I870583

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I870583 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：110114108 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 04 月 20 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/706 (2006.01)* *C07H19/23 (2006.01)*

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2020/04/21 美國 63/013,203

(71)申請人：美商萊根製藥股份有限公司 (美國) LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：智 林 ZHI, LIN (US)

(74)代理人：李世章；彭國洋

(56)參考文獻：

WO 2013177195A1

審查人員：藍羿軒

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：7 共 52 頁

(54)名稱

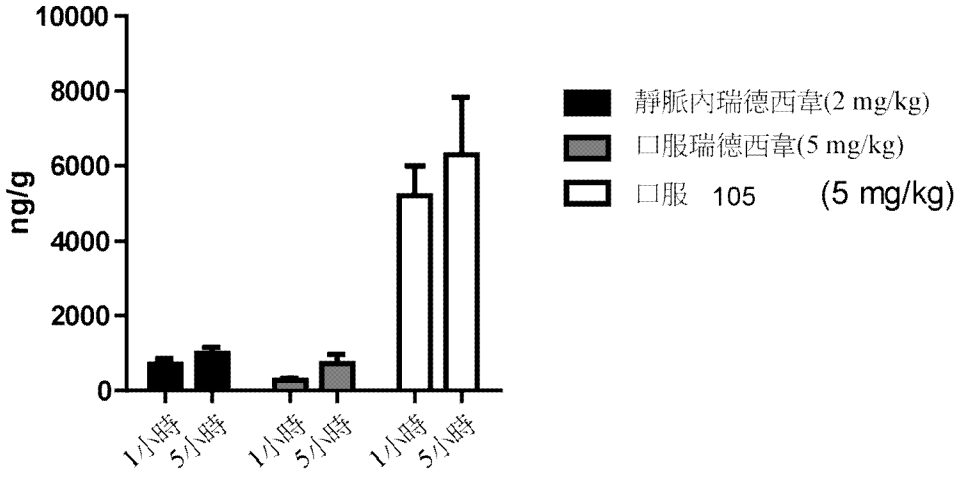
核苷酸前藥化合物

(57)摘要

本文提供核苷酸前藥化合物、其製備及其用途，諸如治療病毒感染疾病或疾患。

Provided herein are nucleotide prodrug compounds, their preparation and their uses, such as treating diseases or conditions of a viral infection.

指定代表圖：


10000
8000
6000
4000
2000
0
ng/g
1小時
5小時
1小時
5小時
1小時
5小時
靜脈內瑞德西韋(2 mg/kg)
口服瑞德西韋(5 mg/kg)
口服 105 (5 mg/kg)

第3圖

公告本

I870583

【發明摘要】

【中文發明名稱】核苷酸前藥化合物

【英文發明名稱】NUCLEOTIDE PRODRUG COMPOUNDS

【中文】

本文提供核苷酸前藥化合物、其製備及其用途，諸如治療病毒感染疾病或疾患。

【英文】

Provided herein are nucleotide prodrug compounds, their preparation and their uses, such as treating diseases or conditions of a viral infection.

【指定代表圖】第（3）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】核苷酸前藥化合物

【英文發明名稱】NUCLEOTIDE PRODRUG COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本揭示案係關於化學及醫學領域。更具體言之，本揭示案係關於核苷酸前藥化合物、其製備及其用途。在一些實施例中，此類化合物可用於將某些醫藥劑選擇性遞送至目標器官。

【先前技術】

【0002】 提供以下背景描述旨在幫助理解本發明，但並不承認該背景描述係作為或描述先前技術。

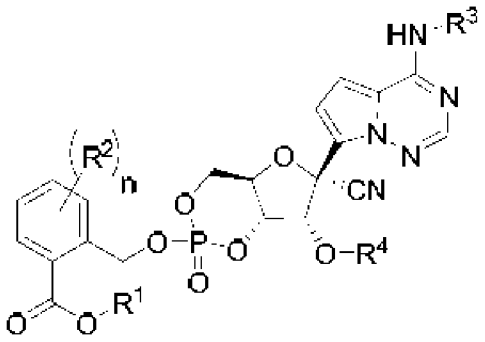
【0003】 合成核苷酸類似物被廣泛用作抗病毒劑或抗癌劑。前藥技術已被用於改善核苷酸分子特性以使這些核苷酸更易於被目標器官及/或目標細胞生物利用，包含改善口服生物利用率。因此，口服生物利用率增強且亦具有改善之前藥活化特徵的新化合物可顯著改善基於核苷酸類似物之療法的治療益處。

【發明內容】

【0004】 描述新穎核苷酸前藥化合物、其製備及其用途。一些實施例係新穎核苷酸前藥化合物，該些前藥化合物經口遞送至目標器官，在目標器官中，化合物提供治療益處。

額外實施例包含新穎核苷酸前藥化合物，該些前藥化合物治療包含以下之疾病、病症或疾患：肝炎、癆疾、病毒感染、寄生蟲感染及冠狀病毒感染。另一態樣包含使用該些核苷酸前藥化合物治療疾病，該些疾病將得益於目標器官以及類似組織及細胞之藥物分佈增大。在另一個態樣中，核苷酸前藥化合物被用於增加某些類別醫藥化合物，諸如核苷酸源性類似物化合物之藥理學或臨床活性。在一些實施例中，核苷酸前藥化合物可用於將核苷酸化合物更高效地經口及/或吸入遞送至目標器官及細胞。一些額外實施例係關於一種製備核苷酸前藥化合物的方法。

【0005】　本文所提供的一些實施例包含一種式I的化合物：



(I)，

或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及n具有本文所述值中之任一個。

【0006】　一些實施例係關於一種醫藥組成物，該醫藥組成物包括一或多種上述化合物，及一或多種醫藥學上可接受的賦形劑。

【0007】 一些實施例係關於一種醫藥組成物，該醫藥組成物包括一種上述化合物，及一或多種醫藥學上可接受的賦形劑。

【0008】 一些實施例係關於一種治療疾病、病症或疾患的方法，該方法包括投與有效量的一種上述化合物。

【0009】 在一些實施例中，該疾病、病症或疾患係病毒感染疾病、病症或疾患。

【0010】 一些實施例係關於一種治療病毒感染之方法，該方法包括向有需要的個體投與有效量的一種上述化合物。

【0011】 一些實施例進一步包括向有需要的個體投與有效量的至少一種額外治療劑。

【0012】 在一些實施例中，個體係哺乳動物。

【0013】 在一些實施例中，個體係人。

【0014】 在一些實施例中，細胞係在活體內。

【0015】 在一些實施例中，細胞係在離體的。

【0016】 在一些實施例中，細胞係肝細胞。

【0017】 在一些實施例中，細胞係哺乳動物細胞。

【0018】 在一些實施例中，細胞係人細胞。

【0019】 本文所提供之化合物、組成物及方法的一些實施例包含一種醫藥組成物，該醫藥組成物包括一種本文所提供之化合物及一或多種醫藥學上可接受的賦形劑。

【0020】 本文所提供之化合物、組成物及方法的一些實施例包含一種治療個體之病毒感染疾病或疾患的方法，該方

法包括向有需要之個體投與有效量的一種本文所提供之化合物。

【0021】 本文所提供之化合物、組成物及方法的一些實施例包含一種治療個體之疾病或疾患的方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量的一種本文所提供之化合物。

【0022】 一些實施例亦包含向有需要之個體投與有效量的一或多種額外治療劑。

【0023】 在一些實施例中，個體係哺乳動物。

【0024】 在一些實施例中，個體係人。

【0025】 一些實施例亦包含使用一種本文所提供之化合物與額外治療劑之組合。

【0026】 本文所提供之化合物、組成物及方法的一些實施例包含一種本文所描述之組成物，該組成物用於製備供治療病毒感染之疾病或疾患的藥劑。

【圖式簡單說明】

【0027】 第1圖係顯示在投與靜脈內瑞德西韋（Remdesivir）、口服瑞德西韋或口服化合物105之後的選定時間點大鼠體內相應核苷之血液濃度的圖。

【0028】 第2圖係顯示在投與靜脈內瑞德西韋、口服瑞德西韋或口服化合物105之後的選定時間點大鼠體內相應核苷之血液濃度的圖。

【0029】 第3圖係顯示在投與靜脈內瑞德西韋、口服瑞德西韋或口服化合物105之後的選定時間點大鼠體內相應三磷酸酯之肝臟濃度的圖。

【0030】 第4圖係顯示在投與靜脈內瑞德西韋、口服瑞德西韋或口服化合物105之後的選定時間點大鼠體內(肝臟中相應核苷之濃度)/(血液中相應核苷之濃度)之比率的圖。

【0031】 第5圖係顯示在投與吸入性瑞德西韋或氣管內化合物105之後的選定時間點大鼠體內相應核苷之血液濃度的圖。

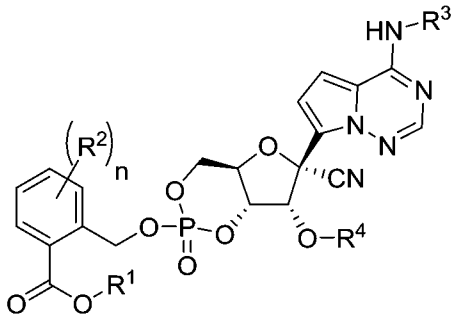
【0032】 第6圖係顯示在投與吸入性瑞德西韋或氣管內化合物105之後的選定時間點大鼠體內相應核苷之肺濃度的圖。

【0033】 第7圖係顯示在投與吸入性瑞德西韋或氣管內化合物105之後的選定時間點大鼠體內相應三磷酸酯之肺濃度的圖。

【實施方式】

【0034】 本發明實施例係關於與新穎核苷酸前藥化合物、其製備及其用途有關之組成物及方法。在一些實施例中，這些新穎核苷酸前藥化合物有助於將含有核鹼基衍生物/類似物及前藥的核苷酸源性藥劑，諸如核糖核苷酸及脫氧核糖核苷酸遞送至細胞中。

【0035】 這些核苷酸前藥化合物以及其立體異構物及醫藥學上可接受之鹽係由式I表示：



(I)，

或其立體異構物或醫藥學上可接受之鹽，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及n具有本文所述值中之任一個。

【0036】 在一些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：H、視情況經取代之C_1-C_{15}烷基、視情況經取代之C_3-C_{15}環烷基及視情況經取代之C_2-C_{15}烯基。

