

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： 97139071

※申請日期： 97.10.9

※IPC 分類：

C07D	401/12	2006-01
C07D	403/12	2006-01
C07D	413/12	2006-01
A61K	31/403	2006-01
A61K	31/44	2006-01
A61K	31/497	2006-01
A61K	31/5377	2006-01
A61P	31/12	2006-01

一、發明名稱：(中文/英文)

有機化合物及其用途

ORGANIC COMPOUNDS AND THEIR USES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 美樂蒂 K 戴斯

DICE, MELODI K.

2. 艾莉莎 A 哈賓

HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 13 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 蕭恩 D 布利特
BRITT, SHAWN D.
2. 雷克 安卓查 西查瓦斯基
CISZEWSKI, LECH ANDRZEJ
3. 傅繼平
FU, JIPING
4. 沙布倫尼恩 卡魯爾
KARUR, SUBRAMANIAN
5. 揚格 劉
LIU, YUGANG
6. 大衛 湯馬士 派克
PARKER, DAVID THOMAS
7. 馬哈維爾 普拉薩德
PRASHAD, MAHAVIR
8. 普拉卡希 拉曼
RAMAN, PRAKASH
9. 莫席卓 西帕薩
SEEPERSAUD, MOHINDRA
10. 鄭銳
ZHENG, RUI
11. 路培超
LU, PEICHAO
12. 巴斯可 萊戈利爾
RIGOLLIER, PASCAL
13. 阿嘉亨 葉芙
YIFRU, AREGAHEGN

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|-----------------|--------|
| 1. 美國 | U.S.A. |
| 2. 波蘭 | POLAND |
| 3. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 4. 印度 | INDIA |
| 5-7.均 美國 | U.S.A. |
| 8. 印度 | INDIA |
| 9. 美國 | U.S.A. |
| 10-11.均 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 12. 法國 | FRANCE |
| 13. 加拿大 | CANADA |

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007 年 10 月 10 日；60/978,974
- 2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【先前技術】

慢性C型肝炎病毒(HCV)感染為主要全世界健康負擔，其中經估計全世界1億7千萬人受感染，且每年另外3至4百萬人受感染(參閱，例如世界衛生組織事實報導頁第164期. 2000年10月)。雖然25%之新感染為徵候性，但60-80%之病患係發展慢性肝病，其中經估計20%將進展成肝硬化，伴隨著發展肝細胞癌之每年1-4%危險(參閱，例如世界衛生組織關於C型肝炎之指引. 2002; Pawlotsky, J-M. (2006) C型肝炎之療法：從經驗醫術至根除. Hepatology 43: S207-S220)。整體而言，HCV在已開發世界中係負責所有肝癌病例之50-76%，及所有肝臟移植者之三分之二(參閱，例如世界衛生組織關於病毒癌症之指引. 2006)。且最終，5-7%之受感染病患將死於HCV感染之結果(參閱，例如世界衛生組織關於C型肝炎之指引. 2002)。

關於HCV感染之現行標準療法為經PEG化之干擾素 α (IFN- α)，且併用三唑核苷。但是，僅高達50%之患有基因型1病毒之病患可成功地以此干擾素為基礎之療法治療。再者，干擾素與三唑核苷兩者可引致顯著不利作用，範圍從來自以干擾素治療之流行性感冒狀病徵(發熱與疲勞)、血液學併發症(白血球減少、血小板減少症)、神經精神學問題(抑鬱、失眠、刺激性)、體重減輕及自身免疫機能障礙(甲狀腺機能減退症、糖尿病)至來自以三唑核苷治療之顯著溶血性貧血。因此，更有效且較佳容許之藥物仍然大

為需要。

HCV，最初在1989年確認(參閱，例如 Choo, Q. L. 等人, Science (1989) 244: 359-362)，係為單股RNA病毒，具有正極性之9.6-千鹼基基因組。其係使單一多蛋白編碼，該多蛋白係於轉譯時藉由細胞與病毒蛋白酶分裂成至少十種個別蛋白質：C、E1、E2、p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B(參閱，例如 Lindenbach, B. D. 等人(2001). 黃病毒科：病毒及其複製，第991-1041頁。在 D. M. Knipe, P. M. Howley 及 D. E. Griffin (編著)，領域病毒學，第4版，第1卷：Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania 中)。

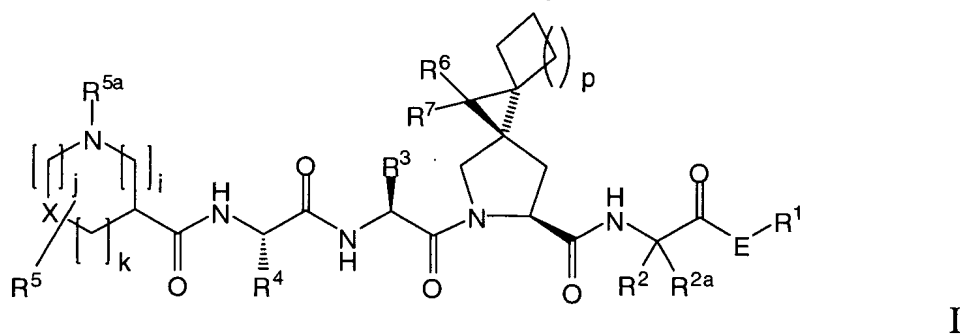
NS3，一種大約70 kDa蛋白質，具有兩個獨特功能部位：180個胺基酸之N-末端絲胺酸蛋白酶功能部位(AA)與C-末端解螺旋酶/NTPase功能部位(AA 181至631)。由於蛋白質順序、整體三次元結構及催化作用機制上之類似性，故NS3蛋白酶係被認為是胰凝乳蛋白酶原族群之一個成員。HCV NS3絲胺酸蛋白酶係負責多蛋白在NS3/NS4A、NS4A/NS4B、NS4B/NS5A及NS5A/NS5B接合處之蛋白分解之分裂作用(參閱，例如 Bartenschlager, R., L. 等人(1993) J. Virol. 67: 3835-3844; Grakoui, A. 等人(1993) J. Virol. 67: 2832-2843; Tomei, L. 等人(1993) J. Virol. 67: 4017-4026)。NS4A，54 AA之大約6 kDa蛋白質，係為NS3之絲胺酸蛋白酶活性之輔因子(參閱，例如 Failla, C. 等人(1994) J. Virol. 68: 3753-3760; Tanji, Y. 等人(1995) J. Virol. 69: 1575-1581)。NS3/NS4A接合處藉由NS3/NS4A絲胺酸蛋白酶之自動分裂係以分子內方式(意即順式)發生，然而其他分裂

位置係以分子間方式(意即反式)進行。已証實 HCV NS3 蛋白酶係為病毒複製所必須，且因此表示關於抗病毒化學療法之吸引人標的。

【發明內容】

對於 HCV 感染，以及 HCV 有關聯之病症，仍然需要新穎治療藥品與療法。對可用於治療或預防或改善一或多種 HCV 病徵之化合物亦有需要，以及需要治療或預防或改善一或多種 HCV 病徵之方法。再者，對於使用本文中所提供之化合物以調制 HCV-絲胺酸蛋白酶，特別是 HCVNS3/NS4a 絲胺酸蛋白酶活性之方法係有需要。

於一方面，本發明係提供式 I 化合物：



及其藥學上可接受之鹽與立體異構物。

式 I 化合物在酸性或生理 pH 水溶液(例如，具有 pH 值在約 1 與約 7.5 間之水溶液)中具有優越溶解度。下文所討論之某些式 I 化合物係可溶於酸性水溶液(pH 約 1)中，在超過約 100 微莫耳濃度或超過約 500 微莫耳濃度之濃度下。下文所討論之某些其他式 I 化合物係可溶於生理 pH (例如，約 6.8 之 pH 值)中，在超過約 10 微莫耳濃度、超過約 50 微莫耳濃度、超過約 100 微莫耳濃度或超過約 250 微莫耳濃度之濃度下。

某些式 I 化合物相較於先前化合物係提供優越藥物動力

學分佈形態。特定言之，某些式I化合物，當藉由實例15之程序度量時，係提供口服生物利用率超過約20%，超過約25%，超過約30%，或超過約40%。

於一項具體實施例中，本發明係提供一種治療HCV有關聯病症之方法，其包括對有需要之病患投予藥學上可接受量之本發明化合物，以致使HCV有關聯之病症係經治療。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種治療HIV感染之方法，其包括對有需要之病患投予藥學上可接受量之本發明化合物。

於又再另一項具體實施例中，本發明係提供一種在有需要之病患中治療、抑制或預防HCV活性之方法，其包括對該病患投予藥學上可接受量之本發明化合物。於一項具體實施例中，本發明化合物係抑制NS2蛋白酶、NS3蛋白酶、NS3解螺旋酶、NS5a蛋白質及/或NS5b聚合酶之活性。於另一項具體實施例中，在NS3蛋白酶與NS4A輔因子間之交互作用係被瓦解。於又另一項具體實施例中，本發明化合物係預防或改變HCV之一或多個NS4A-NS4B、NS4B-NS5A及NS5A-NS5B接合處之斷開。於另一項具體實施例中，本發明係提供一種抑制絲胺酸蛋白酶活性之方法，其包括使該絲胺酸蛋白酶與本發明化合物接觸之步驟。於另一項具體實施例中，本發明係提供一種在有需要之病患中治療、抑制或預防HCV活性之方法，其包括對該病患投予藥學上可接受量之本發明化合物，其中該化合物係與HCV生命期中之任何標的交互作用。於一項具體實施例中，HCV生命期之

標的係選自包括 NS2 蛋白酶、NS3 蛋白酶、NS3 解螺旋酶、NS5a 蛋白質及 NS5b 聚合酶。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種在有需要之病患中降低 HCV RNA 負載之方法，其包括對該病患投予藥學上可接受量之本發明化合物。

於另一項具體實施例中，本發明化合物係顯示 HCV 蛋白酶活性。於一項具體實施例中，此等化合物為 HCV NS3-4A 蛋白酶抑制劑。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種在病患中治療 HCV 有關聯病症之方法，其包括對有需要之病患投予藥學上可接受量之本發明化合物，及藥學上可接受之載劑，以致使 HCV 有關聯之病症係經治療。

於又再另一項具體實施例中，本發明係提供一種治療 HCV 有關聯病症之方法，其包括對有需要之病患投予藥學上有效量之本發明化合物，且併用藥學上有效量之另一種調制 HCV 之化合物，譬如干擾素或經衍化干擾素，或細胞色素 P450 單氧化酶抑制劑，以致使 HCV 有關聯之病症係經治療。於一項具體實施例中，其他調制 HCV 之化合物係選自包括 ITMN191、MK-7009、TMC 435350、Sch 503034 及 VX-950。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種在細胞中抑制 C 型肝炎病毒複製之方法，其包括使該細胞與本發明之化合物接觸。

於又另一項具體實施例中，本發明係提供經包裝之 HCV 有關聯病症治療藥品，其包括本發明之 HCV-調制化合物，

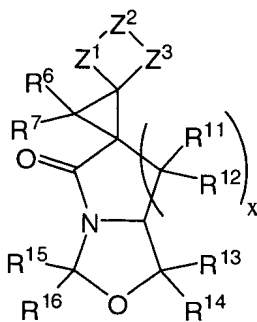
裝有關於使用有效量之HCV-調制化合物以治療HCV有關聯病症之說明書。

在某些具體實施例中，HCV有關聯之病症係選自包括HCV感染、肝硬化、慢性肝病、肝細胞癌、冷凝球蛋白血、非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤及經壓抑之先天胞內免疫回應。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種在有需要之病患中治療HCV感染、肝硬化、慢性肝病、肝細胞癌、冷凝球蛋白血、非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤及/或經壓抑之先天胞內免疫回應之方法，其包括對該病患投予藥學上可接受量之本發明化合物。

於一項具體實施例中，欲被治療之HCV係選自任何HCV基因型。於另一項具體實施例中，HCV係選自HCV基因型1、2及/或3。

於又另一項具體實施例中，本發明係提供製備式II化合物之方法：



II

x 為零、一或二；

Z^1 與 Z^3 為各獨立經選擇之 CR^8R^9 ；

Z^2 係不存在，或選自包括 O、S、 CR^8R^9 或 NR^{10} ；

R^6, R^7, R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自包括氫、 C_{1-6} 烷基或芳基；或 R^6 與 R^7 合併採用，形成三至六員飽和三至七員碳環，其係視情況被零至三個取代基取代；

R^8, R^9, R^{11} 及 R^{12} 係獨立選自包括氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或芳基；

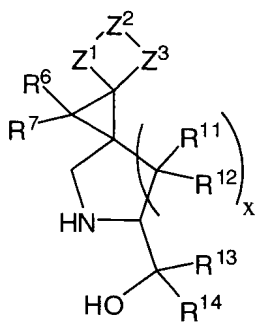
R^{10} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基及芳烷基；

R^{15} 為氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、芳基或雜芳基；

R^{16} 為 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、芳基或雜芳基；且

R^{17} 為氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基磺酸酯、鹵基 C_{1-6} 烷基磺酸酯、芳基磺酸酯或鹵素。

在某些其他具體實施例中，本發明係提供藉由前文所製成式 II 化合物之去除保護，製備式 V 胺基-醇化合物之方法，其中式 V 化合物具有以下結構：



V。

本發明之其他方面係討論於下文。

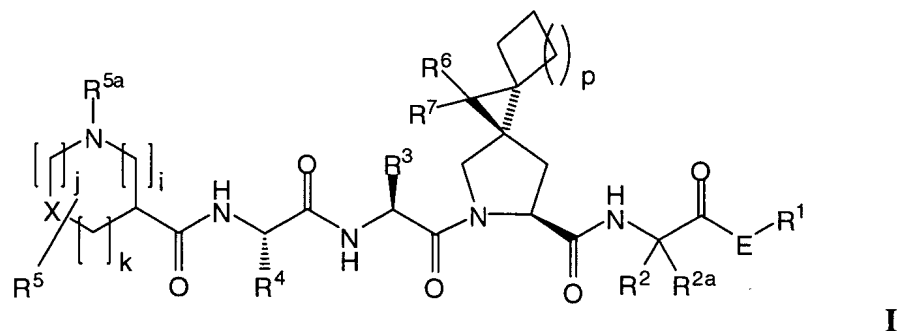
發明詳述

本發明係針對化合物，例如肽化合物，及其中間物，以

及含有此等化合物之醫藥組合物，供使用於治療HCV感染。本發明亦針對本發明化合物或其組合物作為蛋白酶抑制劑，特別是作為絲胺酸蛋白酶抑制劑，且更特別是作為HCV NS3蛋白酶抑制劑。此等化合物係特別可用於干擾C型肝炎病毒之生命期，及治療或預防HCV感染或與其有關聯之生理學症狀。本發明亦針對關於使用本發明化合物或醫藥組合物或其套件，以抑制細胞中之HCV複製，或治療或預防病患中之HCV感染之組合治療之方法。

本發明化合物具有經增加之功效、經增加之溶解度及/或經改良之藥物動力學性質，相較於先前於此項技藝中所述之已知NS3蛋白酶抑制劑之相應性質。本發明之某些化合物係合併絕妙功效(例如， $IC_{50} < 10 \text{ nM}$ ，在實例12或13之檢測中)、高水溶液溶解度(例如，溶解度超過 0.5 mM ，在水中，於 $\text{pH} = 1$ 下，及超過50微莫耳濃度，在水中，於 $\text{pH} = 6.8$ 下)或經增加之生物利用率(例如，當藉由實例15之檢測度量時)。

某些本發明化合物係包括式I化合物：



及其藥學上可接受之鹽與立體異構物；

其中

X係不存在，或選自 NR^{5a} 或氧；

i 與 k 為獨立經選擇之整數，選自包括 0, 1, 2, 3 及 4；

j 為選自包括 1, 2, 3 及 4 之整數，其中當 X 為不存在時， $i + j + k$ 之總和係低於或等於 5 且大於或等於 2，而當 X 為氧時， $i + j + k$ 之總和係低於或等於 4 且大於或等於 1；

p 為 0, 1, 2 或 3；

E 為 OH 、 NH_2 、 N(H)C_{1-4} 烷基、 N(H)C_{3-6} 環烷基、 $-\text{C(O)NH-}$ 或 $-\text{N(H)S(O)}_2-$ ；

R^1 為不存在、氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

R^2 為 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基 C_{0-2} 烷基；

R^{2a} 為氫、 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基 C_{0-2} 烷基；或

R^2 與 R^{2a} 合併採用，形成三至七員飽和環，包含零或一個氮、氧或硫環原子，該環係被零、一或兩個獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烯基之取代基取代；

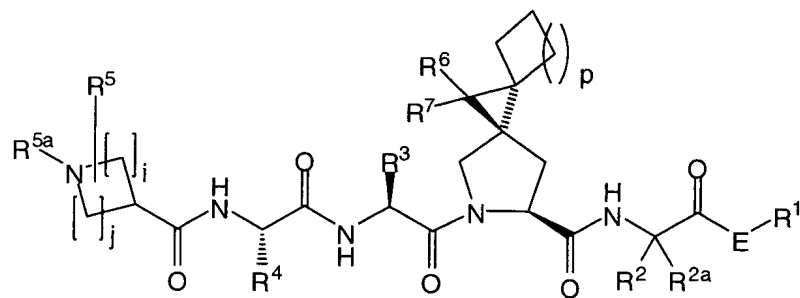
R^3 與 R^4 係獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{4-7} 環烷基及被 C_{1-4} 烷基殘基取代之 C_{4-7} 環烷基；

R^5 表示零至三個殘基，各在每一存在處獨立選自包括鹵素、羥基、胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、單-與二- C_{1-4} 烷胺基、羥基 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；

R^{5a} ，在每一存在處，係獨立選自包括氫、 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；且

R^6 與 R^7 係獨立選自氫與 C_{1-4} 烷基。

某些其他本發明化合物係包括式 Ia 化合物：



Ia

及其藥學上可接受之鹽與立體異構物；

其中

i 為選自包括 0, 1, 2, 3 及 4 之整數；

j 為選自包括 1, 2, 3 及 4 之整數，其中 i + j 之總和係低於或等於 5 且大於或等於 2；

p 為 0, 1, 2 或 3；

E 為 OH、NH₂、N(H)C₁₋₄ 烷基、N(H)C₃₋₆ 環烷基、-C(O)NH- 或 -N(H)S(O)₂-；

R¹ 為不存在、氫、C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基；

R² 為 C₁₋₄ 烷基、鹵基 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₂ 烷基；

R^{2a} 為氫、C₁₋₄ 烷基、鹵基 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₂ 烷基；或

R² 與 R^{2a} 合併採用，形成三至七員飽和環，包含零或一個氮、氧或硫環原子，該環係被零、一或兩個獨立選自 C₁₋₄ 烷基與 C₂₋₄ 烯基之取代基取代；

R³ 與 R⁴ 係獨立選自包括 C₁₋₆ 烷基、C₄₋₇ 環烷基及被 C₁₋₄ 烷基殘基取代之 C₄₋₇ 環烷基；

R⁵ 表示零至三個殘基，各在每一存在處獨立選自包括鹵素、羥基、胺基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₄ 烷氧基、單-與二-C₁₋₄ 烷胺基、羥基 C₁₋₄ 烷基及 C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基；

R^{5a} ，在每一存在處，係獨立選自包括氫、 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；且

R^6 與 R^7 係獨立選自氫與 C_{1-4} 烷基。

某些較佳式 I 化合物，其中

X 為碳；

i 為 0 或 1；

j + k 為 2, 3 或 4；

p 為 1；

E 為 $C(O)NH$ 或 $N(H)SO_2$ ；

R^1 為環丙基或 C_{2-4} 烷基；

R^2 為丙基或環丁基甲基；

R^{2a} 為氫；或

R^2 與 R^{2a} 形成環丙基環，被零或一個乙基或乙烯基殘基取代；

R^3 與 R^4 係獨立選自第三-丁基、環己基及 1-甲基環己基；

R^5 表示零或一個 C_{1-4} 烷基殘基；

R^{5a} 為 C_{1-4} 烷基；

R^6 與 R^7 係獨立選自氫與甲基。

某些較佳式 I 化合物，其中

X 為碳；

i 為 0 或 1；

j + k 為 2, 3 或 4；

p 為 1；

E 為 C(O)NH；

R¹ 為環丙基、乙基、異丙基或第三-丁基；

R² 為丙基；

R^{2a} 為氫；

R³ 與 R⁴ 係獨立選自第三-丁基與環己基；

R⁵ 係不存在；

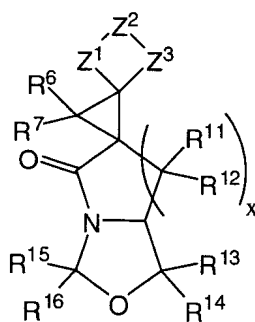
R^{5a} 為乙基、異丙基或第三-丁基；且

R⁶ 與 R⁷ 為甲基。

在某些其他式 I 化合物中，R^{2a} 係選自氫、氘、氚或其組合。在某些式 I 化合物中，R^{2a} 係富含氘，例如在 R^{2a} 上之至少約 50% 氫原子為氘 (²H)，或至少約 95% 氫原子為氘。

於某些其他方面，本發明係提供下文表 A 與表 B 之化合物。

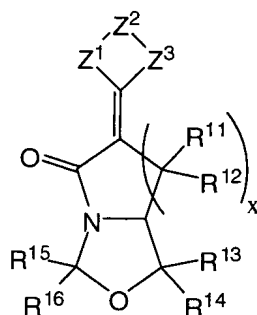
於本發明之又其他方面，為製造式 II 化合物之方法



II

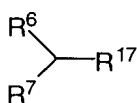
此方法包括以下步驟

(a) 提供式 III 化合物：



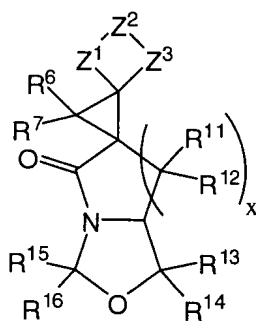
III

(b) 提供式 IV 化合物：



IV

(c) 使式 III 化合物，與式 IV 化合物及鹼，於溶劑中，在有助於形成式 II 化合物之條件下接觸：



II

其中

x 為零、一或二；

Z¹ 與 Z³ 為各獨立經選擇之 CR⁸R⁹；

Z² 係不存在，或選自包括 O、S、CR⁸R⁹ 或 NR¹⁰；

R⁶, R⁷, R¹³ 及 R¹⁴ 係獨立選自包括氫、C₁₋₆ 烷基或芳基；或

R⁶ 與 R⁷ 合併採用，形成三至六員飽和三至七員碳環，其係視情況被零至三個取代基取代；

R^8, R^9, R^{11} 及 R^{12} 係獨立選自包括氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或芳基；

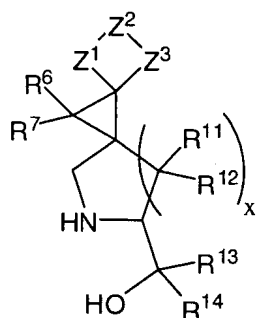
R^{10} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基及芳烷基；

R^{15} 為氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、芳基或雜芳基；

R^{16} 為 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、芳基或雜芳基；且

R^{17} 為氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基磺酸酯、鹵基 C_{1-6} 烷基磺酸酯、芳基磺酸酯或鹵素。

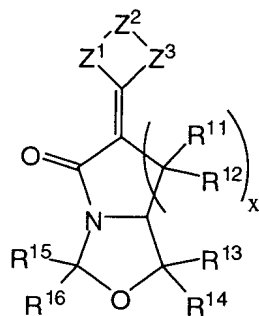
於本發明之又再其他方面，係提供用於合成式 V 化合物之方法：



V

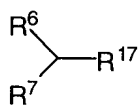
此方法包括以下步驟

(a) 提供式 III 化合物：



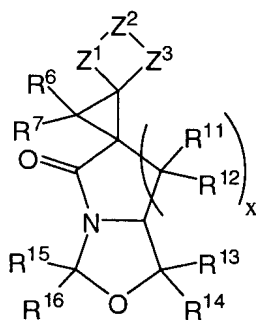
III

(b) 提供式 IV 化合物：



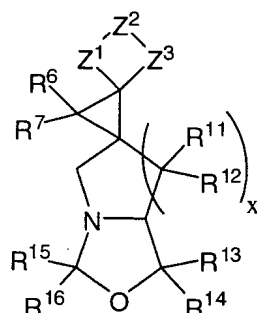
IV

(c) 使式 III 化合物，與式 IV 化合物及鹼，於溶劑中，在有助於形成式 II 化合物之條件下接觸：



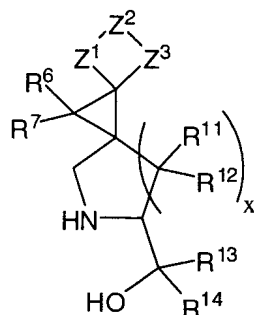
II

(d) 使式 II 化合物，與包含至少一個金屬氫鍵之無機或有機金屬化合物或鹽，於溶劑中，在有助於形成式 VI 化合物之條件下接觸：



VI

(e)使式VI化合物，與二氫及氫化觸媒，於溶劑中，在有
助於形成式V化合物之條件下接觸：



V

其中

x 為零、一或二；

Z¹與Z³為各獨立經選擇之CR⁸R⁹；

Z²係不存在，或選自包括O、S、CR⁸R⁹或NR¹⁰；

R⁶, R⁷, R¹³及R¹⁴係獨立選自包括氫、C₁₋₆烷基或芳基；或

R⁶與R⁷合併採用，形成三至六員飽和三至七員碳環，其
係視情況被零至三個取代基取代；

R⁸, R⁹, R¹¹及R¹²係獨立選自包括氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆
烷氧基、鹵基C₁₋₆烷基、鹵基C₁₋₆烷氧基、羥基C₁₋₆烷基、
C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基或芳基；或

R^{11} 與 R^{12} 合併採用，形成三至六員飽和三至七員碳環，其係視情況被零至三個取代基取代；

R^{10} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基及芳烷基；

R^{15} 為氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、芳基或雜芳基；

R^{16} 為 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、芳基或雜芳基；且

R^{17} 為氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基磺酸酯、鹵基 C_{1-6} 烷基磺酸酯、芳基磺酸酯或鹵素。

在合成式II或式V化合物之某些較佳方法中， R^{17} 為拉電子基，譬如硝基或氰基。在某些具體實施例中， R^{17} 為硝基。

在合成式II或式V化合物之某些較佳方法中， R^6 與 R^7 係獨立選自氫與 C_{1-4} 烷基； R^{17} 為硝基。

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及 R^{18} 為氫；且

R^{16} 為苯基或五或六員雜芳基，其每一個係被零至三個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷氧基及三氟甲氧基。

在合成式II或式V化合物之某些其他方法中， Z^1 與 Z^3 各為 CR^8R^9 ； Z^2 為 CR^8R^9 或O；且 R^8 與 R^9 之各存在處為氫。

雖然任何能夠使反應物與產物溶劑化合之溶劑係預期與本發明之合成方法一起使用，但關於製備前文式II化合物中之步驟(c)之某些較佳溶劑係包括二烷基亞砷類(例如二甲亞砷)、環狀醚類、二烷基甲醯胺類(例如二甲基甲醯胺)、二烷基乙醯胺類(例如二甲基乙醯胺)、乙腈、醇類(例如 C_{1-6} 醇類)或四氫吡咯類(例如N-烷基四氫吡咯)及其組

合。

雖然任何能夠使反應物與產物溶劑化合之溶劑係預期與本發明之合成方法一起使用，但關於製備前文式V化合物之某些較佳溶劑係包括：

對於步驟(c)為二烷基亞砷類(例如二甲亞砷)、環狀醚類、二烷基甲醯胺類(例如二甲基甲醯胺)、二烷基乙醯胺類(例如二甲基乙醯胺)、乙腈、醇類(例如C₁₋₆醇類)或四氫吡咯類(例如N-烷基四氫吡咯)及其組合。

對於步驟(d)：醚類、環狀醚類、芳族烴類及其混合物；
且

對於步驟(e)：酯類、醚類、環狀醚類、C₁₋₆醇類(例如甲醇、乙醇、異丙醇)、C₁₋₆烷酸類(例如醋酸)及其混合物。

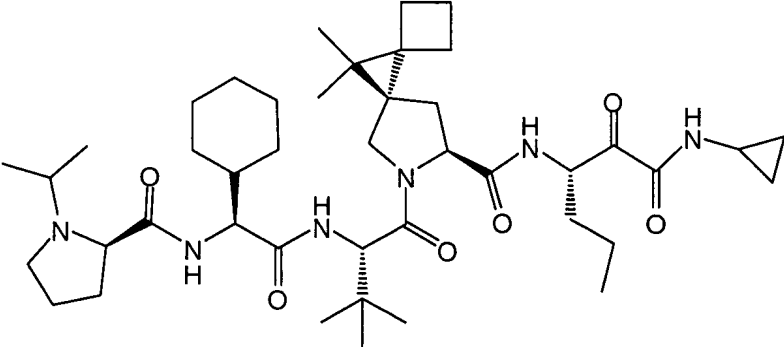
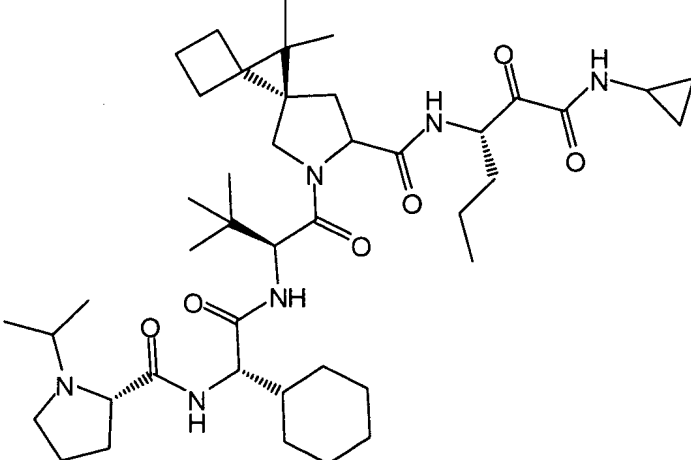
在製備式V化合物之某些較佳方法中，無機或有機金屬化合物或鹽為鋁或硼化合物或鹽，包含至少一個鋁-氫鍵或至少一個硼-氫鍵。更佳情況是，鋁化合物或鹽係選自氫化鋁、氫化鋰鋁、氫化鈉鋁、二(C₁₋₄烷基)鋁氫化物、二(C₁₋₄烷氧基)鋁氫化物或二(C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷氧基)鋁氫化物，而硼化合物係選自金屬硼氫化物、金屬氰基硼氫化物、硼烷及二硼烷。

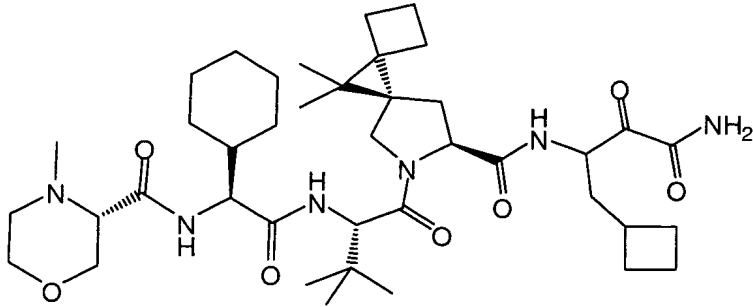
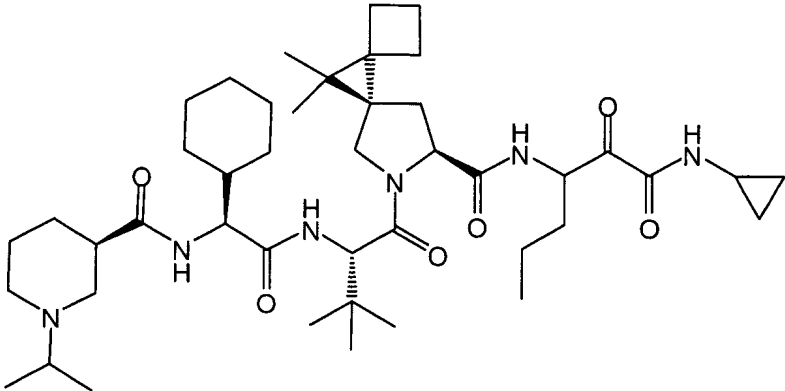
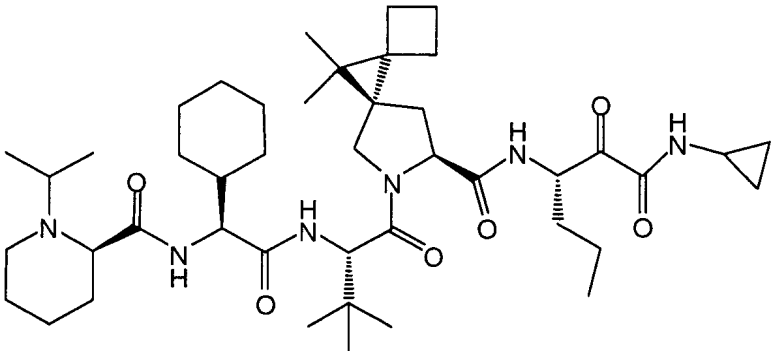
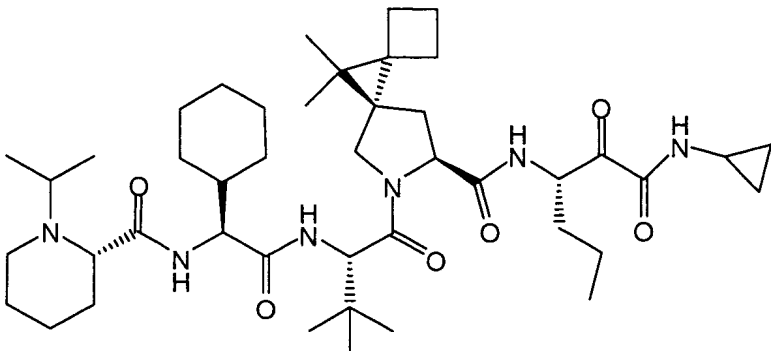
在製備式V化合物之某些較佳方法中，氫化觸媒係選自銻、銨、鎳、鈮、鉑及其被沉積於基質上之混合物，其中基質係選自碳、氧化鋁及矽石。在某些具體實施例中，鈮/碳、鉑/碳、銻/碳及Adam氏觸媒為較佳氫化觸媒。

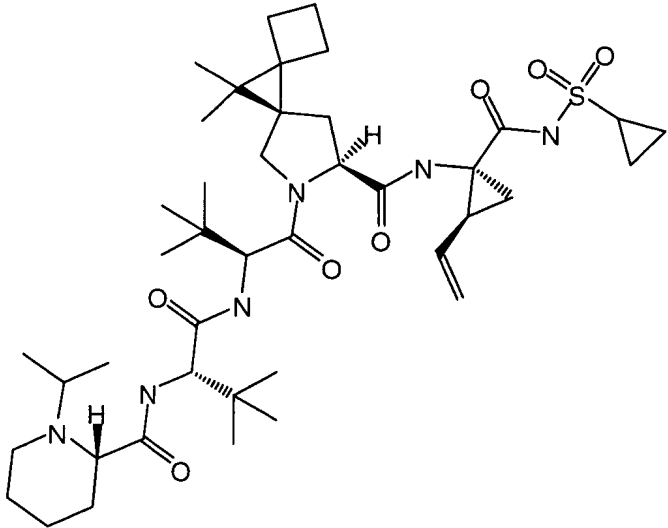
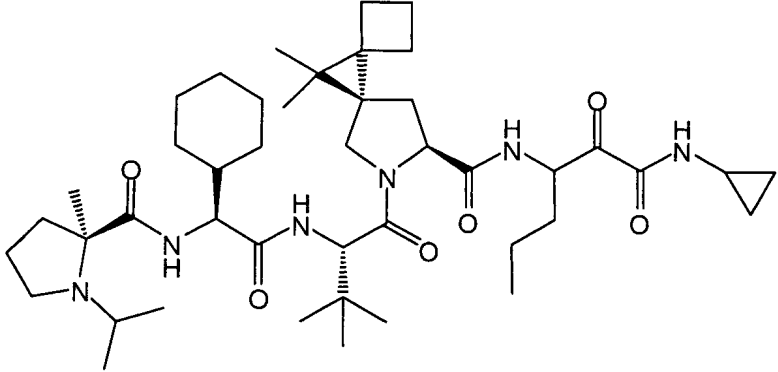
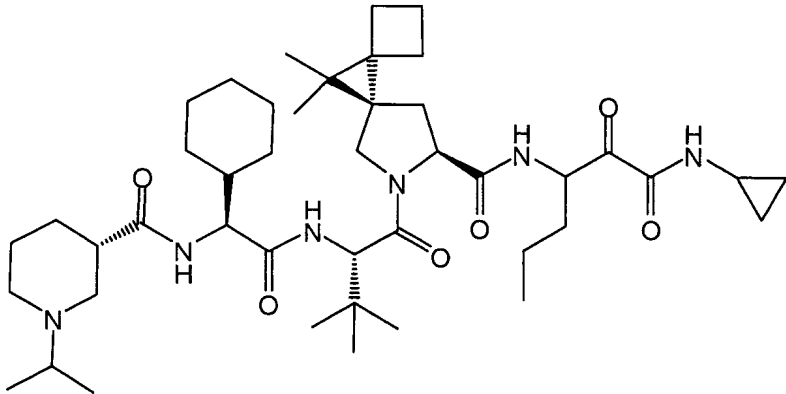
本發明化合物(包括其藥學上可接受之鹽，以及其對掌異

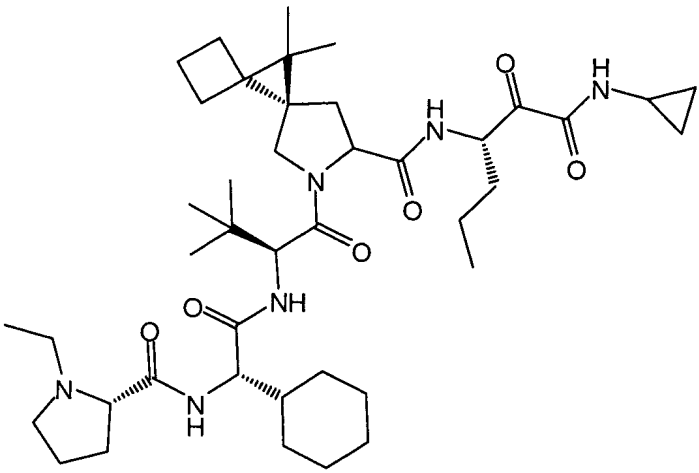
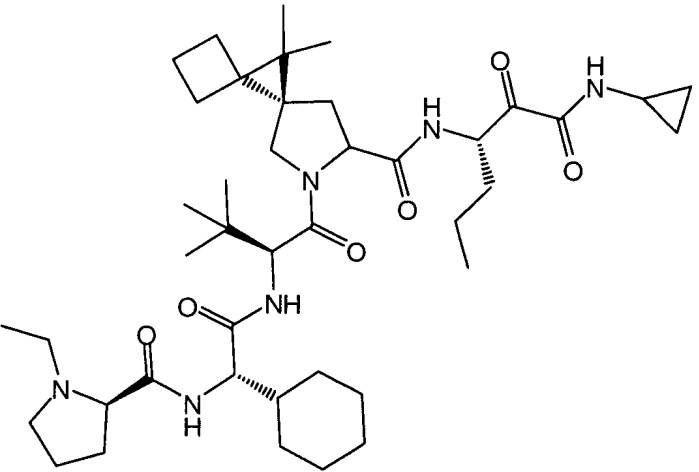
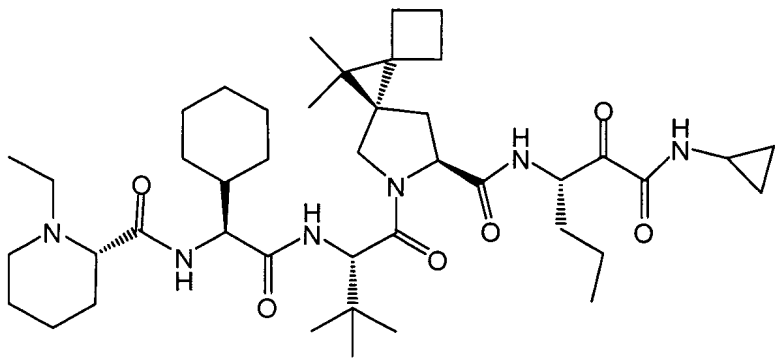
構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、非對映異構物或外消旋物)之較佳具體實施例係示於下文表A與表B中，且亦被認為是"本發明化合物"。

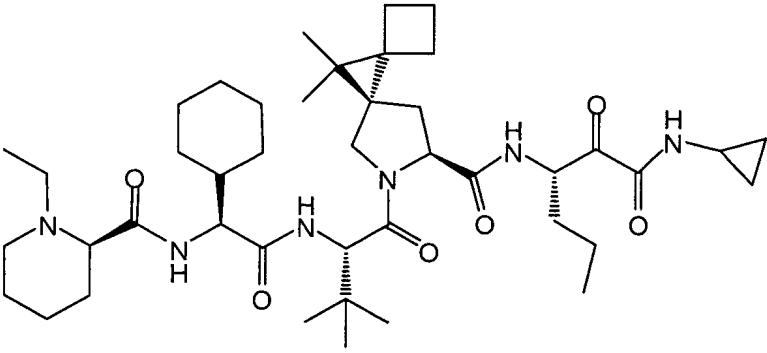
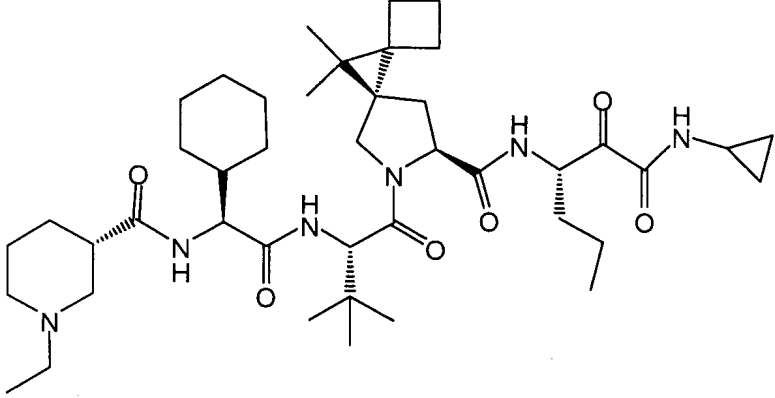
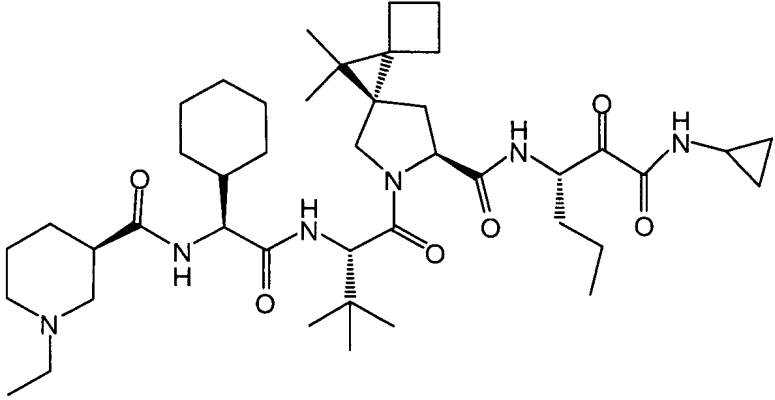
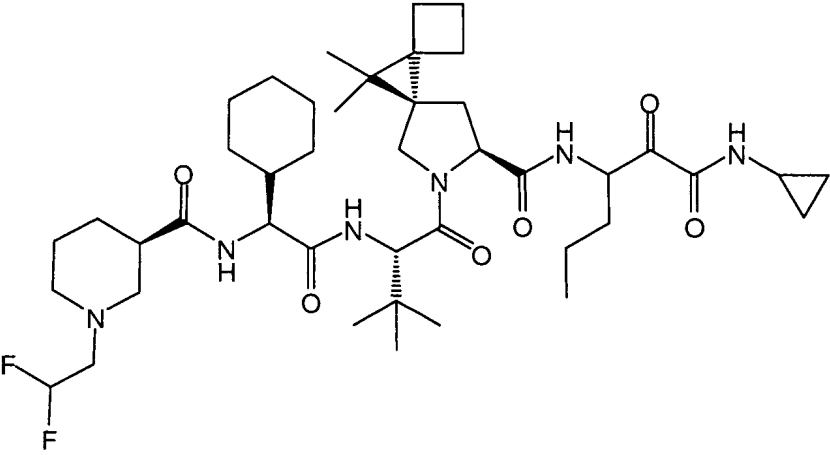
表 A

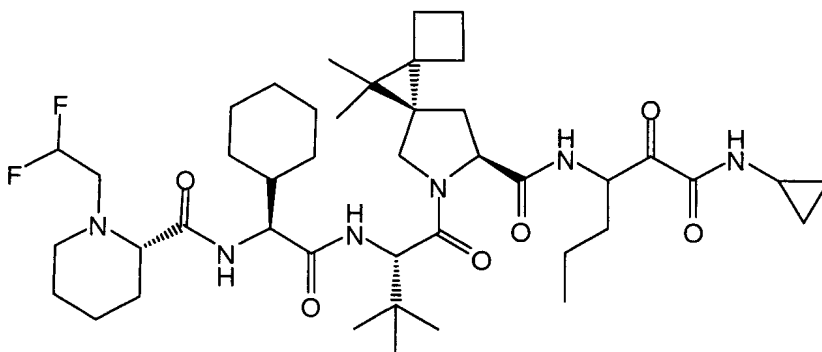
結構	化合物編號
 Chemical structure of compound A-1, a complex molecule featuring multiple amide linkages, a cyclohexane ring, a pyrrolidine ring, and a cyclobutane ring. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.	A-1
 Chemical structure of compound A-2, a complex molecule featuring multiple amide linkages, a cyclohexane ring, a pyrrolidine ring, and a cyclobutane ring. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.	A-2

	A-3
	A-4
	A-5
	A-6

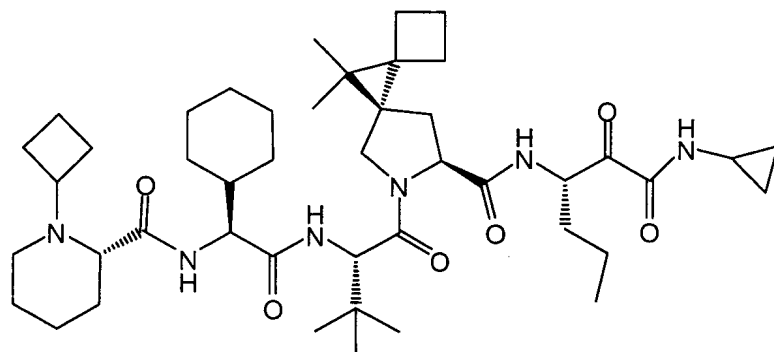
	A-7
	A-8
	A-9

 Chemical structure A-10: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutyl group, a tert-butyl group, and a side chain containing an amide linkage to a cyclohexyl group. The side chain also includes a tert-butyl group and a cyclopropyl group.	A-10
 Chemical structure A-11: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutyl group, a tert-butyl group, and a side chain containing an amide linkage to a cyclohexyl group. The side chain also includes a tert-butyl group and a cyclopropyl group.	A-11
 Chemical structure A-12: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutyl group, a tert-butyl group, and a side chain containing an amide linkage to a cyclohexyl group. The side chain also includes a tert-butyl group and a cyclopropyl group.	A-12

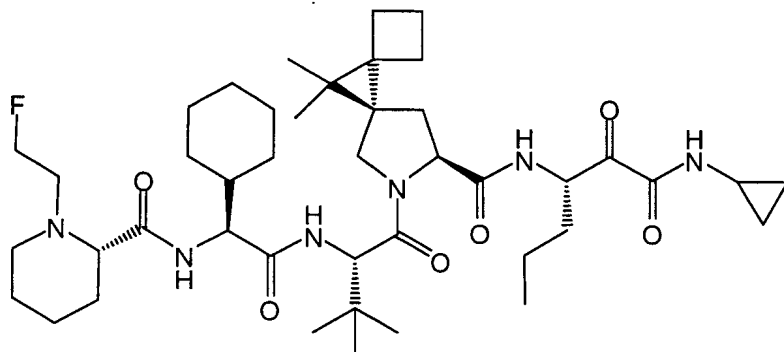
	A-13
	A-14
	A-15
	A-16



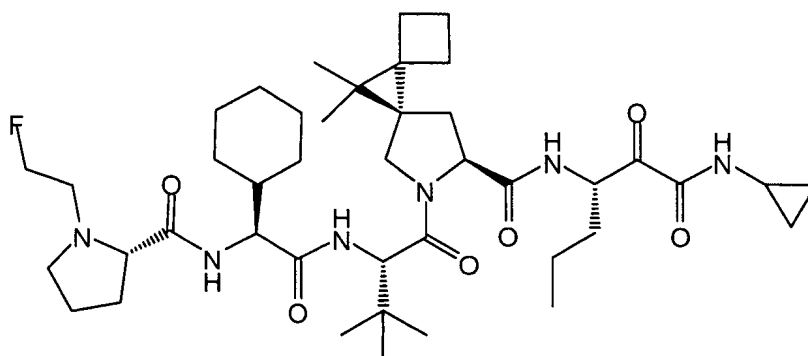
A-17



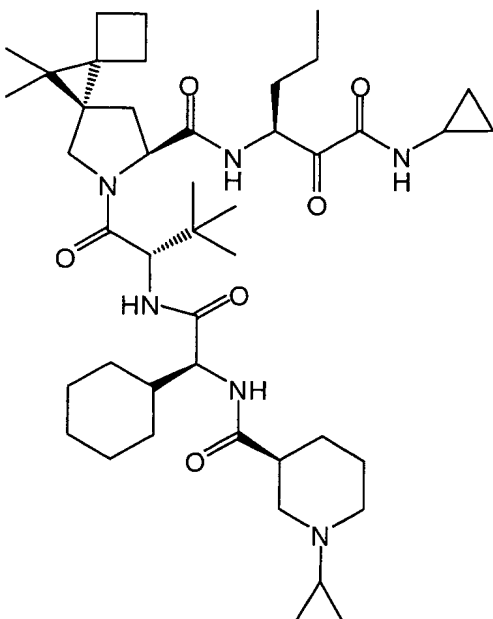
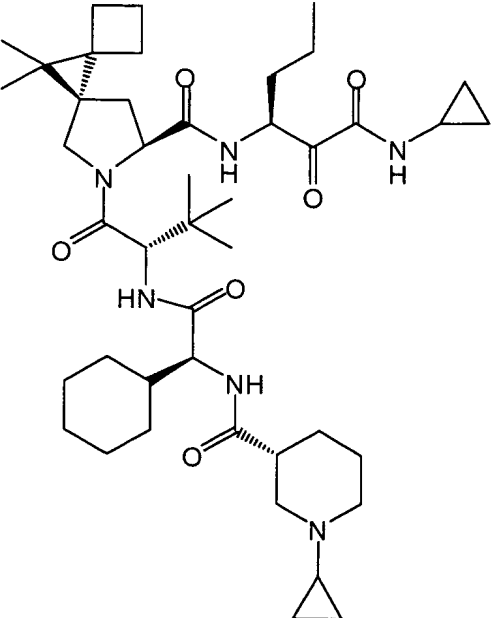
A-18

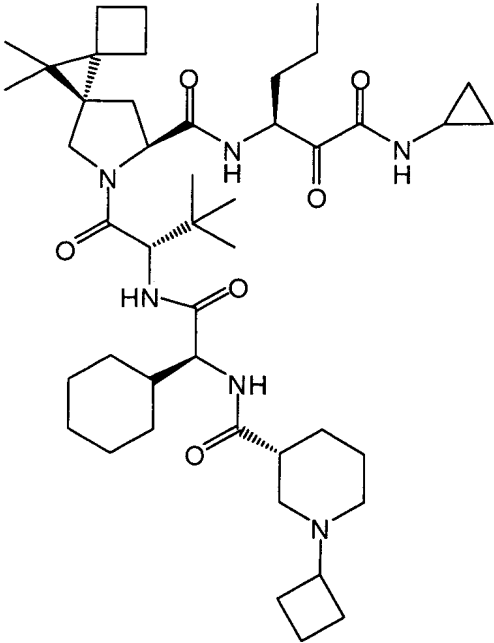
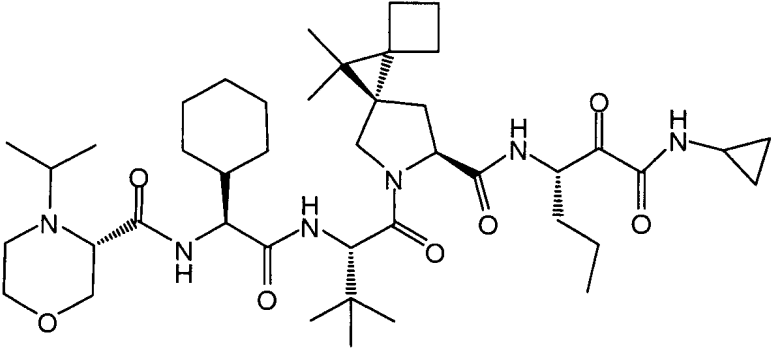
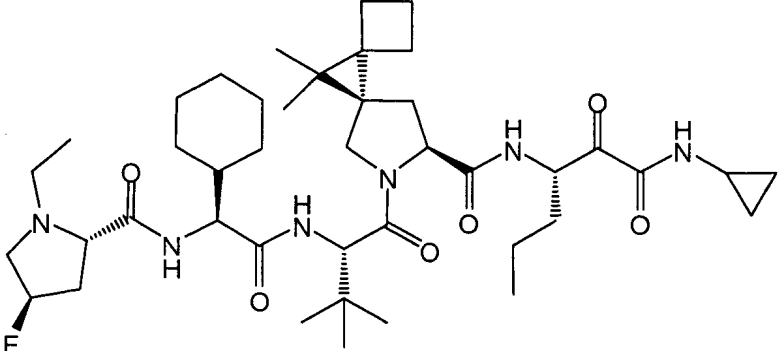


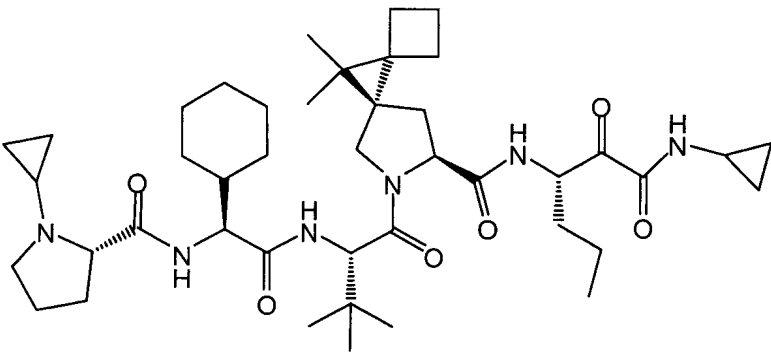
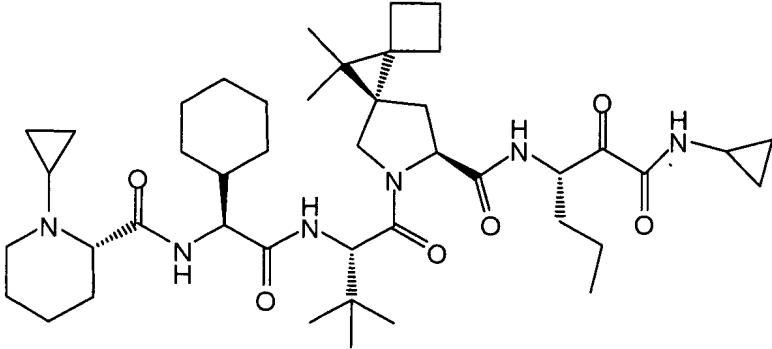
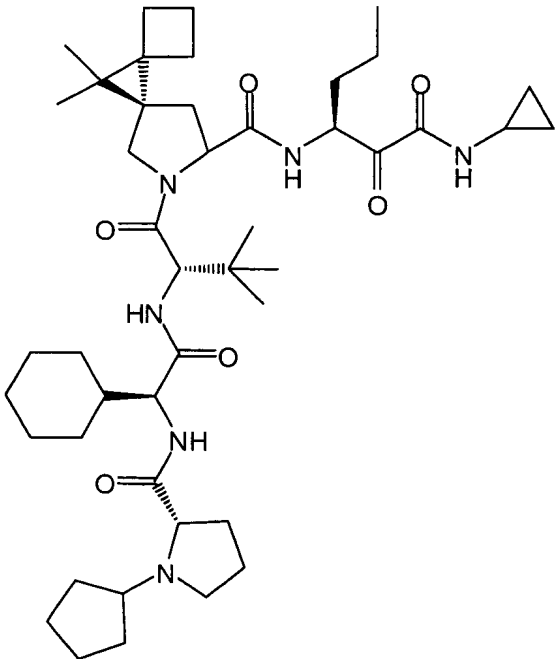
A-19

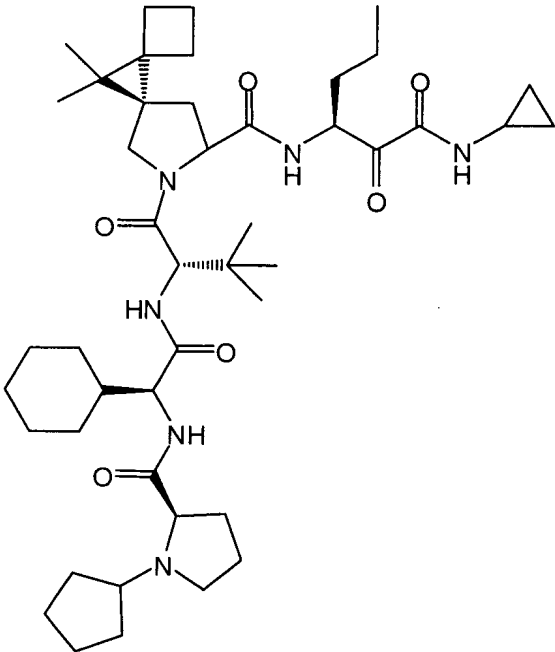
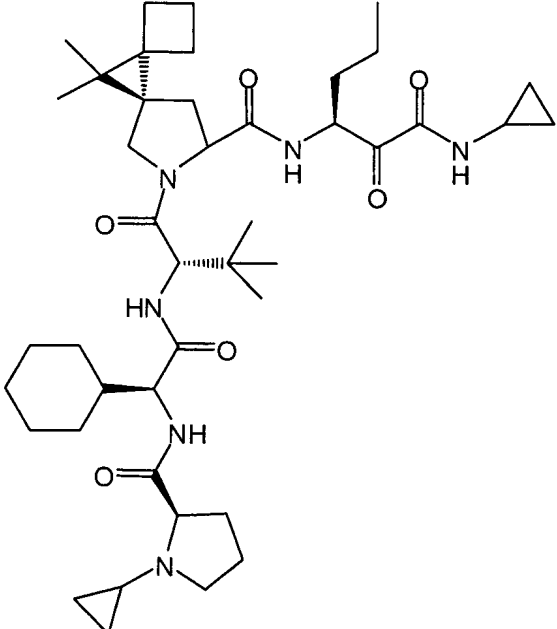


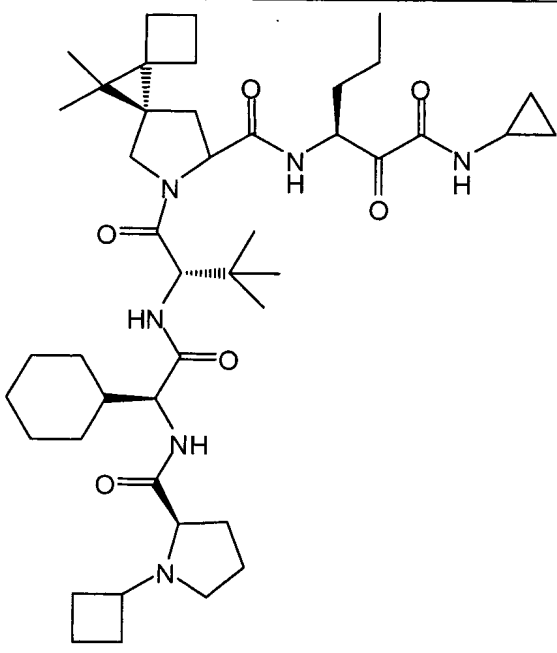
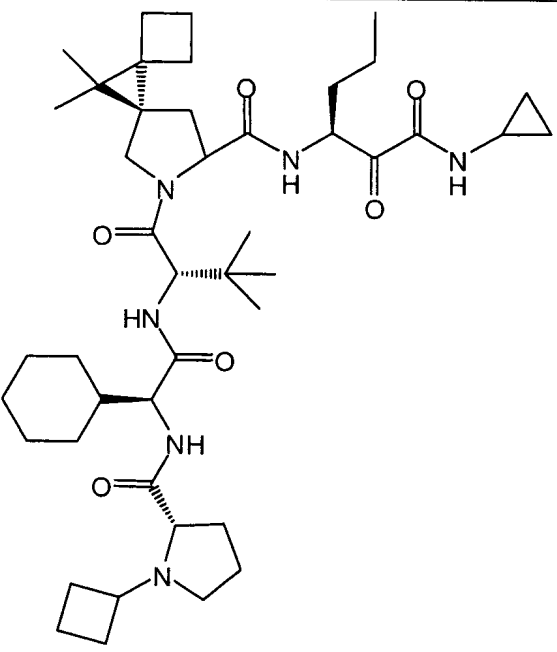
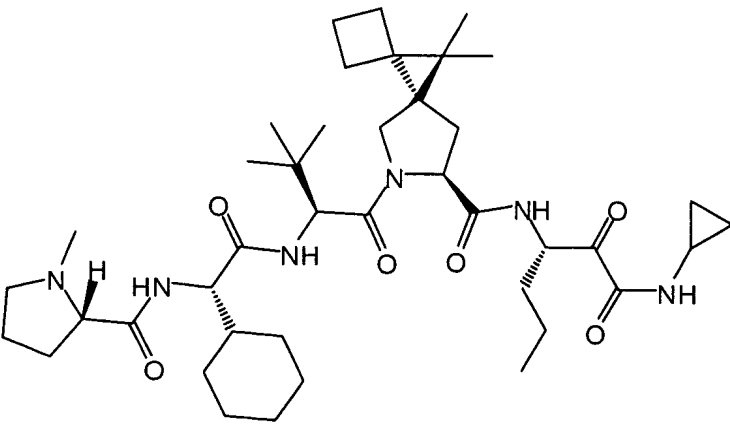
A-20

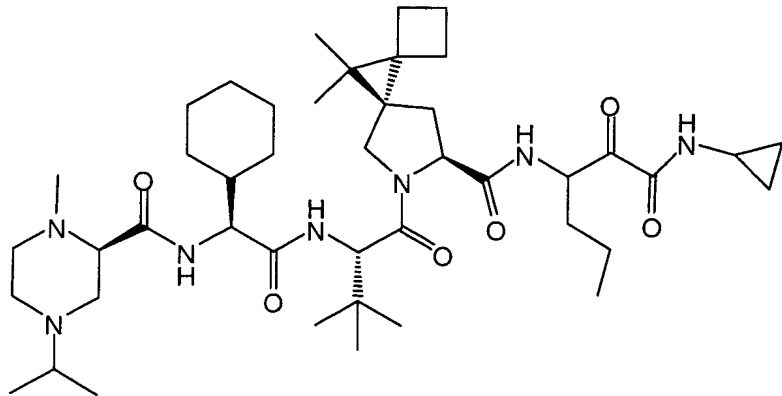
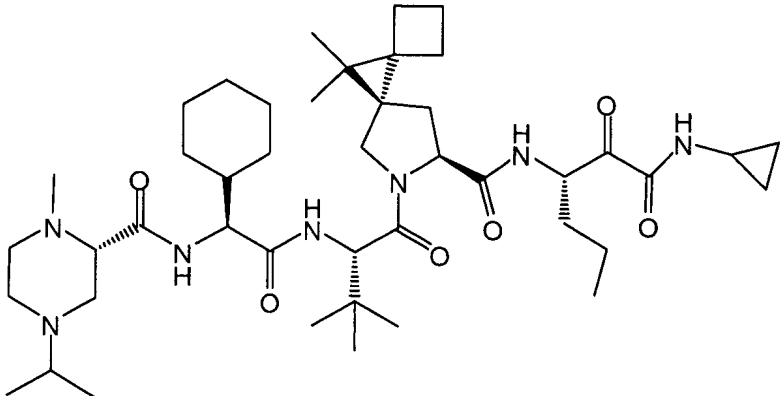
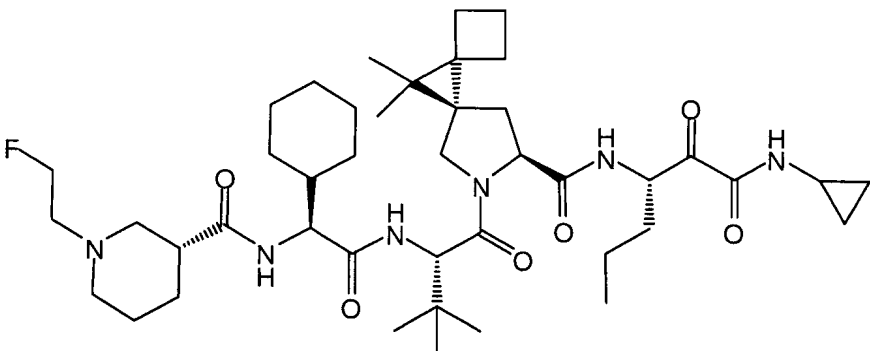
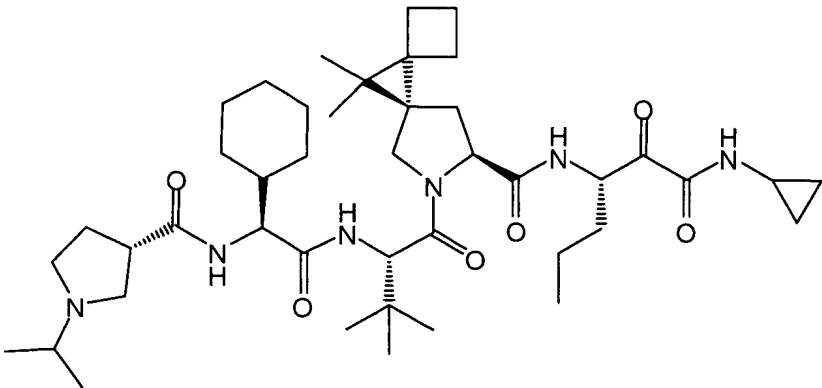
 Chemical structure of A-21: A complex molecule featuring a central amide linkage. The left side consists of a cyclohexane ring attached to a chiral center, which is further linked to a piperidine ring with a cyclopropyl group. The right side features a cyclohexane ring attached to a chiral center, which is linked to a piperidine ring with a cyclopropyl group. The central amide linkage connects the two chiral centers.	A-21
 Chemical structure of A-22: A complex molecule featuring a central amide linkage. The left side consists of a cyclohexane ring attached to a chiral center, which is further linked to a piperidine ring with a cyclopropyl group. The right side features a cyclohexane ring attached to a chiral center, which is linked to a piperidine ring with a cyclopropyl group. The central amide linkage connects the two chiral centers.	A-22

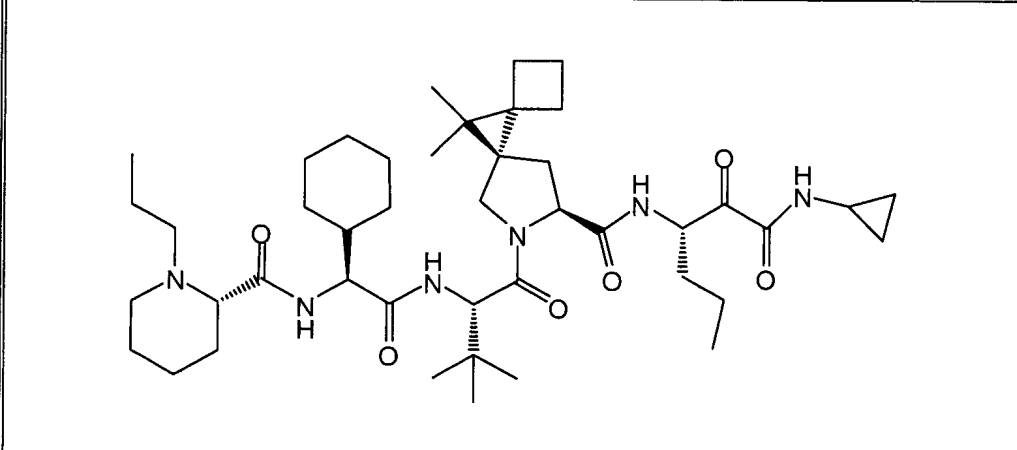
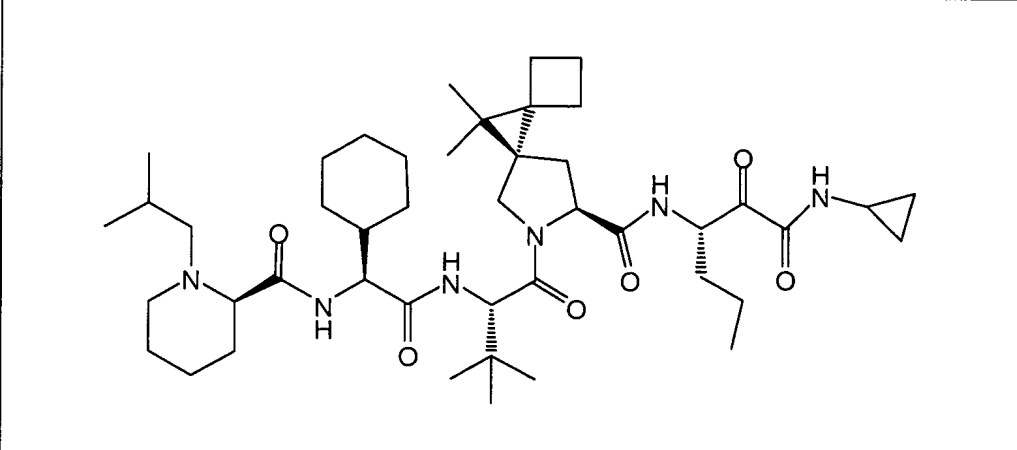
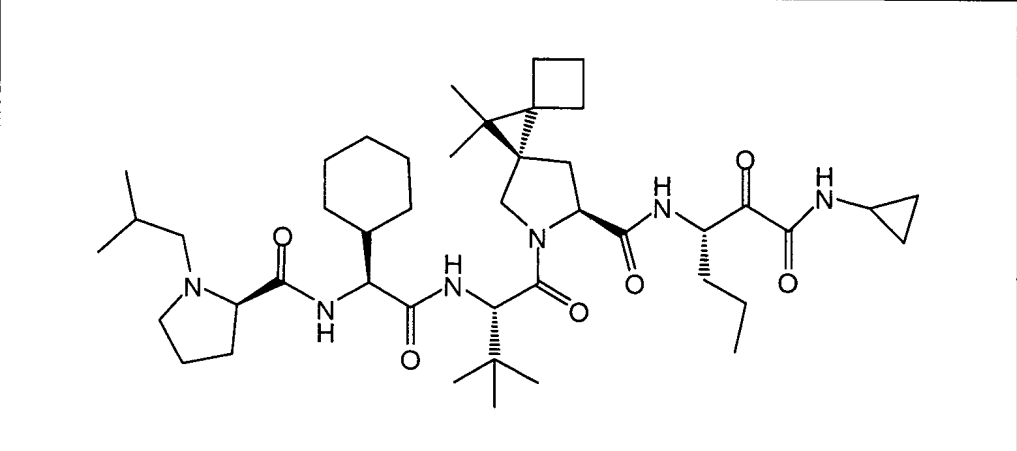
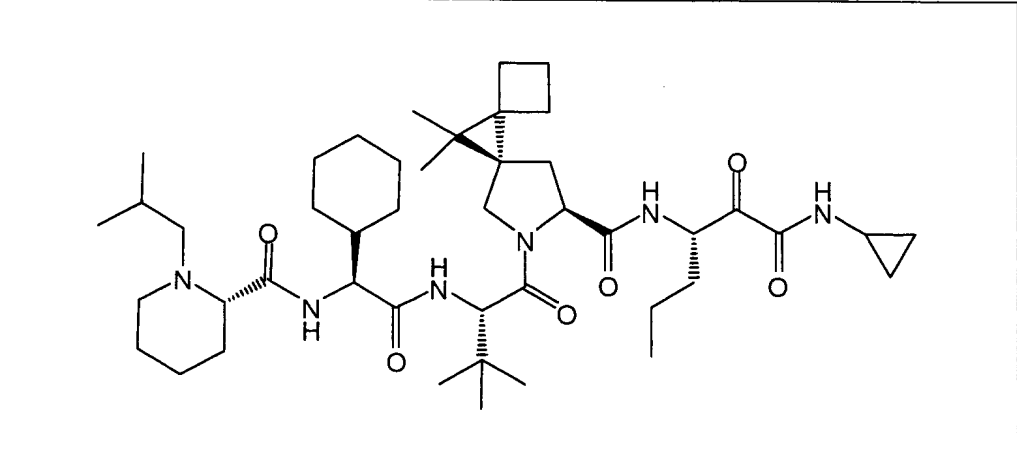
	A-23
	A-24
	A-25

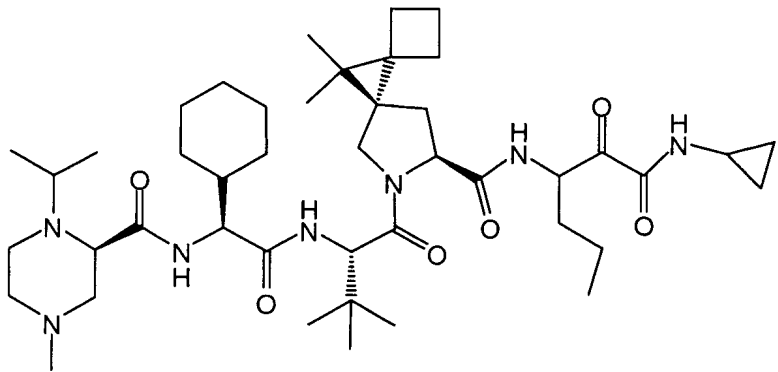
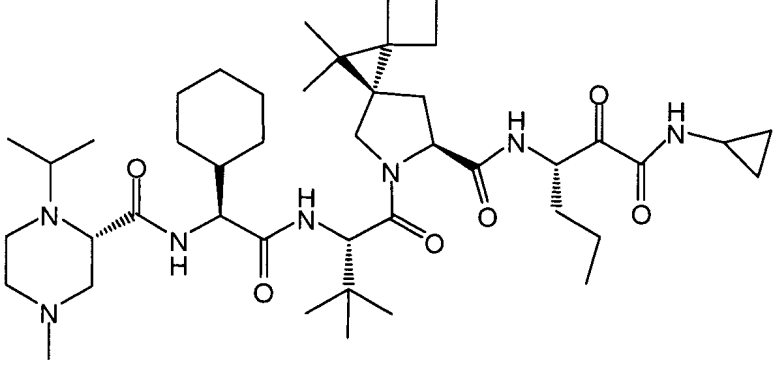
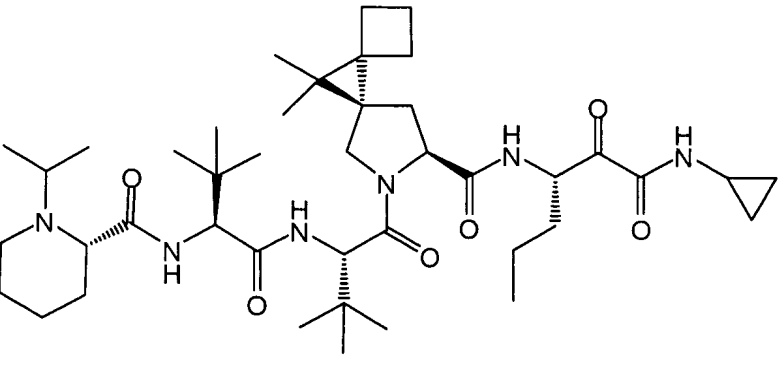
	A-26
	A-27
	A-28

