發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：97132727 C07D471/04 (2006.01)

※ 申請日期：97.8.27 ※IPC 分類：~~C07D;A61K;A61P~~ A61K 31/427 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物及其使用方法

2,3-SUBSTITUTED AZAINDOLE DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：（中文/英文）

艾德華 H 梅哲

MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路 2000 號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY 07033-0530, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：（共 5 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 高賓納韓 N 亞倪爾庫馬
   ANILKUMAR, GOPINADHAN N.
2. 史都華 B 羅珊伯倫
   ROSENBLUM, STUART B.
3. 史利克斯 汎卡蘭曼
   VENKATRAMAN, SRIKANTH
4. F 喬治 傑洛治
   NJOROGE, F. GEORGE
5. 喬瑟夫 A 克斯洛斯基
   KOZLOWSKI, JOSEPH A.

國　籍：（中文/英文）

1. 印度　INDIA
2. 美國　U.S.A.
3. 印度　INDIA

4-5.均 美國　U.S.A.

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 29 日；60/968,707

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2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物，包含至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之組合物，及使用該2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物以在病患中治療或預防病毒感染或病毒相關病症之方法。

【先前技術】

HCV為一種(+)-有意義單股RNA病毒，其已被牽連為非A型、非B型肝炎(NANBH)中之主要病因劑。NANBH係不同於其他類型之病毒所引致肝病，譬如A型肝炎病毒(HAV)、B型肝炎病毒(HBV)、δ型肝炎病毒(HDV)，以及不同於其他肝病形式，譬如酒精中毒與原發性膽硬化。

C型肝炎病毒為黃病毒科中肝病毒屬之一員。其係為非A型、非B型病毒肝炎之主要病因劑，且係為輸血有關聯肝炎之主要原因，並負責全世界顯著比例之肝炎病例。雖然急性HCV感染經常為無徵候，但幾乎80%之病例會消褪成慢性肝炎。約60%之病患會發展肝病，伴隨著不同臨床結果，範圍從無徵候帶原者狀態至慢性活性肝炎與肝硬化(發生在約20%之病患中)，其係強烈地與肝細胞癌之發展有關聯(發生在約1-5%之病患中)。世界衛生組織估計1億7千萬人被HCV慢性感染，其中估計4百萬人住在美國。

HCV係牽連肝之硬化及肝細胞癌之誘發。對於患有HCV感染之病患之預後，仍然是貧乏的，因HCV感染比其他肝炎形式更難以治療。目前資料顯示，對於患有肝硬化之病

患，低於50%之四年存活率，及對於被診斷患有局部可切除肝細胞癌之病患，低於30%之五年存活率。被診斷患有局部不可切除肝細胞癌之病患活得更差，具有低於1%之五年存活率。

HCV為一種有包膜RNA病毒，含有單股正有意義RNA基因組，大約9.5 kb長度。此RNA基因組含有341個核苷酸之5'-非轉譯區域(5'NTR)、使3,010至3,040個胺基酸之單一多肽編碼之大開放譯讀骨架(ORF)及約230個核苷酸之可變長度之3'-非轉譯區域(3'-NTR)。HCV係在胺基酸順序與基因組機體組成上類似黃病毒與瘟病毒，因此HCV已被分類為黃病毒科之第三種屬。

5'NTR，病毒基因組之最保守區域之一，係含有內部核糖體進入位置(IRES)，其係在引發病毒多蛋白之轉譯上扮演一項樞軸角色。單一長開放譯讀骨架係使多蛋白編碼，其係藉由無論是細胞或病毒蛋白酶，以共或後轉譯方式被處理成結構性(核心、E1、E2及p7)與非結構性(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B)病毒蛋白質。3'NTR包含三個獨特區域：約38個核苷酸之可變區域，在多蛋白終止密碼子之後，可變長度之多腺嘧啶核苷道，具有胞嘧啶核苷之散佈取代，及在真正3'末端處之98個核苷酸(nt)，其在各種HCV單離物中係高度地保守。藉由比擬其他正股RNA病毒，3'-NTR係被認為是在病毒RNA合成上扮演一項重要角色。此基因在基因組內之順序為：NH_2-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH。

結構蛋白質核心(C)、被膜蛋白質1與(E1、E2)及p7區域之處理係藉由主體訊息肽酶所媒介。對照上而言，非結構性(NS)區域之成熟係經由兩種病毒酵素達成。HCV多蛋白係首先被主體訊息肽酶分裂，產生結構蛋白質C/E1、E1/E2、E2/p7及p7/NS2。NS2-3蛋白酶，其係為金屬蛋白酶，係接著在NS2/NS3接合處分裂。NS3/4A蛋白酶複合物(NS3為絲胺酸蛋白酶，而NS4A係充作NS3蛋白酶之輔因子)，係接著負責處理所有其餘分裂接合處。RNA解螺旋酶與NTPase活性亦已在NS3蛋白質中被確認。NS3蛋白質之三分之一係充作蛋白酶，而該分子之其餘三分之二係充作解螺旋酶/ATPase，其係被認為是涉及HCV複製。NS5A可經磷醯基化，且係充作NS5B之推斷輔因子。第四種病毒酵素NS5B為細胞膜結合之RNA依賴性RNA聚合酶(RdRp)，及負責複製病毒RNA基因組之關鍵成份。NS5B含有"GDD"順序主體，其係在迄今所特徵鑒定之所有RdRp中為高度地保守。

HCV之複製係被認為是發生在細胞膜結合之複製複合物中。在此等之內，基因組正股RNA係被轉錄至負股RNA中，其依次可作為關於合成後代基因組正股之模板使用。至少兩種病毒酵素顯示涉及此反應：NS3解螺旋酶/NTPase與NS5B RNA依賴性RNA聚合酶。雖然NS3在RNA複製中之角色較不清楚，但NS5B係為負責合成後代RNA股鏈之關鍵酵素。使用重組桿狀病毒以表現昆蟲細胞中之NS5B與作為受質之合成非病毒RNA，兩種酵素活性已被確認係與其有關聯：引物依賴性RdRp與末端轉移酶(TNTase)活性。其隨後係經由

使用HCV RNA基因組作為受質而被確認並進一步特徵鑒定。其他研究已証實具有C-末端21胺基酸截頭而被表現於大腸桿菌中之NS5B亦對活體外RNA合成具活性。在某些RNA模板上，NS5B已被証實會經由全程引發機制催化RNA合成，其已被假設為活體內病毒複製之模式。具有單股3'末端之模板，尤其是含有3'-末端胞嘧啶核苷酸部份基團者，已被發現會有效地導引全程合成。亦已有關於NS5B利用二-或三-核苷酸作為引發複製之短引物之証據。

經良好建立的是，HCV之持續感染係與慢性肝炎有關，且因此，HCV複製之抑制係為一種對於預防肝細胞癌之可實行策略。關於HCV感染之目前治療途徑係遭遇到不良功效與不適宜副作用之困難，且目前針對發現可用於治療與預防HCV相關病症之HCV複製抑制劑有強烈努力。目前在研究中之新穎途徑包括預防與治療疫苗之發展，具有經改良藥物動力學特徵之干擾素之確認，及經設計以抑制三種主要病毒蛋白質：蛋白酶、解螺旋酶及聚合酶功能之藥劑之發現。此外，HCV RNA基因組本身，特別是IRES元素，正被積極地開拓作為抗病毒標的，使用反有意義分子與催化性核糖酵素。

關於HCV感染之特定療法包括α-干擾素單一療法，及包含α-干擾素與三唑核苷之組合療法。此等療法已被証實在一些具有慢性HCV感染之病患中係為有效。用於治療HCV感染之反有意義寡核苷酸之用途亦已被提出，例如有自由態膽汁酸類之用途，譬如烏索脫氧膽酸與鵝脫氧膽酸，及

共軛膽汁酸類，譬如牛熊脫氧膽酸。膦酸基甲酸酯類亦已被提出為潛在地用於治療各種病毒感染，包括HCV。但是，疫苗發展已被阻擾，因高度病毒菌種異質性與免疫迴避，及缺乏保護以免於再感染，即使使用相同接種物亦然。

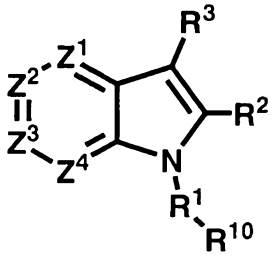
針對特定病毒標的之小分子抑制劑之發展，已變成抗-HCV研究之主要焦點。關於NS3蛋白酶、NS3 RNA解螺旋酶及NS5B聚合酶之晶體結構之測定，已提供可用於專一抑制劑之合理設計之重要結構洞悉。

NS5B，RNA依賴性RNA聚合酶，為供小分子抑制劑用之重要且吸引人標的。關於瘟病毒之研究已証實小分子化合物VP32947 (3-[((2-二丙基胺基)乙基)硫基]-5H-1,2,4-三吡并[5,6-b]吲哚)為瘟病毒複製之有效抑制劑，且最可能抑制NS5B酵素，因抗藥性菌種係在此基因中突變。亦已發現RdRp活性被(-)β-L-2',3'-二脫氧-3'-硫胞嘧啶核苷5'-三磷酸鹽(3TC；拉米五定(lamivudine)三磷酸鹽)與膦酸基醋酸之抑制。

姑且不論針對治療與預防HCV及相關病毒感染之密集努力，於此項技藝中對於具有所需要或經改良物理化學性質之非肽小分子化合物係存有需要，其可用於抑制病毒，且治療病毒感染及病毒相關病症。

【發明內容】

於一方面，本發明係提供式(I)化合物：



(I)

及其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯及前體藥物，

其中：

Z^1 為 -N- 、 -N(O)- 或 -C(R^4)-；

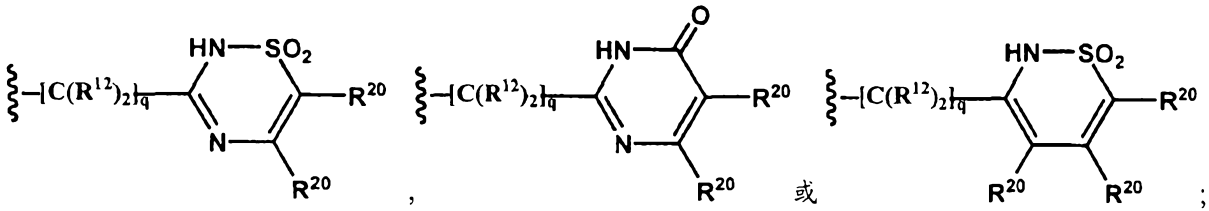
Z^2 為 -N- 、 -N(O)- 或 -C(R^5)-；

Z^3 為 -N- 、 -N(O)- 或 -C(R^6)-；

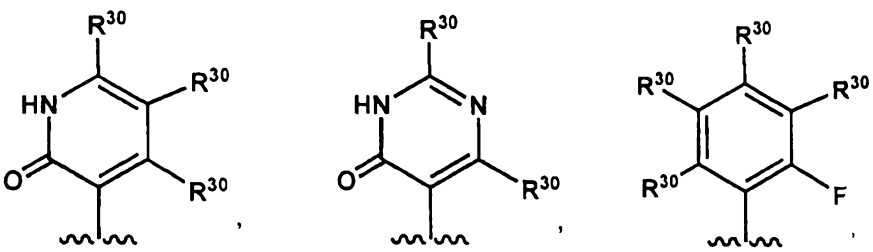
Z^4 為 -N- 、 -N(O)- 或 -C(R^7)- ，以致 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 之至少一個為 -N- 或 -N(O)-；

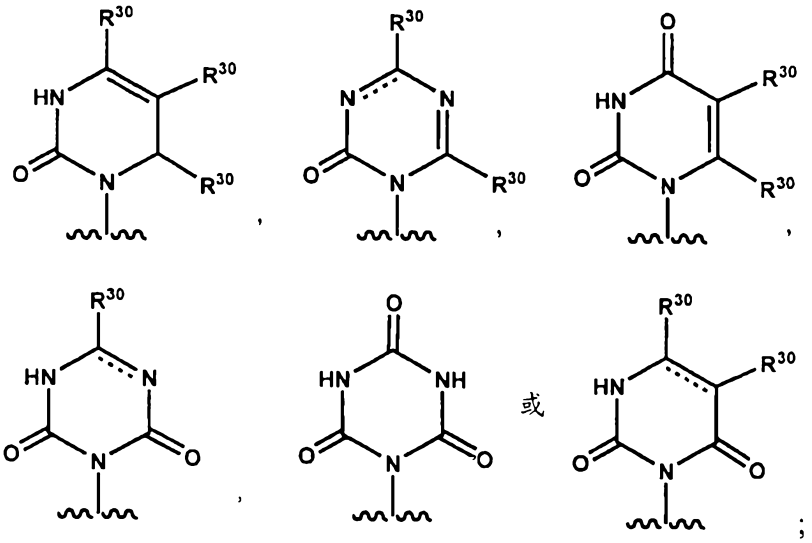
R^1 為鍵結、-[C(R^{12})$_2$]$_r$-、-[C(R^{12})$_2$]$_r$-O-[C(R^{12})$_2$]$_q$-、-[C(R^{12})$_2$]$_r$-N(R^9)-[C(R^{12})$_2$]$_q$- 、 -[C(R^{12})$_2$]$_q$-CH=CH-[C(R^{12})$_2$]$_q$- 、 -[C(R^{12})$_2$]$_q$-C≡C-[C(R^{12})$_2$]$_q$- 或 -[C(R^{12})$_2$]$_q$-SO_2-[C(R^{12})$_2$]$_q$-；

R^2 為 -[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)N(R^9)SOR^{11}、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)N(R^9)SO_2N(R^{11})$_2$，



R^3 為：





R^4、R^5、R^6及R^7各獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-環烷基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-環烯基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-雜環烷基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-雜環烯基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-雜芳基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-鹵烷基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-羥烷基、鹵基、羥基、$-OR^9$、-CN、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-$C(O)R^8$、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-$C(O)OR^9$、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-$C(O)N(R^9)_2$、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-OR^9、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-$N(R^9)_2$、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-$NHC(O)R^8$、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-$NR^8C(O)N(R^9)_2$、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-$NHSO_2R^{11}$、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-$S(O)_pR^{11}$、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-$SO_2N(R^9)_2$或$-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$；

R^8之各存在處係獨立為H、烷基、烯基、炔基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-芳基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-環烷基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-環烯基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-雜環烷基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-雜環烯基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-雜芳基、鹵烷基或羥烷基；

R^9之各存在處係獨立為H、烷基、烯基、炔基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-芳基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-環烷基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-環烯基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-雜環烷基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-雜環烯基、-[$C(R^{12})_2$]$_q$-雜芳基、鹵烷基或羥烷基；

R^{10}為H、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、

雜芳基，其中環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基可視情況且獨立被至高4個取代基取代，取代基各獨立選自H、烷基、烯基、炔基、芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、鹵基、羥基、$-OR^9$、-CN、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)OR^9$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHC(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NR^8C(O)$-$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2R^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$S(O)_pR^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$SO_2N(R^9)_2$及-$SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$，以致當R^1為鍵結時，R^{10}不為H；

R^{11}之各存在處係獨立為烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、鹵烷基、羥基或羥烷基，其中環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基可視情況且獨立被至高4個取代基取代，取代基各獨立選自-H、烷基、烯基、炔基、芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、鹵基、羥基、$-OR^9$、-CN、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)OR^9$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHC(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NR^8C(O)N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2$烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2$環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2$芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-$SO_2N(R^9)_2$及-$SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$；

R^{12}之各存在處係獨立為H、鹵基、$-N(R^9)_2$、$-OR^9$、烷基、

環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基可視情況且獨立被至高4個取代基取代，取代基各獨立選自烷基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、羥基、-CN、-C(O)烷基、-C(O)O烷基、-C(O)NH烷基、-C(O)N(烷基)$_2$、-O-烷基、-NH_2、-NH(烷基)、-N(烷基)$_2$、-NHC(O)烷基、-$NHSO_2$烷基、-SO_2烷基或-SO_2NH-烷基，或兩個R^{12}基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成環烷基、雜環烷基或C=O基團；

R^{20}之各存在處係獨立為H、烷基、芳基、環烷基、雜環烷基或雜芳基，或兩個R^{20}基團和彼等所連接之碳原子接合而形成環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，其中環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基可被至高4個基團取代，取代基各獨立選自烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)R^8、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)N$(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-N$(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-NHC(O)R^8、-$[C(R^{12})_2]_q$-NR^8C(O)N$(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2R^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-S(O)$_p R^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-SO_2N$(R^9)_2$及-SO_2N(R^9)C(O)N$(R^9)_2$；

R^{30}之各存在處係獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)R^8、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)N$(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-

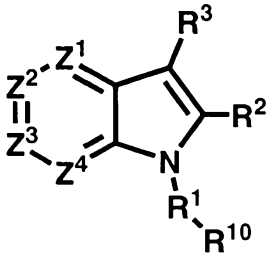
OR^9 、 $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ 或 $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ ，或兩個相鄰 R^{30} 基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成-3-至7-員環，選自芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基；

p之各存在處係獨立為0、1或2；

q之各存在處係獨立為範圍從0至4之整數；且

r之各存在處係獨立為範圍從1至4之整數。

於另一方面，本發明係提供式(II)化合物：



(II)

及其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯及前體藥物，

其中：

Z^1 為 -N- 、 -N(O)- 或 $-C(R^4)-$ ；

Z^2 為 -N- 、 -N(O)- 或 $-C(R^5)-$ ；

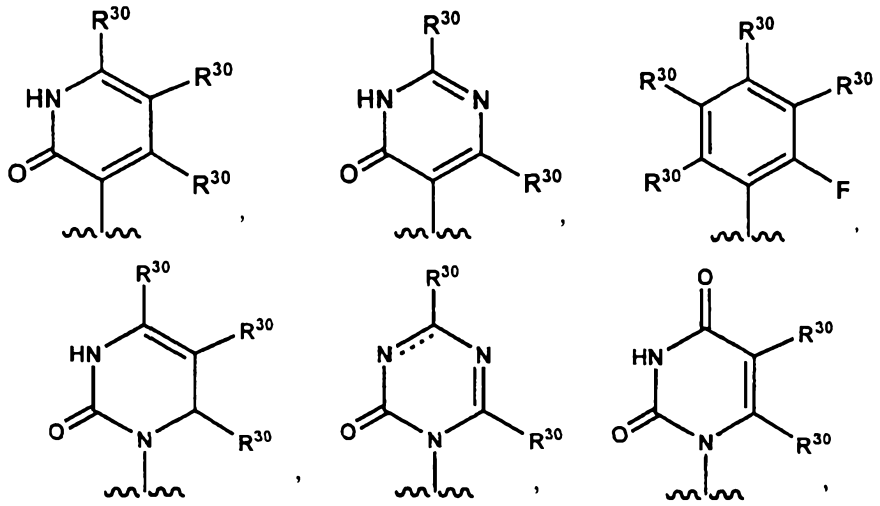
Z^3 為 -N- 、 -N(O)- 或 $-C(R^6)-$ ；

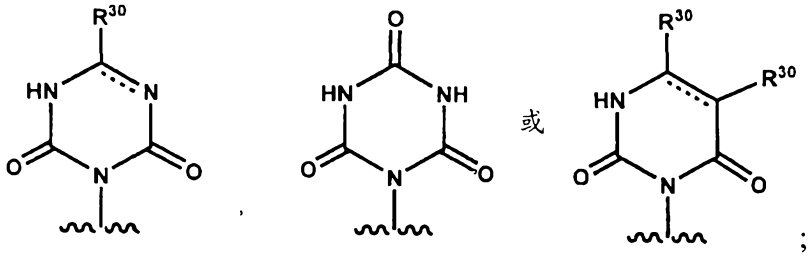
Z^4 為 -N- 、 -N(O)- 或 $-C(R^7)-$ ，以致 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 之至少一個為 -N- 或 -N(O)- ；

R^1 為鍵結、$-[C(R^{12})_2]_r-$ 、$-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$ 、$-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$ 、$-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$ 、$-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ 或 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$ ；

R^2 為 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)OCH_2OR^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$、-烷基、$-[C(R^{12})_2]_q-$芳基、$-[C(R^{12})_2]_q-$環烷基、$-[C(R^{12})_2]_q-$環烯基、$-[C(R^{12})_2]_q-$雜環烷基、$-[C(R^{12})_2]_q-$雜芳基或$-[C(R^{12})_2]_q-$雜環烯基，其中芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基或雜芳基可視情況被至高4個取代基取代，取代基為相同或不同，且係選自烷基、烯基、炔基、芳基、$-[C(R^{12})_2]_q-$環烷基、$-[C(R^{12})_2]_q-$環烯基、$-[C(R^{12})_2]_q-$雜環烷基、$-[C(R^{12})_2]_q-$雜環烯基、$-[C(R^{12})_2]_q-$雜芳基、$-[C(R^{12})_2]_q-$鹵烷基、$-[C(R^{12})_2]_q-$羥烷基、鹵基、羥基、$-OR^9$、-CN、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$、$-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$、$-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$、$-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$、$-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$、$-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$、$-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$、$-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$及$-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$；

R^3 為：





或 ;

R^4、R^5、R^6及R^7各獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)OR^9$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHC(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NR^8C(O)N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2R^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$S(O)_pR^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$SO_2N(R^9)_2$或-$SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$；

R^8之各存在處係獨立為H、烷基、烯基、炔基、-$[C(R^{12})_2]_q$-芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、鹵烷基或羥烷基；

R^9之各存在處係獨立為H、烷基、烯基、炔基、-$[C(R^{12})_2]_q$-芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、鹵烷基或羥烷基；

R^{10}為H、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、雜芳基，其中環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基可視情況且獨立被至高4個取代基取代，取代基各獨立選自H、烷基、烯基、炔基、芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷

基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-環烯基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜環烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜環烯基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜芳基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-鹵烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-羥烷基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)R^8、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)OR^9、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)N(R^9)$_2$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-OR^9、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-N(R^9)$_2$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NHC(O)R^8、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NR^8C(O)N(R^9)$_2$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NHSO_2R^{11}、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-S(O)$_p R^{11}$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-SO_2N(R^9)$_2$及-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)$_2$，以致當R^1為鍵結時，R^{10}不為H；

R^{11}之各存在處係獨立為烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、鹵烷基、羥基或羥烷基，其中環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基可視情況且獨立被至高4個取代基取代，取代基各獨立選自-H、烷基、烯基、炔基、芳基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-環烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-環烯基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜環烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜環烯基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜芳基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-鹵烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-羥烷基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)R^8、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)OR^9、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)N(R^9)$_2$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-OR^9、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-N(R^9)$_2$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NHC(O)R^8、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NR^8C(O)N(R^9)$_2$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NHSO_2烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NHSO_2環烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NHSO_2芳基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-SO_2N(R^9)$_2$及-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)$_2$；

R^{12}之各存在處係獨立為H、鹵基、-N(R^9)$_2$、-OR^9、烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基可視情況且獨立被至高4個取代基取代，取代基各獨立選自烷基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、羥基、-CN、-C(O)烷基、-C(O)O烷基、-C(O)NH烷基、-C(O)N(烷

基)$_2$、-O-烷基、-NH_2、-NH(烷基)、-N(烷基)$_2$、-NHC(O)烷基、-$NHSO_2$烷基、-SO_2烷基或-SO_2NH-烷基，或兩個R^{12}基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成環烷基、雜環烷基或C=O基團；

R^{20}之各存在處係獨立為烷基、芳基、環烷基、雜環烷基或雜芳基，或兩個R^{20}基團和彼等所連接之碳原子接合而形成環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，其中環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基可被至高4個基團取代，取代基各獨立選自烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)R^8、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-NHC(O)R^8、-$[C(R^{12})_2]_q$-NR^8C(O)$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2R^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$S(O)_pR^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$SO_2N(R^9)_2$及-$SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$；

R^{30}之各存在處係獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)R^8、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-NHC(O)R^8、-$[C(R^{12})_2]_q$-NR^8C(O)$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2R^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$S(O)_pR^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$SO_2N(R^9)_2$或-$SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$，或兩個相鄰R^{30}基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成-3-

至7-員環，選自芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基；

p之各存在處係獨立為0、1或2；

q之各存在處係獨立為範圍從0至4之整數；且

r之各存在處係獨立為範圍從1至4之整數。

式(I)與(II)化合物(本文總稱為"2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物")及其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯及前體藥物可在病患中用於治療或預防病毒感染或病毒相關病症。

亦藉由本發明所提供者為在病患中治療或預防病毒感染或病毒相關病症之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物。

本發明進一步提供醫藥組合物，其包含有效量之至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物，及藥學上可接受之載劑。該組合物可在病患中用於治療或預防病毒感染或病毒相關病症。

本發明之詳細說明係在隨文所附之下文詳細說明中提出。

雖然類似本文中所述之任何方法與物質可用於本發明之實施或測試，但現在係描述說明性方法與物質。本發明之其他特徵、目的及優點將自說明文與請求項而變得明瞭。在本專利說明書中所引述之所有專利與公報均併於本文供參考。

發明詳述

在一項具體實施例中，本發明係提供2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物，包含至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之醫

藥組合物，及使用2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物以在病患中治療或預防病毒感染之方法。

定義與縮寫

於本文中使用之術語具有其一般意義，且此種術語之意義係獨立地在其每一存在處。儘管如此且除非其中另有述及，否則下述定義係適用於整個本專利說明書與請求項。化學名稱、常用名稱及化學結構可交換地使用，以描述相同結構。若一種化合物係使用化學結構與化學名稱兩者指稱，且不明確存在於該結構與名稱之間，則該結構係佔優勢。不管一種術語係獨自使用或併用其他術語，此等定義均適用，除非另有指出。因此，"烷基"之定義係適用於"烷基"，以及"羥烷基"、"鹵烷基"、"烷氧基"等...之"烷基"部份。

當於本文中且在整個本揭示內容中使用時，下列術語，除非另有指出，否則應明瞭係具有下述意義：

"病患"為人類或非人類哺乳動物。於一項具體實施例中，病患為人類。於另一項具體實施例中，病患為非人類哺乳動物，包括但不限於猴子、狗、狒狒、恒河猴、老鼠、大白鼠、馬、貓或兔子。於另一項具體實施例中，病患為伴侶動物，包括但不限於狗、貓、兔子、馬或雪貂。於一項具體實施例中，病患為狗。於另一項具體實施例中，病患為貓。

於本文中使用之"烷基"一詞，係指脂族烴基，其中脂族烴基之氫原子之一係被單鍵置換。烷基可為直鏈或分枝狀，

且可含有約1至約20個碳原子。於一項具體實施例中，烷基含有約1至約12個碳原子。於另一項具體實施例中，烷基含有約1至約6個碳原子。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、第二-丁基、異丁基、第三-丁基、正-戊基、新戊基、異戊基、正-己基、異己基及新己基。烷基可為未經取代，或視情況被一或多個可為相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立選自包括鹵基、烯基、炔基、-O-芳基、芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、氰基、羥基、-O-烷基、-O-鹵烷基、-次烷基-O-烷基、烷硫基、$-NH_2$、-NH(烷基)、$-N(烷基)_2$、-NH-芳基、-NH-雜芳基、-NHC(O)-烷基、-NHC(O)NH-烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NHSO_2$-芳基、$-NHSO_2$-雜芳基、-NH(環烷基)、-OC(O)-烷基、-OC(O)-芳基、-OC(O)-環烷基、-C(O)烷基、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH及-C(O)O-烷基。於一項具體實施例中，烷基為未經取代。於另一項具體實施例中，烷基為直鏈烷基。於另一項具體實施例中，烷基為分枝狀烷基。

於本文中使用之"烯基"一詞，係指具有至少一個碳-碳雙鍵之脂族烴基，其中脂族烴基之氫原子之一係被單鍵置換。烯基可為直鏈或分枝狀，且可含有約2至約15個碳原子。於一項具體實施例中，烯基含有約2至約10個碳原子。於另一項具體實施例中，烯基含有約2至約6個碳原子。烯基之非限制性實例包括乙烯基、丙烯基、正-丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正-戊烯基、辛烯基及癸烯基。烯基可為未經取代，或視情況被一或多個可為相同或不同之取代基取代，各取

代基係獨立選自包括鹵基、烷基、炔基、-O-芳基、芳基、環烷基、環烯基、氰基、羥基、-O-烷基、-O-鹵烷基、-次烷基-O-烷基、烷硫基、$-NH_2$、-NH(烷基)、$-N(烷基)_2$、-NH-芳基、-NH-雜芳基、-NHC(O)-烷基、-NHC(O)NH-烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NHSO_2$-芳基、$-NHSO_2$-雜芳基、-NH(環烷基)、-OC(O)-烷基、-OC(O)-芳基、-OC(O)-環烷基、-C(O)烷基、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH及-C(O)O-烷基。於一項具體實施例中，烯基為未經取代。於另一項具體實施例中，烯基為直鏈烯基。於另一項具體實施例中，烷基為分枝狀烯基。

於本文中使用之"炔基"一詞，係指具有至少一個碳-碳參鍵之脂族烴基，其中脂族烴基之氫原子之一係被單鍵置換。炔基可為直鏈或分枝狀，且可含有約2至約15個碳原子。於一項具體實施例中，炔基含有約2至約10個碳原子。於另一項具體實施例中，炔基含有約2至約6個碳原子。說明性炔基之非限制性實例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基及3-甲基丁炔基。炔基可為未經取代，或視情況被一或多個可為相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立選自包括鹵基、烷基、烯基、-O-芳基、芳基、環烷基、環烯基、氰基、羥基、-O-烷基、-次烷基-O-烷基、-O-鹵烷基、-烷硫基、$-NH_2$、-NH(烷基)、$-N(烷基)_2$、-NH-芳基、-NH-雜芳基、-NHC(O)-烷基、-NHC(O)NH-烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NHSO_2$-芳基、$-NHSO_2$-雜芳基、-NH(環烷基)、-OC(O)-烷基、-OC(O)-芳基、-OC(O)-環烷基、-C(O)烷基、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH及-C(O)O-烷基。於一項具體實施例中，炔基為未經取代。於另一項

具體實施例中，炔基為直鏈炔基。於另一項具體實施例中，炔基為分枝狀炔基。

於本文中使用之"次烷基"一詞，係指如上文定義之烷基，其中烷基之氫原子之一係被鍵結置換。次烷基之說明例包括但不限於-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-及-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-。於一項具體實施例中，次烷基為直鏈次烷基。於另一項具體實施例中，次烷基為分枝狀次烷基。

"芳基"係意謂具有約6至約14個環碳原子之芳族單環狀或多環狀環系統。於一項具體實施例中，芳基具有約6至約10個環碳原子。芳基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如下文定義。說明性芳基之非限制性實例包括苯基與萘基。於一項具體實施例中，芳基為未經取代。於另一項具體實施例中，芳基為苯基。

於本文中使用之"環烷基"一詞，係指具有約3至約10個環碳原子之非芳族單-或多環狀環系統。於一項具體實施例中，環烷基具有約5至約10個環碳原子。於另一項具體實施例中，環烷基具有約5至約7個環碳原子。說明性單環狀環烷基之非限制性實例，包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基等。說明性多環狀環烷基之非限制性實例，包括1-十氫萘基、正蒈基、金剛烷基等。環烷基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如下文定義。於一項具體實施例中，環烷基為未經取代。

於本文中使用之"環烯基"一詞，係指包含約3至約10個

環碳原子，且含有至少一個內環雙鍵之非芳族單-或多環狀環系統。於一項具體實施例中，環烯基含有約5至約10個環碳原子。於另一項具體實施例中，環烯基含有5或6個環碳原子。說明性單環狀環烯基之非限制性實例，包括環戊烯基、環己烯基、環庚-1,3-二烯基等。環烯基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如下文定義。於一項具體實施例中，環烯基為未經取代。

於本文中使用之"鹵基"一詞，係意謂-F、-Cl、-Br或-I。於一項具體實施例中，鹵基係指-Cl或-F。

於本文中使用之"鹵烷基"一詞，係指如上文定義之烷基，其中一或多個烷基之氫原子已被鹵素置換。於一項具體實施例中，鹵烷基具有1至6個碳原子。於另一項具體實施例中，鹵烷基係被1至3個F原子取代。說明性鹵烷基之非限制性實例，包括$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2Cl$及$-CCl_3$。

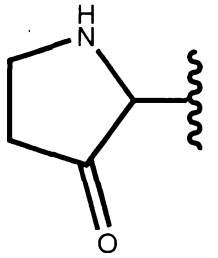
於本文中使用之"羥烷基"一詞，係指如上文定義之烷基，其中一或多個烷基之氫原子已被-OH基團置換。於一項具體實施例中，羥烷基具有1至6個碳原子。說明性羥烷基之非限制性實例，包括羥甲基、2-羥乙基、3-羥丙基、4-羥丁基及$-CH(OH)CH_2CH_3$。

於本文中使用之"雜芳基"一詞，係指包含約5至約14個環原子之芳族單環狀或多環狀環系統，其中1至4個環原子係獨立為O、N或S，而其餘環原子為碳原子。於一項具體實施例中，雜芳基具有5至10個環原子。於另一項具體實施例中，雜芳基為單環狀，且具有5或6個環原子。於另一項

具體實施例中，雜芳基為單環狀，且具有5或6個環原子，及至少一個氮環原子。雜芳基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如下文定義。雜芳基係經由環碳原子接合，且雜芳基之任何氮原子可視情況被氧化成其相應之N-氧化物。"雜芳基"一詞亦涵蓋如上文定義之雜芳基，其已被稠合至苯環。說明性雜芳基之非限制性實例，包括吡啶基、吡咁基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋呫基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡咁基、嗒咁基、喹啉啉基、呔咁基、噁吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋呫基、吲哚基、氮吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹唑啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮吲哚基、1,2,4-三咁基、苯并噻唑基等。"雜芳基"一詞亦指部份飽和雜芳基部份基團，例如四氫異喹啉基、四氫喹啉基等。於一項具體實施例中，雜芳基為6-員雜芳基。於另一項具體實施例中，雜芳基為5-員雜芳基。

於本文中使用之"雜環烷基"一詞，係指包含3至約10個環原子之非芳族飽和單環狀或多環狀環系統，其中1至4個環原子係獨立為O、S或N，而環原子之其餘部份為碳原子。於一項具體實施例中，雜環烷基具有約5至約10個環原子。於另一項具體實施例中，雜環烷基具有5或6個環原子。沒有相鄰之氧及/或硫原子存在於此環系統中。雜環烷基環中

之任何-NH基團可以被保護成例如-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基團等而存在；此種經保護雜環烷基係被視為本發明之一部份。雜環烷基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如下文定義。雜環基之氮或硫原子可視情況被氧化成其相應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。說明性單環狀雜環烷基環之非限制性實例，包括六氫吡啶基、四氫吡咯基、六氫吡哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、噻唑啶基、1,4-二氧陸圜基、四氫呋喃基、四氫硫苯基、內醯胺、內酯等。雜環烷基之環碳原子可被官能基化成羰基。此種雜環烷基之說明例為四氫吡咯酮基：

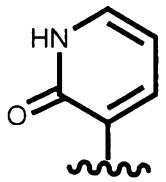


。

於一項具體實施例中，雜環烷基為6-員雜環烷基。於另一項具體實施例中，雜環烷基為5-員雜環烷基。

於本文中使用之"雜環烯基"一詞，係指如上文定義之雜環烷基，其中雜環烷基含有3至10個環原子，及至少一個內環碳-碳或碳-氮雙鍵。於一項具體實施例中，雜環烯基具有5至10個環原子。於另一項具體實施例中，雜環烯基為單環狀，且具有5或6個環原子。雜環烯基可視情況被一或多個環系統取代基取代，其中"環系統取代基"係如上文定義。雜環烯基之氮或硫原子可視情況被氧化成其相應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。說明性雜環烯基之非限制性

實例，包括1,2,3,4-四氫吡啶基、1,2-二氫吡啶基、1,4-二氫吡啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基、1,4,5,6-四氫嘧啶基、2-二氫吡咯基、3-二氫吡咯基、2-二氫咪唑基、2-二氫吡唑基、二氫咪唑基、二氫噁唑基、二氫噁二唑基、二氫噻唑基、3,4-二氫-2H-哌喃基、二氫呋喃基、氟基二氫呋喃基、7-氧雙環并[2.2.1]庚烯基、二氫硫苯基、二氫硫代哌喃基等。雜環烯基之環碳原子可被官能基化成羰基。此種雜環烯基之說明例為：

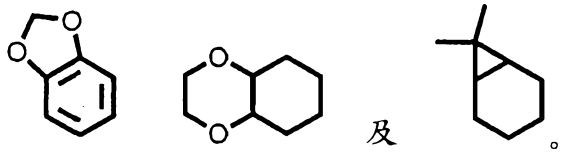


。

於一項具體實施例中，雜環烯基為6-員雜環烯基。於另一項具體實施例中，雜環烯基為5-員雜環烯基。

於本文中使用之"環系統取代基"一詞，係指經連接至芳族或非芳族環系統之取代基，其係例如置換環系統上之可取用氫。環系統取代基可為相同或不同，各獨立選自包括烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、烷基雜芳基、羥基、羥烷基、-O-烷基、-次烷基-O-烷基、-O-芳基、芳烷氧基、醯基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳烷硫基、雜芳烷基硫基、環烷基、雜環基、-OC(O)-烷基、-OC(O)-芳基、-OC(O)-環烷基、-C(=N-CN)-NH_2、-C(=NH)-NH_2、-C(=NH)-NH(烷基)、Y_1Y_2N-、Y_1Y_2N-次烷基-、$Y_1Y_2NC(O)$-、$Y_1Y_2NSO_2$-及

$-SO_2NY_1Y_2$，其中Y_1與Y_2可為相同或不同，且獨立選自包括氫、烷基、芳基、環烷基及芳烷基。"環系統取代基"亦可意謂單一部份基團，其係同時置換環系統上之兩個相鄰碳原子上之兩個可取用氫(在各碳上一個H)。此種部份基團之實例為亞甲二氧基、次乙二氧基、$-C(CH_3)_2-$等，其係形成例如以下部份基團：



及

。

於本文中使用之"經取代"一詞係意謂在所指定原子上之一或多個氫係被選自所指示之基團取代，其條件是，不會超過所指定原子於存在情況下之正常價鍵，且此取代會造成安定化合物。取代基及/或變數之組合，只有在此種組合會造成安定化合物下才可允許。所謂"安定化合物"或"安定結構"，係意指化合物足夠強健而自反應混合物中留存著，單離至有用純度，及調配成有效治療劑。

於本文中使用之"視情況經取代"一詞係意謂以特定基團、原子團或部份基團之選用取代。

於本文中使用關於化合物之"經純化"、"呈純化形式"或"呈單離與純化形式"術語，係指該化合物在自合成方法(例如自反應混合物)或天然來源或其組合單離後之物理狀態。因此，關於化合物之"經純化"、"呈純化形式"或"呈單離與純化形式"術語，係指該化合物在得自純化方法或本文中所述或熟練技師所習知之方法(例如層析、再結晶作用等)後之物理狀態，其係呈充分純度，可藉由本文中所述或熟

練技師所習知之標準分析技術特徵鑒定。

亦應注意的是，在本文之內文、圖式、實例及表格中，任何具有未滿足價鍵之碳以及雜原子，係被假定為具有足夠數目之氫原子，以滿足該價鍵。

當化合物中之官能基被稱為"經保護"時，這意謂該基團係呈經改質形式，以在化合物接受反應時，排除該經保護位置處之不想要副反應。適當保護基將由具有此項技藝一般技術者以及參考標準教科書而明瞭，例如T. W. Greene等人，*有機合成之保護基*(1991), Wiley, New York。

當任何變數(例如芳基、雜環、R^{11}等)在任何組成或式(I)或(II)中出現超過一次時，其在各存在處之定義係與其在每一個其他存在處之定義無關，除非另有指明。

本發明化合物之前體藥物與溶劑合物，亦意欲被涵蓋於此處。前體藥物之討論係提供於T. Higuchi與V. Stella, *前體藥物作為新穎傳輸系統*(1987) A.C.S.論集系列之**14**，及在*藥物設計中之生物可逆載劑*, (1987) Edward B. Roche編著，美國醫藥協會與Pergamon出版社。於本文中使用之"前體藥物"一詞，係指會在活體內轉變而產生2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物或此化合物之藥學上可接受鹽、水合物或溶劑合物之化合物(例如藥物先質)。此轉變可藉由各種機制(例如藉由代謝或化學過程)發生，例如在血液中經過水解作用。前體藥物用途之討論，係由T. Higuchi與W. Stella, "前體藥物作為新穎傳輸系統", A.C.S.論集系列之第14卷，及在藥物設計中之生物可逆載劑, Edward B. Roche編著，美國醫藥協會與

Pergamon出版社，1987中提供。

例如，若2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物或此化合物之藥學上可接受鹽、水合物或溶劑合物含有羧酸官能基，則前體藥物可包括經由以一種基團置換該酸基之氫原子所形成之酯，該基團例如(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_{12})烷醯氧基甲基、具有4至9個碳原子之1-(烷醯氧基)乙基、具有5至10個碳原子之1-甲基-1-(烷醯氧基)-乙基、具有3至6個碳原子之烷氧羰基氧基甲基、具有4至7個碳原子之1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有5至8個碳原子之1-甲基-1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有3至9個碳原子之N-(烷氧羰基)-胺基甲基、具有4至10個碳原子之1-(N-(烷氧羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆內酯基、γ-丁內酯-4-基、二-N,N-(C_1-C_2)烷胺基(C_2-C_3)烷基(譬如β-二甲胺基乙基)、胺甲醯基-(C_1-C_2)烷基、N,N-二(C_1-C_2)烷基胺甲醯基-(C_1-C_2)烷基，及六氫吡啶并-、四氫吡咯并-或嗎福啉并(C_2-C_3)烷基等。

