202313067

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202313067 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：111147791 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 01 月 26 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/7115 (2006.01)* *A61K31/661 (2006.01)*
A61K31/664 (2006.01) *A61K31/53 (2006.01)*
A61K31/34 (2006.01) *A61P31/14 (2006.01)*

(30)優先權：2020/01/27 美國 62/966,440
2020/02/14 美國 62/976,671
2020/03/04 美國 62/985,194
2020/05/28 美國 63/031,373

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：席勒 多瑪仕 CIHLAR, TOMAS (US)；歐新如辛 阿努奧盧瓦波 OSINUSI, ANUOLUWAPO (US)；波特 丹尼爾 L PORTER, DANIELLE L. (US)

(74)代理人：陳長文

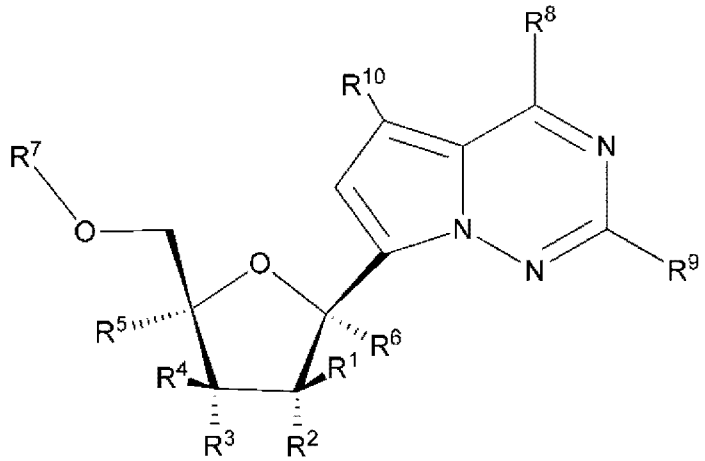
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：164 項 圖式數：0 共 201 頁

(54)名稱

治療 SARS COV-2 感染之方法

(57)摘要

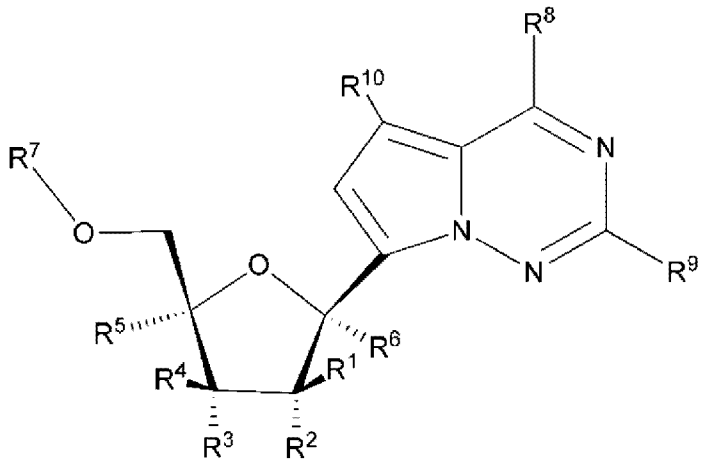
本發明提供藉由投與下式 I 核苷及其前藥治療 2019-nCoV 病毒(SARS-CoV-2)感染之方法：



，

其中核苷糖之 1'位經取代。

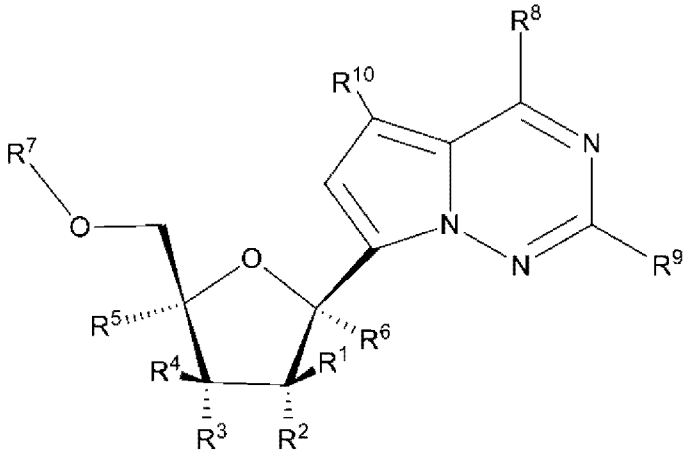
Provided are methods for treating 2019-nCoVvirus (SARS-CoV-2) infections by administering nucleosidesand prodrugs thereof, of Formula I:



,

wherein the 1' position of the nucleoside sugar is substituted.

特徵化學式：



式1

20231116
202[illegible]
專利案號：111147791
原申請案號：110102867

【發明摘要】

【中文發明名稱】

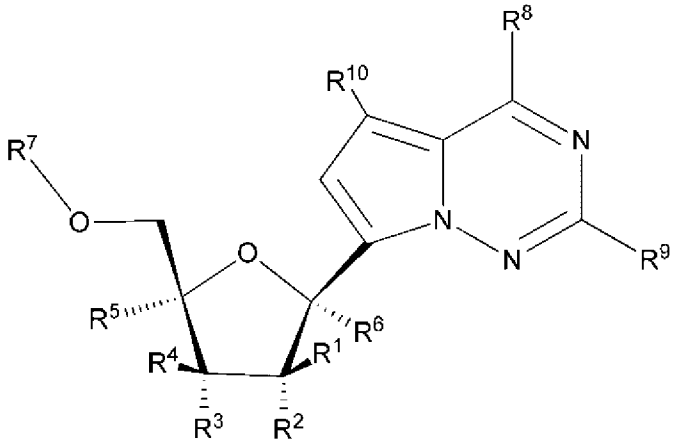
治療SARS COV-2感染之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATING SARS COV-2 INFECTIONS

【中文】

本發明提供藉由投與下式I核苷及其前藥治療2019-nCoV病毒(SARS-CoV-2)感染之方法：

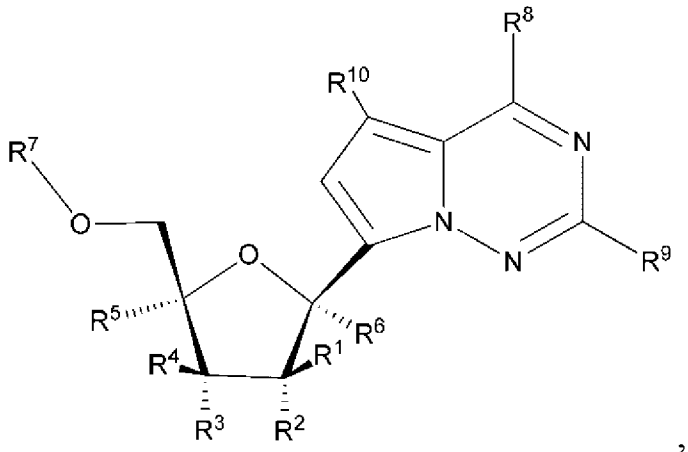


，

其中核苷糖之1'位經取代。

【英文】

Provided are methods for treating 2019-nCoVvirus (SARS-CoV-2) infections by administering nucleosidesand prodrugs thereof, of Formula I:



,

wherein the 1' position of the nucleoside sugar is substituted.

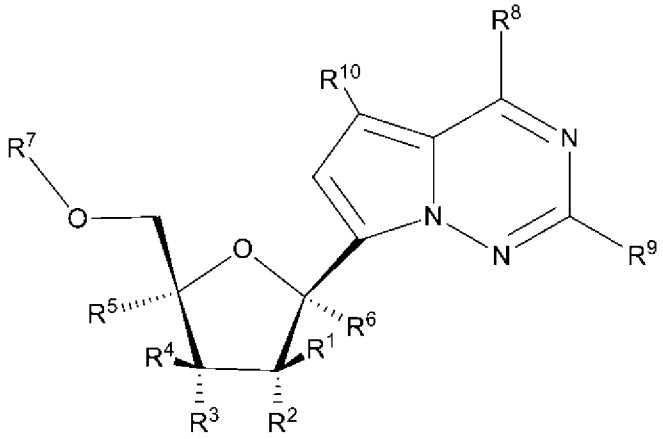
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式1

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療SARS COV-2感染之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATING SARS COV-2 INFECTIONS

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於用於治療或預防2019新型冠狀病毒(2019-nCoV；SARS-CoV-2)感染(COVID-19)之方法及化合物，尤其用於治療或預防2019-nCoV感染(COVID-19)之方法以及核苷及其前藥。

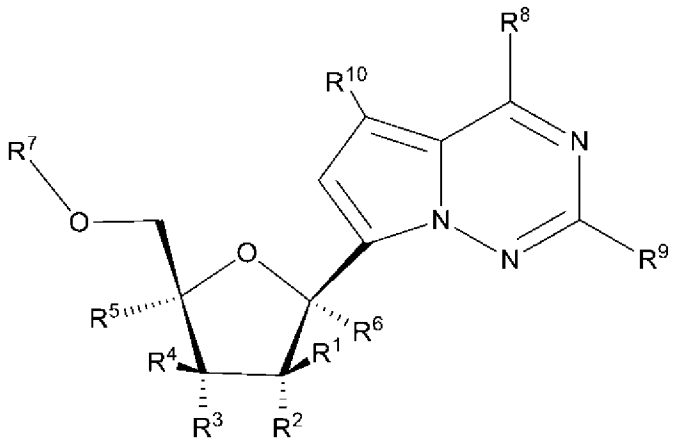
【先前技術】

【0002】 以其表面上之冠狀刺突而命名的冠狀病毒主要感染蝙蝠、豬及小型哺乳動物。其容易突變且可自動物傳至人類且在人類之間傳播。近年來，其在全球傳染病爆發中的作用越來越大。最近，在中國武漢市鑑別出新型冠狀病毒(武漢冠狀病毒；2019-nCoV；SARS-CoV-2；亦可稱為傳染性急性呼吸症候群(TARS-CoV)、叢集性急性呼吸症候群冠狀病毒(CARS-CoV)或快速擴散呼吸症候群冠狀病毒(RARS-CoV))。當前，2019-nCoV相關肺炎在中國爆發。仍迫切需要研發防護及/或治療2019-nCoV感染之安全且有效的產品。

【發明內容】

【0003】 提供用於治療或預防由2019-nCoV (COVID-19)引起之感染的方法及化合物。

【0004】 提供一種治療或預防有需要人類之2019-nCoV感染的方法，其包含投與治療有效量之式I化合物：



式I

或其醫藥學上可接受之鹽或酯；

其中：

各R^1為H或鹵素；

各R^2、R^3、R^4或R^5獨 立 地 為H、OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、NO_2、$S(O)_nR^a$、鹵素、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_4\text{-}C_8)$碳環基烷基、$(C_1\text{-}C_8)$經取代之烷基、$(C_2\text{-}C_8)$烯基、$(C_2\text{-}C_8)$經取代之烯基、$(C_2\text{-}C_8)$炔基或$(C_2\text{-}C_8)$經取代之炔基；

或相鄰碳原子上之任何兩個R^2、R^3、R^4或R^5當結合在一起時為-O(CO)O-或當與其等所附接之環碳原子結合在一起時形成雙鍵；

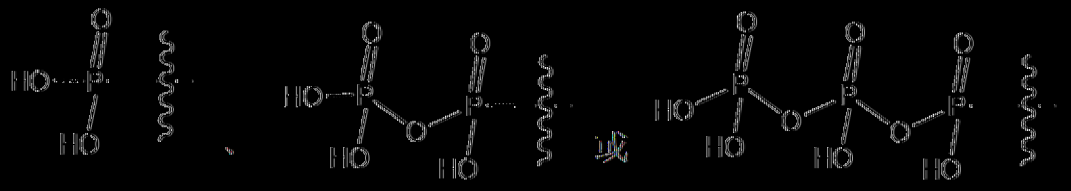
R^6為OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、NO_2、$S(O)_nR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、鹵素、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_4\text{-}C_8)$碳環基烷基、$(C_1\text{-}C_8)$經取代之烷基、$(C_2\text{-}C_8)$烯基、$(C_2\text{-}C_8)$經取代之烯基、$(C_2\text{-}C_8)$炔基、$(C_2\text{-}C_8)$經取代之炔基或$(C_6\text{-}C_{20})$芳基$(C_1\text{-}C_8)$烷基；

R^7係選自由以下組成之群

a) H、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$或$-SO_2NR^{11}R^{12}$，

其中各R^{11}或R^{12}之各(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基、CN、N_3、$N(R^a)_2$或OR^a取代；且其中各該(C_1-C_8)烷基之非末端碳原子中之一或多者可視情況由O、S或NR^a替換，

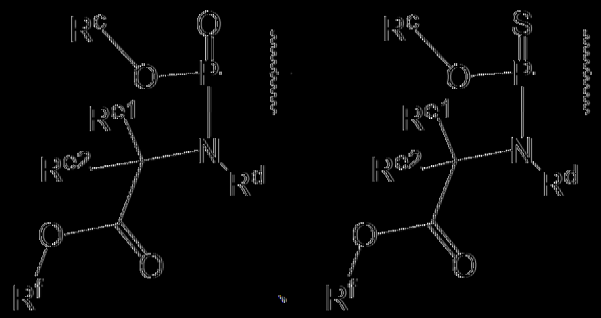
b)



或

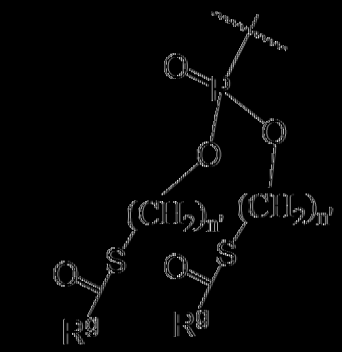
，

c)



、

或



其中：

R^c係選自苯基、1-萘基、2-萘基、



及



；

R^d為H或CH_3；

R^{c1}及R^{c2}各自獨立地為H、(C_1-C_6)烷基或苯甲基；

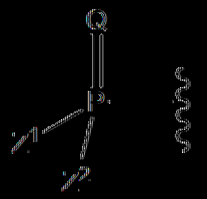
R^f係選自H、(C_1-C_8)烷基、苯甲基、(C_3-C_6)環烷基及$-CH_2-(C_3-C_6)$環烷基；

R^g係選自(C_1-C_8)烷基、O-(C_1-C_8)烷基、苯甲基、O-苯甲基、

CH_2(C3-C6)環烷基、-O-CH_2(C3-C6)環烷基及CF_3；及

n'係選自1、2、3及4；及

d) 下式之基團：



；

其中：

Q為O、S、NR、$^+$N(O)(R)、N(OR)、$^+$N(O)(OR)或N-NR_2；

Z^1及Z^2當結合在一起時為$Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1$；

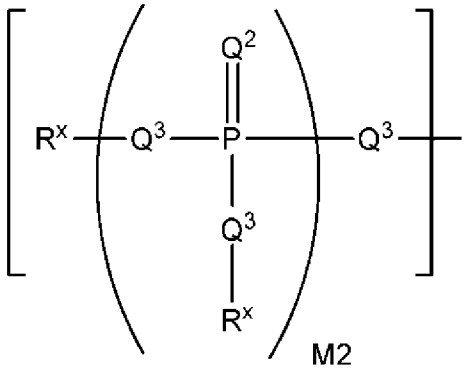
其中

各Q^1獨立地為O、S或NR；及

各R^y獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、R、C(=Q^2)R、C(=Q^2)OR、C(=Q^2)$N(R)_2$、$N(R)_2$、$^+N(R)_3$、SR、S(O)R、$S(O)_2R$、S(O)(OR)、$S(O)_2$(OR)、OC(=Q^1)R、OC(=Q^2)OR、OC(=Q^2)$(N(R)_2)$、SC(=Q^2)R、SC(=Q^2)OR、SC(=Q^2)$(N(R)_2)$、N(R)C(=Q^2)R、N(R)C(=Q^2)OR、N(R)C(=Q^2)$N(R)_2$、SO_2NR_2、CN、N_3、NO_2、OR或Z^3；或當結合在一起時，同一個碳原子上之兩個R^y形成具有3至7個碳原子之碳環；

各Q^2獨立地為O、S、NR、$^+$N(O)(R)、N(OR)、$^+$N(O)(OR)或N-NR_2；或

Z^1及Z^2各自獨立地為式Ia之基團：



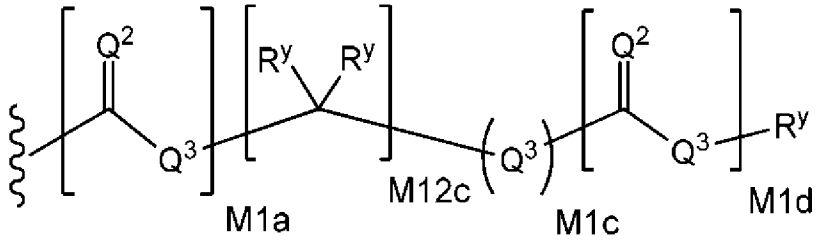
式Ia

其中：

各Q^3獨立地為一鍵、O、CR_2、NR、$^+N(O)(R)$、N(OR)、$^+N(O)(OR)$、N-NR_2、S、S-S、S(O)或$S(O)_2$；

M2為0、1或2；

各R^x獨立地為R^y或下式：



其中：

各M1a、M1c及M1d獨立地為0或1；

M12c為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；

Z^3為Z^4或Z^5；

Z^4為R、$-C(Q^2)R^y$、$-C(Q^2)Z^5$、$-SO_2R^y$或$-SO_2Z^5$；及

Z^5為碳環或雜環，其中Z^5獨立地經0至3個R^y基團取代；

R^8為鹵素、$NR^{11}R^{12}$、$N(R^{11})OR^{11}$、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、$-CH(=NR^{11})$、$-CH=NNHR^{11}$、$-CH=N(OR^{11})$、$-CH(OR^{11})_2$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=S)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)OR^{11}$、$(C_1$-$C_8)$烷基、$(C_2$-$C_8)$烯

基、(C_2-C_8)炔基、(C_4-C_8)碳環基烷基、(C_6-C_{20})視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、$-C(=O)(C_1-C_8)$烷基、$-S(O)_n(C_1-C_8)$烷基、(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基、OR^{11}或SR^{11}；

各R^9或R^{10}獨立地為H、鹵素、$NR^{11}R^{12}$、$N(R^{11})OR^{11}$、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、$-CH(=NR^{11})$、$-CH=NHNR^{11}$、$-CH=N(OR^{11})$、$-CH(OR^{11})_2$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=S)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)OR^{11}$、R^{11}、OR^{11}或SR^{11}；

各R^{11}或R^{12}獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_4-C_8)碳環基烷基、(C_6-C_{20})視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、$-C(=O)(C_1-C_8)$烷基、$-S(O)_n(C_1-C_8)$烷基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基；或R^{11}及R^{12}與其共同附接之氮一起形成3至7員雜環，其中該雜環之任一個碳原子可視情況由-O-、-S-或$-NR^a-$置換；

各R^a獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基、(C_4-C_8)碳環基烷基、$-C(=O)R$、$-C(=O)OR$、$-C(=O)NR_2$、$-C(=O)SR$、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-S(O)(OR)$、$-S(O)_2(OR)$或$-SO_2NR_2$；其中

各R獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)經取代之烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)經取代之烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_2-C_8)經取代之炔基、(C_6-C_{20})芳基、(C_6-C_{20})經取代之芳基、(C_2-C_{20})雜環基、(C_2-C_{20})經取代之雜環基、(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基或經取代之(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基；

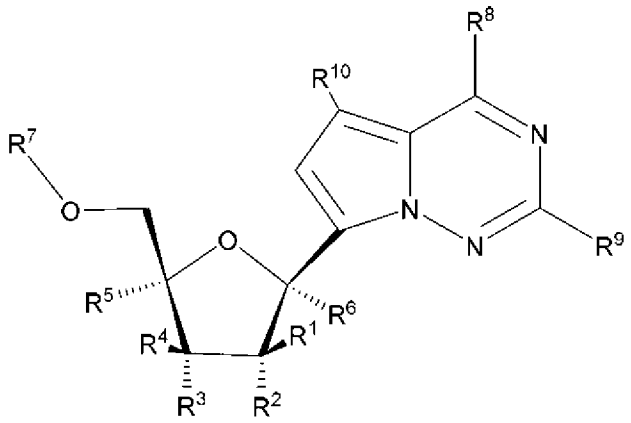
各n獨立地為0、1或2；及

其中各R^2、R^3、R^5、R^6、R^{11}或R^{12}之各(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥

基、CN、N_3、$N(R^a)_2$或OR^a取代；且其中各該(C_1-C_8)烷基之非末端碳原子中之一或多者可視情況由-O-、-S-或-NR^a-置換。

【0005】 在另一實施例中，該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之式I化合物之外消旋體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、多晶型物、偽多晶型物、非晶形式、水合物或溶劑合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

【0006】 在一些實施例中，提供一種用於治療或預防有需要人類之2019-nCoV感染(COVID-19)之方法，其包含投與治療有效量之式I化合物：



式I

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

各R^1為H或鹵素；

各R^2、R^3、R^4或R^5獨 立 地 為H、OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、NO_2、$S(O)_nR^a$、鹵素、(C_1-C_8)烷基、(C_4-C_8)碳環基烷基、(C_1-C_8)經取代之烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)經取代之烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_2-C_8)經取代之炔基；

或相鄰碳原子上之任何兩個R^2、R^3、R^4或R^5當結合在一起時為-

O(CO)O 或當與其等所附接之環碳原子結合在一起時形成雙鍵；

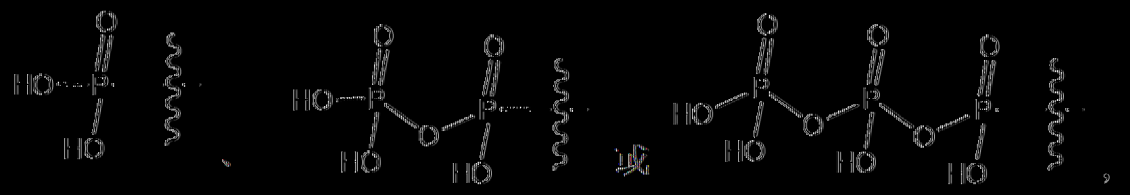
R^6為OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、NO_2、$S(O)_nR^a$、$C(=O)R^{11}$、$C(=O)OR^{11}$、$C(=O)NR^{11}R^{12}$、$C(=O)SR^{11}$、$S(O)R^{11}$、$S(O)_2R^{11}$、$S(O)(OR^{11})$、$S(O)_2(OR^{11})$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、鹵素、(C_1-C_8)烷基、(C_4-C_8)碳環基烷基、(C_1-C_8)經取代之烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)經取代之烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_2-C_8)經取代之炔基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基；

R^7係選自由以下組成之群：

a) H、$C(=O)R^{11}$、$C(=O)OR^{11}$、$C(=O)NR^{11}R^{12}$、$C(=O)SR^{11}$、$S(O)R^{11}$、$S(O)_2R^{11}$、$S(O)(OR^{11})$、$S(O)_2(OR^{11})$或$SO_2NR^{11}R^{12}$，

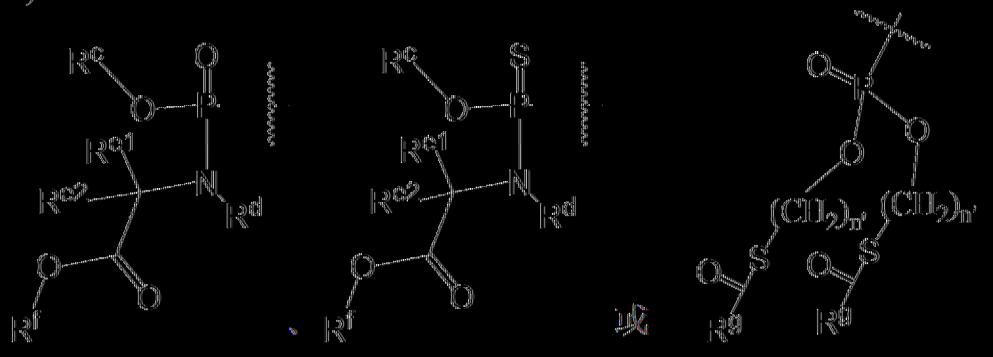
其中各R^{11}或R^{12}之各(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基、CN、N_3、$N(R^a)_2$或OR^a取代；且其中各該(C_1-C_8)烷基之非末端碳原子中之一或多者可視情況由 O、S 或 NR^a 置換，

b)



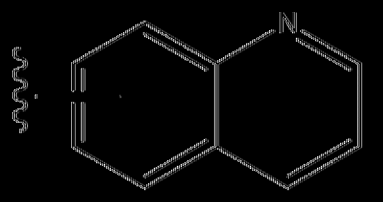
，

c)

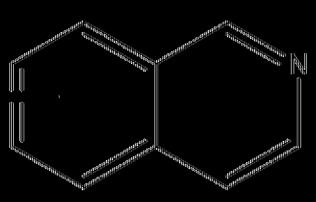


其中：

R^c係選自苯基、1-萘基、2-萘基、



及



；

R^d為H或CH_3；

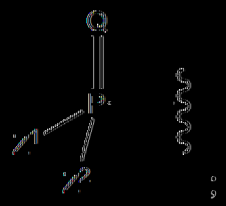
R^{c1}及R^{c2}各自獨立地為H、(C_1-C_6)烷基或苯甲基；

R^f係選自H、(C_1-C_8)烷基、苯甲基、(C_3-C_6)環烷基及$-CH_2-(C_3-C_6)$環烷基；

R^g係選自(C_1-C_8)烷基、-O-(C_1-C_8)烷基、苯甲基、-O-苯甲基、$-CH_2-(C_3-C_6)$環烷基、-O-$CH_2-(C_3-C_6)$環烷基及CF_3；及

n'係選自1、2、3及4；及

d)下式之基團：



；

其中：

Q為O、S、NR、$^+N(O^-)(R)$、$N(OR)$、$^+N(O^-)(OR)$或$N-NR_2$；

Z^1及Z^2當結合在一起時為$-Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1-$；

其中

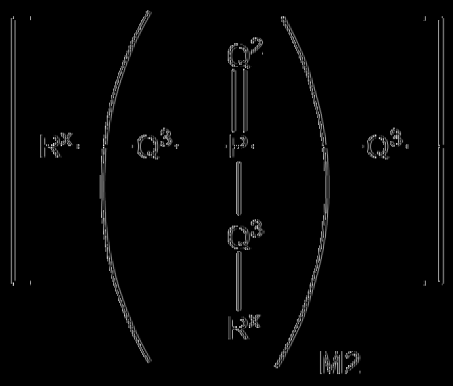
各Q^1獨立地為O、S或NR；及

各R^y獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、R、-C(=Q^2)R、-C(=Q^2)OR、-C(=Q^2)$N(R)_2$、$-N(R)_2$、$-^+N(R)_3$、-SR、-S(O)R、$-S(O)_2R$、-S(O)(OR)、$-S(O)_2(OR)$、-OC(=Q^1)R、-OC(=Q^2)OR、-OC(=Q^2)$(N(R)_2)$、-SC(=Q^2)R、-SC(=Q^2)OR、-SC(=Q^2)$(N(R)_2)$、

$N(R)C(=Q^2)R$、$N(R)C(=Q^2)OR$、$N(R)C(=Q^2)N(R)_2$、SO_2NR_2、CN、N_3、NO_2、OR或Z^3；或當結合在一起時，同一個碳原子上之兩個R^y形成具有3至7個碳原子之碳環；

各Q^2獨立地為O、S、NR、$^+N(O)(R)$、N(OR)、$^+N(O)(OR)$或$N-NR_2$；或

Z^1及Z^2各自獨立地為式Ia之基團：



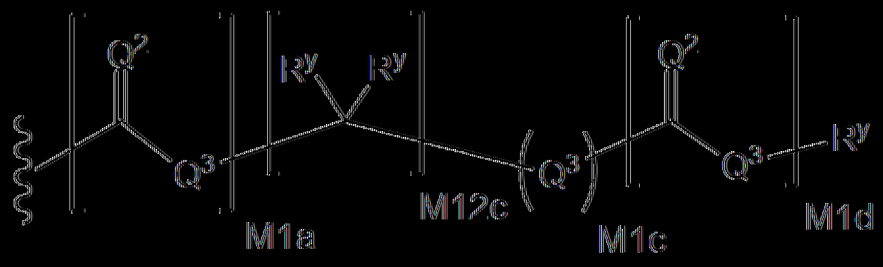
式Ia

其中：

各Q^3獨立地為一個鍵、O、CR_2、NR、$^+N(O)(R)$、N(OR)、$^+N(O)(OR)$、$N-NR_2$、S、S-S、S(O)或$S(O)_2$；

M2為0、1或2；

各R^x獨立地為R^y或下式：



其中：

各M1a、M1c及M1d獨立地為0或1；

M12c為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；

Z^3為Z^4或Z^5；

Z^4為R、-C(Q^2)R^y、-C(Q^2)Z^5、-SO_2R^y或-SO_2Z^5；及

Z^5為碳環或雜環，其中Z^5獨立地經0至3個R^y基團取代；

R^8為鹵素、$NR^{11}R^{12}$、$N(R^{11})OR^{11}$、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、-CH(=NR^{11})、-CH=$NNHR^{11}$、-CH=$N(OR^{11})$、-$CH(OR^{11})_2$、-C(=O)$NR^{11}R^{12}$、-C(=S)$NR^{11}R^{12}$、-C(=O)OR^{11}、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_4-C_8)碳環基烷基、(C_6-C_{20})視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、-C(=O)(C_1-C_8)烷基、-$S(O)_n$(C_1-C_8)烷基、(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基、OR^{11}或SR^{11}；

各R^9或R^{10}獨立地為H、鹵素、$NR^{11}R^{12}$、$N(R^{11})OR^{11}$、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、-CH(=NR^{11})、-CH=$NHNR^{11}$、-CH=$N(OR^{11})$、-$CH(OR^{11})_2$、-C(=O)$NR^{11}R^{12}$、-C(=S)$NR^{11}R^{12}$、-C(=O)OR^{11}、R^{11}、OR^{11}或SR^{11}；

各R^{11}或R^{12}獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_4-C_8)碳環基烷基、(C_6-C_{20})視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、-C(=O)(C_1-C_8)烷基、-$S(O)_n$(C_1-C_8)烷基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基；或R^{11}及R^{12}與其共同附接之氮一起形成3至7員雜環，其中該雜環之任一個碳原子可視情況由-O-、-S-或-NR^a-置換；

各R^a獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基、(C_4-C_8)碳環基烷基、-C(=O)R、-C(=O)OR、-C(=O)NR_2、-C(=O)SR、-S(O)R、-$S(O)_2$R、-S(O)(OR)、-$S(O)_2$(OR)或-SO_2NR_2；其中

各R獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)經取代之烷基、(C_2-C_8)烯

基、(C_2-C_8)經取代之烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_2-C_8)經取代之炔基、(C_6-C_{20})芳基、(C_6-C_{20})經取代之芳基、(C_2-C_{20})雜環基、(C_2-C_{20})經取代之雜環基、(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基或經取代之(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基；

各n獨立地為0、1或2；及

其中各R^2、R^3、R^5、R^6、R^{11}或R^{12}之各(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基、CN、N_3、$N(R^a)_2$或OR^a取代；且其中各該(C_1-C_8)烷基之非末端碳原子中之一或多者可視情況由-O-、-S-或-NR^a-置換。

【0007】 在另一實施例中，該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之式I化合物之外消旋體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、多晶型物、偽多晶型物、非晶形式、水合物或溶劑合物或其醫藥學上可接受之鹽。在又一實施例中，該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在又一實施例中，該方法包含向有需要之哺乳動物投與瑞德西韋(remdesivir)或其醫藥學上可接受之鹽。在另一個實施例中，該方法包含向有需要之哺乳動物投與瑞德西韋。在一些實施例中，哺乳動物為人類。

【0008】 在另一實施例中，治療或預防有需要人類之2019-nCoV之方法包含投與治療有效量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯與醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑之組合。

【0009】 在另一實施例中，治療或預防有需要人類之2019-nCoV感染的方法包含投與治療有效量之醫藥組合物，其包含有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯與至少一種額外治療劑之組合。

【0010】 在另一實施例中，該方法包含投與治療有效量之組合藥劑，其包含：

a) 第一醫藥組合物，其包含式I化合物；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或酯；及

b) 第二醫藥組合物，其包含至少一種具有針對2019-nCoV之活性的額外治療劑。

【0011】 在另一實施例中，本申請案提供一種抑制2019-nCoV RNA依賴性RNA聚合酶之方法，其包含使感染2019-nCoV之細胞與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或酯接觸。

【0012】 在另一實施例中，提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或酯之用途，其用於治療由2019-nCoV引起之病毒感染。

【0013】 在另一實施例中，方法包含以事件驅動投藥方案投與個體式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【實施方式】

1. **定義**

【0014】 除非另有說明，否則如本文所用之以下術語及片語意欲具有以下含義：

【0015】 當在本文中使用商標名時，申請人意欲獨立地包括商標名產品及商標名產品之活性醫藥成分。

【0016】 如本文所用，「本發明化合物」或「式I化合物」意謂式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。類似地，關於可分離之中間物，片語「式(數字)化合物」意謂該式之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0017】「烷基」為含有正鏈、第二、第三或環狀碳原子之烴。舉例而言，烷基可具有1至20個碳原子(亦即C_1-C_{20}烷基)、1至8個碳原子(亦即C_1-C_8烷基)或1至6個碳原子(亦即C_1-C_6烷基)。適合烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me，-CH_3)、乙基(Et，-CH_2CH_3)、1-丙基(n-Pr，n-丙基，-$CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr，i-丙基，-$CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu，n-丁基，-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu，i-丁基，-$CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s-Bu，s-丁基，-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu，t-丁基，-$C(CH_3)_3$)、1-戊基(n-戊基，-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基(-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基(-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$及辛基(-$(CH_2)_7CH_3$)。

【0018】「烷氧基」意謂具有式-O-烷基之基團，其中如上文所定義之烷基經由氧原子附接至母分子。烷氧基之烷基部分可具有1至20個碳原子(亦即C_1-C_{20}烷氧基)、1至12個碳原子(亦即C_1-C_{12}烷氧基)或1至6個碳原子(亦即C_1-C_6烷氧基)。適合烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基(-O-CH_3或-OMe)、乙氧基(-OCH_2CH_3或-OEt)、第三丁氧基(-O-$C(CH_3)_3$或-

OtBu)及其類似基團。

【0019】「鹵烷基」為其中烷基之一或多個氫原子由鹵素原子置換之如上文所定義之烷基。鹵烷基之烷基部分可具有1至20個碳原子(亦即C_1-C_{20}鹵烷基)、1至12個碳原子(亦即C_1-C_{12}鹵烷基)或1至6個碳原子(亦即C_1-C_6烷基)。適合鹵烷基之實例包括(但不限於)-CF_3、-CHF_2、-CFH_2、-CH_2CF_3及其類似基團。

【0020】「烯基」為含有正鍵、第二、第三或環狀碳原子及至少一個不飽和位點，亦即碳-碳sp^2雙鍵的烴。舉例而言，烯基可具有2至20個碳原子(亦即，C_2-C_{20}烯基)、2至8個碳原子(亦即，C_2-C_8烯基)或2至6個碳原子(亦即，C_2-C_6烯基)。適合烯基之實例包括(但不限於)乙烯或乙烯基(-CH=CH_2)、烯丙基(-CH_2CH=CH_2)、環戊烯基(-C_5H_7)及5-己烯基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=CH_2)。

【0021】「炔基」為含有正鍵、第二、第三或環狀碳原子及至少一個不飽和位點，亦即碳-碳sp參鍵的烴。舉例而言，炔基可具有2至20個碳原子(亦即C_2-C_{20}炔基)、2至8個碳原子(亦即C_2-C_8炔烴)或2至6個碳原子(亦即C_2-C_6炔基)。適合炔基之實例包括(但不限於)乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(-CH_2C≡CH)及其類似基團。

【0022】「伸烷基」係指藉由自母烷烴之同一碳原子或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而衍生之具有兩個單價基團中心的飽和、分支鏈或直鏈或環狀烴基。舉例而言，伸烷基可具有1至20個碳原子、1至10個碳原子或1至6個碳原子。典型伸烷基包括(但不限於)亞甲基(-CH_2-)、1,1-乙基(-CH(CH_3)-)、1,2-乙基(-CH_2CH_2-)、1,1-丙基(-CH(CH_2CH_3)-)、1,2-丙基(-CH_2CH(CH_3)-)、1,3-丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-丁基(-

$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)及其類似基團。

【0023】「伸烯基」係指藉由自母烯烴之同一碳原子或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而衍生之具有兩個單價基團中心的不飽和、分支鏈或直鏈或環狀烴基。舉例而言，伸烯基可具有1至20個碳原子、1至10個碳原子或1至6個碳原子。典型伸烯基包括(但不限於) 1,2-伸乙基(-CH=CH-)。

【0024】「伸炔基」係指藉由自母炔烴之同一碳原子或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而衍生之具有兩個單價基團中心的不飽和、分支鏈或直鏈或環狀烴基。舉例而言，伸炔基可具有1至20個碳原子、1至10個碳原子或1至6個碳原子。典型伸炔基包括(但不限於)乙炔(-C≡C-)、炔丙基(-CH_2C≡C-)及4-戊炔基(-$CH_2CH_2CH_2$C≡C-)。

【0025】「胺基」通常指可視為氨之衍生物之氮基團，其具有式-$N(X)_2$，其中各「X」獨立地為H、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之碳環基、經取代或未經取代之雜環基等。氮之混雜為約sp^3。胺基之非限制性類型包括-NH_2、-N(烷基)$_2$、-NH(烷基)、-N(碳環基)$_2$、-NH(碳環基)、-N(雜環基)$_2$、-NH(雜環基)、-N(芳基)$_2$、-NH(芳基)、-N(烷基)(芳基)、-N(烷基)(雜環基)、-N(碳環基)(雜環基)、-N(芳基)(雜芳基)、-N(烷基)(雜芳基)等。術語「烷基胺基」係指經至少一個烷基取代之胺基。胺基之非限制性實例包括-NH_2、-NH(CH_3)、-N(CH_3)$_2$、-NH(CH_2CH_3)、- N(CH_2CH_3)$_2$、-NH(苯基)、-N(苯基)$_2$、-NH(苯甲基)、-N(苯甲基)$_2$等。經取代之烷基胺基通常指其中至少一個如本文所定義之經取代之烷基附接至胺基氮原子之如上文所定義之烷基胺基。經取代之烷基胺基之非限制性實例包括-NH(伸烷基-C(O)-OH)、-NH(伸烷基-C(O)-O-

烷基)、-N(伸烷基-C(O)-OH)$_2$、-N(伸烷基-C(O)-O-烷基)$_2$等。

【0026】「芳基」意謂藉由自母芳環系統之單個碳原子移除一個氫原子而獲得的芳族烴基團。舉例而言，芳基可具有6至20個碳原子、6至14個碳原子或6至10個碳原子。典型芳基包括(但不限於)來源於苯(例如苯基)、經取代之苯、萘、蒽、聯苯之基團及其類似基團。

【0027】「芳基烷基」係指其中一個鍵結至碳原子、通常末端或sp^3碳原子之氫原子由芳基置換的非環狀烷基。典型芳基烷基包括(但不限於)苯甲基、2-苯基乙-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、萘并苯甲基、2-萘并苯基乙-1-基及其類似基團。芳基烷基可包含7至20個碳原子，例如烷基部分為1至6個碳原子且芳基部分為6至14個碳原子。

【0028】「芳基烯基」係指其中一個鍵結至碳原子(通常末端或sp^3碳原子，但亦可為sp^2碳原子)之氫原子由芳基置換之非環狀烯基。芳基烯基之芳基部分可包括例如本文中所揭示之芳基中之任一者，且芳基烯基之烯基部分可包括例如本文中所揭示之烯基中之任一者。芳基烯基可包含8至20個碳原子，例如烯基部分為2至6個碳原子且芳基部分為6至14個碳原子。

【0029】「芳基炔基」係指其中一個鍵結至碳原子(通常末端或sp^3碳原子，但亦可為sp碳原子)之氫原子由芳基置換之非環狀炔基。芳基炔基之芳基部分可包括例如本文中所揭示之芳基中之任一者，且芳基炔基之炔基部分可包括例如本文中所揭示之炔基中之任一者。芳基炔基可包含8至20個碳原子，例如炔基部分為2至6個碳原子且芳基部分為6至14個碳原子。

【0030】關於烷基、伸烷基、芳基、芳基烷基、烷氧基、雜環基、

雜芳基、碳環基等之術語「經取代」，例如「經取代之烷基」、「經取代之伸烷基」、「經取代之芳基」、「經取代之芳基烷基」、「經取代之雜環基」及「經取代之碳環基」分別意謂其中一或多個氫原子各自獨立地由非氫取代基置換之烷基、伸烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、碳環基。典型取代基包括(但不限於)-X、$-R^b$、$-O^-$、=O、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S^-$、$-NR^b_2$、$-N^+R^b_3$、$=NR^b$、$-CX_3$、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NCS、-NO、$-NO_2$、$=N_2$、$-N_3$、$-NHC(=O)R^b$、$-OC(=O)R^b$、$-NHC(=O)NR^b_2$、$-S(=O)_2-$、$-S(=O)_2OH$、$-S(=O)_2R^b$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^b_2$、$-S(=O)R^b$、$-OP(=O)(OR^b)_2$、$-P(=O)(OR^b)_2$、$-P(=O)(O^-)_2$、$-P(=O)(OH)_2$、$-P(O)(OR^b)(O^-)$、$-C(=O)R^b$、-C(=O)X、$-C(S)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-C(O)O^-$、$-C(S)OR^b$、$-C(O)SR^b$、$-C(S)SR^b$、$-C(O)NR^b_2$、$-C(S)NR^b_2$、$-C(=NR^b)NR^b_2$，其中各X獨立地為鹵素：F、Cl、Br或I；且各R^b獨立地為H、烷基、芳基、芳基烷基、雜環或保護基或前藥部分。伸烷基、伸烯基及伸炔基亦可類似地經取代。除非另有指示，否則當術語「經取代」與具有兩個或更多個能夠取代之部分的基團(諸如芳基烷基)結合使用時，取代基可附接至芳基部分、烷基部分或其兩者。術語「C_1-C_8經取代之烷基」係指如本文中所定義經取代之具有1至8個碳原子的烷基。同樣，術語「C_2-C_8經取代之烯基」係指如本文中所定義經取代之具有2至8個碳原子的烯基；且術語「C_2-C_8經取代之炔基」係指如本文中所定義經取代之具有2至8個碳原子的炔基。類似地、術語「(C_6-C_{20})經取代之芳基」係指如本文中所定義經取代之具有6至20個碳原子的芳基；且術語(C_2-C_{20})經取代之雜環基係指如本文中所定義經取代之具有2至20個碳原子的雜環基。

【0031】「前藥」在醫藥學領域中定義為藥物之生物學上非活性衍

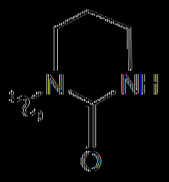
生物，其在向人體投與之後，根據一些化學或酶促路徑轉化成生物學上活性母體藥物。

【0032】 熟習此項技術者將認識到，應選擇式I-IV化合物之取代基及其他部分以提供足夠穩定的化合物，從而提供醫藥學適用化合物，其可調配成可接受地穩定的醫藥組合物。預期具有此類穩定性之式I-IV化合物屬於本發明之範疇內。

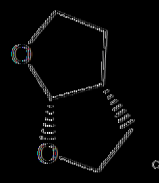
【0033】 「雜烷基」係指其中一或多個碳原子已由雜原子(諸如O、N或S)置換之烷基。舉例而言，若附接至母分子之烷基之碳原子經雜原子(例如O、N或S)置換，則所得雜烷基分別為烷氧基(例如-OCH_3等)、胺(例如-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$等)或硫烷基(例如-SCH_3)。若未附接至母分子之烷基之非末端碳原子由雜原子(例如O、N或S)置換，則所得雜烷基分別為烷基醚(例如-CH_2CH_2-O-CH_3等)、烷基胺(例如-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$等)或硫烷基醚(例如-CH_2-S-CH_3)。若烷基之末端碳原子經雜原子(例如O、N或S)置換，則所得雜烷基分別為羥烷基(例如-CH_2CH_2-OH)、胺基烷基(例如-CH_2NH_2)或烷基硫醇基(例如-CH_2CH_2-SH)。雜烷基可具有例如1至20個碳原子、1至10個碳原子或1至6個碳原子。C_1-C_6雜烷基意謂具有1至6個碳原子之雜烷基。

【0034】 如本文所用，以實例而非限制而言，「雜環」或「雜環基」包括Paquette, Leo A.; **Principles of Modern Heterocyclic Chemistry** (W.A. Benjamin, New York, 1968)，特定言之，第1、3、4、6、7及9章；**The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs** (John Wiley & Sons, New York, 1950至今)，特定言之，第13、14、16、19及28卷；及*J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566中所述之雜

環。在本發明之一個具體實施例中，「雜環」包括其中一或多個(例如1、2、3或4個)碳原子已由雜原子(例如O、N或S)置換之如本文所定義之「碳環」。術語「雜環」或「雜環基」包括飽和環、部分不飽和環及芳環(亦即雜芳族環)。經取代之雜環基包括例如經本文中所揭示之取代基中之任一者(包括羰基)取代之雜環。經羰基取代之雜環基之非限制性實例為：



[0035] 雜環之實例包括(以實例而非限制而言)吡啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氫噻吩基、硫氧化四氫噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、噻萘基、吲哚基、吲哚烯基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、2-吡咯啶酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、吖辛因基、二唑基、6H-1,2,5-噻二唑基、2H,6H-1,5,2-二噻唑基、噻吩基、噻嗯基、哌喃基、異苯并呋喃基、唍烯基、吲基、啡噁噻基、2H-吡咯基、異噻唑基、異噁唑基、吡唍基、嗒唍基、吲嗪基、異吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹唍基、酞唍基、喋啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、啡啉基、噌啶基、4aH-咔唑基、咔唑基、β-咔啉基、菲啶基、吖啶基、嘧啶基、菲啉基、啡唍基、啡噻唍基、呋呫基、啡噁唍基、異唍烷基、唍烷基、咪唑啶基、咪唑啉基、吡唑啶基、吡唑啉基、哌唍基、吲哚啉基、異吲哚啉基、嗎啉基、哌唑啶基、苯并二唑基、苯并異噁唑基、羥吲哚基、苯并噁唑啉基、撒紅醯基及雙四氫呋喃基。



。

[0036] 以實例而非限制而言，碳鍵結之雜環在吡啶之位2、3、4、5或6處、喹啉之位3、4、5或6處、嘧啶之位2、4、5或6處、吡啉之位2、3、5或6處、呋喃、四氫呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯之位2、3、4或5處、噁唑、咪唑或噻唑之位2、4或5處、異噁唑、吡唑或異噻唑之位3、4或5處、氮丙啶之位2或3處、氮雜環丁烷之位2、3或4處、喹啉之位2、3、4、5、6、7或8處或異喹啉之位1、3、4、5、6、7或8處鍵結。更通常，碳鍵結之雜環包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡啉基、3-吡啉基、5-吡啉基、6-吡啉基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

[0037] 以實例而非限制而言，氮鍵結之雜環在氮丙啶、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯啶、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啶、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌啡、哌嗪、哌嗪啉、1H-吲唑之位1處、異吲哚或異吲哚啉之位2處、嗎啉之位4處及咔唑或β-咔啉之位9處鍵結。更通常，氮鍵結之雜環包括1-氮丙啶、1-氮雜環丁烷基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基及1-哌啶基。

[0038] 「雜環基烷基」係指其中一個鍵結至碳原子(通常末端或sp^3碳原子)之氫原子由雜環基(亦即雜環基-伸烷基-部分)置換之非環狀烷基。典型雜環基烷基包括(但不限於)雜環基-CH_2-、2-(雜環基)乙-1-基及其類似基團，其中「雜環基」部分包括上述雜環基中之任一者，包括Principles of Modern Heterocyclic Chemistry中所述之雜環基。熟習此

項技術者亦將理解，雜環基可藉助於碳-碳鍵或碳-雜原子鍵附接至雜環基烷基之烷基部分，其限制條件為所得基團為化學穩定的。雜環基烷基包含3至20個碳原子，例如芳基烷基之烷基部分為1至6個碳原子且雜環基部分為2至14個碳原子。以實例而非限制而言，雜環基烷基之實例包括含硫、氧及/或氮之5員雜環，諸如噻唑基甲基、2-噻唑基乙-1-基、咪唑基甲基、噁唑基甲基、噻二唑基甲基等，含硫、氧及/或氮之6員雜環，諸如哌啶基甲基、哌啡基甲基、嗎啉基甲基、吡啶基甲基、嗒啡基甲基、嘧啶基甲基、吡啡基甲基等。

【0039】「雜環基烯基」係指其中一個鍵結至碳原子(通常末端或sp^3碳原子，但亦可為sp^2碳原子)之氫原子由雜環基置換之非環狀烯基(亦即雜環基-伸烯基-部分)。雜環基烯基之雜環基部分包括本文中所述之雜環基中之任一者，包括**Principles of Modern Heterocyclic Chemistry**中所述之雜環基，且雜環基烯基之烯基部分包括本文中所揭示之烯基中之任一者。熟習此項技術者亦將理解，雜環基可藉助於碳-碳鍵或碳-雜原子鍵附接至雜環基烯基之烯基部分，其限制條件為所得基團為化學穩定。雜環基烯基包含4至20個碳原子，例如雜環基烯基之烯基部分為2至6個碳原子且雜環基部分為2至14個碳原子。

