



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201100404 A1

(43) 公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 01 日

-
- (21) 申請案號：099115720 (22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 17 日
- (51) Int. Cl. : C07D405/14 (2006.01) C07D405/10 (2006.01)
A61K31/4725 (2006.01) A61K31/443 (2006.01)
A61K31/4433 (2006.01) A61K31/497 (2006.01)
A61K31/501 (2006.01) A61P31/14 (2006.01)
- (30) 優先權：2009/05/20 美國 61/179,857
- (71) 申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士
- (72) 發明人：秦 亞柏特 CHIN, ELBERT (US)；李 吉米 LI, JIM (US)；劉 艾佛烈 蘇 丁
LUI, ALFRED SUI-TING (US)；泰拉瑪斯 法蘭西斯可 艾維爾 TALAMAS,
FRANCISCO XAVIER (US)
- (74) 代理人：陳長文
- 申請實體審查：有 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 97 頁
-

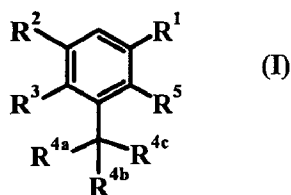
(54) 名稱

雜環抗病毒化合物

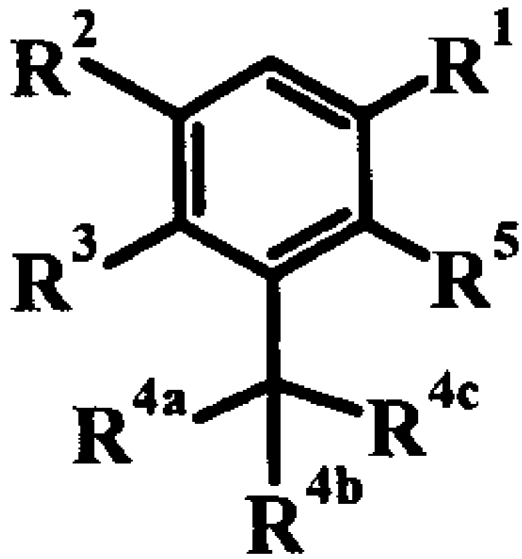
HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS

(57) 摘要

本發明係關於式 I 化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 係如本文所定義，該等化合物係 C 型肝炎病毒 NS5b 聚合酶抑制劑。本發明亦揭示用於治療 HCV 感染及抑制 HCV 複製之組合物及方法。

**(I)**



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201100404 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099115720

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07D405/14 (2006.01)

C07D405/10 (2006.01)

A61K31/4725(2006.01)

A61K31/443 (2006.01)

A61K31/4433(2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/20 美國

61/179,857

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

(72)發明人：秦 亞柏特 CHIN, ELBERT (US)；李 吉米 LI, JIM (US)；劉 艾佛烈 蘇 丁
LUI, ALFRED SUI-TING (US)；泰拉瑪斯 法蘭西斯可 艾維爾 TALAMAS,
FRANCISCO XAVIER (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 97 頁

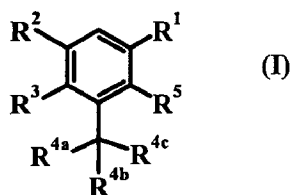
(54)名稱

雜環抗病毒化合物

HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於式 I 化合物，



其中 R¹、R²、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c} 係如本文所定義，該等化合物係 C 型肝炎病毒 NS5b 聚合酶抑制劑。本發明亦揭示用於治療 HCV 感染及抑制 HCV 複製之組合物及方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供式I非核苷化合物及其某些衍生物，其係RNA依賴性RNA病毒聚合酶之抑制劑。該等化合物可用於治療RNA依賴性RNA病毒感染。其尤其可用作C型肝炎病毒(HCV)NS5B聚合酶之抑制劑，用作HCV複製之抑制劑，且用於治療C型肝炎感染。

【先前技術】

C型肝炎病毒係全球慢性肝病之主要原因(Boyer, N.等人, *J. Hepatol.* 2000 32:98-112)。感染HCV之患者具有發生肝硬化及併發肝細胞癌之危險，且因此HCV係肝臟移植之主要指徵。

人們已將HCV分類為病毒家族黃病毒科(*Flaviviridae*)之成員，該病毒科包括黃病毒屬(*flavivirus*)、瘟病毒屬(*pestivirus*)及肝炎病毒屬(*hepacivirus*)，肝炎病毒屬包括C型肝炎病毒(Rice, C. M., *Flaviviridae: The viruses and their replication.*: Fields Virology, 編輯: B. N. Fields、D. M. Knipe及P. M. Howley, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa., 第30章, 931-959, 1996)。HCV係含有大約9.4 kb之有義單鏈RNA基因組的包膜病毒。病毒基因組由高度保守之5'非轉譯區(UTR)、編碼大約3011個胺基酸之聚蛋白前體的長開放讀碼框及短3' UTR組成。

HCV之遺傳分析已鑒定出六種主要的基因型，其DNA序列差異超過30%。已辨別30種以上的亞型。在美國，大約

70%的受感染個體患有1a及1b型感染。1b型係亞洲最普遍的亞型(X. Fornis及J. Bukh, *Clinics in Liver Disease* 1999 3:693-716; J. Bukh等人, *Semin. Liv. Dis.* 1995 15:41-63)。不幸的是, 與2型或3型基因型相比, 1型感染對治療的抗性更強(N. N. Zein, *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000 13:223-235)。

病毒結構蛋白包括核殼核心蛋白(C)及兩種包膜糖蛋白E1及E2。HCV亦編碼兩種蛋白酶, 即由NS2-NS3區編碼之鋅依賴性金屬蛋白酶及在NS3區中編碼之絲胺酸蛋白酶。將前體聚蛋白之特定區域裂解為成熟肽需要該等蛋白酶。非結構蛋白5中羧基端的一半(NS5B)含有RNA依賴性RNA聚合酶。其餘非結構蛋白NS4A及NS4B之功能及NS5A(非結構蛋白5中胺基端的一半)之功能仍未可知。人們相信RNA複製涉及HCV RNA基因組編碼的大多數非結構蛋白。

當前, 僅有限數量的獲批療法可用於治療HCV感染。用於治療HCV感染及抑制HCV NS5B聚合酶活性的新穎治療方法及現有療法綜述於以下文獻中: R. G. Gish, *Sem. Liver. Dis.*, 1999 19:5; Di Besceglie, A. M.及Bacon, B. R., *Scientific American*, October: 1999 80-85; G. Lake-Bakaar, Current and Future Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Liver Disease, *Curr. Drug Targ. Infect Dis.* 2003 3(3):247-253; P. Hoffmann等人, Recent patent on experimental therapy for hepatitis C virus infection (1999-2002), *Exp.*

Opin. Ther. Patents **2003** 13(11):1707-1723 ; M. P. Walker 等人, Promising Candidates for the treatment of chronic hepatitis C, *Exp. Opin. Investing. Drugs* **2003** 12(8):1269-1280 ; S.-L. Tan 等人, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.* **2002** 1:867-881 ; J. Z. Wu及Z. Hong, Targeting NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase for Anti-HCV Chemotherapy, *Curr. Drug Targ.-Infect. Dis.* **2003** 3(3):207-219。

利巴韋林(Ribavirin)(1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-羥基甲基-四氫-呋喃-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸鹽胺；Virazole®)係合成的非干擾素誘導型廣譜抗病毒核苷類似物。利巴韋林具有抵抗若干DNA及RNA病毒(包括黃病毒科)之活體外活性(Gary L. Davis. *Gastroenterology* **2000** 118:S104-S114)。儘管在在單一療法中，利巴韋林可將40%患者之血清胺基轉移酶含量降至正常，但其不會降低HCV-RNA之血清含量。利巴韋林亦表現出顯著毒性且已知可誘發貧血。韋拉嘧啶(Viramidine)係由腺苷去胺酶在肝細胞中轉化為利巴韋林的利巴韋林前藥(J. Z. Wu, *Antivir. Chem. Chemother.* **2006** 17(1):33-9)。

干擾素(IFN)用於慢性肝炎治療已近10年。IFN係免疫細胞因應病毒感染產生的糖蛋白。人們已識別出兩種不同類型的干擾素：1型包括若干干擾素 α 及一種干擾素 β ，2型包括干擾素 γ 。1型干擾素主要由受感染細胞產生且保護鄰近細胞免於再次感染。IFN抑制包括HCV在內的許多病毒之

病毒複製，且當用作C型肝炎感染之唯一治療時，IFN可將血清HCV-RNA抑制至不可檢測的程度。另外，IFN可使血清胺基轉移酶含量正常化。不幸的是，IFN之作用係暫時的。停止治療後復發率為70%且僅10-15%表現具有正常血清丙胺酸轉移酶含量的持續性病毒反應(Davis, Luke-Bakaar, 見上文)。

早期IFN療法之一個限制係蛋白質自血液之快速清除。用聚乙二醇(PEG)以化學方式獲得IFN可產生具有顯著改良的藥物動力學性質之蛋白質。PEGASYS®係干擾素 α -2a與40 kD具支鏈單甲氧基PEG之偶聯物且PEG-INTRON®係干擾素 α -2b與12 kD單甲氧基PEG之偶聯物(B. A. Luxon等人, *Clin. Therap.* 2002 24(9):1363-1383; A. Kozlowski及J. M. Harris, *J. Control. Release* 2001 72:217-224)。

當前，HCV與利巴韋林及干擾素 α 之組合療法係HCV之最佳療法。組合利巴韋林與PEG-IFN(見下文)可使患有1型HCV患者中之54-56%產生持續病毒反應(SVR)。對於2型及3型HCV患者產生SVR者接近80%(Walker, 見上文)。不幸的是，組合療法亦會產生具有臨床問題之副作用。抑鬱、流感樣症狀及皮膚反應與皮下IFN- α 相關，且溶血性貧血與利巴韋林之持續治療相關。

現已識別出多種作為抗-HCV治療劑用於藥物研發之潛在分子靶，包括(但不限於)NS2-NS3自身蛋白酶、NS3蛋白酶、NS3解旋酶及NS5B聚合酶。RNA依賴性RNA聚合酶對於單鏈有義RNA基因組之複製而言至關重要。該酶已引

起醫藥化學工作者的極大興趣。

核苷抑制劑可用作鏈終止劑或用作干擾核苷酸與聚合酶結合之競爭抑制劑。為發揮鏈終止劑之作用，核苷類似物必須由活體內細胞攝入並在活體內轉化為其三磷酸鹽形式以作為受質競爭聚合酶的核苷酸結合位點。該向三磷酸鹽之轉化通常係藉由對任一核苷賦予額外結構限制之細胞激酶來進行調介。此外，此對磷酸化之需求使得對核苷作為HCV複製抑制劑之直接評價只能用基於細胞之分析來實施(J. A. Martin等人，美國專利第6,846,810號；C. Pierra等人，*J. Med. Chem.* **2006** 49(22):6614-6620；J. W. Tomassini等人，*Antimicrob. Agents and Chemother.* **2005** 49(5):2050；J. L. Clark等人，*J. Med. Chem.* **2005** 48(17):2005)。

本發明化合物及其異構體形式及其醫藥上可接受之鹽當彼此組合及與其他生物活性劑組合使用時亦可用於治療活宿主之病毒感染、尤其C型肝炎感染及疾病，該等其他生物活性劑包括(但不限於)由以下組成之群：干擾素、聚乙二醇化干擾素、利巴韋林、蛋白酶抑制劑、聚合酶抑制劑、小干擾性RNA化合物、反義化合物、核苷酸類似物、核苷類似物、免疫球蛋白、免疫調節劑、肝保護劑、消炎劑、抗生素、抗病毒劑及抗感染化合物。此組合療法亦可包含同時或依序提供本發明化合物與其他醫藥劑或增效劑，該等其他醫藥劑或增效劑係(例如)利巴韋林及有關化合物、金剛烷胺及有關化合物、各種干擾素，例如干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 及諸如此類，以及干擾素之替代形

式，例如聚乙二醇化干擾素。另外，利巴韋林與干擾素之組合可作為額外組合療法與至少一種本發明化合物一同投與。

干擾素 α 以及干擾素 β 、 γ 、 τ 及 ω 之其他形式當前處於治療HCV的臨床研發中。舉例而言，InterMune之INFERGEN[®](複合干擾素(interferon alphacon-1))、Viragen之OMNIFERON[®](天然干擾素)、Human Genome Sciences之ALBUFERON[®]、Ares-Serono之REBIF[®](干擾素 β -1a)、BioMedicine之干擾素 ω 、Amarillo Biosciences之口服干擾素 α 及InterMune之干擾素 γ 、干擾素 τ 及干擾素 γ -1b正處於研發中。

HCV聚合酶抑制劑係藥物發現之另一目標且處於研發中之化合物包括R-1626、R-7128、IDX184/IDX102、PF-868554 (Pfizer)、VCH-759(ViroChem)、GS-9190(Gilead)、A-837093及A-848837(Abbot)、MK-3281(Merck)、GSK949614及GSK625433(Glaxo)、ANA598(Anadys)、VBY 708(ViroBay)。

亦已確定HCV NS3蛋白酶之抑制劑可潛在用於HCV治療。處於臨床試驗中之蛋白酶抑制劑包括VX-950(特拉匹韋(Telaprevir), Vertex)、SCH503034(波塞匹韋(Brocoprevir), Schering)、TMC435350(Tibotec/Medivir)及ITMN-191(Intermune)。處於較早研發階段之其他蛋白酶抑制劑包括MK7009(Merck)、BMS-790052(Bristol Myers Squibb)、VBY-376(Virobay)、IDXSCA/IDXSCB(Idenix)、BI12202(Boehringer)、VX-500(Vertex)、PHX1766(Phenomix)。

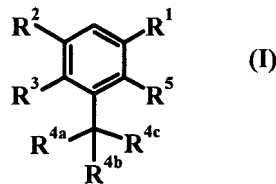
處於研究中的抗HCV療法之其他目標包括抑制RNA與

NS5b結合之環孢素抑制劑、硝唑尼特(nitazoxanide)、西戈斯韋(Celgosivir)(Migenix)、 α -葡糖苷酶-1抑制劑、卡斯蛋白酶(caspase)抑制劑、類鐸受體激動劑及免疫刺激劑(例如日達仙(Zadaxin)(SciClone))。

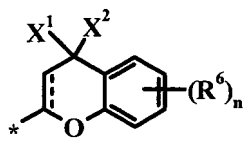
【發明內容】

當前尚無針對C型肝炎病毒(HCV)之預防性治療，且當前獲批的僅針對HCV之療法非常有限。新醫藥化合物之設計及研發十分必要。

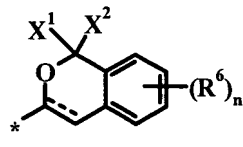
本發明提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：



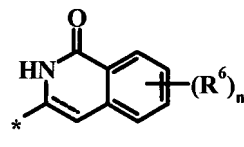
R^1 選自由A-1、A-2、A-3或A-4組成之群，其中虛線為單鍵或雙鍵。



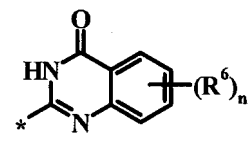
A-1



A-2



A-3



A-4

X^1 與 X^2 各自為氫或

X^1 與 X^2 一起為側氧基。

R^2 係雜芳基，其選自由以下組成之群：2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基、3-側氧基-3,4-二氫-吡嗪-2-基、3-側氧基-2,3-二氫-嗒嗪-4-基、2-側氧基-1,2-二氫-嘓啶-4-基及6-側氧基-1,6-二氫-[1,2,4]三嗪-5-基，該雜芳基視情況由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{1-6} 烷

氧基、視情況經取代之芳基、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-X-$
 $(CH_2)_mNR^cR^d$ 或 $X-(CH_2)_mCO_2H$ 取代，其中X係氧或
 鍵，m係1至5且 R^c 及 R^d 獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基或 R^c 及
 R^d 與其所連接的氮原子一起為環胺。

R^3 係氫、氟或 R^3 及 R^{4a} 一起為 CH_2-O 並與其所連接原子一
 起形成2,3-二氫苯并咪喃或節滿。

R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c}

(i) 當獨立存在時，其獨立選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧
 基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-3} 羥基烷基、氟基或羥基或

(ii) 當一起存在時， R^{4a} 及 R^{4b} 一起為 C_{2-4} 伸烷基且 R^{4c}
 係氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、鹵素、 C_{1-3} 羥基烷基、
 氟基或 C_{1-2} 氟烷基或 R^{4a} 及 R^{4b} 與其所連接碳一起為3-氧
 雜丁環基或四氫咪喃-2-基或

(iii) R^5 或 R^3 及 R^{4a} 一起為 CH_2-O 或 $(CH_2)_2$ 且與其所連接
 原子一起形成2,3-二氫-苯并咪喃或節滿且 R^{4b} 及 R^{4c} 係
 C_{1-3} 烷基或(iv) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 與其所連接碳一同為環
 丙基、三氟甲基或2,2,2-三氟乙基。

R^5 係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵
 代烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基、鹵素或 R^5 及 R^{4a} 一
 起為 CH_2-O 且與其所連接原子一起形成2,3-二氫苯并
 咪喃或節滿。

R^6 係鹵素、 C_{1-3} 醯基胺基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $(CH_2)_nNR^aR^b$ 或
 $(CH_2)_nCONR^aR^b$ 。

R^a 及 R^b 在每次出現時獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵代

烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 鹵代烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基-磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基磺醯基或 $(CH_2)_{1-3}NR^eR^f$ ，其中 R^e 及 R^f 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基或 R^e 及 R^f 與其所連接之氮一起為視情況經取代之環胺。

n 在每次出現時獨立地為 0 至 2。

式 I 化合物之醫藥上可接受之鹽。

本發明亦提供藉由向有需要之患者投與治療有效量之式 I 化合物來治療 C 型肝炎病毒 (HCV) 病毒感染之疾病之方法。該化合物可單獨投與或與其他抗病毒化合物或免疫調節劑共投與。

本發明亦提供藉由以有效抑制 HCV 之量投與式 I 化合物來抑制細胞中 HCV 複製之方法。

本發明亦提供包含式 I 化合物及至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物。

【實施方式】

本文所用片語「一(a或an)」實體係指一或多個該實體；舉例而言，一化合物係指一或多種化合物或至少一種化合物。因此，術語「一(a或an)」、「一或多」、及「至少一」在本文中可互換使用。

片語「如上文所定義」係指在發明內容 (Summary of the Invention) 中所提供之每一基團的最廣泛定義或最廣泛主張。在下文提供之所有其他實施例中，每一實施例中可能存在且未明確定義之取代基保留發明內容中所提供之最廣

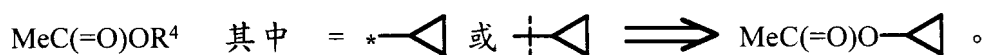
泛定義。

無論在轉折詞中抑或在申請專利範圍之正文中，本說明書中所用術語「包含(「comprise(s)」及「comprising」)」應理解為具有開放型含義。亦即，該等術語應理解為與片語「至少具有」或「至少包括」具有相同含義。當用於方法情形時，術語「包含」意指該方法至少包括所述步驟，但可包括額外步驟。當用於化合物或組合物情形時，術語「包含」意指該化合物或組合物至少包括所述特徵或組份，但亦可包括額外特徵或組份。

本文所用術語「獨立地」表示任一情形中應用之變量與相同化合物內存在抑或不存在在具有相同或不同定義之變量無關。因此，在化合物中若R''出現兩次且定義為「獨立地為碳或氮」，則兩個R''可均為碳，兩個R''可均為氮，或可一個R''為碳且另一個為氮。

當任一變量(例如，R¹、R^{4a}、Ar、X¹或Het)在繪示及描述本發明所應用或所主張之化合物的任一部分或化學式中出現一次以上時，其在每次出現時的定義獨立於其在其他各次出現時的定義。此外，取代基及/或變量的組合僅在此等化合物可形成穩定化合物時容許。

鍵末端之符號「*」或自鍵延伸出之「-----」各自係指官能團或其他化學部分與該分子之其餘部分的連接點。因此，例如：



延伸至環系統中之鍵(與連結於個別頂點相對)表示鍵可與任一適宜環原子連接。

本文所用術語「可選的」或「視情況」意指隨後所述事件或情況可能發生，但不一定發生，且該描述包括該事件或情況發生之情形及該事件或情況不發生之情形。舉例而言，「視情況經取代」意指視情況經取代之部分可納入氫或取代基。

本文所用術語「約(about)」意指大約(approximately)、在…的附近(in the region of)、概略地(roughly)或左右(around)。當術語「約」與一數值範圍一起使用時，其藉由將邊界值擴展為高於及低於所述數值來修飾此範圍。一般而言，本文使用術語「約」將數值限定為所述數值向上及向下變動20%。

本文所用列舉變量之數值範圍意欲表明本發明可採用等於該範圍內任一值之變量來操作。因此，就固有離散性變量而言，該變量可等於數值範圍中之任一整數值，包括該範圍之端點。同樣地，就固有連續性變量而言，該變量可等於數值範圍中之任一實數值，包括該範圍之端點。例如，就固有離散性變量而言，所闡述具有介於0與2間之值之變量可係0、1或2；且就固有連續性變量而言，其可為0.0、0.1、0.01或0.001或任一其他實數值。

式I化合物展現互變異構現象。互變異構化合物可呈兩種或更多種可相互轉化之物質形式存在。質子移變互變異構體係由共價鍵結氫原子在兩個原子間之遷移產生。互變

異構體通常以平衡狀態存在且欲分離出個別互變異構體之嘗試通常會產生化學及物理性質均與化合物之混合物相符之混合物。該平衡之位置端視分子內之化學特徵而定。舉例而言，在許多脂肪族醛及酮中，例如，在乙醛中，酮形式佔優勢；然而在酚類中，烯醇形式佔優勢。常見之質子移變互變異構體包括酮/烯醇 ($-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}-\rightleftharpoons-\text{C}(\text{-OH})=\text{CH}-$)，醯胺/亞胺基酸 ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\rightleftharpoons-\text{C}(\text{-OH})=\text{N}-$) 及脒 ($-\text{C}(=\text{NR})-\text{NH}-\rightleftharpoons-\text{C}(\text{-NHR})=\text{N}-$) 互變異構體。後兩者在雜芳基及雜環中特別常見且本發明涵蓋該等化合物之所有互變異構體形式。