【0037】 在一些實施例中，R^1係視情況經取代之C_1-C_{15}烷基。

【0038】 在一些實施例中，R^1係未經取代之C_1-C_6烷基。

【0039】 在一些實施例中，R^1係乙基。

【0040】 在一些實施例中，R^1係正丙基。

【0041】 在一些實施例中，R^1係異丙基。

【0042】 在一些實施例中，R^1係甲基。

【0043】 在一些實施例中，R^2係選自由以下組成之群：鹵素、視情況經取代之烷基及視情況經取代之烷氧基。

【0044】 在一些實施例中，R^3係選自由以下組成之群：H、視情況經取代之醯基及C-羧基。

【0045】 在一些實施例中，R^3係H。

【0046】 在一些實施例中，R^4係選自由以下組成之群：H、視情況經取代之醯基、C-醯胺基及C-羧基。

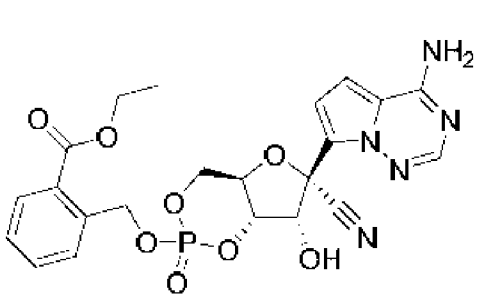
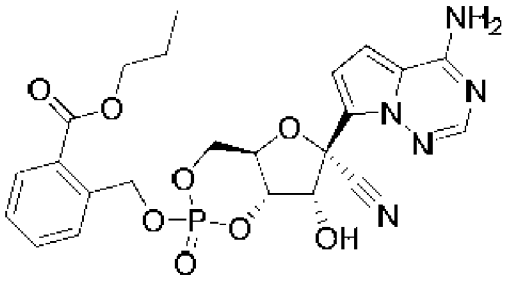
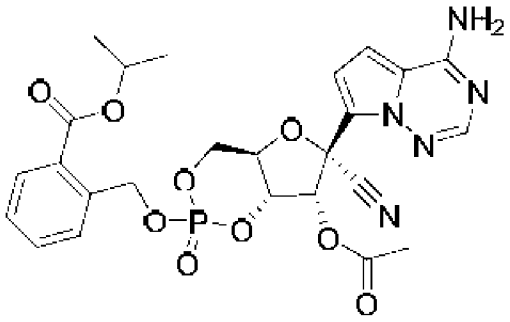
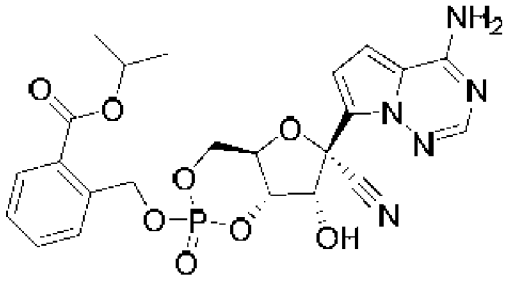
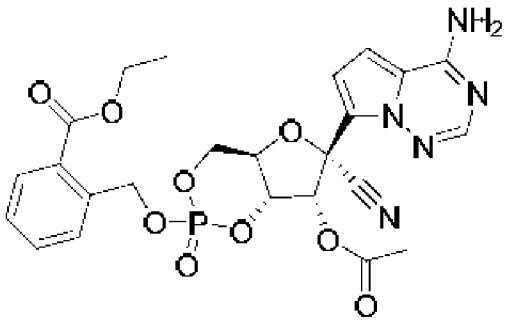
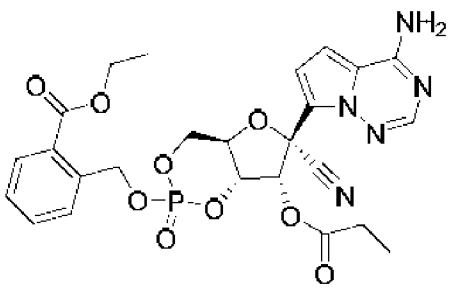
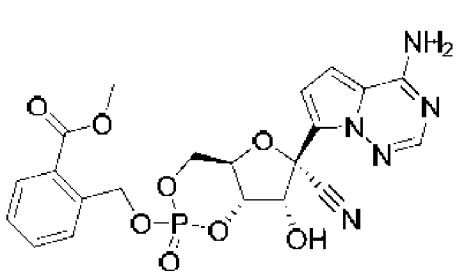
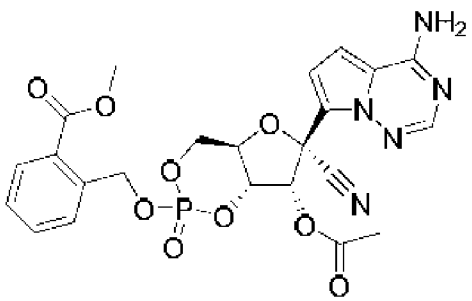
【0047】 在一些實施例中，n係0、1、2或3。

【0048】 在一些實施例中，n係0。

【0049】 在一些實施例中，n係1。

【0050】 在一些實施例中，R^4係C-羧基。在一些實施例中，R^4係醯基。

【0051】 在一些實施例中，該化合物係選自由以下組成之群：


、

、

、

、

、

、


及 。

【0052】 在一些實施例中，式I之核苷酸前藥化合物係諸如細胞色素p450同工酶CYP3A(單氧化酶家族)、脫氫酶、酯酶及醯胺酶之類酶的受質。

【0053】 在一些實施例中，在前藥部分裂解而釋放出化合物之活性形式時，該化合物在細胞內活化。

【0054】 在一些實施例中，使用所揭示之化合物改善藥物動力學特性，諸如延長核苷酸之半衰期或增強核苷酸之吸收。此外，所揭示之方法可用於實現生物相關核苷酸之持續遞送。由於式I之核苷酸前藥化合物的藥物動力學特性增強，故使用這些化合物治療病毒感染疾病或疾患。在一些實施例中，描述一種製備這些化合物之方法。

【0055】 式I之化合物具有不對稱中心，其中立體化學可能未指定，且當大體上提及式I之化合物時，包含這些化合物之非鏡像異構物混合物以及個別立體異構物。

【0056】 在一些實施例中，使用有效量的所揭示化合物來治療有需要之個體的疾病、病症或疾患。

【0057】 在一些實施例中，使用本文所描述之化合物來治療病毒感染。

【0058】 在一些實施例中，將本文所描述之化合物與一或多種額外治療劑組合使用。

【0059】 在一些實施例中，使用本文所描述之化合物製備用於治療病毒感染之藥劑。

【0060】 在一些實施例中，將本文所描述之化合物用於治療病毒感染之方法中，該方法包括向有需要之個體投與有效量之化合物。

【0061】 本文所提供之化合物、組成物及方法的一些實施例包含一種醫藥組成物，該醫藥組成物包括本文所提供之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0062】 一些實施例亦包含向有需要之個體投與有效量的另一種或多種治療劑與本文所提供之化合物的組合。

【0063】 在一些實施例中，個體係哺乳動物。

【0064】 在一些實施例中，個體係人。

【0065】 本文所提供之化合物、組成物及方法的一些實施例包含一種在細胞中測試化合物的方法，該方法包括使該細胞與所揭示之化合物接觸。

【0066】 在本文所揭示之化合物具有至少一個對掌性中心時，這些化合物可呈個別鏡像異構物及非鏡像異構物形式，或呈包含外消旋物在內的此類異構物之混合物形式存在。個別異構物之分離或個別異構物之選擇性合成係藉由應用此項技術中從業人員熟知之各種方法實現。除非另外指示，否則所有此類異構物及其混合物均包含在本文所揭示之化合物的範圍內。另外，本文所揭示之化合物可呈一或多種結晶或非晶形式存在。除非另外指示，否則所有此類形式均包含在本文所揭示之化合物的範圍內，包含任何多晶型形式。此外，一些本文所揭示之化合物可與水（亦即，水合物）或常用有機溶劑形成溶劑合物。除非另外指

示，否則此類溶劑合物均包含在本文所揭示之化合物的範圍內。

【0067】 熟習此項技術者將認識到，一些本文所描述之結構可為化合物之共振形式或互變異構物，這些共振形式或互變異構物即使在動力學上亦可合理地由其他化學結構表示；技術人員認識到，此類結構只能代表此類化合物之樣品的極少一部分。儘管在本文中未呈現此類共振形式或互變異構物，但此類化合物亦被認為在所描繪之結構的範圍內。

【0068】 在所描述之化合物中可存在同位素。一個化合物結構中呈現的每一化學元素可包含該元素之任何同位素。舉例而言，在化合物結構中，可明確地揭示或理解為氫原子存在於該化合物中。在化合物中可能存在氫原子的任何位置處，氫原子可為氫之任何同位素，包含但不限於氫-1（氕）及氫-2（氘）。因此，除非上下文另作清楚地規定，否則本文中提及的化合物涵蓋所有可能的同位素形式。

定義

【0069】 除非另外明確地陳述，否則根據本揭示案且如本文所使用，以下術語係定義為具有以下意義。應理解，前述總體描述及以下詳細描述僅為例示性及說明性的，且不應限制所主張之主題內容。在本申請案中，除非另外具體地陳述，否則使用之單數包含複數形式。在本申請案中，除非另外陳述，否則使用「或」意思指「及/或」。另外，使用術語「包含（including）」以及其他形式，諸如「包

含（includes）」及「包含（included）」並非限制性的。

【0070】 如本文所使用，範圍及量可表述為「約」特定值或範圍。「約」亦包含確切量。因此，「約10%」意思指「約10%」以及「10%」。

【0071】 如本文所使用，「視情況存在之」或「視情況」意謂隨後描述之事件或情況發生或不發生，且該描述包含該事件或情況發生之情形及該事件或情況不發生之情形。舉例而言，視情況經取代之基團意謂該基團未經取代或經取代。

【0072】 除非上下文另外清楚地規定，否則如本文所使用，單數形式「一個（種）（a/an）」及「該」包含複數個（種）提及物。因此，例如，提及包括「一種治療劑」之組成物包含具有一種或複數種治療劑之組成物。

【0073】 如本文所使用，「C_a至C_b」或「C_{a-b}」（其中「a」及「b」係整數）係指指定基團中碳原子之數量。亦即，該基團可含有「a」至「b」個（包含a個及b個）碳原子。因此，例如「C_1至C_4烷基」或「C_{1-4}烷基」係指具有1至4個碳之所有烷基，亦即，CH_3-、CH_3CH_2-、$CH_3CH_2CH_2$-、$(CH_3)_2CH$-、$CH_3CH_2CH_2CH_2$-、$CH_3CH_2CH(CH_3)$-及$(CH_3)_3C$-。

【0074】 如本文所使用，「烷基」係指完全飽和（亦即，不含雙鍵或參鍵）之直鏈或支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子（當出現在本文中時，數字範圍，諸如「1至20」

係指在給定範圍內的每個整數；例如，「1至20個碳原子」意謂，該烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等，直至且包含20個碳原子組成，不過，本定義亦涵蓋未指定數字範圍的術語「烷基」之存在）。烷基亦可為具有1至9個碳原子的中等大小之烷基。烷基亦可為具有1至4個碳原子的低碳數烷基。烷基可指定為「C_1-C_4烷基」或類似名稱。僅舉例而言，「C_1-C_4烷基」指示，烷基鏈中存在一至四個碳原子，亦即，該烷基鏈選自由以下組成之群：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基及三級丁基。典型烷基包含但決不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、三級丁基、戊基、己基及類似基團。

【0075】 如本文所使用，經取代基團衍生自未經取代之母基團，在該經取代基團中，一或多個氫原子交換為另一個原子或基團。除非另外指示，否則當認為一個基團「經取代」時，意味著該基團經一或多個取代基取代，該一或多個取代基獨立地選自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_7碳環基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、C_3-C_7碳環基-C_1-C_6烷基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、3-10員雜環（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、3-10員雜環基-C_1-C_6烷基（視情況經以下取代：鹵基、

C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、芳基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、芳基(C_1-C_6)烷基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、5-10員雜芳基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、5-10員雜芳基(C_1-C_6)烷基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、鹵基、氰基、羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基(C_1-C_6)烷基（亦即，醚）、芳氧基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、C_3-C_7碳環基氧基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、3-10員雜環基氧基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、5-10員雜芳基氧基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、C_3-C_7碳環基-C_1-C_6烷氧基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、3-10員雜環基-C_1-C_6烷氧基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、芳基(C_1-C_6)烷氧基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基

