



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201020246 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：098136558

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/10 (2006.01)

C07D413/10 (2006.01)

C07D417/10 (2006.01)

C07D213/50 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/4427(2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2008/10/30

美國

61/197,943

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

瑞士

(72)發明人：李 吉米 LI, JIM (US)；呂 艾佛烈 蘇 丁 LUI, ALFRED SUI-TING (US)；麥

卡伯 克里斯汀 林恩 MCCALEB, KRISTEN LYNN (US)；泰拉瑪斯 法蘭西斯

可 艾維爾 TALAMAS, FRANCISCO XAVIER (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 122 頁

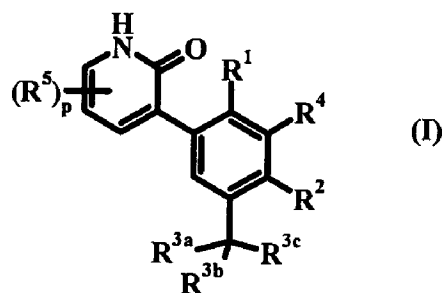
(54)名稱

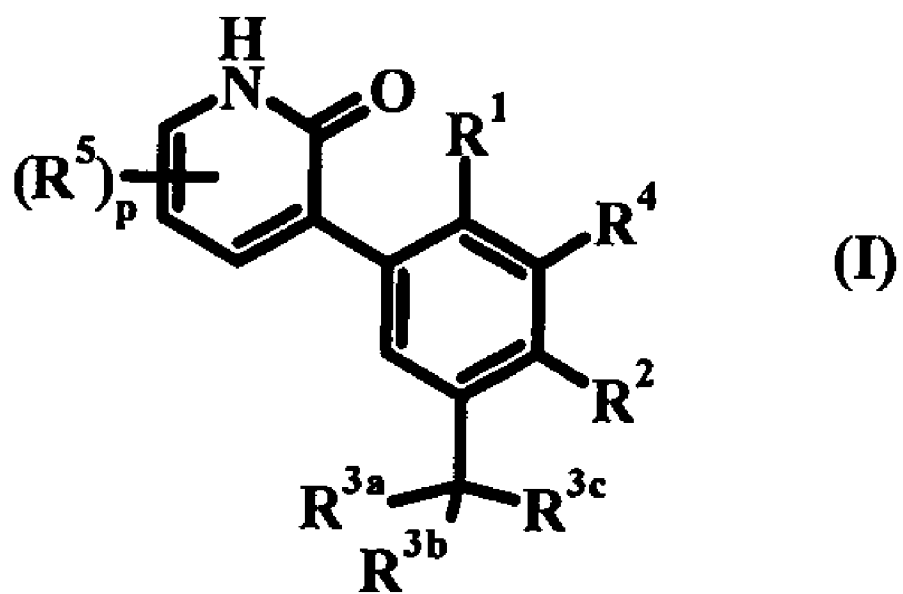
雜環系抗病毒化合物

HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於一種式 I 化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 及 p 如本文所定義，其為 C 型肝炎病毒 NS5b 聚合酶抑制劑。本發明亦揭示用於治療 HCV 感染且抑制 HCV 複製之組合物及方法。







(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201020246 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：098136558

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/10 (2006.01)

C07D413/10 (2006.01)

C07D417/10 (2006.01)

C07D213/50 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/4427(2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2008/10/30

美國

61/197,943

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

瑞士

(72)發明人：李 吉米 LI, JIM (US)；呂 艾佛烈 蘇 丁 LUI, ALFRED SUI-TING (US)；麥

卡伯 克里斯汀 林恩 MCCALEB, KRISTEN LYNN (US)；泰拉瑪斯 法蘭西斯

可 艾維爾 TALAMAS, FRANCISCO XAVIER (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 122 頁

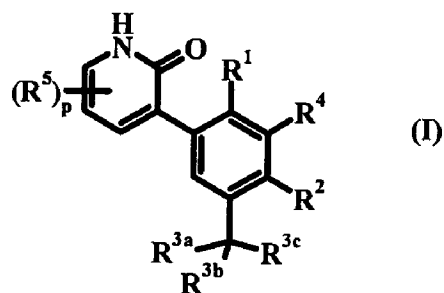
(54)名稱

雜環系抗病毒化合物

HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於一種式 I 化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 及 p 如本文所定義，其為 C 型肝炎病毒 NS5b 聚合酶抑制劑。本發明亦揭示用於治療 HCV 感染且抑制 HCV 複製之組合物及方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供式I之非核苷化合物及其某些衍生物，其為RNA依賴性RNA病毒聚合酶之抑制劑。此等化合物適用於治療RNA依賴性RNA病毒性感染。其尤其適用作C型肝炎病毒(HCV)NS5B聚合酶之抑制劑、HCV複製之抑制劑及用於治療C型肝炎感染。

【先前技術】

C型肝炎病毒為全世界慢性肝病之主要原因(Boyer, N.等人, *J. Hepatol.* 2000 32:98-112)。感染HCV之患者具有發展肝硬化及隨後肝細胞癌之風險，且因此HCV為肝移植之主要適應症。

HCV已歸類為病毒家族黃病毒科(*Flaviviridae*)之成員，黃病毒科包括黃病毒屬、瘟病毒屬及包括C型肝炎病毒之肝炎病毒屬(Rice, C. M., *Flaviviridae: The viruses and their replication*. 於: *Fields Virology*, 編者: B. N. Fields, D. M. Knipe及P. M. Howley, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa., 第30章, 931-959, 1996中)。HCV為含有約9.4 kb之正義單股RNA基因組的包膜病毒。該病毒基因組係由高度保守之5'未轉譯區(UTR)、編碼約3011個胺基酸之聚合蛋白質前驅體的長開放閱讀框架及短3' UTR組成。

HCV之遺傳分析已鑑別出DNA序列相異30%以上之6種主要基因型。已區分出30種以上亞型。在美國，約70%之感染個體患有1a型及1b型感染。在亞洲1b型為最普遍亞型

(X. Forns及J. Bukh, *Clinics in Liver Disease* 1999 3:693-716; J. Bukh等人, *Semin. Liv. Dis.* 1995 15:41-63)。令人遺憾地, 1型感染比2型或3型基因型更具治療抗性(N. N. Zein, *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000 13:223-235)。

病毒結構蛋白包括核鞘核心蛋白(C)及兩種包膜糖蛋白E1及E2。HCV亦編碼兩種蛋白酶, 即NS2-NS3區所編碼之鋅依賴性金屬蛋白酶及NS3區所編碼之絲胺酸蛋白酶。此等蛋白酶為前驅聚合蛋白質之特異性區域裂解成成熟肽所必需。非結構蛋白5(NS5B)之羧基部分含有RNA依賴性RNA聚合酶。剩餘非結構蛋白NS4A及NS4B及NS5A(非結構蛋白5之胺基末端部分)之功能仍未知。據信HCV RNA基因組所編碼之非結構蛋白的大部分與RNA複製有關。

目前, 可供治療HCV感染的已獲准療法數目有限。用於治療HCV感染且抑制HCV NS5B聚合酶活性之新穎及現有療法可回顧於以下文獻中: R. G. Gish, *Sem. Liver. Dis.*, 1999 19:5; Di Besceglie, A. M.及Bacon, B. R., *Scientific American*, 1999年10月80-85; G. Lake-Bakaar, Current and Future Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Liver Disease, *Curr. Drug Targ. Infect Dis.* 2003 3(3):247-253; P. Hoffmann等人, Recent patent on experimental therapy for hepatitis C virus infection (1999-2002), *Exp. Opin. Ther. Patents* 2003 13(11):1707-1723; M. P. Walker等人, Promising Candidates for the treatment of chronic hepatitis C, *Exp. Opin. Investing. Drugs* 2003 12(8):1269-1280; S.-

L. Tan 等人，Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.* **2002** 1:867-881；J. Z. Wu 及 Z. Hong, Targeting NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase for Anti-HCV Chemotherapy, *Curr. Drug Targ. - Infect. Dis.* **2003** 3(3):207-219。

病毒唑(Ribavirin)(1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-羥甲基-四氫呋喃-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸鹽胺；Virazole®)為合成的非干擾素誘導性廣譜抗病毒核苷類似物。病毒唑具有活體外針對數種DNA及RNA病毒(包括黃病毒科)之活性(Gary L. Davis. *Gastroenterology* **2000** 118:S104-S114)。儘管在單一治療中病毒唑可使40%患者之血清胺基轉移酶含量降低至正常含量，但其並不降低HCV-RNA之血清含量。病毒唑亦顯示顯著毒性且已知其誘發貧血。偉拉咪定(Viramidine)為病毒唑前藥，其在肝細胞中藉由腺苷脫胺酶轉化為病毒唑(J. Z. Wu, *Antivir. Chem. Chemother.* **2006** 17(1):33-9)。

干擾素(IFN)用於治療慢性肝炎已近10年。IFN為免疫細胞回應病毒感染所產生之醣蛋白。已知干擾素之兩種不同類型：1型包括數種干擾素 α 及一種干擾素 β ，2型包括干擾素 γ 。1型干擾素主要由所感染之細胞產生且保護鄰近細胞防止重新感染。IFN抑制多種病毒(包括HCV)之病毒複製，且當用作C型肝炎感染之唯一療法時，IFN抑制血清HCV-RNA直至不可偵測之含量。另外，IFN使血清胺基轉移酶含量正常化。令人遺憾地，IFN之作用短暫。停止治

療導致70%之復發率且僅10-15%顯示血清丙胺酸轉移酶含量正常之可持續病毒反應(前述Davis, Luke-Bakaar)。

早期IFN療法之一侷限性為蛋白質自血液快速清除。用聚乙二醇(PEG)對IFN進行化學衍生已產生具有實質上改良之藥物動力學特性的蛋白質。PEGASYS®為干擾素 α -2a與40 kD分支鏈單甲氧基PEG之結合物，且PEG-INTRON®為干擾素 α -2b與12 kD單甲氧基PEG之結合物(B. A. Luxon等人，*Clin. Therap.* 2002 24(9):1363-1383；A. Kozlowski及J. M. Harris, *J. Control. Release* 2001 72:217-224)。

目前，HCV與病毒唑及干擾素 α 之組合療法為HCV之最佳療法。病毒唑與PEG-IFN組合(下文)可使54-56%之1型HCV患者產生可持續病毒反應(SVR)。對於2型及3型HCV而言，SVR接近80%(Walker，上文)。令人遺憾地，組合療法亦產生副作用，帶來臨床挑戰。抑鬱症、類似流感症狀及皮膚反應與皮下IFN- α 有關，且溶血性貧血與持續病毒唑治療有關。

現已鑑別出多種潛在分子標靶(包括但不限於NS2-NS3自體蛋白酶、NS3蛋白酶、NS3解旋酶及NS5B聚合酶)以用於開發藥物，如抗HCV治療劑。RNA依賴性RNA聚合酶為單股正義RNA基因組之複製所絕對必需的。此酶已在藥師中引起顯著關注。

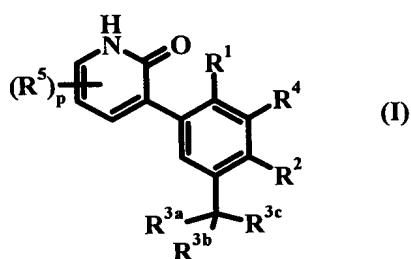
核苷抑制劑可充當鏈終止劑或干擾核苷酸結合聚合酶的競爭性抑制劑。為充當鏈終止劑，核苷類似物必須被細胞活體內吸收且活體內轉化為其三磷酸酯形式，以在聚合酶

核苷酸結合位點競爭作為受質。此向三磷酸酯之轉化通常由賦予任何核苷其他結構性限制的細胞激酶介導。另外，此磷酸化作用之需要使直接評估HCV複製抑制劑核苷限制於基於細胞之檢定(J. A. Martin等人，美國專利第6,846,810號；C. Pierra等人，*J. Med. Chem.* **2006** 49(22):6614-6620；J. W. Tomassini等人，*Antimicrob. Agents and Chemother.* **2005** 49(5):2050；J. L. Clark等人，*J. Med. Chem.* **2005** 48(17):2005)。

目前尚無C型肝炎病毒(HCV)之預防療法且僅針對HCV之目前已獲准療法亦有限。必需設計且開發新穎醫藥化合物。

【發明內容】

本發明提供式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



R^1 為 (伸烷基)₀₋₆COX、(伸烷基)₀₋₆NR^aR^b、(伸烷基)₀₋₆CN、

C₁₋₆羥烷基或 C₁₋₃-烷基磺醯基-(伸烷基)₀₋₃；

X 為 氫、羥基、C₁₋₆烷氧基、NR^cR^d；

R^2 為 氫、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₃烷基或鹵素；

R^a 為 (a) 氫、(b) C₁₋₆ 烷基、(c) C₁₋₆ 醯基、(d) 芳醯基、(e)-

SO₂-C₁₋₆烷基、(f)-SO₂-芳基、(g)-SO₂-C₁₋₃芳基烷基、
 (h)芳基-C₁₋₃烷基或(i)SO₂NR^eR^f(其中R^e及R^f獨立地為
 氫或C₁₋₃烷基)、(j)吡啶鹽基、(k)C₃₋₇環烷基-羰基或
 (l)CONHR^eR^f或(m)-SO₂-C₃₋₆環烷基或(n)4-甲烷磺鹽基
 胺基-吡咯啉-2-羰基，其中該環烷基部分經C₁₋₃烷基磺
 鹽基胺基取代且其中該芳基、該芳鹽基及該吡啶鹽基
 各自獨立地視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取
 代：羥基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基、胺基、C₁₋₃烷基
 胺基、C₁₋₃二烷基胺基、C₁₋₆鹽胺基、C₁₋₆烷基磺鹽胺
 基、雙-(C₁₋₆烷基磺鹽基)胺基、C₁₋₆烷基及鹵素；

R^b為氫、C₁₋₆烷基、視情況經取代之芳基、C₁₋₆羥烷基、
 C₁₋₃鹽氧基-C₁₋₆烷基、雜環基-C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基-
 C₁₋₃烷基、吡咯啉-3-基甲基、1-乙鹽基-吡咯啉-3-基甲
 基、哌啶-4-基或吡啶基；或

R^a及R^b一起為C(=O)C(Me)₂NHC(=O)、(CH₂)₃₋₅S(=O)₂、
 (CH₂)₂₋₅C(=O)、C(=O)CH₂C(Me)₂CH₂C(=O)、
 HC=CC(Br)=CHC(=O)、C(=O)(CH₂)₂₋₄C(=O)、
 HC=CC(=O)Ct₂(=O)、S(=O)₂NR⁶(CH₂)₃₋₅，其中R⁶為
 氫、C₁₋₆烷基或Boc；或

R^a及R^b與其連接之氮一起為(a)酞鹽基、(b)1-甲基-1,3-二
 氫-2-側氧基-苯并咪唑-3-基、(c)視情況經C₁₋₆烷氧羰
 基或羰基C₁₋₃羥甲基取代之5-側氧基-吡咯啉-1-基、
 (d)3-羥甲基-吡咯啉-1-基、(e)視情況經C₁₋₆烷基取代之
 2-側氧基-噁唑啉-3-基或(f)視情況經C₁₋₆烷基磺鹽胺基

或 C_{3-6} 環烷基磺醯胺基取代之 3-側氧基-2,3-二氫-1H-異
吲哚基；

R^c 為氫、 C_{1-6} 烷基；

R^d 為氫、 C_{1-6} 烷基、吡啶基- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、4-
 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、視情況經鹵素取代之芳基- C_{1-3} 烷
基；

或 R^c 與 R^d 一起為 $(CH_2)_2X^1(CH_2)_2$ ，其中 X^1 為 O、 SO_2 或
 NR^7 ，其中 R^7 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基或
 C_{1-3} 醯基；或

R^c 及 R^d 與其連接之氮一起為 4,4-二氟-哌啶-1-基、4-苯氧
基-哌啶-1-基、3-羥基-氮雜環丁烷、4-氰基-哌啶-1-
基、3-(羥甲基)吡咯啶-1-基或 2-羥甲基-嗎啉-4-基；

R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} (i) 當獨立出現時，係獨立地選自 C_{1-3} 烷基、
 C_{1-2} 烷氧基或 C_{1-2} 氟烷基，或(ii) 當一起出現時， R^{3a} 與
 R^{3b} 一起為 C_{2-4} 伸烷基且 R^{3c} 為 C_{1-3} 烷基；

R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基；

R^5 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基；或

其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之一實施例中，提供式 I 之化合物，其中：

R^1 為 (伸烷基) $_{0-6}COX$ 、(伸烷基) $_{0-6}NR^aR^b$ 、(伸烷基) $_{0-6}CN$
或 C_{1-6} 羥烷基；

X 為氫、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 NR^cR^d ；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基或鹵素；

R^a 為 (a) 氫、(b) C_{1-6} 烷基、(c) C_{1-6} 醯基、(d) 芳醯基、(e)

-SO₂-C₁₋₆烷基、(f)-SO₂-芳基、(g)-SO₂-C₁₋₃芳基烷基、
 (h)芳基-C₁₋₃烷基或(i)SO₂NR^eR^f(其中R^e及R^f獨立地為
 氫或C₁₋₃烷基)、(j)吡啶鹽基、(k)C₃₋₇環烷基-羰基或
 (l)CONHR^eR^f或(m)-SO₂-C₃₋₆環烷基，其中該環烷烴部
 分經C₁₋₃烷基磺鹽胺基取代，且其中該芳基、該芳鹽基
 及該吡啶鹽基各自獨立地視情況經1至3個獨立地選自
 以下之基團取代：羥基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基、胺
 基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃二烷基胺基、C₁₋₆鹽胺基、C₁₋₆
 烷基磺鹽胺基、雙-(C₁₋₆烷基磺鹽基)胺基、C₁₋₆烷基及
 鹵素；

R^b為氫、C₁₋₆烷基、視情況經取代之芳基、C₁₋₆羥烷基、
 C₁₋₃鹽氧基-C₁₋₆烷基、雜環基-C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基-
 C₁₋₃烷基、哌啶-4-基或吡啶基；或

R^a與R^b一起為C(=O)C(Me)₂NHC(=O)、(CH₂)₃₋₅S(=O)₂、
 (CH₂)₂₋₅C(=O)、C(=O)CH₂C(Me)₂CH₂C(=O)、
 HC=CC(Br)=CHC(=O)、C(=O)(CH₂)₂₋₄C(=O)、
 HC=CC(=O)CEt₂(=O)、S(=O)₂NR⁶(CH₂)₃₋₅，其中R⁶為
 氫、C₁₋₆烷基或Boc；或

R^a及R^b與其連接之氮一起為(a)酞鹽基、(b)1-甲基-1,3-二
 氫-2-側氧基-苯并咪唑-3-基、(c)視情況經C₁₋₆烷氧羰
 基、羰基C₁₋₃羥甲基取代之5-側氧基-吡咯啶-1-基、
 (d)3-羥甲基-吡咯啶-1-基、(e)視情況經C₁₋₆烷基取代之
 2-側氧基-噁唑啶-3-基或(f)視情況經C₁₋₆烷基磺鹽胺基
 或C₃₋₆環烷基磺鹽胺基取代之3-側氧基-2,3-二氫-1H-異

吲哚基；

R^c 為氫、 C_{1-6} 烷基；

R^d 為氫、 C_{1-6} 烷基、吡啶基- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、4- C_{1-3} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、視情況經鹵素取代之芳基- C_{1-3} 烷基；

或 R^c 與 R^d 一起為 $(CH_2)_2X^1(CH_2)_2$ ，其中 X^1 為 O、 SO_2 ，或 R^c 及 R^d 與其連接之氮一起為 4,4-二氟-哌啶-1-基、4-苯氧基-哌啶-1-基、4-羥基-氮雜環丁烷、2-羥甲基-嗎啉-4-基；

R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} (i) 當獨立地出現時，係獨立地選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基或 C_{1-2} 氟烷基；或 (ii) 當一起出現時， R^{3a} 與 R^{3b} 一起為 C_{2-4} 伸烷基且 R^{3c} 為 C_{1-3} 烷基；

R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基；

R^5 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基；或

其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供作為抗病毒劑之式 I 化合物的用途，係單獨或與其他抗病毒化合物或免疫調節劑組合用於製備供治療 C 型肝炎病毒 (HCV) 所致之疾病的藥劑。

本發明亦提供式 I 化合物用作細胞中 HCV 複製之抑制劑之用途。

本發明亦提供基於式 I 化合物之藥劑。

本發明亦提供一種藉由向有需要之患者投與治療有效量之式 I 化合物來治療 C 型肝炎病毒 (HCV) 所致之疾病的方法。該化合物可單獨或與其他抗病毒化合物或免疫調節劑

共投與。

本發明亦提供一種藉由投與抑制HCV有效量之式I化合物來抑制細胞中HCV複製之方法。

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

如本文所用之片語「一」個實體係指一或多個彼實體；例如一種化合物係指一或多種化合物或至少一種化合物。因而，術語「一」、「一或多種」及「至少一種」在本文中可互換使用。

片語「如本文以上所定義」係指各基團之最廣泛定義，如最廣泛之請求項中所提供。在以下提供之所有其他實施例中，可存在於各實施例中且未明確定義之取代基保留最廣泛之請求項中所提供的最廣泛定義。

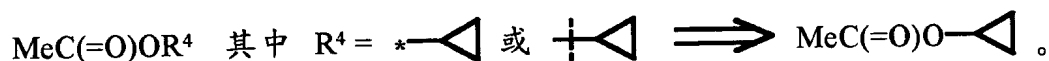
如本說明書中所用(不論在請求項之連接詞或主體中)，術語「包含」應解釋為具有開放式含義。亦即，該術語應解釋為與片語「具有至少」或「包括至少」同義。當用於方法之上下文中時，術語「包含」意謂該方法不僅包括至少所述步驟，而且可包括其他步驟。當用於化合物或組合物之上下文中時，術語「包含」意謂該化合物或組合物不僅包括至少所述特徵或組份，而且可包括其他特徵或組份。

術語「獨立地」在本文中用於指示一種代號應用於任一狀況中，不管相同化合物中存在或不存在具有相同或不同定義之代號。因此，在Rⁿ出現2次且定義為「獨立地為碳

或氮」之化合物中，兩個R"均可為碳，兩個R"均可為氮，或一個R"可為碳且另一個為氮。

當任何代號(例如R¹、R^{4a}、Ar、X¹或Het)在任何部分或描繪且描述本發明所用或所主張之化合物的式中出现一次以上時，其每次出現時之定義與其在其他每次出現時之定義無關。又，取代基與/或代號之組合僅當該等化合物產生穩定化合物時才可允許。

鍵末端之符號「*」或經由鍵引出之「-----」各自係指官能基或其他化學部分與其所屬之分子的剩餘部分之連接點。因此，例如：



引入環系內之鍵(與在不同頂點連接相反)指示該鍵可連接至任一適當環原子。

如本文所用之術語「可選」或「視情況」意謂隨後所述事件或情況可能(但不必定)發生，且該描述包括事件或情況發生之情形及其未發生之情形。舉例而言，「視情況經取代」意謂視情況經取代之部分可合併氫或取代基。

術語「約」在本文中用於意謂近似、在...左右、約略或大約。當術語「約」配合數值範圍使用時，其係藉由擴展邊界值大於及小於所述數值來修改彼範圍。一般而言，術語「約」在本文中用於以大於及小於所述值20%之偏差修改數值。

如本文所使用，列舉代號之數值範圍意欲傳達可以等於

彼範圍中之任一值的代號實施本發明。因此，對於內在離散代號，該代號可等於該數值範圍之任何整數值，包括該範圍之端點。類似地，對於內在連續代號，該代號可等於該數值範圍中之任何實值，包括範圍之端點。舉例而言，對於內在離散代號，描述為具有0與2之間之值的代號可為0、1或2，且對於內在連續代號，其可為0.0、0.1、0.01、0.001或任何其他實值。

式I化合物顯示互變異構。互變異構化合物可以兩種或兩種以上可互相轉化物質形式存在。由兩個原子之間的共價鍵結氫原子之遷移產生質子轉移互變異構體。互變異構體通常平衡存在，且嘗試分離個別互變異構體通常產生化學及物理特性與化合物之混合物一致的混合物。平衡位置取決於分子內化學特徵。舉例而言，在諸如乙醛之許多脂族醛及酮中，酮形成主要物質，而在酚中，烯醇形成主要物質。常見質子轉移互變異構體包括酮/烯醇($-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\rightleftharpoons-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$)、醯胺/醯亞胺酸($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\rightleftharpoons-\text{C}(\text{OH})=\text{N}-$)及甲脒($-\text{C}(=\text{NR})-\text{NH}-\rightleftharpoons-\text{C}(\text{NHR})=\text{N}-$)互變異構體。後兩者在雜芳基及雜環中尤其常見，且本發明涵蓋該化合物之所有互變異構體形式。

熟習此項技術者應瞭解一些式I化合物可含有一或多個對掌性中心，且因此以兩種或兩種以上立體異構形式存在。當存在兩個對掌性中心時，此等異構體之外消旋體、個別異構體及富集一種對映異構體之混合物以及非對映異構體，及部分富集特定非對映異構體之混合物屬於本發明

之範疇內。熟習此項技術者應進一步瞭解莨菪烷(tropane)環可以內構型或外構型取代，且本發明涵蓋兩種構型。本發明包括所有個別立體異構體(例如對映異構體)、式I化合物之外消旋混合物或部分解析混合物及(若適當)其個別互變異構形式。

外消旋體可原樣使用或解析成其個別異構體。解析可提供立體化學純化合物或富集一或多種異構體之混合物。分離異構體之方法已熟知(參見Allinger N. L.及Eliel E. L.於「*Topics in Stereochemistry*」中，第6卷，Wiley Interscience, 1971)且包括諸如使用對掌性吸附劑之層析法的物理方法。個別異構體可由對掌性前驅體製備成對掌性形式。或者，個別異構體可如下自混合物化學分離：與對掌性酸(諸如10-樟腦磺酸、樟腦酸、 α -溴代樟腦酸、酒石酸、二乙醯酒石酸、蘋果酸、吡咯啉酮-5-甲酸及其類似物)形成非對映異構體鹽，分步結晶該等鹽，且接著分離所解析鹼中之一或兩者，視情況重複該方法，以便使此一或兩者實質上不含其他者；亦即，所得形式具有>95%之光學純度。或者，可使外消旋體與對掌性化合物(助劑)共價鍵聯以產生非對映異構體，其可藉由層析法或藉由分步結晶分離，此後化學移除對掌性助劑得到純對映異構體。

式I化合物含有至少一個鹼性中心且適當酸加成鹽係由可形成無毒性鹽之酸形成。無機酸鹽之實例包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽。有機酸鹽之

實例包括乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、雙羥萘酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽、樟腦磺酸鹽、D-乳酸鹽及L-乳酸鹽、D-酒石酸鹽及L-酒石酸鹽、乙磺酸鹽、甲磺酸鹽、丙二酸鹽、乳清酸鹽、葡庚糖酸鹽、甲基硫酸鹽、硬脂酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、2-萘磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯紫鹽(hibenzate)、菸鹼酸鹽、羥乙基磺酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖酸鹽、丁二酸鹽、葡萄糖二酸鹽、苯甲酸鹽、乙磺酸鹽及雙羥萘酸鹽。欲回顧適當鹽，參見Berge等人，*J. Pharm. Sci.*, 1977 66:1-19及G. S. Paulekuhn等人*J. Med. Chem.* 2007 50:6665。