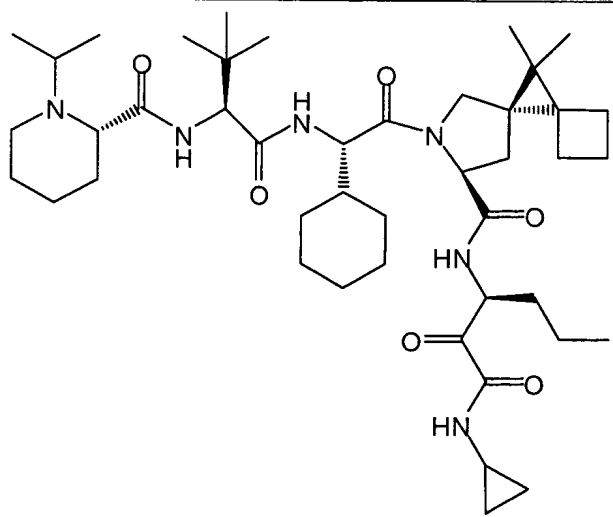
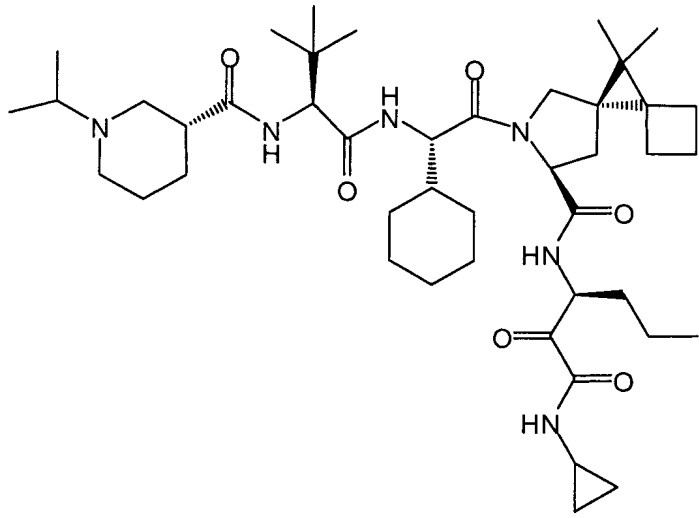
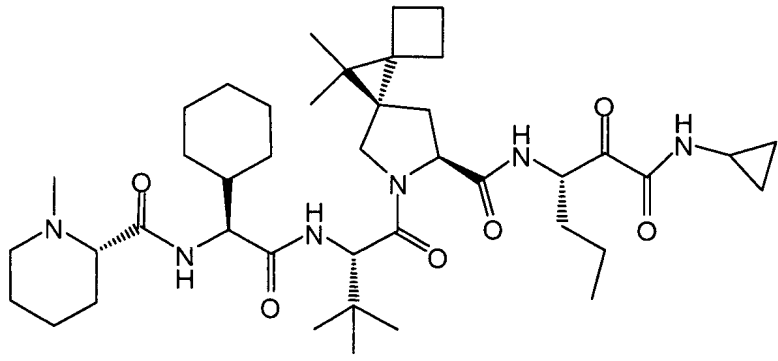
 Chemical structure of compound A-29. It features a central amide linkage connecting a 4-(cyclohexyl)-2-(cyclopentyl)butanamide moiety to a 1-(cyclopropyl)-3-ethylurea moiety. The central amide is further substituted with a 1-(cyclopropyl)-3-ethylurea group and a 1-(cyclopropyl)-3-ethylurea group. The structure is highly symmetrical and complex, with multiple amide and urea linkages.	A-29
 Chemical structure of compound A-30. It is similar to A-29, but the central amide linkage is replaced by a different amide group, specifically a 1-(cyclopropyl)-3-ethylurea moiety. The structure is highly symmetrical and complex, with multiple amide and urea linkages.	A-30

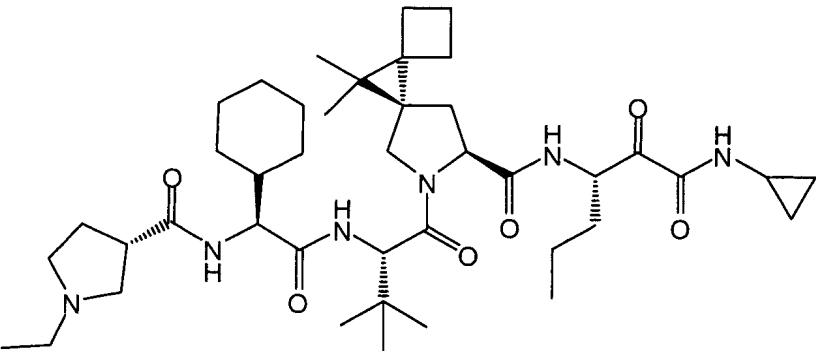
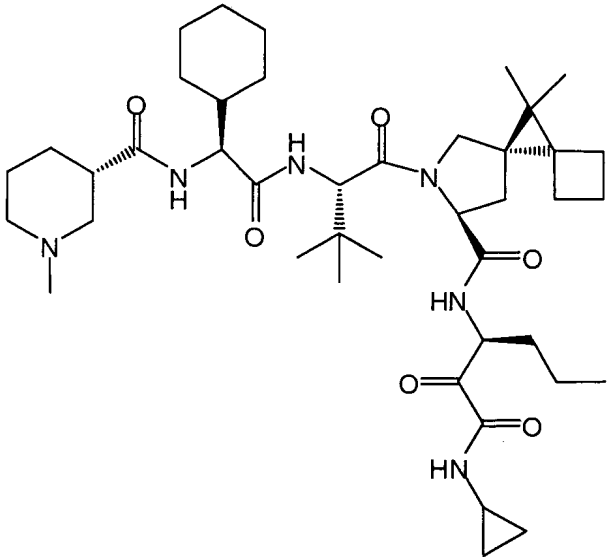
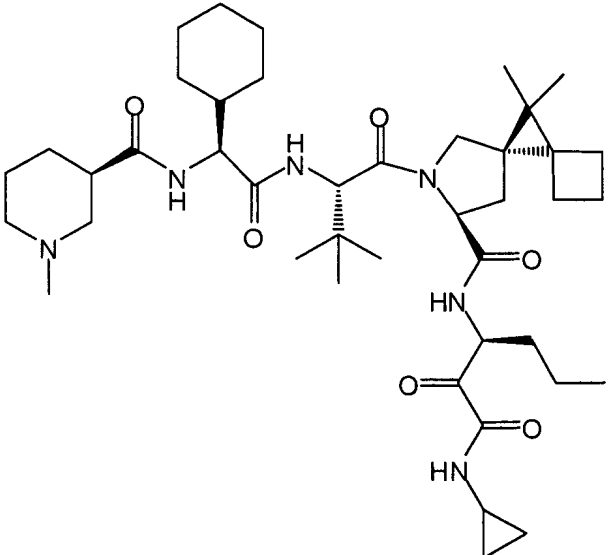
	A-31
	A-32
	A-33

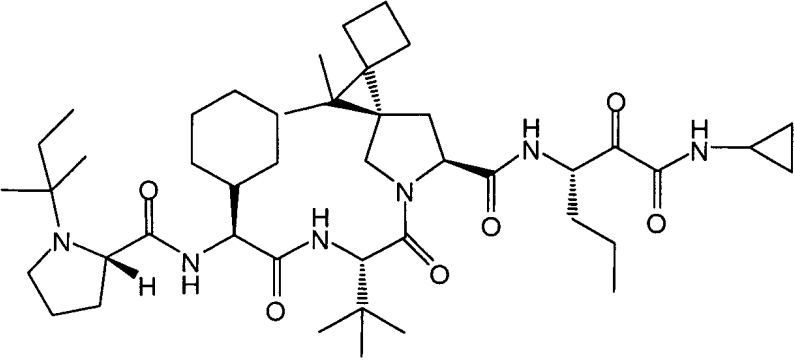
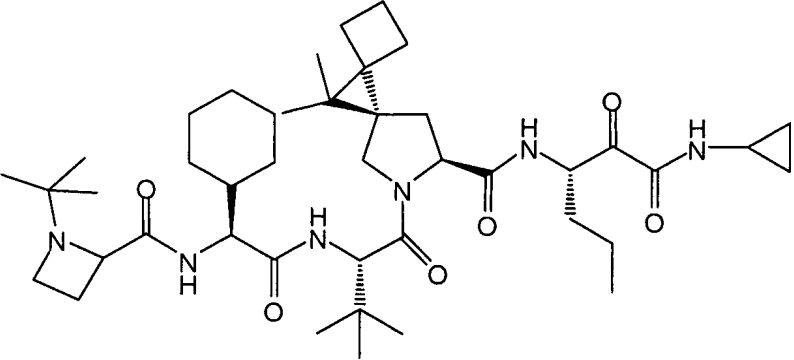
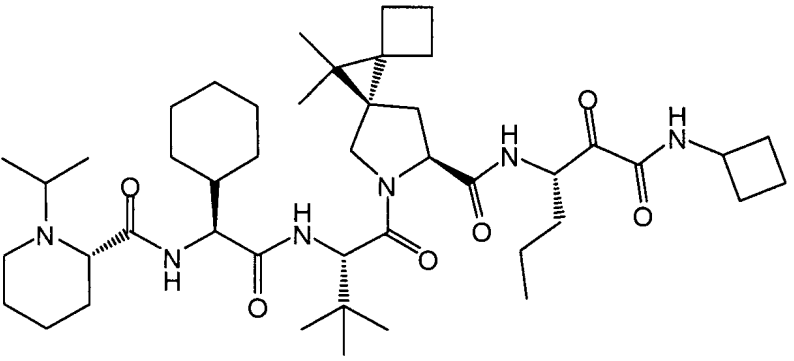
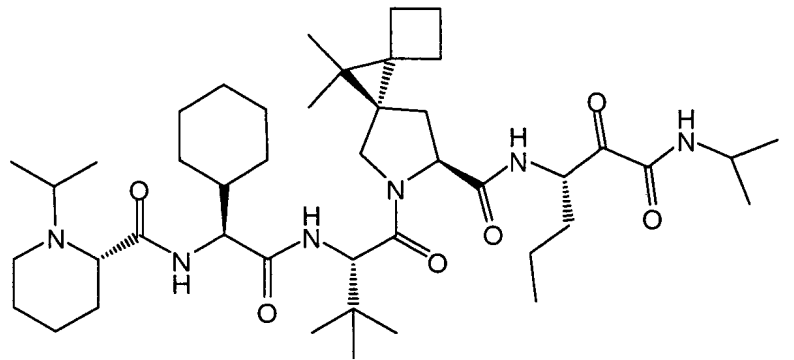
	A-34
	A-35
	A-36
	A-37

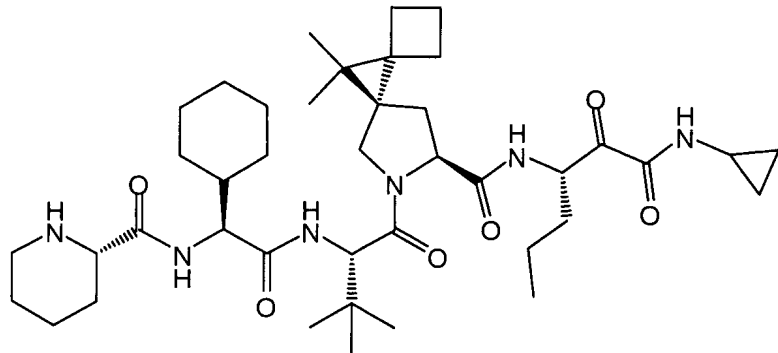
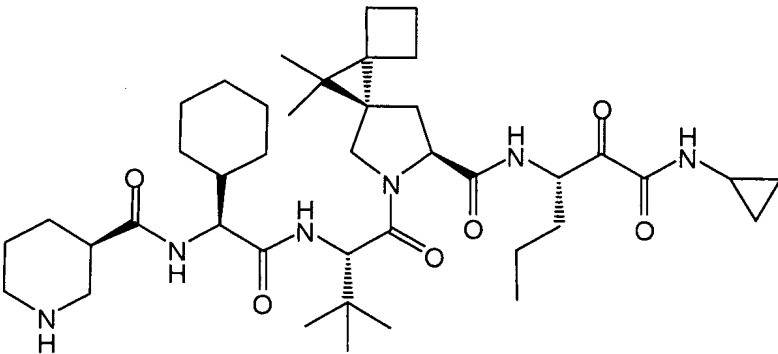
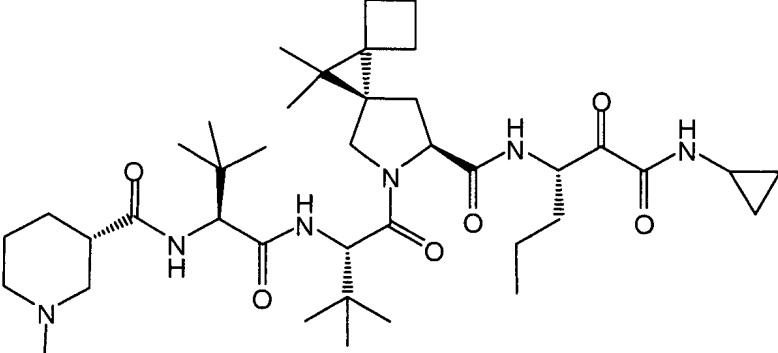
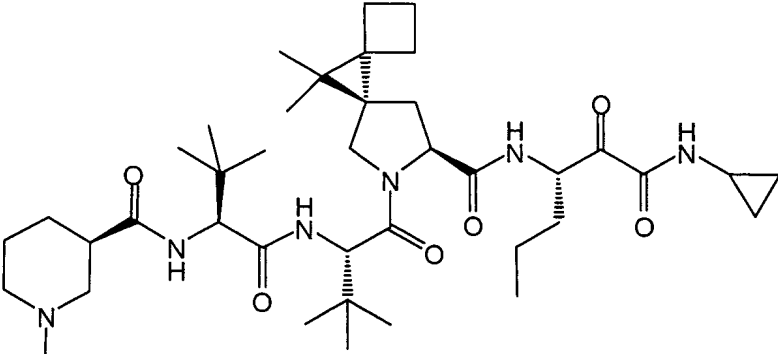
	A-38
	A-39
	A-40
	A-41

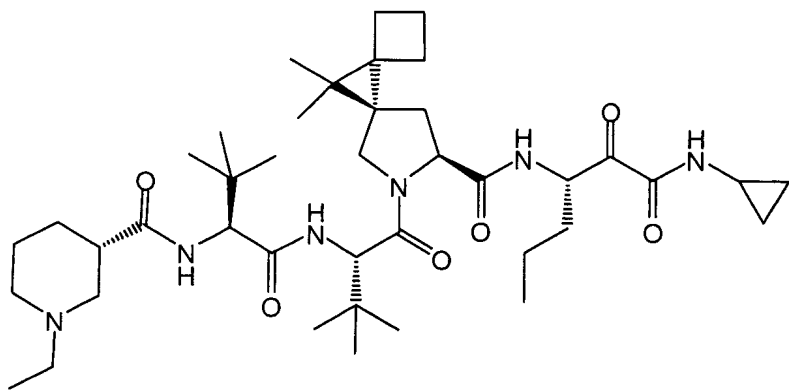
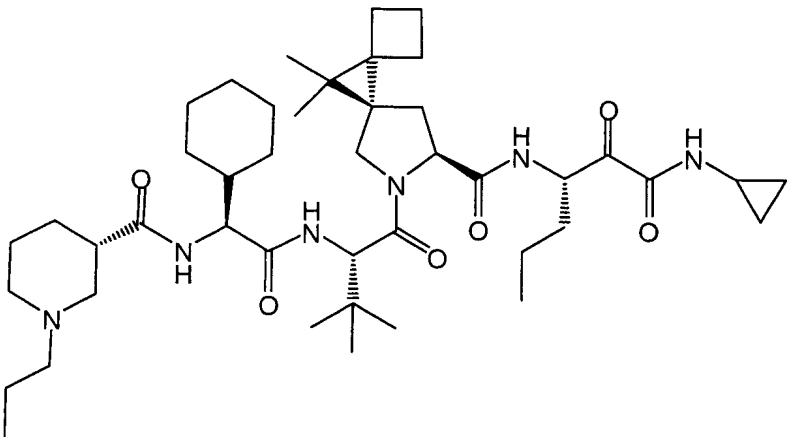
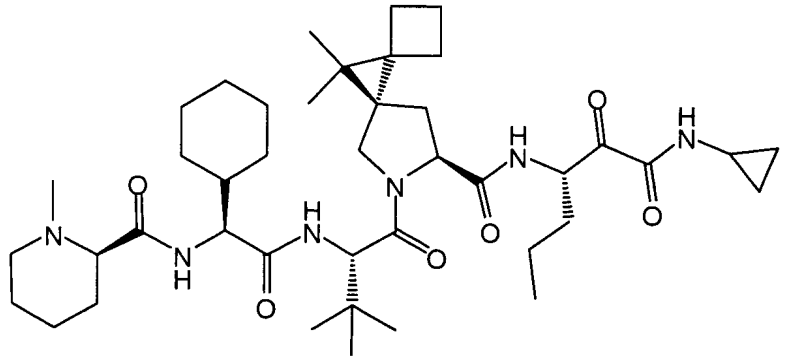
	A-42
	A-43
	A-44

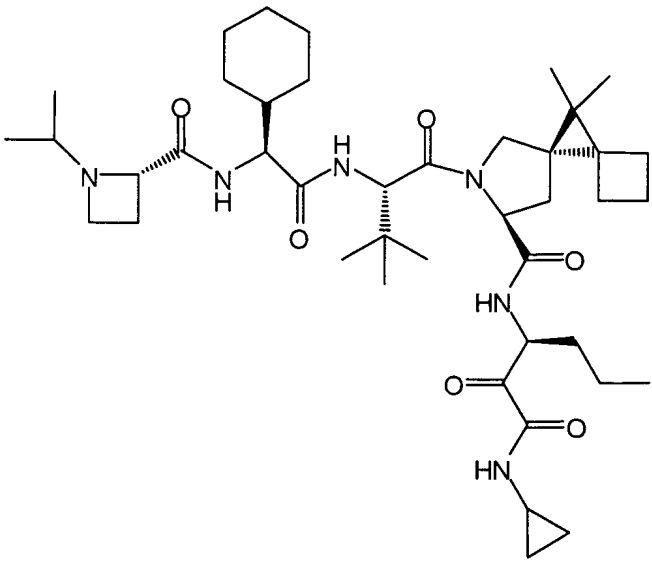
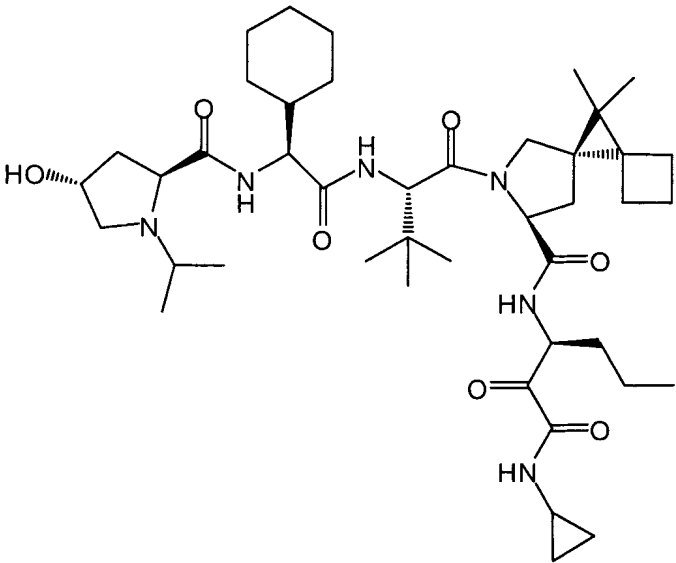
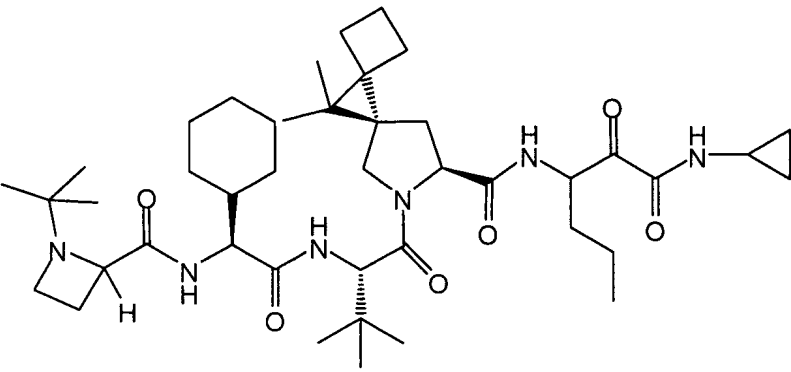
	A-45
	A-46
	A-47

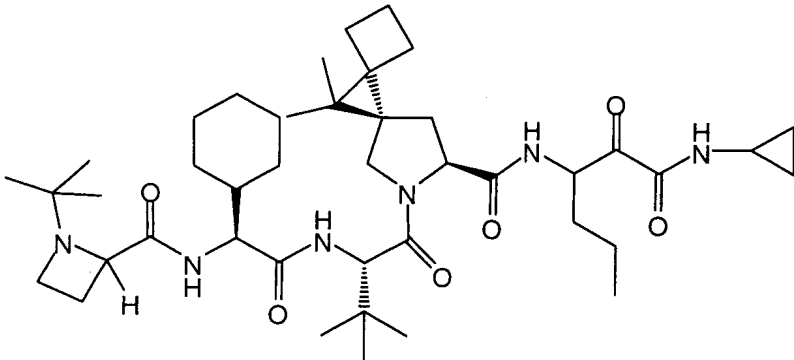
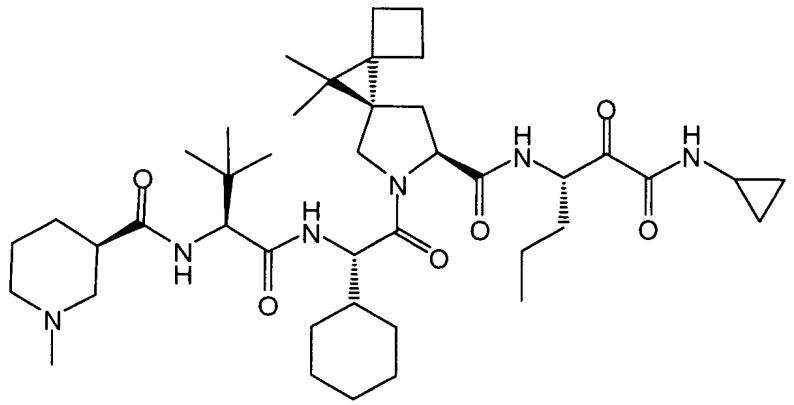
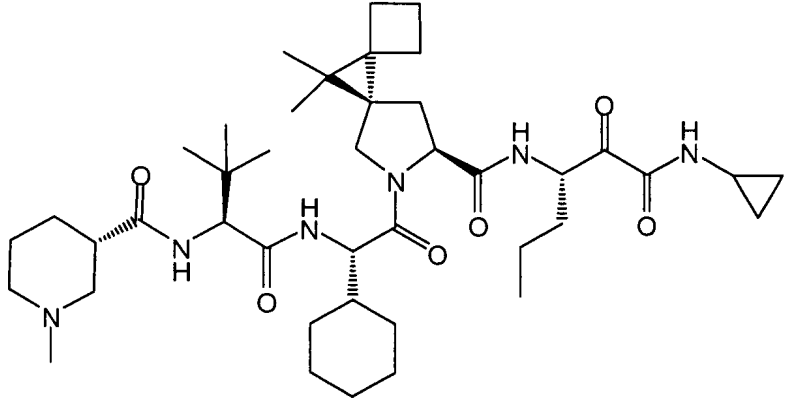
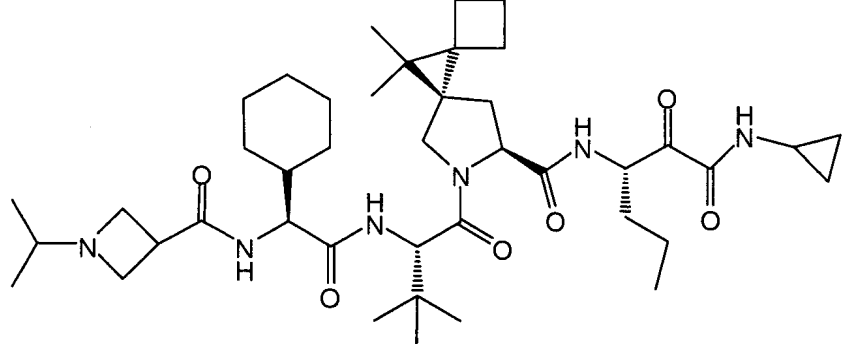
 Chemical structure of A-48: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutyl group (wedge), a tert-butyl group (dash), and a side chain containing a cyclohexyl group (wedge), a tert-butyl group (dash), and a chain ending in a cyclopropyl group. The side chain also includes a piperidine ring and a cyclohexyl group.	A-48
 Chemical structure of A-49: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutyl group (wedge), a tert-butyl group (dash), and a side chain containing a cyclohexyl group (wedge), a tert-butyl group (dash), and a chain ending in a cyclopropyl group. The side chain also includes a piperidine ring and a cyclohexyl group.	A-49
 Chemical structure of A-50: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutyl group (wedge), a tert-butyl group (dash), and a side chain containing a cyclohexyl group (wedge), a tert-butyl group (dash), and a chain ending in a cyclopropyl group. The side chain also includes a piperidine ring and a cyclohexyl group.	A-50

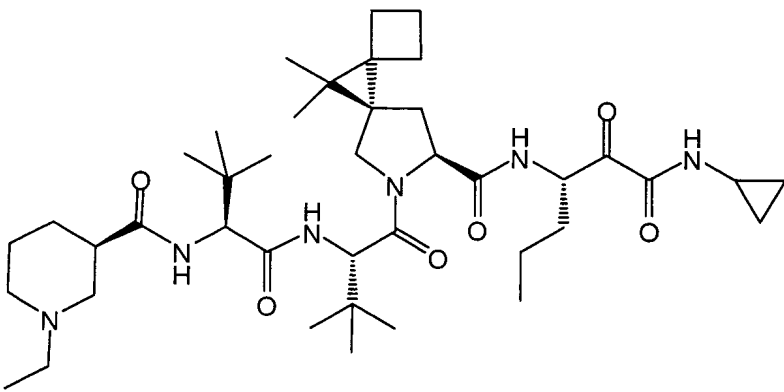
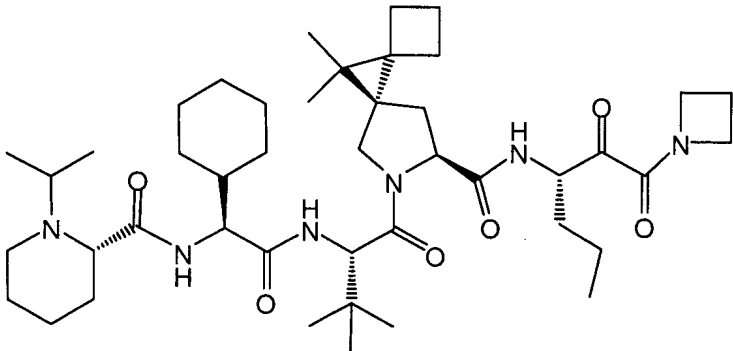
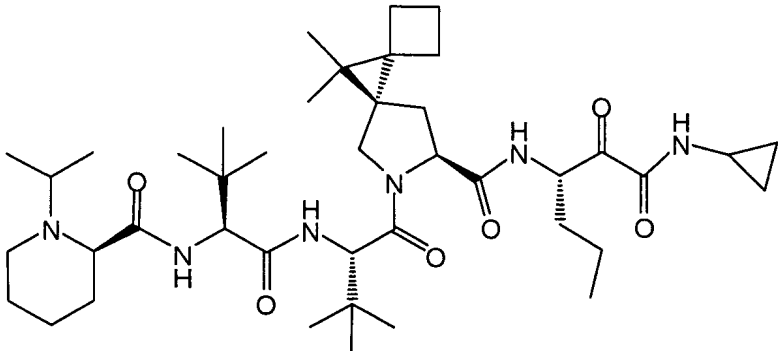
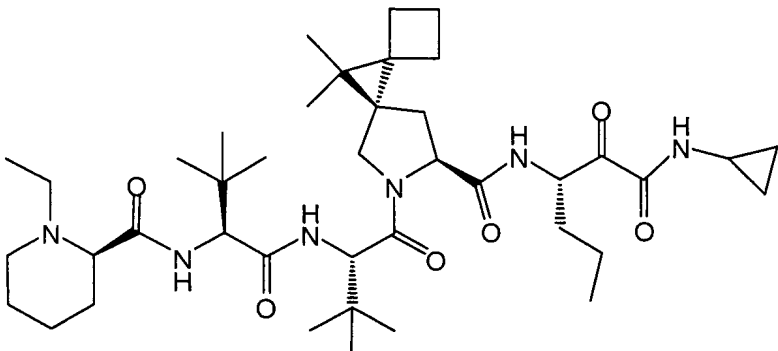
	A-51
	A-52
	A-53
	A-54

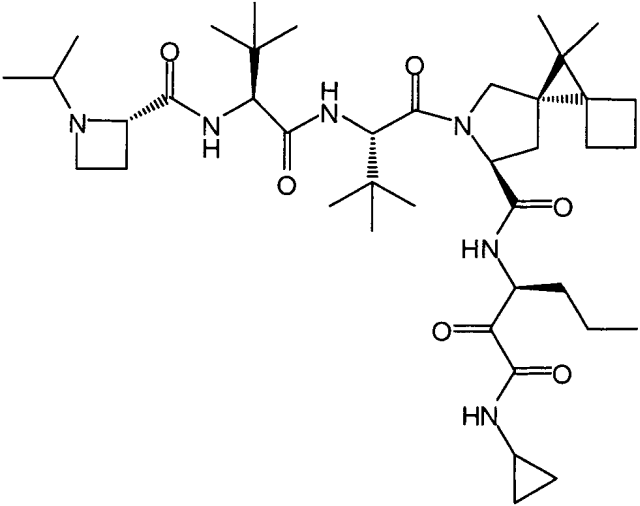
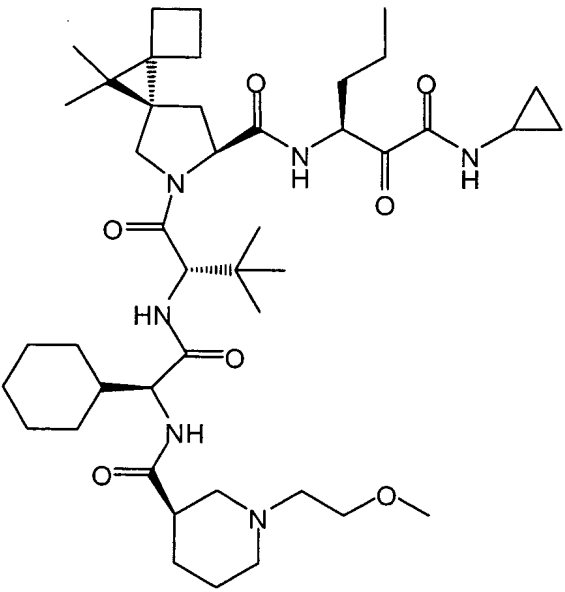
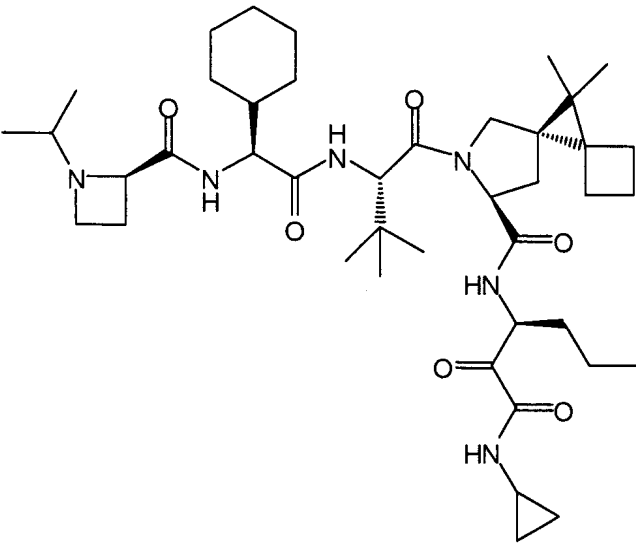
	A-55
	A-56
	A-57
	A-58

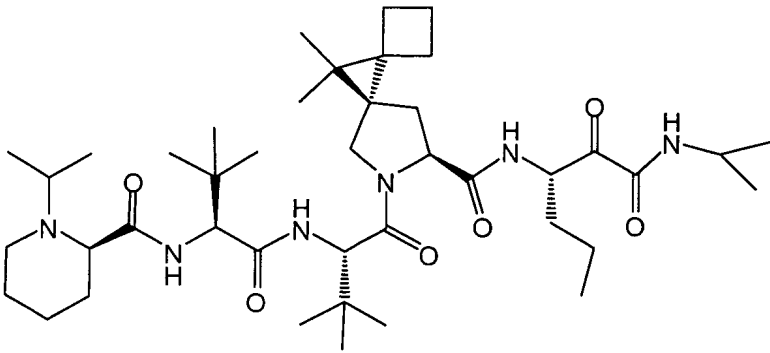
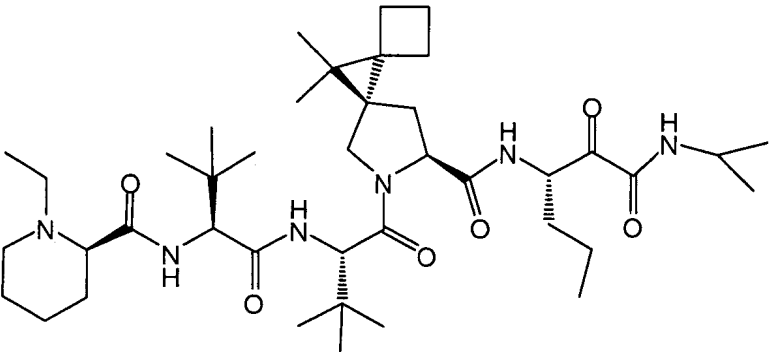
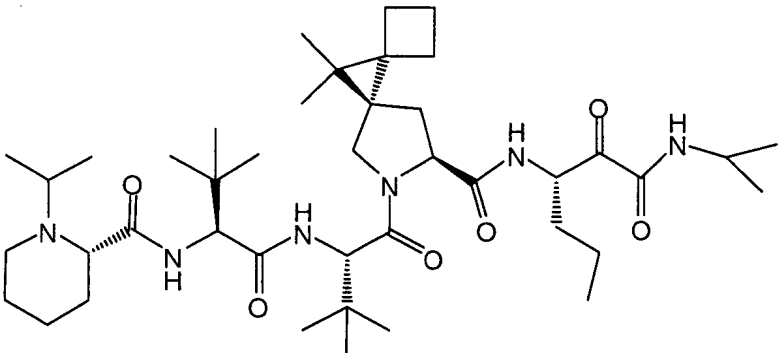
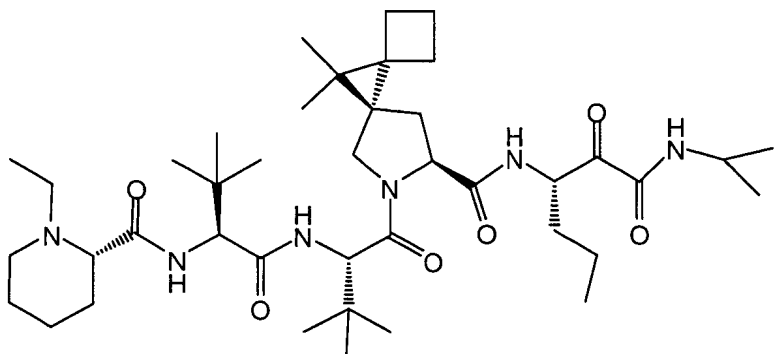
 Chemical structure of A-59: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutyl group and a tert-butyl group. It is linked via amide bonds to a piperidine ring (with an ethyl group on the nitrogen), a cyclohexyl group, and a chain containing a chiral center, a carboxylic acid, and a cyclopropyl group.	A-59
 Chemical structure of A-60: Similar to A-59, but the piperidine ring is substituted with a propyl group instead of an ethyl group.	A-60
 Chemical structure of A-61: Similar to A-59, but the piperidine ring is substituted with a methyl group instead of an ethyl group.	A-61

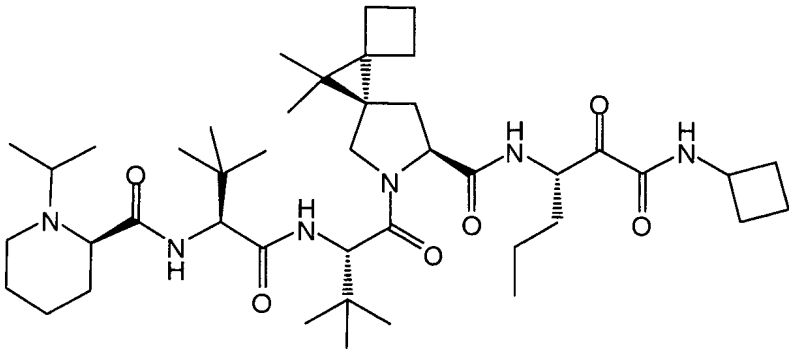
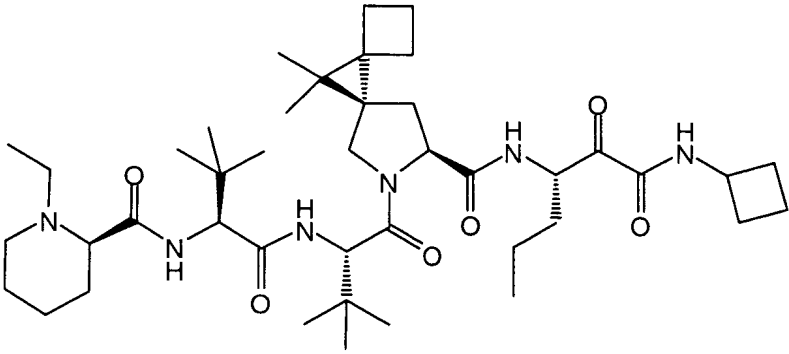
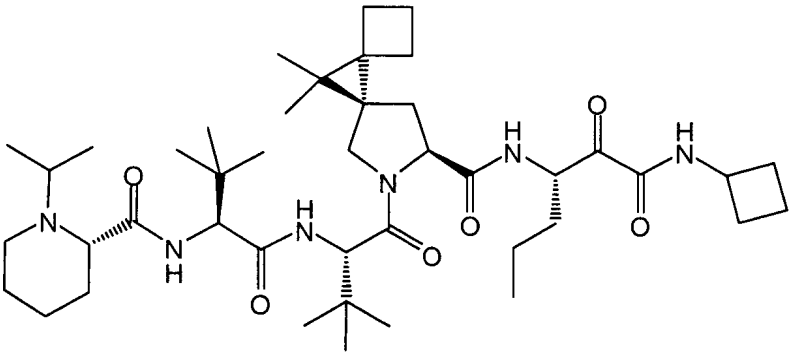
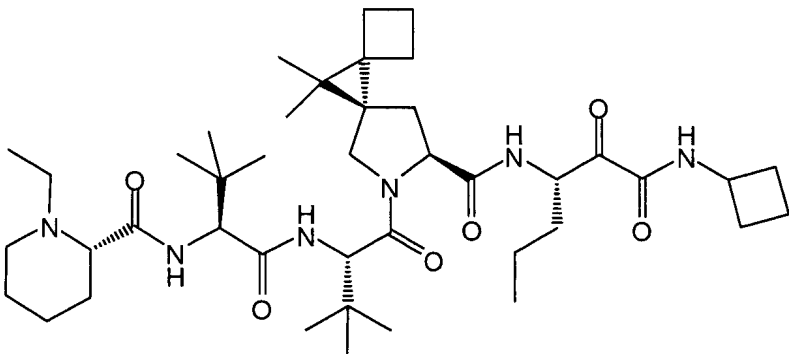
 Chemical structure A-62 is a complex molecule featuring a central amide linkage. On the left, a cyclohexyl group is attached to a chiral center, which is further linked to a pyrrolidine ring. The right side of the molecule includes a quaternary carbon with a cyclobutyl group, a tert-butyl group, and a side chain containing a secondary amide, a ketone, and a terminal cyclopropyl group.	A-62
 Chemical structure A-63 is similar to A-62 but includes a hydroxyl group on the pyrrolidine ring, which is shown with a dashed bond indicating stereochemistry. The rest of the molecule, including the cyclohexyl group, amide linkages, and the side chain with the cyclobutyl and cyclopropyl groups, remains the same.	A-63
 Chemical structure A-64 is a complex molecule featuring a central amide linkage. On the left, a cyclohexyl group is attached to a chiral center, which is further linked to a pyrrolidine ring. The right side of the molecule includes a quaternary carbon with a cyclobutyl group, a tert-butyl group, and a side chain containing a secondary amide, a ketone, and a terminal cyclopropyl group.	A-64

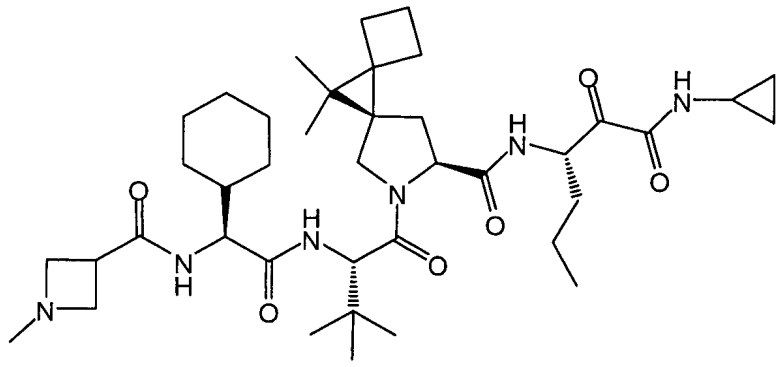
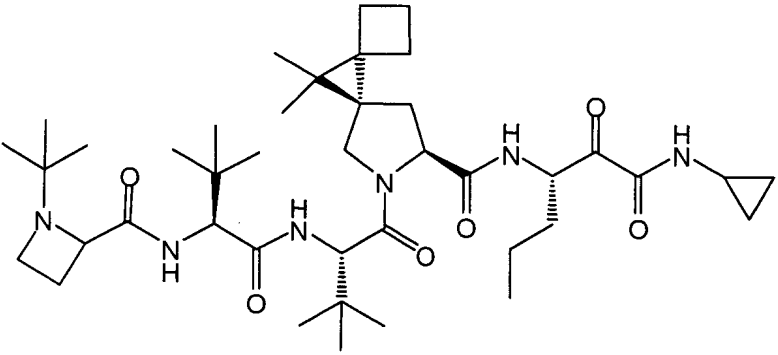
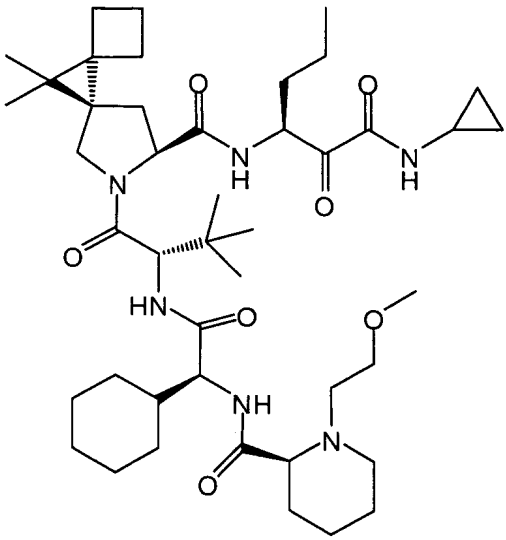
	A-65
	A-66
	A-67
	A-68

	A-69
	A-70
	A-71
	A-72

	A-73
	A-74
	A-75

	A-76
	A-77
	A-78
	A-79

	A-80
	A-81
	A-82
	A-83

 Chemical structure of A-84: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutyl group, a tert-butyl group, and a side chain containing an amide linkage to a cyclohexyl group, and another amide linkage to a side chain with a cyclopropyl group.	A-84
 Chemical structure of A-85: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutyl group, a tert-butyl group, and a side chain containing an amide linkage to a cyclopropyl group, and another amide linkage to a side chain with a cyclohexyl group.	A-85
 Chemical structure of A-86: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a cyclobutyl group, a tert-butyl group, and a side chain containing an amide linkage to a cyclohexyl group, and another amide linkage to a side chain with a cyclopropyl group.	A-86

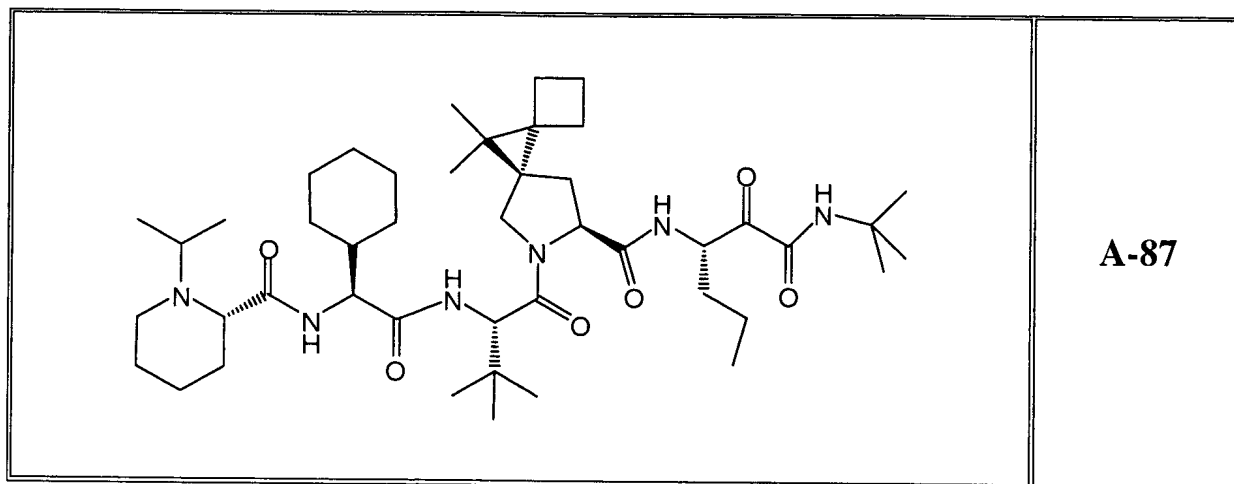
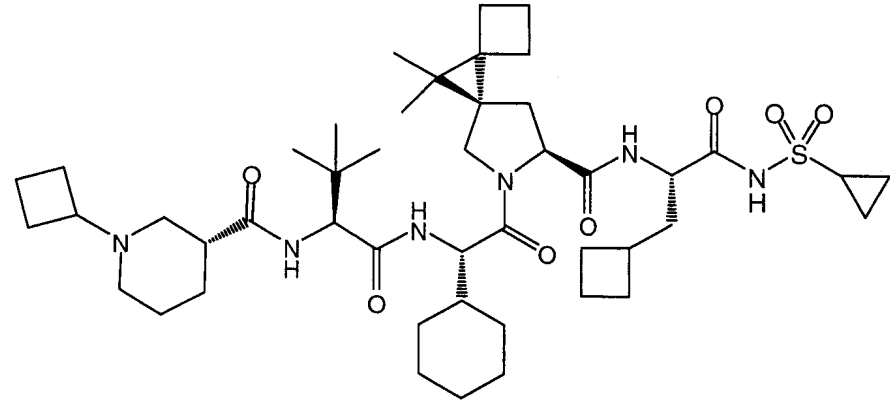
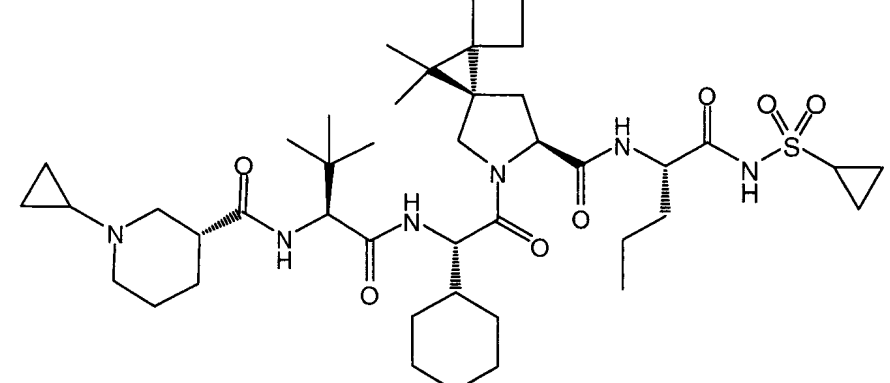
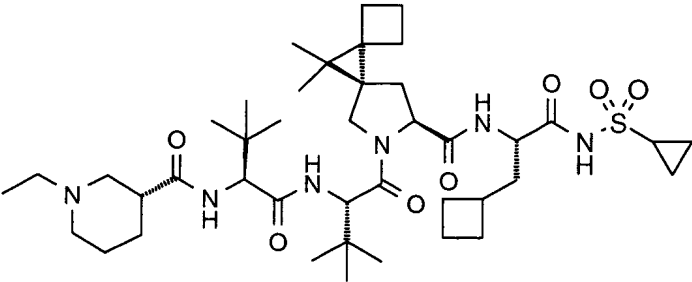
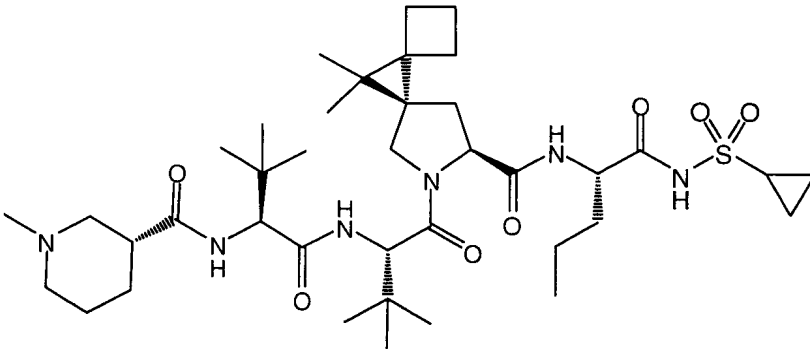
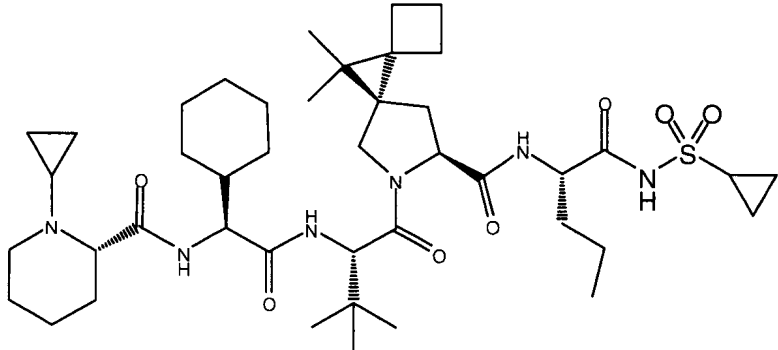
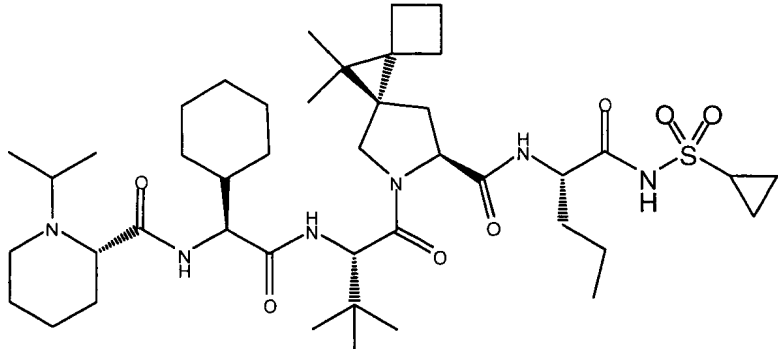
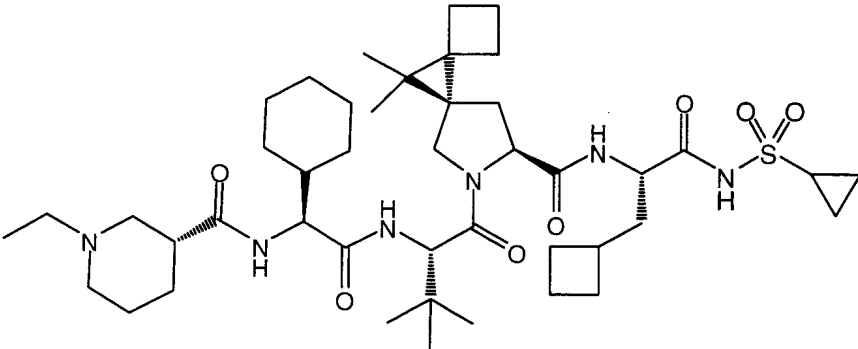
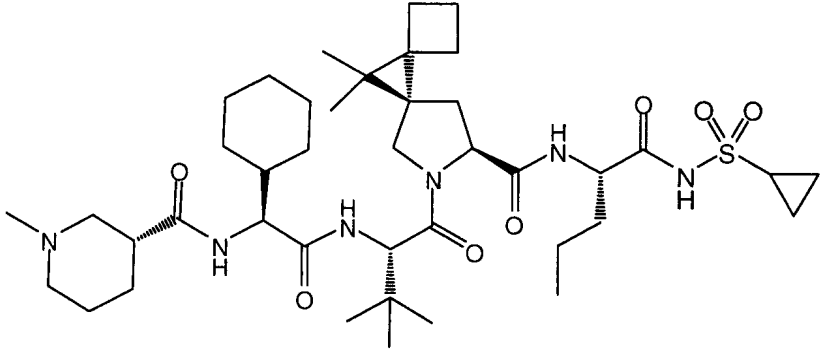
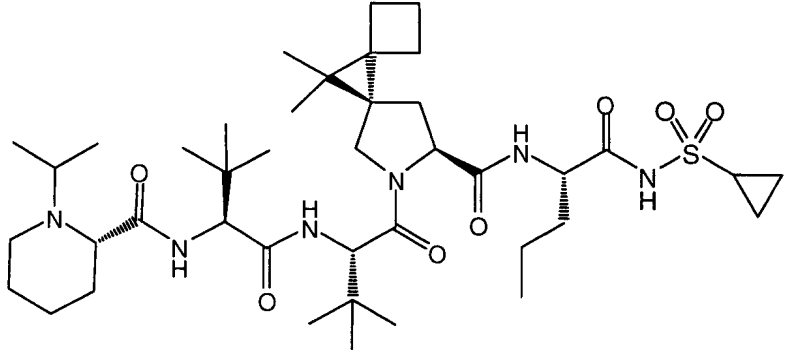
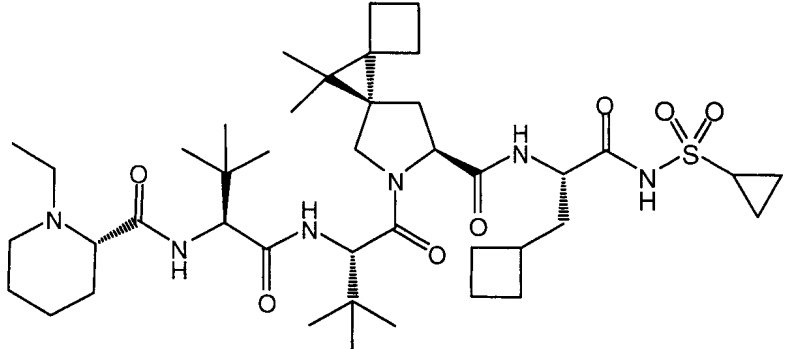
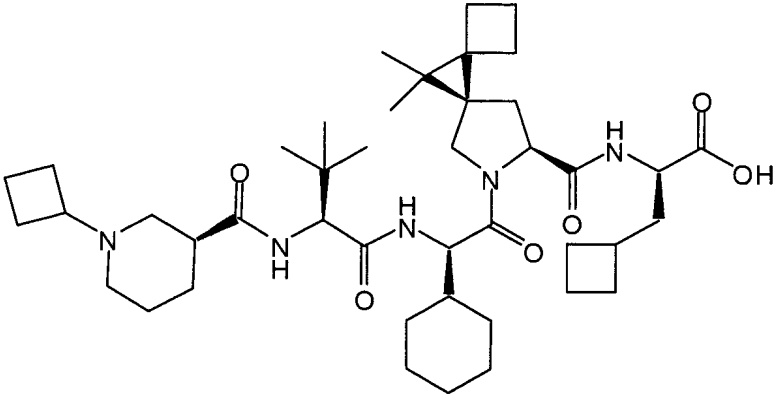
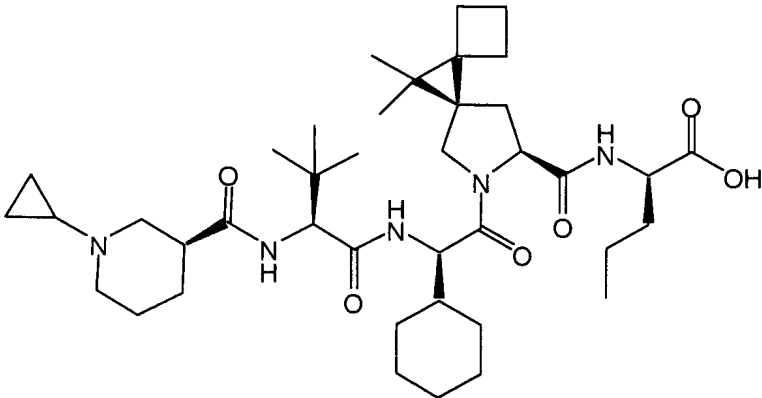
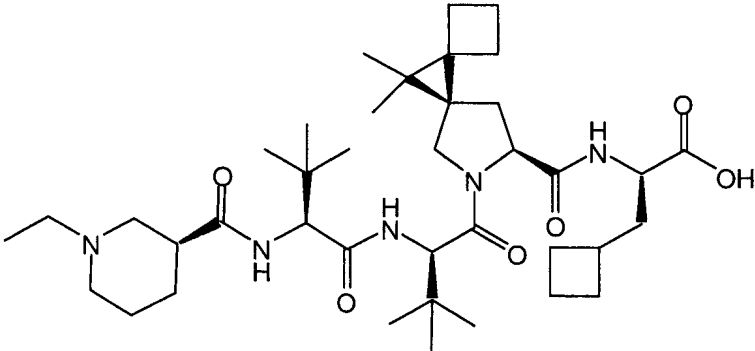
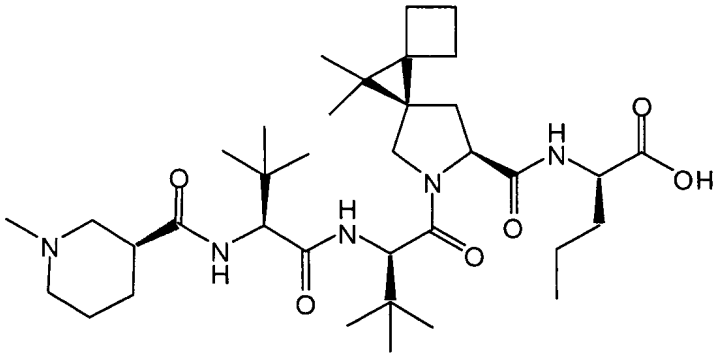


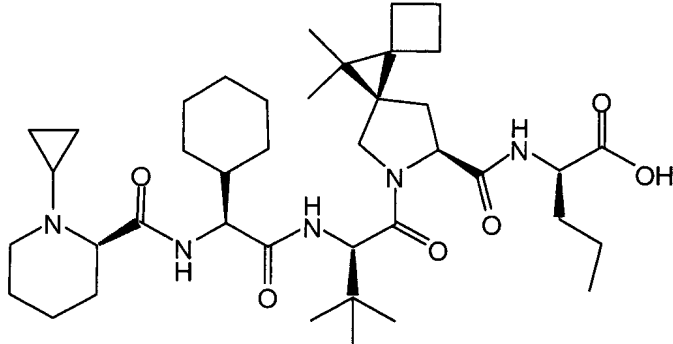
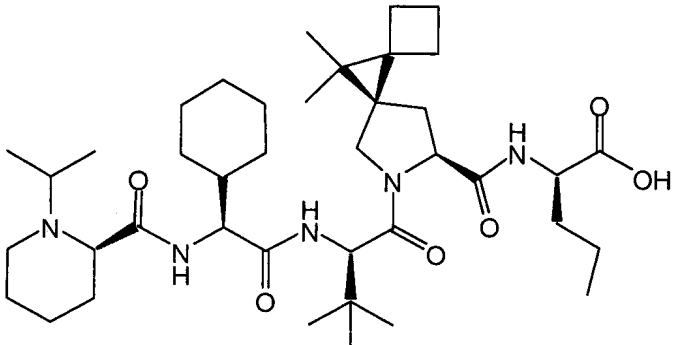
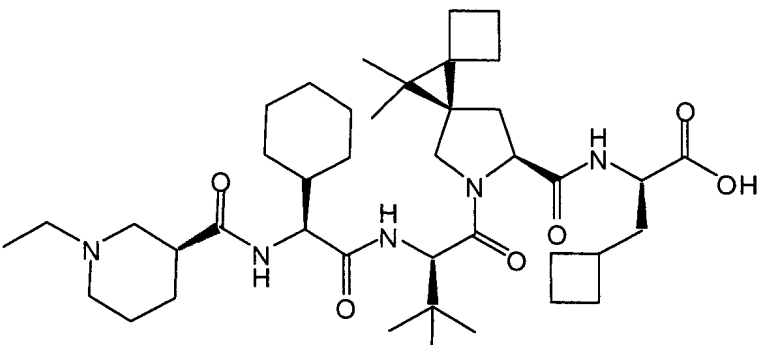
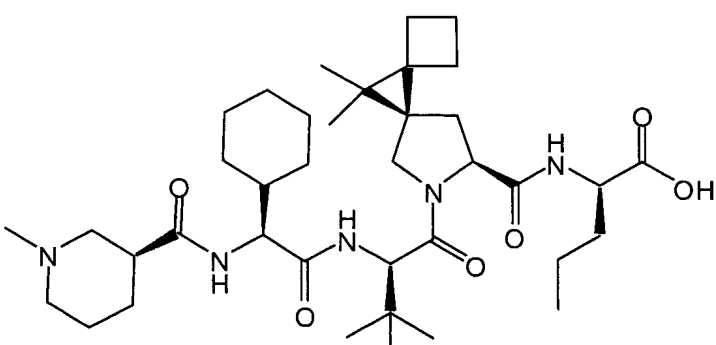
表 B

結構	化合物編號
	B-1
	B-2

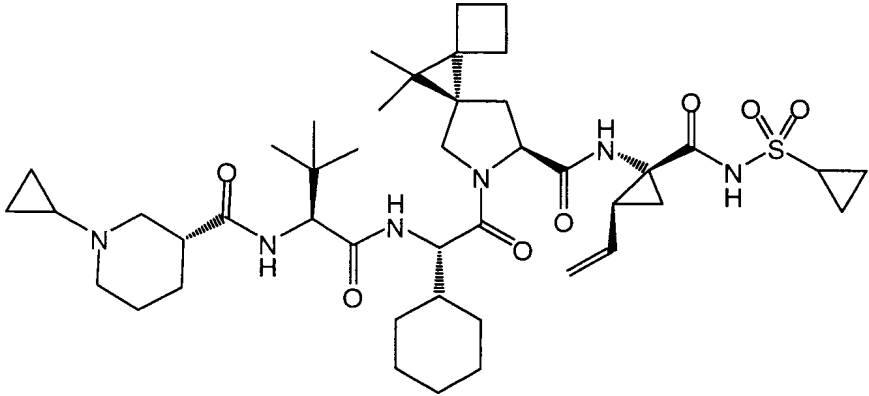
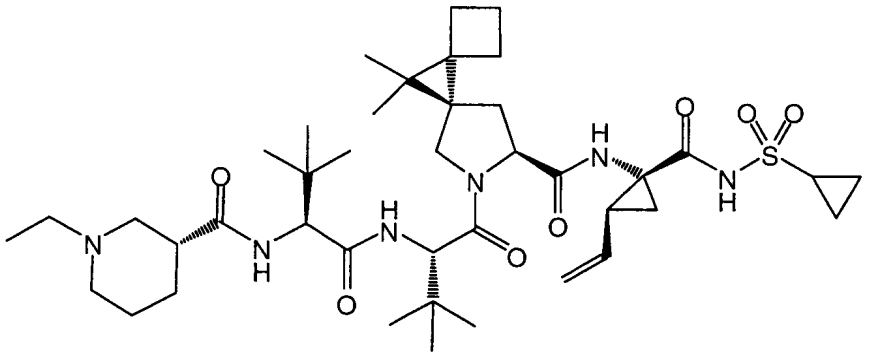
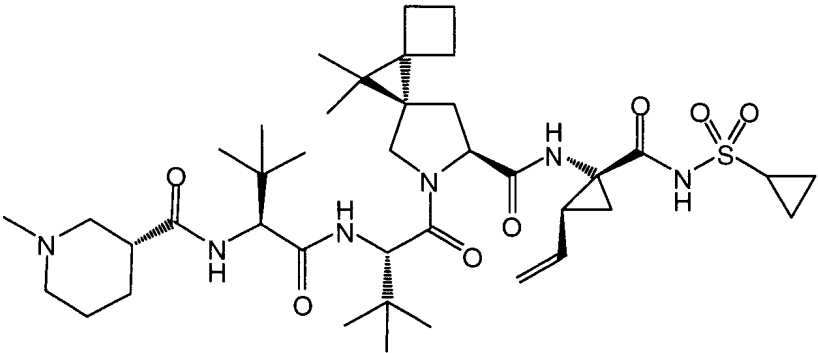
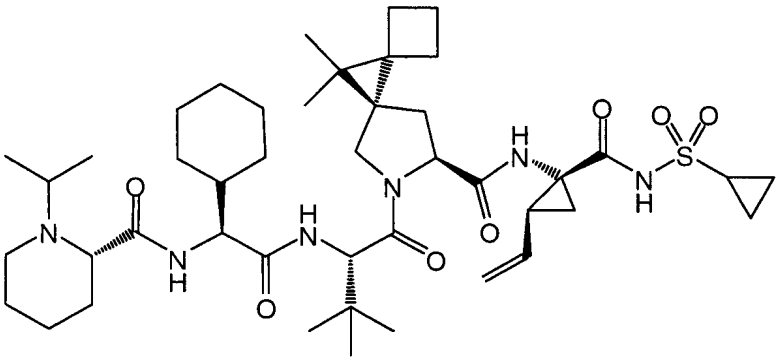
	B-3
	B-4
	B-5
	B-6

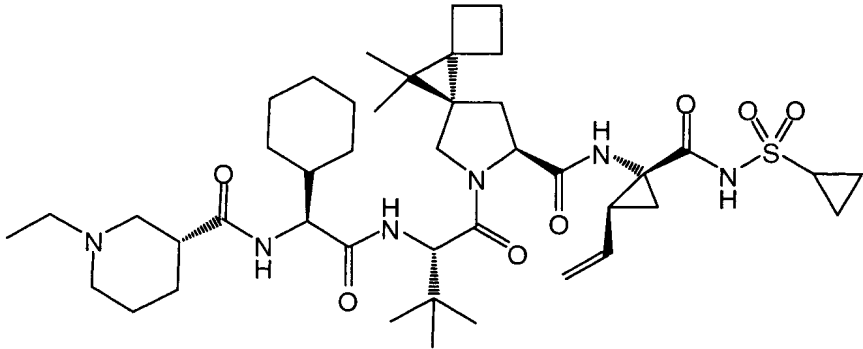
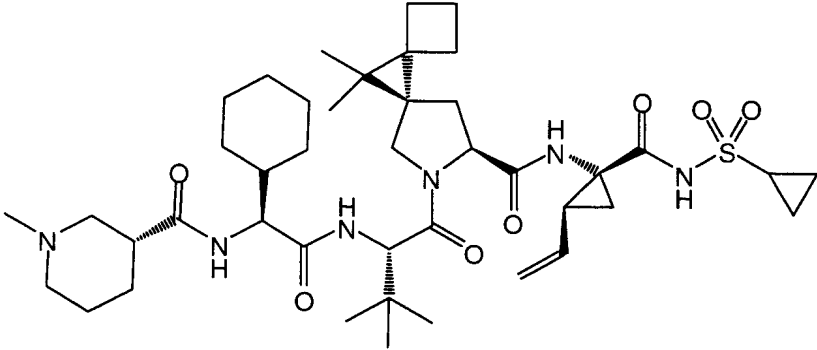
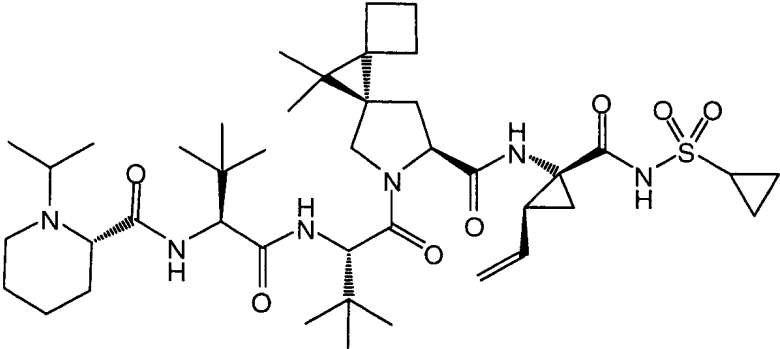
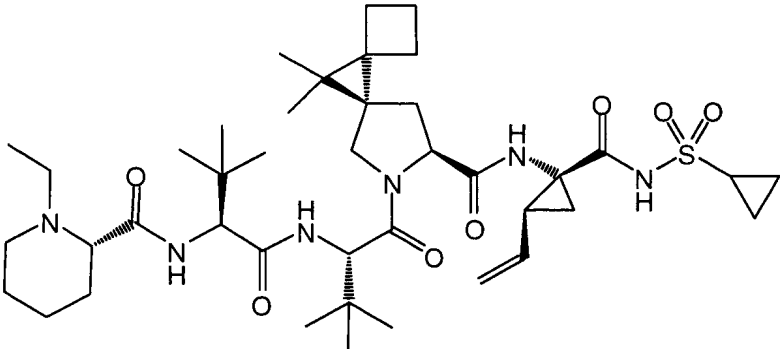
	B-7
	B-8
	B-9
	B-10

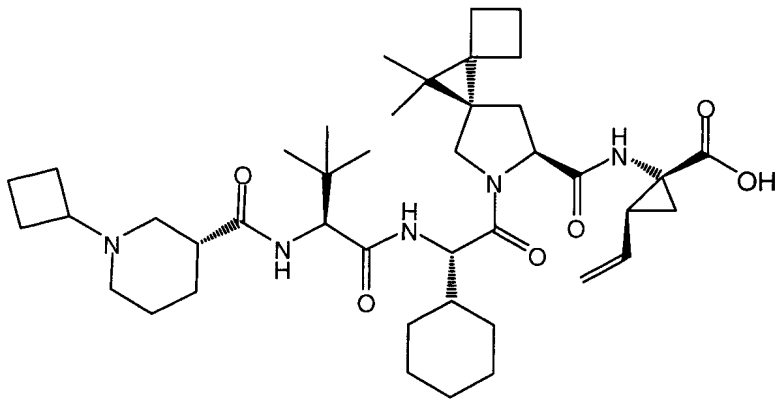
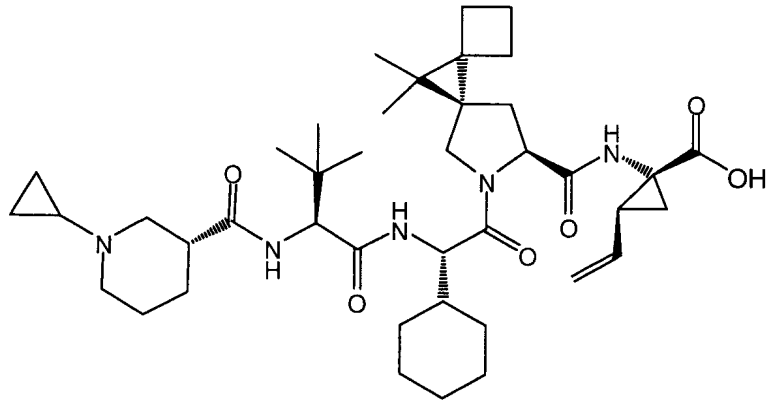
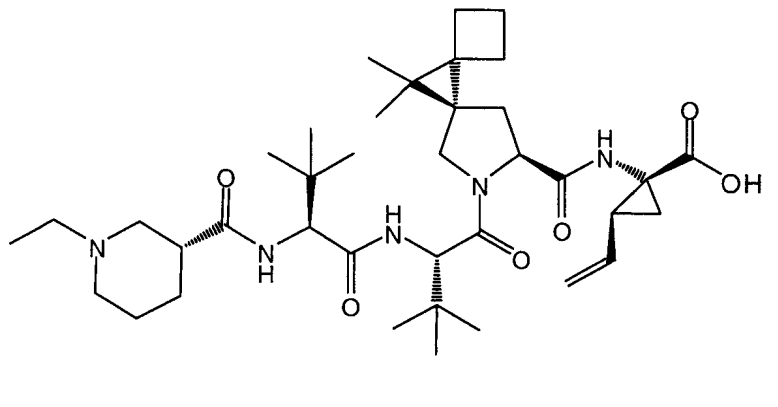
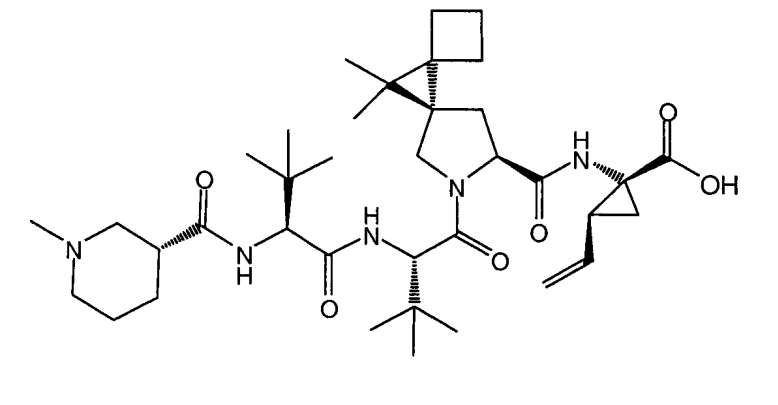
	B-11
	B-12
	B-13
	B-14

