

發明專利說明書

200302734

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：P2102382 ※IPC分類：A61K 38/06

※申請日期：P2.2.6

~~A61P~~
C01K14/2

壹、發明名稱

(中文) 用作C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑之醫藥組合物

(英文) PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR HEPATITIS C VIRAL
PROTEASE INHIBITORS

貳、發明人(共2人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填**說明書發明人續頁**)

姓名：(中文) 麥州豪

(英文) XIAOHUI MEI

住居所地址：(中文) 美國紐約州高地磨坊市傑佛森街 101 號

(英文) 101 JEFFERSON STREET, HIGHLAND MILLS, NY 10930,
U.S.A.

國籍：(中文) 中國 (英文) PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

參、申請人(共1人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填**說明書申請人續頁**)

姓名或名稱：(中文) 美商百靈佳殷格翰製藥公司

(英文) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC.

住居所或營業所地址：(中文) 美國康乃狄克州雷德田市雷德伯瑞路 900 號

(英文) 900 RIDGEBURY ROAD, RIDGEFIELD, CT 06877,
U.S.A.

國籍：(中文) 美國 (英文) U.S.A.

代表人：(中文) 羅伯特 P. 雷蒙

(英文) ROBERT P. RAYMOND

發明人 2

姓名：(中文) 陳雪琳

(英文) SHIRLYNN CHEN

住居所地址：(中文) 美國紐約州廈馬市布爾伍路 226 號

(英文) 226 BRIARWOOD DRIVE, SOMERS, NY 10589. U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

捌、聲明事項

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為：_____

本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

- 1. 美國；2002年02月07日；60/355,694
- 2. _____
- 3. _____

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

- 1. 美國；2002年02月07日；60/355,694
- 2. _____
- 3. _____
- 4. _____
- 5. _____
- 6. _____
- 7. _____
- 8. _____
- 9. _____
- 10. _____

主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

- 1. _____
- 2. _____
- 3. _____

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

- 1. _____
- 2. _____
- 3. _____

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

- 1. _____
- 2. _____
- 3. _____

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

(1)

玖、發明說明

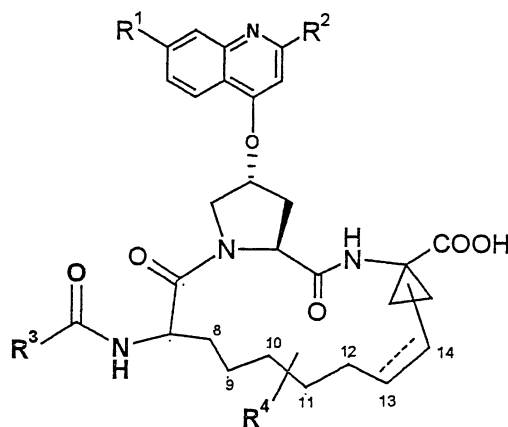
(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

技術領域

本發明大體上是有關生物利用率有所改進之C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑醫藥組合物，利用這些組合物抑制C型肝炎病毒(HCV)複製及治療HCV感染之方法。

先前技術

近來頃發現，某些大環化合物為強力且特異的C型肝炎病毒(HCV)蛋白酶抑制劑。特言之，以下式I化合物頃發現是拮抗HCV NS3絲胺酸蛋白酶之尤其強力的抑制劑類型：



(I)

其中：

-----表示在13及14位置間形成一個雙鍵的視所需鍵；

R¹是H，鹵，C₁₋₆烷基，C₃₋₆環烷基，C₁₋₆鹵烷基，C₁₋₆烷氧基，C₃₋₆環烷氧基，羥基，或N(R⁵)₂，其中各R⁵是獨立的H，C₁₋₆烷基或C₃₋₆環烷基；

R²是H，鹵，C₁₋₆烷基，C₃₋₆環烷基，C₁₋₆鹵烷基，C₁₋₆硫烷基，C₁₋₆烷氧基，C₃₋₆環烷氧基，C₂₋₇烷氧烷基，C₆或

C_{10} 芳基或 Het，其中 Het 是五-，六-或七-員飽和或不飽和的雜環，含有一至四個環雜原子選自氮，氧及硫；該環烷基，芳基或 Het 係視所需為 R^6 所取代，其中 R^6 是 H，鹵， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{3-6} 環烷氧基， NO_2 ， $N(R^7)_2$ ， $NH-C(O)-R^7$ ；或 $NH-C(O)-NH-R^7$ ，其中各 R^7 是獨立的 H， C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

或 R^6 是 $NH-C(O)-OR^8$ ，其中 R^8 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

R^3 是 R^9O- 或 R^9NH- ，其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

R^4 是 H 或由一至三個取代基在第 8，9，10，11，12，13 或 14 位置的任一可運用碳原子上，該取代基獨立選自由 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 鹵烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，鹵，胺基，酮基，硫基或 C_{1-6} 硫烷基組成之群中；

見 Tsantrizos et al., 美國申請案系列 No. 09/760,946，公告於 2001 年 1 月 16 日 (受託人：Boehringer Ingelheim (Canada), Ltd.)，此案在此以全文列為本案參考，且下文稱“Tsantrizos et al”，也見相當的 WO 00/59929 (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.)。

式 I 化合物之結構特色是存在有 C-末端羧酸官能基，已示出其不僅負責此抑制劑系列所觀察到之強度及可轉換性，而和其他絲胺酸/半胱胺酸蛋白酶比較下也有對 HCV 蛋白酶之極佳特異性。如式 I 化合物之 HCV 絲胺酸蛋白酶抑制劑，被預期是經由新穎的機制，即阻斷由病毒-編碼的 HCV 複製基本功能。藥物經由此機制作用可遏止所有 HCV 基因型之病毒複製，因此對有慢性 C 型肝炎之患者可

提供實質的益處。

蛋白酶抑制劑間共同的問題是這些化合物是親脂性的，且有低的水溶性。由於不佳的水溶性，因此含有這些抑制劑之傳統固體及液體藥學製劑，可能無法以令人滿意的方式為患者所吸收。當口服時，可影響藥物生物利用藥的各種因素中(包括水溶性，經由胃腸道之藥物吸收，劑量強度及首過效應(first pass effect))，常可發現水溶性是其中最重要的因素。水溶性不佳之化合物在消化道中常呈現不規律或不完全吸收作用，且因此產生不及欲求之反應。

式I化合物是一種兩性離子，且可與強酸及鹼形成鹽。而目前鑑定可實質改進水溶性而呈固體型式之此化合物鹽類之鑑定尚未成功。頃發現這些化合物的各種鹽類極具吸潮性，因而減低化合物之穩定性。此外，這些化合物鹽類之調和物通常有在胃腸道沈澱原型游離態酸之傾向。式I代表性化合物當以水性懸液型式投予至動物時已示出生物利用率不佳，可推知含有這些抑制劑之傳統調和物無法以令人滿意之方式被吸收。因此，對於生物利用率已改進之式I化合物藥學組合物，在技藝中有所需求。

將某些親脂性大環化合物調和或藥學調和物之方法，先前已有報告。如，Cavanak, U.S. Pat. No. 4,388,307揭示商業上可得環胞靈乳化調配物之製備，Hauer等人所著U.S. Pat. No. 5,342,625及Meizner等人所著WO 93/20833揭示環胞靈微乳劑及微乳劑預濃縮物之製備。Komiya et al, U.S. Pat. Nos. 5,504,068，進一步揭示環胞靈加強的局部調和物之製備。

(4)

“自我乳化”之親脂性化合物調和物實例，包括 Lipari et al, WO 96/36316，其中揭示一種自我乳化之預濃縮物，其包括一種親脂性化合物，聚丁二酸乙二醇 1000 d- α -生育酯 (TPGS)，及一種親脂相。Gao et al., U.S. Pat. Nos. 6,121,313 揭示吡喃酮蛋白酶抑制劑之自我乳化調和物，其中包括吡喃酮化合物，單及二甘油酯之混合物，一種以上溶劑及一種以上界面活性劑；及 Gao et al, U.S. Pat. No. 6,231,887 B1 揭示吡喃酮蛋白酶抑制劑之自我乳化調和物，其中包括吡喃酮，一種胺，一種以上的溶劑及一種以上的界面活性劑。

Yu et. Al U.S. Pat. Nos. 5,360,615 及 5,071,643 揭示一種經由部份離子化作用，以加強酸性，鹼性或親兩性化合物溶解度之溶劑系統，其中包括聚乙二醇，氫氧化物，或氫離子及水之混合物。Morton et al U.S. Pat. No. 5,376,688 揭示一種酸性，鹼性或親兩性藥劑溶液，其包括藥劑，離子種類及一種溶劑系統。Bhagwat et. al U.S. Pat. Nos. 6,056,977 教示為使磺胺尿素持續釋出，多醣為基礎之基質之用法。估不論這些進展，對於具改進之生物利用率的式 I 兩性離子化合物口服醫藥組合物，技藝中之需求仍不間斷。

發明內容

本發明克服了上述問題，即和傳統藥學調和物比較可提供生物利用率有所改進之式 I 化合物醫藥組合物。特言之，本發明特殊組合物已證明有極佳的試管內溶解輪廓，且和傳統藥學調和物比較，已達成生物利用率顯著的增加。

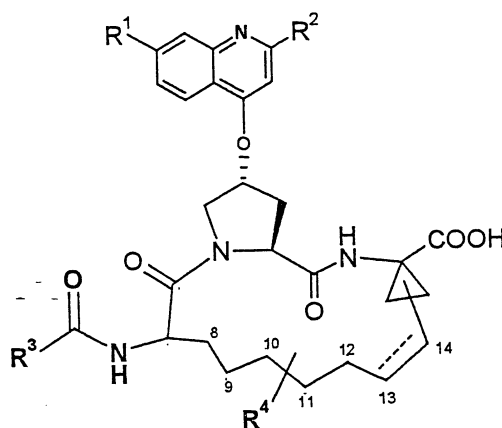
本發明醫藥組合物涵蓋各種型式之組合物，但均包括有

(5)

發明說明續頁

式I化合物加上一種以上藥學上可接受胺類。本發明組合物包括一種以上額外的組份，此依所企求之組合物型式而定，如藥學上可接受溶劑，界面活性劑，油類，聚合物等，以下將有詳述。本發明也是有關這些組合物之製法，下文將描述。在一般具體實例中，本發明之醫藥組合物包括：

(a) 一種式(I)化合物：



(I)

其中：

-----表示在13及14位置間形成一個雙鍵之視所需鍵；

R¹是H，鹵，C₁₋₆烷基，C₃₋₆環烷基，C₁₋₆鹵烷基，C₁₋₆烷氧基，C₃₋₆環烷氧基，羥基或N(R⁵)₂，其中各R⁵是獨立的H，C₁₋₆烷基或C₃₋₆環烷基；

R²是H，鹵，C₁₋₆烷基，C₃₋₆環烷基，C₁₋₆鹵烷基，C₁₋₆硫烷基，C₁₋₆烷氧基，C₃₋₆環烷氧基，C₂₋₇烷氧烷基，C₆或C₁₀芳基或Het，其中Het是五-，六-或七-員飽和或不飽和的雜環，含有一至四個選自氮，氧及硫之環雜原子；該環烷基，芳基或Het可視所需為R⁶所取代，其中R⁶是H，鹵，C₁₋₆烷基，C₃₋₆環烷基，C₁₋₆烷氧基，C₃₋₆環烷氧基，NO₂，

(6)

$N(R^7)_2$, $NH-C(O)-R^7$; 或 $NH-C(O)-NH-R^7$, 其中各 R^7 是獨立的 H, C_{1-6} 烷基, 或 C_{3-6} 環烷基;

或 R^6 是 $NH-C(O)-OR^8$, 其中 R^8 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基;

R^3 是 R^9O- 或 R^9NH- , 其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基;

R^4 是 H 或在第 8, 9, 10, 11, 12, 13 或 14 位置的任一可運用碳原子上之一或三個取代基, 該取代基獨立選自由 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 鹵烷基, C_{1-6} 烷氧基, 羥基, 鹵, 胺基, 酮基, 硫基或 C_{1-6} 硫烷基組成之基團; 或其互變異構物;

(b) 約 0.1 至 10% 按重計之藥學上可接受胺或藥學上可接受胺之混合物; 且

(c) 一種以上藥學上可接受之油類, 載劑或親水性溶劑; 且當 (c) 是一種以上藥學上可接受之油類時, 醫藥組合物可進一步包括:

(d) 視所需一種以上藥學上可接受之親水性溶劑;

(e) 視所需一種以上藥學上可接受之聚合物;

及

(f) 視所需一種以上藥學上可接受之界面活性劑;

且當 (c) 是一種以上藥學上可接受載劑時, 醫藥組合物可進一步包括:

(d) 視所需一種以上藥學上可接受之界面活性劑。

本發明另一重要方面是涉及抑制 C 型肝炎病毒複製之方法, 此方法是將病毒曝於 C 型肝炎病毒 NS3 蛋白酶-抑制劑量之本發明醫藥組合物。

本發明另一重要方面是提出治療哺乳動物 C 型肝炎病

毒感染之方法，此方法是對需此療法之哺乳動物投予治療有效劑量之本發明醫藥組合物。

實施方式

術語及慣用語之定義

此中未特別明示之術語，應是精藝者基於揭示及內容所給予之定義。然而，如說明書中所用的，除非相反地明示，以下術語具所示定義，並附註慣用語。

A. 化學及藥學命名，術語及慣例

在以下定義的基團，自由基或部份中，碳原子數目常在基團之前明示，如 C₁₋₆ 烷基表示具有 1 至 6 個碳原子之烷基或自由基。一般而言，對於含有二個以上亞基團之基團而言，最後命名之基團是基團黏附點，如“硫烷基”表示化式 HS-ALK- 之單價基團。除非下文另示，傳統的術語定義會監控並推測傳統的穩定原子價數，且在所有化式及基團中均達成。

