

# 發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97123924

※申請日期：97年06月26日

※IPC分類：

C07D 473/18 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

## 一、發明名稱：

(中) 類鐸 (T o l l - l i k e) 受體 7 之調節劑

(英) Modulators of toll-like receptor 7

## 二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 吉李德科學股份有限公司  
(英) GILEAD SCIENCES, INC.代表人：(中) 1. 法蘭克 葛雷斯勒  
(英) 1. GRASSLER, FRANK P.

地址：(中) 美國加州佛斯特城湖邊路 3 3 3 號

(英) 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

## 三、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 麥可 葛羅  
(英) GRAUPE, MICHAEL國籍：(中) 奧地利  
(英) AUSTRIA2. 姓名：(中) 朗道爾 海克  
(英) HALCOMB, RANDALL L.國籍：(中) 美國  
(英) U.S.A.

## 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  主張國際優先權：

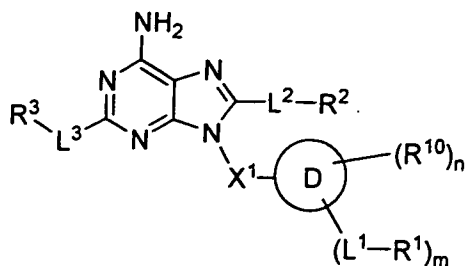
【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2007/06/29 ; 60/937,726  有主張優先權2. 美國 ; 2007/07/16 ; 60/959,714  有主張優先權

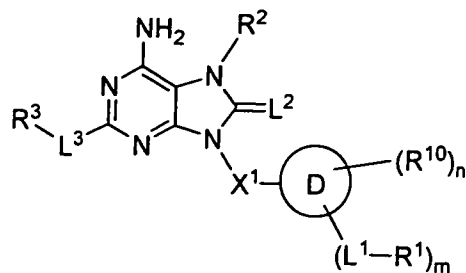
### 五、中文發明摘要

發明之名稱：類鐸（Toll-like）受體 7 之調節劑

本案包括式 I 或 II 化合物：



I



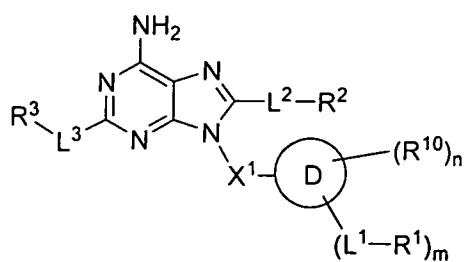
II

或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類，含該化合物之組成物，包括投予該化合物之醫療方法，和包括投予該化合物與至少一種額外活性劑之醫療方法。

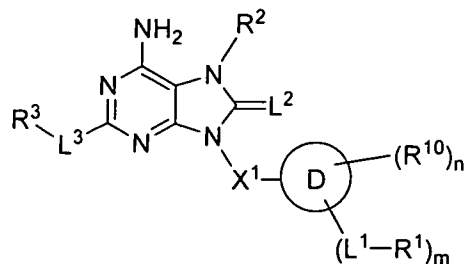
### 六、英文發明摘要

發明之名稱： MODULATORS OF TOLL-LIKE RECEPTOR 7

The present application includes a compound of Formula I or II:



I



II

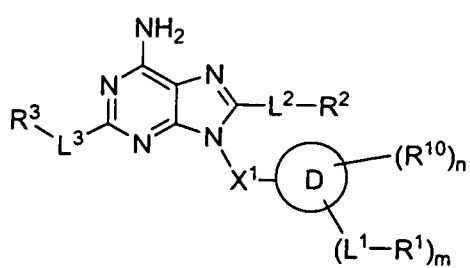
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or ester thereof, compositions containing such compounds, therapeutic methods that include the administration of such compounds, and therapeutic methods that include the administration of such compounds with at least one additional active agent.

七、指定代表圖：

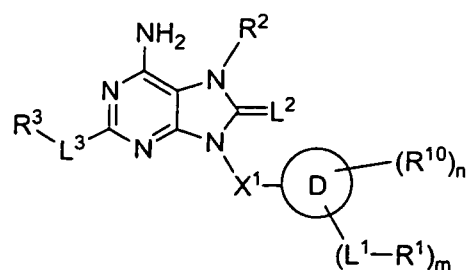
(一)、本案指定代表圖為：第( )圖

(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



II

## 九、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本案通常係關於選擇性活化類鐸（toll-like）受體 7（TLR7）之化合物和醫藥組成物，及製備和使用彼之方法。

### 【先前技術】

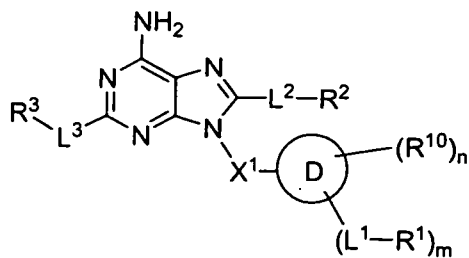
天生免疫系統提供身體於第一線抵抗入侵的病原體。於天生免疫反應中，入侵病原體以生殖系編碼受體確認，其活化啓動信號級聯，該信號級聯導致細胞介素表達的誘導。天生免疫系統受體具有廣泛的特異性，確認分子結構，其高度保存於不同的病原體中。這些受體的一個家族已知為類鐸（Toll-like）受體（TLRs），由於其與受體同源，該受體最早被確認和命名於果蠅屬（*Drosophila*），且存在於細胞中，例如，大噬細胞、樹狀細胞、和上皮細胞。

於哺乳動物中至少有 10 種不同的 TLRs。已確認一些該等受體的配體和相對應的信號級聯。例如，細胞的脂蛋白（例如，*E. coli.*）活化 TLR2，雙股 RNA 活化 TLR3，革蘭氏陰性菌（例如，*Salmonella* and *E. coli* O157:H7）的脂多醣體（即，LPS 或內毒素）活化 TLR4，能動細菌（例如，*Listeria*）的鞭毛蛋白活化 TLR5，TLR7 確認咪喹莫特（*imiquimod*）和對咪喹莫特有反應，和病原體 DNA 的未甲基化 CpG 序列活化 TLR9。這些受體的每一者

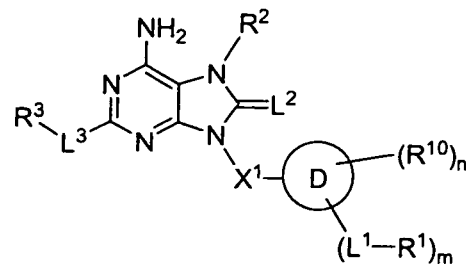
的刺激作用導致轉錄因子 NF- $\kappa$ B 和涉及調節細胞介素基因的表達的其它信號分子的活化，該分子包括編碼腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、介白素-1 (IL-1)、和某些趨化激素。

### 【發明內容】

本發明部分建基於申請人對一些小分子可改變 TLR-媒介的免疫刺激信號的發現。據此，本案係關於化合物和醫藥組成物，及用於預防或治療於患者上與類鐸受體 7 (TLR7) 活性有關的疾病或狀況的方法。於一具體例中，本發明包括式 I 或 II 之化合物：



I



II

或其藥學上可接受之鹽，其中：

$X^1$  為 -NH-、-O-、伸烷基、經取代的伸烷基、伸烯基、經取代的伸烯基、伸炔基、經取代的伸炔基、伸碳環基、經取代的伸碳環基、伸雜環基、或經取代的伸雜環基；

D 為伸碳環基或伸雜環基；

$L^1$  各自獨立地為伸烷基或經取代的伸烷基；

$R^1$  各自獨立地為 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>；

m 為 1 或 2；

$L^2$  為共價鍵、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、或 $-S-$ ；

$R^2$  為 H、鹵基、烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、芳基烷基、經取代的芳基烷基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、

$-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-S(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、或 $-S(O)_2NR^7R^8$ ；

$L^3$  為 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^9)C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、或共價鍵；

$R^3$  為烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、炔基、經取代的炔基、雜烷基、經取代的雜烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；

$R^4$  和  $R^5$  各自獨立地為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、或 $-C(O)NR^7R^8$ ；或

$R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；

$R^6$  為烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、炔基、經取代的炔基、雜烷基、經取代的雜烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜

環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；

$R^7$  和  $R^8$  各自獨立地為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；或

$R^7$  和  $R^8$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；

$R^9$  為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；

$R^{10}$  為鹵素、氰基、疊氮基、硝基、烷基、經取代的烷基、羥基、胺基、雜烷基、或經取代的雜烷基；和

$n$  為從 0 至 5 之整數；和

下面附帶條件：

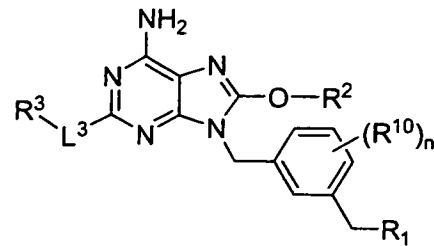
(a) 當  $X^1$  為  $-\text{CH}_2-$ ， $D$  為 1,4-伸苯基， $R^3-L^3-$  為  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  或  $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$ ， $n=0$ ， $m=1$ ，則  $\text{NR}^4\text{R}^5$  不為：(1) 4-取代的或 4,4-二取代的哌啶或哌啶，(2)  $-\text{NHCH}_3$ ；

(b) 當  $X^1$  為  $-\text{CH}_2-$ ， $D$  為 1,4-伸苯基或 1,4-伸哌啶基， $R^3-L^3-$  為  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  或  $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$ ， $n=0$ ， $m=1$ ，則  $R^4$  和  $R^5$  皆不為經取代的烷基、經取代的雜環基、或經取代的苄基；和

(c) 當  $X^1$  為  $-\text{CH}_2-$ ， $D$  為 2,5-伸吡啶基， $R^3-L^3-$  為

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  或  $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$  ,  $n=0$  ,  
 $m=1$  , 則  $\text{NR}^4\text{R}^5$  不為吡咯基、哌啶基 (piperazyl) 、或  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  。

於另一具體例中，式 I 可由式 Ia 表示：



Ia

或其藥學上可接受之鹽，其中：

$\text{R}^1$  為  $-\text{NR}^4\text{R}^5$  ；

$\text{R}^2$  為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、芳基烷基、經取代的芳基烷基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、  
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$ 、或  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$  ；

$\text{L}^3$  為  $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、或共價鍵；

$\text{R}^3$  為烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、炔基、經取代的炔基、雜烷基、經取代的雜烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；

$\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  各自獨立地為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷



基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、或 $-C(O)NR^7R^8$ ；或

$R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；

$R^6$  為烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、炔基、經取代的炔基、雜烷基、經取代的雜烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；

$R^7$  和  $R^8$  各自獨立地為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；或

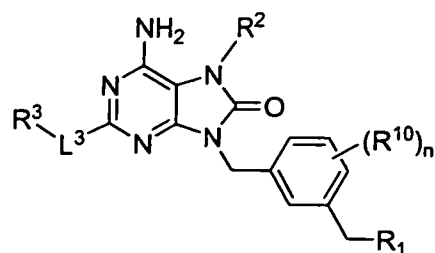
$R^7$  和  $R^8$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；

$R^9$  為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基、保護基、或前驅藥部分；

$R^{10}$  為鹵素、氰基、疊氮基、硝基、烷基、經取代的烷基、羥基、胺基、雜烷基、或經取代的雜烷基；和

$n$  為從 0 至 4 之整數。

於另一具體例中，式 II 可由式 IIa 表示：



IIa

或其藥學上可接受之鹽，其中：

$R^1$  為  $-NR^4R^5$ ；

$R^2$  為 H、烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、芳基烷基、經取代的芳基烷基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、或  $-S(O)_2NR^7R^8$ ；

$L^3$  為  $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^9)C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、或共價鍵；

$R^3$  為烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、炔基、經取代的炔基、雜烷基、經取代的雜烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；

$R^4$  和  $R^5$  各自獨立地為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、或  $-C(O)NR^7R^8$ ；或

$R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取

代的雜環；

$R^6$  為烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、炔基、經取代的炔基、雜烷基、經取代的雜烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；

$R^7$  和  $R^8$  各自獨立地為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；或

$R^7$  和  $R^8$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；

$R^9$  為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基、保護基、或前驅藥部分；

$R^{10}$  為鹵素、氰基、疊氮基、硝基、烷基、經取代的烷基、羥基、胺基、雜烷基、或經取代的雜烷基；和

$n$  為 0、1、2、或 3。

於另一具體例中，本案提供醫藥組成物，其包括至少一種式 I 或 II 之化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯；和藥學上可接受的載劑或賦型劑。

於另一具體例中，本案提供醫藥組成物，其包括至少一種式 I 或 II 之化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化

物、和/或酯；至少一種額外活性劑；和藥學上可接受的載劑或賦型劑。

於另一具體例中，本案提供治療或預防病毒感染之方法，其包括將治療有效量的至少一種式 I 或 II 之化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯投予至需要其之患者。

於另一具體例中，本案提供組合醫藥試劑，其包括：

a) 第一種醫藥組成物，其包括式 I 或 II 之化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯；和

b) 第二種醫藥組成物，其包括至少一種額外活性劑，該活性劑係選自干擾素、利巴韋林 (ribavirin) 或其類似物、HCV NS3 蛋白酶抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝保護劑、HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑、HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑、HCV NS5A 抑制劑、TLR-7 激動劑、親環蛋白 (cyclophilin) 抑制劑、HCV IRES 抑制劑、藥物動力增強劑、和治療 HCV 的其它藥物、或其混合物。

#### 發明詳述

將詳細說明本發明的某些申請專利範圍，其實例被說明於所附結構和化學式中。當本發明將依據列舉之申請專利範圍予以描述時，將理解的是，其不打算將本發明限制至該等申請專利範圍。相反地，本發明打算涵蓋所有替代者、修飾者、和相等者，其可被包含在如申請專利範圍所

定義之本發明的範圍內。

於文中所引用之所有文件各自藉由引用以其整體方式被併入，以供所有目的。

## 定義

除非另有指明，否則如文中所使用之下面術語和措辭欲具有下面意義：

當商品名被用於文中，申請人欲獨立地包括商品產物和商品產物的活性醫藥成分。

如文中所使用，“本發明化合物”或“式 I 或 II 之化合物”意指式 I 或 II 之化合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、酯或生理官能衍生物。本發明化合物亦包括其互變異構形式，例如，如文中所述之互變異構的“烯醇”。同樣地，關於可分離的中間體，例如，式 (2) 化合物，措辭“式 (數字) 之化合物”意指該式的化合物和其藥學上可接受的鹽類、溶劑化物類和生理官能衍生物類。

“烷基”為烴，其包含標準、第二、第三或環狀的碳原子。例如，烷基可具有 1 至 20 個碳原子（即， $C_1-C_{20}$  烷基）、1 至 10 個碳原子（即， $C_1-C_{10}$  烷基）、或 1 至 6 個碳原子（即， $C_1-C_6$  烷基）。適當的烷基實例，包括但不限於，甲基（Me、 $-CH_3$ ）、乙基（Et、 $-CH_2CH_3$ ）、1-丙基（n-Pr、n-丙基、 $-CH_2CH_2CH_3$ ）、2-丙基（i-Pr、i-丙基、 $-CH(CH_3)_2$ ）、1-丁基（n-Bu、n-丁基、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-甲基-1-丙基（i-Bu、i-丁基、-

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  )、2-丁基 ( s-Bu、s-丁基、-  
 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  )、2-甲基-2-丙基 ( t-Bu、t-丁基、-  
 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  )、1-戊基 ( n-戊基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  )、2-  
 戊基 (  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  )、3-戊基 (  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$  )  
 、2-甲基-2-丁基 (  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  )、3-甲基-2-丁基 (  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  )、3-甲基-1-丁基 (  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  )  
 )、2-甲基-1-丁基 (  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  )、1-己基 (  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  )、2-己基 (  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  )、3-己基 (  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$  )、2-甲基-2-戊基 (  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  )、3-甲基-2-戊基 (  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  )、4-甲基-2-戊基 (  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  )、3-甲基-3-戊基 (  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$  )、2-甲基-3-戊基 (  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  )、2,3-二甲基-2-丁基 (  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  )、3,3-二甲基-2-丁基 (  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$  )、和辛基 (  $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  )。

“烷氧基”意指具有式 -O-烷基之基團，其中烷基，如上所定義，經由氧原子連接至母分子。烷氧基的烷基部分可具有 1 至 20 個碳原子 (即， $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  烷氧基)、1 至 12 個碳原子 (即， $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  烷氧基)、或 1 至 6 個碳原子 (即， $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧基)。適當的烷氧基實例，包括但不限於，甲氧基 (  $-\text{O}-\text{CH}_3$  或 -OMe )、乙氧基 (  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  或 -OEt )、t-丁氧基 (  $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  或 -OtBu ) 等等。

“鹵烷基”為烷基的一或多個氫原子經鹵素原子取代之如上所定義之烷基。鹵烷基的烷基部分可具有 1 至 20 個碳原子（即， $C_1-C_{20}$  鹵烷基）、1 至 12 個碳原子（即， $C_1-C_{12}$  鹵烷基）、或 1 至 6 個碳原子（即， $C_1-C_6$  烷基）。適當的鹵烷基的實例，包括但不限於， $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CH_2CF_3$  等等。

“烯基”為包含具有至少一個不飽和位置的標準、第二、第三或環狀的碳原子（即，碳-碳、 $sp^2$  雙鍵）之烴。例如，烯基可具有 2 至 20 個碳原子（即， $C_2-C_{20}$  烯基）、2 至 12 個碳原子（即， $C_2-C_{12}$  烯基）、或 2 至 6 個碳原子（即， $C_2-C_6$  烯基）。適當的烯基實例，包括但不限於，乙烯、乙烯基（ $-CH=CH_2$ ）、烯丙基（ $-CH_2CH=CH_2$ ）、環戊烯基（ $-C_5H_7$ ）、和 5-己烯基（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ ）。

“炔基”為包含具有至少一個不飽和位置的標準、第二、第三或環狀的碳原子（即，碳-碳、 $sp$  三鍵）之烴。例如，炔基可具有 2 至 20 個碳原子（即， $C_2-C_{20}$  炔基）、2 至 12 個碳原子（即， $C_2-C_{12}$  炔基）、或 2 至 6 個原子（即， $C_2-C_6$  炔基）。適當的炔基實例，包括但不限於，乙炔基（ $-C\equiv CH$ ）、炔丙基（ $-CH_2C\equiv CH$ ）等等。

“伸烷基”意指具有 2 個單價基團中心的飽和、支鏈或直鏈或環狀烴，衍生自從母烷的相同或 2 個不同碳原子除去 2 個氫原子。例如，伸烷基可具有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子、或 1 至 6 個碳原子。典型的伸烷基基團

，包括但不限於，伸甲基（ $-\text{CH}_2-$ ）、1,1-乙基（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ）、1,2-乙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、1,1-丙基（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ）、1,2-丙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ）、1,3-丙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、1,4-丁基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）等等。

“伸烯基”意指具有 2 個單價基團中心的不飽和、支鏈或直鏈或環狀烴，衍生自從母烯的相同或 2 個不同碳原子除去 2 個氫原子。例如，伸烯基可具有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子、或 1 至 6 個碳原子。典型的伸烯基基團，包括但不限於，1,2-乙烯基（ $-\text{CH}=\text{CH}-$ ）。

“伸炔基”意指具有 2 個單價基團中心的不飽和、支鏈或直鏈或環狀烴，衍生自從母炔的相同或 2 個不同碳原子除去 2 個氫原子。例如，伸炔基可具有 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子、或 1 至 6 個碳原子。典型的伸炔基基團，包括但不限於，乙炔基（ $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、炔丙基（ $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、和 4-戊炔基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$ ）。

“胺基烷基”意指一個鍵結至碳原子（典型地終端或  $\text{sp}^3$  碳原子）之氫原子經胺基基團取代之非環烷基基團。

“醯胺基烷基”意指一個鍵結至碳原子（典型地終端或  $\text{sp}^3$  碳原子）之氫原子經  $-\text{NR}^a\text{COR}^b$  基團取代之非環烷基基團，其中  $\text{R}^a$  為氫或烷基，和  $\text{R}^b$  為烷基、經取代的烷基、芳基、或經取代的芳基，如文中所定義，例如， $-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$  等等。

“芳基”意指衍生自從母芳香環系統的單一碳原子除去 1 個氫原子之單價芳香烴基團。例如，芳基可具有 6 至 20



個碳原子、6 至 14 個碳原子、或 6 至 12 個碳原子。典型的芳基，包括但不限於，衍生自苯（即，苯基）、經取代的苯、萘、蔥、聯苯基等等之基團。

“伸芳基”意指具有 2 個單價基團中心的如上所定義之芳基，衍生自從母芳基的相同或 2 個不同碳原子除去 2 個氫原子。典型的伸芳基基團，包括但不限於，伸苯基。

“芳基烷基”意指一個鍵結至碳原子（典型地終端或  $sp^3$  碳原子）之氫原子經芳基基團取代之非環烷基基團。典型的芳基烷基，包括但不限於，苄基、2-苯基乙-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、萘並苯甲基、2-萘並苯基乙-1-基等等。芳基烷基可包括 6 至 20 個碳原子，例如，烷基部分為 1 至 6 個碳原子，且芳基部分為 6 至 14 個碳原子。

“芳基烯基”意指一個鍵結至碳原子（典型地終端或  $sp^3$  碳原子，但亦為  $sp^2$  碳原子）之氫原子經芳基基團取代之非環烯基基團。芳基烯基的芳基部分可包括，例如，文中所揭示之任何芳基，和芳基烯基的烯基部分可包括，例如，文中所揭示之任何烯基。芳基烯基可包括 6 至 20 個碳原子，例如，烯基部分為 1 至 6 個碳原子，且芳基部分為 6 至 14 個碳原子。

“芳基炔基”意指一個鍵結至碳原子（典型地終端或  $sp^3$  碳原子，但亦為  $sp$  碳原子）之氫原子經芳基基團取代之非環炔基基團。芳基炔基的芳基部分可包括，例如，文中所揭示之任何芳基，和芳基炔基的炔基部分可包括，例

如，文中所揭示之任何炔基。芳基炔基可包括 6 至 20 個碳原子，例如，炔基部分為 1 至 6 個碳原子，且芳基部分為 6 至 14 個碳原子。

關於烷基、伸烷基、芳基、芳基烷基、雜環基等等的術語“經取代的”，例如，“經取代的烷基”、“經取代的伸烷基”、“經取代的芳基”、“經取代的芳基烷基”、“經取代的雜環基”、和“經取代的碳環基”分別意指其中一或多個氫原子各自獨立地經非氫取代基取代之烷基、伸烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、碳環基。典型的取代基，包括但不限於， $-X$ 、 $-R$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR_2$ 、 $N^+R_3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(=O)R$ 、 $-C(=O)NRR$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(OR)(O^-)$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-C(S)SR$ 、 $-C(O)NRR$ 、 $-C(S)NRR$ 、 $-C(=NR)NRR$ ，其中  $X$  各自獨立地為鹵素： $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、或  $I$ ；和  $R$  各自獨立地為  $H$ 、烷基、芳基、芳基烷基、雜環、或保護基或前驅藥部分。伸烷基、伸烯基、和伸炔基亦可同樣地經取代。

熟習該領域者將理解，當基團如“烷基”、“芳基”、“雜環基”等等經一或多個取代基取代時，其可能以另一方式稱為“伸烷基”、“伸芳基”、“伸雜環基”等等基團（即，指明母“烷基”、“芳基”、“雜環基”基團中的至少一個氫原

子已被所指明的取代基取代。當基團如“烷基”、“芳基”、“雜環基”等等在此意指“經取代的”或概略地顯示為經取代的（或隨意地經取代的，例如，當取代基的數目範圍從 0 至正整數），則術語“烷基”、“芳基”、“雜環基”等等被理解為可與“伸烷基”、“伸芳基”、“伸雜環基”等等交換。

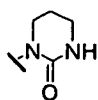
如文中所使用的術語“前驅藥”意指當其被投予至生物體時產生藥物（即，活性成分）之任何化合物，自發性化學反應、酶催化化學反應、光解作用、和/或新陳代謝化學反應的結果。因此，前驅藥為治療活性化合物的共價修飾類似物或潛在形式。

熟習該領域者將理解，應選擇式 I 或 II 化合物的取代基和其它部分，以提供化合物，該化合物足夠安定以提供可被調配成可接受的安定醫藥組成物之醫藥上有用的化合物。預計具有此安定性之式 I 或 II 化合物落在本發明的範圍內。

“雜烷基”意指一或多個碳原子已被雜原子如 O、N、或 S 取代之烷基。例如，若連接至母分子的烷基的碳原子經雜原子（例如，O、N、或 S）取代，得到的雜烷基分別為烷氧基（例如， $-\text{OCH}_3$  等等）、胺（例如， $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  等等）、或硫烷基（例如， $-\text{SCH}_3$ ）。若未連接至母分子的烷基的非終端碳原子經雜原子（例如，O、N、或 S）取代，得到的雜烷基分別為烷基醚（例如， $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$  等等）、烷基胺（例如， $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  等等）、或硫烷基醚（例如， $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$

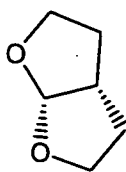
)。若烷基的終端碳原子經雜原子(例如, O、N、或 S)取代, 得到的雜烷基分別為羥基烷基(例如,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ )、胺基烷基(例如,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ )、或烷基硫醇基團(例如,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$ )。雜烷基可具有, 例如, 1 至 20 個碳原子、1 至 10 個碳原子、或 1 至 6 個碳原子。 $\text{C}_1-\text{C}_6$  雜烷基意指具有 1 至 6 個碳原子之雜烷基。

如文中所使用之“雜環”或“雜環基”包括, 例如但不限於, 被描述於下面之該等雜環: Paquette, Leo A.; *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs* (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), 特別是 Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; 和 *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82: 5566。於本發明的一個特定具體例中, “雜環”包括如文中所定義之“碳環”, 其中一或多(例如, 1、2、3、或 4)個碳原子經雜原子(例如, O、N、或 S)取代。術語“雜環”或“雜環基”包括飽和環、部分不飽和環、和芳香環(例如, 雜芳香環)。經取代的雜環基包括, 例如, 經文中所揭示的任何取代基(包括羰基)取代的雜環。羰基取代的雜環基的非限制性實例為:



雜環的實例包括, 例如但不限於, 吡啶基、二氫吡啶

基、四氫吡啶基（哌啶基（piperidyl））、噻唑基、四氫噻吩基、硫氧化的四氫噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、四唑基、苯並呋喃基、硫萘基（thianaphthalenyl）、吲哚基、吲哚啉基（indolenyl）、喹啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、氮坦基、2-吡咯啶酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、氮啞基、三吡基、6H-1,2,5-噻二吡基（thiadiazinyl）、2H,6H-1,5,2-二噻吡基（dithiazinyl）、噻吩基、噻噁基、吡喃基、異苯並呋喃基、吡烯基、吡啶基、啡噁噻基、2H-吡咯基、異噻唑基、異啡噁基、吡吡基、嗒吡基、吲吡基、異吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、噁啉基、4H-喹吡基、吡吡基、噻啶基、喹啡啉基、喹啉基、啞啉基、噁啶基、4aH-咪唑基、咪唑基、β-咪啉基、啡啶基、吡啶基、嘧啶基、啡啉基、啡吡基、啡噻吡基、呋吡基、啡啡吡基、異吡基、吡基、咪啶基、咪啉基、吡啶基、吡啉基、哌吡基、吲哚啉基、異吲哚啉基、噁啶基、咪啉基、啡啶基、苯並三唑基、苯並異啡啶基、啡吲哚基（oxindolyl）、苯並啡啶基、isatinoyl、和雙-四氫呋喃基：



例如但不限於，經碳鍵結的雜環在吡啶的 2、3、4、5

、或 6 的位置鍵結，嗒吡的 3、4、5、或 6 的位置鍵結，嘍啉的 2、4、5、或 6 的位置鍵結，吡吡的 2、3、5、或 6 的位置鍵結，呋喃、四氫呋喃、硫呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯的 2、3、4、或 5 的位置鍵結，嘔啞、咪啞或噻啞的 2、4、或 5 的位置鍵結，異嘔啞、吡啞或異噻啞的 3、4、或 5 的位置鍵結，氮呔的 2 或 3 的位置鍵結，氮坦的 2、3、或 4 的位置鍵結，啞啞的 2、3、4、5、6、7、或 8 的位置鍵結，或異啞啞的 1、3、4、5、6、7、或 8 的位置鍵結。更典型地，經碳鍵結的雜環包括 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-嗒吡基、4-嗒吡基、5-嗒吡基、6-嗒吡基、2-嘍啉基、4-嘍啉基、5-嘍啉基、6-嘍啉基、2-吡吡基、3-吡吡基、5-吡吡基、6-吡吡基、2-噻啞基、4-噻啞基、或 5-噻啞基。

例如但不限於，經氮鍵結的雜環在氮呔、氮坦、吡咯、吡咯啉、2-吡咯啞、3-吡咯啞、咪啞、咪啞啞、2-咪啞啞、3-咪啞啞、吡啞、吡啞啞、2-吡啞啞、3-吡啞啞、嘔啞、嘔吡、唛啞、唛啞啞、1H-唛啞的 1 位置鍵結，異唛啞或異唛啞啞的 2 位置鍵結，味啞的 4 位置鍵結，和呔啞或  $\beta$ -呔啞的 9 位置鍵結。更典型地，經氮鍵結的雜環包括 1-氮呔基、1-氮坦基、1-吡咯基、1-咪啞基、1-吡啞基、和 1-嘔啞基。

“伸雜環基”意指衍生自從雜環基的碳原子或雜原子以價鍵 (open valence) 取代氫原子之如文中所定義之雜環基。相同地，“伸雜芳基”意指芳香伸雜環基。

“雜環基烷基”意指一個鍵結至碳原子（典型地終端或  $sp^3$  碳原子）的氫原子經雜環基團取代的非環烷基基團（即，雜環基-伸烷基-部分）。典型的雜環基烷基基團，包括但不限於，雜環基- $CH_2$ -、2-（雜環基）乙-1-基等等，其中“雜環基”部分包括上述任何雜環基（包括該等被描述於 *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* 者）。熟習該領域者亦將理解，雜環基可經由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵連接至雜環基烷基的烷基部分，但附帶條件是，得到的基團是化學上安定的。雜環基烷基包括 2 至 20 個碳原子，例如，芳基烷基的烷基部分包括 1 至 6 個碳原子，且雜環基部分包括 1 至 14 個碳原子。雜環基烷基的實例包括，例如但不限於，5-員含硫、氧、和/或氮之雜環，例如，噻唑基甲基、2-噻唑基乙-1-基、咪唑基甲基、呋唑基甲基、噻二唑基甲基等等，6-員含硫、氧、和/或氮之雜環，例如，哌啶基甲基、哌嗪基甲基、咪啉基甲基、吡啶基甲基、嗒吡基（pyridizyl）甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基等等。

“雜環基烯基”意指一個鍵結至碳原子（典型地終端或  $sp^3$  碳原子，但亦為  $sp^2$  碳原子）的氫原子經雜環基基團取代的非環烯基基團（即，雜環基-伸烯基-部分）。雜環基烯基基團的雜環基部分包括文中所述任何雜環基（包括該等被描述於 *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* 者），且雜環基烯基基團的烯基部分包括文中所述任何烯基。熟習該領域者亦將理解，雜環基可經由碳-碳鍵或碳-

雜原子鍵連接至雜環基烯基的烯基部分，但附帶條件為，得到的基團是化學上安定的。雜環基烯基基團包括 2 至 20 個碳原子，例如，雜環基烯基基團的烯基部分包括 1 至 6 個碳原子，且雜環基部分包括 1 至 14 個碳原子。

“雜環基炔基”意指一個鍵結至碳原子（典型地終端或  $sp^3$  碳原子，但亦為  $sp$  碳原子）的氫原子經雜環基基團取代的非環炔基基團（即，雜環基-伸炔基-部分）。雜環基炔基基團的雜環基部分包括文中所述任何雜環基（包括該等被描述於 *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* 者），且雜環基炔基基團的炔基部分包括文中所述任何炔基。熟習該領域者亦將理解，雜環基可經由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵連接至雜環基炔基的炔基部分，但附帶條件為，得到的基團是化學上安定的。雜環基炔基基團包括 2 至 20 個碳原子，例如，雜環基炔基基團的炔基部分包括 1 至 6 個碳原子，且雜環基部分包括 1 至 14 個碳原子。

“雜芳基”意指在環上具有至少一個雜原子之單價芳香雜環基。可被包含於芳香環的適當雜原子的非限制性實例包括氧、硫、和氮。雜芳基環的非限制性實例包括所有於“雜環基”定義中所例示者，包括吡啶基、吡咯基、噁唑基、吡嗪基、異吡嗪基、嘌呤基、咪唑基、噻吩基、苯並咪唑基、苯並噻吩基、呋唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、異噻唑基、喹啉基、異喹啉基、嗒咩基（pyridazyl）、噻啶基、吡咩基（pyrazyl）等等。

“碳環”或“碳環基”意指飽和、部分不飽和或芳香環，



其具有 3 至 7 個碳原子作為單環，7 至 12 個碳原子作為雙環，和至多約 20 個碳原子作為多環。單環碳環基具有 3 至 6 個環原子，更佳地典型地為 5 或 6 個環原子。雙環碳環基具有 7 至 12 個環原子，例如，安排為雙環 (4,5)、(5,5)、(5,6) 或 (6,6) 系統，或 9 或 10 個環原子安排為雙環 (5,6) 或 (6,6) 系統。單環碳環基的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、苯基等等。

“伸碳環基”意指具有 2 個單價基團之如上所定義之碳環基或碳環，衍生自從母碳環基的相同或 2 個不同碳原子除去 2 個氫原子。典型的伸碳環基基團，包括但不限於，伸苯基。

“芳基雜烷基”意指其中氫原子（可連接至碳原子或雜原子）經如文中所定義之芳基取代之如文中所定義之雜烷基。芳基可鍵結至雜烷基的碳原子，或至雜烷基的雜原子，但是，得到的芳基雜烷基提供化學上安定的部分。例如，芳基雜烷基可具有通式 -伸烷基-O-芳基、-伸烷基-O-伸烷基-芳基、-伸烷基-NH-芳基、-伸烷基-NH-伸烷基-芳基、-伸烷基-S-芳基、-伸烷基-S-伸烷基-芳基等等。此外，於上面通式中的任何伸烷基部分可進一步經文中所定義或例示的取代基取代。

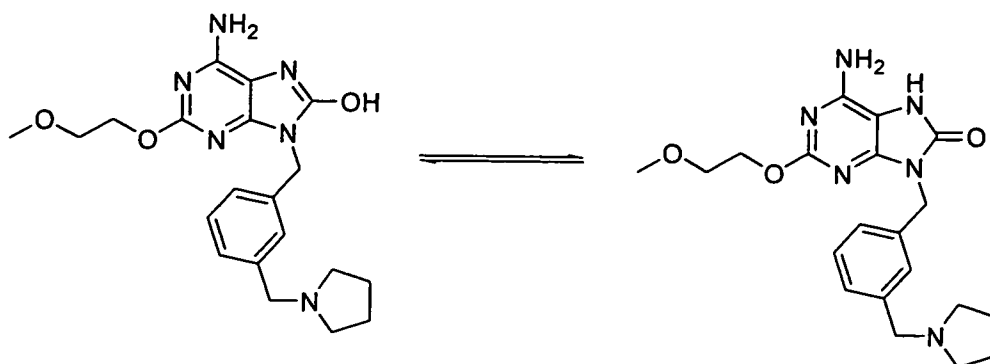
“雜芳基烷基”意指其中氫原子經如文中所定義之雜芳基取代之如文中所定義之烷基。雜芳基烷基的非限制性實

例包括  $-\text{CH}_2$ -吡啶基、 $-\text{CH}_2$ -吡咯基、 $-\text{CH}_2$ -噁唑基、 $-\text{CH}_2$ -  
 吲哚基、 $-\text{CH}_2$ -異吲哚基、 $-\text{CH}_2$ -噁嗪基、 $-\text{CH}_2$ -呋喃基、  
 $-\text{CH}_2$ -噻吩基、 $-\text{CH}_2$ -苯並呋喃基、 $-\text{CH}_2$ -苯並噻吩基、  
 $-\text{CH}_2$ -咪唑基、 $-\text{CH}_2$ -咪唑基、 $-\text{CH}_2$ -噻唑基、 $-\text{CH}_2$ -異噁唑基  
 、 $-\text{CH}_2$ -吡唑基、 $-\text{CH}_2$ -異噻唑基、 $-\text{CH}_2$ -喹啉基、 $-\text{CH}_2$ -異  
 喹啉基、 $-\text{CH}_2$ -嗒吡基 (pyridazyl)、 $-\text{CH}_2$ -嘧啶基、 $-\text{CH}_2$ -  
 吡嗪基 (pyrazyl)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -吡啶基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -吡咯基  
 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -噁唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -吲哚基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -異吲哚  
 基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -噁嗪基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -呋喃基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -噻  
 吩基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -苯並呋喃基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -苯並噻吩基、  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -咪唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -咪唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -噻唑基  
 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -異噁唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -吡唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -異噻  
 唑基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -喹啉基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -異喹啉基、  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -嗒吡基 (pyridazyl)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -嘧啶基、  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -吡嗪基 (pyrazyl) 等等。

關於式 I 化合物的特別基團，術語“隨意地經取代的”  
 (例如，隨意地經取代的芳基) 意指具有 0、1、2、或更  
 多取代基之基團。

“其酯”意指化合物的任何酯，其中分子的任何  $-\text{COOH}$   
 官能經  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$  官能取代，或其中分子的任何  $-\text{OH}$  官能經  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$   
 官能取代，其中酯的 R 部分為任何含碳基團，其  
 形成安定的酯基團，包括不限於烷基、烯基、炔基、環烷  
 基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基  
 和其經取代的衍生物類。酯類亦可包括“互變異構烯醇”

的 - 如上述 - 酯類，例如，如下所示：



術語“其酯”包括但不限於，其藥學上可接受的酯類。

術語“掌性”意指具有鏡像部分的非重疊性性質的分子，當術語“非掌性”意指在其鏡像部分為重疊性的分子。

術語“立體異構物”意指具有相同化學組成但關於原子或基團在空間排列是不同的化合物。

“非對映異構物”意指具有二或多個掌性中心之立體異構物且其分子彼此不為鏡像。非對映異構物具有不同的物理性質，例如，熔點、沸點、光譜性質、和反應性。非對映異構物的混合物可在高解析分析方法如電泳和層析術下分離。

“對映異構物”意指彼此非重疊鏡像之化合物的二個立體異構物。

文中所使用的立體化學的定義和常規通常遵循 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和 Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York。許多有機化合物以光學活性形式存在，即，其具有旋轉面偏光的平面

的能力。於描述光學活性化合物中，前綴字 D 和 L 或 R 和 S 被用於指明分子其掌性中心的絕對構形。前綴字 d 和 l 或 (+) 和 (-) 被用於指明經化合物面偏光的記號，(-) 或 l 意指化合物為左旋性。經 (+) 或 d 前綴標示之化合物為右旋性。關於特定化學結構，這些立體異構物是相同的，除了其彼此為鏡像。特異立體異構物亦可稱為對映異構物，且該異構物的混合物時常稱為對映異構物混合物。對映異構物的 50 : 50 混合物稱為消旋混合物或消旋物，其可發生於化學反應或方法中無立體選擇性或立體特異性。術語“消旋混合物”和“消旋物”意指二種對映異構物的等莫耳混合物，無光學活性。

### 保護基

於本發明的內文中，保護基包括前驅藥部分和化學保護基。

保護基為可利用的、習知的和慣用的，且隨意地用於預防合成程序（即，製備本發明化合物的途徑或方法）期間與受保護的基團的副反應。大多數情況下，關於保護哪個基團、何時進行、和化學保護基“PG”的本質的判斷將取決於欲保護的反應的化學作用（例如，酸性、鹼性、氧化、還原或其它狀況）和合成的預計方向。PG 基團不需要且通常不是相同的，若化合物經多數個 PG 取代。一般地，PG 將用於保護官能基，例如，羧基、羥基、硫基、或胺基，且因此預防副反應或有助於合成效率。去保護以產

生自由、去保護的基團的程度取決於合成的預計方向和將碰到的反應條件，和可發生於任何程度，如由該技藝者決定。

本發明化合物的各種官能基可被保護。例如，-OH 基團的保護基（不論是羥基、羧酸、磷酸、或其它官能）包括“形成醚-或酯的基團”。形成醚-或酯的基團能作為文中所述之合成流程圖中的化學保護基。然而，一些羥基和硫基保護基不為形成醚-或酯-的基團，其將為熟習該領域者理解的，且包括醯胺，如下討論。

大量的羥基保護基和形成醯胺的基團和相對應的化學斷裂反應被描述於 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) (“Greene”)。See also Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), which is incorporated by reference in its entirety herein. In particular Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, pages 1-20, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, pages 21-94, Chapter 3, Diol Protecting Groups, pages 95-117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, pages 118-154, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, pages 155-184。羧酸、磷酸、磷酸鹽、磺酸的保護基和酸的其它保護基參考 Greene，如下所述。該基團包括例如但不限於的酯類、醯胺類、醯肼等等。

### 形成醚-和酯的保護基

形成酯的基團包括：（1）形成磷酸酯的基團，例如，氨基磷酸酯類（phosphoramidate esters）、硫磷酸酯類（phosphorothioate esters）、磷酸酯類、和雙氨基磷酸酯類（phosphon-bis-amidates）；（2）形成羧酸酯的基團、和（3）形成硫酯的基團，例如磺酸酯、硫酸酯、和亞磺酸酯。

### 本發明化合物的代謝物

文中所述之化合物的活體內代謝產物亦落在本發明的範圍內。該產物可來自，例如，所投予化合物的氧化、還原、水解、醯胺化、酯化等等，主要因為酶催化過程。據此，本發明包括藉由一方法所產生的化合物，該方法包括使本發明化合物與哺乳動物接觸一段時間，足以產生其代謝產物。該產物典型地藉由製備本發明的輻射標記（例如， $C^{14}$  或  $H^3$ ）化合物而予以確認，將其以可偵測的劑量（例如，大於約 0.5 mg/kg）非胃腸方式投予至動物，例如，大鼠、小鼠、天竺鼠、猴子、或投予至人，容許足夠時間（典型地約 30 秒至 30 小時）以發生新陳代謝，和從尿、血液或其它生理樣品分離出其轉化產物。輕易地分離這些產物，因為其被標示（其它藉由使用能結合仍存在於代謝物中的抗原決定區的抗體而予以分離）。代謝物結構以習知方式決定，例如，以 MS 或 NMR 分析。一般地，代

謝物的分析係以與熟習該領域者所週知的慣用藥物新陳代謝研究相同方式進行。只要轉化產物未在活體內發現，其用於本發明化合物的治療劑量的診斷試驗，即使其不具有其抗感染活性。

### 式 I 或 II 化合物

於一具體例中，本案提供依據式 I 或 II 之化合物，如文中所述。

於文中每一具體例中，當應用時，應用下面但書：

(a) 當  $X^1$  為  $-CH_2-$ ，D 為 1,4-伸苯基， $R^3-L^3-$  為  $CH_3CH_2CH_2CH_2O-$  或  $CH_3-O-CH_2CH_2-O$ ， $n=0$ ， $m=1$ ，則  $NR^4R^5$  不為：(1) 4-取代的或 4,4-二取代的哌啶或哌啶，(2)  $-NHCH_3$ ；

(b) 當  $X^1$  為  $-CH_2-$ ，D 為 1,4-伸苯基或 1,4-伸哌啶基， $R^3-L^3-$  為  $CH_3CH_2CH_2CH_2O-$  或  $CH_3-O-CH_2CH_2-O$ ， $n=0$ ， $m=1$ ，則  $R^4$  和  $R^5$  皆不為經取代的烷基、經取代的雜環基、或經取代的苄基；和

(c) 當  $X^1$  為  $-CH_2-$ ，D 為 2,5-伸吡啶基， $R^3-L^3-$  為  $CH_3CH_2CH_2CH_2O-$  或  $CH_3-O-CH_2CH_2-O$ ， $n=0$ ， $m=1$ ，則  $NR^4R^5$  不為吡咯基、哌啶基 (piperazyl)、或  $N(CH_3)_2$ 。

本發明化合物不包括 WO 07/034817、WO 07/034917、U.S.專利申請案 2006/0052403、JP 2005/089334、或 US 6,329,381 所述之任何化合物，其每一者整體被併入作為

參考。

在此描述和說明母化合物的各種屬和亞屬的定義和取代基。熟習該領域者將理解，上述之定義和取代基的任何組合將不會導致不能操作的物種或化合物。“不能操作的物種或化合物”意指違反有關科學原則的化合物結構（例如，連接至多於 4 個共價鍵的碳原子），或太不安定以致不能分離和調配成藥學上可接受的劑型的化合物。例如，熟習該領域者理解， $L^2$  作為共價鍵的定義僅應用於式 I，但不應用於式 II。

同樣地，熟習該技術者將理解，當  $L^2$  為  $-NH-$ 、 $-O-$ 、或  $-S-$ ，於式 II 中， $L^2$  定義  $=NH$ （亞胺）、 $=O$ （羰基）、或  $=S$ （硫羰基）。

於式 I 或 II 的一具體例中， $X^1$  為伸烷基或經取代的伸烷基；其中該經取代的伸烷基包括經一或多個取代基取代的伸烷基，該取代基係選自鹵基、羥基、胺基、雜烷基、經取代的雜烷基、氰基、疊氮基、硝基、烷基、經取代的烷基、和其組合。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $m$  為 1。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $L^1$  為  $-CH_2-$  或  $-CH_2CH_2-$ 。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $R^1$  獨立地為  $-NR^4R^5$ ；及  $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $R^1$  獨立地為  $-NR^4R^5$ ；



及  $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；其中該雜環為含有至少一個選自 N、O、和 S 之雜原子之 4-至 8-員單環完全飽和或部分不飽和環；或含有至少一個選自 N、O、和 S 之雜原子之 8-至 12-員稠合雙環完全飽和或部分不飽和環。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $R^1$  獨立地為  $-NR^4R^5$ ；及  $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜芳基。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $R^1$  獨立地為  $-NR^4R^5$ ；和  $R^4$  為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基；和  $R^5$  為芳基、經取代的芳基、雜芳基、經取代的雜芳基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、或  $-C(O)NR^7R^8$ 。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $R^1$  獨立地為  $-NR^4R^5$ ； $R^4$  為 H 或碳環基烷基；和  $R^5$  為烷基、經取代的烷基、碳環基烷基、或經取代的碳環基烷基。

於式 I 或 II 的另一具體例中，D 為伸芳基或伸雜芳基。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $L^2$  為  $-O-$ 。

