

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，※註號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97129416

※ 申請日期：97.8.1

※IPC 分類

A61K	31/44	2006.01
A61K	31/4436	2006.01
A61K	31/4439	2006.01
A61K	31/444	2006.01
C07D	401/02	2006.01
C07D	413/06	2006.01
C07D	409/02	2006.01
A61P	31/12.	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

病毒聚合酶抑制劑

VIRAL POLYMERASE INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

麥可 康特

KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：（共 5 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 皮爾 L 畢奧琉
BEAULIEU, PIERRE L.
2. 保羅 J 艾德華
EDWARDS, PAUL J.
3. 馬汀 波依瑞爾
POIRIER, MARTIN
4. 珍 藍寇特
RANCOURT, JEAN
5. 堤摩希 A 史坦梅爾
STAMMERS, TIMOTHY A.

國 籍：（中文/英文）

1. 加拿大 CANADA
2. 英國 U.K.
3. 加拿大 CANADA
4. 加拿大 CANADA
5. 加拿大 CANADA

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年08月03日；60/953,701

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用於治療C型肝炎病毒(HCV)感染的化合物、組合物及方法。詳言之，本發明提供C型肝炎病毒NS5B聚合酶之新穎抑制劑、含有該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物治療HCV感染之方法。

本申請案主張2007年8月3日申請之美國專利第60/953701號之權利，該專利以引用之方式併入本文中。

【先前技術】

據估計，在世界範圍內至少1.3億人感染C型肝炎病毒(HCV)。在大量病例中，急性HCV感染發展為慢性感染，且在一些受感染個體中，慢性感染引起諸如肝硬化及肝細胞癌之嚴重肝疾病。

當前，慢性C型肝炎感染之標準療法涉及聚乙二醇化干擾素 α 與病毒唑(ribavirin)之組合投藥。然而，該療法對於許多受感染患者並不有效降低HCV RNA至不可偵測含量，並且其與諸如發燒及其他流感類症狀、抑鬱症、血小板減少及溶血性貧血之通常不可忍受之副作用相關。另外，一些感染HCV之患者具有該治療禁忌之併發病狀。

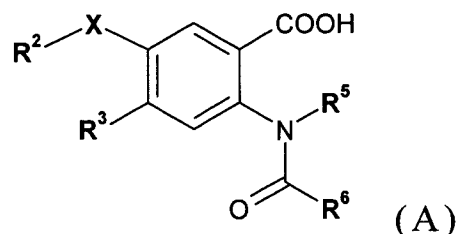
因此，對C型肝炎病毒感染之替代性治療存在需要。一種針對該需要之可能策略為開發有效抗病毒劑，其使病毒複製所必需之病毒或宿主細胞因子失活。

HCV為黃病毒科(Flaviviridae family)肝病毒(Hepacivirus)屬之包膜正鏈RNA病毒。單鏈HCV RNA基因組之長度為大致

9500個核苷酸且具有側接有5'及3'非轉譯區之單一開放閱讀框架(ORF)。HCV 5'非轉譯區之長度為341個核苷酸且充當封端獨立性轉譯起始之內部核糖體進入位點。開放閱讀框架編碼具有約3000個胺基酸之單一大型聚合蛋白，該聚合蛋白在多個位點由細胞及病毒蛋白酶裂解以產生成熟的結構及非結構(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B)蛋白質。病毒NS2/3蛋白酶在NS2-NS3接合處裂解；而病毒NS3蛋白酶介導NS3下游即NS3-NS4A、NS4A-NS4B、NS4B-NS5A及NS5A-NS5B裂解位點處之裂解。NS3蛋白亦顯示核苷三磷酸酶及RNA解螺旋酶活性。NS4A蛋白充當NS3蛋白酶之輔因子且亦可輔助NS3及其他病毒複製酶組分之膜定位。儘管NS4B及NS5A磷蛋白亦可能為複製酶之組分，但其具體作用未知。NS5B蛋白為具有RNA依賴性RNA聚合酶(RdRp)活性之HCV複製酶之伸長子單元。

新穎及特定抗HCV治療之開發為重要優先項目，且複製所必需之病毒特異性功能為藥物開發最具吸引力之標靶。哺乳動物體內缺少RNA依賴性RNA聚合酶，且該酶似乎為病毒複製所必需的，其暗示NS5B聚合酶為抗HCV治療劑之理想標靶。近期已證明，在黑猩猩模型中，破壞NS5B活性之突變消除RNA之感染性(Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; *J. Virol.* 74: 2046-2051)。

WO 2007/087717揭示通式(A)之化合物：

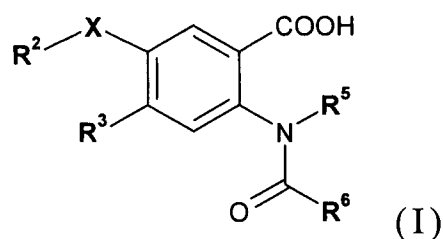


其中 R^2 為視需要經取代之芳基且 R^6 為視需要經取代之 (C_{5-7}) 環烷基或芳基，其適用於治療 C 型肝炎病毒感染。

【發明內容】

本發明提供一系列具有針對 HCV 聚合酶之抑制活性之新穎化合物。詳言之，本發明之化合物抑制 HCV 之 RNA 依賴性 RNA 聚合酶，尤其由 HCV 編碼之酶 NS5B 的 RNA 合成。本發明所提供之化合物之另一優點為其針對其他聚合酶之活性低至極低或甚至不明顯。本發明之其他目標經由以下描述及實例而為熟習此項技術者所瞭解。

本發明之一態樣提供式 (I) 化合物：



其中：

X 係選自 O 及 S；

R^2 為 Het 或芳基，其視需要經 1 至 5 個 R^{20} 取代基取代，其中

R^{20} 在各狀況下獨立地選自：

a) 鹵基、氰基或硝基；

b) R^7 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-O-R^7$ 、 $-O-R^7$ 、 $-S-R^7$ 、 $-SO-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-C(=O)-$

R^7 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-C(=O)-O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-S-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-SO-R^7$ 或 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-SO_2-R^7$ ；

其中 R^7 在各情況下獨立地選自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基及 **Het**；

其中 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{3-7}) 環烷基及 (C_{1-6}) 伸烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $-OH$ 、 $-(C_{1-6})$ 烷基、鹵基、 $-(C_{1-6})$ 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基、氰基、 $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-NH(C_{3-7})$ 環烷基、 $-N((C_{1-4})$ 烷基) (C_{3-7}) 環烷基及 $-N((C_{1-4})$ 烷基) $_2$ ；且

其中芳基及 **Het** 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、氰基、側氧基、硫酮基(thioxo)、亞胺基、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基、 $-O-(C_{1-6})$ 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 $-C(=O)-(C_{1-6})$ 烷基、 $-SO_2(C_{1-6})$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})$ 烷基) $_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{3-7})$ 環烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})$ 烷基) (C_{3-7}) 環烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-N((C_{1-4})$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C_{3-7})$ 環烷基、 $-N((C_{1-4})$ 烷基) (C_{3-7}) 環烷基或 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 烷基；

ii) (C_{1-6}) 烷基，其視需要經 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ 鹵烷基或 $-O-(C_{1-6})$ 烷基取代；及

iii) 芳基或 **Het**，其中芳基及 **Het** 各自視需要經鹵基或 (C₁₋₆) 烷基取代；及

c) -N(R⁸)R⁹、-C(=O)-N(R⁸)R⁹、-O-C(=O)-N(R⁸)R⁹、-SO₂-N(R⁸)R⁹、-(C₁₋₆)伸烷基-N(R⁸)R⁹、-(C₁₋₆)伸烷基-C(=O)-N(R⁸)R⁹、-(C₁₋₆)伸烷基-O-C(=O)-N(R⁸)R⁹ 或 -(C₁₋₆)伸烷基-SO₂-N(R⁸)R⁹；其中 (C₁₋₆) 伸烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-(C₁₋₆) 烷基、鹵基、-(C₁₋₆) 鹵烷基、(C₃₋₇) 環烷基、-O-(C₁₋₆) 烷基、氰基、COOH、-NH₂、-NH(C₁₋₄) 烷基、-NH(C₃₋₇) 環烷基、-N((C₁₋₄) 烷基)(C₃₋₇) 環烷基及 -N((C₁₋₄) 烷基)₂；

R⁸ 在各情況下獨立地選自 H、(C₁₋₆) 烷基及 (C₃₋₇) 環烷基；且

R⁹ 在各情況下獨立地選自

R⁷、-O-(C₁₋₆) 烷基、-(C₁₋₆) 伸烷基-R⁷、-SO₂-R⁷、-C(=O)-R⁷、-C(=O)OR⁷ 及 -C(=O)N(R⁸)R⁷；其中 R⁷ 及 R⁸ 係如上文所定義；

或 R⁸ 及 R⁹ 連同其所連接之 N 一起鍵聯形成視需要另外含有 1 至 3 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環，其中各 S 雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結於一或兩個氧原子以形成基團 SO 或 SO₂；

其中該雜環視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C₁₋₆) 烷基、(C₁₋₆) 鹵烷基、鹵基、

側氧基、 $-\text{OH}$ 、 SH 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-6})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{3-7})$ 環烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})(\text{C}_{3-7})$ 環烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6})$ 烷基及 $-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{C}_{1-6})$ 烷基；

R^3 係選自 H 、鹵基、 CN 、 (C_{1-4}) 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{S}-(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_{3-7})$ 環烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})(\text{C}_{3-7})$ 環烷基及 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ ；

R^5 為 H 、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{3-7}) 環烷基- (C_{1-6}) 烷基-或 Het ； (C_{1-6}) 烷基及 Het 各自視需要經1至4個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 Het 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6})$ 烷基及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{51})\text{R}^{52}$ ；

其中 R^{51} 為 H 、 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{3-7}) 環烷基；且；

R^{52} 為 H 、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基、 Het 、芳基- (C_{1-3}) 烷基-或 $\text{Het}-(\text{C}_{1-3})$ 烷基-；

其中 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基、 Het 、芳基- (C_{1-3}) 烷基-及 $\text{Het}-(\text{C}_{1-3})$ 烷基-各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、鹵基、側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-6})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{3-7})$ 環烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})(\text{C}_{3-7})$ 環烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6})$ 烷基及 $-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{C}_{1-6})$ 烷基；

其中 (C_{1-6}) 烷基視需要經 OH 取代；

或 R^{51} 及 R^{52} 連同其所連接之 N 一起鍵聯形成視需要另外含

有1至3個各自獨立地選自N、O及S之雜原子之4至7員雜環，其中各S雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結於一或兩個氧原子以形成基團SO或SO₂；

其中該雜環視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、鹵基、側氧基、-OH、-O(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆)烷基、-N((C₁₋₆)烷基)₂、-NH(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷基及-NHC(=O)-(C₁₋₆)烷基；

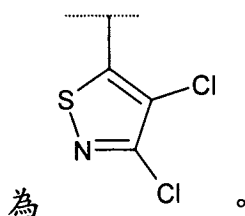
其中(C₁₋₆)烷基視需要經OH取代；

R⁶為**Het**；其視需要經1至5個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、-OH、-SH、-O-(C₁₋₄)烷基、-S-(C₁₋₄)烷基及-N(**R⁸**)**R⁹**；其中**R⁸**及**R⁹**係如上文所定義；且

Het為具有1至4個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之4至7員飽和、不飽和或芳族雜環，或可能時具有1至5個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之7至14員飽和、不飽和或芳族雜多環；其中各N雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結氧原子以形成N-氧化物基團且其中各S雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結一或兩個氧原子以形成基團SO或SO₂；

或其鹽或酯；

其限制條件為當X為O，**R²**為苯基，**R³**為H且**R⁵**為H時，**R⁶**不



本發明之另一態樣提供一種作為藥劑之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

本發明之另一態樣提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯；及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

根據該態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物另外包含至少一種其他抗病毒劑。

本發明亦提供如上文所述之醫藥組合物用於治療患C型肝炎病毒感染或有患該感染之風險之哺乳動物的C型肝炎病毒感染之用途。

本發明之另一態樣涉及治療患C型肝炎病毒感染或有患該感染之風險之哺乳動物的C型肝炎病毒感染之方法，該方法包含向哺乳動物投與治療有效量之如上文所述之式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽或酯或其組合物。

本發明之另一態樣涉及治療患C型肝炎病毒感染或有患該感染之風險之哺乳動物的C型肝炎病毒感染之方法，該方法包含向哺乳動物投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯及至少一種其他抗病毒劑之組合；或其組合物。

如本文中所述式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯用於治療患C型肝炎病毒感染或有患該感染之風險之哺乳動物

的C型肝炎病毒感染之用途亦在本發明之範疇內。

本發明之另一態樣提供如本文中所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯用於製造治療患C型肝炎病毒感染或有患該感染之風險之哺乳動物的C型肝炎病毒感染之藥劑之用途。

本發明之另一態樣係關於一種製品，其包含有效治療C型肝炎病毒感染之組合物；及包含指示該組合物可用以治療C型肝炎病毒感染之標籤的包裝材料；其中該組合物包含本發明之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

本發明之另一態樣係關於抑制C型肝炎病毒之複製之方法，其包含在抑制C型肝炎病毒之複製之條件下，將病毒暴露於有效量之式(I)化合物或其鹽或酯。

本發明之範疇內另外包括式(I)化合物或其鹽或酯抑制C型肝炎病毒之複製之用途。

【實施方式】

定義

如本文中所使用，除非另外說明，否則以下定義適用：

如本文中所使用且除非另外指定，否則術語"取代基"欲意謂可與碳原子、雜原子或任何其他可形成分子或其片段之部分之原子(否則其將與至少一個氫原子鍵結)鍵結之原子、基團。在特定分子或其片段之情況下所涵蓋之取代基為產生化學穩定化合物之彼等取代基，諸如由熟習此項技術者認可之彼等取代基。

如本文中所使用之術語"(C_{1-n})烷基"(其中n為整數)，單獨

或與另一基團組合時欲意謂含有1至n個碳原子之非環狀、直鏈或分支鏈烷基。"(C₁₋₆)烷基"包括(但不限於)甲基、乙基、丙基(正丙基)、丁基(正丁基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-甲基丙基(第二丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、戊基及己基。縮寫Me表示甲基；Et表示乙基，Pr表示丙基，iPr表示1-甲基乙基，Bu表示丁基及tBu表示1,1-二甲基乙基。

如本文中所使用之術語"(C_{1-n})伸烷基"(其中n為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂含有1至n個碳原子之非環狀、直鏈或分支鏈二價烷基。"(C₁₋₆)伸烷基"包括(但不限

於)， $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{H} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$ 及 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 。

如本文中所使用之術語"(C_{2-n})烯基"(其中n為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂含有2至n個碳原子之不飽和、非環狀直鏈或分支鏈基團，該等碳原子中至少2個彼此由雙鍵鍵結。該等基團之實例包括(但不限於)乙烯基(ethenyl/vinyl)、1-丙烯基、2-丙烯基及1-丁烯基。除非另外指定，否則術語"(C_{2-n})烯基"理解為在可能時涵蓋個別立體異構體，包括(但不限於)(E)及(Z)異構體及其混合物。當(C_{2-n})烯基經取代時，除非另外指定，否則其理解為在其否則將帶有氫原子之任何碳原子上經取代，以使得取代將產生諸如由熟習此項技術者認可之化學穩定化合物。

如本文中所使用之術語"(C_{2-n})炔基"(其中n為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂含有2至n個碳原子之不飽和、非

環狀直鏈或分支鏈基團，該等碳原子中至少2個彼此由參鍵鍵結。該等基團之實例包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基及1-丁炔基。當(C_{2-n})炔基經取代時，除非另外指定，否則其理解為在其否則將帶有氫原子之任何碳原子上經取代，以使得取代產生諸如由熟習此項技術者認可之化學穩定化合物。

如本文中所使用之術語"(C_{3-m})環烷基"(其中m為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂含有3至m個碳原子之環烷基取代基且包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。當(C_{3-m})環烷基經取代時，除非另外指定，否則其理解為在其否則將帶有氫原子之任何碳原子上取代，以使得取代產生諸如由熟習此項技術者認可之化學穩定化合物。

如本文中所使用之術語"(C_{3-m})環烷基-(C_{1-n})烷基-"(其中n及m均為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂如上文所定義之具有1至n個碳原子之烷基，其自身經如上文所定義之含有3至m個碳原子之環烷基取代。(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-之實例包括(但不限於)環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、1-環丁基乙基、2-環丁基乙基、1-環戊基乙基、2-環戊基乙基、1-環己基乙基及2-環己基乙基。當(C_{3-m})環烷基-(C_{1-n})烷基-經取代時，應瞭解除非另外指定，否則取代基可連接於其環烷基或烷基部分或兩者。

如本文中所使用之術語"芳基"，單獨或與另一基團組合時欲意謂含有6個碳原子之碳環芳族單環基團，其可另外與可

為芳族、飽和或不飽和之第二5或6員碳環基團稠合。芳基包括(但不限於)苯基、二氫茛基、茛基、1-萘基、2-萘基、四氫萘基及二氫萘基。當芳基經取代時，應瞭解除非另外指定，否則取代基可連接於其否則將帶有氫原子之任何碳原子。

如本文中所使用之術語"芳基-(C_{1-n})烷基-"(其中n為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂如上文所定義之具有1至n個碳原子之烷基，其自身經如上文所定義之芳基取代。芳基-(C_{1-n})烷基-之實例包括(但不限於)苯基甲基(苄基)、1-苯基乙基、2-苯基乙基及苯基丙基。當芳基-(C_{1-n})烷基-經取代時，應瞭解除非另外指定，否則取代基可連接於其芳基或烷基部分或兩者。

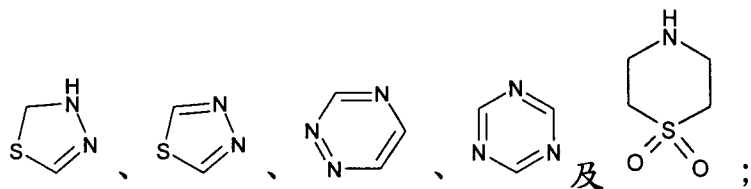
除非另外指定，否則如本文中所使用之術語"**Het**"，單獨或與另一基團組合時欲意謂具有1至4個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之4至7員飽和、不飽和或芳族雜環，或可能時具有1至5個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之7至14員飽和、不飽和或芳族雜多環；其中各N雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結氧原子以形成N-氧化物基團且其中各S雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結一或兩個氧原子以形成基團SO或SO₂。當**Het**經取代時，應瞭解除非另外指定，否則取代基可連接於其否則將帶有氫原子之任何碳原子或雜原子。

如本文中所使用且除非另外指定，否則術語"**Het**-(C_{1-n})烷基-"(其中n為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂如上文

所定義之具有1至n個碳原子之烷基，其自身經如上文所定義之Het取代基取代。Het-(C_{1-n})烷基-之實例包括(但不限於)噻吩基甲基、呋喃基甲基、哌啶基乙基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、喹啉基丙基及其類似基團。當Het-(C_{1-n})烷基-經取代時，應瞭解除非另外指定，否則取代基可連接於其Het或烷基部分或兩者。

如本文中所使用之術語"雜原子"欲意謂O、S或N。

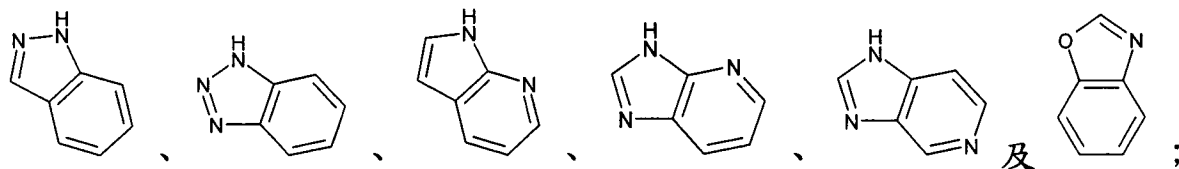
如本文中所使用且除非另外指定，否則術語"雜環"，單獨或與另一基團組合時欲意謂含有1至4個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之4至7員飽和、不飽和或芳族雜環；或藉由自其移除氫原子衍生之單價基團。該等雜環之實例包括(但不限於)氮雜環丁烷、吡咯啉、四氫呋喃、四氫噻吩、噻唑啉、噁唑啉、吡咯、噻吩、呋喃、吡唑、咪唑、異噁唑、噁唑、異噻唑、噻唑、三唑、四唑、哌啶、哌嗪、氮雜環庚三烯、二氮雜環庚三烯、哌喃、1,4-二噁烷、4-嗎啉、4-硫嗎啉、吡啶、吡啶-N-氧化物、噻嗪、吡嗪、嘧啶及以下雜環：



及其飽和、不飽和及芳族衍生物。

如本文中所使用且除非另外指定，否則術語"雜多環"，單獨或與另一基團組合時欲意謂與一或多個其他環(包括碳環、雜環或任何其他環)稠合之如上文所定義的雜環；或藉

由自其移除氫原子衍生之單價基團。該等雜多環之實例包括(但不限於)吡啶、異吡啶、苯并咪唑、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并二噁茂、苯并噻唑、喹啉、異喹啉、嘧啶及以下雜多環：



及其飽和、不飽和及芳族衍生物。

如本文中所使用之術語"鹵基"欲意謂選自氟基、氯基、溴基或碘基之鹵素取代基。

如本文中所使用之術語" (C_{1-n}) 鹵烷基"(其中 n 為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂如上文所定義之具有1至 n 個碳原子之烷基，其中一或多個氫原子各自由鹵基取代基置換。 (C_{1-n}) 鹵烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、氯乙基、二氯乙基、溴甲基、溴乙基、二溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯乙基及二氯乙基。

如本文中可互換使用之術語" $-O-(C_{1-n})$ 烷基"或" (C_{1-n}) 烷氧基"(其中 n 為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂另外與如上文所定義之具有1至 n 個碳原子之烷基鍵結的氧原子。 $-O-(C_{1-n})$ 烷基之實例包括(但不限於)甲氧基(CH_3O-)、乙氧基(CH_3CH_2O-)、丙氧基($CH_3CH_2CH_2O-$)、1-甲基乙氧基(異丙氧基； $(CH_3)_2CH-O-$)及1,1-二甲基乙氧基(第三丁氧基； $(CH_3)_3C-O-$)。當 $-O-(C_{1-n})$ 烷基經取代時，其應理解為在其 (C_{1-n}) 烷基部分上經取代。

如本文中可互換使用之術語"-S-(C_{1-n})烷基"或"(C_{1-n})烷基硫基"(其中n為整數)，單獨或與另一基團組合時欲意謂另外與如上文所定義之具有1至n個碳原子之烷基鍵結的硫原子。-S-(C_{1-n})烷基之實例包括(但不限於)甲基硫基(CH₃S-)、乙基硫基(CH₃CH₂S-)、丙基硫基(CH₃CH₂CH₂S-)、1-甲基乙基硫基(異丙基硫基；(CH₃)₂CH-S-)及1,1-二甲基乙基硫基(第三丁基硫基；(CH₃)₃C-S-)。當-S-(C_{1-n})烷基或其氧化衍生物，諸如-SO-(C_{1-n})烷基或-SO₂-(C_{1-n})烷基經取代時，各自理解為在其(C_{1-n})烷基部分上經取代。

如本文中所使用之術語"側氧基"欲意謂作為取代基由雙鍵連接於碳原子之氧原子(=O)。

如本文中所使用之術語"硫酮基"欲意謂作為取代基由雙鍵連接於碳原子之硫原子(=S)。

如本文中所使用之術語"亞胺基"欲意謂作為取代基由雙鍵連接於碳原子之NH基團(=NH)。

如本文中所使用之術語"氰基"或"CN"欲意謂由參鍵連接於碳原子之氮原子(C≡N)。

如本文中所使用之術語"COOH"欲意謂羧基(-C(=O)-OH)。熟習此項技術者熟知羧基可經官能基等效物取代。涵蓋在本發明中之該等官能基等效物之實例包括(但不限於)酯、鹽胺、鹽亞胺、醯酸、膦酸、磷酸、四唑、三唑、N-鹽基硫鹽胺(RCONHSO₂NR₂)及N-鹽基磺鹽胺(RCONHSO₂R)。

如本文中所使用之術語"官能基等效物"欲意謂可置換具有相似電子、雜化或鍵結性質之另一原子或基團之原子或基

團。

如本文中所使用之術語"保護基"欲意謂可在合成轉變期間使用之保護基，其包括(但不限於)列於Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1981)及其近期版本中之實例，該文獻以引用之方式併入本文。

以下符號 $\text{---}\text{---}\text{---}$ 用於子式中以指示連接於所定義之分子之其餘部分的鍵。

如本文中所使用之術語"其鹽"欲意謂本發明之化合物之任何酸加成鹽及/或鹼加成鹽，包括(但不限於)其醫藥學上可接受之鹽。

如本文中所使用之術語"醫藥學上可接受之鹽"欲意謂在可靠醫學判斷之範疇內，適用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當毒性、刺激、過敏反應等，與合理利益/風險比率相稱，通常具水或油可溶性或可分散性，且有效用於所欲用途的本發明之化合物之鹽。該術語包括醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼加成鹽。適合鹽之清單見於(例如)S.M. Berge等人，J. Pharm. Sci., 1977, 66, 第1-19頁中，其以引用之方式併入本文。

如本文中所使用之術語"醫藥學上可接受之酸加成鹽"欲意謂與以下酸形成之保留游離鹼之生物有效性及性質且不為生物學上或其他方面不良之彼等鹽：無機酸，包括(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、硝酸、磷酸及其類似物；及有機酸，包括(但不限於)乙酸、三氟乙酸、己二酸、抗壞血

酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、丁酸、樟腦酸、樟腦磺酸、肉桂酸、檸檬酸、二葡萄糖酸、乙烷磺酸、麩胺酸、乙醇酸、甘油磷酸、半硫酸、己酸、甲酸、反丁烯二酸、2-羥基乙烷磺酸(羥基乙磺酸)、乳酸、羥基順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、均三甲苯磺酸、甲烷磺酸、萘磺酸、菸鹼酸、2-萘磺酸、乙二酸、雙羥酸、果膠酯酸、苯乙酸、3-苯基丙酸、特戊酸、丙酸、丙酮酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、對甲苯磺酸、十一烷酸及其類似物。

如本文中所使用之術語"醫藥學上可接受之鹼加成鹽"欲意謂與以下鹼形成之保留游離酸之生物有效性及性質且不為生物學上或其他方面不良之彼等鹽：無機鹼，包括(但不限於)氨，或銨或諸如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁及其類似物之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽。尤其較佳為銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽、及鎂鹽。得自醫藥學上可接受之有機無毒鹼之鹽包括(但不限於)第一胺、第二胺及第三胺之鹽，第四胺化合物，經取代胺(包括天然存在之經取代胺)，環狀胺及鹼性離子交換樹脂，諸如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、異丙胺、三丙胺、三丁胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙基胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、海卓胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、四甲銨化合物、四乙銨化合物、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基

嗎啉、二環己胺、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苯羥甲胺、N,N'-二苄基乙二胺、多胺樹脂及其類似物。尤其較佳有機無毒鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺、膽鹼及咖啡鹼。

如本文中所使用之術語"其酯"欲意謂本發明之化合物之任何酯，其中分子之任何-COOH取代基經-COOR取代基置換，其中酯之R部分為形成穩定酯部分之任何含碳基團，包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基，其各自視需要經進一步取代。術語"其酯"包括(但不限於)其醫藥學上可接受之酯。

如本文中所使用之術語"醫藥學上可接受之酯"欲意謂本發明之化合物之酯，其中分子之任何COOH取代基經-COOR取代基置換，其中酯之R部分係選自烷基(包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、丁基)；烷氧基烷基(包括(但不限於)甲氧基甲基)；醯氧基烷基(包括(但不限於)乙醯氧基甲基)；芳基烷基(包括(但不限於)苄基)；芳氧基烷基(包括(但不限於)苯氧基甲基)；及視需要經鹵素取代之芳基(包括(但不限於)苯基)、(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基。其他適合酯可見於Design of Prodrugs, Bundgaard, H.編Elsevier (1985)中，其以引用之方式併入本文。該等醫藥學上可接受之酯當注射至哺乳動物中體內時通常在活體內水解且轉變成本發明之化合物之酸形式。關於上文所述之酯，除非另外規定，否則存在之任何烷基部分較佳含有1至16個碳原子，更佳1至6個碳原子。存在於該等酯中之任何芳

基部分較佳包含苯基。詳言之，酯可為(C₁₋₁₆)烷酯、未經取代之苄酯或經至少一個鹵素、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷氧基、硝基或三氟甲基取代之苄酯。

如本文中所使用之術語"哺乳動物"欲涵蓋人類以及非人類哺乳動物，其易受C型肝炎病毒感染。非人類哺乳動物包括(但不限於)家養動物，諸如牛、豬、馬、犬、貓、兔、大鼠及小鼠；及非家養動物。

如本文中所使用之術語"治療"欲意謂投與本發明之化合物或組合物以減輕或消除C型肝炎疾病之症狀及/或降低患者之病毒負荷。術語"治療"亦涵蓋在個體暴露於病毒之後但在出現疾病之症狀之前，及/或在血液中偵測到病毒之前投與本發明之化合物或組合物以防止出現疾病之症狀及/或防止病毒在血液中達到可偵測含量。

如本文中所使用之術語"抗病毒劑"欲意謂有效抑制病毒在哺乳動物體內形成及/或複製之藥劑，包括(但不限於)干擾病毒在哺乳動物體內形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。

術語"治療有效量"意謂當投與有需要之患者時足以實現化合物適用之疾病病況、病狀或病症之治療的本發明之化合物之量。該量將足以引出研究人員或臨床醫師尋找之組織系統或患者之生物學或醫學反應。構成治療有效量之本發明之化合物的量將視諸如以下因素之因素而變化：化合物及其生物活性、用於投藥之組合物、投藥時間、投藥途徑、化合物之排出速率、治療持續時間、所治療之疾病病況或病症之類型

及其嚴重性、與本發明之化合物組合使用或同時使用之藥物，及患者之年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食。該治療有效量可由一般熟習此項技術者根據自己所擁有之知識、當前技術水平及本揭示案常規確定。

較佳實施例

在以下較佳實施例中，詳細描述本發明之化合物之基團及取代基。

X：

X-A： 在一實施例中，X為O。

X-B： 在另一實施例中，X為S。

如本文中所述之X之任何及每一個別定義可與如本文中所述之 R^2 、 R^{20} 、 R^3 、 R^5 及 R^6 之任何及每一個別定義組合。

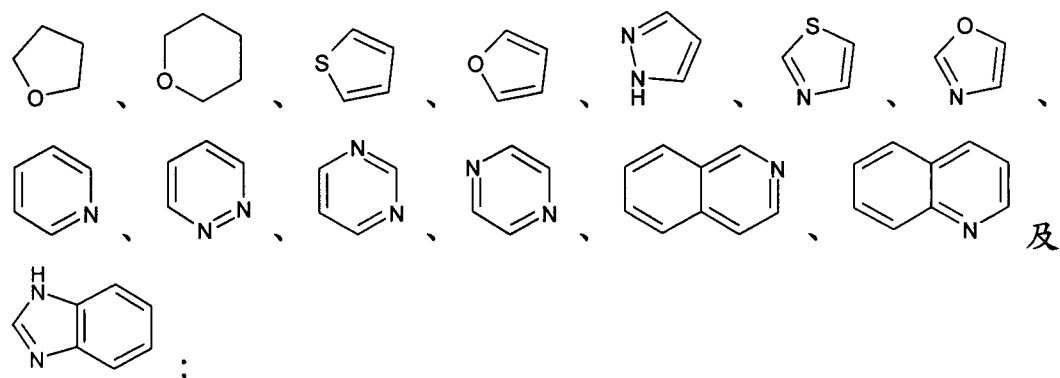
R^2 ：

R^2 -A： 在一實施例中， R^2 為Het或芳基，其視需要經1至5個 R^{20} 取代基取代，其中 R^{20} 係如本文中所定義。

R^2 -B： 在另一實施例中， R^2 為Het，其中Het為含有1至3個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之5或6員雜環，或含有1至3個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之9或10員雙環雜多環；其中Het視需要經1至5個 R^{20} 取代基取代，其中 R^{20} 係如本文中所定義。

