



(21)申請案號：106111352

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 05 日

(51)Int. Cl. : C07D277/54 (2006.01)

A61K31/426 (2006.01)

A61P31/22 (2006.01)

(30)優先權：2016/04/06

歐洲專利局

16000787.8

(71)申請人：創新分子有限責任公司 (德國) INNOVATIVE MOLECULES GMBH (DE)
德國(72)發明人：克里曼 吉拉德 KLEYMANN, GERALD (DE)；吉吉 克里斯汀 GEGE,
CHRISTIAN (DE)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 86 頁

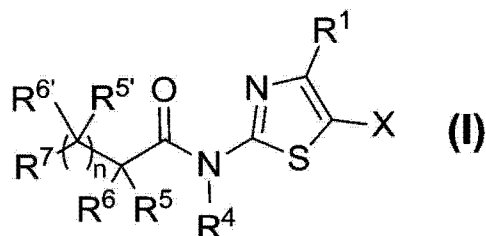
(54)名稱

新穎之抗病毒化合物

NOVEL ANTIVIRAL COMPOUNDS

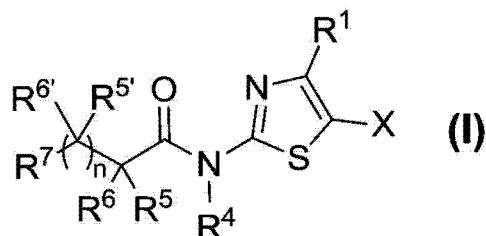
(57)摘要

本發明係有關於新穎之式(I)化合物

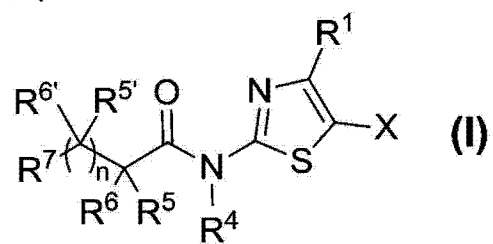


有關於其等之製備方法，以及其等作為藥劑，特別是作為抗病毒藥劑之用途。

The invention relates to novel compounds of the Formula (I)

to a process for their preparation and to their use as medicaments, in particular as antiviral medicaments.
特徵化學式：

式I





【發明摘要】

【中文發明名稱】

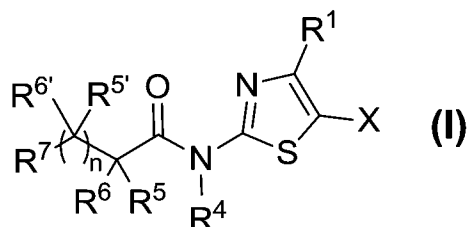
新穎之抗病毒化合物

【英文發明名稱】

NOVEL ANTIVIRAL COMPOUNDS

【中文】

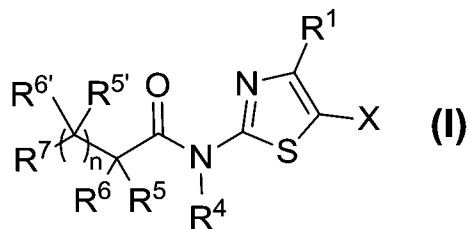
本發明係有關於新穎之式(I)化合物



有關於其等之製備方法，以及其等作為藥劑，特別是作為抗病毒藥劑之用途。

【英文】

The invention relates to novel compounds of the Formula (I)



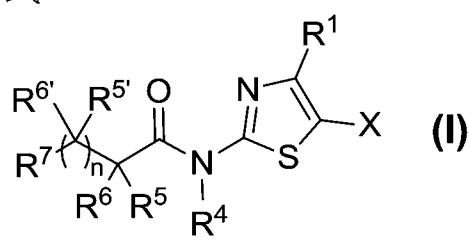
to a process for their preparation and to their use as medicaments, in particular as antiviral medicaments.

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】
(無)

【特徵化學式】

式I



【發明說明書】

【中文發明名稱】

新穎之抗病毒化合物

【英文發明名稱】

NOVEL ANTIVIRAL COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】發明領域

本發明係有關於新穎之化合物，有關於其等之製備方法，以及其等作為藥劑，特別是作為抗病毒藥劑之用途。

【先前技術】

【0002】發明背景

介紹

自從遠古時代，病毒感染的大流行已經使人類染上瘟疫，造成黏膜皮膚感染，譬如唇疱疹及生殖器疱疹。疾病的症狀通常干擾每天的活動以及HSV感染偶爾會是威脅生命(腦炎)或視力損傷的疾病(角膜炎)的病因，尤其是新生兒、年老及免疫功能低下(immunocompromised)的病人族群，譬如移植或癌症病人或有遺傳性免疫不全症候群或疾病的病人。於感染後， α 疱疹病毒科(alpha herpesviridae)於宿主神經元內以潛伏形式存留一生，週期性地再活化，以及通常導致病人明顯的社會心理壓力。目前沒有治癒(cure)方法。

【0003】到目前為止，具有特異性或非特異性作用模式之疫苗、介白素、干擾素(interferones)、治療蛋白、抗

體、免疫調控劑及小分子藥物，缺少代替治療首選的核苷(nucleosidic)藥物無環鳥糞核苷(acyclovir)、伐昔洛韋(valacyclovir)及抗瀉兒(famciclovir)，之功效或所需的安全性概貌(profile)。

【0004】已知的噻唑基醯胺為今日發展中最有效力的藥物。此等抗病毒劑係透過一種新穎的作用機轉，以及展現出低的活體外耐藥率(resistance rates)及於動物模式內展現出可與核苷藥物相比的優秀的功效，然而，開發因偏離目標碳酸酐酶活性及不尋常的藥物動力學概貌而受阻。

【0005】此專利申請案揭露新的抗病毒化合物，其缺乏(或至少明顯降低的)碳酸酐酶活性，顯示改良的溶解度及合適供使用作為一藥劑之藥物動力學概貌。

先前技藝

【0006】從出版物C. Ziegler等人，J. Org. Chem. 25, 1960, 1454-1455中得知2-胺基噻唑-5-磺醯胺。並且，德國人Offenlegungsschrift 2101640描述具有除草作用之N-噻唑-2-基-醯胺及-脲。

【0007】WO97/24343係有關於具有抗疱疹病毒性質之苯噻唑衍生物。

【0008】WO99/42455同樣地有關於具有抗疱疹病毒性質之苯噻唑衍生物。

【0009】WO99/47507係有關於具有抗疱疹病毒性質之1,3,4-噻二唑衍生物。

【0010】 WO0147904(A1) 及 對 應 的 US2004/0006076係有關於具有抗疱疹病毒性質之噻唑基醯胺。

【0011】 WO2003/000259係有關於局部施用的噻唑基醯胺。

【0012】 WO2004060860 (A2)係有關於一種抑制疱疹病毒複製的方法。

【0013】 WO0220014 (A1)係有關於無競爭力的解旋酶-引子酶抑制劑。

【0014】 WO0212211 (A1)係有關於逆(inverse)噻唑基醯胺衍生物。

【0015】 WO0053591 (A1)係有關於噻唑基脲衍生物及其等作為抗病毒劑之使用。

【0016】 WO03000260 (A1)係有關於噻唑基醯胺及其等作為抗病毒劑之用途。

【0017】 WO0196874 (A1)及EP1319185 (A1)係有關於一種辨識具有抗疱疹活性化合物的方法。

【0018】 WO2004015416係有關於辨識具有抗微生物作用的製劑之方法。

【0019】 WO03007946係有關於二級1,3-噻唑-5-基磺醯胺衍生物及其等作為抗病毒劑之用途。

【0020】 WO0076966係有關於吡啶基醯胺衍生物。

【0021】 DE19959958係有關於有用於作為抗病毒劑

之新的2-脲基-噻唑-5-磺酸鹽胺衍生物，尤其是對抗單純疱疹感染。

【0022】 DE10210319係有關於新的噻唑-5-磺酸鹽胺衍生物，有用於治療人類及動物的病毒感染，尤其是單純疱疹或人類巨細胞病毒感染。

【0023】 DE10129717係有關於一種組合製備物，其含有核苷化合物及5-磺酸鹽基-2-苯基乙磺胺基-噻唑衍生物，有用於作為有效對抗疱疹病毒，尤其是單純疱疹之抗病毒劑。

【0024】 DE10129716係有關於一種組合製備物，有用於作為有效對抗疱疹病毒，尤其是單純疱疹之抗病毒劑，含有乙磺柳酸及5-磺酸鹽基-2-苯基乙磺胺基-噻唑衍生物。

【0025】 DE10044358係有關於新的噻唑-5-磺酸鹽胺衍生物，有用於作為抗病毒劑，尤其是控制單純疱疹感染。

【0026】 DE10044328係有關於新的噻唑-5-磺酸鹽胺衍生物，有用於作為抗病毒劑，尤其是控制單純疱疹感染。

【0027】 DE10039265係有關於新的2-磺基胺基-5-胺基磺酸鹽基-1,3-噻唑衍生物，有用於作為抗病毒劑，尤其是供用於治療或預防(prophylaxis)單純疱疹病毒感染。

【0028】 HRP20140352 係有關於 N-[5-胺基磺酸鹽基)-4-甲基-1,3-噻唑-2-基]-N-甲基-2-[4-(2-吡啶基)苯基]乙磺胺甲磺酸鹽單水合物。

【0029】 WO2006103011 及 EP1865921 係有關於一

種 N-[5-(胺基磺醯基)-4-甲基-1,3-噻唑-2-基]-N-甲基-2-[4-(2-吡啶基)苯基]乙醯胺之藥學製備物。

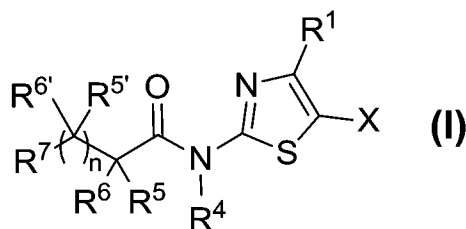
【0030】 WO2005075435 係有關於 ATP-結合匣轉運蛋白調控劑之化合物，有用於治療尤其是(i.a.)囊腫纖維化症及阿滋海默症(Alzheimer's disease)。

【0031】 總之，所引述的先前技藝無一者涵蓋胺基磺醯亞胺醯基、甲磺醯亞胺醯基、甲亞磺醯基、甲基氫硫基、甲基-5-胺亞磺醯基、氰基胺磺醯基、N-氰基-S-甲基-磺醯亞胺醯基、5-二胺基磷醯基、磷醯胺酸或磷酸，噻唑基乙醯胺系列的衍生物。因而，本發明是新的並且該新穎之化合物於增高的溶解度下，顯示出沒有或至少明顯降低的偏離目標碳酸酐酶活性。選擇的化合物最佳化的藥物動力學概貌於治療的哺乳動物內導致全然的抗病毒活性，合適於人類的臨床發展以及使用作為一藥劑。

【發明內容】

【0032】 發明概要

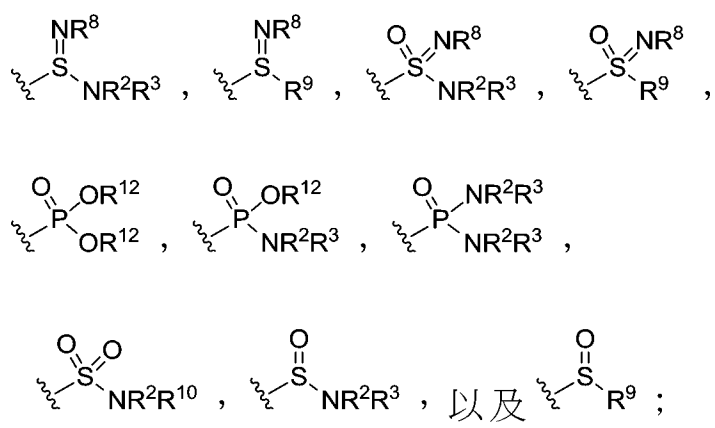
本發明係有關於通式(I)之噻唑基醯胺衍生物：



其之一鏡相異構物、非鏡相異構物、互變異構物、N-氧化物、溶劑合物、調配物及藥學上可接受的鹽類，

其中

X 係選自於



R¹係選自於H、鹵素、C₁₋₆-烷基、鹵-C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、鹵-C₃₋₆-環烷基、-O-C₁₋₆-烷基、-O-鹵-C₁₋₆-烷基及-NH-C₁₋₆-烷基；

較佳有條件是，在X是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---} \\ \parallel \\ \text{OR}^{12} \end{array}, \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---} \\ \parallel \\ \text{NR}^2\text{R}^3 \end{array}$ 及 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---} \\ \parallel \\ \text{NR}^2\text{R}^3 \end{array}$ 之中一者的情況下，則R¹不是氫(H)

R²係選自於H、-CN、-NO₂、C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基、C₀₋₁₀-伸烷基(alkylene)-C₃₋₁₀-環烷基、C₀₋₁₀-伸烷基-C₃₋₁₀-雜環烷基、C₀₋₁₀-伸烷基-(5-至10-員雜芳基)、C₀₋₁₀-伸烷基-(6-至10-員芳基)、C₀₋₁₀-伸烷基-(6-至10-員雜芳基)、C₀₋₁₀-伸烷基-OR¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-CO₂R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=O)NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=S)NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=O)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=S)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-SR¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-SO_xR¹³、C₀₋₁₀-伸烷基-SO₃R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-SO₂NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹C(=O)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹C(=S)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹SO₂R¹³、C₀₋₁₀-伸

烷基 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基 $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基 (alkylene)、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係未經取代或以1至7個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：側氧、 CN 、 $-\text{NO}_2$ 、 OR^{11} 、 $\text{O}-\text{C}_{2-6}$ -伸烷基 $-\text{OR}^{11}$ 、 C_{1-6} -烷基、鹵- C_{1-6} -烷基、鹵素、 CO_2R^{11} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 SR^{11} 、 SO_xR^{11} 、 SO_3R^{11} 、 $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 C_{3-10} -環烷基、 $\text{O}-\text{C}_{3-10}$ -環烷基、 C_{3-10} -雜環烷基、 $\text{O}-\text{C}_{3-10}$ -雜環烷基及 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ；

R^3 係選自於 H 、 C_{1-6} -烷基、鹵- C_{1-6} -烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $-\text{O}-$ 鹵- C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -環烷基及 C_{3-6} -雜環烷基，其中烷基、環烷基及雜環烷基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 OH 、側氧、 C_{1-3} -烷基、鹵- C_{1-3} -烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基、 $\text{O}-$ 鹵- C_{1-3} -烷基、 $\text{SO}_2-\text{C}_{1-3}$ -烷基、 CO_2H ；

或者 R^2 及 R^3 當與其等所連接的氮一起時，完成一個3-至8-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於 O 、 S 或 N 之1或2個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 OH 、側氧、 C_{1-3} -烷基、鹵- C_{1-3} -烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基、 $\text{O}-$ 鹵- C_{1-3} -烷基、 $\text{SO}_2-\text{C}_{1-3}$ -烷基、 CO_2H ；

R^4 係選自於H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -醯基、 C_{2-6} -烯基、 C_{3-8} -環烷基及 C_{3-8} -雜環烷基，其中烷基、醯基、烯基、環烷基及雜環烷基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：鹵素、-CN、OH、側氧、 C_{1-3} -烷基、鹵- C_{1-3} -烷基、O- C_{1-3} -烷基、O-鹵- C_{1-3} -烷基；

R^5 及 R^6 以及 $R^{5'}$ 及 $R^{6'}$ 係獨立地選自於H、鹵素、 C_{1-6} -烷基、 NH_2 、 NHC_{1-6} -烷基、 $N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ 、 C_{0-6} -伸烷基、 $-C(=O)NH_2$ ；

或者 R^5 及 R^6 以及 $R^{5'}$ 及 $R^{6'}$ 獨立地，當與其等所連接的碳一起時，完成一個3-至8-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於O、S或N之1或2個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、-CN、-NO₂、OH、側氧、 C_{1-3} -烷基、鹵- C_{1-3} -烷基、O- C_{1-3} -烷基、O-鹵- C_{1-3} -烷基、SO₂- C_{1-3} -烷基、CO₂H；

或者 R^5 及 $R^{5'}$ 以及 R^6 及 $R^{6'}$ 獨立地，當與其等所連接的二個相鄰的碳一起時，完成一個3-至8-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於O、S或N之1或2個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、-CN、-NO₂、OH、側氧、 C_{1-3} -烷基、鹵- C_{1-3} -烷基、O- C_{1-3} -烷基、O-鹵- C_{1-3} -烷基、SO₂- C_{1-3} -烷基、CO₂H；

R^7 係選自於6-員芳基及5-或6-員雜芳基，其中芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至4個取代基

予以取代：鹵素、-CN、-NO₂、OH、C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、O-C₃₋₆-環烷基、C₃₋₆-雜環烷基、O-C₃₋₆-雜環烷基、SO_y-C₁₋₆-烷基、CO₂H、C(=O)O-C₁₋₆-烷基、6-至10-員芳基、5-或10-員雜芳基、O-(6-至10-員芳基)及O-(5-或10-員雜芳基)，其中

烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：鹵素、-CN、-NO₂、OH、R¹³、OR¹³、CO₂R¹¹、NR¹¹R¹²、C(=O)R¹¹、C(=S)R¹¹、C(=O)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=O)OR¹³、OC(=O)NR¹¹R¹²、C(=S)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=S)OR¹³、OC(=S)NR¹¹R¹²；SO_y-C₁₋₆-烷基、SO_y-鹵-C₁₋₆-烷基、SR¹¹、SO_xR¹³、SO₃R¹¹、SO₂NR¹¹R¹²、NR¹¹SO₂R¹³、NR¹¹SO₂NR¹¹R¹²；

R⁸係選自於H、-CN、-NO₂、C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基、C₀₋₁₀-伸烷基-C₃₋₁₀-環烷基、C₀₋₁₀-伸烷基-C₃₋₁₀-雜環烷基、C₀₋₁₀-伸烷基-(5至10-員雜芳基)、C₀₋₁₀-伸烷基-(6至10-員芳基)、C₀₋₁₀-伸烷基-(6至10-員雜芳基)、C₀₋₁₀-伸烷基-OR¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-CO₂R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=O)NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=S)NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=O)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=S)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-SR¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-SO_x-R¹³、C₀₋₁₀-伸烷基-SO₃R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基

-SO₂NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹C(=O)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹C(=S)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹SO₂R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹R¹²，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係未經取代或以1至7個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：側氧、CN、-NO₂、OR¹¹、O-C₂₋₆-伸烷基-OR¹¹、C₁₋₆-烷基、鹵-C₁₋₆-烷基、鹵素、CO₂R¹¹、CONR¹¹R¹²、CONR¹¹SO₂R¹¹、COR¹¹、SO_xR¹¹、SO₃H、PO(OH)₂、SO₂NR¹¹R¹²、NR¹¹COR¹¹、NR¹¹SO₂R¹¹、NR¹¹-CO-NR¹¹R¹²、NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹²、C₃₋₁₀-環烷基、O-C₃₋₁₀-環烷基、C₃₋₁₀-雜環烷基、O-C₃₋₁₀-雜環烷基及NR¹¹R¹²；

R⁹係選自於C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基、C₀₋₁₀-伸烷基-C₃₋₁₀-環烷基、C₀₋₁₀-伸烷基-C₃₋₁₀-雜環烷基、C₀₋₁₀-伸烷基-(5-至10-員雜芳基)、C₀₋₁₀-伸烷基-(6-至10-員芳基)、C₀₋₁₀-伸烷基-(6-至10-員雜芳基)、C₀₋₁₀-伸烷基-OR¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-CO₂R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=O)NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=S)NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=O)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=S)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-SR¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-SO_xR¹³、C₀₋₁₀-伸烷基-SO₃R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基

-SO₂NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹C(=O)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹C(=S)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹SO₂R¹³、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹R¹²，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係未經取代或以1至7個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：側氧、CN、-NO₂、OR¹¹、O-C₂₋₆-伸烷基-OR¹¹、C₁₋₆-烷基、鹵-C₁₋₆-烷基、鹵素、CO₂R¹¹、C(=O)NR¹¹R¹²、C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹、C(=O)R¹¹、SR¹¹、SO_xR¹¹、SO₃R¹¹、P(=O)(OR¹¹)₂、SO₂NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=O)R¹¹、NR¹¹SO₂R¹³、NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹²、NR¹¹SO₂NR¹¹R¹²、C₃₋₁₀-環烷基、O-C₃₋₁₀-環烷基、C₃₋₁₀-雜環烷基、O-C₃₋₁₀-雜環烷基及NR¹¹R¹²；

R¹⁰係選自於-CN、OH及-NO₂；

R¹¹係獨立地選自於H、C₁₋₆-烷基、C₀₋₆-伸烷基-C₃₋₁₀-環烷基及C₀₋₆-伸烷基-C₃₋₁₀-雜環烷基，其中烷基、伸烷基、環烷基及雜環烷基係未經取代或以1至6個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、-CN、OH、側氧、C₁₋₃-烷基、鹵-C₁₋₃-烷基、O-C₁₋₃-烷基、O-鹵-C₁₋₃-烷基、NH₂、NH(C₁₋₃-烷基)、N(C₁₋₃-烷基)₂、C₃₋₆-雜環烷基、C₃₋₆-環烷基、SO₂-NHC₁₋₃-烷基、SO₂-N(C₁₋₃-烷基)₂及SO₂-C₁₋₃-烷基，其中環烷基及雜環烷基係未經取代或以1至3個取代基予以取代，該取代基係