於式 I 的一具體例中， $-L^2-R^2$  為  $-OH$ 。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $L^2$  為  $-O-$ ；和  $R^2$  為  $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-S(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、或  $-S(O)_2NR^7R^8$ 。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $R^2$  為  $-C(O)OCH_3$ 、-

$C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ 。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $L^2$  為  $-O-$ ；和  $R^2$  為烷基、經取代的烷基、環烷基、經取代的環烷基、芳基、經取代的芳基、芳基烷基、經取代的芳基烷基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $R^2$  為甲基、乙基、*n*-丙基、異丙基、*n*-丁基、環丙基、甲基環丙基、環丙基伸甲基、苄基、或甲氧基苄基 (benzyl)。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $L^3$  為  $-O-$ 。

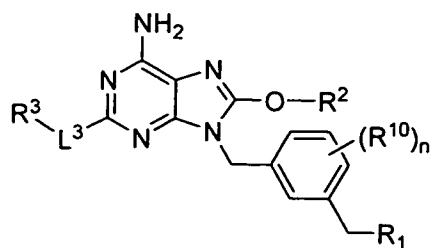
於式 I 或 II 的另一具體例中， $R^3$  為烷基、經取代的烷基、雜烷基、或經取代的雜烷基。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $-L^3-R^3$  為  $-O-$  烷基或  $-O-$  伸烷基  $-O-$  烷基。

於式 I 或 II 的另一具體例中， $-L^3-R^3$  為  $-OCH_2CH_2OCH_3$  或  $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

於式 I 的另一具體例中， $R^4$  和  $R^5$  各自不同時為 H 或烷基。

於本發明的另一具體例中，式 I 由式 Ia 表示：



Ia

或其藥學上可接受之鹽，其中：

$R^1$  為  $-NR^4R^5$  ;

$R^2$  為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、芳基烷基、經取代的芳基烷基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、或  $-S(O)_2NR^7R^8$  ;

$L^3$  為  $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^9)C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、或共價鍵 ;

$R^3$  為烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、炔基、經取代的炔基、雜烷基、經取代的雜烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基 ;

$R^4$  和  $R^5$  各自獨立地為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、或  $-C(O)NR^7R^8$  ; 或

$R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環 ;

$R^6$  為烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、炔基、經取代的炔基、雜烷基、經取代的雜烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基

烷基；

$R^7$  和  $R^8$  各自獨立地為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；或

$R^7$  和  $R^8$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；

$R^9$  為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基、保護基、或前驅藥部分；

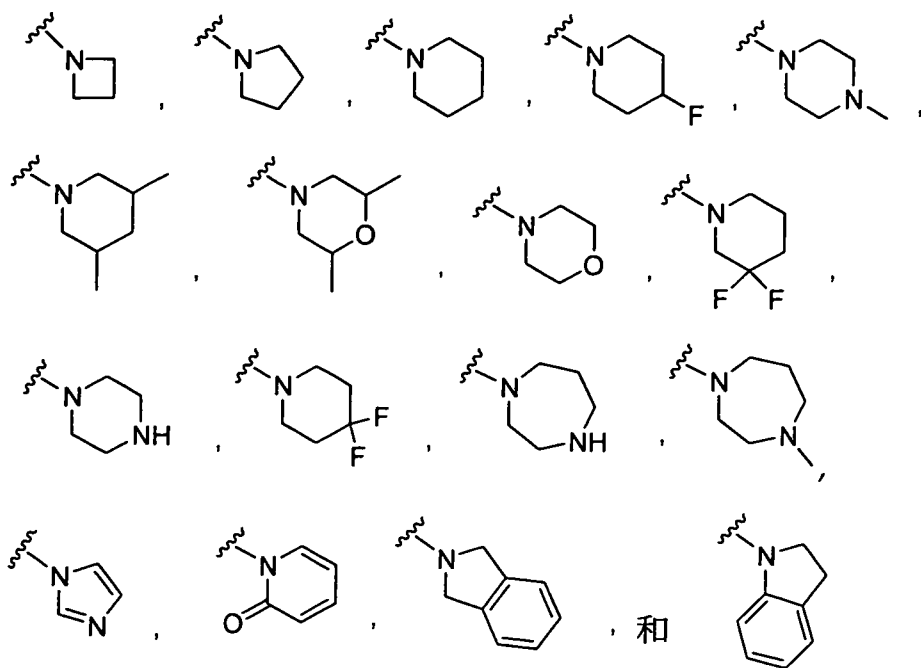
$R^{10}$  為鹵素、氰基、疊氮基、硝基、烷基、經取代的烷基、羥基、胺基、雜烷基、或經取代的雜烷基；和

$n$  為從 0 至 4 之整數。

於式 Ia 的一具體例中， $R^1$  為  $NR^4R^5$ ；及  $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環。

於式 Ia 的另一具體例中， $R^1$  為  $NR^4R^5$ ；及  $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；其中該雜環為含有至少一個選自 N、O、和 S 之雜原子之 4-至 8-員單環完全飽和、部分不飽和、或雜芳基環；或含有至少一個選自 N、O、和 S 之雜原子之 8-至 12-員稠合雙環完全飽和或部分不飽和環。

於式 Ia 的另一具體例中，該雜環係選自：



於式 Ia 的另一具體例中， $R^1$  為  $NR^4R^5$ ； $R^4$  為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基；和  $R^5$  為碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、芳基、經取代的芳基、雜芳基、經取代的雜芳基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、或  $-C(O)NR^7R^8$ 。

於式 Ia 的另一具體例中， $R^4$  為 H、甲基、乙基、n-丙基、異-丙基、n-丁基、環丙基、或環丙基伸甲基， $R^5$  為苯基、吡啶基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、或  $-C(O)OCH_2CH_3$ 。

於式 Ia 的另一具體例中， $R^1$  為  $NR^4R^5$ ； $R^4$  為 H；和  $R^5$  為烷基、經取代的烷基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基。

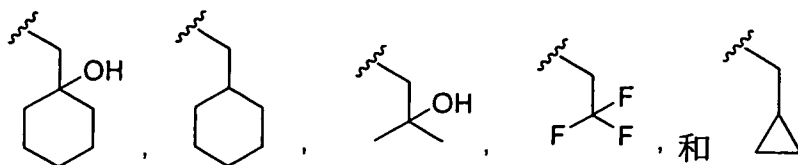
於式 Ia 的另一具體例中， $R^1$  獨立地為  $-NR^4R^5$ ；

$R^4$  為 H；和  $R^5$  為烷基、經取代的烷基、碳環基烷基

、或經取代的碳環基烷基。

於式 Ia 的另一具體例中， $R^1$  獨立地為  $-NR^4R^5$ ；

$R^4$  為 H；和  $R^5$  係選自：



於式 Ia 的另一具體例中， $R^2$  為 H。

於式 Ia 的另一具體例中， $R^2$  為  $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-S(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、或  $-S(O)_2NR^7R^8$ 。

於式 Ia 的另一具體例中， $R^2$  為  $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ 。

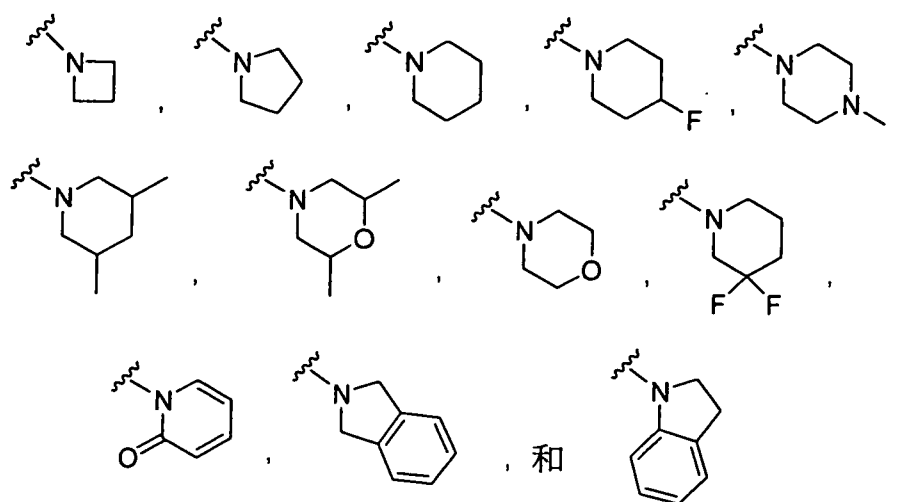
於式 Ia 的另一具體例中， $R^2$  為烷基、經取代的烷基、環烷基、經取代的環烷基、芳基、經取代的芳基、芳基烷基、經取代的芳基烷基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基。

於式 Ia 的另一具體例中， $R^2$  為甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、環丙基、甲基環丙基、環丙基伸甲基、苄基、或甲氧基苯甲基。

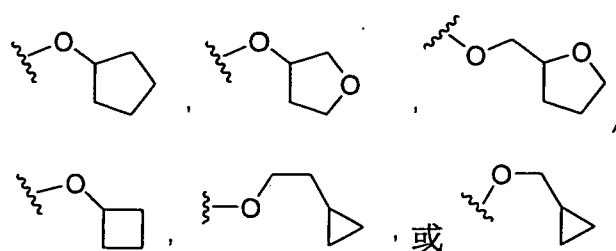
於式 Ia 的另一具體例中， $L^3$  為  $-O-$ 。

於式 Ia 的另一具體例中， $-L^3-R^3$  為  $-O-$ 烷基、 $-O-$ （經取代的烷基）、 $-O-$ 碳環基、 $-O-$ 雜環、 $-O-$ 碳環基烷基、 $-O-$ 雜環基烷基、或  $-O-$ 伸烷基- $O-$ 烷基。於此具體例中，較

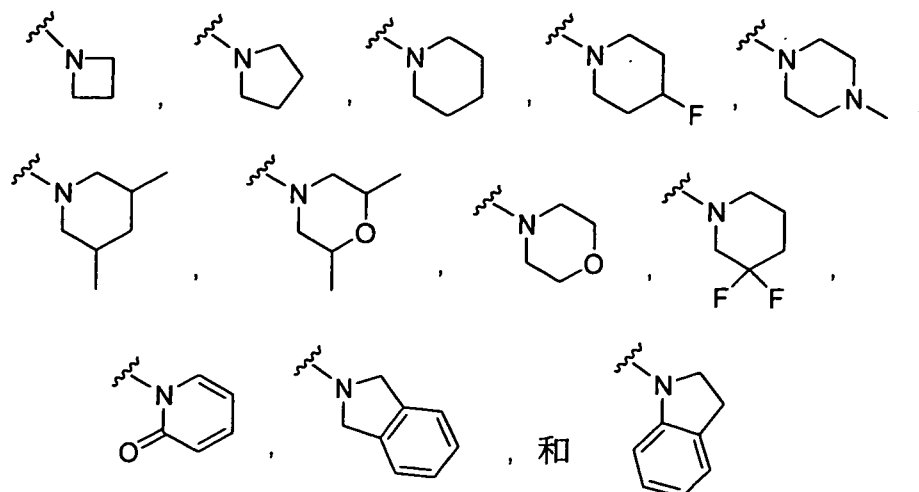
佳地， $R^2$  為 H。另外較佳地， $R^1$  為  $NR^4R^5$ ，及  $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成雜環，該雜環係選自：



於式 Ia 的另一具體例中， $-L^3-R^3$  為  $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、



於此具體例中，較佳地， $R^2$  為 H。另外較佳地， $R^1$  為  $NR^4R^5$ ，及  $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成雜環，該雜環係選自：



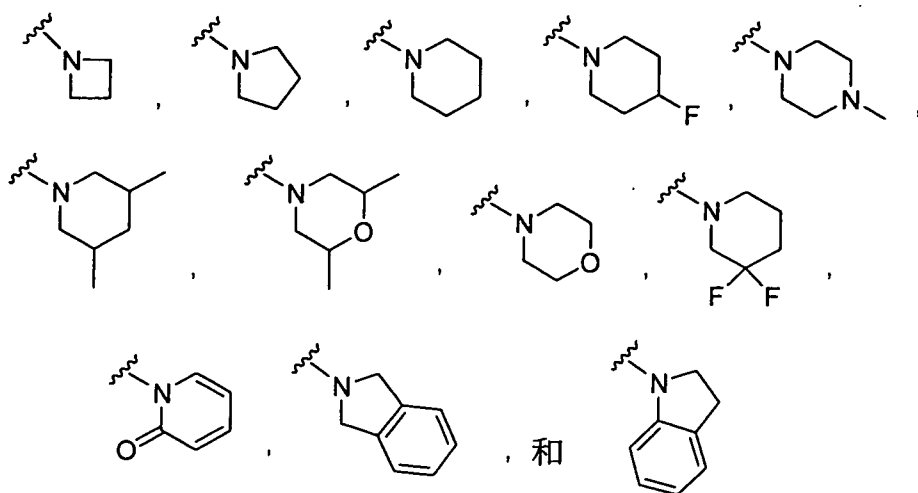
於式 Ia 的另一具體例中， $R^1$  為  $-NR^4R^5$ ； $R^2$  為 H、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、或  $-S(O)_2NR^7R^8$ ； $L^3$  為  $-O-$ ； $R^3$  為烷基、經取代的烷基、雜烷基、經取代的雜烷基、碳環基、雜環、碳環基烷基、雜環基烷基；及  $R^4$  和  $R^5$  各自獨立地為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、或  $-C(O)NR^7R^8$ ；或  $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環。

於式 Ia 的另一具體例中， $R^4$  和  $R^5$  各自不同時為 H 或烷基。

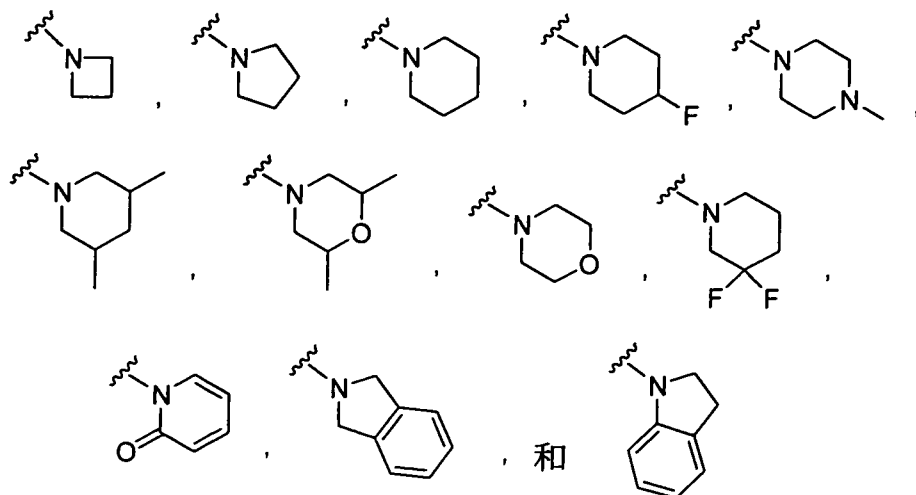
於式 Ia 的另一具體例中， $-L^3-R^3$  為  $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-O$ i-丁基、 $-O$ c-丁基、 $-O$ c-戊基、 $-OCH_2$ c-丙基、 $-OCH_2$ c-丁基、 $-OCH_2CH_2$ c-丙基、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 、或（四氫呋喃-2-基）甲氧基。



於式 Ia 的另一具體例中， $-L^3-R^3$  為  $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-O$ i-丁基、 $-OCH_2CH_2c$ -丙基、或  $-OCH_2c$ -丙基。於另一具體例中， $-L^3-R^3$  為如前面所定義者， $R^2$  為 H，和  $R^1$  為  $NR^4R^5$ ，及  $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成雜環，該雜環係選自：

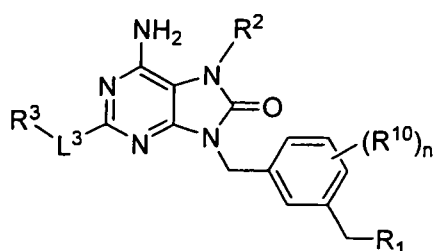


於式 Ia 的另一具體例中， $-L^3-R^3$  為  $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、或  $-OCH_2c$ -丙基。於另一具體例中， $-L^3-R^3$  為如前面所定義者， $R^2$  為 H，和  $R^1$  為  $NR^4R^5$  及  $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成雜環，該雜環係選自：



於另外具體例中， $-L^3-R^3$  為  $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

於本發明的一具體例中，式 II 由式 IIa 表示：



IIa

或其藥學上可接受之鹽，其中：

$R^1$  為  $-NR^4R^5$ ；

$R^2$  為 H、烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、芳基烷基、經取代的芳基烷基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、或  $-S(O)_2NR^7R^8$ ；

$L^3$  為  $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^9)C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、或共價鍵；

$R^3$  為烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、炔

基、經取代的炔基、雜烷基、經取代的雜烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；

$R^4$  和  $R^5$  各自獨立地為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、或  $-C(O)NR^7R^8$ ；或

$R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；

$R^6$  為烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、炔基、經取代的炔基、雜烷基、經取代的雜烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；

$R^7$  和  $R^8$  各自獨立地為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；或

$R^7$  和  $R^8$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；

$R^9$  為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取

代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基、保護基、或前驅藥部分；

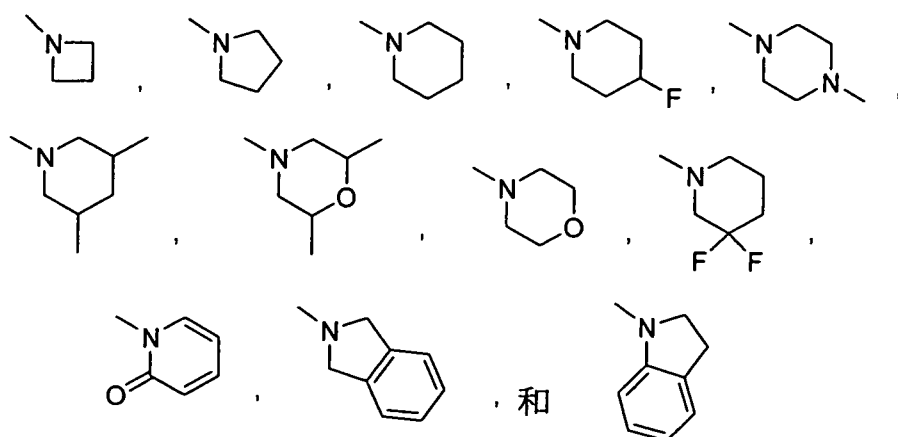
$R^{10}$  為鹵素、氰基、疊氮基、硝基、烷基、經取代的烷基、羥基、胺基、雜烷基、或經取代的雜烷基；和

$n$  為 0、1、2、或 3。

於式 IIa 的一具體例中， $R^1$  為  $NR^4R^5$ ；及  $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環。

於式 IIa 的另一具體例中， $R^1$  為  $NR^4R^5$ ；及  $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；其中該雜環為含有至少一個選自 N、O、和 S 之雜原子之 4-至 6-員單環完全飽和或部分不飽和的環；或含有至少一個選自 N、O、和 S 之雜原子之 10-至 12-員稠合雙環完全飽和或部分不飽和的環。

於式 IIa 的另一具體例中，該雜環係選自：



於式 IIa 的另一具體例中， $R^1$  為  $NR^4R^5$ ； $R^4$  為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基；和  $R^5$  為碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、芳基、經取代的芳基、雜芳基、經取代的

雜芳基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、或 $-C(O)NR^7R^8$ 。

於式 IIa 的另一具體例中， $R^2$  為  $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-S(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、或 $-S(O)_2NR^7R^8$ 。

於式 IIa 的另一具體例中， $R^4$  為 H、甲基、乙基、n-丙基、異-丙基、n-丁基、環丙基、或環丙基伸甲基， $R^5$  為苯基、吡啶基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、或 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。

於式 IIa 的另一具體例中， $R^2$  為烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、芳基、經取代的芳基、芳基烷基、經取代的芳基烷基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基。

於式 IIa 的另一具體例中， $R^2$  為甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、烯丙基、環丙基、甲基環丙基、環丙基伸甲基、苄基、或甲氧基苄基。

於式 IIa 的另一具體例中， $L^3$  為  $-O-$ 。

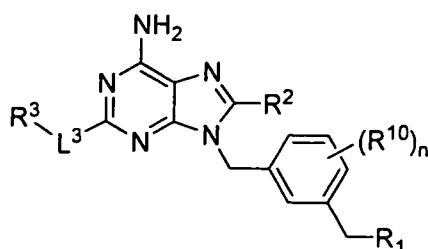
於式 IIa 的另一具體例中， $-L^3-R^3$  為  $-O-$ 烷基或  $-O-$ 伸烷基  $-O-$ 烷基。

於式 IIa 的另一具體例中， $-L^3-R^3$  為  $-OCH_2CH_2OCH_3$  或  $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

於式 IIa 的另一具體例中， $R^1$  為  $-NR^4R^5$ ； $R^2$  為烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、環烷基、經取代的

環烷基、環烷基烷基、經取代的環烷基烷基、芳基、經取代的芳基、芳基烷基、經取代的芳基烷基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基； $L^3$  為  $-O-$ ； $R^3$  為烷基、經取代的烷基、雜烷基、經取代的雜烷基；及  $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環。

於式 I 的一具體例中， $L^2$  為共價鍵，和  $R^2$  為氫或鹵素。即，式 I 由式 Ib 表示：



Ib

其中：

$R^1$  為  $-NR^4R^5$ ；

$R^2$  為 H 或鹵基；

$L^3$  為  $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^9)C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、或共價鍵；

$R^3$  為烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、炔基、經取代的炔基、雜烷基、經取代的雜烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；

$R^4$  和  $R^5$  各自獨立地為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷

基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、經取代的雜環基烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、或 $-C(O)NR^7R^8$ ；或

$R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；

$R^6$  為烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、炔基、經取代的炔基、雜烷基、經取代的雜烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；

$R^7$  和  $R^8$  各自獨立地為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基；或

$R^7$  和  $R^8$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；

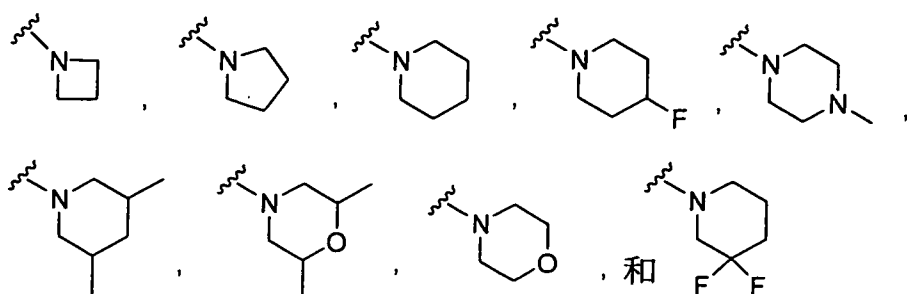
$R^9$  為 H、烷基、經取代的烷基、碳環基、經取代的碳環基、碳環基烷基、經取代的碳環基烷基、雜環基、經取代的雜環基、雜環基烷基、或經取代的雜環基烷基、保護基、或前驅藥部分；

$R^{10}$  為鹵素、氰基、疊氮基、硝基、烷基、經取代的烷基、羥基、胺基、雜烷基、或經取代的雜烷基；和

$n$  為從 0 至 4 之整數；和

於式 Ib 的一具體例中， $R^1$  為  $NR^4R^5$ ；及  $R^4$  和  $R^5$  一

起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；其中該雜環為含有至少一個選自 N、O、和 S 之雜原子之 4-至 6-員單環完全飽和或部分不飽和的環。於此具體例中，該雜環可選自：

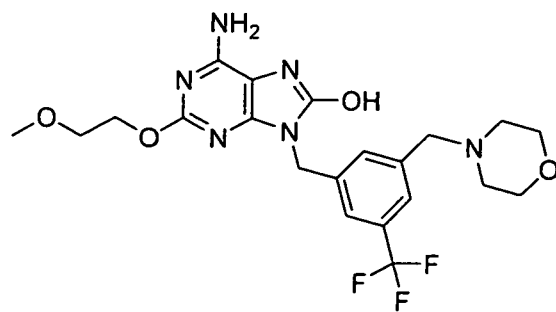
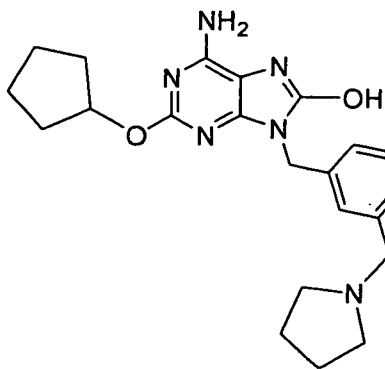
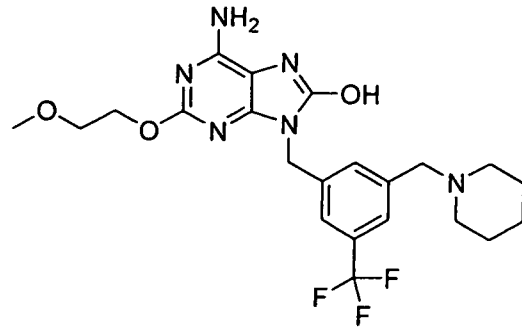
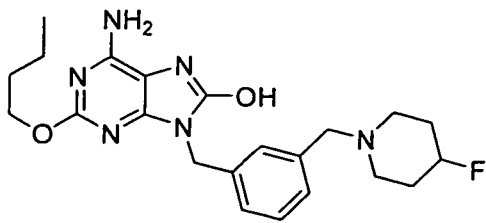
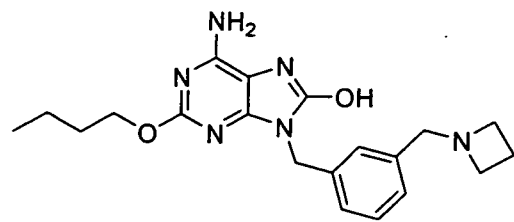
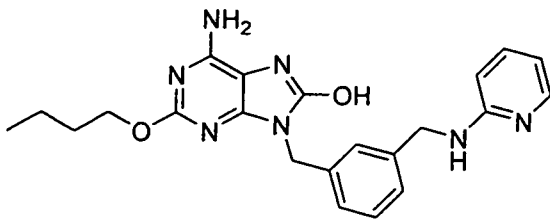
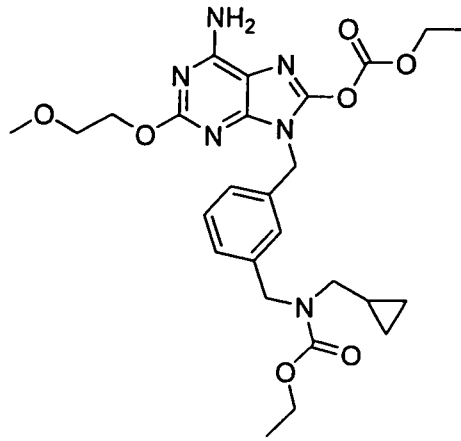


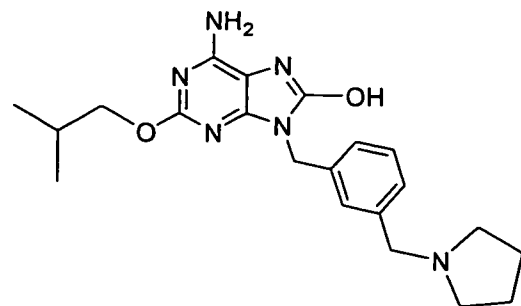
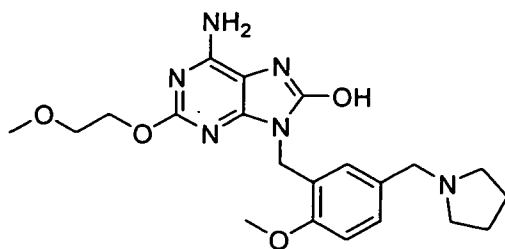
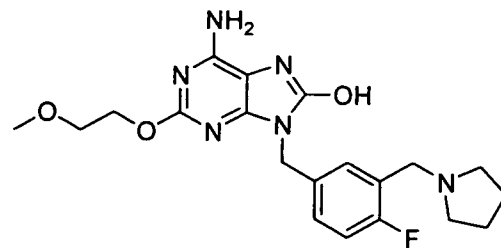
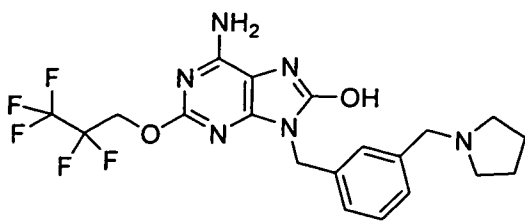
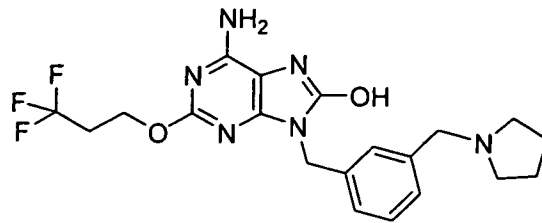
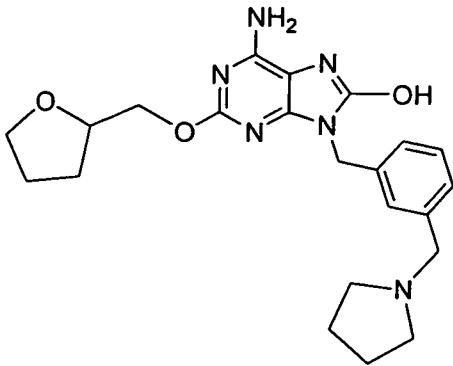
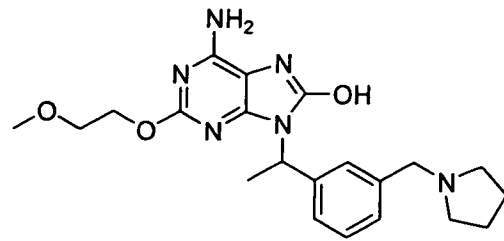
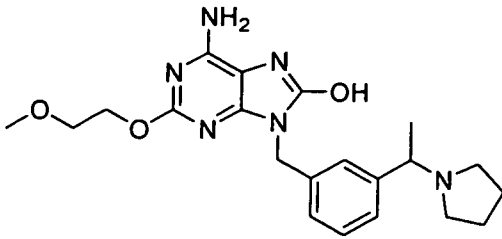
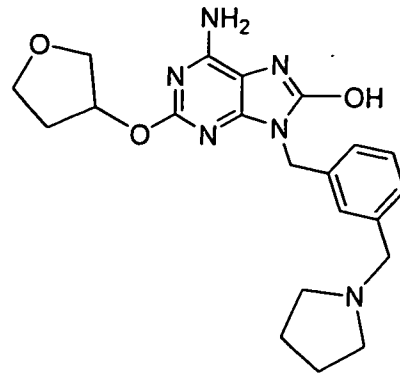
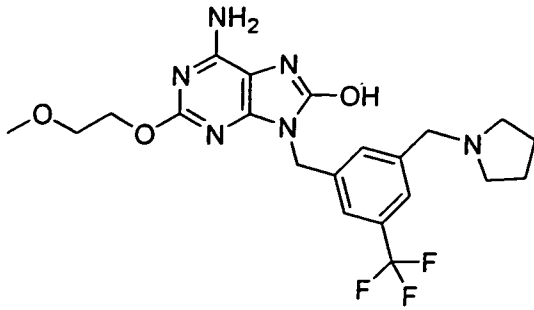
於式 Ib 的一具體例中， $-L^3-R^3$  為  $-O-$ 烷基或  $-O-$ 伸烷基  $-O-$ 烷基。較佳地， $-L^3-R^3$  為  $-OCH_2CH_2OCH_3$  或  $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

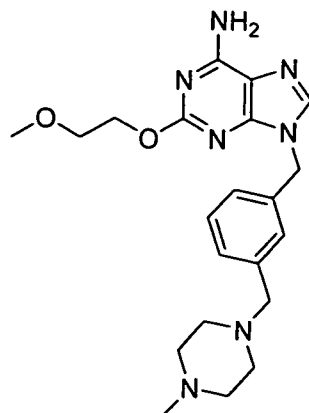
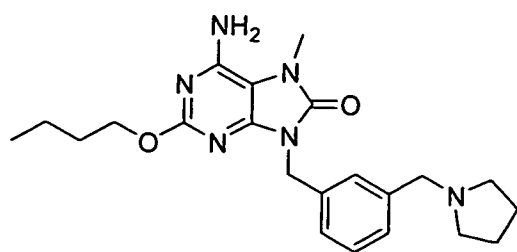
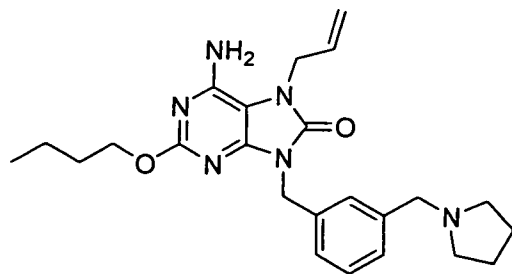
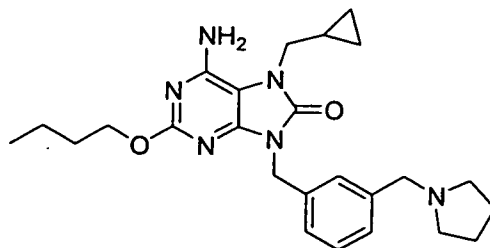
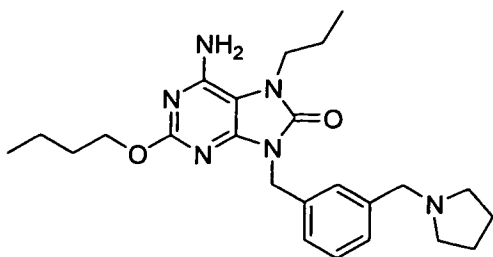
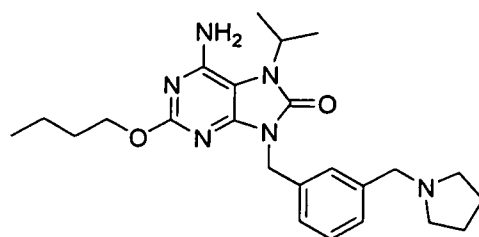
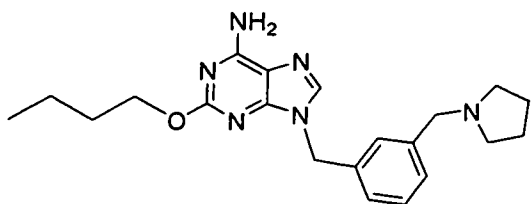
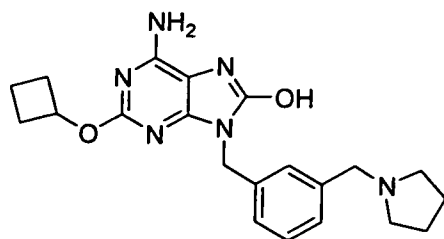
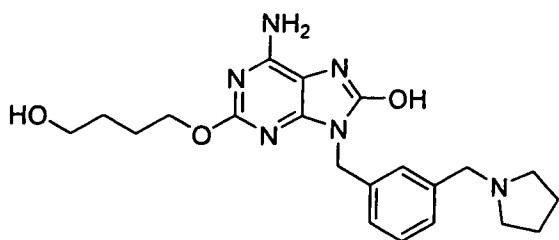
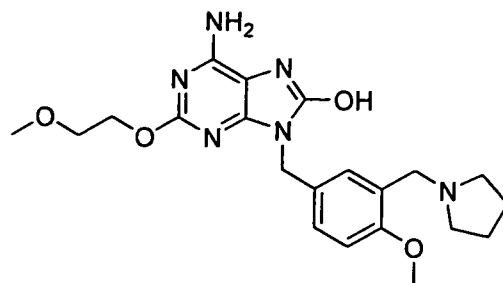
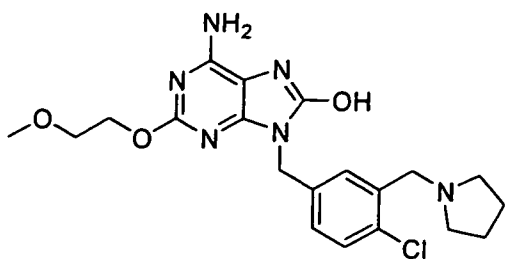
於式 Ib 的一具體例中， $R^1$  為  $NR^4R^5$ ； $-L^3-R^3$  為  $-O-$ 烷基或  $-O-$ 伸烷基  $-O-$ 烷基；及  $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成經取代的或未經取代的雜環；其中該雜環為含有至少一個選自 N、O、和 S 之雜原子之 4-至 6-員單環完全飽和或部分不飽和的環。

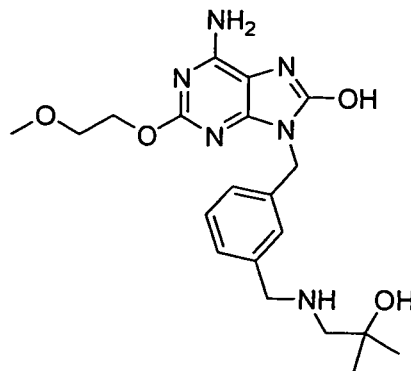
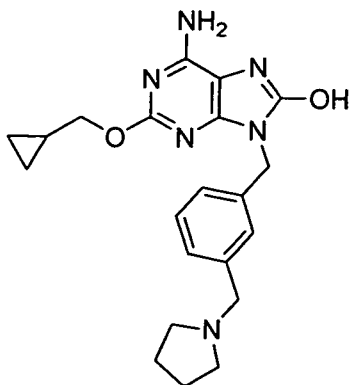
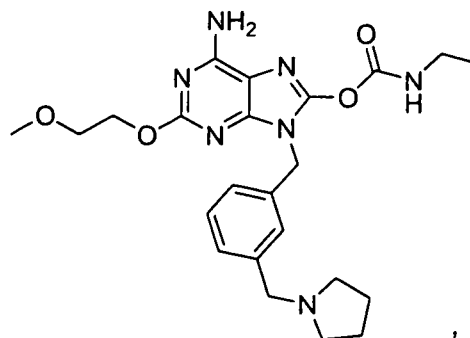
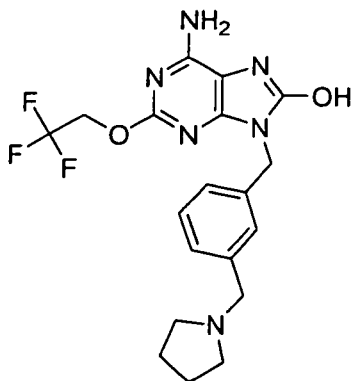
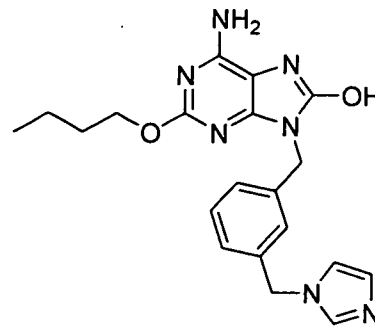
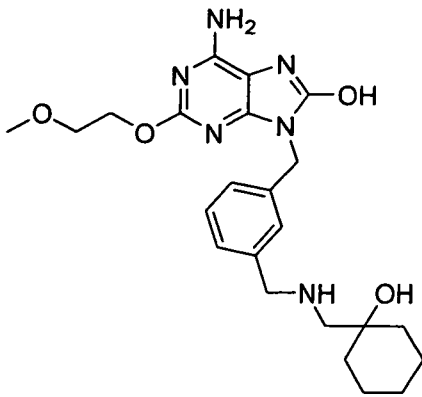
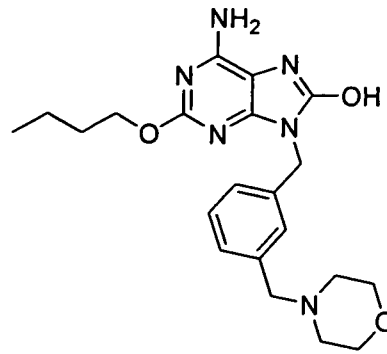
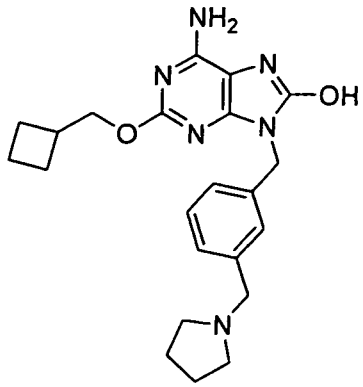
於式 (I) 或 (II) 的另一具體例中，該化合物係選自：

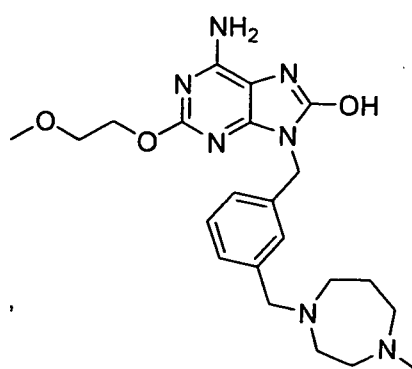
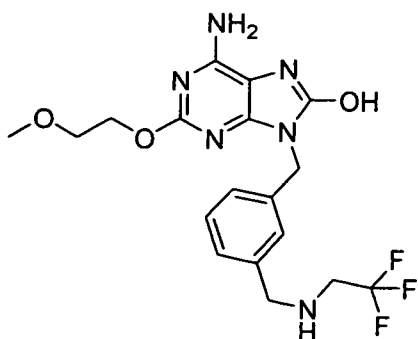
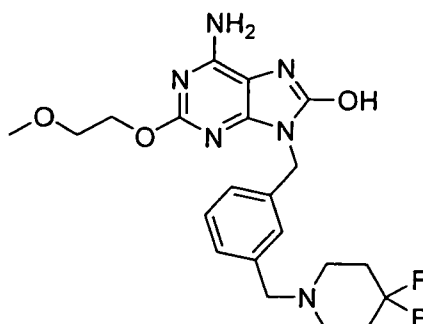
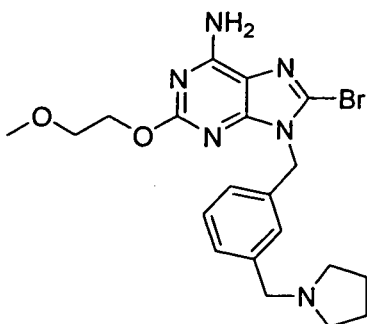
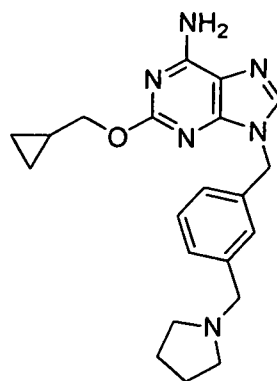
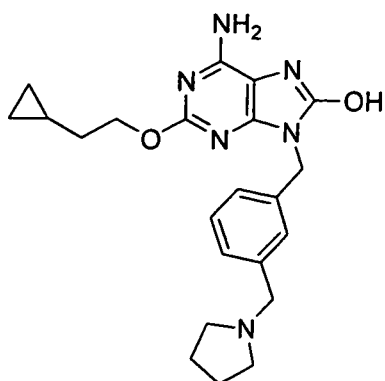
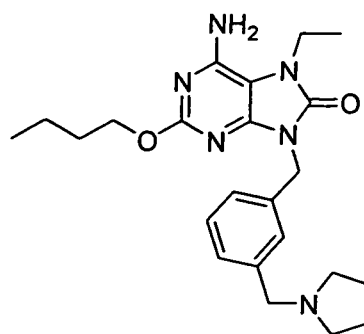
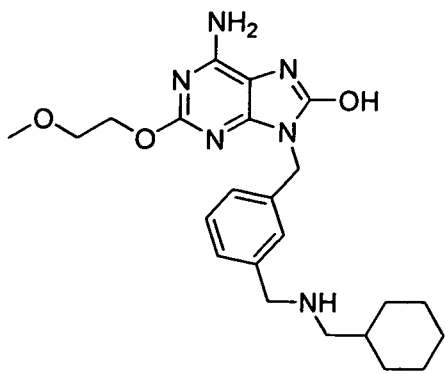


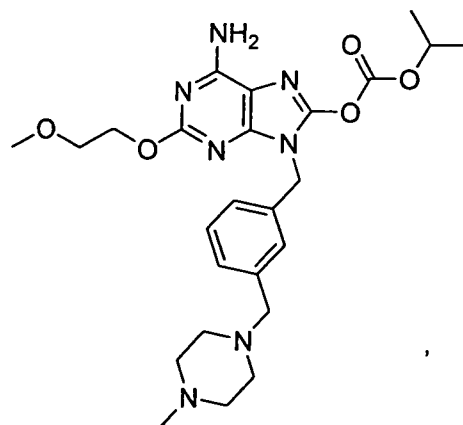
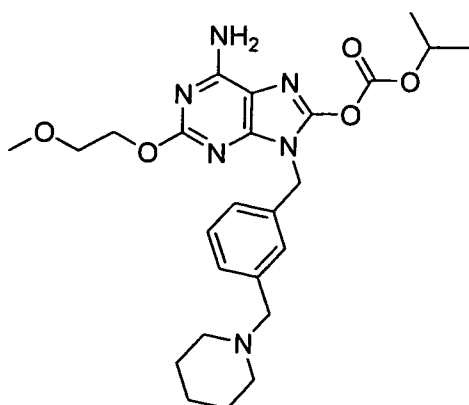
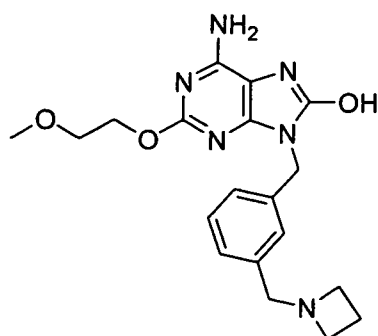
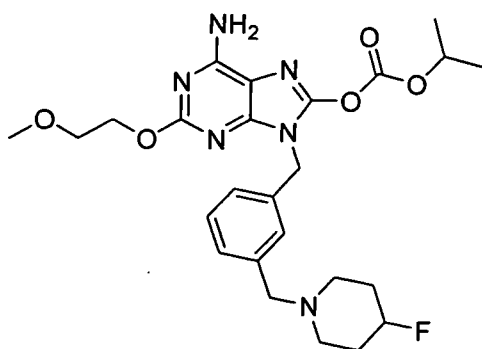
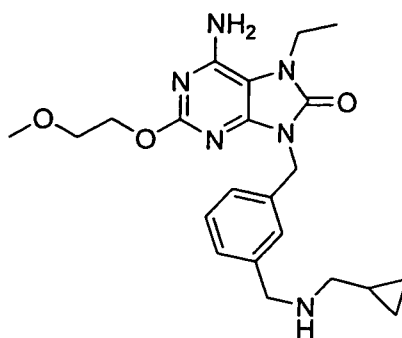
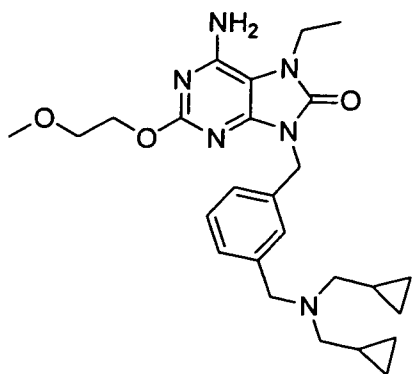
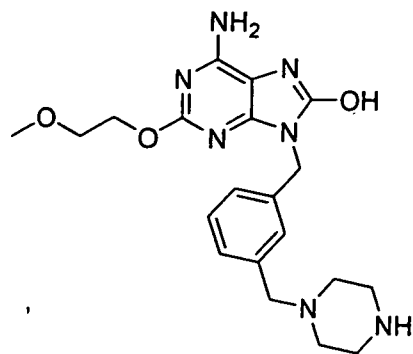
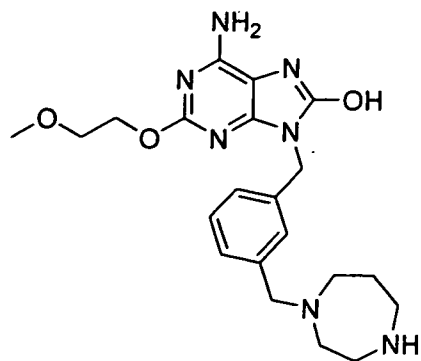