及C_1-C_6鹵烷氧基）、5-10員雜芳基(C_1-C_6)烷氧基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、氫硫基（巰基）、鹵基(C_1-C_6)烷基（例如-CF_3），鹵基(C_1-C_6)烷氧基（例如-OCF_3）、C_1-C_6烷硫基、芳硫基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、C_3-C_7碳環基硫基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、3-10員雜環基硫基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、5-10員雜芳基硫基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、C_3-C_7碳環基-C_1-C_6烷硫基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、3-10員雜環基-C_1-C_6烷硫基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、芳基(C_1-C_6)烷硫基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、5-10員雜芳基(C_1-C_6)烷硫基（視情況經以下取代：鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基及C_1-C_6鹵烷氧基）、胺基、胺基(C_1-C_6)烷基、硝基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、醯基、氰氧基、異氰酸基、硫

氰基、異硫氰基、亞磺醯基、磺醯基及側氧基（=O）。在將基團描述為「視情況經取代」時，該基團可經上述取代基取代。

【0076】 如本文所使用，「醯基」係指-C(=O)**R**，其中**R**係氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義。非限制性實例包含甲醯基、乙醯基、丙醯基、苯甲醯基及丙烯醯基。

【0077】 「雜醯基」係指-C(=O)**R**，其中**R**係C_{1-6}雜烷基。

【0078】 「烷氧基亞甲基」係指-CH_2O**R**，其中**R**係C_{1-6}烷基或雜烷基，均視情況經取代。

【0079】 「O-羧基」係指「-OC(=O)**R**」基團，其中**R**係選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義。

【0080】 「C-羧基」係指「-C(=O)O**R**」基團，其中**R**係選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義。非限制性實例包含羧基（亦即，-C(=O)OH）。

【0081】 「氰基」係指「-CN」基團。

【0082】 「氰氧基」係指「-OCN」基團。

【0083】 「異氰酸基」係指「-NCO」基團。

【0084】 「硫氰基」係指「-SCN」基團。

【0085】 「異硫氰基」係指「-NCS」基團。

【0086】 「亞磺醯基」係指「-S(=O)**R**」基團，其中**R**係選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義。

【0087】 「磺醯基」係指「-SO_2**R**」基團，其中**R**係選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義。

【0088】 「S-磺醯胺基」係指「-SO_2N**$R_A$$R_B$**」基團，其中**RA**及**RB**各自獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義。

【0089】 「N-磺醯胺基」係指「-N(**R_A**)SO_2**R_B**」基團，其中**R_A**及**R_B**各自獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義。

【0090】 「O-胺甲醯基」係指「-OC(=O)N**$R_A$$R_B$**」基團，其中**RA**及**$R_B$**各自獨立地選自氫、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-7}$碳環基、$C_{6-10}$芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義。

【0091】 「N-胺甲醯基」係指「-N(**R_A**)C(=O)O**R_B**」基團，其中**R_A**及**R_B**各自獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義。

【0092】 「O-硫代胺甲醯基」係指「-OC(=S)N$R_A$$R_B$」基團，其中$R_A$及$R_B$各自獨立地選自氫、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-7}$碳環基、$C_{6-10}$芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義。

【0093】 「N-硫代胺甲醯基」係指「-N(R_A)C(=S)OR_B」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義。

【0094】 「C-醯胺基」係指「-C(=O)N$R_A$$R_B$」基團，其中$R_A$及$R_B$各自獨立地選自氫、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-7}$碳環基、$C_{6-10}$芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義，這些基團各自視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、C_{1-6}烷基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、3-10員雜環基、視情況經C_{1-6}烷氧基或-OH取代之C_{1-6}烷基及視情況經C_{1-6}烷氧基或-OH取代之C_{1-6}烷氧基。

【0095】 「N-醯胺基」係指「-N(R_A)C(=O)R_B「基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義，這些基團各自視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：-OH、C_{1-6}烷基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、3-10員雜環基、視情況經C_{1-6}烷氧基或-OH取代之C_{1-6}烷基及視情況經C_{1-6}烷氧基或-OH取代之C_{1-6}烷氧基。

【0096】 「胺基」係指「-N$R_A R_B$」基團，其中R_A及R_B各自獨立地選自氫、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}碳環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義。非限制性實例包含游離胺基（亦即，-NH_2）。

【0097】 「胺基烷基」係指經由伸烷基連接之胺基。

【0098】 「烷氧基烷基」係指經由伸烷基連接之烷氧基，諸如「C_{2-8}烷氧基烷基」及類似基團。

【0099】 術語「醯氧基」係指-OC(O)R，其中R係烷基。

【0100】 術語「烷氧基」或「烷基氧基」係指OR，其中R係烷基或雜烷基，均視情況經取代。

【0101】 術語「羧基」係指C(O)OH。

【0102】 術語「側氧基」係指=O基團。

【0103】 術語「鹵素」或「鹵基」係指F（氟）、Cl（氯）、Br（溴）及I（碘）。

【0104】 術語「鹵烷基」係指含有至少一個鹵素，且在另一態樣中為1至3個鹵素原子之烷基。適合鹵原子包含F、Cl及Br。

【0105】 術語「鹵醯基」係指-C(O)-鹵烷基。

【0106】 術語「烯基」係指具有2至12個原子且含有至少一個碳碳雙鍵之不飽和基團，且這些不飽和基團包含直鏈、支鏈及環狀基團。烯基可視情況經取代。適合烯基包含烯丙基。

【0107】 術語「炔基」係指具有2至12個原子且含有至少一個碳碳參鍵之不飽和基團，且這些不飽和基團包含直

鏈、支鏈及環狀基團。炔基可視情況經取代。適合炔基包含乙炔基。

【0108】 如本文所使用，「芳基」係指在環主鏈中僅含碳的芳族環或環系統（亦即，共有兩個相鄰碳原子之兩個或更多個稠合環）。當芳基係環系統時，該系統中之每個環均為芳族環。芳基可具有6至18個碳原子，不過本定義亦涵蓋未指定數字範圍的術語「芳基」之存在。在一些實施例中，芳基具有6至10個碳原子。芳基可指定為「C_{6-10}芳基」、「C_6或C_{10}芳基」或類似名稱。芳基之實例包含但不限於苯基、萘基、蒽基及薁基。

【0109】 如本文所使用，「雜芳基」係指在環主鏈中含有一或多個雜原子（亦即，除碳外之元素）的芳族環或環系統（亦即，共有兩個相鄰原子之兩個或更多個稠合環），該一或多個雜原子包含但不限於氮、氧及硫。當雜芳基係環系統時，該系統中之每個環均為芳族環。雜芳基可具有5-18個環成員（亦即，構成環主鏈之原子的數量，包含碳原子及雜原子在內），不過本定義亦涵蓋未指定數字範圍的術語「雜芳基」之存在。在一些實施例中，雜芳基具有5至10個環成員或5至7個環成員。雜芳基可指定為「5-7員雜芳基」、「5-10員雜芳基」或類似名稱。雜芳基可視情況經取代。雜芳基之實例包含但不限於包括一個氧原子或硫原子或至多四個氮原子、或一個氧原子或硫原子及至多兩個氮原子之組合的芳族C3-8雜環基團，及其經取代以及苯并及吡啶并稠合衍生物，例如經由一個成環碳原子連接

的稠合衍生物。在一些實施例中，雜芳基視情況經一或多個取代基取代，該一或多個取代基獨立地選自鹵基、羥基、胺基、氰基、硝基、烷基醯胺基、醯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥基烷基、C1-6胺基烷基、C1-6烷基胺基、烷基亞氧硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、胺磺醯基或三氟甲基。雜芳基之實例包含但不限於以下之未經取代及單取代或雙取代衍生物：呋喃、苯并呋喃、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、吲哚、噚唑、苯并噚唑、異噚唑、苯并異噚唑、噻唑、苯并噻唑、異噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡唑、吲唑、四唑、喹啉、異喹啉、嗒吡、嘧啶、嘌呤及吡吡、呋呫（furazan）、1,2,3-噚二唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、三唑、苯并三唑、喋啶、吩噚唑、噚二唑、苯并并吡唑、喹吡、啐啉、酞吡、喹唑啉及喹噚啉。在一些實施例中，取代基為鹵基、羥基、氰基、O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基、羥基-C_{1-6}烷基及胺基-C_{1-6}烷基。

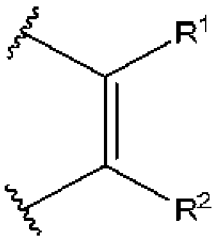
【0110】 如本文所使用，「環烷基」意思指完全飽和之碳環基環或環系統。實例包含環丙基、環丁基、環戊基及環己基。環烷基可具有3至10個碳原子（當在本文中出現時，數字範圍，諸如「3至10」係指給定範圍內中的每個整數。環烷基可指定為「C_3-C_8環烷基」或類似名稱。僅舉例而言，「C_3-C_8環烷基」指示碳環基環或環系統中存在三至八個碳原子。

【0111】 如本文所使用，「雜環基」意思指完全飽和或部分飽和且在環主鏈中包含至少一個選自氮、氧及硫之雜原

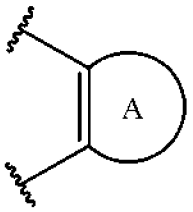
子的非芳族環或環結構。雜環基可具有任何飽和度，只要環系統中至少一個環不為芳族環即可。在環系統中之非芳族環或芳族環中可存在一或多個雜原子。雜環基可具有3至20個環成員（亦即，構成環主鏈之原子的數量，包含碳原子及雜原子在內），不過本定義亦涵蓋未指定數字範圍的術語「雜環基」之存在。雜環基亦可為具有3至10個環成員的中等大小之雜環基。雜環基亦可為具有3至6個環成員之雜環基。雜環烷基可指定為「3-15員雜環烷基」、「4-10員雜環烷基」、「3-15員C_{2-14}雜環烷基」、「5-9員C_{4-8}雜環烷基」、「5-10員C_{4-9}雜環烷基」、「5員C_{3-4}雜環烷基」、「6員C_{4-5}雜環烷基」、「7員C_{5-6}雜環烷基」、「雙環或三環9-15員C_{8-14}雜環烷基」、「單環或雙環3-10員C_{2-9}雜環烷基」、「雙環8-10員C_{4-9}雜環烷基」、「雙環8-10員C_{5-9}雜環烷基」、「單環4-7員C_{3-6}雜環烷基」、「單環5-6員C_{3-5}雜環烷基」或類似名稱。雜環基亦可為具有3至10個環成員且其中具有O（氧）、N（氮）或S（硫）中之一至三個的C_2-C_9雜環基。雜環基可指定為「3-10員C_2-C_9雜環基」或類似名稱。在較佳的六員單環雜環基中，一或多個雜原子選自O（氧）、N（氮）或S（硫）中之一至三個，且在較佳的五員單環雜環基中，一或多個雜原子選自一或兩個選自O（氧）、N（氮）或S（硫）之雜原子。雜環基環之實例包含但不限於氮呼基、吖啶基、咔唑基、啶啉基、二氧雜環戊烷基、咪唑啉基、咪唑啶基、味啉基、環氧乙烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、哌啶基、哌