同樣地，若2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物含有醇官能基，則前體藥物可經由以一種基團置換該醇基之氫原子而形成，該基團例如(C_1-C_6)烷醯氧基甲基、1-((C_1-C_6)烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C_1-C_6)烷醯氧基)乙基、(C_1-C_6)烷氧羰基氧基甲基、N-(C_1-C_6)烷氧羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C_1-C_6)烷醯基、α-胺基(C_1-C_4)烷基、芳基醯基及α-胺醯基或α-胺醯基-α-胺醯基，其中各α-胺醯基係獨立選自天然生成之L-胺基酸類、P(O)$(OH)_2$、-P(O)(O(C_1-C_6)烷基$)_2$或糖基(由於移除碳水化合物半縮醛形式之羥基所形成之基團)等。

若2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物併入胺官能基，則前體藥物可經由以一種基團置換該胺基中之氫原子而形成，該基團例如R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基，其中R與R'各獨立為(C_1-C_{10})烷基、(C_3-C_7)環烷基、苄基，或R-羰基為天然α-胺醯基或天然α-胺醯基、-C(OH)C(O)OY^1，其中Y^1為H、(C_1-C_6)烷基或苄基，-C(OY^2)Y^3，其中Y^2為(C_1-C_4)烷基，且Y^3為(C_1-C_6)烷基、羧基(C_1-C_6)烷基、胺基(C_1-C_4)烷基或單-N-或二-N,N-(C_1-C_6)烷胺基烷基，-C(Y^4)Y^5，其中Y^4為H或甲基，且Y^5為單-N-或二-N,N-(C_1-C_6)烷胺基嗎福啉基、六氫吡啶-1-基或四氫吡咯-1-基等。

一或多種本發明化合物可以未溶劑化合以及溶劑化合形式存在，具有藥學上可接受之溶劑，譬如水、乙醇等，且本發明係意欲包含溶劑化合與未溶劑化合形式兩者。"溶劑合物"係意謂本發明化合物與一或多種溶劑分子之物理締合作用。此物理締合作用係涉及不同程度之離子性與共價鍵結，包括氫鍵。在某些情況中，溶劑合物能夠隔離，例如，當一或多個溶劑分子被併入結晶性固體之晶格中時。"溶劑合物"係涵蓋溶液相與可隔離之溶劑合物。說明性溶劑合物之非限制性實例包括乙醇化物、甲醇化物等。"水合物"為溶劑合物，其中溶劑分子為H_2O。

一或多種本發明化合物可視情況被轉化成溶劑合物。溶劑合物之製備係為一般已知。因此，例如M. Caira等人，*J. Pharmaceutical Sci.*, **93(3)**, 601-611 (2004)係描述抗真菌劑氟康唑(fluconazole)在醋酸乙酯中以及來自水之溶劑合物之製備。溶

劑合物、半溶劑合物、水合物等之類似製備，係由E.C. van Tonder等人，*AAPS PharmSciTech.*, **5(1)**, 論文12 (2004)；與A. L. Bingham等人，*Chem. Commun.*, 603-604 (2001)描述。一種典型非限制方法係涉及使本發明化合物在高於環境溫度下溶於所要量之所要溶劑(有機或水或其混合物)中，並使溶液在足以形成結晶之速率下冷卻，然後藉標準方法單離。分析技術，例如I.R.光譜學，顯示溶劑(或水)存在於結晶中，作為溶劑合物(或水合物)。

"有效量"或"治療上有效量"術語，係意欲描述本發明化合物或組合物之量，其係有效治療或預防病毒感染或病毒相關病症。

代謝共軛物，譬如葡萄糖苷酸與硫酸鹽，其可接受可逆轉化成2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物，均意欲被涵蓋在本發明中。

2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物可形成鹽，且所有此種鹽係意欲被涵蓋在本發明之範圍內。於本文中指稱2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物，應明瞭係包括指稱其鹽，除非另有指出。當於本文中採用時，"鹽"一詞係表示以無機及/或有機酸類形成之酸性鹽，以及以無機及/或有機鹼類形成之鹼性鹽。此外，當2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物包含鹼性部份基團，譬如但不限於吡啶或咪唑，與酸性部份基團，譬如但不限於羧酸兩者時，可形成兩性離子("內鹽")，且係被包含在如本文中使用之"鹽"一詞內。藥學上可接受(意即無毒性、生理學上可接受)之鹽為較佳，惟其他鹽亦可使用。式I化合

物之鹽可以下述方式形成，例如使2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物與一數量之酸或鹼反應，譬如等量，在媒質中，譬如鹽會沉澱於其中者，或在水性媒質中，接著為冷凍乾燥。

舉例之酸加成鹽，包括醋酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、酸性硫酸鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate)(亦稱為甲苯磺酸鹽(tosylate))等。此外，一般認為適用於自鹼性醫藥化合物形成藥學上可使用鹽之酸類，係例如由P. Stahl等人, Camille G.(編著) *醫藥鹽手冊. 性質、選擇及用途.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge等人, *醫藥科學期刊*(1977) **66** (1) 1-19; P. Gould, *國際製藥學期刊*(1986) **33** 201-217; Anderson等人, *醫藥化學實務*(1996), 大學出版社, New York; 及在*橘皮書*(食品藥物管理局, Washington, D.C. 在其網站上)所討論者。此等揭示內容係併於本文供參考。

舉例之鹼性鹽，包括銨鹽，鹼金屬鹽，譬如鈉、鋰及鉀鹽，鹼土金屬鹽，譬如鈣與鎂鹽，具有有機鹼之鹽(例如有機胺類)，譬如二環己基胺類、第三-丁基胺類、膽鹼及與胺基酸之鹽，該胺基酸譬如精胺酸、離胺酸等。鹼性含氮基團可以作用劑四級化，譬如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基及二丁基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸

基、月桂基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苄基與苯乙基溴化物)及其他。

所有此種酸鹽與鹼鹽係意欲成為本發明範圍內之藥學上可接受鹽，且對本發明之目的而言，所有酸與鹼鹽係被認為相當於相應化合物之自由態形式。

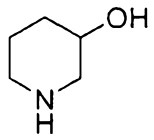
本發明化合物之藥學上可接受酯類包括下列組群：(1)藉由羥基之酯化作用所獲得之羧酸酯類，其中酯基團群之羧酸部份之非羰基部份基團係選自直鏈或分枝鏈烷基(例如乙醯基、正-丙基、第三-丁基或正-丁基)、烷氧烷基(例如甲氧基甲基)、芳烷基(例如苄基)、芳氧基烷基(例如苯氧基甲基)、芳基(例如，苯基，視情況被例如鹵素、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基或胺基取代)；(2)磺酸酯類，譬如烷基-或芳烷基磺醯基(例如甲烷磺醯基)；(3)胺基酸酯類(例如L-異纈草胺醯基或L-異白胺醯基)；(4)膦酸酯類，及(5)單-、二-或三磷酸酯類。磷酸酯類可進一步被例如C_{1-20}醇或其反應性衍生物，或被2,3-二(C_{6-24})醯基甘油酯化。

2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物可含有不對稱或對掌中心，因此以不同立體異構形式存在。所意欲的是，2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之所有立體異構形式以及其混合物，包括外消旋混合物，係構成本發明之一部份。此外，本發明係包含所有幾何與位置異構物。例如，若2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物併入雙鍵或稠合環，則順式-與反式-形式兩者，以及混合物，係被包含在本發明之範圍內。

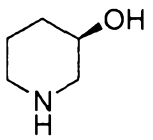
非對映異構混合物可以其物理化學差異為基礎，藉由熟

諳此藝者所習知之方法，例如藉層析及/或分級結晶，被分離成其個別非對映異構物。對掌異構物可經由使對掌異構混合物轉化成非對映異構混合物而被分離，其方式是與適當光學活性化合物(例如對掌性輔助劑，譬如對掌性醇或Mosher氏氯化醯)反應，分離非對映異構物，及使個別非對映異構物轉化(例如水解)成其相應之純對掌異構物。一些2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物亦可為非向性異構物(例如經取代之聯芳基類)，且被認為是本發明之一部份。對掌異構物亦可利用對掌性HPLC管柱分離。

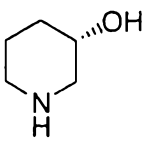
作為鍵結之直線——通常表示可能異構物之混合物或任一種，非限制性實例包括含有(R)-與(S)-立體化學。例如，



係意謂含有



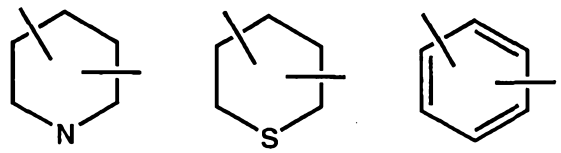
與



兩者

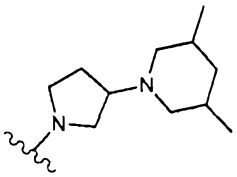
虛線(-----)表示一個選用鍵結。

被畫入環系統中之線條，例如：

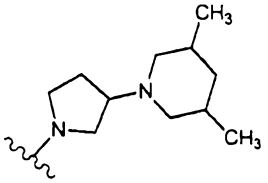


表示所指示之線條(鍵結)可被連接至任何可取代之環原子，非限制性實例包括碳、氮及硫環原子。

正如此項技藝中所習知，自特定原子畫出之鍵結，其中沒有部份基團被描繪在鍵結之末端，係表示經過該鍵結結合至此原子之甲基，除非另有述及。例如：



表示



。

本發明之化合物(包括此等化合物之鹽、溶劑合物、水合物、酯及前體藥物以及前體藥物之鹽、溶劑合物及酯)之所有立體異構物(例如幾何異構物、光學異構物等),譬如可由於不同取代基上之不對稱碳所致而存在者,包括對掌異構形式(其甚至可於不對稱碳不存在下存在)、旋轉異構形式、非向性異構物及非對映異構形式,係意欲涵蓋在本發明之範圍內,位置異構物(例如4-吡啶基與3-吡啶基)亦然。例如,若2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物併入雙鍵或稠合環,則順式-與反式-形式兩者,以及混合物,係被包含在本發明之範圍內。

本發明化合物之個別立體異構物可例如實質上不含其他異構物,或可例如經混合成為外消旋物,或與所有其他或其他經選擇之立體異構物混合。本發明之對掌中心可具有如由*IUPAC* 1974建議所定義之S或R組態。"鹽"、"溶劑合物"、"酯"、"前體藥物"等術語之使用,係意欲同樣地適用於本發明化合物之對掌異構物、立體異構物、旋轉異構物、位置異構物、外消旋物或前體藥物之鹽、溶劑合物、酯及前體藥物。

本發明亦包含以同位素方式標識之本發明化合物,其係與本文所述者相同,惟以下事實除外,一或多個原子係被一個具有原子質量或質量數不同於通常在天然上所發現之原子質量或質量數之原子所置換。此種化合物可作為治療、診斷或研究試劑使用。可被併入本發明化合物中之同位素,其實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素,

譬如個別為 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F 及 ^{36}Cl 。

某些以同位素方式標識之2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物(例如以 ^{3}H 與 ^{14}C 所標識者)可使用於化合物及/或受質組織分佈檢測中。經氚化(意即 ^{3}H)與碳-14 (意即 ^{14}C)同位素係為特佳，因其易於製備與可偵測性。再者，以較重質同位素譬如氘(意即 ^{2}H)取代，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益(例如，增加活體內半生期或降低劑量需要量)，且因此在一些情況中可能較佳。以同位素方式標識之2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物一般可按照類似下文圖式及/或實例中所揭示之程序製成，其方式是以適當同位素方式標識之試劑取代未以同位素方式標識之試劑。

2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之多晶形式，與2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之鹽、溶劑合物、水合物、酯及前體藥物之多晶形式，係欲被包含於本發明中。

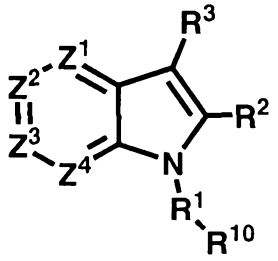
下列縮寫係使用於下文，且具有下述意義：

ATP為腺苷-5'-三磷酸；BSA為牛血清白蛋白；$CDCl_3$ 為氘化氯仿；CDI為N,N'-羰基二咪唑；CTP為胞嘧啶核苷-5'-三磷酸；DABCO為1,4-二氮雙環并[2.2.2]辛烷；dba為二苯亞甲基丙酮；DBU為1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯；DME為二甲氧基乙烷；DMF為N,N-二甲基甲醯胺；DMSO為二甲亞碸；dppf為1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵；DTT為1,4-二硫基-蘇糖醇；EDCI為1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺；EDTA為乙二胺四醋酸；Et_3N 為三乙胺；EtOAc為醋酸乙酯；GTP為

鳥嘌呤核糖苷-5'-三磷酸；HPLC為高性能液相層析法；MeOH為甲醇；NBS為N-溴基琥珀醯亞胺；NIS為N-碘基琥珀醯亞胺；PPA為多磷酸；TBAF為氟化四丁基銨；THF為四氫呋喃；TLC為薄層層析法；TMS為三甲基矽烷基；及UTP為脲嘧啶核苷-5'-三磷酸。

式(I)之2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物

本發明係提供具有下式之2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物：



(I)

及其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯及前體藥物，其中Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^1, R^2, R^3及R^{10}均於上文關於式(I)化合物所定義。

於一項具體實施例中，Z^1為-N-。

於另一項具體實施例中，Z^1為-N(O)-。

於另一項具體實施例中，Z^1為-C(R^4)-。

於另一項具體實施例中，Z^1為-CH-。

於一項具體實施例中，Z^2為-N-。

於另一項具體實施例中，Z^2為-N(O)-。

於另一項具體實施例中，Z^2為-C(R^5)-。

於另一項具體實施例中，Z^2為-CH-。

於一項具體實施例中，Z^3為-N-。

於另一項具體實施例中，Z^3為-N(O)-。

於另一項具體實施例中，Z^3為-C(R^6)-。

於另一項具體實施例中，Z^3為-CH-。

於一項具體實施例中，Z^4為-N-。

於另一項具體實施例中，Z^4為-N(O)-。

於另一項具體實施例中，Z^4為-C(R^7)-。

於另一項具體實施例中，Z^4為-CH-。

於另一項具體實施例中，Z^1與Z^4之一為-N-；Z^2為-C(R^5)-；Z^3為-C(R^6)-；且R^5與R^6各獨立選自H、-O-烷基及鹵基。

於另一項具體實施例中，Z^1為-N-；Z^2為-C(R^5)-；Z^3為-C(R^6)-；且R^5與R^6各獨立選自H、-O-烷基及鹵基。

於另一項具體實施例中，Z^4為-N-；Z^2為-C(R^5)-；Z^3為-C(R^6)-；且R^5與R^6各獨立選自H、-O-烷基及鹵基。

於另一項具體實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他係-不為-N-或-N(O)-。

於又另一項具體實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他為-CH-。

於另一項具體實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之兩個為-N-。

於另一項具體實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之三個為-N-。

於又另一項具體實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4各為-N-。

於一項具體實施例中，Z^1為-N-，且Z^2、Z^3及Z^4各為-CH-。

於另一項具體實施例中，Z^2為-N-，且Z^1、Z^3及Z^4各為-CH-。

於又另一項具體實施例中，Z^3為-N-，且Z^1、Z^2及Z^4各為

-CH- 。

於另一項具體實施例中，Z^4為-N-，且Z^1、Z^2及Z^3各為-CH- 。

於一項具體實施例中，Z^1為-N-，且Z^2為-C(R^5)- 。

於另一項具體實施例中，Z^3為-N-，且Z^2為-C(R^5)- 。

於另一項具體實施例中，Z^4為-N-，且Z^2為-C(R^5)- 。

於一項具體實施例中，Z^1為-N-，且Z^3為-C(R^6)- 。

於另一項具體實施例中，Z^2為-N-，且Z^3為-C(R^6)- 。

於另一項具體實施例中，Z^4為-N-，且Z^3為-C(R^6)- 。

於另一項具體實施例中，R^4與R^5，或R^5與R^6，或R^6與R^7和彼等所連接之碳原子一起合併而形成雜環烷基或雜芳基。

於一項具體實施例中，R^1為鍵結。

於另一項具體實施例中，R^1為-$[C(R^{12})_2]_r$- 。

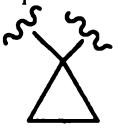
於另一項具體實施例中，R^1為-$[C(R^{12})_2]_r$-O-$[C(R^{12})_2]_q$- 。

於又另一項具體實施例中，R^1為-$[C(R^{12})_2]_r$-N(R^9)-$[C(R^{12})_2]_q$- 。

於又再另一項具體實施例中，R^1為-$[C(R^{12})_2]_q$-CH=CH-$[C(R^{12})_2]_q$- 。

於另一項具體實施例中，R^1為-$[C(R^{12})_2]_q$-C≡C-$[C(R^{12})_2]_q$- 。

於進一步具體實施例中，R^1為-$[C(R^{12})_2]_q$-SO_2-$[C(R^{12})_2]_q$- 。

於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2- 或  。

於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2- 。

於一項具體實施例中，R^{10}為-H，且R^1不為鍵結。

於另一項具體實施例中，R^{10}為芳基。

於另一項具體實施例中，R^{10}為環烷基。

於另一項具體實施例中，R^{10}為環烯基。

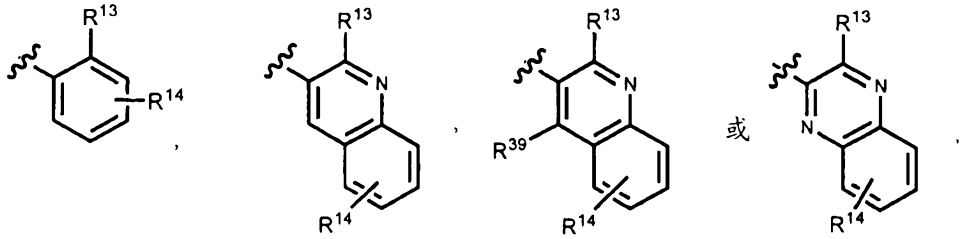
於又另一項具體實施例中，R^{10}為雜環烯基。

於另一項具體實施例中，R^{10}為雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^{10}為雜環烷基。

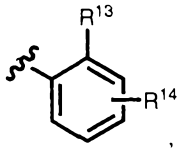
於另一項具體實施例中，R^{10}為芳基或雜芳基。

於另一項具體實施例中，$-R^{10}$為：



其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2$NH烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，$-R^{10}$為：



其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2$NH烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、

-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於又另一項具體實施例中，R^{10}為苯基，其可視情況如式(I)中所述經取代。

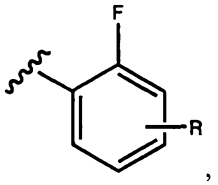
於另一項具體實施例中，R^{10}為苯基，其係被1-4個基團取代，取代基獨立選自：鹵基、$-NH_2$、$-NHSO_2$-烷基、鹵烷基、甲氧基、-O-鹵烷基、-次烷基-NHC(O)NH-烷基、烷基、羥基、-CN、$-C(O)NH_2$或-次烷基$-NH_2$。

於又另一項具體實施例中，R^{10}為苯基，其係被1-4個F原子取代。

於另一項具體實施例中，R^{10}為苯基，其係被2個F原子取代。

於又再另一項具體實施例中，R^{10}為苯基，其係被一個F原子取代。

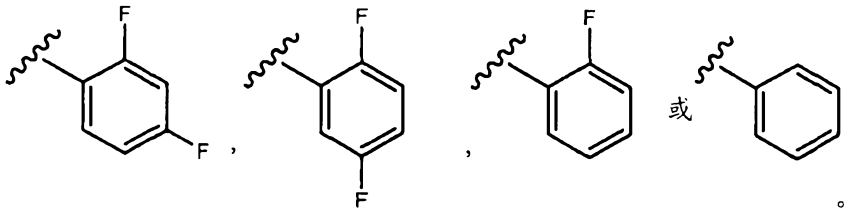
於另一項具體實施例中，$-R^{10}$為：



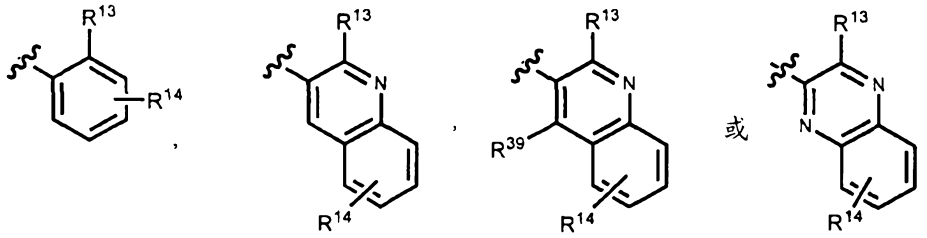
，

其中R表示至高2個選用及其他苯基取代基，各獨立選自鹵基、-O-烷基、烷基、$-CF_3$、-CN、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)OH、$-NH_2$、$-SO_2$-烷基、$-SO_2NH$-烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^{10}為：

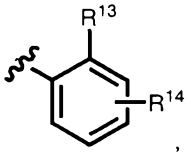


於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$，且$-R^{10}$為：



其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2$NH烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，$-R^1$為$-CH_2-$，且R^{10}為：



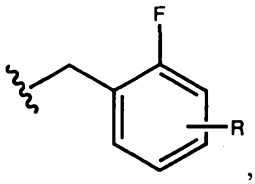
其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2$NH烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於一項具體實施例中，$-R^1$-R^{10}為苄基。

於另一項具體實施例中，$-R^1$-R^{10}為苄基，其中苄基之苯基部份基團係被1-4個基團取代，取代基獨立選自：鹵基、$-NH_2$、$-NHSO_2$-烷基、鹵烷基、甲氧基、-O-鹵烷基、-次烷基

-NHC(O)NH-烷基、烷基、羥基、-CN、-C(O)NH_2或-次烷基-NH_2。

於又另一項具體實施例中，-R^1-R^{10}為



，

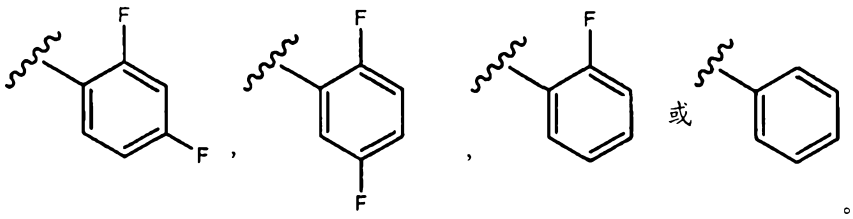
其中R表示至高2個選用及其他苯基取代基，各獨立選自鹵基、-O-烷基、烷基、-CF_3、-CN、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)OH、-NH_2、-SO_2-烷基、-SO_2NH-烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於又另一項具體實施例中，-R^1-R^{10}為烷基。

於又再另一項具體實施例中，-R^1-R^{10}為苄基，其中苄基之苯基部份基團係被1或2個氟原子取代。

於又再另一項具體實施例中，-R^1-R^{10}為苄基，其中苄基之苯基部份基團係被1或2個甲基取代。

於另一項具體實施例中，-R^1為-CH_2-，且R^{10}為：



。

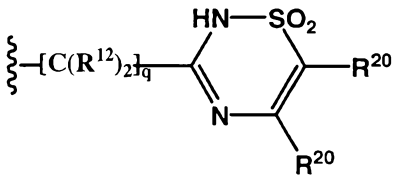
於進一步具體實施例中，-R^1-R^{10}為-CH_2-環烷基。

於一項具體實施例中，R^2為-[$C(R^{12})_2$]$_q$-C(O)$N(R^9)SO_2R^{11}$。

於另一項具體實施例中，R^2為-[$C(R^{12})_2$]$_q$-C(O)$N(R^9)SOR^{11}$。

於另一項具體實施例中，R^2為-[$C(R^{12})_2$]$_q$-C(O)$N(R^9)$-$SO_2N(R^{11})_2$。

於又另一項具體實施例中，R^2為



。

於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}。

於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)NHSO_2R^{11}。

於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)NHSO_2R^{11}，且R^{11}為-[C(R^{12})$_2$]$_q$-烷基。

於又再另一項具體實施例中，R^2為-C(O)NHSO_2R^{11}，且R^{11}為-[C(R^{12})$_2$]$_q$-芳基。

於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)NHSO_2R^{11}，且R^{11}為-[C(R^{12})$_2$]$_q$-環烷基。

於進一步具體實施例中，R^2為-C(O)NHSO_2R^{11}，且R^{11}為-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜環烷基。

於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)NHSO_2R^{11}，且R^{11}為-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)NHSO_2R^{11}，且R^{11}為-[C(R^{12})$_2$]$_q$-鹵烷基。

於又另一項具體實施例中，R^2為-C(O)NHSO_2R^{11}，且R^{11}為-[C(R^{12})$_2$]$_q$-羥烷基。

於又另一項具體實施例中，R^2為-C(O)NHSO_2R^{11}，且R^{11}為烷基。

於又再另一項具體實施例中，R^2為-C(O)NHSO_2R^{11}，且R^{11}為芳基。

於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)NHSO_2R^{11}，且R^{11}為環烷基。

於進一步具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為雜環烷基。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為鹵烷基。

於又另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為羥烷基。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為烷基或環烷基。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為$-[C(R^{12})_2]_q$-苯基。

於進一步具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為苄基。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為萘基。

於又再另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為$-NH_2$或$-N(CH_3)_2$。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為烷基芳基、環烷基、鹵烷基、雜芳基或雜環烷基。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為甲基、環丙基或苯基。

於一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為烷基或環烷基。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$，且R^9為H、烷基或環烷基。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$，且R^9為烷基或環烷基。

於進一步具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為H、甲基、乙基或環丙基。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為甲基或環丙基。

於又另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為環丙基。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為甲基。

於一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$，且R^9為H、甲基、乙基或環丙基。

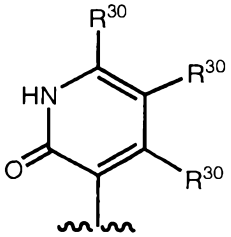
於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$，且R^9為H或甲基。

於又另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}為苯基，其係視情況被至高3個基團取代，取代基獨立選自：烷基、F、Cl、甲基、$-NH_2$、$-NO_2$、甲氧基、$-SO_2NH_2$、-COOH、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)O-$烷基、羥基、$-NHSO_2-$烷基、$-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-$烷基、$-CF_3$、-CN、噻唑基、$-C(O)NH-$烷基、$-NHSO_2-$苯基、$-NHSO_2-$環丙基、$-NHSO_2-$烷基、$-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)-$烷基、吡唑基或$-OCH_2C(O)NH_2$。

於又再另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{11}

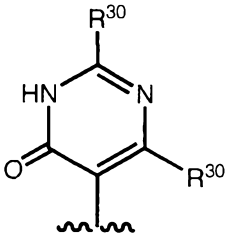
為 -[C(R^{12})$_2$]$_q$-$NHSO_2$-烷基、-[C(R^{12})$_2$]-O-烷基或-[C(R^{12})$_2$]-烷基。

於另一項具體實施例中，R^3為



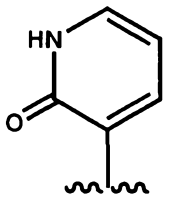
。

於另一項具體實施例中，R^3為



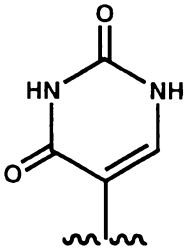
。

於又另一項具體實施例中，R^3為



。

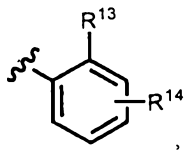
於另一項具體實施例中，R^3為



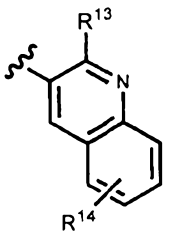
。

於另一項具體實施例中，R^1為 -CH_2-、-CH_2CH_2- 或 -CH(CH_3)-，且R^2為 -C(O)$NHSO_2R^{11}$。

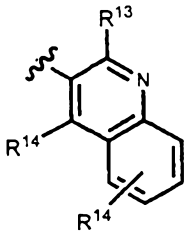
於另一項具體實施例中，R^1為 -CH_2-、-CH_2CH_2- 或 -CH(CH_3)-，且R^{10}為



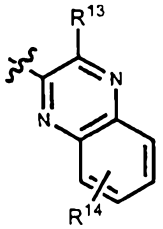
，



，



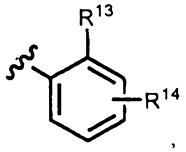
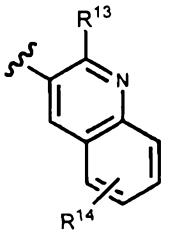
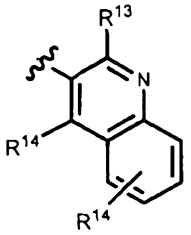
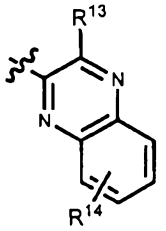
或



，

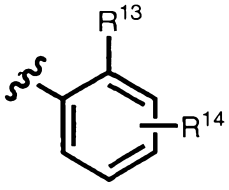
其中R^{13}為H、F、Br或Cl，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH(CH_3)$-；R^2為-C(O)$NHSO_2R^{11}$；且R^{10}為


，

，

或

，

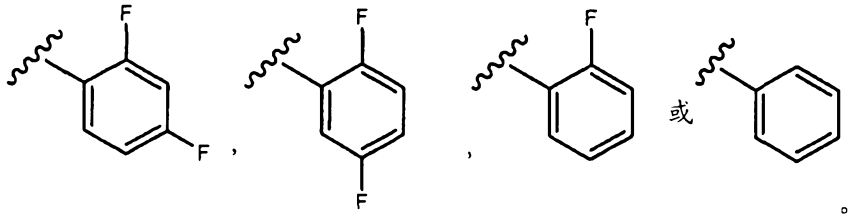
其中R^{13}為H、F、Br或Cl，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH(CH_3)$-；R^2為-C(O)$NHSO_2R^{11}$；且R^{10}為

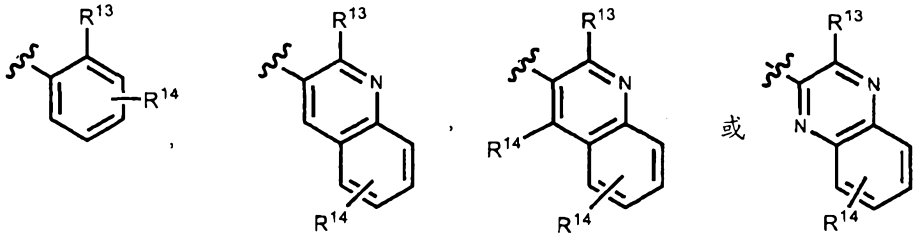

，其中R^{13}為H、F、Br或Cl，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷

基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH(CH_3)-$；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$；且R^{10}為

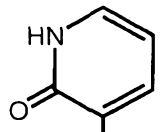


於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH(CH_3)-$；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$；Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；且R^{10}為

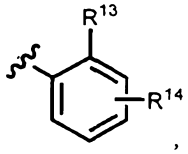
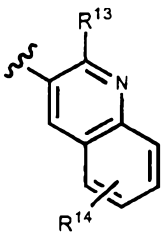
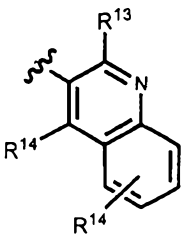
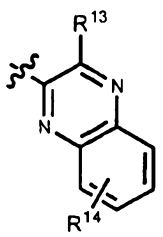


其中R^{13}為H、F、Br或Cl，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2-$烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH(CH_3)-$；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$；R^3為

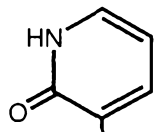


；Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；且R^{10}為

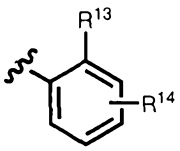

，

，

或

，

其中R^{13}為H、F、Br或Cl，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH(CH_3)$-；R^2為-$C(O)NHSO_2R^{11}$；R^3為



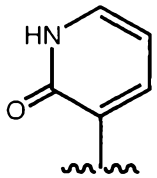
；Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；且R^{10}為



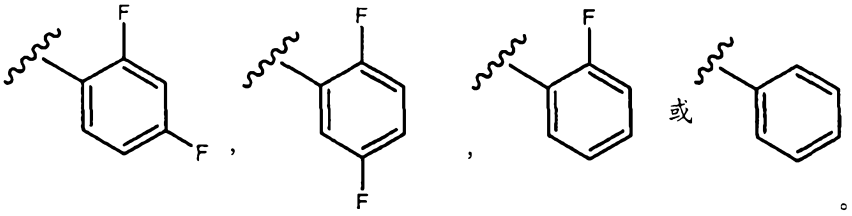
其中R^{13}為H、F、Br或Cl，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、

$-CH_2OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 -NHC(O)-烷基 、 -C(O)O-烷基 、 -C(O)-雜環烷基及雜芳基。

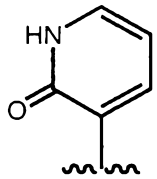
於另一項具體實施例中，R^1 為 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)-$ ； R^2 為 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ ； R^3 為



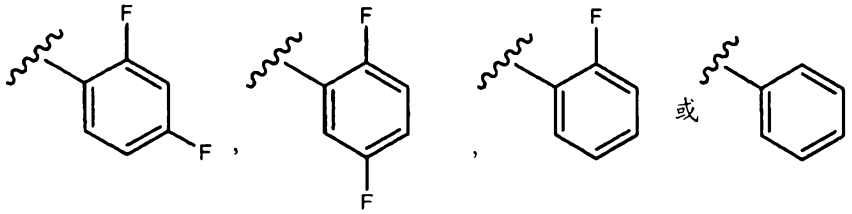
；Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 之一為 -N- ，而其他不為 -N- 或 -N(O)- ；且 R^{10} 為



於另一項具體實施例中，R^1 為 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)-$ ； R^2 為 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ ； R^3 為

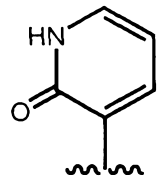


；Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 之一為 -N- ，而其他不為 -N- 或 -N(O)- ；R^{10} 為



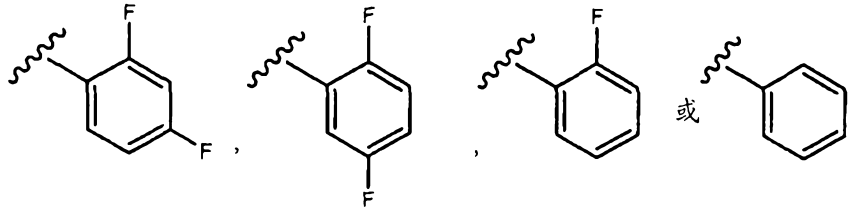
；且 R^{11} 為烷基或環烷基。

於另一項具體實施例中，R^1 為 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)-$ ； R^2 為 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ ； R^3 為



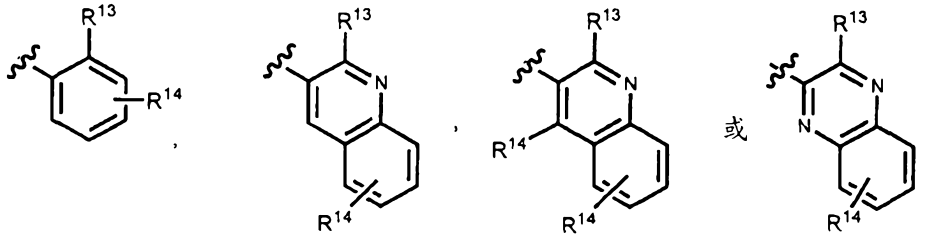
；Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 之一為 -N- ，而其他不為 -N- 或 -N(O)- ；

R^{10}為



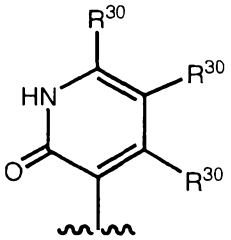
；且R^{11}為甲基或環丙基。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{10}為



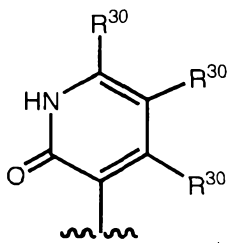
其中R^{13}為H、F、Br或Cl，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^3為



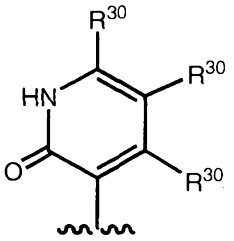
。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$；R^{11}為烷基或環烷基；且R^3為



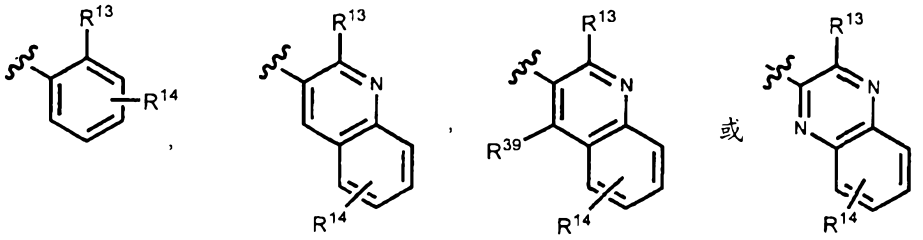
。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$；R^{11}為甲基或環丙基；且R^3為



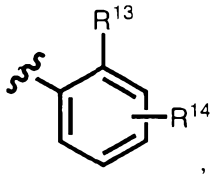
。

於一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{10}為



其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2-$烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

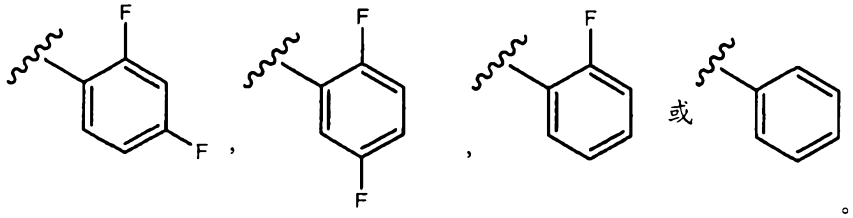
於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{10}為



其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2-$烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、

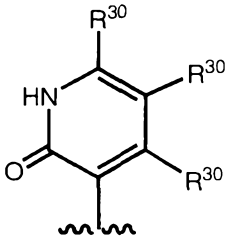
-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^{10}為



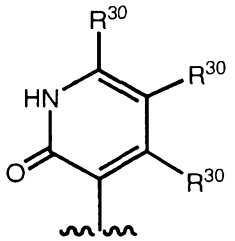
。

於一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^3為



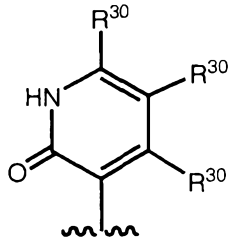
。

於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$；R^{11}為烷基或環烷基；且R^3為



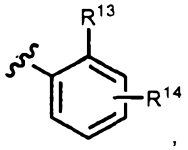
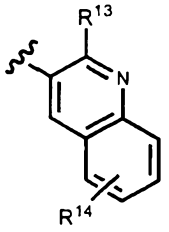
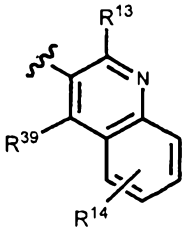
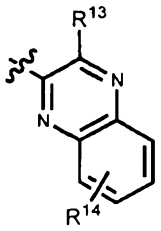
。

於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$；R^{11}為甲基或環丙基；且R^3為

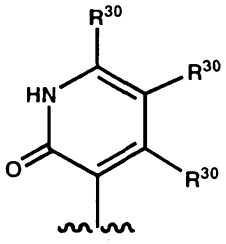


。

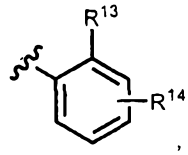
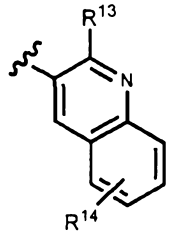
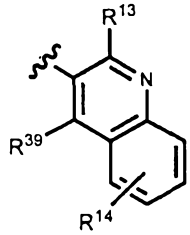
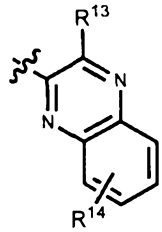
於一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為


,

,

或

,

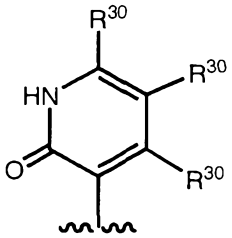
其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基；R^2為-$C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^3為


。

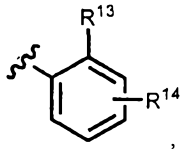
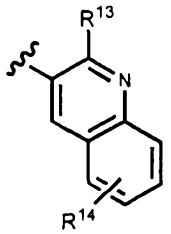
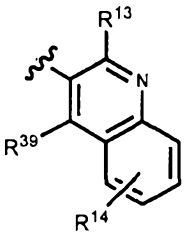
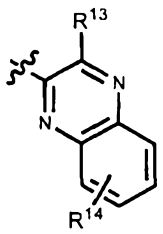
於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-；R^{10}為


,

,

或

,

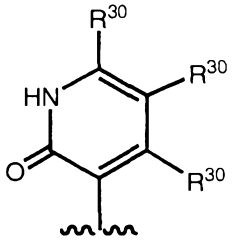
其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基；R^2為-$C(O)NHSO_2R^{11}$；R^{11}為烷基或環烷基；且R^3為



