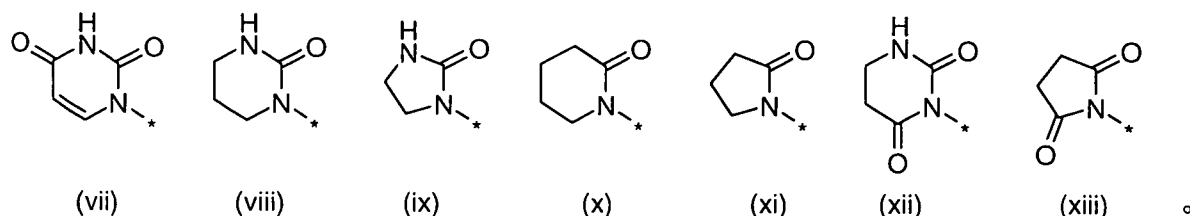
於本文中使用的"芳基"一詞，係指苯基。

術語(i) 3-酮基-3,4-二氫-吡嗪-2-基，(ii) 3-酮基-2,3-二氫-噻嗪-4-基，(iii) 2-酮基-1,2-二氫-嘧啶-4-酮-5-基，(iv) 2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基，(v) 6-酮基-1,6-二氫-[1,2,4]三嗪-5-基，及(vi) 2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基，係指下列部份基團：

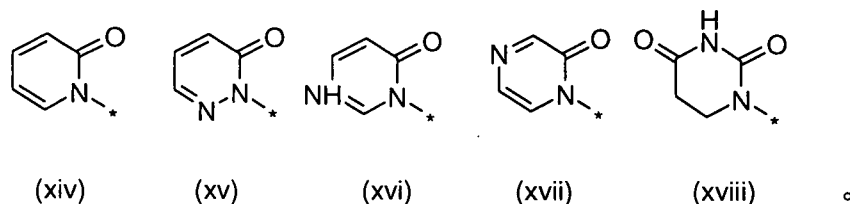




術語 (viii) 2-酮基-四氫-嘧啶-1-基，(ix) 2-酮基-四氫咪唑-1-基，
(x) 2-酮基-六氫吡啶-1-基，(xi) 2-酮基-四氫吡咯-1-基，(xii) 2,6-
二酮基-四氫-嘧啶-1-基，及 (xiii) 2,5-二酮基-四氫咪唑-1-基，
係指下列部份基團：



術語 (xiv) 2-酮基-2(H)-吡啶-1-基，(xv) 6-酮基-6H-嗒咩-1-基，
(xvi) 6-酮基-6H-嘧啶-1-基，(xvii) 2-酮基-2H-吡咩-1-基，及 (xviii)
2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基，係指下列部份基團：



本發明之化合物及其異構形式及其藥學上可接受之鹽當
與彼此及與其他生物活性劑合併使用時，亦可用於治療與
預防病毒感染，特別是C型肝炎感染，及在有生命宿主中
之疾病，該活性劑包括但不限於以下所組成之組群，干擾
素、經PEG化之干擾素、三唑核苷、蛋白酶抑制劑、聚合
酶抑制劑、小干擾RNA化合物、反有意義化合物、核苷酸
類似物、核苷類似物、免疫球蛋白、免疫調劑劑、肝保護
劑、消炎劑、抗生素、抗病毒劑及抗傳染化合物。此種組
合療法亦可包括與其他藥用劑或強化劑同時或相繼提供本

發明化合物，譬如三唑核苷及相關化合物、金剛胺及相關化合物，各種干擾素，例如干擾素- α 、干擾素- β 、干擾素 γ 等，以及干擾素之替代形式，譬如經PEG化之干擾素。此外，三唑核苷與干擾素之組合可以使用至少一種本發明化合物之另一種組合療法投予。

於一項具體實施例中，本發明根據式I之化合物係與其他活性治療成份或藥劑合併使用，以治療具有HCV病毒感染之病患。根據本發明，當與本發明化合物合併使用時，與本發明化合物合併使用之活性治療成份可為具有治療效果之任何藥劑。例如，與本發明化合物合併使用之活性劑可為干擾素、三唑核苷類似物、HCV NS3蛋白酶抑制劑、核苷HCV聚合酶之抑制劑、非核苷HCV聚合酶之抑制劑及其他用於治療HCV之藥物或其混合物。

核苷 NS5b 聚合酶抑制劑之實例包括但不限於 NM-283、維比塔賓 (valopicitabine)、R1626、PSI-6130 (R1656)、IDX184 及 IDX102 (Idenix) BILB 1941。

非核苷 NS5b 聚合酶抑制劑之實例包括但不限於 HCV-796 (ViroPharma 與 Wyeth)、MK-0608、MK-3281 (Merck)、NM-107、R7128 (R4048)、VCH-759、GSK625433 與 GSK625433 (Glaxo)、PF-868554 (Pfizer)、GS-9190 (Gilead)、A-837093 與 A848837 (Abbot 實驗室)、ANA598 (Anadys 醫藥); GL100597 (GNLB/NVS)、VBY 708 (ViroBay)、苯并咪唑衍生物 (H. Hashimoto 等人, WO 01/47833, H. Hashimoto 等人, WO 03/000254, P. L. Beaulieu 等人, WO 03/020240 A2; P. L. Beaulieu 等人, US 6,448,281 B1; P. L. Beaulieu 等人, WO 03/007945

A1)、苯并-1,2,4-噻二吡衍生物(5/10/2001 提出申請之 D. Dhanak 等人, WO 01/85172 A1; 6/7/2002 提出申請之 D. Chai 等人, WO2002098424, 10/28/2002 提出申請之 D. Dhanak 等人, WO 03/037262 A2; 5/23/2003 提出申請之 K. J. Duffy 等人, WO03/099801 A1, 10/28/2002 提出申請之 M. G. Darcy 等人, WO2003059356; 6/24/2004 提出申請之 D. Chai 等人, WO 2004052312, 12/13/2003 提出申請之 D. Chai 等人, WO2004052313; 12/11/2003 提出申請之 D. M. Fitch 等人, WO2004058150; 8/19/2004 提出申請之 D. K. Hutchinson 等人, WO2005019191; 10/31/2003 提出申請之 J. K. Pratt 等人, WO 2004/041818 A1)、1,1-二酮基-4H-苯并[1,4]噻吡-3-基衍生物(J. F. Blake 等人, 在美國專利公報 US20060252785 中及 1,1-二酮基-苯并[d]異噻唑-3-基化合物(J. F. Blake 等人, 在美國專利公報 2006040927 中)。

HCV NS3 蛋白酶抑制劑之實例包括但不限於 SCH-503034 (Schering, SCH-7)、VX-950 (特拉普瑞維(telaprevir), Vertex)、BILN-2065 (Boehringer-Ingelheim)、BMS-605339 (Bristol Myers Squibb) 及 ITMN-191 (Intermune)。

干擾素之實例包括但不限於經 PEG 化之 rIFN- α 2b、經 PEG 化之 rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、rIFN- α 2a、同感 IFN α (干擾原(infergen))、酶蛋白、瑞雅酶蛋白、intermax α 、r-IFN- β 、干擾原(infergen) 與約提姆(actimmune)、具有 DUROS 之 IFN- ω 、阿布非隆(albuferon)、洛克酶蛋白、阿布非隆(Albuferon)、瑞必弗(Rebif)、口服干擾素 α 、IFN α -2b XL、AVI-005、PEG-干擾原(infergen)及經 PEG 化之 IFN- β 。

三唑核苷類似物及三唑核苷前體藥物維拉嘧啶(viramidine) (塔三唑核苷(taribavirin))已與干擾素一起被投予，以控制HCV。

常用縮寫包括：乙醯基(Ac)、水溶液(aq.)、大氣(Atm)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(BINAP)、第三-丁氧羰基(Boc)、焦碳酸二-第三-丁基酯或 boc 酐(BOC2O)、苄基(Bn)、丁基(Bu)、化學文摘登記編號(CASRN)、苄氧羰基(CBZ或Z)、羰基二咪唑(CDI)、1,5-二氮雙環并[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)、1,2-二氯乙烷(DCE)、二氯甲烷(DCM)、偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二-異丙酯(DIAD)、氫化二-異丁基鋁(DIBAL或DIBAL-H)、二-異丙基乙胺(DIPEA)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、4-N,N-二甲胺基吡啶(DMAP)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞砜(DMSO)、乙基(Et)、乙醇(EtOH)、1,1'-雙-(二苯基膦基)乙烷(dppe)、1,1'-雙-(二苯基膦基)二環戊二烯鐵(dppf)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)、醋酸乙酯(EtOAc)、2-乙氧基-2H-喹啉-1-羧酸乙酯(EEDQ)、乙醚(Et₂O)、六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基銲醋酸(HATU)、醋酸(HOAc)、1-N-羥基苯并三唑(HOBt)、高壓液相層析法(HPLC)、異丙醇(IPA)、甲醇(MeOH)、熔點(mp)、MeSO₂- (甲烷磺醯基或Ms)、甲基(Me)、乙腈(MeCN)、間-氯過苯甲酸(MCPBA)、質譜(ms)、甲基第三-丁基醚(MTBE)、N-甲基嗎福啉(NMM)、N-甲基四氫吡咯酮(NMP)、苯基(Ph)、丙基(Pr)、異丙基(i-Pr)、每平方英吋之磅數(psi)、吡啶(pyr)、室溫(rt)

或 RT)、satd. (飽和)、第三-丁基二甲基矽烷基或 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ (TBDMS)、三乙胺 (TEA 或 Et_3N)、三氟甲烷磺酸鹽或 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{-}$ (Tf)、三氟醋酸 (TFA)、四氟硼酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基錄 (TBTU)、薄層層析法 (TLC)、四氫呋喃 (THF)、四甲基乙二胺 (TMEDA)、三甲基矽烷基或 Me_3Si (TMS)、對-甲苯磺酸單水合物 (TsOH 或 pTsOH)、4-Me- $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{-}$ 或甲苯磺醯基 (Ts)、N-胺基甲酸酯-N-羧基酐 (UNCA)。包含字首正 (n-)、異 (i-)、二級 (sec-)、三級 (tert-) 及新-之習用命名法，當與烷基部份基團一起使用時，係具有其習用意義 (J. Rigaudy 與 D. P. Klesney, 有機化學命名法, IUPAC 1979 Pergamon 出版社, Oxford)。

被本發明所涵蓋且在本發明範圍內之代表性化合物之實例，係提供於下列表中。提供下文此等實例與製備，係為使得熟諳此藝者能夠更明白地瞭解並實施本發明。其不應被認為是限制本發明之範圍，而僅只是作為其說明例與代表例而已。

一般而言，於本申請案中使用之命名法，係以 AUTONOMTM, 4.0 版為基礎，其係為用於產生 IUPAC 系統命名法之 Beilstein 學會電腦化系統。若在所描繪結構與給予該結構之名稱之間有差別，則所描繪結構係給予較重份量。此外，若結構或部份結構之立體化學未以例如粗體或虛線顯示，則此結構或部份結構係欲被解釋為涵蓋其所有立體異構物。

下列編號系統係使用於本文中。

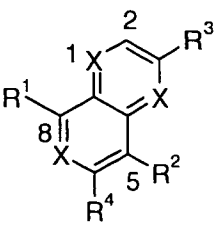
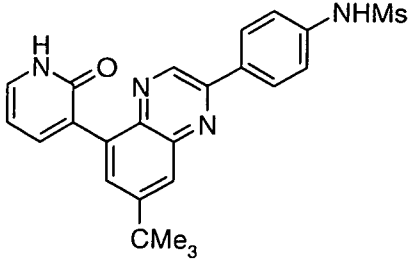
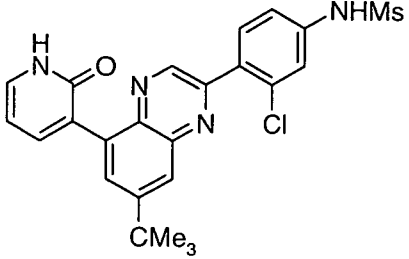
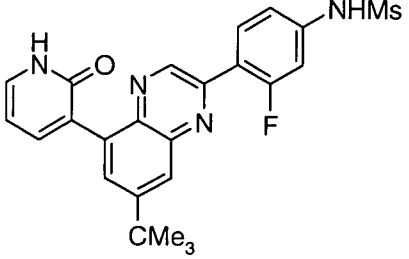
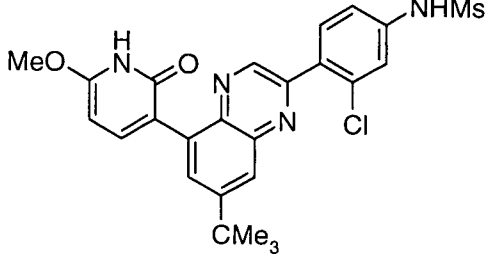
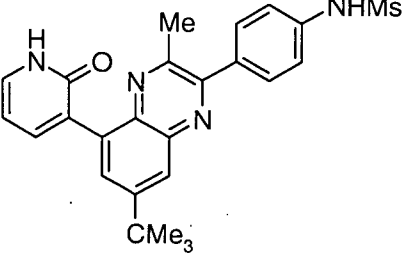
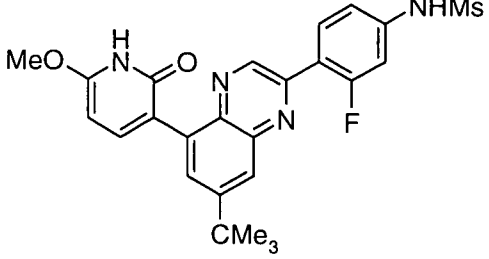
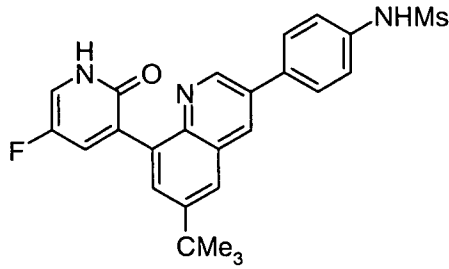
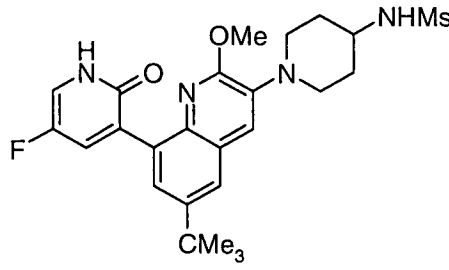
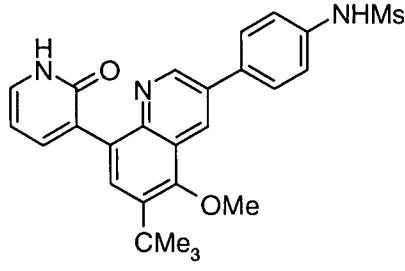
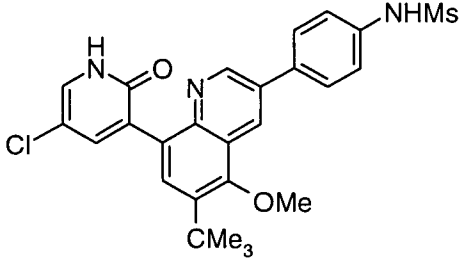
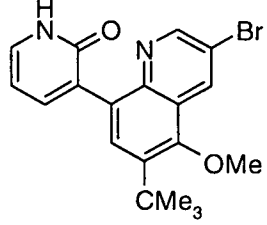
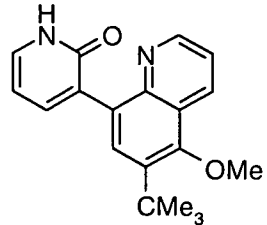
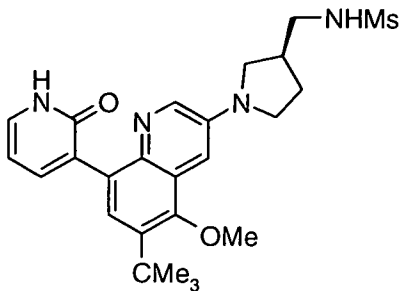
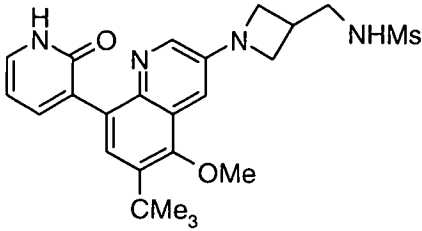
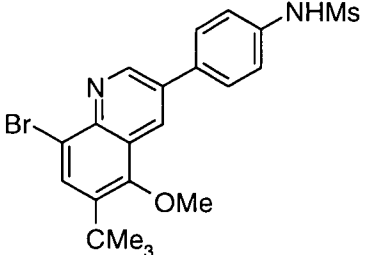
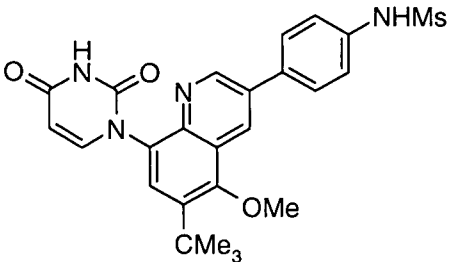
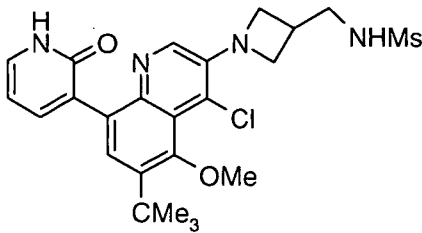
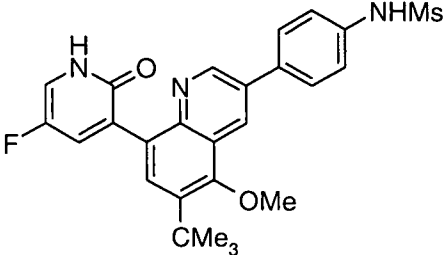


表 1

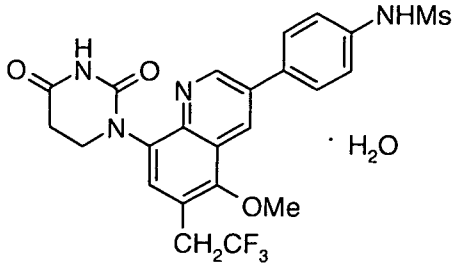
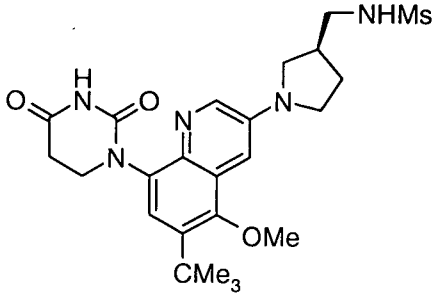
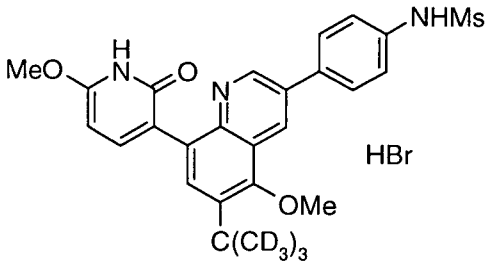
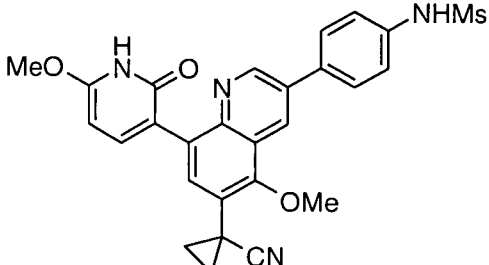
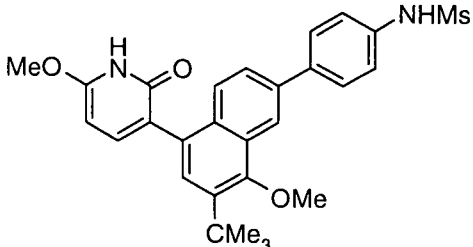
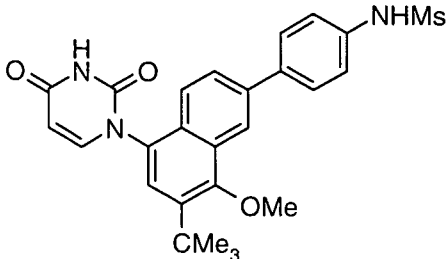
化合物 編號	結構	IC ₅₀ ¹	MP	MS
I-1		0.008	274.0- 276.0	478
I-2		0.031	>300	467
I-3			275.0- 280.0	456
I-4		0.191	170.0- 175.0	474
I-5		0.817	224.0- 226.0	474

化合物 編號	結構	IC ₅₀ ¹	MP	MS
I-6		0.001	260.0-263.0	449
I-7		0.003	275.0-278.0	483/485
I-8		0.004		467
I-9		0.001		513/515
I-10		0.021		463
I-11		0.001		497

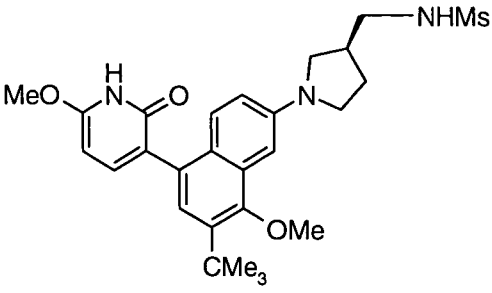
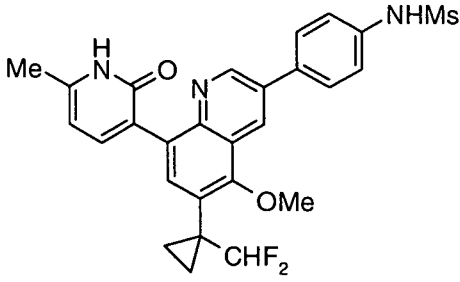
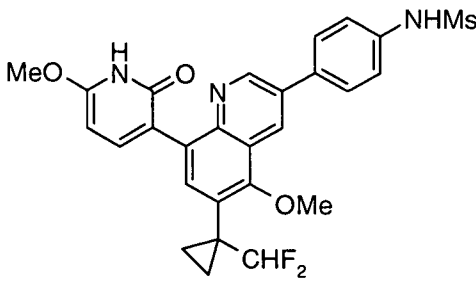
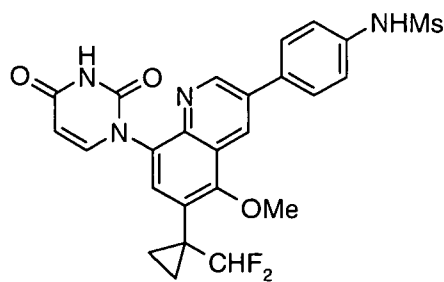
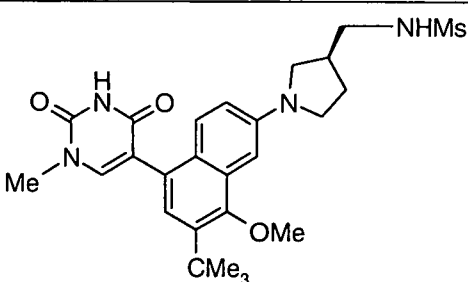
化合物 編號	結構	IC ₅₀ ¹	MP	MS
I-12		0.006	208.0-210.0	
I-13		0.064	186.0-188.0	473
I-14		0.001		478
I-15		0.001		511/513
I-16		0.059		387-389
I-17		0.038		309

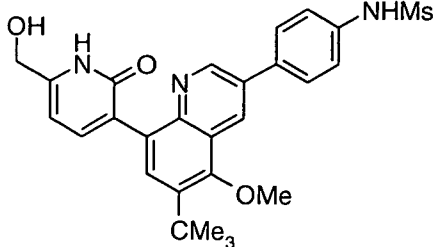
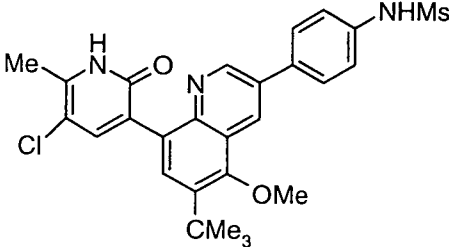
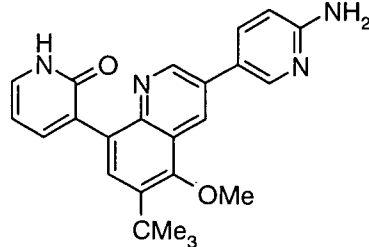
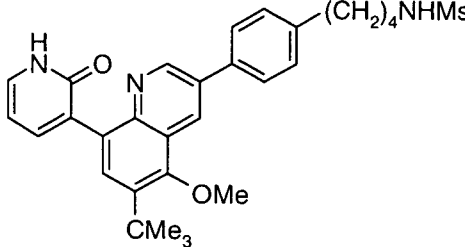
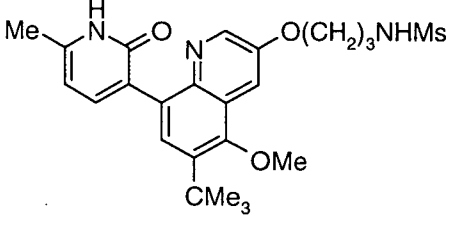
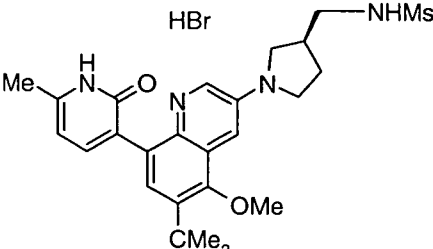
化合物 編號	結構	IC ₅₀ ¹	MP	MS
I-18		0.0002	275.0- 280.0	485
I-19		0.003	177.0- 180.0	471
I-20		0.225		463/465
I-21		0.0022	277.0- 281.0	495
I-22		0.044		505/507
I-23		0.001		496

化合物 編號	結構	IC ₅₀ ¹	MP	MS
I-24		0.001		492
I-25		0.0004		495
I-26		0.001		480
I-27		0.0007		483
I-28		0.002		497
I-29		0.0018		502

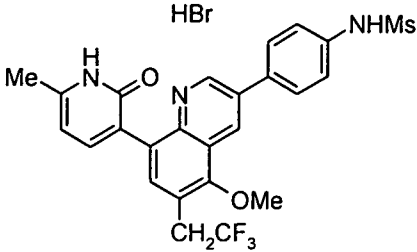
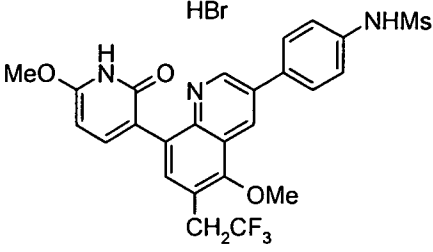
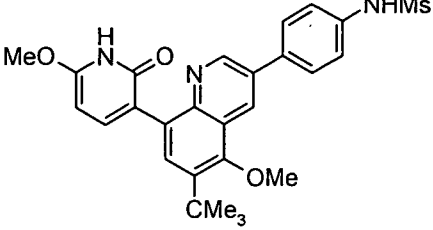
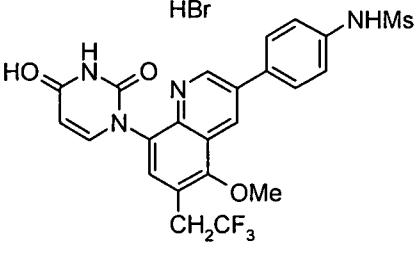
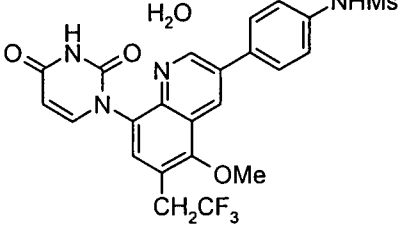
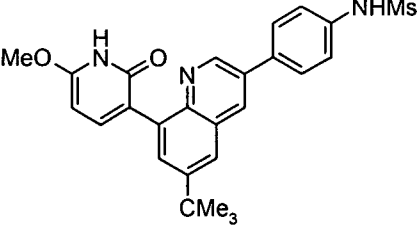
化合物 編號	結構	IC ₅₀ ¹	MP	MS
I-30		0.017		523
I-31		0.0018		504
I-32		0.0008		517.2
I-33		0.0038		517
I-34		0.01		508
I-35		0.0129		494

[S]

化合物 編號	結構	IC ₅₀ ¹	MP	MS
I-36		0.0084		514
I-37		0.0099		526
I-38		0.0006		542
I-39		0.0034		529
I-40 ²		0.0066		--

化合物 編號	結構	IC ₅₀ ¹	MP	MS
I-41		0.0002	293.0- 295.0	508
I-42		0.0006		527
I-43		0.0026		401
I-44		0.0122		472
I-45		0.0118		474
I-46		0.0009		499

化合物 編號	結構	IC ₅₀ ¹	MP	MS
I-47		0.0128		526
I-48		--		462
I-49		0.0007		504
I-50		0.0006		520
I-51		0.0038		507
I-52		0.0035		502

化合物 編號	結構	IC ₅₀ ¹	MP	MS
I-53		0.0096		518
I-54		0.0022		534
I-55		0.0086		515
I-56		0.0385		521
I-57		0.0174		508
I-58		0.006		478

