

公 告 本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：9312704/

※ 申請日期：93.9.6

※IPC 分類：C07D^{403/12}, ^{403/16}, ^{401/14}

A61K^{3/497}, A61P^{3/14} (200601)

一、發明名稱：(中文/英文)

絲胺酸型蛋白酶，特指HCV NS3-NS4A蛋白酶之抑制劑

INHIBITORS OF SERINE PROTEASES, PARTICULARLY HCV
NS3-NS4A PROTEASE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商維泰克斯製藥公司

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

肯尼斯 S 伯格

BOGER, KENNETH S.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街130號

130 WAVERLY STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS

02139-4242, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅伯特 B 帕尼
PERNI, ROBERT B.
2. 約翰 J 寇特
COURT, JOHN J.
3. 沙恩 D 布瑞特
BRITT, SHAWN D.
4. 賈諾斯 皮特利克
PITLIK, JANOS
5. 約翰 H 凡 卓瑞
VAN DRIE, JOHN H.

國 籍：(中文/英文)

- 1.2.3.5. 美國 U.S.A.
4. 匈牙利 HUNGARY

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年09月05日；60/500,670

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於抑制絲胺酸蛋白酶活性、尤其C型肝炎病毒NS3-NS4A蛋白酶活性之化合物。如此，其藉由干擾C型肝炎病毒之生命週期而起作用且亦適用作抗病毒劑。本發明亦係關於用以製備該等化合物之方法。本發明進一步係關於包含該等化合物之組合物，其係用於體外活樣品用途，或投與HCV感染患者。本發明亦係關於藉由投與包含本發明化合物之組合物來治療HCV感染患者之方法。

【先前技術】

被C型肝炎病毒("HCV")感染係引人關切之人類醫學問題。吾人承認HCV為最常見之非A、非B型肝炎之病原體，據估計世界上人類血清盛行率為3% [A. Alberti等人，"Natural History of Hepatitis C," J. Hepatology, 31., (Suppl. 1)，第17-24頁(1999)]。僅在美國就有約四百萬人被感染 [M.J. Alter等人，"The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States", Gastroenterol. Clin. North Am., 23，第437-455頁(1994); M.J. Alter, "Hepatitis C Virus Infection in the United States", J. Hepatology, 31., (Suppl. 1)，第88-91頁(1999)]。

第一次暴露於HCV時，只有約20%被感染之個體會發展成急性臨床肝炎，而其它人似乎能自發性地解決感染。然而，在幾乎70%實例中，該病毒會建立持續數十年之慢性感染 [S. Iwarson, "The Natural Course of Chronic Hepatitis", FEMS Microbiology Reviews, 14，第201-204頁(1994)；D. Lavanchy, "Global

Surveillance and Control of Hepatitis C", J. Viral Hepatitis, 6, 第 35-47 頁 (1999)]。此情況通常產生復發性及日益惡化性肝臟炎症，其常導致更為嚴重之疾病狀態，例如肝硬化及肝細胞癌 [M.C. Kew, "Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma", FEMS Microbiology Reviews, 14, 第 211-220 頁 (1994)]; I. Saito 等人, "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 第 6547-6549 頁 (1990)]。不幸的是，尚無舒緩慢性 HCV 擴展之廣效治療法。

HCV 基因體編碼 3010-3033 個胺基酸之多聚蛋白質 [Q.L. Choo 等人, "Genetic Organization and Diversity of the Hepatitis C Virus.," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 第 2451-2455 頁 (1991); N. Kato 等人, "Molecular Cloning of the Human Hepatitis C Virus Genome From Japanese Patients with Non-A, Non-B Hepatitis," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 第 9524-9528 頁 (1990); A. Takamizawa 等人, "Structure and Organization of the Hepatitis C Virus Genome Isolated From Human Carriers," J. Virol., 65, pp. 1105-1113 (1991)]。吾人推測 HCV 之非結構 (NS) 蛋白會提供病毒複製必需之催化機制。多聚蛋白經蛋白水解剪切後衍生成 NS 蛋白 [R. Bartenschlager 等人, "Nonstructural Protein 3 of the Hepatitis C Virus Encodes a Serine-Type Proteinase Required for Cleavage at the NS3/4 and NS4/5 Junctions", J. Virol., 67, 第 3835-3844 頁 (1993); A. Grakoui 等人, "Characterization of the Hepatitis C Virus-Encoded Serine Proteinase: Determination of Proteinase-Dependent Polyprotein Cleavage Sites," J. Virol., 67, 第 2832-2843 頁 (1993); A. Grakoui 等人, "Expression and Identification of Hepatitis C Virus Polyprotein Cleavage Products," J.

Virol., 67, 第 1385-1395 頁 (1993); L. Tomei 等人, "NS3 is a serine protease required for processing of hepatitis C virus polyprotein", J. Virol., 67, 第 4017-4026 頁 (1993)]。

HCV NS 蛋白 3(NS3)含有有助於處理大部分病毒酵素之絲胺酸蛋白酶活性，且因此吾人認為其為病毒複製及感染性所必需的。已知在黃熱病病毒 NS3 蛋白酶中之突變作用會降低病毒感染性 [Chambers, T.J. 等人, "Evidence that the N-terminal Domain of Nonstructural Protein NS3 From Yellow Fever Virus is a Serine Protease Responsible for Site-Specific Cleavages in the Viral Polyprotein", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 第 8898-8902 頁 (1990)]。NS3 的前 181 個胺基酸(該病毒的多聚蛋白的殘基 1027-1207)已顯示包含 NS3 絲胺酸蛋白酶結構域，其處理 HCV 多聚蛋白的所有四個下游區 [C. Lin 等人, "Hepatitis C Virus NS3 Serine Proteinase: Trans-Cleavage Requirements and Processing Kinetics", J. Virol., 68, 第 8147-8157 頁 (1994)]。

HCV NS3 絲胺酸蛋白酶及其相關輔因子 NS4A 可幫助處理所有病毒酵素，且因此吾人認為其為病毒複製作用時所必需。該處理似乎類似於人類免疫缺陷病毒天冬胺醯蛋白酶所進行之處理，該蛋白酶亦與病毒酵素處理 HIV 蛋白酶抑制劑有關，該等抑制病毒蛋白處理之抑制劑係為有效人類抗病毒劑，此意指中斷病毒生命週期的此時期者會產生治療活性劑。因此，其為藥物發現之具吸引標的物。

數種潛在的 HCV 蛋白酶抑制劑已揭示 [PCT 公開案第 WO 02/18369 號、第 WO 02/08244 號、第 WO 00/09558 號、第 WO

00/09543號、第WO 99/64442號、第WO 99/07733號、第WO 99/07734號、第WO 99/50230號、第WO 98/46630號、第WO 98/17679號及第WO 97/43310號，美國專利第5,990,276號，M. Llinas-Brunet等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8，第1713-18頁(1998)；W. Han等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10，711-13 (2000)；R. Dunsdon等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10，第1571-79頁(2000)；M. Llinas-Brunet等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10，第2267-70頁(2000)及S. LaPlante等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10，第2271-74頁(2000)]。

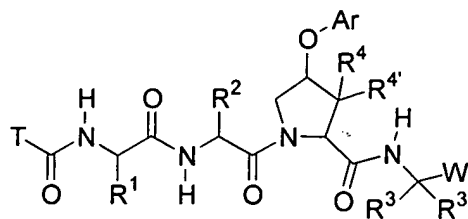
目前並無任何令人滿意之抗HCV劑或治療方法。所建立之HCV疾病療法僅有干擾素治療方法。然而，干擾素具有顯著副作用[M. A. Wlaker等人，"Hepatitis C Virus: An Overview of Current Approaches and Progress," *DDT*, 4，第518-29頁(1999)；D. Moradpour等人，"Current and Evolving Therapies for Hepatitis C," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 11，第1199-1202頁(1999)；H. L. A. Janssen等人，"Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis," *J. Hepatol.*, 21，第241-243頁(1994)；P.F. Renault等人，"Side Effects of Alpha Interferon," *Seminars in Liver Disease*, 9，第273-277頁(1989)]，且僅在一小部分(約25%)狀況下會產生長期緩解期[O. Weiland, "Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection", *FEMS Microbiol. Rev.*, 14，第279-288頁(1994)]。此外，有效抗HCV疫苗之前景仍不確定。

因此，需要適於抗HCV療法之化合物。該等化合物具有作為蛋白酶抑制劑(尤其係作為絲胺酸蛋白酶抑制劑，及更

尤其地係作為HCV NS3蛋白酶抑制劑)之治療潛力。該等化合物適用作抗病毒劑，尤其適用作抗HCV劑。尤需具有改良酵素抑制作用或細胞活性之化合物。

【發明內容】

本發明可提供式I化合物而滿足該等需要：



I

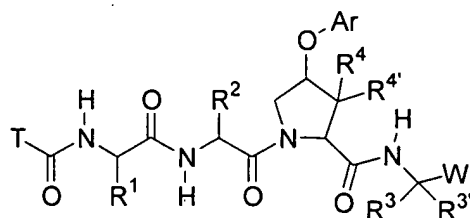
其中，該等變量係如本文所定義。

本發明亦關於包含以上化合物之組合物及其用途。該等組合物可用於預先處理欲插入患者體內之侵入性裝置，處理投與患者前之生物樣品(例如血液)，及直接投與患者。在每種狀況下，該等化合物將用於抑制HCV複製作用，並減少HCV感染之風險或嚴重性。

本發明亦係關於用於製備式I化合物之方法。

【實施方式】

本發明提供式I之化合物，



I

其中：

Ar係具有可達4個選自O、S、N(H)、SO及SO₂的雜原子之5-

至10-員芳族環，其中1至3個環原子係視情況且獨立經J取代；

R^1 及 R^2 係獨立為：

(C1-C12)-脂族 -、

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基 -、

[(C3-C10)-環烷基-或-環烯基]-(C1-C12)-脂族 -、

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族 -、

(C6-C10)-雜芳基-(C1-C12)脂族 -、

其中在 R^1 及 R^2 中可達3個脂族碳原子可經選自呈化學穩定排列O、N、S、SO或SO₂之雜原子置換；

其中各 R^1 及 R^2 係獨立且視情況經獨立選自J之可達3個取代基取代；

R^3 及 $R^{3'}$ 係獨立為氫或(C1-C12)-脂族，其中任何氫係視情況經鹵素置換；其中 R^3 之任何末端碳原子係視情況經硫氫基或羥基取代；或 R^3 為苯基或-CH₂苯基，其中該苯基係視情況經獨立選自J之可達3個取代基取代；或

R^3 及 $R^{3'}$ 與其所鍵結之原子一起形成具有可達2個選自N、NH、O、SO或SO₂的雜原子之3-至6-員環；其中該環具有可達2個獨立選自J之取代基；

R^4 及 $R^{4'}$ 係獨立為：

氫 -、

(C1-C12)-脂族 -、

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基 -、

(C3-C10)-環烷基-(C1-C12)-脂族 -、

(C6-C10)-芳基 -、

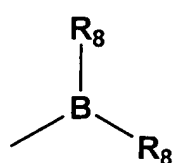
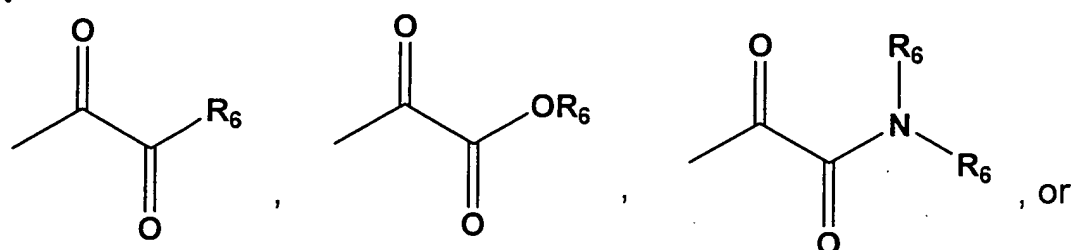
(C3-C10)-雜環基 -；或

(C5-C10)-雜芳基 -；

其中在 R^4 及 $R^{4'}$ 中，可達兩個脂族碳原子可經選自O、N、S、SO或SO₂之雜原子置換；

其中各 R^4 及 $R^{4'}$ 係獨立且視情況經可達3個獨立選自J之取代基取代；

W為：



其中各 R_6 係獨立為：

氫 -、

(C1-C12)-脂族 -、

(C6-C10)-芳基 -、

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族 -、

(C3-C10)-環烷基-或環烯基 -、

[(C3-C10)-環烷基-或環烯基]-(C1-C12)-脂族 -、

(C3-C10)-雜環基 -、

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂族 -、

(C5-C10)雜芳基-或

(C5-C10)雜芳基-(C1-C12)-脂族-，或

兩個與相同氮原子鍵結之 R_6 基與該氮原子一起形成
(C3-C10)-雜環；

其中 R_6 係視情況經可達3個J取代基取代；

其中各 R_8 係獨立為-OR'；或該等 R_8 基與硼原子一起形成
具有除硼以外可達3個額外雜原子之(C3-C10)-員雜環，該等
雜原子係選自N、NH、O、SO及SO₂；

T為：

(C1-C12)-脂族-；

(C6-C10)-芳基-、

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族-、

(C5-C10)雜芳基-或

(C5-C10)雜芳基-(C1-C12)-脂族-；

其中各T係視情況經可達3個J取代基取代；

J為鹵素、-OR'、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R'、氧基、硫代、
1,2-亞甲基二氧、1,2-亞乙基二氧、=N(R')、=N(OR')、-N(R')₂、
-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-SO₃R'、-C(O)R'、-C(O)C(O)R'、
-C(O)CH₂C(O)R'、-C(S)R'、-C(S)OR'、-C(O)OR'、-C(O)C(O)OR'、
-C(O)C(O)N(R')₂、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-OC(O)N(R')₂、-C(S)N(R')₂、
-(CH₂)₀₋₂NHC(O)R'、-N(R')N(R')COR'、-N(R')N(R')C(O)OR'、
-N(R')N(R')CON(R')₂、-N(R')SO₂R'、-N(R')SO₂N(R')₂、
-N(R')C(O)OR'、-N(R')C(O)R'、-N(R')C(S)R'、
-N(R')C(O)N(R')₂、-N(R')C(S)N(R')₂、-N(COR')COR'、-N(OR')R'、
-C(=NH)N(R')₂、-C(O)N(OR')R'、-C(=NOR')R'、-OP(O)(OR')₂、

$-P(O)(R')_2$ 、 $P(O)(OR')_2$ 或 $-P(O)(H)(OR')$ ；

R'係獨立選自：

氫 -、

(C1-C12)-脂族 -、

(C3-C10)-環烷基 -或-環烯基 -、

[(C3-C10)-環烷基或-環烯基]-(C1-C12)-脂族 -、

(C6-C10)-芳基 -、

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族 -、

(C3-C10)-雜環基 -、

(C6-C10)-雜環基-(C1-C12)脂族 -、

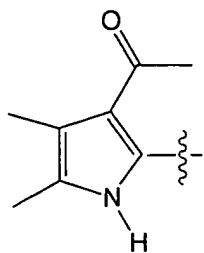
(C5-C10)-雜芳基 -或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂族 -；

其中 R'係視情況經可達3個J基取代；

其中兩個與相同原子鍵結之R'基形成具有可達3個獨立選自N、O、S、SO或SO₂的雜原子之3-至10-員芳族或非芳族環，其中該環係視情況與(C6-C10)芳基、(C5-C10)雜芳基、(C3-C10)環烷基或(C3-C10)雜環基稠合，其中任何環均具有可達3個獨立選自J之取代基。

在一實施例中，若R¹為環己基，R²為第三丁基，R^{3'}為H，R³為正丙基，W為-C(O)C(O)N(H)-環丙基，且T為：



；則Ar為4-喹唑啉或5-氯-2-吡啶基。

R^3 及 $R^{3'}$ 與其所鍵結之原子一起係具有可達2個選自N、NH、O、SO及SO₂的雜原子之3-至6-員環；其中該環具有可達2個獨立選自J之取代基；

R^4 及 $R^{4'}$ 係獨立為：

氫 -、

(C1-C12)-脂族 -、

(C3-C10)-環烷基 -或-環烯基 -、

(C3-C10)-環烷基 -(C1-C12)-脂族 -、

(C6-C10)-芳基 -、

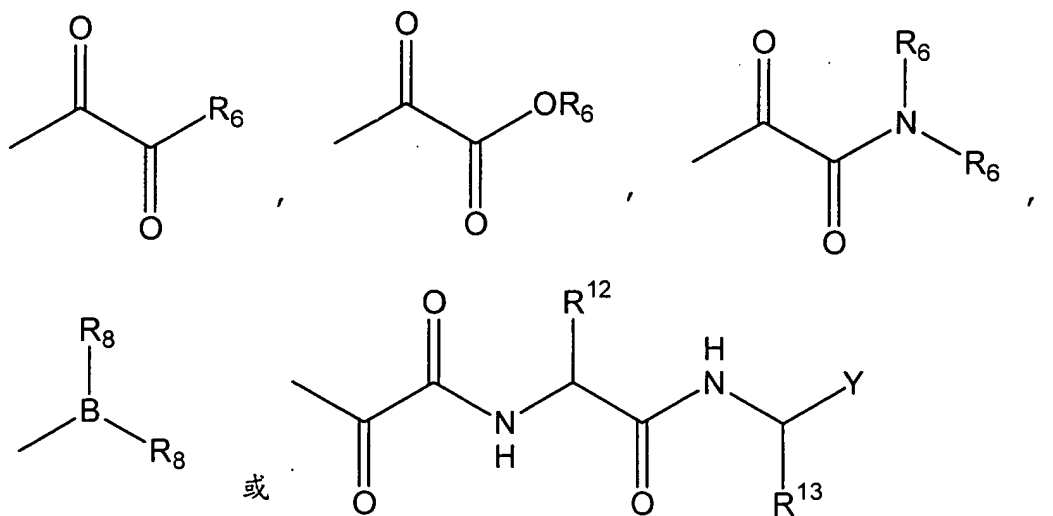
(C3-C10)-雜環基 -；或

(C5-C10)-雜芳基 -；

其中在 R^4 及 $R^{4'}$ 中，可達兩個脂族碳原子可經選自O、N、S、SO及SO₂之雜原子置換；

其中各 R^4 及 $R^{4'}$ 係獨立且視情況經可達3個獨立選自J之取代基取代；

W為：



其中，

Y 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 之衍生物或 $-\text{CO}_2\text{H}$ 之生物電子等排體；

各 R_6 係獨立為：

氫 -、

(C1-C12)-脂族 -、

(C6-C10)-芳基 -、

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族 -、

(C3-C10)-環烷基-或環烯基 -、

[(C3-C10)-環烷基-或環烯基]-(C1-C12)-脂族 -、

(C3-C10)-雜環基 -、

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂族 -、

(C5-C10)雜芳基-或

(C5-C10)雜芳基-(C1-C12)-脂族 -，或

兩個與相同氮原子鍵結之 R_6 基與該氮原子一起形成 (C3-C10)-雜環；

其中 R_6 係視情況經可達 3 個 J 取代基取代；

其中各 R_8 係獨立為 $-\text{OR}'$ ；或該等 R_8 基與硼原子一起係具有除硼以外可達 3 個額外雜原子之 (C3-C10)-員雜環，該等雜原子係選自 N、NH、O、SO 及 SO_2 ；

T 為：

(C1-C12)-脂族 -；

(C6-C10)-芳基 -、

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族 -、

(C5-C10)雜芳基-或

(C5-C10)雜芳基-(C1-C12)-脂族-；

其中各T係視情況經可達3個J取代基取代；且

其中在T中，可達3個脂族碳原子可經選自呈化學穩定排列O、N、NH、S、SO或SO₂之雜原子置換；

其限制條件係若T為吡咯，則該吡咯在3-位置不經J取代，J為-C(O)R'、-C(O)C(O)R'、-C(O)CH₂C(O)R'、-C(S)R'、-C(S)OR'、-C(O)OR'、-C(O)C(O)OR'、-C(O)C(O)N(R')₂、-C(O)N(R')₂、-C(S)N(R')₂、-C(=NH)N(R')₂、-C(O)N(OR')R'或-C(=NOR')R'；

J為鹵素、-OR'、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R'、氧基、硫代、1,2-亞甲基二氧、1,2-亞乙基二氧、=N(R')、=N(OR')、-N(R')₂、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-SO₃R'、-C(O)R'、-C(O)C(O)R'、-C(O)CH₂C(O)R'、-C(S)R'、-C(S)OR'、-C(O)OR'、-C(O)C(O)OR'、-C(O)C(O)N(R')₂、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-OC(O)N(R')₂、-C(S)N(R')₂、-(CH₂)₀₋₂NHC(O)R'、-N(R')N(R')COR'、-N(R')N(R')C(O)OR'、-N(R')N(R')CON(R')₂、-N(R')SO₂R'、-N(R')SO₂N(R')₂、-N(R')C(O)OR'、-N(R')C(O)R'、-N(R')C(S)R'、-N(R')C(O)N(R')₂、-N(R')C(S)N(R')₂、-N(COR')COR'、-N(OR')R'、-C(=NH)N(R')₂、-C(O)N(OR')R'、-C(=NOR')R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(R')₂、-P(O)(OR')₂或-P(O)(H)(OR')；

R'為：

氫-、

(C1-C12)-脂族-、

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基-、

[(C3-C10)-環烷基或-環烯基]-(C1-C12)-脂族-、

(C6-C10)-芳基-、

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族-、

(C3-C10)-雜環基-、

(C6-C10)-雜環基-(C1-C12)脂族-、

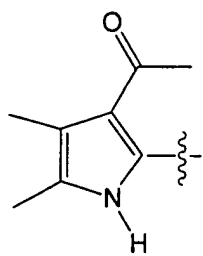
(C5-C10)-雜芳基-或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂族-；

其中R'係視情況經可達3個J基取代；

其中，兩個與相同原子鍵結之R'基形成具有可達3個獨立選自N、O、S、SO或SO₂的雜原子之3-至10-員芳族或非芳族環，其中該環係視情況與(C6-C10)芳基、(C5-C10)雜芳基、(C3-C10)環烷基或(C3-C10)雜環基稠合，其中任何環均具有可達3個獨立選自J之取代基。

在一實施例中，若R¹為環己基，R²為第三丁基，R³為H，R³為正丙基，W為-C(O)C(O)N(H)-環丙基，且T為：

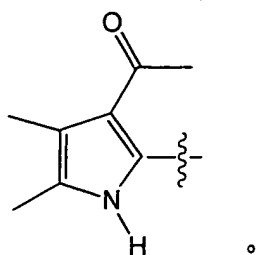


；則Ar不為4-喹唑啉或5-氯-2-吡啶基。

在另一實施例中，若T為吡咯，則該吡咯不經J取代，而視情況與5-員或6-員芳基或雜芳基環稠合。

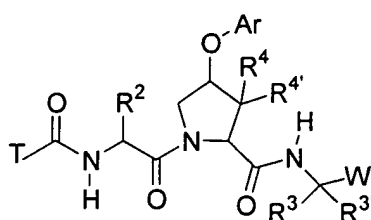
在另一實施例中，若T為吡咯，則該吡咯不在3-位置經J取代，而視情況與5-員或6-員芳基或雜芳基環稠合。

在另一實施例中，T並非



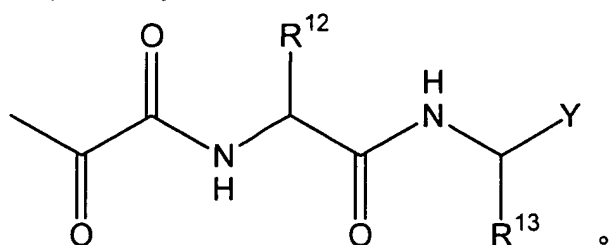
在另一實施例中，T並非吡咯。

在一更特定實施例中，本發明提供其中n為0之化合物且該化合物具有式I-A：

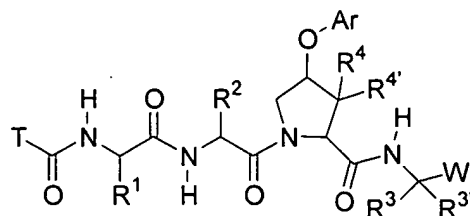


I-A；

其中變量係如本文任何實施例所定義。在式A之化合物中，W較佳為：

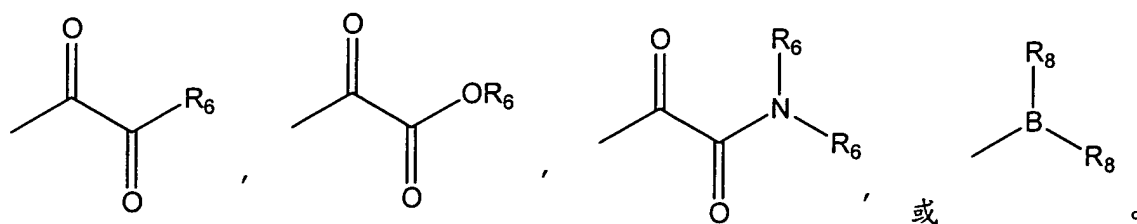


在另一特定實施例中，本發明提供其中n為1之化合物且該化合物具有式I-B：



I-B；

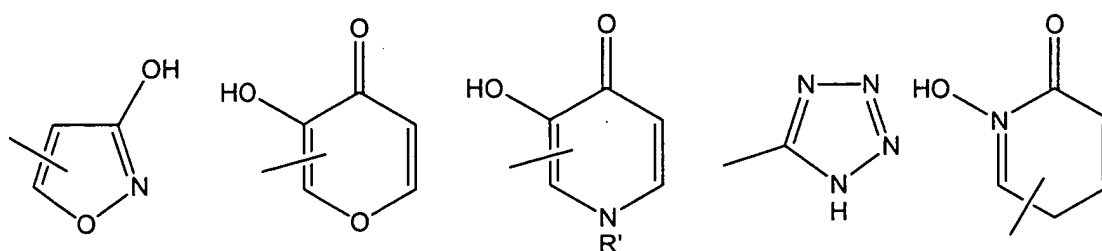
其中變量係如本文任何實施例所定義。在式I-B之化合物中，W較佳為：



定義

如本文所用，術語"芳基"意謂單環或雙環碳環狀芳族環系統。苯基為單環芳族環系統之實例。雙環芳族環系統包括其中兩環均為芳族之系統(例如萘基)及其中僅兩環之一為芳族之系統(例如萘滿)。

如本文所用，術語"生物電子等排體"-CO₂H係指可在生物活性分子中取代羧酸基之化學部分。該等基團之實例係揭示於下列文獻中：Christopher A. Lipinski, "Bioisosteres in Drug Design" Annual Reports in Medicinal Chemistry, 21, 第286-88頁(1986)及C. W. Thornber, "Isosterism and Molecular Modification in Drug Design" Chemical Society Reviews, 第563-580頁(1979)。該等基團之實例包括(但不限於)：-COCH₂OH、-CONHOH、SO₂NHR'、-SO₃H、-PO(OH)NH₂、-CONHCN、-OSO₃H、-CONHSO₂R'、-PO(OH)₂、-PO(OH)(OR')、-PO(OH)(R')、-OPO(OH)₂、-OPO(OH)(OR')、-OPO(OH)(R')、HNPO(OH)₂、-NHPO(OH)(OR')、-NHPO(OH)(R')、



噻唑烷基、1-咪唑烷基、2-咪唑烷基、4-咪唑烷基、5-咪唑烷基、吡啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、苯并硫戊環、苯并二噻烷及1,3-二氫-咪唑-2-酮。

如本文所用，術語"雜芳基"意謂單環或雙環芳族環系統，其各環具有1至3個選自呈化學穩定排列O、N、NH或S之雜原子或雜原子基團。在該"雜芳基"雙環芳族環系統實施例中：

- 一或兩環可為芳族；且
- 一或兩環可含有該等雜原子或雜原子基團。

雜芳基環之實例包括：2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、苯并咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、噻嗪基(例如3-噻嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(例如5-四唑基)、三唑基(例如2-三唑基及5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、吡啶基(例如2-吡啶基)、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻重氮基、1,2,5-噻重氮基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、喹啉基(例如2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)及異喹啉基(例如1-異喹啉基、3-異喹啉基或4-異喹啉基)。

如本文所用，術語"脂族"意謂直鏈或支鏈烷基、烯基或炔基。烯基或炔基實施例在脂族鏈中當然需要至少兩個碳

原子。術語"環烷基或環烯基"係指並非芳族之單環或稠合或橋接雙環碳環系統。環烯基環具有一或多個不飽和單元。較佳之環烷基包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、降莖基(nornbornyl)、金剛烷基(adamantyl)及萘烷基。

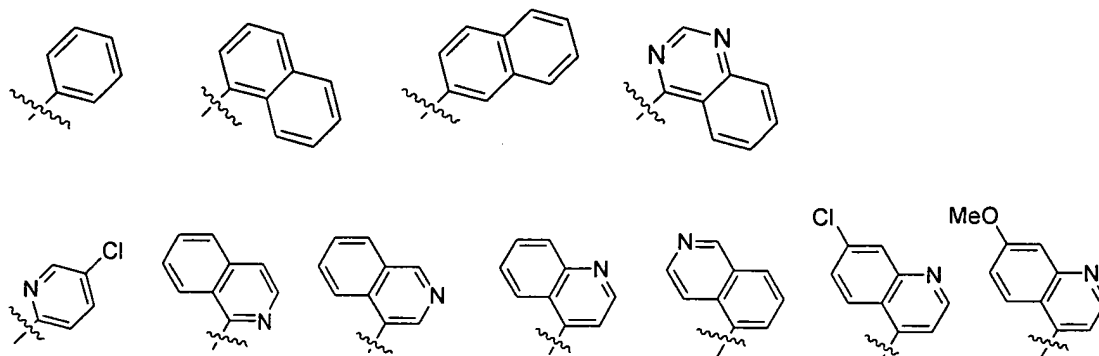
如本文所用，碳原子編號可具有所示整數及其間之任何整數。例如在(C1-C4)-烷基中，碳原子數為1、2、3或4。應瞭解該等編號係指適當基團中之原子總數。例如在(C3-C10)-雜環基中，碳原子與雜原子之總數為3(如在氮丙啶中)、4、5、6(如在嗎福啉中)、7、8、9或10。

如本文所用，短語"化學穩定排列"係指化合物結構，其使得化合物足夠穩定以允許由此項技術中已知之方法來製造及投與哺乳動物。通常，該等化合物在40°C或更低之溫度下在不存在濕氣或其它化學反應性條件時穩定至少一週。

較佳實施例

在本發明之另一實施例中，Ar為苯基、吡啶基、喹啉基、嘧啶基或萘基，其中各基團係視情況經1、2或3個J基取代。

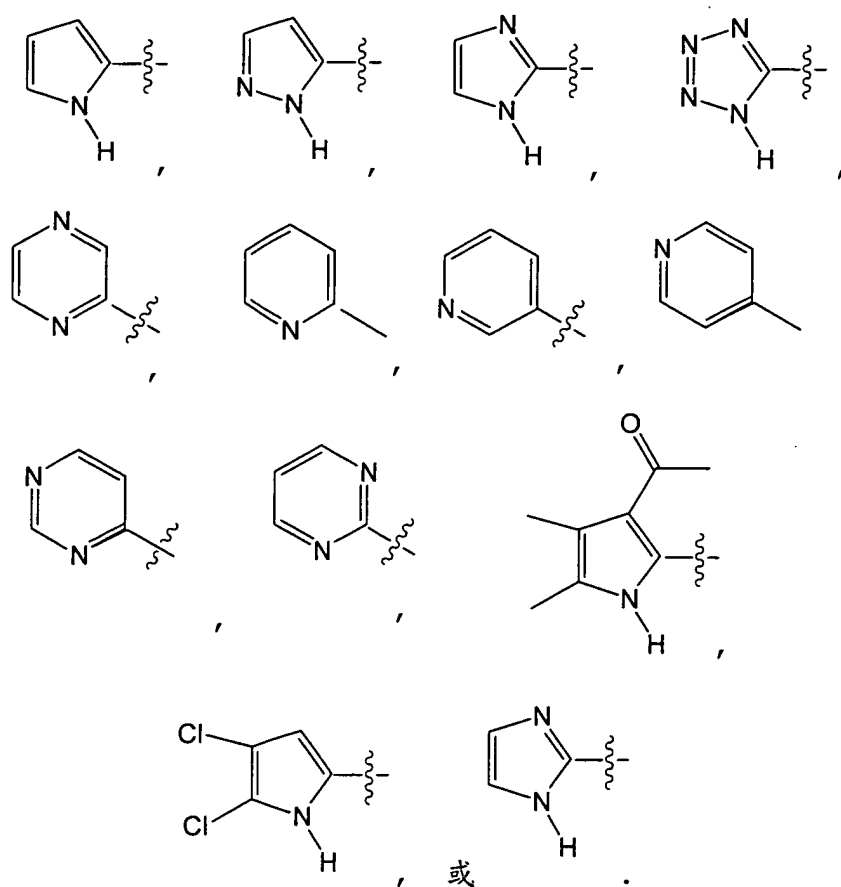
在本發明之另一實施例中，Ar為



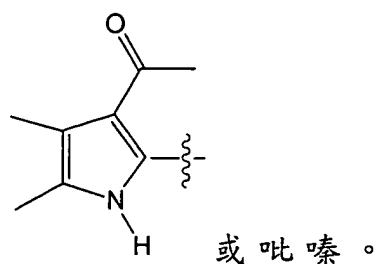
根據任何較佳實施例，T為(C6-C10)-芳基-或(C5-C10)雜芳基-，其中各T係視情況經1、2或3個J取代基取代。

在一較佳實施例中，T為6-員或10-員芳基。在另一較佳實施例中，T係視情況與另一5-或6-員芳基或雜芳基稠合之6-員雜芳基。

更佳之實施例為彼等物質，其中T為：



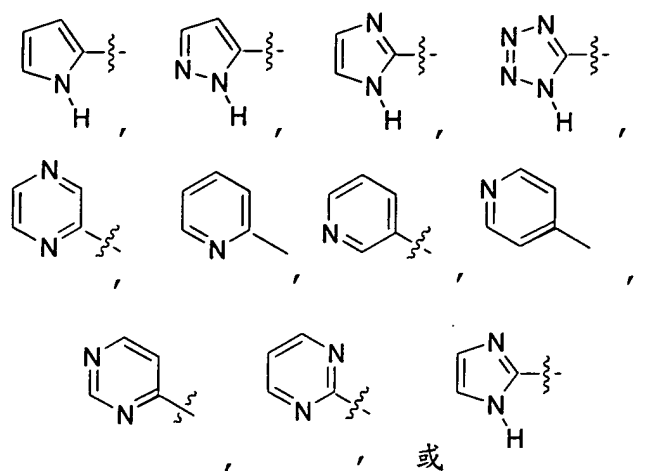
在一更佳實施例中，T為：



在本發明之特定實施例中，任何T基係視情況與5-員或6-

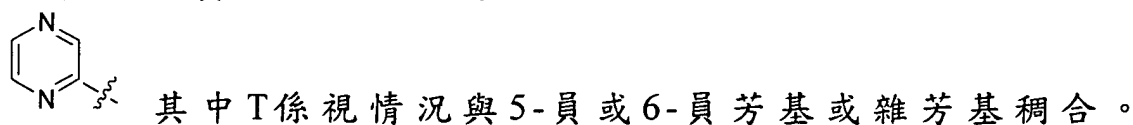
員芳基或雜芳基稠合。

因此，本發明之一實施例提供化合物，其中T為：



其中各T基係視情況與5-員或6-員芳基或雜芳基稠合。

在另一實施例中，T為：



在特定實施例中，T並未與另一環稠合。

在本發明之任何實施例中，T之各芳基或雜芳基係視情況且獨立經1、2或3個選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{H}_2\text{CH}_3$ 、鹵素、乙醯基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}6\text{-烷基})-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{O}_2\text{R}'$ 之基團取代。

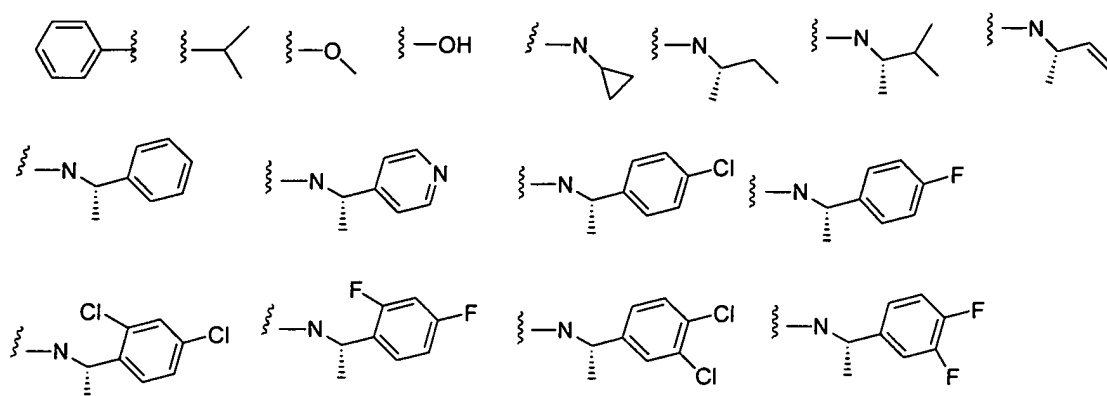
在特定實施例中，在T中1個脂族碳原子係經選自呈化學穩定排列O、N、NH、S、SO或 SO_2 之雜原子置換。該雜原子較佳為O或NH。在一替代實施例中，脂族碳原子未經T置換。

在本發明之特定化合物中，脂族基將T連接至該分子之殘餘部分。一般而言，在該等脂族連接基(linker)中，脂族碳原子之置換較佳係在其中n為0之化合物中。在其中n為1之化合物中，該脂族連接基較佳不具有雜原子置換。此外，

其中n為1之化合物較佳不具有脂族連接基。

根據一較佳實施例，W為-C(O)-C(O)-R₆。R₆較佳為苯基、吡啶基、(C3-C6)-烷基、(C3-C6)環烷基、-OH、-O-(C1-C6)-烷基、-N(H)-(C3-C6)-環烷基、-N(H)-C(H)(CH₃)-(C6-C10)芳基、-N(H)-C(H)(CH₃)-(C3-C10)-雜環基或-N(H)-C(H)(CH₃)-(C5-C10)-雜芳基，其中各芳基、雜環基及雜芳基係視情況經鹵素取代。

較佳之實施例係選自：



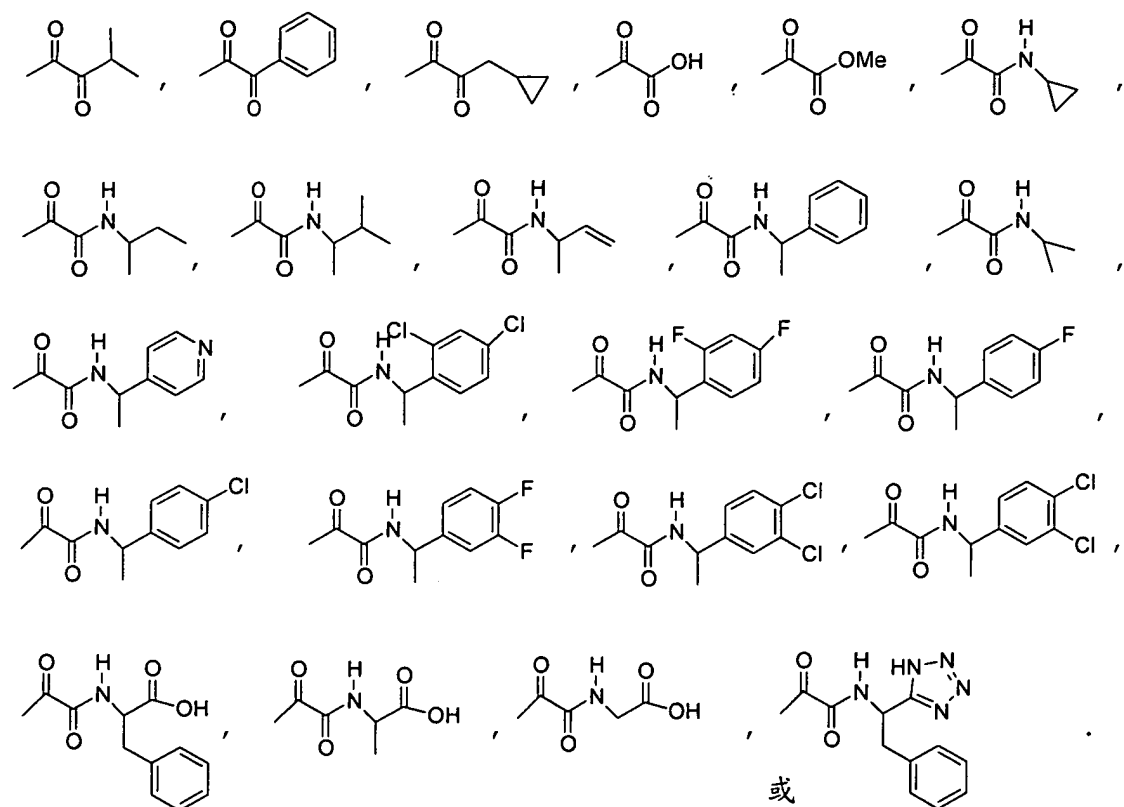
R₆更佳為異丙基。

根據一實施例，W為-C(O)-C(O)-OR₆。在該實施例中，R₆較佳為氫、(C1-C12)-脂族(更佳為C1-C6-烷基)、(C6-C10)-芳基、(C3-C10)-環烷基或-環烯基、(C3-C10)-雜環基、(C5-C10)雜芳基或C3-C6-環烷基-(C1-C3)-烷基，其中該環烷基較佳為環丙基。該芳基係視情況經可達3個J基取代，其中J為鹵素，較佳為氯或氟。R₆更佳為H或甲基。

根據另一實施例，W為-C(O)-C(O)-N(R₆)₂，其中R₆為氫、(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烯基、(C6-C10)-芳基-(C1-C6)-烷基-或(C6-C10)-雜芳基-(C1-C6)-烷基-，其中R₆係視情況經可達3個J基取代。R₆較佳為氫、(C3-C10)-環烷基或-環烯基或(C3-C10)-雜環基。或者，一R₆為氫且另一R₆為：(C6-C10)-