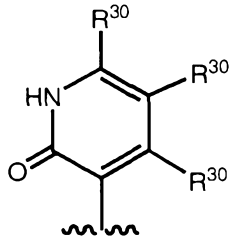
於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為


，

，

或

，

其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2-$烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$；R^{11}為甲基或環丙基；且R^3為

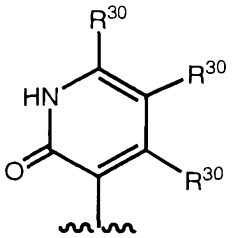


於一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為苯基，其可視情況如式(I)中所述經取代；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^3為



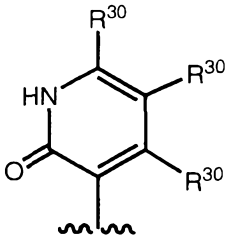
於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為苯基，其可視情況如式(I)中所述經取代；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$；R^{11}為烷基

或環烷基；且R^3為



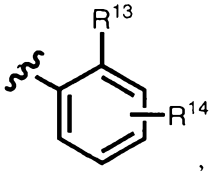
。

於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為苯基，其可視情況如式(I)中所述經取代；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$；R^{11}為甲基或環丙基；且R^3為



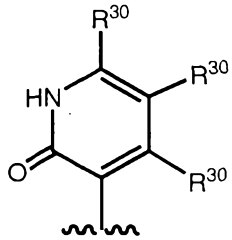
。

於一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為



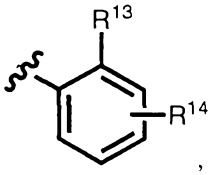
，

其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2-$烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^3為



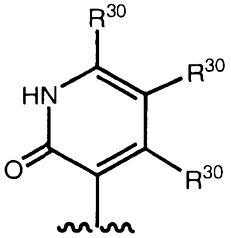
。

於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為



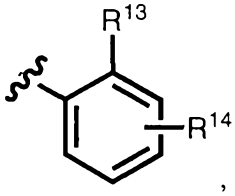
，

其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基；R^2為-$C(O)NHSO_2R^{11}$；R^{11}為烷基或環烷基；且R^3為



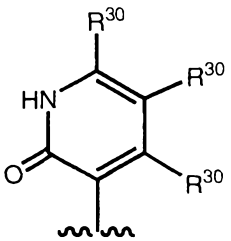
。

於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-；R^{10}為



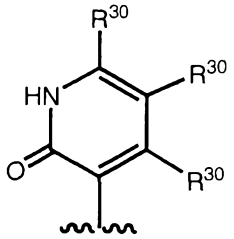
，

其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基；R^2為-$C(O)NHSO_2R^{11}$；R^{11}為甲基或環丙基；且R^3為



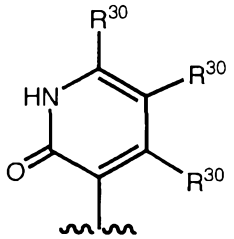
。

於一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為苯基，其可視情況被一或兩個F原子取代；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$，且R^3為



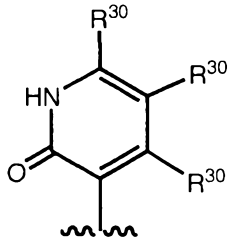
。

於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為苯基，其可視情況被一或兩個F原子取代；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$；R^{11}為烷基或環烷基；且R^3為



。

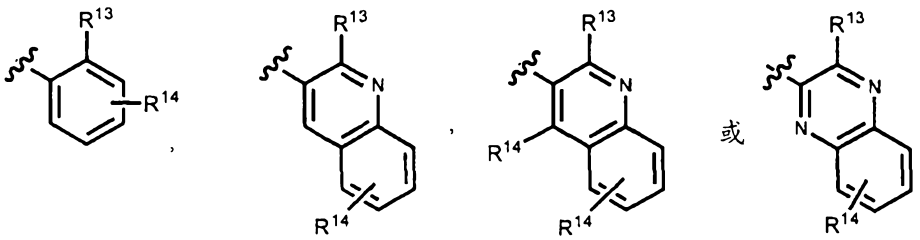
於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為苯基，其可視情況被一或兩個F原子取代；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$；R^{11}為甲基或環丙基；且R^3為



。

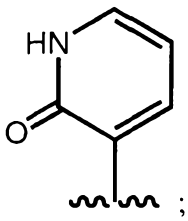
於一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$；Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；

且R^{10}為



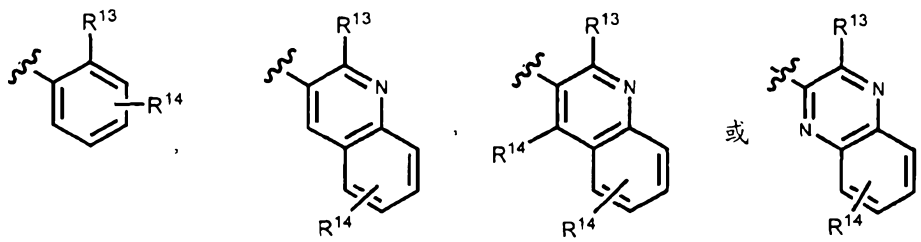
其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-；R^2為-C(O)$NHSO_2R^{11}$；R^3為



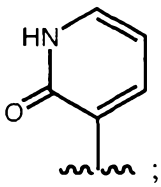
；

Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；且R^{10}為



其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

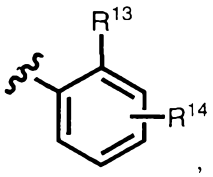
於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-；R^2為-C(O)$NHSO_2R^{11}$；R^3為



；

Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；

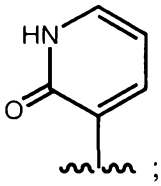
且R^{10}為



，

其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

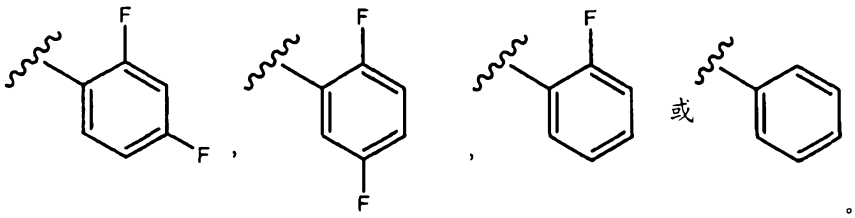
於又另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-；R^2為-C(O)$NHSO_2R^{11}$；R^3為



；

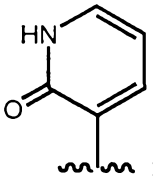
Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；

且R^{10}為



，

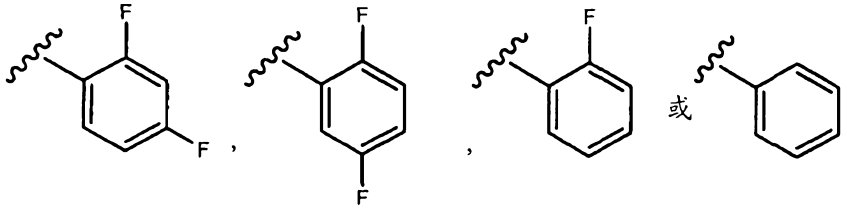
於又再另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-；R^2為-C(O)$NHSO_2R^{11}$；R^{11}為烷基或環烷基；R^3為



；

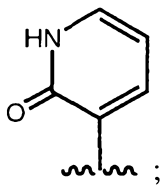
Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；

且 R^{10} 為



。

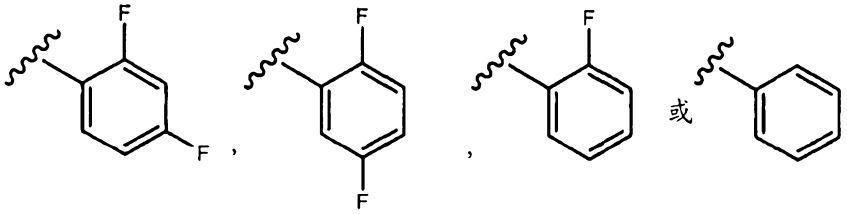
於進一步具體實施例中，R^1 為 $-CH_2-$；R^2 為 $-C(O)NHSO_2R^{11}$；R^{11} 為甲基或環丙基；R^3 為



；

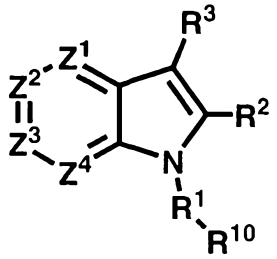
Z^1、Z^2、Z^3 及 Z^4 之一為 -N-，而其他不為 -N- 或 -N(O)-；

且 R^{10} 為



。

於一項具體實施例中，式 (I) 化合物具有式 (Ia)：



(Ia)

其中：

Z^1 為 -N-、-N(O)- 或 $-C(R^4)-$；

Z^2 為 -N-、-N(O)- 或 $-C(R^5)-$；

Z^3 為 -N-、-N(O)- 或 $-C(R^6)-$；

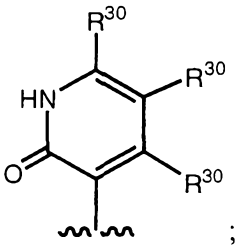
Z^4 為 -N-、-N(O)- 或 $-C(R^7)-$，以致 Z^1、Z^2、Z^3 及 Z^4 之一為 -N-

或 -N(O)- ，而其他不為 -N- 或 -N(O)- ；

R^1 為 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或  ；

R^2 為 $-C(O)N(R^9)SOR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 或 $-C(O)N(R^9)-SO_2N(R^{11})_2$ ；

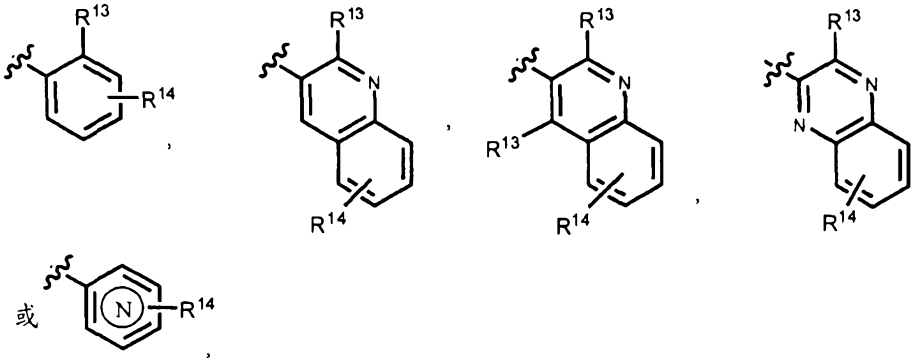
R^3 為 ：



；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為 H 、烷基、-環烷基、-雜環烷基、鹵烷基、鹵基、羥基、-O-烷基、-O-鹵烷基 $-NH_2$ 、-NH-烷基或 $-N(烷基)_2$ ；

R^{10} 為 ：



以致當 R^1 為鍵結時，R^{10} 不為 H ；

R^{11} 之各存在處係獨立為烷基、芳基、環烷基、鹵烷基、雜芳基、雜環烷基或羥烷基；

R^{12} 之各存在處係獨立為 H 、鹵基、$-N(烷基)_2$ 、-OH 、-O-烷基、烷基、環烷基或雜環烷基，或兩個 R^{12} 基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成環烷基、雜環烷基或 C=O 基

團；

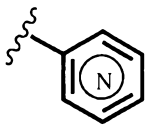
R^{13}為H或鹵基；

R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-O-鹵烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基；

R^{30}之各存在處係獨立為H、鹵基、-N(烷基)$_2$、-OH、-O-烷基、-O-鹵烷基、烷基、環烷基或雜環烷基，或兩個相鄰R^{30}基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成-3-至7-員環，選自芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基；

q之各存在處係獨立為範圍從0至4之整數；

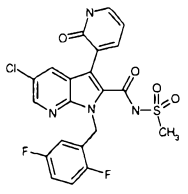
r之各存在處係獨立為範圍從1至4之整數；且

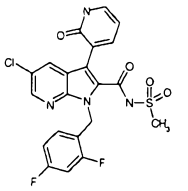
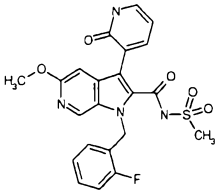
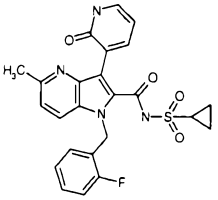
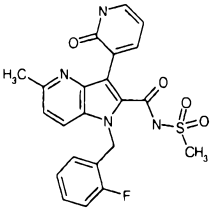
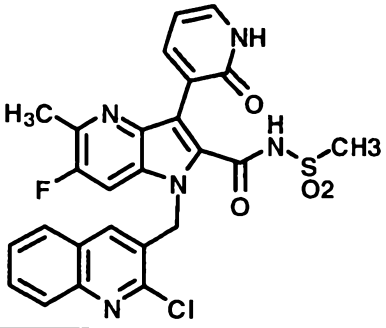
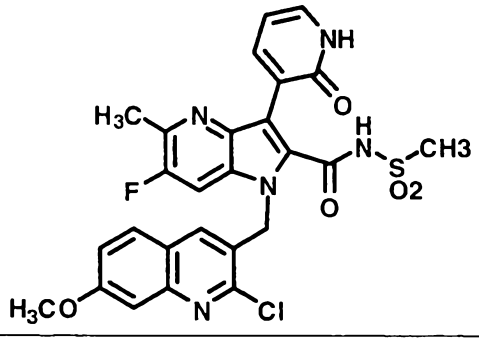


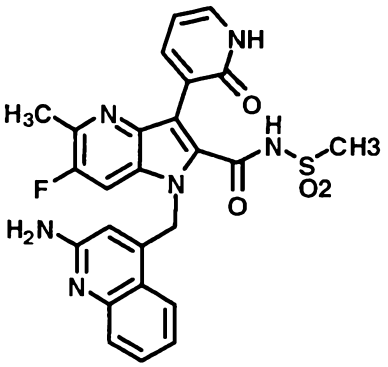
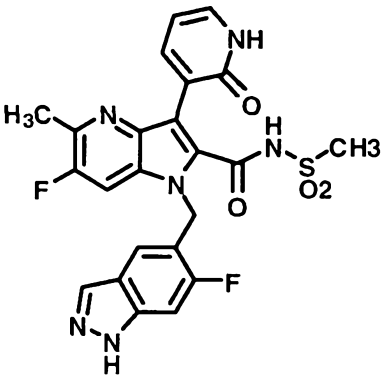
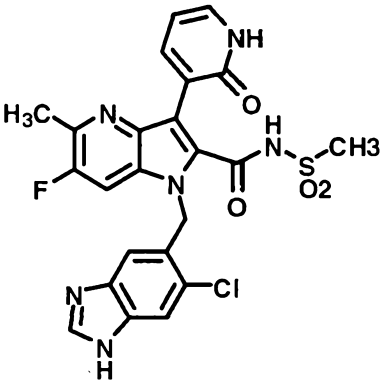
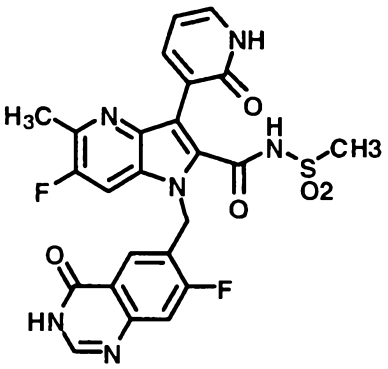
表示吡啶基，其中環氮原子可在五個未經取代環原子位置之任一個上。

於一項具體實施例中，式(I)化合物係呈純化形式。

式(I)化合物之非限制性實例包括下列化合物：

化合物編號	結構	MS (M+H)
1		493.9

2		493.9
3		471.5
4		481.5
5		455.5
13		NA
14		NA

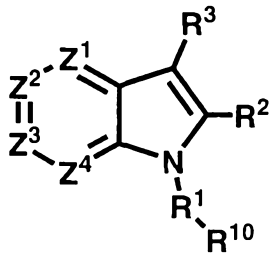
15		NA
16		NA
17		NA
18		NA

NA = 不可取得

及其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯及前體藥物。

式(II)之2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物

本發明係提供具有下式之2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物：



(II)

及其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯及前體藥物，其中Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^1, R^2, R^3及R^{10}均於上文關於式(II)化合物所定義。

於一項具體實施例中，Z^1為-N-。

於另一項具體實施例中，Z^1為-N(O)-。

於另一項具體實施例中，Z^1為-C(R^4)-。

於另一項具體實施例中，Z^1為-CH-。

於一項具體實施例中，Z^2為-N-。

於另一項具體實施例中，Z^2為-N(O)-。

於另一項具體實施例中，Z^2為-C(R^5)-。

於另一項具體實施例中，Z^2為-CH-。

於一項具體實施例中，Z^3為-N-。

於另一項具體實施例中，Z^3為-N(O)-。

於另一項具體實施例中，Z^3為-C(R^6)-。

於另一項具體實施例中，Z^3為-CH-。

於一項具體實施例中，Z^4為-N-。

於另一項具體實施例中，Z^4為-N(O)-。

於另一項具體實施例中，Z^4為-C(R^7)-。

於另一項具體實施例中，Z^4為-CH-。

於另一項具體實施例中，Z^1與Z^4之一為-N-；Z^2為-C(R^5)-；Z^3為-C(R^6)-；且R^5與R^6各獨立選自H、-O-烷基及鹵基。

於另一項具體實施例中，Z^1為-N-；Z^2為-C(R^5)-；Z^3為-C(R^6)-；且R^5與R^6各獨立選自H、-O-烷基及鹵基。

於另一項具體實施例中，Z^4為-N-；Z^2為-C(R^5)-；Z^3為-C(R^6)-；且R^5與R^6各獨立選自H、-O-烷基及鹵基。

於另一項具體實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他係不為-N-或-N(O)-。

於又另一項具體實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他為-CH-。

於另一項具體實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之兩個為-N-。

於另一項具體實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之三個為-N-。

於又另一項具體實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4各為-N-。

於一項具體實施例中，Z^1為-N-，且Z^2、Z^3及Z^4各為-CH-。

於另一項具體實施例中，Z^2為-N-，且Z^1、Z^3及Z^4各為-CH-。

於又另一項具體實施例中，Z^3為-N-，且Z^1、Z^2及Z^4各為-CH-。

於另一項具體實施例中，Z^4為-N-，且Z^1、Z^2及Z^3各為-CH-。

於一項具體實施例中，Z^1為-N-，且Z^2為-C(R^5)-。

於另一項具體實施例中，Z^3為-N-，且Z^2為-C(R^5)-。

於另一項具體實施例中，Z^4為-N-，且Z^2為-C(R^5)-。

於一項具體實施例中，Z^1為-N-，且Z^3為-C(R^6)-。

於另一項具體實施例中，Z^2為-N-，且Z^3為-C(R^6)-。

於另一項具體實施例中，Z^4為-N-，且Z^3為-C(R^6)-。

於另一項具體實施例中，R^4與R^5，或R^5與R^6，或R^6與R^7和彼等所連接之碳原子一起合併而形成雜環烷基或雜芳基。

於一項具體實施例中，R^1為鍵結。

於另一項具體實施例中，R^1為-[C(R^{12})$_2$]$_r$-。

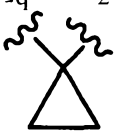
於另一項具體實施例中，R^1為-[C(R^{12})$_2$]$_r$-O-[C(R^{12})$_2$]$_q$-。

於又另一項具體實施例中，R^1為-[C(R^{12})$_2$]$_r$-N(R^9)-[C(R^{12})$_2$]$_q$-。

於又再另一項具體實施例中，R^1為-[C(R^{12})$_2$]$_q$-CH=CH-[C(R^{12})$_2$]$_q$-。

於另一項具體實施例中，R^1為-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C≡C-[C(R^{12})$_2$]$_q$-。

於進一步具體實施例中，R^1為-[C(R^{12})$_2$]$_q$-SO_2-[C(R^{12})$_2$]$_q$-。

於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-或  。

於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-。

於一項具體實施例中，R^{10}為-H，且R^1不為鍵結。

於另一項具體實施例中，R^{10}為芳基。

於另一項具體實施例中，R^{10}為環烷基。

於另一項具體實施例中，R^{10}為環烯基。

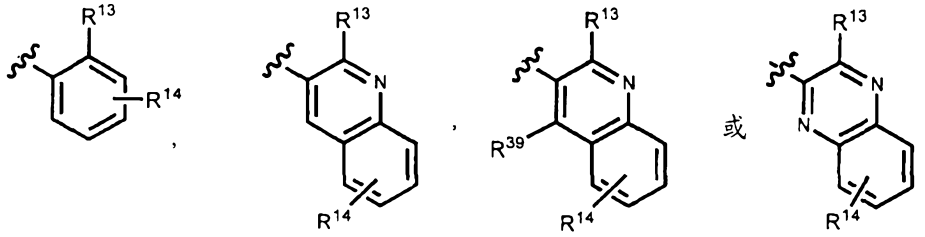
於又另一項具體實施例中，R^{10}為雜環烯基。

於另一項具體實施例中，R^{10}為雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^{10}為雜環烷基。

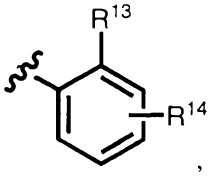
於另一項具體實施例中，R^{10}為芳基或雜芳基。

於另一項具體實施例中，$-R^{10}$為：



其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，$-R^{10}$為：



其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於又另一項具體實施例中，R^{10}為苯基，其可視情況如式(I)中所述經取代。

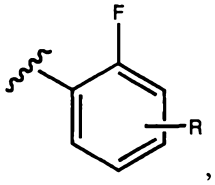
於另一項具體實施例中，R^{10}為苯基，其係被1-4個基團取代，取代基獨立選自：鹵基、$-NH_2$、$-NHSO_2$-烷基、鹵烷基、甲氧基、-O-鹵烷基、-次烷基-NHC(O)NH-烷基、烷基、羥基、-CN、$-C(O)NH_2$或-次烷基-NH_2。

於又另一項具體實施例中，R^{10}為苯基，其係被1-4個F原子取代。

於另一項具體實施例中，R^{10}為苯基，其係被2個F原子取代。

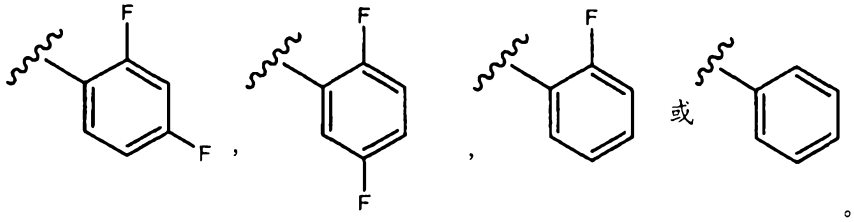
於又再另一項具體實施例中，R^{10}為苯基，其係被一個F原子取代。

於另一項具體實施例中，$-R^{10}$為：

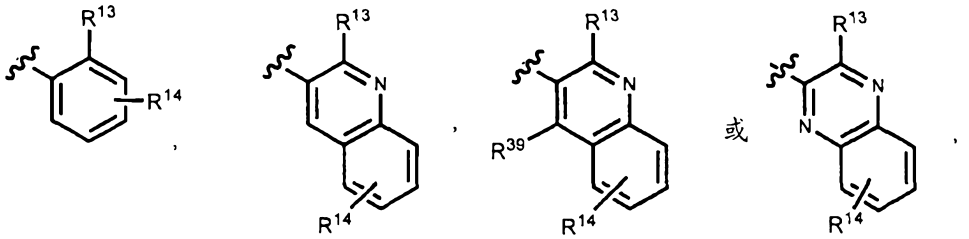


其中R表示至高2個選用及其他苯基取代基，各獨立選自鹵基、-O-烷基、烷基、$-CF_3$、-CN、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)OH、$-NH_2$、$-SO_2$-烷基、$-SO_2NH$-烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^{10}為：



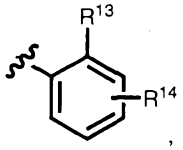
於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$，且$-R^{10}$為：



其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2$-

烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，-R^1為-CH_2-，且R^{10}為：



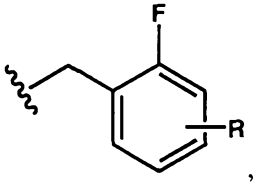
，

其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於一項具體實施例中，-R^1-R^{10}為苄基。

於另一項具體實施例中，-R^1-R^{10}為苄基，其中苄基之苯基部份基團係被1-4個基團取代，取代基獨立選自：鹵基、-NH_2、-$NHSO_2$-烷基、鹵烷基、甲氧基、-O-鹵烷基、-次烷基-NHC(O)NH-烷基、烷基、羥基、-CN、-C(O)NH_2或-次烷基-NH_2。

於又另一項具體實施例中，-R^1-R^{10}為



，

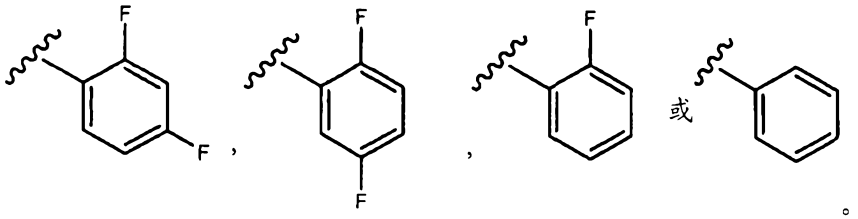
其中R表示至高2個選用及其他苯基取代基，各獨立選自鹵基、-O-烷基、烷基、-CF_3、-CN、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)OH、-NH_2、-SO_2-烷基、-SO_2NH-烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於又另一項具體實施例中，$-R^1-R^{10}$為烷基。

於又再另一項具體實施例中，$-R^1-R^{10}$為苄基，其中苄基之苯基部份基團係被1或2個氟原子取代。

於又再另一項具體實施例中，$-R^1-R^{10}$為苄基，其中苄基之苯基部份基團係被1或2個甲基取代。

於另一項具體實施例中，$-R^1$為$-CH_2-$，且R^{10}為：



。

於進一步具體實施例中，$-R^1-R^{10}$為$-CH_2-$環烷基。

於一項具體實施例中，R^2為$-C(O)R^9$。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)OR^9$。

於另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)OCH_2OR^9$。

於又另一項具體實施例中，R^2為$-C(O)N(R^9)_2$。

於又再另一項具體實施例中，R^2為$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$。

於另一項具體實施例中，R^2為$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$。

於進一步具體實施例中，R^2為-烷基。

於另一項具體實施例中，R^2為$-[C(R^{12})_2]_q$-芳基。

於另一項具體實施例中，R^2為$-[C(R^{12})_2]_q$-環烷基。

於又另一項具體實施例中，R^2為$-[C(R^{12})_2]_q$-環烯基。

於又另一項具體實施例中，R^2為$-[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基。

於又再另一項具體實施例中，R^2為$-[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^2為$-[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基。

於進一步具體實施例中，R^2為$-C(O)OR^9$或$-C(O)N(R^9)_2$。

於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)OH、-C(O)NH_2、-C(O)O-烷基、-C(O)O-環烷基、-C(O)NH-烷基或C(O)NH-環烷基。

於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)OH。

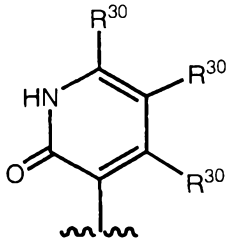
於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)O-烷基。

於又另一項具體實施例中，R^2為-C(O)OCH_3。

於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)NH_2。

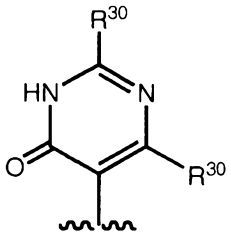
於又另一項具體實施例中，R^2為-C(O)R^9、-C(O)OR^9、-C(O)OCH_2OR^9、-C(O)$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)$N(R^9)_2$或-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基，其中雜芳基可視情況被至高4個取代基取代，取代基為相同或不同，且係選自烷基、烯基、炔基、芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)R^8、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-C(O)-$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-NHC(O)R^8、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NR^8C(O)N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2R^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$S(O)_pR^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$SO_2N(R^9)_2$及-$SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$。

於另一項具體實施例中，R^3為



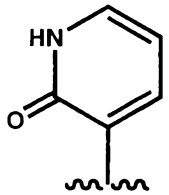
。

於另一項具體實施例中，R^3為



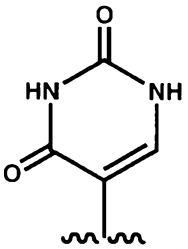
。

於又另一項具體實施例中，R^3為



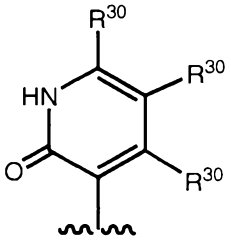
。

於另一項具體實施例中，R^3為



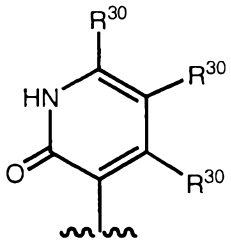
。

於一項具體實施例中，R^2為-C(O)OR^9或-C(O)N(R^9)$_2$，且R^3為



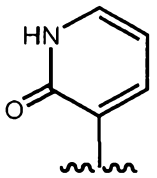
。

於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)OH或-C(O)O-烷基；且R^3為



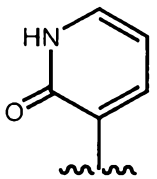
。

於一項具體實施例中，R^2為-C(O)OR^9或-C(O)N(R^9)$_2$，且R^3為



。

於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)OH或-C(O)O-烷基；且R^3為



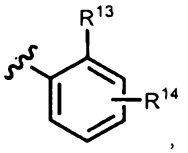
。

於一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH(CH_3)-$，且R^2為$-C(O)OR^9$或$-C(O)N(R^9)_2$。

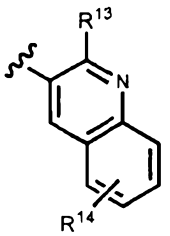
於一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$，且R^2為$-C(O)OR^9$或$-C(O)N(R^9)_2$。

於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$，且R^2為-C(O)OH或-C(O)O-烷基。

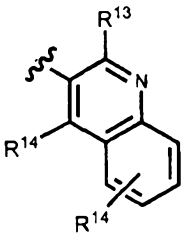
於一項具體實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；且R^{10}為



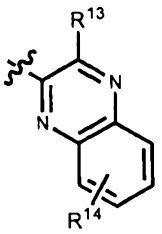
，



，



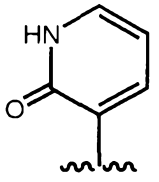
或



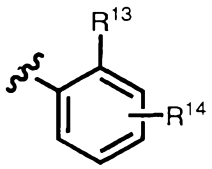
，

其中R^{13}為H、F、Br或Cl，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於一項具體實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；R^3為



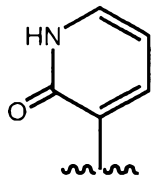
；且R^{10}為



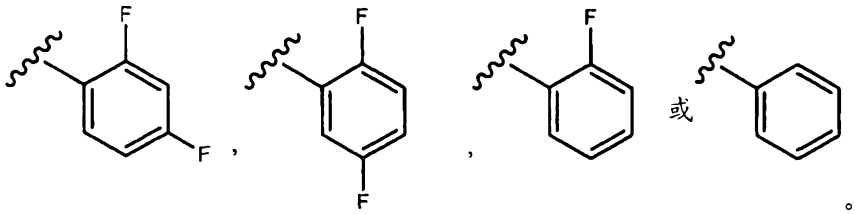
，

其中R^{13}為H、F、Br或Cl，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於一項具體實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；R^3為

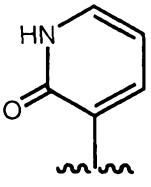


；且R^{10}為

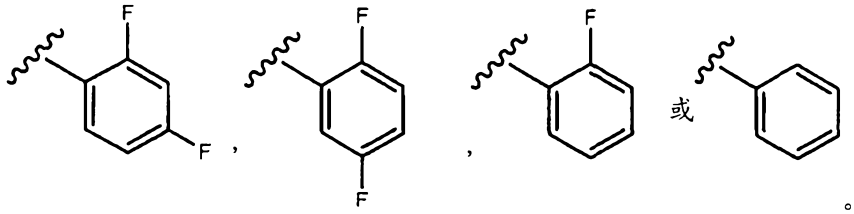


。

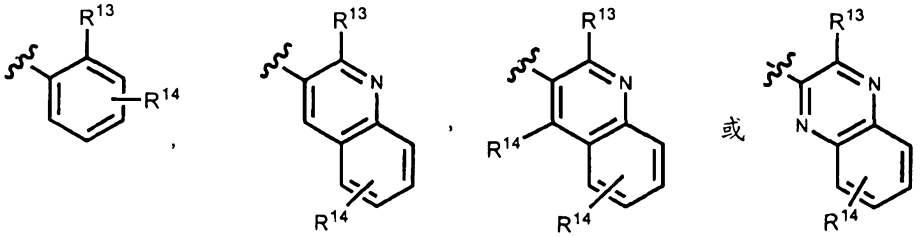
於一項具體實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；R^2為-C(O)OH或-C(O)O-烷基；R^3為



；且R^{10}為

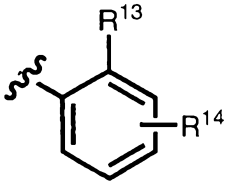


於一項具體實施例中，R^1為-CH_2-、-CH_2CH_2-或-CH(CH_3)-；R^2為-C(O)OR^9或-C(O)$N(R^9)_2$；且R^{10}為



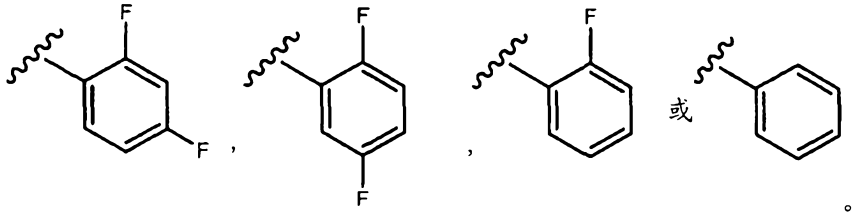
其中R^{13}為H、F、Br或Cl，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-、-CH_2CH_2-或-CH(CH_3)-；R^2為-C(O)OR^9或-C(O)$N(R^9)_2$；且R^{10}為



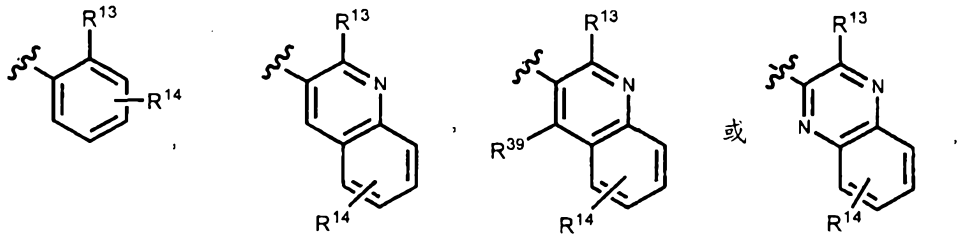
，其中R^{13}為H、F、Br或Cl，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-、-CH_2CH_2-或-CH(CH_3)-；R^2為-C(O)OR^9或-C(O)N(R^9)$_2$；且R^{10}為



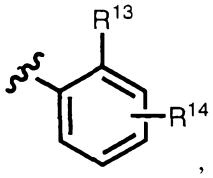
。

於一項具體實施例中，R^2為-C(O)OR^9或-C(O)N(R^9)$_2$；且R^{10}為



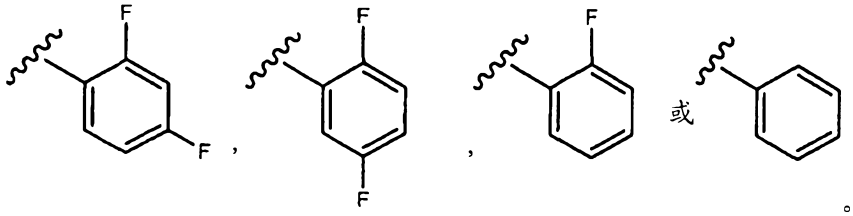
其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)OR^9或-C(O)N(R^9)$_2$；且R^{10}為



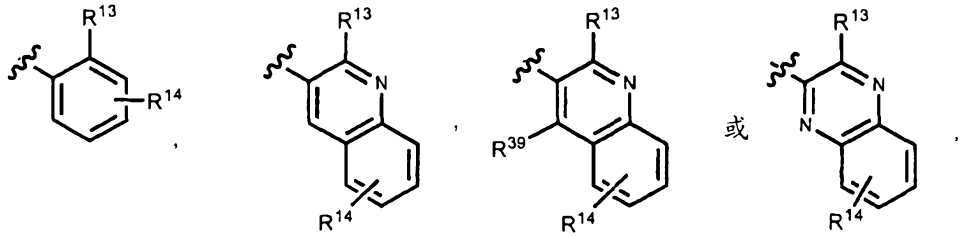
其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^2為-C(O)OR^9或-C(O)$N(R^9)_2$；且R^{10}為



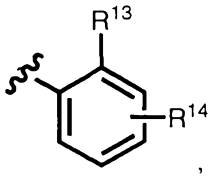
。

於一項具體實施例中，R^1為-CH_2-；R^2為-C(O)OR^9或-C(O)$N(R^9)_2$；且R^{10}為



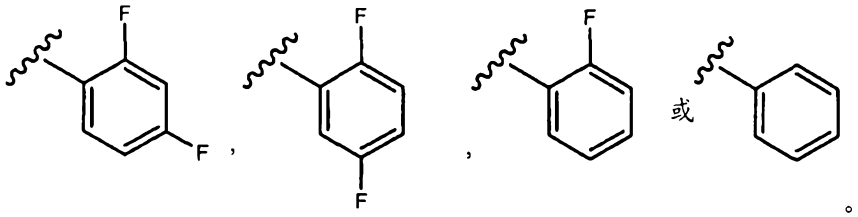
其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-；R^2為-C(O)OR^9或-C(O)$N(R^9)_2$；且R^{10}為



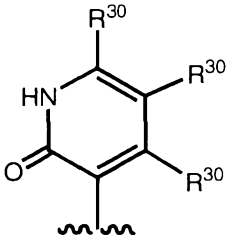
其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^2為$-C(O)OR^9$或$-C(O)N(R^9)_2$；且R^{10}為



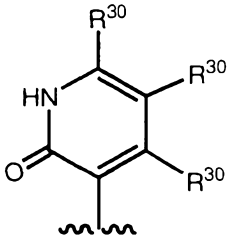
。

於一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^2為$-C(O)OR^9$或$-C(O)N(R^9)_2$；且R^3為



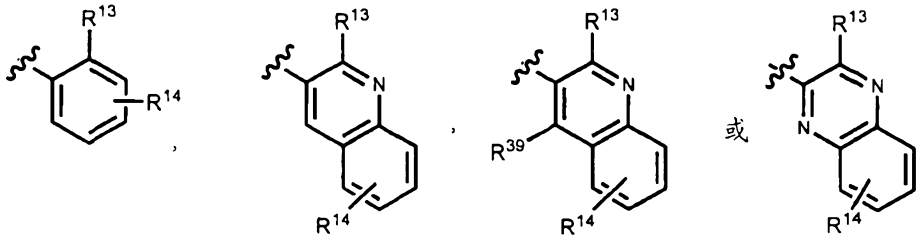
。

於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；-C(O)OH或-C(O)O-烷基；且R^3為



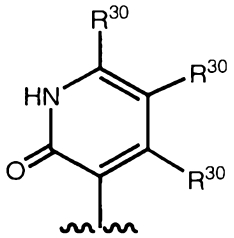
。

於一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為



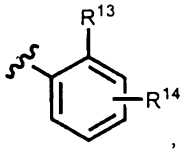
其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳

基；R^2 為 $-C(O)OR^9$ 或 $-C(O)N(R^9)_2$；且 R^3 為

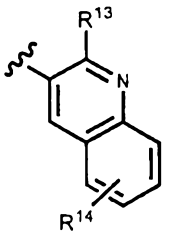


。

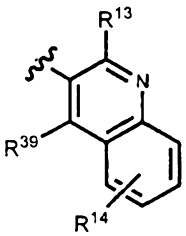
於另一項具體實施例中，R^1 為 $-CH_2-$；R^{10} 為



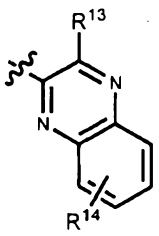
，



，

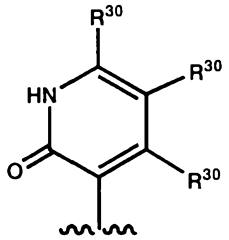


或



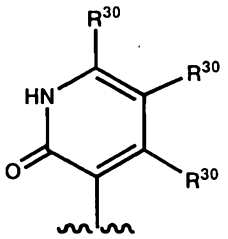
，

其中 R^{13} 為 H 或 F，且 R^{14} 表示至高 4 個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基；R^2 為 -C(O)OH 或 -C(O)O-烷基；且 R^3 為



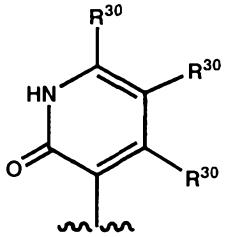
。

於一項具體實施例中，R^1 為 $-CH_2-$；R^{10} 為苯基，其可視情況如式 (I) 中所述經取代；R^2 為 $-C(O)OR^9$ 或 $-C(O)N(R^9)_2$；且 R^3 為