於表 II 中之化合物係舉例說明在本發明範圍內之其他化合物。

表 II	
II-1	
II-2	

本發明之化合物可藉由下文所示與描述之說明性合成反應圖式中描繪之多種方法製成。用於製備此等化合物之起始物質與試劑，通常係為可得自市售供應商，譬如 Aldrich

化學公司，或藉由熟諳此藝者已知之方法，按照參考資料中所提出之程序製備，譬如 Fieser 與 Fieser 氏有機合成試劑；Wiley & Sons：New York, 第 1-21 卷；R. C. LaRock, 綜合有機轉變，第 2 版 Wiley-VCH, New York 1999；綜合有機合成，B. Trost 與 I. Fleming (編著) 第 1-9 卷 Pergamon, Oxford, 1991；綜合雜環化學，A. R. Katritzky 與 C. W. Rees (編著) Pergamon, Oxford 1984, 第 1-9 卷；綜合雜環化學 II, A. R. Katritzky 與 C. W. Rees (編著) Pergamon, Oxford 1996, 第 1-11 卷；及有機反應，Wiley & Sons：New York, 1991, 第 1-40 卷。下述合成反應圖式僅只是本發明化合物可藉以合成之一些方法之說明例而已，並可施行此等合成反應圖式之各種修正，且對於已參考本申請案中所包含揭示內容之熟諳此藝者而言係為由然心生。

合成反應圖式之起始物質與中間物，若需要可使用習用技術分離與純化，包括但不限於過濾、蒸餾、結晶化作用、層析等。此種物質可使用習用方式作特徵鑒定，包括物理常數與光譜數據。

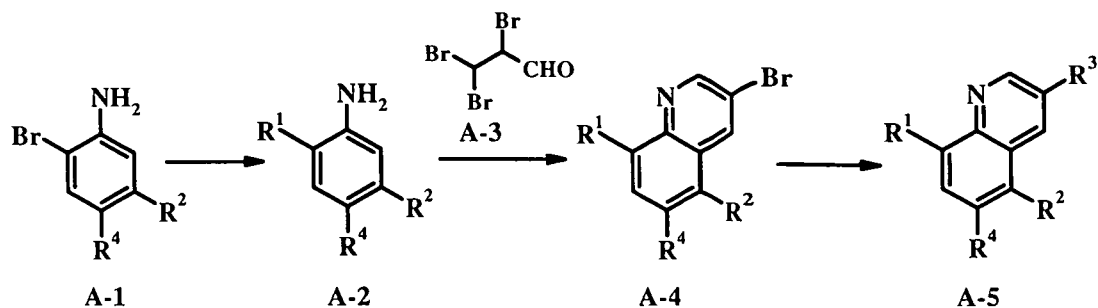
除非有相反之指定，否則本文中所述之反應較佳係在惰性大氣下，於大氣壓力下，在反應溫度範圍為約 -78°C 至約 150°C ，更佳為約 0°C 至約 125°C ，而最佳且合宜地在約室內（或環境）溫度例如約 20°C 下進行。

在下文圖式中之一些化合物係以一般化取代基描繪；但是，熟諳此藝者將立即明瞭的是，R 基團之性質可以改變，以獲得在本發明中所意欲涵蓋之各種化合物。再者，反應條件為舉例，且替代條件係為習知。於下述實例中之反應

[5]

順序並非意謂限制如請求項中所提出之本發明範圍。

圖式 A

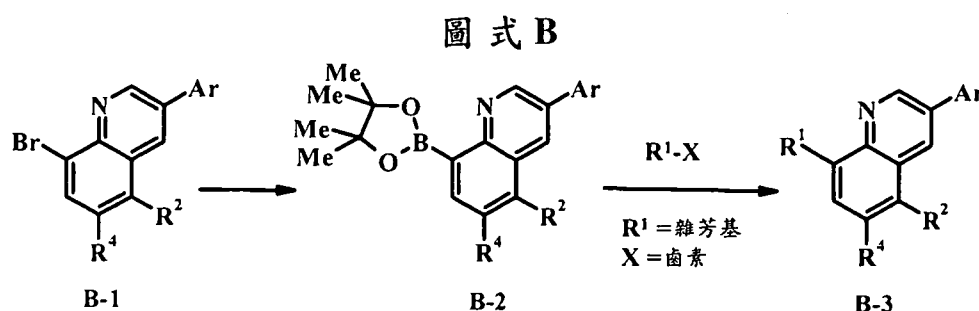


被本發明所涵蓋之喹啉衍生物係藉由 Skraup 喹啉合成之修改而製成，其中苯胺 A-2 與 1,2,2-三溴-丙烯醛 (A-3) 之酸催化之縮合，係獲得溴基喹啉 A-4。縮合典型上係在苯胺上進行，其中 R¹ 為如發明內容中所提供之雜芳基部份基團，或其經保護之形式，其最後係被轉化成該雜芳基部份基團。雜芳基部份基團之引進而得 A-2，其中 R² 為雜芳基，係容易地藉由鄰溴基苯胺 A-1 與雜芳基二羥基硼烷之鈀催化偶合而達成。

可用於製備本發明化合物之二羥基硼烷包括但不限於 2-甲氧基-吡啶-3-基二羥基硼烷 (CASRN 163105-90-6)、2-苄氧基-3-吡啶二羥基硼烷、2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基二羥基硼烷 (CASRN 951655-49-5)、5-氟基-2-甲氧基-3-吡啶二羥基硼烷 (CASRN 957120-32-0)、2-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-基二羥基硼烷 (CASRN 1000802-75-4)、5-氯基-2-甲氧基-吡啶-3-基二羥基硼烷 (CASRN 943153-22-8)、2,6-二甲氧基-吡啶-3-基二羥基硼烷 (115, CASRN 221006-70-8、B-(2,3-二氫-3-酮基-4-噻吡基)-二羥基硼烷 (實例 16) 或 2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基二羥基硼烷 (CASRN 70523-22-7)。熟諳此藝者將明瞭的是，二羥基硼烷與二羥基

硼烷酯類，譬如 4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基，可在 Suzuki 偶合中交換地使用。酮基可被遮蔽成為烷基醚，這需要後續脫烷基化作用步驟，以獲得酮基，其係容易地藉由在 HBr/HOAc 中加熱而進行。

於喹啉之精巧製成後，使用芳基二羥基硼烷譬如 4-(甲烷磺醯胺基)-苯基二羥基硼烷或 4-硝基苯基二羥基硼烷之第二次 Suzuki 偶合，係允許直接引進 3-芳基取代基成為 R^3 ，並獲得 A-5。熟諳此藝者將明瞭廣範圍之芳基二羥基硼烷之利用性，其係提供關於必要官能基轉換作用之順序與 R^3 取代基性質之巨大彈性。

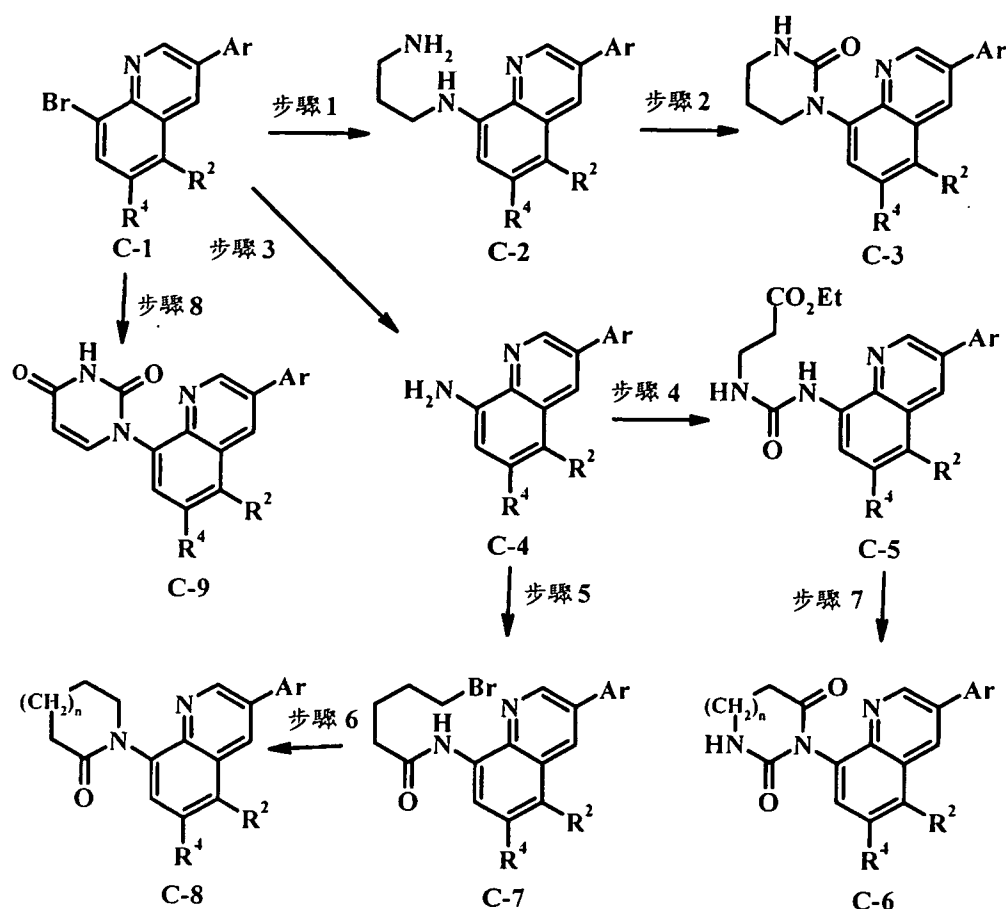


Skraup 縮合亦可在溴基苯胺上進行，而得 A-4，其中 R^1 為溴，且 Suzuki-偶合以引進雜芳基 R^1 取代基係接著於喹啉上進行。如在實例 13 中所証實，較佳偶合係於 3-位置上進行。8-溴基衍生物 (B-1) 之利用性係提供額外合成彈性。8-溴基喹啉之金屬取代，其中 Ar 於反應條件下為非反應性，係允許引進二羥基硼烷至喹啉環 (B-2) 上，其係允許 Suzuki 偶合以被鹵素或三氟甲基磺醯氧基取代基譬如 2-氯基-3-甲氧基-吡咩 (CASRN 40155-28-0) 取代之雜芳基化合物進行，其可被去甲基化，而得 3-酮基-3,4-二氫-吡咩-2-基部份基團。

Suzuki 反應為二羥基硼烷 ($R\text{-B(OH)}_2$)，其中 R 為芳基或乙烯 [5]

基)與芳基或乙烯基鹵化物或三氟甲烷磺酸鹽($R'Y$ ，其中 R' =芳基或乙烯基； Y =鹵化物或 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$)之鈀催化之偶合，獲得化合物 $R-R'$ 。典型觸媒包括 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 。使用 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ，一級烷基硼烷化合物可被偶合至芳基或乙烯基鹵化物或三氟甲烷磺酸鹽，而無 β -排除。高度活性觸媒已被確認(參閱，例如J. P. Wolfe等人, *J. Am. Chem. Soc.* **1999** 121(41): 9550-9561，與A. F. Littke等人, *J. Am. Chem. Soc.* **2000** 122(17): 4020-4028)。反應可於多種有機溶劑(包括甲苯、THF、二氧陸園、DCE、DMF、DMSO及MeCN)、水性溶劑中，及在兩相條件下進行。反應典型上係自約室溫操作至約150℃。添加劑(例如CsF、KF、TIOH、NaOEt及KOH)係經常地加速偶合。在Suzuki反應中有大數目之參數，包括鈀來源、配位體、添加劑及溫度，且最適宜條件有時係需要關於特定反應物對之參數之最佳化。A. F. Littke等人，同前文出處，係揭示關於Suzuki交叉偶合之條件，使用芳基二羥基硼烷，於高產率下，在室溫下，利用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{第三-bu})_3$ ，及關於芳基-與乙烯基三氟甲烷磺酸鹽之交叉偶合之條件，利用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_3$ ，在室溫下。J. P. Wolf等人，同前文出處，係揭示關於Suzuki交叉偶合之有效條件，利用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /鄰-(二-第三-丁基膦基)聯苯或鄰-(二環己基膦基)聯苯。熟諳此藝者可測定最適宜條件，無需過度實驗。

圖式 C



通式 I 化合物，其中 R^1 為藉由碳-氮鍵結所連結之雜環，可經由銅-或鈀催化之芳基胺化反應而製成。芳基胺化程序已被描述。2-酮基-四氫-嘓啶-1-基或 2-酮基-四氫咪唑-1-基取代基之引進，可藉由溴基喹啉以 1,3-二胺基-丙烷(步驟 1)或 1,2-二胺基-乙烷之 CuI 催化之芳基胺化作用 (D. Ma 等人, *Org. Lett.* **2003** 5(14): 2453)，接著為以羰基二咪唑之分子內環化作用(步驟 2)而達成。或者，雜環可精巧地製自一級胺 C-4。許多程序已被描述，其係藉由鹵素之置換而引進一級胺至芳基環上(步驟 3) (J.P. Wolfe 等人, *Tetrahedron Lett.* **1997** 38(36): 6367; C.-Z. Tao 等人, *Tetrahedron Lett.* **2008** 49: 70; Q. Shen 與 J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006** 128: 10028; S. S. Surry 與 S. L. Buchwald,

J. Am. Chem. Soc. **2007** 129: 10354)。C-4 以 5-溴-戊酸(步驟 5)或 4-溴-丁酸之醯化作用，接著為分子內環化作用(步驟 6)，係個別獲得六氫吡啶酮(C-8, $n = 1$)與四氫吡咯酮(C-8, $n = 0$)取代基。C-4 與 3-異氰酸基丙酸乙酯(CASRN 5100-34-5)或 4-異氰酸基醋酸乙酯(CASRN 2949-22-6)之縮合(步驟 4)，及後續分子內醯化作用(步驟 7)，係個別獲得 2,5-二酮基-四氫咪唑-1-基(C-6, $n = 0$)或 2,6-二酮基-四氫-嘓啶-1-基部份基團(C-6, $n = 1$)部份基團。2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基(C-9)部份基團可藉由溴以尿嘓啶之 CuI 催化之置換而被引進(步驟 8) (R. Wagner 等人, WO2009/039127)。

通式 A-5 化合物，其中芳基- R^3 鍵結為碳氮鍵結，可藉由 A-3 中之溴基取代基以視情況經取代環狀胺之鈀催化置換而製成，如實例 11 與 12 中所示(J.F. Hartwig 等人, *J. Org. Chem.* **1999** 64: 5575)。

在兩個位置上之取代係經由喹啉酮引進(實例 1)，其係藉由丙烯酸甲酯與 20a 之鈀催化之交叉偶合，利用 Heck 擬案與內醯胺之酸催化環化作用而製成。內醯胺之 O-烷基化作用，獲得 2-甲氧基取代基。喹啉酮與亞磷酸氧基鹵化物之反應，係獲得 2-鹵基喹啉，其可被置換以引進其他官能基。

在 R^3 上之非環狀取代基之引進，係利用 Heck 偶合達成，以使雜芳基鹵化物與適當經取代之烯烴或炔烴偶合(參閱，例如實例 29)。Heck 反應(或 Mizoroki-Heck 反應)為芳基、烯基、炔基或苄基鹵化物或三氟甲烷磺酸鹽與烯烴苯乙烯、丙烯酸酯、丙烯腈烯醇醚或烯醇硫醚之鈀催化偶合(A. se Meijere

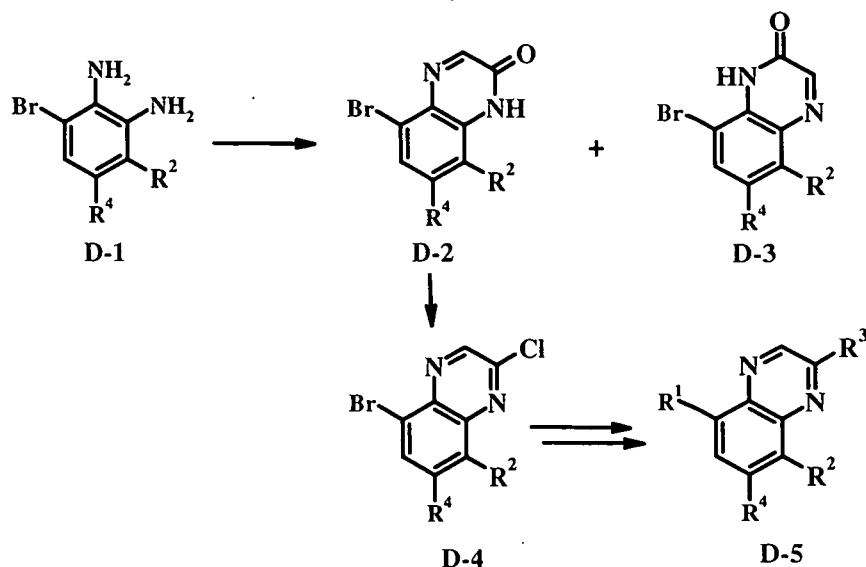
與 F. E. Meyer, *Angew Chem. Int. Ed. English* **1994** 33: 2379-2411; W. Cabri 與 I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995** 28(1): 2-7), 後者係含有至少一個質子, 且經常為缺電子, 譬如丙烯酸酯或 MeCN。常用之鈀觸媒包括 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 。膦配位體, 譬如 PPh_3 、 $\text{P}(\text{鄰-甲苯})_3$ 及 BINAP, 通常係以預先形成之膦複合物或以可當場形成複合物之自由態膦被併入反應混合物中。典型上係需要鹼, 譬如 TEA、1,2,2,6,6-五甲基-六氫吡啶、DBU、 K_2CO_3 、KOAc、 Ag_2CO_3 及 KO-第三-Bu。反應通常係在非質子性溶劑中操作, 經常為 DMF、DMSO、NMP 或 MeCN; 但是, 亦可利用較低極性溶劑與共溶劑水溶液。雖然有數個反應變數, 但擬案已被確認, 且熟諳此藝者可確認可使用條件, 無需過度實驗。

類似轉變係獲得通式 I 化合物, 其中 R^4 不為第三-丁基。4-(1-甲基環丙基)苯醯胺 (CASRN 114833-72-6) 或 1-(4-胺基苯基)環丙烷甲腈 (CASRN 108858-86-2) 之二溴化作用, 係獲得中間物, 可使其接受完全類似反應順序。或者, 可使 4-胺基-5-溴基-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (CASRN 111049-68-4) 接受 Skraup 合成, 其係獲得 3,8-二溴基-5-甲氧基-喹啉-6-羧酸甲酯 (**122a**), 其係藉習用操作法被轉化成其相應之環丙烷甲腈 (**124a**) (參閱, 例如實例 25)。腈基可容易地被轉化成其相應之醛 (因此亦為其相應之酸與酯), 及因此成為二氟甲基 (DAST 氟化作用) 或羥甲基 (BH_3 還原作用) 取代基。類似轉變可用以獲得其相應之脫-甲氧基類似物。4-三氟甲基-苯胺 (CASRN 455-14-1) 與 3-甲氧基-4-三氟甲基-苯胺可以類似方式被轉化成喹

[S]

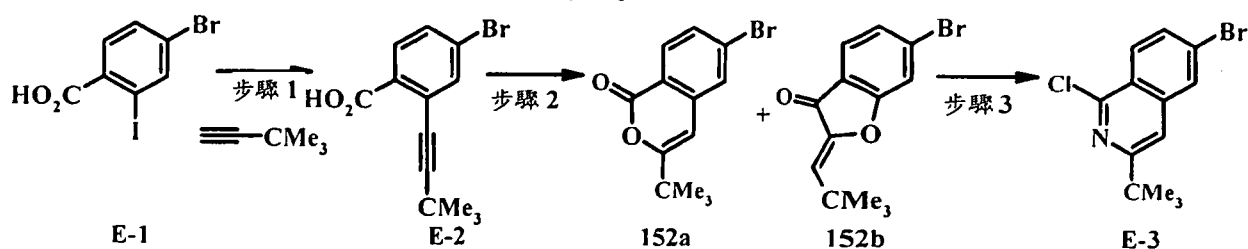
啉類與喹啉類。

圖式 D



被本發明所涵蓋之喹啉類係藉由適當經取代之鄰-二胺基苯與1,2-二羧基化合物之縮合而製成。例如，使乙醛酸乙酯與32縮合，而得5-溴基-7-第三-丁基-1H-喹啉-2-酮與8-溴基-6-第三-丁基-1H-喹啉-2-酮之混合物。C-3與C-8取代基之引進可藉由如前述之連續置換進行(參閱，例如實例2)。

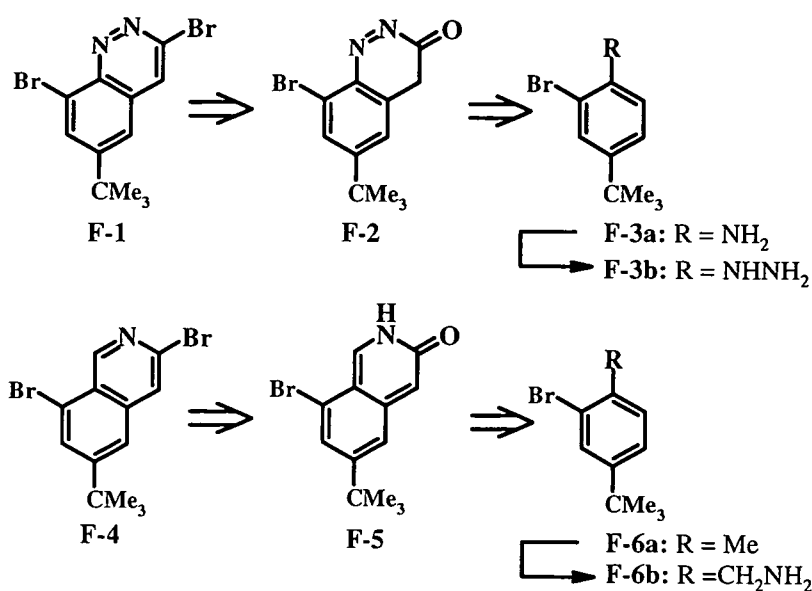
圖式 E



通式I化合物，其中 X^3 為N，且 X^1 、 X^2 及 X^4 為 CR^6 ，係使用類似前文所述之條件，藉由相繼鈀催化之偶合以引進 R^1 與 R^3 取代基，而製自E-3。E-1之轉化成E-2係利用Heck鈀偶合擬案進行。乙炔性酸之鈀催化之分子內內酯化作用係個別產生6-內挖與5-外挖產物152a與152b之混合物(H. Sashida與A. Kawamuki, *Synthesis* 1999 1145)。152a之曝露至氬係獲得其相

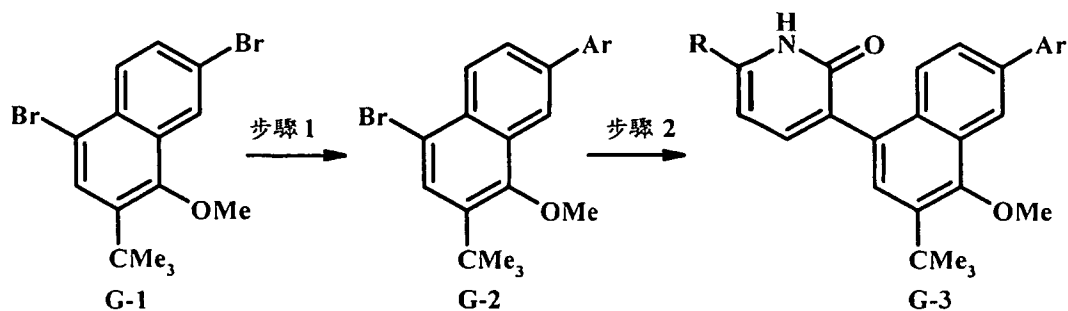
應之異喹啉酮，其係以 POCl_3 被轉化成 E-3。E-1 之製備已由 G.C. Colossi 等人被描述於 WO2008/087057 中。

圖式 F



通式 I 化合物，其中 X^3 與 X^2 為 CR^6 ，且 X^1 與 X^4 為 N (啉衍生物)，係使用類似前文所述之條件，藉由相繼鈀催化之偶合以引進 R^1 與 R^3 取代基，而以類似方式製自 F-1。F-2 之轉化成 F-1 係以溴化磷醯進行。F-2 係經由將 F-3b 以二乙氧基氯化乙醯處理以使胼醯化，並進行分子內 Friedel-Crafts 醯化作用而製成。通式 I 化合物，其中 X^1 、 X^2 及 X^3 為 CR^6 ，係以類似方式製自 F-4，其係製自 F-5。F-5 係藉由 F-6a 之類似分子內 Friedel-Crafts 醯化作用製成。為避免不明確，應明瞭的是，在圖式 E 中之箭頭 (" $\Rightarrow$ ") 係表示逆合成切斷 (E.J. Corey *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.* 1991 30 : 455)。

圖式 G



通式 I 化合物，其中 X^1 , X^2 , X^3 及 X^4 為 CR^5 ，係使用類似前文所述之條件，藉由相繼鈀催化之偶合以引進 R^1 與 R^3 取代基，而製自二溴萘 **G-1**。**G-1** 之製備係描述於實例 22 中，伴隨著相繼 Suzuki 偶合，以引進 R^1 與 R^3 部份基團。

本發明化合物作為 HCV 活性抑制劑之活性可藉熟諳此藝者已知之任何適當方法度量，包括活體內與活體外檢測。例如，式 I 化合物之 HCV NS5B 抑制活性可使用 Behrens 等人, *EMBO J.* **1996** 15: 12-22, Lohmann 等人, *Virology* **1998** 249: 108-118, 及 Ranjith-Kumar 等人, *J. Virology* **2001** 75: 8615-8623 中所述之標準檢測程序測定。除非另有指明，否則本發明化合物已在此種標準檢測中証實活體外 HCV NS5B 抑制活性。用於本發明化合物之 HCV 聚合酶檢測條件係描述於實例 8 中。已發展關於 HCV 之細胞為基礎之複製子系統，其中非結構性蛋白質係在 Huh7 細胞中安定地複製亞基因組病毒 RNA (V. Lohmann 等人, *Science* **1999** 285: 110 與 K. J. Blight 等人, *Science* **2000** 290: 1972)。用於本發明化合物之細胞為基礎之複製子檢測條件係描述於實例 4 中。於包含病毒非結構性與宿主蛋白質之經純化功能性 HCV 複製酶不存在下，吾人對黃病毒科 RNA 合成之瞭解係來自使用活性重組 RNA 依賴性 RNA-聚合酶之研

究及此等研究在HCV複製子系統中之有效確認。於活體外生物化學檢測中以化合物抑制重組純化之HCV聚合酶，可使用複製子系統確認有效，而其中聚合酶係以適當化學計量存在於與其他病毒及細胞多肽結合之複製酶複合物內。HCV複製之細胞為基礎抑制之証實可能比在活體外生物化學檢測中HCV NS5B抑制活性之証實較具活體內功能之預測性。

本發明化合物可被調配在極多種口服投藥劑型與載劑中。口服投藥可呈片劑、塗層片劑、糖衣錠、硬與軟明膠膠囊、溶液、乳化液、糖漿或懸浮液之形式。本發明化合物當藉其他投藥途徑投藥時是有效的，在其他投藥途徑中包括連續(靜脈內滴注)局部非經腸、肌內、靜脈內、皮下、經皮(其可包括穿透增強劑)、面頰、鼻、吸入及栓劑投藥。投藥之較佳方式為使用合宜每日服藥使用法之一般口服，其可根據罹患程度與病患對活性成份之回應作調整。

本發明之一或多種化合物以及其藥學上可使用之鹽，伴隨著一或多種習用賦形劑、載劑或稀釋劑，可被置入醫藥組合物與單位劑量之形式中。此醫藥組合物與單位劑型可以習用比例包含習用成份，具有或未具有其他活性化合物或成份，且該單位劑型可含有任何適當有效量之活性成份，與欲被採用之所意欲日服劑量範圍相當。醫藥組合物可被採用作成固體，譬如片劑或填充膠囊，半固體、粉末、持續釋出配方，或液體，譬如溶液、懸浮液、乳化液、酏劑，或填充膠囊，供口服使用；或呈栓劑形式，供直腸或陰道

[5]

投藥；或呈無菌可注射溶液形式，供非經腸使用。典型製劑將含有約5%至約95%一或多種活性化合物(w/w)。“製劑”或“劑型”術語係意欲包括活性化合物之固體與液體配方兩種，且熟諳此藝者將明瞭活性成份可以不同製劑存在，依標的器官或組織與所要之劑量及藥物動力學參數而定。

於本文中使用的“賦形劑”一詞，係指可用於製備醫藥組合物之化合物，一般為安全、無毒性且既非在生物上亦非在其他方面是不期望的，且包括對獸醫用途以及人類醫藥用途而言可接受之賦形劑。本發明化合物可單獨投藥，但通常係在與一或多種關於所意欲之投藥途徑與標準醫藥實務所選定之適當醫藥賦形劑、稀釋劑或載劑之互混物中投藥。

“藥學上可接受”係意謂其可用於製備醫藥組合物，其通常為安全、無毒性，且既非在生物上亦非在其他方面是不期望的，並包括對人類醫藥用途為可接受者。

活性成份之“藥學上可接受鹽”形式亦可首先賦予所要之藥物動力學性質於活性成份上，其係不存在於非鹽形式上，且可甚至正面地影響活性成份之藥效學，關於其在身體中之治療活性。化合物之“藥學上可接受鹽”之措辭係意謂一種鹽，其係為藥學上可接受，並具有母體化合物所要之藥理學活性。此種鹽包括：(1)酸加成鹽，與無機酸類所形成，譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或與有機酸類所形成，譬如醋酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、順丁烯二酸、