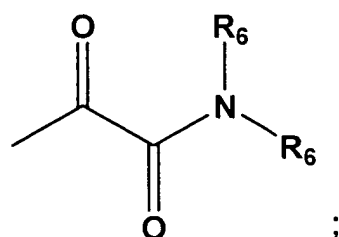
芳基-(C1-C3)烷基-，其中該烷基係視情況經CO₂H取代；
(C3-C6)環烷基-；(C5)-雜環基-(C1-C3)烷基-；(C3-C6)烯基-；
或各R₆為(C1-C6)-烷基-。或者，各R₆為(C1-C3)-烷基-。

在W中，-NHR₆最佳為：



在該實施例中，在烷基及芳基上之較佳J取代基為鹵素、羧基及雜芳基。在芳基上，更佳之取代基為鹵素(較佳為氯或氟)且在烷基上，更佳之J取代基為羧基及雜芳基。

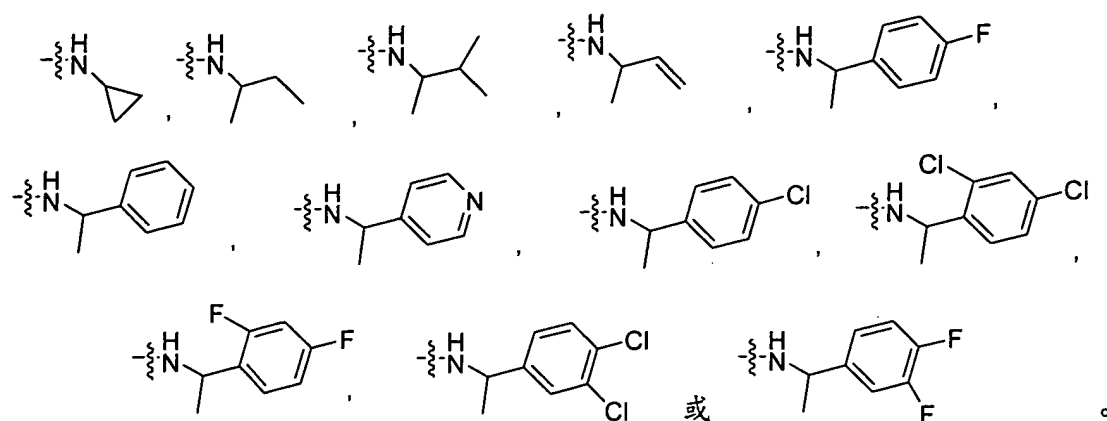
根據式I之其它較佳實施例，W為：



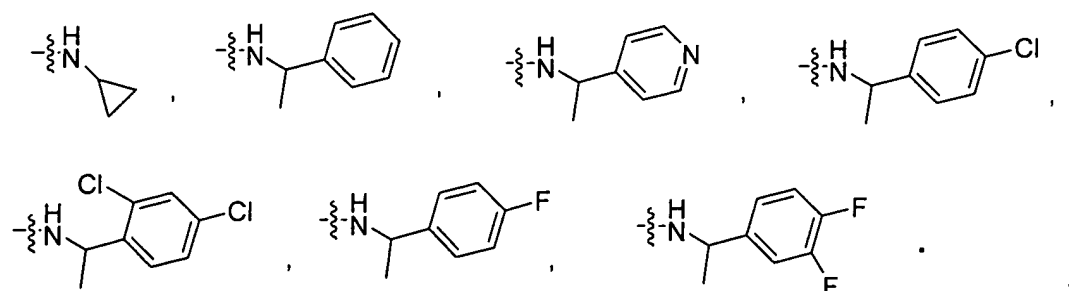
其中NR⁶R⁶為-NH-(C1-C6脂族)、-NH-(C3-C6環烷基)、

-NH-CH(CH₃)-芳基或-NH-CH(CH₃)-雜芳基，其中該芳基或該雜芳基係視情況經可達3個鹵素取代。

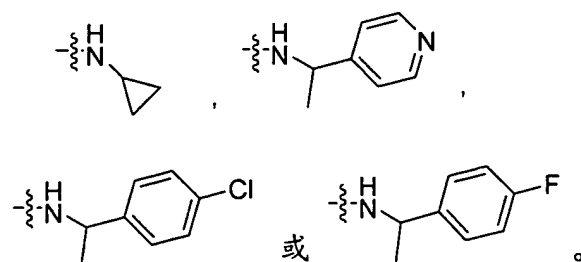
在W之任何較佳實施例中，NR⁶R⁶為：



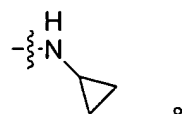
在W之任何較佳實施例中，NR⁶R⁶為：



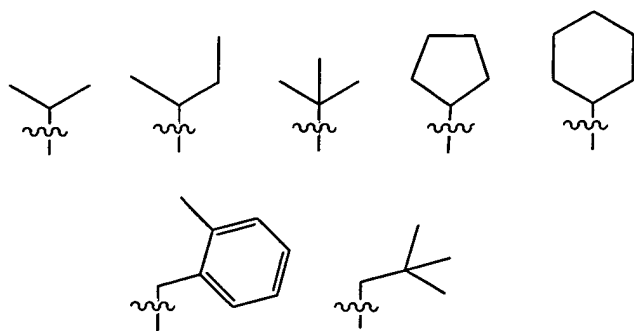
在W之任何更佳實施例中，NR⁶R⁶為：



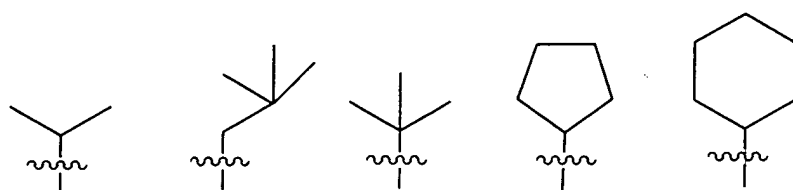
在W之任何更佳實施例中，NR⁶R⁶為：



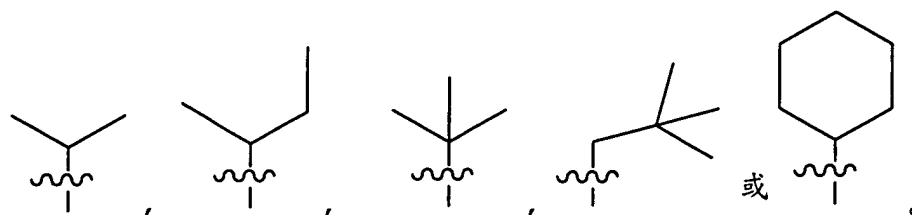
根據一實施例，R¹係選自：



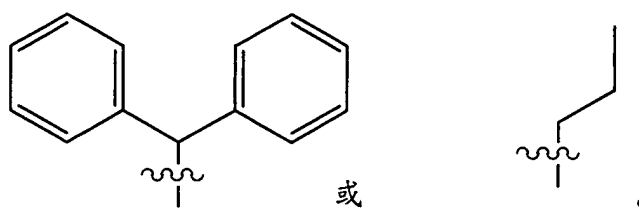
根據一較佳實施例， R^1 選自：



根據另一實施例， R^1 為：

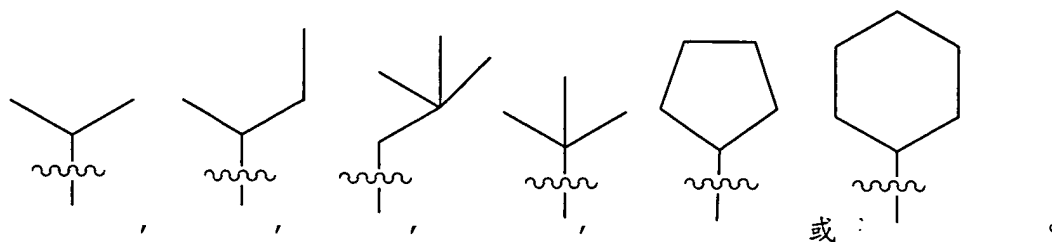


根據另一實施例， R^1 為：

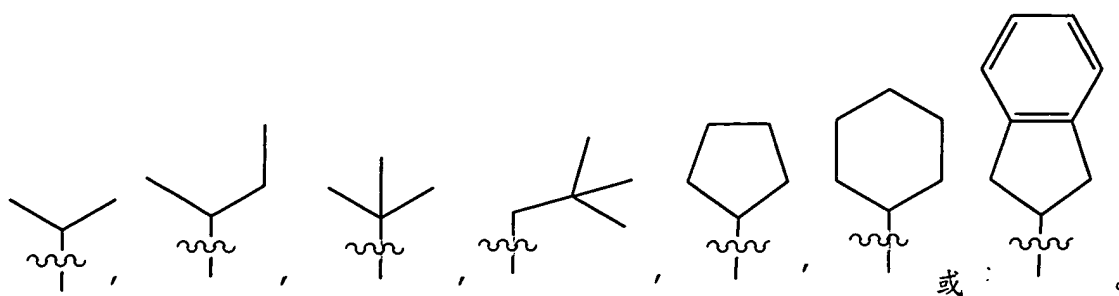


R^1 最佳為環己基。

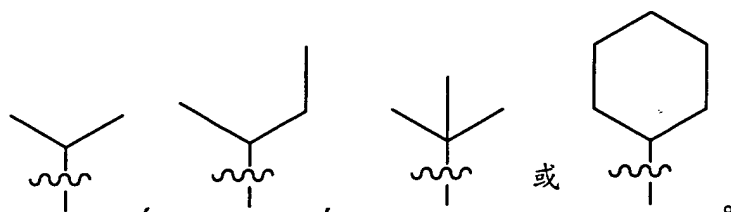
根據一實施例， R^2 為：



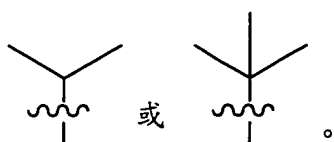
根據另一實施例， R^2 為：



根據任何較佳實施例， R^2 為：

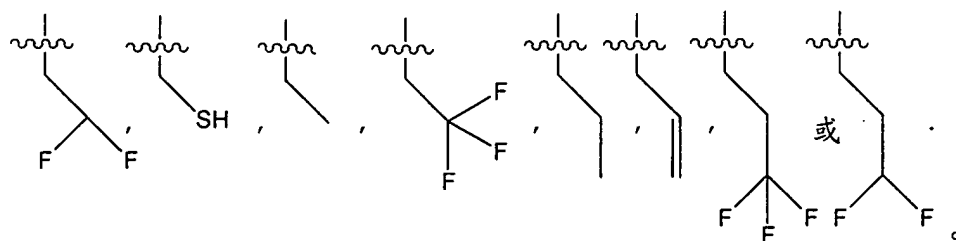


根據任何更佳實施例， R^2 為：

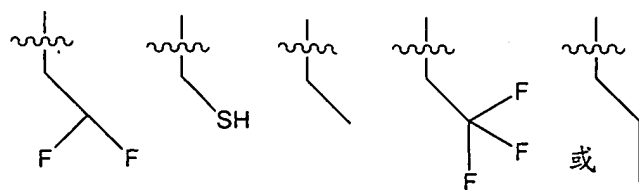


在任何最佳實施例中， R^2 為第三丁基。

根據一實施例， R^3 為：



根據一較佳實施例， R^3 為：



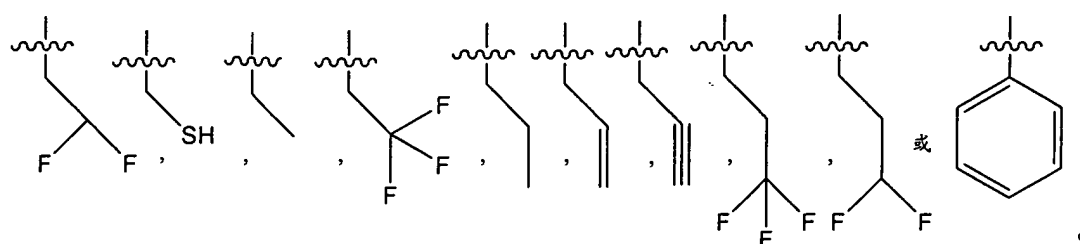
R^3 更佳為丙基(較佳為正丙基)。

在本發明之任何較佳實施例中， $R^{3'}$ 為H。

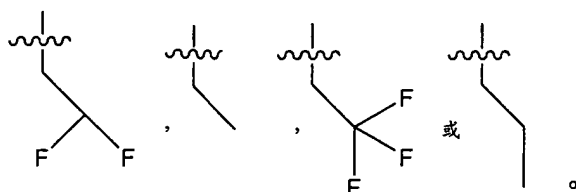
根據另一實施例， R^3 及 $R^{3'}$ 與其所鍵結之原子一起形成環系統：



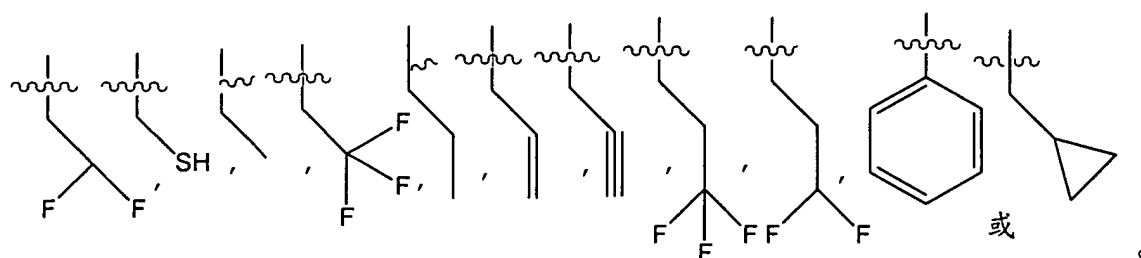
根據另一實施例， $R^{3'}$ 為氫且 R^3 為：



根據較佳實施例， $R^{3'}$ 為氫且 R^3 為：



在本發明之其它實施例中， $R^{3'}$ 為氫且 R^3 為：



根據一實施例， R^4 或 $R^{4'}$ 之一為氫。

根據另一實施例， R^4 或 $R^{4'}$ 之一為(C1-C6)-烷基。

根據一較佳實施例， R^4 或 $R^{4'}$ 為氫。

在特定實施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 之1或2個碳原子係視情況且獨立經N、NH、O或S置換。

因此，本發明之一實施例提供其中 R^1 為環己基之化合

物，其中1或2個碳原子係視情況經N、NH、O或S置換且其中各原子係視情況且獨立經1、2或3個J基取代，其中J為鹵素、OH、OR'、NH、N(R')₂(且R'較佳為(C1-C6)-烷基)。

在其它特定實施例中，R¹、R²、R³及R⁴之碳原子未經N、NH、O或S置換。在其它實施例中，該等基團不具有J取代基。

本發明之化合物可含有一或多個不對稱碳原子且可因此作為外消旋物及外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構體混合物及個別非對映異構體出現。本發明明顯地包括該等化合物之所有該等異構形式。各立體基因(stereogenic)碳可為R或S構型。

較佳地，本發明之化合物具有在化合物1-76中所描述之結構及立體化學。

包括以上物質的彼等實施例之任何上述較佳實施例可單獨定義式I或可組合以產生本發明之較佳實施例。

以下流程、製劑及實例中所用之縮寫為：

THF：四氫呋喃

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

EtOAc：乙酸乙酯

AcOH：乙酸

HOBt：1-羥基苯并三唑水合物

EDC：1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽

NMM：N-甲基嗎福啉

NMP：N-甲基吡咯啉酮

EtOH：乙醇

t-BuOH：第三丁醇

Et₂O：二乙醚

BOC：第三丁氧基羰基

BOC₂O：二-第三丁基碳酸酐鹽

Cbz：苄氧基羰基

Chg：環己基甘胺酸

TbG：第三丁基甘胺酸

Fmoc：9-芴基甲氧基羰基

DMSO：二甲亞砜

TFA：三氟乙酸

DCCA：二氯乙酸

DCE：二氯乙烷

DIEA：二異丙基乙胺

MeCN：乙腈

PyBrOP：六氟磷酸參(吡咯啉)溴鎂

TBTU或HATU：四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四

甲基金尿

DMAP：4-二甲基胺基吡啶

PPTS：對甲苯磺酸吡啶

IBX：全碘代苯甲酸

AIBN：2,2'-偶氮雙異丁腈

TEMPO：2,2,6,6-四甲基-1-六氫吡啶氧基，游離基

rt或RT：室溫

ON：隔夜

ND：未測定

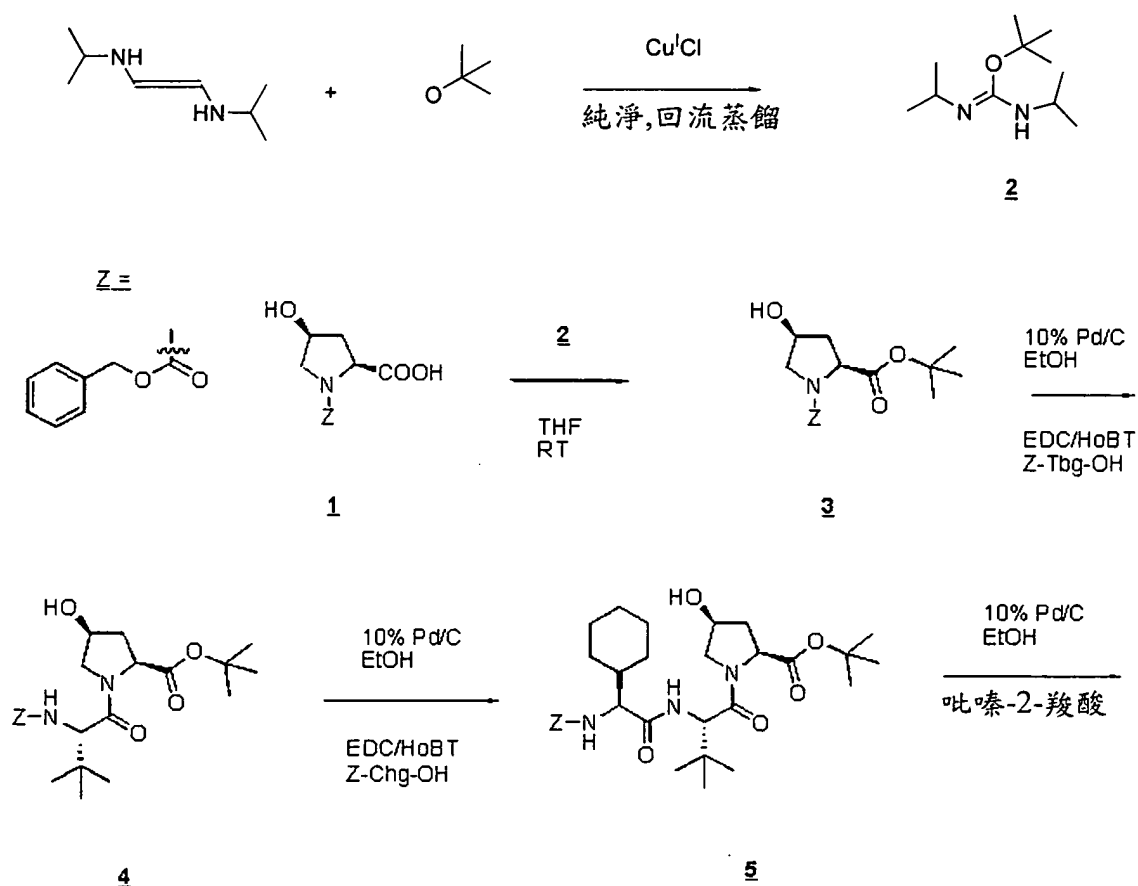
MS：質譜

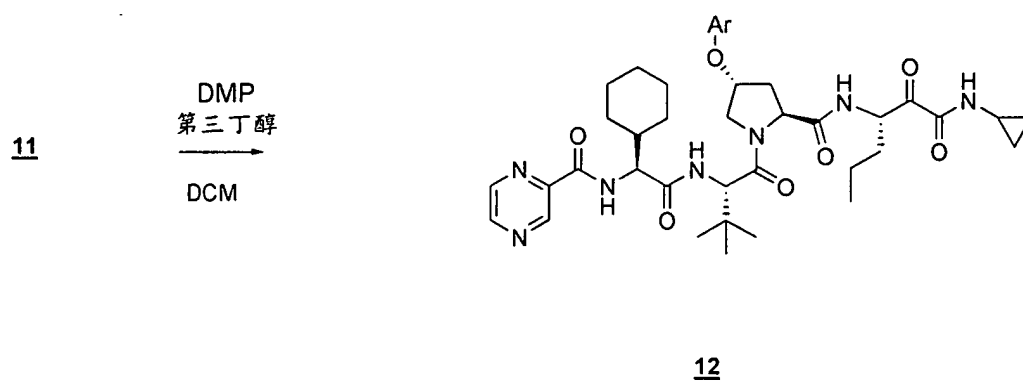
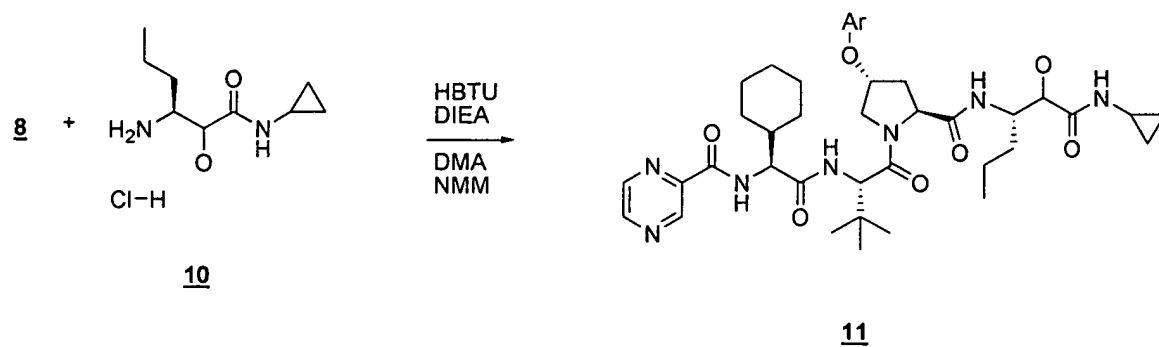
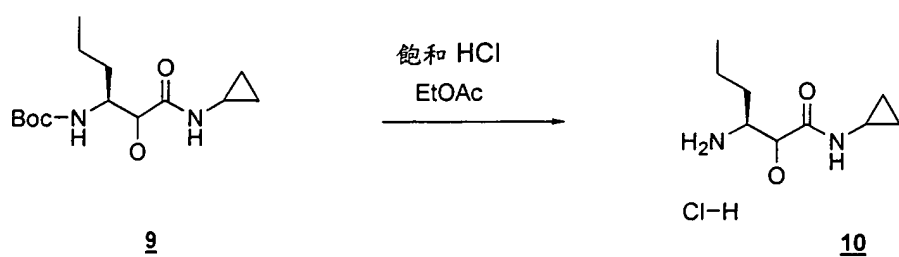
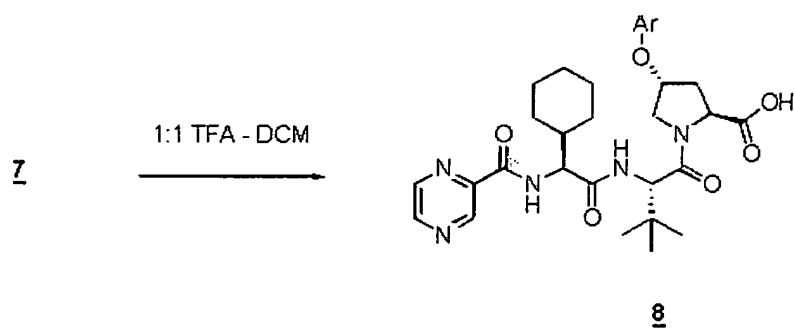
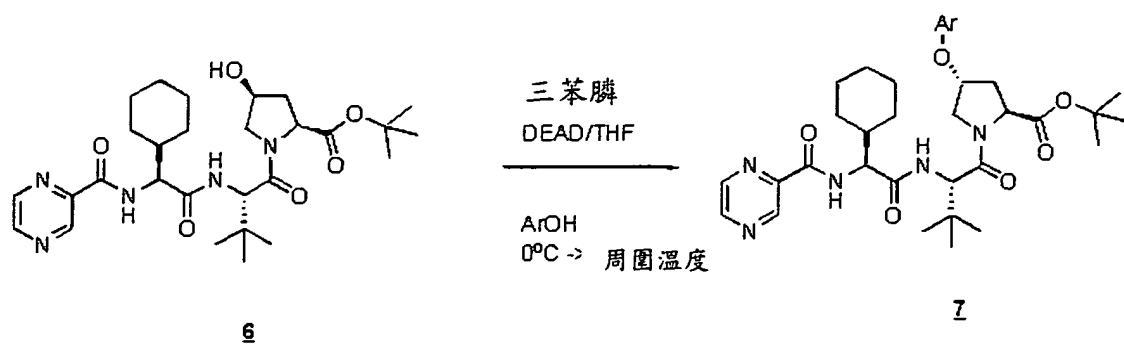
LC：液相層析法

一般合成方法：

本發明化合物一般可由熟習此項技術者已知之方法製得。以下流程1-7說明本發明之化合物的合成路徑。或者，可將一般有機化學家應顯而易見之其它等效流程用於合成如以下一般流程及以下製備實例所說明之分子之各種部分。

流程 1



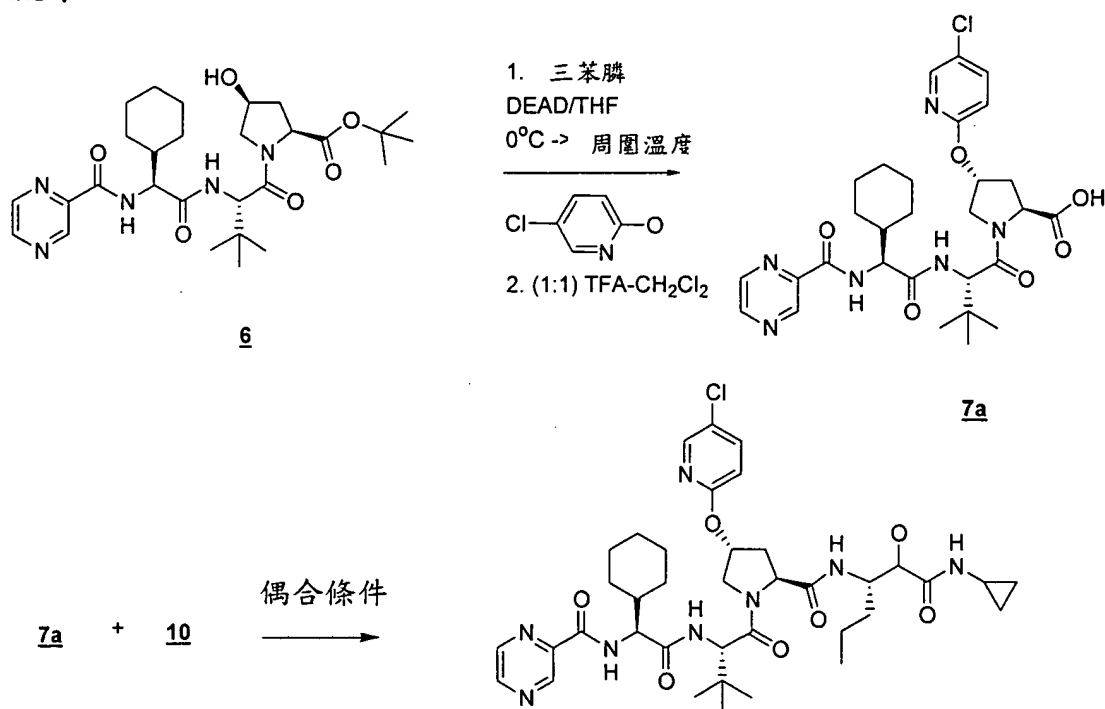


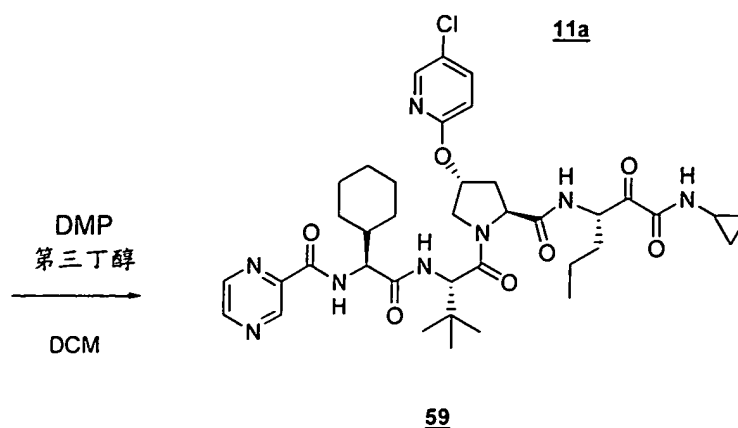
以上流程1提供用於製備具有各種Ar基的式I化合物之一般合成路徑，其中T為吡嗪， R^1 為環己基， R^2 為第三-丁基，且W為 $-C(O)C(O)-N(H)-$ 環丙基。如熟練從業者所公認，可藉由改變合成路徑來製備具有不同於上述彼等物質的T、 R^1 及 R^2 之式I化合物。

例如，可將化合物5(在移除Z基以後)在適當偶合條件下與式T-C(O)-OH之化合物反應，以製備其中T不為吡嗪之式I化合物。

同樣地，在化合物3轉化至化合物4中由另一胺基酸衍生物取代Z-Tbg-OH或在化合物4轉化至化合物5中由另一胺基酸衍生物取代Z-Chg-OH可分別提供具有變化的 R^2 及 R^1 基團之化合物。

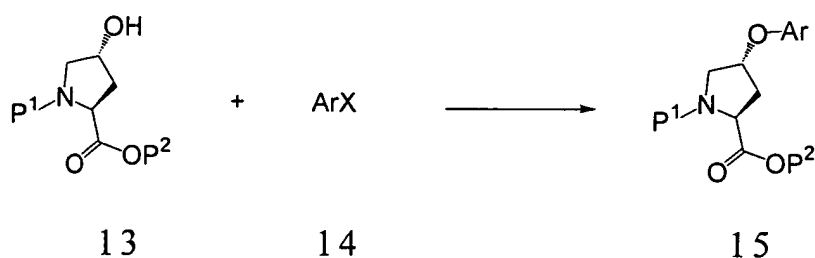
流程2





以上流程2提供用於製備化合物59之一般合成路徑。

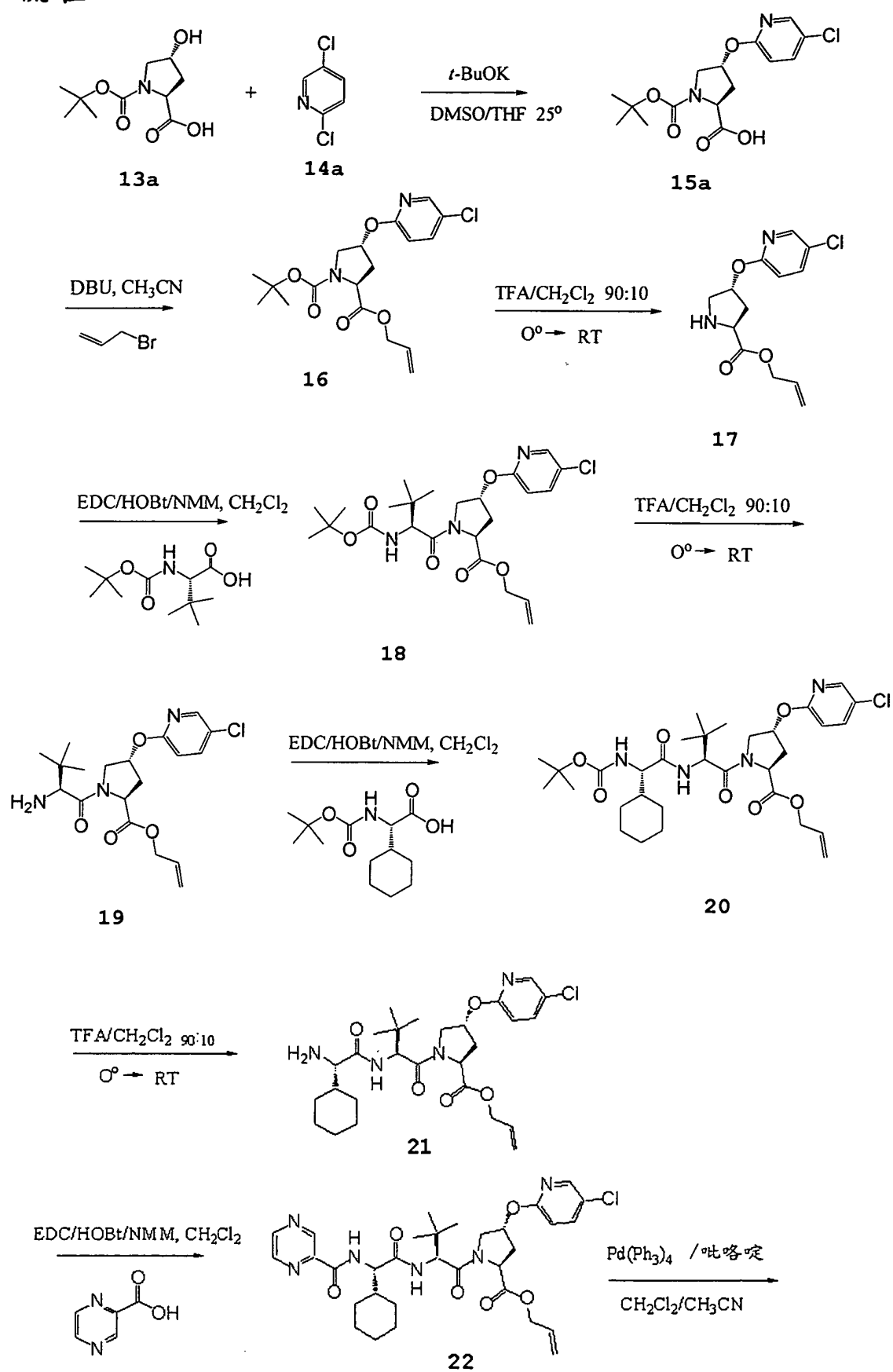
流程3

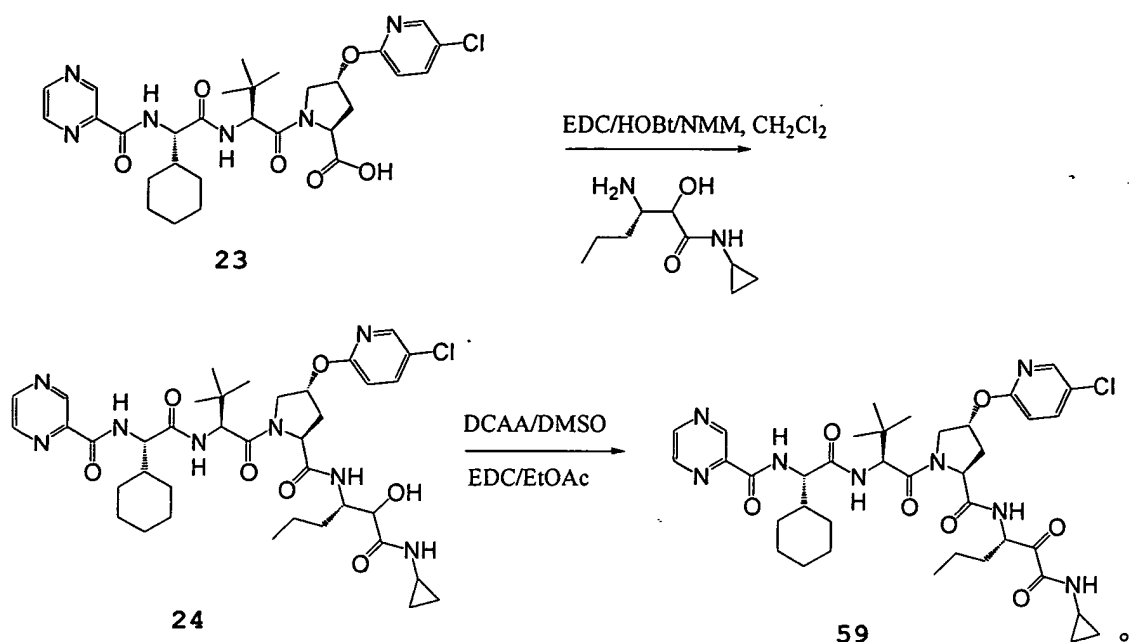


流程3描述製備本發明之化合物的替代途徑。在該途徑中，使4-羥基脯氨酸衍生物13與化合物14反應以提供化合物15。在流程3中， P^1 為氫或適當胺基保護基， P^2 為氫或適當羧基保護基，Ar係如本文所定義且X為適當脫離基。在一下述實施例中， P^1 為第三丁氧基羰基， P^2 為氫，Ar為4-氯-2-吡啶，X為Cl且13及14在tBuOK、DMSO及THF存在下反應。

如熟練從業者所瞭解，隨後可由常用方法將化合物15攜帶至式I之化合物上。一種該方法描述於以下流程4中。

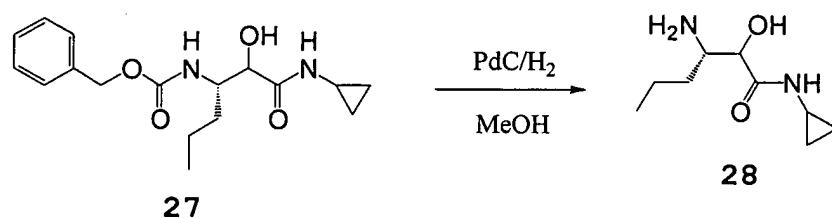
流程 4





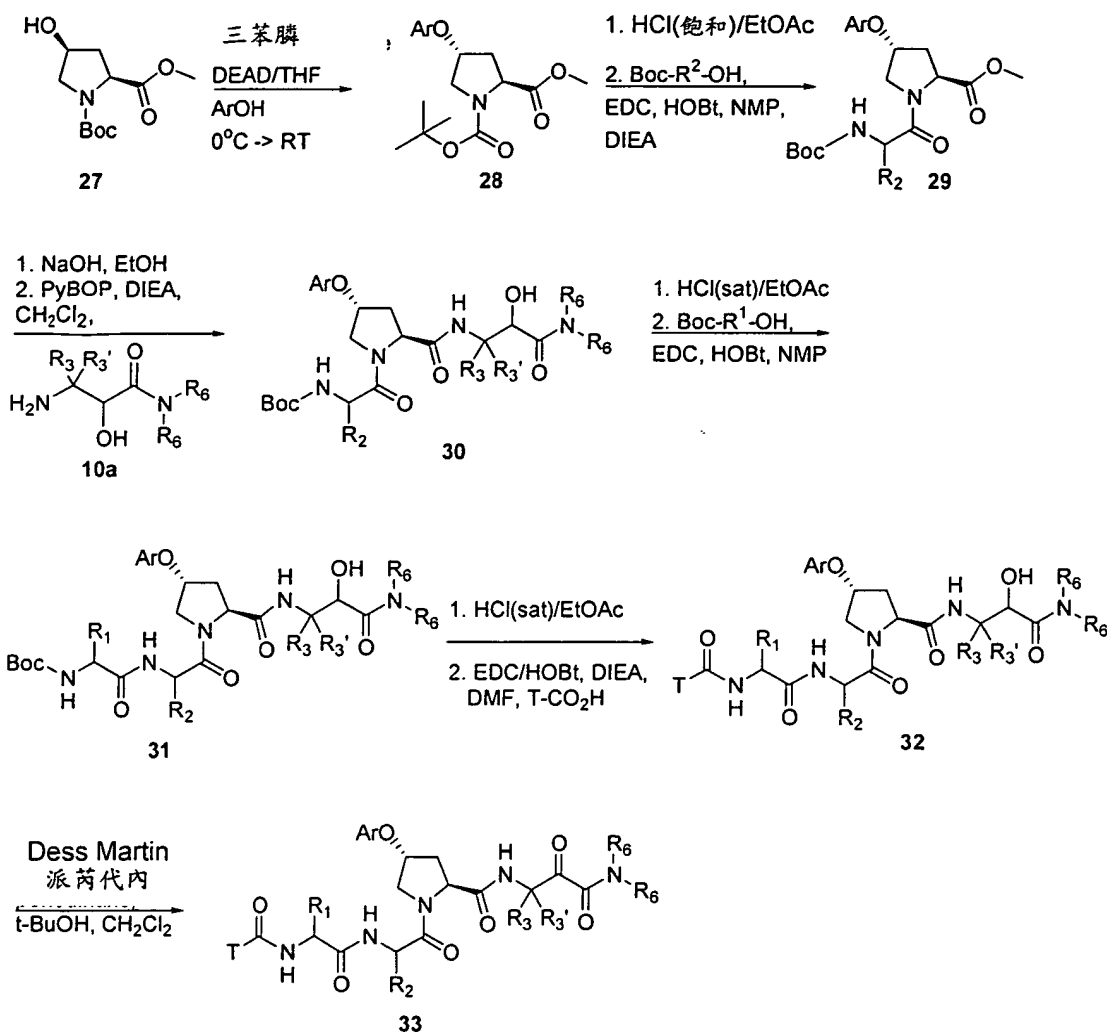
流程5描述用於製備本發明之化合物(59)的替代途徑。例如，可使用不同試劑或以不同次序進行反應來修改流程5所用之步驟。

流程6



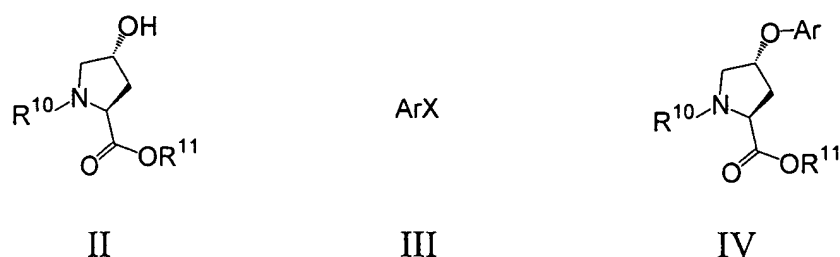
流程6描述用於製備化合物28之途徑。在該實施例中，藉由在氫解條件下移除苄氧基羰基保護基而將化合物27轉化為化合物28。可使用熟練從業者已知之技術來修改此流程6以獲得化合物28。

流程 7



流程 7 描述製備本發明之化合物的替代途徑。在流程 7 中，該等變量係如本文所定義。

因此，本發明之一實施例提供用於製備如本文任何實施例所定義之式 I 的化合物之方法，其包含以下步驟：使式 II 之化合物在式 III 之化合物存在下反應以提供式 IV 之化合物，