如此中所用的“C₁₋₆ 烷基”或單獨的或組合以另一取代基，表示無環，直或分支的烷基取代基，含有 1 至 6 個碳原子，且包括如：甲基，乙基，丙基，丁基，己基，1-甲基乙基，1-甲基丙基，2-甲基丙基及 1,1-二甲基乙基。

術語“C₃₋₆ 環烷基”如此中所用，或單獨的或組合以另一取代基，表示含有 3 至 6 個碳原子之環烷基取代基，且包括環丙基，環丁基，環戊基及環己基。

術語“C₁₋₆ 烷氧基”如此中所用，或單獨的或組合以另一取代基，表示取代基 C₁₋₆ 烷基-O-，其中烷基如上文所定義

，含有多達6個碳原子。烷氧基包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，1-甲基乙氧基，丁氧基及1,1-二甲基乙氧基。後一取代基常稱為第三-丁氧基。

“C₃₋₆環烷氧基”如此中所用，或單獨的或組合以另一取代基，表示取代基C₃₋₆環烷基-O-含有3至6個碳原子。

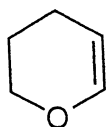
“鹵”如此中所用的表示鹵取代基，選自溴，氯，氟或碘。

“鹵烷基”如此中所用的，或單獨的或組合以另一取代基，表示無環，直或分支烷基取代基，具有一個以上的氫替代鹵，鹵選自溴，氯，氟或碘。

“硫烷基”如此中所用的，或單獨或組合以另一取代基，表示無環，直或分支烷基取代基，含有硫醇(HS)基為取代基。硫烷基之實例是硫丙基，如HS-CH₂CH₂CH₂-為硫丙基的一個實例。

“C₆或C₁₀芳基”如此中所用的，或單獨的或組合以另一取代基，表示芳族單環系，含有6個碳原子或芳族二環系，含有10個碳原子。例如，芳基包括苯基或萘基-環系。

“Het”如此中所用的，或單獨的或組合以另一取代基，表示單價取代基，其衍生係自五-，六-或七-員飽和或不飽和(包括芳族)雜環中移去一個氫，此環含有碳原子及由一至四個環雜原子選自氮，氧及硫。適合的雜環實例包括：四氫呋喃，噻吩，二氮雜草，異噁唑，六氫吡啶，二噁烷，嗎福啉，嘓啶或

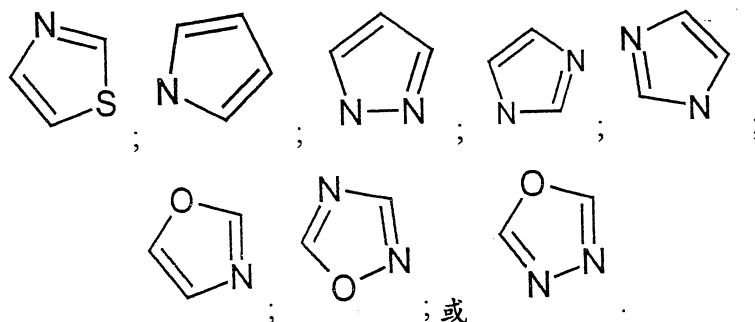


而“Het”也包括如上定義之雜環稠合至一個以上其他環

(9)

發明說明續頁

，其可為雜環或其他任何環。此實例之一包括噻唑並[4,5-b]-吡啶。雖然通常涵蓋在“Het”術語之下，“雜芳基”如此中所用的精確地定義為不飽和雜環，其中雙鍵形成芳族系。雜芳族系適合的實例包括：噻啉，吡啶，吡啶，



而“酮基”表示雙鍵基(=O)以取代基型式黏附。

“硫基”表示雙鍵基(=S)以取代基型式黏附。

“本發明化合物”及同等物表示，意欲涵蓋如此中所述之式(I)化合物，包括其互變異構物及異構物，其中是本內容如此許可的。一般而言，本發明化合物及表示本發明化合物之化式，應了解僅包括其穩定化合物，且排除不穩定化合物，即使當不穩定化合物若被視為是化合物化式所確實涵蓋的時。

術語“穩定化合物”表示化合物足夠強韌可自反應混合物中分離至有用之純化程度而仍存活，並調和或有效的醫藥組合物。例如，有“尾隨化合價”之化合物，或是一種“負陰離子”則非本發明所意欲之化合物。

“本發明醫藥組合物”及同等物表示意欲涵蓋下文所述之各型式醫藥組合物，除非由文中清楚得知，是在本發明範圍內特定型式醫藥組合物之參考。

就此中所用之物質而言之“藥學上可接受的”表示在健

(10)

全的醫學判斷範圍內，物質適於與人類及低等動物之組織接觸，而無不當的毒性，刺激性，過敏反應等，相稱以合理的益處/危險性比例，且當物質於醫藥組合物中使用時，於欲求用途上是有效的。

“半固體”表示物質既非固體(塑型行為)也非液體(黏稠的行為)，且具有黏性及彈性二種特性。半固體物質之實例包括凝膠，油膏，乳劑及高黏性液體。

“約”一字表示在特定的數值或範圍之20%，較好10%內，且較好5%之內。例如“約10%”表示由8%-12%，較好由9%-11%，且最好由9.5%至10.5%。當“約”加上數值範圍時，如“約X至Y%”，“約”用以修飾所示範圍之較低(X)及較高(Y)值。例如，“約0.1至10%”相當於“約0.1%至約10%”。

在組合物中組份劑量所示之所有百分率，均為就全部組合物而言之按重計百分率。

B. 異構物術語及慣例

“異構物”或“立體異構物”表示具有相同原子數目及種類之化合物，且因此有相同的分子量，但原子在空間之安排及構型上不同。此術語包括光學異構物及幾何異構物。

“光學異構物”表示一種穩定的異構物，其有至少一個對掌性原子或有限的旋轉因而生成垂直而不對稱之平面(如某些聯苯基，丙二烯及螺化合物)，且可旋轉平面一極化光。因為在式I化合物中存在有不對稱中心及其他化學結構，其可生成旋光異構現象，因此本發明包括旋光異構物及其混合物。式I化合物包括不對稱碳原子，且因此可以單一立體異構物，外消旋物，及對映體及非對映立體異構

物之混合物型式存在。典型而言，此化合物可製成外消旋混合物。然而，若欲求時，此化合物可以純的旋光異構物型式製備或分離，即呈個別的對映體或非對映立體異構物，或立體異構物加豐之混合物。化合物個別立體異構物之製備係自含有欲求對掌性中心之旋光性起始物中合成，或製備對映體產物之混合物繼之分離，如轉化成非對映立體異構物之混合物繼之分離或再結晶，層析技術，使用對掌性解析作用物，或在對掌性層析管柱上直接分離對映體。特殊立體化學之起始化合物或可用買的，或可由下述之方法製備並以技藝中熟知之技術解析。

“對映體”表示旋光異構物對，其互相為非一重疊的鏡像。

“非對映立體異構物”表示旋光異構物，其互相非鏡像。

“外消旋混合物”表示含等份個別對映體之混合物。

“非一外消旋混合物”表示含等份個別對映體或立體異構物之混合物。

“幾何異構物”表示在雙鍵上有限旋轉自由價生成之穩定異構物(如順-2-丁烯及反式-2-丁烯)或在環狀結構上(如順式-1,3-二氯環丁烷及反式-1,3-二氯環丁烷)。因為碳-碳雙(鍵烯)鍵，環狀結構，等可存在於式I化合物中，本發明包括各種各自的穩定幾何異構物及由於環繞這些雙鍵及在這些環狀結構上取代基之安排所致之其混合物。取代基及異構物利用順/反慣例設定。

某些式I化合物可以一種以上互變型式存在。如上述，式I化合物包括所有的此種互變異構物。

一般而言，包括化學結構或化合物所有的互變異構型式及異構型及混合物，不論是個別的幾何異構物或旋光異構物或異構物之非一外消旋混合物，除非在所命名之化合物或結構中特示出特殊的立體化學或異構型式。

C. 藥物的投予及治療術語及慣例

“病人”包括人類及非人類哺乳動物。

“治療有效劑量”表示依據本發明化合物之劑量，當投予至有所需患者足以達成C型肝炎病毒感染之治療。此治療有效劑量可例常地由精藝者，就其本身知識，先前技藝及此揭示而決定。

“治療”或“處置”表示在病人中對C型肝炎病毒感染進行治療，且包括：

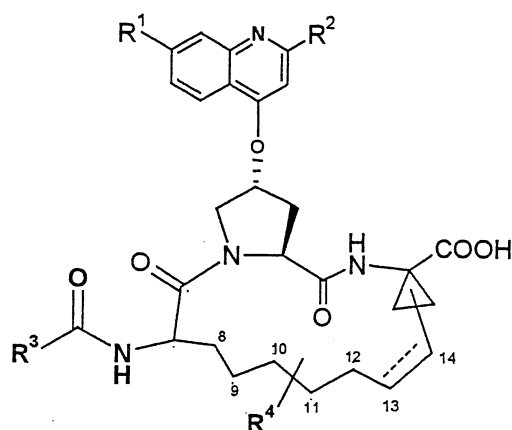
- (i) 預防病人發生C型肝炎病毒感染，特別是當此病人容易患此疾病狀態，但尚未被診斷出有此疾；
- (ii) 抑制或紓緩C型肝炎病毒感染，即遏止或減緩其發展；或
- (iii) 解除C型肝炎病毒感染，即使疾病狀態復原或治癒。

本發明之較佳具體實例

I. 共溶劑系統

第一具體實例中，吾等稱之為“共溶劑”系統係指包括有下列之醫藥組合物：

- (a) 一種式(I)化合物：



(I)

其中：

-----表示在 13 及 14 位置間形成一個雙鍵之視所需鍵； R^1 是 H，鹵， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基， C_{1-6} 鹵烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{3-6} 環烷氧基，羥基，或 $N(R^5)_2$ ，其中各 R^5 是獨立的 H， C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

R^2 是 H，鹵， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基， C_{1-6} 鹵烷基， C_{1-6} 硫烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{3-6} 環烷氧基， C_{2-7} 烷氧烷基， C_6 或 C_{10} 芳基或 Het，其中 Het 是五-，六-或七-員飽和或不飽和的雜環，含有一至四個環雜原子，選自氮，氧及硫；

該環烷基，芳基或 Het 視所需為 R^6 所取代，其中 R^6 是 H，鹵， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{3-6} 環烷氧基， NO_2 ， $N(R^7)_2$ ， $NH-C(O)-R^7$ ；或 $NH-C(O)-NH-R^7$ ，其中各 R^7 是獨立的 H， C_{1-6} 烷基，或 C_{3-6} 環烷基；

或 R^6 是 $NH-C(O)-OR^8$ ，其中 R^8 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

R^3 是 R^9O- 或 R^9NH- ，其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

R^4 是 H 或在第 8，9，10，11，12，13 或 14 位置上任何可

運用碳原子上一至三個取代基，該取代基獨立地選自由 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 鹵烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，鹵，胺基，酮基，硫基或 C_{1-6} 硫烷基；

或其互變異構物；

(b) 約 0.1 至 10% 按重計之藥學上可接受胺或藥學上可接受胺之混合物；及

(c) 一種以上藥學上可接受之親水性溶劑。

可存在於共溶劑系統組成物中之活性組份(式(I)化合物)劑量，可有大的變化，或可大範圍調整，所依據的有欲求之投藥路徑，所使用之特殊活性組份強度，C型肝炎病毒感染之嚴重度及所需之濃度。在特殊具體實例中，式(I)化合物在共溶劑系統組合物中之含量為由約 1% 至 50% 按重計，較好由約 5% 至 30% 按重計，又較好由約 5% 至 15% 按重計。

可用於組合物之藥學上可接受胺包括如： C_{1-6} 烷基胺，二-(C_{1-6} 烷基)-胺或三-(C_{1-6} 烷基)-胺，其中其一個以上的烷基可視所為一個以上的羥基所取代，或 C_{1-6} 仲烷二胺，鹼性胺基酸或膽鹼氫氧化物，或其混合物。特殊的胺包括乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，叁(羥甲基)胺基甲烷，乙二胺或二甲胺基乙醇，或其混合物。較佳的胺是叁(羥甲基)胺基甲烷(也稱為“Tris”或“脫美胺(Tromethamine)”)。胺之含量在約 0.1-10% 按重計，較好由約 0.5%-7% 按重計；甚至較好由約 0.5%-5% 按重計。

可用於組合物中之藥學上可接受親水性溶劑包括如：丙

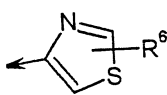
(15)

二醇，聚丙二醇，聚乙二醇(如 PEG 400)，甘油，乙醇，異山梨醇二甲酯，糖糠醛，丙烯酸酯，二甲替乙醯胺，水，或其混合物，較好是丙二醇，聚乙二醇，乙醇，水，或其混合物。較佳溶劑是丙二醇，乙醇及水之混合物。組合物中之溶劑含量可有大的變化，且針對特定組合物之最適宜劑量，依組合物中其他組份之型式及含量，而可為精藝者所容易地決定。然而，一般而言，溶劑含量在由約 40% 至 99% 按重計，較好由約 80%-99% 按重計，又較好由約 80%-90% 按重計。