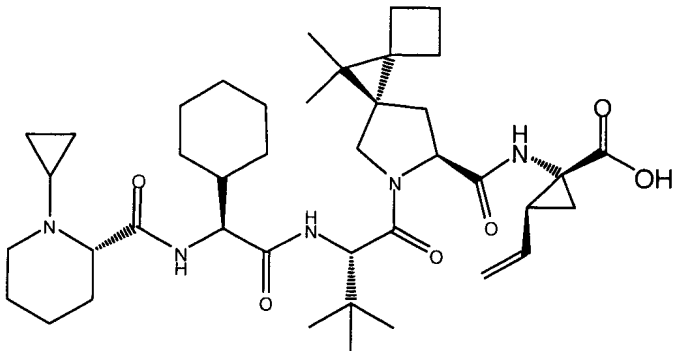
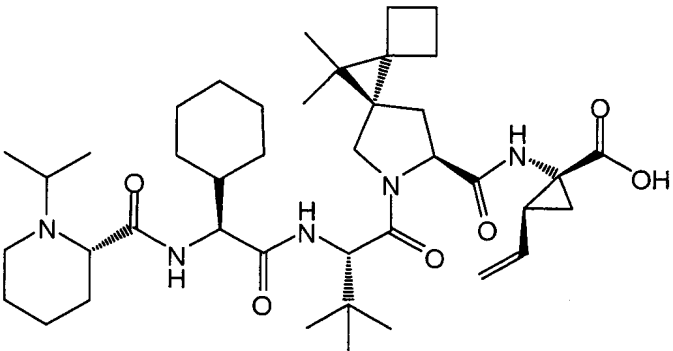
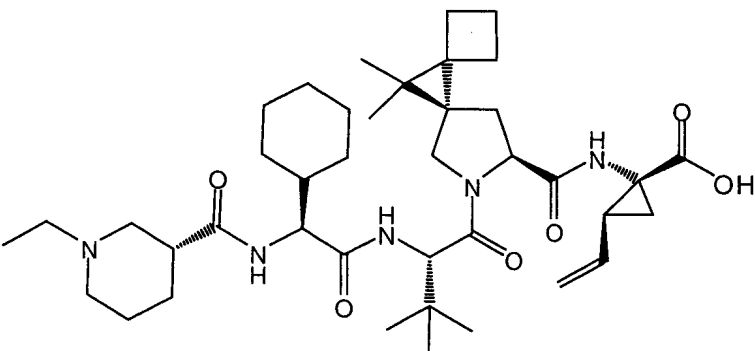
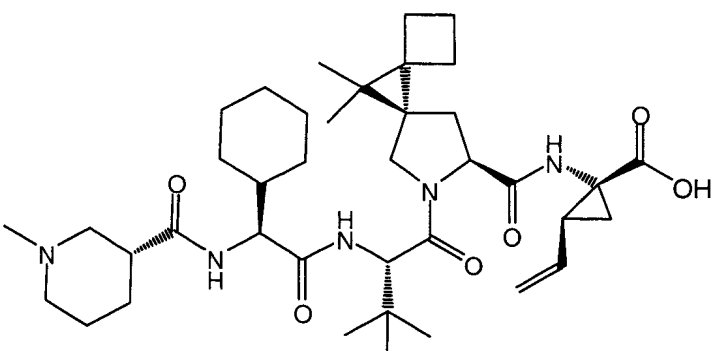
	B-15
	B-16
	B-17
	B-18

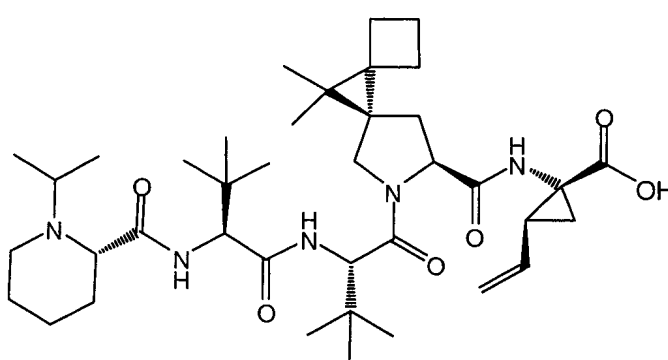
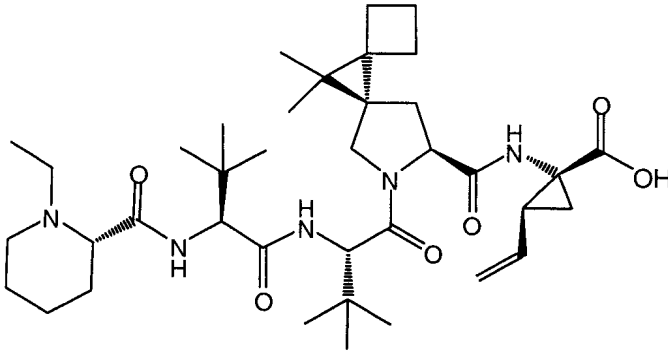
	B-19
	B-20
	B-21
	B-22

	B-23
	B-24
	B-25
	B-26

	B-27
	B-28
	B-29
	B-30

	B-31
	B-32
	B-33
	B-34

	B-35
	B-36
	B-37
	B-38

	B-39
	B-40

使用下文舉例段落中所述之 HCV NS3-4A 蛋白酶與蟲螢光素酶-HCV 複製子檢測，發現本發明化合物(包括上文所描繪表 A 之化合物)顯示關於 HCV 抑制之 IC_{50} 值在 0.1 至大於 100 nM，或 0.5 至 30 nM 之範圍內，包括例如從 0.5 至 10 nM 之範圍或較低。

表 A 之化合物係高度地可溶於水性媒質中。更特定言之，表 A 之化合物具有溶解度為至少約 100 微莫耳濃度，在水中，於約 1 之 pH 值下，及溶解度為至少 30 微莫耳濃度，在水中，於約 6.8 之 pH 值下，當藉由下文實例中所敘述之溶解度檢測度量時。

表 A 之化合物進一步具有優越活體內藥物動力學。一般而言，表 A 之化合物係提供經改良之藥物動力學，例如經

改良之口服生物利用率，當藉由下文實例 15 中之程序度量時。更特定言之，表 A 之某些化合物係提供至少約 20% 口服生物利用率，當藉由實例 15 之方法度量時(參閱下文表 C)。某些本發明化合物，例如某些式 I 化合物，係提供口服生物利用率為至少約 25%，約 30%，約 35% 或約 40%。

在某些具體實施例中，本發明化合物之進一步特徵為 HCV 之調制劑，包括哺乳動物 HCV，且尤其是包括人類 HCV。於一項較佳具體實施例中，本發明化合物為 HCV 抑制劑。

"HCV 有關聯之狀態"或"HCV 有關聯之病症"術語包括與 HCV 活性有關聯之病症與狀態(例如疾病狀態)，例如在病患中之 HCV 感染。HCV 有關聯之狀態包括 HCV 感染、肝硬化、慢性肝病、肝細胞癌、冷凝球蛋白血、非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤及經壓抑之先天胞內免疫回應。

HCV 有關聯之狀態係經常與 HCV 之 NS3 絲胺酸蛋白酶有關聯，其係在處理 HCV 多蛋白成為較小功能性蛋白質中負責數個步驟。NS3 蛋白酶係形成與 NS4A 蛋白質之異種二聚體複合物，一種會提高酵素活性之必須輔因子，且咸認有助於錨定 HCV 至內質網。NS3 首先自催化 NS3-NS4A 接合處之水解作用，然後以分子間方式在 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A 及 NS5A-NS5B 交點，使 HCV 多蛋白分裂。此過程係伴隨著 HCV 在病患中之複製。抑制或調制一或多種 NS3、NS4A、NS4B、NS5A 及 NS5B 蛋白質之活性，將抑制或調制 HCV 在病患中之複製，藉以預防或治療 HCV 有關聯之狀態。在一項特定具

體實施例中，HCV有關聯之狀態係與NS3蛋白酶之活性有關聯。在另一項特定具體實施例中，HCV有關聯之狀態係與NS3-NS4A異種二聚體複合物之活性有關聯。

於一項具體實施例中，本發明化合物為NS3/NS4A蛋白酶抑制劑。於另一項具體實施例中，本發明化合物為NS2/NS3蛋白酶抑制劑。

在不受理論束縛下，咸信上述蛋白質-蛋白質交互作用藉由本發明化合物之瓦解，將干擾藉由NS3蛋白酶之病毒多蛋白處理，且因此是病毒複製。

HCV有關聯之病症亦包括HCV依賴性疾病。HVC依賴性疾病包括例如依賴或相關於HCV之至少一種菌種之活性或錯誤調節之任何疾病或病症。

本發明包括治療如上文所述之HCV有關聯病症，但本發明並非意欲受限於化合物藉其表現其所意欲治療疾病功能之方式。本發明包括以任何允許發生治療之方式治療本文中所述之疾病，例如HCV感染。

於一項相關具體實施例中，本發明化合物可用於治療相關於HIV之疾病，以及HIV感染與AIDS（後天免疫不全徵候簇）。

在某些具體實施例中，本發明係提供任何本發明化合物之醫藥組合物。於一項相關具體實施例中，本發明係提供任何本發明化合物，與任何此等化合物之藥學上可接受載劑或賦形劑之醫藥組合物。在某些具體實施例中，本發明係包括作為新穎化學個體之化合物。

於一項具體實施例中，本發明包括經包裝之HCV有關聯病症治療藥品。經包裝之治療藥品包括本發明之化合物，裝有關於使用有效量之本發明化合物於所意欲用途之說明書。

本發明化合物係適合作為醫藥組合物中之活性劑，其對於治療HCV有關聯之病症特別有效。在不同具體實施例中之醫藥組合物具有藥學上有效量之本發明活性劑，伴隨著其他藥學上可接受之賦形劑、載劑、填料、稀釋劑等。於本文中使用的"藥學上有效量"之措辭表示投予宿主或宿主之細胞、組織或器官以達成治療結果，尤其是抗-HCV作用所必須之量，例如抑制HCV病毒之增生或任何其他HCV有關聯之疾病。

於一項具體實施例中，欲藉由本發明化合物治療之疾病包括例如HCV感染、肝硬化、慢性肝病、肝細胞癌、冷凝球蛋白血、非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤及經壓抑之先天胞內免疫回應。

在其他具體實施例中，本發明係提供一種抑制HCV活性之方法。此方法包括使細胞與任何本發明化合物接觸。於一項相關具體實施例中，此方法進一步提供的是，該化合物係以有效選擇性地抑制一或多種NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B蛋白質活性之量存在。於另一項相關具體實施例中，此方法提供的是，該化合物係以有效減縮病患中HCV RNA負載之量存在。

在其他具體實施例中，本發明係提供任何本發明化合物

於藥劑製造上之用途，該藥劑係在病患中治療HCV感染。

在其他具體實施例中，本發明係提供一種製造藥劑之方法，其包括調配任何供治療病患之本發明化合物。

定義

"治療"、"經治療"、"進行治療"或"治療作業"術語包括減少或緩和至少一種伴隨著被治療之狀態、病症或疾病或因其所造成之徵候。在某些具體實施例中，治療係包括HCV-抑制狀態之誘發，接著為HCV-調制化合物之活化作用，其依次會減少或緩和至少一種伴隨著被治療之HCV有關聯狀態、病症或疾病或因其所造成之徵候。例如，治療可為病症之一或數種徵候之減縮，或病症之完全根除。

"病患"一詞係意欲包括生物體，例如原核生物與真核生物，其係能夠遭遇或患有HCV有關聯之病症。病患之實例包括哺乳動物，例如人類、狗、母牛、馬、豬、綿羊、山羊、貓、老鼠、兔子、大白鼠及轉基因非人類動物。在某些具體實施例中，病患為人類，例如患有HCV有關聯之病症，處於患有該疾病之危險下，或潛在地能夠患有該疾病之人類，及對本文中所述之疾病或症狀，例如HCV感染。於另一項具體實施例中，對象為細胞。

"HCV-調制化合物"、"HCV之調制劑"或"HCV抑制劑"之語文，係指會調制，例如抑制，或以其他方式改變HCV活性之化合物。同樣地，"NS3/NS4A蛋白酶抑制劑"或"NS2/NS3蛋白酶抑制劑"係指會調制，例如抑制，或以其他方式改變此等蛋白酶與彼此之交互作用之化合物。HCV-調制化合物之

實例包括式 I 或式 III 以及表 A 與表 B 之化合物 (包括其藥學上可接受之鹽, 以及其對掌異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、非對映異構物或外消旋物)。

此外, 此方法包括對病患投予有效量之本發明 HCV-調制化合物, 例如式 I 或式 III 以及表 A 與表 B 之 HCV-調制化合物 (包括其藥學上可接受之鹽, 以及其對掌異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、非對映異構物或外消旋物)。

"烷基"一詞包括飽和脂族基團, 包括直鏈烷基 (例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等)、分枝鏈烷基 (異丙基、第三-丁基、異丁基等)、環烷基 (脂環族) 基團 (環丙基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基)、經烷基取代之環烷基及經環烷基取代之烷基。再者, " C_x-C_y -烷基"之措辭, 其中 x 為 1-5, 且 y 為 2-10, 係表示特定碳範圍之特定烷基 (直鏈或分枝鏈)。例如, C_1-C_4 -烷基之措辭包括但不限於甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、第三-丁基、異丁基及第二-丁基。再者, C_{3-6} -環烷基一詞包括但不限於環丙基、環戊基及環己基。如下文所討論者, 此等烷基以及環烷基可進一步經取代。" C_0-C_n 烷基"係指單一共價鍵 (C_0), 或具有 1 至 n 個碳原子之烷基; 例如 " C_0-C_4 烷基"係指單一共價鍵或 C_1-C_4 烷基; " C_0-C_8 烷基"係指單一共價鍵或 C_1-C_8 烷基。於一些情況中, 烷基之取代基係經明確指示。例如, " C_1-C_4 羥烷基"係指具有至少一個羥基取代基之 C_1-C_4 烷基。

"次烷基"係指如上文定義之二價烷基。 C_0-C_4 次烷基為單

一 共價鍵，或具有1至4個碳原子之次烷基；而C₀-C₆次烷基為單一共價鍵，或具有1至6個碳原子之次烷基。

"環烷基"為包含一或多個飽和及/或部份飽和環之基團，其中所有環員為碳，譬如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基、十氫-萘基、八氫-茛基，及前述之部份飽和變型，譬如環己烯基。環烷基不包含芳族環或雜環。某些環烷基為C₃-C₈環烷基，其中此基團含有單環，具有3至8個環員。"(C₃-C₈環烷基)C₀-C₄烷基"為經由單一共價鍵或C₁-C₄次烷基連結之C₃-C₈環烷基。

再者，烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等)包括"未經取代之烷基"與"經取代之烷基"兩者，其中後者係指烷基部份基團，其具有取代基置換烴主鏈之一或多個碳上之氫，其允許分子表現其所意欲之功能。

"經取代"一詞係意欲描述具有取代基之部份基團，該取代基係置換分子之一或多個原子例如C、O或N上之氫。此種取代基可包括例如烯基、炔基、鹵素、羥基、烷羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧羰基氧基、芳氧羰基氧基、羧酸酯、烷羰基、芳基羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸鹽、膦酸基、次膦酸基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟

甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基、嗎福啉基、酚、苄基、苯基、六氫吡咩、環戊烷、環己烷、吡啶、5H-四唑、三唑、六氫吡啶或芳族或雜芳族部份基團。

本發明取代基之其他實例，其並非意欲成為限制，係包括部份基團，選自直鏈或分枝狀烷基(較佳為 C_1-C_5)、環烷基(較佳為 C_3-C_8)、烷氧基(較佳為 C_1-C_6)、硫基烷基(較佳為 C_1-C_6)、烯基(較佳為 C_2-C_6)、炔基(較佳為 C_2-C_6)、雜環族、碳環族、芳基(例如苯基)、芳氧基(例如苯氧基)、芳烷基(例如苄基)、芳氧基烷基(例如苯基氧基烷基)、芳基乙醯胺基、烷基芳基、雜芳烷基、烷羰基與芳基羰基，或其他此種醯基、雜芳基羰基或雜芳基， $(CR'R'')_{0-3}NR'R''$ (例如 $-NH_2$)、 $(CR'R'')_{0-3}CN$ (例如 $-CN$)、 $-NO_2$ 、鹵素(例如 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$)、 $(CR'R'')_{0-3}C(鹵素)_3$ (例如 $-CF_3$)、 $(CR'R'')_{0-3}CH(鹵素)_2$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CH_2(鹵素)$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CONR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}(CNH)NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{1-2}NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CHO$ 、 $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$ 、 $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{0-3}R'$ (例如 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$)、 $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$ (例如 $-CH_2OCH_3$ 與 $-OCH_3$)、 $(CR'R'')_{0-3}S(CR'R'')_{0-3}H$ (例如 $-SH$ 與 $-SCH_3$)、 $(CR'R'')_{0-3}OH$ (例如 $-OH$)、 $(CR'R'')_{0-3}COR'$ 、 $(CR'R'')_{0-3}$ (經取代或未經取代之苯基)、 $(CR'R'')_{0-3}(C_3-C_8$ 環烷基)、 $(CR'R'')_{0-3}CO_2R'$ (例如 $-CO_2H$) 或 $(CR'R'')_{0-3}OR'$ 或任何天然生成胺基酸之側鏈；其中 R' 與 R'' 各獨立為氫、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基或芳基。此種取代基可包括例如鹵素、羥基、烷羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧羰基氧基、芳氧羰基氧基、羧酸酯、烷羰基、烷氧羰基、胺基羰基、

烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸鹽、膦酸基、次膦酸基、氰基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、肟、氫硫基、烷硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基或芳族或雜芳族部份基團。在某些具體實施例中，羰基部份基團($C=O$)可進一步以肟部份基團衍化，例如，醛部份基團可被衍化成為其肟($-C=N-OH$)類似物。熟諳此藝者應明瞭的是，於烴鏈上經取代之部份基團，若適當則本身可經取代。環烷基可例如被上述取代基進一步取代。"芳烷基"部份基團為被芳基取代之烷基(例如苯基甲基(意即苄基))。

"烯基"一詞包括在長度及可能取代上類似上述烷基之不飽和脂族基團，但其含有至少一個雙鍵。

例如，"烯基"一詞包括直鏈烯基(例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等)、分枝鏈烯基、環烯基(脂環族)基團(環丙烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基)、烷基或烯基取代之環烯基，及環烷基或環烯基取代之烯基。烯基一詞進一步包括一種烯基，其包含氧、氮、硫或磷原子置換烴主鏈之一或多個碳。在某些具體實施例中，直鏈或分枝鏈烯基具有6個或較少碳原子在其主鏈中(例如對直鏈為 C_2-C_6 ，對分枝鏈為 C_3-C_6)。同樣地，環烯基可具有3-8個碳

原子在其環結構中，而更佳為具有5或6個碳在環結構中。
 C_2-C_6 一詞包括含有2至6個碳原子之烯基。

再者，烯基一詞包括"未經取代之烯基"與"經取代之烯基"兩者，其中後者係指烯基部份基團，具有取代基置換烴主鏈之一或多個碳上之氫。此種取代基可包括例如烷基、炔基、鹵素、羥基、烷羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷羰基、芳基羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基、次膦酸基、氰基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部份基團。

"炔基"一詞包括在長度及可能取代上類似上述烷基之不飽和脂族基團，但其含有至少一個參鍵。

例如，"炔基"一詞包括直鏈炔基(例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等)、分枝鏈炔基與環烷基或經環烯基取代之炔基。炔基一詞進一步包括一種炔基，其包含氧、氮、硫或磷原子置換烴主鏈之一或多個碳。在某些具體實施例中，直鏈或分枝鏈炔基具有6個或較少碳原子在其主鏈中(例如對直鏈為 C_2-C_6 ，對分枝鏈為 C_3-C_6)。 C_2-C_6 一詞包括含有2至6個碳

原子之炔基。

再者，炔基一詞包括"未經取代之炔基"與"經取代之炔基"兩者，其中後者係指炔基部份基團，具有取代基置換煙主鏈之一或多個碳上之氫。此種取代基可包括例如烷基、炔基、鹵素、羥基、烷羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷羰基、芳基羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基、次膦酸基、氰基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部份基團。

應明瞭"胺"或"胺基"術語係廣義地應用於一種分子或一種部份基團或官能基兩者，如一般性地於此項技藝中所瞭解，且可為一級、二級或三級。"胺"或"胺基"術語包括其中氮原子係共價結合到至少一個碳、氫或雜原子之化合物。此等術語包括例如但不限於"烷胺基"、"芳胺基"、"二芳基胺基"、"烷基芳基胺基"、"烷胺基芳基"、"芳胺基烷基"、"烷胺基烷基"、"醯胺"、"醯胺基"及"胺基羰基"。"烷胺基"一詞包括其中氮係結合到至少一個其他烷基之基團與化合物。"二烷胺基"一詞包括其中氮原子係結合到至少兩個其他烷基之基團。"芳胺基"與"二芳基胺基"術語包

括其中氮係個別結合到至少一個或兩個芳基之基團。"烷基芳基胺基"、"烷胺基芳基"或"芳胺基烷基"術語係指結合到至少一個烷基與至少一個芳基之胺基。"烷胺基烷基"一詞係指結合至氮原子之烷基、烯基或炔基，該氮原子亦結合至烷基。

"醯胺"、"醯胺基"或"胺基羰基"術語包括含有結合至羰基或硫代羰基之碳之氮原子之化合物或部份基團。此術語包括"烷胺基羰基"或"烷胺基羰基"，其包括結合至胺基之烷基、烯基、芳基或炔基，該胺基係結合至羰基。其包括芳胺基羰基與芳基羰基胺基，其包括結合至胺基之芳基或雜芳基部份基團，該胺基係結合至羰基或硫代羰基之碳。"烷胺基羰基"、"烯基胺基羰基"、"炔基胺基羰基"、"芳胺基羰基"、"烷羰基胺基"、"烯基羰基胺基"、"炔基羰基胺基"及"芳基羰基胺基"術語係被包含在"醯胺"一詞中。醯胺類亦包括脲基(胺基羰基胺基)與胺基甲酸酯類(氧基羰基胺基)。

"芳基"一詞包括一種基團，包括5-與6-員單環芳族基團，其可包含零至四個雜原子，例如苯基、吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、異噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶、吡嗪、嗒嗪及嘧啶等。再者，"芳基"一詞包括多環狀芳基，例如三環狀、雙環狀，例如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亞甲二氧基苯基、喹啉、異喹啉、蔥基、菲基、喹啉、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、脫氮嘌呤或吡嗪。具有雜原子在環結構

中之芳基亦可被稱為"芳基雜環"、"雜環"、"雜芳基"或"雜芳族化合物"。芳族環可在一或多個環位置上被譬如上文所述之取代基取代，例如烷基、鹵素、羥基、烷氧基、烷羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷羰基、烷胺基羰基、芳烷胺基羰基、烯基胺基羰基、烷羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷基硫代羰基、磷酸酯、膦酸基、次膦酸基、氰基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部份基團。芳基亦可與不為芳族之脂環族或雜環稠合或橋接，以形成多環(例如四氫萘)。

本文所述之某些芳基為 C_6 - C_{10} 芳基 C_0 - C_8 烷基(意即，其中包含至少一個芳族環之6-至10-員碳環族基團係經由單一共價鍵或 C_1 - C_8 次烷基連結之基團)。此種基團包括例如苯基與氫茛基，以及其中前述之任一個係經由 C_1 - C_8 次烷基連結之基團，較佳係經由 C_1 - C_4 次烷基。經由單一共價鍵或 C_1 - C_6 次烷基連結之苯基係被稱為苯基 C_0 - C_6 烷基(例如苄基、1-苯基-乙基、1-苯基-丙基及2-苯基-乙基)。

於本文中使用的雜芳基一詞表示具有至高7個原子於各環中之安定單環狀或雙環狀環，其中至少一個環為芳族，

且含有 1 至 4 個選自包括 O、N 及 S 之雜原子。在此定義範圍內之雜芳基包括但不限於：吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻嗪基、吡唑基、噁唑基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、噻吩基、異噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噁唑基、吡嗪基、噻嗪基、吡咯基、四氫噻吩。與下文雜環之定義一樣，亦明瞭"雜芳基"包括任何含氮雜芳基之 N-氧化物衍生物。在雜芳基取代基為雙環狀，且一個環為非芳族或未含有雜原子之情況中，應明瞭的是，連接係個別經由芳族環或經由含有雜原子之環。

於本文中使用的 "雜環" 或 "雜環基" 一詞係意指 5-至 10-員芳族或非芳族雜環，含有 1 至 4 個選自包括 O、N 及 S 之雜原子，且包括雙環狀基團。"雜環基" 因此包括上文所指出之雜芳基，以及其二氫與四氫類似物。"雜環基" 之其他實例包括但不限於下列：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋嗪基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并硫苯基、苯并噁唑基、卞唑基、卞啉基、喹啉基、呋喃基、咪唑基、二氫吲哚基、吲哚基、吲哚併基、吲唑基、異苯并呋喃基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、異噁唑基、萘吡啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、異噁唑啉、環氧丙烷基、哌喃基、吡啶基、吡唑基、嗒吡基、吡啶并吡啶基、嗒吡基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氫哌喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、一氮四圓基、1,4-二氧陸圓基、六氫一氮七圓

烯基、六氫吡咩基、六氫吡啶基、吡啶-2-酮基、四氫吡咯基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、二氫苯并咪唑基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并硫苯基、二氫苯并噁唑基、二氫呋喃基、二氫咪唑基、二氫吡啶基、二氫異噁唑基、二氫異噻唑基、二氫噁二唑基、二氫噁唑基、二氫吡咩基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫吡咯基、二氫喹啉基、二氫四唑基、二氫噻二唑基、二氫噻唑基、二氫噻吩基、二氫三唑基、二氫一氮四環基、亞甲二氧苯甲醯基、四氫呋喃基與四氫噻吩基及其N-氧化物。雜環基取代基之連接可經由碳原子或經由雜原子發生。

"雜環C₀-C₈烷基"為經由單一共價鍵或C₁-C₈次烷基連結之雜環族基團。(4-至7-員雜環)C₀-C₈烷基為雜環族基團(例如單環狀或雙環狀)，具有4至7個環員，經由單一共價鍵或具有1至8個碳原子之次烷基連結。"(6-員雜芳基)C₀-C₆烷基"係指經由直接鍵結或C₁-C₆烷基連結之雜芳基。

"醯基"一詞包括含有醯基(CH₃CO-)或羰基之化合物與部份基團。"經取代之醯基"一詞包括其中一或多個氫原子係被以下基團置換之醯基，例如烷基、炔基、鹵素、羥基、烷羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷羰基、芳基羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸鹽、膦酸基、次膦酸基、氰基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、

亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部份基團。

"醯基胺基"一詞包括其中醯基部份基團係被結合至胺基之部份基團。例如，此術語包括烷羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基。

"烷氧基"一詞包括以共價方式連結至氧原子之經取代與未經取代之烷基、烯基及炔基。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、異丙基氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基，且可包括環狀基團，譬如環戊氧基。經取代烷氧基之實例包括鹵化烷氧基。烷氧基可被基團取代，該基團譬如烯基、炔基、鹵素、羥基、烷羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷羰基、芳基羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基、次膦酸基、氰基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部份基團。鹵素取代之烷氧基之實例包括但不限於氟基甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯基甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基等。

"羰基"或"羧基"術語包括含有以雙鍵連接至氧原子之碳之化合物與部份基團，及其互變異構形式。含有羰基之部份基團之實例，包括醛類、酮類、羧酸類、醯胺類、酯類、酞類等。"羧基部份基團"或"羰基部份基團"術語係指以下基團，譬如"烷羰基"，其中烷基係共價結合至羰基，"烯基羰基"，其中烯基係共價結合至羰基，"炔基羰基"，其中炔基係共價結合至羰基，"芳基羰基"，其中芳基係以共價方式連接至羰基。再者，此術語亦指其中一或多個雜原子共價結合至羰基部份基團之基團。例如，此術語包括部份基團，例如胺基羰基部份基團(其中氮原子係結合至羰基之碳，例如醯胺)，胺基羰基氧基部份基團，其中氧與氮原子均結合至羰基之碳(例如亦被稱為"胺基甲酸酯")。再者，胺基羰基胺基(例如脲類)亦包括經結合至雜原子(例如氮、氧、硫等，以及碳原子)之羰基之其他組合。再者，雜原子可進一步被一或多個烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、醯基等部份基團取代。

"硫代羰基"或"硫代羧基"術語包括含有以雙鍵連接至硫原子之碳之化合物與部份基團。"硫代羰基部份基團"一詞包括一種部份基團，其係類似羰基部份基團。例如，"硫代羰基"部份基團包括胺基硫代羰基，其中胺基係結合至硫代羰基之碳原子，再者，其他硫代羰基部份基團包括氧基硫代羰基(經結合至碳原子之氧)、胺基硫代羰基胺基等。

"醚"一詞包括含有經結合至兩個不同碳原子或雜原子之

氧之化合物或部份基團。例如，此術語包括"烷氧烷基"，其係指烷基、烯基或炔基，經共價結合至氧原子，其係經共價結合至另一個烷基。

"酯"一詞包括含有經結合至氧原子之碳或雜原子，而其係結合至羰基之碳之化合物與部份基團。"酯"一詞包括烷氧基羰基，譬如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、戊氧羰基等。烷基、烯基或炔基均如上文定義。

"硫醚"一詞包括含有經結合至兩個不同碳或雜原子之硫原子之化合物與部份基團。硫醚之實例包括但不限於烷硫基烷基類、烷硫基烯基類及烷硫基炔基類。"烷硫基烷基類"一詞包括具有烷基、烯基或炔基經結合至硫原子，而其係結合至烷基之化合物。同樣地，"烷硫基烯基類"與"烷硫基炔基類"術語係指其中烷基、烯基或炔基係結合至硫原子，而其係共價結合至炔基之化合物或部份基團。

"羥"或"羥基"術語包括具有-OH或-O⁻之基團。

"鹵素"一詞包括氟、溴、氯、碘等。"全鹵化"一詞一般係指其中所有氫均被鹵原子置換之部份基團。

術語"多環基"或"多環狀基團"包括具有兩個或多個環之部份基團(例如環烷基、環烯基、環炔基、芳基及/或雜環基)，其中兩個或多個碳係共用至兩個鄰接環，例如此等環為"稠合環"。經過非相鄰原子所接合之環係被稱為"橋接"環。多環之各環可被譬如上文所述之取代基取代，例如鹵素、羥基、烷羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷羰基、烷氧羰基、烷胺基羰

基、芳烷胺基羰基、烯基胺基羰基、烷羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、胺基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基、次膦酸基、氰基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、鹽基胺基(包括烷羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲鹽基及脲基)、甲脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳基硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亞磺鹽基、磺酸根基、胺磺鹽基、磺鹽胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基、烷基芳基或芳族或雜芳族部份基團。

"雜原子"一詞包括碳或氫以外之任何元素之原子。較佳雜原子為氮、氧、硫及磷。

此外，"其任何組合"之措辭係意謂任何數目之所列示官能基與分子可被合併，以產生較大分子結構。例如，術語"苯基"、"羰基"(或" $=O$ ")、" $-O-$ "、" $-OH$ "及 C_{1-6} (意即 $-CH_3$ 與 $-CH_2CH_2CH_2-$)可合併而形成3-甲氧基-4-丙氧基苯甲酸取代基。應明瞭的是，當結合官能基與分子以產生較大分子結構時，可按需要移除或加入氫，以滿足各原子之價鍵。

應明瞭的是，所有上述本發明化合物將按需要進一步包含相鄰原子及/或氫間之鍵結，以滿足各原子之價鍵。意即，雙鍵及/或氫原子係被添加，以對各下列原子類型提供下列總鍵結數目：碳：四個鍵結；氮：三個鍵結；氧：兩個鍵結；及硫：兩個鍵結。

"視情況經取代"之基團係為未經取代，或係被氫以外者，在一或多個可取用之位置處，典型上為1, 2, 3, 4或5個位

置，被一或多個適當基團(其可為相同或不同)取代。選用取代亦藉由片語"被0至X個取代基取代"表示，其中X為可能取代基之最高數目。某些視情況經取代之基團係被0至2, 3或4個獨立經選擇之取代基取代(意即，係為未經取代，或被至高達所列舉最高數目之取代基取代)。

應注意的是，一些本發明化合物之結構係包含不對稱碳原子。因此，應明瞭的是，源自於此種不對稱性之異構物(例如所有對掌異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、非對映異構物或外消旋物)均被包含在本發明之範圍內。此種異構物可以實質純式藉由古典分離技術，及藉由立體化學上控制之合成獲得。再者，於本申請案中所討論之結構及其他化合物與部份基團，亦包括其所有互變異構物。本文中所述之化合物可經過技藝所認可之合成策略獲得。

亦應注意的是，一些本發明化合物之取代基係包含異構環狀結構。因此，應明瞭特定取代基之構造異構物係被包含在本發明之範圍內，除非另有指明。例如，"四唑"一詞包括四唑、2H-四唑、3H-四唑、4H-四唑及5H-四唑。

在HCV有關聯病症上之用途

本發明化合物具有有價值之藥理學性質，且可用於治療疾病。在某些具體實施例中，本發明化合物可用於治療HCV有關聯之病症，例如作為藥物以治療HCV感染。

"用途"一詞係個別包括下列本發明具體實施例之任一項或多項：治療HCV有關聯病症之用途；製造用於治療此等

疾病之醫藥組合物之用途，例如於藥劑之製造上；本發明化合物治療此等疾病之使用方法；具有本發明化合物之醫藥製劑，用於治療此等疾病；及本發明化合物用於治療此等疾病；若未另外述及，則按適當與權宜方式。特定言之，欲被治療且因此對於利用本發明化合物為較佳之疾病，係選自 HCV 有關聯之病症，包括相應於 HCV 感染者，以及依賴一或多種 NS3、NS4A、NS4B、NS5A 及 NS5B 蛋白質或 NS3-NS4A、NS4A-NS4B、NS4B-NS5A 或 NS5A-NS5B 複合物活性之疾病。"用途"一詞進一步包括本文組合物之具體實施例，其係充分結合至 HCV 蛋白質以充作示蹤劑或標識物，以致當偶合至螢光或標記，或造成放射性時，可作為研究試劑或作為診斷或成像劑使用。

在某些具體實施例中，本發明化合物係用於治療 HCV 有關聯之疾病，及利用本發明化合物作為任一種或多種 HCV 之抑制劑。可設想出一種用途可為抑制一或多種 HCV 菌種之治療。

檢測

當使用此項技藝中可取用之多種檢測時，可度量 HCV 活性之抑制。此種檢測之實例可參閱 Anal Biochem. 1996 240(1): 60-7；其係以全文併入供參考。關於度量 HCV 活性之檢測亦描述於下文實驗段落中。

醫藥組合物

化合物之"有效量"之語文，係為必須或足以治療或預防 HCV 有關聯病症之量，例如預防本文中所述 HCV 有關聯病

症及/或疾病或症狀之各種形態學與身體病徵。在一項實例中，HCV-調制化合物之有效量為在病患中足以治療HCV感染之量。在另一項實例中，HCV-調制化合物之有效量為在病患中足以治療HCV感染、肝硬化、慢性肝病、肝細胞癌、冷凝球蛋白血、非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤及經壓抑之先天胞內免疫回應之量。有效量可依一些因素而改變，譬如病患之大小與體重、疾病之類型或本發明之特定化合物。例如，本發明化合物之選擇可影響構成"有效量"者。一般熟諳此藝者係能夠研究此處所包含之因素，及關於本發明化合物有效量之決定，而無需過度實驗。

投藥之服用法可影響構成有效量者。本發明化合物可無論是在HCV有關聯狀態展開之前或之後投予病患。再者，數種經區分之劑量，以及交錯劑量，可每日或相繼地投予，或劑量可連續地被灌注，或可為大丸劑注射。再者，本發明化合物之劑量可按由治療或預防狀況之迫切性所指示，而成比例地增加或減少。

本發明化合物可用於治療如本文中所述之狀態、病症或疾病，或供製造用於治療此等疾病之醫藥組合物。本發明化合物在治療此等疾病上之使用方法，或具有本發明化合物之醫藥製劑用於治療此等疾病。

"醫藥組合物"之語文係包括適合投予哺乳動物例如人類之製劑。當本發明化合物以醫藥投予哺乳動物例如人類時，其可以本身給予，或作成醫藥組合物，含有例如0.1至99.5% (更佳為0.5至90%) 活性成份，且併用藥學上可接受載劑。

"藥學上可接受載劑"之措辭係為技藝上所明瞭，且包含藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，其係適用於對哺乳動物投予本發明化合物。載劑包括液體或固體填料、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包膠物質，涉及將主題藥劑從身體之一個器官或部份攜帶或運輸至身體之另一個器官或部份。各載劑必須是"可接受"，其意義是可與此配方之其他成份相容，且不會傷害病患。可充作藥學上可接受載劑之物質之一些實例包括：糖類，譬如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，譬如玉米澱粉與馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，譬如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及纖維素醋酸酯；粉末狀西黃蓍樹膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，譬如可可豆脂與栓劑蠟類；油類，譬如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇類，譬如丙二醇；多元醇類，譬如甘油、花楸醇、甘露醇及聚乙二醇；酯類，譬如油酸乙酯與月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，譬如氫氧化鎂與氫氧化鋁；海藻酸；不含熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；及其他被採用於醫藥配方中之無毒性可相容物質。

潤濕劑，乳化劑，及潤滑劑，譬如月桂基硫酸鈉與硬脂酸鎂，以及著色劑、離型劑、塗覆劑，增甜、矯味及芳香劑，防腐劑與抗氧化劑，亦可存在於組合物中。

藥學上可接受抗氧化劑之實例包括：水溶性抗氧化劑，譬如抗壞血酸、半胱胺酸鹽、酸性硫酸鈉、偏亞硫酸鈉、亞硫酸鈉等；油溶性抗氧化劑，譬如棕櫚酸抗壞血

酸酯、丁基化羥基甲苯醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚等；及金屬螯合劑，譬如檸檬酸、乙二胺四醋酸(EDTA)、花楸醇、酒石酸、磷酸等。

本發明之配方包括適用於口腔、鼻、局部、經皮、面頰、舌下、直腸、陰道及/或非經腸投藥者。此等配方可合宜地以單位劑型呈現，並可藉製藥學技藝中所習知之任何方法製備。可併用載劑物質以產生單一劑型之活性成份量，一般係為產生治療效果之化合物量。一般而言，在一百個百分比之中，此量係涵蓋從約1百分比至約九十九百分比範圍之活性成份，較佳為約5百分比至約70百分比，最佳為約10百分比至約30百分比。

製備此等配方或組合物之方法，包括使本發明化合物與載劑，及視情況選用之一或多種輔助成份產生結合之步驟。一般而言，配方係經由均勻地與密切地使本發明化合物與液體載劑或細分固體載劑或兩者產生結合，然後若必要則使產物成形而製成。

適於口服投藥之本發明配方可呈膠囊、扁囊劑、丸劑、片劑、錠劑(使用矯味基礎，經常為蔗糖與阿拉伯膠或西黃蓍樹膠)、粉末、顆粒之形式，或作成溶液或懸浮液在水性或非水性液體中，或作成油在水中型或水在油中型液體乳化液，或作成酏劑或糖漿，或作成軟錠劑(使用惰性基料，譬如明膠與甘油或蔗糖與阿拉伯膠)及/或作成漱口水等，各含有預定量之本發明化合物作為活性成份。本發明化合

物亦可以大丸劑、舔劑或糊劑投藥。

在供口服投藥之本發明固體劑型(膠囊、片劑、丸劑、糖衣錠、粉末、顆粒等)之中，係將活性成份與一或多種藥學上可接受之載劑混合，譬如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或任何下列物質：填料或增量劑，譬如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烷基四氫吡咯酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，譬如甘油；崩解劑，譬如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；溶解阻滯劑，譬如石蠟；吸收加速劑，譬如四級銨化合物；潤濕劑，例如鯨蠟醇與單硬脂酸甘油酯；吸收劑，譬如高嶺土與膨土；潤滑劑，譬如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物，及著色劑。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。類似型式之固體組合物亦可被採用於軟與硬充填明膠膠囊中作為填料，使用賦形劑譬如乳糖或牛奶糖，以及高分子量聚乙二醇等。

片劑可藉由壓縮或模製製成，視情況使用一或多種輔助成份。壓縮片劑可使用黏合劑(例如明膠或羥丙甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如澱粉羧基乙酸鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性或分散劑製成。模製之片劑可經由將已使用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物，在適當機器中模製而製成。

本發明醫藥組合物之片劑及其他固體劑型，譬如糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒，可視情況經刻劃或被製成具有塗

層與殼層，譬如腸溶性塗層及醫藥調配技藝中習知之其他塗層。其亦可經調配，以提供其中活性成份之減緩或受控釋出，例如以不同比例使用羥丙甲基纖維素，以提供所要之釋出形態，其他聚合體基質、微脂粒及/或微球體。其可經滅菌，例如藉由經過留住細菌之濾器進行過濾，或藉由摻入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑，其可在即將使用之前溶於無菌水或某種其他無菌可注射媒質中。此等組合物亦可視情況含有遮光劑，且可為一種組合物，其只有或優先在胃腸道之某一部份中釋出活性成份，視情況以延遲方式。可使用之包埋組合物實例包括聚合體物質與蠟類。若適當則活性成份亦可呈微包覆形式，使用一或多種上述賦形劑。

供本發明化合物口服投藥之液體劑型，包括藥學上可接受之乳化液、微乳化液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了活性成份以外，液體劑型可含有常用於此項技藝中之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、促溶劑及乳化劑，譬如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苳醇、苯甲酸苳酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油類(特別是棉籽、落花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻及芝麻油類)、甘油、四氫呋喃基醇、聚乙二醇及花楸聚糖之脂肪酸酯類，及其混合物。

除了惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包含佐劑，譬如潤濕劑、乳化與懸浮劑，增甜、矯味、著色、加香及防腐劑。

懸浮液，除了活性化合物以外，可含有懸浮劑，例如乙

氧基化異硬脂基醇類、聚氧化乙烯花楸醇與花楸聚糖酯類、微晶性纖維素、偏氫氧化鋁、膨土、瓊脂及西黃蓍樹膠，以及其混合物。

供直腸或陰道投藥之本發明醫藥組合物配方可以栓劑呈現，其可經由將一或多種本發明化合物，與一或多種適當無刺激性賦形劑或載劑，包括例如可可豆脂、聚乙二醇、栓劑蠟或柳酸鹽，混合而製成，且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，因此將在直腸或陰道腔中熔解，並釋出活性化合物。

適用於陰道投藥之本發明配方亦包括子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫物或噴霧配方，其含有譬如此項技藝中已知為適當之載劑。

供本發明化合物局部或經皮投藥之劑型，包括粉末、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼藥及吸藥。活性化合物可於無菌條件下，與藥學上可接受之載劑，及與可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

軟膏、糊劑、乳膏及凝膠，除了本發明之活性化合物以外，可含有賦形劑，譬如動物與植物脂肪類、油類、蠟類、石蠟、澱粉、西黃蓍樹膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

粉末與噴霧劑，除了本發明之化合物以外，可含有賦形劑，譬如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，譬如氯氟烴類與揮發性未經取代烴類，譬如丁烷與丙

烷。

經皮貼藥具有提供受控傳輸本發明化合物至身體之附加優點。此種劑型可經由使化合物溶解或分散於適當媒質中而製成。吸收增強劑亦可用以增加化合物越過皮膚之通量。此種通量之速率可藉由無論是提供速率控制薄膜或使活性化合物分散於聚合體基質或凝膠中而加以控制。

眼用配方、眼用軟膏、粉末、溶液等亦意欲涵蓋在本發明之範圍內。

適用於非經腸投藥之本發明醫藥組合物包含一或多種本發明之化合物，且併用一或多種藥學上可接受之無菌等滲水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳化液，或無菌粉末，其可在即將使用之前重配成無菌可注射溶液或分散液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑，使得該配方與所意欲接受者之血液等滲之溶質，或懸浮或增稠劑。

可被採用於本發明醫藥組合物中之適當水性與非水性載劑之實例，包括水、乙醇、多元醇(譬如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其適當混合物，植物油，譬如橄欖油，以及可注射有機酯類，譬如油酸乙酯。適當流動性可被保持，例如利用塗覆物質，譬如卵磷脂，在分散液之情況中，藉由維持所需要之粒子大小，及利用界面活性劑。

此等組合物亦可含有佐劑，譬如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。防止微生物之作用可藉由加入各種抗細菌劑與抗真菌劑而確保，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚花楸酸等。亦可能期望於組合物中加入等滲劑，譬如糖類、

氯化鈉等。此外，可注射醫藥形式之長期吸收，可藉由加入延遲吸收劑譬如單硬脂酸鋁與明膠而產生。

在一些情況中，為延長藥物之作用，一般期望減緩藥物自皮下或肌內注射之吸收。這可利用具有不良水溶解度之結晶性或非晶質物質之液體懸浮液而達成。於是，藥物之吸收速率係依其溶解速率而定，其依次可依晶體大小與結晶形式而定。或者，以非經腸方式投予之藥物形式之延遲吸收，係經由使藥物溶解或懸浮於油媒劑中而達成。

可注射積貯形式係經由形成主題化合物在生物可降解聚合體譬如聚內交酯-聚乙交酯中之微膠囊基質而製成。依藥物對聚合體之比例，及所採用特定聚合體之性質而定，藥物釋出之速率可加以控制。其他生物可降解聚合體之實例，包括聚(原酸酯類)與聚(酞類)。積貯可注射配方亦經由使藥物捕獲於可與身體組織相容之微脂粒或微乳化液中而製成。

本發明之製劑可以口服、非經腸、局部或直腸方式給予。當然，其係藉由適合各投藥途徑之形式給予。例如，其係以片劑或膠囊形式，藉由注射、吸入、眼睛洗劑、軟膏、栓劑等，藉由注射、灌注或吸入投藥；以局部方式，藉由洗劑或軟膏；及以直腸方式，藉由栓劑投藥。口服投藥為較佳。

於本文中使用的"非經腸投藥"與"以非經腸方式投予"之措辭，係意謂經腸與局部投藥以外之投藥模式，通常藉由注射，且係包括但不限於靜脈內、肌內、動脈內、椎管

內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜腔內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蜘蛛膜下、椎管內及胸骨內注射與灌注。

於本文中使用的"系統投藥"、"以系統方式投予"、"末梢投藥"及"以末梢方式投予"之措辭，係意謂化合物、藥物或其他物質不直接進入中樞神經系統中之投藥，以致其係進入病患之系統，且因此接受新陳代謝作用及其他類似過程，例如皮下投藥。

此等化合物可藉任何適當投藥途徑，投予人類及其他動物以供治療，包括經口方式、經鼻方式，例如藉由噴霧劑，直腸方式、陰道內方式、非經腸方式、腦池內方式，及以局部方式，例如藉由粉末、軟膏或滴劑，包括面頰方式與舌下方式。

不管所選定之投藥途徑為何，可以適當水合形式使用之本發明化合物及/或本發明之醫藥組合物，係藉熟諳此藝者已知之習用方法，被調配成藥學上可接受之劑量形式。

活性成份在本發明醫藥組合物中之實際劑量程度可經改變，以致能夠獲得活性成份之量，其係有效達成對特定病患、組合物及投藥模式所要之治療回應，而不會對病患具毒性。

經選擇之劑量程度係依多種因素而定，包括所採用之特定本發明化合物或其酯、鹽或醯胺之活性，所採用特定化合物之投藥途徑、投藥時間、排泄速率，治療之延續時間，與所採用之特定化合物合併使用之其他藥物、化合物及/

或物質，被治療病患之年齡、性別、體重、症狀、一般健康狀態及先前醫療病歷，以及在醫學技藝上所習知之類似因素。

在此項技藝中具有一般技術之醫師或獸醫可容易地決定及開立所需要之有效量醫藥組合物。例如，醫師或獸醫可將被採用於醫藥組合物中之本發明化合物之劑量，在低於為達成所要治療效果所需要之含量下開始，及逐漸增加劑量，直到達成所要之作用為止。

一般而言，本發明化合物之適當日服劑量係為有效產生治療效果之最低劑量之化合物量。此種有效劑量通常係依上述因素而定。一般而言，本發明化合物對病患之靜脈內與皮下劑量，當用於所需要之止痛作用時，將涵蓋範圍為每千克體重每天約 0.0001 至約 100 毫克，更佳為每公斤每天約 0.01 至約 50 毫克，而又更佳為每公斤每天約 1.0 至約 100 毫克。有效量為治療 HCV 有關聯病症之量。

若需要，則活性化合物之有效日服劑量可以二、三、四、五、六份或更多亞劑量投予，在一天中之適當間隔下，視情況以單位劑型個別投予。

雖然本發明化合物可能單獨投予，但較佳係以醫藥組合物投予該化合物。

合成程序

本發明之化合物係使用熟諳此藝者已知之程序製自一般可取得之化合物，包括任一個或多個下述條件，而未受限：

在本文之範圍內，只有一種可容易移除之基團，其並非

本發明化合物之特定所要最終產物之成份，其係被稱為"保護基"，除非內文另有指示。官能基藉由此種保護基之保護，保護基本身，及其分裂反應，係被描述於例如標準參考著作中，譬如合成科學：Houben-Weyl 分子轉變方法. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 第 41627 頁 (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (電子版本，第 48 卷))；J.F.W. McOmie, "有機化學上之保護基", Plenum 出版社，倫敦與紐約，1973，在 T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts, "有機合成上之保護基", 第三版，Wiley, New York 1999 中，在"肽"，第 3 卷(編輯者：E. Gross 與 J. Meienhofer)，大學出版社，倫敦與紐約，1981 中，在 "Methoden der organischen Chemie" (有機化學方法)，Houben Weyl, 第 4 版，第 15/I 卷，Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 中，在 H.-D. Jakubke 與 H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Protein" (胺基酸、肽、蛋白質)，Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach 與 Basel 1982 中，及在 Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: 單糖與衍生物" (碳水化合物：單糖與衍生物之化學)，Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 中。保護基之特徵為其可容易地被移除(意即不會發生不期望副反應)，例如藉由溶劑分解、還原作用、光解作用，或者，在生理學條件下(例如藉由酵素分裂)。

具有至少一個可形成鹽之基團之本發明化合物之鹽，可以本質上已知之方式製成。例如，具有酸基之本發明化合物之鹽可例如以下述方式形成，將化合物以金屬化合物，譬如適當有機羧酸類之鹼金屬鹽，例如 2-乙基己酸之鈉鹽，以有機鹼金屬或鹼土金屬化合物，譬如其相應之氫氧化

物、碳酸鹽或氫碳酸鹽，譬如氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽之鈉或鉀，以相應之鈣化合物或以氫或適當有機胺處理，較佳係使用化學計量或只有少許過量之可形成鹽之作用劑。本發明化合物之酸加成鹽係以習用方式獲得，例如經由將化合物以酸或適當陰離子交換試劑處理。本發明化合物之內鹽，其含有可形成酸與鹼鹽之基團，例如自由態羧基與自由態胺基，可例如經由鹽譬如酸加成鹽之中和至等電點，例如使用弱鹼，或經由以離子交換劑處理而形成。

鹽可以習用方式被轉化成自由態化合物；金屬與銨鹽可例如經由以適當酸類處理，及酸加成鹽例如經由以適當鹼性劑處理而被轉化。

本發明係包括所有藥學上可接受之以同位素方式標識之本發明化合物，意即式(I)化合物，其中一或多個原子係被具有相同原子序，但原子質量或質量數不同於經常在天然中所發現之原子質量或質量數之原子置換。

適合加入本發明化合物中之同位素之實例，包括以下之同位素，氫，譬如 ^2H 與 ^3H ，碳，譬如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ，氯，譬如 ^{36}Cl ，氟，譬如 ^{18}F ，碘，譬如 ^{123}I 與 ^{125}I ，氮，譬如 ^{13}N 與 ^{15}N ，氧，譬如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ，磷，譬如 ^{32}P ，及硫，譬如 ^{35}S 。

某些以同位素方式標識之式(I)化合物，例如併入放射性同位素者，可用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚，意即 ^3H ，與碳-14，意即 ^{14}C ，鑒於其易於併入與立即偵測裝置，故特別可用於此項目的。

以較重質同位素取代，譬如氘，意即 ^2H ，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益，例如增加之活體內半生期或降低之劑量需要量，且因此在一些情況中可能較佳。

以陽電子發射同位素取代，譬如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N ，可用於陽電子發射表面形態(PET)研究，以檢驗受質受體佔領。

以同位素方式標識之式(I)化合物，可一般性地藉熟諳此藝者已知之習用技術，或藉類似隨文所附實例與製備中所述之方法，使用適當之以同位素方式標識之試劑替代先前所採用之未經標識試劑而製成。

根據本發明之藥學上可接受溶劑合物係包括其中結晶化作用之溶劑可以同位素方式經取代者，例如 D_2O 、 d_6 -丙酮或 d_6 -DMSO。

可根據本發明獲得之異構物之混合物，可以本質上已知之方式被分離成個別異構物；非對映異構物可例如以下述方式分離，於多相溶劑混合物之間分配，再結晶作用及/或層析分離，例如於矽膠上，或藉由例如於逆相管柱上之中壓液相層析法，而外消旋物可以下述方式分離，例如經由以光學上純可形成鹽之試劑形成鹽，且分離可如此獲得之非對映異構物之混合物，例如利用分級結晶，或藉由於光學活性管柱物質上之層析。

中間物與最後產物可根據標準方法處理及/或純化，例如使用層析方法、分佈方法、(再-)結晶化作用等。

一般處理條件

下文係一般性地適用於整個本揭示內容中指出之所有方法。

為合成本發明化合物之處理步驟，可在本質上已知之反應條件下進行，包括特別提及者，於溶劑或稀釋劑不存在下，或習用上，於其存在下，包括例如對所使用之試劑為惰性且會使彼等溶解之溶劑或稀釋劑，於觸媒、縮合或中和劑不存在或存在下，例如離子交換劑，譬如陽離子交換劑，例如呈 H^+ 形式，依反應及/或反應物之性質而定，於降低、正常或經提高之溫度下，例如在溫度範圍為約 $-100^{\circ}C$ 至約 $190^{\circ}C$ 內，包括例如大約 $-80^{\circ}C$ 至大約 $150^{\circ}C$ ，例如在 -80 至 $-60^{\circ}C$ 下，於室溫下，於 -20 至 $40^{\circ}C$ 下，或在回流溫度下，在大氣壓下，或於密閉容器中，在適當情況下，於壓力下，及/或於惰性大氣中，例如在氫或氮大氣下。

在反應之所有階段下，所形成異構物之混合物可被分離成個別異構物，例如非對映異構物或對掌異構物，或成為異構物之任何所要混合物，例如外消旋物或非對映異構物之混合物，例如類似合成科學：Houben-Weyl 分子轉變方法. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005 中所述之方法。

從適用於任何特定反應之溶劑中可選擇之溶劑，包括特別提及者，或例如水，酯類，譬如低碳烷酸低碳烷酯類，例如醋酸乙酯，醚類，譬如脂族醚類，例如乙醚，或環狀醚類，例如四氫呋喃或二氧陸圓，液體芳族烴類，譬如苯或甲苯，醇類，譬如甲醇、乙醇或1-或2-丙醇，腈類，譬如

乙腈，鹵化烴類，譬如二氯甲烷或氯仿，酸醯胺類，譬如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺，鹼類，譬如雜環族氮鹼，例如吡啶或N-甲基四氫吡咯-2-酮，羧酸酐類，譬如低碳烷酸酐類，例如醋酸酐，環狀、線性或分枝狀烴類，譬如環己烷、己烷或異戊烷，或此等溶劑之混合物，例如水溶液，除非在此等方法之說明中另有指出。此種溶劑混合物亦可用於處理，例如藉層析或分配。

化合物，包括其鹽，亦可以水合物形式獲得，或其結晶可例如包含用於結晶化作用之溶劑。不同結晶形式可以存在。

本發明亦關於該方法之以下形式，其中可於此方法之任何階段下以中間物獲得之化合物係作為起始物質使用，且進行其餘處理步驟，或其中起始物質係於反應條件下形成，或係以衍生物之形式使用，例如以經保護形式或以鹽形式，或可藉由根據本發明方法獲得之化合物係在此處理條件下製成，且當場進一步處理。

前體藥物

本發明亦關於本發明化合物之前體藥物，其係於活體內被轉化成如本文中所述之本發明化合物。因此，應明瞭對本發明化合物之任何指稱亦指本發明化合物之相應前體藥物，按適當與權宜方式。

組合

本發明化合物亦可與其他藥劑合併使用，例如另一種HCV-調制化合物，其係為或不為式I化合物，以在病患中治

療 HCV 有關聯之病症。

所謂"組合"一詞係意指無論是在一種劑量單位形式中之固定組合，或供合併投藥之配件套組，其中本發明化合物與組合配對物可獨立地同時或個別投予，在尤其是允許其組合配對物顯示協力(例如增效)作用之時間間隔內，或其任何組合。

例如，WO 2005/042020，以其全文併於本文供參考，係描述不同 HCV 抑制劑與細胞色素 P450 ("CYP") 抑制劑之組合。任何會改進有關聯 NS3/4A 蛋白酶之藥物動力學之 CYP 抑制劑，均可與本發明化合物合併使用。此等 CYP 抑制劑包括但不限於利托那伯(ritonavir)(WO 94/14436，以其全文併於本文供參考)、酮康唑(ketoconazole)、槎利恩多霉素(troleandomycin)、4-甲基吡唑、環孢素、克羅美噻唑(clomethiazole)、甲腈咪胍、依康唑(itraconazole)、氟康唑(fluconazole)、米康唑(miconazole)、氟伯斯胺(flvoxamine)、氟西汀(fluxetine)、那發坐酮(nefazodone)、色他林(sertraline)、因地那伯(indinavir)、尼爾非那伯(nelfinavir)、安普瑞那伯(amprenavir)、弗山普那伯(fosamprenavir)、沙昆那伯(saquinavir)、洛平那伯(lopinavir)、迪拉伯汀(delavirdine)、紅霉素、VX-944 及 VX-497。較佳 CYP 抑制劑包括利托那伯(ritonavir)、酮康唑(ketoconazole)、槎利恩多霉素(troleandomycin)、4-甲基吡唑、環孢素及克羅美噻唑(clomethiazole)。

用於度量化合物抑制 CYP 活性之能力之方法係為已知(參閱，例如 US 6,037,157，與 Yun 等人，藥物代謝作用與處置，

第 21 卷，第 403-407 頁 (1993)；併於本文供參考)。例如，可將欲被評估之化合物於 NADPH-產生系統存在下，以 0.1、0.5 及 1.0 毫克蛋白質/毫升，或其他適當濃度之人類肝微粒體 (例如市購可得，經匯集之特徵性肝微粒體)，培養 0、5、10、20 及 30 分鐘，或其他適當時間。對照組培養可於肝微粒體不存在下進行，歷經 0 與 30 分鐘 (三份複製)。試樣可對於化合物之存在進行分析。使用會產生化合物新陳代謝作用之線性速率之培養條件，作為指引，供進一步研究。此項技藝中已知之實驗可用以測定化合物新陳代謝作用之動力學 (K_m 與 V_{max})。化合物之消失速率可被測得，且數據係根據 Michaelis-Menten 動力學，利用 Lineweaver-Burk、Eadie-Hofstee 或非線性回歸分析法進行分析。

接著，可進行新陳代謝實驗之抑制。例如，可將化合物 (一種濃度， $<K_m$) 以匯集之人類肝微粒體，於 CYP 抑制劑 (譬如利托那伯 (ritonavir)) 不存在或存在下，在上文所測定之條件下培養。正如所明瞭，對照組培養應含有與使用 CYP 抑制劑之培養相同濃度之有機溶劑。化合物在試樣中之濃度可被定量，且母體化合物之消失速率可被測得，其中速率係按對照組活性之百分比表示。

關於評估本發明化合物與 CYP 抑制劑在病患中共同投藥之影響之方法亦為已知 (參閱，例如 US2004/0028755；併於本文供參考)。任何此種方法可伴隨著本發明使用，以測定組合之藥物動力學衝擊。可接著選擇將得利於根據本發明治療之病患。

因此，本發明之一項具體實施例係提供一種投予 CYP3A4 之抑制劑與本發明化合物之方法。本發明之另一項具體實施例係提供一種投予同功酶 3A4 ("CYP3A4")、同功酶 2C19 ("CYP2C19")、同功酶 2D6 ("CYP2D6")、同功酶 1A2 ("CYP1A2")、同功酶 2C9 ("CYP2C9") 或同功酶 2E1 ("CYP2E1") 之抑制劑之方法。在其中蛋白酶抑制劑為 VX-950 (或其立體異構物) 之具體實施例中，CYP 抑制劑較佳係抑制 CYP3A4。

正如所明瞭，CYP3A4 活性係廣泛地被發現於人類中。因此，預期涉及抑制同功酶 3A4 之本發明具體實施例，可適用於寬廣範圍之病患。

因此，本發明係提供其中 CYP 抑制劑與本發明化合物以相同劑型或以個別劑型一起投藥之方法。

本發明化合物(例如式 I 化合物或其亞式)可以單獨成份，或與其他抗病毒劑，尤其是具抵抗 HCV 活性之藥劑，以組合或交替投予。在組合療法中，有效劑量之兩種或多種藥劑係一起投藥，然而在交替或連續步驟療法中，有效劑量之各藥劑係連續性地或相繼地投予。一般而言，組合療法典型上係優於交替療法，因其會對病毒引致多重同時壓力。所給予之劑量係依藥物之吸收、失活及排泄速率，以及其他因素而定。應注意的是，劑量值亦將隨著欲被減輕症狀之嚴重性而改變。更應明瞭的是，對任何特定病患，特定劑量服用法與時間表應根據個別需求及執行或管理組合物投藥人員之專業判斷，隨著時間調整。藥物抵抗病毒感染之功效可被延長、增強或恢復，其方式是將化合物與

第二種及或許第三種會引致不同基因突變之抗病毒化合物合併或交替投藥，勝過藉由主要成份藥物在抗藥性病毒中所造成者。或者，藥物之藥物動力學、生物分佈或其他參數，可藉由此種組合或交替療法而改變。

實施本發明方法所需要之每日劑量將會改變，依例如所採用之本發明化合物、宿主、投藥模式、欲被治療症狀之嚴重性而定。較佳日服劑量範圍為每天約1至50毫克/公斤，以單一劑量或呈分離劑量。對病患之適當每日劑量係在例如1至20毫克/公斤口服或靜脈內之譜。供口服投藥之適當單位劑型包含約0.25至10毫克/公斤之活性成份，例如式I化合物或任何其亞式，伴隨著供其使用之一或多種藥學上可接受之稀釋劑或載劑。共藥劑在劑型中之量可大為改變，例如0.00001至1000毫克/公斤之活性成份。

關於所使用共藥劑之每日劑量將會改變，依例如所採用之化合物、宿主、投藥模式及欲被治療症狀之嚴重性而定。例如，拉米五定(lamivudine)可在日服劑量為100毫克下投予。經PEG化之干擾素可以非經腸方式投予每週一至三次，較佳為一週一次，在總計每週劑量範圍為2至10百萬IU下，更佳為5至10百萬IU，最佳為8至10百萬IU。由於可使用各種不同類型之共藥劑，故此等量可大為改變，例如每天0.0001至5,000毫克/公斤。

關於治療C型肝炎之當前護理標準係為經PEG化之干擾素 α 與三唑核苷之組合，其中建議劑量為1.5微克/公斤/週之PEG干擾素 α -2b或180微克/週之PEG干擾素 α -2a，加上對

於基因型 I 病患為每日 1,000 至 1,200 毫克之三唑核苷，歷經 48 週，或對於基因型 2/3 病患為每日 800 毫克之三唑核苷，歷經 24 週。

本發明化合物(例如式 I 化合物或其亞式)與本發明之共藥劑，可藉任何習用途徑投予，特別是以經腸方式，例如口服，例如呈供飲用之溶液、片劑或膠囊形式，或以非經腸方式，例如呈可注射溶液或懸浮液形式。某些較佳醫藥組合物可為例如以微乳化液為基礎者，如在 UK 2,222,770 A 中所述者。

本發明化合物(例如式 I 化合物或其亞式)係與其他藥物(共藥劑)一起投藥，例如具有抗病毒活性之藥物，尤其是抗黃病毒科活性，最特別是抗-HCV 活性，例如干擾素，例如干擾素- α -2a 或干擾素- α -2b，例如 Intron[®] A、Roferon[®]、Avonex[®]、Rebif[®]或 Betaferon[®]，或經共軛至水溶性聚合體或至人類白蛋白之干擾素，例如阿布非隆(albuferon)，抗病毒劑，例如三唑核苷、拉米五定(lamivudine)，揭示於美國專利 6,812,219 與 WO 2004/002422 A2 (其揭示內容均以其全文併於本文供參考)中之化合物，HCV 或其他黃病毒科病毒所編碼之因子例如 NS3/4A 蛋白酶、解螺旋酶或 RNA 聚合酶之抑制劑，或此種抑制劑之前體藥物，抗-纖維變性劑，例如 N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如愛馬汀尼伯(imatinib)免疫調制劑，例如霉菌酚酸、其鹽或前體藥物，例如霉菌酚鈉或分枝酚酸莫非替(mycophenolate mofetil)，或 S1P 受體催動劑，例如 FTY720 或其視情況經磷醯基化之類似物，例如按 EP627406A1,

EP778263A1, EP1002792A1, WO02/18395, WO02/76995, WO02/06268, JP2002316985, WO03/29184, WO03/29205, WO03/62252 及 WO03/62248 中所揭示者，其揭示內容均以其全文併於本文供參考。

干擾素對水溶性聚合體之共軛物，係意謂包括尤其是對聚氧化烯均聚物，譬如聚乙二醇(PEG)或聚丙二醇，聚氧化烯化多元醇，其共聚物及其嵌段共聚物之共軛物。作為聚氧化烯系聚合體之替代物，可使用有效地非抗原性物質，譬如右旋醣酐、聚乙烯基四氫吡咯酮、聚丙烯醯胺、聚乙烯醇、碳水化合物為基料之聚合體等。此種干擾素-聚合體共軛物係被描述於美國專利4,766,106, 4,917,888, 歐洲專利申請案號0 236 987, 歐洲專利申請案號0 510 356及國際申請案號WO 95/13090中，其揭示內容均以其全文併於本文供參考。由於此聚合變體足夠降低抗原回應，故外來干擾素並非必須是完全自體的。用以製備聚合體共軛物之干擾素可製自哺乳動物萃取物，譬如人類、反芻類動物或牛干擾素，或以重組方式製成。較佳為干擾素對聚乙二醇之共軛物，亦稱為經PEG化之干擾素。

尤佳之干擾素共軛物為經PEG化之 α -干擾素，例如經PEG化之干擾素- α -2a、經PEG化之干擾素- α -2b；經PEG化之同感干擾素或經PEG化之純化干擾素- α 產物。經PEG化之干擾素- α -2a係被描述於例如歐洲專利593,868（以其全文併於本文供參考）中，且可例如以商標名PEGASYS®(Hoffmann-La Roche)市購而得。經PEG化之干擾素- α -2b係被描述於例如歐洲專利975,369（以其全文併於本文供參考）中，且可例如以

商標名 PEG-INTRON A[®] (Schering Plough) 市購而得。經 PEG 化之同感干擾素係被描述於 WO96/11953 (以其全文併於本文供參考) 中。較佳經 PEG 化之 α -干擾素為經 PEG 化之干擾素- α -2a 與經 PEG 化之干擾素- α -2b。亦較佳為經 PEG 化之同感干擾素。

其他較佳共藥劑為干擾素之融合蛋白質，例如干擾素- α -2a、干擾素- α -2b 之融合蛋白質；同感干擾素或純化干擾素- α 產物，其每一個係與另一種蛋白質融合。某些較佳融合蛋白質包含干擾素(例如干擾素- α -2b)與白蛋白，如在美國專利 6,973,322，與國際公報 WO02/60071, WO05/003296 及 WO05/077042 (人類基因組科學) 中所述者。經共軛至人類白蛋白之較佳干擾素為阿布非隆 (Albuferon)(人類基因組科學)。

強烈地結合至環菲林 (cyclophilin) 但並非免疫壓抑性之環孢素，包括美國專利 5,767,069 與 5,981,479 中所敘述之環孢素，且均併於本文供參考。Meile⁴-環孢素為較佳非免疫壓抑性環孢素。某些其他環孢素衍生物係被描述於 WO2006039668 (Scynexis) 與 WO2006038088 (Debiopharm SA) 中，且均併於本文供參考。當環孢素在混合淋巴細胞反應 (MLR) 中具有不超過 5%，較佳為不超過 2% 之環孢素 A 之活性時，其係被視為非免疫壓抑性。混合淋巴細胞反應係由 T. Meo 在 "免疫學方法", L. Lefkovits 與 B. Peris, 編著，大學出版社，N. Y. 第 227 - 239 頁 (1979) 中描述。將得自 Balb/c 老鼠 (雌性，8 - 10 週) 之脾臟細胞 (0.5×10^6)，與得自 CBA 老鼠 (雌性，8 - 10 週) 之 0.5×10^6 個

經照射(2000 瑞得)或經絲裂霉素C處理之脾臟細胞共培養5天。經照射之同種異基因細胞會在Balb c脾臟細胞中引致增生回應，其可藉由併入DNA中之經標識先質度量。由於刺激細胞係經照射(或經絲裂霉素C處理)，故其不會對具有增生之Balb/c細胞有回應，但確實會保有其抗原性。在MLR中對於待測化合物所發現之 IC_{50} ，係與在對應實驗中關於環孢素A所發現者作比較。此外，非免疫壓抑性環孢素係缺乏抑制CN與下游NF-AT途徑之能力。[Melle]⁴-環孢素為根據本發明供使用之較佳非免疫壓抑性環菲林(cyclophilin)-結合環孢素。

三唑核苷(1- β -D-呋喃核糖基-1,2,4-三唑-3-羧醯胺)為一種合成、非干擾素引致之廣效抗病毒核苷類似物，以商標名病毒唑(Virazole)銷售(Merk索引，第11版，編輯者：Budavar, S, Merck公司，Rahway, NJ，第1304頁，1989)。美國專利案號3,798,209與RE29,835(以其全文併於本文供參考)係揭示且請求三唑核苷。三唑核苷係於結構上類似鳥嘌呤核糖核苷，且具有活體外活性以抵抗數種DNA與RNA病毒，包括黃病毒科(Gary L. Davis, 胃腸病學118：S104-S114, 2000)。

三唑核苷係在40%病患中降低血清轉胺酶含量至正常，但其不會降低HCV-RNA之血清含量(Gary L. Davis, 胃腸病學118：S104-S114, 2000)。因此，單獨三唑核苷並未有效降低病毒RNA含量。此外，三唑核苷具有顯著毒性，且已知會引致貧血。三唑核苷並未被許可用於單一療法，以抵抗HCV；其係被許可併用干擾素 α -2a或干擾素 α -2b以治療HCV。

進一步較佳組合為本發明化合物(例如式I化合物或任何其亞式)與非免疫壓抑性環菲林(cyclophilin)-結合環孢素，與霉菌酚酸、其鹽或前體藥物，及/或與S1P受體催動劑例如FTY720之組合。

可被使用於組合或交替治療之化合物之其他實例包括：

(1)干擾素，包括干擾素 α 2a或2b，與經PEG化(PEG)之干擾素 α 2a或2b，例如：

(a) Intron-A[®]，干擾素 α -2b (Schering 公司，Kenilworth, NJ)；

(b) PEG-Intron[®]，PEG 干擾素 α -2b (Schering 公司，Kenilworth, NJ)；

(c) Roferon[®]，重組干擾素 α -2a (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ)；

(d) Pegasys[®]，PEG 干擾素 α -2a (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ)；

(e) Berefor[®]，可取得之干擾素 α 2 (Boehringer Ingelheim 醫藥公司，Ridgefield, CT)；

(f) Sumiferon[®]，天然 α 干擾素之經純化摻合物 (Sumitomo, Japan)

(g) Wellferon[®]，類淋巴胚細胞干擾素 α n1 (GlaxoSmithKline)；

(h) Infergen[®]，同感 α -干擾素 (InterMune 醫藥公司，Brisbane, CA)；

(i) Alferon[®]，天然 α 干擾素之混合物(干擾素科學與Purdue Frederick 公司，CT)；

(j) Viraferon[®]；

(k) 同感 α -干擾素，得自 Amgen 公司，Newbury Park, CA

干擾素之其他形式包括：干擾素 β 、 γ 、 τ 及 ω ，譬如藉由 Serono 之 Rebif (干擾素 β 1a)，藉由 Viragen 之 Omniferon (天然干擾素)，藉由 Ares-Serono 之 REBIF (干擾素 β -1a)，藉由 BioMedicines 之 ω 干擾素；藉由 Amarillo Biosciences 之口服干擾素 α ；經共軛至水溶性聚合體或至人類白蛋白之干擾素，例如阿布非隆 (Albuzeron)(人類基因組科學)、抗病毒劑、同感干擾素、羊或牛干擾素- τ 。

干擾素對水溶性聚合體之共軛物，係意謂包括尤其是對聚氧化烯均聚物，譬如聚乙二醇 (PEG) 或聚丙二醇，聚氧化烯化多元醇，其共聚物及其嵌段共聚物之共軛物。作為聚氧化烯系聚合體之替代物，可使用有效地非抗原性物質，譬如右旋醣酐、聚乙烷基四氫吡咯酮、聚丙烯醯胺、聚乙烯醇、碳水化合物為基料之聚合體等。由於此聚合變體足夠降低抗原回應，故外來干擾素並非必須是完全自體的。用以製備聚合體共軛物之干擾素可製自哺乳動物萃取物，譬如人類、反芻類動物或牛干擾素，或以重組方式製成。較佳為干擾素對聚乙二醇之共軛物，亦稱為經 PEG 化之干擾素。

(2) 三唑核苷，譬如三唑核苷 (1- β -D-呋喃核糖基-1H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺)，得自 Valeant 醫藥公司，Costa Mesa, CA；Rebetol[®]，得自 Schering 公司，Kenilworth, NJ，與 Copegus[®]，得自 Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ；及藉由 Valeant 發展中之新穎三唑核苷類似物，譬如列弗維林 (Levovirin) 與維拉嘮啶 (Viramidine)，

(3) 噻唑啉衍生物，其在逆相 HPLC 檢測中，顯示與 NS3/4A

融合蛋白質及 NS5A/5B 受質有關聯之抑制 (Sudo K. 等人, *抗病毒研究*, 1996, 32, 9-18), 尤其是化合物 RD-1-6250, 具有被長烷基鏈取代之經稠合桂皮醯基部份基團, RD4 6205 及 RD4 6193;

(4) 噻唑啉類與苯甲醯苯胺類, 經確認於 Kakiuchi N. 等人 *J. FEBS Letters* 421, 217-220; Takeshita N. 等人, *Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246 中;

(5) 在 SDS-PAGE 與放射自顯術檢測中具有抵抗蛋白酶活性之菲醌, 單離自鏈霉菌屬之發酵培養物肉湯, Sch 68631 (Chu M. 等人, *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7229-7232), 與 Sch 351633, 單離自真菌灰黃青霉, 其係在閃爍親近檢測中展現活性 (Chu M. 等人, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952);

(6) 蛋白酶抑制劑。

實例包括受質為基礎之 NS3 蛋白酶抑制劑 (Attwood 等人, *抗病毒肽衍生物*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood 等人, *抗病毒化學與化學療法* 1999, 10, 259-273; Attwood 等人, *胺基酸衍生物作為抗病毒劑之製備與用途*, 德國專利公報 DE 19914474; Tung 等人絲胺酸蛋白酶, 特別是 C 型肝炎病毒 NS3 蛋白酶之抑制劑; PCT WO 98/17679), 包括 α 酮醯胺類與胍基脲類, 及會在親電子劑中末端化之抑制劑, 譬如二羥基硼烷或膦酸鹽 (Llinas-Brunet 等人, *C 型肝炎抑制劑肽類似物*, PCT WO 99/07734) 係正被研究中。

非受質為基礎之 NS3 蛋白酶抑制劑, 譬如 2,4,6-三羥基-3-

硝基-苯甲醯胺衍生物 (Sudo K. 等人, *生物化學與生物物理研究通信*, 1997, 238 643-647; Sudo K. 等人抗病毒化學與化學療法, 1998, 9, 186), 包括 RD3-4082 與 RD3-4078, 於醯胺上被 14 個碳鏈取代之前者, 與具有對-苯氧基苯基之後者, 亦正被研究中。

Sch 68631, 一種菲醌, 係為 HCV 蛋白酶抑制劑 (Chu M 等人, *Tetrahedron Letters* 37: 7229-7232, 1996)。在另一項實例中, 藉由相同作者, 自真菌灰黃青霉單離之 Sch 351633, 係經確認為蛋白酶抑制劑 (Chu M. 等人, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9: 1949-1952)。針對 HCV NS3 蛋白酶之毫微莫耳濃度功效已藉由以巨分子也葛林 c (eglin c) 為基礎之選擇性抑制劑之設計達成。經單離自水蛭之也葛林 c (Eglin c) 為數種絲胺酸蛋白酶之有效抑制劑, 譬如灰色鏈霉菌蛋白酶 A 與 B、a-胰凝乳蛋白酶原、糜蛋白酶及枯草桿菌蛋白酶。Qasim M.A. 等人, *Biochemistry* 36: 1598-1607, 1997。