除非另外定義，否則本文中使用的技術及科學術語具有熟習本發明所屬技術者通常所理解之含義。本文中參考熟習此項技術者已知的各種方法及材料。闡明藥理學通用原理之標準參考著作包括Goodman及Gilman之*The Pharmacological Basis of Therapeutics*，第10版，McGraw Hill Companies Inc., New York (2001)。用於製備此等化合物之起始材料及試劑通常可獲自商業供應商，諸如Aldrich Chemical Co.，或藉由熟習此項技術者已知之方法，按照參考文獻中所闡明之程序製備。除非另有說明，否則以下描述及實例中參考之材料、試劑及其類似物可自商業來源獲得。通用合成程序已描述於諸如以下之專題論文中：*Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 第1-21卷；R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*，第2版 Wiley-VCH, New York

1999 ; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost及I. Fleming (編) 第 1-9 卷 Pergamon, Oxford, 1991 ; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky 及 C. W. Rees(編)Pergamon, Oxford 1984 , 第 1-9 卷 ; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky 及 C. W. Rees (編)Pergamon, Oxford 1996 , 第 1-11 卷 ; 及 *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, 第 1-40 卷 , 且為熟習此項技術者所熟悉。

在本發明之一實施例中，提供式 I 化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 n 及 p 如本文以上所定義。「如本文以上所定義」一詞係指各基團之最廣泛定義，如上文或最廣泛之請求項中所提供。在以下提供之所有其他實施例中，可存在於各實施例中且未明確定義之取代基保留以上所提供之最廣泛定義。

在本發明之第二實施例中，提供式 I 化合物，其中 R^2 為氫或 C_{1-6} 烷氧基，且 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 為甲基。

在本發明之第三實施例中，提供式 I 化合物，其中 R^1 為 (伸烷基) $_{0-6}NR^aR^b$ ， R^a 為視情況經取代之芳醯基、 C_{3-7} 環烷基羰基、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2-C_{3-6}$ 環烷基、 $SO_2NR^eR^f$ 、吡啶醯基， R^b 為氫、 C_{1-6} 烷基、芳基或吡啶基。

在本發明之另一實施例中，提供式 I 化合物，其中 R^1 為 (伸烷基) $_{0-6}NR^aR^b$ ， R^a 為視情況經取代之芳醯基， R^b 為氫、 C_{1-6} 烷基、芳基或吡啶基。

在本發明之另一實施例中，提供式I化合物，其中 R^1 為(伸烷基) $_{0-6}NR^aR^b$ 、 C_{3-7} 環烷基羰基， R^b 為氫、 C_{1-6} 烷基、芳基或吡啶基。

在本發明之另一實施例中，提供式I化合物，其中 R^1 為(伸烷基) $_{0-6}NR^aR^b$ ， R^a 為 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基， R^b 為氫、 C_{1-6} 烷基、芳基或吡啶基。

在本發明之另一實施例中，提供式I化合物，其中 R^1 為(伸烷基) $_{0-6}NR^aR^b$ ， R^a 為 $-SO_2-C_{3-6}$ 環烷基， R^b 為氫、 C_{1-6} 烷基、芳基或吡啶基。

在本發明之另一實施例中，提供式I化合物，其中 R^1 為(伸烷基) $_{0-6}NR^aR^b$ ， R^a 為視情況經取代之芳醯基、 C_{3-7} 環烷基羰基、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $SO_2NR^eR^f$ 、吡啶醯基， R^b 為氫、 C_{1-6} 烷基、芳基或吡啶基。

在本發明之第五實施例中，提供式I化合物，其中 R^1 為(伸烷基) $_{0-6}NR^aR^b$ ，且 R^a 與 R^b 一起為 $S(=O)_2NR^6(CH_2)_p$ ，其中 p 為3至5。

在本發明之第六實施例中，提供式I化合物，其中 R^1 為(伸烷基) $_{0-3}NR^aR^b$ ，且 R^a 與 R^b 一起為 $S(=O)_2NR^6(CH_2)_p$ ，其中 p 為3至5， R^2 為氫或 C_{1-6} 烷氧基，且 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 為甲基。

在本發明之第七實施例中，提供式I化合物，其中 R^1 為(伸烷基) $_{0-6}NR^aR^b$ ，且 R^a 及 R^b 與其連接之氮一起為(a)酞醯基、(b)1-甲基-1,3-二氫-2-側氧基-苯并咪唑-3-基、(c)視情況經 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基 C_{1-3} 羥甲基取代之5-側氧基-吡咯

啉-1-基、(d)3-羥甲基-吡咯啉-1-基(e)視情況經C₁₋₆烷基取代之2-側氧基-噁唑啉-3-基或(f)視情況經C₁₋₆烷基磺醯胺基或C₃₋₆環烷基磺醯胺基取代之3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶基。

在本發明之第八實施例中，提供式I化合物，其中R¹為(伸烷基)₀₋₆COX，X為C₁₋₆烷氧基或NR^cR^d。

在本發明之第九實施例中，提供式I化合物，其中R¹為(伸烷基)₀₋₃COX，X為C₁₋₆烷氧基或NR^cR^d，R²為氫或C₁₋₆烷氧基，且R^{3a}、R^{3b}及R^{3c}為甲基。

在本發明之第十實施例中，提供選自由表I中之化合物I-1至I-91及I-92組成之群的式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之第十一實施例中，提供式I化合物用作抗病毒劑或用於製備供控制由HCV所致的疾病之藥劑之用途。

在本發明之第十二實施例中，提供式I化合物作為抗病毒劑與至少一種免疫系統調節劑及/或至少一種抑制HCV複製之抗病毒劑組合之用途。

在本發明之第十三實施例中，提供式I化合物作為抗病毒劑與至少一種選自干擾素、介白素、腫瘤壞死因子或群落刺激因子的免疫系統調節劑組合之用途。

在本發明之第十四實施例中，提供式I化合物作為抗病毒劑與干擾素或化學衍生之干擾素組合的用途。

在本發明之第十五實施例中，提供式I化合物作為抗病毒劑與另一種選自由以下組成之群的抗病毒化合物組合之

用途：HCV蛋白酶抑制劑、另一種HCV聚合酶抑制劑、HCV解旋酶抑制劑、HCV引發酶抑制劑及HCV融合抑制劑。

在本發明之第十六實施例中，提供式I化合物用作細胞中HCV複製之抑制劑之用途。

在本發明之第十七實施例中，提供治療有需要之患者的由HCV所致之疾病之方法，其包含投與治療有效量之式I化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 n 及 p 如以上所定義。

在本發明之第十八實施例中，提供治療有需要之患者的由HCV所致的疾病之方法，其包含將治療有效量之式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 n 及 p 如本文以上所定義)及至少一種免疫系統調節劑及/或至少一種抑制HCV複製之抗病毒劑共投與。

在本發明之第十九實施例中，提供治療有需要之患者的由HCV所致的疾病之方法，其包含將治療有效量之式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 n 及 p 如本文以上所定義)及至少一種選自干擾素、介白素、腫瘤壞死因子或群落刺激因子之免疫系統調節劑共投與。

在本發明之第二十實施例中，提供治療有需要之患者的由HCV所致的疾病之方法，其包含將治療有效量之式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、

R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 n 及 p 如本文以上所定義)及干擾素或化學衍生干擾素共投與。

在本發明之另一實施例中，提供治療有需要之患者的由HCV所致之疾病的方法，其包含將治療有效量之式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 n 及 p 如本文以上所定義)及另一種選自由以下組成之群的抗病毒化合物共投與：HCV蛋白酶抑制劑、另一種HCV聚合酶抑制劑、HCV解旋酶抑制劑、HCV引發酶抑制劑及HCV融合抑制劑。

在本發明之另一實施例中，提供一種抑制細胞中HCV複製之方法，其包含投與治療有效量之式I化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 n 及 p 如本文以上所定義。

在本發明之另一實施例中，提供一種組合物，其含有治療有效量之式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 n 及 p 如本文以上所定義)與至少一種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的混合物。

如本文所用之術語「烷基」非限制性地表示含有1至10個碳原子之直鏈或分支鏈飽和單價烴基。術語「低碳烷基」表示含有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。「 C_{1-10} 烷基」係指包含1至10個碳之烷基。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基或戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基及辛基。低

碳烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基或戊基、異戊基、新戊基、己基。

當術語「烷基」用作另一術語後之字尾時，如在「苯基烷基」(或「芳基烷基」)或「羥烷基」中，此意欲指如以上所定義之烷基，其經一至兩個選自其他指定群組的取代基取代。因此，例如，「苯基烷基」表示基團 $R'R''-$ ，其中 R' 為苯基，且 R'' 為如本文所定義之伸烷基，限制條件為苯基烷基部分之連接點應位於伸烷基上。芳基烷基之實例包括(但不限於)苄基、苯基乙基、3-苯基丙基。術語「芳基烷基」或「芳烷基」以類似方式解釋，例外之處在於 R' 為芳基。術語「(雜)芳基」或「(雜)雜芳烷基」以類似方式解釋，例外之處在於 R' 視情況為芳基或雜芳基。術語「吡啶基 C_{1-6} 烷基」係指其中 R' 為吡啶基且 R'' 為伸烷基之基團。

除非另外指示，否則如本文所用之術語「伸烷基」表示 1 至 10 個碳原子之二價飽和直鏈烴基(例如 $CH_2)_n$) 或 2 至 10 個碳原子之分支鏈飽和二價烴基(例如 $-CHMe-$ 或 $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$)。「 C_{0-4} 伸烷基」係指包含 1-4 個碳原子之直鏈或分支鏈飽和二價烴基，或在 C_0 情況下，省略伸烷基。開放價之伸烷基不連接至同一原子，亞甲基情況除外。伸烷基之實例包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基-伸丙基、1,1-二甲基-伸乙基、伸丁基、2-乙基伸丁基。

除非另外指示，否則如本文所用之術語「芳基」表示可視情況經一或多個、較佳一或三個獨立選自以下之取代基

取代的苯基：羥基、硫基、氰基、烷基、烷氧基、低碳鹵烷氧基、烷硫基、鹵素、鹵烷基、羥烷基、硝基、烷氧羰基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、胺基烷基、烷基胺基烷基及二烷基胺基烷基、烷基磺醯基、芳基亞磺醯基、烷基胺基磺醯基、芳基胺基磺醯基、烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基及二烷基胺甲醯基、芳基胺甲醯基、烷基羰基胺基、芳基羰基胺基。或者，芳環中之兩個相鄰原子可經亞甲二氧基或伸乙二氧基取代。

如本文所用之術語「環烷基」表示含有3至8個碳原子之飽和碳環，亦即環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基。如本文所用之「C₃₋₇環烷基」係指由碳環中3至7個碳組成之環烷基。

如本文所用之術語「環烷基烷基」係指基團R'R"-，其中R'為如本文所定義之環烷基，且R"為如本文所定義之伸烷基，限制條件為環烷基烷基部分之連接點位於伸烷基上。環烷基烷基之實例包括(但不限於)環丙基甲基、環己基甲基、環戊基乙基。C₃₋₇環烷基-C₁₋₃烷基係指基團R'R"，其中R'為C₃₋₇環烷基且R"為如本文所定義之C₁₋₃伸烷基。

如本文所用之術語「鹵烷基」表示如以上所定義之直連或支鏈烷基，其中1、2、3或3個以上氫原子經鹵素取代。實例為1-氟甲基、1-氯甲基、1-溴甲基、1-碘甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、三碘甲基、1-氟

乙基、1-氯乙基、1-溴乙基、1-碘乙基、2-氯乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2,2-二氯乙基、3-溴丙基或2,2,2-三氯乙基。

如本文所用之術語「烷氧基」意謂其中烷基如以上所定義的-O-烷基，諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基，包括其異構體。如本文所用之「低碳烷氧基」表示具有如上所定義之「低碳烷基」的烷氧基。如本文所用之「C₁₋₁₀烷氧基」係指其中烷基為C₁₋₁₀的-O-烷基。

如本文所用之術語「烷氧羰基」及「芳氧羰基」表示式-C(=O)OR之基團，其中R分別為烷基或芳基且烷基及芳基如本文所定義。舉例而言，C₁烷氧羰基係指C(=O)Me。

如本文所用之術語「鹵烷氧基」係指基團-OR，其中R為如本文所定義之鹵烷基。如本文所用之術語「鹵烷硫基」係指基團-SR，其中R為如本文所定義之鹵烷基。

如本文所用之術語「羥烷基」、「烷氧基烷基」、「醯氧基烷基」或「氰基烷基」表示如本文所定義之烷基，其中不同碳原子上之一至三個氫原子分別經羥基、烷氧基、醯氧基或氰基置換。C₁₋₃烷氧基-C₁₋₆烷基部分係指C₁₋₆烷基取代基，其中1至3個氫原子經C₁₋₃烷氧基置換，且烷氧基之連接點為氧原子。

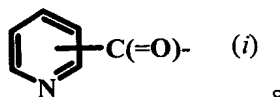
如本文所用之術語「羥基烷氧基」及「烷氧基烷氧基」表示如本文所定義之烷氧基，其中不同碳原子上之一至三個氫原子分別經羥基或烷氧基置換。C₁₋₃烷氧基-C₁₋₆烷氧

基部分係指 C_{1-6} 烷氧基取代基，其中 1 至 3 個氫原子經 C_{1-3} 烷氧基置換，且烷氧基之連接點為氧原子。

如本文所用之術語「 C_{1-6} 氟烷基」表示如以上所定義之無支鏈或分支鏈烷基，其中 1、2、3 或 3 個以上氫原子經氟取代。

如本文所用之術語「鹵素」或「鹵基」意謂氟、氯、溴或碘。

如本文所用之術語「醯基」表示式 $-C(=O)R$ 之基團，其中 R 為氫或如本文所定義之低碳烷基。如本文所用之術語「烷基羧基」表示式 $C(=O)R$ 之基團，其中 R 為如本文所定義之烷基。術語 C_{1-6} 醯基係指含有 1 至 6 個碳原子之基團 $-C(=O)R$ 。 C_1 醯基為其中 $R=H$ 之甲醯基，且 C_6 醯基係指己醯基(當烷基鏈不分支時)。如本文所用之術語「芳基羧基」或「芳醯基」意謂式 $C(=O)R$ 之基團，其中 R 為芳基；如本文所用之術語「苯甲醯基」意謂「芳基羧基」或「芳醯基」，其中 R 為苯基。術語「吡啶醯基」係指下式 (i) 之部分：



如本文所用之術語「胺基」、「烷基胺基」及「二烷基胺基」分別指 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 及 $-\text{NR}_2$ ，且 R 為如以上所定義之烷基。二烷基部分中兩個連接至氮之烷基可相同或不同。如本文所用之術語「胺基烷基」、「烷基胺基烷基」及「二烷

「基胺基烷基」分別指 NH_2 (伸烷基)-、 RHN (伸烷基)-及 R_2N (伸烷基)-，其中R為烷基且伸烷基與烷基均如本文所定義。如本文所用之「 C_{1-10} 烷基胺基」係指胺基烷基，其中烷基為 C_{1-10} 。如本文所用之「 C_{1-10} 烷基-胺基- C_{2-6} 烷基」係指 C_{1-10} 烷基胺基(伸烷基) $_{2-6}$ ，其中烷基為 C_{1-10} 且伸烷基為 $(\text{CH}_2)_{2-6}$ 。當伸烷基含有三個或三個以上碳原子時，伸烷基可為直鏈，例如 $-(\text{CH}_2)_4-$ ，或分支鏈，例如 $-(\text{CMe}_2\text{CH}_2)-$ 。如本文所用之術語「苯基胺基」係指 $-\text{NHPh}$ ，其中Ph表示視情況經取代之苯基。

如本文所用之術語「 C_{1-3} 鹼胺基- C_{1-3} 烷基」係指 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NHC}(=\text{O})\text{R}$ ，其中R為氫、甲基或乙基。

如本文所用之術語「烷基磺醯基」及「芳基磺醯基」表示式 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ 之基團，其中R分別為烷基或芳基且烷基及芳基如本文所定義。如本文所用之術語 C_{1-3} 烷基磺醯基鹼胺基係指基團 $\text{RSO}_2\text{NH}-$ ，其中R為如本文所定義之 C_{1-3} 烷基。

如本文所用之術語「胺磺醯基」係指基團 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。如本文所用之術語「N-烷基胺磺醯基」及「N,N-二烷基胺磺醯基」係指基團 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ，其中R'及R''為氫及低碳烷基且R'及R''分別獨立地為低碳烷基。N-烷基胺磺醯基取代基之實例包括(但不限於)甲基胺基磺醯基、異丙基胺基磺醯基。N,N-二烷基胺磺醯基取代基之實例包括(但不限於)二甲基胺基磺醯基、異丙基-甲基胺基磺醯基。字首N-烷基或N,N-二烷基可經芳基、雜芳基、雜環基或其他基團置

換以指示胺經除烷基以外的基團取代之情況。術語「磺醯胺」係指基團 $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。磺醯胺可在任一非對等氮原子上取代，且以N或N'經取代之磺醯胺區分。基團 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}_2$ 在本文中稱為「胺磺醯基胺基」。若需要具體區分 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{N}'\text{R}_2$ ，則未連接至核心結構之氮原子指定為N'。因此N'-甲基胺磺醯基胺基係指 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NHMe}$ ，N-甲基胺磺醯基胺基係指 $-\text{NMe}\text{SO}_2\text{NH}_2$ ，且N,N'-二甲基胺磺醯基胺基係指 $-\text{NMe}\text{SO}_2\text{NHMe}$ 。未指定情況下，任一氮可經取代。

術語「烷基磺醯胺基」係指基團 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{烷基}$ 。術語烷基可經諸如芳基或雜芳基之其他化學相關基團置換，以指示例如苯基磺醯胺基 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{Ph}$ 。因此，「 C_{1-6} 烷基磺醯胺基」表示 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ，「N-烷基烷基磺醯胺基」係指基團 $-\text{NR}-\text{S}(\text{O})_2-\text{烷基}$ ，其中R為低碳烷基。

術語「 C_{1-6} 烷基磺醯胺基- C_{1-3} 烷基-」係指基團 $-\text{NRH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ，其中R表示 $(\text{CH}_2)_{1-3}$ 。術語烷基可經諸如芳基或雜芳基之其他化學相關基團置換，以指示例如苯基磺醯胺基 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{Ph}$ 。「N-烷基烷基磺醯胺基」係指基團 $-\text{NR}-\text{S}(\text{O})_2-\text{烷基}$ ，其中R為低碳烷基。

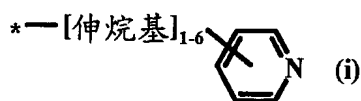
如本文所用之術語「胺甲醯基」意謂基團 $-\text{CONH}_2$ 。字首「N-烷基胺甲醯基」及「N,N-二烷基胺甲醯基」分別意謂基團 CONHR' 或 $\text{CONR}'\text{R}''$ ，其中R'及R''基團獨立地為如本文所定義之烷基。字首「N-芳基胺甲醯基」表示基團 CONHR' ，其中R'為如本文所定義之芳基。

除非另外指示，否則如本文所用之術語「雜環基」或

「雜環」表示每個環由3至8個原子組成，合併一或多個環雜原子(選自N、O或S(O)₀₋₂)且可視情況獨立地經一或多個，較佳經一或兩個選自以下之取代基取代的單價飽和單環基團：羥基、側氧基、氰基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、烷硫基、鹵基、鹵烷基、羥烷基、硝基、烷氧羰基、胺基、烷基胺基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、烷基胺基磺醯基、芳基胺基磺醯基、烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、烷基胺基羰基、芳基胺基羰基、烷基羰基胺基、芳基羰基胺基。除非另外指示，否則術語「雜環基」或「雜環」係指氮雜環丁烷基、吡咯啉基、六氫氮呋基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、嗎啉基、哌啉基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基及咪唑啉基部分。

術語「氮雜環丁烷」(氮雜環丁烷基)、「吡咯啉」(吡咯啉基)、「哌啉」(哌啉基)及「氮呋」分別指4員、5員、6員或7員環烷烴，其中一個碳原子經氮原子置換。術語「嗎啉」係指環己烷環，其中1-與4-碳原子經氮與氧置換。「硫代嗎啉」係指環己烷環，其中1-與4-碳原子經氮與硫置換。術語「氧雜環丁烷」(氧雜環丁烷基)、「四氫呋喃」(四氫呋喃基)及「四氫哌喃」(四氫哌喃基)分別指各含有一個氧原子的4員、5員及6員非稠合雜環。

術語吡啶基-C₁₋₆烷基係指具有下式之取代基：



本發明化合物及其異構形式及其醫藥學上可接受之鹽當

彼此組合及與其他生物活性劑組合使用時，亦適用於治療及預防活宿主之病毒性感染(尤其C型肝炎感染)及疾病，該等生物活性劑包括(但不限於)由以下組成之群：干擾素、聚乙二醇化干擾素、病毒唑、蛋白酶抑制劑、聚合酶抑制劑、干擾RNA小化合物、反義化合物、核苷酸類似物、核苷類似物、免疫球蛋白、免疫調節劑、肝保護劑、消炎劑、抗生素、抗病毒劑及抗感染化合物。該組合療法亦可包含將本發明化合物與其他醫藥劑或增強劑(諸如病毒唑及相關化合物、三環癸胺(amantadine)及相關化合物、各種干擾素(諸如干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 及其類似物)以及干擾素之替代形式(諸如聚乙二醇化干擾素)同時或依序提供。另外，作為另一種組合療法，可將病毒唑及干擾素與至少一種本發明化合物組合投與。

在一實施例中，將本發明之式I化合物與其他活性治療成份或藥劑組合使用以治療HCV病毒性感染患者。根據本發明，與本發明化合物組合使用之活性治療成份可為與本發明化合物組合使用時具有治療作用之任何藥劑。舉例而言，與本發明化合物組合使用之活性劑可為干擾素、病毒唑類似物、HCV NS3蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶之核苷抑制劑、HCV聚合酶之非核苷抑制劑及其他用於治療HCV之藥物或其混合物。

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

非核苷 NS5b 聚合酶抑制劑之實例包括(但不限於)HCV-796(ViroPharma 及 Wyeth)、MK-0608、MK-3281(Merck)、NM-107、R7128(R4048)、VCH-759、GSK625433 及 GSK625433(Glaxo)、PF-868554(Pfizer)、GS-9190(Gilead)、A-837093 及 A848837(Abbot Laboratories)、ANA598(Anadys Pharmaceuticals); GL100597(GNLB/NVS)、VBY 708(ViroBay)、苯并咪唑衍生物(H. Hashimoto 等人, WO 01/47833; H. Hashimoto 等人, WO 03/000254; P. L. Beaulieu 等人, WO 03/020240 A2; P. L. Beaulieu 等人, US 6,448,281 B1; P. L. Beaulieu 等人, WO 03 / 007945 A1)、苯并-1,2,4-噻二嗪衍生物(D. Dhanak 等人, WO 01/85172 A1(2001年5月10日申請); D. Chai 等人, WO 2002098424(2002年6月7日申請); D. Dhanak 等人, WO 03/037262 A2(2002年10月28日申請); K. J. Duffy 等人, WO 03/099801 A1(2003年5月23日申請); M. G. Darcy 等人, WO 2003059356(2002年10月28日申請); D. Chai 等人, WO 2004052312(2004年6月24日申請); D. Chai 等人, WO 2004052313(2003年12月13日申請); D. M. Fitch 等人, WO 2004058150(2003年12月11日申請); D. K. Hutchinson 等人, WO 2005019191(2004年8月19日申請); J. K. Pratt 等人, WO 2004/041818 A1(2003年10月31日申請))、1,1-二側氧基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-基衍生物(J. F. Blake 等人之美國專利公開案 US 20060252785)及 1,1-二側氧基-苯并[d]異噻唑-3-基化合物(J. F. Blake 等人之美國專利公開案 2006040927)。

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

干擾素之實例包括(但不限於)聚乙二醇化rIFN- α 2b、聚乙二醇化rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、rIFN- α 2a、複合IFN α (幹複津(infergen))、酶蛋白(feron)、 α -2a-干擾素(reaferon)、干擾素 α (intermax alpha)、r-IFN- β 、幹複津及干擾素 γ -1b(actimmune)、IFN- Ω 與DUROS、白蛋白-干擾素 α -2b(albuferon)、干擾素 α -2b(locteron)、白蛋白-干擾素 α -2b、干擾素 β 1-A(Rebif)、口服干擾素 α 、IFN α -2b XL、AVI-005、PEG-幹複津及聚乙二醇化IFN- β 。

病毒唑類似物及病毒唑前藥偉拉咪定(他立韋林(taribavirin))可與干擾素一起投與以控制HCV。

常使縮寫包括：乙醯基(Ac)、水溶液(aq.)、大氣壓(Atm)、2,2'-雙(二苯基磷基)-1,1'-聯萘(BINAP)、第三丁氧羰基(Boc)、焦碳酸二-第三丁酯或boc酸酐(BOC₂O)、苄基(Bn)、丁基(Bu)、化學文摘登記號(CASRN)、苄氧羰基(CBZ或Z)、羰基二咪唑(CDI)、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)、1,2-二氯乙烷(DCE)、二氯甲烷(DCM)、偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二-異丙酯(DIAD)、氫化二異丁基鋁(DIBAL或DIBAL-H)、二-異丙基乙基胺(DIPEA)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、4-

N,N-二甲基胺基吡啶 (DMAP)、N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基亞砜 (DMSO)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI)、乙基 (Et)、乙酸乙酯 (EtOAc)、乙醇 (EtOH)、2-乙氧基-2H-喹啉-1-甲酸乙酯 (EEDQ)、乙醚 (Et₂O)、乙酸六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂 (HATU)、乙酸 (HOAc)、1-N-羥基苯并三唑 (HOBt)、高壓液相層析 (HPLC)、異丙醇 (IPA)、甲醇 (MeOH)、熔點 (mp)、MeSO₂-(甲磺醯基或 Ms)、甲基 (Me)、乙腈 (MeCN)、間氯過苯甲酸 (MCPBA)、質譜 (ms)、甲基第三丁基醚 (MTBE)、N-甲基嗎啉 (NMM)、N-甲基吡咯啉酮 (NMP)、苯基 (Ph)、丙基 (Pr)、異丙基 (i-Pr)、磅/平方英吋 (psi)、吡啶 (pyr)、室溫 (rt 或 RT)、satd.(飽和)、第三丁基二甲基矽烷基或 t-BuMe₂Si(TBDMS)、三乙基胺 (TEA 或 Et₃N)、三氟甲磺酸酯或 CF₃SO₂-(Tf)、三氟乙酸 (TFA)、四氟硼酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鎂 (TBTU)、薄層層析 (TLC)、四氫呋喃 (THF)、四甲基乙二胺 (TMEDA)、三甲基矽烷基或 Me₃Si(TMS)、單水合對甲苯磺酸 (TsOH 或 pTsOH)、4-Me-C₆H₄SO₂-或甲苯磺醯基 (Ts)、N-胺基甲酸酯-N-羧基酐 (UNCA)。當用於烷基部分時，包括字首正 (*n*-)、異 (*i*-)、第二 (*sec*-)、第三 (*tert*-) 及新 (*neo*-) 之習知命名具有其慣用含義 (J. Rigaudy 及 D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford)。