特殊的共溶劑系具體實例是指包括下列之醫藥組合物：

(a) 約 5%-15% 按重計之上述式 (I) 化合物，其中：

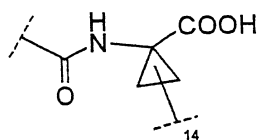
R^1 是甲氧基；

R^2 是  其中 R^6 是 $NH-(C_{1-4}$ 烷基) 或 $NH-(C_{3-6}$ 環烷基)；

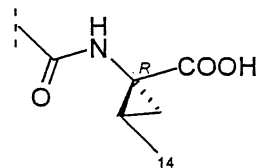
R^3 是 R^9O- ，其中 R^9 是丁基，環丁基或環戊基；

R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基；

及以下部份：



具有由以下非對映立體異構物代表之構型：



其中構型第 14 位置係以同側連接至 $COOH$ 基團；

(b) 約 0.5%-5% 按重計之叁(羥甲基)胺基甲烷；及

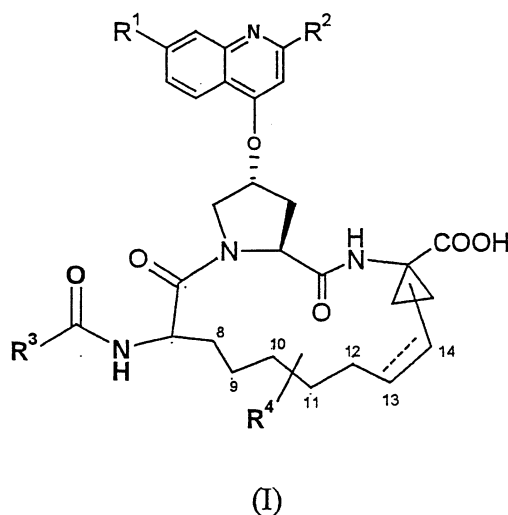
(c) 約 80%-90% 按重計之丙二醇，乙醇及水之混合物。

共溶劑系統組合物可以傳統方式製備，如將胺溶解在藥學上可接受溶劑中，將式(I)化合物加至所生成之溶液中，再混合所生成之溶液直到所有的或實質上所有的式I化合物溶解於溶液之中。此組合物之製法構成本發明另一方面。生成的溶液再調和成欲求之劑型，如局部，腸外及特別是口服劑型。

II. 脂質-為基礎之系統

在此稱為“以脂質-為基礎之系統”之第二具體實例是指包括下列之醫藥組合物：

(a) 一種式(I)化合物：



其中：

-----表示在第 13 及 14 位置間形成一個雙鍵之視所需鍵；

R^1 是 H，鹵， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基， C_{1-6} 鹵烷基， C_{1-6} 硫烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{3-6} 環烷氧基，羥基或 $N(R^5)_2$ ，其中各 R^5 是獨立的 H， C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

(17)

R^2 是 H, 鹵, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 環烷基, C_{1-6} 鹵烷基, C_{1-6} 硫烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{3-6} 環烷氧基, C_{2-7} 烷氧烷基, C_6 或 C_{10} 芳基或 Het, 其中 Het 是五-, 六-或七-員飽和或不飽和的雜環, 含有一至四個環雜原子, 選自氮, 氧及硫; 該環烷基, 芳基或 Het 視所需為 R^6 所取代, 其中 R^6 是 H, 鹵, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 環烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{3-6} 環烷氧基, NO_2 , $N(R^7)_2$, $NH-C(O)-R^7$; 或 $NH-C(O)-NH-R^7$, 其中各 R^7 是獨立的 H, C_{1-6} 烷基, 或 C_{3-6} 環烷基;

或 R^6 是 $NH-C(O)-OR^8$, 其中 R^8 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基;

R^3 是 R^9O- 或 R^9NH- , 其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基;

R^4 是 H 或由在第 8, 9, 10, 11, 12, 13 或 14 位置上任何可運用碳原子上的一至三個取代基, 該取代基獨立地選自由 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 鹵烷基, C_{1-6} 烷氧基, 羥基, 鹵, 胺基, 酮基, 硫基或 C_{1-6} 硫烷基組成之基團中;

或其互變異構物;

(b) 約 0.1 至 10% 按重計之藥學上可接受胺或藥學上可接受胺之混合物;

(c) 一種以上藥學上可接受之油類;

(d) 視所需一種以藥學上可接受之親水性溶劑;

(e) 視所需一種以上藥學上可接受之聚合物;

及

(f) 視所需一種以上藥學上可接受之界面活性劑。

以脂質-為基礎系統之組合物中, 活性組份(式(I)化合物)含量可有大變化, 或依據欲求之投藥路徑, 所使用特殊活

性組份之強度；C型肝炎病毒感染之嚴重度及所需之濃度而廣泛地調整。在特殊具體實例中，式(I)化合物在以脂質為基礎系統中之含量是由約1%至50%按重計，較好由約5%至30%按重計，又較好由約10%至20%按重計。

可用於此組合物中之藥學上可接受胺包括如上述“共溶劑”系中所用之相同胺類。胺含量約0.1-10%按重計，較好由約0.1%至7%按重計，甚至較好由約0.1%至約5%按重計。

可用於組合物中之藥學上可接受油類，包括大範圍的水不相溶混之物質，如中或長鍵的單，二或三甘油酯，植物油如大豆油，鱈梨油，芝麻油，橄欖油，油菜油，玉米油，菜籽油，向日葵油，魚油，有香味的油，水不溶性維生素，脂肪酸，及其混合物。較佳的油類包括辛基脂肪酸之單，二或三甘油酯；癸基脂肪酸之單，二或三甘油酯；油酸，及其混合物。某些較佳的油類包括可以下列商品名購得者包括：Capmul MCM, Capmul MCM C-8, Capmul MCM C-10, Capmul PG-8, Miglyol 810, Captex 355, Miglyol 812, Captex 200, Myvacet, Myverol 18-92, Maisine, 及Arlacel 186。組合物中油含量可依有大範圍變化，且對特殊組合物之最適宜含量可組合物中其他組份之型式之含量而定，如精於藥學技藝人士所決定的。然而，一般而言藥學上可接受油之含量由約1%-99%按重計，較好在約20%-70%按重計。

在某些狀況下，如就增加溶解度，改進分散力目的而言，組合物中視所需使用藥學上可接受之親水性溶劑，其包括如：丙二醇，聚丙二醇，聚乙二醇(如PEG 400)，甘油，

(19)

乙醇，異山梨酸二甲酯，糖糠醛，丙烯碳酸酯，二甲替乙醯胺，水，或其混合物；較好是丙二醇，聚乙二醇，乙醇，水，或其混合物。較佳的溶劑是丙二醇，乙醇及水之混合物。組合物中溶劑含量可有大範圍變化，且針對特殊組合物之最適宜劑可依據組合物中其他組份之型式及含量而定，如精藝者所容易決定的。然而，一般而言溶劑含量可高達約70%按重計，較好由約10%-30%按重計。

為了調整調和物之黏度，或改進穩定性，藥學上可接受之聚合物可視所需應用於組合物中，其包括如：聚乙二醇(如 PEG 1000, PEG 1500, PEG 3350, PEG 6000 及 PEG 8000)，聚乙炔吡咯啉酮(如 Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF, Kollidon 25 PF, Kollidon 30 PF, Kollidon 90 PF 等)，聚乙炔醇，纖維素衍生物(如羥丙基甲基纖維素(HPMC))，羥丙基纖維素(HPC)，聚丙炔酸酯，聚異丁炔酸酯，糖類(如乳糖)，多元醇，及其混合物。當用於組合物時，藥學上可接受之聚合物含量，較好可高達約50%按重計，又更好是約1-20%按重計。

為促進自我乳化作用，組合物中視所需可加入藥學上可接受之界面活性劑，包括維生素衍生物，如維生素E TPGS(聚乙二酸乙二醇1000 d- δ -生育酯)，聚氫氧化蓖麻油(如 Cremophor EL)，聚氫氧化氫化蓖麻油，聚山梨醇酐脂肪酸酯(如吐溫80)，聚氫氧化6油酸酯，聚氧乙炔硬脂酸酯，聚乙二醇甘油酯(如 Gelucire 44/14)或聚羥亞炔(如 Pluronic F68)，硫酸十二酯鈉及其混合物。較佳的界面活性劑包括：維

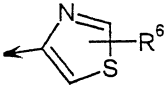
生素 E TPGS，聚氫氧化 40 氫化蓖麻油或聚氫氧化 35 蓖麻油，及其混合物。

當用於組合物中時，界面活性劑含量可高達約 70% 按重計，較好由約 20%-50% 按重計。本發明此型式之以脂質為基礎之系統，可進一步納入界面活性劑，在此常稱為“自我-乳化之藥物遞送學”或“SEDDS”。

依據本發明，SEDDS 組合物之特殊具體實例指含有下列之醫藥組合物：

(a) 約 10%-20% 按重計，且如上文所示之式 (I) 化合物；其中：

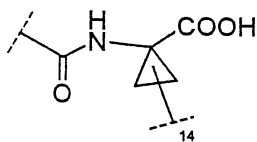
R^1 是甲氧基；

R^2 是 ，其中 R^6 是 $NH-(C_{1-4}$ 烷基) 或 $NH-(C_{3-6}$ 環烷基)；

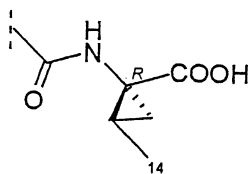
R^3 是 R^9O- ，其中 R^9 是丁基，環丁基或環戊基；

R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基；

及以下部份：



具有以下非對映立體異構物所代表之構型：



(21)

其中在第14位置之構型係以同側連接至COOH基團；

(b)約0.1%-5%按重計之叁(羥甲基)胺基甲烷；

(c)約10%-30%按重計之丙二醇，乙醇及視所需水之混合物；

(d)約20%-50%按重計之聚丁二酸乙二醇1000 d- δ -生育酯或聚氫氧化35蓖麻油(Cremophor EL)；

(e)約20%-70%按重計之單一或雙脂肪酸甘油辛酸酯，或單或雙脂肪酸甘油癸酸酯，或其混合物；及

(f)視所需約1%至20%按重計之聚乙二醇或聚乙炔吡咯啉酮。

以脂質為基礎之系統之組合物可以傳統方式製備，如所利用的方法包括：將液體組份混合在一起，如藥學上可接受之油類，及任何的界面活性劑及溶劑；將藥學上可接受之胺及聚合物溶解在所生成之混合物中；若必要時視所需加熱所得之混合物，以充份融化混合物中一種以上的組份；將式(I)化合物加至所生成之混合物中，再進一步混合直到所有的或實質上所有的式I化合物溶解為止。製備組合物之方法構成本發明另一方面。生成之溶液視所需調和成欲求的劑型，如膠囊劑，包括硬殼或軟明膠膠囊(如硬或軟明膠膠囊)，利用已知之製備技術。組合物也可呈液體溶液或半固體型式，可供口服，腸外，經直腸或局部投藥。軟明膠膠囊劑之實例，可供採用的包括於EP 649651 B1及US Pat. 5,985,321中所揭示的。

III. 固體劑型

(22)

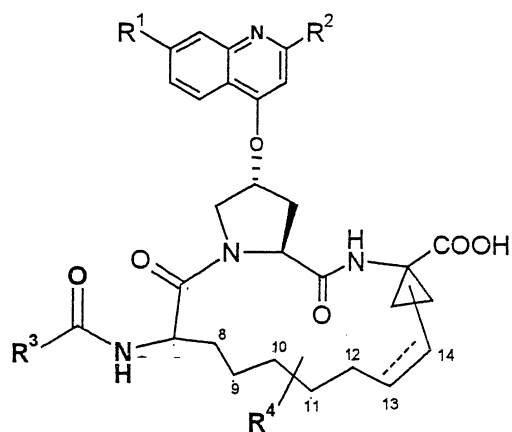
發明說明續頁

本發明也包括本發明組合物各種固體劑型，如固體分散相及顆粒劑。

A. 固體分散相

本發明組合物之固體分散相型式包括：

(a) 式 (I) 化合物：



(I)

其中：

-----表示在 13 及 14 位置間形成一個雙鍵之視所需鍵；R¹ 是 H，鹵，C₁₋₆ 烷基，C₃₋₆ 環烷基，C₁₋₆ 鹵烷基，C₁₋₆ 烷氧基，C₃₋₆ 環烷氧基，羥基，或 N(R⁵)₂，其中各 R⁵ 是獨立的 H，C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基；

R² 是 H，鹵，C₁₋₆ 烷基，C₃₋₆ 環烷基，C₁₋₆ 鹵烷基，C₁₋₆ 硫烷基，C₁₋₆ 烷氧基，C₃₋₆ 環烷氧基，C₂₋₇ 烷氧烷基，C₆ 或 C₁₀ 芳基或 Het，其中 Het 是五-，六-或七-員飽和或不飽和的雜環，含有一至四個環雜原子選自氮，氧及硫；該環烷基，芳基或 Het 視所需為 R⁶ 所取代，其中 R⁶ 是 H，鹵，C₁₋₆ 烷基，C₃₋₆ 環烷基，C₁₋₆ 烷氧基，C₃₋₆ 環烷氧基，NO₂，N(R⁷)₂

(23)