R^2 -C： 在另一實施例中， R^2 為Het，其中Het為含有1或2個N雜原子之5或6員芳族雜環，或含有1或2個N雜原子之9或10員雙環雜多環；其中Het視需要經1至3個 R^{20} 取代基取代，其中 R^{20} 係如本文中所定義。

R²-D：在另一實施例中，**R²**為選自以下式之**Het**：



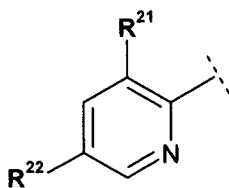
其中**Het**視需要經1至3個**R²⁰**取代基取代，其中**R²⁰**係如本文中所定義。

R²-E：在另一實施例中，**R²**為下式之**Het**：



其中**Het**視需要經1至3個**R²⁰**取代基取代，其中**R²⁰**係如本文中所定義。

R²-F：在另一實施例中，**R²**具有下式：



其中**R²¹**係定義為：

R²¹-A：在該實施例中，**R²¹**係選自H、鹵基、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基及-O-(C₁₋₆)鹵烷基。

R²¹-B：在該實施例中，**R²¹**係選自H、Cl、Br、CH₃、CHF₂、CF₃、環丙基、環丁基及-OCF₃。

R²¹-C：在該實施例中，**R²¹**為H、CHF₂或CF₃。

R²¹-D：在該實施例中，**R²¹**為H或CF₃。

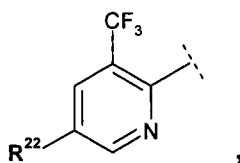
R²¹-E：在該實施例中，**R²¹**為CHF₂或CF₃。

R²¹-F：在該實施例中，**R²¹**為CF₃；

且**R²²**為**R²⁰**，其中**R²⁰**係如本文中所定義。

如本文所述之**R²¹**之任何及每一個別定義可與如本文所述之**X**、**R²⁰**、**R³**、**R⁵**及**R⁶**之任何及每一個別定義組合。

R²-G：在另一實施例中，**R²**為下式之基團：

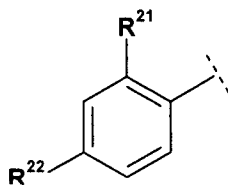


其中**R²²**為**R²⁰**，其中**R²⁰**係如本文中所定義。

R²-H：在另一實施例中，**R²**為萘基或苯基，苯基視需要經1至5個**R²⁰**取代，其中**R²⁰**係如本文中所定義。

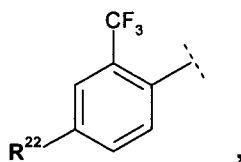
R²-I：在另一實施例中，**R²**為苯基，其視需要經1至3個**R²⁰**取代，其中**R²⁰**係如本文中所定義。

R²-J：在替代實施例中，**R²**為下式之基團：



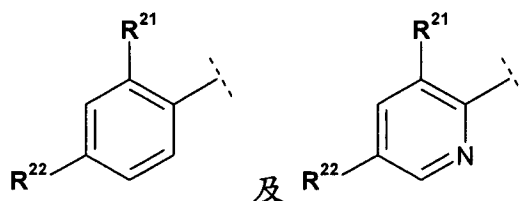
其中**R²¹**及**R²²**係如本文中所定義。

R²-K：在另一實施例中，**R²**為下式之基團：



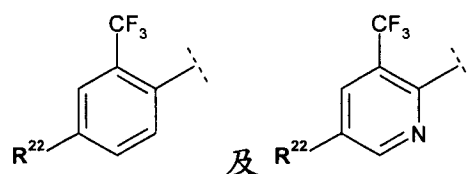
其中 R^{22} 為 R^{20} ，其中 R^{20} 係如本文中所定義。

R^2 -L：在另一替代實施例中， R^2 係選自以下群：



其中 R^{21} 及 R^{22} 係如本文中所定義。

R^2 -M：在另一替代實施例中， R^2 係選自以下群：



其中 R^{22} 係如本文中所定義。

如本文所述之 R^2 之任何及每一個別定義可與如本文所述之 X 、 R^{20} 、 R^3 、 R^5 及 R^6 之任何及每一個別定義組合。

R^{20} -A：

R^{20} -A：在一實施例中， R^{20} 係選自：

- a) 鹵基、氰基或硝基；
- b) R^7 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-O-R^7$ 、 $-O-R^7$ 、 $-S-R^7$ 、 $-SO-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- R^7 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $C(=O)-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $C(=O)-O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $S-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $SO-R^7$ 或 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- SO_2-R^7 ；
其中 R^7 在各情況下獨立地選自 H、 (C_{1-6}) 烷基、

(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、芳基及 **Het**；

其中(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₃₋₇)環烷基及(C₁₋₆)仲烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-(C₁₋₆)烷基、鹵基、-(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、-O-(C₁₋₆)烷基、氰基、COOH、-NH₂、-NH(C₁₋₄)烷基、-NH(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基及-N((C₁₋₄)烷基)₂；且

其中芳基及 **Het**各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

- i) 鹵基、氰基、側氧基、硫酮基、亞胺基、-OH、-O-(C₁₋₆)烷基、-O-(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、-C(=O)-(C₁₋₆)烷基、-SO₂(C₁₋₆)烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₄)烷基、-C(=O)-N((C₁₋₄)烷基)₂、-C(=O)-NH(C₃₋₇)環烷基、-C(=O)-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄)烷基、-N((C₁₋₄)烷基)₂、-NH(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基或-NH-C(=O)(C₁₋₄)烷基；
- ii) (C₁₋₆)烷基，其視需要經-OH、-O-(C₁₋₆)鹵烷基或-O-(C₁₋₆)烷基取代；及
- iii) 芳基或 **Het**，其中芳基及 **Het**各自視需要經鹵基或(C₁₋₆)烷基取代；及

c) $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(=O)-N(R^8)R^9$ 、 $-O-C(=O)-N(R^8)R^9$ 、 $-SO_2-N(R^8)R^9$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-N(R^8)R^9$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-C(=O)-N(R^8)R^9$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-O-C(=O)-N(R^8)R^9$ 或 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-SO_2-N(R^8)R^9$ ；其中 (C_{1-6}) 伸烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $-OH$ 、 $-(C_{1-6})$ 烷基、鹵基、 $-(C_{1-6})$ 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基、氰基、 $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-NH(C_{3-7})$ 環烷基、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})(C_{3-7})$ 環烷基及 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ ；

R^8 在各情況下獨立地選自 H 、 (C_{1-6}) 烷基及 (C_{3-7}) 環烷基；且

R^9 在各情況下獨立地選自

R^7 、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 及 $-C(=O)N(R^8)R^7$ ；其中 R^7 及 R^8 係如上文所定義；

或 R^8 及 R^9 連同其所連接之 N 一起鍵聯形成視需要另外含有1至3個各自獨立地選自 N 、 O 及 S 之雜原子之4至7員雜環，其中各 S 雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結於一或兩個氧原子以形成基團 SO 或 SO_2 ；

其中該雜環視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、鹵基、側氧基、 $-OH$ 、 SH 、 $-O(C_{1-6})$ 烷基、

-S(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)環烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆)烷基、-N((C₁₋₆)烷基)₂、-NH(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷基及-NHC(=O)-(C₁₋₆)烷基。

R²⁰-B：在另一實施例中，**R²⁰**係選自：

- a) 鹵基、氰基或硝基；
- b) **R⁷**、-(C₁₋₆)伸烷基-**R⁷**、-C(=O)-**R⁷**、-O-**R⁷**、-C(=O)-O-**R⁷**、-(C₁₋₆)伸烷基-O-**R⁷**、-S-**R⁷**、-SO₂-**R⁷**、-(C₁₋₆)伸烷基-S-**R⁷**或-(C₁₋₆)伸烷基-SO₂-**R⁷**；

其中 **R⁷** 在各情況下獨立地選自 H、(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、芳基及 **Het**；其中 **Het** 為含有 1 至 4 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 或 6 員雜環，或 **Het** 含有 1 至 4 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 9 或 10 員雜多環；其中各 N 雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以便其另外鍵結氧原子以形成 N-氧化物基團且其中各 S 雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結於一或兩個氧原子以形成基團 SO 或 SO₂；且

其中 (C₁₋₆)烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-O-(C₁₋₆)烷基及 COOH；且

其中芳基及 **Het** 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、氰基、側

氧基、亞胺基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 (C_{1-6}) 烷基及 **Het**，其中 **Het** 為含有 1 至 4 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 或 6 員雜環；及

- c) $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 、 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 或 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ ，其中

R^8 在各情況下獨立地選自 H 及 (C_{1-6}) 烷基；且

R^9 在各情況下獨立地選自

R^7 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^7$ ；其中 R^7 及 R^8 係如上文所定義。

$\text{R}^{20}-\text{C}$ ：在另一實施例中， R^{20} 係選自：

- b) R^7 、 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{O}-\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{S}-\text{R}^7$ 或 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ ；

其中 R^7 在各情況下獨立地選自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基及 **Het**；其中 **Het** 為含有 1 至 4 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 或 6 員雜環，或 **Het** 為含有 1 至 4 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 9 或 10 員雜多環；其中各 N 雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結氧原子以形成 N-氧化物基團且其中各 S 雜原子可獨立地且在

可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結於一或兩個氧原子以形成基團SO或SO₂；且

其中(C₁₋₆)烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-O-(C₁₋₆)烷基及COOH；且

其中芳基及Het各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、氰基、側氧基、亞胺基、-OH、-O-(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄)烷基、-N((C₁₋₄)烷基)₂、-NH-C(=O)(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₆)烷基及Het，其中Het為含有1至4個各自獨立地選自N、O及S之雜原子之5或6員雜環；及

- c) -(C₁₋₆)伸烷基-N(R⁸)R⁹或-(C₁₋₆)伸烷基-C(=O)-N(R⁸)R⁹，其中

R⁸在各情況下獨立地選自H及(C₁₋₆)烷基；且

R⁹在各情況下獨立地選自

R⁷、-O-(C₁₋₆)烷基、-SO₂-R⁷、-C(=O)-R⁷、-C(=O)OR⁷及-C(=O)N(R⁸)R⁷；其中R⁷及R⁸係如上文所定義。

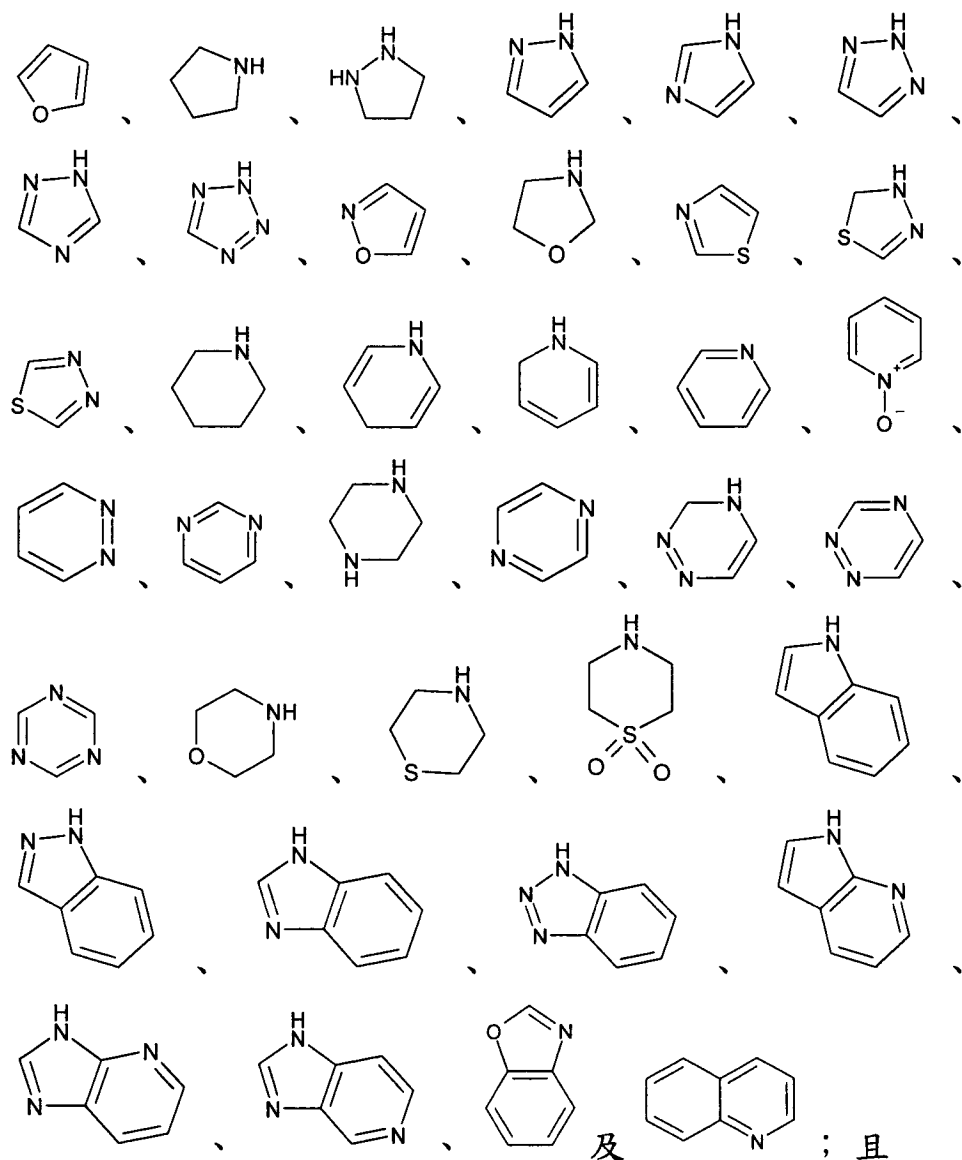
R²⁰-D：在另一實施例中，R²⁰係選自：

- a) 鹵基或氰基；

- b) R⁷、-CH₂-R⁷、-C(=O)-R⁷、-CH₂-O-R⁷、-SO₂-R⁷、-CH₂-S-R⁷或-CH₂-SO₂-R⁷；

其中R⁷在各情況下獨立地選自H、(C₁₋₆)烷基、

(C₂₋₆)烯基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、苯基及Het；其中Het係選自：



其中(C₁₋₆)烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-O-(C₁₋₆)烷基及COOH；且

其中苯基及Het各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、氰基、側氧基、亞胺基、-OH、-O-(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄)烷基、-N((C₁₋₄)烷基)₂、-NH-C(=O)(C₁₋₄)

烷基及(C₁₋₆)烷基；及

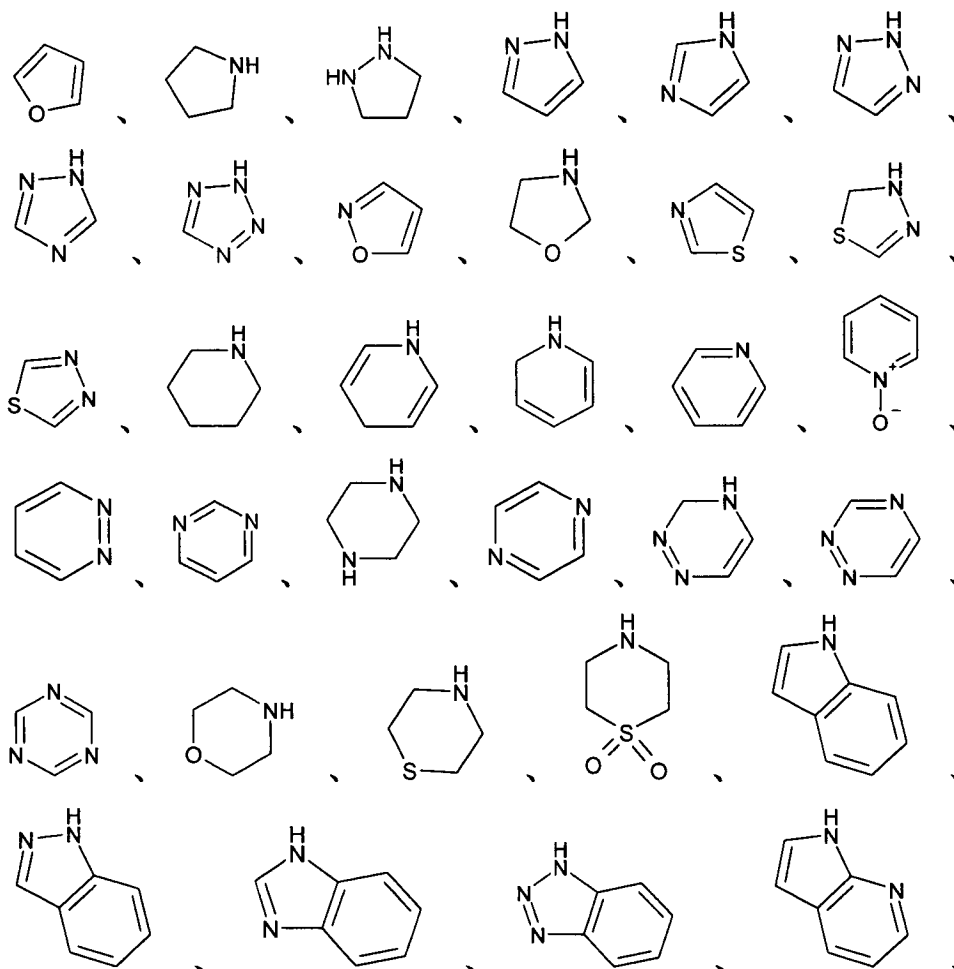
- c) $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ ，其中
 R^8 在各情況下獨立地選自H及(C₁₋₆)烷基；且
 R^9 在各情況下獨立地選自
 R^7 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$
 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^7$ ；其中 R^7 及 R^8 係如上文所定義。

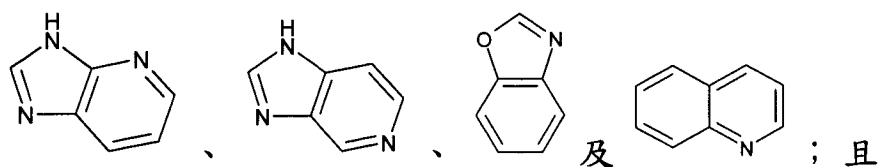
$\text{R}^{20}-\text{E}$ ：在另一實施例中， R^{20} 係選自：

- b) $-(\text{C}_{1-3})$ 伸烷基 $-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_{1-3})$ 伸烷基 $-\text{O}-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_{1-3})$
 伸烷基 $-\text{S}-\text{R}^7$ 或 $-(\text{C}_{1-3})$ 伸烷基 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ ；

其中 R^7 為 **Het**；其中 **Het** 為含有1至4個各自獨立地選自N、O及S之雜原子之5或6員雜環，或 **Het** 為含有1至4個各自獨立地選自N、O及S之雜原子之9或10員雜多環；其中各N雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結氧原子以形成N-氧化物基團且其中各S雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結於一或兩個氧原子以形成基團SO或SO₂；

其中 **Het** 視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、氰基、側氧基、亞胺基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_{3-7})$ 環烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})(\text{C}_{3-7})$ 環烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 (C_{1-6}) 烷基及 **Het**，





其中 **Het** 視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、氰基、側氧基、亞胺基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4}) \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4})$ 烷基及 (C_{1-6}) 烷基；及

c) $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ ，其中

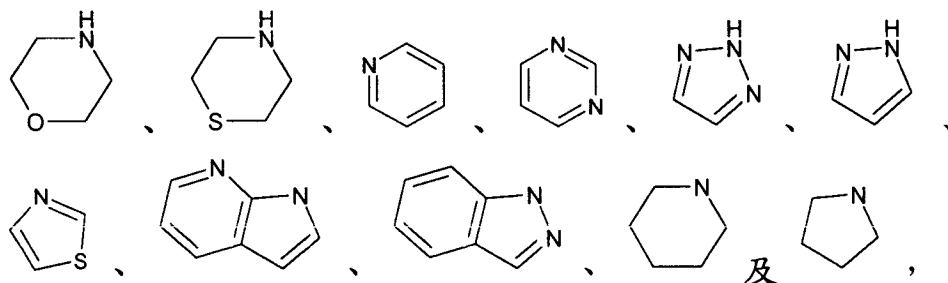
R^8 在各情況下獨立地選自 H 及 (C_{1-6}) 烷基；且

R^9 為 R^7 ，其中 R^7 係如上文所定義。

$\text{R}^{20}-\text{G}$ ：在另一實施例中， R^{20} 係選自：

b) R^7 、 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{O}-\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{S}-\text{R}^7$ 或 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ ；

其中 R^7 在各情況下獨立地選自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基及 **Het**；其中 **Het** 係選自以下群：



其中 (C_{1-6}) 烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自

以下基團之取代基取代：-OH、-O-(C₁₋₆)烷基及COOH；且

其中芳基及 **Het** 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、氰基、側氧基、亞胺基、-OH、-O-(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄)烷基、-N((C₁₋₄)烷基)₂、-NH-C(=O)(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₆)烷基及 **Het**，其中 **Het** 為含有 1 至 4 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 或 6 員雜環；及

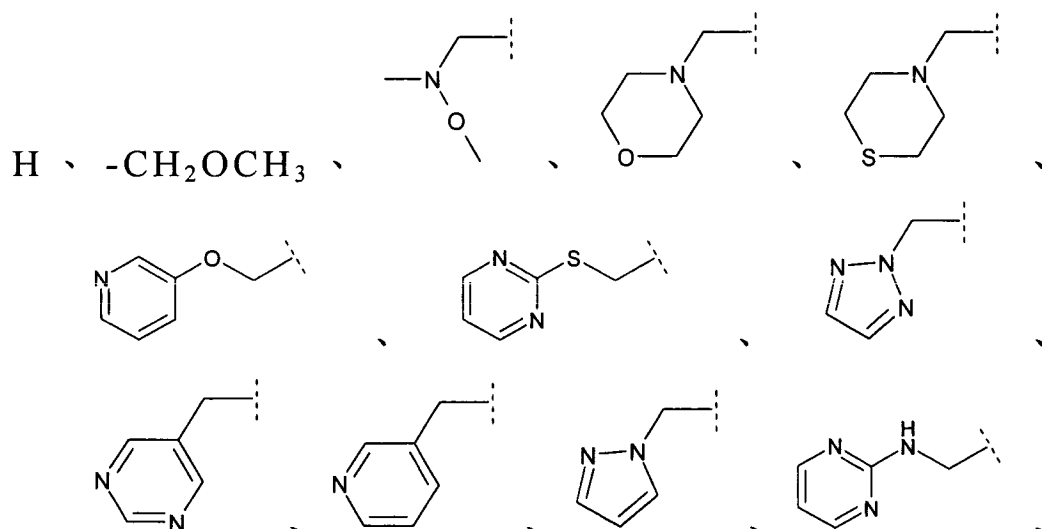
c) -(C₁₋₆)伸烷基 -N(R⁸)R⁹ 或 -(C₁₋₆)伸烷基 -C(=O)-N(R⁸)R⁹，其中

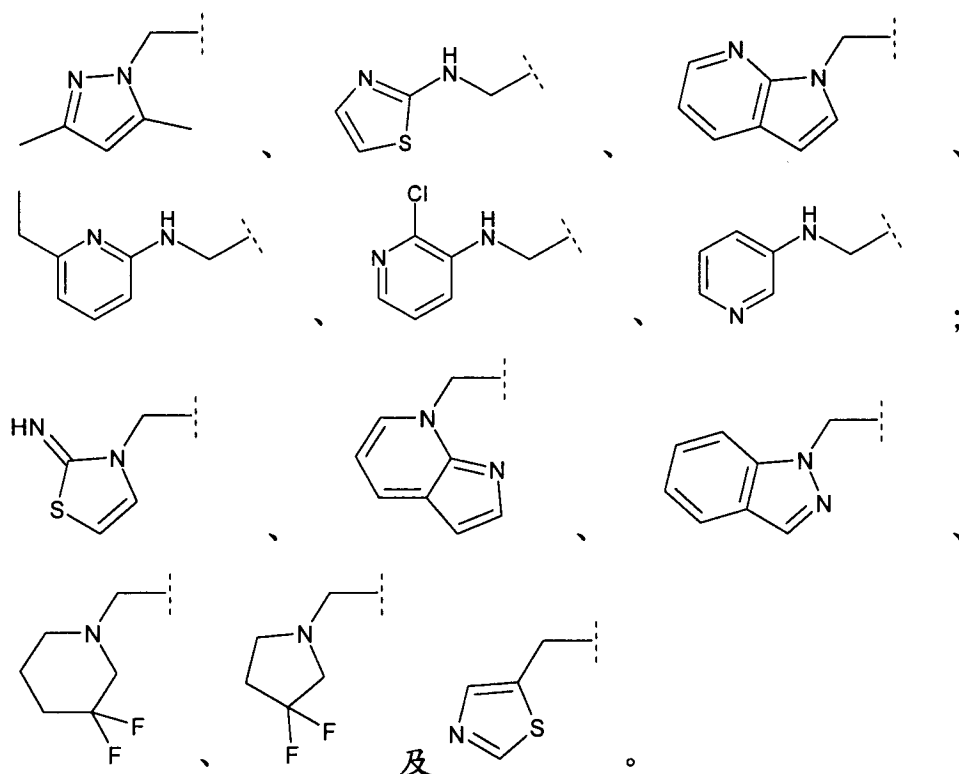
R⁸ 在各情況下獨立地選自 H 及 (C₁₋₆)烷基；且

R⁹ 在各情況下獨立地選自

R⁷、-O-(C₁₋₆)烷基、-SO₂-R⁷、-C(=O)-R⁷、-C(=O)OR⁷ 及 -C(=O)N(R⁸)R⁷；其中 R⁷ 及 R⁸ 係如上文所定義。

R²⁰-H：在另一實施例中，R²⁰ 係選自：





R²⁰-I：在另一實施例中，**R²⁰**係選自：

b) $-(C_{1-3})$ 伸烷基-**R⁷**、 $-(C_{1-3})$ 伸烷基-O-**R⁷**或 $-(C_{1-3})$ 伸烷基-S-**R⁷**；

其中**R⁷**為**Het**；其中**Het**為含有1至3個氮雜原子之5或6員雜環，或**Het**為含有1至4個氮雜原子之9或10員雜多環，其中各N雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結氧原子以形成N-氧化物基團；

其中**Het**視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、亞胺基、-OH、-O-(C₁₋₆)烷基、-O-(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄)烷基、-NH(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)₂、-NH-C(=O)(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₆)烷基及

c) $-(C_{1-3})$ 伸烷基- $N(R^8)R^9$ ，其中

R^8 在各情況下獨立地選自H、 (C_{1-6}) 烷基及 (C_{3-7}) 環烷基；且

R^9 為 R^7 ，其中 R^7 係如上文所定義。

如本文中所述之 R^{20} 之任何及每一個別定義可與如本文中所述之X、 R^2 、 R^3 、 R^5 及 R^6 之任何及每一個別定義組合。

R^3 ：

R^3 -A：在一實施例中， R^3 係選自H、鹵基、CN、 (C_{1-4}) 烷基、-OH、-O- (C_{1-4}) 烷基、-S- (C_{1-4}) 烷基、-NH₂、-NH (C_{1-4}) 烷基、-NH (C_{3-7}) 環烷基、-N $((C_{1-4})$ 烷基) (C_{3-7}) 環烷基及-N $((C_{1-4})$ 烷基)₂。

R^3 -B：在另一實施例中， R^3 係選自H、鹵基、CN、 (C_{1-4}) 烷基、-O- (C_{1-4}) 烷基及-N $((C_{1-4})$ 烷基)₂。

R^3 -C：在另一實施例中， R^3 係選自H、鹵基及CN。

R^3 -D：在另一實施例中， R^3 係選自H、F、Cl及CN。

R^3 -E：在另一實施例中， R^3 係選自H及鹵基。

R^3 -F：在另一實施例中， R^3 係選自H、F及Cl。

R^3 -G：在另一實施例中， R^3 為H或F。

R^3 -H：在另一實施例中， R^3 為H。

如本文中所述之 R^3 之任何及每一個別定義可與如本文中所述之X、 R^{20} 、 R^2 、 R^5 及 R^6 之任何及每一個別定義組合。

R^5 ：

R^5 -A：在一實施例中， R^5 係選自H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{3-7}) 環烷基- (C_{1-6}) 烷基-或Het； (C_{1-6}) 烷基及Het

各自視需要經1至4個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、**Het**、-OH、-COOH、-C(=O)-(C₁₋₆)烷基、-C(=O)-O-(C₁₋₆)烷基、-SO₂(C₁₋₆)烷基及-C(=O)-N(R⁵¹)R⁵²；

其中R⁵¹為H、(C₁₋₆)烷基或(C₃₋₇)環烷基；且

R⁵²為H、(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)環烷基、芳基、**Het**、芳基-(C₁₋₃)烷基-或**Het**-(C₁₋₃)烷基-；

其中(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)環烷基、芳基、**Het**、芳基-(C₁₋₃)烷基-及**Het**-(C₁₋₃)烷基-各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、鹵基、側氧基、-OH、-O(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆)烷基、-N((C₁₋₆)烷基)₂、-NH(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷基及-NHC(=O)-(C₁₋₆)烷基；

其中(C₁₋₆)烷基視需要經OH取代；

或R⁵¹及R⁵²連同其所連接之N一起鍵聯形成視需要另外含有1至3個各自獨立地選自N、O及S之雜原子之4至7員雜環，其中各S雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結於一或兩個氧原子以形成基團SO或SO₂；

其中該雜環視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、鹵基、側氧基、-OH、-O(C₁₋₆)烷基、-NH₂、

-NH(C₁₋₆)烷基、-N((C₁₋₆)烷基)₂、-NH(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷基及-NHC(=O)-(C₁₋₆)烷基；

其中(C₁₋₆)烷基視需要經OH取代。

R⁵-B：在一實施例中，**R⁵**為(C₁₋₆)烷基。

R⁵-C：在另一實施例中，**R⁵**為甲基或1-甲基乙基。

R⁵-D：在另一實施例中，**R⁵**為1-甲基乙基。

R⁵-E：在另一實施例中，**R⁵**為(C₁₋₄)烷基，其經(C₁₋₆)鹵烷基、**Het**、-COOH或-C(=O)-N(**R⁵¹**)**R⁵²**取代，其中**Het**為含有1至4個N雜原子之5或6員雜環，或**Het**為含有1至4個N雜原子之9或10員雙環雜多環；

且其中**R⁵¹**為H或(C₁₋₆)烷基且**R⁵²**係選自H、(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)環烷基、**Het**及**Het**-(C₁₋₃)烷基-；

其中(C₁₋₆)烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-O(C₁₋₆)烷基及-N((C₁₋₆)烷基)₂；

且其中**Het**及**Het**-(C₁₋₃)-烷基之**Het**部分為各自獨立地含有1至3個各自獨立地選自N、O及S之雜原子之5或6員雜環，其中**Het**及**Het**-(C₁₋₃)烷基-各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、側氧基、-OH、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、-(C=O)(C₁₋₆)烷基、-N((C₁₋₆)烷基)₂及-NH(C=O)(C₁₋₆)烷基，

其中(C₁₋₆)烷基視需要經OH取代；

或 R^{51} 及 R^{52} 連同其所連接之 N 一起鍵聯形成視需要另外含有 1 至 3 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環，其中各 S 雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結於一或兩個氧原子以形成基團 SO 或 SO_2 ；

其中該雜環視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、側氧基、-OH、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 $-(C=O)(C_{1-6})$ 烷基、 $-N((C_{1-6})$ 烷基) $_2$ 及 $-NH(C=O)(C_{1-6})$ 烷基，