其中：

R^{10} 為胺保護基、本文所述之HCV蛋白酶抑制劑的P3殘基或如本文所述之HCV蛋白酶抑制劑的P4-P3殘基，且其中該等P3及P4-P3殘基係視情況由胺基封端基來保護；

R^{11} 為羧基保護基或本文所述之HCV蛋白酶抑制劑的P1殘基，其中該P1殘基係視情況由羧基末端保護基或W來保護。Ar係如本文任何實施例所定義。X為適當脫離基。如熟練從業者所瞭解，適當脫離基可當場產生。

在一替代實施例中，可將式II中之4-羥基轉化為脫離基。在該實施例中，X為親核氧，其與II反應以提供IV。

如本文所用，P1、P3、P4係指如該項技術所定義且如熟練從業者所熟知之HCV蛋白酶抑制劑的殘基。

根據本文所述之方法可將式IV之化合物攜帶至式I之化合物上。

儘管下文敘述及描述了特定示範性實施例，應瞭解本發明之化合物可根據以上通常所述之方法使用一般技術者通常可獲得的適當起始材料而製得。

本發明之另一實施例提供包含式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。根據一較佳實施例，式I之化合物係以有效降低樣品或患者中病毒負荷之量存在，其中該病毒對病毒生命週期所必需之絲胺酸蛋白酶以及醫藥學上可接受之載劑編碼。

若將本發明之化合物的醫藥學上可接受之鹽用於該等組合物中，則彼等鹽較佳係衍生自無機或有機酸及鹼。該等

酸式鹽包括以下物質：乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、camphorate、樟腦磺酸鹽、環戊烷-丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、梳狀鹽(pectinate)、過硫酸鹽、3-苯基-丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一酸鹽。鹼式鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽(例如鈉及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣及鎂鹽)、有機鹼之鹽(例如二環己基胺鹽、N-甲基-D-葡萄糖胺)及胺基酸(例如精胺酸、離胺酸等)之鹽。

亦可以試劑來使鹼式含氮基團季銨化，例如下列試劑：低碳數烷基鹵化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及十八烷醯氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苄基及苯乙基溴化物)及其它物質。由此獲得水溶性或油溶性或可分散產物。

亦可藉由附加適當官能度來使本發明之組合物及方法所用之化合物改質，以增強選擇性生物特性。該等改質在此項技術中已為吾人所知且包括彼等增加給定生物系統(例如血液、淋巴系統、中樞神經系統)中之生物滲透性、增加

口服可用性、增加溶解性(以允許藉由注射來投藥)、改變新陳代謝及改變排泄率之物質。

可用於該等組合物的醫藥學上可接受之載劑包括(但不限於)：離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(例如人類血清白蛋白)、緩衝劑物質(例如磷酸鹽)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物性脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(例如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、矽膠、三矽酸鎂)、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

根據較佳實施例，調配本發明之組合物以投藥於哺乳動物，較佳投與人類。

本發明之該等醫藥組合物可經口、非經腸、經吸入噴霧、經局部、經直腸、經鼻、經口腔、經陰道及經植入式貯器投藥。如本文所用，術語"非經腸"包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、損害區內(intralesional)及顱內注射或輸注技術。該等組合物較佳係經口或靜脈內投藥。

本發明之組合物的無菌可注射形式可為含水或油脂性懸浮液。根據該項技術中已知之技術，可使用適當的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配該等懸浮液。無菌可注射製劑亦可係非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如1,3-丁二醇中之溶液。可接受之可用媒劑

及溶劑為水、Ringer氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外，無菌、不揮發性油習知係用作溶劑或懸浮介質。為了達成此目的，可採用任何溫和不揮發性油，其包括合成單酸甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(例如油酸)及其甘油酯衍生物適用於製備可注射物，醫藥學上可接受之天然油亦同樣適用，例如橄欖油或蓖麻油，尤其其聚氧乙烯化型式。該等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，例如羧甲基纖維素或常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)的類似分散劑。為了達成調配之目的，亦可使用其它常用界面活性劑，例如Tween、Span及其它常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其它劑型之乳化劑或生物可用性增強劑。

適於用於預防及治療抗病毒、尤其抗HCV調節疾病的單一療法之劑量水平係介於每日約0.01與約100 mg本文所述蛋白酶抑制劑化合物/kg體重之間，較佳係介於每日約0.5與約75 mg本文所述蛋白酶抑制劑化合物/kg體重之間。一般地，本發明之醫藥組合物將會每日投藥約1至約5次或係作為持續輸注來投藥。該投藥方式可用作慢性或急性療法。可與載劑材料組合來產生單一劑型之活性成份量將視待治療之宿主及投藥之特殊模式而變化。典型製劑將含有約5%至約95%之活性化合物(w/w)。該等製劑較佳含有約20%至約80%之活性化合物。

當本發明之組合物包含式I、II、III或IV之化合物與一或多種額外治療劑或預防劑之組合時，該化合物及該額外試

劑應以介於約10與100%之間的劑量水平存在，且更佳係以介於約10與80%之間的劑量正常施用於單一療法中。

本發明之醫藥組合物可以任何可經口接受之劑型經口投藥，該等劑型包括(但不限於)：膠囊、錠劑、含水懸浮液或溶液。就用於經口使用之錠劑而言，通常使用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。一般亦添加潤滑劑，例如硬脂酸鎂。關於膠囊形式之經口投藥，有效稀釋劑包括乳糖及乾玉米澱粉。當含水懸浮液需要經口使用時，使活性成份與乳化劑及懸浮劑組合。必要時亦可添加特定甜味劑、調味劑或著色劑。

或者，本發明之醫藥組合物可以經直腸投藥之栓劑形式投藥。該等栓劑可藉由使該試劑與合適之非刺激性賦形劑混合而製得，該等賦形劑雖在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體，且因此將在直腸內熔化以釋放藥物。該等材料包括可可油、蜂蠟及聚乙二醇。

本發明之醫藥組合物亦可經局部投藥，尤其當治療目標包括易於受局部應用影響之區域或器官時，包括眼部、皮膚或下腸道之疾病。易於製得適用於各該等區域或器官之局部調配物。

用於下腸道之局部應用可在直腸栓劑調配物(見上文)或合適之灌腸劑調配物中實現。亦可使用局部-皮膚貼片。

關於局部應用，可將該等醫藥組合物調配於含有懸浮或溶解於一或多種載劑中的活性成份之適合軟膏中。用於本發明之化合物的局部投藥之載劑包括(但不限於)：礦物油、

液體礦脂、白礦脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，可將該等醫藥組合物調配於含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中的活性成份之適合洗液或乳膏中。適合之載劑包括(但不限於)：礦物油、去水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷酯蠟、棕櫚醇(cetearyl alcohol)、2-辛基十二烷醇、苜醇及水。

關於眼科使用，可將該等醫藥組合物調配為等張、pH值經調節的無菌生理食鹽水中之微米尺寸化懸浮液或較佳為等張、pH值經調節之無菌生理食鹽水中之溶液，其可含有或不含防腐劑，例如氯化苜甲烴銨(benzylalkonium chloride)。或者，關於眼科使用，可將該等醫藥組合物調配於軟膏(例如礦脂)中。

亦可由鼻部氣溶膠或吸入劑來投與本發明之醫藥組合物。該等組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術而製得且可製備為生理食鹽水中之溶液，其中採用苜醇或其它合適之防腐劑、吸收促進劑(增強生物可用性)、碳氟化合物及/或其它習知增溶劑或分散劑。

調配用於經口投藥之醫藥組合物為最佳。

在另一實施例中，本發明之組合物額外包含另一抗病毒劑，較佳為抗HCV劑。該等抗病毒劑包括(但不限於)：免疫調節劑，例如 α 、 β -及 γ -干擾素、聚乙二醇化衍生之干擾素- α 化合物及胸腺素；其它抗病毒劑，例如三氮唑核苷、金剛烷胺(amantadine)及汰比呋定(telbivudine)；其它C型肝炎蛋白酶抑制劑(NS2-NS3抑制劑及NS3-NS4A抑制劑)；其它目

標在HCV生命週期中之抑制劑，包括解螺旋酶及聚合酶抑制劑；內部核糖體進入抑制劑；廣效性病毒抑制劑，例如IMPDH抑制劑(如美國專利第5,807,876號所揭示之具有IMPDH抑制活性的化合物、徵酚酸及其衍生物)；或以上任何物質之組合。

根據患者症狀之改善，必要時可投與維持劑量之本發明之化合物、組合物或其組合。繼而，可將根據病狀而變之投藥劑量或頻率或其兩者減至保持經改善之症狀的水平，當該等病狀已緩解至所要水平時，應停止治療。然而，患者在長期內可根據任何疾病病狀之復發而需要間歇性治療。

亦應瞭解用於任何特殊患者之特定劑量及治療法將取決於各種因素，其包括所採用之特定化合物的活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療之特殊疾病的嚴重性。活性成份之量亦將取決於特殊描述之化合物及組合物中額外抗病毒劑之存在或不存在及其性質。

根據另一實施例，本發明提供一種用以治療受病毒感染之患者的方法，該病毒之特徵係其生命週期必需病毒性編碼之絲胺酸蛋白酶，該方法係藉由將本發明之醫藥學上可接受之組合物投與該患者而得以實現。本發明之方法較佳係用於治療患HCV感染之患者。該治療可完全根除病毒感染或降低其嚴重性。該患者更佳為人類。

在一替代實施例中，本發明之方法額外包含下列步驟：

向該患者投與抗病毒劑，較佳投與抗HCV劑。該等抗病毒劑包括(但不限於)：免疫調節劑，例如 α -、 β -及 γ -干擾素、聚乙二醇化衍生之干擾素- α 化合物及胸腺素；其它抗病毒劑，例如三氮唑核苷及金剛烷胺；其它C型肝炎蛋白酶抑制劑(NS2-NS3抑制劑及NS3-NS4A抑制劑)；其它目標在HCV生命週期中之抑制劑，包括解螺旋酶及聚合酶抑制劑；內部核糖體進入抑制劑；廣效性病毒抑制劑，例如IMPDH抑制劑(美國專利第5,807,876號所揭示之IMPDH抑制劑、徵酚酸及其衍生物)；或以上任何物質之組合。

該額外試劑可作為單一劑型之部分投與該患者，該單一劑型包含本發明之化合物及額外之抗病毒劑。或者，該額外試劑可作為多個劑型之部分與本發明之化合物分別投藥，其中該額外試劑係在包含本發明之化合物的組合物之前、一起或之後投藥。

在另一實施例中，本發明提供一種用以預處理旨在向患者投藥之生物學物質之方法，其包含下列步驟：使該生物學物質與包含本發明之化合物的醫藥學上可接受之組合物接觸。該等生物學物質包括(但不限於)：血液及其組份，例如血漿、血小板、血細胞之亞群及其類似物；器官，例如腎、肝、心、肺等；精子及卵子；骨髓及其組份与其它待輸注於患者中之流體，例如生理食鹽水、葡萄糖等。

根據另一實施例，本發明提供用以處理可潛在地開始與病毒接觸之材料的方法，該病毒之特徵係其生命週期必需病毒性編碼之絲胺酸蛋白酶。該方法包含使該材料與根據

本發明之化合物接觸之步驟。該等材料包括(但不限於):外科儀器及衣著(例如衣服、手套、圍裙、長袍、面具、眼鏡、鞋等);實驗室儀器及衣著(例如衣服、手套、圍裙、長袍、面具、眼鏡、鞋等);血液收集裝置及材料;及侵入元件,例如分路(shunt)、引流條(stent)等。

在另一實施例中,本發明之化合物可用作實驗室工具以輔助病毒性編碼之絲胺酸蛋白酶的分離。該方法包含下列步驟:提供附著於固體載體之本發明之化合物;使該固體載體與含有病毒絲胺酸蛋白酶之樣品在導致該蛋白酶與該固體載體結合之條件下接觸;及自該固體載體中溶離該絲胺酸蛋白酶。由該方法分離之病毒絲胺酸蛋白酶較佳為HCV NS3-NS4A蛋白酶。

為了更充分理解本發明,闡明以下製備及測試實例。該等實例僅係為了達成說明之目的且不應認為其以任何方式限制本發明之範疇。

實例

使用Bruker AMX 500儀器在500 MHz下記錄¹H-NMR譜。在以單一MS模式操作之MicroMass ZQ或Quattro II質譜儀上以電噴霧離子化作用來分析質譜樣品。使用流動注射(FIA)或層析法將樣品引入質譜儀中。用於所有質譜分析之流動相係由以0.2%甲酸作為改質劑之乙腈-水混合物組成。

如本文所用,術語" R_t (min)"係指與化合物相關聯之HPLC滯留時間,以分鐘表示。所列HPLC滯留時間係獲自質譜資料或使用以下方法而獲得:

儀器：Hewlett Packard HP-1050；

管柱：YMC C₁₈(目錄第326289C46號)；

梯度/梯度時間：10-90% CH₃CN/H₂O，超過9分鐘，隨後100% CH₃CN，2分鐘；

流動速率：0.8 ml/min；

檢測器波長：215 nm及245 nm。

用於本文所選化合物之化學命名係使用由Cambridge Soft Corporations ChemDraw Ultra®，7.0.1版本所提供之命名程式來實現。

實例1

化合物59之製備

4-羥基-吡咯啉-1,2-二羧酸1-苄基酯2-第三丁基酯(3)

使市售(Bachem)Z-羥基-脯氨酸(1) (10 g, 42.51 mmol)溶解於90 ml THF(四氫呋喃)中且以冰水浴冷卻至0°C。經30分鐘將先前製備之N,N'-二異丙基-亞胺基胺基甲酸第三丁酯(2)(27 ml, 135 mmol)經由滴液漏斗添加於該溶液中。添加以後移除該冷卻浴且在周圍溫度下將該反應攪拌24小時。減少反應之體積且隨後在以飽和碳酸氫鈉、隨後以0.5 M鹽酸、隨後以水且最終以鹽水洗滌之前，加入二乙醚。以硫酸鈉乾燥有機層且在真空中濃縮以產生15 g粗材料。使材料流經SiO₂插塞且以45% EtOAc-己烷溶離以產生11.0 g (81%)呈無色油狀之4-羥基-吡咯啉-1,2-二羧酸1-苄基酯2-第三丁基酯3，¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.35 (m, 5H), 5.2 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.65 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.1 (t, 1H), 1.35, 1.55(旋轉異構體

(rotomers), 1.45, 9H)。

1-(2-{2-環己基-2-[(吡嗪-2-羰基)-胺基]-乙醯胺基}-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羧酸第三丁基酯(6)

在EtOH中混合(3)且加入催化量之10%披鉍木炭，隨後使用球形瓶在1大氣氫氣下攪拌。12小時以後，薄層層析法(tlc)顯示該反應已完成，並過濾催化劑且以EtOH洗滌。濃縮濾出液且在高真空下乾燥以產生呈黃色固體狀之胺，繼續將其用於下一步驟中。使Z-Tbg-OH (8.3 g, 31.1 mmol)溶解於NMP中且向其中添加EDC (6.0 g, 31.1 mmol)、HOBT (4.2 g, 31.1 mmol)、DMAP (340 mg, 2.8 mmol)，並使用冰水浴冷卻至0℃。向該混合物中添加胺，作為NMP中的溶液並將該反應攪拌2日。將該反應傾注於冰上且以0.5 N鹽酸將其酸化至pH 5，並隨後以EtOAc萃取。以飽和碳酸氫鈉、隨後以水且最終以鹽水洗滌有機萃取物。以硫酸鈉乾燥有機層且在真空中濃縮以產生14.8 g粗材料。使用SiO₂層析法(以50% EtOAc-己烷溶離)來進行純化。該等均勻溶離份之濃縮產生10.5 g (85%呈無色泡沫狀且在下一步驟中同樣使用之4。

向4 (10.5 g, 24.16 mmol)在EtOH中的混合物中添加催化量之10%披鉍木炭，隨後使用球形瓶在1大氣氫氣下攪拌。12小時以後，tlc顯示該反應已完成，並過濾催化劑且以EtOH洗滌。濃縮濾出液且在高真空下乾燥以產生呈黃色固體狀之胺，繼續將其用於下一步驟中。使Z-Chg-OH (7.7 g, 26.6 mmol)溶解於NMP中且向其中添加EDC (5.1 g, 26.7 mmol)、HOBT (3.6 g, 26.6 mmol)，並使用冰水浴冷卻至0℃。向

該混合物中添加先前製備之胺，作為NMP中的溶液並將該反應攪拌2日。將該反應傾注於冰及鹽水上且隨後以EtOAc萃取。以0.5 N鹽酸、飽和碳酸氫鈉、水且最終以鹽水洗滌有機萃取物。以硫酸鈉乾燥有機萃取物且在真空中濃縮以產生15.31 g粗材料5，其在下一步驟中同樣使用。

向5 (5.6 g, 9.76 mmol)在EtOH中的溶液中添加催化量之10%披鉍木炭，隨後使用球形瓶在1大氣氫氣下攪拌。12小時以後，tlc顯示該反應已完成，並過濾催化劑且以EtOH洗滌。濃縮濾出液且在高真空下乾燥以產生呈非晶系固體狀之胺，繼續將其用於下一步驟中。使吡嗪-2-羧酸(1.45 g, 11.7 mmol)溶解於NMP中且向其中添加EDC (2.24 g, 11.7 mmol)、HOBT (1.34 g, 11.7 mmol)，並使用冰浴冷卻至0℃。向該混合物中添加先前製備之胺，作為NMP中的溶液且將該反應攪拌2日。將該反應傾注於冰及鹽水上且隨後以EtOAc萃取。以0.5 N鹽酸、飽和碳酸氫鈉、水且最終以鹽水洗滌有機萃取物。以硫酸鈉乾燥有機萃取物且在真空中濃縮以產生5.3 g (99%)呈無色泡沫狀之6，其在下一步驟中同樣使用。

吡嗪-2-羧酸({1-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧)-2-(1-環丙基胺基草醯-丁基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基}-環己基-甲基)-醯胺(59)

向6 (0.15 g, 0.28 mmol)在無水THF中的溶液中添加三苯膦(0.131 g, 0.5 mmol)、2-羥基-4-氯-吡啶(65 mg, 0.5 mmol)，且最後添加偶氮二羧酸二乙酯(0.100 mL, 1.85 mmol)。在室

溫下將該反應攪拌18小時或直至HPLC顯示該反應無6殘留。自該反應中移除THF且隨後以EtOAc吸收該材料，並以0.1 N NaOH、0.5 N鹽酸、水且最終以鹽水洗滌。以硫酸鈉乾燥有機萃取物且在真空中濃縮以產生粗第三丁基酯。藉由以二氯甲烷中之50%三氟乙酸處理3小時來將第三丁基酯基水解為羧酸。在真空中移除溶劑且隨後以0.1N NaOH吸收殘餘物，並以EtOAc洗滌。以5%檸檬酸來酸化水相且隨後以EtOAc萃取。以水且隨後以鹽水洗滌所得有機相，並隨後以硫酸鈉乾燥有機萃取物且在真空中濃縮以產生呈無色泡沫狀之4-(5-氯-吡啶-2-基氧)-1-(2-{2-環己基-2-[(吡嗪-2-羧基)-胺基]-乙醯胺基}-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羧酸7a，其在下一步驟中同樣使用。

向7a在2 ml二甲基甲醯胺中的溶液中添加TBTU (0.15 g, 0.47 mmol)、DIEA (0.15 mL, 1.1 mmol)且將該反應攪拌1.5小時，並隨後向該混合物中添加胺10 [U. Schoellkopf等人，Justus Liebigs Ann. Chem. GE，第183-202頁(1976)及J. Semple等人，Org. Letts., 2，第2769-2772頁(2000)]，繼而添加4-甲基嗎福啉(0.2 mL, 1.82 mmol)。在周圍溫度下將該反應攪拌12小時，並隨後將其傾注於水上且以EtOAc萃取。以硫酸鈉乾燥有機萃取物且在真空中濃縮以產生呈無色泡沫狀之吡嗪-2-羧酸[(1-{4-(5-氯-吡啶-2-基氧)-2-[1-(環丙基胺甲醯基-羥基-甲基)-丁基胺甲醯基]-吡咯啶-1-羧基}-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基)-環己基-甲基]-醯胺11a (40 mg)，其在下一步驟中同樣使用。向11a (40 mg)在二氯甲烷

(4 ml)中的溶液中添加0.1 mL第三丁醇及Dess-Martin派芮代內(periodinane) (40 mg, 0.086 mmol)，並隨後在周圍溫度下攪拌6小時。向該反應中添加1N硫代硫酸鈉與飽和碳酸氫鈉的1 mL 1:1混合物。15分鐘以後，以EtOAc萃取該反應且隨後於真空下移除溶劑。使用SiO₂層析法(以50% EtOAc-己烷溶離)來進行純化。均勻溶離份之濃縮產生0.095克呈無色泡沫狀之**59** (以0.28 mmol之**6**計為4.5%)。 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 9.39 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J=9.6 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.8 (d, 1H, 6.4 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, J=8.75 Hz), 5.63 (s, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.11 (d, 1H, J=11.6 Hz), 4.0 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.0 (m, 1.90-1.4 (m, 1H)), 1.25-0.8 (m, 18H), 0.73 (m, 2H); LC/MS:RT=3.61 min, 4.15 min (10-90% CH₃CN/7 min); MH⁺=767.3, M⁻=765.5。

實例2

化合物59之替代製備

Boc-Pro(4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-OH (15a)

使Boc-Hyp-OH (130 g, 562.16 mmol)溶解於無水DMSO (1.6 L)中且向該溶液中添加THF (1.4 L, 140 mmol)中之1 M 第三丁氧化鉀，同時將內部溫度保持為25℃。於室溫下將該溶液攪拌1.5 h以後，添加2,5-二氯-吡啶(90.0 g, 608.15 mmol)且於室溫下將該反應混合物攪拌18 h。將該混合物傾注於水(2.5 L)中且以乙醚(1 L)萃取，以移除過量2,5-二氯-

吡啶。隨後以 1N HCl (0.8 L) 酸化水層且以乙酸乙酯 (2.5 L) 萃取兩次。組合有機層且以鹽水洗滌。以硫酸鎂乾燥乙酸乙酯，過濾且在減壓下濃縮以產生約 210 g 褐色油狀粗材料。

Boc-Pro(4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-烯丙基酯(16)

使 Boc-Pro (4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-OH (15a) (約 210 g, 557 mmol) 溶解於無水乙腈 (1.5 L) 中，相繼添加 2,3,4,6,7,8,9,10-八氯-嘧啶並[1,2-a]氮呋 (DBU) (0.13 L, 869.28 mmol) 及烯丙基溴 (81.5 g, 673.66 mmol) 且於室溫下將該反應混合物攪拌 18 h。濃縮該混合物，以乙酸乙酯 (2 L) 稀釋所得油狀物且相繼以 500 mL 水洗滌兩次且以 500 mL 鹽水洗滌。以硫酸鎂乾燥乙酸乙酯層，於減壓下過濾且濃縮以產生褐色油狀物，將其應用於具有二氯甲烷之矽石管柱中且以己烷中之 25% 乙酸乙酯溶離以產生黃色油狀物，181 g, 472.77 mmol，兩步驟為 84%。

Pro(4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-烯丙基酯(17)

以 0°C (440 mL) 之 90:10 冷三氯乙酸、二氯甲烷處理 Boc-Pro (4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-烯丙基酯 (16) (181 g, 427.77 mmol)。讓該混合物達到室溫且攪拌 3 h。3 h 以後，將 400 mL 甲苯添加於該混合物中且於減壓下將其濃縮以產生 (17) 之粗三氯乙酸鹽。

Boc-Tbg-Pro(4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-烯丙基酯(18)

使粗三氯乙酸鹽 Pro(4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-烯丙基酯 (17) (187 g, 理論) 與 400 mL 二氯甲烷中之 Boc-Tbg-OH (110 g,

475.56 mmol)、NMM (155 mL, 1,410 mmol)、EDC (99 g, 518.32 mmol)、HOBt (70 g, 518.32 mmol)的0°C冷溶液偶合。讓該混合物達到室溫且攪拌18 h。濃縮該混合物，以乙酸乙酯(2 L)稀釋所得油狀物且相繼以500 mL 0.5 N HCl洗滌兩次且以500 mL水、500 mL鹽水洗滌。以硫酸鎂乾燥乙酸乙酯層，於減壓下過濾且濃縮以產生褐色油狀物，將其應用於具有二氯甲烷之矽石管柱中且以己烷中之15%乙酸乙酯溶離以產生淺黃色泡沫狀物，180 g, 362.83 mmol, 77%。

Tbg-Pro(4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-烯丙基酯(19)

以0°C (330 mL)之90:10冷三氟乙酸、二氯甲烷來處理Boc-Tbg-Pro (4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-烯丙基酯(18) (180 g, 362.83 mmol)。讓該混合物達到室溫且攪拌3 h。3 h以後將甲苯(200 mL)添加於該混合物中且於減壓下將其濃縮以產生黃色油狀物，向其中相繼添加二氯甲烷(100 mL)、乙醚(1.5 L)。攪拌該混合物且添加4 N HCl二噁烷(50 mL)，持續攪拌1 h且過濾粗HCl二肽鹽且以0°C冷乙醚洗滌以產生142.5 g產物，323.86 mmol, 91%。

Boc-Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-烯丙基酯(20)

使Tbg-Pro (4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-烯丙基酯(19) (142.5 g, 323.86 mmol)與400 mL二氯甲烷中之Boc-Chg-OH (94 g, 365.29 mmol)、NMM (109 mL, 994.18 mmol)、EDC (69 g, 361.26 mmol)、HOBt (48.77 g, 361.26 mmol)的0°C冷溶液偶合。讓該混合物達到室溫且攪拌18 h。濃縮該混合物，以

乙酸乙酯(2 L)稀釋所得油狀物且相繼以500 mL 0.5 N HCl洗滌兩次且以500 mL水、500 mL鹽水洗滌。以硫酸鎂乾燥乙酸乙酯層，於減壓下過濾且濃縮以產生褐色油狀物，將其應用於具有二氯甲烷之矽石管柱中且以己烷中之25%乙酸乙酯溶離以產生淺黃色泡沫狀物，180 g, 362.83 mmol, 77%。

Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-烯丙基酯(21)

以0°C (250 mL)之90:10冷三氟乙酸、二氯甲烷來處理Boc-Chg-Tbg-Pro (4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-烯丙基酯(20) (65 g, 102.33 mmol)。讓該混合物達到室溫且攪拌3 h。3 h以後將甲苯(200 mL)添加於該混合物中且於減壓下將其濃縮以產生黃色油狀物，向其中添加二氯甲烷(200 mL)，攪拌該混合物且繼而添加乙醚(1.5 L)，並過濾粗TFA三肽鹽且以0°C冷乙醚洗滌以產生66 g產物，101.53 mmol, 98%。

吡嗪-2-羧基-Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-烯丙基酯(22)

使粗TFA鹽Chg-Tbg-Pro (4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-烯丙基酯(21) (66 g, 101.53 mmol)與500 mL二氯甲烷中之吡嗪-2-羧酸(13.6 g, 109.69 mmol)、NMM (44 mL, 400.19 mmol)、EDC (21 g, 109.95 mmol)、HOBt (14.85 g, 109.95 mmol)的0°C冷溶液偶合。讓該混合物達到室溫且攪拌18 h。濃縮該混合物，以乙酸乙酯(2 L)稀釋所得油狀物且相繼以500 mL 0.5 N HCl洗滌兩次且以500 mL水、500 mL鹽水洗滌。以硫酸鎂乾燥乙酸乙酯層，於減壓下過濾且濃縮以產生褐色油狀

物，將其應用於具有二氯甲烷之矽石管柱中且以己烷中之45%乙酸乙酯溶離以產生淺黃色泡沫狀物，64.66 g, 100.85 mmol, 99%。

吡嗪-2-羧基-Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-OH(23)

使吡嗪-2-羧基-Chg-Tbg-Pro (4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-烯丙基酯(22) (64.66 g, 100.85 mmol)溶解於乙腈、二氯甲烷之50:50無水混合物(250 mL)中。添加四(三苯膦)-鈀(0)催化劑(1.5 g, 1.30 mmol)，繼而添加吡咯啶(8.55 mL, 102.44 mmol)。於室溫下將該反應混合物攪拌18 h。18 h以後蒸發溶劑。使油狀物溶解於乙酸乙酯(2 L)中且以10%檸檬酸(250 mL)萃取兩次，以鹽水(250 mL)萃取。以硫酸鎂乾燥乙酸乙酯層，於減壓下過濾且濃縮以產生淺黃色固體，58.5 g, 97.32 mmol, 96%。

3-胺基-2-羥基-己酸環丙醯胺(24)

使[1-(環丙基胺甲醯基-羥基-甲基)-丁基]-胺基甲酸苄基酯(48 g, 149.82 mmol)溶解於甲醇(1 L)中且以氮氣脫氣五分鐘，添加10重量%披鈹活性木炭(2.5 g)，隨後添加氫氣，歷經18 h。18 h以後移除氫氣且以氮氣使反應脫氣並過濾，於高真空下蒸發所得濾出液且乾燥以產生白色固體，26.9 g, 144.42 mmol, 97%。

吡嗪-2-羧基-Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-Nva-羥基環丙醯胺(25)

使3-胺基-2-羥基-己酸環丙醯胺(24) (20 g, 107.37 mmol)與250 mL二氯甲烷中之吡嗪-2-羧基-Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-

氯-吡啶-2-基氧)-OH (23) (58.5 g, 97.32 mmol)、NMM (11.76 mL, 106.96 mmol)、EDC (20.45 g, 107.07 mmol)、HOBt (14.45 g, 107.07 mmol) 偶合。將該混合物攪拌 18 h。濃縮該混合物，以乙酸乙酯 (2 L) 稀釋所得油狀物且相繼以 500 mL 0.5 N HCl 洗滌兩次且以 500 mL 水、500 mL 鹽水洗滌。以硫酸鎂乾燥乙酸乙酯層，於減壓下過濾且濃縮以產生褐色油狀物，將其應用於具有二氯甲烷之矽石管柱中且以乙酸乙酯中之 2% 甲醇溶離以產生淺黃色泡沫狀物，61.5 g, 79.94 mmol, 74%。

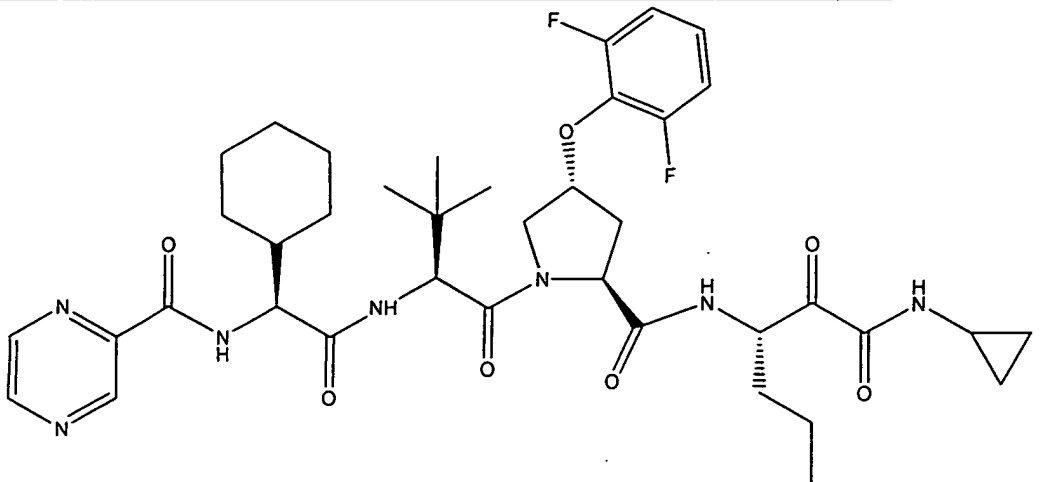
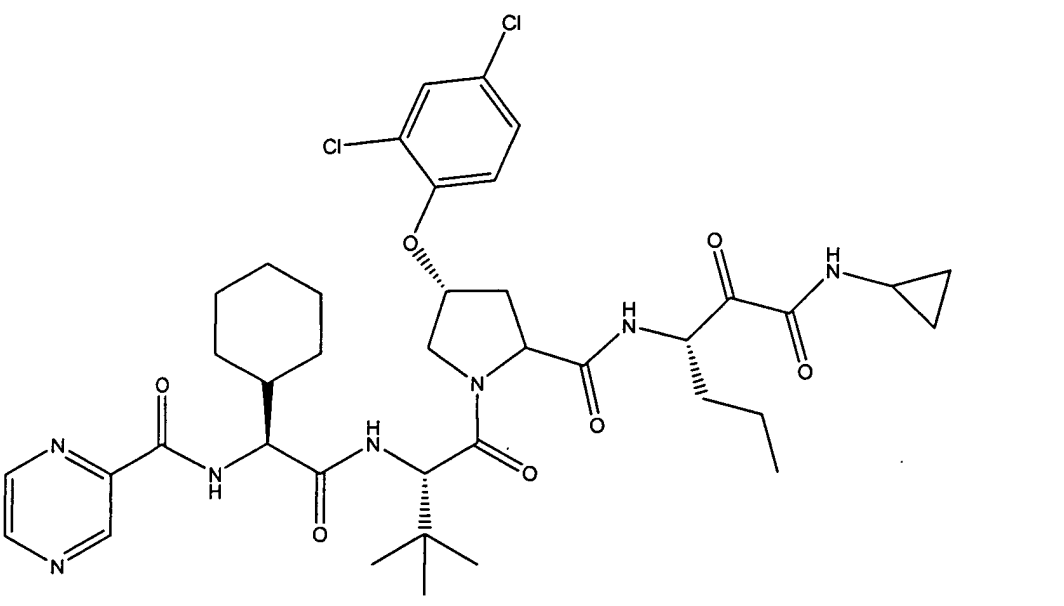
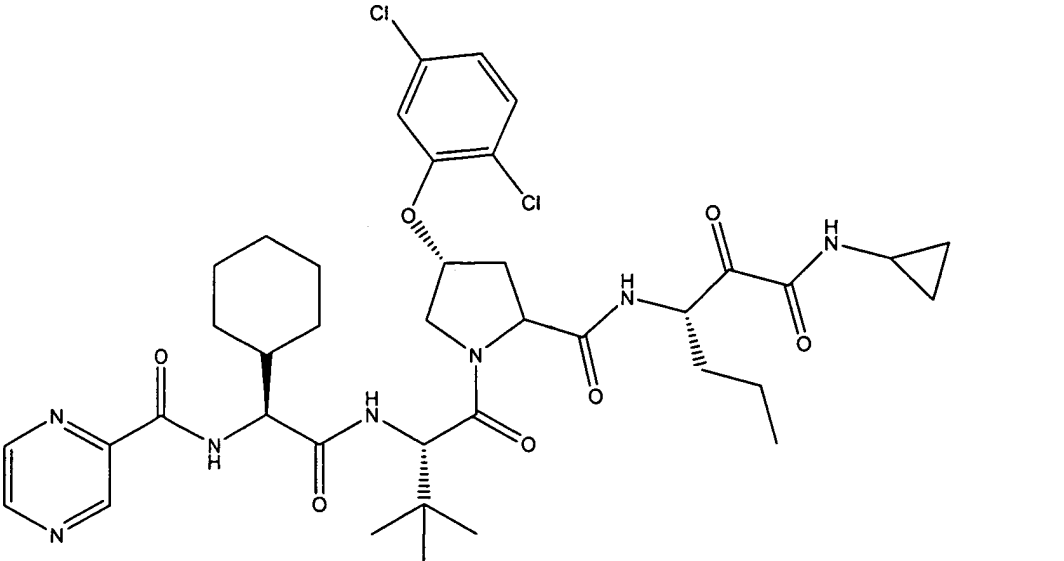
吡嗪-2-羧酸({1-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧)-2-(1-環丙基胺基草醯-丁基胺甲醯基)-吡咯啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基}-環己基-甲基)-醯胺(59)

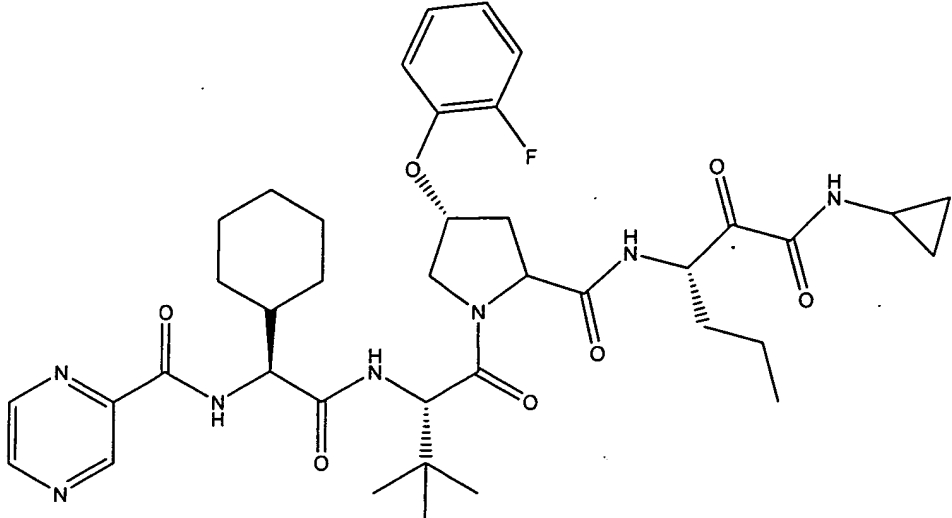
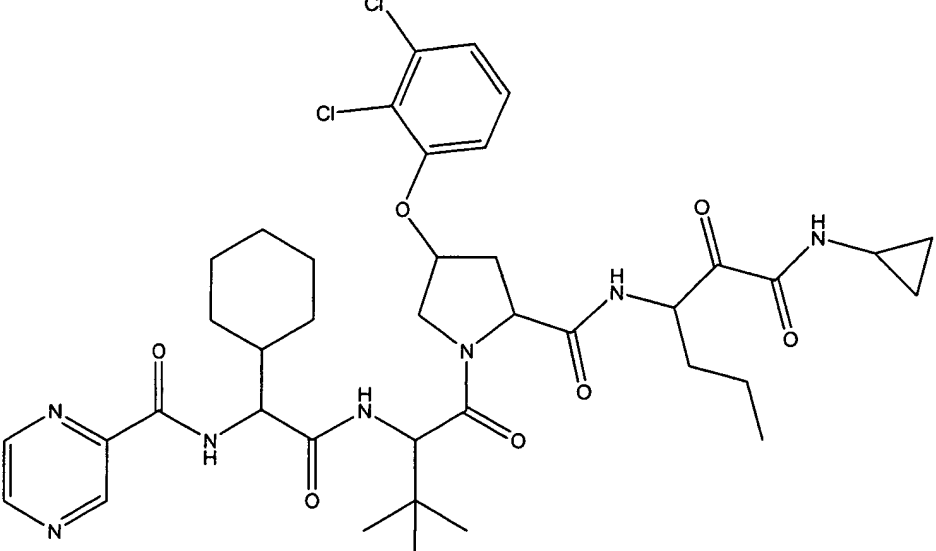
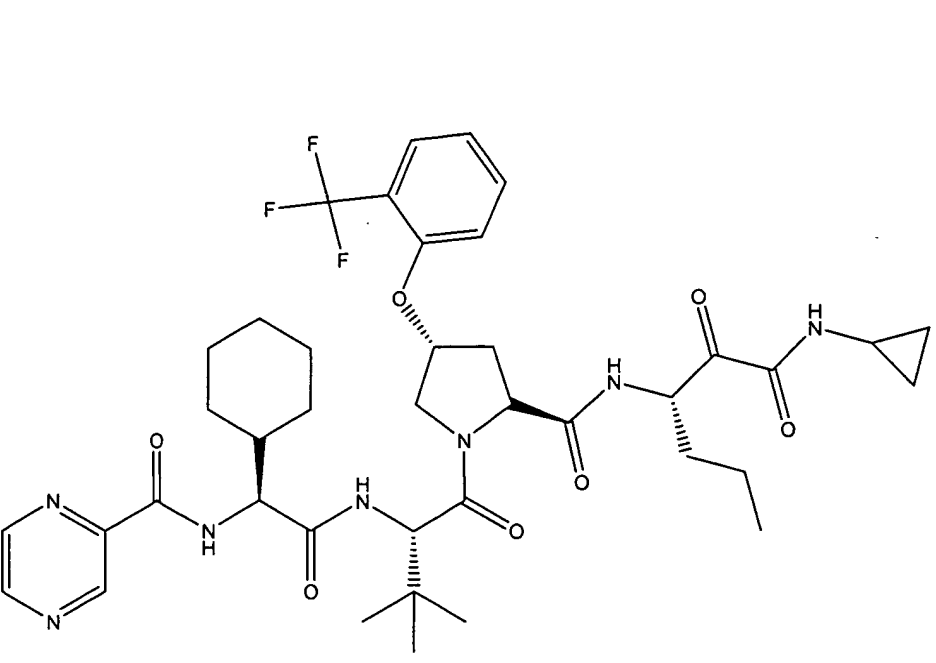
向配備有頂置式攪拌器、熱耦合器及活性氮氣入口之 4 L 圓底燒瓶中添加 EDC (229.0 g, 151.83 mmol)，繼而添加 1230 mL 無水乙酸乙酯。開始攪拌以達成稠漿料。向該漿料中添加吡嗪-2-羰基-Chg-Tbg-Pro (4(R)-5-氯-吡啶-2-基氧)-Nva-羥基環丙醯胺(25) (61.5 g, 79.94 mmol)，使乙酸乙酯 (250 mL) 溶解，隨後添加無水 DMSO (460 mL)。應用冷卻浴以使內部溫度為 7°C。添加乙酸乙酯 (100 mL) 中之二氯乙酸 (65.94 mL, 787.20 mmol) 的 7°C 冷卻溶液以使內部溫度維持於 12 與 25°C 之間。移除該冷卻浴且將稀漿料攪拌 1 h。應用冷卻浴且以 1N HCl (1,230 mL) 來中止反應，同時將溫度維持在 15 與 25°C 之間。分離有機層且以水 (200 mL) 洗滌三次，以鹽水 (200 mL) 洗滌。以硫酸鎂乾燥乙酸乙酯層，於