咁基、二側氧基哌咁基、吡咯啶基、吡咯啶酮基（pyrrolidonyl）、吡咯啶酮基（pyrrolidionyl）、4-哌啶酮基、吡唑啉基、吡唑啶基、1,3-二氧雜環己烯基、1,3-二噁烷基、1,4-二氧雜環己烯基、1,4-二噁烷基、1,3-氧硫雜環己烷基、1,4-氧硫雜環己二烯基、1,4-氧硫雜環己烷基、2*H*-1,2-噁咁基、三噁烷基、六氫-1,3,5-三咁基、1,3-二氧雜環戊烯基、1,3-二氧雜環戊烷基、1,3-二硫雜環戊二烯基、1,3-二硫雜環戊烷基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、噁唑啶酮基、噻唑啉基、噻唑啶基、1,3-氧硫雜環戊烷基、吲哚啉基、異吲哚啉基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、四氫硫代哌喃基、四氫-1,4-噻咁基、硫味啉基、二氫苯并呋喃基、苯并咪唑啶基及四氫喹啉基。

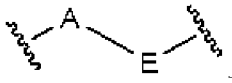
【0112】 類似地，當提及兩個「相鄰」R基團「連同其所連接之原子一起」形成環時，意味著由原子、插入鍵及兩個R基團形成之整體單元為所述環。舉例而言，當存在以下子結構：



且R^1及R^2定義為選自由氫及烷基組成之群，或R^1及R^2連同其所連接之原子一起形成芳基或碳環基時，意味著R^1及R^2可選自氫或烷基，或替代地，該子結構具有以下結構：



其中A係芳基環或含有所描繪之雙鍵的碳環基。

【0113】 在將取代基描繪為二價基團（亦即，與分子其餘部分具有兩個連接點）時，應理解，除非另外指示，否則該取代基可按任何定向構形連接。因此，例如描繪為-AE-或  之取代基包含經取向以使得**A**在分子之最左側連接點連接以及**A**在分子之最右側連接點連接之情形的取代基。

【0114】 短語「治療有效量」意思指部分或完全地改善、減輕或消除特定疾病或疾患之一或多種症狀，或預防、改變或延遲特定疾病或疾患之一或多種症狀之發作的化合物或化合物組合之量。此類量可作為單次劑量投與，或可根據使其有效之方案投與。可能需要重複投與來達成所希望的結果（例如治療疾病及/或疾患）。

【0115】 術語「醫藥學上可接受之鹽」包含衍生自本發明實施例之化合物與有機或無機酸或鹼之組合的式I化合物之鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽可利用無機酸及有機酸形成。可得到鹽之無機酸包含例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似酸。可得到鹽之有機酸包含例如乙酸、己二酸、丙酸、羥基乙酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯

磺酸、(+)-7,7-二甲基-2-側氧基雙環[2.2.1]庚烷-1-甲烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、十二烷基磺酸、水楊酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、馬尿酸、鹽酸鹽半乙醇酸、2-羥基乙烷磺酸、乳酸、乳糖酸、甲基溴酸、甲基硫酸、2-萘磺酸、油酸、4,4'-亞甲基雙-[3-羥基-2-萘甲酸]、聚半乳糖醛酸、硬脂酸、磺基水楊酸、單寧酸、對苯二甲酸及類似酸。可得到鹽之無機鹼包含例如含有以下之鹼：鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁及類似鹼；銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽尤佳。在一些實施例中，用無機鹼處理本文所揭示之化合物使該化合物喪失不穩定氫而得到鹽形式，該鹽形式包含無機陽離子，諸如Li^+、Na^+、K^+、Mg^{2+}及Ca^{2+}，及類似陽離子。可得到鹽之有機鹼包含例如一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺（包含天然存在之經取代胺）、環狀胺、鹼性離子交換樹脂及類似物，特定言之，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。

【0116】 在未指定任何給定取代基之數量(例如「鹵烷基」)時，可能存在一或多個取代基。舉例而言，「鹵烷基」可包含一或多個相同或不同的鹵素。舉例而言，「鹵烷基」包含取代基CF_3、CHF_2及CH_2F中之每一個。

【0117】 術語「患者」係指所治療之動物，包含哺乳動物，諸如犬、貓、牛、馬、綿羊及人。在一些實施例中，患者係雄性或雌性哺乳動物。在一些實施例中，患者係男性或女性。

【0118】 如本文所使用，術語「前藥」係指當投與生物系統時由於一或多個自發化學反應、一或多個酶催化之化學反應及/或一或多個代謝化學反應或各自之組合而產生生物活性化合物的任何化合物。標準前藥係使用與藥物相關聯之基團（例如HO-、HS-、HOOC-、HOOPR2-）連接至官能基形成，這些基團在活體內裂解。標準前藥包含但不限於羧酸酯，其中該基團係烷基、芳基、芳烷基、醯氧基烷基、烷氧基羰氧基烷基，以及羥基、硫醇及胺之酯，其中所連接之基團係醯基、烷氧基羰基、胺基羰基、磷酸酯基或硫酸酯基。所示基團係實例，但並不詳盡，且熟習此項技術者可製備其他已知種類之前藥。前藥必須經歷某種形式之化學轉化來產生具有生物活性或作為生物活性化合物之前驅物的化合物。在一些情況下，前藥具有生物活性，通常低於藥物本身，且經由改善之口服生物利用率、藥效學半衰期等而起到改善藥物功效或安全性的作用。化合物之前藥形式可例如用於改善生物利用率；改善個體之可接受性，諸如藉由掩蔽或減少令人不快之特徵，諸如苦味或胃腸刺激來改善個體之可接受性；改變溶解性，諸如供靜脈內使用；提供延長或持續的釋放或遞送；改善調配便利性；或提供化合物之部位特異性遞送。

【0119】 術語「立體異構物」係指連接至立體異構源中心，如碳或磷原子之一或多個R基團的相對或絕對空間關係，且指個別異構物或個別異構物之任何組合，諸如外消旋混合

物及非鏡像異構物混合物。當一種化合物具有兩個立體異構源中心時，存在4種潛在的立體異構物。

【0120】 術語「增強之口服生物利用率」係指參考藥物劑量之吸收增加至少約50%。在另一個態樣中，化合物口服生物利用率增加（相較於參考藥物）至少約100%或兩倍吸收。口服生物利用率之量測值通常係指在經口投與後血液、血漿、組織或尿液中前藥、藥物或藥物代謝物之量測值與非經腸投與後之量測值的比較。

【0121】 術語「治療指數」係指產生治療有益反應的藥物或前藥之劑量相對於產生諸如死亡、提示毒性之標記物升高及/或藥理學副作用之類不希望之反應的劑量的比率。

【0122】 術語「持續遞送」係指時間上之增加，在此情況下，治療有效藥物水準因前藥之存在而延長。

【0123】 術語疾病之「治療（treating）」或「治療（treatment）」包含抑制疾病（減慢或停滯或部分地停滯其發展）、預防疾病、使該疾病之症狀或副作用減輕（包含姑息性治療）及/或減輕疾病（使疾病消退）。

【0124】 術語「生物劑」係指具有生物活性或具有能夠用於治療或診斷目的之分子特性的化合物，諸如帶有放射性同位素或重原子之化合物。

【0125】 術語「分子路徑」係指組織中之一系列分子事件，諸如受體調節序列、酶調節序列或涉及活體動物之生理或病理生理學功能的生物合成序列。

投藥及醫藥組成物

【0126】 所揭示之化合物可單獨使用或與其他治療組合使用。這些化合物當與其他藥劑組合使用時可按日劑量或按日劑量之適當部分（例如b.i.d.）投與。化合物可在另一藥劑之治療過程之後投與，在利用另一藥劑之治療過程期間投與，作為治療方案之一部分投與，或可在治療計劃中在利用另一藥劑之療法之前投與。

【0127】 醫藥學上可接受之鹽的實例包含乙酸鹽、己二酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物、樟腦磺酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、依託酸鹽（estolate）、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、馬尿酸鹽、海克酸鹽（hyclate）、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硫酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、撲酸鹽（palmoate）、磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、對苯二甲酸鹽、甲苯磺酸鹽及三乙基碘化物。

【0128】 含有活性成分之組成物可為適於預定投與方法之任何形式。在一些實施例中，本文所描述之方法及/或組成物中的化合物可經由經口投與、直腸投與、經黏膜投與、經腸投與、經腸道投與、表面投與、經皮投與、鞘內投與、室內投與、腹膜內投與、鼻內投與、眼內投與及/或非經腸投與來提供。

【0129】 當化合物係經由經口投與來投與時，可製備例如錠劑、喉錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散粉末劑

或顆粒劑、乳液、硬或軟膠囊、糖漿或酏劑。擬口服使用之組成物可根據醫藥組成物製造領域中已知之任何方法製備，且此類組成物可含有一或多種試劑，包含甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以便提供適口的製劑。含有活性成分與適於製造錠劑的無毒醫藥學上可接受之賦形劑之混合物的錠劑係可接受的。這些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；造粒劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，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。錠劑可未包覆包衣或可藉由包含微囊封在內之已知技術包覆包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸收並由此在一段較長時間內提供持續作用。舉例而言，可採用時間延遲材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，或單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯與蠟。

【0130】 供口服使用之調配物亦可呈硬明膠膠囊形式，其中活性成分可與惰性固體稀釋劑，例如磷酸鈣或高嶺土混合；或呈軟明膠膠囊形式，其中活性成分可與水或油性介質，諸如花生油、液體石蠟或橄欖油混合。

【0131】 適於非經腸投與之調配物包含水性及非水性等張無菌注射溶液，這些無菌注射溶液可含有例如抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預定接受者等張的溶質；以及水性及非水性無菌懸浮液，這些無菌懸浮液可包含懸浮劑及增稠劑。調配物可提供於單劑量或多劑量密封容器中，例如安瓿及小瓶中，且可在冷凍乾燥（凍乾）條件下

儲存，只需要在即將使用前添加無菌液體載劑，例如注射用水即可。注射溶液及懸浮液可由先前所述種類之無菌粉末、顆粒劑及錠劑製備。

【0132】 在一些實施例中，單位劑量調配物含有日劑量或單元、日分劑量或其適當部分的藥物。然而，應理解，用於任何特定患者的具體劑量水準將取決於多種因素，包含所用具體化合物之活性；所治療個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；投與時間及途徑；排泄速率；先前投與之其他藥物；及經歷療法之特定疾病的嚴重程度，此係熟習此項技術者充分理解的。

【0133】 本文所描述之化合物的實際劑量取決於具體化合物及待治療之疾患；適當劑量之選擇剛好在熟習此項技術者之知識範圍內。在一些實施例中，日劑量可為每公斤體重約0.1 mg至約100 mg或更高、每公斤體重約0.25 mg或更低至約50 mg、每公斤體重約0.5 mg或更低至約25 mg、每公斤體重約1.0 mg至約10 mg。因此，對於向70 kg的人投與，劑量範圍將為每日約7 mg至每日約7000 mg、每日約35 mg或更低至每日約2000 mg或更高、每日約70 mg至每日天約1000 mg。

治療方法

【0134】 本發明的一些實施例包含用本文所描述之化合物或包含本文所描述之化合物的組成物治療疾病、病症或疾患的方法，該疾病、病症或疾患係選自由以下組成之群：肝炎、肝癌、肝纖維化、脂肪肝、癆疾、病毒感染、寄生