其中 (C_{1-6}) 烷基視需要經 OH 取代。

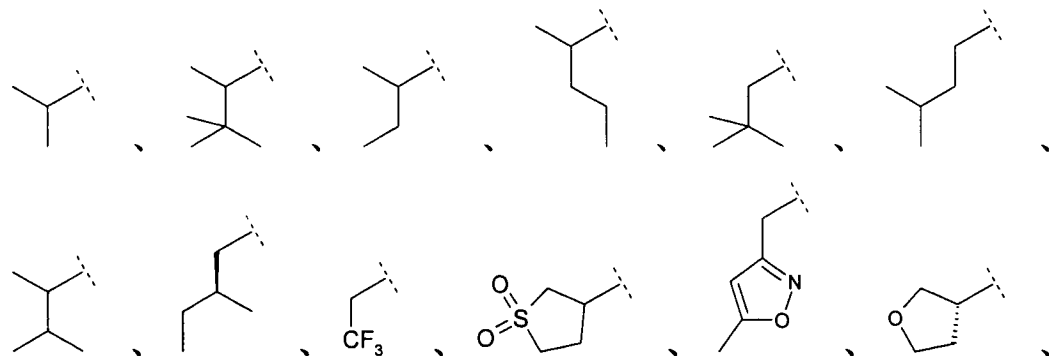
R⁵-F：在另一實施例中， R^5 為 (C_{1-2}) 烷基，其經 (C_{1-6}) 鹵烷基或 **Het** 取代，其中 **Het** 係選自 ；

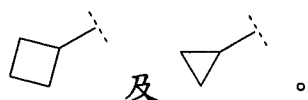
其中 **Het** 視需要經 1 或 2 個選自 (C_{1-4}) 烷基及 $-N((C_{1-4})$ 烷基) $_2$ 之取代基取代。

R⁵-G：在另一實施例中， R^5 為 **Het**、 (C_{3-7}) 環烷基或 (C_{1-6}) 烷基，其視需要經 (C_{1-6}) 鹵烷基取代。

R⁵-H：在另一實施例中， R^5 為環丙基或環丁基。

R⁵-I：在另一實施例中， R^5 係選自：





R⁵-J：在另一實施例中，**R⁵**為**Het**，其視需要經1至2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C₁₋₆)烷基及(C₁₋₆)鹵烷基。

R⁵-K：在另一實施例中，**R⁵**為(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)環烷基、(C₃₋₇)環烷基-(C₁₋₆)烷基-或**Het**；(C₁₋₆)烷基及**Het**各自視需要經1至4個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、**Het**、-OH、-COOH、-C(=O)-(C₁₋₆)烷基、-C(=O)-O-(C₁₋₆)烷基、-SO₂(C₁₋₆)烷基及-C(=O)-N(**R⁵¹**)**R⁵²**；

其中**R⁵¹**為H、(C₁₋₆)烷基或(C₃₋₇)環烷基；且

R⁵²為H、(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)環烷基、芳基、**Het**、芳基-(C₁₋₃)烷基-或**Het**-(C₁₋₃)烷基-；

其中(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)環烷基、芳基、**Het**、芳基-(C₁₋₃)烷基-及**Het**-(C₁₋₃)烷基-各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、鹵基、側氧基、-OH、-O(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆)烷基、-N((C₁₋₆)烷基)₂、-NH(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷基及-NHC(=O)-(C₁₋₆)烷基；

其中(C₁₋₆)烷基視需要經OH取代；

或**R⁵¹**及**R⁵²**連同其所連接之N一起鍵聯形成視需要另

外含有1至3個各自獨立地選自N、O及S之雜原子之4至7員雜環，其中各S雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結於一或兩個氧原子以形成基團SO或SO₂；

其中該雜環視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、鹵基、側氧基、-OH、-O(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆)烷基、-N((C₁₋₆)烷基)₂、-NH(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷基及-NHC(=O)-(C₁₋₆)烷基；

其中(C₁₋₆)烷基視需要經OH取代。

如本文中所述之R⁵之任何及每一個別定義可與如本文中所述之X、R²⁰、R²、R³及R⁶之任何及每一個別定義組合。

R⁶：

R⁶-A： 在一替代實施例中，R⁶為Het，其視需要經1至5個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、-OH、-SH、-O-(C₁₋₄)烷基及-S-(C₁₋₄)烷基。

R⁶-B： 在另一替代實施例中，R⁶為Het，其視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、-OH、(C₁₋₄)烷基及(C₁₋₄)鹵烷基。

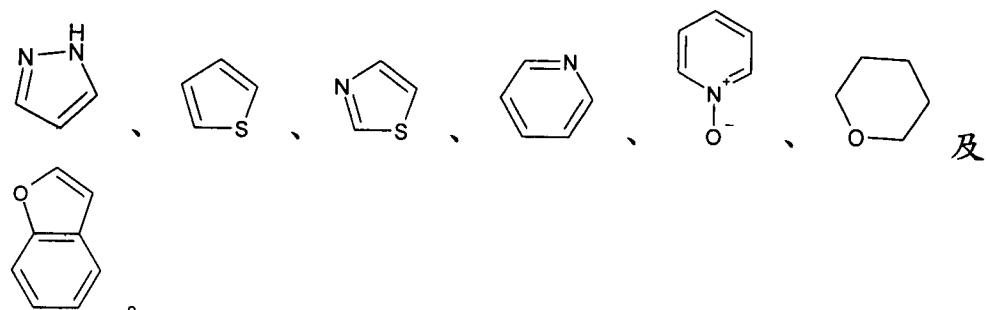
R⁶-C： 在另一替代實施例中，R⁶為Het，其視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：F、Cl、Br、OH及甲基。

•

Figure 10

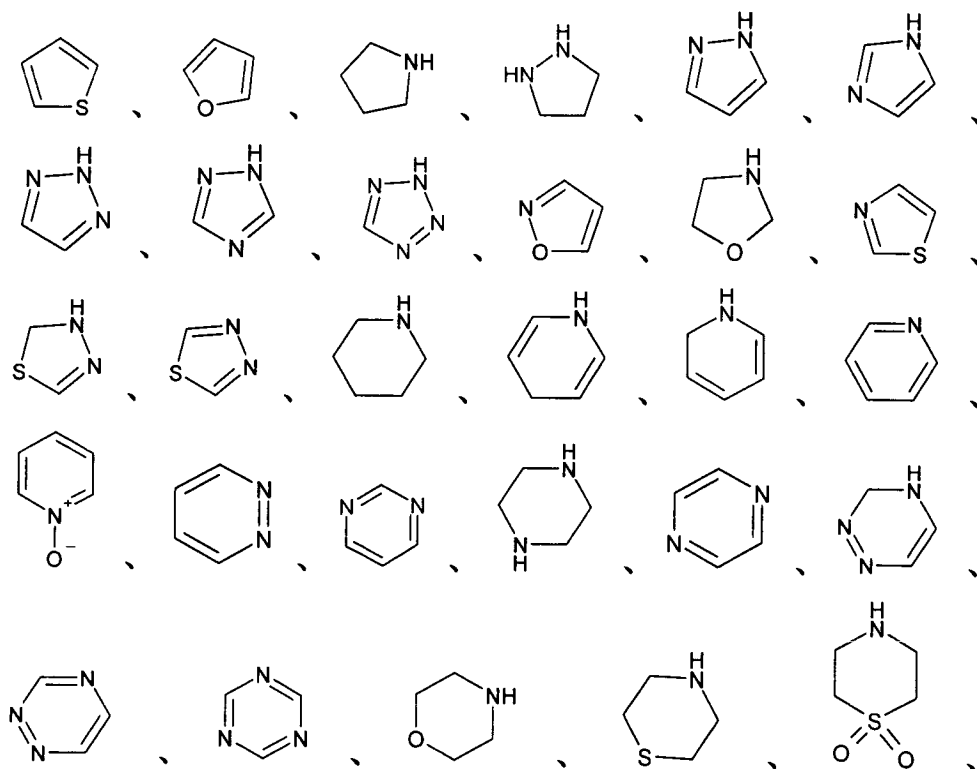
獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、OH、
(C₁₋₆)烷基及(C₁₋₆)鹵烷基。

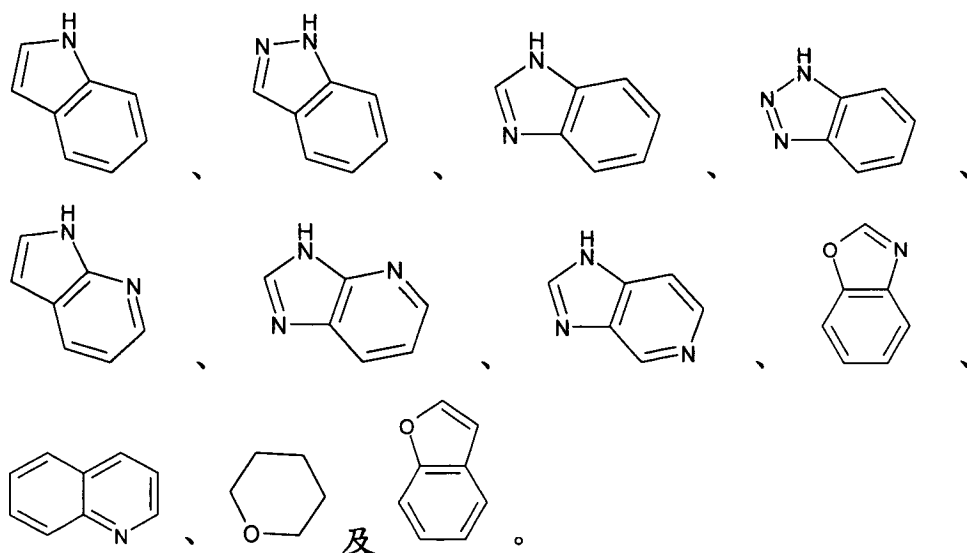
其中 **Het** 係選自：



R^{6-F}：在另一實施例中，**R⁶**為**Het**，其視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、OH、
(C₁₋₄)烷基及(C₁₋₄)鹵烷基。

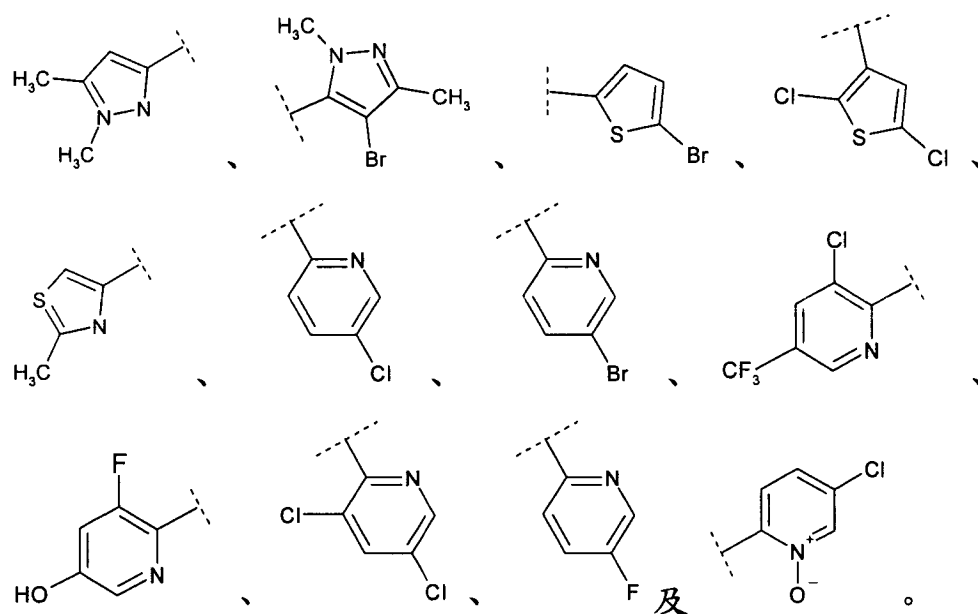
其中 **Het** 係選自：





R^6 -G: 在另一實施例中， R^6 為 **Het**，

其中 **Het** 係選自：

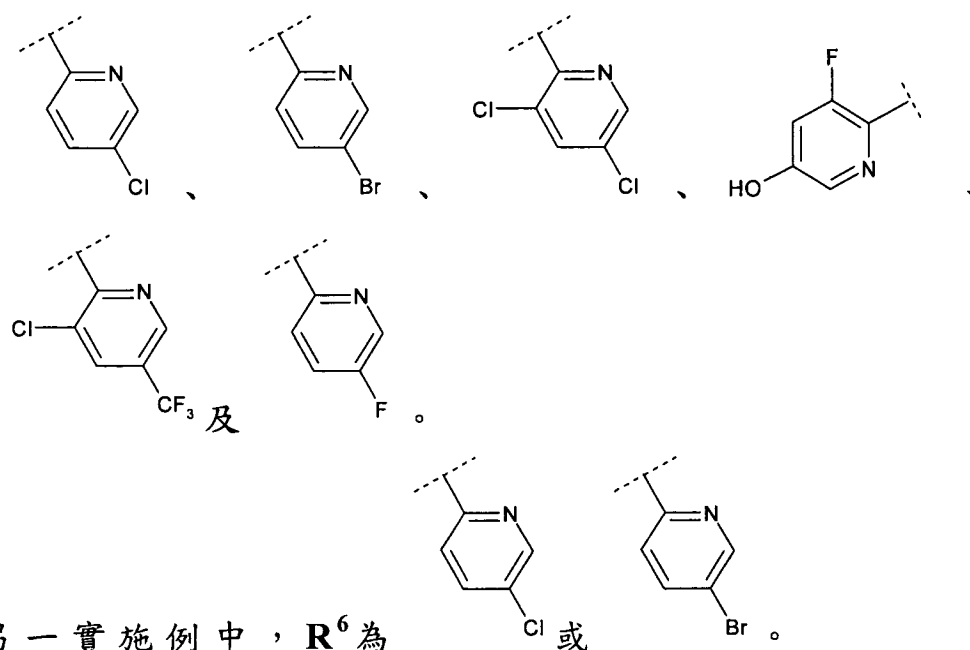


R^6 -H: 在另一實施例中， R^6 為 **Het**，其視需要經1至2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、OH及

(C_{1-6})鹵烷基且其中 **Het** 為 。

R^6 -I: 在另一實施例中， R^6 為 **Het**，

其中 **Het** 係選自：



R⁶-J：在另一實施例中，**R⁶**為

R⁶-K：在另一實施例中，**R⁶**為 **Het**；其視需要經1至5個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、-OH、-SH、-O-(C₁₋₄)烷基、-S-(C₁₋₄)烷基及-N(**R⁸**)**R⁹**；其中**R⁸**係選自H、(C₁₋₆)烷基及(C₃₋₇)環烷基；且**R⁹**為**R⁷**；其中**R⁷**係選自H、(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₂₋₆)炔基、(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、芳基及**Het**；

其中(C₁₋₆)烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：-OH、-O-(C₁₋₆)烷基、氰基、COOH、-NH₂、-NH(C₁₋₄)烷基、-NH(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基及-N((C₁₋₄)烷基)₂；且

其中芳基及**Het**各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、氰基、側氧基、硫酮基、亞胺基、

-OH、-O-(C₁₋₆)烷基、-O-(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、-C(=O)-(C₁₋₆)烷基、-SO₂(C₁₋₆)烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₄)烷基、-C(=O)-N((C₁₋₄)烷基)₂、-C(=O)-NH(C₃₋₇)環烷基、-C(=O)-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄)烷基、-N((C₁₋₄)烷基)₂、-NH(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基或-NH-C(=O)(C₁₋₄)烷基；

ii) (C₁₋₆)烷基，其視需要經-OH、-O-(C₁₋₆)鹵烷基或-O-(C₁₋₆)烷基取代；及

iii) 芳基或 **Het**，其中芳基及 **Het**各自視需要經鹵基或(C₁₋₆)烷基取代；

或 R⁸及 R⁹連同其所連接之N一起鍵聯形成視需要另外含有1至3個各自獨立地選自N、O及S之雜原子之4至7員雜環，其中各S雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結於一或兩個氧原子以形成基團SO或SO₂；

其中該雜環視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)鹵烷基、鹵基、側氧基、-OH、SH、-O(C₁₋₆)烷基、-S(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)環烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆)烷基、-N((C₁₋₆)烷基)₂、-NH(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷基及-NHC(=O)-(C₁₋₆)烷基。

如本文中所述之 R^6 之任何及每一個別定義可與如本文中所述之 X 、 R^2 、 R^{20} 、 R^3 及 R^5 之任何及每一個別定義組合。

本發明之較佳亞類實施例之實例列於下表中，其中各實施例之各取代基係根據上文所述之定義來定義：

實施例	X	R^2	R^{20}	R^3	R^5	R^6
E-1	X-A	R^2 -A	R^{20} -A	R^3 -A	R^5 -A	R^6 -B
E-2	X-A	R^2 -A	R^{20} -E	R^3 -C	R^5 -A	R^6 -H
E-3	X-A	R^2 -A	R^{20} -A	R^3 -A	R^5 -A	R^6 -B
E-4	X-A	R^2 -A	R^{20} -E	R^3 -C	R^5 -A	R^6 -J
E-5	X-A	R^2 -A	R^{20} -A	R^3 -A	R^5 -A	R^6 -J
E-6	X-A	R^2 -A	R^{20} -A	R^3 -C	R^5 -A	R^6 -A
E-7	X-A	R^2 -A	R^{20} -A	R^3 -A	R^5 -C	R^6 -I
E-8	X-A	R^2 -B	R^{20} -E	R^3 -A	R^5 -A	R^6 -A
E-9	X-A	R^2 -B	R^{20} -G	R^3 -A	R^5 -A	R^6 -J
E-10	X-A	R^2 -B	R^{20} -A	R^3 -C	R^5 -A	R^6 -J
E-11	X-A	R^2 -B	R^{20} -A	R^3 -A	R^5 -D	R^6 -A
E-12	X-A	R^2 -F	R^{20} -E	R^3 -C	R^5 -G	R^6 -B
E-13	X-A	R^2 -F	R^{20} -E	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -J
E-14	X-A	R^2 -F	R^{20} -A	R^3 -C	R^5 -D	R^6 -A
E-15	X-A	R^2 -G	R^{20} -E	R^3 -C	R^5 -G	R^6 -B
E-16	X-A	R^2 -G	R^{20} -E	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -J
E-17	X-A	R^2 -G	R^{20} -A	R^3 -C	R^5 -D	R^6 -A
E-18	X-A	R^2 -J	R^{20} -E	R^3 -C	R^5 -G	R^6 -B
E-19	X-A	R^2 -J	R^{20} -E	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -J
E-20	X-A	R^2 -J	R^{20} -A	R^3 -C	R^5 -D	R^6 -A
E-21	X-A	R^2 -K	R^{20} -E	R^3 -C	R^5 -G	R^6 -B
E-22	X-A	R^2 -K	R^{20} -E	R^3 -A	R^5 -G	R^6 -J
E-23	X-A	R^2 -K	R^{20} -A	R^3 -C	R^5 -D	R^6 -A
E-24	X-A	R^2 -L	R^{20} -A	R^3 -A	R^5 -A	R^6 -A
E-25	X-A	R^2 -L	R^{20} -C	R^3 -A	R^5 -A	R^6 -A
E-26	X-A	R^2 -L	R^{20} -C	R^3 -G	R^5 -G	R^6 -B

實施例	X	R ²	R ²⁰	R ³	R ⁵	R ⁶
E-27	X-A	R ² -L	R ²⁰ -D	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -J
E-28	X-A	R ² -L	R ²⁰ -D	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -A
E-29	X-A	R ² -L	R ²⁰ -C	R ³ -B	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-30	X-A	R ² -L	R ²⁰ -D	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -A
E-31	X-A	R ² -L	R ²⁰ -C	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-32	X-A	R ² -L	R ²⁰ -A	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -J
E-33	X-A	R ² -L	R ²⁰ -C	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -H
E-34	X-A	R ² -M	R ²⁰ -A	R ³ -A	R ⁵ -A	R ⁶ -A
E-35	X-A	R ² -M	R ²⁰ -C	R ³ -A	R ⁵ -A	R ⁶ -A
E-36	X-A	R ² -M	R ²⁰ -C	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-37	X-A	R ² -M	R ²⁰ -D	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -J
E-38	X-A	R ² -M	R ²⁰ -D	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -A
E-39	X-A	R ² -M	R ²⁰ -C	R ³ -B	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-40	X-A	R ² -M	R ²⁰ -D	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -A
E-41	X-A	R ² -M	R ²⁰ -C	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-42	X-A	R ² -M	R ²⁰ -A	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -J
E-43	X-A	R ² -M	R ²⁰ -C	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -H
E-44	X-A	R ² -C	R ²⁰ -A	R ³ -F	R ⁵ -G	R ⁶ -D
E-45	X-A	R ² -C	R ²⁰ -C	R ³ -G	R ⁵ -C	R ⁶ -C
E-46	X-A	R ² -C	R ²⁰ -C	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-47	X-A	R ² -C	R ²⁰ -A	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -J
E-48	X-A	R ² -C	R ²⁰ -C	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -H
E-49	X-A	R ² -C	R ²⁰ -G	R ³ -H	R ⁵ -H	R ⁶ -E
E-50	X-A	R ² -C	R ²⁰ -H	R ³ -H	R ⁵ -A	R ⁶ -G
E-51	X-A	R ² -C	R ²⁰ -J	R ³ -F	R ⁵ -I	R ⁶ -D
E-52	X-A	R ² -C	R ²⁰ -J	R ³ -D	R ⁵ -J	R ⁶ -B
E-53	X-A	R ² -D	R ²⁰ -D	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -J
E-54	X-A	R ² -D	R ²⁰ -D	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -A
E-55	X-A	R ² -D	R ²⁰ -C	R ³ -B	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-56	X-A	R ² -D	R ²⁰ -I	R ³ -H	R ⁵ -H	R ⁶ -B
E-57	X-A	R ² -D	R ²⁰ -G	R ³ -E	R ⁵ -J	R ⁶ -G
E-58	X-A	R ² -D	R ²⁰ -B	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -D

實施例	X	R ²	R ²⁰	R ³	R ⁵	R ⁶
E-59	X-A	R ² -D	R ²⁰ -D	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -J
E-60	X-A	R ² -D	R ²⁰ -D	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -C
E-61	X-A	R ² -D	R ²⁰ -C	R ³ -A	R ⁵ -H	R ⁶ -C
E-62	X-A	R ² -D	R ²⁰ -A	R ³ -C	R ⁵ -A	R ⁶ -F
E-63	X-A	R ² -D	R ²⁰ -C	R ³ -F	R ⁵ -J	R ⁶ -B
E-64	X-A	R ² -D	R ²⁰ -C	R ³ -E	R ⁵ -D	R ⁶ -A
E-65	X-A	R ² -E	R ²⁰ -C	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -H
E-66	X-A	R ² -E	R ²⁰ -C	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-67	X-A	R ² -E	R ²⁰ -D	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -J
E-68	X-A	R ² -E	R ²⁰ -D	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -A
E-69	X-A	R ² -E	R ²⁰ -C	R ³ -B	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-70	X-A	R ² -E	R ²⁰ -D	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -A
E-71	X-A	R ² -E	R ²⁰ -C	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-72	X-A	R ² -H	R ²⁰ -A	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -J
E-73	X-A	R ² -H	R ²⁰ -C	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -H
E-74	X-A	R ² -H	R ²⁰ -G	R ³ -H	R ⁵ -H	R ⁶ -E
E-75	X-A	R ² -H	R ²⁰ -H	R ³ -H	R ⁵ -A	R ⁶ -G
E-76	X-A	R ² -H	R ²⁰ -J	R ³ -F	R ⁵ -I	R ⁶ -D
E-77	X-A	R ² -H	R ²⁰ -J	R ³ -D	R ⁵ -J	R ⁶ -B
E-78	X-A	R ² -I	R ²⁰ -C	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -H
E-79	X-A	R ² -I	R ²⁰ -C	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-80	X-A	R ² -I	R ²⁰ -D	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -J
E-81	X-A	R ² -I	R ²⁰ -D	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -A
E-82	X-A	R ² -I	R ²⁰ -C	R ³ -B	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-83	X-A	R ² -I	R ²⁰ -D	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -A
E-84	X-A	R ² -I	R ²⁰ -A	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -J
E-85	X-A	R ² -I	R ²⁰ -C	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -H
E-86	X-B	R ² -A	R ²⁰ -A	R ³ -A	R ⁵ -A	R ⁶ -B
E-87	X-B	R ² -A	R ²⁰ -E	R ³ -C	R ⁵ -A	R ⁶ -H
E-88	X-B	R ² -A	R ²⁰ -A	R ³ -A	R ⁵ -A	R ⁶ -B
E-89	X-B	R ² -A	R ²⁰ -E	R ³ -C	R ⁵ -A	R ⁶ -J
E-90	X-B	R ² -F	R ²⁰ -E	R ³ -C	R ⁵ -G	R ⁶ -B

實施例	X	R ²	R ²⁰	R ³	R ⁵	R ⁶
E-91	X-B	R ² -F	R ²⁰ -E	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -J
E-92	X-B	R ² -F	R ²⁰ -A	R ³ -C	R ⁵ -D	R ⁶ -A
E-93	X-B	R ² -G	R ²⁰ -E	R ³ -C	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-94	X-B	R ² -G	R ²⁰ -E	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -J
E-95	X-B	R ² -G	R ²⁰ -A	R ³ -C	R ⁵ -D	R ⁶ -A
E-96	X-B	R ² -J	R ²⁰ -E	R ³ -C	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-97	X-B	R ² -J	R ²⁰ -E	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -J
E-98	X-B	R ² -J	R ²⁰ -A	R ³ -C	R ⁵ -D	R ⁶ -A
E-99	X-B	R ² -K	R ²⁰ -E	R ³ -C	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-100	X-B	R ² -K	R ²⁰ -E	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -J
E-101	X-B	R ² -K	R ²⁰ -A	R ³ -C	R ⁵ -D	R ⁶ -A
E-102	X-B	R ² -L	R ²⁰ -C	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-103	X-B	R ² -L	R ²⁰ -D	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -J
E-104	X-B	R ² -L	R ²⁰ -D	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -A
E-105	X-B	R ² -L	R ²⁰ -C	R ³ -B	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-106	X-B	R ² -L	R ²⁰ -D	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -A
E-107	X-B	R ² -L	R ²⁰ -C	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-108	X-B	R ² -L	R ²⁰ -A	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -J
E-109	X-B	R ² -L	R ²⁰ -C	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -H
E-110	X-B	R ² -M	R ²⁰ -C	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-111	X-B	R ² -M	R ²⁰ -D	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -J
E-112	X-B	R ² -M	R ²⁰ -D	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -A
E-113	X-B	R ² -M	R ²⁰ -C	R ³ -B	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-114	X-B	R ² -M	R ²⁰ -D	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -A
E-115	X-B	R ² -M	R ²⁰ -C	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-116	X-B	R ² -M	R ²⁰ -A	R ³ -G	R ⁵ -G	R ⁶ -J
E-117	X-B	R ² -M	R ²⁰ -C	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -H

本發明之最佳化合物之實例為以下表1及2中所列之各個單一化合物。

一般而言，除非在化合物名稱或結構中明確指定示特定立

體化學或異構形式，否則涵蓋所有互變異構及異構形式及其混合物，例如個別幾何異構體、立體異構體、滯轉異構體、對映異構體、非對映異構體、外消旋物、立體異構體之外消旋或非外消旋混合物、非對映異構體之混合物或化學結構或化合物之任何上述形式之混合物。

此項技術中熟知化合物之生物學及藥理學活性對化合物之立體化學敏感。因此，舉例而言，對映異構體常常顯示明顯不同之生物活性，包括藥物動力學性質(包括新陳代謝、蛋白質結合及其類似物)及藥理學性質(包括所顯示活性之類型、活性程度、毒性及其類似物)之差異。因此，熟習此項技術者應瞭解，當一種對映異構體相對於另一種對映異構體呈富集含量時或當與另一對映異構體分離時，可能更具活性或可能顯示有益效應。另外，熟習此項技術者將自本揭示案及此項技術中之知識知道如何分離、富集或選擇性製備本發明之化合物之對映異構體。

例如對映異構體及非對映異構體之純立體異構體或具有所要對映異構過量(ee)或對映異構純度之混合物之製法可藉由熟習此項技術者所知之(a)分離或解析對映異構體，或(b)對映異構選擇性合成或其組合的許多方法中之一或多種方法來完成。該等解析方法通常依賴於對掌性識別且包括(例如)使用對掌性固定相之層析法、對映異構選擇性主體-客體複合、使用對掌性助劑之解析或合成、對映異構選擇性合成、酶促及非酶促動力學解析或自發對映異構選擇性結晶。該等方法通常揭示於 Chiral Separation Techniques: A Practical

Approach(第2版), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000 ; T.E. Beesley 及 R.P.W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999 ; 及 Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000 中, 該等文獻以引用之方式併入本文。另外有同樣熟知用於定量對映異構過量或純度之方法, 例如 GC、HPLC、CE 或 NMR 及絕對組態及構形之判別, 例如 CD、ORD、X射線結晶學或 NMR。

本發明之化合物為 C 型肝炎病毒 NS5B RNA 依賴性 RNA 聚合酶之抑制劑且因此可用以抑制 C 型肝炎病毒 RNA 之複製。

本發明之化合物亦可用作實驗室試劑或研究試劑。舉例而言, 本發明之化合物可用作驗證檢定之陽性對照, 該等檢定包括(但不限於)基於代用細胞之檢定及活體外或活體內病毒複製檢定。

本發明之化合物亦可用作探針以研究 C 型肝炎病毒 NS5B 聚合酶, 包括(但不限於)聚合酶之作用機制、在各種條件下因聚合酶而經歷之構形改變及與結合聚合酶或以其他方式與聚合酶相互作用之實體的相互作用。

用作探針之本發明之化合物可經允許直接或間接識別該化合物以使其可被偵測、量測及定量之標籤來標記。所涵蓋的供本發明之化合物使用之標籤包括(但不限於)螢光標籤、化學發光標籤、比色標籤、酶促標記、放射性同位素、親和力標記及光反應性基團。

用作探針之本發明之化合物亦可經親和力標記物標記, 該親和力標記物對受體之強親和力可用以自溶液提取配位體所

連接之實體。親和力標記物包括(但不限於)生物素或其衍生物、組胺酸多肽、聚精胺酸、葡哌喃聚醣部分或可由特異性抗體識別之指定抗原決定基。

另外，用作探針之本發明之化合物可經光反應性基團標記，該光反應性基團經光活化之後由惰性基團轉變成反應性物質，諸如自由基。光反應性基團包括(但不限於)諸如二苯甲酮及疊氮基之光親和力標籤。

另外，本發明之化合物可用以治療或預防物質之病毒污染且因此降低接觸該等物質(例如血液、組織、外科器具及衣服、實驗室器具及衣服，及血液收集設備及材料)之實驗室人員或醫務人員或患者之病毒感染之風險。

醫藥組合物

本發明之化合物可作為醫藥組合物投與需要治療C型肝炎病毒感染之哺乳動物，該醫藥組合物包含治療有效量之本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯；及一或多種慣用無毒醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。組合物之特定調配係由化合物之溶解度及化學性質、所選投藥途徑及標準醫藥實踐確定。本發明之醫藥組合物可經口或全身投與。

對經口投藥而言，化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯可調配成任何經口可接受之劑型，包括(但不限於)水性懸浮液及溶液、膠囊、粉末、糖漿、酏劑或錠劑。對全身性投藥，包括(但不限於)藉由皮下、皮內、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內及病灶內注射或輸液技術之投藥而言，較佳使用化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯於醫藥

學上可接受之無菌水性媒劑中的溶液。

醫藥學上可接受之載劑、佐劑、媒劑、賦形劑及添加劑以及調配用於各種投藥模式之醫藥組合物之方法為熟習此項技術者所熟知且描述於醫藥文章中，諸如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第 21 版，Lippincott Williams & Wilkins, 2005；及 L.V. Allen, N.G. Popovich 及 H.C. Ansel, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第 8 版，Lippincott Williams & Wilkins, 2004 中，其以引用之方式併入本文。

所投與之劑量將視已知因素而變化，該等因素包括(但不限於)所用特定化合物之活性及藥效特徵及其投藥模式、時間及途徑；接受者之年齡、飲食、性別、體重及一般健康狀態；症狀之性質及程度；感染之嚴重性及時程；並行治療之種類；治療頻率；所要作用；及治療醫師之判斷。一般而言，化合物最理想地以將通常提供抗病毒有效結果而不引起任何不利或有害副作用之劑量含量來投與。