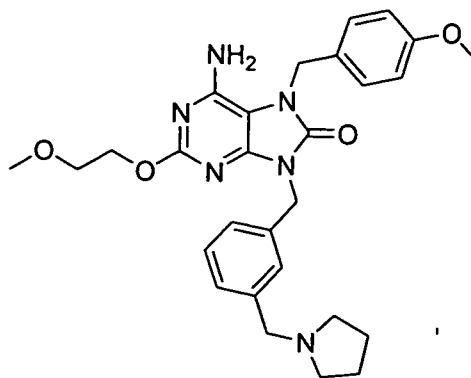
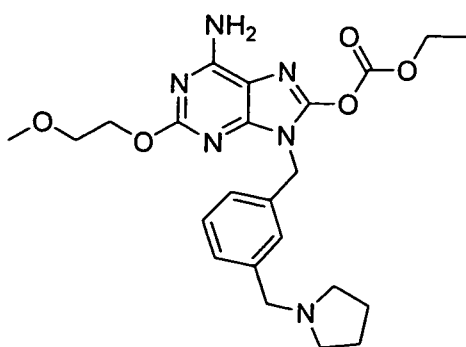
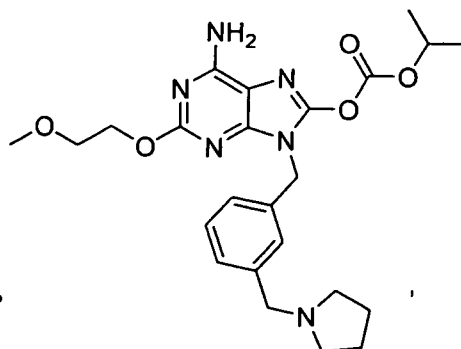
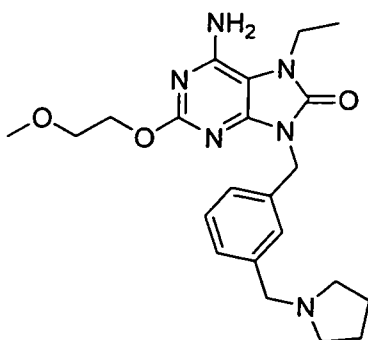
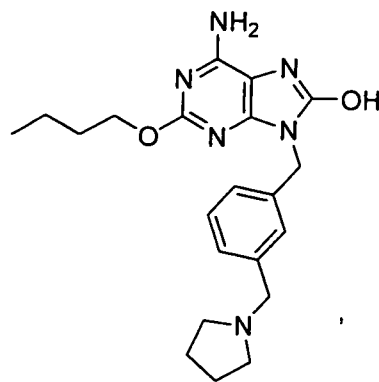
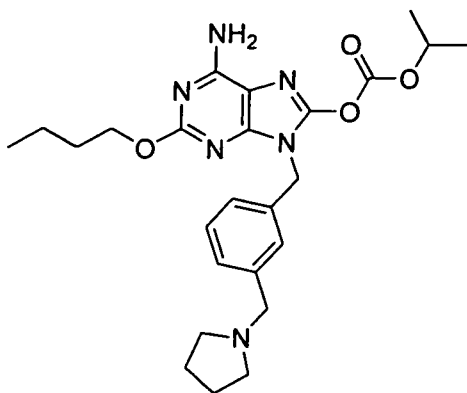
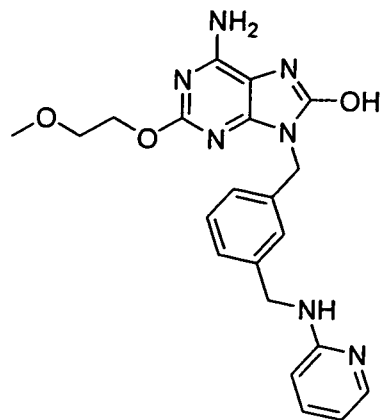
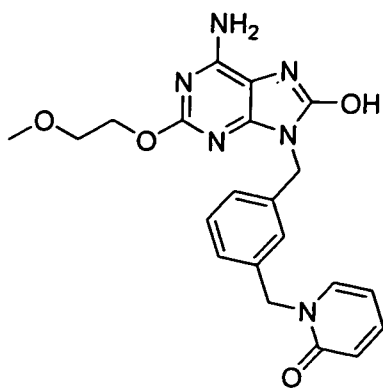


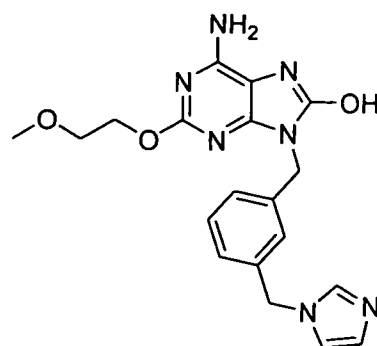
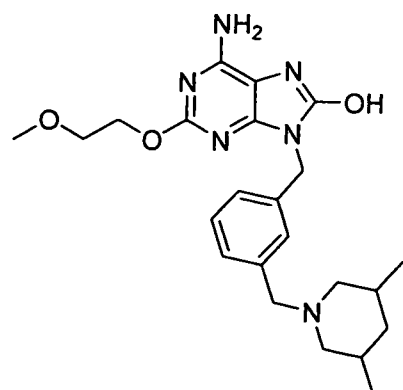
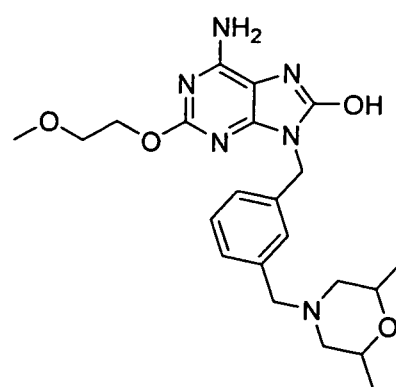
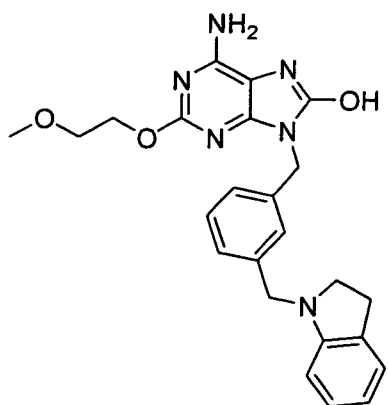
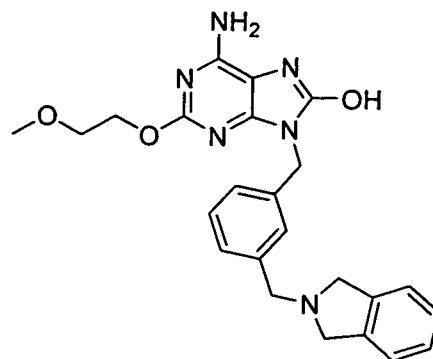
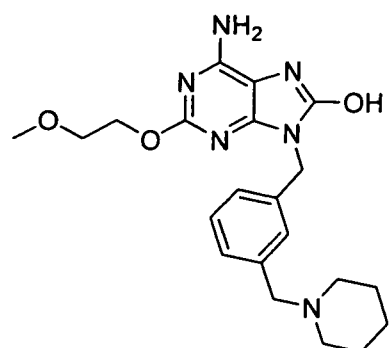
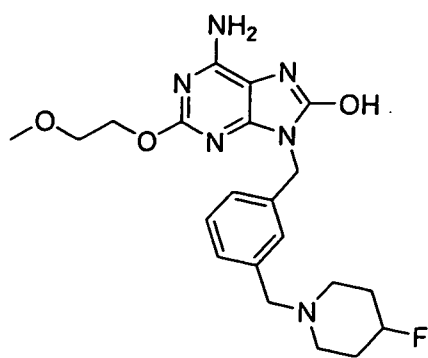
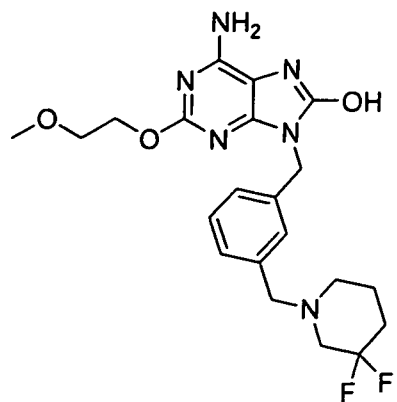




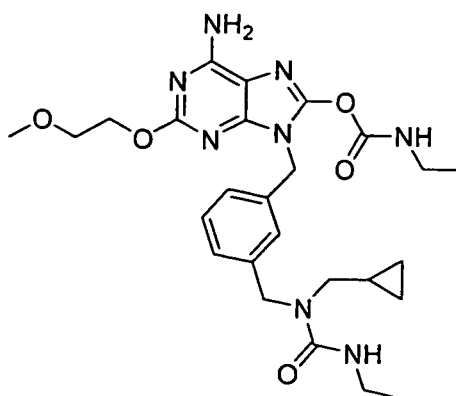
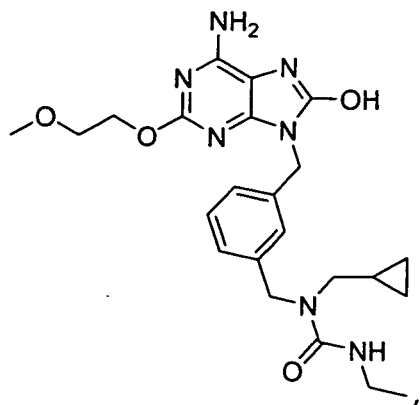
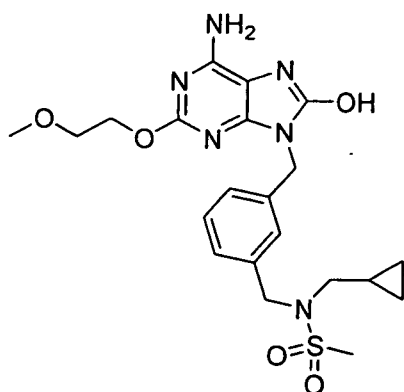
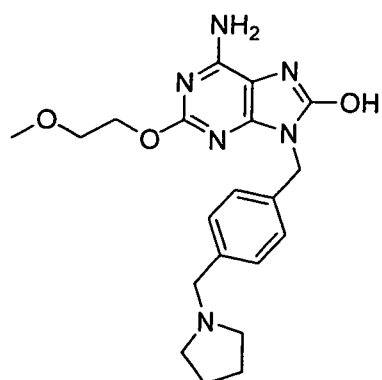
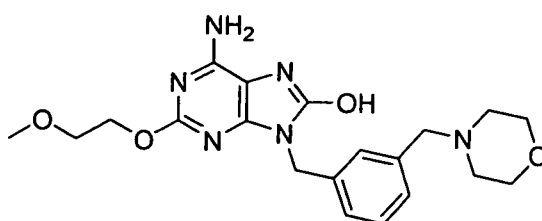
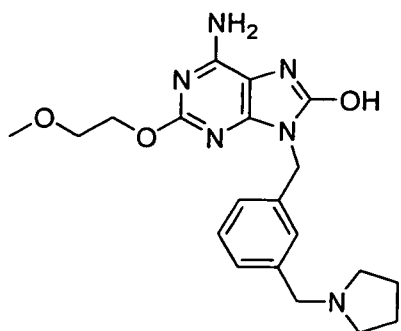
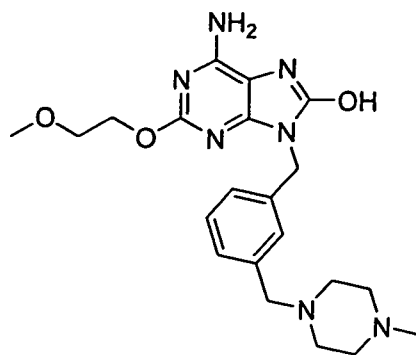
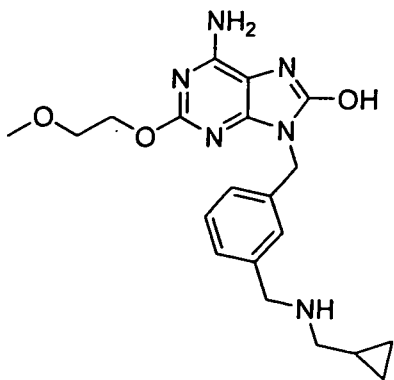




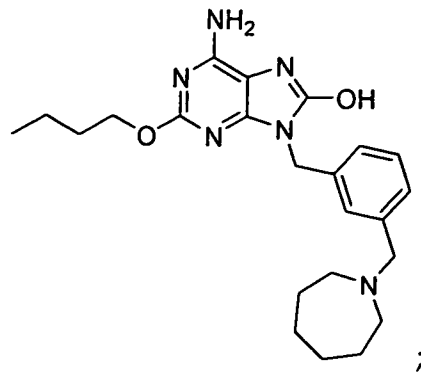






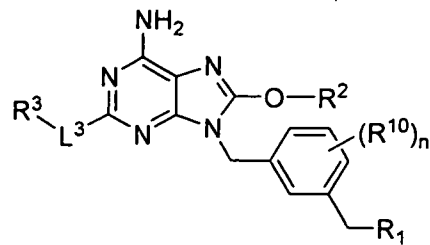


和



或其藥學上可接受的鹽類、溶劑化物、和/或酯類。

於一具體例中，本案提供依據式 Ia 之化合物：



Ia

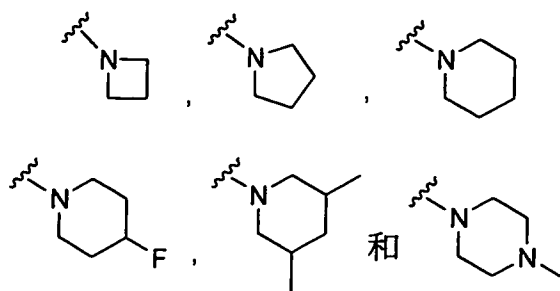
或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類，其中：

-L<sup>3</sup>-R<sup>3</sup> 為 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-Oi-丁基、-Oc-丁基、-Oc-戊基、-OCH<sub>2</sub>c-丙基、-OCH<sub>2</sub>c-丁基、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>c-丙基、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、或（四氫呋喃-2-基）甲氧基；

R<sup>2</sup> 為 H；

n 為 0；

R<sup>1</sup> 為 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>；及 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 一起與其所連接的氮形成雜環，該雜環係選自：

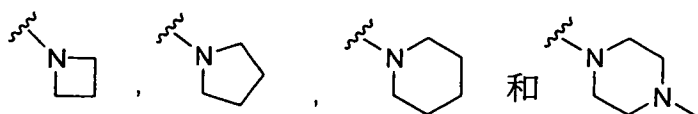


於式 Ia 的一具體例中， $-L^3-R^3$  為  $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-O$ i-丁基、 $-OCH_2CH_2c$ -丙基、或  $-OCH_2c$ -丙基。

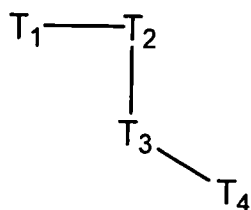
於式 Ia 的一具體例中， $-L^3-R^3$  為  $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、或  $-OCH_2c$ -丙基。

於式 Ia 的一具體例中， $-L^3-R^3$  為  $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

於式 Ia 的一具體例中， $R^4$  和  $R^5$  一起與其所連接的氮形成雜環，該雜環係選自：



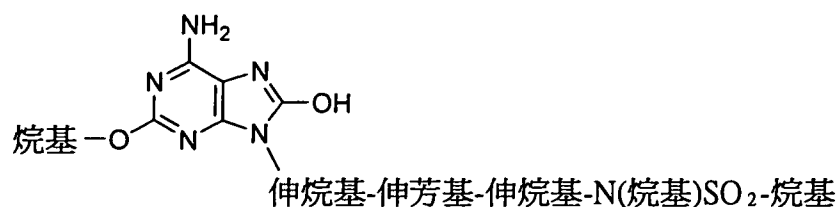
於另一具體例中，式 I 和 II 化合物以通式 III 化合物命名於下表形式（表 5）：



式 III

通式 III 化合物化合物以以基團  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$  和  $T_4$  以上面所示之連接方式描述。表 A-D 分別顯示  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$

和 T4 基團，對應連接至鄰近基團的點。於表 A-D 中的每一基團 T1、T2、T3 和 T4 分別以含有字母和數字之“代碼”表示。式 III 化合物的每一結構藉由組合使用下面有系統的排列：T1.T2.T3.T4. 表示每一結構之“代碼”而指明於表中。因此，例如，T1A.T2A.T3A.T4A 表示下面結構：



其中術語“伸烷基”、“伸芳基”、“烷基”、“環烷基烷基”、“伸雜芳基”、“carboxycyclylene”、“碳環基”、“雜環基”等等如文中所定義者。

表 1：T1 結構

符號	T1 結構
T1A	-O-烷基
T1B	-O-伸烷基-O-烷基
T1C	-S-烷基
T1D	-NH-烷基（烷基為經取代的或未取代的）
T1E	烷基
T1F	（環烷基）烷基-O-
T1G	環烷基-O-

表 2：T2 結構

符號	T2結構
T2A	
T2B	
T2C	
T2D	

表 3：T3 結構

符號	T3 結構
T3A	-伸烷基-伸芳基-伸烷基-T4 (經取代的或未取代的)
T3B	-伸烷基-伸碳環基-伸烷基-T4 (經取代的或未取代的)
T3C	-伸烷基-伸雜芳基-伸烷基-T4 (經取代的或未取代的)
T3D	-伸烷基-伸雜環基-伸烷基-T4 (經取代的或未取代的)

表 4：T4 結構

符號	T4 結構
T4A	-N (烷基) S(O) <sub>2</sub> -烷基
T4B	-N (環烷基烷基) C(O)O-烷基
T4C	-N (環烷基烷基) C(O)N (烷基) <sub>2</sub>
T4D	-N (環烷基烷基) <sub>2</sub>
T4E	-NH (環烷基烷基)
T4F	-NH (碳環基)
T4G	-NH (雜環)
T4H	在氮連接之含氮雜環

表 5：式 III 化合物結構的目錄

T1A.T2A.T3A.T4A, T1A.T2A.T3A.T4B, T1A.T2A.T3A.T4C, T1A.T2A.T3A.T4D,  
 T1A.T2A.T3A.T4E, T1A.T2A.T3A.T4F, T1A.T2A.T3A.T4G, T1A.T2A.T3A.T4H,  
 T1A.T2A.T3B.T4A, T1A.T2A.T3B.T4B, T1A.T2A.T3B.T4C, T1A.T2A.T3B.T4D,  
 T1A.T2A.T3B.T4E, T1A.T2A.T3B.T4F, T1A.T2A.T3B.T4G, T1A.T2A.T3B.T4H,  
 T1A.T2A.T3C.T4A, T1A.T2A.T3C.T4B, T1A.T2A.T3C.T4C, T1A.T2A.T3C.T4D,  
 T1A.T2A.T3C.T4E, T1A.T2A.T3C.T4F, T1A.T2A.T3C.T4G, T1A.T2A.T3C.T4H,  
 T1A.T2A.T3D.T4A, T1A.T2A.T3D.T4B, T1A.T2A.T3D.T4C, T1A.T2A.T3D.T4D,  
 T1A.T2A.T3D.T4E, T1A.T2A.T3D.T4F, T1A.T2A.T3D.T4G, T1A.T2A.T3D.T4H,  
 T1A.T2B.T3A.T4A, T1A.T2B.T3A.T4B, T1A.T2B.T3A.T4C, T1A.T2B.T3A.T4D,  
 T1A.T2B.T3A.T4E, T1A.T2B.T3A.T4F, T1A.T2B.T3A.T4G, T1A.T2B.T3A.T4H,  
 T1A.T2B.T3B.T4A, T1A.T2B.T3B.T4B, T1A.T2B.T3B.T4C, T1A.T2B.T3B.T4D,  
 T1A.T2B.T3B.T4E, T1A.T2B.T3B.T4F, T1A.T2B.T3B.T4G, T1A.T2B.T3B.T4H,  
 T1A.T2B.T3C.T4A, T1A.T2B.T3C.T4B, T1A.T2B.T3C.T4C, T1A.T2B.T3C.T4D,  
 T1A.T2B.T3C.T4E, T1A.T2B.T3C.T4F, T1A.T2B.T3C.T4G, T1A.T2B.T3C.T4H,  
 T1A.T2B.T3D.T4A, T1A.T2B.T3D.T4B, T1A.T2B.T3D.T4C, T1A.T2B.T3D.T4D,  
 T1A.T2B.T3D.T4E, T1A.T2B.T3D.T4F, T1A.T2B.T3D.T4G, T1A.T2B.T3D.T4H,  
 T1A.T2C.T3A.T4A, T1A.T2C.T3A.T4B, T1A.T2C.T3A.T4C, T1A.T2C.T3A.T4D,  
 T1A.T2C.T3A.T4E, T1A.T2C.T3A.T4F, T1A.T2C.T3A.T4G, T1A.T2C.T3A.T4H,  
 T1A.T2C.T3B.T4A, T1A.T2C.T3B.T4B, T1A.T2C.T3B.T4C, T1A.T2C.T3B.T4D,  
 T1A.T2C.T3B.T4E, T1A.T2C.T3B.T4F, T1A.T2C.T3B.T4G, T1A.T2C.T3B.T4H,  
 T1A.T2C.T3C.T4A, T1A.T2C.T3C.T4B, T1A.T2C.T3C.T4C, T1A.T2C.T3C.T4D,  
 T1A.T2C.T3C.T4E, T1A.T2C.T3C.T4F, T1A.T2C.T3C.T4G, T1A.T2C.T3C.T4H,  
 T1A.T2C.T3D.T4A, T1A.T2C.T3D.T4B, T1A.T2C.T3D.T4C, T1A.T2C.T3D.T4D,  
 T1A.T2C.T3D.T4E, T1A.T2C.T3D.T4F, T1A.T2C.T3D.T4G, T1A.T2C.T3D.T4H,  
 T1A.T2D.T3A.T4A, T1A.T2D.T3A.T4B, T1A.T2D.T3A.T4C, T1A.T2D.T3A.T4D,  
 T1A.T2D.T3A.T4E, T1A.T2D.T3A.T4F, T1A.T2D.T3A.T4G, T1A.T2D.T3A.T4H,  
 T1A.T2D.T3B.T4A, T1A.T2D.T3B.T4B, T1A.T2D.T3B.T4C, T1A.T2D.T3B.T4D,  
 T1A.T2D.T3B.T4E, T1A.T2D.T3B.T4F, T1A.T2D.T3B.T4G, T1A.T2D.T3B.T4H,  
 T1A.T2D.T3C.T4A, T1A.T2D.T3C.T4B, T1A.T2D.T3C.T4C, T1A.T2D.T3C.T4D,  
 T1A.T2D.T3C.T4E, T1A.T2D.T3C.T4F, T1A.T2D.T3C.T4G, T1A.T2D.T3C.T4H,

T1A.T2D.T3D.T4A, T1A.T2D.T3D.T4B, T1A.T2D.T3D.T4C, T1A.T2D.T3D.T4D,  
 T1A.T2D.T3D.T4E, T1A.T2D.T3D.T4F, T1A.T2D.T3D.T4G, T1A.T2D.T3D.T4H,  
 T1B.T2A.T3A.T4A, T1B.T2A.T3A.T4B, T1B.T2A.T3A.T4C, T1B.T2A.T3A.T4D,  
 T1B.T2A.T3A.T4E, T1B.T2A.T3A.T4F, T1B.T2A.T3A.T4G, T1B.T2A.T3A.T4H,  
 T1B.T2A.T3B.T4A, T1B.T2A.T3B.T4B, T1B.T2A.T3B.T4C, T1B.T2A.T3B.T4D,  
 T1B.T2A.T3B.T4E, T1B.T2A.T3B.T4F, T1B.T2A.T3B.T4G, T1B.T2A.T3B.T4H,  
 T1B.T2A.T3C.T4A, T1B.T2A.T3C.T4B, T1B.T2A.T3C.T4C, T1B.T2A.T3C.T4D,  
 T1B.T2A.T3C.T4E, T1B.T2A.T3C.T4F, T1B.T2A.T3C.T4G, T1B.T2A.T3C.T4H,  
 T1B.T2A.T3D.T4A, T1B.T2A.T3D.T4B, T1B.T2A.T3D.T4C, T1B.T2A.T3D.T4D,  
 T1B.T2A.T3D.T4E, T1B.T2A.T3D.T4F, T1B.T2A.T3D.T4G, T1B.T2A.T3D.T4H,  
 T1B.T2B.T3A.T4A, T1B.T2B.T3A.T4B, T1B.T2B.T3A.T4C, T1B.T2B.T3A.T4D,  
 T1B.T2B.T3A.T4E, T1B.T2B.T3A.T4F, T1B.T2B.T3A.T4G, T1B.T2B.T3A.T4H,  
 T1B.T2B.T3B.T4A, T1B.T2B.T3B.T4B, T1B.T2B.T3B.T4C, T1B.T2B.T3B.T4D,  
 T1B.T2B.T3B.T4E, T1B.T2B.T3B.T4F, T1B.T2B.T3B.T4G, T1B.T2B.T3B.T4H,  
 T1B.T2B.T3C.T4A, T1B.T2B.T3C.T4B, T1B.T2B.T3C.T4C, T1B.T2B.T3C.T4D,  
 T1B.T2B.T3C.T4E, T1B.T2B.T3C.T4F, T1B.T2B.T3C.T4G, T1B.T2B.T3C.T4H,  
 T1B.T2B.T3D.T4A, T1B.T2B.T3D.T4B, T1B.T2B.T3D.T4C, T1B.T2B.T3D.T4D,  
 T1B.T2B.T3D.T4E, T1B.T2B.T3D.T4F, T1B.T2B.T3D.T4G, T1B.T2B.T3D.T4H,  
 T1B.T2C.T3A.T4A, T1B.T2C.T3A.T4B, T1B.T2C.T3A.T4C, T1B.T2C.T3A.T4D,  
 T1B.T2C.T3A.T4E, T1B.T2C.T3A.T4F, T1B.T2C.T3A.T4G, T1B.T2C.T3A.T4H,  
 T1B.T2C.T3B.T4A, T1B.T2C.T3B.T4B, T1B.T2C.T3B.T4C, T1B.T2C.T3B.T4D,  
 T1B.T2C.T3B.T4E, T1B.T2C.T3B.T4F, T1B.T2C.T3B.T4G, T1B.T2C.T3B.T4H,  
 T1B.T2C.T3C.T4A, T1B.T2C.T3C.T4B, T1B.T2C.T3C.T4C, T1B.T2C.T3C.T4D,  
 T1B.T2C.T3C.T4E, T1B.T2C.T3C.T4F, T1B.T2C.T3C.T4G, T1B.T2C.T3C.T4H,  
 T1B.T2C.T3D.T4A, T1B.T2C.T3D.T4B, T1B.T2C.T3D.T4C, T1B.T2C.T3D.T4D,  
 T1B.T2C.T3D.T4E, T1B.T2C.T3D.T4F, T1B.T2C.T3D.T4G, T1B.T2C.T3D.T4H,  
 T1B.T2D.T3A.T4A, T1B.T2D.T3A.T4B, T1B.T2D.T3A.T4C, T1B.T2D.T3A.T4D,  
 T1B.T2D.T3A.T4E, T1B.T2D.T3A.T4F, T1B.T2D.T3A.T4G, T1B.T2D.T3A.T4H,  
 T1B.T2D.T3B.T4A, T1B.T2D.T3B.T4B, T1B.T2D.T3B.T4C, T1B.T2D.T3B.T4D,  
 T1B.T2D.T3B.T4E, T1B.T2D.T3B.T4F, T1B.T2D.T3B.T4G, T1B.T2D.T3B.T4H,  
 T1B.T2D.T3C.T4A, T1B.T2D.T3C.T4B, T1B.T2D.T3C.T4C, T1B.T2D.T3C.T4D,  
 T1B.T2D.T3C.T4E, T1B.T2D.T3C.T4F, T1B.T2D.T3C.T4G, T1B.T2D.T3C.T4H,  
 T1B.T2D.T3D.T4A, T1B.T2D.T3D.T4B, T1B.T2D.T3D.T4C, T1B.T2D.T3D.T4D,  
 T1B.T2D.T3D.T4E, T1B.T2D.T3D.T4F, T1B.T2D.T3D.T4G, T1B.T2D.T3D.T4H,  
 T1C.T2A.T3A.T4A, T1C.T2A.T3A.T4B, T1C.T2A.T3A.T4C, T1C.T2A.T3A.T4D,  
 T1C.T2A.T3A.T4E, T1C.T2A.T3A.T4F, T1C.T2A.T3A.T4G, T1C.T2A.T3A.T4H,  
 T1C.T2A.T3B.T4A, T1C.T2A.T3B.T4B, T1C.T2A.T3B.T4C, T1C.T2A.T3B.T4D,  
 T1C.T2A.T3B.T4E, T1C.T2A.T3B.T4F, T1C.T2A.T3B.T4G, T1C.T2A.T3B.T4H,  
 T1C.T2A.T3C.T4A, T1C.T2A.T3C.T4B, T1C.T2A.T3C.T4C, T1C.T2A.T3C.T4D,  
 T1C.T2A.T3C.T4E, T1C.T2A.T3C.T4F, T1C.T2A.T3C.T4G, T1C.T2A.T3C.T4H,  
 T1C.T2A.T3D.T4A, T1C.T2A.T3D.T4B, T1C.T2A.T3D.T4C, T1C.T2A.T3D.T4D,  
 T1C.T2A.T3D.T4E, T1C.T2A.T3D.T4F, T1C.T2A.T3D.T4G, T1C.T2A.T3D.T4H,





T1D.T2C.T3B.T4A, T1D.T2C.T3B.T4B, T1D.T2C.T3B.T4C, T1D.T2C.T3B.T4D,  
 T1D.T2C.T3B.T4E, T1D.T2C.T3B.T4F, T1D.T2C.T3B.T4G, T1D.T2C.T3B.T4H,  
 T1D.T2C.T3C.T4A, T1D.T2C.T3C.T4B, T1D.T2C.T3C.T4C, T1D.T2C.T3C.T4D,  
 T1D.T2C.T3C.T4E, T1D.T2C.T3C.T4F, T1D.T2C.T3C.T4G, T1D.T2C.T3C.T4H,  
 T1D.T2C.T3D.T4A, T1D.T2C.T3D.T4B, T1D.T2C.T3D.T4C, T1D.T2C.T3D.T4D,  
 T1D.T2C.T3D.T4E, T1D.T2C.T3D.T4F, T1D.T2C.T3D.T4G, T1D.T2C.T3D.T4H,  
 T1D.T2D.T3A.T4A, T1D.T2D.T3A.T4B, T1D.T2D.T3A.T4C, T1D.T2D.T3A.T4D,  
 T1D.T2D.T3A.T4E, T1D.T2D.T3A.T4F, T1D.T2D.T3A.T4G, T1D.T2D.T3A.T4H,  
 T1D.T2D.T3B.T4A, T1D.T2D.T3B.T4B, T1D.T2D.T3B.T4C, T1D.T2D.T3B.T4D,  
 T1D.T2D.T3B.T4E, T1D.T2D.T3B.T4F, T1D.T2D.T3B.T4G, T1D.T2D.T3B.T4H,  
 T1D.T2D.T3C.T4A, T1D.T2D.T3C.T4B, T1D.T2D.T3C.T4C, T1D.T2D.T3C.T4D,  
 T1D.T2D.T3C.T4E, T1D.T2D.T3C.T4F, T1D.T2D.T3C.T4G, T1D.T2D.T3C.T4H,  
 T1D.T2D.T3D.T4A, T1D.T2D.T3D.T4B, T1D.T2D.T3D.T4C, T1D.T2D.T3D.T4D,  
 T1D.T2D.T3D.T4E, T1D.T2D.T3D.T4F, T1D.T2D.T3D.T4G, T1D.T2D.T3D.T4H,  
 T1E.T2A.T3A.T4A, T1E.T2A.T3A.T4B, T1E.T2A.T3A.T4C, T1E.T2A.T3A.T4D,  
 T1E.T2A.T3A.T4E, T1E.T2A.T3A.T4F, T1E.T2A.T3A.T4G, T1E.T2A.T3A.T4H,  
 T1E.T2A.T3B.T4A, T1E.T2A.T3B.T4B, T1E.T2A.T3B.T4C, T1E.T2A.T3B.T4D,  
 T1E.T2A.T3B.T4E, T1E.T2A.T3B.T4F, T1E.T2A.T3B.T4G, T1E.T2A.T3B.T4H,  
 T1E.T2A.T3C.T4A, T1E.T2A.T3C.T4B, T1E.T2A.T3C.T4C, T1E.T2A.T3C.T4D,  
 T1E.T2A.T3C.T4E, T1E.T2A.T3C.T4F, T1E.T2A.T3C.T4G, T1E.T2A.T3C.T4H,  
 T1E.T2A.T3D.T4A, T1E.T2A.T3D.T4B, T1E.T2A.T3D.T4C, T1E.T2A.T3D.T4D,  
 T1E.T2A.T3D.T4E, T1E.T2A.T3D.T4F, T1E.T2A.T3D.T4G, T1E.T2A.T3D.T4H,  
 T1E.T2B.T3A.T4A, T1E.T2B.T3A.T4B, T1E.T2B.T3A.T4C, T1E.T2B.T3A.T4D,  
 T1E.T2B.T3A.T4E, T1E.T2B.T3A.T4F, T1E.T2B.T3A.T4G, T1E.T2B.T3A.T4H,  
 T1E.T2B.T3B.T4A, T1E.T2B.T3B.T4B, T1E.T2B.T3B.T4C, T1E.T2B.T3B.T4D,  
 T1E.T2B.T3B.T4E, T1E.T2B.T3B.T4F, T1E.T2B.T3B.T4G, T1E.T2B.T3B.T4H,  
 T1E.T2B.T3C.T4A, T1E.T2B.T3C.T4B, T1E.T2B.T3C.T4C, T1E.T2B.T3C.T4D,  
 T1E.T2B.T3C.T4E, T1E.T2B.T3C.T4F, T1E.T2B.T3C.T4G, T1E.T2B.T3C.T4H,  
 T1E.T2B.T3D.T4A, T1E.T2B.T3D.T4B, T1E.T2B.T3D.T4C, T1E.T2B.T3D.T4D,  
 T1E.T2B.T3D.T4E, T1E.T2B.T3D.T4F, T1E.T2B.T3D.T4G, T1E.T2B.T3D.T4H,  
 T1E.T2C.T3A.T4A, T1E.T2C.T3A.T4B, T1E.T2C.T3A.T4C, T1E.T2C.T3A.T4D,  
 T1E.T2C.T3A.T4E, T1E.T2C.T3A.T4F, T1E.T2C.T3A.T4G, T1E.T2C.T3A.T4H,  
 T1E.T2C.T3B.T4A, T1E.T2C.T3B.T4B, T1E.T2C.T3B.T4C, T1E.T2C.T3B.T4D,  
 T1E.T2C.T3B.T4E, T1E.T2C.T3B.T4F, T1E.T2C.T3B.T4G, T1E.T2C.T3B.T4H,  
 T1E.T2C.T3C.T4A, T1E.T2C.T3C.T4B, T1E.T2C.T3C.T4C, T1E.T2C.T3C.T4D,  
 T1E.T2C.T3C.T4E, T1E.T2C.T3C.T4F, T1E.T2C.T3C.T4G, T1E.T2C.T3C.T4H,  
 T1E.T2C.T3D.T4A, T1E.T2C.T3D.T4B, T1E.T2C.T3D.T4C, T1E.T2C.T3D.T4D,  
 T1E.T2C.T3D.T4E, T1E.T2C.T3D.T4F, T1E.T2C.T3D.T4G, T1E.T2C.T3D.T4H,  
 T1E.T2D.T3A.T4A, T1E.T2D.T3A.T4B, T1E.T2D.T3A.T4C, T1E.T2D.T3A.T4D,  
 T1E.T2D.T3A.T4E, T1E.T2D.T3A.T4F, T1E.T2D.T3A.T4G, T1E.T2D.T3A.T4H,  
 T1E.T2D.T3B.T4A, T1E.T2D.T3B.T4B, T1E.T2D.T3B.T4C, T1E.T2D.T3B.T4D,  
 T1E.T2D.T3B.T4E, T1E.T2D.T3B.T4F, T1E.T2D.T3B.T4G, T1E.T2D.T3B.T4H,

T1E.T2D.T3C.T4A, T1E.T2D.T3C.T4B, T1E.T2D.T3C.T4C, T1E.T2D.T3C.T4D,  
 T1E.T2D.T3C.T4E, T1E.T2D.T3C.T4F, T1E.T2D.T3C.T4G, T1E.T2D.T3C.T4H,  
 T1E.T2D.T3D.T4A, T1E.T2D.T3D.T4B, T1E.T2D.T3D.T4C, T1E.T2D.T3D.T4D,  
 T1E.T2D.T3D.T4E, T1E.T2D.T3D.T4F, T1E.T2D.T3D.T4G, T1E.T2D.T3D.T4H,  
 T1F.T2A.T3A.T4A, T1F.T2A.T3A.T4B, T1F.T2A.T3A.T4C, T1F.T2A.T3A.T4D,  
 T1F.T2A.T3A.T4E, T1F.T2A.T3A.T4F, T1F.T2A.T3A.T4G, T1F.T2A.T3A.T4H,  
 T1F.T2A.T3B.T4A, T1F.T2A.T3B.T4B, T1F.T2A.T3B.T4C, T1F.T2A.T3B.T4D,  
 T1F.T2A.T3B.T4E, T1F.T2A.T3B.T4F, T1F.T2A.T3B.T4G, T1F.T2A.T3B.T4H,  
 T1F.T2A.T3C.T4A, T1F.T2A.T3C.T4B, T1F.T2A.T3C.T4C, T1F.T2A.T3C.T4D,  
 T1F.T2A.T3C.T4E, T1F.T2A.T3C.T4F, T1F.T2A.T3C.T4G, T1F.T2A.T3C.T4H,  
 T1F.T2A.T3D.T4A, T1F.T2A.T3D.T4B, T1F.T2A.T3D.T4C, T1F.T2A.T3D.T4D,  
 T1F.T2A.T3D.T4E, T1F.T2A.T3D.T4F, T1F.T2A.T3D.T4G, T1F.T2A.T3D.T4H,  
 T1F.T2B.T3A.T4A, T1F.T2B.T3A.T4B, T1F.T2B.T3A.T4C, T1F.T2B.T3A.T4D,  
 T1F.T2B.T3A.T4E, T1F.T2B.T3A.T4F, T1F.T2B.T3A.T4G, T1F.T2B.T3A.T4H,  
 T1F.T2B.T3B.T4A, T1F.T2B.T3B.T4B, T1F.T2B.T3B.T4C, T1F.T2B.T3B.T4D,  
 T1F.T2B.T3B.T4E, T1F.T2B.T3B.T4F, T1F.T2B.T3B.T4G, T1F.T2B.T3B.T4H,  
 T1F.T2B.T3C.T4A, T1F.T2B.T3C.T4B, T1F.T2B.T3C.T4C, T1F.T2B.T3C.T4D,  
 T1F.T2B.T3C.T4E, T1F.T2B.T3C.T4F, T1F.T2B.T3C.T4G, T1F.T2B.T3C.T4H,  
 T1F.T2B.T3D.T4A, T1F.T2B.T3D.T4B, T1F.T2B.T3D.T4C, T1F.T2B.T3D.T4D,  
 T1F.T2B.T3D.T4E, T1F.T2B.T3D.T4F, T1F.T2B.T3D.T4G, T1F.T2B.T3D.T4H,  
 T1F.T2C.T3A.T4A, T1F.T2C.T3A.T4B, T1F.T2C.T3A.T4C, T1F.T2C.T3A.T4D,  
 T1F.T2C.T3A.T4E, T1F.T2C.T3A.T4F, T1F.T2C.T3A.T4G, T1F.T2C.T3A.T4H,  
 T1F.T2C.T3B.T4A, T1F.T2C.T3B.T4B, T1F.T2C.T3B.T4C, T1F.T2C.T3B.T4D,  
 T1F.T2C.T3B.T4E, T1F.T2C.T3B.T4F, T1F.T2C.T3B.T4G, T1F.T2C.T3B.T4H,  
 T1F.T2C.T3C.T4A, T1F.T2C.T3C.T4B, T1F.T2C.T3C.T4C, T1F.T2C.T3C.T4D,  
 T1F.T2C.T3C.T4E, T1F.T2C.T3C.T4F, T1F.T2C.T3C.T4G, T1F.T2C.T3C.T4H,  
 T1F.T2C.T3D.T4A, T1F.T2C.T3D.T4B, T1F.T2C.T3D.T4C, T1F.T2C.T3D.T4D,  
 T1F.T2C.T3D.T4E, T1F.T2C.T3D.T4F, T1F.T2C.T3D.T4G, T1F.T2C.T3D.T4H,  
 T1F.T2D.T3A.T4A, T1F.T2D.T3A.T4B, T1F.T2D.T3A.T4C, T1F.T2D.T3A.T4D,  
 T1F.T2D.T3A.T4E, T1F.T2D.T3A.T4F, T1F.T2D.T3A.T4G, T1F.T2D.T3A.T4H,  
 T1F.T2D.T3B.T4A, T1F.T2D.T3B.T4B, T1F.T2D.T3B.T4C, T1F.T2D.T3B.T4D,  
 T1F.T2D.T3B.T4E, T1F.T2D.T3B.T4F, T1F.T2D.T3B.T4G, T1F.T2D.T3B.T4H,  
 T1F.T2D.T3C.T4A, T1F.T2D.T3C.T4B, T1F.T2D.T3C.T4C, T1F.T2D.T3C.T4D,  
 T1F.T2D.T3C.T4E, T1F.T2D.T3C.T4F, T1F.T2D.T3C.T4G, T1F.T2D.T3C.T4H,  
 T1F.T2D.T3D.T4A, T1F.T2D.T3D.T4B, T1F.T2D.T3D.T4C, T1F.T2D.T3D.T4D,  
 T1F.T2D.T3D.T4E, T1F.T2D.T3D.T4F, T1F.T2D.T3D.T4G, T1F.T2D.T3D.T4H,  
 T1G.T2A.T3A.T4A, T1G.T2A.T3A.T4B, T1G.T2A.T3A.T4C, T1G.T2A.T3A.T4D,  
 T1G.T2A.T3A.T4E, T1G.T2A.T3A.T4F, T1G.T2A.T3A.T4G, T1G.T2A.T3A.T4H,  
 T1G.T2A.T3B.T4A, T1G.T2A.T3B.T4B, T1G.T2A.T3B.T4C, T1G.T2A.T3B.T4D,  
 T1G.T2A.T3B.T4E, T1G.T2A.T3B.T4F, T1G.T2A.T3B.T4G, T1G.T2A.T3B.T4H,  
 T1G.T2A.T3C.T4A, T1G.T2A.T3C.T4B, T1G.T2A.T3C.T4C, T1G.T2A.T3C.T4D,  
 T1G.T2A.T3C.T4E, T1G.T2A.T3C.T4F, T1G.T2A.T3C.T4G, T1G.T2A.T3C.T4H,