蟲感染、糖尿病、高脂質血症、動脈粥樣硬化、肥胖者、血脂異常、激素疾患、HIV及各種類型之癌症。一些方法包含向有需要之個體投與本文所描述之化合物、組成物、醫藥組成物。在一些實施例中，個體可為動物，例如哺乳動物、人。在一些實施例中，個體係人。

【0135】 一些實施例提供一種用有效量的一或多種如本文所揭示之化合物治療由感染物引起之感染的方法，其中該感染物係病毒。在一些實施例中，病毒係單股RNA病毒。在其他實施例中，病毒係雙股RNA病毒。在又其他實施例中，病毒係正義ssRNA病毒。在一些實施例中，病毒係負義ssRNA病毒。在一些實施例中，病毒係雙股DNA病毒。在其他實施例中，病毒係單股DNA病毒。

【0136】 在一些實施例中，病毒可為冠狀病毒。在一些實施例中，病毒可為痘病毒。在一些實施例中，病毒可為天花病毒。在一些實施例中，病毒可為馬堡病毒（Marburg virus）。在一些實施例中，病毒可為埃博拉病毒（Ebola virus）。在一些實施例中，病毒可為黃病毒。在一些實施例中，病毒可為流感病毒。在一些實施例中，病毒可為副流感病毒。在一些實施例中，病毒可為呼吸道合胞病毒。在一些實施例中，病毒可為麻疹病毒。在一些實施例中，病毒可為人免疫缺陷病毒。在一些實施例中，病毒可為人乳頭瘤病毒。在一些實施例中，病毒可為水痘-帶狀疱疹病毒。在一些實施例中，病毒可為單純疱疹病毒。在一些實施例中，病毒可為巨細胞病毒。在一些實施例中，病毒可

為愛-巴二氏病毒（Epstein-Barr virus）。在一些實施例中，病毒可為JC病毒。在一些實施例中，病毒可為棒狀病毒。在一些實施例中，病毒可為輪狀病毒。在一些實施例中，病毒可為鼻病毒。在一些實施例中，病毒可為腺病毒。在一些實施例中，病毒可為乳頭瘤病毒。在一些實施例中，病毒可為細小病毒。在一些實施例中，病毒可為小核糖核酸病毒。在一些實施例中，病毒可為脊髓灰質炎病毒。在一些實施例中，病毒可為漢他病毒（hantavirus）。在一些實施例中，病毒可為絲狀病毒。在一些實施例中，病毒可為柯薩奇病毒（coxsackievirus）。在一些實施例中，病毒可為馬腦炎病毒。在一些實施例中，病毒可為瑞夫特河谷熱病毒（Rift Valley fever virus）。在一些實施例中，病毒可為α病毒。在一些實施例中，病毒可為A型肝炎病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、D型肝炎病毒或E型肝炎病毒。

【0137】 在一些實施例中，病毒可為冠狀病毒。在一些實施例中，冠狀病毒可為MERS-CoV。在其他實施例中，冠狀病毒可為SARS-CoV。在一些實施例中，冠狀病毒可為SARS-CoV-2。

【0138】 其他實施例包含將化合物之組合投與有需要之個體。組合可包含本文所描述之化合物、組成物、醫藥組成物與額外藥劑。

【0139】 一些實施例包含共投與本文所描述之化合物、組成物及/或醫藥組成物與一或多種額外藥劑或額外治療

劑。「共投與」意思指，兩種或更多種藥劑可同時出現在患者之血流中，不管這些藥劑實際投與之時間或方式如何。在一個實施例中，這些藥劑係同時投與的。在一個此類實施例中，組合投與係藉由將這些藥劑組合於單一劑型中來實現。在另一個實施例中，這些藥劑係依序投與的，在一個實施例中，這些藥劑係經由相同途徑，諸如經口投與的。在另一個實施例中，這些藥劑係經由不同途徑投與的，諸如一種經口投與且另一種經靜脈內投與。

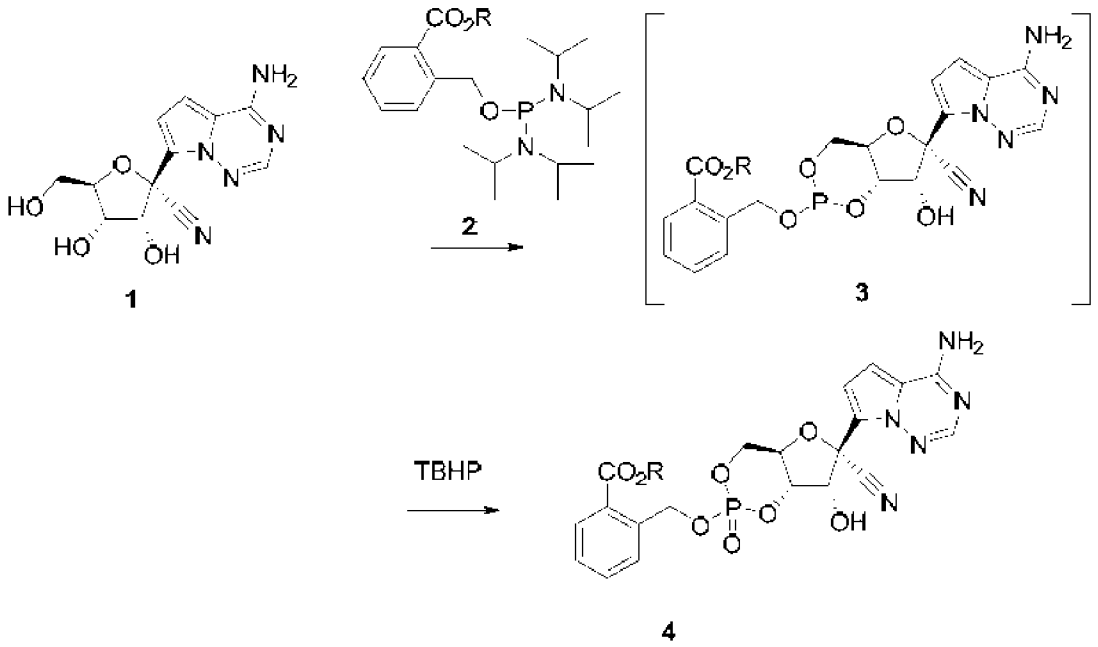
【0140】 為進一步說明本發明，包含以下實例。當然，這些實例不應解釋為特定地限制本發明。在申請專利範圍之範圍內的這些實例之變化在熟習此項技術者之技能範圍內且被視為在本文所描述且主張的本發明之範圍內。讀者將認識到，熟練技術人員依據本揭示案及此項技術中之技能將能夠製備及使用本發明，無需詳盡的實例。

化合物的合成

【0141】 以下用於製備新化合物之程序示出用於製備核苷酸前藥化合物之一般程序。

【0142】 方案I描述式I化合物之一般合成方法。使核苷(1)與磷烷二胺(2)在4,5-二氰基咪唑存在下反應以得到結構3之環狀產物且粗反應混合物接著用氧化劑，諸如三級丁基過氧化物處理以得到式I之最終產物4。

方案I



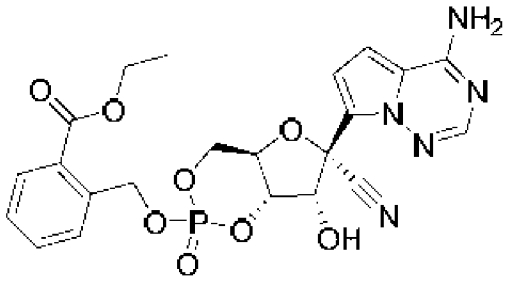
R具有如上文所述之R^1之定義。

實例

【0143】 一些式I化合物係如下所略述來製備。

實例1

【0144】 2-((((4aR,6R,7R,7aS)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三啡-7-基)-6-氰基-7-羥基-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)甲基)苯甲酸乙酯(化合物101)

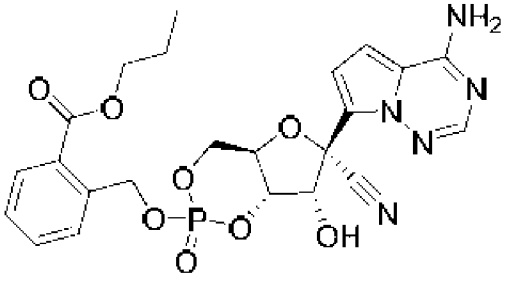


【0145】 化合物101係根據方案I中所描述之方法,由N,N,N',N'-四異丙基-1-(2-(2-乙氧基)羰基苯甲氧基)磷烷二胺及(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并

[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-甲腈製備。$C_{22}H_{22}N_5O_8P$之$[M-1]^+$計算值：514.11。實驗值：514.1。

實例2

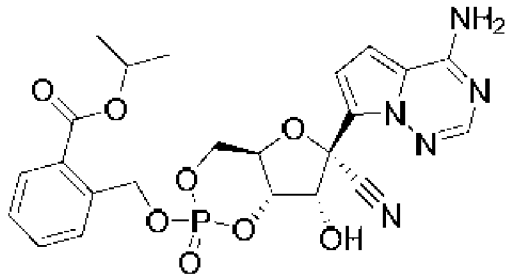
【0146】 2-((((4aR,6R,7R,7aS)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-6-氰基-7-羥基-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)甲基)苯甲酸丙酯（化合物102）



【0147】 化合物102係根據方案I中所描述之方法，由N,N,N',N'-四異丙基-1-(2-(2-丙氧基)羰基苯甲氧基)磷烷二胺及(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-甲腈製備。$C_{23}H_{24}N_5O_8P$之$[M-1]^+$計算值：528.13。實驗值：258.1。

實例3

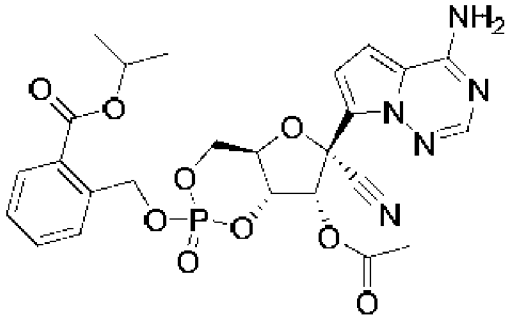
【0148】 2-((((4aR,6R,7R,7aS)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三咔-7-基)-6-氰基-7-羥基-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)甲基)苯甲酸異丙酯（化合物103）



【0149】 化合物103係根據方案I中所描述之方法，由N,N,N',N'-四異丙基-1-(2-(2-異丙氧基)羰基苯甲氧基)磷烷二胺及(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-甲腈製備。$C_{23}H_{24}N_5O_8P$之$[M-1]^+$計算值：528.13。實驗值：258.1。

實例4

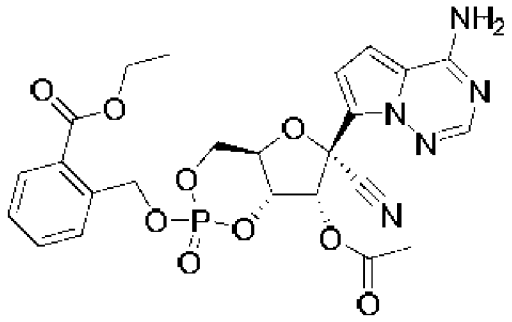
【0150】 2-(((((4aR,6R,7R,7aR)-7-乙醯氧基-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)甲基)苯甲酸異丙酯（化合物104）