， NH-C(O)-R^7 ；或 NH-C(O)-NH-R^7 ，其中各 R^7 是獨立的 H ， C_{1-6} 烷基，或 C_{3-6} 環烷基；

或 R^6 是 NH-C(O)-OR^8 ，其中 R^8 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

R^3 是 $\text{R}^9\text{O-}$ 或 $\text{R}^9\text{NH-}$ ，其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

R^4 是 H 或在第8，9，10，11，12，13或14位置上任何可運用碳原子上一至三個取代基，該取代基獨立選自由 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 鹵烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，鹵，胺基，酮基，硫或 C_{1-6} 硫烷基組成之基團中；

或其互變異構物；

(b) 約0.1-10%按重計之藥學上可接受胺或藥學上可接受胺之混合物；

(c) 一種以上藥學上可接受之載劑；及

(d) 視所需一種以上藥學上可接受之界面活性劑。

固體分散相組合物中，活性組份(式(I)化合物)之含量可有大範圍變化，或可依欲求之投藥路徑，所使用之特殊活性組份之強度，C型肝炎病毒感染之嚴重度，及所需之濃度而廣泛地調整。在一個特殊具體實例中，式(I)化合物在固體分散相中之含量由約1%至50%按重計，較好由約5%至30%按重計，又較好由約10%至20%按重計。

可用於此組合物中之藥學上可接受胺包括如上述“共溶劑”系統中相同之胺。胺在此中之含量約0.1至10%按重計，較好由約0.1%至7%按重計，又較好由約0.1%至5%按重計。

可用於組合物中之藥學上可接受載劑包括可將式(I)活

性組份有效地保留在分散狀況中於最終固體劑型之任何物質。適合的藥學上可接受載劑包括如藥學上可接受之聚合物及藥學上可接受之尿素類。較佳之載劑包括聚乙二醇(如 PEG 1000, PEG 1500, PEG 3350, PEG 4600, PEG 6000及PEG 8000), 聚乙烯吡咯啉酮(如 Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF, Kollidon 25 PF, Kollidon 30 PF, Kollidon 90 PF等), 聚乙烯醇類, 纖維素衍生物(如羥丙基甲基纖維素(HPMC)), 羥丙基纖維素(HPC), 聚丙烯酸酯, 聚異丁烯酸酯, 聚糖基化甘油酯, 尿素類, 糖類(如乳糖), 多元醇及其混合物。可用於特殊組合物之最佳載劑可依各種因素而定, 包括組合物中其他組份, 及用於製備組合物之特異方法, 如下述之共-熔化或共-沈澱作用。例如, 當利用共熔化過程製備組合物時, 希望可使用在適合的實驗室條件下可溶化之載劑, 如至少少於 100°C , 較好少於約 80°C 。當利用共-沈澱作用製備組合物時, 希望可使用可溶於適合的親水性溶劑之載劑, 加上其他的組份如此可發生共沈澱作用。

藥學上可接受載劑之量可有大的變化, 且針對特殊組合物之最適宜劑量, 依據組合物中其他組份及所應用之製法而定; 且可由精於藥學技藝人士容易地決定。然而, 一般而言, 藥學上可接受載劑於固體分散相組合物中之量, 可高達約1-99%按重計, 較好約60%-80%按重計。

為了達到改進的分散及溶解性能, 組合物中可使用藥學上可接受之界面活性劑, 其包括如維生素衍生物, 如維生素E TP GS(聚丁二酸乙二醇1000 d- α -生育酯), 聚氫氧化萘

(25)

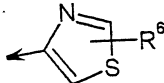
發明說明續頁

麻油 (如 Cremophor EL), 聚氫氧化氫化蓖麻油, 聚山梨醇酐脂肪酸酯 (如吐溫 80), 聚乙二醇 6 油酸酯, 聚氧乙烯硬脂酸酯, 聚乙二醇化甘油酯, 如月桂醯豆甘油酯 (Gelucire 44/14) 聚羥亞煙如聚氧丙烯-聚氧乙烯成塊共聚物 (Pluronic F68), 硫酸十二酯鈉 (SLS) 及其混合物。較佳的界面活性劑包括: 維生素 E TPGS, Pluronic F68, 或硫酸十二酯鈉, 及其混合物。當用於組合物時, 界面活性劑含量較好高達約 50% 按重計, 較好由約 1% 至 20% 按重計。

固體分散相組合物之特殊具體實例是指包括下列之醫藥組合物:

(a) 約 10% 至 20% 按重計之式 (I) 化合物, 如上述, 其中:

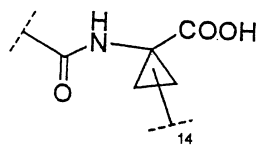
R^1 是甲氧基;

R^2 是 , 其中 R^6 是 $NH-(C_{1-4}$ 烷基) 或 $NH-(C_{3-6}$ 環烷基);

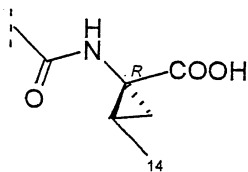
R^3 是 R^9O- , 其中 R^9 是丁基, 環丁基或環戊基;

R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

及下列部份:



具有以下非對映立體異構物所代表之構型:



(26)

其中構型位置 14 與 COOH 基團在同側連接；

(b) 約 0.1% 至 5% 按重計之叁(羥甲基)胺基甲烷；

(c) 約 60%-80% 按重計之聚乙二醇，聚乙炔吡咯啉酮，乳糖或其混合物；及

(d) 約 1%-20% 按重計之聚丁二酸乙二醇 1000 d- α -生育酯，聚氧丙烯-聚氧乙炔成塊共聚物，或硫酸十二酯鈉。

固體分散相組合物可以二種不同方法製備：共溶化方法及共沈澱方法，其各自構成本發明另一方面。

共-溶化方法包括：(a) 混合藥學上可接受載劑及視所需界面活性劑，並將所生成之混合物充份加熱以溶化載劑及界面活性劑；(b) 將藥學上可接受胺及式 (I) 化合物加至在步驟 (a) 所得之混合物中，並混合直到所有的或實質上所有的式 (I) 化合物溶解為止。所生成之分散相再令其冷卻，並形成固體或半固體分散相。所生成之分散相再視所需調和成欲求之劑型，如膠囊劑，包括硬殼或軟明膠膠囊，利用已知之製造技術進行。軟明膠膠囊劑實例，可供使用的包括在 EP 649651 B1 及 US 專利 5,985,321 中所述的。

共沈澱方法包括：(a) 將藥學上可接受之胺，藥學上可接受之載劑及視所需藥學上可接受之界面活性劑溶解於適合的親水性溶劑中；(b) 將式 (I) 化合物加至由步驟 (a) 中所得之溶液中，並混合以溶解式 (I) 化合物；及 (c) 蒸發親水性溶劑以使式 (I) 化合物，胺，載劑及視所需之界面活性劑可共沈澱。可用於此方法中較佳之親水性溶劑包括：乙醇，甲醇及氯仿。生成之共沈澱固體或半固體分散相，

通常是一種粉末，再視所需調和成欲求之劑型，如錠劑或膠囊劑，包括硬殼或軟明膠膠囊，利用已知之製造技術。軟明膠膠囊劑之實例，可供使用的包括在EP 649651 B1及US專利 5,985,321中所揭示的。

B. 顆粒劑

本發明之醫藥組合物也可呈顆粒型式，其係利用傳統的製粒技術製備。此顆粒劑通常含有如上示，本發明固體分散組合物之相同組份相同劑量。所生成之顆粒再視所需調和成欲求之劑型，如可壓縮成錠劑，或充填至膠囊內，包括硬殼膠囊，利用已知之製造技術。

顆粒劑可以二種不同的方法製備：乾式製粒方法及濕式製粒法，其各自構成本發明另一方面。

乾式製粒法包括：(a)將式(I)化合物，藥學上可接受胺，藥學上可接受載劑，及視所需藥學上可接受之界面活性劑濕磨及混合以形成拌合物，及(b)在拌合物中視所需加入潤滑劑，如<1%按重計之硬脂酸鎂。所生成之拌合粉末再壓製成錠。

濕式製粒法包括：(a)混合式(I)化合物，藥學上可接受的胺，藥學上可接受之載劑及視所需藥學上可接受的界面活性劑，同時加水或另外的親水性溶劑至混合物中以得糊狀物；(b)將(a)步驟之糊狀物乾燥至充份的乾燥水平；及(c)將乾燥過之糊劑過篩。生成之顆粒可充填至膠囊，或壓縮成錠。

IV. 視所需額外的組份

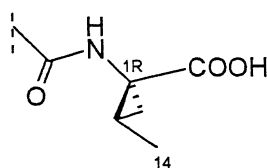
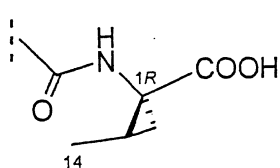
若欲求時，依據本發明之組合物可進一步包括傳統的藥學添加物，如所必要的或欲求的以獲得適合的調和物，如抗氧化劑，潤滑劑，崩散劑，保藏劑，緩衝物質，穩定劑，稠厚劑，著色劑，芳香劑，香料等。可用於本發明組合物中之額外添加物揭示於 Tsantrizos et al 中。

在另一較佳具體實例中，依據本發明之組合物可進一步含有一種以上的抗氧化劑。較佳的抗氧化劑包括如抗壞血酸，硫脂鹽類，檸檬酸，沒食子酸丙酯，dl- α -生育醇，棕櫚酸抗壞血酸酯，BHT或BHA。若存在時，抗氧化劑之含量通常由約0.01%至1%按重計。

V. 式(I)化合物

在組合物中式(I)化合物之較佳具體實例示於下。

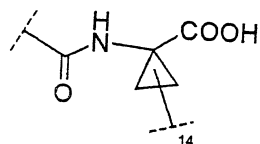
較佳具體實例包括如上述之式I化合物，其中環丙基部份選自二個不同的非對映立體異構物，其中環丙基之1-碳中心有R構型，如結構(i)及(ii)所代表：



14與醯胺同側(i)，或14與COOH同側(ii)

再者，第14位置連接至環丙基，呈與COOH基同側之構型，可由結構(ii)代表。

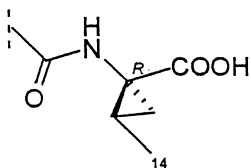
因此，在一個具體實例中，於式(I)化合物中以下部份：



(29)

發明說明續頁

具有由以下非對映立體異構物代表之構型：

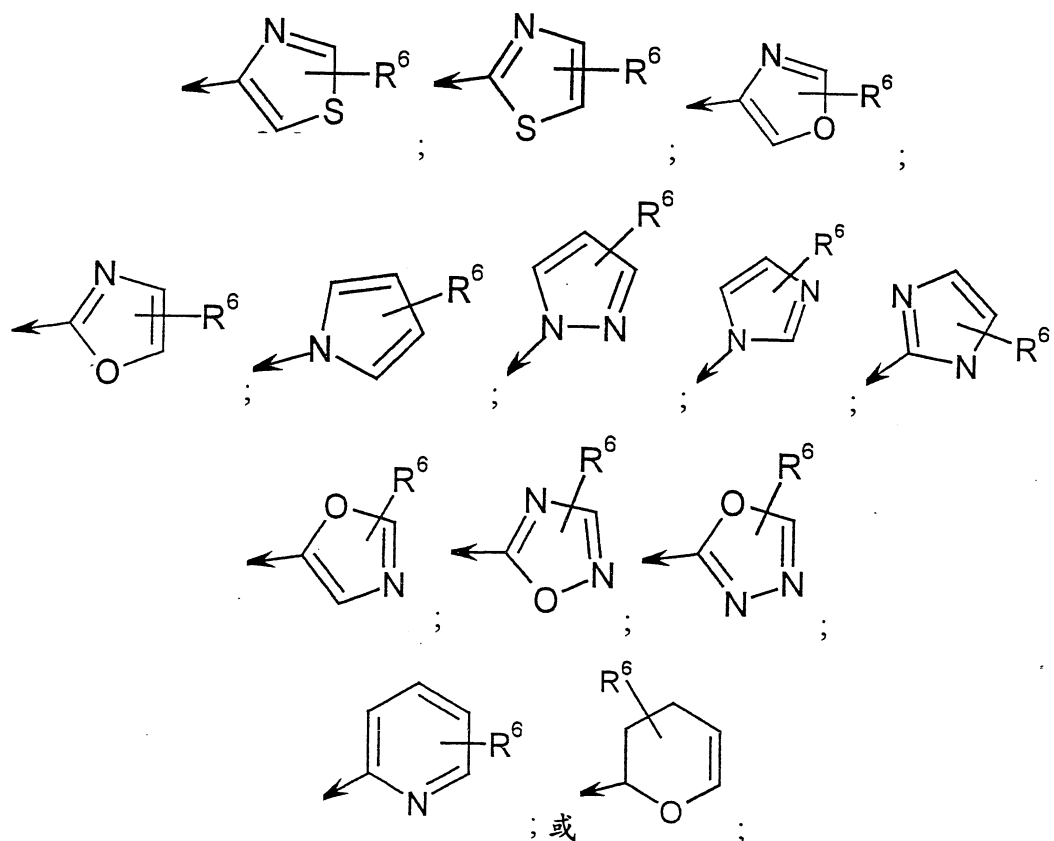


其中構型第14位置與COOH基團同側連接。

在另一具體實例中，於式(I)化合物中：

R^1 是H， C_{1-6} 硫烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，氯，或 $N(R^5)_2$ ，其中 R^5 是H或 C_{1-6} 烷基；且