可預期活性成分之每日劑量為每公斤體重約 0.01 至約 200 毫克，較佳劑量為約 0.1 至約 50 mg/kg。通常，本發明之醫藥組合物將每天投與約 1 至約 5 次或者，以連續輸液方式投與。該投藥可用作慢性或急性療法。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療主體及特定投藥模式而變化。典型製劑將含有約 5% 至約 95% 活性化合物 (w/w)。較佳地，該等製劑含有約 20% 至約 80% 活性化合物。

組合療法

涵蓋本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯與至少一種額外抗病毒劑共同投與的組合療法。額外藥劑可與本發明之化合物組合以產生單一劑型。或者，該等額外藥劑可作為多個劑型之部分同時或依序獨立投與。

當本發明之醫藥組合物包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯及一或多種額外抗病毒劑之組合時，化合物及額外藥劑應以單一療法方案中通常所投與之劑量之約10至100%之間且更佳約10與80%之間的劑量含量存在。在本發明之化合物與額外抗病毒劑之間的協同相互作用狀況下，組合中之任何或所有活性劑之劑量可比單一療法方案中通常所投與之劑量小。

涵蓋適用於該組合療法之抗病毒劑包括有效抑制病毒在哺乳動物體內形成及/或複製之藥劑(化合物或生物劑)，包括(但不限於)干擾病毒在哺乳動物體內形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。該等藥劑可選自另一抗HCV劑；HIV抑制劑；HAV抑制劑；及HBV抑制劑。

其他抗HCV劑包括有效用於減少或預防C型肝炎相關症狀或疾病之進程之彼等藥劑。該等藥劑包括(但不限於)免疫調節劑、HCV NS3蛋白酶之抑制劑、HCV聚合酶之其他抑制劑、HCV生命週期中之另一標靶之抑制劑及其他抗HCV劑，包括(但不限於)病毒唑、金剛胺、左旋韋林(levovirin)及偉拉咪定(viramidine)。

免疫調節劑包括有效增強或強化哺乳動物之免疫系統反應之彼等藥劑(化合物或生物劑)。免疫調節劑包括(但不限於)

肌苷單磷酸脫氫酶抑制劑，諸如 VX-497(美瑞美潑地 (merimepodib)，Vertex Pharmaceuticals)、I類干擾素、II類干擾素、一致干擾素、脫唾液酸干擾素、聚乙二醇化干擾素，及結合干擾素，包括(但不限於)與包括(但不限於)人白蛋白之其他蛋白質結合之干擾素。I類干擾素為全部結合I型受體之干擾素群，包括天然及合成產生之I類干擾素，而II類干擾素全部結合II型受體。I類干擾素之實例包括(但不限於) α -干擾素、 β -干擾素、 δ -干擾素、 ω -干擾素及 τ -干擾素，而II類干擾素之實例包括(但不限於) γ -干擾素。

HCV NS3蛋白酶之抑制劑包括有效抑制HCV NS3蛋白酶在哺乳動物體內之功能之藥劑(化合物或生物劑)。HCV NS3蛋白酶之抑制劑包括(但不限於)WO 99/07733、WO 99/07734、WO 00/09558、WO 00/09543、WO 00/59929、WO 03/064416、WO 03/064455、WO 03/064456、WO 2004/030670、WO 2004/037855、WO 2004/039833、WO 2004/101602、WO 2004/101605、WO 2004/103996、WO 2005/028501、WO 2005/070955、WO 2006/000085、WO 2006/007700、WO 2006/007708、WO 2007/009227(全部屬於Boehringer Ingelheim)、WO 02/060926、WO 03/053349、WO 03/099274、WO 03/099316、WO 2004/032827、WO 2004/043339、WO 2004/094452、WO 2005/046712、WO 2005/051410、WO 2005/054430(全部屬於BMS)、WO 2004/072243、WO 2004/093798、WO 2004/113365、WO 2005/010029(全部屬於Enanta)、WO 2005/037214(Intermune)、

WO 01/77113 、 WO 01/81325 、 WO 02/08187 、 WO 02/08198 、 WO 02/08244 、 WO 02/08256 、 WO 02/48172 、 WO 03/062228 、 WO 03/062265 、 WO 2005/021584 、 WO 2005/030796 、 WO 2005/058821 、 WO 2005/051980 、 WO 2005/085197 、 WO 2005/085242 、 WO 2005/085275 、 WO 2005/087721 、 WO 2005/087725 、 WO 2005/087730 、 WO 2005/087731 、 WO 2005/107745及WO 2005/113581(全部屬於 Schering) 、 WO 2006/119061 、 WO 2007/016441 、 WO 2007/015855 、 WO 2007/015787(全部屬於Merck)中所述之彼等化合物；及候選VX-950、ITMN-191及SCH-503034。

HCV聚合酶之抑制劑包括有效抑制HCV聚合酶之功能之藥劑(化合物或生物劑)。該等抑制劑包括(但不限於)HCV NS5B聚合酶之非核苷及核苷抑制劑。HCV聚合酶之抑制劑之實例包括(但不限於)WO 02/04425 、 WO 03/007945 、 WO 03/010140 、 WO 03/010141 、 WO 2004/064925 、 WO 2004/065367 、 WO 2005/080388 、 WO 2006/007693 、 WO 2007/019674 、 WO 2007/087717(全部屬於Boehringer Ingelheim)、WO 01/47883(Japan Tobacco)、WO 03/000254 (Japan Tobacco)、WO 03/026587(BMS)、WO 2004/087714 (IRBM)、WO 2005/012288(Genelabs)、WO 2005/014543 (Japan Tobacco)、WO 2005/049622(Japan Tobacco)、及WO 2005/121132(Shionogi)、WO 2005/080399(Japan Tobacco)、WO 2006/052013(Japan Tobacco)、WO 2006/119646(Virochem Pharma)、WO 2007/039146(SmithKline Beecham)、WO

2005/021568(Biota)、WO 2006/094347(Biota)中所述之彼等化合物及候選HCV 796(ViroPharma/Wyeth)、R-1626、R-1656及R-7128(Roche)、NM 283(Idenix/Novartis)、VCH-759(Virochem)、GSK625433(GSK)、GS9190(Gilead)、MK-608(Merck)及PF868554(Pfizer)。

HCV生命週期中之另一標靶之抑制劑包括並非藉由抑制HCV NS3蛋白酶或HCV聚合酶之功能而有效抑制HCV之形成及/或複製之藥劑(化合物或生物劑)。該等藥劑可干擾HCV之形成及/或複製所必需之宿主或HCV病毒機制。HCV生命週期中之另一標靶之抑制劑包括(但不限於)侵入抑制劑，抑制選自解螺旋酶、NS2/3蛋白酶及內部核糖體進入位點(IRES)之標靶之藥劑及干擾包括(但不限於)NS5A蛋白及NS4B蛋白之其他病毒標靶之功能的藥劑。

患者可能經C型肝炎病毒及一或多種其他病毒共同感染，該等其他病毒包括(但不限於)人類免疫缺陷性病毒(HIV)、肝炎A病毒(HAV)及肝炎B病毒(HBV)。因此，亦涵蓋藉由共同投與本發明之化合物與HIV抑制劑、HAV抑制劑及HBV抑制劑中之至少一者來治療該等共同感染之組合療法。

HIV抑制劑包括有效抑制HIV之形成及/或複製之藥劑(化合物或生物劑)。其包括(但不限於)干擾HIV在哺乳動物體內形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。HIV抑制劑包括(但不限於)：

- NRTI(核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑；包括(但不限於)齊多夫定(zidovudine)、去羥基苷(didanosine)、紮西他濱

(zalcitabine)、司他夫定(stavudine)、拉米夫定錠(lamivudine)、恩曲他賓(emtricitabine)、阿巴卡韋(abacavir)及替諾福弗(tenofovir))；

- NNRTI(非核苷逆轉錄酶抑制劑；包括(但不限於)奈韋拉平(nevirapine)、地拉韋啉(delavirdine)、依法韋侖(efavirenz)、伊他韋林(etravirine)、利匹韋林(rilpivirine)及BILR 355)；
- 蛋白酶抑制劑(包括(但不限於)利托那韋(ritonavir)、替拉那韋(tipranavir)、沙喹那韋(saquinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、茆地那韋(indinavir)、安普那韋(amprenavir)、福沙那韋(fosamprenavir)、阿紫那韋(atazanavir)、洛匹那韋(lopinavir)、地瑞拉韋(darunavir)及貝卡那韋(brecanavir))；
- 侵入抑制劑，包括(但不限於)
 - CCR5拮抗劑(包括(但不限於)瑪拉韋洛(maraviroc)(UK-427,857)及TAK-652)，
 - CXCR4拮抗劑(包括(但不限於)AMD-11070)，
 - 融合抑制劑(包括(但不限於)恩夫韋地(enfuvirtide)(T-20))及
 - 其他(包括(但不限於)BMS-488043)；
- 整合酶抑制劑(包括(但不限於)MK-0518、c-1605、BMS-538158及GS 9137)；
- TAT抑制劑；
- 成熟抑制劑(包括(但不限於)貝韋立馬(bevirimat)(PA-

457))；及

- 免疫調節劑(包括(但不限於)左旋咪唑(levamisole))。

HAV抑制劑包括有效抑制HAV之形成及/或複製之藥劑(化合物或生物劑)。其包括(但不限於)干擾HAV在哺乳動物體內形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。HAV抑制劑包括(但不限於)肝炎A疫苗。

HBV抑制劑包括有效抑制HBV在哺乳動物體內形成及/或複製之藥劑(化合物或生物劑)。其包括(但不限於)干擾HBV在哺乳動物體內形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。HBV抑制劑包括(但不限於)抑制HBV病毒DNA聚合酶及HBV疫苗之藥劑。

因此，根據一實施例，本發明之醫藥組合物另外包含治療有效量之一或多種抗病毒劑。

另一實施例提供本發明之醫藥組合物，其中一或多種抗病毒劑包含至少一種其他抗HCV藥劑。

根據本發明之醫藥組合物之一更特定實施例，至少一種其他抗HCV藥劑包含至少一種免疫調節劑。

根據本發明之醫藥組合物之另一更特定實施例，至少一種其他抗HCV藥劑包含至少一種其他HCV聚合酶之其他抑制劑。

根據本發明之醫藥組合物之另一更特定實施例，至少一種其他抗HCV藥劑包含至少一種HCV NS3蛋白酶之抑制劑。

根據本發明之醫藥組合物之另一更特定實施例，至少一種其他抗HCV藥劑包含至少一種HCV生命週期中之另一標靶之

抑制劑。

本文中引用之所有文獻如同其每一者個別地併入一般以引用的方式併入本發明中。另外，應瞭解，在本發明之上述教示中，熟習此項技術者可對本發明作出某些改變或修改，且該等等效物將仍在本申請案之隨附申請專利範圍所界定之本發明的範疇內。

實例

本發明之其他特徵經由以下非限制性實例將變得明顯，該等非限制性實例舉例說明本發明之原理。如熟習此項技術者所熟知，反應係在必要時保護反應組分避免空氣或水份之惰性蒙氣(包括(但不限於)氮氣或氬氣)中執行。溫度係以攝氏溫度(°C)給出。除非另外說明，否則溶液百分比及比率表示體積與體積關係。急驟層析係根據W.C. Still等人，J. Org. Chem., (1978), 43, 2923之程序在矽膠(SiO₂)上進行。質譜分析係使用電噴霧質譜分析法來記錄。combiflash純化係使用Isco Combiflash(管柱濾筒SiO₂)來執行。製備HPLC係在標準條件下，使用SunFire™ Prep C18 OBD 5 μM逆相管柱，19×50 mm及使用0.1% TFA/乙腈及0.1% TFA/水作為溶劑之線性梯度(20至98%)來進行。適用時，將化合物分離為TFA鹽。分析HPLC係在標準條件下，使用Combiscreen™ ODS-AQ C18逆相管柱，YMC，50×4.6 mm i.d.，5 μM，在220 nm下120Å，用如下表中所述之線性梯度(溶劑A為於H₂O中之0.06% TFA；溶劑B為於CH₃CN中之0.06% TFA)溶離來進行：

時間(min)	流速(mL/min)	溶劑A (%)	溶劑B (%)
0	3.0	95	5
0.5	3.0	95	5
6.0	3.0	50	50
10.5	3.5	0	100

本文中所用之縮寫或符號包括：

Ac：乙醯基；

AcOH：乙酸；

Bn：苄基(苯基甲基)；

Bu：丁基；

n-BuLi：正丁基鋰；

m-CPBA：間氯過苯甲酸；

DBU：1,8-二氮二環[5.4.0]十一-7-烯

DCE：二氯乙烷；

DCM：二氯甲烷；

DIAD：偶氮二甲酸二異丙酯；

DMAP：4-二甲基氨基吡啶；

DMF：*N,N*-二甲基甲醯胺；

DMSO：二甲亞砜；

EC₅₀：50%有效濃度；

EDTA：乙二胺四乙酸；

Et：乙基；

Et₃N：三乙胺；

Et₂O：乙醚；

EtOAc：乙酸乙酯；

EtOH：乙醇；

HPLC：高效液相層析法；

Hex：己烷；

IC₅₀：50%抑制濃度；

LC-MS：液相層析-質譜分析法；

ⁱPr或i-Pr：1-甲基乙基(異丙基)；

Me：甲基；

MeCN：乙腈；

MeI：碘甲烷；

MeOH：甲醇；

MS：質譜分析法；

NaHB(OAc)₃：三乙醯氧基硼氫化鈉；

NIS：N-碘琥珀醯胺；

NLIN：非線性；

NMO：N-甲基嗎啉N-氧化物；

NMR：核磁共振光譜法；

Ph：苯基；

Pr：丙基；

RT：室溫(大致18℃至25℃)；

SAS：小角度散射；

SPA：閃爍接近檢定；

TCEP：參(2-羧乙基)膦鹽酸鹽；

第三丁基：1,1-二甲基乙基；

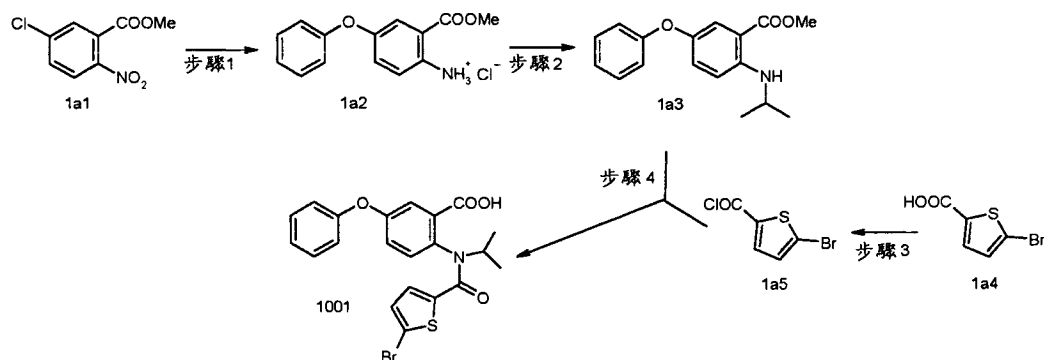
TFA：三氟乙酸；

THF：四氫呋喃；

TLC：薄層層析法。

實例 1A

製備化合物 1001



步驟 1a：

向苯酚 (5.0 g, 53 mmol) 及 甲基-5-氯-2-硝基苯甲酸酯 **1a1** (7.6 g, 35 mmol) 於 DMSO (20 mL) 中之混合物中添加無水 K_2CO_3 (7.3 g, 53 mmol)。將混合物加熱至 $90^\circ C$ 且攪拌 6 小時。將混合物稀釋於水中，隨後用 EtOAc 萃取 ($\times 2$)。將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓濃縮。

步驟 1b：

將粗二芳基醚稀釋於 MeOH 中且添加 10% $Pd(OH)_2/C$ (0.3 g)。容器用 H_2 淨化，隨後在 1 atm 之 H_2 下攪拌隔夜。將混合物經由矽藻土墊過濾，隨後真空濃縮。向粗苯胺於無水 Et_2O (150 mL) 中之混合物中緩慢添加 HCl (1 M 乙醚溶液, 150 mL)。藉由過濾收集所得固體鹽酸鹽 **1a2** 且將其用過量乙醚洗滌且乾燥。

步驟 2：

參考文獻：Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849。

向苯胺鹽酸鹽 **1a2** (268 mg, 0.96 mmol) 於無水 DCE (5 mL) 中之混合物中添加 2-甲氧基丙稀 (0.37 mL, 3.8 mmol) 接著添加 $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (407 mg, 1.9 mmol)。在室溫下，將混合物攪拌隔夜，隨後在 EtOAc 中稀釋且用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌。將有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾，隨後減壓濃縮。對所得殘餘物進行急驟層析以分離異丙基苯胺 **1a3**。

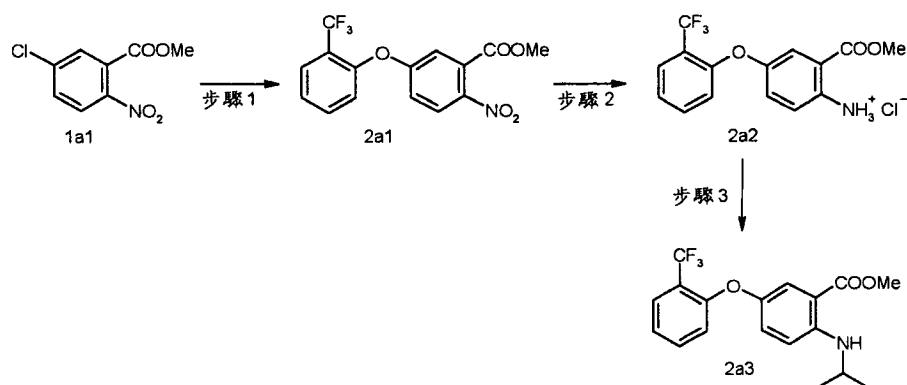
步驟 3：

向 5-溴-2-噻吩甲酸 **1a4** (56 mg, 0.27 mmol) 及無水 CH_2Cl_2 (400 mL) 之混合物中添加一滴無水 DMF，接著添加 $(\text{COCl})_2$ (2.0 M 於 DCM 中, 0.34 mL, 0.68 mmol)。在 RT 下將混合物攪拌 20 分鐘，之後減壓濃縮以產生粗酸氯化物 **1a5**。

步驟 4：

將粗酸氯化物 **1a5** 稀釋於無水吡啶 (1 mL) 中且添加 *i*-Pr-苯胺 **1a3** (50 mg, 0.18 mmol)。在 RT 下將混合物攪拌隔夜。添加 NaOH 水溶液 (10 N, 180 μL , 1.8 mmol) 及水 (180 μL) 且在 RT 下將混合物攪拌隔夜。將混合物稀釋於 EtOAc 中且用 1N HCl 及鹽水洗滌。將有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。在 Et_2O 及己烷中濕磨殘餘物以提供化合物 **1001**。

實例 2A**製備中間體 2a3**

**步驟 1：**

如實例 1A 步驟 1a 中所述，執行 2-三氟甲基苯酚與甲基-5-氯-2-硝基苯甲酸酯 **1a1** 之間的 S_NAr 反應以形成二芳基醚 **2a1**。

步驟 2：

向硝基芳烴 **2a1** (780 mg, 2.3 mmol) 於 MeOH (20 mL) 及 AcOH (6 mL) 中之混合物中添加鐵粉 (1.3 g, 23 mmol)。在 85°C 下將混合物攪拌 30 分鐘，之後在 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液之間分溶。將水層分離且再次用 EtOAc 萃取。用水及鹽水洗滌經組合之有機萃取物。將有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾，且隨後減壓濃縮。

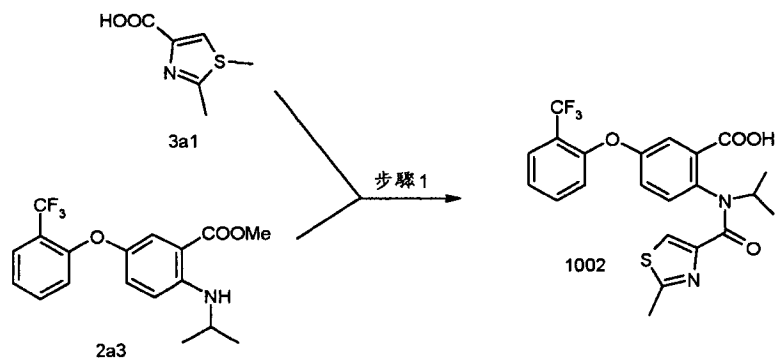
向粗苯胺於 Et_2O 及己烷中之混合物中添加 HCl (1.0 M 乙醚溶液, 6 mL, 6 mmol)。藉由過濾收集所得固體鹽酸鹽 **2a2** 且將其用過量乙醚洗滌且乾燥。

步驟 3：

如實例 1A 步驟 2 中所述，執行還原胺化以形成 *i*-Pr-苯胺 **2a3**。

實例 3A**方法 A**

製備化合物1002

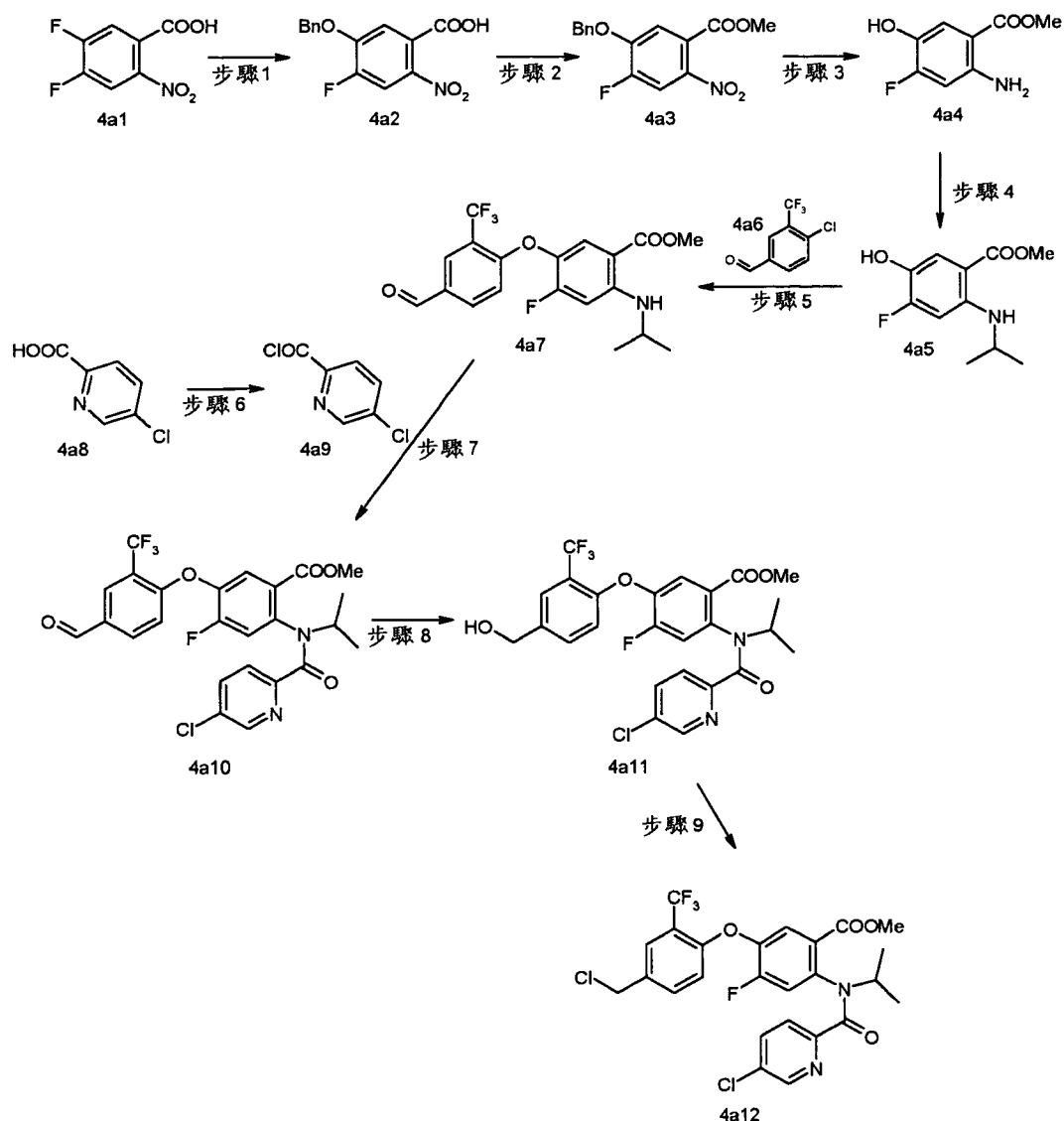


步驟1a：

向2-甲基-4-噻唑甲酸**3a1**(27 mg, 0.17 mmol)及無水DCE(1 mL)之混合物中添加三碳醯氯(22 mg, 0.08 mmol)及2,4,6-三甲基吡啶(100 μ L)及*i*-Pr-苯胺**2a3**(35 mg, 0.10 mmol)。在80°C下，在J-Kem®回轉式震盪器(300 rpm)上，將混合物攪動隔夜。使用Savant™ speed-vac減壓濃縮混合物。將殘餘物溶解於EtOAc中且用飽和NaHCO₃水溶液($\times 2$)及鹽水洗滌。減壓移除溶劑。將殘餘物溶解於DMSO中，隨後添加NaOH水溶液(10 N, 50 μ L, 0.5 mmol)及水(180 μ L)，且在RT下，在J-Kem®回轉式震盪器(300 rpm)上將混合物攪動隔夜。將混合物用AcOH(200 μ L)酸化，隨後注射至製備HPLC上以分離化合物**1002**。

實例4A

製備中間體4a12



步驟 1：

在氫氣下，將4,5-二氟-2-硝基苯甲酸**4a1**(73 g, 359 mmol)與無水THF(2 L)組合。添加苄醇(80.8 mL, 800 mmol)且將混合物急冷至0°C。逐滴添加雙(三甲基矽烷基)鹽胺鈉(1.0 M於THF中, 800 mL, 800 mmol)。攪拌一小時後，將混合物在飽和NH₄Cl水溶液與EtOAc之間分溶。收集有機相且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮混合物。將所得固體**4a2**用冷EtOAc洗滌且乾燥。

步驟 2：

將羧酸 **4a2** (112.8 g, 384 mmol) 與無水 DMF (2 L) 組合。添加碳酸鉀 (108.1 g, 775 mmol) 且將混合物急冷至 0°C。逐滴添加碘甲烷 (110 g, 775 mmol) 且 2 小時後，藉由添加飽和 NH₄Cl 水溶液來中止反應。用 EtOAc 萃取水溶液 (×2)。隨後，將經組合之有機萃取物用水及鹽水洗滌，之後用 MgSO₄ 乾燥。移除溶劑產生甲酯 **4a3**。

步驟 3：

在 Parr 高壓容器中，將苄基醚 **4a3** (56.7 g, 186 mmol) 與 MeOH (300 mL) 及 EtOAc (300 mL) 組合。用 Ar 將溶液脫氣，隨後添加皮爾曼氏觸媒 (Pearlman's catalyst) (6 g)。向高壓容器中饋入 30 psi H₂ 且在 RT 下攪拌隔夜。過濾混合物，且真空移除溶劑。用己烷濕磨殘餘物以得到酚 **4a4**。

步驟 4：

參考文獻：Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849。

向酚 **4a4** (5.00 g, 27 mmol) 及 DCM (200 mL) 之混合物中添加 HCl (1.0 M 乙醚溶液, 27 mL, 27 mmol)。在環境溫度下攪拌 5 分鐘後，添加 2-甲氧基丙稀 (3.8 mL, 40 mmol)，接著添加 NaHB(OAc)₃ (11.4 g, 54 mmol)。將混合物攪拌 2 小時。將反應混合物稀釋於 EtOAc 中且用飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌。將有機相用 MgSO₄ 乾燥且隨後過濾。將矽膠添加至溶液中，隨後減壓移除溶劑。藉由 combiflash (5 至 30% EtOAc/Hex 梯度) 純化矽膠乾式填充之化合物以分離 *i*-Pr-苯胺

4a5。

步驟5：

在實例1步驟1a中所述之條件下，執行*i*-Pr-苯胺**4a5**與氯芳烴**4a6**之間的偶合。藉由急驟層析純化粗產物以得到二芳基醚**4a7**。

步驟6：

使用實例1A步驟3中所述之方案執行酸**4a8**至酸氯化物**4a9**之轉化。

步驟7：

將二芳基醚**4a7**(4.96 g, 11.7 mmol)與DCM(60 mL)及無水吡啶(5.7 mL, 70.3 mmol)組合。經由套管將該混合物轉移至酸氯化物**4a9**及DCM(60 mL)之混合物中。最終，添加DMAP(0.29 g, 2.3 mmol)且在回流下將混合物攪拌20小時。用水、0.5 N HCl及鹽水洗滌反應混合物。將有機相用MgSO₄乾燥，且過濾，接著減壓移除溶劑。藉由急驟層析純化粗產物以分離醯胺**4a10**。

步驟8：

向醯胺**4a10**(1.96 g, 3.6 mmol)於MeOH(20 mL)中之混合物中添加NaBH₄(0.27 g, 7.3 mmol)。在RT下，在Ar下將混合物攪拌隔夜。將混合物稀釋於EtOAc(100 mL)中且用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，接著經MgSO₄乾燥。過濾及濃縮得到醇**4a11**，其未經純化即加以使用。

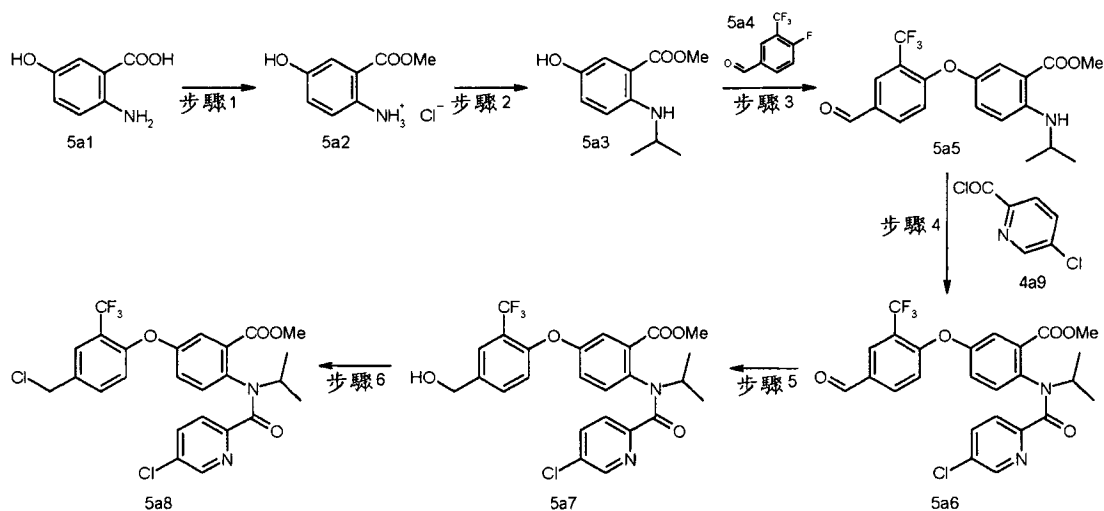
步驟9：

向醇**4a11**(1.97 g, 3.6 mmol)於無水DCM(50 mL)及無水

DMF(1 mL)中之混合物中逐滴添加 SOCl_2 (0.86 g, 7.4 mmol)。在 RT 下，將混合物攪拌 1 小時。將混合物稀釋於 EtOAc(100 mL)中且用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，隨後經 MgSO_4 乾燥。過濾及真空濃縮後，回收苄基氯 **4a12**。

實例 5A

製備中間體 5a8



步驟 1：

向 5-羥基鄰胺基苯甲酸 **5a1**(400 g, 2.6 mol)於 MeOH(4 L)中之混合物中添加 SOCl_2 (380 mL, 5.2 mol)。將混合物加熱至回流且攪拌隔夜，之後添加另一部分 SOCl_2 (190 mL)。將混合物回流 3 小時，隨後使其冷卻至 RT。將混合物稀釋於 MeCN(6 L)中。將混合物急冷至 10°C 且攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集所得固體 **5a2** 且用 MeCN 洗滌。