反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、桂皮酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環并[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基醋酸、第三丁基醋酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩氨酸、萘酚甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸等；或(2)當存在於母體化合物中之酸性質子，被金屬離子，例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子置換；或與有機鹼，譬如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、丁三醇胺、N-甲基葡萄糖胺等配位時所形成之鹽。

固體形式製劑包括粉末、片劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、栓劑及可分散顆粒。固體載劑可為一或多種物質，其亦可充作稀釋劑、矯味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、片劑崩解劑或包膠物質。在粉末中，載劑通常為細分固體，其係為與細分活性成份之混合物。在片劑中，通常係將活性成份與具有必要黏結能力之載劑，以適當比例混合，並壓實成所要之形狀與大小。適當載劑包括但不限於碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、西黃蓍樹膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可豆脂等。固體形式製劑除了活性成份以外可含有著色劑、矯味劑、安定劑、緩衝劑、人造與天然增甜劑、分散劑、增稠劑、促溶劑等。

液體配方亦適用於口服投藥，包括液體配方，其包括乳
化液、糖漿、酏劑、水溶液、含水懸浮液。其包括意欲在 [S]

使用之前不久被轉化成液體形式製劑之固體形式製劑。乳化液可在溶液中製備，例如在丙二醇水溶液中，或可含有乳化劑，譬如卵磷脂、單油酸花楸聚糖酯或阿拉伯膠。水溶液可經由使活性成份溶解於水中，並添加適當著色劑、矯味劑、安定化與增稠劑而製成。含水懸浮液可經由使細分活性成份分散於具有黏稠物質之水中而製成，譬如天然或合成膠質、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其他習知懸浮劑。

本發明化合物可經調配以供非經腸投藥(例如藉由注射，例如大丸劑注射或連續灌注)，並可以單位劑型呈現在安瓿瓶、預充填注射器、小體積灌注液中，或在具有外加防腐劑之多劑量容器中。此等組合物可採取多種形式，譬如懸浮液、溶液或乳化液，在油性或水性媒劑中，例如在聚乙二醇水溶液中之溶液。油性或非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例，包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄欖油)及可注射有機酯類(例如油酸乙酯)，並可含有調配劑，譬如保存、潤濕、乳化或懸浮、安定化及/或分散劑。或者，活性成份可呈粉末形式，其係藉由無菌固體之無菌單離或自溶液藉由凍乾而獲得，以在使用之前，以適當媒劑賦形，例如無菌、不含熱原之水。

本發明化合物可經調配，作成軟膏、乳膏或洗劑，或作成經皮貼藥，以供局部投藥至表皮層。軟膏與乳膏可例如以水性或油性基料調配，並添加適當增稠及/或膠凝劑。洗劑可以水性或油性基料調配，且通常亦含有一或多種乳化

劑、安定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。適合在口中供局部投藥之配方，包括錠劑，其包含活性劑在矯味基料中，經常是蔗糖與阿拉伯膠或西黃蓍樹膠；軟錠劑，其包含活性成份在惰性基料中，譬如明膠與甘油或蔗糖與阿拉伯膠；及漱口水，其包含活性成份在適當液體載劑中。

本發明化合物可經調配成栓劑以供投藥。首先，使低熔點蠟，譬如脂肪酸甘油酯或可可豆脂之混合物熔解，並使活性成份均勻地分散，例如藉由攪拌。然後，將熔融態均勻混合物倒入合宜大小模具中，使其冷卻，及固化。

本發明化合物可經調配以供陰道投藥。陰道栓劑、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫物或噴霧劑，除了活性成份以外，含有譬如此項技藝中已知適當之載劑。本發明化合物可經調配以供鼻投藥。溶液或懸浮液係藉習用方式直接塗敷至鼻腔，例如使用滴管、吸量管或噴霧劑。此配方可以單一或多劑型提供。於後述滴管或吸量管之情況中，這可由患者投予適當預定體積之溶液或懸浮液而達成。在噴霧劑之情況中，其可利用例如計量霧化噴霧泵達成。

本發明化合物可經調配以供氣溶膠投藥，特別是對呼吸道，且包括鼻內投藥。此化合物通常具有小粒子尺寸，例如五(5)微米或較小之譜。此種粒子大小可藉由此項技藝中已知之方式獲得，例如藉由微粉化。活性成份係被提供於加壓包裝中，其具有適當推進劑，譬如氯氟化碳(CFC)，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷或二氧化碳或其他適當氣體。氣溶膠可合宜地亦含有界面活性劑，譬

[S]

如卵磷脂。藥物之劑量可藉由計量閥控制。或者，活性成份可以乾粉形式提供，例如化合物在適當粉末基料中之粉末混合物，該基料譬如乳糖、澱粉、澱粉衍生物，譬如羥丙甲基纖維素與聚乙烷基四氫吡咯(PVP)。粉末載劑將在鼻腔中形成凝膠。粉末組合物可以單位劑型呈現，例如在如明膠之膠囊或藥筒或氣泡包裝中，粉末可自其利用吸入器投藥。

當需要時，配方可以適合活性成份之持續或受控釋出投藥之腸溶性塗層製成。例如，本發明化合物可經調配在經皮或皮下藥物傳輸裝置中。當化合物之持續釋出為必須時，及當病患順應治療服用法很重要時，此等傳輸系統是有利的。在經皮傳輸系統中之化合物，經常被貼附至皮膚黏著性固態載體。吾人感興趣之化合物亦可併用浸透增強劑，例如氮酮(Azone)(1-十二基氮-環庚-2-酮)。持續釋出傳輸系統係藉由手術或注射，以皮下方式插入皮下層中。皮下植入物係將化合物包覆在脂質可溶性薄膜中，例如聚矽氧橡膠或生物可降解之聚合物，例如聚乳酸。

伴隨著醫藥載劑、稀釋劑及賦型劑之適當配方，係描述於 *Remington：製藥科學與實務* 1995，由 E. W. Martin 編著，Mack 出版公司，第 19 版 (Easton, Pennsylvania)。熟練配方科學家可在本專利說明書之陳述內容中修改配方，以對特定投藥途徑提供許多配方，而不會使得本發明之組合物不安定或危害其治療活性。

使得本發明化合物較可溶於水或其他媒劑中之修改，例

如可容易地藉由較小修改(鹽配方、酯化作用等)而達成，其係良好地在此藝之一般技術範圍內。修改特定化合物之投藥途徑與劑量服用法，以管理本發明化合物之藥物動力學在病患中達最大有利作用，亦良好地在此藝之一般技術範圍內。

於本文中使用的"治療上有效量"一詞，係意謂在個體中降低疾病徵候所需要之量。劑量將在各特定情況中調整至個別需要量。該劑量可在寬廣範圍內依許多因素而改變，譬如欲被治療疾病之嚴重性、病患之年齡與一般健康狀態、病患正賴以治療之其他藥劑、投藥之途徑與形式及所涉及醫療執業醫師之偏好與經驗。對於口服投藥，每天約0.01與約1000毫克/公斤體重間之日服劑量，在單一療法及/或在組合療法中應為適當。較佳日服劑量係在每天約0.1與約500毫克/公斤體重，更佳為0.1與約100毫克/公斤體重，而最佳為1.0與約10毫克/公斤體重之間。因此，對於投予70公斤之個人，劑量範圍為每天約7毫克至0.7克。日服劑量可以單一劑量或以區分之劑量投藥，典型上為每天1與5個劑量之間。一般而言，治療係以較少劑量起始，其係低於此化合物之最適宜劑量。然後，藉由小增量，增加此劑量直到抵達對個別病患之最適宜作用為止。一般熟諳治療本文中所述疾病者，無需過度實驗，並依據個人知識、經驗及本申請案之揭示內容，將能夠確定本發明化合物對特定疾病與病患之治療上有效量。

在本發明之具體實施例中，活性化合物或鹽可與另一種

[S]

抗病毒劑合併投藥，譬如三唑核苷、核苷 HCV 聚合酶抑制劑、另一種 HCV 非核苷聚合酶抑制劑或 HCV 蛋白酶抑制劑。當活性化合物或其衍生物或鹽係與另一種抗病毒劑合併投藥時，活性可被增加勝過母體化合物。當治療為組合療法時，此種投藥相對於核苷衍生物之投藥可為同時或相繼。因此，於本文中使用的"共同投藥"包括同時或在不同時間下投予藥劑。同時投予兩種或多種藥劑，可藉由含有兩種或多種活性成份之單一配方，或藉由實質上同時投予具有單一活性劑之兩種或多種劑型而達成。

應明瞭的是，此處對治療之指稱係延伸至預防，以及至現有症狀之治療。再者，於本文中使用的 HCV 感染之"治療"一詞，亦包括與 HCV 感染有關聯或藉由其所媒介之疾病或症狀或其臨床徵候之治療或預防。

於本文中使用的"治療上有效量"一詞，係意謂在個體中降低疾病徵候所需要之量。劑量將在各特定情況中調整至個別需要量。該劑量可在寬廣範圍內依許多因素而改變，譬如欲被治療疾病之嚴重性、病患之年齡與一般健康狀態、病患正賴以治療之其他藥劑、投藥之途徑與形式及所涉及醫療執業醫師之偏好與經驗。對於口服投藥，每天約 0.01 與約 1000 毫克/公斤體重間之日服劑量，在單一療法及/或在組合療法中應為適當。較佳日服劑量係在每天約 0.1 與約 500 毫克/公斤體重，更佳為 0.1 與約 100 毫克/公斤體重，而最佳為 1.0 與約 10 毫克/公斤體重之間。因此，對於投予 70 公斤之個人，劑量範圍為每天約 7 毫克至 0.7 克。日服劑量

可以單一劑量或以區分之劑量投藥，典型上為每天1與5個劑量之間。一般而言，治療係以較少劑量起始，其係低於此化合物之最適宜劑量。然後，藉由小增量，增加此劑量直到抵達對個別病患之最適宜作用為止。一般熟諳治療本文中所述疾病者，無需過度實驗，並依據個人知識、經驗及本申請案之揭示內容，將能夠確定本發明化合物對特定疾病與病患之治療上有效量。

本發明化合物及視情況選用之一或多種其他抗病毒劑之治療上有效量，係為有效降低病毒負載或達成對療法之持續病毒回應之量。除了病毒負載以外，關於持續回應之可使用指標包括但不限於肝纖維變性、於血清轉胺基酶含量上之升高及在肝臟中之壞死炎性活性。標記物之一項常見實例，其係意欲為舉例而非限制，係為血清丙胺酸轉胺基酶(ALT)，其係藉由標準臨床檢測度量。在本發明之一些具體實施例中，有效治療服用法係為會降低ALT含量至低於約45 IU/毫升血清者。

使得本發明化合物較可溶於水或其他媒劑中之修改，例如可容易地藉由較小修改(鹽配方、酯化作用等)而達成，其係良好地在此藝之一般技術範圍內。修改特定化合物之投藥途徑與劑量服用法，以管理本發明化合物之藥物動力學在病患中達最大有利作用，亦良好地在此藝之一般技術範圍內。

【實施方式】

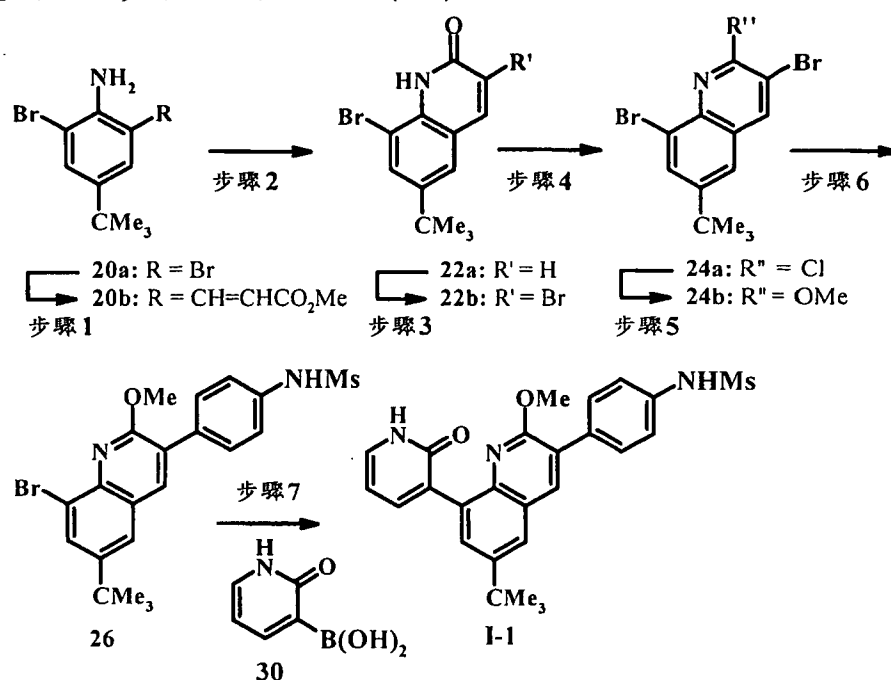
下述實例係說明在本發明範圍內之化合物之製備與生物

[S]

學評估。提供下文此等實例與製備，係為使得熟諳此藝者能夠更明白地瞭解並實施本發明。其不應被認為是限制本發明之範圍，而僅只是作為其說明例與代表例而已。

實例 1

N-{4-[6-第三-丁基-2-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (I-1)



步驟 1 - 於 20a (10.0 克) 與 MeCN (200 毫升) 之溶液中添加三-(鄰-甲苯基)膦 (1.33 克)、Pd(II)(OAc)₂ (0.730 克)、TEA (6.8 毫升) 及丙烯酸甲酯 (2.35 毫升)。將反應物在 100°C 下攪拌過夜。使反應物冷卻，並在真空中濃縮。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液溶離 (0% EtOAc，0-5 分鐘，20% EtOAc，5.5-15 分鐘，及 40% EtOAc，15.5-30 分鐘)，而得 3.02 克 20b。

步驟 2 - 於 20b (6.73 克) 與 THF (150 毫升) 之溶液中添加 6N HCl (150 毫升)，並將所形成之溶液在 100°C 下加熱過夜。使溶液冷卻，且於真空中濃縮。以固體 NaHCO₃ 使反應混合物

呈鹼性，並以 EtOAc (3 x 150 毫升) 萃取三次。將合併之萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉 SiO_2 層析，以步驟 1 中所述之梯度液純化。使合併之溶離份蒸發，及以 Et_2O 研製，而得 **22a**，為灰白色固體。

步驟 3 - 於 **22a** (0.500 克，1.78 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之已冷卻至 0°C (冰浴) 之溶液內，經由注射器慢慢地添加 Br_2 (90 微升，1.78 毫莫耳)。將反應物攪拌 3 小時，同時溫熱至室溫，然後濃縮。使粗製混合物藉 SiO_2 層析純化，以 EtOAc/己烷梯度液 (逐步為 0、20 及 40% EtOAc) 溶離，而得 0.273 克 (42%) **22b**。

步驟 4 - 於 **22b** (0.273 克，0.76 毫莫耳) 在 MeCN (10 毫升) 中之溶液內添加 POCl_3 (0.14 毫升，1.52 毫莫耳)。將反應物在 100°C 下加熱 8 小時，然後濃縮，並於 EtOAc 與水 (25 毫升/25 毫升) 之間作分液處理。分離水層，且以 EtOAc (2 x 25 毫升) 洗滌兩次。將合併之萃液以鹽水 (25 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得 0.287 克 (100%) **24a**。

步驟 5 - 於 **24a** (0.242 克，0.64 毫莫耳) 與 DMF (2 毫升) 之溶液中添加甲醇鈉 (1.54 毫升，0.5M，在 MeOH 中，0.769 毫莫耳)。將反應物在 90°C 下加熱 30 分鐘，然後濃縮，並於 EtOAc 與 H_2O (25 毫升/25 毫升) 之間作分液處理。分離水層，且以 EtOAc (2 x 25 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (25 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得 0.239 克 (100%) **24b**。

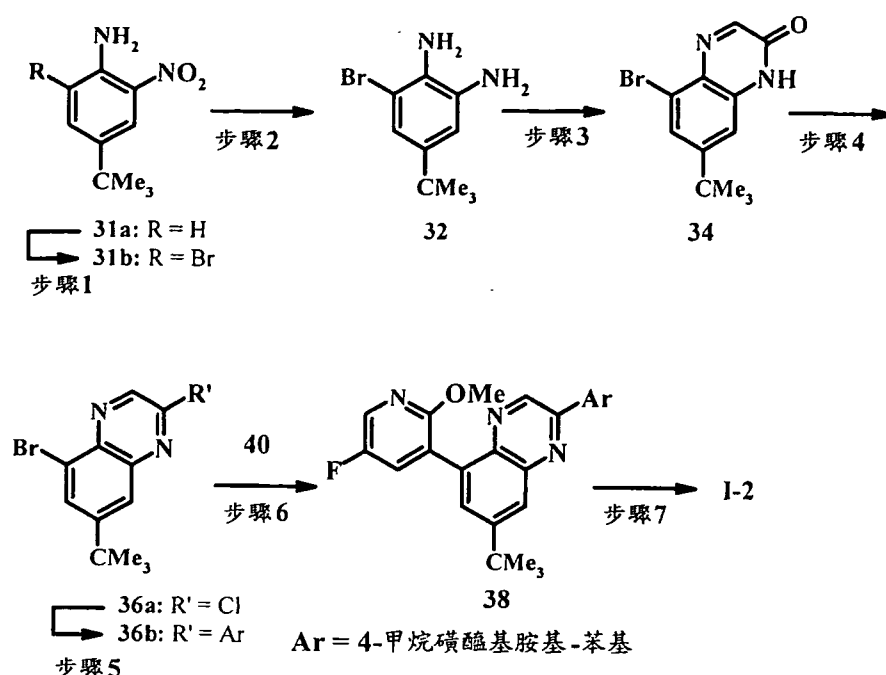
步驟 6 - 於含有 **24b** (0.100 克，0.26 毫莫耳) 與 MeOH/DCM (3 毫升/1 毫升) 之小玻瓶中添加 Na_2CO_3 (0.082 克，0.78 毫莫耳)、4- [S]

甲磺醯基胺基-苯基二羥基硼烷 (25, 0.056 克, 0.26 毫莫耳) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.030 克, 0.26 毫莫耳)。將反應物在微波合成器中於 115°C 下照射 30 分鐘。使反應物冷卻, 濃縮, 並於 EtOAc/ H_2O (25 毫升/25 毫升) 之間作分液處理。分離水層, 且以 EtOAc (2 x 25 毫升) 洗滌。將合併之有機萃液以鹽水 (25 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及濃縮。使粗產物藉 SiO_2 急驟式純化, 以 EtOAc/己烷梯度液 (逐步為 0% EtOAc 自 0-5 分鐘, 20% EtOAc 自 5.5-15 分鐘及 40% EtOAc 自 15.5-30 分鐘) 溶離, 而得 0.068 克 (57%) **26**。

步驟 7 - 在已溶於 MeOH/DCM (3 毫升/1 毫升) 中之 **26** (0.061 克, 0.13 毫莫耳) 之溶液內, 添加 Na_2CO_3 (0.041 克, 0.40 毫莫耳)、**30** (0.017 克, 0.16 毫莫耳) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.015 克, 0.013 毫莫耳)。將反應物在微波合成器中於 115°C 下照射 30 分鐘。使反應物冷卻, 濃縮, 並於 EtOAc 與 H_2O (25 毫升/25 毫升) 之間作分液處理。分離水層, 且以 EtOAc (2 x 25 毫升) 洗滌。將合併之萃液以鹽水 (25 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及濃縮。使粗產物在經以 40% EtOAc/己烷相繼發展之製備型 SiO_2 TLC 板上純化, 然後乾燥, 並以 100% EtOAc 再溶離, 而得 0.013 克 (21%) **I-1**。

實例 2

N-{4-[7-第三-丁基-5-(5-氟基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-2-基]-苯基}-甲磺醯胺 (**I-2**)



步驟1 - 於4-第三-丁基-2-硝基苯胺(**31a**，5.0克，25.74毫莫耳)中添加HOAc(40毫升)。將反應物加熱至50℃，直到透明橘褐色溶液形成為止。移離加熱之爐架，並經由注射器小心添加溴(1.46毫升，28.32毫莫耳)。將反應物再攪拌45分鐘，同時冷卻至室溫，然後傾倒在冰(100毫升)上。以玻璃棒攪拌漿液，且當冰溶解時，更多固體沉澱析出。於玻料上收集固體，並乾燥，而得6.95克(99%) **31b**。

步驟2 - 於**31b**(2.5克，9.15毫莫耳)在MeOH/H₂O(100毫升/25毫升)中之溶液內，添加電解鐵(1.53克，27.46毫莫耳)與NH₄Cl(1.47克，27.46毫莫耳)。將反應物在回流下加熱4小時，然後於布氏漏斗上經過玻璃纖維過濾紙過濾，以移除鐵。將固體以MeOH沖洗，並使濾液濃縮，且於EtOAc與H₂O(50毫升/50毫升)之間作分液處理。分離水層，並以EtOAc(2 x 50毫升)洗滌。將合併之有機萃液以鹽水(50毫升)洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及濃縮，而得2.23克(100%) **32**。

步驟3- 於 **32** (0.500 克, 1.8 毫莫耳) 在 EtOH 中之溶液內, 添加乙醛酸乙酯 (50 重量%, 在甲苯中, 0.54 毫升, 2.7 毫莫耳)。將反應物在回流下加熱過夜。添加更多乙醛酸乙酯 (0.54 毫升, 2.7 毫莫耳), 且將反應物再一次於回流下加熱過夜。在玻料上收集灰白色沉澱物, 而得 0.280 克 (51%) **34**。(另一種異構物亦存在於粗製混合物中, 但並未被單離)。

步驟4- 在已懸浮於 MeCN (10 毫升) 中之 **34** (0.269 克, 0.96 毫莫耳) 內, 添加 POCl₃ (0.52 毫升, 5.74 毫莫耳)。將反應物在 100 °C 下加熱 3 小時, 然後濃縮, 並於 EtOAc 與 H₂O (25 毫升/25 毫升) 之間作分液處理。分離水層, 且以 EtOAc (2 x 25 毫升) 洗滌。將合併之萃液以鹽水 (25 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 及濃縮, 而得 0.286 克 (定量) **36a**。

步驟5- 於 **36a** (0.050 克, 0.17 毫莫耳) 在 MeOH 與 DCM (3 毫升/1 毫升) 中之溶液內, 添加 Na₂CO₃ (0.053 克, 0.50 毫莫耳)、4-甲磺醯基胺基-苯基二羥基硼烷 (0.028 克, 0.13 毫莫耳) 及 Pd(PPh₃)₄ (0.019 克, 0.017 毫莫耳)。將反應物在微波中於 115 °C 下照射 30 分鐘。使反應物冷卻, 濃縮, 並於 EtOAc 與 H₂O (25 毫升/25 毫升) 之間作分液處理。分離水層, 且以 EtOAc (2 x 25 毫升) 洗滌。將合併之有機萃液以鹽水 (25 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 及濃縮。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化, 以 EtOAc/己烷梯度液 (逐步為 0% EtOAc 自 0-5 分鐘, 20% EtOAc 自 5.5-15 分鐘及 40% EtOAc 自 15.5-30 分鐘) 溶離, 而得 0.042 克 (58%) **36b**。

步驟6- 在已溶於 MeOH 與 DCM (3 毫升/1 毫升) 中之 **36b**

(0.056 克, 0.13 毫莫耳) 內, 添加 Na_2CO_3 (0.041 克, 0.39 毫莫耳)、5-氟基-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圈-2-基)-吡啶 (**40**, 0.026 克, 0.16 毫莫耳, CASRN 1083168-95-9) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.015 克, 0.013 毫莫耳)。將反應物在微波合成器中於 115°C 下照射 30 分鐘。使反應物冷卻, 濃縮, 並於 EtOAc 與 H_2O (25 毫升/25 毫升) 之間作分液處理。分離水層, 且以 EtOAc (2 x 25 毫升) 洗滌。將合併之有機萃液以鹽水 (25 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及濃縮。使粗產物藉 SiO_2 層析純化, 以 EtOAc/己烷梯度液 (逐步為 0% EtOAc 自 0-5 分鐘, 20% EtOAc 自 5.5-15 分鐘及 40% EtOAc 自 15.5-30 分鐘) 溶離, 而得 0.061 克 (100%) **38**。

步驟 7 - 於 **38** (0.058 克, 0.148 毫莫耳) 在 HOAc (2 毫升) 中之溶液內, 添加 HBr (0.1 毫升, 50%, 在水中)。將反應物在密封管中於砂浴中, 在 70°C 下加熱過夜。使反應物冷卻, 傾倒於冰 (25 毫升) 上, 並慢慢添加飽和 NaHCO_3 水溶液 (25 毫升)。使冰熔解, 且在玻料上收集所形成之沉澱物, 而得 0.034 克 (61%) **I-2**。

I-6 係以類似方式製成, 惟在步驟 6 中, 以 **30** 置換 **40**。使粗產物吸附至 SiO_2 上, 且藉 SiO_2 層析純化, 以 10% MeOH/DCM 溶離。

實例 3

N-{1-[7-第三-丁基-5-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啶-2-基]-六氫吡啶-4-基}-甲烷磺醯胺 (**I-3**)

步驟 1 - 於 **36a** (0.100 克, 0.33 毫莫耳) 與 N-六氫吡啶-4-基甲烷

[S]

磺醯胺 HCl 鹽 (37, 0.143 克, 0.66 毫莫耳, CASRN 70724-72-0) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液內, 添加 DIPEA (0.2 毫升, 1.00 毫莫耳)。將反應物在微波合成器中於 140°C 下照射 30 分鐘。使反應混合物冷卻, 濃縮, 並吸附至 SiO₂ 上, 且藉 SiO₂ 層析純化, 以 5% MeOH/DCM 溶離, 而得 0.102 克 (69%) N-[1-(5-溴基-7-第三-丁基-喹啉-2-基)-六氫吡啶-4-基]-甲烷磺醯胺 (42)。

步驟 2 - 於 42 (0.040 克, 0.10 毫莫耳) 在 MeOH 與 DCM (3 毫升 / 1 毫升) 中之溶液內, 添加 Na₂CO₃ (0.029 克, 0.27 毫莫耳)、30 (0.012 克, 0.11 毫莫耳) 及 Pd(PPh₃)₄ (0.010 克, 0.010 毫莫耳)。將反應物在微波合成器中於 115°C 下照射 30 分鐘。使反應物冷卻, 濃縮, 並於 EtOAc/H₂O (25 毫升 / 25 毫升) 之間作分液處理。分離水層, 且以 EtOAc (2 x 25 毫升) 洗滌。將合併之有機萃液以鹽水 (25 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 及濃縮。使粗產物吸附至 SiO₂ 上, 且藉 SiO₂ 層析純化, 以 10% MeOH/DCM 溶離, 而得 0.030 克 (73%) I-3。

I-5 係以類似方式製成, 惟在步驟 2 中, 以 40 置換 30, 且脫甲基化作用係按實例 2 步驟 7 中所述進行。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化, 以 10% MeOH/DCM 溶離。

實例 4

N-[(S)-1-[7-第三-丁基-5-(5-氟基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-2-基]-四氫吡咯-3-基甲基]-甲烷磺醯胺 (I-4)

步驟 1 - 於 36a (0.050 克, 0.13 毫莫耳) 與 N-(S)-1-四氫吡咯-3-基甲基-甲烷磺醯胺甲烷磺醯胺 HCl 鹽 (44, 0.053 克, 0.25 毫莫耳, CASRN 1064048-61-8) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液內, 添加

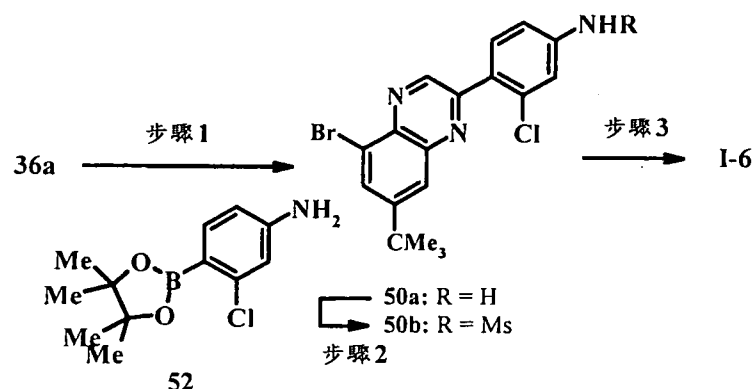
DIPEA (0.1 毫升，0.50 毫莫耳)。將反應物在微波合成器中於 140°C 下照射 30 分鐘。使反應混合物冷卻，濃縮，並吸附至矽膠上，且藉 SiO₂ 層析純化，以 5% MeOH/DCM 溶離，而得 0.050 克 (68%) N-[(S)-1-(5-溴基-7-第三-丁基-喹啉-2-基)-四氫吡咯-3-基甲基]甲烷磺醯胺 (46)。

步驟 2 - 46 與 40 之 Suzuki 交叉偶合係按實例 2 步驟 6 中所述進行。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化，以 5% MeOH/DCM (500 毫升)，接著以 10% MeOH/DCM (500 毫升) 溶離，獲得 0.047 克 (89%) N-[(S)-1-[7-第三-丁基-5-(5-氟基-2-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉-2-基]-四氫吡咯-3-基甲基]-甲烷磺醯胺 (48)。