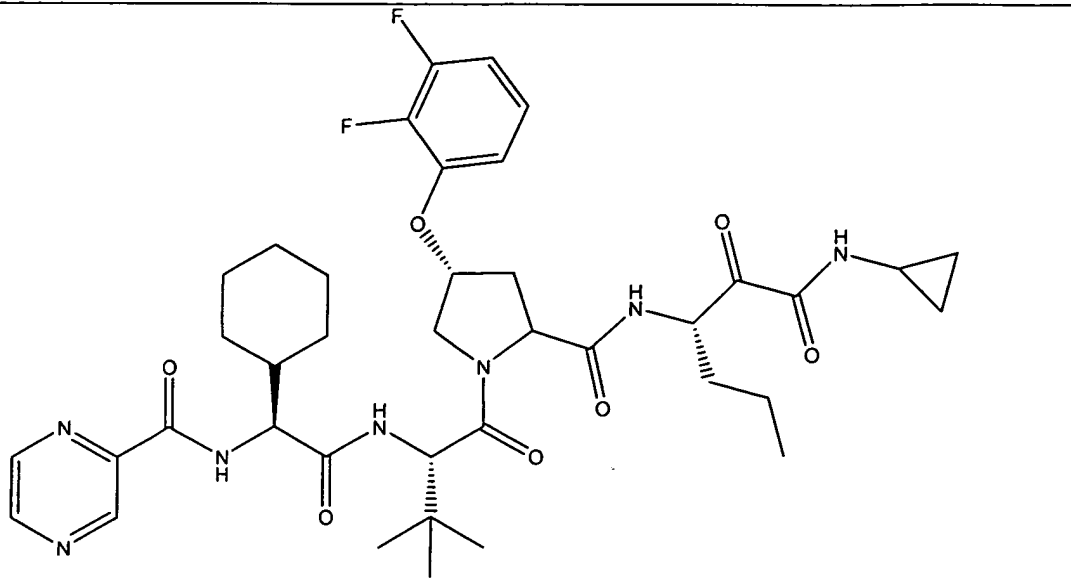
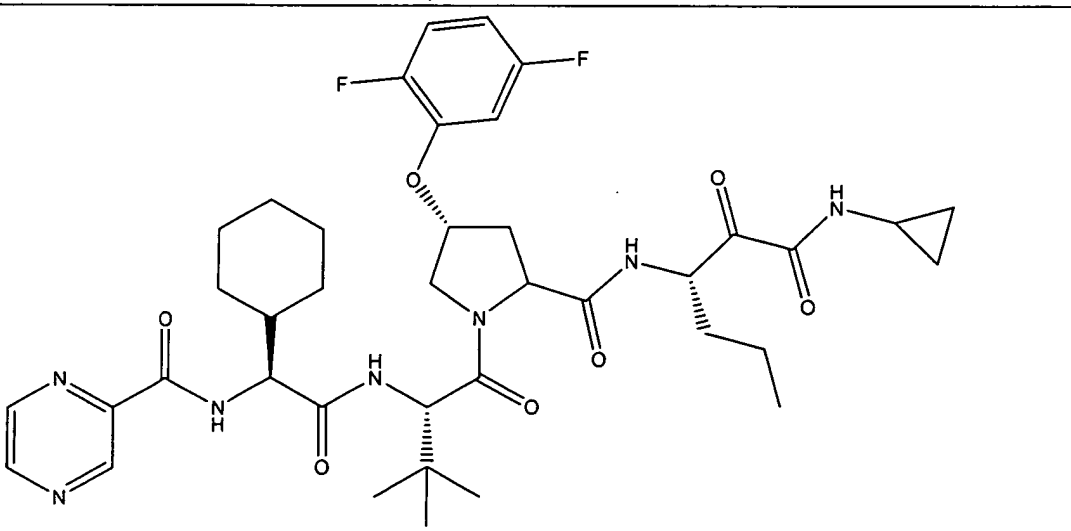
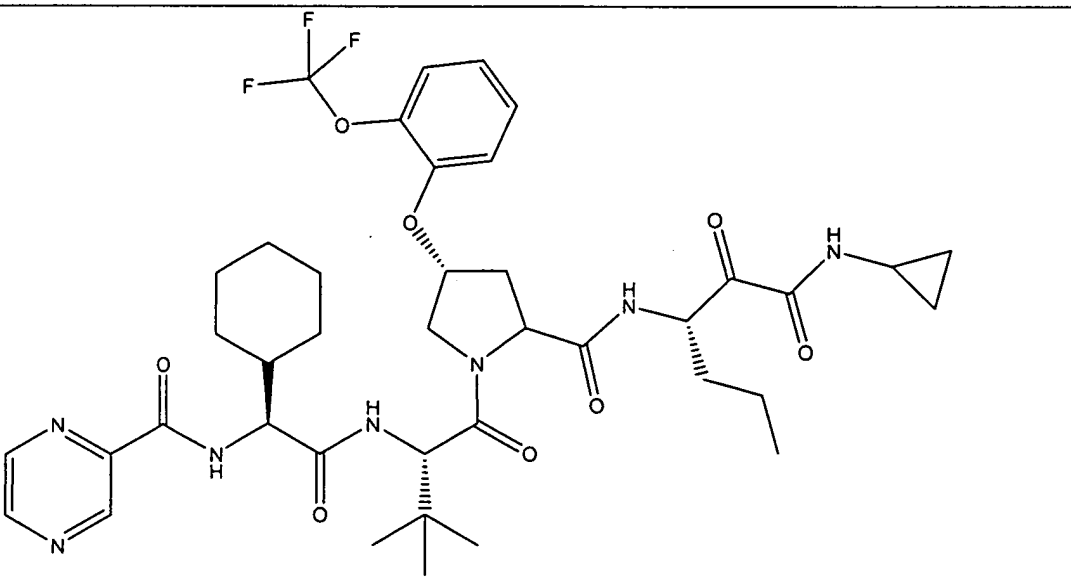
減壓、不超過40℃之浴溫下過濾且濃縮以產生褐色油狀物，將其應用於具有二氯甲烷之矽石管柱中且以己烷中之90%乙酸乙酯溶離以產生淺黃色泡沫狀物，44.0 g, 57.34 mmol, 72%。H NMR (CDCl₃) 9.39 1H (s), 8.76 1H (s), 8.55 1H (s), 8.22 1H (d), 8.08 1H (s), 7.47 1H (NH), 7.45 1H (d), 7.35 1H (NH), 7.01 1H (NH), 6.49 1H (d), 5.63 1H (m), 5.53 1H (m), 4.88 1H (m), 4.70 1H (d), 4.67 1H (m), 4.11 1H (m), 4.01 1H (m), 2.86 1H (m), 2.57 1H (m), 2.25 1H (m), 1.96 1H (m), 1.80 1H (m), 1.70 6H (m), 1.60 2H (m), 1.50 2H (m), 1.25 3H (m), 0.96 12H (m), 0.91 2H (m), 0.72 2H (m)。

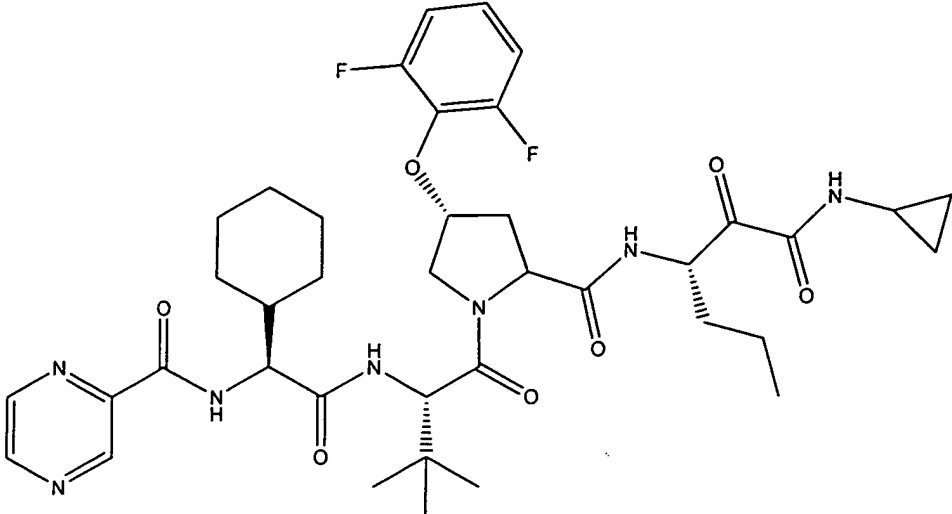
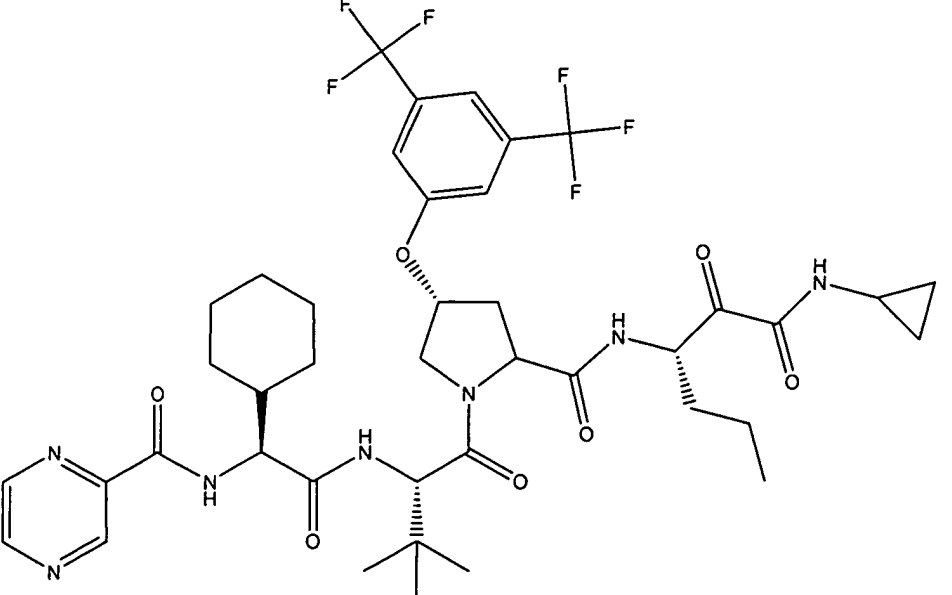
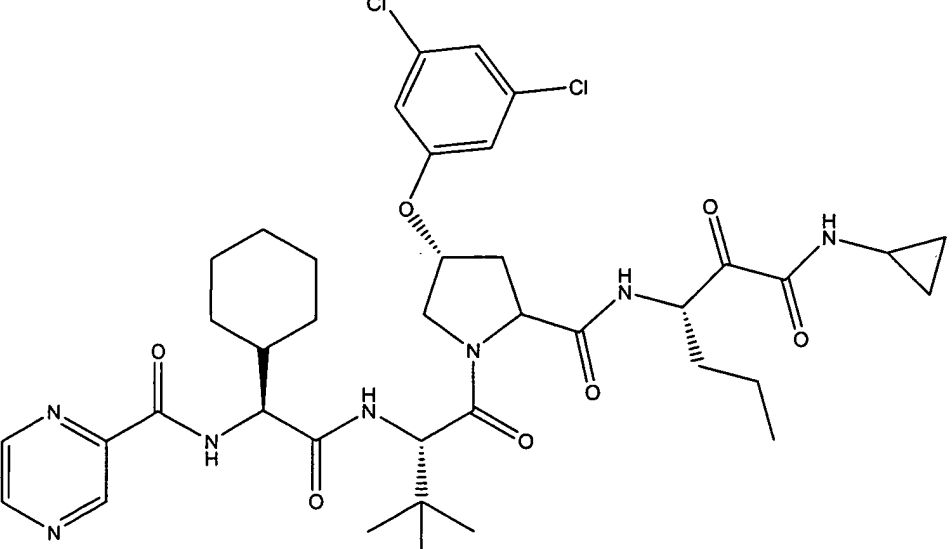
實例3

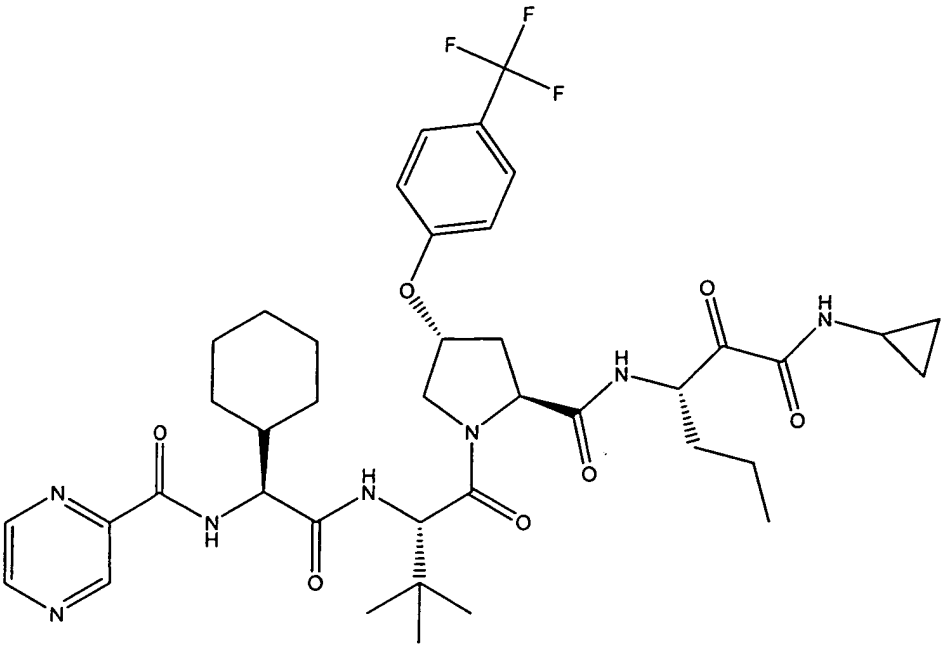
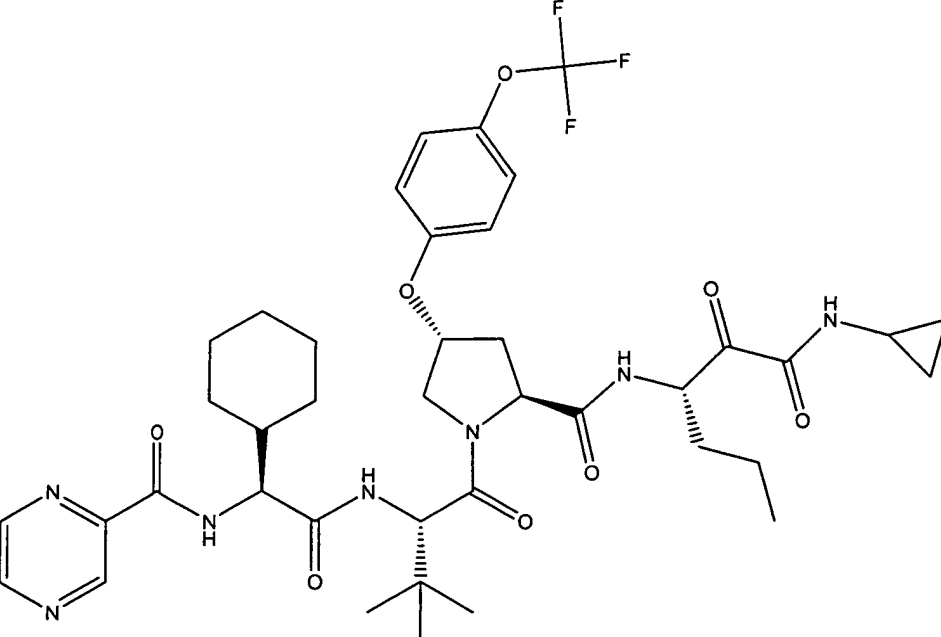
化合物1-72及74-76實質上已如本文所述而製得。用於該等化合物之分析資料與所揭示之該等化合物結構一致。

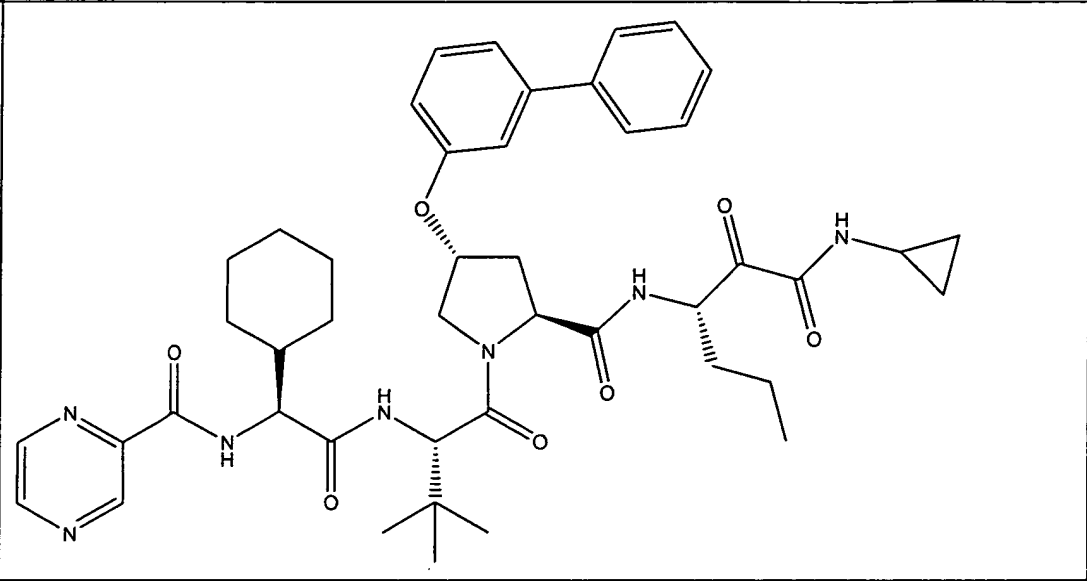
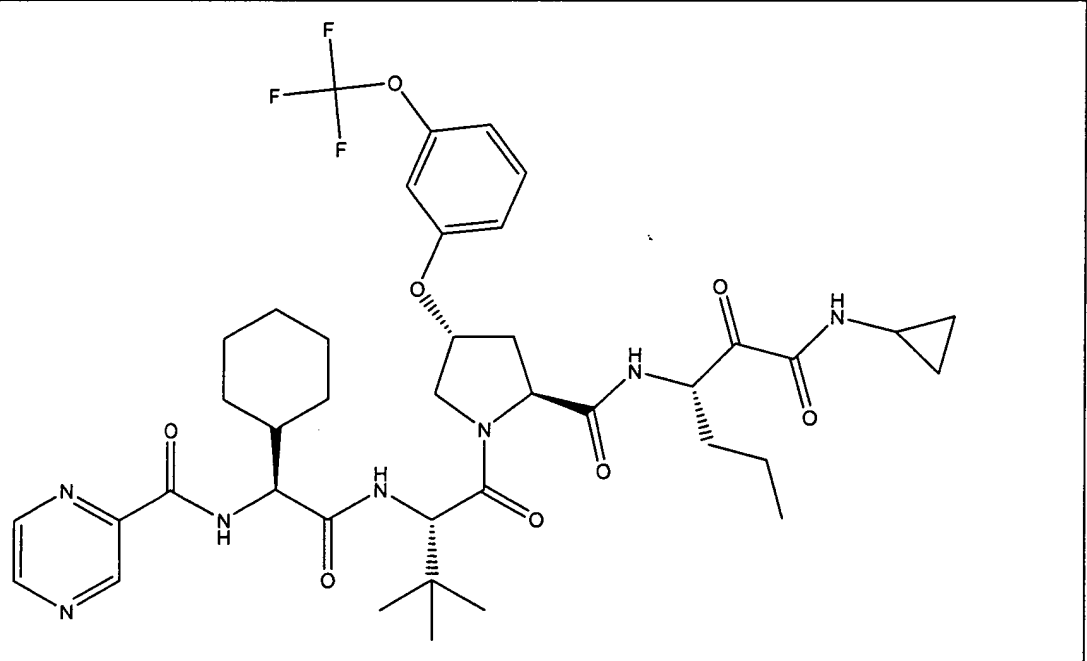
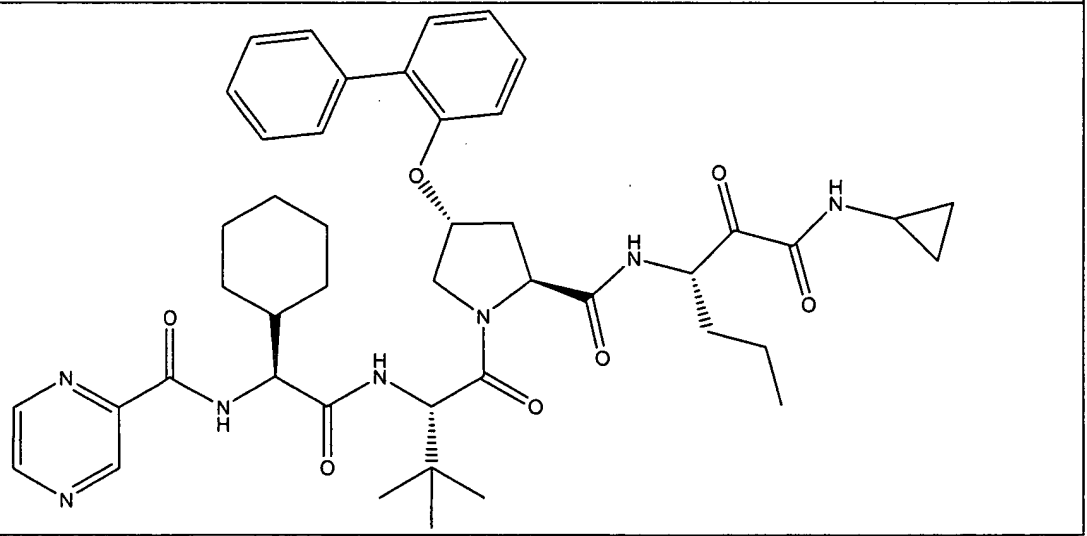
編號	結構
1	 <chem>CC[C@H](NC(=O)C[C@@H](N1CCCC1)C(=O)N2CCCC2OC3=CC=C(C=C3)F)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C4CCCCC4)C(=O)N5C=CC=CC=C5</chem>
2	 <chem>CC[C@H](NC(=O)C[C@@H](N1CCCC1)C(=O)N2CCCC2OC3=CC(=CC=C3)Cl)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C4CCCCC4)C(=O)N5C=CC=CC=C5</chem>
3	 <chem>CC[C@H](NC(=O)C[C@@H](N1CCCC1)C(=O)N2CCCC2OC3=CC(=CC=C3)Cl)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C4CCCCC4)C(=O)N5C=CC=CC=C5</chem>

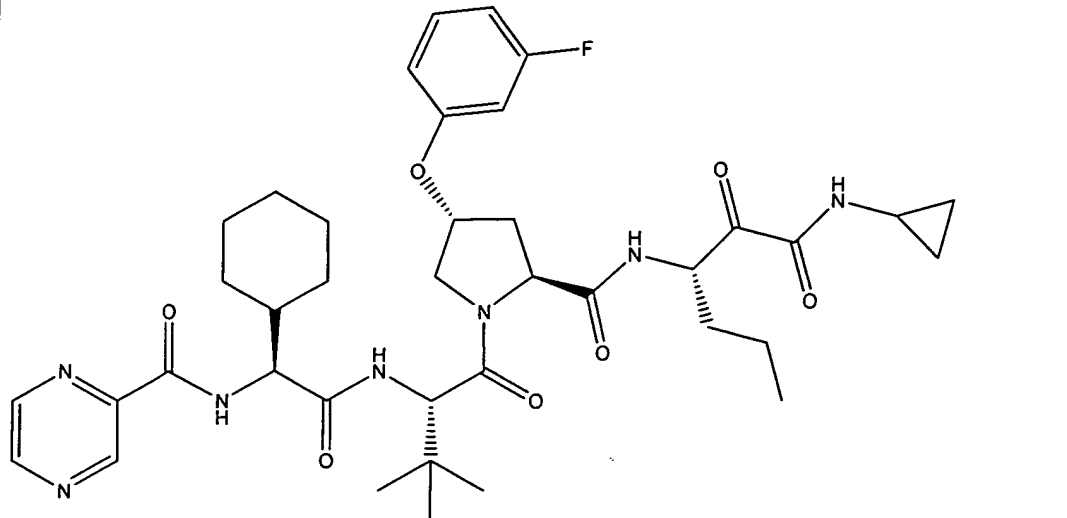
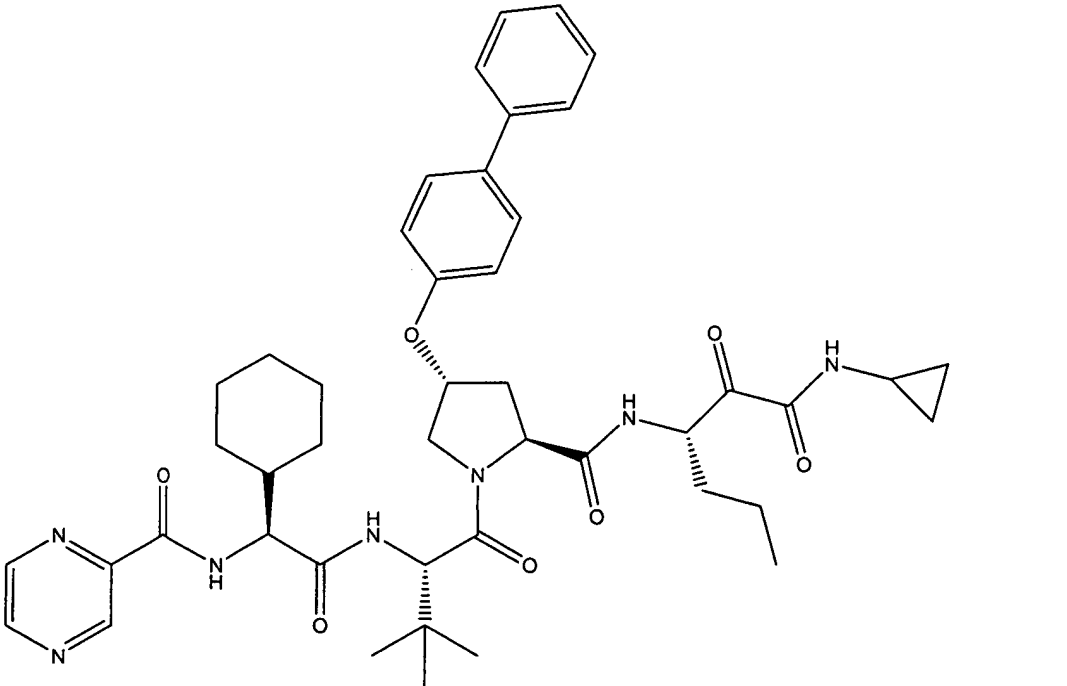
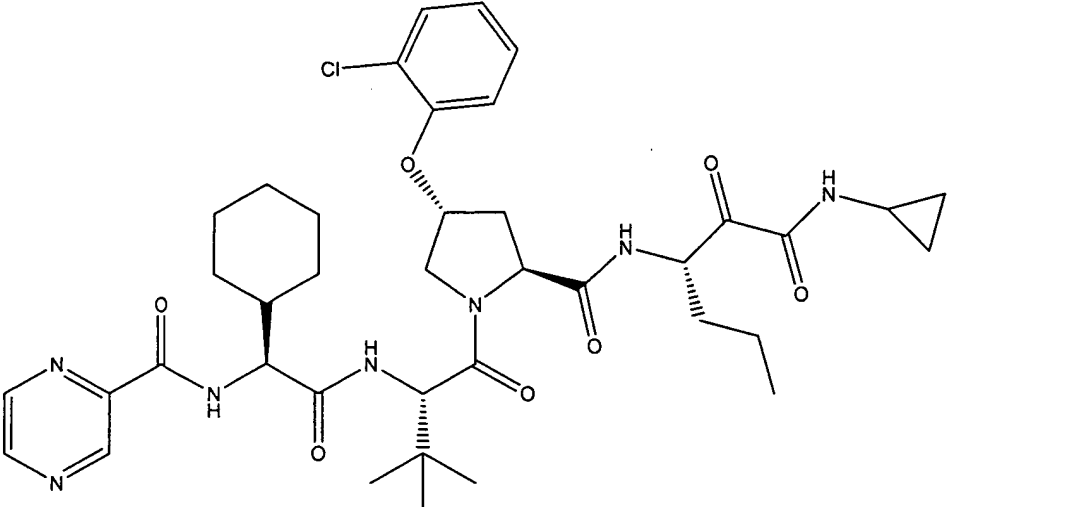
編號	結構
4	
5	
6	

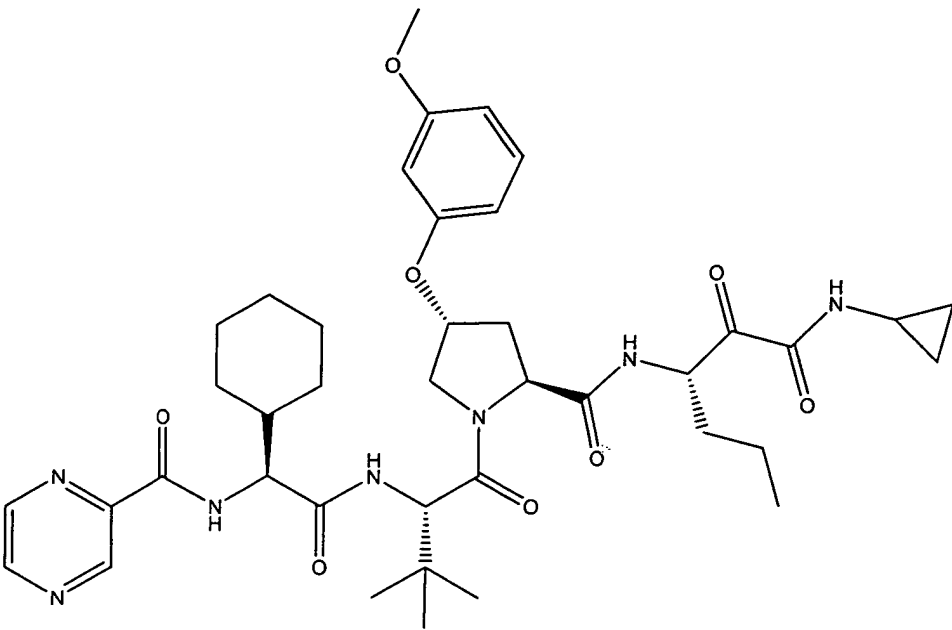
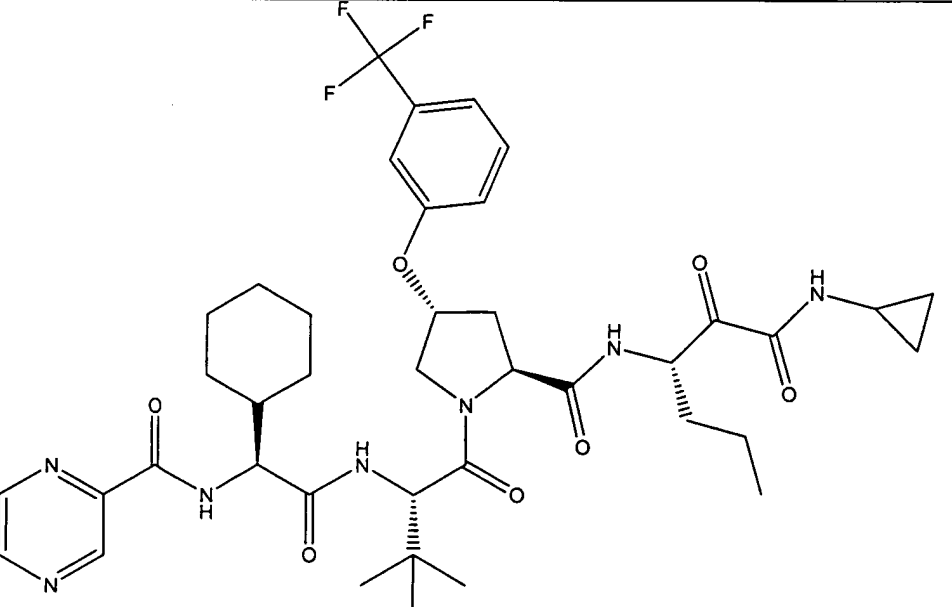
編號	結構
7	
8	
9	

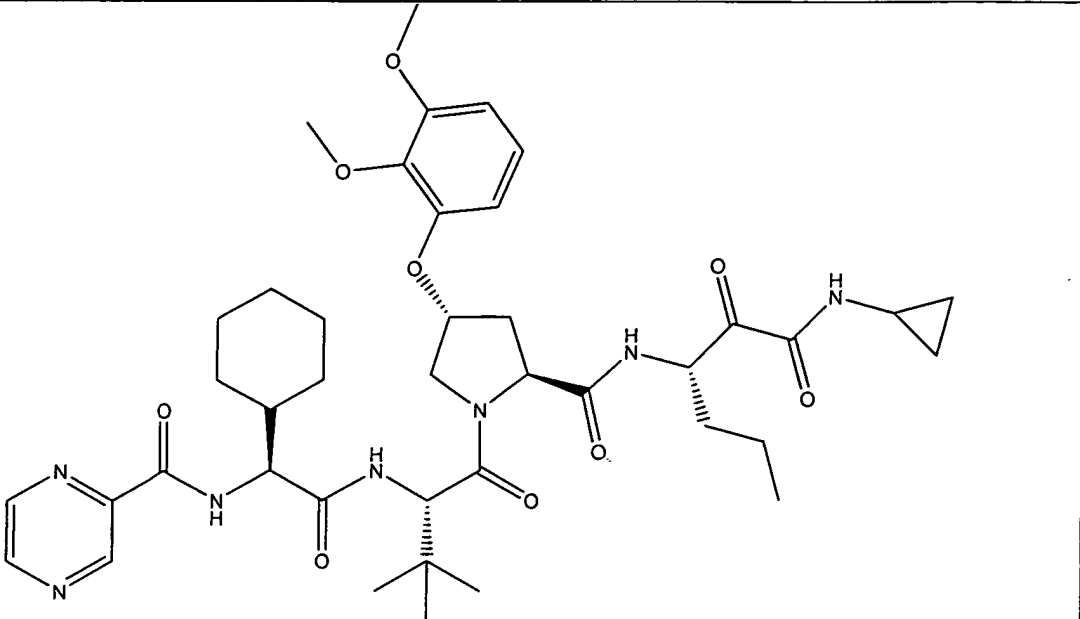
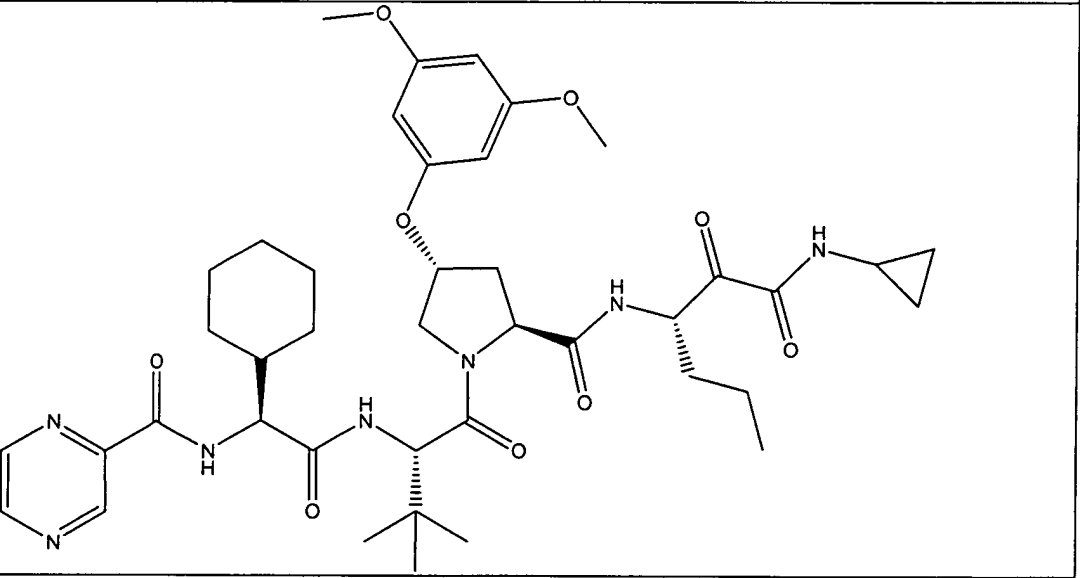
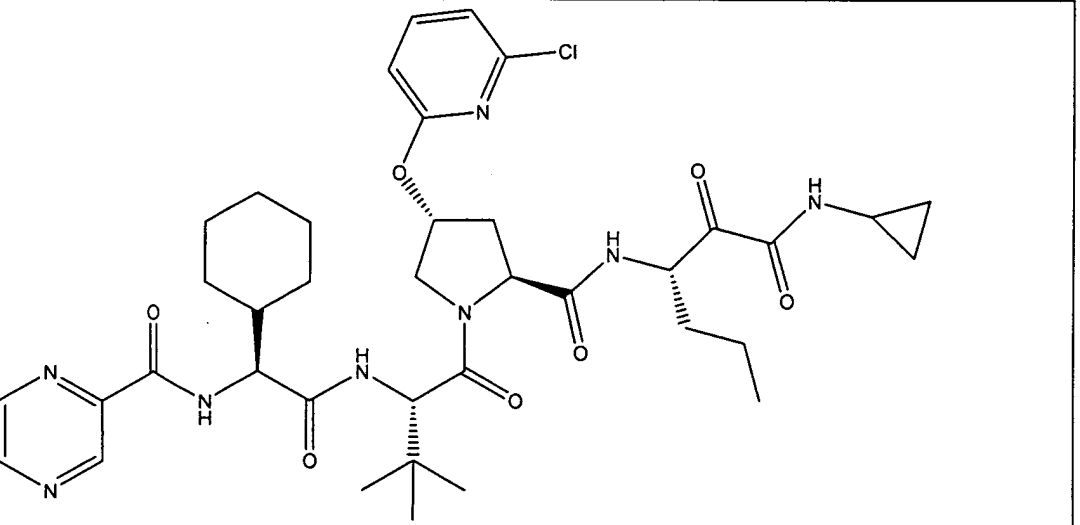
編號	結構
10	
11	
12	

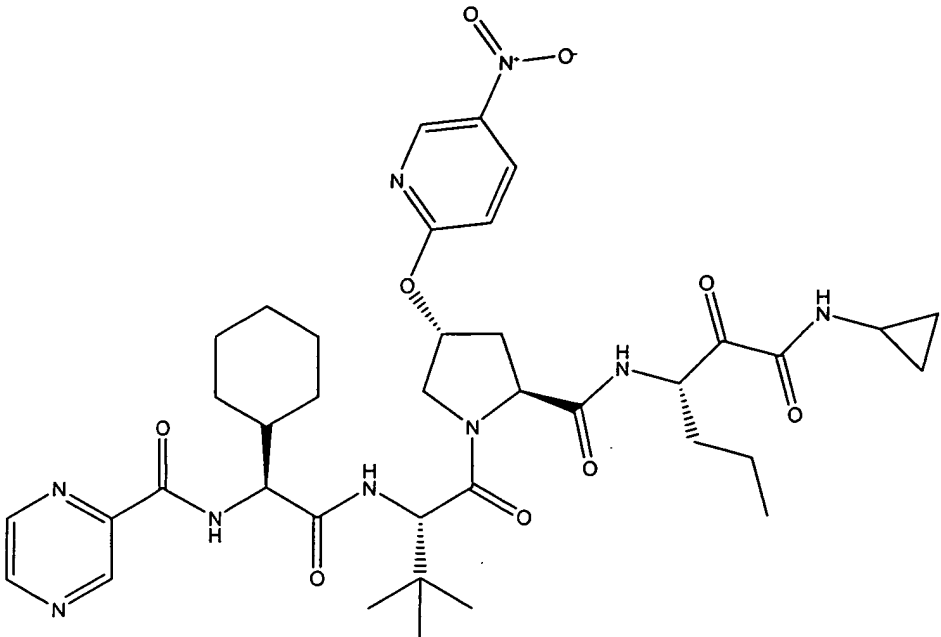
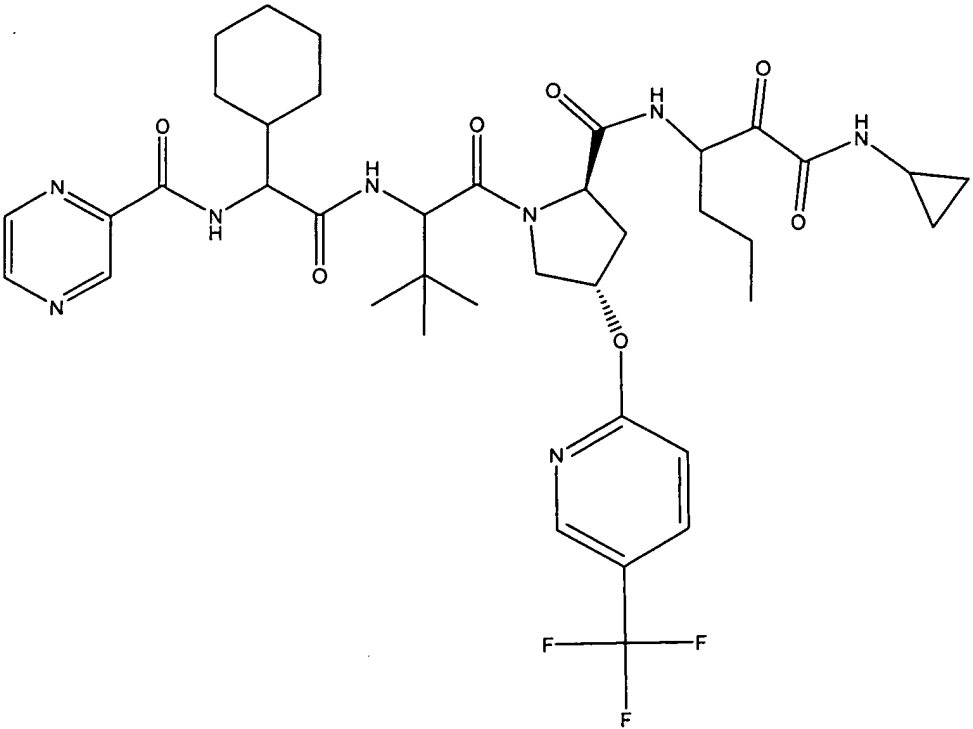
編號	結構
13	
14	