【0040】「雜環基炔基」係指其中一個鍵結至碳原子(通常末端或sp^3碳原子，但亦可為sp碳原子)之氫原子由雜環基置換之非環狀炔基(亦即雜環基-伸炔基-部分)。雜環基炔基之雜環基部分包括本文中所述之雜環基中之任一者，包括**Principles of Modern Heterocyclic Chemistry**中所述之雜環基，且雜環基炔基之炔基部分包括本文中所揭示之炔基中之任一者。熟習此項技術者亦將理解，雜環基可藉助於碳-碳鍵或碳-雜原子鍵附

接至雜環基炔基之炔基部分，其限制條件為所得基團為化學穩定。雜環基炔基包含4至20個碳原子，例如雜環基炔基之炔基部分為2至6個碳原子且雜環基部分為2至14個碳原子。

【0041】「雜芳基」係指在環中具有至少一個雜原子之芳族雜環基。芳環中可包括之適合的雜原子之非限制性實例包括氧、硫及氮。雜芳基環之非限制性實例包括「雜環基」之定義列舉之所有此等芳環，包括吡啶基、吡咯基、噁唑基、吲哚基、異吲哚基、嘌呤基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、咔唑基、咪唑基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、異噻唑基、喹啉基、異喹啉基、噠吡基(pyridazyl)、嘧啶基、吡唑基等。

【0042】「碳環」或「碳環基」係指具有呈單環形式之3至7個碳原子、呈雙環形式之7至12個碳原子及呈多環形式之至多約20個碳原子之飽和(亦即環烷基)、部分不飽和(例如環烯基、環烷二烯基等)或芳環。單環碳環具有3至7個環原子，更通常具有5或6個環原子。雙環碳環具有7至12個環原子，例如配置為雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統，或9或10個環原子，配置為雙環[5,6]或[6,6]系統，或螺稠合環。單環碳環之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基及苯基。雙環碳環之非限制性實例包括萘基、四氫萘及十氫萘。

【0043】「碳環基烷基」係指其中一個鍵結至碳原子之氫原子由如本文中所述之碳環基置換之非環狀烷基。通常但非限制性，碳環基烷基之實例包括環丙基甲基、環丙基乙基、環丁基甲基、環戊基甲基及環己基甲基。

【0044】「芳基雜烷基」係指其中一個氫原子(其可附接至碳原子或雜原子)由如本文所定義之芳基置換之如本文所定義之雜烷基。芳基可鍵結至雜烷基之碳原子或雜烷基之雜原子，限制條件為所得芳基雜烷基提供化學穩定部分。舉例而言，芳基雜烷基可具有通式-伸烷基-O-芳基、-伸烷基-O-伸烷基-芳基、-伸烷基-NH-芳基、-伸烷基-NH-伸烷基-芳基、-伸烷基-S-芳基、-伸烷基-S-伸烷基-芳基等。此外，以上通式中伸烷基部分中之任一者可進一步經本文中定義或例示之取代基中之任一者取代。

【0045】「雜芳基烷基」係指其中一個氫原子由如本文所定義之雜芳基置換之如本文所定義之烷基。雜芳基烷基之非限制性實例包括-CH_2-吡啶基、-CH_2-吡咯基、-CH_2-噁唑基、-CH_2-吲哚基、-CH_2-異吲哚基、-CH_2-嘌呤基、-CH_2-呋喃基、-CH_2-噻吩基、-CH_2-苯并呋喃基、-CH_2-苯并噻吩基、-CH_2-咔唑基、-CH_2-咪唑基、-CH_2-噻唑基、-CH_2-異噁唑基、-CH_2-吡唑基、-CH_2-異噻唑基、-CH_2-喹啉基、-CH_2-異喹啉基、-CH_2-噠哄基、-CH_2-嘧啶基、-CH_2-吡嗪基、-$CH(CH_3)$-吡啶基、-$CH(CH_3)$-吡咯基、-$CH(CH_3)$-噁唑基、-$CH(CH_3)$-吲哚基、-$CH(CH_3)$-異吲哚基、-$CH(CH_3)$-嘌呤基、-$CH(CH_3)$-呋喃基、-$CH(CH_3)$-噻吩基、-$CH(CH_3)$-苯并呋喃基、-$CH(CH_3)$-苯并噻吩基、-$CH(CH_3)$-咔唑基、-$CH(CH_3)$-咪唑基、-$CH(CH_3)$-噻唑基、-$CH(CH_3)$-異噁唑基、-$CH(CH_3)$-吡唑基、-$CH(CH_3)$-異噻唑基、-$CH(CH_3)$-喹啉基、-$CH(CH_3)$-異喹啉基、-$CH(CH_3)$-噠哄基、-$CH(CH_3)$-嘧啶基、-$CH(CH_3)$-吡嗪基等。

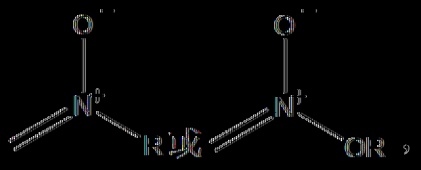
【0046】關於式I-IV化合物之特定部分之術語「視情況經取代」(例如視情況經取代之芳基)係指其中所有取代基為氫或其中該部分中之一或多個氫可由取代基(諸如在「經取代」之定義下列舉之取代基)置換的部

分。

[0047] 關於式I-IV之化合物之特定部分之術語「視情況置換」(例如該(C_1-C_8)烷基之碳原子可視情況由-O-、-S-或-NR^a-置換)意謂(C_1-C_8)烷基中之一或多個亞甲基可由0、1、2或更多個指定基團(例如-O-、-S-或-NR^a-)置換。

[0048] 關於烷基、烯基、炔基、伸烷基、伸烯基或伸炔基部分之術語「非末端碳原子」係指在該部分之第一碳原子與該部分中之最後一個碳原子之間插入的部分中的碳原子。因此，以實例而非限制而言，在烷基部分-$CH_2(C^*)H_2(C^*)H_2CH_3$或伸烷基部分-$CH_2(C^*)H_2(C^*)H_2CH_2$-中，C*原子將視為非末端碳原子。

[0049] 某些Q及Q^1替代物為氮氧化物，諸如「N(O)(R)或「N(O)(OR)。此等氮氧化物，如此處展示附接至碳原子，亦可分別由電荷分離基團表示，諸如



且意欲等效於前述表述以用於描述本發明之目的。

[0050] 「連接基團」或「連接」意謂包含共價鍵或原子鏈之化學部分。連接基團包括烷氧基(例如聚伸乙基氧基、PEG、聚亞甲基氧基)及烷基胺基(例如聚伸乙基胺基、Jeffamine™)之重複單元；以及二酸酯及醯胺，包括丁二酸酯、丁二醯胺、二甘醇酸酯、丙二酸酯及戊二醯胺。

[0051] 諸如「氧連接」、「氮連接」、「碳連接」、「硫連接」或「磷連接」之術語意謂若可藉由在一個部分中使用超過一種類型的原子形成兩個部分之間的鍵，則在該等部分之間形成的鍵通過指定原子。舉例而言，

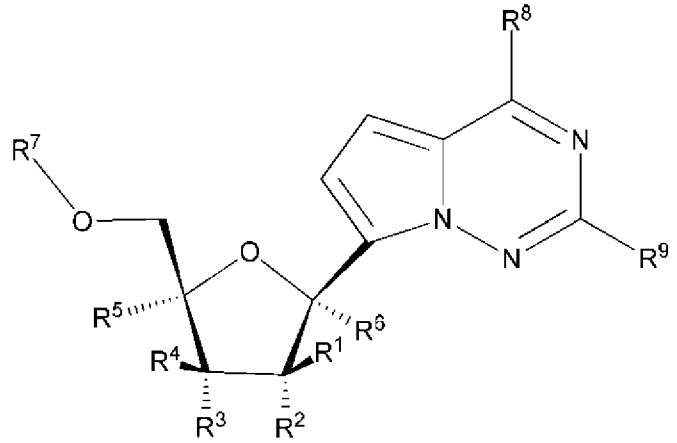
氮連接之胺基酸將經由胺基酸之氮原子而非經由胺基酸之氧或碳原子鍵結。

【0052】 在式I-IV之化合物之一些實施例中，Z^1或Z^2中之一或多者獨立地為氮連接之天然存在之α-胺基酸酯之基團。天然存在之胺基酸之實例包括異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸、丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、硒半胱胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、鳥胺酸及牛磺酸。此等胺基酸之酯包含關於取代基R所述中之任一者，尤其其中R為視情況經取代之(C_1-C_8)烷基之酯。

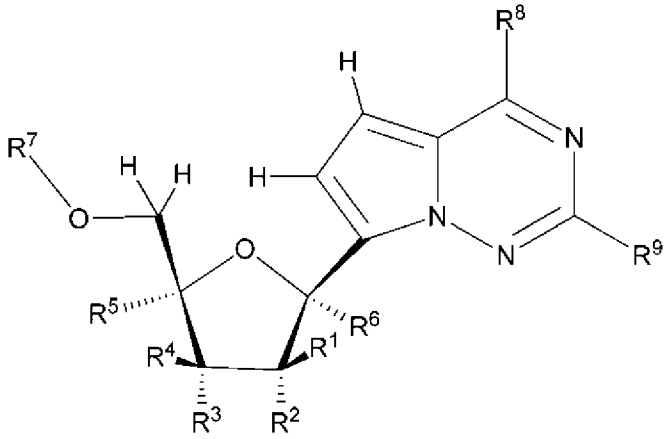
【0053】 術語「嘌呤」或「嘧啶」鹼基包含(但不限於)腺嘌呤、N^6-烷基嘌呤、N^6-醯基嘌呤(其中醯基為C(O)(烷基、芳基、烷芳基或芳基烷基)、N^6-苯甲基嘌呤、N^6-鹵基嘌呤、N^6-乙烯基嘌呤、N^6-乙炔基嘌呤、N^6-醯基嘌呤、N^6-羥烷基嘌呤、N^6-烯丙基胺基嘌呤、N^6-硫基烯丙基嘌呤、N^2-烷基嘌呤、N^2-烷基-6-硫代嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶、5-氟胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、6-氮雜嘧啶(包括6-氮雜胞嘧啶)、2-巰基嘧啶及/或4-巰基嘧啶、尿嘧啶、5-鹵尿嘧啶(包括5-氟尿嘧啶)、C^5-烷基嘧啶、C^5-苯甲基嘧啶、C^5-鹵嘧啶、C^5-乙烯基嘧啶、C^5-乙炔基嘧啶、C^5-醯基嘧啶、C^5-羥烷基嘌呤、C^5-醯胺基嘧啶、C^5-氰基嘧啶、C^5-5-碘嘧啶、C^6-碘-嘧啶、C^5-Br-乙烯基嘧啶、C^6-Br-乙烯基嘧啶、C^5-硝基嘧啶、C^5-胺基-嘧啶、N^2-烷基嘌呤、N^2-烷基-6-硫代嘌呤、5-氮雜胞嘧啶核苷基、5-氮雜尿嘧啶、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基及吡唑并嘧啶基。嘌呤鹼基包括(但不限於)鳥嘌呤、腺嘌呤、次黃嘌呤、2,6-二胺基嘌呤及6-氯嘌呤。式I-III之嘌呤及嘧啶鹼經由鹼之氮原子連接至核糖或其類似物。

鹼基上之官能性氧及氮基團可視需要或視情況受保護。適合保護基已為熟習此項技術者所熟知，且包括三甲基矽烷基、二甲基己基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基及第三丁基二苯基矽烷基、三苯甲基、烷基及醯基，諸如乙醯基及丙醯基、甲磺醯基及對甲苯磺醯基。

【0054】除非另外說明，否則式I-IV化合物之碳原子意欲具有四價。在其中碳原子不具有足以產生四價之數目的所連接之變數的一些化學結構表示中，其餘提供四價所需的碳取代基應假設為氫。舉例而言，



具有與以下相同之含義：



。

【0055】「保護基」係指化合物中可遮掩或改變官能基之特性或整個化合物之特性的部分。保護基之化學子結構可廣泛變化。保護基之一種功能為充當母體原料藥之合成中的中間物。用於保護/脫保護之化學保護基及策略為此項技術中所熟知。參見：「Protective Groups in Organic

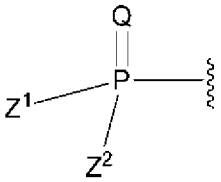
Chemistry」, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons公司, New York, 1991。保護基通常用於遮掩某些官能基之反應性，促進所需化學反應之功效，例如以有序及計劃方式產生及斷裂化學鍵。除受保護之官能基之反應性以外，化合物之官能基之保護可改變其他物理特性，諸如極性、親脂性(疏水性)及其他可藉由常用分析工具量測之特性。化學保護之中間物本身可為生物活性或非活性。「羥基保護基」係指適用於保護羥基(-OH)之保護基。

【0056】 受保護之化合物亦可呈現經改變且在一些情況下，最佳化之活體外及活體內特性，諸如穿過細胞膜及對酶促降解或螯合作用之抗性。在此作用中，具有所欲治療作用之受保護之化合物可稱為前藥。保護基之另一功能為將母藥轉化成前藥，藉此在活體內轉化前藥時釋放母藥。因為活性前藥與母藥相比可更有效地吸收，因此前藥與母藥相比可具有更大的活體內效能。活體外(在化學中間物之實例中)或活體內(在前藥之情況下)移除保護基。伴隨化學中間物，脫保護之後的所得產物(例如醇)是否為生理學上可接受並不特別重要，但通常產物更宜為藥理學無害的。

【0057】 術語「對掌性」係指與鏡像搭配物具有不重疊性之特性的分子，而術語「非對掌性」係指可與其鏡像搭配物重疊之分子。

【0058】 術語「立體異構體」係指具有相同化學構成但在空間中原子或基團之排列不同的化合物。

【0059】 「非對映異構體」係指具有兩個或更多個對掌性中心且其分子彼此不為鏡像的立體異構體。非對映異構體具有不同物理特性，例如熔點、沸點、光譜特性、反應性及生物特性。舉例而言，當R^7為



且Z^1與Z^2不同時，式I-IV化合物可具有對掌性磷原子。當Z^1或Z^2中之至少一者亦具有對掌性中心時，例如其中Z^1或Z^2為氮連接、對掌性、天然存在之α-胺基酸酯時，則式I-IV之化合物將以非對映異構體形式存在，因為分子中存在兩個對掌性中心。本發明涵蓋本文中所述之所有此類非對映異構體及其用途。非對映異構體之混合物可在高解析分析程序下分離，諸如電泳、結晶及/或層析。非對映異構體可具有不同物理屬性，諸如(但不限於)溶解性、化學穩定性及結晶度，且亦可具有不同生物特性，諸如(但不限於)酶促穩定性、吸收及代謝穩定性。

【0060】「對映異構體」係指化合物的互為不可重疊鏡像之兩種立體異構體。

【0061】與數量結合使用之修飾語「約」包括所陳述的值且具有由上下文所述之含義(例如包括與特定數量之量測相關聯之誤差度)。

【0062】除非另外指明，否則如本文所使用，術語「治療」意謂逆轉、減輕、抑制該術語所應用之病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀的發展，或預防該病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀。如本文所用，術語「治療(treatment)」係指治療操作，如上文剛剛定義之「治療(treating)」。

【0063】如本文所用，術語「治療有效量」為當藉由所選擇的投藥途徑投與本文所述之組合物時，在所治療之個體之呼吸道及肺之分泌物及組織或血流中提供所需含量之藥物，以產生預期生理學反應或所需生物作用所需的此類組合物中式I-IV化合物的量。精確量將視多種因素而定，例

如特定式I-IV化合物、組合物之特定活性、所使用之遞送裝置、組合物之生理特徵、其所欲用途以及患者考慮因素，諸如疾病病況之嚴重度、患者合作等，且可由熟習此項技術者基於本文中提供之資訊容易地測定。

【0064】 術語「生理鹽水」意謂含有0.9% (w/v) NaCl之水溶液。

【0065】 術語「高張生理食鹽水」意謂含有超過0.9% (w/v) NaCl之水溶液。舉例而言，3%高張生理鹽水將含有3% (w/v) NaCl。

【0066】 「形成反應混合物」係指使至少兩種不同物質接觸使得其混合在一起且可反應之過程。然而，應瞭解，所得反應產物可由所添加之試劑之間的反應直接產生或由來自一或多種所添加之試劑之可在反應混合物中產生之中間物產生。

【0067】 「偶合劑」係指能夠偶合兩種不同化合物之試劑。偶合劑可為催化或化學計量性的。舉例而言，偶合劑可為基於鋰之偶合劑或基於鎂之偶合劑，諸如格林納試劑(Grignard reagent)。例示性偶合劑包括(但不限於) n-BuLi、$MgCl_2$、iPrMgCl、tBuMgCl、PhMgCl或其組合。

【0068】 「矽烷」係指具有式SiR_4之含矽基團，其中各R基團可為烷基、烯基、環烷基、苯基或其他含矽基團。當矽烷連接至另一化合物時，該矽烷稱為「矽烷基」且具有式-SiR_3。

【0069】 「鹵基-矽烷」係指具有至少一個連接至矽原子之鹵素基團的矽烷。代表性鹵基-矽烷具有式鹵基-SiR_3，其中各R基團可為烷基、烯基、環烷基、苯基或其他含矽基團。特定鹵基-矽烷包括Cl-$(CH_3)_3$及Cl-$Si(CH_3)_2CH_2CH_2Si(CH_3)_2$-Cl。

【0070】 「非親核鹼」係指電子供體，其為路易斯鹼(Lewis base)，諸如氮鹼，包括三乙胺、二異丙基乙基胺、N,N-二乙基苯胺、吡

啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶及喹啶。

【0071】「脫離基」係指在異質鍵裂解期間維持鍵結電子對之基團。舉例而言，脫離基易於在親核置換反應期間經置換。適合脫離基包括(但不限於)氯化物、溴化物、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、4-硝基苯磺酸酯、4-氯苯磺酸酯、4-硝基苯氧基、五氟苯氧基等。熟習此項技術者將識別其他在本發明中適用的脫離基。

【0072】「脫保護劑」係指任何能夠移除保護基之試劑。脫保護劑將視所使用之保護基的類型而定。代表性脫保護劑為此項技術中已知的且可見於*Protective Groups in Organic Chemistry*, Peter G. M. Wuts及Theodora W. Greene, 第4版, 2006中。

【0073】「醫藥學上可接受之鹽」為具有所需的游離鹼之藥理學活性的化合物之游離鹼形式之無毒鹽。在一些實施例中，此等鹽係衍生自無機或有機酸或鹼。舉例而言，含有鹼性氮之化合物可藉由使該化合物與無機或有機酸接觸而製備為醫藥學上可接受之鹽。醫藥學上可接受之鹽之非限制性實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸單氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、乙二酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、磺酸鹽、甲基磺酸鹽、丙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、γ-羥丁酸鹽、

乙醇酸鹽、酒石酸鹽及扁桃酸鹽。其他適合的醫藥學上可接受之鹽的清單見於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott Wiliams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006中。

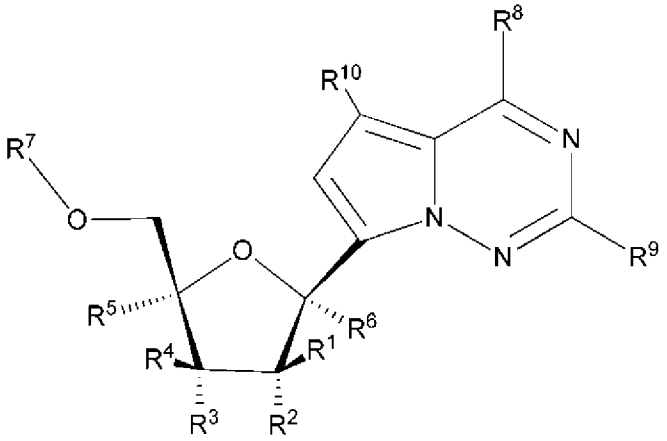
【0074】 本文所揭示之化合物之「醫藥學上可接受之鹽」之實例亦包括來源於適合的鹼之鹽，該鹼諸如鹼金屬(例如鈉、鉀)、鹼土金屬(例如鎂)、銨及NX_4^+ (其中X為C_1-C_4烷基)。亦包括諸如鈉鹽或鉀鹽之鹼加成鹽。

【0075】 式I化合物之醫藥學上可接受之酯包括羥基之酯，例如羥基之活體內可水解之酯。羥基之活體內可水解之酯的實例包括由C_1-C_6烷基羧酸提供之酯。

2.本發明化合物

【0076】 現將詳細參考本發明之某些實施例，其實例在隨附說明、結構及化學式中加以說明。雖然本發明將結合所列舉之實施例描述，但應瞭解其不欲將本發明限於彼等實施例。相反，本發明意欲涵蓋可包括於本發明之範疇內的所有替代物、修飾及等效物。

【0077】 提供一種用於治療有需要人類之2019-nCoV感染的方法，其包含投與治療有效量之式I化合物：



式I

或其醫藥學上可接受之鹽或酯；

其中：

各R^1為H或鹵素；

各R^2、R^3、R^4或R^5獨 立 地 為H、OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、NO_2、$S(O)_nR^a$、鹵素、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_4\text{-}C_8)$碳環基烷基、$(C_1\text{-}C_8)$經取代之烷基、$(C_2\text{-}C_8)$烯基、$(C_2\text{-}C_8)$經取代之烯基、$(C_2\text{-}C_8)$炔基或$(C_2\text{-}C_8)$經取代之炔基；

或相鄰碳原子上之任何兩個R^2、R^3、R^4或R^5當結合在一起時為-O(CO)O-或當與其等所附接之環碳原子結合在一起時形成雙鍵；

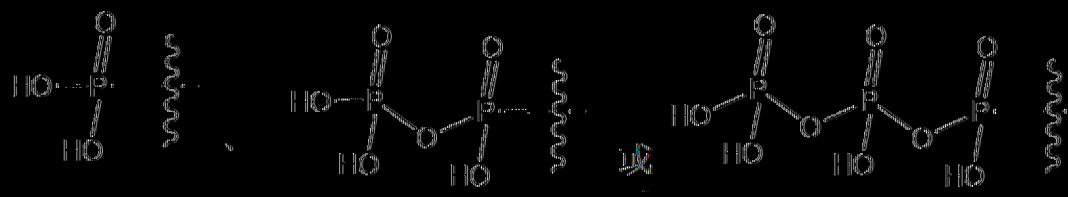
R^6為OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、NO_2、$S(O)_nR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、鹵素、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_4\text{-}C_8)$碳環基烷基、$(C_1\text{-}C_8)$經取代之烷基、$(C_2\text{-}C_8)$烯基、$(C_2\text{-}C_8)$經取代之烯基、$(C_2\text{-}C_8)$炔基、$(C_2\text{-}C_8)$經取代之炔基或$(C_6\text{-}C_{20})$芳基$(C_1\text{-}C_8)$烷基；

R^7係選自由以下組成之群

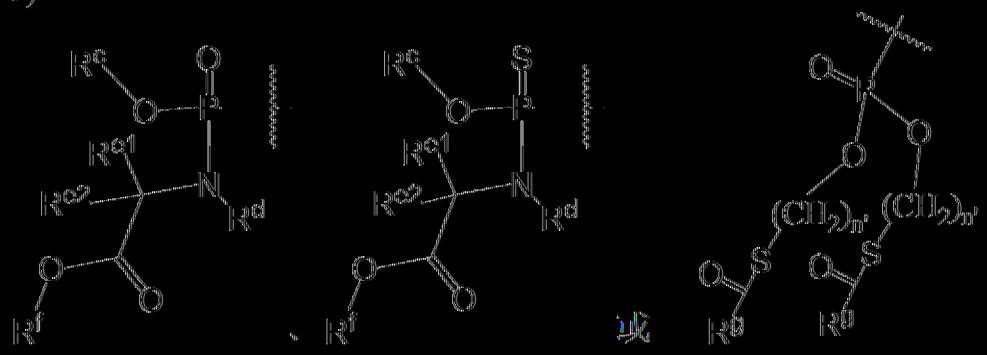
a) H、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$或$-SO_2NR^{11}R^{12}$，

其中各R^{11}或R^{12}之各$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_2\text{-}C_8)$烯基、$(C_2\text{-}C_8)$炔基或$(C_6\text{-}C_{20})$芳基$(C_1\text{-}C_8)$烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基、CN、N_3、$N(R^a)_2$或OR^a取代；且其中各該$(C_1\text{-}C_8)$烷基之非末端碳原子中之一或多者可視情況由-O-、-S-或$-NR^a$-置換，

b)

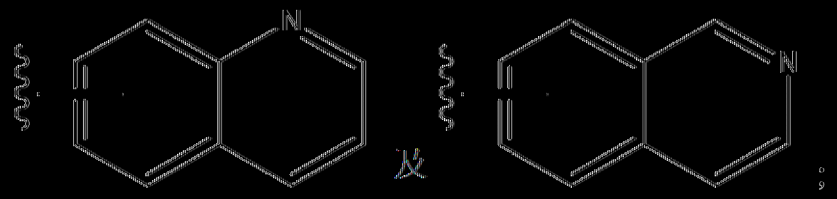


c)



其中：

R^c係選自苯基、1-萘基、2-萘基、



R^d為H或CH_3；

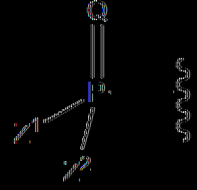
R^{c1}及R^{c2}各自獨立地為H、(C_1-C_6)烷基或苯甲基；

R^f係選自H、(C_1-C_8)烷基、苯甲基、(C_3-C_6)環烷基及$-CH_2-(C_3-C_6)$環烷基；

R^g係選自(C_1-C_8)烷基、-O-(C_1-C_8)烷基、苯甲基、-O-苯甲基、$-CH_2-(C_3-C_6)$環烷基、-O-$CH_2-(C_3-C_6)$環烷基及CF_3；及

n'係選自1、2、3及4；及

d)下式之基團：



其中：

Q為O、S、NR、$^{+}$N(O)(R)、N(OR)、$^{+}$N(O)(OR)或N-NR_2；

Z^1及Z^2當結合在一起時為-$Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1$-；

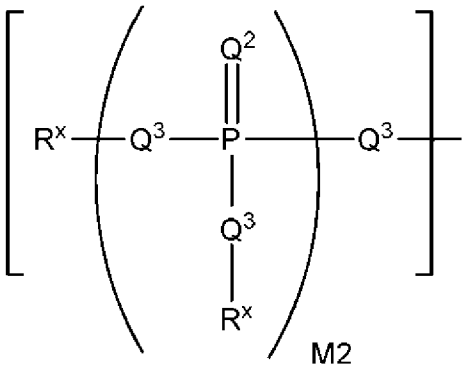
其中

各Q^1獨立地為O、S或NR；及

各R^y獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、R、-$C(=Q^2)R$、-$C(=Q^2)OR$、-$C(=Q^2)N(R)_2$、-$N(R)_2$、-$^{+}N(R)_3$、-SR、-S(O)R、-$S(O)_2R$、-S(O)(OR)、-$S(O)_2(OR)$、-$OC(=Q^1)R$、-$OC(=Q^2)OR$、-$OC(=Q^2)(N(R)_2)$、-$SC(=Q^2)R$、-$SC(=Q^2)OR$、-$SC(=Q^2)(N(R)_2)$、-$N(R)C(=Q^2)R$、-$N(R)C(=Q^2)OR$、-$N(R)C(=Q^2)N(R)_2$、-SO_2NR_2、-CN、-N_3、-NO_2、-OR或Z^3；或當結合在一起時，同一個碳原子上之兩個R^y形成具有3至7個碳原子之碳環；

各Q^2獨立地為O、S、NR、$^{+}$N(O)(R)、N(OR)、$^{+}$N(O)(OR)或N-NR_2；或

Z^1及Z^2各自獨立地為式Ia之基團：



式Ia

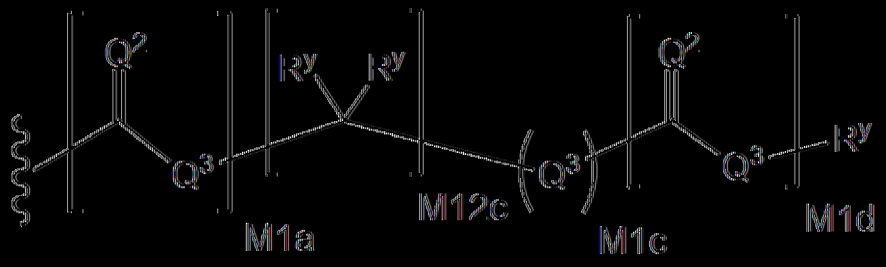
其中：

各Q^3獨立地為一鍵、O、CR_2、NR、$^{+}$N(O)(R)、N(OR)、

$^{1}N(O)(OR)$、$N{=}NR_2$、S、S-S、S(O)或$S(O)_2$；

M2為0、1或2；

各R^x獨立地為R^y或下式：



其中：

各M1a、M1c及M1d獨立地為0或1；

M12c為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；

Z^3為Z^4或Z^5；

Z^4為R、$C(Q^2)R^y$、$C(Q^2)Z^5$、SO_2R^y或SO_2Z^5；及

Z^5為碳環或雜環，其中Z^5獨立地經0至3個R^y基團取代；

R^8為鹵素、$NR^{11}R^{12}$、$N(R^{11})OR^{11}$、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、$CH(=NR^{11})$、$CH=NNHR^{11}$、$CH=N(OR^{11})$、$CH(OR^{11})_2$、$C(=O)NR^{11}R^{12}$、$C(=S)NR^{11}R^{12}$、$C(=O)OR^{11}$、$(C_1$-$C_8)$烷基、$(C_2$-$C_8)$烯基、$(C_2$-$C_8)$炔基、$(C_4$-$C_8)$碳環基烷基、$(C_6$-$C_{20})$視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、$C(=O)(C_1$-$C_8)$烷基、$S(O)_n(C_1$-$C_8)$烷基、$(C_6$-$C_{20})$芳基$(C_1$-$C_8)$烷基、OR^{11}或SR^{11}；

各R^9或R^{10}獨立地為H、鹵素、$NR^{11}R^{12}$、$N(R^{11})OR^{11}$、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、$CH(=NR^{11})$、$CH=NHNR^{11}$、$CH=N(OR^{11})$、$CH(OR^{11})_2$、$C(=O)NR^{11}R^{12}$、$C(=S)NR^{11}R^{12}$、$C(=O)OR^{11}$、R^{11}、OR^{11}或SR^{11}；

各R^{11}或R^{12}獨立地為H、$(C_1$-$C_8)$烷基、$(C_2$-$C_8)$烯基、$(C_2$-$C_8)$炔基、

(C_4-C_8)碳環基烷基、(C_6-C_{20})視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、$-C(=O)(C_1-C_8)$烷基、$-S(O)_n(C_1-C_8)$烷基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基；或R^{11}及R^{12}與其共同附接之氮一起形成3至7員雜環，其中該雜環之任一個碳原子可視情況由-O-、-S-或$-NR^a-$置換；

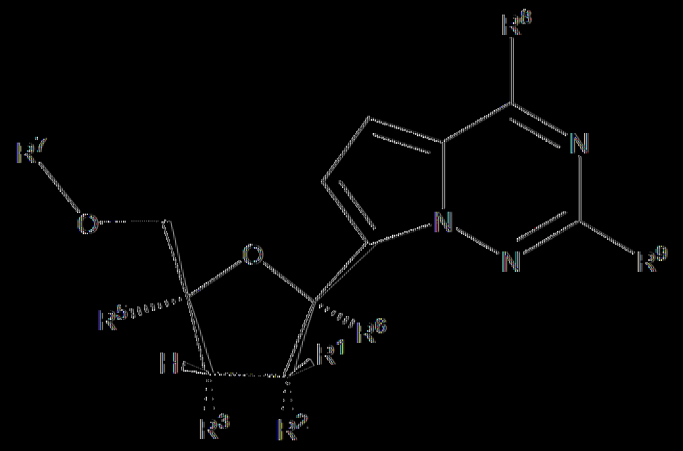
各R^a獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基、(C_4-C_8)碳環基烷基、$-C(=O)R$、$-C(=O)OR$、$-C(=O)NR_2$、$-C(=O)SR$、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-S(O)(OR)$、$-S(O)_2(OR)$或$-SO_2NR_2$；其中

各R獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)經取代之烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)經取代之烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_2-C_8)經取代之炔基、(C_6-C_{20})芳基、(C_6-C_{20})經取代之芳基、(C_2-C_{20})雜環基、(C_2-C_{20})經取代之雜環基、(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基或經取代之(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基；

各n獨立地為0、1或2；及

其中各R^2、R^3、R^5、R^6、R^{11}或R^{12}之各(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基、CN、N_3、$N(R^a)_2$或OR^a取代；且其中各該(C_1-C_8)烷基之非末端碳原子中之一或多者可視情況由-O-、-S-或$-NR^a-$置換。

【0078】 在另一實施例中，提供一種治療有需要人類之2019-nCoV感染的方法，其包含投與治療有效量之由式II表示之式I化合物：



式II

或其醫藥學上可接受之鹽或酯；

其中

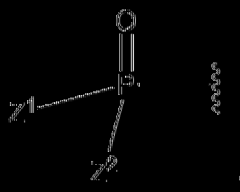
R^1、R^3、R^5、R^7、R^8及R^9係如上文關於式I所定義；

各R^2為OR^a或鹵素；及

R^6為OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、$S(O)_nR^a$、$C(=O)R^{11}$、$C(=O)OR^{11}$、$C(=O)NR^{11}R^{12}$、$C(=O)SR^{11}$、$S(O)R^{11}$、$S(O)_2R^{11}$、$S(O)(OR^{11})$、$S(O)_2(OR^{11})$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、鹵素、(C_1-C_8)烷基、(C_4-C_8)碳環基烷基、(C_1-C_8)經取代之烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)經取代之烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_2-C_8)經取代之炔基。

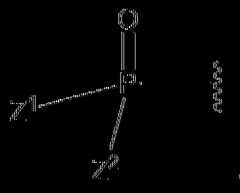
[0079] 在藉由投與式II化合物治療2019-nCoV感染之方法之一個實施例中，式II之R^1為H。在此實施例之另一態樣中，式II之R^6為N_3、CN、鹵素、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)經取代之烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)經取代之烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_2-C_8)經取代之炔基。在此實施例之另一態樣中，式II之R^6為CN、甲基、乙烯基或乙炔基。在此實施例之另一態樣中，式II之R^6為CN。在此實施例之另一態樣中，式II之R^6為甲基。在此實施例之另一態樣中，式II之R^5為H。在此實施例之另一態樣中，式II之R^2為OR^a。在此實施例之另一態樣中，式II之R^2為OH。在此實施例之另一

態樣中，式II之R^2為F。在此實施例之另一態樣中，式II之R^3為OR^a。在此實施例之另一態樣中，式II之R^3為OH、$OC(=O)R^{11}$或$OC(=O)OR^{11}$。在此實施例之另一態樣中，式II之R^3為OH。在此實施例之另一態樣中，式II之R^8為$NR^{11}R^{12}$。在此實施例之另一態樣中，式II之R^8為NH_2。在此實施例之另一態樣中，式II之R^8為OR^{11}。在此實施例之另一態樣中，式II之R^8為OH。在此實施例之另一態樣中，式II之R^9為H。在此實施例之另一態樣中，式II之R^9為$NR^{11}R^{12}$。在此實施例之另一態樣中，式II之R^9為NH_2。在此實施例之另一態樣中，式II之R^7為H、$C(=O)R^{11}$、$C(=O)OR^{11}$或



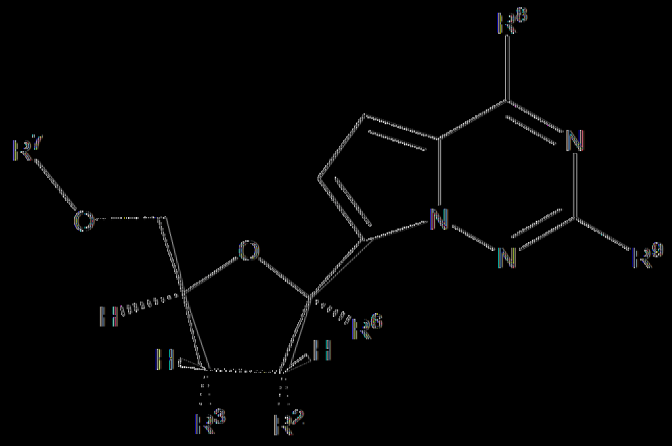
。

在此實施例之另一態樣中，式II之R^7為H。在此實施例之另一態樣中，式II之R^7為



。

〔0080〕在另一實施例中，提供一種治療有需要人類之2019-nCoV感染的方法，其包含投與治療有效量之由式III表示之式I化合物：



式III

或其醫藥學上可接受之鹽或酯；

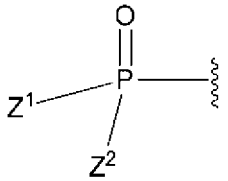
其中

R^6、R^7、R^8及R^9係如上文關於式II所定義；

各R^2為OR^a或F；及

各R^3為OR^a。

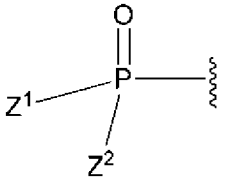
【0081】在包含投與式III化合物之治療2019-nCoV感染之方法的一個實施例中，式III之R^6為N_3、CN、鹵素、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)經取代之烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)經取代之烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_2-C_8)經取代之炔基。在此實施例之另一態樣中，式III之R^6為CN、甲基、乙烯基或乙炔基。在此實施例之另一態樣中，式III之R^6為CN。在此實施例之另一態樣中，式III之R^6為甲基。在此實施例之另一態樣中，式III之R^2為OR^a。在此實施例之另一態樣中，式III之R^2為OH。在此實施例之另一態樣中，式III之R^2為F。在此實施例之另一態樣中，式III之R^3為OH、-OC(=O)R^{11}或-OC(=O)OR^{11}。在此實施例之另一態樣中，式III之R^3為OH。在此實施例之另一態樣中，式III之R^8為$NR^{11}R^{12}$。在此實施例之另一態樣中，式III之R^8為NH_2。在此實施例之另一態樣中，式III之R^8為OR^{11}。在此實施例之另一態樣中，式III之R^8為OH。在此實施例之另一態樣中，式III之R^9為H。在此實施例之另一態樣中，式III之R^9為$NR^{11}R^{12}$。在此實施例之另一態樣中，式III之R^9為NH_2。在此實施例之另一態樣中，式III之R^7為H、-C(=O)R^{11}、-C(=O)OR^{11}或



。

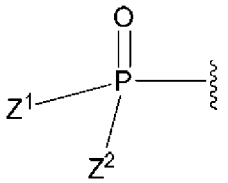
在此實施例之另一態樣中，式III之R^7為H。在此實施例之另一態樣

中，式III之R^7為



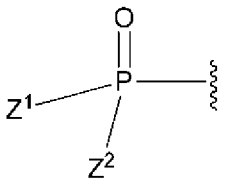
。

【0082】在包含投與式III化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，式III之R^6為N_3、CN、鹵素、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_1\text{-}C_8)$經取代之烷基、$(C_2\text{-}C_8)$烯基、$(C_2\text{-}C_8)$經取代之烯基、$(C_2\text{-}C_8)$炔基或$(C_2\text{-}C_8)$經取代之炔基且R^8為NH_2。在此實施例之另一態樣中，式III之R^6為CN、甲基、乙烯基或乙炔基。在此實施例之另一態樣中，式III之R^6為CN。在此實施例之另一態樣中，式III之R^6為甲基。在此實施例之另一態樣中，式III之R^2為OR^a。在此實施例之另一態樣中，式III之R^2為OH、$-OC(=O)R^{11}$或$-OC(=O)OR^{11}$。在此實施例之另一態樣中，式III之R^2為OH。在此實施例之另一態樣中，式III之R^2為F。在此實施例之另一態樣中，式III之R^3為OH、$-OC(=O)R^{11}$或$-OC(=O)OR^{11}$。在此實施例之另一態樣中，式III之R^3為OH。在此實施例之另一態樣中，式III中之R^9為H。在此實施例之另一態樣中，式III中之R^9為$NR^{11}R^{12}$。在此實施例之另一態樣中，式III中之R^9為NH_2。在此實施例之另一態樣中，式III之R^7為H、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$或

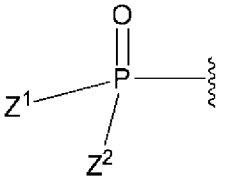


。

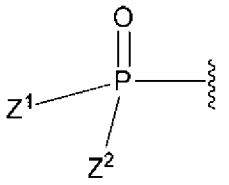
在此實施例之另一態樣中，式III之R^7為H。在此實施例之另一態樣中，式III之R^7為



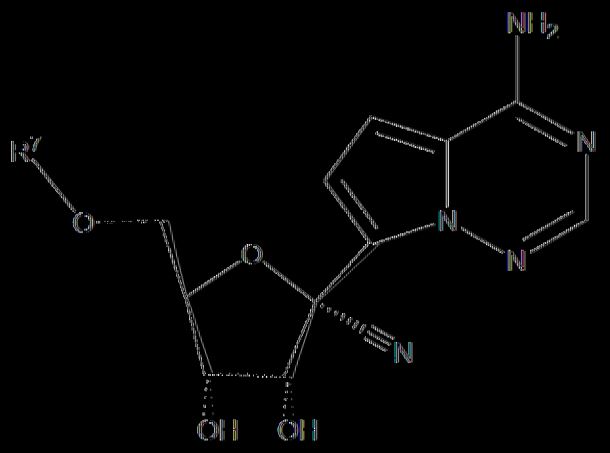
【0083】在包含投與式III化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，式III之R^6為CN、甲基、乙烯基或乙炔基，R^8為NH_2，且R^9為H。在此實施例之另一態樣中，式III之R^6為CN。在此實施例之另一態樣中，式III之R^6為甲基。在此實施例之另一態樣中，式III之R^2為OR^a。在此實施例之另一態樣中，式III之R^2為OH、-OC(=O)R^{11}或-OC(=O)OR^{11}。在此實施例之另一態樣中，式III之R^2為OH。在此實施例之另一態樣中，式III之R^2為F。在此實施例之另一態樣中，式III之R^3為OH、-OC(=O)R^{11}或-OC(=O)OR^{11}。在此實施例之另一態樣中，式III之R^3為OH。在此實施例之另一態樣中，式III之R^7為H、-C(=O)R^{11}、-C(=O)OR^{11}或



在此實施例之另一態樣中，式III之R^7為H。在此實施例之另一態樣中，式III之R^7為



【0084】在另一實施例中，提供一種治療有需要人類之2019-nCoV感染的方法，其包含投與治療有效量之由式IV表示之式I化合物：



式IV

或其醫藥學上可接受之鹽或酯；

其中R'係如上文關於式I所定義。

[0085] 在式I或式IV化合物之一些實施例中，Z^4為R、C(=Q^2)Z^5或SO_2Z^5；

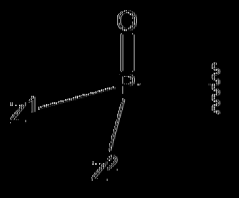
Z^5為碳環或雜環；

各R^{11}或R^{12}獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_4-C_8)碳環基烷基、(C_6-C_{20})視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、C(=O)(C_1-C_8)烷基、S(=O)$_n$(C_1-C_8)烷基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基；或R^{11}及R^{12}與其共同附接之氮一起形成3至7員雜環，其中該雜環之任一個碳原子可視情況由O、S或NH替換；且其中

其中各R^2、R^3、R^5、R^6、R^{11}或R^{12}之各(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基、CN、N_3、NH_2或OH取代；且其中各該(C_1-C_8)烷基之非末端碳原子中之一或多者可視情況由O、S或NH替換。

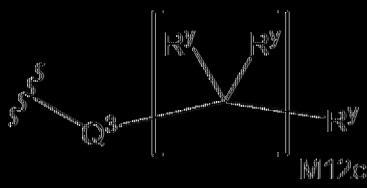
[0086] 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，R'為H。在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，R'係選自如關於式I所定義之a)、b)或c)之群。

〔0087〕 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，R'為



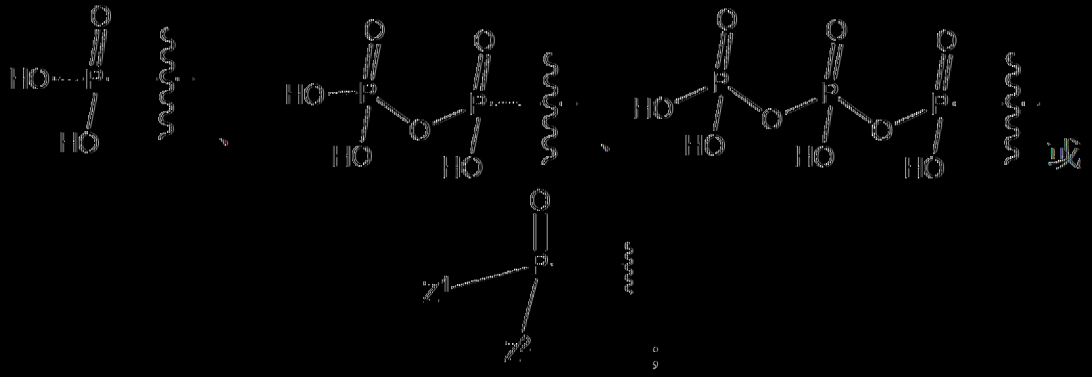
；

其中Z^1及Z^2各自獨立地為具有以下結構之基團：



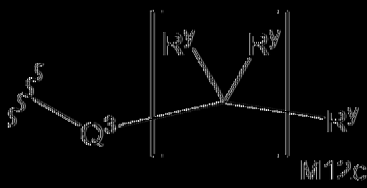
且Z^3為Z^5。

〔0088〕 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，R'為



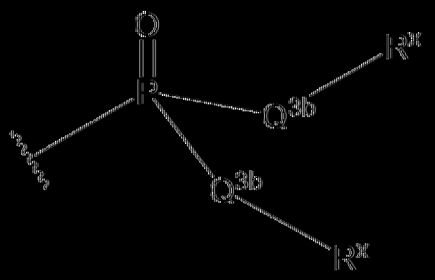
；

其中Z^1及Z^2各自獨立地為具有以下結構之基團：

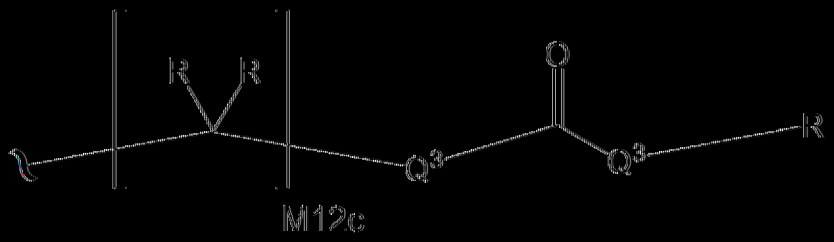


且Z^3為Z^5。

〔0089〕 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，R'為



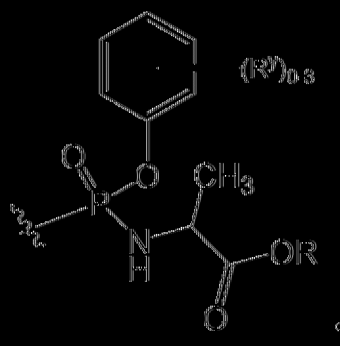
其中各Q^{3b}獨立地為O或N(R)。在另一實施例中，各Q^{3b}為O且各R^x獨立地為：



其中M12c為1、2或3且各Q^3獨立地為一鍵、O、CR_2或S。

[0090] 在一典實施例中，R^{c1}及R^{c2}可各自獨立地為H、C_1-C_6烷基或苯甲基。在一典實施例中，R^{c1}及R^{c2}可各自獨立地為H或C_1-C_6烷基。在一典實施例中，R^{c1}及R^{c2}可各自獨立地為H或苯甲基。在一典實施例中，R^{c1}可為H、甲基或苯甲基，且R^{c2}可為H或甲基。在一典實施例中，R^{c1}可為H或甲基，且R^{c2}可為H或甲基。在一典實施例中，R^{c1}可為甲基，且R^{c2}可為H或甲基。在一典實施例中，R^{c1}可為H或苯甲基，且R^{c2}可為H或甲基。

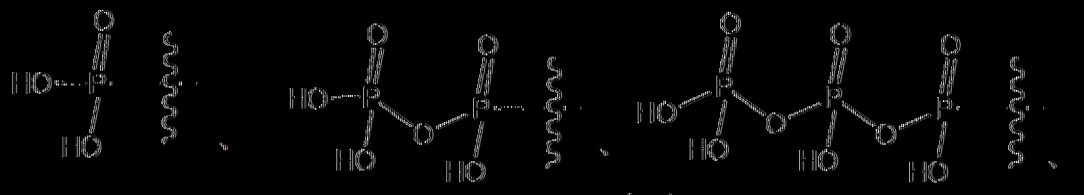
[0091] 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，R'為

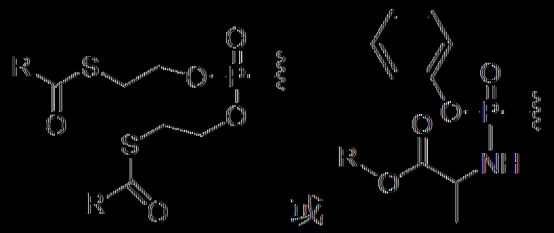


。

[0092] 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另

一實施例中，R'為

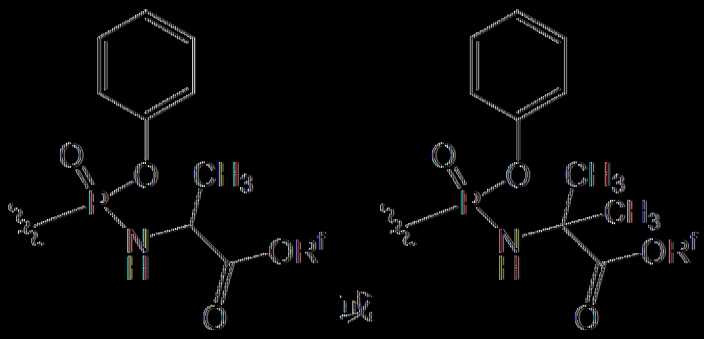




或

。

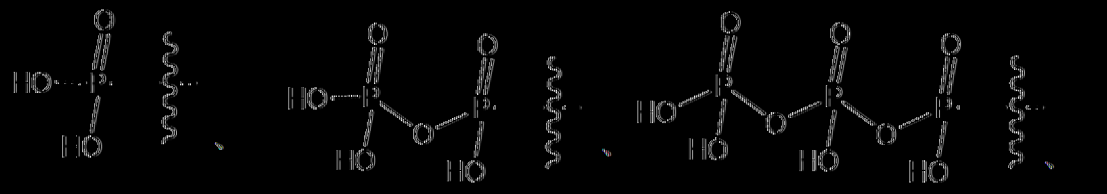
[0093] 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，R'為