下表提供本發明所涵蓋且屬於本發明範疇內之代表性化

化合物的實例。以下此等實例及製備供熟習此項技術者能夠更清楚地理解且實施本發明。其不應視為限制本發明之範疇，而僅具說明性及代表性。

本發明所涵蓋之化合物為經取代之3-苯基-1H-吡啶-2-酮衍生物。以下編號方案用於指核心亞結構上之取代部位。

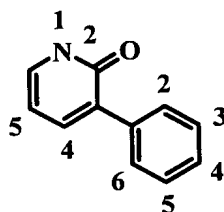
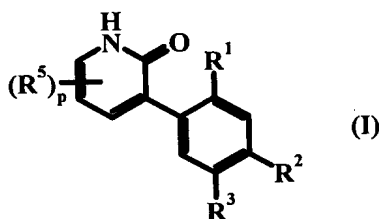
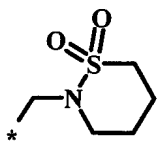
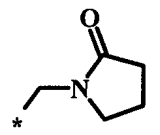
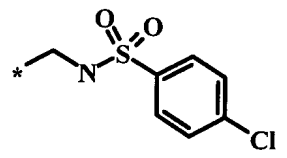
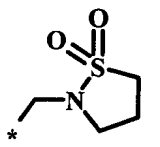
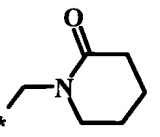
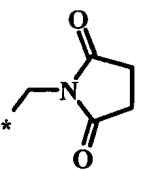
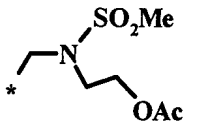
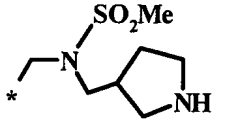
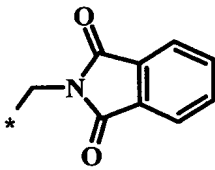
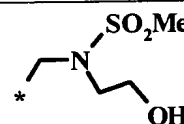
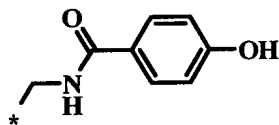
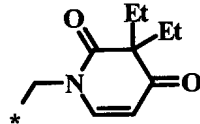
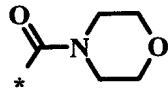
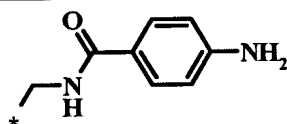
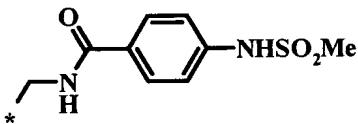
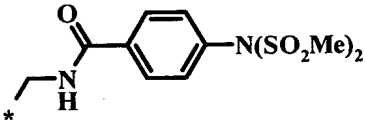
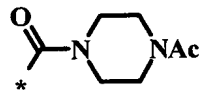
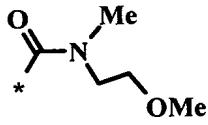


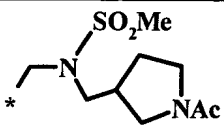
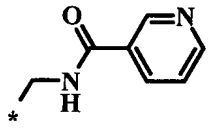
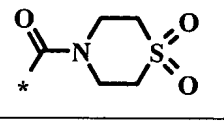
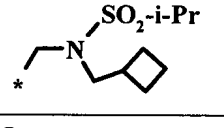
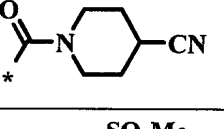
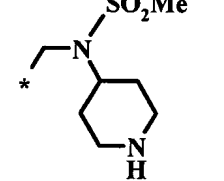
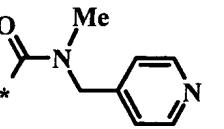
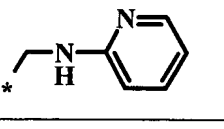
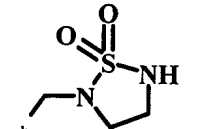
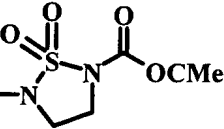
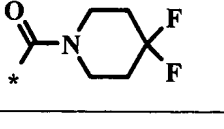
表 I



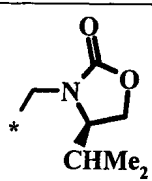
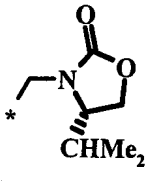
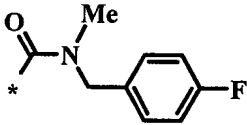
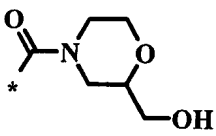
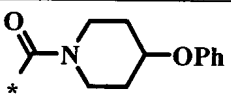
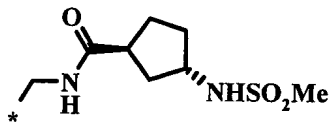
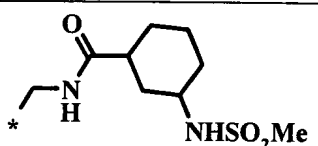
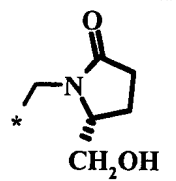
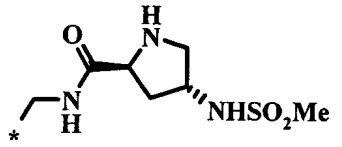
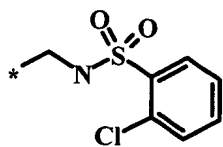
化合物 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	ms	mp	IC ₅₀ ¹
I-1	-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	OMe	CMe ₃	H	330		0.273
I-2	-CH ₂ OH	OMe	CMe ₃	H	288	215.0-216.0	1.01
I-3	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	OMe	CMe ₃	H	344		0.954
I-4	-CO ₂ H	OMe	CMe ₃	H	302	244.0-245.0	0.027
I-5	-(CH ₂) ₂ OH	OMe	CMe ₃	H	302	231.8-233.7	1.58
I-6	-NHSO ₂ Me	H	CMe ₃	H	321	219.3-233.8	3.85
I-7	-CH ₂ CO ₂ H	OMe	CMe ₃	H	316		0.156
I-8	-NHAc	H	CMe ₃	H	285	259.0-260.0	8.56
I-9	-CONHMe	OMe	CMe ₃	H	315		0.442
I-10	-CH ₂ CONHMe	OMe	CMe ₃	H	329		0.70
I-11	-CH ₂ CONH ₂	OMe	CMe ₃	H	315		0.437
I-12	-CH ₂ NHAc	OMe	CMe ₃	H	329		0.125
I-13	-CH ₂ NHSO ₂ Me	OMe	CMe ₃	H	365		0.064
I-14	-CH ₂ CON(Me)Ac	OMe	CMe ₃	H	343		0.151
I-15	-CH ₂ SO ₂ Me	OMe	CMe ₃	H	350		0.746

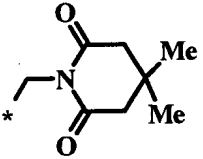
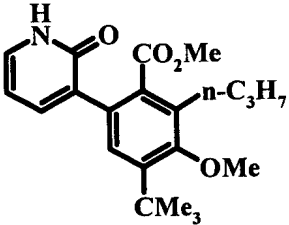
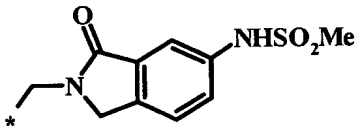
化合物 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	ms	mp	IC ₅₀ ¹
I-16		OMe	CMe ₃	H	405	225.8-226.1	0.035
I-17	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me	OMe	CMe ₃	H	379	219.3-222.4	0.28
I-18		OMe	CMe ₃	H	355		0.121
I-19		OMe	CMe ₃	H	407	237.0-238.0	0.173
I-20	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ Ph	OMe	CMe ₃	H	441	249.0-250.0	0.211
I-21		OMe	CMe ₃	H	391	109.4-126.9	0.017
I-22	-CH ₂ N(Me)COPh	OMe	CMe ₃	H	405	236.2-238.0	0.025
I-23		OMe	CMe ₃	H	369	224.6-228.9	0.052
I-24	-CH ₂ NHSO ₂ Et	OMe	CMe ₃	H	379	118.0-120.0	
I-25	-CH ₂ NHSO ₂ -i-Pr	OMe	CMe ₃	H	393	118.0-120.0	0.183
I-26	-CH ₂ N(CH ₂ Ph)SO ₂ Me	OMe	CMe ₃	H	455	229.0-230.0	0.145
I-27	-CH ₂ N(Et)SO ₂ Me	OMe	CMe ₃	H	393	245.0-246.0	0.044
I-28	-CH ₂ N(i-Pr)SO ₂ Me	OMe	CMe ₃	H	407	285.0-286.0	0.033
I-29		OMe	CMe ₃	H	369	112.2-124.9	0.068
I-30		OMe	CMe ₃	H	451	207.0-208.0	0.035
I-31		OMe	CMe ₃	H	448	158.0-160.0	0.097
I-32	-(CH ₂) ₂ N(n-Bu)SO ₂ Me	OMe	CMe ₃	H	421	214.0-216.0	0.086

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	ms	mp	IC ₅₀ ¹
I-33		OMe	CMe ₃	H	417	277.0-280.0	0.035
I-34	-(CH ₂)N(Ph)SO ₂ M	OMe	CMe ₃	H	441	226.0-227.0	0.013
I-35		OMe	CMe ₃	H	409	234.7-236.0	0.026
I-36	-NHCOPh	OMe	CMe ₃	H	390	145.0-150.0	0.019
I-37	-CH ₂ NHSO ₂ Me	OMe	CMe ₃	6-Me	379	120.0-125.0	0.146
I-38		OMe	CMe ₃	H	407	205.0-210.0	0.016
I-39		OMe	CMe ₃	H	437	282.0-284.0	0.159
I-40		OMe	CMe ₃	H	371	208.0-210.0	0.533
I-41	-CONMe ₂	OMe	CMe ₃	H	329	208.0-210.0	1.685
I-42		OMe	CMe ₃	H	406	165.0-167.0	0.036
I-43		OMe	CMe ₃	H	484	175.0-180.0	0.05
I-44		OMe	CMe ₃	H	562		0.774
I-45	-CH ₂ NHSO ₂ Me	OMe	CMe ₃	5-F	383		0.687
I-46		OMe	CMe ₃	H	412	206.0-208.0	0.615
I-47		OMe	CMe ₃	H	373	160.0-162.0	1.51

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	ms	mp	IC ₅₀ ¹
I-48		OMe	CMe ₃	H	490	196.0-198.0	0.084
I-49		OMe	CMe ₃	H	392		0.026
I-50	-CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	OMe	CMe ₃	H	366		0.049
I-51		OMe	CMe ₃	H	419	252.0-254.0	0.552
I-52	-CH(Me)NHSO ₂ Me	OMe	CMe ₃	H	379	284.0-286.0	0.654
I-53	-CH(Me)N(Me)SO ₂ Me	OMe	CMe ₃	H	393	205.0-207.0	0.187
I-54	-CO ₂ Et	OMe	CMe ₃	H	330	214.0-215.0	0.039
I-55		OMe	CMe ₃	H	461	206.0-208.0	0.131
I-56		OMe	CMe ₃	H	394	213.0-215.0	0.432
I-57		OMe	CMe ₃	H	448	205.0-208.0	0.057
I-58		OMe	CMe ₃	H	406	199.0-201.0	1.14
I-59		OMe	CMe ₃	H	392	247.0-249.0	0.617
I-60		OMe	CMe ₃	H	393	230.0-231.0	0.023
I-61		OMe	CMe ₃	H	492	125.0-127.0	0.319
I-62		OMe	CMe ₃	H	405	223.0-224.0	0.955

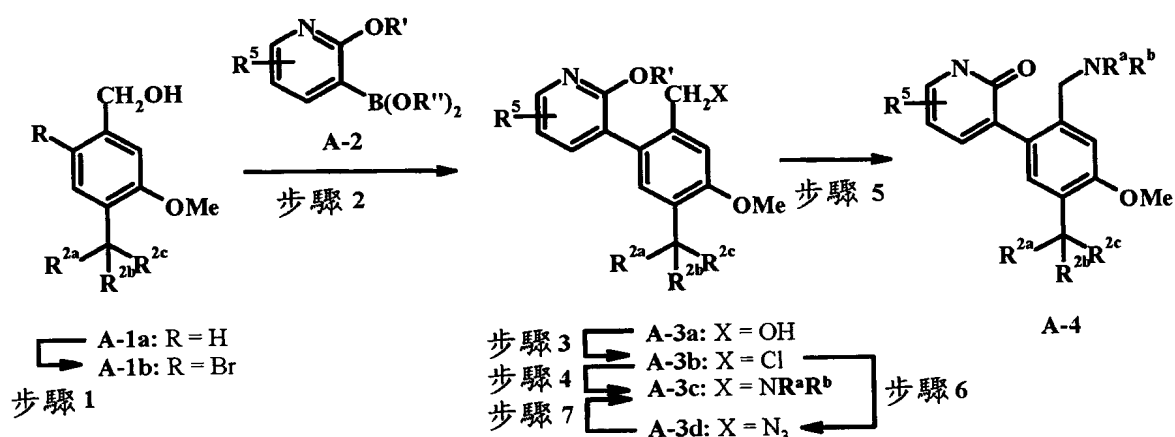
化合物 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	ms	mp	IC ₅₀ ¹
I-63		OMe	CMe ₃	H	484	259.0-260.0	0.012
I-64		OMe	CMe ₃	H	406	253.0-255.0	0.060
I-65		OMe	CMe ₃	H	498	170.0-172.0	0.013
I-66	-CON(Me)CH ₂ CN	OMe	CMe ₃	H	354	211.0-212.0	0.152
I-67		OMe	CMe ₃	H	428	179.0-181.0	3.69
I-68		OMe	CMe ₃	H	357	236.0-238.0	0.211
I-69		OMe	CMe ₃	H		140.0-142.0	0.034
I-70		OMe	CMe ₃	H	427	92.0-95.0	0.07
I-71		OMe	CMe ₃	H	399	199.0-200.0	0.036
I-72		OMe	CMe ₃	H	385	146.0-148.0	0.077
I-73		OMe	CMe ₃	H	385	201.0-203.0	1.61
I-74		OMe	CMe ₃	H			0.056

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	ms	mp	IC ₅₀ ¹
I-75		OMe	CMe ₃	H	399		0.086
I-76		OMe	CMe ₃	H	399		0.134
I-77		OMe	CMe ₃	H	423	218.0-220.0	0.611
I-78		OMe	CMe ₃	H	401		1.41
I-79		OMe	CMe ₃	H	461		1.32
I-80	-CONH ₂	OMe	CMe ₃	H	302	215.0-216.0	0.068
I-81		OMe	CMe ₃	H	476	158.0-160.0	0.022
I-82		OMe	CMe ₃	H	490	162.0-164.0	0.03
I-83		OMe	CMe ₃	H	385	150.0-152.0	0.146
I-84		OMe	CMe ₃	H		178.0-180.0	0.169
I-85	-CONHCH ₂ CN	OMe	CMe ₃	H	340		0.023
I-86	-CH ₂ N(Me)SO ₂ Me	OMe	CMe ₃	H	379	230.0-231.0	0.052
I-87		OMe	CMe ₃	H	461	231.0-232.0	0.358

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	ms	mp	IC ₅₀ ¹
I-88		OMe	CMe ₃	H	411	>300	0.052
I-89	-CH ₂ N(Me)Ac	OMe	CMe ₃	H	451		0.106
I-90					358		
I-91	-CN	OMe	CMe ₃	H	283	247.0-249.0	0.374
I-92		OMe	CMe ₃	H		173.0-175.0	0.008
1. IC ₅₀ (μM)NS5B聚合酶檢定(實例33)							

藉由使苄胺 A-3c 發生磺醯基化或醯基化來製備磺醯基化或醯基化 3-(2-胺基甲基-5-第三丁基-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-2-酮衍生物。藉由 NBS 或溴使 (4-第三丁基-3-甲氧基-苯基)-甲醇 (A-1a, 獲自相應苯甲酸, 下文) 溴化來製備所需胺。使 4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲酸 (參見例如實例 31, CASRN 79822-46-1) 或 4-第三丁基-3-甲氧基-苯胺類似地進行溴化可得到相應苯甲酸或苯胺衍生物 (CASRN 103273-01-4)。

流程 A



本發明申請專利範圍所涵蓋之化合物的特徵為存在視情況經取代之2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基部分。可藉由A-1b與2-烷氧基-吡啶-3-基酮酸或2-苄氧基-吡啶-3-基酮酸經鈀催化而發生鈴木偶合(Suzuki coupling)來引入吡啶酮。酮酸可視情況置換為4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉或酮酸之其他酯。鈴木反應為酮酸與芳基或乙烯基鹵化物或三氟甲磺酸酯經鈀催化之偶合反應。典型催化劑包括Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(OAc)₂及PdCl₂(dppf)。在PdCl₂(dppf)之情況下，可使一級烷基硼烷化合物與芳基或乙烯基鹵化物或三氟磺酸酯進行偶合而不發生β消除。反應可在包括甲苯、THF、二噁烷、DCE、DMF、DMSO及MeCN之各種有機溶劑、水性溶劑且兩相條件下進行。反應通常在約室溫至約150℃下進行。添加劑(例如CsF、KF、TIOH、NaOEt及KOH)通常促進偶合。儘管鈴木反應中存在許多組份，包括特定鈀催化劑、配位體、添加劑、溶劑、溫度等，但已鑑別許多方案。已描述高活性催化劑(參見例如J. P. Wolfe等人，*J. Am. Chem. Soc.* 1999 121(41):9550-9561及A. F. Littke等人，*J. Am. Chem. Soc.* 2000 122(17):4020-4028)。熟習此項技術者能夠不經不當實驗而鑑別滿意方案，且此外酮酸及離去基之位置可相反。

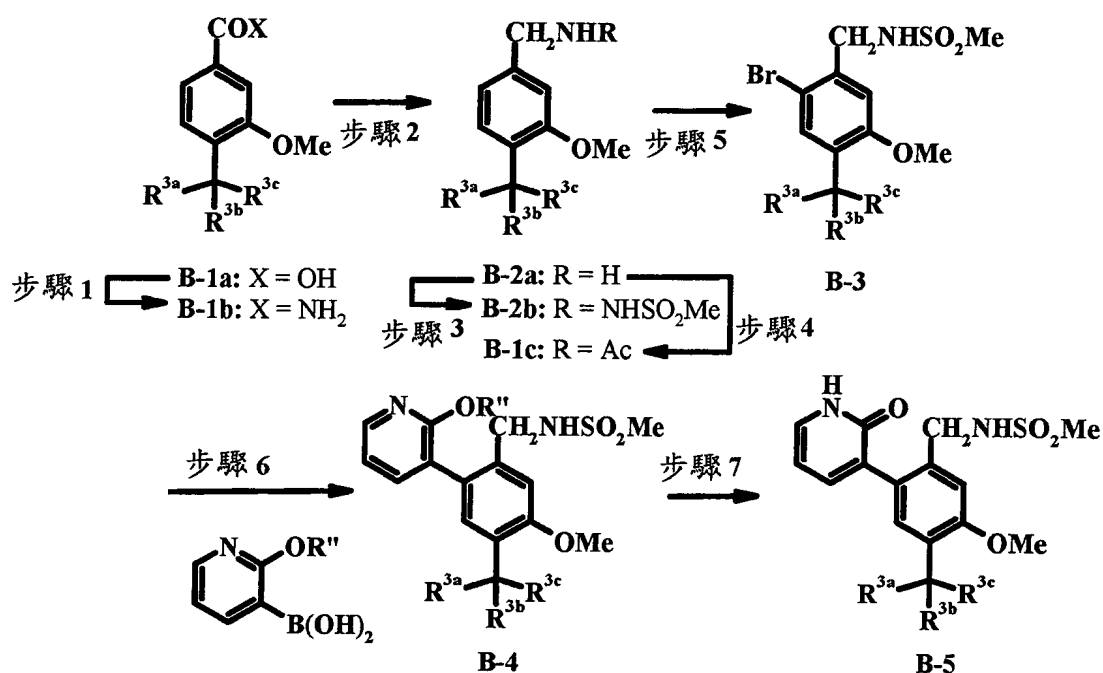
苄基醇通常如下轉化為苄胺：使苄基醇轉化為苄基鹵化物衍生物，置換為疊氮化物且隨後將該疊氮化物還原為胺A-3c。通常以三苯基膦或三烷基膦完成疊氮化物還原，但

用於還原疊氮化物之其他程序已熟知。可採用多種形成 A-3c 之熟知相關順序，且可用於有效製備所主張之化合物。使苺胺發生磺醯基化或醯基化而得到其中 NR^aR^b 分別包含磺醯胺或羧醯胺的 A-3c。

最後吡啶基醚裂解隨後得到所需吡啶酮。儘管此反應通常在 HBr 與 HOAc 混合物中進行(當 R' 為甲基時)或藉由催化氫解進行(當 R' 為 CH_2Ph 時)，但此項技術中已知其他適合方法及程序之選擇僅為方便利考量。儘管流程 A 描繪其中吡啶酮環係在引入 C-2 取代基之後加工之順序，但該順序在許多情況下可相反，且所進行之轉化順序係為方便考量，而非必需的。

或者，使磺醯胺或羧醯胺進行去質子化及使苺基鹵化物 A-1b 或 A-3b 進行烷基化可得到本發明化合物。通常在熟習此項技術者所熟知之鹼性條件下進行磺醯胺或醯胺之 N-烷基化。通常在諸如 THF、DMF、DMSO、NMP 及其混合物之非質子性溶劑中、在介於 -78°C 與 100°C 之間的溫度下進行反應。常用鹼為氫化鈉、氫化鉀、甲醇鈉、第三丁醇鉀、雙(三甲基矽烷)胺基鋰、雙(三甲基矽烷)胺基鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鉀(實例 1 具例示性)。

流程 B



流程 B 提供替代程序，其中如下建構苄胺：使苯甲酸轉化為相應醯胺，接著可還原為苄胺且使用類似於流程 A 之程序進一步轉化為本發明化合物。熟習此項技術者顯而易知，可使用基本有機化學轉化使諸如 B-1a 或 A-1b 之化合物發生同系化反應。因此，將 B-1b 氧化為相應醛且使醛與氯化甲氧基甲基三苯基磷進行維蒂希反應 (Wittig reaction) 可得到烯醇醚，其可易轉化為相應苯基乙酸衍生物 (參見例如實例 16)。藉由使醛與三苯基膦酸基乙酸甲酯進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯縮合反應 (Horner-Wadsworth-Emmons condensation)，接著還原烯烴可容易製備 3 碳附加物 (參見例如實例 15)。藉由以氰化物置換且隨後使腈水解可類似地使諸如 A-3b 之苄基鹵化物發生同系化反應。本發明所涵蓋之缺乏甲氧基取代基的化合物可容易地自 2-溴-4-第三丁基-苯甲酸 (CASRN 6332-96-3) 或 2-溴-4-第三丁基-苯胺

(CASRN 103273-01-4)衍生物獲得。對於本發明所涵蓋之化合物較不常用之其他轉化可見於以下實例。

羧酸可如下轉化為醯胺：將活化羧酸製備為諸如酸氯化物或對稱或混合酸酐之反應性更大形式且使活化衍生物與胺在介於0°C與60°C之溫度下、通常在諸如Na₂CO₃、NaHCO₃、K₂CO₃、DIPEA、TEA或吡啶及其類似物之鹼存在下、在諸如DMF、DCM、THF及其類似物之溶劑(具有或不具有作為共溶劑之水)中反應以得到醯胺。羧酸係使用熟習此項技術者所熟知之標準試劑(諸如亞硫醯氯、乙二醯氯、磷醯氯及其類似物)轉化為其酸氯化物。彼等試劑可在諸如DIPEA、TEA或吡啶之鹼存在下、於諸如二氯甲烷或二甲基甲醯胺之惰性溶劑中使用。磺醯基化通常使用磺醯氯及三級胺鹼類似地進行。

或者，羧酸可藉由熟習此項技術者已知的不同肽偶合程序就地轉化為活化酸。此等活化酸與胺直接反應以得到醯胺。該活化可包括在諸如NMM、TEA或DIPEA之鹼存在或不存在下，於諸如DMF或DCM之惰性溶劑中，在介於0°C與60°C之間的溫度下，使用如EDIC或DCC、HOBt、BOP、PyBrOP或對甲苯磺酸2-氟-1-甲基吡啶(向山試劑(Mukaiyama's reagent))及其類似物之活化劑。或者，可在六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎳(HATU)或1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)及TEA或DIPEA存在下、於DMF、DCM或THF中進行反應(*Organic Synthesis*, E. Winterfeldt編，第6卷，Pergamon Press, Oxford 1991第

381-411 頁；參見 R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations-A Guide to Functional Group Preparations*, 1989, VCH Publishers Inc., New York；第 972-976 頁)。

可藉由熟習此項技術者已知的任一適當方法(包括活體內及活體外檢定)量測作為 HCV 活性抑制劑活性之本發明化合物活性。舉例而言，可使用 Behrens 等人，*EMBO J.* 1996 15:12-22；Lohmann 等人，*Virology* 1998 249:108-118 及 Ranjith-Kumar 等人，*J. Virology* 2001 75:8615-8623 所述之標準檢定程序，測定式 I 化合物之 HCV NS5B 抑制活性。除非另有說明，否則本發明化合物在該等標準檢定中均顯示活體外 HCV NS5B 抑制活性。實例 3 描述用於本發明化合物之 HCV 聚合酶檢定條件。已開發基於細胞之 HCV 複製子系統，其中非結構蛋白質使亞基因組病毒 RNA 在 Huh7 細胞中穩定複製(V. Lohmann 等人，*Science* 1999 285:110 及 K. J. Blight 等人，*Science* 2000 290:1972)。實例 4 描述用於本發明化合物之基於細胞之複製子檢定條件。在由病毒非結構蛋白質及宿主蛋白質組成之經純化功能性 HCV 複製酶不存在下，使用活性重組 RNA 依賴性 RNA 聚合酶研究及以 HCV 複製子系統驗證此等研究可達成對黃病毒科 RNA 合成之瞭解。可使用複製子系統驗證活體外生物化學檢定中化合物對重組純化 HCV 聚合酶之抑制，其中聚合酶存在於複製酶複合體內，以適當化學計量關係與其他病毒及細胞多肽結合。與活體外生物化學檢定中驗證 HCV NS5B 抑制活性相比，驗證基於細胞之對 HCV 複製之抑制更能預測活體

內功能。

本發明之化合物可於多種口服劑型及載劑中調配。口服劑型可為錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬明膠膠囊與軟明膠膠囊、溶液、乳液、糖漿或懸浮液。當藉由其他投藥途徑(包括連續(靜脈滴注)、表面、非經腸、肌肉內、靜脈內、皮下、經皮(可包括穿透增強劑)、頰內、經鼻、吸入及栓劑投藥以及其他投藥途徑)投與時，本發明之化合物亦為有效的。較佳投藥方式通常為使用適宜的每日給藥方案經口投與，該方案可根據罹患程度及患者對活性成份的反應來調整。