步驟 2：

如實例 1A 步驟 2 中所述，將 *i*-Pr 基團引入苯胺鹽酸鹽 **5a2** 中以產生 **5a3**。

步驟 3：

在實例 1A 步驟 1a 中所述之條件下執行酚 **5a3** 與 氟芳烴 **5a4** 之間的偶合。藉由急驟層析純化粗產物以得到二芳基醚 **5a5**。

步驟 4：

在實例 4A 步驟 7 中所述之條件下執行二芳基醚 **5a5** 與 酸氯化物 **4a9** 之間的偶合以形成 醯胺 **5a6**。

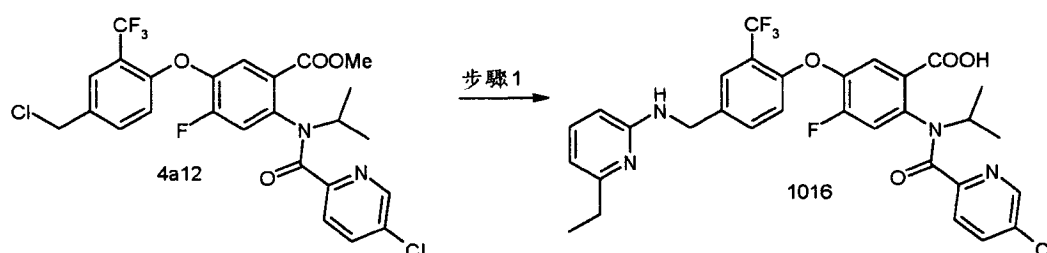
步驟 5 及 6：

使用實例 4A 步驟 8 及 9 中所述之方案執行 醯胺 **5a6** 至 醇 **5a7** 隨後至 苄基氯 **5a8** 之轉化。藉由急驟層析純化最終產物 **5a8**。

實例 6A

方法 B

製備化合物 1016



步驟 1：

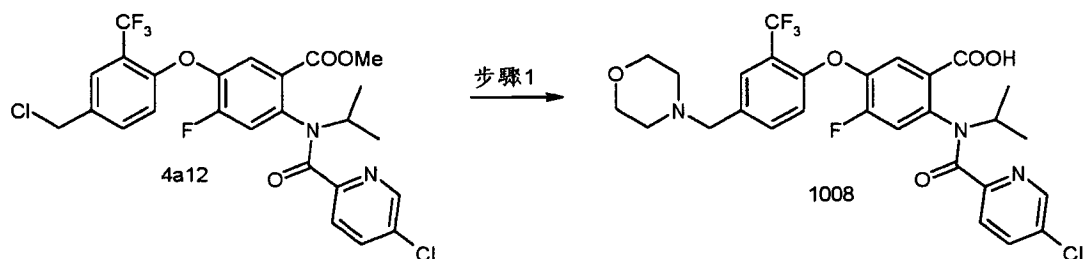
在 70℃ 下，在 J-Kem® 回轉式震盪器 (300 rpm) 上，將 苄基氯 **4a12** (56 mg, 0.1 mmol)、2-胺基-6-乙基吡啶 (18 mg, 0.15 mmol)、Cs₂CO₃ (50 mg, 0.15 mmol)、KI (6 mg, 0.04 mmol) 及 MgSO₄ (70 mg, 0.58 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之混合物攪動隔夜。將混合物冷卻至環境溫度，過濾且用 DMSO (0.5 mL) 洗滌。添加 NaOH 水溶液 (5 N, 0.2 mL, 1.0 mmol) 且在 RT 下，在 Bohdan 回轉式震盪器 (300 rpm) 上將混合物攪動 2 小

時。將混合物用 AcOH 酸化，隨後藉由製備 HPLC 純化以分離化合物 **1016**。

實例 7A

方法 C

製備化合物 **1008**

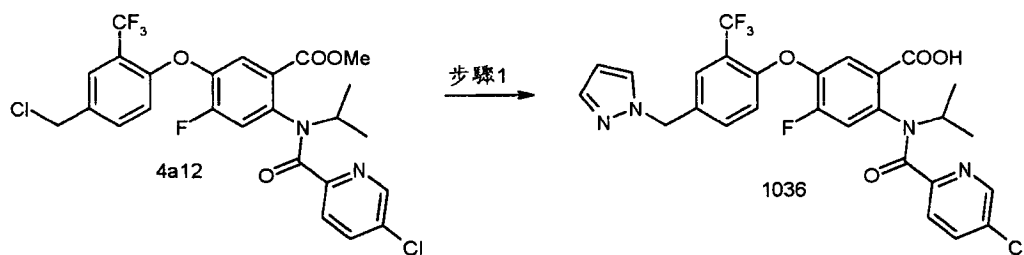


步驟 1：

在 70°C 下，在 J-Kem® 回轉式震盪器 (300 rpm) 上，將中間體 **4a12** (56 mg, 0.1 mmol)、嗎啉 (13 mg, 0.15 mmol) 及 Et_3N (0.025 mL, 0.18 mmol) 於 THF (2 mL) 中之混合物攪動隔夜。使用 Savant™ speed-vac 減壓濃縮混合物，且隨後將其溶解於 DMSO (1 mL) 中。添加 NaOH 水溶液 (5 N, 0.2 mL, 1.0 mmol) 且在 RT 下，在 Bohdan™ 回轉式震盪器 (300 rpm) 上將混合物攪動 2 小時。將混合物用 AcOH 酸化，且藉由製備 HPLC 純化以分離化合物 **1008**。

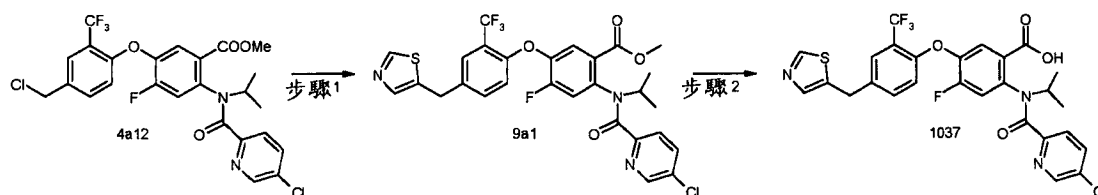
實例 8A

製備化合物 **1036**



步驟 1：

將苺基氯 **4a12** (40 mg, 0.07 mmol)、吡啶 (5 mg, 0.07 mmol)、 K_2CO_3 (33 mg, 0.24 mmol)、KI (4 mg, 0.02 mmol) 於丙酮 (1 mL) 中之混合物加熱至 $70^\circ C$ 且攪拌 2 小時。濃縮混合物且將殘餘物溶解於 DMSO (1 mL) 中。添加 NaOH 水溶液 (2.5 N, 0.4 mL, 1.0 mmol) 且將混合物加熱至 $50^\circ C$ 且攪拌約 1 小時。將混合物用 AcOH 酸化，隨後藉由製備 HPLC 純化以分離化合物 **1036**。

實例 9A**方法 D****製備化合物 1037****步驟 1：**

向苺基氯 **4a12** (84 mg, 0.15 mmol) 於無水 DMF (2 mL) 中之脫氣 (N_2) 混合物中添加 5-三丁基錫烷基噻唑 (126 mg, 0.34 mmol) 及 $(Ph_3P)_4Pd(0)$ (17 mg, 0.02 mmol)。在微波中，在 $120^\circ C$ 下，將混合物加熱約 20 分鐘。將混合物稀釋於 EtOAc (50 mL) 中且用水及鹽水洗滌。將有機相經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且減壓移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析 (1:1 EtOAc/Hex) 以分離 **9a1**。

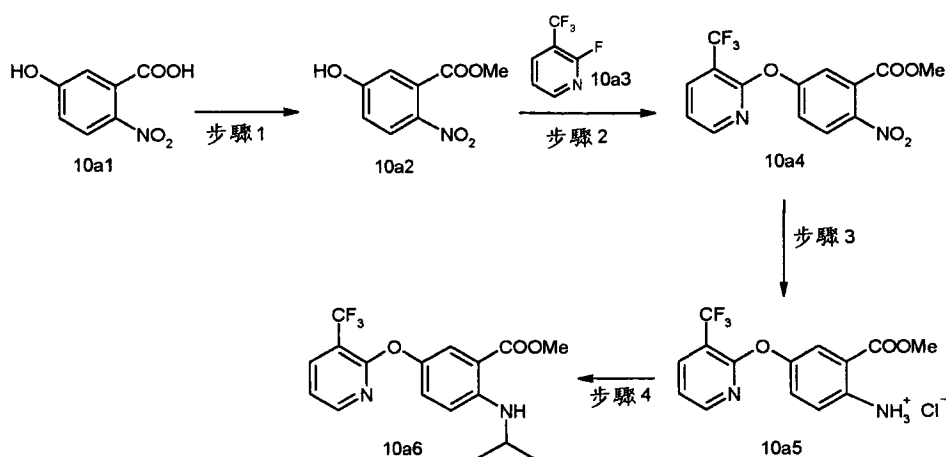
步驟 2：

向酯 **9a1** (57 mg, 0.09 mmol) 於 DMSO (2 mL) 及水 (0.1 mL)

中之混合物中添加LiOH水溶液(1 N, 100 μ L, 0.1 mmol)。在RT下將混合物攪拌隔夜。再添加LiOH(1 N, 100 μ L, 1.0 mmol)且繼續攪拌1小時。將混合物用TFA酸化，過濾，隨後注射至製備HPLC上以分離化合物**1037**。

實例 10A

製備中間體 10a6



步驟 1：

在回流下將羧酸**10a1**(5.0 g, 27 mmol)及濃H₂SO₄(4 mL)於MeOH(80 mL)中之混合物攪拌12小時。將混合物減壓濃縮且傾至冰及飽和NaHCO₃水溶液之混合物上。將水性混合物用檸檬酸酸化，且用EtOAc萃取兩次。將經組合之有機萃取物用水及鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟層析(3:7 EtOAc/己烷)純化得到酯**10a2**。

步驟 2：

在室溫下，在氬蒙氣下，將化合物**10a2**(10 g, 51 mmol)、2-氟-3-三氟甲基吡啶**10a3**(10 g, 61 mmol)及K₂CO₃(8.4 g, 61 mmol)於無水DMSO(150 mL)中混合。在100℃下將混合物攪拌隔夜，冷卻至室溫且用EtOAc(3 L)稀釋。將有機相用飽

和 NH_4Cl 溶液及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。將 Et_2O 及己烷添加至殘餘物中提供化合物 **10a4**；藉由濃縮濾液且藉由急驟層析純化殘餘物獲得更多化合物 **10a4**。

步驟 3：

在室溫下，在 H_2 (1 atm) 下，將化合物 **10a4** (12.5 g, 37 mmol)、 MeOH (600 mL) 及 Pd/C (1.4 g) 之混合物攪拌 3.5 小時。將混合物經由矽藻土過濾且用 MeOH 沖洗。濃縮濾液且藉由急驟層析 (梯度：1/4 至 2/3 EtOAc /己烷) 純化殘餘物。將所獲得之游離苯胺及 CH_2Cl_2 (250 mL) 之混合物冷卻至 0°C 且添加於 Et_2O (50 mL) 中之 2 M HCl 。在室溫下將混合物攪拌 1 h 且藉由過濾收集鹽酸鹽 **10a5**，用 Et_2O 沖洗且風乾。

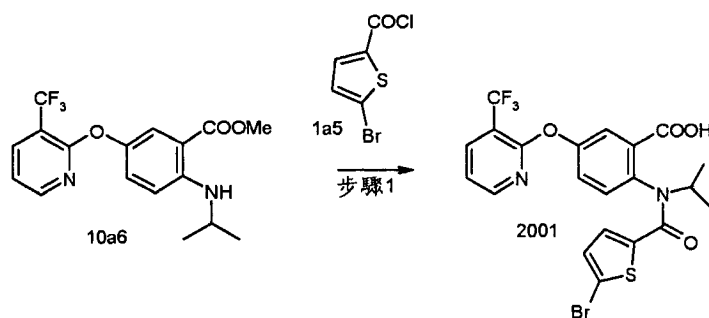
步驟 4：

向化合物 **10a5** (2.1 g, 5.9 mmol) 及 2-甲氧基丙稀 (2.3 mL, 24 mmol) 於 CH_2Cl_2 中之混合物中逐份添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.5 g, 12 mmol)。在 RT 下，將混合物攪拌 30 分鐘，隨後用 EtOAc 稀釋且用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌。將有機相用 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物在己烷/乙醚中研磨，接著過濾，洗滌 (己烷) 且乾燥得到化合物 **10a6**。

實例 11A

方法 E

製備化合物 2001



步驟 1：

向 8 mL 小瓶中之 5-溴噻吩-2-碳醯氯 **1a5** (0.080 mmol) 中添加苯胺 **10a6** (20 mg, 0.056 mmol) 之吡啶溶液 (0.5 mL)。在 80°C 下，在 J-Kem® 回轉式震盪器 (250 rpm) 上，將小瓶攪動隔夜且隨後濃縮。將殘餘物溶解於含有 DMAP (1.3 mg, 0.011 mmol) 之無水吡啶 (0.5 mL) 中且再次用 5-溴噻吩-2-碳醯氯 (0.080 mmol) 處理。在 80°C 下將反應混合物攪拌隔夜。必要時，在 60°C 下執行第三偶合反應 (0.08 mmol 酸氯化物及 0.011 mmol DMAP) 以完全轉變為所要醯胺。濃縮後，將粗醯胺溶於二氯乙烷 (10 mL) 中且用 Wang 樹脂 (0.86 g, 0.95 mmol) 及 MP 碳酸鹽 (0.33 g, 0.95 mmol) 處理。在 RT 下，在 J-Kem® 回轉式震盪器 (250 rpm) 上，將反應混合物攪動 1 hr，過濾且濃縮。隨後將殘餘物溶於 DMSO (0.5 mL) 中，且用水 (50 µL) 及 10 N NaOH 水溶液 (50 µL) 處理。在 RT 下，在 Bohdan™ 震盪器上將反應混合物以 450 rpm 攪動隔夜。添加乙酸 (200 µL) 且將溶液注射至半製備 LC-MS 上 (管柱：Agilent SB-C18, 5 µM, 21.2 mm×50 mm；梯度：5%-100% H₂O 0.06 % TFA/CH₃CN 0.06 % TFA；30 ml/min；13.5 min 補充 (makeup)：25% H₂O 0.05% 甲酸銨/75% MeCN；1 ml/min)。冷凍乾燥後，分離 **2001**。

隔夜。藉由過濾移除所沈澱之固體且將其乾燥以提供芳基碘 **12a2**。

步驟 2：

在 136°C 下，在 N₂ 下，將化合物 **12a2** (115.7 g, 400 mmol) 及 PhPOCl₂ (668.6 g, 343 mmol) 之混合物攪拌隔夜，隨後冷卻至室溫且緩慢添加至 3 L 之碎冰中。將水性混合物調整至 pH 6 且過濾。用 DCM (3 L) 萃取水性濾液，隨後將有機相用飽和 NaHCO₃ 及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以提供氯吡啶 **12a3**。

步驟 3：

在實例 1A 步驟 1 中所述之條件下執行甲基-5-羥基-2-硝基苯甲酸酯 **12a4** (使用實例 5 步驟 1 所述之條件自相應苯甲酸合成) 與氯吡啶 **12a3** 之間的 S_NAr 反應以形成醚 **12a5**。

步驟 4：

向化合物 **12a5** (1.05 g, 2.2 mmol) 於無水 DMSO (25 mL) 中之脫氣 (Ar) 混合物中添加乙烯基三丁基錫 (890 µL, 3.0 mmol) 及 (PPh₃)₄Pd (254 mg, 0.22 mmol)。將混合物加熱至 95°C 歷時 1.5 小時。將反應混合物稀釋於 Et₂O/EtOAc (100 mL/150 mL) 中且用水及鹽水洗滌。將有機相經 MgSO₄ 乾燥，過濾且減壓移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析 (5:1 己烷/EtOAc) 以分離烯 **12a6**。

步驟 5：

向烯 **12a6** (800 mg, 2.2 mmol) 於丙酮 (710 mL) 中之混合物中添加 *tert*-BuOH (8 mL)、水 (5 mL)、4-*N*-甲基嗎啉氧化物單

水合物(於水中之60%溶液，565 μL ，3.3 mmol)及 OsO_4 (2.5 wt %於t-BuOH中，365 μL)。在環境溫度下將混合物攪拌隔夜，隨後濃縮且溶解於EtOAc(100 mL)中。用1 N HCl、水、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌有機相。將有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(1:2己烷/EtOAc)以分離二醇**12a7**。

步驟6：

將高碘酸鈉(460 mg，2.2 mmol)添加至二醇**12a7**(580 g，1.4 mmol)於THF(10 mL)及水(5 mL)中之混合物中。在RT下，將混合物攪拌隔夜。將混合物用乙醚/EtOAc(50 mL/100 mL)稀釋，隨後用水及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。粗醛**12a8**未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟7：

向醛**12a8**(510 mg，1.4 mmol)於EtOH(6 mL)中之混合物中添加AcOH(87 μL ，1.5 mmol)及嗎啉(150 μL ，1.7 mmol)。將混合物溫至50°C且攪拌約1小時。使混合物冷卻至RT且添加 NaCNBH_3 (99 mg，1.6 mmol)。在RT下，將混合物攪拌約2小時。將混合物用乙醚/EtOAc(50 mL/100 mL)稀釋，隨後用飽和 NaHCO_3 水溶液、水及鹽水洗滌。將有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。對殘餘物進行急驟層析(1:2己烷/EtOAc)以分離**12a9**。

步驟8：

使用實例2A步驟2中所述之程序將硝基芳烴**12a9**還原成苯胺**12a10**。(注意：不產生HCl鹽)

步驟 9：

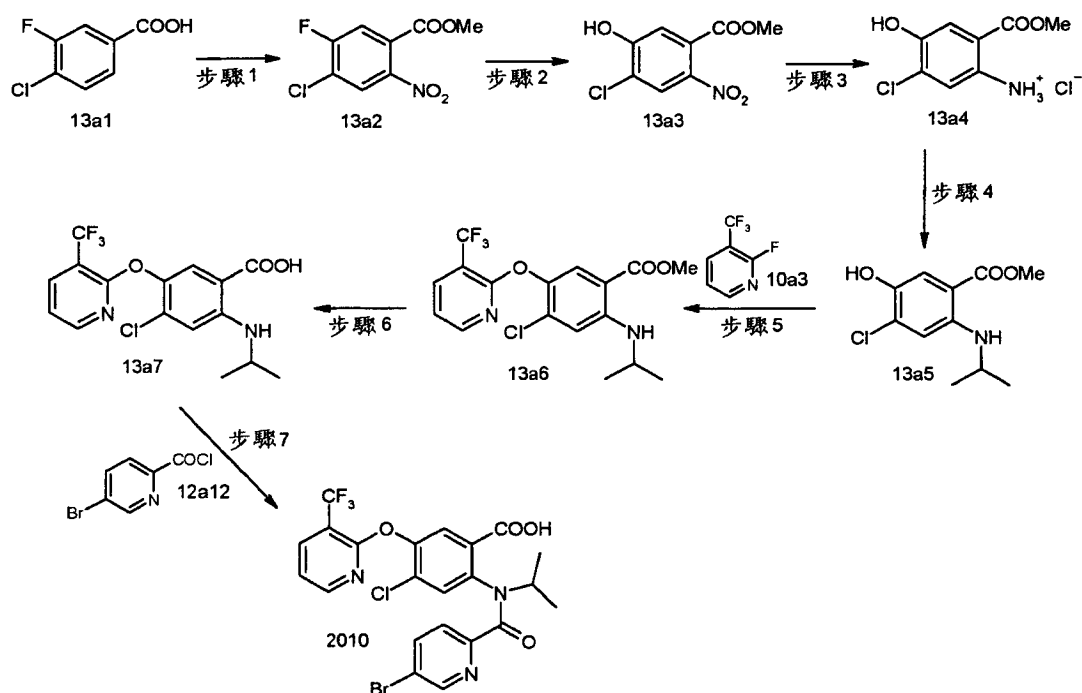
向苯胺 **12a10** (100 mg, 0.24 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之混合物中添加 2-甲氧基丙稀 (116 μ L, 1.2 mmol) 接著添加 NaHB(OAc)₃ (258 mg, 1.2 mmol)。在 RT 下，將混合物攪拌隔夜，隨後在 EtOAc 中稀釋且用飽和 NaHCO₃ 水溶液、水及鹽水洗滌。將有機相經 MgSO₄ 乾燥，過濾，隨後減壓濃縮。粗異丙基苯胺 **12a11** 未經進一步純化即可用於下一步驟。

步驟 10：

使用實例 1A 步驟 3 中所述之方案自相應羧酸形成酸氯化物 **12a12**。

向 *i*-Pr 苯胺 **12a11** (50 mg, 0.11 mmol) 於無水吡啶 (3 mL) 中之混合物中添加酸氯化物 **12a12** (0.55 mmol) 及 DMAP (13 mg, 0.11 mmol)。將混合物溫至 80°C 且攪拌隔夜。將混合物稀釋於 EtOAc (50 mL) 中，隨後用 10% 檸檬酸、1 N NaOH、水及鹽水洗滌。將有機相經 MgSO₄ 乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物溶解於 DMSO (2 mL)、MeOH (1 mL) 及水 (0.2 mL) 中，之後添加 NaOH 水溶液 (10 N, 100 μ L, 1.0 mmol)。在 RT 下，將混合物攪拌 1 小時，之後用 TFA 酸化，過濾且注射至製備 HPLC 上以分離化合物 **2003**。

實例 13A**製備化合物 2010**



步驟 1：

向4-氯-3-氟苯甲酸 **13a1** (2.00 g, 11.5 mmol) 於濃 H_2SO_4 (15 mL) 中之急冷至 0°C 之混合物中逐份添加 NaNO_2 (1.16 g, 11.5 mmol)。一旦完成 NaNO_2 之添加，即使混合物回溫至 RT 且攪拌隔夜。再一次將混合物急冷至 0°C 且小心添加 MeOH (20 mL)。移除冰浴且將混合物加熱至 100°C 且攪拌約 4.5 小時。將混合物小心稀釋至水/冰混合物中。藉由添加 NaHCO_3 將水性混合物製成鹼性，隨後用 EtOAc 來分溶。分離有機層，隨後用水及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。粗硝基-酯 **13a2** 未經進一步純化即加以利用。

步驟 2：

參考文獻：Rogers, J. F.; Green D. M. *Tet. Lett.* **2002**, 43, 3585。

在 N_2 蒙氣下，向硝基芳烴 **13a2** (2.57 g, 11.0 mmol) 及 2-(甲基磺醯基)乙醇 (1.82 g, 14.6 mmol) 於無水 DMF (30 mL) 中之

急冷至 0℃ 之混合物中添加 NaH(95%，556 mg，22.0 mmol)。在 0℃ 下攪拌混合物約 1 小時，隨後在 RT 下攪拌 1 小時。藉由添加 1 N HCl 水溶液來中止反應，隨後用 EtOAc 分溶。分離有機相且用水洗滌。用 1 N NaOH 洗滌有機相(×2)。將經組合之水性洗液用 1 N HCl 酸化，隨後用 EtOAc 萃取(×2)。將經組合之有機萃取物經 MgSO₄ 乾燥，過濾且減壓濃縮。粗酚 **13a3** 未經進一步純化即加以利用。

步驟 3：

向硝基芳烴 **13a3**(1.52 g，6.6 mmol)於 MeOH(15 mL)中之混合物中添加 SnCl₂(6.5 g，33 mmol)。將混合物加熱至回流且攪拌 30 分鐘。使混合物冷卻至 RT，隨後洗滌，在 EtOAc 與飽和 NaHCO₃ 水溶液之間分溶。向混合物中添加矽藻土(25 g)，隨後過濾混合物。將有機相分離且用水及鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且減壓濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc 中，隨後用 HCl(1.0 N 乙醚溶液，8 mL，8.0 mmol)處理。藉由過濾回收固體苯胺 HCl 鹽 **13a4**。

步驟 4：

如實例 1A 步驟 2 中所述，將 *i*-Pr 基團引入苯胺鹽酸鹽 **13a4** 中以產生 **13a5**。

步驟 5：

在實例 1A 步驟 1 中所述之條件下，由酚 **13a5** 與氟吡啶 **10a3** 之間進行 S_NAr 反應，以形成醚 **13a6**。

步驟 6：

向酯 **13a6**(70 mg，0.18 mmol)於 THF(4 mL)、MeOH(1 mL)

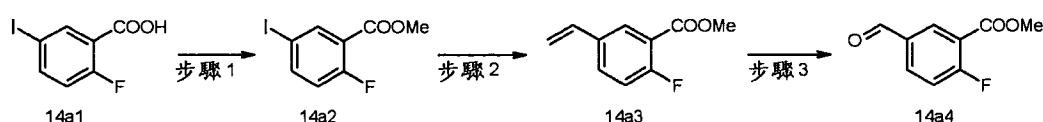
及水(75 μL)中之混合物中添加NaOH(10 N, 90 μL , 0.90 mmol)且在RT下將混合物攪拌隔夜。藉由添加0.5 N KHSO_4 來中止反應，隨後用EtOAc分溶。將有機相分離且用水及鹽水洗滌。將有機相經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。粗鄰胺基苯甲酸**13a7**未經進一步純化即加以利用。

步驟7：

向鄰胺基苯甲酸**13a7**(53 mg, 0.14 mmol)於無水DCE(2 mL)中之混合物中添加酸氯化物**12a12**(44 mg, 0.27 mmol)及無水吡啶(33 μL , 0.41 mmol)。在微波爐中，在 150°C 下，將混合物加熱約15分鐘。混合物於DMSO(1 mL)中稀釋，且用TFA酸化，之後部分濃縮且注射至製備HPLC上以分離化合物**2010**。

實例14A

製備中間體14a4



步驟1：

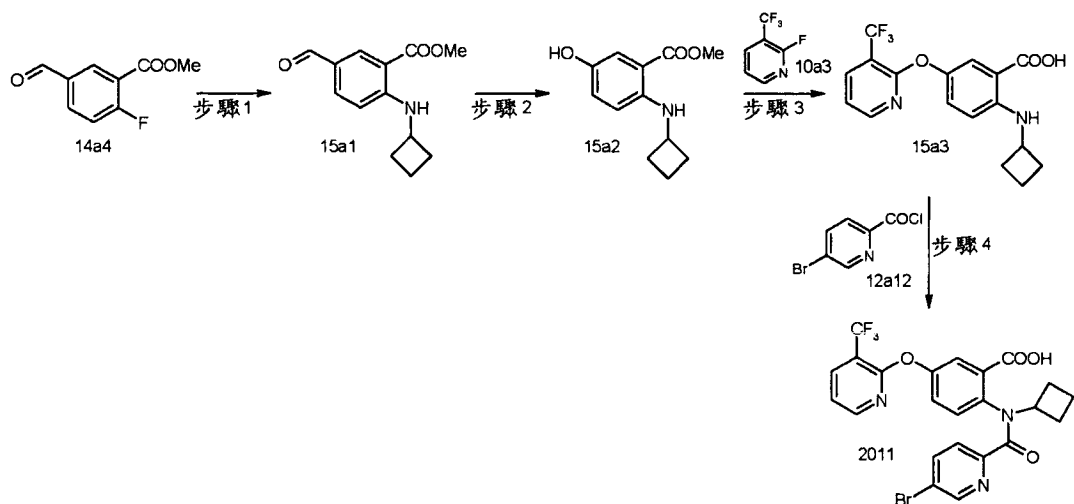
向2-氟-5-碘苯甲酸**14a1**(25 g, 24 mmol)於MeCN(500 mL)及DMF(50 mL)中之急冷至 -5°C 之攪拌混合物中添加DBU(15.4 mL, 103 mmol)，接著緩慢添加MeI(8.8 mL, 141 mmol)。使混合物回溫至RT且攪拌隔夜。將混合物傾入水(1 L)中，隨後用EtOAc萃取(500 mL $\times$ 3)。將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。粗酯**14a2**未經進一步純化即加以利用。

步驟 2：

向碘芳烴 **14a2** (22.3 g, 79 mmol) 於二噁烷 (200 mL) 中之混合物中添加三丁基乙烯基錫 (20 mL, 68 mmol)。將混合物脫氣 (Ar)，之後添加 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (2.4 g, 2.1 mmol)。將混合物回流約 1 小時，隨後在 RT 下攪拌隔夜。減壓濃縮混合物，且對所得殘餘物進行急驟層析以分離烯 **14a3**。

步驟 3：

向烯 **14a3** (9.6 g, 89 mmol) 於 THF (360 mL) 及水 (270 mL) 中之混合物中添加 OsO_4 (於 *t*-BuOH 中之 2.5% 溶液, 5.4 mL)，接著逐份添加 NaIO_4 (34 g, 160 mmol)。在 RT 下將混合物攪拌約 2 小時，之後部分濃縮且稀釋於 EtOAc 中。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且濃縮。對殘餘物進行急驟層析以分離醛 **14a4**。

實例 15A**方法 F****製備化合物 2011****步驟 1：**

向 8 mL 小瓶中依次添加 K_2CO_3 (46 mg, 0.33 mmol)、醛 **14a4** (50 mg, 0.275 mmol 於 0.5 mL DMSO 中) 及環丁胺 (98 mg, 1.4 mmol)。在 70°C 下，在 J-Kem® 回轉式震盪器 (270 rpm) 上，將混合物攪動隔夜。將水 (1 mL) 及濃 HCl (0.7 mL) 添加至混合物中。在 70°C 下，將混合物加熱 3 小時，用 EtOAc (2 mL) 萃取且用水洗滌 3 次。濃縮後，獲得粗苯胺 **15a1** 且原樣用於以下轉變。

步驟 2：

在 2°C 下，向於甲醇 (1.5 mL 於 8 mL 小瓶中) 中之上文獲得之粗胺 **15a1** 中依次添加過氧化氫 (43 μL 之 30% 水溶液) 及濃 H_2SO_4 (20 μL)。在 2°C 下，在 J-Kem® 回轉式震盪器 (290 rpm) 上，將混合物攪動 15 分鐘，且隨後添加飽和 NaCl 水溶液 (2 mL)。用 EtOAc (2 mL 及 1 mL) 萃取混合物兩次且依次用水 (1 mL) 及鹽水 (1 mL) 洗滌經組合之有機萃取物。將有機相用 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到粗酚 **15a2**，其按原樣用於以下轉變。

步驟 3：

向於無水 DMSO (0.5 mL) 中之所獲得之粗酚 **15a2** 中依次添加 K_2CO_3 (133 mg, 0.96 mmol) 及 2-氟-3-三氟甲基吡啶 **10a3** (40 mL, 0.33 mmol)。在 85°C 下，在 J-Kem® 回轉式震盪器 (290 rpm) 上，將懸浮液攪動隔夜。在 RT 下添加氫氧化鈉水溶液 (5 N, 250 μL) 且在 50°C 下將反應混合物攪動 3 小時。使用 1 N KHSO_4 水溶液酸化後，用 EtOAc 將混合物萃取 3 次。將經組合之有機萃取物依次用水及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥

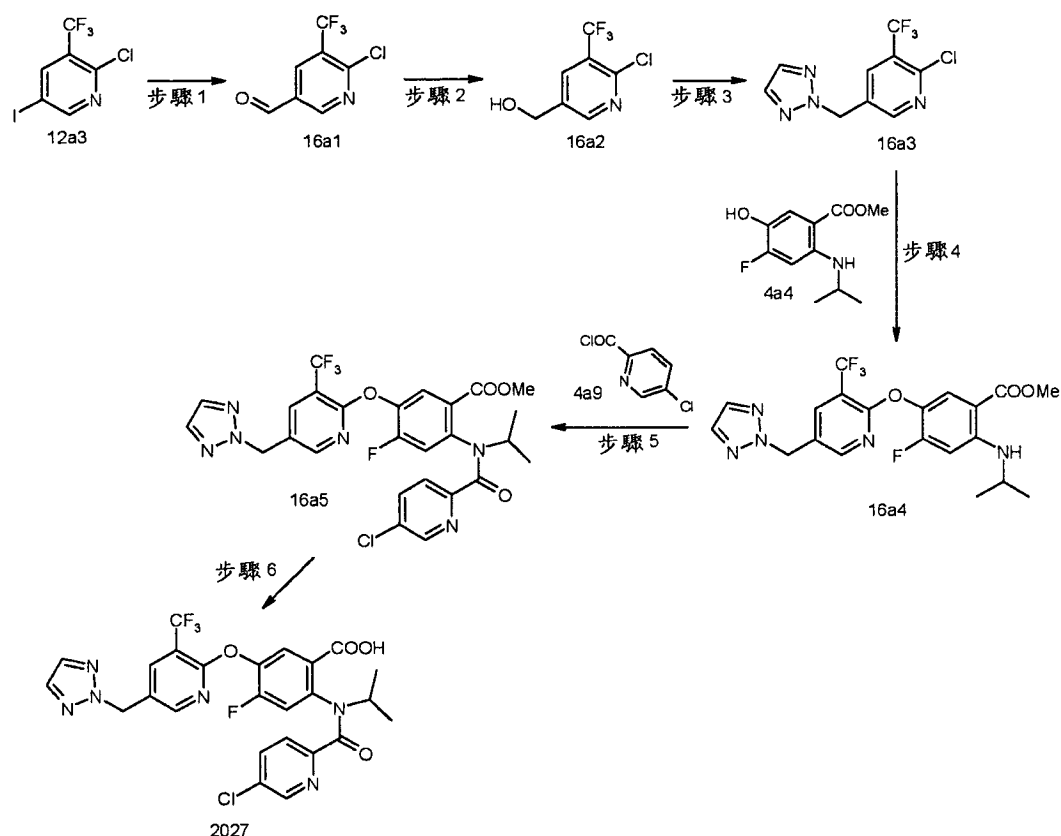
且過濾。濃縮後，將殘餘物溶於DMSO及AcOH(1.5 mL)之混合物中且藉由逆相製備LC-MS純化。條件；管柱：Agilent SB-C18，5 μ M，21.2 mm $\times$ 50 mm；梯度：5%至100% H₂O 0.06 % TFA/CH₃CN 0.06 % TFA；流速：30 ml/min歷時13.5 min；補充：25% H₂O 0.05% 甲酸銨/75% MeCN；1 ml/min。冷凍乾燥後，分離所要化合物**15a3**。

步驟4：

向苯胺**15a3**(11.1 mg，0.032 mmol)於DCE(0.3 mL)中之混合物中添加酸氯化物**12a12**(7.1 mg，0.044 mmol)及吡啶(11.0 μ L，0.136 mmol)。在150 $^{\circ}$ C下，在微波中將混合物加熱15分鐘。濃縮後，將殘餘物溶於DMSO及AcOH中，藉由逆相製備LC-MS純化。條件；管柱：Agilent SB-C18，5 μ M，21.2 mm $\times$ 50 mm；梯度：5%至100% H₂O 0.06% TFA/CH₃CN 0.06% TFA；流速：30 ml/min歷時13.5min；補充：25% H₂O 0.05% 甲酸銨/75% MeCN；1 ml/min。冷凍乾燥後，分離化合物**2011**。

實例16A

製備化合物**2027**



步驟 1：

在氬蒙氣下，將碘化物 **12a3** (10 g, 32.5 mmol) 與無水 THF 及無水甲苯 (100 mL) 之 1:3 混合物組合。將混合物冷卻至 -78°C ，隨後藉由注射器，經約 40 分鐘緩慢添加 $n\text{-BuLi}$ (1.6 M 於己烷中, 24 mL, 38.4 mmol)。繼續攪拌約 1 小時，之後經約 40 分鐘，添加於 THF (10 mL) 中之甲酸乙酯 (3.2 mL, 39.7 mmol)。將混合物攪拌約 1 小時，之後藉由添加 2 M HCl 來中止。將混合物在 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液之間分溶。將有機相用鹽水洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。過濾且減壓濃縮混合物。藉由急驟層析法執行純化，其中矽膠經於己烷中之 3% NEt_3 預處理，隨後經 1:1 EtOAc/Hex 溶離以分離醛 **16a1**。

步驟 2：

將醛 **16a1** (19 g, 81 mmol) 於甲醇 (225 mL) 中之混合物急冷

至0℃。逐份添加硼氫化鈉(4.1 g, 109 mmol)且在0℃下將混合物攪拌約1.5小時。添加另一部分NaBH₄(1 g)且將混合物再攪拌30分鐘。藉由添加NaHSO₄(5%水溶液)來中止反應，隨後稀釋於EtOAc(500 mL)中。將有機相分離，隨後用水(500 mL)及鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾，隨後減壓濃縮。對殘餘物進行急驟層析(1:1 EtOAc/Hex)以分離醇**16a2**。

步驟3：

在無水THF(500 mL)中，將醇**16a2**(10.5 g, 48 mmol)與三唑(3.42 g, 48 mmol)及三苯基膦(14.3 g, 54 mmol)組合。將混合物急冷至0℃且逐滴添加DIAD(10.6 mL, 54 mmol)。在0℃下繼續攪拌約1小時，之後使混合物溫至環境溫度且隨後攪拌隔夜。將混合物稀釋於EtOAc中且用水(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，之後經Na₂SO₄乾燥。減壓移除溶劑且對殘餘物進行急驟層析(1:3 EtOAc/Hex)以得到苺基三唑**16a3**。

步驟4：

使用實例1A步驟1a中所述之反應條件將酚**4a4**與氯吡啶**16a3**偶合。

步驟5：

向苺胺**16a4**(445 mg, 0.98 mmol)於無水DCE(10 mL)中之混合物中添加酸氯化物**4a9**(249 mg, 1.4 mmol)及無水吡啶(325 μ L, 4.0 mmol)。在微波爐中，在100℃下，將混合物加熱約10分鐘兩次。將混合物稀釋於EtOAc中且用飽和NaHCO₃水溶液($\times 2$)及鹽水洗滌。將有機相經MgSO₄乾燥，

過濾且減壓濃縮。對殘餘物進行急驟層析(2:3 EtOAc/Hex)以分離醃胺 **16a5**。

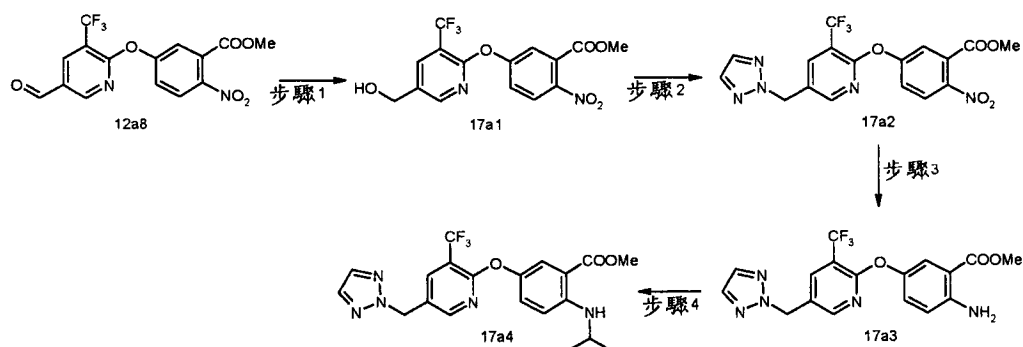
步驟 6：

向酯 **16a5**(385 mg, 0.65 mmol)於DMSO(6 mL)中之混合物中添加NaOH水溶液(2.5 N, 1.8 mL, 4.5 mmol)。在RT下，將混合物攪拌約1小時。將混合物稀釋於水中，隨後用AcOH處理。藉由過濾回收所得固體，隨後將其溶解於MeCN及水中，冷凍且冷凍乾燥以提供化合物 **2027**。

實例 17A

方法 G

製備中間體 17a4



步驟 1：

使用實例 4A 步驟 8 中所述之方案執行醛 **12a8** 至醇 **17a1** 之轉化。

步驟 2：

使用實例 16A 步驟 3 中所述之方案自醇 **17a1** 製備三唑 **17a2**。

步驟 3：

在氮氣流下，將硝基芳烴 **17a2**(503 mg, 1.2 mmol)溶於

EtOAc(10 mL)中。添加Pd/C(100 mg)且繼續脫氣約2分鐘。隨後將氫氣鼓泡通過混合物歷時約5分鐘，且隨後在RT下，在氫氣(1 atm)下將混合物攪拌隔夜。經由矽藻土過濾混合物。將濾液濃縮且藉由combiflash(20% EtOAc/Hex至ETOAc)純化殘餘物以產生苯胺**17a3**。

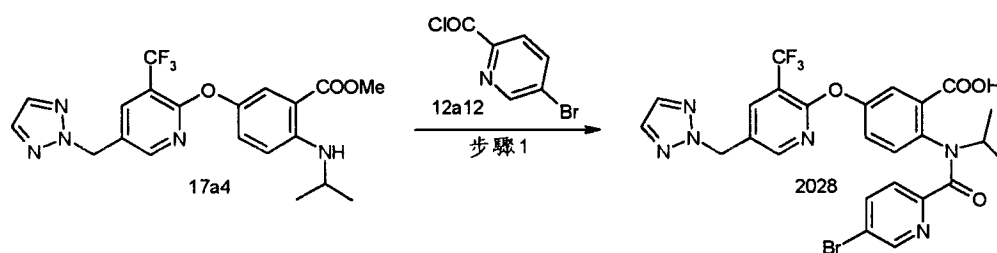
步驟4：

如實例4A步驟4中所述，將*i*-Pr基團引入苯胺**17a3**中以產生**17a4**。

實例18A

方法G

製備化合物2028



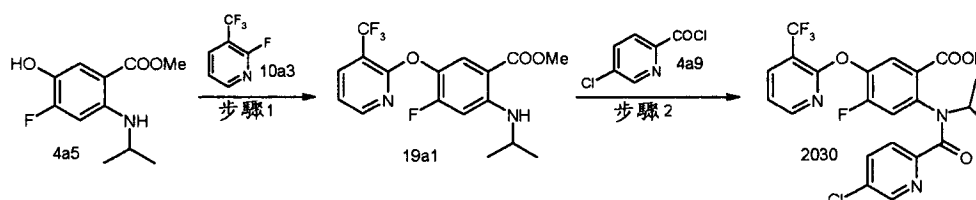
步驟1：

向苯胺**17a4**(33 mg, 0.07 mmol)於無水DCE(1 mL)中之混合物中添加酸氯化物**12a12**(85 mg, 0.39 mmol)、DMAP(14 mg, 0.11 mmol)及無水吡啶(30 μ L, 0.37 mmol)。在微波爐中，在150°C下，將混合物加熱約15分鐘。將混合物稀釋於EtOAc中且用飽和NaHCO₃水溶液($\times 3$)及鹽水洗滌。將有機相經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於THF(1 mL)及MeOH(0.5 mL)中，且添加NaOH(10 N, 100 μ L, 1.0 mmol)且在RT下將混合物攪拌隔夜。將混合物用TFA酸化，之後過

濾且注射至製備HPLC上以分離化合物**2028**。

實例 19A

製備化合物 2030



步驟 1：

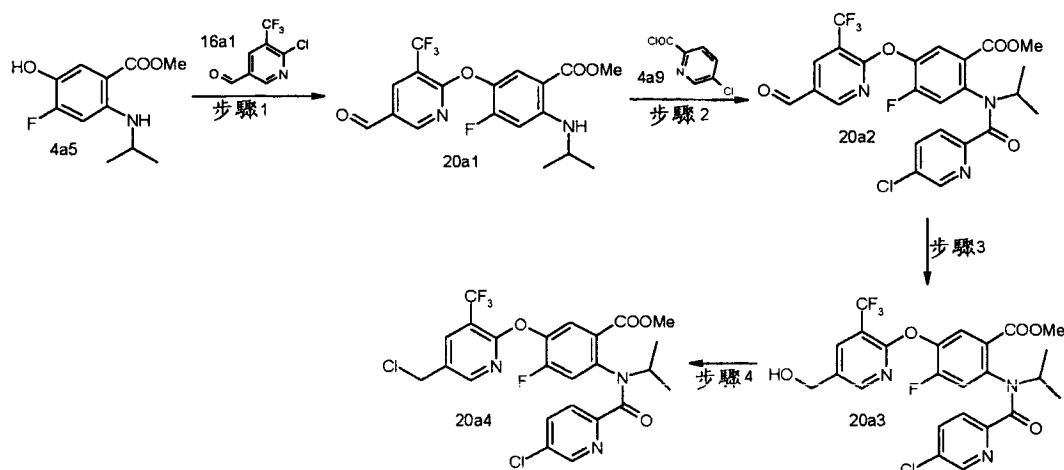
在實例 1 步驟 1a 中所述之條件下執行酚**4a5**與氟吡啶**10a3**之間的偶合。藉由急驟層析(1:9 EtOAc/Hex)純化粗產物以得到醚**19a1**。

步驟 2：

如實例 16A 步驟 5 及 6 中所述，執行苯胺**19a1**與酸氯化物**4a9**之偶合，接著皂化以形成化合物**2030**。

實例 20A

製備中間體 20a4

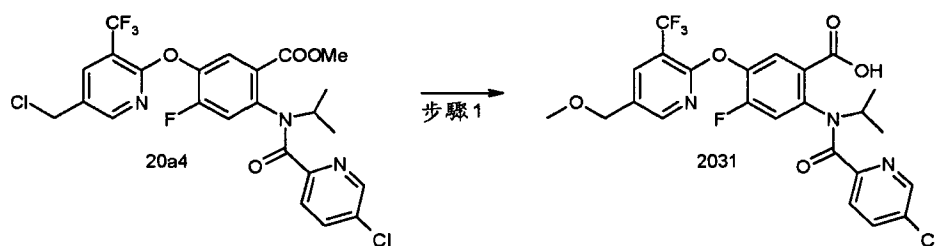


步驟 1-4：

使用實例 4A 步驟 5 至 9 中展示之流程來提供中間體**20a4**。

實例 21A

製備化合物 2031



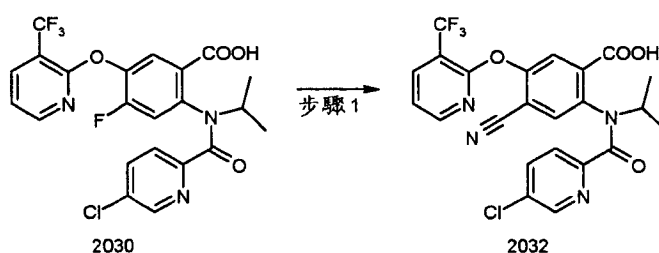
步驟 1：

將甲醇鈉(25%於MeOH中，17 μ L，0.08 mmol)添加至苺基氯 20a4(40 mg，0.07 mmol)於MeOH(5 mL)中之混合物中，隨後在環境溫度下攪拌約16小時。添加DMSO(1 mL)，接著添加NaOH(2.5 N，240 μ L，0.6 mmol)且在環境溫度將混合物攪拌約1小時。將混合物用AcOH酸化，減壓濃縮至2 mL，且注射至製備HPLC中以分離化合物 2031。

實例 22A

方法 H

製備化合物 2032



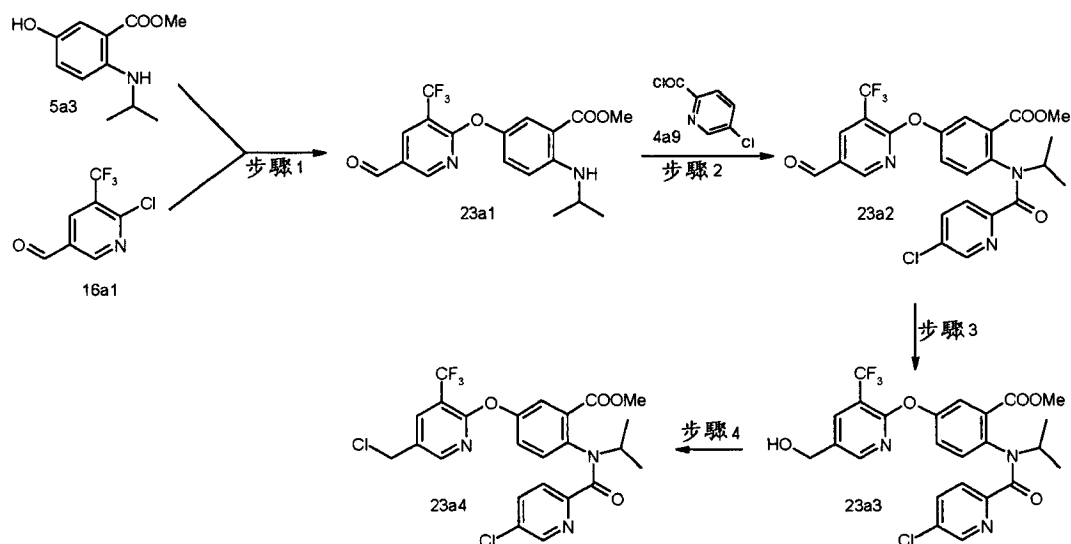
步驟 1：

向化合物 2030(106 mg，0.21 mmol)於DCM(5 mL)中之混合物中添加 CH_2N_2 (於乙醚中之溶液)直至特徵性黃色持續。濃縮混合物且將殘餘物溶解於DMSO(1 mL)中，隨後添加NaCN(78 mg，1.2 mmol)。在微波爐中將混合物加熱至150°C

歷時20分鐘直至觀察到酯皂化。隨後將混合物注射至製備HPLC上以分離**2032**。

實例 23A

製備中間體 23a4



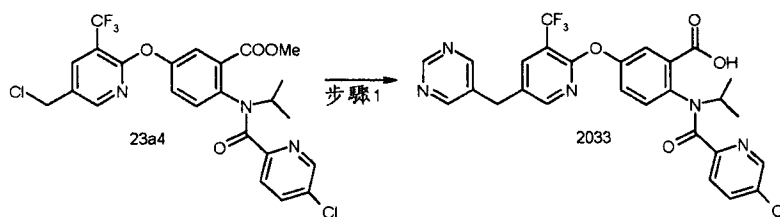
步驟 1-4：

使用實例 4A 步驟 5 至 9 中展示之流程來提供中間體 **23a4**。

實例 24A

方法 F

製備化合物 2033



步驟 1：

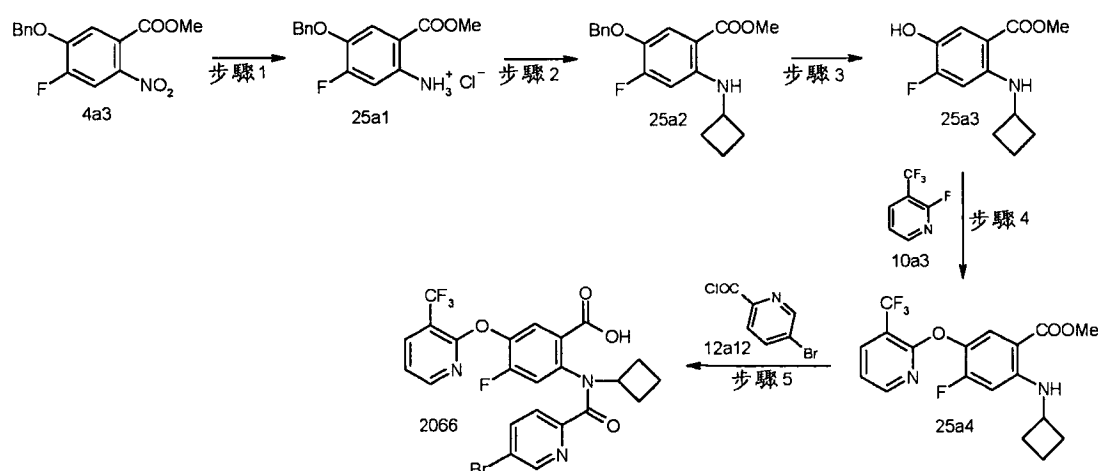
自以下改編之方案：Nobre, S. M.; Monteiro, A. L. *Tet. Lett.* **2004**, 45, 8225。

在脫氣 (N₂)DMF(2.5 mL) 中，將三苯基磷(10 mg, 0.04

mmol)、Pd(OAc)₂(4.5 mg, 0.02 mmol)、粉末狀 K₃PO₄(81 mg, 0.38 mmol)、5-嘓啶基脒(35 mg, 0.28 mmol)及苄基氯 **23a4**(52 mg, 0.09 mmol)組合。在微波爐中，在120℃下，在攪拌下，將混合物加熱20分鐘。將混合物稀釋於DMSO(2 mL)/MeOH(1 mL)/水(0.3 mL)中，隨後添加NaOH水溶液(10 N, 350 μL, 3.5 mmol)。在RT下將混合物攪拌約1.5小時。將混合物用TFA酸化，部分濃縮，過濾，隨後注射至製備HPLC上以分離化合物**2033**。

實例 25A

製備化合物 2066



步驟 1a：

將硝基中間體 **4a3**(63.8 g, 212 mmol)稀釋於THF(1 L)中。添加鹽酸水溶液(1 M, 500 mL)，接著添加錫粉(55 g, 467 mmol)。在RT下將混合物攪拌約2小時。隨後，將反應混合物稀釋於EtOAc中且藉由添加1 N NaOH將混合物之pH值調整至7。將有機相分離，隨後用水及鹽水洗滌。隨後，經NaSO₄乾燥有機相且將溶劑移除以得到苯胺。

步驟 1b：

將苯胺(97.1 g, 377 mmol)與無水Et₂O(1 L)組合且藉由緩慢添加HCl(2 M於醚中, 2 L)來處理混合物。藉由過濾收集所得鹽酸鹽**25a1**且用過量乙醚洗滌。

步驟2：

參考文獻：Apodacca, R.; Xiao, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1745。

藉由用飽和NaHCO₃水溶液將於EtOAc中之溶液洗滌若干次來將**25a1**之HCl鹽轉換成游離胺。將有機相用MgSO₄乾燥，過濾且減壓移除溶劑。

向游離鹼苯胺**25a1**(275 mg, 1.0 mmol)於THF(5 mL)中之混合物中添加環丁酮(150 μL, 2.0 mmol)接著添加Bu₂SnCl₂(15 mg, 0.05 mmol)。在RT下，將混合物攪拌約5分鐘，之後添加苯基矽烷(140 μL, 1.1 mmol)。在RT下將混合物攪拌約4天，之後用飽和NaHCO₃水溶液稀釋，接著用EtOAc(×2)萃取。將經組合之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。對殘餘物進行急驟層析以提供環丁基苯胺**25a2**。

步驟3：

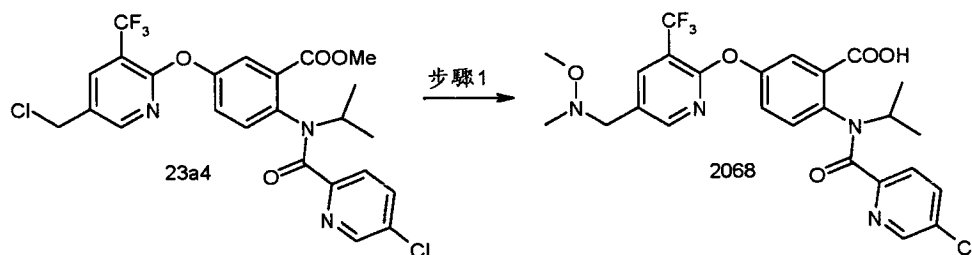
在N₂蒙氣下，向苄基醚**25a2**(265 mg, 0.8 mmol)於EtOH(5 mL)及EtOAc(2 mL)中之混合物中添加10% Pd/C(20 mg)。容器用H₂淨化，且在1 atm之H₂下，在RT下攪拌隔夜。經由矽藻土過濾混合物且真空移除溶劑以得到酚**25a3**。

步驟4：

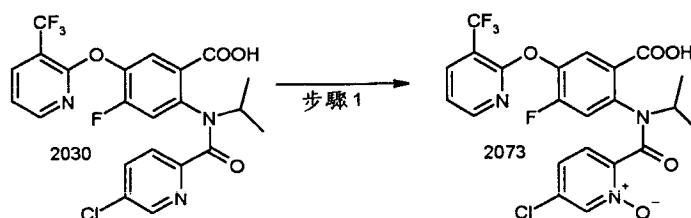
如實例1A步驟1中所述來執行酚**25a3**與氟吡啶**10a3**之S_NAr偶合以產生中間體**25a4**。

步驟 5：

使用實例 18A 步驟 1 中所述之方案將苯胺 **25a4** 與酸氯化物 **12a12** 偶合，接著皂化以製備化合物 **2066**。

實例 26A**製備化合物 2068****步驟 1：**

在 70°C 下，將苄基氯 **23a4** (50 mg, 0.09 mmol)、*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽 (13 mg, 0.14 mmol) 及 Et₃N (0.026 mL, 0.18 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之混合物攪拌隔夜。混合物冷卻至 RT 後，添加 MeOH (0.5 mL) 及 LiOH·H₂O (39 mg, 0.9 mmol) 且在 RT 下將混合物攪拌隔夜。將混合物用 AcOH 酸化，且隨後藉由製備 HPLC 純化以分離化合物 **2068**。

實例 27A**製備化合物 2073****步驟 1：**

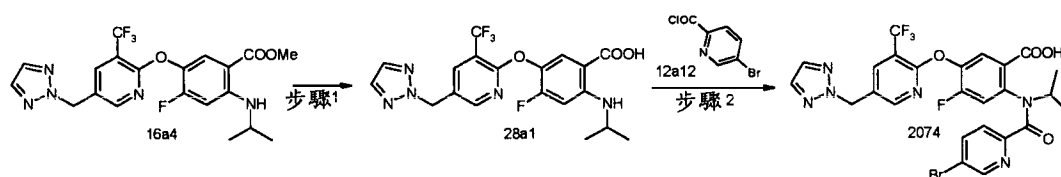
向化合物 **2030** (40 mg, 0.08 mmol) 於 DCM (1 mL) 中之混合物中添加 *m*-CPBA (19 mg, 0.09 mmol)。在 RT 下將混合物攪

拌隔夜。添加另一部分 m-CPBA 且再次將混合物另外攪拌 1 天。濃縮混合物且將殘餘物溶解於 AcOH 中，隨後注射至製備 HPLC 上以分離化合物 **2073**。

實例 28A

方法 J

製備化合物 2074



步驟 1：

如實例 13A 步驟 6 中所述執行酯 **16a4** 至酸 **28a1** 之皂化。

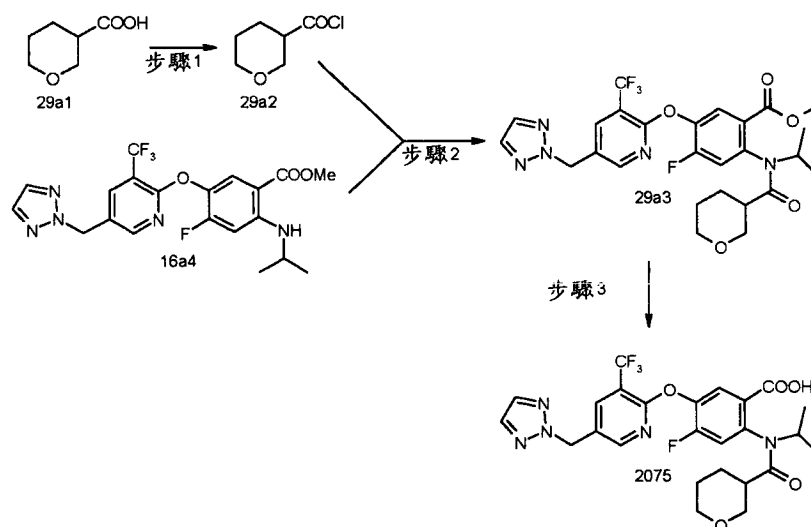
步驟 2：

如實例 13A 步驟 7 中所述執行苯胺 **28a1** 與酸氯化物 **12a12** 之偶合以形成化合物 **2074**。

實例 29A

方法 K

製備化合物 2075



步驟 1：

使用實例 1A 步驟 3 中所述之方案自酸 **29a1** 製備酸氯化物 **29a2**。

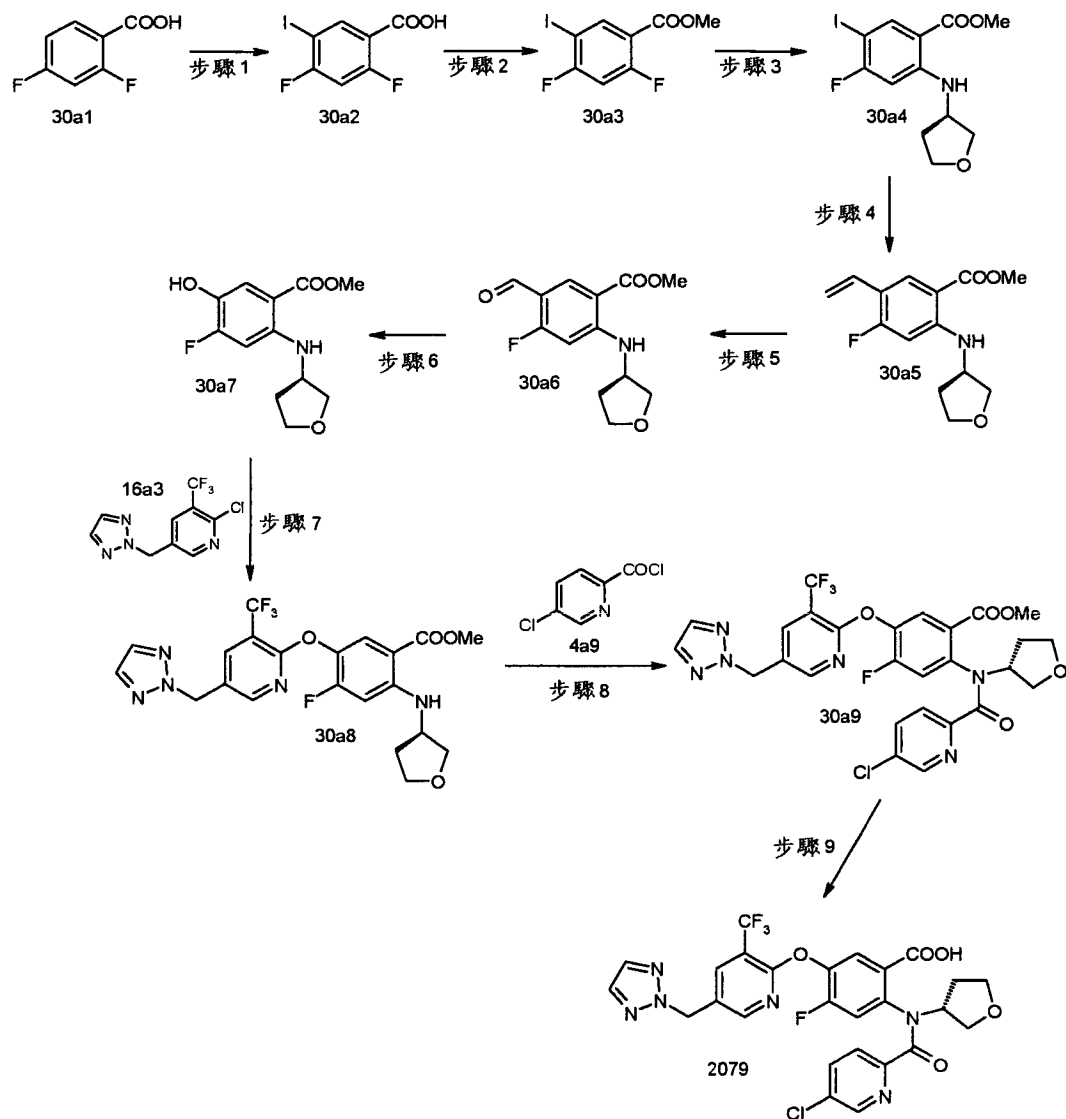
步驟 2：

向苯胺 **16a4** (90 mg, 0.20 mmol) 於無水 DCE (2 mL) 中之混合物中添加酸氯化物 **29a2** (208 mg, 1.4 mmol) 及無水吡啶 (243 μ L, 3.0 mmol)。在微波爐中在 170°C 下，將混合物加熱約 30 分鐘。將混合物稀釋於 EtOAc 中且用飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌。經 Na₂SO₄ 乾燥有機相且過濾。將矽膠添加至濾液中且將混合物濃縮。對矽膠乾式填充管柱進行急驟層析 (於 Hex 中之 30 至 90% EtOAc) 以分離醯胺 **29a3**。