步驟 3 - 48 之脫甲基化作用係按實例 2 步驟 7 中所述進行。使粗產物藉由以 100% EtOAc，然後以 5% MeOH/DCM 相繼發展，於製備型 SiO₂ TLC 板上純化，而得 I-4。

實例 5

N-{4-[7-第三-丁基-5-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-2-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (I-6)



步驟 1 - 在已溶於 MeOH 與 DCM (9 毫升 / 3 毫升) 中之 36a (0.216 克，0.72 毫莫耳) 內，添加 Na₂CO₃ (0.229 克，2.2 毫莫耳)、52 (0.146 克，0.58 毫莫耳，CASRN 877160-63-9) 及 Pd(PPh₃)₄ (0.083

[S]

克，0.072 毫莫耳)。將反應物在微波合成器中於 115°C 下照射 30 分鐘。使反應物冷卻，濃縮，並於 EtOAc 與 H_2O (25 毫升 / 25 毫升) 之間作分液處理。分離水層，且以 EtOAc (2 x 25 毫升) 洗滌。將合併之有機萃液以鹽水 (25 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使粗產物藉 SiO_2 層析純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液 (逐步為 0、20 及 40% EtOAc) 溶離，而得 0.142 克 (51%) **50a**。

步驟 2 - 於 **50a** (0.140 克，0.36 毫莫耳) 與 DCM 之溶液中，添加吡啶 (21 微升，0.39 毫莫耳)，並使溶液冷卻至 0°C (冰浴)。添加氯化甲烷磺鹽 (46 微升，0.39 毫莫耳)，且 15 分鐘後，移除冰浴，並使反應物溫熱至室溫，及攪拌 3 小時。使反應物濃縮，並於 EtOAc (25 毫升) 與飽和 NaHCO_3 水溶液 (25 毫升) 之間作分液處理。分離水層，且以 EtOAc (2 x 25 毫升) 洗滌。將合併之有機萃液以鹽水 (25 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使粗產物藉 SiO_2 層析純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液 (逐步為 0、20 及 40% EtOAc) 溶離，而得 0.110 克 (66%) **50b**。

步驟 3 - 於小玻瓶中裝填 **50b** (0.110 克，0.24 毫莫耳)、MeOH 及 DCM (3 毫升 / 1 毫升)，然後添加 Na_2CO_3 (0.075 克，0.71 毫莫耳)、**30** (0.030 克，0.28 毫莫耳) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.027 克，0.024 毫莫耳)。將反應物在微波合成器中於 115°C 下照射 30 分鐘。使反應物冷卻，濃縮，並於 EtOAc 與 H_2O (25 毫升 / 25 毫升) 之間作分液處理。分離水層，且以 EtOAc (2 x 25 毫升) 洗滌。將合併之有機萃液以鹽水 (25 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使粗產物吸附至 SiO_2 上，並藉 SiO_2 層析純化，

以 5% MeOH/DCM 溶離，而得 0.043 克 (38%) **I-6**。

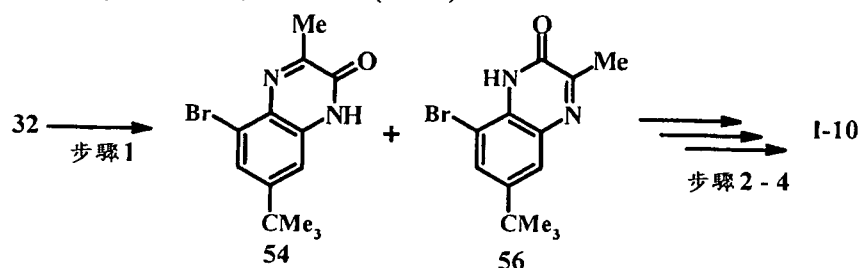
I-8 係以類似方式製成，惟在步驟 1 中，以 4-胺基-2-氟苯基二羥基硼烷，品叻可酯 (CASRN 819057-45-9) 置換 **52**。

I-9 係以類似方式製成，惟在步驟 3 中，以 2,6-二甲氧基吡啶-3-二羥基硼烷置換 **30**，且使甲基醚根據實例 1 步驟 7 中之程序分裂。

I-11 係以類似方式製成，惟在步驟 1 中，以 4-胺基-2-氟苯基二羥基硼烷，品叻可酯置換 **52**，於步驟 3 中，以 2,6-二甲氧基吡啶-3-二羥基硼烷置換 **30**，且使甲基醚根據實例 2 步驟 7 中之程序分裂。

實例 6

N-[4-[7-第三-丁基-3-甲基-5-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-2-基]-苯基]-甲烷磺醯胺 (**I-10**)



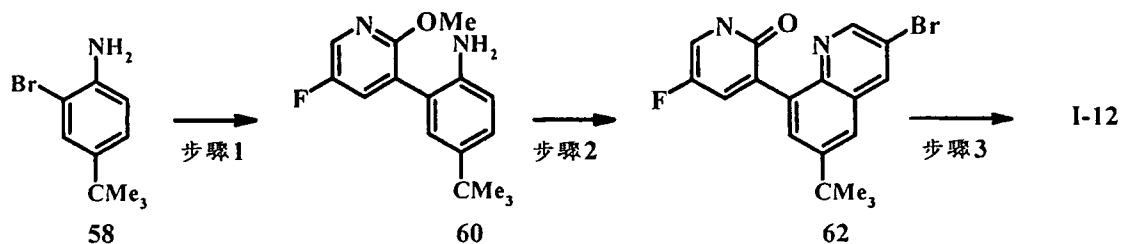
步驟 1 - 於 **32** (2.5 克，10.28 毫莫耳) 與 EtOH (40 毫升) 之溶液中添加丙酮酸 (0.86 毫升，12.34 毫莫耳)。將反應物在 100°C (回流) 下加熱，並攪拌 2 小時。使溶液慢慢冷卻至室溫過夜，此時沉澱物形成。於玻料上收集結晶，但含有兩種異構物，因此與母液合併，並濃縮。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化，以 20% EtOAc/己烷溶離，而得 0.694 克 **54** (23%) 與 0.931 克 **56** (31%)。

使 **54** 根據實例 2 步驟 4-6 轉化成 **I-10**，惟在步驟 6 中，以 **30**

置換 **40**，並將步驟 7 省略。使粗產物吸附至 SiO_2 上，且藉 SiO_2 層析純化，以 5% MeOH/DCM 溶離，而得 **I-10**。

實例 7

N-{4-[7-第三-丁基-5-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-2-基]-3-氯苯基}-甲烷磺醯胺 (**I-12**)



步驟 1 - 於微波小玻璃瓶中裝填 **58** (587 毫克，2.57 毫莫耳)、5-氟基-2-甲氧基-吡啶-3-基二羥基硼烷 (**59**，660 毫克，3.86 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (148 毫克，0.12 毫莫耳)、 Na_2CO_3 (818 毫克，7.8 毫莫耳) 及 MeOH (0.7 毫升)/DCM (3.5 毫升)，密封，並在微波合成器中於 115°C 下照射 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，且以 EtOAc 稀釋。將有機層以水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。使粗製殘留物藉 SiO_2 層析純化，以 EtOAc/己烷梯度液溶離，而得 460 毫克 (65%) **60**，為褐色油。

步驟 2 - 於室溫下，將 Br_2 (191 毫克，1.6 毫莫耳) 在 HOAc (5 毫升) 中之溶液添加至 α -溴基丙烯醛 (230 毫克，1.71 毫莫耳) 在 HOAc (5 毫升) 中之溶液內，直到過量溴之淡紅色出現為止。在室溫下攪拌 15 分鐘後，添加 **60** (437 毫克，1.59 毫莫耳) 在 HOAc (5 毫升) 中之溶液。將反應混合物於 100°C 下加熱 2 小時。將反應混合物小心地倒入冷飽和 NaHCO_3 水溶液中，然後以 EtOAc 萃取。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。使粗製殘留物藉 SiO_2 層析純化，以 1:1 己

烷/醋酸乙酯溶離，而得 260 毫克 (43%) **62**，為褐色油。

步驟 3 - 於微波小玻瓶中裝填 MeOH (0.1 毫升) 與 DCM (0.5 毫升) 之混合物中之 **62** (60 毫克，0.16 毫莫耳)、**25** (52 毫克，0.241 毫莫耳)、Pd(PPh₃)₄ (10 毫克，0.008 毫莫耳) 及 Na₂CO₃ (51 毫克，0.48 毫莫耳)，密封，並在微波合成器中於 115°C 下照射 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，且以 EtOAc 稀釋。將有機層以水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮。使粗製殘留物藉 SiO₂ 層析純化，以 EtOAc 溶離，而得 32 毫克 (42%) **I-12**，為灰白色固體：MS (ES) (M+H)⁺ = 466。

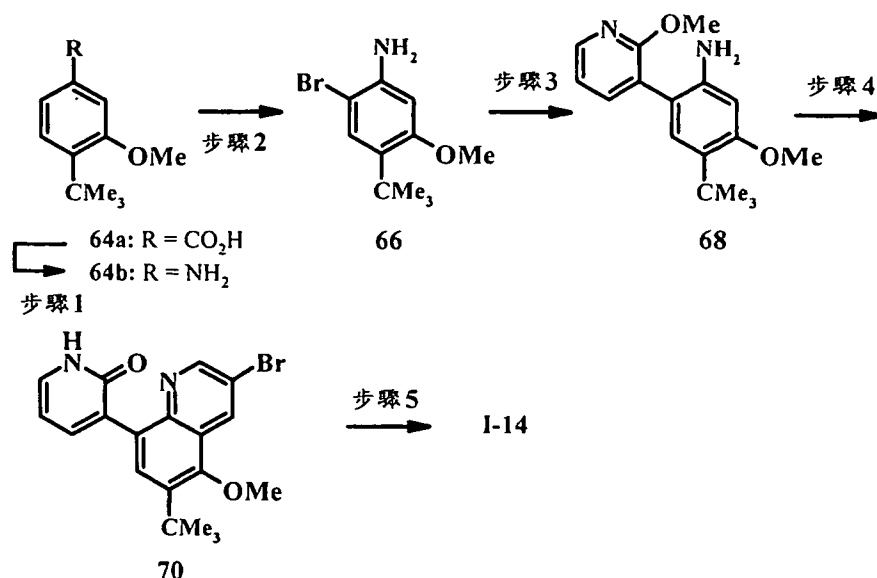
實例 8

N-{1-[6-第三-丁基-8-(5-氟基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-六氫吡啶-4-基}-甲烷磺醯胺 (**I-13**)

於小玻瓶中裝填甲苯 (3 毫升) 中之 **62** (70 毫克，0.187 毫莫耳)、**37** (44 毫克，0.205 毫莫耳)、Pd(OAc)₂ (4 毫克，0.018 毫莫耳)、NaO-第三-Bu (72 毫克，0.75 毫莫耳) 及 P(第三-Bu)₃ (4 毫克，0.018 毫莫耳)，密封，並在 100°C 下加熱 4 小時。使反應混合物冷卻至室溫，且以 EtOAc 稀釋。將有機層以水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮。使粗製殘留物在經以 9:1 DCM/MeOH 發展之製備型 SiO₂ TLC 板上純化，而得 28 毫克 (32%) **I-13**，為褐色油：MS (ES) (M+H)⁺ = 473。

實例 9

N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (**I-14**)



步驟 1 - 將 **64a** (6 克, 28.84 毫莫耳, CASRN 79822-46-1)、疊氮化二苯基磷鹽 (8 克, 29.09 毫莫耳)、TEA (4.32 毫升, 30.99 毫莫耳) 在第三-丁醇 (500 毫升) 中之混合物於回流下加熱過夜。使反應混合物冷卻至室溫, 並蒸發揮發性物質。將粗製物質在 0°C 下以 TFA 與 DCM 之 1:1 混合物 (20 毫升) 處理。於室溫下攪拌 3 小時後, 使反應混合物冷卻至 0°C, 且以 2M NaOH 水溶液處理。將反應混合物以己烷稀釋, 分離, 脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及濃縮。使粗製殘留物藉 SiO₂ 層析純化, 以 1:4 EtOAc/ 己烷溶離, 而得 3.4 克 (66%) **64b**, 為褐色油。

步驟 2 - 於室溫下, 將 NBS (498 毫克, 2.7 毫莫耳) 添加至 **64b** (500 毫克, 2.7 毫莫耳) 在 MeCN (10 毫升) 中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。以 EtOAc 稀釋反應混合物, 並以 1N NaOH 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及濃縮, 而得 700 毫克 **66**, 為褐色油。

步驟 3 - 於微波小玻璃瓶中裝填 **66** (700 毫克, 2.71 毫莫耳)、**30** (612 毫克, 4 毫莫耳)、Pd(PPh₃)₄ (231 毫克, 0.2 毫莫耳) 與 Na₂CO₃ (636 毫克, 6 毫莫耳)、MeOH (1 毫升) 及 DCM (9 毫升),

密封，並在微波合成器中於115°C下照射1小時。使反應混合物冷卻至室溫，且以EtOAc稀釋。將有機層以水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。使粗製殘留物藉SiO₂層析純化，以EtOAc/己烷梯度液溶離，而得420毫克(54%) **68**，為褐色油。

步驟4 - 於室溫下，將Br₂(191毫克，1.6毫莫耳)在HOAc(5毫升)中之溶液添加至 α -溴基丙烯醛(230毫克，1.71毫莫耳)在HOAc(5毫升)中之溶液內，直到溴之淡紅色持續為止。在室溫下攪拌15分鐘後，添加**68**(420毫克，1.47毫莫耳)在HOAc(5毫升)中之溶液。將反應混合物於100°C下加熱2小時。將反應混合物小心地倒入冷飽和NaHCO₃水溶液中，然後以EtOAc萃取。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。使粗製殘留物藉SiO₂層析純化，以1:1己烷/EtOAc溶離，而得150毫克(26%) **70**，為褐色油：MS (ES) (M+H)⁺=388。

步驟5 - 於微波小玻瓶中裝填**70**(150毫克，0.387毫莫耳)、**25**(125毫克，0.581毫莫耳)、Pd(PPh₃)₄(45毫克，0.038毫莫耳)、Na₂CO₃(123毫克，1.16毫莫耳)、MeOH(0.2毫升)及DCM(1.5毫升)，密封，並在微波合成器中於115°C下照射1小時。使反應混合物冷卻至室溫，且以EtOAc稀釋。將有機層以水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。使粗製殘留物藉SiO₂層析純化，以95:5 DCM/MeOH溶離，而得40毫克(21%) **I-14**，為灰白色固體。

實例 10

[S]

N-{4-[6-第三-丁基-8-(5-氯基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-5-甲氧基-噻啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (**I-15**)

將 NCS (15 毫克, 0.112 毫莫耳) 添加至 **I-14** (48 毫克, 0.1 毫莫耳) 在 MeCN (5 毫升) 與 DMF (2 毫升) 中之已溫熱至 70°C 之溶液內。將反應混合物在 70°C 下攪拌 5 小時, 然後冷卻至室溫, 並以 EtOAc 稀釋。將有機層以 H₂O 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及濃縮。使粗製殘留物藉 SiO₂ 層析純化, 以 EtOAc/己烷梯度液溶離, 而得 25 毫克 (49%) **I-15**, 為白色固體。

實例 11

N-{1-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-噻啉-3-基]-一氮四環-3-基甲基}-甲烷磺醯胺 (**I-19**) 與 N-{1-[6-第三-丁基-4-氯基-5-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-噻啉-3-基]-一氮四環-3-基甲基}-甲烷磺醯胺 (**I-22**)

步驟 1 - 於小玻璃瓶中裝填甲苯 (3 毫升) 中之 **70** (301 毫克, 0.77 毫莫耳)、N-一氮四環-3-基甲基-甲烷磺醯胺鹽酸鹽 (200 毫克, 0.934 毫莫耳)、Pd(OAc)₂ (18 毫克, 0.08 毫莫耳)、NaO-第三-Bu (298 毫克, 3.1 毫莫耳) 及 P(第三-Bu)₃ (16 毫克, 0.079 毫莫耳), 密封, 並在 100°C 下加熱 20 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 且以 EtOAc 稀釋。將有機層以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及濃縮。使粗製殘留物藉 SiO₂ 層析純化, 以 DCM/MeOH 梯度液溶離, 而得 95 毫克 (26%) **I-19**, 為灰白色固體。

步驟 2 - 於 70°C 下, 將 NCS (14 毫克, 0.105 毫莫耳) 添加至 **I-19** (45 毫克, 0.095 毫莫耳) 在 MeCN (5 毫升) 中之溶液內。將反應

混合物在 70°C 下攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並以 EtOAc 稀釋。將有機層以 1N NaOH 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮。使粗製殘留物在經以 9:1 DCM/MeOH 發展之製備型 SiO₂ TLC 板上純化，而得 13 毫克 (27%) **I-22**，為半固體。

實例 12

N-[(S)-1-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-四氫吡咯-3-基甲基]-甲烷磺醯胺 (**I-18**)

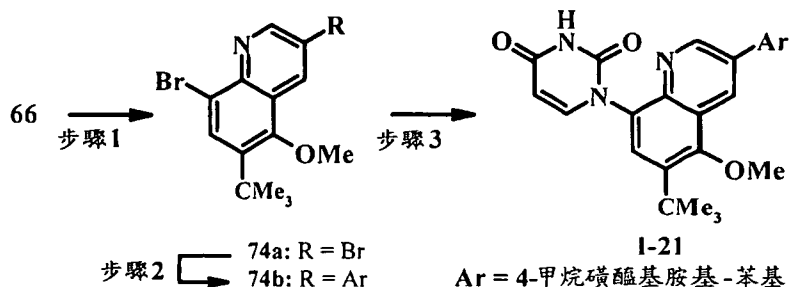
N-四氫吡咯-3-基甲基-甲烷磺醯胺 (**72**) - 於 0°C 下，將 TEA (1.05 毫升，7.5 毫莫耳) 添加至 (R)-3-(胺基甲基)-1-N-Boc-四氫吡咯 (1 克，5 毫莫耳) 在 DCM (25 毫升) 中之溶液內。然後添加氯化甲烷磺醯 (0.43 毫升，5.5 毫莫耳)。在 0°C 下攪拌 2 小時後，將反應混合物以水稀釋。分離有機相，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮。將粗製物質於室溫下以 MeOH 中之 1M HCl (25 毫升) 處理，並在室溫下攪拌 20 小時。於減壓下移除揮發性物質，而得 0.95 克 **72**，為白色固體。

步驟 1 - 於小玻璃瓶中裝填甲苯 (3 毫升) 中之 **70** (301 毫克，0.77 毫莫耳)、**72** (200 毫克，0.778 毫莫耳)、Pd(OAc)₂ (18 毫克，0.08 毫莫耳)、NaO-第三-Bu (298 毫克，3.1 毫莫耳) 及 P(第三-Bu)₃ (16 毫克，0.079 毫莫耳)，密封，並在 100°C 下加熱 20 小時。使反應混合物冷卻至室溫，且以 EtOAc 稀釋。將有機層以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮。使粗製殘留物藉 SiO₂ 層析純化，以 9:1 DCM/MeOH 溶離，而得 60 毫克 (16%) **I-18** 與 60 毫克 (25%) 3-(6-第三-丁基-5-甲氧基-喹啉-8-基)-1H-吡啶-2-酮 [(M+H)⁺ = 309]，為白色固體。

[S]

實例 13

N-{4-[6-第三-丁基-8-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啉-1-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲磺醯胺 (**I-21**)



步驟1 - 於室溫下，將 Br_2 (126 毫克，1.05 毫莫耳) 在 HOAc (5 毫升) 中之溶液添加至 α -溴基丙烯醛 (148 毫克，1.1 毫莫耳) 在 HOAc (5 毫升) 中之溶液內，直到溴之淡紅色持續為止。在室溫下攪拌 15 分鐘後，添加 **66** (260 毫克，1.01 毫莫耳) 在 HOAc (5 毫升) 中之溶液。將反應混合物於 100°C 下加熱 4 小時。將反應混合物小心地倒入冷飽和 NaHCO_3 水溶液中，然後以 EtOAc 萃取。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。使粗製殘留物藉 SiO_2 層析純化，以己烷/EtOAc 梯度液溶離，而得 170 毫克 (45%) **74a**，為褐色油。

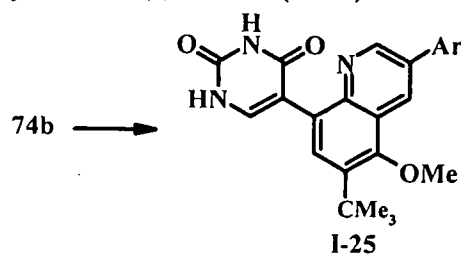
步驟2 - 於小玻璃瓶中裝填 **74a** (850 毫克，2.27 毫莫耳)、**25** (539 毫克，2.5 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (263 毫克，0.227 毫莫耳)、 Na_2CO_3 (725 毫克，6.83 毫莫耳)、MeOH (8 毫升) 及 DCM (5 毫升)，密封，並在微波合成器中於 120°C 下照射 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫，且以 EtOAc 稀釋。將有機層以水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。使粗製殘留物藉 SiO_2 層析純化，以 EtOAc 溶離，而得 600 毫克 (57%) **74b**，為灰白色固體：MS (ES) $(\text{M}+\text{H})^+ = 464$ 。

步驟3 - 於小玻瓶中裝填 **74b** (200 毫克, 0.431 毫莫耳)、尿嘧啶 (72 毫克, 0.642 毫莫耳)、N-(2-氰基苯基)甲基吡啶鹽胺 (19 毫克, 0.085 毫莫耳)、CuI (8 毫克, 0.042 毫莫耳)、K₃PO₄ (183 毫克, 0.86 毫莫耳)、DCM 及 MeOH, 然後脫氣。添加 DMSO (1.5 毫升)。將小玻瓶密封, 並在微波合成器中於 150°C 下照射 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 且以 EtOAc 稀釋。將有機層以 1N NaHSO₄ 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及濃縮。使粗製殘留物藉 SiO₂ 層析純化, 以 EtOAc 溶離, 而得 17 毫克 (8%) **I-21**, 為半固體。

N-[(S)-1-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-四氫吡咯-3-基]甲基}-甲烷磺醯胺 (**I-55**) 係根據實例 24 步驟 2 與 3 中之程序, 採用與 **115** 之 Suzuki 偶合, 及脫甲基化作用, 製自 **74a**。

實例 14

N-{4-[6-第三-丁基-8-(2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (**I-25**)



Ar = 4-甲烷磺醯基胺基-苯基

於 5 毫升微波小玻瓶中裝填 **74b** (98.7 毫克, 0.213 毫莫耳)、2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基二羥基硼烷 (67.9 毫克, 0.436 毫莫耳, CASRN 70523-22-7)、Na₂CO₃ (119.8 毫克, 1.13 毫莫耳) 與 Pd(PPh₃)₄ (27.8 毫克, 0.024 毫莫耳)、MeOH (1.6 毫升) 及 DCM

[S]

(0.4 毫升)，密封，並在微波合成器中於 115°C 下照射 60 分鐘。在冷卻至室溫後，將反應混合物倒入飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 毫升) 中，且以 EtOAc (3 x 20 毫升) 萃取。將合併之萃液以飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2x40 毫升)、鹽水 (40 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及濃縮。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化，以 MeOH/DCM 梯度液 (2 至 10% MeOH) 溶離，而得 15 毫克 (14%) **I-25**，為淡黃色固體。

I-23 係以類似方式製成，惟以 **59** 置換 2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基二羥基硼烷，且使甲基醚根據實例 2 步驟 7 中之程序分裂。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化，以 MeOH/DCM 梯度液 (2 至 5% MeOH) 溶離，而得 **I-23**，為灰白色固體。

I-24 係以類似方式製成，惟以 2-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-基二羥基硼烷 (CASRN 1000802-75-4) 置換 2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基二羥基硼烷，且使甲基醚根據實例 2 步驟 7 中之程序分裂。粗產物沉澱，為黃色結晶。

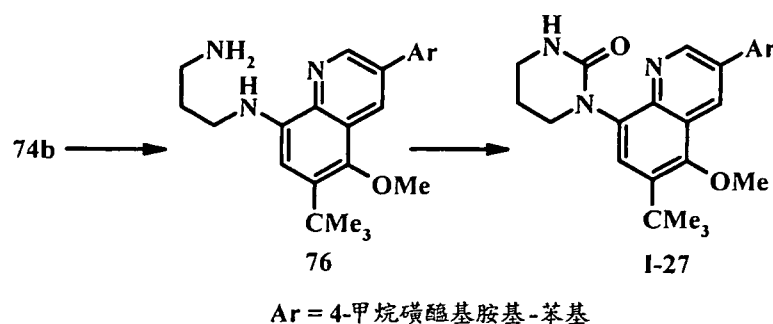
I-26 係以類似方式製成，惟以 3-氟-吡啶-4-基二羥基硼烷置換 2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基二羥基硼烷。粗產物沉澱，為黃色結晶。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化，以 MeOH/DCM 梯度液 (2 至 5% MeOH) 溶離，而得 **I-26**，為灰白色固體。

I-34 係以類似方式製成，惟以 **115** 置換 2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基二羥基硼烷，且使甲基醚根據實例 2 步驟 7 中之程序分裂。

實例 15

N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-酮基-四氫-嘧啶-1-基)-喹啉-3-

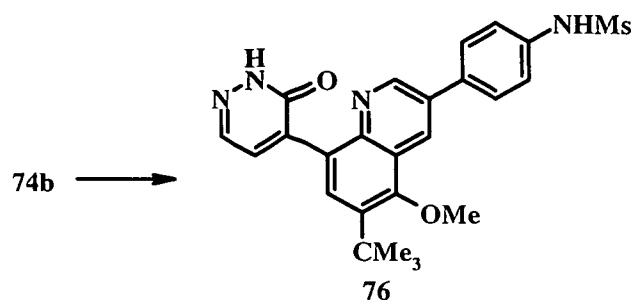
基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (I-27)



於小玻璃瓶中裝填 **74b** (80 毫克, 0.172 毫莫耳)、1,3-丙二胺 (300 微升)、D,L-脯氨酸 (8 毫克, 0.069 毫莫耳)、CuI (8 毫克, 0.036 毫莫耳)、K₂CO₃ (96 毫克, 0.695 毫莫耳), 並添加經脫氣之 DMSO (0.5 毫升)。將反應混合物在 150°C 下加熱 48 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 且以 EtOAc 稀釋。將有機層以水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及濃縮。使粗製殘留物溶於 THF (5 毫升) 中, 並以羰基二咪唑 (350 毫克) 處理。在室溫下攪拌 4 小時後, 將反應物以 EtOAc 稀釋。將有機層以水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及濃縮。胺並未被完全環化。因此, 使此物質溶於二氧陸圓 (15 毫升) 中, 且在微波反應器中於 150°C 下照射 30 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫, 及濃縮。使粗製殘留物在經以 95:5 DCM/MeOH 發展之製備型 SiO₂ TLC 板上純化, 而得 15 毫克 (18%) **I-27**, 為淡黃色固體。

實例 16

N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(3-酮基-2,3-二氫-嗒咩-4-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (**76**)



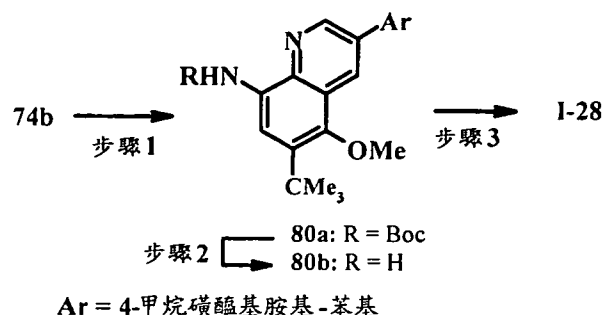
B-(2,3-二氫-3-酮基-4-嗒咩基)-二羥基硼烷 (78)：步驟 a - 於 1 升圓底燒瓶中裝填 4-氯基-5-胼基-3(2H)-嗒咩酮 (8.0 克，50 毫莫耳，CASRN 6959-56-4)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (26.12 克，10.5 毫莫耳) 及 H_2O (300 毫升)，並將混合物攪拌，且於回流下加熱過夜。使反應物冷卻至 0°C ，並添加 NaOH 水溶液，直到 pH 值為 4 止。將水層以 EtOAc (各 500 毫升) 萃取三次。使合併之萃液脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及蒸發。以 37% HCl 將殘留之水相調整至 pH 值為 2，並將溶液以 EtOAc 萃取六次。將萃液合併，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及蒸發，而得 4.75 克 4-氯基-2H-嗒咩-3-酮 (75)。

步驟 b - 於微波小玻瓶中裝填 75 (0.400 克，3 毫莫耳)、雙-(品啞可基)二硼 (0.934 克，4 毫莫耳)、二環己基 [2',4',6'-參(1-甲基乙基)[1,1'-聯苯基]-2-基]-膦 (X-Phos, 0.058 克，0.12 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.056 克，0.061 毫莫耳) 及 KOAc (0.902 克，9 毫莫耳)，並將燒瓶抽氣，且以 Ar 逆充填，及密封。添加二氧陸圓 (6 毫升)，並將反應物在 110°C 下加熱過夜。使反應混合物冷卻至室溫，且以 EtOAc (120 毫升) 萃取。將有機萃液以 H_2O (10 毫升) 與鹽水 (10 毫升) 相繼洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及蒸發。將粗產物以 Et_2O 研製，而得 0.217 克 78。