T1G.T2A.T3D.T4A, T1G.T2A.T3D.T4B, T1G.T2A.T3D.T4C, T1G.T2A.T3D.T4D,  
 T1G.T2A.T3D.T4E, T1G.T2A.T3D.T4F, T1G.T2A.T3D.T4G, T1G.T2A.T3D.T4H,  
 T1G.T2B.T3A.T4A, T1G.T2B.T3A.T4B, T1G.T2B.T3A.T4C, T1G.T2B.T3A.T4D,  
 T1G.T2B.T3A.T4E, T1G.T2B.T3A.T4F, T1G.T2B.T3A.T4G, T1G.T2B.T3A.T4H,  
 T1G.T2B.T3B.T4A, T1G.T2B.T3B.T4B, T1G.T2B.T3B.T4C, T1G.T2B.T3B.T4D,  
 T1G.T2B.T3B.T4E, T1G.T2B.T3B.T4F, T1G.T2B.T3B.T4G, T1G.T2B.T3B.T4H,  
 T1G.T2B.T3C.T4A, T1G.T2B.T3C.T4B, T1G.T2B.T3C.T4C, T1G.T2B.T3C.T4D,  
 T1G.T2B.T3C.T4E, T1G.T2B.T3C.T4F, T1G.T2B.T3C.T4G, T1G.T2B.T3C.T4H,  
 T1G.T2B.T3D.T4A, T1G.T2B.T3D.T4B, T1G.T2B.T3D.T4C, T1G.T2B.T3D.T4D,  
 T1G.T2B.T3D.T4E, T1G.T2B.T3D.T4F, T1G.T2B.T3D.T4G, T1G.T2B.T3D.T4H,  
 T1G.T2C.T3A.T4A, T1G.T2C.T3A.T4B, T1G.T2C.T3A.T4C, T1G.T2C.T3A.T4D,  
 T1G.T2C.T3A.T4E, T1G.T2C.T3A.T4F, T1G.T2C.T3A.T4G, T1G.T2C.T3A.T4H,  
 T1G.T2C.T3B.T4A, T1G.T2C.T3B.T4B, T1G.T2C.T3B.T4C, T1G.T2C.T3B.T4D,  
 T1G.T2C.T3B.T4E, T1G.T2C.T3B.T4F, T1G.T2C.T3B.T4G, T1G.T2C.T3B.T4H,  
 T1G.T2C.T3C.T4A, T1G.T2C.T3C.T4B, T1G.T2C.T3C.T4C, T1G.T2C.T3C.T4D,  
 T1G.T2C.T3C.T4E, T1G.T2C.T3C.T4F, T1G.T2C.T3C.T4G, T1G.T2C.T3C.T4H,  
 T1G.T2C.T3D.T4A, T1G.T2C.T3D.T4B, T1G.T2C.T3D.T4C, T1G.T2C.T3D.T4D,  
 T1G.T2C.T3D.T4E, T1G.T2C.T3D.T4F, T1G.T2C.T3D.T4G, T1G.T2C.T3D.T4H,  
 T1G.T2D.T3A.T4A, T1G.T2D.T3A.T4B, T1G.T2D.T3A.T4C, T1G.T2D.T3A.T4D,  
 T1G.T2D.T3A.T4E, T1G.T2D.T3A.T4F, T1G.T2D.T3A.T4G, T1G.T2D.T3A.T4H,  
 T1G.T2D.T3B.T4A, T1G.T2D.T3B.T4B, T1G.T2D.T3B.T4C, T1G.T2D.T3B.T4D,  
 T1G.T2D.T3B.T4E, T1G.T2D.T3B.T4F, T1G.T2D.T3B.T4G, T1G.T2D.T3B.T4H,  
 T1G.T2D.T3C.T4A, T1G.T2D.T3C.T4B, T1G.T2D.T3C.T4C, T1G.T2D.T3C.T4D,  
 T1G.T2D.T3C.T4E, T1G.T2D.T3C.T4F, T1G.T2D.T3C.T4G, T1G.T2D.T3C.T4H,  
 T1G.T2D.T3D.T4A, T1G.T2D.T3D.T4B, T1G.T2D.T3D.T4C, T1G.T2D.T3D.T4D,  
 T1G.T2D.T3D.T4E, T1G.T2D.T3D.T4F, T1G.T2D.T3D.T4G, T1G.T2D.T3D.T4H。

於另一具體例中，所選擇的式 I 和 II 化合物以通式 IV 化合物（下面）命名於表形式（表 10）：



式 IV

其中 X、A、Y 和 Z 定義於下面表 6-9 中。每一化合物藉由組合使用下面有系統的排列：X.A.Y.Z. 表示每一結構之“代碼”而指明於表中。因此，例如，X1.A1.Y1.Z1 表示下面結構：

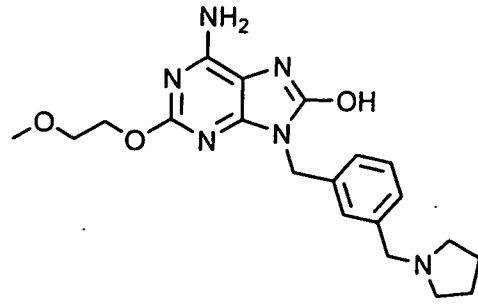


表 6：“A”結構

代碼	“A”結構
A1	
A2	
A3	
A4	

表 7：“X”結構

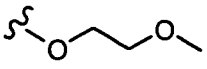
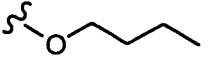
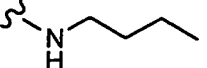
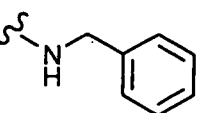
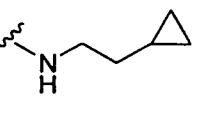
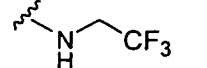
代碼	“X”結構
X1	
X2	
X3	
X4	
X5	
X6	

表 8：“Y”結構

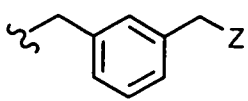
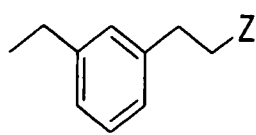

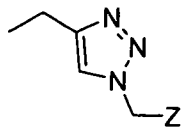
代碼	“Y” 結構
Y1	
Y2	
Y3	
Y4	

表 9：“Z”結構

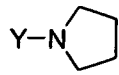
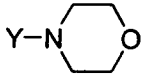
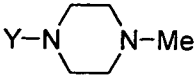
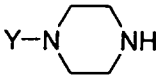
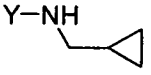
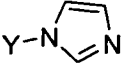
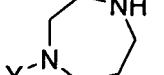
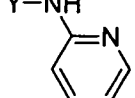
代碼	“Z”結構
Z1	
Z2	
Z3	
Z4	
Z5	
Z6	
Z7	
Z8	



表 10：式 III 化合物結構的目錄

X1.A1.Y1.Z1, X1.A1.Y1.Z2, X1.A1.Y1.Z3, X1.A1.Y1.Z4, X1.A1.Y1.Z5, X1.A1.Y1.Z6,  
 X1.A1.Y1.Z7, X1.A1.Y1.Z8, X1.A1.Y2.Z1, X1.A1.Y2.Z2, X1.A1.Y2.Z3, X1.A1.Y2.Z4,  
 X1.A1.Y2.Z5, X1.A1.Y2.Z6, X1.A1.Y2.Z7, X1.A1.Y2.Z8, X1.A1.Y3.Z1, X1.A1.Y3.Z2,  
 X1.A1.Y3.Z3, X1.A1.Y3.Z4, X1.A1.Y3.Z5, X1.A1.Y3.Z6, X1.A1.Y3.Z7, X1.A1.Y3.Z8,  
 X1.A1.Y4.Z1, X1.A1.Y4.Z2, X1.A1.Y4.Z3, X1.A1.Y4.Z4, X1.A1.Y4.Z5, X1.A1.Y4.Z6,  
 X1.A1.Y4.Z7, X1.A1.Y4.Z8, X1.A2.Y1.Z1, X1.A2.Y1.Z2, X1.A2.Y1.Z3, X1.A2.Y1.Z4,  
 X1.A2.Y1.Z5, X1.A2.Y1.Z6, X1.A2.Y1.Z7, X1.A2.Y1.Z8, X1.A2.Y2.Z1, X1.A2.Y2.Z2,  
 X1.A2.Y2.Z3, X1.A2.Y2.Z4, X1.A2.Y2.Z5, X1.A2.Y2.Z6, X1.A2.Y2.Z7, X1.A2.Y2.Z8,  
 X1.A2.Y3.Z1, X1.A2.Y3.Z2, X1.A2.Y3.Z3, X1.A2.Y3.Z4, X1.A2.Y3.Z5, X1.A2.Y3.Z6,  
 X1.A2.Y3.Z7, X1.A2.Y3.Z8, X1.A2.Y4.Z1, X1.A2.Y4.Z2, X1.A2.Y4.Z3, X1.A2.Y4.Z4,  
 X1.A2.Y4.Z5, X1.A2.Y4.Z6, X1.A2.Y4.Z7, X1.A2.Y4.Z8, X1.A3.Y1.Z1, X1.A3.Y1.Z2,  
 X1.A3.Y1.Z3, X1.A3.Y1.Z4, X1.A3.Y1.Z5, X1.A3.Y1.Z6, X1.A3.Y1.Z7, X1.A3.Y1.Z8,  
 X1.A3.Y2.Z1, X1.A3.Y2.Z2, X1.A3.Y2.Z3, X1.A3.Y2.Z4, X1.A3.Y2.Z5, X1.A3.Y2.Z6,  
 X1.A3.Y2.Z7, X1.A3.Y2.Z8, X1.A3.Y3.Z1, X1.A3.Y3.Z2, X1.A3.Y3.Z3, X1.A3.Y3.Z4,  
 X1.A3.Y3.Z5, X1.A3.Y3.Z6, X1.A3.Y3.Z7, X1.A3.Y3.Z8, X1.A3.Y4.Z1, X1.A3.Y4.Z2,  
 X1.A3.Y4.Z3, X1.A3.Y4.Z4, X1.A3.Y4.Z5, X1.A3.Y4.Z6, X1.A3.Y4.Z7, X1.A3.Y4.Z8,  
 X1.A4.Y1.Z1, X1.A4.Y1.Z2, X1.A4.Y1.Z3, X1.A4.Y1.Z4, X1.A4.Y1.Z5, X1.A4.Y1.Z6,  
 X1.A4.Y1.Z7, X1.A4.Y1.Z8, X1.A4.Y2.Z1, X1.A4.Y2.Z2, X1.A4.Y2.Z3, X1.A4.Y2.Z4,  
 X1.A4.Y2.Z5, X1.A4.Y2.Z6, X1.A4.Y2.Z7, X1.A4.Y2.Z8, X1.A4.Y3.Z1, X1.A4.Y3.Z2,  
 X1.A4.Y3.Z3, X1.A4.Y3.Z4, X1.A4.Y3.Z5, X1.A4.Y3.Z6, X1.A4.Y3.Z7, X1.A4.Y3.Z8,  
 X1.A4.Y4.Z1, X1.A4.Y4.Z2, X1.A4.Y4.Z3, X1.A4.Y4.Z4, X1.A4.Y4.Z5, X1.A4.Y4.Z6,  
 X1.A4.Y4.Z7, X1.A4.Y4.Z8, X2.A1.Y1.Z1, X2.A1.Y1.Z2, X2.A1.Y1.Z3, X2.A1.Y1.Z4,  
 X2.A1.Y1.Z5, X2.A1.Y1.Z6, X2.A1.Y1.Z7, X2.A1.Y1.Z8, X2.A1.Y2.Z1, X2.A1.Y2.Z2,  
 X2.A1.Y2.Z3, X2.A1.Y2.Z4, X2.A1.Y2.Z5, X2.A1.Y2.Z6, X2.A1.Y2.Z7, X2.A1.Y2.Z8,  
 X2.A1.Y3.Z1, X2.A1.Y3.Z2, X2.A1.Y3.Z3, X2.A1.Y3.Z4, X2.A1.Y3.Z5, X2.A1.Y3.Z6,  
 X2.A1.Y3.Z7, X2.A1.Y3.Z8, X2.A1.Y4.Z1, X2.A1.Y4.Z2, X2.A1.Y4.Z3, X2.A1.Y4.Z4,  
 X2.A1.Y4.Z5, X2.A1.Y4.Z6, X2.A1.Y4.Z7, X2.A1.Y4.Z8, X2.A2.Y1.Z1, X2.A2.Y1.Z2,  
 X2.A2.Y1.Z3, X2.A2.Y1.Z4, X2.A2.Y1.Z5, X2.A2.Y1.Z6, X2.A2.Y1.Z7, X2.A2.Y1.Z8,  
 X2.A2.Y2.Z1, X2.A2.Y2.Z2, X2.A2.Y2.Z3, X2.A2.Y2.Z4, X2.A2.Y2.Z5, X2.A2.Y2.Z6,  
 X2.A2.Y2.Z7, X2.A2.Y2.Z8, X2.A2.Y3.Z1, X2.A2.Y3.Z2, X2.A2.Y3.Z3, X2.A2.Y3.Z4,  
 X2.A2.Y3.Z5, X2.A2.Y3.Z6, X2.A2.Y3.Z7, X2.A2.Y3.Z8, X2.A2.Y4.Z1, X2.A2.Y4.Z2,  
 X2.A2.Y4.Z3, X2.A2.Y4.Z4, X2.A2.Y4.Z5, X2.A2.Y4.Z6, X2.A2.Y4.Z7, X2.A2.Y4.Z8,  
 X2.A3.Y1.Z1, X2.A3.Y1.Z2, X2.A3.Y1.Z3, X2.A3.Y1.Z4, X2.A3.Y1.Z5, X2.A3.Y1.Z6,  
 X2.A3.Y1.Z7, X2.A3.Y1.Z8, X2.A3.Y2.Z1, X2.A3.Y2.Z2, X2.A3.Y2.Z3, X2.A3.Y2.Z4,  
 X2.A3.Y2.Z5, X2.A3.Y2.Z6, X2.A3.Y2.Z7, X2.A3.Y2.Z8, X2.A3.Y3.Z1, X2.A3.Y3.Z2,  
 X2.A3.Y3.Z3, X2.A3.Y3.Z4, X2.A3.Y3.Z5, X2.A3.Y3.Z6, X2.A3.Y3.Z7, X2.A3.Y3.Z8,  
 X2.A3.Y4.Z1, X2.A3.Y4.Z2, X2.A3.Y4.Z3, X2.A3.Y4.Z4, X2.A3.Y4.Z5, X2.A3.Y4.Z6,  
 X2.A3.Y4.Z7, X2.A3.Y4.Z8, X2.A4.Y1.Z1, X2.A4.Y1.Z2, X2.A4.Y1.Z3, X2.A4.Y1.Z4,  
 X2.A4.Y1.Z5, X2.A4.Y1.Z6, X2.A4.Y1.Z7, X2.A4.Y1.Z8, X2.A4.Y2.Z1, X2.A4.Y2.Z2,  
 X2.A4.Y2.Z3, X2.A4.Y2.Z4, X2.A4.Y2.Z5, X2.A4.Y2.Z6, X2.A4.Y2.Z7, X2.A4.Y2.Z8,  
 X2.A4.Y3.Z1, X2.A4.Y3.Z2, X2.A4.Y3.Z3, X2.A4.Y3.Z4, X2.A4.Y3.Z5, X2.A4.Y3.Z6,  
 X2.A4.Y3.Z7, X2.A4.Y3.Z8, X2.A4.Y4.Z1, X2.A4.Y4.Z2, X2.A4.Y4.Z3, X2.A4.Y4.Z4,



X4.A4.Y4.Z1, X4.A4.Y4.Z2, X4.A4.Y4.Z3, X4.A4.Y4.Z4, X4.A4.Y4.Z5, X4.A4.Y4.Z6,  
 X4.A4.Y4.Z7, X4.A4.Y4.Z8, X5.A1.Y1.Z1, X5.A1.Y1.Z2, X5.A1.Y1.Z3, X5.A1.Y1.Z4,  
 X5.A1.Y1.Z5, X5.A1.Y1.Z6, X5.A1.Y1.Z7, X5.A1.Y1.Z8, X5.A1.Y2.Z1, X5.A1.Y2.Z2,  
 X5.A1.Y2.Z3, X5.A1.Y2.Z4, X5.A1.Y2.Z5, X5.A1.Y2.Z6, X5.A1.Y2.Z7, X5.A1.Y2.Z8,  
 X5.A1.Y3.Z1, X5.A1.Y3.Z2, X5.A1.Y3.Z3, X5.A1.Y3.Z4, X5.A1.Y3.Z5, X5.A1.Y3.Z6,  
 X5.A1.Y3.Z7, X5.A1.Y3.Z8, X5.A1.Y4.Z1, X5.A1.Y4.Z2, X5.A1.Y4.Z3, X5.A1.Y4.Z4,  
 X5.A1.Y4.Z5, X5.A1.Y4.Z6, X5.A1.Y4.Z7, X5.A1.Y4.Z8, X5.A2.Y1.Z1, X5.A2.Y1.Z2,  
 X5.A2.Y1.Z3, X5.A2.Y1.Z4, X5.A2.Y1.Z5, X5.A2.Y1.Z6, X5.A2.Y1.Z7, X5.A2.Y1.Z8,  
 X5.A2.Y2.Z1, X5.A2.Y2.Z2, X5.A2.Y2.Z3, X5.A2.Y2.Z4, X5.A2.Y2.Z5, X5.A2.Y2.Z6,  
 X5.A2.Y2.Z7, X5.A2.Y2.Z8, X5.A2.Y3.Z1, X5.A2.Y3.Z2, X5.A2.Y3.Z3, X5.A2.Y3.Z4,  
 X5.A2.Y3.Z5, X5.A2.Y3.Z6, X5.A2.Y3.Z7, X5.A2.Y3.Z8, X5.A2.Y4.Z1, X5.A2.Y4.Z2,  
 X5.A2.Y4.Z3, X5.A2.Y4.Z4, X5.A2.Y4.Z5, X5.A2.Y4.Z6, X5.A2.Y4.Z7, X5.A2.Y4.Z8,  
 X5.A3.Y1.Z1, X5.A3.Y1.Z2, X5.A3.Y1.Z3, X5.A3.Y1.Z4, X5.A3.Y1.Z5, X5.A3.Y1.Z6,  
 X5.A3.Y1.Z7, X5.A3.Y1.Z8, X5.A3.Y2.Z1, X5.A3.Y2.Z2, X5.A3.Y2.Z3, X5.A3.Y2.Z4,  
 X5.A3.Y2.Z5, X5.A3.Y2.Z6, X5.A3.Y2.Z7, X5.A3.Y2.Z8, X5.A3.Y3.Z1, X5.A3.Y3.Z2,  
 X5.A3.Y3.Z3, X5.A3.Y3.Z4, X5.A3.Y3.Z5, X5.A3.Y3.Z6, X5.A3.Y3.Z7, X5.A3.Y3.Z8,  
 X5.A3.Y4.Z1, X5.A3.Y4.Z2, X5.A3.Y4.Z3, X5.A3.Y4.Z4, X5.A3.Y4.Z5, X5.A3.Y4.Z6,  
 X5.A3.Y4.Z7, X5.A3.Y4.Z8, X5.A4.Y1.Z1, X5.A4.Y1.Z2, X5.A4.Y1.Z3, X5.A4.Y1.Z4,  
 X5.A4.Y1.Z5, X5.A4.Y1.Z6, X5.A4.Y1.Z7, X5.A4.Y1.Z8, X5.A4.Y2.Z1, X5.A4.Y2.Z2,  
 X5.A4.Y2.Z3, X5.A4.Y2.Z4, X5.A4.Y2.Z5, X5.A4.Y2.Z6, X5.A4.Y2.Z7, X5.A4.Y2.Z8,  
 X5.A4.Y3.Z1, X5.A4.Y3.Z2, X5.A4.Y3.Z3, X5.A4.Y3.Z4, X5.A4.Y3.Z5, X5.A4.Y3.Z6,  
 X5.A4.Y3.Z7, X5.A4.Y3.Z8, X5.A4.Y4.Z1, X5.A4.Y4.Z2, X5.A4.Y4.Z3, X5.A4.Y4.Z4,  
 X5.A4.Y4.Z5, X5.A4.Y4.Z6, X5.A4.Y4.Z7, X5.A4.Y4.Z8, X6.A1.Y1.Z1, X6.A1.Y1.Z2,  
 X6.A1.Y1.Z3, X6.A1.Y1.Z4, X6.A1.Y1.Z5, X6.A1.Y1.Z6, X6.A1.Y1.Z7, X6.A1.Y1.Z8,  
 X6.A1.Y2.Z1, X6.A1.Y2.Z2, X6.A1.Y2.Z3, X6.A1.Y2.Z4, X6.A1.Y2.Z5, X6.A1.Y2.Z6,  
 X6.A1.Y2.Z7, X6.A1.Y2.Z8, X6.A1.Y3.Z1, X6.A1.Y3.Z2, X6.A1.Y3.Z3, X6.A1.Y3.Z4,  
 X6.A1.Y3.Z5, X6.A1.Y3.Z6, X6.A1.Y3.Z7, X6.A1.Y3.Z8, X6.A1.Y4.Z1, X6.A1.Y4.Z2,  
 X6.A1.Y4.Z3, X6.A1.Y4.Z4, X6.A1.Y4.Z5, X6.A1.Y4.Z6, X6.A1.Y4.Z7, X6.A1.Y4.Z8,  
 X6.A2.Y1.Z1, X6.A2.Y1.Z2, X6.A2.Y1.Z3, X6.A2.Y1.Z4, X6.A2.Y1.Z5, X6.A2.Y1.Z6,  
 X6.A2.Y1.Z7, X6.A2.Y1.Z8, X6.A2.Y2.Z1, X6.A2.Y2.Z2, X6.A2.Y2.Z3, X6.A2.Y2.Z4,  
 X6.A2.Y2.Z5, X6.A2.Y2.Z6, X6.A2.Y2.Z7, X6.A2.Y2.Z8, X6.A2.Y3.Z1, X6.A2.Y3.Z2,  
 X6.A2.Y3.Z3, X6.A2.Y3.Z4, X6.A2.Y3.Z5, X6.A2.Y3.Z6, X6.A2.Y3.Z7, X6.A2.Y3.Z8,  
 X6.A2.Y4.Z1, X6.A2.Y4.Z2, X6.A2.Y4.Z3, X6.A2.Y4.Z4, X6.A2.Y4.Z5, X6.A2.Y4.Z6,  
 X6.A2.Y4.Z7, X6.A2.Y4.Z8, X6.A3.Y1.Z1, X6.A3.Y1.Z2, X6.A3.Y1.Z3, X6.A3.Y1.Z4,  
 X6.A3.Y1.Z5, X6.A3.Y1.Z6, X6.A3.Y1.Z7, X6.A3.Y1.Z8, X6.A3.Y2.Z1, X6.A3.Y2.Z2,  
 X6.A3.Y2.Z3, X6.A3.Y2.Z4, X6.A3.Y2.Z5, X6.A3.Y2.Z6, X6.A3.Y2.Z7, X6.A3.Y2.Z8,  
 X6.A3.Y3.Z1, X6.A3.Y3.Z2, X6.A3.Y3.Z3, X6.A3.Y3.Z4, X6.A3.Y3.Z5, X6.A3.Y3.Z6,  
 X6.A3.Y3.Z7, X6.A3.Y3.Z8, X6.A3.Y4.Z1, X6.A3.Y4.Z2, X6.A3.Y4.Z3, X6.A3.Y4.Z4,  
 X6.A3.Y4.Z5, X6.A3.Y4.Z6, X6.A3.Y4.Z7, X6.A3.Y4.Z8, X6.A4.Y1.Z1, X6.A4.Y1.Z2,  
 X6.A4.Y1.Z3, X6.A4.Y1.Z4, X6.A4.Y1.Z5, X6.A4.Y1.Z6, X6.A4.Y1.Z7, X6.A4.Y1.Z8,  
 X6.A4.Y2.Z1, X6.A4.Y2.Z2, X6.A4.Y2.Z3, X6.A4.Y2.Z4, X6.A4.Y2.Z5, X6.A4.Y2.Z6,  
 X6.A4.Y2.Z7, X6.A4.Y2.Z8, X6.A4.Y3.Z1, X6.A4.Y3.Z2, X6.A4.Y3.Z3, X6.A4.Y3.Z4,

X6.A4.Y3.Z5, X6.A4.Y3.Z6, X6.A4.Y3.Z7, X6.A4.Y3.Z8, X6.A4.Y4.Z1, X6.A4.Y4.Z2, X6.A4.Y4.Z3, X6.A4.Y4.Z4, X6.A4.Y4.Z5, X6.A4.Y4.Z6, X6.A4.Y4.Z7, X6.A4.Y4.Z8.

## 醫藥調合物

本發明化合物以習知載劑和賦型劑予以調配，其依據慣用方式予以選擇。錠劑將包含賦型劑、滑動劑、填充劑、黏著劑等等。水性調合物以無菌方式予以製備，且當預計以非口服投予輸送時將為等張。所有調合物將隨意地包括賦型劑，例如，Pharmaceutical Excipients (1986) 手冊中所述者，其整體被併入文中以作為參考。賦型劑包括抗壞血酸和其它抗氧化劑、鉗合劑如 EDTA、醣類如糊精、羥基烷基纖維素、羥基烷基甲基纖維素、硬脂酸等等。調合物的 pH 範圍從約 3 至約 11，但一般約 7 至 10。

當活性成分可能單獨被投予時，其較佳地以醫藥調合物呈現。供獸醫和供人類使用之本發明的調合物包括至少一種活性成分，和一或多種可接受的載劑和隨意地其它治療成分。載劑必須為"可接受的"，以與調合物的其它成分相容的觀點，且對其接受者為生理上無毒性。

調合物包括適於前述投予途徑者。調合物可方便地以單位劑量形式存在，和可以製藥領域所週知的任何方法予以製備。技術和調配一般被見於 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.)，其整體在此被併入以作為參考。該方法包括使活性成分與構成一或多種輔助成分的載劑結合的步驟。一般地，調合物均勻地和仔細地使活性成分與液體載劑或微細

固體載劑或兩者結合，和之後，若需要，使該產物成型，而予以製備。

適於口服投予之本發明調合物可以個別單元如膠囊 (capsules、cachets) 或錠劑呈現，每一者包括預定量的活性成分；粉末或顆粒；水性或非水性液體溶液或懸浮液；或水中油液體乳液或油中水液體乳液。活性成分亦可以大丸藥、舐劑或糊狀物投予。

錠劑藉由隨意地與一或多種輔助成分壓製或模製而製得。經壓製的錠劑可藉由於適當的機器中，以自由流動形式如粉末或顆粒，壓製活性成分，隨意地與黏著劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、介面活性劑或分散劑混和。模製的錠劑可藉由於適當的機器中，模製經惰性液體稀釋劑濕潤的粉末活性成分。錠劑可隨意地被塗覆或刻痕，和隨意地被調配，以便提供活性成分的緩慢或受控制的釋出。

關於投予至眼睛或其他外部組織，例如，嘴和皮膚，調合物較佳地以含有下面含量之活性成分之局部軟膏或乳霜施用：例如，0.075 至 20% w/w (包括活性成分範圍介於 0.1%和 20%之間，以 0.1% w/w 方式增加，例如，0.6% w/w、0.7% w/w 等等)，較佳地，0.2 至 15% w/w，和最佳地 0.5 至 10% w/w。當以油膏方式調配時，活性成分可以石蠟或水-可溶混的油膏基底方式使用。或者，活性成分可在乳霜，水中油乳霜基底，中調配。

若想要，乳霜基底的水相可包括，例如，至少 30% w/w 的多元醇，即，具有二或多個羥基之醇，例如，丙二

醇、丁烷 1,3-二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇（包括 PEG 400）和其混合物。局部調合物可能想要包括透過皮膚或其他受影響的區域以增強活性成分的吸收和滲透之化合物。該皮膚滲透增強劑的實例包括二甲基亞砷和有關的類似物。

本發明的乳液油相可從已知成分以已知方式構成。當相可僅包括乳化劑（亦稱為 emulgent），其想要包括至少一種乳化劑與脂肪或油的混合物，或與脂肪和油兩者的混合物。較佳地，包括親水性乳化劑和作為安定劑之親脂性乳化劑。亦較佳地包括油和脂肪兩者。乳化劑，不論有無安定劑，一起組成所謂的乳化蠟，且石蠟與油和脂肪組成所謂的乳化軟膏基底，其形成乳霜調合物的油狀分散相。

適於用於本發明的調合物乳化劑（Emulgents）和乳化安定劑包括 Tween® 60、Span® 80、十八醇十六醇混合物、苧醇、十四醇、單硬脂酸甘油酯和硫酸月桂酯鈉。

用於調合物的適當油或脂肪的選擇係以所欲化妝品性質為基礎。乳霜將較佳地為具有適當黏稠度之非油膩、不著色和可清洗的產品，以避免從試管或其它容器漏出。可使用直鏈或支鏈、單或二元烷基酯，例如，二-異己二酸酯、異十八酸十六酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸 2-乙基己基酯或支鏈酯類的摻合物（稱為 Crodamol CAP），後三者為較佳的酯類。者些可單獨使用或組合使用，係取決於所要求的性質。或者，使用高溶點脂質，例

如，凡士林和/或液體石蠟，或其它礦物油。

本發明的醫藥調合物包括一或多種的本發明化合物，和一或多種藥學上可接受的載劑或賦型劑，和隨意地其它醫療試劑。含有活性成分的醫藥調合物可為適於所欲之投予方法的任何形式。當用於口服使用時，例如，錠劑、喉片、菱片、水性或油性懸浮液、可分散的粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊、糖漿或酏劑可被製備。欲用於口服使用之組成物可依據製備醫藥組成物之領域所已知的任何方法予以製備，且該組成物可包括一或多種試劑，該試劑包括甜味劑、風味劑、著色劑和防腐劑，以提供使人愉快的製劑。可接受錠劑，該錠劑包括活性成分和無毒性之藥學上可接受的賦型劑，其適於錠劑的製被。這些賦型劑可為，例如，惰性稀釋劑，例如，碳酸鈣或鈉、乳糖、乳糖單水合物、交聯羧甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮（povidone）、磷酸鈣或鈉；粒化劑和崩解劑，例如，玉米澱粉、或藻酸；黏著劑，例如，纖維素、微結晶纖維素、澱粉、白明膠或阿拉伯膠；和潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可為未塗覆的，或可藉由已知技術（微膠囊）予以塗覆，以延遲在胃腸道的崩解和吸附，且藉此提供歷經較長時間的持續性作用。例如，可使用時間延遲材料，例如，只有單硬脂酸甘油酯或與石蠟。

供口服使用的調合物亦可以硬白明膠膠囊呈現，其中活性成分與惰性固態稀釋劑，例如，磷酸鈣或高嶺土，混合，或以軟白明膠膠囊呈現，其中活性成分與水或由介質

，例如，花生油、液態石蠟或橄欖油，混合。

本發明的水性懸浮液包括活性原料和適於製備水性懸浮液之賦型劑。該賦型劑包括懸浮劑，例如，羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯基吡咯啉酮、黃耆膠和阿拉伯膠，和分散或潤濕劑，例如，天然發生的磷脂（例如，卵磷脂）、環氧烷與脂肪酸的縮合產物（例如，聚氧乙烯硬脂酸酯）、環氧乙烷與長鏈脂族醇的縮合產物（例如，十七伸乙氧基鯨蠟醇）、具有衍生自脂肪酸的部分酯的環氧乙烷和己糖醇酐的縮合產物（例如，聚氧乙烯山梨醇酐油酸酯）。水性懸浮液亦可包括一或多種防腐劑，例如，乙基或 n-丙基 p-羥基-苯甲酸酯，一或多種著色劑、一或多種風味劑和一或多種甜味劑，例如，蔗糖或糖精。

油性懸浮液可藉由將活性成分懸浮於蔬菜油，例如，花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油，或礦物油，例如，液態石蠟，中予以調配。口服懸浮液可包括增稠劑，例如，蜂蠟、硬石蠟或十六醇。可加入甜味劑，例如，文中所述者，和風味劑，以提供使人愉快的口服製劑。這些組成物可藉由添加抗氧化劑如抗壞血酸而予以保存。

藉由添加水而適於製備水性懸浮液之本發明的可分散粉末和顆粒提供活性成分和分散劑或潤濕劑、懸浮劑、和一或多種防腐劑。適當的分散劑或潤濕劑和懸浮劑經由上述者而被例示。額外的賦型劑，例如，甜味劑、風味劑和著色劑，亦可存在。



本發明的醫藥組成物亦可以水中油型乳液形式。油相可為蔬菜油，例如，橄欖油或花生油，礦物油，例如，液態石蠟，或其混合物。適當的乳化劑包括天然發生的膠，例如，阿拉伯膠和黃蓍膠，天然發生的磷脂，例如，大豆卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯類或部分酯類，例如，山梨醇酐單油酸酯，和這些部分酯類與環氧乙烷的縮合產物，例如，聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯。乳液亦可包括甜味劑和風味劑。糖漿和醃劑亦可以甜味劑，例如，甘油、山梨糖醇或蔗糖，調配。該調合物亦可包括潤藥、防腐劑、風味劑或著色劑。

本發明的醫藥組成物可為無菌注射製劑形式，例如，無菌注射水性或油性懸浮液。此懸浮液可依據已知技藝使用文中所述之該等適當的分散劑和潤濕劑和懸浮劑予以調配。無菌注射製劑亦可為於無毒性非腸胃上可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌注射溶液或懸浮液，例如，於 1,3-丁烷-二醇中的溶液或製備成凍乾粉末。可使用的可接受的媒液和溶劑為水、Ringer's 溶液和等張氯化鈉溶液。此外，無菌非揮發性油通常可作為溶劑懸浮介質。為此目的，可使用任何溫和的非揮發性油，包括合成單-或二甘油酯。此外，脂肪酸如油酸同樣地可用於血管注射劑的製備。

可與載劑原料組合以產生單一劑量形式之活性成分的含量將視受治療的患者和投予的特殊模式而改變。例如，欲口服投予至人類的時間-釋出調合物可包括近乎 1 至 1000 mg 的活性原料化合物與適當且常用含量的載劑原料

，其含量變化可從約 5 至約 95% 的總組成物（重量：重量）。可製備醫藥組成物，以輕易提供可預見的含量以供投予的。例如，欲用於靜脈注入液之水性溶液包括從約 3 至 500  $\mu\text{g}$  的活性成分/毫升溶液，以使得可發生速率約 30 mL/hr 的適當體積注。

適於投予至眼睛之調合物包括眼睛滴劑，其中活性成分溶解於或懸浮於適當的載劑中，特別是活性成分的水性溶劑。活性成分較佳地存在於該調合物中，濃度為 0.5 至 20%，有利地為 0.5 至 10%，特別地為約 1.5% w/w。

適於局部投予嘴之調合物包括含有活性成分之菱片，該活性成分於增添風味的基質中，通常於蔗糖和阿拉伯膠或膠黃蓍樹膠中；含有活性成分之錠片，該活性成分於惰性基質中，例如白明膠和甘油、或蔗糖和阿拉伯膠；和含有活性成分之漱口藥，該活性成分於適當液體載劑中。

直腸投予之調合物可以具有適當基質之栓劑呈現，該基質包括，例如，可可油或水楊酸鹽。

適於肺或鼻投予之調合物具有範圍為 0.1 至 500  $\mu\text{m}$  之粒子尺寸（包括範圍介於 0.1 和 500  $\mu\text{m}$  之間且以如 0.5  $\mu\text{m}$ 、1  $\mu\text{m}$ 、30  $\mu\text{m}$ 、35  $\mu\text{m}$  等等增加之粒子尺寸），其藉由快速吸入經由鼻通道而投予，或藉由吸入經由嘴而投予，以便達到肺囊。適當的調合物包括活性成分的水性或油性溶液。適於氣溶膠或乾粉末投予之調合物可依據慣用方法予以製備，且可與其它治療劑一起輸送，例如，迄今用於治療或預防如文中所述之感染之化合物。

適於陰道投予之調合物可以陰道藥栓、止血栓、乳霜、凝膠、糊狀物、泡沫或噴霧調合物呈現，其包括除了活性成分之外尚有該領域所周知的適當該載劑。

適於非腸胃投予之調合物包括水性和非水性無菌注射溶液，其可包括抗氧化劑、緩衝液、抑菌劑和使調合物與預計的接受者的血液等張的溶質；和水性和非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑和增稠劑。

調合物以單位-劑量或多重-劑量容器呈現，例如，密封的安瓿和藥水瓶，且可亦冷凍-乾燥（凍乾）條件保存，只要求在使用之前立即加入無菌液體載劑，例如，水以供注射。即席注射溶液和懸浮液從前述特定種類之無菌粉末、顆粒和錠劑製備。較佳的單位劑量調合物為該等含有活性成分的每日劑量或單位每日次劑量（sub-dose），如上文所述，或其適當的分量。

應理解的是，除了上面特別提及之成分之外，本發明的調合物可包括相關於所討論調合物類型的該領域慣用的其它藥劑，例如，該等適於口服投予者可包括風味劑。

本發明進一步提供獸醫用組成物，其包括至少一種如上所述之活性成分，和獸醫用載劑。

獸醫用載劑為用於投予組成物之目的的原料，且可為固體、液體或氣體原料，其在獸醫領域內為惰性或可接受的且與活性成分相容。這些獸醫用組成物可口服、非腸胃藉由任何其它所欲之途徑投予。

亦可調配本發明化合物，以提供活性成分的受控制釋

出，以容許較少次服藥或以改善活性成分的藥物動力或毒性量變曲線圖。據此，本發明亦提供含有一或多種的本發明化合物之組成物，該化合物被調配成持續或受控制釋出。

活性成分的有效劑量至少取決於欲治療狀況的本質、毒性、化合物是否用於預防（較低劑量）或抵抗進展中的疾病或狀況、輸送方法、和醫藥調合物，且將由臨床醫師使用慣用劑量逐步增加研究而決定。可預期有效劑量為從約 0.0001 至約 10 mg/kg 體重/天，典型地從約 0.001 至約 1 mg/kg 體重/天，更典型地，從約 0.01 至約 1 mg/k 體重/天，甚至更典型地從約 0.05 至約 0.5 mg/kg 體重/天。例如，體重約 70 kg 成人的每日劑量範圍將從約 0.05 mg 至約 100 mg，或介於約 0.1 mg 和約 25 mg 之間，或介於約 0.4 mg 和約 4 mg 之間，且可以單一或多次劑量形式投服。

於另一具體例中，本案揭示醫藥組成物，其包括式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類，和藥學上可接受的載劑或賦型劑。

於另一具體例中，本案揭示醫藥組成物，其包括式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類，且與至少一種額外活性劑、和藥學上可接受的載劑或賦型劑組合。

於另一具體例中，本案揭示醫藥組成物，其包括式 I

、Ia、Ib、II、IIa、III、或IV之化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類，且與至少一種額外活性劑、和藥學上可接受的載劑或賦型劑組合。該額外活性劑的實例，亦包括但不限於，干擾素、利巴韋林或其類似物、HCV NS3 蛋白酶抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝保護劑、HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑、HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑、HCV NS5A 抑制劑、TLR-7 激動劑、親環蛋白抑制劑、HCV IRES 抑制劑、藥物動力增強劑、和治療 HCV 的其它藥物、或其混合物。

更具體地，一或多種的本發明化合物可與一或多種選自下面之化合物組合：

(1) 干擾素，係選自聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2b (PEG-Intron)、聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2a (Pegasys)、rIFN- $\alpha$  2b (Intron A)、rIFN- $\alpha$  2a (Roferon-A)、干擾素  $\alpha$  (MOR-22、OPC-18、Alfaferone、Alfanative、Multiferon、subalin)、干擾素 alfacon-1 (Infergen)、干擾素  $\alpha$ -n1 (Wellferon)、干擾素  $\alpha$ -n3 (Alferon)、干擾素  $\beta$  (Avonex、DL-8234)、干擾素  $\omega$  ( $\omega$  DUROS、Biomed 510)、albinterferon  $\alpha$ -2b (Albuferon)、IFN  $\alpha$ -2b XL、BLX-883 (Locteron)、DA-3021、糖基化的干擾素  $\alpha$ -2b (AVI-005)、PEG-Infergen、聚乙二醇化的干擾素  $\lambda$ -1 (聚乙二醇化的 IL-29)、belerofon、和其混合物；

(2) 利巴韋林和其類似物，係選自利巴韋林 (Rebetol、Copegus)、taribavirin (Viramidine)、和其混

合物；

( 3 ) HCV NS3 蛋白酶抑制劑，係選自 boceprevir ( SCH-503034 、 SCH-7 ) 、 telaprevir ( VX-950 ) 、 TMC435350 、 BI-1335 、 BI-1230 、 MK-7009 、 VBY-376 、 VX-500 、 BMS-790052 、 BMS-605339 、 PHX-1766 、 AS-101 、 YH-5258 、 YH5530 、 YH5531 、 ITMN-191 、 和其混合物；

( 4 )  $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑，係選自 celgosivir ( MX-3253 ) 、 Miglitol 、 UT-231B 、 和其混合物；

( 5 ) 肝保護劑，係選自 IDN-6556 、 ME 3738 、 LB-84451 、 silibilin 、 MitoQ 、 和其混合物；

( 6 ) HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑，係選自 R1626 、 R7128 ( R4048 ) 、 IDX184 、 IDX-102 、 BCX-4678 、 valopicitabine ( NM-283 ) 、 MK-0608 、 和其混合物；

( 7 ) HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑，係選自 PF-868554 、 VCH-759 、 VCH-916 、 JTK-652 、 MK-3281 、 VBY-708 、 VCH-222 、 A848837 、 ANA-598 、 GL60667 、 GL59728 、 A-63890 、 A-48773 、 A-48547 、 BC-2329 、 VCH-796 ( nesbuvir ) 、 GSK625433 、 BILN-1941 、 XTL-2125 、 GS-9190 、 和其混合物；

( 8 ) HCV NS5A 抑制劑，係選自 AZD-2836 ( A-831 ) 、 A-689 、 和其混合物；

( 9 ) TLR-7 激動劑，係選自 ANA-975 、 SM-360320 、

和其混合物；

(10) 親環蛋白抑制劑，係選自 DEBIO-025、SCY-635、NIM811、和其混合物；

(11) HCV IRES 抑制劑，係選自 MCI-067；

(12) 藥物動力增強劑，係選自 BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、roxythromycin、和其混合物；和

(13) 治療 HCV 的其它藥物，係選自 thymosin  $\alpha$  1 (Zadaxin)、nitazoxanide (Alinea、NTZ)、BIVN-401 (virostat)、PYN-17 (altirex)、KPE02003002、actilon (CPG-10101)、KRN-7000、civacir、GI-5005、XTL-6865、BIT225、PTX-111、ITX2865、TT-033i、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、BMS-650032、BMS-791325、Bavituximab、MDX-1106 (ONO-4538)、Oglufanide、VX-497 (merimepodib)、和其混合物。

於另一具體例中，本案提供組合醫藥試劑，包括：

a) 第一種醫藥組成物，其包括式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物，或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、或酯；和

b) 第二種醫藥組成物，其包括至少一種額外活性劑，該活性劑係選自干擾素、利巴韋林或其類似物、HCV NS3 蛋白酶抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝保護劑、HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑、HCV NS5B 聚

合酶的非核苷抑制劑、HCV NS5A 抑制劑、TLR-7 激動劑、親環蛋白抑制劑、HCV IRES 抑制劑、藥物動力增強劑、和治療 HCV 的其它藥物、或其混合物。

#### 投予途徑

一或多種的本發明化合物（在此稱為活性成分）藉由對欲治療的狀況而言為適當的任何途徑而予以投予。適當的途徑包括口服、直腸、鼻、局部（包括頰和舌下）、陰道和非腸胃（包括皮下、肌肉內、靜脈、皮膚內、腦脊髓膜內和硬膜上）等等。將理解，較佳的途徑可隨著，例如，接受者的狀況而改變。本發明化合物的優點是，其為口服生物可利用且可為口服投予。

#### 組合治療

於一具體例中，本發明化合物用於與其它活性治療成分或藥劑組合。可選擇式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物與額外活性劑的組合，以治療具有病毒感染的患者，例如，HBV、HCV、或 HIV 感染。

較佳地，其它活性治療成分或藥劑為干擾素、利巴韋林或其類似物、HCV NS3 蛋白酶抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝保護劑、HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑、HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑、HCV NS5A 抑制劑、TLR-7 激動劑、親環蛋白抑制劑、HCV IRES 抑制劑、藥物動力增強劑、和治療 HCV 的其它藥物、或其混



合物。

典型地基於欲治療的狀況、成分的交互反應和組合的藥性質而選擇式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物的組合。例如，當治療感染（例如，HCV）時，本發明組成物與其它活性劑（例如，文中所述者）組合。

可與式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物組合之適當活性劑或成分，可包括一或多種選自下面群組之化合物：

(1) 干擾素，係選自聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2b (PEG-Intron)、聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2a (Pegasys)、rIFN- $\alpha$  2b (Intron A)、rIFN- $\alpha$  2a (Roferon-A)、干擾素  $\alpha$  (MOR-22、OPC-18、Alfaferone、Alfanative、Multiferon、subalin)、干擾素 alfacon-1 (Infergen)、干擾素  $\alpha$ -n1 (Wellferon)、干擾素  $\alpha$ -n3 (Alferon)、干擾素 - $\beta$  (Avonex、DL-8234)、干擾素 - $\Omega$  ( $\Omega$  DUROS、Biomed 510)、albinterferon  $\alpha$ -2b (Albuferon)、IFN  $\alpha$ -2b XL、BLX-883 (Locteron)、DA-3021、糖基化的干擾素  $\alpha$ -2b (AVI-005)、PEG-Infergen、聚乙二醇化的干擾素  $\lambda$ -1 (聚乙二醇化的 IL-29)、belerofon、和其混合物；

(2) 利巴韋林和其類似物，係選自利巴韋林 (Rebetol、Copegus)、taribavirin (Viramidine)、和其混合物；

(3) HCV NS3 蛋白酶抑制劑，係選自 boceprevir (SCH-503034、SCH-7)、telaprevir (VX-950)、

TMC435350、BI-1335、BI-1230、MK-7009、VBY-376、VX-500、BMS-790052、BMS-605339、PHX-1766、AS-101、YH-5258、YH5530、YH5531、ITMN-191、和其混合物；

(4)  $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑，係選自 celgosivir (MX-3253)、Miglitol、UT-231B、和其混合物；

(5) 肝保護劑，係選自 IDN-6556、ME 3738、LB-84451、silibilin、MitoQ、和其混合物；

(6) HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑，係選自 R1626、R7128 (R4048)、IDX184、IDX-102、BCX-4678、valopicitabine (NM-283)、MK-0608、和其混合物；

(7) HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑，係選自 PF-868554、VCH-759、VCH-916、JTK-652、MK-3281、VBY-708、VCH-222、A848837、ANA-598、GL60667、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、VCH-796 (nesbuvir)、GSK625433、BILN-1941、XTL-2125、GS-9190、和其混合物；

(8) HCV NS5A 抑制劑，係選自 AZD-2836 (A-831)、A-689、和其混合物；

(9) TLR-7 激動劑，係選自 ANA-975、SM-360320、和其混合物；

(10) 親環蛋白抑制劑，係選自 DEBIO-025、SCY-635、NIM811、和其混合物；

( 11 ) HCV IRES 抑制劑，係選自 MCI-067；

( 12 ) 藥物動力增強劑，係選自 BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、roxythromycin、和其混合物；和

( 13 ) 治療 HCV 的其它藥物，係選自 thymosin  $\alpha$  1 ( Zadaxin )、nitazoxanide ( Alinea、NTZ )、BIVN-401 ( virostat )、PYN-17 ( altirex )、KPE02003002、actilon ( CPG-10101 )、KRN-7000、civacir、GI-5005、XTL-6865、BIT225、PTX-111、ITX2865、TT-033i、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、BMS-650032、BMS-791325、Bavituximab、MDX-1106 ( ONO-4538 )、Oglufanide、VX-497 ( merimepodib )、和其混合物。

於另一具體例中，本案揭示醫藥組成物，其包括本發明化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類，且與至少一種額外活性劑、和藥學上可接受的載劑或賦型劑組合。

依據本發明，用於與本發明化合物組合之活性劑具有治療效果之任何藥劑，當用於與本發明化合物組合時。例如，用於與本發明化合物組合之活性劑可為干擾素、利巴韋林或其類似物、HCV NS3 蛋白酶抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝保護劑、HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑、HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑、HCV NS5A 抑制劑、TLR-7 激動劑、親環蛋白抑制劑、HCV IRES 抑