熟習此項技術者應瞭解，一些式I化合物可含有一或多個對掌性中心且因此呈兩種或更多種立體異構體形式存在。該等異構體之外消旋異構體、個別異構體及富含其中一種對映異構體之混合物、以及非對映異構體(當存在兩個對掌性中心時)及部分富含特定非對映異構體之混合物皆在本發明範圍內。熟習此項技術者應進一步瞭解，托烷環(tropane ring)之取代可呈內向或外向構型，且本發明涵蓋此兩種構型。本發明包括式I化合物之所有個別立體異構體(例如，對映異構體)、外消旋混合物或部分解析混合物及(若需要)其個別互變異構體形式。

外消旋異構體可按原樣使用或可解析成其個別異構體。該解析法可提供純立體化學化合物或富含一或多種異構體之混合物。分離異構體之方法為人所熟知(參見Allinger N. L. 及 Eliel E. L. 「*Topics in Stereochemistry*」，第6卷，

Wiley Interscience, 1971)且包括物理方法，例如使用對掌性吸附劑之層析。個別異構體可以對掌性形式自對掌性前體製得。或者，可藉由以下化學方式自混合物分離個別異構體：與對掌性酸(例如10-樟腦磺酸、樟腦酸、 α -溴樟腦酸、酒石酸、二乙醯基酒石酸、蘋果酸、吡咯啉酮-5-甲酸之個別對映異構體及諸如此類)形成非對映異構體鹽，使該等鹽分段結晶，並隨後釋放所解析鹼之一者或二者，視情況重複該過程，從而獲得一種或兩種實質上不含另一異構體之異構體，即光學純度 $>95\%$ 之形式。或者，外消旋異構體可共價鏈接至對掌性化合物(助劑)以產生非對映異構體，其可藉由層析或藉由分段結晶來分離，此後以化學方式去除對掌性助劑以提供對映異構體。

式I化合物可含有鹼性中心且與形成無毒鹽之酸形成適宜的酸加成鹽。無機酸之鹽之實例包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽。有機酸之鹽之實例包括乙酸鹽、富馬酸鹽、雙羥萘酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽、樟腦磺酸鹽、D及L-乳酸鹽、D及L-酒石酸鹽、乙磺酸鹽、甲磺酸鹽、丙二酸鹽、乳清酸鹽、葡庚糖酸鹽、甲基硫酸鹽、硬脂酸鹽、葡糖醛酸鹽、2-萘磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、羥苯醯苯酸鹽、菸酸鹽、羥乙磺酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖酸鹽、丁二酸鹽、糖二酸鹽、苯甲酸鹽、乙磺酸鹽及雙羥萘酸鹽。關於適宜鹽之綜述參見Berge等人，*J. Pharm. Sci.*,

1977 66:1-19及 G. S. Paulekuhn 等人 *J. Med. Chem.* 2007 50:6665。

除非另有說明，否則本文所用之技術及科學術語均具有本發明所涉及到的為熟習此項技術者通常理解之含義。本文提及為彼等熟習此項技術者所習知之各種方法及材料。陳述藥理學基本原理之標準參考著作包括 Goodman 及 Gilman 的 *The Pharmacological Basis of Therapeutics*，第 10 版，McGraw Hill Companies 公司，New York (2001)。在製備該等化合物中所用起始材料及試劑通常可自供應商 (例如，Aldrich Chemical 公司) 購得或者可藉由彼等熟習此項技術者已知之方法按照參考文獻中所述程序來製備。除非另外指出，否則在下列說明及實例中所提及之材料、試劑及諸如此類均可自商業來源獲得。一般合成程序已闡述於諸如下列等專著中：Fieser 及 Fieser 之 *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York，第 1 至 21 卷；R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*，第 2 版，Wiley-VCH，New York 1999; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost 及 I. Fleming (編輯) 第 1 至 9 卷 Pergamon, Oxford, 1991; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky 及 C. W. Rees (編輯) Pergamon, Oxford, 1984，第 1 至 9 卷；*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky 及 C. W. Rees (編輯) Pergamon, Oxford, 1996，第 1 至 11 卷；及 *Organic Reactions*, Wiley & Sons: 紐約，1991，第 1 至 40 卷且為彼等熟習此項技術者

所熟知。

在本發明之一實施例中提供式I化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 X^2 、 m 及 n 係如上文所述。

在本發明之另一實施例中提供式I化合物，其中

R^2 係雜芳基，其選自由以下組成之群：2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基、3-側氧基-3,4-二氫-吡嗪-2-基、3-側氧基-2,3-二氫-噁嗪-4-基、2-側氧基-1,2-二氫-嘓啶-4-酮-5-基及6-側氧基-1,6-二氫-[1,2,4]三嗪-5-基，該雜芳基視情況由鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} C_{1-6} 烷氧基取代；

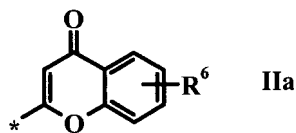
R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} (i)當獨立存在時，其獨立選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-3} 羥基烷基、氟基或羥基或

(ii) 當一起存在時， R^{4a} 及 R^{4b} 一起為 C_{2-4} 伸烷基且 R^{4c} 係氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、鹵素、 C_{1-3} 羥基烷基、氟基或 C_{1-2} 氟烷基或 R^{4a} 及 R^{4b} 與其所連接碳一起為3-氧雜丁環基或四氫呋喃-2-基或

(iii) R^5 或 R^3 及 R^{4a} 一起為 CH_2-O 或 $(CH_2)_2$ 且與其所連接原子一起形成2,3-二氫-苯并呋喃或茛滿且 R^{4b} 及 R^{4c} 為 C_{1-3} 烷基且

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 X^1 、 X^2 及 n 係如上文所定義。

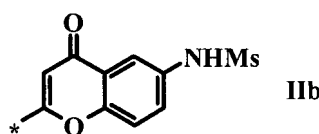
在本發明之第二實施例中提供式I化合物，其中 R^1 係式II-a部分， R^3 係氫且 R^5 係氫或 C_{1-6} 烷氧基。



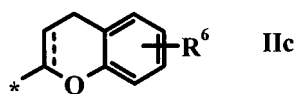
在本發明之第三實施例中提供式I化合物，其中R¹係式II-a部分，R³係氫，R⁵係氫或C₁₋₆烷氧基且(i) R^{4a}、R^{4b}及R^{4c}係甲基，或(ii) R^{4a}及R^{4b}一起為C₂伸烷基且R^{4c}係甲基，或(iii) R⁵或R³及R^{4a}一起為CH₂-O或(CH₂)₂且與其所連接原子一起形成2,3-二氫-苯并呋喃或茛滿且R^{4b}及R^{4c}係甲基，具體而言R^{4a}、R^{4b}及R^{4c}係甲基。

在本發明之另一實施例中提供式I化合物，其中R¹係式II-a部分，R³係氫，R⁵係氫或C₁₋₆烷氧基且R^{4a}及R^{4b}一起係C₂伸烷基且R^{4c}係氰基、氯C₁₋₃氟烷基。

在本發明之第四實施例中提供式I化合物，其中R¹係式II-b部分，R³係氫，R⁵係氫或C₁₋₆烷氧基且(i) R^{4a}、R^{4b}及R^{4c}係甲基，或(ii) R^{4a}及R^{4b}一起為C₂伸烷基且R^{4c}為甲基，或(iii) R⁵或R³及R^{4a}一起為CH₂-O或(CH₂)₂且與其所連接原子一起形成2,3-二氫-苯并呋喃或茛滿且R^{4b}及R^{4c}係甲基。



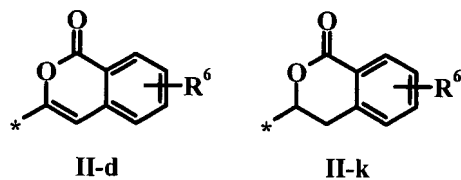
在本發明之第五實施例中提供式I化合物，其中R¹係式II-c部分，R³係氫且R⁵係氫或C₁₋₆烷氧基。



在本發明之第六實施例中提供式I化合物，其中R¹係式

II-d部分， R^3 係氫且 R^5 係氫或 C_{1-6} 烷氧基。

在本發明之另一實施例中提供式I化合物，其中 R^1 係式II-k部分， R^3 係氫且 R^5 係氫或 C_{1-6} 烷氧基。

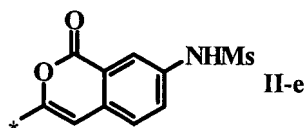


在本發明之第七實施例中提供式I化合物，其中 R^1 係式II-d部分， R^3 係氫， R^5 係氫或 C_{1-6} 烷氧基且(i) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係甲基，或(ii) R^{4a} 及 R^{4b} 一起為 C_2 伸烷基且 R^{4c} 為甲基，或(iii) R^5 或 R^3 及 R^{4a} 一起為 CH_2-O 或 $(CH_2)_2$ 且與其所連接原子一起形成2,3-二氫-苯并呋喃或茚滿且 R^{4b} 及 R^{4c} 係甲基。

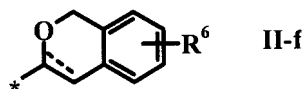
在本發明之另一實施例中提供式I化合物，其中 R^1 係式II-d部分， R^3 係氫， R^5 係氫或 C_{1-6} 烷氧基且 R^{4a} 及 R^{4b} 一起係 C_2 伸烷基且 R^{4c} 係氰基、氯 C_{1-3} 氟烷基。

在本發明之又一實施例中提供式I化合物，其中 R^1 係式II-k部分， R^3 係氫， R^5 係氫或 C_{1-6} 烷氧基且 R^{4a} 及 R^{4b} 一起係 C_2 伸烷基且 R^{4c} 係氰基、氯 C_{1-3} 氟烷基。

在本發明之第八實施例中提供式I化合物，其中 R^1 係式II-e部分， R^3 係氫， R^5 係氫或 C_{1-6} 烷氧基且(i) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係甲基，或(ii) R^{4a} 及 R^{4b} 一起為 C_2 伸烷基且 R^{4c} 為甲基，或(iii) R^5 或 R^3 及 R^{4a} 一起為 CH_2-O 或 $(CH_2)_2$ 且與其所連接原子一起形成2,3-二氫-苯并呋喃或茚滿且 R^{4b} 及 R^{4c} 係甲基。



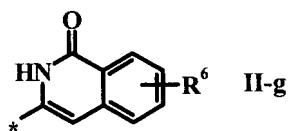
在本發明之第九實施例中提供式I化合物，其中R¹係式II-f部分，R³係氫且R⁵係氫或C₁₋₆烷氧基。



在本發明之另一實施例中提供式I化合物，其中R¹係式II-f部分，R³係氫，R⁵係氫或C₁₋₆烷氧基且(i) R^{4a}、R^{4b}及R^{4c}係甲基，或(ii) R^{4a}及R^{4b}一起為C₂伸烷基且R^{4c}為甲基，或(iii) R⁵或R³及R^{4a}一起為CH₂-O或(CH₂)₂且與其所連接原子一起形成2,3-二氫-苯并呋喃或茚滿且R^{4b}及R^{4c}係甲基。

在本發明之再一實施例中提供式I化合物，其中R¹係式II-f部分，R³係氫，R⁵係氫或C₁₋₆烷氧基且R^{4a}及R^{4b}一起係C₂伸烷基且R^{4c}係氯、氰基或C₁₋₃。

在本發明之第十實施例中提供式I化合物，其中R¹係式II-g部分，R³係氫且R⁵係氫或C₁₋₆烷氧基。

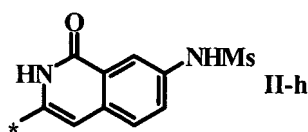


在本發明之第十一實施例中提供式I化合物，其中R¹係式II-g部分，R³係氫，R⁵係氫或C₁₋₆烷氧基且(i) R^{4a}、R^{4b}及R^{4c}係甲基，或(ii) R^{4a}及R^{4b}一起為C₂伸烷基且R^{4c}為甲基，或(iii) R⁵或R³及R^{4a}一起為CH₂-O或(CH₂)₂且與其所連接原子一起形成2,3-二氫-苯并咪唑或茚滿且R^{4b}及R^{4c}係甲基。

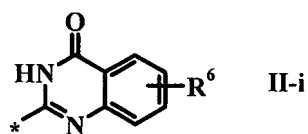
在本發明之再一實施例中提供式I化合物，其中R¹係式II-g部分，R³係氫，R⁵係氫或C₁₋₆烷氧基且R^{4a}及R^{4b}一起係

C₂伸烷基且R^{4c}係氫、氫基或C₁₋₃。

在本發明之第十二實施例中提供式I化合物，其中R¹係式II-h部分，R³係氫，R⁵係氫或C₁₋₆烷氧基且(i) R^{4a}、R^{4b}及R^{4c}係甲基，或(ii) R^{4a}及R^{4b}一起為C₂伸烷基且R^{4c}為甲基，或(iii) R⁵或R³及R^{4a}一起為CH₂-O或(CH₂)₂且與其所連接原子一起形成2,3-二氫-苯并咪喃或茚滿且R^{4b}及R^{4c}係甲基。

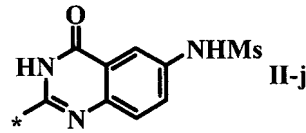


在本發明之第十三實施例中提供式I化合物，其中R¹係式II-i部分，R³係氫且R⁵係氫或C₁₋₆烷氧基。



在本發明之第十四實施例中提供式I化合物，其中R¹係式II-i部分，R³係氫，R⁵係氫或C₁₋₆烷氧基且(i) R^{4a}、R^{4b}及R^{4c}係甲基，或(ii) R^{4a}及R^{4b}一起為C₂伸烷基且R^{4c}為甲基，或(iii) R⁵或R³及R^{4a}一起為CH₂-O或(CH₂)₂且與其所連接原子一起形成2,3-二氫-苯并咪喃或茚滿且R^{4b}及R^{4c}係甲基。

在本發明之第十五實施例中提供式I化合物，其中R¹係式II-j部分，R³係氫，R⁵係氫或C₁₋₆烷氧基且(i) R^{4a}、R^{4b}及R^{4c}係甲基，或(ii) R^{4a}及R^{4b}一起為C₂伸烷基且R^{4c}為甲基，或(iii) R⁵或R³及R^{4a}一起為CH₂-O或(CH₂)₂且與其所連接原子一起形成2,3-二氫-苯并咪喃或茚滿且R^{4b}及R^{4c}係甲基。



在本發明之第十六實施例中提供選自表1之I-1至I-14之化合物。

在本發明之第十七實施例中提供治療有需要之患者之HCV感染之方法，該方法包含投與治療有效量之式I化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 X^2 、 m 及 n 係如上文所定義。

在本發明之另一實施例中提供式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 X^2 、 m 及 n 係如上文所定義)用於治療HCV感染之用途或其用於製造治療HCV感染之藥劑之用途。

在本發明之第十八實施例中提供治療有需要之患者之HCV感染之方法，該方法包含共投與治療有效量之式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 X^2 、 m 及 n 係如上文所定義)及至少一種免疫系統調節劑及/或至少一種抑制HCV複製之抗病毒劑。

在本發明之另一實施例中提供式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 X^2 、 m 及 n 係如上文所定義)之用途，其與至少一種免疫系統調節劑及/或至少一種抑制HCV複製之抗病毒劑組合用於治療HCV感染；或提供式I化合物之用途，其與至少一種免疫系統調節劑及/或至少一種抑制HCV複製

之抗病毒劑組合用於製造治療HCV感染之藥劑。

在本發明之第十九實施例中提供治療有需要之患者的由HCV所造成疾病之方法，該方法包含共投與治療有效量之式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 X^2 、 m 及 n 係如上文所定義)及至少一種選自干擾素、介白素、腫瘤壞死因子或集落刺激因子之免疫系統調節劑。

在本發明之第二十實施例中提供治療有需要之患者之HCV感染之方法，該方法包含共投與治療有效量之式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 X^2 、 m 及 n 係如上文所定義)及干擾素或化學衍生干擾素。

在本發明之第二十一實施例中提供治療有需要之患者之HCV感染之方法，該方法包含共投與治療有效量之式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 X^2 、 m 及 n 係如上文所定義)及另一抗病毒化合物，該另一抗病毒化合物選自由以下組成之群：HCV蛋白酶抑制劑、另一HCV聚合酶抑制劑、HCV解旋酶抑制劑、HCV引發酶抑制劑及HCV融合抑制劑。

在本發明之第二十二實施例中提供藉由遞送治療有效量之式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 X^2 、 m 及 n 係如上文所定義)與至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑

之混合物來抑制細胞中病毒複製之方法。

在本發明之第二十三實施例中提供包含式A-R化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、X、 X^1 、 X^2 、m及n係如上文所定義)與至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之混合物的組合物。

本文所用術語「烷基」單獨或與其他基團組合表示(但不受進一步限制)含有1至10個碳原子之無支鏈或具支鏈、飽和、單價烴基。術語「低碳烷基」表示含有1至6個碳原子之直鏈或具支鏈烴基。本文所用「 C_{1-6} 烷基」係指由1至6個碳構成之烷基。烷基之實例包括(但不限於)低碳烷基，包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、新戊基、己基及辛基。

本文所述定義可經增補以形成化學上相關之組合，例如，「雜烷基芳基」、「鹵代烷基雜芳基」、「芳基烷基雜環基」、「烷基羰基」、「烷氧基烷基」及諸如此類。當術語「烷基」用作另一術語後之後綴時，例如，在「苯基烷基」或「羥基烷基」中，此欲指經一至兩個選自其他明確命名基團之取代基取代的如上文所定義烷基。因此，舉例而言，「苯基烷基」係指具有一至兩個苯基取代基之烷基，且因此包括苄基、苯基乙基及聯苯基。「烷基胺基烷基」係具有一至兩個烷胺基取代基之烷基。「羥基烷基」包括2-羥基乙基、2-羥基丙基、1-(羥基甲基)-2-甲基丙基、2-羥基丁基、2,3-二羥基丁基、2-(羥基甲基)、3-羥

基丙基及諸如此類。因此，本文所用術語「羥基烷基」用於定義下文所定義雜烷基之子類。術語-(芳)烷基係指未經取代之烷基或芳烷基。術語(雜)芳基((hetero)aryl或(hetero)aryl)係指芳基或雜芳基。

除非另有說明，否則本文所用術語「伸烷基」表示具有1至10個碳原子之二價飽和直鏈烴基團(例如， $(\text{CH}_2)_n$)或具有2至10個碳原子之具支鏈飽和二價烴基團(例如， $-\text{CHMe}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}(i\text{-Pr})\text{CH}_2-$)。C₀₋₄伸烷基係指包含1至4個碳原子之直鏈或具支鏈飽和二價烴基團，或者當為C₀時省略伸烷基基團。除亞甲基外，伸烷基之打開價鍵均不連接至同一原子。伸烷基基團之實例包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基-伸丙基、1,1-二甲基-伸乙基、伸丁基、2-乙基伸丁基。

本文所用術語「烷氧基」意指-O-烷基，其中「烷基」係如上文所定義，例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基，包括該等之異構體。本文所用「低碳數烷氧基」表示具有如前文所定義「低碳烷基」之烷氧基。本文所用「C₁₋₁₀烷氧基」係指烷基係C₁₋₁₀之-O-烷基。

本文所用術語「鹵代烷基」表示如上文所定義無支鏈或具支鏈烷基，其中1個、2個、3個或更多個氫原子經由鹵素取代。實例係1-氟甲基、1-氯甲基、1-溴甲基、1-碘甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、1-氟乙基、1-氯乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2,2-二氯乙基、3-溴

丙基或2,2,2-三氟乙基。本文所用術語「氟烷基」係指氟係該鹵素之鹵代烷基部分。

本文所用術語「鹵代烷氧基」係指R係如本文所定義鹵代烷基之基團-OR。本文所用術語「鹵代烷基硫基」係指R係如本文所定義鹵代烷基之基團-SR。

本文所用術語「鹵素」或「鹵代」意指氟、氯、溴或碘。

本文所用術語「羥基烷基」及「烷氧基烷基」表示如本文所定義之烷基基團，其中在不同碳原子上之1至3個氫原子分別由羥基或烷氧基置換。C₁₋₃烷氧基-C₁₋₆烷基部分係指1至3個氫原子由C₁₋₃烷氧基置換之C₁₋₆烷基取代基且烷氧基之連接點係氧原子。

本文所用術語「羥基烷氧基」及「烷氧基烷氧基」表示如本文所定義之烷氧基基團，其中在不同碳原子上之1至3個氫原子分別由羥基或烷氧基置換。C₁₋₃烷氧基-C₁₋₆烷氧基部分係指1至3個氫原子由C₁₋₃烷氧基置換之C₁₋₆烷氧基取代基且烷氧基之連接點係氧原子。

本文所用術語「烷氧基羰基」及「芳基氧基羰基」表示式-C(=O)OR之基團，其中R分別為烷基或芳基且烷基及芳基係如本文所定義。

本文所用術語「氰基」係指藉由三鍵連接至氮之碳，即，-C≡N。本文所用術語「硝基」係指基團-NO₂。本文所用術語「羧基」係指基團-CO₂H。

術語側氧基係指雙鍵氧(=O)，即羰基。

本文所用術語「醯基」(或「烷醯基」)表示式 $-C(=O)R$ 基團，其中R係氫或如本文所定義之低碳烷基。本文所用術語「烷基羧基」表示式 $C(=O)R$ 基團，其中R係如本文所定義之烷基。術語 C_{1-6} 醯基或「烷醯基」係指含有1至6個碳原子之基團 $-C(=O)R$ 。 C_1 醯基係 $R=H$ 之甲醯基且 C_6 醯基係指當烷基鏈無支鏈時之己醯基。本文所用術語「芳基羧基」或「芳醯基」意指R係芳基之式 $C(=O)R$ 基團；本文所用術語「苯甲醯基」係「芳基羧基」或「芳醯基」，其中R係苯基。

本文所用術語「醯基胺基」表示式 $-NHC(=O)R$ 基團，其中R係氫或如本文所定義之低碳烷基。 C_{1-6} 醯基-胺基係指 $C(=O)R$ 部分總共含有6個原子之醯基胺基。

本文所用術語「環胺」係指飽和碳環，其含有如上文所定義3至6個碳原子，且其中至少一個碳原子由選自由N、O及S組成之群之雜原子置換，例如，六氫吡啶、六氫吡嗪、嗎啉、硫嗎啉、二側氧基硫嗎啉、吡咯啶、吡唑啉、咪唑啶、氮雜環丁烷；其中環碳原子視情況由一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、羥基、苯基、低碳烷基、低碳數烷氧基；或碳上之2個氫原子皆由側氧基(=O)置換。當環胺係六氫吡嗪時，一個氮原子可視情況由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基取代。