獨立地選自於下列所構成的群組：F、OH、側氧、CH₃、CHF₂及CF₃；

R¹²係獨立地選自於H、C₁₋₆-烷基、鹵-C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基；

或者R¹¹及R¹²當與其等所連接的氮一起時，完成一個3-至8-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於O、S或N之1或2個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、-CN、-NO₂、OH、側氧、C₁₋₃-烷基、鹵-C₁₋₃-烷基、O-C₁₋₃-烷基、O-鹵-C₁₋₃-烷基、SO₂-C₁₋₃-烷基、CO₂H；

R¹³係獨立地選自於C₁₋₆-烷基、C₀₋₆-伸烷基-C₃₋₁₀-環烷基及C₀₋₆-伸烷基-C₃₋₁₀-雜環烷基，其中烷基、伸烷基、環烷基及雜環烷基係未經取代或以1至6個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、-CN、OH、側氧、C₁₋₃-烷基、鹵-C₁₋₃-烷基、O-C₁₋₃-烷基、O-鹵-C₁₋₃-烷基、NH₂、NH(C₁₋₃-烷基)、N(C₁₋₃-烷基)₂、C₃₋₆-雜環烷基、C₃₋₆-環烷基、SO₂-NHC₁₋₃-烷基、SO₂-N(C₁₋₃-烷基)₂及SO₂-C₁₋₃-烷基，其中環烷基及雜環烷基係未經取代或以1至3個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：F、OH、側氧、CH₃、CHF₂及CF₃；

n係選自於0及1；

x係獨立地選自於1及2；

y係獨立地選自於0、1及2；

以及其中選擇性地 R^1 與選自於 R^2 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 R^{12} 的一殘基連結，以形成一個5至8-員雜環，其係選擇性地以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、-CN、-NO₂、OH、側氧、C₁₋₃-烷基、鹵-C₁₋₃-烷基、O-C₁₋₃-烷基、O-鹵-C₁₋₃-烷基、SO₂-C₁₋₃-烷基、CO₂H。

【0033】於本發明的上下文中，"C₁₋₁₀-烷基"意指一種具有1至10個碳原子之飽和的烷基鏈，其可以為直鏈或分支的。其之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基及癸基。較佳為"C₁₋₆-烷基"，更佳為"C₁₋₄-烷基"，最佳為"C₁₋₃-烷基"。

【0034】術語"鹵-C₁₋₁₀-烷基"或"鹵-C₁₋₆-烷基"分別指烷基鏈上的一或多個氫原子係以如下定義之鹵素取代。其之較佳實例為-CF₃基團之形成。

【0035】"C₂₋₁₀-烯基"意指一種具有1至10個碳原子之烷基鏈，其可以為直鏈或分支的，其含有至少一個碳對碳雙鍵。其之實例包括乙烯基、丙烯基、癸烯基、2-亞甲基己基及(2E,4E)-六-2,4-二烯基。較佳為"C₂₋₆-烯基"。

【0036】"C₂₋₁₀-炔基"意指一種具有1至10個碳原子之烷基鏈，其可以為直鏈或分支的，其含有至少一個碳對碳參鍵。其之實例包括乙炔基、丙炔基及癸炔基(decynyl)。較佳為"C₂₋₆-炔基"。

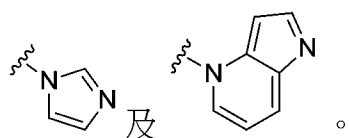
【0037】一種“C₀₋₁₀-伸烷基”意指個別的基團為二價的且使所連接的殘基與分子剩餘部分連結。並且，於本發明的上下文中，“C₀-伸烷基”意指代表一鍵。較佳為“C₀₋₆-伸烷基”。

【0038】一種C₃₋₁₀-環烷基基團或C₃₋₁₀-碳環意指一種含有3至10個碳原子的飽和或部分不飽和單-、雙-、螺-或多環環系統。實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、二環[2.2.2]辛基、二環[2.2.1]庚基、金剛烷基(adamantyl)，及伍環[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]辛基。較佳為C₃₋₆-環烷基基團。更佳為環丙基-基團。

【0039】一種C₃₋₁₀-雜環烷基基團意指一種飽和或部分不飽和3至10員碳單-、雙-、螺-或多環系環，其中1、2或3個碳原子係分別以1、2或3個雜原子取代，其中雜原子係獨立地選自於N、O、S、SO及SO₂。其之實例包括環氧基(epoxidyl)、氧雜環丁基(oxetanyl)、吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啉基、哌嗪基四氫哌喃基(piperazinyl tetrahydropyranyl)、1,4-二噁烷基(1,4-dioxanyl)、嗎啉基、4-喹啉基(4-quinuclidinyl)、1,4-二氫吡啶基及3,6-二氫-2H-硫代哌喃基。C₃₋₁₀-雜環烷基基團可以經由一碳或氮原子予以連結。較佳為C₃₋₆-雜環烷基基團。

【0040】一種含有高至5個雜原子之5-至10-員單-或雙環系雜芳香族環系統(本申請書內亦稱為雜芳基)，意指一種單環系雜芳香族環，例如吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基(thiophenyl)、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、

𠵼唑基、異𠵼唑基、三唑基、𠵼二唑基及噻二唑基。較佳為5-至6-員單環系雜芳香族環。進一步表示一種雙環系環系統，其中雜原子存在於一或二個環內，包括橋頭原子。其之實例包括喹啉基、異喹啉基、喹啉基、苯并咪唑基、苯并異𠵼唑基、苯并二𠵼烷基(benzodioxanyl)、苯并呋喃基、苯并𠵼唑基、吲哚基、吲哚基及吡唑并[1,5-a]嘧啶基(pyrazolo[1,5-a]pyrimidinyl)。雜芳基系統之氮或硫原子亦可以選擇性地氧化成對應的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。設若沒有另外陳述，雜芳基系統可以經由一碳或氮原子予以連結。N-鍵聯的雜環之實例為



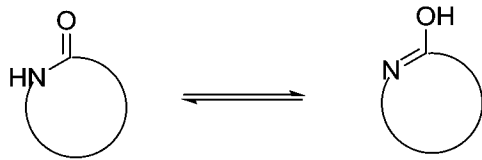
【0041】一種6-至10-員單-或雙環系芳香族環系統(本申請書內亦稱為芳基)，意指一種芳香族碳環，例如苯基或萘基。較佳為5-至6-員芳香族環(芳基)，例如特別是苯基。

【0042】術語"N-氧化物"表示雜芳香族系統(較佳為吡啶基)之氮被氧化的化合物。此等化合物可以以已知的方式獲得，其係透過使本發明的一化合物(例如吡啶基基團)與H₂O₂或過氧酸於惰性溶劑內反應來進行。

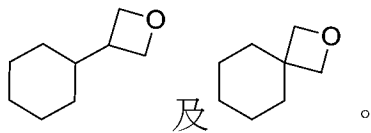
【0043】鹵素係選自於氟、氯、溴及碘，較佳為氟及氯。

【0044】再者，本發明的化合物係部分經受互變異構現象。舉例而言，設若環內含氮原子之雜芳香族基團係以

鄰接氮原子之碳原子上的羥基團予以取代，會發生下列互變異構現象：



【0045】一種 C_{3-10} -環烷基或 C_{3-10} -雜環烷基基團能筆直或螺環式連結，例如當環己烷係以雜環烷基基團氧環丁烷予以取代時，下列結構是可能的：



【0046】熟習此項技術者將瞭解，當任擇的取代基團名單含括因為其等的原子價要求或其他原因之成員，不能用來取代特定基團時，打算以熟習此項技術者的知識來理解該名單，以只含括合適取代特定基團的該等名單成員。

【0047】本發明所使用的化合物可以呈藥學上可接受的鹽類或溶劑合物的形式。術語"藥學上可接受的鹽類"係指由藥學上可接受的無毒鹼或酸製備的鹽類，包括無機鹼或酸以及有機鹼或酸。在本發明的化合物含有一種或更多種酸性或鹼性基團的情況中，本發明亦包含其等對應的藥學上或毒物學上可接受的鹽類，特別是其等藥學上可使用的鹽類。因而，本發明含有酸性基團的化合物可以依據本發明來使用，舉例而言，鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或銨鹽。此等鹽類更確切的實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽或者帶有銨或有機胺的鹽類，例如舉例而言，乙胺、乙醇胺、

三乙醇胺或胺基酸。本發明含有一種或更多種鹼性基團的化合物，亦即可以質子化的化合物，能以其等帶有無機或有機酸的酸加成鹽依據本發明來使用。適合的酸類之實例包括氯化氫、溴化氫、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、萘磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水楊酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、三甲基乙酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、蘋果酸、磺胺酸(sulfaminic acid)、苯丙酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、異菸酸、檸檬酸、己二酸及熟習此項技術者已知的其他酸。設若本發明的化合物同時包含酸性及鹼性基團於分子內，則本發明除了提及的鹽形式之外，亦包括內鹽或甜菜鹼(兩性離子)。各別的鹽類能藉由熟習此藝者已知的習慣方法來獲得，像是舉例而言，藉由使此等與有機或無機酸或鹼於溶劑或分散劑內接觸，或是與其他鹽類進行陰離子交換或陽離子交換。本發明亦包括本發明化合物所有的鹽類，其由於低生理的相容性不適合供用於藥劑，但是能使用於，舉例而言作為化學反應的中間物或是用於製備藥學上可接受的鹽類。

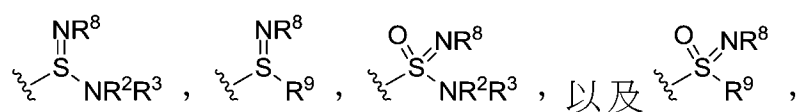
【0048】取決於取代型態，如本發明的化合物可以以立體異構物形式存在，其表現為影像及鏡相(鏡相異構物)，或是不表現為影像及鏡相(非鏡相異構物)。本發明係有關於鏡相異構物或非鏡相異構物二者及其等各別的混合物。如同非鏡相異構物，外消旋形式可以以已知方式分離成立體異構一致的組分。

【0049】本發明的範疇包括一旦進入身體，僅轉化成式(I)及(II)實際的活性化合物之該等化合物(所謂的前驅藥)。

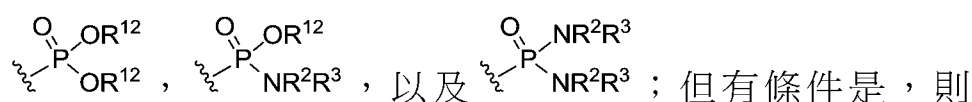
本發明係特別有關於下列具體例：

【0050】本發明特別佳的具體例係關於如上所定義之式(I)化合物或是如以下所定義之式(II)化合物，其中

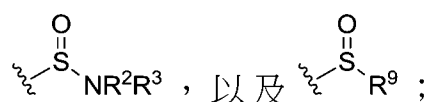
X 係選自於下列所構成的群組



及/或下列所構成的群組



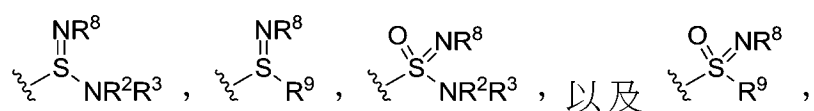
R¹不是氫(H)；及/或下列所構成的群組



以及其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R^{5'}、R^{6'}、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、n、x及y具有如本文所述的任一具體例所定義的意義。

【0051】本發明之還更佳的具體例係關於如上所定義之式(I)化合物或是如以下所定義之式(II)化合物，其中

X 係選自於下列所構成的群組



以及其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R^{5'}、R^{6'}、R⁷、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 n 、 x 及 y 具有如本文所述的任一具體例內所定義的意義。

【0052】進一步特別佳的具體例係關於如以上所定義之式(I)化合物，其中

R^4 係選自於 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -醯基、 C_{3-8} -環烷基及 C_{3-8} -雜環烷基，其中烷基、醯基、烯基、環烷基及雜環烷基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：鹵素、-CN、OH、側氧、 C_{1-3} -烷基、鹵- C_{1-3} -烷基、O- C_{1-3} -烷基、O-鹵- C_{1-3} -烷基；

R^5 及 R^6 以及 $R^{5'}$ 及 $R^{6'}$ 係獨立地選自於H及 C_{1-3} -烷基；

或者 R^5 及 R^6 以及 $R^{5'}$ 及 $R^{6'}$ 獨立地，當與其等所連接的碳一起時，完成一個3-至8-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於O、S或N之1或2個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、OH、側氧、Me (-CH₃)、OMe (-O-CH₃)、CHF₂、CF₃、OCHF₂、OCF₃；

或者 R^5 及 $R^{5'}$ 以及 R^6 及 $R^{6'}$ 獨立地，當與其等所連接的二個相鄰的碳一起時，完成一個3-至8-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於O、S或N之1或2個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、OH、側氧、Me (-CH₃)、OMe (-O-CH₃)、CHF₂、CF₃、OCHF₂、OCF₃；

R^7 係選自於一個6-員芳基及5-或6-員雜芳基，其中芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至3個取

代基予以取代：鹵素、OH、Me (-CH₃)、OMe (-O-CH₃)、CHF₂、CF₃、OCHF₂、OCF₃，以及以6-員芳基及5-或6-員雜芳基予以取代，其中芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：鹵素、-CN、-NO₂、OH、R¹³、OR¹³、CO₂R¹¹、NR¹¹R¹²、C(=O)R¹¹、C(=S)R¹¹、C(=O)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=O)OR¹³、OC(=O)NR¹¹R¹²、C(=S)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=S)OR¹³、OC(=S)NR¹¹R¹²；SO_y-C₁₋₆-烷基、SO_y-鹵-C₁₋₆-烷基、SR¹¹、SO_xR¹³、SO₃R¹¹、SO₂NR¹¹R¹²、NR¹¹SO₂R¹³、NR¹¹SO₂NR¹¹R¹²；

以及其中剩餘的取代基具有如本文所述的任一具體例所定義的意義。

【0053】於一進一步佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例，R⁴係選自於C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-醯基、C₃₋₈-環烷基及C₃₋₈-雜環烷基，其中烷基、醯基、烯基、環烷基及雜環烷基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：鹵素、-CN、OH、側氧、C₁₋₃-烷基、鹵-C₁₋₃-烷基、O-C₁₋₃-烷基、O-鹵-C₁₋₃-烷基。

【0054】於一更佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例，R⁴係選自於C₁₋₃-烷基及鹵-C₁₋₃-烷基。

【0055】於一還更佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例，R⁴係選自於Me (-CH₃)。

【0056】於一任擇較佳的具體例中，組合以上或以下

的任一具體例， R^5 及 R^6 以及 $R^{5'}$ 及 $R^{6'}$ 係獨立地選自於H、鹵素、 C_{1-6} -烷基、 NH_2 、 NHC_{1-6} -烷基、 $N(C_{1-6}-\text{烷基})_2$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $C(=O)NH_2$ ；

或者 R^5 及 R^6 以及 $R^{5'}$ 及 $R^{6'}$ 獨立地，當與其等所連接的碳一起時，完成一個3-至8-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於O、S或N之1或2個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、-CN、-NO₂、OH、側氧、 C_{1-3} -烷基、鹵- C_{1-3} -烷基、O- C_{1-3} -烷基、O-鹵- C_{1-3} -烷基、SO₂- C_{1-3} -烷基、CO₂H；

或者 R^5 及 $R^{5'}$ 以及 R^6 及 $R^{6'}$ 獨立地，當與其等所連接的二個相鄰的碳一起時，完成一個3-至8-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於O、S或N之1或2個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、-CN、-NO₂、OH、側氧、 C_{1-3} -烷基、鹵- C_{1-3} -烷基、O- C_{1-3} -烷基、O-鹵- C_{1-3} -烷基、SO₂- C_{1-3} -烷基、CO₂H。

【0057】於一更佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例， R^5 及 R^6 以及 $R^{5'}$ 及 $R^{6'}$ 係獨立地選自於H、 C_{1-3} -烷基及鹵- C_{1-3} -烷基。

【0058】於一還更佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例， R^5 及 R^6 以及 $R^{5'}$ 及 $R^{6'}$ 為氫。

【0059】於再另一任擇較佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例， R^7 係選自於6-員芳基及5-或6-員雜芳

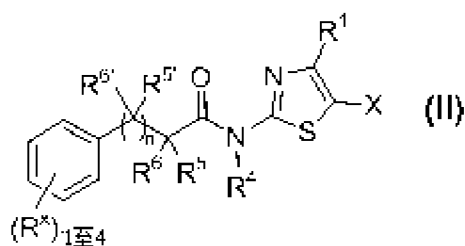
基，其中芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至4個取代基予以取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 OH 、 C_{1-6} -烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 C_{3-6} -環烷基、 $\text{O}-\text{C}_{3-6}$ -環烷基、 C_{3-6} -雜環烷基、 $\text{O}-\text{C}_{3-6}$ -雜環烷基、 $\text{SO}_y-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 CO_2H 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、6-至10-員芳基、5-或10-員雜芳基、 $\text{O}-(6\text{-至}10\text{-員芳基})$ 及 $\text{O}-(5\text{-或}10\text{-員雜芳基})$ ，其中烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 OH 、 R^{13} 、 OR^{13} 、 CO_2R^{11} 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{OC}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $\text{SO}_y-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 SO_y -鹵- C_{1-6} -烷基、 SR^{11} 、 SO_xR^{13} 、 SO_3R^{11} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 。

【0060】於一更佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例， R^7 係選自於一個6-員芳基及5-或6-員雜芳基，其中芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至3個取代基予以取代：鹵素、 OH 、 Me ($-\text{CH}_3$)、 OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$)、 CHF_2 、 CF_3 、 OCHF_2 、 OCF_3 ，以及以6-員芳基及5-或6-員雜芳基予以取代，其中芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 OH 、 R^{13} 、 OR^{13} 、 CO_2R^{11} 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、

$\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{OC}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； SO_y - C_{1-6} -烷基、 SO_y -鹵- C_{1-6} -烷基、 SR^{11} 、 SO_xR^{13} 、 SO_3R^{11} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 。

【0061】於一還更佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例， R^7 係選自於一個6-員芳基及5-或6-員雜芳基，其中芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至3個取代基予以取代：鹵素、OH、Me (-CH₃)、OMe (-O-CH₃)、CHF₂、CF₃、OCHF₂、OCF₃，以及以6-員芳基及5-或6-員雜芳基予以取代，其中芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：鹵素、OH、Me (-CH₃)、OMe (-O-CH₃)、CHF₂、CF₃、OCHF₂、OCF₃。

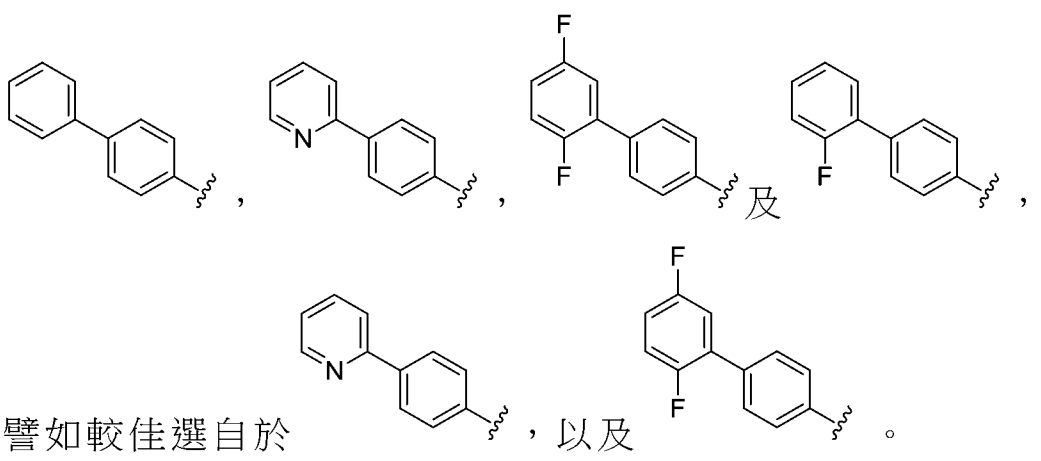
【0062】特別佳的是如以上的任一具體例所定義的式(I)之化合物，其中 R^7 為苯基，選擇性地以1至4個取代基(R^x)予以取代，其係獨立地具有如本文所述的任一具體例所定義之可能的 R^7 取代基的意義，以及其係由式(II)來表示



【0063】於一還更佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例， R^7 係選自於苯基，其係選擇性地以1至3個取

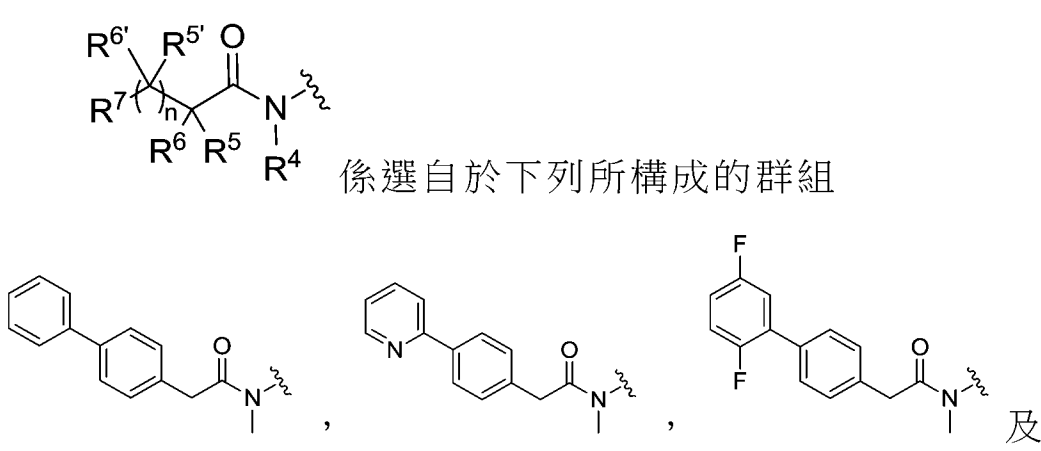
代基予以取代，該取代基係獨立地選自於F、Cl、OH、Me (-CH₃)、OMe (-O-CH₃)、CHF₂、CF₃、OCHF₂、OCF₃，以及以6-員芳基及5-或6-員雜芳基予以取代，其中芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：F、Cl、OH、Me (-CH₃)、OMe (-O-CH₃)、CHF₂、CF₃、OCHF₂、OCF₃。