或

其中R''係選自H、C_1-C_8烷基、苯甲基、C_3-C_6環烷基及-CH_2-C_3-C_6環烷基之群。在式IV化合物之另一實施例中，R''為C_1-C_8烷基。在式IV化合物之另一實施例中，R''為2-乙基-己基。

[0094] 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，R'為





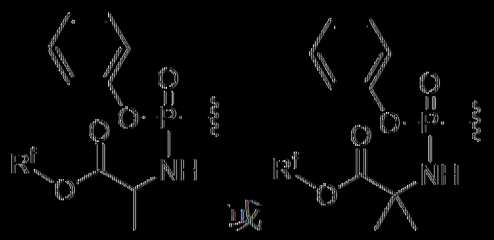
或

其中

R^f係選自H、C_1-C_8烷基、苯甲基、C_3-C_6環烷基及CH_2-C_3-C_6環烷基；及

R^g係選自C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、苯甲基、-O-苯甲基、CH_2-C_3-C_6環烷基、-O-CH_2-C_3-C_6環烷基及CF_3。

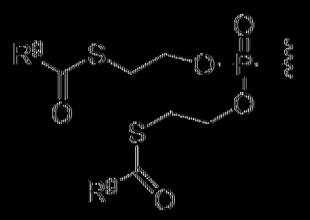
[0095] 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，R'為



或

其中R^f係選自H、C_1-C_8烷基、苯甲基、C_3-C_6環烷基及CH_2-C_3-C_6環烷基。在式IV化合物之另一實施例中，R^f為C_1-C_8烷基。在式IV化合物之另一實施例中，R^f為C_1-C_6烷基。在式IV化合物之另一實施例中，R^f為2-乙基丁基。

[0096] 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，R'為：

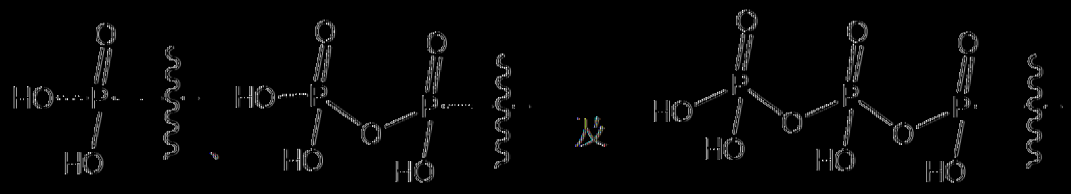


；

其中R^g係選自C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、苯甲基、-O-苯甲基、CH_2-C_3-C_6環烷基、-O-CH_2-C_3-C_6環烷基及CF_3。在式IV化合物之另一實施例中，R^f為C_1-C_8烷基。在式IV化合物之另一實施例中，R^f為C_1-C_6烷基。

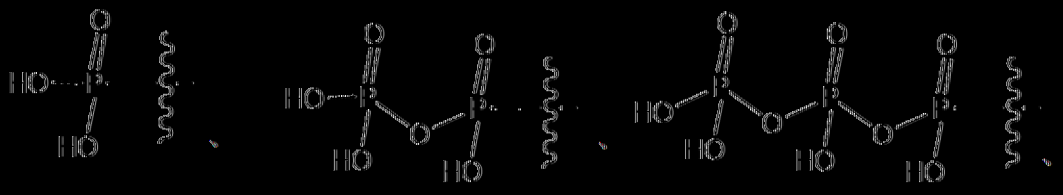
[0097] 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另

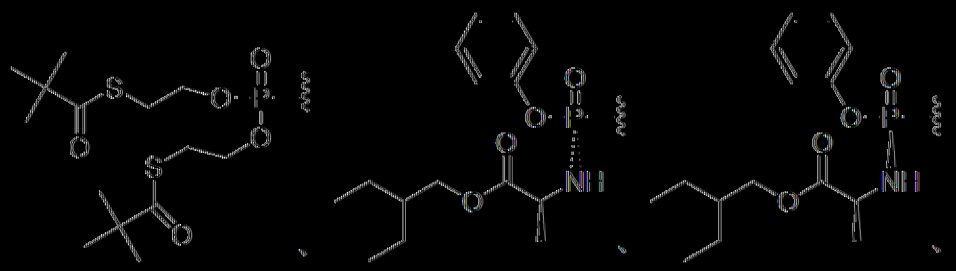
一實施例中，R′係選自以下之群：

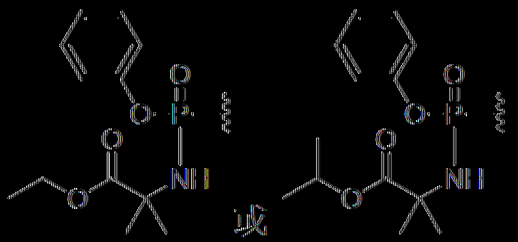


。

[0098] 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，R′為

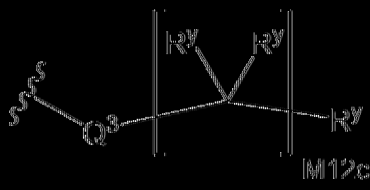






。

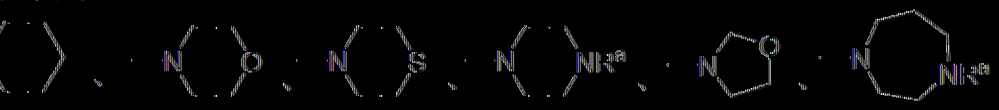
[0099] 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，Z^1及Z^2可各自為：



。

[0100] 在另一實施例中，提供一種治療有需要人類之2019-nCoV感染的方法，其包含投與治療有效量之式IV化合物，其中R^{11}或R^{12}獨立

地為H、(C1-C8)烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C4-C8)碳環基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、-C(=O)(C1-C8)烷基、-S(O)m(C1-C8)烷基或芳基(C1-C8)烷基。在另一實施例中，R11及R12與其共同附接之氮一起形成3至7員雜環，其中該雜環中之任一個碳原子可視情況由-O-、-S-或-NRa-置換。因此，以實例而非限制而言，部分-NR11R12可由以下雜環表示：



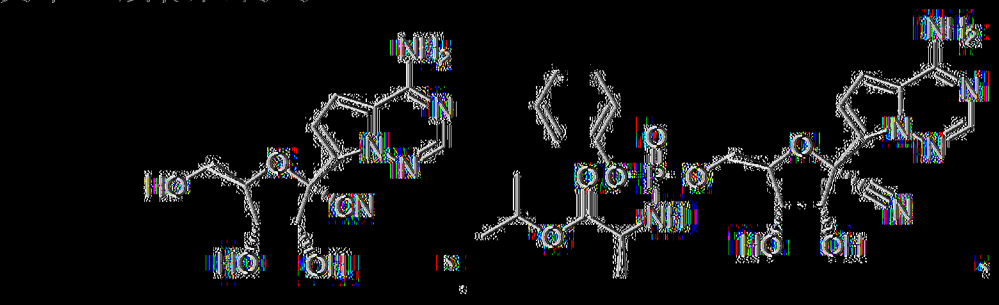
及其類似者。

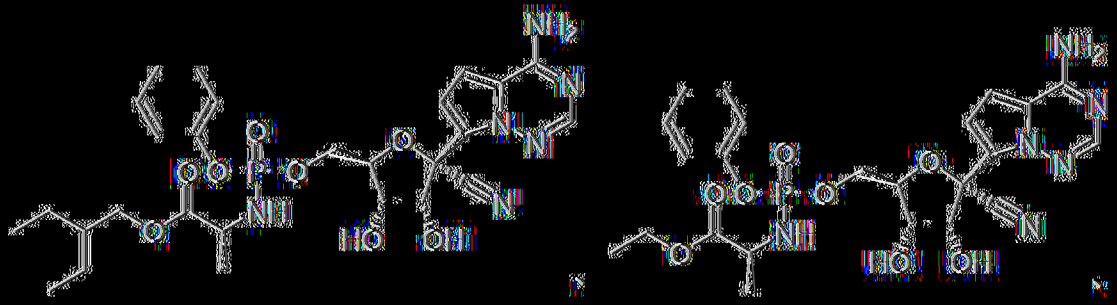
[0101] 在另一實施例中，提供一種治療有需要人類之2019-nCoV感染的方法，其包含投與治療有效量之式I-IV化合物，其中各R3、R4、R5、R6、R11或R12獨立地為(C1-C8)烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基或芳基(C1-C8)烷基，其中該(C1-C8)烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基或芳基(C1-C8)烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基、CN、N3、N(Ra)2或ORa取代。因此，以實例而非限制而言，R3、R4、R5、R6、R11或R12可能表示諸如以下部分-CH(NH2)CH3、-CH(OH)CH2CH3、-CH(NH2)CH(CH3)2、-CH2CF3、-(CH2)2CH(N3)CH3、-(CH2)6NH2及其類似者。

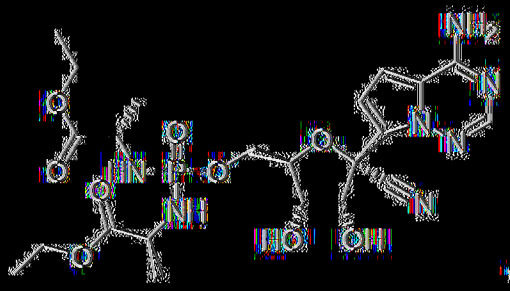
[0102] 在另一實施例中，提供一種治療有需要人類之2019-nCoV感染的方法，其包含投與治療有效量之式I-IV化合物，其中R3、R4、R5、R6、R11或R12為(C1-C8)烷基，其中各該(C1-C8)烷基之非末端碳原子中之一或多者可視情況由-O-、-S-或-NRa-置換。因此，以實例而非限制而言，R3、R4、R5、R6、R11或R12可能表示諸如以下部分-CH2OCH3、-CH2OCH2CH3、-CH2OCH(CH3)2、-CH2SCH3、-(CH2)6OCH3、-

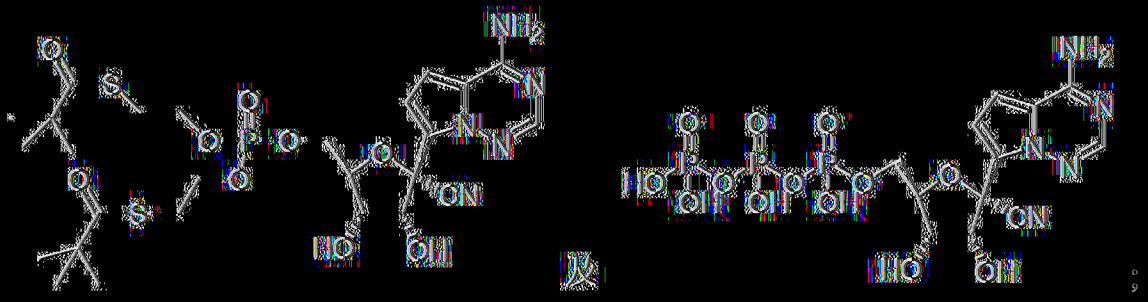
$(CH_2)_6N(CH_3)_2$及其類似者。

[0103] 在包含投與式I化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，該化合物為



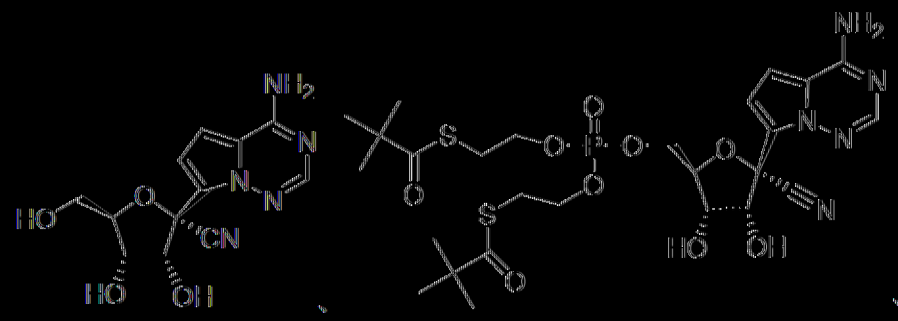


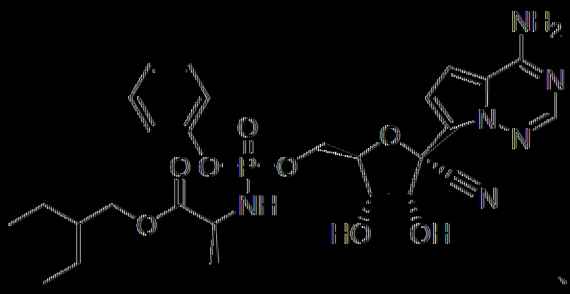




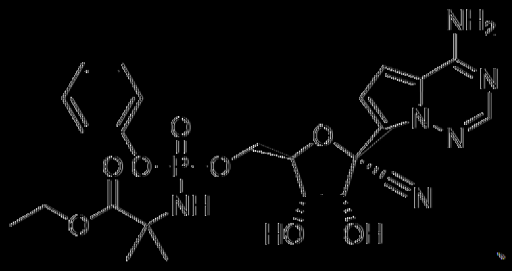
或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

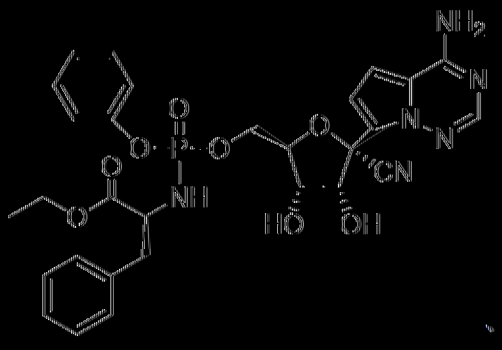
[0104] 在包含投與式I化合物的治療2019-nCoV感染之方法之另一實施例中，該化合物為

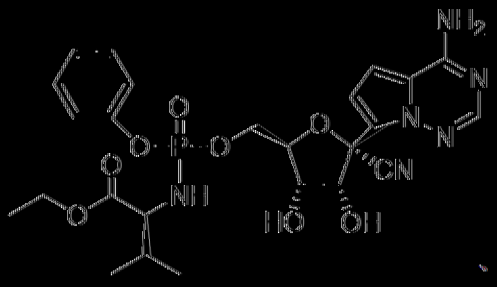


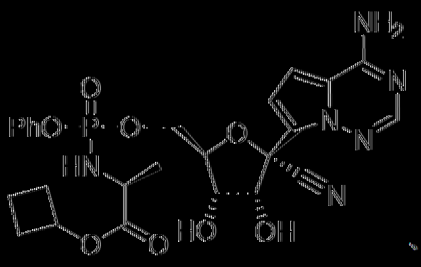


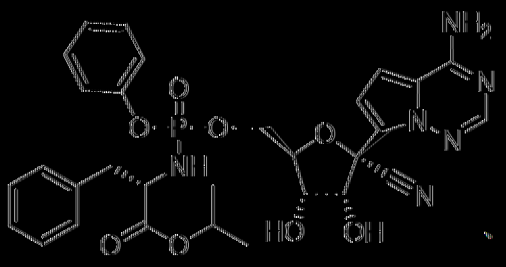




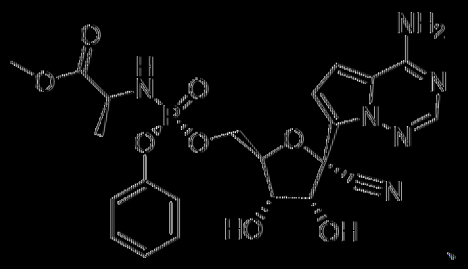
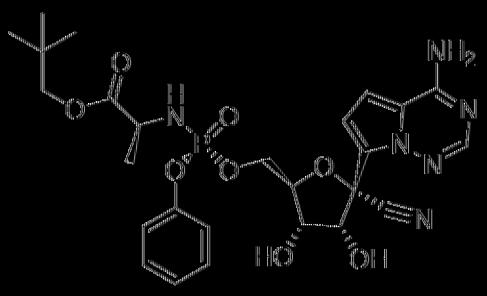
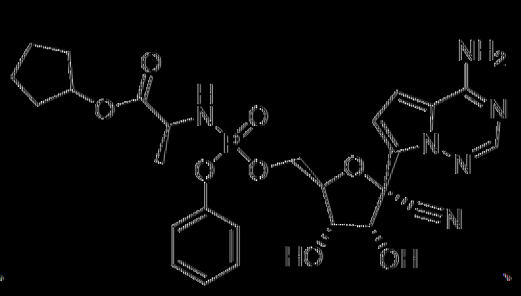
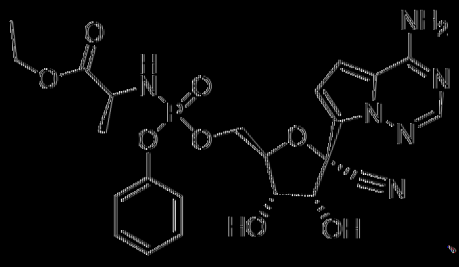
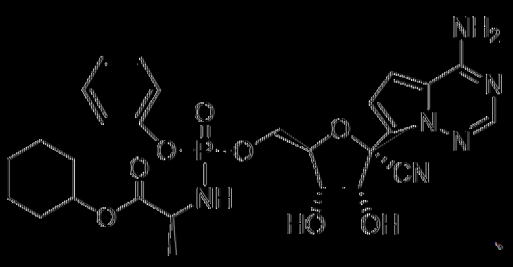
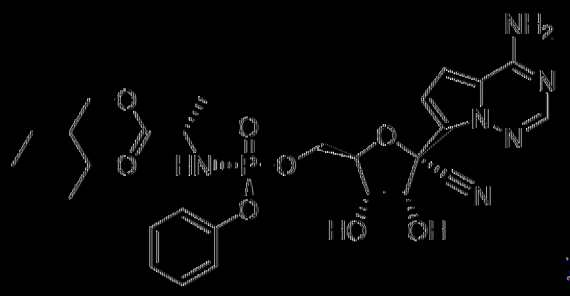
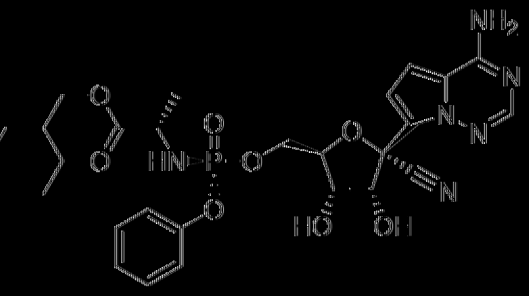






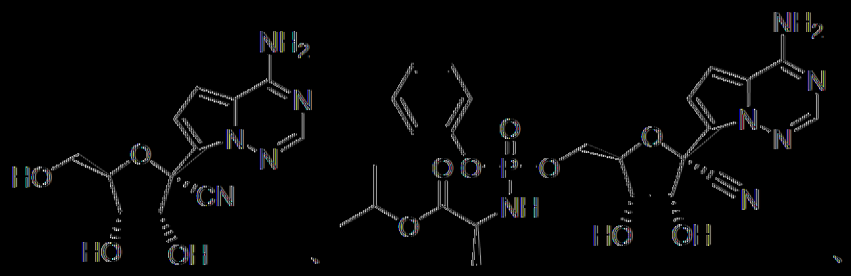


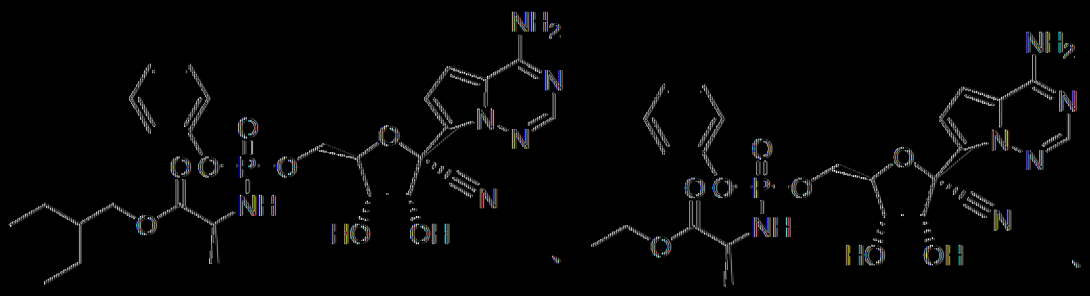


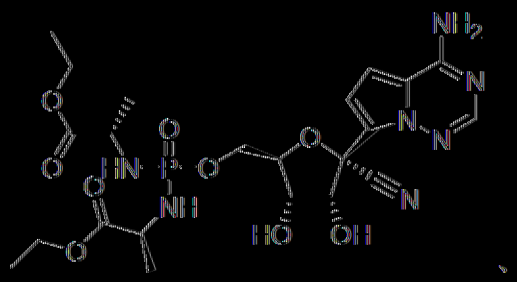

、

、

、

、

、

、

或

；

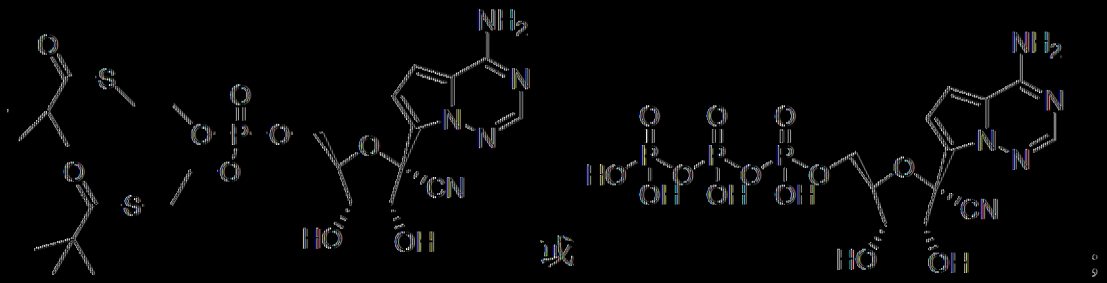
或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

[0105] 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，該化合物為：


、


、

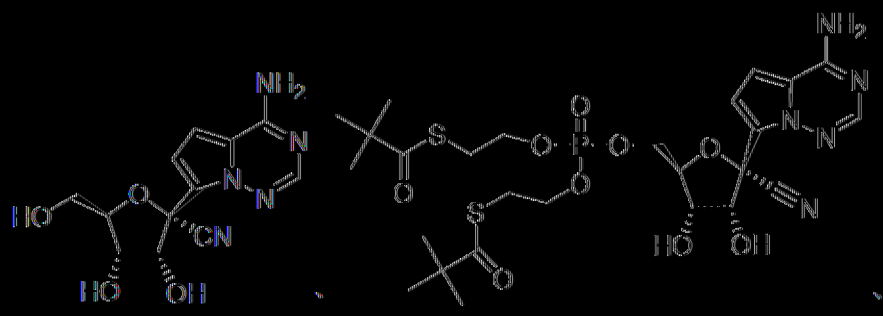

、


或

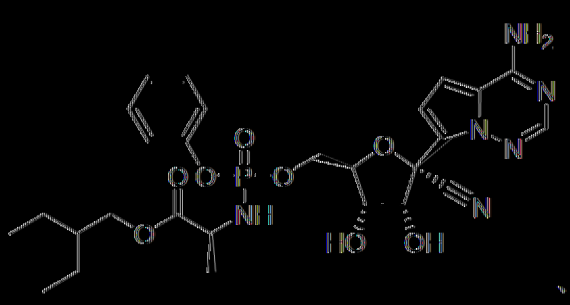
；

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

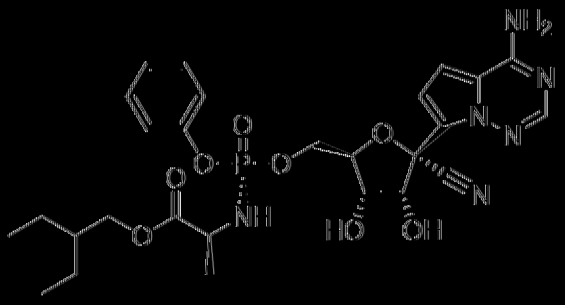
[0106] 在包含投與式IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，該化合物為：



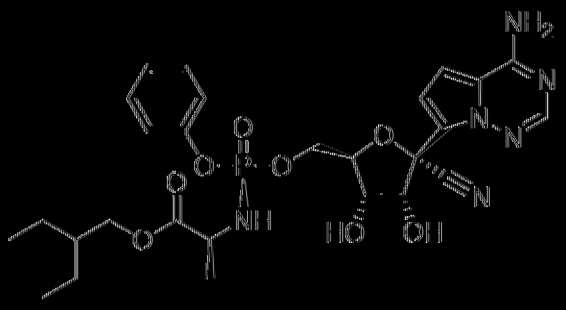
、



、



、



或

；

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

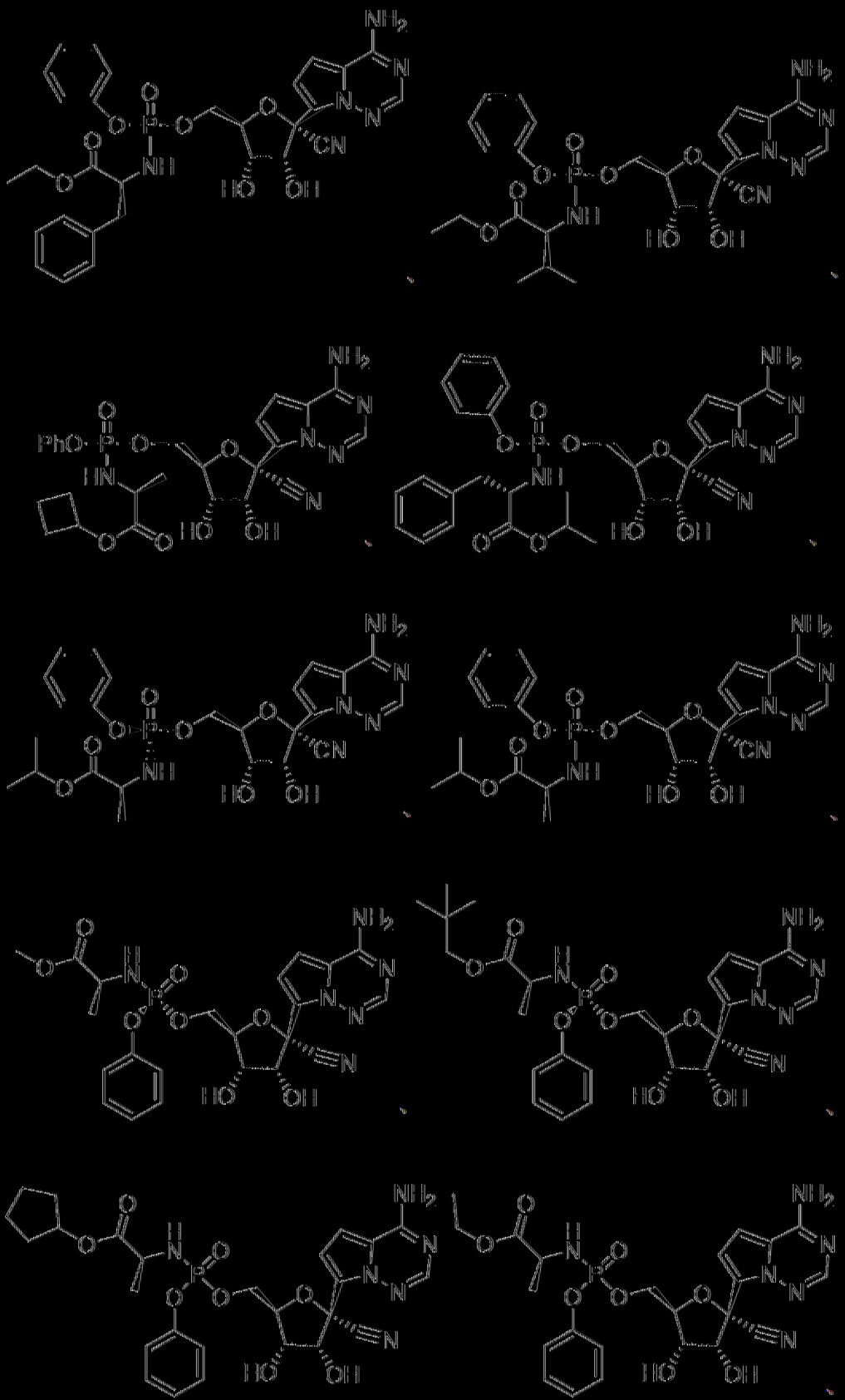
[0107] 在包含投與式I-IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，該化合物為



、

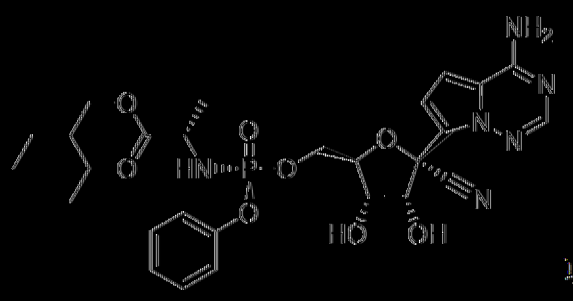


、

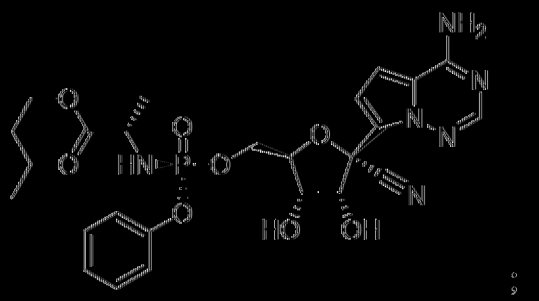




、



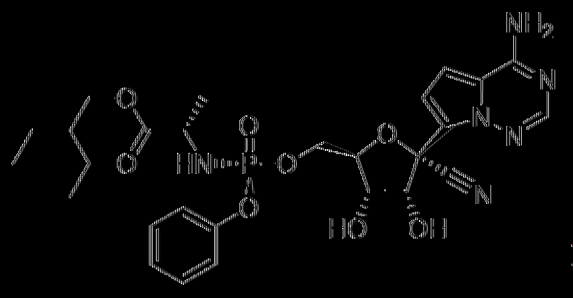
或



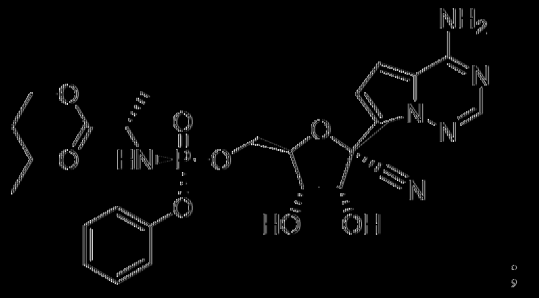
；

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

〔0108〕在包含投與式I-IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，該化合物為

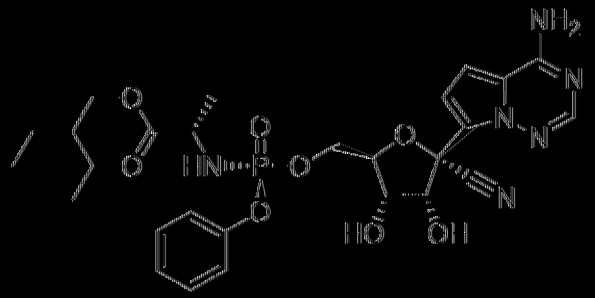


或



；

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。在包含投與式I-IV化合物之治療2019-nCoV感染之方法的另一實施例中，該化合物為



；或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

〔0109〕本文所述之方法可用於治療由SARS-CoV-2之任何菌株引起的COVID-19。舉例而言，在一典實施例中，本文所述之方法適用於治療由L型或S型SARS-CoV-2所引起之感染。在一典實施例中，本文所述之

方法適用於治療由L型SARS-CoV-2所引起之感染。在一些實施例中，本文所述之方法適用於治療由S型SARS-CoV-2所引起之感染。在一些實施例中，本文所述之方法適用於治療由UK SARS-CoV-2 B.1.1.7或南非SARS-CoV-2 501.V2所引起之感染。

【0110】本文所述之方法可用於治療由具有與SARS聚合酶同源之聚合酶之病毒所引起的病毒感染。舉例而言，該等方法可用於治療由與SARS聚合酶具有至少約60%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與SARS聚合酶具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與SARS聚合酶具有至少90%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與SARS聚合酶具有至少92%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與SARS聚合酶具有至少94%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與SARS聚合酶具有至少96%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與SARS聚合酶具有至少98%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與SARS聚合酶具有至少99%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，聚合酶為RNA依賴性RNA聚合酶。

【0111】在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與L型SARS-CoV-2聚合酶具有至少90%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。

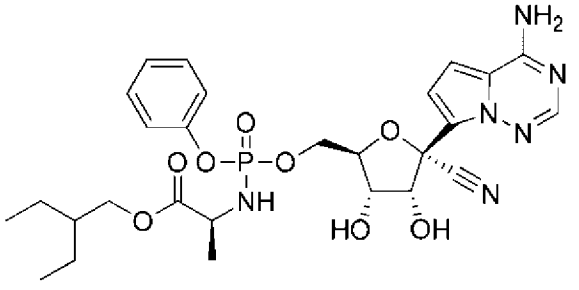
在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與L型SARS-CoV-2聚合酶具有至少92%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與L型SARS-CoV-2聚合酶具有至少94%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與L型SARS-CoV-2聚合酶具有至少96%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與L型SARS-CoV-2聚合酶具有至少98%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與L型SARS-CoV-2聚合酶具有至少99%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，聚合酶為RNA依賴性RNA聚合酶。

【0112】在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與S型SARS-CoV-2聚合酶具有至少90%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與S型SARS-CoV-2聚合酶具有至少92%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與S型SARS-CoV-2聚合酶具有至少94%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與S型SARS-CoV-2聚合酶具有至少96%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與S型SARS-CoV-2聚合酶具有至少98%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與S型SARS-CoV-2聚合酶具有至少99%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，聚合酶為RNA依賴性RNA聚合酶。

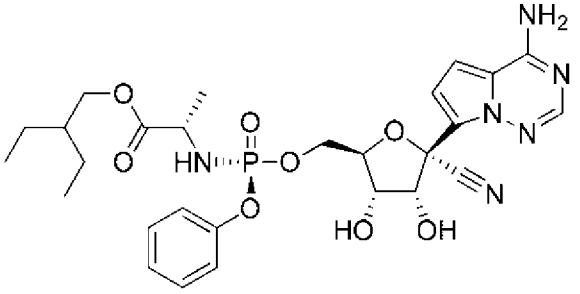
【0113】在一些實施例中，該等方法可用於治療由與SARS-CoV-2

之全基因體序列具有至少約60%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。舉例而言，本文所述之方法用於治療由與SRAS-CoV-2之全基因體序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與SRAS-CoV-2之全基因體序列具有至少90%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與SRAS-CoV-2之全基因體序列具有至少92%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與SRAS-CoV-2之全基因體序列具有至少94%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與SRAS-CoV-2之全基因體序列具有至少96%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與SRAS-CoV-2之全基因體序列具有至少98%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。在一些實施例中，本文所述之方法用於治療由與SRAS-CoV-2之全基因體序列具有至少99%序列同源性之病毒所引起的病毒感染。

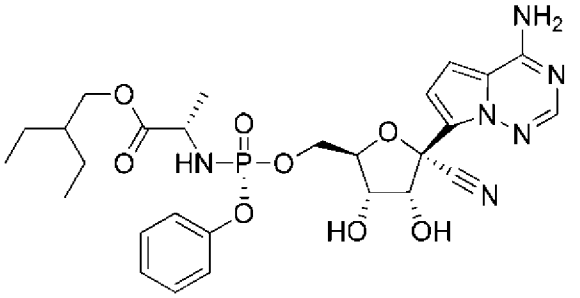
【0114】使用用於命名化合物之ACD/命名軟體(ACD/Name software)提供本發明化合物之名稱(Advanced Chemistry Development公司, Toronto, Canada)。其他化合物或基團可用常見名稱或系統性或非系統性名稱命名。本發明化合物之命名及編號係由代表性式I化合物說明：



其命名為(2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基胺基)丙酸2-乙基丁酯。其他本發明化合物包括：



其命名為(S)-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸2-乙基丁酯，及



其命名為(S)-2-(((R)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸2-乙基丁酯。

【0115】 任何對本文中所述之本發明化合物之參考亦包括對生理學上可接受之鹽之參考。本發明化合物之生理學上可接受之鹽之實例包括來源於適合的鹼(諸如鹼金屬或鹼土金屬(例如Na^+、Li^+、K^+、Ca^{+2}及Mg^{+2})、銨及NR_4^+ (其中R在本文中定義))。氮原子或胺基之生理學上可接受之鹽包括(a)由無機酸形成之酸加成鹽，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸及其類似物；(b)由有機酸形成之鹽，諸如乙酸、草酸、酒石酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、檸檬酸、蘋

果酸、抗壞血酸、苯甲酸、羥乙基磺酸、乳糖酸、鞣酸、棕櫚酸、海藻酸、聚麩胺酸、萘磺酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、聚半乳糖醛酸、丙二酸、磺基水楊酸、乙醇酸、2-羥基-3-萘甲酸、雙羥萘酸、柳酸、硬脂酸、鄰苯二甲酸、杏仁酸、乳酸、乙烷磺酸、離胺酸、精胺酸、麩胺酸、甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸、異白胺酸、白胺酸及其類似物；及(c)由元素陰離子(例如氯、溴及碘)形成之鹽。羥基之化合物之生理學上可接受之鹽包括該化合物之陰離子與適合陽離子(諸如Na^+及NR_4^+)之組合。

【0116】 式I-IV化合物及其醫藥學上可接受之鹽可以不同多晶型物或偽多晶型物形式存在。如本文所用，結晶多形現象意謂結晶化合物以不同晶體結構存在之能力。結晶多形現象可由晶體填充中之差異(填充多形現象)或相同分子之不同構象異構體之間的填充差異(構形多形現象)產生。如本文所用，結晶假多形現象意謂化合物之水合物或溶劑合物以不同晶體結構形式存在之能力。本發明之偽多晶型物可由於晶體填充之差異(填充假多形現象)或由於相同分子之不同構象異構體之間的填充差異(構形假多形現象)而存在。本發明包含式I-III之化合物之所有多晶型物及偽多晶型物以及其醫藥學上可接受之鹽。

【0117】 式I-IV化合物及其醫藥學上可接受之鹽亦可以非晶形固體形式存在。如本文所用，非晶形固體為其中固體中不存在原子位置之長範圍次序之固體。此定義亦在晶體尺寸為兩奈米或更小時適用。添加劑(包括溶劑)可用於產生本發明之非晶形形式。本發明包含式I-IV化合物之所有非晶形形式及其醫藥學上可接受之鹽。

【0118】 對於治療用途，本發明化合物之活性成分之鹽將為生理學

上可接受的，亦即其將為來源於生理學上可接受之酸或鹼之鹽。然而，亦可使用並非生理學上可接受之酸或鹼之鹽，例如用於生理學上可接受之化合物之製備或純化。所有鹽(無論是否來源於生理學上可接受之酸或鹼)皆屬於本發明之範疇內。

【0119】 最終，應理解，本文中之組合物包含非離子化以及兩性離子形式之本發明化合物，及與化學計量含量之水的組合，如水合物。

【0120】 應注意，本發明涵蓋式I-IV之範疇內之化合物之所有對映異構體、非對映異構體及外消旋混合物、互變異構體、多晶型物、偽多晶型物及其醫藥學上可接受之鹽。這類對映異構體及非對映異構體之所有混合物屬於本發明之範疇內。

【0121】 由式I-IV例示之本發明化合物可具有對掌性中心，例如對掌性碳或磷原子。因此，本發明化合物包括所有立體異構體之外消旋混合物，包括對映異構體、非對映異構體及滯轉異構體。此外，本發明化合物包括任何或所有不對稱、對掌性原子處之富集或解析光學異構體。換言之，以對掌性異構體或外消旋混合物形式提供由繪圖顯而易見之對掌性中心。外消旋及非對映異構體混合物以及經分離或合成之個別光學異構體(實質上不含其對映異構或非對映異構搭配物)皆屬於本發明之範疇內。外消旋混合物經由熟知技術分離成其個別、實質上光學純異構體，諸如由光活性佐劑(酸或鹼)形成之非對映異構鹽之分離，接著再轉化成光活性物質。在大多數情況下，藉助於立體特異性反應合成所需光學異構體，以所需起始物質之合適立體異構體開始。

【0122】 本文所用之立體化學定義及定則一般遵循S. P. Parker編, **McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms** (1984) McGraw-Hill Book

Company, New York；及Eliel, E.及Wilen, S., **Stereochemistry of Organic Compounds** (1994) John Wiley & Sons公司, New York。許多有機化合物係以光活性形式存在，亦即其能夠使平面偏光之平面旋轉。在描述光活性化合物時，使用前綴D及L或R及S來表示分子圍繞其對掌性中心之絕對組態。前綴d及l、D及L或(+)及(-)用於表示化合物之平面偏光之旋轉標誌，其中S、(-)或l意謂化合物為左旋，而具有前綴R、(+)或d之化合物為右旋。對於既定化學結構，此等立體異構體相同，但其互為鏡像。特定立體異構體亦可稱為對映異構體，且該等異構體之混合物通常稱為對映異構混合物。對映異構體之50:50混合物稱為外消旋混合物或外消旋體，其可在化學反應或過程中尚不具有立體選擇或立體特異性時出現。術語「外消旋混合物」及「外消旋體」係指兩種對映異構物質之等莫耳混合物，其不含光活性。

【0123】 在某些情況下，本發明化合物亦可以互變異構體形式存在。儘管僅可描繪一種非定域共振結構，但所有此類形式皆涵蓋於本發明之範疇內。舉例而言，嘌呤、嘧啶、咪唑、胍、脒及四唑系統可存在烯胺互變異構體，且所有其可能互變異構形式均在本發明之範疇內。

【0124】 本文所給定之任何式或結構(包括式I化合物)亦意欲表示化合物之未標記形式以及同位素標記形式。經同位素標記之化合物具有由本文中給定之化學式所描繪之結構，其例外之處在於一或多個原子係經具有選定原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如(但不限於) ^{2}H (氘，D)、^{3}H (氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl及^{125}I。經各種同位素標記之本發明化合物係例如其中併入諸如^{3}H、^{13}C及^{14}C之放射

性同位素的彼等化合物。該等經同位素標記之化合物可適用於代謝研究；反應動力學研究；偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子放射電腦斷層攝影術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析；或適用於患者之放射性治療。

【0125】 本發明亦包括式I化合物，其中1至n個附接至碳原子之氫係由氘置換，其中n為分子中氫之數目。此類化合物展現增加之代謝抗性，且因此適用於當向哺乳動物(尤其人類)投與時增加任何式I化合物之半衰期。參見例如，Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。此類化合物係藉由此項技術中熟知之手段合成，例如藉由採用其中一或多個氫已由氘置換之起始物質。

【0126】 本發明之經氘標記或取代之治療性化合物可具有經改良之DMPK (藥物代謝及藥物動力學)特性，該等特性與分佈、代謝及排泄(ADME)相關。用較重同位素(諸如氘)取代可得到由更大代謝穩定性而產生之某些治療性優點，例如增加之活體內半衰期、降低之劑量需求及/或治療指數改良。經^{18}F標記之化合物可適用於PET或SPECT研究。本發明的經同位素標記之化合物及其前藥通常可藉由進行流程中或下文所述之實例及製備中所揭示之程序，藉由用可容易獲得的經同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑來製備。應理解，在此上下文中，將氘視為式I化合物之取代基。

【0127】 可藉由同位素增濃因素來界定此類較重同位素(尤其氘)之濃度。在本發明化合物中，未明確指定為特定同位素之任何原子意在表示彼原子之任何穩定同位素。除非另外陳述，否則當位置明確指定為「H」

或「氫」時，應瞭解該位置在其天然豐度同位素組成中具有氫。因此，在本發明化合物中，任何明確表示為氘(D)之原子意謂表示氘。

【0128】 當本文中所述之化合物經超過一個相同指定基團(例如「R」或「R^1」)取代時，則應理解，該等基團可相同或不同，亦即獨立地選擇各基團。波浪線〰指示與鄰接子結構、基團、部分或原子之共價鍵附接位點。

【0129】 以遞歸程度呈現包含所選擇之取代基的式I-IV化合物。在此情形中，「遞歸取代基」意謂取代基可列舉自身之另一種情況。由於此類取代基之遞歸性質，理論上，許多化合物可存在於任何既定實施例中。舉例而言，R^x包含R^y取代基。R^y可為R。R可為Z^3。Z^3可為Z^4且Z^4可為R或包含有包含R^y之取代基。或者，Z^3可為Z^5，其可包含有包含R^y之取代基。一般熟習醫藥化學技術者將理解，此類取代基之總數由所欲化合物之所需特性合理地限制。該等特性包括，以實例而非限制而言，物理特性，諸如分子量、溶解度或log P，應用特性，諸如針對所欲目標之活性，及實用特性，諸如合成之簡易性。

【0130】 以實例而非限制而言，在某些實施例中，Z^3及R^y為遞歸取代基。典型地，各遞歸取代基可在既定實施例中獨立地出現20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1或0次。更典型地，各遞歸取代基可在既定實施例中獨立地出現12次或更少次。甚至更典型地，各遞歸取代基可在既定實施例中獨立地出現3次或更少次。舉例而言，在既定實施例中，Z^3將出現0至8次，R^y將存在0至6次。甚至更典型地，在既定實施例中，Z^3將存在0至6次且R^y將存在0至4次。

【0131】 遞歸取代基為本發明之一個所欲態樣。一般熟習醫學化學技術者理解此類取代基之變通性。關於在本發明之一個實施例中存在之遞歸取代基之程度，將如上文所述測定總數。

【0132】 本發明化合物可藉由熟習此項技術者已知的方法製備。舉例而言，本發明化合物可根據美國專利案第8,008,264號及美國申請公開案第US 2012/0027752號中所述之方法製備。

1. 化合物之經取代形式

【0133】 式I-IV化合物可包含如R^7之磷酸酯基，R^7係選自以下之群

a) H、-C(=O)R^{11}、-C(=O)OR^{11}、-C(=O)N$R^{11}R^{12}$、-C(=O)SR^{11}、-S(O)R^{11}、-$S(O)_2R^{11}$、-S(O)(OR^{11})、-$S(O)_2$(OR^{11})、-$SO_2N R^{11}R^{12}$

其中

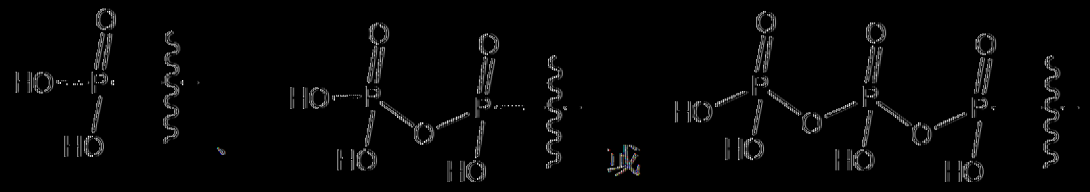
各R^{11}或R^{12}獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_4-C_8)碳環基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、-C(=O)(C_1-C_8)烷基、-$S(O)_n$(C_1-C_8)烷基或芳基(C_1-C_8)烷基；或R^{11}及R^{12}與其共同附接之氮一起形成3至7員雜環，其中該雜環之任一個碳原子可視情況由-O-、-S-或-NR^a-置換；

各R^a獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、(C_4-C_8)碳環基烷基、-C(=O)R、-C(=O)OR、-C(=O)NR_2、-C(=O)SR、-S(O)R、-$S(O)_2$R、-S(O)(OR)、-$S(O)_2$(OR)或-SO_2NR_2；

其中各R獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)經取代之烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)經取代之烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_2-C_8)經取代之炔基、C_6-C_{20}芳基、C_6-C_{20}經取代之芳基、C_2-C_{20}雜環基、C_2-C_{20}經取代之雜環基、芳基烷基或經取代之芳基烷基；及

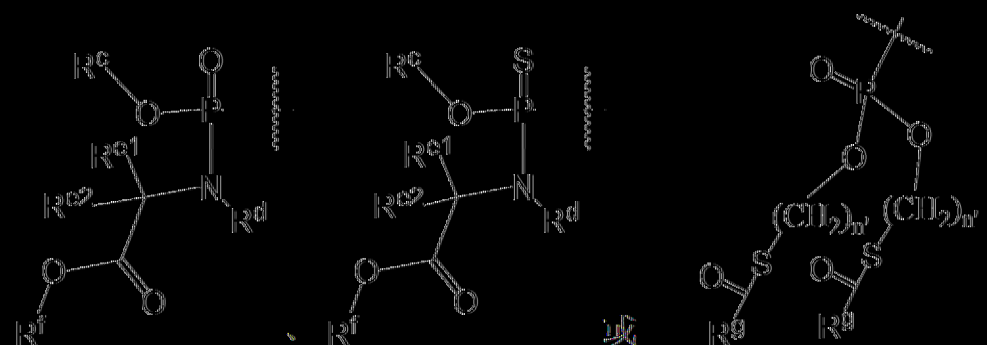
其中各R^{11}或R^{12}之各(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基或芳基(C_1-C_8)烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基、CN、N_3、$N(R^a)_2$或OR^a取代；且其中各該(C_1-C_8)烷基之非末端碳原子中之一或多者可視情況由O、S或NR^a置換，

b)