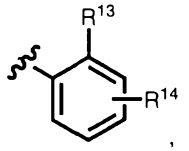
。

於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為苯基，其可視情況如式(I)中所述經取代；R^2為-C(O)OH或-C(O)O-烷基；且R^3為



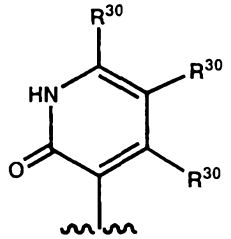
。

於一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為



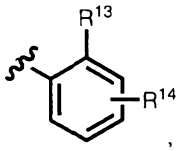
，

其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2-$烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基；R^2為$-C(O)OR^9$或$-C(O)N(R^9)_2$；且R^3為



。

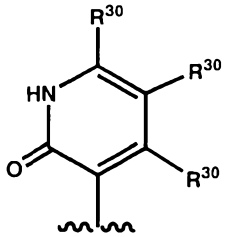
於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為



，

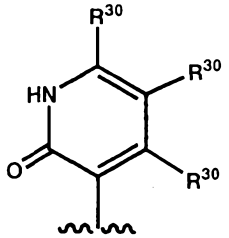
其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、$-NHSO_2-$烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、

$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基；R^2為-C(O)OH或-C(O)O-烷基；且R^3為



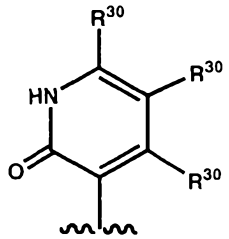
。

於一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為苯基，其可視情況被一或兩個F原子取代；R^2為$-C(O)OR^9$或$-C(O)N(R^9)_2$；且R^3為



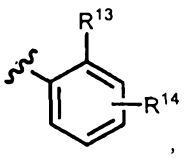
。

於另一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^{10}為苯基，其可視情況被一或兩個F原子取代；R^2為-C(O)OH或-C(O)O-烷基；且R^3為

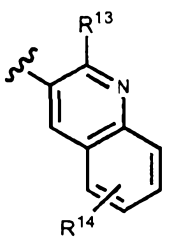


。

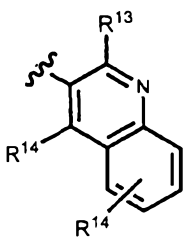
於一項具體實施例中，R^1為$-CH_2-$；R^2為$-C(O)OR^9$或$-C(O)N(R^9)_2$；Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；且R^{10}為



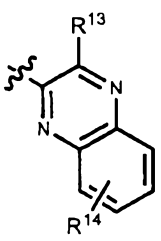
，



，



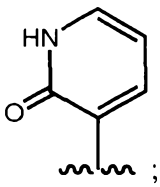
或



，

其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

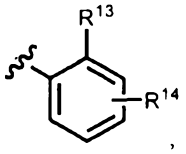
於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-；R^2為-$C(O)OR^9$或-$C(O)N(R^9)_2$；R^3為



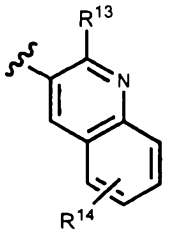
；

Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；

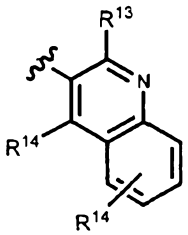
且R^{10}為



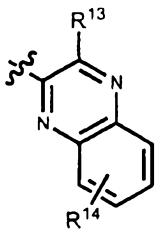
，



，



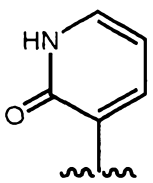
或



，

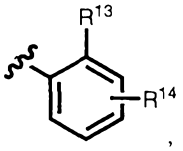
其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-；R^2為-$C(O)OR^9$或-$C(O)N(R^9)_2$；R^3為



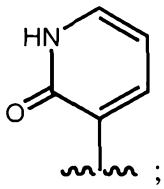
；

Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；且R^{10}為



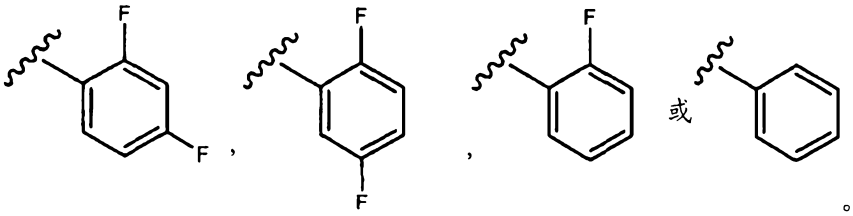
其中R^{13}為H或F，且R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基。

於又另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-；R^2為-$C(O)OR^9$或-$C(O)N(R^9)_2$；R^3為

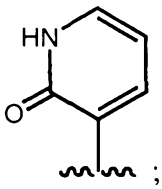


Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；

且R^{10}為

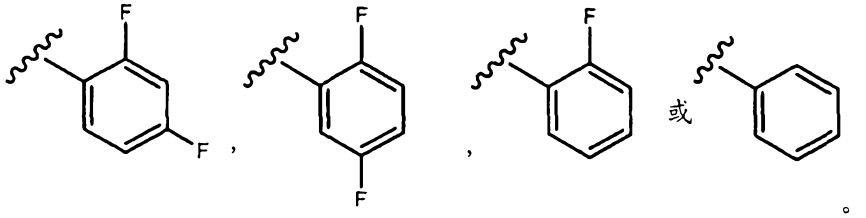


於又再另一項具體實施例中，R^1為-CH_2-；R^2為-C(O)OH或-C(O)O-烷基；R^3為

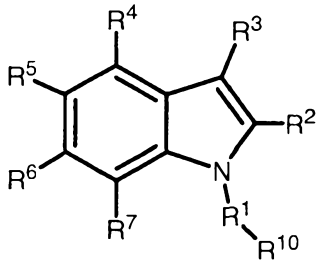


Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；

且R^{10}為



於一項具體實施例中，式(II)化合物具有式(IIa)：



(IIa)

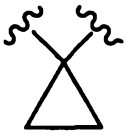
其中：

Z^1為-N-、-N(O)-或-C(R^4)-；

Z^2為-N-、-N(O)-或-C(R^5)-；

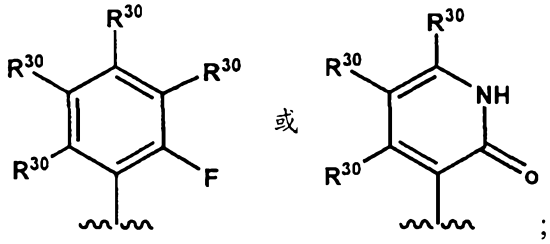
Z^3為-N-、-N(O)-或-C(R^6)-；

Z^4為-N-、-N(O)-或-C(R^7)-，以致Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-或-N(O)-，而其他不為-N-或-N(O)-；

R^1為-CH_2-、-CH_2CH_2-、-CH(CH_3)-或  ；

R^2為-C(O)OR^9或-C(O)N(R^9)$_2$，其中R^9為H、烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基；

R^3為：

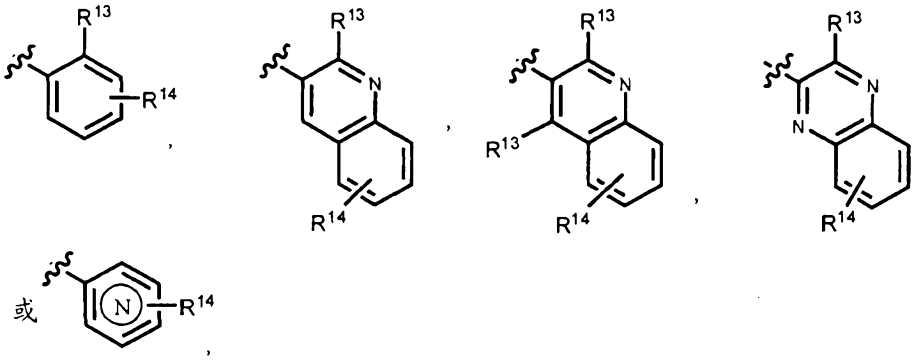
 ；

R^4、R^5、R^6及R^7各獨立為H、烷基、環烷基、雜環烷基、

鹵烷基、鹵基、羥基、-OH、-O-烷基、-O-鹵烷基、$-NH_2$、-NH-烷基或$-N(烷基)_2$；

R^9之各存在處係獨立為H、烷基、環烷基、雜環烷基、鹵烷基或羥烷基；

R^{10}為：



以致當R^1為鍵結時，R^{10}不為H；

R^{11}之各存在處係獨立為烷基、芳基、環烷基、鹵烷基、雜芳基、雜環烷基或羥烷基；

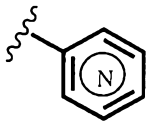
R^{13}為H、F、Br或Cl；

R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-O-鹵烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基；

R^{30}之各存在處係獨立為H、鹵基、$-N(烷基)_2$、-OH、-O-烷基、-O-鹵烷基、烷基、環烷基或雜環烷基，或兩個相鄰R^{30}基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基；

q之各存在處係獨立為範圍從0至4之整數；

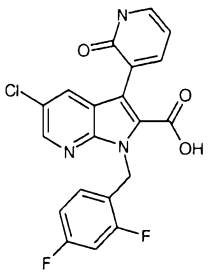
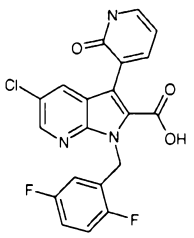
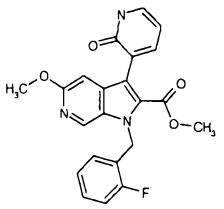
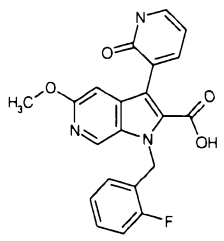
r之各存在處係獨立為範圍從1至4之整數；且

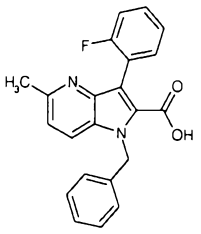
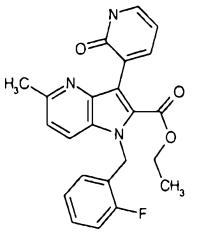
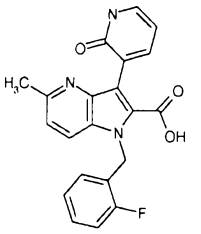
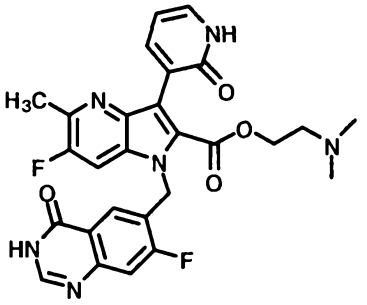
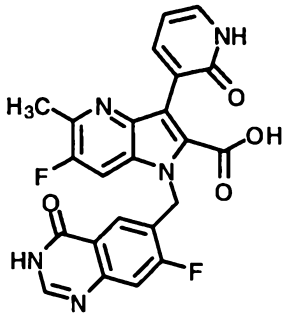


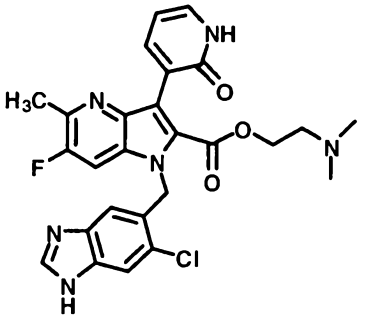
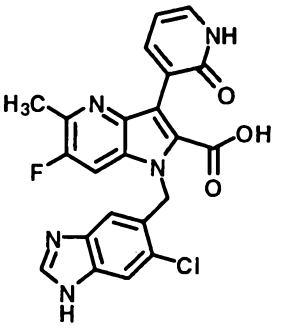
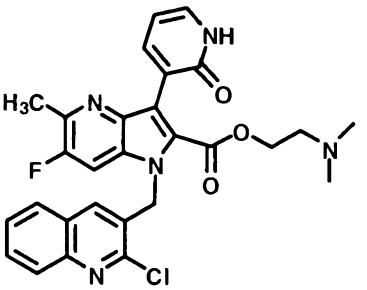
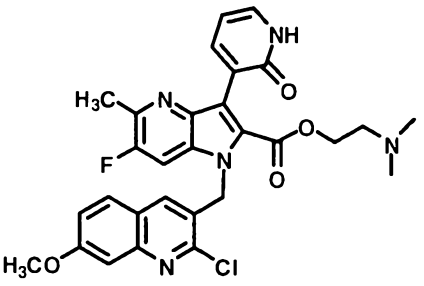
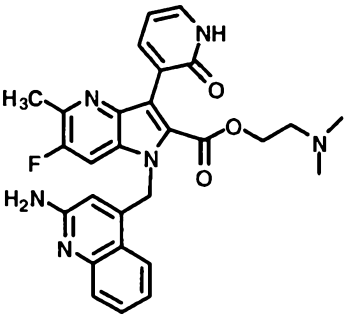
表示吡啶基，其中環氮原子可在五個未經取代環原子位置之任一個上。

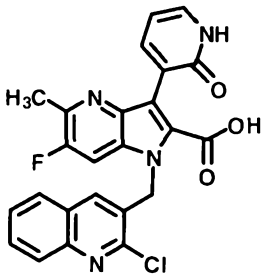
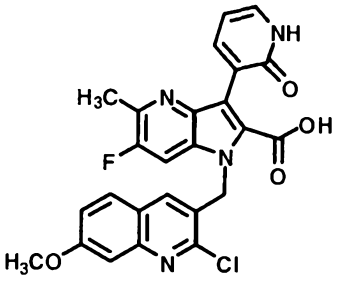
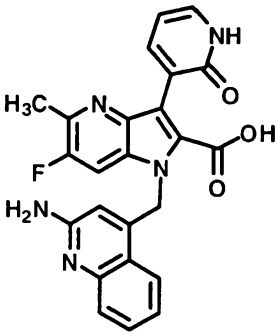
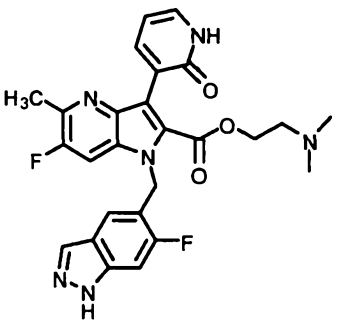
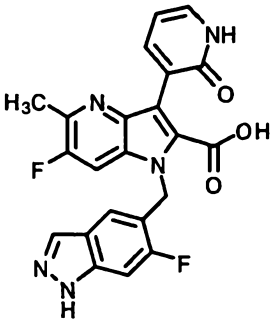
於一項具體實施例中，式(II)化合物係呈純化形式。

式(II)化合物之非限制性實例包括下列化合物：

化合物編號	結構	MS (M+H)
6		416.8
7		416.8
8		408.4
9		394.4

10		361.4
11		406.4
12		378.4
19		NA
20		NA

21		NA
22		NA
23		NA
24		NA
25		NA

26		NA
27		NA
28		NA
29		NA
30		NA

NA = 不可取得

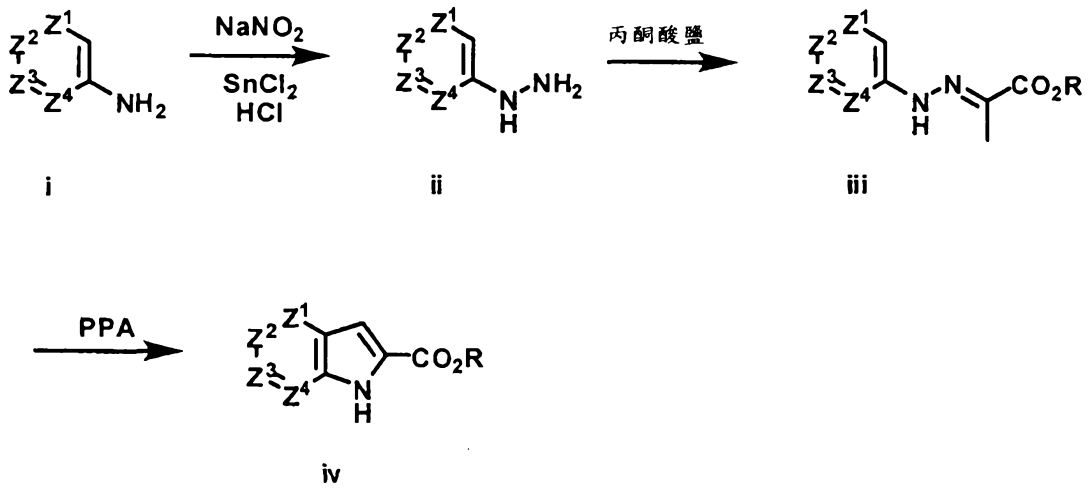
及其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯及前體藥物。

製造2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之方法

可用於製造2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之方法係敘述於下文實例中，且在圖式1-7中一般化。可用於合成吲哚之一般已知操作法之實例係敘述於例如G. R. Humphrey與J. T. Kuethe, *化學回顧* **106**： 2875-2911, **2006**中。

圖式1係說明一種可用於製造式**iv**化合物之方法，其係為關於製造2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之可使用中間物。

圖式1

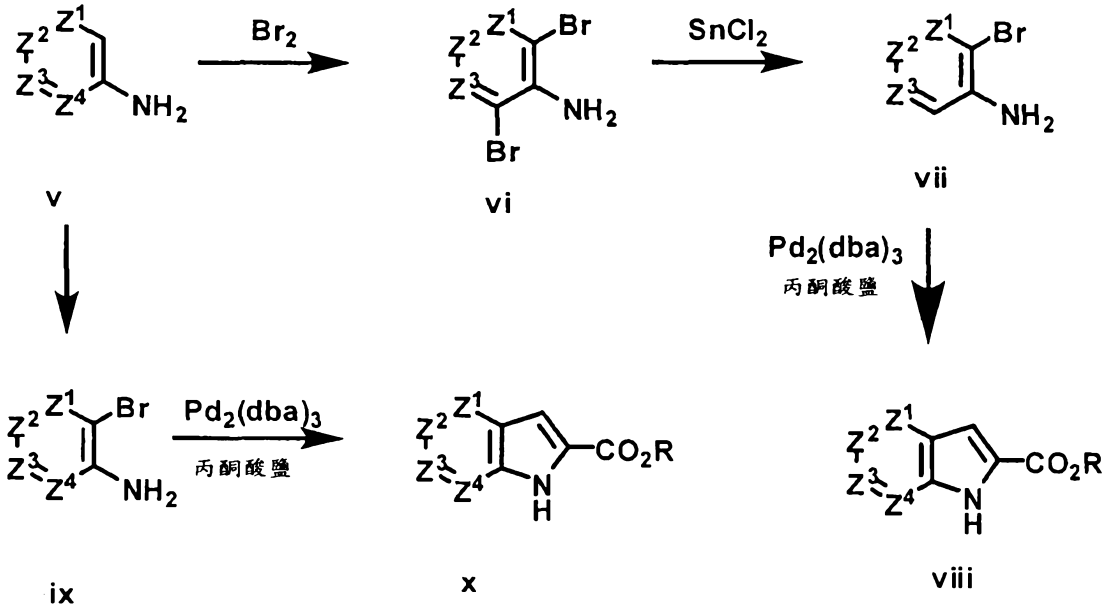


其中Z^1, Z^2, Z^3及 Z^4係於上文關於2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物所定義，且R為H、烷基或芳基。

可使式**i**苯胺化合物轉化成式**iv**吲哚化合物，使用熟諳有機合成技藝者所習知之各種吲哚合成，包括但不限於經過類型**ii**與**iii**中間物之Fischer吲哚合成，在Nazare等人, *Angew. Chem.*, **116**： 4626-4629 (2004)中所提出之方法。

圖式2係說明可用於製造化合物**viii**與**x**之方法，其係為關於製造2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之可使用中間物。

圖式2

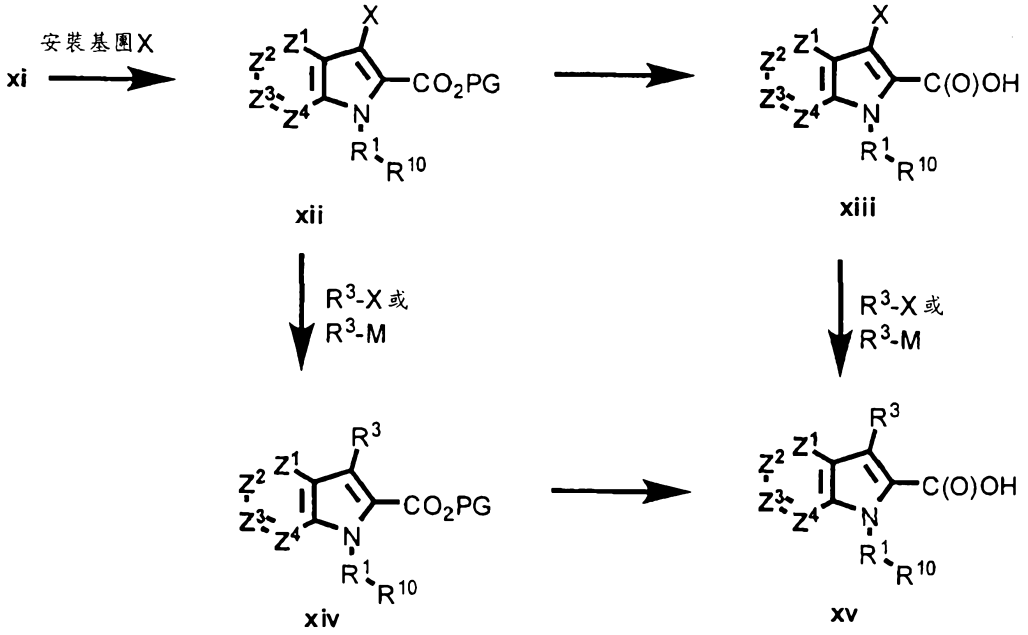


其中Z^1, Z^2, Z^3及Z^4係於上文關於2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物所定義，且R為H、烷基或芳基。

式**v**苯衍生物，其中Z^4為-CH-，可被二溴化以提供化合物**vi**。選擇性脫溴化作用係提供其相應之單溴基類似物**vii**，其在鈀催化環化作用條件下係提供所要之中間物**viii**，其中R^7為H。或者，式**v**化合物，其中R^7不為H，可經單溴化，以提供化合物**ix**。然後，化合物**ix**可在鈀催化環化作用條件下進行，提供所要之中間物**x**，其中R^7不為H。

圖式3係說明式**xi**中間化合物(其係相應於式**viii**與**x**化合物)可藉以進一步衍化以提供2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之方法，其中R^2為-C(O)OH。

圖式3



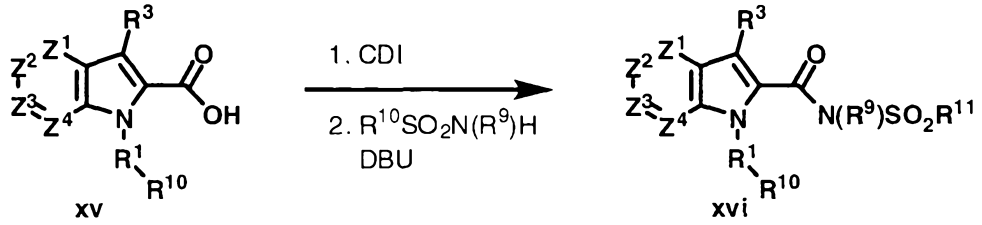
其中Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^1, R^3及R^{10}均於上文關於2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物所定義；PG為羧基保護基；且X為鹵基、-O-三氟甲烷磺酸鹽、-$B(OH)_2$、-Si(烷基)$_2$OH、-Sn(烷基)$_3$、-MgBr、-MgCl、-ZnBr或-ZnCl；且M為可參與有機金屬交叉偶合反應之任何金屬。

可使用熟諳有機合成技藝者所習知之方法，使式**xi**中間化合物轉化成式**xv** 3-取代吲哚。式**xii**化合物，其中X為鹵基或-O-三氟甲烷磺酸鹽，可接著與適當式R^3-M化合物(其中M為$B(OH)_2$、-Si(烷基)$_2$OH、-Sn(烷基)$_3$、-MgBr、-MgCl、-ZnBr、-ZnCl或可參與有機金屬交叉偶合反應之任何金屬)，使用有機金屬交叉偶合方法偶合。或者，式**xii**化合物，其中X為-$B(OH)_2$、-Si(烷基)$_2$OH、-Sn(烷基)$_3$、-MgBr、-MgCl、-ZnBr、-ZnCl或可參與有機金屬交叉偶合反應之任何金屬，可接著使用有機金屬交叉偶合方法，與適當式R^3-M化合物(其中M為鹵基或-O-三氟甲烷磺酸鹽)偶合。適當交叉偶合方法包括

但不限於Stille偶合(參閱Choshi等人, *J. Org. Chem.*, **62**: 2535-2543 (1997)，與Scott等人, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**： 4630 (1984))、Suzuki偶合(參閱Miyaura等人, *Chem. Rev.*, **95**： 2457 (1995))、Negishi偶合(參閱Zhou等人, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**： 12537-12530 (2003))、矽烷酸鹽為基礎之偶合(參閱Denmark等人, *Chem. Eur. J.* **12**： 4954-4963 (2006))及Kumada偶合(參閱Kumada, *Pure Appl. Chem.*, **52**： 669 (1980)，與Fu等人, *Angew. Chem.* **114**： 4363 (2002))，以提供式**xiv**化合物。然後，可自式**xiv**化合物移除羧基保護基PG，且所形成之羧酸可使用下文所述之方法被衍化，以製造適當R^2基團，及製造式**xv**化合物，其係相應於式(I)化合物，其中R^2為-C(O)OH。或者，可首先使式**xii**化合物去除保護，且使用上述方法連接R^2基團，以提供式**xiii**化合物。接著，可使式**xiii**化合物與如上述之R^3-X或R^3-M化合物交叉偶合，以提供式**xv**化合物。

圖式4係說明一種可用於製造2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之方法，其中R^2為$-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$。

圖式4



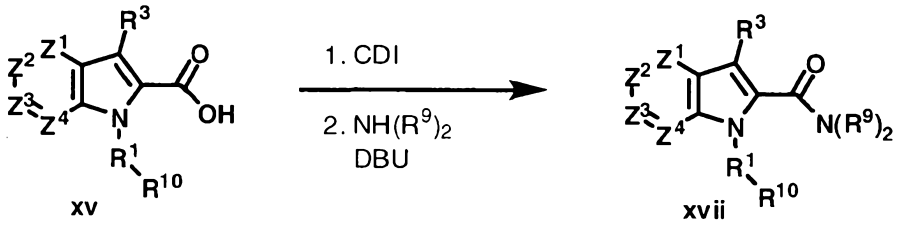
其中Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^1, R^3, R^9, R^{10}及R^{11}均於上文關於2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物所定義。

可使式**xv**2-羧基吲哚化合物，與式$R^{11}SO_2NH(R^9)$化合物，於羰基二咪唑(CDI)與1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU)存

在下偶合，以提供式**xvi**化合物，其係相應於2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物，其中R^2為$-C(O)NHSO_2R^{11}$。

圖式5係說明一種可用於製造2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之方法，其中R^2為$-C(O)N(R^9)_2$。

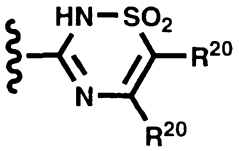
圖式5



其中Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^1, R^3, R^9及R^{10}均於上文關於2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物所定義。

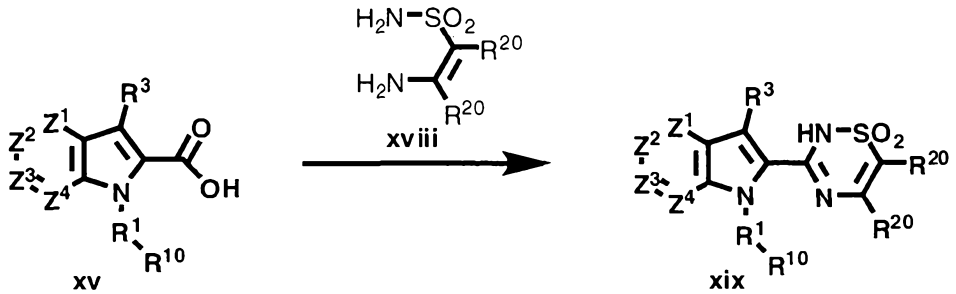
可使式**xv** 2-羧基吲哚化合物，與式$NH(R^9)_2$胺，於羰基二咪唑(CDI)與1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯(DBU)存在下偶合，以提供式**xvii**化合物，其係相應於2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物，其中R^2為$-C(O)N(R^9)_2$。

圖式6係說明一種可用於製造2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之方法，其中R^2為：



。

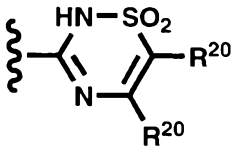
圖式6



其中Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^1, R^3, R^{10}及R^{20}均於上文關於2,3-經取代

之氮雜吲哚衍生物所定義。

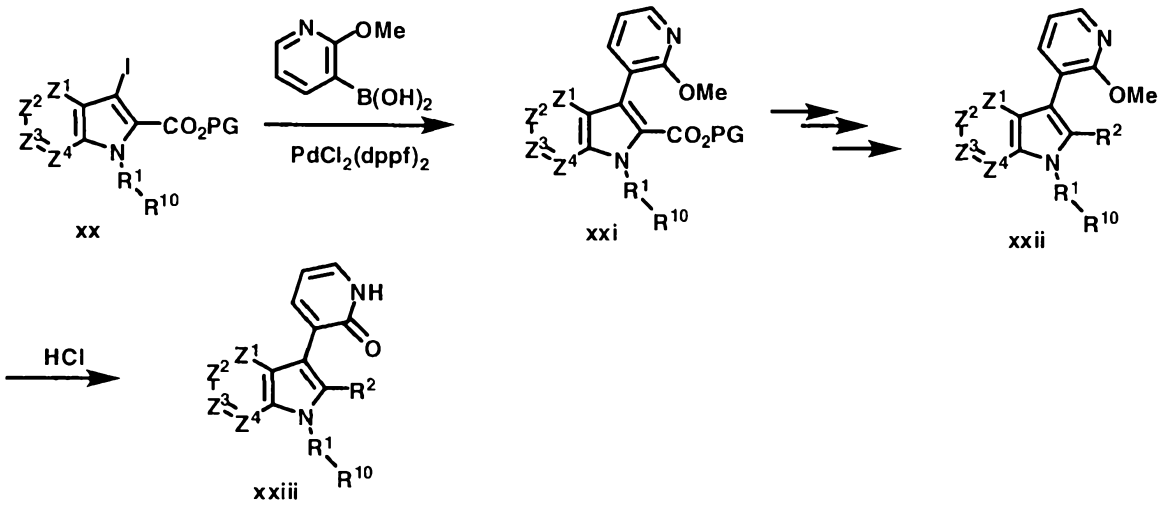
可使式**xv** 2-羧基吲哚化合物與式**xviii** 2-胺基磺醯胺反應，以提供式**xix**化合物，其係相應於2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物，其中R^2為：



。

圖式7係說明一種可用於製造2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之方法，其中R^3為1H-吡啶-2-酮-3-基。

圖式7



其中Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^1, R^2, R^{10}及R^{20}均於上文關於2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物所定義，且PG為羧基保護基。

可使式**xx** 3-碘基吲哚化合物，與2-羥基吡啶-3-二羥基硼烷，使用Suzuki偶合反應偶合，以提供式**xxi** R^3-取代之吲哚化合物。式**xxi**化合物可進一步使用上文所提出之方法精巧地被製成，以提供式**xxii**化合物。然後，可使式**xxii**化合物之2-羥基吡啶基部份基團，與強酸譬如鹽酸反應，以提供式**xxiii**化合物，其係相應於2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物，

其中 R^3 為 1H-吡啶-2-酮-3-基。

圖式 1-7 中所描述之起始物質與試劑係為無論是可得自市售供應商，譬如 Sigma-Aldrich (St. Louis, Mo) 與 Acros 有機物質公司 (Fair Lawn, NJ)，或可使用熟諳有機合成技藝者所習知之方法製成。

熟諳此藝者將明瞭的是，2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之合成可能需要有對於保護某些官能基之需求(意即衍化作用，以達成與特定反應條件之化學相容性之目的)。關於 2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之各種官能基之適當保護基，及關於其安裝與移除之方法，可參閱 Greene 等人，*有機合成之保護基*, Wiley-Interscience, New York, (1999)。

熟諳此藝者將亦明瞭的是，一種途徑係為最適宜，依附加取代基之選擇而定。此外，熟諳此藝者將明瞭的是，在一些情況中，步驟之順序必須被控制，以避免官能基不相容性。熟諳此藝者將明瞭的是，一種較會聚途徑(意即分子某些部份之非線性或預組裝)係為標的化合物組裝之更有效方法。適用於製備 2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之方法係於上文圖式 1-7 中提出。

熟諳此藝者將明瞭的是，2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之合成可能需要醯胺鍵結之建構。方法包括但不限於使用反應性羧基衍生物(例如鹵化醯或酯，在高溫下)，或使用酸，伴隨著偶合試劑(例如 DECI、DCC)，伴隨著胺，在 0℃ 至 100℃ 下。關於此反應之適當溶劑為鹵化烴類、醚性溶劑、二甲基甲醯胺等。此反應可於壓力下或在密封容器中進行。

使用圖式1-7中所提出之方法所製成之起始物質與中間物，若需要，則可使用習用技術單離及純化，包括但不限於過濾、蒸餾、結晶化作用、層析等。此種物質可使用習用方式特徵鑒定，包括物理常數與光譜數據。

【實施方式】

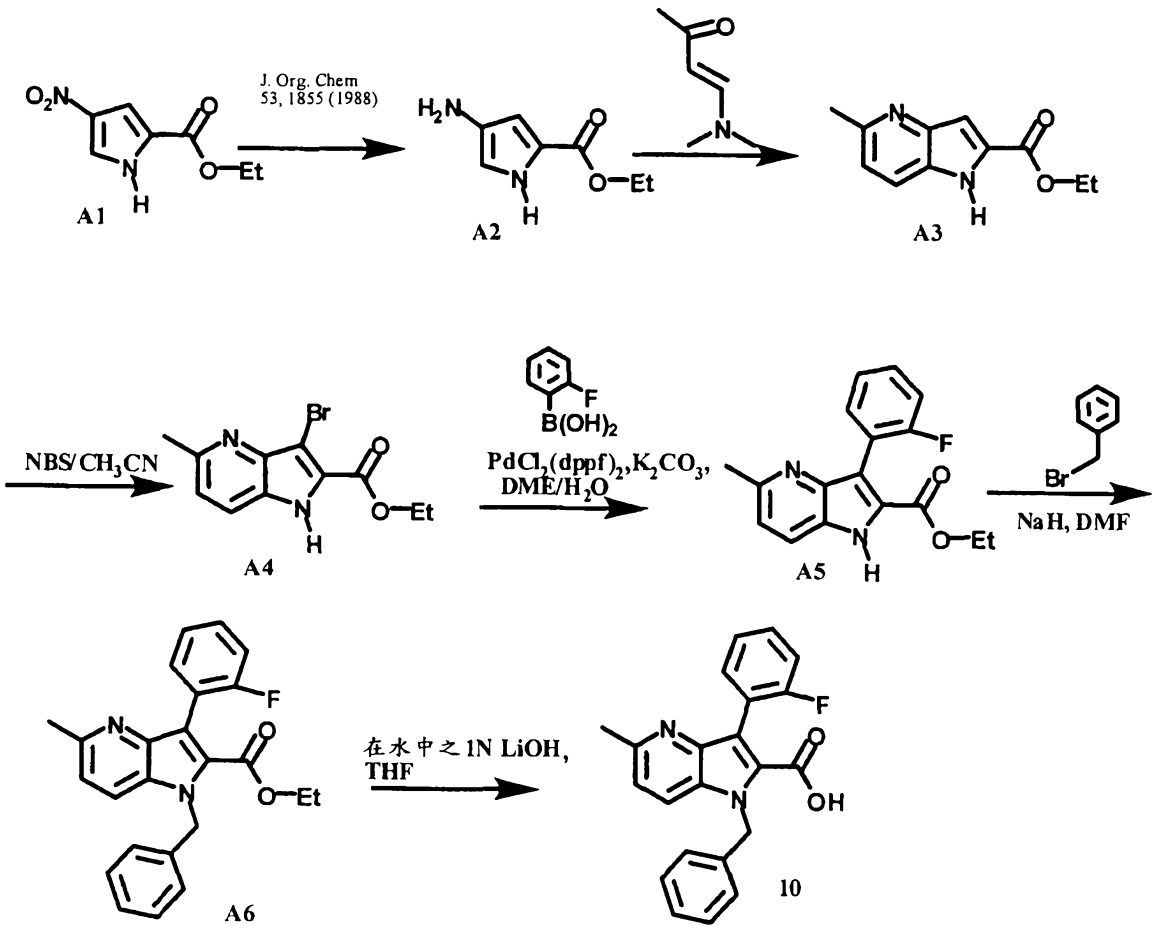
實例

一般方法

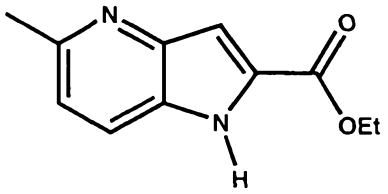
市購可得之溶劑、試劑及中間物係以剛收到時之情況使用。不能市購取得之試劑與中間物係以如下文所述之方式製備。^{1}H NMR光譜係於Bruker Avance 500 (500 MHz)上獲得，且以距Me_4Si低磁場之ppm報告，其中質子數、多重性及偶合常數(以赫茲表示)係以括弧方式指示。在提出LC/MS數據之情況下，分析係使用應用生物系統(Applied Biosystems) API-100質譜儀與Shimadzu SCL-10A LC管柱進行：Altech鉑C18, 3微米, 33毫米x 7毫米內徑；梯度液流量：0分鐘 - 10% CH_3CN, 5分鐘 - 95% CH_3CN, 5-7分鐘 - 95% CH_3CN, 7分鐘 - 終止。給予滯留時間與所發現之母離子。急驟式管柱層析係使用得自Biotage公司之預填充正相矽膠，或得自Fisher科學公司之散裝矽膠進行。關於急驟式管柱層析之溶離劑為0-30%醋酸乙酯/己烷，除非另有指定。

實例1

化合物10之製備



步驟 1：

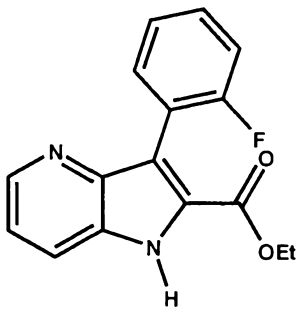


A3

化合物 **A2** 可使用 Moses 等人，*J. Org. Chem.* **53(9)**：1855-1859 (1988) 中所述之方法，製自市購可得之 4-硝基吡咯 2-羧酸乙酯。

將化合物 **A2** (1.13 克，10 毫莫耳) 與 1-二甲胺基-丁-1-烯-3-酮 (1.54 克，10 毫莫耳) 之混合物加熱至 100℃，並將其在此溫度下攪拌約 14 小時。使粗製反應混合物冷卻至室溫，且使用急驟式層析純化 (0-30% 醋酸乙酯/己烷作為溶離劑)，提供化合物 **A3** (0.66 克，32% 產率)。MS：205.1 $(M+H)^+$.

步驟2：



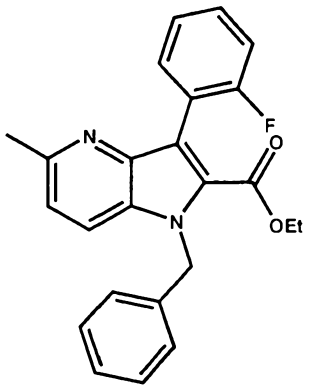
A5

在室溫下，使5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸乙酯**A3** (0.081克，0.4毫莫耳)溶於乙腈(4毫升)中。在所形成之混合物中，添加N-溴基琥珀醯亞胺(0.086克，0.48毫莫耳)，並將所形成之懸浮液於室溫下攪拌3小時。然後，藉由添加飽和硫代硫酸鈉水溶液(5毫升)使反應淬滅。在真空中部份移除溶劑，且將所得之殘留物以醋酸乙酯(50毫升)稀釋，及分離液層。以醋酸乙酯(50毫升)萃取水層，並將合併之有機層以1N碳酸氫鈉水溶液(10毫升)，然後以鹽水(10毫升)洗滌。使有機層脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及在真空中濃縮，提供粗製溴基中間物**A4** (0.11克，97%產率)。MS：283.19 $(M+H)^+$.

將中間化合物**A4** (50毫克，0.18毫莫耳)以1,2-二甲氧基乙烷(2毫升)稀釋，並於所形成之溶液中添加$PdCl_2(dppf)_2$(10莫耳%)、2-氟苯基二羥基硼烷(0.53毫莫耳)、碳酸鉀(0.9毫莫耳)，然後為水(0.3毫升)。將反應混合物加熱至100℃，且將其在此溫度下攪拌約8小時。然後，使反應混合物冷卻至室溫，及以醋酸乙酯(100毫升)稀釋。使所形成之溶液經過矽藻土填充柱過濾，並於真空中濃縮濾液，提供粗製殘留物，

將其使用急驟式層析純化(醋酸乙酯/己烷0-30%)，提供化合物**A5** (0.028克，52%產率)。MS：299.2 $(M+H)^+$.