本發明之化合物以及其醫藥學上可使用之鹽可與一或多種習知賦形劑、載劑或稀釋劑一同置於醫藥組合物及單位劑型內。醫藥組合物及單位劑型可包含習知比例之習知成份(存在或不存在其他活性化合物或成份)，且單位劑型可含有與待使用之預定每日劑量範圍相對應的任何合適有效量之活性成份。醫藥組合物可以如下形式使用：口服使用之固體(諸如錠劑或填充膠囊)、半固體、散劑、持續釋放調配物或液體(諸如溶液、懸浮液、乳液、酏劑或填充膠囊)；或經直腸或經陰道投藥之栓劑形式；或非經腸使用之無菌可注射溶液形式。典型製劑含有約5%至約95%的活性化合物(w/w)。術語「製劑」或「劑型」意欲包括活性化合物之固體調配物與液體調配物且熟習此項技術者應瞭解活性成份可存在於不同製劑中，此視標靶器官或組織及所要劑量及藥物動力學參數而定。

如本文中所使用之術語「賦形劑」係指適用於製備醫藥組合物、通常安全、無毒性且在生物學上及其他方面均無不良反應之化合物，且包括對於獸醫用途以及人類醫藥用途可接受的賦形劑。本發明之化合物可單獨投與，但通常與一或多種針對所要投藥途徑及標準醫藥實務所選擇之適當醫藥賦形劑、稀釋劑或載劑混合投與。

「醫藥學上可接受」意謂適用於製備通常安全、無毒且在生物學上及其他方面均無不良反應之醫藥組合物且包括對於人類醫藥用途而言可接受。

活性成份之「醫藥學上可接受之鹽」形式初始亦可將所要藥物代謝動力學特性賦予不以非鹽形式存在之活性成份且甚至可對活性成份之藥效學產生積極影響(就其在體內之治療活性而言)。片語化合物之「醫藥學上可接受之鹽」意謂醫藥學上可接受且具有親本化合物之所需藥理學活性的鹽。該等鹽包括：(1)與無機酸所形成之酸加成鹽，無機酸諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似酸；或與有機酸所形成之酸加成鹽，有機酸諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基二環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂

基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥苯甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸(muconic acid)及類似酸；或(2)當存在於親本化合物中的酸質子由金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子)置換所形成的鹽；或與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、N-甲基葡萄胺及類似鹼)配位時所形成的鹽。

固體形式製劑包括散劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁膠劑、栓劑及可分散性顆粒。固體載劑可為一或多種亦可充當稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑或囊封材料之物質。在散劑中，載劑通常為與細粉狀活性組份混合之細粉狀固體。在錠劑中，活性組份通常與具有必要黏合力之載劑以合適比例混合且壓製成所要形狀及尺寸。適當載劑包括(但不限於)碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及類似載劑。除活性組份之外，固體形式製劑亦可含有著色劑、調味劑、穩定劑、緩衝劑、人造及天然甜味劑、分散劑、增稠劑、增溶劑及類似製劑。

液體調配物亦適用於口服，其包括包括乳液、糖漿、酏劑、水溶液及水性懸浮液之液體調配物。該等物包括固體形式製劑，其意欲在使用前即刻轉化為液體形式製劑。乳液可製備於溶液中，例如丙二醇水溶液，或可含有諸如卵磷脂、去水山梨糖醇單油酸酯或阿拉伯膠之乳化劑。水溶液可藉由將活性組份溶解於水中且添加適當著色劑、調味

劑、穩定劑及增稠劑而製備。水性懸浮液可藉由以諸如天然或合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其他熟知懸浮劑之黏性材料將細粉狀活性組份分散於水中來製備。

本發明之化合物可經調配用於非經腸投藥(例如注射，例如快速注射或連續輸注)，且可以單位劑量形式提供於安瓿、預充填注射器、小容量輸注或添加有防腐劑的多劑量容器中。組合物可呈諸如以下形式：含於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液，例如含於水性聚乙二醇中之溶液。油性或非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄欖油)及可注射有機酯(例如油酸乙酯)，且可含有諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑或懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。或者，活性成份可呈粉末形式，其可藉由將無菌固體進行無菌分離或自溶液凍乾來獲得以便在使用之前用適當媒劑(例如無菌無熱原質水)復原。

本發明之化合物可針對表面投與表皮而調配為軟膏、乳膏或洗液，或調配為經皮貼片。軟膏及乳膏可例如以添加有合適之增稠劑及/或膠凝劑的水性或油性基質調配。洗劑可以水性或油性基質調配且通常亦可含有一或多種乳化劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。適於表面投與口中的調配物包括：口含錠，其於調味基質(通常為蔗糖與阿拉伯膠或黃耆膠)中包含活性劑；片劑，其於惰性基質(諸如明膠與甘油或蔗糖與阿拉伯膠)中包含活性

成份；及漱口劑，其於適當液體載劑中包含活性成份。

本發明之化合物可調配為栓劑投與。首先使低熔點蠟(諸如脂肪酸甘油酯混合物或可可脂)熔融且例如藉由攪拌使活性組份均勻分散。接著將熔融之均勻混合物傾入適宜尺寸之模中，使其冷卻且凝固。

本發明之化合物可調配用於陰道投藥。除活性成份以外亦含有載劑(諸如)的子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、發泡體或噴霧劑在此項技術中已知為適當的。本發明之化合物可調配用於經鼻投藥。溶液或懸浮液係藉由習知方式(例如滴管、吸管或噴霧器)直接施用於鼻腔。調配物可以單一劑量或多劑量形式提供。在滴管或吸管之後一狀況下，此可藉由患者投與適當預定體積之溶液或懸浮液來實現。在噴霧器之狀況下，此可例如藉助於定劑量霧化噴霧泵來實現。

本發明之化合物可調配成氣霧劑投與，尤其投與呼吸道，且包括鼻內投藥。化合物通常具有例如約5微米或5微米以下之小粒徑。該粒徑可藉由此項技術中已知之方式，例如藉由微粉化獲得。活性成份係於具有合適推進劑之加壓包裝中提供，該推進劑諸如氯氟化碳(CFC)，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷，或二氧化碳或其他合適氣體。氣霧劑亦宜含有諸如卵磷脂之界面活性劑。藥物劑量可由定劑量閥控制。或者，活性成份可呈乾粉形式提供，例如化合物於合適粉末基質中之粉末混合物，該粉末基質諸如乳糖、澱粉、澱粉衍生物(諸如羥丙基甲基

纖維素)及聚乙烯吡咯啉(PVP)。粉末載劑可在鼻腔中形成凝膠。粉末組合物可呈單位劑量形式提供於例如明膠囊或藥筒或發泡包裝中，其中之粉末可藉助於吸入器投與。

必要時，調配物可使用適於持續或控制釋放投與活性成份之腸溶包衣製備。舉例而言，本發明之化合物可於經皮或皮下藥物傳遞裝置中調配。當需要持續釋放化合物時且當患者對治療療程之順應性至關重要時，此等傳遞系統為有利。經皮傳遞系統中之化合物通常附著至皮膚黏著性固體支撐物。亦可將所需化合物與穿透增強劑(例如月桂氮酮(Azone)(1-十二烷基氮雜-環庚-2-酮))合併。藉由手術或注射，以皮下方式將持續釋放傳遞系統插入皮下層中。皮下植入物將化合物囊封於脂質可溶性膜(例如聚矽氧橡膠)或生物可降解聚合物(例如聚乳酸)中。

適當調配物以及醫藥載劑、稀釋劑及賦形劑已描述於 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995*, E. W. Martin 編，Mack Publishing Company，第 19 版，Easton, Pennsylvania 中。熟習調配技術者可在本說明書之教示下修改調配物，以得到多種用於特定投藥途徑的調配物，而不會使本發明之組合物不穩定或使其治療活性受損。

對可改本發明化合物，使其更易溶於水或其他媒劑中，例如，藉由一般技術者熟知的些微修改(形成鹽、酯化等)計很容易實現。一般技術者亦熟知修改特定化合物之投藥途徑及劑量方案，以控制本發明化合物之藥物動力學，以使對患者之有利效應最大化。

如本文所用之術語「治療有效量」意謂減輕個體之疾病症狀所需的量。該劑量可依各種特定狀況下的個體需要加以調整。視多種因素(諸如待治療之疾病嚴重程度、患者年齡及一般健康狀況、用以治療患者之其他藥劑、投藥途徑及形式以及相關從醫者之偏好及經歷)而定，彼劑量可在寬限度範圍內變化。經口投與時，每日每公斤體重約0.01 mg與約1,000 mg之間的日劑量在單一療法及/或組合療法中應為適當的。日劑量較佳在每日每公斤體重約0.1 mg與約500 mg之間，更佳在每日每公斤體重0.1 mg與約100 mg之間，且最佳在每日每公斤體重1.0 mg與約10 mg之間。因此，投與70 kg個體時，劑量範圍為每日約7 mg至0.7 g。日劑量可以單次劑量或分次劑量投與，通常在每日1劑與5劑之間。通常，以小於化合物之最佳劑量的較小劑量開始治療。其後，以微小增量增加劑量直至個別患者達到最佳效果。一般熟習治療本文中所述疾病者不經不當實驗而依賴個人知識、經歷及本申請案之揭示內容便能夠判定本發明化合物對於指定疾病及患者的治療有效量。

在本發明之實施例中，活性化合物或鹽可與另一種抗病毒劑(諸如病毒唑、核苷HCV聚合酶抑制劑、另一種HCV非核苷聚合酶抑制劑或HIV蛋白酶抑制劑)組合投藥。當活性化合物或其衍生物或鹽與另一種抗病毒劑組合投藥時，活性會大於親本化合物。當治療為組合治療時，該投藥可相對於核苷衍生物之投藥同時或依序進行。因此如本文所用之「同時投藥」包括在相同或不同時刻投與藥劑。在相

同時刻投與兩種或兩種以上藥劑可藉由含有兩種或兩種以上活性成份之單一調配物或藉由實質上同時投與兩種或兩種以上具有單一活性劑之劑型來實現。

應瞭解本文中提及治療可擴展至預防及治療現有病狀。此外，如本文所用之術語「治療」HCV感染亦包括治療或預防與HCV感染或其臨床症狀相關或由其介導之疾病或病況。

如本文中所用之術語「治療有效量」意謂減輕個體之疾病症狀所需的量。該劑量可依各特定狀況下的個體需要加以調整。視多種因素(諸如待治療之疾病嚴重程度、患者年齡及一般健康狀況、治療患者之其他藥劑、投藥途徑及形式及相關從醫業者之偏好及經屬)而定，彼劑量可在寬限度範圍內變化。經口投與時，每日每公斤體重約0.01 mg與約1,000 mg之間的日劑量在單一療法及/或組合療法中應為適當的。日劑量較佳在每日每公斤體重約0.1 mg與約500 mg之間，更佳在每日每公斤體重0.1 mg與約100 mg之間，且最佳在每日每公斤體重1.0 mg與約10 mg之間。因此，投與70 kg個體時，劑量範圍可為每日約7 mg至0.7 g。日劑量可以單次劑量或分次劑量投與，通常每日在1劑與5劑之間。通常，以小於化合物之最佳劑量的較小劑量開始治療。其後，以微小增量增加劑量直至個體患者達到最佳效果。一般熟習治療本文中所述疾病者不經不當實驗而依賴個人學識、經歷及本申請案之揭示內容便能夠判定本發明化合物對於指定疾病及患者的治療有效量。

本發明化合物及視情況存在之一或多種其他抗病毒劑的治療有效量為有效減輕病毒負荷或對治療達成持續病毒反應的量。除病毒負荷以外，持續反應之適用指示包括(但不限於)肝纖維化、血清轉胺酶含量升高及肝臟壞死性發炎活性。標記之一常見實例(意欲為例示性且非限制性的)為藉由標準臨床檢定量測之血清丙胺酸轉胺酶(ALT)。在本發明之一些實施例中，有效治療方案為降低ALT含量至每毫升血清約45 IU以下之方案。

對本發明化合物加以修改可使其更易溶於水或其他媒劑中，例如此容易藉由一般技術者熟知的微小修改(鹽形成、酯化等)實現。一般技術者亦熟知修改特定化合物之投藥途徑及劑量方案，以控制本發明化合物之藥物動力學，以使對患者之有利效應最大化。

【實施方式】

以下實例說明屬於本發明範疇內之化合物之製備及生物學評估。以下該等實例及製備供熟習此項技術者能夠更清楚地瞭解並實施本發明。其不應視為限制本發明之範疇，而僅視為具說明性及代表性。

實例 1

2-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-異吲哚-1,3-二酮(I-33)流程A

(4-第三丁基-3-甲氧基-苄基)-甲醇(A-1a)：向冷卻至5°C之4-第三丁基-3-甲氧基苯甲酸(3.00 g, 14.40 mmol)之THF(60 mL)溶液中逐滴添加BH₃.Me₂S之溶液(含於THF中

之 2.0 M 溶液，16.60 mL，33.10 mmol)。在室溫下攪拌反應物 24 小時，接著冷卻至 -50°C 且藉由逐滴添加 MeOH (20 mL) 中止。使反應混合物升溫至 RT 且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH (3×20 mL) 且在真空下濃縮。將最終殘餘物分配於 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液之間。以水、鹽水洗滌有機層，乾燥 (MgSO_4)，過濾且濃縮，得到 2.64 g (95%) 呈無色油狀之 A-1a ($\text{R}^{2a}=\text{R}^{2b}=\text{R}^{2c}=\text{Me}$)。

步驟 1-向 A-1a (2.08 g，10.70 mmol) 之 CCl_4 (75 mL) 溶液中添加 NBS (2.10 g，11.80 mmol)。攪拌反應物 15 分鐘，隨後以冷 10% NaHSO_3 水溶液稀釋。以 DCM 萃取反應混合物。以鹽水洗滌有機萃取物、乾燥 (MgSO_4)、過濾且濃縮。將殘餘物溶解於己烷 (80 mL) 中，且接著濃縮，得到 2.9 g (100%) 呈白色固體狀之 A-1b。

步驟 2-向管中饋入含於 MeOH (6 mL) 與 DCM (2 mL) 混合物中之 A-1b (750 mg，2.75 mmol)、A-2 (840 mg，5.50 mmol， $\text{R}'=\text{Ome}$ ， $\text{R}''=\text{R}^5=\text{H}$)、 Na_2CO_3 (582 mg，5.50 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (320 mg，0.275 mmol)，密封且在微波合成儀中、在 120°C 下照射 25 分鐘。經由 Celite[®] 墊過濾反應物且減壓濃縮濾液。以 EtOAc/己烷梯度 (10 至 35% EtOAc) 溶離、藉由 SiO_2 層析純化粗殘餘物，得到 0.670 g (81%) A-3a。

步驟 3-在回流下加熱 A-3a (670 mg，2.23 mmol) 與 SOCl_2 (2.10 mL，2.90 mmol) 於氯仿 (20 mL) 中之混合物 1 小時且接著在 40°C 下加熱 40 分鐘。使反應物冷卻至 RT，隨後

在真空下濃縮。將殘餘物分配於EtOAc與冷NaHCO₃水溶液之間。以水、鹽水洗滌有機層，乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮，得到0.660 g(93%)A-3b。

步驟4-向冷卻至0°C之鄰苯二甲醯亞胺(17 mg, 0.11 mmol)於DMF(1.5 mL)中之混合物中添加NaH(60%油分散液, 5 mg, 0.12 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘。向溶液中添加NaI(14 mg, 0.094 mmol)，接著添加A-3b(30 mg, 0.094 mmol)。在65°C下加熱所得混合物17小時，隨後冷卻至RT，以飽和NH₄Cl水溶液中止且接著以EtOAc萃取。以水及鹽水依次洗滌有機萃取物，乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮。在以含有60% EtOAc之己烷顯影之製備型TLC板上純化粗殘餘物，得到0.020 g(50%)A-3c(NR^aR^b = 鄰苯二甲醯亞胺)。

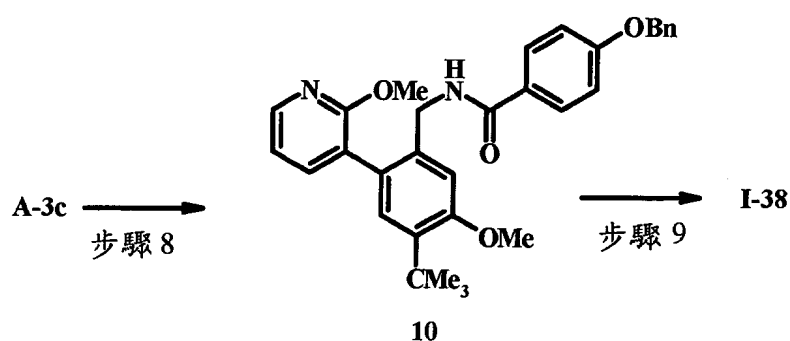
步驟5-在65°C下加熱A-3c(20 mg, 0.046 mmol)、48% HBr(0.10 mL)與HOAc(3 mL)於密封管中之混合物17小時。冷卻反應混合物至室溫，小心倒入飽和NaHCO₃水溶液中，且以EtOAc萃取。以鹽水洗滌所合併萃取物、乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。在以6% MeOH/DCM顯影之製備型TLC板上純化粗殘餘物，得到0.017 g(88%)I-33。

藉由將A-3b置換為由圓括號中之醯胺或磺醯胺去質子化所產生的陰離子來類似地製備以下各物：I-29(吡咯啉-2,5-二酮)、I-34(N-苯基-甲磺醯胺)、I-16([1,2]噻嗪烷1,1-二氧化物)、I-23(哌啉-2-酮)、I-88(4,4-二甲基-哌啉-2,6-二酮)、I-89(PhNHAc)及I-39(3,3-二乙基-1H-吡啉-2,4-二酮)。

酮)。

實例 2

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-4-羥基-苄醯胺(I-38)



步驟 6- 在室溫下攪拌 A-3b(0.417 g, 1.3 mmol) ($R^1=R^{2a}=R^{2b}=R^{2c}=\text{Me}$)與疊氮化鈉(0.1 g, 1.56 mmol, 1.2 當量)於 DMF(10 mL)中之溶液隔夜，隨後以 EtOAc 稀釋。以水、鹽水洗滌有機層 3 次，乾燥(MgSO_4)、過濾且濃縮，得到 0.425 g(100%)A-3d。

步驟 7- 在室溫下攪拌 A-3d(0.425 g, 1.30 mmol)與 PPh_3 (0.683 g, 2.60 mmol)於 THF(10 mL)及水(1 mL)中之混合物隔夜，隨後倒入水中且以 1 N HCl 水溶液酸化。以少量 DCM 萃取反應混合物。以 3 N NaOH 水溶液調節水層至 pH 10，隨後以 EtOAc 萃取兩次(2×75 mL)。以鹽水洗滌所合併 EtOAc 萃取物，乾燥(MgSO_4)、過濾且濃縮，得到 0.330 g(85%)A-3c($R^a=R^b=\text{H}$)。

步驟 8- 在室溫下向 A-3c(30 mg, 0.10 mmol)、4-苄氧基苯甲酸(22.8 mg, 0.10 mmol)於 DCM(5 mL)中之溶液中添

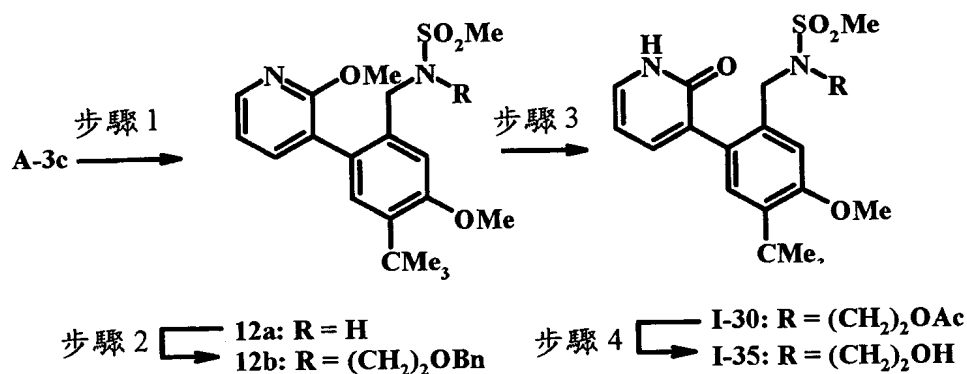
加 HOBt(13.5 mg, 0.10 mmol)、EDCI(19.2 mg, 0.10 mmol)、Et₃N(14 μL, 0.10 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後分配於EtOAc與水之間。以1 N HCl水溶液洗滌有機層，以水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。在以35% EtOAc/己烷顯影之製備型TLC板上純化粗殘餘物，得到0.051 g(100%)**10**。

步驟 9- 在 65°C 下加熱 **10**(21 mg, 0.043 mmol)、48% HBr(0.05 mL)與 HOAc(1.5 mL)於密封管中之混合物 17 小時。冷卻反應混合物至室溫，小心倒入飽和 NaHCO₃ 水溶液中且接著以 EtOAc 萃取。以鹽水洗滌有機層、乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。在以 5% MeOH/DCM 顯影之製備 TLC 板上純化粗殘餘物，得到 0.015 g(68%)**I-38**。

類似地製備 **I-36** 及 **I-49**，例外之處為在步驟 8 中分別以苯甲酸及菸鹼酸置換 4-苄氧基-苯甲酸。

實例 3

2-{[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-甲烷磺酰基-胺基}-乙酸乙酯(**I-30**)及 N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-N-(2-羥基-乙基)-甲磺酰胺(**I-35**)



步驟 1-向冷卻至 0°C 之 A-3c(250 mg, 0.83 mmol) 之 DCM(5 mL) 溶液中添加 TEA(0.15 mL, 1.08 mmol), 接著添加 MeSO₂Cl(77 µL, 0.99 mmol) 之 DCM(1 mL) 溶液。在室溫下攪拌反應物 17 小時, 以 DCM 稀釋且以 1 N HCl 水溶液洗滌。依次以水及鹽水洗滌有機層, 乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮, 得到 0.313 g(100%) **12a**。

步驟 2-向冷卻至 0°C 之 **12a**(49 mg, 0.13 mmol) 於 DMF(2 mL) 中之混合物中添加 NaH(60% 油分散液, 6 mg, 0.16 mmol)。攪拌反應混合物 30 分鐘, 隨後依次添加 NaI(19 mg, 0.13 mmol) 及 苺基 2-溴乙基醚(35 mg, 0.16 mmol)。在 65°C 下加熱、攪拌反應混合物 3.5 小時, 隨後冷卻至室溫, 以飽和 NH₄Cl 水溶液中止且以 EtOAc 萃取。以水、鹽水洗滌有機萃取物、乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。在以 60% EtOAc/己烷顯影之製備型 TLC 板上純化粗殘餘物, 得到 0.041 g(62%) **12b**。

步驟 3-在 65°C 下加熱 **12b**(41 mg, 0.08 mmol)、48% HBr(0.10 mL) 與 HOAc(3 mL) 於密封管中之混合物 17 小時。冷卻反應混合物至室溫, 小心倒入飽和 NaHCO₃ 水溶液中, 隨後以 EtOAc 萃取。以鹽水洗滌有機層、乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。在以 7% MeOH/DCM 顯影之製備型 TLC 板上純化殘餘物, 得到 0.025 g(69%) **I-30**。

步驟 4-在室溫下攪拌 **12c**(21 mg, 0.05 mmol) 與 1 N LiOH 水溶液(1 mL) 於 MeOH(1 mL) 及 THF(1 mL) 中之混合物隔夜, 隨後真空濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc 中, 依次以 1 N

HCl水溶液、水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮，得到0.019 g(100%)**I-35**。

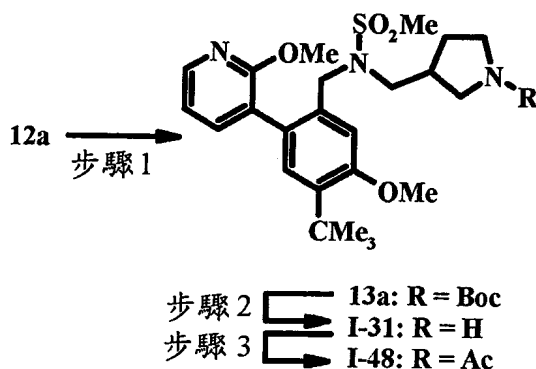
類似地製備以下各物：**I-86**(甲基碘化物)、**I-32**(丁基碘化物)、**I-55**(溴甲基-環戊烷，CASRN 3814-30-0)、**I-26**(苄基溴化物)、**I-27**(乙基碘化物)、**I-28**(2-溴丙烷)，例外之處為在步驟2中以圓括號中之鹵化物置換苄基2-溴乙基醚。

類似地製備**I-57**，例外之處為在步驟1中以N-[2-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基-苄基]-甲磺醯胺置換**A-3c**，在步驟2中以4-溴-哌啶-1-甲酸第三丁酯(CASRN 180695-79-8)置換苄基2-溴乙基醚。根據實例5步驟4之程序、藉由催化氫解使苄氧基部分裂解以得到相應吡啶酮，且藉由TFA/DCM(1:1，1 mL)溶液處理吡啶酮及DCM(5 mL)之溶液來移除Boc基團。

類似地製備以下各物：**I-19**(4-氯苯磺醯氯，CASRN 98-60-2)，**I-25**(丙烷-2-磺醯氯，CASRN 10147-37-2)，**I-20**(苯基-甲烷磺醯氯，CASRN 98-09-9)，**I-87**(2-氯苯磺醯氯，CASRN 2905-23-9)，例外之處為在步驟1中以括號中之磺醯氯置換甲烷磺醯氯且省略步驟2之烷基化。

實例4

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-N-吡咯啶-3-基甲基-甲磺醯胺(**I-31**)及N-(1-乙醯基-吡咯啶-3-基甲基)-N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-甲磺醯胺(**I-48**)。



步驟1-向 **12a** (0.047 g, 0.124 mmol) 之 DMF (2 mL) 溶液中添加 NaH (6 mg, 0.15 mmol, 60% 礦物油分散液) 且在室溫下攪拌反應物直至氣體逸出停止。向所得溶液依次添加 NaI (0.019 g, 0.13 mmol) 及 3-溴甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 (0.038 g, 0.143 mmol)。使反應混合物升溫至 65°C 直至起始物質耗盡。冷卻反應物至室溫，且倒入飽和 NH₄Cl 水溶液中且以 EtOAc 萃取兩次。以水洗滌所合併萃取物三次、乾燥 (MgSO₄)、過濾且蒸發。在以 EtOAc/己烷顯影之製備型 SiO₂ TLC 上純化粗產物，得到 **13a**。

步驟2-在 65°C 下加熱 **13a** (46.9 mg)、48% HBr (0.10 mL) 與 HOAc (3 mL) 於密封管中之混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫且在真空中蒸發揮發性溶劑。將殘餘物溶解於 PhMe 中且再蒸發。將殘餘物溶解於水 (15 mL) 中且以飽和 NaHCO₃ 水溶液調節 pH 至 7。以 EtOAc 萃取溶液兩次，隨後以 15% IPA/DCM 萃取兩次。蒸發所合併萃取物且在高真空中乾燥 20 分鐘，得到 21 mg 白色固體狀 **I-31**。