揭示用於治療 HCV 之蛋白酶抑制劑之美國專利, 包括例如頒予 Spruce 等人之美國專利 6,004,933 (以其全文併於本文供參考), 其係揭示一種半胱胺酸蛋白酶抑制劑以抑制 HCV 內肽酶 2; 頒予 Zhang 等人之美國專利 5,990,276 (以其全文併於本文供參考), 其係揭示 C 型肝炎病毒 NS3 蛋白酶之合成抑制劑; 頒予 Reyes 等人之美國專利 5,538,865 (以其全文併於本文供參考)。作為 HCV 之 NS3 絲胺酸蛋白酶抑制劑之肽係揭示於頒予 Corvas 國際公司之 WO 02/008251, 及頒予 Schering 公司之 WO 02/08187 與 WO 02/008256 (以其全文併於本文供參

考)中。HCV 抑制劑三肽類係揭示於頒予 Boehringer Ingelheim 之美國專利案號 6,534,523, 6,410,531 及 6,420,380, 及頒予 Bristol Myers Squibb 之 WO 02/060926 (以其全文併於本文供參考)中。作為 HCV 之 NS3 絲胺酸蛋白酶抑制劑之二芳基肽類係揭示於頒予 Schering 公司之 WO 02/48172 (併於本文供參考)中。作為 HCV 之 NS3 絲胺酸蛋白酶抑制劑之四氫咪唑酮類係揭示於頒予 Schering 公司之 WO 02/18198, 與頒予 Bristol Myers Squibb 之 WO 02/48157 (以其全文併於本文供參考)中。頒予 Vertex 醫藥之 WO 98/17679, 與頒予 Bristol Myers Squibb 之 WO 02/48116 亦揭示 HCV 蛋白酶抑制劑(以其全文併於本文供參考)。

HCV NS3-4A 絲胺酸蛋白酶抑制劑包括藉由 Boehringer Ingelheim 之 BILN 2061, 藉由 Vertex 之 VX-950, 藉由 Schering-Plough 之 SCH 6/7, 及目前在臨証前發展中之其他化合物;

受質為基礎之 NS3 蛋白酶抑制劑, 包括 α 酮醯胺類與胍基脲類, 及會在親電子劑中末端化之抑制劑, 譬如二羥基硼烷或磷酸鹽; 非受質為基礎之 NS3 蛋白酶抑制劑, 譬如 2,4,6-三羥基-3-硝基-苯甲醯胺衍生物, 包括 RD3-4082 與 RD3-4078, 前者係於醯胺上被 14 個碳鏈取代, 而後者具有對-苯氧基苯基; 及 Sch 68631, 一種菲醌, HCV 蛋白酶抑制劑。

Sch 351633, 自真菌灰黃青霉單離, 係經確認為蛋白酶抑制劑。經單離自水蛭之也葛林 c (Eglin c) 為數種絲胺酸蛋白酶之有效抑制劑, 譬如灰色鏈霉菌蛋白酶 A 與 B、 α -胰凝乳蛋白酶原、糜蛋白酶及枯草桿菌蛋白酶。

美國專利 6004933 (以其全文併於本文供參考)係揭示一種

用於抑制 HCV 內肽酶 2 之半胱胺酸蛋白酶抑制劑；HCV NS3 蛋白酶之合成抑制劑(pat)，HCV 抑制劑三肽(pat)，二芳基肽類，譬如 HCV 之 NS3 絲胺酸蛋白酶抑制劑(pat)，四氫咪唑二酮類，作為 HCV 之 NS3 絲胺酸蛋白酶抑制劑(pat)。

噻唑啉類與苯甲醯苯胺類(ref)。在逆相 HPLC 檢測中，與 NS3/4A 融合蛋白質及 NS5A/5B 受質顯示有關聯抑制之噻唑啉衍生物，尤其是化合物 RD-16250，其具有被長烷基鏈取代之經稠合桂皮醯基部份基團，RD4 6205 及 RD4 6193。

在 SDS-PAGE 與放射自顯術檢測中，具有抵抗蛋白酶活性之菲醌，經單離自鏈霉菌屬之發酵培養物肉湯，Sch68631，與 Sch351633，經單離自真菌灰黃青霉，其係在閃爍親近檢測中展現活性。

(7) HCV NS5B RNA 依賴性 RNA 聚合酶之核苷或非核苷抑制劑，譬如 2'-C-甲基-3'-O-L-纈胺酸酯呋喃核糖基胞嘧啶核苷(Idenix)，如在 WO 2004/002422 A2 (以其全文併於本文供參考) 中所揭示者，R803 (Rigel)、JTK-003 (Japan Tobacco)、HCV-086 (ViroPharma/Wyeth) 及目前在臨証前發展中之其他化合物；

支霉黏毒素(ref)與天然產物淺藍菌素；

2'-氟基核苷；

其他核苷類似物，如在 WO 02/057287 A2, WO 02/057425 A2, WO 01/90121, WO 01/92282 及美國專利 6,812,219 中所揭示者，其揭示內容係以其全文併於本文供參考。

Idenix 醫藥係揭示分枝狀核苷於治療黃病毒(包括 HCV)與瘟病毒上之用途，在國際公報案號 WO 01/90121 與 WO 01/92282

(以其全文併於本文供參考)中。明確言之，一種在人類及其他宿主動物中用於治療C型肝炎感染(與黃病毒及瘟病毒)之方法，係揭示於Idenix刊物中，其包括投予有效量之生物活性1',2',3'或4'-分枝狀B-D或B-L核苷，或其藥學上可接受之鹽或前體藥物，無論是單獨或併用另一種抗病毒劑投藥，視情況在藥學上可接受之載劑中。某些較佳生物活性1',2',3'或4'分枝狀B-D或B-L核苷，包括貼必五定(Telbivudine)，係被描述於美國專利6,395,716與6,875,751中，其每一件均併於本文供參考。

揭示某些核苷類似物治療C型肝炎病毒之用途之其他專利申請案，包括：PCTCA00/01316 (WO 01/32153；2000年11月3日提出申請)與PCT/CA01/00197 (WO 01/60315；2001年2月19日提出申請)，由BioChem Pharma公司(目前為Shire Biochem公司)提出申請；PCT/US02/01531 (WO 02/057425；2002年1月18日提出申請)與PCT/US02/03086 (WO 02/057287；2002年1月18日提出申請)，由Merck公司提出申請，PCT/EP01/09633 (WO 02/18404；2001年8月21日公告)，由Roche提出申請，及PCT公報案號WO 01/79246 (2001年4月13日提出申請)、WO 02/32920 (2001年10月18日提出申請)及WO 02/48165，由Pharmasset公司(其揭示內容均以其全文併於本文供參考)。

頒予Emory大學之PCT公報案號WO 99/43691 (以其全文併於本文供參考)，其標題為"2'-氟基核苷"，係揭示某些2'-氟基核苷治療HCV之用途。

Eldrup等人(口述會期V，C型肝炎病毒，黃病毒科；關於

抗病毒研究之第16屆國際會議(2003年4月27日, Savannah, GA))係描述2'-改質核苷對於抑制HCV之結構活性關係。

Bhat 等人(口述會期V, C型肝炎病毒, 黃病毒科, 2003(口述會期V, C型肝炎病毒, 黃病毒科; 關於抗病毒研究之第16屆國際會議(2003年4月27日, Savannah, Ga); p A75)係描述核苷類似物作為HCV RNA複製之可能抑制劑之合成與藥物動力學性質。作者報告2'-改質之核苷係在細胞為基礎之複製子檢測中展現有效抑制活性。

Olsen 等人(口述會期V, C型肝炎病毒, 黃病毒科; 關於抗病毒研究之第16屆國際會議(2003年4月27日, Savannah, Ga) p A76)亦描述2'-改質核苷對於HCV RNA複製之作用。

(8)核苷酸聚合酶抑制劑與支霉黏毒素(Ferrari R. 等人, 病毒學期刊, 1999, 73, 1649-1654), 及天然產物淺藍菌素(Lohmann V. 等人, 病毒學, 1998, 249, 108-118);

(9) HCV NS3 解螺旋酶抑制劑, 譬如藉由 ViroPharma 之 VP_50406 與得自 Vertex 之化合物。其他解螺旋酶抑制劑(Diana G.D. 等人, 治療C型肝炎之化合物、組合物及方法, 美國專利 5,633,358 (以其全文併於本文供參考); Diana G.D. 等人, 六氫吡啶衍生物, 其醫藥組合物及其在治療肝炎C上之用途, PCT WO 97/36554);

(10)互補至病毒之5'非編碼用區域(NCR)之順序伸長之反有意義偶磷基硫代酸酯寡脫氧核苷酸(S-ODN)(Alt M. 等人, *Hepatology*, 1995, 22, 707-717), 或包含NCR之3'末端之核苷酸 326-348, 及位於HCV RNA之核心密碼區域中之核苷酸 371-388

(Alt M. 等人, 病毒學檔案, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. 等人, 細胞生理學期刊, 199, 181, 251-257); 譬如藉由 Isis Pharm/Elan 之 ISIS 14803, 藉由 Hybridon 之反有意義劑, 藉由 AVI bioPharma 之反有意義劑,

(11) IRES 依賴性轉譯之抑制劑 (Ikeda N 等人, 預防與治療 C 型肝炎之藥劑, 日本專利公報 JP-08268890; Kai Y 等人, 病毒疾病之預防與治療, 日本專利公報 JP-10101591); 譬如藉由 Isis Pharm/Elan 之 ISIS 14803, 藉由 Anadys 之 IRES 抑制劑, 藉由 Immusol 之 IRES 抑制劑, 藉由 PTC 治療劑之標的 RNA 化學。

(12) 核糖酵素, 譬如核酸酶抗藥性核糖酵素 (Maccjak, D.J. 等人, *Hepatology* 1999, 30, 摘要 995), 及在頒予 Barber 等人之美國專利 6,043,077, 及頒予 Draper 等人之美國專利案號 5,869,253 與 5,610,054 (以其全文併於本文供參考) 中所指示者, 例如藉由 RPI 之賀普塔酶 (HEPTAZYME),

(13) 經導引針對 HCV 基因組之 siRNA,

(14) 任何其他機制之 HCV 複製抑制劑, 譬如藉由 VP50406 ViroPharma/Wyeth, 得自 Achillion, Arrow 之抑制劑,

(15) 於 HCV 生命期中其他標的之抑制劑, 包括病毒進入、組裝及成熟,

(16) 免疫調劑劑, 譬如 IMPDH 抑制劑, 霉菌酚酸、其鹽或前體藥物, 霉菌酚鈉或分枝酚酸莫非替 (mycophenolate mofetil) 或 Merimebodib (VX-497); 胸腺素 α -1 (札遲辛 (Zadaxin), 藉由 SciClone); 或 S1P 受體催動劑, 例如 FTY720 或其類似物, 視情況經磷醯基化,

(17) 抗-纖維變性劑，譬如 N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，愛馬汀尼伯 (imatinib)(Gleevac)，藉由 Indevus 之 IP-501，及得自 InterMune 之干擾素 $\gamma 1b$ ，(18) 藉由 Intercell、Epimmune/Genecor、Merix、Tripep (Chron-VacC) 之治療疫苗，藉由 Avant 之免疫療法 (Therapore)，藉由 CellExSys 之 T 細胞療法，藉由 STL 之單株抗體 XTL-002，藉由 Anadys 之 ANA 246 與 ANA 246，

(19) 其他種種化合物，包括 1-胺基-烷基環己烷類 (頒予 Gold 等人之美國專利 6,034,134)、烷基脂質 (頒予 Chojkier 等人之美國專利 5,922,757)、維生素 E 及其他抗氧化劑 (頒予 Chojkier 等人之美國專利 5,922,757)、金剛胺、膽汁酸類 (頒予 Ozeki 等人之美國專利 5,846,99964)、N-(膦酸基乙醯基)-L-天門冬胺酸 (頒予 Diana 等人之美國專利 5,830,905)、苯二羧醯胺類 (頒予 Diane 等人之美國專利 5,633,388)、聚腺苷酸衍生物 (頒予 Wang 等人之美國專利 5,496,546)、2'3'-二去氧肌苷 (頒予 Yarchoan 等人之美國專利 5,026,687)、苯并咪唑類 (頒予 Colacino 等人之美國專利 5,891,874)、植物萃液 (頒予 Tsai 等人之美國專利 5,837,257，頒予 Omer 等人之美國專利 5,725,859，及美國專利 6,056,961) 及六氫吡啶類 (頒予 Diana 等人之美國專利 5,830,905)；其揭示內容均以其全文併於本文供參考。角鯊烯、貼必五定 (telbivudine)、N-(膦酸基乙醯基)-L-天門冬胺酸、苯二羧醯胺、聚腺苷酸衍生物、糖基化作用抑制劑及非專一性細胞保護劑，亦會阻斷因病毒感染所造成之細胞損傷，

(20) 目前在臨証前或臨床發展中用於治療 HCV 之任何其他化合物，包括間白血球活素-10 (Schering-Plough)，藉由 Endo

Labs Solvay 之金剛胺 (Symmetrel)，藉由 Idun Pharma 之卡斯蛋白酶抑制劑 IDN-6556，藉由 Chiro 之 HCV/MF59，藉由 NABI 之 CIVACIR (C 型肝炎免疫球蛋白)，藉由 Maxim 之西普連 (CEPLENE)(組織胺二氯化物)，藉由 Idun PHARM 之 IDN-6556，藉由 Tularik 之 T67，一種 β -微管蛋白抑制劑，藉由 Innogenetics 之針對 E2 之治療疫苗，藉由 Fujisawa Helathcare 之 FK788，IdB1016 (Siliphos，口服水飛薊素-磷脂醯膽鹼植物染色體)，藉由 Trimeris 之融合抑制劑，藉由 Immtech 之二陽離子，藉由 Aethlon 醫藥之血純化劑，藉由聯合治療劑公司之 UT 231B，

(21) 由 Anadys 所發展之 TIR7 (通行稅似受體) 之嘌呤核苷類似物拮抗劑，例如異托拉賓 (Isotorabine)(ANA245) 及其前體藥物 (ANA975)，其係描述於歐洲申請案 EP348446 與 EP636372，國際公報 WO03/045968，WO05/121162 及 WO05/25583，以及美國專利 6/973322 中，其每一件均併於本文供參考。

(21) 由 Genelabs 所發展之非核苷抑制劑，且經描述於國際公報 WO2004/108687，WO2005/12288 及 WO2006/076529 中，其每一件均併於本文供參考。

(22) 可與本發明化合物合併使用之其他共藥劑 (例如非免疫調制或免疫調制化合物)，包括但不限於 WO 02/18369 中所指定者，其係併於本文供參考。

本發明方法亦可涉及投予另一種成份，包括選自免疫調制劑之另一種藥劑；抗病毒劑；HCV 蛋白酶之抑制劑；於 HCV 生命期中另一種標的之抑制劑；CYP 抑制劑；或其組合。

因此，於另一項具體實施例中，本發明係提供一種方法，其包括投予本發明之化合物與另一種抗病毒劑，較佳為抗-HCV劑。此種抗病毒劑包括但不限於免疫調劑劑，譬如 α 、 β 及 δ 干擾素，經PEG化之衍化干擾素-a化合物及胸腺素；其他抗病毒劑，譬如三唑核苷、金剛胺及貼必五定(telbivudine)；C型肝炎蛋白酶之其他抑制劑(NS2-NS3抑制劑與NS3-NS4A抑制劑)；於HCV生命期中之其他標的之抑制劑，包括解螺旋酶、聚合酶及金屬蛋白酶抑制劑；內部核糖體進入之抑制劑；廣效病毒抑制劑，譬如IMPDH抑制劑(例如美國專利5,807, 876,6, 498,178, 6,344, 465,6, 054,472, WO 97/40028, WO 98/40381, WO 00/56331之化合物，與霉菌酚酸及其衍生物，且包括但不限於VX-497、VX-148及/或VX-944)；或任何上述之組合。

根據前述，本發明於又再進一步方面係提供：

- 醫藥組合，其包含a)第一種藥劑，其係為本發明之化合物，例如式I化合物或任何其亞式，與b)共藥劑，例如，如上文定義之第二種藥劑。
- 如上文定義之方法，其包括例如共同地或依序共同投予治療上有效量之本發明化合物，例如式I化合物或任何其亞式，與共藥劑，例如，如上文定義之第二種藥劑。

"共同投藥"或"合併之投藥"或其類似術語，當於本文中使用时，係意欲涵蓋對單一病患投予經選擇之治療劑，且係意欲包括治療服用法，其中藥劑未必藉由相同投藥途徑

或同時投予。固定組合亦在本發明之範圍內。相較於只施用一種其醫藥活性成份之單一療法，本發明醫藥組合之投藥會造成有利作用，例如增效治療作用。

根據本發明組合之各成份可個別地、一起或以其任何組合投予。如熟練執業醫師所明瞭，干擾素之劑量典型上係以IU（例如約4百萬IU至約1千2百萬IU）度量。

若另一種藥劑係選自另一種CYP抑制劑，則此方法因此係採用兩種或多種CYP抑制劑。各成份可以一或多種劑型投予。各劑型可以任何順序投予病患。

本發明化合物與任何其他藥劑可被調配在個別劑型中。或者，為減少投予病患之劑型數目，本發明化合物與任何其他藥劑可以任何組合一起調配。例如，本發明化合物抑制劑可被調配在一種劑型中，而其他藥劑可一起被調配在另一種劑型中。任何個別劑型可同時或在不同時間下投予。

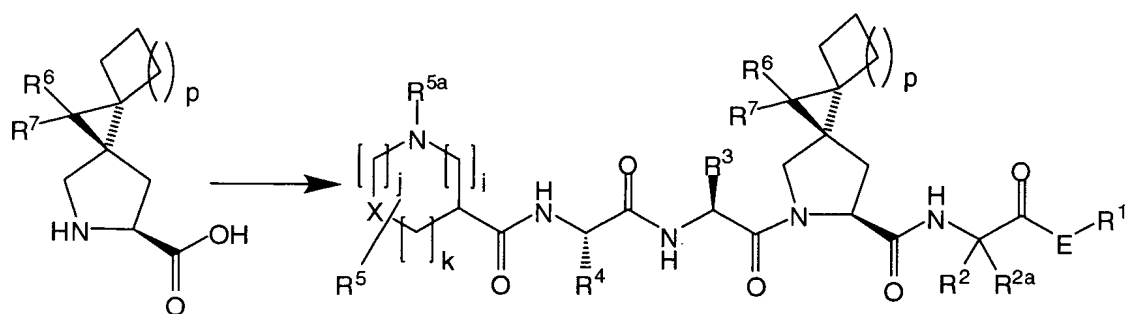
或者，本發明之組合物包含另一種如本文中所述之藥劑。各成份可存在於個別組合物、組合之組合物中，或在單一組合物中。

【實施方式】

本發明之舉例

本發明係進一步藉下述實例說明，其不應被解釋為進一步限制。使用在整個實例中之檢測係被接受。在此等檢測中功效之証實係為病患中功效之預言。

一般合成方法



用以合成本發明化合物之所有起始物質、結構單位、試劑、酸類、鹼類、脫水劑、溶劑及觸媒，係為無論是市購可得，或可藉由一般熟諳此藝者所已知之有機合成方法製成 (Houben-Weyl 第 4 版 1952, 有機合成之方法, Thieme, 第 21 卷)。再者，本發明化合物可藉由一般熟諳此藝者所已知之有機合成方法，按下述實例中所示製成。

縮寫之清單

Ac	乙醯基
ACN	乙腈
AcOEt/EtOAc	醋酸乙酯
AcOH	醋酸
aq	水溶液
Ar	芳基
Bn	苄基
Boc	第三-丁氧羰基
Bu	丁基 (nBu = 正-丁基, tBu = 第三-丁基)
CDI	羰基二咪唑
CH ₃ CN	乙腈
DBU	1,8-二氮雙環并[5.4.0]-十一-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷

DCM	二氯甲烷
DIPEA	N-乙基二異丙基胺
DMAP	二甲胺基吡啶
DMF	N,N'-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EI	電子噴霧離子化
ES+	電噴霧(正模式)
ES-	電噴霧(負模式)
Et ₂ O	乙醚
Et ₃ N	三乙胺
Ether	乙醚
EtOH	乙醇
FC	急驟式層析
h	小時
HATU	六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四 甲基鎂
HBTU	六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲 基鎂
HCl	鹽酸
HOBt	1-羥基苯并三唑
HPLC	高性能液相層析法
H ₂ O	水
L	升
LC-MS	液相層析法質量光譜法

Me	甲基
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇
mg	毫克
min	分鐘
mL	毫升
MS	質量光譜法
Pd/C	鈀 / 炭
PG	保護基
Ph	苯基
Prep	預備
R _f	前方之比例
RP	逆相
R _t	滯留時間
rt	室溫
SiO ₂	矽膠
TBAF	氟化四丁基銨
TEA	三乙胺
TFA	三氟醋酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法

HPLC 方法：

方法 A：

HPLC

儀器： Agilent 系統

管柱： waters symmetry C18， 3.5 微米， 2.1 x 50 毫米， 流量
0.6 毫升 / 分鐘

溶劑： CH₃CN (0.1% CF₃CO₂H)； H₂O (0.1% CF₃CO₂H)

梯度液： 0-3.5 分鐘： 20-95% CH₃CN， 3.5-5 分鐘： 95%
CH₃CN， 5.5-5.55 分鐘 95% 至 20% CH₃CN

方法 B：

Agilent 1100 LC 層析系統，具有 Micromass ZMD MS 偵測。由 A (含有 5% 乙腈與 0.05% 三氟醋酸之水) 與 B (含有 0.045% 三氟醋酸之乙腈) 所組成之二元梯度液，係作為流動相使用於作為固定相之 Waters, X TerraTM C-18 管柱 (30 x 3 毫米，2.5 微米粒子大小) 上。施用下列溶離分佈形態：3.5 分鐘之線性梯度，在流率為 0.6 毫升 / 分鐘下，從 5% B 至 95% B，接著為 0.5 分鐘之恒定組成溶離，在流率為 0.7 毫升 / 分鐘下之 95% B，接著為 0.5 分鐘之恒定組成溶離，在流率為 0.8 毫升 / 分鐘下之 95% B，接著為 0.2 分鐘之線性梯度，在流率為 0.8 毫升 / 分鐘下，從 95% B 至 5% B，接著為 0.2 分鐘之恒定組成溶離，在流率為 0.7 毫升 / 分鐘下之 5% B。

方法 C：

HPLC

儀器： Kontron，Kroma-系統

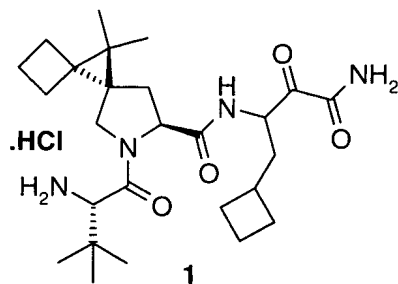
管柱： Macherey-Nagel，Lichrosphere 100-5 RP18

溶劑： CH₃CN (0.1% CF₃CO₂H)； H₂O (0.1% CF₃CO₂H)

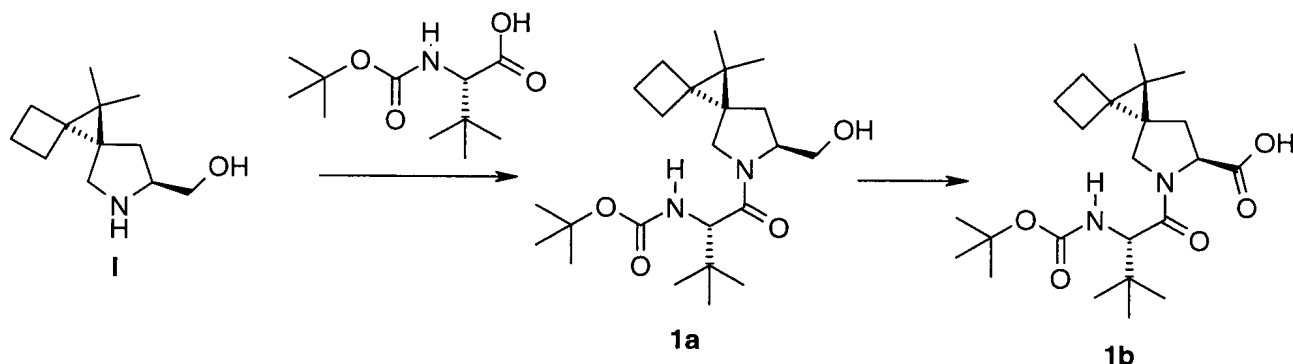
梯度液： 0-5 分鐘： 10-100% CH₃CN； 5-7.5 分鐘： 100% CH₃CN

(流量 1.5 毫升 / 分鐘)

實例 1：



步驟 1-A：

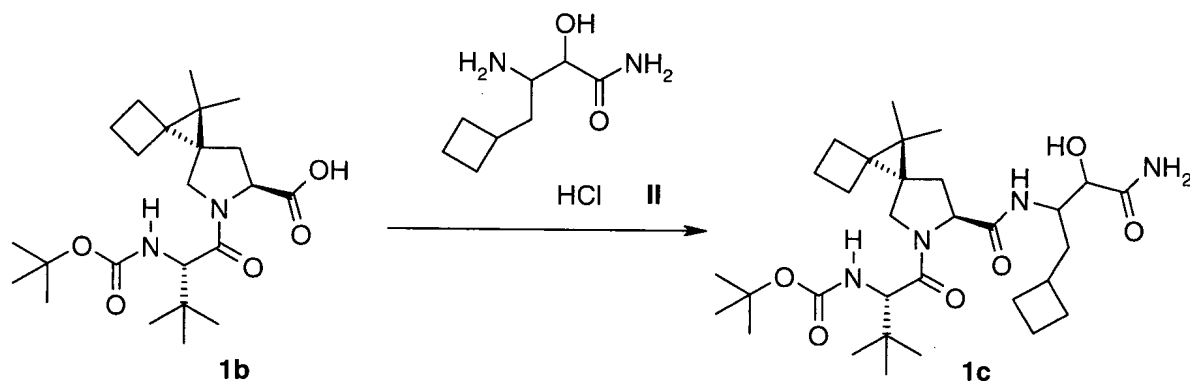


於 Boc-L-第三-丁基-gly-OH (711 毫克，3.08 毫莫耳，1.0 當量) 與胺基醇 I (600 毫克，3.08 毫莫耳，1.0 當量) 在 CH_2Cl_2 (15.0 毫升) 中之溶液內，在 -20°C 下，添加 HATU (1.4 克，3.69 毫莫耳，1.2 當量)，接著為 DIPEA (1.6 毫升，9.2 毫莫耳，3.0 當量)。將溶液於 -20°C 下攪拌 24 小時，在 0°C 下 3 小時，並於室溫下 1 小時。將反應混合物以 EtOAc 稀釋，且以 1.0N HCl 水溶液洗滌。分離液相，並以 EtOAc 萃取水層。合併有機層，且以飽和 NaHCO_3 水溶液、鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化 (己烷/EtOAc, 1/1)，而得產物 1a。實測值 m/z $\text{ES}^+ = 409$ 。

於醇 1a (890 毫克) 在丙酮 (10.0 毫升) 中之溶液內，在 -5°C

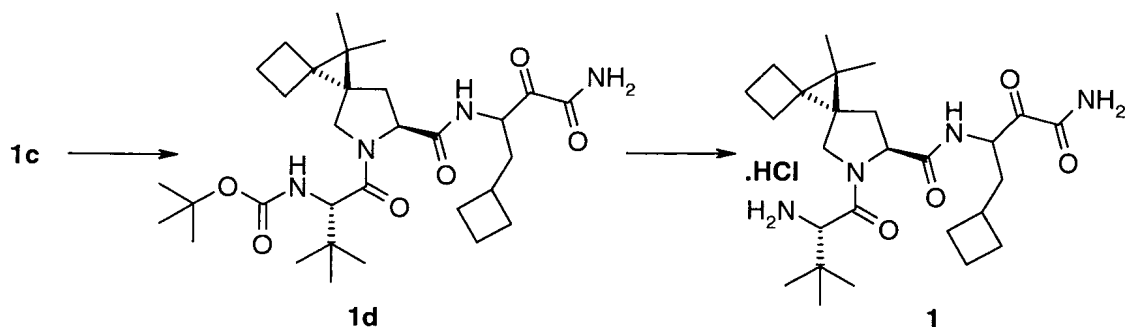
下，添加 Jones 氏試劑之溶液 (3.0M，5.0 毫升)。使混合物溫熱至 0°C，並於此溫度下攪拌 2 小時。然後，藉由緩慢添加 i-PrOH (5.0 毫升) 使反應淬滅，接著，以 EtOAc 稀釋混合物。分離液相，且以 EtOAc 萃取水層。合併有機層，以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及濃縮，而得產物 **1b**。實測值 m/z ES+ = 423.

步驟 1-B：



於酸 (906 毫克，2.1 毫莫耳) 在 DMF (8.0 毫升) 與 CH₂Cl₂ (8.0 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下，添加 HATU (958 毫克，2.5 毫莫耳，1.2 當量)、胺基醇 (492 毫克，2.4 毫莫耳，1.1 當量) 及 N-甲基-嗎福啉 (0.692 毫升，6.3 毫莫耳，3.0 當量)。將溶液於室溫下攪拌 3 小時。於反應混合物中，添加飽和 NaHCO₃ 水溶液與 EtOAc/乙醚 1/1。分離兩相，並以 EtOAc 萃取水層。合併有機層，以 1N HCl、鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮。使粗製物質藉矽膠管柱層析純化 (己烷/EtOH，9/1)，而得產物 **1c**。實測值 m/z ES+ = 577.

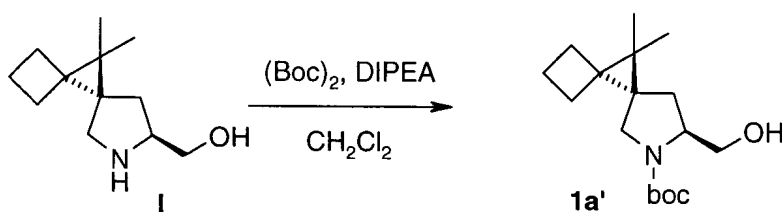
步驟 1-C：



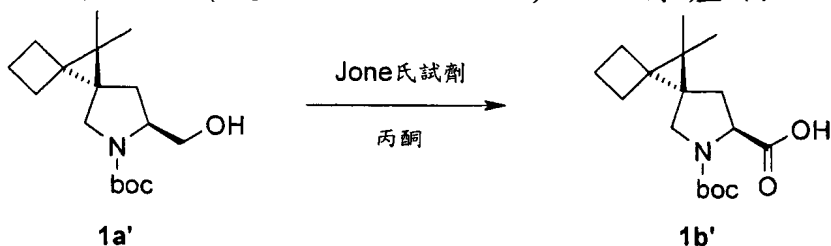
於醇 **1c** (450 毫克) 在 CH_2Cl_2 (0.6 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下，添加 DIPEA (0.504 毫升)，接著為 $\text{Py} \cdot \text{SO}_3$ 複合物 (372 毫克) 在 DMSO (0.6 毫升) 中之溶液。將溶液於 0°C 下攪拌 10 分鐘。將混合物直接裝填至矽膠管柱上，並以庚烷/丙酮沖洗，而得產物 **1d**。實測值 $m/z \text{ ES}^+ = 575$ 。

使產物溶於 15 毫升在二氧陸圓中之 4.0M HCl 內。將溶液在室溫下攪拌 2 小時。將溶液以 50 毫升庚烷稀釋，及濃縮，而得粗產物 **1e**，將其帶至下一步驟，無需純化。實測值 $m/z \text{ ES}^+ = 475$ 。

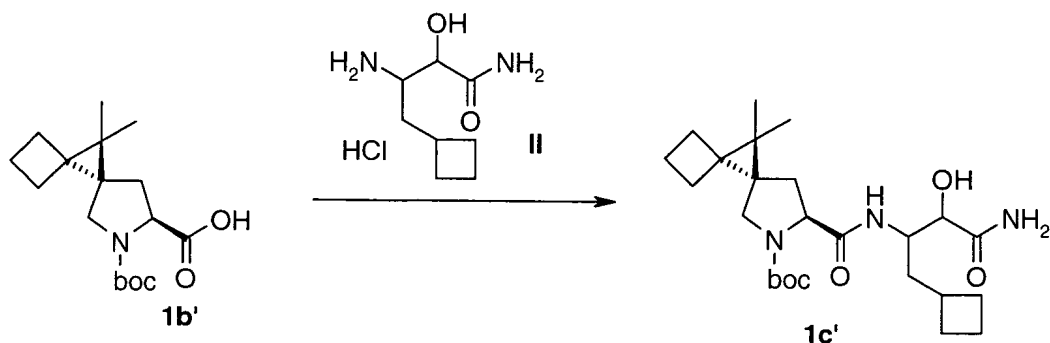
得自 **I** 至 **1c** 之替代合成途徑



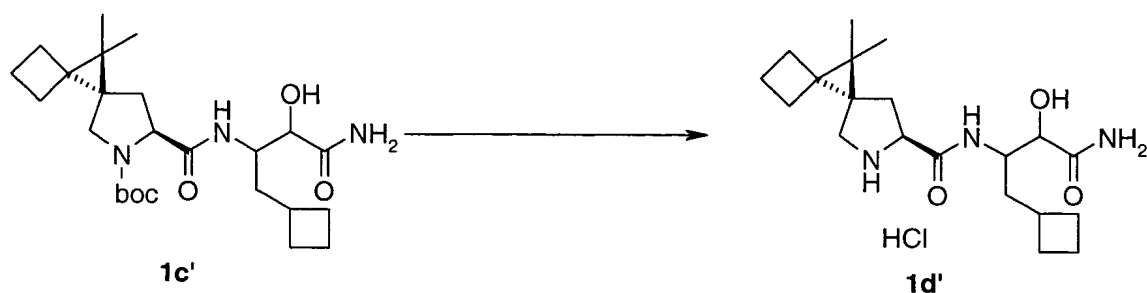
於 **I** (1.95 克，10 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (20.0 毫升) 中之溶液內，在室溫下，添加 Boc 酐與 DIPEA (0.434 毫升，10.5 毫莫耳，1.05 當量)。將溶液於室溫下攪拌 2 小時。蒸發溶劑，並使殘留物藉矽膠層析純化 (庚烷/EtOAc, 2/1)，而得產物 **1a'**，2.1 克。



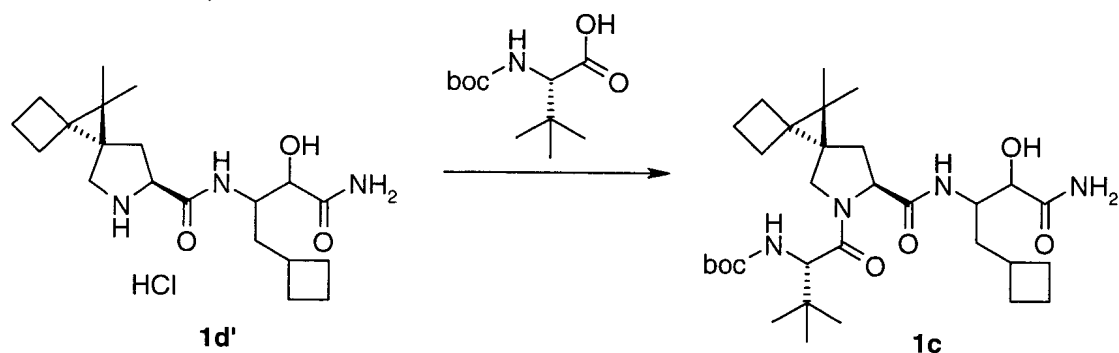
於醇 **1a'** (3.0 克, 10.2 毫莫耳) 在丙酮 (30.0 毫升) 中之溶液內, 在 0°C 下, 添加 Jones 氏試劑 (12.2 毫升, 30.5 毫莫耳, 3.0 當量)。將溶液於 0°C 下攪拌 1.0 小時。藉由添加 i-PrOH (5.0 毫升) 使反應淬滅。然後, 將溶液以 EtOAc 稀釋, 及過濾。分離液相, 並以 EtOAc 萃取水層。合併有機層, 以鹽水洗滌, 以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及濃縮。接著, 將粗製物質 **1b'** 使用於下一步驟中, 無需進一步純化。



於羧酸 **1b'** (1.0 克, 3.2 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (8.0 毫升) 與 DMF (8.0 毫升) 中之溶液內, 在 0°C 下, 添加 **II** (673 毫克, 3.2 毫莫耳, 1.0 當量), 接著為 HATU (1.45 克, 3.8 毫莫耳, 1.2 當量) 與 N-甲基嗎福啉 (1.05 毫升, 9.6 毫莫耳, 3.0 當量)。將溶液在室溫下攪拌 4 小時。於溶液中添加 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液。分離液相, 並以 EtOAc 萃取水層。合併有機層, 以 1.0N HCl 水溶液、鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化 (庚烷/丙酮, 1/1), 而得產物 **1c'**, 975 毫克。實測值 $\text{MS ES}^+ = 464$.

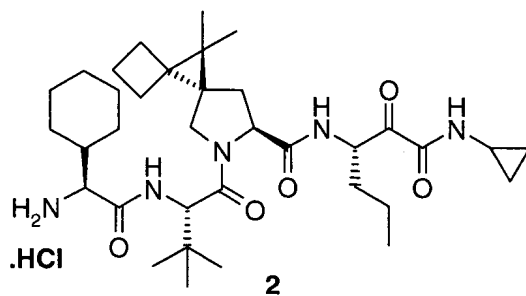


於含有 **1c'** 之燒瓶中，添加 10 毫升在二氧陸圀中之 4.0N HCl。將溶液在室溫下攪拌 1.0 小時。然後蒸發溶劑，獲得粗產物 **1d'**，將其持續進行至下一步驟，無需純化。實測值 MS ES+ = 364, ES- = 362.

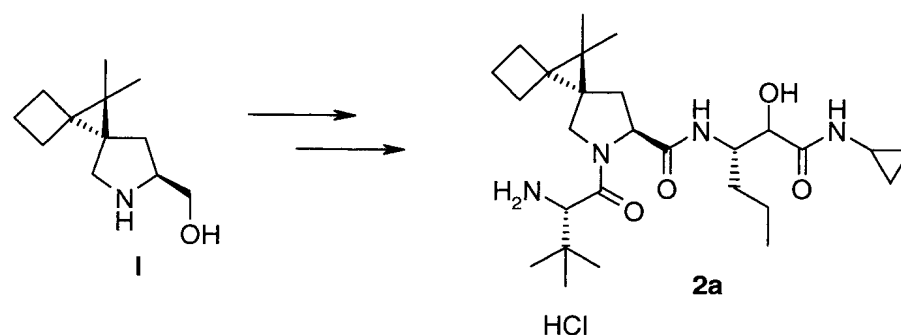


於 Boc-L-第三-丁基-gly-OH (297 毫克, 1.29 毫莫耳, 1.0 當量)、**1d'** (515 毫克, 1.29 毫莫耳, 1.0 當量) 在 CH_2Cl_2 (7.0 毫升) 中之混合物內, 在 -20°C 下, 添加 HATU (585 毫克, 1.54 毫莫耳, 1.2 當量) 與 DIPEA (0.696 毫升, 4.0 毫莫耳, 3.0 當量)。將溶液於 -20°C 下攪拌 12 小時, 然後在 0°C 下 1.0 小時。於溶液中添加 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液。分離液相, 並以 EtOAc 萃取水層。合併有機層, 以 1.0N HCl 水溶液、鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化 (庚烷/丙酮, 1/1), 而得產物 **1c**, 610 毫克。實測值 MS $\text{ES}^+ = 577$, $\text{ES}^- = 575$ 。

實例 2：

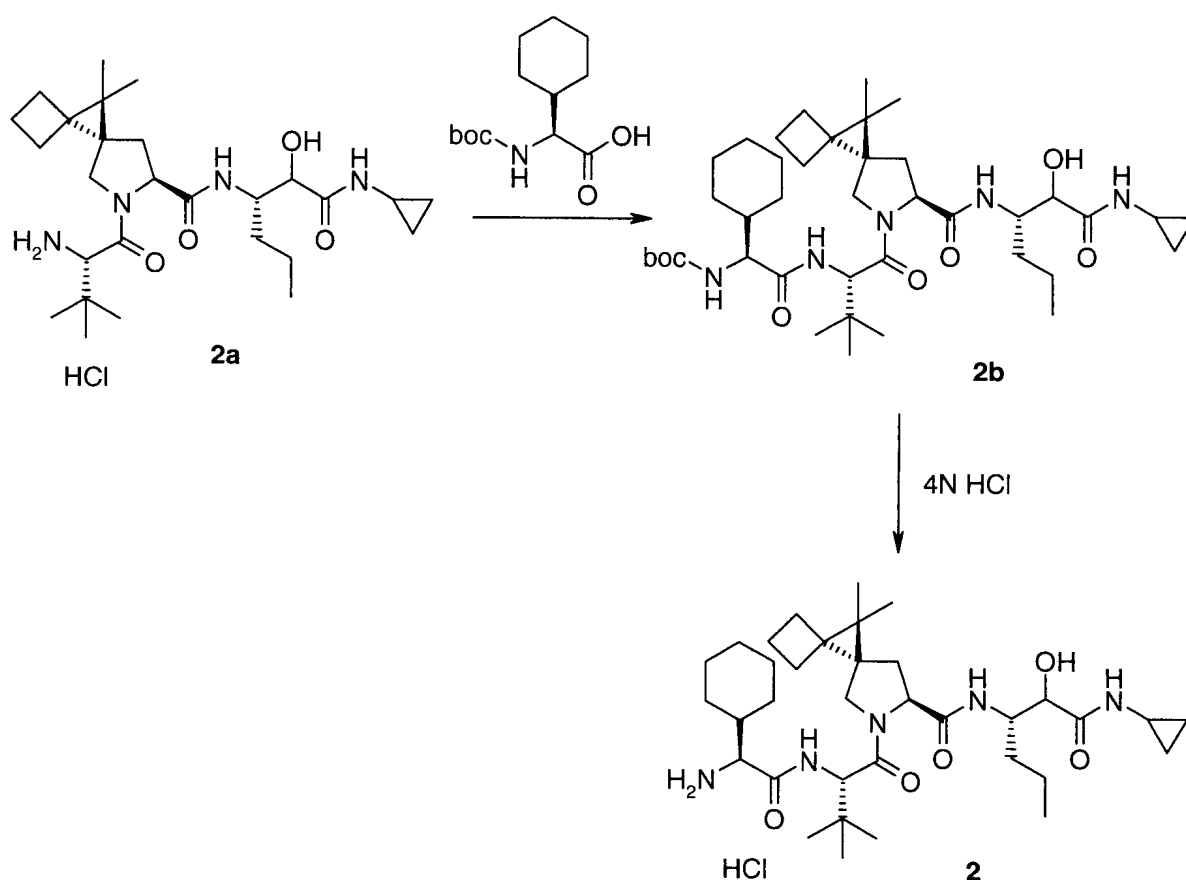


步驟 2-A：



中間物 **2a** 係根據關於 **1f** 合成所述之程序製成。實測值 MS
ES⁺ = 491.

步驟 2-B：

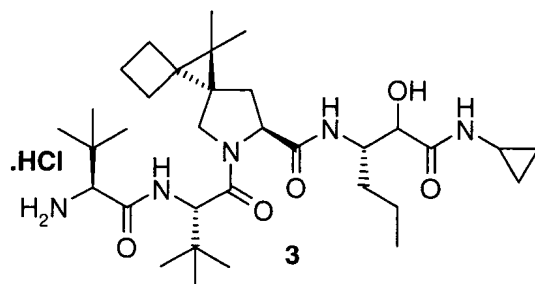


於 Boc-L-環己基-gly-OH (0.391 克，1.53 毫莫耳) 與 **2a** (800 毫克，1.53 毫莫耳，1.0 當量) 在 CH₂Cl₂ (7.0 毫升) 與 DMF (7.0 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下，添加 HATU (697 毫克，1.8 毫莫耳，1.2 當量) 與 N-甲基嗎福啉 (0.505 毫升，4.6 毫莫耳，3.0 當量)。將

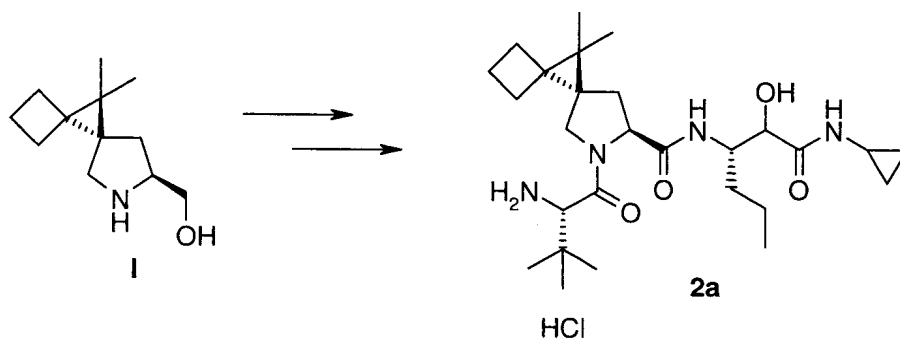
溶液在室溫下攪拌4小時。於溶液中添加 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液。分離液相，並以 EtOAc 萃取水層。合併有機層，以 1.0N HCl 水溶液、鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化(庚烷/丙酮，1/1)，而得產物 **2b**。實測值 MS ES+ = 730, ES- = 728.

於含有 **2b** (1.02 克)之燒瓶中，添加二氧陸園中之 4.0N HCl (10.0 毫升)。蒸發溶劑，獲得粗製物質 **2**，將其持續進行至下一步驟，無需純化。實測值 MZ ES+ = 630, ES- = 628.

實例 3：

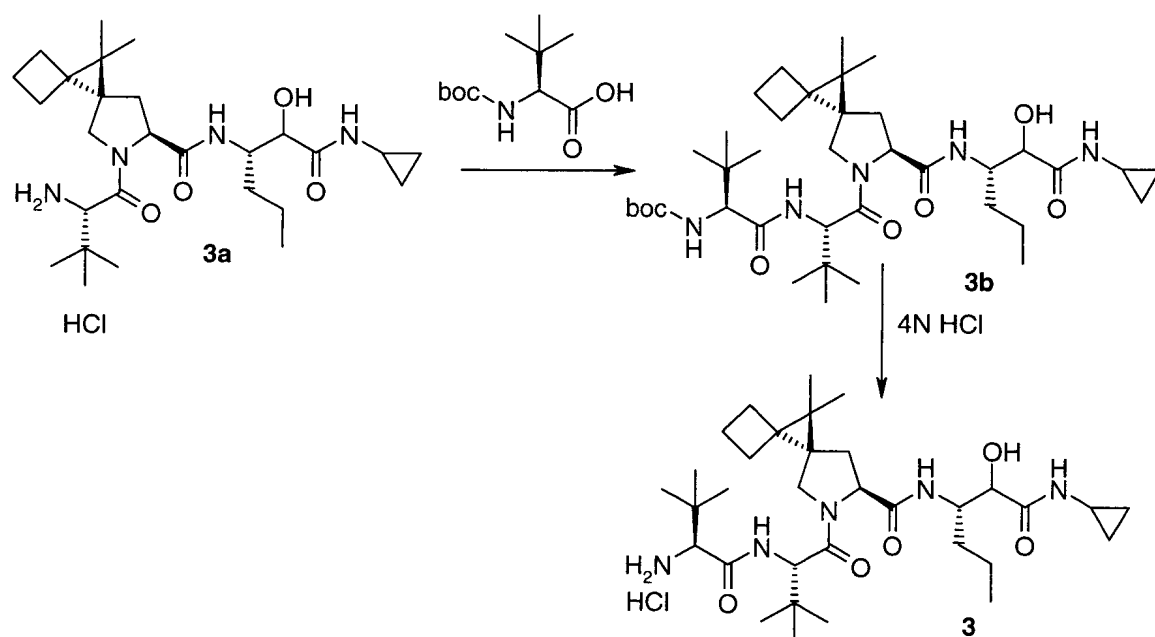


步驟 3-A



中間物 **2a** 係根據關於 **1f** 合成所述之程序製成。實測值 MS ES+ = 491.

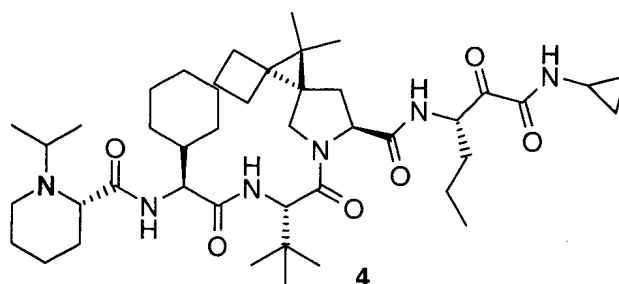
步驟 3-B



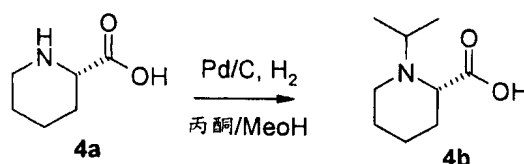
於 Boc-L-第三-丁基-gly-OH (555 毫克，1.29 毫莫耳，1.0 當量) 在 CH_2Cl_2 (20.0 毫升) 中之經冷卻溶液 (0°C) 內，添加 HATU (960 毫克，2.50 毫莫耳，1.05 當量) 與 DIPEA (1.46 毫升，8.40 毫莫耳，3.5 當量)，並將溶液攪拌 15 分鐘。將胺 **3a** (1.28 克，2.40 毫莫耳，1 當量)、DIPEA (0.43 毫升，2.40 毫莫耳，1.0 當量) 在 CH_2Cl_2 (5.0 毫升) 中之預混合溶液添加至經活化之酸中。將溶液在室溫下攪拌 2 小時。於溶液中添加 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 水溶液。分離液相，並以 EtOAc 萃取水層。合併有機層，以 1.0N HCl 水溶液、鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化 (庚烷/丙酮，1/1)，而得產物 **3b**。實測值 MS $\text{ES}^+ = 704$, $\text{ES}^- = 702$ 。

於含有 **3b** (1.02 克) 之燒瓶中，添加二氧陸園中之 4.0N HCl (10.0 毫升)。蒸發溶劑，獲得粗製物質 **3**，將其持續進行至下一步驟，無需純化。實測值 MZ $\text{ES}^+ = 604$, $\text{ES}^- = 602$ 。

實例 4：化合物 A-6

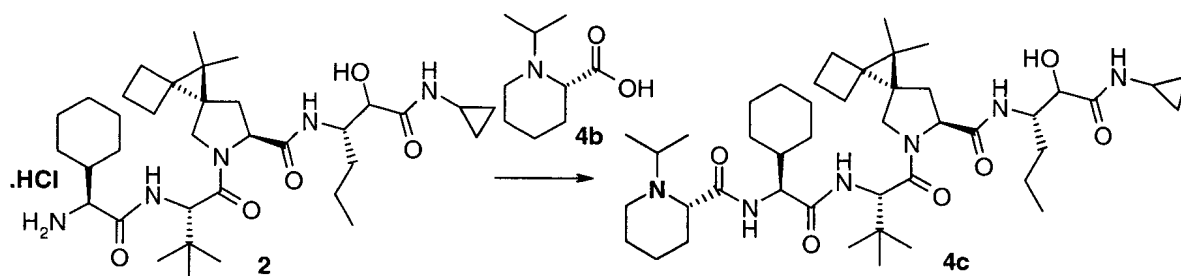


步驟 4-A：



於 Pd/C (10 重量%，乾燥 30 毫克) 與甲醇 (5 毫升) 中之混合物內，添加 L-甲基六氫吡啶酸 **4a** (2.3 毫莫耳，300 毫克) 與丙酮 (1 毫升)。將反應混合物在 1 大氣壓之 H_2 下攪拌 16 小時。然後，將反應燒瓶以 N_2 滌氣，並經過矽藻土過濾。在減壓下移除甲醇，獲得所要之產物 **4b** (310 毫克)。實測值 m/z $ES^+ = 171$ 。

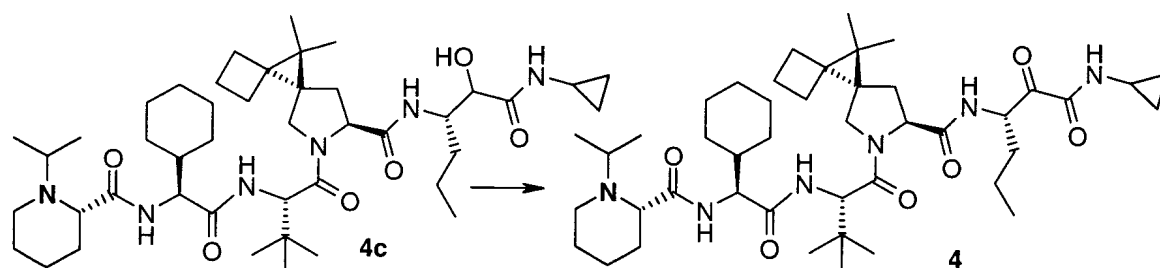
步驟 4-B



於 N-異丙基-甲基六氫吡啶酸 **4b** (26 毫克，0.15 毫莫耳) 在 DMF (0.8 毫升) 與 CH_2Cl_2 (0.8 毫升) 中之溶液內，在 $0^\circ C$ 下，添加 HATU (63 毫克，0.17 毫莫耳，1.1 當量)、胺 **2** (100 毫克，0.15 毫莫耳，1.0 當量) 及 N-甲基-嗎福啉 (0.07 毫升，0.60 毫莫耳，4.0 當量)。將溶液於室溫下攪拌 3 小時。在反應混合物中，添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液與 EtOAc/乙醚 1/1。分離兩相，並以

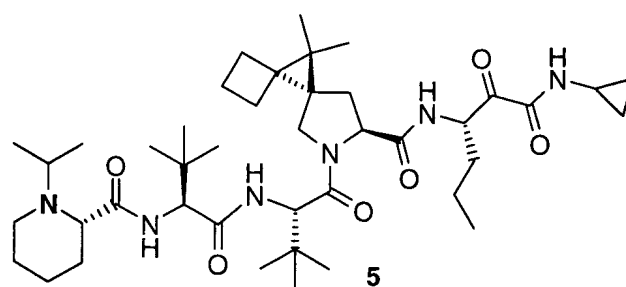
EtOAc 萃取水層。合併有機層，以 1N HCl、鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。使粗製物質藉矽膠管柱層析純化(丙酮/庚烷，6/4)，而得產物 **4c**。實測值 m/z ES⁺ = 783.

步驟 4-C

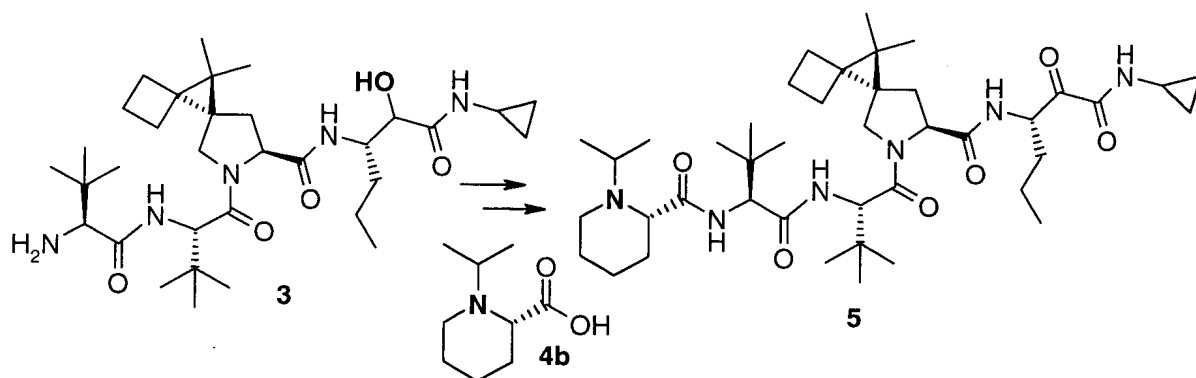


於醇 **4c** (122 毫克，0.16 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1.0 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下，添加 DIPEA (0.109 毫升，0.62 毫莫耳)，接著為三氧化硫吡啶複合物 (50 毫克，0.31 毫莫耳) 在 DMSO (1.0 毫升) 中之溶液。將溶液於 0°C 下攪拌 10 分鐘。將混合物直接裝填至矽膠管柱上，並以丙酮/庚烷 20-75% 沖洗，獲得產物 **4** (50 毫克)。實測值 ES ($\text{M}+\text{H}^+$) = 781.65.

實例 5：化合物 A-44

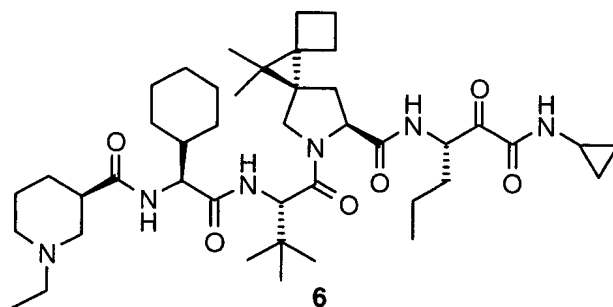


步驟 5-A

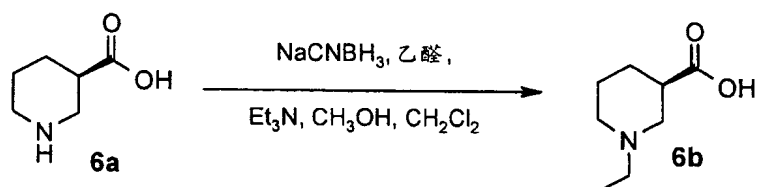


按步驟4-B，使胺**3**（按實例3合成）與**4b**偶合，並按步驟4-C氧化，獲得**5** ($ES\ (M+H^+) = 755.61$)。

實例6：化合物A-15



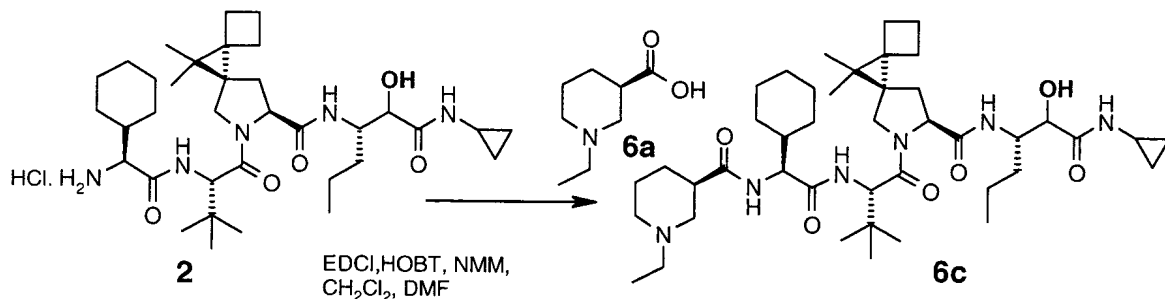
步驟6-A



於(R)-3-六氫吡啶-羧酸**6a** (1.0當量，5.0克，38.7毫莫耳)、 Et_3N (0.9當量，5.0毫升，35.9毫莫耳)在DCM (80.0毫升)與甲醇(80毫升)中之溶液內，在 $0^{\circ}C$ 下，以一份添加 $NaCNBH_3$ (2.6當量，6.4克，102毫莫耳)。逐滴添加乙醛(3.0當量，6.5毫升，116毫莫耳)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。然後在真空下濃縮混合物。將乙腈(80毫升)添加至殘留物中，且過濾混合物。使濾液於真空中濃縮。添加二氧陸圓

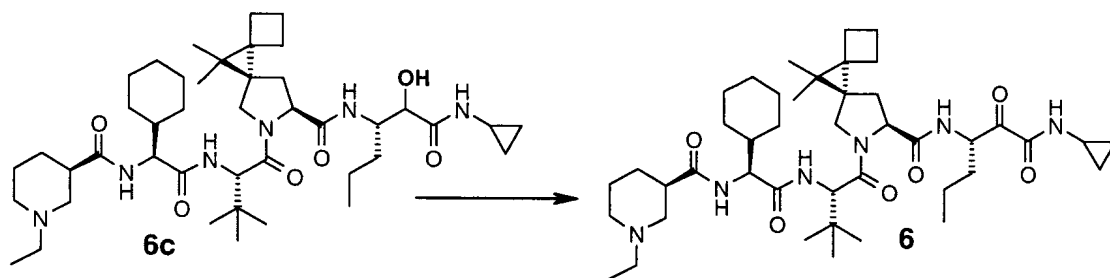
中之 4N HCl (80 毫升)，及添加乙醚 (80 毫升)。接著藉過濾收集固體，而得產物 **6b** (0.90 克)。

步驟 6-B



於酸 **6a** (26 毫克，0.15 毫莫耳) 在 DMF (1.0 毫升) 中之溶液內，添加 HOBt (31 毫克，0.23 毫莫耳) 與 EDCI (43 毫克，0.23 毫莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。然後，添加胺 **2** (100 毫克，0.15 毫莫耳) 與 N-甲基-嗎福啉 (0.07 毫升，0.60 毫莫耳，4.0 當量) 在 CH_2Cl_2 (0.8 毫升) 中之溶液，且將混合物攪拌過夜。於反應混合物中，添加飽和 NaHCO_3 水溶液與 EtOAc。分離兩相，並以 EtOAc 萃取水層。合併有機層，以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。使粗製物質藉矽膠管柱層析純化 (丙酮/庚烷，6/4)，而得產物 **6c**。實測值 m/z ES+ = 769.

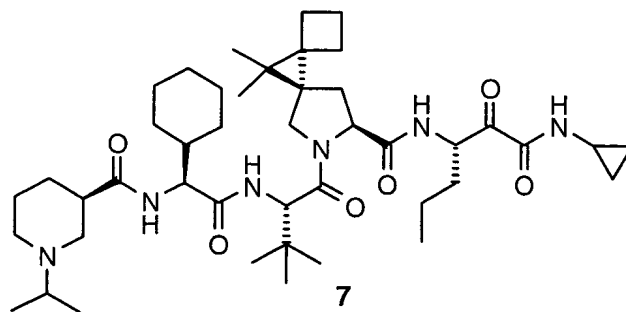
步驟 6-C



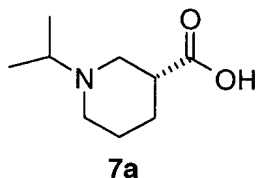
於醇 **6c** (44 毫克，0.06 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1.0 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下，添加 DIPEA (0.3 毫升，0.24 毫莫耳)，接著為三氧化硫吡啶複合物 (19 毫克，0.12 毫莫耳) 在 DMSO (1.0 毫升)

中之溶液。將溶液於0°C下攪拌10分鐘。將混合物直接裝填至矽膠管柱上，並以丙酮/庚烷20-75%沖洗，獲得產物6 (22毫克)。實測值ES (M+H⁺) = 767.79

實例7：化合物A-4

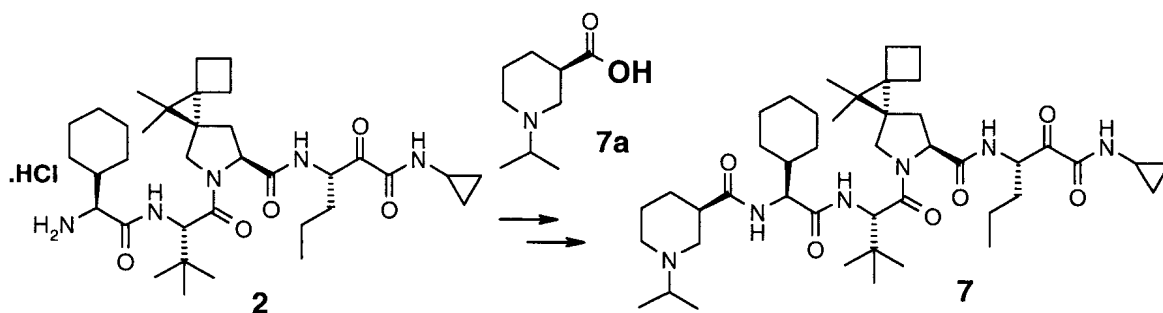


步驟7-A



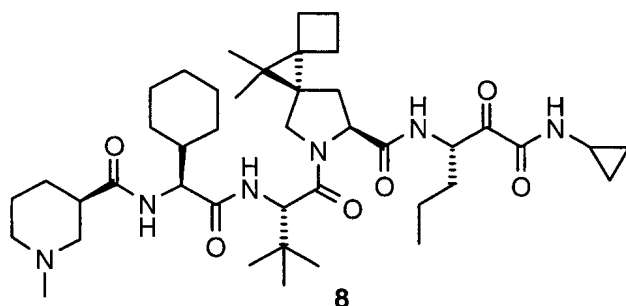
以如步驟4-A中所述之類似方式製成。

步驟7-B

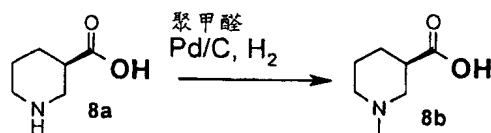


按實例6偶合及氧化。獲得7，實測值ES (M+H⁺) = 781.56.