制劑、藥物動力增強劑、和治療 HCV 的其它藥物、或其混合物。

於另一具體例中，本案提供醫藥組成物，其包括本發明化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類，且與至少一種選自下面群組之額外活性劑組合：

(1) 干擾素，係選自聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2b (PEG-Intron)、聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2a (Pegasys)、rIFN- $\alpha$  2b (Intron A)、rIFN- $\alpha$  2a (Roferon-A)、干擾素  $\alpha$  (MOR-22、OPC-18、Alfaferone、Alfanative、Multiferon、subalin)、干擾素 alfacon-1 (Infergen)、干擾素  $\alpha$ -n1 (Wellferon)、干擾素  $\alpha$ -n3 (Alferon)、干擾素 - $\beta$  (Avonex、DL-8234)、干擾素 - $\Omega$  ( $\Omega$  DUROS、Biomed 510)、albinterferon  $\alpha$ -2b (Albuferon)、IFN  $\alpha$ -2b XL、BLX-883 (Locteron)、DA-3021、糖基化的干擾素  $\alpha$ -2b (AVI-005)、PEG-Infergen、聚乙二醇化的干擾素  $\lambda$ -1 (聚乙二醇化的 IL-29)、belerofon、和其混合物；

(2) 利巴韋林和其類似物，係選自利巴韋林 (Rebetol、Copegus)、taribavirin (Viramidine)、和其混合物；

(3) HCV NS3 蛋白酶抑制劑，係選自 boceprevir (SCH-503034、SCH-7)、telaprevir (VX-950)、TMC435350、BI-1335、BI-1230、MK-7009、VBY-376、VX-500、BMS-790052、BMS-605339、PHX-1766、AS-101、YH-5258、YH5530、YH5531、ITMN-191、和其混合物

;

(4)  $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑，係選自 celgosivir (MX-3253)、Miglitol、UT-231B、和其混合物；

(5) 肝保護劑，係選自 IDN-6556、ME 3738、LB-84451、silibilin、MitoQ、和其混合物；

(6) HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑，係選自 R1626、R7128 (R4048)、IDX184、IDX-102、BCX-4678、valopicitabine (NM-283)、MK-0608、和其混合物；

(7) HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑，係選自 PF-868554、VCH-759、VCH-916、JTK-652、MK-3281、VBY-708、VCH-222、A848837、ANA-598、GL60667、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、VCH-796 (nesbuvir)、GSK625433、BILN-1941、XTL-2125、GS-9190、和其混合物；

(8) HCV NS5A 抑制劑，係選自 AZD-2836 (A-831)、A-689、和其混合物；

(9) TLR-7 激動劑，係選自 ANA-975、SM-360320、和其混合物；

(10) 親環蛋白抑制劑，係選自 DEBIO-025、SCY-635、NIM811、和其混合物；

(11) HCV IRES 抑制劑，係選自 MCI-067；

(12) 藥物動力增強劑，係選自 BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、roxythromycin、和其混合物

；和

(13) 治療 HCV 的其它藥物，係選自 thymosin  $\alpha$  1 (Zadaxin)、nitazoxanide (Alinea、NTZ)、BIVN-401 (virostat)、PYN-17 (altirex)、KPE02003002、actilon (CPG-10101)、KRN-7000、civacir、GI-5005、XTL-6865、BIT225、PTX-111、ITX2865、TT-033i、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、BMS-650032、BMS-791325、Bavituximab、MDX-1106 (ONO-4538)、Oglufanide、VX-497 (merimepodib)、和其混合物。

於另一具體例中，本案提供組合醫藥試劑，包括：

a) 第一種醫藥組成物，其包括本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、或酯；和

b) 第二種醫藥組成物，其包括至少一種額外活性劑，該活性劑係選自干擾素、利巴韋林或其類似物、HCV NS3 蛋白酶抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝保護劑、HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑、HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑、HCV NS5A 抑制劑、TLR-7 激動劑、親環蛋白抑制劑、HCV IRES 抑制劑、藥物動力增強劑、和治療 HCV 的其它藥物、或其混合物。

亦可能使本發明化合物與一或多種其它活性劑以單一劑量形式組合，以同時或相繼投予至患者。該組合治療可以同時或相繼攝取法投予。當相繼投予時，該組合可以二或多次投予方式投予。

本發明化合物與一或多種其它活性劑的共-投予一般意指本發明化合物和一或多種其它活性劑同時或相繼投予，使得本發明化合物和一或多種其它活性劑的有效含量同時存在於患者身體內。

共-投予包括本發明化合物單位劑量的投予，在一或多種其它活性劑單位劑量投予之前或之後例如，在投予一或多種其它活性劑數秒、數分、或數小時內，投予本發明化合物。例如，可先投予本發明化合物的單位劑量，接著數秒或數分內，投予一或多種其它活性劑的單位劑量。或者，可先投予一或多種其它活性劑的單位劑量，接著數秒或數分內，投予本發明化合物的單位劑量。於一些案例中，可能想要先投予本發明化合物的單位劑量，接著數小時後（例如，1-12 小時），投予一或多種其它活性劑的單位劑量。於其它案例中，可能想要先投予一或多種其它活性劑的單位劑量，接著數小時後（例如，1-12 小時），投予本發明化合物的單位劑量。

組合治療可提供“協同作用”和“協同效果”，即，當一起使用的活性成分所達成的效果大於個別使用化合物所得到效果的總和。協同效果可被達到，當活性成分：（1）於組合調合物中共調配和同時投予或輸送；（2）以個別調合物被交替輸送或平行輸送；或（3）一些其它攝取法輸送。當以交替治療方式輸送，可達到協同效果，當相繼投予或輸送化合物，例如，以個別錠劑、藥丸或膠囊，或藉由個別注射器內的不同注射劑。一般地，於交替治療期

間，相繼投予每一活性成分的有效劑量，即，連續地，然而，於組合治療中，一起投予二或多種活性成分的有效劑量。

於另一具體例中，本案提供治療病毒感染之患者的方法，包括：將治療有效量的式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類投予至患者。

於另一具體例中，本案提供治療病毒感染之患者的方法，包括：將治療有效量的式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類，和至少一種額外活性劑投予至患者。

於另一具體例中，本案提供治療 HCV 患者的方法，包括：將治療有效量的式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類投予至患者。

於另一具體例中，本案提供治療 HCV 患者的方法，包括：將治療有效量的式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類，和至少一種抑制 HCV 聚合酶的額外活性劑投予至患者。

於另一具體例中，本案提供治療 HCV 患者的方法，包括：將治療有效量的式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類，和至少一種選自下述者之額外活性劑投予至患者：干



擾素、利巴韋林或其類似物、HCV NS3 蛋白酶抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝保護劑、HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑、HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑、HCV NS5A 抑制劑、TLR-7 激動劑、親環蛋白抑制劑、HCV IRES 抑制劑、藥物動力增強劑、和治療 HCV 的其它藥物、或其混合物。

於另一具體例中，本案提供本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類之用途，其係用於製備治療病毒感染之藥物，例如，HBV/HCV 感染。

於另一具體例中，本案提供治療或預防病毒感染之方法，包括將治療有效量的至少一種式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物，和至少一種選自下面群組之額外活性劑共投予至需要其之患者：

(1) 干擾素，係選自聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2b (PEG-Intron)、聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2a (Pegasys)、rIFN- $\alpha$  2b (Intron A)、rIFN- $\alpha$  2a (Roferon-A)、干擾素  $\alpha$  (MOR-22、OPC-18、Alfaferone、Alfanative、Multiferon、subalin)、干擾素 alfacon-1 (Infergen)、干擾素  $\alpha$ -n1 (Wellferon)、干擾素  $\alpha$ -n3 (Alferon)、干擾素  $\beta$  (Avonex、DL-8234)、干擾素  $\omega$  ( $\omega$  DUROS、Biomed 510)、albinterferon  $\alpha$ -2b (Albuferon)、IFN  $\alpha$ -2b XL、BLX-883 (Locteron)、DA-3021、糖基化的干擾素  $\alpha$ -2b (AVI-005)、PEG-Infergen、聚乙二醇化的干擾素  $\lambda$ -1 (聚乙二醇化的 IL-29)、belerofon、和其混合物；

( 2 ) 利巴韋林和其類似物，係選自利巴韋林 ( Rebetol、Copegus )、taribavirin ( Viramidine )、和其混合物；

( 3 ) HCV NS3 蛋白酶抑制劑，係選自 boceprevir ( SCH-503034、SCH-7 )、telaprevir ( VX-950 )、TMC435350、BI-1335、BI-1230、MK-7009、VBY-376、VX-500、BMS-790052、BMS-605339、PHX-1766、AS-101、YH-5258、YH5530、YH5531、ITMN-191、和其混合物；

( 4 )  $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑，係選自 celgosivir ( MX-3253 )、Miglitol、UT-231B、和其混合物；

( 5 ) 肝保護劑，係選自 IDN-6556、ME 3738、LB-84451、silibilin、MitoQ、和其混合物；

( 6 ) HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑，係選自 R1626、R7128 ( R4048 )、IDX184、IDX-102、BCX-4678、valopicitabine ( NM-283 )、MK-0608、和其混合物；

( 7 ) HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑，係選自 PF-868554、VCH-759、VCH-916、JTK-652、MK-3281、VBY-708、VCH-222、A848837、ANA-598、GL60667、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、VCH-796 ( nesbuvir )、GSK625433、BILN-1941、XTL-2125、GS-9190、和其混合物；

( 8 ) HCV NS5A 抑制劑，係選自 AZD-2836 ( A-831

)、A-689、和其混合物；

(9) TLR-7 激動劑，係選自 ANA-975、SM-360320、和其混合物；

(10) 親環蛋白抑制劑，係選自 DEBIO-025、SCY-635、NIM811、和其混合物；

(11) HCV IRES 抑制劑，係選自 MCI-067；

(12) 藥物動力增強劑，係選自 BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、roxythromycin、和其混合物；和

(13) 治療 HCV 的其它藥物，係選自 thymosin  $\alpha$  1 (Zadaxin)、nitazoxanide (Alinea、NTZ)、BIVN-401 (virostat)、PYN-17 (altirex)、KPE02003002、actilon (CPG-10101)、KRN-7000、civacir、GI-5005、XTL-6865、BIT225、PTX-111、ITX2865、TT-033i、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、BMS-650032、BMS-791325、Bavituximab、MDX-1106 (ONO-4538)、Oglufanide、VX-497 (merimepodib)、和其混合物。

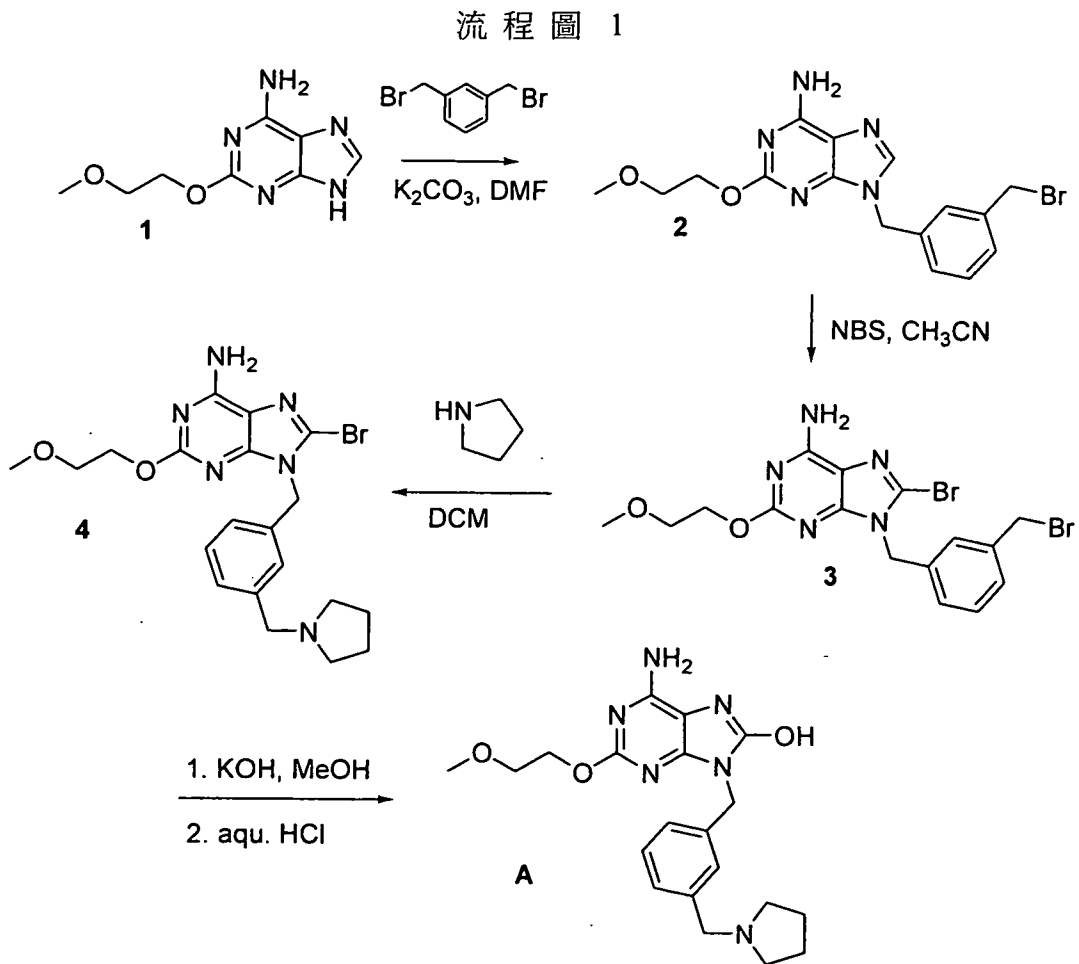
於另一具體例中，本案提供調節類鐸受體 7 的方法，包括使具有類鐸受體 7 與有效量的式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類接觸。術語“調節”意指使類鐸受體 7 與式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物（其為，例如，類鐸受體 7 的激動劑或部分激動劑）接觸。

於另一具體例中，本案提供誘導於需要其之患者產生干擾素（或 IFN- $\alpha$ ）之方法，包括將治療有效量的至少一種式 I、Ia、Ib、II、IIa、III、或 IV 之化合物、或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、和/或酯類投予至患者。

### 【實施方式】

實例

實例 A 的合成：



化合物 2

2-（2-甲氧基-乙氧基）-9H-嘌呤-6-基胺（1 g, 4.78 mmol）（1）， $\alpha,\alpha'$ -二溴-間-二甲苯（2.52 g, 9.56 mmol）

和無水碳酸鉀 ( 1.32 g, 9.56 mmol ) 於 DMF ( 10 mL ) 中混合，且在周遭溫度攪拌 5 小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋 ( 120 mL )、用水 ( 2x )、鹽水清洗、用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥、和在真空下蒸發。粗產物藉由層析術在矽膠上用 0-10% 甲醇的乙酸乙酯作為沖提液而予以純化。蒸發適當的部分得到 9- ( 3-溴甲基-苄基 ) -2- ( 2-甲氧基-乙氧基 ) -9H-噁吩-6-基胺 ( 2 ) ( 1.1 g, 2.80 mmol, 59% )。MS : 392/394 (  $\text{MH}^+$  )。

### 化合物 3

將 9- ( 3-溴甲基-苄基 ) -2- ( 2-甲氧基-乙氧基 ) -9H-噁吩-6-基胺 ( 2 ) ( 1 g, 2.54 mmol ) 溶解於乙腈 ( 10 mL ) 中。分數次加入 N-溴琥珀醯胺 ( 1.5 g, 8.4 mmol )，歷經 5 分鐘。混合物在周遭溫度攪拌 1 小時，之後用乙酸乙酯 ( 100 mL ) 稀釋，用 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液和鹽水清洗，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，和在真空下蒸發。粗製 8-溴-9- ( 3-溴甲基-苄基 ) -2- ( 2-甲氧基-乙氧基 ) -9H-噁吩-6-基胺 ( 3 ) ( ~1 g ) 無須進一步純化用於下一步驟。

### 實例 A

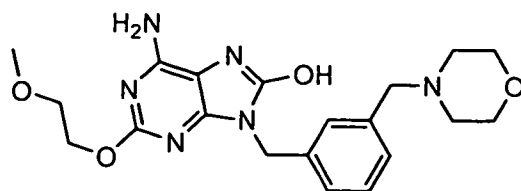
將粗製 8-溴-9- ( 3-溴甲基-苄基 ) -2- ( 2-甲氧基-乙氧基 ) -9H-噁吩-6-基胺 ( 3 ) ( ~1 g ) 溶解於二氯甲烷 ( 10 mL ) 中，和加入吡咯啉 ( 1 mL )。反應混合物在周遭溫度攪拌隔夜，和之後在真空下蒸發。將殘留物 ( 4 ) 溶解

於甲醇（20 mL）中，和加入 50% KOH（2 mL）水溶液。混合物在回流下受熱直到 HPLC 分析指出起始物完全消失（~3 小時）。之後，將混合物冷卻至周遭溫度，和加入濃縮的 HCl 水溶液（5 mL）。在反應混合物於真空下蒸發至乾之後，於回流下加熱持續 1 小時。固態殘留物用甲醇萃取 3x，以分離鹽類。甲醇溶液在真空下蒸發，且粗產物藉由逆相製備 HPLC（5-45% 乙腈 / 40 mM HCl 水溶液）予以純化得到 6-胺基-2-(2-甲氧基-乙氧基)-9-(3-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-9H-嘌呤-8-醇（實例 A）（450 mg, 1.13 mmol），為淡黃色固體，為 HCl 鹽。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 10.09 (s, 1H), 9.78 (br, 1H), 7.47-7.33 (m, 4H), 6.54 (br, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.32 (d,  $J=5.1$ , 2H), 4.23 (t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H), 3.56 (t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H), 3.25 (s, 3H), 3.38-3.00 (m, 4H), 2.05-1.75 (m, 4H)。MS: 399 ( $\text{MH}^+$ )。

使用與用於製備實例 A 之步驟的類似步驟製備實例 B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、和 N，除了，於這些實例的每一者中，吡咯啉用適當的胺取代。

實例 B:



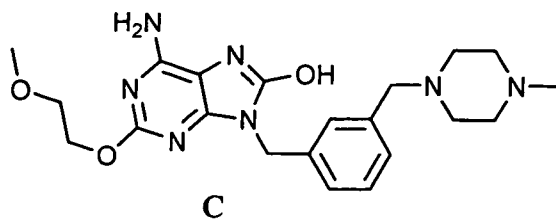
**B**

6-胺基-2-(2-甲氧基-乙氧基)-9-(3-咪啉-4-基甲基-苄基

) -9H-嘌呤-8-醇

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 10.08 (s, 1H) , 9.85 (br, 1H) ,  
7.55-7.35 (m, 4H) , 6.53 (br, 2H) , 4.89 (s, 2H) , 4.32  
(s, 2H) , 4.23 (t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H) , 3.98-3.89 (m, 2H) ,  
3.66-3.52 (m, 4H) , 3.25 (s, 3H) , 3.25-3.02 (m, 4H)  
。 MS : 415 (MH<sup>+</sup>) 。

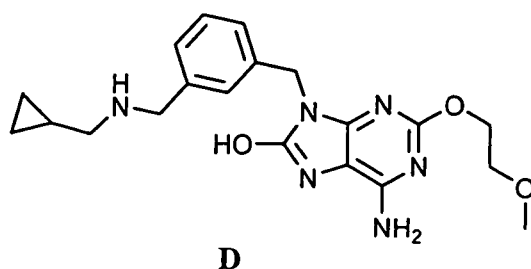
實例 C :



6-氨基-2-(2-甲氧基-乙氧基)-9-[3-(4-甲基-哌啶-1-基  
甲基)-苄基]-9H-嘌呤-8-醇

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 11.6 (br, 2H) , 10.75 (s, 1H) ,  
7.59-7.33 (m, 4H) , 4.89 (s, 2H) , 4.37-4.28 (m, 4H) ,  
3.60-3.27 (m, 10H) , 3.26 (s, 3H) , 2.80 (s, 3H) 。 MS  
: 428 (MH<sup>+</sup>) 。

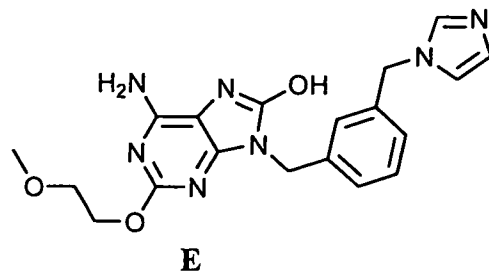
實例 D :



6-胺基-9-〔3-〔(環丙基甲基-胺基)-甲基〕-苳基〕-2-(2-甲氧基-乙氧基)-9H-嘌呤-8-醇

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 10.89 (s, 1H) , 9.18 (br, 2H) , 7.50-7.32 (m, 4H) , 5.58 (br, 2H) , 4.89 (s, 2H) , 4.32 (t,  $J=4$  Hz, 2H) , 4.09 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H) , 3.59 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H) , 3.26 (s, 3H) , 2.80-2.74 (m, 2H) , 1.10-1.03 (m, 1H) , 0.57-0.52 (m, 2H) , 0.34-0.30 (m, 2H) 。 MS : 399 (MH<sup>+</sup>) 。

實例 E :

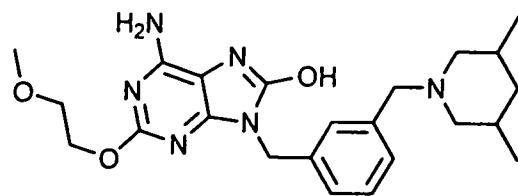


6-胺基-9-(3-咪唑-1-基甲基-苳基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)-9H-嘌呤-8-醇

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 10.85 (s, 1H) , 9.28 (s, 1H) , 7.76 (s, 1H) , 7.68 (s, 1H) , 7.40-7.26 (m, 4H) , 5.42 (s, 2H) , 5.40 (br, 2H) , 4.87 (s, 2H) , 4.29 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H) , 3.59 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H) , 3.26 (s, 3H) 。 MS : 396 (MH<sup>+</sup>) 。

實例 F :

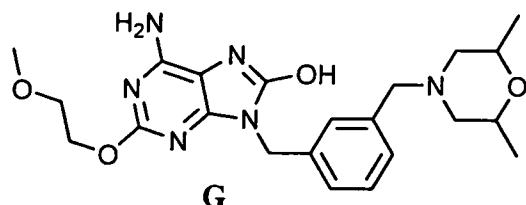




F

6-氨基-9-[3-(3,5-二甲基-哌啶-1-基甲基)-苄基]-2-(2-甲氧基-乙氧基)-9H-嘌呤-8-醇 (順式和反式的混合物) ; MS : 441 (MH<sup>+</sup>) 。

實例 G :



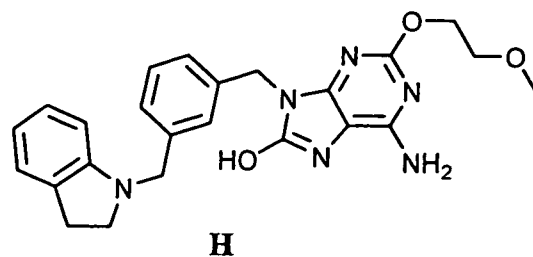
G

6-氨基-9-[3-(2,6-二甲基-咪啉-4-基甲基)-苄基]-2-(2-甲氧基-乙氧基)-9H-嘌呤-8-醇

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ : 11.31 (br, 1H) , 10.90 (s, 1H) , 7.60-7.36 (m, 4H) , 5.10 (br, 2H) , 4.91 (s, 2H) , 4.33 (t, J=4.5 Hz, 2H) , 4.26 (m, 2H) , 3.98-3.89 (m, 2H) , 3.59 (t, J=4.5 Hz, 2H) , 3.26 (s, 3H) , 3.18 (d, J=11.7 Hz, 2H) , 2.65-2.50 (m, 2H) , 1.07 (d, J=6.3 Hz, 6H) 。

MS : 443 (MH<sup>+</sup>) 。

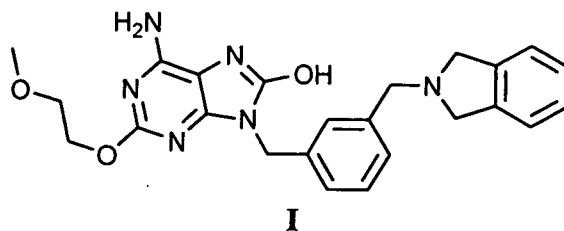
實例 H :



6-氨基-9-〔3-(2,3-二氫-吲哚-1-基甲基)-苄基〕-2-(2-甲氧基-乙氧基)-9H-嘌呤-8-醇

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 9.94 (s, 1H), 7.32-7.15 (m, 4H), 7.01 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 6.93 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.59-6.49 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.23 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.55 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.19 (t,  $J=8.4$  Hz, 2H), 2.85 (t,  $J=8.4$  Hz, 2H)。MS: 447 ( $\text{MH}^+$ )。

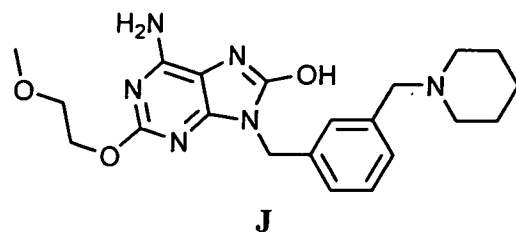
實例 I:



6-氨基-9-〔3-(1,3-二氫-異吲哚-2-基甲基)-苄基〕-2-(2-甲氧基-乙氧基)-9H-嘌呤-8-醇

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 11.31 (br, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.63-7.34 (m, 8H), 6.77 (br, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.60-4.52 (m, 6H), 4.26 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 3.56 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H)。MS: 447 ( $\text{MH}^+$ )。

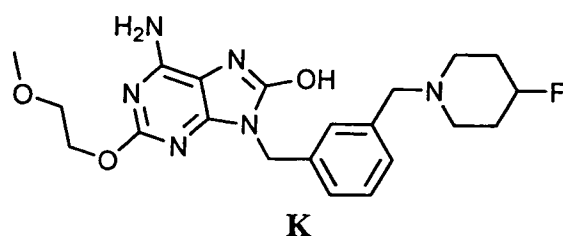
## 實例 J :



6-胺基 -2- ( 2-甲氧基 -乙氧基 ) -9- ( 3-哌啶 -1-基甲基 -苄基 ) -9H-嘌呤 -8-醇

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO )  $\delta$  : 10.67 ( s, 1H ) , 10.08 ( br, 1H ) , 7.51-7.34 ( m, 4H ) , 4.90 ( s, 2H ) , 4.51 ( br, 2H ) , 4.30-4.20 ( m, 4H ) , 3.57 ( t,  $J=4.5$  Hz, 2H ) , 3.25 ( s, 3H ) , 3.30-3.20 ( m, 2H ) , 2.87-2.74 ( m, 2H ) , 1.80-1.25 ( m, 6H ) 。 MS : 413 (  $\text{MH}^+$  ) 。

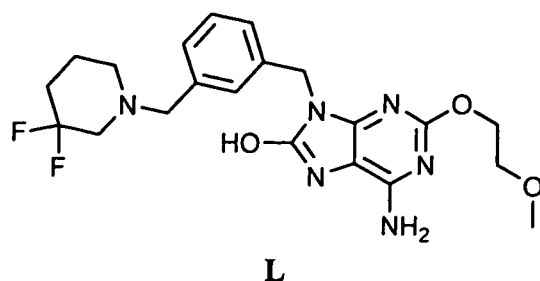
## 實例 K :



6-胺基 -9- [ 3- ( 4-氟 -哌啶 -1-基甲基 ) -苄基 ] -2- ( 2-甲氧基 -乙氧基 ) -9H-嘌呤 -8-醇

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO )  $\delta$  : 10.90 ( s, 1H ) , 10.85 ( br, 1H ) , 7.58-7.34 ( m, 4H ) , 4.91 ( s, 2H ) , 4.30-4.20 ( m, 4H ) , 3.59 ( t,  $J=4.5$  Hz, 2H ) , 3.26 ( s, 3H ) , 3.30-2.90 ( m, 5H ) , 2.25-1.95 ( m, 4H ) 。 MS : 431 (  $\text{MH}^+$  ) 。

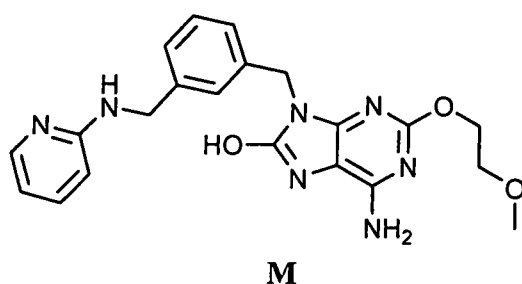
實例 L :



6-氨基-9-〔3-(3,3-二氟-哌啶-1-基甲基)-苄基〕-2-(2-甲氧基-乙氧基)-9H-嘌呤-8-醇

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 11.05 (br, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.53-7.38 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 4.38-4.29 (m, 4H), 3.59 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.20-1.85 (m, 4H)。MS : 449 ( $\text{MH}^+$ )。

實例 M :

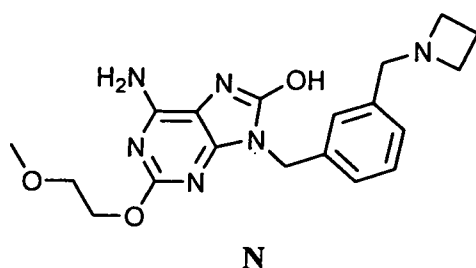


9-〔3-((吡啶-2-基氨基)甲基)苄基〕-6-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-8-醇

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 10.47 (s, 1H), 8.53 (br, 2H), 8.09 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H), 7.90 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H)

) , 6.91 ( t,  $J=7.5$  Hz, 1H ) , 5.42 ( s, 2H ) , 4.84 ( s, 2H ) , 4.25 ( t,  $J=4.5$  Hz, 2H ) , 3.59 ( t,  $J=4.5$  Hz, 2H ) , 3.27 ( s, 3H ) 。 MS : 422 (  $MH^+$  ) 。

實例 N :

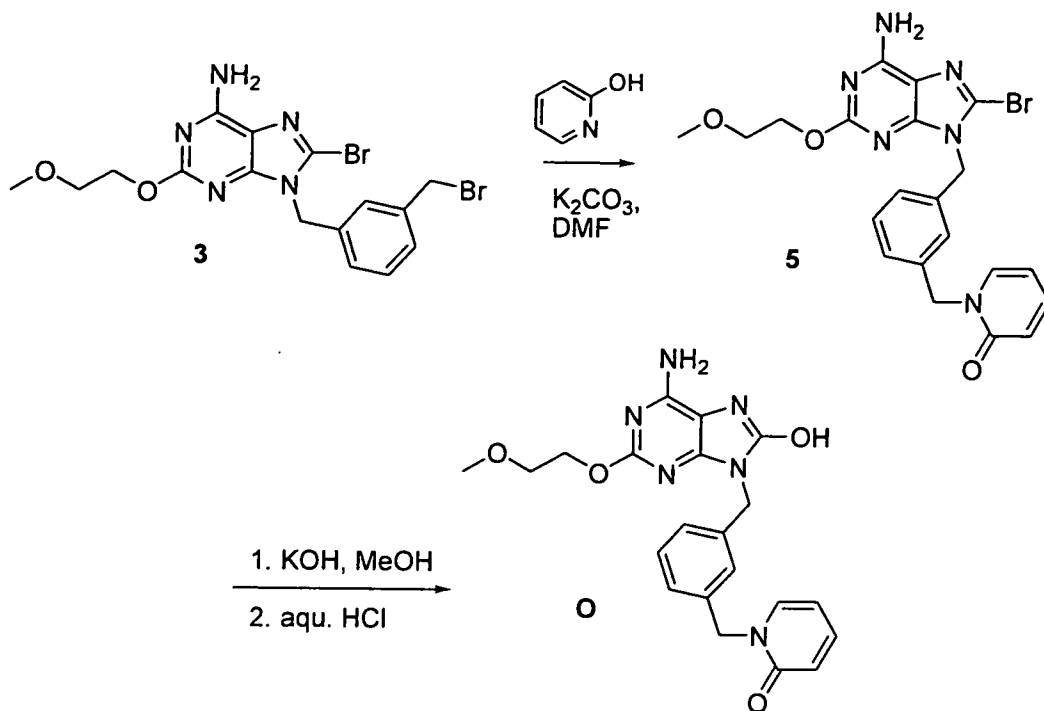


9- ( 3- ( 氮 呔 -1-基 甲 基 ) 苺 基 ) -6-胺 基 -2- ( 2-甲 氧 基 乙 氧 基 ) -9H-嘍 吩 -8-醇

$^1H$  NMR ( DMSO )  $\delta$  : 2.17-2.41 ( m, 2H ) , 3.25 ( s, 3H ) , 3.59 ( t, 3H,  $J= 4.5$  Hz ) , 3.82-4.02 ( m, 4H ) , 4.28 ( d, 2H,  $J=6$  Hz ) , 4.39 ( t, 2H,  $J=4.5$  Hz ) , 4.90 ( s, 2H ) , 7.35-7.44 ( m, 4H ) , 11.32 ( s, 1H ) 。 LCMS :  $m/z$  for  $C_{19}H_{24}N_6O_3^+ +H$  在 進 行 3.5 分 鐘 的 1.61 分 鐘 觀 察 385.2 , 梯 度 5-95%  $CH_3CN$  於  $H_2O$  中 。

實例 O 的 合 成 :

流程圖 2



## 化合物 5

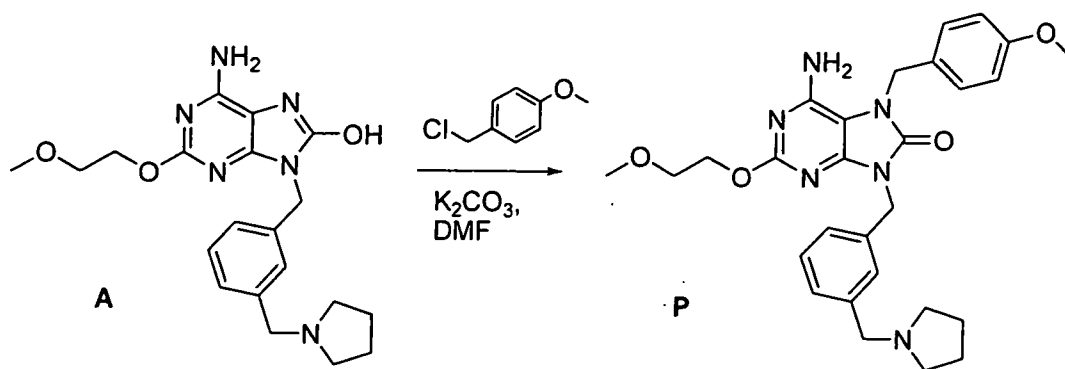
將粗製 8-溴-9-(3-溴甲基-苄基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)-9H-嘌呤-6-基胺 (~70 mg) 溶解於 DMF (2 mL) 中。加入 2-羥基吡啶 (100 mg) 和無水碳酸鉀 (100 mg)，且反應混合物攪拌隔夜。用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋後，溶液用水和鹽水清洗，用  $Na_2SO_4$  乾燥和在真空下蒸發。粗產物 (5) 被轉換成 1-((3-((6-氨基-8-羥基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (實例 O, 41 mg)，使用與用於轉換化合物 4 成實例 A 之步驟的類似步驟。

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$ : 10.54 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=7$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J=7$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.22-7.11 (m, 3H), 6.38 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 6.20 (t,  $J=6.6$  Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.31 (t,

$J=4.5$  Hz, 2H), 3.60 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 3.27 (s, 3H)  
 • MS: 423 ( $MH^+$ ) •

實例 P 的合成：

流程圖 3



#### 實例 P

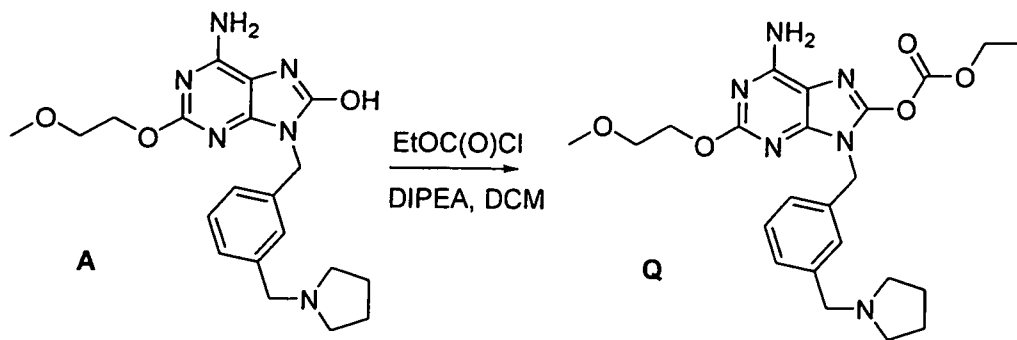
將 6-氨基-2-(2-甲氧基-乙氧基)-9-(3-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-9H-嘌呤-8-醇 (實例 A) (31 mg, 0.078 mmol) 溶解於 DMF (2 mL) 中。加入無水碳酸鉀 (50 mg)，接著氯化對-甲氧基苄基 (13.7  $\mu$ L, 0.101 mmol)。混合物在周遭溫度攪拌隔夜。反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水和鹽水清洗，用  $Na_2SO_4$  乾燥，和在真空下蒸發。藉由製備 HPLC (5-60% 乙腈 / 40mM HCl 水溶液) 純化得到 6-氨基-7-(4-甲氧基-苄基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)-9-(3-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-7,9-二氫-嘌呤-8-酮 (實例 P) (6 mg)，為 HCl 鹽。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 12.54 (br, 1H), 7.85-6.88 (m, 10H), 5.24 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.20 (br, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (br, 2H), 3.58 (br, 2H),

3.36 (s, 3H), 2.85 (br, 2H), 2.25-2.00 (m, 4H)。MS : 519 (MH<sup>+</sup>)。

實例 Q 的合成：

流程圖 4



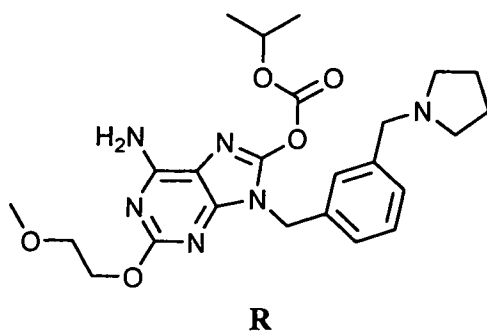
6-氨基-2-(2-甲氧基-乙氧基)-9-(3-吡咯啉-1-基甲基-苄基)-9H-嘌呤-8-醇 (實例 A) (60 mg, 0.15 mmol) 溶解於二氯甲烷 (2 mL)。加入 N,N-二異丙基乙基胺 (0.1 mL)，和將混合物冷卻至 0°C。加入氯甲酸乙酯 (0.04 mL, 0.42 mmol)。攪拌 30 分鐘之後，反應用水驟冷和在真空下濃縮。藉由製備逆相 HPLC (5-45% 乙腈 / 40 mM HCl 水溶液) 純化得到 9-(3-(吡咯啉-1-基甲基)苄基)-6-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-8-基碳酸乙酯 (實例 Q) (24 mg)，為白色玻璃固體，HCl 鹽。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ : 9.99 (br, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.08 (br, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.37 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.29 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.20 (br, 2H), 3.58 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.15-2.85 (m, 4H), 1.92-1.78 (m, 4H), 1.31 (t, J=6.9 Hz, 3H)。MS : 471 (MH<sup>+</sup>)。



使用與用於製備實例 Q 之步驟的類似步驟製備實例 R、S、T、U、和 V，除了，於這些實例的每一者中，氯甲酸乙酯用氯甲酸異丙酯取代。

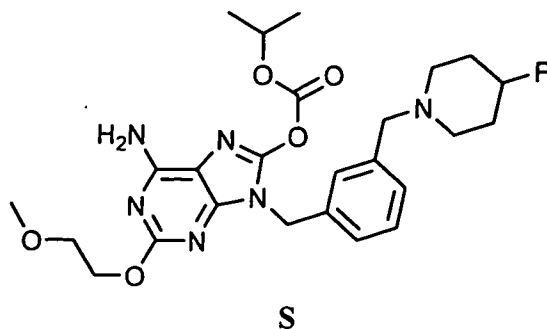
實例 R：



從實例 A 製備 9-(3-(吡咯啉-1-基甲基)苄基)-6-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-8-基碳酸異丙酯。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 10.65 (br, 1H), 7.55-7.37 (m, 4H), 7.10 (br, 2H), 5.11 (sept,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H), 4.89 (s, 2H), 4.33-4.25 (m, 4H), 3.58 (t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.33 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 6H)。MS: 485 ( $\text{MH}^+$ )。

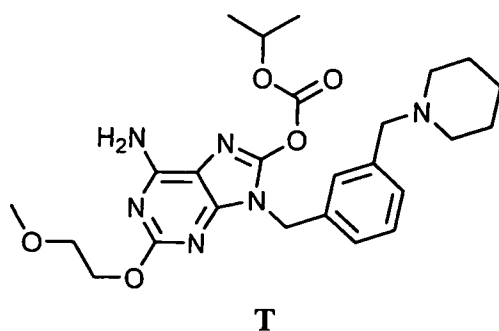
實例 S：



從實例 **K** 製備 9-(3-((4-氟吡啶-1-基)甲基)苄基)-6-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-8-基碳酸異丙酯。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 10.95 (br, 1H), 7.59-7.38 (m, 4H), 7.10 (br, 2H), 5.10 (sept,  $J=6.3$  Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.33-4.23 (m, 4H), 3.58 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 3.36-2.87 (m, 5H), 3.26 (s, 3H), 2.25-1.95 (m, 4H), 1.33 (d,  $J=6.3$  Hz, 6H)。MS: 517 ( $\text{MH}^+$ )。

實例 **T**:

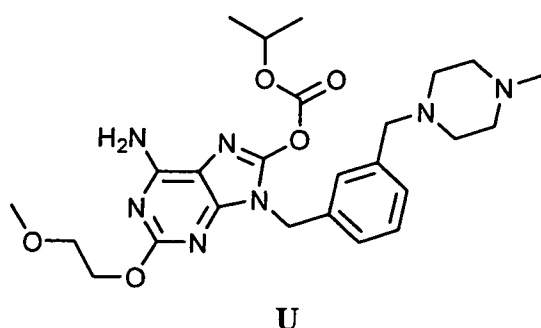


從實例 **J** 製備 9-(3-(吡啶-1-基甲基)苄基)-6-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-8-基碳酸異丙酯。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.43 (d, 6H,  $J=6$  Hz), 1.72-1.97 (m, 6H), 2.95 (t, 4H,  $J=9.3$  Hz), 3.38 (s, 3H), 3.75 (t, 2H,  $J=4.5, 9$  Hz), 4.28 (s, 2H), 4.62 (t, 2H,

$J=4.5, 9 \text{ Hz}$ ),  $5.11 \text{ (s, 2H)}$ ,  $5.21-5.31 \text{ (m, 1H)}$ ,  $7.48 \text{ (d, 2H, } J=4.2 \text{ Hz)}$ ,  $7.56 \text{ (d, 1H, } J=3.6 \text{ Hz)}$ ,  $7.66 \text{ (s, 1H)}$ 。LCMS:  $m/z$  for  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5^+ + \text{H}$  在進行 3.5 分鐘的 2.31 分鐘觀察 499.2, 梯度 5-95%CH<sub>3</sub>CN 在 H<sub>2</sub>O 中。

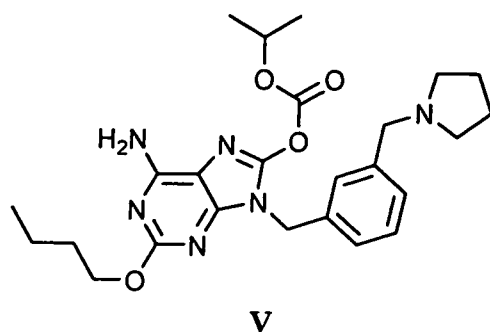
實例 U:



從實例 C 製備 9-((3-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苄基)-6-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-8-基)碳酸異丙酯。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ :  $1.43 \text{ (d, 6H, } J=6 \text{ Hz)}$ ,  $3.0 \text{ (s, 4H)}$ ,  $3.39 \text{ (s, 3H)}$ ,  $3.64 \text{ (s, 2H)}$ ,  $3.77 \text{ (t, 2H, } J=4.5 \text{ Hz)}$ ,  $4.49 \text{ (s, 2H)}$ ,  $4.63 \text{ (t, 2H, } J=4.5 \text{ Hz)}$ ,  $5.11 \text{ (s, 2H)}$ ,  $5.23-5.31 \text{ (m, 1H)}$ ,  $7.46-7.62 \text{ (m, 3H)}$ ,  $7.72 \text{ (s, 1H)}$ 。LCMS:  $m/z$  for  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5^+ + \text{H}$  在進行 3.5 分鐘的 2.09 分鐘觀察 514.2, 梯度 5-95%CH<sub>3</sub>CN 在 H<sub>2</sub>O 中。

實例 V:

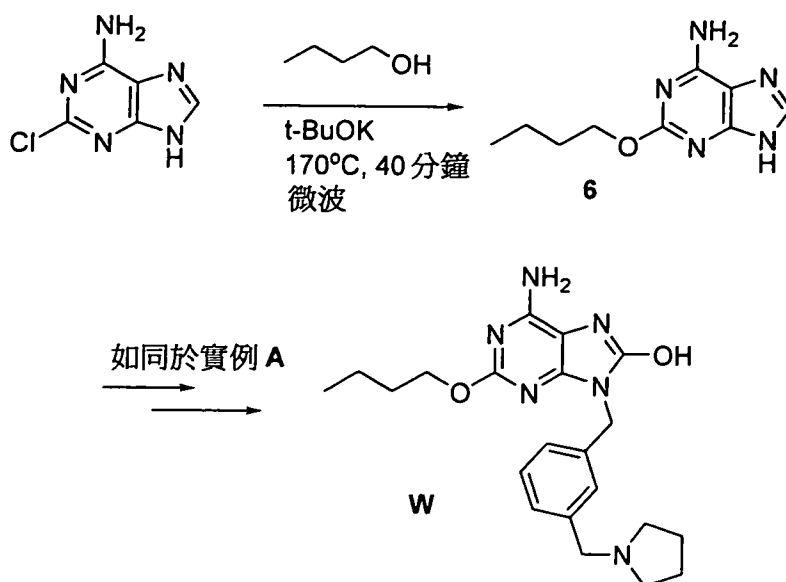


從實例 W 製備 9- ( 3- ( 吡咯啉 -1-基甲基 ) 苄基 ) -6-胺基 -2-丁氧基 -9H-嘌呤 -8-基碳酸異丙酯。

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO )  $\delta$  : 0.89 ( t, 3H,  $J=7.2$  Hz ) , 3.17 ( d, 6H ) , 1.29-4.2 ( m, 2H ) , 1.62 ( q, 2H,  $J=7.5$  ) , 1.79-2.02 ( m, 4H ) , 2.91-3.08 ( m, 2H ) , 3.21-3.36 ( m, 2H ) , 4.17 ( t, 2H,  $J=6.6$  ) , 4.29 ( d, 2H,  $J=6$  ) , 4.89 ( s, 2H ) , 5.06-5.15 ( m, 1H ) , 7.38-7.57 ( m, 4H ) , 10.95 ( s, 1H ) 。  
 LCMS :  $m/z$  for  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4$   $^+$  + H 在進行 3.5 分鐘的 2.64 分鐘觀察 483.2 , 梯度 5-95%  $\text{CH}_3\text{CN}$  在  $\text{H}_2\text{O}$  中。