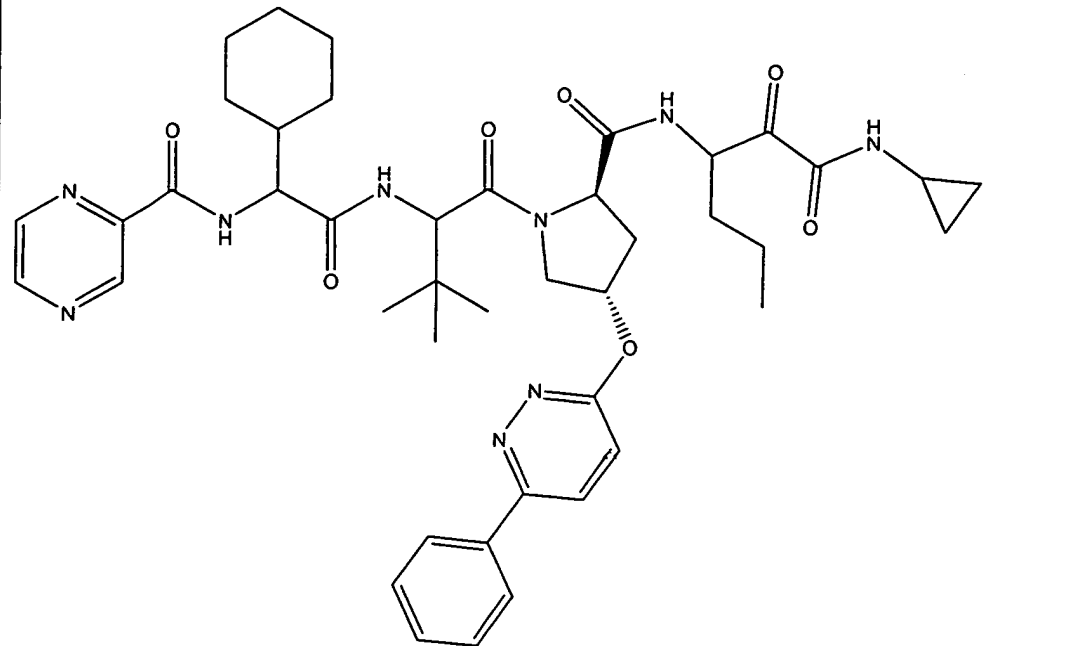
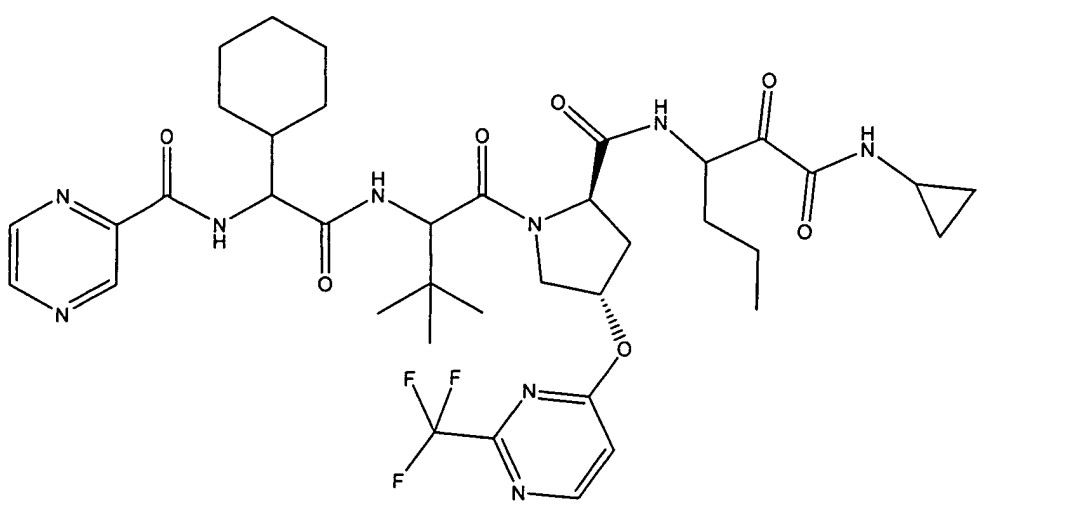
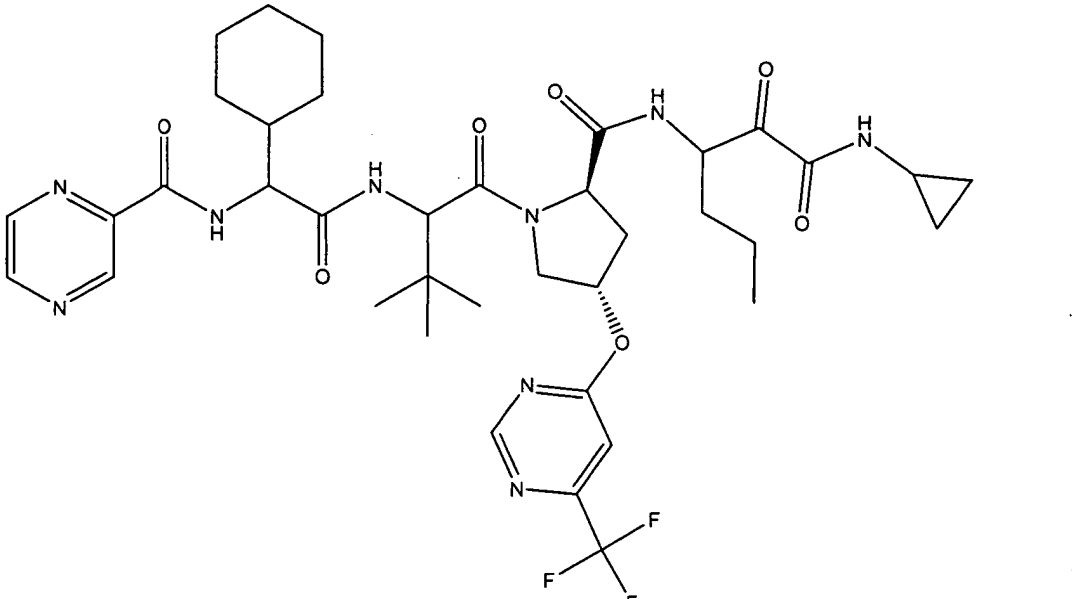
編號	結構
15	
16	
17	

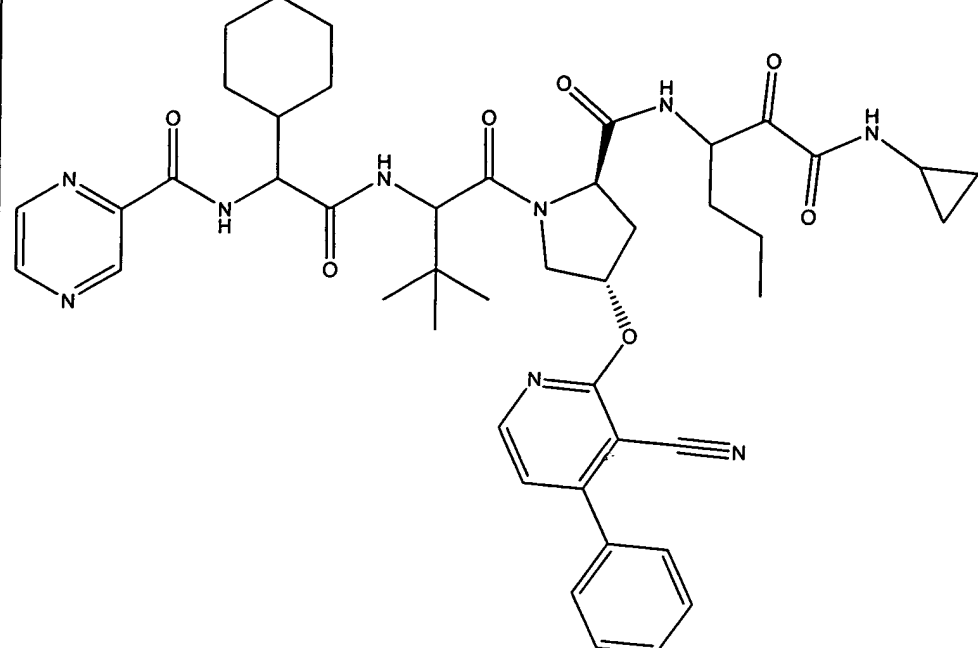
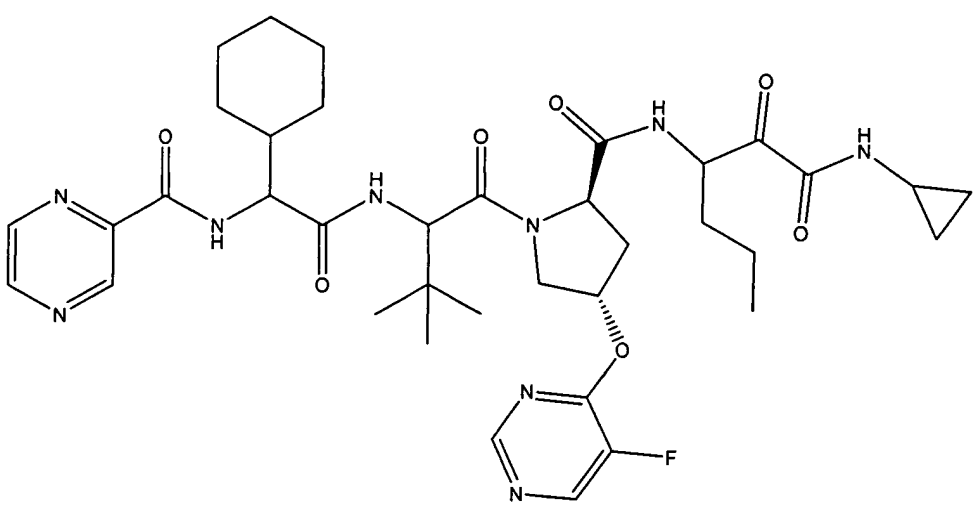
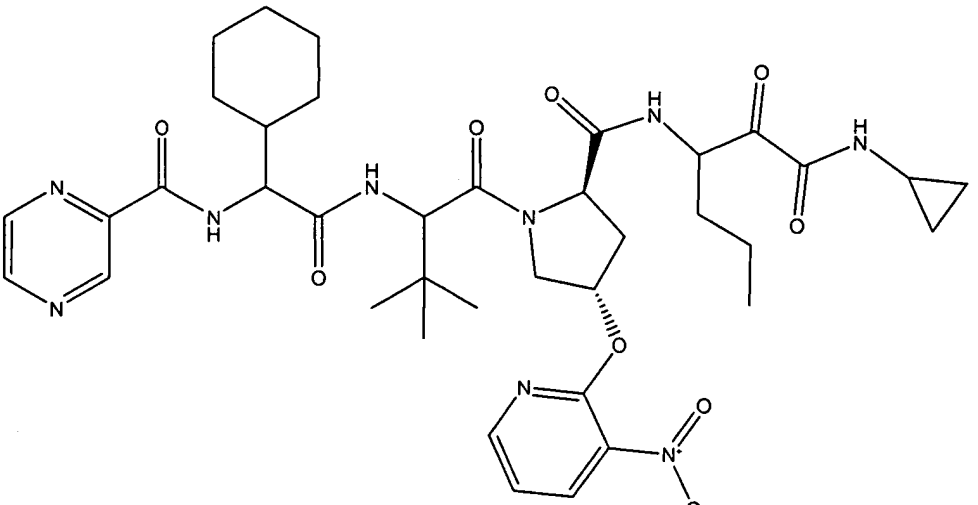
編號	結構
18	
19	
20	

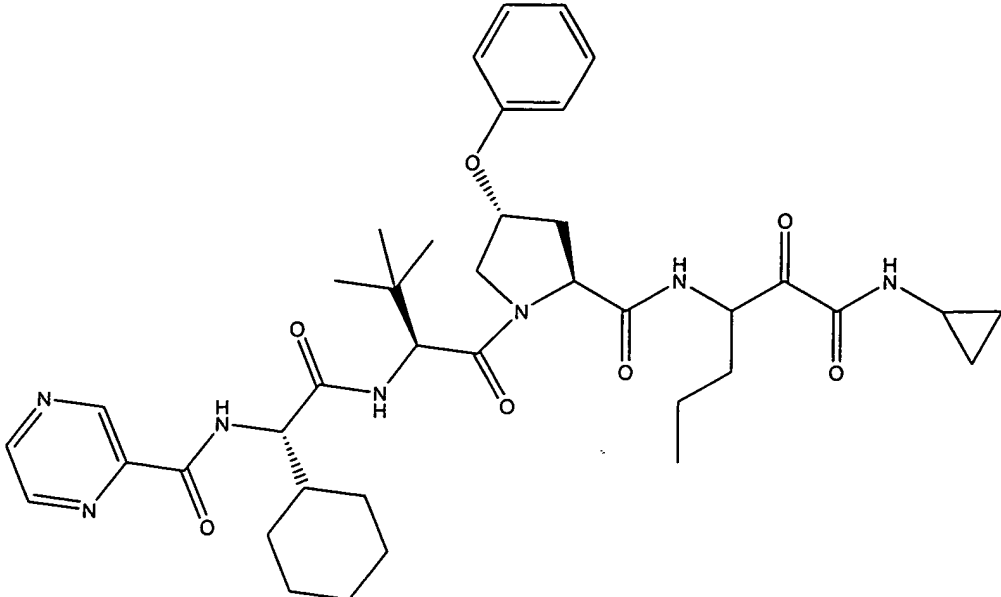
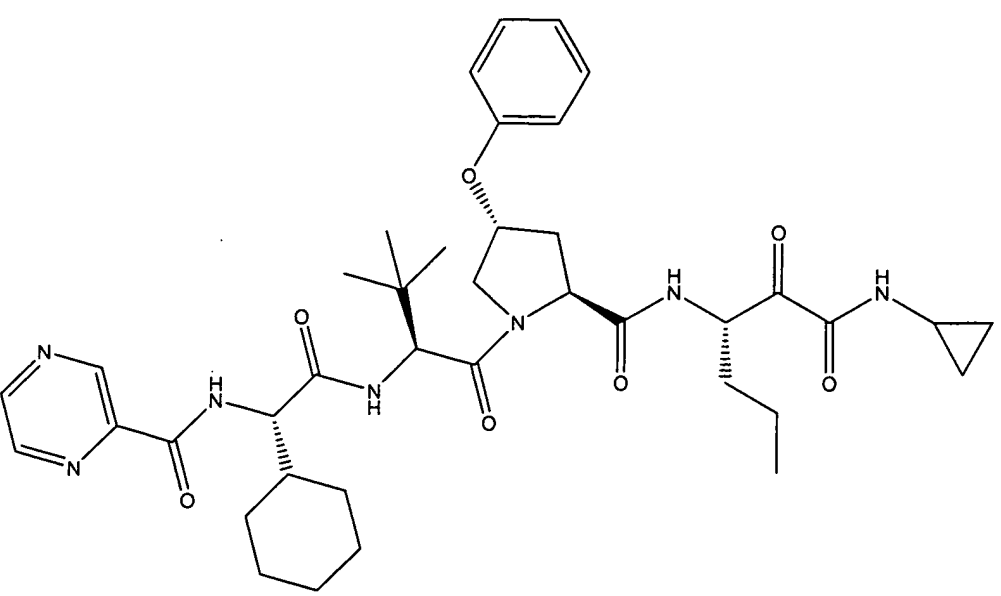
編號	結構
21	
22	

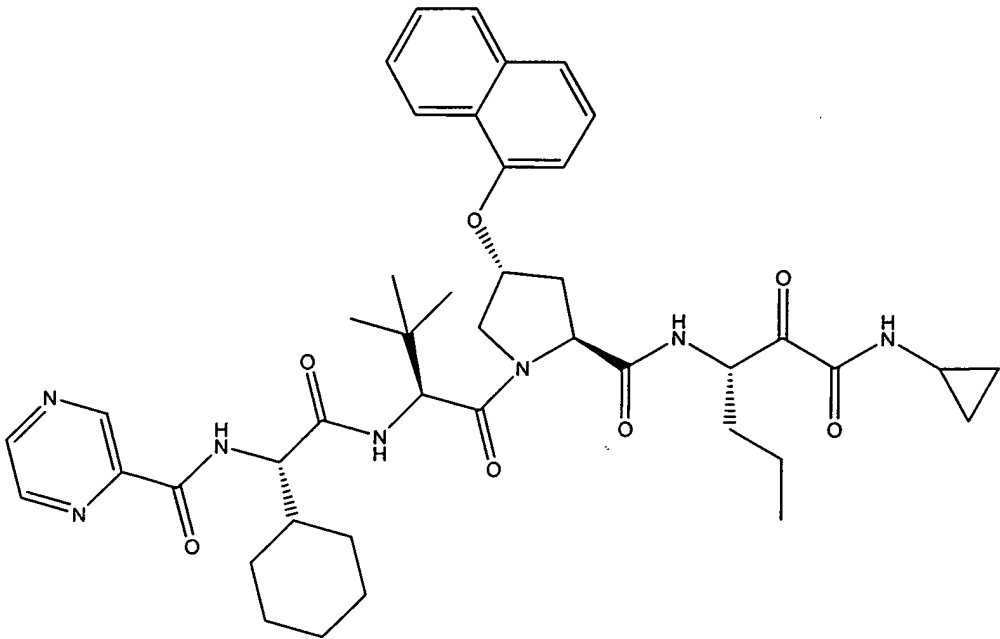
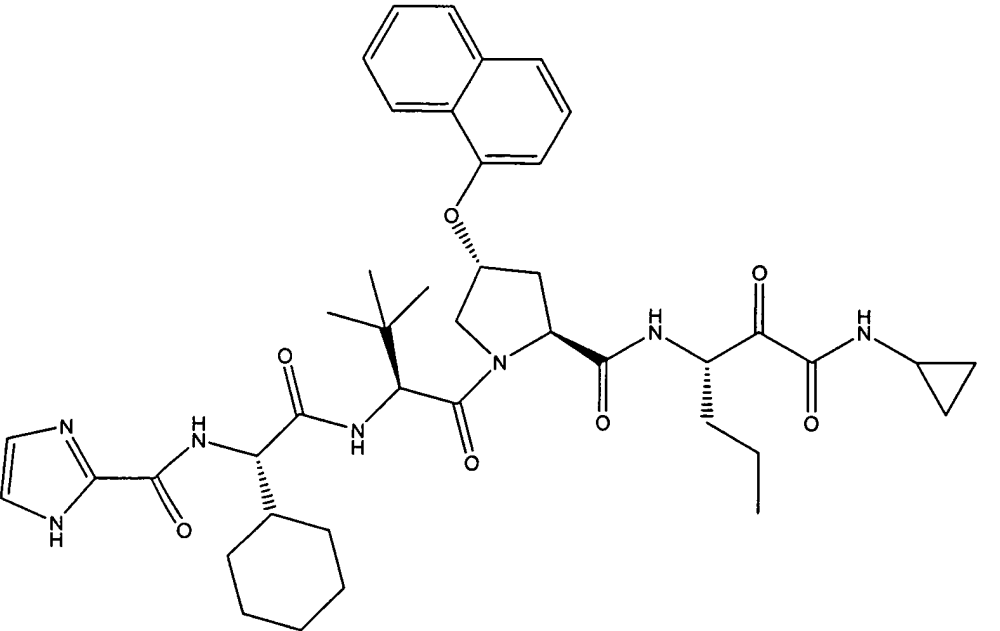
編號	結構
23	
24	
25	

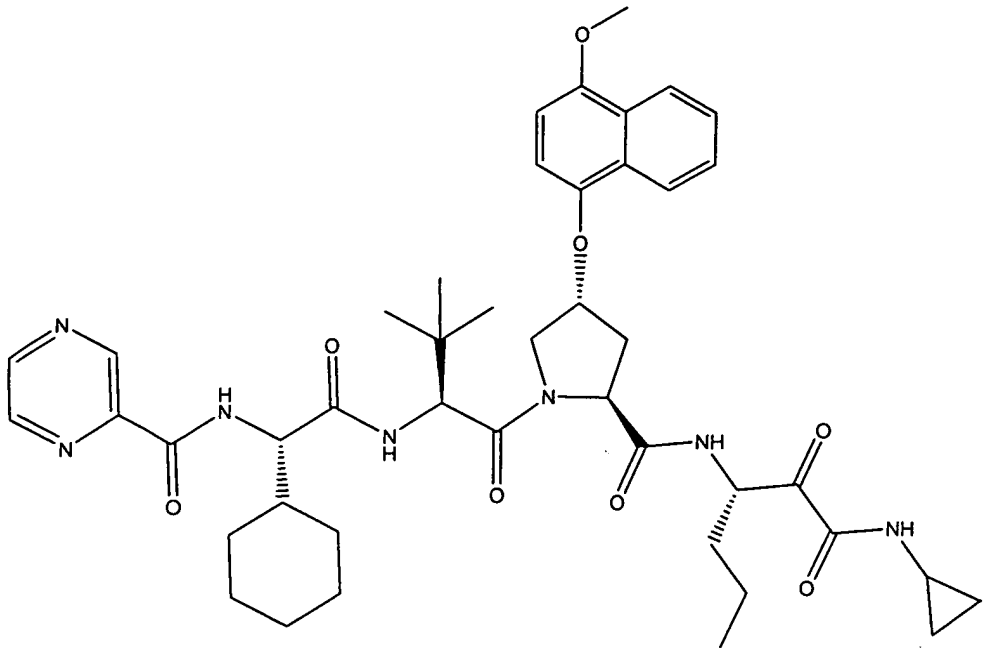
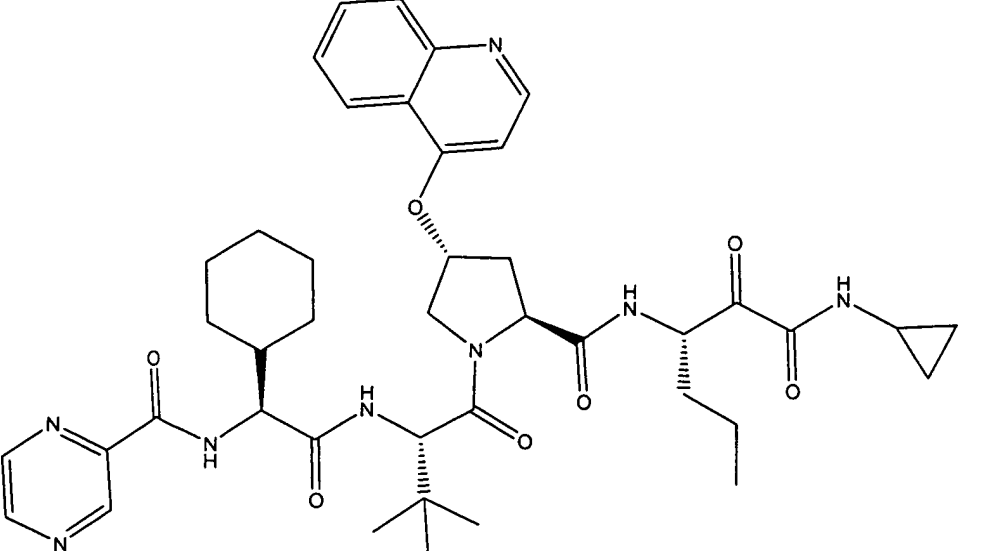
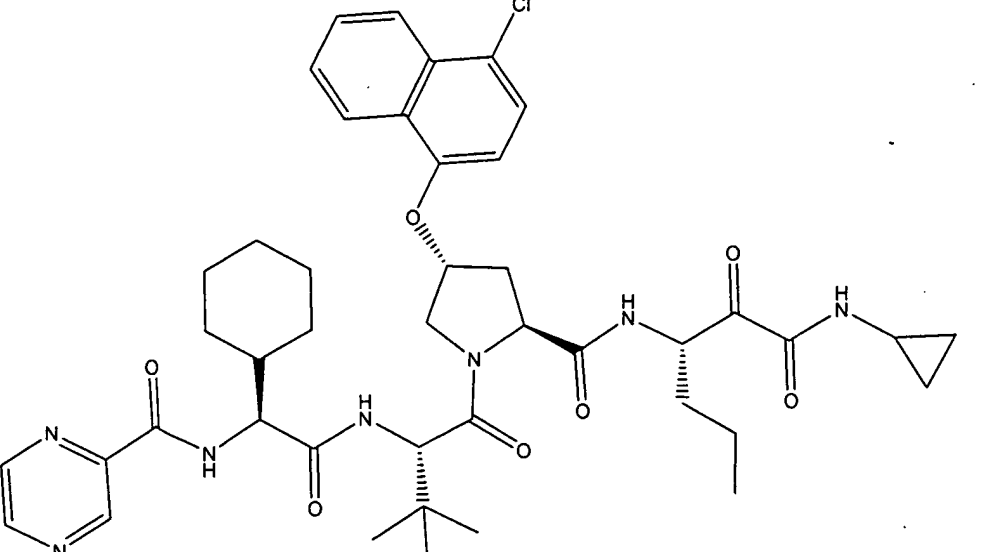
編號	結構
26	
27	

編號	結構
28	
29	
30	

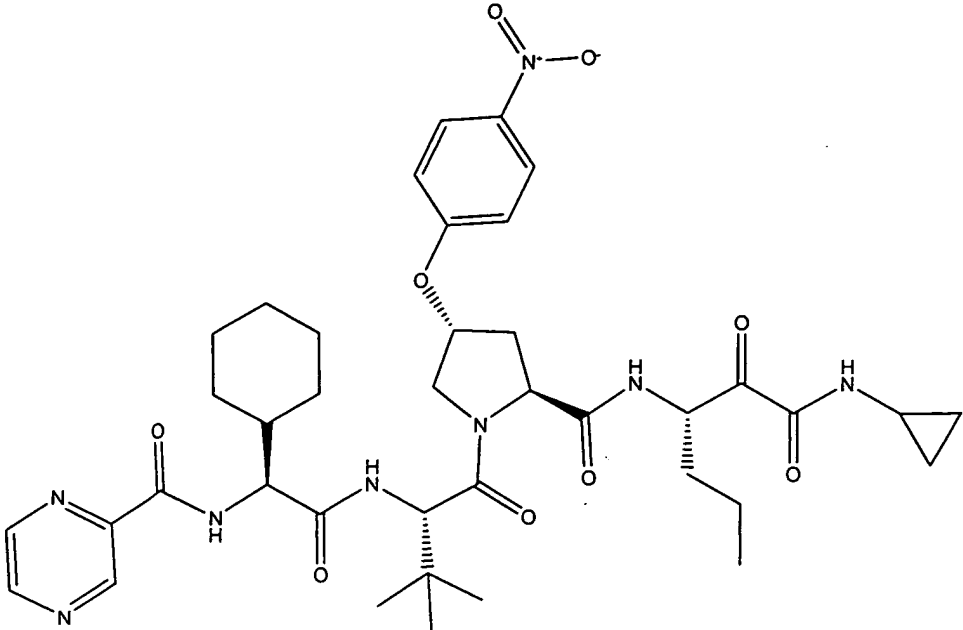
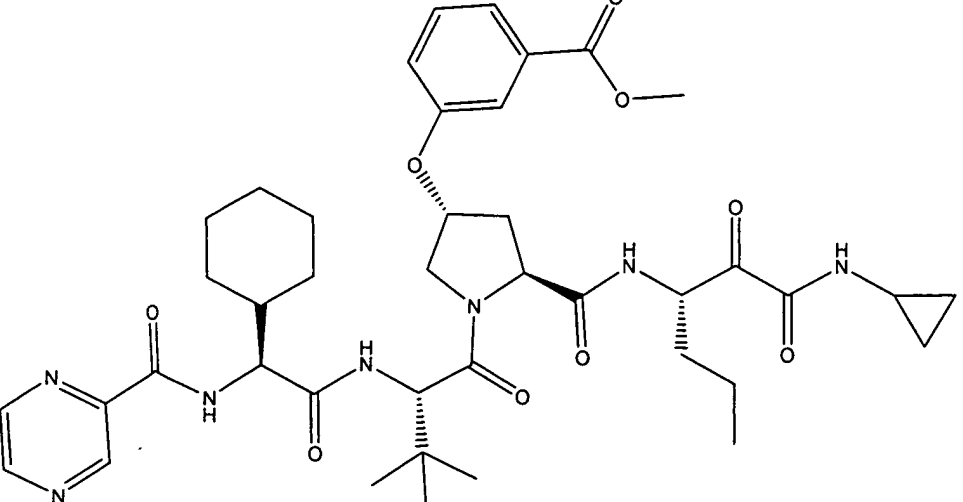
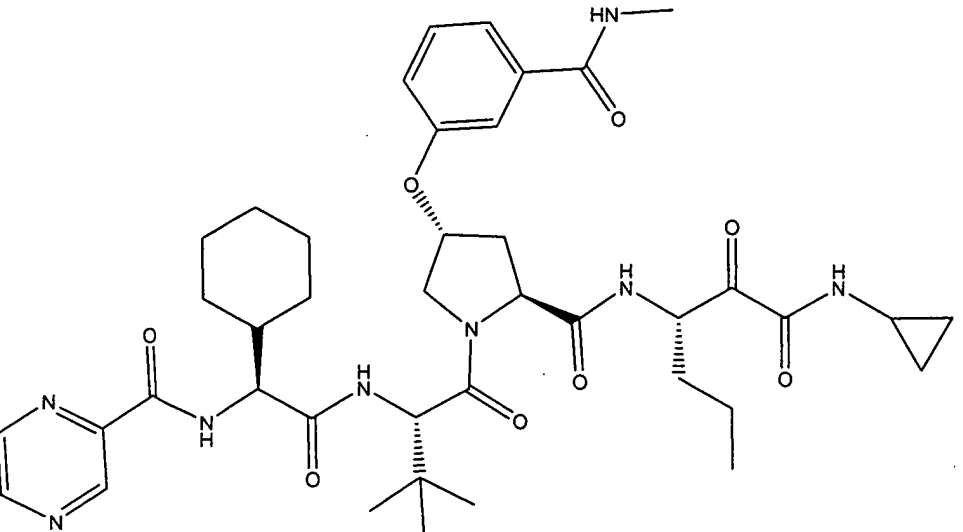
編號	結構
31	
32	
33	

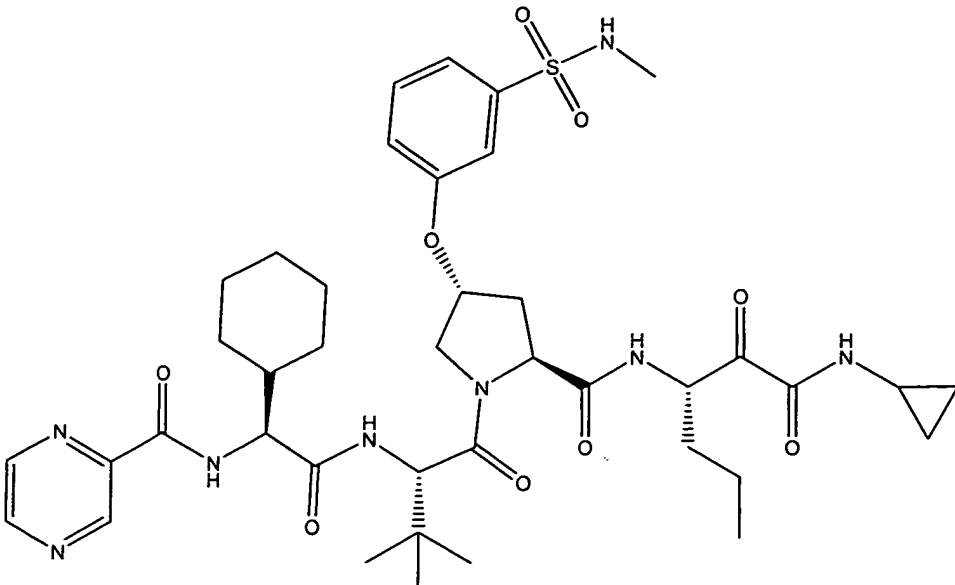
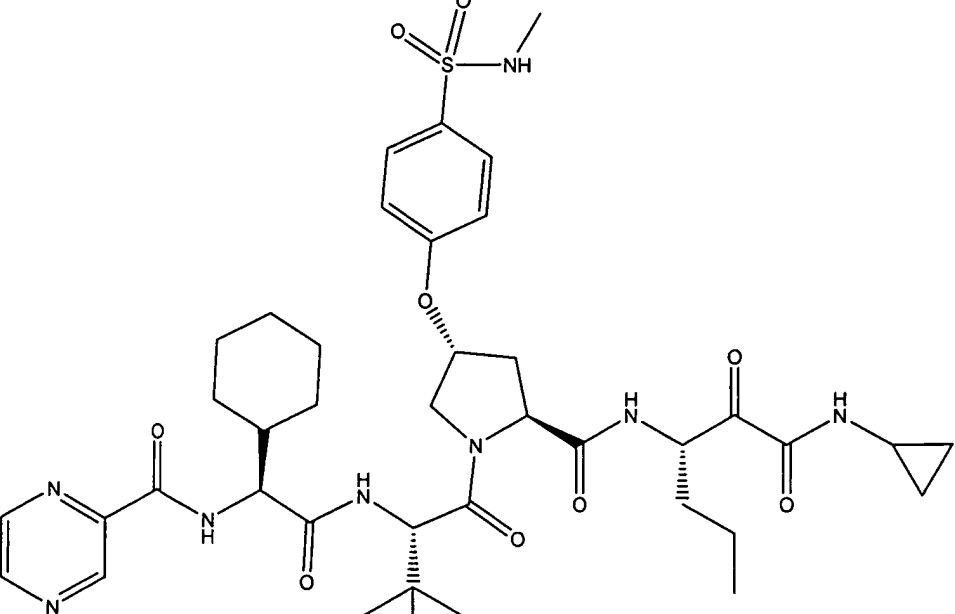
編號	結構
34	
35	

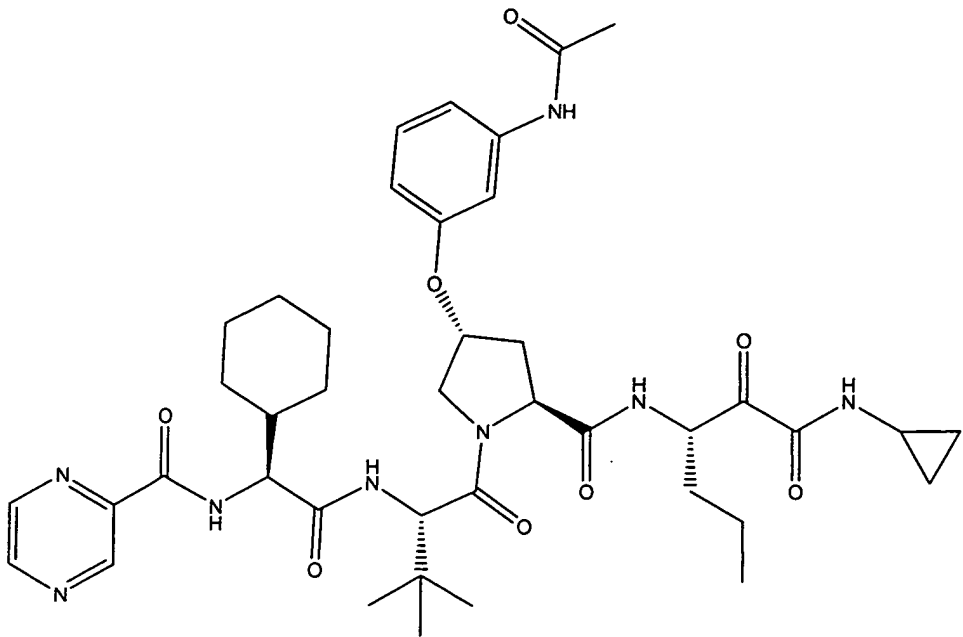
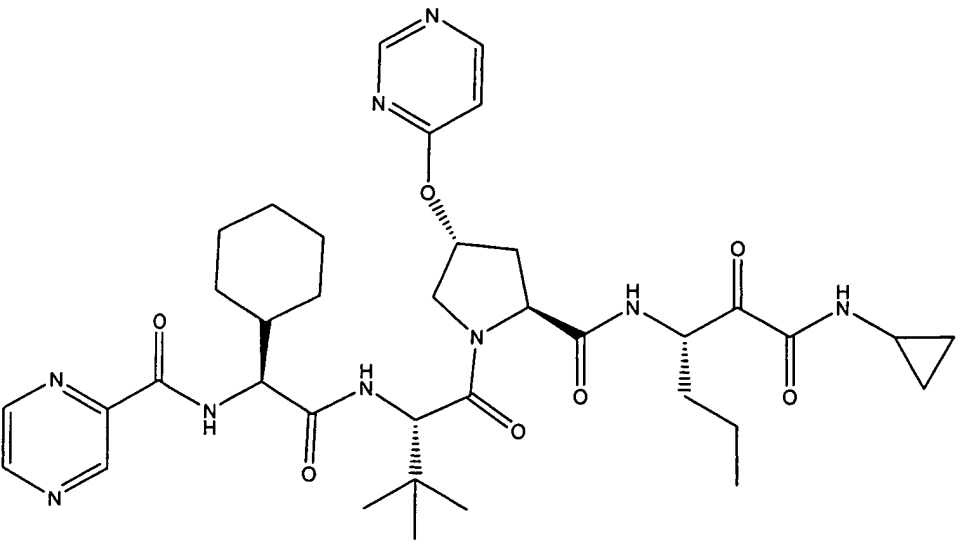
編號	結構
36	
37	

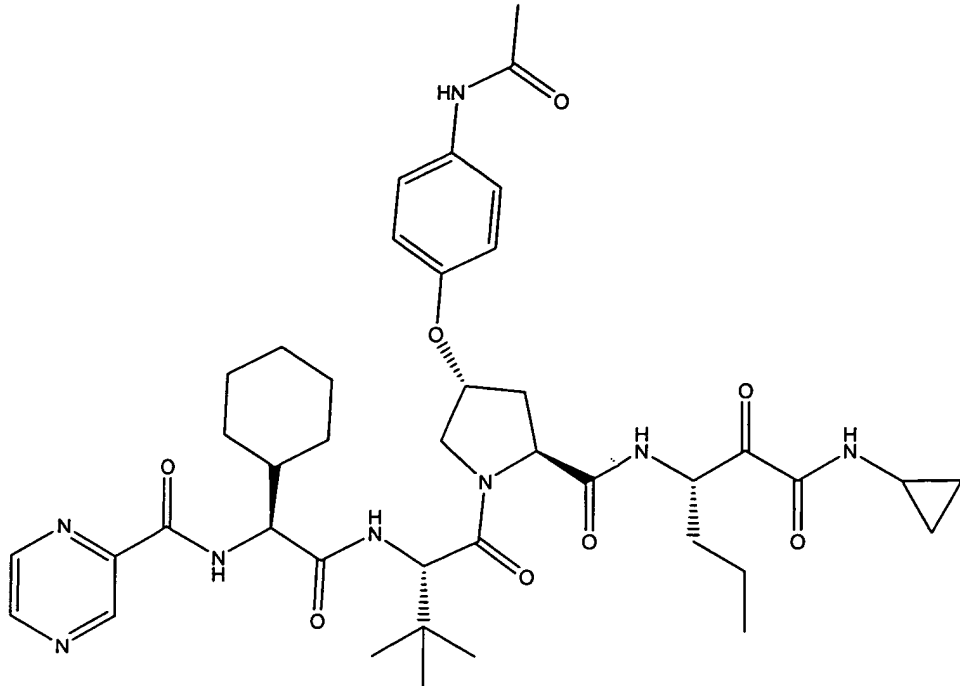
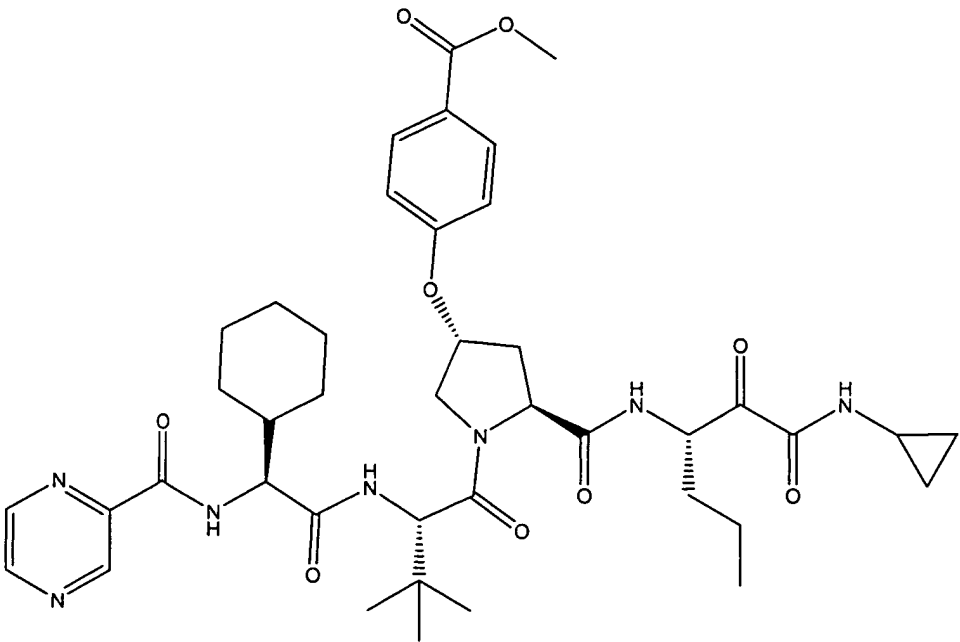
編號	結構
38	
39	
40	