實例8：化合物A-50

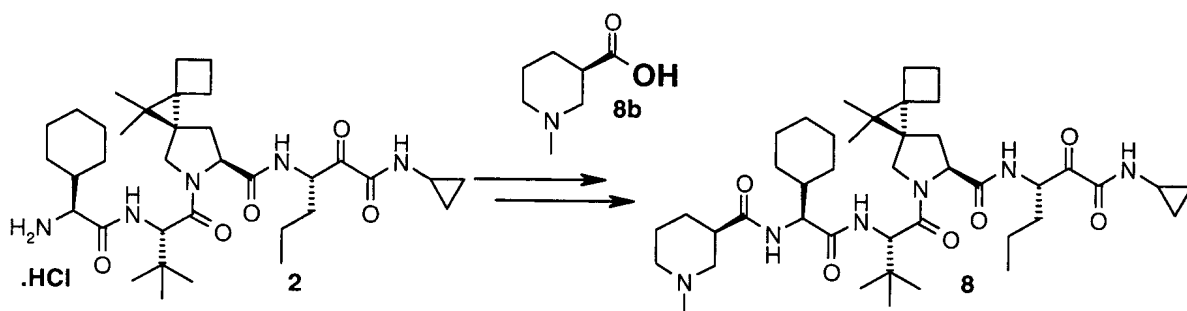


步驟 8-A



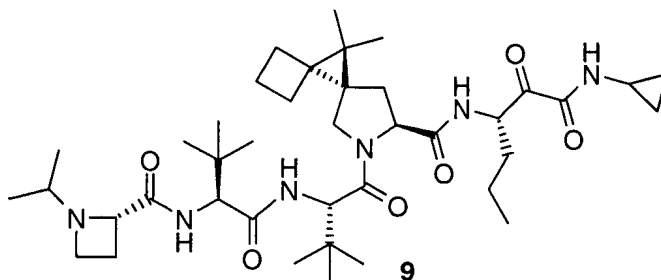
於 Pd/C (10 重量%，乾燥 50 毫克) 在甲醇 (8.0 毫升) 中之懸浮液內，添加 R-六氫菸鹼酸 **8a** (3.87 毫莫耳，500 毫克) 與聚甲醛 (5.8 毫莫耳，174 毫克)。將燒瓶裝填 H₂，並於 50°C 下，在 H₂ 氣瓶下保持攪拌 3 小時。此時，反應係藉 ¹³C NMR 判斷已完成。然後，將反應混合物以 N₂ 滌氣，及經過矽藻土過濾。在減壓下移除甲醇，獲得所要之產物 **8b** (500 毫克)。

步驟 8-B

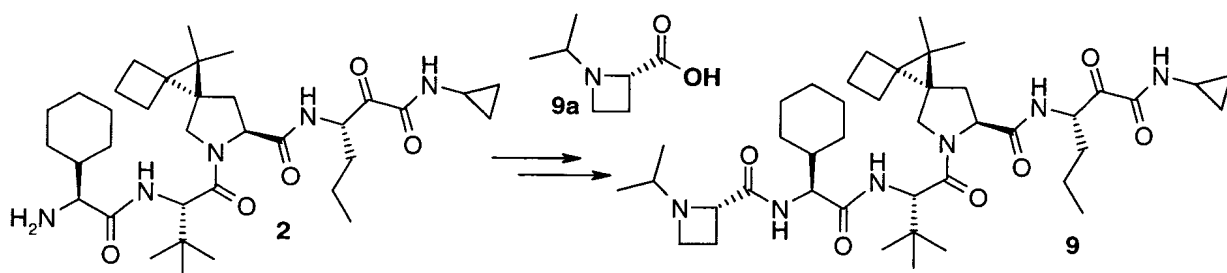


按實例 6 偶合及氧化。獲得 **8**，實測值 ES (M+H⁺) = 753.42

實例 9：化合物 A-73

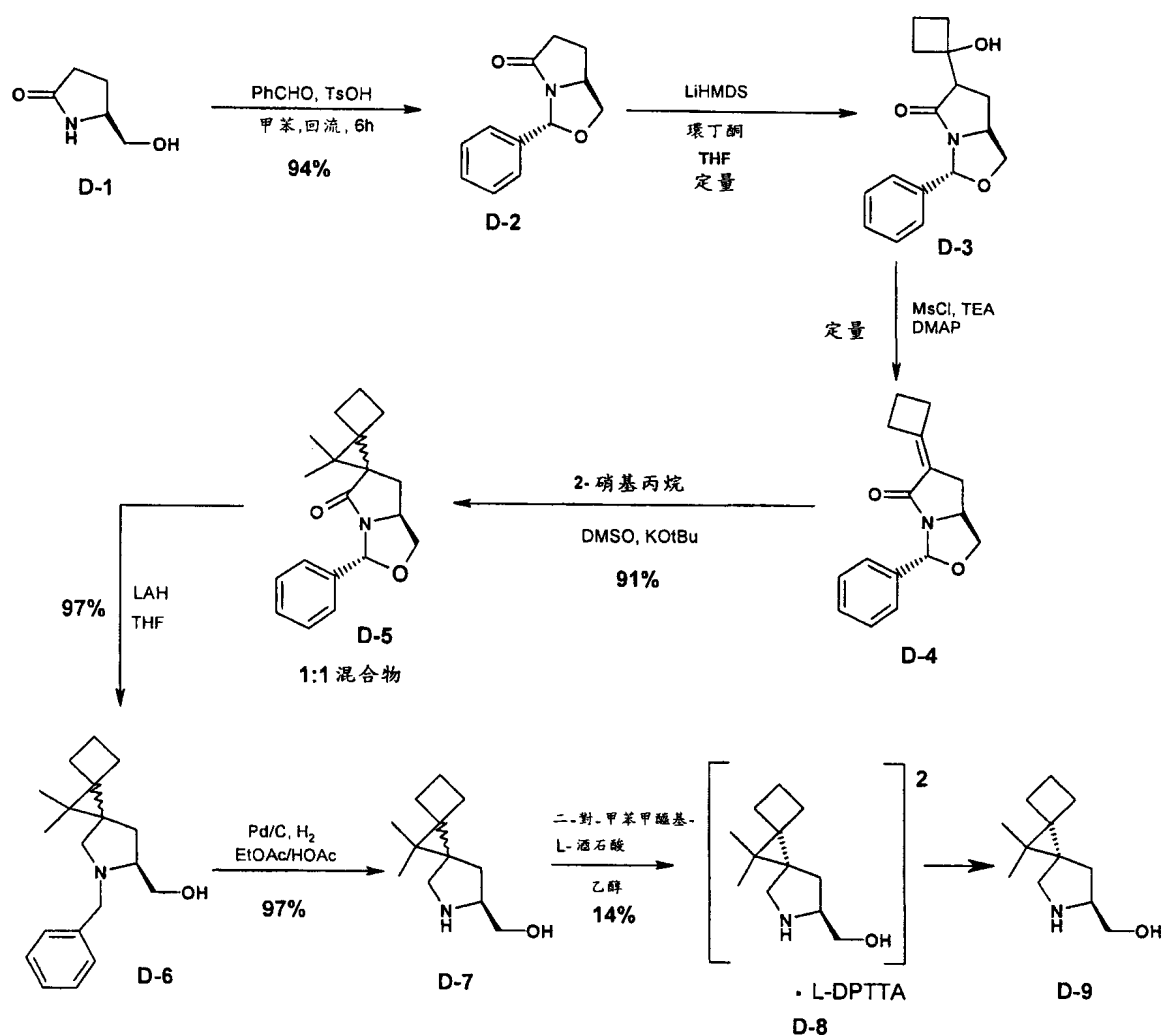


步驟 9-A



9a係按步驟4-A合成，按實例6偶合及氧化。實測值 9 m/z ES
(M+H⁺) = 727.37

實例 10 - 胺基-醇 D-9 之合成製備



步驟 1：中間物 D-2 之製備

使(S)-(+)-5-羥甲基-2-四氫吡咯酮 **D-1** (20.0 克，0.17 莫耳)、苯
甲醛 (20.3 克，0.19 莫耳) 及對-甲苯磺酸 (0.38 克，0.002 莫耳)

在甲苯 (235 毫升) 中之混合物回流 17 小時，同時使用 Dean-Stark 水分離器收集水。將已冷卻之反應混合物以 5% NaHCO_3 (2 x 50 毫升)、飽和 NaHSO_3 (4 x 50 毫升) 及鹽水 (2 x 5 毫升) 洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得化合物 **D-2** (31.2 克，88.5%)，為淡黃色油，將其直接使用於下一步驟中，無需進一步純化。

步驟 2：中間物 **D-3** 之製備

於裝有機械攪拌器、添液漏斗、數值溫度計及具有氮氣入口-出口管之冷凝器之 2 升 4 頸圓底燒瓶中，添加 50.8 克 (0.250 莫耳) 粗製化合物 **D-2** 與 400 毫升 THF。使溶液冷卻至內部溫度為 $-75 \pm 2^\circ\text{C}$ ，並添加 262.5 毫升 (0.263 莫耳) 在 THF 中之鋰雙(三甲基矽烷基)胺 1.0M 溶液，歷經 1.5 小時，同時保持內部溫度在 $-75 \pm 2^\circ\text{C}$ 下。將反應混合物於內部溫度 $-75 \pm 2^\circ\text{C}$ 下攪拌 1.5 小時。添加 19.3 克 (0.275 莫耳) 環丁酮在 200 毫升 THF 中之溶液，歷經 1 小時，同時保持內部溫度在 $-75 \pm 2^\circ\text{C}$ 下，且於此溫度下攪拌 1.5 小時。在內部溫度為 -75 至 -35°C 下，將反應混合物添加至 700 毫升飽和氯化銨水溶液中，歷經 0.5 小時。使反應混合物溫熱至內部溫度 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ ，並添加 700 毫升醋酸乙酯。分離液相，及以 2 x 500 毫升醋酸乙酯萃取水相。合併有機層，且以 700 毫升 15% 氯化鈉水溶液洗滌。分離液相，並於減壓 (75-32 毫巴) 下，在內部溫度 $30-35^\circ\text{C}$ 下濃縮有機層 (~2.7 升)，而得 71.7 克粗製化合物 **D-3**，為油狀物。

步驟 3：中間物 **D-4** 之製備

於裝有機械攪拌器、添液漏斗、數值溫度計及具有氮氣

入口-出口管之冷凝器之1升4頸圓底燒瓶中，添加34.2克(0.125莫耳)粗製化合物**D-3**與420毫升 CH_2Cl_2 。使溶液冷卻至內部溫度為 $0\pm 2^\circ\text{C}$ ，並添加63.2克(0.63莫耳)三乙胺，歷經25分鐘，同時保持內部溫度在 $0\pm 2^\circ\text{C}$ 下。然後添加3.1克(0.025莫耳)4-(二甲胺基)吡啶。將反應混合物於內部溫度 $0\pm 2^\circ\text{C}$ 下攪拌20分鐘。添加21.5克(0.19莫耳)氯化甲烷磺鹽，歷經25分鐘，同時保持內部溫度在 $0\pm 2^\circ\text{C}$ 下，並於此溫度下攪拌0.5小時。使反應混合物溫熱至內部溫度 $43\pm 2^\circ\text{C}$ ，且在此溫度下攪拌20小時。使反應混合物冷卻至內部溫度為 $0\pm 2^\circ\text{C}$ ，並添加280毫升飽和氯化銨水溶液與280毫升醋酸乙酯。分離液相，及以2 x 250毫升醋酸乙酯萃取水相。合併有機層，且以350毫升15%氯化鈉水溶液洗滌。分離液相，並於減壓(150-12毫巴)下，在內部溫度 $35-40^\circ\text{C}$ 下濃縮有機層(~1.4升)，而得32.5克粗製化合物**D-4**，為油狀物。

步驟4：中間物**D-5**之製備

於裝有機械攪拌器、添液漏斗、數值溫度計及具有氮氣入口-出口管之冷凝器之2升4頸圓底燒瓶中，添加28.0克(0.25莫耳)第三-丁醇鉀與215毫升DMSO。將混合物在內部溫度 $22\pm 2^\circ\text{C}$ 下攪拌15分鐘，獲得溶液，並添加22.3克(0.25莫耳)2-硝基丙烷，歷經45分鐘，同時保持內部溫度於 $22-32^\circ\text{C}$ 下。將反應混合物在內部溫度 $22\pm 2^\circ\text{C}$ 下攪拌0.5小時。然後添加31.9克(0.125莫耳)粗製化合物**D-4**在90毫升DMSO中之溶液，歷經25分鐘，同時保持內部溫度於 $22\pm 2^\circ\text{C}$ 下。將反應混合物在內部溫度 $22\pm 2^\circ\text{C}$ 下攪拌0.5小時。使反應混合物溫熱至

內部溫度 $100\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，且於此溫度下攪拌 85 小時。使反應混合物冷卻至內部溫度為 $0\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，並添加 610 毫升水與 600 毫升醋酸乙酯。分離液相，及以 2 x 300 毫升醋酸乙酯萃取水相。合併有機層，且以 3 x 400 毫升 15% 氯化鈉水溶液洗滌。分離液相，並於減壓 (100-12 毫巴) 下，在內部溫度 $35-40^{\circ}\text{C}$ 下濃縮有機層 (~1.2 升)，而得 34.3 克粗製化合物 **D-5**，為暗橘色油。

步驟 5：中間物 **D-6** 之製備

於裝有機械攪拌器、添液漏斗、數值溫度計及具有氮氣入口-出口管之冷凝器之 1 升 4 頸圓底燒瓶中，添加 32.7 克 (0.11 莫耳) 粗製化合物 **D-5** 與 0.7 升 THF。使反應混合物冷卻至內部溫度為 $0\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，並添加 12.5 克 (0.33 莫耳) LiAlH_4 ，歷經 1 小時，同時保持內部溫度在 $0\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下。將混合物於內部溫度 $0\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 1 小時。使反應混合物溫熱至內部溫度 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，且在此溫度下攪拌 20 小時。使反應混合物冷卻至內部溫度為 $0\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，並添加 12.5 毫升水與 12.5 毫升 15% 氫氧化鈉水溶液及 37.5 毫升水，歷經 25 分鐘，同時保持內部溫度於 $0-5^{\circ}\text{C}$ 下。使反應混合物溫熱至內部溫度 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，且添加 180 毫升醋酸乙酯與 35 毫升水。藉由在布氏漏斗上過濾收集固體，及以 2 x 90 毫升醋酸乙酯與 2 x 20 毫升水洗滌固體。分離濾液之液相，並以 2 x 15 毫升醋酸乙酯萃取水相。合併有機層 (~1.1 升)，且於減壓 (100-12 毫巴) 下在內部溫度 $35-40^{\circ}\text{C}$ 下濃縮。使殘留物溶於 220 毫升醋酸乙酯中，且以 70 毫升 15% 氯化鈉水溶液洗滌。分離液相，並在減壓 (100-12 毫巴) 下，於內部溫度 $35-40^{\circ}\text{C}$ 下濃縮有機層 (~0.27 升)，而得 30.5 克粗製化合物

D-6，為暗橘色油。

步驟 6：中間物 D-7 之製備

於帕爾氫化瓶中，添加 15.0 克 (0.053 莫耳) 粗製化合物 **D-6**、75 毫升醋酸異丙酯、9 毫升 (0.158 莫耳) 醋酸及 7.5 克 10% Pd/C (50% 潮濕)。將帕爾瓶首先以氮 (40 psi) 沖洗並排放三次，接著以氮 (50 psi) 三次。然後，將帕爾瓶以氮 (60 psi) 加壓，且在內部溫度 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 下振盪 16 小時。於 4.0 克矽藻土墊上過濾反應混合物。以 3 x 15 毫升醋酸異丙酯洗滌矽藻土墊。使濾液於減壓 (100-12 毫巴) 下在內部溫度 $35-40^\circ\text{C}$ 下濃縮。於殘留物中，添加 3 x 25 毫升醋酸異丙酯，並在減壓 (100-12 毫巴) 下於內部溫度 $35-40^\circ\text{C}$ 下濃縮。於殘留物中，添加 50 毫升水與 25 毫升 6N 氫氧化鈉水溶液至 pH ~12。然後添加 3 x 100 毫升醋酸異丙酯，及分離液相。合併有機層，且以 80 毫升 15% 氯化鈉水溶液洗滌。分離液相，並於減壓 (100-12 毫巴) 下，在內部溫度 $35-40^\circ\text{C}$ 下濃縮有機層 (~0.35 升)，而得 10 克粗製化合物 **D-7** (非對映異構物混合物)，為暗橘色油。

步驟 7：中間物 D-8 之製備

非對映異構物混合物 **D-7** 之分離，經由首先以二-對-甲苯甲醯基-D-酒石酸，接著以二-對-甲苯甲醯基-L-酒石酸處理：

於裝有機械攪拌器、添液漏斗、數值溫度計及具有氮氣入口-出口管之冷凝器之 100 毫升 4 頸圓底燒瓶中，添加 4.77 克 (0.0244 莫耳) 粗製化合物 **D-7** (非對映異構混合物 1:1) 與 50 毫升乙醇 200 純度。然後添加 9.44 克 (0.0244 莫耳) (+)-二-對-甲苯甲醯基-D-酒石酸、30 毫升乙醇 200 純度之溶液，歷經 7 分

鐘，同時保持內部溫度在 $20-25^{\circ}\text{C}$ 下，並將混合物於內部溫度 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 14 小時。使混合物溫熱至內部溫度 $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，且在此溫度下再攪拌 2 小時。藉由於布氏漏斗上熱過濾收集固體，及以 3×5 毫升乙醇 200 純度洗滌固體。使濾液在減壓 (100-12 毫巴) 下於內部溫度 $35-40^{\circ}\text{C}$ 下濃縮。於殘留物中，添加 20 毫升水與 8 毫升 6N 氫氧化鈉水溶液至 pH ~12。然後添加 3×35 毫升醋酸異丙酯，及分離液相。合併有機層，且以 25 毫升 15% 氯化鈉水溶液洗滌。分離液相，並使有機層在減壓 (100-12 毫巴) 下於內部溫度 $35-40^{\circ}\text{C}$ 下濃縮。於殘留物 (~3.1 克；0.0159 莫耳) 中，添加 20 毫升乙醇 200 純度，接著添加 4.29 克 (0.0111 莫耳) (-)-二-對-甲苯甲醯基-L-酒石酸在 10 毫升乙醇 200 純度中之溶液，歷經 7 分鐘，同時保持內部溫度在 $20-23^{\circ}\text{C}$ 下。將反應混合物於內部溫度 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 7 小時。使混合物溫熱至內部溫度 $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，並在此溫度下再攪拌 2 小時。冷卻至內部溫度 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，且藉由於布氏漏斗上過濾收集固體，及以 3×5 毫升乙醇 200 純度洗滌固體。然後，在內部溫度 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下，使固體 (~2.03 克) 懸浮於 25 毫升乙醇 200 純度中，並使混合物溫熱至內部溫度 $77\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。接著在回流下慢慢添加 40 毫升甲醇，獲得溶液。使溶液冷卻至內部溫度 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，且使溶液於減壓 (50-40 毫巴) 下在內部溫度 $38\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下濃縮成一批次體積 ~25-30 毫升 (淡懸浮液)。然後冷卻至內部溫度 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，並將此懸浮液攪拌 48 小時。藉由在布氏漏斗上過濾收集固體，及以 3×2 毫升乙醇 200 純度洗滌固體。使固體於減壓 (20 毫巴) 下在 35°C 下乾燥 12 小時，以所要 / 不想要之非

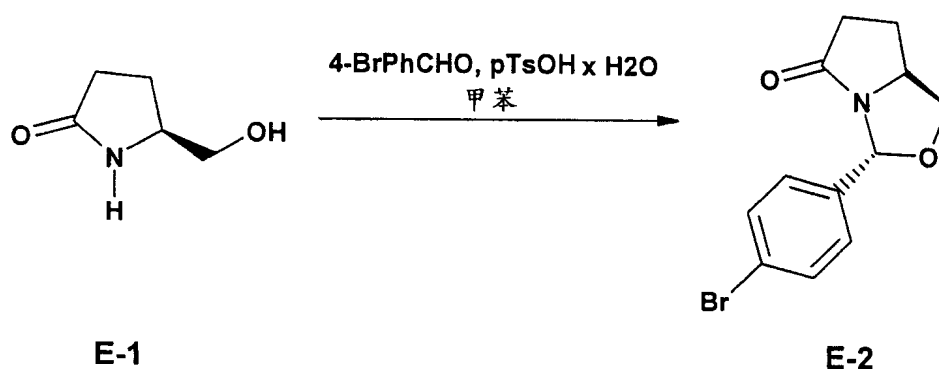
對映異構物 = 97.4/2.6 之比例獲得 1.27 克 **D-8** 鹽。(所要之非對映異構物係與 (-)-二-對-甲苯甲醯基-L-酒石酸，以比例 2/1 形成鹽)。

步驟 8：中間物 **D-9** 之製備

於 **D-8** (1.27 克) 中，添加 6 毫升水與 1 毫升 6N 氫氧化鈉水溶液至 pH ~12。然後添加 3 x 10 毫升醋酸異丙酯，及分離液相。合併有機層，且以 10 毫升 15% 氯化鈉水溶液洗滌。分離液相，並使有機層在減壓 (100-12 毫巴) 下於內部溫度 35-40°C 下濃縮，獲得 0.656 克 **D-9** 化合物，為極淡黃色油。

實例 11：螺環狀胺基醇類之 **E-5** 合成中間物之合成

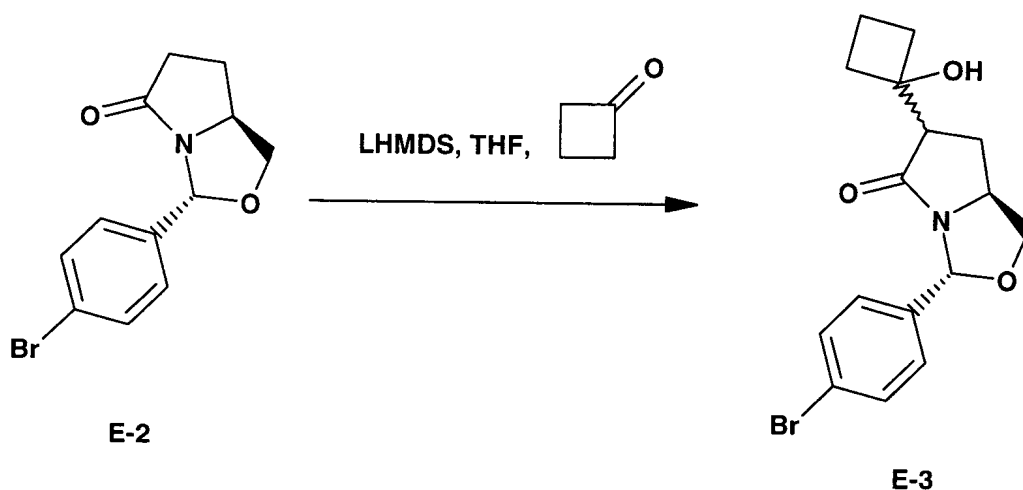
步驟 1：E-2 之合成



於裝有機械攪拌器、Dean-Stark 分離器、數值溫度計及具有氮氣入口-出口管之冷凝器之 1 升 4 頸圓底燒瓶中，添加 46.1 克 (0.4 莫耳) (S)-(+)-5-羥甲基-2-四氫吡咯酮 **E-1**、81.4 克 (0.44 莫耳) 4-溴基苯甲醛、0.84 克 (0.0044 莫耳) 對-甲苯磺酸及 300 毫升 THF。使反應混合物溫熱至內部溫度 $110 \pm 2^\circ\text{C}$ 。將反應混合物在此溫度下攪拌 ~20 小時，同時使用 Dean-Stark 水分離器收集水 (~7 毫升)。然後，使反應混合物冷卻至內部溫度為 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ ，且以 2 x 25 毫升碳酸氫鈉之 5% 水溶液與 3 x 50 毫

升飽和亞硫酸氫鈉水溶液及2 x 50毫升水洗滌。使有機層以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，以甲苯洗滌，並使有機層於減壓(75-32毫巴)下在內部溫度30-35°C下濃縮，而得94.8克粗製化合物E-2，為油狀物，在數天後，其係於室溫下結晶。將粗製化合物E-2直接使用至下一步驟。

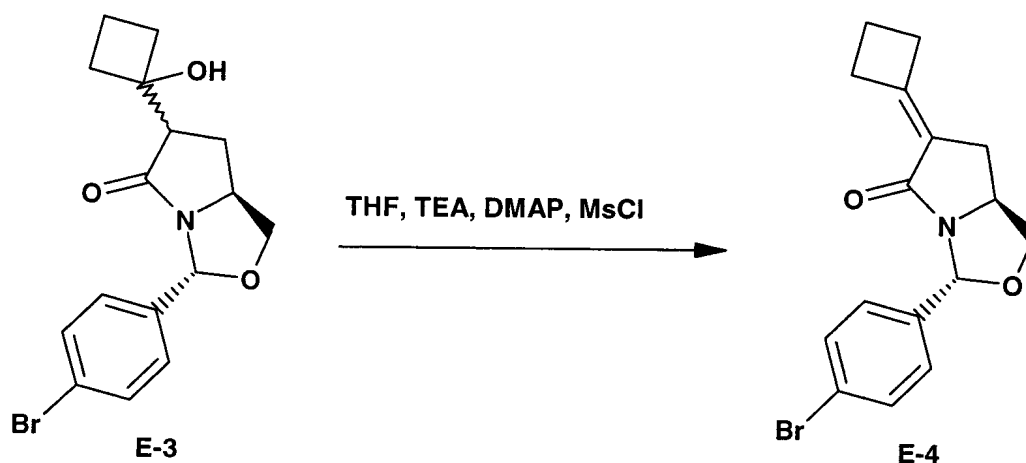
步驟2：E-3之合成



於裝有機械攪拌器、添液漏斗、數值溫度計及具有氮氣入口-出口管之冷凝器之2升4頸圓底燒瓶中，添加52.8克(0.187莫耳)粗製化合物E-2與300毫升THF。使溶液冷卻至內部溫度為 $-75\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，並添加196.6毫升(0.197莫耳)在THF中之鋰雙(三甲基矽烷基)胺1.0M溶液，歷經1小時，同時保持內部溫度在 $-75\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下。將反應混合物於內部溫度 $-75\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下攪拌2小時。添加14.5克(0.207莫耳)環丁酮在150毫升THF中之溶液，歷經45分鐘，同時保持內部溫度在 $-75\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下，且於此溫度下攪拌1.5小時。在內部溫度為 -75 至 -35°C 下，將反應混合物添加至510毫升飽和氯化銨水溶液中，歷經20分鐘。使反應混合物溫熱至內部溫度 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，並添加510毫升醋酸乙酯。分離液相，及以2 x 360毫升醋酸乙酯萃取水相。合併

有機層，且以480毫升15%氯化鈉水溶液洗滌。分離液相，並於減壓(75-32毫巴)下，在內部溫度30-35°C下濃縮有機層(~2升)，而得64.8克粗製化合物E-3，為油狀物，於數天後，其係在室溫下結晶。將粗製化合物E-3直接使用至下一步驟。

步驟3：E-4之合成

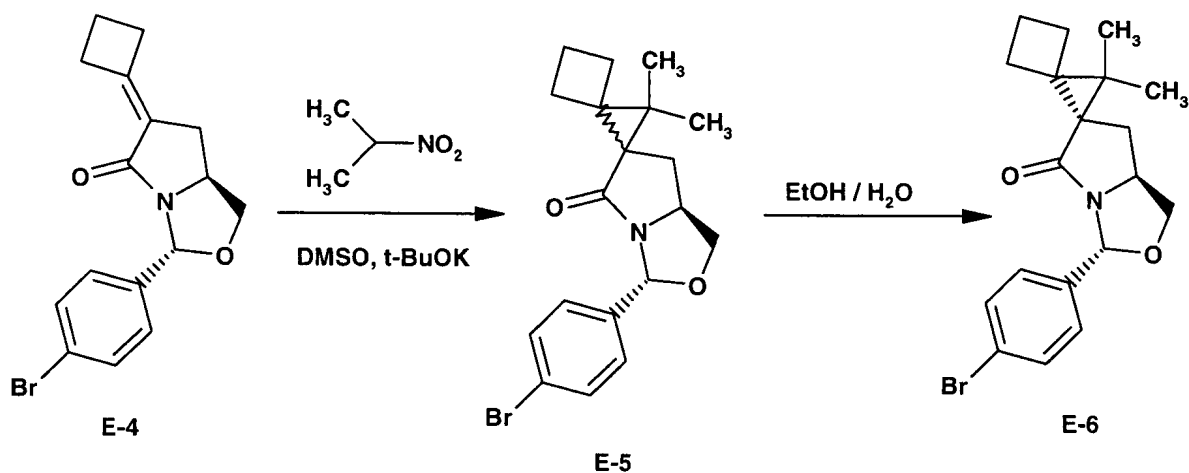


於裝有機械攪拌器、添液漏斗、數值溫度計及具有氮氣入口-出口管之冷凝器之2升4頸圓底燒瓶中，添加51.0克(0.145莫耳)粗製化合物E-3與450毫升THF。使溶液冷卻至內部溫度為 $0\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，並添加73.3克(0.73莫耳)三乙胺，歷經20分鐘，同時保持內部溫度在 $0\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下。然後添加3.54克(0.029莫耳)4-(二甲胺基)吡啶。將反應混合物於內部溫度 $0\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下攪拌25分鐘。添加26.1克(0.23莫耳)氯化甲烷磺醯，歷經30分鐘，同時保持內部溫度在 $0\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下，並在此溫度下攪拌0.5小時。使反應混合物溫熱至內部溫度 $65\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，且於此溫度下攪拌~17小時。使反應混合物冷卻至內部溫度為 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，並添加315毫升飽和氯化銨水溶液與315毫升醋酸乙酯。分離液相，及以2 x 315毫升醋酸乙酯萃取水相。合併有機層，

且以 300 毫升 12% 氯化鈉水溶液洗滌。分離液相，並於減壓 (150-12 毫巴) 下，在內部溫度 35-40°C 下濃縮有機層 (~1.4 升)，而得 52.6 克粗製化合物 **E-4**，為褐色固體。

化合物 **E-4** 係以下述方式結晶，在裝有機械攪拌器、添液漏斗、數值溫度計及具有氮氣入口-出口管之冷凝器之 0.5 升 4 頸圓底燒瓶中，添加 52.6 克粗製化合物 **E-4** 與 120 毫升乙醇 200 純度。使反應物溫熱至內部溫度 $65 \pm 2^\circ\text{C}$ ，獲得暗色溶液。使反應混合物冷卻至內部溫度為 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ，歷經 ~1 小時，並在此溫度下攪拌 17 小時。然後過濾此懸浮液，及以 4 x 10 毫升冷乙醇 200 純度洗滌固體。使固體於減壓 (20 毫巴) 下在 35°C 下乾燥 24 小時，獲得 25.8 克純化合物 **E-4**。

步驟 4：E-5 與 E-6 之合成



於裝有機械攪拌器、添液漏斗、數值溫度計及具有氮氣入口-出口管之冷凝器之 250 毫升 4 頸圓底燒瓶中，添加 11.73 克 (0.105 莫耳) 第三-丁醇鉀與 45 毫升 DMSO，將混合物在內部溫度 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 下攪拌 15 分鐘，獲得溶液，並添加 9.32 克 (0.105 莫耳) 2-硝基丙烷，歷經 15 分鐘，同時保持內部溫度於 23-43 °C 下。溫熱至內部溫度 $65 \pm 2^\circ\text{C}$ ，且將反應混合物在此溫度

下攪拌 0.5 小時。然後以固體添加 25.0 克 (0.075 莫耳) 化合物 **E-4**，歷經 15 分鐘，同時保持內部溫度於 65-68°C 下。以 2 毫升 DMSO 洗滌。使反應混合物溫熱至內部溫度 $100 \pm 2^\circ\text{C}$ ，且在此溫度下攪拌 84 小時。使反應混合物冷卻至內部溫度為 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ，並添加 47 毫升 6% 氯化鈉水溶液與 26 毫升 TBME。分離液相，及以 2 x 30 毫升 TBME 萃取水相。合併有機層，且以 30 毫升 6% 氯化鈉水溶液洗滌。分離液相，並於減壓 (150-12 毫巴) 下，在內部溫度 35-40°C 下濃縮有機層 (~100 毫升)，而得 26.0 克粗製化合物 **E-5**，為稠密暗橘色油。使此油溶於 20 毫升甲苯中，並將其裝填在含有 90.0 克矽膠之管柱上。使管柱以 1.6 升甲苯溶離，以數液份 0.2 升收集溶離物。合併最初七液份，及在減壓 (80-12 毫巴) 下於內部溫度 35-40°C 下濃縮 (~1.4 升)，而得 19.7 克粗製化合物 **E-5**，為稠密橘色油。

於裝有機械攪拌器、添液漏斗、數值溫度計及具有氮氣入口-出口管之冷凝器之 250 毫升 4 頸圓底燒瓶中，添加 19.4 克粗製化合物 **E-5** 與 55.8 毫升乙醇 200 純度。均勻溶液係藉由使燒瓶溫熱至內部溫度 $50 \pm 2^\circ\text{C}$ 而獲得。添加 12.2 毫升水，歷經 5 分鐘，同時保持內部溫度在 47-50°C 下。使反應混合物冷卻至內部溫度為 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ ，並將其以約 15 毫克化合物 **E-6** (所要之非對映異構物) 作為晶種。

然後，冷卻至內部溫度 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ，歷經約 30 分鐘，並於此溫度下攪拌 12 小時。接著過濾此懸浮液，及以 3 x 15 毫升乙醇 / 水 (80% v/v) 洗滌固體。使固體於減壓 (20 毫巴) 下在 35°C 下乾燥 5 小時，獲得 11.26 克化合物 5 (比例 ~34/66 - 不想要 / 所

要)。

於裝有機械攪拌器、添液漏斗、數值溫度計及具有氮氣入口-出口管之冷凝器之250毫升4頸圓底燒瓶中，添加11.26克化合物E-5（比例~34/66 - 不想要/所要）與55.8毫升乙醇200純度。使反應物溫熱至內部溫度 $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，獲得溶液。添加12.2毫升水，歷經5分鐘，同時保持內部溫度於 $47-50^{\circ}\text{C}$ 下。將其在內部溫度 $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下以約15毫克化合物E-6（所要之非對映異構物）作為晶種。然後冷卻至內部溫度 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，歷經~0.5小時，並於此溫度下攪拌12小時。接著過濾此懸浮液，及以3 x 15毫升乙醇/水(80% v/v)洗滌固體。使固體在減壓(20毫巴)下於 35°C 下乾燥5小時，獲得7.39克化合物5（比例~17/83 - 不想要/所要）。

可進行另外之結晶化作用，以獲得所要含量之非對映異構物過量。

關於表A化合物之質譜分析，例如化合物A-1至A-87，已使用Waters ZQMS裝置度量。

表 C

化合物編號	MS (M+H ⁺) 實測值	化合物編號	MS (M+H ⁺) 實測值
A-1	767.6	A-45	781.5
A-2	767.6	A-46	781.2
A-3	741.6	A-47	753.7
A-4	781.6	A-48	753.6
A-5	781.7	A-49	753.4
A-6	781.7	A-50	753.4

A-7	801.4	A-51	795.5
A-8	781.6	A-52	767.4
A-9	781.6	A-53	795.8
A-10	753.7	A-54	783.6
A-11	753.7	A-55	739.7
A-12	767.1	A-56	739.6
A-13	767.7	A-57	727.5
A-14	767.8	A-58	727.5
A-15	767.8	A-59	741.5
A-16	803.7	A-60	781.7
A-17	803.6	A-61	753.8
A-18	793.7	A-62	753.4
A-19	785.6	A-63	783.4
A-20	771.6	A-64	767.5
A-21	779.4	A-65	767.7
A-22	779.8	A-66	753.4
A-23	794.0	A-67	753.5
A-24	783.8	A-68	753.7
A-25	771.5	A-69	741.7
A-26	765.7	A-70	799.8
A-27	779.7	A-71	755.8
A-28	793.6	A-72	741.5
A-29	793.8	A-73	727.4
A-30	765.4	A-74	797.4
A-31	779.6	A-75	753.4
A-32	779.7	A-76	757.7
A-33	739.4	A-77	743.6
A-34	796.6	A-78	757.8
A-35	796.7	A-79	743.8
A-36	785.6	A-80	769.6

A-37	767.6	A-81	755.6
A-38	781.7	A-82	769.6
A-39	795.9	A-83	755.6
A-40	781.7	A-84	725.6
A-41	795.6	A-85	741.9
A-42	796.6	A-86	797.7
A-43	796.7	A-87	797.7
A-44	755.6		

生物學活性

實例 12：HCV NS3-4A 蛋白酶檢測

表 A 之某些化合物抵抗 HCV NS3-4A 絲胺酸蛋白酶之抑制活性，係在均質檢測中，使用全長 NS3-4A 蛋白質 (基因型 1a，菌種 HCV-1) 與市購可得之內部淬滅螢光原肽受質，按 Taliani, M. 等人 1996 Anal. Biochem. 240: 60-67 所述進行測定，其係以全文併於本文供參考。

實例 13：蟲螢光素酶為基礎之 HCV 複製子檢測

表 A 之某些化合物之抗病毒活性與細胞毒性係使用含有蟲螢光素酶報告子基因之亞基因組基因型 1b HCV 複製子細胞系 (Huh-Luc/neo-ET) 測定，其中表現係於 HCV RNA 複製與轉譯之控制下。簡言之，係將 5,000 個複製子細胞接種於 96-井組織培養板之各井中，並允許其在未具有 G418 之完全培養基中連附過夜。於隔天，將培養基以含有連續性地稀釋之表 A 化合物，於 10% FBS 與 0.5% DMSO 存在下之培養基置換。在以表 A 化合物 48-小時處理後，於細胞中之殘留蟲螢光素酶活性係使用 BriteLite 試劑 (Perkin Elmer, Wellesley, Massachusetts)

，以 LMaxII 板讀取器 (分子探測物, Invitrogen) 測定。各數據點係表示細胞培養物中四份複製之平均。IC₅₀ 為複製子細胞中蟲螢光素酶活性被降低達 50% 下之濃度。表 A 化合物之細胞毒性係使用 MTS 為基礎之細胞存活力檢測進行評估。

前文表 A 中之化合物已在實例 12 之蛋白酶檢測或實例 13 之複製子檢測之至少一個中測試，且在實例 12 與 13 中所敘述檢測之至少一個中顯示 IC₅₀ 低於約 100 nM 或較低。

實例 14：本發明化合物之熱力學溶解度之度量

關於列示於表 C 中之本發明化合物之熱力學溶解度係藉由已發表之文獻程序度量，例如 Liping Zhou 等人, *J. Pharm. Sci.* (2007) **96**(11): 3052-3071。

在微小型預備小玻瓶 (MPV: Whatman, 具有 PVDF 濾器與 0.45 微米孔隙大小) 室中，使預先溶於 25 微升 DMSO (~10 mM) 中之待測化合物之 DMSO 儲備液，經由 GeneVac HT-4X 蒸發器，在 30°C 之防護溫度下蒸發大約 1 小時。將一液份之 250 微升緩衝溶液 (pH 1.0 或 6.8) 添加至含有再製自 DMSO 儲備溶液之粉末之各 MPV 室中。將 MPV 濾器柱塞下推至該室中，直到濾器柱塞之薄膜稍微地接觸緩衝劑之表面，以促進兩個隔室間之平衡，且使由於在後續 24-小時培養 (於 600 RPM 下，在室溫下) 期間試樣之非專一性結合所致之吸附降至最低。就在 24-小時培養之後，將柱塞進一步下推至該室之底部。將更多溶液推送經過薄膜，且進入柱塞隔室。然後，將濾器 / 室組裝放置在振盪器上，於 600 RPM 下歷經另外 30 分鐘。然後，將濾液進一步以 50/50 乙腈 / 水溶劑稀釋 (1:10)，接

著為充分混合程序。具有經稀釋與未經稀釋濾液之兩個板係藉 HPLC 分析，及針對相同待測化合物之四點標準稀釋曲線（個別為 5 μM 、35 μM 、65 μM 及 100 μM ）定量。在目前研究中，溶解度係反映出在各 pH 下所測試三份複製試樣之平均。

表 D 係列舉關於表 A 及比較實例 1 與 2 之某些化合物（其係個別相應於共待審國際申請案 PCT/US2007/066204 之實例 A-106 與 A-125）之溶解度數據。

表 D

實例 #.	溶解度 (pH 1) mM	溶解度 (pH 6.8) mM
A-4	0.63	0.2
A-5	0.48	0.044
A-6	0.93	<0.005
A-10	0.91	0.024
A-11	0.87	0.092
A-15	0.7	0.17
A-33	0.79	0.11
A-43	0.64	0.29
A-44	0.69	0.064
A-45	0.72	<0.005
A-50	0.83	0.24
A-54	0.79	0.028
A-58	0.96	0.93
A-59	0.84	0.55
A-62	0.93	<0.005
A-64	0.71	<0.085
A-66	0.84	0.6

A-67	0.74	0.69
A-72	0.84	0.34
A-73	0.81	<0.005
A-82	0.83	<0.005
A-7	0.9	0.84
比較實例 1	<0.005	<0.004
比較實例 2	0.047	<0.004

實例 15：藥物動力學作用形態之度量

列示於表 D 中之化合物係以溶液，以經口方式經由灌食法，在 10 毫克/公斤下，於 10 毫升/公斤之服用體積下投予史泊格多利 (Sprague Dawley) 大白鼠。試樣係經由以手術方式植入之套管，在被視為必須之經選擇時間點下收集，以特徵鑒定藥物動力學參數。將血液試樣置於潮濕冰上，並旋轉而下成為血漿，在時間點收集之 5 分鐘內。將血漿試樣冷凍，直到生物分析為止。

列示於表 D 中之化合物係以溶液，在 1 毫克/公斤下，於 1 毫升/公斤之服用體積下，在以手術方式植入之套管中，以靜脈內方式對史泊格多利 (Sprague Dawley) 大白鼠投予。試樣係經由另一個以手術方式植入之套管，於被視為必須之經選擇時間點下收集，以特徵鑒定藥物動力學參數。將血液試樣置於潮濕冰上，並旋轉而下成為血漿，在時間點收集之 5 分鐘內。將血漿試樣冷凍，直到生物分析為止。

表 E 係列舉關於表 A 及比較實例 1 與 2 之某些化合物 (其係個別相應於共待審國際申請案 PCT/US2007/066204 之實例 A-106 與 A-125) 之藥效數據。

表 E

實例 #	AUC (nM • h/ 毫克 / 公斤)	C _{max} (nM)	生物利用率 (%F)
A-10	460	1473	46
A-15	474	2032	42
A-44	523	1108	43
A-54	416	1428	28
A-59	203	653	n.d.
A-62	241	796	36
A64	274	904	n.d.
比較實例 1	65	228	12
比較實例 2	87	388	9

n.d. - 未測得，由於缺乏相應靜脈內投藥數據所致。

熟諳此藝者將明瞭或能夠使用不超過例行實驗術，確定對本文所述特殊具體實施例與方法之許多等效事物。此種等效事物係意欲被下文請求項之範圍所涵蓋。

【圖式簡單說明】

圖 1 為化合物 A-33 在 CDCl₃ 中之質子 NMR 光譜。

圖 2 為化合物 A-4 在 CDCl₃ 中之質子 NMR 光譜。

圖 3 為化合物 A-5 在 CDCl₃ 中之質子 NMR 光譜。

圖 4 為化合物 A-6 在 CDCl₃ 中之質子 NMR 光譜。

圖 5 為化合物 A-10 在 CDCl₃ 中之質子 NMR 光譜。

圖 6 為化合物 A-11 在 CDCl₃ 中之質子 NMR 光譜。

圖 7 為化合物 A-14 在 CDCl₃ 中之質子 NMR 光譜。

圖 8 為化合物 A-15 在 CDCl₃ 中之質子 NMR 光譜。

圖 9 為化合物 A-44 在 CDCl₃ 中之質子 NMR 光譜。

圖 10 為化合物 A-54 在 CDCl_3 中之質子 NMR 光譜。

圖 11 為化合物 A-57 在 CDCl_3 中之質子 NMR 光譜。

圖 12 為化合物 A-58 在 CDCl_3 中之質子 NMR 光譜。

圖 13 為化合物 A-59 在 CDCl_3 中之質子 NMR 光譜。

圖 14 為化合物 A-72 在 CDCl_3 中之質子 NMR 光譜。

圖 15 為化合物 A-82 在 CDCl_3 中之質子 NMR 光譜。

圖 16 為化合物 A-64 在 CDCl_3 中之質子 NMR 光譜。

圖 17 為化合物 A-65 在 CDCl_3 中之質子 NMR 光譜。

圖 18 為化合物 A-42 在 CDCl_3 中之質子 NMR 光譜。

圖 19 為化合物 A-43 在 CDCl_3 中之質子 NMR 光譜。

圖 20 為化合物 A-45 在丙酮- d_6 中之質子 NMR 光譜。

圖 21 為化合物 A-50 在 DMSO-d_6 中之質子 NMR 光譜。

圖 22 為化合物 A-62 在 DMSO-d_6 中之質子 NMR 光譜。

圖 23 為化合物 A-66 在 CDCl_3 中之質子 NMR 光譜。

圖 24 為化合物 A-67 在 CDCl_3 中之質子 NMR 光譜。

圖 25 為化合物 A-73 在 DMSO-d_6 中之質子 NMR 光譜。

圖 26 為化合物 A-7 在 CDCl_3 中之質子 NMR 光譜。

五、中文發明摘要：

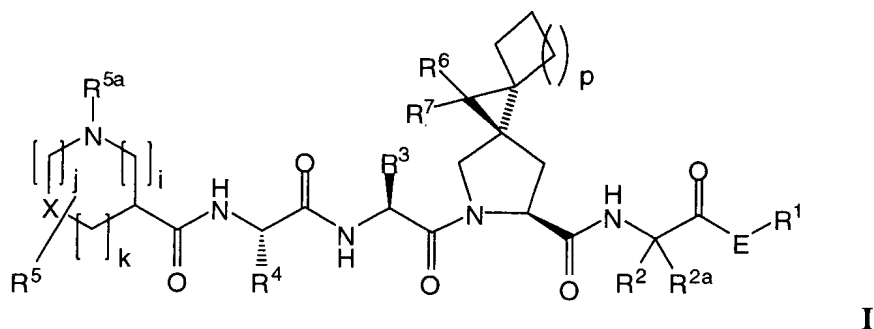
本申請案係描述可用於治療、預防及/或改善人類疾病之有機化合物。

六、英文發明摘要：

The present application describes organic compounds that are useful for the treatment, prevention and/or amelioration of human diseases.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物：



及其藥學上可接受之鹽與立體異構物；

其中

X係不存在，或選自NR^{5a}或氧；

i與k為獨立經選擇之整數，選自包括0, 1, 2, 3及4；

j為選自包括1, 2, 3及4之整數，其中當X為不存在時，i + j + k之總和係低於或等於5且大於或等於2，而當X為氧時，i + j + k之總和係低於或等於4且大於或等於1；

p為0, 1, 2或3；

E為OH、NH₂、N(H)C₁₋₄烷基、N(H)C₃₋₆環烷基、-C(O)NH-或-N(H)S(O)₂-；

R¹為不存在、氫、C₁₋₄烷基或C₃₋₆環烷基；

R²為C₁₋₄烷基、鹵基C₁₋₄烷基或C₃₋₆環烷基C₀₋₂烷基；

R^{2a}為氫、C₁₋₄烷基、鹵基C₁₋₄烷基或C₃₋₆環烷基C₀₋₂烷基；或

R²與R^{2a}合併採用，形成三至七員飽和環，包含零或一個氮、氧或硫環原子，該環係被零、一或兩個獨立選自C₁₋₄烷基與C₂₋₄烯基之取代基取代；

R³與R⁴係獨立選自包括C₁₋₆烷基、C₄₋₇環烷基及被C₁₋₄

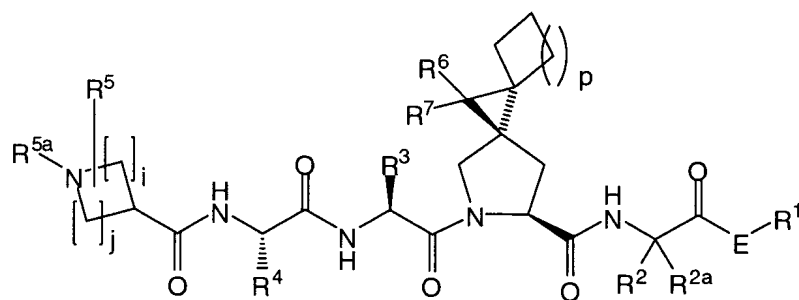
烷基殘基取代之 C_{4-7} 環烷基；

R^5 表示零至三個殘基，各在每一存在處獨立選自包括鹵素、羥基、胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、單-與二- C_{1-4} 烷胺基、羥基 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；

R^{5a} ，在每一存在處，係獨立選自包括氫、 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；且

R^6 與 R^7 係獨立選自氫與 C_{1-4} 烷基。

2. 一種式 Ia 化合物：



Ia

及其藥學上可接受之鹽與立體異構物；

其中

i 為選自包括0, 1, 2, 3及4之整數；

j 為選自包括1, 2, 3及4之整數，其中 $i + j$ 之總和係低於或等於5且大於或等於2；

p 為0, 1, 2或3；

E 為OH、 NH_2 、 $N(H)C_{1-4}$ 烷基、 $N(H)C_{3-6}$ 環烷基、 $-C(O)NH-$ 或 $-N(H)S(O)_2-$ ；

R^1 為不存在、氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

R^2 為 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基 C_{0-2} 烷基；

R^{2a} 為氫、 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基 C_{0-2} 烷

基；或

R^2 與 R^{2a} 合併採用，形成三至七員飽和環，包含零或一個氮、氧或硫環原子，該環係被零、一或兩個獨立選自 C_{1-4} 烷基與 C_{2-4} 烯基之取代基取代；

R^3 與 R^4 係獨立選自包括 C_{1-6} 烷基、 C_{4-7} 環烷基及被 C_{1-4} 烷基殘基取代之 C_{4-7} 環烷基；

R^5 表示零至三個殘基，各在每一存在處獨立選自包括鹵素、羥基、胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、單-與二- C_{1-4} 烷胺基、羥基 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；

R^{5a} ，在每一存在處，係獨立選自包括氫、 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；且

R^6 與 R^7 係獨立選自氫與 C_{1-4} 烷基。

3. 如請求項1之化合物，其中

X 為碳；

i 為 0 或 1；

j + k 為 2, 3 或 4；

p 為 1；

E 為 $C(O)NH$ 或 $N(H)SO_2$ ；

R^1 為環丙基或 C_{2-4} 烷基；

R^2 為丙基或環丁基甲基；

R^{2a} 為氫；或

R^2 與 R^{2a} 形成環丙基環，被零或一個乙基或乙烯基殘基取代；

R^3 與 R^4 係獨立選自第三-丁基、環己基及1-甲基環己基；

R^5 表示零或一個 C_{1-4} 烷基殘基；

R^{5a} 為 C_{1-4} 烷基；

R^6 與 R^7 係獨立選自氫與甲基。

4. 如請求項1之化合物，其中

X 為碳；

i 為 0 或 1；

j + k 為 2, 3 或 4；

p 為 1；

E 為 $C(O)NH$ ；

R^1 為環丙基、乙基、異丙基或第三-丁基；

R^2 為丙基；

R^{2a} 為氫；

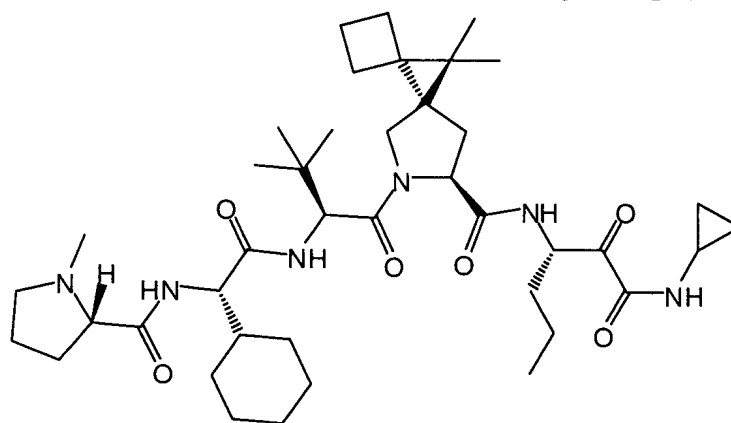
R^3 與 R^4 係獨立選自第三-丁基與環己基；

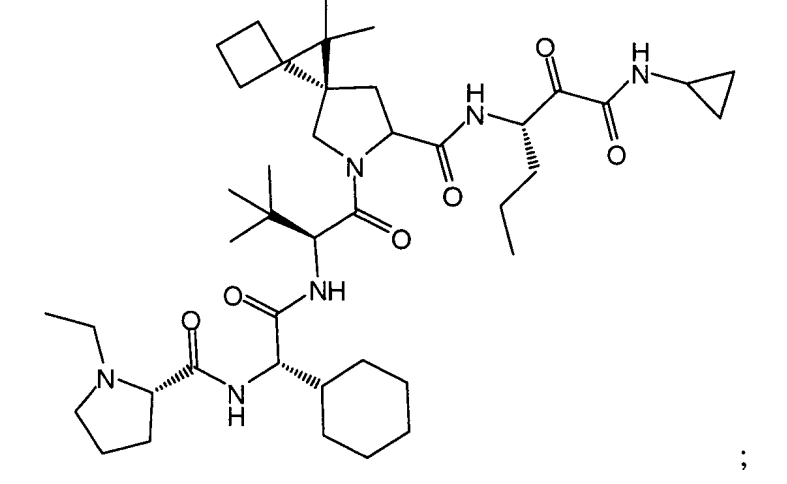
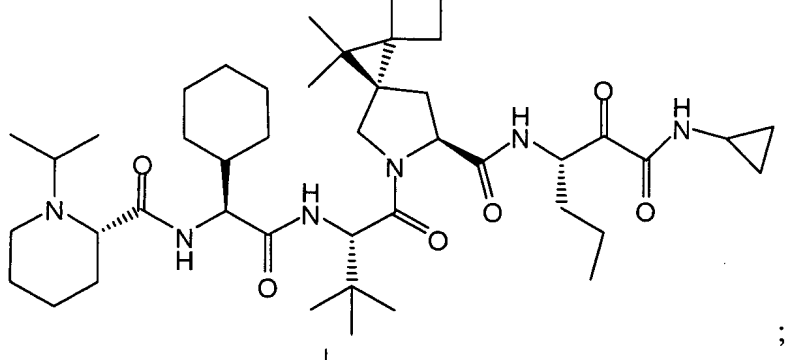
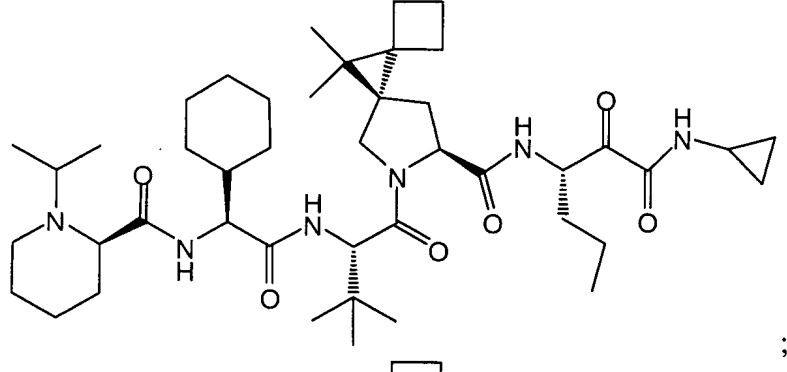
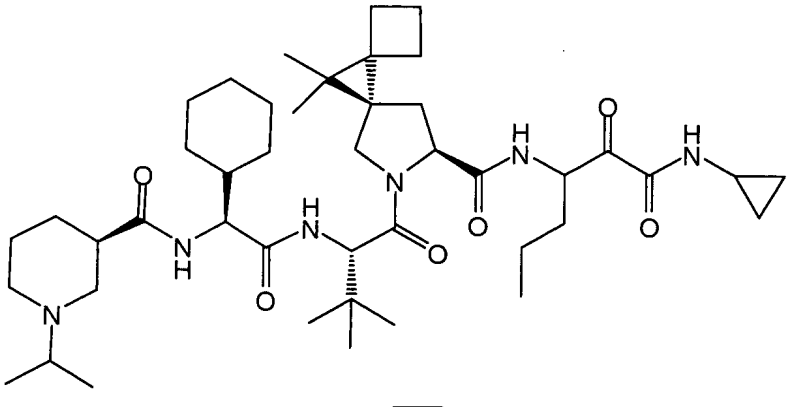
R^5 係不存在；

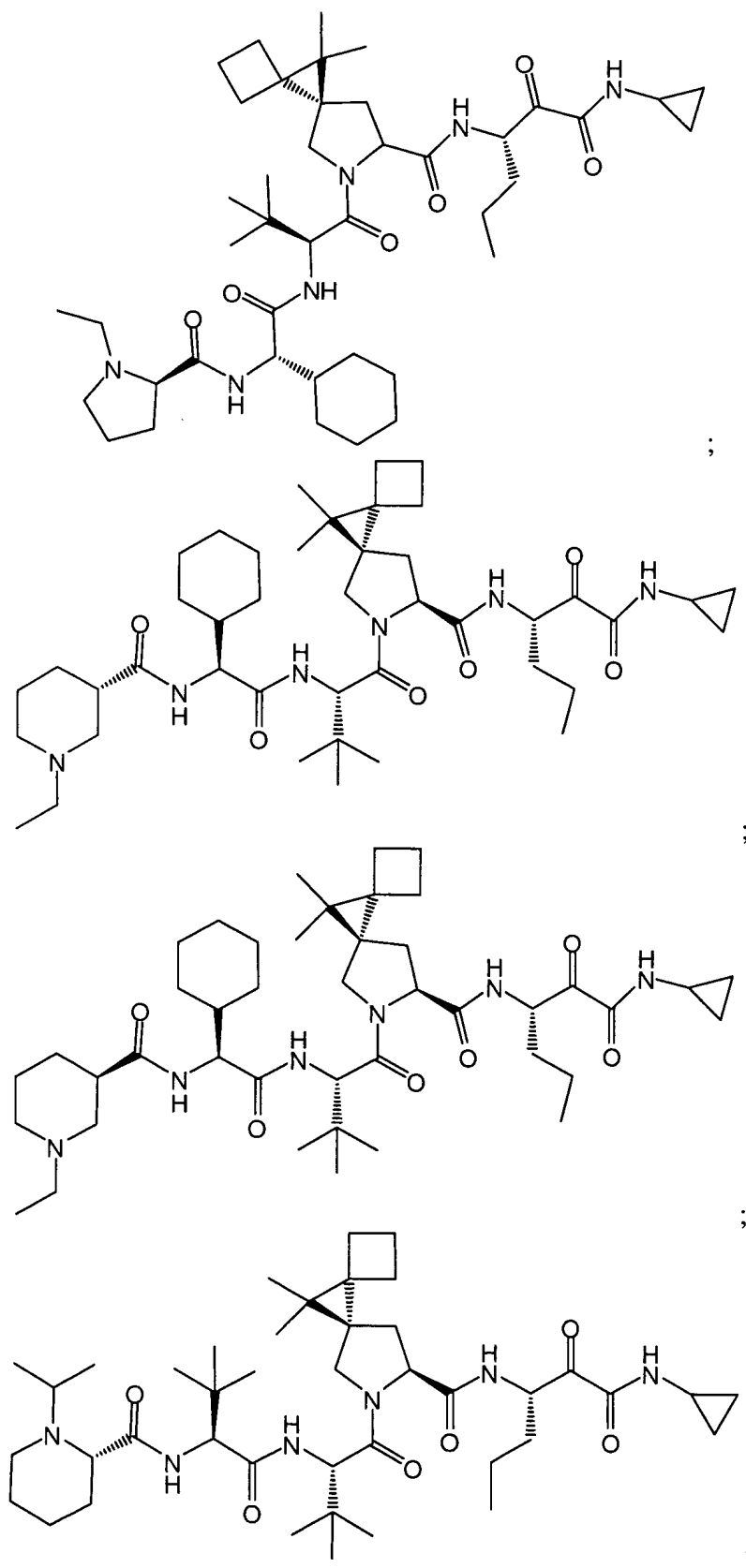
R^{5a} 為乙基、異丙基或第三-丁基；且

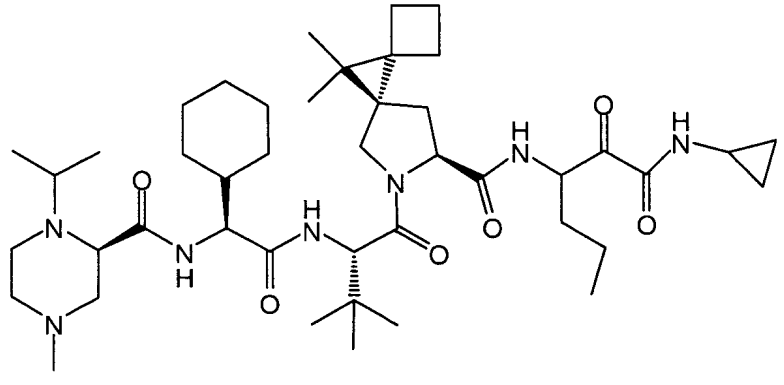
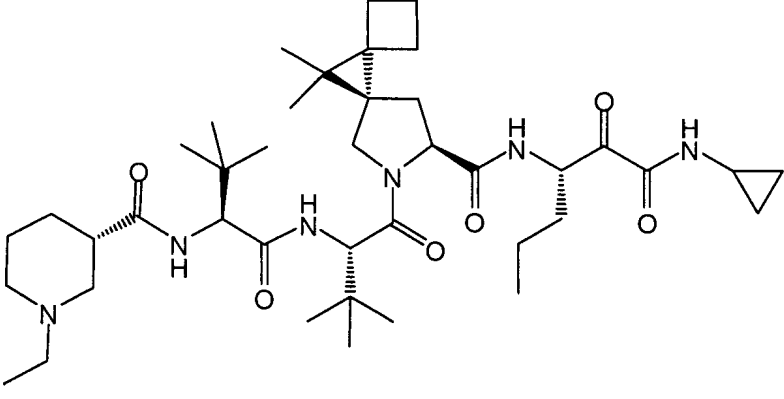
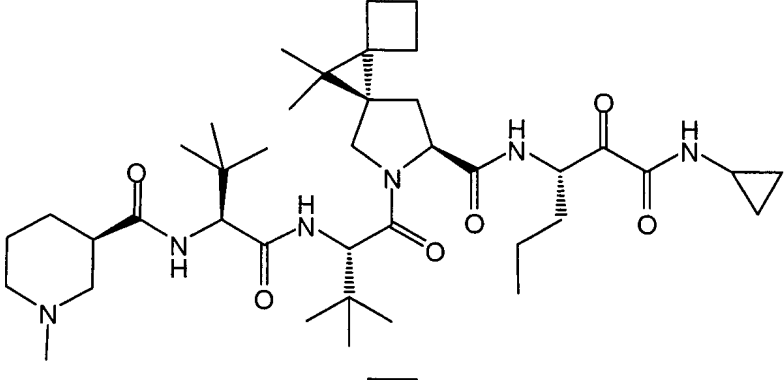
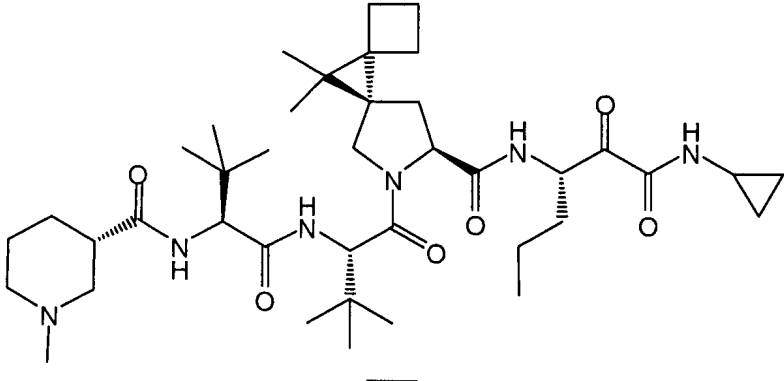
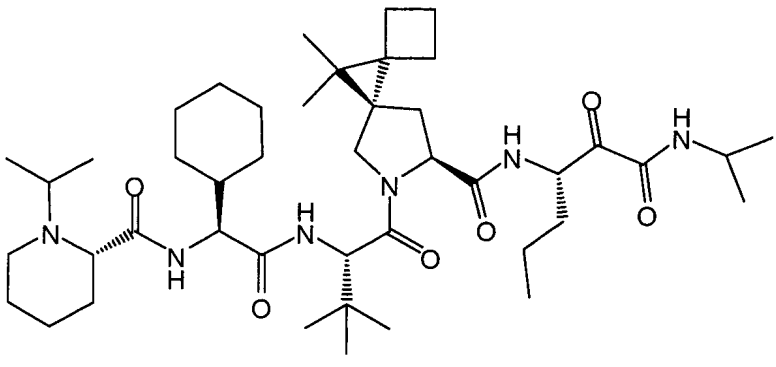
R^6 與 R^7 為甲基。

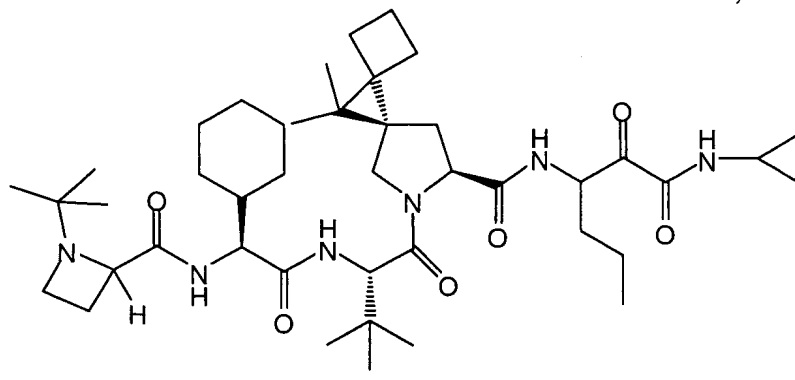
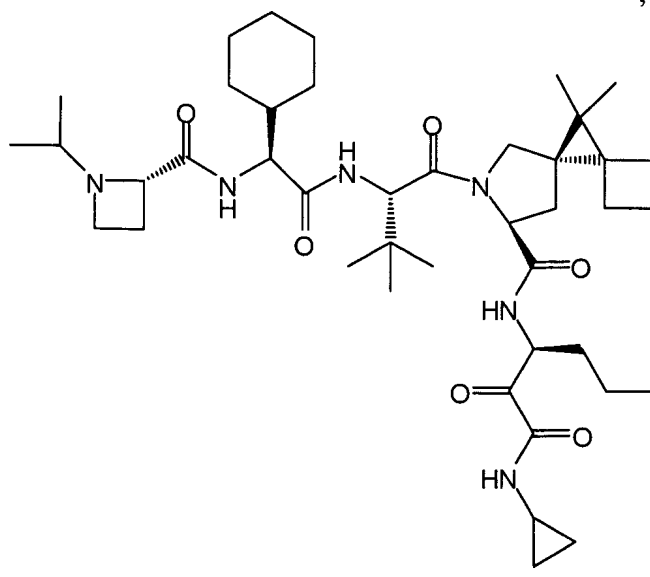
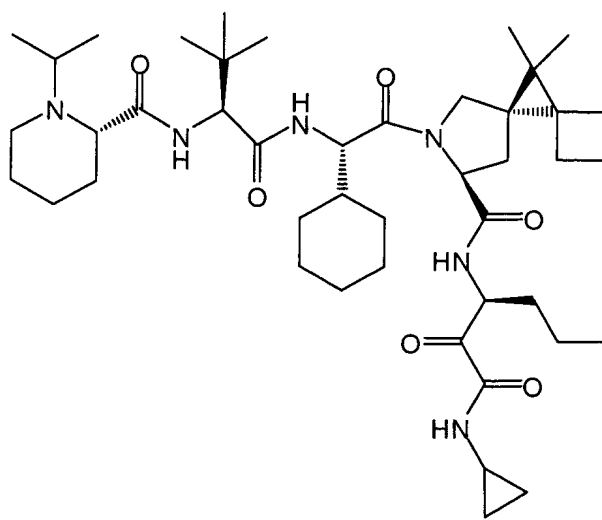
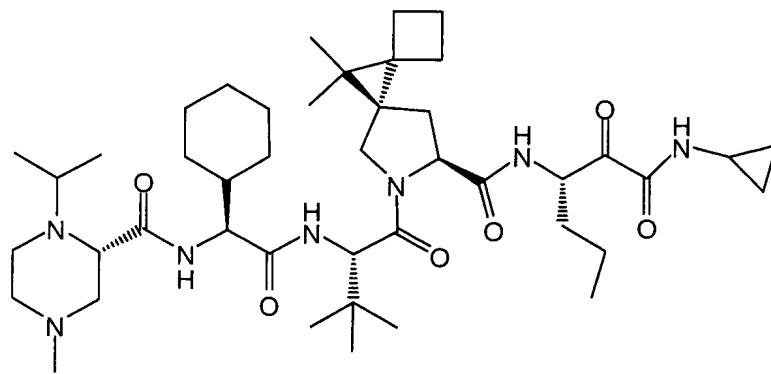
5. 如請求項1之化合物，其中化合物係選自包括：

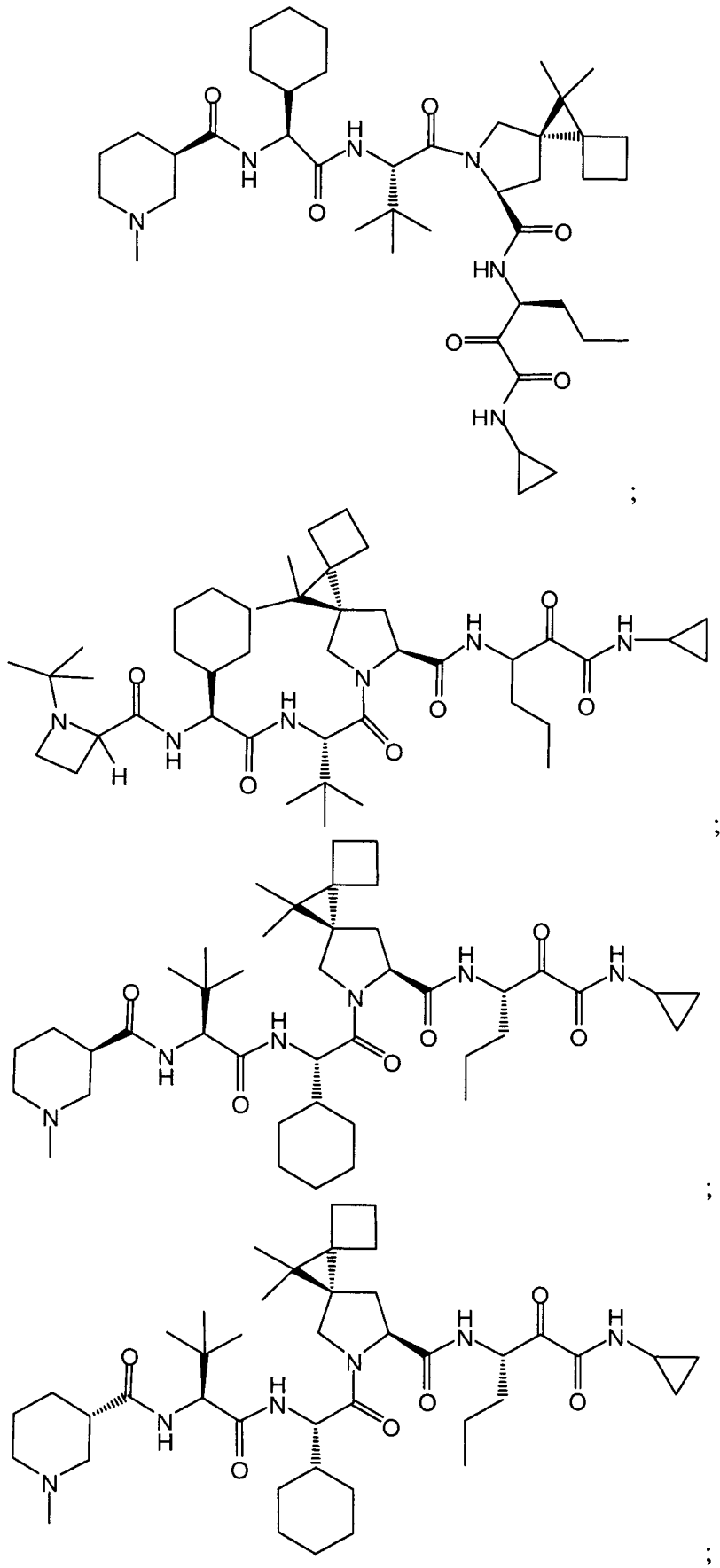


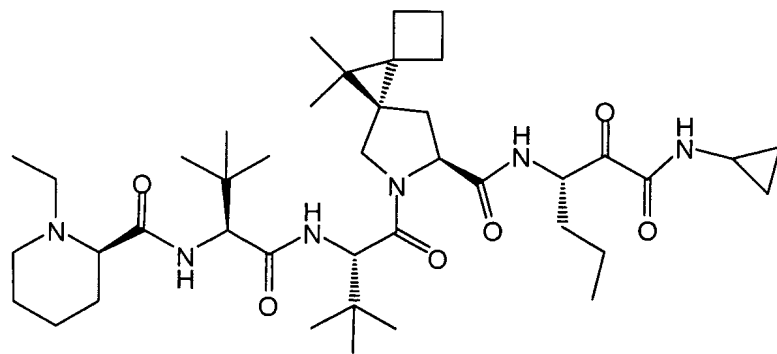




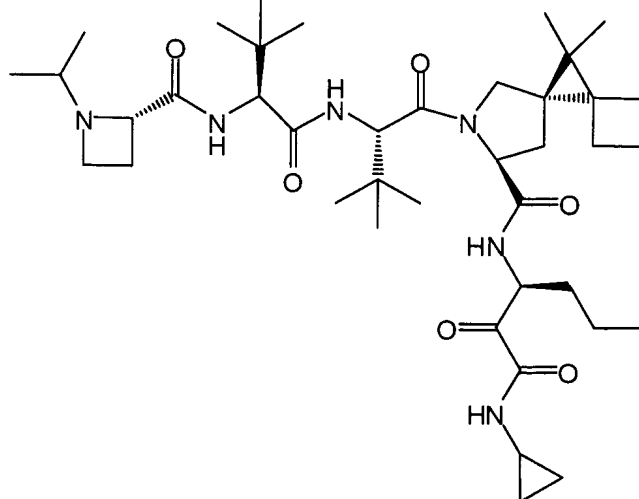




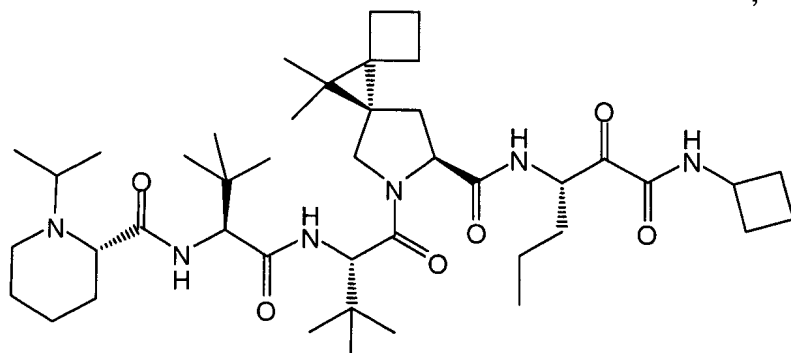




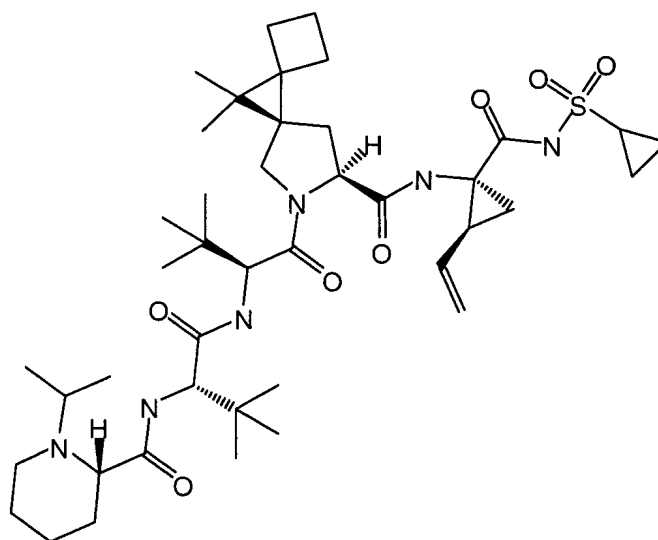
;



;

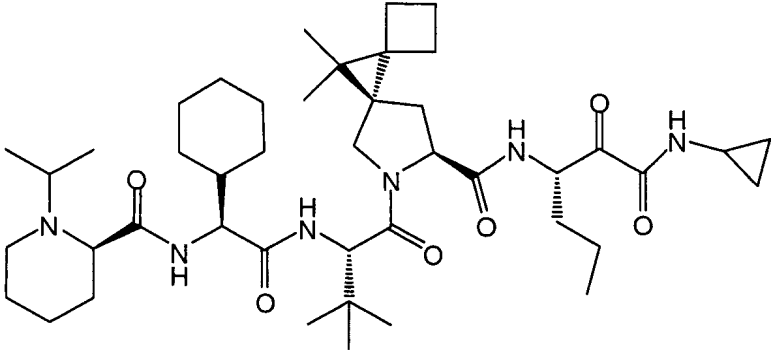
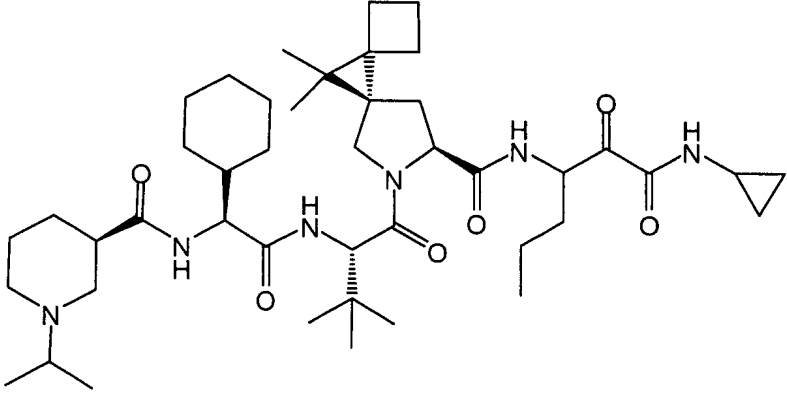
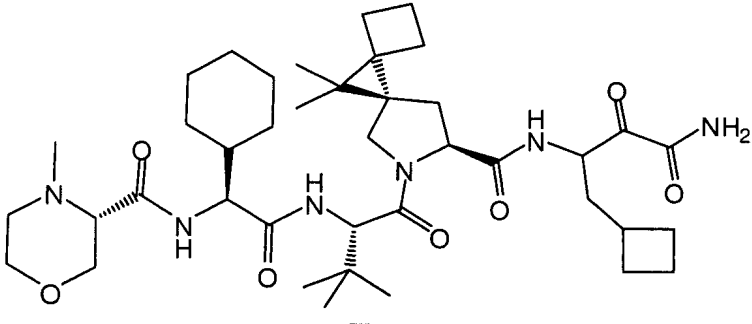
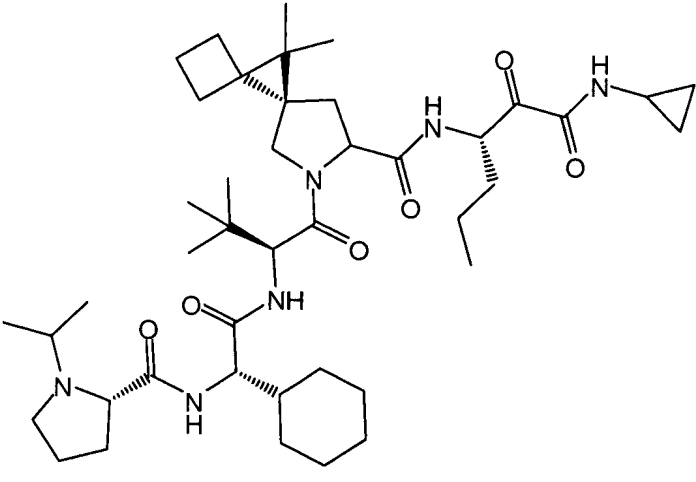
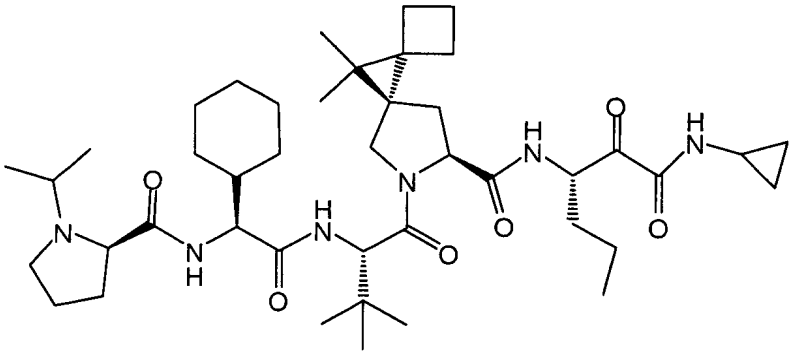


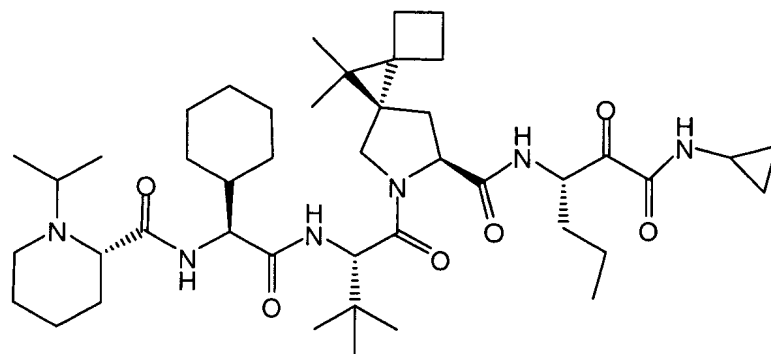
; 及



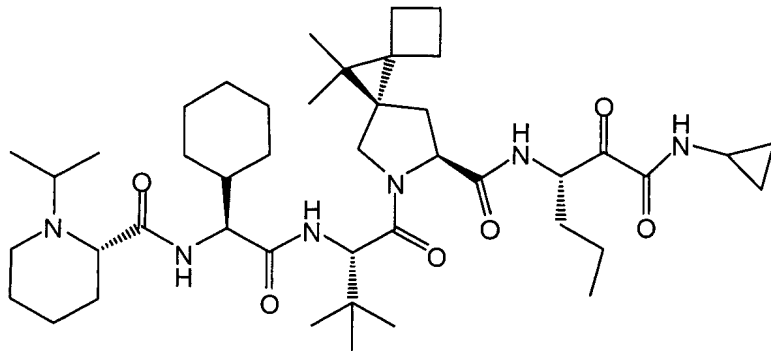
。

6. 一種化合物，其係選自包括：

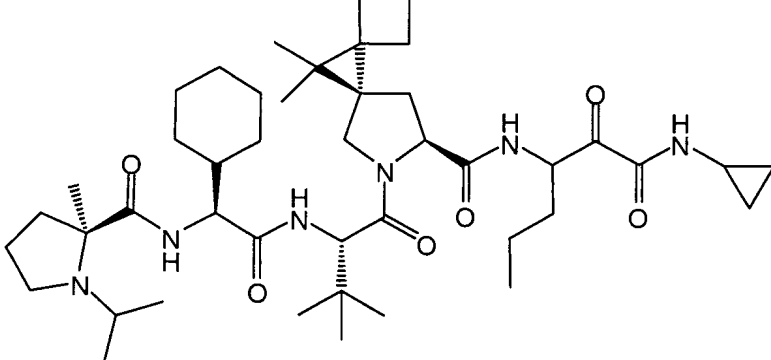




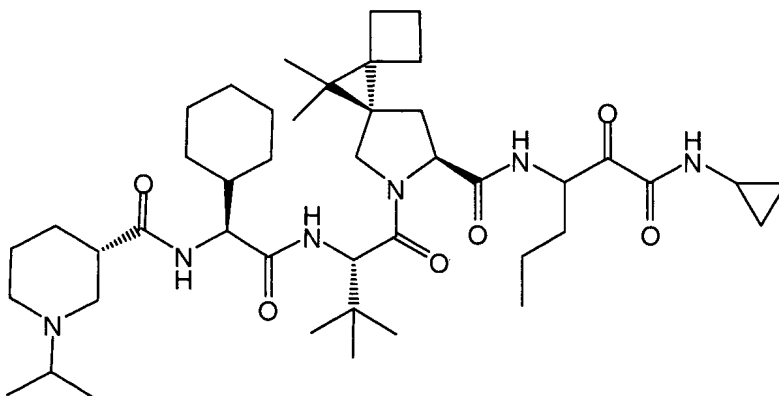
;



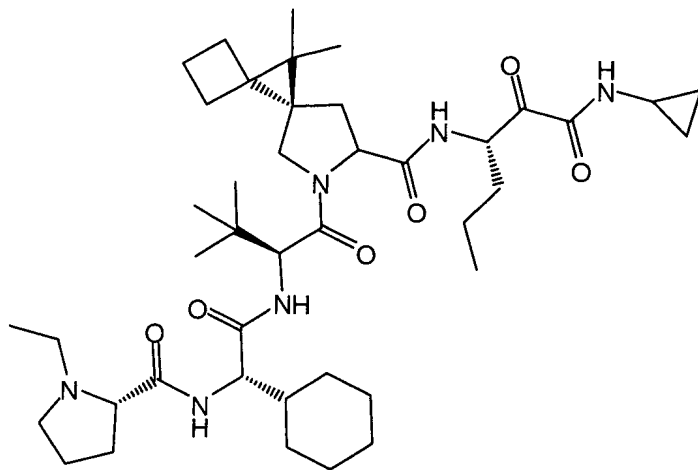
;



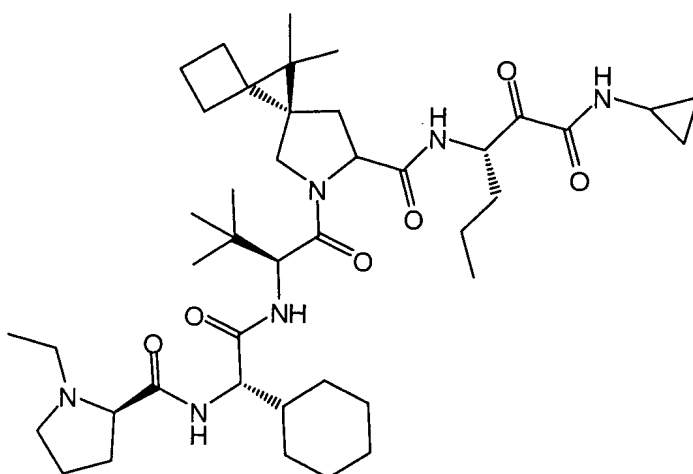
;