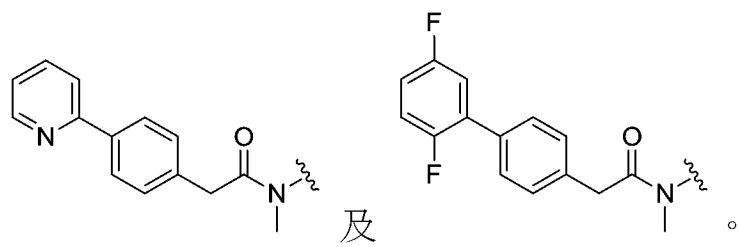
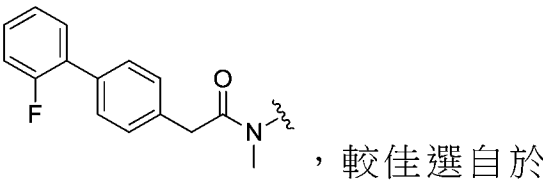
【0064】於還更較佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例，R⁷係選自於下列所構成的群組



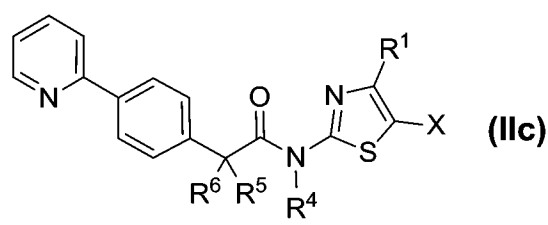
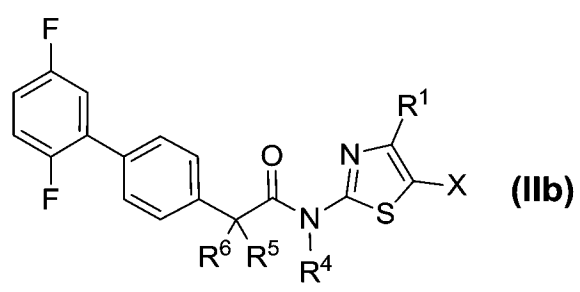
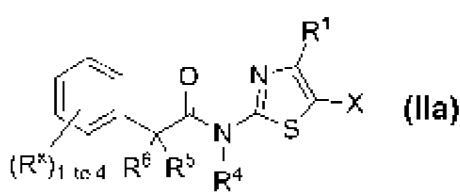
譬如較佳選自於

【0065】於再另一任擇較佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例，於式(I)內該基團





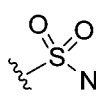
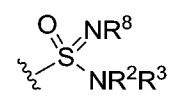
【0066】本發明之較佳化合物亦由下列式(IIa)、(IIb)及(IIc)來表示：

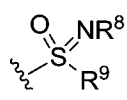


其中剩餘的取代基具有如本文所述的任一具體例內所說明的意義，以及其中R^x定義1至4個取代基(R^x)，其獨立地具有如本文所述的任一具體例內所定義之可能的R⁷取代基的意義，較佳該1至4個取代基R^x係獨立地選自於H、

F、Cl、OH、Me (-CH₃)、OMe (-O-CH₃)、CHF₂、CF₃、OCHF₂及OCF₃。

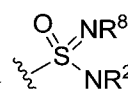
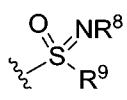
【0067】於再另一任擇較佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例，於式(I)或(II)內該基團

X係選自於下列所構成的群組： , 

and  ; 以及

R¹係獨立地選自於C₁₋₃-烷基、鹵-C₁₋₃-烷基及環丙基，更佳地R¹為Me (-CH₃)。

【0068】於再另一任擇較佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例，於式(I)或(II)內該基團

X係選自於 及  ; 以及

R¹係獨立地選自於H、鹵素、C₁₋₆-烷基、鹵-C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、鹵-C₃₋₆-環烷基、-O-C₁₋₆-烷基、-O-鹵-C₁₋₆-烷基及-NH-C₁₋₆-烷基。

【0069】於再另一任擇較佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例，R²及R³係獨立地選自於H、C₁₋₃-烷基、鹵-C₁₋₃-烷基、-O-C₁₋₃-烷基、-O-氟-C₁₋₃-烷基、C₃₋₆-環烷基及C₃₋₆-雜環烷基，其中烷基、環烷基及雜環烷基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：F、Cl、OH、側氧、Me (-CH₃)、CHF₂及CF₃；

或者R²及R³當與其等所連接的氮一起時，完成一個5-

至6-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於O、S或N之一個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：F、Cl、OH、側氧、Me (-CH₃)、CHF₂及CF₃；

R⁸係選自於H、-CN、-NO₂、OH、C₁₋₃-烷基、-O-C₁₋₃-烷基、氟-C₁₋₃-烷基及O-氟-C₁₋₃-烷基，

R⁹係選自於C₁₋₃-烷基、三級丁基、氟-C₁₋₃-烷基、環丙基、氟-C₁₋₃-烷基-環丙基、-C₃₋₁₀-雜環烷基；

R¹⁰係選自於-CN、OH及-NO₂；以及

R¹²係獨立地選自於H、Me (-CH₃)及Et (-CH₂-CH₃)。

再者，於以上或以下所述之任一具體例中，該等取代基可以獨立地或與彼此之任一組合具有下列的意義：

【0070】R²及R³可以獨立地選自H、Me (-CH₃)、Et (-CH₂-CH₃)、-CH₂CH₂OH及-CH₂CH₂F。

【0071】R²及R³可以為H。

【0072】R⁸可以選自於H、-CN、-NO₂、OH、C₁₋₃-烷基、-O-C₁₋₃-烷基、氟-C₁₋₃-烷基及O-氟-C₁₋₃-烷基。

【0073】R⁸可以選自於H、-CN、-NO₂、OH、Me (-CH₃)、Et (-CH₂-CH₃)、OMe (-O-CH₃)及OEt (-O-CH₂-CH₃)。

【0074】R⁸可以選自於H及CN。

【0075】R⁹可以選自於C₁₋₃-烷基、氟-C₁₋₃-烷基、環丙基以及-C₃₋₁₀-雜環烷基。

【0076】R⁹可以選自於Me (-CH₃)、Et (-CH₂-CH₃)、

CHF₂、CF₃、環丙基以及氧環丁烷。

【0077】R⁹可以為Me (-CH₃)或環丙基。

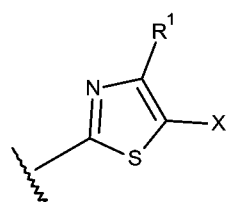
【0078】R⁹可以為Me (-CH₃)。

【0079】R¹⁰可以選自於-CN、OH及-NO₂。

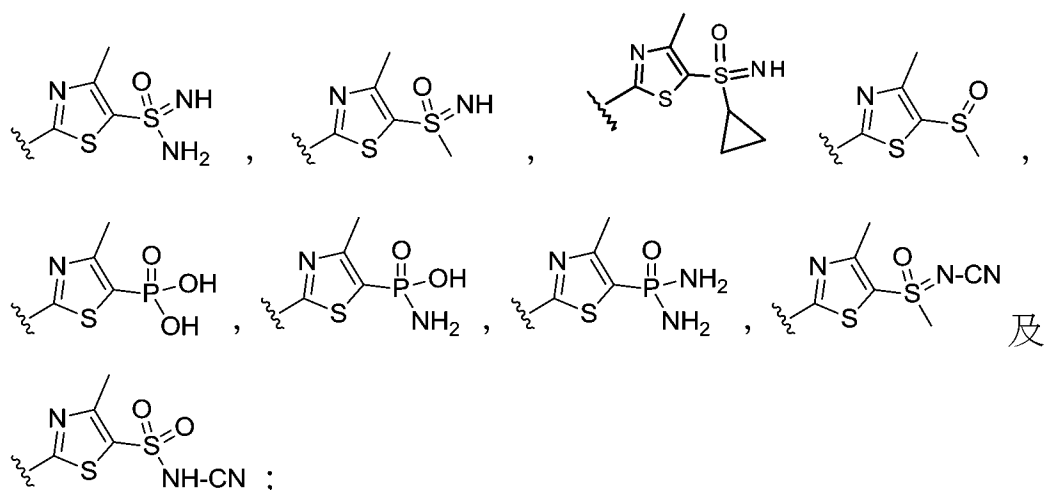
【0080】R¹⁰可以為-CN。

R¹² 可以獨立地選自於 H、Me (-CH₃) 及 Et (-CH₂-CH₃)；

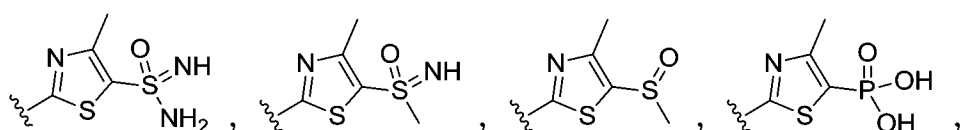
【0081】於再另一任擇較佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例，於本發明之式(I)或(II)內，該基團