本文所用術語「烷基磺醯基」及「芳基磺醯基」表示式 $-S(=O)_2R$ 基團，其中R分別為烷基或芳基且烷基及芳基係如本文所定義。本文所用術語 C_{1-3} 烷基磺醯基醯胺基係指基

團 $\text{RSO}_2\text{NH}-$ ，其中 R 係如本文所定義之 C_{1-3} 烷基。術語 C_{1-6} 鹵代烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基-磺醯基或 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基磺醯基係指化合物 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ ，其中 R 分別為 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基。

本文所用術語「烷基磺醯基胺基」及「芳基磺醯基胺基」表示式 $-\text{NR}'\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ 基團，其中 R 分別為烷基或芳基， R' 係氫或 C_{1-3} 烷基，且烷基及芳基係如本文所定義。

本文所用術語「胺磺醯基」係指基團 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。本文所用術語「N-烷基胺磺醯基」及「N, N-二烷基胺磺醯基」係指基團 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ，其中 R' 及 R'' 係氫及低碳烷基且 R' 及 R'' 分別獨立地為低碳烷基。N-烷基胺磺醯基取代基之實例包括(但不限於)甲基胺基磺醯基、異丙基胺基磺醯基。N,N-二烷基胺磺醯基取代基之實例包括(但不限於)二甲基胺基磺醯基、異丙基甲基胺基磺醯基。

本文所用術語「胺甲醯基」意指基團 $-\text{CONH}_2$ 。前綴「N-烷基胺甲醯基」及「N,N-二烷基胺甲醯基」分別意指基團 CONHR' 或 $\text{CONR}'\text{R}''$ ，其中 R' 及 R'' 基團獨立地為如本文所定義烷基。前綴「N-芳基胺甲醯基」表示基團 CONHR' ，其中 R' 係如本文所定義之芳基。

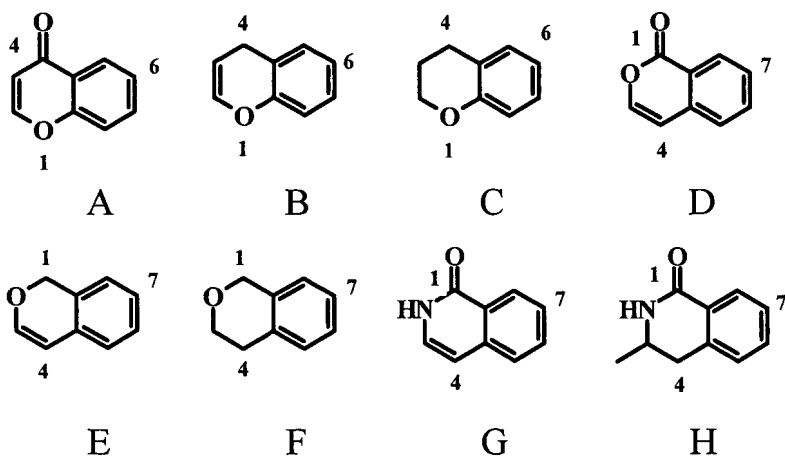
本文所用術語「芳基烷基」或「芳烷基」表示基團 $\text{R}'\text{R}''-$ ，其中 R' 係如本文所定義之芳基，且 R'' 係如本文所定義之伸烷基，同時應瞭解，該芳基烷基部分之連接點應位於該伸烷基上。「視情況經取代之芳基- C_{1-3} 烷基」係指

伸烷基鏈係1至3個碳且芳基可經取代之化合物。本文所用術語「苜基」係指 $C_6H_5CH_2$ 基團。除非另有說明，否則可選取代包括羥基、硫基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、鹵素。

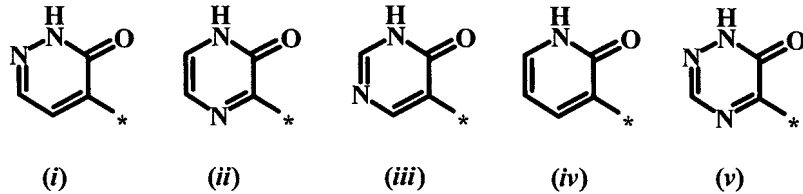
本文所用術語「芳基」係指苯環。除非另有說明，否則視情況經取代之芳基由以下取代：羥基、硫基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、鹵素。

術語「吡啶」(「吡啶基」)係指具有一個氮原子的六員雜芳香族環。術語「嘍啶」(嘍啶基)、「吡嗪」(「吡嗪基」)及「嗒嗪」(「嗒嗪基」)係指具有2個氮原子的六員非稠合雜芳香族環，該2個氮原子分別以1,3、1,4及1,2關係佈置。相應基團名稱係在括弧內。

為了避免歧義，使用以下命名及編號系統：吡啶-4-酮(A)、4H-吡啶(B)、吡啶(C)、異吡啶(D)、1H-異吡啶-1-酮(E)、異吡啶(F)、2H-異喹啉-1-酮(G)及3,4-二氫-異喹啉-1-酮(H)。



術語 (i) 3-側氧基-3,4-二氫-吡嗪-2-基、(ii) 3-側氧基-2,3-二氫-噻嗪-4-基或 (iii) 2-側氧基-1,2-二氫-嘓啶-4-酮-5-基及 (iv) 2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基及 (v) 6-側氧基-1,6-二氫-[1,2,4]三嗪-5-基係指以下部分：



片語「至少由 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_c\text{R}^d$ 取代」在提及 Ar 時僅表示該環由 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_c\text{R}^d$ 取代，但在申請專利範圍之範圍內亦容許其他額外可選取代。

本發明化合物及其異構體形式及其醫藥上可接受之鹽當彼此組合及與其他生物活性劑組合使用時亦可用於治療宿主之病毒感染、尤其 C 型肝炎感染及疾病，該等其他生物活性劑包括(但不限於)由以下組成之群：干擾素、聚乙二醇化干擾素、利巴韋林、蛋白酶抑制劑、聚合酶抑制劑、小干擾性 RNA 化合物、反義化合物、核苷酸類似物、核苷類似物、免疫球蛋白、免疫調節劑、肝保護劑、消炎劑、抗生素、抗病毒劑及抗感染化合物。此組合療法亦可包含與其他醫藥劑或增效劑同時或依序提供本發明化合物，該等其他醫藥劑或增效劑係(例如)利巴韋林及有關化合物、金剛烷胺及有關化合物、各種干擾素，例如干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 及諸如此類，以及干擾素之替代形式，例如聚乙二醇化干擾素。另外，利巴韋林與干擾素之組合可作為額外組合療法與至少一種本發明化合物一同投與。

在一個實施例中，將本發明式I化合物與其他活性治療成份或藥劑組合用於治療患有HCV病毒感染之患者。根據本發明，與本發明化合物組合使用的活性治療成份可係當與本發明化合物組合使用時具有治療作用之任一藥劑。舉例而言，與本發明化合物組合使用的活性藥劑可係干擾素、利巴韋林類似物、HCV NS3蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶之核苷抑制劑、HCV聚合酶之非核苷抑制劑、NS5A抑制劑及用於治療HCV之其他藥物、或其混合物。

核苷NS5b聚合酶抑制劑之實例包括(但不限於)NM-283、瓦洛皮西他濱(valopicitabine)、R1626、PSI-6130(R1656)、IDX184及IDX102 (Idenix) BILB 1941。

非核苷NS5b聚合酶抑制劑之實例包括(但不限於)HCV-796(ViroPharma及Wyeth)、MK-0608、MK-3281(Merck)、NM-107、R7128(R4048)、VCH-759、GSK625433及GSK625433(Glaxo)、PF-868554(Pfizer)、GS-9190 (Gilead)、A-837093及A848837(Abbot Laboratories)、ANA598(Anadys Pharmaceuticals)、GL100597 (GNLB/NVS)、VBY 708(ViroBay)、苯并咪唑衍生物(H. Hashimoto等人，WO 01/47833；H. Hashimoto等人，WO 03/000254；P. L. Beaulieu等人，WO 03/020240 A2；P. L. Beaulieu等人，US 6,448,281 B1；P. L. Beaulieu等人，WO 03/007945 A1)、苯并-1,2,4-噻二嗪衍生物(D. Dhanak等人，WO 01/85172 A1，於2001年5月10提出申請；D. Chai等人，WO 2002098424，於2002年6月7日提出申請；D. Dhanak等

人，WO 03/037262 A2，於2002年10月28日提出申請；K. J. Duffy等人，WO 03/099801 A1，於2003年5月23日提出申請；M. G. Darcy等人，WO 2003059356，於2002年10月28日提出申請；D. Chai等人，WO 2004052312，於2004年6月24日提出申請；D. Chai等人，WO 2004052313，於2003年12月13日提出申請；D. M. Fitch等人，WO 2004058150，於2003年12月11日提出申請；D. K. Hutchinson等人，WO 2005019191，於2004年8月19日提出申請；J. K. Pratt等人，WO 2004/041818 A1，於2003年10月31日提出申請)、1,1-二側氧基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-基衍生物(J. F. Blake等人，美國專利公開案第US 20060252785號)及1,1-二側氧基-苯并[d]異噻唑-3-基化合物(J. F. Blake等人，美國專利公開案第2006040927號)。

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

干擾素之實例包括(但不限於)聚乙二醇化rIFN- α 2b、聚乙二醇化rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、rIFN- α 2a、複合IFN α (consensus IFN alpha)((干複津(infergen))、福隆(feron)、瑞阿福隆(reaferon)、intermax α 、r-IFN- β 、干複津及干擾素 γ -1b(actimmune)、具有DUROS之IFN- ω 、阿布福隆(albuferon)、洛克特隆(locteron)、阿布福隆、利比(Rebif)、口服干擾素 α 、IFN α -2b XL、AVI-005、PEG-干

複津及聚乙二醇化IFN- β 。

人們已將利巴韋林類似物及利巴韋林前藥韋拉嘧啶(他利巴韋林(taribavirin))與干擾素一起投與來控制HCV。

常用縮寫包括：乙醯基(Ac)、水性(aq.)、氣氛(Atm)、2,2'-雙(二苯基磷基)-1,1'-二萘基(BINAP)、第三丁氧基羰基(Boc)、焦碳酸二第三丁基酯或 boc 酸酐(BOC₂O)、苄基(Bn)、丁基(Bu)、化學文摘登記號(CASRN)、苄氧基羰基(CBZ或Z)、羰基二咪唑(CDI)、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、N,N'-二環己基碳二亞胺(DCC)、1,2-二氯乙烷(DCE)、二氯甲烷(DCM)、偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、二異丙基偶氮二甲酸酯(DIAD)、二異丁基氫化鋁(DIBAL或DIBAL-H)、二異丙基乙胺(DIPEA)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、4-N,N-二甲基胺基吡啶(DMAP)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基亞砜(DMSO)、鹽酸1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(EDCI)、乙基(Et)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙醇(EtOH)、2-乙氧基-2H-喹啉-1-甲酸乙酯(EEDQ)、乙醚(Et₂O)、六氟磷酸乙酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗(HATU)、乙酸(HOAc)、1-N-羥基苯并三唑(HOBt)、高壓液相層析(HPLC)、異丙醇(IPA)、甲醇(MeOH)、熔點(mp)、MeSO₂-(甲磺醯基或Ms)、甲基(Me)、乙腈(MeCN)、間-氯過苯甲酸(MCPBA)、質譜(ms)、甲基第三丁基醚(MTBE)、N-甲基嗎啉(NMM)、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、苯基(Ph)、丙基(Pr)、異丙基(i-Pr)、磅/平方英吋

(psi)、吡啶(pyr)、室溫(rt或RT)、satd.(飽和)、第三丁基二甲基甲矽烷基或第三BuMe₂Si(TBDMS)、三乙胺(TEA或Et₃N)、三氟甲磺酸鹽或CF₃SO₂-(Tf)、三氟乙酸(TFA)、四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎘(TBTU)、薄層層析(TLC)、四氫呋喃(THF)、四甲基乙二胺(TMEDA)、三甲基甲矽烷基或Me₃Si(TMS)、對甲苯磺酸單水合物(TsOH或pTsOH)、4-Me-C₆H₄SO₂-或甲苯磺醯基(Ts)、N-胺基甲酸酯-N-羧酸酐(UNCA)。包括前綴正(*n*-)、異(*i*-)、第二(*sec*-)、第三(*tert*-)及新(*neo*-)在內之習用命名當與烷基部分一起使用時具有其慣常含義(J. Rigaudy及D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.)。

化合物及製備

表I中提供本發明所涵蓋且屬於本發明範圍內的代表性化合物之實例。提供下述該等實例及製備方法旨在使彼等熟習此項技術者能更清楚地瞭解並實施本發明。不應將其視為限制本發明之範圍，而應僅視為本發明之例示及代表。本發明化合物可藉由下文所展示及闡述之例示性合成反應圖中所繪示之多種方法來製得。在製備該等化合物中所用起始材料及試劑通常可自供應商(例如，Aldrich Chemical公司)購得或者可藉由彼等熟習此項技術者已知之方法按照參考文獻中所述程序來製備，該等參考文獻係例如Fieser及Fieser之Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 第1至21卷; R. C. LaRock, Comprehensive

Organic Transformations, 第2版 Wiley-VCH, New York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost 及 I. Fleming(編輯)第1至9卷 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky 及 C. W. Rees(編輯)Pergamon, Oxford 1984, 第1至9卷; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky 及 C. W. Rees(編輯)Pergamon, Oxford 1996, 第1至11卷; 及 Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, 第1至40卷。以下合成反應圖僅例示一些可合成本發明化合物之方法, 且熟習此項技術者在參照本發明申請案中所包含之揭示內容後可對該等合成反應圖做出及建議各種修改。

該等合成反應圖之起始材料及中間體可使用習用技術分離並純化(若需要), 該等技術包括(但不限於)過濾、蒸餾、結晶、層析及諸如此類。可使用習用手段(包括物理常數及光譜數據)來描述此等材料之特徵。

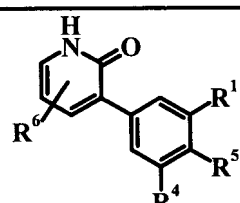
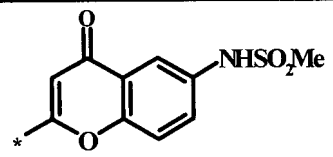
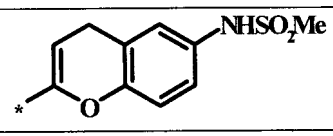
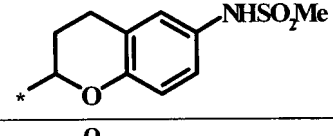
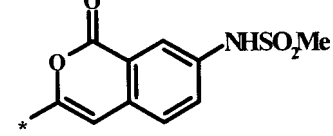
除非說明相反之情形, 否則本文所述之反應較佳係在惰性氣氛下於大氣壓力下在約 -78°C 至約 150°C 、更佳約 0°C 至約 125°C 之反應溫度範圍下、且最佳且適宜在約室溫(或環境溫度)、例如約 20°C 下實施。

以下反應圖中之一些化合物繪示為具有一般取代基之 Markush 結構; 然而, 熟習此項技術者可立即瞭解, 如申請專利範圍中所定義 R 基團之性質可如隨附申請專利範圍中所定義而變化, 以提供本發明中所涵蓋之各種化合物。此外, 反應條件係例示性的且無需過多實驗即可確定替代

條件。以下實例中之反應順序並非意欲限制如申請專利範圍中所述本發明範圍。

一般而言，本申請案中所用之命名係依據AUTONOMTM 4.0版(用於產生IUPAC系統命名之Beilstein Institute電腦化系統)。若所繪示之結構與彼結構之給定名稱之間存在差異，則以所繪示結構為準。此外，若結構或結構之一部分的立體化學未以(例如)粗體或虛線表示出來，則應將該結構或該結構之一部分理解為涵蓋其所有立體異構體。

下表中提供本發明所涵蓋且屬於本發明範圍內的代表性化合物之實例。提供下述該等實例及製備方法旨在使熟習此項技術者能更清楚地瞭解並實施本發明。不應將其視為限制本發明之範圍，而應僅視為本發明之例示及代表。

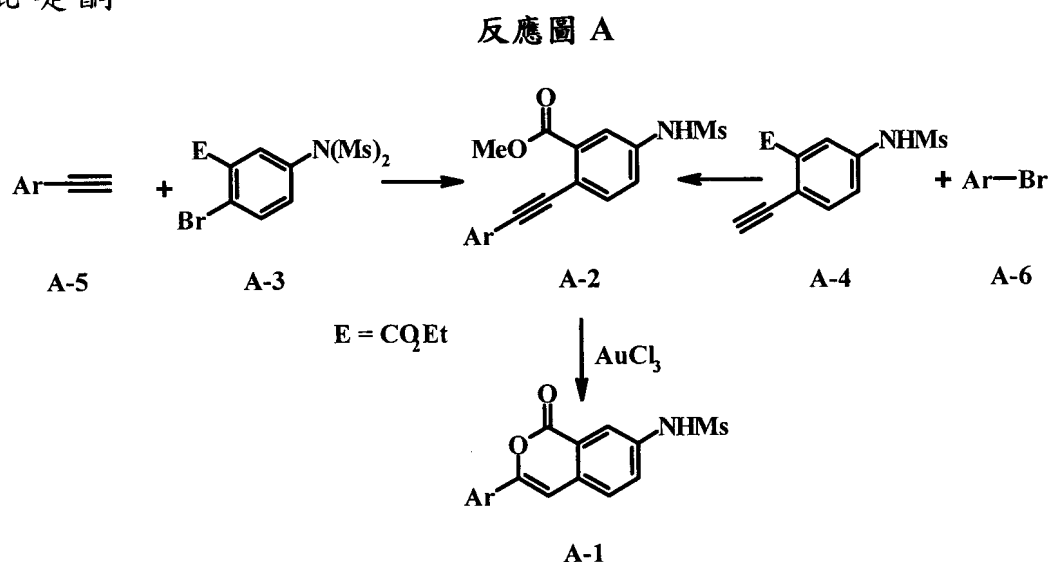
表I							
化合物 編號					IC ₅₀ ¹	mp	ms
	R ¹	R ⁵	R ⁴	R ⁶			
I-1		OMe	*-CMe ₃	H	0.003	>300	495
I-2		OMe	*-CMe ₃	H	0.014		481
I-3		OMe	*-CMe ₃	H	0.001		4826
I-4		-OMe	*-CMe ₃	H	0.004	293.0- 295.0	495

I-5		H	*-CMe ₃	H	0.009	>300	465
I-6		-OMe	*-CMe ₃	5-F	0.003	295.0-297.0	513
I-7		-OMe	*-CMe ₃	H	0.002	253.0-255.0	402
I-8		-OMe	*-CMe ₃	6-OMe		231.0-233.0	525
I-9		-OMe	*-CMe ₃	H	0.006	235.0-237.0	497
I-10		-OMe	*-CMe ₃	H	0.001	170.0-175.0	483
I-11		-OMe	*-CMe ₃	H	0.004	252.0-254.0	494
I-12		-OMe	*-CMe ₃	H	0.003	138.0-140.0	401
I-13		-OMe	*-CMe ₃	H	0.009	228.0-230.0	495
I-14					0.001	>300	512

1. IC₅₀ NS5B聚合酶分析(μM)，實例，參見11 [bb]1。

製備在苯環上具有異吡啶烯取代基之本發明化合物。金鹽催化炔酸與炔酯的環異構化(E. Genin等人，*J. Am. Chem.*

Soc. 2006 128(10):3112-3113)。對2-苯基乙炔基-苯甲酸甲酯實施 AuCl_3 -調介之6-內向環化以直接提供期望異吡啶-1-酮 A-1 (E. Marchal 等人, *Tetrahedron* 2007 63:9979-9990)。因此, AuCl_3 催化 A-2 環化以提供 A-1, 將其去苄基化以提供吡啶酮。

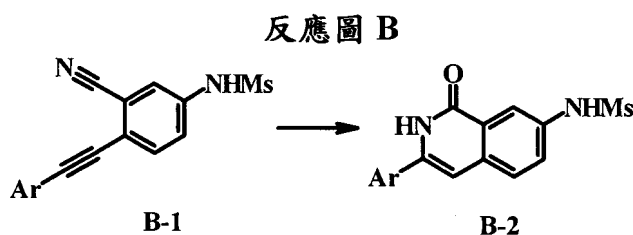


藉由經適宜取代之芳基鹵 A-6 與視情況經取代之鄰-乙炔基-苯甲酸烷基酯 (A-4) 之 Sonogashira 偶合來製備必需炔酯。反應圖 A 中之芳基部分係經取代之 3-(3-鹵代苯基-苯基)-1H-吡啶-2-酮、4-(3-鹵代苯基-苯基)-2H-嘧啶-3-酮、3-(3-鹵代苯基-苯基)-1H-吡嗪-2-酮、5-(3-鹵代苯基-苯基)-3H-嘧啶-4-酮 或 5-(3-鹵代苯基-苯基)-1H-[1,2,4]三嗪-6-酮。如熟習此項技術者可明瞭, 乙炔可定位於任一芳基殘基上。

Sonogashira 偶合 (K. Sonogashira 等人, *Tetrahedron Lett.* 1975 4467-4470; K. Sonogashira, *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost 及 I. Fleming 編輯; Pergamon Press, Oxford, 1991; 第 3 卷, 第 2.4 章, 第 521 頁) 通常係在鈀觸媒

(例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}(\text{II})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$) 及亞銅鹽 (例如 CuI)、二烷基-或三烷基胺 (例如二乙胺、二異丙基胺、TEA 及諸如此類) 存在下於 RT 至 100°C 之溫度下來實施。可使用胺鹼作為溶劑或使用其他有機溶劑 (包括烴、醚、醇、水性 DMA 及諸如此類) 來實施該反應。