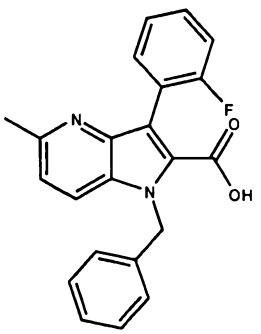
步驟3：



A6

將3-(2-氟苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸乙酯**A5** (0.02克，0.07毫莫耳)以DMF (1毫升)稀釋。於所形成之溶液中，添加溴化苄(0.1毫莫耳)與氫化鈉(0.077毫莫耳)。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌14小時，然後，將醋酸乙酯(50毫升)與水(20毫升)添加至反應混合物中，及分離液層。將有機層相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(10毫升)、水(10毫升)及飽和鹽水(10毫升)洗滌。使已分離之有機溶液脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及在真空中濃縮，提供粗製殘留物，將其使用急驟式層析純化，提供1-苄基-3-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸乙酯**A6** (94%產率)。MS：389.2 $(M+H)^+$.

步驟4：

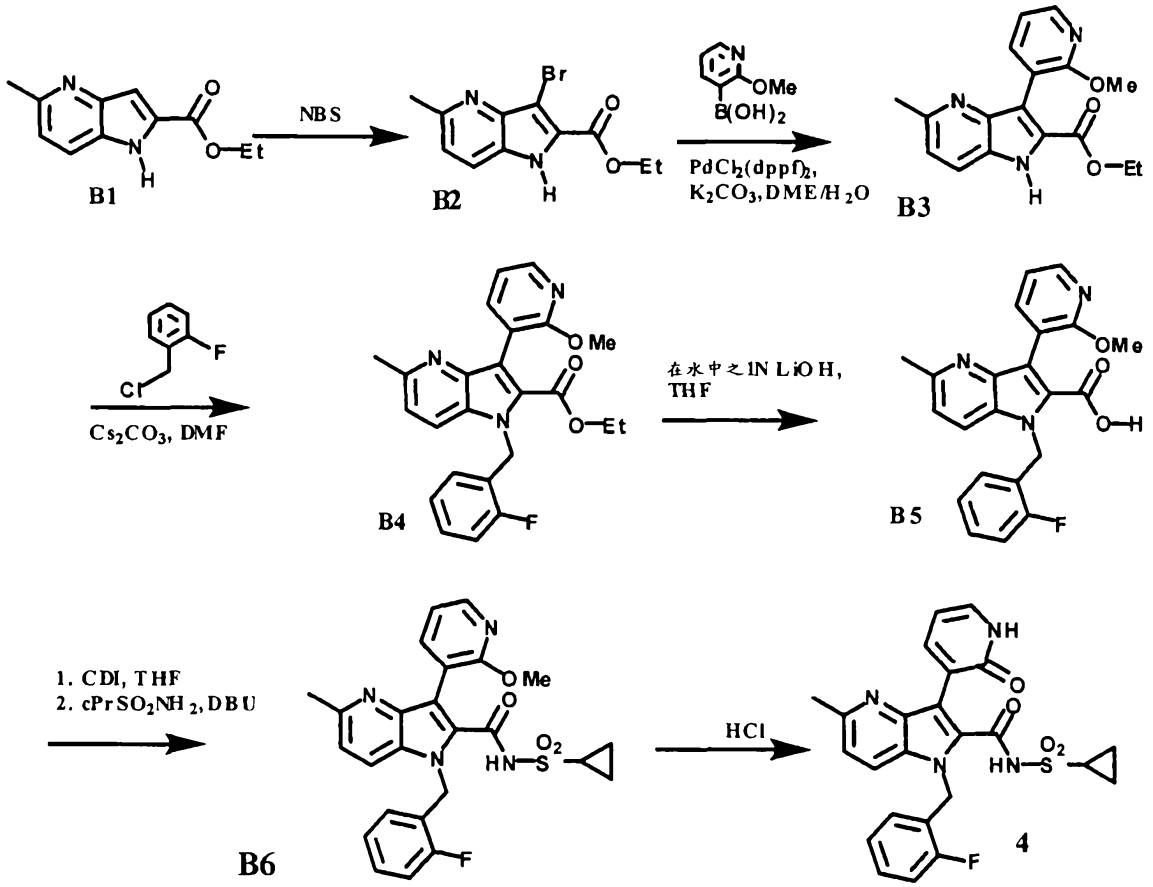


10

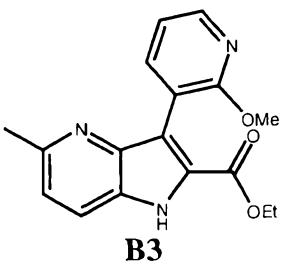
將1-苄基-3-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸乙酯**A6** (0.002克，0.005毫莫耳)以四氫呋喃(0.5毫升)稀釋。於所形成之溶液中，添加1M氫氧化鋰水溶液(0.0077毫莫耳)。將反應物加熱至60℃，並將其在此溫度下攪拌10天，然後，於真空中濃縮反應混合物，且將所形成之殘留物以己烷洗滌，提供化合物**10**，為鋰鹽(100%產率)，使用之而無需進一步純化。MS：361.2 $(M+H)^+$.

實例2

化合物**4**之製備



步驟1：

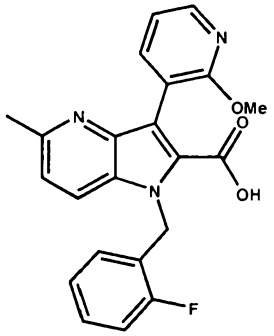


B3

將5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸乙酯**B1** (0.204克，1毫莫耳)以乙腈(10毫升)稀釋。於所形成之溶液中，添加N-溴基琥珀醯亞胺(0.214克，1.2毫莫耳)，並將所形成之懸浮液在室溫下攪拌3小時。藉由添加飽和硫代硫酸鈉水溶液(10毫升)使反應淬滅，且於真空中濃縮反應混合物。將所獲得之粗製殘留物以醋酸乙酯(50毫升)稀釋，及分離液層。以醋酸乙酯(50毫升)萃取水層，然後，將合併之有機層以1N碳酸氫鈉水溶液(10毫升)，接著以鹽水(10毫升)洗滌。然後，使有機溶液脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及在真空中濃縮，提供粗製溴基中間物**B2** (0.32克，定量)。MS：283.09 $(M+H)^+$.

將化合物**B2**以1,2-二甲氧基乙烷(5毫升)稀釋，並於所形成之溶液中，添加$PdCl_2(dppf)_2$(0.082克，10莫耳%)，且將所形成之反應物加熱至90℃，並將其在此溫度下攪拌30分鐘。相繼以三份添加2-甲氧基吡啶基-3-二羥基硼烷(0.459克，3毫莫耳)、碳酸鉀(0.69克，5毫莫耳)及水(0.5毫升)，歷經5分鐘。將反應物加熱至90℃，並將其在此溫度下攪拌0.5小時。然後，使反應混合物冷卻至室溫，以醋酸乙酯(100毫升)稀釋，經過矽藻土填充柱過濾，接著於真空中濃縮。將所形成之粗產物使用急驟式層析純化，提供3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸乙酯**B2** (0.21克，67%產率)。MS：312.72 $(M+H)^+$.

步驟2：

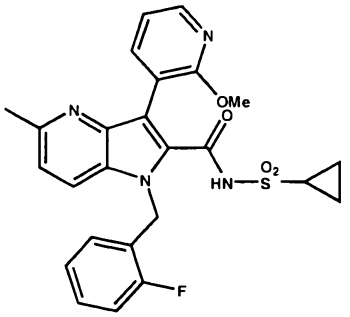


B5

將 3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸乙酯 **B3** (0.2 克，0.64 毫莫耳)以 DMF (4 毫升)稀釋。於所形成之溶液中，添加 2-氟基氯化苄(0.14 克，0.96 毫莫耳)與碳酸銫(0.312 克，0.96 毫莫耳)，並將所形成之懸浮液在室溫下攪拌。24 小時後，然後，將反應混合物以醋酸乙酯(50 毫升)與水(20 毫升)稀釋，並分離液層。將有機層相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液(10 毫升)、水(10 毫升)及飽和鹽水(10 毫升)洗滌，脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及在真空中濃縮。將所獲得之粗製殘留物使用急驟式層析純化，提供 1-(2-氟-苄基)-3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸乙酯 **B4** (0.26 克)。MS：420.20 $(M+H)^+$.

將化合物 **B4** 以四氫呋喃(3 毫升)稀釋，並於所形成之溶液中，添加 1M 氫氧化鋰水溶液(2 毫升，過量)。將反應物加熱至 70℃，且將其在此溫度下攪拌 14 小時。然後，使用 1M HCl 使反應物酸化，並以醋酸乙酯萃取數次。收集有機層，及在真空中濃縮，提供 1-(2-氟-苄基)-3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸 **B5** (0.2 克，80% 產率)。MS：392.16 $(M+H)^+$.

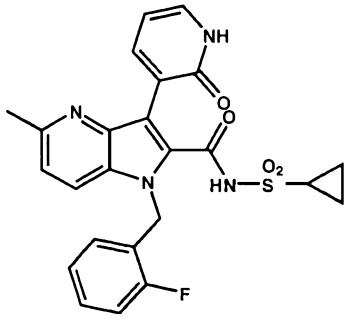
步驟 3：



B6

將 1-(2-氟 -苄 基)-3-(2-甲 氧 基 -吡 啶 -3-基)-5-甲 基 -1H-吡 咯 并 [3,2-b]吡 啶 -2-羧 酸 **B5** (100 毫 克 ， 0.25 毫 莫 耳) 以 四 氫 呋 喃 (3 毫 升) 稀 釋 ， 並 於 所 形 成 之 溶 液 中 ， 添 加 羰 基 二 咪 唑 (62 毫 克 ， 0.38 毫 莫 耳) 。 將 所 形 成 之 懸 浮 液 加 熱 至 回 流 ， 且 將 其 在 此 溫 度 下 攪 拌 1 小 時 。 使 反 應 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 ， 並 添 加 環 丙 烷 磺 醯 胺 (46 毫 克 ， 0.38 毫 莫 耳) 與 1,8-二 氮 雙 環 并 (5.4.0)十 一 -7-烯 (76 毫 克 ， 0.5 毫 莫 耳) 。 將 所 形 成 之 反 應 物 於 室 溫 下 再 攪 拌 14 小 時 ， 然 後 在 真 空 中 濃 縮 。 以 醋 酸 乙 酯 (100 毫 升) 與 水 (10 毫 升) 稀 釋 所 得 之 殘 留 物 。 分 離 有 機 層 ， 並 以 醋 酸 乙 酯 (2 x 20 毫 升) 再 萃 取 水 層 兩 次 。 使 合 併 之 有 機 層 脫 水 乾 燥 (硫 酸 鎂) ， 過 濾 ， 及 在 真 空 中 濃 縮 ， 提 供 粗 製 殘 留 物 ， 將 其 使 用 急 驟 式 層 析 純 化 ， 提 供 環 丙 烷 磺 酸 [1-(2-氟 -苄 基)-3-(2-甲 氧 基 -吡 啶 -3-基)-5-甲 基 -1H-吡 咯 并 [3,2-b]吡 啶 -2-羰 基]-醯 胺 **B6** (0.09 克 ， 72% 產 率) 。 MS： 495.3 $(M+H)^+$.

步 驟 4 ：

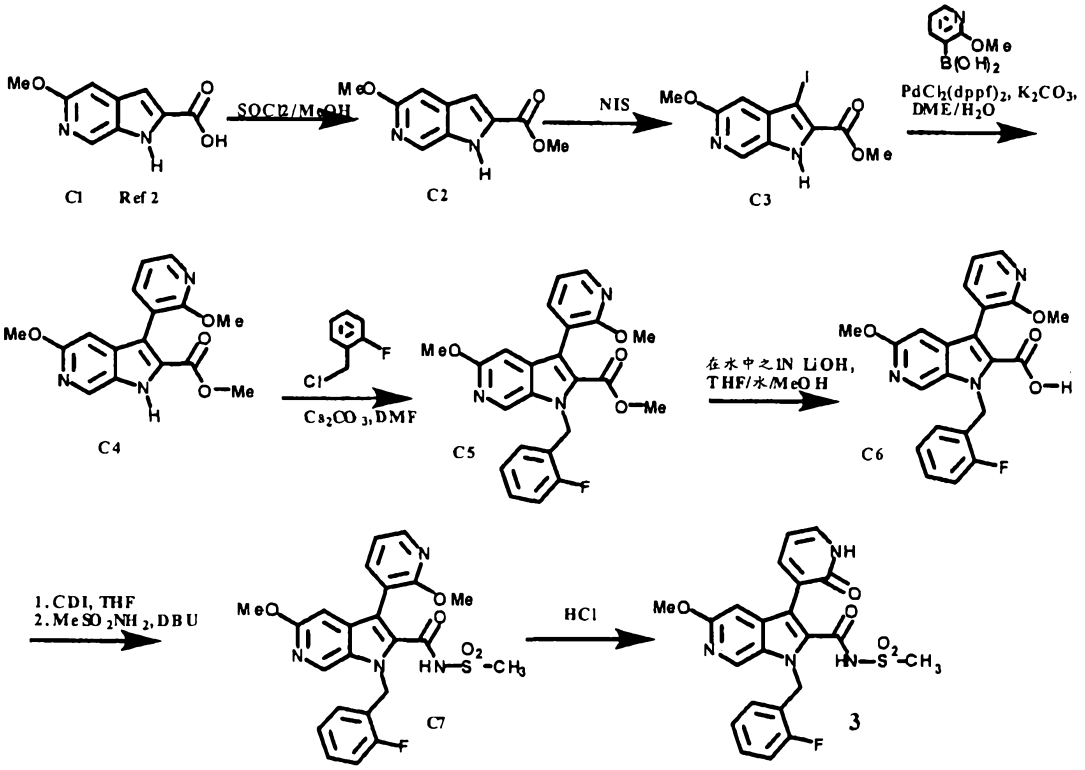


4

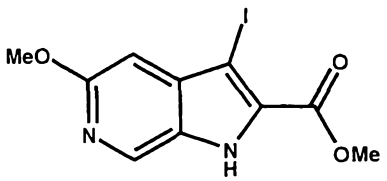
使環丙烷磺酸[1-(2-氟-苄基)-3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羰基]-醯胺**B6** (80毫克，0.16毫莫耳)溶於1,4-二氧陸圜中之4N HCl (5毫升)內，並將所形成之反應混合物於氮大氣下加熱至90℃，且將其在此溫度下攪拌40分鐘。然後，使反應混合物冷卻至室溫，及在真空中濃縮，提供粗製殘留物，將其使用急驟式層析純化，提供化合物**4** (50毫克，62%產率)。MS：481.3 $(M+H)^+$

實例3

化合物**3**之製備



步驟1：



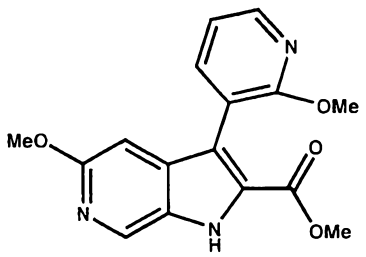
C3

使5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸**C1** (0.4克，2.08毫

莫耳；根據Frydman等人；*J. Am. Chem. Soc.*, **87(15)**：3530-3531 (1965)中所述之方法製成)，溶於MeOH (10毫升)中，並於所形成之溶液中，逐滴添加二氯化亞硫醯(1毫升，過量)。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌48小時。於真空中濃縮反應混合物，且使所得之殘留物在醋酸乙酯與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配。將有機層以水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，及在真空中濃縮成中間化合物**C2** (0.34克，1.64毫莫耳)。MS: 207.13 $(M+H)^+$.

將化合物**C2**以氯仿稀釋，並於所形成之溶液中，添加N-碘基琥珀醯亞胺(0.388克，1.72毫莫耳)。將所形成之反應物在室溫下攪拌約20小時。將飽和硫代硫酸鈉水溶液(10毫升)添加至反應混合物中，且於真空中移除氯仿。將所獲得之水溶液以醋酸乙酯(50毫升)稀釋，及分離液層。以醋酸乙酯(50毫升)萃取水層，並將合併之有機層以1N碳酸氫鈉水溶液(10毫升)與鹽水(10毫升)洗滌。使有機溶液脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及在真空中濃縮，提供3-碘基-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸甲酯**C3** (0.6克，86%總產率)。MS：332.89 $(M+H)^+$.

步驟2：

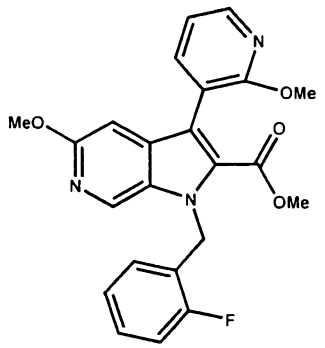


C4

將3-碘基-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸甲酯**C3** (0.3

克，0.9 毫莫耳）以 1,2-二甲氧基乙烷（5 毫升）稀釋，並於所形成之溶液中，添加 $PdCl_2(dppf)_2$（0.074 克，10 莫耳%）。將反應物加熱至 90℃，且將其在此溫度下攪拌 30 分鐘。然後，將吡啶基二羥基硼烷（0.415 克，2.7 毫莫耳）、碳酸鉀（0.621 克，5 毫莫耳）及水（0.3 毫升）以三份添加至反應混合物中，歷經 5 分鐘。將所形成之反應物於 90℃ 下再攪拌 30 分鐘，接著，使反應混合物冷卻至室溫，以醋酸乙酯（100 毫升）稀釋，及經過矽藻土填充柱過濾。在真空中濃縮濾液，並將所形成之殘留物使用急驟式層析純化，提供 5-甲氧基-3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸甲酯 **C4**（0.075 克，27% 產率）。MS：314.2 $(M+H)^+$.

步驟 3：

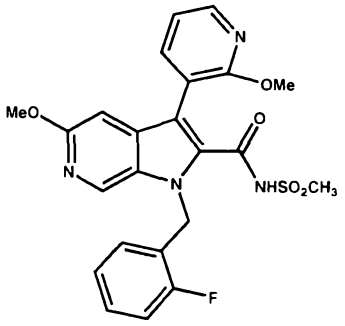


C5

將 5-甲氧基-3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸甲酯 **C4**（0.07 克，0.22 毫莫耳）以 DMF（2 毫升）稀釋，並於所形成之溶液中，添加 2-氟基氯化苄（0.048 克，0.33 毫莫耳）與碳酸銫（0.107 克，0.33 毫莫耳）。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌 24 小時，然後，將醋酸乙酯（50 毫升）與水（20 毫升）添加至反應混合物中，且分離液層。將有機層相繼以飽和

碳酸氫鈉水溶液(10毫升)、水(10毫升)及飽和鹽水(10毫升)洗滌。使合併之有機層脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及在真空中濃縮，提供粗製殘留物，將其使用急驟式層析純化，提供1-(2-氟-苄基)-5-甲氧基-3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸甲酯**C5** (0.07克，75%)。MS：422.20 $(M+H)^+$.

步驟4：



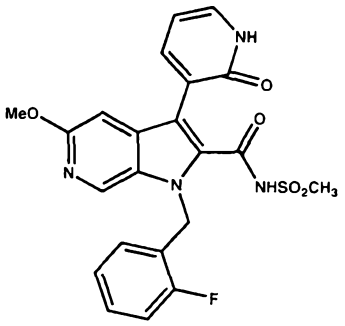
C7

將1-(2-氟-苄基)-5-甲氧基-3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸甲酯**C5** (55毫克，0.13毫莫耳)以四氫呋喃(2毫升)稀釋，並於所形成之溶液中，添加1M氫氧化鋰水溶液(0.39毫升，0.39毫莫耳)。將反應物加熱至70℃，且將其在此溫度下攪拌14小時。然後，將1M HCl添加至反應物中，及以醋酸乙酯萃取反應混合物數次。於真空中濃縮合併之有機萃液，提供粗製自由態酸**C6** (65毫克)。

將化合物**C6**以四氫呋喃(3毫升)稀釋，並於所形成之溶液中，添加羰基二咪唑(32毫克，0.195毫莫耳)。將所形成之懸浮液在回流下加熱1小時，然後冷卻至室溫。將甲烷磺醯胺(19毫克，0.195毫莫耳)與1,8-二氮雙環并(5.4.0)十一-7-烯(40毫克，0.26毫莫耳)添加至已冷卻之反應混合物中，且將所形成之反應物於室溫下再攪拌14小時。在真空中濃縮反應

混合物，並以醋酸乙酯(100毫升)與水(10毫升)稀釋所形成之殘留物。將有機層以飽和鹽水(10毫升)逆洗滌，且使合併之有機物質脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及在真空中濃縮。將所獲得之粗產物使用急驟式層析純化，提供N-[1-(2-氟-苄基)-5-甲氧基-3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羰基]-甲烷磺醯胺**C7** (0.03克，48%總產率)。MS：485.3 $(M+H)^+$.

步驟5：

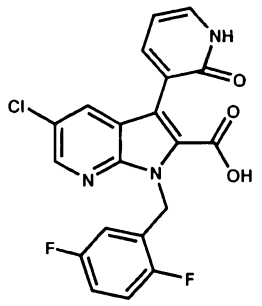


3

使N-[1-(2-氟-苄基)-5-甲氧基-3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羰基]-甲烷磺醯胺**C7** (30毫克，0.061毫莫耳)溶於1,4-二氧陸圜中之4N HCl (3毫升)內，並將所形成之溶液於氮大氣下加熱至90℃，並將其在此溫度下攪拌1小時。使反應混合物冷卻至室溫，然後於真空中濃縮，以提供殘留物，將其使用急驟式層析純化，提供化合物**3** (10毫克，35%產率)。MS：471.3 $(M+H)^+$

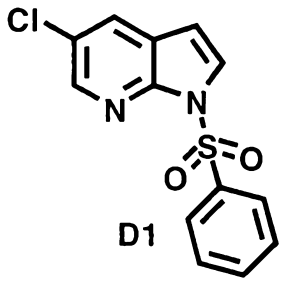
實例4

化合物**7**之製備



7

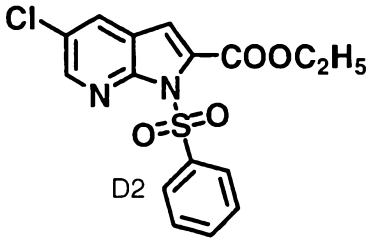
步驟1：



D1

於氯化苯磺醯(4.2克，23.77毫莫耳)在甲苯(35毫升)中之溶液內，添加50% NaOH水溶液(50毫升)與碘化四-丁基銨(729毫克，4.00毫莫耳)，並將所形成之反應物在室溫下攪拌10分鐘。然後逐滴添加化合物5-氯基氮雜吲哚(3.00克)在甲苯(60毫升，僅部份可溶解)中之溶液。接著，將所形成之反應物於室溫下攪拌2小時，以水稀釋，且在EtOAc (300毫升)中萃取。使合併之有機層脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，並於真空中濃縮，提供粗製殘留物，將其使用急驟式管柱層析純化(EtOAc/己烷)，提供化合物**D1**，使用之而無需進一步純化。

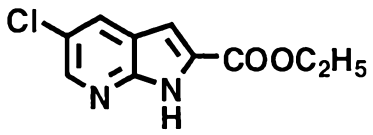
步驟2：



D2

於化合物**D1** (5.00克，17.00毫莫耳)在THF (30毫升)中之溶液內，在-78℃及氬大氣下，逐滴添加第三-丁基鋰在THF中之溶液(12.00毫升，20.4毫莫耳)，並將所形成之反應物於-78℃下攪拌20分鐘。然後，將氯甲酸乙酯(2.75克，25.5毫莫耳)在THF (10毫升)中之溶液添加至反應物中，且使反應物溫熱至室溫，歷經2小時。接著，以水(50毫升)稀釋反應混合物，並以EtOAc (300毫升)萃取所形成之溶液。使合併之有機層脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，在真空中濃縮，且將所形成之殘留物使用急驟式管柱層析純化(己烷/醚，0至40%)，提供化合物**D2** (3.1克，50%)，為無色固體。^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO), δ, 8.59 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.23 (dd, 1H, J = 1.3 & 7.6 Hz), 7.80 (tt, 1H, J = 1.3 & 7.5 Hz), 7.72 (tt, 1H, J = 1.6 & 8.2 Hz), 7.30 (s, 1H), 4.42 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 1.36 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

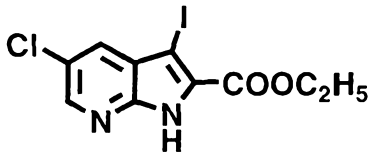
步驟3：



D3

於化合物**D2** (3.00克，8.25毫莫耳)在THF (30.00毫升)中之溶液內，添加TBAF.$3H_2O$ (3.12克，9.8毫莫耳)，並將所形成之反應物加熱至回流。12小時後，然後，將反應混合物以EtOAc (100毫升)稀釋，且以水廣泛地洗滌。使合併之有機層脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，並將所獲得之粗製殘留物於矽膠上使用急驟式管柱層析純化(EtOAc/己烷)，提供化合物**D3**。

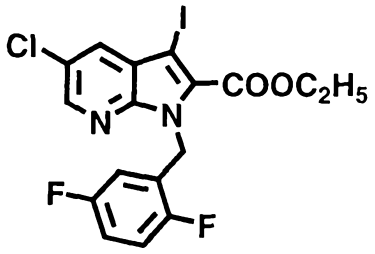
步驟 4：



D4

於化合物 **D3** (2.0 克，8.8 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (10 毫升) 與 DMF (2.00 毫升) 中之溶液內，以 N-碘基琥珀醯亞胺 (2.18 克，9.68 毫莫耳) 處理，並在室溫下攪拌 12 小時。無色固體係自反應物分離，將其過濾，且於真空中濃縮，提供化合物 **D4**。^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO), δ, 13.1 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.39 (bs, 2H), 1.39 (bs, 3H).

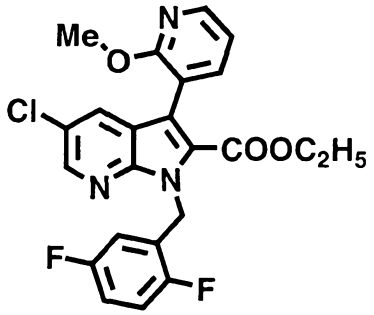
步驟 5：



D5

於化合物 **D4** (300 毫克，0.85 毫莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之溶液內，添加碳酸銫 (569 毫克，1.75 毫莫耳) 與 2,5-二氟溴化苄 (351 毫克，1.72 毫莫耳)，並將所形成之反應物於室溫下攪拌 5 小時。然後，將反應混合物以 EtOAc (250 毫升) 稀釋，且以鹽水 (2 x 100 毫升) 洗滌。使合併之有機層脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，提供粗製殘留物，將其在矽膠上使用急驟式管柱層析純化 (EtOAc/ 己烷 0 至 20%)，提供化合物 **D5**，為無色固體。

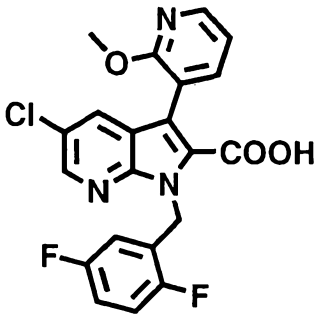
步驟 6：



D6

於化合物**D5** (400毫克，0.84毫莫耳)在DME (10毫升)中之溶液內，添加2-甲氧基吡啶-3-基-二羥基硼烷(152毫克，1.00毫莫耳)與$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (69毫克)，並將所形成之反應物放置在氮大氣下，且於室溫下攪拌0.5小時。然後，將碳酸鉀(468毫克，3.36毫莫耳)在10毫升水中之溶液添加至反應混合物中，並將所形成之反應物在90℃下加熱。1小時後，以EtOAc (250毫升)稀釋反應混合物，於真空中濃縮，且將所得之殘留物在矽膠上使用急驟式管柱層析純化(EtOAc/己烷0至20%)，提供化合物**D6**，為固體。MS = 459 (M+H)

步驟7：

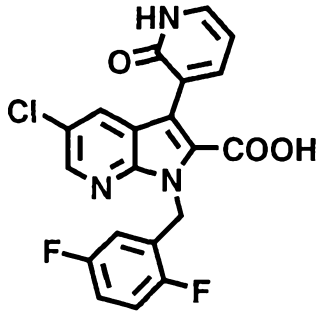


D7

於化合物**D6** (350毫克，0.81毫莫耳)在THF/水/甲醇之混合物(各10毫升)中之溶液內，添加氫氧化鋰單水合物(156毫克，3.71毫莫耳)，並將所形成之反應物加熱至回流，且將其在此溫度下攪拌4小時。將反應混合物以HCl水溶液(1M)稀釋，並於真空中濃縮，提供殘留物，使用之而無需進一

步純化。MS = 431 (M+H)

步驟 8：

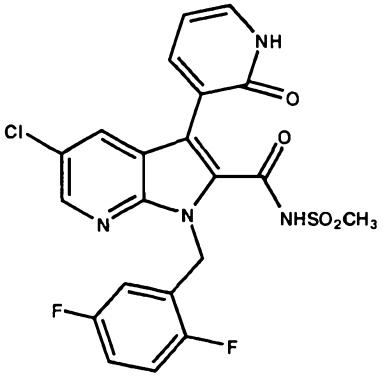


7

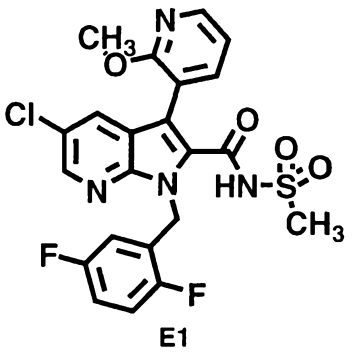
將化合物 **D7** (80 毫克，0.18 毫莫耳) 在二氧陸圜中之 4M HCl (8.00 毫升) 與甲醇 (2.00 毫升) 中之溶液加熱至 80℃，並將其在此溫度下攪拌 3 小時。然後，於真空中濃縮反應混合物，且將所獲得之粗製殘留物使用逆相 HPLC 純化 (C18 管柱，乙腈，水；0 至 100%)，提供化合物 **7**，為無色固體。^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO), δ, 13.41 (bs, 1H), 11.85 (bs, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.29 (td, 1H, J = 4.7 & 4.4 Hz), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.51-6.46 (m, 1H), 6.34 (bt, 1H, J = 6.3 Hz), 5.88 (s, 2H). 對化學式：$C_{20}H_{13}ClF_2N_3O_3$ $(M+1)^+$ 之 LRMS m/z 計算值：416.06；實測值：416.09

實例 5

化合物 **1** 之製備



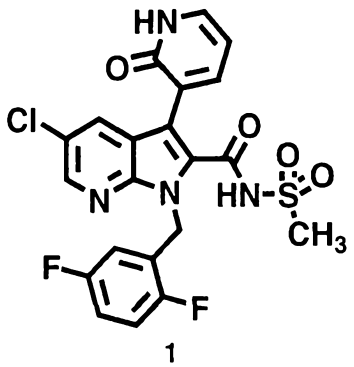
步驟 1：



E1

於化合物 **D7** (150 毫克，0.35 毫莫耳) 在 5 毫升無水 THF 中之溶液內，添加 CDI (67 毫克，0.41 毫莫耳)，並將所形成之反應物加熱至回流。3 小時後，使反應混合物冷卻至室溫，且添加甲烷磺醯胺 (39 毫克，0.41 毫莫耳) 與 DBU (100 毫克，0.65 毫莫耳)。將所形成之反應物於 65℃ 下攪拌 16 小時，然後，以 EtOAc (150 毫升) 稀釋，及以水洗滌。使合併之有機層脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，提供粗製殘留物，將其使用急驟式管柱層析純化 (丙酮 /CH_2Cl_2 0-70%)，提供化合物 **E1**，為無色固體。MS = 507 (M+H)

步驟 2：



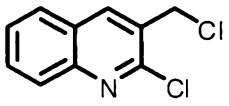
1

將化合物 **E1** (80 毫克，0.18 毫莫耳) 在二氧陸圜中之 4M HCl (8.00 毫升) 與甲醇 (2.00 毫升) 中之溶液加熱至 80℃，並將其在此溫度下攪拌 3 小時。然後，使反應混合物在真空中濃縮，且將所獲得之粗製殘留物使用逆相 HPLC 純化 (C18 管柱，水 /

乙腈0至100%)，提供化合物**1**。^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO), δ ,12.80 (bs, 1H), 12.45 (bs, 1H), 8.52 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.80 (dd, 1H, J = 1.9 & 5.0 Hz), 7.61 (bd, 1H, J = 5.1 Hz), 7.23 (dt, 1H, J = 2.5 & 11.6 Hz), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.53 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 5.75 (s, 2H), 3.26 (s, 3H). 對$C_{21}H_{16}ClF_2N_4O_4S$ $(M+H)^+$之LRMS m/z計算值：493.05, 實測值：493.10.

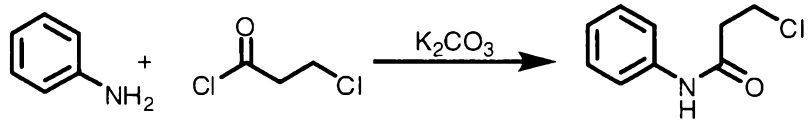
實例6

中間化合物6A之製備



6B

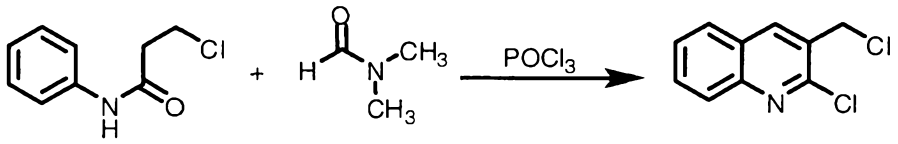
步驟A - 化合物6A之合成



6A

將苯胺(65.04毫升，713.8毫莫耳)、碳酸鉀(54.4克，394毫莫耳)及水(300毫升)之混合物添加至2000毫升燒瓶中。將所形成之反應物使用室溫水浴保持在室溫下，並以機械式攪拌器攪拌。經由添液漏斗逐滴添加氯化3-氯-丙醯(75.18毫升，787.6毫莫耳)，且將所形成之懸浮液於室溫下攪拌3小時。過濾反應混合物，並將已收集之固體相繼以水(300毫升)、HCl水溶液(1M，2 x 300毫升)及水(300毫升)洗滌，然後乾燥，提供化合物**6A**，使用之而無需純化(114.5克，87%)。

步驟B - 化合物6B之合成

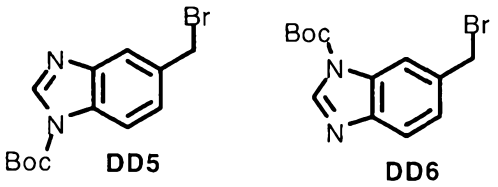


6A　　6B

將N,N-二甲基甲醯胺(53.7毫升，694毫莫耳)加入三頸燒瓶中，並冷卻至0℃，且以氯化磷醯(177.7毫升，1906毫莫耳)逐滴處理。將反應物於該溫度下攪拌10分鐘，並以3-氯-N-苯基丙醯胺**BB1** (50.00克，272.3毫莫耳)處理，且在室溫下攪拌30分鐘。將反應混合物於80℃下加熱3小時，及慢慢倒入冰中。將分離出來之固體過濾，並以水(2 x 1000毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液(500毫升)廣泛地洗滌，且溶於EtOAc (1升)中，使溶液脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，在真空中濃縮，並使所得殘留物自沸騰之己烷再結晶，提供化合物**6B** (20克)。

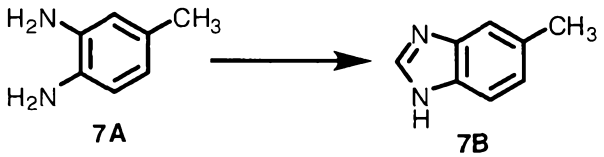
實例7

中間化合物7與**7**之製備



DD5　　DD6

步驟A - 化合物DD2之合成

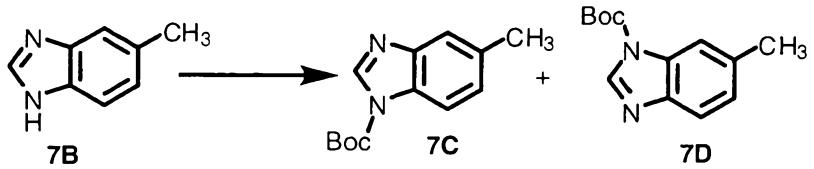


7A　　7B

將化合物**7A** (3克，24.5毫莫耳)在原甲酸三甲酯(15毫升)中之溶液以2滴濃HCl處理，並加熱至80℃，歷經2小時。使反應混合物冷卻至室溫，及在真空中濃縮，提供化合物**7B** (3.65克)，使用之而無需進一步純化。對$C_8H_8N_2$之M.S.實測

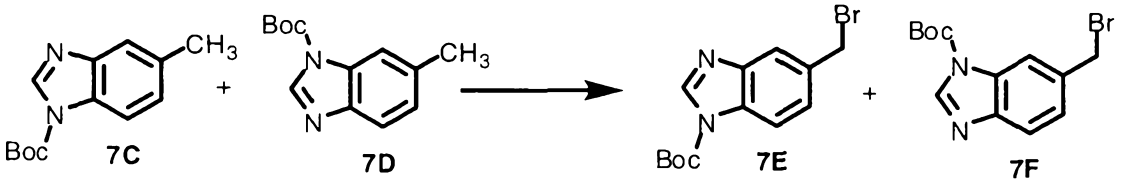
值：133.2 $(M+H)^+$.

步驟B - 化合物7C與7D之合成



於化合物**7B** (24.5毫莫耳)在CH_3CN (65毫升)中之溶液內，添加二碳酸二-第三丁酯(5.89克，27.0毫莫耳)、三乙胺(3.76毫升，27.0毫莫耳)及4-二甲胺基吡啶(300毫克，2.45毫莫耳)，並將所形成之反應物加熱至80℃，且將其在此溫度下攪拌1.5小時。使反應混合物冷卻至室溫，在真空中濃縮，並將所得之殘留物使用急驟式管柱層析純化(矽膠，EtOAc/己烷5-20%)，提供異構化合物**7C**與**7D**之混合物(5.38克，94.3%產率，歷經步驟A與B)。

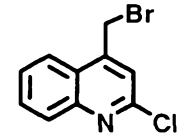
步驟C - 化合物7E與7F之合成



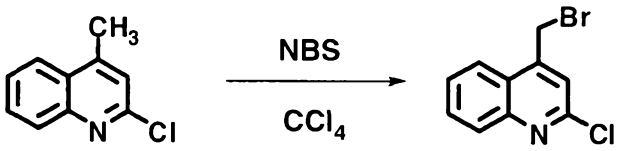
於化合物**7C**與**7D** (2克，8.61毫莫耳)在四氯化碳(40毫升)中之溶液內，添加N-溴基琥珀醯亞胺(1.6克，9.04毫莫耳)與過氧化二苯甲醯(41.7毫克，0.1722毫莫耳)，並將所形成之反應物加熱至90℃，且將其在此溫度下攪拌12小時。使反應物冷卻至室溫，濾出固體，並將濾液以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，提供化合物**7E**與**7F** (2.58克)，使用之而無需進一步純化。關於$C_{13}H_{15}BrN_2O_2$之M.S.實測值：334.7 $(M+Na)^+$.

實例 8

中間化合物 **8B** 之製備



8B

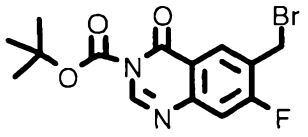


8A **8B**

將化合物 **8A** (1.5 克，8.44 毫莫耳)、NBS (1.8 克，10.11 毫莫耳)在四氯化碳(50 毫升)中之混合物加熱至回流，然後添加過氧化二苯甲醯(0.21 克，0.866 毫莫耳)。將所形成之懸浮液在回流下攪拌 19 小時，接著冷卻至室溫，及過濾。將濾液以飽和碳酸鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，提供混合物(1.7 克)，其係含有約 50% 化合物 **8B**，且使用無需進一步純化。

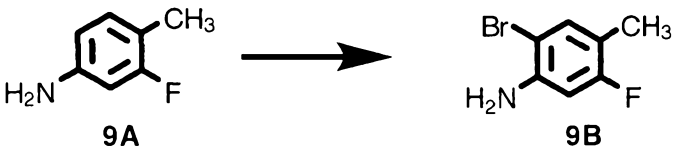
實例 9

中間化合物 **9G** 之製備



9G

步驟 A - 化合物 9B 之合成

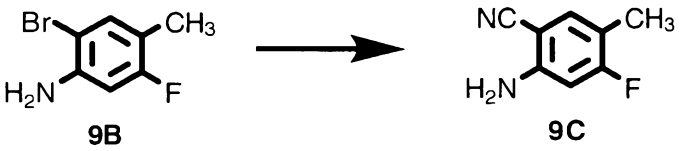


9A **9B**

使化合物 **9A** (6.00 克，47.9 毫莫耳)與無水碳酸鉀(6.70 克，48.5 毫莫耳)在無水二氯甲烷(130 毫升)中之混合物於鹽-冰

浴中冷卻至-15℃，然後逐滴添加至溴(7.70克，48.2毫莫耳)在無水二氯甲烷(80毫升)中之溶液內。在添加完成後，將反應物於-15℃下攪拌1小時。將冰水(100毫升)添加至反應混合物中，且以二氯甲烷(2 x 100毫升)萃取水層。使合併之有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，及在真空中濃縮，提供化合物**9B**(11.0克，定量)，使用之而無需進一步純化。

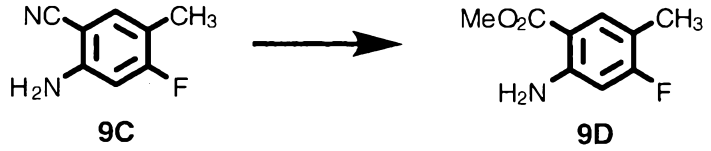
步驟B - 化合物9C之合成



9B **9C**

使化合物**9B**溶於DMF(150毫升)中，並於此溶液中，添加氰化銅(I) (11.0克，123毫莫耳)。將混合物加熱至160℃，且將其在此溫度下攪拌20小時。以水(200毫升)冷卻至室溫後，將氯化鐵(III) (42.0克，155毫莫耳)與濃鹽酸(20毫升)添加至反應混合物中，並將所形成之反應物攪拌45分鐘。然後，使用市購之氫氧化銨溶液使反應混合物鹼化至pH > 10。接著，以醋酸乙酯(4 x 400毫升)萃取鹼性溶液。將合併之有機萃液以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將所得之殘留物使用急驟式層析純化，提供化合物**9C** (5.82克，81%)。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO)：δ 7.34 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 2.08 (s, 3H).