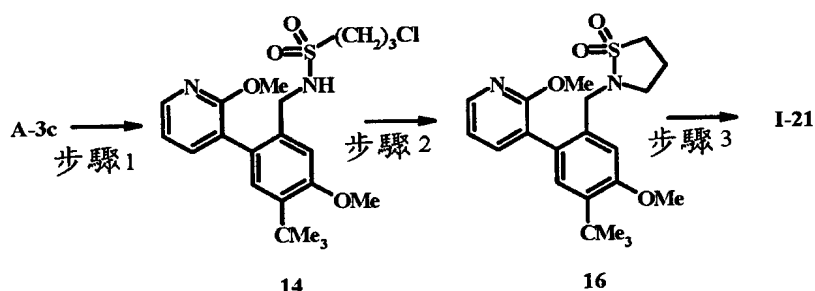
步驟3-向 **I-31** (0.0152 g, 0.034 mmol)、吡啶 (6 µL) 及 DCM (2 mL) 之溶液中添加乙酸酐 (3.7 µL, 0.039 mmol) 且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。以 EtOAc 稀釋溶液且以 1 M

HCl及鹽水依次洗滌，乾燥，過濾且蒸發。在以6% MeOH/DCM顯影之製備型SiO₂ TLC板上純化粗產物，得到11.3 mg **I-48**。

類似地製備**I-57**，例外之處為在步驟1中以4-溴-哌啶-1-甲酸第三丁酯(CASRN 180695-79-8)置換3-溴甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯且根據以上步驟3之程序裂解Boc基團及甲基醚。

實例5

3-[5-第三丁基-2-(1,1-二側氧基-1 λ^6 -異噻唑啉-2-基甲基)-4-甲氧基-苯基]-1H-吡啶-2-酮(**I-21**)



步驟 1- 在室溫下攪拌 **A-3c**(81 mg, 0.27 mmol, $R'=R^{2a}=R^{2b}=R^{2c}=Me$, $R^a=R^b=H$)、TEA(0.05 mL, 0.34 mmol) 與 3-氯丙烷磺醯氯(36 μ L, 0.297 mmol)於DCM(5 mL)中之混合物隔夜。真空濃縮反應混合物得到**14**，其不經純化而使用。

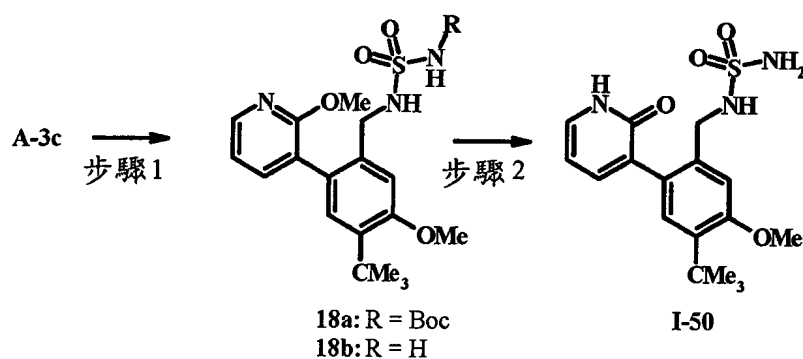
步驟 2- 向冷卻至0°C之**14**之DMF(5 mL)溶液中添加NaH(60%油分散液, 32 mg, 0.81 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後倒入飽和NH₄Cl水溶液中，且以EtOAc萃取。以水及鹽水洗滌所合併萃取物、乾燥

(MgSO₄)、過濾且濃縮得到 **16**。

步驟 3-在 65°C 下加熱 **16**、48% HBr(0.20 mL)與 HOAc(6 mL)於密封管中之混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫，小心倒入飽和 NaHCO₃ 水溶液中且接著以 EtOAc 萃取。以鹽水洗滌有機層、乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。在以 100% EtOAc 顯影之製備型 TLC 板上純化粗殘餘物，得到 **I-21**(0.028 g，27%產率(經 2 個步驟))。

實例 6

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-磺醯胺(**I-50**)



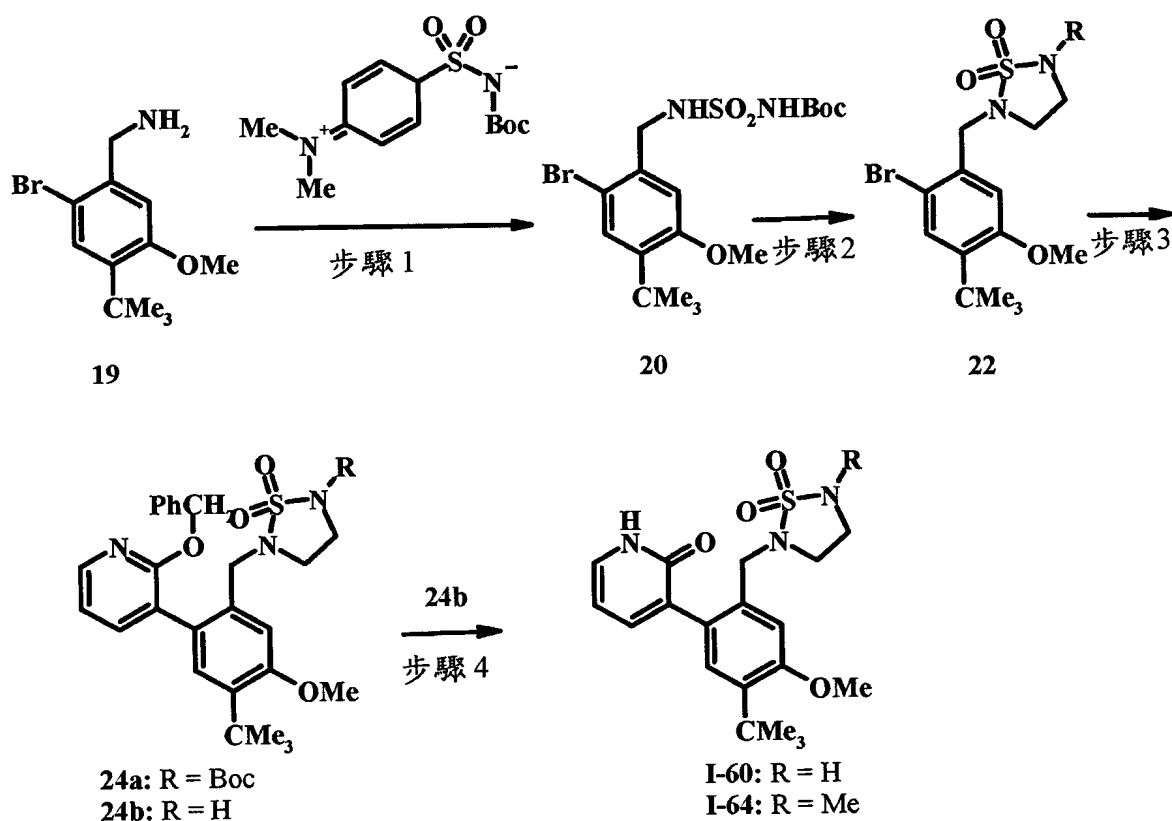
步驟 1-向冷卻至 0°C 之氯磺醯異氰酸酯(16 mg，0.011 mmol)之 DCM(5 mL)溶液中添加 2-甲基-2-丙醇(0.01 mL，0.011 mmol)溶液。在 0°C 下攪拌反應物 30 分鐘。向溶液中添加 TEA(0.052 mL，0.37 mmol)，接著添加 **A-3c**(28 mg，0.093 mmol)之 DCM(5 mL)溶液。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。以 1 N HCl 水溶液將溶液酸化至 pH 2-3 且以 EtOAc 萃取。以鹽水洗滌有機萃取物、乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。在以 30% EtOAc/己烷顯影之製備型 TLC 板上純化粗殘

餘物，得到 **18a** (29 mg, 64% 產率) 與 **18b** (7 mg, 20% 產率) 之混合物。

步驟 2- 在 70°C 下加熱 **18b** (7 mg)、48% HBr (25 μ l) 與 HOAc (1 mL) 於密封管中之混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫，小心倒入飽和 NaHCO₃ 水溶液中且接著以 EtOAc 萃取。以鹽水洗滌有機萃取物、乾燥 (MgSO₄)、過濾且濃縮。在以 5% MeOH/DCM 顯影之製備型 TLC 板上純化粗殘餘物，得到 3.5 mg 白色固體狀 **I-50**。

實例 7

3-[5-第三丁基-2-(1,1-二側氧基-1 λ^6 -[1,2,5]噻二唑啉-2-基甲基)-4-甲氧基-苯基]-1H-吡啶-2-酮 (**I-60**)



步驟 1-在室溫下攪拌 **A-3c** (1.00 g, 3.67 mmol) 及 **N**-(第三

丁基羰基)-N-[4-(二甲基亞銨基 (azaniumylidene))-1,4-二氫吡啶-1-基磺醯基]氮雜醯胺 (azamide) (1.11 g, 3.67 mmol) 之 DCM (25 mL) 溶液隔夜。在減壓下移除溶劑。以 EtOAc/己烷梯度 (10% 至 45% EtOAc) 溶離、藉由 SiO₂ 層析純化粗殘餘物，得到 0.95 g (57%) **20**。

步驟 2-在室溫下向 **20** (300 mg, 0.665 mmol) 之 DMF (10 mL) 溶液中添加 NaH (60% 油分散液, 67 mg, 1.66 mmol)。攪拌反應物 30 分鐘，隨後添加 1,2-二溴乙烷 (86 μ L, 0.99 mmol)。隨後在 80°C 下加熱反應物 17 小時，隨後冷卻至室溫，且以飽和 NH₄Cl 水溶液中止且以 EtOAc 萃取。以水及鹽水依次洗滌有機萃取物、乾燥 (MgSO₄)、過濾且濃縮。在以 30% EtOAc/己烷顯影之製備型 TLC 板上純化粗產物，得到 0.104 g (33%) **22a**。

步驟 3-在微波合成儀中，在 120°C 下照射含有 **22** (104 mg, 0.22 mmol)、2-苄醯氧基-3-吡啶酮酸 (75 mg, 0.33 mmol)、Na₂CO₃ (70 mg, 0.66 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0.022 mmol) 於 MeOH (3 mL) 與 DCM (1 mL) 之混合物中之密封管 30 分鐘。以 DCM 稀釋反應物且經 CELITE 柱塞過濾且濃縮濾液。在以 40% EtOAc/己烷顯影之製備型 TLC 板上純化粗殘餘物，得到 23 mg (20%) **24a** (26 mg, 20% 產率) 及 65 mg (61%) **24b**。

步驟 4-在 1 個大氣壓之 H₂ 下、在室溫下攪拌 **24b** (38 mg, 0.08 mmol) 及 10% Pd/C (10 mg) 於 MeOH (10 mL) 中之混合物 1 小時。濾出催化劑且濃縮濾液。在以 6% MeOH/DCM 顯影

之製備型 TLC 板上純化粗殘餘物，得到 0.021 g(69%)白色固體狀 **I-60**。

實例 8

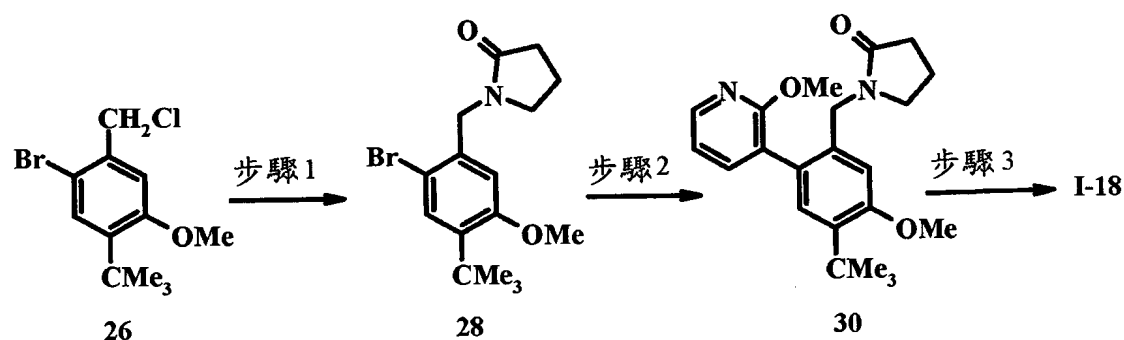
3-[5-第三丁基-4-甲氧基-2-(5-甲基-1,1-二侧氧基-1 λ^6 -
[1,2,5]噻二唑啉-2-基甲基)-苯基]-1H-吡啶-2-酮(I-64)

步驟1-在室溫下向**24b**(24 mg, 0.05 mmol)之DMF(2 mL)溶液中添加NaH(60%油分散液, 3 mg, 0.075 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘, 隨後添加MeI(4 μ L, 0.065 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜, 隨後倒入飽和NH₄Cl水溶液中, 且以EtOAc萃取。以水、鹽水洗滌有機萃取物、乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮得到**24c**。

步驟2-在1個大氣壓之 H_2 下、在室溫下攪拌獲自步驟1之24c及10% Pd/C(10 mg)於MeOH(15 mL)中之懸浮液1小時。濾出催化劑且濃縮濾液。在以EtOAc顯影之製備型TLC板上純化粗殘餘物得到15.6 mg(77%(經兩個步驟))白色固體狀I-64。

實例 9

3-[5-第三丁基-4-甲氧基-2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基甲基)-
苯基]-1H-吡啶-2-酮(I-18)



製備26-向冷卻至0°C之4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲酸(3 g, 14.4 mmol, CASRN 79822-46-1)之THF(60 mL)溶液中添加LiAlH₄之THF溶液(29 mL, 28.8 mmol, 1 M THF溶液)。在室溫下攪拌反應物隔夜，隨後藉由逐滴添加水性THF(10 mL THF中含有1.1 mL水)、接著添加1.1 mL 15% NaOH且接著添加3.3 mL水來中止。攪拌反應物1小時，隨後添加固體Na₂SO₄，且攪拌所得懸浮液隔夜，經由CELITE墊過濾且蒸發，得到2.8 g 4-第三丁基-3-甲氧基-苄基醇。

攪拌醇(2.08 g, 10.72 mmol)及CCl₄(75 mL)、NBS(2.1 g, 11.8 mmol)之溶液15分鐘，隨後倒入冰與NaHSO₃之混合物中，以DCM萃取且以鹽水洗滌有機萃取物。蒸發溶液，溶解於己烷(80 mL)中且添加MgSO₄。過濾固體且蒸發濾液，得到2.9 g(100%)2-溴-4-第三丁基-5-甲氧基-苄基醇(25)。

將所得醇(2.0 g, 7.3 mmol)溶解於CHCl₃(50 mL)中且添加SOCl₂(7 mL, 9.5 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液1小時，隨後在40°C下攪拌30分鐘。濃縮溶液得到2 g 2-溴-4-第三丁基-5-甲氧基-苄基氯。

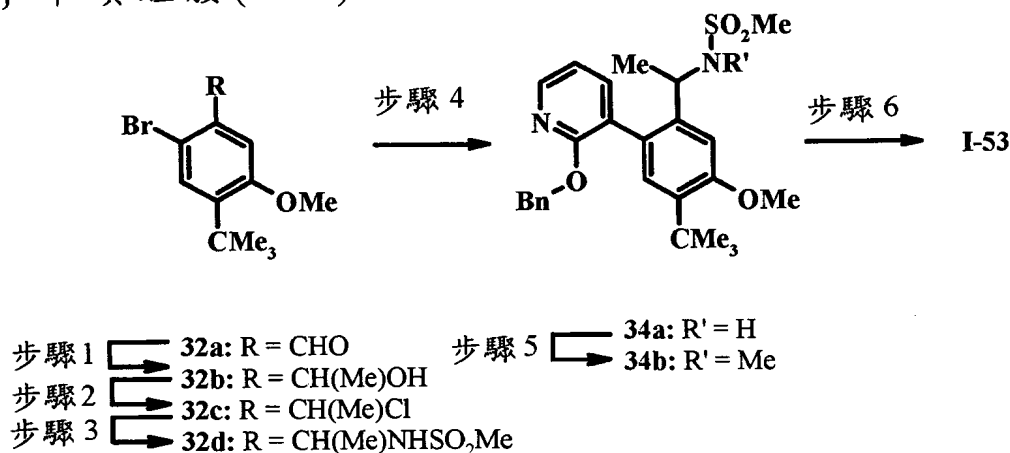
步驟1-在室溫下向吡咯啉-2-酮(34 mg)之DMF(5 mL)溶液中添加NaH(60%油分散液, 14 mg)。攪拌反應物20分鐘，隨後添加100 mg 2-溴-4-第三丁基-5-甲氧基苄基氯(如實例1之步驟3所述，由A-1b製備)。攪拌反應混合物3天，隨後分配於水與EtOAc之間。依次以水及鹽水洗滌有機層、乾燥(Na₂SO₄)、過濾且濃縮。在以35% EtOAc/己烷顯影之製備型TLC板上純化粗殘餘物，得到100 mg無色油狀28。

步驟 2-在微波合成儀中、在 115°C 下照射含有 **28**(100 mg)、2-甲氧基-3-吡啶酮酸(65 mg)、 Na_2CO_3 (78 g)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34 mg)於 MeOH(4 mL)與 DCM(1 mL)之混合物中的密封管 20 分鐘。在減壓下移除有機揮發物。將殘餘物分配於 EtOAc 與水之間。以鹽水洗滌有機層、乾燥(Na_2SO_4)、過濾且濃縮。在以 7% MeOH/DCM 顯影之製備型 TLC 板上純化粗殘餘物，得到 70 mg 黃色油狀 **30**。

步驟 3-在 70°C 下加熱 **30**(70 mg)、48% HBr(105 μL)與 HOAc(3 mL)於密封管中之混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫，小心倒入飽和 NaHCO_3 水溶液中且以 EtOAc 萃取。以鹽水洗滌有機層、乾燥(Na_2SO_4)、過濾且濃縮。在以 5% MeOH/DCM 顯影之製備型 TLC 板上純化粗殘餘物，得到 40 mg 白色固體狀 **I-18**。

實例 10

N-{1-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-N-甲基-甲磺醯胺(**I-53**)及 N-{1-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-甲磺醯胺(**I-52**)



步驟1-向冷卻至0℃之**32a**(1.00 g, 3.70 mmol)之THF(15 mL)溶液中逐滴添加MeMgCl之溶液(含於THF中之3.0 M溶液, 1.48 mL, 4.44 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘, 隨後以飽和NH₄Cl水溶液中止且以乙醚萃取。以鹽水洗滌有機層, 乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮, 得到0.97 g白色固體狀**32b**。

步驟2-向冷卻至0℃之**32b**(1.00 g, 4.80 mmol)之DCE(30 mL)溶液中逐滴添加SOCl₂之溶液(1.05 mL, 4.4 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜, 隨後在減壓下移除有機揮發物。將殘餘物溶解於DCM中, 以鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄)且經短SiO₂柱塞過濾。真空濃縮濾液得到0.98 g(90%)**32c**。

步驟3-向冷卻至0℃之甲磺醯胺(0.10 g, 1.08 mmol)之DMF(5 mL)溶液中添加NaH(60%油分散液, 52 mg, 1.30 mmol)。在0℃下攪拌反應物20分鐘, 隨後逐滴添加**32c**及DMF(2 mL)之溶液。在80℃下加熱此反應物17小時, 隨後冷卻至室溫, 倒入飽和NH₄Cl水溶液中且以EtOAc萃取。以水及鹽水依次洗滌有機萃取物、乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。藉由SiO₂層析, 以EtOAc/己烷梯度(20%至60% EtOAc)溶離、藉由SiO₂層析純化粗殘餘物, 得到0.193 g(55%)**32d**。

步驟4-在微波合成儀中、在125℃下照射含有**32d**(100 mg, 0.14 mmol)、2-苄醯氧基-3-吡啶酮酸(63 mg, 0.28 mmol)、Na₂CO₃(44 mg, 0.42 mmol)及Pd(PPh₃)₄(16 mg, 0.014 mmol)於MeOH(3 mL)與CH₂Cl₂(1 mL)之混合物中的密封管30分鐘。以DCM稀釋反應混合物, 經由CELITE墊

過濾且濃縮濾液。在以30% EtOAc/己烷顯影之製備型TLC板上純化粗殘餘物得到0.039 g(60%)**34a**。

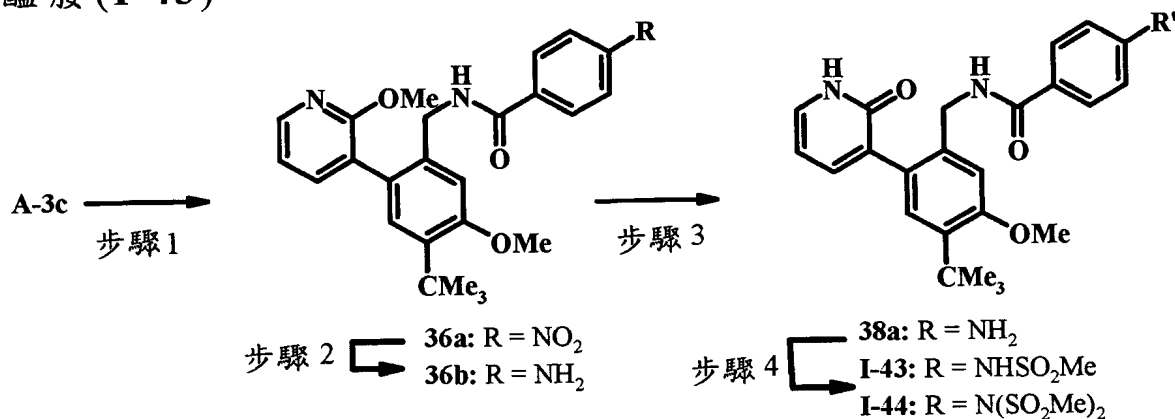
步驟5-向冷卻至0℃之**34a**(19 mg, 0.04 mmol)之DMF(1.5 mL)溶液中添加NaH(60%油分散液, 2.4 mg, 0.06 mmol)。在0℃下攪拌反應物20分鐘, 隨後添加MeI(4 μL, 0.06 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜, 隨後以飽和NH₄Cl水溶液中止, 且以EtOAc萃取。依次以水及鹽水洗滌有機萃取物, 乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮, 得到0.019 g(97%)**34b**。

步驟 6-在 1 個大氣壓之 H_2 下、在室溫下攪拌 **34b** 與 10% Pd/C (10 mg) 於 MeOH (10 mL) 中之混合物 1 小時。濾出催化劑且濃縮濾液。使粗殘餘物通過短 SiO_2 柱塞且真空濃縮所得溶液，得到 0.016 g (96%) 白色固體狀 **I-53**。

除省略步驟5外，類似地製備I-52。

實例 11

4-氨基-N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-苄醯胺(I-42)及N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-4-甲烷磺醯胺基-苄醯胺(I-43)



步驟1-向A-3c(0.03 g, 0.1 mmol, $R^1=R^{2a}=R^{2b}=R^{2c}=Me$)之DCM(5 mL)溶液中依次添加TEA(0.02 mL, 0.15 mmol)及對硝基苯甲醯氯。在室溫下攪拌反應物隔夜，隨後分配於EtOAc與1 M HCl之間。以鹽水洗滌EtOAc萃取物、乾燥($MgSO_4$)、過濾且蒸發。在以30% EtOAc/己烷顯影之 SiO_2 製備型TLC板上純化殘餘物，得到43.2 mg(96%)**36a**。

步驟2-向**36a**於EtOAc及DMF(2 mL 1:1溶液)中之溶液中添加 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ 且攪拌所得混合物隔夜。將反應混合物倒入飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中且以EtOAc萃取兩次。以水洗滌所合併萃取物三次，隨後以鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且蒸發，得到39 mg(97%)**36b**。

步驟3-根據實例1步驟5之程序將吡啶基醚轉化為**38a**。

步驟4-根據實例3步驟1之程序使**38a**磺醯基化，得到含有**I-43**及**I-44**之可分離混合物。

可類似地製備**I-63**，例外之處為在步驟1中以3-硝基-苯甲醯氯置換4-硝基-苯甲醯氯。

實例12

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-甲磺醯胺(**I-13**)

步驟1-向冷卻至 $5^\circ C$ 之**B-1a**(3 g, 14.4 mmol, $R^{2a}=R^{2b}=R^{2c}=Me$)之DCM溶液中添加1滴DMF，接著逐滴添加乙二醯氯(2.74 g, 21.0 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液32小時，隨後加熱至 $40^\circ C$ ，歷時3小時。冷卻反應混合物且真空濃縮。將殘餘物溶解於DCM中且在攪拌下添加至冷

卻至 0°C 之濃 NH_4OH 水溶液 (10 mL) 中。在真空中移除揮發性溶劑且過濾殘餘固體，以水洗滌且乾燥，得到 2.8 g 白色固體狀 **B-1b**。

步驟 2-向 LiAlH_4 之溶液 (14.2 mL 1 M THF 溶液) 中添加 **B-1b** (1.4 g, 7.1 mmol) 溶解於 THF (60 mL) 中之熱溶液 (必須加熱溶液以溶解鹽胺)。在回流下加熱溶液 24 小時，冷卻至 5°C 且添加含有水 (0.54 mL) 及 THF (20 mL) 之溶液以中止反應，接著依次添加 15% NaOH 水溶液 (0.54 mL) 及水 (1.62 mL)。攪拌所得混合物 1 小時，且經 CELITE 過濾。以 EtOAc 清洗 CELITE。過濾所得溶液、乾燥且真空濃縮，以定量產量得到 **B-2a**。

步驟 3-向冷卻至 5°C 之 **B-2a** (0.15 g, 0.78 mmol) 之 DCM (10 mL) 溶液中依次添加 TEA (0.135 mL, 0.98 mmol) 及甲烷磺醯氯 (0.103 g, 0.90 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，倒入冰與 1 M HCl 之混合物中且以 EtOAc 萃取所得混合物兩次。乾燥 (MgSO_4) 所合併萃取物、過濾且蒸發。在以 50% EtOAc /己烷顯影之兩個 SiO_2 製備型 TLC 板上純化粗產物，得到 0.169 g 白色固體狀 **B-2b**。

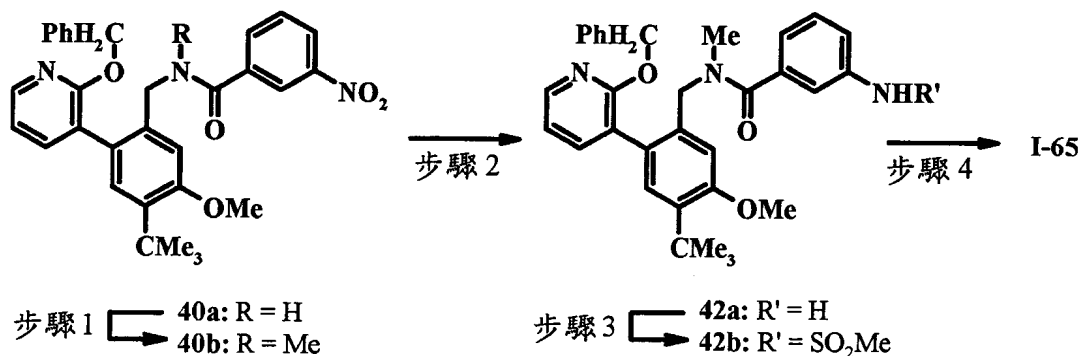
步驟 4-向冷卻至 5°C 之 **B-2b** (0.169 g, 0.624 mmol) 之 DMF 溶液中添加 NBS (0.17 g, 0.94 mmol)。在室溫下攪拌溶液隔夜，隨後分配於 EtOAc 與 NH_4Cl 水溶液之間。以水洗滌 EtOAc 三次、乾燥 (MgSO_4)、過濾且蒸發。以 EtOAc /己烷梯度 (5 至 30% EtOAc) 溶離、藉由 SiO_2 層析純化粗產物，得到 0.1 g 白色固體狀 **B-3**。