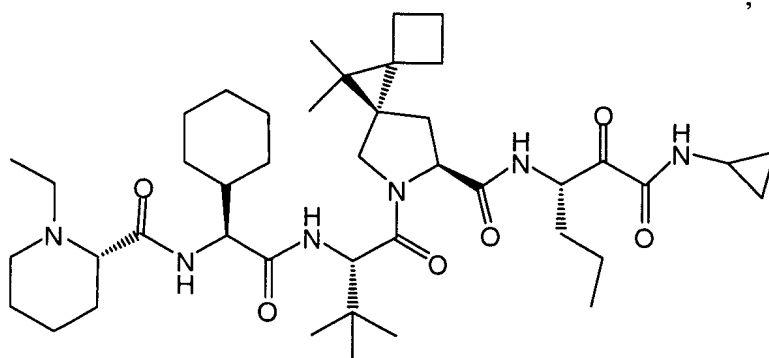
;



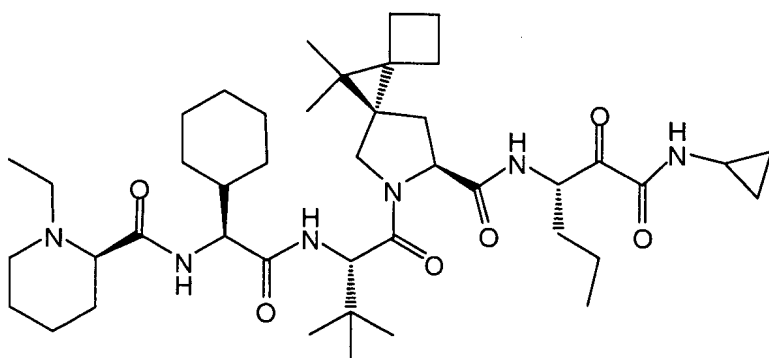
;



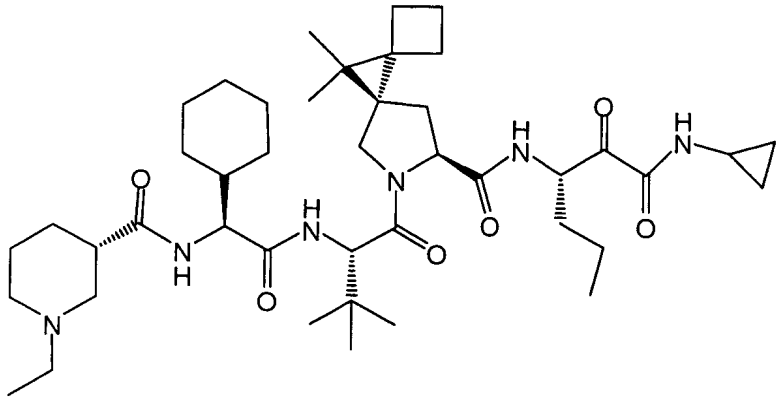
;



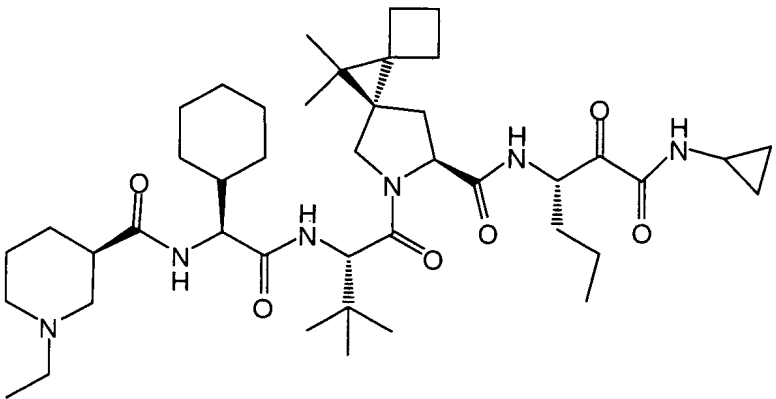
;



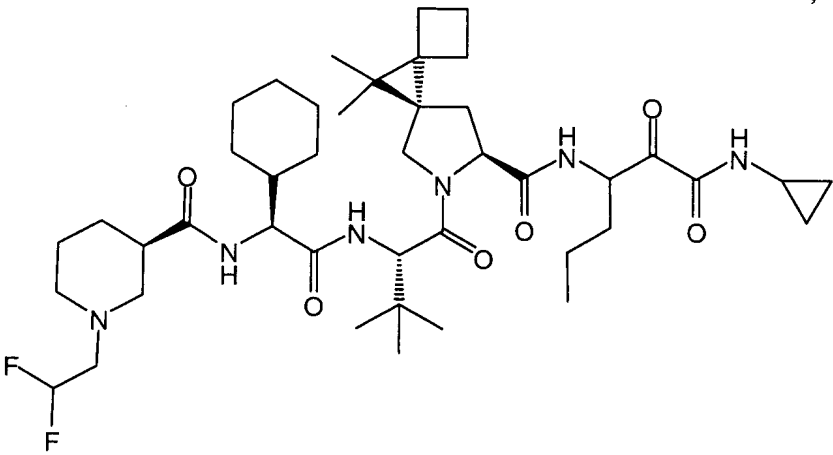
;



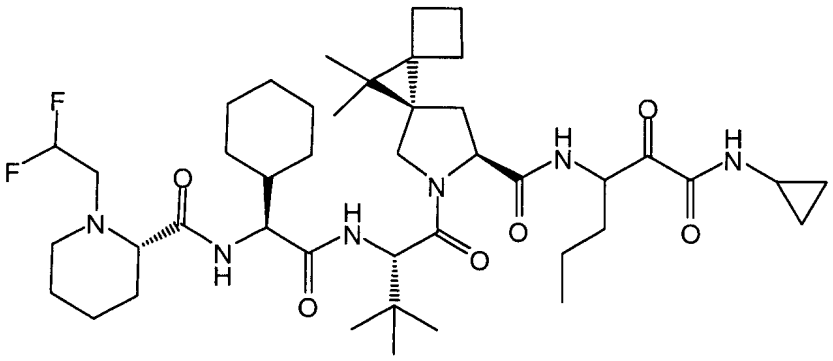
;



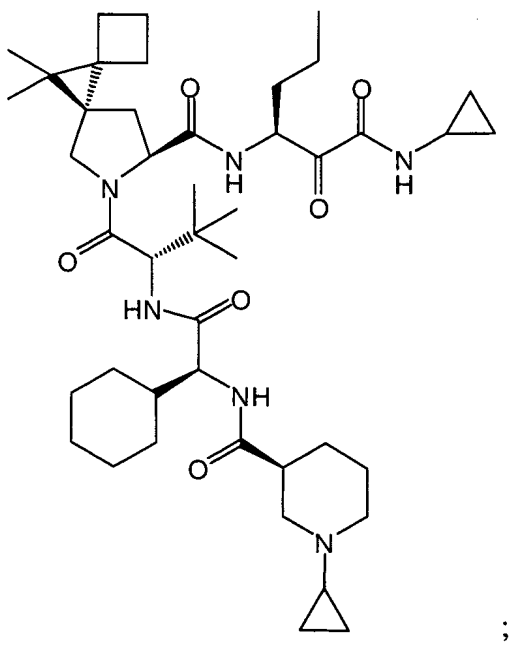
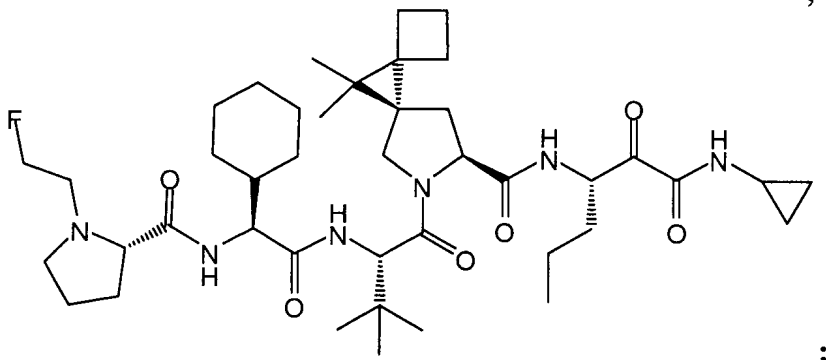
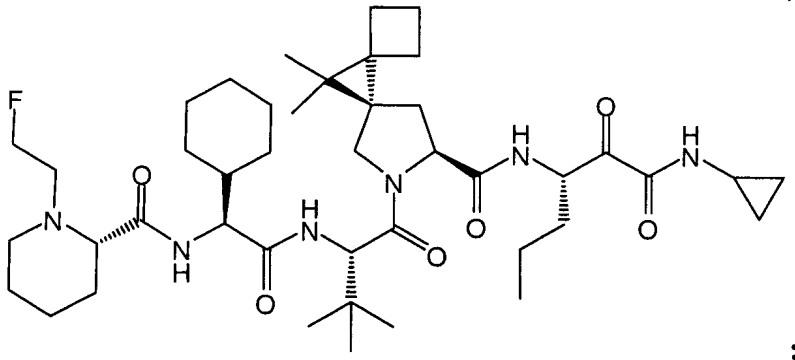
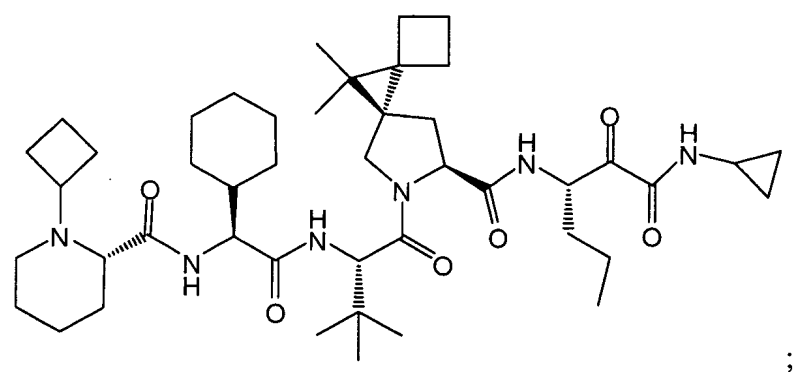
;

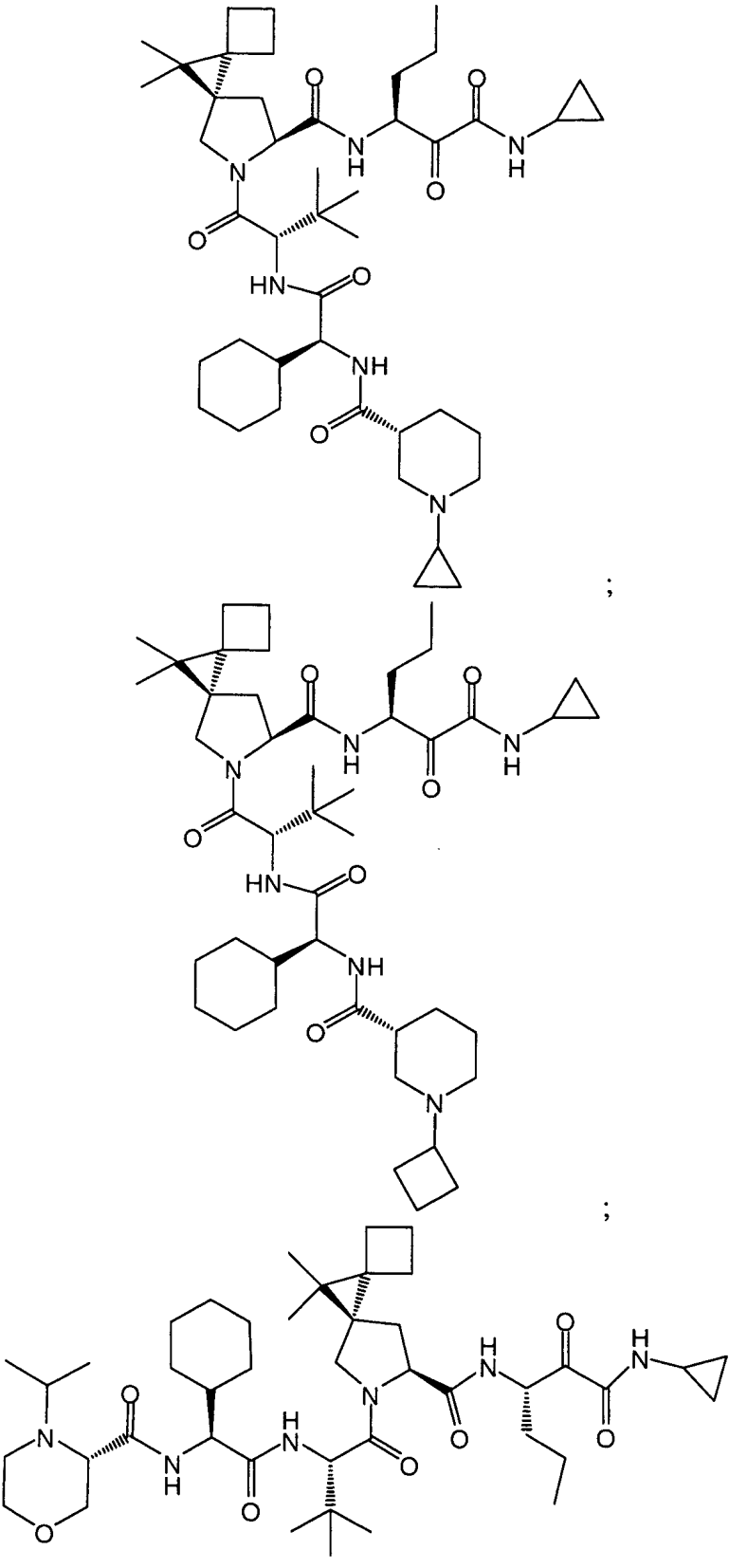


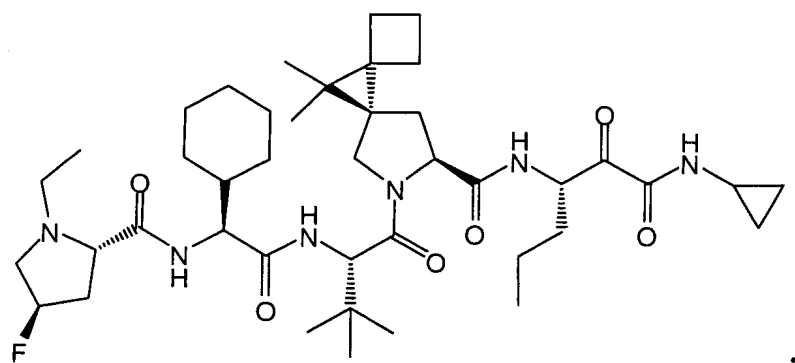
;



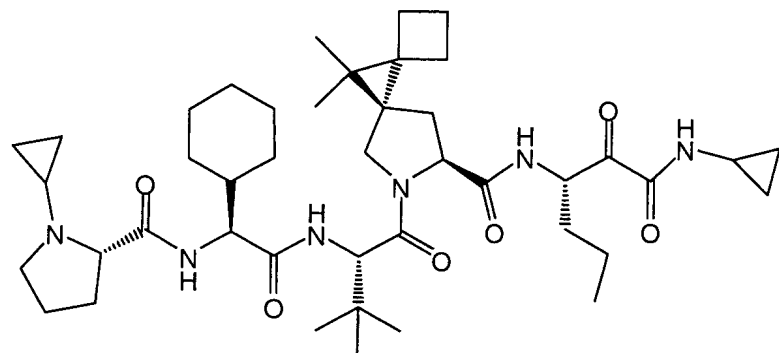
;



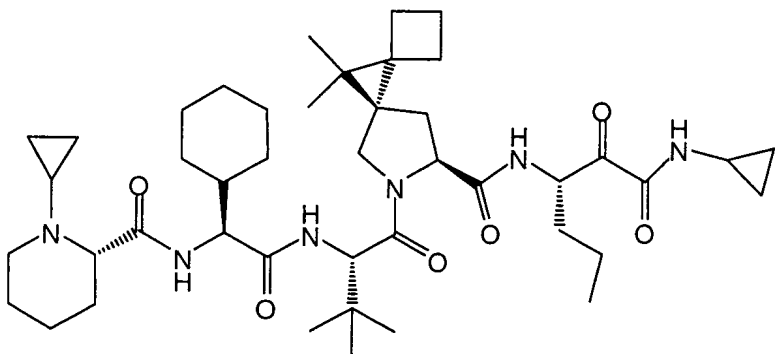




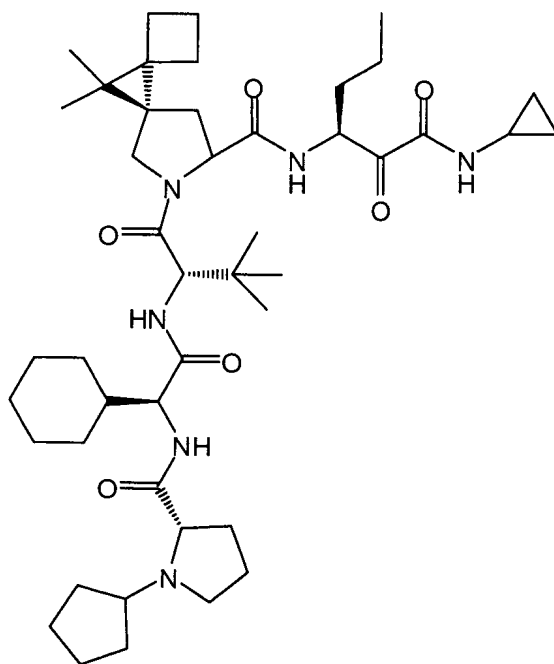
;



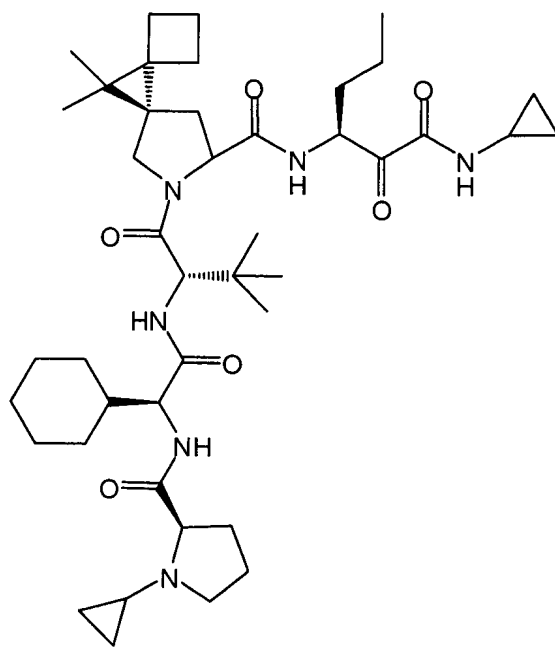
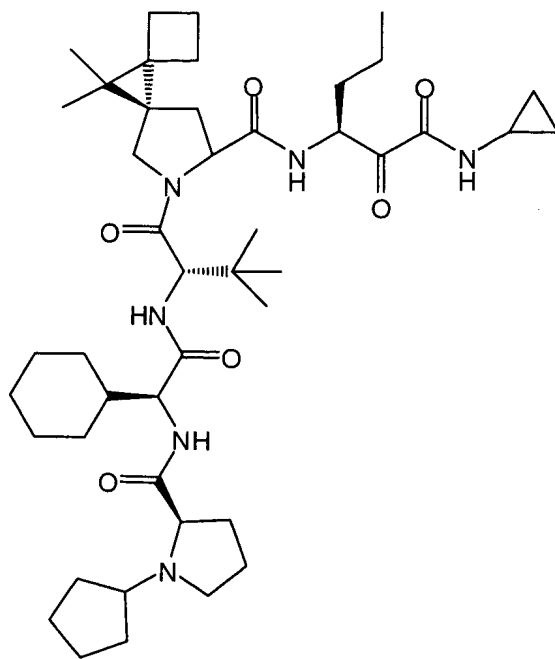
;

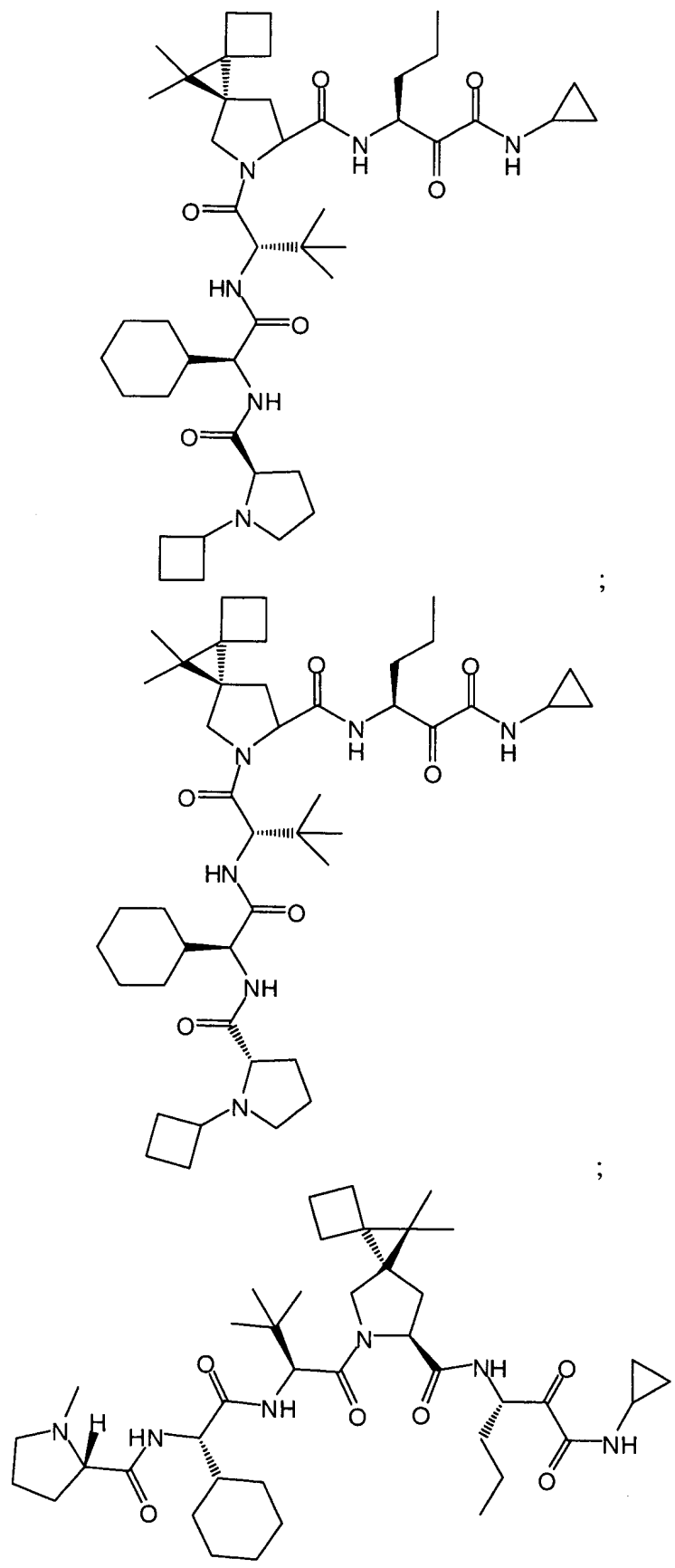


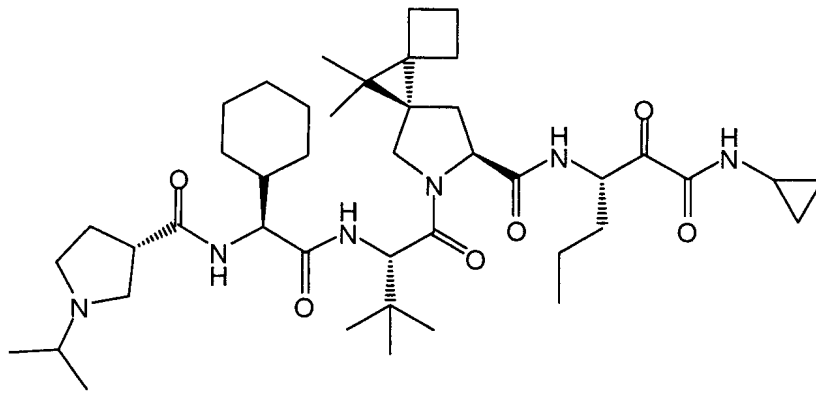
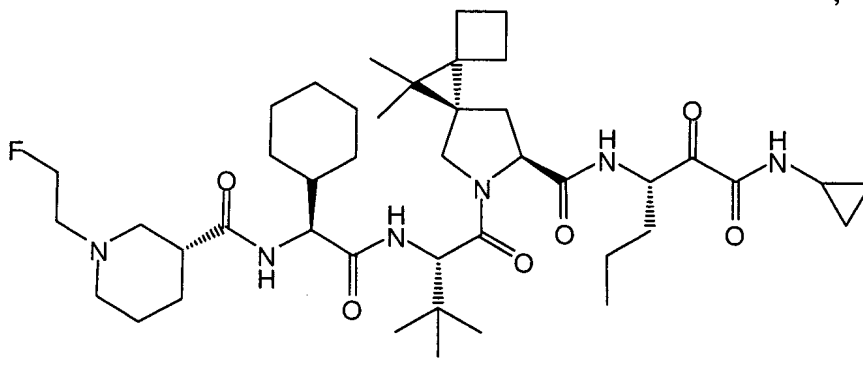
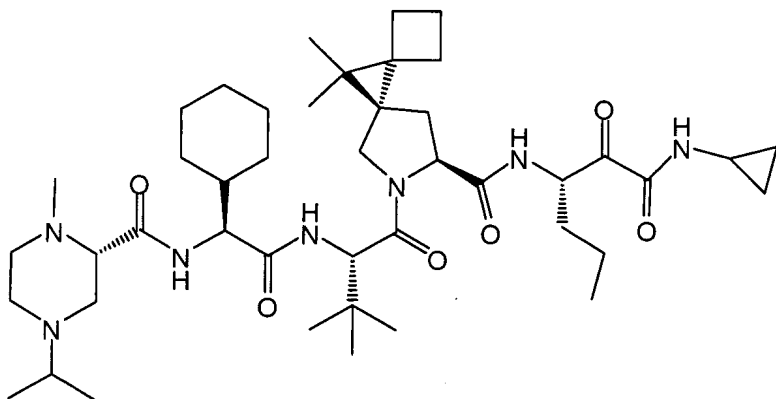
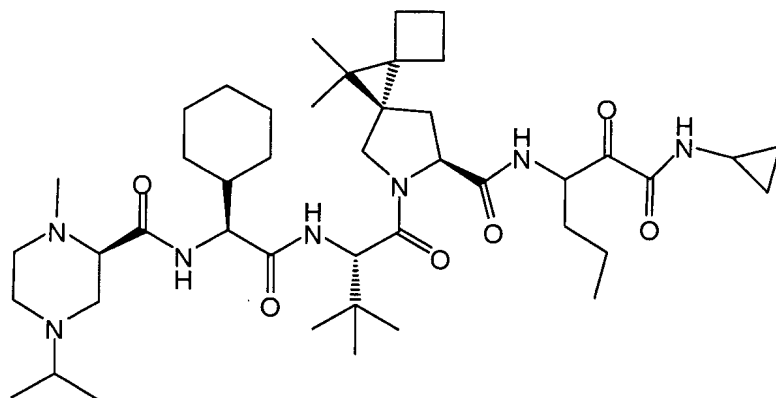
;

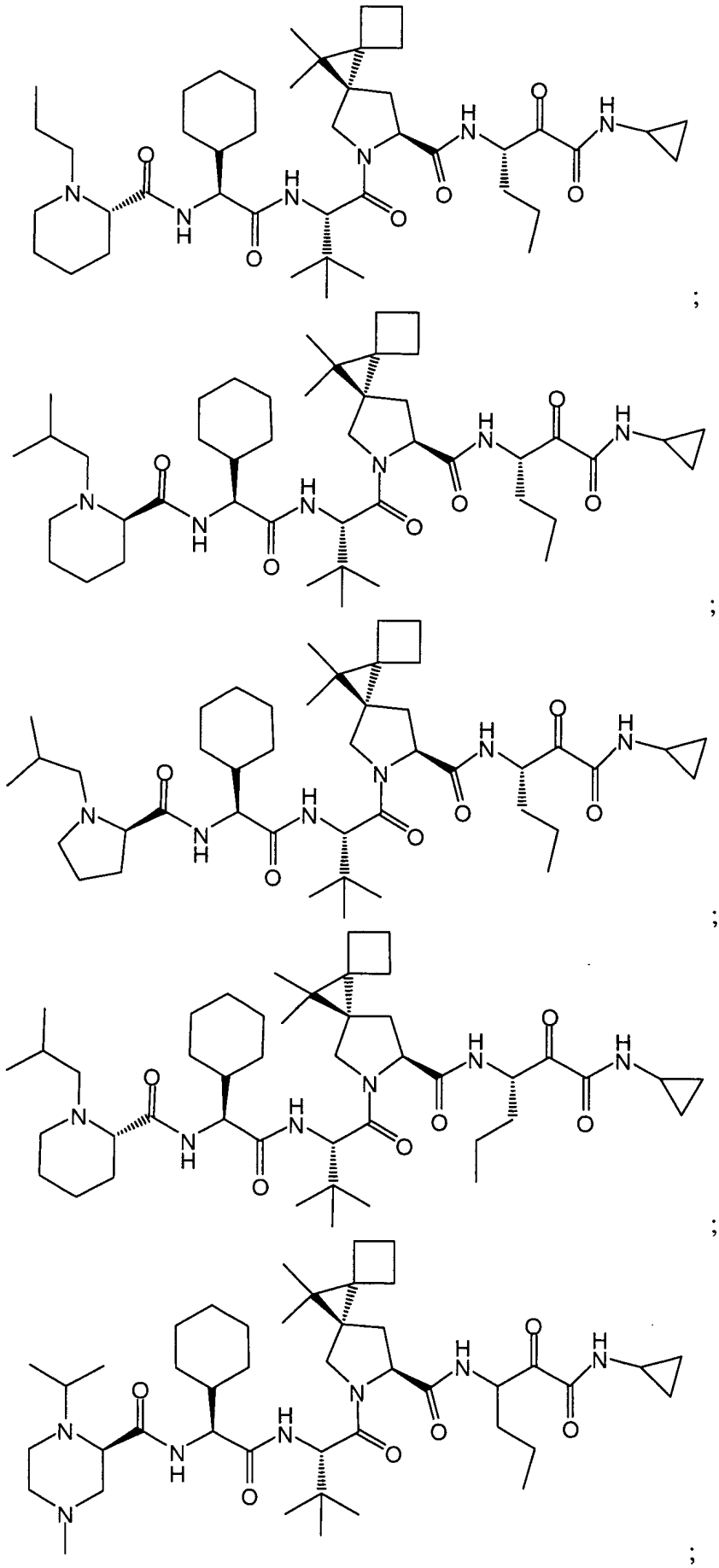


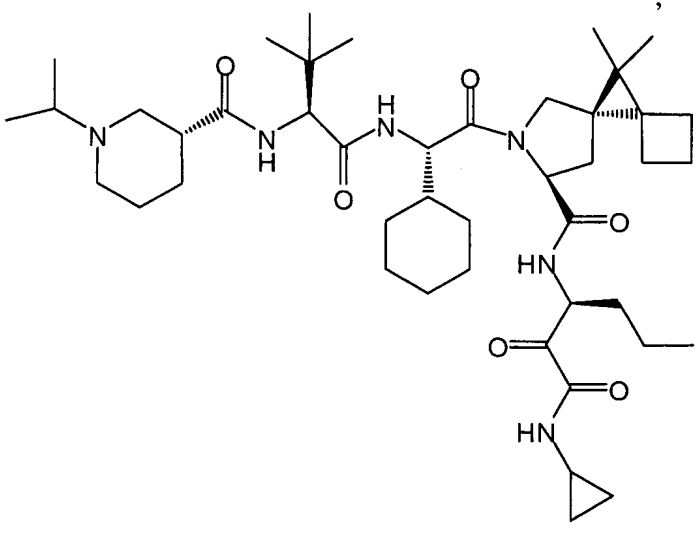
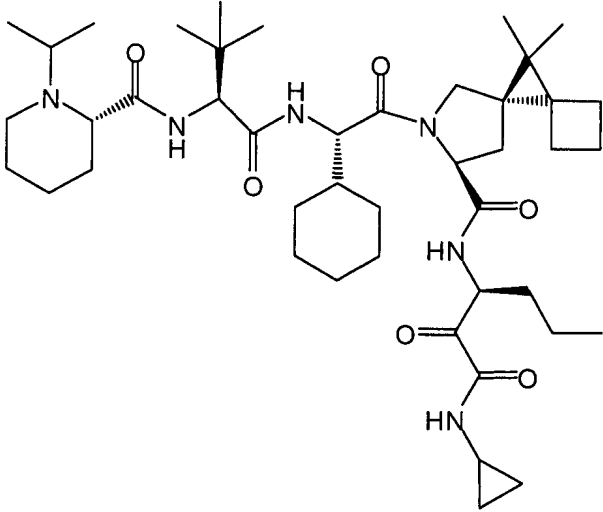
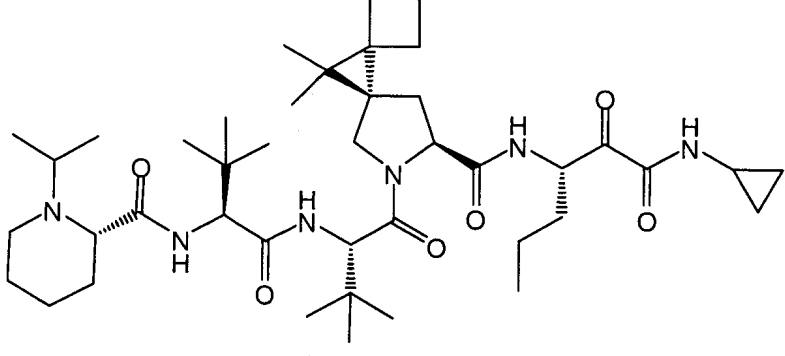
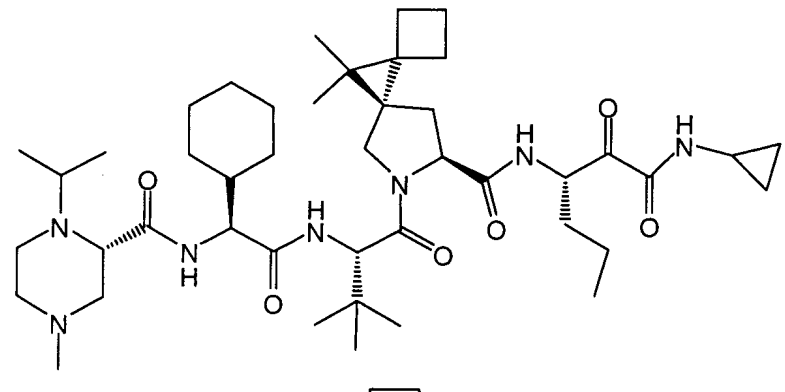
;

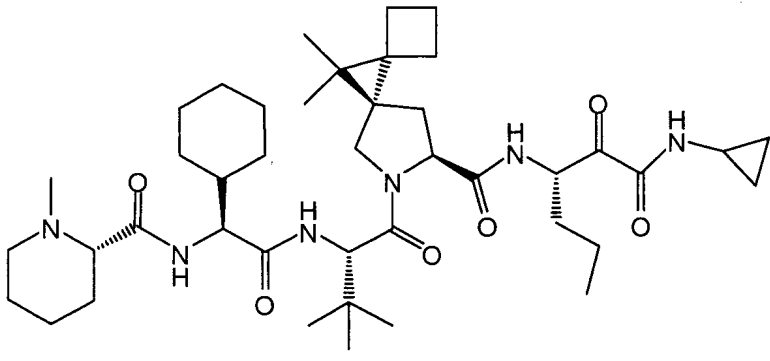




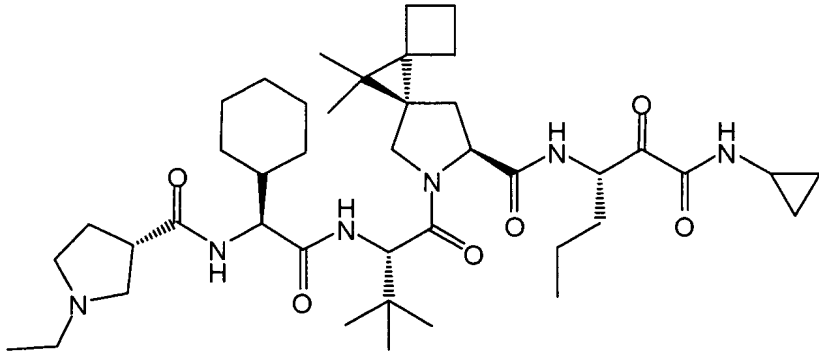




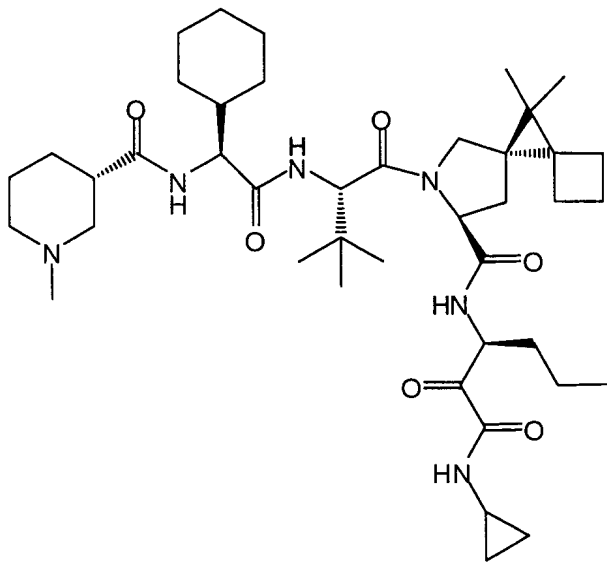




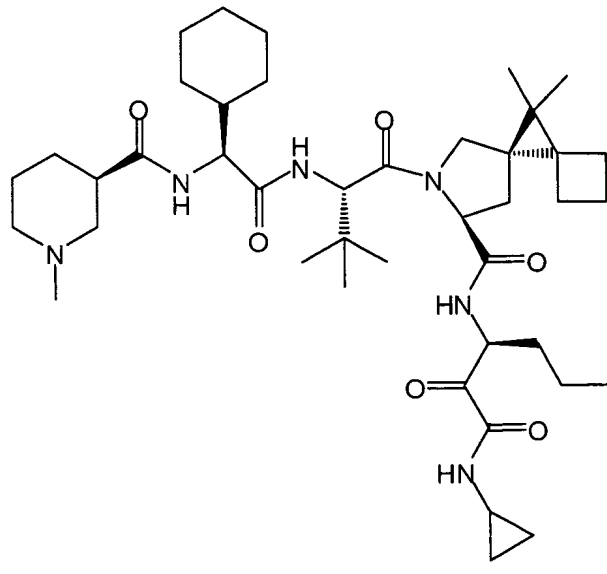
;



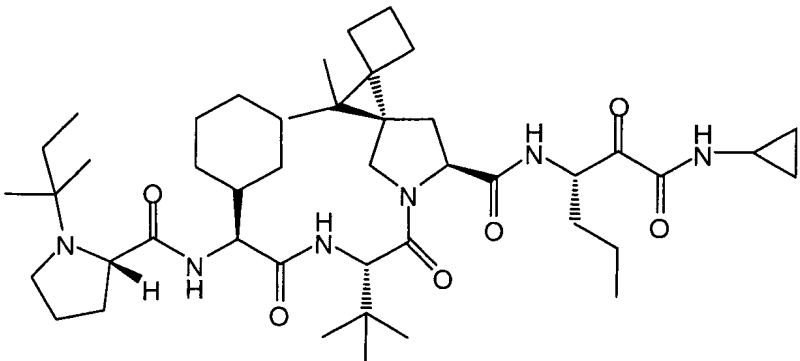
;



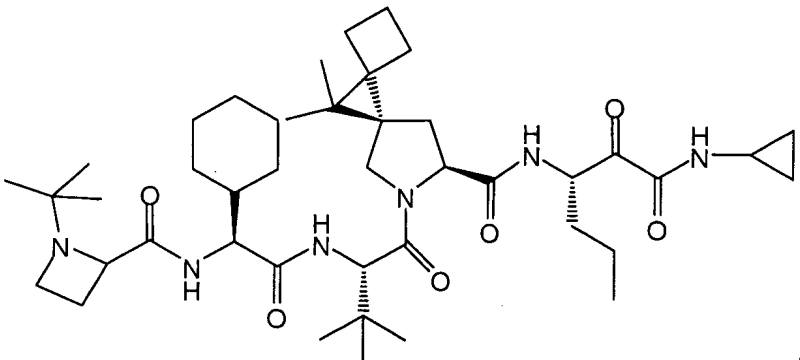
;



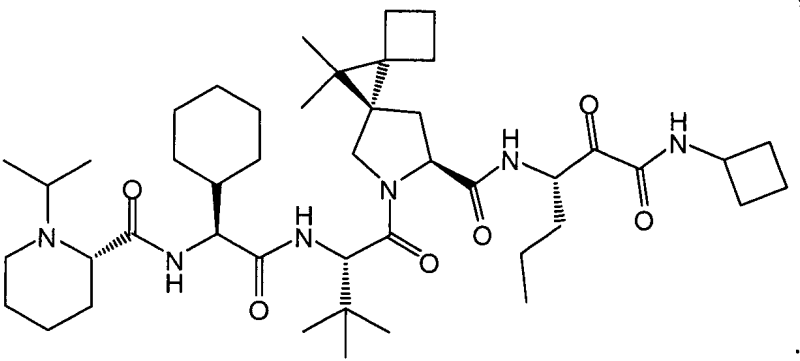
;



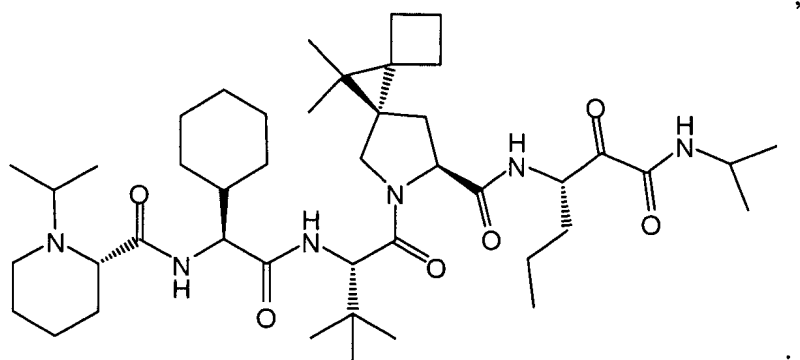
;



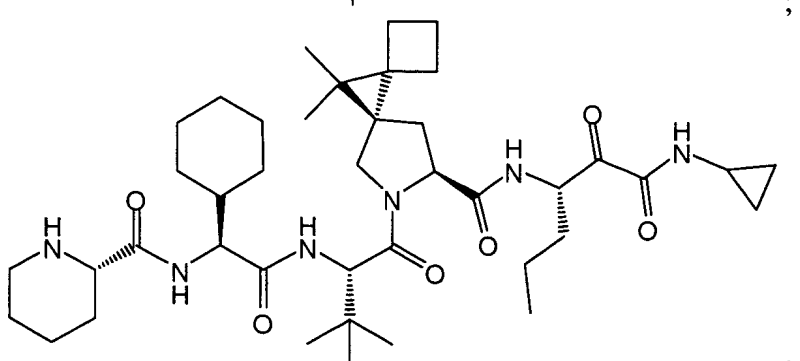
;



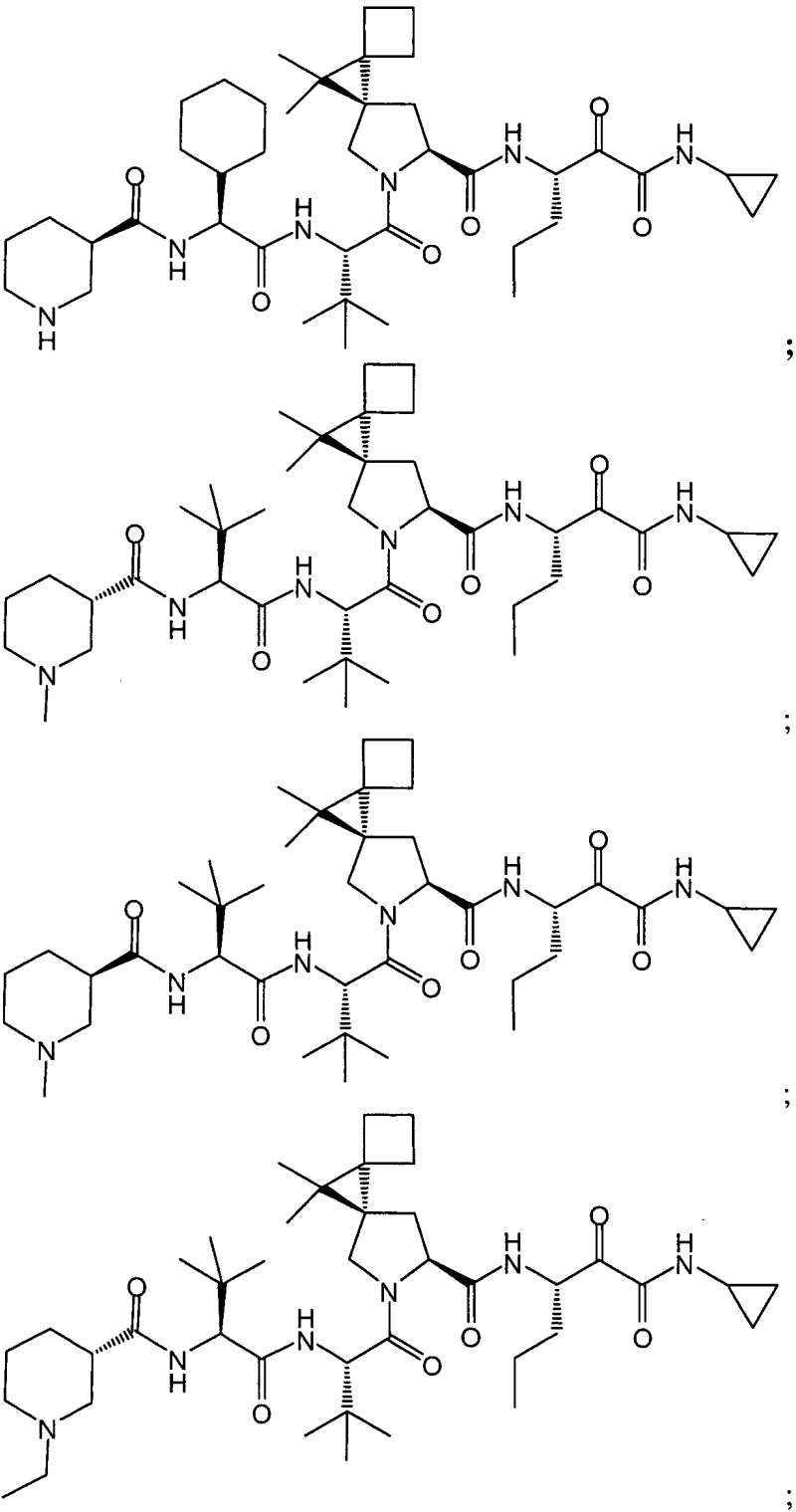
;

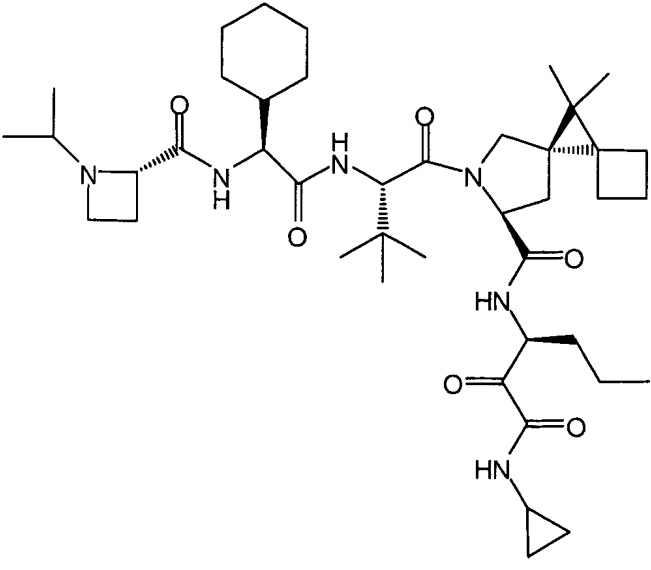
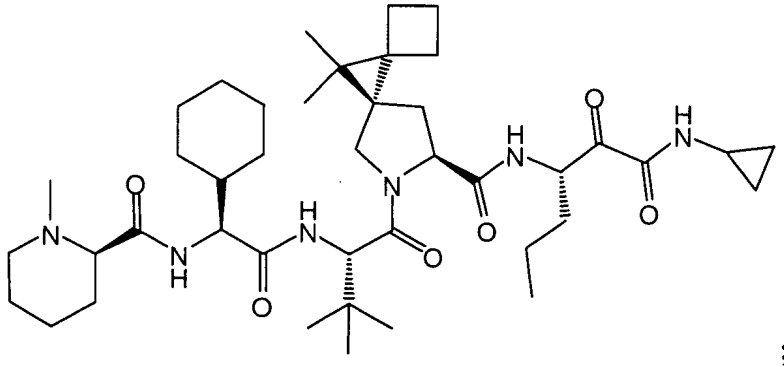
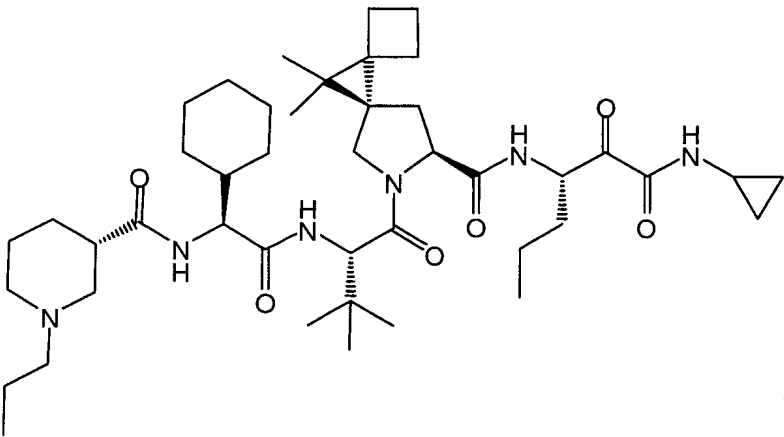


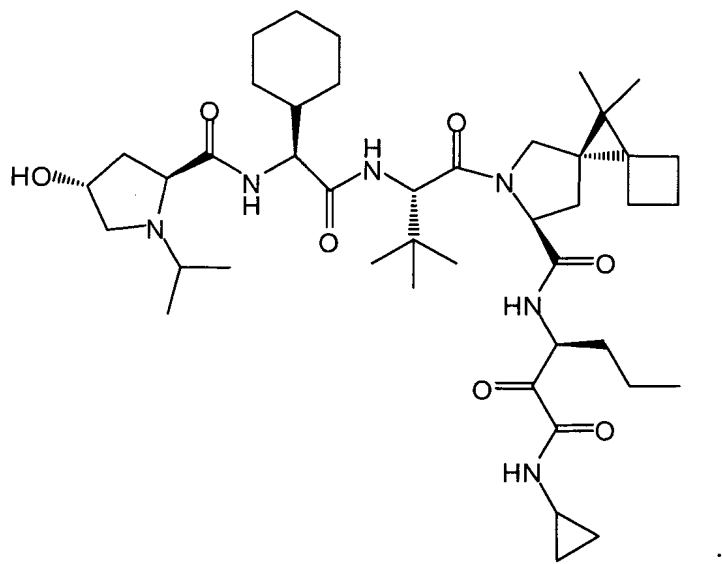
;



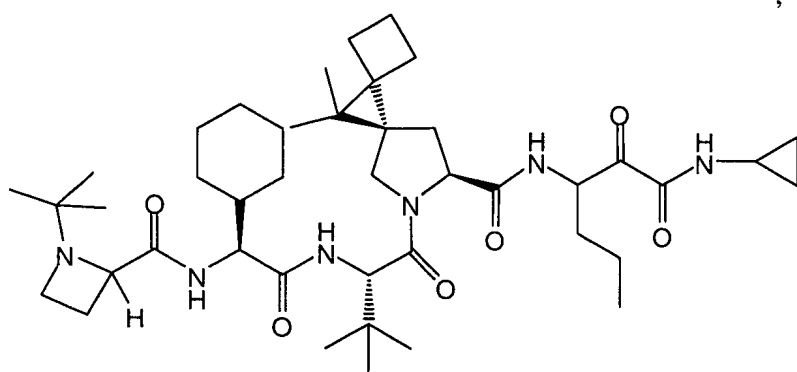
;



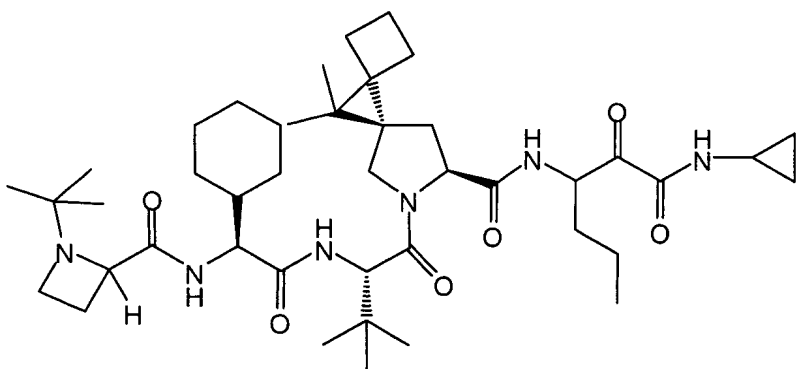




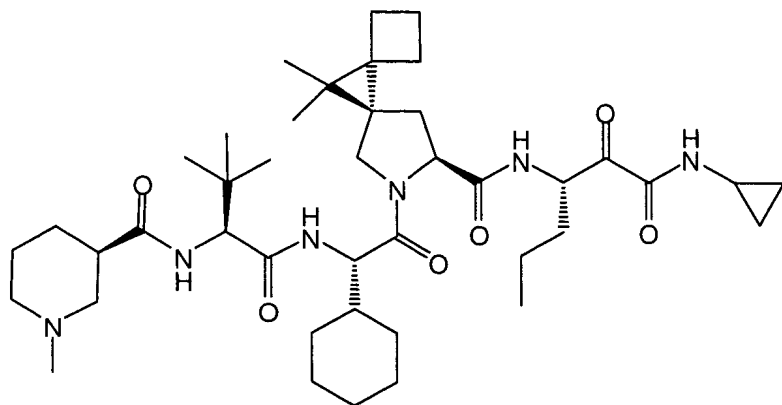
;



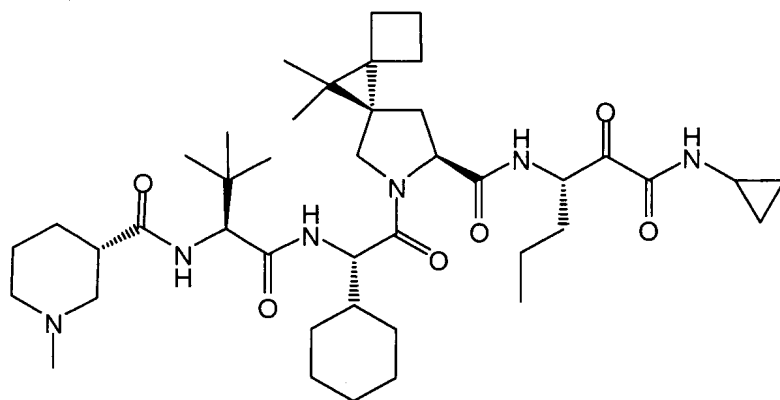
;



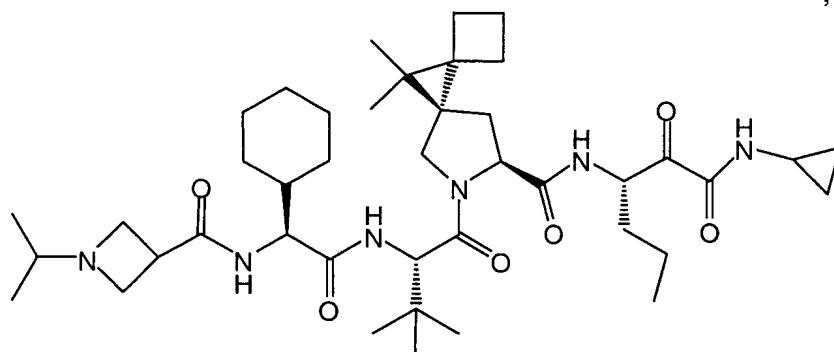
;



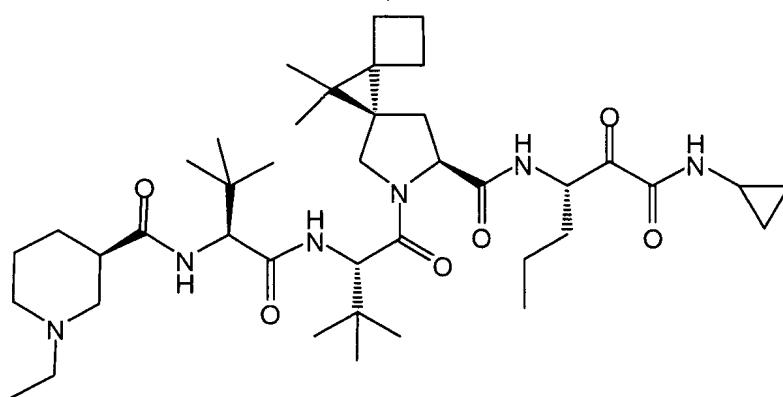
;



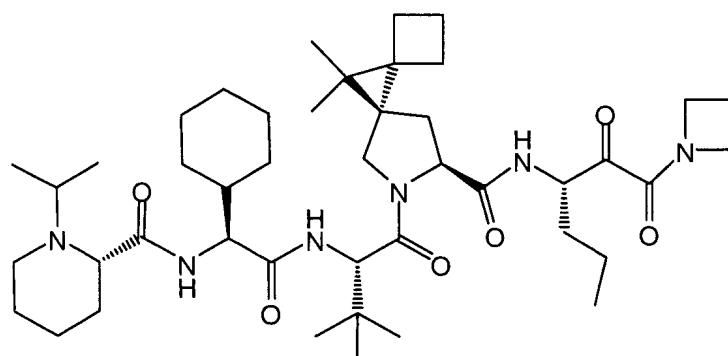
;



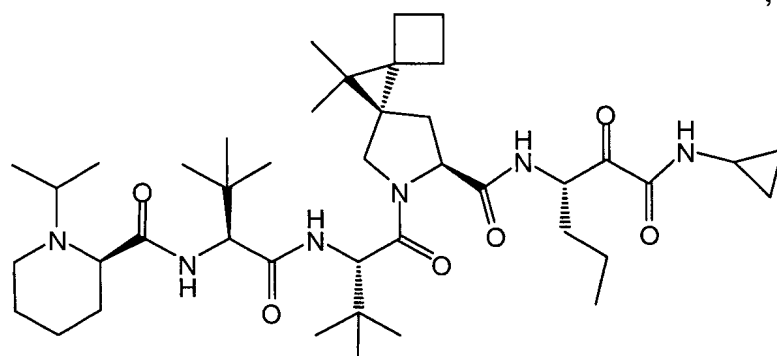
;



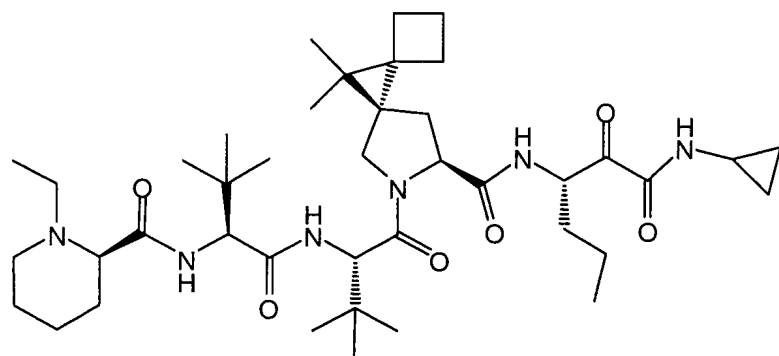
;



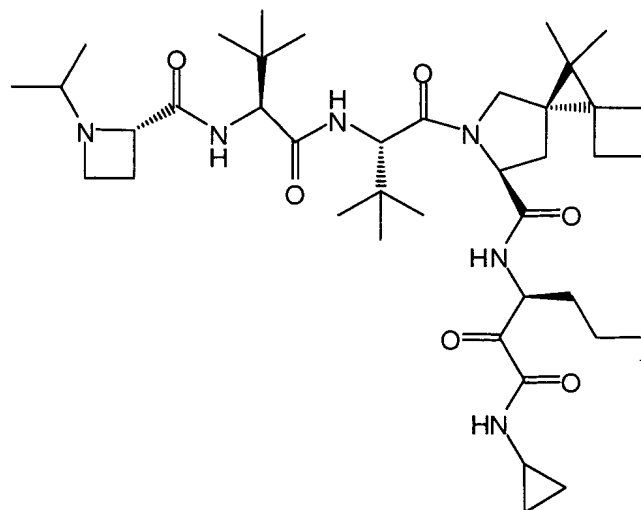
;



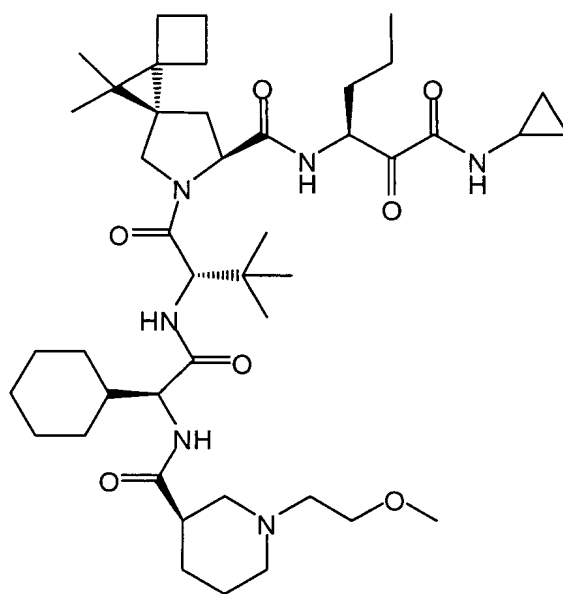
;



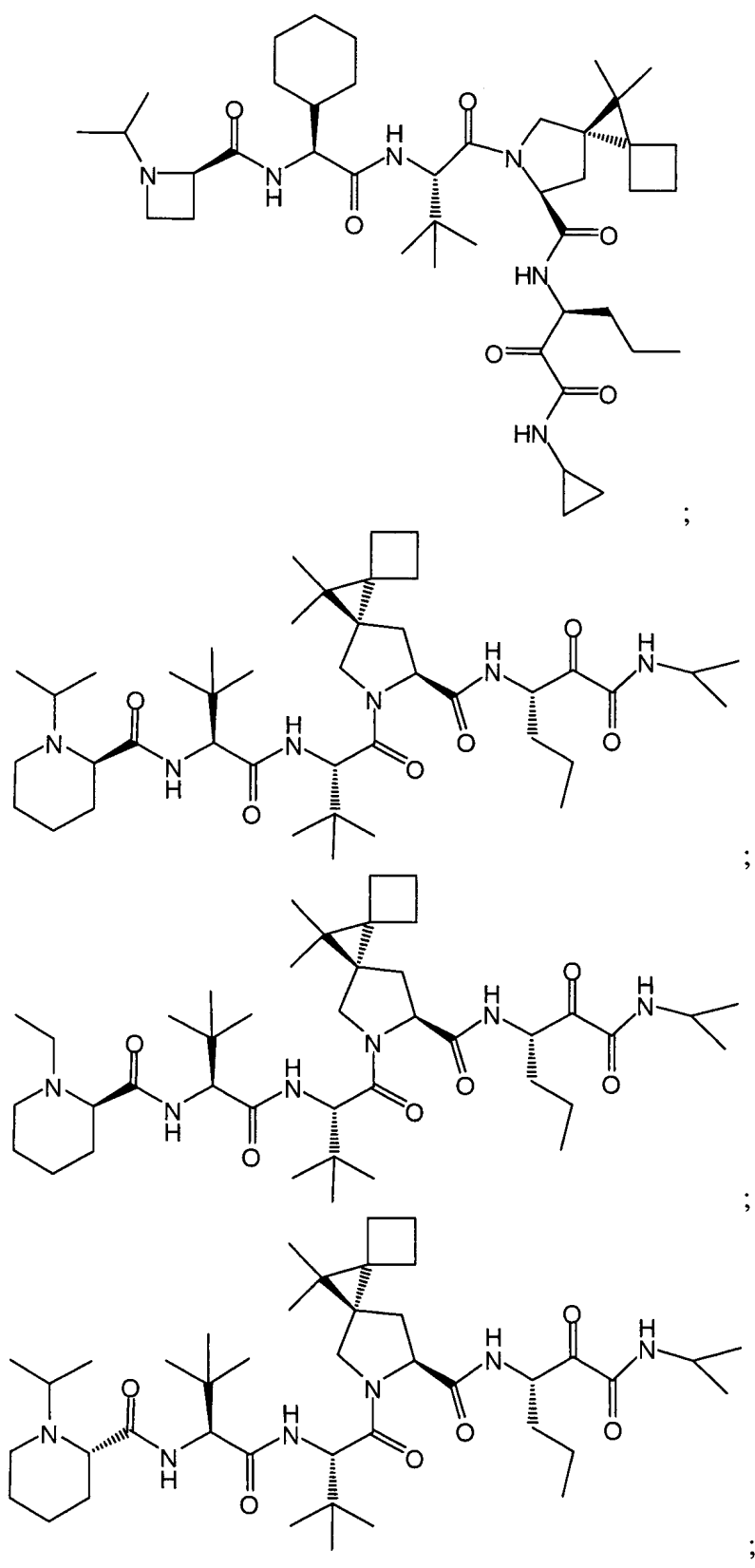
;

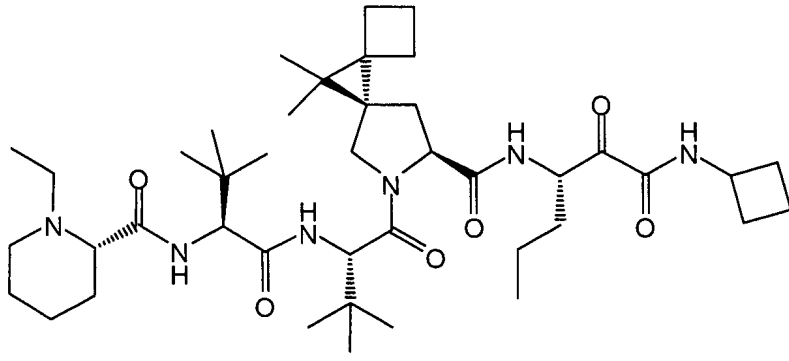
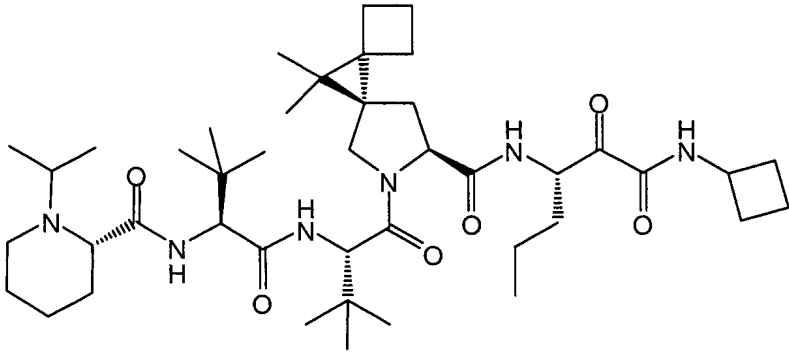
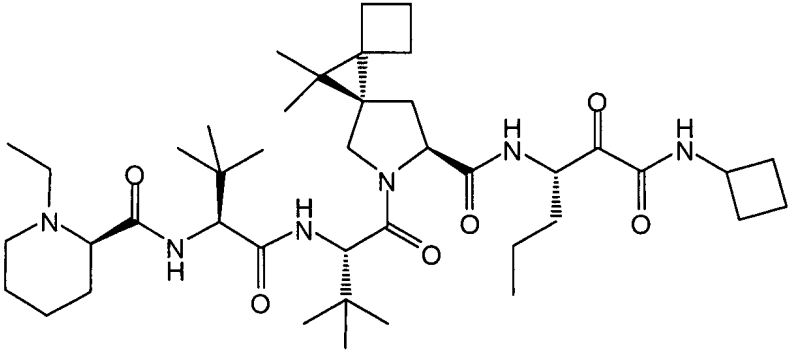
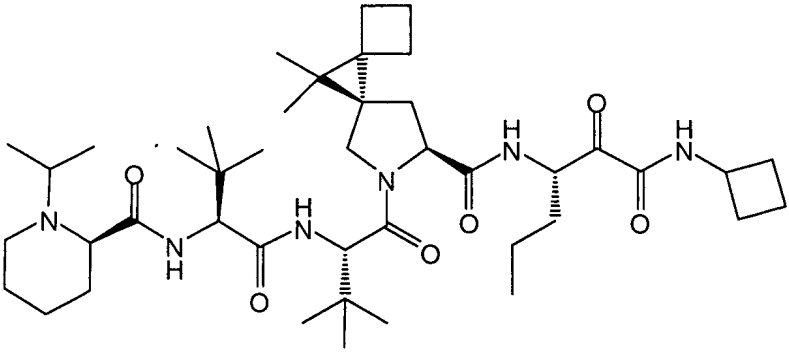
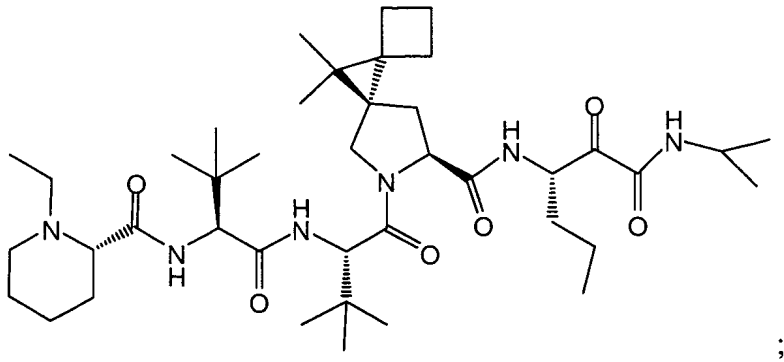


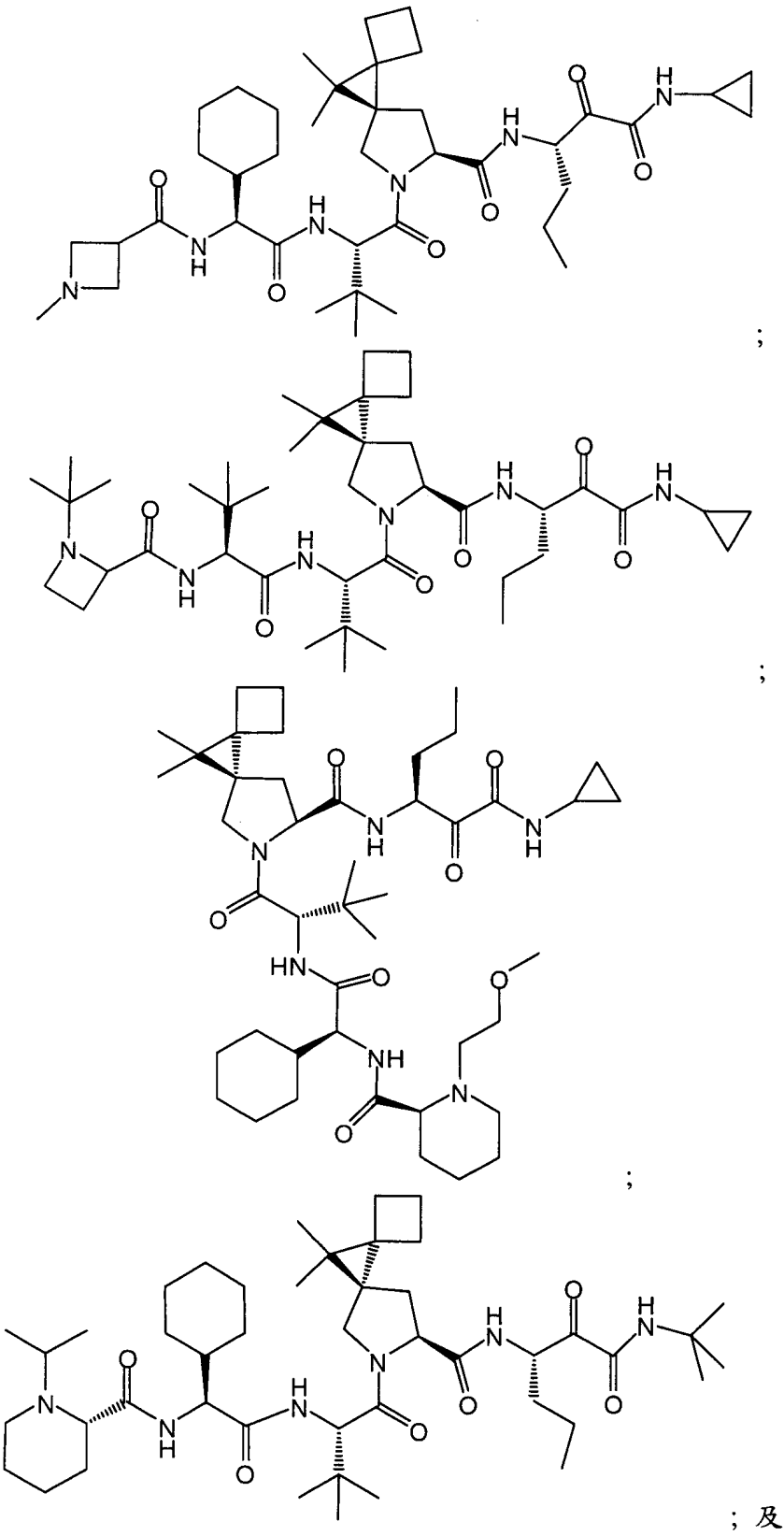
;

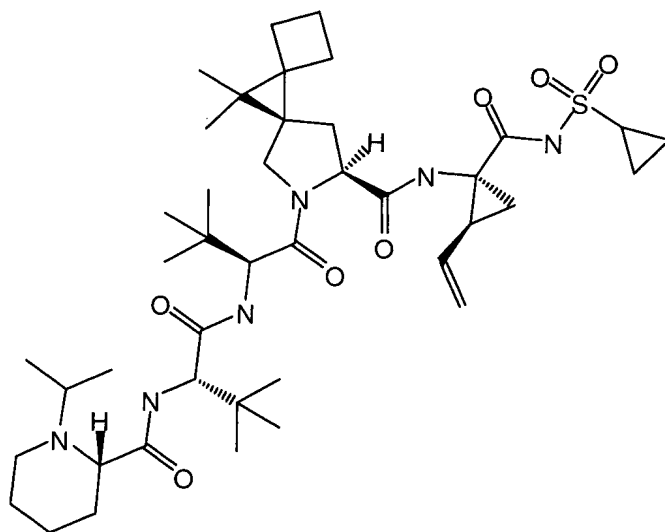


;