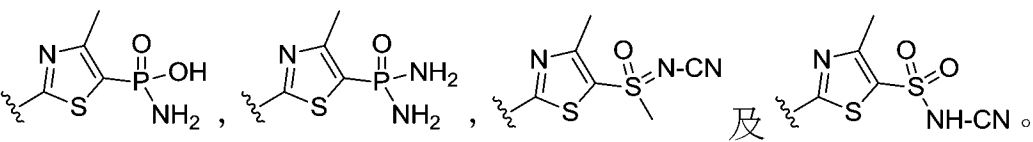


係選自於



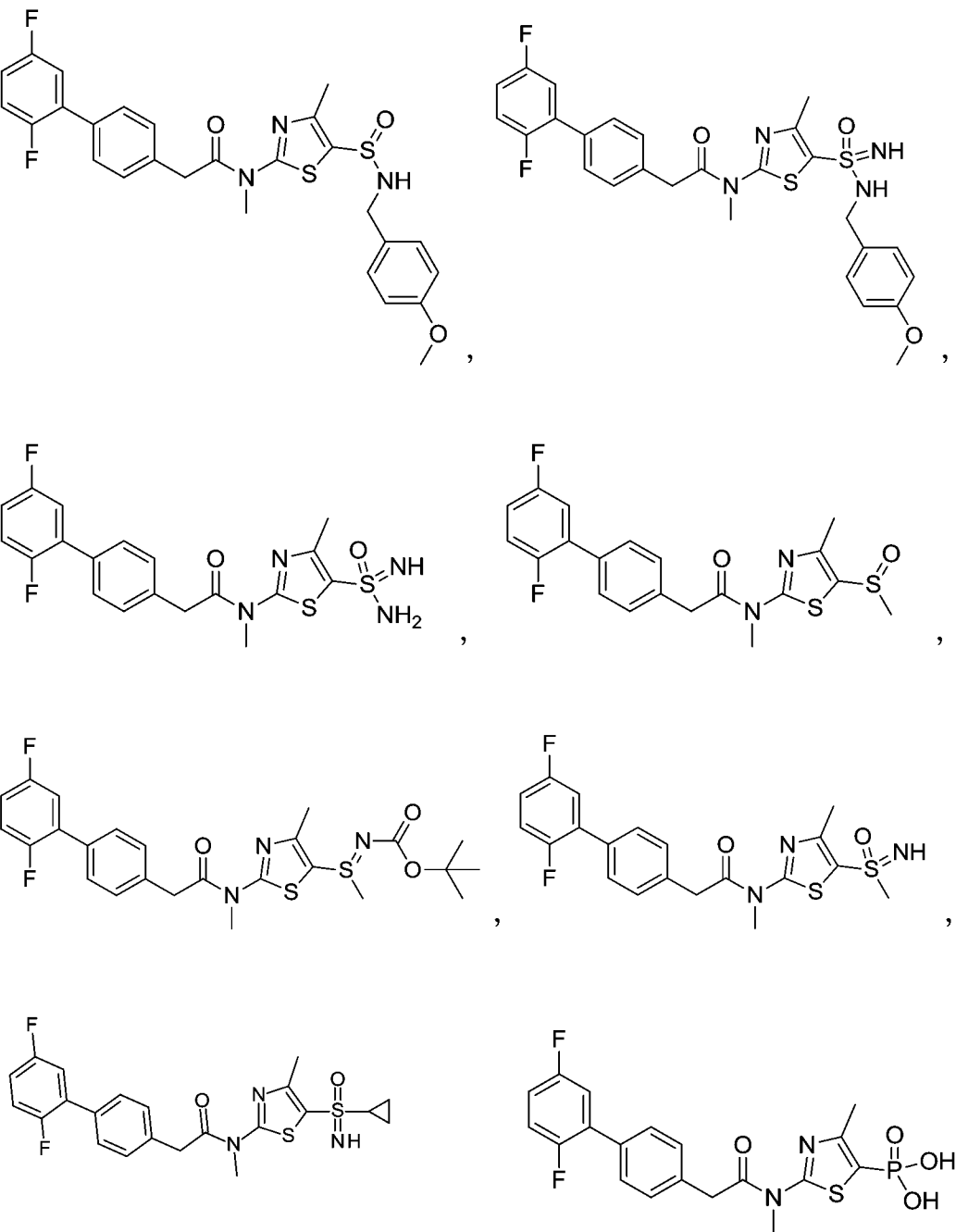
較佳該基團係選自於

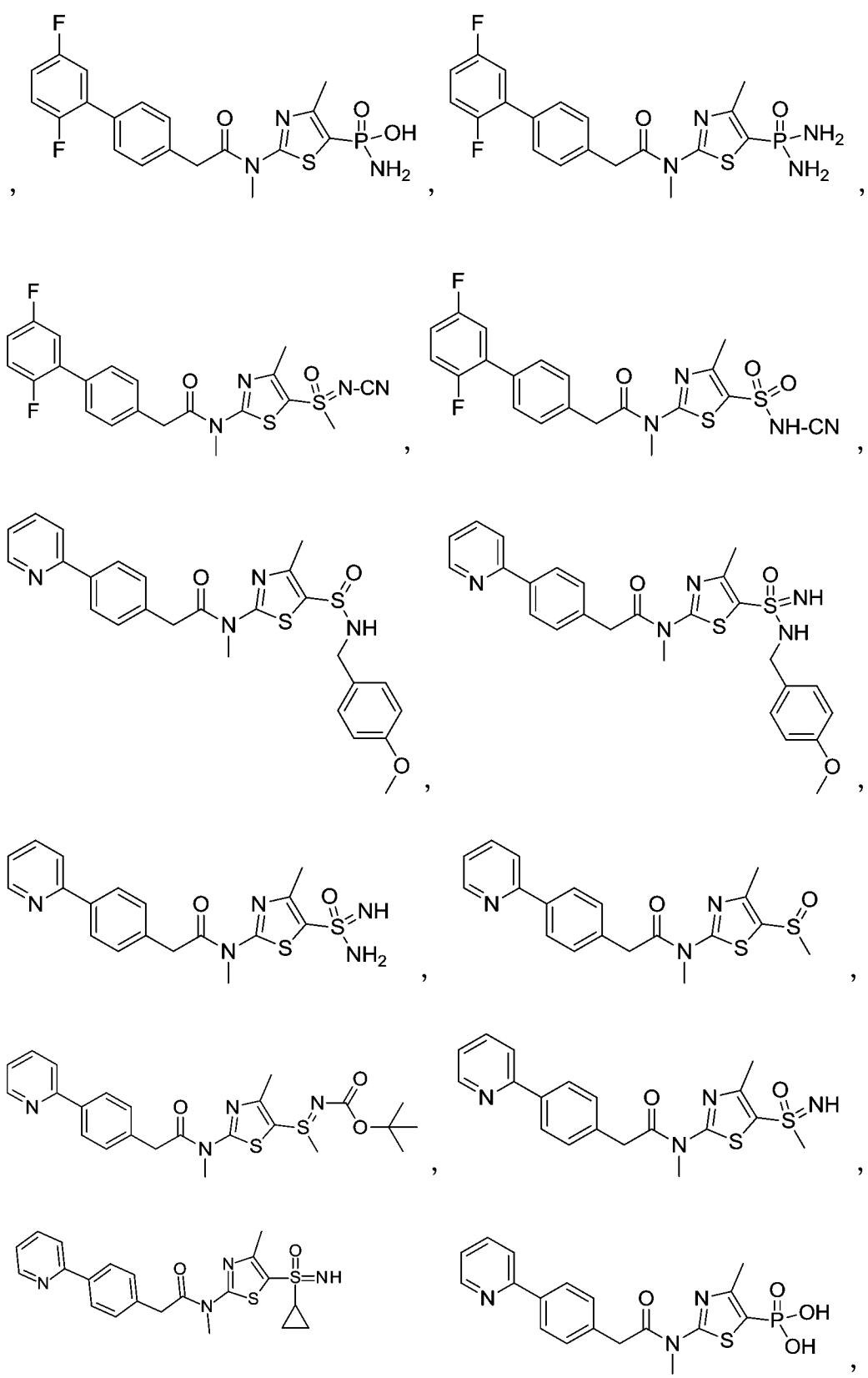


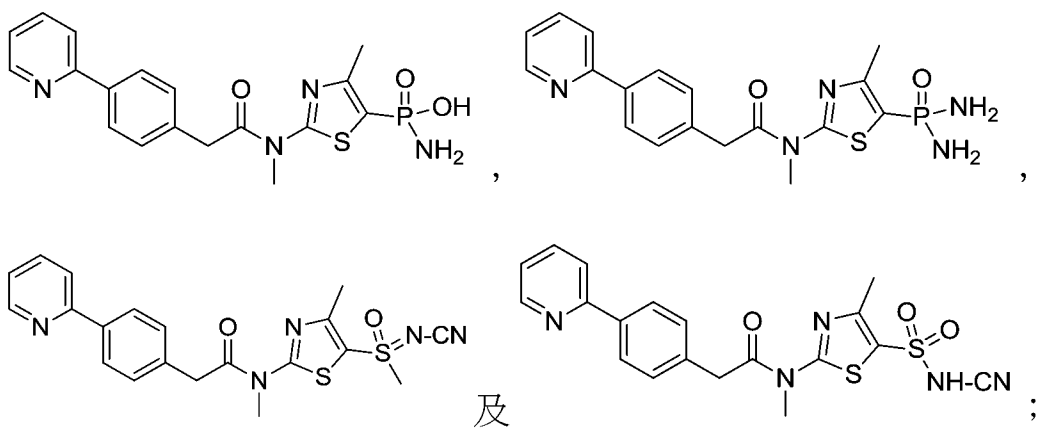


【0082】於再另一任擇較佳的具體例中，組合以上或以下的任一具體例，n係選自於0及1，較佳n為0。

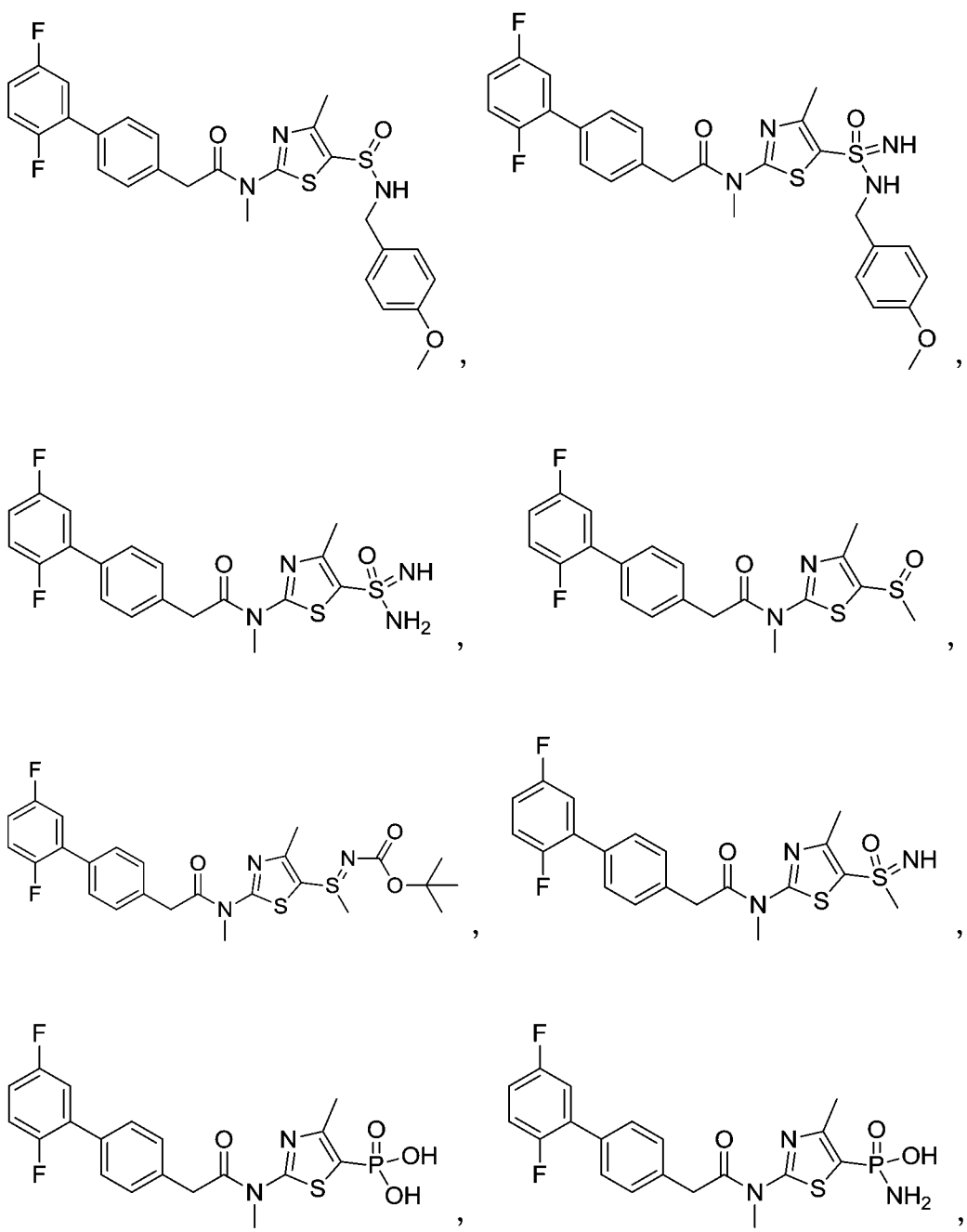
【0083】本發明特別佳的化合物係由下列式來表示：

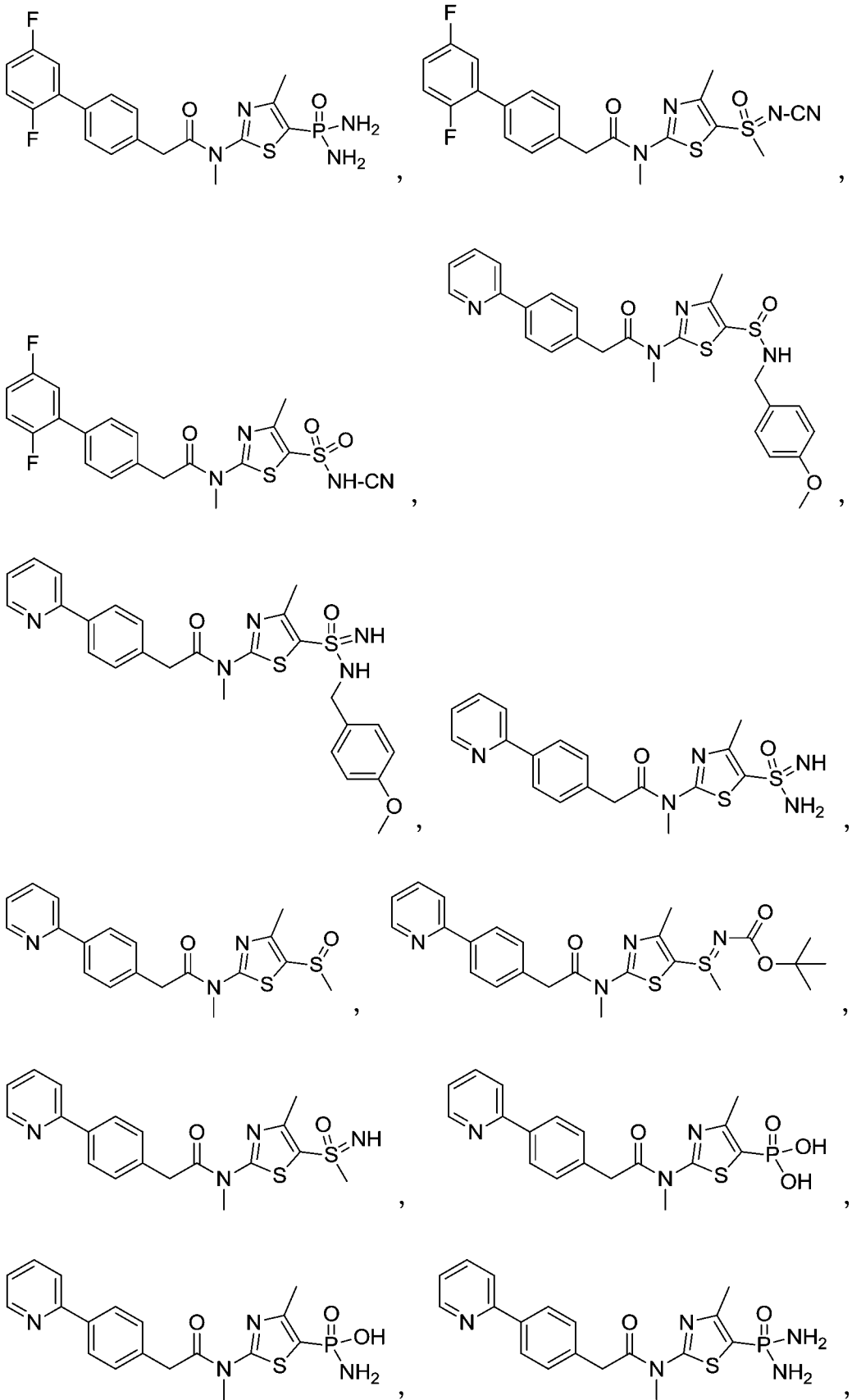


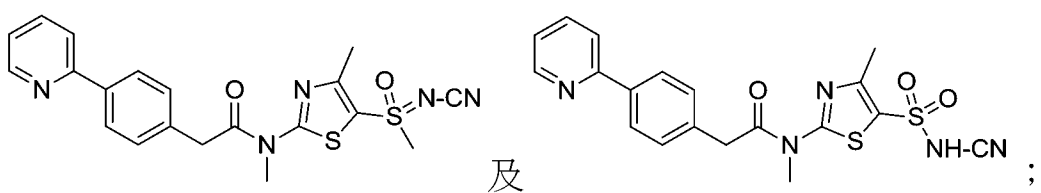




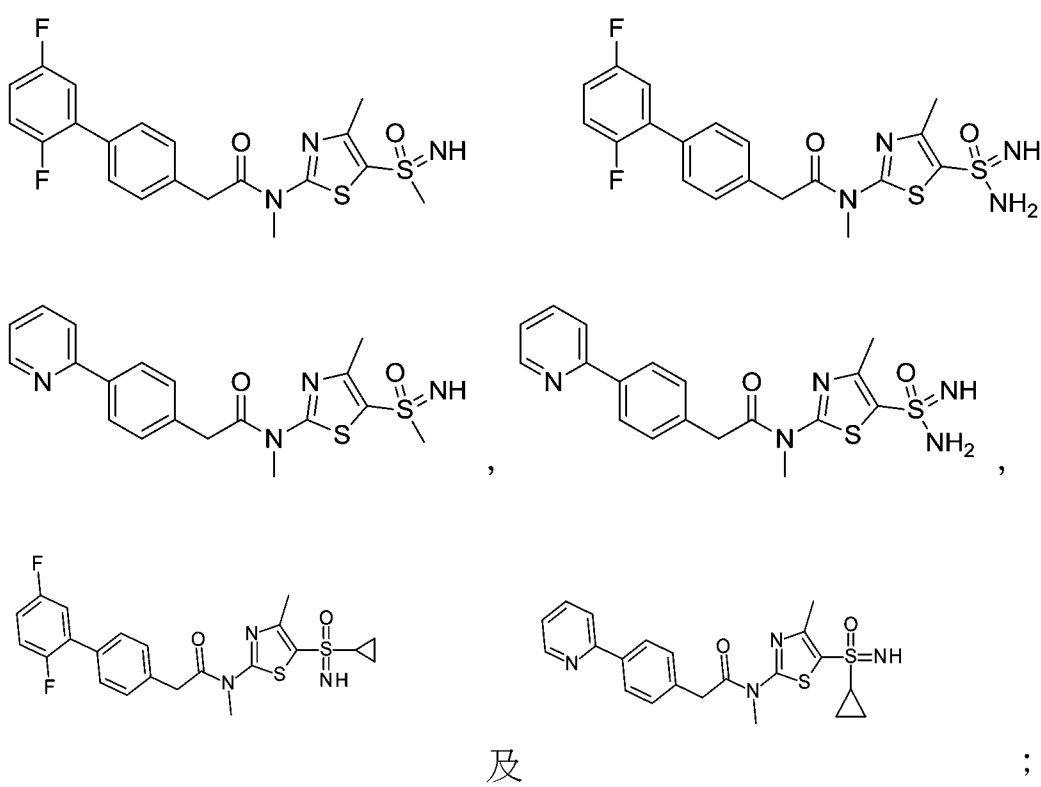
且下列化合物為較佳的：



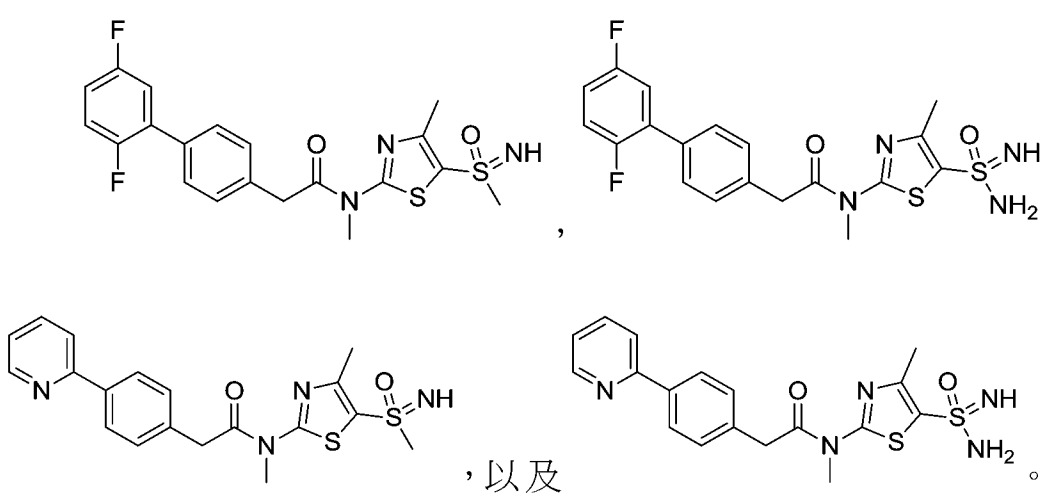




且下列化合物為最佳的：



以及下列化合物為最佳的：



【0084】本發明進一步的態樣係有關於以上所述之

任一具體例之化合物供用於作為一藥劑。

【0085】特別地，本發明係有關所述之化合物，供用於治療或預防(prophylaxis)與病毒感染關聯的一疾病或障礙。

【0086】更特別地，本發明係有關所述之化合物供用於治療或預防一疾病或障礙，該疾病或障礙係與疱疹病毒，例如特別是單純疱疹病毒，造成的病毒感染有關聯。

【0087】於另外的態樣中，本發明係有關於所述之化合物供用於治療或預防病毒造成的神經退化性疾病，例如特別是阿滋海默症(Alzheimers disease)。

【0088】於另外的態樣中，本發明係有關於所述之化合物在下列病人內供用於治療及預防疱疹感染，特別是單純疱疹感染：在顯現出唇疱疹、生殖器疱疹及疱疹相關的角膜炎、阿滋海默症、腦炎、肺炎、肝炎的病人內；在帶有抑止的免疫系統的病人，譬如AIDS病人、癌症病人、具有遺傳免疫不全的病人、移植(transplant)的病人；於新生兒童及嬰兒；於疱疹陽性病人，特別是單純疱疹陽性病人，用於抑止復發(抑止療法)；對核苷抗病毒療法，譬如無環鳥糞核苷(acyclovir)、噴昔洛韋(penciclovir)、抗瀉兒(famciclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、伐昔洛韋(valacyclovir)，有抗性的病人，特別是疱疹陽性病人，特別是單純疱疹陽性病人。

【0089】於另外的態樣中，本發明係有關於所述之化合物，其係特徵在於如於本發明的實施例中所述之HSV-1

於活體外活性選擇性分析中對於維洛(Vero)細胞之 IC_{50} 值(HSV-1/維洛)，較佳 IC_{50} 低於 $100\ \mu M$ ，更佳 IC_{50} 低於 $10\ \mu M$ ，以及非常特別佳 IC_{50} 低於 $1\ \mu M$ 。

【0090】於另外的態樣中，本發明係有關於所述之化合物，其特徵在於如本發明的實施例中所述之活體動物模式內的 ED_{50} 值，較佳地對HSV-1之 ED_{50} 值小於 $10\ mg/kg$ ，更佳地對HSV-1之 ED_{50} 值小於 $5\ mg/kg$ ，以及非常特別佳地HSV-1之 ED_{50} 值小於 $2\ mg/kg$ 。

【0091】於另外的態樣中，本發明係有關於所述之化合物，其係特徵在於顯示沒有或降低的碳酸酐酶抑制作用，此等特別是碳酸酐酶I及/或碳酸酐酶II之抑制。就本發明來說，沒有或降低的碳酸酐酶抑制係特別以根據R. Iyer等人之J. Biomol. Screen. **2006**, 11:782之碳酸酐酶II活性分析，及/或根據A. R. Katritzky等人之J. Med. Chem. **1987**, 30:2058之碳酸酐酶I活性分析，之 IC_{50} -值(抑制濃度)來定義， $IC_{50} > 2.0\ \mu M$ ，較佳 $> 3.0\ \mu M$ ，更佳 $> 5.0\ \mu M$ 。還更佳地，就本發明來說，沒有或降低的碳酸酐酶抑制係特別以本發明的實施例中詳細說明之人類碳酸酐酶II活性分析之 IC_{50} -值(抑制濃度)來定義， $IC_{50} > 2.0\ \mu M$ ，較佳 $> 3.0\ \mu M$ ，更佳 $> 5.0\ \mu M$ 。

【0092】如本發明之化合物被考慮供用於預防並治療人類以及動物各別的障礙及疾病之用途。

【0093】因而，本發明係有關於如本文所述之化合物供用於製備一種藥劑之用途。

【0094】再者，本發明係有關於一種治療與病毒感染關聯的一疾病或障礙的方法，例如與疱疹病毒造成的病毒感染有關聯的一疾病或障礙，例如特別是單純疱疹病毒，以及一種治療病毒造成的神經退化性疾病的方法，例如特別是阿滋海默症，該方法包含投與有效量之如本文所述之化合物或包含該化合物之組成物至需要其之人類或動物。

【0095】於實際使用方面，本發明所使用的化合物可以根據傳統的藥學調配(pharmaceutical compounding)技術而與一藥學載劑組合於緊密的加藥配液內作為活性成分。載劑可採廣大種類的形式，取決於投與，例如口腔或非經腸(包括靜脈內)，所欲的製備物形式。於製備口服劑量形式之組成物方面，可使用任何慣常的藥學介質，例如舉例而言，水、二醇類、油、醇、調味劑、防腐劑、著色劑及類似物，於口服液體製備物的情況下，例如舉例而言為懸浮劑、酏劑及溶液，或是載劑，譬如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、製粒劑、潤滑劑、黏合劑、分解劑及類似物，於口服固體製備物的情況下，例如舉例而言粉劑、硬或軟膠囊及錠劑，且固體口服製備物優先於液體製備物。

【0096】因為其等容易投與，錠劑及膠囊代表了最有益的口服劑量單位形式，該情況顯然是使用固體藥學載劑。設若希望，可以透過標準的水性或非水性技術來包衣。此等組成物及製備物應該含有至少0.1百分比的活性化合物。當然，此等組成物內的活性化合物之百分率可以變化且合宜地可以介於大約2百分比至大約60百分比之間的單

位重量。此等治療上有用的化合物內活性化合物的量係要使得獲得有效劑量。活性化合物亦可以鼻內投與，舉例而言液體滴劑或噴霧劑或眼睛滴劑。

【0097】錠劑、藥片、膠囊及類似物亦可以含有黏合劑，譬如黃蓍膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑，譬如磷酸二鈣；分解劑，譬如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、藻酸；潤滑劑，譬如硬脂酸鎂；以及增甜劑，譬如蔗糖、乳糖或糖精。當一劑量單位形式為膠囊時，其除了以上類型的材料之外，還可含有液體載劑，譬如脂肪油。

【0098】可以存在各種其他材料作為塗層或來修飾劑量單位之物理形式。舉例來說，錠劑可以用蟲膠、糖或二者來包衣。糖漿劑或酏劑除了活性成分之外，還可以含有蔗糖作為增甜劑、對羥苯甲酸甲酯及對羥苯甲酸丙酯作為防腐劑、染料及調味劑，譬如櫻桃或柑橘調味劑。

【0099】本發明所使用的化合物也可以非經腸投與。此等活性化合物的溶液或懸浮液可以於水內製備，水適合與界面活性劑譬如羥-丙基纖維素混合。分散劑也可以於甘油(glycerol)、液態聚乙二醇及其等配於油之混合物內製備。於一般的儲存及使用條件下，此等製備物含有防腐劑以防止微生物生長。

【0100】合適用於可注射使用的藥學形式包括無菌的水溶液或懸浮液以及用於即席製備無菌可注射溶液或懸浮液的無菌粉末。在所有情況下，該形式必須是無菌的且必須是流體以使得有容易可注射性(syringability)。其於

製造和儲存條件下必須是防止微生物污染作用，譬如細菌或真菌。載劑可以為溶劑或分散介質，含有舉例而言，水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇及液態聚乙二醇)、其等合適的混合物，以及植物油。

【0101】 可以使用任何合適的投與途徑來提供一種本發明的化合物之有效劑量給一哺乳動物，尤其是一人類。舉例而言，可以使用口服、直腸、局部、非經腸(包括靜脈內)、眼的、肺、鼻及類似物。劑量形式包括錠劑、口含錠、分散劑、懸浮液、溶液、膠囊、乳膏、軟膏、氣霧劑及類似物。本發明較佳的化合物係口服投與或作為眼睛滴劑，本發明更佳的化合物係口服投與。

【0102】 所使用的活性成分有效劑量可以變化，取決待使用的特定化合物、投與模式、待治療的病況及待治療的病況嚴重性。此等劑量可以容易地由熟習此藝者來確定。

【0103】 本發明之化合物亦可以與另外的活性成分組合方式存在，特別是與治療如本文所述之任一障礙或疾病展現有利功效的一種或更多種活性成分組合。非常特別地，本發明的化合物係存在為一種組成物，其係組合以治療與病毒感染關聯的一疾病或障礙有效的至少一另外的活性物質(抗病毒活性化合物)，較佳為與疱疹病毒，例如特別是單純疱疹病毒，造成的病毒感染有關聯的一疾病或障礙，因而係有關於一種所謂的組合療法。治療與病毒感染關聯的一疾病或障礙有效的該至少一另外的活性物質(抗病毒活性化合物)較佳係選自於核苷藥物所構成的群組，譬

如無環鳥糞核苷(acyclovir)、伐昔洛韋(valacyclovir)、噴昔洛韋(penciclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、抗瀉兒(famciclovir)及曲氟尿苷(trifluridine)，以及譬如磷甲酸(foscarnet)及西多福韋(cidofovir)之化合物。

【0104】因而，本發明進一步有關於一種藥學組成物，其包含如本文所述之化合物之一者或更多者，以及至少一藥學上可接受的載劑及/或賦形劑，及/或治療與病毒感染關聯的一疾病或障礙有效的至少一另外的活性物質(抗病毒活性化合物)。

【實施方式】

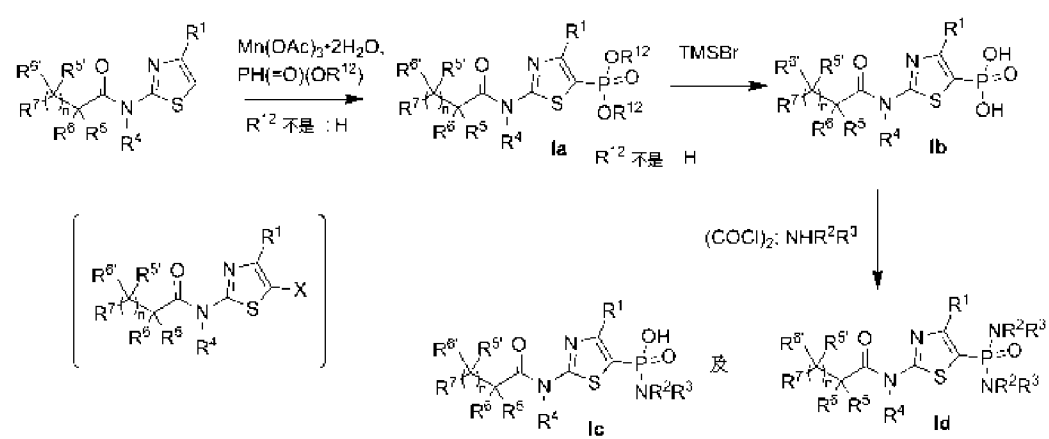
【0105】實驗部分

較佳實施例之詳細說明

本發明的化合物可以藉由本技藝已知方法的組合予以製備，包括以下的方案I至III中所述的程序。

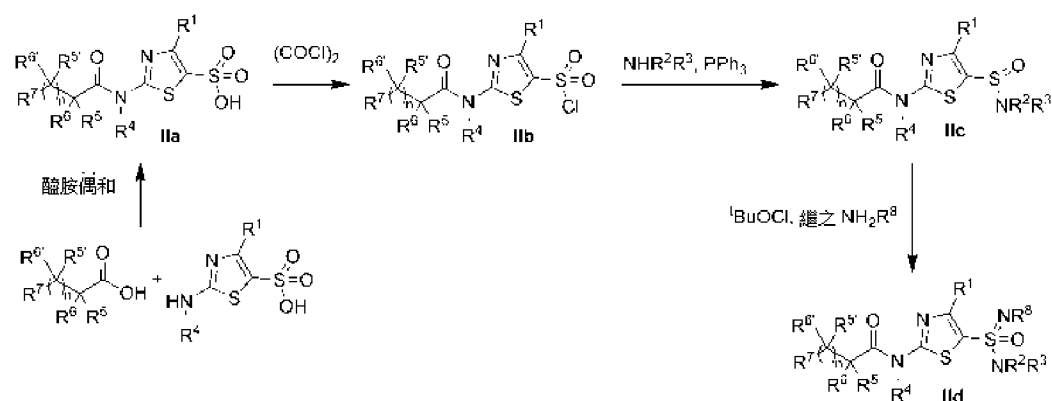
【0106】酸建構組元 $R^7(CR^{5'}R^{6'})_nCR^5R^6COOH$ 之合成可以如WO2001/47904中所述以及與適當的噻唑建構組元偶合來製造。為了設置二烷基膦酸酯**Ia**，5-未經取代的噻唑($X = H$)可以用 $Mn(OAc)_3 \cdot 2 H_2O$ 及二烷基亞磷酸酯予以處理。二烷基膦酸酯**Ia**係使用譬如TMSBr而能皂化，以提供膦酸**Ib**，如方案I中所述。膦醯胺之製備可以藉由用草醯氯來處理膦酸**Ib**，然後用適當量的氨(R^2 及 $R^3 = H$)、一級及二級胺來完成。於層析分離之後，能分離目標化合物**Ic**及**Id**。可以藉由用鹵化物- R^{10} (譬如溴化氰)來烷基化已知的一級磺醯胺($X = SO_2NH_2$)或使已知的磺醯氯