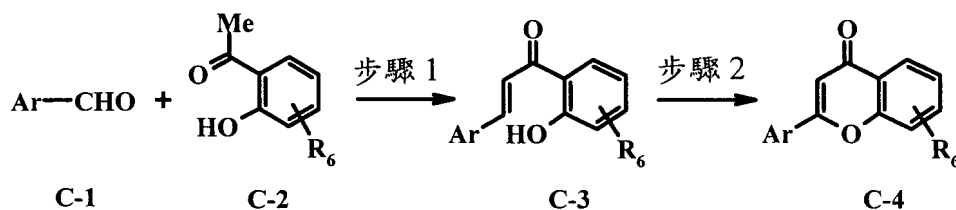
在本發明申請專利範圍中所涵蓋化合物包含經 1H-1-異吡啶-1-酮或異吡啶取代之芳基部分，其可藉由修飾異吡啶來製備。水解 A-1 內酯提供酮酸，可將其還原為羧酸並重新內酯化 (例如，參見實例 6)。可藉由將異吡啶還原為二醇並使其在酸性條件下再環化以提供相應異吡啶來製備異吡啶環 (例如，參見實例 8)。



本發明申請專利範圍中所涵蓋化合物 (其中芳基環由 2H-異喹啉-1-酮取代) 係藉由對相應氰基-乙炔 (反應圖 B) 實施有關分子內環化來製備。在氫 (二甲基膦酸-kP) [氫雙 (二甲基膦基-kP) 鉑 (II) 存在下使腈 (B-1) 水解 (CASRN 173416-05-2; X-b Jiang 等人, Platinum-Catalyzed Selective Hydration of Hindered Nitriles and Nitriles with Acid- or Base Sensitive Groups, *J. Org. Chem.* 2004 69(7):2327-31; T. Ghaffar 及 A. W. Parkins, A New Homogenous Platinum Containing Catalyst for the Hydrolysis of Nitriles. *Tetrahedron Lett.* 1995 36(47):8657-8660) 來誘發分子內環異構化以提

供所產生的期望2H-異喹啉-1-酮B-2。

反應圖 C



本發明申請專利範圍中所涵蓋化合物(其中芳基環由吡啶-4-酮取代)可藉由苯甲醛C-1與鄰-羥基-苯乙酮C-2之羥醛縮合以提供β-芳基乙烯基酮來製備，當β-芳基乙烯基酮與碘接觸時可發生分子內環化並隨後發生去氫鹵化以提供吡啶-4-酮C-4(反應圖C)(M. Cabrera等人，*Bioorg. Med. Chem.* 2007 15:3356-3367)。藉由用氫化鋰鋁處理吡啶-4-酮來實施酮的還原以提供4H-吡啶(T.G.C. Baird等人，*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1983 1831)。可藉由使用催化氫化來實施烯烴的進一步還原以提供吡啶環(例如，參見實例3)。熟習此項技術者可瞭解，C-2之進一步取代易於達成，從而可提供經取代之衍生物。

藉由甲醯化自鄰-烷基酚(例如2-第三丁基酚)容易地製備必需醛，從而提供3-第三丁基-2-羥基-苯甲醛，其可經O-烷基化及溴化以提供5-溴-3-第三丁基-2-甲氧基-苯甲醛。溴取代基使得可利用鈀催化的偶合反應在所主張化合物中容易地引入R²所涵蓋雜芳基環。使C-1與(1-重氮-2-側氧基-丙基)-膦酸二乙酯縮合可使醛C-1快速且便利地轉化為反應圖A(A-5)中所利用的炔(R. Muller等人*Syn Lett* 1996 6:521)。亦可藉由使酚轉化為三氟甲磺酸鹽來以類似方式

利用3-第三丁基-5-羥基-苯甲醛，三氟甲磺酸鹽可進行鈰催化之交叉偶合反應。

芳基乙炔(A-5)亦係自1-烷基-3,5-二溴苯(例如1,3-二溴-5-第三丁基苯)(CASRN 19316-09-2)獲取，對該1-烷基-3,5-二溴苯進行連續的鈰催化之偶合以引入乙炔及必需雜芳基取代基。另一有用前體係3,5-二溴-苯并乙腈，其可經修飾以在芳基環上納入環丙基取代。

以I-13為代表之喹啉可自C-1藉由與鄰-胺基-苯甲醯胺衍生物縮合來獲取，如實例13中所例示。

抗病毒活性

本發明化合物作為HCV活性抑制劑之活性可藉由彼等熟習此項技術者已知之任一適宜方法(包括活體內及活體外分析)來量測。舉例而言，式I化合物之HCV NS5B抑制活性可使用闡述於以下文獻中之標準分析程序來測定：Behrens等人，*EMBO J.* 1996 15:12-22；Lohmann等人，*Virology* 1998 249:108-118 及Ranjith-Kumar等人，*J. Virology* 2001 75:8615-8623。除非另有說明，否則本發明化合物在此等標準分析中顯示活體外HCV NS5B抑制活性。用於本發明化合物之HCV聚合酶分析條件闡述於實例8中。已研發出用於HCV的基於細胞之複製子系統，其中非結構蛋白在Huh7細胞中穩定複製次基因組病毒RNA(V. Lohmann等人，*Science* 1999 285:110及K. J. Blight等人，*Science* 2000 290:1972)。用於本發明化合物的基於細胞之複製子分析條件闡述於實例4中。在不存在由病毒非結構

蛋白與宿主蛋白組成的純化功能性HCV複製酶時，藉由使用活性重組RNA依賴性RNA-聚合酶之研究及在HCV複製子系統中對該等研究之驗證來瞭解黃病毒科的RNA合成。可使用複製子系統來驗證在活體外生化分析中化合物對重組純化HCV聚合酶之抑制，其中聚合酶與其他病毒及細胞多肽以適宜化學計量比結合存在於複製酶複合物內。與在活體外生化分析中展示對HCV NS5B的抑制活性相比，展示基於細胞的對HCV複製之抑制可更準確地預測活體內功能。

劑量及投與

本發明化合物可以多種口服劑型及載劑調配。可以錠劑、糖衣錠劑、糖衣藥丸、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液、糖漿劑或懸浮液之形式實施經口投與。本發明化合物當藉由其他投與途徑投與時亦有效，該等其他投與途徑尤其包括連續的(靜脈滴注)局部非經腸、肌內、靜脈內、皮下、經皮(其可包括滲透促進劑)、經口腔、經鼻、吸入及栓劑投與。較佳投與方式通常係經口實施，其使用可根據患病程度及患者對活性成份之反應加以調節之便利日給藥方案。

本發明之一或多種化合物以及其醫藥上可用之鹽可與一或多種習用賦形劑、載劑或稀釋劑一起製成醫藥組合物形式及單位劑型。該等醫藥組合物及單位劑型可由習用成份以習用比例組成，且可含有或不含有額外活性化合物或成份，且該等單位劑型可含有任何與欲採用之預期日劑量範

圍相當之適宜有效量之活性成份。該等醫藥組合物可作為供經口使用之固體(例如，錠劑或填充膠囊)、半固體、粉末、緩釋調配物或液體(例如，溶液、懸浮液、乳液、醃劑或填充膠囊)形式；或以供直腸或陰道投與之栓劑形式；或以供非經腸使用之無菌注射溶液形式來使用。典型製劑可含有約5%至約95%的一或多種活性化合物(w/w)。術語「製劑」或「劑型」欲包括活性化合物之固體調配物及液體調配物二者且熟習此項技術者應瞭解，活性成份可端視靶器官或組織及期望劑量及藥物代謝動力學參數而存在於不同製劑中。

本文所用術語「賦形劑」係指可用於製備醫藥組合物之化合物，其通常安全、無毒且在生物學上及其他方面均無不良後果，並且包括獸醫應用以及人類醫藥應用均可接受之賦形劑。本發明化合物可單獨投與，但通常可與一或多種根據合意投與途徑及標準醫藥實踐所選擇之適宜醫藥賦形劑、稀釋劑或載劑混合投與。

「醫藥上可接受」意指其可用於製備通常安全、無毒且在生物學上或其他方面期望之醫藥組合物，且包括人類醫藥應用可接受者。

活性成份之「醫藥上可接受之鹽」形式亦可在開始時為該活性成份賦予在非鹽形式中不具有的期望藥物動力學性質，並就該活性成份在體內之治療活性而言甚至可對該活性成份之藥物效應動力學產生正向影響。片語化合物之「醫藥上可接受之鹽」意指醫藥上可接受的且具有期望的

母體化合物藥理活性之鹽。此等鹽包括：(1)酸加成鹽，由諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、及諸如此類等無機酸形成；或由諸如下列有機酸形成：乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基二環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、穀胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及諸如此類；或(2)當存在於母體化合物中之酸性質子由金屬離子(例如，鹼金屬離子、鹼土金屬離子、或鋁離子)置換時；或與有機鹼(例如，乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇、N-甲基葡糖胺、及諸如此類)配合時形成之鹽。

固體形式製劑包括粉末、錠劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、栓劑和可分散顆粒。固體載劑可為一或多種亦可作為稀釋劑、矯味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑或封裝材料之物質。在粉末中，載劑通常係與微細活性組份混合之微細固體。在錠劑中，活性組份通常與具有所需結合能力之載劑以適宜比例混合並壓製成期望形狀及尺寸。適宜載劑包括(但不限於)碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃

著膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可油及諸如此類。固體形式製劑除含有活性組份外亦可含有著色劑、矯味劑、穩定劑、緩衝劑、人工及天然甜味劑、分散劑、增稠劑、增溶劑及諸如此類。

液體調配物亦適於經口投與，所涵蓋液體調配物包括乳液、糖漿劑、醃劑、水性溶液、水性懸浮液。該等包括意欲在即將使用之前轉化為液體形式製劑之固體形式製劑。乳液可在溶液中(例如，於水性丙二醇溶液中)製備，或可含有乳化劑，例如，卵磷脂、山梨糖醇酐單油酸酯或阿拉伯膠。水性溶液可藉由將活性組份溶解於水中並添加適宜著色劑、矯味劑、穩定劑及增稠劑來製備。水性懸浮液可藉由將微細活性組份與黏性材料(例如，天然或合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉及其他熟知懸浮劑)一起分散於水中來製備。

本發明之該等化合物可經調配用於非經腸投與(例如，藉由注射，例如，濃注或連續輸注)且可以單位劑型以安瓶、預填充注射器、小體積輸注器形式或以含添加防腐劑之多劑量容器形式提供。該等組合物可呈諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液等形式，例如，於水性聚乙二醇中之溶液。油性或非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如，橄欖油)及可注射有機酯(例如，油酸乙酯)，且可含有調配劑，例如防腐劑、潤濕劑、乳化劑或懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。或者，該活性成份在與適宜媒劑(例如，不含致熱原

之無菌水)配合使用前可呈粉末形式，其可藉由無菌分離無菌固體或藉由自構造用溶液凍乾來獲得。

本發明化合物可經調配作為軟膏、乳霜或洗劑或作為經皮貼片局部投與至表皮。舉例而言，軟膏及乳霜可在添加適宜增稠劑及/或膠凝劑下用水性或油性基質來調配。洗劑可用水性或油性基質調配且其通常亦將含有一或多種乳化劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。適於口腔中局部投與之調配物包括於矯味基質(一般為蔗糖及阿拉伯膠或黃耆膠)中包含活性劑之菱形錠劑、於惰性基質(例如，明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠)中包含活性成份之香錠及於適宜液體載劑中包含活性成份之漱口劑。

本發明化合物可經調配以作為栓劑投與。首先將低熔點蠟(例如，脂肪酸甘油酯混合物或可可油)熔化並藉由(例如)攪拌使活性組份均勻分散。然後將熔化均勻混合物傾倒至尺寸合適之模具中，使其冷卻並固化。

本發明化合物可經調配以供陰道投與。子宮帽、陰道塞(tampon)、乳霜、凝膠、糊劑、發泡體或噴霧劑除含有活性成份外亦含有此項技術中已知適宜之載劑。本發明化合物可經調配以供經鼻投與。該等溶液或懸浮液可藉由習用手段(例如，用滴管、吸管或噴霧器)直接施用於鼻腔內。該等調配物可以單劑型或多劑型提供。在使用滴管或吸管的後一種情況下，此可由患者投與適當預定體積的溶液或懸浮液來達成。倘若為噴霧器，則此可藉由(例如)計量霧化噴霧幫浦來達成。

本發明化合物可經調配以供氣溶膠投與，具體而言，投與至呼吸道且包括鼻內投與。該化合物之粒徑通常應較小，例如，約五(5)微米或更小。此一粒徑可藉由業內已知方式(例如藉由微粉化)獲得。活性成份可與適宜推進劑(例如，氣氟碳化物(CFC)(例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷)、或二氧化碳或其他適宜氣體)一起提供於加壓包裝中。氣溶膠亦可便利地含有表面活性劑，例如卵磷脂。可藉由計量閥來控制藥物劑量。或者，活性成份可以乾燥粉末形式提供，例如化合物存於適宜粉末基質(例如，乳糖、澱粉、澱粉衍生物(例如羥基丙基甲基纖維素)及聚乙烯吡咯啉(PVP))中之粉末混合物。粉末載劑可在鼻腔內形成凝膠。粉末組合物可以單位劑型提供，例如，呈(例如)明膠或泡罩包裝之膠囊或藥筒形式，藉助吸入器可自其投與粉末。

需要時，所製備之調配物可具有適於緩釋或控釋投與活性成份之腸溶包衣。舉例而言，本發明化合物可調配於經皮或皮下藥物遞送裝置中。當需要緩釋化合物且當患者對治療方案之依從性為關鍵因素時該等遞送系統較為有利。經皮遞送系統中之化合物經常連接至皮膚附著性固體載體。相關化合物亦可與滲透促進劑(例如，氮酮(Azone)(1-十二烷基氮雜環庚-2-酮))組合。緩釋遞送系統可藉由手術或注射經皮下插入至皮下層中。皮下植入物將化合物封裝入脂質可溶性膜(例如，聚矽氧橡膠或生物可降解聚合物(例如聚乳酸))中。

適宜調配物以及醫藥載劑、稀釋劑及賦形劑闡述於 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995，由 E.W. Martin 編輯，Mack Publishing 公司，第 19 版，Easton, Pennsylvania 中。熟習調配技術人員可在本說明書教示內容內改良該等調配物以提供多種用於特定投與途徑之調配物，而不會致使本發明組合物不穩定或損害其治療活性。

對本發明化合物加以修飾以使其更易溶於水或其他媒劑中，舉例而言，可藉由微小修飾(鹽調配、酯化等)來容易地達成，此為熟習此項技術者所熟知。熟習此項技術者亦熟知，可對特定化合物之投與途徑及劑量方案加以修改以管控本發明化合物之藥物動力學以在患者體內獲得最大有益作用。

本文所用術語「治療有效量」意指減輕個體之疾病症狀所需要的量。在每一具體情形下，應根據個體需要調節劑量。該劑量可端視多種因素而在寬廣範圍內變化，該等因素係(例如)欲治療疾病之嚴重程度、患者之年齡及總體健康狀況、用以治療此患者之其他藥劑、投與途徑及形式及相關從業醫師之偏好及經驗。就經口投與而言，介於約 0.01 mg/kg 體重/天與約 1000 mg/kg 體重/天之間的日劑量在單一療法及/或組合療法中應較為適宜。較佳日劑量介於約 0.1 mg/kg 體重/天與約 500 mg/kg 體重/天之間，更佳介於 0.1 mg/kg 體重/天與約 100 mg/kg 體重/天之間且最佳介於 1.0 mg/kg 體重/天與約 10 mg/kg 體重/天之間。因此，當向

70 kg人員投與時，劑量範圍可為約7 mg至0.7 g/天。該日劑量可作為單劑量投與或以分次劑量(通常每天1至5次劑量)投與。通常，用小於該化合物之最佳劑量之劑量開始治療。此後，以較小增量逐步增加劑量，直至達到該個體患者之最佳效果為止。就指定疾病及患者而言，熟習治療本文所述疾病者無需進行過多實驗，根據個人知識、經驗及本申請案之揭示內容即能確定本發明化合物之治療有效量。

在本發明實施例中，該活性化合物或其鹽可與另一抗病毒試劑(例如，利巴韋林，核苷HCV聚合酶抑制劑)、另一HCV非核苷聚合酶抑制劑或HCV蛋白酶抑制劑組合投藥。當該活性化合物或其衍生物或其鹽與另一抗病毒劑組合投藥時，其活性可增強至超過母體化合物。當該治療係組合治療時，此投與可與該等核苷衍生物之投與同時或依序進行。因而，本文所用「同時投與」包括在同一時間或在不同時間投與該等藥劑。在同一時間投與兩種或更多種試劑可藉由含有兩種或更多種活性成份之單一調配物來達成或藉由實質上同時投與兩種或更多種含單一活性劑之劑型來達成。

此外，本文所用術語HCV感染之「治療」亦包括與HCV感染有關或由HCV感染介導之疾病或病況或其臨床症狀之治療。

本文所用術語「治療有效量」意指減輕個體之疾病症狀所需要的量。在每一具體情形下，應根據個體需要調節劑

量。該劑量可端視多種因素而在寬廣範圍內變化，該等因素係(例如)欲治療疾病之嚴重程度、患者之年齡及總體健康狀況、用以治療此患者之其他藥劑、投與途徑及形式及相關從業醫師之偏好及經驗。就經口投與而言，介於約0.01 mg/kg體重/天與約1000 mg/kg體重/天之間的日劑量在單一療法及/或組合療法中應較為適宜。較佳日劑量介於約0.1 mg/kg體重/天與約500 mg/kg體重/天之間，更佳介於0.1 mg/kg體重/天與約100 mg/kg體重/天之間且最佳介於1.0 mg/kg體重/天與約10 mg/kg體重/天之間。因此，就向70 kg人員投與而言，劑量範圍可為約7 mg至0.7 g/天。該日劑量可作為單劑量投與或以分次劑量(通常每天1至5次劑量)投與。通常，用小於該化合物之最佳劑量之劑量開始治療。此後，以較小增量逐步增加劑量，直至達到該個體患者之最佳效果為止。就給定疾病及患者而言，熟習治療本文所述疾病者無需進行過多實驗，根據個人知識、經驗及本申請案之揭示內容即能確定本發明化合物之治療有效量。

治療有效量之本發明化合物及(視情況)一或多種額外抗病毒劑係可有效地減少病毒負荷或達成病毒對療法之持續反應的數量。持續反應以及病毒負荷之有用指示包括(但不限於)肝纖維化、肝臟之血清轉胺酶濃度及壞死炎性活性升高。標記之一個常見實例(意欲例示而非加以限制)係血清丙胺酸轉胺酶(ALT)，其係藉由標準臨床分析加以量測。在本發明之一些實施例中，有效治療方案係可將ALT

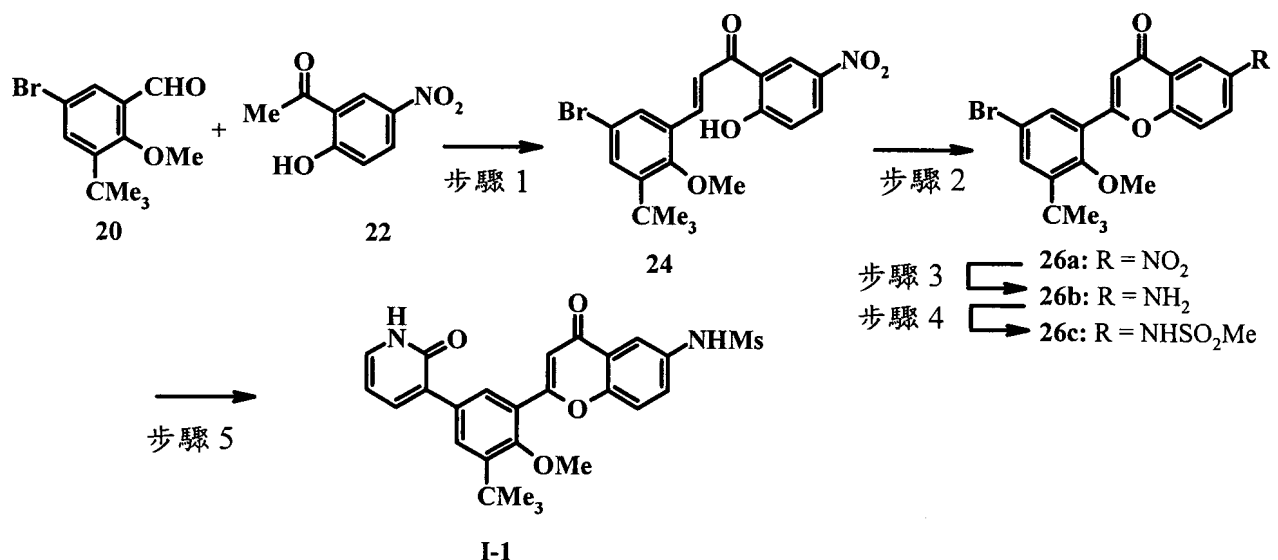
含量減少至小於約45 IU/mL血清之方案。

對本發明化合物加以修飾以使其更易溶於水或其他媒劑中，舉例而言，可藉由微小修飾(鹽調配、酯化等)來容易地達成，此為熟習此項技術者所熟知。熟習此項技術者亦熟知，可對特定化合物之投與途徑及劑量方案加以修改以管控本發明化合物之藥物動力學以在患者體內獲得最大有益作用。

以下實例闡釋本發明範圍內化合物之製備及生物評價。提供下述該等實例及製備方法旨在使熟習此項技術者能更清楚地瞭解並實施本發明。不應將其視為限制本發明之範圍，而應僅視為本發明之例示及代表。

實例 1

N-{2-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-4-側氧基-4H-吡啶-6-基}-甲烷磺醯胺(I-1)



5-溴-3-第三丁基-2-甲氧基-苯甲醛(20)

步驟 a- 在 0°C 下經 30 min 時間向 3-第三丁基-2-羥基苯甲

醛 (CASRN 24623-65-2, 5.00 g) 與 DCM (20 mL) 之溶液中逐滴添加 Br_2 (1.45 mL) 存於 DCM (15 mL) 中之溶液。在添加完成後，將反應物攪拌 1 h，之後在減壓下去除有機揮發物，獲得 7.23 g 淺黃色固體狀 5-溴-3-第三丁基-2-羥基苯甲醛 (21)。

步驟 b- 在 50°C 下將 21 (3.83 g)、MeI (2.32 mL) 及 K_2CO_3 (6.18 g) 存於 DMF (50 mL) 中之混合物加熱 1 h，隨後將其冷卻至 RT 並用醚及水加以稀釋。將有機層依次用水及鹽水洗滌三次，乾燥 (MgSO_4) 並濃縮，獲得 3.99 g 黃色固體狀 20。