步驟 2：

向酯 **29a3** (57 mg, 0.1 mmol) 於 THF (2 mL) 及 DMSO (0.5 mL) 中之混合物中添加 NaOH 水溶液 (5 N, 200 μ L, 1.0 mmol)。將混合物溫至 50°C 且攪拌約 1 小時。將混合物用 AcOH (0.5 mL) 酸化，之後過濾且注射至製備 HPLC 上以分離化合物 **2075**。

實例 30A**製備化合物 2079**



步驟 1：

參考文獻：PCT/JP2005/009604

向 2,4-二氟苯甲酸 **30a1** (5.00 g, 31.6 mmol) 於濃 H_2SO_4 (20 mL) 中之急冷至 -5°C 之混合物中逐份添加 NIS (6.83 g, 30.4 mmol)。使混合物回溫至 RT 且攪拌隔夜。將混合物傾至冰上，隨後用 10% 亞硫酸鈉水溶液稀釋。藉由過濾收集所得固體且用過量水 (200 mL) 洗滌。將固體溶解於熱乙醇水溶液 (50%) 中且使混合物冷卻至 RT (約 1 小時)，隨後急冷至 0°C 。藉由過濾回收固體 **30a2**。

步驟 2：

將酸 **30a2** (37 g, 130 mmol) 及濃 H_2SO_4 (9 mL) 於 MeOH (200 mL) 中之混合物加熱至回流且攪拌隔夜。使混合物冷卻至 RT，之後部分濃縮。將殘餘物稀釋於 EtOAc 中，隨後用飽和 NaHCO_3 水溶液 ($\times 3$) 及鹽水洗滌。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到甲酯 **30a3**。

步驟 3：

向二氟芳烴 **30a3** (1.00 g, 3.4 mmol) 於 DMF (30 mL) 中之混合物中添加 K_2CO_3 (700 mg, 5.0 mmol) 及 (*R*)-四氫呋喃-3-胺- HCl (415 mg, 3.4 mmol)。將混合物加熱至約 75°C 且攪拌隔夜。將混合物在水與 EtOAc 之間分溶。將有機相分離，隨後用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。對殘餘物進行急驟層析 (於 Hex 中之 0 至 30% EtOAc) 以分離苯胺 **30a4**。

步驟 4：

向碘芳烴 **30a4** (413 mg, 1.1 mmol) 於 DMF (12 mL) 中之混合物中添加三丁基乙烯基錫 (396 μL , 1.4 mmol) 及 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (131 mg, 0.11 mmol)。將混合物脫氣 (Ar)，之後將容器密封，隨後加熱至約 110°C 且攪拌約 2.5 小時。使混合物冷卻至 RT，隨後在 EtOAc 中稀釋且用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。對殘餘物進行急驟層析 (於 Hex 中之 0 至 30% EtOAc) 以分離烯 **30a5**。

步驟 5a：

向烯 **30a5** (287 mg, 1.1 mmol) 於丙酮 (7 mL)、*t*- BuOH (2

mL)及水(1.5 mL)中之急冷至0℃之混合物中添加OsO₄(於*t*-BuOH中之2.5%溶液, 676 μL, 0.05 mmol)及NMO(190 mg, 1.6 mmol)。在0℃下, 將混合物攪拌約2小時, 之後傾入10% Na₂S₂O₃水溶液中。用EtOAc萃取水性混合物(×2)。將經組合之有機相用10% Na₂S₂O₃水溶液及鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。二醇未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟5b:

將來自上文之殘餘物溶解於THF(4.5 mL)及水(4.5 mL)中。將所得混合物急冷至0℃且添加NaIO₄(34 g, 160 mmol)。在0℃下將混合物攪拌2小時, 之後在飽和NaHCO₃水溶液中稀釋。用EtOAc萃取水性混合物(×2)。將經組合之有機相用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。對殘餘物進行急驟層析(於Hex中之10至30% EtOAc)以分離醛**30a6**。

步驟6:

向醛**30a6**(206 mg, 0.77 mmol)於MeOH(1.5 mL)中之急冷至0℃之混合物中添加濃H₂SO₄(72 μL, 1.2 mmol)及過氧化氫(30%水溶液, 131 μL, 1.2 mmol)。在0℃下, 將混合物攪拌1.5小時, 之後在10% KH₂PO₄水溶液中稀釋混合物。用Et₂O萃取水性混合物。用10% KH₂PO₄水溶液及鹽水(×3)洗滌有機相。用Et₂O反萃取經組合之水相且用10% KH₂PO₄水溶液及鹽水(×3)洗滌有機相。將經組合之有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。粗酚**30a7**未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟 7：

向酚 **30a7** (197 mg, 0.77 mmol) 及氯吡啶 **16a3** (203 mg, 0.77 mmol) 於 DMSO (3 mL) 中之混合物中添加 Cs_2CO_3 (376 mg, 1.2 mmol)。將混合物加熱至 65°C 且攪拌 1 小時。將混合物在飽和 NaHCO_3 水溶液中稀釋，隨後用 EtOAc ($\times 2$) 萃取。將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮。對殘餘物進行急驟層析 (於 Hex 中之 10 至 50% EtOAc) 以分離醚 **30a8**。

步驟 8：

向苯胺 **30a8** (135 mg, 0.28 mmol) 於無水 DCE (3 mL) 中之混合物中添加酸氯化物 **4a9** (99 mg, 0.56 mmol)、DMAP (3 mg, 0.03 mmol) 及無水吡啶 (131 μL , 1.7 mmol)。在微波爐中，在 140°C 下，將混合物加熱約 1 小時。將混合物在 EtOAc 中稀釋且用 1 N HCl、水、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。對殘餘物進行急驟層析 (於 Hex 中之 20 至 100% EtOAc) 以分離醚 **30a9**。

步驟 9：

使用實例 29A 步驟 2 中所述之條件將酯 **30a9** 轉化成化合物 **2079**。

實例 31**NS5B RNA 依賴性 RNA 聚合酶活性之抑制**

根據下文所述之方案，測試本發明之代表性化合物針對 C 型肝炎病毒 RNA 依賴性聚合酶 (NS5B) 之抑制活性。

HCV His-NS5B Δ 21 聚合酶 [SEQ ID NO.1] 缺乏 C 末端 21 個

胺基酸且於大腸桿菌 (*E. coli*) 菌株 JM109(DE3) 中用來自基於 pET 之載體的 N-末端六-組胺酸標記物表現，且如 McKercher 等人，(2004) *Nucleic Acids Res.* **32**: 422-431 中所述純化。在 -20°C 下，將均質酶製劑儲存在儲存緩衝液 (25 mM Tris/HCl pH 7.5, 300 mM NaCl, 5 mM DTT, 1 M EDTA 及 30%(v/v) 甘油) 中。

在檢定中將經純化 His-NS5B Δ 21 聚合酶復水，該檢定量測黏接至均聚合聚(A)模板之生物素-寡聚-(U)₁₂ RNA 引物伸長期間 ^3H -UTP 之併入。首先添加測試化合物，接著添加受質，隨後添加酶。反應結束時，添加抗生蛋白鏈菌素閃爍接近檢定 (SPA) 珠粒且在 TopCount 儀器 (Packard) 上量化來自經俘獲雙鏈 RNA 產物之放射性。

檢定反應之組分為：20 mM Tris-HCl pH 7.5, 1 mM TCEP, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, 0.01% w/v BSA, 5% v/v DMSO, 10 $\mu\text{g/mL}$ Poly(A), 1 $\mu\text{g/mL}$ 生物素-寡聚-(U)₁₂, 333 nM UTP, 0.01 mCi/mL, (300 nM) ^3H -UTP, 80 單位/毫升 Rnasin, 12.5 nM His-NS5B Δ 21 聚合酶及在大濃度範圍內連續稀釋之測試抑制劑化合物。在 384 孔培養板中執行檢定，在約 22°C 下培養 1.5 小時，且隨後用 0.5 M EDTA 及抗生蛋白鏈菌素塗佈珠粒所俘獲之產物之溶液終止。將 6 M CsCl 添加至各孔之底部後，將培養板留置於室溫下約 90 分鐘，之後在 TopCount 上計數 60 秒。隨後使用所計算之抑制百分比值來藉由 SAS 之非線性回歸常規 NLIN 程序來計算 IC₅₀、斜率因子 (n) 及最大抑制值 (I_{max})。

實例 32**NS5B RNA 依賴性 RNA 聚合酶抑制之特異性**

如 McKercher 等人，(2004) Nucleic Acids Res. 32: 422-431 中所述，測試本發明之代表性化合物針對小兒麻痺病毒 RNA 依賴性 RNA 聚合酶及小牛胸腺 DNA 依賴性 RNA 聚合酶 II 之抑制活性。

實例 33**基於細胞之螢光素酶報導基因 HCV RNA 複製檢定**

使用 WO 2005/028501(以引用之方式併入本文)中所述之檢定，測試本發明之代表性化合物作為表現穩定子染色體組 HCV 複製子之細胞中之 C 型肝炎病毒 RNA 複製的抑制劑之活性。

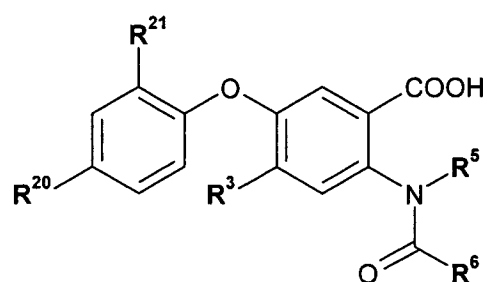
化合物表

下表列出本發明之代表性化合物。在實例 31 之檢定中測試下表 1 及 2 中所列之代表性化合物且發現其具有低於 30 μM 之 IC_{50} 值。在實例 33 之檢定中測試下表 1 及 2 中所列之代表性化合物且發現其具有低於 30 μM 之 EC_{50} 值。

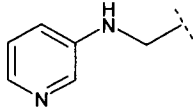
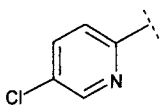
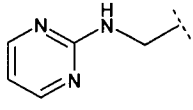
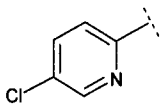
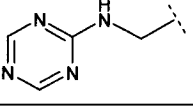
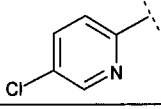
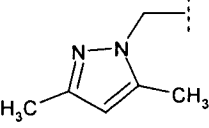
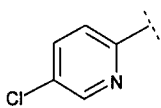
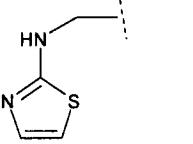
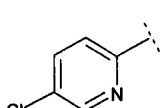
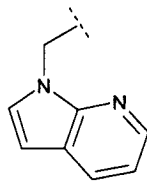
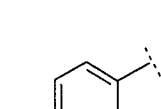
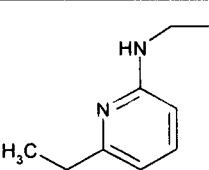
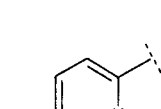
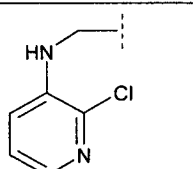
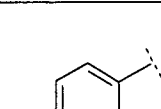
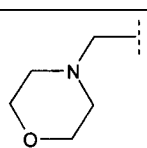
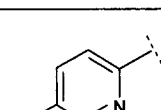
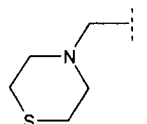
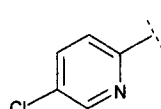
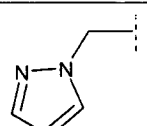
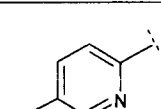
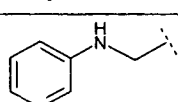
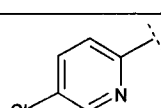
使用實例中所述之標準分析 HPLC 條件量測各化合物之滯留時間(t_R)。如熟習此項技術者所熟知，滯留時間值對特定量測條件敏感。因此，即使使用相同的溶劑、流動速率、線性梯度等條件，當(例如)在不同 HPLC 儀器上量測時，滯留時間值仍可變化。甚至當在相同儀器上量測時，當(例如)使用不同個別 HPLC 管柱時，值仍可變化或當在相同儀器及相同個別管柱上量測時，(例如)在不同場合進行之個別量測之

間的值仍可變化。

表 1



化合物	R ²⁰	R ²¹	R ³	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	m/z (MH) ⁺	方法
1001	H	H	H			6.6	462.1	實例1A
1002	H	CF ₃	H			6.2	465.1	實例3A A
1003	H	CF ₃	H			6	462.1	A
1004		CF ₃	F			5.1	604	B
1005		CF ₃	F			7.1	621	B
1006		CF ₃	H			4.8	586.1	B
1007		CF ₃	H			7.0	603	B
1008		CF ₃	F			4.5	596	實例7A C
1009		CF ₃	F			4.8	612	C

化合物	R ²⁰	R ²¹	R ³	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	m/z (MH) ⁺	方法
1010		CF ₃	F			4.9	603	B
1011		CF ₃	F			5.5	604	B
1012		CF ₃	F			5.4	605	B
1013		CF ₃	F			6.5	605.1	B
1014		CF ₃	F			4.9	609	B
1015		CF ₃	F			6.9	627	B
1016		CF ₃	F			5.2	631.1	實例6A B
1017		CF ₃	F			7.0	637	B
1018		CF ₃	H			4.3	578.1	C
1019		CF ₃	H			4.5	594.1	C
1020		CF ₃	H			6.3	559.1	B
1021		CF ₃	H			4.6	585.1	B

化合物	R ²⁰	R ²¹	R ³	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	m/z (MH) ⁺	方法
1022		CF ₃	H			5.3	586.1	B
1023		CF ₃	H			5.1	587	B
1024		CF ₃	H			6.3	587.1	B
1025		CF ₃	H			4.7	591	B
1026		CF ₃	H			6.7	609.1	B
1027		CF ₃	H			7.2	609.1	B
1028		CF ₃	H			5.0	613.1	B
1029		CF ₃	H			6.9	619	B
1030		CF ₃	F			4.6	609	B
1031		CF ₃	F			4.9	627.1	B

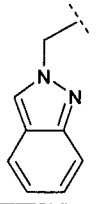
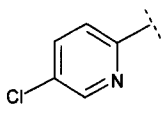
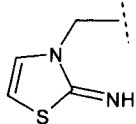
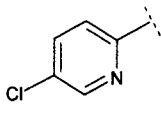
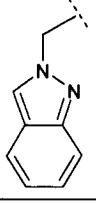
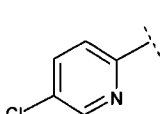
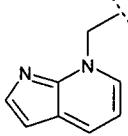
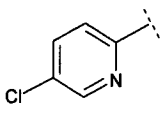
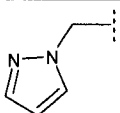
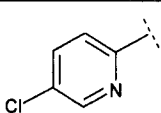
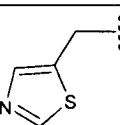
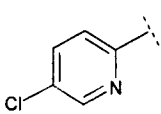
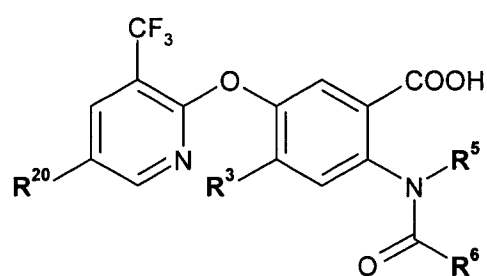
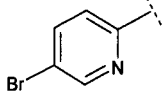
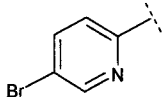
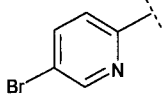
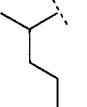
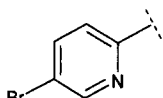
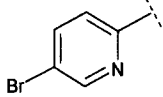
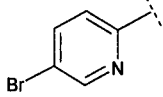
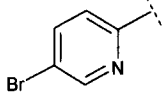
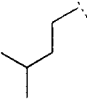
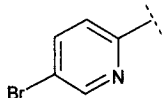
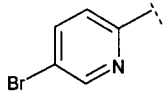
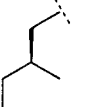
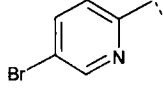
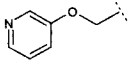
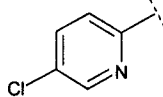
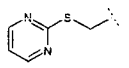
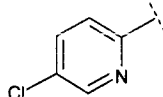
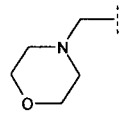
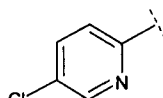
化合物	R ²⁰	R ²¹	R ³	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	m/z (MH) ⁺	方法
1032		CF ₃	F			7.1	627	B
1033		CF ₃	H			4.4	591	B
1034		CF ₃	H			6.9	609.1	B
1035		CF ₃	H			4.6	609.1	B
1036		CF ₃	F			6.1	577.3	實例8A
1037		CF ₃	F			6.7	594.1	實例9A D

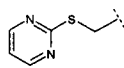
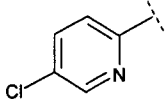
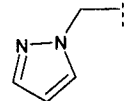
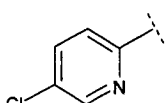
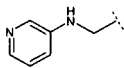
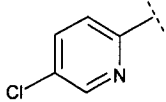
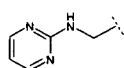
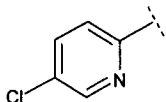
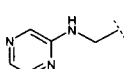
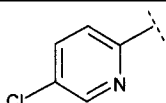
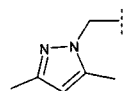
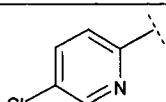
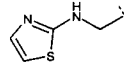
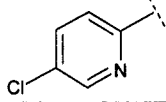
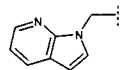
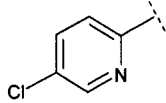
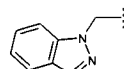
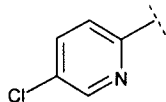
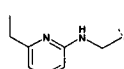
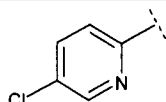
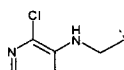
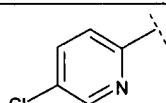
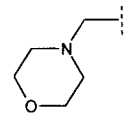
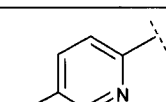
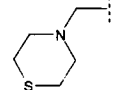
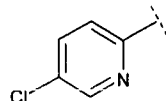
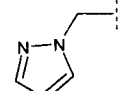
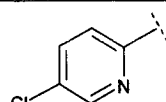
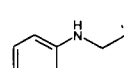
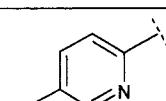
表 2

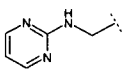
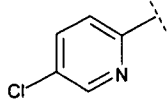
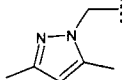
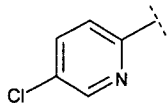
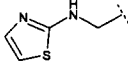
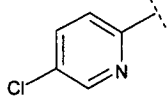
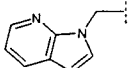
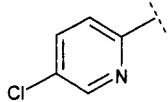
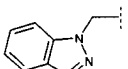
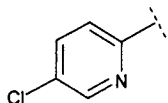
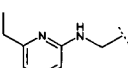
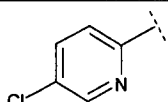
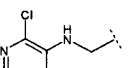
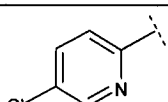
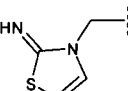
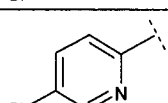
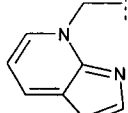
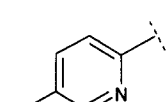
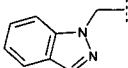
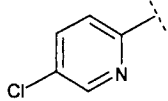
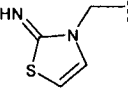
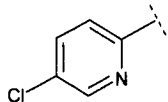
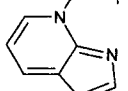
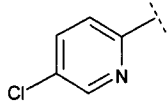
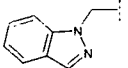
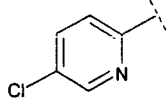
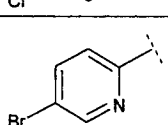


化合物	R ²⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	m/z (MH) ⁺	方法
2001	H	H			6.9	528.9	實例11A E
2002	H	H			6.3	523.9	E
2003		H			4.3	623.1	實例12A
2004	H	H			7	518.9	E
2005	H	H			6.4	541	E
2006	H	H			6.8	548	E
2007	H	H			6.5	514	E
2008	H	H			6.2	480	E
2009	H	H			5.4	480	E
2010	H	Cl			5.8	557.9	實例13A

化合物	R ²⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	m/z (MH) ⁺	方法
2011	H	H			6.5	536	實例15A F
2012	H	H			7.3	566	F
2013	H	H			6.7	538	F
2014	H	H			7.1	552	F
2015	H	H			6.8	564	F
2016	H	H			7.0	552	F
2017	H	H			6.8	538	F
2018	H	H			7.1	552	F
2019	H	H			5.6	600	F
2020	H	H			7.1	552	F
2021		F			4.8	605	B
2022		F			6.9	622	B
2023		F			4.4	597.1	C

化合物	R ²⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	m/z (MH) ⁺	方法
2024		F			4.6	613	C
2025	H	H			6.3	577	F
2026	H	H			6.1	522	F
2027		F			6.2	579.0	實例16A
2028		H			6.6	605.0	實例18A G
2029		H			6.5	561.1	G
2030	H	F			6.2	497.9	實例19A
2031	-CH ₂ OCH ₃	F			6.3	542.0	實例21A
2032	H	CN			5.9	505.0	實例22A H
2033		H			5.1	572.1	實例24A I
2034		F			5.3	590.1	I
2035		CN			5.9	586.1	H
2036		F			4.7	589.1	I
2037		H			4.6	587.1	B

化合物	R ²⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	m/z (MH) ⁺	方法
2038		H			6.7	604	B
2039		F			6.3	578	B
2040		F			4.6	604	B
2041		F			5.5	605	B
2042		F			5.9	605	B
2043		F			6.4	606.1	B
2044		F			4.7	610	B
2045		F			6.8	628	B
2046		F			7.2	628	B
2047		F			5.1	632.1	B
2048		F			6.8	638	B
2049		H			4.2	579.1	C
2050		H			4.3	595	C
2051		H			6.0	560.1	B
2052		H			4.4	586.1	B

化合物	R ²⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	m/z (MH) ⁺	方法
2053		H			5.1	587.1	B
2054		H			6.2	588.1	B
2055		H			4.5	592	B
2056		H			6.6	610.1	B
2057		H			7.0	610.1	B
2058		H			4.8	614.1	B
2059		H			6.6	620	B
2060		F			4.5	610.0	B
2061		F			4.7	628	B
2062		F			7.0	628	B
2063		H			4.3	592	B
2064		H			4.5	610.1	B
2065		H			6.7	610.1	B
2066	H	F			7.1	556.0	實例25A

化合物	R ²⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	m/z (MH) ⁺	方法
2067		H			6.1	545.1	G
2068		H			5.4	552.1	實例26A
2069		F			5.1	631.3	C
2070		F			5.1	617.3	C
2071		F			5.2	675.3	C
2072		F			5.2	661.3	C
2073	H	F			5.3	514.1	實例27A
2074		F			6.5	625.1	實例28A J
2075		F			6.1	552.1	實例29A K
2076		F			6.5	595.1	D
2077		F			5.8	552.2	K
2078		F			5.7	584.2	J
2079		F			6.1	607.2	實例30A
2080	H	H			7.1	552	F

序列表

<110> 德商百靈佳般格翰國際股份有限公司

<120> 病毒聚合酶抑制劑

<130> 13/148 PV

<140> 097129416

<141> 2008-08-01

<150> 60/953,701

<151> 2007-08-03

<160> 1

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 591

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HCV NS5B

<400> 1

```

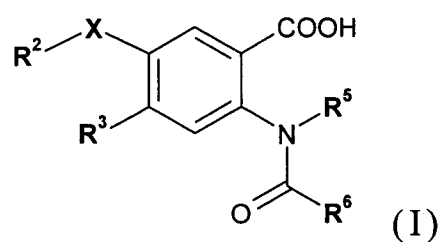
Met Gly Ser Ser His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro
 1          5          10          15
Arg Gly Ser His Met Ser Met Ser Tyr Thr Trp Thr Gly Ala Leu Ile
          20          25          30
Thr Pro Cys Ala Ala Glu Glu Ser Gln Leu Pro Ile Asn Ala Leu Ser
          35          40          45
Asn Ser Leu Val Arg His Arg Asn Met Val Tyr Ser Thr Thr Ser Arg
          50          55          60
Ser Ala Ala Leu Arg Gln Lys Lys Val Thr Phe Asp Arg Leu Gln Val
65          70          75          80
Leu Asp Asp His Tyr Arg Asp Val Leu Lys Glu Met Lys Ala Lys Ala
          85          90          95
Ser Thr Val Lys Ala Lys Leu Leu Ser Val Glu Glu Ala Cys Lys Leu
          100          105          110
Thr Pro Pro His Ser Ala Lys Ser Lys Phe Gly Tyr Gly Ala Lys Asp
          115          120          125
Val Arg Asn Leu Ser Ser Lys Ala Val Asp His Ile Arg Ser Val Trp
          130          135          140
Lys Asp Leu Leu Glu Asp Thr Glu Thr Pro Ile Asp Thr Thr Ile Met
          145          150          155          160
Ala Lys Asn Glu Val Phe Cys Val Gln Pro Glu Lys Gly Gly Arg Lys
          165          170          175
Pro Ala Arg Leu Ile Val Phe Pro Asp Leu Gly Val Arg Val Cys Glu
          180          185          190
Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu Pro Gln Ala Val Met
          195          200          205
Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln Tyr Ser Pro Lys Gln Arg Val Glu Phe
          210          215          220
Leu Val Asn Ala Trp Lys Ser Lys Lys Cys Pro Met Gly Phe Ser Tyr
          225          230          235          240
Asp Thr Arg Cys Phe Asp Ser Thr Val Thr Glu Ser Asp Ile Arg Val
          245          250          255
Glu Glu Ser Ile Tyr Gln Cys Cys Asp Leu Ala Pro Glu Ala Arg Gln
          260          265          270
Ala Ile Lys Ser Leu Thr Glu Arg Leu Tyr Ile Gly Gly Pro Leu Thr
          275          280          285
Asn Ser Lys Gly Gln Asn Cys Gly Tyr Arg Arg Cys Arg Ala Ser Gly
          290          295          300

```

Val	Leu	Thr	Thr	Ser	Cys	Gly	Asn	Thr	Leu	Thr	Cys	Tyr	Leu	Lys	Ala
305					310					315					320
Ser	Ala	Ala	Cys	Arg	Ala	Ala	Lys	Leu	Gln	Asp	Cys	Thr	Met	Leu	Val
				325					330					335	
Asn	Gly	Asp	Asp	Leu	Val	Val	Ile	Cys	Glu	Ser	Ala	Gly	Thr	Gln	Glu
			340					345						350	
Asp	Ala	Ala	Asn	Leu	Arg	Val	Phe	Thr	Glu	Ala	Met	Thr	Arg	Tyr	Ser
			355				360						365		
Ala	Pro	Pro	Gly	Asp	Leu	Pro	Gln	Pro	Glu	Tyr	Asp	Leu	Glu	Leu	Ile
	370					375					380				
Thr	Ser	Cys	Ser	Ser	Asn	Val	Ser	Val	Ala	His	Asp	Ala	Ser	Gly	Lys
385					390					395					400
Arg	Val	Tyr	Tyr	Leu	Thr	Arg	Asp	Pro	Thr	Thr	Pro	Leu	Ala	Arg	Ala
				405					410					415	
Ala	Trp	Glu	Thr	Ala	Arg	His	Thr	Pro	Ile	Asn	Ser	Trp	Leu	Gly	Asn
			420					425					430		
Ile	Ile	Met	Tyr	Ala	Pro	Thr	Leu	Trp	Ala	Arg	Met	Val	Leu	Met	Thr
		435					440					445			
His	Phe	Phe	Ser	Ile	Leu	Leu	Ala	Gln	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	Ala	Leu
	450					455					460				
Asp	Cys	Gln	Ile	Tyr	Gly	Ala	Cys	Tyr	Ser	Ile	Glu	Pro	Leu	Asp	Leu
465					470					475					480
Pro	Gln	Ile	Ile	Glu	Arg	Leu	His	Gly	Leu	Ser	Ala	Phe	Ser	Leu	His
				485					490					495	
Ser	Tyr	Ser	Pro	Gly	Glu	Ile	Asn	Arg	Val	Ala	Ser	Cys	Leu	Arg	Lys
			500					505					510		
Leu	Gly	Val	Pro	Pro	Leu	Arg	Val	Trp	Arg	His	Arg	Ala	Arg	Ser	Val
		515					520					525			
Arg	Ala	Lys	Leu	Leu	Ser	Gln	Gly	Gly	Arg	Ala	Ala	Thr	Cys	Gly	Lys
	530					535					540				
Tyr	Leu	Phe	Asn	Trp	Ala	Val	Arg	Thr	Lys	Leu	Lys	Leu	Thr	Pro	Ile
545					550					555					560
Pro	Ala	Ala	Ser	Arg	Leu	Asp	Leu	Ser	Gly	Trp	Phe	Val	Ala	Gly	Tyr
				565					570					575	
Asn	Gly	Gly	Asp	Ile	Tyr	His	Ser	Leu	Ser	Arg	Ala	Arg	Pro	Arg	
			580					585					590		

五、中文發明摘要：

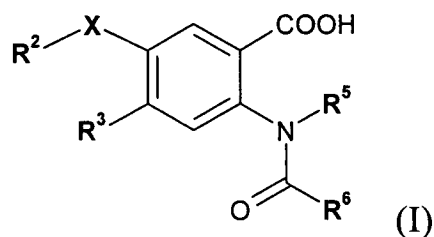
本發明係關於式I化合物：



其中 X 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及 R^6 如本文中定義，其適用作 C 型肝炎病毒 NS5B 聚合酶之抑制劑。

六、英文發明摘要：

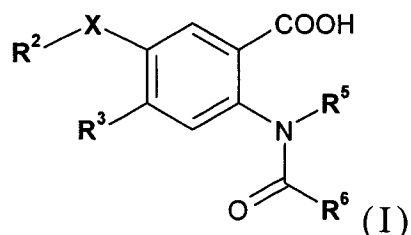
Compounds of formula I:



wherein X , R^2 , R^3 , R^5 and R^6 are defined herein, are useful as inhibitors of the hepatitis C virus NS5B polymerase.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



其中：

X係選自O及S；

R^2 為Het或芳基，其視需要經1至5個 R^{20} 取代基取代，其中 R^{20} 在各狀況下獨立地選自：

- a) 鹵基、氰基或硝基；
- b) R^7 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-O-R^7$ 、 $-O-R^7$ 、 $-S-R^7$ 、 $-SO-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- R^7 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $C(=O)-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $C(=O)-O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $S-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- $SO-R^7$ 或 $-(C_{1-6})$ 伸烷基- SO_2-R^7 ；

其中 R^7 在各情況下獨立地選自H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基及Het；

其中該 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{3-7}) 環烷基及 (C_{1-6}) 伸烷基視需要經1或2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $-OH$ 、 $-(C_{1-6})$ 烷基、鹵基、 $-(C_{1-6})$ 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基、氰基、 $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-NH(C_{3-7})$ 環烷基、 $-N((C_{1-4})$ 烷基) (C_{3-7}) 環烷基及