實例 W 的合成 :

流程圖 5



## 化合物 6

將 2-氯腺嘌呤 (1.53 g, 9.03 mmol) 分配置於 3 個微波藥水瓶 (10-20 mL) 中，每一者包括 1-丁醇 (10 mL) 和 t-BuOK (5 mL, 1M in THF)。每一藥水瓶受熱至 170°C 持續 40 分鐘。組合 3 個反應混合物，溶劑經由旋轉蒸發器予以移除，且產物在快閃管柱使用 10% 甲醇的乙酸乙酯沖提純化。蒸發溶劑得到 1.33 g (70%) 的 2-丁氧基-9H-嘌呤-6-胺 (6)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ : 0.919 (t, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 6.00 (s, 2H), 7.44 (s, 1H)。LCMS: *m/z* for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sup>+</sup> +H 在進行 3.5 分鐘的 1.34 分鐘觀察 208.1，梯度 5-95% CH<sub>3</sub>CN 在 H<sub>2</sub>O 中。

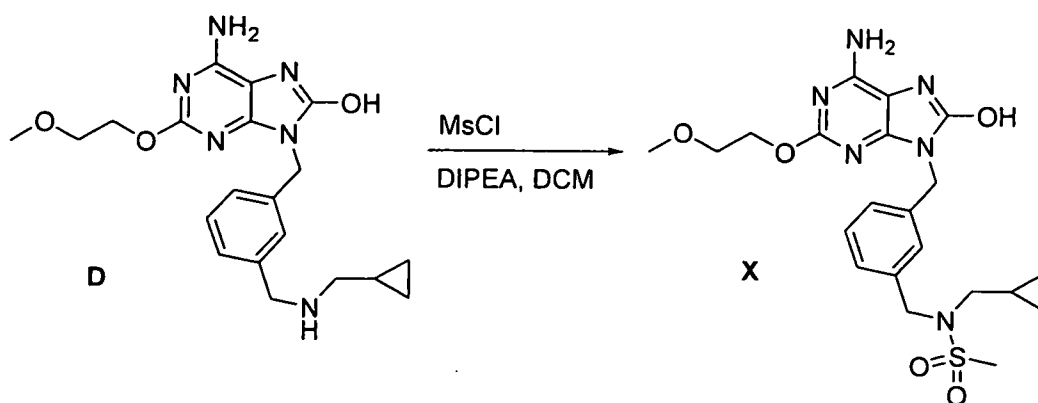
使用與用於製備實例 A 之步驟的類似步驟從化合物 6 製備實例 W。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ : 0.89 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.29-1.42

( m, 2H ) , 1.60 ( q, 2H,  $J=7.2$  ) , 1.77-2.04 ( m, 4H ) , 2.97-3.10 ( m, 2H ) , 3.26-3.37 ( m, 2H ) , 4.12 ( t, 2H,  $J=7$  ) , 4.30 ( d, 2H,  $J=6$  ) , 4.89 ( s, 2H ) , 7.30-7.50 ( m, 4H ) , 10.26 ( s, 1H ) 。 LCMS :  $m/z$  for  $C_{21}H_{28}N_6O_2^+ + H$  在進行 3.5 分鐘的 2.50 分鐘觀察 397.2 , 梯度 5-95%CH<sub>3</sub>CN 在 H<sub>2</sub>O 中 。

實例 X 的合成 :

流程圖 6



實例 X

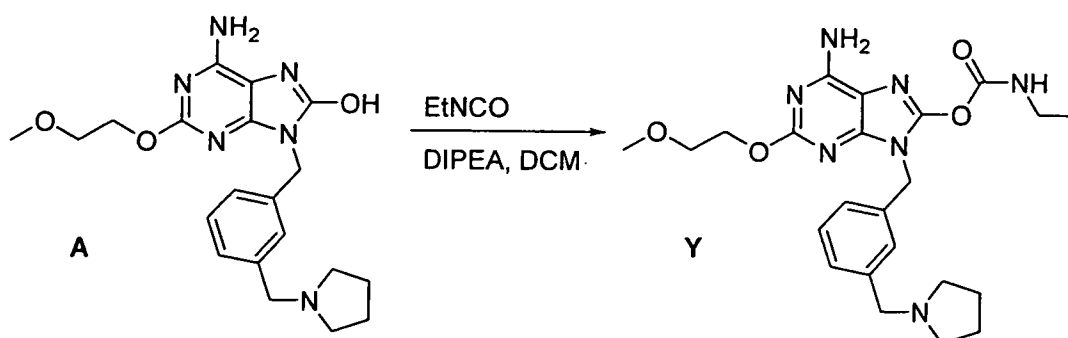
實例 D ( 40 mg, 0.100 mmol ) 溶解於二氯甲烷 ( 2 mL ) 且冷卻 0°C 。相繼加入二異丙基乙基胺 ( 0.1 mL ) 和甲磺醯氯 ( 0.012 mL, 0.154 mmol ) 。在 0°C 攪拌 1 小時之後，反應混合物用水驟冷 ( 1 mL ) ，和蒸發至乾。藉由逆相製備 HPLC ( 5-60% 乙腈 / 40 mM HCl 水溶液 ) 純化得到實例 X ( 23 mg ) 。

<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO )  $\delta$  : 9.96 ( s, 1H ) , 7.34-7.18 ( m, 4H ) , 6.45 ( br, 2H ) , 4.85 ( s, 2H ) , 4.37 ( s, 2H ) , 4.24 ( t,

$J=4.5$  Hz, 2H), 3.57 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.91 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H), 0.88-0.78 (m, 1H), 0.35-0.29 (m, 2H), 0.04-0.00 (m, 2H)。MS: 477 ( $MH^+$ )。

實例 Y 的合成：

流程圖 7



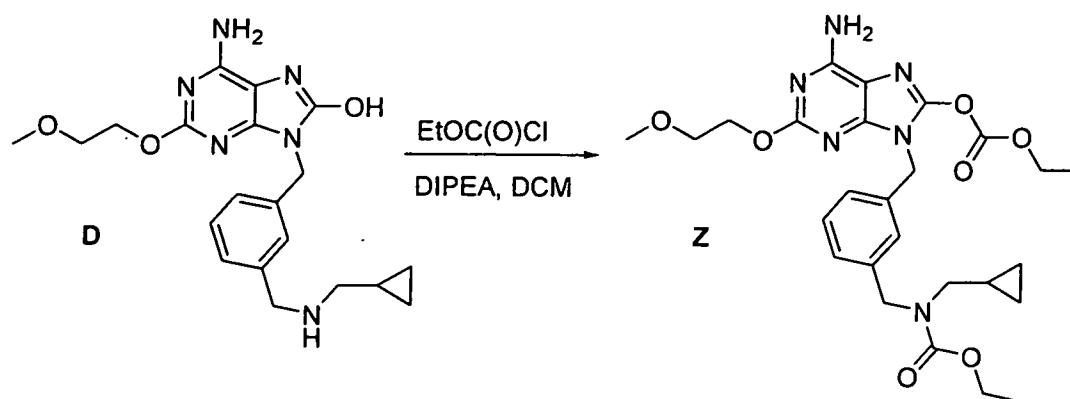
實例 Y

將實例 A (30 mg, 0.075 mmol) 溶解於二氯甲烷 (2 mL)。相繼加入二異丙基乙基胺 (0.1 mL) 和異氰酸乙酯 (0.05 mL)。在周遭溫度攪拌隔夜之後，反應混合物在真空下蒸發至乾。藉由逆相製備 HPLC (5-60% 乙腈 / 40 mM HCl 水溶液) 純化得到實例 Y (23 mg)，為白色固體，為 HCl 鹽。

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$ : 10.96 (br, 1H), 8.87 (t,  $J=5.7$  Hz, 1H), 7.57-7.36 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 4.32-4.25 (m, 4H), 3.58 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.36-3.25 (m, 4H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.13 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。MS: 470 ( $MH^+$ )。

實例 Z 的合成：

流程圖 8



實例 Z

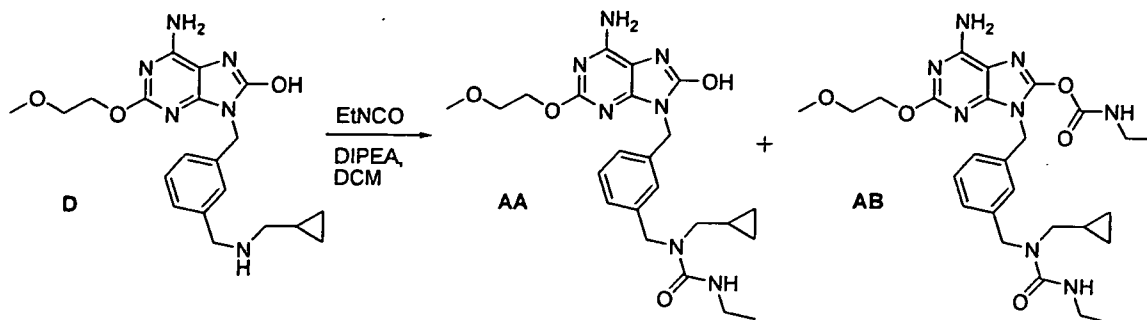
將實例 **D** (40 mg, 0.10 mmol) 溶解於二氯甲烷 (2 mL)。加入  $N,N$ -二異丙基乙基胺 (0.1 mL)，且冷卻混合物至  $0^\circ\text{C}$ 。加入氯甲酸乙酯 (0.021 mL, 0.22 mmol)。攪拌 30 分鐘之後，反應用水驟冷且在真空下濃縮。藉由製備逆相 HPLC (5-60% 乙腈/40 mM HCl 水溶液) 純化得到實例 **Z** (17 mg)，為白色固體。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 7.32-7.11 (m, 4H), 7.06 (br, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.36 (q,  $J=7.5$  Hz, 2H), 4.28 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 4.02 (br, 2H), 3.58 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.06-2.97 (m, 2H), 1.30 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H), 1.22-1.02 (m, 3H), 0.93-0.81 (m, 1H), 0.38-0.29 (m, 2H), 0.12-0.05 (m, 2H)。MS: 543 ( $\text{MH}^+$ )

實例 **AA** 和實例 **AB** 的合成：



流程圖 9



## 實例 AA 和 AB

將實例 **D** (40 mg, 0.10 mmol) 溶解於二氯甲烷 (2 mL)。相繼加入  $N,N$ -二異丙基乙基胺 (0.1 mL) 和異氰酸乙酯 (0.05 mL)。在周遭溫度攪拌 30 分鐘之後，反應混合物在真空下蒸發至乾。藉由逆相製備 HPLC (5-60% 乙腈 / 40 mM HCl 水溶液) 純化得到實例 **AA** (4 mg) 和實例 **AB** (6.5 mg)，皆為白色固體。

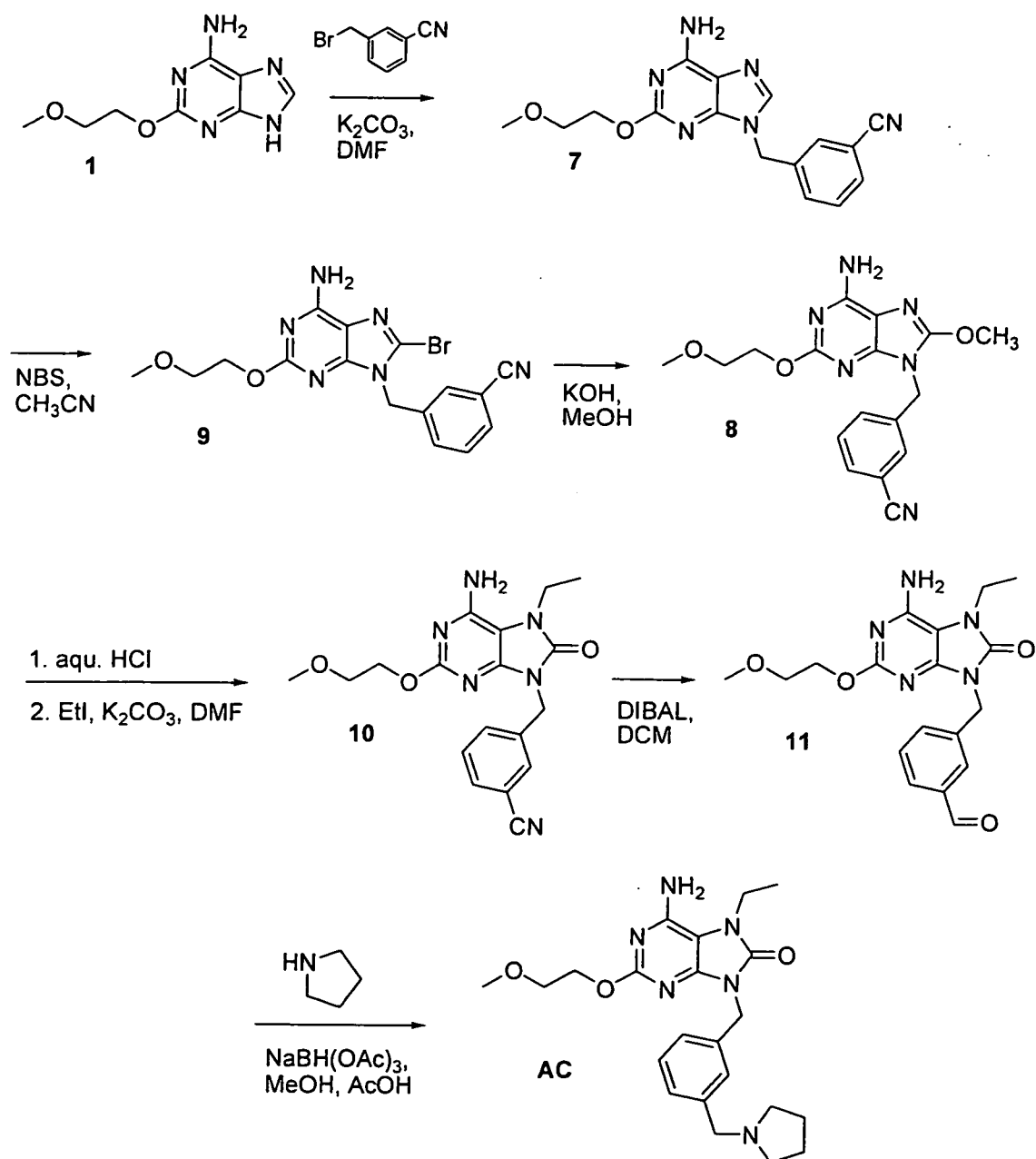
實例 **AA**:  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 9.93 (s, 1H), 7.30-7.09 (m, 4H), 6.44 (br, 2H), 6.30 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.24 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 3.57 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.10-2.94 (m, 4H), 0.96 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H), 0.93-0.81 (m, 1H), 0.34-0.25 (m, 2H), 0.08-0.01 (m, 2H)。MS: 470 ( $\text{MH}^+$ )。

實例 **AB**:  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 8.88 (m, 1H), 7.30-7.05 (m, 4H), 6.29 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 3.59 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.08-2.94 (m, 4H), 1.13 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H), 0.95 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H), 0.90-0.80 (m,

1H), 0.34-0.25 (m, 2H), 0.08-0.01 (m, 2H) • MS :  
541 (MH<sup>+</sup>) •

### AC 的合成

#### 流程圖 10



#### 化合物 7

2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-6-胺 (1) (1.28 g,

6.12 mmol) 、 $\delta$ -溴-間-甲苯腈 ( 1.37 g, 7.0 mmol) 和碳酸鉀 ( 0.97 g, 7.0 mmol) 在 DMF ( 10 mL) 中混合，且在周遭溫度攪拌 4 小時。混合物用乙酸乙酯 ( 200 mL) 稀釋，用水和鹽水清洗，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，和在真空下蒸發。殘留物從乙酸乙酯結晶，得到 3- ( ( 6-胺基-2- ( 2-甲氧基乙氧基 ) -9H-嘌呤-9-基 ) 甲基 ) 苄腈 ( 7) ( 1.0 g ) ，為白色固體。

### 化合物 9

將 3- ( ( 6-胺基-2- ( 2-甲氧基乙氧基 ) -9H-嘌呤-9-基 ) 甲基 ) 苄腈 ( 7) ( 1.0 g ) 懸浮於乙腈中。以數小份方式加入 N-溴琥珀醯胺 ( 1.0 g ) ，歷經 10 分鐘。攪拌 1 小時之後，混合物用乙酸乙酯稀釋，用 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和鹽水清洗，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥和在真空下蒸發至乾。將粗製 3- ( ( 6-胺基-8-溴-2- ( 2-甲氧基乙氧基 ) -9H-嘌呤-9-基 ) 甲基 ) 苄腈 ( 8) 溶解於甲醇 ( 50 mL) ，且加入 50%  $\text{KOH}$  水溶液 ( 1 mL) 。混合物在回流下受熱 3 小時，且之後在真空下濃縮。產物用乙酸乙酯萃取，經結合的有機層用水和鹽水清洗，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，和在真空下蒸發。藉由快閃層析術在矽膠上 ( 沖提液：0-10%  $\text{MeOH}$  在乙酸乙酯中) 純化得到 3- ( ( 6-胺基-8-甲氧基-2- ( 2-甲氧基乙氧基 ) -9H-嘌呤-9-基 ) 甲基 ) 苄腈 ( 9) ( 0.45 g ) ，為粉紅色固體。

## 化合物 10

將 3- ( ( 6-胺基 -8-甲氧基 -2- ( 2-甲氧基乙氧基 ) -9H-噁唞 -9-基 ) 甲基 ) 苜腓 ( 9 ) ( 50 mg ) 溶解於乙腈 ( 2 mL ) 中。加入 6N HCl 水溶液 ( 2 mL ) ，和混合物在周遭溫度攪拌隔夜。蒸發至乾之後，將殘留物溶解於 DMF ( 1 mL ) 中。加入碳酸鉀 ( 100 mg ) 和碘化乙烷 ( 0.02 mL ) ，和混合物在周遭溫度攪拌 5 小時。用水 ( 20 mL ) 稀釋之後，產物用二氯甲烷萃取。經結合的有機層用水和鹽水清洗，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，和在真空下蒸發。藉由快閃層析術在矽膠上 ( 沖提液：0-10% MeOH 在乙酸乙酯中 ) 純化得到 3- ( ( 6-胺基 -7-乙基 -2- ( 2-甲氧基乙氧基 ) -8-酮基 -7,8-二氫噁唞 -9-基 ) 甲基 ) 苜腓 ( 10 ) ( 35 mg ) ，為無色玻璃。

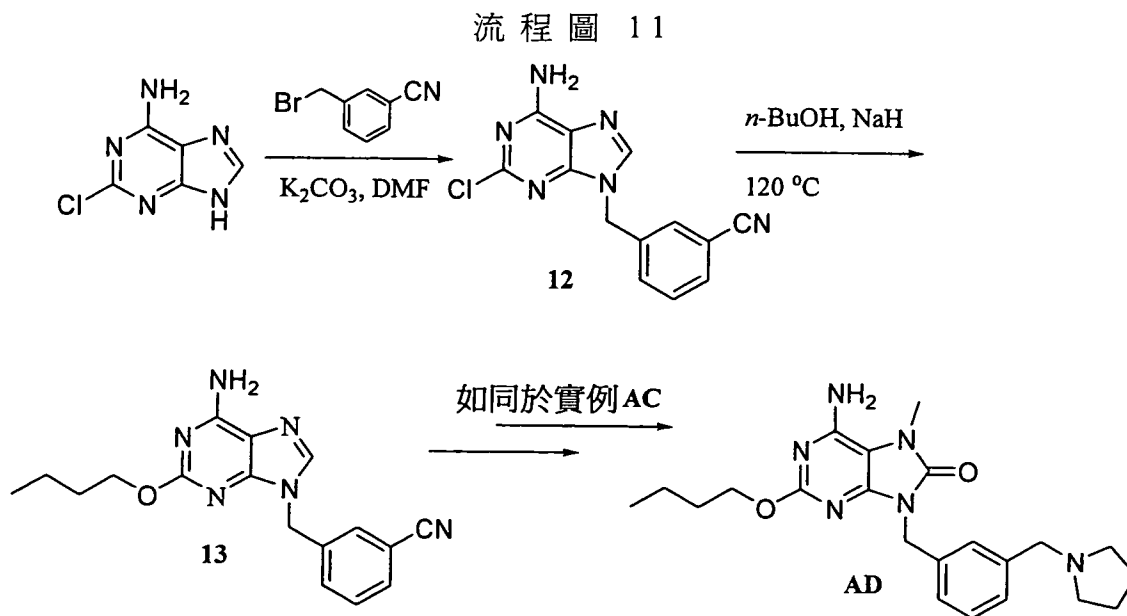
## 實例 AC

3- ( ( 6-胺基 -7-乙基 -2- ( 2-甲氧基乙氧基 ) -8-酮基 -7,8-二氫噁唞 -9-基 ) 甲基 ) 苜腓 ( 35 mg ) 溶解於二氯甲烷 ( 2 mL ) 中，且冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。加入 1M DIBAL 溶液於甲苯中 ( 0.5 mL )。攪拌 1 小時之後，反應用水驟冷，和加入 Rochelle 鹽的飽和溶液。激烈攪拌 30 分鐘之後，混合物用二氯甲烷萃取。經結合的有機層用水和鹽水清洗，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，和在真空下蒸發。粗產物 ( 11 ) 溶解於甲醇 ( 1 mL ) 和乙酸 ( 0.5 mL ) 中。加入吡咯啉 ( 0.1 mL ) 之後，加入三乙酸氫化硼鈉 ( 100 mg )。混合物在周遭溫度

攪拌 1 小時，且之後蒸發至乾。殘留物溶解於 HCl/乙腈水溶液和藉由製備逆相 HPLC (5-60% 乙腈 / 40 mM HCl 水溶液) 予以純化，得到實例 AC (9 mg)，為 HCl 鹽，為無色玻璃。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 10.66 (br, 1H), 7.54-7.29 (m, 4H), 6.74 (br, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.31-4.25 (m, 4H), 3.97 (m, 2H, under the water peak), 3.58 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.12 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H)。MS: 427 ( $\text{MH}^+$ )。

實例 AD 的合成：



#### 化合物 12

將  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.4 g, 10.18 mmol)、2-溴甲苄腈 (2 g, 10.18 mmol) 加到 2-氨基腺嘌呤 (1.7 g, 10.18 mmol) 在 DMF (10 mL) 的懸浮液中。反應在  $80^\circ\text{C}$  起化學作用。反

應完成之後，反應混合物用水稀釋，和之後收集沈澱物。固體用水清洗，之後醚酯清洗。產物（12）在高真空下乾燥。MS：285（MH<sup>+</sup>）。

### 化合物 13

在室溫，將 NaH（60%，840 mg，21 mmol）加到 *n*-BuOH（10 ml）中。反應混合物在周遭溫度攪拌 5 分鐘。之後，加入化合物 12（2.4 g，8.4 mmol）。混合物在 120°C 反應約半小時。之後，反應混合物被冷卻，用飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液清洗，和用 DCM 萃取。有機層用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥和過濾。濾液被濃縮，且殘留物（13）藉由矽膠管柱使用 DCM/MeOH 作為溶劑予以純化。<sup>1</sup>H NMR（*d*<sub>6</sub>-DMSO）δ：0.90（t，3H），1.33-1.41（m，2H），1.58-1.67（m，2H），4.19（t，2H），5.32（s，2H），7.22（s，2H），7.52-7.84（m，4H），8.06（s，1H）；323（MH<sup>+</sup>）。

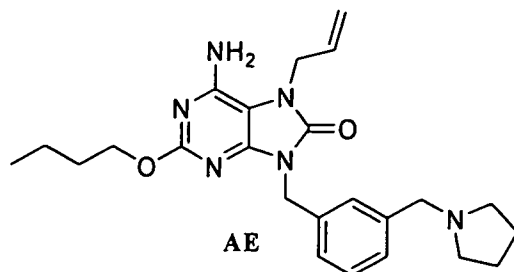
使用與用於製備實例 AC 之步驟的類似步驟從化合物 13 製備實例 AD，除了化合物 10 用化合物 13 取代。

<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD）δ：0.99（t，3H），1.46-1.54（m，2H），1.76-1.1.83（m，2H），2.01-2.11（m，2H），2.15-2.17（m，2H），3.16-3.18（m，2H），3.45-3.47（m，2H），3.61（s，3H），4.36（s，2H），4.54（t，2H），5.14（s，2H），7.48-7.60（m，4H）；MS：411（MH<sup>+</sup>）。

使用與用於製備實例 AD 之步驟的類似步驟製備實例 AE、AF、AG 和 AH，除了在 7-N 烷基化作用步驟期間使

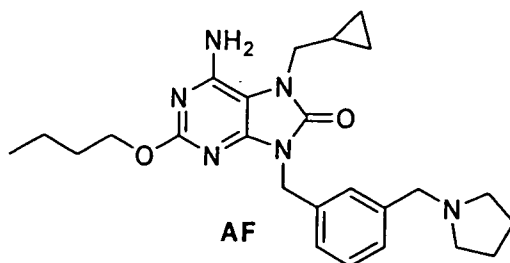
用適當的碘化物，製備相對應的化合物。

實例 AE



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.99 (t, 3H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 2H), 2.02-2.07 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.08-5.26 (m, 4H), 5.98-6.07 (m, 1H), 7.44-7.63 (m, 4H); MS: 437 ( $\text{MH}^+$ ).

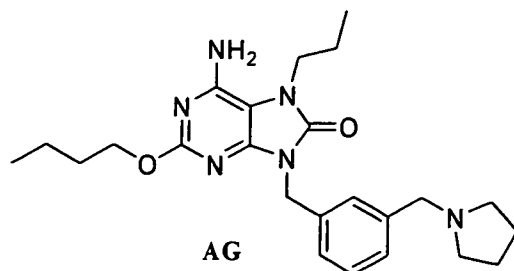
實例 AF



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.41-0.42 (m, 2H), 0.53-0.56 (m, 2H), 0.99 (t, 3H), 1.53-1.57 (m, 1H), 1.47-1.55 (m, 2H), 1.78-1.84 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 2.14-2.17 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.16 (s, 2H)

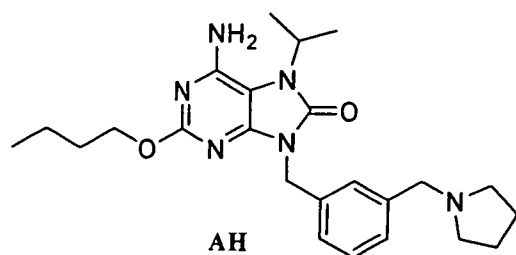
) , 7.50-7.61 ( m, 4H ) ; MS : 451 ( MH<sup>+</sup> ) 。

### 實例 AG



<sup>1</sup>H ( CD<sub>3</sub>OD ) δ : 0.90-1.01 ( m, 6H ) , 1.46-1.54 ( m, 2H ) , 1.69-1.84 ( m, 4H ) , 2.00-2.04 ( m, 2H ) , 2.15-2.17 ( m, 2H ) , 3.16-3.19 ( m, 2H ) , 3.44-3.47 ( m, 2H ) , 4.04 ( m, 2H ) , 4.37 ( s, 2H ) , 4.56 ( t, 2H ) , 5.16 ( s, 2H ) , 7.46-7.61 ( m, 2H ) ; MS : 439 ( MH<sup>+</sup> ) 。

### 實例 AH

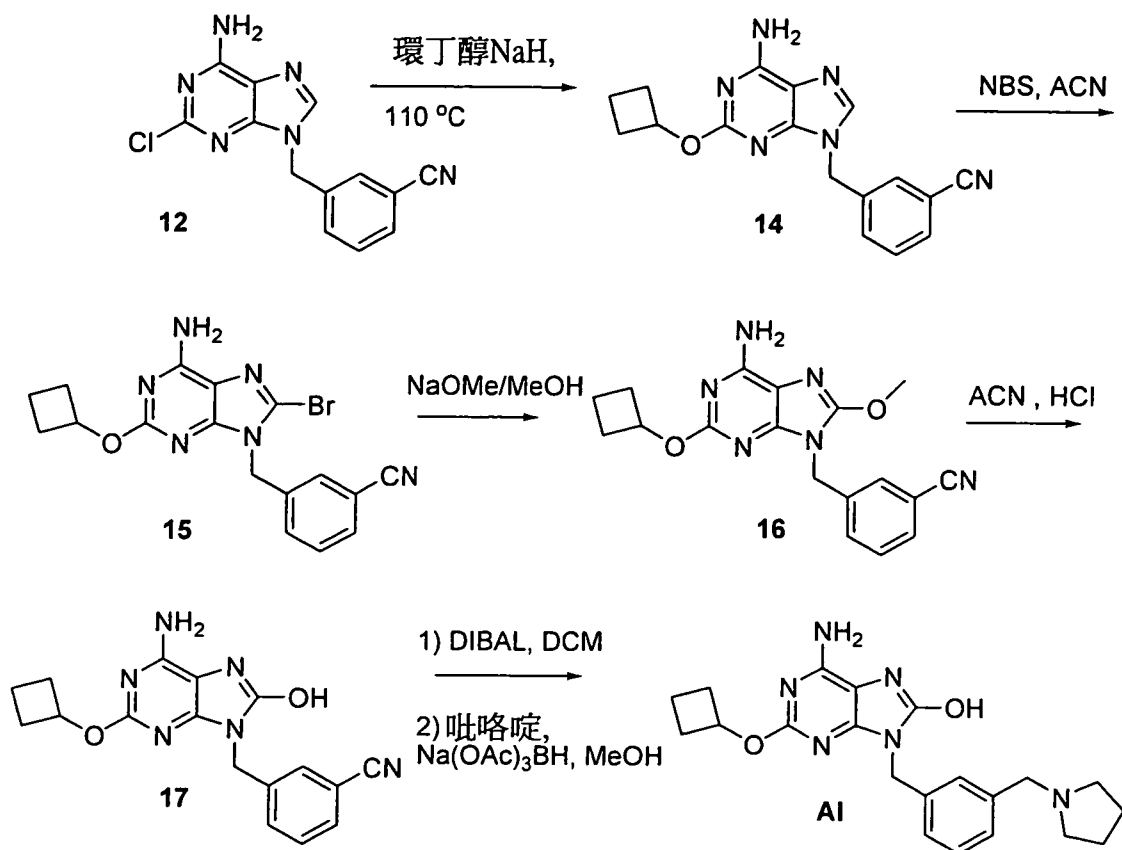


<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) δ : 0.99 ( t, 3H ) , 1.46-1.54 ( m, 2H ) , 1.59 ( d, 6H ) , 1.77-1.82 ( m, 2H ) , 2.00-2.04 ( m, 2H ) , 2.15-2.18 ( m, 2H ) , 3.16-3.20 ( m, 2H ) , 3.45-3.49 ( m, 2H ) , 4.38 ( s, 2H ) , 4.55 ( t, 3H ) , 5.11 ( s, 2H ) , 7.48-7.60 ( m, 4H ) ; MS : 439 ( MH<sup>+</sup> ) 。



## 實例 AI 的合成

流程圖 12



使用與用於製備化合物 13 之步驟的類似步驟製備化合物 14，除了使用環丁醇取代 *n*-BuOH。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.61-1.95 (m, 2H), 2.14-2.44 (m, 4H), 5.13-5.18 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 7.44-7.64 (m, 5H); MS: 321 (MH<sup>+</sup>)。

使用流程圖 12 所示之步驟和用於製備實例 AC 之步驟的類似步驟製備實例 AI。中間體和實例 AC 的光譜數據顯示於下面。

## 化合物 15

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.88 (m, 2H), 2.11-2.45 (m,

4H) , 5.14-5.16 ( m, 1H ) , 5.30 ( s, 2H ) , 6.23 ( s, 2H ) ,  
7.44-7.65 ( m, 4H ) ; MS : 399 ( MH<sup>+</sup> ) 。

#### 化合物 16

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 1.52-1.77 ( m, 2H ) , 1.96-2.17 ( m,  
2H ) , 2.29-2.38 ( m, 2H ) , 4.02 ( s, 3H ) , 5.01-5.08 ( m,  
3H ) , 5.91 ( s, 2H ) , 7.32-7.56 ( m, 4H ) ; MS : 351 ( MH<sup>+</sup> ) 。

#### 化合物 17

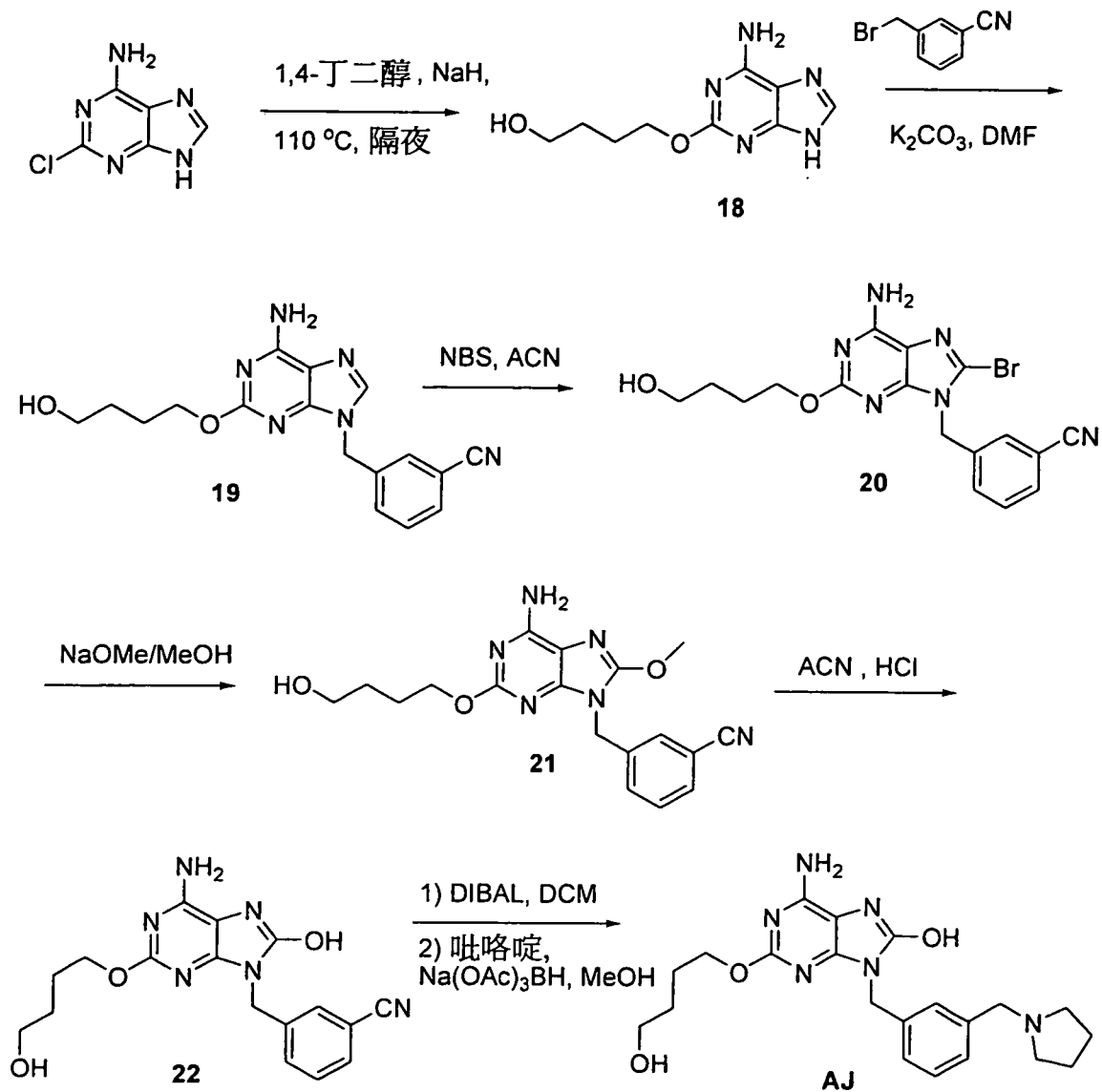
<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 1.68-1.88 ( m, 2H ) , 3.20-3.37 ( m,  
4H ) , 5.00-5.02 ( m, 2H ) , 5.19-5.20 ( m, 1H ) , 7.45-7.68  
( m, 4H ) ; MS : 337 ( MH<sup>+</sup> ) 。

#### 實例 AI

<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) δ : 1.73-2.28 ( m, 8H ) , 2.44-2.48 ( m,  
2H ) , 3.15-3.20 ( m, 2H ) , 4.44-4.48 ( m, 2H ) , 4.37 ( s,  
2H ) , 5.10 ( s, 2H ) , 5.25-5.34 ( m, 1H ) , 7.49-7.59 ( m,  
4H ) ; MS : 395 ( MH<sup>+</sup> ) 。

#### 實例 AJ 的合成

流程圖 13



使用流程圖 13 所示之步驟和用於製備實例 AC 之步驟的類似步驟製備實例 AJ。中間體和實例 AJ 的光譜數據顯示於下面。

#### 化合物 18

$^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$ : 1.47-1.56 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 12.55 (bs, 1H); MS: 224 ( $MH^+$ ).

## 化合物 19

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 1.65-1.74 ( m, 2H ) , 1.81-1.87 ( m, 2H ) , 3.69 ( t, 2H ) , 5.27 ( s, 2H ) , 6.52 ( s, 2H ) , 7.39-7.68 ( m, 5H ) ; MS : 339 (  $\text{MH}^+$  ) 。

## 化合物 20

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 1.70-1.76 ( m, 2H ) , 1.82-1.87 ( m, 2H ) , 3.69 ( t, 2H ) , 4.32 ( t, 2H ) , 5.28 ( s, 2H ) , 6.57 ( s, 2H ) , 7.39-7.63 ( m, 4H ) ; MS : 419 (  $\text{MH}^+$  ) 。

## 化合物 21

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 1.70-1.74 ( m, 2H ) , 1.81-1.87 ( m, 2H ) , 3.69 ( t, 2H ) , 4.07 ( s, 3H ) , 4.29 ( t, 2H ) , 5.08 ( s, 2H ) , 5.81 ( s, 2H ) , 7.37-7.61 ( m, 4H ) ; MS : 369 (  $\text{MH}^+$  ) 。

## 化合物 22

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )  $\delta$  : 1.69-1.70 ( m, 2H ) , 1.87-1.91 ( m, 2H ) , 3.63 ( t, 2H ) , 4.56 ( t, 2H ) , 5.11 ( s, 2H ) , 7.56-7.82 ( 4H ) ; MS : 355 (  $\text{MH}^+$  ) 。

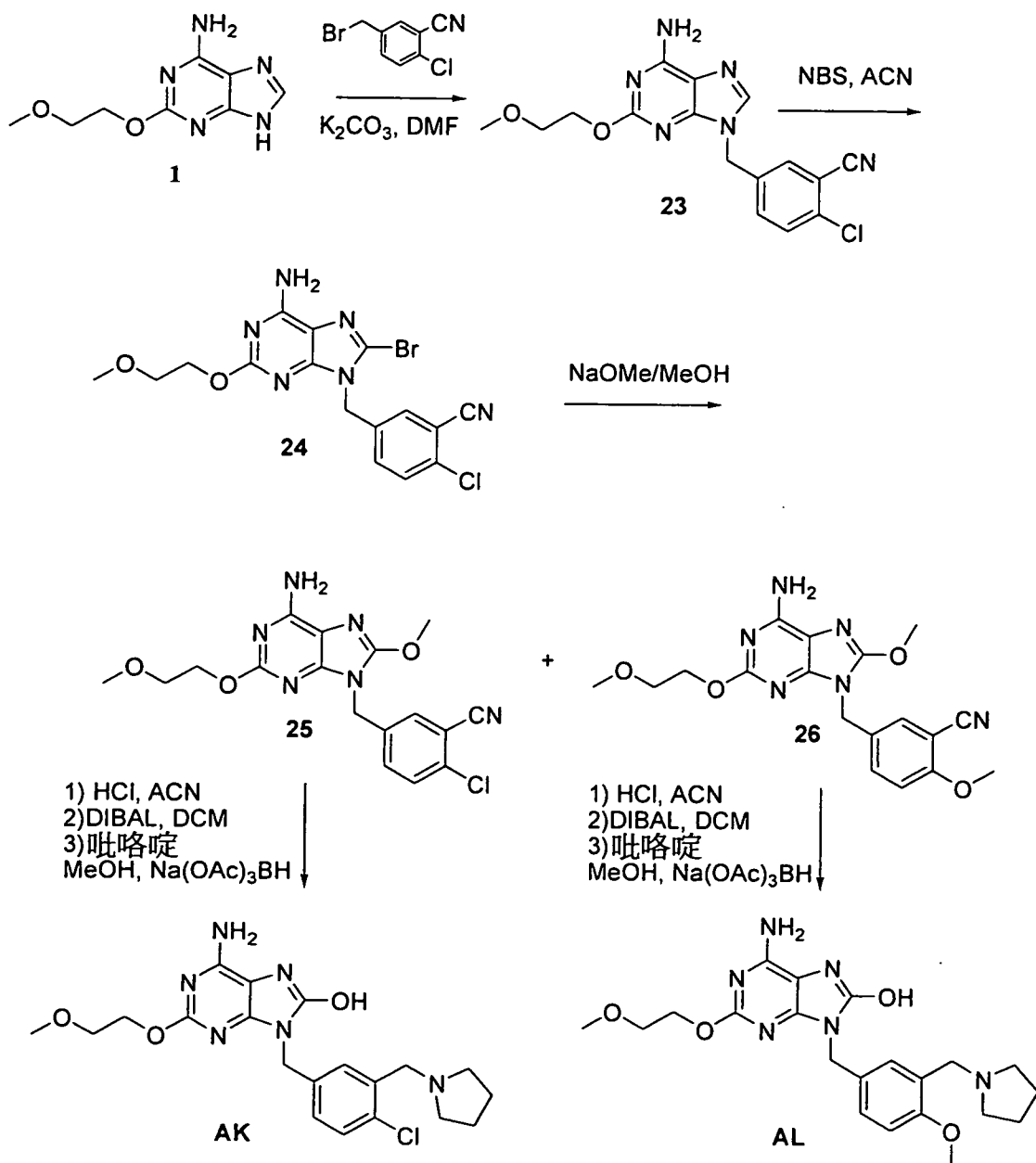
## 實例 AJ

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )  $\delta$  : 1.66-1.72 ( m, 2H ) , 1.87-1.93

( m, 2H ) , 2.01-2.04 ( m, 2H ) , 2.15-2.18 ( m, 2H ) ,  
 3.15-3.19 ( m, 2H ) , 3.45-3.49 ( m, 2H ) , 3.62 ( t, 2H ) ,  
 4.38 ( t, 2H ) , 4.58 ( t, 2H ) , 5.12 ( s, 2H ) , 7.47-7.61 ( m, 4H ) ; MS : 413 ( MH<sup>+</sup> ) 。

### 實例 AK 和實例 AL 的合成

流程圖 14



使用流程圖 14 所示之步驟和用於製備實例 AC 之步

驟的類似步驟製備實例 AK 和實例 AL。中間體和實例 AJ 的光譜數據顯示於下面。用於第一步驟的溴化物 (23) 係藉由在室溫或 40°C 時用 NBS 的乙腈溶液處理相對應的苯甲基化合物而得到。中間體和實例 AK 和實例 AL 的光譜例示於下面。

#### 化合物 23

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.43 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.47-7.65 (m, 4H); MS: 359 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物 24

$^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 3.40 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.84 (s, 1H); MS: 437 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物 25

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.41 (s, 3H), 3.74 (t, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.44 (t, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.42-7.61 (m, 3H); MS: 389 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物 26

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.41 (s, 3H), 3.72-3.76 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 2H), 5.00

( s, 2H ) , 5.48 ( s, 2H ) , 7.45-7.62 ( m, 3H ) ; MS : 385 ( MH<sup>+</sup> ) 。

#### 實例 AK

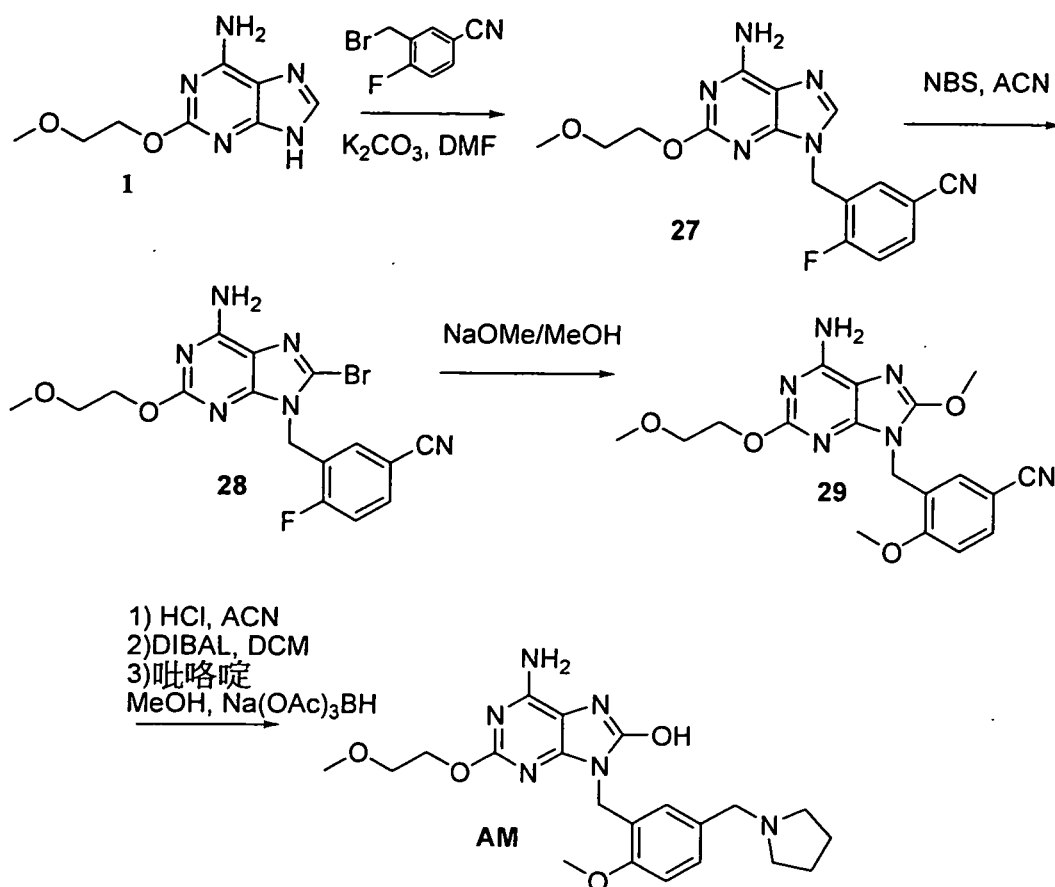
<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) δ : 2.02-2.06 ( m, 2H ) , 2.20-2.23 ( m, 2H ) , 3.10-3.16 ( m, 2H ) , 3.40 ( s, 3H ) , 3.54-3.58 ( m, 2H ) , 3.76 ( t, 2H ) , 4.63 ( t, 2H ) , 5.10 ( s, 2H ) , 7.52-7.59 ( m, 2H ) , 7.74 ( s, 1H ) ; MS : 433 ( MH<sup>+</sup> ) 。