I-13如下製備：如實例1步驟2所述使**B-3**與2-甲氧基-吡啶-3-基酮酸進行鈴木偶合反應且如實例1步驟5所述使甲氧基-吡啶基醚裂解。

如步驟3所述使**B-2a**磺醯基化或乙醯基化來製備以下各物：**I-12**(乙酸酐)、**I-24**(乙烷磺醯氯)，例外之處以圓括號中之試劑置換甲烷磺醯氯。**I-45**如下製備：以甲烷磺醯氯使**B-2a**磺醯基化且使所得磺醯胺與5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基酮酸(CASRN 957120-32-0)(替代2-甲氧基吡啶-3-基酮酸)偶合。

實例 13

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-3-甲烷磺醯胺基-N-甲基-苄醯胺(**I-65**)



步驟 1-在室溫下向**40a**(0.19 g, 0.36 mmol)之DMF(5 mL)溶液中添加NaH(29 mg, 0.72 mmol, 60%油分散液)。在室溫下攪拌反應混合物20分鐘，隨後添加MeI(50 μ L, 0.72 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜，隨後倒入飽和NH₄Cl水溶液中，且以EtOAc萃取。依次以水、鹽水洗滌有機萃取物，乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮，得到0.194 g(100%)**40b**。

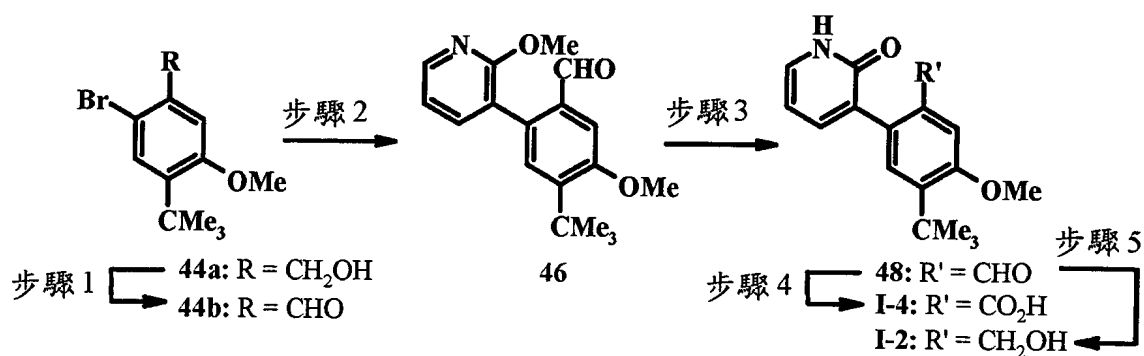
步驟 2- 在室溫下攪拌 **40b** (194 mg, 0.36 mmol) 與 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (450 mg, 2.00 mmol) 於 EtOH (5 mL) 及 DMF (5 mL) 中之混合物隔夜。將反應物倒入飽和 NaHCO_3 水溶液與 EtOAc 之混合物中。使反應混合物經過 CELITE 柱塞。分離有機層，依次以水及鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4) 且濃縮，得到 0.180 g (100%) **42a**。

步驟 3- 向冷卻至 0°C 之 **42a** (59 mg, 0.116 mmol) 之 DCM (5 mL) 溶液中依次添加吡啶 (0.30 mL) 及 MeSO_2Cl (10 μL , 0.133 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之溶液。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。以 1 N HCl 水溶液稀釋反應物且以 EtOAc 萃取。以鹽水洗滌有機萃取物、乾燥 (MgSO_4)、過濾且濃縮。在以 80% EtOAc/己烷顯影之製備型 SiO_2 TLC 板上純化粗殘餘物，得到 0.049 g (72%) **42b**。

步驟 4- 在 1 個大氣壓 H_2 下、在室溫下攪拌 **42b** (49 mg, 0.083 mmol) 及 10% Pd/C (15 mg) 於 MeOH (15 mL) 中之混合物 1 小時。濾出催化劑且濃縮濾液。在以 5% MeOH/DCM 顯影之製備型 SiO_2 TLC 板上純化粗殘餘物，得到 27 mg (66%) 白色固體狀 **I-65**。

實例 14

4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯甲酸 (**I-4**) 及 3-(5-第三丁基-2-羥甲基-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-2-酮 (**I-2**)



步驟 1-在室溫下攪拌 **44a**(10.00 g)與 MnO₂(25.46 g)於 DCM(400 mL)中之混合物 3 天，隨後濾出固體。濃縮濾液得到 8.98 g 白色固體狀 **44b**。

步驟 2-在微波合成儀中、在 115℃ 下照射含有 **44b**(100 mg)、2-甲氧基-3-吡啶酮酸(85 mg)、Na₂CO₃(59 g)及 Pd(dppf)Cl₂(19 mg)於 MeOH(4 mL)、水(1 mL)與 DCM(1 mL)之混合物中的密封管 20 分鐘。在減壓下移除有機揮發物。將殘餘物分配於 EtOAc 與水之間。以鹽水洗滌有機層、乾燥(Na₂SO₄)、過濾且濃縮。在製備 SiO₂ TLC 板上純化粗殘餘物，得到 124 mg **46**。

步驟 3-在 70℃ 下加熱 **46**(124 mg)、48% HBr(0.30 mL)與 HOAc(2 mL)於密封管中之混合物 7 小時。冷卻反應混合物至室溫，小心倒入飽和 NaHCO₃ 水溶液中且以 EtOAc 萃取。以鹽水洗滌有機層、乾燥(MgSO₄)且濃縮。以 EtOAc/己烷梯度(50 至 100% EtOAc)溶離、藉由 SiO₂ 層析純化粗殘餘物，得到 103 mg 白色固體狀 **48a**。

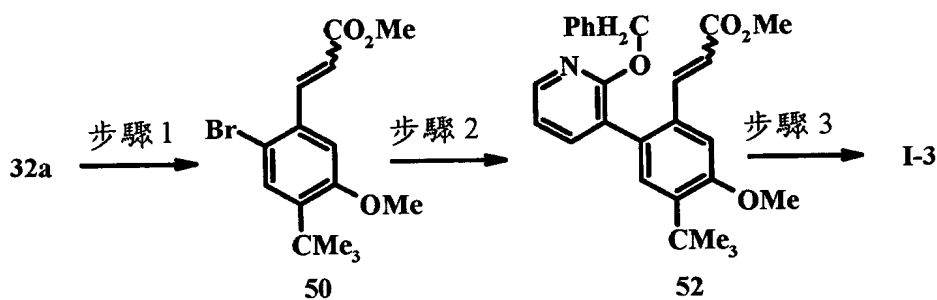
步驟 4-向冷卻至 0℃ 之 **48a**(40 mg)於第三 BuOH(4 mL)與水(4 mL)之混合物中之溶液中添加 2-甲基-2-丁烯(1 mL)、NaH₂PO₄·H₂O(193 mg)及 NaClO₂(38 mg)。在 0℃ 下攪拌反

應物 2.5 小時。以稀 Na_2SO_3 水溶液中止反應，隨後以 EtOAc 萃取。以鹽水洗滌有機層、乾燥 (MgSO_4)、過濾且濃縮。以 MeOH/DCM 梯度 (10% 至 20% MeOH) 溶離、藉由 SiO_2 層析純化粗殘餘物，得到 17 mg 白色固體狀 I-4。

步驟 5-向冷卻至 0°C 之 48a (60 mg) 於 THF (3 mL) 與 EtOH (2 mL) 之混合物中之溶液中添加 LiBH_4 (21 mg)。在 0°C 下攪拌反應物 30 分鐘，隨後在減壓下移除有機揮發物。將殘餘物分配於 EtOAc 與水之間。以鹽水洗滌有機層、乾燥 (MgSO_4)、過濾且濃縮。以 EtOAc/己烷梯度 (50 至 100% EtOAc) 溶離、藉由 SiO_2 層析純化粗殘餘物，得到 48 mg I-2，自 EtOAc/己烷混合物中再結晶。

實例 15

3-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-丙酸甲酯 (I-3)



步驟 1-向冷卻至 0°C 之三苯基膦酸基乙酸甲酯 ($0.622 \mu\text{L}$) 之 THF (10 mL) 溶液中添加 NaHMDS 之溶液 (含於 THF 中之 1.0 M 溶液, 3.84 mL)。在 0°C 下攪拌所得混合物 15 分鐘，隨後添加 32a (0.70 g) 之 THF (4 mL) 溶液。攪拌反應混合物且經 2 小時升溫至室溫。以 1 N HCl 水溶液中止反應且以乙

醚稀釋。以鹽水洗滌有機層、乾燥(MgSO₄)且濃縮。以EtOAc/己烷梯度(5至15%)溶離、藉由SiO₂層析純化粗殘餘物，得到374 mg **50**，其為*E*型與*Z*型異構體之混合物。

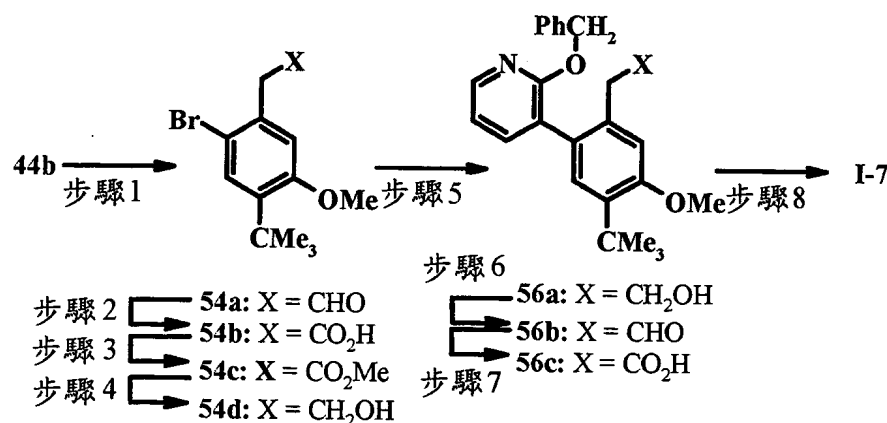
步驟2-如實例10之步驟4所述使**50**與2-苄氧基-吡啶-3-基酮酸進行鈴木縮合反應，得到**52**。

步驟3-在室溫下、在1個大氣壓H₂下攪拌**52**(65 mg)與20% Pd(OH)₂/C(100 mg)於EtOAc(15 mL)中之混合物1小時，隨後濾出催化劑。濃縮濾液且以EtOAc/己烷梯度(50至100% EtOAc)溶離、藉由SiO₂層析純化粗殘餘物，得到43 mg呈漿液狀之**I-3**，其靜置後凝固。

類似地製備3-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-丙酸(**I-1**)，例外之處為在步驟3中使用2-甲氧基-吡啶-3-基酮酸替代2-苄氧基-吡啶-3-基酮酸且酯水解與HBr/HOAc介導之吡啶基醚裂解同時進行。

實例 16

[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-乙酸(**I-7**)



步驟1-向冷卻至0℃之氯化甲氧基甲基三苯基磷(17.00 g)之THF(25 mL)溶液中添加NaHMDS之溶液(含於於THF中之1.0 M溶液, 50 mL)。在0℃下攪拌所得混合物20分鐘, 隨後添加**44b**(1.35 g)之THF(5 mL)溶液。攪拌反應混合物且使其自0℃升溫至室溫隔夜, 隨後以飽和NH₄Cl水溶液中止且以EtOAc萃取。以鹽水洗滌有機層、乾燥(Na₂SO₄)、過濾且濃縮。以EtOAc/己烷梯度(5至10% EtOAc)溶離、藉由SiO₂層析純化粗殘餘物, 得到2.10 g無色油狀物, 溶解於含有TsOH(0.5 g)之丙酮(150 mL)與水(3 mL)之混合物中且在回流下加熱3小時, 隨後移除有機揮發物。將殘餘物分配於EtOAc與水之間, 且以鹽水洗滌有機層, 乾燥(Na₂SO₄)、過濾且濃縮。以EtOAc/己烷梯度(5至20% EtOAc)溶離、藉由SiO₂層析純化粗殘餘物, 得到1.0 g無色油狀**54a**。

步驟2-向**54a**(400 mg)於*tert*-BuOH(20 mL)與水(20 mL)之混合物中之溶液中添加2-甲基-2-丁烯(3 mL), NaH₂PO₄·H₂O(2.30 g)及NaClO₂(634 mg)。在0℃下攪拌反應物1.5小時, 隨後添加稀HCl水溶液且以EtOAc萃取反應混合物。以鹽水洗滌有機層, 乾燥(Na₂SO₄)、過濾且濃縮, 得到450 mg固體狀**54b**。

步驟3-在回流下加熱**54b**(200 mg)於濃H₂SO₄(15滴)與MeOH(25 mL)之混合物中的溶液隔夜。在減壓下移除溶劑。在以25% EtOAc/己烷顯影之SiO₂製備型TLC板上純化殘餘物, 得到110 mg **54c**。

步驟4-向冷卻至0℃之**54c**(110 mg)之THF(5 mL)溶液中添加LiAlH₄之溶液(含於THF中之1.0 M溶液, 0.70 mL)。在0℃下攪拌反應物30分鐘, 隨後以水中止且接著以EtOAc萃取。以鹽水洗滌有機層、乾燥(Na₂SO₄)、過濾且濃縮。在以35% EtOAc/己烷顯影之製備型SiO₂ TLC板上純化粗殘餘物, 得到65 mg無色油狀**54d**。

步驟5-如實例10之步驟4所述使**54d**與2-苄氧基-吡啶-3-基酮酸進行鈴木縮合。藉由以30% EtOAc/己烷顯影之製備型SiO₂ TLC板純化粗殘餘物得到90 mg無色油狀**56a**。

步驟6-向冷卻至0℃之**56a**(90 mg)之DCM(5 mL)溶液中添加Na₂CO₃(73 mg), 接著添加三份戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinate)(195 mg)。在0℃下攪拌反應物1小時。以水稀釋反應物且以DCM萃取。以鹽水洗滌有機層、乾燥(Na₂SO₄)、過濾且濃縮。在以15% EtOAc/己烷顯影之SiO₂製備型TLC板上純化粗殘餘物, 得到60 mg無色油狀**56b**。

步驟7-向**56b**(60 mg)於第三BuOH(5 mL)與水(5 mL)之混合物中之溶液中添加2-甲基-2-丁烯(327 μl), NaH₂PO₄·H₂O(256 mg)及NaClO₂(42 mg)。攪拌反應物且經1.5小時自0℃升溫至室溫, 隨後以EtOAc萃取。以鹽水洗滌有機層、乾燥(Na₂SO₄)、過濾且濃縮。在以5% MeOH/DCM顯影之製備型SiO₂ TLC板上純化粗殘餘物, 得到65 mg白色固體狀**56c**。

步驟8-在1個大氣壓H₂下攪拌**56c**(65 mg)與10% Pd/C(10 mg)於MeOH(5 mL)中之混合物1小時。濾出催化劑且濃縮

濾液。在以 10% MeOH/DCM 顯影之製備型 SiO₂ TLC 板上純化粗殘餘物，得到 25 mg 白色固體狀 I-7。

3-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-4-甲氧基-苯基]-1H-吡啶-2-酮(I-5)如下製備：使 54d 與 2-苄氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-吡啶進行鈴木偶合，接著進行催化氫解以使苄基醚裂解。如下將 I-5 轉化為 3-[2-(2-胺基-乙基)-5-第三丁基-4-甲氧基-苯基]-1H-吡啶-2-酮：如實例 25 之步驟 1 所述以 CBr₄/PPh₃ 置換醇，如實例 2 之步驟 6 及 7 所述以疊氮化物置換溴化物且以 PPh₃ 還原。隨後，以甲烷磺醯氯使胺發生磺醯基化，得到 N-{2-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-甲磺醯胺(I-17)。

實例 17

2-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-N-甲基-乙醯胺(I-10)

步驟 1-向冷卻至 0°C 之 56c(95 mg)之 DMF(5 mL)溶液中添加 MeNH₂(含於 THF 中之 2.0 M 溶液，234 μL)、HOBt(63 mg)及 EDCI(90 mg)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後以水稀釋且以 EtOAc 萃取。以水及鹽水依次洗滌有機萃取物、乾燥(Na₂SO₄)、過濾且濃縮。在以 7% MeOH/DCM 顯影之製備型 SiO₂ TLC 板上純化粗殘餘物，得到 55 mg 無色油狀 2-[2-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基-苯基]-N-甲基-乙醯胺(57)。

步驟 2-在室溫下、在 1 個大氣壓 H₂ 下攪拌 57(55 mg)與

10% Pd/C(10 mg)於MeOH(5 mL)中之混合物0.5小時。濾出催化劑且濃縮濾液。在以10% MeOH/DCM顯影之製備型SiO₂ TLC上純化粗殘餘物，得到45 mg白色固體狀I-10。

實例 18

2-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-乙醯胺(I-11)

向56c(50 mg)之DCM(3 mL)溶液中添加DMF(2滴)且接著添加乙二醯氯(27 µL)。在回流下加熱反應混合物2小時，隨後真空濃縮。將殘餘物溶解於THF(3 mL)中且在室溫下添加NH₄OH(10滴)。攪拌反應混合物1小時，隨後在減壓下移除有機揮發物。在以15% MeOH/DCM顯影之製備型SiO₂ TLC板上純化粗殘餘物，得到20 mg 2-[2-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基-苯基]-乙醯胺。

藉由如實例17之步驟2所述之催化氫解使苄基醚裂解以得到I-11。

實例 19

4-第三丁基-5-甲氧基-N-甲基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄醯胺(I-9)

可藉由氧化44a或44b製備2-溴-4-第三丁基-5-甲氧基苯甲酸(58)。

步驟1-向冷卻至0°C之58(150 mg)之DMF(10 mL)溶液中添加MeNH₂(0.52 mL，含於THF中之2.0 M溶液)、HOBt(140 mg)及EDCI(200 mg)。隨後在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後以1 N HCl水溶液稀釋且以EtOAc萃取。依

次以水及鹽水洗滌有機層、乾燥(Na_2SO_4)、過濾且濃縮。以 MeOH/DCM 梯度(0至10% MeOH)溶離、藉由 SiO_2 層析純化粗殘餘物，得到 140 mg 白色固體狀 2-溴-4-第三丁基-5-甲氧基-N-甲基-苄醯胺(60)。

步驟 2-在微波合成儀中、在 115°C 下照射含有 60(70 mg)、2-苄醯氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-吡啶(145 mg)、 Na_2CO_3 (62 g)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27 mg)於 MeOH(4 mL)與 DCM(1 mL)之混合物中的密封管 30 分鐘。在減壓下移除有機揮發物且將殘餘物分配於 EtOAc 與水之間。以鹽水洗滌有機層、乾燥(Na_2SO_4)、過濾且濃縮。在以 40% EtOAc/己烷顯影之製備型 SiO_2 TLC 板上純化粗殘餘物，得到 95 mg 無色油狀 2-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基-N-甲基-苄醯胺(62)。

步驟 3-在室溫下、在 1 個大氣壓 H_2 下攪拌 62(95 mg)與 10% Pd/C(10 mg)於 MeOH(5 mL)中之混合物 0.5 小時。濾出催化劑且濃縮濾液。在以 8% MeOH/DCM 顯影之製備型 SiO_2 LC 板上純化粗殘餘物，得到 41 mg 白色固體狀 I-9。

實例 20

1-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯甲醯基]-哌啶-4-甲腈(I-56)

步驟 1-向 4-第三丁基-3-甲氧基苯甲酸(3.00 g, 14.4 mmol, CASRN 79822-46-1)於 H_2O (30 mL)中之懸浮液中添加固體 NaOH(1.21 g, 30.2 mmol)。經 10 分鐘添加數份 NBS(2.81 g, 15.8 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 1 小

時，隨後再添加NaOH(0.12 g, 3.0 mmol)及NBS(0.28 g, 1.6 mmol)。再攪拌1小時後，以48% HBr酸化反應混合物，以H₂O稀釋，隨後以Et₂O萃取三次。依次以10% Na₂S₂O₃水溶液及H₂O洗滌所合併萃取物，乾燥(MgSO₄)、過濾且減壓濃縮，得到淺黃色固體，將其溶解於MeOH(50 mL)中且緩慢添加濃H₂SO₄(5 mL)。在70℃下加熱反應混合物3小時，冷卻至室溫隔夜，隨後減壓濃縮。以H₂O稀釋殘餘物且以Et₂O萃取三次。依次以1.0 M NaOH水溶液及H₂O洗滌所合併萃取物，乾燥(MgSO₄)，過濾且減壓濃縮，得到3.7 g(85%)2-溴-4-第三丁基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(**64**, CASRN 911115-95-2)。

步驟2-向微波小瓶饋入**64**(903 mg, 3.00 mmol)、2-苄氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)吡啶(1.12 g, 3.60 mmol)、Pd(PPh₃)₄(173 mg, 0.15 mmol)、Na₂CO₃(950 mg, 9.00 mmol)、MeOH(10 mL)及DCM(3 mL)。密封小瓶且在115℃下、在微波合成儀中照射30分鐘。以H₂O中止反應且以DCM萃取。乾燥(MgSO₄)所合併有機物且減壓濃縮。以EtOAc/己烷梯度(10%至20% EtOAc)溶離、藉由SiO₂層析純化殘餘物，得到964 mg(80%)淡黃色固體狀2-(2-苄氧基吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(**66**)。

步驟3-向**66**(960 mg, 2.36 mmol)於MeOH(15 mL)、H₂O(10 mL)及THF(10 mL)中之懸浮液中添加NaOH(1.00 g, 23.6 mmol)。反應混合物在70℃下加熱隔夜且逐漸變均勻。冷卻混合物至0℃，以1.0 M HCl水溶液酸化至pH 3且

以 EtOAc 萃取三次。乾燥 (MgSO₄) 所合併萃取物，過濾且減壓濃縮，得到 895 mg (97%) 米色固體狀 2-(2-苄氧基吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基苯甲酸 (**68**)。

步驟 4-向 **68** (100 mg, 0.26 mmol) 之 DMF (3 mL) 溶液中添加 4-氟基-哌啶 (32 mg, 0.29 mmol)、HOBt (39 mg, 0.29 mmol)、EDCI (56 mg, 0.29 mmol) 及 DIPEA。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後以 H₂O 中止且以 EtOAc 萃取三次。依次以 H₂O (3 次) 及鹽水洗滌所合併萃取物，乾燥 (MgSO₄)，過濾且減壓濃縮，得到 126 mg (99%) 淺黃色泡沫狀 1-[2-(2-苄氧基吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基苯甲醯基]哌啶-4-甲腈 (**70**)。

步驟 5-向 **70** (126 mg, 0.26 mmol) 之 MeOH (8 mL) 溶液中添加 20% Pd(OH)₂/C (20 mg, 濕潤)。在氫氛圍 (氣球) 下攪拌反應混合物 2 小時，隨後經由 CELITE 墊過濾且以 EtOAc 洗滌該墊。減壓濃縮濾液得到 95 mg (93%) 白色固體狀 **I-56**: MS=394 [M+H]⁺。

除在步驟 4 中以圓括號中之胺置換 4-氟基哌啶外，類似地製備以下各物：**I-40** (嗎啉)、**I-51** (硫代嗎啉 1,1-二氧化物)、**I-46** (1-乙醯基-哌嗪，CASRN 13889-98-0)、**I-62** (4,4-二氟-哌啶，CASRN 21987-29-1)、**I-58** (4-[(甲基胺基)甲基]-吡啶，CASRN 6971-44-4)、**I-47** (2-甲氧基-N-甲基-乙基胺)、**I-41** (二甲基胺)、**I-67** (1-(2-甲氧基乙基)-哌嗪，CASRN 13484-40-7)、**I-68** (氮雜環丁烷-3-醇，CASRN 45347-82-8)、**I-66** (2-甲基胺基-乙腈，CASRN 5616-32-

0)、**I-73**(3-羥甲基-吡咯啉, CASRN 5082-74-6)、**I-77**(對氟-N-甲基-苄基胺, CASRN 405-66-3)、**I-79**(4-苯氧基-哌啶, CASRN 3202-33-3)、**I-78**(2-嗎啉甲醇, CASRN 103003-01-6)、**I-85**(胺基乙腈, CASRN 540-61-4)及**I-80**(氯化銨)。

實例 21

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(6-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-甲磺醯胺(**I-37**)

步驟 1-向 N-(2-溴-4-第三丁基-5-甲氧基-苄基)-甲磺醯胺(0.25 g, 0.71 mmol)、KOAc(0.21 g, 2.14 mmol)、雙-(頻哪醇根基)二硼(0.27 g, 1.07 mmol)於 DMF(2.5 mL)中之混合物中添加(dppf)₂Pd(II)Cl₂·2DCM(0.02 g, 0.025 mmol)。在 90℃ 下攪拌反應混合物 4 小時, 隨後冷卻至室溫, 且倒入飽和 NH₄Cl 水溶液中且以 EtOAc 萃取。以水及鹽水依次洗滌有機萃取物、乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。以 EtOAc/己烷梯度(5 至 45% EtOAc)溶離、藉由 SiO₂ 層析純化粗殘餘物, 得到 N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苄基]-甲磺醯胺(**72**)。

步驟 2-在微波合成儀中、在 125℃ 下照射含有 **72**(51 mg, 0.13 mmol)、2-苄氧基-3-溴-6-甲基-吡啶(51 mg, 0.19 mmol)、Na₂CO₃(40 mg, 0.38 mmol)及 Pd(PPh₃)₄(15 mg, 0.013 mmol)於 MeOH(3 mL)與 DCM(1 mL)之混合物中的密封管 30 分鐘。以 DCM 稀釋反應混合物, 經由 CELITE 墊過濾且濃縮濾液。在以 5% MeOH/DCM 顯影之製備型

SiO₂ TLC板上純化粗殘餘物，得到17 mg(28%)N-[2-(2-苄氧基-6-甲基-吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基-苄基]-甲磺醯胺(74)。

步驟3-在室溫下、在1個大氣壓H₂下攪拌74與10% Pd/C(5 mg)於MeOH(8 mL)與EtOAc(4 mL)混合物中之混合物1小時。濾出催化劑且濃縮濾液。在以4% MeOH/DCM顯影之製備型SiO₂ TLC板上純化粗殘餘物，得到7.3 mg(53%)I-37。

實例22

N-[4-第三丁基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-甲磺醯胺(I-6)及N-[4-第三丁基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-乙醯胺(I-8)

根據實例1步驟2使N-[2-溴-4-(1,1-二甲基乙基)苄基]-乙醯胺(CASRN 91801-97-7)與2-甲氧基-吡啶-3-基酮酸進行鈴木偶合且根據實例1步驟5使吡啶基甲基醚裂解而得到I-8。使2-溴-4-第三丁基-苯胺(CASRN 103273-01-4)發生磺醯基化而得到N-(2-溴-4-第三丁基-苄基)-甲磺醯胺，其可類似地轉化為I-6。