R^2 是H， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，苯基或Het選自下列：



其中 R^6 是H， C_{1-6} 烷基， $NH-R^7$ ， $NH-C(O)-R^7$ ， $NH-C(O)-NH-R^7$ ，其中各 R^7 是獨立的H， C_{1-6} 烷基，或 C_{3-6} 環烷基；或 $NH-C(O)-OR^8$ ，其中 R^8 是 C_{1-6} 烷基。

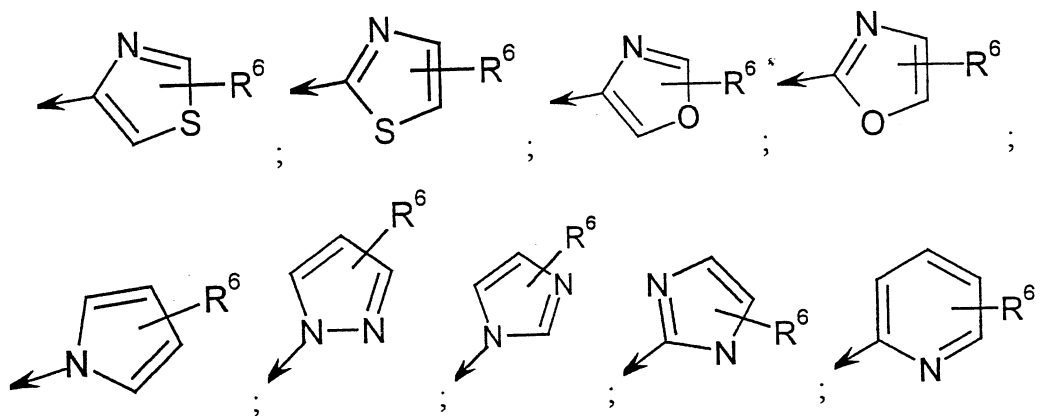
在另一具體實例中，於式(I)化合物中：

(30)

R^1 是 H 或 C_{1-6} 烷氧基。

在另一具體實例中，於式 (I) 化合物中：

R^2 是 C_{1-4} 烷氧基，苯基或 Het 選自下列基團：



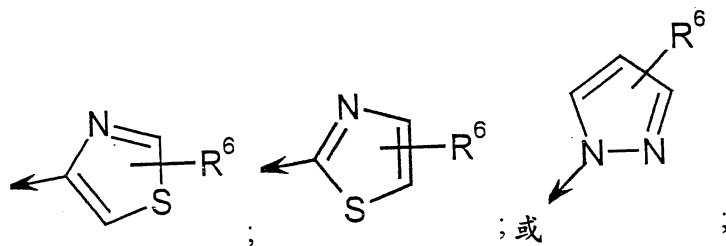
其中 R^6 是 H， C_{1-6} 烷基， $NH-R^7$ ，或 $NH-C(O)-R^7$ ；

其中各 R^7 是 H， C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基，或 $NH-C(O)-OR^8$ ，

其中 R^8 是 C_{1-6} 烷基。

在另一具體實例中，於式 (I) 化合物中：

R^2 是乙氧基，或 Het 選自下列基團：

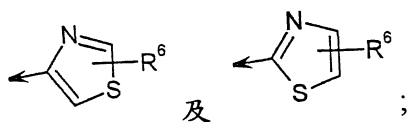


其中 R^6 是 NHR^7 或 $NH-C(O)-R^7$ ，其中 R^7 是 H， C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

或 R^6 是 $NH-C(O)-OR^8$ ，其中 R^8 是 C_{1-6} 烷基。

在另一具體實例中，於式 (I) 化合物中：

R^2 選自下列基團：



(31)

R^6 是 NHR^7 ，其中各 R^7 是獨立的 H， C_{1-6} 烷基，或 C_{3-6} 環烷基。

在另一具體實例中，於式 (I) 化合物中：

R^3 是 R^9O- ，其中 R^9 是丁基，環丁基或環戊基。

在另一具體實例中，於式 (I) 化合物中：

在第 13-14 位置上之鍵是一個單鍵。

又在另一個具體實例中，於式 (I) 化合物中：

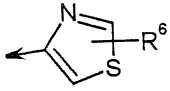
在第 13-14 位置上之鍵是雙鍵，且該雙鍵是順式。

在另一具體實例中，於式 (I) 化合物中：

R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基。

在另一具體實例中，於式 (I) 化合物中：

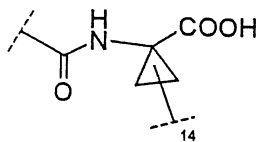
R^1 是甲氧基；

R^2 是  其中 R^6 是 $NH-(C_{1-6}$ 烷基) 或 $NH-(C_{3-6}$ 環烷基)；

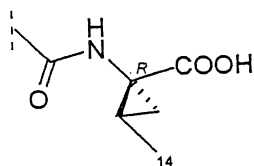
R^3 是 R^9O- ，其中 R^9 是丁基，環丁基或環戊基；

R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基；

及以下部份：



具有以下非對映立體異構物所代表之構型：



(32)

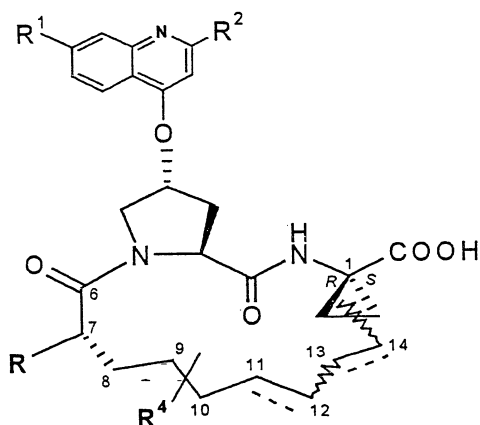
發明說明續頁

其中構型第 14 位置與 COOH 基團在同側連接。

化合物表

下表列出式 (I) 化合物具代表性化合物。

表 1:



指在環丙基部份之單一立體異構物，其中 R，R⁴，該雙鍵位置，環丙基對 14-位置鍵立體化學，及 R¹及 R²定義如下：

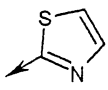
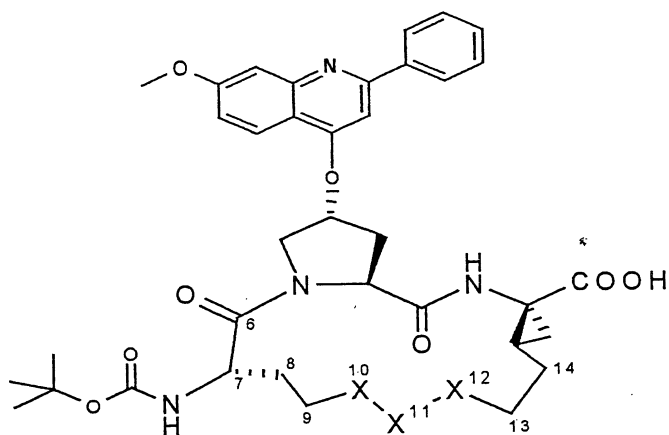
Cpd #	R:	R ⁴ :	雙鍵:	環丙基至14-位 置鍵立體化學:	R ¹ :	R ² :
205	NH-Boc	11-OH 12-OH 順式	無	1R 或 1S, 14 與酸同側	H	H;
206	NH-Boc	H	13,14- 順式	1R, 14 與酸同側	H	H;
207	NH-Boc	H	13,14- 順式	1R, 14 與酸同側	OMe	H;
208	NH-Boc	H	13,14- 順式	1R, 14 與酸同側	OMe	苯基;
209	NH-C(O)- NH- <i>t</i> Bu	H	13,14- 順式	1R, 14 與酸同側	OMe	苯基;
210	NH-Boc	H	13,14- 順式	1S, 14 與酸同側	OMe	苯基;
214	NH-Boc	10-oxo	13,14- 順式	1R, 14 與酸同側	OMe	苯基;
215	NH-Boc	H	無	1R, 14 與酸同側	OMe	苯基;
217	NH-Boc	10-OH (混合非鏡像 立體異構物)	13,14- 順式	1R, 14 與酸同側	OMe	苯基;
218	NH-Boc	10-酮基	13,14- 順式	1R, 14 與醯胺同側	OMe	苯基;
及 220	NH-Boc	H	13,14- 順式	1R, 14 與醯胺同側	OMe	

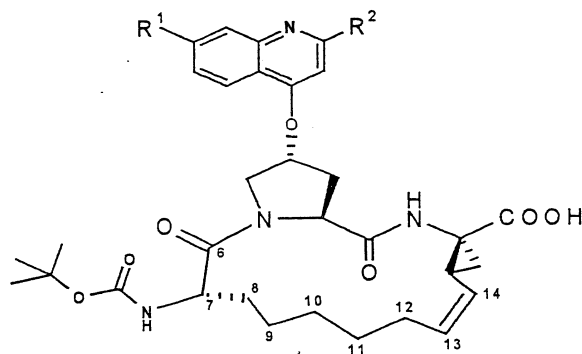
表 2 :



其中由第 14 位置至環丙基之鍵與 COOH 在同側， X_{10} ， X_{11} 及 X_{12} 定義如下：

Cpd #	X_{10} :	X_{11} :	X_{12} :
502	CH ₂	CH ₂	CH ₂ .

表 3 :



其中由第 14 位置至環丙基之鍵與 COOH 在同側，且 R^1 及 R^2 定義如下：

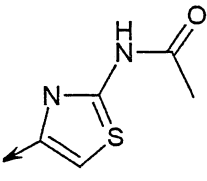
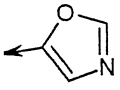
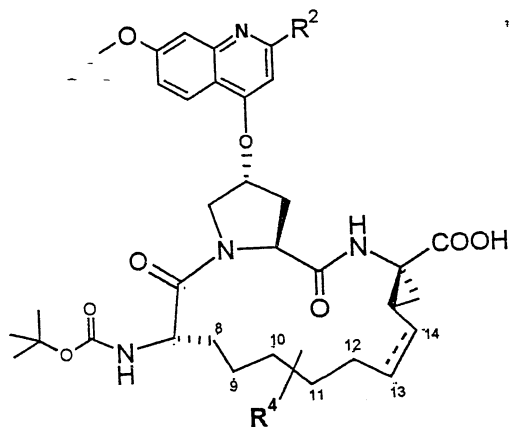
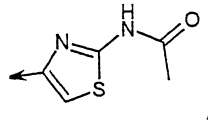
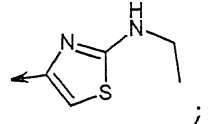
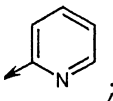
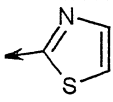
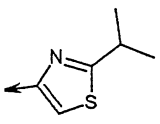
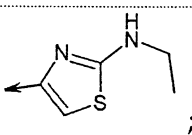
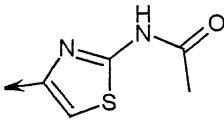
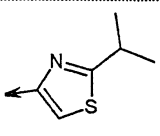
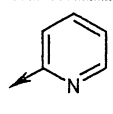
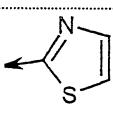
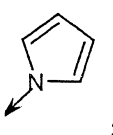
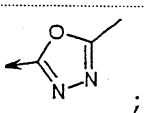
Cpd #	R ¹ :	R ² :
601	N(Me) ₂	
602	OH	(CF ₃);
及 603	OMe	

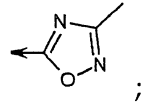
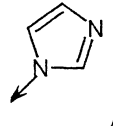
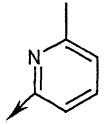
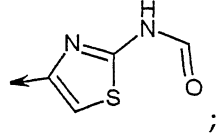
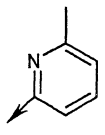
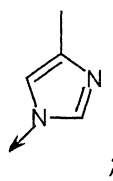
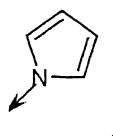
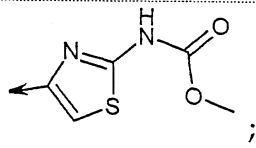
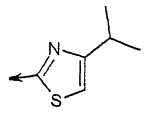
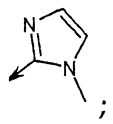
表 4 :

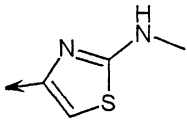
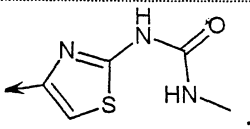
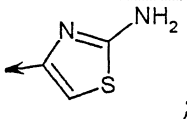
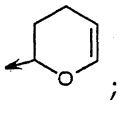
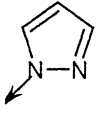
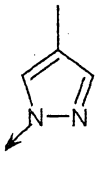
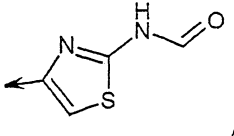
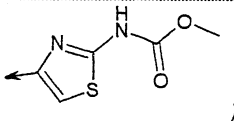
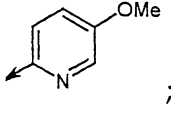


其中由第 14 位置至環丙基之鍵與 COOH 在同側，且 R⁴，13，14 雙鍵及 R² 如下定義：

Cpd #	R ⁴ :	13,14 雙鍵:	R ² :
702	H	順式	
703	H	無	

Cpd #	R ⁴ :	13,14 雙鍵:	R ² :
704	H	順式	 ;
705	H	順式	 ;
707	H	順式	 ;
708	H	順式	 ;
709	H	無	 ;
710	H	無	 ;
711	H	無	 ;
712	H	順式	-OEt;
713	H	無	 ;
714	H	無	-OEt;
715	H	順式	 ;
716	H	順式	 ;