#### 實例 AL

<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) δ : 2.01-2.03 ( m, 2H ) , 2.15-2.19 ( m, 2H ) , 3.18-3.23 ( m, 2H ) , 3.41 ( s, 3H ) , 4.44-3.49 ( m, 2H ) , 3.77 ( t, 2H ) , 3.93 ( s, 3H ) , 4.36 ( s, 2H ) , 4.66 ( t, 2H ) , 5.03 ( s, 2H ) , 7.11 ( d, 1H ) , 7.52-7.58 ( m, 2H ) ; MS : 429 ( MH<sup>+</sup> ) 。

#### 實例 AM 的合成

流程圖 15



使用流程圖 15 所示之步驟和用於製備實例 AC 之步驟的類似步驟製備實例 AM。中間體和實例 AM 的光譜數據顯示於下面。

#### 化合物 27

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 3.39 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.78-7.87 (m, 2H), 8.01 (s, 1H); MS: 343 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物 28

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 3.39 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.44



( t, 2H ) , 5.44 ( s, 2H ) , 7.37 ( t, 1H ) , 7.67-7.79 ( m, 2H ) ; MS : 421 ( MH<sup>+</sup> ) 。

#### 化合物 29

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 3.40 ( s, 3H ) , 3.73 ( t, 2H ) , 3.92 ( s, 3H ) , 4.11 ( s, 3H ) , 4.46 ( t, 2H ) , 5.12 ( s, 2H ) , 6.94 ( d, 1H ) , 7.14 ( s, 1H ) , 7.60 ( dd, 1H ) ; MS : 385 ( MH<sup>+</sup> ) 。

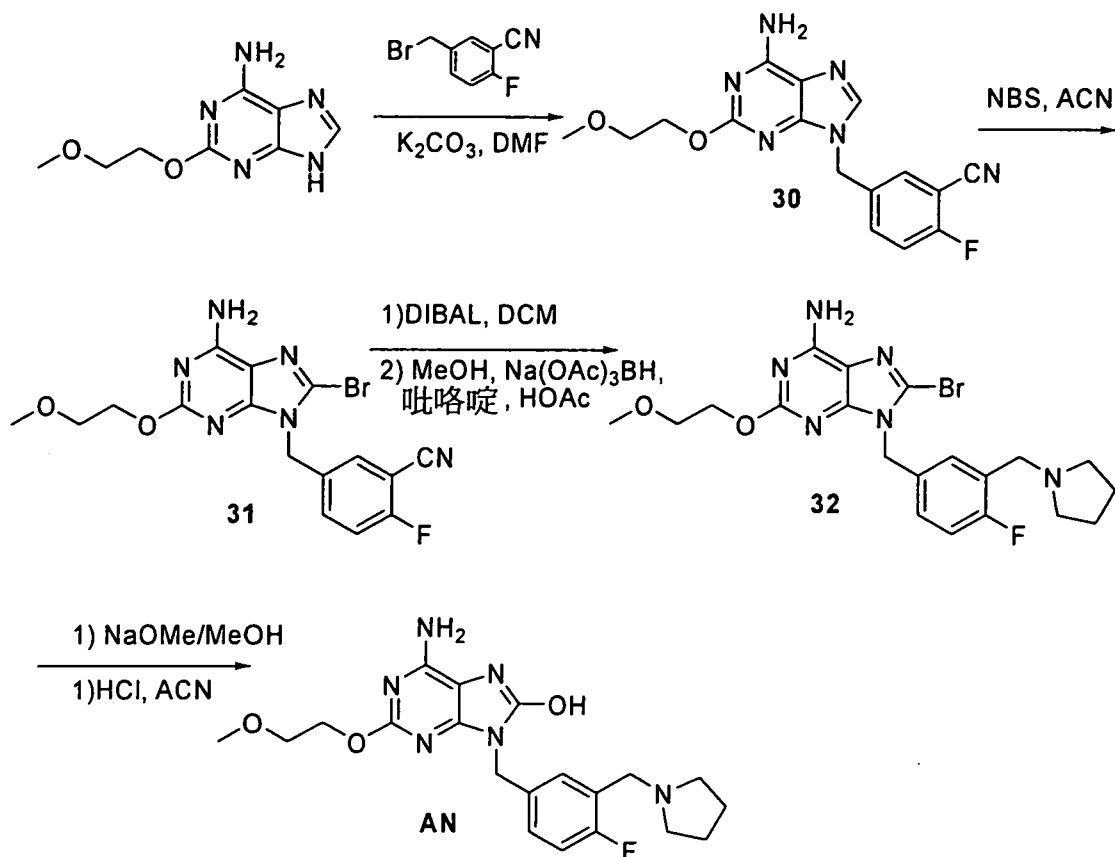
#### 實例 AM

<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) δ : 1.97-1.99 ( m, 2H ) , 2.13-2.16 ( m, 2H ) , 3.12-3.17 ( m, 2H ) , 3.37 ( s, 3H ) , 3.38-3.44 ( m, 2H ) , 3.72 ( t, 2H ) , 3.89 ( s, 3H ) , 4.27 ( s, 2H ) , 4.56 ( t, 2H ) , 5.08 ( s, 2H ) , 7.09 ( d, 1H ) , 7.33 ( s, 1H ) , 7.45 ( dd, 1H ) ; MS : 429 ( MH<sup>+</sup> ) 。

#### 實例 AN 的合成

使用流程圖 16 所示之步驟和用於製備實例 AC 之步驟的類似步驟製備實例 AN。中間體和實例 AN 的光譜數據顯示於下面。

流程圖 16



## 化合物 30

$^1H$  NMR (  $CD_3OD$  )  $\delta$  : 3.40 ( s, 3H ) , 3.73 ( t, 2H ) , 4.47 ( t, 2H ) , 5.36 ( s, 2H ) , 7.35 ( t, 1H ) , 7.72-7.86 ( m, 2H ) , 8.03 ( s, 1H ) ; MS : 343 (  $MH^+$  ) 。

## 化合物 31

$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  )  $\delta$  : 3.44 ( s, 3H ) , 3.77 ( t, 2H ) , 4.53 ( s, 2H ) , 5.30 ( s, 2H ) , 6.11 ( bs, 2H ) , 7.21-7.27 ( m, 2H ) , 7.64-7.68 ( m, 2H ) ; MS : 421 (  $MH^+$  ) 。

## 化合物 32

$^1H$  NMR (  $CD_3OD$  )  $\delta$  : 2.00-2.12 ( m, 2H ) , 2.13-2.17 ( m,

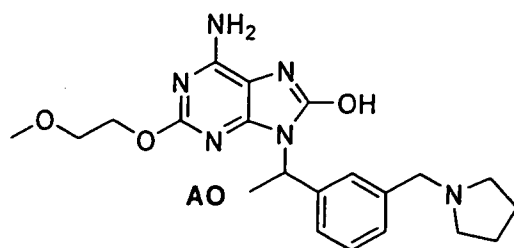
2H) , 3.19-3.22 ( m, 2H) , 3.40 ( s, 3H) , 3.42-3.54 ( m, 2H) , 3.74 ( t, 2H) , 4.45 ( s, 2H) , 4.54 ( t, 2H) , 5.39 ( s, 2H) , 7.29 ( t, 1H) , 7.52-7.56 ( m, 2H) ; MS : 479 ( MH<sup>+</sup> ) 。

#### 實例 AN

<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD ) δ : 2.01-2.06 ( m, 2H) , 2.18-2.20 ( m, 2H) , 3.18-3.24 ( m, 2H) , 3.40 ( s, 3H) , 3.51-3.55 ( m, 2H) , 3.76-3.79 ( m, 2H) , 4.46 ( s, 2H) , 4.66-4.69 ( m, 2H) , 5.10 ( s, 2H) , 7.27 ( t, 1H) , 7.61-7.63 ( m, 1H) , 7.68-7.72 ( m, 1H) ; MS : 417 ( MH<sup>+</sup> ) 。

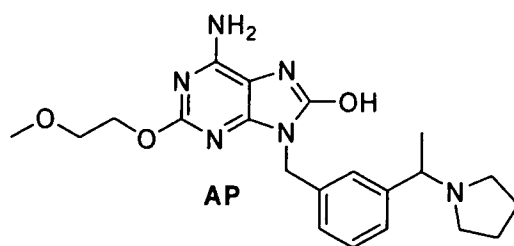
使用與用於製備實例 AM 之步驟 ( 流程圖 15 ) 的類似步驟製備實例 AO , 除了於第一步驟中 , 1-溴 - ( 3-氰基苯基 ) 乙烷用於使化合物 1 烷基化。得自第一步驟的產物之後透過流程圖 15 所述之剩餘步驟得到實例 AO。使用藉由先將 3-乙醯基苄腈還原成 1- ( 3-氰基苯基 ) -乙醇 , 接著轉換成 1-溴 - ( 3-氰基苯基 ) 乙烷之 2-步驟程序合成 1-溴 - ( 3-氰基苯基 ) 乙烷。使用與用於製備實例 AN 之步驟 ( 流程圖 16 ) 的類似步驟製備實例 AP、AQ、AR、和 AS , 係藉由於第一烷基化步驟的適當溴化物。關於化合物 AP , Na(CN)<sub>3</sub>BH 用於取代 Na(OAc)<sub>3</sub>BH , 於還原性胺化作用期間。這些化合物的結構和光譜例示於下面。

#### 實例 AO



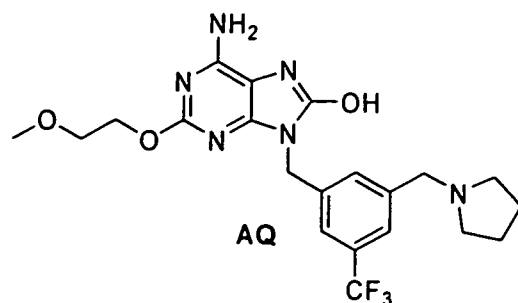
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2.00-2.20 ( m, 7H ) , 3.12-3.20 ( m, 2H ) , 3.38 ( s, 3H ) , 3.44-3.50 ( m, 2H ) , 3.74 ( t, 2H ) , 4.39 ( s, 2H ) , 4.56-4.64 ( m, 2H ) , 5.78 ( q, 1H ) , 7.48-7.69 ( m, 4H ) ; MS : 413 (  $\text{MH}^+$  ) 。

#### 實例 AP



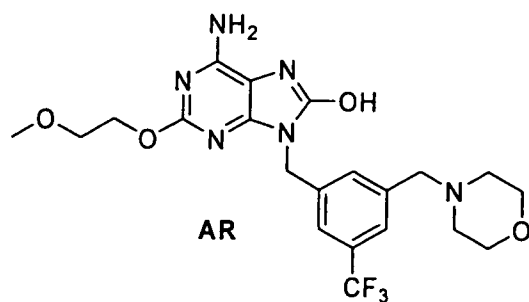
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.72 ( d, 3H ) , 1.92-2.18 ( m, 4H ) , 2.92-3.04 ( m, 2H ) , 3.19-3.29 ( m, 2H ) , 3.39 ( s, 3H ) , 3.75-3.84 ( m, 3H ) , 4.40 ( q, 1H ) , 4.64-4.67 ( m, 2H ) , 5.10-5.13 ( m, 2H ) , 7.47-7.64 ( m, 4H ) ; MS : 413 (  $\text{MH}^+$  ) 。

#### 實例 AQ



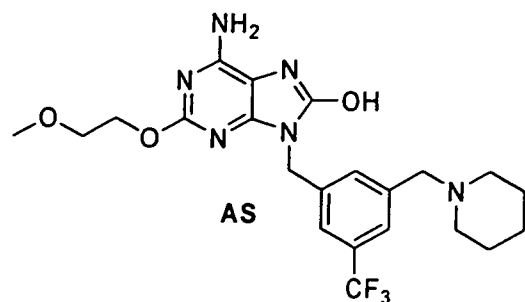
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 2.00-2.05 ( m, 2H ) , 2.08-2.19 ( m, 2H ) , 3.16-3.21 ( m, 2H ) , 3.38 ( s, 3H ) , 3.47-3.52 ( m, 2H ) , 3.74-3.77 ( m, 2H ) , 4.49 ( s, 2H ) , 4.65 ( t, 2H ) , 5.20 ( s, 2H ) , 7.90-7.92 ( m, 3H ) ; MS : 467 (  $\text{MH}^+$  ) 。

#### 實例 AR



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 3.20-3.35 ( m, 4H ) , 3.39 ( s, 3H ) , 3.75-3.78 ( m, 4H ) , 3.86-3.87 ( m, 2H ) , 4.00-4.04 ( m, 2H ) , 4.46 ( s, 2H ) , 4.65-4.68 ( m, 2H ) , 5.20 ( s, 2H ) , 7.90-7.97 ( m, 3H ) ; MS : 483 (  $\text{MH}^+$  ) 。

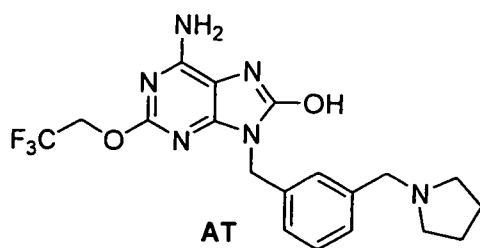
#### 實例 AS



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.54-1.58 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 5H), 2.99 (t, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.66 (t, 2H), 5.20 (2H), 7.87-7.93 (m, 3H); MS: 481 ( $\text{MH}^+$ ).

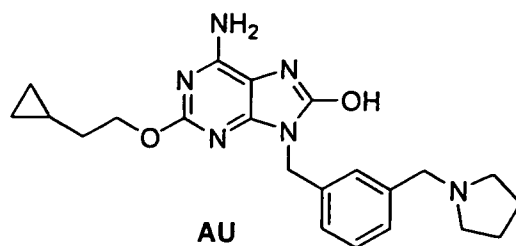
使用與用於製備實例 W 之步驟的類似步驟製備實例 AT、AU、AV、和 AW，除了 NMP 作為溶劑，和使用不同的醇類取代丁醇。關於實例 AT，第一步驟在  $200^\circ\text{C}$  進行。

#### 實例 AT



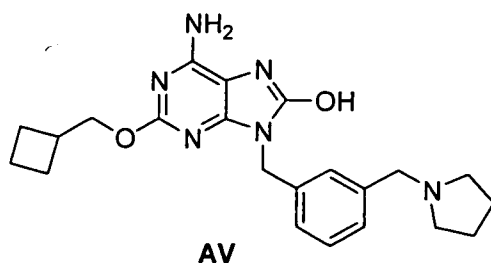
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$ : 1.84-1.97 (m, 4H), 2.98-3.00 (m, 2H), 3.27-3.29 (m, 2H), 4.30 (dd, 2H), 4.80-4.90 (m, 4H), 7.33-7.54 (m, 4H), 10.70 (s, 1H); MS: 423 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 實例 AU



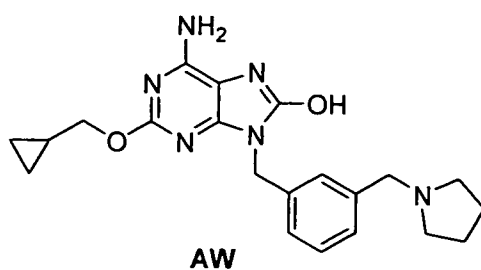
$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 0.05-0.07 (m, 2H) , 0.38-0.40 (m, 2H) , 0.73-0.76 (m, 1H) , 1.51-1.58 (m, 2H) , 1.82-1.98 (m, 4H) , 2.97-3.02 (m, 2H) , 3.26-3.30 (m, 2H) , 4.22-4.30 (m, 4H) , 10.65 (s, 1H) ; MS : 409 (MH<sup>+</sup>)

#### 實例 AV



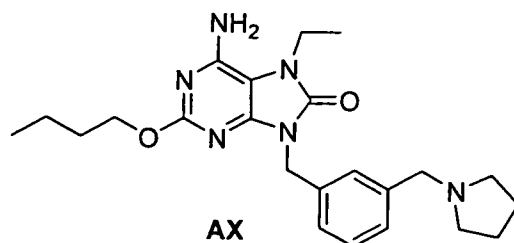
$^1\text{H NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 1.92-2.20 (m, 11H) , 3.15-3.21 (m, 2H) , 3.43-3.52 (m, 2H) , 4.38 (s, 2H) , 4.50 (d, 2H) , 5.12 (s, 2H) , 7.49-7.60 (m, 4H) ; MS : 409 (MH<sup>+</sup>)

#### 實例 AW



$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$ : 0.27-0.31 (m, 2H), 0.49-0.61 (m, 2H), 1.64-1.84 (m, 1H), 1.84-1.98 (m, 4H), 2.98-3.01 (m, 2H), 3.27-3.29 (m, 2H), 4.29-4.31 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 7.34-7.55 (m, 4H), 10.65 (s, 1H); MS: 395 ( $\text{MH}^+$ ).

### 實例 AX

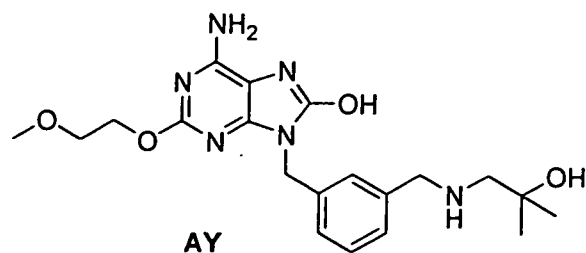


使用與用於製備實例 AC 之步驟的類似步驟製備實例 AX，除了化合物 1 用化合物 6 取代。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$ : 0.89 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 1.13 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.35 (sext,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.63 (quint,  $J=7.5$  Hz, 2H), 1.80-2.02 (m, 4H), 2.91-3.04 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 2H), 4.00 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.21-4.30 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 7.00 (br, 2H), 7.30-7.58 (m, 4H), 11.23 (s, 1H); MS: 425 ( $\text{MH}^+$ ).

使用與用於製備實例 A 之步驟的類似步驟製備實例 AY、AZ 和 BA，除了吡咯啉用適當的胺取代。例如，於實例 AZ 中，吡咯啉用環己基甲胺取代。

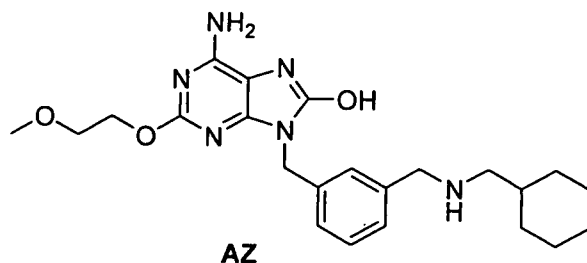
### 實例 AY





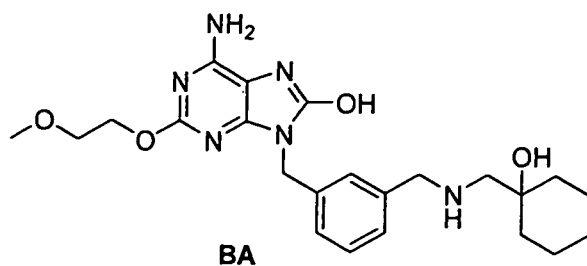
$^1\text{H}$  MNR (DMSO)  $\delta$  : 1.13 (s, 6H) , 2.68-2.74 (m, 2H) , 3.25 (s, 3H) , 3.57 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H) , 4.05-4.15 (m, 2H) , 4.29 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H) , 4.89 (s, 2H) , 7.10 (br, 2H) , 7.49-7.32 (m, 4H) , 8.84 (br, 2H) , 10.71 (s, 1H) ; MS : 417 (MH<sup>+</sup>) .

#### 實例 AZ



$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  : 0.94-0.81 (m, 2H) , 1.08-1.26 (m, 2H) , 1.55-1.77 (m, 6H) , 2.66-2.74 (m, 2H) , 3.25 (s, 3H) , 3.57 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H) , 4.05-4.15 (m, 2H) , 4.26 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H) , 4.88 (s, 2H) , 6.84 (br, 2H) , 7.32-7.48 (m, 4H) , 8.87 (br, 2H) , 10.53 (s, 1H) ; MS : 441 (MH<sup>+</sup>) .

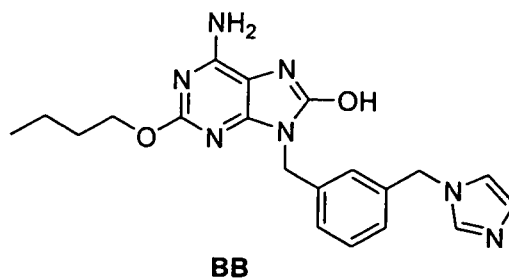
#### 實例 BA



$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$ : 1.12-1.57 (m, 10H), 2.68-2.76 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.59 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.32 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.30 (br, 2H), 7.32-7.51 (m, 4H), 8.88 (br, 2H), 10.96 (s, 1H); MS: 457 ( $\text{MH}^+$ ).

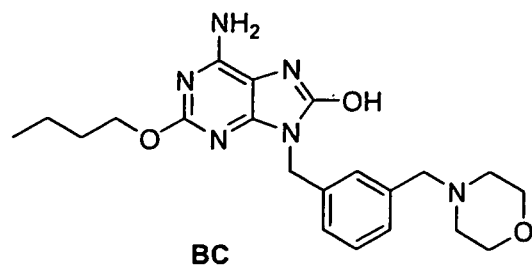
使用與用於製備實例 W 之步驟的類似步驟製備實例 **BB** 和 **BC**，除了針對不同化合物使用適當的胺。

#### 實例 **BB**



$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$ : 0.88 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.36 (sext,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.64 (quint,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.96-3.19 (m, 4H), 3.72-3.92 (m, 4H), 4.22-4.34 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 7.30 (br, 2H), 7.36-7.58 (m, 4H), 11.6 (s, 1H), 11.35 (br, 1H); MS: 314 ( $\text{MH}^+$ ).

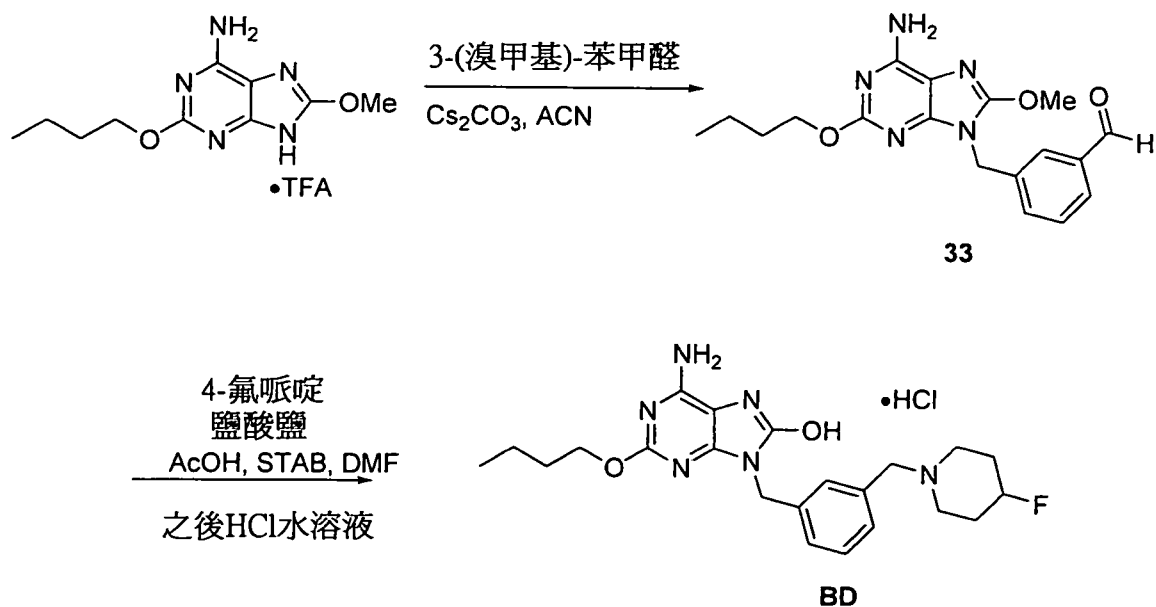
#### 實例 **BC**



$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 0.88 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.35 (sext,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.62 (quint,  $J=6.6$  Hz, 2H), 4.18 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.20 (br, 2H), 7.25-7.40 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 10.90 (s, 1H); MS : 394 ( $\text{MH}^+$ ) .

實例 **BD** 的合成 :

流程圖 17



化合物 **33**

2-丁氧基-8-甲氧基-9H-嘌呤-6-胺 TFA 鹽的樣品 (7.58 g) 溶解於  $\text{CH}_3\text{CN}$  (400 mL) 中，且在  $23^\circ\text{C}$  用  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (21.1 g) 處理 5 分鐘。之後加入 3-(溴甲基)-苯

甲醛 (4.27 g)。一旦使用 LCMS 和 HPLC 判斷反應完全時，其透過在玻璃熔塊上  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  過濾。濾液被濃縮成橙色固體。使用最少量的溫冰 AcOH (30 mL) 溶解固體，在  $80^\circ\text{C}$  油浴中邊攪拌。溫和攪拌緩慢加入  $\text{H}_2\text{O}$  (54 mL)。雲狀物持續，容許反應冷卻至  $23^\circ\text{C}$  油浴中。橙色油開始從母液凝結出來。加入更多的冰 AcOH (5 mL)，但油不會被母液再吸收。混合物在冰箱中冷藏隔夜，且固化橙色油狀物。傾析母液，且幾乎立即開始生長白色結晶。證實這些結晶為 95% 純淨化合物 **33** (~1.5 g)，其經由過濾而得到。橙色經固化的油狀物可在矽膠上 (DCM : MeOH, 98 : 2, 均等溶液梯度) 純化，提供 90% 純淨 **33** (為測量產率)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (t, 3H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.31 (t, 2H), 5.18 (d, 4H), 7.47-7.60 (m, 2H), 7.79-7.86 (m, 2H), 9.99 (s, 1H); MS: 356 ( $\text{MH}^+$ )。

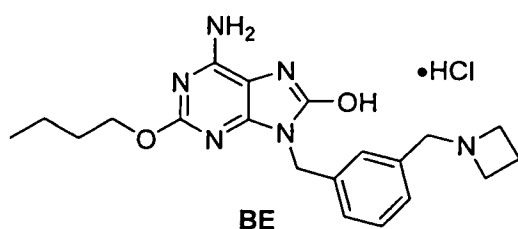
#### 實例 BD

將 4-氟吡啶鹽酸鹽 (106 mg) 加到醛 **33** (90 mg) 的 DMF (1.5 mL) 溶液中。引入冰 AcOH (90  $\mu\text{L}$ ) 和  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (270 mg)，和反應在  $23^\circ\text{C}$  攪拌 1.5 小時。一旦使用 LCMS 和 HPLC 分析判斷反應完全，加入 12 M HCl (300  $\mu\text{L}$ ) 水溶液。隔天，加入 1.0 M HCl (1.0 mL) 水溶液以幫助轉換。一旦反應完成，整個反應直接在 C-18 逆相 HPLC 管柱上 (沖提液: 0.5% w/v aq HCl +  $\text{CH}_3\text{CN}$ ;

5/90 至 100 : 0) 純化，提供胺 **BD** (85.5 mg, 81% yield)，凍乾後為黃色膠狀。<sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  : 0.89 (t, 3H), 1.32-1.38 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.90-2.12 (m, 5H), 3.07-3.21 (m, 4H), 4.12 (t, 2H), 4.28-4.32 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.36-7.44 (m, 4H), 10.04 (bs, 1H), 10.28 (s, 1H) ; MS : 429 (MH<sup>+</sup>)。

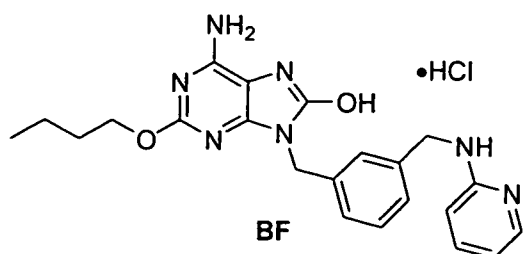
使用與用於製備實例 **BD** 之步驟的類似步驟製備實例 **BE** 和 **BF**，除了針對不同實例，使用適當的胺，使得實例 **BF** 在 80°C 進行。

#### 實例 **BE**



<sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  : 0.88 (t, 3H), 1.33-1.40 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 3.87-3.99 (m, 4H), 4.28 (t, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.30-7.42 (m, 4H), 11.01 (bs, 1H), 11.13 (s, 1H) ; MS : 383 (MH<sup>+</sup>)。

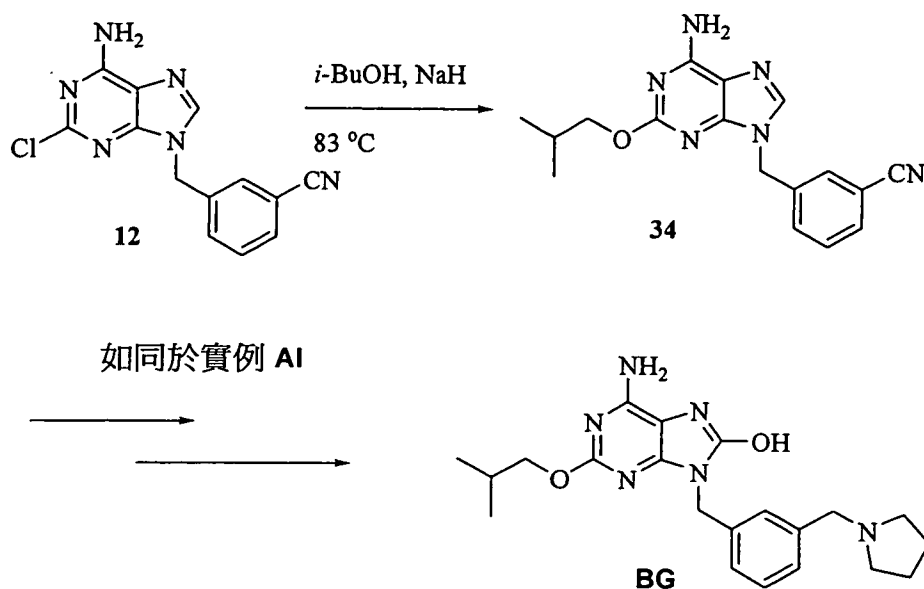
#### 實例 **BF**



$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 0.89 (t, 3H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.58-1.62 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.49-7.97 (m, 7H), 10.02 (s, 1H); MS: 420 ( $\text{MH}^+$ ).

實例 BG 的合成：

流程圖 18



#### 化合物 34

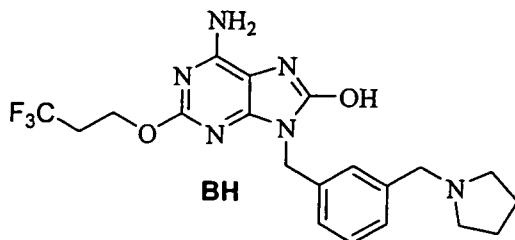
將氫化鈉 (170 mg) 加到過量的異丁醇 (10 mL) 中直到完全溶解。加入亞硝酸鹽 12 (1.26 g)，且混合物在 83 °C 攪拌隔夜。混合物倒入具有 2 mL 冰 HOAc 的冰水且攪拌 5 分鐘。用 EtOAc (3 x 100 mL) 萃取，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，和濃縮。使用 ISCO combiflash 矽膠層析 (40G 管柱，固態進料和以 10 倍管柱體積之 4-40% 的 DCM/20% MeOH 於 DCM 中梯度沖提) 得到異丁基醚 34 (333 mg)。(產物為與來自亞硝酸鹽的還原作用的相對應酯的混合物，其

繼續反應且在後面的反應移除)。MS: 323 (MH<sup>+</sup>)。

使用與用於製備實例 AI 之步驟的類似步驟從化合物 34 製備實例 BG。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, *d*<sup>6</sup> DMSO) δ: 0.91-0.93 (d J=6.6 Hz, 6H); 1.81-2.04 (m, 5H); 3.00 (m, 2H); 3.28 (m, 2H); 3.98-4.01 (d J=6.6 Hz, 2H); 4.28-4.31 (d J=6.3 Hz, 2H); 4.91 (s, 2H); 7.34-7.45 (m, 3H); 7.51-7.53 (d J=7.2 Hz, 1H) 10.75, (bs, 1H); 10.92 (s, 1H)。MS: 397 (MH<sup>+</sup>)。

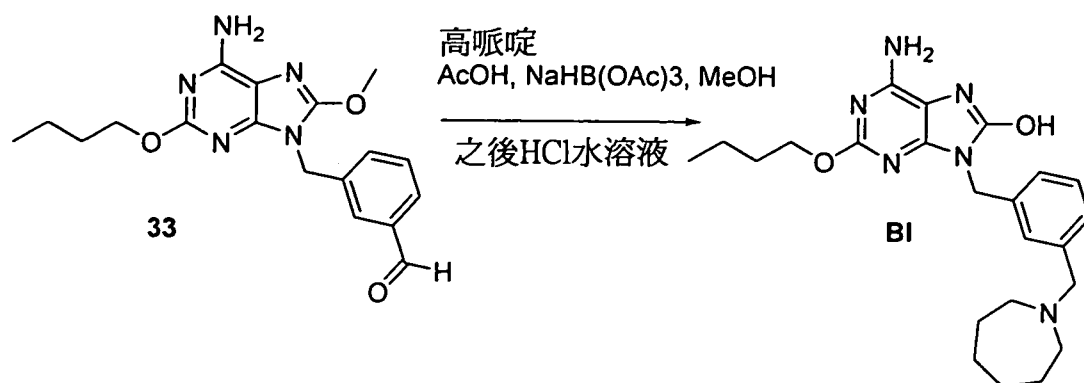
使用與用於製備實例 BG 之步驟的類似步驟製備實例 BH，除了 3,3,3-三氟丙-1-醇用於第一步驟，和混合物在 94°C 於密封試管中反應 2.5 小時。



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, *d*<sup>6</sup> DMSO) δ: 1.82-1.98 (bd, 8H); 2.68-2.76 (m, 2H); 3.02 (bm, 2H); 3.29 (bm, 2H); 4.29-4.37 (ddd, 4H); 4.90 (s, 2H), 7.36-7.50 (m, 4H); 10.40 (bs, 1H); 10.53 (s, 1H); MS: 437 (MH<sup>+</sup>)。

實例 BI 的合成：

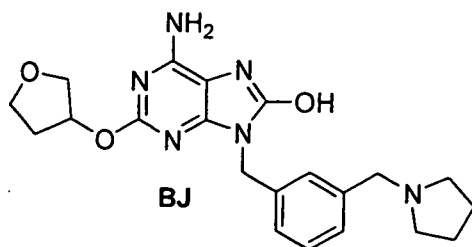
流程圖 19



將高哌啶 ( aka 六伸甲基亞胺 ) ( 270  $\mu$ L ) 加到醛 33 ( 230 mg ) 的 MeOH (  $\sim$ 10 mL ) 溶液。引入冰 AcOH ( 100  $\mu$ L ) 和 NaHB ( OAc ) <sub>3</sub> ( 307 mg ) ，且反應在 23 $^{\circ}$ C 攪拌 12 小時。一旦使用 LCMS 和 HPLC 分析判斷反應完全時，粗製 Schiff 鹼藉由 PREP HPLC 予以純化。所有產物部分被結合，用過量的 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中和，和濃縮移除乙腈，和用 EtOAc ( 3 x 30 mL ) 萃取。經結合的有機萃取液用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，和在真空中濃縮成固體。得到的固體溶解於最小量的 CH<sub>3</sub>CN，和濃 HCl ( 900  $\mu$ L ) 被加入且在 23 $^{\circ}$ C 攪拌 30 分鐘，之後，整個反應直接在製備 C-18 逆相 HPLC 管柱 ( 沖提液：0.5% w/v aq HCl + CH<sub>3</sub>CN；1-40% CH<sub>3</sub>CN 於水中，歷經 20 分鐘 ) 予以純化，提供胺實例 BI ( 18 mg ) ，為經凍乾的 HCl 鹽。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, *d*<sup>6</sup> DMSO )  $\delta$  : 0.89 ( t, 3H ) , 1.32-1.40 ( m, 2H ) , 1.54-1.64 ( m, 6H ) , 1.75-1.77 ( m, 4H ) , 2.98-3.03 ( m, 2H ) , 3.21-3.26 ( m, 2H ) , 4.18 ( t, 2H ) , 4.27 ( d, 2H ) , 7.35-7.54 ( m, 4H ) , 10.22 ( bs, 1H ) , 10.71 ( s, 1H ) ; MS : 425 ( MH<sup>+</sup> ) 。

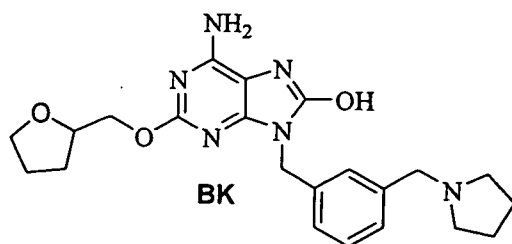


使用與用於製備實例 **BG** 之步驟的類似步驟製備實例 **BJ**，除了四氫呋喃-3-醇用於第一步驟，和反應混合物在 94°C 反應 2 小時。



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d^6$  DMSO)  $\delta$ : 1.81-1.98 (bd, 8H) ; 2.09-2.21 (m, 2H) ; 3.01 (bm, 2H) ; 3.31 (bm, 2H) ; 3.66-3.88 (m, 4H) ; 4.29-4.31 (d  $J= 6.0$  Hz, 2H) ; 4.89, (s, 2H) ; 5.27 (bm, 1H) ; 7.35-7.50 (m, 4H) ; 10.45 (bs, 1H) ; 10.59 (s, 1H) ; MS : 410 ( $\text{MH}^+$ ) 。

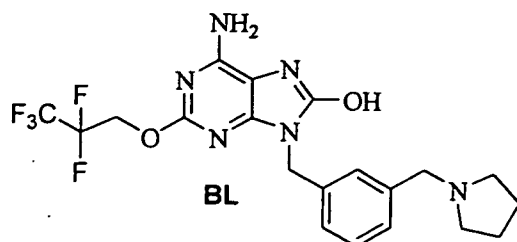
使用與用於製備實例 **BG** 之步驟的類似步驟製備實例 **BK**，除了 (四氫呋喃-2-基) 甲醇用於第一步驟，和反應混合物在 94°C 於密封試管反應 2 小時。



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $d^6$  DMSO)  $\delta$ : 1.58-2.01 (m, 8H) , 2.87-3.17 (m, 2H) , 3.37-3.35 (m, 2H) , 3.60-3.77 (m, 2H) , 4.04-4.14 (m, 3H) , 4.30 (d, 2H) , 4.90 (s, 2H) , 7.24-7.50 (m, 4H) , 10.20 (bs, 1H) , 10.39 (s, 1H) ; MS : 425 ( $\text{MH}^+$ ) 。

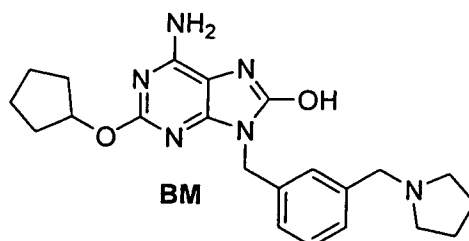
使用與用於製備實例 **BG** 之步驟的類似步驟製備實例

**BL**，除了 2,2,3,3,3-五氟丙醇用於第一步驟，和反應混合物在 95°C 於密封試管中反應 9 小時。



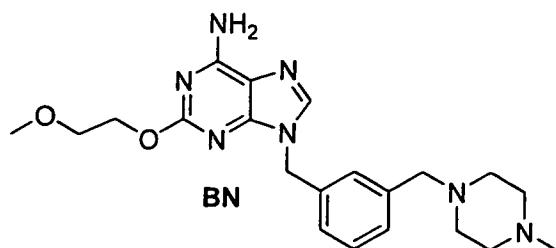
$^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $d^6$  DMSO )  $\delta$  : 1.80-1.99 ( m, 4H ) , 3.01-3.18 ( m, 2H ) , 3.27-3.32 ( m, 2H ) , 4.30 ( d, 2H ) , 4.91-4.99 ( m, 4H ) , 7.33-7.52 ( m, 4H ) , 10.48 ( bs, 1h ) , 10.69 ( s, 1H ) ; MS : 472 (  $\text{MH}^+$  ) 。

使用與用於製備實例 **BG** 之步驟的類似步驟製備實例 **BM**，除了環戊醇用於第一步驟。



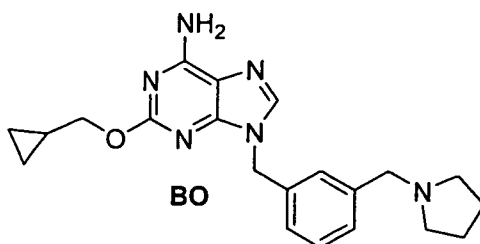
$^1\text{H}$ -NMR ( 300 MHz, DMSO )  $\delta$  : 1.54-1.67 ( m, 6H ) , 1.82-1.98 ( m, 6H ) , 3.01 ( m, 2H ) , 3.29 ( m, 2H ) , 4.29-4.31 ( d, 2H ) , 4.89 ( s, 2H ) , 5.32 ( m, 1H ) , 7.35-7.56 ( m, 4H ) , 10.49 ( bs, 1H ) , 10.63 ( s, 1H ) ; MS : 409 (  $\text{MH}^+$  ) 。

使用與用於製備實例 **A** 之步驟的類似步驟製備實例 **BN**，除了化合物 **2** 直接與 1-甲基哌啶反應（即，未進行嘧啶環的 8-位置的溴化作用）。



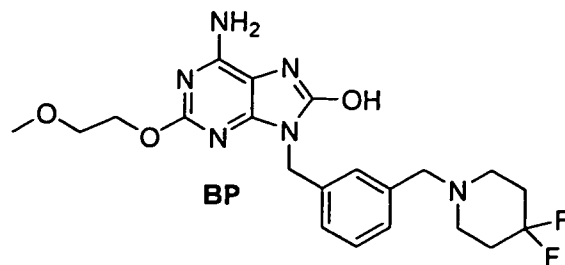
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 8.04 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 6H), 5.24 (s, 2H), 4.31 (t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H), 3.60 (t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H), 3.46 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.75-2.30 (m, 8H), 2.40 (s, 3H)。MS: 412 ( $\text{MH}^+$ )

同樣地，使用與用於製備實例 A 之步驟的類似步驟製備實例 BO，除了化合物 2 直接與吡咯啉反應（和未進行嘧啶環的 8-位置的溴化作用）。

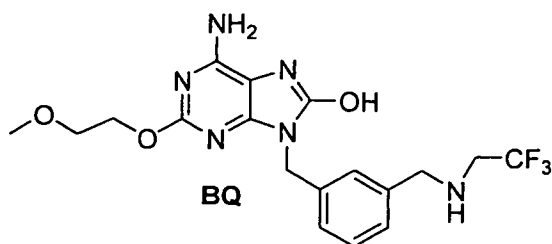


$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 0.33-0.34 (m, 2H), 0.51-0.55 (m, 2H), 1.20-1.23 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 4H), 2.96-3.01 (m, 2H), 3.25-3.28 (m, 2H), 4.15-4.29 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 7.40-7.59 (m, 4H), 8.54 (s, 1H); MS: 379 ( $\text{MH}^+$ )。

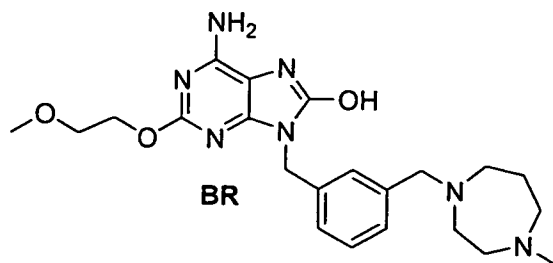
使用與用於製備實例 A 之步驟的類似步驟製備實例 BP、BQ、BR、BS、和 BT，除了針對這些實例的每一者，吡咯啉用適當的胺取代。



$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO )  $\delta$  : 11.23 ( br, 1H ) , 10.69 ( s, 1H ) ,  
7.54-7.36 ( m, 4H ) , 7.10 ( br, 2H ) , 4.87 ( s, 2H ) , 4.32  
( s, 2H ) , 4.27 ( t,  $J=4.5$  Hz, 2H ) , 3.56 ( t,  $J=4.5$  Hz,  
2H ) , 3.40-3.30 ( m, 2H ) , 3.23 ( s, 3H ) , 3.12-3.01 ( m,  
2H ) , 2.50-2.22 ( m, 4H ) 。 MS : 449 (  $\text{MH}^+$  )

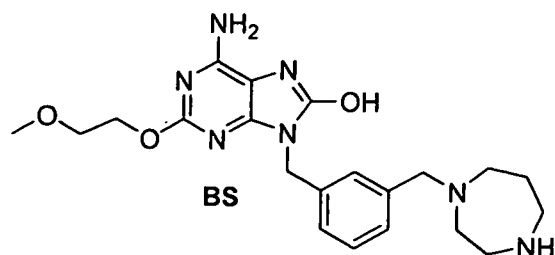


$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO )  $\delta$  : 10.63 ( s, 1H ) , 9.94 ( br, 2H ) ,  
7.49-7.34 ( m, 4H ) , 6.94 ( br, 2H ) , 4.89 ( s, 2H ) , 4.27  
( t,  $J=4.5$  Hz, 2H ) , 4.19 ( s, 2H ) , 3.99 ( q,  $J=18.9$  Hz,  
2H ) , 3.57 ( t,  $J=4.5$  Hz, 2H ) , 3.25 ( s, 3H ) 。 MS : 427  
(  $\text{MH}^+$  )