2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-硼酸 (28)-經 15 min 向冷卻至 -76°C 的 3-溴-2-側氧基-1,2-二氫吡啶 (3.3 g, 19 mmol) 存於 THF (200 mL) 中之溶液中逐滴添加 TMEDA (6.5 g, 56 mmol)，隨後添加正丁基鋰 (2.5 M，存於己烷中，58 mmol)。在 -76°C 下將所得混合物攪拌 15 min 並隨後升溫至 RT。在達到 19°C 內部溫度後，將反應混合物冷卻至 0°C ，且經 15 min 逐滴添加 $\text{B}(\text{OMe})_3$ (4.0 g, 39 mmol)。在添加完成後，將反應混合物升溫至 RT 並攪拌 15 h。隨後將該混合物冷卻至 0°C 並添加少量冰，之後添加 2 M 水性 HCl (100 mL)。在減壓下去除 THF，並用 DCM 將水性溶液洗滌兩次。緩慢添加經濃縮水性 NaOH，直至獲得 pH 5 並形成沉澱物。將該混合物冷卻至 0°C 並攪拌 10 min。藉由過濾收集固體，將其用冷水洗滌，並在真空下乾燥，獲得 1.83 g (69%) 黃色固體狀 112。

步驟 1- 向 20 (2.00 g, 7.38 mmol)、22 (1.34 g, 7.40 mmol)

存於EtOH(15 mL)中之溶液中添加新鮮的粉末狀KOH(0.51 g, 9.11 mmol)。在RT下將反應物攪拌過夜並隨後再回流加熱一天。將反應混合物濃縮並用EtOAc稀釋。添加6 N HCl (2 mL)且形成黃色沉澱物。將懸浮液濃縮，懸浮於水中並過濾，得到3.12 g(98%)橙色固體狀24。

步驟2- 將24 (0.50 g, 1.15 mmol)、碘(33.9 mg, 0.133 mmol)存於DMSO(6 mL)中之溶液回流加熱1.5 h。將反應混合物冷卻至RT並傾倒至冰水中。將所得沉澱物過濾並乾燥，獲得487 mg棕褐色固體。用EtOAc萃取濾液並用鹽水洗滌萃取物。將有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，獲得46 mg與沉澱物相同的棕褐色油狀物，且獲得533 mg(100%) 26a之合併產量。

步驟3- 向26a(533 mg, 1.237 mmol)存於EtOAc(10 mL)及DMF(10 mL)中之溶液中添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.12 g, 4.964 mmol)。在RT下將所得懸浮液攪拌過夜並隨後冷卻至 0°C 且用水性 NaHCO_3 終止反應。藉助矽藻土將所得懸浮液過濾。將濾液用鹽水洗滌三次，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。藉由 SiO_2 層析用30% EtOAc/己烷實施洗脫來純化粗製產物，獲得215 mg(43%)橙色固體狀26b。

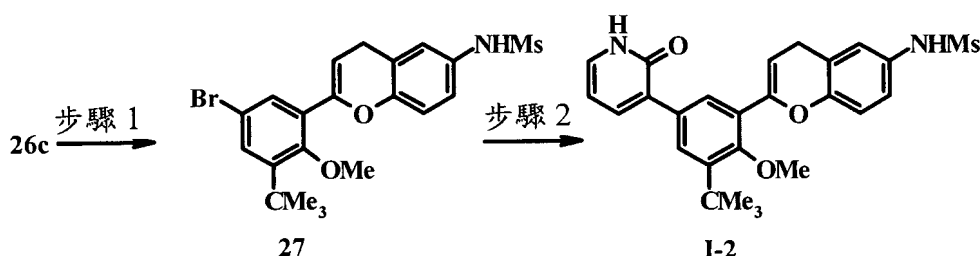
步驟4- 在 0°C 下向26b(215 mg, 0.536 mmol)存於DCM(15 mL)中之溶液中添加吡啶(0.130 mL, 1.607 mmol)及甲烷磺醯氯(0.080 mL, 1.029 mmol)。將反應物逐漸升溫至RT並攪拌過夜。將溶液用DCM稀釋，依次用飽和 CuSO_4 洗滌，用1 N HCl洗滌兩次，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。藉由

SiO₂層析用EtOAc/己烷梯度(20%至30% EtOAc)實施洗脫來純化粗製產物，獲得26c。

步驟5- 向微波管中加入26c(36 mg, 0.075 mmol)、28(16 mg, 0.115 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (8.9 mg, 0.008 mmol)、Na₂CO₃ (25 mg, 0.236 mmol)及MeOH(3 mL)與DCM(1 mL)之混合物，將其密封並在115°C下於微波反應器中輻照30 min。將反應混合物濃縮，用EtOAc稀釋，用水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並濃縮。在用3:1己烷/EtOAc顯色的製備型SiO₂ TLC板上純化粗製產物，獲得13.5 mg(36%)灰白色固體I-1。

實例 2

N-{2-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-4H-吡啶-6-基}-甲烷磺醯胺(1-2)



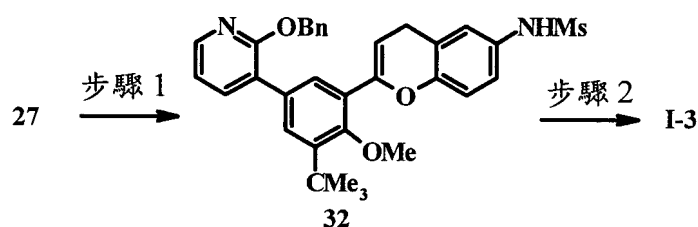
步驟1- 向冷卻至0°C的26c (100 mg, 0.209 mmol)存於THF(5 mL)中之溶液中添加LiAlH₄ (0.420 mL、0.420 mmol、1.0 M THF溶液)。經1.5 h將反應混合物逐漸升溫至RT，隨後冷卻至0°C，並用1 mL水性NaHCO₃終止反應。將懸浮液用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並濃縮。藉由SiO₂層析用EtOAc/己烷梯度(20%至30% EtOAc)實施洗脫來純化粗製殘餘物，得到40 mg(41%)橙色

油狀物 N-[2-(5-溴-3-第三丁基-2-甲氧基-苯基)-4H-吡啶-6-基]-甲烷磺醯胺 (27)。

步驟 2- 根據實例 1 之步驟 5 中之程序實施 27 與 28 之鈀催化之交叉偶合。在用 2:1 己烷/EtOAc 顯色的製備型 SiO₂ TLC 板上純化粗製產物，獲得 12 mg 黃色固體，藉由 HPLC 對其實施進一步純化，得到 4.1 mg (10%) 淡黃色固體 I-2。

實例 3

N-{2-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-吡啶-6-基}-甲烷磺醯胺 (I-3)



硼酸 2-苄氧基-吡啶-3-基酯 (30)- 在 70°C 下將 2-苄氧基-3-溴-吡啶 (2.50 g, 9.47 mmol)、Pd(II)Cl₂(PPh₃)₂ (232 mg, 0.28 mmol)、KOAc (2.32 g, 23.67 mmol)、雙-(戊醯)二硼烷 (2.95 g, 11.36 mmol) 與 DME (75 mL) 之溶液加熱 26 h。將反應混合物冷卻並在 Et₂O 與水之間分配。將有機相分離，乾燥並蒸發。藉由 SiO₂ 層析用 EtOAc/己烷梯度 (0% 至 5% EtOAc) 實施洗脫來純化粗製產物，獲得 1.81 g 含有少量雙-(戊醯)二硼烷之硼酸 2-苄氧基-吡啶-3-基酯。

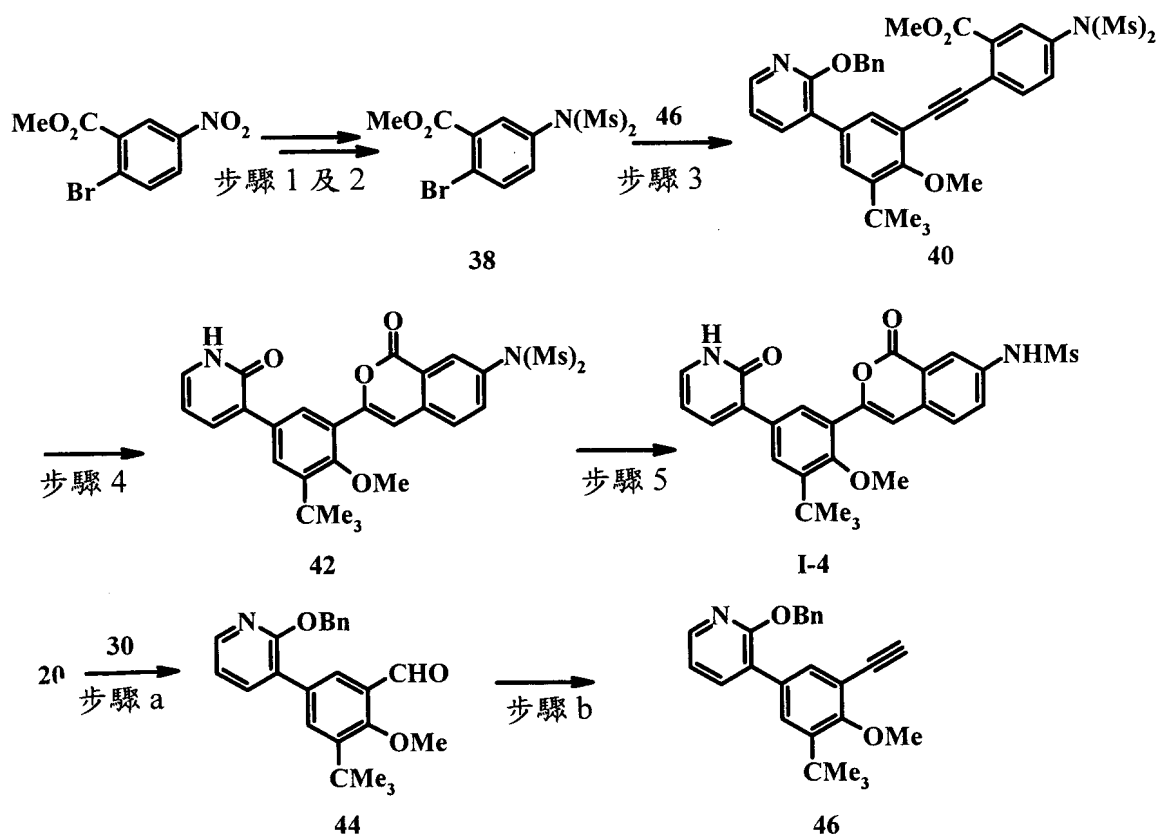
步驟 1- 在 115°C 下將含有存於 MeOH (3 mL) 與 DCM (1 mL) 之混合物中之 27 (75 mg, 0.156 mmol)、30 (53 mg, 0.231 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0.016 mmol)、Na₂CO₃ (43 mg,

0.406 mmol)的密封管於微波反應器中輻照30 min。將反應混合物濃縮，用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。藉由 SiO_2 層析用EtOAc/己烷梯度(10%至30% EtOAc)實施洗脫來純化粗製產物，獲得36 mg(40%)無色油狀物(40%) 32。

步驟2- 向32 (36 mg, 0.063 mmol)存於EtOAc(5 mL)及MeOH(5 mL)中之溶液中添加氫氧化鈣(20%載於碳上，20 mg, 0.029 mmol)。在氫氣氛下將反應物攪拌過夜。將反應混合物過濾，濃縮，並在用2:1 EtOAc/己烷顯色之製備型 SiO_2 TLC板上純化，獲得10.6 mg(35%)白色固體狀I-3。

實例 4

N-{3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-1-側氧基-1H-異吲哚-7-基}-甲烷磺醯胺(I-4)



2-苄氧基-3-(3-第三丁基-5-乙炔基-4-甲氧基-苯基)-吡啶(46)

步驟 a- 在 115°C 下將含有存於 MeOH(33 mL)與 DCM(9 mL)之混合物中之 20(3.99 g, 14.72 mmol)、30(5.07 g, 22.14 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (1.32 g, 1.142 mmol)、Na₂CO₃ (3.93 g, 37.08 mmol)的密封管於微波合成儀中輻照 30 min。將反應混合物濃縮，用 EtOAc 稀釋，用鹽水洗滌，且乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並蒸發。藉由 SiO₂ 層析用 EtOAc/己烷梯度 (0% 至 10% EtOAc) 實施洗脫來純化粗製產物，獲得 5.506 g (99%) 在靜置時固化的橙色油狀物 5-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-3-第三丁基-2-甲氧基-苯甲醛 44。

步驟 b- 在 -78°C 下向 44(1.00 g, 2.667 mmol) 存於 MeOH(20 mL) 中之溶液中添加甲醇鈉 (0.5 M, 存於 MeOH 中, 11 mL, 5.5 mmol)。逐滴添加 1-重氮-2-側氧基丙基膦酸二甲基酯 (712 mg, 4.00 mmol) 存於 MeOH(10 mL) 中之溶液並將所得白色懸浮液逐漸升溫至 RT 並且攪拌過夜。用飽和 NaHCO₃ 溶液終止反應並對其實施濃縮。將粗製殘餘物用 EtOAc 稀釋，依次用飽和 NaHCO₃、水、鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並蒸發。藉由 SiO₂ 層析用 EtOAc/己烷梯度 (0% 至 4% EtOAc) 實施洗脫來純化粗製產物，獲得 679 mg (69%) 無色油狀物 46。

步驟 1- 經 60 min 時間向加熱至 70°C 的 2-溴-5-硝基-苯甲酸甲酯 (1.5 g, 5.8 mmol) 及 NH₄Cl (3.1 g, 58 mmol) 存於 MeOH(50 mL) 及 H₂O(25 mL) 中之混合物中添加鐵粉 (1.62 g, 29 mmol)。在添加完成後，繼續攪拌 45 min，並隨後將

反應混合物冷卻，藉助矽藻土過濾且用 MeOH 對該墊實施洗滌。將濾液濃縮並在 H₂O 與 EtOAc 之間分配。將有機相用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾並濃縮，獲得 1.34 g (100%) 2-溴-5-胺基-苯甲酸甲酯 (48)。

步驟 2- 向冷卻至 5°C 的 48 (1.34 g, 5.8 mmol) 存於 DCM (30 mL) 中之溶液中添加 TEA (4.04 mL, 2.52 g, 29 mmol)，之後經 15 min 時間逐滴添加甲烷磺醯氯 (1.08 mL, 1.6 g, 14 mmol) 存於 DCM (10 mL) 中之溶液。在 RT 下將反應混合物攪拌過夜，用 1 N 水性 HCl 終止反應，並用 EtOAc 進行萃取。將合併的萃取物用鹽水洗滌劑，乾燥 (MgSO₄)，過濾並濃縮，獲得 4.5 g (100%) 38。

步驟 3- 向 46 (163 mg, 0.44 mmol) 存於 DMF (4 mL) 中之溶液中添加 CuI (2.1 mg, 0.01 mmol) 及 PPh₃ (3.0 mg, 0.01 mmol)。用氬將該溶液混合物吹掃 5 min 並隨後添加 PdCl₂(PPh₃)₂ (15.4 mg, 0.02 mmol)，之後添加 38 (212 mg, 0.55 mmol) 及 DIPEA (100 μL, 71 mg, 0.55 mmol)。使氬鼓泡通過該溶液並在 75°C 下將反應混合物加熱 6 h。將該混合物冷卻，用 1 N 水性 HCl 終止反應並用 EtOAc 萃取兩次。將合併的萃取物用水及鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由 SiO₂ 層析用 EtOAc/己烷梯度 (10% 至 75% EtOAc) 實施洗脫來純化粗製材料，獲得 240 mg (80%) 40。

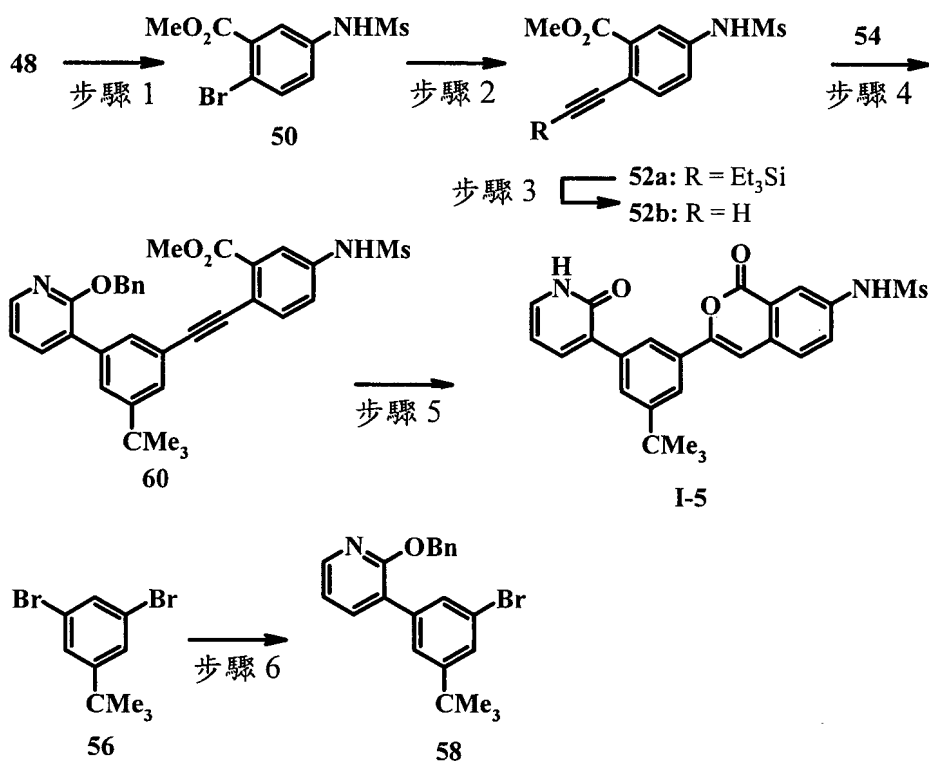
步驟 4- 向 40 (120 mg, 0.18 mmol) 存於 TFA (1.0 mL) 中之溶液中添加 AuCl₃ (3 mg)。使氬鼓泡通過該溶液並維持 3 分鐘。將管密封並在微波反應器中於 110°C 下輻照 30 min。

將反應混合物在 H₂O 與 EtOAc 之間分配。將有機溶液用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由 SiO₂ 層析用 5% MeOH/DCM 實施洗脫來純化粗製材料，獲得 37 mg (31%) 42。

步驟 5- 在 75°C 下將 42 (31 mg, 0.54 mmol) 與 DIPEA (0.3 mL) 存於 DMF (1.5 mL) 中之混合物加熱 15 h。將該混合物冷卻，用 EtOAc 稀釋，依次用 1 N 水性 HCl、水及鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由 SiO₂ 層析用 10% MeOH/DCM 實施洗脫來純化粗製材料，獲得 22 mg (81.5%) I-4。

實例 5

N-{3-[3-第三丁基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-1-側氧基-1H-異吲哚-7-基}-甲烷磺醯胺 (I-5)



步驟 1- 經 20 min 時間向 48 (4.46 g, 19.4 mmol)、吡啶 (8

mL, 7.6 g, 97 mmol)存於DCM(90 mL)中之冷卻(5°C)溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(1.65 ml, 2.43g, 21.3 mmol)存於DCM(10 mL)中之溶液。在RT下將反應混合物攪拌過夜並隨後傾倒至1 N水性HCl溶液中。將所得溶液用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮，獲得5.7 g (95%) 50。

步驟2- 向(三乙基甲矽烷基)乙炔(630 mg, 4.5 mmol)存於DMF(25 mL)中之溶液中添加CuI(57 mg, 0.3 mmol)及PPh₃ (420 mg, 0.06 mmol)。用氫將該溶液混合物吹掃5 min，隨後添加PdCl₂(PPh₃)₂ (15.4 mg, 0.02 mmol)，之後添加50(1.16 g, 3.0 mmol)及TEA(12 mL)。使氫鼓泡通過該溶液並在75°C下將反應混合物於氫氣氛下加熱6 h。將該混合物冷卻，用1 N水性HCl終止反應並用EtOAc萃取兩次。將有機溶液依次用H₂O及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由SiO₂層析用EtOAc/己烷梯度(10%至45% EtOAc)實施洗脫來純化粗製材料，獲得1.66 g(70%)52a。

步驟3- 經15 min時間向冷卻至-30°C的52a(1.66 g, 4.5 mmol)存於THF(75 mL)中之溶液中逐滴添加四丁基氟化銨溶液(5 mL, 1 M THF溶液)。在RT下將反應混合物攪拌過夜並傾倒至飽和水性NH₄Cl溶液中。將所得溶液用EtOAc萃取並將萃取物用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由SiO₂層析用EtOAc/己烷梯度(10%至60% EtOAc)實施洗脫來純化粗製材料，獲得0.889 g(78%)52b。

步驟4- 在70°C下將52b(100 mg, 0.4 mmol)、2-苄氧基-

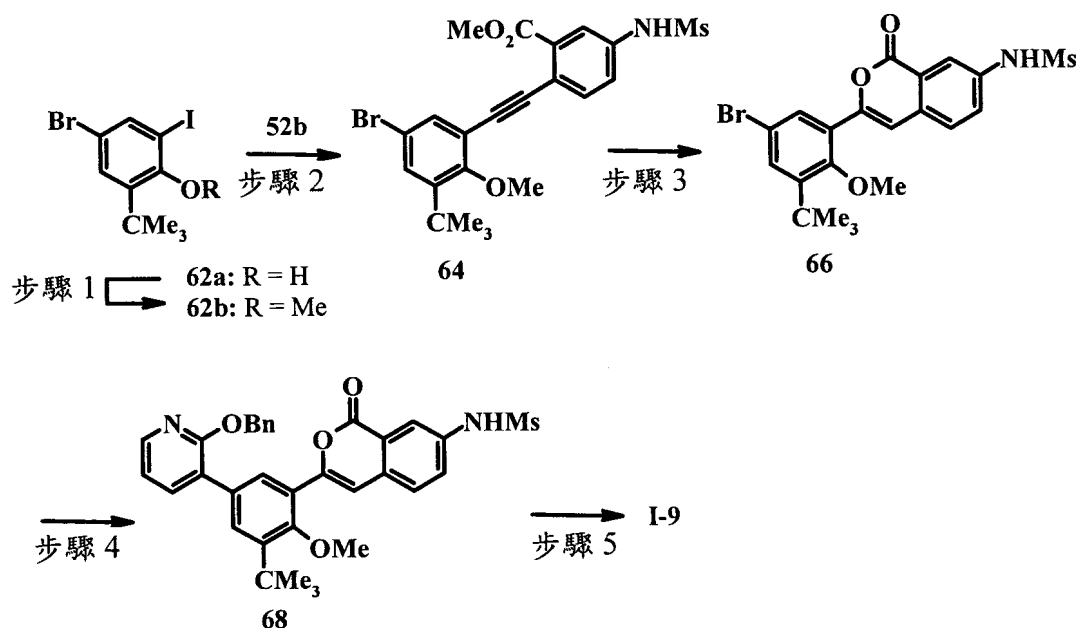
3-(3-溴-5-第三丁基-苯基)-吡啶(54, 230 mg, 0.6 mmol)、CuI(3.7 mg, 0.02 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (28 mg, 0.04 mmol)、TEA(5 mL)存於DMF(10 mL)中之混合物攪拌2 h。將該混合物冷卻，用1 N水性HCl終止反應並將所得混合物用EtOAc萃取兩次。將有機溶液依次用水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由SiO₂層析用EtOAc/己烷梯度(10%至70% EtOAc)實施洗脫來純化粗製材料，獲得39.2 mg(18%)⁶⁰。