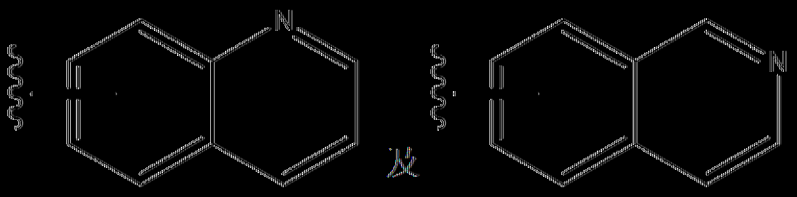
；

c)



其中：

R^c係選自苯基、1-萘基、2-萘基、



；

R^d為H或CH_3；

R^{c1}及R^{c2}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基或苯甲基；

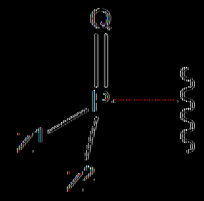
R^f係選自H、C_1-C_8烷基、苯甲基、C_3-C_6環烷基及$CH_2-C_3-C_6$環烷基；

R^g係選自C_1-C_8烷基、O-C_1-C_8烷基、苯甲基、O-苯甲基、CH_2-

C_3-C_6環烷基、-O-CH_2-C_3-C_6環烷基及CF_3；及

n'係選自1、2、3及4；及

d)下式之基團：



；

其中

Q為O、S、NR、$^+$N(O)(R)、N(OR)、$^+$N(O)(OR)或N-NR_2；

Z^1及Z^2當結合在一起時為$Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1$；

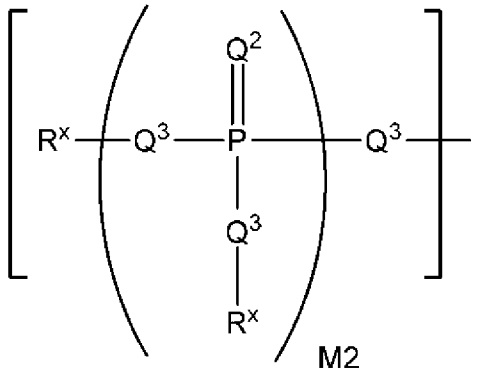
其中

各Q^1獨立地為O、S或NR；及

各R^y獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、R、-C(=Q^2)R、-C(=Q^2)OR、-C(=Q^2)N(R)$_2$、-N(R)$_2$、-$^+$N(R)$_3$、-SR、-S(O)R、-$S(O)_2$R、-S(O)(OR)、-$S(O)_2$(OR)、-OC(=Q^2)R、-OC(=Q^2)OR、-OC(=Q^2)(N(R)$_2$)、-SC(=Q^2)R、-SC(=Q^2)OR、-SC(=Q^2)(N(R)$_2$)、-N(R)C(=Q^2)R、-N(R)C(=Q^2)OR、-N(R)C(=Q^2)N(R)$_2$、-SO_2NR_2、-CN、-N_3、-NO_2、-OR或Z^3；或當結合在一起時，同一個碳原子上之兩個R^y形成具有3至7個碳原子之碳環；

各Q^2獨立地為O、S、NR、$^+$N(O)(R)、N(OR)、$^+$N(O)(OR)或N-NR_2；或

Z^1及Z^2各自獨立地為式Ia之基團：



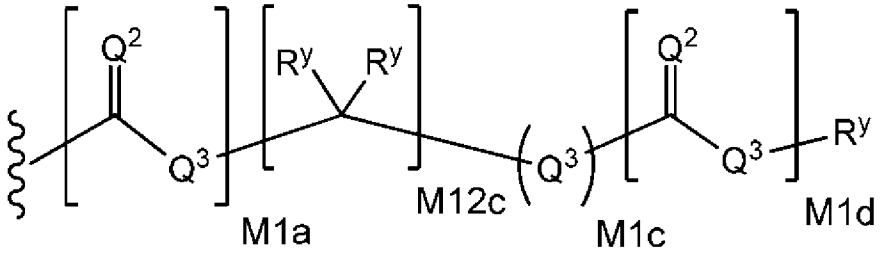
式Ia

其中：

各Q^3獨立地為一鍵、O、CR_2、NR、$^+N(O)(R)$、N(OR)、$^+N(O)(OR)$、$N\text{-}NR_2$、S、S-S、S(O)或$S(O)_2$；

M2為0、1或2；

各R^x獨立地為R^y或下式：



其中：

各M1a、M1c及M1d獨立地為0或1；

M12c為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；

Z^3為Z^4或Z^5；

Z^4為R、$-C(Q^2)R^y$、$-C(Q^2)Z^5$、$-SO_2R^y$或$-SO_2Z^5$；及

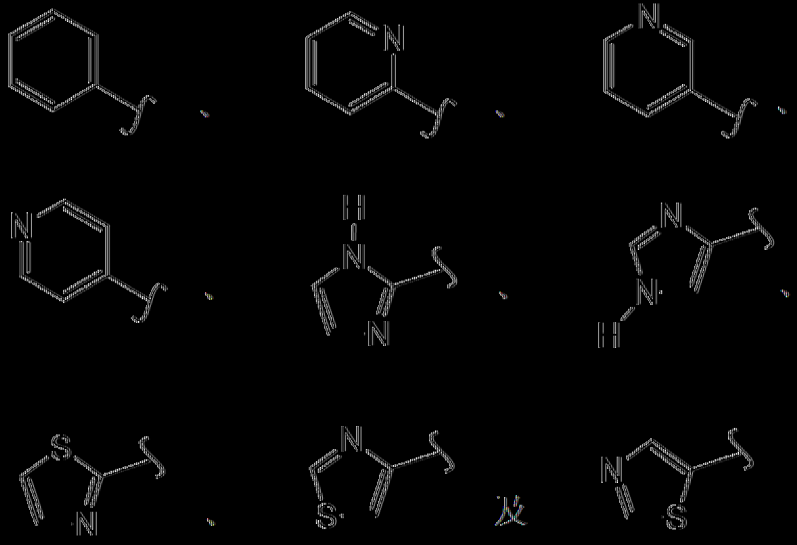
Z^5為碳環或雜環，其中Z^5獨立地經0至3個R^y基團取代。

【0134】 Z^5碳環及Z^5雜環可獨立地經0至3個R^y基團取代。Z^5可為包含單環或雙環碳環或雜環之飽和、不飽和或芳環。Z^5可具有3至10個環原子，例如3至7個環原子。Z^5環在含有3個環原子時為飽和的，在含有4個

環原子時為飽和或單不飽和的，在含有5個環原子時為飽和或單或雙不飽和的，且在含有6個環原子時為飽和、單或雙不飽和或芳族的。

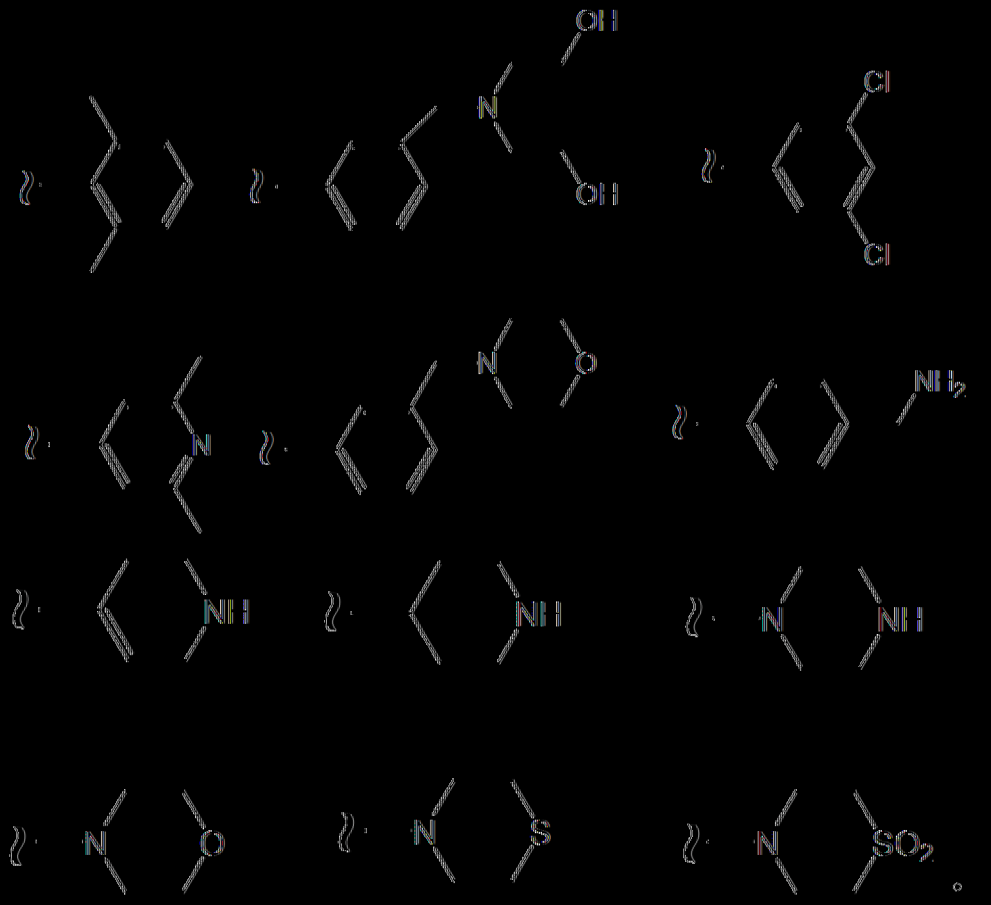
[0135] Z^5雜環可為具有3至7個環成員(2至6個碳原子及1至3個選自N、O、P及S之雜原子)的單環，或具有7至10個環成員(4至9個碳原子及1至3個選自N、O、P及S之雜原子)的雙環。Z^5雜環單環可具有3至6個環原子(2至5個碳原子及1至2個選自N、O及S之雜原子)；或5或6個環原子(3至5個碳原子及1至2個選自N及S之雜原子)。Z^5雜環雙環具有7至10個環原子(6至9個碳原子及1至2個選自N、O及S之雜原子)，其經配置為雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統；或9至10個環原子(8至9個碳原子及1至2個選自N及S之雜原子)，其經配置為雙環[5,6]或[6,6]系統。Z^5雜環可經由碳、氮、硫或其他原子藉由穩定共價鍵鍵結至Q^2。

[0136] Z^5雜環包括例如吡啶基、二氫吡啶基異構體、噠啶、嘧啶基、吡咯基、s-吲哚基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、異噻唑基、呋喃基、硫代呋喃基、噻吩基及吡咯基。Z^5亦包括(但不限於)諸如以下之實例：



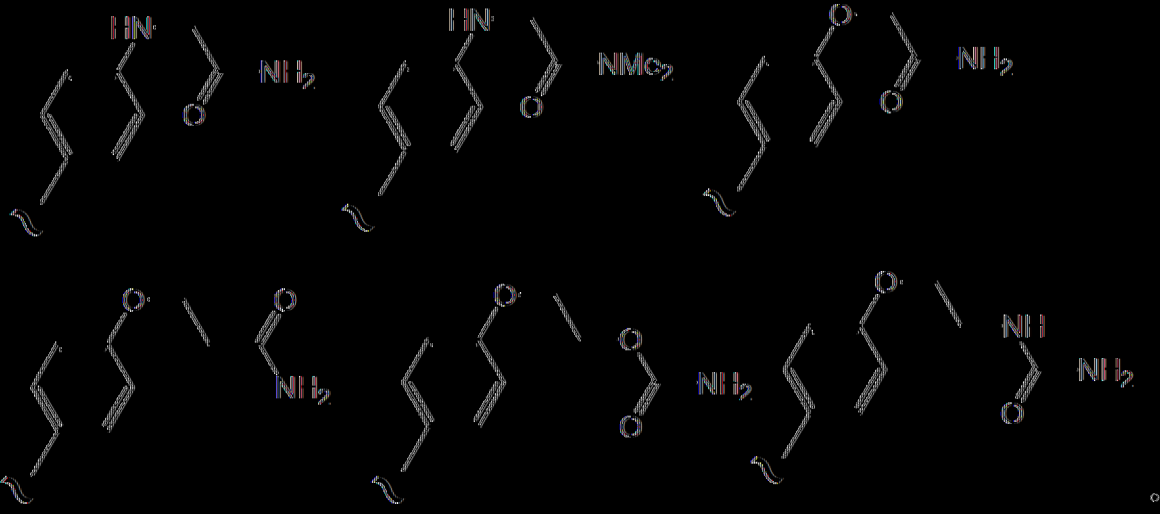
[0137] Z^5碳環及雜環可獨立地經0至3個R基團取代，如上文所定

義。舉例而言，經取代之Z^5碳環包括：



。

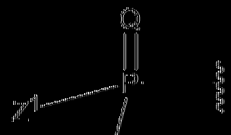
[0138] 經取代之苯基碳環之實例包括：



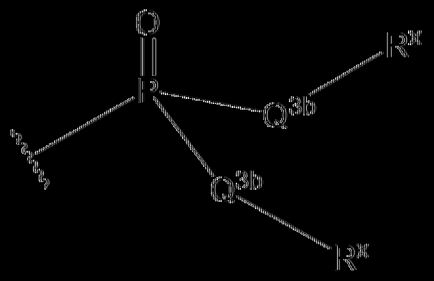
。

[0139] 在另一實施例中，式I-IV之化合物之Z^5為碳環或雜環，其中Z^5獨立地經0至3個R^z基團取代，其中各R^z獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、R、-C(=Q^2)R、-C(=Q^2)OR、-C(=Q^2)N$(R)_2$、-N$(R)_2$、-$^+$N$(R)_3$、-

SR、S(O)R、$S(O)_2R$、S(O)(OR)、$S(O)_2(OR)$、$OC(=Q^1)R$、$OC(=Q^2)OR$、$OC(=Q^2)(N(R)_2)$、$SC(=Q^2)R$、$SC(=Q^2)OR$、$SC(=Q^2)(N(R)_2)$、$N(R)C(=Q^2)R$、$N(R)C(=Q^2)OR$、$N(R)C(=Q^2)N(R)_2$、SO_2NR_2、CN、N_3、NO_2或OR。



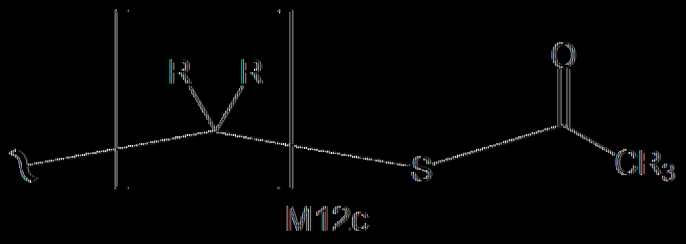
[0140] 式I-IV之化合物之 之實施例包括諸如以下之子結構：



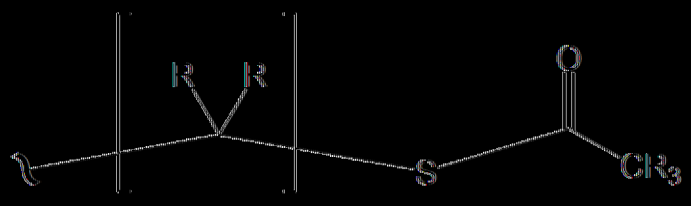
其中各Q^{3b}獨立地為O或N(R)。在此實施例之另一態樣中，各Q^{3b}為O且各R^x獨立地為：



其中M12c為1、2或3且各Q^3獨立地為一鍵、O、CR_2或S。在此實施例之另一態樣中，一個Q^{3b}-R^x為NH(R)且另一個Q^{3b}-R^x為O-R^x，其中R^x為：

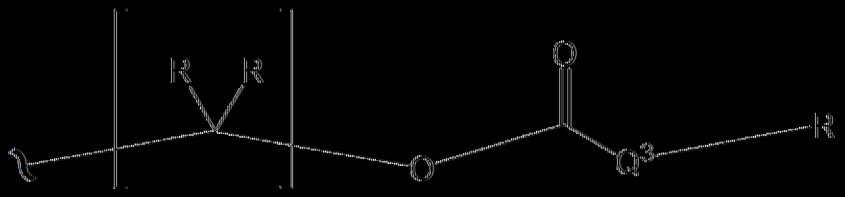


其中M12c為2。在此實施例之另一態樣中，各Q^{3b}為O且各R^x獨立地為：



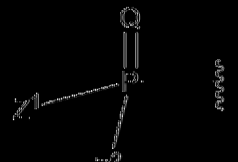
M12c

其中M12c為2。在此實施例之另一態樣中，各Q^{3b}為O且各R*獨立地為：

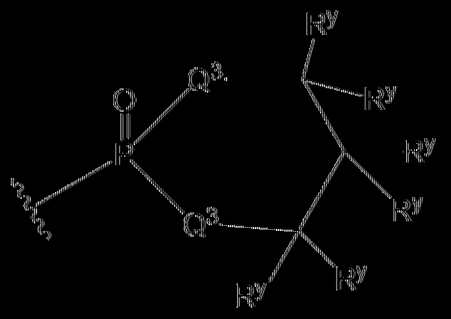


M12c

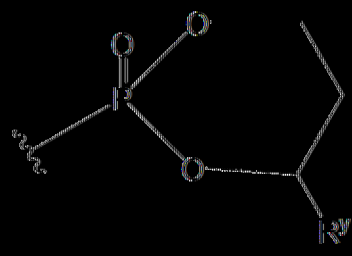
其中M12c為1且Q^3為一鍵、O或CR_2。



[0141] 式I-IV之化合物之 之其他實施例包括者如以下之子結構：



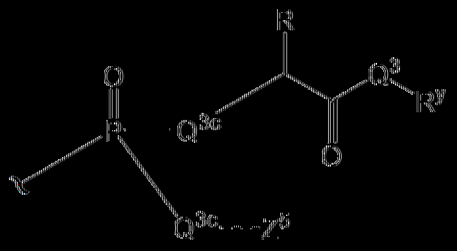
其中各Q^3獨立地為O或N(R)。在此實施例之另一態樣中，各Q^3為O。在此實施例之另一態樣中，子結構為：



其中R^y為如本文中定義之Z^5。

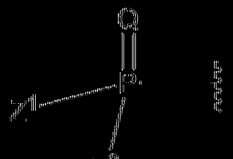


[0142] 式I-IV之 之另一實施例包括以下子結構：

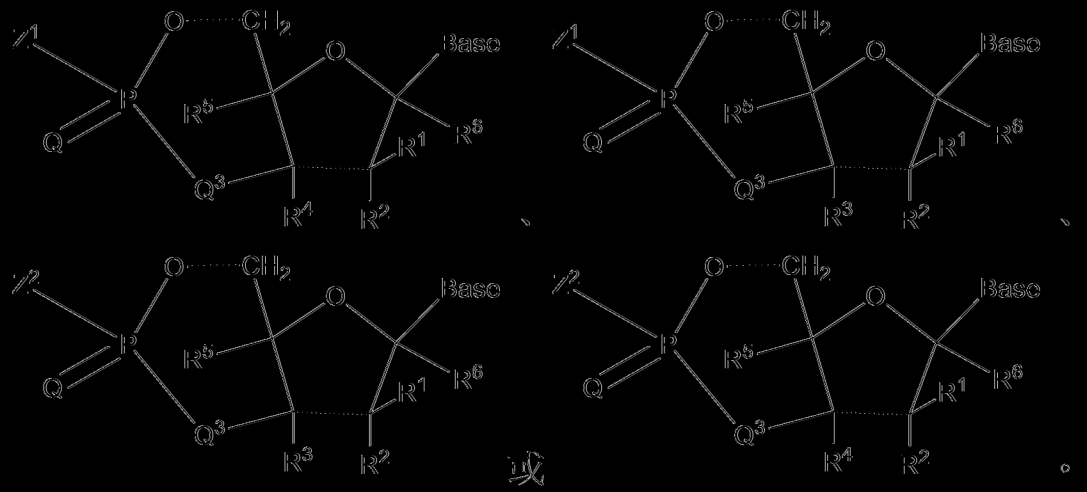


；

其中各Q^{2c}獨立地為O、$N(R^y)$或S。



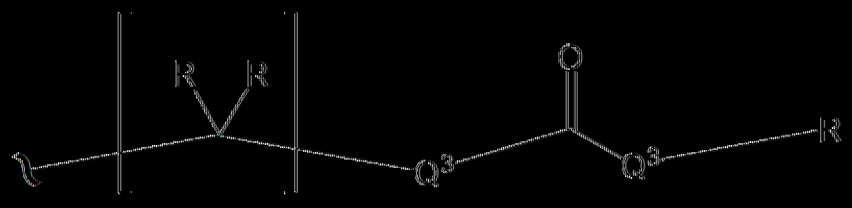
[0143] 式I-IV之化合物之 之另一實施例包括其中Z^1或Z^2中之一者與R^3或R^4共同為Q^3且Z^1或Z^2中之另一者為式Ia的子結構。此類實施例係由選自以下之式Ib化合物表示：



或

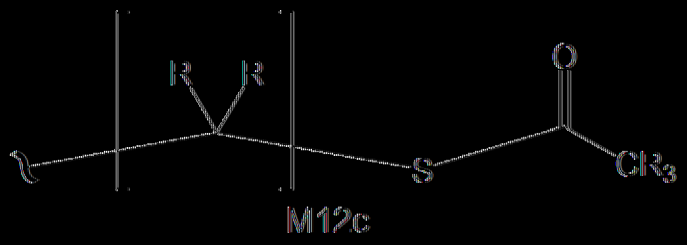
式Ib

[0144] 在式Ib之實施例之另一態樣中，各Q及Q^3為O。在式Ib之實施例之另一態樣中，Z^1或Z^2為Q^{3b}-R^x；各Q、Q^3及Q^{3b}為O且R^x為：

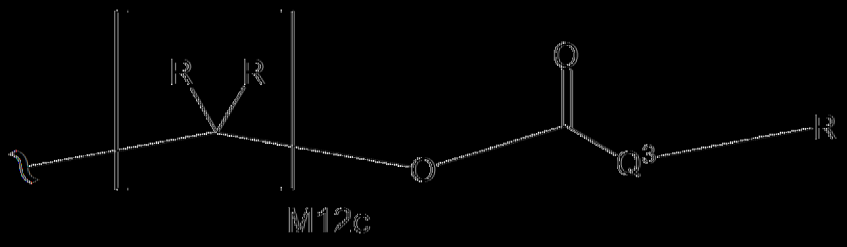


M12c

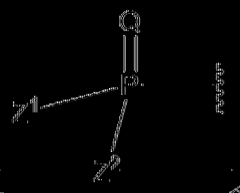
其中M12c為1、2或3，且各Q^3獨立地為一鍵、O、CR_2或S。在式Ib之實施例之另一態樣中，Y^1或Y^2為Q^{3b}-R^x；各Q、Q^3及Q^{3b}為O，且R^x為：



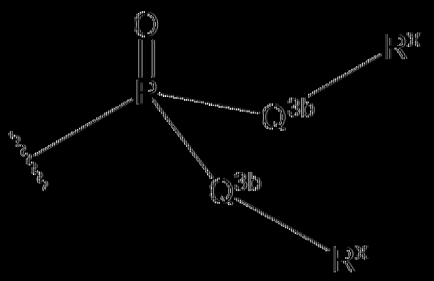
其中M12c為2。在式Ib之實施例之另一態樣中，Y^1或Y^2為Q^{3b}-R^x；各Q、Q^3及Q^{3b}為O，且R^x為：



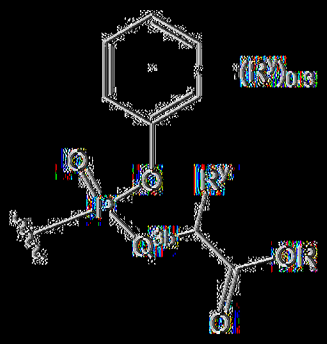
其中M12c為1，且Q^3為一鍵、O或CR_2。



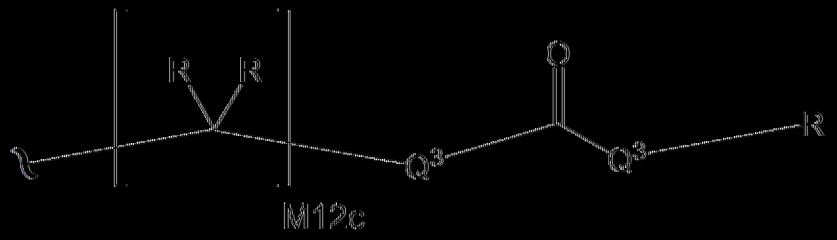
[0145] 式I-IV之化合物之 之另一實施例包括以下子結構：



其中Y^5為碳環，諸如苯基或經取代之苯基。在此實施例之另一態樣中，子結構為：

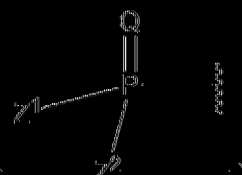


其中Q^{3b}為O或N(R)且苯基碳環經0至3個R基團取代。在該子結構之實施例之另一態樣中，R^x為：

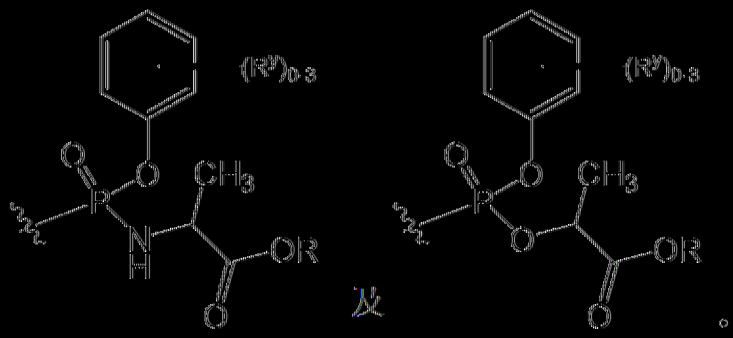


M12c

其中M12c為1、2或3且各Q^3獨立地為一鍵、O、CR_2或S。



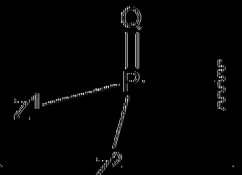
[0146] 式I-IV之 之另一實施例包括子結構：



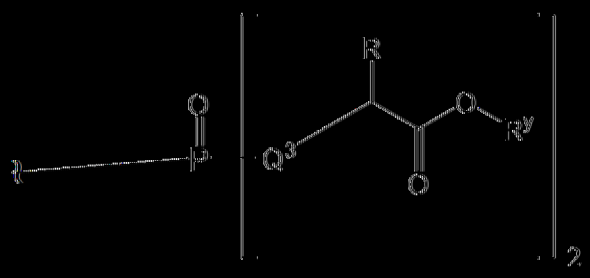
及

。

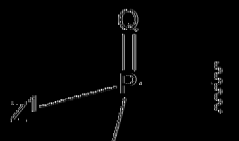
[0147] 胺基酸及乳酸鹽部分之對掌性碳可為*R*或*S*組態或外消旋混合物。

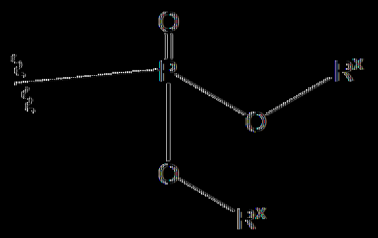


[0148] 式I-IV之 之另一實施例為如下子結構



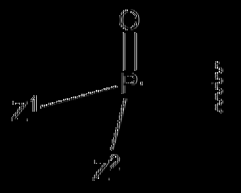
其中各Q^3獨立地為O或NH。在此實施例之另一態樣中，R^y為(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)經取代之烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)經取代之烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_2-C_8)經取代之炔基。在此實施例之另一態樣中，R^y為(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)經取代之烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)經取代之烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_2-C_8)經取代之炔基；且R為CH_3。在此實施例之另一態樣中，R^y為(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)經取代之烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)經取代之烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_2-C_8)經取代之炔基；R為CH_3；且各Q^3為NH。在此實施例之另一態樣中，Z^1及Z^2獨立地為氫連接之天然存在之胺基酸或天然存在之胺基酸酯。在此實施例之另一態樣中，Z^1及Z^2獨立地為天然存在之2-胺基羧酸或天然存在之2-胺基羧酸酯，其中酸或酯係經由2-胺基連接至P。

[0149] 式I-IV之  之另一實施例為如下子結構：

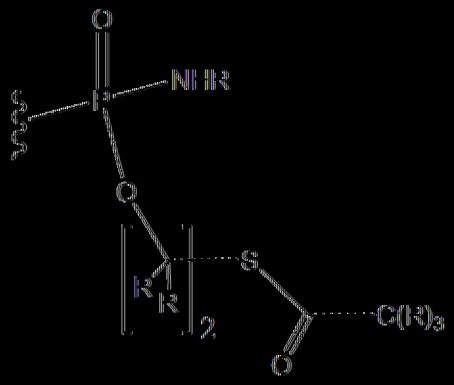


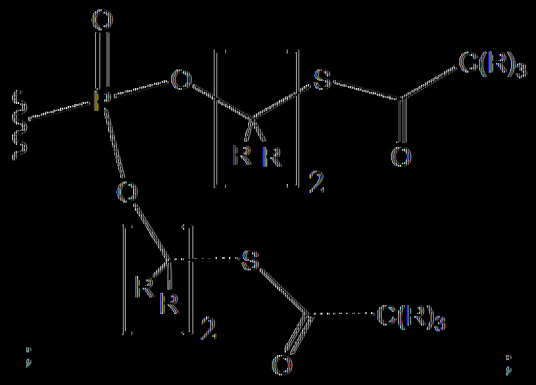
[0150] 在此實施例之一個態樣中，各R^x獨立地為(C_1-C_8)烷基。在此實施例之另一態樣中，各R^x獨立地為C_6-C_{20}芳基或C_6-C_{20}經取代之芳基。

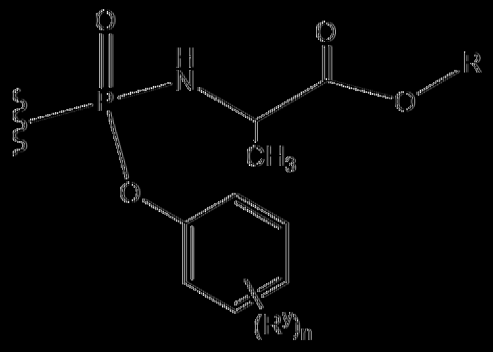
[0151] 在一實施例中，

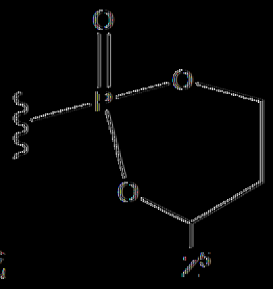


係選自



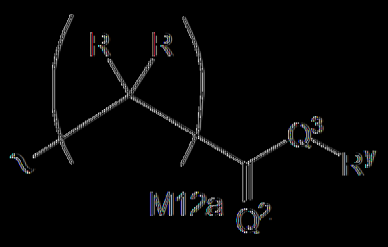




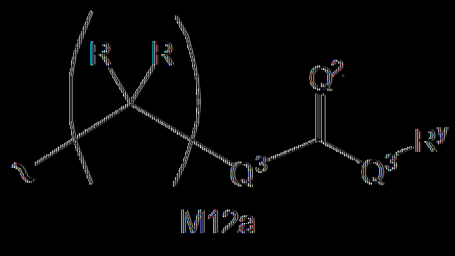


。

[0152] R_x之實施例包括酯、胺基甲酸酯、碳酸酯、硫酯、醯胺、磺醯胺及脲基團：



及



。

2.本發明化合物之代謝物

[0153] 本文中所述之化合物之活體內代謝產物亦屬於本發明之範疇內，達到此類產物與先前技術相比為新穎的且並不顯而易見之程度。此

類產物可例如由所投與化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、酯化及其類似作用產生，主要由於酶促過程產生。因此，本發明包括藉由包含使本發明化合物與哺乳動物接觸足以產生其代謝產物的時段之方法而製備的新穎且並不顯而易見的化合物。該等產物通常藉由以下方式鑑別：製備放射性標記(例如^{14}C或^{3}H)之本發明化合物，將其以可偵測劑量(例如大於約0.5 mg/kg)非經腸投與動物，諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴或人類，使代謝進行充足的時間(通常約30秒至30小時)且自尿液、血液或其他生物樣本分離其轉化產物。此等產物因為其經標記而容易分離(其他係藉由使用能夠結合代謝物中存活之抗原決定基的抗體進行分離)。以習知方式測定代謝物結構，例如藉由MS或NMR分析。一般而言，代謝物之分析以與熟習此項技術者熟知之習知藥物代謝研究相同的方式進行。轉化產物(只要其未以其他方式在活體內發現)適用於診斷分析，以用於本發明化合物之治療性給藥(即使其自身不具有抗2019-nCoV活性)。

【0154】 用於測定替代性胃腸道分泌物中化合物之穩定性的配方及方法為已知的。本文中定義化合物在胃腸道中穩定，其中小於約50莫耳百分比受保護之基團在37℃下培育1小時後在替代性腸或胃液中脫保護。僅因為化合物對胃腸道穩定並不意謂其無法活體內水解。本發明之前藥通常將在消化系統中穩定，但可在消化腔、肝或其他代謝器官中或通常在細胞內實質上水解成母藥。

3. **醫藥調配物**

【0155】 本發明化合物與習知載劑及賦形劑一起調配，該等載劑及賦形劑將根據普通實踐選擇。錠劑將含有賦形劑、滑動劑、填充劑、結合劑及其類似物。水性調配物以無菌形式製備，且在意欲藉由除經口投藥以

外的方式遞送時通常為等張的。所有調配物將視情況含有賦形劑，諸如「Handbook of Pharmaceutical Excipients」(1986)中所闡述之賦形劑。賦形劑包括抗壞血酸及其他抗氧化劑、螯合劑(諸如EDTA)、碳水化合物(諸如葡聚糖)、羥烷基纖維素、羥基烷基甲基纖維素、硬脂酸及其類似者。調配物之pH值在約3至約11範圍內，但通常為約7至10。在一些實施例中，調配物之pH值在約2至約5範圍內，但通常為約3至4。

【0156】 儘管活性成分可單獨投與，但其較佳可呈醫藥調配物形式。對於獸醫學及人類用途，本發明之調配物包含至少一種如上文所定義之活性成分以及其一或多種可接受之載劑及視情況選用之其他治療成分，尤其如本文所論述之其他治療成分。載劑必須在與調配物之其他成分相容且對其接受者生理學無害之意義上為「可接受」的。

【0157】 調配物包括適用於前述投藥途徑之調配物。調配物可宜以單位劑型呈現且可利用藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。技術及調配物一般見於Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)中。該等方法包括使活性成分與構成一或多種附屬成分之載劑結合的步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密結合且隨後視需要使產物成形來製備調配物。

【0158】 適用於經口投藥之本發明之調配物可以離散單位形式呈現，諸如膠囊、扁囊劑或錠劑，各含有預定量之活性成分；呈粉末或顆粒形式；呈水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液形式；或呈水包油液體乳液或油包水液體乳液形式。活性成分亦可以推注劑、舐劑或糊劑形式呈現。

【0159】 錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來

製造。壓縮錠劑可藉由在適合機器中壓縮自由流動形式(諸如粉末或顆粒)之視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合的活性成分來製備。可藉由在適合機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀活性成分之混合物來製備模製錠劑。可將錠劑視情況包覆或刻痕且視情況調配，以便提供自其緩慢或控制釋放之活性成分。

【0160】 對於眼部或其他外部組織(例如口腔及皮膚)感染，調配物較佳以含有例如0.075至20% w/w (包括以0.1% w/w (諸如0.6% w/w、0.7% w/w等)遞增之在0.1%與20%之間的範圍內的活性成分)，較佳0.2至15% w/w且最佳0.5至10% w/w之量的活性成分的局部軟膏或乳膏形式施用。當調配成軟膏時，活性成分可與石蠟或水可混溶性軟膏基劑一起使用。或者，活性成分可與水包油乳膏基劑一起調配成乳膏。

【0161】 若需要，乳膏基劑之水相可包括例如至少30% w/w之多元醇，亦即具有兩個或更多個羥基之醇，諸如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露醇、山梨糖醇、丙三醇及聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。局部用調配物宜包括提高活性成分經由皮膚或其他受影響區域吸收或滲透之化合物。該等經皮滲透增強劑之實例包括二甲亞碸及相關類似物。

【0162】 本發明之乳液的油相可由已知成分以已知方式構成。儘管該相可僅包含乳化劑(或稱為利泄劑)，但其宜包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油之混合物。較佳地，包括親水性乳化劑以及充當穩定劑之親脂性乳化劑。較佳亦包括油與脂肪。乳化劑與穩定劑一起或不與穩定劑一起構成所謂的乳化蠟，且蠟與油及脂肪一起構成所謂的乳化軟膏基劑，其形成乳膏調配物之油性分散相。

【0163】 適用於本發明之調配物的利泄劑及乳液穩定劑包括Tween®

60、Span® 80、鯨蠟硬脂醇、苯甲醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯及月桂基硫酸鈉。適合用於本發明之調配物的其他利泄劑及乳液穩定劑包括Tween® 80。

【0164】 用於調配物之適合的油或脂肪之選擇係基於實現所需化妝品特性。乳膏應較佳為非油膩、非染色及可洗產物，具有適合的稠度以避免自試管或其他容器洩漏。可使用直鏈或分支鏈、一元基或二元烷基酯，諸如二異己二酸酯、硬脂酸異鯨蠟酯、椰子脂肪酸之丙二醇二酯、十四烷酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、十八酸丁酯、棕櫚酸2-乙基己酯或分支鏈酯之摻合物(稱為Crodamol CAP)，最後三者為較佳酯。視所需特性而定，此等酯可單獨或組合使用。或者，使用高熔點脂質，諸如白色軟鏈烷烴及/或液體石蠟或其他礦物質油。

【0165】 本發明之醫藥學調配物包含根據本發明之組合以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及視情況選用之其他治療劑。含有活性成分之醫藥調配物可呈適用於所欲投藥方法之任何形式。當用於例如經口使用時，可製備錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬膠囊或軟膠囊、糖漿或酏劑。可根據製造醫藥組合物之技術中已知的任何方法製備意欲用於口服使用的組合物，且該等組合物可含有一或多種添加劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以便提供適口製劑。含有與適用於製造錠劑之醫藥學上可接受無毒賦形劑混合的活性成分之錠劑為可接受的。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化及崩解劑，諸如玉米澱粉或海藻酸；結合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未經包覆或可利用已知技術(包括微囊封裝)包覆以延

緩在胃腸道中之崩解及吸附，且因此提供較長時段的持久作用。舉例而言，可單獨或與蠟一起使用諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之延時物質。

【0166】 用於經口使用之調配物亦可呈硬明膠膠囊形式，其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如磷酸鈣或高嶺土)混合，或呈軟明膠膠囊形式，其中活性成分與水或油介質(諸如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

【0167】 本發明化合物之水性懸浮液含有與適於製造水性懸浮液之賦形劑混合的活性物質。此類賦形劑包括懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；及分散劑或潤濕劑，諸如天然存在之磷脂(例如卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物(例如十七伸乙基氧鯨蠟醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸之偏酯及己糖醇酐之縮合產物(例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。懸浮劑之其他非限制性實例包括環糊精及卡布迪索(Captisol)(=磺基丁醚β-環糊精；SEB-β-CD)。

【0168】 油懸浮液可藉由使活性成分懸浮於植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)中或礦物油(諸如液體石蠟)中來調配。口服懸浮液可含有增稠劑，諸如蜂蠟、硬鏈烷烴或鯨蠟基醇。可添加甜味劑(諸如上述甜味劑)及調味劑，以提供適口之口服製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑(諸如抗壞血酸)來保存。

【0169】 適用於藉由添加水來製備水性懸浮液之本發明之分散性散

劑及粒劑提供活性成分與分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種防腐劑之摻合物。適合之分散劑或濕潤劑及懸浮劑由上文所揭示之彼等試劑例示。亦可存在其他賦形劑，例如甜味劑、調味劑及著色劑。

【0170】 本發明之醫藥組合物亦可呈水包油乳液之形式。油相可為植物油，諸如橄欖油或花生油，礦物油，諸如液體石蠟，或此等物質之混合物。適合的乳化劑包括天然存在之膠，諸如阿拉伯膠及膠狀黃著；天然存在之磷脂，諸如大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或偏酯，諸如脫水山梨糖醇單油酸酯；及此等偏酯與環氧乙烷之縮合產物，諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。糖漿劑及酏劑可與甜味劑(諸如丙三醇、山梨糖醇或蔗糖)一起調配。此類調配物亦可含有緩和劑、防腐劑、調味劑或著色劑。

【0171】 本發明之醫藥組合物可呈無菌可注射製劑形式，諸如無菌可注射水性或油性懸浮液。此懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之彼等適合分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，諸如於1,3-丁二醇中之溶液；或製備成凍乾粉末。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油可常用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成的單甘油酯或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸同樣可用於製備可注射劑。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液等張氯化鈉溶液及高張氯化鈉溶液。

【0172】 可與載劑物質組合產生單一劑型之活性成分的量將視所治療之主體及特定投與模式而變化。舉例而言，欲用於向人類經口投與之時

間釋放調配物可含有大約1至1000 mg活性物質與適當且適宜量之載劑物質的混配物，該量可在總組合物之約5%至約95% (重量:重量)範圍內變化。醫藥組合物可製備成提供可易於量測之量以便投與。舉例而言，欲用於靜脈內輸注之水溶液每毫升溶液可含有約3 μg至500 μg活性成分，以便可以約30 mL/時之速率進行適合體積之輸注。

【0173】 適用於向眼睛表面投與之調配物亦包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適合載劑中，尤其用於活性成分之水性溶劑中。活性成分較佳以0.5至20%，宜0.5至10%且尤其約1.5% w/w之濃度存在於此類調配物中。

【0174】 適於在口中局部投與之調配物包括在調味基劑(一般蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍)中包含活性成分的口含錠；在惰性基劑(諸如明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯膠)中包含活性成分之片劑；以及在適合液體載劑中包含活性成分的漱口水。

【0175】 用於經直腸投與之調配物可以具有適合基質(包含例如可可脂或水楊酸酯)之栓劑形式呈現。

【0176】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係藉由吸入投與。在一些實施例中，適用於肺內或經鼻投與之調配物具有例如在0.1至500微米範圍內之粒度，諸如0.5、1、30、35等，其係藉由經鼻孔快速吸入或藉由經口腔吸入以便達到肺泡來投與。適合的調配物包括活性成分之水性或油性溶液。適用於噴霧劑或乾燥粉末投藥之調配物可根據習知方法製備，且可與其他治療劑一起遞送，該等治療劑諸如迄今為止用於治療或預防如下文所述之2019-nCoV感染的化合物。在一些實施例中，本文所用之化合物係以乾粉形式經調配且給藥。在一些實施例中，本文所用之化合物係以

霧化調配物形式經調配且給藥。在一些實施例中，本文所用之化合物係以面罩形式經調配且給藥。在一些實施例中，本文所用之化合物係以圍面罩(face tent)形式經調配且給藥。

【0177】 適用於經陰道投與之調配物可呈現為子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊狀物、發泡體或噴霧劑調配物形式，該等調配物除了含有活性成分以外，亦含有諸如此項技術中已知為合適之載劑。

【0178】 適於非經腸投與之調配物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者之血液等張之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。

【0179】 調配物可於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)中呈現，且可在冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，其僅需要在臨使用前添加無菌液體載劑(例如注射用水)。由先前所述種類之無菌散劑、顆粒及錠劑製備即用型注射溶液及懸浮液。較佳單位劑量調配物為含有如上文中所述之日劑量或單位每日子劑量或其適當部分之活性成分的彼等調配物。

【0180】 應瞭解，除上文特定提及之成分之外，本發明之調配物亦可包括關於所述調配物類型的技術中習知的其他藥劑，例如適於經口投與的彼等物可包括調味劑。

【0181】 本發明進一步提供獸醫用組合物，其包含至少一種上述活性成分以及用於其之獸醫用載劑。

【0182】 獸醫用載劑為適用於投與組合物之目的的物質且可為固體、液體或氣體物質，其另外為惰性的或在獸醫領域中可接受且與活性成分相容。此等獸醫用組合物可經口、非經腸或藉由任何其他所需途徑投與。

【0183】 本發明化合物用於提供控制釋放醫藥學調配物，其含有一或多種本發明化合物(「控制釋放調配物」)作為活性成分，其中控制及調節活性成分之釋放以實現不太頻繁地給藥或改良既定活性成分之藥物動力學或毒性概況。

4. **投藥途徑**

【0184】 藉由適於所治療之病狀的任何途徑投與一或多種本發明化合物(本文中稱為活性成分)。適合的途徑包括經口、經直腸、經鼻、經肺、局部(包括頰內及舌下)、經陰道及非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、皮內、鞘內及硬膜外)及其類似途徑。應瞭解，較佳途徑可隨例如接受者之病狀而變化。本發明化合物之優勢在於其經口生物可用且可經口投配。

【0185】 在一些實施例中，本文所提供之化合物係藉由吸入或藉由靜脈內輸注投與。在一些實施例中，本文所提供之化合物係藉由吸入及靜脈內輸注之組合投與，例如一或多個劑量之本文所揭示之化合物係藉由吸入投與，且一或多個劑量係藉由靜脈內輸注投與。

【0186】 在本發明之用於治療2019-nCoV感染之方法中，可在任何時間向可能與患有2019-nCoV感染之人類接觸或已患有2019-nCoV感染之人類投與本發明化合物。在一些實施例中，可向與患有2019-nCoV感染之人類形成接觸或處於與患有2019-nCoV之人類形成接觸之風險下的人類，例如健康照護提供者預防性地投與本發明化合物。在一些實施例中，可對2019-nCoV感染測試呈陽性但尚未顯示2019-nCoV感染症狀之人類投與本發明化合物。在一些實施例中，本發明化合物可在2019-nCoV感染症狀開始時向人類投與。

【0187】 在一些實施例中，本文所揭示之方法包含以事件驅動投藥方案投與個體式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0188】 如本文所用，術語「事件驅動」及「事件驅動投藥方案」係指(1)在個體暴露於2019-nCoV (或以其他方式增加個體患2019-nCoV之風險)之事件之前(例如在事件之前2小時、1天、2天、5天或7天或更多天)；及/或(2)在個體暴露於2019-nCoV (或以其他方式增加個體患2019-nCoV之風險)之事件(或超過一個重複事件)期間；及/或(3)在個體暴露於2019-nCoV (或以其他方式增加個體患2019-nCoV之風險)之事件之後(或在一系列重複事件中之最後一次事件之後)式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽的投與。在一些實施例中，事件驅動投藥方案係在個體暴露於2019-nCoV之前進行。在一些實施例中，事件驅動投藥方案係在個體暴露於2019-nCoV之後進行。在一些實施例中，事件驅動投藥方案係在個體暴露於2019-nCoV之前及在個體暴露於2019-nCoV之後進行。

【0189】 在某些實施例中，本文所揭示之方法涉及在使個體暴露於2019-nCoV或另外增加個體患2019-nCoV之風險之事件之前及/或之後，例如作為暴露前預防投藥(PrEP)及/或作為暴露後預防投藥(PEP)。在一些實施例中，本文所揭示之方法包含暴露前預防投藥(PrEP)。在一些實施例中，本文所揭示之方法包含暴露後預防投藥(PEP)。

【0190】 在一些實施例中，在個體暴露於2019-nCoV之前投與式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0191】 在一些實施例中，在個體暴露於2019-nCoV之前及之後投與式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0192】 在一些實施例中，在個體暴露於2019-nCoV之後投與式I、

II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0193】 事件驅動投藥方案之實例包括在2019-nCoV之前24至2小時內投與式I、II、III、或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽；之後在暴露期間每24小時投與式I、II、III、或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽；之後在最後一次暴露之後再投與式I、II、III、或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽；且24小時之後，最後一次投與式I、II、III、或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0194】 事件驅動投藥方案之另一實例包括在2019-nCoV暴露之前24小時內投與式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽；隨後在暴露期間每日投藥；之後在最後一次暴露之後大約24小時之後最後一次投藥(其可為增加之劑量，諸如雙重劑量)。

【0195】 活性成分之有效劑量至少取決於所治療之病狀之性質、毒性、化合物是否係預防性或針對活動性病毒感染使用、遞送方法及醫藥配方，且將由臨床醫師使用習知劑量遞增研究決定。其可預期為每日約0.0001至約100毫克/公斤體重；通常為每日約0.01至約10毫克/公斤體重；更通常每日約.01至約5毫克/公斤體重；最通常每日約.05至約0.5毫克/公斤體重。舉例而言，用於約70 kg體重之成人之日候選劑量將在1 mg至1000 mg範圍內，較佳在5 mg與500 mg之間，且可呈單劑量或多劑量形式。

【0196】 用於治療2019-nCoV感染之本發明化合物之有效劑量可取決於該劑量是否係預防性使用或用於治療已患有2019-nCoV感染之人類。此外，劑量可取決於患有2019-nCoV感染之人類是否尚未顯示症狀或已顯示2019-nCoV感染之症狀。與接受預防性治療之人類相比，可能需要較大