【0151】 化合物104係藉由在三乙胺存在下，用乙酸酐對化合物103進行標準醯基化來製備。$C_{25}H_{26}N_5O_9P$之$[M-1]^+$計算值：570.14。實驗值：570.1。

實例5

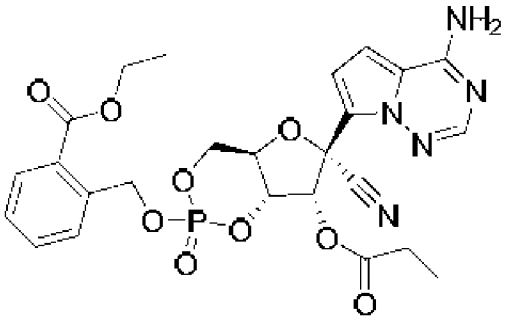
【0152】 2-((((4aR,6R,7R,7aR)-7-乙醯氧基-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)甲基)苯甲酸乙酯（化合物105）



【0153】 化合物105係藉由在三乙胺存在下，用乙酸酐對化合物101進行標準醯基化來製備。$C_{24}H_{24}N_5O_9P$之$[M-1]^+$計算值：556.12。實驗值：556.1。

實例6

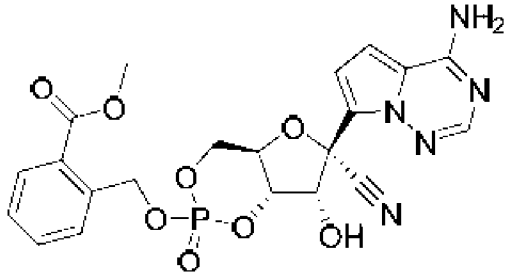
【0154】 2-((((4aR,6R,7R,7aR)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2-氧離子基-7-(丙醯氧基)四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)甲基)苯甲酸乙酯（化合物106）



【0155】 化合物106係藉由在三乙胺存在下，用丙酸酐對化合物101進行標準醯基化來製備。$C_{25}H_{26}N_5O_9P$之$[M-1]^+$計算值：570.14。實驗值：570.1。

實例7

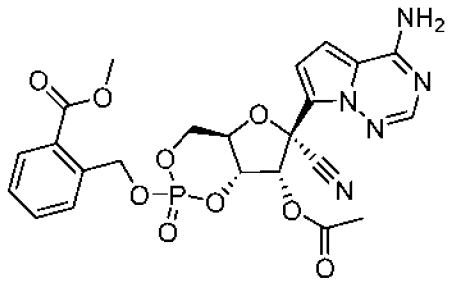
【0156】 2-((((4aR,6R,7R,7aS)-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-7-羥基-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯（化合物107）



【0157】 化合物107係根據方案I中所描述之方法，由N,N,N',N'-四異丙基-1-(2-(2-甲氧基)羰基苯甲氧基)磷烷二胺及(2R,3R,4S,5R)-2-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-甲腈製備。$C_{21}H_{20}N_5O_8P$之$[M-1]^+$計算值：500.09。實驗值：500.0。

實例8

【0158】 2-((((4aR,6R,7R,7aR)-7-乙醯氧基-6-(4-胺基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吩-7-基)-6-氰基-2-氧離子基四氫-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧雜磷雜苯-2-基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯（化合物108）



【0159】 化合物108係藉由在三乙胺存在下，用乙酸酐對化合物107進行標準醯基化來製備。$C_{23}H_{22}N_5O_9P$之$[M-1]^+$計算值：542.11。實驗值：542.1。

生物實例

【0160】 本文所描述之示例方法包含以下。應理解，以下係實例且方法不僅僅局限於這些實例。

實例9：在經口投與參考化合物及所揭示之化合物之後的組織分佈

【0161】 將靜脈內瑞德西韋（2 mg/kg）、口服瑞德西韋（5 mg/kg）及口服測試化合物（5 mg/kg）投與大鼠。藉由經口管飼對空腹大鼠經口投藥。藉由HPLC-UV測定循環中代謝物核苷之血漿濃度，並藉由LC-MS，使用標準層析方法量測活性三磷酸酯之肝臟濃度。

【0162】 第1圖顯示第一項研究之結果，其中在投與化合物105及參考化合物之後量測代謝物核苷的長達8小時之血液濃度。第2圖顯示第二項研究之結果，其中在1小時及5小時之後量測血液濃度。結果指示，經口投與化合物105引起之暴露量比經口投與瑞德西韋之暴露量高兩倍，且其暴露量高於靜脈內投與瑞德西韋，特別是在較長時間時。第3圖顯示由第二項研究得到的額外結果，在該第二項研究中，在1小時及5小時後量測核苷三磷酸酯之肝臟濃度。化合物105展現之肝臟暴露量明顯高於靜脈內或口服瑞德西韋，不過由化合物105產生的肝臟與血液之比率與由瑞德西韋產生之比率相同。第4圖係顯示在1小時及5小時之

後，由第二項研究得到的(肝臟中相應核苷之濃度)/(血液中相應核苷之濃度)之比率的圖。

【0163】 表1含有在投與多種測試化合物與口服瑞德西韋1小時及5小時之後的血液及肝臟水準的比較。結果展示，測試化合物提供的肝臟暴露量明顯高於瑞德西韋。

表1. 在經口給予化合物之後1小時及5小時的血液核苷（Nuc）及肝臟核苷三磷酸酯（NTP）水準.

化合物	血液Nuc水準		肝臟NTP水準	
	1小時	5小時	1小時	5小時
瑞德西韋	1x	1x	1x	1x
101	<1x	<1x	>2x	≥2x
105	≥2x*	≥2x	≥2x	≥2x
106	≥2x	≥2x	≥2x	≥2x

*≥2x意思指濃度比由參考化合物產生之濃度高至少兩倍。

實例10：在吸入投與參考化合物及所揭示之化合物之後的組織分佈.

【0164】 藉由吸入途徑向大鼠投與2 mg/kg之瑞德西韋或指定測試化合物。藉由LC-MS，使用標準層析方法量測代謝物核苷及其三磷酸酯之肺濃度。

【0165】 第5圖顯示在投與化合物105及參考化合物之後1小時及5小時的代謝物核苷之血液水準。化合物105提供的暴露量高於瑞德西韋。第6圖顯示代謝物核苷之肺水準。化合物105提供的暴露量比瑞德西韋高超過4倍。第7圖顯示肺中之核苷三磷酸酯水準。瑞德西韋低於定量水準，而化合物105提供三磷酸酯之顯著肺暴露。

【0166】 本說明書中使用的表示成分、反應條件等等的數量之所有數字均應理解為在所有情況下以術語「約」修飾。

因此，除非作相反指示，否則本文闡述之數字參數均為近似值，這些近似值可取決於試圖獲得的所希望之特性而變化。在最低限度上，且不試圖將均等論之應用局限於主張本申請案之優先權的任何申請案中任一申請專利範圍之範圍，每一數字參數應依據有效數位之數量及常規捨入方法解釋。

【0167】 本文所使用的關於程度之語言，諸如本文所使用之術語「大約」、「約」、「大體上」及「實質上」表示接近所陳述的值、量或特徵且仍執行所希望之功能或實現所希望之結果的值、量或特徵。舉例而言，術語「大約」、「約」、「大體上」及「實質上」可指在所陳述量之低於10%範圍內、低於5%範圍內、低於1%範圍內、低於0.1%範圍內及低於0.01%範圍內的量。作為另一個實例，在某些實施例中，術語「大體上平行」及「實質上平行」係指與精確平行偏離小於或等於15%、10%、5%、3%、1%、0.1%或其他值之值、量或特徵。類似地，在某些實施例中，術語「大體上垂直」及「實質上垂直」係指與精確垂直偏離小於或等於15%、10%、5%、3%、1%、0.1%或其他值之值、量或特徵。

【0168】 以上描述揭示若干方法及材料。本發明易於進行方法及材料之修改，以及製造方法及設備之改變。熟習此項技術者考慮本揭示案或本文所揭示的本發明之實踐將對此類修改顯而易知。因此，本發明不意欲限於本文所揭示

之特定實施例，而是本發明涵蓋在本發明之真實範圍及精神內的所有修改及替代選擇。

【0169】 本文所引用的所有參考文獻，包含但不限於公開及未公開之申請案、專利及參考文獻均以全文引用之方式併入本文中且特此構成本說明書之一部分。若以引用方式併入的出版物及專利或專利申請案與本說明書中包含之揭示內容相矛盾，則本說明書意欲取代及/或優先於任何此類矛盾的材料。

【0170】 儘管已描述一些實施例及實例，但應理解，可在不偏離本發明之精神的情況下進行多種及各種修改。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊(請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

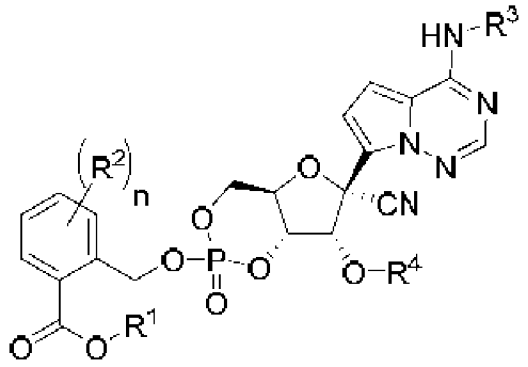
無

國外寄存資訊(請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式I之化合物：



(I)，

其中：

R^1係選自由以下組成之群：H、一視情況經取代之C_1-C_{15}烷基、一視情況經取代之C_3-C_{15}環烷基及一視情況經取代之C_2-C_{15}烯基；

R^2係選自由以下組成之群：鹵素、一視情況經取代之烷基及一視情況經取代之烷氧基；

R^3係選自由以下組成之群：H、一視情況經取代之醯基及C-羧基；

R^4係選自由以下組成之群：H、一視情況經取代之醯基、C-醯胺基及C-羧基；及

n係0、1、2或3；

或其一立體異構物或醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】 如請求項1所述之化合物，其中n係1。

【請求項3】 如請求項1所述之化合物，其中n係0。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之化合物，其中R^3係H。

【請求項5】 如請求項1至3中任一項所述之化合物，其

中 R^1 係一視情況經取代之 C_1-C_{15} 烷基。

【請求項6】 如請求項 5 所述之化合物，其中 R^1 係一未經取代之 C_1-C_6 烷基。

【請求項7】 如請求項 6 所述之化合物，其中 R^1 係乙基。

【請求項8】 如請求項 6 所述之化合物，其中 R^1 係正丙基。

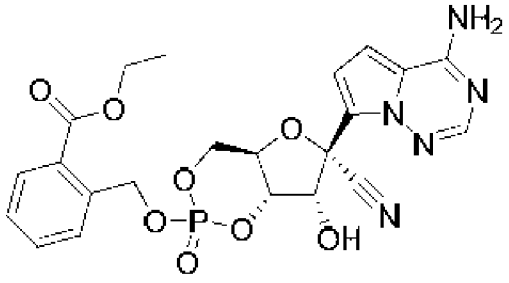
【請求項9】 如請求項 6 所述之化合物，其中 R^1 係異丙基。

【請求項10】如請求項 6 所述之化合物，其中 R^1 係甲基。

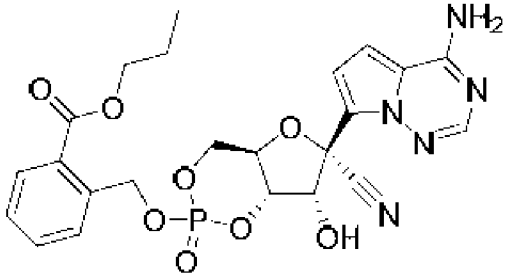
【請求項11】如請求項 1 至 3 中任一項所述之化合物，其中 R^4 係 C-羧基。