Cpd #	R ⁴ :	13,14 雙鍵:	R ² :
717	H	順式	
718	H	順式	
719	H	順式	
720	H	無	
721	H	無	
722	H	順式	
723	H	無	
724	H	無	
725	H	順式	
726	H	順式	

Cpd #	R ⁴ :	13,14 雙鍵:	R ² :
727	H	順式	-CH ₂ -OMe;
728	H	順式	Me;
729	H	順式	 ;
730	H	無	 ;
731	H	順式	 ;
732	H	順式	 ;
733	H	順式	 ;
734	H	順式	 ;
735	H	順式	 ;
736	H	順式	 ;
737	H	順式	 ;

(39)

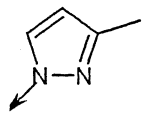
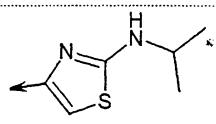
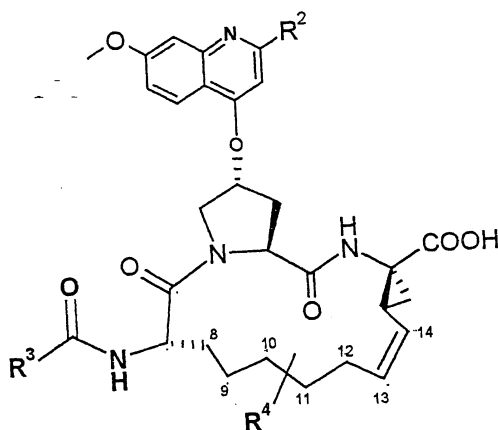
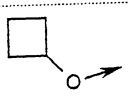
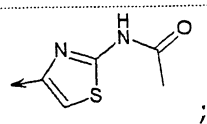
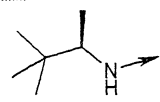
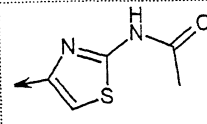
Cpd #	R ⁴ :	13,14 雙鍵:	R ² :
738	H	順式	 ;
739	10-(R) Me	無	Ph;
740	10-(S) Me	無	Ph;
及 741	H	順式	 .

表 5



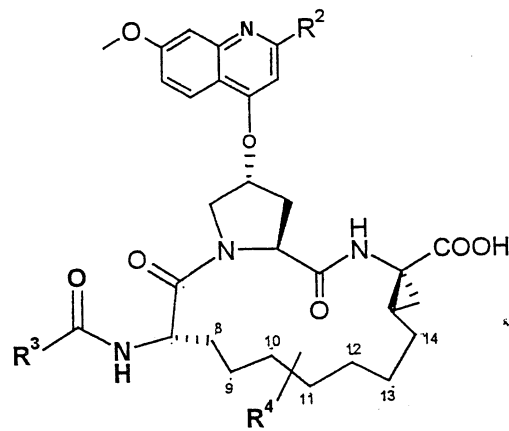
其中由第 14 位置至環丙基之鍵與 COOH 在同側，該 13, 14 雙鍵是順式，R³，R⁴ 及 R² 定義如下：

Cpd #	R ³ :	R ⁴ :	R ² :
801		H	 ;
804		H	 ;

Cpd #	R ³ :	R ⁴ :	R ² :
805		H	;
807		H	OE _t ;
808		H	OE _t ;
809		H	;
810		H	;
811		H	;
812		H	;
814		H	;
815		H	;
816		H	;
817		H	;
818		H	;

Cpd #	R ³ :	R ⁴ :	R ² :
819		H	
820		H	
821		H	
822		H	
823		H	
824		10- (R) Me	OEt;
825		H	
826		H	
827		H	
and 828		H	

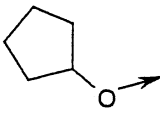
表 6



其中由第14位置至環丙基之鍵與COOH在同側，且R³，R⁴及R²如下定義：

Cpd #	R ³ :	R ⁴ :	R ² :
901		H	OEt;
902		H	;
903		H	;
904		H	;
905		H	;

Cpd #	R ³ :	R ⁴ :	R ² :
906		H	
907		H	
908		H	
909		H	
910		H	
911		H	
912		H	
913		H	
914		H	
915		H	

Cpd #	R ³ :	R ⁴ :	R ² :
及 916		10 (R) Me	OEt.

額外的特異化合物可代表本發明化合物者可見於 Tsantrizos et al., 且此揭示已列為本案參考。

式 I 化合物可以 Tsantrizos et al 所示之步驟合成，但其揭示也列為本案參考。

治療用法

式 I 化合物可充作有效的 HCV 蛋白酶抑制劑，因此這些化合物及含有這些化合物之醫藥組合物可用於抑制 HCV 之複製，及可用於治療 HCV 感染，如 Tsantrizos et al 中完全所述，此揭示已列為本案參考。

如上文所討論的，本發明之醫藥組合物可依據所欲求之特殊組合物調和成各種劑型。另外，各種投藥模式均可能，依特殊組合物及劑型而定，然而以錠劑，膠囊劑或懸液劑口服為較佳之投藥模式。

式 (I) 化合物之劑量水平，及於 HCV 感染之預防及治療之單一療法中，各種療程均示於 Tsantrizos et al 中。然而，精藝者十分明白，依據生物利用率之改進水平，本發明組合物使用較低劑量是可能的。加上一種以上額外治療或預防劑之綜合療法也是可能的，完全述於 Tsantrizos et al 中。另外的作用可組合以本發明化合物以生成單一劑型，或者這些額外的作用物可分別投予至哺乳動物為多重劑型中

(45)

一部份。

為了使本發明可更完全地被了解，於是示出以下實例。這些實例供說明本發明具體實例之目的，且不欲以任何方式限制本發明範圍。

實例調和物 #1(共-溶劑系統)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物 #822	40	4
胺基丁三醇	32	3.2
水	448	44.8
乙醇	213	21.3
丙二醇	267	26.7

調和物 #2(共-溶劑系統)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物 #822	100	10
胺基丁三醇	30	3
水	420	42
乙醇	200	20
丙二醇	250	25

調和物 1 及 2 之製備：

首先，胺基丁三醇溶於水，乙醇及丙二醇混合物中，於有蓋緊之容器內，再將化合物 #822 加至溶液中，並繼續攪拌直到所有的藥物變成可溶為止。

調和物 #3 (SEDDS)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物#822	40	8
胺基丁三醇	8	0.8
乙醇	94.7	9.47
丙二醇	111.5	11.15
水	16	1.6
沒食子酸丙酯	2	0.2
Capmul MCM	334.4	33.44
Cremophor EL	393.4	39.34

調和物 #4 (SEDDS)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物#822	125	12.5
胺基丁三醇	20	2
乙醇	50	5
丙二醇	50	5
水	20	2
沒食子酸丙酯	2	0.2
PEG 3350	75	7.5
Capmul MCM	329	32.9
V _E TPGS	329	32.9

調和物 #5 (以脂質為基礎之系統)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物#822	100	10
胺基丁三醇	4	0.4
乙醇	100	10
α -生育醇	2	0.2
Kollidon 12PF	50	5
Capmul MCM	744	74.4

調和物 #6 (SEDDS)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物#822	100	10
胺基丁三醇	4	0.4
乙醇	100	10
丙二醇	50	5
α -生育醇	2	0.2
Kollidon 12PF	50	5
Capmul MCM	347	34.7
V _E TPGS	347	34.7

調和物 #6A (SEDDS)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物#822	100	10
胺基丁三醇	10	1.0

水	20	2.0
乙醇	100	10
丙二醇	50	5
α -生育醇	4	0.4
Capmul MCM	220	22.0
V _E TPGS	516	49.6

調和物 3, 4, 5, 6 及 6A 之製備：

首先，液體組份如 Capmul MCM, Cremophor EL, 丙二醇，水及乙醇一起混合在緊蓋之容器中，再將胺基三丁醇及抗氧化劑溶於混合物中。最好，將化合物 #822 加至容器中，並繼續攪拌直到藥物完全溶解為止。當 V_E TPGS 在調和物中，混合物在 40°C 之水浴中加熱以溶化，再加入藥物。這些調和物再充填至硬殼或軟明膠膠囊內。

調和物 #7 (固體分散相 - 共溶化)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物 #822	125	12.5
胺基丁三醇	20	2
PEG 1000	755	75.5
V _E TPGS	100	10

調和物 #8 (固體分散相 - 共溶化)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物 #822	100	10
胺基丁三醇	30	3

PEG 1450	770	77
V _E TPGS	100	10

調和物 7 及 8 之製備：

PEG 及 V_E TPGS 置有緊蓋之容器中，並在 60°C 之水浴中融化。再將胺基三丁醇及化合物 #822 加至容器內，並繼續在相同溫度下攪拌，直到藥物完全溶解為止。這些調和物再充填至硬殼或軟明膠膠囊內。

調和物 #9 (固體分散相 - 共沈澱 - 比較調和物)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物 #822	200	20
Kollidon 25	800	80

調和物 #10 (固體分散相 - 共沈澱 - 本發明調和物)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物 #822	300	30
Kollidon 25	670	67
吐溫 80	20	2
胺基三丁醇	10	1

調和物 9 及 10 之製備：

Kollidon 25 及其他賦形劑 (如 Tween 80 及胺基三丁醇) 溶於足夠量之乙醇中，於玻璃容器中。之後化合物 #822 加至容器內，再繼續攪拌直到完全溶解為止。乙醇在 RT 下於真空烘箱中自容器內移去。一旦乙醇完全蒸發，自玻璃容器內取出固體物質 (共沈澱物)，再過 1 毫米篩。粉末充填至

硬殼膠囊或進一步壓製成錠。用來溶解藥物及賦形劑之溶劑可為乙醇，甲醇或氯仿。

調和物 #11(乾顆粒)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物 #822	225	22.5
乳糖	675	67.5
胺基丁三醇	67.5	6.75
SLS	22.5	2.25
硬脂酸鎂	10	10

調和物 #12(乾顆粒)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物 #822	225	22.5
PEG 4600	675	67.5
胺基丁三醇	67.5	6.75
SLS	22.5	2.25
硬脂酸鎂	10	10

調和物 #11及 #12之製備：

在玻璃研鉢中，將調和物組份以玻璃研杵濕磨約2分鐘。混合物轉移至玻璃瓶內，再以 torbola 拌合器拌合歷6分鐘。將硬脂酸鎂加至粉末中，再繼續拌合4分鐘。粉末利用11毫米之鑄模組壓製成錠 @ 6.6KN。

調和物 #13(濕顆粒)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物 #822	238	23.8

乳糖	714	71.4
PVP (5%)	48	4.8

調和物 #14 (濕顆粒)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物 #822	230	23
乳糖	688	68.8
胺基三丁醇	34	3.4
PVP (5%)	48	4.8

調和物 #15 (濕顆粒)

組份	重量(毫克/克)	%(w/w)
化合物 #822	216	21.6
PEG 4600	649	64.9
胺基丁三醇	65	6.5
SLS	22	2.2
PVP (5%)	48	4.8

調和物 #13, 14 及 15 之製備：

在玻璃研鉢內，將調和物組份以玻璃研杵濕磨約 2 分鐘。將熱水 (80°C) 逐滴加至混合物中，並同時以研杵攪拌。繼續加水直到獲得糊狀物為止。糊狀物在 45°C 之烘箱中，於巴氏皿上乾燥。經過 2 小時乾燥，糊狀物濕磨，再通過 #18 篩。粉末乾燥至恆重，和最初重量相同。粉末再充填

至硬殼膠囊內，或壓製成錠。

試管內分散及溶解作用研究

(1) 分散試驗

為了評估分散能力，所製備之各調和物以 pH 2.0 (0.05M HCl/KCl) 及 pH 6.8 緩衝溶液 (0.05M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$) 稀釋，分散相可看出是澄清溶液，膠態分散相 (乳劑或微乳劑) 或懸浮液則是乾式沈澱。調和物以在緩衝溶液無藥物沈澱且有較快分散速率為較佳。

(2) 溶解試驗

使用 USP XXIII 裝置 (槳方法，50 rpm) 將藥物自所選定之調和物中釋出至 37°C 下，900 毫升 pH 2.0 緩衝溶液 (0.05M HCl/KCl) 之溶解介質中。在不同時間間隔下，抽取 10 毫升樣品，以 HPLC 決定藥物濃度。以藥物有較快且較高釋出率之調和物為較佳。

圖 1 示出四種化合物 #822 之調和物，於試管內溶解之概況：含有 1% CMC/0.2% Tween 80 (無胺基三丁醇) 之傳統懸浮液；依本發明之調和物 #4 (SEDDS)；依本發明之調和物 #6A (SEDDS)；依本發明之調和物 #7 (固體分散相)。溶解試驗條件如上述。本發明組合物和傳統懸浮液比較，可呈現較佳之試管內溶解作用。

頃發現將鹼性胺納入固體劑型時，可顯著地改進試管內之溶解速率。化合物 #822 為水溶性不佳化合物。因此自固體劑型中溶解會限制其口服吸收作用及生物利用率。圖 2 示出化合物 #822，加及不加有胺基丁三醇 (Tris) 之濕粒調