劑量以用於治療2019-nCoV感染測試呈陽性之人類且用於顯示2019-nCoV感染症狀之人類。

【0197】 涵蓋用於本發明化合物之投藥的任何適合的時段。舉例而言，投藥可持續1天至100天，包括2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80或90天。投藥亦可持續1週至15週，包括2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14週。亦涵蓋更長的投藥時段。投藥時間可取決於化合物是否係預防性投與或用於治療患有2019 nCoV感染之人類。舉例而言，預防性投藥可持續人類與其他患有2019 nCoV感染之人類常規接觸之時段，且在與患有2019 nCoV感染之人類最後一次接觸之後持續適合的時段。對於已患有2019-nCoV感染之人類，投藥時段可持續用於治療患者所需的任何時長且在2019-nCoV感染測試呈陰性之後持續適合的時段以確保2019-nCoV感染不再復發。

【0198】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物每日投與一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物每隔一天投與一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物一週投與一次。在一些實施例中，本文所揭示之化合物一週投與兩次。

【0199】 在一些實施例中，本文所述之方法包含在第一天投與負載劑量之一或多種本文所揭示之化合物，之後在各後續日每日一次投與維持劑量之一或多種化合物。可每日一次投與維持劑量之一或多種化合物，只要需要，例如持續至多5天、至多7天、至多10天、至多15天、至多20天、至多25天、至多一個月或更長時間。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約6至12天，例如約8至10天。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約4天。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續

約5天。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約9天。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約10天。負載劑量可等於、小於或大於維持劑量。在一些實施例中，負載劑量大於維持劑量。

【0200】 在一些實施例中，本文所揭示之方法包含在第一天投與150至250 mg之負載劑量，之後在後續日每日一次投與約50至150 mg之維持劑量。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約6至12天，例如約8至10天。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約9天。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約2至6天，例如約3至5天。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約4天。在一些實施例中，化合物為瑞德西韋。

【0201】 在一些實施例中，本文所揭示之方法包含在第一天投與約200 mg之負載劑量，之後在後續日每日一次投與約100 mg之維持劑量。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約6至12天，例如約8至10天。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約9天。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約2至6天，例如約3至5天。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約4天。在一些實施例中，化合物為瑞德西韋。

【0202】 在一些實施例中，本文所揭示之方法包含在第一天投與約50至250 mg (例如，約100 mg)之負載劑量，之後在後續日每日一次投與約10至100 mg (例如約50 mg)之維持劑量。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約6至12天，例如約8至10天。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約9天。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約10天。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約2至6天，例

如約3至5天。在一些實施例中，每日一次投與維持劑量持續約4天。在一些實施例中，化合物為瑞德西韋。

【0203】 在一些實施例中，負載劑量等於維持劑量，且本文所揭示之方法包含每日一次投與一定劑量之一或多種本文所揭示之化合物。每日一次劑量可投與持續所需時間，例如持續至多5天、至多7天、至多10天、至多15天、至多20天、至多25天、至多一個月或更長時間。在一些實施例中，每日一次劑量投與至多20天、至多15天、至多14天、至多13天、至多12天、至多10天、至多8天、至多6天、至多4天、至多3天、至多2天或一天。

【0204】 在一些實施例中，每日一次投配一或多種本文所揭示之化合物，持續約6至12天，例如持續約8至10天。在一些實施例中，每日一次投與一或多種化合物持續約9天。在一些實施例中，每日一次投與一或多種化合物持續約10天。在一些實施例中，每日一次投與約50至150 mg一或多種本文所揭示之化合物持續約6至12天，持續例如約10天。在一些實施例中，每日一次投與約100 mg一或多種本文所揭示之化合物持續約6至12天，持續例如約10天。在一些實施例中，化合物為瑞德西韋。

【0205】 在一些實施例中，每日一次投配一或多種本文所揭示之化合物，持續約1至5天，例如持續約1至3天。在一些實施例中，每日一次投與一或多種化合物持續約5天。在一些實施例中，每日一次投與一或多種化合物持續約4天。在一些實施例中，每日一次投與一或多種化合物持續約3天。在一些實施例中，每日一次投與一或多種化合物持續約2天。在一些實施例中，每日一次投與一或多種化合物持續約1天。在一些實施例中，每日一次投與約50至300 mg一或多種本文所揭示之化合物持續約3

天，持續例如約1天、約2天或約3天。

5. **組合療法**

【0206】 本文所述之化合物亦可與一或多種額外治療劑組合使用。因此，本文亦提供2019-nCoV病毒感染(COVID-19)之治療方法，其中該等方法包含向有需要之個體投與本發明化合物及治療有效量之一或多種額外治療劑。

【0207】 在一些實施例中，額外治療劑為抗病毒劑。任何適合之抗病毒劑均可用於本文所述之方法中。在一些實施例中，抗病毒劑係選自由以下組成之群：5-取代之2'-脫氧尿苷類似物、核苷類似物、焦磷酸鹽類似物、核苷逆轉錄酶抑制劑、非核苷逆轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、整合酶抑制劑、進入抑制劑、非環狀鳥苷類似物、非環狀膦酸核苷類似物、HCV NS5A抑制劑、NS5B抑制劑、流感病毒抑制劑、干擾素、免疫刺激劑、寡核苷酸、抗有絲分裂抑制劑及其組合。

【0208】 在一些實施例中，額外治療劑為5-取代之2'-脫氧尿苷類似物。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由碘苷、曲氟尿苷、溴夫定(brivudine)[BVDU]及其組合組成之群。

【0209】 在一些實施例中，額外治療劑為核苷類似物。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：阿糖腺苷(vidarabine)、恩替卡韋(entecavir；ETV)、替比夫定(telbivudine)、拉米夫定(lamivudine)、阿丹弗迪皮夕(adefovir dipivoxil)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate；TDF)和其組合。在一些實施例中，額外治療劑為法匹拉韋(favipiravir)、利巴韋林(ribavirin)、加利地韋(galidesivir)或其組合。在一些實施例中，額外治療劑為β-D-N4-羥基

胞苷。

【0210】 在一些實施例中，額外治療劑為焦磷酸鹽類似物。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑為膦甲酸或亞磷羧基乙酸。在一些實施例中，額外治療劑為膦甲酸。

【0211】 在一些實施例中，額外治療劑為核苷逆轉錄酶抑制劑。在一些實施例中，抗病毒劑為齊多夫定(zidovudine)、地達諾新(didanosine)、紮西他濱(zalcitabine)、司他夫定(stavudine)、拉米夫定、阿巴卡韋(abacavir)、安卓西他賓(emtricitabine)及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為桑吉瓦黴素(sangivamycin)、β-d-N4-羥基胞苷(NHC)、EIDD-2801、EIDD-1931或其組合。在一些實施例中，抗病毒劑為MK-4482 (EIDD-2801)。

【0212】 在一些實施例中，額外治療劑為非核苷逆轉錄酶抑制劑。在一些實施例中，抗病毒劑係選自由以下組成之群：奈韋拉平(nevirapine)、迪拉韋啶(delavirdine)、依法韋侖(efavirenz)、依曲韋林(etravirine)、利匹韋林(rilpivirine)及其組合。

【0213】 在一些實施例中，額外治療劑為蛋白酶抑制劑。在一些實施例中，蛋白酶抑制劑為HIV蛋白酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，抗病毒劑係選自由以下組成之群：沙奎那韋(saquinavir)、利托那韋(ritonavir)、茚地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、安普那韋(amprenavir)、洛匹那韋(lopinavir)、阿紮那韋(atazanavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、達盧那韋(darunavir)、替拉那韋(tipranavir)、考比西他(cobicistat)及其組合。在一些實施例中，抗病毒劑係選自由以下組成之群：沙奎那韋、利托那韋、茚地那韋、奈非那韋、安普那韋、洛匹那韋、

阿紮那韋、夫沙那韋、達盧那韋、替拉那韋及其組合。在一些實施例中，蛋白酶抑制劑為HCV NS3/4A蛋白酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：沃西拉韋(voxilaprevir)、阿蘇普韋(asunaprevir)、波普瑞韋(boceprevir)、帕利瑞韋(paritaprevir)、西咪匹韋(simeprevir)、特拉匹韋(telaprevir)、瓦尼普韋(vaniprevir)、格佐匹韋(grazoprevir)、利巴韋林、丹諾普韋(danoprevir)、法達瑞韋(faldaprevir)、維多普韋(vedroprevir)、沙普瑞韋(sovaprevir)、丹德普韋(deldeprevir)、那拉匹韋(narlaprevir)及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：沃西拉韋、阿蘇普韋、波普瑞韋、帕利瑞韋、西咪匹韋、特拉匹韋、瓦尼普韋、格佐匹韋及其組合。

【0214】在一些實施例中，額外治療劑為整合酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：雷特格韋(raltegravir)、都魯拉韋(dolutegravir)、埃替格韋(elvitegravir)、阿巴卡韋、拉米夫定及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：比特雷韋(bictegravir)、雷特格韋、都魯拉韋、卡伯格韋(cabotegravir)、埃替格韋及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由比特雷韋、都魯拉韋及卡伯格韋以及其組合組成之群。在一些實施例中，額外治療劑為比特雷韋。

【0215】在一些實施例中，額外治療劑為進入抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：多可沙諾(docosanol)、恩夫韋地(enfuvirtide)、馬拉維若(maraviroc)、伊巴珠單抗(ibalizumab)、福斯薩維(fostemsavir)、勒隆利單抗(leronlimab)、伊巴珠單抗、福斯薩維、勒隆利單抗、帕利珠單抗(palivizumab)、呼吸道融合病

毒免疫球蛋白、靜脈內[RSV-IGIV]、水痘-帶狀疱疹免疫球蛋白[VariZIG]、水痘-帶狀疱疹免疫球蛋白[VZIG]及其組合。

【0216】在一些實施例中，額外治療劑為非環狀鳥苷類似物。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：阿昔洛韋(acyclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、發昔洛韋(valacyclovir) (亦稱為伐昔洛韋(valaciclovir))、纈更昔洛韋(valganciclovir)、噴昔洛韋(penciclovir)、泛昔洛韋(famciclovir)及其組合。

【0217】在一些實施例中，額外治療劑為非環狀膦酸核苷類似物。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：西多福韋(cidofovir)、阿丹弗、阿丹弗迪皮夕、替諾福韋、TDF、安卓西他賓、依法韋侖、利匹韋林、埃替格韋及其組合。在某一實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：西多福韋、阿丹弗、阿丹弗迪皮夕、替諾福韋、TDF及其組合。在某一實施例，額外治療劑係選自由西多福韋、阿丹弗迪皮夕、TDF及其組合組成之群。

【0218】在一些實施例中，額外治療劑為HCV NS5A或NS5B抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為NS3/4A蛋白酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為NS5A蛋白抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為核苷/核苷酸類型之NS5B聚合酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為非核苷類型之NS5B聚合酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：達卡他韋(daclatasvir)、雷迪帕韋(ledipasvir)、維帕他韋(velpatasvir)、奧比他韋(ombitasvir)、艾巴司韋(elbasvir)、索非布韋(sofosbuvir)、達薩布韋(dasabuvir)、利巴韋林、阿蘇普韋、西咪匹韋、帕利瑞韋、利托那韋、艾巴司韋、格佐匹韋及其組合。在一些實施例中，

額外治療劑係選自由以下組成之群：達卡他韋、雷迪帕韋、維帕他韋、奧比他韋、艾巴司韋、索非布韋、達薩布韋及其組合。

【0219】在一些實施例中，額外治療劑為流感病毒抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為基質2抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由金剛胺、金剛乙胺及其組合組成之群。在一些實施例中，額外治療劑為神經胺糖酸苷酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：紮那米韋(zanamivir)、奧司他韋(oseltamivir)、帕拉米韋(peramivir)、辛酸拉尼米韋(laninamivir octanoate)及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為聚合酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由利巴韋林、法匹拉韋及其組合組成之群。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：金剛胺、金剛乙胺、阿比朵爾(arbidol) (烏米芬韋(umifenovir))、巴洛沙韋瑪波西酯(baloxavir marboxil)、奧司他韋、帕拉米韋、英加韋林(ingavirin)、辛酸拉尼米韋、紮那米韋、法匹拉韋、利巴韋林及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：金剛胺、金剛乙胺、紮那米韋、奧司他韋、帕拉米韋、辛酸拉尼米韋、利巴韋林、法匹拉韋及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為DAS-181或XC-221。

【0220】在一些實施例中，額外治療劑為干擾素。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：干擾素alfacon 1、干擾素α 1b、干擾素α 2a、干擾素α 2b、聚乙二醇化干擾素alfacon 1、聚乙二醇化干擾素α 1b、聚乙二醇化干擾素α 2a (PegIFNα-2a)及PegIFNα-2b。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：干擾素alfacon 1、干擾素α 1b、干擾素α 2a、干擾素α 2b、聚乙二醇化干擾素α 2a (PegIFNα-2a)及

PegIFNα-2b。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：干擾素alfacon 1、聚乙二醇化干擾素α 2a (PegIFNα-2a)、PegIFNα-2b及利巴韋林。在一些實施例中，額外治療劑為聚乙二醇化干擾素α-2a、聚乙二醇化干擾素α-2b或其組合。在一些實例中，額外治療劑為干擾素-β。舉例而言，額外治療劑為干擾素-β-1a，諸如SNG-001。在一些實施例中，額外治療劑為干擾素誘導劑，諸如鹽酸替洛隆(tilorone hydrochloride)。在一些實施例中，額外治療劑為IL-17拮抗劑，諸如伊科奇單抗(ixekizumab)。在一些實施例中，額外治療劑為干擾素α 2配位體、塞庫金單抗(secukinumab)、IMU-838或維魯迪姆(vidofludimus)。

【0221】 在一些實施例中，額外治療劑為免疫刺激劑。在一些實施例中，額外治療劑為寡核苷酸。在一些實施例中，額外治療劑為抗有絲分裂抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：福米韋生(fomivirsen)、普達非洛(podofilox)、咪喹莫特(imiquimod)、賽兒茶素(sinecatechins)及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為溴化阿佐姆(azoximer bromide)或IMM-101。

【0222】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：拜斯福韋(besifovir)、硝唑尼特(nitazoxanide)、REGN2222、多拉韋林(doravirine)、索非布韋、維帕他韋、達卡他韋、阿蘇普韋、貝克拉布韋(beclabuvir)、FV100及萊特目韋(letermovir)以及其組合。

【0223】 在一些實施例中，額外治療劑為用於治療RSV之藥劑。舉例而言，在一些實施例中，抗病毒劑為利巴韋林、ALS-8112或普沙托韋(presatovir)。舉例而言，在一些實施例中，抗病毒劑為ALS-8112或普沙托韋。

【0224】在一些實施例中，抗病毒劑為DFV890。在一些實施例中，抗病毒劑為MAS825。在一些實施例中，抗病毒劑為吐根素(emetine)。在一些實施例中，抗病毒劑為原卟啉IX、SnPP原卟啉及維替泊芬(verteporfin)。在一些實施例中，抗病毒劑為RBT-9。在一些實施例中，抗病毒劑為胸腺素。在一些實施例中，額外治療劑為伊維菌素(ivermectin)。

【0225】在一些實施例中，額外治療劑為用於治療小核糖核酸病毒之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：乙內醯脲、鹽酸胍、L-丁硫胺酸磺基肟、Py-11及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為小核糖核酸病毒聚合酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為蘆平曲韋(rupintrivir)。

【0226】在一些實施例中，額外治療劑為用於治療瘧疾之藥劑。舉例而言，額外治療劑為二氫青蒿素哌喹(dihydroartemisinin piperaquine)。在一些實施例中，額外治療劑為派拉瑪斯(pyramax)。

【0227】在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：羥基氯奎、氯奎、蒿甲醚、苯芴醇、阿托喹酮(atovaquone)、氯胍、他非諾喹(tafenoquine)、咯萘啶(pyronaridine)、青蒿琥酯(artesunate)、青蒿醇、哌喹、青蒿琥酯、阿莫地喹(amodiaquine)、咯萘啶、青蒿琥酯、鹵泛曲林(halofantrine)、硫酸奎寧、美爾奎寧(mefloquine)、索利黴素(solithromycin)、乙胺嘧啶、MMV-390048、二茂鐵氯奎(ferroquine)、甲磺酸阿特芬美(artefenomel mesylate)、加那普利(ganaplacide)、DSM-265、西帕加明(cipargamin)、青蒿酮(artemisone)及其組合。

【0228】在一些實施例中，額外治療劑為用於治療冠狀病毒之藥

劑。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：IFX-1、FM-201、CYNK-001、DPP4-Fc、豹蛙酶(ranpirnase)、萘莫司他(nafamostat)、LB-2、AM-1、抗病毒孔蛋白及其組合。

【0229】在一些實施例中，額外治療劑為用於治療埃博拉病毒之藥劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：利巴韋林、帕利珠單抗、莫維珠單抗(motavizumab)、RSV-IGIV (RespiGam®)、MEDI-557、A-60444、MDT-637、BMS-433771、胺碘酮(amiodarone)、決奈達隆(dronedarone)、維拉帕米(verapamil)、埃博拉恢復期血漿(ECP)、TKM-100201、BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-胺基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5-(羥甲基)吡咯啶-3,4-二醇)、法匹拉韋(亦稱為T-705或Avigan)、T-705單磷酸鹽、T-705二磷酸鹽、T-705三磷酸鹽、FGI-106 (1-N,7-N-雙[3-(二甲胺基)丙基]-3,9-二甲基喹啉并[8,7-h]喹諾酮-1,7-二胺)、JK-05、TKM-埃博拉、ZMapp、rNAPc2、VRC-EBOADC076-00-VP、OS-2966、MVA-BNfilo、溴西多福韋(brincidofovir)、基於Vaxart腺病毒載體5之埃博拉疫苗、Ad26-ZEBOV、FiloVax疫苗、GOVX-E301、GOVX-E302、埃博拉病毒進入抑制劑(NPC1抑制劑)、rVSV-EBOV及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為ZMapp、mAB114、REGEN-EB3及其組合。

【0230】在一些實施例中，額外治療劑為用於治療HCV之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑為HCV聚合酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：索非布韋、GS-6620、PSI-938、利巴韋林、特哥布韋(tegobuvir)、瑞達布韋(radalbuvir)、MK-0608及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為HCV蛋白酶抑制劑。舉例而

言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由諸如GS-9256、維多普韋、沃西拉韋及其組合組成之群。

【0231】在一些實施例中，額外治療劑為NS5A抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由雷迪帕韋、維帕他韋及其組合組成之群。

【0232】在一些實施例中，額外治療劑為抗HBV劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑為反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及安卓西他賓或其組合。額外抗HBV劑之實例包括(但不限於) α-羥基蒈酚酮、安多索韋(amdoxovir)、安奎諾爾(antroquinonol)、β-羥基胞嘧啶核苷、ARB-199、CCC-0975、ccc-R08、艾夫他濱(elvucitabine)、依澤替米貝(ezetimibe)、環孢素A、龍膽苦苷(gentiopicrin/gentiopicroside)、HH-003、賀普拉肽(hepalatide)、JNJ-56136379、硝唑尼特(nitazoxanide)、比林納潘特(birinapant)、NJK14047、NOV-205 (莫里克桑(molixan)，BAM-205)、寡苷酸、米沃替酯(mivotilate)、菲隆(feron)、GST-HG-131、左旋咪唑(levamisole)、卡舒寧(Ka Shu Ning)、阿洛菲隆(alloferon)、WS-007、Y-101 (替芬泰(Ti Fen Tai))、rSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、齊墩果酸(oleanolic acid)、HepB-nRNA、cTP-5 (rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、赫普巴納(Hepbarna)、IBPB-006IA、和普印芬(Hepuyinfen)、DasKloster 0014-01、ISA-204、將安泰(Jiangantai) (肝西康(Ganxikang))、MIV-210、OB-AI-004、PF-06、胡黃連苷(picroside)、DasKloster-0039、和普蘭太(hepulantai)、IMB-2613、TCM-800B、還原麩胱甘肽、RO-6864018、RG-7834、QL-007索非布韋、雷迪帕韋、UB-551及ZH-2N，

以及以下中所揭示之化合物：US20150210682 (Roche)、US2016/0122344 (Roche)、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A (Roche)、WO16128335A1 (Roche)、WO16120186A1 (Roche)、US2016237090A (Roche)、WO16107833A1 (Roche)、WO16107832A1 (Roche)、US2016176899A (Roche)、WO16102438A1 (Roche)、WO16012470A1 (Roche)、US2016220586A (Roche)及US2015031687A (Roche)。在一些實施例中，額外治療劑為HBV聚合酶抑制劑。HBV DNA聚合酶抑制劑之實例包括阿德福韋(HEPSERA®)、安卓西他賓(EMTRIVA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋迪皮夕(tenofovir dipivoxil)、反丁烯二酸替諾福韋迪皮夕、替諾福韋十八烷氧基乙酯、CMX-157、替諾福韋艾克力克斯(tenofovir exalidex)、拜斯福韋、恩替卡韋(entecavir) (BARACLUDE®)、順丁烯二酸恩替卡韋、替比夫定(TYZEKA®)、非洛西韋(filocilovir)、帕拉德福韋(pradefovir)、克來夫定(clevudine)、利巴韋林、拉米夫定(EPIVIR-HBV®)、疊氮膦(phosphazide)、泛昔洛韋、弗索林(fusolin)、美他卡韋(metacavir)、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、天冬胺酸替諾福韋二吡呋酯、乳清酸替諾福韋二吡呋酯及HS-10234。在一些實施例中，額外治療劑為HBV衣殼抑制劑。

【0233】 在一些實施例中，額外治療劑為用於治療HIV之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、進入抑制劑、HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷

逆轉錄酶抑制劑、非環狀膦酸核苷類似物及其組合。

【0234】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或另位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體-藥物共軛物、基因修飾劑、基因編輯物(諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、導向核酸酶、合成核酸酶、TALEN)及細胞療法(諸如嵌合抗原受體T細胞、CAR-T及工程改造T細胞受體、TCR-T、自體T細胞療法)。在一些實施例中，額外治療劑為免疫治療肽，諸如特托莫肽(tertomotide)。在一些實施例中，額外治療劑為CCL26基因抑制劑，諸如莫司莫德(mosedipimod)。

【0235】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、其他用於治療HIV之藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或另位)整合酶抑制劑、HIV進入(融合)抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、衣殼抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體及雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為PI3K抑制劑，例如艾德昔布(idelalisib)或杜維昔布(duvelisib)。

【0236】 在一些實例中，額外治療劑為HIV組合藥物。HIV組合藥物之實例包括(但不限於) ATRIPLA® (依法韋侖、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及安卓西他賓)；BIKTARVY® (比特雷韋、安卓西他賓及替諾福韋艾拉酚胺)；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及安卓西他賓)；STRIBILD® (埃替格韋、考比西他、反丁烯

二酸替諾福韋二吡呋酯及安卓西他賓)；TRUVADA® (反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及安卓西他賓；TDF+FTC)；DESCOVY® (替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓)；ODEFSEY® (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及利匹韋林)；GENVOYA® (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓、考比西他及埃替格韋)；SYMTUZA® (達盧那韋、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及考比西他)；SYMFI™ (依法韋侖、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯)；CIMDU™ (拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯)；替諾福韋及拉米夫定；替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及利匹韋林；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓、考比西他及埃替格韋；COMBIVIR® (齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM® (LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；KALETRA® (ALUVIA®；洛匹那韋及利托那韋)；TRIUMEQ® (都魯拉韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；阿紮那韋及考比西他；硫酸阿紮那韋及考比西他；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達盧那韋及考比西他；都魯拉韋及利匹韋林；都魯拉韋及鹽酸利匹韋林；都魯拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；雷特格韋及拉米夫定；多拉韋林、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；多拉韋林、拉米夫定及替諾福韋二吡呋酯；達匹韋林(dapivirine)+左炔諾孕酮、都魯拉韋+拉米夫定、都魯拉韋+安卓西他賓+替諾福韋艾拉酚胺、艾法韋林+安卓西他賓+替諾福韋二吡呋酯、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、拉米夫定+齊多夫定+奈韋拉平、洛匹那

韋+利托那韋、洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、洛匹那韋+利托那韋+齊多夫定+拉米夫定、替諾福韋+拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯+安卓西他賓+鹽酸利匹韋林、洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定及拉米夫定。

【0237】在一些實施例中，額外治療劑為HIV蛋白酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：沙奎那韋、利托那韋、茚地那韋、奈非那韋、安普那韋、洛匹那韋、阿紮那韋、夫沙那韋、達盧那韋、替拉那韋、考比西他、ASC-09、AEBL-2、MK-8718、GS-9500、GS-1156及其組合。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：沙奎那韋、利托那韋、茚地那韋、奈非那韋、安普那韋、洛匹那韋、阿紮那韋、夫沙那韋、達盧那韋、替拉那韋、考比西他。在一些實例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：安普那韋、阿紮那韋、貝卡那韋、達盧那韋、夫沙那韋、夫沙那韋鈣、茚地那韋、硫酸茚地那韋、洛匹那韋、奈非那韋、甲磺酸奈非那韋、利托那韋、沙奎那韋、甲磺酸沙奎那韋、替拉那韋、DG-17、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607、TMC-310911及其組合。

【0238】在一些實施例中，額外治療劑為HIV整合酶抑制劑。舉例而言，在某一實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：雷特格韋、埃替格韋、都魯拉韋、阿巴卡韋、拉米夫定、比特雷韋及其組合。在某一實施例中，額外治療劑為比特雷韋。在一些實例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：比特雷韋、埃替格韋、薑黃素、薑黃素之衍生物、菊苣酸、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸之衍生物、金黃三羧酸、金黃三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯之

衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)、衍生物之酪胺酸磷酸化抑制劑、槲皮素(quercetin)、槲皮素之衍生物、雷特格韋、都魯拉韋、JTK-351、比特雷韋、AVX-15567、BMS-986197、卡伯格韋(長效可注射)、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊德金(ledgins)、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、芘二磺酸、T-169、VM-3500、卡伯格韋及其組合。

【0239】在一些實施例中，額外治療劑為HIV進入抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由恩夫韋地、馬拉維若及其組合組成之群。HIV進入抑制劑之其他實例包括(但不限於)森尼維若(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4附著抑制劑、DS-003(BMS-599793)、gp120抑制劑及CXCR4抑制劑。CCR5抑制劑之實例包括阿普維若(aplaviroc)、維克維若(vicriviroc)、馬拉維若、森尼維若、勒隆利單抗(PRO-140)、艾達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680及vMIP (海米普(Haimipu))。CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽，及vMIP (海米普)。

【0240】在一些實施例中，額外治療劑為HIV核苷逆轉錄酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為非環狀膦酸核苷類似物。在一些實施例中，額外治療劑為HIV衣殼抑制劑。

【0241】在一些實施例中，額外治療劑為HIV核苷或核苷酸逆轉錄

酶抑制劑。舉例而言，額外治療劑係選自由以下組成之群：阿德福韋、阿丹弗迪皮夕、阿茲夫定(azvudine)、安卓西他賓、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、VIDEX®及VIDEX EC® (地達諾新，ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿普西他賓(apricitabine)、森沙戊定(censavudine)、地達諾新、艾夫他濱、非替那韋、氟沙定替酯(fosalvudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、多拉韋林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸替諾福韋二吡呋酯、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、伊司他韋(islatravir)、拉米夫定、福斯非茲(phosphazid)、司他夫定、紮西他濱、齊多夫定、羅瓦福韋依他拉芬胺(rovafovir etalafenamide) (GS-9131)、GS-9148、MK-8504、MK-8591、MK-858、VM-2500、KP-1461及其組合。

【0242】 在一些實例中，額外治療劑為HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑。舉例而言，額外藥劑係選自由以下組成之群：達匹韋林、迪拉韋啶、甲磺酸迪拉韋啶、多拉韋林、依法韋侖、依曲韋林、蘑菇多糖(lentinan)、MK-8583、奈韋拉平、利匹韋林、TMC-278LA、ACC-007、AIC-292、KM-023、PC-1005、依斯沙韋林rilp (elsulfavirine rilp) (VM-1500)、其組合。

【0243】 在一些實施例中，額外治療劑係選自ATRIPLA® (依法韋侖、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及安卓西他賓)；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及安卓西他賓)；STRIBILD® (埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯

及安卓西他賓)；TRUVADA® (反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及安卓西他賓；TDF+FTC)；DESCOVY® (替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓)；ODEFSEY® (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及利匹韋林)；GENVOYA® (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓、考比西他及埃替格韋)；阿德福韋；阿丹弗迪皮夕；考比西他；安卓西他賓；替諾福韋；替諾福韋二吡呋酯；反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋艾拉酚胺；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺；TRIUMEQ® (都魯拉韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；都魯拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；雷特格韋；雷特格韋及拉米夫定；馬拉維若；恩夫韋地；ALUVIA® (KALETRA®；洛匹那韋及利托那韋)；COMBIVIR® (齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM® (LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿紮那韋及考比西他；阿紮那韋及考比西他；達盧那韋及考比西他；阿紮那韋；硫酸阿紮那韋；都魯拉韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達盧那韋；拉米夫定；普拉斯汀(prolastin)；夫沙那韋；夫沙那韋鈣依法韋侖；依曲韋林；奈非那韋；甲磺酸奈非那韋；干擾素；地達諾新；司他夫定；茚地那韋；硫酸茚地那韋；替諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙奎那韋；甲磺酸沙奎那韋；阿地介白素(aldesleukin)；紮西他濱；替拉那韋；安普那韋；迪拉韋啶；甲磺酸迪拉韋啶；Radha-108 (瑞西普托(receptol))；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；依法韋侖、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；福斯非茲；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；阿巴卡韋；及硫酸阿巴卡韋。

【0244】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：可

利斯汀(colistin)、戊柔比星(valrubicin)、艾替班特(icatibant)、貝他斯汀(bepotastine)、表柔比星(epirubicin)、依前列醇(epoprosetnol)、伐普肽(vapreotide)、阿瑞匹坦(aprepitant)、卡泊芬淨(caspofungin)、奮乃靜(perphenazine)、阿紮那韋、依法韋侖、利托那韋、阿昔洛韋、更昔洛韋、噴昔洛韋、普盧利沙星(prulifloxacin)、比特雷韋、奈非那韋、特哥布韋、奈非那韋、吡喹酮(praziquantel)、匹伐他汀(pitavastatin)、吡侖帕奈(perampanel)、艾司佐匹克隆(eszopiclone)及佐匹克隆(zopiclone)。

【0245】在一些實施例中，額外治療劑為布魯頓酪胺酸激酶(BTK、AGMX1、AT、ATK、BPK、IGHD3、IMD1、PSCTK1、XLA；NCBI基因ID：695)抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、BGB-3111、CB988、HM71224、依魯替尼(ibrutinib) (Imbruvica)、M-2951(伊沃替尼(evobrutinib))、M7583、替拉替尼(tirabrutinib) (ONO-4059)、PRN-1008、司培替尼(spebrutinib) (CC-292)、TAK-020、維卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12、TAS-5315、AZD6738、calquence、丹伐特生(danvatirsen)及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由替拉替尼、依魯替尼、阿卡替尼及其組合組成之群。在一些實施例中，額外治療劑係選自由替拉替尼、依魯替尼及其組合組成之群。在一些實施例中，額外治療劑為受體酪胺酸激酶抑制劑(RTKI)。在一些實施例中，額外治療劑為酪胺酸磷酸化抑制劑A9 (A9)。在一些實施例中，額外治療劑為TEK受體酪胺酸激酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為順丁烯二酸艾維替尼(abivertinib maleate) (STI-

5656)。在一些實施例中，額外治療劑為酪胺酸激酶抑制劑，諸如馬賽替尼(masitinib)。

【0246】 在一些實施例中，額外治療劑為神經鞘胺醇激酶-2 (sk2)抑制劑，諸如奧帕尼布(opaganib)。在一些實施例中，額外治療劑為激酶抑制劑，諸如帕瑞替尼(pacritinib)。在一些實施例中，額外治療劑為Axl酪胺酸激酶受體抑制劑，諸如貝西替尼(bemcentinib)。在一些實施例中，額外治療劑為FYVE指磷酸肌醇激酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為檢查點激酶抑制劑，諸如普瑞替布(prexasertib)。在一些實施例中，額外治療劑為MAP激酶抑制劑，諸如KTH-222、ATI-450。在一些實施例中，額外治療劑為mTOR抑制劑，諸如西羅莫司(sirolimus)。在一些實施例中，額外治療劑為pi3k/mTOR抑制劑，諸如達妥昔布(dactolisib)。在一些實施例中，額外治療劑為Hsp90抑制劑，諸如加利特皮(ganetespib) (ADX-1612)。在一些實施例中，額外治療劑為MEK抑制劑，諸如ATR-002。在一些實施例中，額外治療劑為拓樸異構酶II抑制劑，諸如依託泊苷(etoposide)。在一些實施例中，額外治療劑為輸出蛋白1抑制劑，諸如塞利尼索(selinexor)、凡迪尼索(verdinexor)。在一些實施例中，額外治療劑為PARP1/2及端錨聚合酶1/2之雙重抑制劑，諸如2X-121。在一些實施例中，額外治療劑為週期素依賴性激酶抑制劑，諸如CYC-065、CYC-202。在一些實施例中，額外治療劑為胞嘧啶DNA甲基轉移酶抑制劑，諸如地西他濱(decitabine)。在一些實施例中，額外治療劑為DHFR抑制劑，諸如甲胺喋呤。在一些實施例中，額外治療劑為小泛素相關修飾因子抑制劑，諸如TAK-981。在一些實施例中，額外治療劑為整合素促效劑，諸如7HP-349。在一些實施例中，額外治療劑為BET抑制劑，諸如阿帕他隆

(apabetalone)。在一些實施例中，額外治療劑為BRD4抑制劑，諸如CPI-0610、ABBV-744。在一些實施例中，額外治療劑為ER1抑制劑，諸如托瑞米芬(toremifene)。

【0247】在一些實施例中，額外治療劑為KRAS抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：AMG-510、COTI-219、MRTX-1257、ARS-3248、ARS-853、WDB-178、BI-3406、BI-1701963、ARS-1620 (G12C)、SML-8-73-1 (G12C)、化合物3144 (G12D)、Kobe0065/2602 (Ras GTP)、RT11、MRTX-849 (G12C)及K-Ras(G12D)選擇性抑制肽，包括KRpep-2 (Ac-RRCPLYISYDPVCRR-NH2)、KRpep-2d (Ac-RRRRCPLYISYDPVCRRRR-NH2)及其組合。

【0248】在一些實施例中，額外治療劑為烷基化劑，諸如美法侖(melphalan)。

【0249】在一些實施例中，額外治療劑為蛋白酶體抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：依薩佐米(ixazomib)、卡非佐米(carfilzomib)、馬瑞佐米(marizomib)、硼替佐米(bortezomib)及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為卡非佐米。

【0250】在一些實施例中，額外治療劑為疫苗。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑為DNA疫苗、RNA疫苗、減毒活疫苗、治療性疫苗、預防性疫苗、基於蛋白質之疫苗或其組合。在一些實施例中，額外治療劑為mRNA-1273。在一些實施例中，額外治療劑為INO-4800或INO-4700。在一些實施例中，額外治療劑為減毒活RSV疫苗MEDI-559、針對RSV之人類單株抗體REGN2222、帕利珠單抗、呼吸道融合病毒免疫球蛋白、靜脈內[RSV-IGIV]及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為HBV

疫苗，例如帕迪瑞斯(pediarix)、安在時-B (engerix-B)及瑞康比沃斯HB (recombivax HB)。在一些實施例中，額外治療劑為VZV疫苗，例如康栢苗(zostavax)及瓦里沃斯(varivax)。在一些實施例中，額外治療劑為HPV疫苗，例如卉妍康(cervarix)、嘉喜9 (gardasil 9)及嘉喜(gardasil)。在一些實施例中，額外治療劑為流感病毒疫苗。舉例而言，(i)針對A型流感之單價疫苗(例如A型流感[H5N1]病毒單價疫苗及A型流感[H1N1] 2009病毒單價疫苗)；(ii)針對A型流感及B病毒之三價疫苗(例如Afluria、Agriflu、Fluad、Fluarix、Flublok、Flucelvax、FluLaval、Fluvirin及Fluzone)；及(iii)針對A型流感及B病毒之四價疫苗(FluMist、Fluarix、Fluzone及FluLaval)。在一些實施例中，額外治療劑為人類腺病毒疫苗(例如口服4型及7型腺病毒活疫苗)。在一些實施例中，額外治療劑為輪狀病毒疫苗(例如針對輪狀病毒血清型G1、G3、G4或G9之Rotarix及針對輪狀病毒血清型G1、G2、G3或G4之RotaTeq)。在一些實施例中，額外治療劑為A型肝炎病毒疫苗(例如Havrix及Vaqta)。在一些實施例中，額外治療劑為脊髓灰白質炎病毒疫苗(例如Kinrix、Quadracel及Ipol)。在一些實施例中，額外治療劑為黃熱病病毒疫苗(例如YF-Vax)。在一些實施例中，額外治療劑為日本腦炎病毒疫苗(例如Ixiaro及JE-Vax)。在一些實施例中，額外治療劑為麻疹疫苗(例如M-M-R II及ProQuad)。在一些實施例中，額外治療劑為腮腺炎疫苗(例如M-M-R II及ProQuad)。在一些實施例中，額外治療劑為風疹疫苗(例如M-M-R II及ProQuad)。在一些實施例中，額外治療劑為水痘疫苗(例如ProQuad)。在一些實施例中，額外治療劑為狂犬病疫苗(例如Imovax及RabAvert)。在一些實施例中，額外治療劑為天花病毒(天花)疫苗(ACAM2000)。在一些實施例中，額外治療劑為E型肝炎病毒

(HEV)疫苗(例如HEV239)。在一些實施例中，額外治療劑為2019-nCov疫苗。在一些實施例中，額外治療劑為Ad5-nCoV。在一些實施例中，額外治療劑為mRNA疫苗BNT-162。在一些實施例中，額外治療劑為BCG疫苗。在一些實施例中，額外治療劑為Pfizer-BioNTech COVID-19疫苗。在一些實施例中，額外治療劑為莫德納(Moderna) Covid-19疫苗。在一些實施例中，額外治療劑為AZD1222(阿斯利康(astrazeneca) Covid-19疫苗)。在一些實施例中，額外治療劑為脊髓灰白質炎病毒疫苗，例如OPV。

【0251】在一些實施例中，額外治療劑為BNT162a1、BNT162b1、BNT162b2或BNT162c2 (初打/加打，單次或多次劑量)。在一些實施例中，額外藥劑為AZD1222 (ChAdOx1 nCov-19)疫苗。在一些實施例中，額外藥劑為Gam-COVID-Vac (Ad26)、Gam-COVID-Vac (Ad5)、Gam-COVID-Vac (Ad26初打-加打)、Covax-19或NasoVAX。在一些實施例中，額外治療劑為LUNAR-COV19 (ARCT-021)。在一些實施例中，額外藥劑為TerraCoV2。在一些實施例中，額外藥劑為COVID-19 S-三聚體。在一些實施例中，額外藥劑為TNX-1810、TNX-1820或TNX-1830。在一些實施例中，額外藥劑為VaxiPatch COVID-19疫苗。在一些實施例中，額外藥劑為VBI-2901。在一些實施例中，額外藥劑為VLA-2001。在一些實施例中，額外藥劑為exoVACC-SARS-CoV2CoV-2。在一些實施例中，額外藥劑為SCB-2019。在一些實施例中，額外藥劑為MV-SARS-CoV-2。在一些實施例中，額外藥劑為NVX-CoV2373、Matrix-M或NVX-CoV2373。在一些實施例中，額外藥劑為BBV152A、BBV152B、BBV152C、PicoVacc、KBP-COVID-19、MF59佐助SARS-CoV-

2Sclamp、MVC-COV1901、SCB-2019 (COVID-19S-三聚體+CpG1018+AS03)、TMV-083、V-591、VPM1002或V-SARS。

【0252】在一些實施例中，額外治療劑為抗體，例如單株抗體。舉例而言，額外治療劑為針對2019-nCoV之抗體，其選自由以下組成之群：Regeneron抗體、Wuxi抗體、Vir Biotechnology抗體、靶向SARS-CoV-2刺突蛋白之抗體、可中和SARS-CoV-2之抗體(SARS-CoV-2中和抗體)及其組合。在一些實施例中，額外治療劑為抗SARS CoV抗體CR-3022。在一些實施例中，額外治療劑為aPD-1抗體。在一些實施例中，額外治療劑為抗IL-6R mAb。舉例而言，額外治療劑為TZLS-501或司妥昔單抗(siltuximab)。在一些實施例中，額外治療劑為靶向ACE2上特異性位點之抗體。在一些實施例中，額外治療劑為靶向SARS-CoV-2刺突蛋白(S-蛋白)之多肽。在一些實施例中，額外治療劑為病毒抑制因子(VSF，HzVSFv13)。

【0253】在一些實施例中，額外治療劑為抗CD147抗體。舉例而言，額外治療劑為美泊利單抗(meplazumab)。

【0254】在一些實施例中，額外治療劑為4型磷酸二酯酶(PDE4)或5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為PDE5抑制劑，例如，額外治療劑為西地那非(sildenafil)。在一些實施例中，額外治療劑為PDE4抑制劑，例如額外治療劑為布拉菌素(brilacidin)。

【0255】在一些實施例中，額外治療劑為靶向NKGA2之藥劑。在一些實施例中，額外治療劑為檢查點抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為NKG2 A B活化NK受體拮抗劑，諸如莫納珠單抗(monalizumab)。在一些實例中，額外治療劑為CTLA-4檢查點抑制劑，諸如BPI-002。

【0256】 在一些實施例中，額外治療劑為CD73拮抗劑，諸如CPI-006。

【0257】 在一些實施例中，額外治療劑為重組細胞介素衍生之蛋白質注射液。

【0258】 在一些實施例中，額外治療劑為聚合酶抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為DNA聚合酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑為西多福韋。在一些實施例中，額外治療劑為拉米夫定。在一些實施例中，額外治療劑為RNA聚合酶抑制劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：利巴韋林、法匹拉韋、拉米夫定、吡莫地韋(pimodivir)及其組合。在一些實施例中，額外治療劑係選自由利巴韋林、法匹拉韋、吡莫地韋及其組合組成之群。

【0259】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：洛匹那韋、利托那韋、干擾素-α-2b、利托那韋、阿比朵爾、羥基氯奎、達盧那韋及考比西他、鹽酸阿比多爾(abidol hydrochloride)、奧司他韋、利托那韋(litonavir)、安卓西他賓、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、巴洛沙韋瑪波西酯、魯索替尼(ruxolitinib)及其組合。

【0260】 在一些實施例中，額外治療劑為β-連環蛋白抑制劑。舉例而言，額外治療劑為漢防己鹼(tetrandrine)。

【0261】 在一些實施例中，額外治療劑為胰蛋白酶抑制劑，例如額外治療劑為烏司他丁(ulinastatin)。在一些實施例中，額外治療劑為TAK-671。

【0262】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：ABBV-744、dBET6、MZ1、CPI-0610、賽泮替布(Sapanisertib)、雷帕

黴素(Rapamycin)、佐他芬(Zotatifin)、凡迪尼索(Verdinexor)、氯奎、達拉非尼、WDB002、山格力服瑞A (Sanglifehrin A)、FK-506、派伏司他(Pevonedistat)、特納汀4 (Ternatin 4)、4E2RCat、托米替布(Tomivosertib)、PS3061、IHVR-19029、卡托普利(Captopril)、賴諾普利(Lisinopril)、卡莫司他(Camostat)、萘莫司他、氯黴素(Chloramphenicol)、替加環素(Tigecycline)、利奈唑胺(Linezolid)及其組合。

【0263】在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：JQ-1、RVX-208、西米色替(silmitasertib)、TMCB、阿比西丁(apicidin)、丙戊酸、巴弗洛黴素A1 (Bafilomycin A1)、E-52862、PD-144418、RS-PPCC、PD28、氟哌啶醇(haloperidol)、恩他卡朋(entacapone)、吲哚美辛(indomethacin)、二甲雙胍(Metformin)、普納替尼(Ponatinib)、H-89、美泊地布(Merimepodib)、米加拉司他(Migalastat)、黴酚酸、利巴韋林、XL413、CCT365623、米哚妥林(Midostaurin)、魯索替尼、ZINC1775962367、ZINC4326719、ZINC4511851、ZINC95559591、AC-55541、AZ8838、道諾黴素(Daunorubicin)、GB110、S-維拉帕米、AZ3451及其組合。

【0264】在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：替洛隆、環孢靈、洛哌丁胺(loperamide)、美爾奎寧、阿莫地喹、海蔥次苷(proscillaridin)、洋地黃毒苷(digitoxin)、地高辛(digoxin)、六氯酚(hexachlorophene)、己酸羥基孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、鹽黴素(salinomycin)、烏本苷(ouabain)、金線吊烏龜鹼(cepharanthine)、環索奈德(ciclesonide)、羥氯紮胺(oxyclozanide)、阿尼芬淨(anidulafungin)、

吉列替尼(gilteritinib)、小檗胺(berbamine)、漢防己鹼、阿貝力布(abemaciclib)、依伐卡托(ivacaftor)、巴多昔芬(bazedoxifene)、氯硝柳胺(niclosamide)、艾曲波帕(eltrombopag)及其組合。

【0265】 在一些實施例中，額外治療劑為靶向冠狀病毒主要蛋白酶3CLpro之藥物(例如洛匹那韋)。在一些實施例中，額外治療劑為靶向番木瓜蛋白酶樣蛋白酶PLpro之藥物(例如洛匹那韋)。在一些實例中，額外治療劑為充當病毒-宿主細胞融合抑制劑以預防病毒進入宿主細胞之藥物(例如阿比朵爾)。在一些實施例中，額外治療劑為TMPRSS2抑制劑(例如甲磺酸卡莫司他(camostat mesylate))。

【0266】 在一些實施例中，額外治療劑為絲胺酸蛋白酶抑制劑，諸如LB1148、烏莫司他(upamostat)、RHB-107或α-1抗胰蛋白酶。

【0267】 在一些實施例中，額外治療劑為嗜中性白血球彈性蛋白酶之抑制劑，諸如羅諾迪特(lonodelestat)。

【0268】 在一些實施例中，額外治療劑為α-酮醯胺。

【0269】 在一些實例中，額外治療劑為聚ADP核糖聚合酶1(PARP1)抑制劑，例如額外治療劑為CVL218。

【0270】 在一些實施例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：6'-氟化芒黴素(6'-fluorinated aristeromycin)類似物、阿昔洛韋弗萊西莫(acyclovir fleximer)類似物、二硫龍(disulfiram)、硫代嘌呤類似物、ASC09F、GC376、GC813、苯基異絲胺酸衍生物、神經胺酸酶(neuroiminidase)抑制劑類似物、嘧硫草醚(pyrithiobac)衍生物、巴南寧(bananins)及5-羥色酮衍生物、SSYA10-001、格里菲斯辛(griffithsin)、HR2P-M1、HR2P-M2、P21S10、二氫丹參酮(Dihydrotanshinone) E-64-

C及E-64-D、OC43-HR2P、MERS-5HB、229E-HR1P、229E-HR2P、白藜蘆醇(resveratrol)、1-硫雜-4-氮雜螺[4.5]癸-3-酮衍生物、鹽酸吉西他濱(gemcitabine hydrochloride)、洛哌丁胺、重組干擾素、環孢靈A、阿立泊韋(alisporivir)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、達沙替尼(dasatinib)、司美替尼(selumetinib)、曲美替尼(trametinib)、雷帕黴素(rapamycin)、塞卡替尼(saracatinib)、氯丙嗪(chlorpromazine)、三氟普馬嗪(trifluprom azine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、硫乙拉嗪(thiethylperazine)、普魯米近(promethazine)、親環素抑制劑、K11777、卡莫司他、k22、替考拉寧(teicoplanin)衍生物、苯并-雜環胺衍生物N30、黴酚酸、西維斯托爾(silvestrol)及其組合。

【0271】 在一些實施例中，額外治療劑為抗體。在一些實施例中，額外治療劑為結合於冠狀病毒之抗體(例如結合於SARS或MERS之抗體)。在一些實施例中，額外治療劑為2019-nCoV病毒抗體。

【0272】 在一些實施例中，額外治療劑為LY-CoV555。在一些實施例中，額外治療劑為S309。在一些實施例中，額外治療劑為SAB-185。在一些實施例中，額外治療劑為CB6。在一些實施例中，額外治療劑為STI-1499。在一些實施例中，額外治療劑為JS016。在一些實施例中，額外治療劑為VNAR。在一些實施例中，額外治療劑為VIR-7832及/或VIR-7831。在一些實施例中，額外治療劑為REGN-COV2 (REGN10933 + RGN10987)。在一些實施例中，額外治療劑為BAT2020、BAT2019。在一些實施例中，額外治療劑為47D11。在一些實施例中，額外治療劑為COVI-SHIELD。在一些實施例中，額外治療劑為BRII-196、BRII-198。在一些實施例中，額外治療劑為INM-005、SCTA01、TY-027、XAV-