實例23

4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯甲酸乙酯(I-54)

2-(2-苄氧基吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基苯甲酸(76)可藉由實例14所述之程序製備，例外之處為以2-苄氧基-吡啶-3-基酮酸置換2-甲氧基-吡啶-3-基酮酸。

步驟1-向76(100 mg, 0.26 mmol)之DMF(3 mL)溶液中添加Cs₂CO₃(101 mg, 0.31 mmol)及碘乙烷(25 μ L, 0.31 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後以H₂O中止且以EtOAc萃取三次。以H₂O洗滌所合併有機物(3次)，乾燥(MgSO₄)，過濾且減壓濃縮，得到109 mg(99%)淺黃色泡沫狀2-(2-苄氧基吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基苯甲酸乙酯(78)。

步驟2-向78(109 mg, 0.26 mmol)於MeOH(7 mL)及THF(1 mL)中之溶液中添加20% Pd(OH)₂/C(濕潤, 20 mg)。在氫氛圍(氣球)下攪拌反應混合物2小時，隨後經由CELITE墊過濾，以EtOAc沖洗。減壓濃縮濾液得到79 mg(93%)白色固體狀I-54：MS=330 [M+H]⁺。

實例 24

3-(5-第三丁基-2-甲硫磺基甲基-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-2-酮(I-15)

步驟1-在室溫下向2-溴-4-第三丁基-5-甲氧基苄基氯化物(162 mg)之DMF(5 mL)溶液中添加NaSMe(117 mg)。隨後攪拌反應混合物隔夜，隨後以水稀釋且以EtOAc萃取。以鹽水洗滌有機層，乾燥(Na₂SO₄)、過濾且濃縮，得到145 mg淺黃色油狀1-溴-5-第三丁基-4-甲氧基-2-甲基硫基甲基-苯(80)。

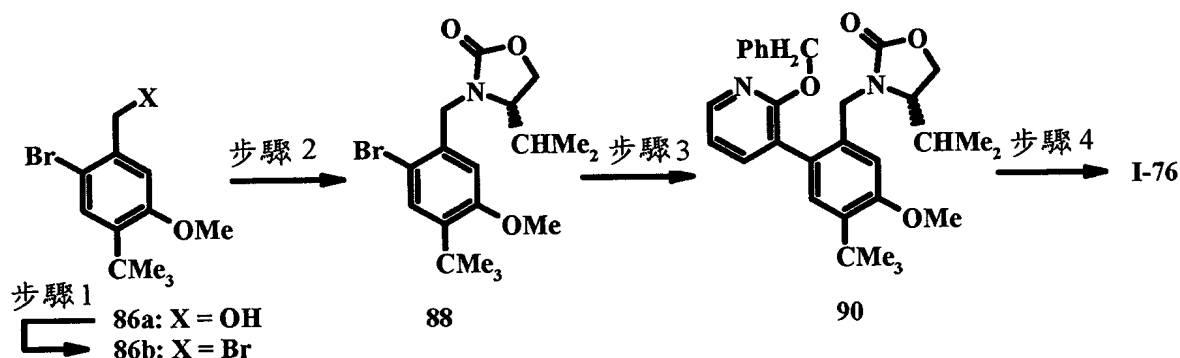
步驟2-在微波合成儀中、在120°C下照射含有80(50 mg)、2-甲氧基-3-吡啶酮酸(38 mg)、Na₂CO₃(43 g)及Pd(PPh₃)₄(19 mg)於MeOH(4 mL)與DCM(1 mL)之混合物中

的密封管30分鐘。在減壓下移除有機揮發物。將殘餘物分配於 EtOAc 與水之間。以鹽水洗滌有機層、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾且濃縮。在以 50% EtOAc/己烷顯影之製備型 SiO_2 TLC 板上純化粗殘餘物得到 30 mg 3-(5-第三丁基-4-甲氧基-2-甲基硫基甲基-苯基)-2-甲氧基-吡啶(**82**)。

步驟 3-在 70°C 下加熱 **82** (30 mg)、48% HBr (50 μL) 與 HOAc (2 mL) 於密封管中之混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫，小心倒入水中且以 K_2CO_3 中和，隨後以 EtOAc 萃取。以鹽水洗滌有機萃取物、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾且濃縮。在以 8% MeOH/DCM 顯影之製備型 SiO_2 TLC 上純化粗殘餘物得到 6 mg 白色固體狀 3-(5-第三丁基-4-甲氧基-2-甲基硫基甲基-苯基)-1H-吡啶-2-酮(**84**)。標題化合物可藉由 MCPBA 氧化 **84** 加以製備，從而直接得到 礬 I-15。

實例 25

3-[5-第三丁基-2-((S)-4-異丙基-2-側氧基-噁唑啉-3-基甲基)-4-甲氧基-苯基]-1H-吡啶-2-酮



步驟 1-向 **86a** (1 g, 3.6 mmol) 之 DCM 溶液中添加 PPh_3 (1.0 g, 4.0 mmol)，隨後緩慢添加 CBr_4 (1.3 g, 4.0 mmol) (輕度放

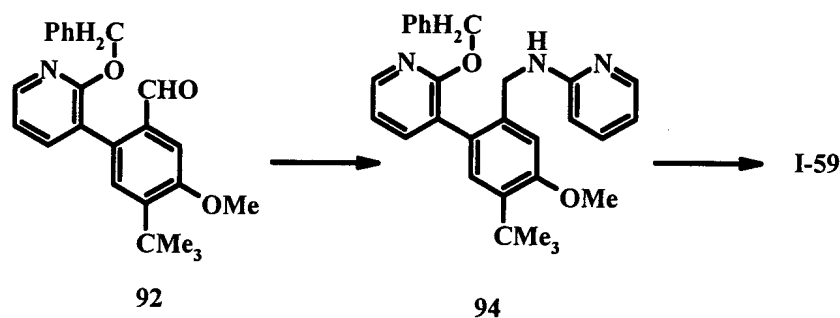
熱)。攪拌反應混合物20分鐘，隨後蒸發。以EtOAc/己烷梯度(0至25% EtOAc)溶離、藉由SiO₂層析純化粗產物得到1.1 g **86b**。

步驟2-向冷卻至0°C之NaH(0.250 g, 10.4 mmol)之DMF懸浮液中添加(S)-4-異丙基-噁唑啉-2-酮(0.770 g, 6.0 mmol)之DMF溶液。5分鐘後，添加**86b**(1 g, 2.9 mmol)之DMF溶液，且使混合物升溫至室溫。1小時後，以水(20 mL)中止反應且以EtOAc萃取4次。以0.3% LiCl水溶液(60 mL)洗滌所合併萃取物、乾燥(MgSO₄)、過濾且蒸發。以EtOAc/己烷梯度(5%至25% EtOAc)溶離、藉由SiO₂層析純化粗產物得到0.5 g **88**。

如實例10之步驟4及實例15之步驟4所述執行步驟3及4而得到**I-76**。類似地製備**I-75**，例外之處為在步驟2中以(R)對映異構體置換(S)-4-異丙基-噁唑啉-2-酮。類似地製備**I-74**，例外之處為在步驟2中以噁唑啉-2-酮置換(S)-4-異丙基-噁唑啉-2-酮。

實例 26

3-[5-第三丁基-4-甲氧基-2-(吡啶-2-基胺基甲基)-苯基]-1*H*-吡啶-2-酮(**I-59**)



步驟 1-在室溫下攪拌 **92**(130 mg, 0.35 mmol, **92**係藉由 **44b**與 2-苄氧基-吡啶-3-基酮酸發生鈴木偶合所製備)、2-胺基吡啶(32.6 mg, 0.35 mmol)、IPA(1 mL)與 HOAc(4滴)於 DCE(10 mL)中之混合物隔夜。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(220 mg, 1.05 mmol)且在室溫下繼續攪拌隔夜。將反應混合物小心倒入飽和 NaHCO₃ 水溶液中, 隨後以 EtOAc 萃取。以鹽水洗滌有機層、乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。在以 30% EtOAc/己烷顯影之製備型 SiO₂ TLC 板上純化粗殘餘物得到 103 mg(65%)**94**。

步驟 2-在室溫下、在 1 個大氣壓 H₂ 下攪拌 **94**(31 mg) 與 10% Pd/C(5 mg) 於 MeOH(15 mL) 中之混合物 1 小時。濾出催化劑且濃縮濾液。在以 10% MeOH/DCM 顯影之製備型 SiO₂ TLC 板上純化粗殘餘物得到 13 mg(54%)**I-59**。

實例 27

1-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-3-甲基-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮(**I-69**)

步驟 1-向 1-甲基-2-苯并咪唑啉酮(260 mg, 1.80 mmol)之 DMF(10 mL)溶液中添加 NaH(72 mg, 1.80 mmol, 60%礦物油分散液)且在室溫下攪拌溶液 30 分鐘。向此溶液中添加 **26**(500 mg, 1.80 mmol)且在 80°C 下攪拌反應混合物隔夜。將反應物倒入飽和 NH₄Cl 水溶液中且以 EtOAc 萃取兩次。以水及鹽水依次洗滌所合併萃取物、乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。以 EtOAc/己烷梯度(10 至 65% EtOAc)溶離、藉由 SiO₂ 層析純化粗殘餘物得到 0.669 g(92%)1-(2-溴-4-第三丁

基-5-甲氧基-苄基)-3-甲基-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮(96)。

步驟2-在微波合成儀上、在100°C下照射含有96(100 mg, 0.25 mmol)、2-苄氧基-吡啶-3-基酮酸(85 mg, 0.37 mmol)、Na₂CO₃(80 mg, 0.74 mmol)及Pd(PPh₃)₄(29 mg, 0.025 mmol)於MeOH(1.5 mL)與DCM(0.5 mL)之混合物中的密封管30分鐘。以DCM稀釋反應混合物，經由CELITE墊過濾且濃縮濾液。在以30% EtOAc/己烷顯影之製備型SiO₂ TLC板上純化粗殘餘物得到99 mg 1-[2-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基-苄基]-3-甲基-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮(98)。

步驟3-在室溫下、在1個大氣壓H₂下攪拌98(99 mg)與10% Pd/C(15 mg)於MeOH(20 mL)中之混合物2小時。濾出催化劑且濃縮濾液。在以5% MeOH/DCM顯影之製備型SiO₂ TLC板上純化粗殘餘物得到63.7 mg(78%)I-69。

實例28

(R)-1-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-5-側氧基-吡咯啶-2-甲酸乙酯(I-70)及(R)-1-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-5-側氧基-吡咯啶-2-甲酸(I-71)

步驟1-向(R)-(-)-2-吡咯啶酮-5-甲酸乙酯(500 mg, 3.2 mmol)之DMF(15 mL)溶液中添加NaH(148 mg, 3.7 mmol, 60%礦物油分散液)且在室溫下攪拌混合物30分鐘。向溶液中添加26(900 mg, 3.2 mmol)且在80°C下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物倒入飽和NH₄Cl水溶液中，隨後以

EtOAc萃取兩次。以水及鹽水依次洗滌所合併EtOAc萃取物、乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。以EtOAc/己烷梯度(10至65% EtOAc)溶離、藉由SiO₂層析純化粗殘餘物得到476 mg(36%)(R)-1-[2-溴-4-第三丁基-5-甲氧基-苄基]-5-側氧基-吡咯啉-2-甲酸乙酯(**100**)。

步驟2-在微波合成儀上、在100°C下照射含有**100**(150 mg, 0.36 mmol)、2-苄氧基-吡啶-3-基甲酸(125 mg, 0.56 mmol)、Na₂CO₃(116 mg, 1.1 mmol)及Pd(PPh₃)₄(42 mg, 0.036 mmol)於MeOH(1.5 mL)與DCM(0.5 mL)之混合物中的密封管30分鐘。以DCM稀釋反應混合物，經由CELITE墊過濾且濃縮濾液。在以50% EtOAc/己烷顯影之製備型SiO₂ TLC板上純化粗殘餘物得到140 mg(84%)(R)-1-[2-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基-苄基]-5-側氧基-吡咯啉-2-甲酸乙酯(**102**)。

步驟3-在室溫下在1個大氣壓H₂下攪拌**102**(140 mg)與10% Pd/C(25 mg)於MeOH(20 mL)中之混合物2小時。濾出催化劑且濃縮濾液。在以5% MeOH/DCM顯影之製備型SiO₂ TLC板上純化粗殘餘物得到110 mg(96%)**I-70**。

在室溫下攪拌**I-70**(50 mg, 0.12 mmol)、1 N LiOH(0.5 mL)、THF(1 mL)、MeOH(1 mL)與水(0.5 mL)之混合物隔夜。以乙醚洗滌此溶液，以1 N HCl酸化且以EtOAc萃取。以鹽水洗滌有機萃取物、乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。在以含有0.5%(v/v)甲酸的10% MeOH/DCM顯影之製備型SiO₂ TLC板上純化粗殘餘物得到14.4 mg(30%)**I-71**。

實例 29

3-[5-第三丁基-2-((S)-2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-基甲基)-4-甲氧基-苄基]-1*H*-吡啉-2-酮(**I-72**)

步驟 1-向(5*S*)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-2-吡咯啉-2-酮(326 mg, 1.42 mmol, CASRN 106191-02-0)之DMF(15 mL)溶液中添加NaH(57 mg, 1.42 mmol, 60%礦物油分散液)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後添加**26**(400 mg, 1.42 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物倒入飽和NH₄Cl水溶液中，且以EtOAc萃取兩次。以水及鹽水依次洗滌所合併萃取物、乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。以EtOAc/己烷梯度(10%至50% EtOAc)溶離、藉由SiO₂層析純化粗殘餘物得到286 mg(42%)(*S*)-1-(2-溴-4-第三丁基-5-甲氧基-苄基)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-吡咯啉-2-酮(**104**)。

步驟 2-於微波合成儀中、在100℃下照射含有**104**(141 mg, 0.29 mmol)、2-苄氧基-吡啉-3-基酮酸(100 mg, 0.44 mmol)、Na₂CO₃(92 mg, 0.87 mmol)及Pd(PPh₃)₄(33 mg, 0.029 mmol)於MeOH(1.5 mL)與DCM(0.5 mL)之混合物中的密封管30分鐘。以DCM稀釋反應混合物，經由CELITE墊過濾且濃縮濾液。在以40% EtOAc/己烷顯影之製備型SiO₂ TLC板上純化粗殘餘物得到128 mg(75%)(*S*)-1-[2-(2-苄氧基-吡啉-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基-苄基]-5-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-吡咯啉-2-酮(**106**)。

步驟 3-在氬氛圍下向**106**(128 mg, 0.22 mmol)之THF(10

mL)溶液中逐滴添加(n-Bu)₄N⁺F⁻(0.24 mL, 含於THF中之1 M溶液)。1小時後, 將混合物倒入1 N HCl中, 以EtOAc萃取, 以鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾且濃縮, 得到100 mg(97%)(S)-1-[2-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基-苄基]-5-羥甲基-吡咯啶-2-酮(**108**)。

步驟4-在室溫下、在1個大氣壓H₂下攪拌**108**(100 mg)與10% Pd/C(15 mg)於MeOH(20 mL)中之混合物2小時。濾出催化劑且濃縮濾液。在以10% MeOH顯影之製備型SiO₂ TLC板上純化粗殘餘物得到44.3 mg(55%)**I-72**。

在步驟1中使用(5-R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-2-吡咯啶-2-酮替代5-S對映異構體來類似地製備**I-83**。

實例30

(1S,3S)-3-甲烷磺醯胺基-環戊烷甲酸4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基醯胺(**I-81**)

步驟1-向冷卻至5°C之(1S,3S)-N-Boc-1-胺基環戊烷-3-甲酸(300 mg, 1.3 mmol, CASRN 161601-29-2)、**19**(360 mg, 1.3 mmol)、HOBt(228 mg, 1.7 mmol)於THF(2 mL)與DMF(2 mL)混合物中之混合物中依次添加TEA(780 mg, 7.8 mmol)及EDCI(160 mg, 1.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜, 隨後以EtOAc稀釋, 依次以1 N HCl水溶液、水、鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。殘餘物以EtOAc/己烷梯度(10%至60% EtOAc)溶離、藉由SiO₂層析純化, 得到殘餘物, 在以40% EtOAc/己烷顯影之製備型SiO₂ TLC板上進一步純化, 得到116 mg(18%)[(1S,3S)-3-(2-溴-4-第三

丁基-5-甲氧基-苄基胺甲鹽基)-環戊基]-胺基甲酸第三丁酯(鹽胺-溴化物)(110)。

步驟2-於微波合成儀中、在120°C下照射含有110(116 mg, 0.24 mmol)、2-苄氧基-吡啶-3-基酮酸(83 mg, 0.36 mmol)、Na₂CO₃(76 mg, 0.72 mmol)及Pd(PPh₃)₄(28 mg, 0.024 mmol)於MeOH(6 mL)與DCM(2 mL)混合物中的密封管30分鐘。以DCM稀釋反應混合物，經由CELITE墊過濾且濃縮濾液。以EtOAc/己烷梯度(10至65% EtOAc)溶離、藉由SiO₂層析純化粗殘餘物得到102 mg(73%){(1S,3S)-3-[2-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基-苄基胺甲鹽基]-環戊基}-胺基甲酸第三丁酯。將其溶解於DCM(10 mL)中，冷卻至5°C且經由注射器逐滴添加TFA(0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜，且濃縮得到游離胺之TFA鹽。經15分鐘向冷卻至5°C之胺-TFA鹽(106 mg, 0.18 mmol)、TEA(0.15 mL, 1.0 mmol)及DCM(6 mL)之溶液中逐滴添加MeSO₂Cl(0.021 mL, 0.264 mmol)之DCM(2 mL)溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜，以EtOAc稀釋，依次以1 N HCl水溶液及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)、過濾且蒸發。在以100% EtOAc顯影之製備型SiO₂ TLC板上純化粗殘餘物得到37 mg(37%)(1S,3S)-3-甲烷磺鹽胺基-環戊烷甲酸2-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-4-第三丁基-5-甲氧基-苄基鹽胺(112)。

步驟3-在室溫下在1個大氣壓H₂下攪拌112(100 mg)與10% Pd/C(15 mg)於MeOH(20 mL)中之混合物2小時。濾出催化劑且濃縮濾液。在以10% MeOH/DCM顯影之製備型

SiO₂ TLC板上純化粗殘餘物得到24.5 mg(79%)**I-81**。

類似地製備**I-82**，例外之處為在步驟1中以3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-環己烷-甲酸(CASRN 334932-13-7)置換(1S,3S)-N-Boc-1-胺基環戊烷-3-甲酸。

實例31

(2R,4S)-4-甲烷磺醯胺基-吡咯啉-2-甲酸4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基醯胺(**I-84**)

步驟1-向冷卻至5°C之2R-反-4-胺基-1,2-吡咯啉二甲酸1-(1,1-二甲基乙基)酯(460 mg, 1.65 mmol, CASRN 132622-78-7)之DCM(4 mL)溶液中添加TEA(420 mg, 4 mmol)。經15分鐘添加MeSO₂Cl(0.15 mL, 2 mmol)之DCM(2 mL)溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜，隨後緩慢倒入1 N HCl水溶液中。以EtOAc萃取溶液，以鹽水洗滌萃取物，乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮，得到569 mg(100%)磺醯胺。在室溫下，將磺醯胺於1 N LiOH(7 mL)、THF(7 mL)及MeOH(7 mL)之溶液中攪拌隔夜。使溶液酸化且於10% MeOH/DCM(100 mL)中萃取，乾燥(Na₂SO₄)、過濾且濃縮，得到545 mg(100%)(2R,4S)-4-甲烷磺醯胺基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯(**114**)。

步驟2-向冷卻至5°C之**114**(545 mg, 1.77 mmol)、**19**(530 mg, 1.77 mmol)、HOBt(290 mg, 2.12 mmol)於THF(5 mL)及DMF(5 mL)中之混合物中依次添加TEA(720 mg, 7.08 mmol)及EDCI(440 mg, 2.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，以EtOAc稀釋，依次以1 N HCl水溶液、水及鹽水洗

滌，乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。殘餘物以EtOAc/己烷梯度(50至100% EtOAc)溶離、藉由SiO₂層析純化，得到殘餘物，在以EtOAc顯影之製備型SiO₂ TLC板上進一步純化，得到170 mg(17%)(2R,4S)-4-甲烷磺醯胺基-吡咯啉-2-甲酸2-溴-4-第三丁基-5-甲氧基-苄基醯胺(醯胺-溴化物)(116)。

I-84如下合成：如實例29之步驟2及4所述使116與2-苄氧基-吡啶-3-基醯酸發生鈴木偶合且如實例29之步驟2及4所述進行催化氫解。在以10% MeOH/DCM顯影之製備型SiO₂ TLC板上純化粗產物得到19 mg **I-84**。

實例32

4-第三丁基-3-甲氧基-6-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-2-丙基-苯甲酸甲酯(**I-90**)

步驟1-在室溫下，向3-甲氧基-4-第三丁基苯甲酸(1.0當量，48.02 mmol，10.00 g)及NaOAc(2.0當量，96.03 mmol，7.88 g)於HOAc(75 mL)中之溶液中逐滴添加Br₂(2.0當量，96.03 mmol，4.94 mL)。在50℃下加熱所得混合物24小時，冷卻至室溫且倒入冰-水混合物中。藉由抽吸過濾收集淡橙色固體，以水洗滌，在烘箱中、在40℃下乾燥，得到12.87 g產物6-溴-4-第三丁基-3-甲氧基苯甲酸(**118**)。

步驟2-向冷卻至0℃之**118**(1.0當量，5.22 mmol，1.50 g)之DCM(50 mL)溶液中逐滴添加BBr₃之DCM溶液(3.0當量，15.67 mmol，15.67 mL，1.0 M溶液)。使所得混合物升溫至室溫且攪拌24小時。冷卻反應物至0℃且以冰-水中

止。藉由抽吸過濾收集白色沈澱物，以水洗滌且乾燥，得到 1.01 g 6-溴-4-第三丁基-3-羥基苯甲酸(120)。

步驟3-在室溫下向 120(1.0 當量，2.27 mmol，621 mg)之 DCM(10 mL)溶液中添加三份 NBS(2.0 當量，4.55，809 mg)。在室溫下，攪拌混合物 30 分鐘。以水稀釋反應物，分離有機層，乾燥(MgSO₄)且濃縮，得到 767 mg 淡棕色固體狀 2,6-二溴-4-第三丁基-3-羥基苯甲酸(122)。

步驟4-向 122(1.0 當量，2.18 mmol，767 mg)之丙酮(15 mL)溶液中添加 K₂CO₃(3.0 當量，6.54 mmol，903 mg)及 MeI(5.0 當量，10.89 mmol，680 μL)。在 60°C 下加熱混合物 2 小時，隨後將其冷卻至室溫，且在減壓下移除有機揮發物。將殘餘物分配於 EtOAc 與水之間。分離有機層，以鹽水洗滌、乾燥且濃縮。以 EtOAc/己烷梯度(5%至 30% EtOAc)溶離、藉由 SiO₂層析純化粗產物得到 278 mg 2,6-二溴-4-第三丁基-3-甲氧基苯甲酸(124)。

步驟5-如實例 29 之步驟 2 所述藉由使 124 發生鈴木偶合反應來製備 6-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-2-溴-4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲酸甲酯(126)，例外之處為使用 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ 替代 Pd(PPh₃)₄。以 EtOAc/己烷(1至 15% EtOAc)溶離、藉由 SiO₂層析純化粗產物。

步驟6-在微波合成儀中、在 115°C 下照射含有 126(1.0 當量，0.14 mmol，70 mg)、2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉(2.0 當量，0.29 mmol，49 mg)、Pd(PPh₃)₄(0.1 當量，0.01 mmol，17 mg)與 CsF(2.2 當量，0.32 mmol，48 mg)

於 MeOH(4 mL)及 DCM(1 mL)中之混合物的密封管 30 分鐘。移除有機溶劑且將殘餘物分配於 EtOAc 與水之間。分離有機層、乾燥 (MgSO₄) 且濃縮。以 EtOAc/己烷梯度 (1% 至 15% EtOAc) 溶離、藉由 SiO₂ 層析純化粗產物，得到 17 mg 2-烯丙基-6-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-4-第三丁基-3-甲氧基-苯甲酸甲酯 (128)。

步驟 7-在 1 個大氣壓 H₂ 下攪拌 128 (17 mg) 與 Pd(OH)₂/C (20 mg) 於 EtOAc (10 mL) 中之混合物 30 分鐘，隨後濾出催化劑。濃縮濾液得到 4.9 mg 蠟質固體狀 I-90。

實例 33

HCV NS5B RNA 聚合酶活性

HCV 聚合酶 (NS5B570n-Con1) 之酶促活性係藉由將放射性標記之核苷酸單磷酸鹽併入酸不溶性 RNA 產物中加以量測。藉由過濾移除未併入之放射性標記受質且向含有放射性標記之 RNA 產物、經洗滌且經乾燥的過濾板中添加閃爍體。在反應結束時，NS5B570-Con1 所產生的 RNA 產物之量與閃爍體所發出的光之量成正比。

來源於 HCV Con1 株基因型 1b (NS5B570n-Con1) 的 N-末端經 6 個組胺酸標記之 HCV 聚合酶相對於全長 HCV 聚合酶在 C 末端含有 21 個胺基酸缺失，且自大腸桿菌菌株 BL21(DE) pLysS 純化。將含有 HCV NS5B Con1 (基因庫寄存編號 AJ242654) 之編碼序列的構築體插入質體構築體 pET17b 中 T7 啟動子表現匣之下游處且於大腸桿菌中轉型。使單一菌落作為起始培養物生長隔夜且隨後在 37°C 下用以接種補充

有 100 $\mu\text{g/mL}$ 安比西林 (ampicillin) 之 10 L LB 培養基。當 600 nM 培養物之光學密度在 0.6 與 0.8 之間時，藉由添加 0.25 mM 異丙基- β -D-硫代哌喃半乳糖苷 (IPTG) 誘導蛋白質表現，且在 30°C 下 16 小時至 18 小時後收集細胞。使用包括後續 Ni-NTA、SP-Sepharose HP 及 Superdex 75 樹脂管柱層析的三步驟方案純化 NS5B570n-Con1 至均質。

各 50 μl 酶促反應物含有 20 nM 來源於內部核糖體入口位點 (cIRES) 之互補序列之 RNA 模板；20 nM NS5B570n-Con1 酶；0.5 μCi 氘化 UTP (Perkin Elmer 產品目錄號 TRK-412；比活性：30 至 60 Ci/mmol；儲備溶液濃度 7.5×10^{-5} M 至 20.6×10^{-6} M)；1 μM 各 ATP、CTP 及 GTP；40 mM Tris-HCl pH 8.0；40 mM NaCl；4 mM DTT (二硫蘇糖醇)；4 mM MgCl_2 及 5 μl 於 DMSO 中連續稀釋的化合物。將反應混合物集合於 96 孔過濾板 (產品目錄號 MADVN0B, Millipore Co.) 中且在 30°C 下培育 2 h。藉由添加 10% 最終濃度 (v/v) 三氯乙酸來中止反應且在 4°C 下培育 40 min。過濾反應物，以 8 個反應體積之 10% (v/v) 三氯乙酸、4 個反應體積之 70% (v/v) 乙醇洗滌，風乾，且向各反應孔中添加 25 μl 閃爍體 (Microscint 20, Perkin-Elmer)。