【請求項12】如請求項 1 至 3 中任一項所述之化合物，其中 R^4 係醯基。

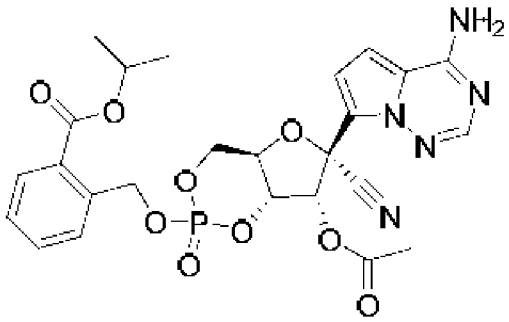
【請求項13】如請求項 1 所述之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：



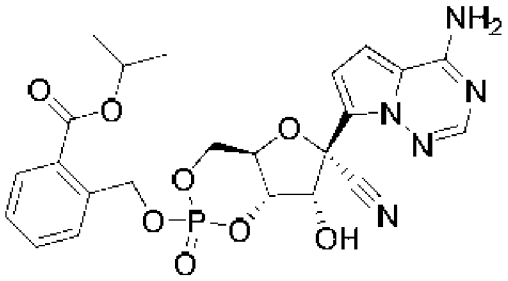
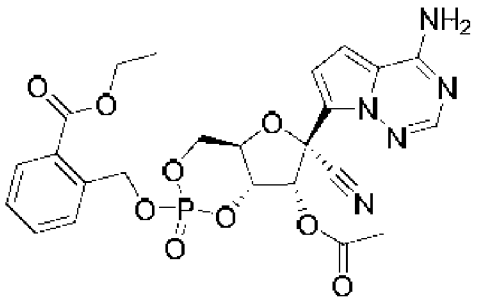
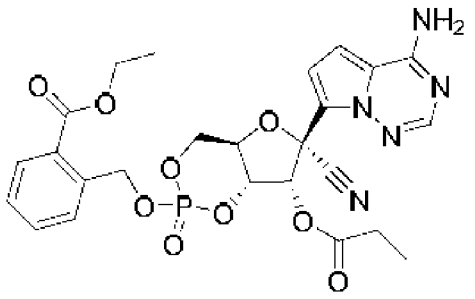
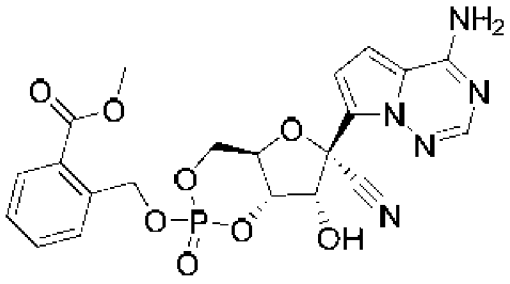
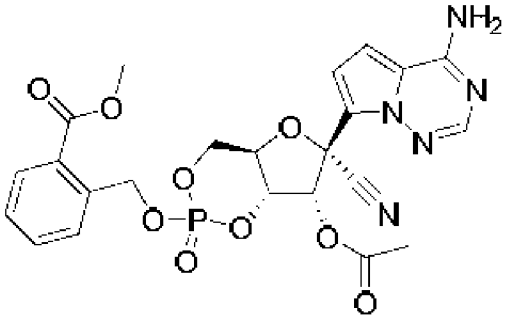
、