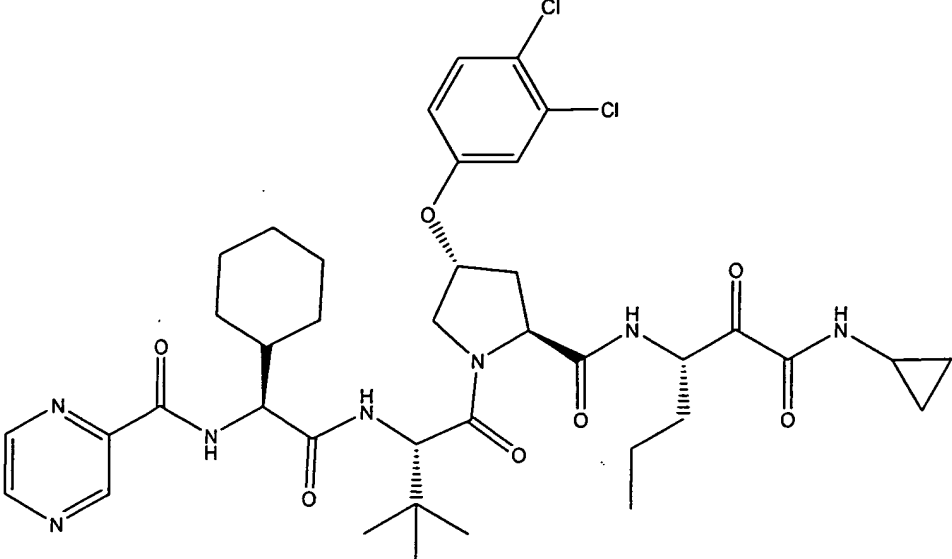
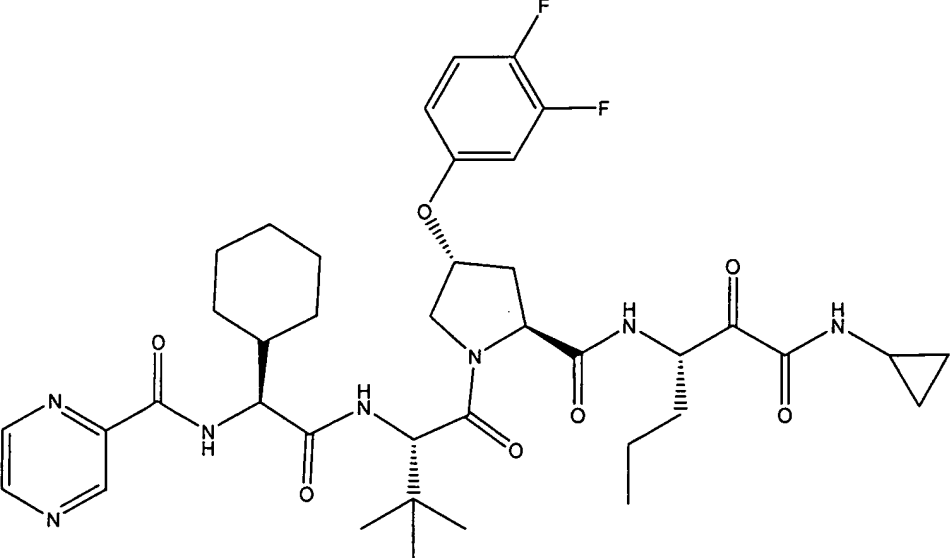
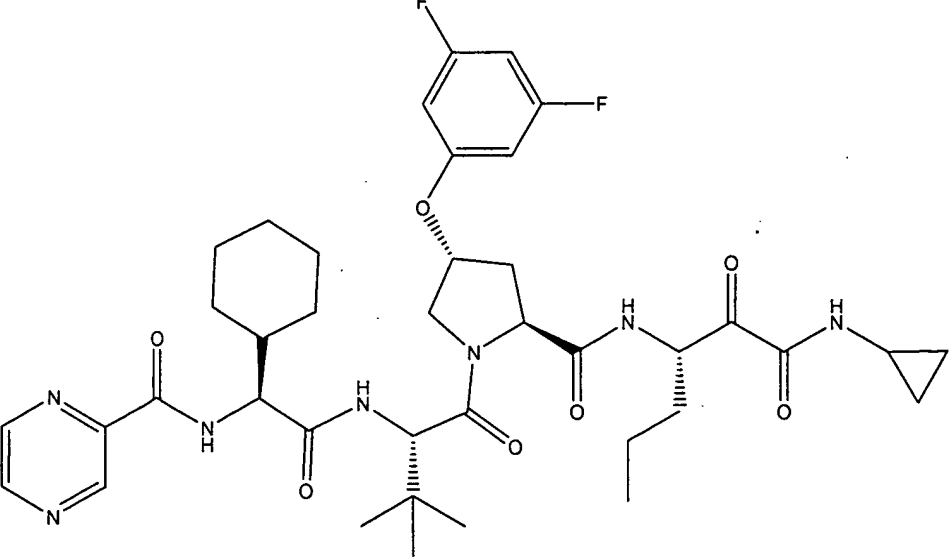
編號	結構
41	<chem>CC[C@H](NC(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)Nc2ccncc2)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)Nc3cc4c(cc3)oc5ccc(OC)cc5n4</chem>
42	<chem>CC[C@H](NC(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)Nc2ccncc2)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)Nc3cc4c(cc3)nc5ccccc4n5</chem>
43	<chem>CC[C@H](NC(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)Nc2ccncc2)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)Nc3ccc(F)cc3</chem>

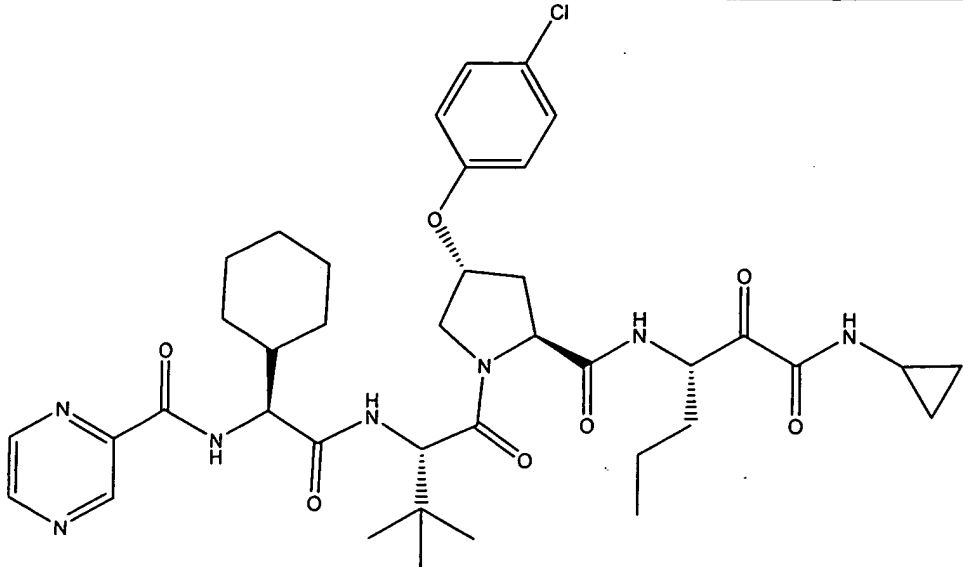
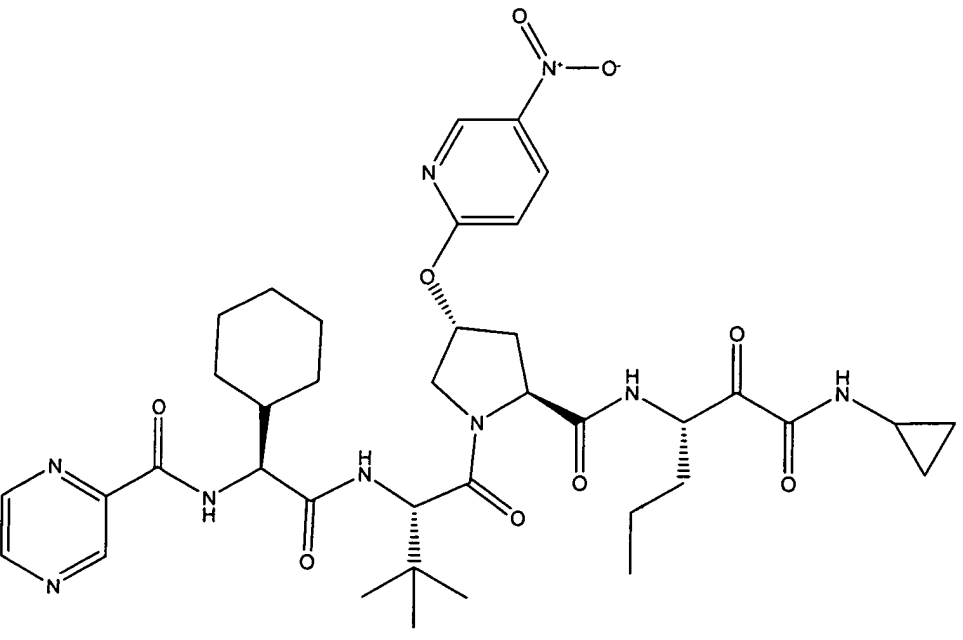
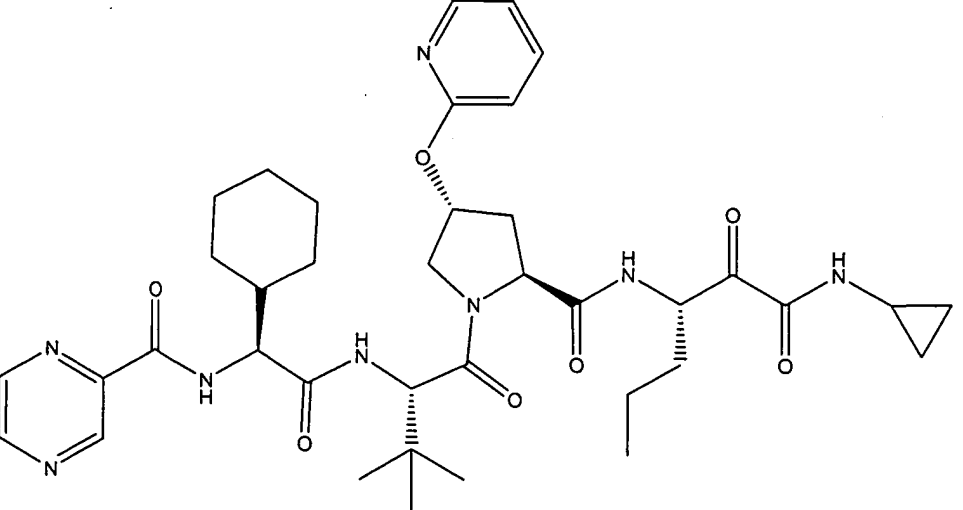
編號	結構
44	
45	
46	

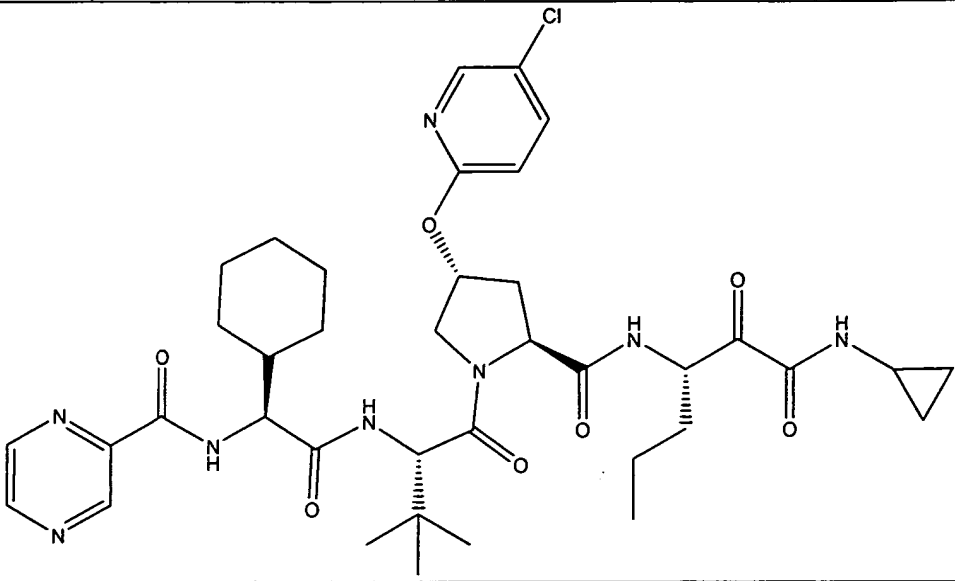
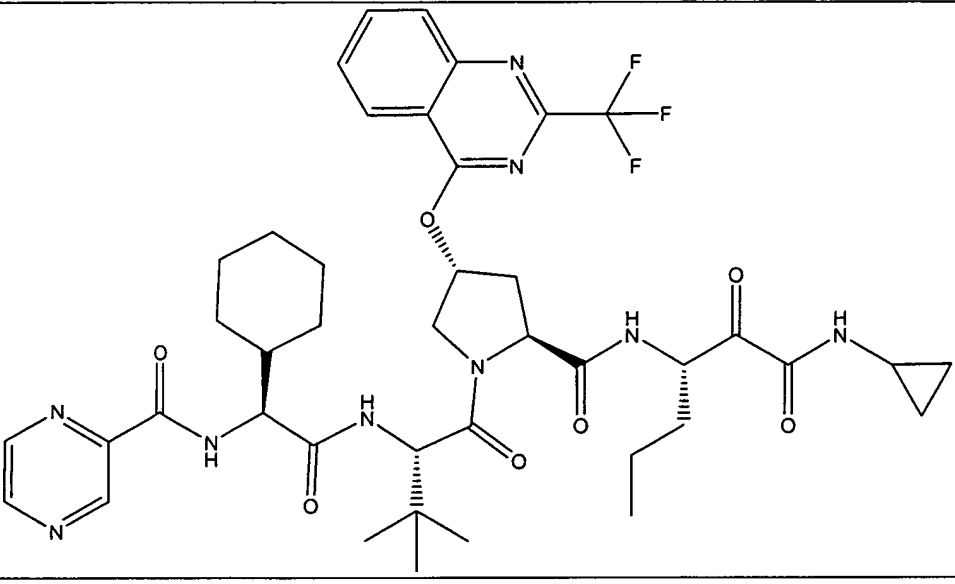
編號	結構
47	
48	

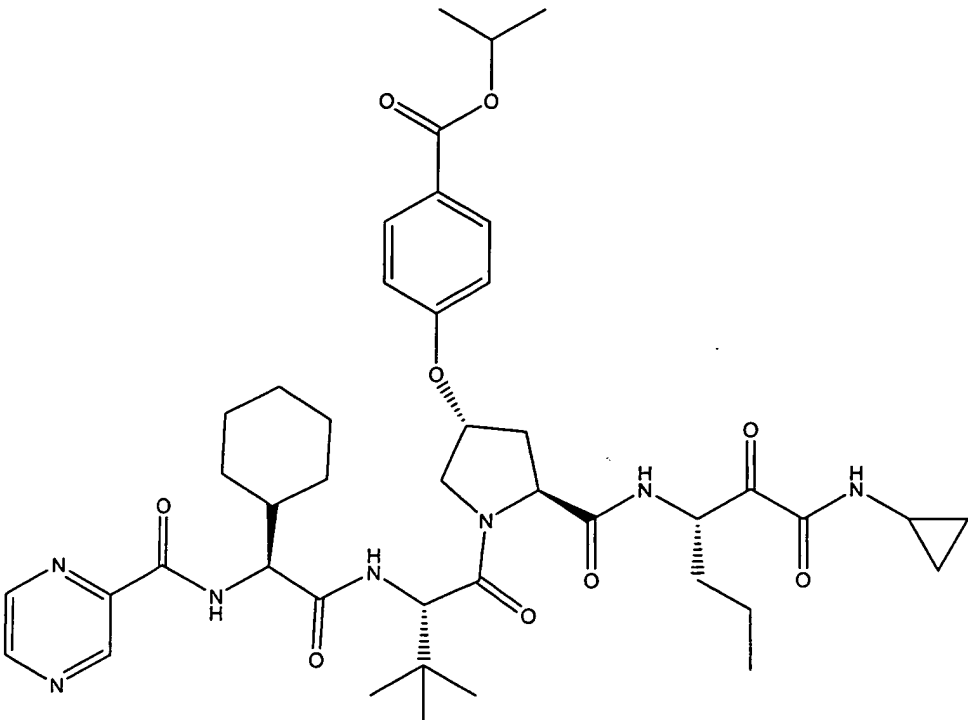
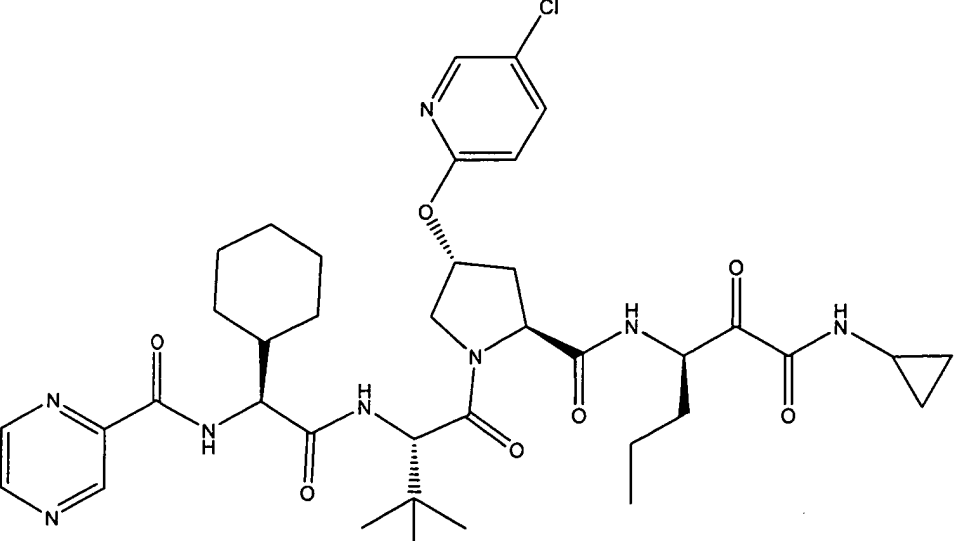
編號	結構
49	
50	

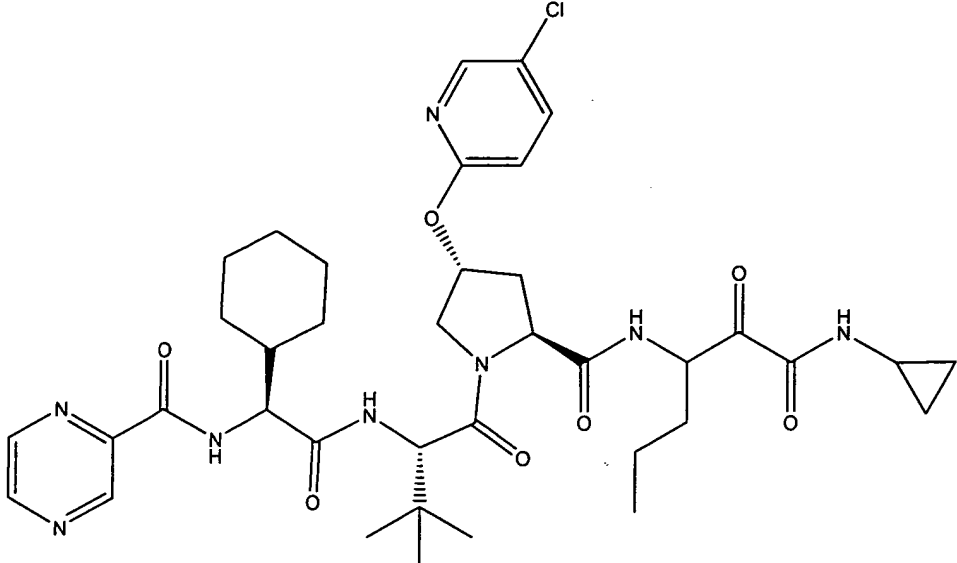
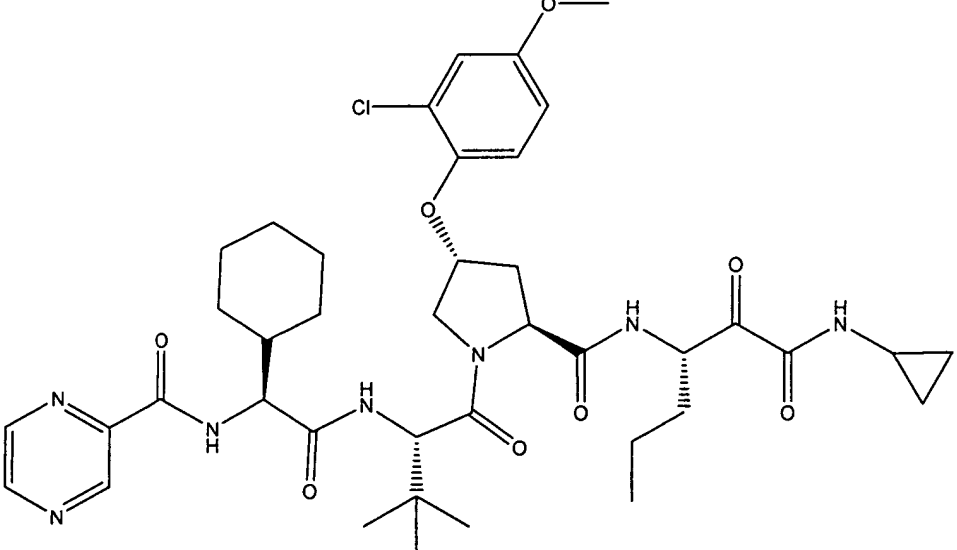
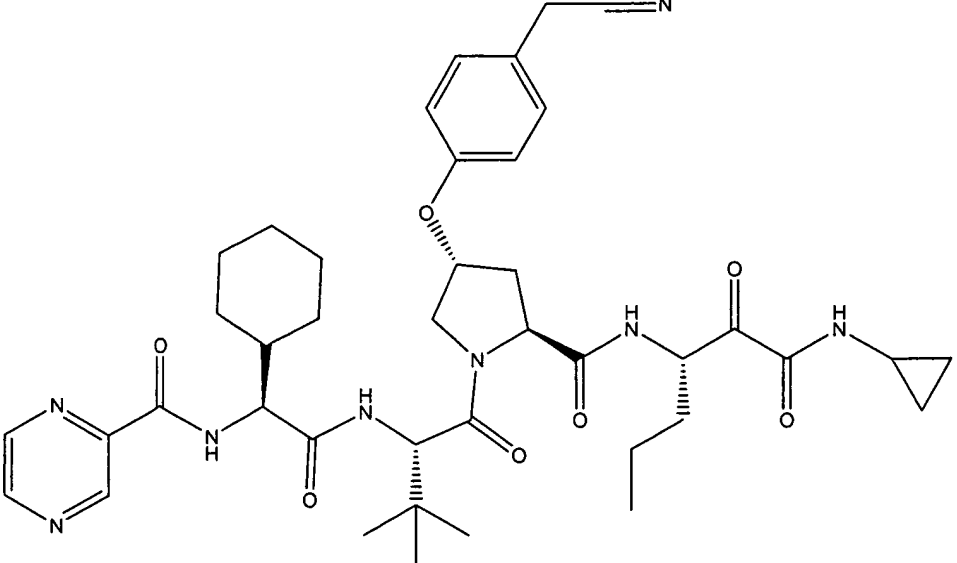
編號	結構
51	
52	

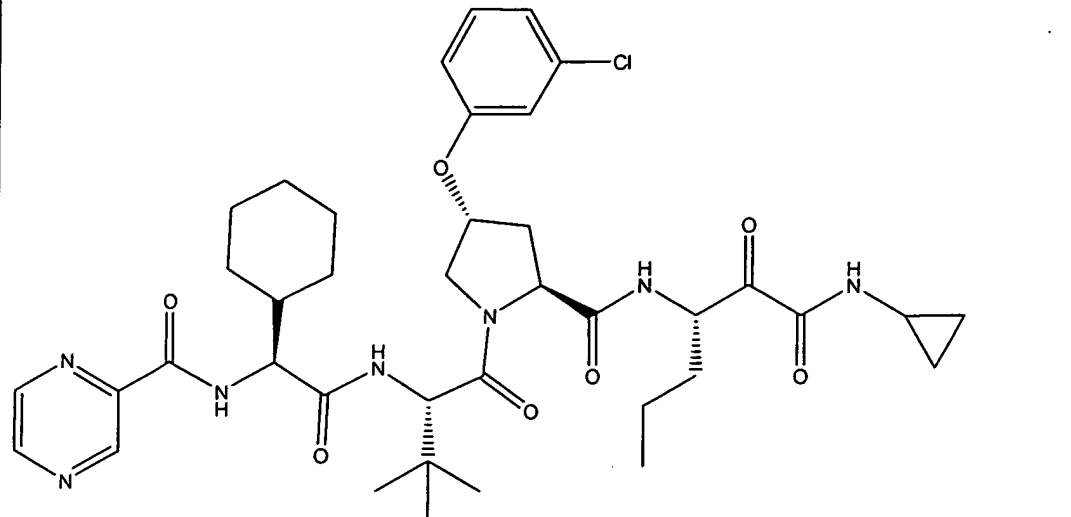
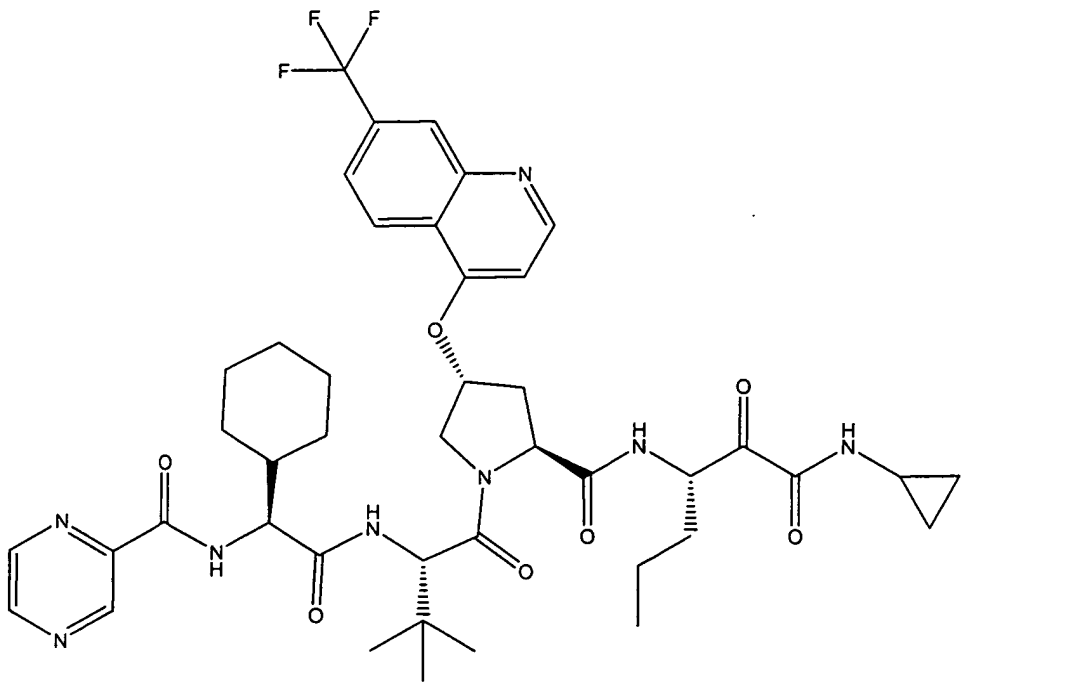
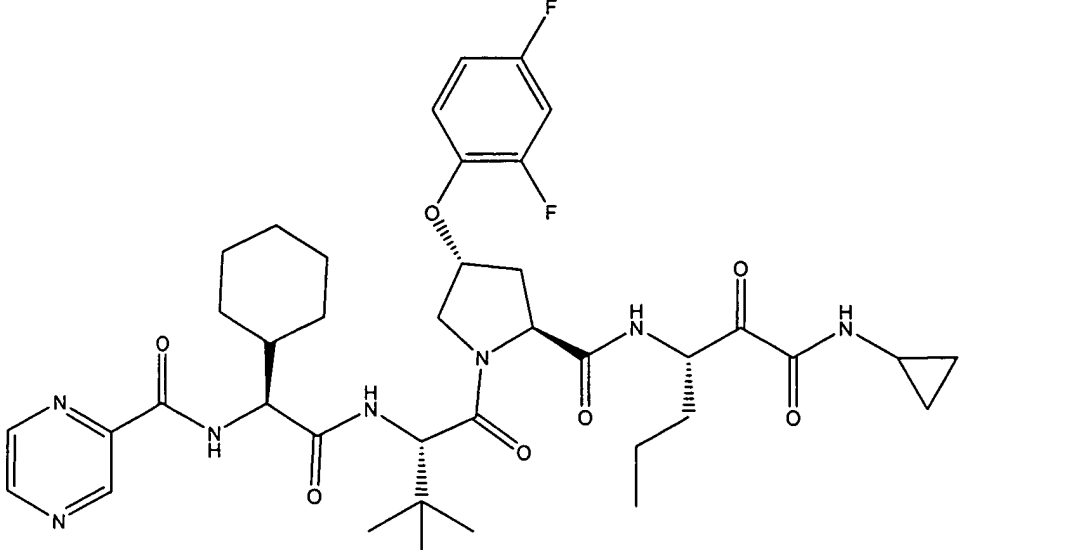
編號	結構
53	
54	
55	

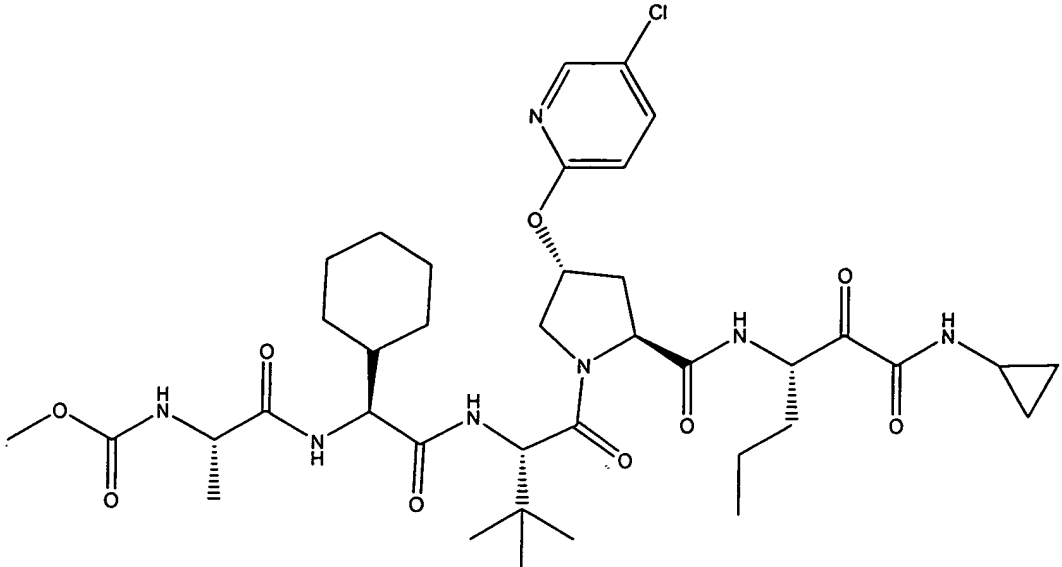
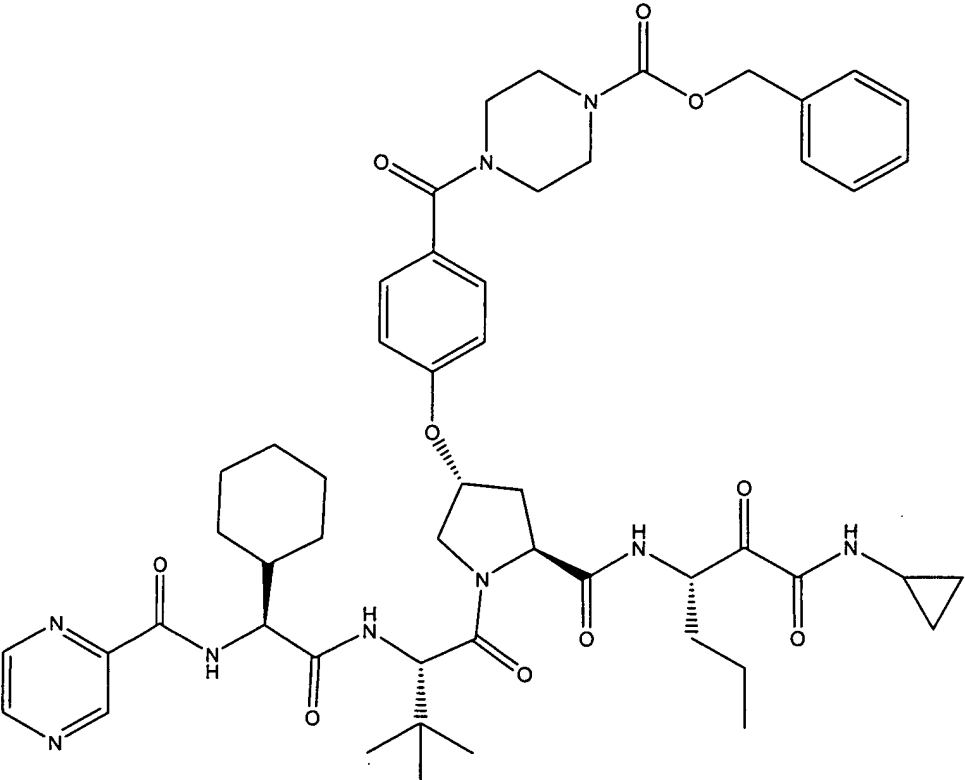
編號	結構
56	
57	
58	

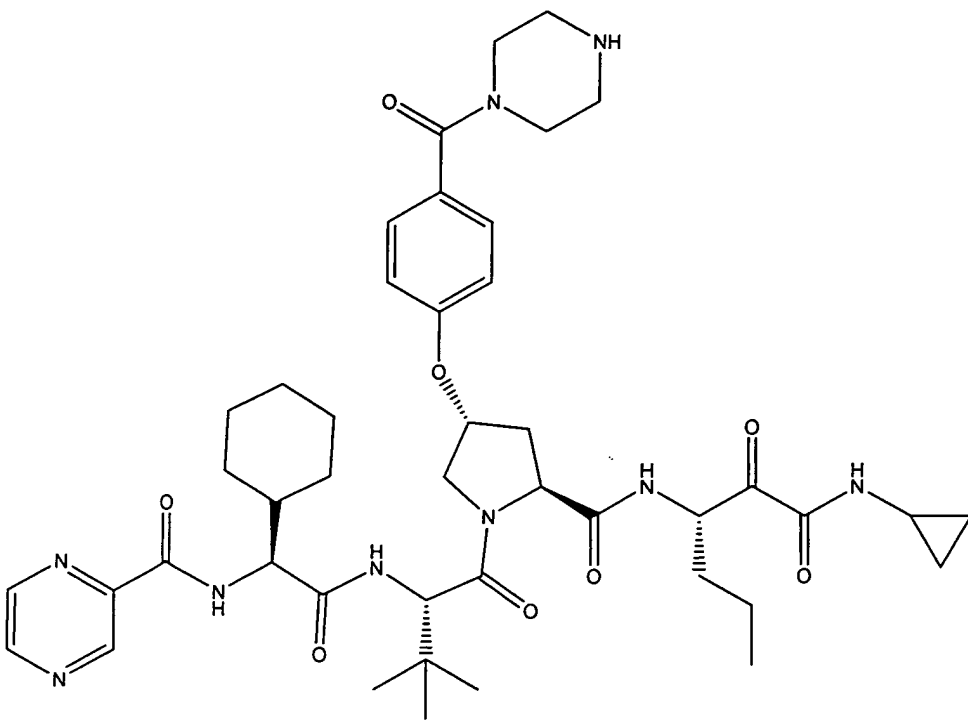
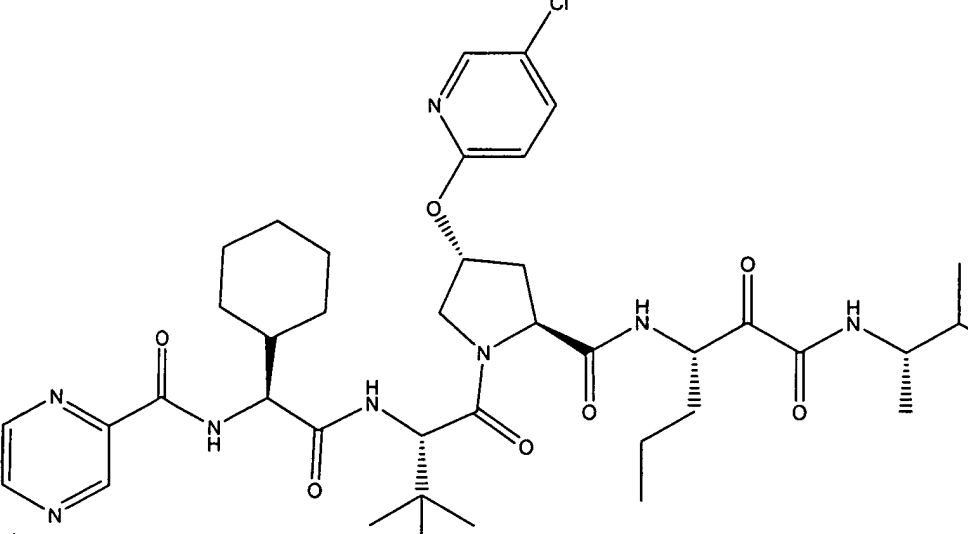
編號	結構
59	 Chemical structure of compound 59: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a 4-chlorophenyl group via an ether linkage, a cyclohexyl group, and a side chain containing a carbonyl group and a chiral center. The side chain also includes a pyridine ring and a cyclopropyl group.
60	 Chemical structure of compound 60: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a 2,6-difluorophenyl group via an ether linkage, a cyclohexyl group, and a side chain containing a carbonyl group and a chiral center. The side chain also includes a pyridine ring and a cyclopropyl group.

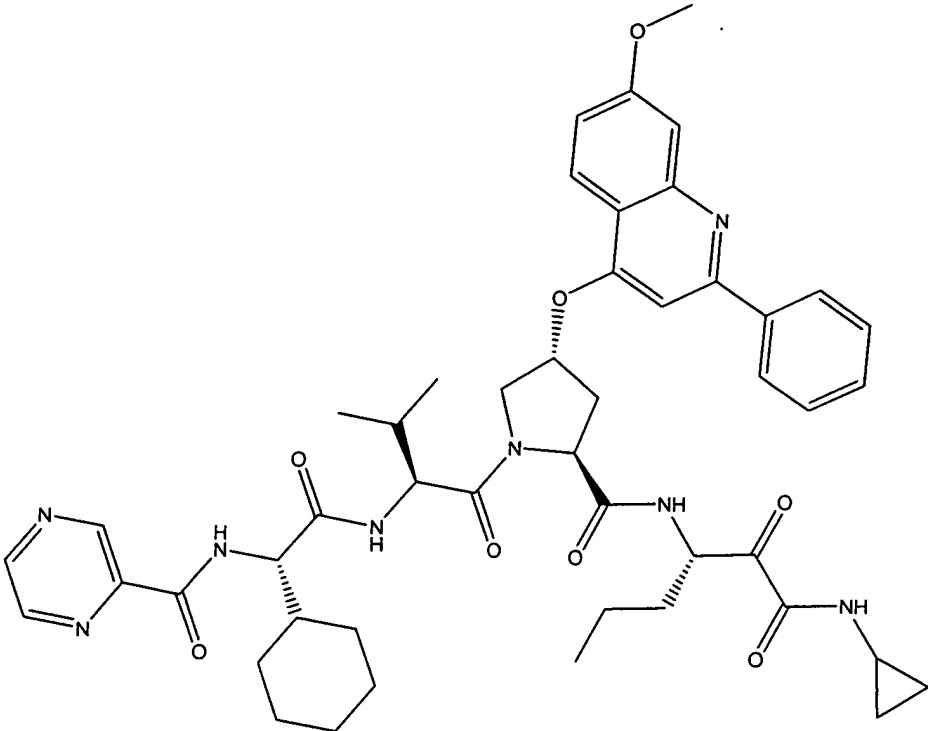
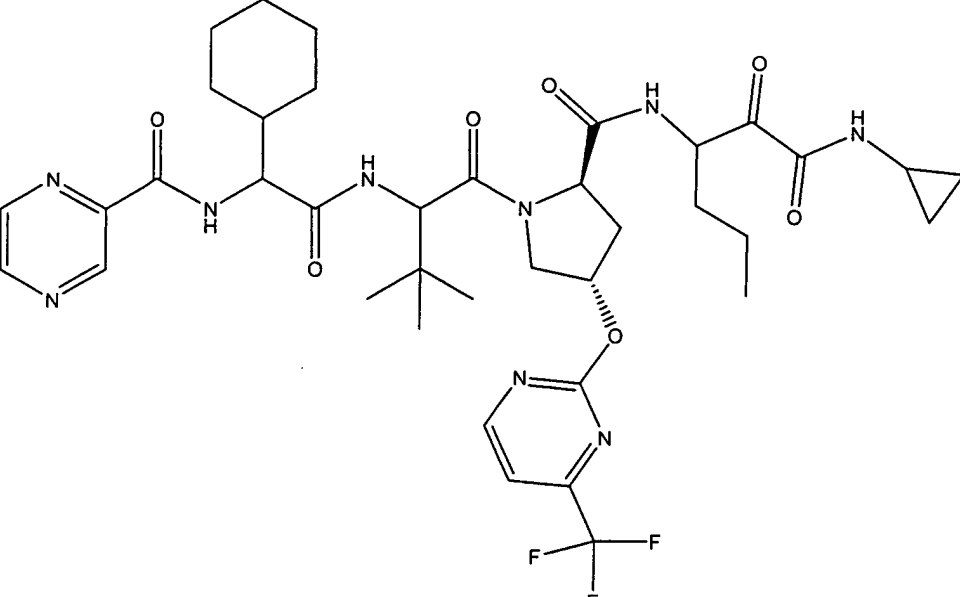
編號	結構
61	 Chemical structure of compound 61: A complex molecule featuring a pyridine ring connected via an amide bond to a cyclohexyl group. This is linked to a central chiral center (a carbon atom bonded to a tert-butyl group, a hydrogen atom, and two amide groups). One amide group is connected to a pyrrolidine ring, which is further linked to a 4-isopropoxyphenyl group. The other amide group is connected to a chain containing a cyclopropyl group and a carbonyl group.
62	 Chemical structure of compound 62: Similar to compound 61, but the 4-isopropoxyphenyl group is replaced by a 4-chloropyridin-2-yl group.