74b 與 78 之經鈀催化偶合係按實例 14 中所述進行，而得 76。

實例 17

N-{4-[6-第三-丁基-8-(2,4-二酮基-四氫-嘓啶-1-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (**I-28**)



步驟 1 - 將經乾燥之微波管件以氫滌氣，並裝填 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ CHCl_3 (0.11 克，0.106 毫莫耳)、2-二-第三-丁基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯 (0.136 克，0.321 毫莫耳)、第三-丁醇鈉 (0.10 克，1.041 毫莫耳)、**74b** (0.33 克，0.712 毫莫耳) 及胺基甲酸第三-丁酯 (0.10 克，0.855 毫莫耳)。添加甲苯 (3.5 毫升)，且使所形成之混合物藉由使氫起泡經過溶液而脫氣 1 小時。將管件加蓋，並將反應混合物在室溫下攪拌 2 天，然後以 EtOAc 稀釋，且以飽和 NH_4Cl 水溶液洗滌。將水層以 EtOAc 逆萃取一次。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及蒸發。使殘留物藉 SiO_2 急驟式層析純化，以己烷/EtOAc (7.5/2.5) 溶離，而得 0.315 克 (89% 產率) **80a**。

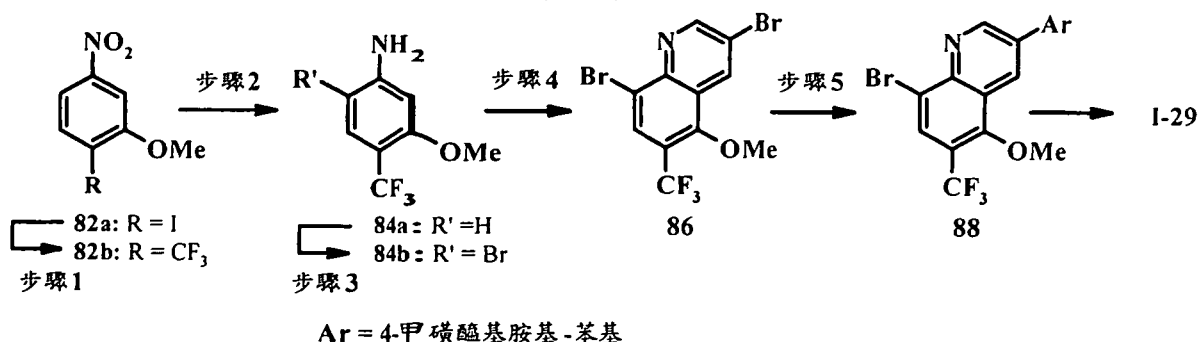
步驟 2 - 於室溫下，將 HCl (6 毫升，在二氧陸園中之 4M 溶液) 添加至 **80a** (0.315 克，0.631 毫莫耳) 在 DCM (5 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物在室溫下攪拌 4 小時，然後蒸發。使殘留物於飽和 NaHCO_3 水溶液與 EtOAc 之間作分液處理。將水層以 EtOAc 逆萃取兩次。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及蒸發，而得 **80b**，將其使用於下一步驟無需純化。

[S]

步驟3 - 於室溫下，將丙烯酸 (0.09 毫升，1.304 毫莫耳) 以 3 份 (0.02, 0.02, 0.05 毫升) 添加至 **80b** (理論上 0.631 毫莫耳) 在甲苯 (2.5 毫升) 中之溶液內。在第一次添加後，將反應混合物於 120°C 下攪拌 2 小時。在第二次添加後，將反應混合物於 120°C 下攪拌 1 小時，且在第三次添加後，將反應混合物於 120°C 下攪拌過夜。使反應混合物冷卻至室溫，並蒸發。使殘留物溶於冰 HOAc (2 毫升) 中，且添加脲 (0.095 克，1.576 毫莫耳)。將反應混合物在 120°C 下攪拌 6 小時，然後冷卻至室溫，並蒸發。使深褐色殘留物於 EOAc 與飽和 NaHCO₃ 水溶液之間作分液處理。以 EtOAc 逆萃取水層兩次。使合併之有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及蒸發。使殘留物吸附至 SiO₂ 上，且藉 SiO₂ 層析純化 (12 克 SiO₂)，以 DCM/EtOAc 梯度液 (50 至 80% EtOAc) 溶離，而得 0.07 克 **I-28**，為綠灰色粉末。使該粉末溶入最少量之 DCM 中，並將不溶性物質過濾，且以少量 DCM 沖洗，而得 0.04 克 **I-28**，為淡灰色粉末。

實例 18

N-{4-[8-(2,4-二酮基-四氫-嘓啶-1-基)-5-甲氧基-6-三氟甲基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (**I-29**)



步驟1 - 當在氮大氣下於手套袋中時，將 Cu(I) (10.03 克) 與

CsF (21.40 克) 之混合物在研鉢中微細研磨，獲得自由流動性粉末，並轉移至裝有攪拌棒與隔片之經烘箱乾燥之 250 毫升圓底燒瓶中。然後，於燒瓶中裝填 2-碘基-5-硝基苯甲醚 (15.17 克) 與環丁砜 (30 毫升)，並在 45°C 下迅速攪拌。於混合物中使用注射泵逐滴添加三甲基(三氟甲基)矽烷 (20 毫升)，歷經 4 小時，且將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。將反應物以 EtOAc (500 毫升) 稀釋，並在一些 CELITE® 512 中攪拌。使反應混合物經過矽藻土墊過濾。將濾液以 EtOAc 稀釋成 1 升，並以 1 升 10% NH₄OH 水溶液、1 升 1.0M HCl 及 500 毫升鹽水洗滌。使有機相脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。將琥珀色殘留物以 DCM 稀釋，並藉急驟式層析純化 (770 克 Supelco VersaPak® SiO₂ 管柱)，且以 DCM/ 己烷梯度液 (0 至 40% DCM)，以 10 份管柱體積溶離，而得 8.61 克 **82b**，為黃色結晶性固體。

步驟 2 - 於 500 毫升帕爾氫化作用燒瓶中裝填 **82b** (8.60 克) 與 10% Pd/C (1.75 克)。將燒瓶以氮滌氣，並小心地添加 EtOH (150 毫升)。將混合物以氮滌氣 5 分鐘。還原作用係使用帕爾振盪器，在 57 psi 之氫壓力下，於 55° 下進行，歷經 18 小時。使反應混合物冷卻，且使觸媒經過玻璃纖維濾器過濾，並以 IPA 通過洗滌。在真空中移除溶劑。將粗製物以 DCM 稀釋，藉由急驟式層析純化 (200 克 Analogix® SF65 SiO₂ 管柱)，並以 EtOAc/ 己烷梯度液 (0 至 40% EtOAc)，以 15 份管柱體積溶離，而得 7.18 克 **84a**，為蠟質灰白色固體。

步驟 3 - 於裝有攪拌棒與隔片之 100 毫升圓底燒瓶中裝填 [S]

84a (3.01 克)，並保持氮大氣。於此燒瓶中添加無水二氧陸園 (25 毫升) 與 HOAc (7.5 毫升)。將此溶液在冰浴中迅速攪拌，且使用注射泵逐滴添加溴與二氧陸園之溶液 (20 毫升，0.135 克 Br₂/毫升)，歷經 30 分鐘。米黃色沉澱物形成，而混合物變濃。移除冰浴，並將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物倒入 1.0M NaOH (150 毫升) 與 2.0M Na₂CO₃ (150 毫升) 之混合物中，且以 DCM (3 x 100 毫升) 萃取。將合併之萃液以 0.5M Na₂CO₃ (150 毫升) 與鹽水 (150 毫升) 相繼洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮。所形成之淡黃色液體係慢慢固化並變暗，獲得 **84b** (4.10 克) 黑色結晶性固體。

步驟 4 - 於裝有攪拌棒與隔片之 100 毫升圓底燒瓶中裝填 HOAc (50 毫升)，然後添加 2-溴基丙烯醛 (1.91 克)。於此經攪拌混合物中逐滴添加 Br₂，直到紅色持續為止 (約 720 微升)。於此溶液中添加 **84b** (3.48 克) 在 HOAc (15 毫升) 中之溶液。濃稠沉澱物形成，並在 100°C 下持續攪拌 1 小時。沉澱物溶解，10 分鐘後，獲得透明深琥珀色溶液。30 分鐘後，第二種沉澱物形成。使反應物冷卻至室溫，且倒入 2.0M NaOH 之經攪拌冰冷水溶液 (550 毫升) 中。於混合物中慢慢添加 2.0M Na₂CO₃ 水溶液 [激烈發泡]，直到溶液為 pH 值大約 8 止，並以 DCM (3 x 250 毫升) 萃取所形成之溶液。將合併之萃液以鹽水 (500 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮，而得暗色樹脂，使其藉急驟式層析純化 (385 克 Supelco VersaPak[®] SiO₂ 管柱)，並以 DCM/己烷梯度液 (0 至 100% DCM)，歷經 10 份管柱體積溶離。LC-MS 與 TLC 分析顯示化合物並非

純。使產物再層析(100 克 Supelco VersaPak[®] SiO₂ 管柱)，並以 EtOAc/ 己烷梯度液(0 至 100% EtOAc)，歷經 30 份管柱體積溶離，而得 938 毫克 **86**，為灰白色固體。

步驟 5 - 於裝有攪拌棒與中隔蓋之 20 毫升小玻璃瓶中裝填 **86** (850 毫克) 與 N-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基甲烷磺醯胺(661 毫克，CASRN 616880-14-9)、二氧陸園(10 毫升)及 Cs₂CO₃ 水溶液(2.3 毫升 Cs₂CO₃，0.956 克/毫升)。將反應混合物以氮噴射 10 分鐘，然後添加 (dppf)PdCl₂·DCM (74 毫克)。將反應物以氮噴射 5 分鐘，密封，並於 65°C 下攪拌 110 分鐘。使反應物冷卻，且倒入 DCM (100 毫升) 與 0.5M Na₂CO₃ 水溶液 (50 毫升) 中。分離液相，並以 H₂O (50 毫升) 與鹽水 (50 毫升) 相繼洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使產物藉急驟式層析純化(100 克 Supelco VersaPak[®] SiO₂ 管柱)，以 EtOAc/DCM 梯度液(0 至 100% EtOAc)，歷經 15 份管柱體積溶離，而得 538 毫克 **88**，為淡琥珀色固體。

88 之轉化成 **I-29** 係根據實例 17 步驟 1 至 3 進行。

N-{4-[5-甲氧基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-6-三氟甲基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺氫溴酸鹽 (**I-49**) 係以類似方式製成，惟在步驟 5 中，以 2-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-基二羥基硼烷置換 N-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基甲烷磺醯胺。吡啶基 O-甲基醚之脫甲基化作用可根據實例 2 步驟 7 中之程序進行。

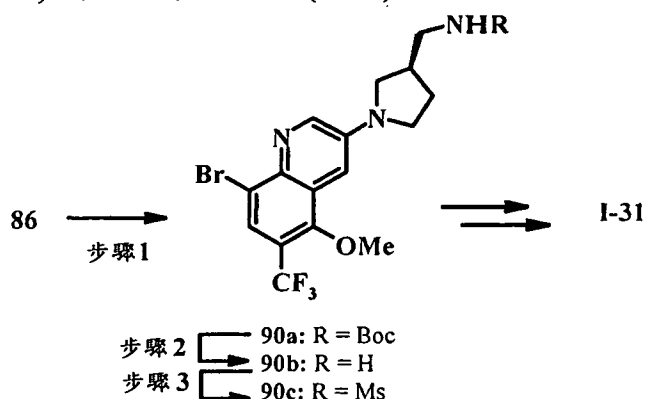
N-{4-[5-甲氧基-8-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-6-三氟甲基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺係以類似方式製成，惟

在步驟5中，以 115 置換 N-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基甲烷磺醯胺。吡啶基 O-甲基醚之脫甲基化作用可根據實例 2 步驟 7 中之程序進行。

N-{4-[8-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基)-5-甲氧基-6-三氟甲基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (I-51) 係利用實例 13 步驟 3 中之程序，自 88 製成。

實例 19

N-{(S)-3-[6-第三-丁基-8-(二酮基-四氫-嘓啶-1-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-環戊基}-甲烷磺醯胺 (I-31)



步驟 1 - 將經乾燥之微波管件以氫滌氣，並裝填 86 (0.47 克，1.26 毫莫耳)、(S)-1-四氫吡咯-3-基甲基-胺甲基酸第三-丁酯 (0.38 克，1.897 毫莫耳，CASRN 173340-26-6)、第三-丁醇鈉 (0.18 克，1.873 毫莫耳)、黃磷 (xantphos) (0.146 克，0.252 毫莫耳) 及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3(0)$ (0.115 克，0.126 毫莫耳)。將管件以氫滌氣，且添加 1 毫升甲苯。反應混合物係藉由使氫起泡經過混合物而脫氣 15 分鐘，並將所形成之混合物於 100°C 下攪拌過夜，冷卻至室溫，且於 EtOAc 與飽和 NH_4Cl 水溶液之間作分液處理。將水層以 EtOAc 逆萃取兩次。使合併之有機萃液脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及蒸發。使殘留物藉 SiO_2 層析純化 (40 克

SiO₂)，以 EtOAc/ 己烷梯度液 (10 至 30% EtOAc) 溶離，而得 0.28 克 (45%) **90a**。

步驟 2 - 於 **90a** (0.32 克，0.65 毫莫耳) 在 DCM (2 毫升) 中之溶液內，在室溫下添加 HCl (2 毫升，在二氧陸園中之 4M 溶液)。將所形成之橘色混合物於室溫下攪拌過夜，然後蒸發。使鮮明橘色固體於 EtOAc 與飽和 NaHCO₃ 水溶液之間作分液處理。將水層以 EtOAc 逆萃取兩次。使合併之有機萃液脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及蒸發，而得 0.25 克粗製 **90b**，將其使用於下一反應，並進一步純化。

步驟 3 - 於粗製 **90b** (0.25 克，0.637 毫莫耳) 與吡啶 (0.062 克，0.765 毫莫耳) 在 3 毫升 DCM 中之已冷卻至 0°C 之混合物內，添加氯化甲烷磺鹽 (0.055 毫升，0.716 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後於 EtOAc 與 1M NaOH 水溶液之間作分液處理。將水層以 EtOAc 逆萃取兩次。使合併之有機萃液脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，並蒸發。使殘留物藉 SiO₂ 層析純化 (22 克 SiO₂)，以 EtOAc/ 己烷 (4/1) 溶離，而得 0.12 克 (40% 產率) **90c**。

二酮基-四氫-嘓啶-1-基之引進係根據實例 18 步驟 1 至 3 中所述之程序進行，而得 **I-31**。

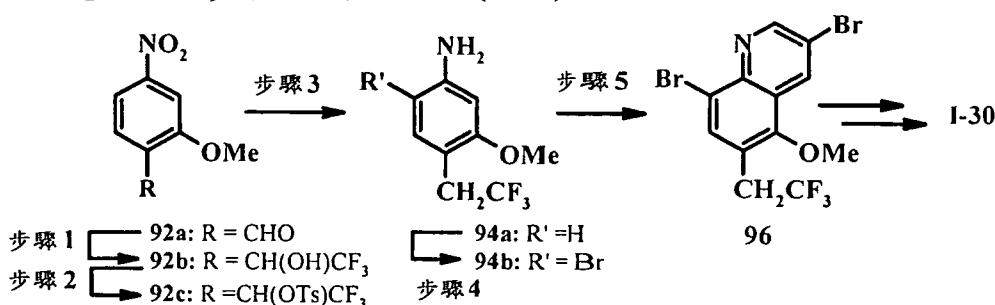
N-[(S)-1-[6-第三-丁基-8-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-四氫吡咯-3-基甲基]-甲烷磺鹽胺 (**I-52**) 係利用關於引進實例 23 步驟 1-3 中所述之 2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基部份基團之程序，自 **90c** 製成。

N-[(S)-1-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡
[S]

啉-3-基)-喹啉-3-基]-四氫吡咯-3-基甲基}-甲烷磺醯胺, HBr 鹽係以類似方式製成, 惟按實例1步驟7中所述, 將6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基部份基團引進 **90c** 之8-位置處。

實例 20

N-{4-[8-(二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-5-甲氧基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (**I-30**)



步驟1 - 於裝有攪拌棒與罩蓋之250毫升圓底燒瓶中裝填 **92a** (9.93克) 與無水DME (100毫升), 並攪拌, 以獲得透明黃色溶液。於此溶液中相繼添加CF₃SiMe₃ (9.0毫升) 與CsF (792毫克)。使反應混合物音振20分鐘, 然後於室溫下再攪拌40分鐘。添加2.0M HCl溶液 (100毫升), 且將所形成之混合物在室溫下攪拌1小時。添加EtOAc (200毫升), 並分離液相。將有機相以飽和NaHCO₃水溶液 (150毫升) 與鹽水 (150毫升) 洗滌, 脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化 (385克 Supelco VersaPakTM SiO₂管柱), 以DCM/己烷梯度液 (0至100% DCM), 歷經5份管柱體積溶離。使所回收產物溶於DCM (100毫升) 中, 且添加己烷 (200毫升)。在迴轉式蒸發器中慢慢移除大約2/3之溶劑。將所形成之沉澱物過濾, 以己烷洗滌, 並於高真空下乾燥, 而得13.10克 **92b**, 為白色固體。

步驟2 - 於裝有攪拌棒、回流冷凝管及氮氣入口管之1升圓底燒瓶中裝填**92b** (13.01 克)，並保持在氮大氣下。添加無水 THF (300 毫升)，且將混合物攪拌，獲得透明黃色溶液。在室溫下，於此溶液中添加 NaH (2.25 克，在礦油中之 60 重量 % 分散液)。使混合物音振 20 分鐘，在室溫下攪拌另外 10 分鐘。於室溫下添加氯化對-甲苯磺鹽 (11.86 克) 與無水 THF (100 毫升) 之溶液，並在 50°C 下攪拌 90 分鐘。使溶液冷卻，且倒入 0.5M NaHCO₃ 水溶液 (1 升) 中。以 EtOAc (500 毫升) 稀釋反應混合物，並將有機相分離，以鹽水 (500 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物溶於 DCM 中，並層析 (385 克 Supelco VersaPakTM SiO₂ 管柱)，以 DCM/ 己烷梯度液 (0 至 100% DCM)，歷經 10 份管柱體積溶離。淡黃色樹脂係慢慢地結晶，而得 20.36 克 **92c**，為白色固體。

步驟3 - 於帕爾氫化作用燒瓶中裝填 **92c** (20.35 克)，並溶於熱 EtOH (200 毫升) 中，且將固體以 50 毫升 EtOH 洗滌至燒瓶中。將該溶液以氮滌氣 5 分鐘，同時使溶液保持溫熱。於此溶液中添加 10% Pd/C (4.02 克)，並以氮沖洗燒瓶。使該溶液在帕爾振盪器上於 55 psi 之氮下，在 50°C 下氫化 1.5 小時。使觸媒經過玻璃纖維濾器藉由過濾而移除，且以熱 EtOH (100 毫升) 洗滌。使濾液於迴轉式蒸發器中濃縮。甲苯磺酸鹽沉澱，為白色固體。使殘留物於 1.0M NaOH 水溶液 (500 毫升) 與 Et₂O (300 毫升) 之間作分液處理。分離液相，並以 Et₂O (3 x 300 毫升) 萃取水相。將合併之有機萃液以鹽水 (450 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉急

[S]

驟式層析純化(385克 Supelco VersaPakTM SiO₂管柱)，以 DCM 溶離，獲得 9.04 克 **94a**，為灰白色固體。

步驟 4 - 於裝有攪拌棒與隔片之 250 毫升圓底燒瓶中裝填 **94a** (8.16 克)，並保持氮大氣。於該燒瓶中添加無水二氧陸園 (100 毫升) 與 HOAc (23 毫升)，且使溶液以冰浴冷卻至介於 5-10°C。使用注射泵逐滴添加 Br₂ (7.03 克) 在二氧陸園 (45 毫升) 中之溶液，歷經 30 分鐘。米黃色沉澱物形成。使該溶液溫熱至室溫，並攪拌 1 小時，然後倒入 1.0M NaOH (500 毫升) 中，且以 DCM (3 x 300 毫升) 萃取。將合併之萃液以鹽水 (450 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮，而得 11.42 克 **94b**，為淡橄欖色固體。

步驟 5 - 於裝有攪拌棒與隔片之 40 毫升小玻瓶中裝填 2-溴基丙烯醛 (2.71 克)，並添加 HOAc (25 毫升)。使溶液在冰/水浴中冷卻，且逐滴添加 Br₂，直到紅色持續為止 (約 1.0 毫升)。添加數滴 2-溴基丙烯醛，直到溶液再一次為無色止。將此溶液倒入 **94b** (5.67 克) 與 HOAc (25 毫升) 之經攪拌溶液中，並將所形成之混合物於 100°C 下攪拌 2 小時。使溶液冷卻，以 H₂O (250 毫升) 稀釋，且以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取。將合併之萃液以 2.0M NaOH 水溶液 (200 毫升) 與鹽水 (150 毫升) 相繼洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉層析純化 (385 克 Supelco VersaPakTM SiO₂管柱)，以 DCM 溶離，獲得 2.69 克 **96**，為淡橘色固體。

在 3 位置處之 4-甲烷磺醯基胺基苯基取代基之引進係根據實例 19 步驟 5 中所述之程序進行，而得 N-{4-[8-溴基-5-甲氧

基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺(97)。97在8位置處之二酮基-四氫-嘓啶-1-基之引進係根據實例18步驟1至3中所述之程序進行，而得I-30。

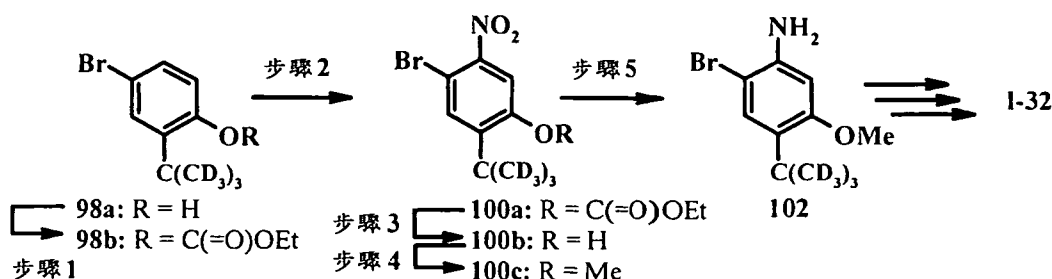
N-{4-[5-甲氧基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-6-(2,2,2-三氟-乙基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺氫溴酸鹽(I-53)係利用實例19步驟5中所述之程序，以引進甲烷磺醯基胺基-苯基部份基團，且隨後使用實例9步驟3與4中所述之Suzuki偶合/脫甲基化作用之順序，自96製成，惟在步驟3中，2-甲氧基-吡啶-3-基二羥基硼烷係被2-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-基二羥基硼烷置換。

N-{4-[5-甲氧基-8-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-6-(2,2,2-三氟-乙基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺(I-54)係以類似方式製成，惟在步驟3中，2-甲氧基-吡啶-3-基二羥基硼烷係被115置換。脫甲基化作用在兩種情況中皆提供HBr鹽。

N-{4-[8-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基)-5-甲氧基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺(I-56)係以類似方式製成，惟97在8位置處之2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基係根據實例23步驟1至3中所述之程序進行。

實例 21

N-{4-[6-[1,1-二(甲基-d₃)乙基-2,2,2-d₃]-5-甲氧基-8-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺(I-32)



步驟 1 - 將 CD_3OD (25 毫升) 與 4-溴酚 (8.5 克, 49.2 毫莫耳) 之溶液於室溫下攪拌 30 分鐘, 以交換酚性質子, 然後在真空中移除 CD_3OD 。使所形成之固體溶於 CDCl_3 (10 毫升) 與 $(\text{CD}_3)_3\text{COD}$ (4 毫升) 中, 並溫熱至 60°C 。以五份 2 毫升添加濃 D_2SO_4 (10 毫升), 歷經 50 分鐘。使反應混合物在 60°C 下保持過夜, 然後傾倒在冰 (50 毫升) 上, 並以 EtOAc (2 x 75 毫升) 萃取。將合併之有機物質以 2N KOH 水溶液 (3 x 300 毫升) 萃取, 以 1N HCl 水溶液 (75 毫升) 與鹽水 (25 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物藉 SiO_2 層析純化, 以 EtOAc /己烷梯度液 (0 至 10% EtOAc , 歷經 40 分鐘) 分離, 而得 5.83 克 **98a**, 為褐色油: ESMS (M-H) 236.1。

步驟 2 - 於 2-(D_9 -第三-丁基)-4-溴酚 (**98a**, 35.1 克, 147 毫莫耳) 與 TEA (17.9 克, 177 毫莫耳) 在 Et_2O (285 毫升) 中之經保持在 0°C 下之溶液內, 在冰浴中逐滴添加氯甲酸乙酯 (18.4 克, 16.3 毫升, 169 毫莫耳), 歷經 10 分鐘。約 5 分鐘後, 發現白色沉澱物。使反應物保持在 0°C 下, 並激烈攪拌 3 小時。將混合物以飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 毫升) 稀釋, 且分離液層。將水層以 Et_2O (100 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物藉 SiO_2 層析純化, 以 EtOAc /己烷梯度液 (0 至 10% EtOAc , 歷經 45 分鐘) 分離, 而得 36.5 克 **98b**, 為

褐色油：ES MS (M+H) 310.1。

步驟3 - 於 **98b** (36 克，116 毫莫耳) 在濃硫酸 (147 克，80 毫升，1.5 毫莫耳) 中之已冷卻至 0°C 之溶液內，逐滴添加 70% HNO₃ (8.77 克，6.22 毫升，139 毫莫耳)，歷經 10 分鐘。使反應物在 0°C 下保持 2 小時，然後傾倒在冰 (約 500 克) 上。將水溶液以 1:1 EtOAc/ 己烷 (3 x 200 毫升) 萃取，並將合併之有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮至 SiO₂ (100 克) 上。使產物藉 SiO₂ 層析純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液 (0 至 10% EtOAc，歷經 45 分鐘) 溶離，而得 35.8 克 **100a**，為黃色固體：ES MS (M+H) 355.1。

步驟4 - 將 KOH 之固體丸粒 (8.29 克，148 毫莫耳) 添加至 **100a** (35.0 克，98.5 毫莫耳) 在 MeOH (800 毫升) 中之溶液內，歷經 1 分鐘過程，將所形成之溶液置於室溫水浴中過夜。在真空中移除 MeOH，並使殘留物溶於 DCM (150 毫升) 中。將有機溶液以 2N HCl (200 毫升) 洗滌，且以 DCM (50 毫升) 逆萃取水層。將合併之萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮，而得 27.8 克 **100b**，為黏稠橘色液體，將其使用於下一步驟，未進行任何進一步純化：ESMS (M-H) 281.1。

步驟5 - 於室溫下，將碘甲烷 (17.4 克，7.67 毫升，123 毫莫耳) 逐滴添加至 **100b** (27.8 克，98.2 毫莫耳) 與 K₂CO₃ (20.4 克，147 毫莫耳) 在丙酮 (110 毫升) 中之懸浮液內。將紅色懸浮液在室溫下激烈攪拌 16 小時。添加冰水 (500 毫升)，其產生微細黃色沉澱物。將混合物攪拌 30 分鐘，過濾，並將固體以 H₂O (150 毫升) 洗滌。使固體於真空中在 40°C 下乾燥過夜，而得 24.8

[5]

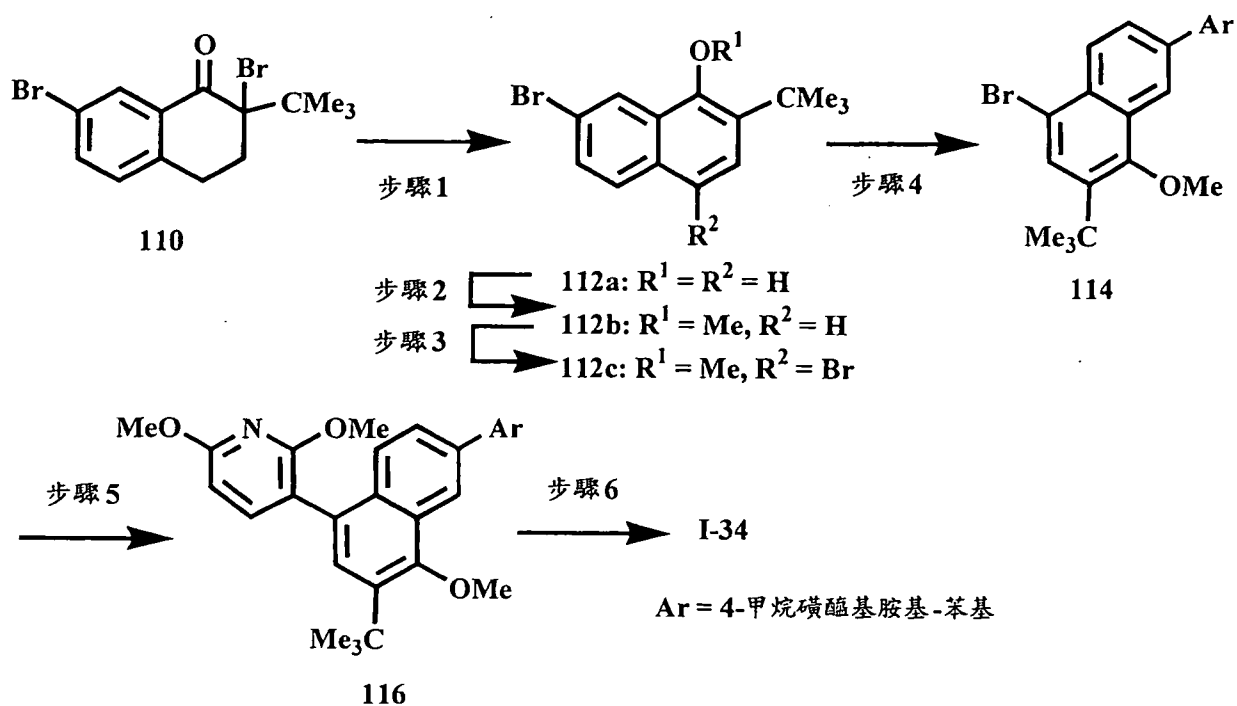
克 **100c**，使用之而無需進一步純化：ES MS (M+H) 297.1。