步驟5- 向管中加入60(77 mg, 0.136 mmol)、存於TFA(1 mL)中之AuCl₃ (3 mg)，將該管密封並在微波反應器中於95°C下輻照25 min。將該混合物濃縮並藉由SiO₂層析用30%丙酮/DCM實施洗脫來純化粗製產物，獲得20 mg(32%) I-5。

步驟6- 向管中加入56(2.50 g, 8.56 mmol)、30(2.35 g, 10.27 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.494 g, 0.43 mmol)、Na₂CO₃ (1.36 g, 12.84 mmol)、MeOH(15 mL)及DCM(2 mL)，將該管密封並在微波合成儀中於115°C下輻照30 min。將該反應混合物濃縮並藉由SiO₂層析用EtOAc/己烷梯度(1%至10% EtOAc)實施洗脫來純化粗製產物，獲得3.78 g黏性無色油狀物58及1.02 g雙-芳基化副產物。

實例6

N-{3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-1-側氧基-異吡-7-基}-甲烷磺醯胺(I-9)



4-溴-2-第三丁基-6-碘-酚 (62a)

向 4-溴-2-第三丁基酚 (2.8 g, 86 wt%) 溶解於含有 NaI (3.28 g) 及 NaOH (0.88 g) 之 MeOH 中的冰冷溶液中添加 NaOCl 水性溶液 (4.5 wt%, 68.75 mL)。持續添加該溶液直至黃色持久存在 (1.6 當量)。向所得溶液中添加飽和水性 Na₂SO₃ (10 mL) 及 HOAc (2.5 mL)，此可形成沉澱物。蒸發 MeOH 並將殘餘物懸浮於 H₂O (50 mL) 中並且在 40°C 下陳化 2 h，隨後使其緩慢冷卻至 RT。將固體過濾，用 H₂O 洗滌並在真空中於 50°C 下乾燥過夜，獲得 6.74 g (87%) 62a。

步驟 1- 向 62a (4.40 g, 12.4 mmol)、碘甲烷 (7.7 mL, 17.6 g, 124 mmol) 存於丙酮 (80 mL) 中之溶液中添加 K₂CO₃ (8.60 g, 62 mmol) 並將所得溶液塞住並且在 RT 下攪拌過夜。用己烷 (100 mL) 稀釋反應混合物並經由 SiO₂ 塞將該混合物過濾。濃縮濾液，獲得 4.6 g (100%) 62b。

步驟 2- 在 70°C 下將 52b (230 mg, 0.91 mmol)、62b (400 mg, 0.11 mmol)、CuI (17 mg, 0.091 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂

(130 mg, 0.18 mmol)、TEA(5 mL)存於DMF(10 mL)中之溶液攪拌2 h。將該混合物冷卻，用1 N水性HCl終止反應並用EtOAc萃取兩次。將合併的萃取物依次用H₂O及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由SiO₂層析用EtOAc/己烷梯度(10%至70% EtOAc)實施洗脫來純化粗製材料，獲得191 mg(42%)64。

步驟3- 向管中加入64(978 mg, 19.8 mmol)、AuCl₃ (30 mg)及TFA(4 mL)，將該管密封並在微波反應器中於100°C下輻照45 min。將該混合物冷卻並濃縮。藉由SiO₂層析用EtOAc/己烷梯度(10%至60% EtOAc)實施洗脫來純化粗製產物，獲得0.95 g(100%)66。

步驟4 -向管中加入存於MeOH(9 mL)及DCM(3 mL)中之66(300 mg, 0.625 mmol)、30(210 mg, 0.94 mmol)、Na₂CO₃ (200 mg, 1.87 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (72 mg, 0.0635 mmol)，將該管密封並在微波反應器中於100°C下輻照30 min。將該混合物濃縮並藉由SiO₂層析用EtOAc/己烷梯度(15%至75% EtOAc)實施洗脫來進行純化，獲得0.294 g(80.5%)68。

步驟5- 將68(120 mg, 0.21 mmol)存於5% KOH(4 mL)及EtOH(4 mL)中之溶液回流加熱1.5小時。將該混合物濃縮，用H₂O稀釋並用Et₂O洗滌。將水性層酸化並用EtOAc萃取。將EtOAc溶液用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。

將殘餘黃色固體(酮酸)溶解於EtOH(4 mL)中並添加

NaBH₄ (4.8 mg, 1.26 mmol)。將該混合物回流加熱4 h，使其冷卻並在1 N水性HCl與EtOAc之間分配。將有機溶液用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。

在100°C下將所得羧酸與乙酸酐(1 mL)一起加熱2 h，使其冷卻並在H₂O與EtOAc之間分配。將EtOAc萃取物依次用飽和水性NaHCO₃及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由SiO₂層析用5% MeOH/DCM實施洗脫來純化粗製材料，獲得11.7 mg(12%)I-9以及49.2 mg(42%) N-{3-[3-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-5-第三丁基-苯基]-1-側氧基-異吲哚-7-基}-甲烷磺醯胺。

實例 7

3-[3-第三丁基-4-甲氧基-5-(1-側氧基-1H-異吲哚烯-3-基)-苯基]-1H-吡啶-2-酮(I-7)

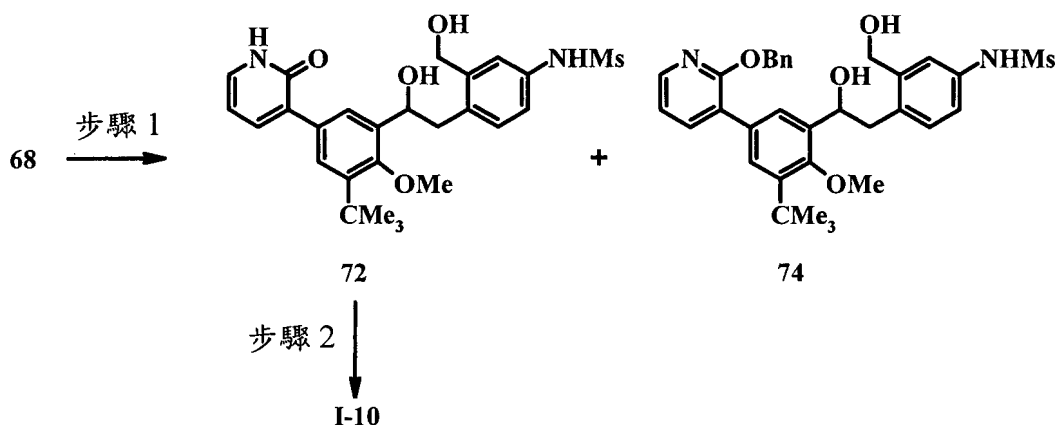
步驟1- 將46(300 mg, 0.81 mmol)、2-碘苯甲酸甲酯(250 mg, 0.97 mmol)、CuI(8 mg, 0.04 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (57 mg, 0.081 mmol)、TEA(3 mL)存於DMF(6 mL)中之攪拌溶液加熱至75°C並維持3 h。將該混合物冷卻，用1 N水性HCl終止反應並用EtOAc萃取兩次。將合併的萃取物依次用水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由SiO₂層析用EtOAc/己烷梯度(2%至30% EtOAc)實施洗脫來純化粗製材料，獲得0.275 g(66%) 2-[5-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-3-第三丁基-2-甲氧基-苯基乙炔基]-苯甲酸甲基酯(70)。

步驟2- 向管中加入70(275 mg, 0.54 mmol)、AuCl₃ (8 mg, 0.027 mmol)及TFA(3 mL)，將該管密封並在微波反應

器中於100°C下輻照30 min。將該混合物濃縮並藉由SiO₂層析用2% MeOH/DCM實施洗脫來進行純化，獲得84 mg (39%)(I-7)。

實例 8

N-{3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-異吲哚-7-基}-甲烷磺醯胺(I-10)



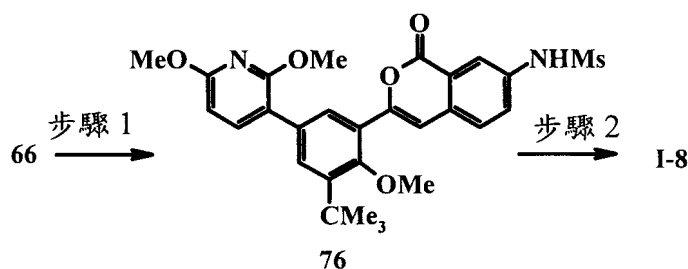
步驟1- 向68(49 mg, 0.084 mmol)存於THF(5 mL)中之溶液中添加LiAlH₄ (126 mL, 1 M, 存於THF中)。將反應混合物回流加熱2 h並隨後在RT下攪拌過夜。用1 N HCl終止反應並用EtOAc萃取。將合併的萃取物用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由SiO₂層析用6% MeOH/DCE實施洗脫來純化粗製材料，獲得72(12.7 mg, 26%)及74(5.9 mg, 14%)。

步驟2- 向50% H₃PO₄之攪拌水性溶液中添加72(12.7 mg, 0.0215 mmol)溶解於最小體積之THF(1 mL)中之溶液並在100°C下將所得溶液加熱過夜。將反應混合物冷卻並小心地逐滴添加冰冷飽和NaHCO₃水性溶液直至pH大約為pH-6。用EtOAc萃取反應物並用鹽水洗滌合併的萃取物，將其

乾燥 (MgSO_4)，過濾並濃縮。藉由 SiO_2 層析用 6% MeOH/DCM 實施洗脫來純化粗製產物，獲得 6 mg(10%)I-10。

實例 9

N-{3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(6-甲氧基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-1-側氧基-1H-異吲哚-7-基}-甲烷磺醯胺 (I-8)



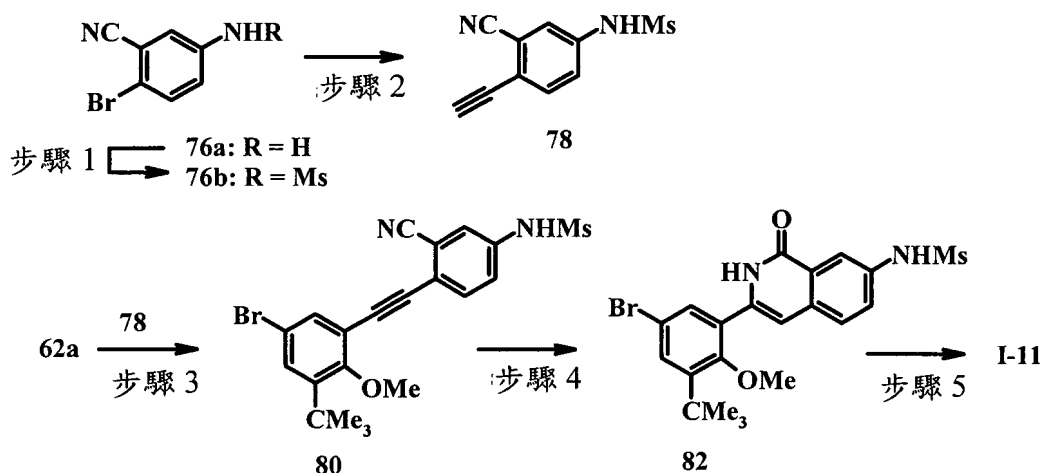
步驟 1- 向管中加入存於 MeOH (3 mL) 及 DCM (1 mL) 中之 66 (50 mg, 0.104 mmol)、B-(2,6-二甲氧基-3-吡啶基)-硼酸 (28 mg, 0.154 mmol, CASRN 221006-70-8)、 Na_2CO_3 (50 mg, 0.468 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol)，將該管密封並在微波反應器中於 100°C 下輻照 30 min。將該混合物濃縮並藉由 SiO_2 層析用 40% $\text{EtOAc}/$ 己烷實施洗脫來進行純化，獲得 42 mg(75%)76。

步驟 2- 將裝填有 76 (42 mg, 0.078 mmol)、48% HBr (0.1 mL) 及 HOAc (1 mL) 之反應容器密封並在 65°C 下加熱過夜。用飽和水性 NaHCO_3 中和該溶液並用 EtOAc 對其實施萃取。將有機萃取物用鹽水萃取，乾燥 (MgSO_4)，過濾並濃縮。藉由 SiO_2 層析用 30% 丙酮/ DCM 實施洗脫來純化粗製產物，

獲得 10 mg(24%)I-8。

實例 10

N-{3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-7-基}-甲烷磺醯胺(I-11)



步驟 1- 向冷卻至 0°C 的 76a(3.20 g, 16.24 mmol) 存於 DCM(75 mL) 中之混合物中添吡啶(1.51 mL, 19.49 mmol) 且隨後添加 MsCl(2.62 mL, 32.49 mmol)。將所得混合物升溫至 RT 並攪拌 24 h。將該反應物冷卻至 0°C 並用 1 N 水性 HCl 溶液終止反應。將該反應物濃縮並用 H_2O 稀釋。將所得沉澱物過濾並用 H_2O 洗滌，並且在真空中於 45°C 下乾燥，獲得 4.68 g 69b。

步驟 2- 根據實例 5 之步驟 2 及 3 中之程序來實施 76b 向 78 之轉化。

步驟 3- 在 70°C 下將 78(440 mg, 2.0 mmol)、62a(880 mg, 2.4 mmol)、CuI(19 mg, 0.10 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (140 mg, 0.20 mmol)、TEA(10 mL) 存於 DMF(20 mL) 中之溶液攪

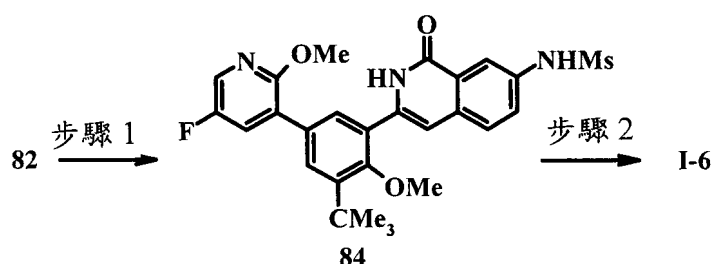
拌 2 h。將該混合物冷卻，用 1 N 水性 HCl 終止反應並用 EtOAc 萃取兩次。將有機萃取物依次用 H₂O 及鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由 SiO₂ 層析用 EtOAc/己烷梯度 (10% 至 70% EtOAc) 實施洗脫來純化粗製材料，獲得 468 mg (51%) 80。

步驟 4- 將 80 (468 mg, 10 mmol) 及 氫 (二甲基膦酸 -kP) 鉑 (81, 86 mg, 0.2 mmol, CASRN 173416-05-2) 存於 EtOH (40 mL) 中之溶液回流加熱 2 h。將該反應混合物冷卻並濃縮。藉由 SiO₂ 層析用 EtOAc/己烷梯度 (20% 至 90% EtOAc) 實施洗脫來純化粗製材料，獲得 390 mg (81%) 82。

步驟 5- 將含有存於 MeOH (3 mL) 及 DCM (1 mL) 中之溴化物 82 (70 mg, 0.15 mmol)、28 (30 mg, 0.22 mmol)、Na₂CO₃ (46 mg, 0.44 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.015 mmol) 的密封管在微波反應器中於 100°C 下輻照 30 min。將該混合物濃縮並藉由 SiO₂ 層析用 10% MeOH/DCM 實施洗脫來進行純化，獲得 29.4 mg (40%) I-11。

實例 11

N-{3-[3-第三丁基-5-(5-氟-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2-甲氧基-苯基]-1-側氧基-1H-異吲哚烯-7-基}-甲烷磺醯胺 (I-6)

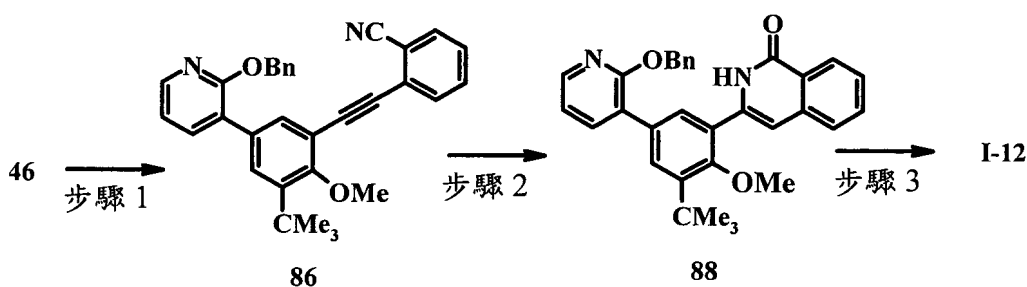


步驟1- 向小瓶中加入82(80 mg, 0.17 mmol)、5-氟-2-甲氧基吡啶-3-硼酸(31 mg, 0.18 mmol, CASRN 957120-32-0)、 Na_2CO_3 (0.50 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.017 mmol)、MeOH (3 mL)及DCM(1 mL)，將該小瓶密封並在微波反應器中於90°C下輻照30 min。將該混合物濃縮並藉由 SiO_2 層析用5% MeOH/DCM實施洗脫來進行純化，獲得40 mg(57%)84。

步驟2- 向反應容器中加入84(40 mg, 0.077 mmol)、48% HBr(0.1 mL)及HOAc(2 mL)，將該容器加蓋並在65°C下加熱過夜。用飽和水性 NaHCO_3 中和該混合物並用EtOAc對其實施萃取。將有機溶液用鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾並濃縮。藉由HPLC純化粗製材料，獲得3.2 mg I-6。

實例 12

3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-2H-異喹啉-1-酮(I-12)



步驟1- 在75°C下將46(300 mg, 0.81 mmol)、2-碘苄腈(222 mg, 0.97 mmol)、CuI(8 mg, 0.04 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (57 mg, 0.081 mmol)、TEA(3 mL)存於DMF(6 mL)中之溶液攪拌3 h。將該混合物冷卻，用1 N水性HCl終止反應並用EtOAc萃取兩次。將有機溶液依次用 H_2O 及鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾並濃縮。藉由 SiO_2 層析用EtOAc/己烷梯

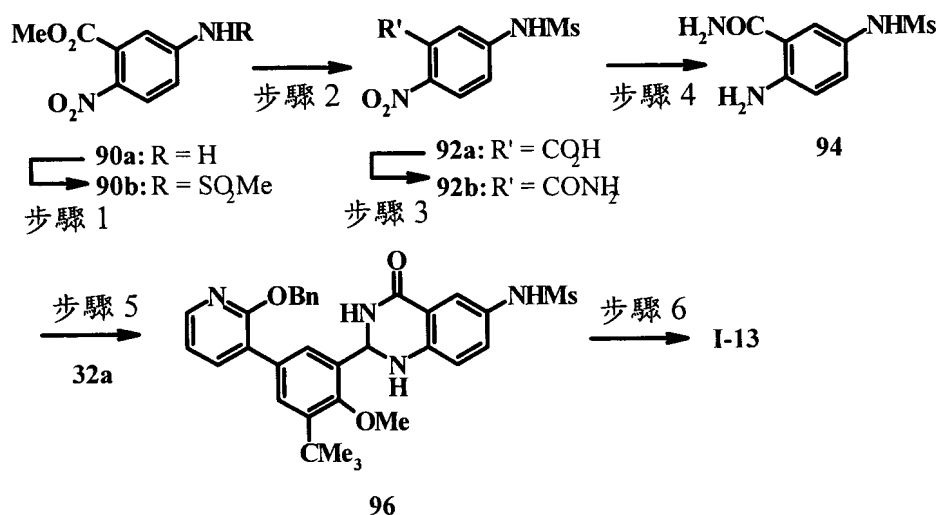
度(10%至50% EtOAc)實施洗脫來純化粗製材料，獲得235 mg(61.5%)86。

步驟2- 在85°C下將86(263 mg, 0.56 mmol)及81(30 mg, 0.07 mmol)存於EtOH(20 mL)中之溶液加熱過夜。將反應混合物冷卻並濃縮。藉由SiO₂層析用EtOAc/己烷梯度(5%至60% EtOAc)實施洗脫來純化粗製材料，獲得138 mg(50%)88。

步驟3- 向反應容器中加入88(50 mg, 0.1 mmol)、48% HBr(0.1 mL)及HOAc(2 mL)，將該容器加蓋並在RT下攪拌過夜。用飽和水性NaHCO₃中和該混合物並用EtOAc對其實施萃取。將合併的萃取物用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由SiO₂層析用6% MeOH/DCM實施洗脫來純化粗製產物，獲得27 mg(68%)I-12。

實例 13

N-{2-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-4-側氧基-3,4-二氫-喹唑啉-6-基}-甲磺醯胺(I-13)



步驟 1- 經 20 min 時間向冷卻至 5°C 的 90a(992 mg, 5.06 mmol)、吡啶(2.0 mL, 25.0 mmol)存於 DCM(25 mL)中之溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(430 μ L, 630 mg, 5.60 mmol)存於 DCM(5 mL)中之溶液。在 RT 下將反應混合物攪拌過夜並傾倒至 1 N 水性 HCl 中。將該溶液用 EtOAc 萃取，用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮，獲得 1.15 g(82%)90b，其未經進一步純化即可使用。

步驟 2- 將步驟 1 之 90b 之溶液溶解於 1M LiOH(4 mL)、THF(10 mL)、MeOH(10 mL)與 H₂O(6 mL)之混合物中並加熱至 65°C 過夜。蒸發溶劑並將殘餘物溶解於水中並且用 Et₂O 洗滌。用 1 N HCl 使該水性溶液變為酸性並用 EtOAc 萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮，獲得 0.888 g(81%)92a。