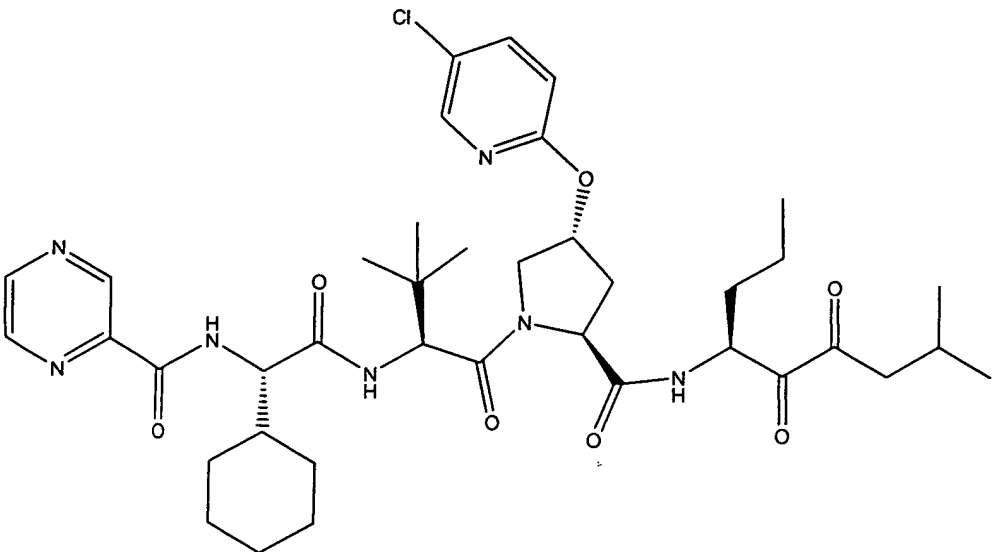
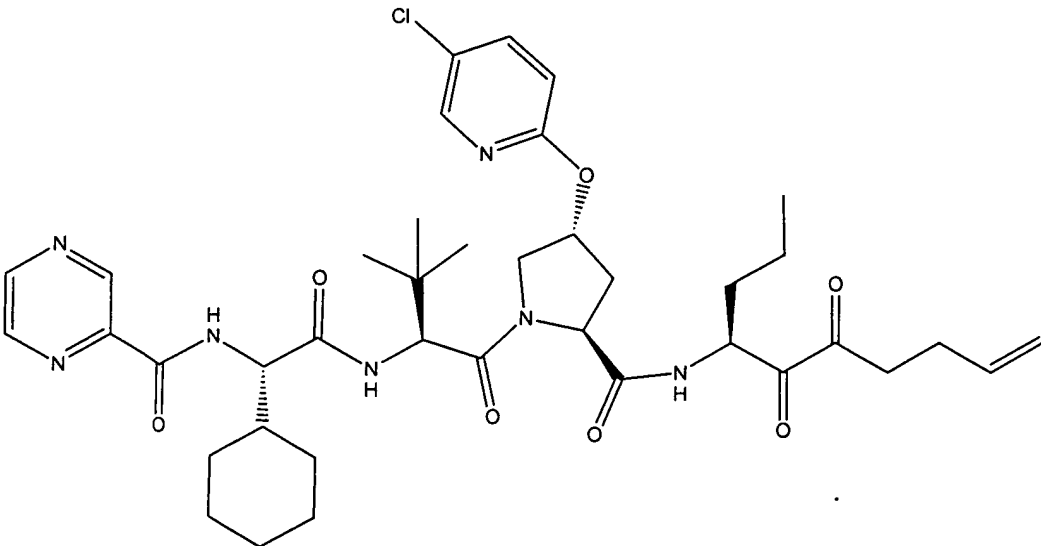
編號	結構
63	
64	
65	

編號	結構
66	
67	
68	

編號	結構
69	 Chemical structure of compound 69: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a 4-chlorophenyl group via an ether linkage, a cyclohexyl group, and a side chain containing a methyl group, an amide, and a cyclopropyl group. The side chain also includes a pyridine ring and a carbonyl group.
70	 Chemical structure of compound 70: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a 4-(benzyloxycarbonyl)phenyl group via an ether linkage, a cyclohexyl group, and a side chain containing a methyl group, an amide, and a cyclopropyl group. The side chain also includes a pyridine ring and a carbonyl group.

編號	結構
71	 Chemical structure of compound 71: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a 4-(4-(piperidin-1-yl)-4-oxobut-1-yn-1-yl)phenyl group at the 2-position (via a dashed bond), a 1-cyclohexyl-2-oxoethyl group at the 3-position (via a solid wedge), and a 1-ethyl-2-oxo-3-((S)-1-ethyl-2-oxo-3-((S)-1-isopropyl-2-oxo-3-((S)-1-cyclohexyl-2-oxoethyl)amino)butan-1-yl)butan-1-yl group at the 4-position (via a solid wedge). The 1-cyclohexyl-2-oxoethyl group is further substituted with a 4-pyridyl group at the 1-position (via a solid wedge).
72	 Chemical structure of compound 72: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a 4-(4-chlorophenyl)-4-oxobut-1-yn-1-yl group at the 2-position (via a dashed bond), a 1-cyclohexyl-2-oxoethyl group at the 3-position (via a solid wedge), and a 1-ethyl-2-oxo-3-((S)-1-ethyl-2-oxo-3-((S)-1-isopropyl-2-oxo-3-((S)-1-cyclohexyl-2-oxoethyl)amino)butan-1-yl)butan-1-yl group at the 4-position (via a solid wedge). The 1-cyclohexyl-2-oxoethyl group is further substituted with a 4-pyridyl group at the 1-position (via a solid wedge).

編號	結構
73	
74	

編號	結構
75	
76	

實例 4

HCV複製子細胞分析步驟

將含有C型肝炎病毒(HCV)複製子之細胞保持在含有10%胎牛血清(FBS)、0.25 mg/ml G418、具有適當補充物(培養基A)之DMEM中。

在第1日，以胰蛋白酶：EDTA混合物處理單層複製子細胞，將其移除，並隨後將培養基A稀釋至最終濃度為100,000個細胞/ml wit。將100 μ l中之10,000個細胞置於96-井組織

培養盤之各井中，且於37℃下在組織培養恆溫箱中培養隔夜。

在第2日，化合物(溶於100% DMSO中)連續稀釋於含有2% FBS、0.5% DMSO、具有適當補充物之DMEM(培養基B)中。整個稀釋系列始終將DMSO之最終濃度維持於0.5%。

移除單層複製子細胞上的培養基，且隨後添加含有各種濃度的化合物之培養基B。將不含任何化合物之培養基B添加於其它井中，作為不含化合物之對照組。

在37℃下，細胞與化合物或0.5% DMSO在培養基B中置於組織培養恆溫箱中培育48小時。在48小時培育結束時，移除培養基，並以PBS將單層複製子細胞洗滌一次，且在RNA萃取之前將其儲存於-80℃。

將具有經處理單層複製子細胞之培養盤解凍，並將固定量之另一RNA病毒(例如牛病毒性腹瀉病毒(BVDV))添加於各井中的細胞中。立即將RNA萃取劑(例如來自RNeasy kits之試劑)添加於該等細胞中以避免RNA之降解。根據經改良萃取效率及一致性之修改過製造商說明書來萃取總RNA。最終，溶離包括HCV複製子RNA之總細胞RNA，且將其儲存於-80℃直至進一步處理。

以兩組專一性引子及探針進行Taqman即時RT-PCR定量分析。一組係用於HCV且另一組係用於BVDV。將來自經處理HCV複製子細胞的總RNA萃取物添加於PCR反應中且在相同PCR井中定量HCV及BVDV RNA。根據各井中之BVDV RNA含量表明實驗失敗且將其拒絕。根據在相同PCR培養

盤中進行之標準曲線來計算各井中之HCV RNA含量。使用DMSO或無化合物對照組作為0%抑制來計算因化合物處理所引起之HCV RNA含量抑制或降低的百分數。由任何給定化合物之滴定曲線來計算IC₅₀(觀察到抑制50%HCV RNA含量之濃度)。

實例5

HCV Ki檢定協定

用於分離5AB受質與產物之HPLC微徑方法

受質：

NH₂-Glu-Asp-Val-Val-(α)Abu-Cys-Ser-Met-Ser-Tyr-COOH

在DMSO w/ 0.2 M DTT中製得20 mM 5AB (或所選濃度)之儲備溶液。以等分試樣將該溶液儲存於-20°C。

緩衝劑：50 mM HEPES, pH 7.8; 20%甘油；100 mM NaCl

總檢定體積為100 μ L。

	X1 (μ L)	檢定濃度
緩衝劑	86.5	見上文
5 mM KK4A	0.5	25 μ M
1 M DTT	0.5	5 mM
DMSO或抑制劑	2.5	2.5% v/v
50 μ M tNS3	0.05	25 nM
250 μ M 5AB (引發劑)	20	25 μ M

使緩衝劑、KK4A、DTT及tNS3組合；將78 μ L分配於96井培養盤之各井中。在30°C下將該溶液培育約5-10 min。

使2.5 μ L適當濃度之測試化合物溶解於DMSO (DMSO僅係用於對照)中且將其添加於各井中。在室溫下將該溶液培育15 min。

藉由添加 20 μL 之 250 μM 5AB 受質 (25 μM 濃度係相當於或略低於 5AB 之 K_m) 來引發反應。

在 20 $^{\circ}\text{C}$ 下培育 20 min。

藉由添加 25 μL 之 10% TFA 來終止反應。

將 120 μL 等分試樣轉移至 HPLC 瓶中。

由以下方法自受質與 KK4A 分離 SMSY 產物。

微徑分離方法：

裝設儀器：Agilent 1100

脫氣裝置 G1322A

二元泵 G1312A

自動取樣器 G1313A

管柱恆溫室 G1316A

二極體陣列檢測器 G1315A

管柱：

Phenomenex Jupiter；5 微米 C18；300 埃(angstrom)；150 $\times$ 2 mm；

P/O 00F-4053-B0；

管柱恆溫：40 $^{\circ}\text{C}$ ；

注射體積：100 μL ；

溶劑 A=HPLC 級水+0.1% TFA；

溶劑 B=HPLC 級乙腈+0.1% TFA；

時間(min)	%B	流量 (ml/min)	最大壓力
0	5	0.2	400
12	60	0.2	400
13	100	0.2	400
16	100	0.2	400
17	5	0.2	400

停止時間：17 min；

後運行時間：10 min。

本發明之化合物已在實例4及/或實例5檢定中進行測試且已顯示出其具有HCV NS3-NS4A蛋白酶抑制活性。本發明之特定較佳化合物具有可對照細胞(實例4)及酶學(實例5)資料。化合物2、7、12、13、14、18、22、24、26、34、45、50、53、54、55、57、59、61、65及66具有可對照細胞及酶資料。更佳之化合物具有可對照資料及屬於種類A(見下)之資料。

根據實例5測試本發明之化合物且發現其具有如下小於0.1 μM (種類A)；0.1-0.3 μM (種類B)；及大於0.3 μM (種類C)之 K_i 值。

種類A：15、19、20、24、35、36、38、39、40、41、42、43、44、45、46、49、51、53、54、56、58、59、61、64及67。

種類B：1、2、3、4、5、7、8、10、12、13、14、16、18、22、26、34、48、50、55、57、60、65、66、76及71。

種類C：6、11及47。

根據實例4測試本發明之化合物且發現其具有如下小於0.5 μM (種類A)；0.5-1.0 μM (種類B)；及大於1.0 μM (種類C)之 IC_{50} 值。

種類A：7、12、13、14、15、18、19、22、24、34、35、36、38、39、40、42、43、44、45、46、47、48、50、53、54、55、56、26、57、58、59、61、64、65、66及67。

種類 B：1、2、3、4、5、8、10、16、20及70。

種類 C：6、11、41、46、47、48、49、51、60及71。

雖然吾人已描述本發明之多個實施例，但吾人之基本實施例顯然可經改變以提供利用本發明之化合物及方法的其它實施例。因此，應瞭解本發明之範疇係由附加之申請專利範圍而非特定實施例來定義，該等實施例已由以上實例來代表。

五、中文發明摘要：

本發明係關於抑制絲胺酸蛋白酶活性(尤其是C型肝炎病毒NS3-NS4A蛋白酶活性)之化合物。如此，其係藉由干擾C型肝炎病毒之生命週期而起作用，並亦可作為抗病毒劑。本發明進一步係關於包含該等化合物之組合物，其係用於體外活體樣品應用或投與身受HCV感染之苦之患者。本發明亦關於藉由投與包含本發明化合物之組合物以治療HCV感染患者之方法。本發明進一步係關於用以製備該等化合物之方法。

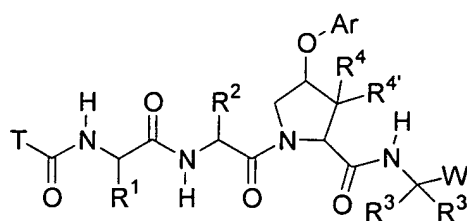
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

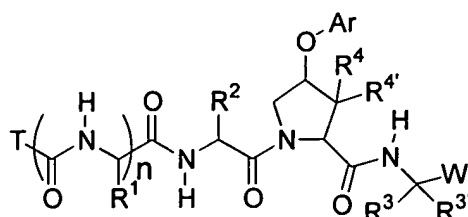
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

本發明亦提供式 I 化合物，



I

其中：

n 為 0 或 1；

Ar 係具有可達 4 個選自 O、S、N(H)、SO 及 SO₂ 的雜原子之 5-至 10-員芳族環，其中 1 至 3 個環原子係視情況且獨立經 J 取代；

R¹、R²、R¹² 及 R¹³ 係獨立為：

(C1-C12)-脂族 -、

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基-、

[(C3-C10)-環烷基-或-環烯基]-(C1-C12)-脂族 -、

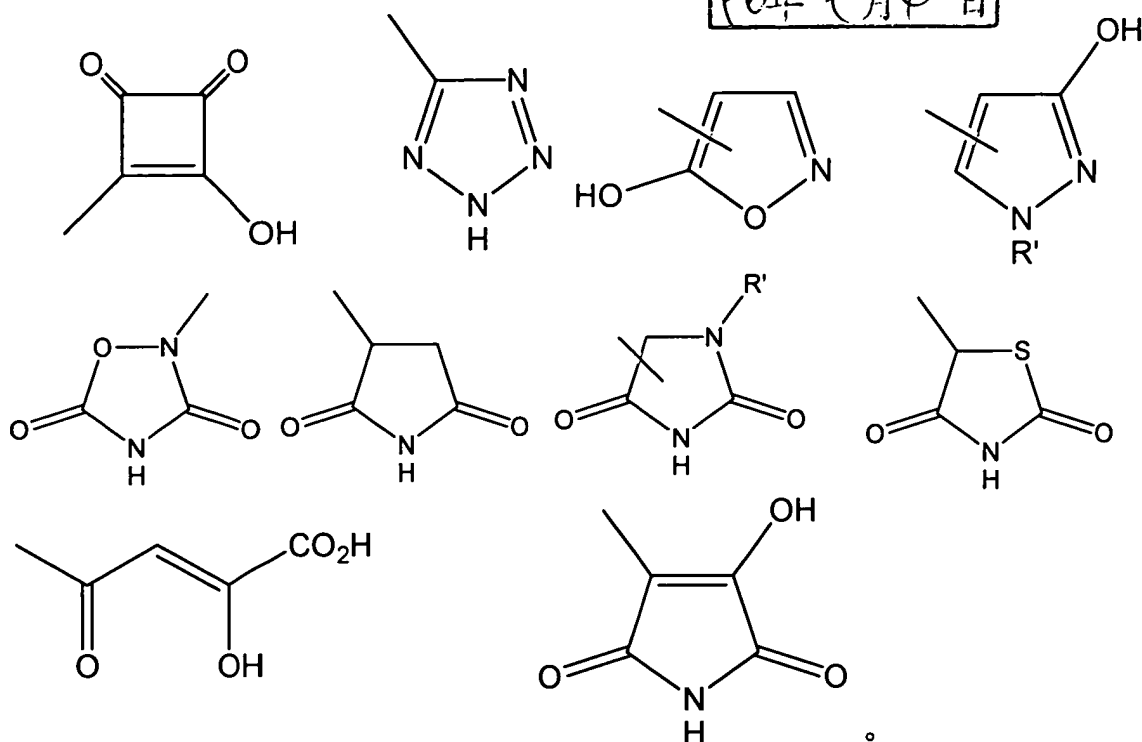
(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族 -、

(C6-C10)-雜芳基-(C1-C12)脂族 -、

其中在 R¹ 及 R² 中，可達 3 個脂族碳原子可經選自呈化學穩定排列 O、N、NH、S、SO 或 SO₂ 之雜原子置換；

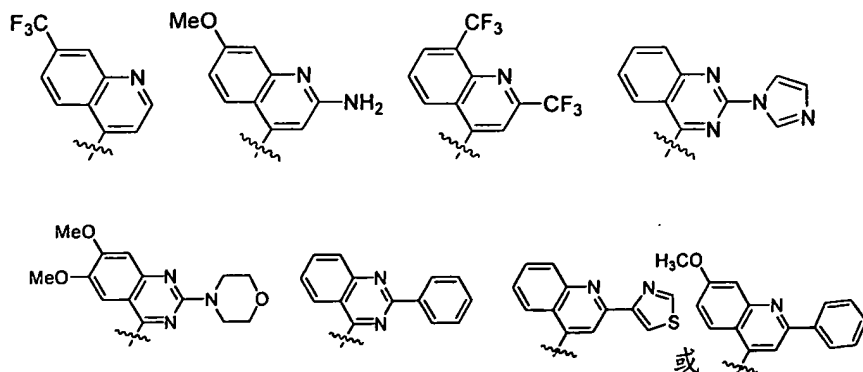
其中各 R¹ 及 R² 係在各可取代位置獨立且視情況經可達 3 個獨立選自 J 之取代基取代；

R³ 及 R^{3'} 係獨立為氫或 (C1-C12)-脂族，其中任何氫係視情況經鹵素置換；其中 R³ 之任何末端碳原子係視情況經硫氫基或羥基取代；或 R³ 為苯基或 -CH₂ 苯基，其中該苯基係視情況經可達 3 個獨立選自 J 之取代基取代；或

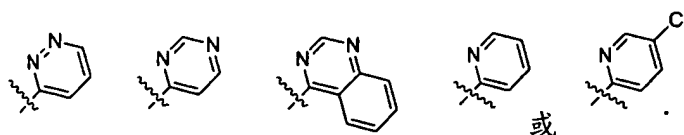


如本文所用，術語"雜環基"意謂單環或雙環非芳族環系統，其各環具有1至3個選自呈化學穩定排列O、N、NH、S、SO或SO₂之雜原子或雜原子基團。在"雜環基"之雙環非芳族環系統實施例中，一或兩環可含有該等雜原子或雜原子基團。

雜環之實例包括：3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫苯硫基、3-四氫苯硫基、2-嗎福啉代、3-嗎福啉代、4-嗎福啉代、2-硫代嗎福啉代、3-硫代嗎福啉代、4-硫代嗎福啉代、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、1-四氫六氫吡嗪基、2-四氫六氫吡嗪基、3-四氫六氫吡嗪基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-六氫吡啶基、2-六氫吡啶基、3-六氫吡啶基、4-六氫吡啶基、2-噻唑烷基、3-噻唑烷基、4-



在本發明之另一實施例中，Ar為：



在本發明之另一實施例中，Ar為具有0、1或2個氮雜原子之6或10-員芳族環，其中1、2或3個環原子係視情況且獨立經J取代。

在本發明之任何實施例中，在Ar上各J基獨立為OR'、NO₂、CN、CF₃、OCF₃、R'、COR'、C(O)OR'、C(O)N(R')₂、SO₂R'、SO₂N(R')₂、1,2-亞甲基二氧、1,2-亞乙基二氧或NR'C(O)OR'、NR'SO₂R'。

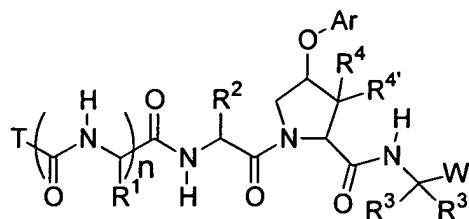
在本發明之任何實施例中，在Ar上各J基較佳且獨立為OR'、鹵素、CN、CF₃、R'或COR'。該J更佳為鹵素(尤其為氯)。

在本發明之另一實施例中，在Ar上各J基獨立為鹵基、三氟甲基、甲基或NO₂。

十、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物，

100年(11月)日
修正



I

其中：

n 為 1；

Ar 係視情況具有可達 4 個選自 O、S、N(H)、SO 及 SO₂ 之雜原子之 5-至 10-員芳族環，其中 1 至 3 個環原子係視情況並獨立經 J 取代；

R¹ 及 R² 獨立為：

(C1-C12)-脂族 - 或

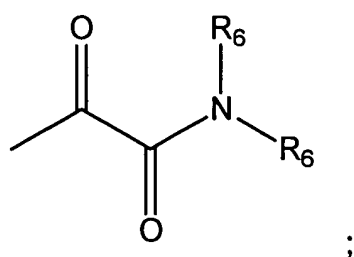
(C3-C10)-環烷基 - ；

R³ 及 R^{3'} 獨立為氫或 (C1-C12)-脂族，其中任何氫視情況經鹵素置換；其中 R³ 之任何末端碳原子視情況經硫氫基或羥基取代；或 R³ 為苯基或 -CH₂ 苯基，其中該苯基係視情況經可達 3 個獨立選自 J 之取代基取代；或

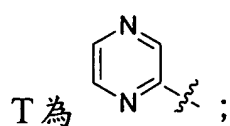
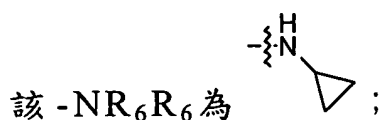
R³ 及 R^{3'} 與其所鍵結之原子一起形成具有可達 2 個選自 N、NH、O、SO 及 SO₂ 雜原子之 3-至 6-員環；其中該環具有可達 2 個獨立選自 J 之取代基；

R⁴ 及 R^{4'} 為氫 - ；

W 為：



其中



其中 T 視情況經可達 3 個 J 取代基取代；

J 為鹵素、 $-OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R'$ 、氧基、硫代、1,2-亞甲基二氧、1,2-亞乙基二氧、 $=N(R')$ 、 $=N(OR')$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-SR'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-S(R')_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)C(O)R'$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R'$ 、 $-C(S)R'$ 、 $-C(S)OR'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)C(O)OR'$ 、 $-C(O)C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$ 、 $-N(R')N(R')COR'$ 、 $-N(R')N(R')C(O)OR'$ 、 $-N(R')N(R')CON(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R'$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-N(R')C(S)R'$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')C(S)N(R')_2$ 、 $-N(COR')COR'$ 、 $-N(OR')R'$ 、 $-C(=NH)N(R')_2$ 、 $-C(O)N(OR')R'$ 、 $-C(=NOR')R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(R')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 或 $-P(O)(H)(OR')$ ；

R' 為：

氫 - 、

(C1-C12)-脂族 - 、

(C3-C10)-環烷基 - 或 -環烯基 - 、

[(C3-C10)-環烷基或-環烯基]-(C1-C12)-脂族 -、

(C6-C10)-芳基 -、

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族 -、

(C3-C10)-雜環基 -、

(C6-C10)-雜環基-(C1-C12)脂族 -、

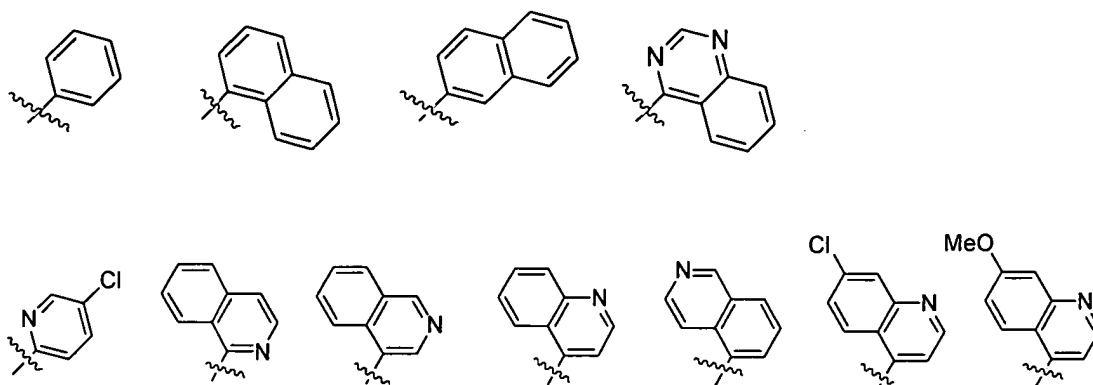
(C5-C10)-雜芳基 -或

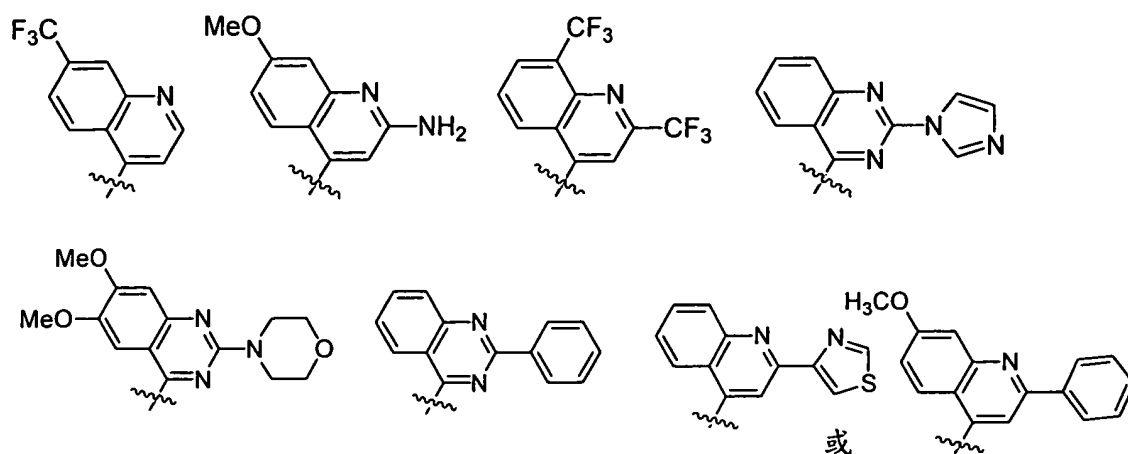
(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂族 -；

其中R'係視情況經可達3個J基取代；

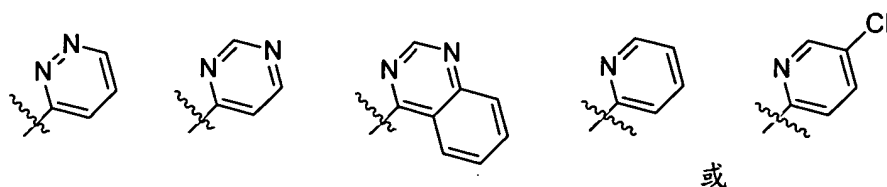
其中兩個與相同原子鍵結之R'基形成具有可達3個獨立選自N、O、S、SO或SO₂雜原子之3-至10-員芳族或非芳族環，其中該環視情況稠合至(C6-C10)芳基、(C5-C10)雜芳基、(C3-C10)環烷基或(C3-C10)雜環基，其中任何環具有可達3個獨立選自J之取代基。

2. 如請求項1之化合物，其中Ar為苯基、吡啶基、喹啉基、嘧啶基或萘基，其中各基團係視情況經1、2或3個J基取代。
3. 如請求項1之化合物，其中Ar為：





4. 如請求項1之化合物，其中Ar為：



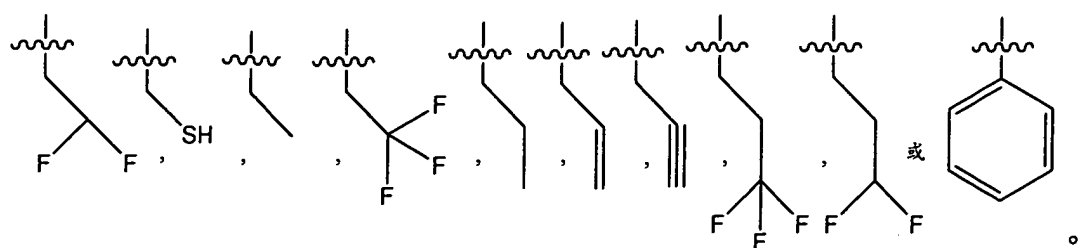
5. 如請求項1之化合物，其中Ar係具有0、1或2個氮雜原子之6或10-員芳族環，其中1、2或3個環原子係視情況的，並可獨立經J取代。

6. 如請求項1、2及5中任一項之化合物，其中Ar上之每一J基係獨立為OR'、NO₂、CN、CF₃、OCF₃、R'、COR'、C(O)OR'、C(O)N(R')₂、SO₂R'、SO₂N(R')₂、1,2-亞甲基二氧、1,2-亞乙基二氧或NR'C(O)OR'、NR'SO₂R'。

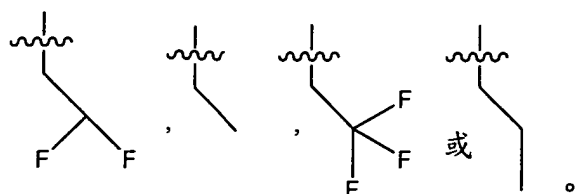
7. 如請求項1、2及5中任一項之化合物，其中Ar上每一J基係獨立為OR'、鹵素、CN、CF₃、R'或COR'。

8. 如請求項1、2及5中任一項之化合物，其中Ar上每一J基係獨立為鹵基、三氟甲基、甲基或NO₂。

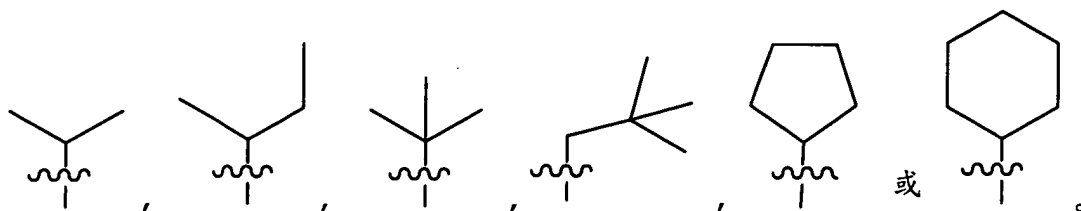
9. 如請求項1-5中任一項之化合物，其中R^{3'}為氫，且R³為：



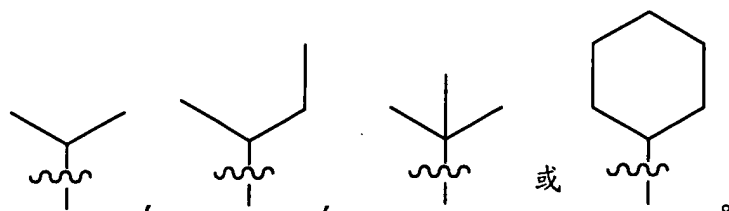
10. 如請求項1-5中任一項之化合物，其中 $R^{3'}$ 為氫，且 R^3 為：



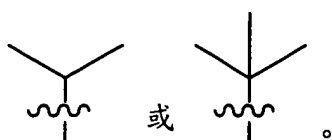
11. 如請求項1-5中任一項之化合物，其中R²為：



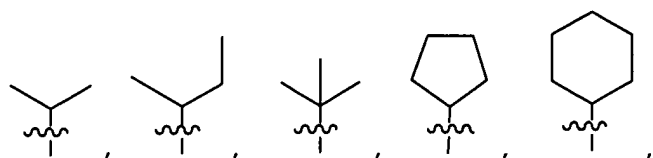
12. 如請求項11之化合物，其中R²為：

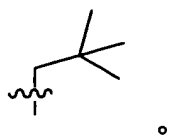


13. 如請求項12之化合物，其中 R^2 為：

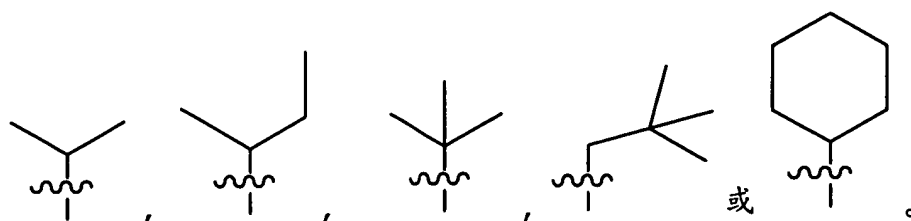


14. 如請求項1-5中任一項之化合物，其中R¹為：



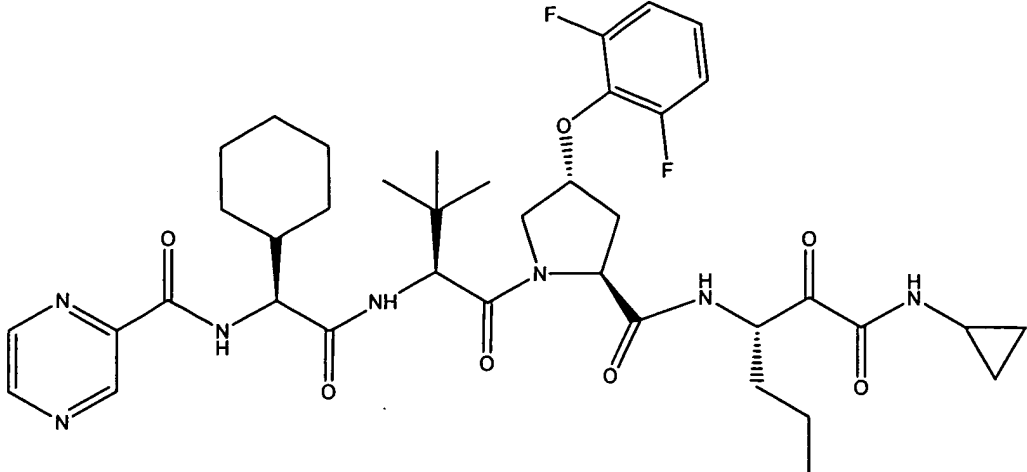
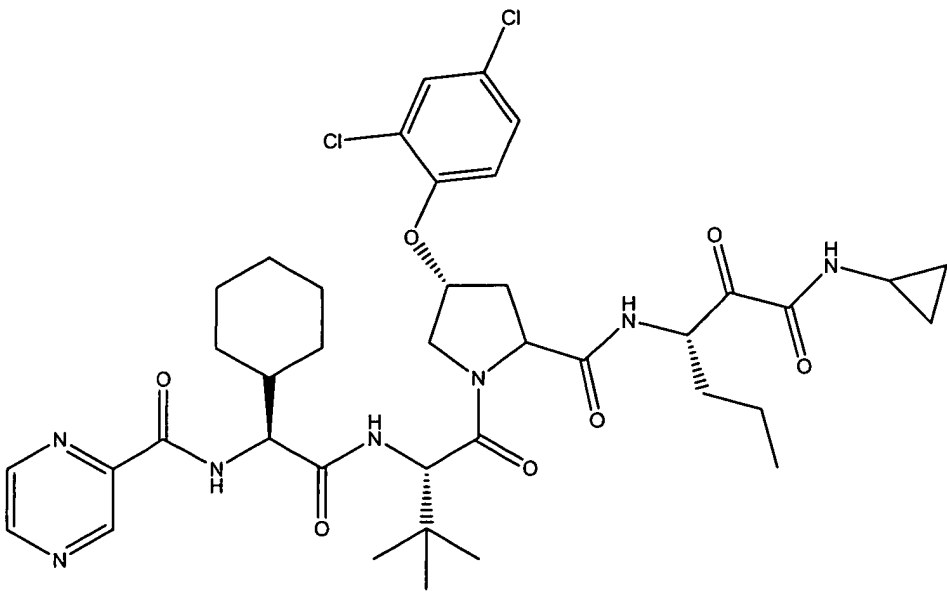
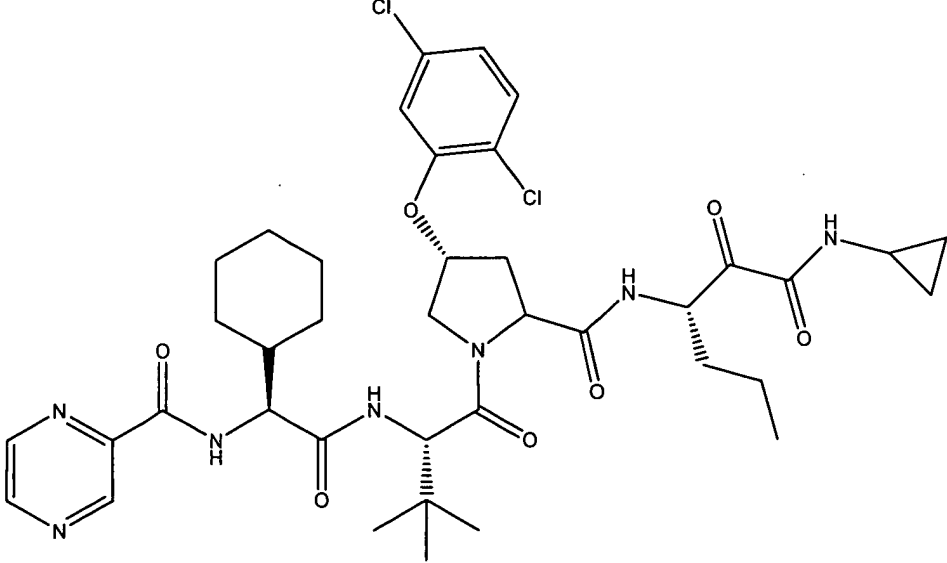


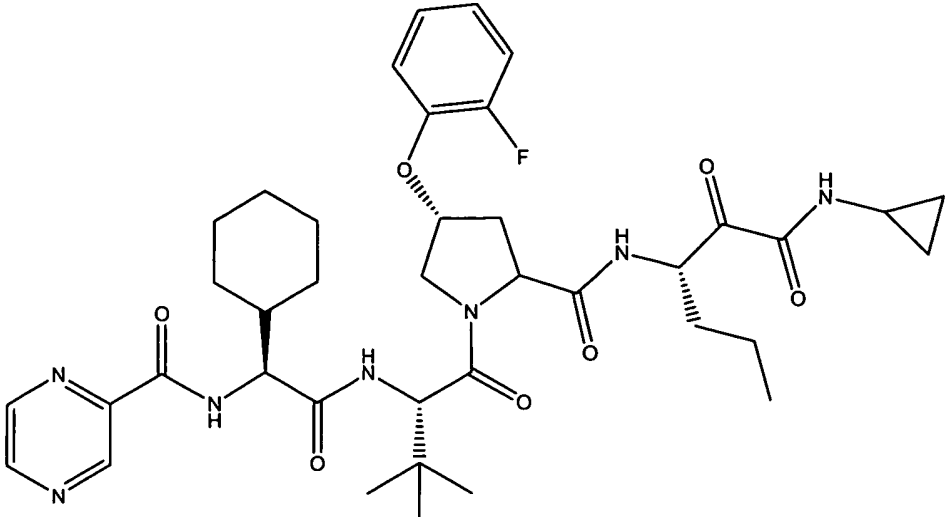
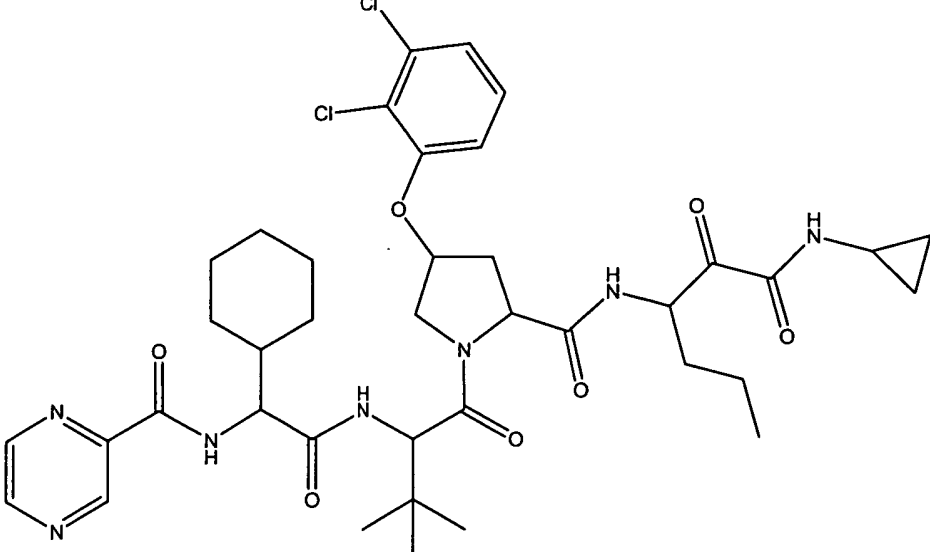
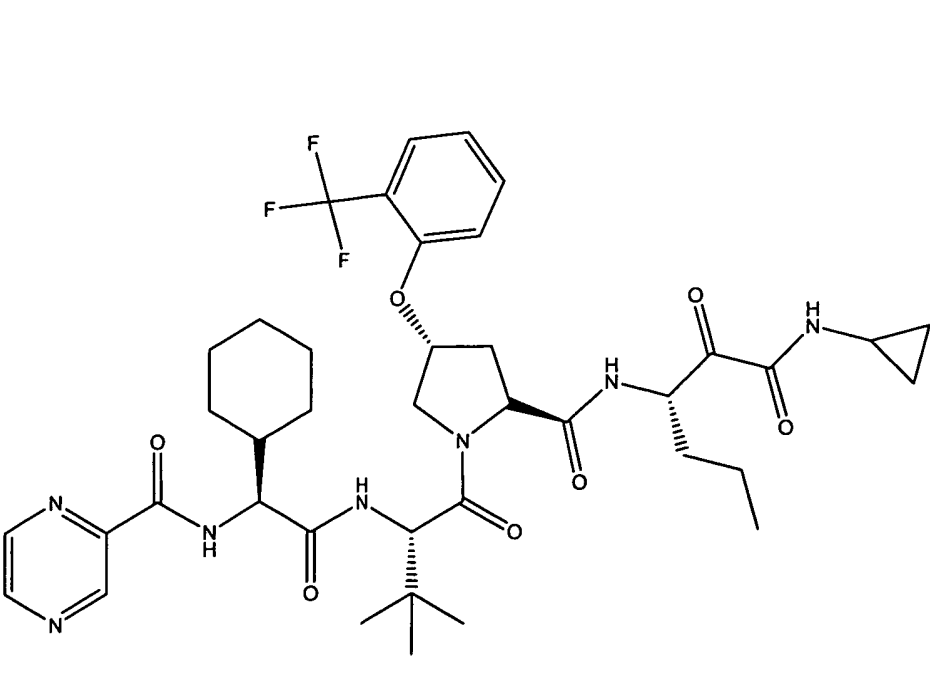
15. 如請求項14之化合物，其中 R^1 為：