19。

【0273】本發明之組合物亦與其他活性成分組合使用。對於2019-nCoV病毒感染之治療，較佳地，另一活性治療劑具有抗冠狀病毒感染，例如抗2019-nCoV病毒感染活性。本發明之化合物及組合物亦意欲與提供給2019-nCoV病毒感染患者的一般照護一起使用，包括非經腸流體(包括右旋糖生理鹽水及乳酸林格氏液)及營養物、抗生素(包括甲硝噠唑(metronidazole)及頭孢菌素抗生素，諸如頭孢曲松(ceftriaxone)及頭孢呋辛(cefuroxime))及/或抗真菌預防、發燒及止痛藥、抗嘔劑(諸如甲氧氯普胺(metoclopramide))及/或止瀉劑、維生素及礦物質補劑(包括維生素K及硫酸鋅)、消炎劑(諸如布洛芬或類固醇)、皮質類固醇(諸如甲潑尼龍(methylprednisolone))、免疫調節性藥物(例如干擾素)、靶向2019-nCoV之其他小分子或生物學抗病毒劑(諸如(但不限於)洛匹那韋/利托那韋、EIDD-1931、法匹拉韋、利巴韋林、中和抗體等)、疫苗、止痛藥及針對患者群中之其他常見疾病的藥物，諸如抗瘧疾劑(包括蒿甲醚及青蒿琥酯-苯芴醇(artesunate-lumefantrine)組合療法)、抗傷寒劑(包括喹諾酮抗生素，諸如環丙沙星(ciprofloxacin)；巨環內酯抗生素，諸如阿奇黴素(azithromycin)；頭孢菌素抗生素，諸如頭孢曲松；或胺基青黴素，諸如安比西林(ampicillin))或抗志賀桿菌病(shigellosis)劑。在一些實施例中，額外治療劑為二氫青蒿素/哌喹。在一些實施例中，額外治療劑為皮質類固醇，例如額外治療劑為環索奈德。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與阿莫西林/棒酸鹽、甲氧苄啶(trimethoprim)/磺胺甲基異噁唑(sulfamethoxazole)、膽鈣化醇(cholecalciferol)、維生素C、強的松(prednisone)、莫美他松(mometasone)或布替耐德(budenoside)組合使

用。

【0274】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與抑制促炎性細胞介素產生的諸如帕那菲斯(Panaphix) (PAX-1)之抑制劑組合使用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與抑制過度免疫反應，諸如細胞介素風暴之抑制劑(諸如NCP-112)組合使用。

【0275】 在一些實施例中，額外治療劑為抗真菌劑，例如伊曲康唑(itraconazole)或17-OH-伊曲康唑。

【0276】 在一些實例中，額外治療劑為免疫調節劑。基於免疫之療法之實例包括鐸樣受體調節劑，諸如tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12及tlr13；計劃性細胞死亡蛋白質1(Pd-1)調節劑；計劃性死亡配位體1 (Pd-L1)調節劑；IL-15調節劑；德瑪韋(DermaVir)；介白素-7；羥氯喹(plaquenil) (羥基氯奎)；普留淨(proleukin) (阿地白介素，IL-2)；干擾素α；干擾素α-2b；干擾素α-n3；聚乙二醇化干擾素α；干擾素γ；羥基脲；黴酚酸(MPA)及其酯衍生物黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)；利巴韋林；聚合物聚乙二亞胺(PEI)；吉朋(gepon)；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107；介白素-15/Fc融合蛋白；AM-0015；ALT-803；NIZ-985；NKTR-255；NKTR-262；NKTR-214；諾姆福隆(normferon)；聚乙二醇化干擾素α-2a；聚乙二醇化干擾素α-2b；重組介白素-15；Xmab-24306；RPI-MN；STING調節劑；RIG-I調節劑；NOD2調節劑；SB-9200及IR-103。在一些實施例中，額外治療劑為芬戈莫德(fingolimod)、來氟米特(leflunomide)或其組合。在一些實施例中，額外治療劑為沙立度胺(thalidomide)。在一些實施例中，額外治療劑為CD24Fc。在一些實施例中，額外治療劑為I型IL1受

體拮抗劑，諸如阿那白滯素(anakinra)。在一些實施例中，額外治療劑為TLR4拮抗劑，諸如EB-05。

【0277】 在一些實施例中，額外治療劑為納武單抗(nivolumab)、依芬他汀α(efineptakin alfa)、乳鐵傳遞蛋白、奧箚莫德(ozanimod)、艾特利單抗(astegolimab) (MSTT1041A、RG-6149)或UTTR1147A。在一些實施例中，額外治療劑為安普利近(Ampligen)。在一些實施例中，額外治療劑為來菲托莫德(lefitolimod)。在一些實施例中，額外治療劑為RPH-104。在一些實施例中，額外治療劑為康納單抗(canakinumab)。在一些實施例中，額外治療劑為IL-33配位體抑制劑，諸如MEDI3506。在一些實施例中，額外治療劑為IL5受體拮抗劑，諸如美利珠單抗(mepolizumab)。在一些實施例中，額外治療劑為IL12抑制劑，諸如阿吡莫德(apilimod)。在一些實施例中，額外治療劑為IL-15受體促效劑，諸如N-803。

【0278】 在一些實施例中，額外治療劑為干擾素γ配位體抑制劑，諸如依帕魯單抗(emapalumab)。

【0279】 在一些實施例中，額外治療劑為IL-6抑制劑，例如托西利單抗(tocilizumab)、賽瑞單抗(sarilumab)或其組合。在一些實施例中，額外治療劑為托西利單抗。在一些實施例中，額外治療劑為IL-6抑制劑，例如托西利單抗、賽瑞單抗、奧諾奇單抗(olokizumab)、思魯庫單抗(sirukumab)、克拉紮珠單抗(clazakizumab)、樂維利單抗(levilimab)或其組合。

【0280】 在一些實施例中，額外治療劑為菸鹼醯胺磷酸核糖轉移酶抑制劑。舉例而言，額外治療劑為依那庫單抗(enamptcumab)。

【0281】 在一些實施例中，額外治療劑為二肽酶1 (DPEP-1)抑制

劑。舉例而言，額外治療劑為Metablok (LSALT peptide)。

【0282】 在一些實施例中，額外治療劑為抗TNF抑制劑。舉例而言，額外治療劑為阿達木單抗(adalimumab)、依那西普(etanercept)、戈利木單抗(golimumab)、英利昔單抗(infliximab)或其組合。在一些實施例中，額外治療劑為TNF α配位體抑制劑，諸如XPro1595。

【0283】 在一些實施例中，額外治療劑為JAK抑制劑，例如，額外治療劑為巴瑞替尼(baricitinib)、非戈替尼(filgotinib)、奧路曼特(olumiant)或其組合。在一些實例中，額外治療劑為雅克替尼(jaktinib)。在一些實施例中，額外治療劑為托法替尼(tofacitinib)或TD-0903。

【0284】 在一些實施例中，額外治療劑為發炎抑制劑，例如吡非尼酮(pirfenidone)。在一些實施例中，額外治療劑為LYT-100。

【0285】 在一些實施例中，額外治療劑為消炎劑，諸如多西帕司他鈉(dociparstat sodium)。在一些實施例中，額外藥劑用於治療敗血性休克，諸如南吉伯泰德(nangibotide)。在一些實施例中，額外治療劑為CCR1拮抗劑，諸如MLN-3897。在一些實施例中，額外治療劑靶向IKKβ及NF κβ，諸如OP-101。在某一實施例中，額外治療劑為糖皮質激素受體促效劑，諸如氫皮質酮或地塞米松(dexamethasone)。在一些實施例中，額外治療劑為免疫抑制劑，諸如他克莫司(tacrolimus)、BXT-10、異丁司特(ibudilast)、FP-025、阿普司特(apremilast)、阿巴西普(abatacept)、立贊利珠單抗(crizanlizumab)、依拓珠單抗(itolizumab)、甲基巴多索隆(bardoxolone methyl)、M-5049。在一些實施例中，額外治療劑為RIP-1激酶抑制劑，諸如DNL-758。在一些實施例中，額外治療劑為IL-8受體拮抗劑，諸如BMS-986253 (HuMax-IL8)。在一些實施例中，

額外治療劑為CD14抑制劑，諸如IC-14。在一些實施例中，額外治療劑為二氫乳清酸去氫酶(DHODH)抑制劑，諸如布喹那(brequinar)、PCT-299。在一些實施例中，額外治療劑為抗纖維變性劑，諸如RT-1840、尼達尼布(nintedanib)、GB-0139、尼達尼布、潘瑞魯單抗(pamrevlumab)。在一些實施例中，額外治療劑為肝細胞生長因子(HGF)模擬物，諸如SNV-003 (ANG-3777)。

【0286】 在一些實施例中，額外治療劑為A3腺苷受體(A3AR)拮抗劑，舉例而言，額外治療劑為吡地諾松(piclidenoson)。

【0287】 在一些實施例中，額外治療劑為用於繼發性細菌性肺炎之抗生素。舉例而言，額外治療劑為巨環內酯抗生素(例如阿奇黴素、克拉黴素(clarithromycin)及肺炎黴漿菌(mycoplasma pneumoniae))、氟喹諾酮(fluoroquinolone) (例如環丙沙星(ciprofloxacin)及左氧氟沙星(levofloxacin))、四環素類(例如強力黴素及四環素)或其組合。在一些實施例中，額外治療劑為XEL 1004。在一些實施例中，額外治療劑為依拉環素(eravacycline)。

【0288】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與肺炎標準照護療法組合使用(參見例如，Pediatric Community Pneumonia Guidelines, CID 2011:53 (10月1日))。針對肺炎之治療一般涉及治癒感染及預防併發症。特定治療將視若干因素而定，包括個體之肺炎之類型及嚴重程度、年齡及總體健康狀況。選擇方案包括：(i)抗生素，(ii)咳嗽藥品，及(iii)退燒藥/疼痛舒解劑(例如阿司匹林、布洛芬(Advil、Motrin IB等)及乙醯胺苯酚(Tylenol等))。在一些實施例中，額外治療劑為溴己新(bromhexine)治咳藥。

【0289】在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與來自治癒COVID-19患者之免疫球蛋白組合使用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與血漿輸注組合使用。在一些實例中，本文所揭示之化合物係與TAK-888(抗SARS-CoV-2多株超免疫球蛋白(HIG))組合使用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與COVID-19恢復期血漿或免疫球蛋白組合使用。在一些實施例中，本文所述之化合物係與COVID-EIG或COVID-HIG組合使用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與幹細胞組合使用。舉例而言，在一些實施例中，本文所揭示之化合物與MultiStem或Remestemcel-L (間葉幹細胞)組合使用。在一些實施例中，本文所述之化合物係與同種異體間葉細胞樣細胞組合使用，例如與PLX細胞組合。在一些實施例中，本文所述之化合物係與同種異體細胞療法組合使用，例如與CK-0802組合。在一些實施例中，本文所述之化合物係與Pluristem或ACT-20組合使用。

【0290】在一些實例中，額外治療劑為TLR促效劑。TLR促效劑之實例包括(但不限於)威沙立德(vesatolimod) (GS-9620)、GS-986、IR-103、來菲托莫德、替索莫德(tilsotolimod)、林他莫德(rintatolimod)、DSP-0509、AL-034、G-100、庫比莫德(cobitolimod)、AST-008、莫托莫　　德(motolimod)、GSK-1795091、GSK-2245035、VTX-1463、GS-9688、LHC-165、BDB-001、RG-7854、特拉莫德(telratolimod)、RO-7020531。在一些實施例中，額外治療劑為PUL-042。在一些實施例中，額外治療劑為聚肌苷酸-聚胞苷酸(聚I:C)。

【0291】在一些實例中，額外治療劑係選自由以下組成之群：硼替佐米(bortezomid)、弗拉西泮(flurazepam)、普納替尼(ponatinib)、索拉

非尼(sorafenib)、帕拉米松(paramethasone)、氯可托龍(clocortolone)、氟氯西林(flucloxacillin)、舍吲哚(sertindole)、氯維地平(clevidipine)、阿托伐他汀(atorvastatin)、西諾西泮(cinolazepam)、氯法齊明(clofazimine)、福沙匹坦(fosaprepitant)及其組合。在一些實例中，額外治療劑為辛伐他汀(simvastatin)或羅素他汀(rosuvastatin)。

【0292】在一些實例中，額外治療劑為可利黴素(carrimycin)、蘇拉明(suramin)、三氮唑核苷(triazavirin)、雙嘧達莫(dipyridamole)、貝伐單抗(bevacizumab)、美普珠單抗(meplazumab)、GD31 (根瘤菌屬)、NLRP炎性體抑制劑或α-酮胺(α-ketoamine)。在一些實施例中，額外治療劑為重組人類血管收縮素轉化酶2 (rhACE2)。在一些實施例中，額外治療劑為病毒巨噬細胞炎性蛋白(vMIP)。

【0293】在一些實施例中，額外治療劑為重組人類血管收縮素轉化酶2 (rhACE2)，例如APN-01。在一些實施例中，額外治療劑為血管收縮素II受體促效劑。在一些實例中，額外治療劑為AT2之部分促效劑或AT1之部分拮抗劑。在一些實施例中，額外治療劑為L-163491。在一些實施例中，額外治療劑為ACE2-Fc融合蛋白，舉例而言，額外治療劑為STI-4398。在一些實施例中，額外治療劑為纈沙坦(valsartan)、氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、依貝沙坦(irbesartan)、奧美沙坦(olmesartan)。在一些實施例中，額外治療劑為VP-01、TXA-127。在一些實施例中，額外治療劑為替米沙坦(telmisartan)。

【0294】在一些實施例中，額外治療劑為ACE抑制劑，諸如雷米普利(ramipril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)或賴諾普利

(lisonopril)。在一些實施例中，額外治療劑為醛醣還原酶抑制劑，諸如AT-001。

【0295】在一些實施例中，額外治療劑為血小板抑制劑。舉例而言，額外治療劑為雙嘧達莫。

【0296】在一些實施例中，額外治療劑為抗凝血劑，諸如肝素類(肝素及低分子量肝素)、阿司匹林、阿派沙班(apixaban)、達比加群(dabigatran)、依度沙班(edoxaban)、阿加曲班(argatroban)、依諾肝素(enoxaparin)、磺達肝素(fondaparinux)。在一些實施例中，額外治療劑為組織因子抑制劑，諸如AB-201。在一些實施例中，額外治療劑為因子XIIa拮抗劑，諸如加達西單抗(garadacimab)。在一些實施例中，額外治療劑為VE-PTP抑制劑，諸如雷羅他非(razuprotafib)。在一些實施例中，額外治療劑為VIP 2受體促效劑，諸如PB-1046。在一些實施例中，額外治療劑為抗血栓劑，諸如去纖苷(defibrotide)、利伐沙班(rivaroxaban)、阿替普酶(alteplase)、替羅非班(tirofiban)、克羅匹多(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、貝米肝素(bemiparin)、比伐盧定(bivalirudin)、舒洛地特(sulodexide)、傳明酸(tranexamic acid)。在一些實施例中，額外治療劑為血管擴張劑，諸如伊洛前列素(iloprost)、萬塔普洛特(ventaprost)、萬澤格特(vazegepant)、血管收縮素1-7、安立生坦(ambrisentan)、NORS、己酮可可鹼(pentoxifylline)、普萘洛爾(propranolol)、RESP301、亞硝酸鈉、TRV-027。在一些實施例中，額外治療劑為凝血調節劑，諸如那納德單抗(lanadelumab)。在一些實施例中，額外治療劑為利尿劑，諸如醛固酮(aldosterone)拮抗劑，諸如螺內酯。在一些實施例中，額外治療劑為抗低氧劑，諸如反式藏紅花酸鈉(trans-sodium crocetinate)。在一些實施例

中，額外治療劑為MK-5475。

【0297】 在一些實施例中，額外治療劑為低氧誘導因子(HF)脯胺醯基羥化酶-2 (PHD-2)抑制劑，諸如德度司他(desidustat)或伐達度司他(vadadustat)。在一些實施例中，額外治療劑為腎素抑制劑，諸如阿力克倫(aliskiren)。在一些實施例中，額外治療劑為鈣離子通道抑制劑，諸如硝苯地平(nifedipine)。在一些實施例中，額外治療劑為螯合劑，諸如甲磺酸去鐵銨(desferal)、去鐵酮、去鐵胺。在一些實施例中，額外治療劑為視黃酸受體促效劑，諸如異維甲酸(isotretinoin)或非瑞替尼(fenretinide)。在一些實施例中，額外治療劑為AMPA受體調節劑，諸如傳紐新(traneurocin)。在一些實施例中，額外治療劑為人類抗微生物肽，諸如LL-37i。在一些實施例中，額外治療劑為微生物群落調節劑，諸如EDP-1815、KB-109。在一些實施例中，額外治療劑為雌激素受體拮抗劑，諸如他莫昔芬(tamoxifen)。在一些實施例中，額外治療劑為雄激素受體拮抗劑，諸如比卡魯胺(bicalutamide)、恩雜魯胺(enzalutamide)。

【0298】 在一些實施例中，額外治療劑為GNRH受體拮抗劑，諸如地加瑞克(degarelix)。在一些實施例中，額外治療劑為性激素調節劑，諸如度他雄胺(dutasteride)。在一些實施例中，額外治療劑為鈣蛋白酶抑制劑，諸如BLD-2660。在一些實施例中，額外治療劑為GM-CSF配位體抑制劑，諸如吉斯魯單抗(gimsilumab)，朗齊魯單抗(lenzilumab)、奈米路單抗(namilumab)、TJM2或奧替利單抗(otilimab)。在一些實施例中，額外治療劑為GM-CSF受體拮抗劑，諸如馬里木單抗(mavrilimumab)。在一些實施例中，額外治療劑為GM-CSF受體促效劑，諸如沙格司亭(sargramostim)。在一些實施例中，額外治療劑為α1腎上腺素受體拮抗

劑，諸如哌唑嗪(prazosin)。在一些實施例中，額外治療劑為神經纖毛蛋白2抑制劑，諸如ATYR-1923。在一些實施例中，額外治療劑為活性鈣(CRAC)通道抑制劑，諸如CM-4620。在一些實施例中，額外治療劑為原癌基因Mas促效劑，諸如BIO101。在一些實施例中，額外治療劑為DPP4抑制劑，諸如沙格列汀(saxagliptin)、西格列汀(sitagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、利格列汀(linagliptin)。在一些實施例中，額外治療劑為鈉葡萄糖共轉運蛋白2型(SGLT-2)抑制劑，諸如達格列淨丙二醇(dapagliflozin propanediol)。在一些實施例中，額外治療劑為弗拉塔凱受體抑制劑，諸如KAND-567。

【0299】 在一些實施例中，額外治療劑為α2-受體促效劑。舉例而言，額外治療劑為迪美得托咪汀(dexmedetomidine)。

【0300】 在一些實施例中，額外治療劑為多價碳水化合物結合模組家族40域(mCBM40)產物，舉例而言，額外治療劑為紐密爾(neumifil)。

【0301】 在一些實施例中，額外治療劑為組織胺H1受體拮抗劑，諸如依巴司汀(ebastine)。在一些實施例中，額外治療劑為曲尼司特(tranilast)。在一些實施例中，額外治療劑為組織胺H2受體拮抗劑。在一些實施例中，額外治療劑為法莫替丁(famotidine)。在一些實施例中，額外治療劑為抗組織胺。在一些實施例中，額外治療劑為克洛哌斯汀(cloroperastine)或氯馬斯汀(clemastine)。

【0302】 在一些實施例中，額外治療劑為血管活性腸道肽受體1促效劑，諸如阿肽地爾(aviptadil)。

【0303】 在一些實施例中，額外治療劑為治療急性呼吸窘迫症候群(ARDS)之藥物。

【0304】 在一些實施例中，額外治療劑為肽，舉例而言，額外治療劑為BIO-11006。在一些實施例中，額外治療劑為阿立泊莫(aliposomal)調配物，舉例而言，額外治療劑為LEAF-4L6715、LEAF-4L7520。在一些實施例中，額外治療劑為呼吸刺激劑，諸如阿米三嗪(almitrine)。在一些實施例中，額外治療劑為支氣管擴張劑，諸如布倫索替布(brensocatib)或福莫特羅(formoterol)。在一些實施例中，額外治療劑為抗LIGHT抗體，諸如CERC-002。在一些實施例中，額外治療劑為鈣離子釋放-活性鈣(CRAC)通道抑制劑，諸如CM-4620-IE。

【0305】 在一些實施例中，本文所述化合物係與呼吸道特異性小干擾性RNA療法組合使用。在一些實施例中，此等療法係藉由噴霧器遞送。

【0306】 在一些實施例中，額外治療劑為波形蛋白調節劑。舉例而言，額外治療劑為普托木單抗(pritumumab)。在一些實施例中，額外治療劑為hzVSF-v13。

【0307】 在一些實施例中，額外治療劑為Nsp15 (非結構蛋白15)之調節劑，諸如苯紅紫B (benzopurpurin B)、C-467929、C-473872、NSC-306711及N-65828。

【0308】 在一些實施例中，額外治療劑為黃嘌呤脫氫酶抑制劑，諸如氧嘌呤醇(oxypurinol) (XRx-101)。

【0309】 在一些實施例中，額外治療劑為組織蛋白酶L-抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為組織蛋白酶抑制劑，諸如VBY-825或ONO-5334。

【0310】 在一些實施例中，額外治療劑為轉型生長因子β (TGF-β)抑

制劑。舉例而言，額外治療劑為OT-101。

【0311】在一些實施例中，額外治療劑為N-甲基-D-天冬胺酸(NMDA)受體拮抗劑。舉例而言，額外治療劑為艾芬地爾(ifenprodil)。

【0312】在一些實施例中，額外治療劑為糖酵解抑制劑。舉例而言，額外治療劑為WP-1122。

【0313】在一些實施例中，額外治療劑為白三烯D4拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)。在一些實施例中，額外治療劑為白三烯BLT受體拮抗劑，諸如依布硒啉(ebselen)。在一些實施例中，額外治療劑為微管蛋白抑制劑，諸如VERU-111或秋水仙鹼。在一些實施例中，額外治療劑為葡糖神經醯胺合成酶抑制劑，諸如美格魯特(miglustat)。在一些實施例中，額外治療劑為Nrf2活化劑，諸如PB125。在一些實施例中，額外治療劑為Rev蛋白調節劑，諸如ABX464。在一些實施例中，額外治療劑為核輸入抑制劑，諸如iCP-NI (CV-15)。在一些實施例中，額外治療劑為大麻素CB2受體促效劑，諸如PPP003。在一些實施例中，額外治療劑為脫氫肽酶-1調節劑，諸如LSALT肽。在一些實施例中，額外治療劑為環加氧酶抑制劑，諸如塞內昔布(celecoxib)、萘普生(naproxen)、阿司匹林/雙嘧達莫。在一些實施例中，額外治療劑為抗毒素，諸如CAL02。在一些實施例中，額外治療劑為氧化氮刺激劑，諸如GLS-1200。在一些實施例中，額外治療劑為愛帕琳(apelin)受體促效劑，諸如CB-5064。在一些實施例中，額外治療劑為補體抑制劑，諸如拉瓦利單抗(ravulizumab)。在一些實施例中，額外治療劑為群落刺激因子1受體(CSF1R)抑制劑，諸如艾朵利單抗(avdoralimab)。在一些實施例中，額外治療劑為補體C5因子抑制劑，諸如艾庫組單抗(eculizumab)、茲魯普蘭(zilucoplan)，及C5a，諸如

BDB-001、IFX-1、艾德沃利單抗(advoralimab)。在一些實施例中，額外治療劑為補體C1s抑制劑，諸如科尼斯特α (conestat alpha)。在某一實施例中，額外治療劑為C3抑制劑，諸如APL-9或AMY-101。在一些實施例中，額外治療劑為抗C5aR抗體，諸如艾德沃利單抗。在一些實施例中，額外治療劑為抗延伸因子1 α2抑制劑，諸如普替德新(plitidepsin)。在一些實施例中，額外治療劑為血管生成素配位體-2抑制劑，諸如LY-3127804。在一些實施例中，額外治療劑為離胺酸特異性組蛋白脫甲基酶1抑制劑，諸如非達司他(vafidemstat)。在一些實施例中，額外治療劑為玻尿酸抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為質子泵抑制劑，諸如奧美拉唑(omeprazole)。

【0314】 在一些實施例中，額外治療劑為抗病毒孔蛋白治療劑。舉例而言，額外治療劑為BIT-314或BIT-225。在一些實施例中，額外治療劑為冠狀病毒E蛋白抑制劑。舉例而言，額外治療劑為BIT-009。額外治療劑之其他實例包括WO-2004112687、WO-2006135978、WO-2018145148及WO-2009018609中所述之治療劑。

【0315】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係與細胞療法組合使用，諸如同種異體自然殺手細胞、BM-Allo.MSC、CAStem、IL-15-NK細胞、NKG2D-CAR-NK細胞、ACE2 CAR-NK細胞、部分HLA匹配之病毒特異性T細胞(VST)、RAPA-501或SARS-CoV-2特異性T細胞。

【0316】 亦可以用於同時或依序投與患者之一體式劑型形式組合任何本發明化合物與一或多種其他活性治療劑。組合療法可以同時或依序方案投與。當依序投與時，該組合可以兩次或更多次投與形式投與。

【0317】 本發明化合物與一或多種其他活性治療劑之共同投藥通常

係指同時或依序投與本發明化合物及一或多種其他活性治療劑，使得患者體內存在治療有效量之本發明化合物及一或多種其他活性治療劑。

【0318】 共同投藥包括在投與單位劑量之一或多種其他活性治療劑之前或之後投與單位劑量之本發明化合物，例如本發明化合物之投藥與一或多種其他活性治療劑之投藥相隔數秒、數分鐘或數小時。舉例而言，本發明化合物之單位劑量可首先、在投與單位劑量之一或多種其他活性治療劑之後數秒或數分鐘內投與。或者，一或多種其他治療劑之單位劑量可首先、在投與單位劑量之本發明化合物之後數秒或數分鐘內投與。在一些情況下可能需要首先、在投與單位劑量之一或多種其他活性治療劑之後立即、在投與單位劑量之一或多種其他活性治療劑之後叔小時(例如1-12小時)時間投與單位劑量之本發明化合物。在其他情況下，可能需要首先、在投與單位劑量之本發明化合物之後立即、在投與單位劑量之本發明化合物之後數小時(例如1-12小時)時間投與單位劑量之一或多種其他活性治療劑。

【0319】 組合療法可提供「協同作用」及「協同性」，亦即當活性成分一起使用時所達成之作用大於由分開使用化合物所產生之作用的總和。協同作用可在活性成分如下時獲得：(1)共調配且以組合調配物形式同時投與或遞送；(2)以單獨調配物形式交替或同時遞送；或(3)藉由一些其他方案。當以交替療法遞送時，可在依序投與或遞送化合物，例如以單獨的錠劑、丸劑或膠囊形式或藉由單獨注射器進行不同注射時，獲得協同作用。一般而言，在交替療法期間，依序，亦即連續投與各活性成分之有效劑量，而在組合療法中，一起投與兩種或更多種活性成分之有效劑量。協同抗病毒作用表示大於組合中個別化合物之所預測的純累加作用的抗病

毒作用。

【0320】在再又另一實施例中，本申請案提供抑制細胞中之2019-nCoV聚合酶之方法，其包含：使受2019-nCoV感染之細胞與有效量之式I-IV之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或酯接觸，藉此抑制2019-nCoV聚合酶。

【0321】在再又另一實施例中，本申請案提供抑制細胞中之2019-nCoV聚合酶之方法，其包含：使受2019-nCoV感染之細胞與有效量之式I-IV之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或酯以及至少一種其他活性治療劑接觸，藉此抑制2019-nCoV聚合酶。

【0322】在再又另一實施例中，本申請案提供治療人類之2019-nCoV病毒感染之方法，其包含：向患者投與治療有效量之式I-IV之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或酯。

【0323】在再又另一實施例中，本申請案提供治療人類之2019-nCoV病毒感染之方法，其包含：向患者投與治療有效量之式I-IV之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或酯以及至少一種其他活性治療劑，藉此抑制2019-nCoV聚合酶。

【0324】在再又另一實施例中，本申請案提供治療人類之2019-nCoV病毒感染之方法，其包含：向患者投與治療有效量之式I-IV之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或酯以及至少一種其他活性治療劑。

【0325】亦提供一種套組，其包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之酯、立體異構體、立體異構體之混合物或互變異構體。在各別實施例中，提供個別套組，其包括選自本文中之化學式中之每

一者之群以及其各子群及實施例的化合物，包括式II、式II、式IV及個別化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31及32(化合物1-32)或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之酯、立體異構體、立體異構體之混合物或互變異構體。在一個態樣中，套組包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文中所描述之個別套組中之每一者可包含化合物在治療有需要之個體(例如人類)之疾病或病狀方面的標籤及/或使用說明書。在一些實施例中，疾病或病狀為人類2019-nCoV感染。在其他實施例中，各單獨的套組亦可含有與式I化合物組合之額外醫學藥劑在治療有需要之個體(例如人類)之疾病或病狀方面的使用說明書。在此等實施例中之某些中，疾病或病狀為人類2019-nCoV感染。在本文中之套組中之每一者中，存在另一實施例，其中套組包含如本文中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、多晶型物、偽多晶型物、非晶形式、水合物或溶劑合物之個別劑量單元。個別劑量單元之實例可包括丸劑、錠劑、膠囊、預填充注射器或注射器筒、靜脈內輸液袋等，各自包含治療有效量之所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、多晶型物、偽多晶型物、非晶形式、水合物或溶劑合物。在一些實施例中，套組可含有單個劑量單元且在其他實施例中存在多個劑量單元，諸如指定療程或時段所需的劑量單元數目。

【0326】 亦提供製品，其包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之酯、立體異構體、立體異構體之混合物或互變異構體；及容器。在一個態樣中，製品包含式I、式II、式II、式IV之化合物及個別

化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31及32(化合物1-32)或其醫藥學上可接受之鹽；及容器。在各別實施例中，製品之容器可為小瓶、廣口瓶、安瓿、預裝載注射器、泡殼包裝、錫、罐子、瓶子、盒子或靜脈內用包。

【0327】 亦提供選自本文中之化學式中之每一者以及其各子群及實施例的化合物在製備供用於治療人類之2019-nCoV感染之藥劑中的用途作為各別實施例，包括選自式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)之群的化合物或本文實例之特定化合物中之一者，包括化合物1-32，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或酯。

6. **抑制2019-nCoV聚合酶之方法**

【0328】 本發明之另一態樣係關於抑制2019-nCoV聚合酶之活性之方法，其包含用本發明之化合物或組合物治療疑似含有2019-nCoV之樣本的步驟。

【0329】 本發明組合物可充當2019-nCoV聚合酶之抑制劑，此類抑制劑之中間物或具有如下文所述之其他效用。抑制劑將與2019-nCoV聚合酶表面上或腔體中具有2019-nCoV聚合酶所特有的幾何結構的位置結合。結合2019-nCoV聚合酶之組合物可在不同程度之可逆性下結合。實質上不可逆地結合之化合物為用於本發明之此方法之理想候選物。一旦經標記，實質上不可逆地結合之組合物適用作用於偵測2019-nCoV聚合酶之探針。因此，本發明係關於偵測疑似含有2019-nCoV聚合酶之樣本中之2019-nCoV聚合酶的方法，其包含以下步驟：用包含結合於標記物之本發明化合物的組合物處理疑似含有2019-nCoV聚合酶之樣本；且觀測樣本對標記

物之活性的影響。適合的標記物在診斷學領域中熟知且包括穩定的自由基、螢光團、放射性同位素、酶、化學發光基團及色素原。使用官能基(諸如羥基、羧基、硫氫基或胺基)以習知方式標記本文中之化合物。

【0330】 在本發明之情形中，疑似含有2019-nCoV聚合酶之樣本包括天然或人造物質，諸如活生物體；組織或細胞培養物；生物樣本，諸如生物物質樣本(血液、血清、尿液、腦脊髓液、淚液、痰、唾液、組織樣本及其類似者)；實驗室樣本；食物、水或空氣樣本；生物產物樣本，諸如細胞(尤其合成所需醣蛋白之重組細胞)之提取物；及其類似者。通常，樣本將疑似含有產生2019-nCoV聚合酶之生物體，通常病原性生物體，諸如2019-nCoV病毒。樣本可包含於任何包括水及有機溶劑/水混合物之培養基中。樣本包括活生物體，諸如人類，及人工物質，諸如細胞培養物。

【0331】 本發明之處理步驟包含向樣本中添加本發明之組合物或其包含向樣本中添加組合物之前驅體。添加步驟包含任何如上文所述之投藥方法。

【0332】 若需要，可藉由任何方法(包括直接及間接偵測2019-nCoV聚合酶活性之方法)觀測在施用組合物之後2019-nCoV聚合酶之活性。測定2019-nCoV聚合酶活性之定量、定性及半定量方法均涵蓋在內。典型地，應用上述篩選方法中之一者，然而，任何其他方法(諸如觀測活有機體之生理學特性)亦可適用。

【0333】 含有2019-nCoV聚合酶之生物體包括2019-nCoV病毒。本發明化合物適用於治療或預防動物或人類中之2019-nCoV感染。

【0334】 然而，在篩選能夠抑制人類2019-nCoV病毒之化合物時，應謹記酶分析之結果可能與細胞培養物分析無關。因此，基於細胞之分析

應為主要篩選工具。

【0335】 在另一實施例中，本申請案提供治療人類之2019-nCoV病毒感染之方法，其包含：向患者投與治療有效量之式I-IV之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或酯。在一些實施例中，2019-nCoV感染係由2019-nCoV引起。在一些實施例中，抑制2019-nCoV聚合酶。

【0336】 本發明化合物可用於治療已患有2019-nCoV感染之人類，或可預防性地投與以降低2019-nCoV感染之機率或預防2019-nCoV感染。在發熱發作之後，感染2019-nCoV之患者之體檢可能顯示化膿性咽炎、兩側結膜出血、面部水腫及一般性腹壓痛。宏觀病理變化可包括肋膜積液、肺水腫、腹水及胃腸道黏膜中之出血性表現。

7. **2019-nCoV聚合酶抑制劑之篩選.**

【0337】 藉由用於評估酶活性之習知技術中之任一者，針對對2019-nCoV聚合酶之抑制活性來篩選本發明之組合物。在本發明之情形中，通常首先針對活體外2019-nCoV聚合酶之抑制篩選組合物，且隨後針對活體內活性篩選顯示抑制活性之組合物。

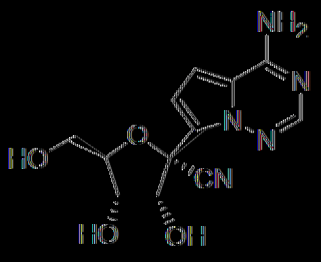
【0338】 此處將不再詳述適用的活體外篩選。然而，實例描述適合的活體外分析。

8. **實例**

1. 製備化合物

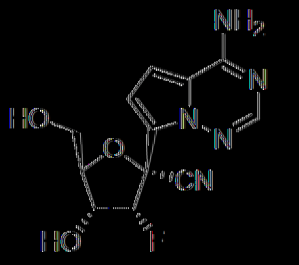
【0339】 本文所述之化合物可藉由已知方法製備。舉例而言，藉由WO2017/049060中所揭示之方法製備。以下為所製備之例示性化合物。

i. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三哄-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-甲腈(化合物1)



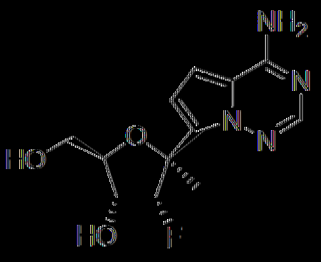
1

ii. (2R,3R,4R,5R) 2 (4 胺基吡咯并[1,2 f][1,2,4]三吖 7 基) 3 氟 4 羥基 5 (羥甲基)四氫呋喃 2 甲腈(化合物2)



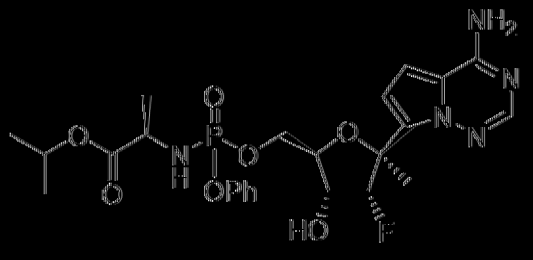
2

iii. (2R,3R,4R,5S) 5 (4 胺基吡咯并[1,2 f][1,2,4]三吖 7 基) 4 氟 2 (羥甲基) 5 甲基四氫呋喃 3 醇(化合物3)



3

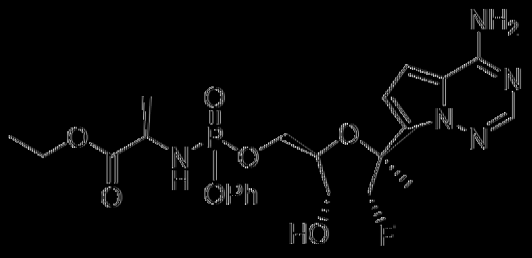
iv. (2R) 2 ((((2R,3R,4R,5S) 5 (4 胺基吡咯并[1,2 f][1,2,4]三吖 7 基) 4 氟 3 羥基 5 甲基四氫呋喃 2 基)甲氧基) (苯氧基)磷醯基胺基)丙酸異丙酯(化合物4)



4

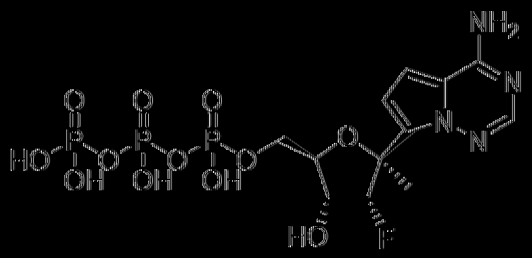
v. (2R) 2 ((((2R,3R,4R,5S) 5 (4 胺基吡咯并[1,2 f][1,2,4]三吖 7

基)-4-氟-3-羥基-5-甲基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基胺基)丙酸乙酯(化合物5)



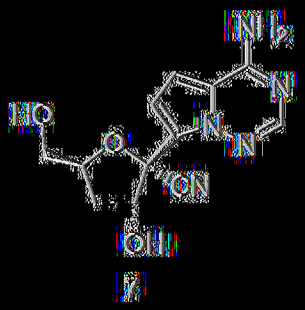
5

vi. ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三𠯿-7-基)-4-氟-3-羥基-5-甲基四氫呋喃-2-基)甲基四氫三磷酸酯(化合物6)

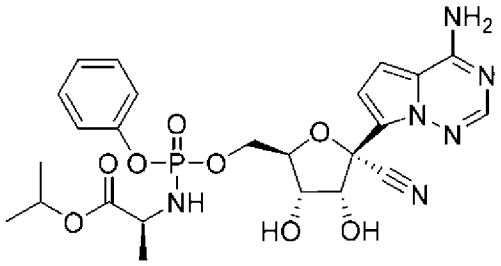


6

vii. (2R,3R,5S)-2-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三𠯿-7-基)-3-羥基-5-(羥甲基)-四氫呋喃-2-甲腈(化合物7)

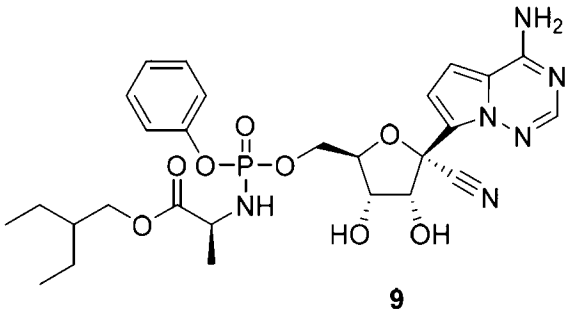


viii. (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三𠯿-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基胺基)丙酸異丙酯(化合物8)



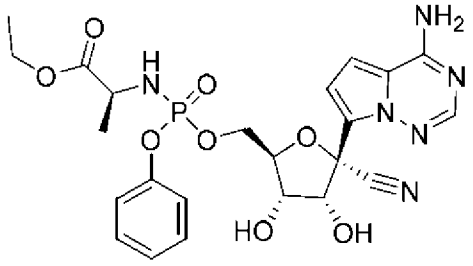
8

ix. (2S)-2-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三哄-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基胺基)丙酸乙基丁酯(化合物9)



9

x. (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三哄-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基胺基)丙酸乙酯(化合物10)



10

xi. (2S)-2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三哄-7-基)-5-氰基-4-氟-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基胺基)丙酸乙酯(化合物11)



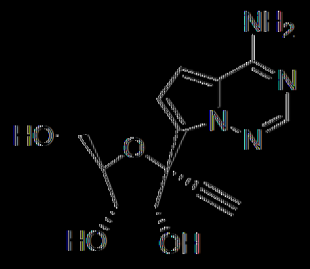
11

xii. (2S,2'S)-2,2'-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)磷醯基)雙(氧基))二丙酸二乙酯(化合物12)



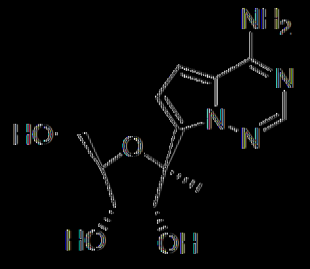
12

xiii. (2S,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-乙炔基-5-(羥甲基)四氫呋喃-3,4-二醇(化合物13)



13

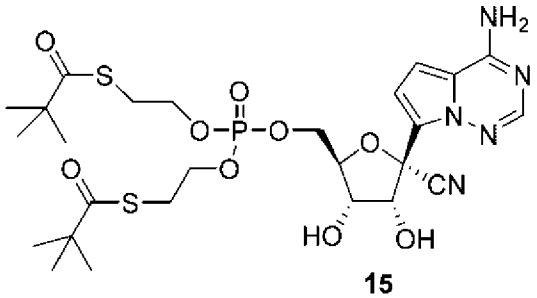
xiv. (2R,3R,4R)-5-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1,3,4-參(苯甲氧基)己烷-2,5-二醇(化合物14)



14

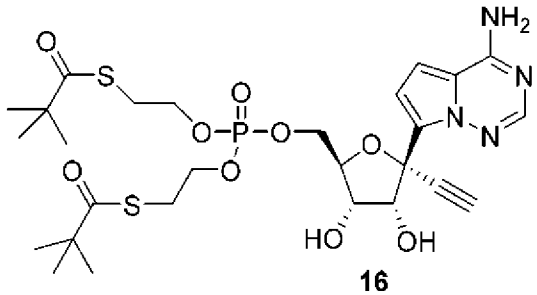
xv. S,S'-2,2'-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-

基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)磷醯基)雙(氧基)雙(乙烷-2,1-二基)雙(2,2-二甲基丙硫醇酯) (化合物15)



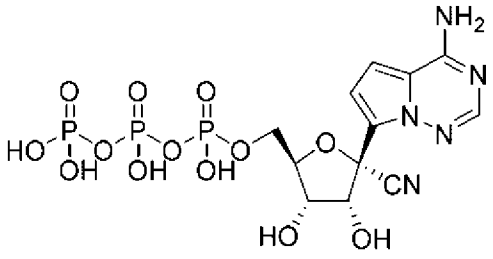
15

xvi. S,S'-2,2'-((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-乙炔基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)磷醯基)雙(氧基)雙(乙烷-2,1-二基)雙(2,2-二甲基丙硫醇酯) (化合物16)



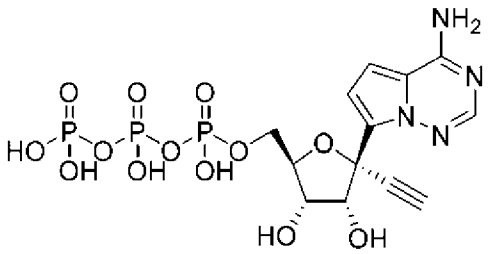
16

xvii. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基四氫三磷酸酯(化合物17)



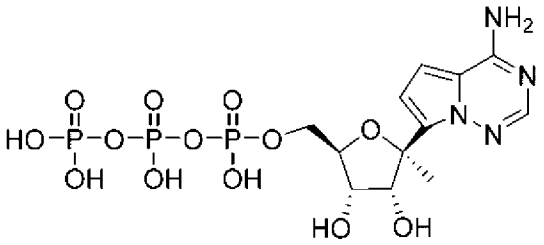
17

xviii. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-乙炔基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲基四氫三磷酸酯(化合物18)



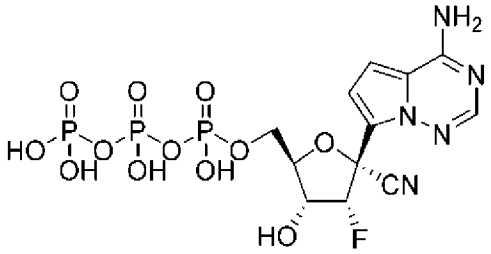
18

xix. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吩-7-基)-3,4-二羥基-5-甲基四氫呋喃-2-基)甲基四氫三磷酸酯(化合物19)



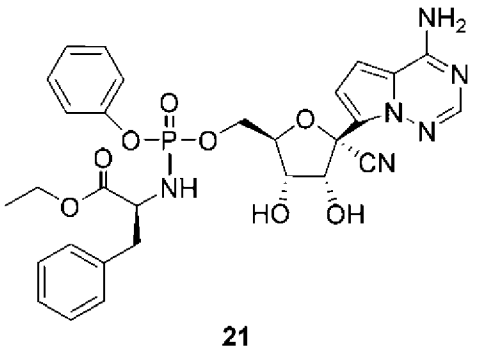
19

xx. ((2R,3R,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-4-氟-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基四氫三磷酸酯(化合物20)



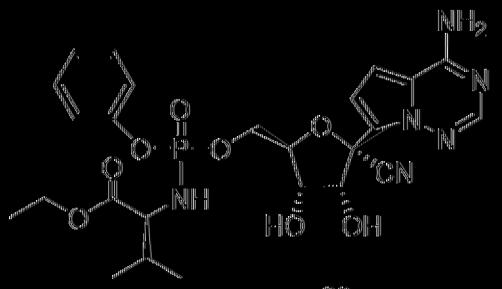
20

xxi. (2S)-2-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)-3-苯基丙酸乙酯(21)



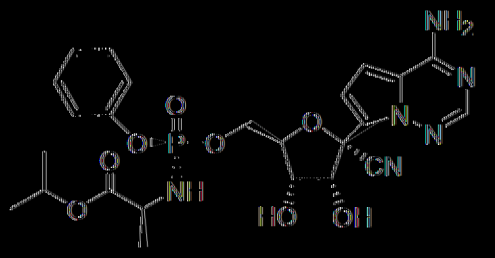
21

xxii. (2S) 2 ((((((2R,3S,4R,5R) 5 (4 胺基吡咯并[2,1 f][1,2,4]三嗪 7 基) 5 氰基 3,4 二羥基四氫呋喃 2 基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基) 3 甲基丁酸乙酯(22)



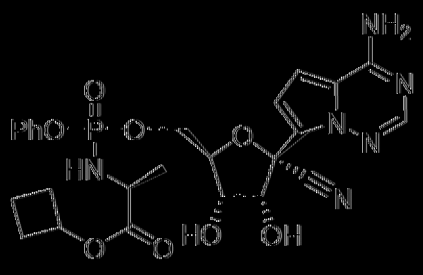
22

xxiii. (S) 2 (((R) (((2R,3S,4R,5R) 5 (4 胺基吡咯并[2,1 f][1,2,4]三嗪 7 基) 5 氰基 3,4 二羥基四氫呋喃 2 基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸異丙酯(23)



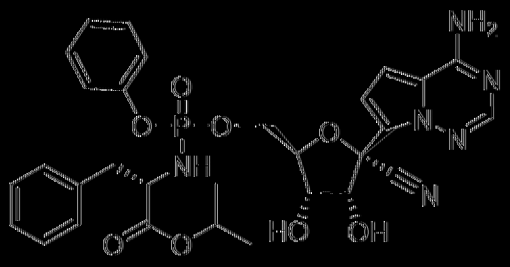
23

xxiv. (2S) 2 ((((((2R,3S,4R,5R) 5 (4 胺基吡咯并[2,1 f][1,2,4]三嗪 7 基) 5 氰基 3,4 二羥基四氫呋喃 2 基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸環丁酯(24)



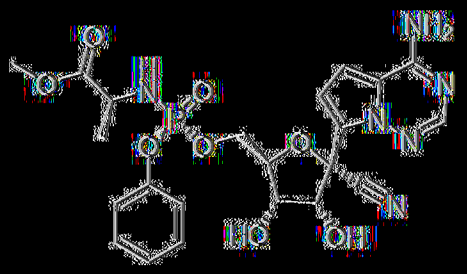
24

xxv. (2S) 2 ((((((2R,3S,4R,5R) 5 (4 胺基吡咯并[2,1 f][1,2,4]三嗪 7 基) 5 氰基 3,4 二羥基四氫呋喃 2 基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基) 3 苯基丙酸異丙酯(25)



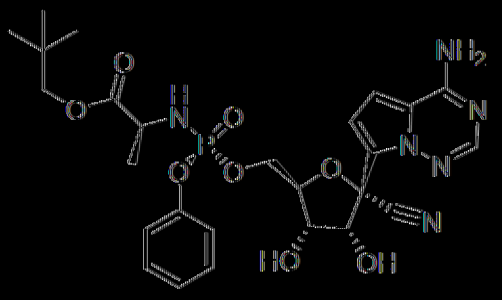
25

xxvi. (S)-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸甲酯(26)



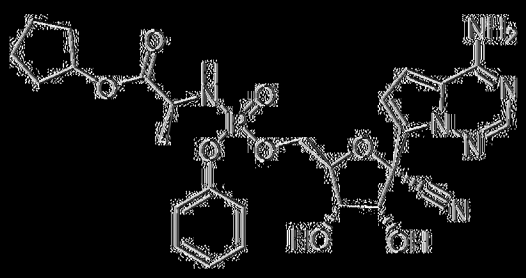
26

xxvii. (S)-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸新戊酯(27)



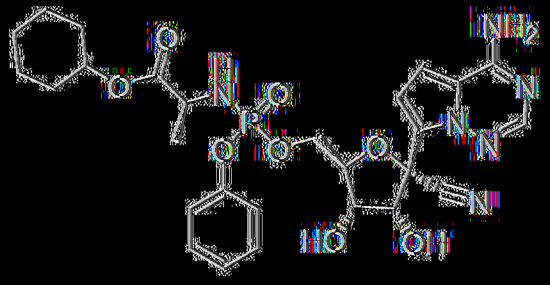
27

xxviii. (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸環戊酯(28)