、



、

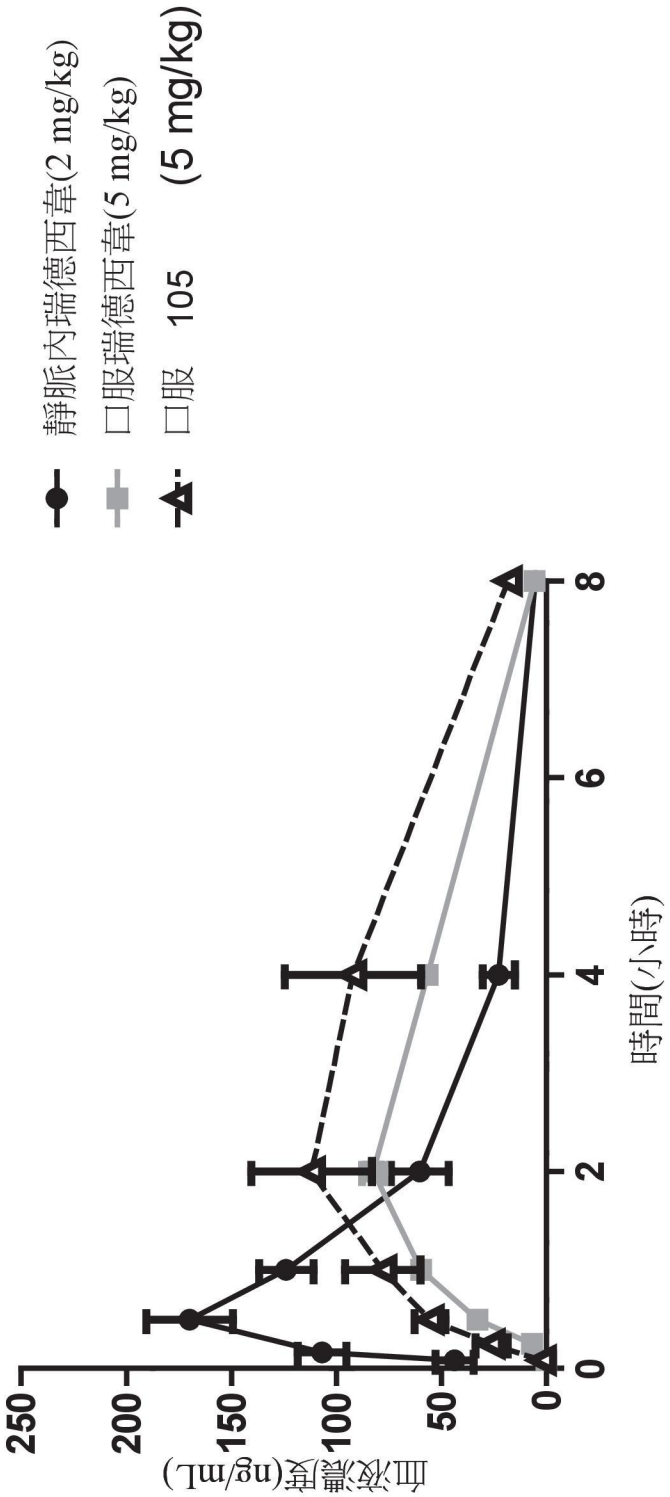

、

、

、

及

。

【請求項14】如請求項1至3中任一項所述之化合物，用於治療一病毒感染。

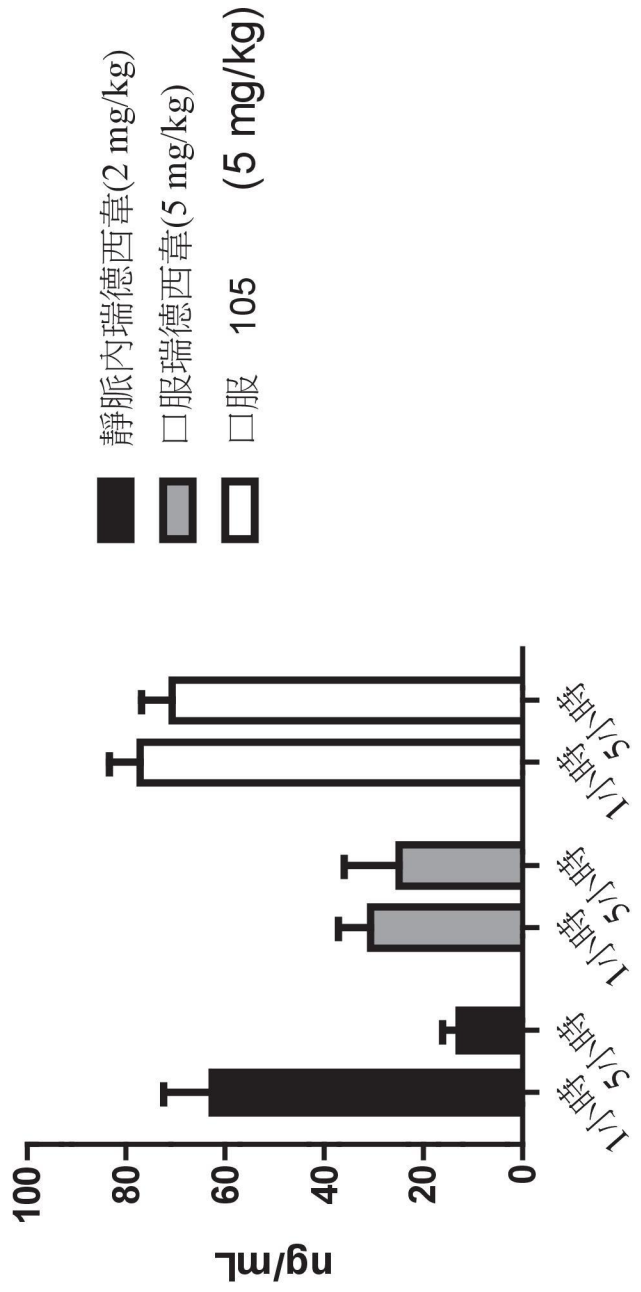
【請求項15】如請求項14所述之化合物，該化合物與一或多種額外治療劑組合。

【請求項16】一種如請求項1至13中任一項所述之化合物在製備用於治療一病毒感染之一藥劑中的用途。

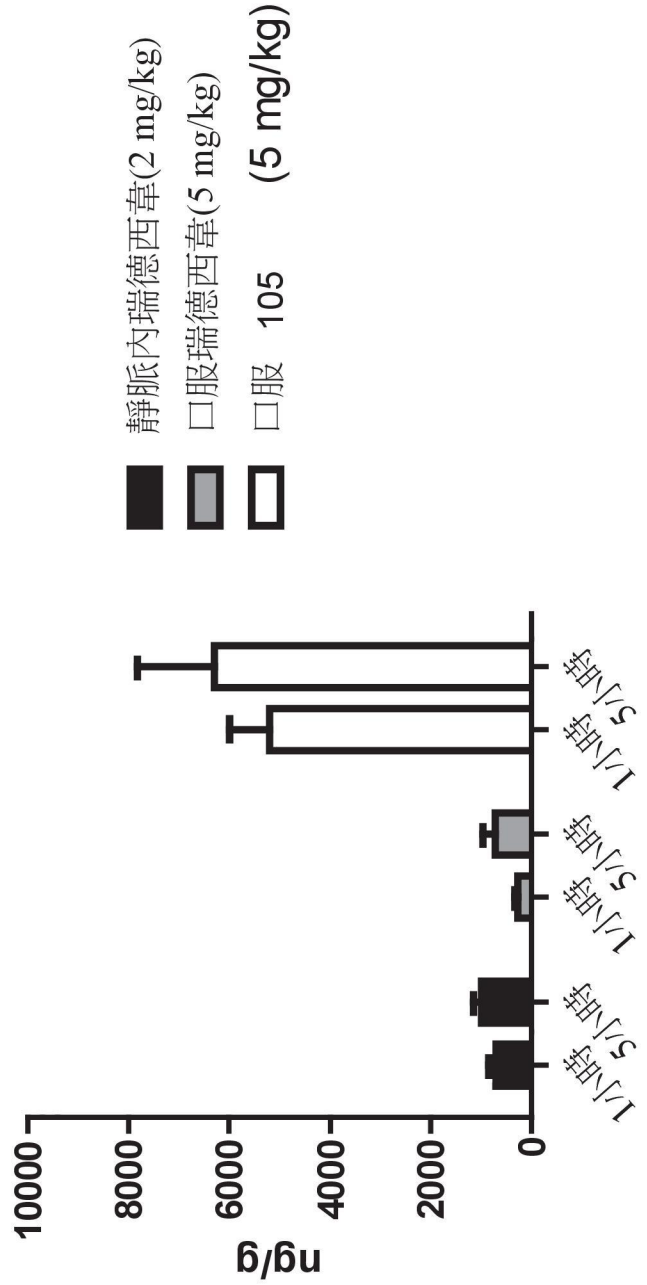
【發明圖式】


靜脈內瑞德西韋(2 mg/kg)
口服瑞德西韋(5 mg/kg)
口服 105 (5 mg/kg)
血液濃度(ng/mL)
250
200
150
100
50
0
0
2
4
6
8
時間(小時)

第1圖


靜脈內瑞德西韋(2 mg/kg)
口服瑞德西韋(5 mg/kg)
口服 105 (5 mg/kg)
ng/mL
0
20
40
60
80
100
1小時
5小時
1小時
5小時
1小時
5小時

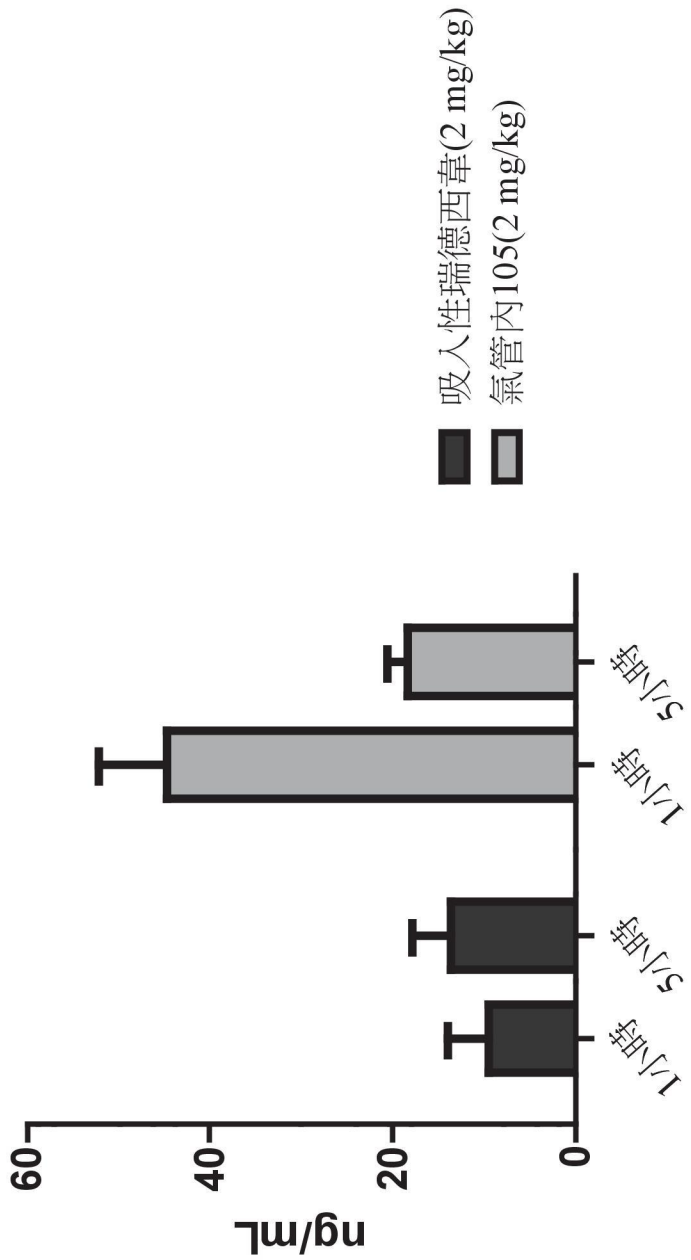
第2圖


靜脈內瑞德西韋(2 mg/kg)
口服瑞德西韋(5 mg/kg)
口服 105 (5 mg/kg)
ng/g
10000
8000
6000
4000
2000
0
1小時
5小時
1小時
5小時
1小時
5小時

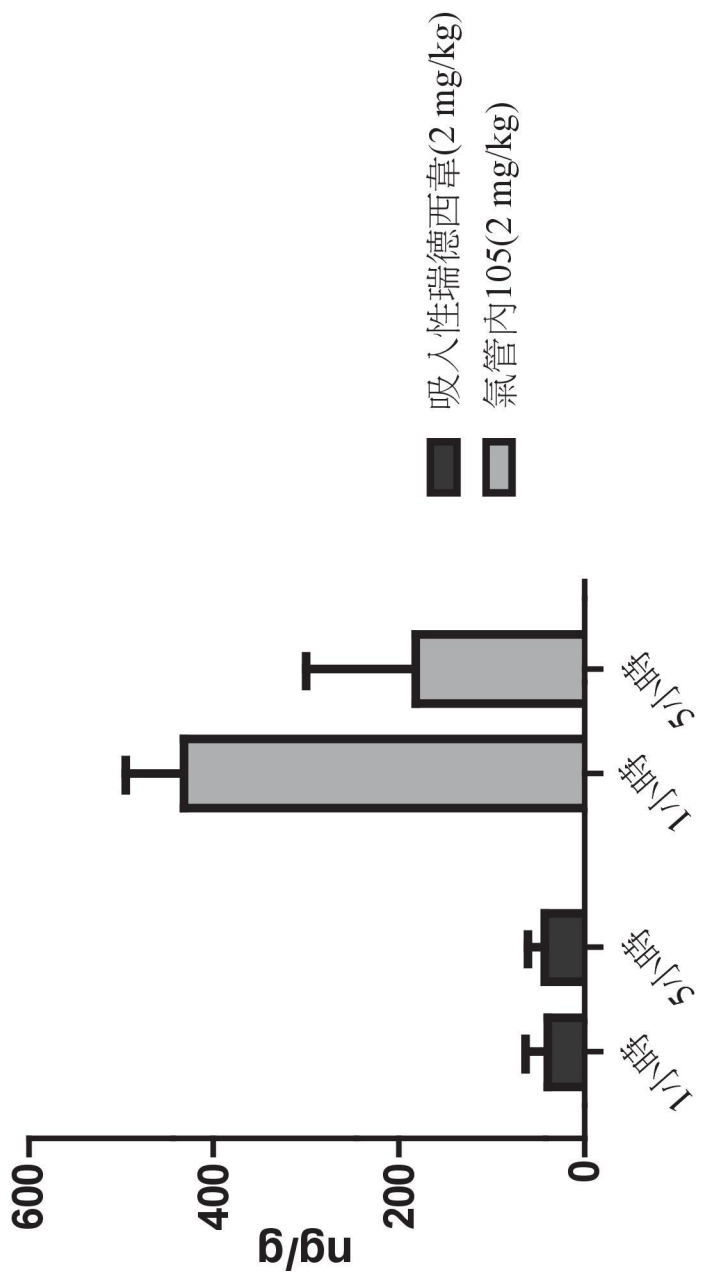
第3圖

靜脈內瑞德西韋(2 mg/kg)
口服瑞德西韋(5 mg/kg)
口服 105 (5 mg/kg)
肝臟核苷/血液核苷
0
1
2
3
4
5
1小時
1小時
1小時
1小時

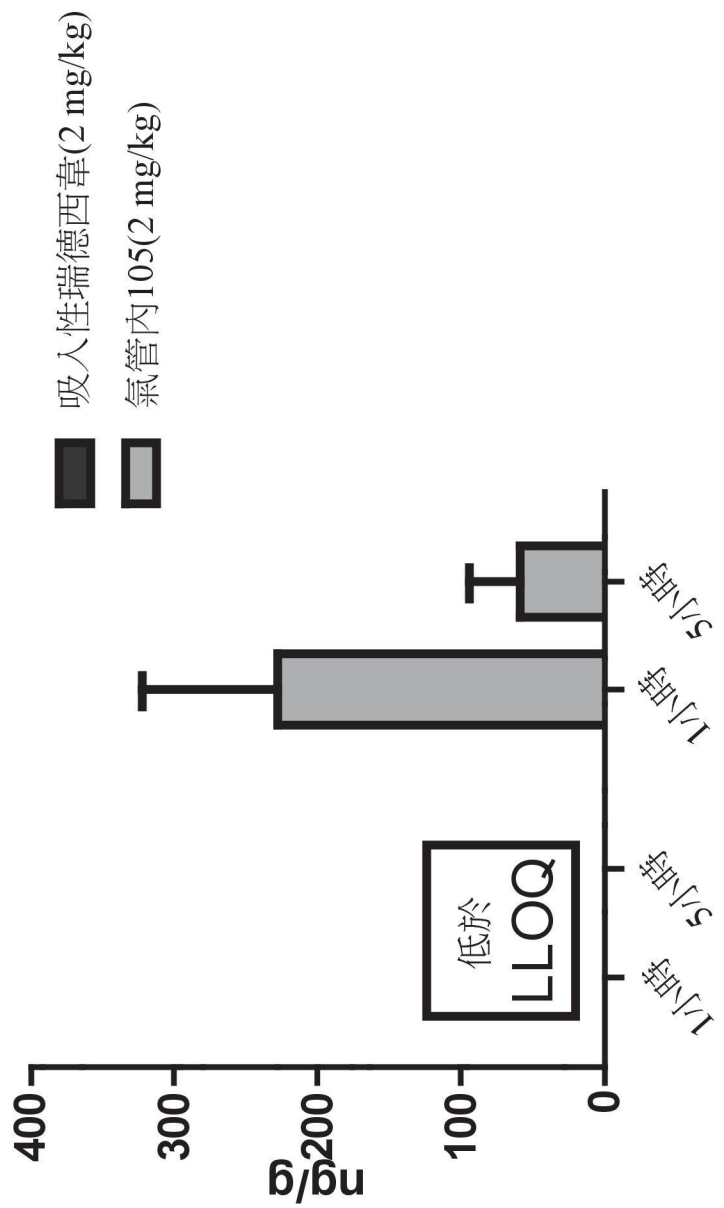
第4圖



第5圖



第6圖


吸入性瑞德西韋(2 mg/kg)
氣管內105(2 mg/kg)
ng/g
400
300
200
100
0
低於
LLOQ
1小時
5小時
1小時
5小時

第7圖