之中間物(X = SO₂Cl)與適當的胺(譬如NH₂OH、NH₂CN)反應二者，來獲得適當取代的磺醯胺(X = SO₂NR²R¹⁰)之導入。



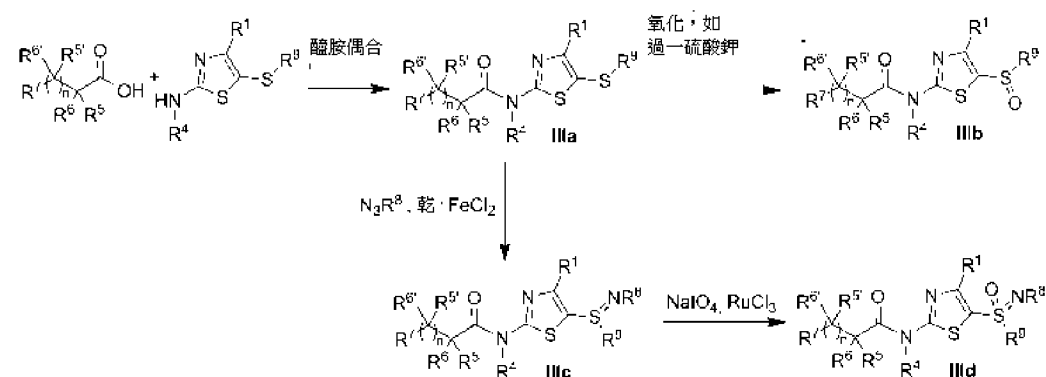
方案 I

【0107】酸建構組元R⁷(CR^{5'}R^{6'})_nCR⁵R⁶COOH與5-磺酸取代的噻唑之偶合作用能提供中間物**IIa**(方案 II)，其可以藉由用草醯氯來處理而轉化成磺醯氯**IIa**。此中間物與NHR²R³及三苯基磷之反應供給了目標化合物**IIc**，其最後能於NH₂R⁸存在下用譬如三級丁基次氯酸酯予以氧化，以供應目標化合物 **IId**。Y. Chen等人(RSC Advances 2015, 5, 4171)描述使用容易得到的磺醯胺(sulfonmides)朝向衍生物**IId**之任擇的途徑，其係經由用不同的胺而於原位形成的磺醯亞胺磺醯氯之親核性取代來進行。Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 9399及ChemMedChem 2013, 8, 1067內描述更多供用於衍生物**IId**的途徑。



方案 II

【0108】酸建構組元 $\text{R}^7(\text{CR}^{5'}\text{R}^{6'})_n\text{CR}^5\text{R}^6\text{COOH}$ 與 5-烷基硫-取代的噻唑之偶合可以提供中間物 **IIa** (方案 III)，其能被氧化成烷基亞磺醯基衍生物 **IIb**。並且，中間物 **IIa** 與疊氮基衍生物 N_3R^8 及 FeCl_2 之氧化能供應亞磺醯亞胺基 (sulfinimidoyl) 衍生物 **IIc**，其能譬如用 $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ ，予以進一步氧化以提供磺醯亞胺醯基衍生物 **IId**。於 R^8 代表的情況中，亦可以使用如 S. J. Park 等人 (ChemMedChem 2013, 8, 217) 概述的任擇途徑 (H_2NCN 、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ，繼而 $m\text{CPBA}$)。



方案 III

【0109】在所有情況下， R^2 、 R^3 或 R^8 可使用作為保護基團且能以類似於譬如 Greene's Protective Groups in

Organic Synthesis (ISBN: 978-1-118-05748-3)中所述方式予以去保護。

【0110】於反應方案內，剩餘的取代基可具有如本發明所定義的意義。

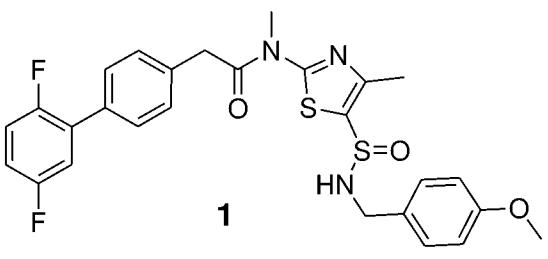
縮寫

HPMC	羥丙甲基纖維素
DMF	二甲基甲醯胺
DCM	二氯甲烷
THF	四氫呋喃
PE	石油醚
DMSO	二甲亞砜
HATU	2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六 氟 磷 酸 酯 (1-[bis(dimethylamino)methylene]- 1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate)
rt	室溫
TFA	三氟乙酸
TMS	三甲基矽烷基
EDC•HCl	1-(3-二甲基胺丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸 鹽
TBDMSCl	三級丁基二甲基矽烷基氯

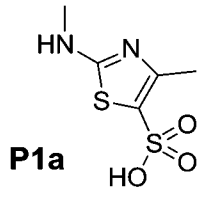
實驗節

實施例1：2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-(5-(N-(4-甲氧基苯甲基)胺亞磺醯基)-4-甲基噻唑-2-基)-N-甲基乙

醯胺

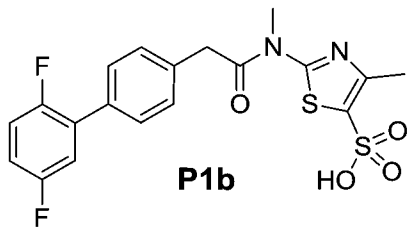


步驟1：4-甲基-2-甲基胺基-噻唑-5-磺酸(P1a)



【0111】於冰冷卻下將甲基-(4-甲基-噻唑-2-基)-胺(3.84 g，30 mmol)添加至氯磺酸(6.0 mL，90 mmol)。讓混合物攪拌過夜，傾注至冰內，用6N NaOH予以中和且蒸發至乾燥。殘餘物係用熱EtOH予以萃取，以及使獲得的萃取物濃縮至乾燥，以提供中間物P1a(2.73 g，44%)。

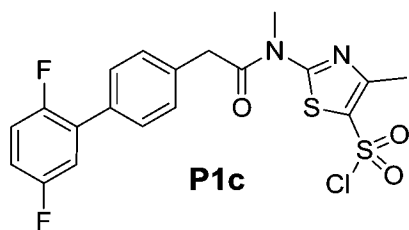
步驟2：2-(2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基乙醯胺基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(P1b)



【0112】使配於DMF(5 mL)之磺酸P1a(2.73 g，13 mmol)及N-甲基嗎福林(3.3 mL，30 mmol)溶液冷卻至0℃，以及添加配於DMF(7 mL)之2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酸(2.48 g，10 mmol；WO2003/000259)、EDC•HCl(2.11 g，11 mmol)及HOBt(1.49 g，11 mmol)

的冰冷溶液。允許混合物達到rt，攪拌過夜，以及傾注至Et₂O內。將沈澱物離心且用Et₂O清洗，用很少的THF稀釋以及冷卻過夜。將沈澱物**P1b**離心，以及未經進一步純化即使用。

步驟3：2-(2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基乙醯胺基)-4-甲基噻唑-5-磺醯氯(**P1c**)



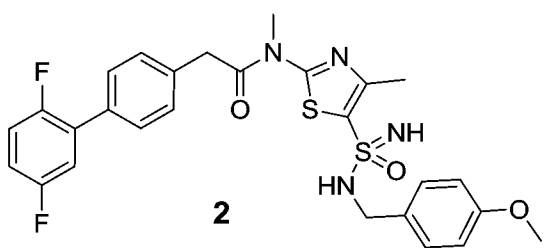
【0113】配於乾THF(5 mL)之磺酸**P1b**(374 mg，854 μmol)懸浮液係於分子篩上攪拌歷時1 h，接而移去分子篩以及使溶液冷卻至-20℃。繼而添加草醯氯(220 μL，2.56 mmol)及2滴DMF。混合物係於rt下攪拌歷時2 h，繼而添加額外的草醯氯(220 μL，2.56 mmol)及1滴DMF。混合物係於60℃下攪拌歷時2 h，濃縮溶解於EtOAc (concentrated dissolved it EtOAc)，以及用aq. KH₂PO₄-溶液(1M)及鹽水清洗，於Na₂SO₄上乾燥以及蒸發以提供中間物**P1c**(167 mg，43%)。

步驟4：2-(2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-(5-(N-(4-甲氧基苯甲基)胺亞磺醯基)-4-甲基噻唑-2-基)-N-甲基乙醯胺(1)

【0114】使配於DCM(2.5 mL)之磺醯氯**P1c**(167 mg，366 μmol)溶液冷卻至-20℃，繼而添加NEt₃(102 μL，732 μmol)及配於DCM(0.8 mL)之PPh₃ (86 mg，329

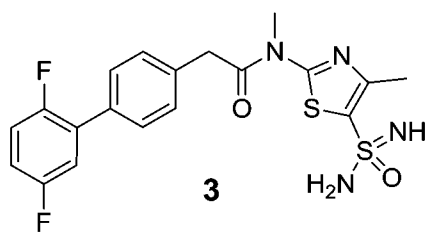
μmol)與p-甲氧基苯甲基胺($72\ \mu\text{L}$ ， $549\ \mu\text{mol}$)之冷卻溶液。混合物係於 0°C 下攪拌歷時 $15\ \text{min}$ 以及於 rt 下歷時 $1\ \text{h}$ ，然後用PE($40\ \text{mL}$)稀釋。將沈澱物溶解於DCM($2\ \text{mL}$)內以及再次由 Et_2O ($25\ \text{mL}$)沈澱。上清液係濃縮至乾燥，以及殘餘物係未經進一步純化即使用。MS發現值： $542.3\ [\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

實施例2：2-[4-(2,5-二氟苯基)苯基]-N-[5-[[4-(4-甲氧基苯基)胺基]磺醯亞胺基]-4-甲基-噻唑-2-基]-N-甲基-乙醯胺



【0115】使配於乾THF($1.5\ \text{mL}$)之化合物1(大概 $90\ \mu\text{mol}$)溶液冷卻至 -20°C 。繼而添加配於乾THF($100\ \mu\text{L}$)之三級丁基次氯酸酯，以及溶液係於 0°C 下攪拌歷時 $30\ \text{min}$ ，用 NH_3 (0.5M 配於THF； $810\ \mu\text{L}$ ， $405\ \mu\text{mol}$)來驟冷，於 0°C 下攪拌歷時 $1\ \text{h}$ 以及自PE(30ml)沈澱。粗產物2係未經進一步純化即使用於下一個步驟。

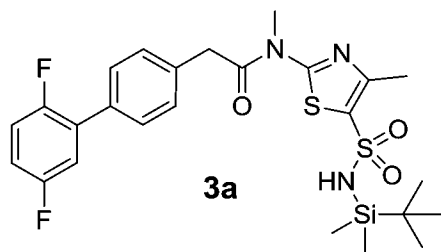
實施例3：2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基-N-(4-甲基-5-磺胺亞胺基噻唑-2-基)乙醯胺
(2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-methyl-N-(4-methyl-5-sulfamimidoylthiazol-2-yl)acetamide)



【0116】將配於水(100 μ L)之硝酸銨銻(IV)(110 mg, 200 μ mol)溶液添加至配於MeCN(0.5 mL)之p-甲氧基苯甲基磺醯亞胺醯胺**2**(大概40 μ mol)溶液，以及溶液係於rt下攪拌10 min。使有機層分離，以及再次用MeCN萃取水層。合併之有機層係用水至MeCN/H₂O = 7:1之混合物予以稀釋，以及藉由HPLC予以純化以獲得目標分子**3**。
¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, 300 MHz) δ : 7.58-7.54 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.17-7.06 (m, 3H), 4.17 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。MS發現值：437 [M+H]⁺。

任擇地，實施例**3**可以製備如下：

步驟1：N-(5-(N-(三級丁基二甲基矽烷基)胺磺醯基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基乙醯胺(**3a**)



【0117】將NaH(1.14 mmol, 46 mg; 60%懸浮液配於礦物油)添加至配於DMF(3 mL)之2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基-N-(4-甲基-5-胺磺醯基噻唑-2-基)乙醯胺的溶液(250 mg, 572 μ mol; 如WO2001/47904內所

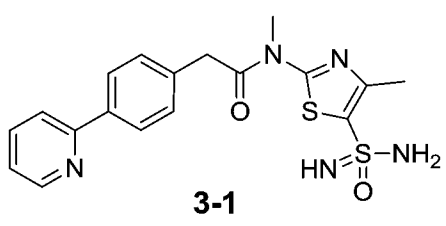
述予以製備)，以及混合物係於rt下攪拌歷時1 h。於添加TEA(2.86 mmol, 399 μ L)之後，使混合物冷卻至 -20°C 以及添加配於乾THF(1 mL)之TBDMSCl(2.86 mmol, 429 mg)的冷卻(-20°C)溶液且於rt下持續攪拌歷時60 h。讓混合物傾注至水內以及用EtOAc來萃取二次。合併之有機相之清洗係用水二次，用飽和 NaHCO_3 水溶液(sat. aq. NaHCO_3)二次，用鹽水一次，於 Na_2SO_4 上乾燥、過濾以及濃縮至乾燥。粗製中間物**3a**係未經進一步純化即使用於下一個步驟。

步驟2：2-(2',5'-二氟-聯苯-4-基)-N-[5-亞磺醯亞胺噻唑-4-甲基-噻唑-2-基]-N-甲基乙醯胺
(2-(2',5'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-N-[5-sulfinimidamido-4-methyl-thiazole-2-yl]-N-methyl acetamide) (實施例3)

【0118】將TEA(1.43 mmol, 200 μ L)添加至配於DCM(3 mL)之中間物**3a**(ca. 286 μ mol)溶液，以及使混合物冷卻至 -20°C 。繼而添加配於DCM(600 μ L)之三苯基膦二氯化物(572 μ mol, 191 mg)的冷卻(-20°C)溶液。於rt下持續攪拌歷時2.5 h，以及混合物傾注至處於冰冷卻之25% NH_3 (aq.)及THF(1:2, v/v, 30 mL)的混合物內。使有機相分離，以及用EtOAc來稀釋。用EtOAc來萃取水層，以及將有機相合併，清洗係用水，用1M KHSO_4 二次，用鹽水一次，於 Na_2SO_4 上乾燥、過濾以及濃縮至乾燥。將粗產物溶解於DCM(1 mL)內且用PE予以沈澱。使得到的

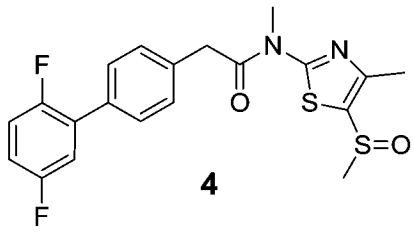
沈澱物溶解於DCM(1 mL)內，以及用Et₂O予以沈澱，以獲得目標分子**3**(79 mg，於二步驟期間50%)。

實施例 3-1：N-甲基-N-(4-甲基-5-磺胺亞胺基噻唑-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙醯胺
(N-Methyl-N-(4-methyl-5-sulfamimidoylthiazol-2-yl)-2-(4-(pyridin-2-yl)phenyl)acetamide)

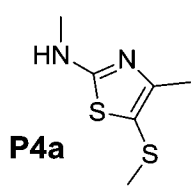


【0119】實施例**3-1**係使用(4-吡啶-2-基)苯基)乙酸，根據合成實施例**3**使用的計畫書予以製備。¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, 300 MHz) δ: 8.68-8.67 (s, 1H), 8.06-8.04 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 3H), 7.67-7.46 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。MS發現值：402 [M+H]⁺, 201,5 [M+2H]²⁺。

實施例4：2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基-N-(4-甲基-5-(甲亞磺醯基)噻唑-2-基)乙醯胺



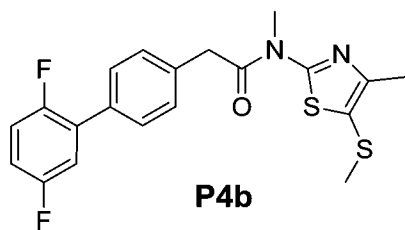
步驟1：N,4-二甲基-5-(甲硫)噻唑-2-基(**P4a**)



【0120】將配於MeOH(15 mL)之NaSMe(1.74 g, 24.9 mmol)溶液於冰冷卻下緩慢地添加至配於MeOH(20 mL)之5-溴-N,4-二甲基噻唑-2-胺(2.06 g, 9.95 mmol)溶液。使混合物加熱至60℃且攪拌歷時2 h, 蒸發以及懸浮於MeCN內。於離心之後, 分離上清液以及蒸發。獲得的固體係用Et₂O予以漿化(slurried)以及離心來供給中間物**P4a**。

【0121】另外的化合物可以藉由使用NaS-Z予以製備, 其中Z屬於C₁₋₃-烷基、三級丁基、氟-C₁₋₃-烷基、環丙基、氟-C₁₋₃-烷基-環丙基、-C₃₋₁₀-雜環烷基的基團。

步驟2: 2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基-N-(4-甲基-5-(甲硫)噻唑-2-基)乙醯胺(**P4b**)

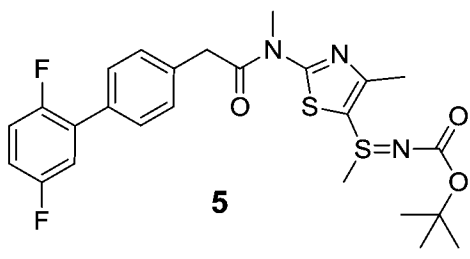


【0122】使配於DMF(3 mL)之胺**P4a**(994 mg; 5.71 mmol)及DIPEA(1.89 mL, 11.4 mmol)的溶液冷卻至-20℃, 繼而添加配於DMF(5 mL)之2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酸(1.56 g, 6.28 mmol; WO2003/000259)及HATU(2.39 g, 6.28 mmol)的冷卻溶液, 以及讓混合物於rt下攪拌過夜, 傾注至水內, 以及用EtOAc(2x)來萃取。合併之有機層係用鹽水(2x)及NaHCO₃飽和溶液清洗, 於Na₂SO₄上乾燥、蒸發且藉由管柱層析法(PE/DCM = 1:0至1:1)予以純化, 以提供中間物**P4b**(625 mg, 27%)。

步驟3：2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基-N-(4-甲基-5-(甲亞磺醯基)噻唑-2-基)乙醯胺(4)

【0123】使配於MeOH(35 mL)之中間物P4b(1.4 g, 3.46 mmol)溶液冷卻至0℃，繼而添加配於水(18 mL)之過一硫酸鉀(1.09 g, 1.77 mmol)，以及溶液係於0℃下攪拌歷時 20 min，用飽和 Na₂S₂O₃- 溶液來驟冷以及用 EtOAc(2x)來萃取。合併之有機層係用水(2x)及鹽水清洗，於 Na₂SO₄ 上乾燥、蒸發且藉由管柱層析法 (PE/DCM/MeOH = 1:0:0至1:1:0至0:19:1)予以純化，以提供目標化合物4(419 mg, 29%)。 ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7.57-7.53 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.17-6.98 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。MS發現值：421.3 [M+H]⁺, 841.5 [2M+H]⁺。

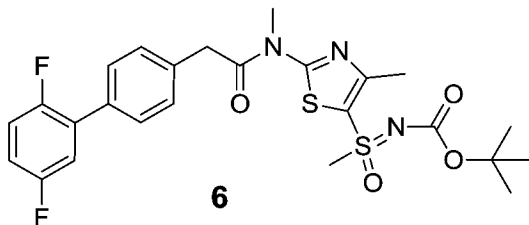
實施例5：2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基-N-(4-甲基-5-(S-甲基-N-((1,1-二甲基乙氧基)羰基)亞磺醯亞胺基 噻 唑 -2- 基) 乙 醯 胺 (2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-methyl-N-(4-methyl-5-(S-methyl-N-((1,1-dimethylethoxy)carbonyl)sulfinimidoyl)thiazol-2-yl)acetamide)



【0124】於氬氣下使配於乾燥、除氣的DCM(1.5 mL)

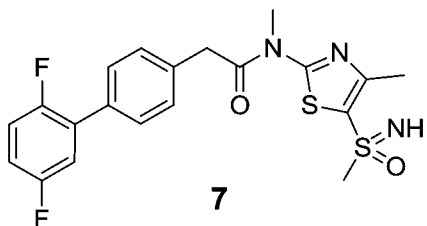
之化合物**P4b**(197 mg, 390 μ mol)及三級丁基疊氮基甲酸酯(277 mg, 1.95 mmol)的溶液冷卻至 -20°C 。繼而添加無水 FeCl_2 (49 mg, 390 μ mol)，以及讓溶液達到rt且攪拌歷時4 h，用水稀釋且用EtOAc(2x)來萃取。合併之有機層係用水及鹽水清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥以及蒸發以提供目標化合物**5**。MS發現值：520.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實施例6：2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基-N-(4-甲基-5-(S-甲基-N-((1,1-二甲基乙氧基)羰基)磺醯亞胺基)噻唑-2-基)乙醯胺