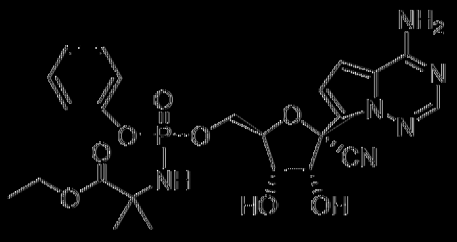
28

xxix. (2S) 2 ((((2R,3S,4R,5R) 5 (4 胺基吡咯并[2,1 f][1,2,4]三嗪 7 基) 5 氰基 3,4 二羥基四氫呋喃 2 基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸環己酯(29)



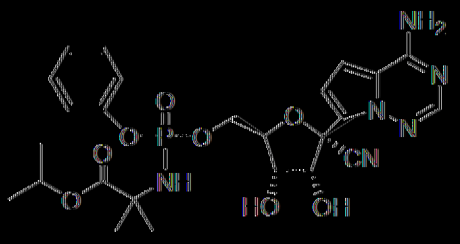
29

xxx. 2 ((((2R,3S,4R,5R) 5 (4 胺基吡咯并[2,1 f][1,2,4]三嗪 7 基) 5 氰基 3,4 二羥基四氫呋喃 2 基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基) 2 甲基丙酸乙酯(30)



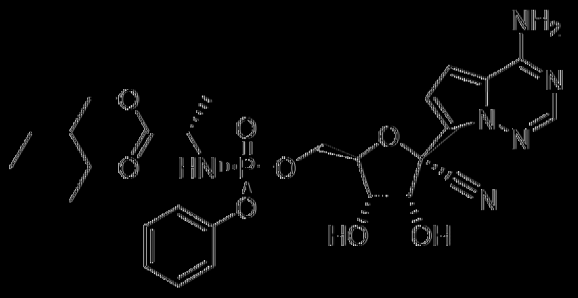
30

xxxi. 2 ((((2R,3S,4R,5R) 5 (4 胺基吡咯并[2,1 f][1,2,4]三嗪 7 基) 5 氰基 3,4 二羥基四氫呋喃 2 基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基) 2 甲基丙酸異丙酯(31)



31

xxxii. (S) -2 -(((S) -(((2R,3S,4R,5R) -5 -(4 -胺基吡咯并[2,1 -f][1,2,4]三嗪-7 -基) -5 -氰基-3,4 -二羥基四氫呋喃-2 -基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)胺基)丙酸2 -乙基酯(32)



化合物32

2. 抗病毒活性

[0340] 本發明之另一態樣係關於抑制2019 nCoV感染之方法，其包含用本發明之組合物處理疑似需要此類抑制之樣本或治療疑似需要此類抑制之個體的步驟。

[0341] 在本發明之情形中，疑似含有病毒之樣本包括天然或人造物質，諸如活生物體；組織或細胞培養物；生物樣本，諸如生物物質樣本(血液、血清、尿液、腦脊髓液、淚液、痰、支氣管肺泡灌洗液、鼻拭子、鼻洗液、唾液、組織樣本及其類似者)；實驗室樣本；食物、水或空氣樣本；生物產物樣本，諸如細胞(尤其合成所需蛋白之重組細胞)之提取物；及其類似者。通常，樣本將疑似含有誘發病毒感染之生物體，通常為病原性生物體，諸如腫瘤病毒。樣本可包含於任何包括水及有機溶劑/水混合物之介質中。樣本包括活生物體，諸如人類，及人工物質，諸如細

胞培養物。

【0342】 若需要，可藉由任何方法(包括直接及間接偵測此類活性之方法)觀測在施用組合物之後本發明化合物之抗病毒活性。用於測定此類活性之定量、定性及半定量方法均涵蓋在內。典型地，應用本文所述之篩選方法中之一者，然而，任何其他方法(諸如觀測活有機體之生理學特性)亦可適用。

【0343】 可使用合適篩選方案量測本發明化合物之抗病毒活性。

實例1. 2019-nCoV抗病毒分析

【0344】 在384孔培養盤中接種Vero E6細胞且使用HP D300數位分配器(Hewlett-Packard, Palo Alto, CA)藉由直接滴定法向分析盤中添加化合物32或化合物9之連續稀釋液。以每細胞0.5個空斑形成單位(pfu)之感染倍率使培養盤感染2019-nCoV。培育受感染之培養物48小時。藉由在用針對2019-nCoV刺突(S)蛋白之抗體免疫染色之後，對病毒特異性抗原之含量進行定量來測定經化合物處理及經對照媒劑處理之培養物中之病毒複製量。將初級抗體在阻斷緩衝液(1×磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)，具有3% BSA)中稀釋1000倍且添加至分析盤之各孔中。將分析盤在室溫下培育60分鐘。移除初級抗體且用1×PBS洗滌細胞3次。二級偵測抗體為與Dylight488結合之抗兔IgG (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA，目錄號405310)。將二級抗體在阻斷緩衝液中稀釋1000倍且添加至分析盤中之各孔中。將分析盤在室溫下培育60分鐘。細胞核使用在1×PBS中稀釋之Draq5 (Biostatus, Shepshed Leicestershire, UK，目錄號DR05500)染色。用CellMask深紅色(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA，目錄號C10046)對細胞進行對比染色以促進細胞質區之偵測。使用10×空氣物

鏡，使用Perkin Elmer Opera共焦顯微鏡(Perkin Elmer, Waltham, MA)採集細胞影像，每孔收集5個影像。藉由在488 nm波長下量測螢光發射來對病毒特異性抗原進行定量且藉由在640 nm波長下量測螢光發射來對細胞核進行定量。進行高內涵影像分析以對受感染細胞百分比及細胞存活率進行定量。使用GeneData Screener軟體，應用用於曲線擬合策略之雷文柏格-馬括特演算法(Levenberg-Marquardt algorithm)進行用於測定EC_{50}值之劑量反應分析。

實例2. 2019-nCoV抗病毒分析

【0345】將自肺臟組織中分離之HAE細胞培養物在氣液界面培養6週以促進分化(Zhu等人 NEJM 2020年1月24日)。在感染之前24小時及1小時在37℃下用1×PBS洗滌HAE培養物之頂表面>1小時。使用表現紅色螢光蛋白之重組2019-nCoV (2019-nCoV RFP)在0.1 pfu/細胞之感染倍率下頂端感染經分化之HAE培養物。為感染HAE培養物，移除頂端洗滌物，添加病毒接種物，且在37℃下培育接種培養物2.5小時。移除接種物，且用500 μL 1×PBS洗滌HAE培養物之頂表面3次以移除殘餘病毒。以10 μM開始，一式三份地製備化合物9之五份3倍連續稀釋液且在感染之前大約30分鐘添加至培養物之底外側上的HAE ALI培養基中。在48小時培育之後，藉由細胞培養物之螢光成像來評定病毒複製。此外，藉由Vero細胞單層上之空斑分析，藉由量測HAE頂端洗滌物中感染性病毒之產生，且藉由即時PCR分析對來自總細胞RNA之病毒RNA產生進行定量，從而對病毒複製定量。

實例3. 2019-nCoV即時PCR分析

【0346】在感染後48小時，在500 μL TRIzol中收集來自上述抗病毒

分析之初級HAE培養物。使用Direct-zol RNA MiniPrep套組(Zymo Research Corporation, Irvine, CA, USA)純化RNA。使用SuperScript III (Life Technologies, Grand Island, NY, USA)產生各樣本之第一股cDNA，同時在55℃下培育。在第一股cDNA產生之後，使用合適引子藉由即時PCR對2019-nCoV次基因體RNA進行定量。使用以下引子將讀段相對於GAPDH標準化：GAPDH正向(5'- TGC ACC AAC TGC TTA GC -3')及GAPDH反向(5'- GGC ATG GAC TGT GGT CAT GAG -3')。使用ΔΔCt法{10431}，結果表示為經處理相對於未經處理之細胞中，病毒2019-nCoV編碼RNA拷貝數之log10倍數變化。

實例4. Calu-3 2B4細胞之活體外功效

【0347】 在感染之前48小時，將Calu-3 2B4細胞以5×10^4個細胞/孔塗鋪於96孔黑色壁透明底部培養盤中。在感染之前24小時，更換培養基。將20 mM化合物32之儲備液在100% DMSO中以3倍增量連續稀釋，以獲得十點連續稀釋物。在DMEM 10% FBS及1%抗生素/抗黴素中稀釋2019-nCoV-nLUC以達成0.08之感染倍率(MOI)。每藥物稀釋液一式三份地感染細胞持續1小時，隨後抽吸病毒，沖洗培養物一次且添加含有藥物或媒劑之新鮮培養基。在感染後48小時，根據製造商方案在Spectramax (Molecular Devices)盤讀取器上經由奈米-螢光素酶(nano-luciferase)分析(Promega)對病毒複製進行定量。對於吾人之100%抑制對照物，經稀釋之2019-nCoV-nLUC暴露於短波UV光(LLC, Upland, CA) 6分鐘以抑制病毒複製能力。對於吾人之0%抑制對照物，在媒劑存在下感染細胞。DMSO在所有條件下保持恆定為0.05體積% (v/v)。獲取來自每種條件下三個重複孔之值的平均值且與對照比較以產生各藥物稀釋液之抑制百分比值。EC_{50}

值定義為使病毒複製降低50%之濃度。使用GraphPad Prism 6.0 (La Jolla, CA)分析資料。使用劑量反應(可變斜率)方程式(四參數邏輯方程式)，藉由非線性回歸分析計算EC_{50}及CC_{50}值：Y=底部+(頂部-底部)/(1+10^((LogEC_{50}-X)*希爾斜率(HillSlope)))。「底部」及「頂部」值係由最小及最大Y值界定。希爾斜率為用於定義劑量-反應曲線之陡度的參數。以兩次至四次獨立實驗之平均值形式計算EC_{50}及CC_{50}值。

實例5. 酯酶缺失型(*Ces1c*-/-)小鼠中皮下化合物32對抗2019-nCoV之評估

【0348】 使雄性及雌性小鼠(25-28週)基因缺失羧酸酯酶1C (*Ces1c*-/-)(Jackson Laboratories庫存號014096)。使用(*Ces1c*-/-)小鼠係因為嚙齒動物相對於其他動物物種在血漿中表現出高羧酸酯酶活性水準，降低化合物32之血漿半衰期。羧酸酯酶1C之基因缺失改良化合物32之血漿穩定性，產生與在人類及其他動物物種中所觀測類似的藥物動力學概況。

【0349】 研究設計展示於表1中。在3級動物生物安全(ABSL3)機構中進行功效研究。

表1：實驗設計(皮下注射)

組	雄性數目/雌性數目	處理	化合物32劑量(mg/kg)	時間安排及持續時間	攻擊
1	6/6	媒劑	0	每日兩次，D-1至D5	2019-nCoV
2	4/4	含化合物32之媒劑	25	每日兩次，D-1至D5	
3	6/6	含化合物32之媒劑	50	每日一次，D-1至D5	
4	1/2	媒劑	0	每日兩次，D-1至D5	無病毒
5	2/1	含化合物32之媒劑	25	每日兩次，D-1至D5	

【0350】 用氯胺酮/甲苯噻嗪麻醉第1組(媒劑)、第2組(化合物32 BID 25 mg/kg)及第3組(化合物32 QD 50 mg/kg)且經由鼻內途徑暴露於

10^4 pfu 2019-nCoV/50μl。第4組(媒劑)及第5組(化合物32 BID 25 mg/kg)保持未感染且用作全身體積描記法評估之對照。媒劑包含於水(含HCl/NaOH)中之12%磺基丁醚-β-環糊精，pH 5.0。在第0天，將動物暴露於病毒。在感染後第2天及第5天，藉由過量異氟醚將各組動物安樂死，且將肺臟之大左葉與玻璃珠一起置放於具有1 mL DPBS之2 mL螺旋蓋試管中，且在80℃下冷凍直至藉由空斑分析進行分析。將下右葉置放於10%緩衝福馬林中且在4℃下儲存直至組織學分析。

【0351】 藉由全身體積描記法(WBP，Buxco肺功能測試系統，Data Sciences International)測定肺功能變化。在體積描記器腔室中適應環境30分鐘之後，每2秒持續量測11個呼吸道反應及若干品質控制度量值持續5分鐘以獲得總共150個資料點。在DSI Finepoint軟體內測定各參數之平均值。

【0352】 在5 μm下對福馬林固定樣本及石蠟包埋組織進行組織學分析。為評估肺臟病變，切片用蘇木精及伊紅染色。肺臟中之病毒抗原使用多株抗核衣殼抗體(Imgenex)染色。載玻片對評估者設盲且針對病毒相關肺臟病變以及病毒抗原之空間位置及盛行率對該等載玻片進行評定。使用配備有Olympus DP71相機之Olympus BX41顯微鏡採集影像。

【0353】 使用病毒空斑分析對來自冷凍肺臟組織之感染性病毒定量。以5×10^5個細胞/孔將Vero E6細胞接種於6孔盤中。將肺臟組織解凍，經由Roche Magnalyzer均質化且連續稀釋組織懸浮液，且使用稀釋液感染Vero E6細胞。在感染後72小時，固定培養盤且染色，且藉由目視檢查來對空斑數目進行定量。

【0354】 此研究之主要指標為感染後第5天肺臟組織中之病毒負

荷。其他指標包括動物體重及肺功能之變化。在存活期之持續時間內每天記錄動物體重。在接種之後第-1、1、2、3及5天，進行全身體積描記法以評估肺功能。在第5天，對所有剩餘動物進行排定屍檢；由委員會認證的獸醫學病理學家評估宏觀肺臟病理。收集肺臟組織以用於組織病理學及病毒分析。

【0355】 **體重及病毒負荷**：記錄各研究組在第5天的體重及組織病毒負荷變化。

【0356】 **肺功能量測**：藉由全身體積描記法(WBP)評估受2019-nCoV感染之小鼠中化合物32處理對肺功能之作用。

實例6. 恆河猴中靜脈內化合物32對抗2019-nCoV之盲式、隨機、媒劑對照評估

【0357】 在測試機構將2019-nCoV分離株用於攻擊病毒。2019-nCoV在補充有2% (體積/體積) FCS (Logan)、1 mM L-麩醯胺酸(Lonza)、50 U/mL青黴素及50 μg/mL鏈黴素(Gibco)之DMEM (Sigma)中的VeroE6細胞中繁殖。將實驗上未經處理之雄性恆河猴隨機分配至處理組中且根據體重進行平衡。

【0358】 研究設計展示於表2中。

表2：實驗設計(靜脈內)

組	雄性數目/雌性數目	處理	化合物32劑量(mg/kg)	時間安排及持續時間*	攻擊
1	6/0	媒劑	0	每日一次，D-1至D6	2019-nCoV
2	6/0	含化合物32之媒劑	10	每日一次，D-1至D6	
3	6/0	含化合物32之媒劑	10	每日一次，D1至D6	

【0359】 將所有動物暴露於目標劑量之稀釋於0.9%氯化鈉中之7×10^6個空斑形成單位的2019-nCoV病毒以用於接種。藉由多種途徑接種

動物，包括鼻內、經眼及氣管內投藥。動物接受攻擊之當天表示為第0天。

【0360】 控制偏差之方法包括實驗盲法。具體而言，在存活期之持續時間內，對於所有動物之組別分配，在實驗上對投與化合物32或媒劑處理或常規評估動物健康之研究人員設盲。非盲人員(其不負責評估動物健康)由試驗委託者所提供之批量即用調配物製備個別劑量。媒劑及化合物32調配物在物理外觀方面相同。

【0361】 在第1組及第2組中，自第-1天(病毒暴露之前一天)開始投與每日一次媒劑處理持續7天。在第3組中，自第1天(病毒暴露之後12至24小時)開始投與每日一次媒劑處理持續7天。在1至2分鐘時間內，以2.0 mL/kg體重之體積，在隱靜脈中以單次推注緩慢靜脈內注射液形式投與各劑量之化合物32或媒劑。以0.1 mL/kg體重之體積，向使用含有氯胺酮(100 mg/mL)及乙醯丙嗪(10 mg/mL)之溶液之肌肉內注射液麻醉之動物投與各劑量。在第-7天獲得各動物之體重，且將此等體重用於化合物32或媒劑之所有投與劑量之劑量體積測定。

【0362】 此研究之主要指標為感染後第6天肺臟組織中之病毒負荷。在存活期之持續時間內至少每日兩次監測動物健康且記錄臨床病徵。在接種之後第-7、0、1、3、5及6天，對所有動物進行臨床檢查以測定體重、體溫、每分鐘呼吸次數(在麻醉下)且收集x光、鼻及咽喉拭子。收集全血及血清以用於血液病、生物化學及細胞介素分析。在第6天，對所有動物進行排定屍檢；由委員會認證的獸醫學病理學家對宏觀肺臟病理評分(以受宏觀病變影響之肺葉之百分比形式)，且記錄肺臟重量以測定肺重量/體重比率。收集十九個組織以用於組織病理學及病毒學分析。

【0363】 經媒劑處理之動物之病徵係歸因於2019-nCoV感染。與經化合物32處理之動物相比，經媒劑處理之動物中之累積臨床評分顯著較高。此等疾病症狀在經化合物32處理之動物中不太顯著。

【0364】 **體重及病毒負荷**：記錄體重、溫度及呼吸之變化。

【0365】 **組織病毒負荷**：在屍檢時收集的肺臟組織及其他器官中量測病毒RNA。

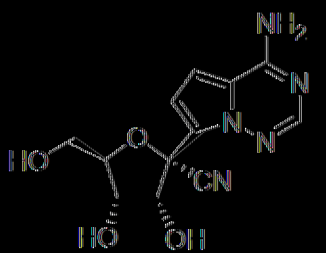
實例7. SARS-CoV-2抗病毒分析

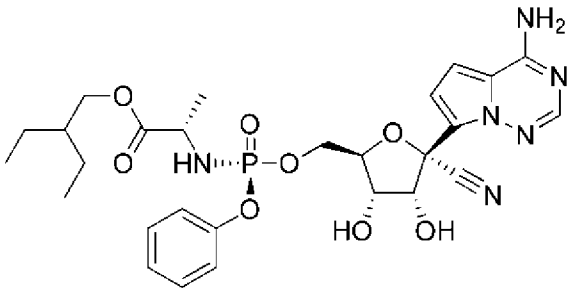
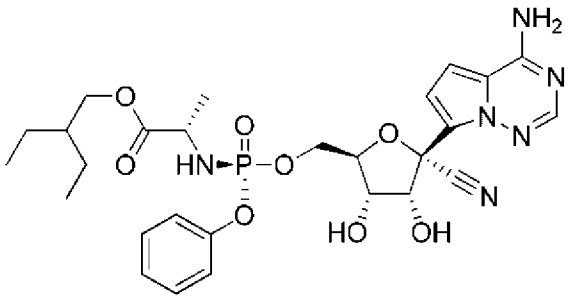
【0366】 如Xue, Xi等人 2020 (Xie, X.等人 (2020). A nanoluciferase SARS-CoV-2 for rapid neutralization testing and screening of anti-infective drugs for COVID-19. Nat. Comm. bioRxiv 2020.06.22.165712; doi: **https://doi.org/10.1101/2020.06.22.165712**)中所述評估化合物對抗SARS-CoV-2之抗病毒活性。簡言之，將人類肺泡上皮細胞株(A549)維持在補充有10%胎牛血清、1% P/S及1% HEPES之高葡萄糖DMEM (ThermoFisher Scientific)中。使穩定表現人類血管收縮素轉化酶2 (hACE2)之A549-hACE2細胞在補充有10 μg/mL殺稻瘟菌素S之培養基中生長(Mossel, E. C.等人 (2005). Exogenous ACE2 expression allows refractory cell lines to support severe acute respiratory syndrome coronavirus replication. J Virol 79, 3846-3850, doi:10.1128/JVI.79.6.3846-3850.2005)。細胞在37℃下，伴隨5% CO_2生長。所有培養基及抗生素均購自ThermoFisher Scientific (Waltham, MA)。所有細胞株均對黴漿菌測試呈陰性。將A549-hACE2細胞(在含有2% FBS之無酚紅培養基中每孔12,000個細胞)塗鋪於白色不透明96孔盤(Corning)中。次日，在DMSO中製備化合物之2倍連續稀釋液。將化合物

在含有2% FBS之無酚紅培養基中進一步稀釋100倍。移除細胞培養液，且與50 μL經稀釋之化合物溶液及50 μL SARS-CoV2-Nluc病毒(MOI 0.025)一起培育。在感染後48小時，向各孔中添加50 μL奈米螢光素酶受質(Promega)。使用Synergy™ Neo2微定量盤式讀取器來量測螢光素酶信號。藉由將經化合物處理之組之螢光素酶信號相對於經DMSO處理之組之螢光素酶信號(設定為100%)標準化來計算相對螢光素酶信號。相對螢光素酶信號(Y軸)相對於化合物濃度之log_{10}值(X軸)標繪於軟體Prism 8中。使用非線性回歸模型(四參數)計算EC_{50} (降低50%之螢光素酶信號的化合物濃度)。兩次實驗均為技術性重複實驗。

實例8. A549細胞毒性分析

[0367] 以以下方式在A549細胞中測定化合物之細胞毒性。將化合物(200 nL)點樣至384孔Greiner盤上，隨後在40 μL培養基體積中接種5000個A549細胞/孔。在37℃下伴隨5% CO_2培育培養盤48小時。在第2天，添加40 μL CellTiter-Glo (Promega)且混合5次。將培養盤在Envision (PerkinElmer)上讀取螢光，且使用非線性回歸模型(四參數)計算CC_{50} (作為細胞存活率之最度的降低50%發光信號之化合物濃度)。

化合物	SARS-CoV-2 (2次)		A549細胞毒性(2次)	
	EC_{50} (μM)	n	CC_{50} (μM)	n
 化合物1	0.869 ± 0.289	2	>50	2

 化合物32	0.135 ± 0.020	8	>25.2	10
	0.272 ± 0.075	2	17.7	2

【0368】 **實例9：組合療法.**

【0369】 以1:1比率隨機分配符合條件的患者以接受瑞德西韋及巴瑞替尼或瑞德西韋及安慰劑。根據試驗地點及入選時之疾病嚴重程度對隨機分組進行分級(Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19; The New England Journal of Medicine, 2020年12月11日, DOI: 10.1056/NEJMoa2031994)。患者在第1天靜脈內接受呈200 mg負載劑量之瑞德西韋，之後在第2天至第10天或直至出院或死亡每日投與100 mg維持劑量。以4 mg每日劑量(口服[兩個2-mg錠劑]或經由鼻胃管)投與巴瑞替尼，持續14天或直至出院。經估算之腎小球濾過率低於60毫升/分鐘之患者以每日一次2 mg之劑量接受巴瑞替尼。根據與活性藥物相同的排程投與匹配口服安慰劑。所有患者均在試驗點醫院接受標準支持性照護。對所有無重大禁忌症之患者均建議進行靜脈血栓栓塞預防。若醫院具有書面的Covid-19處理策略，則患者可接受彼等處理。在無書面策略存在下，禁止意欲作為Covid-19之特定治療的市售藥物之其他實驗處理及仿單核准適應

症外之使用。此包括糖皮質激素，其僅准許用於標準適應症，諸如腎上腺功能不全、哮喘加重、喉部水腫、敗血性休克及急性呼吸窘迫症候群。

【0370】自第1天至第29天，在住院期間對所有患者進行每日評估。試驗團隊對於試驗組分配並不知情，直至所有資料查詢均已解決且鎖定資料庫之後。

【0371】接受用巴瑞替尼加瑞德西韋之組合治療的患者之恢復中值比接受瑞德西韋及安慰劑之患者快1天(中值，7天相對於8天；恢復速率比，1.16；95%信賴區間[CI]，1.01至1.32；藉由根據實際基線嚴重度分級之對數等級檢定，P=0.03)。當根據隨機分組時所入選之嚴重程度(中度相對於重度)分析時，風險比為1.15 (95% CI，1.00至1.31；P=0.047)。在接受無創通氣或高流量氧(基線序數評分為6)之患者中達到恢復之中值時間在組合組中為10天且在對照組中為18天(恢復速率比，1.51；95% CI，1.10至2.08)。在基線評分為4 (無氧)及5 (補充氧)之患者中，恢復速率比分別為0.88 (95% CI，0.63至1.23)及1.17 (95% CI，0.98至1.39)。對於在入選時接受機械通氣或ECMO (基線序數評分為7)之患者，恢復速率比為1.08 (95% CI，0.59至1.97)。在試驗期間針對臨床適應症接受糖皮質激素的223位患者中，恢復速率比為1.06 (95% CI，0.75至1.48)。針對醫院現場之隨機效應的敏感性分析得到類似結果(恢復速率比之條件隨機效應估算值，1.16；95% CI，1.01至1.33；基於受限最大似然的隨機效應方差估算值，0.0305)。

【0372】在縮短恢復時間及加速改善臨床病況方面，尤其在接受高流量氧或無創機械通氣之患者中，巴瑞替尼加瑞德西韋優於單獨的瑞德西韋。該組合與較少嚴重不良事件相關。

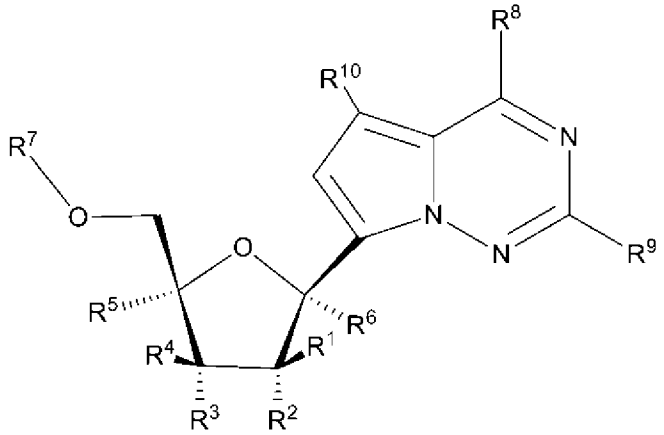
【0373】上文中所引用之所有公開案、專利案及專利文獻均以引用的方式併入本文中，如同個別地以引用的方式併入一般。

【0374】已參考各種具體及較佳實施例及技術來描述本發明。然而，熟習此項技術者應理解，可進行多種變化及修改同時保持在本發明之精神及範疇內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯之用途，其用於製造供用於治療或預防有需要人類之2019-nCoV感染之藥劑，



式I，

其中：

各R^1為H或鹵素；

各R^2、R^3、R^4或R^5獨立地為H、OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、NO_2、$S(O)_nR^a$、鹵素、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_4\text{-}C_8)$碳環基烷基、$(C_1\text{-}C_8)$經取代之烷基、$(C_2\text{-}C_8)$烯基、$(C_2\text{-}C_8)$經取代之烯基、$(C_2\text{-}C_8)$炔基或$(C_2\text{-}C_8)$經取代之炔基；

或相鄰碳原子上之任何兩個R^2、R^3、R^4或R^5當結合在一起時為-O(CO)O-或當與其等所附接之環碳原子結合在一起時形成雙鍵；

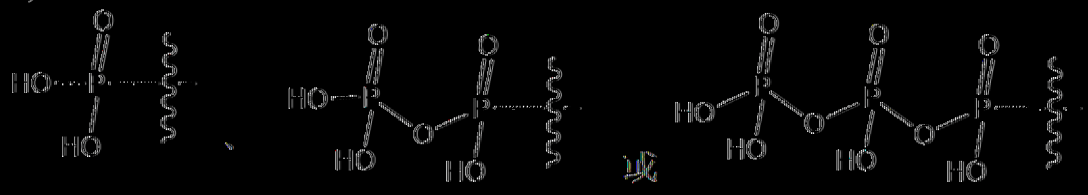
R^6為OR^a、$N(R^a)_2$、N_3、CN、NO_2、$S(O)_nR^a$、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$、$-SO_2NR^{11}R^{12}$、鹵素、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_4\text{-}C_8)$碳環基烷基、$(C_1\text{-}C_8)$經取代之烷基、$(C_2\text{-}C_8)$烯基、$(C_2\text{-}C_8)$經取代之烯基、$(C_2\text{-}C_8)$炔基、$(C_2\text{-}C_8)$經取代之炔基或$(C_6\text{-}C_{20})$芳基$(C_1\text{-}C_8)$烷基；

R^f係選自由以下組成之群

a) H、$-C(=O)R^{11}$、$-C(=O)OR^{11}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)SR^{11}$、$-S(O)R^{11}$、$-S(O)_2R^{11}$、$-S(O)(OR^{11})$、$-S(O)_2(OR^{11})$或$-SO_2NR^{11}R^{12}$，

其中各R^{11}或R^{12}之各(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基、CN、N_3、$N(R^a)_2$或OR^a取代；且其中各該(C_1-C_8)烷基之非末端碳原子中之一或多者可視情況由-O-、-S-或$-NR^a-$置換，

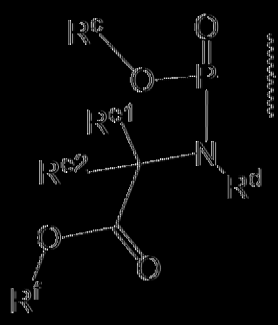
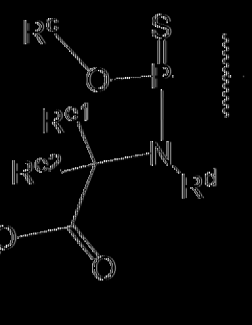
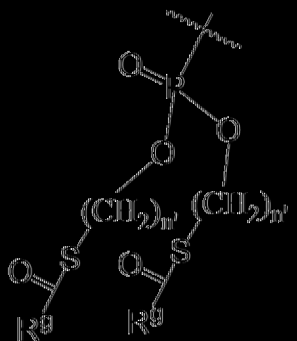
b)


、

或

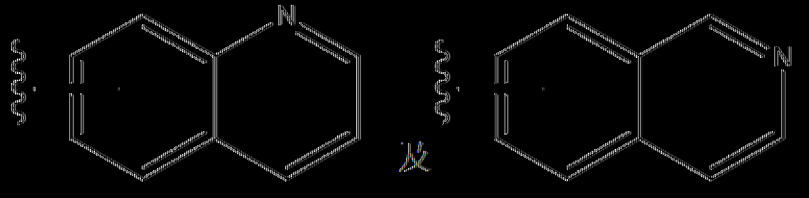
，

c)


、

或


其中：

R^c係選自苯基、1-萘基、2-萘基、


及

；

R^d為H或CH_3；

R^{c1}及R^{c2}各自獨立地為H、(C_1-C_6)烷基或苯甲基；

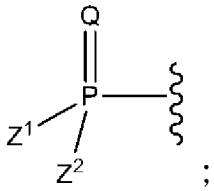
R^f係選自H、(C_1-C_8)烷基、苯甲基、(C_3-C_6)環烷基及CH_2

$(C_3$-$C_6)$環烷基；

R^g係選自$(C_1$-$C_8)$烷基、-O-$(C_1$-$C_8)$烷基、苯甲基、-O-苯甲基、-CH_2-$(C_3$-$C_6)$環烷基、-O-CH_2-$(C_3$-$C_6)$環烷基及CF_3；及

n'係選自1、2、3及4；及

d)下式之基團：



；

其中：

Q為O、S、NR、$^+$N(O)(R)、N(OR)、$^+$N(O)(OR)或N-NR_2；

Z^1及Z^2當結合在一起時為-$Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1$-；

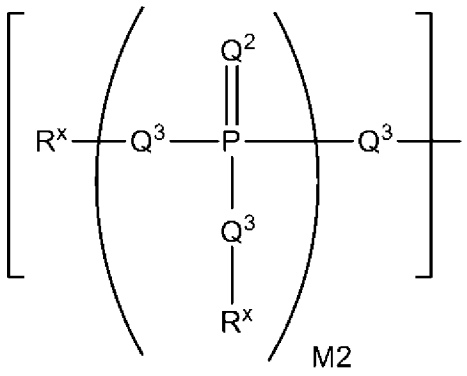
其中

各Q^1獨立地為O、S或NR；及

各R^y獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、R、-$C(=Q^2)R$、-$C(=Q^2)OR$、-$C(=Q^2)N(R)_2$、-$N(R)_2$、-$^+N(R)_3$、-SR、-S(O)R、-$S(O)_2R$、-S(O)(OR)、-$S(O)_2(OR)$、-$OC(=Q^1)R$、-$OC(=Q^2)OR$、-$OC(=Q^2)(N(R)_2)$、-$SC(=Q^2)R$、-$SC(=Q^2)OR$、-$SC(=Q^2)(N(R)_2)$、-N(R)$C(=Q^2)R$、-N(R)$C(=Q^2)OR$、-N(R)$C(=Q^2)N(R)_2$、-SO_2NR_2、-CN、-N_3、-NO_2、-OR或Z^3；或當結合在一起時，同一個碳原子上之兩個R^y形成具有3至7個碳原子之碳環；

各Q^2獨立地為O、S、NR、$^+$N(O)(R)、N(OR)、$^+$N(O)(OR)或N-NR_2；或

Z^1及Z^2各自獨立地為式Ia之基團：



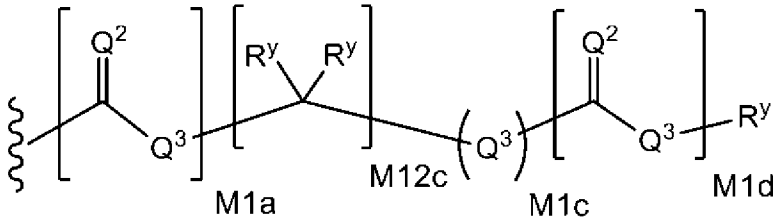
式Ia

其中：

各Q^3獨立地為一鍵、O、CR_2、NR、$^+N(O)(R)$、N(OR)、$^+N(O)(OR)$、N-NR_2、S、S-S、S(O)或$S(O)_2$；

M2為0、1或2；

各R^x獨立地為R^y或下式：



其中：

各M1a、M1c及M1d獨立地為0或1；

M12c為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；

Z^3為Z^4或Z^5；

Z^4為R、$-C(Q^2)R^y$、$-C(Q^2)Z^5$、$-SO_2R^y$或$-SO_2Z^5$；及

Z^5為碳環或雜環，其中Z^5獨立地經0至3個R^y基團取代；

R^8為鹵素、$NR^{11}R^{12}$、$N(R^{11})OR^{11}$、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、$-CH(=NR^{11})$、$-CH=NNHR^{11}$、$-CH=N(OR^{11})$、$-CH(OR^{11})_2$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-C(=S)NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)OR^{11}$、(C_1-

C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_4-C_8)碳環基烷基、(C_6-C_{20})視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、-C(=O)(C_1-C_8)烷基、-S(O)$_n$(C_1-C_8)烷基、(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基、OR^{11}或SR^{11}；

各R^9或R^{10}獨立地為H、鹵素、$NR^{11}R^{12}$、$N(R^{11})OR^{11}$、$NR^{11}NR^{11}R^{12}$、N_3、NO、NO_2、CHO、CN、-CH(=NR^{11})、-CH=$NHNR^{11}$、-CH=$N(OR^{11})$、-$CH(OR^{11})_2$、-C(=O)$NR^{11}R^{12}$、-C(=S)$NR^{11}R^{12}$、-C(=O)OR^{11}、R^{11}、OR^{11}或SR^{11}；

各R^{11}或R^{12}獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_4-C_8)碳環基烷基、(C_6-C_{20})視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、-C(=O)(C_1-C_8)烷基、-S(O)$_n$(C_1-C_8)烷基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基；或R^{11}及R^{12}與其共同附接之氮一起形成3至7員雜環，其中該雜環之任一個碳原子可視情況由-O-、-S-或-NR^a-置換；

各R^a獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基、(C_4-C_8)碳環基烷基、-C(=O)R、-C(=O)OR、-C(=O)NR_2、-C(=O)SR、-S(O)R、-$S(O)_2R$、-S(O)(OR)、-$S(O)_2$(OR)或-SO_2NR_2；其中

各R獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)經取代之烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)經取代之烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_2-C_8)經取代之炔基、(C_6-C_{20})芳基、(C_6-C_{20})經取代之芳基、(C_2-C_{20})雜環基、(C_2-C_{20})經取代之雜環基、(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基或經取代之(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基；

各n獨立地為0、1或2；及

其中各R^2、R^3、R^5、R^6、R^{11}或R^{12}之各(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯

基、(C_2-C_8)炔基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基、CN、N_3、$N(R^a)_2$或OR^a取代；且其中各該(C_1-C_8)烷基之非末端碳原子中之一或多者可視情況由-O-、-S-或-NR^a-置換。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該人類係經投與(i)負載劑量之該式I化合物及(ii)一或多個維持劑量之該式I化合物。

【請求項3】

如請求項2之用途，其中該負載劑量為約150至250 mg之該式I化合物。

【請求項4】

如請求項2或3之用途，其中該負載劑量為約200 mg之該式I化合物。

【請求項5】

如請求項2至4中任一項之用途，其中該維持劑量為約50至150 mg之該式I化合物。

【請求項6】

如請求項2至5中任一項之用途，其中該維持劑量為約100 mg之該式I化合物。

【請求項7】

如請求項2至6中任一項之用途，其中該人類係經投與一個約150至250 mg之負載劑量及至少一個約50至150 mg之維持劑量。

【請求項8】

如請求項2至7中任一項之用途，其中在治療的第一天該人類係經投與一個150至250 mg之負載劑量，且在隨後的每一天投與約50至150 mg之

該維持劑量。

【請求項9】

如請求項2至8中任一項之用途，其中在治療的第一天該人類係經投與一個150至250 mg之負載劑量，且在該治療的第2天至第10天投與約50至150 mg之該維持劑量。

【請求項10】

如請求項2至9中任一項之用途，其中在治療的第一天該人類係經投與一個150至250 mg之負載劑量，且在該治療的第2天至第5天投與約50至150 mg之該維持劑量。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之用途，其中該藥劑係藉由肌肉內投藥來投與。

【請求項12】

如請求項1至10中任一項之用途，其中該藥劑係藉由吸入、靜脈內輸注、經口或皮下投與。

【請求項13】

如請求項1至10及12中任一項之用途，其中該藥劑係藉由吸入或靜脈內輸注投與。

【請求項14】

如請求項1至10、12及13中任一項之用途，其中該藥劑係藉由吸入投與。

【請求項15】

如請求項1至10、12及13中任一項之用途，其中該藥劑係藉由靜脈內

輸注投與。

【請求項16】

如請求項1至13中任一項之用途，其中該式I化合物之至少一個劑量係藉由吸入投與，且該式I化合物之至少一個劑量係藉由靜脈內輸注投與。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之用途，其中該2019-nCoV感染係由L型SARS-CoV-2所引起。

【請求項18】

如請求項1至16中任一項之用途，其中該2019-nCoV感染係由S型SARS-CoV-2所引起。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之用途，其中該2019-nCoV感染係由UK SARS-CoV-2變異體B.1.1.7所引起。

【請求項20】

如請求項1至18中任一項之用途，其中該2019-nCoV感染係由南非SARS-CoV-2 501.V2所引起。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之用途，其中該2019-nCoV感染係由與SARS-CoV-2之全基因體具有至少85%序列同源性之病毒所引起。

【請求項22】

如請求項1至20中任一項之用途，其中該2019-nCoV感染係由與SARS-CoV-2之該全基因體具有至少90%序列同源性之病毒所引起。

【請求項23】

如請求項1至20中任一項之用途，其中該2019-nCoV感染係由與SARS-CoV-2之該全基因體具有至少95%序列同源性之病毒所引起。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之用途，其中該2019-nCoV感染係由與SARS-CoV-2之該全基因體具有至少97%序列同源性之病毒所引起。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之用途，其中該2019-nCoV感染係由與SARS-CoV-2之該全基因體具有至少99%序列同源性之病毒所引起。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之用途，其中該2019-nCoV感染係由與SARS聚合酶具有至少85%序列同源性之病毒所引起。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之用途，其中該2019-nCoV感染係由與該SARS聚合酶具有至少90%序列同源性之病毒所引起。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之用途，其中該2019-nCoV感染係由與該SARS聚合酶具有至少95%序列同源性之病毒所引起。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之用途，其中該2019-nCoV感染係由與該SARS聚合酶具有至少97%序列同源性之病毒所引起。

【請求項30】

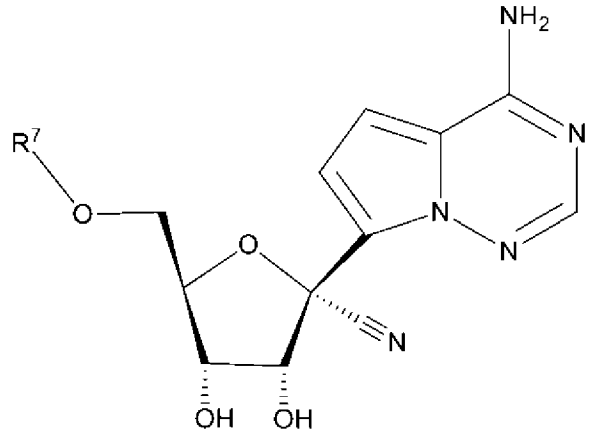
如請求項1至29中任一項之用途，其中該2019-nCoV感染係由與該

SARS聚合酶具有至少99%序列同源性之病毒所引起。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之用途，其中

該化合物為式IV化合物：



式IV

或其醫藥學上可接受之鹽或酯；

其中：

R^7係選自由以下組成之群

a) H、-C(=O)R^{11}、-C(=O)OR^{11}、-C(=O)N$R^{11}R^{12}$、-C(=O)SR^{11}、-S(O)R^{11}、-$S(O)_2R^{11}$、-S(O)(OR^{11})、-$S(O)_2$(OR^{11})或-$SO_2NR^{11}R^{12}$，

其中

各R^{11}或R^{12}獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_4-C_8)碳環基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、-C(=O)(C_1-C_8)烷基、-$S(O)_n$(C_1-C_8)烷基或芳基(C_1-C_8)烷基；或R^{11}及R^{12}與其共同附接之氮一起形成3至7員雜環，其中該雜環之任一個碳原子可視情況由-O-、-S-或-NR^a置換；

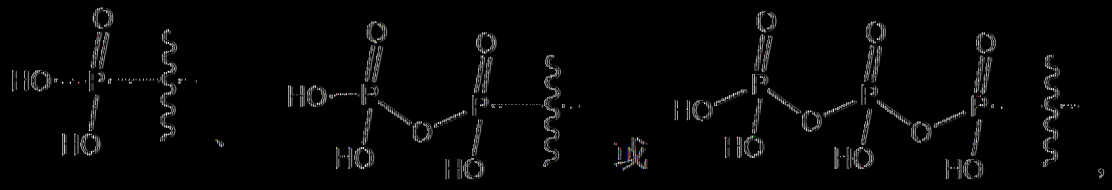
各R^a獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、芳基(C_1-C_8)烷基、(C_4-C_8)碳環基烷基、-C(=O)R、-C(=O)OR、-

$C(=O)NR_2$、$C(=O)SR$、$S(O)R$、$S(O)_2R$、$S(O)(OR)$、$S(O)_2(OR)$或SO_2NR_2；

其中各R獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_8)經取代之烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)經取代之烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_2-C_8)經取代之炔基、C_6-C_{20}芳基、C_6-C_{20}經取代之芳基、C_2-C_{20}雜環基、C_2-C_{20}經取代之雜環基、芳基烷基或經取代之芳基烷基；及

其中各R^{11}或R^{12}之各(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基或芳基(C_1-C_8)烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基、CN、N_3、$N(R^a)_2$或OR^a取代；且其中各該(C_1-C_8)烷基之非末端碳原子中之一或多者可視情況由O、S或NR^a置換；

b)

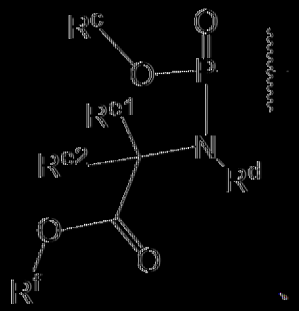


、

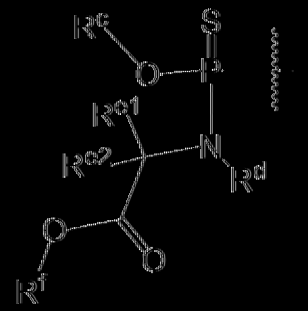
或

，

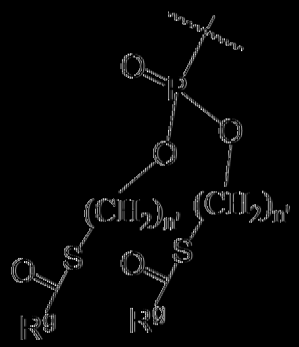
c)



、

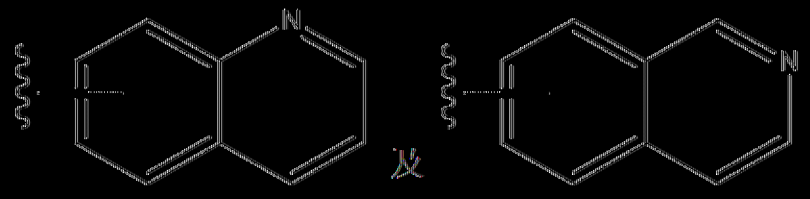


或



其中：

R^c係選自苯基、1-萘基、2-萘基、



及

；

R^d為H或CH_3；

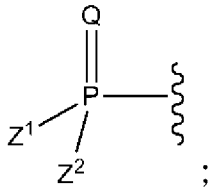
R^{e1}及R^{e2}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基或苯甲基；

R^f係選自H、C_1-C_8烷基、苯甲基、C_3-C_6環烷基及-CH_2-C_3-C_6環烷基；

R^g係選自C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、苯甲基、-O-苯甲基、-CH_2-C_3-C_6環烷基、-O-CH_2-C_3-C_6環烷基及CF_3；及

n'係選自1、2、3及4；及

d)下式之基團：



；

其中

Q為O、S、NR、$^+$N(O)(R)、N(OR)、$^+$N(O)(OR)或N-NR_2；

Z^1及Z^2當結合在一起時為-$Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1$-；

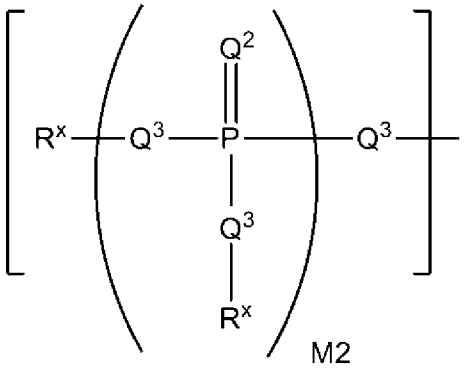
其中

各Q^1獨立地為O、S或NR；及

各R^y獨立地為H、F、Cl、Br、I、OH、R、-C(=Q^2)R、-C(=Q^2)OR、-C(=Q^2)N($R)_2$、-N($R)_2$、-$^+$N($R)_3$、-SR、-S(O)R、-S(O)$_2$R、-S(O)(OR)、-S(O)$_2$(OR)、-OC(=Q^2)R、-OC(=Q^2)OR、-OC(=Q^2)(N($R)_2$)、-SC(=Q^2)R、-SC(=Q^2)OR、-SC(=Q^2)(N($R)_2$)、-N(R)C(=Q^2)R、-N(R)C(=Q^2)OR、-N(R)C(=Q^2)N($R)_2$、-SO_2NR_2、-CN、-N_3、-NO_2、-OR或Z^3；或當結合在一起時，同一個碳原子上之兩個R^y形成具有3至7個碳原子之碳環；

各Q^2獨立地為O、S、NR、$^+N(O)(R)$、N(OR)、$^+N(O)(OR)$或$N\text{-}NR_2$；或

Z^1及Z^2各自獨立地為式Ia之基團：



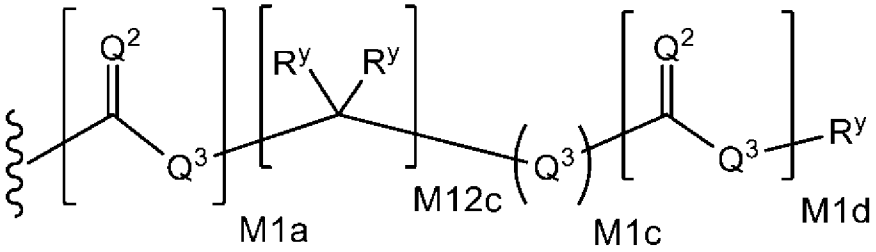
式Ia

其中：

各Q^3獨立地為一鍵、O、CR_2、NR、$^+N(O)(R)$、N(OR)、$^+N(O)(OR)$、$N\text{-}NR_2$、S、S-S、$S(O)$或$S(O)_2$；

M2為0、1或2；

各R^x獨立地為R^y或下式：



其中：

各M1a、M1c及M1d獨立地為0或1；

M12c為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；

Z^3為Z^4或Z^5；

Z^4為R、$-C(Q^2)R^y$、$-C(Q^2)Z^5$、$-SO_2R^y$或$-SO_2Z^5$；及

Z^5為碳環或雜環，其中Z^5獨立地經0至3個R^y基團取代。

|請求項32|

如請求項1至31中任一項之用途，其中Y^4為R、$C(Q^2)Y^5$或SO_2Y^5；

Y^5為碳環或雜環；

各R^{11}或R^{12}獨立地為H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_4-C_8)碳環基烷基、(C_6-C_{20})視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、$C(=O)(C_1-C_8)$烷基、$S(O)_n(C_1-C_8)$烷基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基；或R^{11}及R^{12}與其共同附接之氮一起形成3至7員雜環，其中該雜環之任一個碳原子可視情況由O、S或NH置換；且其中