步驟 6 - 於 1 升三頸燒瓶中裝填 **100c** (24 克，80.8 毫莫耳)、鐵粉 (22.5 克，404 毫莫耳) 與 NH_4Cl (21.6 克，404 毫莫耳)、EtOH (200 毫升) 及 H_2O (200 毫升)。將該燒瓶裝上冷凝器，並將黃色懸浮液加熱至 70°C ，且以機械攪拌器激烈攪拌 15 小時。使反應物冷卻至室溫，並經過矽藻土過濾。將矽藻土墊以 MeOH (約 100 毫升) 洗滌。於真空中移除大部份 MeOH 與 EtOH。將含水混合物以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取。使合併之萃液脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮，其獲得 21.1 克 **102**，為淡褐色油，使其在靜置時固化，且使用之無需任何進一步純化：ES MS (M+H) 267.1。

102 之轉化成 **I-32** 係根據實例 9 步驟 2 至 5 中所述之程序進行，惟在步驟 3 中，使用 2,6-甲氧基-吡啶-3-基二羥基硼烷代替 **59**： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ d 10.0 (br s, 1H), 9.12 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.04 (s, 3H)。

實例 22

N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (**I-34**)



2,7-二溴基-2-第三-丁基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮 (110): 步驟 a - 使 (7-溴基-3,4-二氫萘-1-基氧基)三甲基矽烷 (6.85 克, 11.5 毫莫耳, CASRN 309929-09-7) 與 DCM (23.0 毫升) 之溶液冷卻至 -40°C 。添加 2-氯基-2-甲基丙烷 (1.12 克, 1.32 毫升, 12.1 毫莫耳), 並將溶液於氮氣下攪拌。逐滴添加 TiCl_4 (2.19 克, 1.27 毫升, 11.5 毫莫耳) 在 DCM (6 毫升) 中之溶液, 同時保持溶液在 -40°C 下。很快地, 於添加完成後, TLC 顯示約 50% 轉化率。將反應物在室溫下攪拌度過週末, 然後傾倒在冰上。使混合物於 EtOAc 與 H_2O 之間作分液處理, 且以飽和 NaHCO_3 水溶液使水層中和。使混合物經過矽藻土填充柱過濾, 以移除碎塊狀白色沉澱物。分離有機層, 以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及濃縮。將粗產物施用於經己烷達成平衡之 SiO_2 管柱上, 且以 EtOAc/己烷梯度液 (0 至 5% EtOAc) 溶離, 而得 3.26 克 (定量) 7-溴基-2-第三-丁基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮 (109), 黃色固體。

步驟 b - 於 **109** (3 克, 10.7 毫莫耳) 與 HOAc (40 毫升) 中之已在室溫及 N₂ 下攪拌之溶液內, 經由套管逐滴添加溴 (1.88 克, 605 微升, 11.7 毫莫耳) 在 HOAc (20.0 毫升) 中之溶液, 歷經 20 分鐘。將該溶液在室溫下攪拌 1 小時, 然後溫熱反應物至 50 °C, 並攪拌 1 小時。添加一液份之純溴 (100 微升), 且持續加熱。總加熱時間為 2.5 小時。將反應混合物傾倒在冰上, 於 EtOAc 與 H₂O 之間作分液處理, 並以飽和 NaHCO₃ 水溶液使水相中和。分離有機層, 以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及濃縮。使產物藉 SiO₂ 層析純化, 以己烷溶離, 而得 3.8 克 (定量) **110**。

步驟 1 - 於圓底燒瓶中裝填 **110** (3.8 克, 10.6 毫莫耳)、LiBr (275 毫克, 3.17 毫莫耳)、Li₂CO₃ (780 毫克, 10.6 毫莫耳) 及 DMF (44.0 毫升), 並使 Ar 起泡經過白色懸浮液, 歷經 10 分鐘。將此懸浮液在 100°C 下於 N₂ 下加熱 1 小時。使反應物冷卻至室溫, 以 EtOAc 稀釋, 以水, 然後以鹽水洗滌三次, 脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及濃縮, 而得 **112a**, 為淡褐色黏稠油, 使用之而無需另外純化。

步驟 2 - 於 **112a** (2.9 克, 10.4 毫莫耳) 與 K₂CO₃ (3.59 克, 26.0 毫莫耳) 在 DMF (29.7 毫升) 中之溶液內, 添加 MeI (1.77 克, 779 微升, 12.5 毫莫耳), 並將混合物加蓋, 且於 25°C 下攪拌過夜。將混合物以 EtOAc 與水稀釋, 並以 1N HCl 使水相中和。分離有機層, 以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及濃縮, 而得 **112b**, 使用之而無需另外純化。

步驟 3 - 於 **112b** (1.6 克, 5.46 毫莫耳) 與 HOAc (30 毫升) 中之

經保持於氮氣下之溶液內，經由添液漏斗逐滴添加溴(872毫克，281微升，5.46毫莫耳)在HOAc(20毫升)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物以EtOAc與水稀釋，並以飽和NaHCO₃水溶液使水相中和。分離有機層，以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮，而得**112c**，使用之而無需另外純化。

步驟4 - 於2-5毫升微波管件中裝填**112c**(1克，2.69毫莫耳)、**25**(578毫克，2.69毫莫耳)、Na₂CO₃(855毫克，8.06毫莫耳)、MeOH(7.14毫升)、甲苯(3.57毫升)及H₂O(1.79毫升)。使混合物以氬脫氣10分鐘，然後添加Pd(PPh₃)₄(155毫克，134微莫耳)。脫氣係持續另外5分鐘，接著，將小玻璃瓶密封，並在115°C下以熱方式加熱1.5小時。使混合物冷卻，於EtOAc與水之間作分液處理，且以1N HCl使水相中和。分離有機層，以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉SiO₂層析純化，並以EtOAc/己烷梯度液(20至50% EtOAc)溶離，而得0.67克(54%)**114**，為白色固體。

步驟5 - 於2-5毫升微波管件中裝填**114**(0.08克，173微莫耳)、2,6-二甲氧基吡啶-3-基二羥基硼烷(**115**，34.8毫克，190微莫耳)與Na₂CO₃(55.0毫克，519微莫耳)、MeOH(1.5毫升)、甲苯(750微升)及H₂O(165微升)。使混合物以氬脫氣10分鐘，然後添加Pd(PPh₃)₄(10.0毫克，8.65微莫耳)，且脫氣持續另外5分鐘。將小玻璃瓶密封，並在微波反應器中於115°C下照射20分鐘。使混合物冷卻，以EtOAc與H₂O稀釋，且以1N HCl使水相中和。分離有機層，以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，

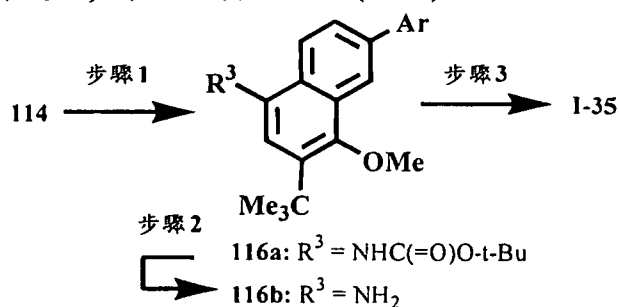
[S]

過濾，及在真空中濃縮。使粗產物在經以 40% EtOAc/ 己烷發展之製備型 SiO₂ TLC 板上純化，而得 82 毫克 (92%) **116**，為淡褐色泡沫物。

步驟 6 - 於小玻璃瓶中裝填 **116** (0.082 克)、HBr (53.1 毫克，35.6 微升，315 微莫耳) 及 HOAc (0.75 毫升)，以氫沖洗，並密封。將已密封之混合物在 55°C 下加熱 6 小時。使反應物冷卻，以 EtOAc 稀釋，且傾倒在冰上。以飽和 NaHCO₃ 水溶液使所形成之溶液中中和。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物在經以 50% EtOAc/ 己烷發展之 SiO₂ 板上純化，而得 44 毫克 **I-34**。

實例 23

N-{4-[6-第三-丁基-8-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (**I-35**)



步驟 1 - 於 10-20 毫升微波管中裝填 **114** (0.35 克，0.757 毫莫耳)、胺基甲酸第三-丁酯 (124 毫克，1.06 毫莫耳) 與第三-丁醇鈉 (107 毫克，1.11 毫莫耳)，及甲苯 (6.00 毫升)，其產生白色懸浮液。將混合物以氫沖洗 10 分鐘。將極端黏稠之混合物以甲苯 (4 毫升) 稀釋，然後添加 Pd₂(dba)₃ (104 毫克，114 微莫耳) 與 2-二-第三-丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 (145 毫克，341 微莫耳)，並使氫起泡經過混合物，歷經 5 分鐘。將反應

物在室溫下於密封小玻璃瓶中攪拌度過週末。使混合物於 EtOAc 與 H_2O 之間作分液處理，且以 1N HCl 使水溶液中中和。分離有機層，以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉 SiO_2 層析純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液 (20-60% EtOAc) 溶離，而得 196 毫克 (52%) **116a**。

步驟 2 - 於 25 毫升梨子形燒瓶中裝填 **116a** (0.196 克，197 微莫耳)、DCM (1.5 毫升) 及二氧陸園中之 4M HCl (491 微升，1.97 毫莫耳)，然後在室溫下攪拌 3 小時。一旦所有起始物質消失，即將溶液稀釋，傾倒於冰上，並以飽和 NaHCO_3 水溶液中和。使混合物濃縮，且藉 SiO_2 層析純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液 (20-50% EtOAc) 溶離，而得 **116b**，使用之而無需進一步純化。

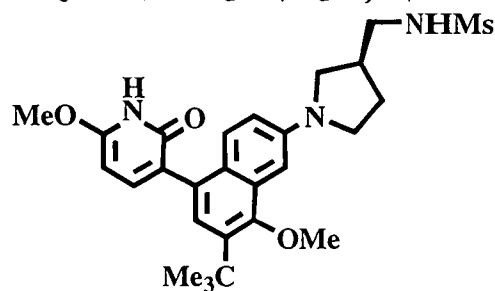
步驟 3 - 將小燒瓶以箔覆蓋，裝填氰氧基銀 (135 毫克，903 微莫耳)，並於 50°C 下在高真空下加熱過夜。於所形成之固體中相繼添加無水甲苯 (1.29 毫升)、(E)-3-甲氧基氯化丙烯鹽 (65.3 毫克，542 微莫耳)。將所形成之漿液在氮氣下加熱至 120°C ，歷經 30 分鐘。使混合物冷卻至室溫，然後浸入冰浴中，且使固體沉降。於另一個乾燥燒瓶中，使 **116b** (0.072 克，181 微莫耳) 溶於 DMF (1.03 毫升) 中，並冷卻至 0°C 。於該 DMF 溶液中逐滴添加得自氰氧基銀燒瓶之上層清液，歷經 10 分鐘。於添加後，淡褐色不均勻混合物形成，將其在冰浴中攪拌 30 分鐘。將混合物以 EtOAc 稀釋，以 H_2O 與鹽水相繼洗滌。藉 NMR 確認中間物脛之存在，為順式與反式異構物之混合物。使脛溶於 EtOH (1.03 毫升) 中，且添加 H_2O 中之 11%

[S]

H₂SO₄ 溶液 (1.03 毫升)。將所形成之混合物密封在小玻璃瓶中，並加熱至 120°C，歷經 1.5 小時，直到溶液均勻為止。使混合物冷卻，傾倒於冰上，且以 EtOAc 稀釋。將有機相以 EtOAc 稀釋，以 H₂O 與鹽水相繼洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液 (50 至 100% EtOAc) 溶離，而得約 60 毫克 **I-35**，為黃色固體。

實例 24

N-[(S)-1-[7-第三-丁基-8-甲氧基-5-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-萘-2-基]-四氫吡咯-3-基甲基]-甲烷磺醯胺 (**I-36**)



步驟 1 - 於 10-20 毫升微波管中裝填 (S)-72 (184 毫克，1.03 毫莫耳) 與甲苯 (4.69 毫升)，而得褐色溶液。於其中添加 **112c** (349 毫克，938 微莫耳) 與甲苯 (4.69 毫升)。使氫起泡經過此溶液，歷經 10 分鐘，然後添加 Pd₂(dba)₃ (85.9 毫克，93.8 微莫耳) 與黃磷 (XANTPHOS) (109 毫克，188 微莫耳)。脫氣係持續 5 分鐘，然後快速地添加第三-丁醇鈉 (135 毫克，1.41 毫莫耳)，將溶液以氫沖洗，並密封。將溶液在微波合成器中於 100°C 下照射 10 分鐘，接著在室溫下攪拌過夜。添加若干 DMSO，以溶解固體，且將小玻璃瓶以熱方式加熱 3 小時。使混合物冷卻，以 EtOAc 與水稀釋，並以 1N HCl 使水層中和。分離有機層，以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃

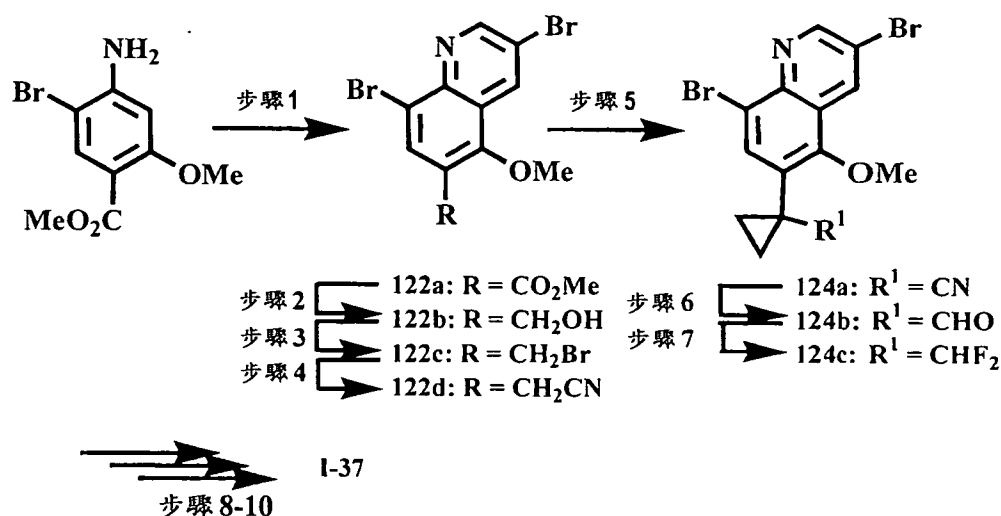
縮。使粗產物在經以 50% EtOAc/ 己烷發展兩次之製備型 SiO₂-TLC 板上純化，而得 92 毫克 **118**。使用產物，無需另外純化。

步驟 2 - 於 2-5 毫升微波管件中裝填 **118** (85 毫克，181 微莫耳)、**115** (39.8 毫克，217 微莫耳)、Na₂CO₃ (57.6 毫克，543 微莫耳)、MeOH (0.4 微升)、甲苯 (0.2 微升) 及 H₂O (0.2 微升)。使混合物以氫起泡 10 分鐘，然後添加 Pd(PPh₃)₄ (10.5 毫克，9.05 微莫耳)。使氫起泡經過此溶液，歷經另外 5 分鐘。將小玻璃瓶密封，並在微波反應器中於 115°C 下照射 20 分鐘。使混合物冷卻，以 EtOAc 與水稀釋，且以 1N HCl 使水層中和。分離有機層，以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液 (25-50% EtOAc) 溶離，而得 56.6 毫克 **120**。

步驟 3 - 所獲得吡啶酮之醚之脫甲基化作用係如實例 22 步驟 6 中所述進行。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液 (50 至 75% EtOAc) 溶離，而得 **I-36**，為灰白色固體。

實例 25

N-{4-[6-(1-二氟甲基-環丙基)-5-甲氧基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (**I-37**)



步驟 1 - 於室溫下，將 HOAc (50 毫升) 中之溴 (4.48 毫升，86.9 毫莫耳) 添加至 2-溴基丙烯醛 (11.7 克，86.9 毫莫耳，CASRN 111049-68-4) 在 HOAc (100 毫升) 中之溶液內，直到溶液顯示輕微 Br₂ 顏色為止。於此溶液中添加 4-胺基-5-溴基-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (22.6 克，86.9 毫莫耳)，並將所形成之溶液逐漸加熱至 100°C。在溫度達到 100°C 後，持續攪拌 15 分鐘，然後使溶液冷卻，且於真空中濃縮。以飽和 NaHCO₃ 水溶液使反應混合物中和，並將所形成之固體過濾，及以水洗滌。將固體以醚，接著以 10% MeOH/DCM 洗滌，而得 11.04 克 **122a**。使濾液吸附至 SiO₂ 上，且在急驟式管柱上純化，以 DCM/己烷梯度液 (50 至 100% DCM) 溶離，而得另外 3.46 克 **122a**。

步驟 2 - 於 DCM (550 毫升) 中之不均勻溶液 **122a** (11.05 克，29.5 毫莫耳) 內，在 0°C 下逐滴添加 DIBAL (9.22 克，64.38 毫莫耳)。當添加完成時，反應已完成。以洛瑟爾鹽水溶液使反應淬滅，並於 H₂O 與 DCM 之間作分液處理。將有機層以 H₂O 洗滌，且脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物吸附至 SiO₂ 上，並藉急驟式層析純化，以 DCM/MeOH 梯

度液 (0 至 10% MeOH) 溶離，而得 9.5 克 **122b**。

步驟 3 - 將 **122b** (7.82 克，22.5 毫莫耳)、 CBr_4 (8.97 克，1.2 當量) 與 Ph_3P (7.09 克，1.2 當量) 及 DCM (250 毫升) 之溶液於室溫下攪拌過夜。隔天早晨，添加各 0.5 當量之 CBr_4 與 PPh_3 。1 小時後，反應已完成。使粗製反應混合物在真空中濃縮。使粗產物吸附至 SiO_2 上，並藉急驟式層析純化，以 DCM/ 己烷梯度液 (0 至 100% DCM) 溶離，而得 7.62 克 **122c**，為白色固體。

步驟 4 - 將 **122c** (8.00 克，19.1 毫莫耳)、 KCN (12.4 克，191 毫莫耳)、DCM (156 毫升) 及 H_2O (140 毫升) 之溶液於回流下加熱 15 分鐘。將反應混合物以 H_2O 稀釋，並以 DCM 萃取。使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，且在真空中濃縮。將殘留物乾裝填至 SiO_2 急驟式層析管柱上，並藉急驟式層析純化，以 MeOH/DCM 梯度液 (0 至 5% MeOH) 溶離，而得 **122d**，為白色固體。

步驟 5 - 使 **122d** (5.02 克，14.1 毫莫耳)、1,2-二溴乙烷 (3.18 克，1.46 毫升，16.9 毫莫耳) 及 DMF (60 毫升) 之混合物冷卻至 0°C ，並添加 NaH (1.69 克，42.3 毫莫耳，60% 礦油分散液)。使混合物溫熱至室溫，且攪拌 1 小時。將反應混合物以 H_2O 稀釋，並以 DCM 萃取。將有機層以 H_2O 洗滌兩次，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。將粗產物乾裝填至 SiO_2 上，並藉急驟式層析純化，以 DCM/ 己烷梯度液 (0 至 100% DCM) 溶離，而得 1.91 克 **124a**。

步驟 6 - 於 **124a** (0.28 克，0.733 毫莫耳) 在 DCM (14 毫升) 中之溶液內，在 -78°C 下逐滴添加 DIBAL (870 微升，0.879 毫莫耳，1M，在 DCM 中)。將反應混合物於 -78°C 下攪拌 1 小時。以洛

[S]

瑟爾鹽水溶液使反應淬滅，並以 DCM 萃取。將有機層以 H_2O 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉急驟式層析純化，而得 0.22 克 **124b**，以白色固體獲得。

步驟 7 - 於 **124b** (0.63 克，1.64 毫莫耳) 在 DCM (14.3 毫升) 中之溶液內，添加 DAST (1.05 克，6.54 毫莫耳)，並將所形成之溶液攪拌 72 小時。將反應混合物以 H_2O 稀釋，且以 DCM 萃取。將有機層以 H_2O 洗滌並脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉 SiO_2 層析純化，以 DCM/ 己烷梯度液 (50 至 100% DCM) 溶離，而得 0.60 克 **124c**，為白色固體。

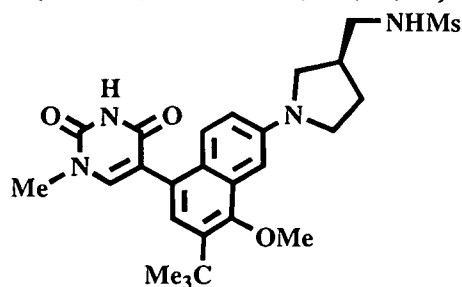
步驟 8 至 10 係根據實例 22 步驟 4-6 中之程序進行，惟在步驟 5 中，以 **75** 置換 **115**。

N-{4-[6-(1-二氟甲基-環丙基)-5-甲氧基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (**I-38**) 係以類似方式製成，惟在步驟 5 中，以 **75** 置換 **115**。

N-{4-[6-(1-二氟甲基-環丙基)-8-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (**I-39**) 係根據實例 23 步驟 1 至 3，製自 **124c**，以引進尿嘓啶。

實例 26

N-[(S)-1-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(1-甲基-2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘓啶-5-基)-喹啉-3-基]-四氫吡咯-3-基甲基]-甲烷磺醯胺 (**I-40**)



2,4-二甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)嘧啶 (**117**) - 於 250 毫升圓底燒瓶中裝填 5-溴基-2,4-二甲氧基嘧啶 (1.23 克, 5.62 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (229 毫克, 281 微莫耳)、雙-(品叻可基)二硼 (1.71 克, 6.74 毫莫耳)、KOAc (1.65 克, 16.8 毫莫耳) 及 DMF。將淡黃色溶液加熱至 100°C , 並攪拌 1 小時。將反應混合物倒入 50 毫升 H_2O 中, 且以 EtOAc/ 甲苯 (1:1, 3 x 50 毫升) 萃取。將有機層合併, 以 H_2O (1 x 50 毫升)、飽和 NaCl 水溶液 (50 毫升) 洗滌。使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4), 乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得 **117** 之 7:3 混合物 (1.67 克, 78%), 並回收溴化物。將暗色固體使用於下一步驟, 無需進一步純化。

步驟 1 - 於 10 毫升有螺帽之管件中裝填 N-[(S)-1-(5-溴基-7-第三-丁基-8-甲氧基-萘-2-基)-四氫吡咯-3-基甲基]-甲烷磺醯胺 (**118**, 0.188 克, 400 微莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (16.3 毫克, 20.0 微莫耳)、 Cs_2CO_3 (391 毫克, 1.2 毫莫耳) 與 **117** (182 毫克, 480 微莫耳)、二氧陸園 (3.2 毫升) 及 H_2O (799 微升), 獲得深褐色溶液。將反應混合物加熱至 100°C , 並攪拌 30 分鐘。將反應混合物倒入 50 毫升 H_2O 中, 且以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取。將有機層合併, 以 H_2O (50 毫升) 與鹽水 (50 毫升) 洗滌。使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及在真空中濃縮。使粗製物質藉 SiO_2 層析純化, 以 MeOH/DCM 梯度液 (0% 至 5% MeOH) 溶離, 而得 0.077 克 (36%) **120**, 為固體。

步驟 2 - 於 10 毫升有螺帽之管件中裝填 **120** (0.055 克, 104 微莫耳)、MeI (250 毫克, 0.11 毫升, 1.76 毫莫耳) 及 DCM (0.11 毫

[S]

升)。將淡黃色溶液攪拌5小時，然後蒸發。使粗製物質藉SiO₂層析純化，以DCM/己烷梯度液(0至6% MeOH)溶離，而得0.022克(40%) (S)-N-((1-(6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(4-甲氧基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫嘓啶-5-基)喹啉-3-基)四氫吡咯-3-基)甲基)甲烷磺醯胺(**122**)，為固體。

步驟3 - 於10毫升有螺帽之管件中裝填**122** (0.021克，39.6微莫耳)、HBr (16.0毫克，10.8微升，198微莫耳)及HOAc。4小時後，將反應混合物倒入飽和NaHCO₃水溶液(50毫升)中，並以EtOAc (3 x 20毫升)萃取。使有機萃液脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，且蒸發成0.020克(98%)**I-40**，為黃色固體。

N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(1-甲基-2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘓啶-5-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺係使用此實例步驟1至3中之程序，自**114**製成。

實例 27

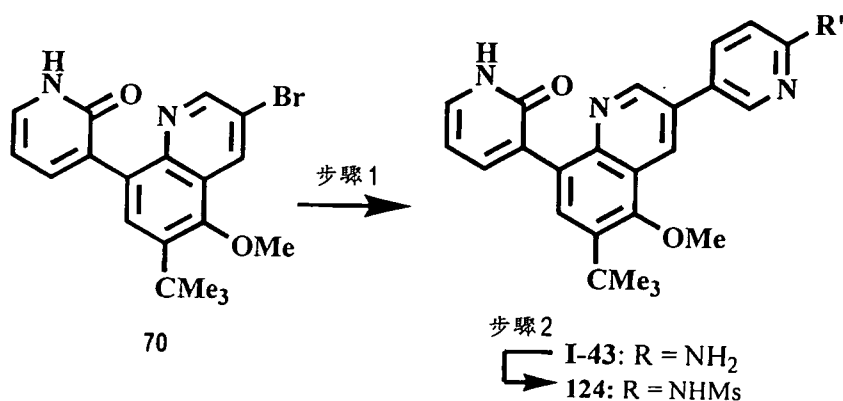
N-{4-[6-第三-丁基-8-(5-氯基-6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺(**I-42**)

I-24 氫溴化物(34毫克，0.059毫莫耳)與飽和NaHCO₃水溶液之中和作用係獲得自由態鹼，將其以EtOAc萃取。使EtOAc萃液脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。使殘留物溶於MeCN (1毫升)與DMF (1毫升)中，並溫熱至60°C。然後，將NCS (8毫克，0.06毫莫耳)添加至反應混合物中。在60°C下攪拌1.5小時後，使反應混合物冷卻至室溫，且以EtOAc稀釋。將有機層以水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。使粗製殘留物藉SiO₂層析純化，以9:1 DCM/MeOH溶離，而得8毫克

(49%) **I-42**，為白色固體。MS m/z (ES): 527 (M+H)⁺。

實例 28

3-[3-(6-胺基-吡啶-3-基)-6-第三-丁基-5-甲氧基-喹啉-8-基]-1H-吡啶-2-酮 (**I-43**)



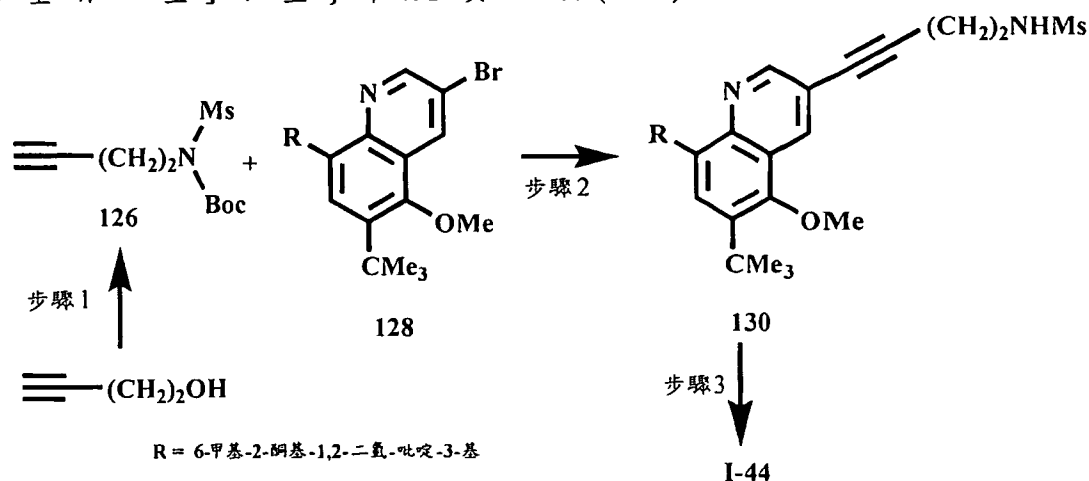
步驟 1 - 於管件中裝填 **70** (208 毫克，0.582 毫莫耳)、2-胺基-吡啶-5-基二羥基硼烷 (227 毫克，0.84 毫莫耳)、Pd(PPh₃)₄ (61 毫克，0.052 毫莫耳)、Na₂CO₃ (286 毫克，2.69 毫莫耳)、MeOH (1.6 毫升) 及 DCM (0.5 毫升)，密封，並在微波反應器中於 115 °C 下照射 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫，且以 EtOAc 稀釋。將有機層以飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 毫升) 洗滌。分離有機相，並以 EtOAc (3 x 30 毫升) 再萃取水相。使合併之有機萃液脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮。使粗製殘留物藉 SiO₂ 層析純化，以 DCM/MeOH 梯度液溶離，而得 173 毫克 (71%) **I-43**，為白色固體。