【0125】將配於水(3 mL)之 NaIO_4 (206 mg, 963 μ mol)溶液及配於水(330 μ L)之氯化釕(III)水合物添加至配於THF(10 mL)之化合物**5**(100 mg, 193 μ mol)的溶液。於5 min之後，混合物用水及EtOAc稀釋，以及用EtOAc(3x)來萃取。合併之有機層係用水及鹽水清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥、蒸發以及藉由HPLC予以純化，以提供目標化合物**6**。

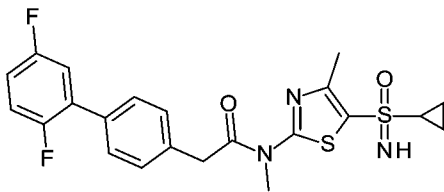
實施例7：2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基-N-(4-甲基-5-(S-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)乙醯胺



【0126】將-20℃之50% aq. TFA添加至配於DCM之化合物**6**的溶液，以及混合物係於rt下攪拌歷時1 h，蒸發且由tert-BuOH/H₂O(4:1)冷凍乾燥，以獲得目標化合物**7**。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.56-7.53 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.18-6.95 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。MS發現值：436.3 [M+H]⁺。

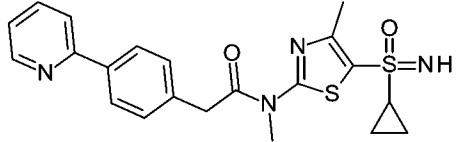
實施例7a:N-[5-(環丙基磺醯亞胺基)-4-甲基-噻唑-2-基]-2-[4-(2,5-二氟苯基)苯基]-N-甲基-乙醯胺

【0127】以類似的方法，實施例化合物**7a**可以使用NaS-Z予以製備，且Z為環丙基：



7a。

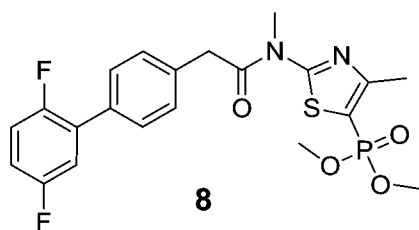
實施例7b:N-[5-(環丙基磺醯亞胺基)-4-甲基-噻唑-2-基]-N-甲基-2-[4-(2-吡啶基)苯基]乙醯胺



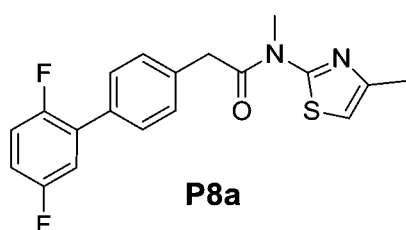
7b

【0128】實施例**7b**可以以類似於實施例**7a**中所述，使用適當的建構組元予以製備。

實施例8：二甲基 2-(2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基乙醯胺基)-4-甲基噻唑-5-基)膦酸酯



步驟1：2-(2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基-N-(4-甲基噻唑-2-基)乙醯胺(**P8a**)



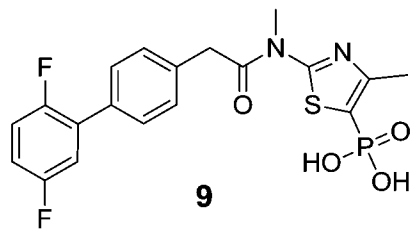
【0129】使配於DMF(1.6 mL)之2-(2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酸(648 mg, 2.61 mmol; WO2003/000259)、EDC·HCl(510 mg, 2.61 mmol)及HOBt(320 mg, 2.37 mmol)的溶液冷卻至0℃，繼而添加配於DMF(1.6 mL)之N,4-二甲基噻唑-2-胺(304 mg, 2.37 mmol)及N-甲基嗎福林(235 μL, 2.61 mmol)的冷卻溶液。讓混合物達到rt且攪拌過夜，傾注至水內，以及用EtOAc (3x)來萃取。合併之有機層係用NaHCO₃飽和溶液及鹽水清洗，於Na₂SO₄上乾燥及蒸發以提供中間物**P8a**(677 mg, 72%)。

步驟2：二甲基 2-(2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基乙醯胺基)-4-甲基噻唑-5-基)膦酸酯(**8**)

【0130】將Mn(OAc)₃·2 H₂O(1.49 g, 5.55 mmol)添加至配於冰醋酸(25 mL)的中間物**P8a**(670 mg, 1.85

mmol)溶液，以及使混合物加熱至80℃。接著添加亞磷酸二甲酯(327 μL, 2.78 mmol)。於1.5之後，添加額外的Mn(OAc)₃·2 H₂O(0.75 g)及亞磷酸二甲酯(218 μL)。於1.5 h之後，使混合物冷卻，傾注至水內，以及用EtOAc(2x)來萃取。合併之有機層係用水、NaHCO₃飽和溶液(2x)及鹽水清洗，於Na₂SO₄上乾燥、蒸發以及藉由管柱層析法(DCM/MeOH = 1:0至25:1)予以純化，以提供目標化合物8(539 mg)。MS發現值：467.4 [M+H]⁺, 933.6 [2M+H]⁺。

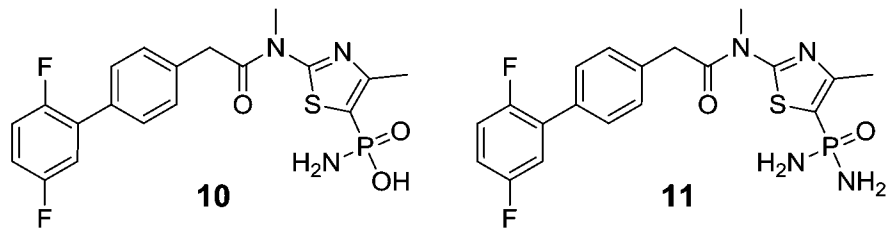
實施例9：2-(2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基乙醯胺基)-4-甲基噻唑-5-基)磷酸



【0131】將酯8(539 mg)溶解於MeCN之內及冷卻至-20℃，繼而添加TMSBr(1.5 mL)，以及混合物於rt下攪拌過夜。添加額外的TMSBr(1.5 mL)，以及混合物係於45℃下攪拌歷時2 h，傾注至冰冷EtOH內，予以蒸發且與EtOH、tert-BuOH及Et₂O連續地共蒸發。由tert-BuOH冷凍乾燥，提供粗製目標化合物9(620 mg)。¹H-NMR (D₂O/THF-d₈/CD₃OD, 250 MHz) δ: 7.53-7.49 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.22-7.00 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.47 (d, 3H)。MS發現值：439.2 [M+H]⁺, 877.4 [2M+H]⁺。

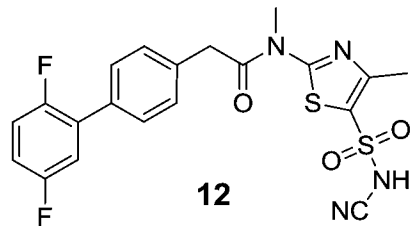
實施例10及實施例11：P-(2-(2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯

苯]-4-基)-N-甲基乙醯胺基)-4-甲基噻唑-5-基)磷醯胺酸
(10)及N-(5-(二胺基磷醯基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(2',5'-
二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基乙醯胺



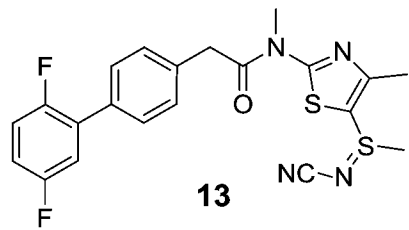
【0132】使配於乾THF(8 mL)之化合物9(240 mg，
548 μmol)溶液冷卻至0°C，繼而添加草醯氯(71 μL ，822
 μmol)及一滴DMF，於0°C下攪拌歷時30 min，然後於rt
下2 h。繼而添加額外的草醯氯(71 μL ，822 μmol)及二滴
DMF，予以蒸發且與THF共蒸發二次。將剩餘的固體溶解
於THF內，冷卻至-20°C，以及用12% aq. NH_3 來驟冷。
於20 min之後添加EtOAc。有機相係用6N HCl予以中和，
以及用EtOAc(2x)來萃取。合併之有機層係用水及鹽水清
洗，於 Na_2SO_4 上乾燥、蒸發以及藉由HPLC($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN} +$
0.1% TFA = 1:0至0:1)予以純化，以提供目標化合物10(依
據UV為17%)及目標化合物11(依據UV為82%)之混合
物。單胺10 MS發現值：437.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，873.5 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ ；
二胺11 MS發現值：438.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，875.3 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實施例 12： N-(5-(N-氰基胺磺醯基)-4-甲基噻唑-2-
基)-2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基乙醯胺



【0133】配於乾DMF(2 mL)之2-(2',5'-二氟-[1,1'-聯苯]-4-基)-N-甲基-N-(4-甲基-5-胺磺醯基噻唑-2-基)乙醯胺(200 mg, 458 μmol ; 如WO2001/47904內所述予以製備)的溶液, 係於rt下以NaH(916 μmol , 37 mg的60%懸浮液配於礦物油)攪拌歷時1 h。添加TEA(4.6 mmol, 641 μL), 以及冷卻至 -20°C 。於冰浴內冷卻下逐滴地添加配於乾DMF(2 mL)之溴化氰(2.3 mmol, 242 mg)且使混合物緩慢加溫至rt, 以及攪拌歷時16 h。使混合物傾注至水內, 以及用EtOAc來萃取二次。合併之有機相係用1M KHSO_4 、飽和 NaHCO_3 (sat. NaHCO_3)、水、鹽水清洗二次, 於 Na_2SO_4 上乾燥、過濾以及蒸發。將產物溶解於THF(2 mL)內且用 Et_2O 予以沈澱(大概20 mL), 以藉由HPLC予以純化以提供目標分子**12**(38 mg, 18%)。MS發現值: 463.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 925.4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ 。

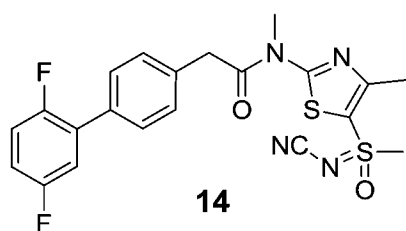
實施例13: N-[5-(N-氰基-S-甲基-亞磺醯亞胺基)-4-甲基-噻唑-2-基]-2-[4-(2,5-二氟苯基)苯基]-N-甲基-乙醯胺
(N-[5-(N-Cyano-S-methyl-sulfinimidoyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-2-[4-(2,5-difluorophenyl)phenyl]-N-methyl-acetamide)



【0134】將中間物**P4b**(250 mg, 619 μmol)及氰胺(2 1.24 mmol, 52 mg)溶解於MeCN(3 mL)內, 以及冷卻

至 -20°C 。添加配於 MeCN (5 mL)之 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (219 mg, 681 μmol)冷卻(-20°C)溶液。使溶液緩慢加溫至 rt 以及於 rt 下攪拌歷時2 h。產物係用 Et_2O (大概30 mL)予以沈澱且置於 -20°C 過夜。沈澱物係藉由離心來收集且用 Et_2O 來清洗。沈澱物含有約85%純度的產物。使沈澱物懸浮於 MeCN (0.5 mL)內，以及藉由離心二次來收集以獲得目標產物**13**(98 mg, 35%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) δ : 7.56 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.16-7.04 (m, 3H), 4.17 (s, 2H), 3.82-3.81 (m, 3H), 3.21 (m, 3H), 2.59-2.58 (m, 3H)。MS發現值：445.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 889.4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實施例14：N-[5-(N-氰基-S-甲基-磺醯亞胺基)-4-甲基-噻唑-2-基]-2-[4-(2,5-二氟苯基)苯基]-N-甲基-乙醯胺



【0135】將實施例**13**(18 mg, 40 μmol)溶解於 THF (1.5 mL)內。於 rt 下添加配於 H_2O (800 μL)之 NaIO_4 (48 mg, 224 μmol)及配於 H_2O (300 μl)之 $\text{RuCl}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5.4 mg, 26 μmol)的溶液，以及混合物係予以劇烈攪拌。於5 min之後，再次添加1 ml THF 、溶解於800 μl H_2O 內之48 mg NaIO_4 及溶解於300 μl H_2O 內之5.4 mg $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。反應於15 min之後終止(透過傾注至水/ EtOAc)。用 EE 萃取產物2x，有機相係用水(2x)、飽和 NaCl (sat. NaCl)清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥、過濾以及濃縮

至乾燥。產物係藉由prep. RP-HPLC予以純化。化合物**14**之產量為12 mg(26 μ mol ; 65%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.57-7.54 (d, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.14-7.01 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.77 (m, 3H), 3.40 (m, 3H), 2.66 (m, 3H)。MS發現值461.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 921.4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ 。

生物分析

【0136】如本發明之通式(I)及式(II)化合物展現出不能預知令人驚異的作用範圍。其等不止展現出抗病毒作用，尤其是對抗疱疹病毒科(Herpes viridae)類，特別是對抗單純疱疹病毒(HSV)，而且還展現出改良的溶解度及降低的碳酸酐酶活性。此等化合物特徵導致改良的藥物動力學概貌，且結果為全然的活體內抗病毒活性。其等因而適合用於治療及預防病毒，特別是疱疹病毒造成的障礙，特別是單純疱疹病毒造成的障礙。

【0137】如本發明之通式(I)及式(II)化合物展現出不能預知令人驚異降低的碳酸酐酶活性。

【0138】該等化合物因而顯示沒有或至少是降低的偏離目標活性，特別是沒有或降低的碳酸酐酶活性所造成的副作用，譬如尿路上皮增生或利尿劑藥理學的活性(G. Durand-Cavagna 等人之 Fund. Appl. Toxicol. **1992**, 18:137)。

【0139】增高的溶解度改良化合物的調配物、改良ADME特徵且尤其是供靜脈內(intravenous)應用使用的調配物。

【0140】水溶性(aqueous solubility) (PBS , pH 7.4) 係根據C. A. Lipinski等人之 Adv. Drug Del. Rev. **1997**, 46:3 , 於Eurofins, Cerep, Panlabs進行判定。

活體外活性

病毒及細胞：

【0141】HSV(HSV-1 Walki、HSV-1F、HSV-2 MS、HSV臨床單離株及抗HSV株)係於下列條件下培養於維洛(Vero)細胞(ATCC CCL-81)上：細胞係生長於37℃及5% CO₂之細胞培養瓶中的M199培養基(5%胎牛血清、2 mM 麩醯胺酸、100 IU/mL青黴素、100 µg/mL鏈黴素)內。每週劃分細胞二次(1:4)。為了感染作用，移去培養基，細胞用漢克溶液(Hank's solution)來清洗，使用0.05%胰蛋白酶、0.02% EDTA來分離，以及以4×10⁵個細胞/mL密度於以上提及的條件下孵育(incubated)24 h。移去培養基，以及添加以每175 cm²表面、2 mL體積為<0.05之m.o.i的病毒溶液。感染的細胞係於37℃、5% CO₂下孵育1 h，然後使培養基體積達到每175 cm²瓶為50mL的體積。於感染3天後，培養物顯現出清楚的細胞病變作用(cytopathic effect)症候。透過冷凍(-80℃)及解凍(37℃)感染的培養物二次來釋放病毒。細胞碎屑係藉由離心(300g，10 min，4℃)移除，以及將上清液以可分量(aliquot)於-80℃冷凍。

【0142】病毒效價係使用斑塊檢定(plaque assay)來判定。為此目的，維洛細胞係以每孔4×10⁵個細胞的密度播種(seeded)於24-孔平盤內，以及24 h孵育(37℃，5%

CO₂)之後，以100 μL的接種物(病毒儲備液之稀釋(10^{-2} 至 10^{-12}))予以感染。於感染1 h後，移去培養基且以1 mL的覆蓋培養基(0.5%甲基纖維素、0.22%碳酸氫鈉、2 mM 麩醯胺酸、100 IU/mL青黴素、100 μg/mL鏈黴素、5%胎牛血清配於帶有厄爾鹽(Earl's salt)之MEM-依格氏培養基(MEM-Eagle medium)內)來覆蓋細胞，以及於細胞孵育器內以(37°C，5% CO₂)孵育3 d。細胞繼而使用4%福馬林予以固定(fixated)1 h，以水清洗，用Giemsa來染色30 min，然後清洗及乾燥。使用一斑塊觀察器來判定病毒效價。實驗使用的儲備液具有 1×10^5 /mL高至 1×10^8 /mL的效價。

【0143】抗病毒作用係使用一種取得專利(DE10235967及WO2004/015416)且隨後公開的活性選擇性分析(G. Kleymann等人之J. Biomol. Screen. 2004; 9:578)於96-或384-孔微滴定(microtitre)平盤內判定，其係使用各種各樣的神經元、淋巴及上皮來源的細胞株，例如舉例而言，維洛(Vero)(非洲綠猴腎細胞)、MEF(鼠類胚胎性纖維母細胞)、HEL F(人類胚胎性纖維母細胞)、NT2(人類神經元細胞株)或Jurkat(人類淋巴T細胞株)。以上提及的專利及公開案評估本發明(揭露的化合物)的抗病毒活性之相關實驗細節係說明如下。

【0144】物質對於散佈細胞病變作用(cytopathogenic effect)之功效係予以判定，與參考化合物阿昔洛韋鈉(acyclovir-sodium) (熱威樂素

TM(ZoviraxTM)), 一種臨床經許可的抗疱疹的化學療劑，作比較。

【0145】於微滴定平盤(舉例而言，96孔平底細胞培養平盤)上檢查最終濃度250至0.5 μM 之化合物(50 mM儲備液溶液溶解於DMSO內)，或者在有效力的抗病毒化合物的情況為250至0.5 nM進行2至4個重複(每平盤4至2種物質)。並且檢查化合物的毒性及細胞增殖抑制作用(cytostatic effects)或沈澱。化合物(1:2)於微滴定平盤上、於適當的培養基(100 μL)內適當的稀釋之後，將細胞懸浮液(50 μL ，每孔 1×10^4 個細胞)，例如舉例而言，維洛細胞配於M199(培養基199連同5%胎牛血清、2 mM麩醯胺酸以及選擇性地100 IU/ml青黴素及100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 鏈黴素)，或MEF或HEL F細胞配於EMEM(伊格爾最低必需培養基(Eagle's Minimum Essential medium))連同10%胎牛血清、2 mM麩醯胺酸以及選擇性地100 IU/mL青黴素及100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 鏈黴素)，或NT2-及Jurkat細胞配於DMEM((4.5 mg/L葡萄糖加上吡哆醇(pyridoxin))連同10%胎牛血清、2 mM麩醯胺酸、1 mM丙酮酸鈉、非必需胺基酸以及選擇性地100 IU/mL青黴素及100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 鏈黴素)添加至每孔，以及使相關孔內的細胞感染適當量的病毒(HSV-1或HSV-2，關於維洛、HEL F及MEF細胞具有0.0025之m.o.i.(感染重數(multiplicity of infection))，以及關於NT2及Jurkat細胞具有0.1之m.o.i.)。平盤繼而於細胞CO₂孵育器(5% CO₂)內以37°C下孵育數天。於此時間

之後，舉例而言從25個感染中心開始，於無物質的病毒對照，維洛細胞之細胞草坪(cell lawn)被完全毀壞或被疱疹病毒之細胞病變作用(cytopathogenic effect) (CPE)所溶解(100% CPE)。平盤最初係使用顯微鏡予以視覺評估，然後使用螢光染料來分析。為此目的，吸出所有MTP孔的細胞上清液，以及用250 μ L PBS(磷酸鹽緩衝食鹽水)清洗溶液來裝滿孔。繼而吸出PBS，以及用200 μ L的螢光染料溶液(二乙酸螢光素酯(fluroescien diacetate)，10 μ g/mL配於PBS)來裝滿孔。於30至90 min的孵育時間之後，測試的平盤係用一螢光探測器來讀取485 nm的激發波長及538 nm的發射波長。於此，IC₅₀為相關於未感染細胞對照(100%值)之半最大螢光強度。IC₅₀值[%] ((化合物治療的感染細胞減去未治療的病毒感染細胞)除以(細胞對照或熱威樂素(Zovirax)治療的感染細胞減去未治療的感染細胞) × 100)亦可以參照合適的活性化合物對照(見該分析法的說明：於合適濃度的抗病毒化合物，諸如舉例而言，熱威樂素20 μ M存在下的感染細胞)。此活性化合物對照達到相關於未感染細胞對照大約85至100%之螢光染料強度。一些化合物的結果總結於以下的表1中：

表1

實施例	IC ₅₀ (HSV-1 感染的 維洛)	IC ₅₀ (HSV-2 感染 的維洛)	IC ₅₀ (HSV-1 ACV 抗性)
3	5-50 nM	5-50 nM	5-50 nM
3-1	5-50 nM	5-50 nM	5-50 nM
7	25-100 nM	25-100 nM	25-100 nM
4	100-500 nM	100-500 nM	100-500 nM

12	0.1-1 μ M	0.1-1 μ M	0.1-1 μ M
13	0.3-3 μ M	0.3-3 μ M	0.3-3 μ M
14	1-5 μ M	1-5 μ M	1-5 μ M
P4b	2-6 μ M	2-6 μ M	2-6 μ M
9	25-100 μ M	25-100 μ M	25-100 μ M
阿昔洛韋	0.5-3 μ M	0.5-3 μ M	>25 μ M