其中各R^2、R^3、R^5、R^6、R^{11}或R^{12}之各(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基或(C_6-C_{20})芳基(C_1-C_8)烷基獨立地視情況經一或多個鹵基、羥基、CN、N_3、NH_2或OH取代；且其中各該(C_1-C_8)烷基之非末端碳原子中之一或多者可視情況由O、S或NH置換。

|請求項33|

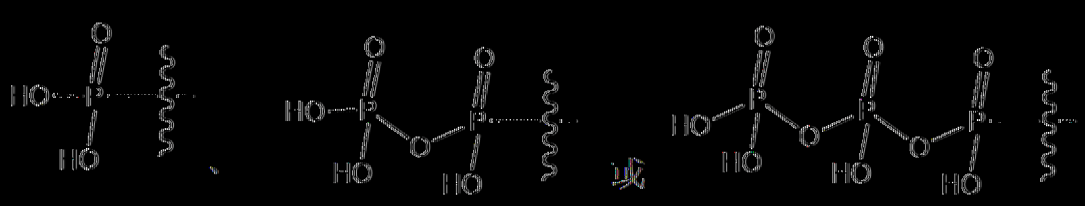
如請求項1至32中任一項之用途，其中R^7為H。

|請求項34|

如請求項1至32中任一項之用途，其中R^7係選自以下之群：

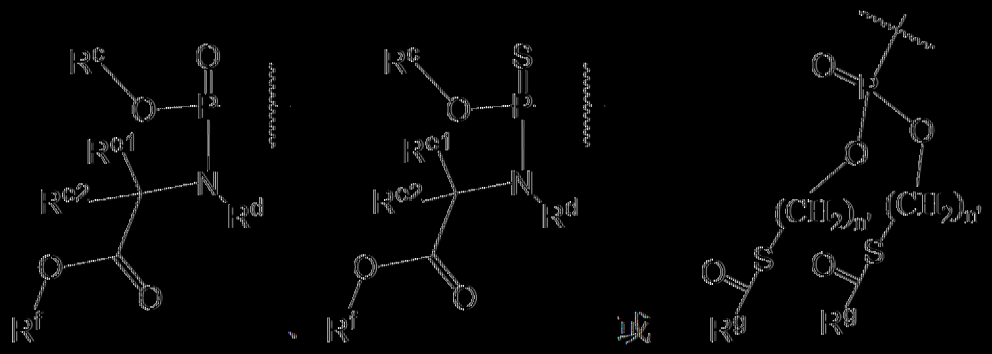
a) H、$C(=O)R^{11}$、$C(=O)OR^{11}$、$C(=O)NR^{11}R^{12}$、$C(=O)SR^{11}$、$S(O)R^{11}$、$S(O)_2R^{11}$、$S(O)(OR^{11})$、$S(O)_2(OR^{11})$、$SO_2NR^{11}R^{12}$，

b)



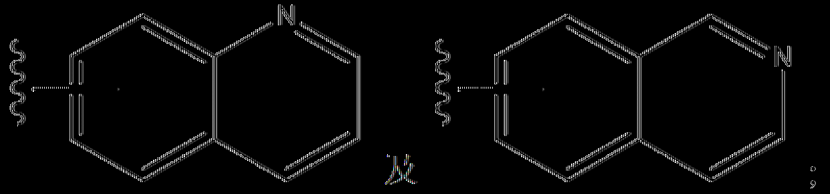
，及

c)



其中：

R^c係選自苯基、1-萘基、2-萘基、



；

R^d為H或CH_3；

R^{c1}及R^{c2}各自獨立地為H或C_1-C_6烷基；

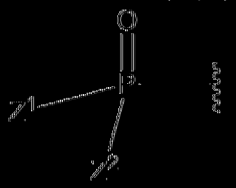
R^f係選自H、C_1-C_8烷基、苯甲基、C_3-C_6環烷基及CH_2-C_3-C_6環烷基；

R^g係選自C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、苯甲基、-O-苯甲基、-CH_2-C_3-C_6環烷基、-O-CH_2-C_3-C_6環烷基及CF_3；及

n'係選自1、2、3及4。

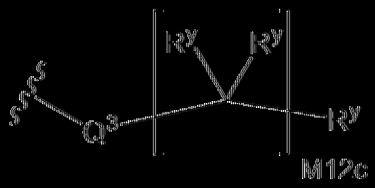
[請求項35]

如請求項1至32中任一項之用途，其中R^f為



；

其中Z^1及Z^2各自獨立地為具有以下結構之基團：

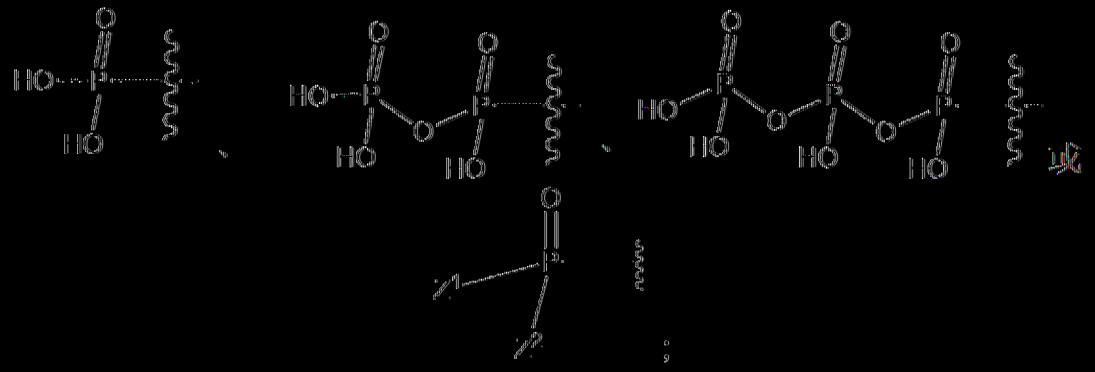


M12c

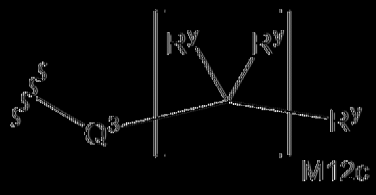
且Z3為Z5。

[請求項36]

如請求項1至32、34或35中任一項之用途，其中R'為



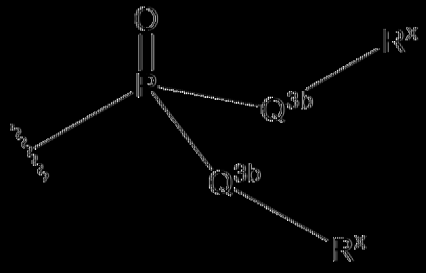
其中Z1及Z2各自獨立地為具有以下結構之基團：



且Z3為Z5。

[請求項37]

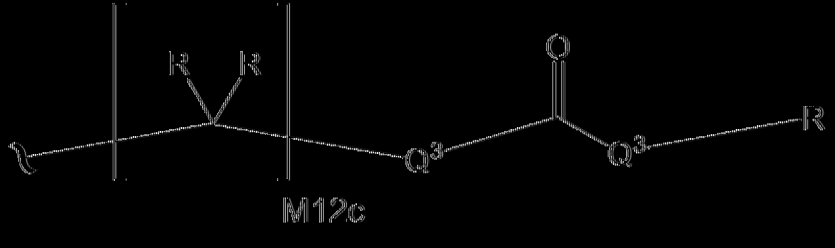
如請求項1至32中任一項之用途，其中R'為



其中各Q3b獨立地為O或N(R)。

[請求項38]

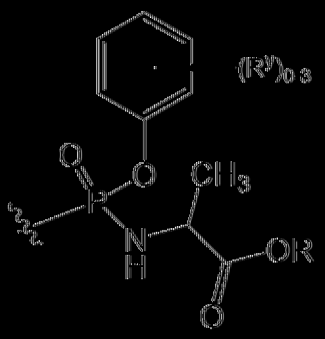
如請求項37之用途，其中各Q3b為O且各Rx獨立地為：



其中M12c為1、2或3且各Q^3獨立地為一鍵、O、CR_2或S。

[請求項39]

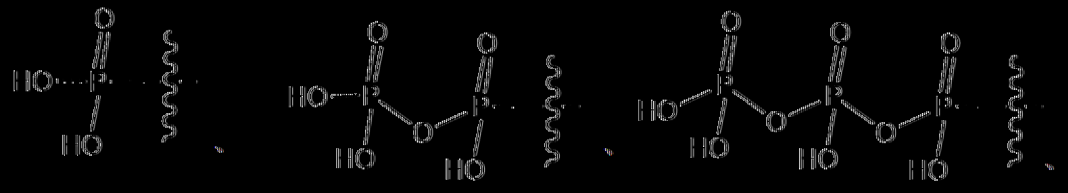
如請求項1至32或34至37中任一項之用途，其中R'為

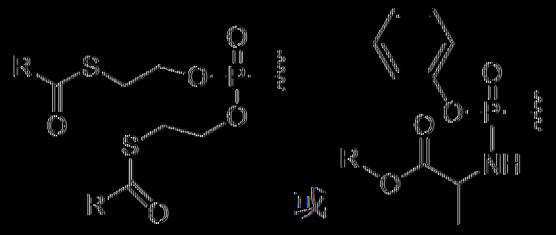


。

[請求項40]

如請求項1至32、34或36中任一項之用途，其中R'為

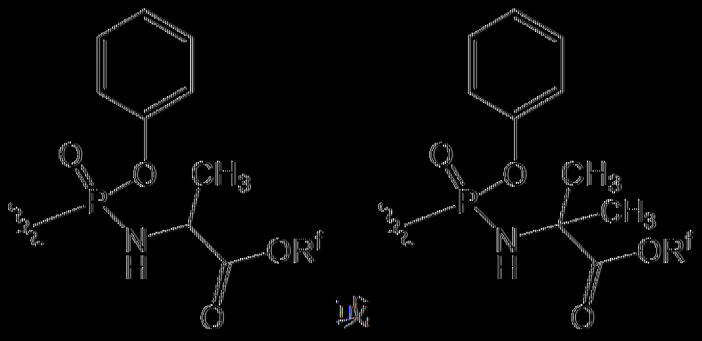




。

[請求項41]

如請求項1至32或34中任一項之用途，其中R'為



其中

R^f係選自H、C_1-C_8烷基、苯甲基、C_3-C_6環烷基及CH_2-C_3-C_6環烷基

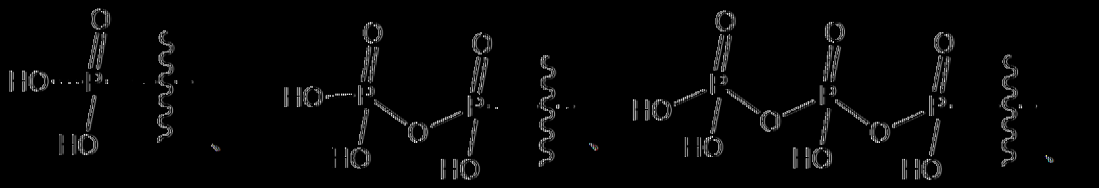
之群。

[請求項42]

如請求項41之用途，其中R^f為C_1-C_8烷基。

[請求項43]

如請求項1至32或34中任一項之用途，其中R^f為





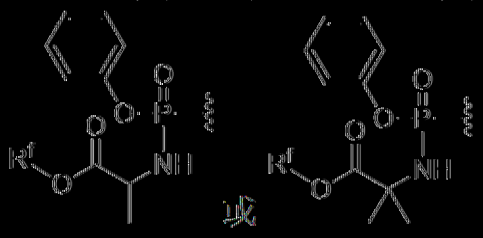
其中

R^f係選自H、C_1-C_8烷基、苯甲基、C_3-C_6環烷基及CH_2-C_3-C_6環烷基；及

R^g係選自C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、苯甲基、-O-苯甲基、CH_2-C_3-C_6環烷基、-O-CH_2-C_3-C_6環烷基及CF_3。

[請求項44]

如請求項1至32、34或43中任一項之用途，其中R^f為



其中

R^f係選自H、C_1-C_8烷基、苯甲基、C_3-C_6環烷基及CH_2-C_3-C_6環烷基。

【請求項45】

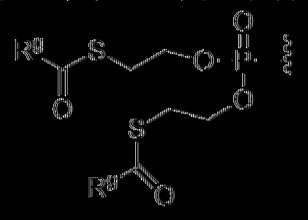
如請求項44之用途，其中R^f為C_1-C_8烷基。

【請求項46】

如請求項44之用途，其中R^f為C_1-C_6烷基。

【請求項47】

如請求項1至32、34或43中任一項之用途，其中R^f為：



；

其中

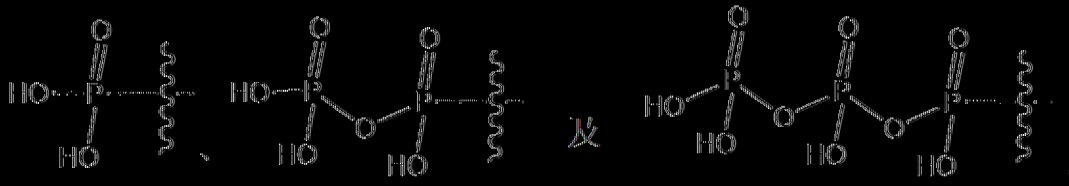
R^g係選自C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、苯甲基、-O-苯甲基、-CH_2-C_3-C_6環烷基、-O-CH_2-C_3-C_6環烷基及CF_3。

【請求項48】

如請求項47之用途，其中R^g為C_1-C_8烷基。

【請求項49】

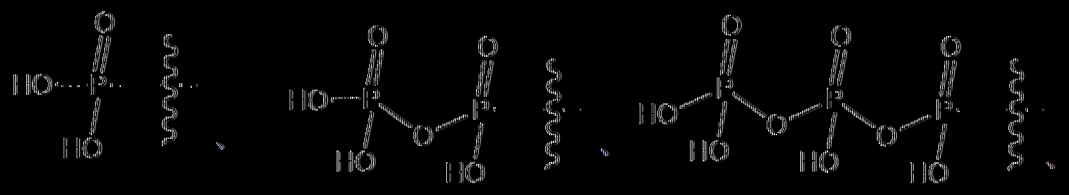
如請求項1至32、34、36、40或43中任一項之用途，其中R^f係選自以下之群：

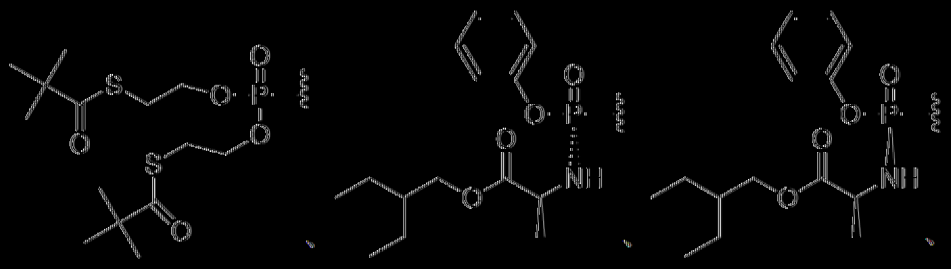


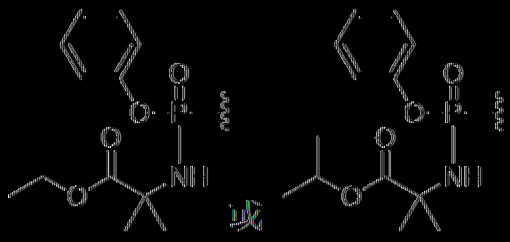
。

【請求項50】

如請求項1、34、36、40或43中任一項之用途，其中R^f為





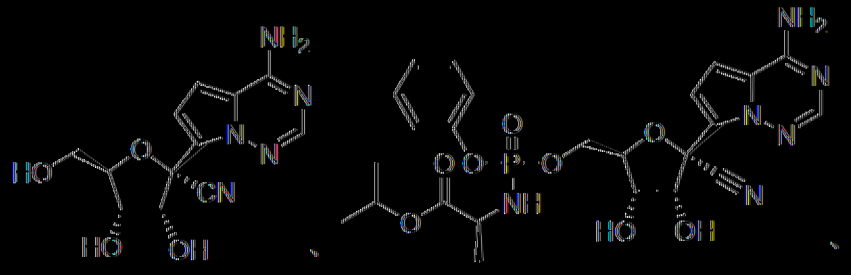


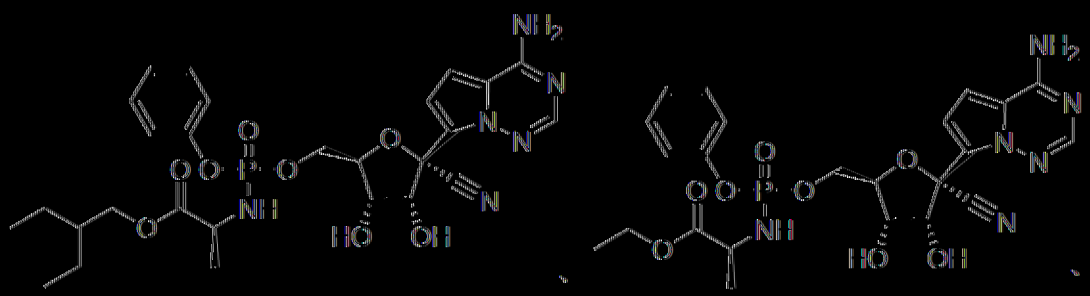
或

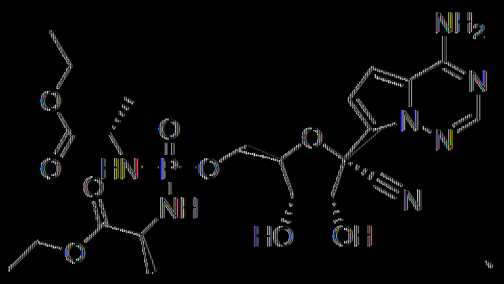
。

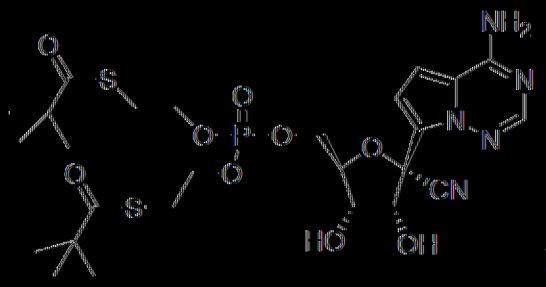
[請求項51]

如請求項1至32中任一項之用途，其中該式IV化合物為：

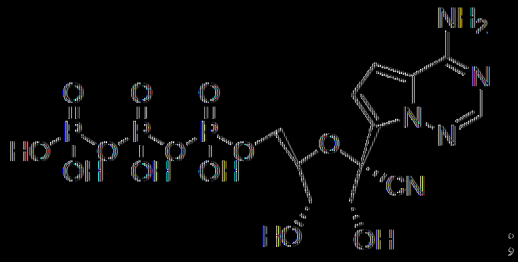








或

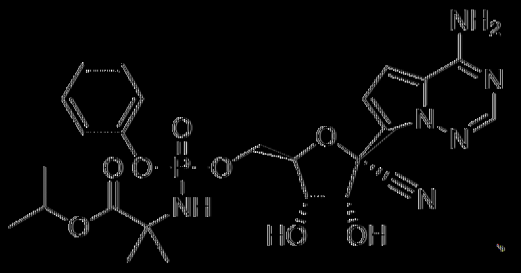


；

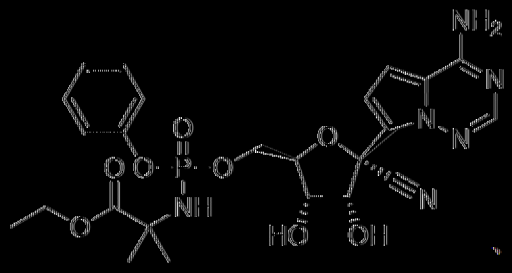
或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

[請求項52]

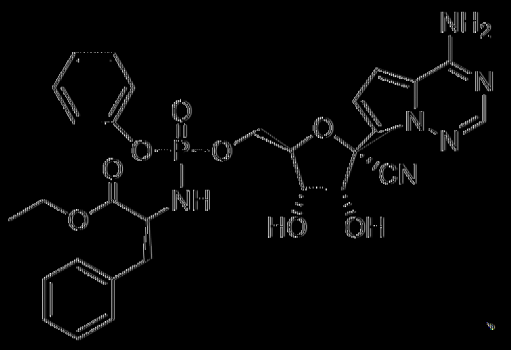
如請求項1至32中任一項之用途，其中該式IV化合物為：



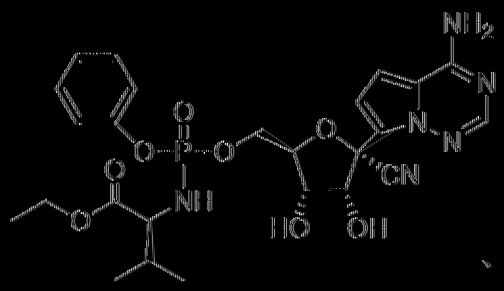
、



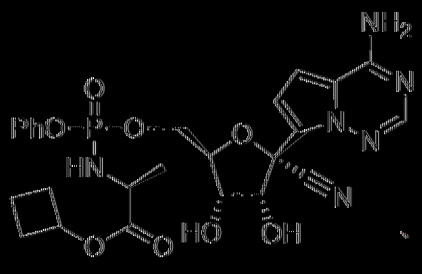
、



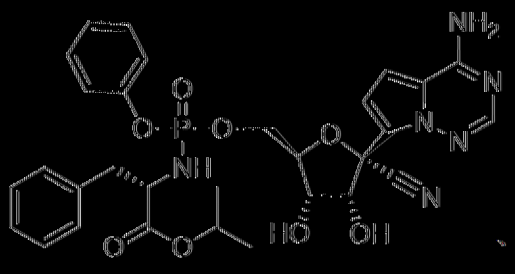
、



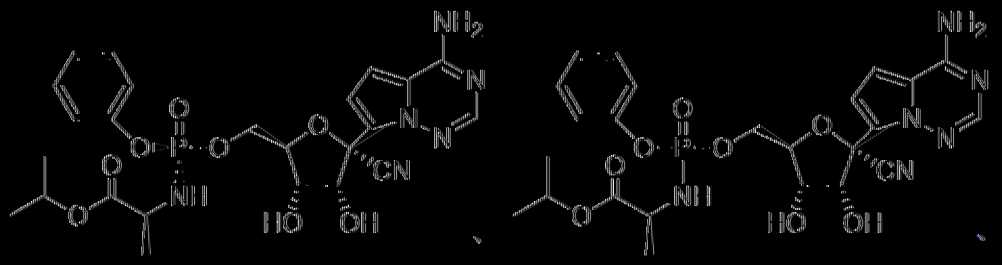
、

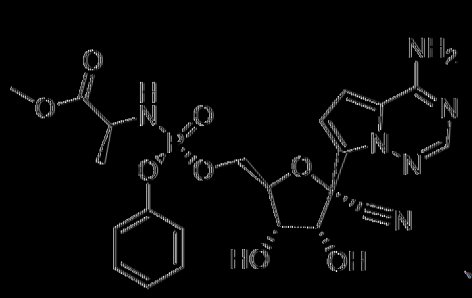
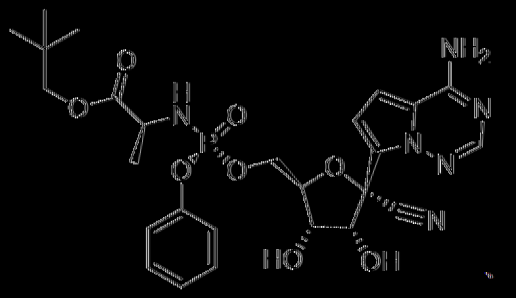
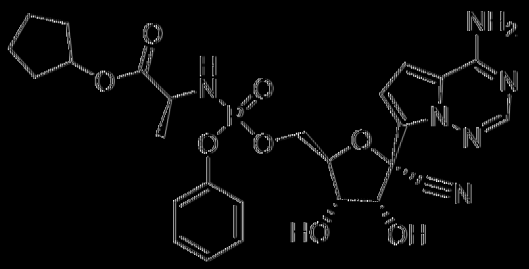
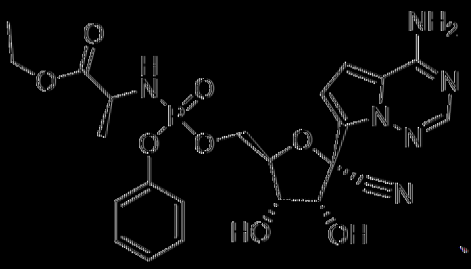


、



、


、

、

、

、

、

、
或

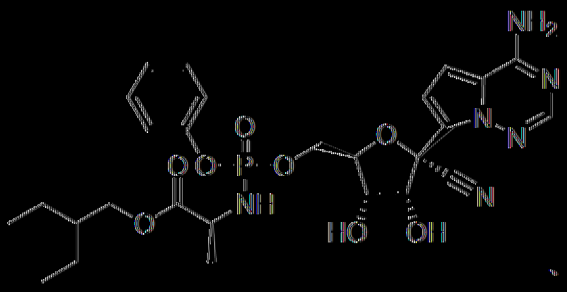
；

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

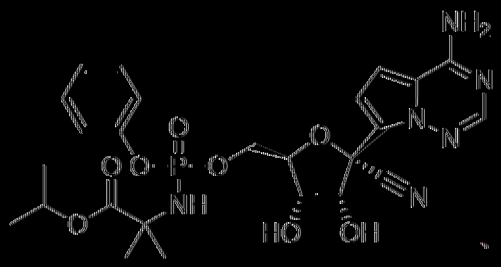
[請求項53]

如請求項1至32中任一項之用途，其中該式IV化合物為：


、



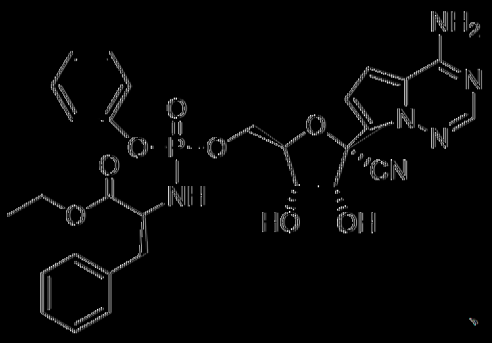
、



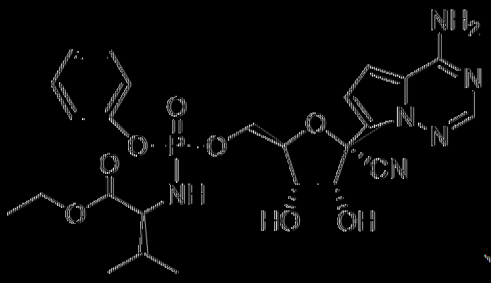
、



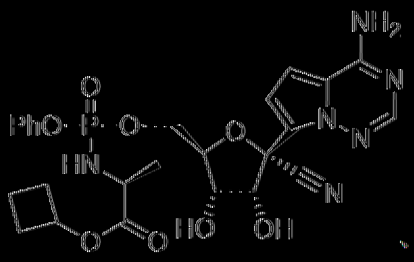
、



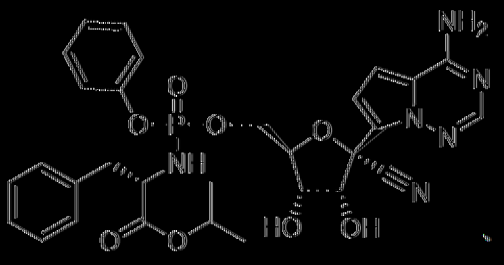
、



、



、



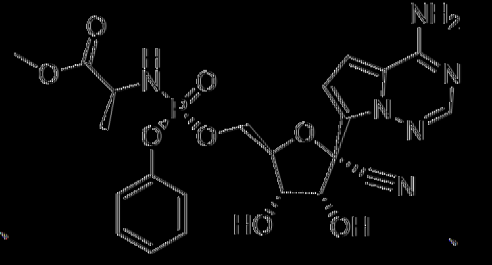
、



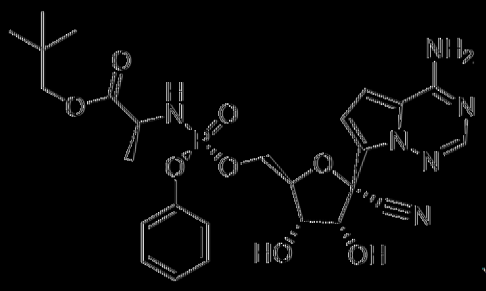
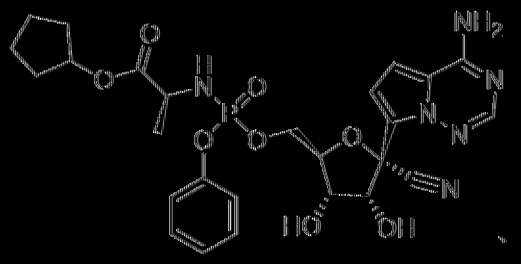
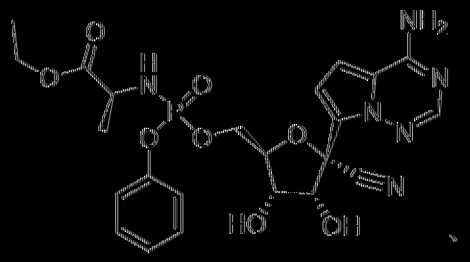
、

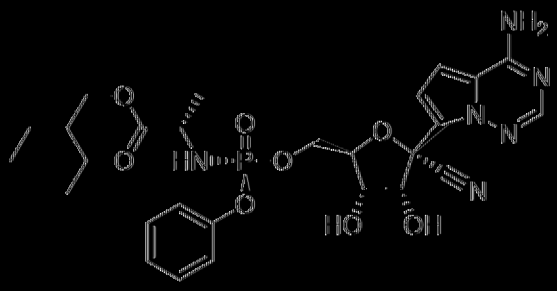
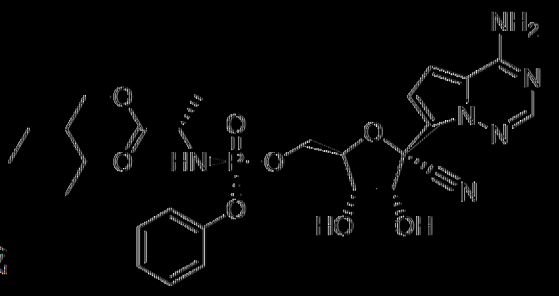


、



、

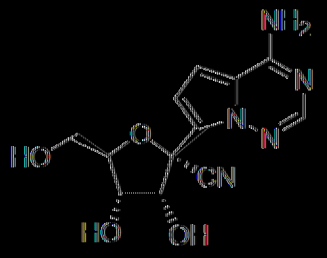

、

、

、

、

或

；

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

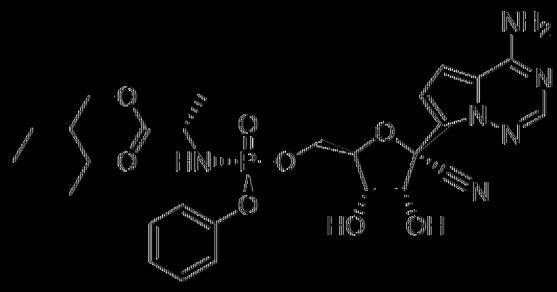
[請求項54]

如請求項1至32、51及53中任一項之用途，其中該式IV化合物為：


，或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

[請求項55]

如請求項1至32及53中任一項之用途，其中該式IV化合物為：

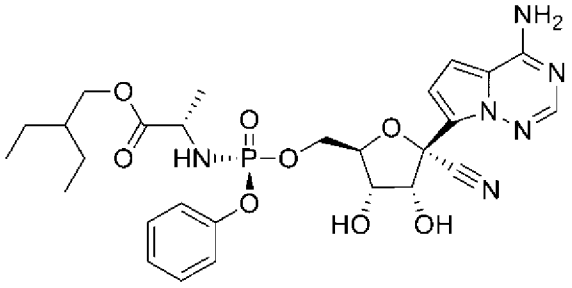

或

；

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

【請求項56】

如請求項1至55中任一項之用途，其中該式IV化合物為：



；

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

【請求項57】

如請求項1至56中任一項之用途，其中該人類罹患由該2019-nCoV (SARS-CoV-2)所引起之COVID-19疾病。

【請求項58】

如請求項1至57中任一項之用途，其中該藥劑係以事件驅動投藥方案投與該人類該式I、II、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項59】

如請求項58之用途，其中該事件驅動投藥方案包含暴露前預防投藥(pre-exposure prophylaxis；PrEP)。

【請求項60】

如請求項58之用途，其中該事件驅動投藥方案包含暴露後預防投藥(post-exposure prophylaxis；PEP)。

【請求項61】

如請求項58之用途，其中該事件驅動投藥方案包含暴露前預防投藥(PrEP)及暴露後預防投藥(PEP)。

【請求項62】

如請求項1至61中任一項之用途，其中該藥劑包含該式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項63】

如請求項1至62中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項64】

如請求項1至63中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含治療有效量之額外治療劑或與治療有效量之額外治療劑組合使用。

【請求項65】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑為消炎劑。

【請求項66】

如請求項64或65之用途，其中該額外治療劑係選自由以下組成之群：巴瑞替尼(baricitinib)、托西利單抗(tocilizumab)、森尼維若(cenicriviroc)、艾替班特(icatibant)、阿普司特(apremilast)、雷羅他非(razuprotafib)、朗齊魯單抗(lenzilumab)、瑞莎珠單抗(risankizumab)、英利昔單抗(infliximab)及阿巴西普(abatacept)。

【請求項67】

如請求項64至65之用途，其中該額外治療劑為巴瑞替尼。

【請求項68】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑為JAK抑制劑。

【請求項69】

如請求項64或68之用途，其中該額外治療劑為巴瑞替尼(barcitinib)、魯索替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)、優帕替尼

(upadacitinib)或非達替尼(fedratinib)。

【請求項70】

如請求項64、68或69之用途，其中該額外治療劑為巴瑞替尼。

【請求項71】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑為抗體。

【請求項72】

如請求項64或71之用途，其中該額外治療劑為抗S中和抗體。

【請求項73】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑為皮質類固醇。

【請求項74】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑為地塞米松(dexamethasone)。

【請求項75】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑為抗病毒劑。

【請求項76】

如請求項64或75之用途，其中該額外治療劑為選自由以下組成之群的抗病毒劑：5-取代之2'-脫氧尿苷類似物、核苷類似物、焦磷酸鹽類似物、核苷逆轉錄酶抑制劑、非核苷逆轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、整合酶抑制劑、進入抑制劑、非環狀鳥苷類似物、非環狀膦酸核苷類似物、HCV NS5A或NS5B抑制劑、流感病毒抑制劑、干擾素、免疫刺激劑、寡核苷酸、抗有絲分裂抑制劑及其組合。

【請求項77】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為5-取代之2'-脫氧

尿苷類似物。

【請求項78】

如請求項64及75至77中任一項之用途，其中該額外治療劑為碘苷、曲氟尿苷或溴夫定(brivudine)[BVDU]。

【請求項79】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為核苷類似物。

【請求項80】

如請求項64、75、76或79之用途，其中該額外治療劑係選自由法匹拉韋(favipiravir)、利巴韋林(ribavirin)、加利地韋(galidesivir)及其組合組成之群。

【請求項81】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為焦磷酸鹽類似物。

【請求項82】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為核苷逆轉錄酶抑制劑。

【請求項83】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為非核苷逆轉錄酶抑制劑。

【請求項84】

如請求項64或76之用途，其中該額外治療劑為蛋白酶抑制劑。

【請求項85】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為整合酶抑制劑。

【請求項86】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為進入抑制劑。

【請求項87】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為非環狀鳥苷類似物。

【請求項88】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為非環狀磷酸核苷類似物。

【請求項89】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為HCV NS5A或NS5B抑制劑。

【請求項90】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為流感病毒抑制劑。

【請求項91】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為干擾素。

【請求項92】

如請求項91之用途，其中該額外治療劑為干擾素β-1a。

【請求項93】

如請求項91之用途，其中該額外治療劑為干擾素alfacon 1、干擾素α 1b、干擾素α 2a、干擾素α 2b或其組合。

【請求項94】

如請求項91之用途，其中該額外治療劑為聚乙二醇化干擾素α-2a、

聚乙二醇化干擾素α-2b或其組合。

【請求項95】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為免疫刺激劑。

【請求項96】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為寡核苷酸。

【請求項97】

如請求項64、75或76之用途，其中該額外治療劑為抗有絲分裂抑制劑。

【請求項98】

如請求項75至97中任一項之用途，其中該抗病毒劑為用於治療RSV之藥劑。

【請求項99】

如請求項75至97及98中任一項之用途，其中該抗病毒劑為ALS-8112或普沙托韋(presatovir)。

【請求項100】

如請求項75至97中任一項之用途，其中該抗病毒劑為用於治療小核糖核酸病毒之藥劑。

【請求項101】

如請求項75至97及100中任一項之用途，其中該抗病毒劑為小核糖核酸病毒聚合酶抑制劑。

【請求項102】

如請求項75至97、100及101中任一項之用途，其中該抗病毒劑為蘆平曲韋(rupintrivir)。

【請求項103】

如請求項75至97中任一項之用途，其中該抗病毒劑為用於治療流行性感冒之藥劑。

【請求項104】

如請求項75至97及103中任一項之用途，其中該抗病毒劑係選自由以下組成之群：阿比朵爾(arbidol) (烏米芬韋(umifenovir))、巴洛沙韋瑪波西酯(baloxavir marboxil)、奧司他韋(oseltamivir)、帕拉米韋(peramivir)、英加韋林(ingavirin)、辛酸拉尼米韋(laninamivir octanoate)、紮那米韋(zanamivir)、法匹拉韋、金剛乙胺、法匹拉韋及其組合。

【請求項105】

如請求項75至97中任一項之用途，其中該抗病毒劑為用於治療瘧疾之藥劑。

【請求項106】

如請求項75至97及105中任一項之用途，其中該抗病毒劑係選自由以下組成之群：羥基氯奎、氯奎、蒿甲醚、苯芴醇、阿托喹酮(atovaquone)、氯胍、他非諾喹(tafenoquine)、咯萘啶(pyronaridine)、青蒿琥酯(artesunate)、青蒿醇、哌喹、青蒿琥酯、阿莫地喹(amodiaquine)、咯萘啶、青蒿琥酯、鹵泛曲林(halofantrine)、硫酸奎寧、美爾奎寧(mefloquine)、索利黴素(solithromycin)、乙胺嘧啶、MMV-390048、二茂鐵氯奎(ferroquine)、甲磺酸阿特芬美(artefenomel mesylate)、加那普利(ganaplacide)、DSM-265、西帕加明(cipargamin)、青蒿酮(artemisone)及其組合。

【請求項107】

如請求項75至97中任一項之用途，其中該抗病毒劑為用於治療冠狀病毒之藥劑。

【請求項108】

如請求項75至97及107中任一項之用途，其中該抗病毒劑係選自由以下組成之群：IFX-1、FM-201、CYNK-001、DPP4-Fc、豹蛙酶(ranpirnase)、萘莫司他(nafamostat)、LB-2、AM-1、抗病毒孔蛋白及其組合。

【請求項109】

如請求項75至97中任一項之用途，其中該抗病毒劑為用於治療埃博拉病毒之藥劑。

【請求項110】

如請求項75至97及109中任一項之用途，其中該抗病毒劑係選自由以下組成之群：利巴韋林、帕利珠單抗(palivizumab)、莫維珠單抗(motavizumab)、RSV-IGIV (RespiGam®)、MEDI-557、A-60444、MDT-637、BMS-433771、胺碘酮(amiodarone)、決奈達隆(dronedarone)、維拉帕米(verapamil)、埃博拉恢復期血漿(Ebola Convalescent Plasma；ECP)、TKM-100201、BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-胺基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5-(羥甲基)吡咯啶-3,4-二醇)、法匹拉韋(亦稱為T-705或Avigan)、T-705單磷酸鹽、T-705二磷酸鹽、T-705三磷酸鹽、FGI-106(1-N,7-N-雙[3-(二甲胺基)丙基]-3,9-二甲基喹啉并[8,7-h]喹諾酮-1,7-二胺)、JK-05、TKM-埃博拉、ZMapp、rNAPc2、VRC-EBOADC076-00-VP、OS-2966、MVA-BNfilo、溴西多福韋(brincidofovir)、基於Vaxart

腺病毒載體5之埃博拉疫苗、Ad26-ZEBOV、FiloVax疫苗、GOVX-E301、GOVX-E302、埃博拉病毒進入抑制劑(NPC1抑制劑)、rVSV-EBOV或其混合物。

【請求項111】

如請求項109或110之用途，其中該抗病毒劑為ZMapp、mAB114、REGEN-EB3及其組合。

【請求項112】

如請求項75至97中任一項之用途，其中該抗病毒劑為用於治療HCV之藥劑。

【請求項113】

如請求項75至97及112中任一項之用途，其中該抗病毒劑為HCV聚合酶抑制劑。

【請求項114】

如請求項113之用途，其中該HCV聚合酶抑制劑係選自由以下組成之群：索非布韋(sofosbuvir)、GS-6620、PSI-938、利巴韋林、特哥布韋(tegobuvir)、瑞達布韋(radalbuvir)、MK-0608及其組合。

【請求項115】

如請求項75至97及112中任一項之用途，其中該抗病毒劑為HCV蛋白酶抑制劑。

【請求項116】

如請求項115之用途，其中該HCV蛋白酶抑制劑係選自由GS-9256、維多普韋(vedroprevir)、沃西拉韋(voxilaprevir)及其組合組成之群。

【請求項117】

如請求項75至97中任一項之用途，其中該抗病毒劑為NS5A抑制劑。

【請求項118】

如請求項117之用途，其中該NS5A抑制劑係選自由雷迪帕韋(ledipasvir)、維帕他韋(velpatasvir)及其組合組成之群。

【請求項119】

如請求項75至97及112中任一項之用途，其中該額外治療劑係選自由以下組成之群：達卡他韋(daclatasvir)、雷迪帕韋、奧比他韋(ombitasvir)、艾巴司韋(elbasvir)、索非布韋、達薩布韋(dasabuvir)、利巴韋林、阿蘇普韋(asunaprevir)、西咪匹韋(simeprevir)、帕利瑞韋(paritaprevir)、利托那韋(ritonavir)、艾巴司韋、格佐匹韋(grazoprevir)及其組合。

【請求項120】

如請求項75至97中任一項之用途，其中該抗病毒劑為抗HBV劑。

【請求項121】

如請求項120之用途，其中該抗病毒劑為HBV聚合酶抑制劑。

【請求項122】

如請求項120之用途，其中該抗病毒劑為HBV衣殼抑制劑。

【請求項123】

如請求項75至97中任一項之用途，其中該抗病毒劑為用於治療HIV之藥劑。

【請求項124】

如請求項123之用途，其中該抗病毒劑係選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、進入抑制劑、HIV核苷逆轉錄酶抑制

劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑、非環狀膦酸核苷類似物及其組合。

【請求項125】

如請求項123或124之用途，其中該抗病毒劑為HIV蛋白酶抑制劑。

【請求項126】

如請求項125之用途，其中該HIV蛋白酶抑制劑係選自由以下組成之群：達盧那韋(darunavir)、考比西他(cobicistat)、ASC-09、阿紮那韋(atazanavir)、洛匹那韋(lopinavir)、利托那韋、替拉那韋(tipranavir)、奈非那韋(nelfinavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、安普那韋(amprenavir)、沙奎那韋(saquinavir)、茚地那韋(indinavir)、AEBL-2、MK-8718、GS-9500、阿紮那韋、替拉那韋、GS-1156及其組合。

【請求項127】

如請求項125之用途，其中該HIV蛋白酶抑制劑係選自由以下組成之群：沙奎那韋、利托那韋、茚地那韋、奈非那韋、安普那韋、洛匹那韋、阿紮那韋、夫沙那韋、達盧那韋、替拉那韋及其組合。

【請求項128】

如請求項123或124之用途，其中該抗病毒劑為HIV整合酶抑制劑。

【請求項129】

如請求項128之用途，其中該HIV整合酶抑制劑係選自由以下組成之群：雷特格韋(raltegravir)、埃替格韋(elvitegravir)、都魯拉韋(dolutegravir)、卡伯格韋(cabotegravir)、比特雷韋(bictegravir)、MK-8591及其組合。

【請求項130】

如請求項123或124之用途，其中該抗病毒劑為HIV進入抑制劑。

【請求項131】

如請求項130之用途，其中該抗病毒劑為勒隆利單抗(leronlimab)。

【請求項132】

如請求項123或124之用途，其中該抗病毒劑為HIV核苷逆轉錄酶抑制劑。

【請求項133】

如請求項132之用途，其中該HIV核苷逆轉錄酶抑制劑係選自由以下組成之群：替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、齊多夫定(zidovudine)、地達諾新(didanosine)、紮西他濱(zalcitabine)、司他夫定(stavudine)、拉米夫定(lamivudine)、阿巴卡韋(abacavir)、安卓西他賓(emtricitabine)及其組合。

【請求項134】

如請求項123或124之用途，其中該抗病毒劑為HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑。

【請求項135】

如請求項134之用途，其中該HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑係選自由以下組成之群：奈韋拉平(nevirapine)、迪拉韋啶(delavirdine)、依法韋侖(efavirenz)、依曲韋林(etravirine)、利匹韋林(rilpivirine)及其組合。

【請求項136】

如請求項123或124之用途，其中該抗病毒劑為非環狀磷酸核苷類似物。

【請求項137】

如請求項123之用途，其中該抗病毒劑為HIV衣殼抑制劑。

【請求項138】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑係選自由以下組成之群：可利斯汀(colistin)、戊柔比星(valrubicin)、艾替班特(icatibant)、貝他斯汀(bepotastine)、表柔比星(epirubicin)、依前列醇(epoprosetnol)、伐普肽(vapreotide)、阿瑞匹坦(aprepitant)、卡泊芬淨(caspofungin)、奮乃靜(perphenazine)、阿紮那韋、依法韋侖、利托那韋、阿昔洛韋(acyclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、噴昔洛韋(penciclovir)、普盧利沙星(prulifloxacin)、比特雷韋、奈非那韋、特哥布韋、奈非那韋、吡喹酮(praziquantel)、匹伐他汀(pitavastatin)、吡侖帕奈(perampanel)、艾司佐匹克隆(eszopiclone)及佐匹克隆(zopiclone)。

【請求項139】

如請求項64或75之用途，其中該額外治療劑為蛋白酶體抑制劑。

【請求項140】

如請求項139之用途，其中該額外治療劑係選自由以下組成之群：依薩佐米(ixazomib)、卡非佐米(carfilzomib)、馬瑞佐米(marizomib)、硼替佐米(bortezomib)及其組合。

【請求項141】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑為BTK抑制劑。

【請求項142】

如請求項64或141之用途，其中該額外治療劑係選自由替拉替尼(tirabrutinib)、依魯替尼(ibrutinib)、阿卡替尼(acalabrutinib)及其組合組

成之群。

【請求項143】

如請求項64或141之用途，其中該額外治療劑係選自由替拉替尼、依魯替尼及其組合組成之群。

【請求項144】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑為KRAS抑制劑。

【請求項145】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑為疫苗。

【請求項146】

如請求項64或145之用途，其中該額外治療劑為DNA疫苗、RNA疫苗、減毒活疫苗、基於蛋白質之疫苗或其組合。

【請求項147】

如請求項64或145之用途，其中該額外治療劑為2019-nCoV。

【請求項148】

如請求項64或145之用途，其中該額外治療劑為INO-4800或INO-4700。

【請求項149】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑為抗體。

【請求項150】

如請求項64或149之用途，其中該額外治療劑為2019-nCoV抗體。

【請求項151】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑為重組細胞介素衍生之蛋白質注射液。

【請求項152】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑為聚合酶抑制劑。

【請求項153】

如請求項152之用途，其中該額外治療劑為DNA聚合酶抑制劑。

【請求項154】

如請求項153之用途，其中該DNA聚合酶抑制劑為西多福韋。

【請求項155】

如請求項152之用途，其中該額外治療劑為RNA聚合酶抑制劑。

【請求項156】

如請求項155之用途，其中該RNA聚合酶抑制劑係選自由以下組成之群：利巴韋林、法匹拉韋、拉米夫定、吡莫地韋(pimodivir)及其組合。

【請求項157】

如請求項155或156之用途，其中該RNA聚合酶抑制劑係選自由利巴韋林、法匹拉韋、吡莫地韋及其組合組成之群。

【請求項158】

如請求項64或75之用途，其中該額外治療劑係選自由以下組成之群：洛匹那韋、利托那韋、干擾素-α-2b、利托那韋、阿比朵爾、羥基氯奎、達盧那韋及考比西他、鹽酸阿比多爾(abidol hydrochloride)、奧司他韋、利托那韋(litonavir)、安卓西他賓、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、巴洛沙韋瑪波西酯、魯索替尼及其組合。

【請求項159】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑為甲潑尼龍(methylprednisolone)。

【請求項160】

如請求項64之用途，其中該額外治療劑為免疫調節劑。

【請求項161】

如請求項1至63中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含治療有效量之選自由以下組成之群的至少一種額外治療劑或其組合物或與之組合使用：皮質類固醇、消炎信號轉導調節劑、β2-腎上腺素受體促效劑支氣管擴張劑、抗膽鹼激導性劑、黏液溶解劑、高張生理食鹽水及其他用於治療2019-nCoV感染之藥物；或其混合物。

【請求項162】

如請求項1至63中任一項之用途，其中2019-nCoV聚合酶係經抑制。

【請求項163】

一種套組，其包含選自如請求項1至63中所述之化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、立體異構體、水合物、溶劑合物、立體異構體混合物或互變異構體之一或多個個別劑量單元，及其用於治療人類之2019-nCoV病毒感染之說明。

【請求項164】

如請求項163之套組，其進一步包含如請求項64至161中任一項所定義之該額外治療劑。