5-[5-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-吡啶基}甲烷磺醯胺 (**124**) 可根據實例 5 步驟 2 中之程序，藉由 **I-43** 以氯化甲烷磺醯之磺醯化作用而製成。

實例 29

N-[4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-吡啶基}甲烷磺醯胺 (**124**)

基)-喹啉-3-基]-丁基}-甲烷磺醯胺 (I-44)



3-(3-溴基-6-第三-丁基-5-甲氧基-喹啉-8-基)-6-甲基-1H-吡啶-2-酮 (128) 可如根據實例 9 步驟 1 至 4 中所使用之程序製成，以製備 70，惟在步驟 3 中，以 75 置換 30。

步驟 1 - 使 1-丁炔 (0.5 克，7.13 毫莫耳)、MsNHBoc (2.09 克，CASRN 147741-16-4)、PPh₃ (2.8 克) 在 THF (30 毫升) 中之混合物於冰浴中冷卻，並添加 DEAD (1.86 克)。將混合物攪拌過夜，然後在真空中濃縮。將殘留物以 Et₂O 研製，且將固體過濾。使濾液濃縮，並重複此程序。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化，以 EtOAc/己烷梯度液 (0 至 10% EtOAc) 溶離，而得 1.0 克 126。

步驟 2 - 於管件中裝填 128 (0.25 克，0.62 毫莫耳)、126 (0.3 克，1.25 毫莫耳)、CuI (12 毫克)、Pd(PPh₃)₄ (0.072 毫克)、TEA (0.5 毫升) 及 DMF，密封，並加熱至 90°C 過夜。使該管件冷卻，且將反應混合物以 EtOAc 稀釋，以 H₂O 與鹽水相繼洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化，以 EtOAc/己烷梯度液 (50 至 100% EtOAc) 溶離。使殘留物溶於 DCM 中，並添加 TFA (1 毫升)，且將所形成之溶液在室溫下攪拌過夜。蒸發溶劑，並使殘留物藉 SiO₂ 層析

純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液 (50 至 100% EtOAc) 溶離，然後再層析，以 MeOH/EtOAc 梯度液 (0 至 8% MeOH) 溶離，而得 80 毫克 **130**。

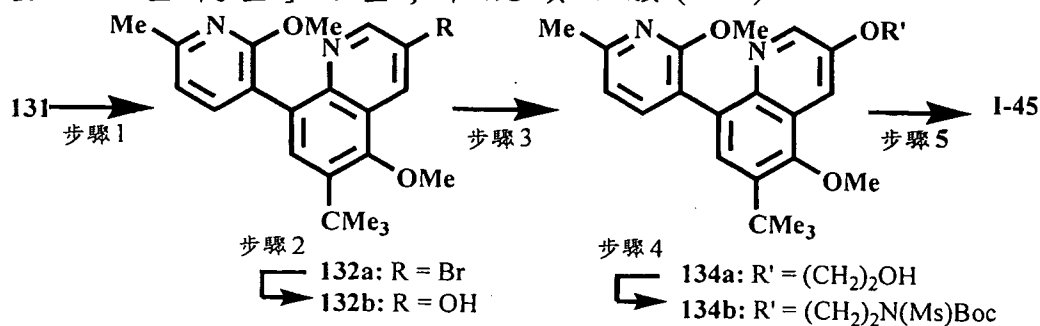
步驟 3 - 於帕爾燒瓶中裝填 **130** (60 毫克，128 微莫耳)、Pd/C (13.7 毫克) 及 EtOAc 與 MeOH 之混合物，並在 50 psi 之氫下氫化 20 小時。添加另一液份之 Pd/C (13 毫克)，且氫化作用持續 72 小時。使反應混合物經過矽藻土過濾，以 DCM 洗滌，及使濾液於真空中濃縮。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化，以 MeOH/EtOAc 梯度液 (0 至 10% MeOH) 溶離，而得 30 毫克 **I-44**。

N-{3-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-丙基}-甲烷磺醯胺係以類似方式製成，惟在步驟 2 中，經鈀催化之胺化作用係以 3-丙炔基甲烷磺醯胺替代 **126** 而進行。

N-{(E)-4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-丁-3-烯基}-甲烷磺醯胺係以類似方式製成，惟在步驟 1 中，以丁-3-烯-1-醇置換丁炔，且省略氫化作用 (步驟 3)。

實例 30

N-{3-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基氧基]-丙基}-甲烷磺醯胺 (**I-45**)



[S]

3-(6-溴基-3-第三-丁基-4-甲氧基-苯-1-基)-6-乙基-1H-吡啶-2-酮(131)係根據實例8步驟1至4製成，惟在步驟3中，使用75代替80。

步驟1-使70之溶液溶於DMF中，並將四氟硼酸三甲基鎢在室溫下攪拌3天。將所形成之溶液以H₂O與鹽水相繼洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在真空中蒸發。使粗產物藉SiO₂層析純化，以EtOAc/己烷梯度液(0至5% EtOAc)溶離，而得132a。

步驟2-於圓底燒瓶中裝填132a(0.1克，241微莫耳)、KOH(135毫克，2.41毫莫耳)、2-二-第三-丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯(23.2毫克，48.2微莫耳)、二氧陸園及水，獲得無色懸浮液。將混合物以氮噴射30分鐘，並添加Pd₂(dba)₃，且以N₂持續噴射另外10分鐘。將反應容器加蓋，並在100°C下加熱20小時。將反應混合物倒入EtOAc(50毫升)中，且以H₂O(20毫升)與鹽水(20毫升)相繼洗滌。使有機萃液脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及濃縮。使粗製物質藉SiO₂層析純化，以EtOAc/己烷(30至60% EtOAc)溶離，而得70毫克(82.5%)132b。

步驟3-於燒瓶中裝填132b(120毫克，340微莫耳)、2-溴基乙醇(213毫克，1.7毫莫耳)、K₂CO₃(94.1毫克，681微莫耳)及MeCN(5毫升)，獲得無色溶液。將反應混合物加熱至70°C，並攪拌20小時。將反應混合物倒入EtOAc(50毫升)中，且以H₂O(20毫升)洗滌。將EtOAc層以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉SiO₂層析

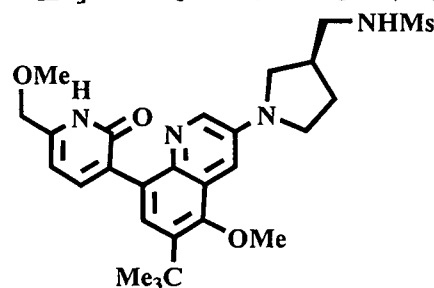
純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液溶離，而得 100 毫克 (74.1%) **134a**。

步驟 4 - 於燒瓶中裝填 **134a** (100 毫克，252 微莫耳)、甲磺醯基胺基甲酸第三-丁酯 (73.9 毫克，378 微莫耳)、PPh₃ (99.2 毫克，378 微莫耳) 及 THF (5 毫升)，並使溶液在冰浴中冷卻。於此溶液中添加 DEAD，且將反應混合物在室溫下攪拌 20 小時。使粗製反應混合物於真空中濃縮。使粗製物質藉 SiO₂ 層析純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液 (20 至 60% EtOAc) 溶離。上層光點 (120 毫克) 係為產物 **134b** 與起始物質 BocNHMs 之 1:1 混合物 (無 UV，難以自彼此分離)，並回收 40 毫克 **134a**。

步驟 5 - 於圓底燒瓶中裝填得自前一步驟之 **134b** (60 毫克，105 微莫耳)、HBr (74.5 毫克，921 微莫耳) 及 HOAc (0.5 毫升)。將混合物在 60°C 下加熱 3 小時。使溶液冷卻，以 H₂O (5 毫升) 與 4N NaOH (1 毫升) 稀釋。將所形成之溶液以 EtOAc (50 毫升) 萃取。將有機層以 H₂O 與鹽水相繼洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉 SiO₂ 層析純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液 (50% 至 100% EtOAc) 溶離，接著為 SiO₂ 層析，以 10% MeOH/EtOAc 溶離，而得 30 毫克 (62.4%) **I-45**。

實例 31

N-{(S)-1-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲氧基甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-四氫吡咯-3-基甲基}-甲磺醯胺 (**I-59**)



步驟1 - 將NaH分散液(226毫克, 5.64毫莫耳, 60%礦油分散液)以己烷(3X10毫升)研製, 並在N₂氣流下乾燥, 然後懸浮於THF(23.5毫升)中, 且冷卻至0°C。逐滴添加3-溴基-2-甲氧基-6-(羥甲基)吡啶(0.88克, 3.79毫莫耳)在THF(10毫升)中之溶液, 並將混合物攪拌30分鐘。於此溶液中添加MeI(1.00克, 441微升, 7.05毫莫耳), 且使混合物溫熱至室溫。1小時後, 使粗製反應混合物在真空中濃縮, 並將混合物倒入H₂O(100毫升)中, 並以EtOAc(3 x 50毫升)萃取。將合併之萃液以H₂O、鹽水相繼洗滌, 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得3-溴基-2-甲氧基-6-甲氧基甲基-吡啶(**136**), 為淡黃色油。

步驟2 - 於圓底燒瓶中裝填**136**(0.88克, 3.79毫莫耳)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(155毫克, 190微莫耳)、雙-(品叻可基)二硼(1.16克, 4.55毫莫耳)、KOAc(1.12克, 11.4毫莫耳)及DMF。將淡黃色溶液加熱至100°C, 並攪拌1小時。使反應混合物冷卻, 傾倒在50毫升H₂O上, 且以EtOAc/甲苯(1:1, 3 x 50毫升)萃取。將有機合併之萃液合併, 以H₂O(50毫升)與鹽水(50毫升)相繼洗滌。使萃液脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中濃縮, 而獲得2-甲氧基-6-(甲氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶(**138**), 使用之而無需進一步純化。

步驟3 - 於10毫升有螺帽之管件中裝填**118**(0.103克, 219微莫耳)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(8.94毫克, 10.9微莫耳)、Cs₂CO₃(214毫克, 657微莫耳)、**138**(183毫克, 263微莫耳)、二氧陸園(1.75毫升)及H₂O(438微升), 密封, 並加熱至100°C, 歷經30分鐘。使反應混合物冷卻, 倒入H₂O(50毫升)中, 且以EtOAc(3 x 50

毫升)萃取。將合併之萃液以 H_2O (50 毫升)與鹽水(50 毫升)相繼洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉 SiO_2 層析純化，以 EtOAc/己烷梯度液(10 至 100% EtOAc)溶離，而得 0.073 (61%) (S)-N-((1-(6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-甲氧基-6-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)喹啉-3-基)四氫吡咯-3-基)甲基)甲烷磺醯胺(138)，為黃色泡沫物。

步驟 4 - 138 獲得 I-32 之脫甲基化作用係根據實例 2 步驟 7 中之程序進行。

實例 32

N-{4-[6-第三-丁基-8-(5-氟基-6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺(I-47)

步驟 1 - 於含有 2,3,6-三氟吡啶(2 克，15 毫莫耳)之燒瓶中添加 MeOH (5 毫升)，接著為甲醇性 NaOMe (5 毫升，MeOH 中之 25% NaOMe)。放熱反應發生，且一些固體形成。將反應物攪拌 10 分鐘，並以 H_2O 稀釋。將固體過濾，且以 H_2O 洗滌。使該固體溶於 EtOAc 中，以水與鹽水相繼洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮，而得 1.5 克(69%)3,6-二氟-2-甲氧基-吡啶(140)。使用經回收之物質，無需進一步純化。

步驟 2 - 於苄醇(1.12 克，10.3 毫莫耳)在 THF 中之溶液內，添加 NaH (0.413 克，10.3 毫莫耳，60% 礦油分散液)，並攪拌 30 分鐘。於此溶液中添加 140 (1.5 克，10.3 毫莫耳)，且將所形成之溶液在微波合成器中於 $100^\circ C$ 下照射 1 小時。使反應物冷卻，以 H_2O 稀釋，以 EtOAc (2 x 50 毫升)萃取。將合併之萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使粗

產物藉 SiO₂ 層析純化，而得 1 克 (41%) 6-苄氧基-3-氟基-2-甲氧基-吡啶 (142)。

步驟 3 - 使 142 (1 克，4.29 毫莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之溶液於冰浴中冷卻，並添加 NBS (0.763 克，4.29 毫莫耳)。將無色混合物攪拌 2 小時，然後，以 H₂O 使反應淬滅。將混合物以 EtOAc (2 x 50 毫升) 萃取。將合併之萃液以 H₂O 與鹽水相繼洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化，而得 0.5 克 6-苄氧基-5-溴基-3-氟基-2-甲氧基-吡啶 (144)。

步驟 3 - N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (146) 可根據實例 16 步驟 B 中所述之程序，藉由 74b 與雙-(品吶可基)二硼之縮合而製成。

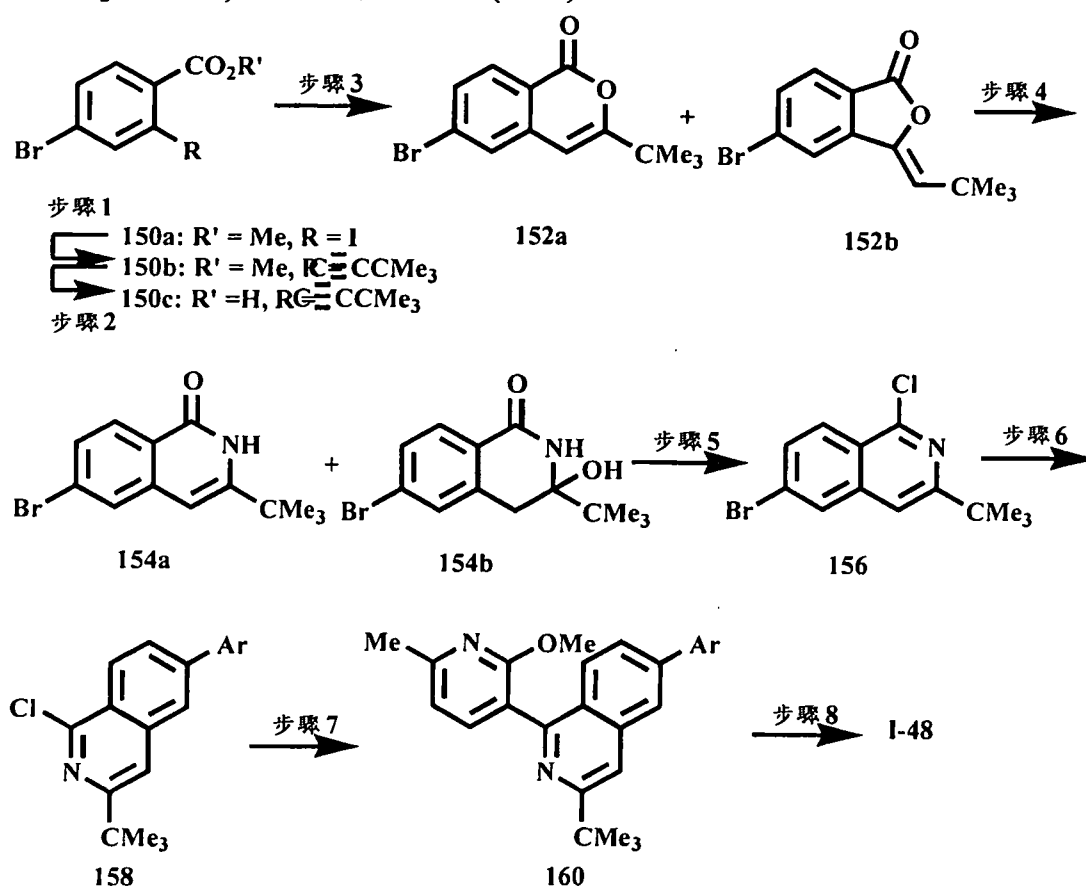
步驟 4 - 於微波小玻瓶中裝填 146 (1 當量)、144 (1 當量)、Pd(PPh₃)₄ (0.1 當量)、Na₂CO₃ (3 當量)、MeOH (9 毫升) 及 DCM (3 毫升)，密封，並在微波合成器中於 115°C 下照射 15 分鐘。將反應混合物以 EtOAc 稀釋，以 H₂O 與鹽水相繼洗滌。使萃液脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉 SiO₂ 層析純化，以 EtOAc/己烷梯度液 (0 至 20% EtOAc) 分離，而得 0.100 克 N-(4-(8-(2-(苄氧基)-5-氟基-6-甲氧基吡啶-3-基)-6-第三-丁基-5-甲氧基喹啉-3-基)苯基)甲烷磺醯胺 (148)。

步驟 5 - 將 148 (0.100 克，0.162 毫莫耳)、Pd/C (30 毫克) 及 EtOAc 之混合物在一大氣壓之氫下攪拌 20 小時。將觸媒過濾，並以 EtOAc 洗滌。使濾液濃縮，且使粗產物藉 SiO₂ 層析

純化，以 EtOAc/ 己烷梯度液 (30 至 80% EtOAc) 溶離，而得 25 毫克 (29.3%) **I-47**。

實例 33

N-{4-[3-第三-丁基-1-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-異喹啉-6-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (**I-48**)



步驟 1 - 於 **150a** (5.93 克，17.4 毫莫耳)、Pd(PPh₃)₂ Cl₂ (610 毫克，870 微莫耳)、CuI (0.331 克，1.74 毫莫耳) 及 THF (178 毫升) 之溶液中，添加 TEA (14.1 克，19.4 毫升，139 毫莫耳)。使反應混合物以 Ar 脫氣，然後將 3,3-二甲基丁-1-炔添加至混合物中。將混合物在室溫下攪拌過夜，接著以醚稀釋，並以 H₂O 洗滌。將有機萃液以 2N HCl 與飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及濃縮。使粗製物質藉 SiO₂ 層析純化，以 EtOAc/ 己烷 (0 至 10% EtOAc) 溶離，而得 **150b**。NMR 顯

示產物含有 10% 起始物質。

步驟 2 - 在標準條件下，**150b** 以甲醇性 NaOH 之水解作用係獲得 **150c**。

步驟 3 - 將 **150c** (4.58 克，16.3 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (1.63 毫莫耳)、TEA (5.88 克，8.1 毫升，58.1 毫莫耳) 及 THF (320 毫升) 之溶液在室溫下攪拌過夜。將反應混合物以 Et_2O 稀釋，並以 10% HCl、 H_2O 及飽和 NaHCO_3 相繼洗滌。使有機萃液脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉 SiO_2 層析純化，以 DCM/ 己烷梯度液溶離，而得 2.47 克 (53.9%) **152a** 與第二種溶離份，其為 **152a** 與 **152b** 之混合物。

步驟 4 - 於燒瓶中裝填 EtOH，並以氨飽和。於此溶液中添加 **152a** (2.47 克，8.79 毫莫耳)，且將該溶液在微波合成器中於 130°C 下照射 5 小時。使反應物冷卻至室溫，而白色固體沉澱，將其過濾，並乾燥，獲得 1.849 克 **154a**。使濾液濃縮，而得 0.562 克 **154a** 與 **154b** 之 1:1 混合物。

步驟 5 - 將 **154a** (0.5 克，1.78 毫莫耳) 與 POCl_3 (5 毫升) 之混合物在 120°C 下加熱 10 分鐘。於冷卻至室溫後，以飽和 NaHCO_3 水溶液使混合物中和。將反應混合物以 EtOAc 萃取，並將合併之萃液以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。將粗製物質乾裝填於 SiO_2 管柱上，且以 EtOAc/ 己烷梯度液 (0 至 5% EtOAc) 溶離，而得 0.5 克 (93.8%) **156**。

步驟 6 - 於小玻瓶中裝填 **156** (0.5 克 1.67 毫莫耳) 與 **25** (0.395 克，1.84 毫莫耳)、 Na_2CO_3 (532 毫克，5.02 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

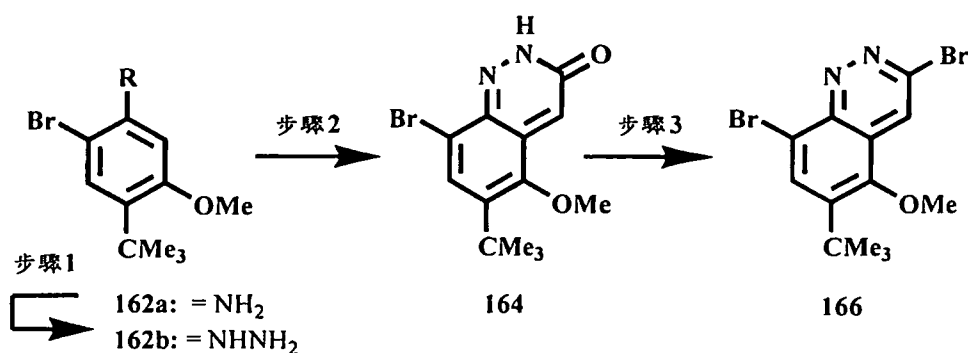
(0.193 克, 0.167 微莫耳)、二氧陸園(3 毫升)及 H_2O (1 毫升)。
將反應混合物加熱至 80°C , 並攪拌過夜。使反應混合物經過玻璃纖維紙過濾, 且使濾液於 H_2O 與 EtOAc 之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌, 並脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物藉 SiO_2 層析純化, 以 EtOAc /己烷梯度液 (0 至 50% EtOAc) 溶離, 而得 0.38 克 (58.4%) **158** (Ar = 4-甲烷磺醯基胺基-苯基)。

步驟 7 - 於小玻璃瓶中裝填 **158** (0.38 克, 977 微莫耳)、**75** (326 毫克, 1.95 毫莫耳)、 Na_2CO_3 (311 毫克, 2.93 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.113 克, 97.7 微莫耳) 及 DME 。將反應混合物加熱至 80°C , 並攪拌過夜。18 小時後, 一部份 **158** 仍然存在。使反應混合物經過玻璃纖維紙過濾, 且使濾液在真空中濃縮。使粗製物質藉 SiO_2 層析純化, 以 EtOAc /己烷梯度液 (0 至 50% EtOAc) 溶離, 而得 0.120 克 (25.8%) **160**。

步驟 8 - **160** (0.12 克) 之脫甲基化作用係進行根據實例 2 步驟 7 中所述之程序, 獲得 0.10 克 (85.9%) **I-48**。產物係沉澱, 並藉由以 H_2O 與 Et_2O 洗滌而純化。

實例 34

N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-噻啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (**161**)



步驟 1 - 使用文獻程序 (*J. Organomet. Chem.* 2009 694: 2493)，將 **162a** (1 當量) 與 NaNO₂ (3 當量) 及 HCl 在 H₂O 中，於 0°C 下合併。使反應物溫熱至室溫，並攪拌 1 小時。使反應物再冷卻至 0°C，且添加 SnCl₂ (5 當量)。使反應物溫熱至室溫過夜。將反應物以 DCM 稀釋，並以 2N KOH 洗滌，以移除錫鹽。使有機層脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉由通過短 SiO₂ 填充柱進一步純化，而得 **162b**。

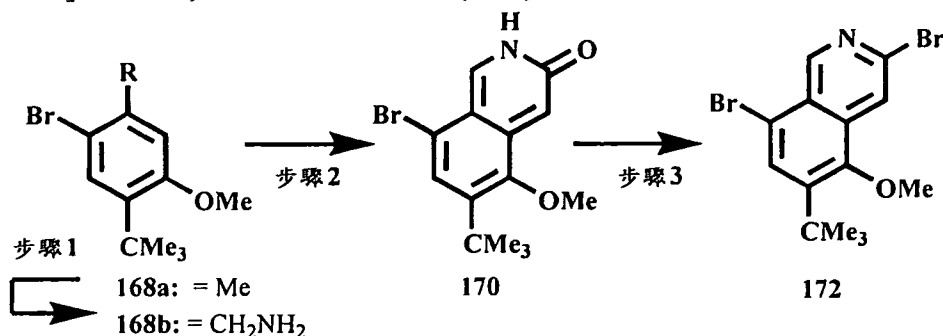
步驟 2 - 將 **162b** (1 當量)、二乙氧基氯化乙醯 (1 當量，製自二乙氧基醋酸與 SOCl₂) 及 TEA (2 當量) 在 DCM 中之溶液於室溫下保持過夜。將反應物以飽和 NH₄Cl 水溶液洗滌，脫水乾燥，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物在 0°C 下溶於濃 H₂SO₄ 中，然後使反應物溫熱至室溫，並攪拌 20 小時。以飽和 NaHCO₃ 水溶液使反應物中和，且以 DCM 萃取。使有機層脫水乾燥，並在真空中濃縮，及使殘留物藉 SiO₂ 層析純化，而得 **164**。

步驟 3 - 使用實例 36 步驟 3 中所述之程序，**164** (1 當量) 與 POBr₃ (3 當量) 在 DMF 中之溶液獲得二溴基吡啶 **166**。

166 之轉化成 **161** 係經由與 **25** 及 **30** 之連續經鈀催化偶合而達成。

實例 35

N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-異喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (174)



步驟 1 - 將 168a (1 當量, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1969 6: 2129)、NBS (1 當量) 與 AIBN (0.005 當量) 及苯之溶液於回流下加熱 14 小時。使反應物冷卻至室溫，並藉過濾移除固體沉澱物。在真空中移除苯，且使所形成之殘留物溶於 NH₃/MeOH (4M) 中，及在室溫下攪拌過夜。於真空中移除溶劑，並使殘留物藉 SiO₂ 層析純化，而得 168b。

步驟 2 - 將 168b (1 當量)、二乙氧基氯化乙醯 (1 當量，製自二乙氧基醋酸與 SOCl₂) 及 Et₃N (2 當量) 在 DCM 中之溶液於室溫下攪拌 3 小時。將反應物以飽和 NH₄Cl 水溶液洗滌，脫水乾燥，及在真空中濃縮。使所形成之殘留物在 0°C 下溶於濃 H₂SO₄ 中，然後，使反應物溫熱至室溫，並保持 28 小時。以飽和 NaHCO₃ 水溶液使反應物中和，且以 DCM 萃取。使有機層脫水乾燥，及在真空中濃縮，並使殘留物藉 SiO₂ 層析純化，而得 170。

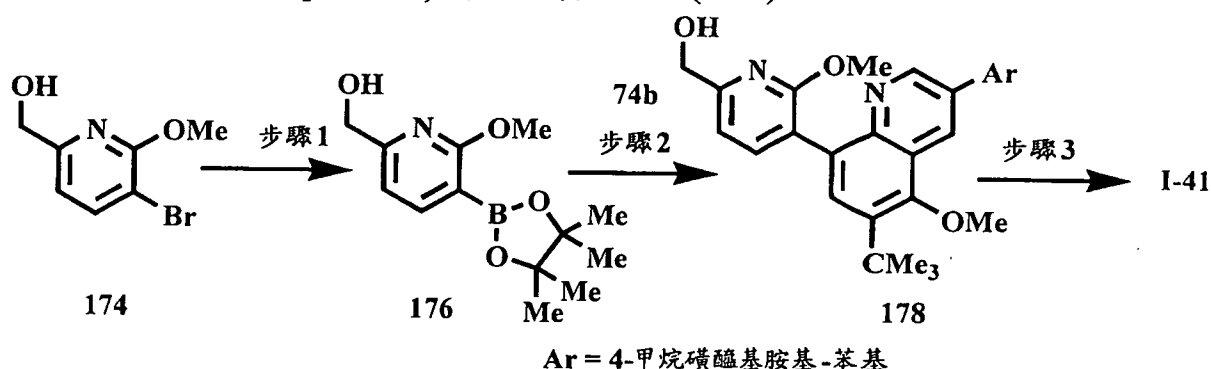
步驟 3 - 使用文獻程序 (*Chem. Lett.* 2007 36 (8): 1036)，使 170 (1 當量) 與 POBr₃ (3 當量) 在 DMF 中之溶液在 90°C 下保持 2 小時。使該溶液冷卻至室溫，以 1N KOH 溶液使其呈鹼性，以 DCM 萃取。將合併之萃液以 H₂O 洗滌，脫水乾燥，過濾，及在

真空中濃縮。使殘留物以 SiO₂ 層析純化，而得 172。

172 之轉化成 174 係經由與 25 及 30 之連續經鈀催化偶合而達成。

實例 36

N-{4-[6-第三-丁基-8-(6-羥甲基-2-甲氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (I-41)