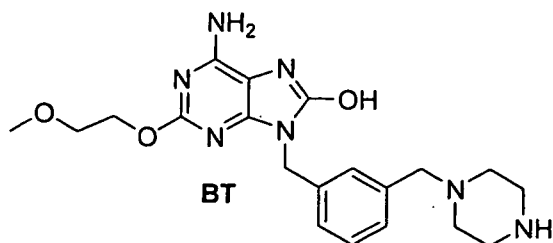


$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO )  $\delta$  : 10.80 ( s, 1H ) , 9.79 ( br, 2H ) ,  
7.56-7.43 ( m, 4H ) , 7.05 ( br, 2H ) , 4.92 ( s, 2H ) ,  
4.68-4.58 ( m, 2H ) , 4.28 ( t,  $J=4.5$  Hz, 2H ) , 3.83-3.45

( m, 8H ) , 3.27 ( s, 3H ) , 3.22-3.13 ( m, 2H ) , 2.99 ( s, 3H ) , 2.20-2.12 ( m, 2H ) 。 MS : 442 ( MH<sup>+</sup> )

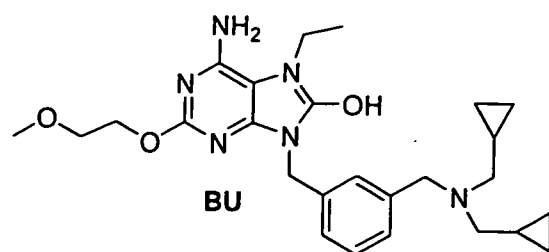


<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO ) δ : 11.41 ( br, 1H ) , 10.75 ( s, 1H ) , 9.58 ( br, 1H ) , 9.42 ( br, 1H ) , 7.60-7.34 ( m, 4H ) , 7.10 ( br, 2H ) , 4.89 ( s, 2H ) , 4.35 ( s, 2H ) , 4.30 ( t, J=4.5 Hz, 2H ) , 3.58 ( t, J=4.5 Hz, 2H ) , 3.68-3.10 ( m, 8H ) , 3.26 ( s, 3H ) , 2.18-2.10 ( m, 2H ) 。 MS : 428 ( MH<sup>+</sup> )

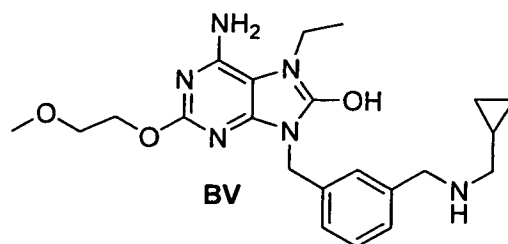


<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO ) δ : 11.95 ( br, 1H ) , 10.88 ( s, 1H ) , 9.69 ( br, 2H ) , 7.60-7.35 ( m, 4H ) , 7.20 ( br, 2H ) , 4.90 ( s, 2H ) , 4.38 ( s, 2H ) , 4.32 ( t, J=4.5 Hz, 2H ) , 3.59 ( t, J=4.5 Hz, 2H ) , 3.55-3.10 ( m, 8H ) , 3.26 ( s, 3H ) 。 MS : 414 ( MH<sup>+</sup> )

使用與用於製備實例 AC 之步驟的類似步驟製備實例 BU 和 BV，除了雙(環丙基甲基)胺或環丙基甲胺用於取代吡咯啉。



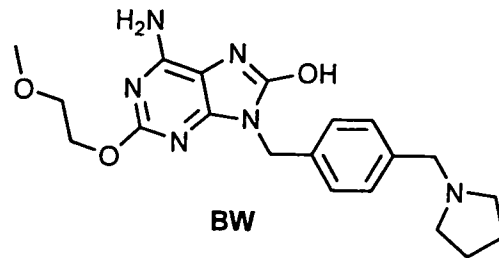
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 10.46 (br, 1H) , 7.60-7.33 (m, 4H) , 6.80 (br, 2H) , 4.93 (s, 2H) , 4.39 (d,  $J=4.5$  Hz, 2H) , 4.29 (t,  $J=4.8$  Hz, 2H) , 3.98 (q,  $J=6.6$  Hz, 2H) , 3.58 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H) , 3.26 (s, 3H) , 3.05-2.84 (m, 4H) , 1.12 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H) , 1.20-1.05 (m, 2H) , 0.62-0.53 (m, 4H) , 0.38-0.28 (m, 4H) 。 MS : 481 (MH<sup>+</sup>)



$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 9.14 (br, 2H) , 7.50-7.28 (m, 4H) , 6.71 (br, 2H) , 4.92 (s, 2H) , 4.27 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H) , 4.05-3.93 (m, 4H) , 3.58 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H) , 3.26 (s, 3H) , 2.82-2.72 (m, 2H) , 1.13 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H) , 1.15-1.00 (m, 1H) , 0.58-0.51 (m, 2H) , 0.35-0.29 (m, 2H) 。 MS : 427 (MH<sup>+</sup>)

使用與用於製備實例 AC 之步驟的類似步驟製備實例 BW，除了 4-(溴甲基)苄腈用於取代 3-(溴甲基)苄腈使化合物 1 烷基化，且隨後，化合物 8 的相對應類似物被水解成 4-((6-氨基-8-羥基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-9-基)甲基)苄腈，未與碘化乙烷反應，且相對應的

4- ( ( 6-胺基 -8-羥基 -2- ( 2-甲氧基乙氧基 ) -9H-嘌呤 -9-基 ) 甲基 ) 苯甲醛與吡咯啉反應。



$^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz, DMSO )  $\delta$  : 1.82-1.99 ( m, 4H ) , 3.01-3.03 ( m, 2H ) , 3.24-3.28 ( m, 5H ) , 3.59 ( t, 2H ) , 4.28-4.31 ( m, 4H ) , 4.90 ( s, 2H ) , 7.34-7.55 ( m, 4H ) , 10.59 ( bs, 2H ) ; MS : 399 (  $\text{MH}^+$  ) 。

## TLR7 報導子試驗方案

### A. HEK293 試驗

#### 1. 細胞培養：

HEK293 細胞用人類 TLR7 基因安定地轉染，且從 Invivogen ( San Diego, CA ) 得到 pNiFty<sup>TM</sup> NF-kB 誘導螢光素酶的報導子質粒。來自 Invitrogen ( Carlsbad, CA ) 的 DMEM/F12 介質、胎牛血清 ( FBS ) 、盤尼西林-鏈黴素 ( Pen-Strep ) 、殺稻瘟菌素和 Zeocine。藉由用 pNiFty 質粒安定地轉染 HEK293/TLR7 細胞而建構 HEK293/TLR7/螢光素酶細胞系。細胞於 DMEM/F12 介質中生長，該介質具有 10% 經熱失去活性的 FBS、補充 1X Pen-Strep、10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  殺稻瘟菌素和 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  Zeocin。

#### 2. 試驗步驟：

爲於報導子試驗中測定 TLR7 激動劑的 EC<sub>50</sub> 和 E<sub>max</sub> 值，於細胞培養介質中，一系列稀釋化合物的 20 μL 的 2X 試驗濃度被加到來自 Corning (Corning, NY) 的白色、透明底部 384-井細胞培養板的每一井中。20 μL 的細胞培養介質（包括 12,000 HEK293/TLR7/螢光素酶細胞被分配於此板的每一井中。之後，板被置於培養器（37°C 和 5% CO<sub>2</sub>）中且被培養 2 天。培養之後，40 μL 的預混合溶液緩衝溶液 / 螢光素酶基質溶液被分配至每一井中。從 Promega (Madison, WI) 得到溶液緩衝溶液（5X）和螢光素酶基，且其在使用之前立即以 2 : 3 (v/v) 比例混合。在室溫培養 10 分鐘之後，使用 VictorLight 板讀數器（具有 0.1 秒 / 樣品的積分時間）（Perkin Elmer, Wellesley, MA）測量發光信號。

以來自 GraphPad (San Diego, CA) Prism 軟體，使用單一位置結合演算法，進行數據分析。在每一板上，每一試驗化合物的最大信號（E<sub>max</sub>）以正控制組（Resiquimod）的最大信號標準化。對應至最大信號的 50% 的化合物的濃度被定義爲 EC<sub>50</sub>。

本發明化合物的 HCV EC<sub>50</sub> 值（μM）範圍約 0.01 至約 1000，或約 0.1 至約 500，或約 0.1 至約 300，或約 0.1 至約 200，或約 0.1 至約 100，或約 0.1 至約 50，或小於約 500，或小於約 400，或小於約 300，或小於約 200，或小於約 100，或小於約 50，或小於約 20，或小於約 10。



## B. PBMC 試驗

使用本發明化合物，進行試驗以測定來自人類周邊血液單核細胞（PMBC）於 24 小時時的細胞介素刺激作用。試驗進行 2 次，具有 8-點，半對數稀釋曲線。本發明化合物從 10  $\mu$ M DMSO 溶液稀釋。直接化驗細胞上澄液，針對 IFN $\alpha$ ，和針對 TNF $\alpha$  的 1:10 稀釋作用。試驗係以類似下述方式進行：Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 4559, (2006)。

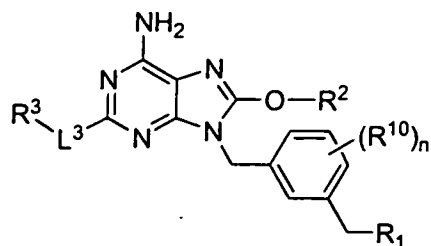
具體地，低溫保存的 PBMCs 被解凍和播種於 96 井板，於 190  $\mu$ L/井細胞介質中具有 750,000 細胞/井。之後，PBMCs 在 37°C 和 5%CO<sub>2</sub> 培養 1 小時。之後，在 8 點，半對數稀釋滴定時，於 10  $\mu$ L 井介質中加入本發明化合物。板在 37°C 和 5%CO<sub>2</sub> 培養 24 小時，且之後以 1200rpm 旋轉 10 分鐘，接著收集上澄液且在 -80°C 儲存彼。細胞介素分泌物用 Luminex 和 Upstate 多叢套組，使用 Luminex 分析儀器檢驗。化合物的 IFN EC<sub>max</sub> 值為化合物刺激最大量的 IFN  $\alpha$  產生的濃度，如使用上述試驗方法予以測定。

本發明化合物的 IFN EC<sub>max</sub> 值（nM）範圍約 0.1 至約 10,000，或約 0.1 至約 1,000，或約 0.1 至約 300，或約 0.1 至約 100，或約 0.1 至約 10，或約 0.1 至約 5，或約 0.1 至約 1，或小於約 5000，或小於約 3000，或小於約 1000，或小於約 500，或小於約 400，或小於約 300，或小於約 200，或小於約 100，或小於約 50，或小於約 20，或小於約 10，或小於約 5，或小於約 1。實例 A、C、D、F、J、N、R、W、Y、AI、AJ、AQ、AS、AU、AV、AW、

AZ、BE、BG、BH、和 BM 的 IFN EC<sub>max</sub> 值 (nM) 小於  
約 5。

## 十、申請專利範圍

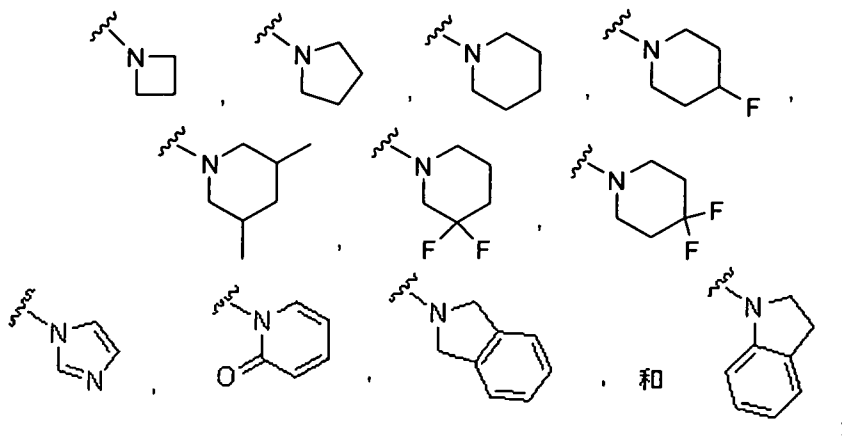
1. 一種由式 Ia 表示之化合物：



Ia

或其藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup> 係選自



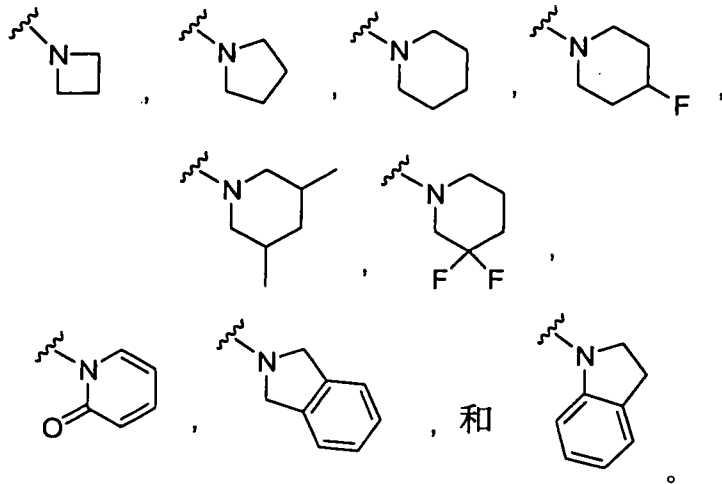
R<sup>2</sup> 為 H；

-L<sup>3</sup>-R<sup>3</sup> 為 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O-i-丁基、-O-環丁基、-O-環戊基、  
-OCH<sub>2</sub>-環丙基、-OCH<sub>2</sub>-環丁基、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-環丙基、  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、或（四氫呋喃-2-基）甲氧基；

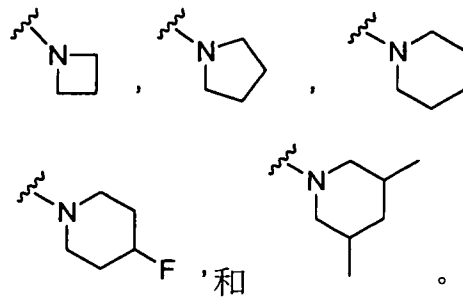
R<sup>10</sup> 為鹵素、甲氧基、-CF<sub>3</sub>、或羥基；和

n 為從 0 至 1 之整數。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R<sup>1</sup> 係選自：

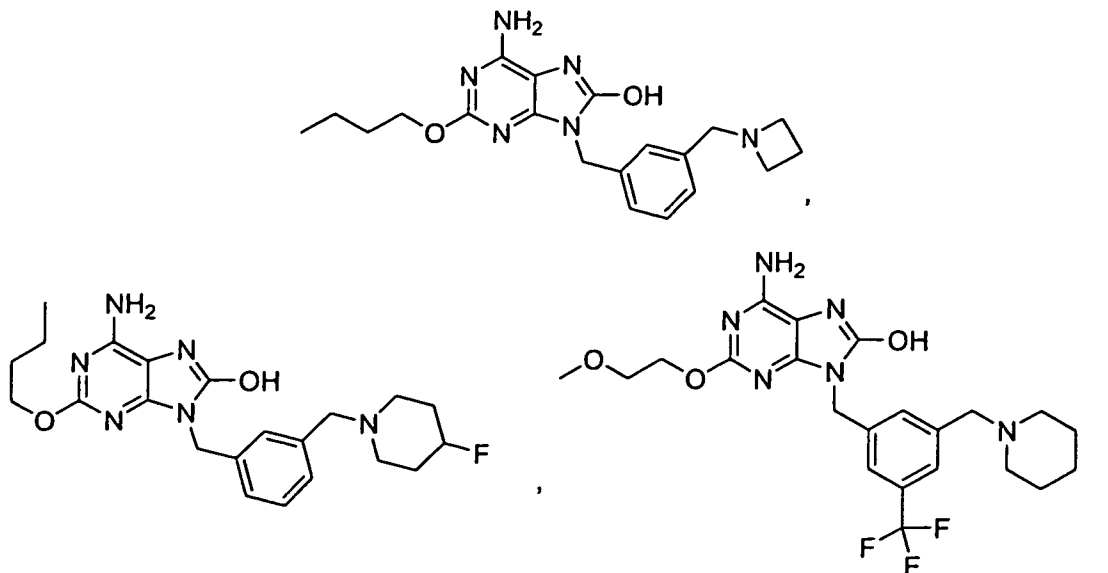


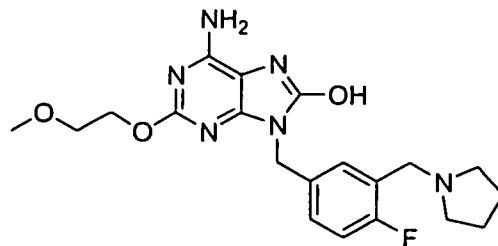
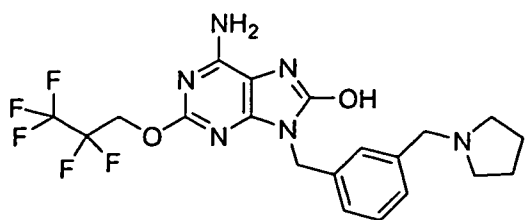
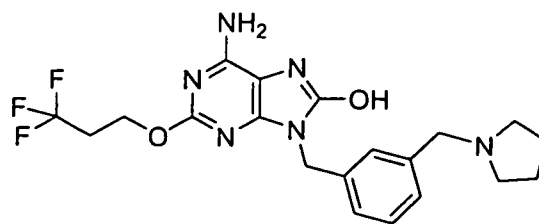
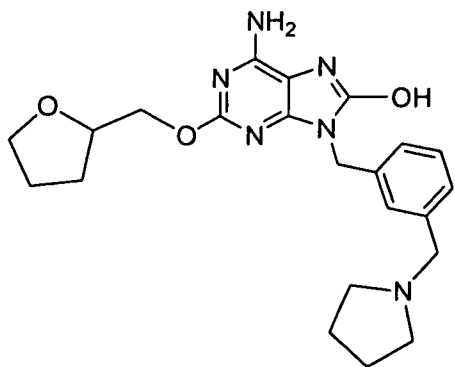
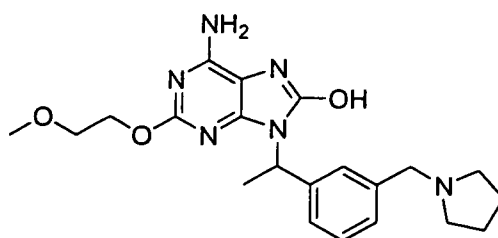
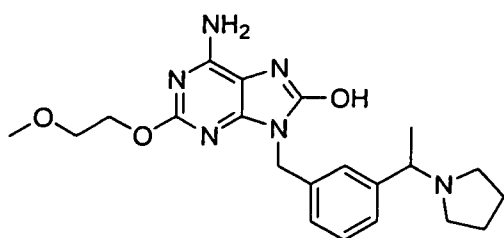
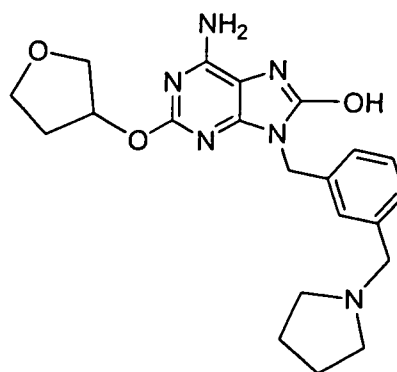
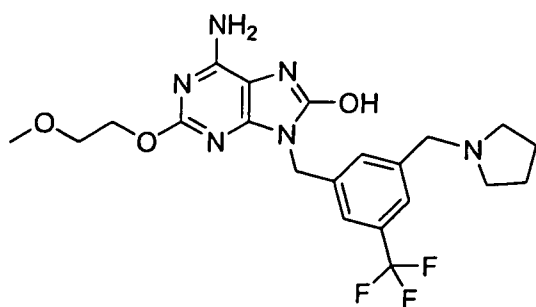
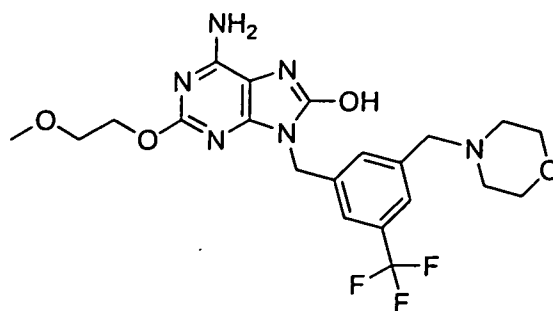
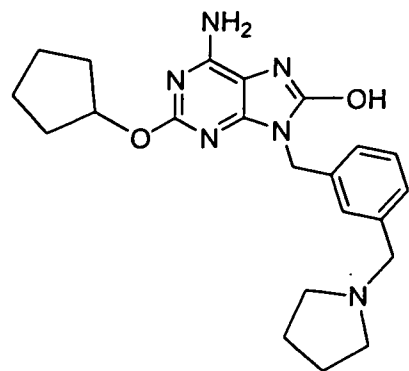
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^1$  係選自：

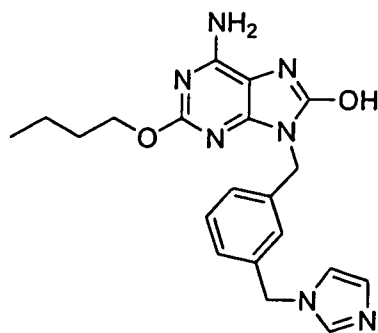
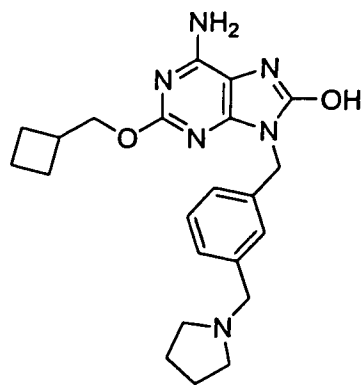
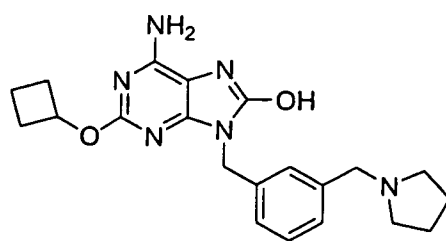
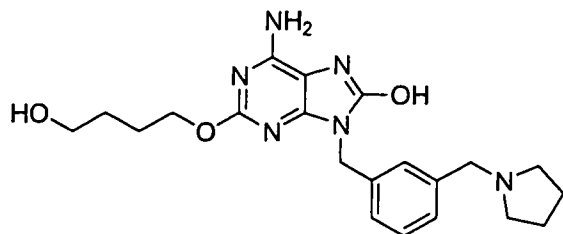
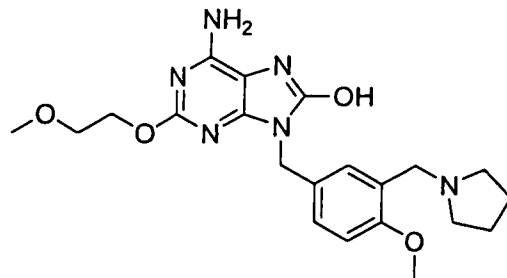
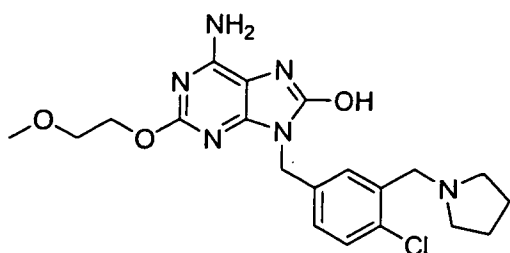
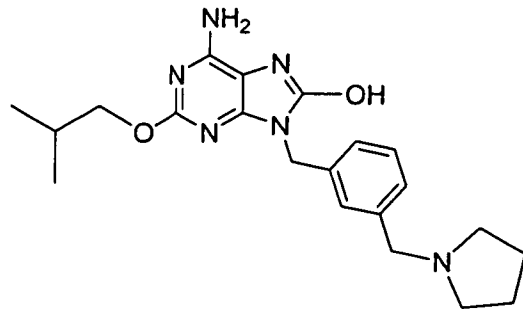
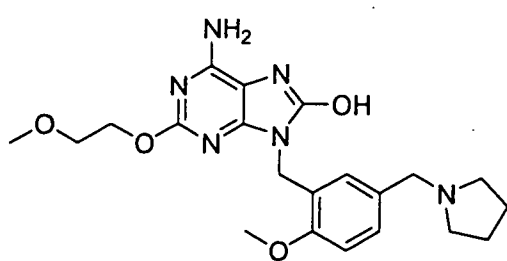


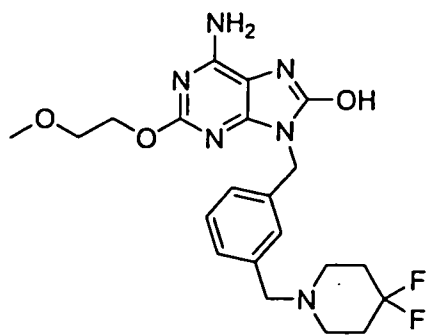
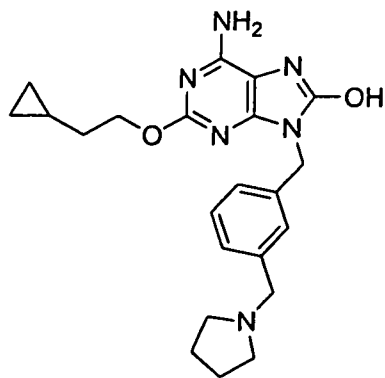
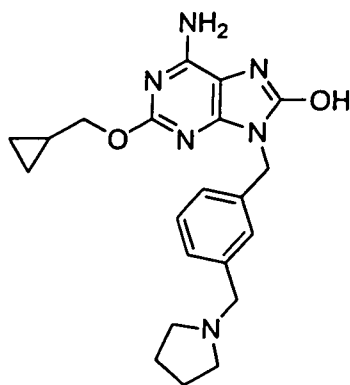
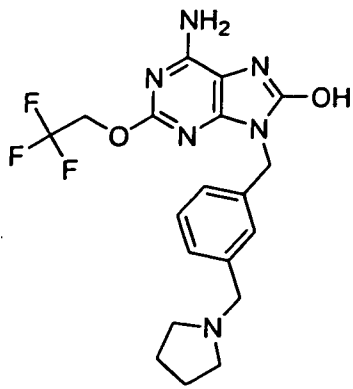
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $-L^3-R^3$  為  $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、或  $-OCH_2$ -環丙基。

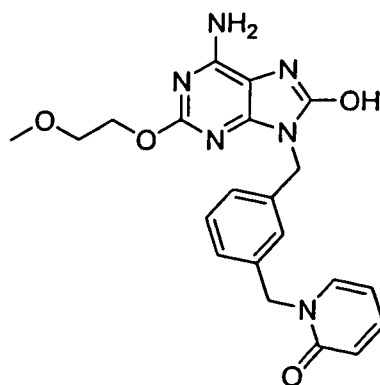
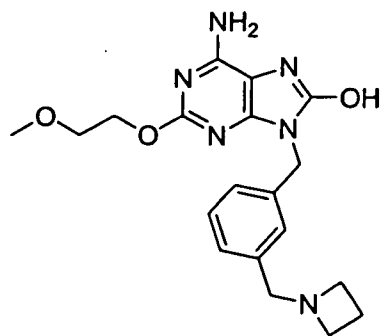
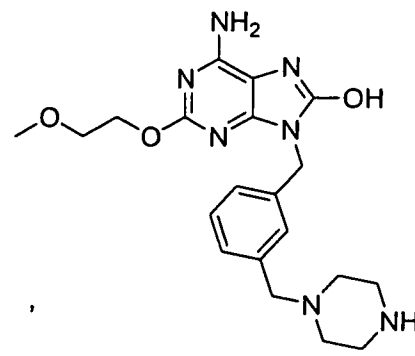
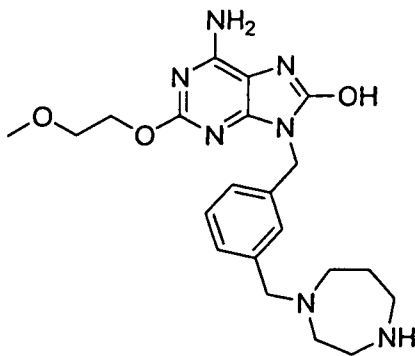
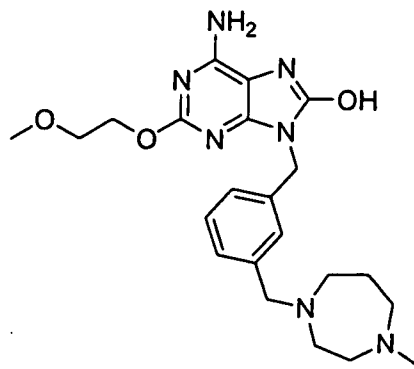
5. 一種化合物，其係選自：



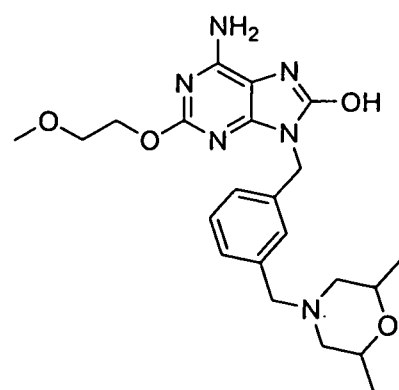
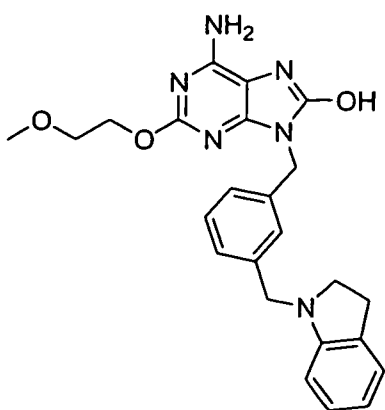
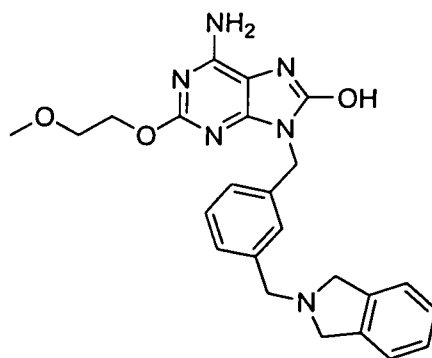
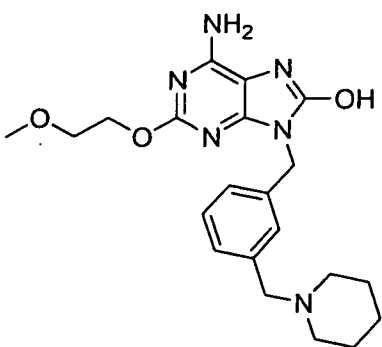
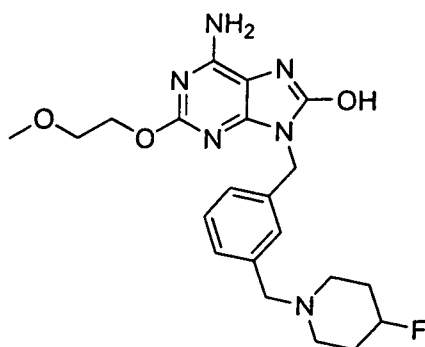
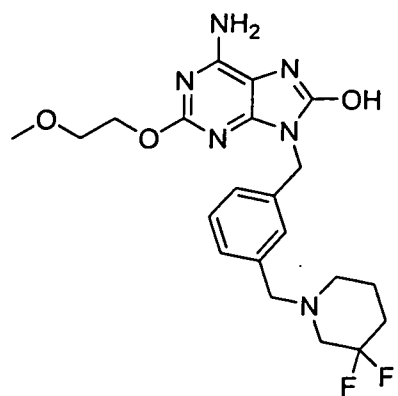
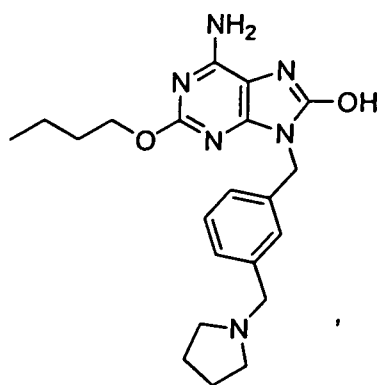


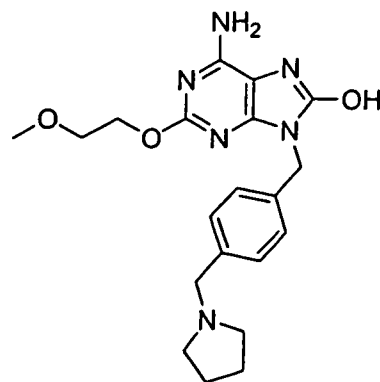
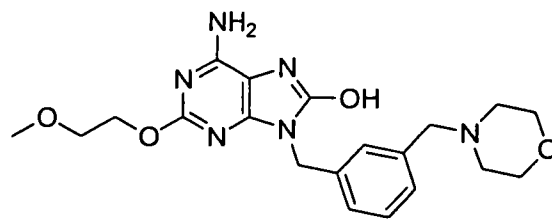
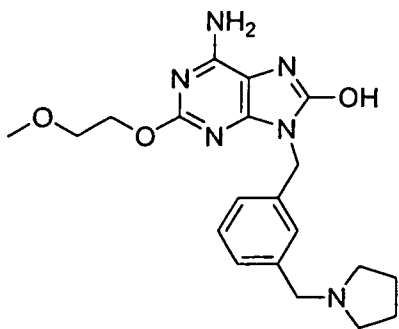
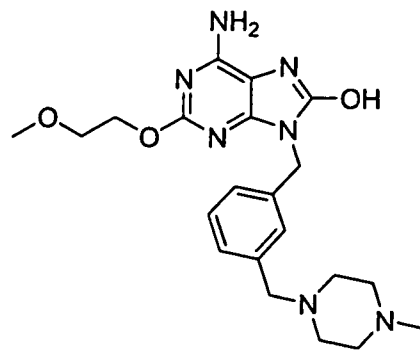
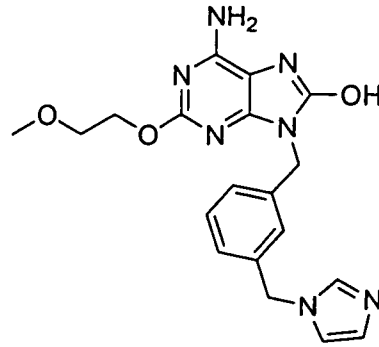
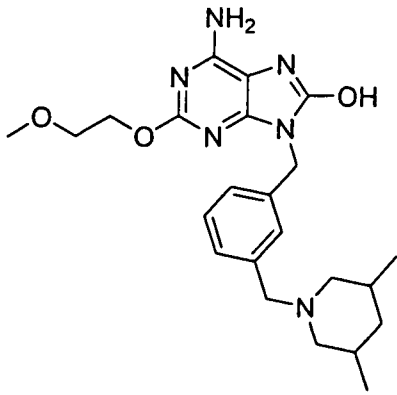


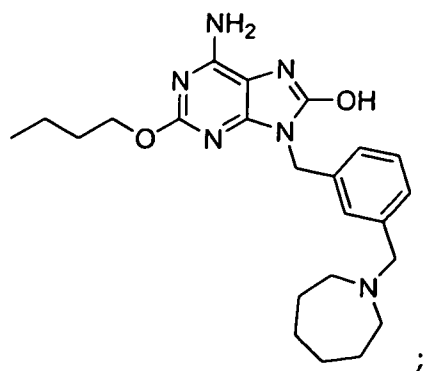










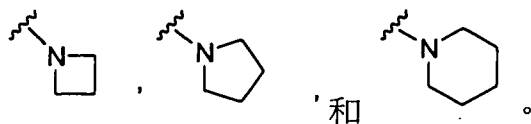


和

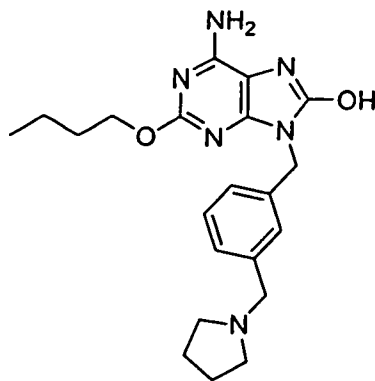
或其藥學上可接受的鹽類。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $-L^3-R^3$  為  $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^1$  係選自：



8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係



或其藥學上可接受之鹽。

9. 一種醫藥組成物，其包括：

至少一種如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物、或其藥學上可接受之鹽；和

藥學上可接受的載劑或賦型劑。

10. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其進一步包括：至少一種額外活性劑。

11. 如申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物，其中：

該至少一種額外活性劑係選自干擾素、利巴韋林 (ribavirin)、HCV NS3 蛋白酶抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝保護劑、HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑、HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑、HCV NS5A 抑制劑、TLR-7 激動劑、親環蛋白 (cyclophilin) 抑制劑、HCV IRES 抑制劑、藥物動力增強劑、和治療 HCV 的其它藥物、或其混合物。

12. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中該至少一種額外活性劑係選自：

(1) 干擾素，係選自聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2b (PEG-Intron)、聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2a (Pegasys)、rIFN- $\alpha$  2b (Intron A)、rIFN- $\alpha$  2a (Roferon-A)、干擾素  $\alpha$  (MOR-22、OPC-18、Alfaferone、Alfanative、Multiferon、subalin)、干擾素 alfacon-1 (Infergen)、干擾素  $\alpha$ -n1 (Wellferon)、干擾素  $\alpha$ -n3 (Alferon)、干擾素  $\beta$  (Avonex、DL-8234)、干擾素  $\Omega$  ( $\Omega$  DUROS、Biomed 510)、albinterferon  $\alpha$ -2b (Albuferon)、IFN  $\alpha$ -2b XL、BLX-883 (Locteron)、DA-3021、糖基化的干擾素  $\alpha$ -2b (AVI-005)、PEG-Infergen、聚乙二醇化的干擾素  $\lambda$ -1 (聚乙二醇化的 IL-29)、belerofon、和其混合物；

(2) 利巴韋林 (Rebetol、Copegus)、taribavirin

(Viramidine) 、和其混合物；

( 3 ) HCV NS3 蛋白酶抑制劑，係選自 boceprevir ( SCH-503034 、 SCH-7 ) 、 telaprevir ( VX-950 ) 、 TMC435350 、 BI-1335 、 BI-1230 、 MK-7009 、 VBY-376 、 VX-500 、 BMS-790052 、 BMS-605339 、 PHX-1766 、 AS-101 、 YH-5258 、 YH5530 、 YH5531 、 ITMN-191 、和其混合物；

( 4 )  $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑，係選自 celgosivir ( MX-3253 ) 、 Miglitol 、 UT-231B 、和其混合物；

( 5 ) 肝保護劑，係選自 IDN-6556 、 ME 3738 、 LB-84451 、 silibilin 、 MitoQ 、和其混合物；

( 6 ) HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑，係選自 R1626 、 R7128 ( R4048 ) 、 IDX184 、 IDX-102 、 BCX-4678 、 valopicitabine ( NM-283 ) 、 MK-0608 、和其混合物；

( 7 ) HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑，係選自 PF-868554 、 VCH-759 、 VCH-916 、 JTK-652 、 MK-3281 、 VBY-708 、 VCH-222 、 A848837 、 ANA-598 、 GL60667 、 GL59728 、 A-63890 、 A-48773 、 A-48547 、 BC-2329 、 VCH-796 ( nesbuvir ) 、 GSK625433 、 BILN-1941 、 XTL-2125 、 GS-9190 、和其混合物；

( 8 ) HCV NS5A 抑制劑，係選自 AZD-2836 ( A-831 ) 、 A-689 、和其混合物；

( 9 ) TLR-7 激動劑，係選自 ANA-975 、 SM-360320 、

和其混合物；

(10) 親環蛋白抑制劑，係選自 DEBIO-025、SCY-635、NIM811、和其混合物；

(11) HCV IRES 抑制劑，係選自 MCI-067；

(12) 藥物動力增強劑，係選自 BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、roxythromycin、和其混合物；和

(13) 治療 HCV 的其它藥物，係選自 thymosin  $\alpha$  1 (Zadaxin)、nitazoxanide (Alinea、NTZ)、BIVN-401 (virostat)、PYN-17 (altirex)、KPE02003002、actilon (CPG-10101)、KRN-7000、civacir、GI-5005、XTL-6865、BIT225、PTX-111、ITX2865、TT-033i、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、BMS-650032、BMS-791325、Bavituximab、MDX-1106 (ONO-4538)、Oglufanide、VX-497 (merimepodib)、和其混合物。

13. 一種用於激動類鐸 (toll-like) 受體 7 之醫藥組成物，其包括：

有效量的如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物、或其藥學上可接受之鹽。

14. 一種組合醫藥試劑，其包括：

a) 第一種醫藥組成物，其包括如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物、或其藥學上可接受之鹽；和

b) 第二種醫藥組成物，其包括至少一種額外活性

劑，該活性劑係選自干擾素、利巴韋林、HCV NS3 蛋白酶抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝保護劑、HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑、HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑、HCV NS5A 抑制劑、TLR-7 激動劑、親環蛋白抑制劑、HCV IRES 抑制劑、藥物動力增強劑、和治療 HCV 的其它藥物、或其混合物。

15. 一種作為治療物質之如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物。

16. 一種如申請專利範圍第 1-8 項中任一項之化合物之用途，其係用於製備用於治療患者病毒感染之藥物。

17. 如申請專利範圍第 16 項之用途，其中該藥物進一步包括至少一種額外活性劑。

18. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該至少一種額外活性劑係選自：

一或多種干擾素、利巴韋林、HCV NS3 蛋白酶抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝保護劑、HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制劑、HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑、HCV NS5A 抑制劑、TLR-7 激動劑、親環蛋白抑制劑、HCV IRES 抑制劑、藥物動力增強劑、和治療 HCV 的其它藥物、或其混合物。

19. 如申請專利範圍第 18 項之用途，其中該至少一種額外活性劑係選自：

(1) 干擾素，係選自聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2b (PEG-Intron)、聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2a (Pegasys)、rIFN- $\alpha$

2b ( Intron A ) 、 rIFN- $\alpha$  2a ( Roferon-A ) 、 干 擾 素  $\alpha$  ( MOR-22 、 OPC-18 、 Alfaferone 、 Alfanative 、 Multiferon 、 subalin ) 、 干 擾 素 alfacon-1 ( Infergen ) 、 干 擾 素  $\alpha$ -n1 ( Wellferon ) 、 干 擾 素  $\alpha$ -n3 ( Alferon ) 、 干 擾 素 - $\beta$  ( Avonex 、 DL-8234 ) 、 干 擾 素 - $\Omega$  (  $\Omega$ DUROS 、 Biomed 510 ) 、 albinterferon  $\alpha$ -2b ( Albuferon ) 、 IFN  $\alpha$ -2b XL 、 BLX-883 ( Locteron ) 、 DA-3021 、 糖 基 化 的 干 擾 素  $\alpha$ -2b ( AVI-005 ) 、 PEG-Infergen 、 聚 乙 二 醇 化 的 干 擾 素  $\lambda$ -1 ( 聚 乙 二 醇 化 的 IL-29 ) 、 belerofon 、 和 其 混 合 物 ；

( 2 ) 利 巴 韋 林 ( Rebetol 、 Copegus ) 、 taribavirin ( Viramidine ) 、 和 其 混 合 物 ；

( 3 ) HCV NS3 蛋 白 酶 抑 制 劑 ， 係 選 自 boceprevir ( SCH-503034 、 SCH-7 ) 、 telaprevir ( VX-950 ) 、 TMC435350 、 BI-1335 、 BI-1230 、 MK-7009 、 VBY-376 、 VX-500 、 BMS-790052 、 BMS-605339 、 PHX-1766 、 AS-101 、 YH-5258 、 YH5530 、 YH5531 、 ITMN-191 、 和 其 混 合 物 ；

( 4 )  $\alpha$ -葡 萄 糖 苷 酶 1 抑 制 劑 ， 係 選 自 celgosivir ( MX-3253 ) 、 Miglitol 、 UT-231B 、 和 其 混 合 物 ；

( 5 ) 肝 保 護 劑 ， 係 選 自 IDN-6556 、 ME 3738 、 LB-84451 、 silibilin 、 MitoQ 、 和 其 混 合 物 ；

( 6 ) HCV NS5B 聚 合 酶 的 核 苷 或 核 苷 酸 抑 制 劑 ， 係 選 自 R1626 、 R7128 ( R4048 ) 、 IDX184 、 IDX-102 、 BCX-4678 、 valopicitabine ( NM-283 ) 、 MK-0608 、 和 其 混 合



物；

( 7 ) HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制劑，係選自 PF-868554、VCH-759、VCH-916、JTK-652、MK-3281、VBY-708、VCH-222、A848837、ANA-598、GL60667、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、VCH-796 ( nesbuvir )、GSK625433、BILN-1941、XTL-2125、GS-9190、和其混合物；

( 8 ) HCV NS5A 抑制劑，係選自 AZD-2836 ( A-831 )、A-689、和其混合物；

( 9 ) TLR-7 激動劑，係選自 ANA-975、SM-360320、和其混合物；

( 10 ) 親環蛋白抑制劑，係選自 DEBIO-025、SCY-635、NIM811、和其混合物；

( 11 ) HCV IRES 抑制劑，係選自 MCI-067；

( 12 ) 藥物動力增強劑，係選自 BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、roxithromycin、和其混合物；和

( 13 ) 治療 HCV 的其它藥物，係選自 thymosin  $\alpha$  1 ( Zadaxin )、nitazoxanide ( Alinea、NTZ )、BIVN-401 ( virostat )、PYN-17 ( altirex )、KPE02003002、actilon ( CPG-10101 )、KRN-7000、civacir、GI-5005、XTL-6865、BIT225、PTX-111、ITX2865、TT-033i、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、BMS-650032、BMS-791325、

Bavituximab、MDX-1106 ( QNO-4538 )、Oglufanide、  
VX-497 ( merimepodib )、和其混合物。

20. 一種如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物、或其藥學上可接受之鹽用於製造供激動類鐸 ( toll-like ) 受體 7 之藥劑的用途。