步驟 3- 向 92a(888 mg, 3.4 mmol)存於 DCE 中之懸浮液中添加一滴 DMF，之後添加亞硫醯氯(1.48 mL, 20 mmol)。在 65°C 下將該懸浮液攪拌 6 h，此時懸浮液變為透明淺黃色溶液。在 RT 下將該溶液攪拌過夜。蒸發過量亞硫醯氯及溶劑。隨後將殘餘固體添加至濃 NH₄OH 中。10 分鐘後，蒸發銨溶液。在 H₂O 與 EtOAc 之間分配殘餘物。將固體過濾，用水洗滌並乾燥，獲得 138 mg 92b。將濾液鹼化至 pH-5 並分離 EtOAc 溶液。將有機溶液用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮，獲得 650 mg(74%產率)92b。

步驟 4- 在 70°C 下經 60 min 向 92b(332 mg, 1.28 mmol)及 NH₄Cl(680 mg, 128 mmol)存於 MeOH(50 mL)及 H₂O(25 mL)

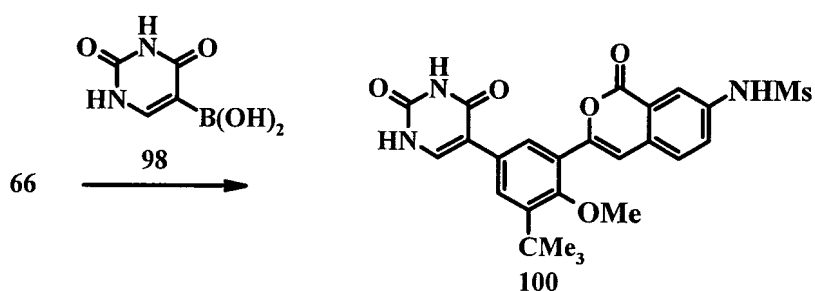
中之混合物中添加Fe粉(360 mg, 6.4 mmol)。在添加完成後，在70°C下將該混合物攪拌2 h，並隨後冷卻。藉助矽藻土塞將混合物過濾並用MeOH洗滌。將濾液濃縮並在H₂O與EtOAc之間分配。將有機溶液用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮，獲得200 mg(68%)94。

步驟5- 將94(200 mg, 8.7 mmol)、32a(39 mg, 1.05 mmol)及p-TsOH·H₂O(15 mg, 0.087 mmol)存於MeOH(30 mL)中之混合物回流加熱過夜，冷卻並濃縮。藉由SiO₂層析用5% MeOH/DCM實施洗脫來純化粗製產物，獲得30 mg(6%) 96以及40 mg(9.3%)去苄基化衍生物。

步驟6- 向管中加入存於H₂O(5 mL)及MeOH(3 mL)中之96(30 mg, 0.05 mmol)、FeCl₃ (16.5 mg, 0.1 mmol)，將該管密封並在微波反應器中於110°C下輻照1 h。將該反應物冷卻並隨後在H₂O與EtOAc之間分配。將有機溶液用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由SiO₂層析用10% MeOH/DCM實施洗脫來純化粗製材料，獲得11 mg(44%)I-13。

實例 14

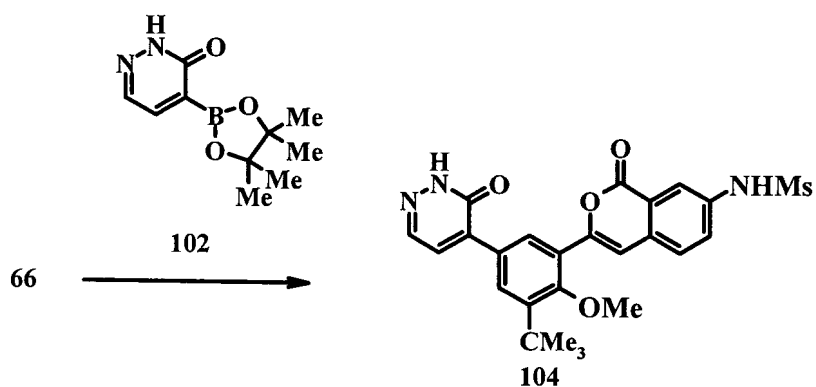
N-{3-[3-第三丁基-5-(2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-嘓啶-5-基)-2-甲氧基-苯基]-1-側氧基-1H-異吡啶-7-基}-甲烷磺醯胺(100)



向 66(0.05 g, 0.114 mmol)、98(0.036g, 0.228 mmol, CASRN 70523-22-7)、 Na_2CO_3 (36 mg, 0.342 mmol)存於 MeOH(3 mL)及 DCM(1 mL)中之混合物中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 mg, 0.011 mmol)。用氫將溶液混合物吹掃 2 min 並隨後在微波合成儀中於 125°C 下輻照 40 min。將反應混合物冷卻至 RT，用 DCM 稀釋並藉助矽藻土過濾。將濾液濃縮並在用 6% MeOH/DCM 板顯色的製備型 SiO_2 TLC 板上純化粗製混合物，獲得 100。

實例 15

N-{3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(3-側氧基-2,3-二氫-嗒嗪-4-基)-苯基]-1-側氧基-1H-異吡啶-7-基}-甲烷磺醯胺(104)



向微波小瓶中加入 66(0.28 mmol)、102(0.31 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.028 mmol)、 Na_2CO_3 (1 mmol)、MeOH(3 mL) 及 DCM(1 mL)，將該小瓶用 Ar 沖洗並密封。將該小瓶在微波合成儀中於 115°C 下輻照 30 min。將反應混合物冷卻，

濃縮並使殘餘物在DCM(50 mL)與pH 4.6下之水性乙酸鹽緩衝液之間分配。將水性層用DCM萃取且將合併的萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾並蒸發。藉由 SiO_2 層析純化粗製產物，獲得104。

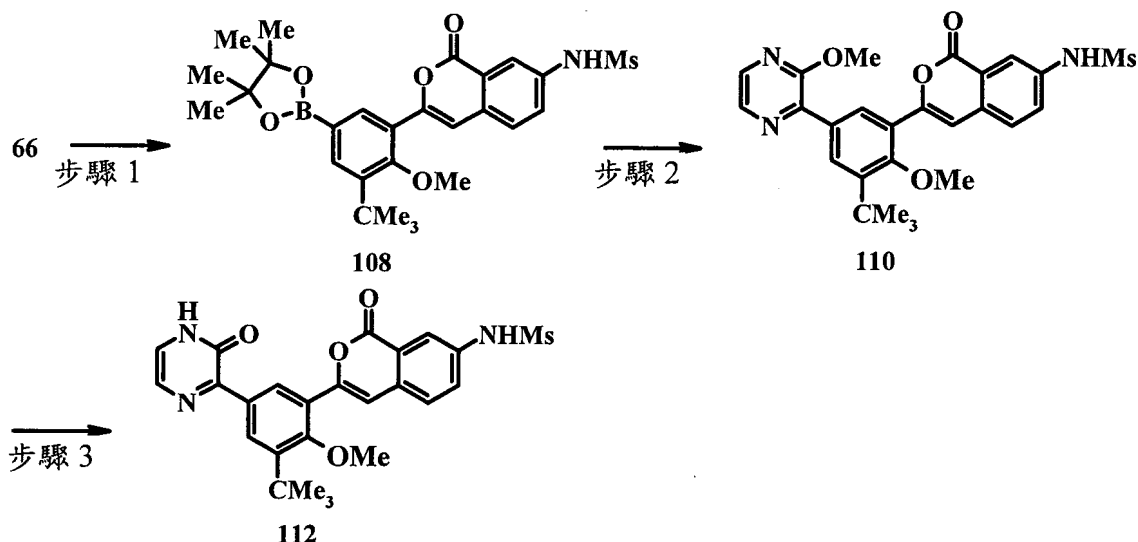
4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-2H-噁嗪-3-酮 (102)-

步驟 a- 向1 L圓底燒瓶中加入4-氯-5-胍基-3(2H)-噁嗪酮(8.0 g, 50 mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (26.12 g, 10.5 mmol)及 H_2O (300 mL)且攪拌該混合物並將其回流加熱過夜。將反應物冷卻至 0°C 並添加 NaOH 水性溶液直至pH為4。用 EtOAc 將水性層萃取三次(每次500 mL)。將合併的萃取物乾燥(Na_2SO_4)、過濾並蒸發。用37% HCl 將其餘水相之pH調節為2並用 EtOAc 將該溶液萃取六次。將萃取物合併，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並蒸發，獲得4.75 g 4-氯-2H-噁嗪-3-酮(106)。

步驟 b- 向微波小瓶中加入106(0.400 g, 3 mmol)、雙-(戊醯)二硼(0.934 g, 4 mmol)、二環己基[2',4',6'-叁(1-甲基乙基)][1,1'-聯苯基]-2-基]-膦(X-Phos, 0.058 g, 0.12 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.056 g, 0.061 mmol)及 KOAc (0.902 g, 9 mmol)且將燒瓶抽真空並用 Ar 回填並且密封。添加二噁烷(6 mL)並在 110°C 下將反應物加熱過夜。將反應混合物冷卻至RT並用 EtOAc (120 mL)萃取。將有機萃取物依次用 H_2O (10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)，過濾並蒸發。將粗製產物與 Et_2O 一起研磨，獲得0.217 g 102。

實例 16

N-{3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(3-側氧基-3,4-二氫-吡嗪-2-基)-苯基]-1-側氧基-1H-異吲哚-7-基}-甲烷磺醯胺(112)



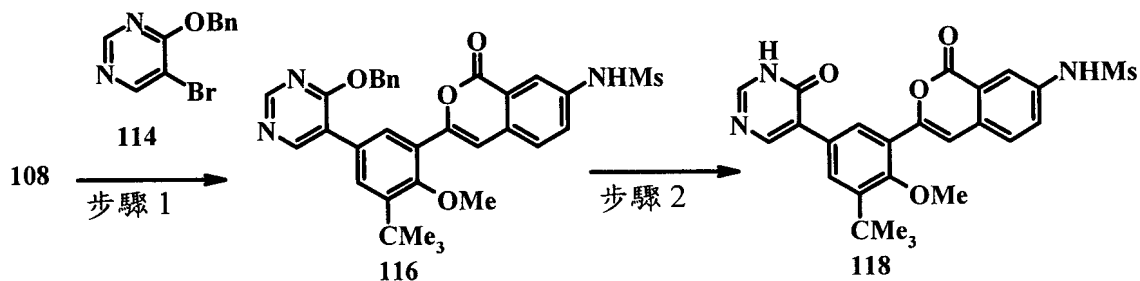
步驟 1- 向燒瓶中加入 66(0.329 mmol)、雙-(戊醯)二硼(0.36 mmol)、KOAc(0.988 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₄ (0.015 g) 及二噁烷(6 mL)並將所得混合物回流加熱 2 h。將該溶液冷卻至 RT 並在 H₂O 與 EtOAc 之間分配。將有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並蒸發。藉由 SiO₂ 層析用 EtOAc/己烷實施洗脫來純化粗製硼酸酯，獲得 108。

步驟 2- 向燒瓶中加入 108 (0.332 mmol)、2-氯-3-甲氧基-吡嗪(0.329 mmol)、Na₂CO₃ (0.32 g, 0.997 mmol)、Pd(Ph₃)₄ (0.038 g) 及 DCM/MeOH(3:1) 並將所得溶液加熱至 110°C 並且維持 30 min。將該溶液冷卻至 RT，過濾並藉由 SiO₂ 層析來純化粗製產物，獲得 110。

步驟 3- 根據實例 7 之步驟 2 中所述程序對甲基醚進行裂解以獲得 112。

實例 17

N-{3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(6-側氧基-1,6-二氫-嘓啶-5-基)-苯基]-1-側氧基-1H-異吡啶-7-基}-甲烷磺醯胺



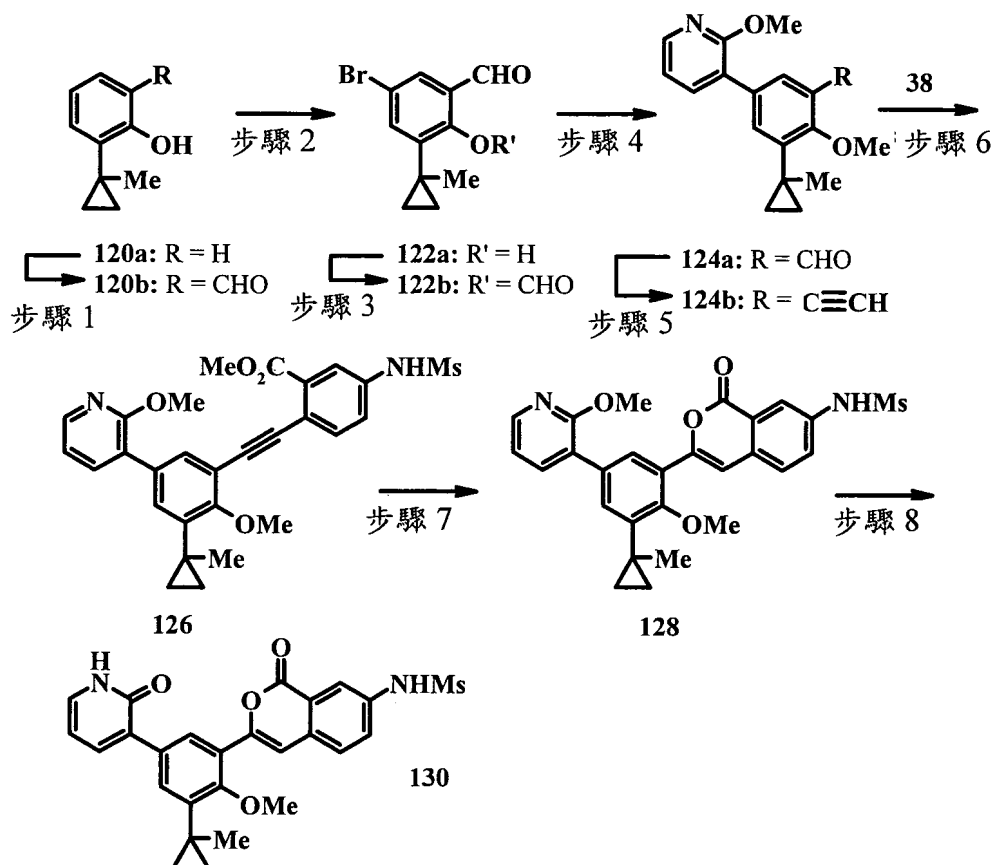
4-苄氧基-5-溴-嘓啶(114)- 向5-溴-4(3H)-嘓啶酮(1.00 g, 5.6 mmol, CASRN 19808-30-1)、50%矽藻土載碳酸銀(3.467 g, 6 mmol)及甲苯(30 mL)之懸浮液中添加苄基溴(0.75 mL, 6 mmol)並在125°C下將所得混合物加熱1 h。將反應物冷卻並藉助玻璃微纖維濾膜過濾，用甲苯沖洗該濾膜。蒸發濾液並藉由SiO₂層析用EtOAc/己烷梯度(0%至10% EtOAc)實施洗脫來純化殘餘物，獲得0.140 g 132。

步驟1- 根據實例1之步驟5中所述程序實施116與114之Suzuki偶合。藉由SiO₂層析來純化粗製產物。

步驟2- 根據實例7之步驟2中所述程序對甲基醚進行裂解以獲得118。

實例 18

N-{3-[2-甲氧基-3-(1-甲基-環丙基)-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-1-側氧基-1H-異吡啶-7-基}-甲烷磺醯胺



步驟 1- 向 2-(1-甲基環丙基)酚 (120a, 0.55 g, 3.4 mmol; CASRN 433684-77-6) 存於 MeCN (7 mL) 中之溶液中添加低聚甲醛 (0.68 g, 23 mmol)、MgCl₂ (0.48 g, 0.051 mmol) 及 TEA (1.3 g, 13 mmol)。攪拌該混合物並將其回流加熱 5 h。冷卻至 RT 後，將反應混合物在 DCM 與 1 M 水性 HCl 之間分配，並將有機萃取物乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並濃縮。藉由 SiO₂ 層析用 EtOAc/己烷實施洗脫來純化粗製殘餘物，獲得 0.34 g (58%) 淺黃色油狀物 2-羥基-3-(1-甲基環丙基)-苯甲醛 (120b)。

步驟 2：向 120b (0.34 g, 1.9 mmol) 存於 DCM-MeOH (3:2, 20 mL) 中之溶液中添加四丁基三溴化銨 (0.98 g, 2.0 mmol) 並在 RT 下將所得混合物攪拌 75 min。在減壓下去除溶劑並將殘餘物在 EtOAc 與水之間分配。將 EtOAc 層依次用水及

鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。藉由 SiO_2 層析用EtOAc/己烷實施洗脫來純化粗製殘餘物，獲得0.45 g(91%)淺黃色固體狀5-溴-2-羥基-3-(1-甲基環丙基)苯甲醛(122a)。

步驟3- 向122a(0.44 g, 1.7 mmol)存於DMF(4 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (0.60 g, 4.4 mmol)及碘甲烷(0.32 g, 2.3 mmol)。在 60°C 下將所得混合物攪拌2 h。將反應混合物冷卻至RT並在水與 Et_2O 之間分配。將有機層依次用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮，獲得0.47 g(96%)淺黃色固體狀5-溴-2-甲氧基-3-(1-甲基環丙基)苯甲醛(122b)。

步驟4- 根據實例1之步驟5中所述程序來實施122b與硼酸2-甲氧基-吡啶-3-基酯(CASRN 163105-90-6)之Suzuki偶合，獲得124a。藉由 SiO_2 層析來純化粗製產物。

步驟5- 根據實例4之步驟b中所述程序來實施124a向乙炔124b之轉化。

步驟6- 根據實例4之步驟3中所述程序來實施124b與38之鈀催化之交叉偶合。

步驟7- 根據實例4之步驟4中所述程序來實施炔酯126之 AuCl_3 催化之環化，獲得異吡啶128。

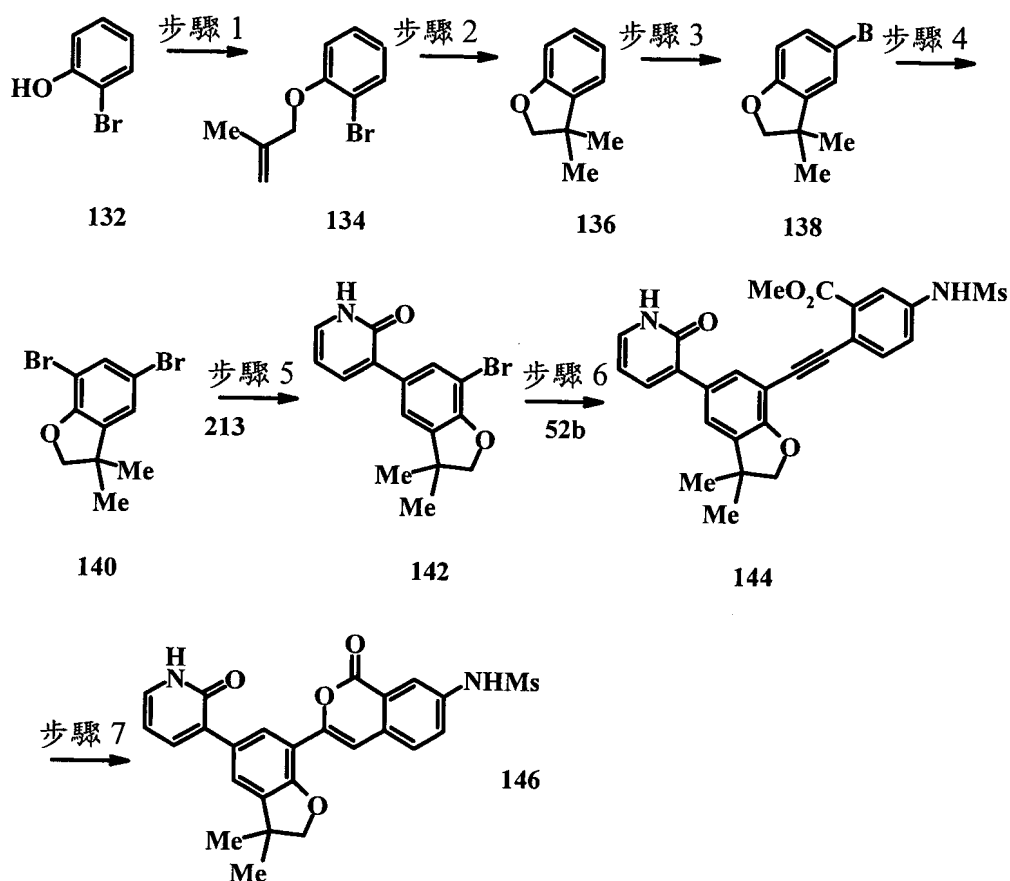
步驟8- 根據實例7之步驟2中所述程序對甲基醚進行裂解以獲得130。

以類似方式自3-(1-二氟甲基-環丙基)-2-甲氧基-5-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-苯甲醛(其係如K.A. Bramfeld等人WO2010/0010017(第181頁)所述來製備)開始來製備化合物

I-15。

實例 19

N-{3-[3,3-二甲基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基]-1-側氧基-1H-異吲哚-7-基}-甲磺醯胺
(146)



步驟 1- 向 260 (2.457 g, 14 mmol) 與丙酮 (75 mL) 之溶液中添加 K_2CO_3 (4.907 g, 36 mmol) 及 3-溴-1-甲基丙烯 (2.0 mL, 20 mmol) 並將所得溶液回流加熱過夜。將反應混合物冷卻並在真空中濃縮。將殘餘物在 EtOAc (150 mL) 與 H_2O (40 mL) 之間分配。用 EtOAc 萃取水相並將合併的有機萃取物依次用 H_2O 及鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。藉由 SiO_2 層析用 EtOAc/己烷梯度 (0% 至 5% EtOAc)

實施洗脫來純化殘餘物，獲得3.34 g(98.5%)262。

步驟2- 向262(3.33 g, 15 mmol)及苯(150 mL)存於乾燥燒瓶中之溶液中依次添加 Bu_3SnH (6.625 g, 22 mmol)及AIBN(0.241 g)並將所得溶液回流加熱過夜。將反應混合物冷卻至RT，添加10% KF溶液並將所得兩相混合物劇烈攪拌2 h。分離各相並將有機相依次用飽和 NaHCO_3 (50 mL)及鹽水洗滌。將合併的有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾並蒸發。藉由 SiO_2 層析用DCM/己烷梯度(0%至10% DCM)實施洗脫來純化粗製產物，獲得1.855 g(85%)264。