步驟C - 化合物9D之合成

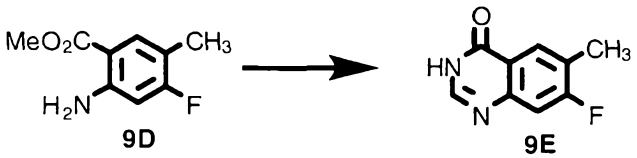


9C **9D**

於**9C** (2.0克，13.3毫莫耳)在無水甲醇(15毫升)中之溶液

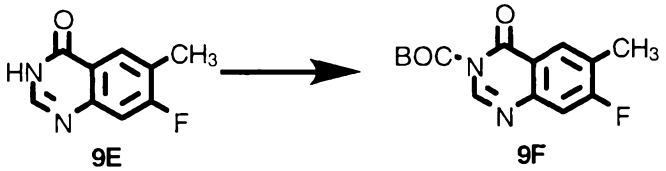
內，在室溫下添加濃硫酸(4.0毫升)。將反應混合物加熱至70℃，並攪拌四天。於冷卻至室溫後，將其與冰一起倒入水中。然後，以醋酸乙酯(200毫升)稀釋混合物，且以市購之氫氧化銨溶液使呈鹼性(pH > 10)。分離液層。以醋酸乙酯(2 x 100毫升)萃取水層。使合併之有機溶液以$MgSO_4$脫水乾燥，及在真空中濃縮，提供粗產物，將其使用急驟式層析純化，提供化合物**9D** (1.0克，41%)與一些經回收之**5C**。^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO)：δ 7.61 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.51 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

步驟D - 化合物9E之合成



將化合物**9D** (500毫克，2.73毫莫耳)在甲醯胺(6.0毫升)中之溶液於油浴中加熱至150℃，並攪拌18小時。在冷卻至室溫後，添加醋酸乙酯(100毫升)與水(100毫升)，並分離液層。將有機溶液以水(2 x 60毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，及在真空中濃縮，提供粗產物**9E** (0.50克，定量)，使用之而無需進一步純化。對$C_9H_7FN_2O$之MS實測值：179.0 $(M+H)^+$.

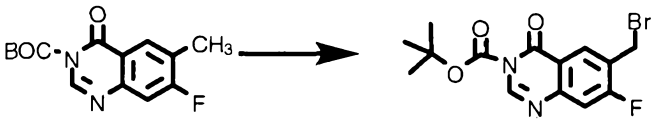
步驟E - 化合物9F之合成



於**9E** (得自步驟4)在無水THF (20毫升)中之溶液內，在室溫下，添加二碳酸二-第三-丁酯(1.84克，8.43毫莫耳)、4-二

甲胺基吡啶(350毫克，2.86毫莫耳)及三乙胺(0.40毫升，2.87毫莫耳)。將反應混合物攪拌18小時。添加醋酸乙酯(100毫升)與水(100毫升)，並分離液層。以醋酸乙酯(2 x 50毫升)萃取水層。使合併之有機溶液以$MgSO_4$脫水乾燥，及在真空中濃縮，提供粗產物，將其使用急驟式層析純化，提供化合物**9F** (285毫克，36%)。對$C_{14}H_{15}FN_2O_3$之MS實測值：179.0 $(M+H-100)^+$.

步驟F - 化合物9G之合成

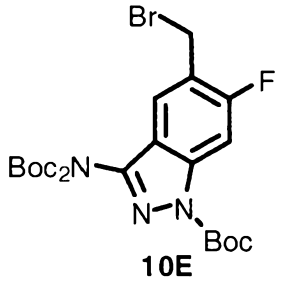


9F **9G**

將**9F** (282毫克，1.01毫莫耳)、NBS (253毫克，1.42毫莫耳)及AIBN (58毫克，0.353毫莫耳)在無水四氯化碳(60毫升)中之混合物於油浴中加熱至90℃，並攪拌4小時。於冷卻至室溫及在真空中濃縮後，使殘留物溶於醋酸乙酯(100毫升)與水(100毫升)中。分離液層。將有機溶液以水(100毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，及在真空中濃縮，提供粗產物**9G** (453毫克，定量)，使用之而無需進一步純化。

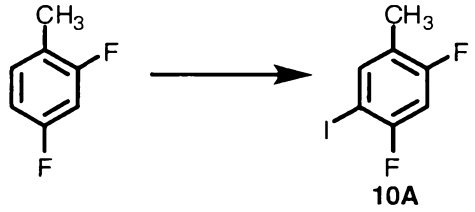
實例10

中間化合物**10E**之製備



10E

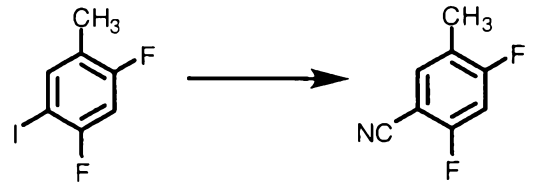
步驟A - 化合物10A之合成



10A

使2,4-二氟甲苯(4.72克，36.8毫莫耳)在三氟醋酸(12.29毫升，159.5毫莫耳)中之溶液冷卻至0℃，添加N,N-碘基琥珀醯亞胺(9.59克，42.6毫莫耳)，並將所形成之反應物於室溫下攪拌約15小時。然後，在真空中濃縮反應混合物，且使所得之殘留物溶於己烷(100毫升)中，以硫代硫酸鈉水溶液(100毫升)、鹽水(100毫升)洗滌，接著脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。將所形成殘留物使用球型瓶間之蒸餾純化，提供化合物**10A** (7.2克，77%)，為無色油。

步驟B - 化合物10B之合成

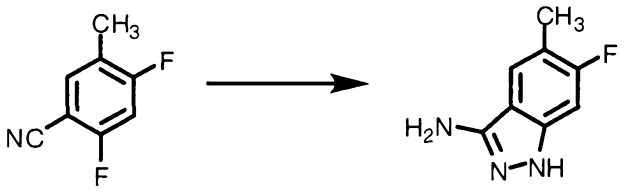


10A **10B**

將化合物**10A** (7.11克，28.0毫莫耳)、氰化鋅(1.97克，16.8毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0) (3.23克，2.80毫莫耳)在DMF (30毫升)中之溶液加熱至90℃，並將其在此溫度下攪拌1.5小時。在真空中濃縮反應混合物，且使所得之殘留物溶於水(400毫升)中，及以醚(400毫升)萃取。以氫氧化銨水溶液(1N)洗滌有機萃液。使有機層脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，在真空中濃縮，提供殘留物，將其使用急驟式管柱層析純化(SiO_2，EtOAc/己烷)，提供混合物，其係含有產物與三苯膦。將此混合物於45℃下在1毫米/Hg下使用昇華作用進一步純化，

提供化合物**10B** (1.8克；產率 = 42%)。

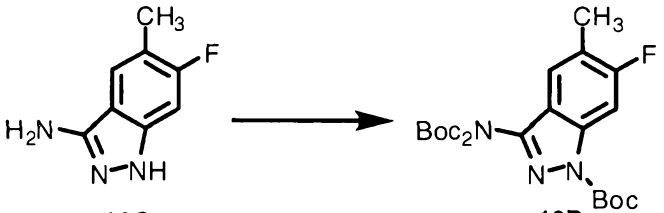
步驟C - 化合物10C之合成



10B **10C**

將化合物**10B** (1.400克，9.154毫莫耳)與肼(0.700毫升，22.3毫莫耳)在異丙醇(50毫升，653.1毫莫耳)中之溶液加熱至回流，並將其在此溫度下攪拌24小時。使反應混合物冷卻至室溫，於真空中濃縮，且將所得之殘留物使用急驟式管柱層析純化(SiO_2，丙酮/己烷0→50%)，提供化合物**10C** (330毫克，22%)。

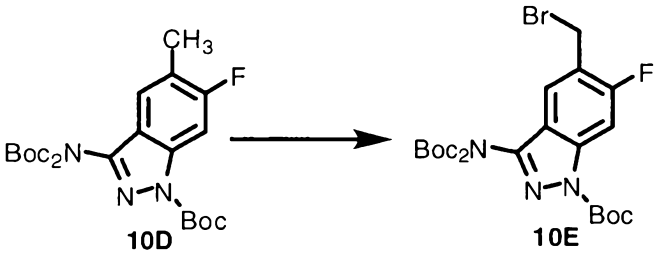
步驟D - 化合物10D之合成



10C **10D**

將化合物**10C** (330.00毫克，1.998毫莫耳)、二碳酸二-第三-丁酯(2.6163克，11.98毫莫耳)及4-二甲胺基吡啶(48.817毫克，0.39959毫莫耳)在乙腈(15毫升，287.2毫莫耳)中之溶液加熱至回流，並將其在此溫度下攪拌2小時。使反應混合物冷卻至室溫，於真空中濃縮，且將所形成之殘留物使用急驟式管柱層析純化(SiO_2，EtOAc/己烷0-20%)，提供化合物**10D** (640.00毫克，68%)，為無色油。

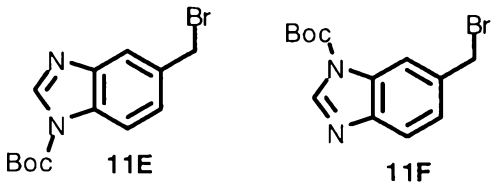
步驟E - 化合物10E之合成



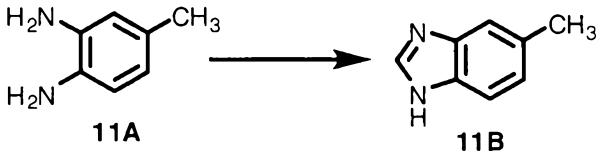
將化合物**10D** (630.00毫克，1.3533毫莫耳)、N-溴基琥珀醯亞胺(337.22毫克，1.8947毫莫耳)及過氧化二苯甲醯(65.563毫克，0.27067毫莫耳)在四氯化碳(20毫升)中之溶液加熱至回流，並將其在此溫度下攪拌3小時。使反應混合物冷卻至室溫，在真空中濃縮，且使所得之殘留物溶於EtOAc (300毫升)中。將所形成之溶液以硫代硫酸鈉水溶液(100毫升)、鹽水(100毫升)洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。將所得之殘留物使用急驟式管柱層析純化(SiO_2，EtOAc/己烷)，提供化合物**10E**，為無色油。

實例11

中間化合物**11E**與**11F**之製備



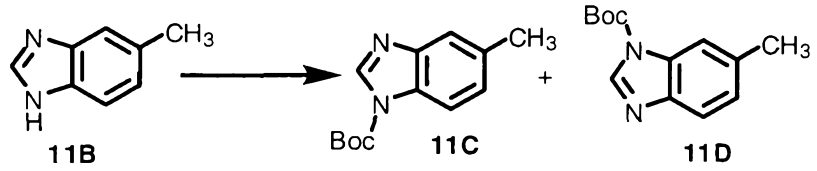
步驟A - 化合物11B之合成



將化合物**11A** (3克，24.5毫莫耳)在原甲酸三甲酯(15毫升)中之溶液以2滴濃HCl處理，並加熱至80℃，歷經2小時。使反應混合物冷卻至室溫，及在真空中濃縮，提供化合物**11B** (3.65克)，使用之而無需進一步純化。對$C_8H_8N_2$之M.S.實測

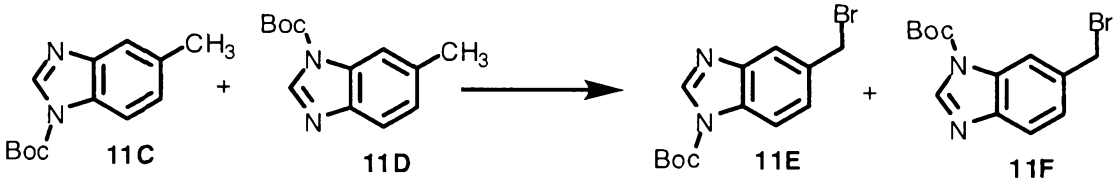
值：133.2 $(M+H)^+$.

步驟B - 化合物11C與11D之合成



於化合物**11B** (24.5毫莫耳)在CH_3CN(65毫升)中之溶液內，添加二碳酸二-第三丁酯(5.89克，27.0毫莫耳)、三乙胺(3.76毫升，27.0毫莫耳)及4-二甲胺基吡啶(300毫克，2.45毫莫耳)，並將所形成之反應物加熱至80℃，且將其在此溫度下攪拌1.5小時。使反應混合物冷卻至室溫，在真空中濃縮，並將所得之殘留物使用急驟式管柱層析純化(矽膠，EtOAc/己烷5-20%)，提供異構化合物**11C**與**11D**之混合物(5.38克，94.3%產率，歷經步驟A與B)。

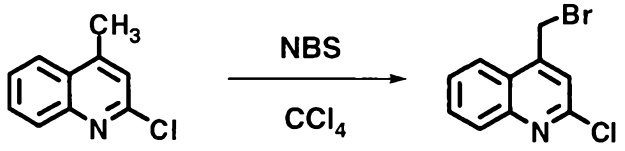
步驟C - 化合物11E與11F之合成



於化合物**11C**與**1D** (2克，8.61毫莫耳)在四氯化碳(40毫升)中之溶液內，添加N-溴基琥珀醯亞胺(1.6克，9.04毫莫耳)與過氧化二苯甲醯(41.7毫克，0.1722毫莫耳)，並將所形成之反應物加熱至90℃，且將其在此溫度下攪拌12小時。使反應物冷卻至室溫，濾出固體，並將濾液以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，提供化合物**11E**與**11F** (2.58克)，使用之而無需進一步純化。對$C_{13}H_{15}BrN_2O_2$之M.S.實測值：334.7 $(M+Na)^+$.

實例 12

中間化合物 **12B** 之製備



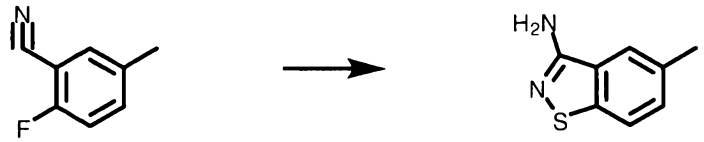
12A **12B**

將化合物 **12A** (1.5 克，8.44 毫莫耳)、NBS (1.8 克，10.11 毫莫耳) 在四氯化碳 (50 毫升) 中之混合物加熱至回流，然後添加過氧化二苯甲醯 (0.21 克，0.866 毫莫耳)。將所形成之懸浮液於回流下攪拌 19 小時，然後冷卻至室溫，及過濾。將濾液以飽和碳酸鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，提供混合物 (1.7 克)，其係含有約 50% 化合物 **12B**，且使用無需進一步純化。

實例 13

中間化合物 **13D** 之製備

步驟 A - 化合物 13B 之合成

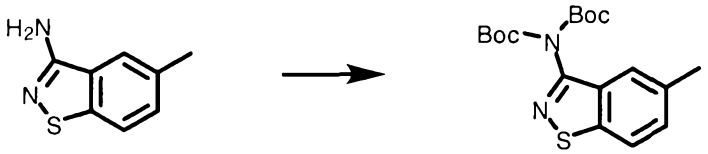


13A **13B**

使 2-氟基 -5-甲基苯甲腈 (**13A**，2.0 克；14.799 毫莫耳) 與硫化鈉 (1.0 當量，1.15 克) 之混合物溶於 150 毫升 DMSO 中，並在 70 ℃ 下加熱過夜。將混合物置於冰水浴中，且以濃氫氧化銨水溶液 (20 毫升) 與次氯酸鈉水溶液 (20 毫升) 處理。使反應混合物溫熱至室溫，及攪拌 5 小時。將混合物以醋酸乙酯 (300 毫升) 稀釋，並以水 (2 x 60 毫升) 與鹽水 (50 毫升) 洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留

物吸附至矽膠上，且於Biotage 40-M矽膠管柱上純化(梯度液：己烷中之0至30%丙酮)，而得產物**13B** (860毫克；36%)，為白色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$；400 MHz)：δ 7.68 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.48 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.54 Hz), 4.89 (2H, 寬廣 s), 2.50 (3H, s).

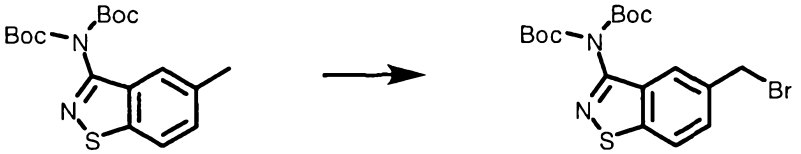
步驟B - 化合物13C之合成



13A **13B**

將5-甲基苯并[d]異噻唑-3-基胺(**13B**，850毫克；5.176毫莫耳)在無水乙腈(50毫升)中之溶液以Boc-酐(2.1當量，2.37克)處理，並加熱至50℃。2小時後，所有起始物質已被消耗，並使混合物在真空中濃縮至其體積之三分之一。使殘留物溶於醋酸乙酯(100毫升)中，且以氫硫酸鈉水溶液(20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌。將有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物吸附於矽膠上，並在Biotage 40-M矽膠管柱上純化(梯度液：己烷中之0至10%醋酸乙酯)，而得產物**13C** (1.7克；91%)，為白色粉末。^{1}H-NMR ($CDCl_3$；400 MHz)：δ 7.77 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.55 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J = 1.83, 8.54 Hz), 2.51 (3H, s), 1.36 (18H, s). LR-MS (ESI)：對$C_{18}H_{25}N_2O_4S$ $[M+H]^+$之計算值365.15；實測值365.23.

步驟C - 化合物13D之合成



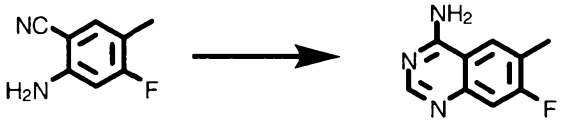
13C **13D**

將 N,N-雙 -Boc-5-甲基 -苯并 [d]異噻唑 -3-基胺 (**13C**，500 毫克；1.371 毫莫耳) 在 15 毫升四氯化碳中之溶液，以 N-溴基琥珀醯亞胺 (1.05 當量，256 毫克) 與過氧化二苯甲醯 (10 莫耳%；33 毫克) 處理。使溶液脫氣 (真空 / 氬沖洗)，然後加熱至 75℃，歷經 5 小時。使反應混合物在真空中濃縮至其體積之三分之一，並使殘留物溶於醋酸乙酯 (50 毫升) 中。以飽和碳酸氫鈉水溶液 (2 x 10 毫升) 與鹽水 (10 毫升) 洗滌溶液。將有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物吸附至矽膠上，並於 Biotage 40-S 矽膠管柱上純化 (梯度液：己烷，然後為己烷中之 0 至 10% 醋酸乙酯)，而得產物 **13D** (396 毫克；69%)，為白色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$；400 MHz)：δ 7.87 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.78 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 1.83, 8.54 Hz), 4.63 (2H, s), 1.37 (18H, s). LR-MS (ESI)：對 $C_{18}H_{24}BrN_2O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值 445.06；實測值 445.24.

實例 14

中間化合物 14D 之製備

步驟 A - 化合物 14B 之合成

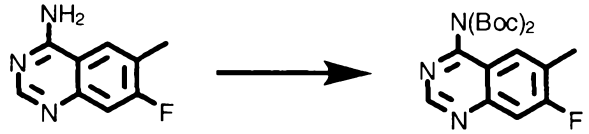


14A **14B**

將 **14A** (0.20 克，1.33 毫莫耳) 在甲醯胺 (15 毫升) 中之溶液加熱至 150℃，並攪拌 18 小時。於冷卻至室溫後，添加醋酸乙酯 (60 毫升) 與水 (30 毫升)，並分離液層。將有機溶液以水 (3 x 20 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，提供粗產物 **14B** (0.22 克，93%)。對 $C_9H_8FN_3$ 之 MS 實測值：178.2

$(M+H)^+$.

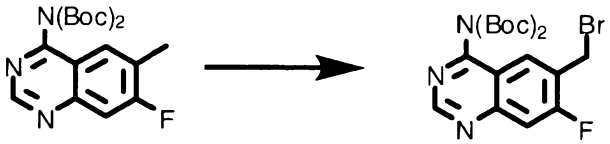
步驟B - 化合物14C之合成



14B **14C**

將**14B**以3.0當量$(Boc)_2O$處理，而得**14C**。對$C_{19}H_{24}FN_3O_4$之MS實測值：378.4 $(M+H)^+$.

步驟C - 化合物14D之合成



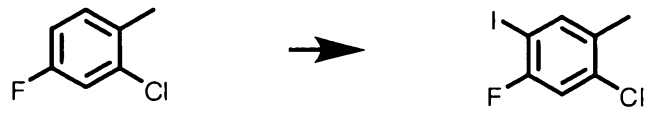
14B **14C**

14C在標準N-溴基琥珀醯亞胺條件下之溴化作用，獲得**14D**。對$C_{19}H_{23}BrFN_3O_4$之MS實測值：458.3 $(M+H)^+$.

實例15

中間化合物15F之製備

步驟A - 化合物15B之合成

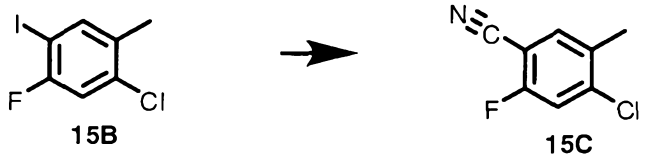


15A **15B**

將N-碘基琥珀醯亞胺(1.1eq,當量；17.1克)添加至2,4-二氟甲苯(**15A**，10.0克；69.17毫莫耳；Alfa Aesar)在三氟醋酸(46毫升)中之溶液內。將反應物安置攪拌12小時。於減壓下移除揮發性物質；將殘留漿液以醚(400毫升)稀釋，並以5%硫代硫酸鈉水溶液(5 x 40毫升)、水(2 x 30毫升)及鹽水(40毫升)洗滌。收集有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使反應物經由球型瓶間之蒸餾純化，而得產物

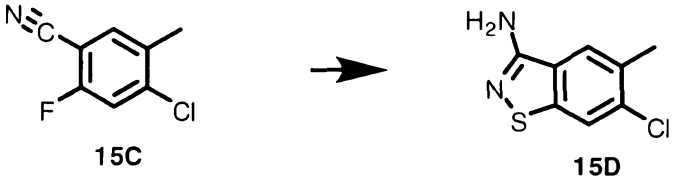
15B，為無色液體(17克；91%)。

步驟B - 化合物15C之合成



將中間物**15B**(13.0克；48.06毫莫耳)與氰化鋅(1當量；5.644克)在N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)中之溶液以肆(三苯膦)鈀(0)(0.1當量；5.55克)處理，並於90℃下加熱12小時。將反應混合物以醚(600毫升)與氫氧化銨(1:1濃氫氧化銨：水200毫升)稀釋。分離有機層，且以水(100毫升)與鹽水(100毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並於矽膠上純化，首先以己烷，然後以20%醋酸乙酯/己烷溶離。獲得產物**15C**(4.48克；33%)，為透明油。

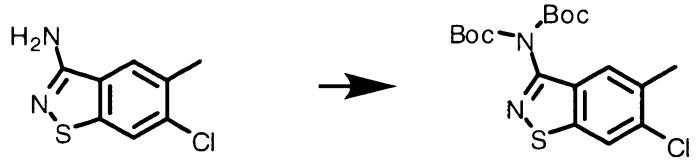
步驟C - 化合物15D之合成



15C(2.25克；13.27毫莫耳)與硫化鈉(1當量；1.035克)之溶液係在DMSO(130毫升)中製成，並於70℃下加熱過夜。將混合物放置在冰水浴中，且以濃氫氧化銨水溶液(30毫升)與次氯酸鈉水溶液(30毫升)處理。將反應混合物攪拌5小時(溫度自0至25℃)。將混合物以醋酸乙酯(400毫升)稀釋，並以水(2 x 40毫升)與鹽水(50毫升)洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物吸附至矽膠上，並於ISCO 330G管柱上純化(梯度液：己烷中之0-30%丙

酮)，獲得產物**15D** (800毫克；30.3%)，為白色固體。

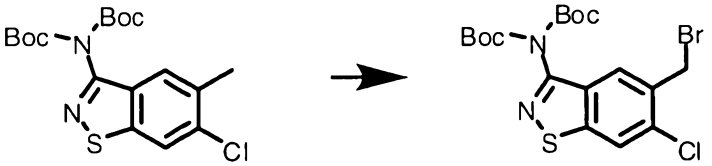
步驟D - 化合物15E之合成



15D **15E**

將中間物**15D** (780毫克；3.93毫莫耳)在無水乙腈(39毫升)中之溶液以Boc-酐(2.2當量；1.885克)處理，並加熱至50℃。2小時後，所有起始物質已被消耗，且使混合物在真空中濃縮至其體積之三分之一。使殘留物溶於醋酸乙酯(100毫升)中，並以氫硫酸鈉水溶液(20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌。將有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物吸附至矽膠上，並於ISCO 80克管柱上純化(梯度液：己烷中之0至10%醋酸乙酯)，而得產物**15E** (1.03克；66%產率)，為白色固體。

步驟E - 化合物15F之合成



15E **15F**

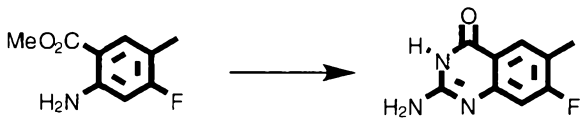
製成中間物**15E** (400毫克；1.003毫莫耳)、N-溴基琥珀醯亞胺(1.05當量；187.4毫克)及過氧化二苯甲醯(0.1當量；24.3毫克)在無水四氯化碳(10毫升)中之溶液，並於回流下加熱12小時。TLC(在己烷中之30%醋酸乙酯)顯示反應已有部份進展。使反應混合物於減壓下濃縮，以醋酸乙酯(100毫升)稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液(25毫升)與鹽水(25毫升)洗

滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。然後，將殘留物以二氯甲烷稀釋，吸附至矽膠上，且於ISCO上純化(25-M管柱；在己烷中之0-40%醋酸乙酯)。使含有產物之溶離份在減壓下濃縮，獲得中間物**15F**(278毫克；58%)，為透明黃色油。

實例16

中間化合物16C之製備

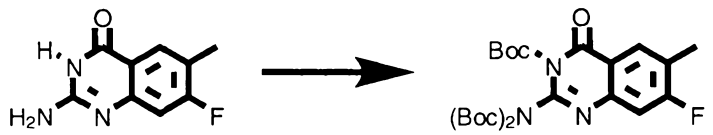
步驟A - 化合物16A之合成



16A

將2-胺基-4-氟基-5-甲基苯甲酸甲酯(2.66克，14.5毫莫耳)、氯基甲銨鹽酸鹽(2.6克，22.6毫莫耳)及甲基碸(8.5克，90.3毫莫耳)之固體混合物於油浴中加熱至150-160℃，並激烈攪拌。約10分鐘後，其係變成透明溶液。持續加熱總計2小時。當冷卻至室溫時，其係變成固體。以水(200毫升)使此物質溶解，以市購之氫氧化銨鹼化。於攪拌1小時後，經由過濾收集固體。將其以水(20毫升)洗滌，及在真空下乾燥，獲得粗產物**16A**(2.93克，定量)。對$C_9H_8FN_3O$之MS實測值：194.2 $(M+H)^+$.

步驟B - 化合物16B之合成

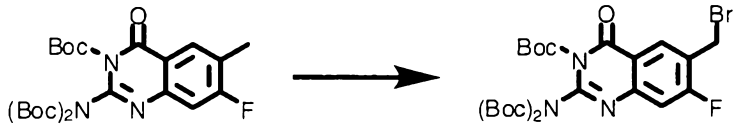


16A **16B**

化合物**16B**係根據所述程序，並使用4當量之$(Boc)_2O$，製

自 **16A** 。對 $C_{24}H_{32}FN_3O_7$ 之 MS 實測值：394.3 $(M+H-100)^+$.

步驟 C - 化合物 16C 之合成



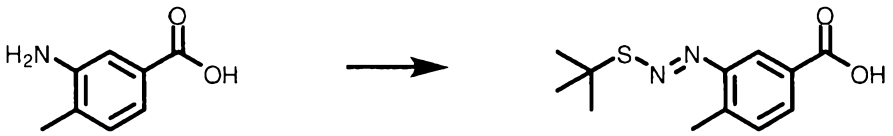
16B **16C**

將化合物 **16B** (4.83 克，9.8 毫莫耳)、N-溴基琥珀醯亞胺(2.70 克，15.2 毫莫耳)及過氧化二苯甲醯(600 毫克，2.48 毫莫耳)在四氯化碳(300 毫升)中之溶液加熱至回流，並將其在此溫度下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，在真空中濃縮，且使所得之殘留物溶於 EtOAc (300 毫升)中。將所形成之溶液以硫代硫酸鈉水溶液(100 毫升)、鹽水(100 毫升)洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，提供中間化合物 **16C**，使用之而無需進一步純化。對 $C_{24}H_{31}BrFN_3O_7$ 之 MS 實測值：472.3 $(M+H-100)^+$.

實例 17

中間化合物 17G 之製備

步驟 A - 化合物 17B 之合成

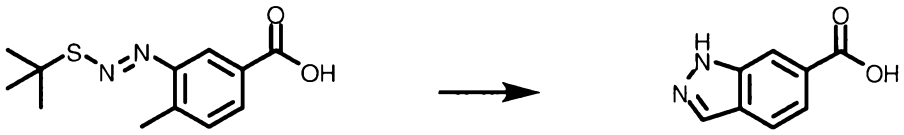


17A **17B**

於含水 HCl (在 50 毫升水中之 15 毫升濃 HCl)之經攪拌溶液中，添加 3-胺基-4-甲基苯甲酸(**17A**，5.0 克；33.0 毫莫耳)。使混合物在冰水浴中冷卻，接著緩慢添加亞硝酸鈉(1.1 當量，2.50 克)在水(12 毫升)中之溶液。將混合物攪拌 30 分鐘，此時，混合物為均勻暗色溶液。添加飽和醋酸鈉水溶液，

直到達到pH 6為止。以一份添加第三-丁基硫醇化鈉(0.5當量，1.85克)。將反應物攪拌2小時，並將所形成之沉澱物藉過濾收集(whatman#1)，以水(20毫升)洗滌，及在真空下乾燥，獲得產物**17B** (2.7克；64%)，為黃褐色固體。

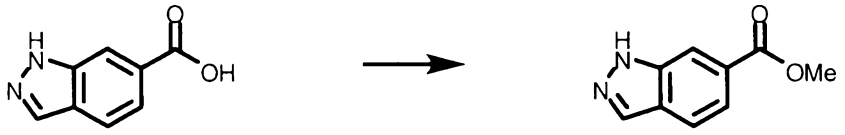
步驟B - 化合物17C之合成



17B **17C**

於第三-丁醇鉀(10.0當量，12.0克)在DMSO (50毫升)中之經攪拌溶液內，添加第三-丁基二氮烯基苯甲酸**17B** (2.7克；10.70毫莫耳)在DMSO (30毫升)中之溶液。將混合物攪拌6小時，然後，以冰稀釋，並以1M HCl水溶液酸化，直到達到pH 5-6為止。以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取混合物，且以水(20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌合併之有機層。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在迴轉式蒸發器上濃縮，獲得粗產物**17C**，為微黃色固體，使用之而無需進一步純化。

步驟C - 化合物17D之合成

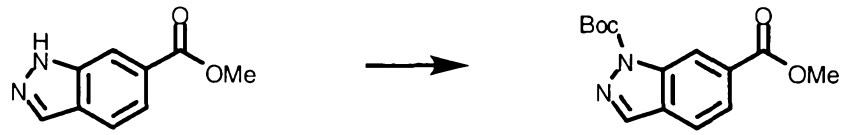


17C **17D**

將1H-吲唑-6-羧酸**17C** (1.73克；10.70毫莫耳)在甲苯(80毫升)與甲醇(30毫升)中之溶液以TMS-重氮甲烷溶液(在醚中之2M溶液)處理，直到氣體釋出停止。於真空中濃縮反應混合物，並使殘留物吸附至矽膠上。使產物在Biotage 40-M矽膠管柱上純化(梯度液：己烷中之0至20%丙酮)，獲得產

物 **17D** (950 毫克；50%，歷經兩個步驟)，為微黃色固體。^{1}H-NMR ($CDCl_3$；400 MHz)：δ 8.28 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.54 Hz), 3.98 (3H, s). LR-MS (ESI)：對 $C_9H_9N_2O_2$ $[M+H]^+$ 之計算值 177.07；實測值 177.20.

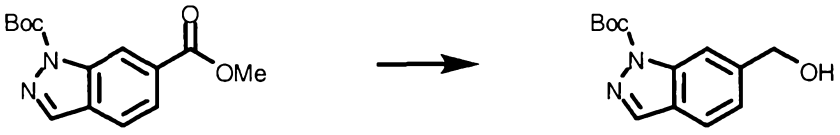
步驟D - 化合物17E之合成



17D　　17E

將 1H-吲唑-6-羧酸甲酯 **17D** (840 毫克；4.76 毫莫耳)在 25 毫升乙腈中之溶液以 Boc-酐 (1.05 當量，1.09 克)與催化量之 DMAP (刮勺之尖端量)處理。將混合物於 60℃ 下攪拌 3 小時。使混合物在迴轉式蒸發器上濃縮至其體積之一半，然後以醋酸乙酯 (100 毫升)稀釋，並以飽和碳酸氫鈉水溶液 (20 毫升)與鹽水 (20 毫升)洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在迴轉式蒸發器上濃縮。使殘留物於 Biotage 40-M 矽膠管柱上純化 (梯度液：己烷中之 0 至 20% 醋酸乙酯)，而得產物 **17E** (1.2 克；93%)，為無色油。^{1}H-NMR ($CDCl_3$；400 MHz)：δ 8.91 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J = 1.22, 8.54 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.54 Hz), 3.97 (3H, s), 1.74 (9H, s).

步驟E - 化合物17F之合成

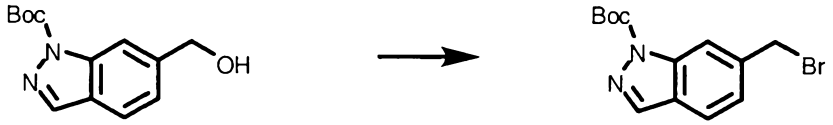


17E　　17F

使吲唑 **17E** (460 毫克；1.66 毫莫耳)在 16 毫升無水 THF 中之溶液冷卻至 -78℃，並以三乙基硼氫化鋰 (2.5 當量，4.15 毫升，

在THF中之1M溶液)處理。將反應混合物於-78℃下攪拌，且藉TLC追蹤(在己烷中之25%醋酸乙酯)。反應係在約1小時內完成，及藉由添加飽和氫硫酸鈉水溶液(3毫升)使反應淬滅。將混合物以醋酸乙酯(100毫升)萃取，並以水(20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在迴轉式蒸發器上濃縮，獲得粗產物，為無色油。使殘留物於Biotage 40-S矽膠管柱上層析(在己烷中之0至40%醋酸乙酯)，而得下述：脫Boc起始物質(70毫克)；醇產物**17F**(160毫克；40%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$；400 MHz)：δ 8.19 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 7.93 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.93 Hz), 5.13 (2H, s), 1.71 (9H, s).

步驟F - 化合物17G之合成



17F **17G**

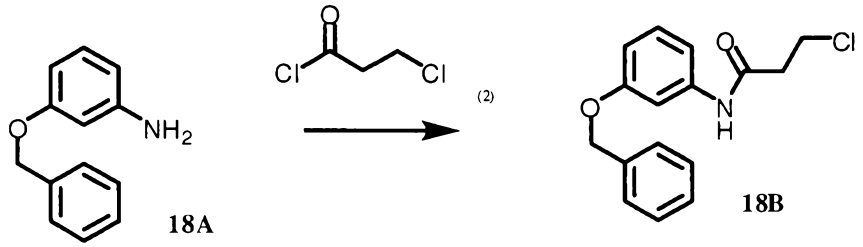
將醇**17F**(160毫克；0.644毫莫耳)在無水氯仿(12毫升)中之溶液置於冰水浴中，並以吡啶(4.0當量，0.208毫升，d 0.978)與二溴化亞硫醯(1.2當量，0.060毫升，d 2.683)在1毫升氯仿中之溶液處理。移除冰水浴，且將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。TLC(在己烷中之30%醋酸乙酯)顯示約40%轉化率，並添加更多二溴化亞硫醯(0.2當量)。將混合物加熱至70℃，歷經10分鐘。在冷卻時，將混合物以醋酸乙酯(30毫升)稀釋，且以飽和碳酸氫鈉水溶液(5毫升)、氫硫酸鈉水溶液(5毫升)及鹽水(5毫升)洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在迴轉式蒸發器上濃縮。使殘留物於Biotage

25-S 矽膠管柱上純化(梯度液：己烷中之0至40%醋酸乙酯)，獲得產物**17G** (76毫克；38%)，為無色油，伴隨著未反應之起始物質(25毫克；24%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$；400 MHz)：δ 8.23 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 1.22, 8.54 Hz), 5.21 (1H, d, J = 12.20 Hz), 5.09 (1H, d, J = 12.20 Hz), 1.71 (9H, s).

實例18

中間化合物18C之製備

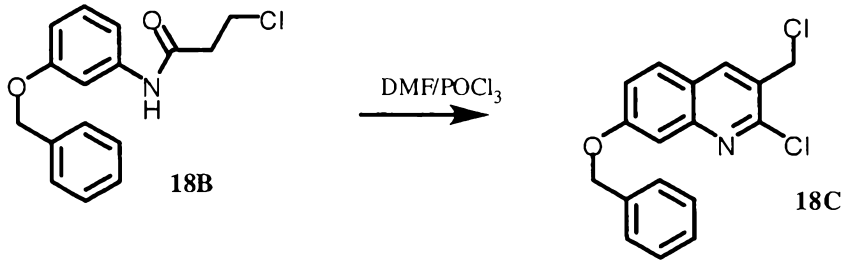
步驟A - 化合物18B之合成



18A　　18B

在室溫下，使化合物**18A** (市購可得) (10.0克，50.25毫莫耳)溶於水中，並於所形成之懸浮液中，添加K_2CO_3 (3.8克，27.64毫莫耳)。逐滴添加氯化3-氯基丙醯(7.0克，55.28毫莫耳)，歷經30分鐘，且在室溫下攪拌2小時。過濾沉澱物，並以水、1N HCl洗滌，於50℃及真空下乾燥過夜，而得7.2克產物**18B**。

步驟B - 化合物18C之合成



18B　　18C

於N,N-二甲基甲醯胺(3.6克，49.66毫莫耳)中，在0℃下，逐滴添加$POCl_3$ (26.6克，173.8毫莫耳)，並攪拌60分鐘，白色

沉澱物形成。將7.2克化合物**18B**經由分次添加於反應混合物中，且在室溫下攪拌24小時。將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，並慢慢添加至具有冰之燒杯中，於冰熔解後，分離有機層，且以0.5N NaOH與水、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，使用急驟式層析純化，提供化合物**18C** (5.5克，34%，在兩個步驟後)。M.S.實測值：318.04 $(M+H)^+$.