和物(分別即調和物#14及#13)於試管內溶解之概況。溶解試驗進行條件如上述。

活體內生物利用率研究

(1)於恆河猿中之生物利用率研究

將二種調和物(調和物#1及調和物#3)之生物利用率與含有0.5% CMC及0.2% Tween 80之水性懸液比較，在恆河猿上進行。在重疊設計中使用二隻雌性恆河猿；於調和物間有2週之洗去期。猴子以40毫克/公斤口服。PK變數綜合於表1。調和物#1及#3之生物利用率，較CMC/Tween懸液，分別多15及20倍以上。

表1.單一40毫克/公斤口服劑量後，化合物#822在雌性恆河猿中之PK變數

調和物	Tmax(小時)	C max(毫微克/毫升)	AUC(毫微克.小時/毫升)	增加之生物利用率
CMC/Tween 懸浮液	2.0	35±1	371±6	1
調和物#1 (共溶劑)	2.0	1269±604	6026±2350	15
調和物#3 (SEDDS)	2.0	1595±565	8053±3531	20

(2)於小獵犬中之生物利用率研究

於小獵犬中比較二組SEDDS調和物(調和物#4及調和物#6A)及一種固體分散相(調和物#7)之生物利用率。調和物依上述步驟製備，並充填至硬明膠膠囊內。

於重疊研究中使用 10.4 及 14.8 公斤重量間之四隻狗 (1 隻雄性及 3 隻雌性)。四隻狗接受含有 100 毫克化合物 #822 之單一膠囊。在給藥後 0, 30 分鐘, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 24 小時採取血樣, 再利用 LC/MS/MS 系統分析。PK 變數示於表 2 中。固體分散相提出如 SEDDS 調和物般可比較之生物利用率。

表 2. 在小獵犬中, 化合物 #822 二種口服調和物之 PK 變數 (平均值 ± SD) (毫克/公斤正常化劑量)

調和物	Tmax (小時)	C max (毫微克/毫升)	AUC (毫微克.小時/毫升)
調和物#4 (SEDDS)	1.9 ± 1.0	1996 ± 676	10468 ± 4770
調和物#6A (SEDDS)	2.1 ± 1.2	3142 ± 1321	14399 ± 6880
調和物#7 (固體分散相)	2.3 ± 1.3	1847 ± 621	9474 ± 2228

圖式簡單說明

圖 1 示出依據本發明含有胺基丁三醇的三種調和物之試管內溶解概況 (SEDDS 及固相分散相), 以及無胺基丁三醇之比較調和物 (1% CMC/0.2% Tween 80)。

圖 2 示出依據本發明含有胺基三丁醇之濕粒之試管內溶解概況, 以及無胺基丁三醇之比較用調和物。

肆、中文發明摘要

本發明是有關生物利用率改善之C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑醫藥組合物，及利用這些組合物抑制C型肝炎病毒(HCV)複製及治療HCV感染之方法。這些組合物包括共溶劑系統，以脂質為基礎之系統，固體分散相及顆粒化，且均含有C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑，及至少一種藥學上可接受胺及視所需一種以上額外的組份。

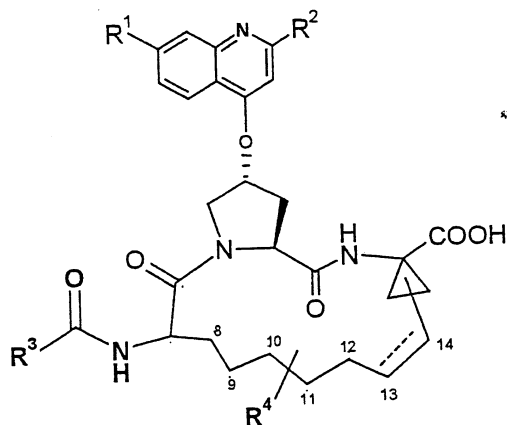
伍、英文發明摘要

Disclosed are pharmaceutical compositions of hepatitis C viral protease inhibitors having improved bioavailability, and methods of using these compositions for inhibiting the replication of the hepatitis C virus (HCV) and for the treatment of an HCV infection. These compositions include co-solvent systems, lipid based systems, solid dispersions and granulations, and all comprise the hepatitis C viral protease inhibitor, at least one pharmaceutically acceptable amine and optionally one or more additional ingredients.

拾、申請專利範圍

1. 一種醫藥組合物，其包括

(a) 一種式(I)化合物：



(I)

其中：

-----表示在第13及14位置間形成雙鍵之視所需鍵；

R¹是H，鹵，C₁₋₆烷基，C₃₋₆環烷基，C₁₋₆鹵烷基，C₁₋₆烷氧基，C₃₋₆環烷氧基，羥基，或N(R⁵)₂，其中各R⁵是獨立的H，C₁₋₆烷基或C₃₋₆環烷基；

R²是H，鹵，C₁₋₆烷基，C₃₋₆環烷基，C₁₋₆鹵烷基，C₁₋₆硫烷基，C₁₋₆烷氧基，C₃₋₆環烷氧基，C₂₋₇烷氧烷基，C₆或C₁₀芳基或Het，其中Het是五-，六-或七-員飽和或不飽和雜環，含有一至四個選自氮，氧及硫之環雜原子；該環烷基，芳基或Het係視所需為R⁶所取代，其中R⁶是H，鹵，C₁₋₆烷基，C₃₋₆環烷基，C₁₋₆烷氧基，C₃₋₆環烷氧基，NO₂，N(R⁷)₂，NH-C(O)-R⁷；或NH-C(O)-NH-R⁷，其中各R⁷是獨立的H，C₁₋₆烷基或C₃₋₆環烷基；

或 R^6 是 $NH-C(O)-OR^8$ ，其中 R^8 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；
 R^3 是 R^9O- 或 R^9NH- ，其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；
 R^4 是 H 或在第 8，9，10，11，12，13 或 14 位置上任何可運用碳原子上一至三個取代基，該取代基獨立選自由 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 鹵烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，鹵，胺基，酮基，硫或 C_{1-6} 硫烷基組成之基團中；

或其互變異構物；

(b) 約 0.1 至 10% 按重計之藥學上可接受胺或藥學上可接受胺之混合物；及

(c) 一種以上藥學上可接受之油，載劑或親水性溶劑；

且當 (c) 為一種以上藥學上可接受之油類時，醫藥組合物可進一步包括：

(d) 視所需一種以上藥學上可接受之親水性溶劑；

(e) 視所需一種以上藥學上可接受之聚合物；

及

(f) 視所需一種以上藥學上可接受之界面活性劑；

且當 (c) 是一種以上藥學上可接受載劑時，醫藥組合物進一步包括：

(d) 視所需一種以上藥學上可接受之界面活性劑。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中式 (I) 化合物之含量由約 1% 至 50% 按重計。

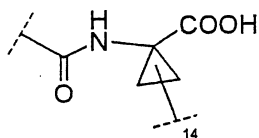
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中胺之含量由約 0.1% 至 7% 按重計。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中的胺

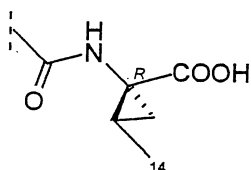
- 是 C₁₋₆ 烷基胺，二-(C₁₋₆ 烷基)-胺或三-(C₁₋₆ 烷基)-胺，其中一個以上的烷基可視所需為一個以上的羥基所取代，或胺是 C₁₋₆ 仲烷二胺，一種鹼性胺基酸或膽鹼氫氧化物，或其混合物。
5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中的胺選自乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，叁(羥甲基)胺基甲烷，乙二胺或二甲胺基乙醇，或其混合物。
 6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中一種以上藥學上可接受之油類，載劑或親水性溶劑含量由約 1% 至 99% 按重計。
 7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中藥學上可接受之油類選自：中或長鏈單-，二-，或三甘油酯，水不溶性維生素，脂肪酸及其混合物。
 8. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中藥學上可接受之油類選自單-，雙-或三脂肪酸甘油辛酸酯；單-，雙-或三脂肪酸甘油癸酸酯；油酸，及其混合物。
 9. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中藥學上可接受之載劑選自藥學上可接受之聚合物及藥學上可接受之尿素。
 10. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中藥學上可接受之載劑選自聚乙二醇類，聚乙烯吡咯啉酮，聚乙烯醇，纖維素衍生物，聚丙烯酸酯類，聚異丁烯酸酯類，聚乙二醇甘油酯，脲類，糖類，多元醇，及其混合物。
 11. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中藥學上

- 可接受之親水性溶劑選自丙二醇，聚丙二醇，聚乙二醇，甘油，乙醇，異山梨醇二甲酯，糖糠醛，丙烯酸酯，二甲替乙醯胺，水，或其混合物。
12. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中藥學上可接受之親水性溶劑選自丙二醇，聚乙二醇，乙醇，水及其混合物。
 13. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中藥學上可接受聚合物之含量可高達約50%按重計。
 14. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中藥學上可接受聚合物選自聚乙二醇，聚乙烯吡咯啉酮，聚乙烯醇，纖維素衍生物，聚丙烯酸酯，聚異丁烯酸酯，糖類，多元醇，及其混合物。
 15. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中藥學上可接受之界面活性劑含量可高達約70%按重計。
 16. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中藥學上可接受之界面活性劑選自聚丁二酸乙二醇1000 d- α 生育酯，聚氫氧化蓖麻油，聚山梨醇酐脂肪酸酯，聚氫氧化6油酸酯(peglicol 6-oleate)，聚氧乙烯硬脂酸酯，聚乙二醇甘油酯或聚羥亞烴，或硫酸十二酯鈉及其混合物。
 17. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中藥學上可接受之界面活性劑選自聚丁二酸乙二醇1000 d- α 生育酯，聚氫氧化40蓖麻油，聚氫氧化35蓖麻油，聚氧丙烯-聚氧乙烯成塊共聚物，或硫酸十二酯鈉，及其混合物。

18. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中在式(I)化合物中，以下部份



具有以下非對映立體異構物所代表之構型：

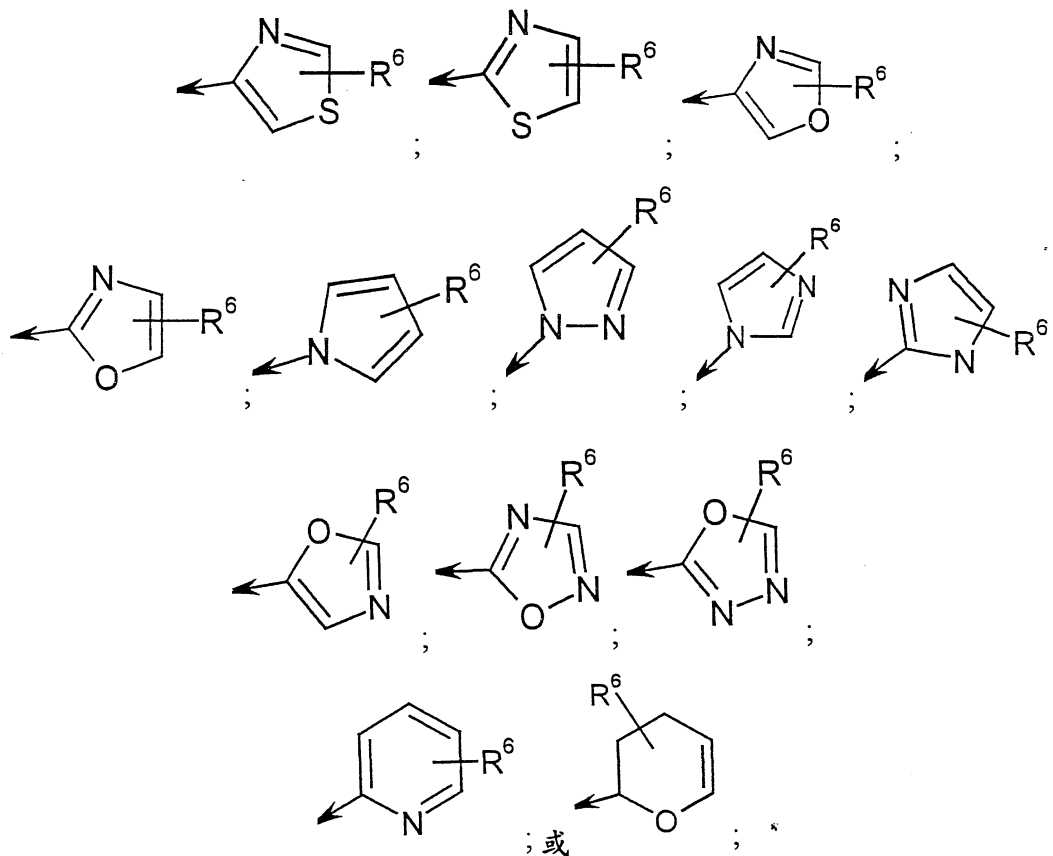


其中構型第14位置係與COOH基團於同側連接。

19. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中式(I)化合物中：

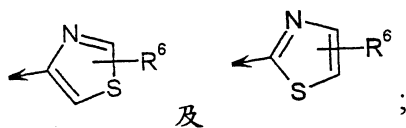
R^1 是 H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 羥基, 氯, 或 $N(R^5)_2$, 其中 R^5 是 H 或 C_{1-6} 烷基；且

R^2 是 H, C_{1-6} 硫烷基, C_{1-6} 烷氧基, 苯基或 Het 選自下列：



其中 R^6 是 H, C_{1-6} 烷基, $NH-R^7$, $NH-C(O)-R^7$, $NH-C(O)-NH-R^7$, 其中各 R^7 是獨立的: H, C_{1-6} 烷基, 或 C_{3-6} 環烷基; 或 $NH-C(O)-OR^8$, 其中 R^8 是 C_{1-6} 烷基。

20. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物, 其中 R^2 選自下列基團:



R^6 是 NHR^7 , 其中各 R^7 是獨立的: H, C_{1-6} 烷基, 或 C_{3-6} 環烷基。

21. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物, 其中在式 (I) 化合物中:

R^3 是 R^8O- , 其中 R^8 是丁基, 環丁基或環戊基。

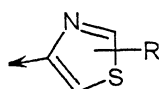
22. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物, 其中在式 (I) 化合物中, 在第 13-14 位置上之鍵是一個單鍵或雙鍵, 且該雙鍵是順式。

23. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物, 其中在式 (I) 化合物中,

R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基。

24. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物, 其中在式 (I) 化合物中:

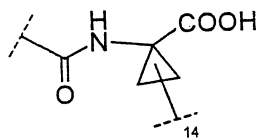
R^1 是甲氧基;

R^2 是  其中 R^6 是 $NH-(C_{1-6}$ 烷基) 或 $NH-(C_{3-6}$ 環烷基);

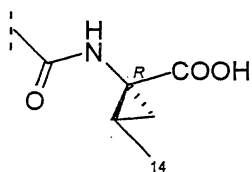
R^3 是 R^9O- ，其中 R^9 是丁基，環丁基或環戊基；

R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基；

且以下部份：



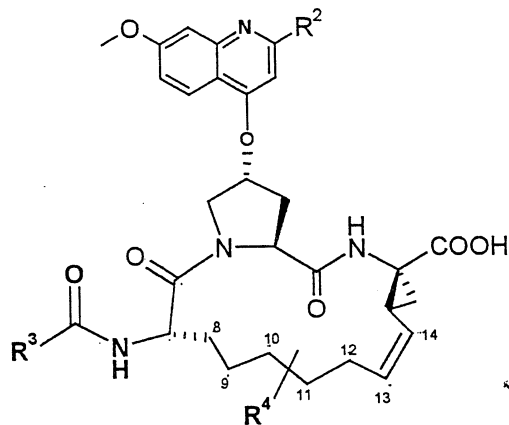
具有由以下非對映立體異構物所代表之構型：



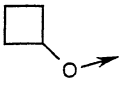
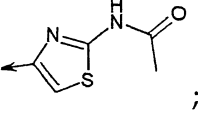
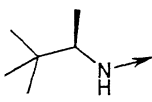
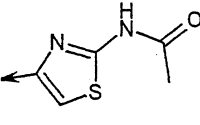
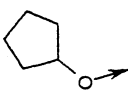
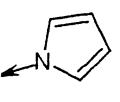
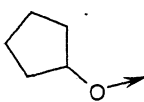
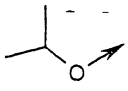
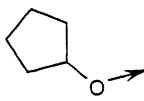
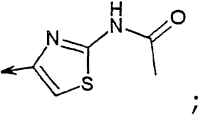
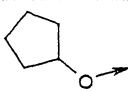
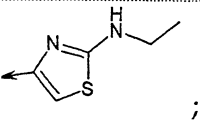
其中構型第 14 位置與 COOH 基團在同側連接。

25. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中式 (I)

化合物選自由下表所列之化合物：



其中由第 14 位置至環丙基之鍵與 COOH 同側，該雙鍵是順式， R^3 ， R^4 及 R^2 如下定義：

Cpd #	R ³ :	R ⁴ :	R ² :
801		H	 ;
804		H	 ;
805		H	 ;
807		H	OEt;
808		H	OEt;
809		H	 ;
810		H	 ;

Cpd #	R ³ :	R ⁴ :	R ² :
811		H	
812		H	
814		H	
815		H	
816		H	
817		H	
818		H	
819		H	
820		H	
821		H	
822		H	

Cpd #	R ³ :	R ⁴ :	R ² :
823		H	
824		10- (R) Me	OEt;
825		H	
826		H	
827		H	
及 828		H	

26. 根據申請專利範圍第25項之醫藥組合物，其中式(I)化合物是化合物822。

27. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其包括：

(A)

(a) 約5%-15%按重計之式(I)化合物；

(b) 約0.5%-5%按重計之叁(羥甲基)胺基甲烷；及

(c) 約80%-90%按重計之丙二醇，乙醇及水之混合物；

或

(B)

(a) 約10%-20%按重計之式(I)化合物；

(b) 約0.1%-5%按重計之叁(羥甲基)胺基甲烷；

- (c) 約 10%-30% 按重計之丙二醇，乙醇及視所需水之混合物；
- (d) 約 20%-50% 按重計之聚氫氧化 35 蓖麻油或聚丁二酸乙二醇 1000 d- δ -生育酯；
- (e) 約 20%-70% 按重計之單-或雙脂肪酸甘油辛酸酯，或單-或雙脂肪酸甘油癸酸酯，或其混合物；及
- (f) 視所需約 1% 至 20% 按重計之聚乙二醇或聚乙烯吡咯啉酮；

或

(C)

- (a) 約 10%-20% 按重計之式 (I) 化合物；
 - (b) 約 0.1%-5% 按重計之叁(羥甲基)胺基甲烷；
 - (c) 約 60%-80% 按重計之聚乙二醇，聚乙烯吡咯啉酮，乳糖或其混合物；及
 - (d) 約 1%-20% 按重計之聚丁二酸乙二醇 1000 d- α 生育酯，聚氧丙烯-聚氧乙烯成塊共聚物，或硫酸十二酯鈉。
28. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其係呈流體劑型選自硬殼或軟明膠膠囊劑，或呈固體劑型選自散劑，錠劑或膠囊劑。
29. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其進一步包括一種以上之抗氧化劑。
30. 根據申請專利範圍第 29 項之醫藥組合物，其中的抗氧化劑含量約 0.01 至 1% 按重計。

31. 根據申請專利範圍第29項之醫藥組合物，其中的抗氧化劑選自抗壞血酸，硫脂鹽類，檸檬酸，沒食子酸丙酯，dl- α -生育酚，抗壞死酸棕櫚酸酯，BHT或BHA。
32. 一種根據申請專利範圍第1或2項醫藥組合物之製法，此方法包括：
- (A) (a)將胺溶解於一種以上藥學上可接受溶劑中；(b)將式(I)化合物加至於步驟(a)所得之溶液中並混合之；或
- (B) (a)將藥學上可接受油類，界面活性劑及溶劑一起混合；(b)將藥學上可接受之胺溶解於在步驟(a)所得之混合物中；(c)若必要時將於步驟(b)所得之混合物視所需加熱，以充份融化混合物中一種以上之組份；(d)將式(I)化合物加於步驟(b)或(c)中所得之混合物內，並混合之；或
- (C) (a)溶解藥學上可接受胺，藥學上可接受載劑及視所需藥學上可接受界面活性劑於適合的親水性溶劑內；(b)將式(I)化合物加至於步驟(a)所得之溶液中，並混合以溶解式(I)化合物；(c)蒸發親水性溶劑以引起式(I)化合物，胺，載劑及視所需界面活性劑之共沈澱作用；或
- (D) (a)混合藥學上可接受載劑及視所需之界面活性劑，並加熱所生成之混合物以充份融化載劑及界面活性劑；(b)將藥學上可接受胺及式(I)化合物加至於步驟(a)所得之混合物中並混合之；或

- (E) (a) 混合式(I)化合物，藥學上可接受胺，藥學上可接受載劑及視所需藥學上可接受界面活性劑，以形成拌合物，及(b)視所需在拌合物中加入潤滑劑；或
- (F) (a) 混合式(I)化合物，藥學上可接受胺，藥學上可接受載劑及視所需藥學上可接受界面活性劑，同時加水或另外的親水性溶劑至混合物中以得糊劑；(b) 將步驟(a)之糊劑乾燥至充份乾燥水平；及(c)經乾燥之糊劑再過篩。
33. 一種抑制C型肝炎病毒複製之方法，此方法係將病毒曝露於C型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制劑量下之根據申請專利範圍第1或2項之組合物。
34. 一種治療罹患C型肝炎病毒感染之哺乳動物之醫藥組合物，其包括治療有效劑量之如申請專利範圍第1或2項之組合物。
35. 一種如申請專利範圍第1或2項的組合物之用途，係用於製造治療或預防C型肝炎病毒感染之藥物。

拾壹、圖式

化合物#822調和物之試管內溶解概況：懸浮液(1% CMC/0.2% Tween 80)，調和物4，調和物6A及調和物7於pH 2.0, 0.05 M HCl/KCl, 50 rpm 下

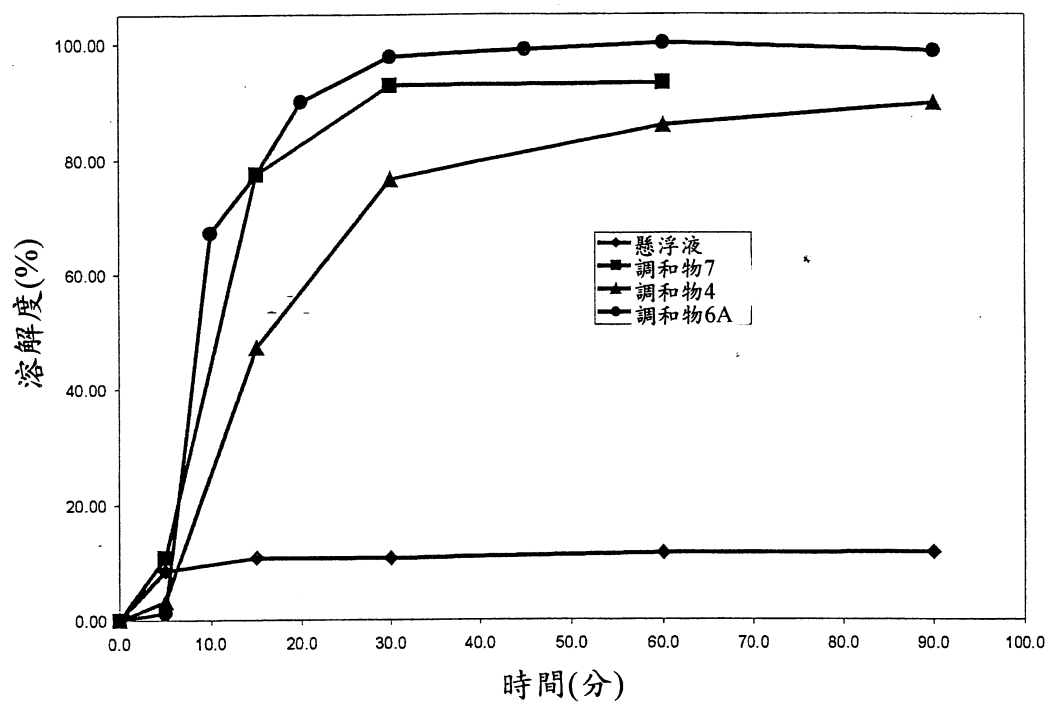


圖 1

有Tris (50 RPM)(調和物#14)及無Tris(調和物#13)之化合物#822
乳糖濕粒調和物之溶解度

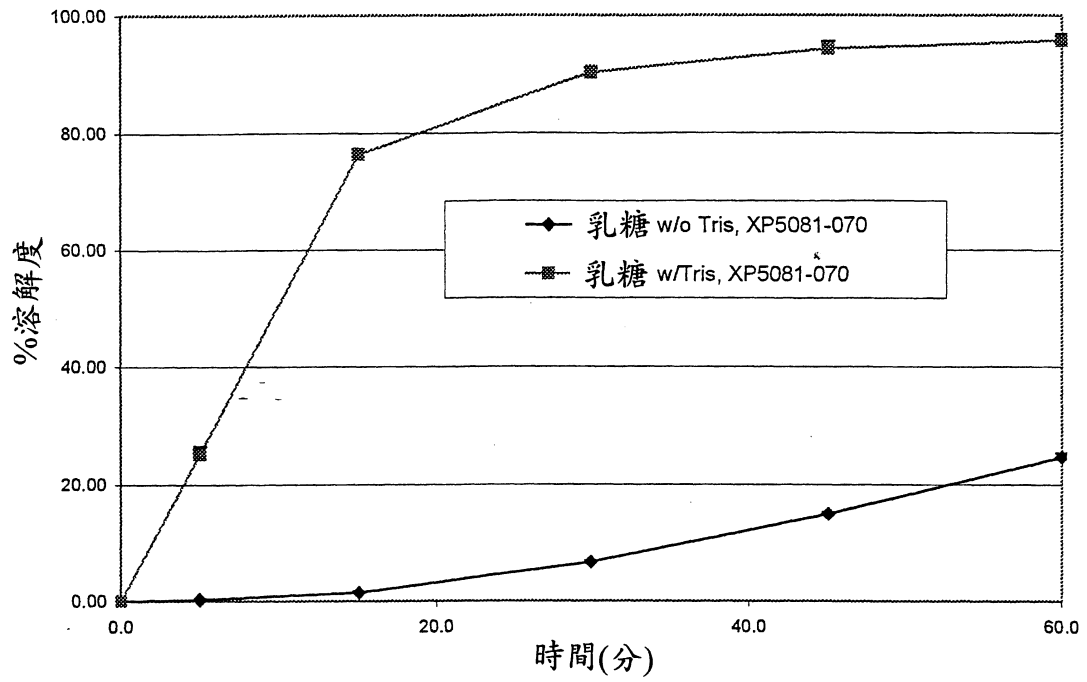


圖 2

陸、(一)、本案指定代表圖為：第 1 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