【0146】如本發明的抗病毒化合物是優先選擇，於以上所述之活體外活性選擇性分析中其之IC₅₀值(HSV-1/維洛(Vero))較佳為低於100 μ M，更佳為低於10 μ M，以及非常特別佳為低於1 μ M。

【0147】如本發明之化合物因而對於治療及預防由病毒，特別是疱疹病毒且非常特別是單純疱疹病毒，造成的障礙，是有用的活性化合物。

【0148】出人意外地，如本文所述之製備方法的中間物化合物結果也於所主張的適應症展現出良好的活性及適合性。因而，本發明進一步有關於如本文所述之中間物化合物(就其本身而言)，還有展現各別良好的活性及適合性之該等中間物各別的醫療用途。

可提及的適應症區之實例為：

【0149】1)在顯現出唇疱疹、生殖器疱疹及疱疹相關的角膜炎、阿滋海默症、腦炎、肺炎、肝炎等等的病人內，治療及預防疱疹感染，特別是單純疱疹感染。

【0150】2) 在帶有抑止的免疫系統的病人(譬如AIDS病人、癌症病人、具有遺傳免疫不全的病人、移植病人)內，治療及預防疱疹感染，特別是單純疱疹感染。

【0151】3) 於新生兒童及嬰兒，治療及預防疱疹感

染，特別是單純疱疹感染

【0152】4) 治療及預防疱疹感染，特別是單純疱疹感染，以及於疱疹陽性病人，特別是單純疱疹陽性病人，用於抑止復發(抑止療法)。

【0153】5) 治療及預防疱疹感染，特別是單純疱疹感染，以及於疱疹陽性病人，特別是單純疱疹陽性病人，其對核苷抗病毒療法有抗性，譬如無環鳥糞核苷(acyclovir)、噴昔洛韋(penciclovir)、抗瀉兒(famciclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、伐昔洛韋(valacyclovir)等等。

碳酸酐酶活性

【0154】碳酸酐酶II活性及其分別的抑制作用係依據R. Iyer等人之J. Biomol. Screen. **2006**, 11:782來執行，或者就碳酸酐酶I活性而言係依據A. R. Katritzky等人之J. Med. Chem. **1987**, 30:2058來執行，以人類起始材料為基礎。

一種使用指示劑方法、用於判定rt下的碳酸酐酶酵素(enymatic)活性的計畫書係說明如下：

【0155】使1 μL 的抑制劑(50 mM儲備液溶液配於DMSO)稀釋至範圍由100 μM 下至1 nM(或對照為1 μL 的水)的最終測試濃度，以及用配於400 μL 的水之0.5至2 EU人類碳酸酐酶(Carboanhydrase)I(180 U/mg)及200 μL 酚紅指示劑溶液(20 mg/L)孵育2 min。一酵素單位(EU)係定義為使未催化速率加倍的量。水合作用反應係藉由添加

100 μL 0.5M 碳酸氫鹽緩衝液(0.3M Na_2CO_3 ; 0.2M NaHCO_3)來起始，以及繼之經由一種針(0.7×30 mm ; 22G×1.25)、以10 mL氣體/分鐘的速率來傾瀉 CO_2 至分析溶液內。時間對顏色變化(pH 7.2)係用一種微計時器或碼錶來判定。

抑制百分率係如以下所述來計算：

【0156】(無酵素的情況下之時間對顏色變化-有酵素及抑制劑的情況下之時間對顏色變化)/(無酵素的情況下之時間對顏色變化-有酵素的情況下之時間對顏色變化)。

【0157】 IC_{50} -值(的抑制濃度)反映抑制劑的莫耳量，其使測試系統內的EU-活性降低達50%。

【0158】於該測試系統方面，實施例3偵測到沒有或降低的碳酸酐酶抑制，但是與此發現形成對比，實施例87(WO2001/047904)顯示1-3 μM (IC_{50})的範圍內之碳酸酐酶抑制。

結果顯示於以下的表2中：

表 2

實施例	IC_{50} (μM) 人類碳酸酐酶 II
3	>5
參考實施例 87 (WO2001/47904)	1.7
乙醯偶氮胺	0.026

水溶性(Aqueous solubility) (PBS，pH 7.4)

【0159】水溶性之測量係根據Lipinski, C.A. 等人 (1997), Adv. Drug Del. Rev., 46：3-26來執行。文獻之相關資訊係說明如下。

【0160】藉由比較含有有機溶劑(甲醇/水，60/40，v/v)之校正標準品(200 μM)的主峰峰面積(HPLC-UV/VIS)與緩衝液樣本(PBS，pH 7.4)的對應峰峰面積，來判定一種化合物(10 mM儲備液配於DMSO)之水溶性(μM，搖瓶，24 h孵育，RT)。此外，層析純度(%)係定義為相關於校正標準品之HPLC層析圖的總整合峰面積之主峰峰面積。

【0161】於水溶性測試系統方面，與實施例87(WO2001/047904)相比，實施例3偵測到明顯增高的溶解度(至少一個數量級)。

結果顯示於以下的表3中：

表 3

實施例	溶解度[μM] (PBS，pH 7.4，200 μM 測試濃度)	探測波長[nm]	層析純度[%]
3	16.2	260	99
參考實施例 87 (WO2001/47904)	0.7	260	100
辛伐他汀	18.7	230	100

活體內活性

藥物動力學

【0162】對5 mg/kg(5% DMSO於異種血漿內，2.5 ml/kg)的靜脈內(i.v.)劑量及10 mg/kg(DMSO/0.5% HPMC(5:95)，5 ml/kg)的口服劑量(p.o)之實施例3，於雄性小鼠品系C57BL/6J之藥物動力學參數進行判定。10 mg/kg p.o之最大的血漿濃度於投與後1 h (t_{max})達到13.9 μ M (c_{max})。10 mg/kg的口服劑量之終點的半生期為~ 3.5 h，以及分別的生體可用率為94%。口服劑量10 mg/kg投與後6 h，於治療小鼠腦內偵測到明顯的濃度(2-3 μ M，1000 ng化合物/ g腦)。

動物模式

【0163】動物實驗係根據專利WO2001/047904或繼之的公開案(U. A. K. Betz等人之Antimicrob. Agents Chemother. **2002**; 46:1766或G. Kleymann等人之Nat. Med. **2002**;8:392)來執行。以上提及的專利及公開案評估本發明(揭露的化合物)的活體內(動物模式)抗病毒活性之相關實驗細節係說明如下。

動物：

【0164】6週大雌性小鼠，BALB/ABom品系係自商業育種者獲得。

感染：

【0165】用密封玻璃小瓶內的Et₂O使動物麻醉。使用一吸量管將50 μ L的病毒儲備液之稀釋液(感染劑量 5×10^4 PFU(空斑形成單位))導入至麻醉動物的鼻內。於90至

100%的動物，此感染劑量於平均5至8天之後，造成全身感染伴隨顯著的呼吸及中樞神經的症狀所致的死亡。

治療及評估：

【0166】於感染6小時之後，動物係以0.1-150 mg/kg 身體質量的劑量，每天於7 am、2 pm及7 pm(tid)治療3次，或每天於7 am 及7 pm(bid)治療2次或每天於1 pm(od)治療1次(once)歷時5天的期間。將化合物預溶解於DMSO內且再懸浮於0.5% HPMC(羥丙甲基纖維素)配於水或PBS(DMSO/0.5% HPMC(max 5:95 理想為 1.5% DMSO，0.5% HPMC配於水或PBS))。於最後一次投與後，進一步監測動物且判定死亡時間。

【0167】存活曲線的比較顯示舉例而言，關於實施例3化合物，HSV-1之ED₅₀小於10 mg/kg，為ED₅₀，意指50%的感染動物於此劑量存活。

【0168】新穎之活性化合物可以以已知的方法轉變成習慣的調配物，譬如錠劑、膠囊型錠劑(caplet)、糖衣錠劑、藥片、顆粒、氣霧劑、糖漿劑、藥學上合適的載劑及溶劑。於此，治療上活性化合物在每種情況下應該存在，以總混合物重量計大約0.1至90%的濃度，亦即足夠達成指示劑量範圍的量。

【0169】調配物係藉由，舉例而言提供溶劑及/或賦形劑給活性化合物予以製備，如果合適的話使用乳化劑及/或分散劑，如果可能的話，舉例而言若使用的稀釋劑是水，如果合適便使用有機溶劑作為輔助溶劑。

【0170】以習慣的方式進行投與，較佳為口服、非經腸或局部地，特別是經舌(perlingually)或靜脈內。

【0171】於非經腸投與的情況下，可以使用利用合適的液體載劑材料之活性化合物溶液。

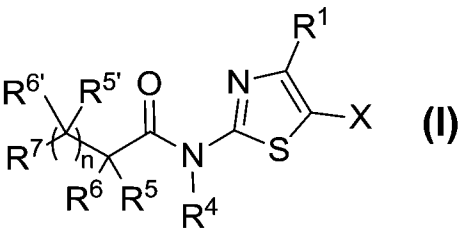
【0172】一般而言，已經證明於靜脈內投與的情況下，投與由大概0.001至20 mg/kg，較佳為大概0.01至10 mg/kg體重的量有利於達成有效的結果，以及於口服投與的情況下，劑量為大概0.01至30 mg/kg，較佳為0.1至20 mg/kg的體重。

【0173】儘管這樣，如果合適的話，脫離所提及的量可能是必須的，也就是取決於體重、投與途徑、對藥劑的個別反應、其之調配方式及投與發生的時間或間隔。因而，在一些情況下，設法做到少於以上提及的量可能是適當的，而在其他的情況下可能必須超過提及的上限。在相當大量投與的情況下，將其在一天的過程中劃分成幾次個別的投與可能是適當的。

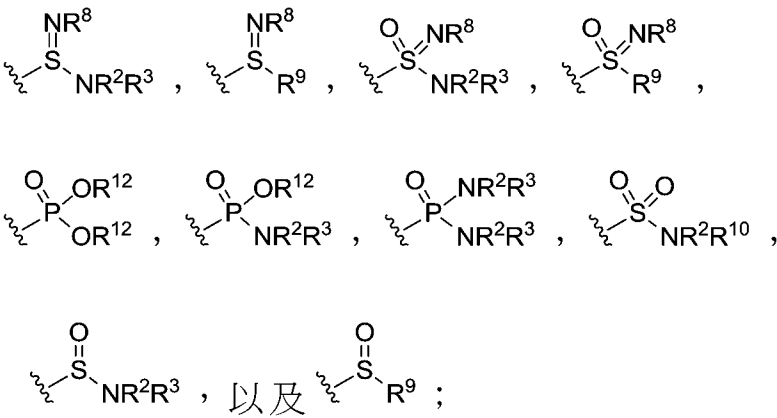
【0174】如果合適的話，組合如本發明的化合物與其他的活性物質，特別是抗病毒活性化合物，所謂的組合療法，可能是有用的。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種由式(I)表示之化合物：



其之一鏡相異構物、非鏡相異構物、互變異構物、N-氧化物、溶劑合物、調配物及藥學上可接受的鹽類，其中X係選自於



R¹係選自於H、鹵素、C₁₋₆-烷基、鹵-C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、鹵-C₃₋₆-環烷基、-O-C₁₋₆-烷基、-O-鹵-C₁₋₆-烷基及-NH-C₁₋₆-烷基；

但有條件是，在X是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---OR}^{12} \\ \mid \\ \text{OR}^{12} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---OR}^{12} \\ \mid \\ \text{NR}^2\text{R}^3 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---NR}^2\text{R}^3 \\ \mid \\ \text{NR}^2\text{R}^3 \end{array}$ 之
中一者的情況下，則R¹不是氫(H)；

R²係選自於H、-CN、-NO₂、C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基、C₀₋₁₀-伸烷基-C₃₋₁₀-環烷基、C₀₋₁₀-伸烷基-C₃₋₁₀-雜環烷基、C₀₋₁₀-伸烷基-(5-至10-員雜芳基)、C₀₋₁₀-伸烷基-(6-至10-員芳基)、C₀₋₁₀-伸烷基-(6-至10-員雜芳

基)、 C_{0-10} -伸烷基- OR^{11} 、 C_{0-10} -伸烷基- CO_2R^{11} 、 C_{0-10} -伸烷基- $C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $C(=O)R^{11}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $C(=S)R^{11}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- SR^{11} 、 C_{0-10} -伸烷基- SO_xR^{13} 、 C_{0-10} -伸烷基- SO_3R^{11} 、 C_{0-10} -伸烷基- $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $NR^{11}C(=O)R^{11}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $NR^{11}C(=S)R^{11}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $NR^{11}R^{12}$ ，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係未經取代或以1至7個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：側氧、CN、 $-NO_2$ 、 OR^{11} 、 $O-C_{2-6}$ -伸烷基- OR^{11} 、 C_{1-6} -烷基、鹵- C_{1-6} -烷基、鹵素、 CO_2R^{11} 、 $C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(=O)NR^{11}SO_2R^{11}$ 、 $C(=O)R^{11}$ 、 SR^{11} 、 SO_xR^{11} 、 SO_3R^{11} 、 $P(=O)(OR^{11})_2$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=O)R^{11}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 C_{3-10} -環烷基、 $O-C_{3-10}$ -環烷基、 C_{3-10} -雜環烷基、 $O-C_{3-10}$ -雜環烷基及 $NR^{11}R^{12}$ ；

R^3 係選自於H、 C_{1-6} -烷基、鹵- C_{1-6} -烷基、 $-O-C_{1-6}$ -烷基、 $-O$ -鹵- C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -環烷基及 C_{3-6} -雜環烷基，其中烷基、環烷基及雜環烷基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：鹵素、 $-CN$ 、 OH 、側氧、

C_{1-3} -烷基、鹵- C_{1-3} -烷基、O- C_{1-3} -烷基、O-鹵- C_{1-3} -烷基、 SO_2 - C_{1-3} -烷基、 CO_2H ；

或者 R^2 及 R^3 當與其等所連接的氮一起時，完成一個3-至8-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於O、S或N之1或2個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：

鹵素、-CN、- NO_2 、OH、側氧、 C_{1-3} -烷基、鹵- C_{1-3} -烷基、O- C_{1-3} -烷基、O-鹵- C_{1-3} -烷基、 SO_2 - C_{1-3} -烷基、 CO_2H ；

R^4 係選自於H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -醯基、 C_{2-6} -烯基、 C_{3-8} -環烷基及 C_{3-8} -雜環烷基，其中烷基、醯基、烯基、環烷基及雜環烷基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：鹵素、-CN、OH、側氧、 C_{1-3} -烷基、鹵- C_{1-3} -烷基、O- C_{1-3} -烷基、O-鹵- C_{1-3} -烷基；

R^5 及 R^6 以及 $R^{5'}$ 及 $R^{6'}$ 係獨立地選自於H、鹵素、 C_{1-6} -烷基、 NH_2 、 NHC_{1-6} -烷基、 $N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ 、 C_{0-6} -伸烷基、 $-C(=O)NH_2$ ；

或者 R^5 及 R^6 以及 $R^{5'}$ 及 $R^{6'}$ 獨立地，當與其等所連接的碳一起時完成一個3-至8-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於O、S或N之1或2個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、-CN、- NO_2 、OH、側氧、 C_{1-3} -烷基、鹵- C_{1-3} -烷基、O- C_{1-3} -烷基、O-鹵- C_{1-3} -烷基、 SO_2 - C_{1-3} -烷基、 CO_2H ；

或者 R^5 及 $R^{5'}$ 以及 R^6 及 $R^{6'}$ 獨立地，當與其等所連接的

二個相鄰的碳一起時，完成一個3-至8-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於O、S或N之1或2個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、-CN、-NO₂、OH、側氧、C₁₋₃-烷基、鹵-C₁₋₃-烷基、O-C₁₋₃-烷基、O-鹵-C₁₋₃-烷基、SO₂-C₁₋₃-烷基、CO₂H；

R⁷係選自於一個6-員芳基及5-或6-員雜芳基，其中芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至4個取代基予以取代：鹵素、-CN、-NO₂、OH、C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基、O-C₃₋₆-環烷基、C₃₋₆-雜環烷基、O-C₃₋₆-雜環烷基、SO_y-C₁₋₆-烷基、CO₂H、C(=O)O-C₁₋₆-烷基、6-至10-員芳基、5-或10-員雜芳基、O-(6-至10-員芳基)及O-(5-或10-員雜芳基)，其中

烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：鹵素、-CN、-NO₂、OH、R¹³、OR¹³、CO₂R¹¹、NR¹¹R¹²、C(=O)R¹¹、C(=S)R¹¹、C(=O)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=O)OR¹³、OC(=O)NR¹¹R¹²、C(=S)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=S)OR¹³、OC(=S)NR¹¹R¹²；SO_y-C₁₋₆-烷基、SO_y-鹵-C₁₋₆-烷基、SR¹¹、SO_xR¹³、SO₃R¹¹、SO₂NR¹¹R¹²、NR¹¹SO₂R¹³、NR¹¹SO₂NR¹¹R¹²；

R⁸係選自於H、-CN、-NO₂、C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基、C₀₋₁₀-伸烷基-C₃₋₁₀-環烷基、C₀₋₁₀-伸烷基

-C₃₋₁₀-雜環烷基、C₀₋₁₀-伸烷基-(5至10-員雜芳基)、C₀₋₁₀-伸烷基-(6至10-員芳基)、C₀₋₁₀-伸烷基-(6至10-員雜芳基)、C₀₋₁₀-伸烷基-OR¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-CO₂R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=O)NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=S)NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=O)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-C(=S)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-SR¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-SO_x-R¹³、C₀₋₁₀-伸烷基-SO₃R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-SO₂NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹C(=O)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹C(=S)R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹SO₂R¹¹、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹²、C₀₋₁₀-伸烷基-NR¹¹R¹²，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係未經取代或以1至7個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：側氧、CN、-NO₂、OR¹¹、O-C₂₋₆-伸烷基-OR¹¹、C₁₋₆-烷基、鹵-C₁₋₆-烷基、鹵素、CO₂R¹¹、CONR¹¹R¹²、CONR¹¹SO₂R¹¹、COR¹¹、SO_xR¹¹、SO₃H、PO(OH)₂、SO₂NR¹¹R¹²、NR¹¹COR¹¹、NR¹¹SO₂R¹¹、NR¹¹-CO-NR¹¹R¹²、NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹²、C₃₋₁₀-環烷基、O-C₃₋₁₀-環烷基、C₃₋₁₀-雜環烷基、O-C₃₋₁₀-雜環烷基及NR¹¹R¹²；

R⁹係選自於C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基、C₀₋₁₀-伸烷基-C₃₋₁₀-環烷基、C₀₋₁₀-伸烷基-C₃₋₁₀-雜環烷基、

C_{0-10} -伸烷基-(5-至10-員雜芳基)、 C_{0-10} -伸烷基-(6-至10-員芳基)、 C_{0-10} -伸烷基-(6-至10-員雜芳基)、 C_{0-10} -伸烷基- OR^{11} 、 C_{0-10} -伸烷基- CO_2R^{11} 、 C_{0-10} -伸烷基- $C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $C(=O)R^{11}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $C(=S)R^{11}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- SR^{11} 、 C_{0-10} -伸烷基- SO_xR^{13} 、 C_{0-10} -伸烷基- SO_3R^{11} 、 C_{0-10} -伸烷基- $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $NR^{11}C(=O)R^{11}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $NR^{11}C(=S)R^{11}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 C_{0-10} -伸烷基- $NR^{11}R^{12}$ ，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係未經取代或以1至7個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：側氧、CN、 $-NO_2$ 、 OR^{11} 、 $O-C_{2-6}$ -伸烷基- OR^{11} 、 C_{1-6} -烷基、鹵- C_{1-6} -烷基、鹵素、 CO_2R^{11} 、 $C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(=O)NR^{11}SO_2R^{11}$ 、 $C(=O)R^{11}$ 、 SR^{11} 、 SO_xR^{11} 、 SO_3R^{11} 、 $P(=O)(OR^{11})_2$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=O)R^{11}$ 、 $NR^{11}SO_2R^{13}$ 、 $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 C_{3-10} -環烷基、 $O-C_{3-10}$ -環烷基、 C_{3-10} -雜環烷基、 $O-C_{3-10}$ -雜環烷基及 $NR^{11}R^{12}$ ；

R^{10} 係選自於-CN、OH及 $-NO_2$ ；

R^{11} 係獨立地選自於H、 C_{1-6} -烷基、 C_{0-6} -伸烷基- C_{3-10} -

環烷基及C₀₋₆-伸烷基-C₃₋₁₀-雜環烷基，其中烷基、伸烷基、環烷基及雜環烷基係未經取代或以1至6個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、-CN、OH、側氧、C₁₋₃-烷基、鹵-C₁₋₃-烷基、O-C₁₋₃-烷基、O-鹵-C₁₋₃-烷基、NH₂、NH(C₁₋₃-烷基)、N(C₁₋₃-烷基)₂、C₃₋₆-雜環烷基、C₃₋₆-環烷基、SO₂-NHC₁₋₃-烷基、SO₂-N(C₁₋₃-烷基)₂及SO₂-C₁₋₃-烷基，其中環烷基及雜環烷基係未經取代或以1至3個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：F、OH、側氧、CH₃、CHF₂及CF₃；

R¹²係獨立地選自於H、C₁₋₆-烷基、鹵-C₁₋₆-烷基及C₃₋₆-環烷基；

或者R¹¹及R¹²當與其等所連接的氮一起時，完成一個3-至8-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於O、S或N之1或2個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、-CN、-NO₂、OH、側氧、C₁₋₃-烷基、鹵-C₁₋₃-烷基、O-C₁₋₃-烷基、O-鹵-C₁₋₃-烷基、SO₂-C₁₋₃-烷基、CO₂H；