實例19

中間化合物19E之製備

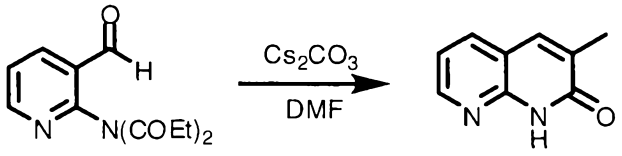
步驟A - 化合物19B之合成



19A **19B**

於**19A** (7.2克，58.8毫莫耳)在1,4-二氧陸圜(39毫升)中之溶液內，在0℃下添加氯化丙醯(15.8毫升，176.5毫莫耳)與Et_3N (24.6毫升，176.5毫莫耳)，並攪拌。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下移除溶劑，且使所形成之殘留物溶於EtOAc中。將有機相以水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得**19B**之粗製殘留物。

步驟B - 化合物19C之合成

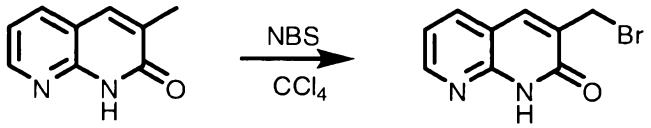


19B **19C**

於**19B** (得自上文之粗製殘留物)在DMF (60毫升)中之懸浮液內，添加碳酸銫(38克，117.6毫莫耳)，並將所形成之

混合物在65℃下加熱過夜。使反應物冷卻至室溫，且於減壓下移除大部份DMF。然後，將水添加至粗製殘留物中，並過濾混合物。將濾餅以水與EtOAc洗滌。收集5.2克**19C**，為淡黃色固體。

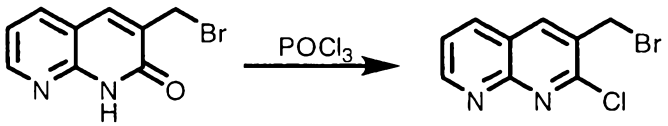
步驟C - 化合物19D之合成



19C **19D**

於**19C** (0.8克，5毫莫耳)在CCl_4(25毫升)中之懸浮液內，添加NBS (38克，117.6毫莫耳)與過氧化二苯甲醯(61毫克，0.25毫莫耳)，然後，將所形成之混合物在90℃下加熱4小時。使反應物冷卻至室溫，並添加300毫升CH_2Cl_2。過濾混合物，且使濾液以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得2克**19D**之粗製殘留物。

步驟D - 化合物19E之合成



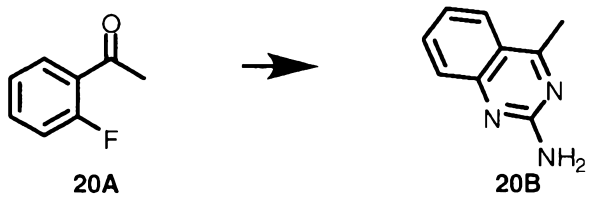
19D **19E**

將$POCl_3$添加至含有粗製**19D**之100毫升圓底燒瓶中。然後，將所形成之懸浮液在88℃下加熱4小時。使反應物冷卻至室溫，然後倒入含有冰之1升燒杯中。使用6N NaOH溶液使所形成之溶液中和至pH 8。收集自溶液沉澱之固體，獲得0.82克粗製殘留物，將其在矽膠上使用管柱層析純化(ISCO Combi-Flash Rf；梯度液：己烷中之5至50%醋酸乙酯)，提供330毫克化合物**19E**。

實例 20

中間化合物 20D 之製備

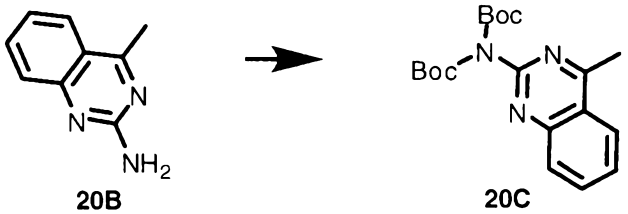
步驟 A - 化合物 20B 之合成



20A　　20B

鄰-氟基苯乙酮(**20A**，3.45 克；25 毫莫耳)與碳酸胍(2 當量；9.0 克)之混合物係在 250 毫升 N,N-二甲基乙醯胺中製成，安置攪拌，並於 135℃ 下，在氮滌氣下加熱過夜。於減壓下移除溶劑，且以醋酸乙酯(600 毫升)稀釋。將溶液以水(2 x 100 毫升)與鹽水(40 毫升)洗滌。分離有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使固體溶於二氯甲烷中，裝填在矽膠上，並於減壓下乾燥。使物質於 ISCO 上純化(80 克管柱；在己烷中之 0-70% THF)。收集含有產物之溶離份，及在減壓下濃縮，而得產物 **20B**，為乳黃色固體(880 毫克；22%)。

步驟 B - 化合物 20C 之合成

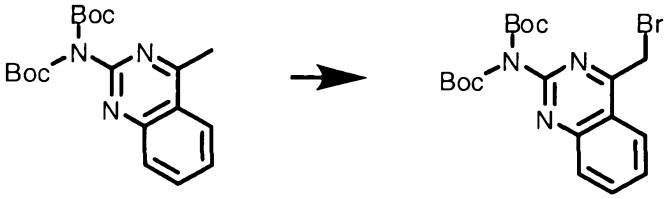


20B　　20C

將 4-甲基-嗒唑啉-2-基胺 **20B** (640 毫克；4.02 毫莫耳)在 10 毫升無水乙腈中之溶液，以 Boc-酐(2.5 當量；2.19 克)在 10.0 毫升無水乙腈中之溶液處理。將所形成之溶液以 DMAP (0.2 當量；98.2 毫克)處理。將混合物安置攪拌過夜。TLC(在己烷

中之50% THF)顯示完成反應。將混合物以醋酸乙酯(500毫升)稀釋，並以水(3 x 30毫升)與鹽水(40毫升)洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在迴轉式蒸發器上濃縮。使殘留物吸附至矽膠上，並於ISCO管柱上純化(120克)(在己烷中之0%至60% THF)。收集具有產物之溶離份，及在減壓下濃縮，而得產物**20C**，為淡黃白色固體(1.3克；90%)。

步驟C - 化合物20D之合成

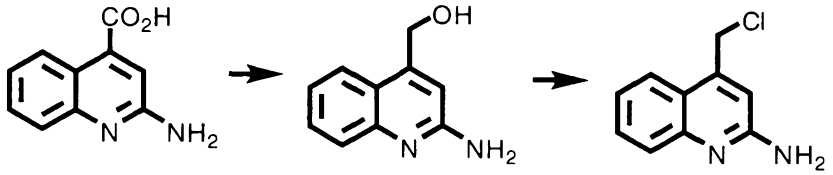


20C **20D**

將中間物**20C** (1.11克；3.09毫莫耳)、N-溴基琥珀醯亞胺(1.05當量；577毫克)及過氧化二苯甲醯(0.1當量；75毫克)在圓底燒瓶中合併，並以無水四氯化碳(31毫升)稀釋。將反應物於室溫下攪拌10分鐘，然後在回流下加熱過夜。TLC(在己烷中之30%醋酸乙酯)顯示反應已有部份進展。使反應混合物於減壓下濃縮，以醋酸乙酯(300毫升)稀釋，且以飽和碳酸氫鈉水溶液(40毫升)與鹽水(40毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，在減壓下過濾，濃縮，以二氯甲烷稀釋，吸附至矽膠上，並於ISCO上純化(25-M管柱；在己烷中之0-40%醋酸乙酯)。使含有產物之溶離份在減壓下濃縮，且獲得產物，為透明油，呈純產物**20D**與起始物質之2:1混合物(總計：440毫克；33%)。

實例21

中間化合物**21C**之製備



21A 21B 21C

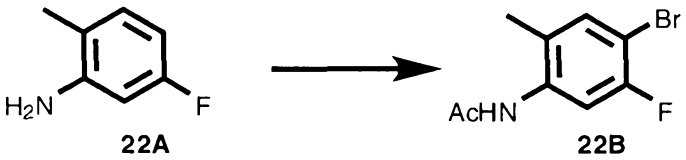
將起始物質**21A** (2.0克，10.6毫莫耳)、氫化鋰鋁(2.0克，52.7毫莫耳)及THF (100毫升)添加至250毫升圓底燒瓶中。將所形成之懸浮液於室溫下攪拌18小時。以10毫升飽和氯化銨溶液，接著以200毫升醋酸乙酯使反應淬滅。在過濾後，將有機層以鹽水(2 x 100毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空下濃縮，提供**21B**，為帶黃色固體(1.05克，59%)。

於250毫升圓底燒瓶中，添加**21B** (1.05克，6.03毫莫耳)與二氯化亞硫醯(10毫升)。將所形成之混合物在60℃下攪拌4小時，然後冷卻至室溫。在移除過量二氯化亞硫醯後，使殘留物於真空下乾燥，而得**21C**，為橘色固體(1.45克)。使用此粗製物質無需進一步純化。

實例22

中間化合物22G之製備

步驟A - 化合物2B之合成

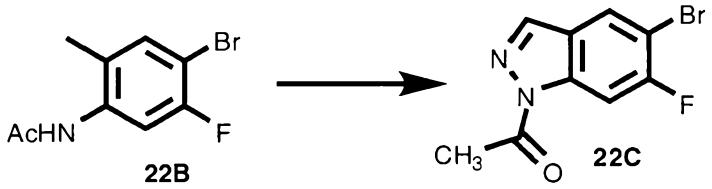


22A 22B

將5-氟基-2-甲基苯胺(**22A**，25克，200毫莫耳)在甲苯(250毫升)中之溶液以醋酸酐(25毫升，226毫莫耳)處理，於回流下加熱1小時。使反應混合物冷卻，當無色固體沉澱析出時，將其過濾，並以醚與己烷之混合物洗滌。使無色固體溶於醋酸(150毫升)中，且以溴(9.6毫升，186毫莫耳)在醋酸(20

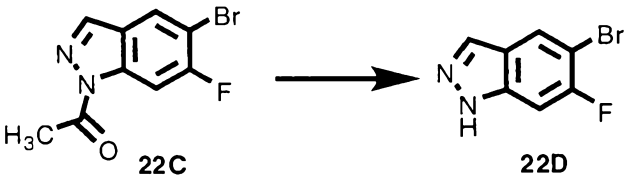
毫升)中之溶液逐滴處理，並在室溫下攪拌12小時。以水稀釋溶液，且將分離出來之固體過濾，及洗滌，產生N-(4-溴基-5-氟基-2-甲基苯基)乙醯胺(**22B**，40克)，為無色固體。

步驟B - 化合物22C之合成



將N-(4-溴基-5-氟基-2-甲基苯基)乙醯胺(**22B**，10.00克，40.64毫莫耳)在氯仿(100毫升)中之溶液，以醋酸酐(11.5毫升，122.0毫莫耳)、醋酸鉀(8.00克，81.5毫莫耳)及18-冠-6醚(540.00毫克，2.0430毫莫耳)，然後以亞硝酸異戊酯(12.3毫升，871毫莫耳)處理，並於65℃下加熱12小時。使反應混合物冷卻至室溫，且以EtOAc (500毫升)處理，以水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，然後在真空中濃縮。1-(5-溴基-6-氟基-1H-吲哚-1-基)乙酮(**22C**)之淡黃色固體係沉澱析出。濃縮原始濾液，並使殘留物藉層析純化(SiO_2，EtOAc/己烷)，產生更多產物**22C**。

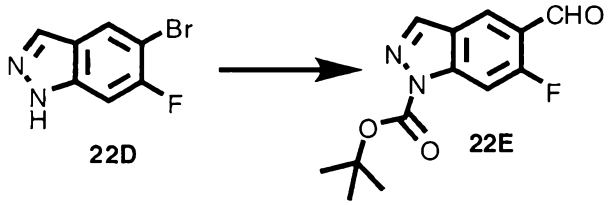
步驟C - 化合物22D之合成



將1-(5-溴基-6-氟基-1H-吲哚-1-基)乙酮(**2C**，5.0克，19.5毫莫耳)之溶液以HCl水溶液(3M溶液，100毫升)與甲醇(20毫升)處理，於90℃下加熱3小時，此時反應物變得均勻。使反應混合物冷卻至室溫，且以NaOH水溶液鹼化。無色固體沉澱

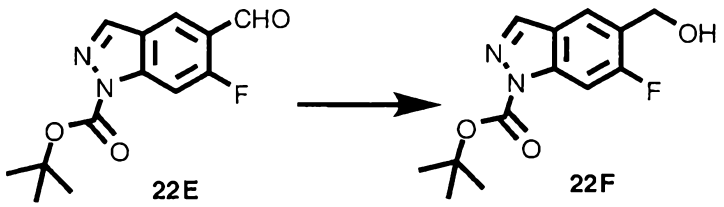
析出，將其過濾，及乾燥，產生5-溴基-6-氟基-1H-吲唑(**22D**)。

步驟D - 化合物22E之合成



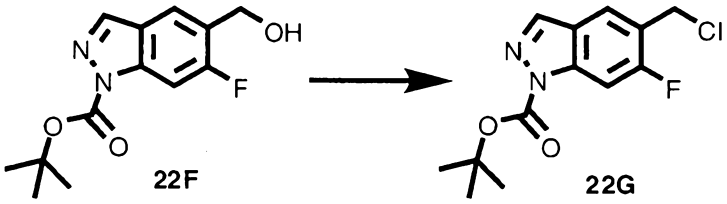
將5-溴基-6-氟基-1H-吲唑(**22D**，3.50克，16.28毫莫耳)在四氫呋喃(200.00毫升)中之溶液，於0℃下以氫化鈉(60%，在礦油中，1.172克)處理，並於室溫下攪拌20分鐘。使反應混合物冷卻至-78℃(乾冰與丙酮)，且以己烷中之2.5M正-丁基鋰(8.2毫升，20.3毫莫耳)逐滴處理。將反應混合物在該溫度下攪拌20分鐘，並以DMF(5.06毫升，65.11毫莫耳)處理。當黏稠溶液轉變成流體性，且攪拌為有效時，使反應混合物慢慢溫熱至室溫。TLC之分析(40% EtOAc/己烷)顯示起始物質之完全轉化成產物。以HCl水溶液使反應混合物酸化，溶於EtOAc (500毫升)中，以HCl水溶液(100毫升)、鹽水(100毫升)洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，在真空中濃縮，且以本身使用於下一步驟中。將產物6-氟基-1H-吲唑-5-羧甲醛(2.3克)在THF (100毫升)中之溶液以二碳酸二-第三-丁酯(3.56克，16.28毫莫耳)與DMAP (300毫克)處理，並於室溫下攪拌3小時。在真空中濃縮反應混合物，且使殘留物藉層析純化(SiO_2，EtOAc/己烷梯度液0-40%)，產生[2e] 6-氟基-5-甲醯基-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯(**22E**，3.5克；產率= 81%)，為無色固體。

步驟E - 化合物22F之合成



將 6-氟基-5-甲醯基-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯 (**22E**，3.55 克，13.4 毫莫耳) 在甲醇 (50.00 毫升) 中之溶液，於 0℃ 下以 $NaBH_4$ (1.02 克，26.9 毫莫耳) 處理，並攪拌 1 小時。以水與 EtOAc (500 毫升) 稀釋反應混合物。分離有機層，且以 HCl 水溶液 (1M，200 毫升)、NaOH 水溶液 (1M，200 毫升)、鹽水 (200 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，在真空中濃縮，且使殘留物藉層析純化 (SiO_2，EtOAc/ 己烷)，產生 5-(羥甲基)-6-氟基-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯 (**22F**，3.00 克；產率 = 83.9%)，為無色固體。

步驟 F - 化合物 22G 之合成



將 5-(羥甲基)-6-氟基-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯 (**22F**，3.0 克，11.27 毫莫耳) 在二氯甲烷 (50.00 毫升，780.0 毫莫耳) 中之溶液，於室溫下以吡啶 (4.56 毫升，56.33 毫莫耳) 與氯化甲烷磺醯 (1.31 毫升) 處理，並在室溫下攪拌 16 小時。在真空中濃縮反應混合物，並使殘留物溶於 EtOAc (300 毫升) 中，以 HCl 水溶液 (100 毫升)、鹽水 (100 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，在真空中濃縮，及藉層析純化 (SiO_2，EtOAc/ 己烷)，產生 5-(氯基甲基)-6-氟基-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯 (**22G**，1.9 克；產率 = 59%)。

實例23

HCV NS5B聚合酶抑制檢測

一種稱為D-RNA或DCoH之活體外轉錄雜聚合RNA已被証實為HCV NS5B聚合酶之有效模板(S.-E. Behrens等人, EMBO J. 15: 12-22 (1996); WO 96/37619)。以化學方式合成之75-聚體變型，稱為DCoH75，其順序係配合D-RNA之3'-末端，與DCoH75ddC，其中DCoH75之3'-末端胞嘧啶核苷係被二脫氧胞嘧啶核苷置換，其係被使用於檢測NS5B酵素活性，如在Ferrari等人, *第12屆HCV與相關病毒之國際討論會*, P-306 (2005)中所述者。可溶性C-末端21-胺基酸截頭NS5B酵素形式(NS5B△CT21)係被產生並純化自大腸桿菌，成為C-末端多組胺酸-標記之融合蛋白質，如在Ferrari等人, *J. Virol.* **73**: 1649-1654 (1999)中所述者。典型檢測係含有20 mM Hepes pH 7.3, 10 mM $MgCl_2$, 60 mM NaCl, 100微克/毫升BSA, 20單位/毫升RNasin, 7.5 mM DTT, 0.1 μM ATP/GTP/UTP, 0.026 μM CTP, 0.25 mM GAU, 0.03 μM RNA模板, 20 μCi/毫升[^{33}P]-CTP, 2% DMSO及30或150 nM NS5B酵素。將反應物在22℃下培養2小時，然後藉由添加150 mM EDTA使其停止，在DE81濾板中，於0.5M二-鹼性磷酸鈉緩衝劑, pH 7.0中洗滌，並在添加閃爍藥液後，使用Packard TopCount計數。多核苷酸合成係藉由併入經放射性標識之CTP進行監測。2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物對聚合酶活性之作用，係經由將典型上在10序列2-倍稀釋液中之不同濃度2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物添加至檢測混合物中進行評估。吲哚衍生物之起始濃度範圍為200 μM至1 μ

M。關於抑制劑之IC_{50}值，被定義為提供聚合酶活性之50%抑制作用之化合物濃度，係經由將cpm數據吻合至Hill方程式Y = 100/(1+10^((LogIC50-X)*Hill斜率))而測得，其中X為化合物濃度之對數，且Y為%抑制。Ferrari等人，*第12屆HCV與相關病毒國際討論會*，P-306 (2005)係詳細描述此項檢測程序。應注意的是，如所述之此種檢測係為舉例，並非意欲限制本發明之範圍。熟練執行者可明瞭的是，可施行一些修正，包括但不限於RNA模板、引物、核苷酸、NS5B聚合酶形式、緩衝劑組成，以發展會產生關於本發明中所述化合物與組合物功效之相同結果之類似檢測。

關於本發明經選擇2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之NS5B聚合酶抑制數據係使用上述方法獲得，且經計算之IC_{50}值範圍為0.001 μM至1 μM。

實例24

細胞為基礎之HCV複製子檢測

為度量2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之細胞為基礎之抗-HCV活性，係將複製子細胞於2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物存在下，在5000個細胞/井下接種於96-井膠原I-塗覆之Nunc板中。將典型上在10序列2-倍稀釋液中之不同濃度2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物添加至檢測混合物中，該化合物之起始濃度範圍為250 μM至1 μM。DMSO在檢測培養基中之最後濃度為0.5%，牛胎兒血清為5%。於第3天藉由添加1x細胞溶胞緩衝劑(Ambion目錄#8721)，採集細胞。複製子RNA含量係使用即時PCR (Taqman檢測)度量。放大區係位於5B中。

PCR 引物為：5B.2F，ATGGACAGGCGCCCTGA；5B.2R，TTGATGGG CAGCTTGGTTTC；探測物順序為 FAM-標識之 CACGCCATGCG CTGCGG。GAPDH RNA 係作為內源對照組使用，且在相同反應中使用製造者(PE 應用生物系統)所建議之引物與 VIC-標識之探測物，被放大成 NS5B (多重 PCR)。即時 RT-PCR 反應係在 ABI PRISM 7900HT 順序偵測系統上，使用下述程序操作：48℃ 歷經 30 分鐘，95℃ 歷經 10 分鐘，40 次 95℃ 循環歷經 15 秒，60℃ 歷經 1 分鐘。將 △CT 值 (CT_{5B}-CT_{GAPDH}) 對待測化合物之濃度作圖，且使用 XLfit4 (MDL) 吻合至 S 形劑量-回應模式。EC_{50} 係被定義為在所投射基線上達成 △CT = 1 所必要之抑制劑濃度；EC_{90} 係為在基線上達成 △CT = 3.2 所必要之濃度。或者，為定量複製子 RNA 之絕對量，係經由將連續性地稀釋之複製子 RNA 之 T7 轉錄本加入 Taqman 檢測中，以建立標準曲線。所有 Taqman 試劑均得自 PE 應用生物系統 (Applied Biosystems)。此種檢測程序係詳述於例如 Malcolm 等人，*抗微生物劑與化學療法* 50： 1013-1020 (2006) 中。

關於本發明經選擇 2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之 HCV 複製子檢測數據係使用上述方法獲得，且經計算之 EC_{50} 值範圍為 0.001 μM 至 1 μM。

2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之用途

2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物可使用於人類與獸醫醫藥中，供在病患中治療或預防病毒感染或病毒相關病症。根據本發明，可將 2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物投予需要治療或預防病毒感染或病毒相關病症之病患。

因此，於一項具體實施例中，本發明係提供在病患中治療病毒感染之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物。於另一項具體實施例中，本發明係提供在病患中治療病毒相關病症之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物。

病毒感染之治療或預防

2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物可用以治療或預防病毒感染。於一項具體實施例中，2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物可為病毒複製之抑制劑。在一項特殊具體實施例中，2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物可為HCV複製之抑制劑。因此，2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物可用於治療病毒疾病及與病毒譬如HCV聚合酶之活性有關聯之病症。

可使用本發明方法治療或預防之病毒感染之實例，包括但不限於A型肝炎感染、B型肝炎感染及C型肝炎感染。

於一項具體實施例中，病毒感染為C型肝炎感染。

於一項具體實施例中，C型肝炎感染為急性C型肝炎。於另一項具體實施例中，C型肝炎感染為慢性C型肝炎。

本發明之組合物與組合可用於治療具有與任何HCV基因型有關聯感染之病患。HCV類型與亞型可在其抗原性、病毒血症含量、所產生疾病之嚴重性及對干擾素療法之回應上有差異，如在Holland等人，*Pathology*, **30(2)**：192-195 (1998)中所述者。在Simmonds等人，*J Gen Virol*, **74(Pt11)**：2391-2399 (1993)

中所提出之命名法係被廣泛地使用，且將單離物分類成六種主要基因型1至6，伴隨著兩種或多種相關亞型，例如1a、1b。其他基因型7-10及11已被提出，但是，此分類所賴以為基礎之種系發生基準，已有問題，因此類型7、8、9及11單離物已被重新指定為類型6，而類型10單離物為類型3（參閱Lamballerie等人，*J Gen Virol*, **78(Pt1)**：45-51 (1997))。主要基因型已被定義為具有順序類似性在55與72%之間（平均64.5%)，而在類型內之亞型為具有75%-86%類似性（平均80%)，當在NS-5區域中定序時（參閱Simmonds等人，*J Gen Virol*, **75(Pt5)**：1053-1061 (1994))。

病毒相關病症之治療或預防

2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物可用以治療或預防病毒相關病症。因此，2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物可用於治療與病毒活性有關聯之病症，譬如肝臟發炎或肝硬化。病毒相關病症包括但不限於RNA依賴性聚合酶相關病症及與HCV感染有關聯之病症。

RNA依賴性聚合酶相關病症之治療或預防

2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物可在病患中用於治療或預防RNA依賴性聚合酶(RdRp)相關病症。此種病症包括病毒感染，其中感染病毒含有RdRp酵素。

因此，於一項具體實施例中，本發明係提供一種在病患中治療RNA依賴性聚合酶相關病症之方法，其包括對該病患投予有效量之至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物。

與HCV感染有關聯病症之治療或預防

2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物亦可用於治療或預防與HCV感染有關聯之病症。此種病症之實例包括但不限於肝硬化、門靜脈性高血壓、水腹、骨頭疼痛、靜脈曲張、黃疸、肝腦病、甲狀腺炎、尿糞卟啉症、冷凝球蛋白尿症、絲球體性腎炎、乾性徵候簇、血小板減少症、扁平苔癬及糖尿病。

因此，於一項具體實施例中，本發明係提供在病患中治療HCV相關病症之方法，其中此方法包括對該病患投予治療上有效量之至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物。

組合療法

於另一項具體實施例中，關於治療或預防病毒感染之本發明方法可進一步包括投予一或多種不為2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之其他治療劑。

於一項具體實施例中，該其他治療劑為抗病毒劑。

於另一項具體實施例中，該其他治療劑為免疫調制劑，譬如免疫壓抑劑。

因此，於一項具體實施例中，本發明係提供在病患中治療病毒感染之方法，此方法包括對該病患投予：(i)至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，及(ii)至少一種不為2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之其他抗病毒劑，其中所投予之量係一起有效治療或預防病毒感染。

當對病患投予本發明之組合療法時，在組合中之治療劑，或包含該治療劑之一或多種醫藥組合物可以任何順序投予，例如相繼地、共同地、一起、同時地等。各種活性物質在此種組合療法中之量，可為不同量(不同劑量)或相同量(相同劑量)。因此，為達非限制性說明之目的，2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物與另一種治療劑可以固定量(劑量)存在於單一劑量單位(例如膠囊、片劑等)中。含有固定量之兩種不同活性化合物之此種單一劑量單位之一種商業實例為VYTORIN®(可得自Merck Schering-Plough醫藥, Kenilworth, New Jersey)。

於一項具體實施例中，該至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物係在其他抗病毒劑施加其預防或治療作用時之期間投予，或反之。

於另一項具體實施例中，該至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物與其他抗病毒劑，係以當此種藥劑作為單一療法用於治療病毒感染時所常用之劑量投予。

於另一項具體實施例中，該至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物與其他抗病毒劑，係以低於當此種藥劑作為單一療法用於治療病毒感染時所常用劑量之劑量投予。

於又另一項具體實施例中，該至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物與其他抗病毒劑係增效地發生作用，且以低於當此種藥劑作為單一療法用於治療病毒感染時所常用劑量之劑量投予。

於一項具體實施例中，該至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚

衍生物與其他抗病毒劑係存在於相同組合物中。於一項具體實施例中，此組合物係適用於口服投藥。於另一項具體實施例中，此組合物係適用於靜脈內投藥。

可使用本發明之組合治療方法治療或預防之病毒感染與病毒相關病症，包括但不限於上文所列示者。

於一項具體實施例中，病毒感染為HCV感染。

該至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物與其他抗病毒劑可相加地或增效地發生作用。增效組合可允許使用較低劑量之一或多種藥劑，及/或較不頻繁地投予組合療法之一或多種藥劑。一或多種藥劑之較低劑量或較不頻繁投藥可降低療法之毒性，而不會降低療法之功效。

於一項具體實施例中，至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物與其他抗病毒劑之投藥，可抑制病毒感染對此等藥劑之抗藥性。

可用於本發明組合物與方法中之其他治療劑之非限制性實例包括HCV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒複製抑制劑、反有意義劑、治療疫苗、病毒蛋白酶抑制劑、病毒粒子生產抑制劑、抗體療法(單株或多株)及任何可用於治療RNA依賴性聚合酶相關病症之藥劑。

於一項具體實施例中，其他抗病毒劑為病毒蛋白酶抑制劑。

於另一項具體實施例中，其他抗病毒劑為HCV蛋白酶抑制劑。

於另一項具體實施例中，其他抗病毒劑為干擾素。

於又另一項具體實施例中，其他抗病毒劑為病毒複製抑制劑。

於另一項具體實施例中，其他抗病毒劑為反有意義劑。

於另一項具體實施例中，其他抗病毒劑為治療疫苗。

於進一步具體實施例中，其他抗病毒劑為病毒粒子生產抑制劑。

於另一項具體實施例中，其他抗病毒劑為抗體療法。

於另一項具體實施例中，其他抗病毒劑包括蛋白酶抑制劑與聚合酶抑制劑。

於又另一項具體實施例中，其他抗病毒劑包括蛋白酶抑制劑與免疫壓抑劑。

於又再另一項具體實施例中，其他抗病毒劑包括聚合酶抑制劑與免疫壓抑劑。

於進一步具體實施例中，其他抗病毒劑包括蛋白酶抑制劑、聚合酶抑制劑及免疫壓抑劑。

於另一項具體實施例中，其他藥劑為三唑核苷。

可用於本方法與組合物中之HCV聚合酶抑制劑包括但不限於VP-19744 (Wyeth/ViroPharma)、HCV-796 (Wyeth/ViroPharma)、NM-283 (Idenix/Novartis)、R-1626 (Roche)、MK-0608 (Merck)、A848837 (Abbott)、GSK-71185 (Glaxo SmithKline)、XTL-2125 (XTL生物醫藥)及在Ni等人，*於藥物發現與發展上之現行見解*，**7(4)**：446 (2004)；Tan等人，*Nature Reviews*, **1**：867 (2002)；及Beaulieu等人，*於研究藥物上之現行見解*，**5**：838 (2004)中所揭示者。

可用於本發明方法與組合物中之干擾素包括但不限於干

擾素 α-2a、干擾素 α-2b、干擾素 alfacon-1 及 PEG-干擾素 α 共軛物。"PEG-干擾素 α 共軛物"係為以共價方式連接至 PEG 分子之干擾素 α 分子。說明性 PEG-干擾素 α 共軛物包括干擾素 α-2a (Roferon™，Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey)，呈 PEG 化之干擾素 α-2a 形式(例如，以商標名 Pegasys™銷售)，干擾素 α-2b (Intron™，得自 Schering-Plough 公司)，呈 PEG 化之干擾素 α-2b 形式(例如，以商標名 PEG-Intron™銷售)，干擾素 α-2c (Berofor Alpha™，Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany)，干擾素 α 融合多肽，或同感干擾素，如藉由天然生成干擾素 α 之同感順序測定所定義者(Infergen™，Amgen, Thousand Oaks, California)。

可用於本方法與組合物中之抗體治療劑包括但不限於對 IL-10 專一之抗體(譬如在美國專利公報案號 US2005/0101770 中所揭示者，人化 12G8，抵抗人類 IL-10 之人化單株抗體，含有使人化 12G8 輕與重鏈編碼之核酸之質粒，係個別以寄存編號 PTA-5923 與 PTA-5922 寄存於美國培養物類型收集處(ATCC))等。可用於本方法與組合物中之病毒蛋白酶抑制劑包括但不限於 NS3 絲胺酸蛋白酶抑制劑(包括但不限於美國專利案號 7,012,066, 6,914,122, 6,911,428, 6,846,802, 6,838,475, 6,800,434, 5,017,380, 4,933,443, 4,812,561 及 4,634,697；以及美國專利公報案號 US20020160962, US20050176648 及 US20050249702 中所揭示者)、HCV 蛋白酶抑制劑(例如 SCH503034 (Schering-Plough)、VX-950 (Vertex)、GS-9132 (Gilead/Achillion)、ITMN-191 (InterMune/Roche))、安普瑞那伯 (amprenavir)、阿塔那伯

(atazanavir)、弗新普那伯(fosemprenavir)、因地那伯(indinavir)、洛平那伯(lopinavir)、利托那伯(ritonavir)、尼爾非那伯(nelfinavir)、沙昆那伯(saquinavir)、提普蘭那伯(tipranavir)及TMC114。

可用於本發明方法與組合物中之病毒複製抑制劑包括但不限於NS3解螺旋酶抑制劑、NS5A抑制劑、三唑核苷、維拉嘧啶(viramidine)、A-831 (Arrow治療劑)；反有意義劑或治療疫苗。

於一項具體實施例中，可用於本發明方法與組合物中之病毒複製抑制劑包括但不限於NS3解螺旋酶抑制劑或NS5A抑制劑。

可用於本發明方法中之蛋白酶抑制劑之實例包括但不限於HCV蛋白酶抑制劑與NS-3絲胺酸蛋白酶抑制劑。

可用於本發明方法中之HCV蛋白酶抑制劑之實例包括但不限於Landro等人，*Biochemistry*, **36(31)**：9340-9348 (1997)；Ingallinella等人，*Biochemistry*, **37(25)**：8906-8914 (1998)；Llinas-Brunt等人，*Bioorg Med Chem Lett*, **8(13)**：1713-1718 (1998)；Martin等人，*Biochemistry*, **37(33)**：11459-11468 (1998)；Dimasi等人，*J Virol*, **71(10)**：7461-7469 (1997)；Martin等人，*Protein Eng*, **10(5)**：607-614 (1997)；Elzouki等人，*J Hepat*, **27(1)**：42-48 (1997)；*BioWorld Today*, **9(217)**：4 (1998年11月10日)；及國際公報案號WO 98/14181；WO 98/17679、WO 98/17679、WO 98/22496及WO 99/07734。

可用於本發明方法中之其他治療劑之其他實例包括但不限於Levovirin™(ICN醫藥，Costa Mesa, California)、VP 50406™(Viropharma公司，Exton, Pennsylvania)、ISIS 14803™(ISIS醫藥，

Carlsbad, California)、Heptazyme™(Ribozyme 醫藥, Boulder, Colorado)、VX 950™(Vertex 醫藥, Cambridge, Massachusetts)、Thymosin™(SciClone 醫藥, San Mateo, California)、Maxamine™(Maxim 醫藥, San Diego, California)、NKB-122 (JenKen 生物科技公司, North Carolina)、分枝酚酸莫非替 (mycophenolate mofetil) (Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey)。

被使用於本發明組合療法中，供治療或預防病毒感染之其他藥劑之劑量與劑量服用法，可由負責臨床師決定，將包裝說明書中之經許可劑量與劑量服用法；病患之年齡、性別及一般健康狀態；及病毒感染或相關疾病或病症之類型與嚴重性納入考量。當合併投藥時，上文列示之用於治療疾病或症狀之2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物與其他藥劑可同時(意即在相同組合物中，或在個別組合物中，一種緊接著另一種)或相繼地投藥。當組合之成份係在不同服藥時間表下給予時，例如每日一次投予一種成份，而每六小時另一種成份，或當較佳醫藥組合物為不同時，例如一種為片劑，而一種為膠囊，這特別有用。因此，包含個別劑型之套件係為有利的。

一般而言，該至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物與其他抗病毒劑之總日服劑量，當以組合療法投予時，其範圍可涵蓋每天從約0.1至約2000毫克，惟變異係必須依療法之標的、病患及投藥途徑而發生。於一項具體實施例中，劑量為約10至約500毫克/天，以單一劑量或以2-4個分離劑量投予。於另一項具體實施例中，劑量為約1至約200毫克/

天，以單一劑量或以2-4個分離劑量投予。於又另一項具體實施例中，劑量為約1至約100毫克/天，以單一劑量或以2-4個分離劑量投予。於又再另一項具體實施例中，劑量為約1至約50毫克/天，以單一劑量或以2-4個分離劑量投予。於進一步具體實施例中，劑量為約1至約20毫克/天，以單一劑量或以2-4個分離劑量投予。於另一項具體實施例中，劑量為約500至約1500毫克/天，以單一劑量或以2-4個分離劑量投予。於又另一項具體實施例中，劑量為約500至約1000毫克/天，以單一劑量或以2-4個分離劑量投予。於又再另一項具體實施例中，劑量為約100至約500毫克/天，以單一劑量或以2-4個分離劑量投予。

於一項具體實施例中，當其他治療劑為INTRON-A干擾素α2b（可市購得自Schering-Plough公司）時，此藥劑係在3MIU(12微克)/0.5毫升/TIW下藉由皮下注射投藥，對第一次治療係歷經24週或48週。

於另一項具體實施例中，當其他治療劑為經PEG化之PEG-INTRON干擾素α2b（可市購得自Schering-Plough公司）時，此藥劑係在1.5微克/公斤/週下，於40至150微克/週之範圍內，藉由皮下注射投藥，歷經至少24週。

於另一項具體實施例中，當其他治療劑為ROFERON A干擾素α2a（可市購得自Hoffmann-La Roche)時，此藥劑係在3MIU(11.1微克/毫升)/TIW下藉由皮下或肌內注射投藥，歷經至少48至52週，或者，在6MIU/TIW下歷經12週，接著為3MIU/TIW，歷經36週。

於又另一項具體實施例中，當其他治療劑為經PEG化之PEGASUS干擾素α2a（可市購得自Hoffmann-La Roche)時，此藥劑係在180微克/1毫升或180微克/0.5毫升下藉由皮下注射投藥，一週一次，歷經至少24週。

於又再另一項具體實施例中，當其他治療劑為INFERGEN干擾素alphacon-1（可市購得自Amgen)時，此藥劑係在9微克/TIW下藉由皮下注射投藥，對第一次治療係歷經24週，而對不回應或復發治療為至高達15微克/TIW，歷經24週。

於進一步具體實施例中，當其他治療劑為三唑核苷(可以REBETOL三唑核苷市購得自Schering-Plough，或COPEGUS三唑核苷得自Hoffmann-La Roche)時，此藥劑係在日服劑量為約600至約1400毫克/天之下投藥，歷經至少24週。

組合物與投藥

由於其活性，故2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物可使用於獸醫與人類醫藥中。如上文所述，2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物可在有需要之病患中用於治療或預防病毒感染或病毒相關病症。

當投予病患時，ID可以包含藥學上可接受載劑或媒劑之組合物之一種成份投予。本發明係提供醫藥組合物，其包含有效量之至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物及藥學上可接受之載劑。在本發明之醫藥組合物與方法中，活性成份典型上係與適當載劑物質混合投予，該載劑係適當地針對所意欲之投藥形式作選擇，意即口服片劑、膠囊(無論是固體充填、半固體充填或液體充填)、供賦形用之粉末、

口服凝膠、酏劑、可分散顆粒、糖漿、懸浮液等，並與習用醫藥實務一致。例如，對於呈片劑或膠囊形式供口服投藥而言，可將活性藥物成份與任何口服無毒性藥學上可接受之惰性載劑合併，譬如乳糖、澱粉、蔗糖、纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、滑石、甘露醇、乙醇(液體形式)等。固體形式製劑包括粉末、片劑、可分散顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。粉末與片劑可包含約5至約95百分比之本發明組合物。片劑、粉末、扁囊劑及膠囊可作為適於口服投藥之固體劑型使用。

再者，當想要或需要時，適當黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑，亦可被摻入混合物中。適當黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖類、玉米增甜劑，天然與合成膠質，譬如阿拉伯膠、海藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇及蠟類。其中可被指出供使用於此等劑型之潤滑劑為硼酸、苯甲酸鈉、醋酸鈉、氯化鈉等。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓜爾膠等。增甜與矯味劑及防腐劑，在適當情況下亦可加入。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳化液，且可包括水或水-丙二醇溶液，供非經腸注射用。

液體形式製劑亦可包括供鼻內投藥之溶液。

適用於吸入之氣溶膠製劑可包括溶液及呈粉末形式之固體，其可併用藥學上可接受之載劑，譬如惰性壓縮氣體。

亦包括固體形式製劑，其係意欲在使用之前不久被轉化成液體形式製劑，無論是供口服或非經腸投藥。此種液體

形式包括溶液、懸浮液及乳化液。

關於製備栓劑，係首先使低熔點蠟熔解，譬如脂肪酸甘油酯或可可豆脂之混合物，並使活性成份均勻地分散於其中，譬如藉由攪拌。然後，將熔融態均勻混合物倒入合宜大小之模具中，使其冷卻及藉以固化。

本發明之2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物亦可以經皮方式傳輸。經皮組合物可採取乳膏、洗劑、氣溶膠及/或乳化液之形式，並可被包含在基質或儲器型之經皮貼藥中，如同此項技藝中習用於此項目的者。

此外，本發明組合物可被調配在持續釋出形式中，以提供任一種或多種組份或活性成份之速率受控釋出，以使治療作用達最佳化，意即消炎活性等。供持續釋出之適當劑型包括層合片劑，其含有不同崩解速率層，或受控釋出聚合體基質，以活性成份浸漬，且被製成片劑形式或含有此種經浸漬或包覆多孔性聚合體基質之膠囊。

於一項具體實施例中，該一或多種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物係以口服方式投藥。

於另一項具體實施例中，該一或多種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物係以靜脈內方式投藥。

於另一項具體實施例中，該一或多種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物係以局部方式投藥。

於又另一項具體實施例中，該一或多種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物係以舌下方式投藥。

於一項具體實施例中，包含至少一種2,3-經取代之氮雜吲

哚衍生物之醫藥製劑係呈單位劑型。在此種形式中，製劑係被再分成單位劑量，含有適當量之活性成份，例如達成所要目的之有效量。

組合物可個別根據習用混合、粒化或塗覆方法製備，且本發明組合物可於一項具體實施例中含有約0.1%至約99%重量或體積比之2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物。在不同具體實施例中，本發明組合物可於一項具體實施例中含有約1%至約70%，或約5%至約60%重量或體積比之2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物。

2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物在製劑之單位劑量中之量可自約0.1毫克至約2000毫克改變或調整。在不同具體實施例中，該量為約1毫克至約2000毫克，100毫克至約200毫克，500毫克至約2000毫克，100毫克至約1000毫克，及1毫克至約500毫克。

為方便起見，若需要則可將總日服劑量區分，並在一天期間分次投予。於一項具體實施例中，日服劑量係以一份投藥。於另一項具體實施例中，總日服劑量係以兩份分離劑量投藥，歷經24小時期間。於另一項具體實施例中，總日服劑量係以三份分離劑量投藥，歷經24小時期間。於又另一項具體實施例中，總日服劑量係以四份分離劑量投藥，歷經24小時期間。

2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之投藥量與頻率係根據負責臨床師之判斷作調整，考慮到一些因素，譬如病患之年齡、症狀及大小，以及被治療病徵之嚴重性。一般而言，

2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之總日服劑量範圍係涵蓋每天約0.1至約2000毫克，惟變異係必須依療法之標的、病患及投藥途徑而發生。於一項具體實施例中，劑量為約1至約200毫克/天，以單一劑量或以2-4個分離劑量投予。於另一項具體實施例中，劑量為約10至約2000毫克/天，以單一劑量或以2-4個分離劑量投予。於另一項具體實施例中，劑量為約100至約2000毫克/天，以單一劑量或以2-4個分離劑量投予。於又另一項具體實施例中，劑量為約500至約2000毫克/天，以單一劑量或以2-4個分離劑量投予。

本發明之組合物可進一步包含一或多種其他治療劑，選自上文所列示者。因此，於一項具體實施例中，本發明係提供組合物，其包含：(i)至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物；(ii)一或多種不為2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之其他治療劑；及(iii)藥學上可接受之載劑，其中組合物中之量係一起有效治療病毒感染或病毒相關病症。

套件

於一方面，本發明係提供一種套件，其包含治療上有效量之至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物，或該化合物之藥學上可接受鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，及藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑。

於另一方面，本發明係提供一種套件，其包含至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物或該化合物之藥學上可接受鹽、溶劑合物、酯或前體藥物之量，及上文列示之至少一

種其他治療劑之量，其中該兩種或多種成份之量會造成所要之治療作用。

本發明並非受限於實例中所揭示之特殊具體實施例，其係意欲作為本發明數方面之說明，而於功能上相當之任何具體實施例係在本發明之範圍內。事實上，本發明之各種修正，除了本文中所示與所述者以外，係為熟諳此藝者所明瞭，且係意欲落在隨文所附請求項之範圍內。

許多參考資料已於本文中被引用，其全部揭示內容均併於本文供參考。

五、中文發明摘要：

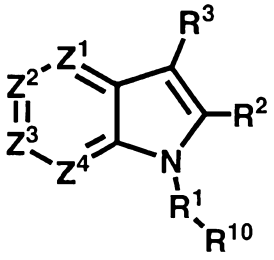
本發明係關於2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物，包含至少一種2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物之組合物，及使用該2,3-經取代之氮雜吲哚衍生物以在病患中治療或預防病毒感染或病毒相關病症之方法。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to 2,3-Substituted Azaindole Derivatives, compositions comprising at least one 2,3-Substituted Azaindole Derivatives, and methods of using the 2,3-Substituted Azaindole Derivatives for treating or preventing a viral infection or a virus-related disorder in a patient.