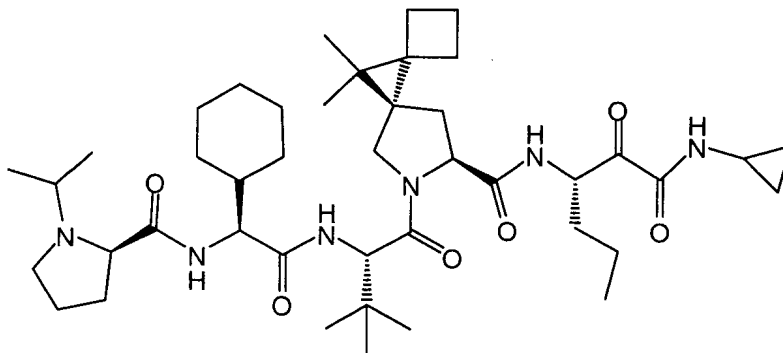




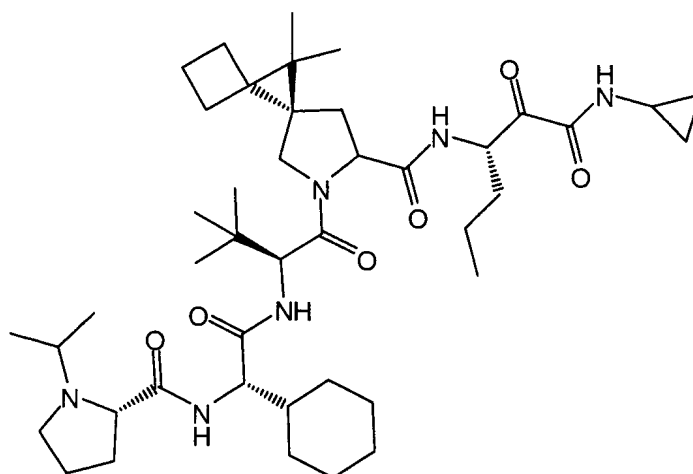




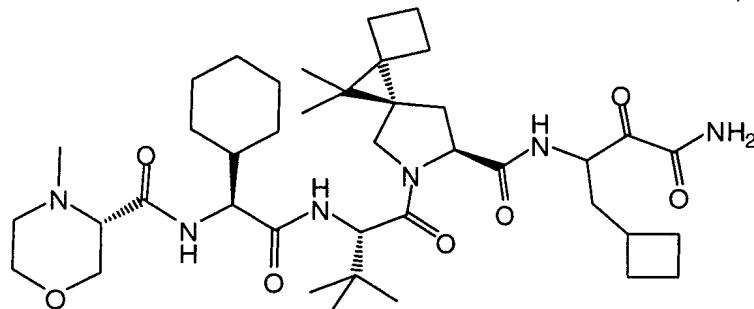
7. 如請求項6之化合物，其中化合物係選自包括：



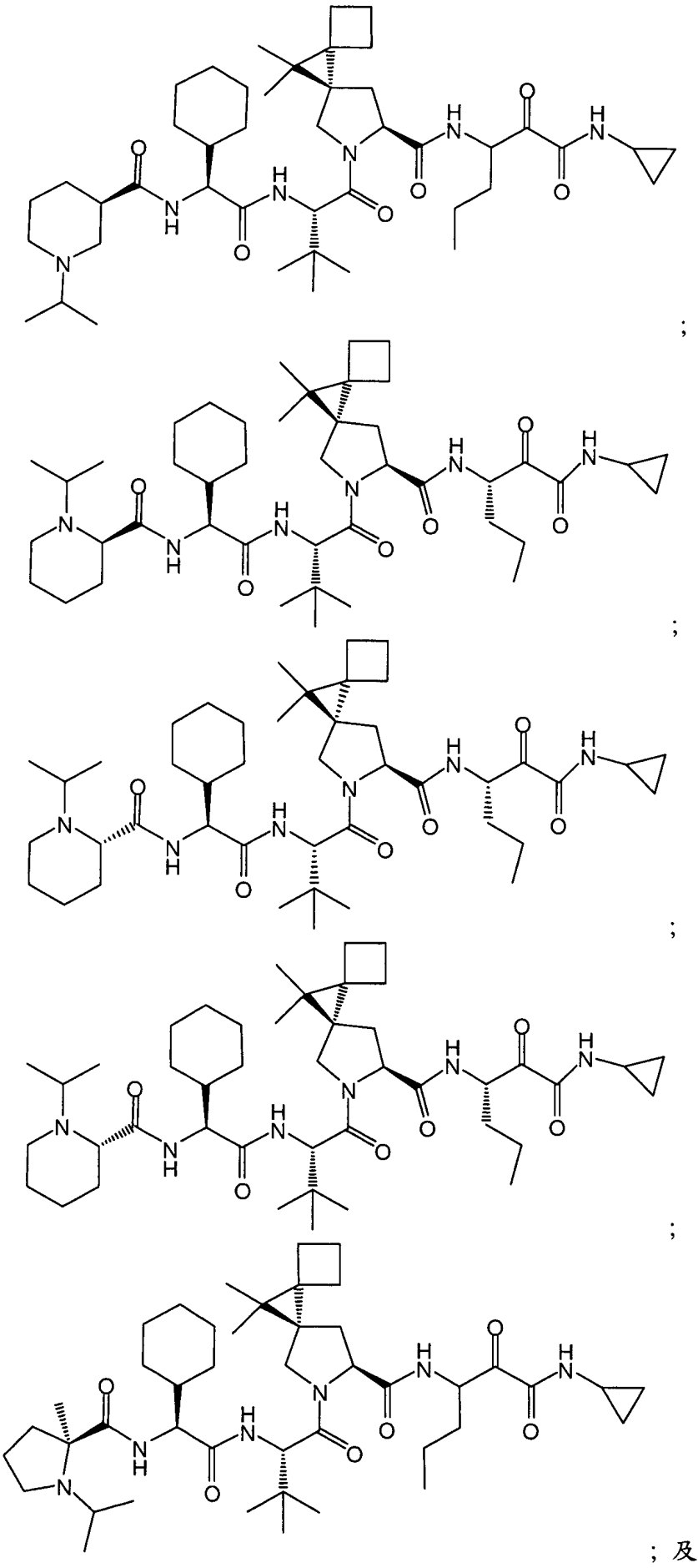
;

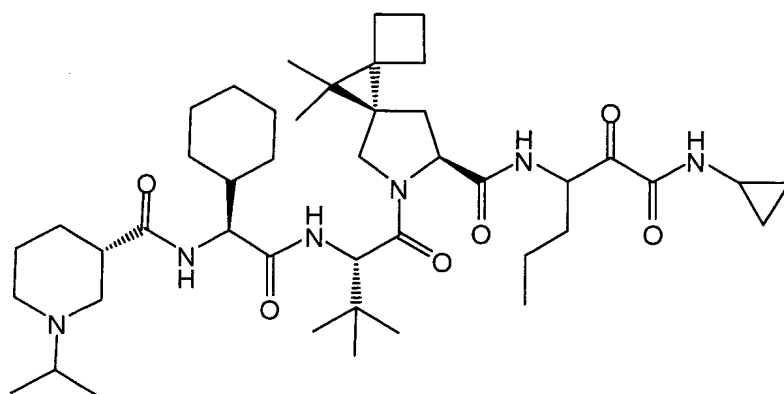


;

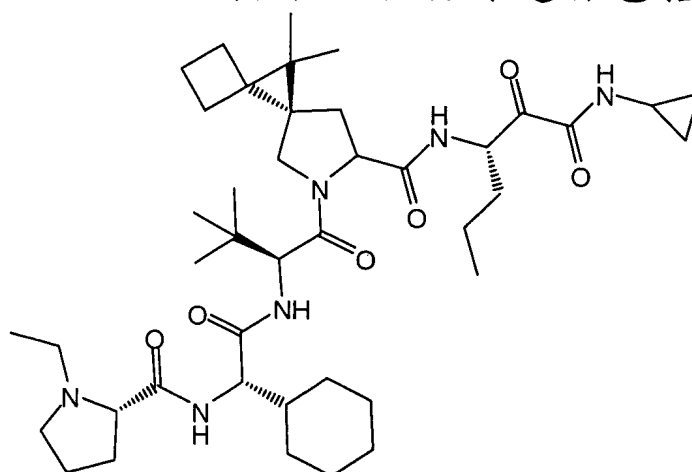


;

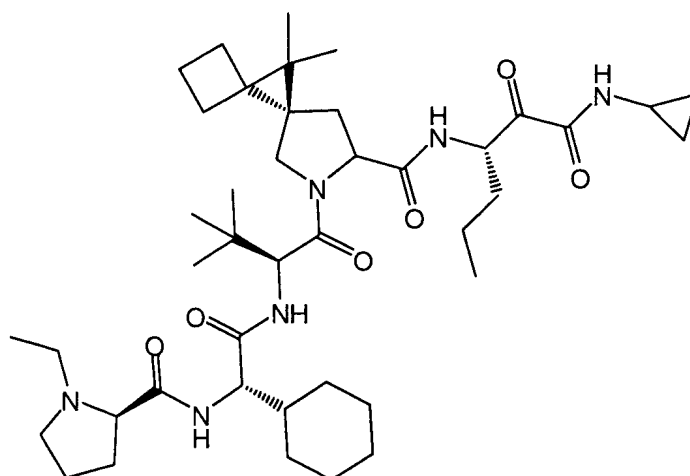




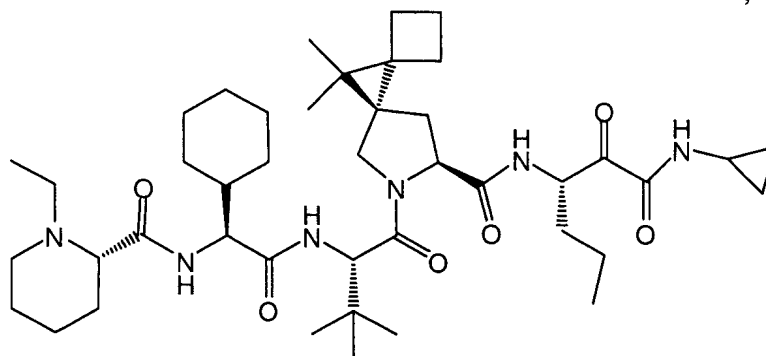
8. 如請求項6之化合物，其中化合物係選自包括：



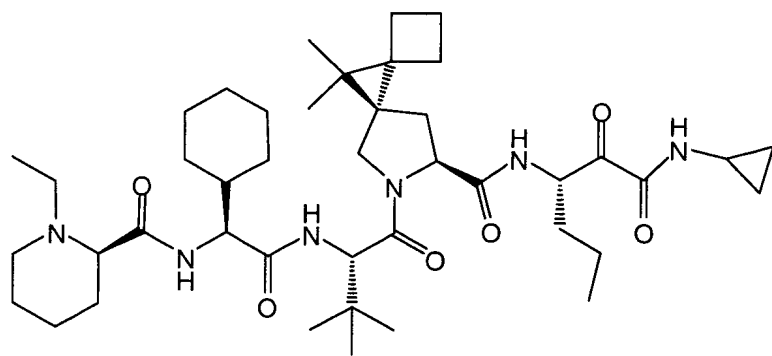
;



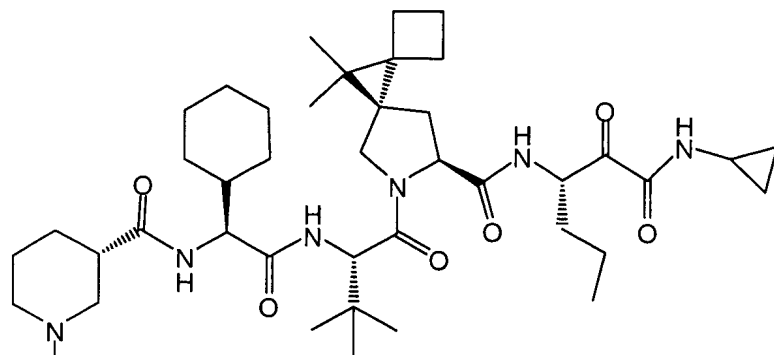
;



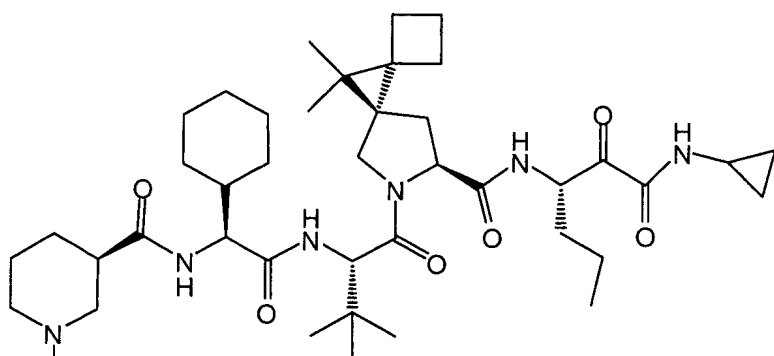
;



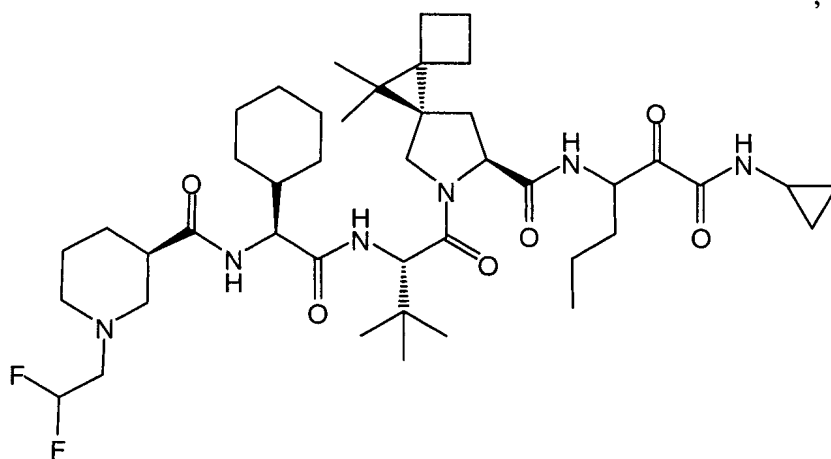
;



;



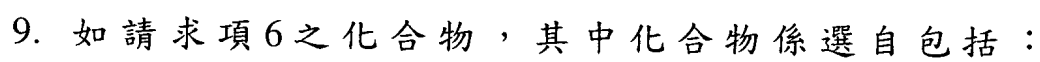
;

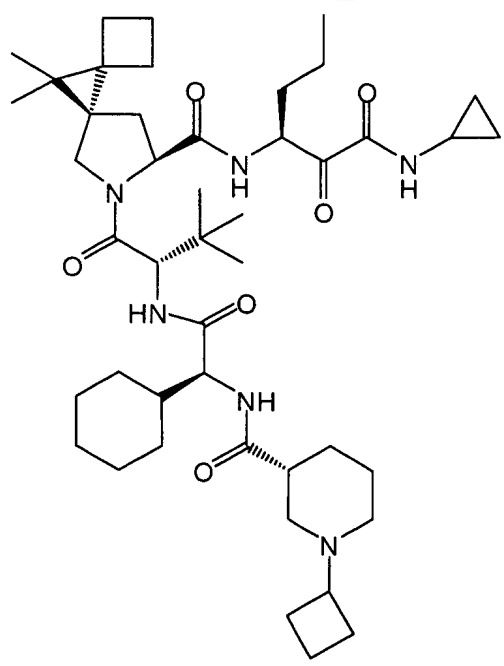
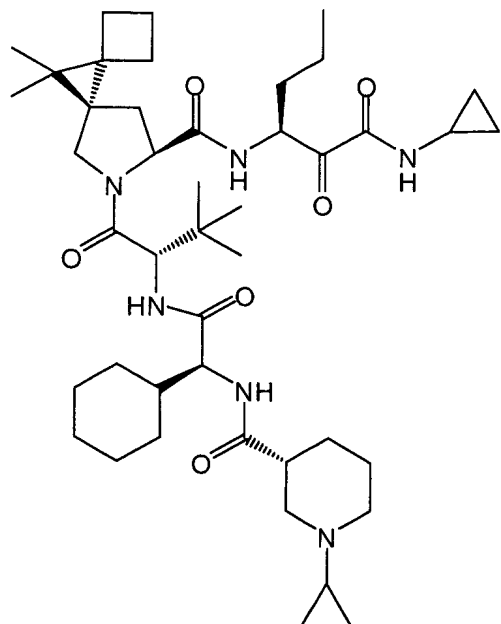
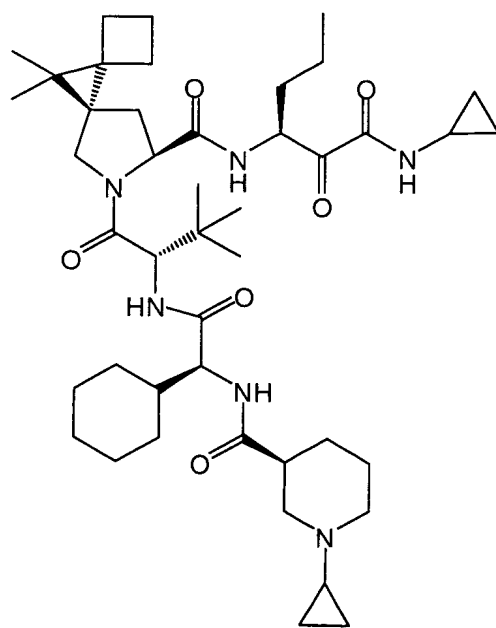


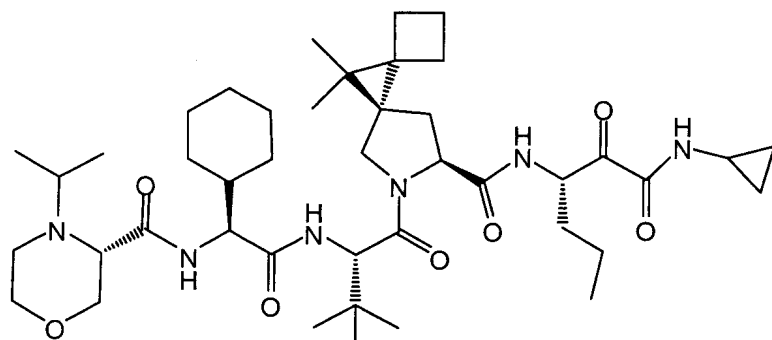
;



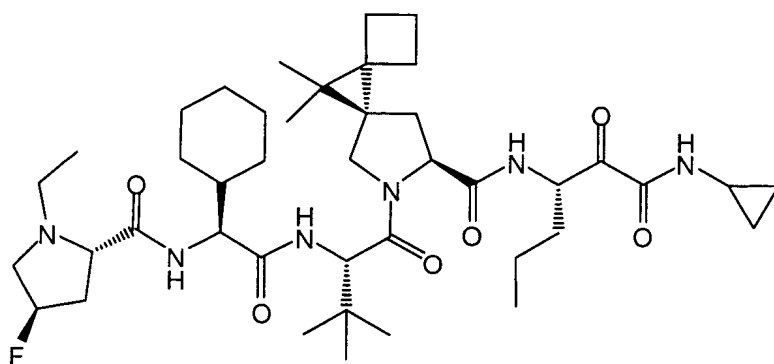
①



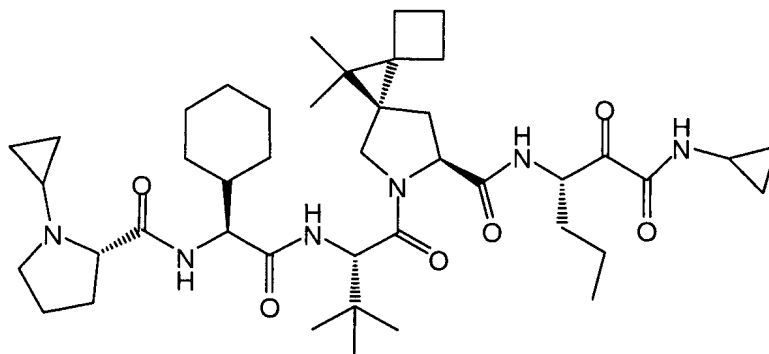




;

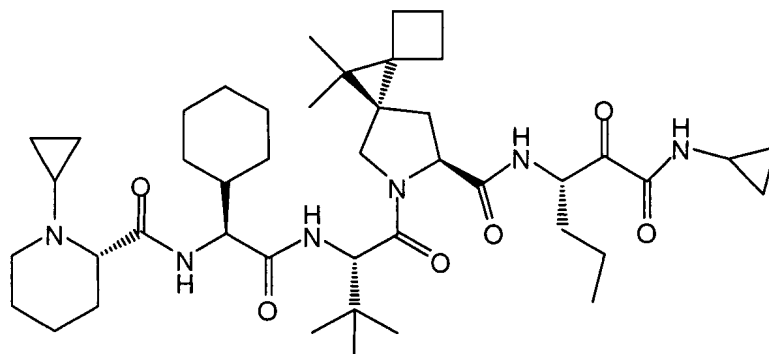


; 及

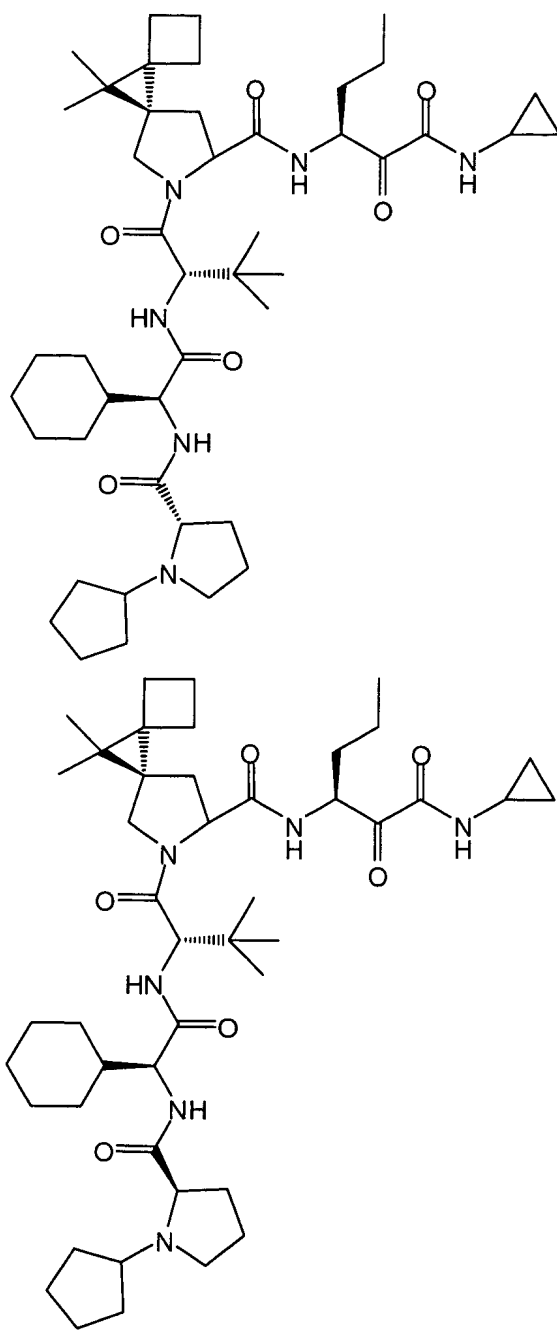


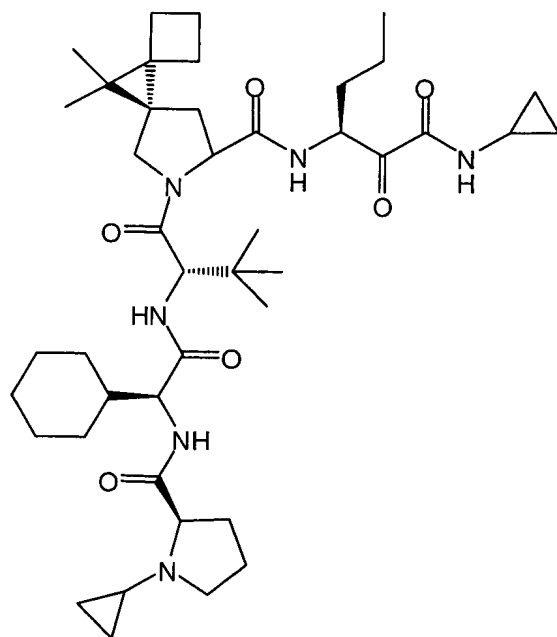
。

10. 如請求項6之化合物，其中化合物係選自包括：

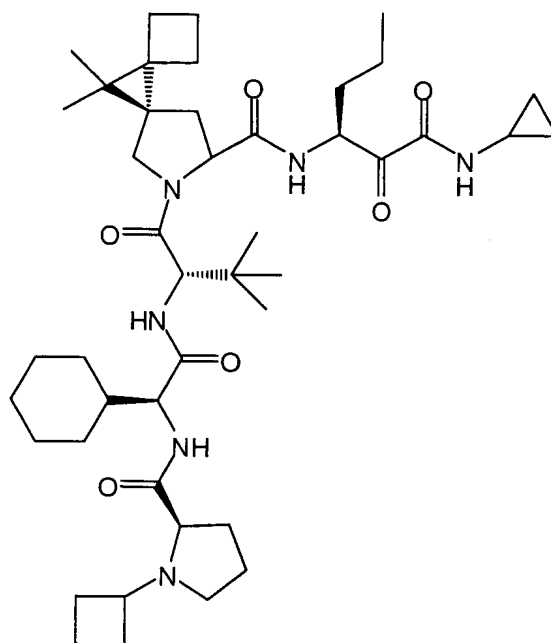


;

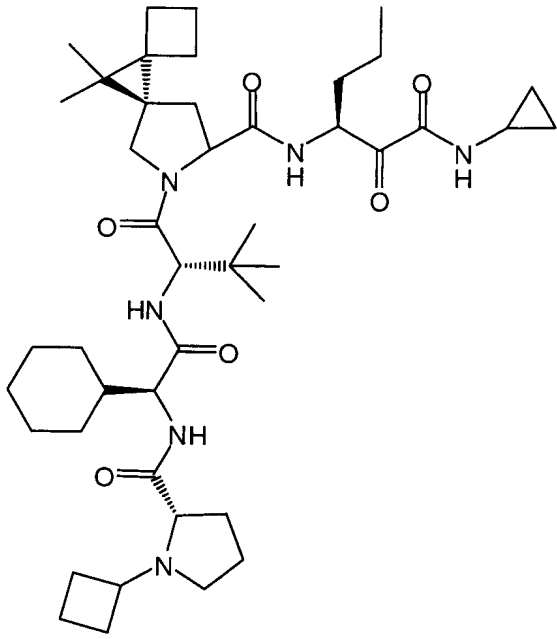




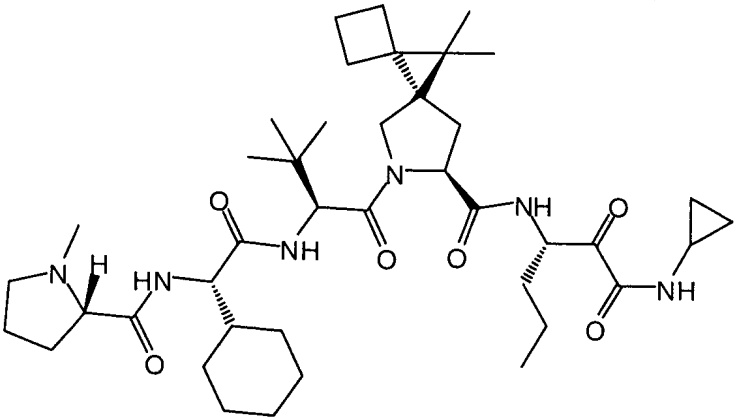
;



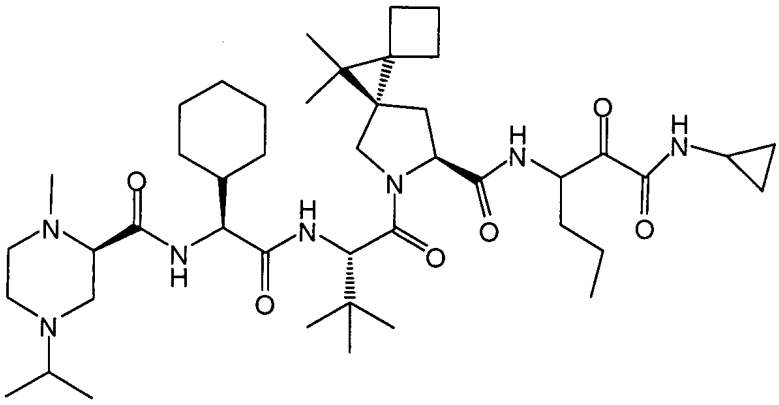
;



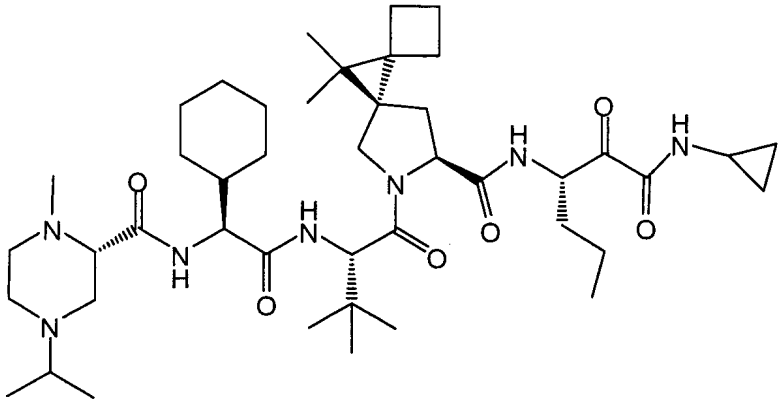
;



;

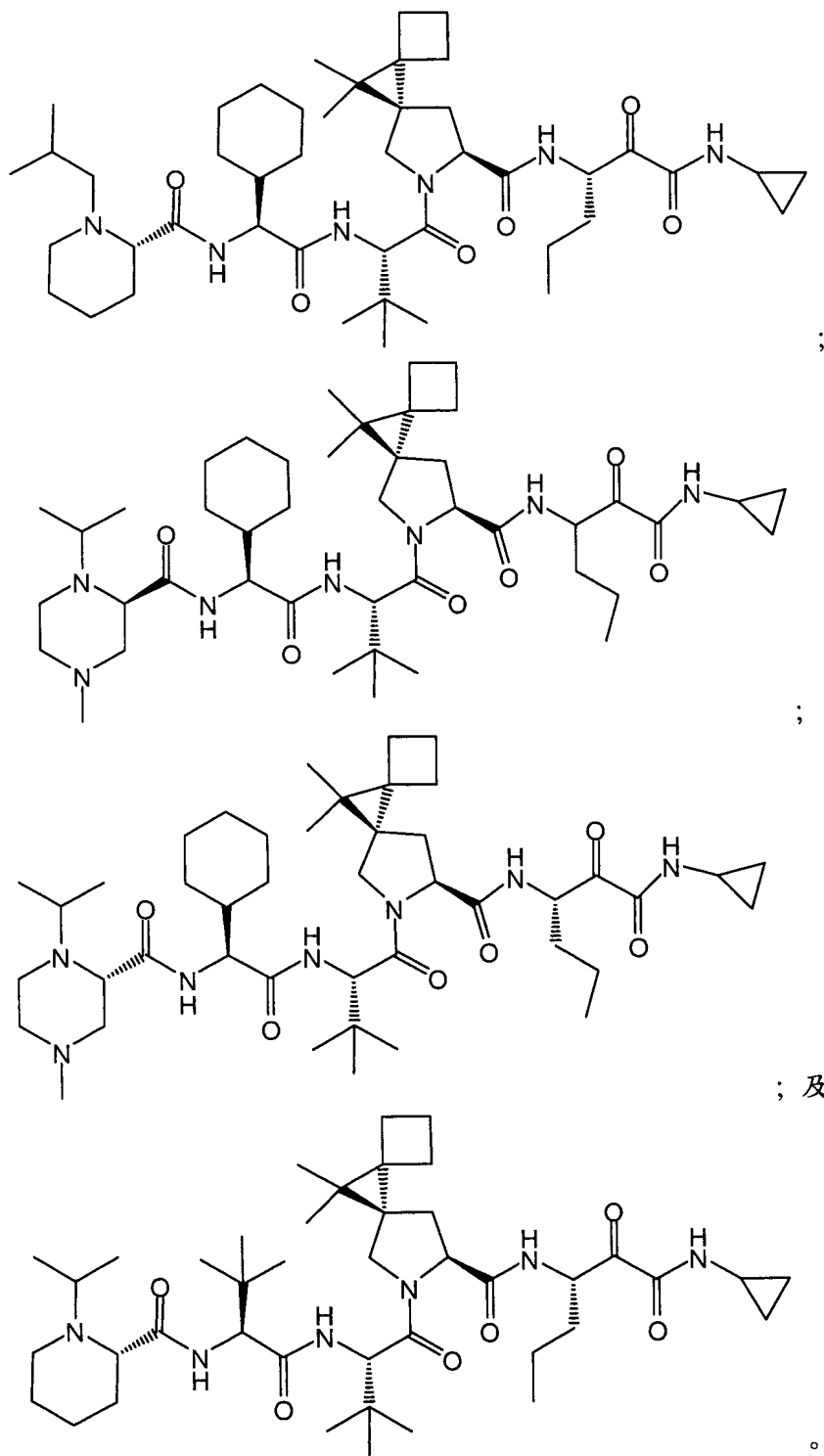


; 及

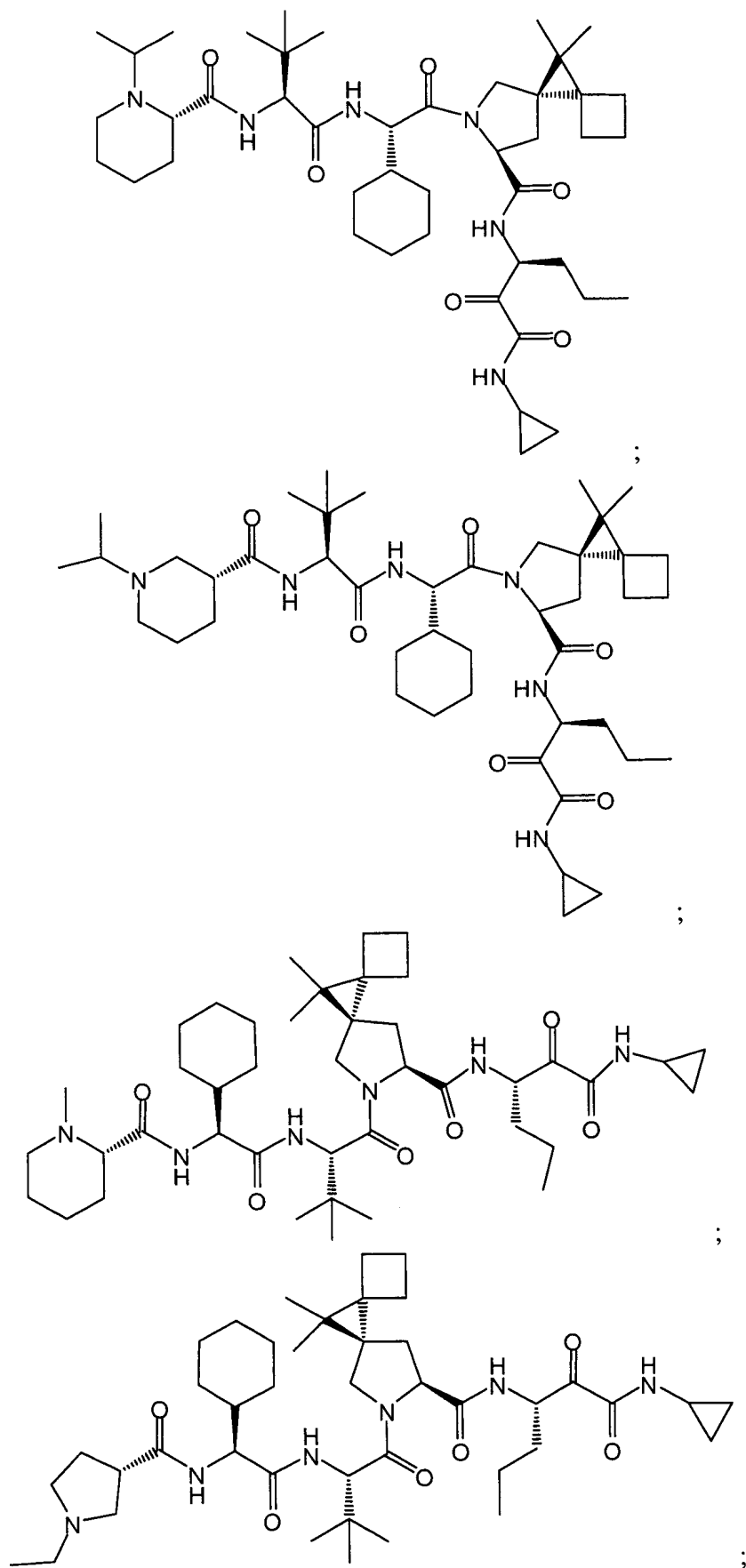


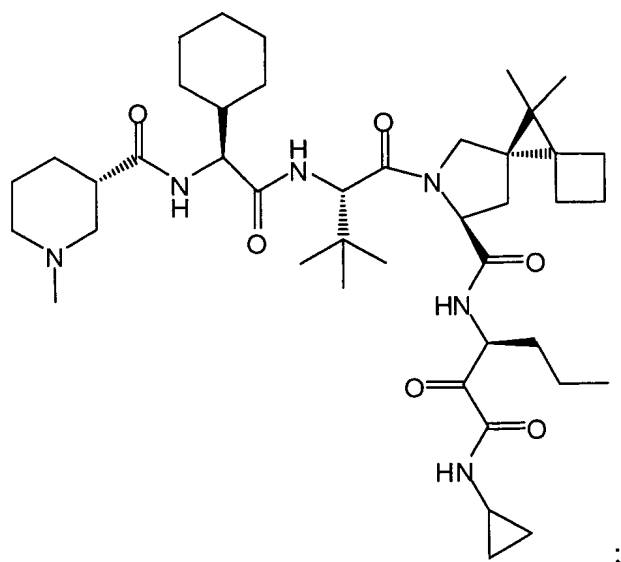
。



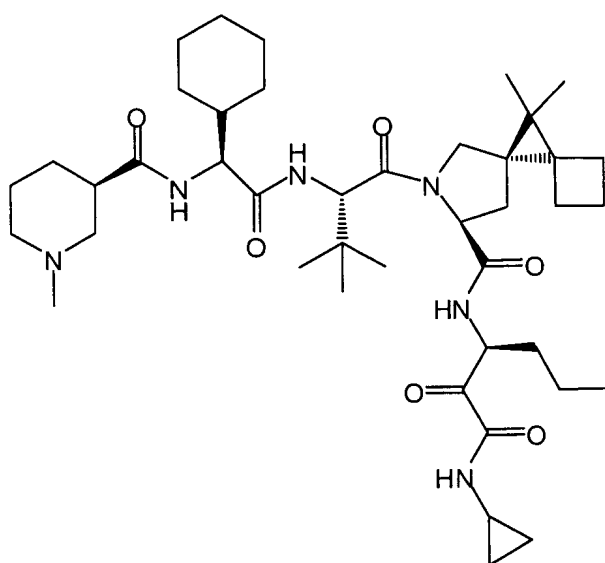


12. 如請求項6之化合物，其中化合物係選自包括：

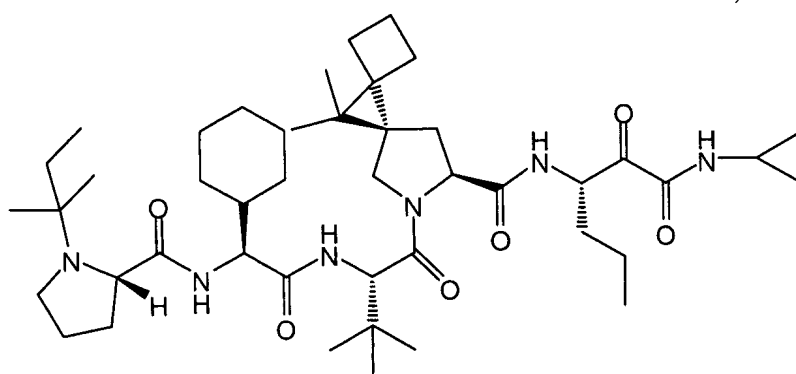




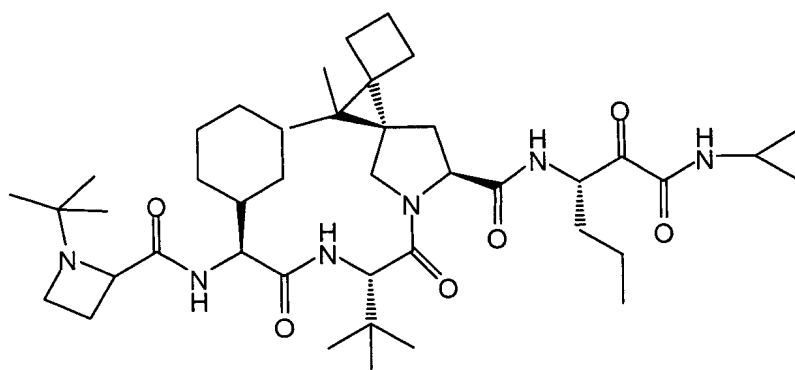
;



;

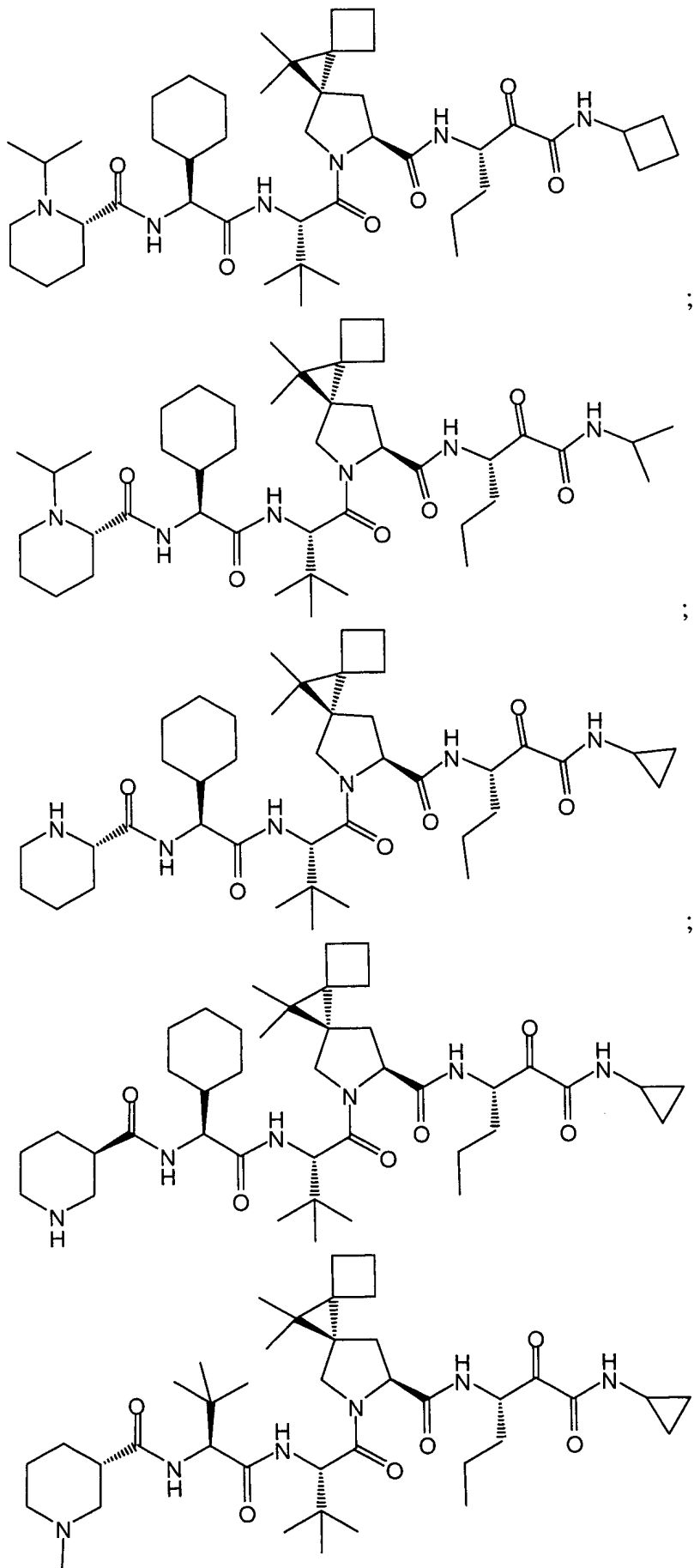


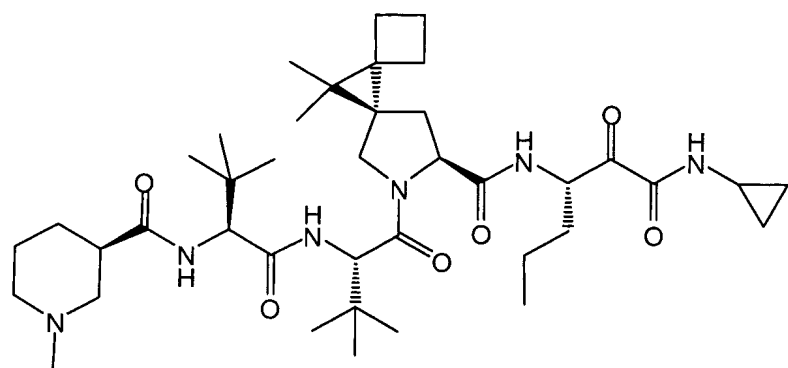
; 及



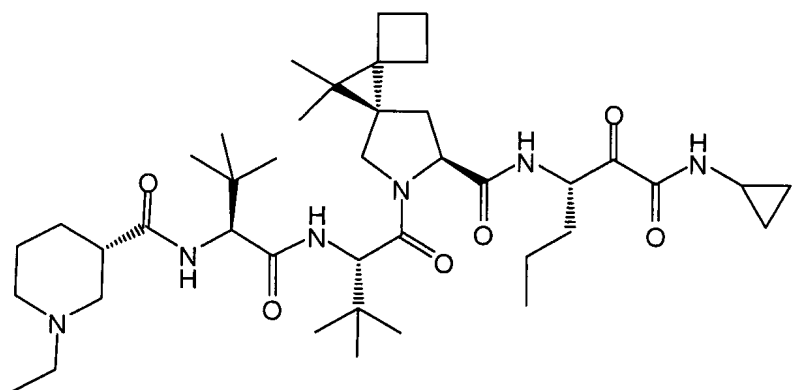
。

13. 如請求項6之化合物，其中化合物係選自包括：

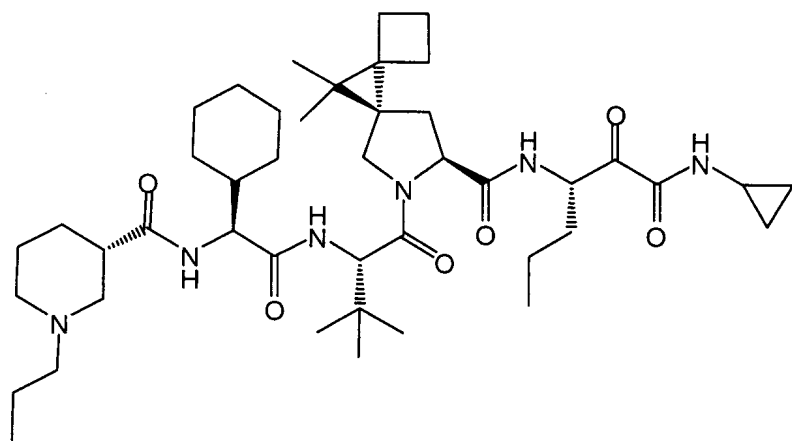




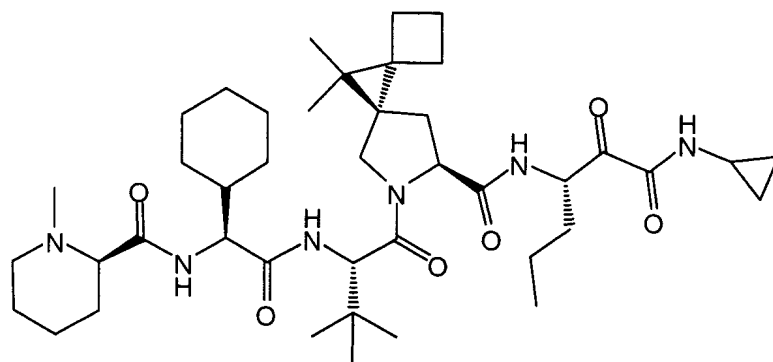
;



;



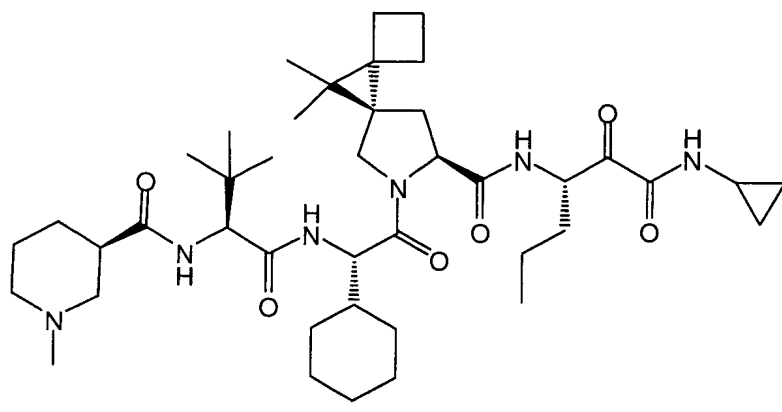
; 及



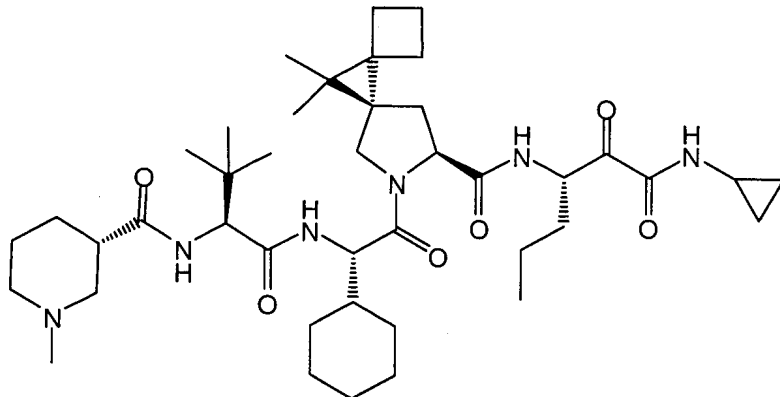
。

14. 如請求項6之化合物，其中化合物係選自包括：

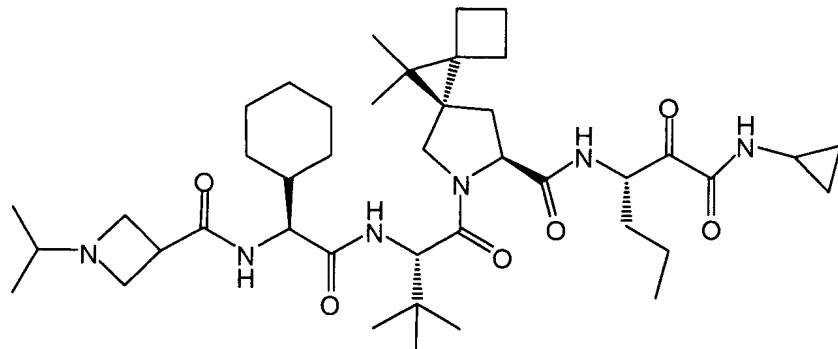




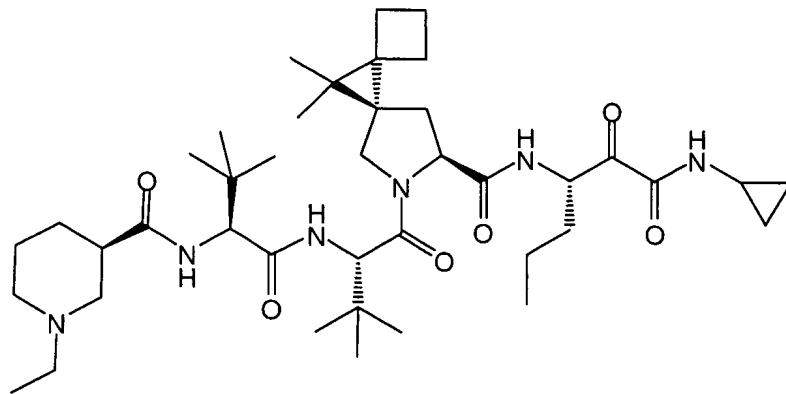
;



;

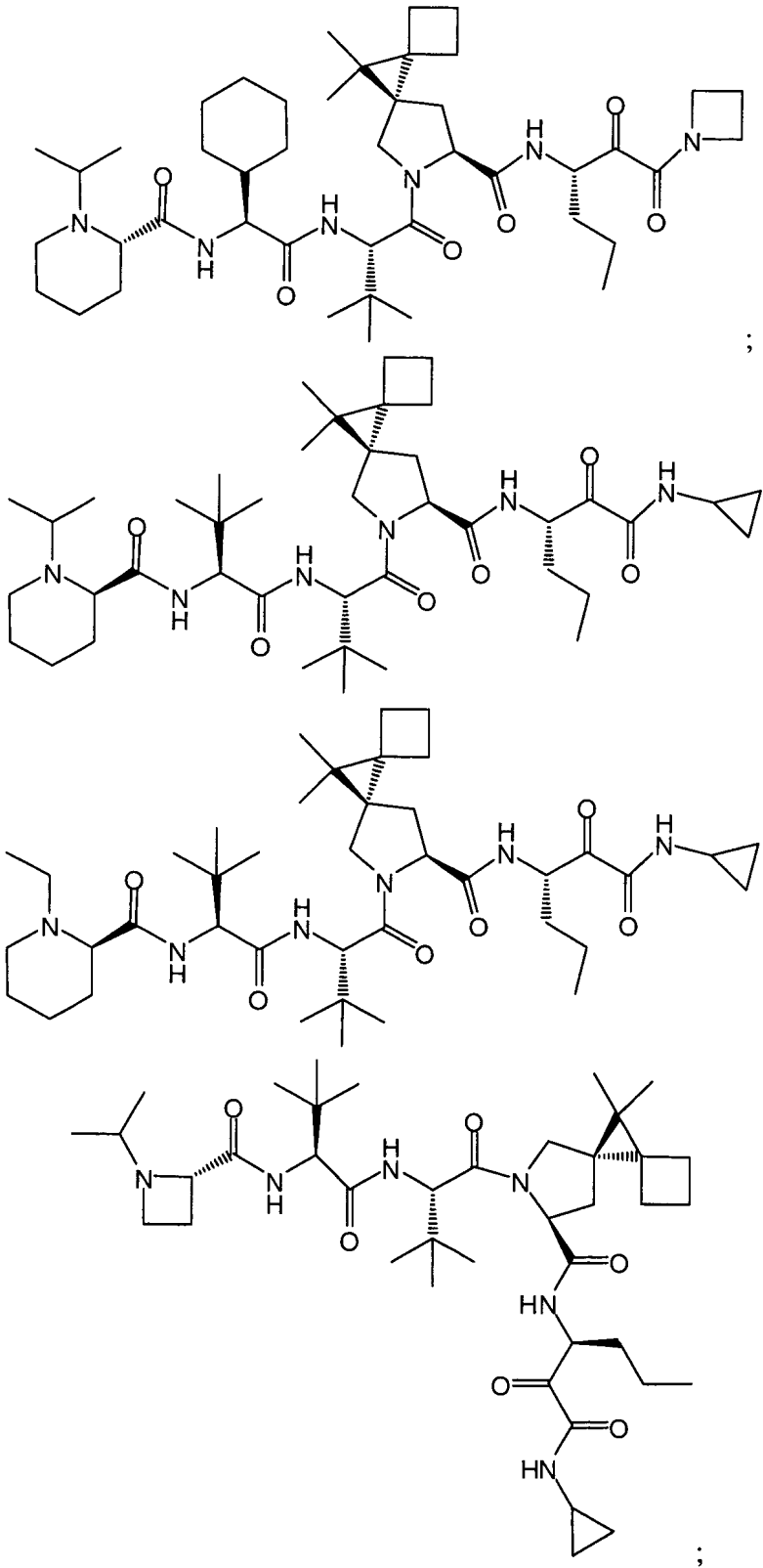


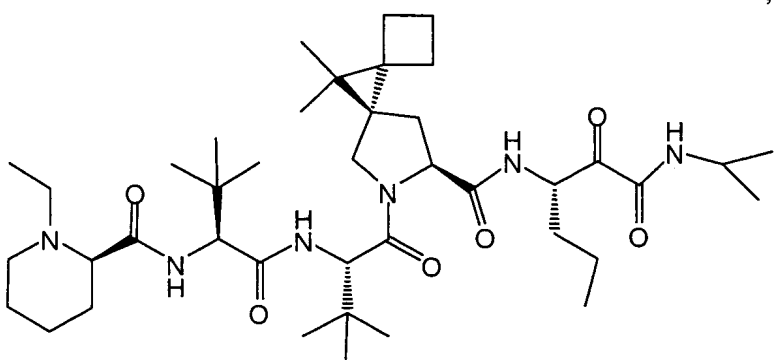
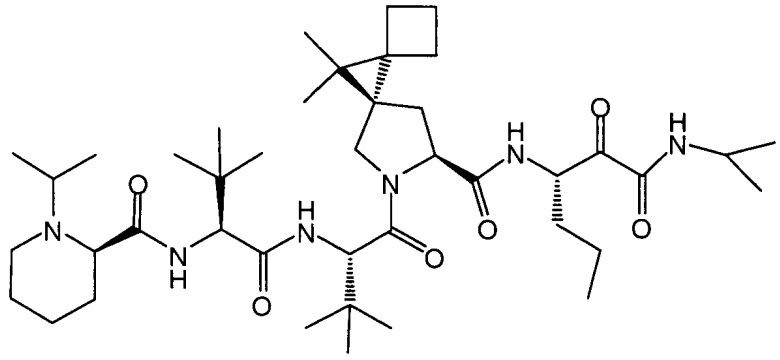
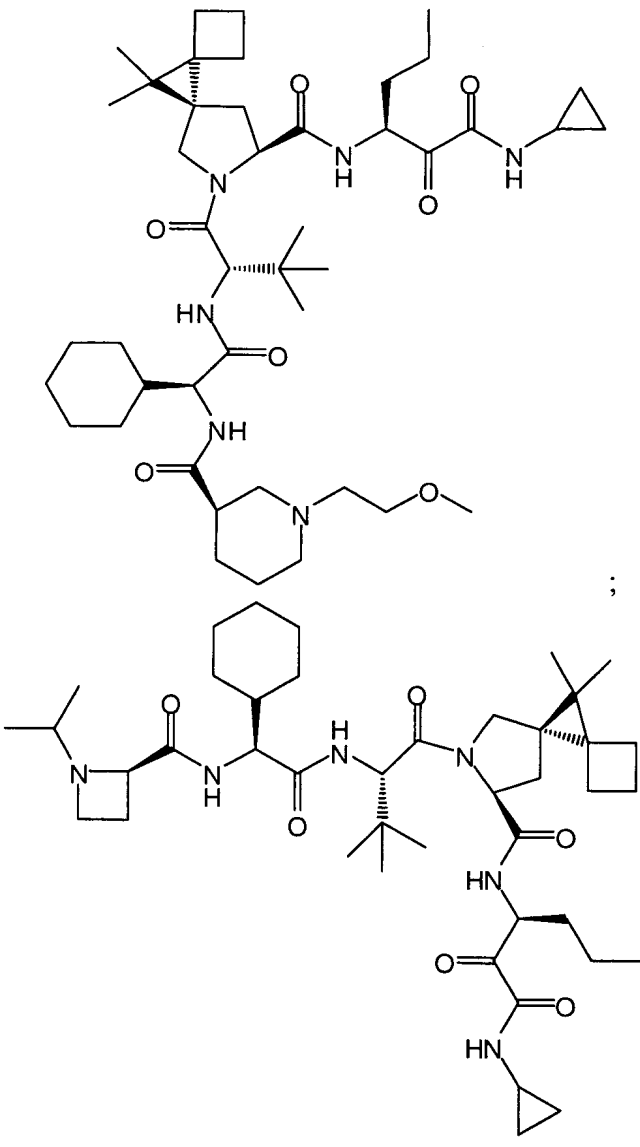
; 及



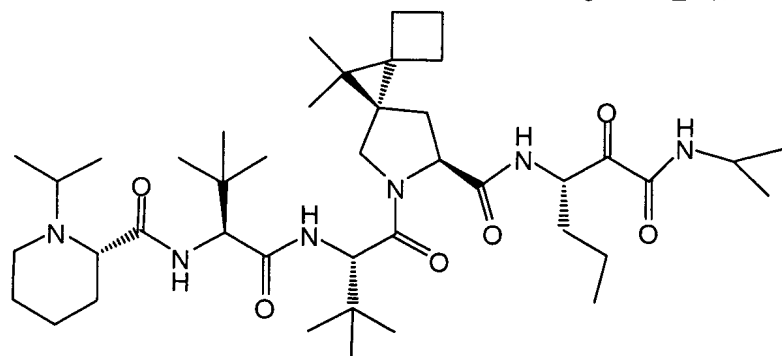
。

15. 如請求項6之化合物，其中化合物係選自包括：

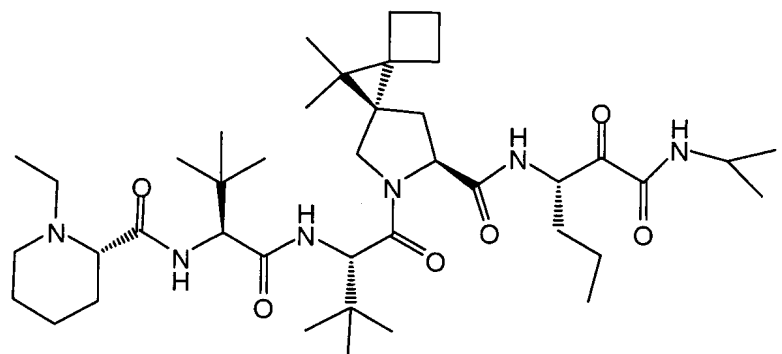




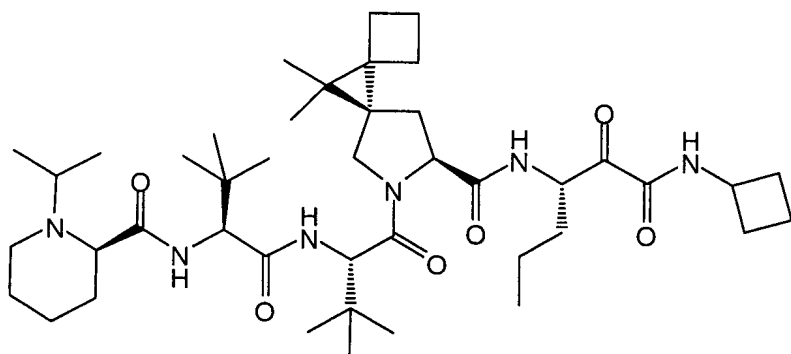
16. 如請求項6之化合物，其中化合物係選自包括：



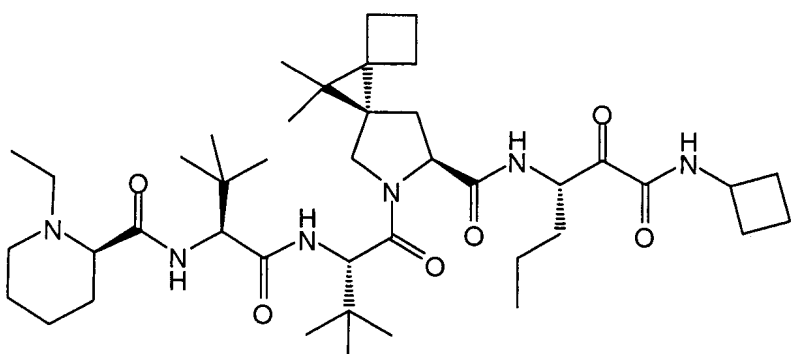
;



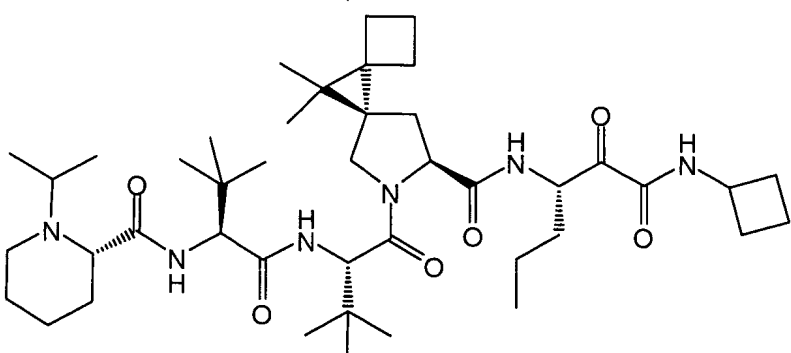
;



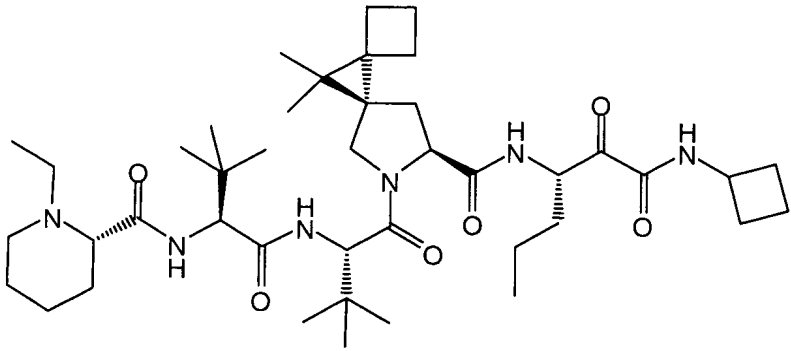
;



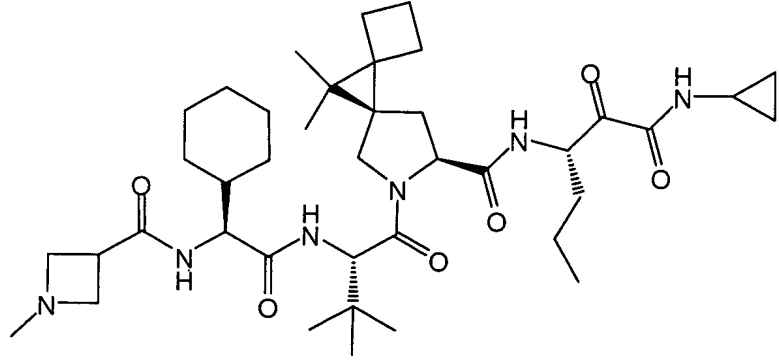
;



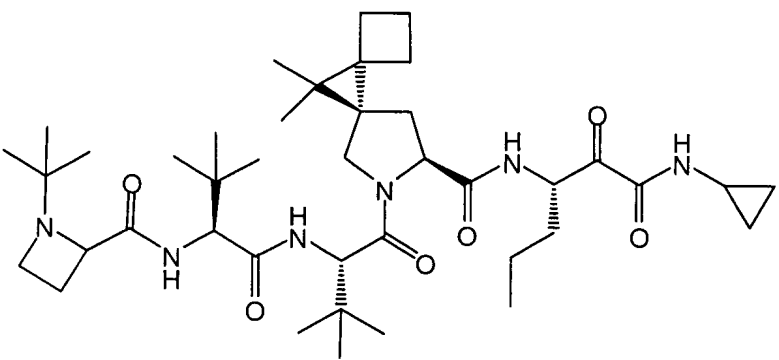
;



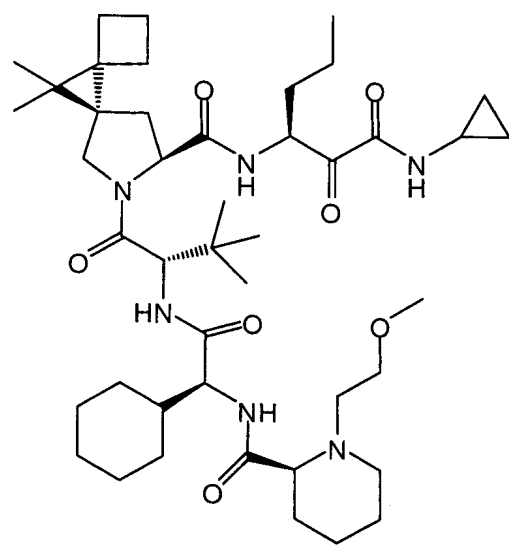
;



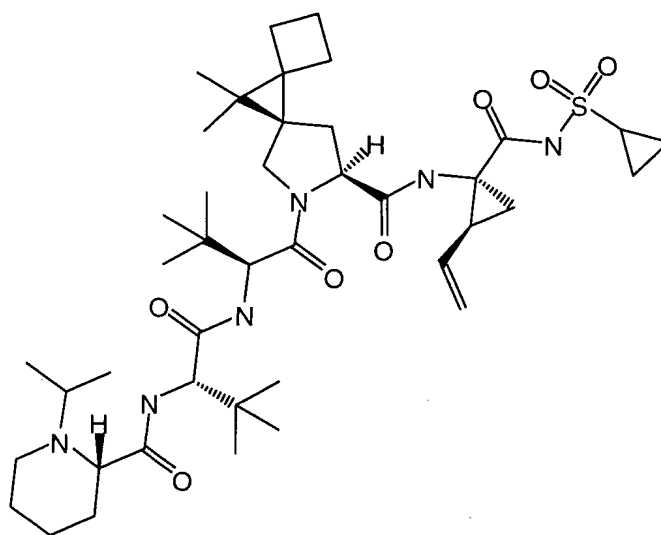
;



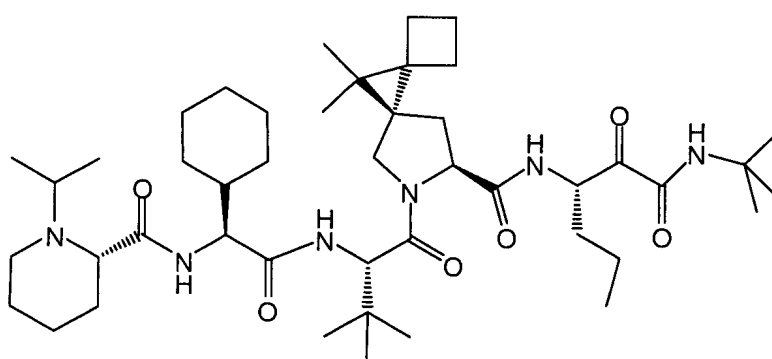
;



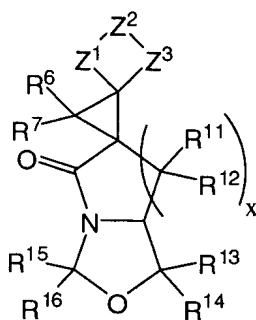
;



；及



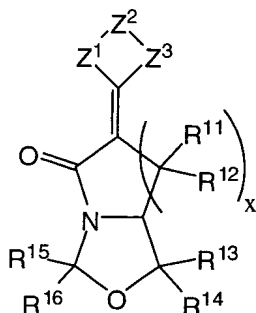
17. 一種製造式II化合物之方法：



II

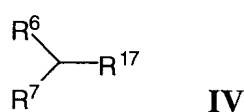
此方法包括以下步驟

(a) 提供式III化合物：



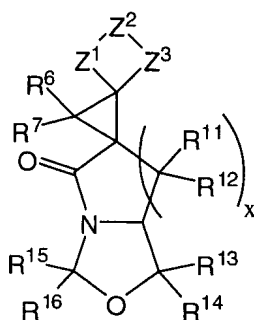
III

(b) 提供式 IV 化合物：



IV

(c) 使式 III 化合物，與式 IV 化合物及鹼，於溶劑中，在有助於形成式 II 化合物之條件下接觸：



II

其中

x 為零、一或二；

Z¹ 與 Z³ 為各獨立經選擇之 CR⁸R⁹；

Z² 係不存在，或選自包括 O、S、CR⁸R⁹ 或 NR¹⁰；

R⁶, R⁷, R¹³ 及 R¹⁴ 係獨立選自包括氫、C₁₋₆ 烷基或芳基；

或

R⁶ 與 R⁷ 合併採用，形成三至六員飽和三至七員碳環，其

係視情況被零至三個取代基取代；

R^8 , R^9 , R^{11} 及 R^{12} 係獨立選自包括氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或芳基；

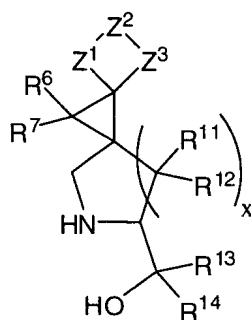
R^{10} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基及芳烷基；

R^{15} 為氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、芳基或雜芳基；

R^{16} 為 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、芳基或雜芳基；且

R^{17} 為氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基磺酸酯、鹵基 C_{1-6} 烷基磺酸酯、芳基磺酸酯或鹵素。

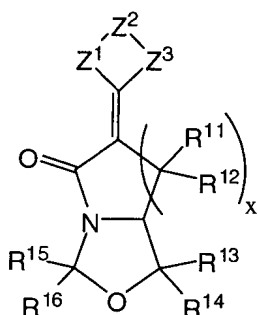
18. 一種製造式 V 化合物之方法：



V

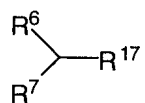
此方法包括以下步驟

(a) 提供式 III 化合物：



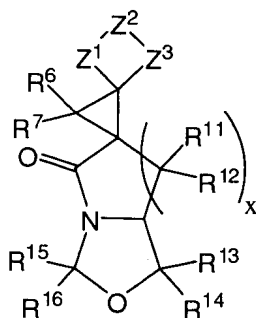
III

(b) 提供式 IV 化合物：



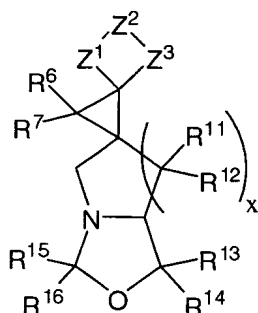
IV

(c) 使式 III 化合物，與式 IV 化合物及鹼，於溶劑中，在有助於形成式 II 化合物之條件下接觸：



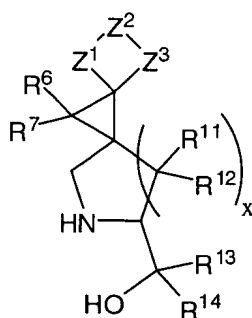
II

(d) 使式 II 化合物，與包含至少一個金屬氫鍵之無機或有機金屬化合物或鹽，於溶劑中，在有助於形成式 VI 化合物之條件下接觸：



VI

(e) 使式 VI 化合物，與二氫及氫化觸媒，於溶劑中，在有助於形成式 V 化合物之條件下接觸：



V

其中

x 為零、一或二；

Z^1 與 Z^3 為各獨立經選擇之 CR^8R^9 ；

Z^2 係不存在，或選自包括 O、S、 CR^8R^9 或 NR^{10} ；

R^6 , R^7 , R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自包括氫、 C_{1-6} 烷基或芳基；

或

R^6 與 R^7 合併採用，形成三至六員飽和三至七員碳環，其係視情況被零至三個取代基取代；

R^8 , R^9 , R^{11} 及 R^{12} 係獨立選自包括氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷

基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或芳基；或

R^{11} 與 R^{12} 合併採用，形成三至六員飽和三至七員碳環，其係視情況被零至三個取代基取代；

R^{10} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、芳基及芳烷基；

R^{15} 為氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、芳基或雜芳基；

R^{16} 為 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、芳基或雜芳基；且

R^{17} 為氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基磺酸酯、鹵基、 C_{1-6} 烷基磺酸酯、芳基磺酸酯或鹵素。

19. 如請求項 17 或 18 之方法，其中 R^{17} 為硝基。

20. 如請求項 17 或 18 之方法，其中

R^6 與 R^7 係獨立選自氫與 C_{1-4} 烷基；

R^{17} 為硝基；

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 及 R^{18} 為氫；且

R^{16} 為苯基或五或六員雜芳基，其每一個係被零至三個取代基取代，取代基選自鹵素、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷氧基及三氟甲氧基。