R¹³係獨立地選自於C₁₋₆-烷基、C₀₋₆-伸烷基-C₃₋₁₀-環烷基及C₀₋₆-伸烷基-C₃₋₁₀-雜環烷基，其中烷基、伸烷基、環烷基及雜環烷基係未經取代或以1至6個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、-CN、OH、側氧、C₁₋₃-烷基、鹵-C₁₋₃-烷基、O-C₁₋₃-烷基、

O-鹵-C₁₋₃-烷基、NH₂、NH(C₁₋₃-烷基)、N(C₁₋₃-烷基)₂、C₃₋₆-雜環烷基、C₃₋₆-環烷基、SO₂-NHC₁₋₃-烷基、SO₂-N(C₁₋₃-烷基)₂及SO₂-C₁₋₃-烷基，其中環烷基及雜環烷基係未經取代或以1至3個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：F、OH、側氧、CH₃、CHF₂及CF₃；

n係選自於0及1；

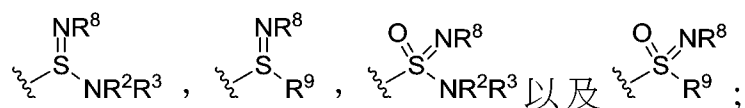
x係獨立地選自於1及2；

y係獨立地選自於0、1及2；

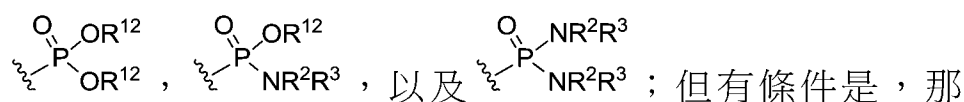
以及其中選擇性地R¹與選自於R²、R³、R⁸、R⁹、R¹⁰或R¹²的一殘基連結，以形成一個5至8-員雜環，其係選擇性地以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、-CN、-NO₂、OH、側氧、C₁₋₃-烷基、鹵-C₁₋₃-烷基、O-C₁₋₃-烷基、O-鹵-C₁₋₃-烷基、SO₂-C₁₋₃-烷基、CO₂H。

【第2項】 如請求項1之化合物，其中

X係選自於下列所構成的群組

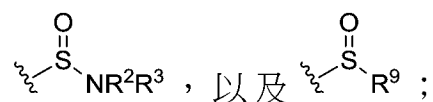


及/或 下列所構成的群組



麼R¹不是氫(H)；

及/或下列所構成的群組



以及其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 $\text{R}^{5'}$ 、 $\text{R}^{6'}$ 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 n 、 x 及 y 具有如請求項1內所定義的意義。

【第3項】 如請求項1或2之化合物，其中

R^4 係選自於 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -醯基、 C_{3-8} -環烷基及 C_{3-8} -雜環烷基，其中烷基、醯基、烯基、環烷基及雜環烷基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 OH 、側氧、 C_{1-3} -烷基、鹵- C_{1-3} -烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基、 O -鹵- C_{1-3} -烷基；

R^5 及 R^6 以及 $\text{R}^{5'}$ 及 $\text{R}^{6'}$ 係獨立地選自於 H 及 C_{1-3} -烷基；

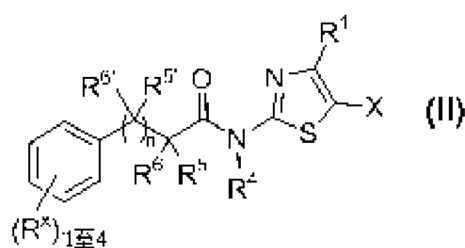
或者 R^5 及 R^6 以及 $\text{R}^{5'}$ 及 $\text{R}^{6'}$ 獨立地，當與其等所連接的碳一起時，完成一個3-至8-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於 O 、 S 或 N 之1或2個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、 OH 、側氧、 Me ($-\text{CH}_3$)、 OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$)、 CHF_2 、 CF_3 、 OCHF_2 、 OCF_3 ；

或者 R^5 及 $\text{R}^{5'}$ 以及 R^6 及 $\text{R}^{6'}$ 獨立地，當與其等所連接的二個相鄰的碳一起時，完成一個3-至8-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於 O 、 S 或 N 之1或2個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：鹵素、 OH 、側氧、 Me ($-\text{CH}_3$)、 OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$)、 CHF_2 、 CF_3 、 OCHF_2 、 OCF_3 ；

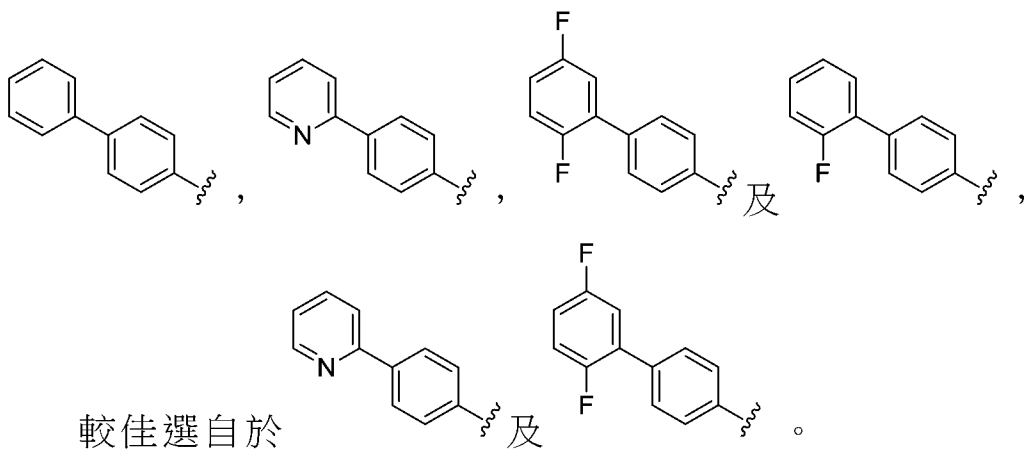
R^7 係選自於一個6-員芳基及5-或6-員雜芳基，其中芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至3個取代基予以取代：鹵素、OH、Me (-CH₃)、OMe (-O-CH₃)、CHF₂、CF₃、OCHF₂、OCF₃，以及以6-員芳基及5-或6-員雜芳基予以取代，其中芳基及雜芳基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：鹵素、-CN、-NO₂、OH、R¹³、OR¹³、CO₂R¹¹、NR¹¹R¹²、C(=O)R¹¹、C(=S)R¹¹、C(=O)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=O)OR¹³、OC(=O)NR¹¹R¹²、C(=S)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(=S)OR¹³、OC(=S)NR¹¹R¹²；SO_y-C₁₋₆-烷基、SO_y-鹵-C₁₋₆-烷基、SR¹¹、SO_xR¹³、SO₃R¹¹、SO₂NR¹¹R¹²、NR¹¹SO₂R¹³、NR¹¹SO₂NR¹¹R¹²；

以及其中該剩餘的取代基具有如請求項1及2內所定義的意義。

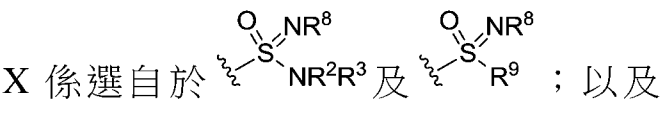
【第4項】 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^7 為苯基，選擇性地以1至4個取代基(R^x)予以取代，其中該1至4個取代基R^x可以獨立地具有如請求項1至3中任一項之所定義之可能的R⁷取代基的意義，以及其係由式(II)來表示



【第5項】 如請求項1至4中任一項之化合物，其中
 R^7 係選自於



較佳選自於



R^1 係選自於H、鹵素、 C_{1-6} -烷基、鹵- C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -環烷基、鹵- C_{3-6} -環烷基、-O- C_{1-6} -烷基、-O-鹵- C_{1-6} -烷基及-NH- C_{1-6} -烷基。

【第7項】 如請求項1至6中任一項之化合物，其中

R^2 及 R^3 係獨立地選自於H、 C_{1-3} -烷基、鹵- C_{1-3} -烷基、-O- C_{1-3} -烷基、-O-氟- C_{1-3} -烷基、 C_{3-6} -環烷基及 C_{3-6} -雜環烷基，其中烷基、環烷基及雜環烷基係選擇性地以獨立地選自於下列之1至5個取代基予以取代：F、Cl、OH、側氧、Me (-CH₃)、CHF₂及CF₃；

或者 R^2 及 R^3 當與其等所連接的氮一起時，完成一個5-至6-員環，其含有碳原子且選擇性地含有選自於O、S或N之一個雜原子，其中該環係未經取代或以1至4個取代基予以取代，該取代基係獨立地選自於下列所構成的群組：F、

C1、OH、側氧、Me (-CH₃)、CHF₂及CF₃；

R⁸係選自於H、-CN、-NO₂、OH、C₁₋₃-烷基、O-C₁₋₃-
烷基、氟-C₁₋₃-烷基及O-氟-C₁₋₃-烷基，

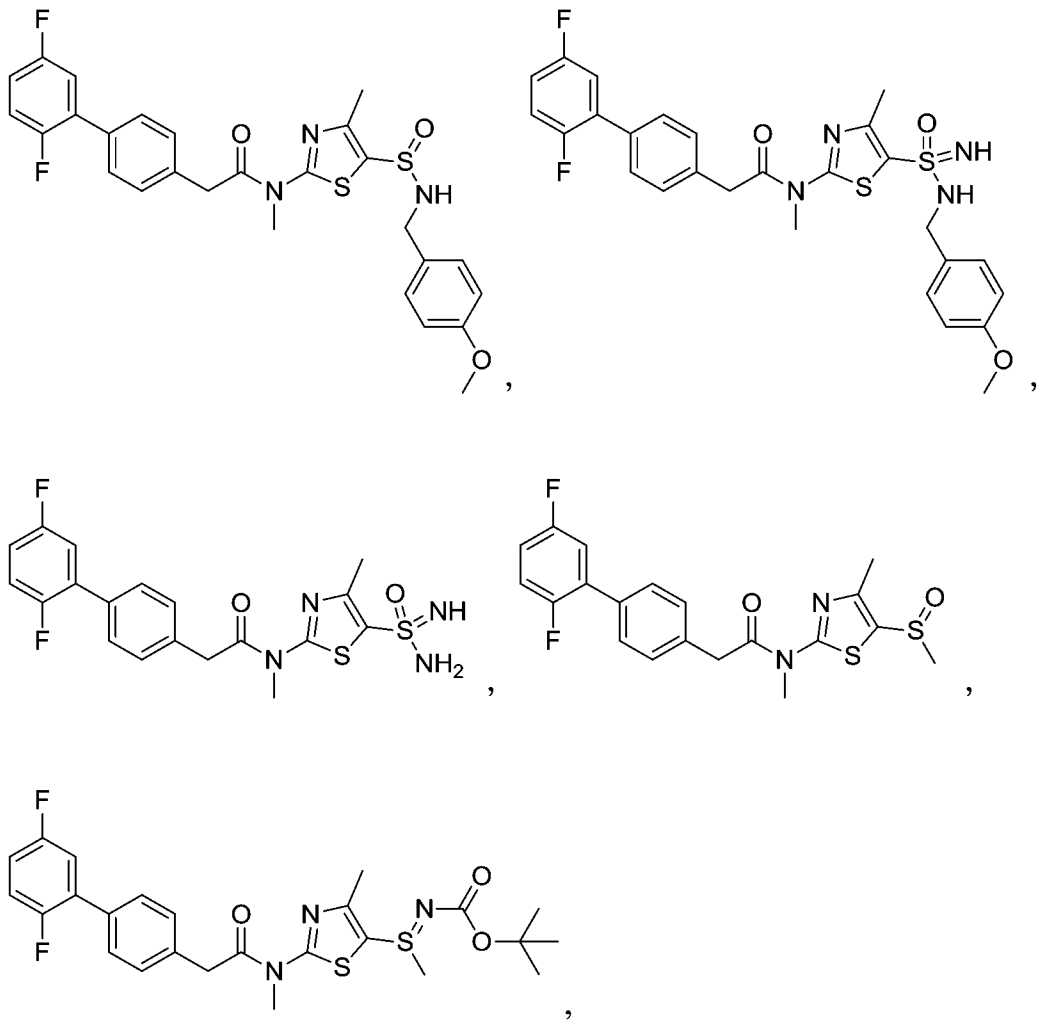
R⁹係選自於C₁₋₃-烷基、三級丁基、氟-C₁₋₃-烷基及-環
丙基；

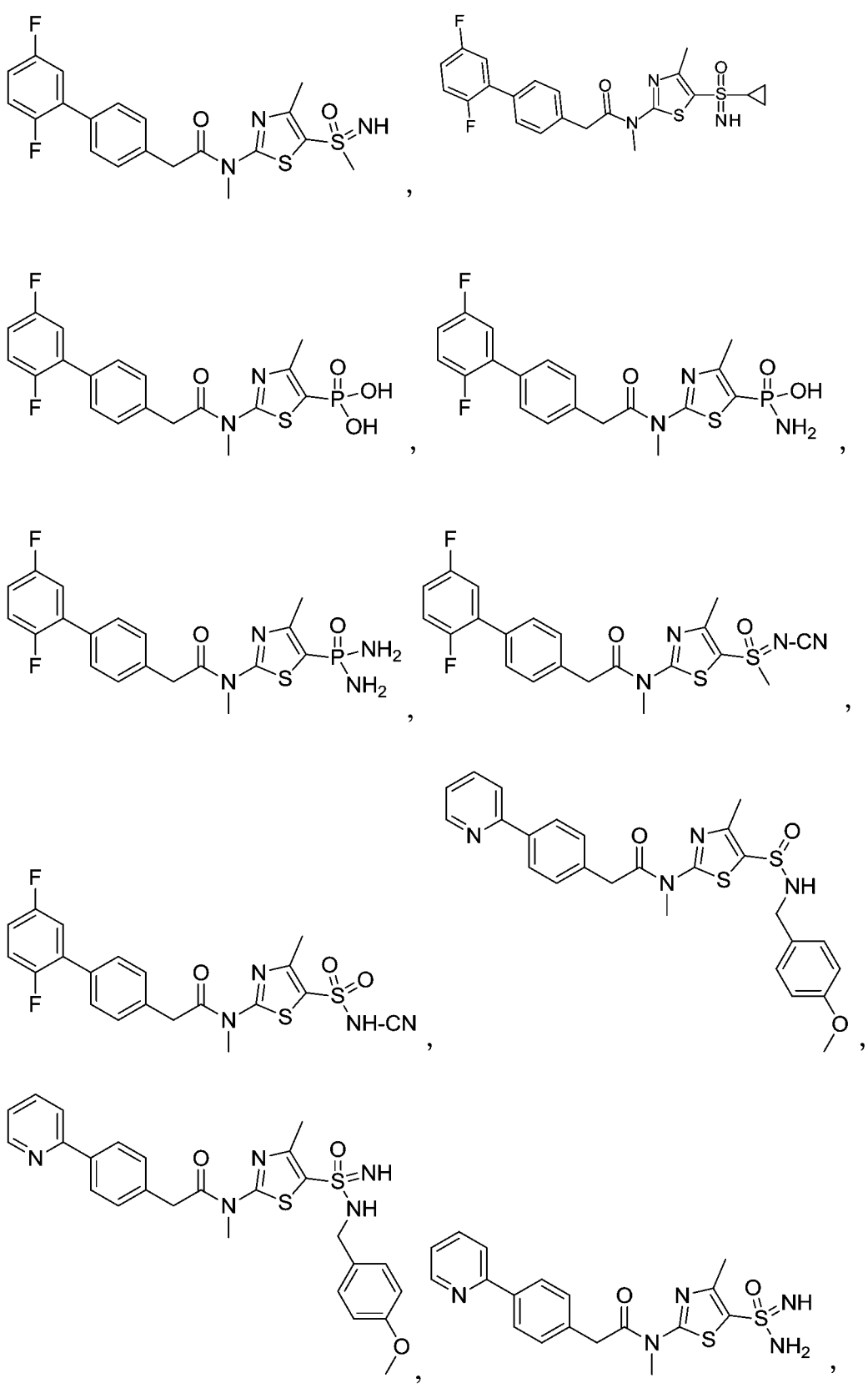
R¹⁰係選自於-CN、OH及-NO₂；以及

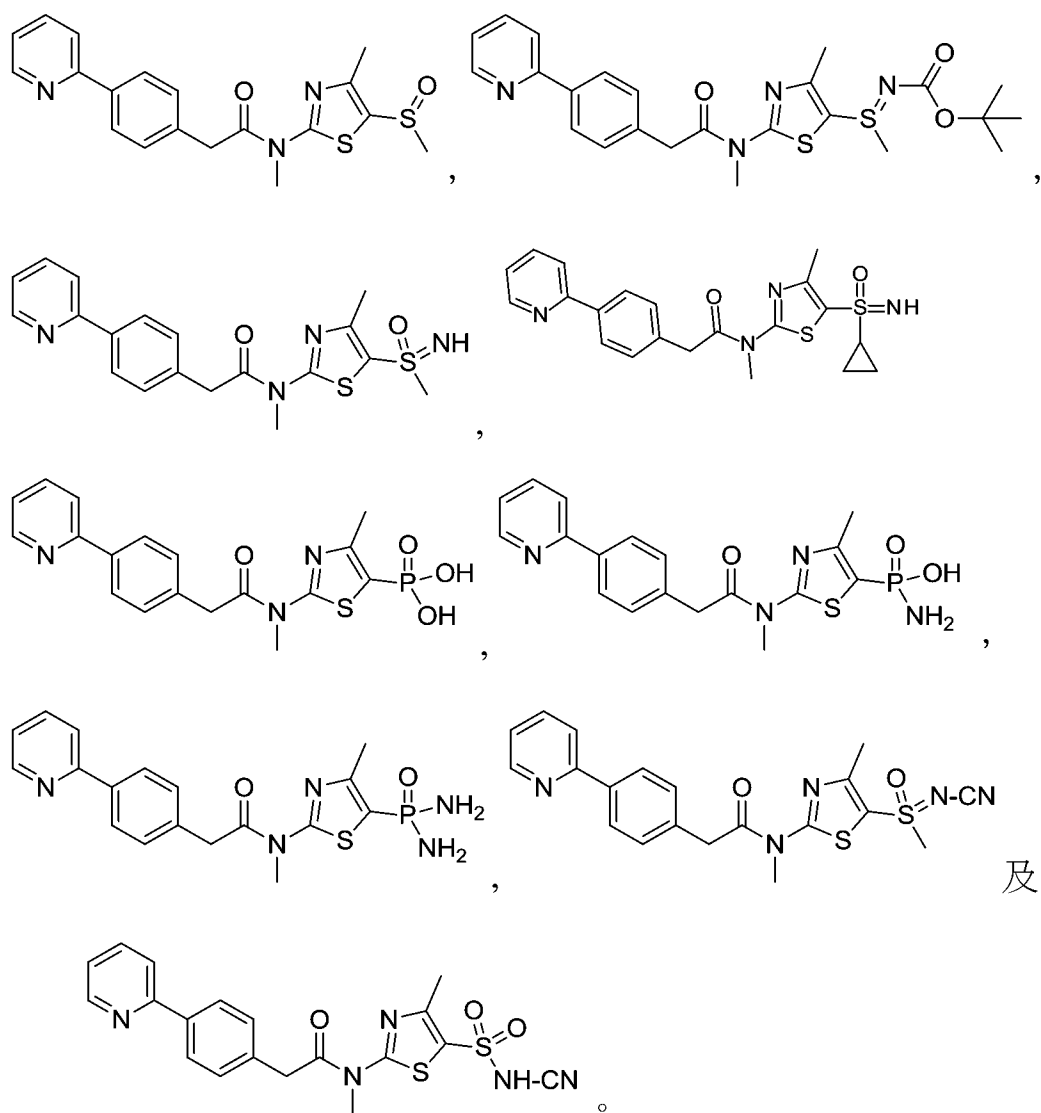
R¹²係獨立地選自於H、Me (-CH₃)及Et (-CH₂-CH₃)。

【第8項】 如請求項1至7中任一項之化合物，其中n
為0。

【第9項】 如請求項1至8中任一項之化合物，其中該
化合物係選自於







【第10項】如請求項1至9中任一項之化合物，供用於作為一藥劑。

【第11項】如請求項1至10中任一項之化合物，供用於治療或預防(prophylaxis)與病毒感染關聯的一疾病或障礙。

【第12項】如請求項10之化合物，其中該疾病或障礙係與疱疹病毒，例如特別是單純疱疹病毒(Herpes simplex viruses)，造成的病毒感染有關聯。

【第13項】如請求項1至12中任一項之化合物，供用

於治療或預防病毒造成的神經退化性疾病，例如阿滋海默症(Alzheimers disease)。

【第14項】如請求項10至13中任一項之化合物，在下列病人內供用於治療及預防疱疹感染，特別是單純疱疹感染：在顯現出唇疱疹、生殖器疱疹及疱疹相關的角膜炎、阿滋海默症、腦炎、肺炎、肝炎的病人內；在帶有一抑止的免疫系統的病人，譬如AIDS病人、癌症病人、具有遺傳免疫不全的病人、移植的病人；於新生兒童及嬰兒；於疱疹陽性病人，特別是單純疱疹陽性病人，用於抑止復發(抑止療法)；對核苷抗病毒療法，譬如無環鳥糞核苷(acyclovir)、噴昔洛韋(penciclovir)、抗瀉兒(famciclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、伐昔洛韋(valacyclovir)，有抗性的病人，特別是疱疹陽性病人，特別是單純疱疹陽性病人。

【第15項】一種藥學組成物，其包含如請求項1至14中任一項之化合物之一者或多者，以及至少一藥學上可接受的載劑及/或賦形劑，及/或治療與病毒感染關聯的一疾病或障礙有效的至少一另外的活性物質(抗病毒活性化合物)。