步驟3- 向264 (0.700 g, 5 mmol)及DMF(50 mL)存於乾燥燒瓶中之溶液中添加NBS(1.765 g, 10 mmol)並在RT下將該反應物攪拌過夜。將反應混合物在 H_2O (30 mL)與 Et_2O (150 mL)之間分配。分離水層並用 Et_2O (150 mL)實施萃取。將有機萃取物用 H_2O 洗滌三次並隨後用鹽水洗滌一次。將合併的有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物吸附於 SiO_2 上，添加至 SiO_2 管柱之頂部並用己烷實施洗脫，獲得0.9260 (90%) 266。

步驟4- 經10 min時間向冷卻至 0°C 的266(0.956 g, 4 mmol)與HOAc(8.0 mL)之溶液中逐滴添加 Br_2 (320 μL , 6 mmol)與HOAc(2 mL)之溶液。在RT下將反應混合物攪拌過夜。藉由添加10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL)終止反應，隨後在真空中去除HOAc。將殘餘物在 Et_2O (100 mL)與飽和水性 NaHCO_3 (20 mL)之間分配。分離水層並用 Et_2O (100 mL)實施萃取。將有機萃取物用飽和 NaHCO_3 (20 mL)洗滌兩次並

用 H₂O 洗滌一次。將合併的萃取物乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並蒸發。將殘餘物吸附於 SiO₂ 上，添加至 SiO₂ 管柱之頂部並用己烷實施洗脫，獲得 1.22(95%)268。

步驟 5- 根據實例 38 之步驟 4 中所述程序來實施 268 與 213 之鈀催化之偶合。藉由 SiO₂ 層析用 EtOAc/己烷梯度 (0% 至 80% EtOAc) 實施洗脫來純化產物，獲得 270，其中偶合選擇性發生於 5-溴取代基處。

步驟 6- 根據實例 6 之步驟 2 中所述程序來實施 142 與 52b 之鈀催化之交叉偶合，獲得 144。

步驟 7- 根據實例 6 之步驟 3 所述程序來實施炔酯 144 之 AuCl₃ 催化之環化，獲得異吡啶烯 146。

N-{3-[3,3-二甲基-7-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-1-側氧基-1H-異吡啶烯-7-基}-甲烷磺醯胺 (148) 係以類似方式來製備，只是偶合步驟之順序相反，以使得可在與 28 偶合前根據步驟 5 中之程序來實施 52b 與 140 之偶合及 AuCl₃ 催化之環化 (步驟 7) 以獲得 148。

實例 11

HCV NS5B RNA 聚合酶活性

HCV 聚合酶 (NS5B570n-Con1) 之酶促活性量測如下：將經放射標記之單磷酸核苷酸納入不溶於酸之 RNA 產物中。藉由過濾去除未納入之經放射標記之受質並將閃爍體添加至經洗滌及乾燥且含有經放射標記之 RNA 產物的濾板中。在該反應結束時由 NS5B570-Con1 所產生 RNA 產物之量與由閃爍體所發出光之量成正比。

源自 HCV Con1 菌株，基因型 1b(NS5B570n-Con1) 之 N-末端經 6-組胺酸標記之 HCV 聚合酶相對於全長 HCV 聚合酶在 C-末端含有 21 胺基酸缺失並自大腸桿菌菌株 BL21(DE) pLysS 純化。將含有 HCV NS5B Con1(GenBank 登錄號 AJ242654) 之編碼序列之構建體插入 T7 啟動子表現盒下游之質粒構建體 pET17b，並轉化至大腸桿菌中。使作為起始培養物之單一菌落生長過夜且隨後在 37°C 下用於接種補充有 100 µg/mL 胺苄西林之 10 L LB 培養基。藉由當在 600 nM 培養物下光密度介於 0.6 與 0.8 之間時添加 0.25 mM 異丙基-β-D-硫代吡喃半乳糖苷 (IPTG) 來引發蛋白表現並在 30°C 下 16 h 至 18 h 後收集細胞。使用三步方案對 NS5B570n-Con1 實施純化以達勻質，該三步程序包括在 Ni-NTA、SP-Sepharose HP 及 Superdex 75 樹脂上依序實施管柱層析。

每 50 µl 酶促反應物含有得自 Internal Ribosome Entry Site (cIRES) 之互補序列的 20 nM RNA 模板、20 nM NS5B570n-Con1 酶、0.5 µCi 氚標記 UTP (Perkin Elmer 目錄編號 TRK-412；比活性：30 Ci/mmol 至 60 Ci/mmol；儲備溶液濃度：7.5×10⁻⁵ M 至 20.6×10⁻⁶ M)，1 µM ATP、1 µM CTP 及 1 µM GTP，40 mM Tris-HCl pH 8.0，40 mM NaCl，4 mM DTT (二硫蘇糖醇)，4 mM MgCl₂ 及 5 µl 在 DMSO 中經連續稀釋之化合物。將反應混合物彙集於 96 孔濾板 (目錄編號 MADVN0B，Millipore 公司) 中並在 30°C 下培育 2h。藉由添加最終濃度為 10%(v/v) 之三氯乙酸使反應終止並在 4°C 下培育 40 min。對反應物實施過濾，用 8 反應體積之

10%(v/v)三氯乙酸、4反應體積之70%(v/v)乙醇洗滌，經空氣乾燥並向每一反應孔中添加25 µl閃爍體(Microscint 20, Perkin-Elmer)。

使用 Topcount® 板讀數計 (Perkin-Elmer, 能量範圍：低，效率模式：標準，計數時間：1 min，背景值扣除：無，降低串擾：關)將由閃爍體所發出光之量轉換成每分鐘計數(CPM)。

在 Excel® (Microsoft®)及 ActivityBase® (idbs®)中分析數據。使用無酶時之反應來確定背景信號，自酶促反應中扣除該背景信號。陽性對照反應係在無化合物時實施，根據其將背景校正活性設定為100%聚合酶活性。所有數據皆表示為相對於陽性對照之百分比。藉由將以下公式(i)與數據擬合來計算使RNA合成之酶催化速率降低50% (IC₅₀)之化合物濃度

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

其中「Y」對應於相對酶活性(以%計)，「最小%」係飽和化合物濃度下之殘餘相對活性，「最大%」係相對最大酶促活性，「X」對應於化合物濃度，且「S」係希爾係數(Hill coefficient)(或斜率)。

實例 12

HCV複製子分析

該分析量測式I化合物抑制HCV RNA複製之能力，且由

此量測其用於治療HCV感染之潛在實用性。該分析利用報告子作為細胞內HCV複製子RNA濃度之簡單讀取。將海腎螢光素酶(*Renilla luciferase*)基因引入基因型1b複製子構建體NK5.1之第一開放讀碼框中(N. Krieger等人, *J. Virol.* 2001 75(10):4614), 其緊隨內核糖體進入位點(IRES)序列之後, 並經由口蹄疫病毒之自裂解肽2A與新黴素磷酸轉移酶(NPTII)基因融合(M.D. Ryan及J. Drew, *EMBO* 1994 13(4):928-933)。在活體外轉錄後, 將RNA電穿孔至人類肝細胞瘤Huh7細胞中, 並且分離並擴增G418-抗性菌落。穩定選擇之細胞系2209-23含有複製性HCV次基因組RNA, 且藉由複製子表現的海腎螢光素酶之活性反映其在細胞中之RNA濃度。一式兩份在兩個板上實施分析, 其中一個板係不透明白色板且另一個板係透明板, 從而平行量測化學化合物之抗病毒活性及細胞毒性以確保所觀測活性並非係由於細胞增殖減少或細胞死亡所致。

在含有5%胎牛血清(FBS, Invitrogen目錄編號10082-147)之Dulbecco's MEM(Invitrogen目錄編號10569-010)中培養表現海腎螢光素酶報告子之HCV複製子細胞(2209-23)並以5000個細胞/孔將其鋪於96孔板上, 並且培育過夜。24小時後, 將生長培養基中不同稀釋度的化學化合物添加至該等細胞中, 隨後在37°C下將該等細胞進一步培育3天。培育結束時, 收集白板中之細胞並藉由使用海腎螢光素酶分析系統(Promega目錄編號E2820)來量測螢光素酶活性。製造商套組中包括闡述於以下段落中之所有試劑, 且依照製

造商說明書來製備該等試劑。每孔用 100 μ l 磷酸鹽緩衝鹽水 (pH 7.0) (PBS) 將該等細胞洗滌一次並用 20 μ l 1x 海腎螢光素酶分析裂解緩衝液實施裂解，之後在室溫下培育 20 min。隨後將該板插入 Centro LB 960 微量板光度計 (Berthold Technologies) 中，並將 100 μ l 海腎螢光素酶分析緩衝液注入各孔中並且使用 2 秒延遲 (2 秒量測程式) 來量測信號。IC₅₀ (使複製子濃度相對於未處理細胞對照值降低 50% 所需藥物濃度) 可自螢光素酶活性降低之百分比對上述藥物濃度之曲線來計算。

細胞毒性分析使用 Roche Diagnostic 之 WST-1 試劑 (目錄編號 1644807)。向透明板之各孔中添加 10 微升 WST-1 試劑，該等孔包括僅含有培養基作為空白之孔。隨後在 37°C 下將細胞培育 2 h，並使用 MRX Revelation 微量滴定板讀數計 (Lab System) 在 450 nm 處 (參考濾光片在 650 nm 處) 量測 OD 值。同樣，CC₅₀ (使細胞增殖相對於未處理細胞對照值降低 50% 所需藥物濃度) 可自 WST-1 值降低之百分比對上述藥物濃度之曲線來計算。

表 II		
化合物編號	HCV 複製子活性 IC ₅₀ (μ M)	細胞毒性活性 CC ₅₀ (μ M)
I-11	0.001	42.6

實例 13

經由若干途徑投與之標的化合物之醫藥組合物係按照該實例中所述來製備。

經口投與用組合物(A)

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

將該等成份混合並分配至膠囊中，每一膠囊含有約100 mg成份；一粒膠囊約為總日劑量。

經口投與用組合物(B)

成份	% wt./wt.
活性成份	20.0%
硬脂酸鎂	0.5%
交聯羧甲基纖維素鈉	2.0%
乳糖	76.5%
PVP(聚乙烯吡咯啶)	1.0%

將該等成份合併並使用諸如甲醇等溶劑粒化。隨後乾燥調配物並用適宜製錠機制成錠劑(含有約20 mg活性化合物)。

經口投與用組合物(C)

成份	% wt./wt.
活性化合物	1.0 g
富馬酸	0.5 g
氯化鈉	2.0 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.15 g
對羥基苯甲酸丙酯	0.05 g
砂糖	25.5 g
山梨醇(70%溶液)	12.85 g
Veegum K(Vanderbilt公司)	1.0 g
矯味劑	0.035 ml
著色劑	0.5 mg
蒸餾水	補足至100 ml

將該等成份混合以形成經口投與用懸浮液。

非經腸調配物(D)

成份	% wt./wt.
活性成份	0.25 g
氯化鈉	足量以達成等滲
注射用水	100 ml

將活性成份溶解於一部分注射用水中。然後邊攪拌邊添加足量氯化鈉以使溶液具有等滲性。用剩餘注射用水補足溶液重量，藉助0.2微米膜過濾器過濾並在無菌條件下封裝。

適當時，以特定形式或根據用於實施所揭示功用之方式或用於達成所揭示結果之方法或製程表示的在上述說明書或下文申請專利範圍中所揭示的特徵可單獨地或以此等特徵之任一組合來用於實現呈多種形式之本發明。

出於瞭解及理解之目的，上文已藉由圖解說明及實例以一定詳細程度闡述了本發明。熟習此項技術者應明瞭，可在隨附申請專利範圍的範疇內實施改變及修改。因此，應瞭解，上文說明意欲具有闡釋性且不具有限制性。因此，本發明之範圍不應參照上文說明來確定，而是應參照下文的隨附申請專利範圍連同此等申請專利範圍所授權等效內容之全部範圍來確定。

在本文中所提及的專利、公開申請案及科學文獻可確定彼等熟習此項技術者之知識範圍且其全文均以引用方式併入本文中，其併入程度如同明確地且個別地指明將每一專利、公開申請案及科學文獻併入一般。當在本文所引用任

一 參考文獻與本說明書之具體教示內容之間出現任何衝突時，均應以本說明書之具體教示內容為準。同樣，當在詞語或片語之業內所理解定義與該詞語或片語在本說明書中具體教示之定義之間出現任何衝突時，應以本說明書所具體教示之定義為準。

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：99115720

※申請日：99.5.17

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/475

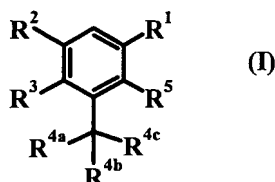
一、發明名稱：(中文/英文)

雜環抗病毒化合物

HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

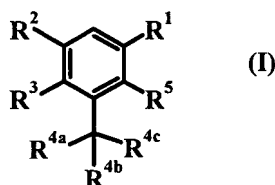
本發明係關於式 I 化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 係如本文所定義，該等化合物係 C 型肝炎病毒 NS5b 聚合酶抑制劑。本發明亦揭示用於治療 HCV 感染及抑制 HCV 複製之組合物及方法。

三、英文發明摘要：

Compounds having the formula I wherein

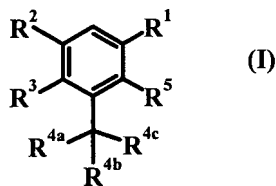


wherein R^1 , R^2 , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} and as defined herein are Hepatitis C virus NS5b polymerase inhibitors. Also disclosed are compositions and methods for treating an HCV infection and inhibiting HCV replication.

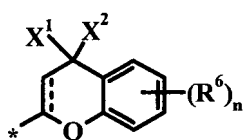
C07D 405/14 (2006.01)
 C07D 405/10 (2006.01)
 A61K 31/475 (2006.01)
 A61K 31/443 (2006.01)
 A61K 31/433 (2006.01)
 A61K 31/497 (2006.01)
 A61K 31/501 (2006.01)
 A61P 31/14 (2006.01)

七、申請專利範圍：

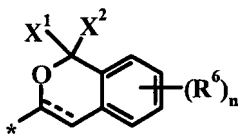
1. 一種式I之化合物，其中：



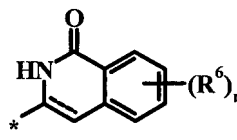
R^1 選自由 A-1、A-2、A-3 及 A-4 組成之群，其中虛線為單鍵或雙鍵；



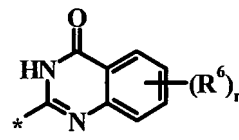
A-1



A-2



A-3



A-4

X^1 及 X^2 各自為氫或 X^1 及 X^2 一起為側氧基；

R^2 係雜芳基，其選自由以下組成之群：2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基、3-側氧基-3,4-二氫-吡嗪-2-基、3-側氧基-2,3-二氫-嗒嗪-4-基、2-側氧基-1,2-二氫-嘓啶-4-酮-5-基及 6-側氧基-1,6-二氫-[1,2,4]三嗪-5-基，該雜芳基視情況經鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、視情況經取代之芳基- C_{1-3} 烷基、-X- $(CH_2)_mNR^cR^d$ 或 X- $(CH_2)_mCO_2H$ 取代，其中 X 係氧或鍵，m 係 1 至 5 且 R^c 及 R^d 獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基或 R^c 及 R^d 與其所連接的氮原子一起為環胺；

R^3 係氫、氟或 R^3 及 R^{4a} 一起為 CH_2-O 並與其所連接原子一起形成 2,3-二氫苯并呋喃或節滿；

R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} (i) 當獨立存在時，其獨立選自 C_{1-3} 烷基、

C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 氟烷基、 C_{1-3} 羥基烷基、氰基或羥基，或 (ii) 當一起存在時， R^{4a} 及 R^{4b} 一起為 C_{2-4} 伸烷基且 R^{4c} 係氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、鹵素、 C_{1-3} 羥基烷基、氰基或 C_{1-2} 氟烷基，或 R^{4a} 及 R^{4b} 與其所連接碳一起為 3-氧雜丁環基或四氫呋喃-2-基，或 (iii) R^5 或 R^3 及 R^{4a} 一起為 CH_2-O 或 $(CH_2)_2$ 且與其所連接原子一起形成 2,3-二氫-苯并呋喃或茛滿且 R^{4b} 及 R^{4c} 係 C_{1-3} 烷基，或 (iv) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 與其所連接碳一同為環丙基、三氟甲基或 2,2,2-三氟乙基；

R^5 係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵代烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基、鹵素，或 R^5 及 R^{4a} 一起為 CH_2-O 且與其所連接原子一起形成 2,3-二氫苯并呋喃或茛滿；

R^6 係鹵素、 C_{1-3} 醯基胺基- C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_nNR^aR^b$ 或 $(CH_2)_nCONR^aR^b$ ；

R^a 及 R^b 在每次出現時獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 鹵代烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 鹵代烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基-磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基磺醯基或 $(CH_2)_{1-3}NR^eR^f$ ，其中 R^e 及 R^f 獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，或 R^e 及 R^f 與其所連接之氮一起為視情況經取代之環胺；

n 在每次出現時獨立地為 0 至 2；或，

其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 R^1 係 A-1， X^1 及 X^2 一起為側氧

基，該虛線表示雙鍵， R^3 係氫且 R^5 係氫或 C_{1-6} 烷氧基。

3. 如請求項2之化合物，其中(i) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係甲基，或(ii) R^{4a} 及 R^{4b} 一起為 C_2 伸烷基且 R^{4c} 係甲基，或(iii) R^5 或 R^3 及 R^{4a} 一起為 CH_2-O 或 $(CH_2)_2$ 且與其所連接原子一起形成2,3-二氫-苯并呋喃或茚滿且 R^{4b} 及 R^{4c} 係甲基。
4. 如請求項3之化合物，其中 R^6 係在6位取代之甲烷磺醯基胺基。
5. 如請求項1之化合物，其中 R^1 係A-1， R^3 係氫， X^1 及 X^2 係氫且 R^5 係氫或 C_{1-6} 烷氧基。
6. 如請求項1之化合物，其中 R^1 係A-2， X^1 及 X^2 一起為側氧基，該虛線表示雙鍵， R^3 係氫且 R^5 係氫或 C_{1-6} 烷氧基。
7. 如請求項6之化合物，其中(i) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係甲基，或(ii) R^{4a} 及 R^{4b} 一起為 C_2 伸烷基且 R^{4c} 係甲基，或(iii) R^5 或 R^3 及 R^{4a} 一起為 CH_2-O 或 $(CH_2)_2$ 且與其所連接原子一起形成2,3-二氫-苯并呋喃或茚滿且 R^{4b} 及 R^{4c} 係甲基。
8. 如請求項7之化合物，其中 R^6 係在7位取代之甲烷磺醯基胺基。
9. 如請求項1之化合物，其中 R^1 係A-2， X^1 及 X^2 係氫， R^3 係氫且 R^5 係氫或 C_{1-6} 烷氧基。
10. 如請求項1之化合物，其中 R^1 係A-3，該虛線表示雙鍵， R^3 係氫且 R^5 係氫或 C_{1-6} 烷氧基。
11. 如請求項10之化合物，其中(i) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係甲基，或(ii) R^{4a} 及 R^{4b} 一起為 C_2 伸烷基且 R^{4c} 係甲基，或(iii) R^5 或 R^3 及 R^{4a} 一起為 CH_2-O 或 $(CH_2)_2$ 且與其所連接原子一起形

成2,3-二氫-苯并呋喃或茚滿且 R^{4b} 及 R^{4c} 係甲基。

12. 如請求項11之化合物，其中 R^6 係在7位取代之甲烷磺醯基胺基。
13. 如請求項1之化合物，其中 R^1 係A-4， R^3 係氫且 R^5 係氫或 C_{1-6} 烷氧基。
14. 如請求項13之化合物，其中(i) R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係甲基，或(ii) R^{4a} 及 R^{4b} 一起為 C_2 伸烷基且 R^{4c} 係甲基，或(iii) R^5 或 R^3 及 R^{4a} 一起為 CH_2-O 或 $(CH_2)_2$ 且與其所連接原子一起形成2,3-二氫-苯并呋喃或茚滿且 R^{4b} 及 R^{4c} 係甲基。
15. 如請求項14之化合物，其中 R^6 係在7位取代之甲烷磺醯基胺基。
16. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

N -{2-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-4-側氧基-4*H*-吡啶-6-基}-甲烷磺醯胺，

N -{2-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-4*H*-吡啶-6-基}-甲烷磺醯胺，

N -{2-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-吡啶-6-基}-甲烷磺醯胺，

N -{3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-1-側氧基-1*H*-異吡啶-7-基}-甲烷磺醯胺，

N -{3-[3-第三丁基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-1-側氧基-1*H*-異吡啶-7-基}-甲烷磺醯胺，

N -{3-[3-第三丁基-5-(5-氟-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-

基)-2-甲氧基-苯基]-1-側氧基-1*H*-異吡啶-7-基}-甲烷磺醯胺，

3-[3-第三丁基-4-甲氧基-5-(1-側氧基-1*H*-異吡啶-3-基)-苯基]-1*H*-吡啶-2-酮，

N-{3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(6-甲氧基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-1-側氧基-1*H*-異吡啶-7-基}-甲烷磺醯胺，

N-{3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-1-側氧基-異吡啶-7-基}-甲烷磺醯胺，

N-{3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-異吡啶-7-基}-甲烷磺醯胺，

N-{3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-7-基}-甲烷磺醯胺，

N-{3-[3-(1-二氟甲基-環丙基)-5-(5-氟-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2-甲氧基-苯基]-1-側氧基-1*H*-異吡啶-7-基}-甲烷磺醯胺，

3-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-2*H*-異喹啉-1-酮，及

N-{2-[3-第三丁基-2-甲氧基-5-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-4-側氧基-3,4-二氫-喹啉-6-基}-甲烷磺醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

17. 一種如請求項1之化合物之用途，其用於製造治療C型肝

炎病毒(HCV)感染之藥劑。

18. 如請求項17之如請求項1之化合物之用途，該化合物與至少一種免疫系統調節劑及/或至少一種抑制HCV複製之抗病毒劑組合，用於製造治療C型肝炎病毒(HCV)感染之藥劑。
19. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物及與該化合物混合之至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