21. 如請求項 17 或 18 之方法，其中

Z^1 與 Z^3 各為 CR^8R^9 ；

Z^2 為 CR^8R^9 或O；且

R^8 與 R^9 之各存在處為氫。

22. 如請求項 17 或 18 之方法，其中步驟(c)之溶劑為二烷基亞砷、環狀醚、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、乙腈、 C_{1-6} 醇或N-甲基四氫吡咯。

23. 如請求項 18 之方法，其中

步驟(c)之溶劑為二烷基亞砷、環狀醚、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、乙腈、 C_{1-6} 醇或N-甲基四氫吡咯；

步驟(d)之溶劑為醚、環狀醚、芳族烴或其混合物；且

步驟(e)之溶劑為酯、醚、環狀醚、 C_{1-6} 醇、 C_{1-6} 烷酸或其混合物。

24. 如請求項 18 之方法，其中無機或有機金屬化合物或鹽為鋁或硼化合物或鹽，包含至少一個鋁-氫鍵或至少一個硼-氫鍵。

25. 如請求項 24 之方法，其中

鋁化合物或鹽係選自氫化鋁、氫化鋰鋁、氫化鈉鋁、二(C_{1-4} 烷基)鋁氫化物、二(C_{1-4} 烷氧基)鋁氫化物、二(C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基)鋁氫化物；而

硼化合物係選自金屬硼氫化物、金屬氰基硼氫化物、硼烷及二硼烷。

26. 如請求項 18 之方法，其中氫化觸媒係選自銻、鉍、鎳、鈮、鉑及其被沉積至基質上之混合物，其中基質係選自碳、氧化鋁及矽石。

27. 一種如請求項 1 或 6 之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療 HCV 有關聯之病症。

28. 如請求項 27 之用途，其中 HCV 有關聯之病症係選自包括 HCV 感染、肝硬化、慢性肝病、肝細胞癌、冷凝球蛋白血、非霍奇金(non-Hodgkin)氏淋巴瘤及經壓抑之先天胞內免疫回應。

29. 一種如請求項 1 或 6 之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係在有需要之病患中治療、抑制或預防 HCV 或 HIV 之活性。
30. 一種如請求項 1 或 6 之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療 HCV 有關聯之病症，且併用另一種調制 HCV 之化合物。
31. 如請求項 30 之用途，其中另一種調制 HCV 之化合物係選自包括 ITMN191、MK-7009、TMC 435350、Sch 503034 及 VX-950。
32. 如請求項 30 之用途，其中另一種調制 HCV 之化合物為干擾素或衍化干擾素，選自包括干擾素 $\alpha 2B$ 、經 PEG 化之干擾素 α 、同感干擾素、干擾素 $\alpha 2A$ 、類淋巴胚細胞干擾素及干擾素 τ ；且該具有抗-C 型肝炎病毒活性之化合物係選自包括間白血球活素 2、間白血球活素 6、間白血球活素 12、會提高類型 1 輔助 T 細胞回應之發展之化合物、雙股 RNA、與托伯拉霉素 (tobramycin) 複合之雙股 RNA、依米奎莫得 (Imiquimod)、三唑核苷、肌苷 5'-單磷酸鹽脫氫酶抑制劑、金剛胺及金剛烷乙胺。
33. 如請求項 30 之用途，其中另一種調制 HCV 之化合物為細胞色素 P450 單氧化酶抑制劑，選自包括利托那伯 (ritonavir)、酮康唑 (ketoconazole)、搓利恩多霉素 (troleandomycin)、4-甲基吡唑、環孢素及克羅美噻唑 (clomethiazole)。
34. 一種用於治療 HCV 有關聯病症之藥學上可接受之配方，該配方包含如請求項 1 或 6 之化合物，及藥學上可接受之賦形劑。



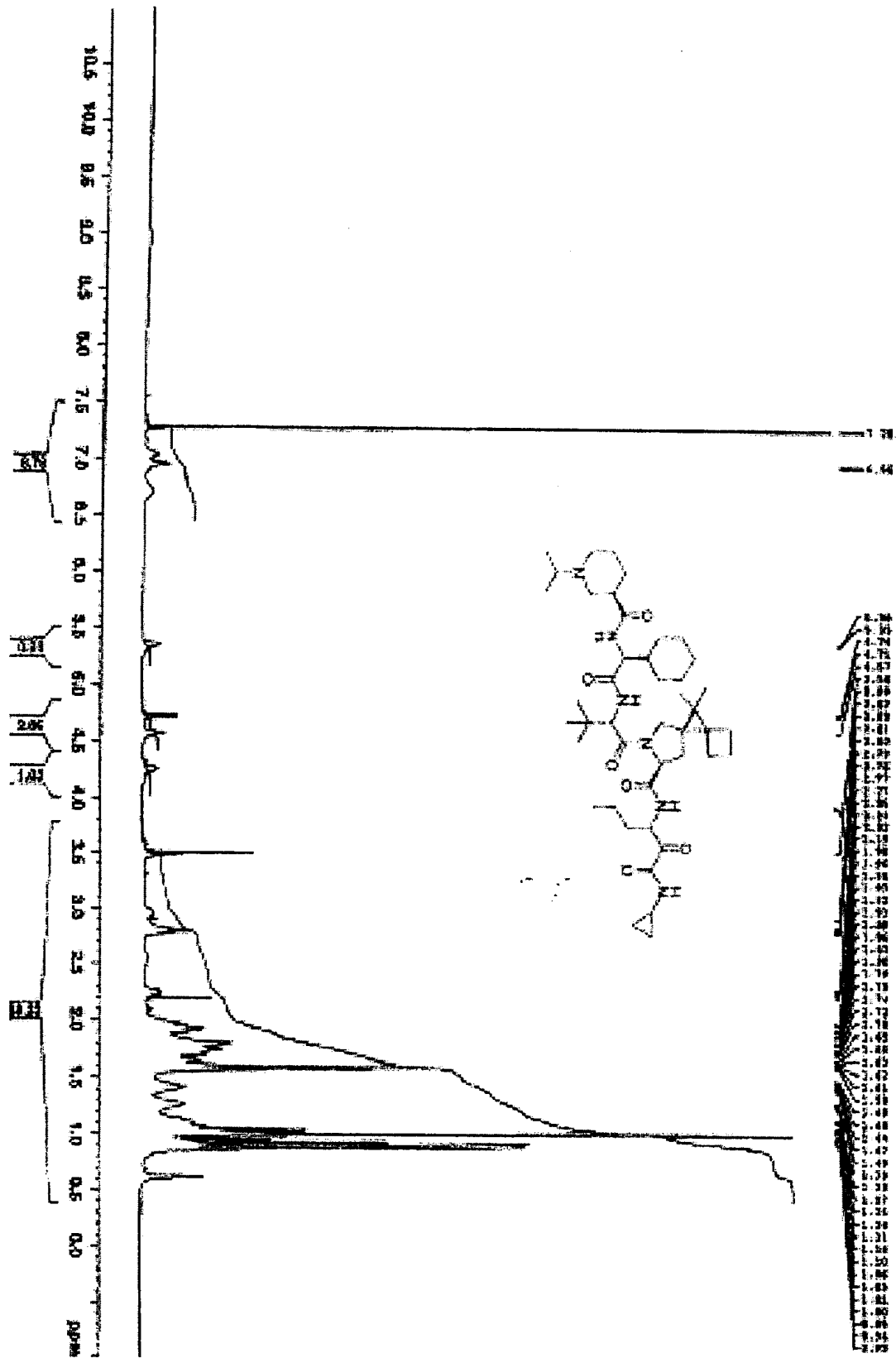


圖 2

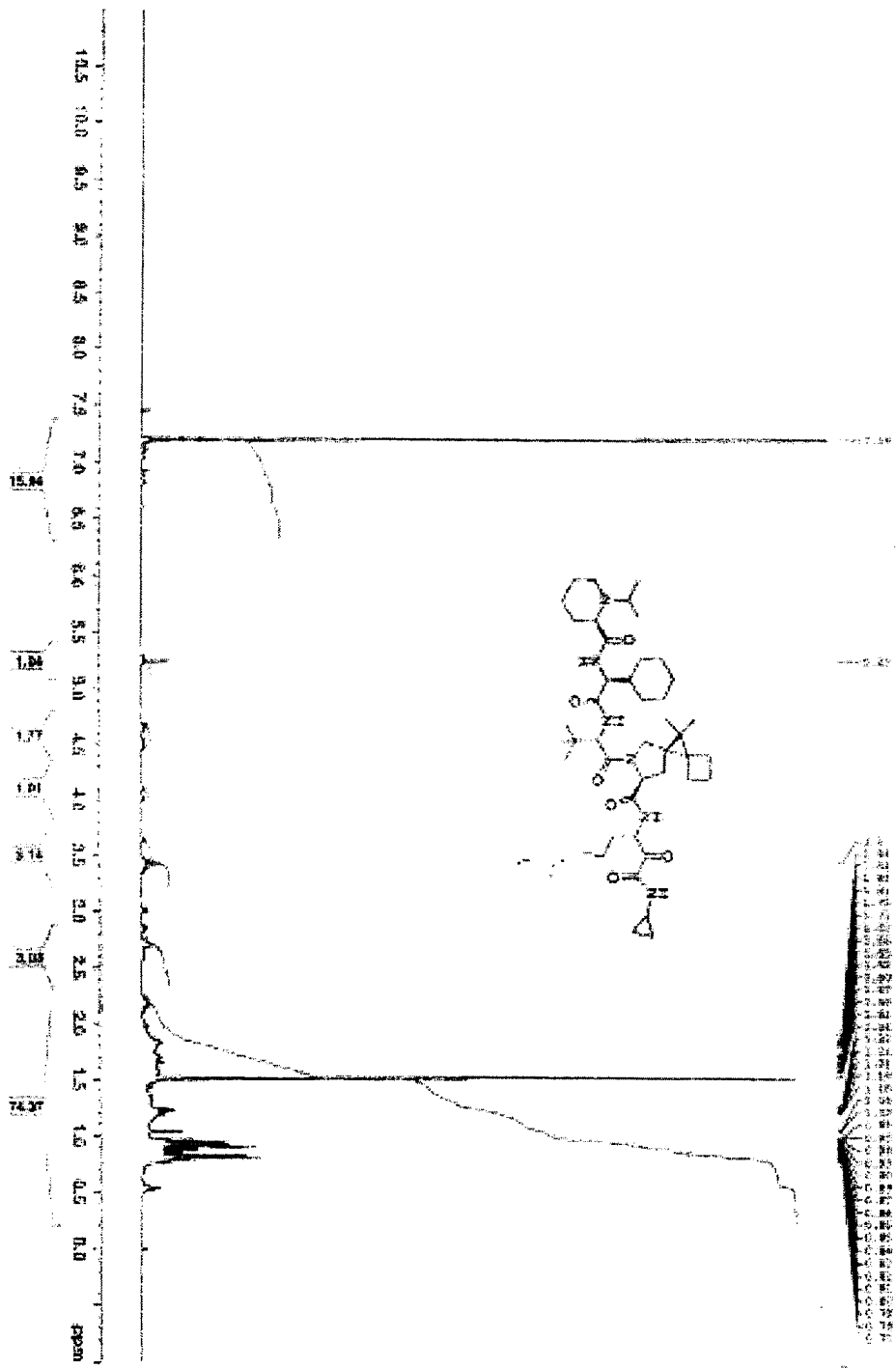


圖3



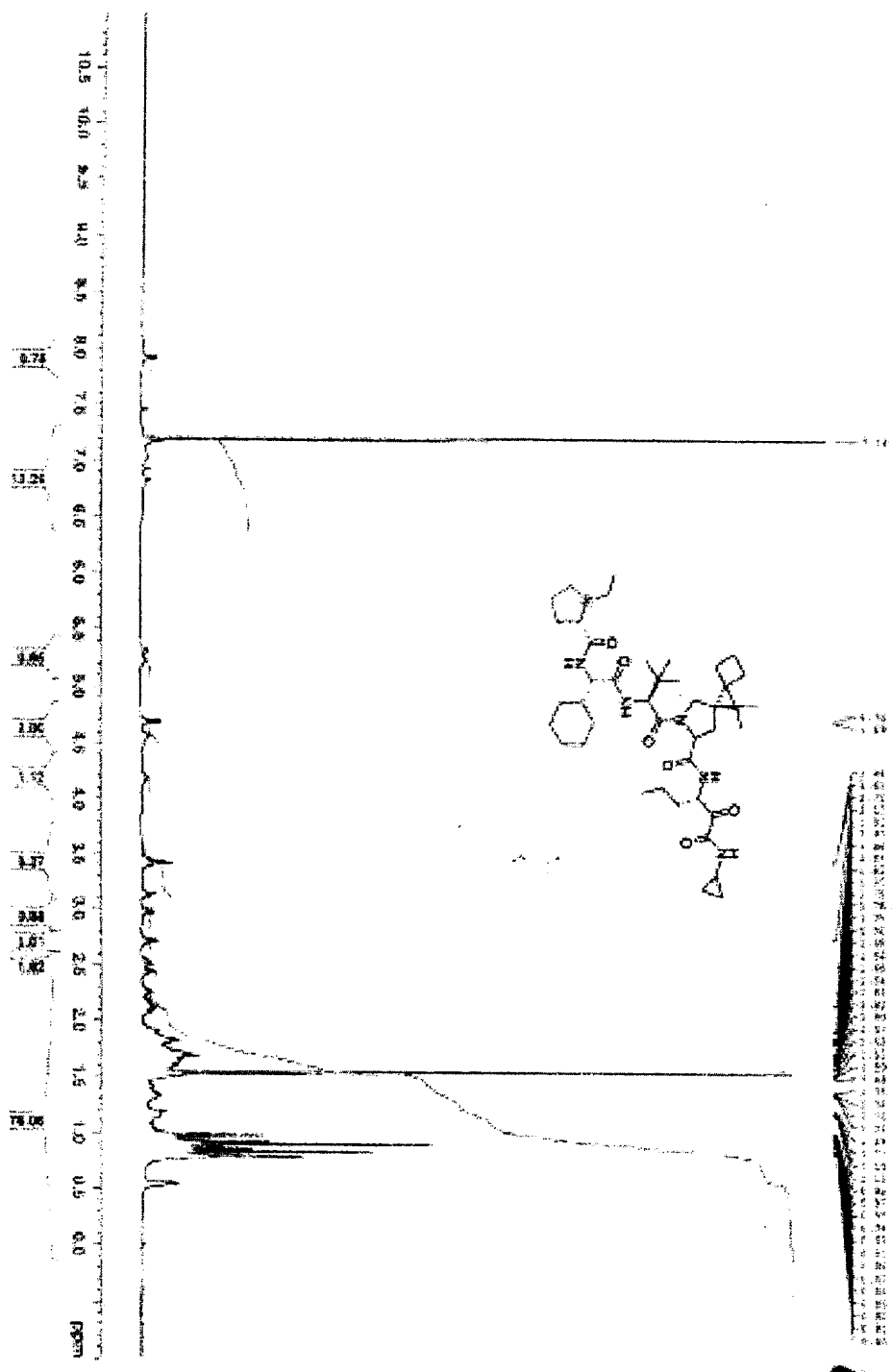


圖5

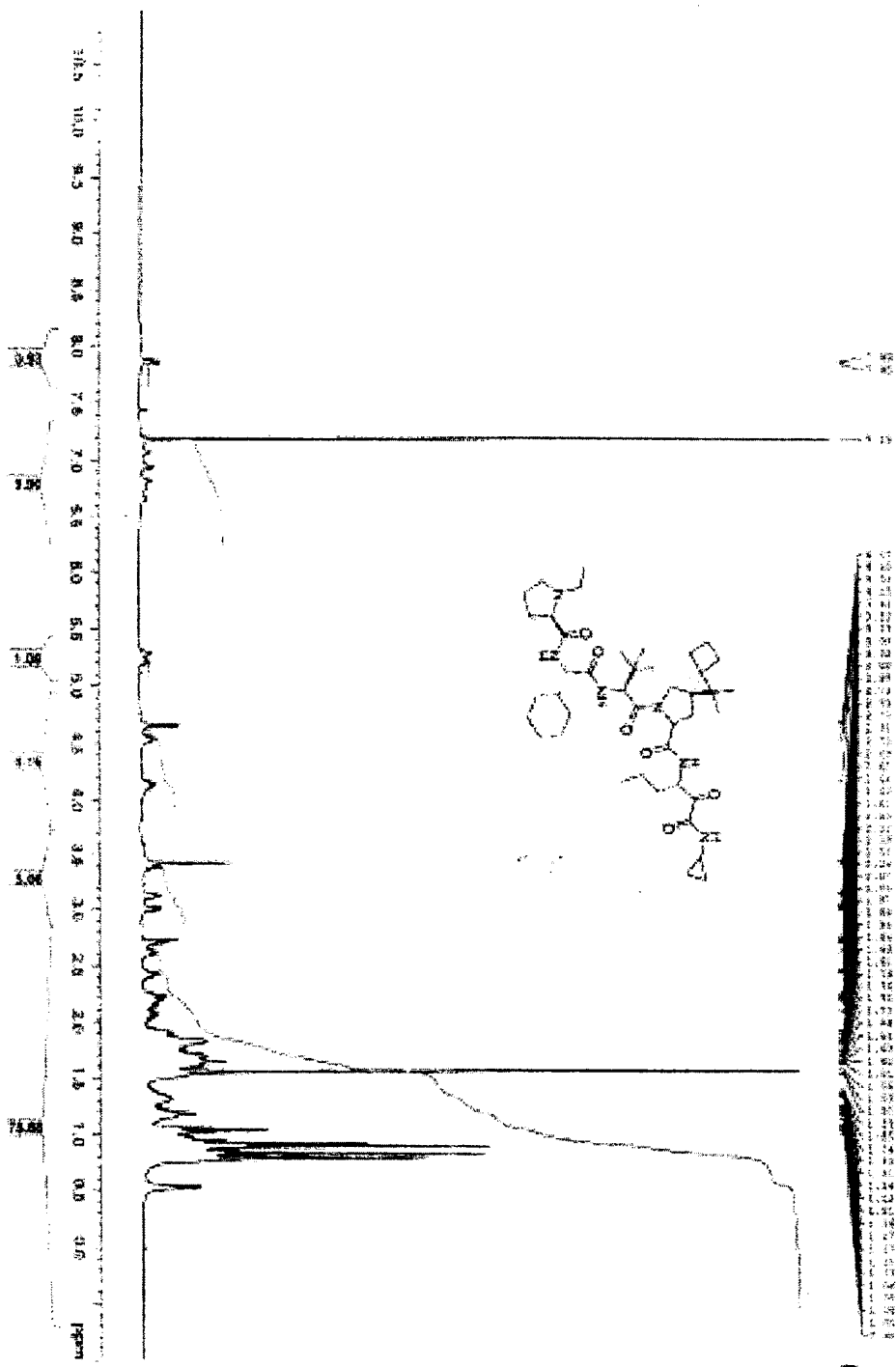


圖6

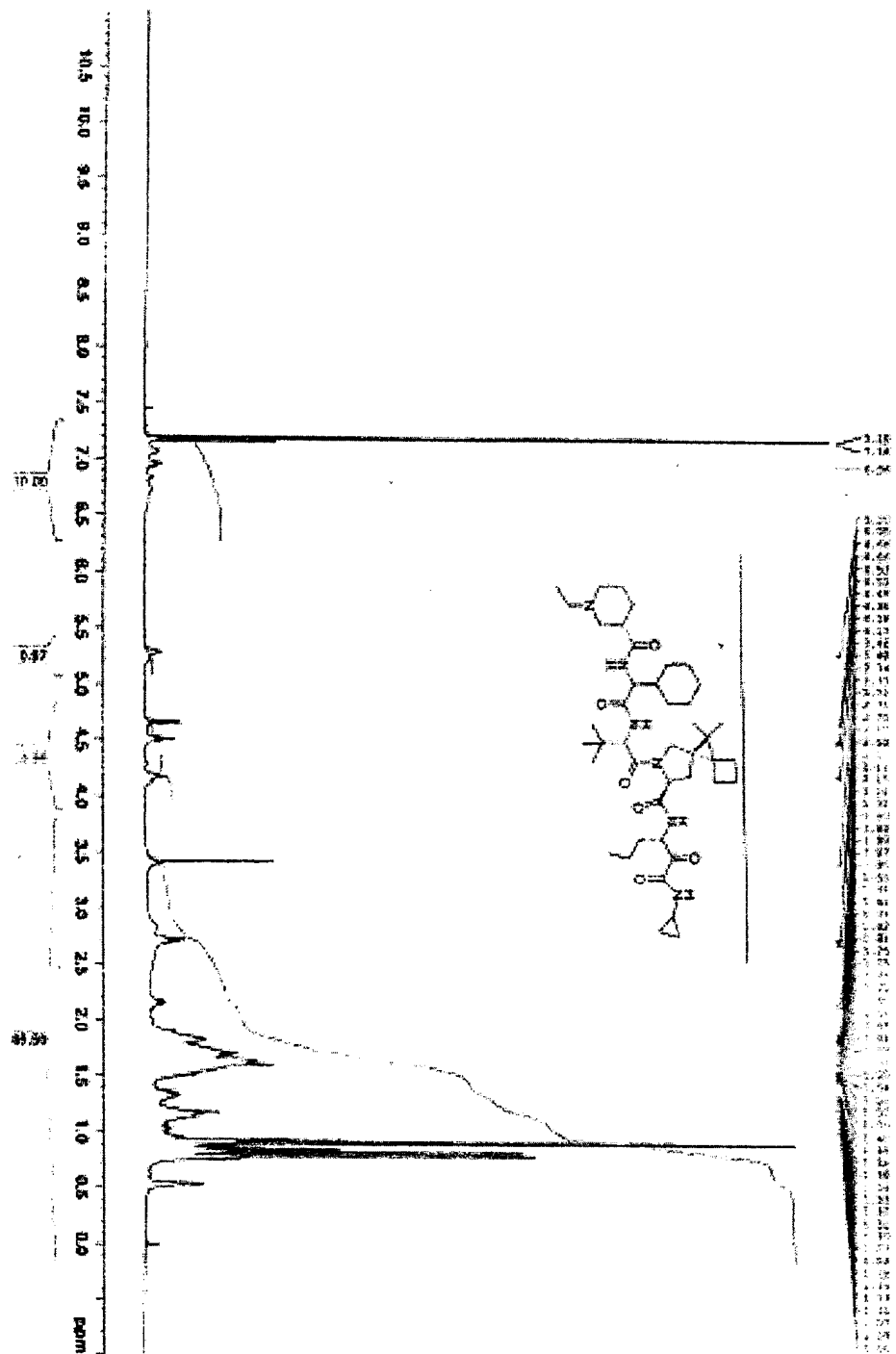


圖7

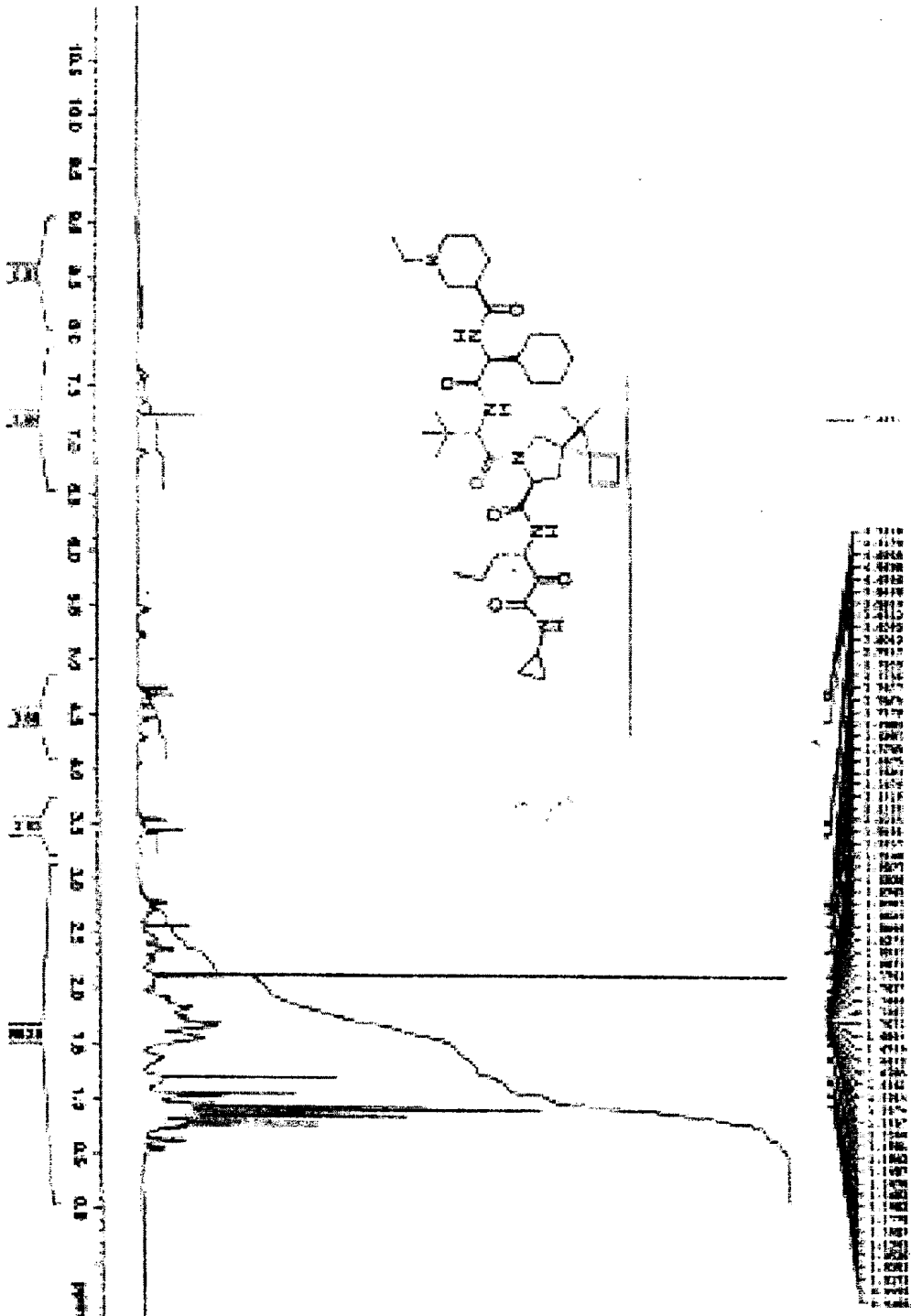


圖 8

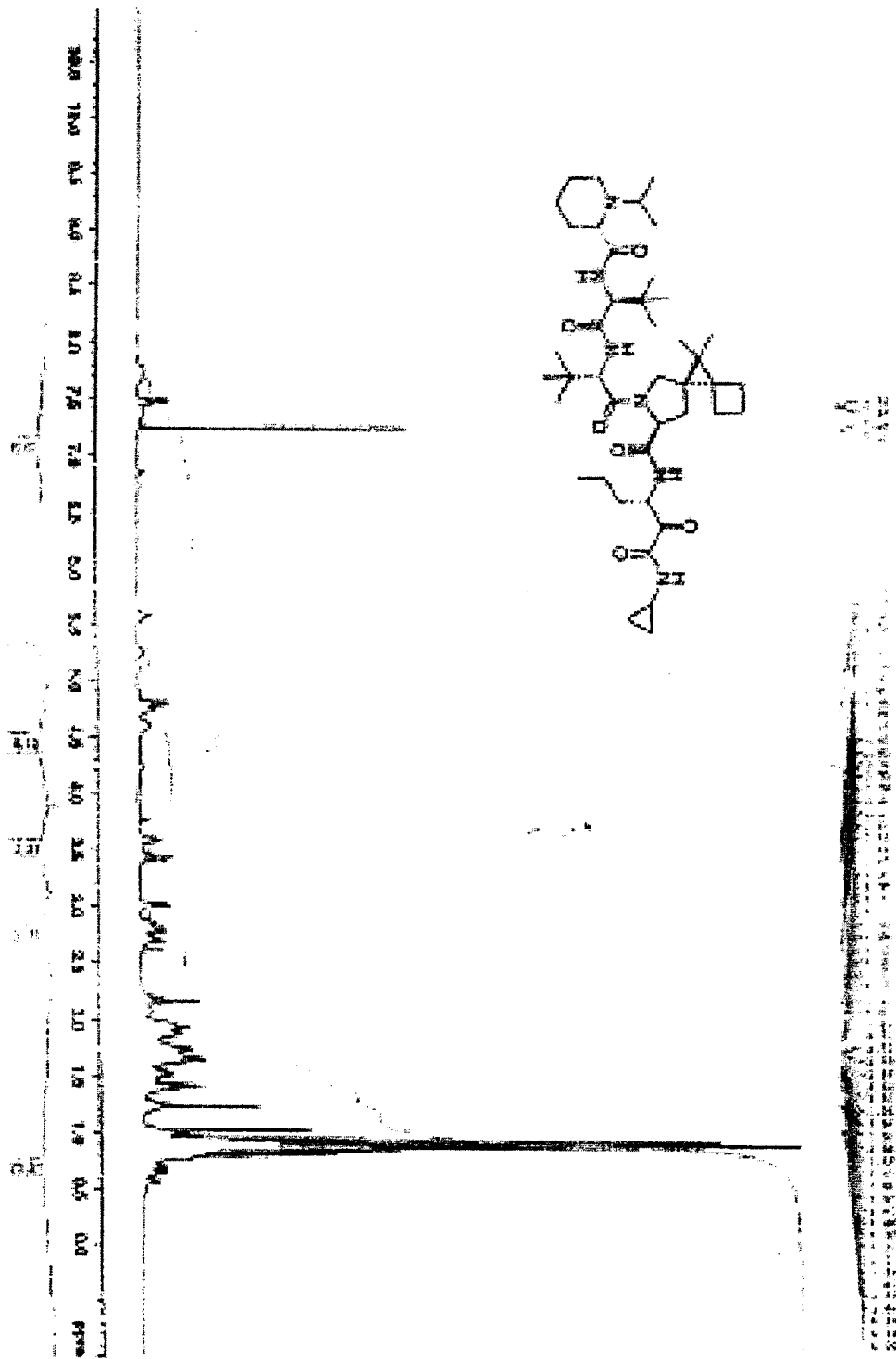


圖9



- 10 -

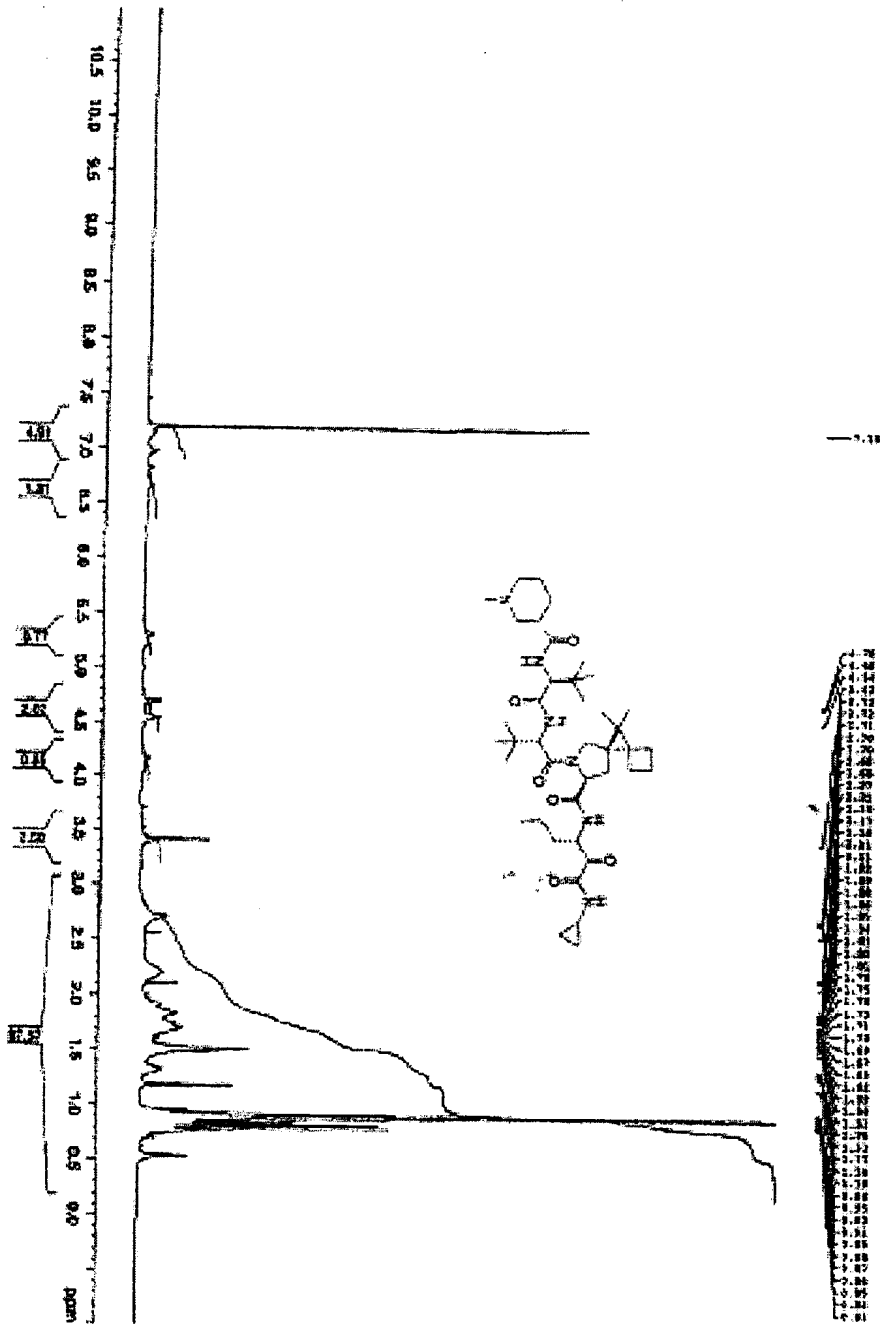


圖11





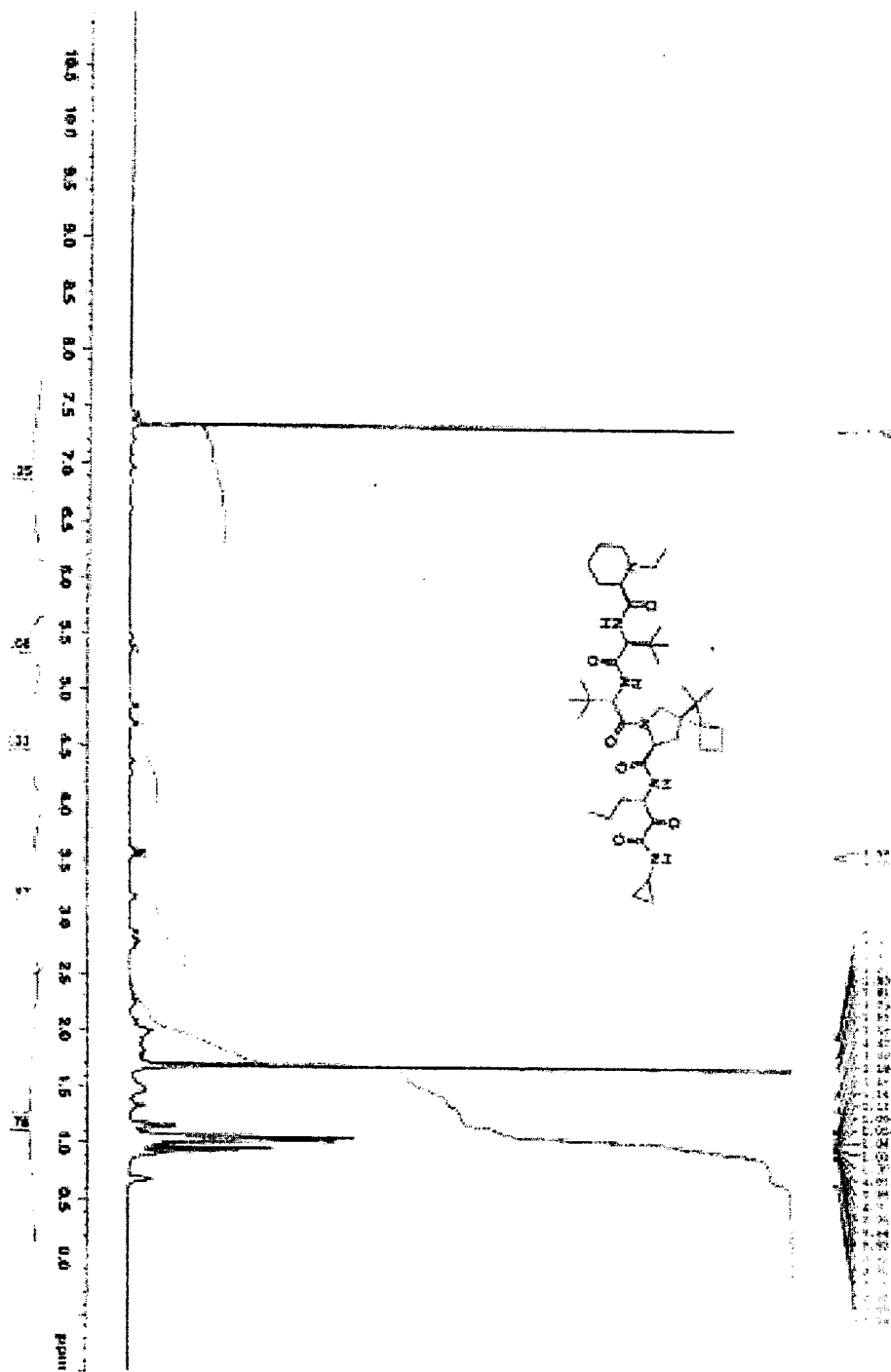


圖 14

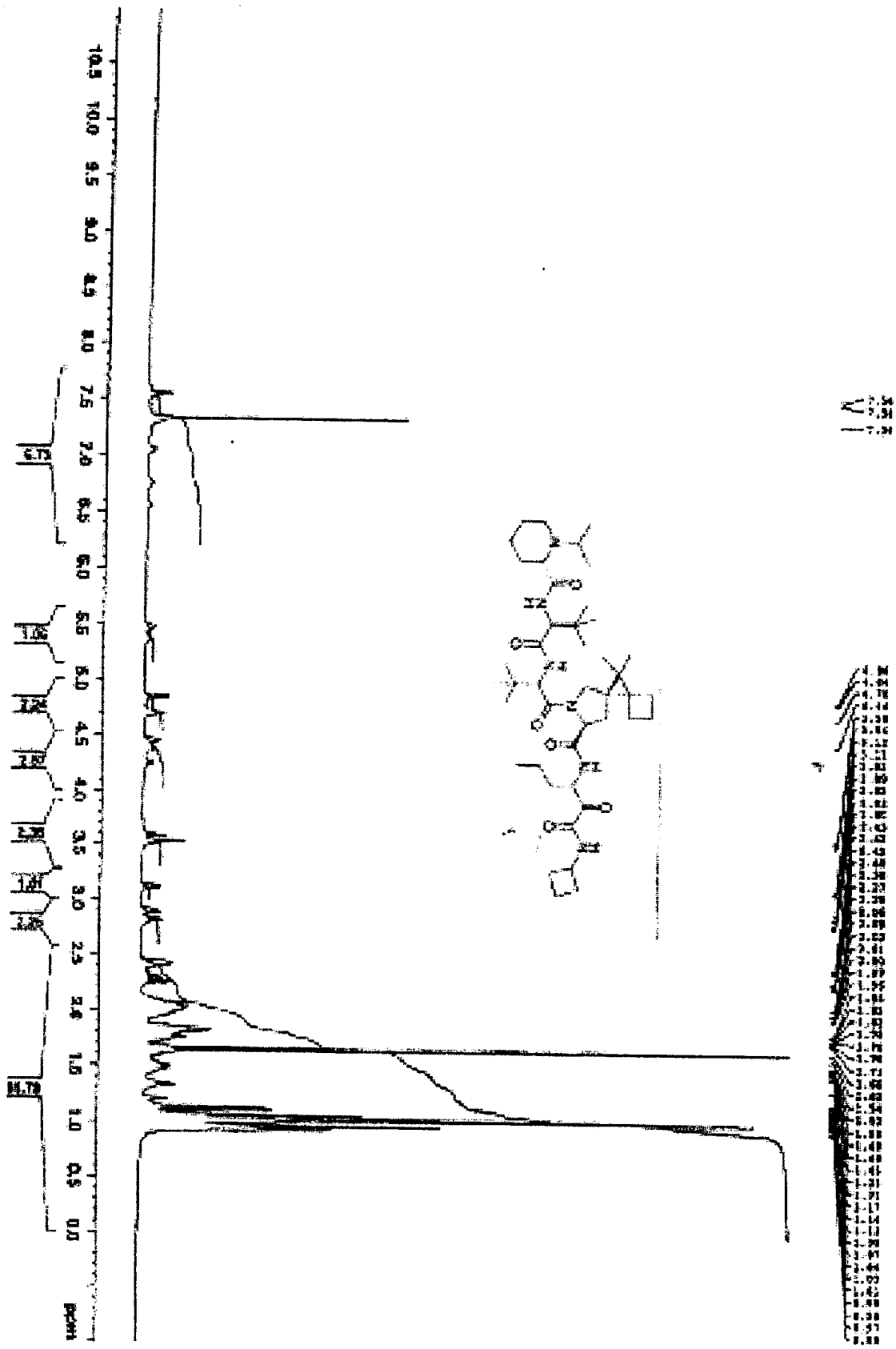
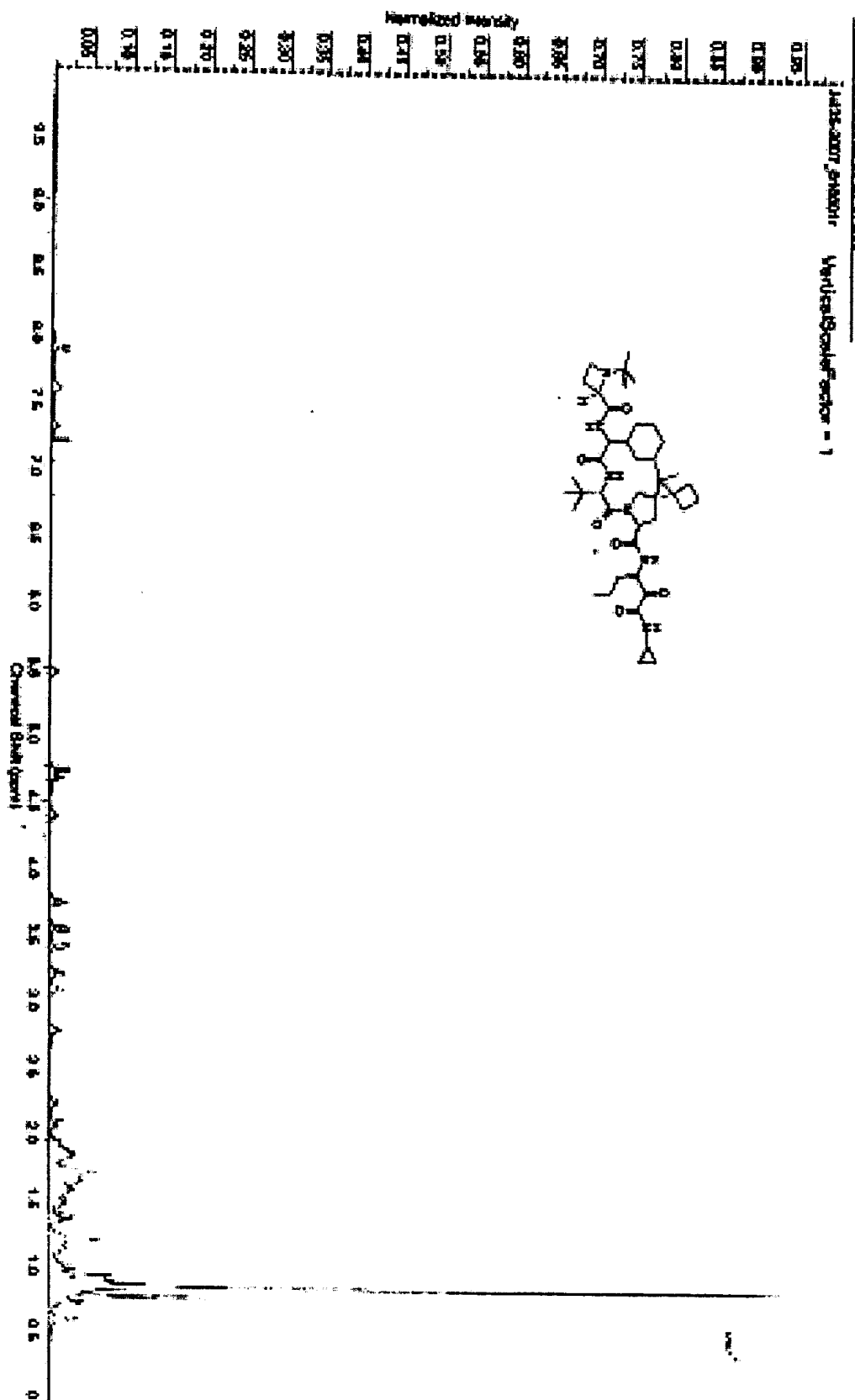


圖 15



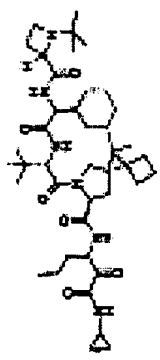


圖 17



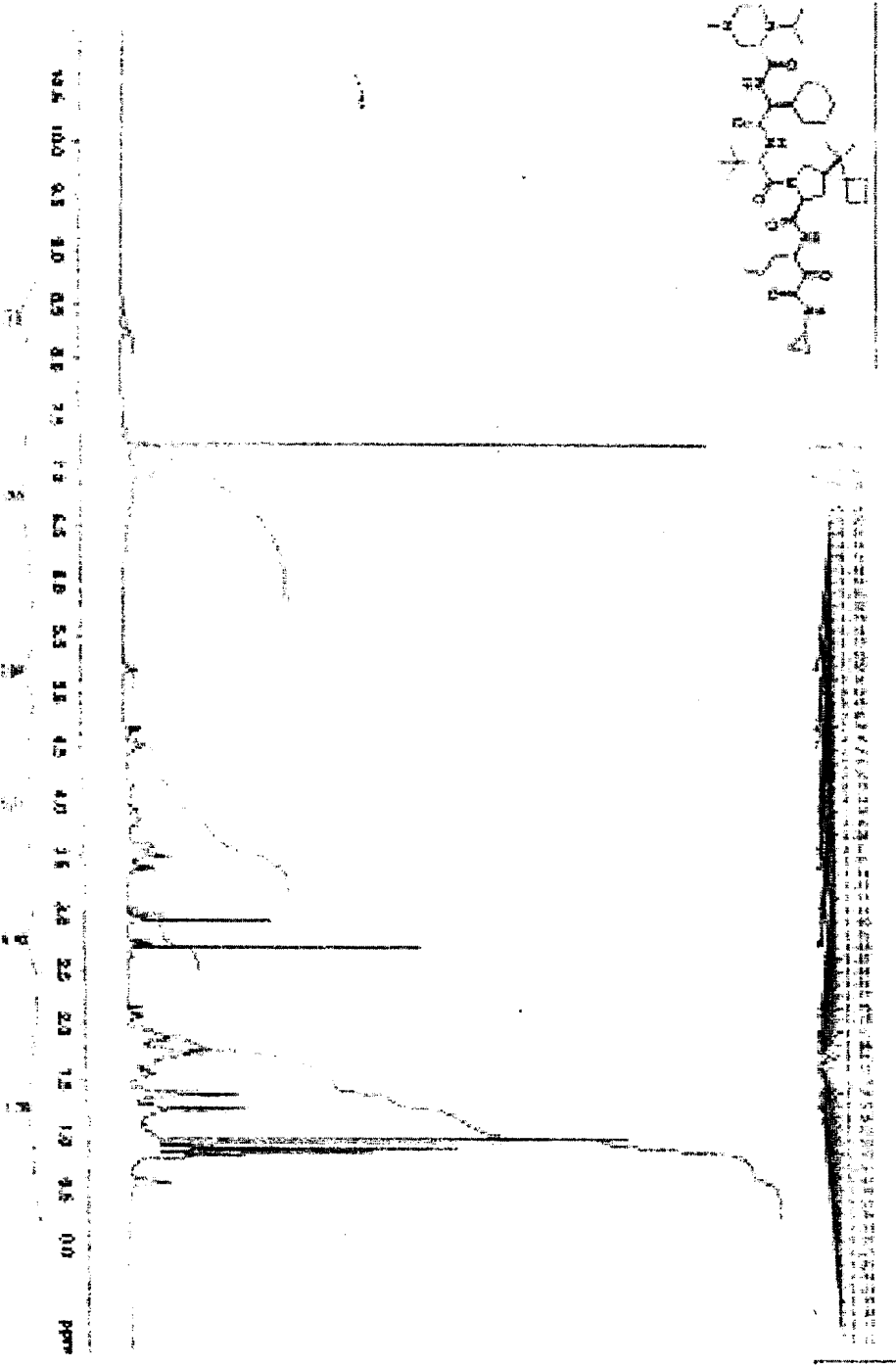


圖19

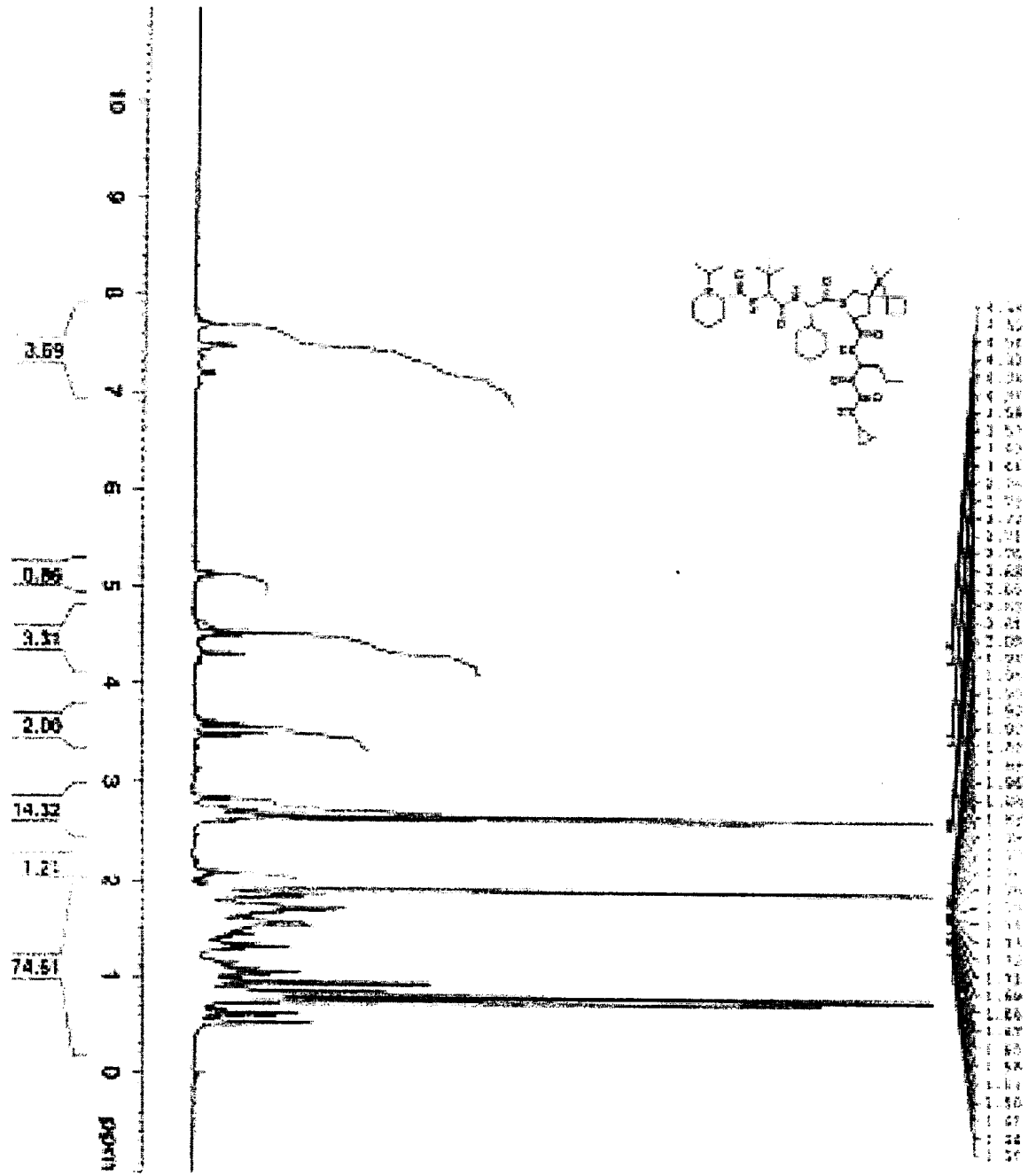


圖 20

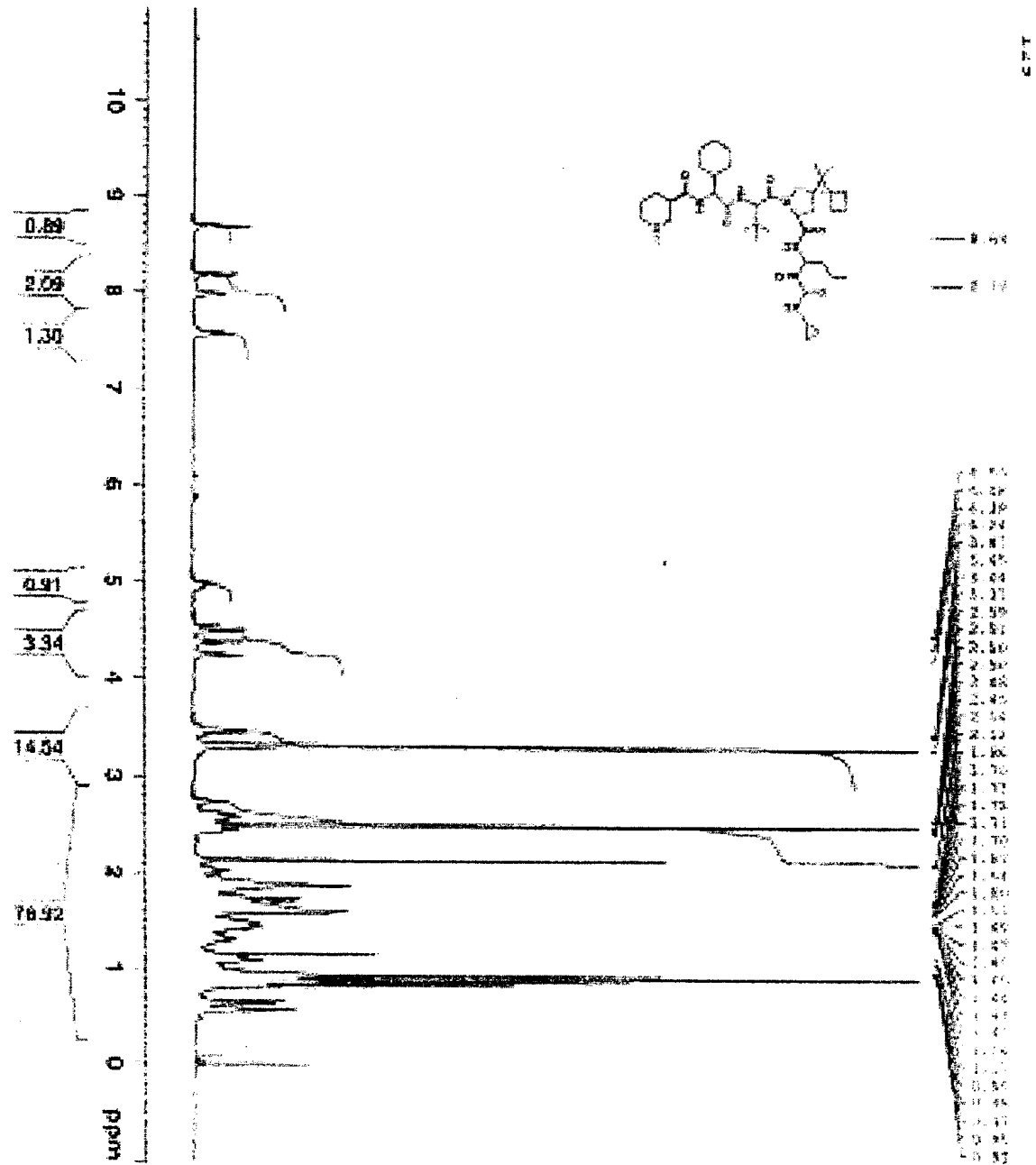


圖21

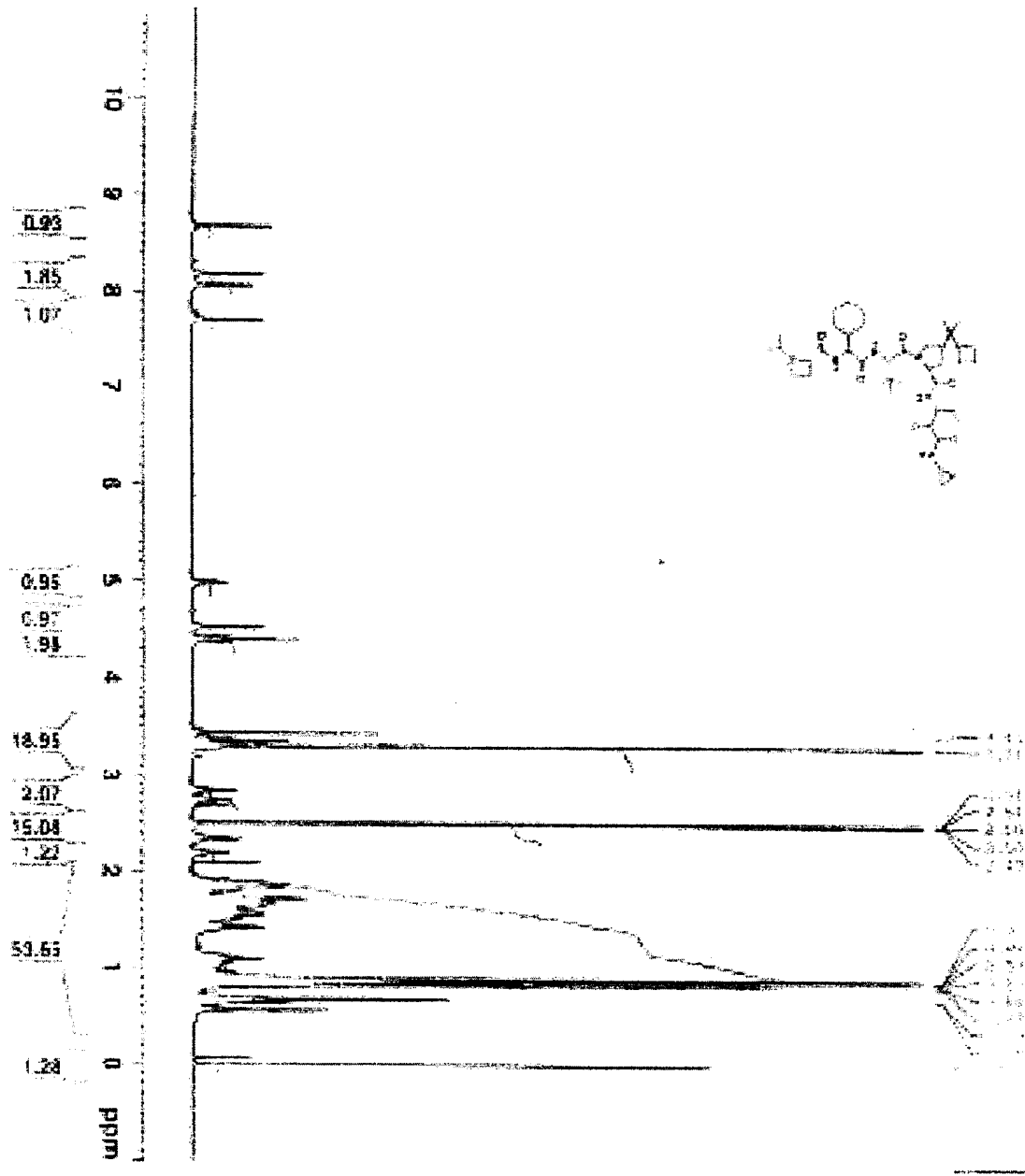


圖 22

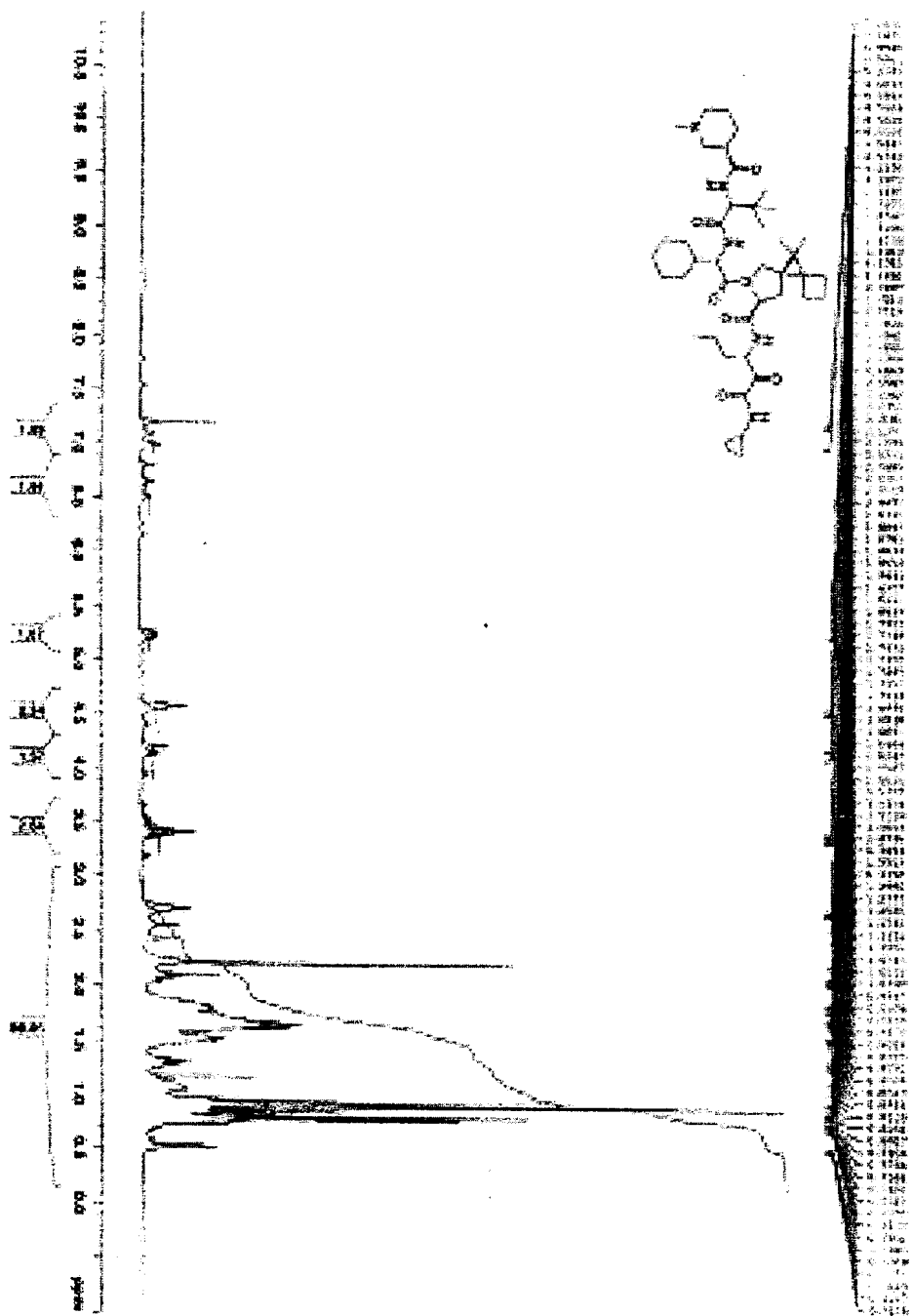


圖 23

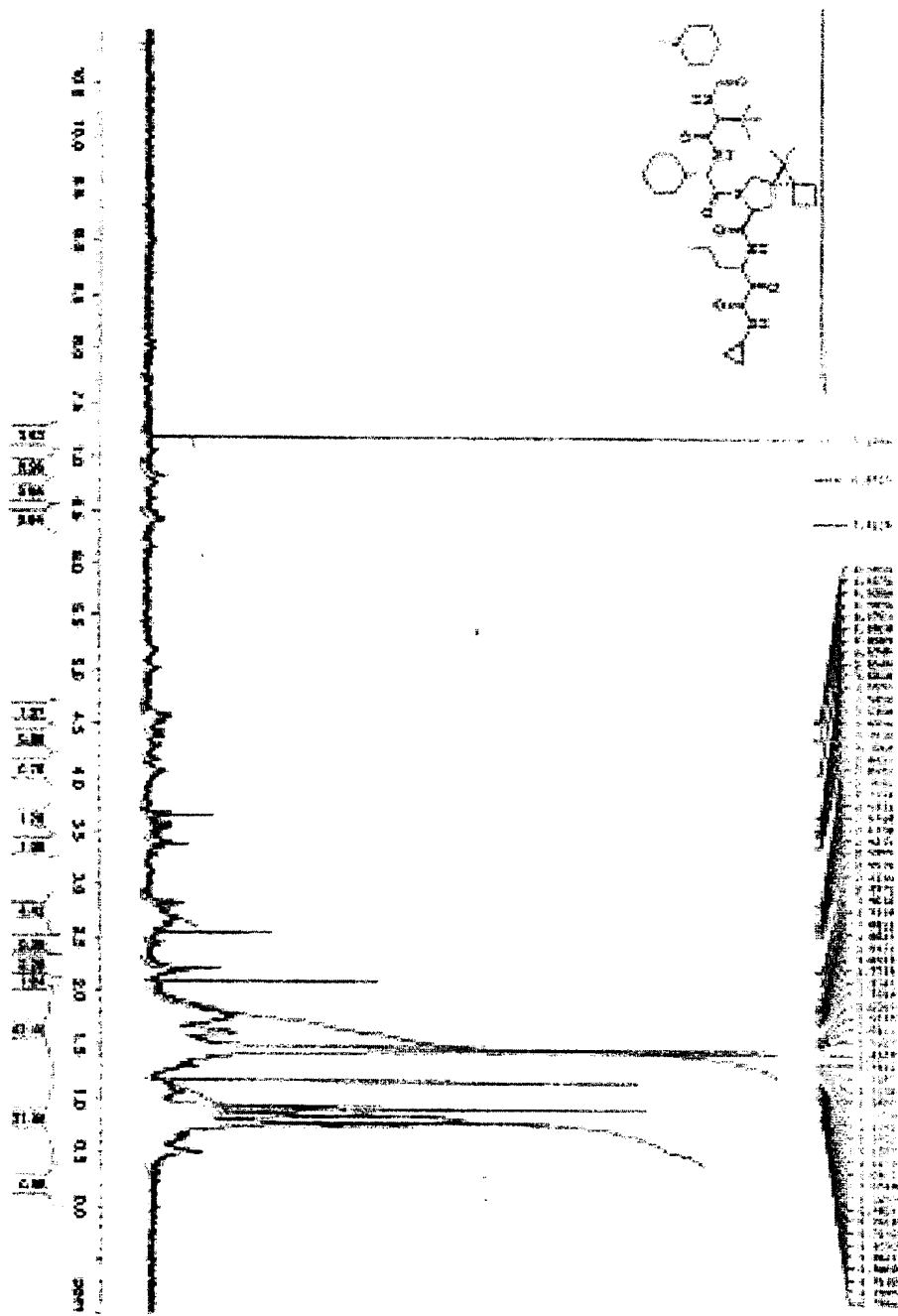


圖24

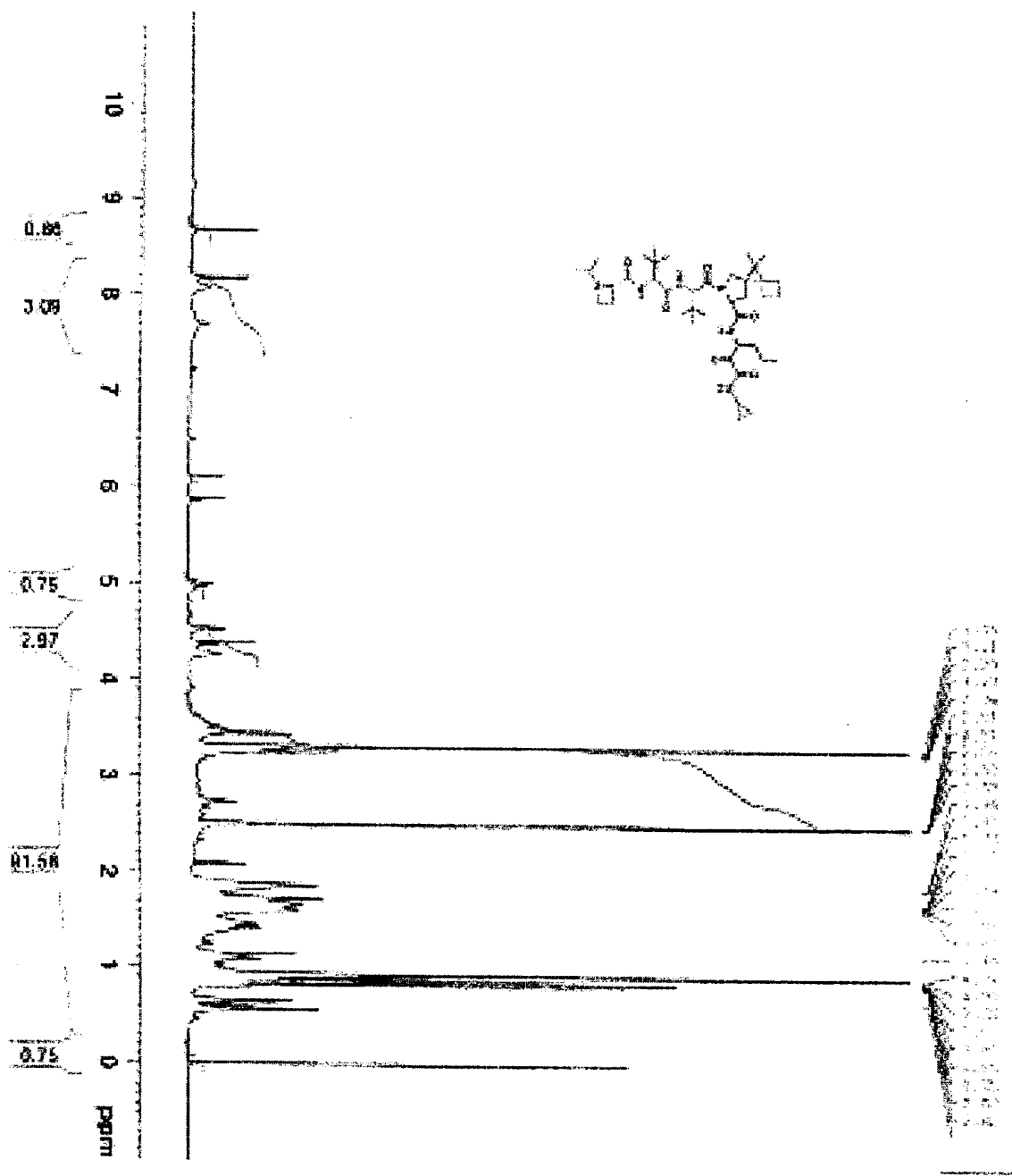


圖 25

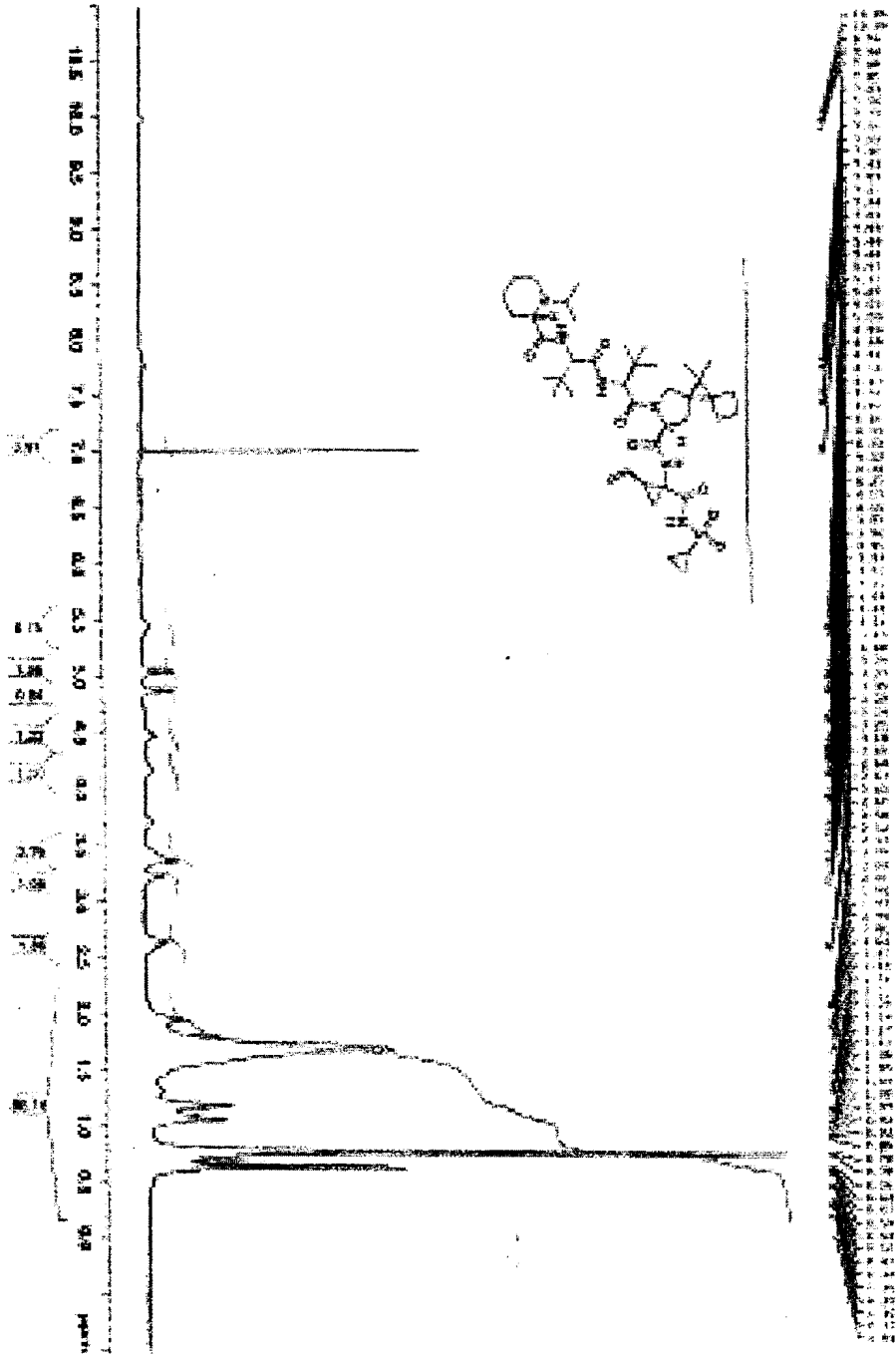


圖26

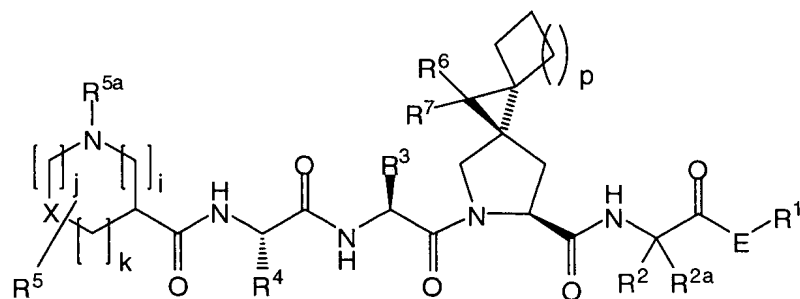
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I