十、申請專利範圍：

1. 一種具有下式之化合物：



(I)

或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中：

Z^1 為 -N- 、 -N(O)- 或 -C(R^4)-；

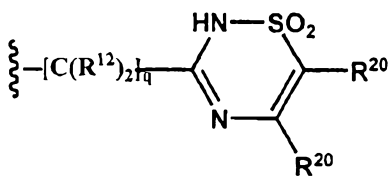
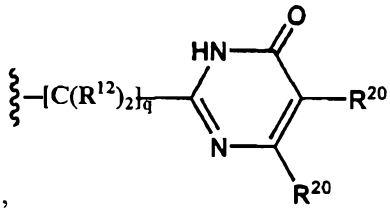
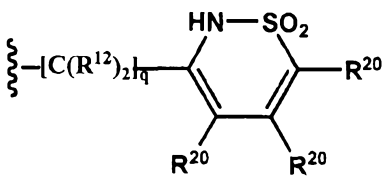
Z^2 為 -N- 、 -N(O)- 或 -C(R^5)-；

Z^3 為 -N- 、 -N(O)- 或 -C(R^6)-；

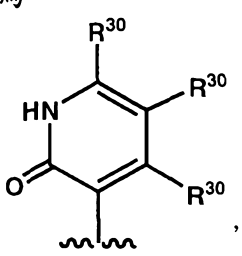
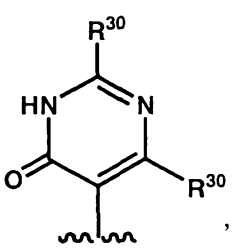
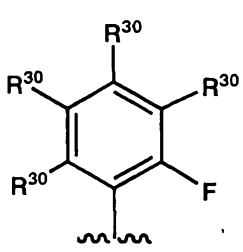
Z^4 為 -N- 、 -N(O)- 或 -C(R^7)- ，以致 Z^1, Z^2 、 Z^3 及 Z^4 之至少一個為 -N- 或 -N(O)-；

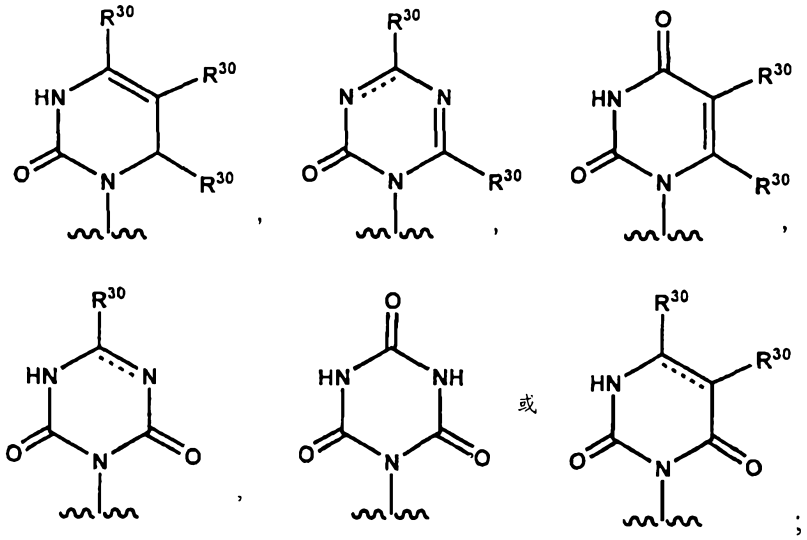
R^1 為鍵結、 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ 或 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$；

R^2 為 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SOR^{11}$、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2N(R^{11})_2$ ，


,

或

；

R^3 為：


,

,

,



R^4、R^5、R^6及R^7各獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)OR^9$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHC(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NR^8C(O)N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2R^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$S(O)_pR^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$SO_2N(R^9)_2$或-$SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$；

R^8之各存在處係獨立為H、烷基、烯基、炔基、-$[C(R^{12})_2]_q$-芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、鹵烷基或羥烷基；

R^9之各存在處係獨立為H、烷基、烯基、炔基、-$[C(R^{12})_2]_q$-芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、鹵烷基或羥烷基；

R^{10}為H、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳

基、雜芳基，其中環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基可視情況且獨立被至高4個取代基取代，取代基各獨立選自H、烷基、烯基、炔基、芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)OR^9$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHC(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NR^8C(O)N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2R^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$S(O)_pR^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$SO_2N(R^9)_2$及-$SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$，以致當R^1為鍵結時，R^{10}不為H；

R^{11}之各存在處係獨立為烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、鹵烷基、羥基或羥烷基，其中環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基可視情況且獨立被至高4個取代基取代，取代基各獨立選自-H、烷基、烯基、炔基、芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)OR^9$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHC(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NR^8C(O)N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2$烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2$環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2$芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-$SO_2N(R^9)_2$及-$SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$；

R^{12}之各存在處係獨立為H、鹵基、-$N(R^9)_2$、-OR^9、烷基、

環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基可視情況且獨立被至高4個取代基取代，取代基各獨立選自烷基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、羥基、-CN、-C(O)烷基、-C(O)O烷基、-C(O)NH烷基、-C(O)N(烷基)$_2$、-O-烷基、-NH$_2$、-NH(烷基)、-N(烷基)$_2$、-NHC(O)烷基、-NHSO$_2$烷基、-SO$_2$烷基或-SO$_2$NH-烷基，或兩個R^{12}基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成環烷基、雜環烷基或C=O基團；

R^{20}之各存在處係獨立為烷基、芳基、環烷基、雜環烷基或雜芳基，或兩個R^{20}基團和彼等所連接之碳原子接合而形成環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，其中環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基可被至高4個基團取代，取代基各獨立選自烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-環烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-環烯基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜環烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜環烯基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-鹵烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-羥烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)R^8、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)OR^9、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)N(R^9)$_2$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-OR^9、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-N(R^9)$_2$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NHC(O)R^8、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NR^{8}C(O)N(R^9)$_2$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NHSO$_2$$R^{11}$、-[C($R^{12}$)$_2$]$_q$-S(O)$_p$$R^{11}$、-[C($R^{12}$)$_2$]$_q$-SO$_2$N($R^9$)$_2$及-SO$_2$N($R^9$)C(O)N($R^9$)$_2$；

R^{30}之各存在處係獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-環烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-環烯基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜環烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜環烯基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜芳基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-鹵烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-羥烷基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)R^8、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)OR^9、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)N(R^9)$_2$

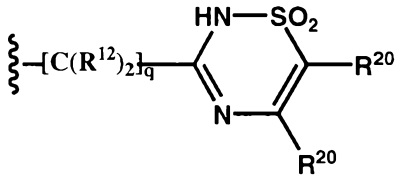
、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-OR^9、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-N(R^9)$_2$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NHC(O)R^8、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NR^8C(O)N(R^9)$_2$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NHS$O_2$$R^{11}$、-[C($R^{12}$)$_2$]$_q$-S(O)$_p$$R^{11}$、-[C($R^{12}$)$_2$]$_q$-S$O_2$N($R^9$)$_2$或-S$O_2$N($R^9$)C(O)N($R^9$)$_2$，或兩個相鄰$R^{30}$基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成-3-至7-員環，選自芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基；

p之各存在處係獨立為0、1或2；

q之各存在處係獨立為範圍從0至4之整數；且

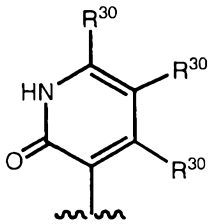
r之各存在處係獨立為範圍從1至4之整數。

2. 如請求項1之化合物，其中R^2為-C(O)N(R^9)SOR^{11}、-C(O)N(R^9)S$O_2$$R^{11}$、-C(O)N($R^9$)S$O_2$N($R^{11}$)$_2$，或



其中R^9為H、烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，且兩個R^{20}基團係接合而形成芳基環。

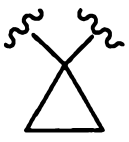
3. 如請求項2之化合物，其中R^3為：



。

4. 如請求項2之化合物，其中R^1為-[C(R^{12})$_2$]$_r$-。

5. 如請求項2之化合物，其中R^1為-CH_2-、-CH_2CH_2-、-CH(CH_3)-



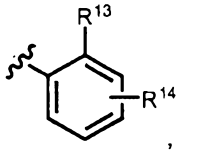
或。

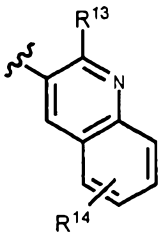
6. 如請求項2之化合物，其中Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；且R^4與R^7各獨立為H、烷基、鹵基

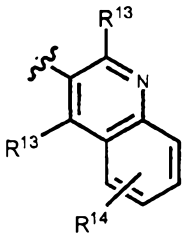
或羥基，R^5為H、烷基、-O-烷基、-O-鹵烷基、環烷基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NH_2$或-CN，且R^6為H、烷基、-O-烷基、-O-鹵烷基、環烷基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NH_2$或-CN。

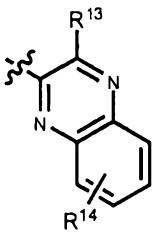
7. 如請求項2之化合物，其中R^{10}為芳基或雜芳基。

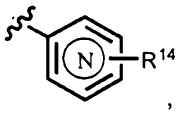
8. 如請求項2之化合物，其中R^{10}為：



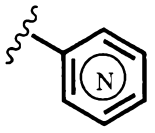
，


，


，


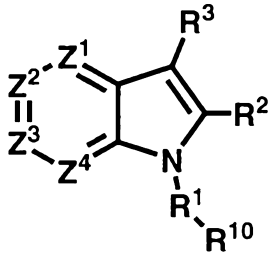
或


，

其中R^{13}為H、F、Br或Cl；R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-O-鹵烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基；且  表示吡啶基，其中環氮原子可在五個未經取代環原子位置之任一個上。

9. 如請求項8之化合物，其中R^4與R^7各獨立為H、鹵基或羥基；R^5為H、烷基、-O-烷基、-O-鹵烷基、環烷基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NH_2$或-CN；且R^6為H、烷基、-O-烷基、-O-鹵烷基、環烷基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、$-NH_2$或-CN。

10. 如請求項1之化合物，其具有下式：



(Ia)

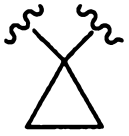
或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中：

Z^1 為 -N- 、 -N(O)- 或 $-C(R^4)-$ ；

Z^2 為 -N- 、 -N(O)- 或 $-C(R^5)-$ ；

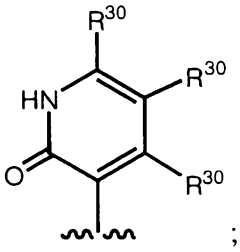
Z^3 為 -N- 、 -N(O)- 或 $-C(R^6)-$ ；

Z^4 為 -N- 、 -N(O)- 或 $-C(R^7)-$ ，以致 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 之一為 -N- 或 -N(O)- ，而其他不為 -N- 或 -N(O)- ；

R^1 為 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或  ；

R^2 為 $-C(O)N(R^9)SOR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 或 $-C(O)N(R^9)SO_2-N(R^{11})_2$ ；

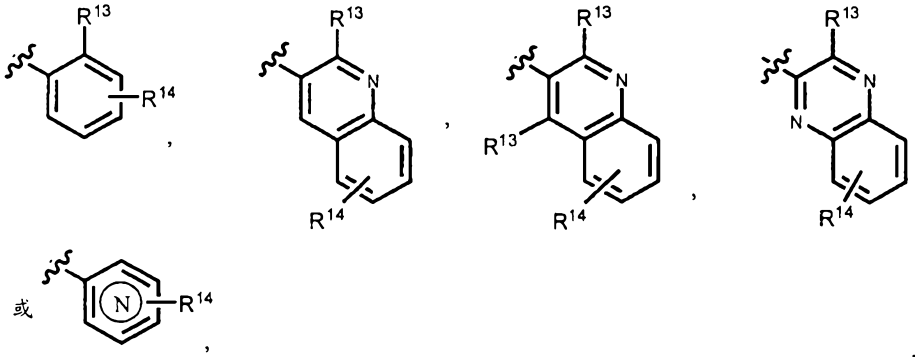
R^3 為 ：



；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立為 H 、烷基 、 -環烷基 、 -雜環烷基 、 鹵烷基 、 鹵基 、 羥基 、 -O烷基 、 -O鹵烷基 $-NH_2$ 、 -NH-烷基或 $-N(烷基)_2$ ；

R^{10} 為 ：



以致當R^1為鍵結時，R^{10}不為H；

R^{11}之各存在處係獨立為烷基、芳基、環烷基、鹵烷基、雜芳基、雜環烷基或羥烷基；

R^{12}之各存在處係獨立為H、鹵基、-N(烷基)$_2$、-OH、-O-烷基、烷基、環烷基或雜環烷基，或兩個R^{12}基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成環烷基、雜環烷基或C=O基團；

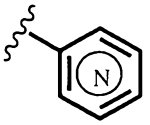
R^{13}為H、F、Br或Cl；

R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-O-鹵烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-烷基、-CH_2NH_2、-CH_2OH、-SO_2NH_2、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基；

R^{30}之各存在處係獨立為H、鹵基、-N(烷基)$_2$、-OH、-O-烷基、-O-鹵烷基、烷基、環烷基或雜環烷基，或兩個相鄰R^{30}基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成-3-至7-員環，選自芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基；

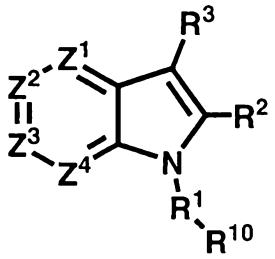
q之各存在處係獨立為範圍從0至4之整數；

r之各存在處係獨立為範圍從1至4之整數；且



表示吡啶基，其中環氮原子可在五個未經取代環原子位置之任一個上。

11. 一種具有下式之化合物：



(II)

或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中：

Z^1為-N-、-N(O)-或$-C(R^4)-$；

Z^2為-N-、-N(O)-或$-C(R^5)-$；

Z^3為-N-、-N(O)-或$-C(R^6)-$；

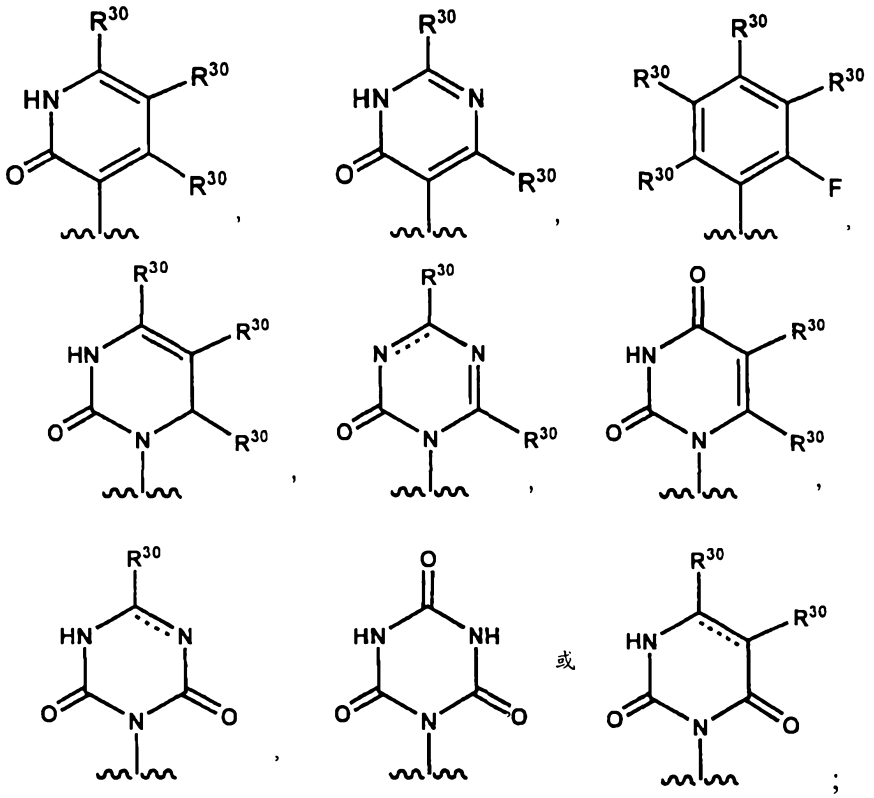
Z^4為-N-、-N(O)-或$-C(R^7)-$，以致Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之至少一個為-N-或-N(O)-；

R^1為鍵結、$-[C(R^{12})_2]_r-$、$-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$、$-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$、$-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$、$-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$或$-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$；

R^2為$-C(O)R^9$、$-C(O)OR^9$、$-C(O)OCH_2OR^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$、-烷基、$-[C(R^{12})_2]_q-$芳基、$-[C(R^{12})_2]_q-$環烷基、$-[C(R^{12})_2]_q-$環烯基、$-[C(R^{12})_2]_q-$雜環烷基、$-[C(R^{12})_2]_q-$雜芳基或$-[C(R^{12})_2]_q-$雜環烯基，其中芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基或雜芳基可視情況被至高4個取代基取代，取代基為相同或不同，且

係選自烷基、烯基、炔基、芳基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-環烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-環烯基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜環烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜環烯基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜芳基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-鹵烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-羥烷基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)R^8、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)OR^9、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)N(R^9)$_2$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-OR^9、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-N(R^9)$_2$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NHC(O)R^8、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NR^8C(O)-N(R^9)$_2$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-NHSO_2R^{11}、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-S(O)$_p R^{11}$、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-SO_2N(R^9)$_2$及-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)$_2$；

R^3為：



；

R^4、R^5、R^6及R^7各獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-環烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-環烯基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜環烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜環烯基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-雜芳基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-鹵烷基、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-羥烷基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)R^8、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)OR^9、-[C(R^{12})$_2$]$_q$-C(O)N(R^9)$_2$

、-$[C(R^{12})_2]_q$-OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHC(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NR^8C(O)N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2R^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$S(O)_pR^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$SO_2N(R^9)_2$或-$SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$；

R^8之各存在處係獨立為H、烷基、烯基、炔基、-$[C(R^{12})_2]_q$-芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、鹵烷基或羥烷基；

R^9之各存在處係獨立為H、烷基、烯基、炔基、-$[C(R^{12})_2]_q$-芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、鹵烷基或羥烷基；

R^{10}為H、環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基、雜芳基，其中環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基可視情況且獨立被至高4個取代基取代，取代基各獨立選自H、烷基、烯基、炔基、芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、-$[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、-$[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、-$[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、鹵基、羥基、-OR^9、-CN、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)OR^9$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$C(O)N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-OR^9、-$[C(R^{12})_2]_q$-$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHC(O)R^8$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NR^8C(O)$-$N(R^9)_2$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$NHSO_2R^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$S(O)_pR^{11}$、-$[C(R^{12})_2]_q$-$SO_2N(R^9)_2$及-$SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$，以致當R^1為鍵結時，R^{10}不為H；

R^{11}之各存在處係獨立為烷基、芳基、環烷基、環烯基、

雜環烷基、雜環烯基、雜芳基、鹵烷基、羥基或羥烷基，其中環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基、芳基或雜芳基可視情況且獨立被至高4個取代基取代，取代基各獨立選自-H、烷基、烯基、炔基、芳基、$-[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、$-[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、$-[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、$-[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、$-[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、$-[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、$-[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、鹵基、羥基、$-OR^9$、-CN、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$、$-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$、$-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$、$-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$、$-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$、$-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2$烷基、$-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2$環烷基、$-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2$芳基、$-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$及$-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$；

R^{12}之各存在處係獨立為H、鹵基、$-N(R^9)_2$、$-OR^9$、烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基可視情況且獨立被至高4個取代基取代，取代基各獨立選自烷基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、羥基、-CN、-C(O)烷基、-C(O)O烷基、-C(O)NH烷基、$-C(O)N(烷基)_2$、-O-烷基、$-NH_2$、-NH(烷基)、$-N(烷基)_2$、-NHC(O)烷基、$-NHSO_2$烷基、$-SO_2$烷基或$-SO_2NH$-烷基，或兩個R^{12}基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成環烷基、雜環烷基或C=O基團；

R^{20}之各存在處係獨立為烷基、芳基、環烷基、雜環烷基或雜芳基，或兩個R^{20}基團和彼等所連接之碳原子接合而形成環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，其中環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基可被至高4個基團取代，取代基

各獨立選自烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、$-OR^9$、-CN、$-[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、$-[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、$-[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、$-[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、$-[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、$-[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$、$-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$、$-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$、$-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$、$-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$、$-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$、$-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$、$-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$及$-SO_2N(R^9)C(O)-N(R^9)_2$；

R^{30}之各存在處係獨立為H、烷基、烯基、炔基、芳基、$-[C(R^{12})_2]_q$-環烷基、$-[C(R^{12})_2]_q$-環烯基、$-[C(R^{12})_2]_q$-雜環烷基、$-[C(R^{12})_2]_q$-雜環烯基、$-[C(R^{12})_2]_q$-雜芳基、$-[C(R^{12})_2]_q$-鹵烷基、$-[C(R^{12})_2]_q$-羥烷基、鹵基、羥基、$-OR^9$、-CN、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$、$-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$、$-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$、$-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$、$-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$、$-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$、$-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$、$-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$、$-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$或$-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$，或兩個相鄰$R^{30}$基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成-3-至7-員環，選自芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基；

p之各存在處係獨立為0、1或2；

q之各存在處係獨立為範圍從0至4之整數；且

r之各存在處係獨立為範圍從1至4之整數。

12. 如請求項11之化合物，其中R^2為$-C(O)OR^9$或$-C(O)N(R^9)_2$，其中R^9為H、烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基。

13. 如請求項12之化合物，其中R^{30}之各存在處係獨立為H、鹵

基、-N(烷基)$_2$、-OH、-O-烷基、-O-鹵烷基、烷基、環烷基或雜環烷基，或兩個相鄰R^{30}基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基。

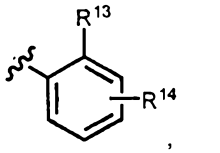
14. 如請求項12之化合物，其中R^1為-[C(R^{12})$_2$]$_r$-。

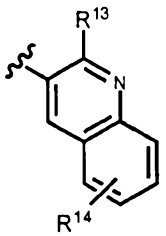
15. 如請求項12之化合物，其中R^1為-CH_2-、-CH_2CH_2-、-CH(CH_3)-或  。

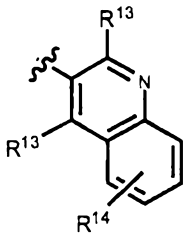
16. 如請求項12之化合物，其中Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-，而其他不為-N-或-N(O)-；且R^4與R^7各獨立為H、烷基、鹵基或羥基，R^5為H、烷基、-O-烷基、-O-鹵烷基、環烷基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-NH_2或-CN，且R^6為H、烷基、-O-烷基、-O-鹵烷基、環烷基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-NH_2或-CN。

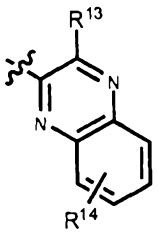
17. 如請求項11之化合物，其中R^{10}為芳基或雜芳基。

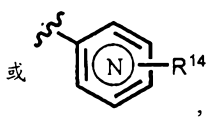
18. 如請求項17之化合物，其中R^{10}為：



，


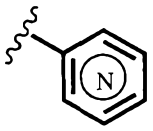
，


，


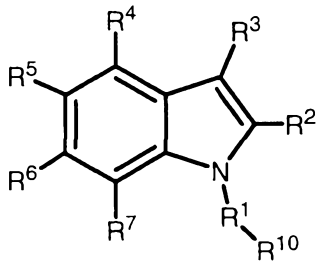
或


，

其中R^{13}為H、F、Br或Cl，R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-O-鹵烷基、-$NHSO_2$-烷基、-NO_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、-NH_2、-SO_2烷基、-SO_2NH烷基、-S-

烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基，且  表示吡啶基，其中環氮原子可在五個未經取代環原子位置之任一個上。

19. 如請求項11之化合物，其具有下式：



(IIa)

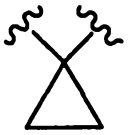
或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中：

Z^1為-N-、-N(O)-或$-C(R^4)-$；

Z^2為-N-、-N(O)-或$-C(R^5)-$；

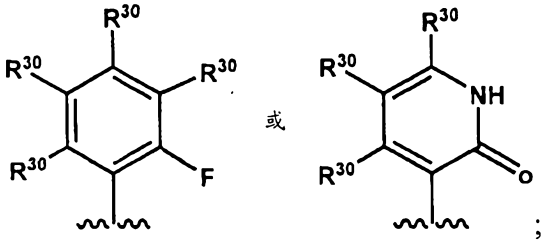
Z^3為-N-、-N(O)-或$-C(R^6)-$；

Z^4為-N-、-N(O)-或$-C(R^7)-$，以致Z^1、Z^2、Z^3及Z^4之一為-N-或-N(O)-，而其他不為-N-或-N(O)-；

R^1為$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH(CH_3)-$或  ；

R^2為$-C(O)OR^9$或$-C(O)N(R^9)_2$，其中R^9為H、烷基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基；

R^3為：



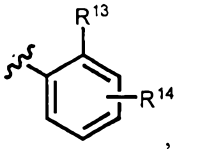
；

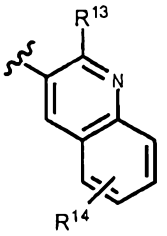
R^4、R^5、R^6及R^7各獨立為H、烷基、環烷基、雜環烷基、

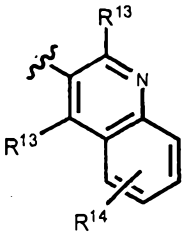
鹵烷基、鹵基、羥基、-OH、-O-烷基、-O-鹵烷基、$-NH_2$、-NH-烷基或-N(烷基)$_2$；

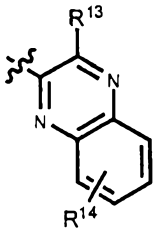
R^9之各存在處係獨立為H、烷基、環烷基、雜環烷基、鹵烷基或羥烷基；

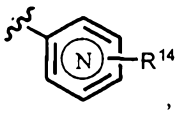
R^{10}為：



，


，


，


或


，

以致當R^1為鍵結時，R^{10}不為H；

R^{11}之各存在處係獨立為烷基、芳基、環烷基、鹵烷基、雜芳基、雜環烷基或羥烷基；

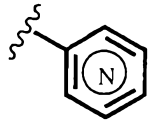
R^{13}為H、F、Br或Cl；

R^{14}表示至高4個選用及其他取代基，各獨立選自烷基、環烷基、CF_3、-CN、鹵基、-O-烷基、-O-鹵烷基、$-NHSO_2$-烷基、$-NO_2$、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH-烷基、-C(O)OH、羥基、$-NH_2$、$-SO_2$烷基、$-SO_2NH$烷基、-S-烷基、$-CH_2NH_2$、$-CH_2OH$、$-SO_2NH_2$、-NHC(O)-烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-雜環烷基及雜芳基；

R^{30}之各存在處係獨立為H、鹵基、-N(烷基)$_2$、-OH、-O-烷基、-O-鹵烷基、烷基、環烷基或雜環烷基，或兩個相鄰R^{30}基團和彼等所連接之碳原子一起接合而形成芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基；

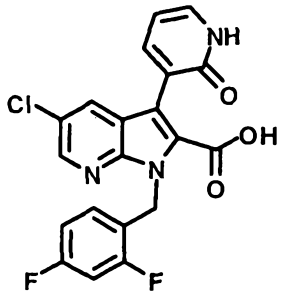
q之各存在處係獨立為範圍從0至4之整數；

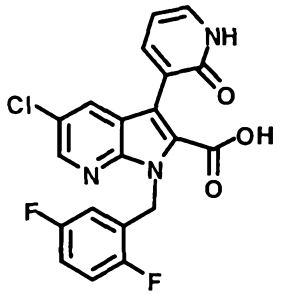
r之各存在處係獨立為範圍從1至4之整數；且

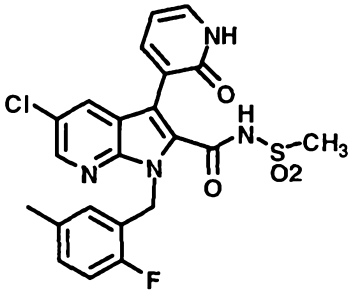


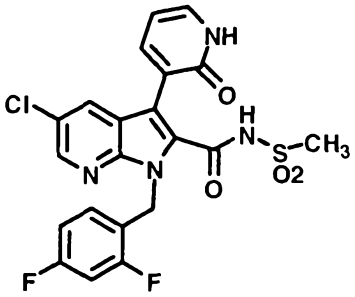
表示吡啶基，其中環氮原子可在五個未經取代環原子位置之任一個上。

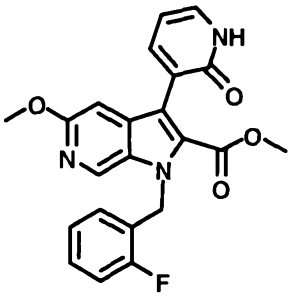
20. 一種具有以下結構之化合物：

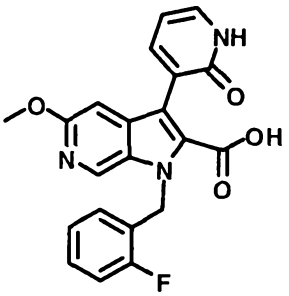


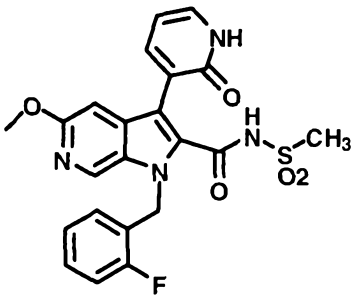


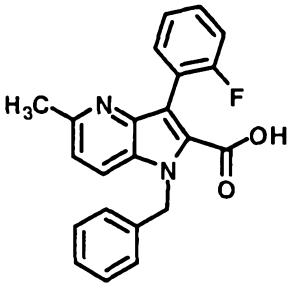


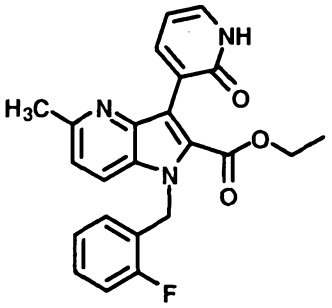


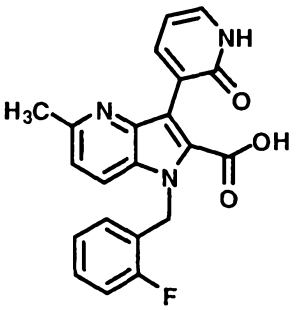


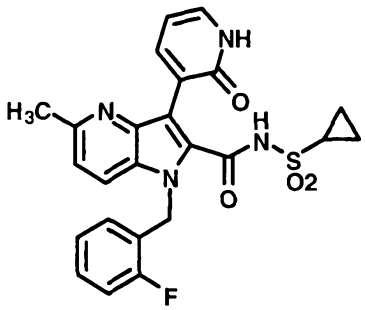


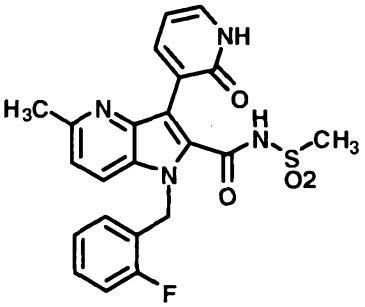


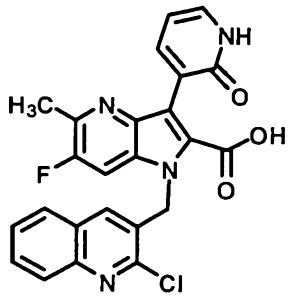
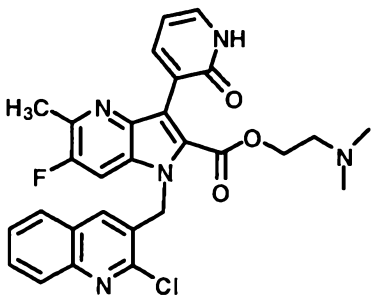
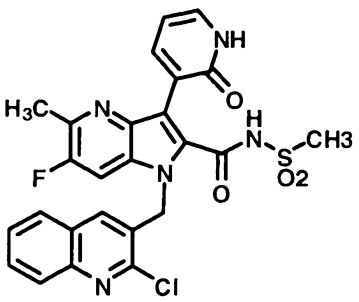
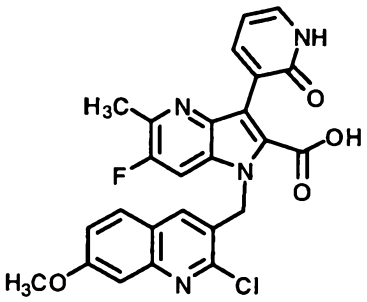
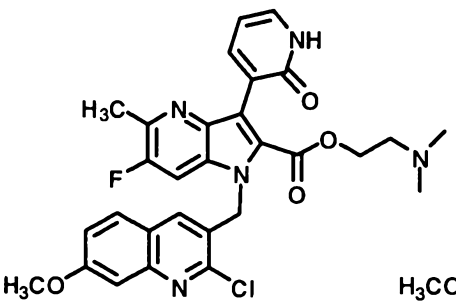
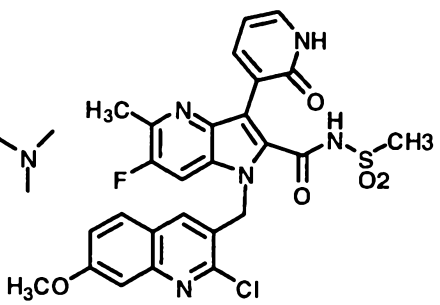
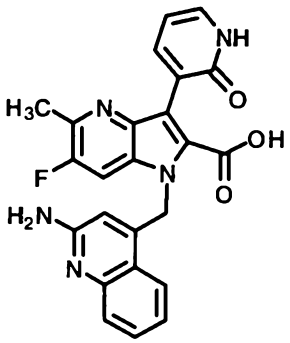
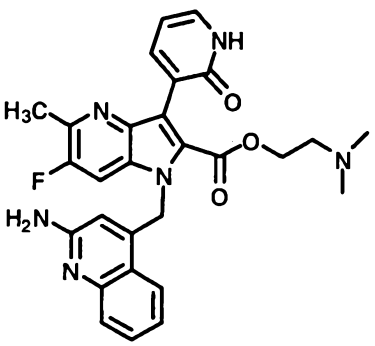
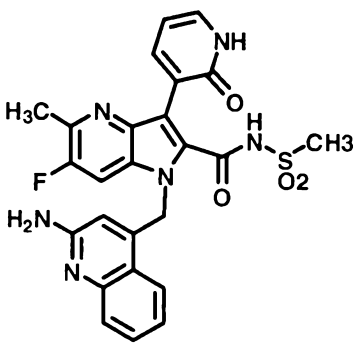
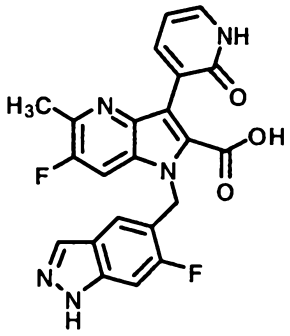
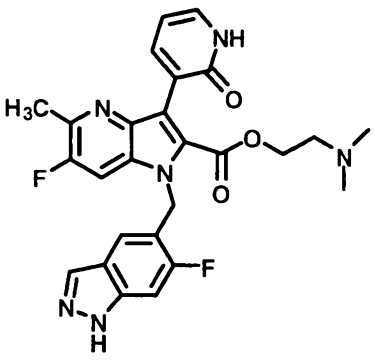
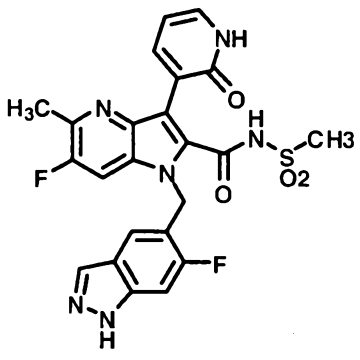


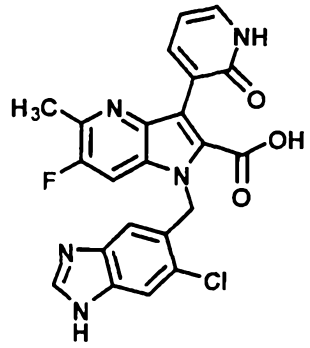
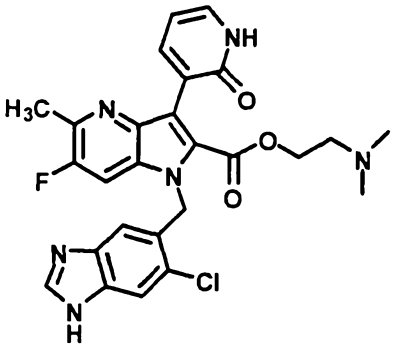
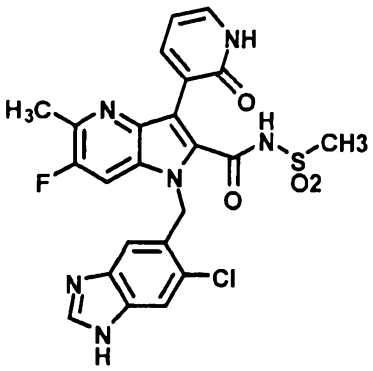
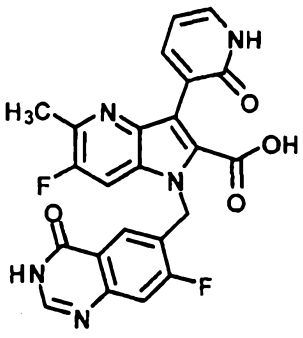
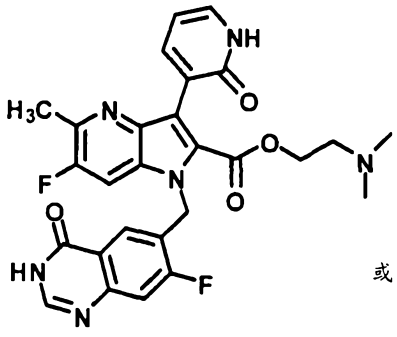
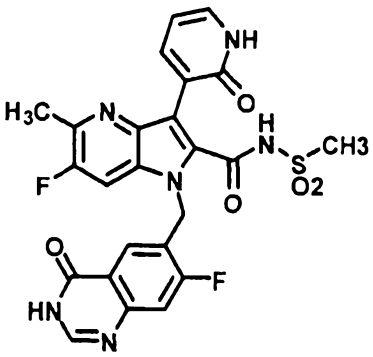













或


或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物。

21. 一種組合物，其包含至少一種如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，及至少一種藥學上可接受之載劑。

22. 一種組合物，其包含至少一種如請求項11之化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，及至少一種藥學上可接受之載劑。

23. 一種如請求項1之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在病患中治療病毒感染。

24. 一種如請求項11之至少一種化合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在病患中治療病毒感染。

25. 如請求項23之用途，其中藥劑係併用至少一種其他抗病毒

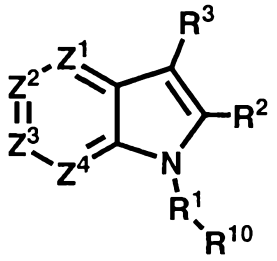
劑，其中該其他藥劑係選自HCV聚合酶抑制劑、干擾素、病毒複製抑制劑、反有意義劑、治療疫苗、病毒蛋白酶抑制劑、病毒粒子生產抑制劑、抗體療法(單株或多株)及任何可用於治療RNA依賴性聚合酶相關病症之藥劑。

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：



(I)