-N((C₁₋₄)烷基)₂；及

其中該芳基及該 **Het** 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：

i) 鹵基、氰基、側氧基、硫酮基、亞胺基、-OH、
-O-(C₁₋₆)烷基、-O-(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、
(C₁₋₆)鹵烷基、-C(=O)-(C₁₋₆)烷基、
-SO₂(C₁₋₆)烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₄)
烷基、-C(=O)-N((C₁₋₄)烷基)₂、-C(=O)-NH(C₃₋₇)
環烷基、-C(=O)-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基、
-NH₂、-NH(C₁₋₄)烷基、-N((C₁₋₄)烷基)₂、
-NH(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基
或 -NH-C(=O)(C₁₋₄)烷基；

ii) (C₁₋₆)烷基，其視需要經 -OH、-O-(C₁₋₆)鹵烷基
或 -O-(C₁₋₆)烷基取代；及

iii) 芳基或 **Het**，其中該芳基及該 **Het** 各自視需要
經鹵基或 (C₁₋₆)烷基取代；及

c) -N(R⁸)R⁹、-C(=O)-N(R⁸)R⁹、-O-C(=O)-N(R⁸)R⁹、
-SO₂-N(R⁸)R⁹、-(C₁₋₆)伸烷基-N(R⁸)R⁹、-(C₁₋₆)伸
烷基-C(=O)-N(R⁸)R⁹、-(C₁₋₆)伸烷基-O-C(=O)-
N(R⁸)R⁹ 或 -(C₁₋₆)伸烷基-SO₂-N(R⁸)R⁹；其中該
(C₁₋₆)伸烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下
基團之取代基取代：-OH、-(C₁₋₆)烷基、鹵基、
-(C₁₋₆)鹵烷基 (C₃₋₇)環烷基、-O-(C₁₋₆)烷基、氰
基、COOH、-NH₂、-NH(C₁₋₄)烷基、-NH(C₃₋₇)環

烷基、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})(C_{3-7})\text{環烷基}$ 及 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ ；

R^8 在各情況下獨立地選自H、 $(C_{1-6})\text{烷基}$ 及 $(C_{3-7})\text{環烷基}$ ；且

R^9 在各情況下獨立地選自

R^7 、 $-O-(C_{1-6})\text{烷基}$ 、 $-(C_{1-6})\text{伸烷基}$ 、 $-R^7$ 、 $-\text{SO}_2-R^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-R^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^8)R^7$ ；其中 R^7 及 R^8 係如上文所定義；

或 R^8 及 R^9 連同其所連接之N一起鍵聯形成視需要另外含有1至3個各自獨立地選自N、O及S之雜原子之4至7員雜環，其中各S雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在，以使其另外鍵結於一或兩個氧原子以形成基團SO或 SO_2 ；

其中該雜環視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $(C_{1-6})\text{烷基}$ 、 $(C_{1-6})\text{鹵烷基}$ 、鹵基、側氧基、 $-\text{OH}$ 、 SH 、 $-O(C_{1-6})\text{烷基}$ 、 $-\text{S}(C_{1-6})\text{烷基}$ 、 $(C_{3-7})\text{環烷基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(C_{1-6})\text{烷基}$ 、 $-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(C_{3-7})\text{環烷基}$ 、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})(C_{3-7})\text{環烷基}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(C_{1-6})\text{烷基}$ 及 $-\text{NHC}(=\text{O})-(C_{1-6})\text{烷基}$ ；

R^3 係選自H、鹵基、CN、 $(C_{1-4})\text{烷基}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-O-(C_{1-4})\text{烷基}$ 、 $-\text{S}-(C_{1-4})\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(C_{1-4})\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}(C_{3-7})\text{環烷基}$ 、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})(C_{3-7})\text{環烷基}$ 及 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ ；

R^5 為 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 (C_{3-7}) 環烷基- (C_{1-6}) 烷基-或 **Het**；該 (C_{1-6}) 烷基及該 **Het** 各自視需要經 1 至 4 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、**Het**、-OH、-COOH、-C(=O)- (C_{1-6}) 烷基、-C(=O)-O- (C_{1-6}) 烷基、-SO₂ (C_{1-6}) 烷基及 -C(=O)-N(R^{51}) R^{52} ；

其中 R^{51} 為 H、 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{3-7}) 環烷基；且

R^{52} 為 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基、**Het**、芳基- (C_{1-3}) 烷基-或 **Het**- (C_{1-3}) 烷基-；

其中該 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基、**Het**、芳基- (C_{1-3}) 烷基-及 **Het**- (C_{1-3}) 烷基-各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、鹵基、側氧基、-OH、-O (C_{1-6}) 烷基、-NH₂、-NH (C_{1-6}) 烷基、-N $((C_{1-6})$ 烷基)₂、-NH (C_{3-7}) 環烷基、-N $((C_{1-4})$ 烷基) (C_{3-7}) 環烷基、-C(=O) (C_{1-6}) 烷基及 -NHC(=O)- (C_{1-6}) 烷基；

其中該 (C_{1-6}) 烷基視需要經 OH 取代；

或 R^{51} 及 R^{52} 連同其所連接之 N 一起鍵聯形成視需要另外含有 1 至 3 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環，其中各 S 雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在，以使其另外鍵結於一或兩個氧原子以形成基團 SO 或 SO₂；

其中該雜環視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、

鹵基、側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-6})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{3-7})$ 環烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})(\text{C}_{3-7})$ 環烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6})$ 烷基及 $-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{C}_{1-6})$ 烷基；

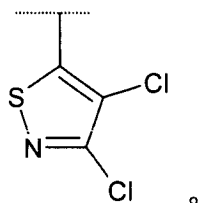
其中該 (C_{1-6}) 烷基視需要經OH取代；

R^6 為Het；其視需要經1至5個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{S}-(\text{C}_{1-4})$ 烷基及 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ ；其中 R^8 及 R^9 係如上文所定義；且

Het為具有1至4個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之4至7員飽和、不飽和或芳族雜環，或可能時具有1至5個各自獨立地選自O、N及S之雜原子之7至14員飽和、不飽和或芳族雜多環；其中各N雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結氧原子，以形成N-氧化物基團且其中各S雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在，以使其另外鍵結一或兩個氧原子以形成基團SO或 SO_2 ；

或其鹽或酯；

其限制條件為當X為O， R^2 為苯基， R^3 為H且 R^5 為H時，



R^6 不為。

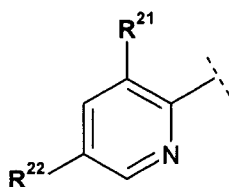
2. 如請求項1之化合物，其中X為O。
3. 如請求項1之化合物，其中X為S。

4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^2 為Het，其中Het為含有1或2個N雜原子之5或6員芳族雜環，或含有1或2個N雜原子之9或10員雙環雜多環；其中Het視需要經1至3個 R^{20} 取代基取代，其中 R^{20} 係如請求項1中所定義。
5. 如請求項4之化合物，其中 R^2 為下式之Het：



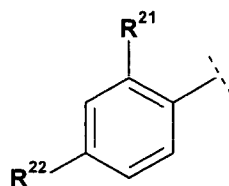
其中Het視需要經1至3個取代基 R^{20} 取代，其中 R^{20} 係如請求項1中所定義。

6. 如請求項5之化合物，其中 R^2 具有下式：



其中 R^{21} 係選自H、鹵基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基及 $-O-(C_{1-6})$ 鹵烷基；且
且 R^{22} 為 R^{20} ，其中 R^{20} 係如請求項1中所定義。

7. 如請求項6之化合物，其中 R^{21} 為 CF_3 。
8. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^2 為苯基，其視需要經1至3個 R^{20} 取代，其中 R^{20} 係如請求項1中所定義。
9. 如請求項8之化合物，其中 R^2 為下式之基團：



其中 R^{21} 係選自H、鹵基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基及 $-O-(C_{1-6})$ 鹵烷基；且

且 R^{22} 為 R^{20} ，其中 R^{20} 係如請求項 1 中所定義。

10. 如請求項 9 之化合物，其中 R^{21} 為 CF_3 。

11. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^{20} 係選自：

a) 鹵基、氰基或硝基；

b) R^7 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-R^7$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-O-R^7$ 、 $-C(=O)-O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-O-R^7$ 、 $-S-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-S-R^7$ 或 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-SO_2-R^7$ ；

其中 R^7 在各情況下獨立地選自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基及 **Het**；其中該 **Het** 為含有 1 至 4 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 或 6 員雜環，或 **Het** 為含有 1 至 4 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 9 或 10 員雜多環；其中各 N 雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結氧原子，以形成 N-氧化物基團且其中各 S 雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結於一或兩個氧原子，以形成基團 SO 或 SO_2 ；且其中該 (C_{1-6}) 烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基及 $COOH$ ；且

其中該芳基及該 **Het** 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、氰基、側氧基、亞胺基、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-N((C_{1-4}) \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 烷基、 (C_{1-6}) 烷基及 **Het**，其中該 **Het** 為含有 1 至 4 個各自獨立地選

自 N、O 及 S 之雜原子之 5 或 6 員雜環；及

- c) $-N(R^8)R^9$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-N(R^8)R^9$ 或 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-C(=O)-N(R^8)R^9$ ，其中

R^8 在各情況下獨立地選自 H 及 (C_{1-6}) 烷基；且

R^9 在各情況下獨立地選自

R^7 、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基、 $-SO_2-R^7$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$

且 $-C(=O)N(R^8)R^7$ ；其中 R^7 及 R^8 係如上文所定義。

12. 如請求項 11 之化合物，其中 R^{20} 係選自：

- b) R^7 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-R^7$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-O-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-S-R^7$ 或 $-(C_{1-6})$ 伸烷基 $-SO_2-R^7$ ；

其中 R^7 在各情況下獨立地選自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基及 **Het**；其中該 **Het** 為含有 1 至 4 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 或 6 員雜環，或 **Het** 為含有 1 至 4 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 9 或 10 員雜多環；其中各 N 雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在，以使其另外鍵結氧原子，以形成 N-氧化物基團且其中各 S 雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結於一或兩個氧原子，以形成基團 SO 或 SO_2 ；且其中該 (C_{1-6}) 烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基及 $COOH$ ；且

其中該芳基及該 **Het** 各自視需要經 1 至 3 個各自獨立地

選自以下基團之取代基取代：鹵基、氰基、側氧基、亞胺基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 (C_{1-6}) 烷基及 **Het**，其中該 **Het** 為含有 1 至 4 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 或 6 員雜環；及

- c) $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 或 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ ，其中

R^8 在各情況下獨立地選自 H 及 (C_{1-6}) 烷基；且

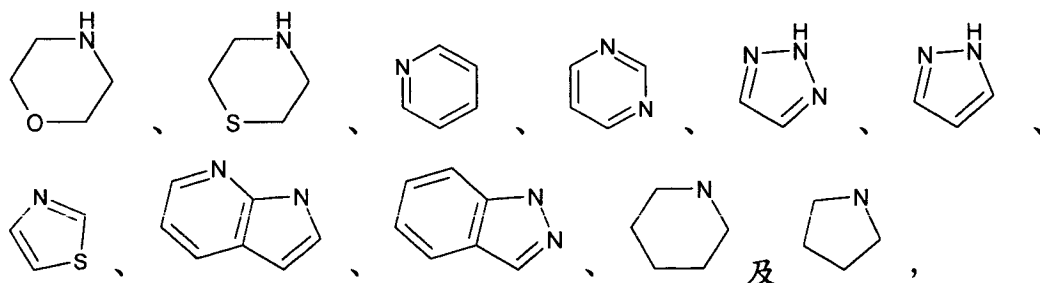
R^9 在各情況下獨立地選自

R^7 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^7$ ；其中 R^7 及 R^8 係如上文所定義。

13. 如請求項 12 之化合物，其中 R^{20} 係選自：

- b) R^7 、 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{O}-\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{S}-\text{R}^7$ 或 $-(\text{C}_{1-6})$ 伸烷基 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ ；

其中 R^7 在各情況下獨立地選自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 鹵烷基、 (C_{3-7}) 環烷基、芳基及 **Het**；其中該 **Het** 係選自以下群：



其中該 (C_{1-6}) 烷基視需要經 1 或 2 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基及

COOH；且

其中該芳基及該Het各自視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、氰基、側氧基、亞胺基、-OH、-O-(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄)烷基、-N((C₁₋₄)烷基)₂、-NH-C(=O)(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₆)烷基及Het，其中該Het為含有1至4個各自獨立地選自N、O及S之雜原子之5或6員雜環；及

- c) -(C₁₋₆)伸烷基 -N(R⁸)R⁹ 或 -(C₁₋₆)伸烷基 -C(=O)-N(R⁸)R⁹，其中

R⁸在各情況下獨立地選自H及(C₁₋₆)烷基；且

R⁹在各情況下獨立地選自

R⁷、-O-(C₁₋₆)烷基、-SO₂-R⁷、-C(=O)-R⁷、-C(=O)OR⁷及-C(=O)N(R⁸)R⁷；其中R⁷及R⁸係如上文所定義。

14. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R²⁰係選自：

- b) -(C₁₋₃)伸烷基 -R⁷、-(C₁₋₃)伸烷基 -O-R⁷、-(C₁₋₃)伸烷基 -S-R⁷或-(C₁₋₃)伸烷基 -SO₂-R⁷；

其中R⁷為Het；其中該Het為含有1至4個各自獨立地選自N、O及S之雜原子之5或6員雜環，或Het為含有1至4個各自獨立地選自N、O及S之雜原子之9或10員雜多環；其中各N雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結氧原子，以形成N-氧化物基團且其中各S雜原子可獨立地且在可能時以氧化狀態存在以使其另外鍵結於一或兩個氧原子，以形成基團SO或SO₂；

其中該 **Het** 視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、氰基、側氧基、亞胺基、-OH、-O-(C₁₋₆)烷基、-O-(C₁₋₆)鹵烷基、(C₃₋₇)環烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄)烷基、-NH(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)環烷基、-N((C₁₋₄)烷基)₂、-NH-C(=O)(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₆)烷基及 **Het**，其中該 **Het** 為含有 1 至 4 個各自獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 或 6 員雜環；及

c) -(C₁₋₃)伸烷基-N(R⁸)R⁹，其中

R⁸ 在各情況下獨立地選自 H、(C₁₋₆)烷基及 (C₃₋₇)環烷基；且

R⁹ 為 R⁷，其中 R⁷ 係如上文所定義。

15. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R³ 係選自 H、鹵基及 CN。

16. 如請求項 15 之化合物，其中 R³ 為 H、Cl、F 或 CN。

17. 如請求項 16 之化合物，其中 R³ 為 H 或 F。

18. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R⁵ 為 **Het**、(C₃₋₇)環烷基或 (C₁₋₆)烷基，其視需要經 (C₁₋₆)鹵烷基取代。

19. 如請求項 18 之化合物，其中 R⁵ 為 (C₁₋₆)烷基。

20. 如請求項 19 之化合物，其中 R⁵ 為甲基或 1-甲基乙基。

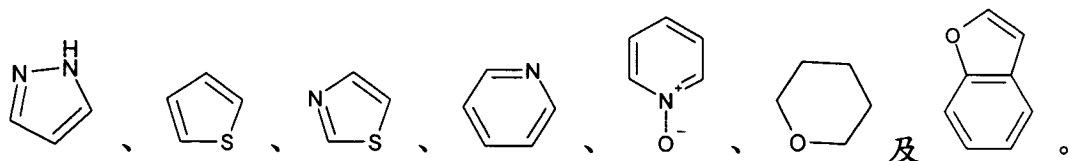
21. 如請求項 20 之化合物，其中 R⁵ 為 1-甲基乙基。

22. 如請求項 18 之化合物，其中 R⁵ 為環丙基或環丁基。

23. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R⁶ 為 **Het**，其視需要經 1 至 3 個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、-OH、(C₁₋₄)烷基及 (C₁₋₄)鹵烷基。

24. 如請求項23之化合物，其中 R^6 為**Het**，其視需要經1至3個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、OH、 (C_{1-6}) 烷基及 (C_{1-6}) 鹵烷基

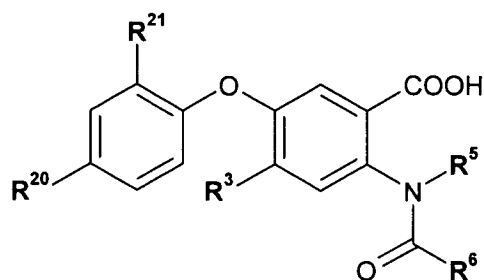
其中該**Het**係選自：



25. 如請求項24之化合物，其中 R^6 為**Het**，其視需要經1至2個各自獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、OH

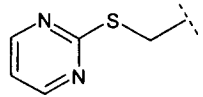
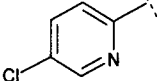
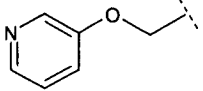
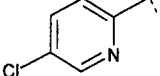
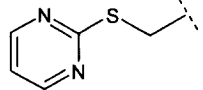
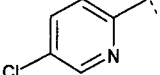
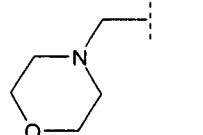
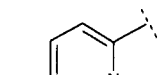
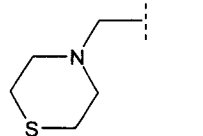
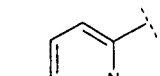
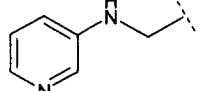
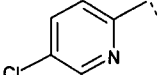
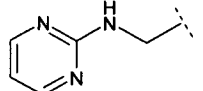
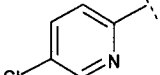
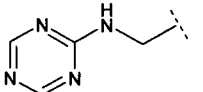
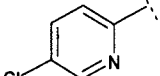
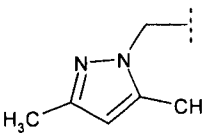
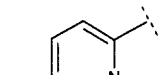
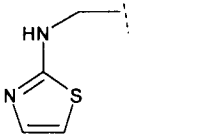
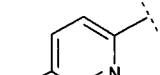
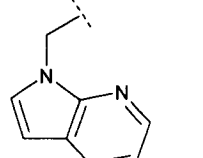
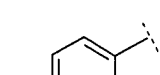
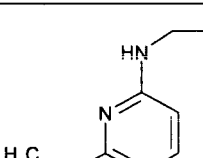
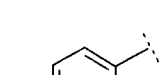
及 (C_{1-6}) 鹵烷基且其中該**Het**為 。

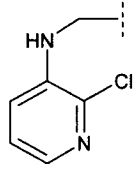
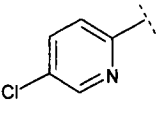
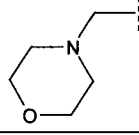
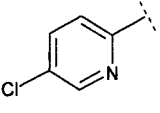
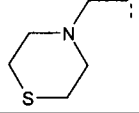
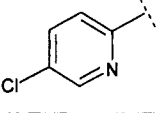
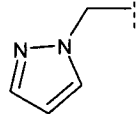
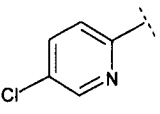
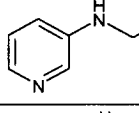
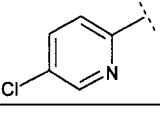
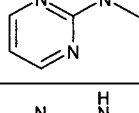
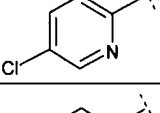
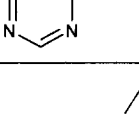
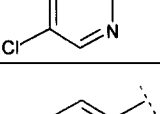
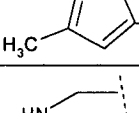
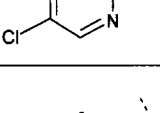
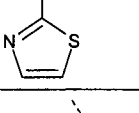
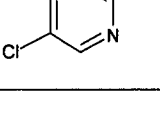
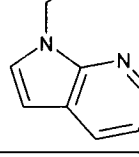
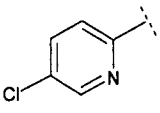
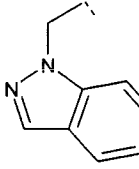
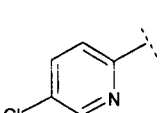
26. 如請求項1之化合物，其具有下式：

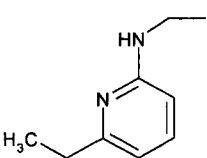
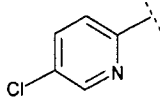
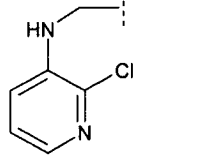
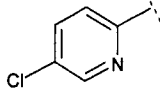
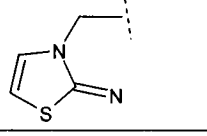
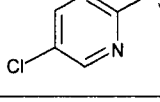
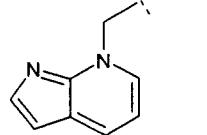
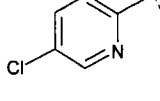
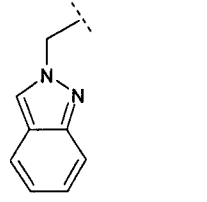
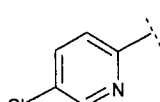
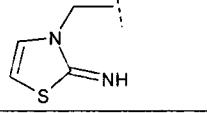
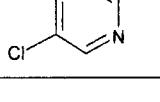
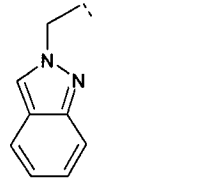
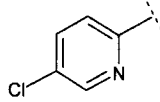
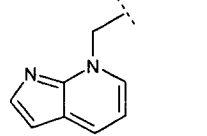
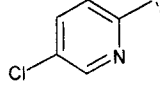
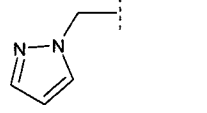
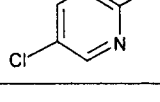
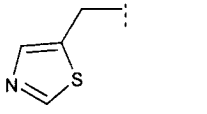
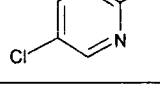


其中 R^{20} 、 R^{21} 、 R^3 、 R^5 及 R^6 之定義為：

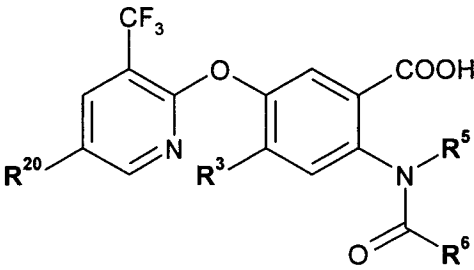
R^{20}	R^{21}	R^3	R^5	R^6
H	H	H		;
H	CF_3	H		;
H	CF_3	H		;
	CF_3	F		;

R^{20}	R^{21}	R^3	R^5	R^6	
	CF ₃	F			;
	CF ₃	H			;
	CF ₃	H			;
	CF ₃	F			;
	CF ₃	F			;
	CF ₃	F			;
	CF ₃	F			;
	CF ₃	F			;
	CF ₃	F			;
	CF ₃	F			;
	CF ₃	F			;
	CF ₃	F			;

R^{20}	R^{21}	R^3	R^5	R^6	
	CF_3	F			;
	CF_3	H			;
	CF_3	H			;
	CF_3	H			;
	CF_3	H			;
	CF_3	H			;
	CF_3	H			;
	CF_3	H			;
	CF_3	H			;
	CF_3	H			;
	CF_3	H			;

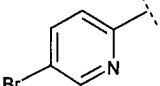
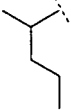
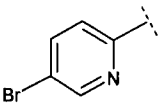
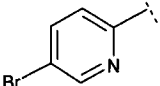
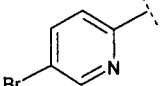
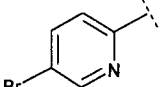
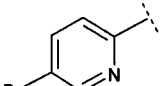
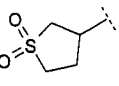
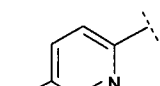
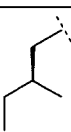
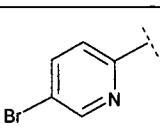
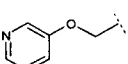
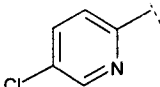
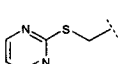
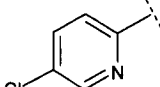
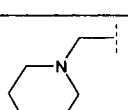
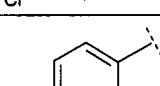
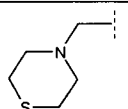
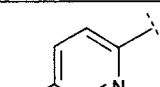
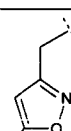
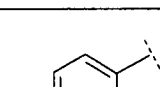
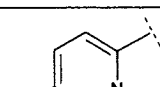
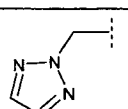
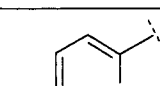
R ²⁰	R ²¹	R ³	R ⁵	R ⁶
	CF ₃	H		
	CF ₃	H		
	CF ₃	F		
	CF ₃	F		
	CF ₃	F		
	CF ₃	H		
	CF ₃	H		
	CF ₃	H		
	CF ₃	F		
	CF ₃	F		

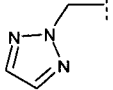
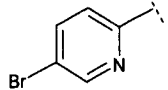
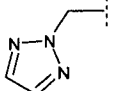
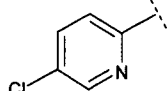
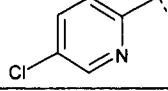
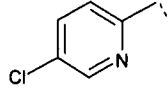
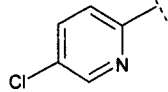
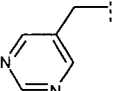
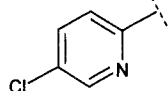
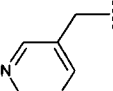
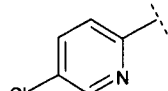
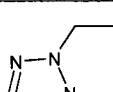
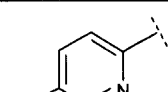
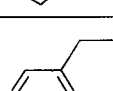
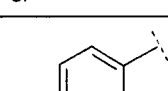
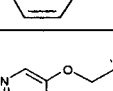
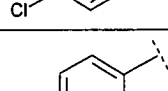
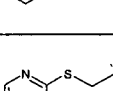
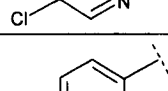
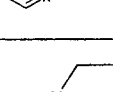
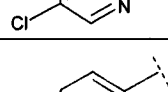
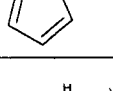
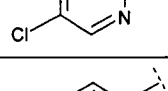
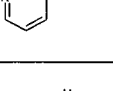
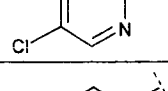
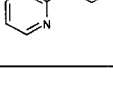
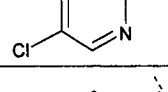
27. 如請求項1之化合物，其具有下式：



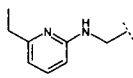
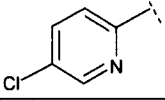
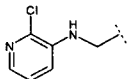
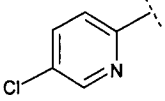
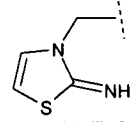
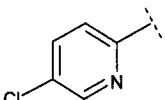
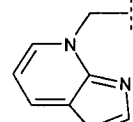
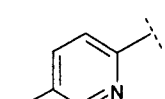
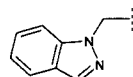
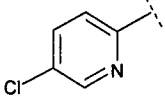
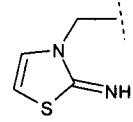
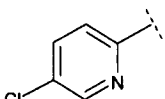
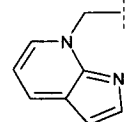
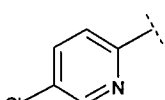
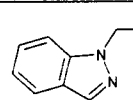
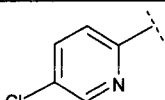
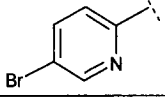
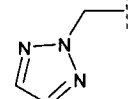
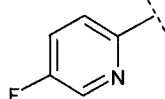
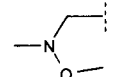
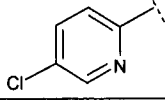
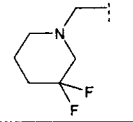
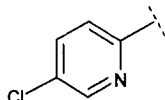
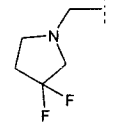
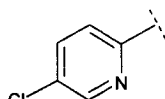
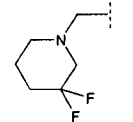
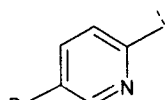
其中 R^{20} 、 R^3 、 R^5 及 R^6 之定義為：

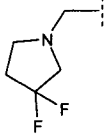
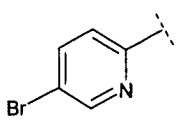
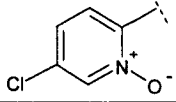
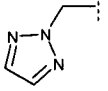
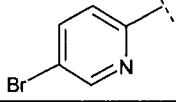
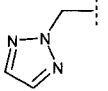
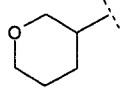
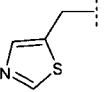
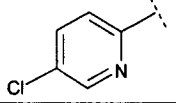
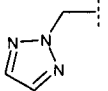
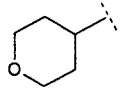
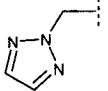
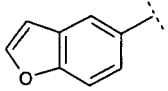
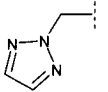
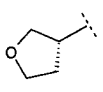
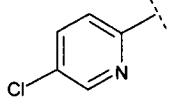
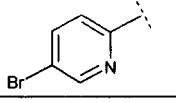
R^{20}	R^3	R^5	R^6	
H	H			;
H	H			;
H	H			;
H	H			;
H	H			;
H	H			;
H	H			;
H	H			;
H	Cl			;
H	H			;
H	H			;

R ²⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	
H	H			;
H	H			;
H	H			;
H	H			;
H	H			;
H	H			;
H	H			;
H	H			;
	F			;
	F			;
	F			;
	F			;
-H	H			;
-H	H			;
	F			;

R ²⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	
	H			;
	H			;
H	F			;
-CH ₂ OCH ₃	F			;
H	CN			;
	H			;
	F			;
	CN			;
	F			;
	H			;
	H			;
	F			;
	F			;
	F			;
	F			;

R^{20}	R^3	R^5	R^6	
	F			;
	F			;
	F			;
	F			;
	F			;
	F			;
	H			;
	H			;
	H			;
	H			;
	H			;
	H			;
	H			;
	H			;
	H			;

R^{20}	R^3	R^5	R^6	
	H			;
	H			;
	F			;
	F			;
	F			;
	H			;
	H			;
	H			;
H	F			;
	H			;
	H			;
	F			;
	F			;
	F			;

R ²⁰	R ³	R ⁵	R ⁶	
	F			;
H	F			;
	F			;
	F			;
	F			;
	F			;
	F			;
	F			; 及
H	H			。

28. 如請求項1至3、26及27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯；其係作為藥劑。

29. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯；及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

30. 如請求項29之醫藥組合物，其另外包含至少一種其他抗病毒劑。

31. 如請求項30之醫藥組合物，其中該抗病毒劑係選自：病毒唑(ribavirin)及金剛胺(amantadine)。

32. 如請求項30之醫藥組合物，其中該抗病毒劑為其他抗HCV劑。
33. 如請求項32之醫藥組合物，其中該其他抗HCV劑為選自 α -干擾素、 β -干擾素、 δ -干擾素、 γ -干擾素及 ω -干擾素之免疫調節劑。
34. 如請求項32之醫藥組合物，其中該其他抗HCV劑為HCV聚合酶之另一抑制劑。
35. 如請求項32之醫藥組合物，其中該其他抗HCV劑為HCV NS3蛋白酶之抑制劑。
36. 如請求項32之醫藥組合物，其中該其他抗HCV劑為HCV生命週期中之另一標靶之抑制劑。
37. 如請求項36之醫藥組合物，其中該HCV生命週期中之另一標靶之抑制劑為抑制選自HCV解螺旋酶、HCV NS2/3蛋白酶及HCV IRES之標靶之藥劑。
38. 一種如請求項29至37中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製造治療罹患C型肝炎病毒感染或有罹患該感染風險之哺乳動物的C型肝炎病毒感染之藥劑。
39. 一種如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途，其係用於製造治療罹患C型肝炎病毒感染或有罹患該感染風險之哺乳動物的C型肝炎病毒感染之藥劑。
40. 如請求項39之用途，其中該藥劑另外包含至少一種其他抗病毒劑或係與至少一種其他抗病毒劑組合使用。
41. 一種製品，其包含有效治療C型肝炎病毒感染之組合

物；及包含指示該組合物可用以治療該C型肝炎病毒感染之標籤的包裝材料；其中該組合物包含如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

42. 一種抑制C型肝炎病毒複製之方法，其包含在抑制C型肝炎病毒複製之條件下，將該病毒暴露於有效量之如請求項1至27中任一項之化合物或其鹽或酯。

43. 一種如請求項1至27中任一項之化合物或其鹽或酯之用途，其係用於抑制C型肝炎病毒複製。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