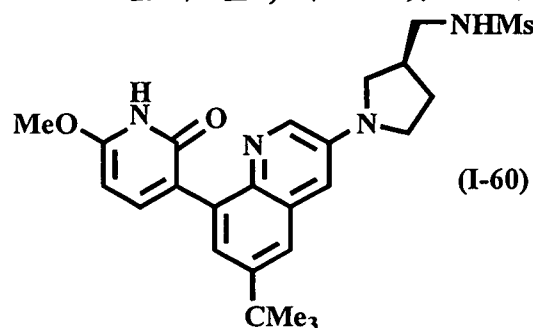
步驟 1 - 6-羥甲基-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圖-2-基)吡啶 (176, CASRN 1206776-83-1) 係根據實例 26 之程序，自 174 製成，惟使用 174 代替 2,4-二甲氧基-5-溴-嘧啶。

步驟 2 - 於小玻璃瓶中裝填 74b (0.125 克，0.27 毫莫耳)、176 (71 毫克，0.27 毫莫耳)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.011 克，0.05 毫莫耳)、Cs₂CO₃ (0.269 克，0.809 毫莫耳)、二氧陸園 (2 毫升) 及 H₂O (0.5 毫升)，脫氣，密封，並在 100°C 下加熱 1 小時。使產物冷卻，於 EtOAc 與 H₂O 之間作分液處理。將有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮，而得 178，使用之而無需進一步純化。

步驟 3 - 178 之脫甲基化作用係根據實例 2 步驟 7 中之程序進行。使粗產物在經以 10% MeOH/DCM 發展之製備型 TLC 板上純化，而得 3 毫克 I-41。

實例 37

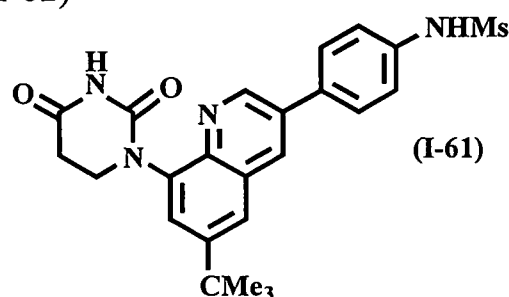
N-{(S)-1-[6-第三-丁基-8-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-
喹啉-3-基]-四氫吡咯-3-基甲基}-甲烷磺醯胺 (I-60)



6-第三-丁基-3,8-二溴基喹啉 (180) 係根據實例 7 步驟 2 中之程序，使用丙烯醛與溴，製自 2-溴基-4-第三-丁基苯。1-四氫吡咯-3-基甲基甲烷磺醯胺部份基團之引進可根據實例 19 步驟 1 至 3 中之程序，以 (S)-1-四氫吡咯-3-基甲基-胺甲羧酸第三-丁酯進行。吡啶環之引進係根據實例 24 步驟 2 中之程序，經由溴基喹啉中間物以 115 之 Suzuki 縮合，且根據實例 22 步驟 6 中之程序，甲基吡啶基醚之後續脫甲基化作用而進行，獲得 I-60。

實例 38

N-{4-[6-第三-丁基-8-(二酮基-四氫-嘓啶-1-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺 (I-61)



標題化合物係根據實例 13 步驟 2 中之程序，利用 Suzuki 偶合，藉由甲烷磺醯基胺基苯基部份基團之引進，自 180 製成。

二酮基-四氫-嘧啶-1-基取代基之精巧地製成係根據實例 17 步驟 1 至 3 之程序進行，而得 I-61。

實例 39

HCV NS5B RNA 聚合酶活性

HCV 聚合酶 (NS5B570n-Con1) 之酵素活性係以經放射性標識核苷酸單磷酸鹽之併入酸不溶性 RNA 產物中而進行度量。藉過濾移除未併入之經放射性標識之受質，並將閃爍體添加至含有經放射性標識 RNA 產物之已洗滌且乾燥之濾板中。於反應完成時，藉由 NS5B570-Con1 所產生 RNA 產物之量係與藉由閃爍體所發射光線之量成正比。

衍生自 HCV Con1 菌種基因型 1b 之 N-末端 6-組胺酸標記之 HCV 聚合酶 (NS5B570n-Con1)，相對於全長 HCV 聚合酶，係含有 21 胺基酸缺失在 C-末端上，且純化自大腸桿菌菌種 BL21 (DE) pLysS。含有 HCV NS5B Con1 (基因銀行收受號碼 AJ242654) 編碼順序之構造物係被插入 T7 啟動子表現卡匣下游之質粒構造物 pET17b 中，並轉變成大腸桿菌。使單一菌落以起始物培養物生長過夜，且稍後在 37°C 下，使用接種 10 升經補充 100 微克/毫升胺苄青霉素之 LB 培養基。當於 600 nM 下之培養物之光密度係在 0.6 與 0.8 之間時，蛋白質表現係藉由添加 0.25 mM 異丙基- β -D-硫基半乳糖苷 (IPTG) 而被引致，且細胞係於 16 至 18 小時之後，在 30°C 下採集。使用三步驟擬案，包括在 Ni-NTA、SP-瓊脂糖 HP 及 Superdex 75 樹脂上之後續管柱層析，使 NS5B570n-Con1 純化至同質性。

各 50 微升酵素反應物均含有衍生自內部核糖體進入位置

(cIRES) 互補順序之 20 nM RNA 模板、20 nM NS5B570n-Con1 酵素、0.5 μCi 經氙化之 UTP (Perkin Elmer 目錄編號 TRK-412；專一活性：30 至 60 Ci/毫莫耳；儲備溶液濃度自 $7.5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 至 $20.6 \times 10^{-6} \text{ M}$)，1 μM 各 ATP、CTP 及 GTP，40 mM Tris-HCl pH 8.0、40 mM NaCl、4 mM DTT (二硫基蘇糖醇)、4 mM MgCl_2 及已序列稀釋於 DMSO 中之 5 微升化合物。反應混合物係在 96-井濾板 (目錄 #MADVN0B，Millipore 公司) 中組裝，並於 30°C 下培養 2 小時。藉由添加 10% 最後 (v/v) 三氯醋酸使反應停止，並在 4°C 下培養 40 分鐘。過濾反應物，以 8 份反應體積之 10% (v/v) 三氯醋酸、4 份反應體積之 70% (v/v) 乙醇洗滌，風乾，並將 25 微升閃爍體 (Microscint 20，Perkin-Elmer) 添加至各反應井中。

自閃爍體所發射光線之量係在 Topcount[®] 板讀取器 (Perkin-Elmer，能量範圍：低，效率模式：正常，計數時間：1 分鐘，背景扣除：無，串音降低：關閉) 上被轉換成每分鐘之計數 (CPM)。

數據係以 Excel[®] (Microsoft[®]) 與 ActivityBase[®] (idbs[®]) 分析。於酵素不存在下之反應係用以測定背景信號，將其自酵素反應扣除。正對照組反應係於化合物不存在下進行，自其背景校正之活性係被設定為 100% 聚合酶活性。所有數據均以正對照組之百分比表示。RNA 合成之酵素-催化速率被降低達 50% 下之化合物濃度 (IC_{50}) 係經由將方程式 (i) 吻合至數據計算而得，其中 "Y"

$$Y = \% \text{最低值} + \frac{(\% \text{最高值} - \% \text{最低值})}{\left[1 + \frac{X}{(\text{IC}_{50})^S} \right]} \quad (\text{i})$$

係相應於相對酵素活性(以%表示)，"%最低值"為在飽和化合物濃度下之殘留相對活性，"%最高值"為相對最高酵素活性，"X"係相應於化合物濃度，及"S"為Hill係數(或傾斜)。

實例 40

HCV 複製子檢測

此項檢測係度量式I化合物抑制HCV RNA複製之能力，因此為其關於HCV感染治療之潛在利用性。此檢測係利用報告子作為胞內HCV複製子RNA含量之簡單示值讀數。將海紫羅蘭屬(*Renilla*)蟲螢光素酶基因引進基因型1b複製子構造物NK5.1之第一個開放譯讀骨架中(N. Krieger 等人, J. Virol. 2001 75(10): 4614)，就在內部核糖體進入位置(IRES)順序之後，並經由得自足部與口部疾病病毒之自行-分裂肽2A與新黴素磷酸轉移酶(NPTII)基因融合(M.D. Ryan 與 J. Drew, *EMBO* 1994 13(4): 928-933)。於活體外轉錄之後，將RNA電擊穿孔進入人類肝細胞瘤Huh7細胞中，且G418-抗藥性菌落係被單離及擴大。經安定地選擇之細胞系2209-23含有複製型HCV亞基因組RNA，且藉由複製子表現之海紫羅蘭屬(*Renilla*)蟲螢光素酶之活性係反映出其在細胞中之RNA含量。檢測係於成對板中進行，一個在不透明白色中，而一個在透明中，以平行度量化化合物之抗病毒活性與細胞毒性，確保所發現之活性並非由於降低之細胞增生所致或由於細胞死亡所致。

將會表現海紫羅蘭屬(*Renilla*)蟲螢光素酶報告子之HCV複製子細胞(2209-23)於具有5%牛胎兒血清(FBS，Invitrogen目錄編號10082-147)之Dulbecco氏MEM(Invitrogen目錄編號10569-010)

中培養，並在每井5000個細胞下覆蓋至96-井板上，且培養過夜。二十四小時後，將化合物在生長培養基中之不同稀釋液添加至細胞中，然後將其在37°C下進一步培養三天。於培養時間結束時，採集在白色板中之細胞，且蟲螢光素酶活性係利用海紫羅蘭屬蟲螢光素酶檢測系統(Promega目錄編號E2820)度量。於下文段落中所述之所有試劑均被包含在製造者套件中，並按照製造者之說明書，以製備試劑。將細胞以每井100微升磷酸鹽緩衝之鹽水(pH 7.0) (PBS)洗滌一次，並在室溫下培養20分鐘之前，以20微升1x海紫羅蘭屬蟲螢光素酶檢測溶胞緩衝劑溶解。接著，將板插入Centro LB 960微板發光計(Berthold技術)中，並將100微升海紫羅蘭屬蟲螢光素酶檢測緩衝液注入各井中，且信號係使用2-秒延遲、2-秒度量程序度量。IC₅₀，為降低複製子含量達50%所需要之藥物濃度，與未經處理之細胞對照值相比，可計算自蟲螢光素酶活性之百分比降低對如上述藥物濃度之圖。

得自Roche診斷之WST-1試劑(目錄編號1644807)係用於細胞毒性檢測。將十微升WST-1試劑添加至透明板之各井中，包括含有單獨培養基作為空白試驗之井。然後，將細胞在37°C下培養2小時，且OD值係使用在450毫微米下之MRX揭露微滴定板讀取器(Lab系統)(在650毫微米下之參考濾光鏡)度量。再一次，CC₅₀，為降低細胞增生達50%所需要之藥物濃度，與未經處理之細胞對照值相比，可計算自WST-1值之百分比降低對如上述藥物濃度之圖。

表 III

化合物編號	HCV 複製子活性 IC50 (μ M)	細胞毒活性 CC50 (μ M)
I-18	0.0052	30.3
I-21	0.0003	-
I-48	0.0274	--
I-60	0.0818	--

實例 41

供經由數種途徑投藥之主題化合物之醫藥組合物係按此實例中所述製成。

供口服投藥之組合物(A)

成份	% 重量 / 重量
活性成份	20.0%
乳糖	79.5%
硬脂酸鎂	0.5%

將諸成份混合，並分配至膠囊中，各含有約 100 毫克；一個膠囊大約為總日服劑量。

供口服投藥之組合物(B)

成份	% 重量 / 重量
活性成份	20.0%
硬脂酸鎂	0.5%
交聯羧甲基纖維素鈉	2.0%
乳糖	76.5%
PVP(聚乙烷基四氫吡咯)	1.0%

將諸成份合併，並使用溶劑譬如甲醇粒化。然後使配方

乾燥，並以適當片劑機製成片劑(含有約20毫克活性化合物)。

供口服投藥之組合物(C)

成份	% 重量 / 重量
活性化合物	1.0 克
反丁烯二酸	0.5 克
氯化鈉	2.0 克
對羥基苯甲酸甲酯	0.15 克
對羥基苯甲酸丙酯	0.05 克
粒狀糖	25.5 克
花楸醇(70% 溶液)	12.85 克
Veegum K (Vanderbilt 公司)	1.0 克
矯味劑	0.035 毫升
著色劑	0.5 毫克
蒸餾水	足量至 100 毫升

將諸成份混合，以形成供口服投藥之懸浮液。

非經腸配方(D)

成份	% 重量 / 重量
活性成份	0.25 克
氯化鈉	足量以造成等滲
注射用水至	100 毫升

使活性成份溶於一部份注射用水中。然後，添加足量之氯化鈉，並攪拌，以使得溶液等滲。溶液係以注射用水之其餘部份補足重量，經過0.2微米膜濾器過濾，並於無菌條件下包裝。

於前述說明文或下述請求項中所揭示之特徵，以其特定

[S]

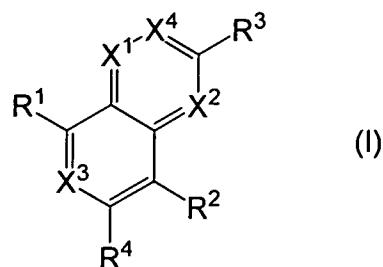
形式或以進行所揭示功能之方式或達成所揭示結果之方法或程序為觀點表示，按適當方式，可個別地或以此種特徵之任何組合用於以其各種不同形式實現本發明。

前述發明已大致詳細地藉由說明與舉例方式加以描述，以達清楚與明瞭之目的。熟諳此藝者將顯而易見的是，改變與修正可在隨文所附請求項之範圍內實施。因此，應明瞭的是，上述說明係意欲為說明性而非限制性。因此，本發明之範圍不應參照上述說明文作決定，而是應替代地參照下述隨文所附之請求項作決定，伴隨著此請求項作為標題之全範圍等效事物。

於本文中所引用之專利、已公告申請案及科學文獻係建立熟諳此藝者之知識，且據此以其全文併入供參考，達猶如每一件係明確地且個別地顯示欲被併入供參考一般之相同程度。在本文中引用任何參考資料與本專利說明書之特定陳述內容間之任何衝突，將以有利於後者之方式解決。同樣地，在字詞或措辭之技藝所明瞭定義與如明確地陳述於本專利說明書中之字詞或措辭定義間之任何衝突，將以有利於後者之方式解決。

七、申請專利範圍：

1. 一種根據式 I 之化合物，其中：



X^1 為 N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ；或

X^1 與 X^2 為 N，且 X^3 與 X^4 為 CR^5 ；或

X^1 、 X^2 及 X^4 為 CR^5 ，且 X^3 為 N；或

X^1 與 X^4 為 N，且 X^2 與 X^3 為 CR^5 ；或

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ；

R^1 為 (a) 雜芳基，選自下列組成之組群：吡啶基、2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基、3-酮基-3,4-二氫-吡啶-2-基、3-酮基-2,3-二氫-噻吡-4-基、2-酮基-1,2-二氫-嘧啶-4-酮-5-基、6-酮基-1,6-二氫-[1,2,4]三吡-5-基、2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基、2-酮基-2(H)-吡啶-1-基、6-酮基-6H-噻吡-1-基、6-酮基-6H-嘧啶-1-基及 2-酮基-2H-吡啶-1-基，該雜芳基係視情況被鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基取代，或；

(b) 雜環基，選自下列組成之組群：2-酮基-四氫-嘧啶-1-基、2-酮基-四氫咪唑-1-基、2-酮基-六氫吡啶-1-基、2-酮基-四氫吡咯-1-基、2,6-二酮基-四氫-嘧啶-1-基、2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基及 2,5-二酮基-四氫咪唑-1-基以及 2,4-二酮基-四氫-嘧啶-1-基；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷

氧基或鹵素；

R^3 為 (a) 芳基，(b) 雜芳基，其中該芳基或該雜芳基係視情況獨立地被一至三個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羥烷基、鹵素、 $(CH_2)_n NR^e R^d$ 、氰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、胺甲鹽基、 N -烷基胺甲鹽基、 N,N -二烷基胺甲鹽基、 $(CH_2)_{0-3}-CO_2H$ 、 SO_2NH_2 、 C_{1-6} 烷基亞磺鹽基及 C_{1-6} 烷基磺鹽基，或 (c) $NR^a R^b$ ，(d) 氫，(e) 鹵素，(f) $-X(R^7)[C(R^6)_{2-6}NR^e R^f]$ ，其中 X 為 O 或 NR^7 ， R^7 為氫或 C_{2-4} 烷基， R^6 於各存在處係獨立為氫、 C_{1-3} 烷基，或在相同碳上之兩個 R^6 殘基為 C_{2-5} 伸烷基，或在不同碳上之兩個 R^6 殘基為 C_{1-4} 伸烷基；

R^a 與 R^b 伴隨著彼等所連接之氮為環狀胺，獨立地被一至三個基團取代，取代基獨立選自 C_{1-6} 烷基、鹵素或 $(CH_2)_n NR^e R^f$ ；

R^c 與 R^d 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹽基、 $SO_2 R^8$ ，其中 R^8 為 (a) C_{1-6} 烷基，(b) C_{1-6} 鹵烷基，(c) C_{3-7} 環烷基，(d) C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，(e) C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基，或 (f) $SO_2[C(R^9)_2]_{0-6}NR^k R^l$ 、 C_{1-3} 烷基胺甲鹽基或 C_{1-3} 二烷基胺甲鹽基；

R^e 與 R^f 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹽基、 $SO_2 R^8$ ，其中 R^8 為 (a) C_{1-6} 烷基，(b) C_{1-6} 鹵烷基，(c) C_{3-7} 環烷基，(d) C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，(e) C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基，或 (f) $SO_2[C(R^9)_2]_{0-6}NR^k R^l$ ；

R^4 為 氫、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 C_{3-5} 環烷基、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷氧基、 $CHR^{4a}R^{4b}$ 或 $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ ，其中

- (i) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係獨立選自 C_{1-3} 烷基、 CD_3 、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-3} 羥烷基、氰基或羥基；或
- (ii) 當一起採用時， R^{4a} 與 R^{4b} 一起為 C_{2-4} 伸烷基，且 R^{4c} 為 氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、鹵素、 C_{1-3} 羥烷基、氰基或 C_{1-2} 氟烷基，或 R^{4a} 與 R^{4b} 和彼等所連接之碳一起為 3-環氧丙烷基或四氫呋喃-2-基；

R^5 於各存在處係獨立為 氫、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基；

R^g 、 R^h 及 R^i 於各存在處係獨立為 氫或 C_{1-3} 烷基；

R^k 與 R^l (i) 於各存在處係獨立為 氫或 C_{1-6} 烷基，或 (ii) 和彼等所連接之氮一起， R^k 與 R^l 係形成環狀胺；

n 於各存在處係獨立為 零至四；或

其藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 X^1 為 N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ，及 R^3 為 (a) 在 4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基，且其中 n 為 零，或 (b) NR^aR^b 。
3. 如請求項 2 之化合物，其中 R^1 為 2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基或 2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基或 2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘓啶-5-基，視情況被 鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代，且 R^3 為在 4-位置處至少被 $(CH_2)_nNR^cR^d$ 取代之苯基，其中 n 為 零或一。
4. 如請求項 3 之化合物，其中 R^4 為 $CR^{4a}R^{4b}R^{4c}$ ，且 (a) R^{4a} 、 R^{4b}

- 及 R^{4c} 為 CH_3 、 CD_3 或 氟，或 R^{4a} 與 R^{4b} 一起為 C_2 伸烷基，與 (b) R^{4c} 為 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、鹵素、 C_{1-3} 羥烷基、氰基或 C_{1-2} 氟烷基。
5. 如請求項 2 之化合物，其中 R^3 為 $NR^a R^b$ ，及 R^4 為 $CR^{4a} R^{4b} R^{4c}$ ，且 (a) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 為 CH_3 、 CD_3 或 氟，或 R^{4a} 與 R^{4b} 一起為 C_2 伸烷基，與 (b) R^{4c} 為 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、鹵素、 C_{1-3} 羥烷基、氰基或 C_{1-2} 氟烷基。
6. 如請求項 5 之化合物，其中 $NR^a R^b$ 一起為被 $(CH_2)_n NR^e R^f$ 取代之環狀胺，其中 n 為零至二；且 R^e 與 R^f 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $SO_2 R^8$ ，其中 R^8 為 (a) C_{1-6} 烷基，(b) C_{1-6} 鹵烷基，(c) C_{3-7} 環烷基，(d) C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，(e) C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基。
7. 如請求項 2 之化合物，其中 R^3 為在 4-位置處至少被 $(CH_2)_n NR^c R^d$ 取代之苯基，且其中 n 為零，及 R^1 為 6-酮基-1,6-二氫-[1,2,4]三吡-5-基。
8. 如請求項 2 之化合物，其中 R^3 為在 4-位置處至少被 $(CH_2)_n NR^c R^d$ 取代之苯基，且其中 n 為零，及 R^1 為 2-酮基-四氫-嘧啶-1-基。
9. 如請求項 1 之化合物，其中 X^1 與 X^2 為 N，且 X^3 與 X^4 為 CR^5 ，及 R^3 為 (a) 在 4-位置處至少被 $(CH_2)_n NR^c R^d$ 取代之苯基，且其中 n 為零，或 (b) $NR^a R^b$ 。
10. 如請求項 9 之化合物，其中 R^1 為 2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基或 2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基或 2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基，視情況被鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧

基取代，且 R^3 為在 4-位置處至少被 $(CH_2)_n NR^c R^d$ 取代之苯基，其中 n 為零或一。

11. 如請求項 10 之化合物，其中 R^4 為 $CR^{4a} R^{4b} R^{4c}$ ，且 (a) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 為 CH_3 、 CD_3 或氟，或 R^{4a} 與 R^{4b} 一起為 C_2 伸烷基，與 (b) R^{4c} 為 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、鹵素、 C_{1-3} 羥烷基、氰基或 C_{1-2} 氟烷基。
12. 如請求項 9 之化合物，其中 $NR^a R^b$ 一起為被 $(CH_2)_n NR^e R^f$ 取代之環狀胺，其中 n 為零至二；且 R^e 與 R^f 係獨立為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $SO_2 R^8$ ，其中 R^8 為 (a) C_{1-6} 烷基，(b) C_{1-6} 鹵烷基，(c) C_{3-7} 環烷基，(d) C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基，(e) C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基。
13. 如請求項 1 之化合物，其中 X^1 、 X^2 及 X^4 為 CR^5 ，且 X^3 為 N。
14. 如請求項 13 之化合物，其中 R^3 為 (a) 在 4-位置處至少被 $(CH_2)_n NR^c R^d$ 取代之苯基，且其中 n 為零，或 (b) $NR^a R^b$ 。
15. 如請求項 1 之化合物，其中 X^1 與 X^4 為 N，且 X^2 與 X^3 為 CR^5 。
16. 如請求項 15 之化合物，其中 R^3 為 (a) 在 4-位置處至少被 $(CH_2)_n NR^c R^d$ 取代之苯基，且其中 n 為零，或 (b) $NR^a R^b$ 。
17. 如請求項 1 之化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 。
18. 如請求項 17 之化合物，其中 R^3 為 (a) 在 4-位置處至少被 $(CH_2)_n NR^c R^d$ 取代之苯基，且其中 n 為零，或 (b) $NR^a R^b$ 。
19. 如請求項 1 之化合物，其中 X^1 為 N，且 X^2 、 X^3 及 X^4 為 CR^5 ， R^1 為 2,6-二酮基-四氫-嘓啶-1-基、2,5-二酮基-四氫咪唑-1-基或 2,4-二酮基-四氫-嘓啶-1-基；及 R^3 為 (a) 在 4-位置處至少被 $(CH_2)_n NR^c R^d$ 取代之苯基，且其中 n 為零，或 (b) $NR^a R^b$ 。

20. 如請求項1之化合物，其係選自以下所組成之清單：

N-{4-[6-第三-丁基-2-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-
喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[7-第三-丁基-5-(5-氟基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-
喹啉-2-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{1-[7-第三-丁基-5-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-2-
基]-六氫吡啶-4-基}-甲烷磺醯胺；

N-((S)-1-[7-第三-丁基-5-(5-氟基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-
喹啉-2-基]-四氫吡咯-3-基甲基)-甲烷磺醯胺；

N-{1-[7-第三-丁基-5-(5-氟基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-
喹啉-2-基]-六氫吡啶-4-基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[7-第三-丁基-5-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-2-
基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[7-第三-丁基-5-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-2-
基]-3-氯苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[7-第三-丁基-5-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-2-
基]-3-氟苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[7-第三-丁基-5-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-
喹啉-2-基]-3-氯苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[7-第三-丁基-3-甲基-5-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-
喹啉-2-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[7-第三-丁基-5-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-
喹啉-2-基]-3-氟苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-8-(5-氟基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-
喹啉-2-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{1-[6-第三-丁基-8-(5-氟基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-六氫吡啶-4-基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-8-(5-氟基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

3-(3-溴基-6-第三-丁基-5-甲氧基-喹啉-8-基)-1H-吡啶-2-酮；

3-(6-第三-丁基-5-甲氧基-喹啉-8-基)-1H-吡啶-2-酮；

N-{(S)-1-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-四氫吡咯-3-基甲基}-甲烷磺醯胺；

N-{1-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-一氮四環-3-基甲基}-甲烷磺醯胺；

N-[4-(8-溴基-6-第三-丁基-5-甲氧基-喹啉-3-基)-苯基]-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-8-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{1-[6-第三-丁基-4-氟基-5-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-一氮四環-3-基甲基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-8-(5-氟基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-8-(2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基)-5-

甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-8-(3-氟-吡啶-4-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-
苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-酮基-四氫-嘓啶-1-基)-喹
啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-8-(二酮基-四氫-嘓啶-1-基)-5-甲氧基-喹
啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[8-(2,4-二酮基-四氫-嘓啶-1-基)-5-甲氧基-6-三氟甲基-
喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-[(S)-1-[6-第三-丁基-8-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-
基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-四氫吡咯-3-基甲基]-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-[1,1-二(甲基-d₃)乙基-2,2,2-d₃]-5-甲氧基-8-(2-酮基
-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；及

N-{4-[8-(二酮基-四氫-嘓啶-1-基)-5-甲氧基-6-(2,2,2-三氟-乙
基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；及

N-[(S)-1-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二
氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-四氫吡咯-3-基甲基]-甲烷磺醯
胺；或

其藥學上可接受之鹽。

21. 如請求項1之化合物，其係選自以下所組成之清單：

N-{4-[6-第三-丁基-2-甲氧基-3-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-
喹啉-8-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[7-第三-丁基-5-(4-甲烷磺醯基胺基-苯基)-喹啉-2-
基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-8-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

2-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-苯甲酸；

N-{4-[7-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基)-3-甲基-喹啉-2-基]-3-氯苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-8-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[7-第三-丁基-3-甲基-5-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-2-基]-3-氯苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[7-第三-丁基-5-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-2-基]-3-氟基-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[7-第三-丁基-5-(2,4-二酮基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基)-喹啉-2-基]-3-氟基-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(3-甲基-5-酮基-1,5-二氫-[1,2,4]三唑-4-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-2-氟苯基}-甲烷磺醯胺；

N-((S)-1-[6-第三-丁基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-

喹啉-3-基]-四氫吡咯-3-基甲基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-嗎福啉-2-基甲基}-甲烷磺醯胺；

N-{1-[6-第三-丁基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-六氫吡啶-3-基甲基}-甲烷磺醯胺；

2-[6-第三-丁基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-5-甲烷磺醯基胺基-苯甲酸甲酯；

N-{4-[8-(4-甲烷磺醯基胺基-苯基)-5-甲氧基-6-三氟甲基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-[6-第三-丁基-3-(4-甲烷磺醯基胺基-苯基)-5-甲氧基-喹啉-8-基]-乙醯胺；

2-[6-第三-丁基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-5-甲烷磺醯基胺基-苯甲酸；

N-{4-[6-第三-丁基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-嗎福啉-2-基甲基}-甲烷磺醯胺；

N-{1-[6-第三-丁基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-3-甲基-四氫吡咯-3-基甲基}-甲烷磺醯胺；

N-(3-{[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-甲烷磺醯基-胺基}-丙基)-甲烷磺醯胺；

丙-2-烯-1-磺酸{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-苯基}-醯胺；

2,3-二羥基-丙烷-1-磺酸{4-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-苯基}-醯胺；

N-{5-[6-第三-丁基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹

啉-3-基]-呋喃-2-基甲基}-甲烷磺醯胺；

N-{1-[6-第三-丁基-8-(6-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-4,4-二甲基-四氫吡咯-3-基甲基}-甲烷磺醯胺；

N-{1-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-3-甲基-四氫吡咯-3-基甲基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-8-(6-羥甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-8-(二酮基-四氫-嘧啶-1-基)-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[6-第三-丁基-8-(5-氟基-2-甲氧基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-苯基}-甲烷磺醯胺；

N-((S)-1-[6-第三-丁基-5-甲氧基-8-(6-甲氧基甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-喹啉-3-基]-四氫吡咯-3-基甲基}-甲烷磺醯胺；及

N-((S)-1-[6-第三-丁基-8-(6-羥甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-5-甲氧基-喹啉-3-基]-四氫吡咯-3-基甲基}-甲烷磺醯胺；或其藥學上可接受之鹽。

22. 一種如請求項1之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療C型肝炎病毒(HCV)感染。
23. 如請求項22之用途，其中藥劑係進一步包含至少一種免疫系統調劑劑及/或至少一種會抑制HCV複製之抗病毒劑。
24. 一種如請求項1之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於在細胞中抑制HCV之複製。

25. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物，與至少一種藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑混合。