經 Topcount® 讀板器 (Perkin-Elmer；能量範圍：低；功效模式：標準；計數時間：1 min；背景扣除：無；串擾降低：關閉) 將閃爍體所發出的光之量轉換為每分鐘計數 (CPM)。

用 Excel® (Microsoft®) 及 ActivityBase® (idbs®) 分析數

據。使用酶不存在下之反應測定背景信號，自酶促反應中扣除。在化合物不存在下進行陽性對照反應，背景校正活性設定為100%聚合酶活性。所有數據均以陽性對照之百分比表示。藉由將方程式(i)與數據擬合來計算RNA合成之酶催化速率降低50%的化合物濃度(IC₅₀)：

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

其中「Y」對應於相對酶活性(%),「最小%」為在飽和化合物濃度下之殘餘相對活性,「最大%」為相對最高酶促活性,「X」對應於化合物濃度且「S」為希爾(Hill)係數(或斜率)。

實例 34

HCV複製子檢定

此檢定係量測式I化合物抑制HCV RNA複製之能力，及因此可量測其用於治療HCV感染之潛在效用。檢定係利用報導體作為細胞內HCV複製子RNA含量的簡單讀出器。將海腎螢光素酶(*Renilla luciferase*)基因引入基因型1b複製子構築體NK5.1(N. Krieger等人, *J. Virol.* **2001** 75(10):4614)之第一開放閱讀框架內、直接位於內部核糖體入口位點(IRES)序列後，且經由來自口蹄疫病毒之自裂解肽2A與新黴素磷酸轉移酶(NPTII)基因融合(M.D. Ryan & J. Drew, *EMBO* **1994** 13(4):928-933)。活體外轉錄後，將RNA電穿孔置入人類肝腫瘤Huh7細胞中，且分離並擴增抗G418群

落。經穩定選擇之細胞株2209-23含有複製HCV亞基因組RNA，且藉由複製子表現之海腎螢光素酶之活性反映細胞中的RNA含量。在雙重複板中進行檢定，一個在不透明白色板中，且一個在透明板中，以便量測化合物之抗病毒活性及細胞毒性，確保所觀測活性並非因細胞增殖降低或細胞死亡所致。

在具有5%胎牛血清(FBS，Invitrogen產品目錄號10082-147)之杜貝克氏MEM(Invitrogen產品目錄號10569-010)中培養表現海腎螢光素酶報導體之HCV複製子細胞(2209-23)且以每孔5000個細胞塗於96孔板上。24小時後，將含有不同稀釋度之化合物的生長培養基添加至細胞中，隨後在37°C下進一步培育3天。培育時間結束時，收集白色板中的細胞且藉由使用海腎螢光素酶檢定系統(Promega產品目錄號E2820)量測螢光素酶活性。下一段落中所述之所有試劑均包括於製造商之套組中，且依循製造商之說明書製備該等試劑。以每孔100 μ l磷酸鹽緩衝生理食鹽水(pH 7.0)(PBS)洗滌細胞一次且以20 μ l 1 $\times$ 海腎螢光素酶檢定溶解緩衝液溶解，隨後在室溫下培育20 min。隨後，將板插入Centro LB 960微板式光度計(Berthold Technologies)中，且將100 μ l海腎螢光素酶檢定緩衝液注入各孔中，且使用2秒延遲、2秒量測程式量測信號。IC₅₀(相對於未處理細胞之對照值，複製子含量降低50%所需的藥物濃度)可如上所述依據螢光素酶活性之降低百分比相對於藥物濃度之曲線圖計算。

使用來自 Roche Diagnostic 之 WST-1 試劑 (產品目錄號 1644807) 用於細胞毒性檢定。向透明板之各孔 (包括僅含有培養基的孔作為空白對照) 中添加 10 微升 WST-1 試劑。隨後在 37°C 下培育細胞 2 小時，且使用 MRX Revelation 微量滴定板讀取器 (Lab System) 在 450 nm 下 (參考過濾器的 650 nm 下) 量測 OD 值。又，CC₅₀ (相對於未處理細胞之對照值，細胞增殖降低 50% 所需的藥物濃度) 可如上所述依據 WST-1 值之降低百分比相對於藥物濃度的關係圖計算。

表 II		
化合物編號	HCV 複製子活性 IC ₅₀ (μM)	細胞毒性 CC ₅₀ (μM)
I-63	0.034	43.7
I-34	0.936	44.2
I-21	0.168	--
I-38	0.31	92.9
I-81	0.238	--

實例 35

如此實例中所述來製備用於經多種途徑投藥之本發明化合物之醫藥組合物。

口服組合物 (A)

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

將該等成份混合且分配於膠囊中，各膠囊含有約 100 mg；一個膠囊約為總日劑量。

口服組合物(B)

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

將該等成份合併且使用諸如甲醇之溶劑造粒。接著乾燥調配物且用適當制錠機成形為錠劑(含有約20 mg活性化合物)。

口服組合物(C)

成份	wt/wt %
活性化合物	1.0 g
反丁烯二酸	0.5 g
氯化鈉	2.0 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.15 g
對羥基苯甲酸丙酯	0.05 g
晶粒砂糖	25.5 g
山梨糖醇(70%溶液)	12.85 g
Veegum K(Vanderbilt Co.)	1.0 g
調味劑	0.035 ml
著色劑	0.5 mg
蒸餾水	定量至100 ml

將該等成份混合以形成口服懸浮液。

非經腸調配物(D)

成份	wt/wt %
活性成份	0.25 g
氯化鈉	足量，以產生等張性
注射用水	100 ml

將活性成份溶解於一部分注射用水中。接著在攪拌下添加足量氯化鈉以使溶液具等張性。以剩餘注射用水補足溶液重量，經0.2 μ m膜過濾器過濾且在無菌條件下包裝。

以上描述或以下申請專利範圍中所揭示、以特定形式所表示或根據執行所揭示功能之方式或獲得所揭示結果之方法或過程所表示的特徵，在適當時可單獨或以該等特徵之任何組合使用，以便以不同形式實現本發明。

出於清楚瞭解之目的，以上已藉助於說明及實例相當詳細地描述本發明。熟習此項技術者顯而易知，可在隨附申請專利範圍之範疇內進行變化及修正。因此，應瞭解上述描述意欲具說明性而非限制性。因此本發明之範疇不應根據上述描述來限定，而是應根據以下隨附申請專利範圍及該申請專利範圍之均等案的整個範疇來限定。

本文中引用之專利、公開申請案及科學文獻可使熟習此項技術者之知識，且以全文引用之方式併入本文中，其併入的程度如同各專利、公開申請案及科學文獻特定且個別地以引用之方式併入一般。本文中所引用之任何參考文獻與本說明書之特定教示之間若存在任何分歧，則應以後者為準。同樣地，此項技術中所理解之字或詞定義與如本說明書中所特定教示的字或詞定義之間若存在任何分歧，則應以後者為準。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98136558

※申請日：98.10.28

※IPC 分類：~~C07D~~

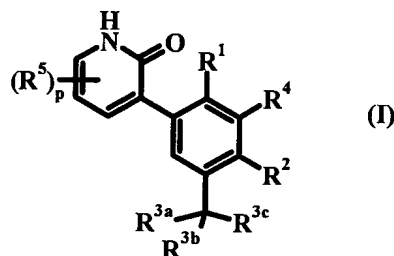
一、發明名稱：(中文/英文)

雜環系抗病毒化合物

HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS

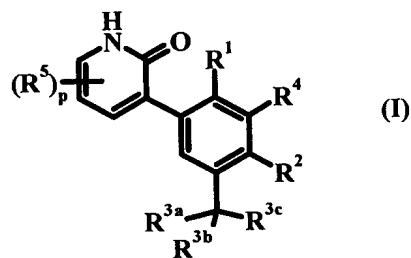
二、中文發明摘要：

本發明係關於一種式 I 化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 及 p 如本文所定義，其為 C 型肝炎病毒 NS5b 聚合酶抑制劑。本發明亦揭示用於治療 HCV 感染且抑制 HCV 複製之組合物及方法。



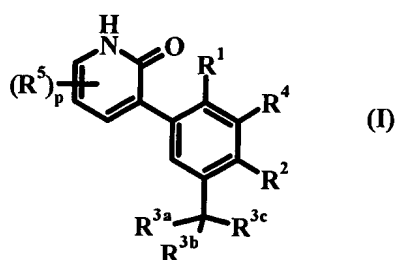
三、英文發明摘要：

Compounds having the formula **I** wherein R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^4 , R^5 and p are as defined herein are Hepatitis C virus NS5b polymerase inhibitors. Also disclosed are compositions and methods for treating an HCV infection and inhibiting HCV replication.



七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物，



其中：

R^1 為 (伸烷基)₀₋₆COX、(伸烷基)₀₋₆NR^aR^b、(伸烷基)₀₋₆CN、
C₁₋₆羥烷基或 C₁₋₃-烷基磺醯基-(伸烷基)₀₋₃；

X 為 氫、羥基、C₁₋₆烷氧基、NR^cR^d；

R^2 為 氫、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₃烷基或鹵素；

R^a 為 (a) 氫、(b) C₁₋₆烷基、(c) C₁₋₆醯基、(d) 芳醯基、(e) -SO₂-C₁₋₆烷基、(f) -SO₂-芳基、(g) -SO₂-C₁₋₃芳基烷基、(h) 芳基-C₁₋₃烷基或 (i) SO₂NR^eR^f，其中 R^e 及 R^f 獨立地為 氫或 C₁₋₃烷基、(j) 吡啶醯基、(k) C₃₋₇環烷基-羰基或 (l) CONHR^eR^f、(m) -SO₂-C₃₋₆環烷基或 (n) 4-甲
烷磺醯基胺基-吡咯啉-2-羰基，其中該環烷烴部分經 C₁₋₃烷基磺醯胺基取代且其中該芳基、該芳醯基及該
吡啶醯基各自獨立地視情況經 1 至 3 個獨立選自以下
之基團取代：羥基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基、胺
基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃二烷基胺基、C₁₋₆醯胺基、
C₁₋₆烷基磺醯胺基、雙-(C₁₋₆烷基磺醯基)胺基、C₁₋₆
烷基及鹵素；

R^b 為 氫、C₁₋₆烷基、視情況經取代之芳基、C₁₋₆羥烷基、

C_{1-3} 醯氧基- C_{1-6} 烷基、雜環基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、吡咯啉-3-基甲基、1-乙醯基-吡咯啉-3-基甲基、哌啉-4-基或吡啶基；或

R^a 與 R^b 一起為 $C(=O)C(Me)_2NHC(=O)$ 、 $(CH_2)_{3-5}S(=O)_2$ 、 $(CH_2)_{2-5}C(=O)$ 、 $C(=O)CH_2C(Me)_2CH_2C(=O)$ 、 $HC=CC(Br)=CHC(=O)$ 、 $C(=O)(CH_2)_{2-4}C(=O)$ 、 $HC=CC(=O)CEt_2(=O)$ 、 $S(=O)_2NR^6(CH_2)_{3-5}$ ，其中 R^6 為氫、 C_{1-6} 烷基或 Boc；或

R^a 及 R^b 與其連接之氮一起為 (a) 酞醯基、(b) 1-甲基-1,3-二氫-2-側氧基-苯并咪唑-3-基、(c) 視情況經 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基或 C_{1-3} 羥甲基取代之 5-側氧基-吡咯啉-1-基、(d) 3-羥甲基-吡咯啉-1-基、(e) 視情況經 C_{1-6} 烷基取代之 2-側氧基-噁唑啉-3-基或 (f) 視情況經 C_{1-6} 烷基磺醯胺基或 C_{3-6} 環烷基磺醯胺基取代之 3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚基；

R^c 為氫、 C_{1-6} 烷基；

R^d 為氫、 C_{1-6} 烷基、吡啶基- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、4- C_{1-3} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、視情況經鹵素取代之芳基- C_{1-3} 烷基；或

R^c 與 R^d 一起為 $(CH_2)_2X^1(CH_2)_2$ ，其中 X^1 為 O、 SO_2 或 NR^7 ，其中 R^7 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 醯基；或

R^c 及 R^d 與其連接之氮一起為 4,4-二氟-哌啉-1-基、4-苯氧基-哌啉-1-基、3-羥基-氮雜環丁烷、4-氰基-哌啉-1-

基、(羥甲基)吡咯啉-1-基或2-羥甲基-嗎啉-4-基；

R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} (i)當獨立地出現時，係獨立地選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基或 C_{1-2} 氟烷基，或(ii)當一起出現時，

R^{3a} 與 R^{3b} 一起為 C_{2-4} 伸烷基且 R^{3c} 為 C_{1-3} 烷基；

R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基；

R^5 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基；或

其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之式I化合物，其中：

R^1 為(伸烷基) $_{0-6}$ COX、(伸烷基) $_{0-6}$ NR^aR^b、(伸烷基) $_{0-6}$ CN或 C_{1-6} 羥烷基；

X為氫、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、NR^cR^d；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基或鹵素；

R^a 為(a)氫、(b) C_{1-6} 烷基、(c) C_{1-6} 醯基、(d)芳醯基、(e)-SO₂- C_{1-6} 烷基、(f)-SO₂-芳基、(g)-SO₂- C_{1-3} 芳基烷基、(h)芳基- C_{1-3} 烷基或(i)SO₂NR^eR^f，其中R^e及R^f獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基、(j)吡啶醯基、(k) C_{3-7} 環烷基-羰基或(l)CONHR^eR^f或(m)-SO₂- C_{3-6} 環烷基，其中該環烷烴部分經 C_{1-3} 烷基磺醯胺基取代，且其中該芳基、該芳醯基及該吡啶醯基各自獨立地視情況經1至3個獨立選自以下之基團取代：羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{1-3} 二烷基胺基、 C_{1-6} 醯胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、雙-(C_{1-6} 烷基磺醯基)胺基、 C_{1-6} 烷基及鹵素；

R^b 為氫、 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基、 C_{1-6} 羥烷基、

C_{1-3} 醯氧基- C_{1-6} 烷基、雜環基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、哌啶-4-基或吡啶基；或

R^a 與 R^b 一起為 $C(=O)C(Me)_2NHC(=O)$ 、 $(CH_2)_{3-5}S(=O)_2$ 、 $(CH_2)_{2-5}C(=O)$ 、 $C(=O)CH_2C(Me)_2CH_2C(=O)$ 、 $HC=CC(Br)=CHC(=O)$ 、 $C(=O)(CH_2)_{2-4}C(=O)$ 、 $HC=CC(=O)CEt_2(=O)$ 、 $S(=O)_2NR^6(CH_2)_{3-5}$ ，其中 R^6 為氫、 C_{1-6} 烷基或 Boc；或

R^a 及 R^b 與其連接之氮一起為 (a) 酞醯基、(b) 1-甲基-1,3-二氫-2-側氧基-苯并咪唑-3-基、(c) 視情況經 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基 C_{1-3} 羥甲基取代之 5-側氧基-吡咯啶-1-基、(d) 3-羥甲基-吡咯啶-1-基、(e) 視情況經 C_{1-6} 烷基取代之 2-側氧基-噁唑啶-3-基或 (f) 視情況經 C_{1-6} 烷基磺醯胺基或 C_{3-6} 環烷基磺醯胺基取代之 3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚基；

R^c 為氫、 C_{1-6} 烷基；

R^d 為氫、 C_{1-6} 烷基、吡啶基- C_{1-3} 烷基、氰基- C_{1-3} 烷基、4- C_{1-3} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、視情況經鹵素取代之芳基- C_{1-3} 烷基；

或 R^c 與 R^d 一起為 $(CH_2)_2X^1(CH_2)_2$ ，其中 X^1 為 O、 SO_2 ，或

R^c 及 R^d 與其連接之氮一起為 4,4-二氟-哌啶-1-基、4-苯氧基-哌啶-1-基、4-羥基-氮雜環丁烷、2-羥甲基-嗎啉-4-基；

R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} (i) 當獨立地出現時，係獨立地選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基或 C_{1-2} 氟烷基；或 (ii) 當一起出現時，

R^{3a} 與 R^{3b} 一起為 C_{2-4} 伸烷基且 R^{3c} 為 C_{1-3} 烷基；

R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基；

R^5 為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基；或

其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 為氫或 C_{1-6} 烷氧基，且 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 為甲基。
4. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 為(伸烷基) $_{0-6}NR^aR^b$ ， R^a 為視情況經取代之芳鹽基、 C_{3-7} 環烷基羰基、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2-C_{3-6}$ 環烷基、 $SO_2NR^eR^f$ 、吡啶鹽基， R^b 為氫、 C_{1-6} 烷基、芳基或吡啶基。
5. 如請求項4之化合物，其中 R^1 為(伸烷基) $_{0-3}NR^aR^b$ ， R^2 為氫或 C_{1-6} 烷氧基且 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 為甲基。
6. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 為(伸烷基) $_{0-6}NR^aR^b$ ，且 R^a 與 R^b 一起為 $S(=O)_2NR^6(CH_2)_p$ ，其中 p 為3至5。
7. 如請求項6之化合物，其中 R^1 為(伸烷基) $_{0-3}NR^aR^b$ ， R^2 為氫或 C_{1-6} 烷氧基，且 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 為甲基。
8. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 為(伸烷基) $_{0-6}NR^aR^b$ ，且 R^a 及 R^b 與其連接之氮一起為(a)酞鹽基、(b)1-甲基-1,3-二氫-2-側氧基-苯并咪唑-3-基、(c)視情況經 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基 C_{1-3} 羥甲基取代之5-側氧基-吡咯啉-1-基、(d)3-羥甲基-吡咯啉-1-基、(e)視情況經 C_{1-6} 烷基取代之2-側氧基-噁唑啉-3-基或(f)視情況經 C_{1-6} 烷基磺鹽胺基或 C_{3-6} 環烷基磺鹽胺基取代之3-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚基。
9. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 為(伸烷基) $_{0-6}COX$ ， X 為

C_{1-6} 烷氧基或 NR^cR^d 。

10. 如請求項9之化合物，其中 R^1 為(伸烷基)₀₋₃COX， R^2 為氫或 C_{1-6} 烷氧基，且 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 為甲基。

11. 如請求項1或2之化合物，其選自由以下組成之群：

3-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-丙酸；

3-(5-第三丁基-2-羥甲基-4-甲氧基-苯基)-1*H*-吡啶-2-酮；

3-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-丙酸甲酯；

4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯甲酸；

3-[5-第三丁基-2-(2-羥基-乙基)-4-甲氧基-苯基]-1*H*-吡啶-2-酮；

N-[4-第三丁基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-甲磺醯胺；

[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-乙酸；

N-[4-第三丁基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-乙醯胺；

4-第三丁基-5-甲氧基-*N*-甲基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄醯胺；

2-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-*N*-甲基-乙醯胺；

2-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-乙醯胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-乙醯胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-甲磺醯胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-*N*-甲基-乙醯胺；

3-(5-第三丁基-2-甲磺醯基甲基-4-甲氧基-苄基)-1*H*-吡啶-2-酮；

3-[5-第三丁基-2-(1,1-二側氧基-1 λ^6 -[1,2]噻嗪烷-2-基甲基)-4-甲氧基-苄基]-1*H*-吡啶-2-酮；

N-{2-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-乙基}-甲磺醯胺；

3-[5-第三丁基-4-甲氧基-2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基甲基)-苄基]-1*H*-吡啶-2-酮；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-4-氯-苄磺醯胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-*C*-苄基-甲磺醯胺；

3-[5-第三丁基-2-(1,1-二側氧基-1 λ^6 -異噻唑啉-2-基甲基)-4-甲氧基-苄基]-1*H*-吡啶-2-酮；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-*N*-甲基-苄醯胺；

3-[5-第三丁基-4-甲氧基-2-(2-側氧基-哌啶-1-基甲基)-
苯基]-1*H*-吡啶-2-酮；

乙烷磺酸4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-
吡啶-3-基)-苄基鹽胺；

丙烷-2-磺酸4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二
氫-吡啶-3-基)-苄基鹽胺；

N-苄基-*N*-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二
氫-吡啶-3-基)-苄基]-甲磺鹽胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-
3-基)-苄基]-*N*-乙基-甲磺鹽胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-
3-基)-苄基]-*N*-異丙基-甲磺鹽胺；

1-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-
3-基)-苄基]-吡咯啉-2,5-二酮；

乙酸2-{[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-
吡啶-3-基)-苄基]-甲烷磺鹽基-胺基}-乙酯；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-
3-基)-苄基]-*N*-吡咯啉-3-基甲基-甲磺鹽胺；

N-丁基-*N*-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二
氫-吡啶-3-基)-苄基]-甲磺鹽胺；

2-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-
3-基)-苄基]-異吲哚-1,3-二酮；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-
3-基)-苄基]-*N*-苯基-甲磺鹽胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-*N*-(2-羥基-乙基)-甲磺醯胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-苄醯胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(6-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-甲磺醯胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-4-羥基-苄醯胺；

1-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-3,3-二乙基-1*H*-吡啶-2,4-二酮；

3-[5-第三丁基-4-甲氧基-2-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-1*H*-吡啶-2-酮；

4-第三丁基-5-甲氧基-*N,N*-二甲基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄醯胺；

4-胺基-*N*-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-苄醯胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-4-甲烷磺醯基胺基-苄醯胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-4-雙-(甲烷磺醯基)胺基-苄醯胺；

N-[4-第三丁基-2-(5-氟-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-5-甲氧基-苄基]-甲磺醯胺；

3-[2-(4-乙醯基-哌嗪-1-羰基)-5-第三丁基-4-甲氧基-苯基]-1*H*-吡啶-2-酮；

4-第三丁基-5-甲氧基-*N*-(2-甲氧基-乙基)-*N*-甲基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄醯胺；

N-(1-乙醯基-吡咯啉-3-基甲基)-*N*-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-甲磺醯胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-菸鹼醯胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-磺醯胺；

3-[5-第三丁基-2-(1,1-二側氧基-1 λ^6 -硫代嗎啉-4-羰基)-4-甲氧基-苯基]-1*H*-吡啶-2-酮；

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

N-{1-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-*N*-甲基-甲磺醯胺；

4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯甲酸乙酯；

丙烷-2-磺酸[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-環丁基甲基-醯胺；

1-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苯甲醯基]-哌啶-4-甲腈；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-*N*-哌啶-4-基-甲磺醯胺；

4-第三丁基-5-甲氧基-*N*-甲基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-*N*-吡啶-4-基甲基-苄醯胺；

3-[5-第三丁基-4-甲氧基-2-(吡啶-2-基胺基甲基)-苯基]-1*H*-吡啶-2-酮；

3-[5-第三丁基-2-(1,1-二側氧基-1 λ^6 -[1,2,5]噻二唑啉-2-基甲基)-4-甲氧基-苯基]-1*H*-吡啶-2-酮；

5-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-1,1-二側氧基-1 λ^6 -[1,2,5]噻二唑啉-2-甲酸第三丁酯；

3-[5-第三丁基-2-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-苯基]-1*H*-吡啶-2-酮；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-3-甲烷磺醯基胺基-苄醯胺；

3-[5-第三丁基-4-甲氧基-2-(5-甲基-1,1-二側氧基-1 λ^6 -[1,2,5]噻二唑啉-2-基甲基)-苯基]-1*H*-吡啶-2-酮；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-3-甲烷磺醯胺基-*N*-甲基-苄醯胺；

4-第三丁基-*N*-氟基甲基-5-甲氧基-*N*-甲基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄醯胺；

3-{5-第三丁基-4-甲氧基-2-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-羰基]-苯基}-1*H*-吡啶-2-酮；

3-[5-第三丁基-2-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-羰基)-4-甲氧基-苯基]-1*H*-吡啶-2-酮；

1-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基]-3-甲基-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮；

(*R*)-1-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡

啉-3-基)-苄基]-5-側氧基-吡咯啉-2-甲酸乙酯；

(R)-1-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啉-3-基)-苄基]-5-側氧基-吡咯啉-2-甲酸；

3-[5-第三丁基-2-((S)-2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-基甲基)-4-甲氧基-苄基]-1*H*-吡啉-2-酮；

3-[5-第三丁基-2-(3-羥甲基-吡咯啉-1-羰基)-4-甲氧基-苄基]-1*H*-吡啉-2-酮；

3-[5-第三丁基-4-甲氧基-2-(2-側氧基-噁唑啉-3-基甲基)-苄基]-1*H*-吡啉-2-酮；

3-[5-第三丁基-2-((R)-4-異丙基-2-側氧基-噁唑啉-3-基甲基)-4-甲氧基-苄基]-1*H*-吡啉-2-酮；

3-[5-第三丁基-2-((S)-4-異丙基-2-側氧基-噁唑啉-3-基甲基)-4-甲氧基-苄基]-1*H*-吡啉-2-酮；

4-第三丁基-*N*-(4-氟-苄基)-5-甲氧基-*N*-甲基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啉-3-基)-苄醯胺；

3-[5-第三丁基-2-(2-羥甲基-嗎啉-4-羰基)-4-甲氧基-苄基]-1*H*-吡啉-2-酮；

3-[5-第三丁基-4-甲氧基-2-(4-苯氧基-哌啉-1-羰基)-苄基]-1*H*-吡啉-2-酮；

4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啉-3-基)-苄醯胺；

(1*S*,3*S*)-3-甲烷磺醯胺基-環戊烷甲酸4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啉-3-基)-苄基醯胺；

3-甲烷磺醯胺基-環己烷甲酸4-第三丁基-5-甲氧基-2-

(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基鹽胺；

3-[5-第三丁基-2-((R)-2-羥甲基-5-側氧基-吡咯啉-1-基
甲基)-4-甲氧基-苯基]-1*H*-吡啶-2-酮；

(2*R*,4*S*)-4-甲磺醯胺基-吡咯啉-2-甲酸4-第三丁基-5-
甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-苄基鹽胺；

4-第三丁基-*N*-氯基甲基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二
氫-吡啶-3-基)-苄基鹽胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-
3-基)-苄基]-*N*-甲基-甲磺醯胺；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-
3-基)-苄基]-2-氯-苯磺醯胺；

1-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-
3-基)-苄基]-4,4-二甲基-哌啶-2,6-二酮；

N-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-
3-基)-苄基]-*N*-苯基-乙醯胺；及

4-第三丁基-3-甲氧基-6-(2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-
基)-2-丙基-苯甲酸甲酯；及

N-{2-[4-第三丁基-5-甲氧基-2-(2-側氧基-1,2-二氫-吡
啶-3-基)-苄基]-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-5-基}-甲
磺醯胺；或

其醫藥學上可接受之鹽。

12. 一種藥劑，其含有如請求項1至11中任一項之式I化
合物。

13. 如請求項12之藥劑，其用於治療由C型肝炎病毒(HCV)所

致的疾病。

14. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1或2之化合物與至少一種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑混合。
15. 一種如請求項1至11中任一項之式I化合物的用途，其用於製備供治療由C型肝炎病毒(HCV)所致的疾病之藥劑。
16. 如請求項15之用途，其中該藥劑係與至少一種免疫系統調節劑及/或至少一種抑制HCV複製之抗病毒劑組合投與。
17. 一種如請求項1或2之化合物的用途，其用於製備供抑制HCV複製之藥劑。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