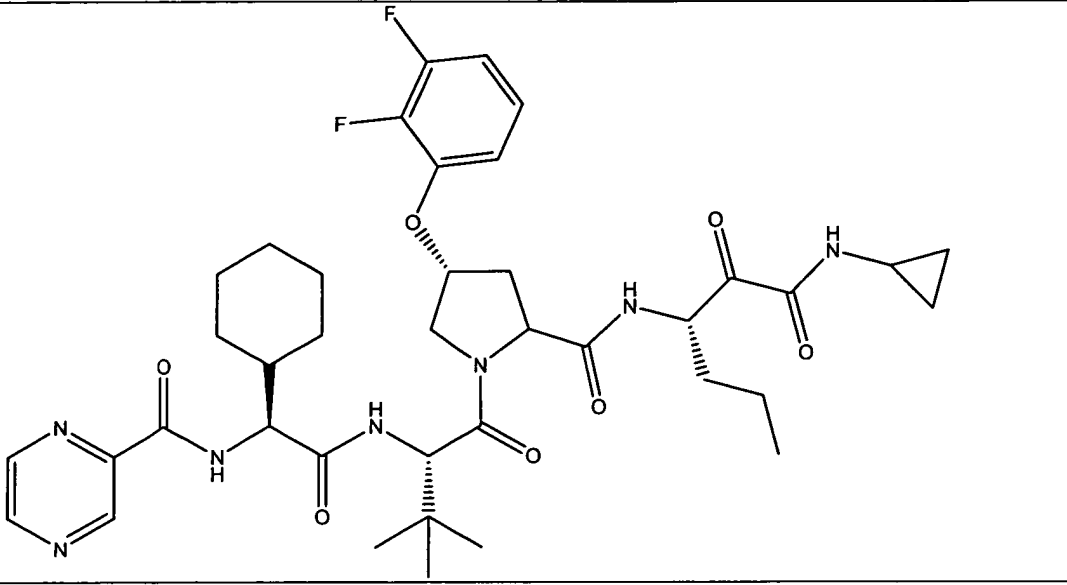
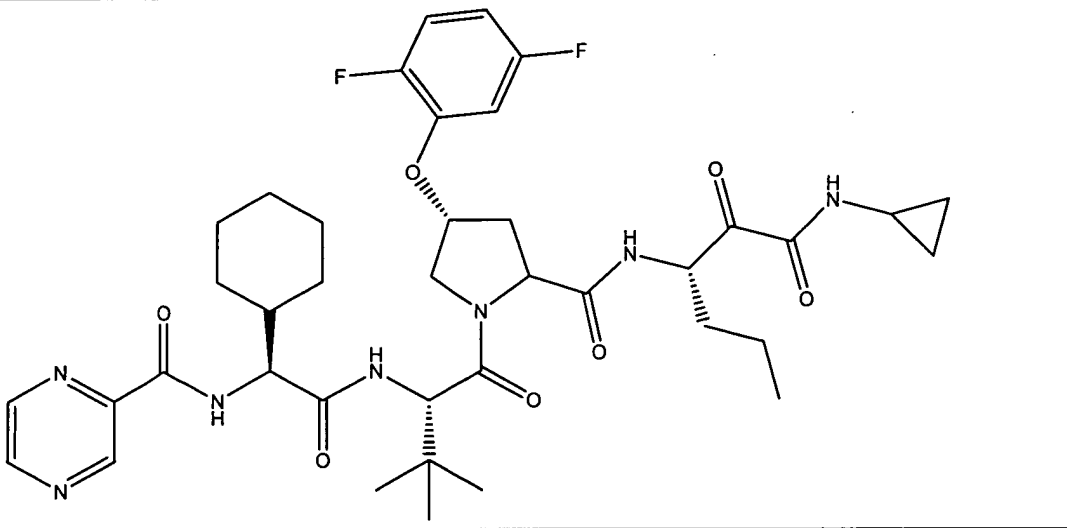
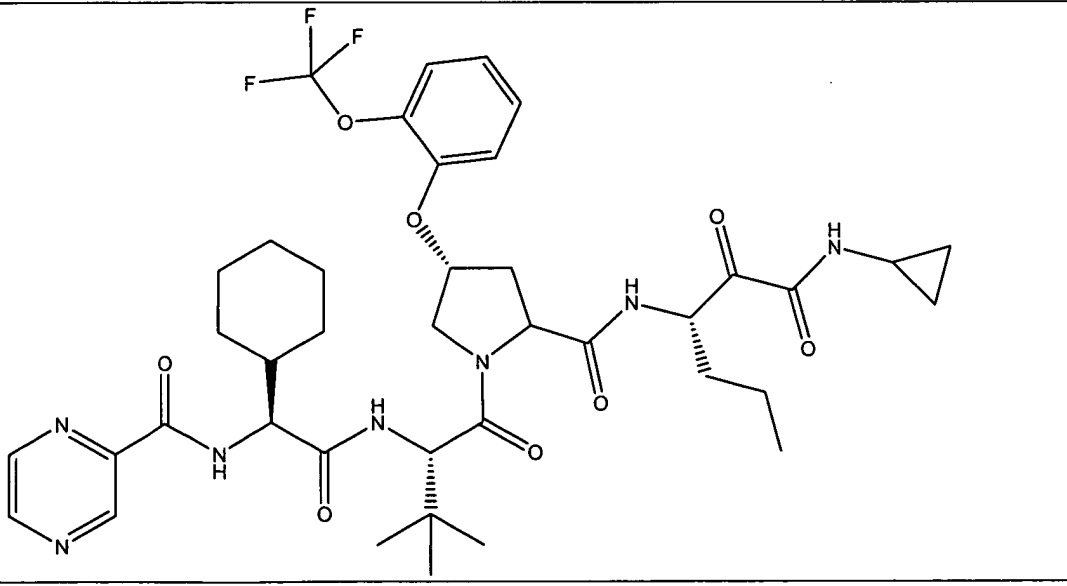


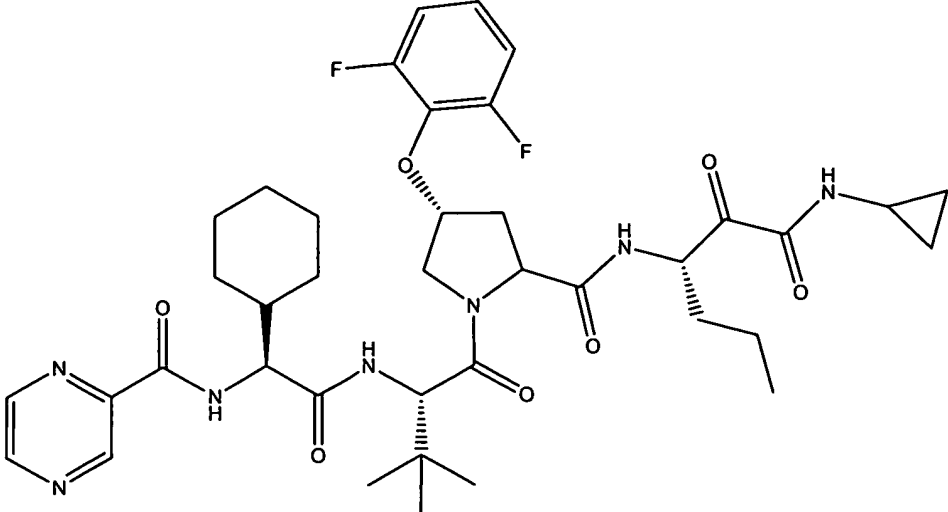
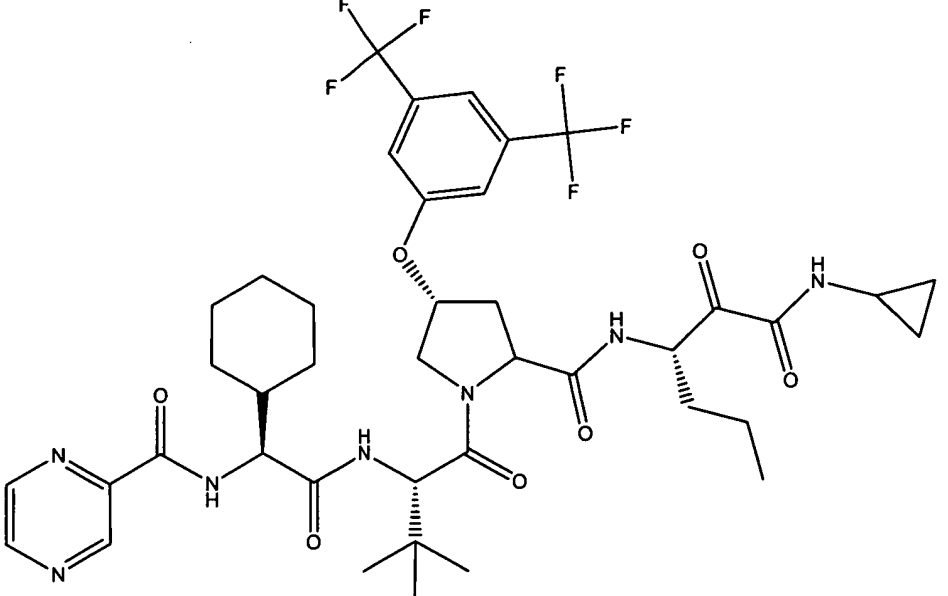
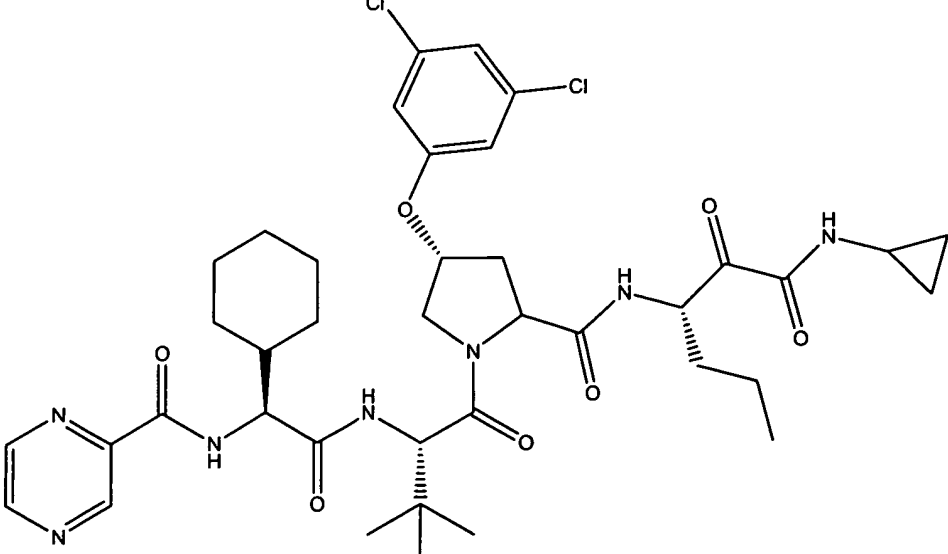
16. 如請求項15之化合物，其中 R^1 為環己基。

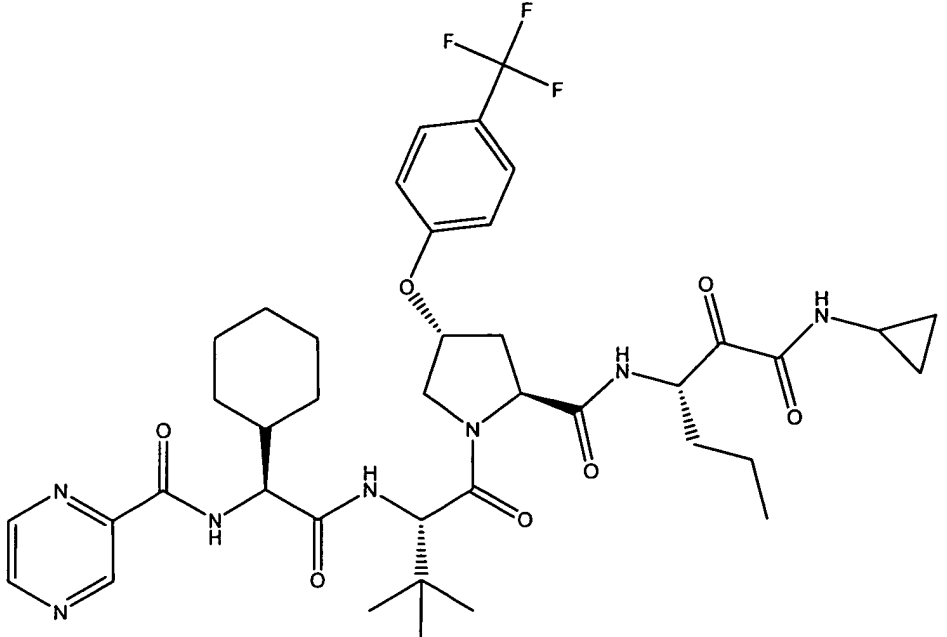
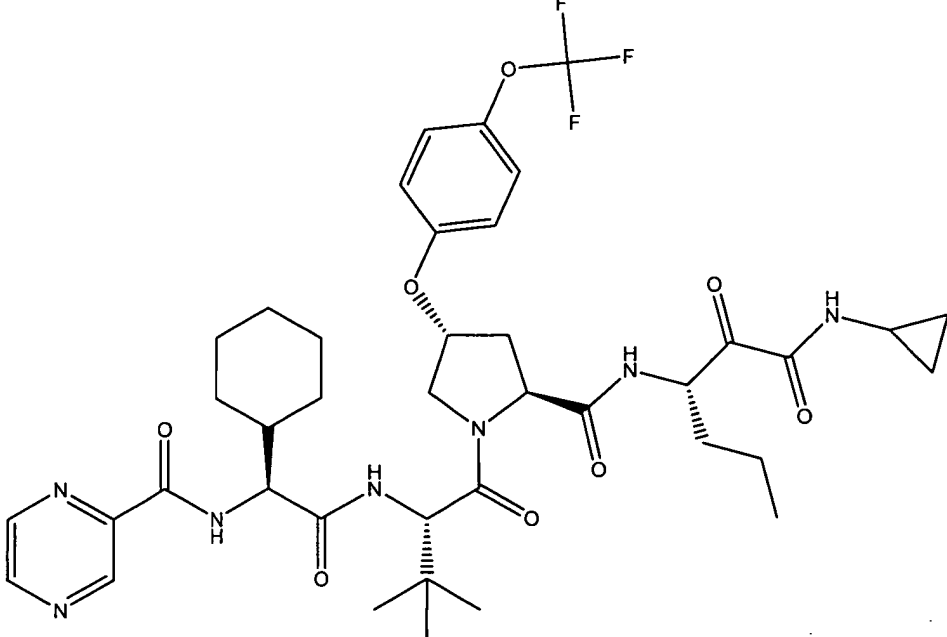
17. 如請求項1之化合物，其中該化合物為：

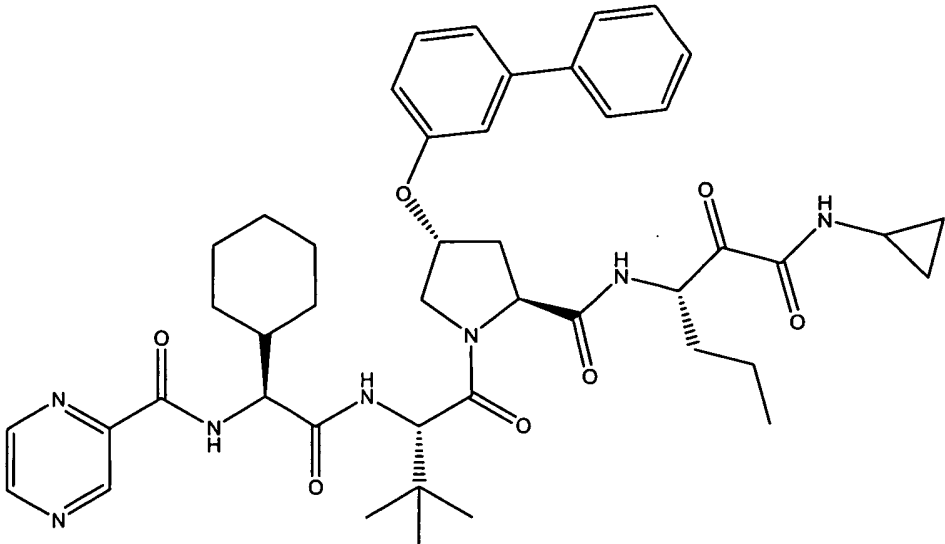
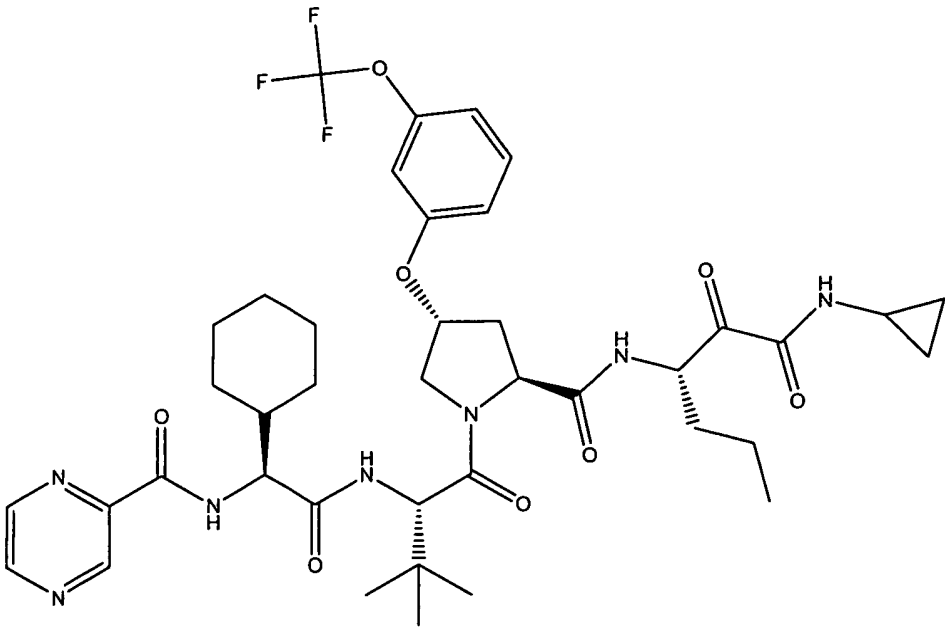
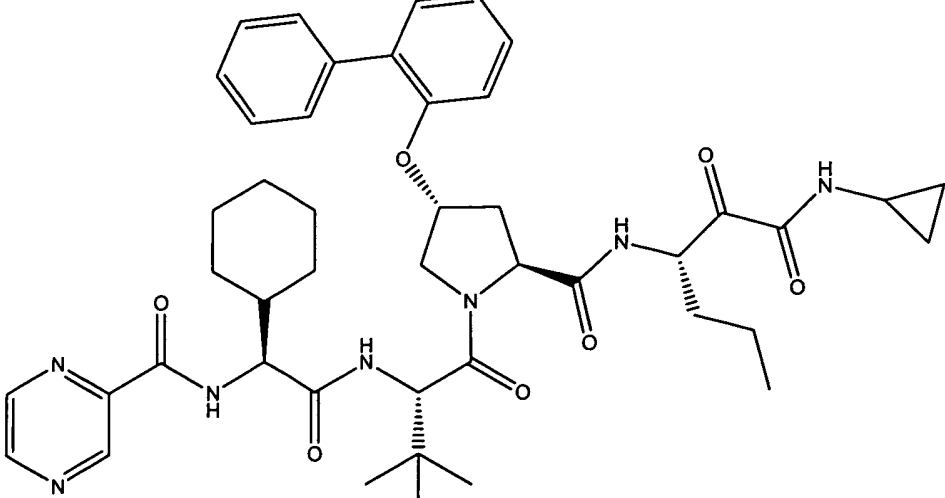
編號	結構
1	
2	
3	

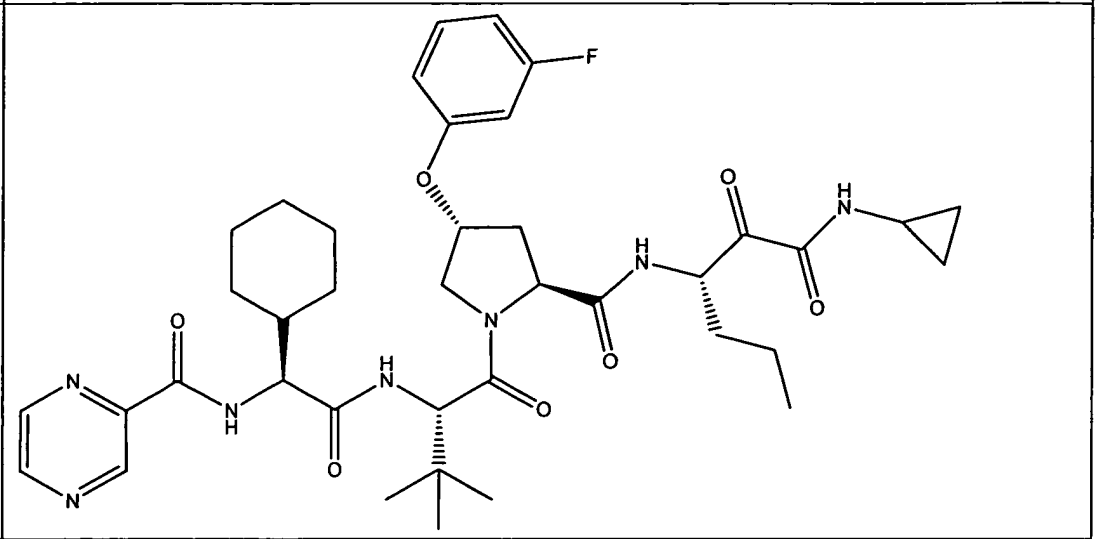
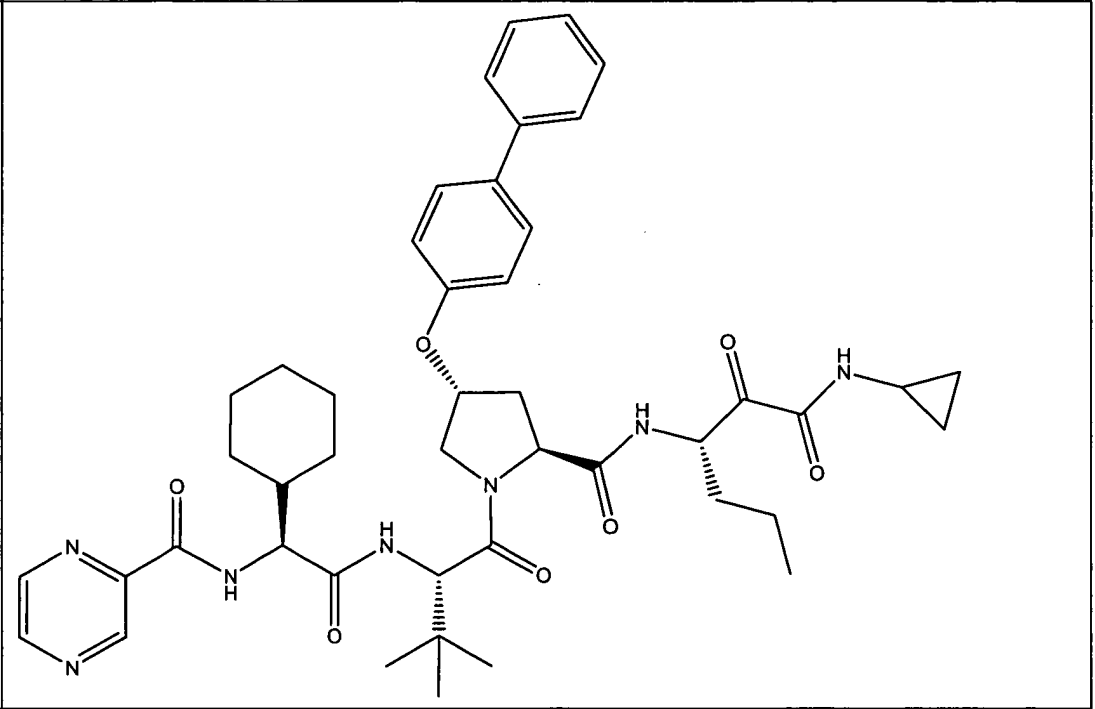
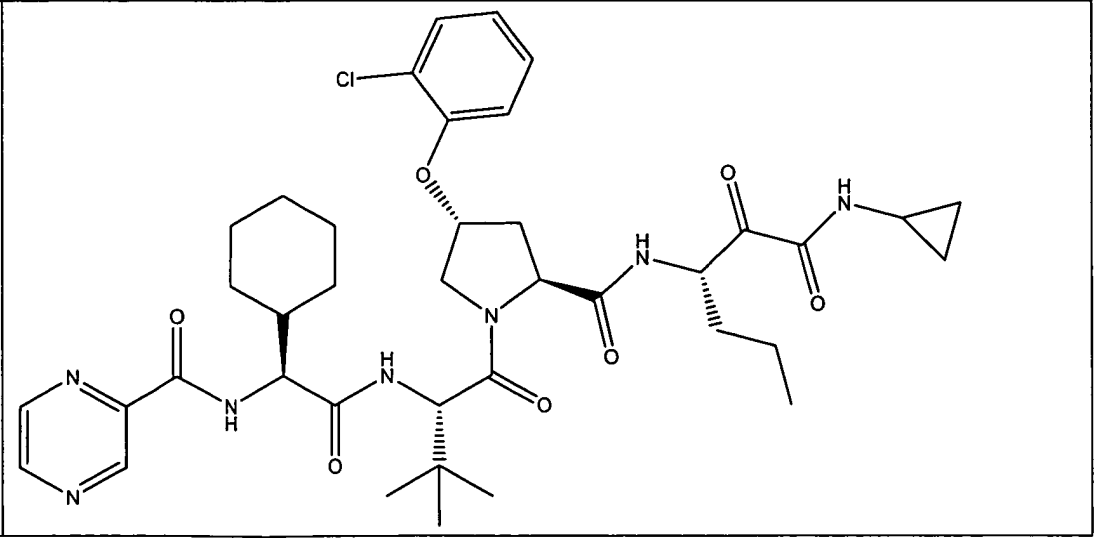
編號	結構
4	
5	
6	

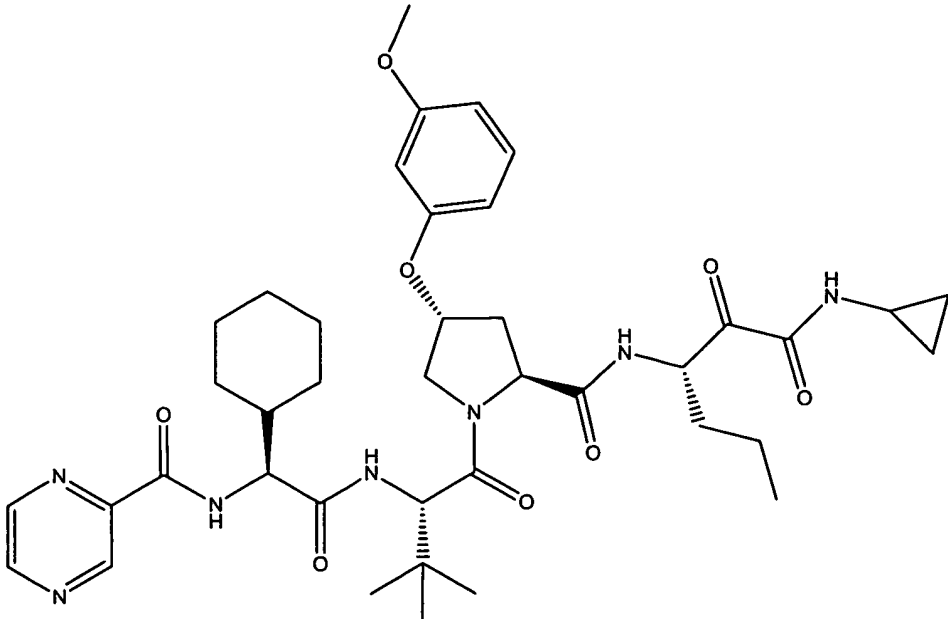
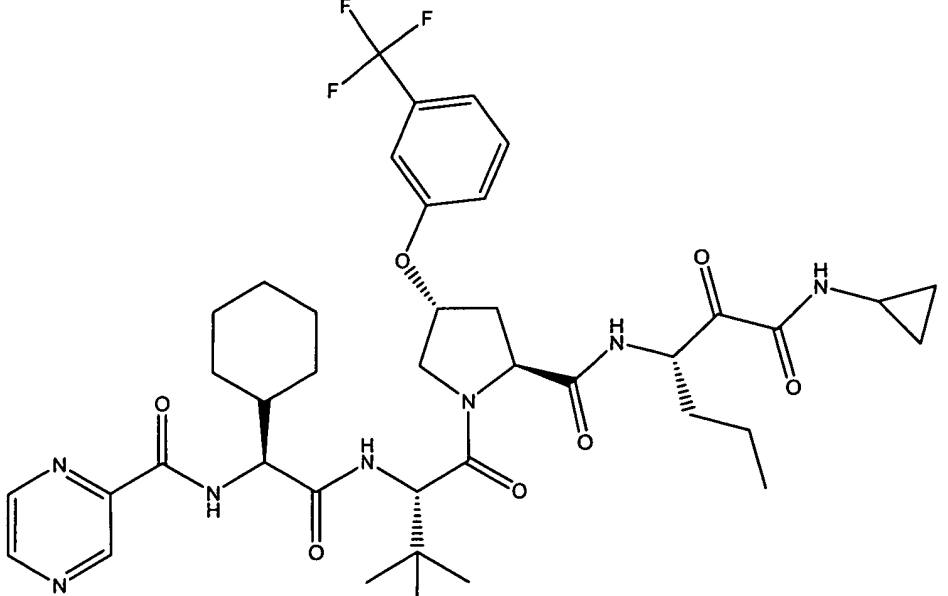
編號	結構
7	
8	
9	

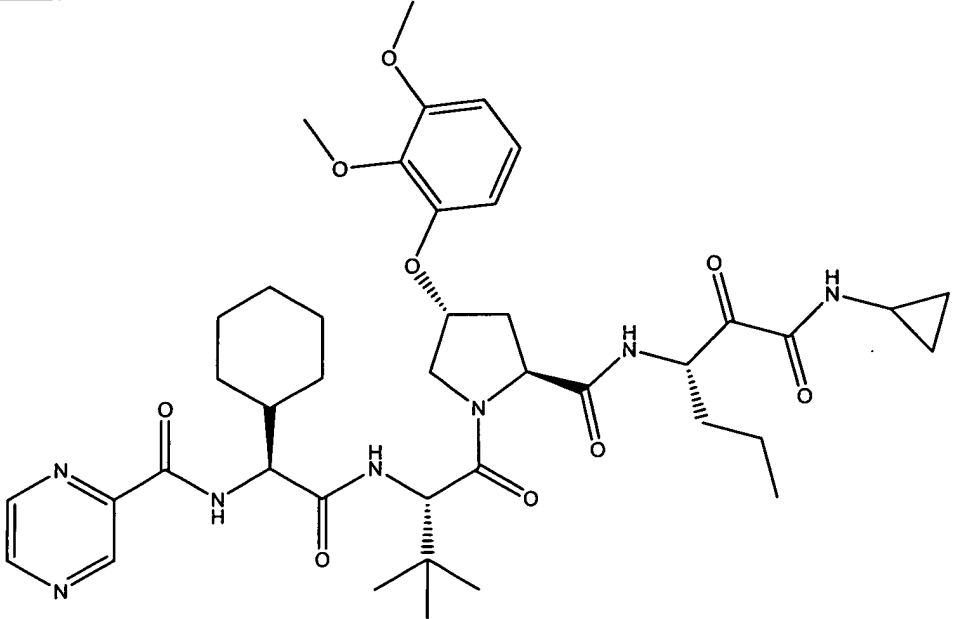
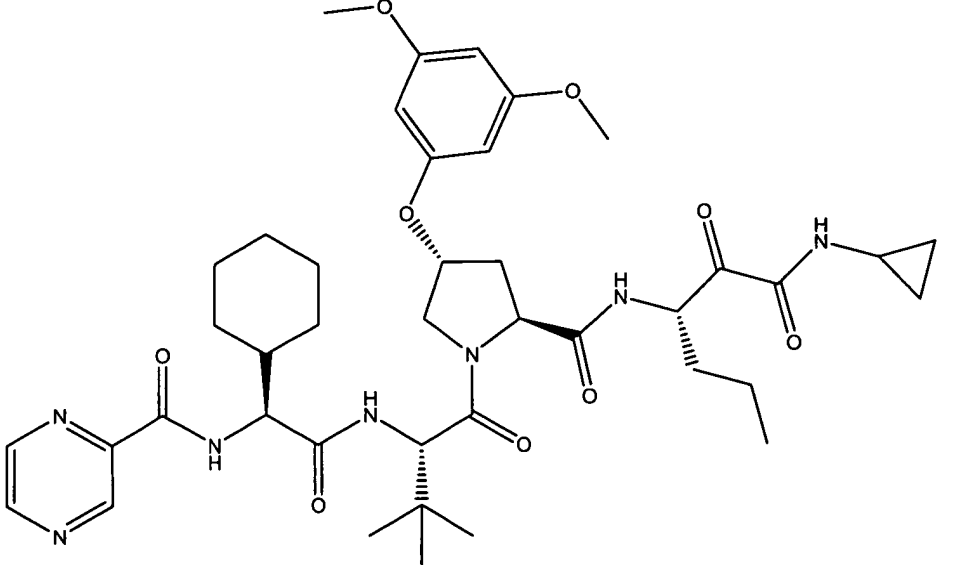
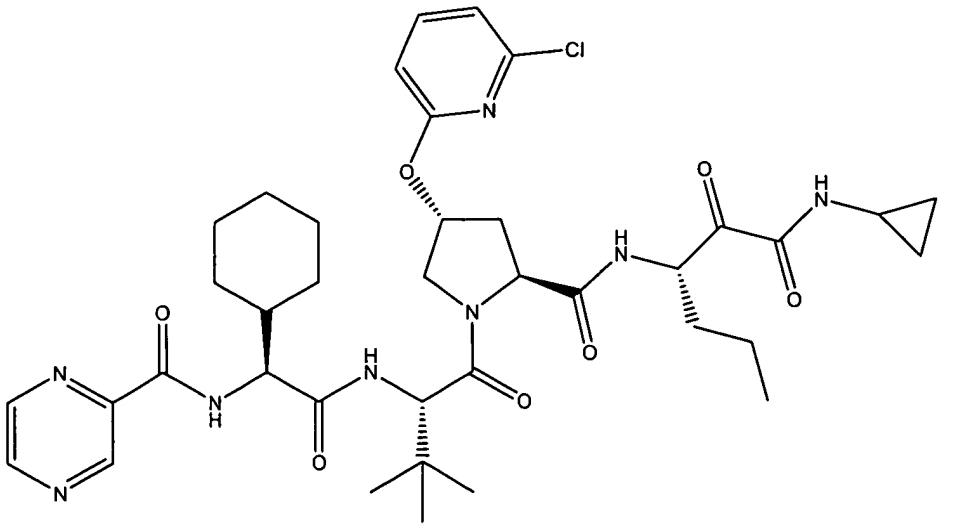
編號	結構
10	
11	
12	

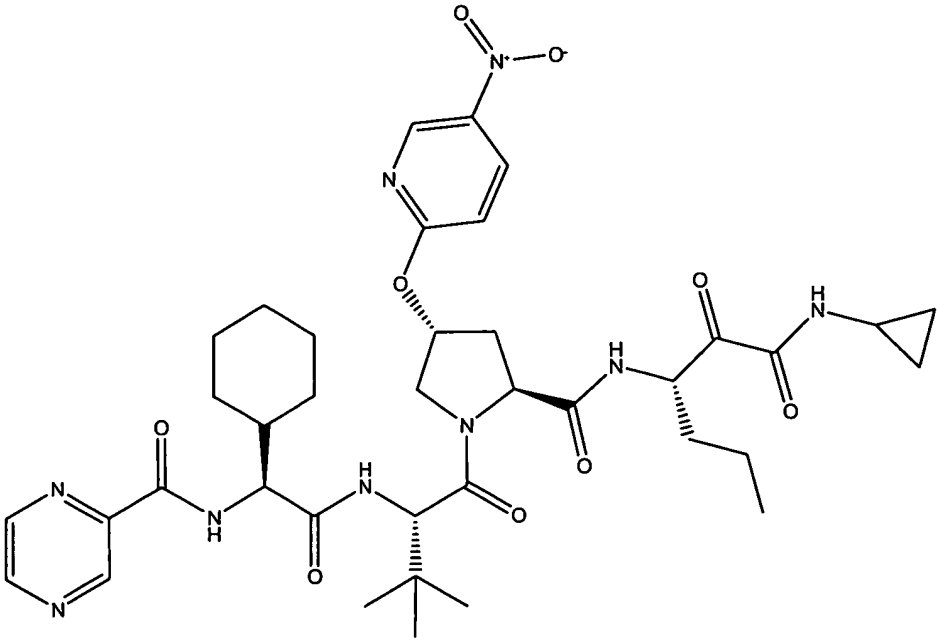
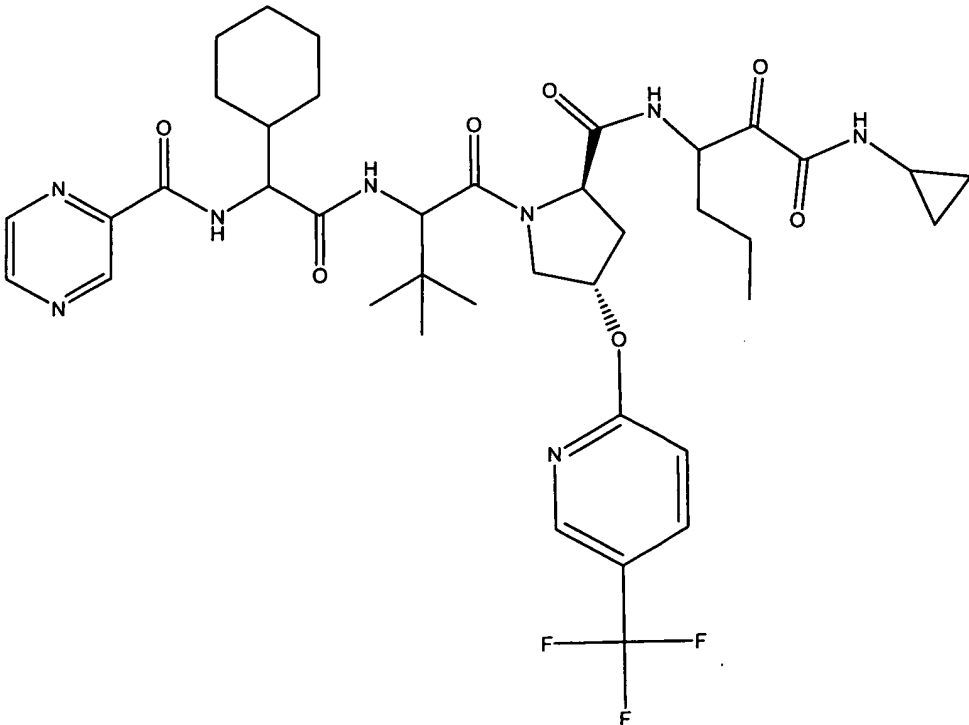
編號	結構
13	
14	

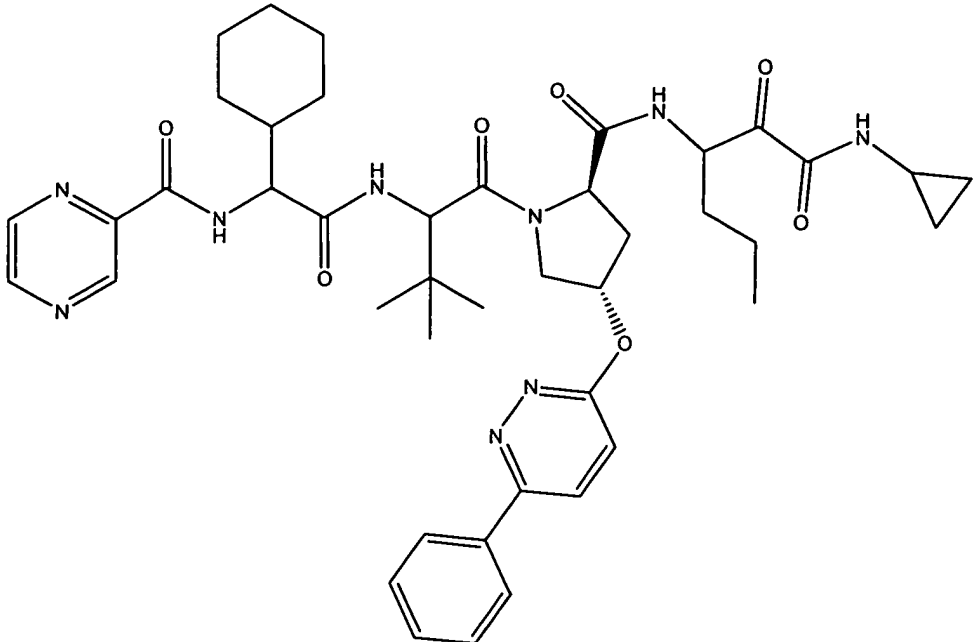
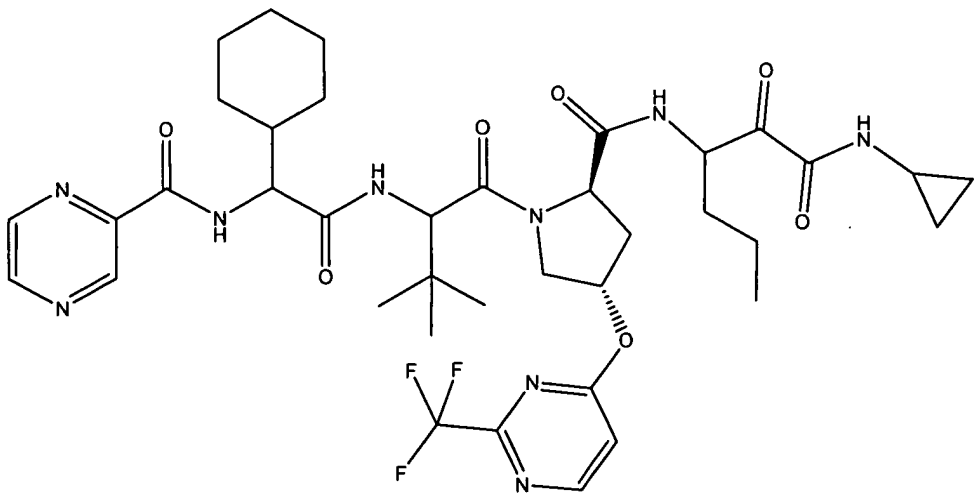
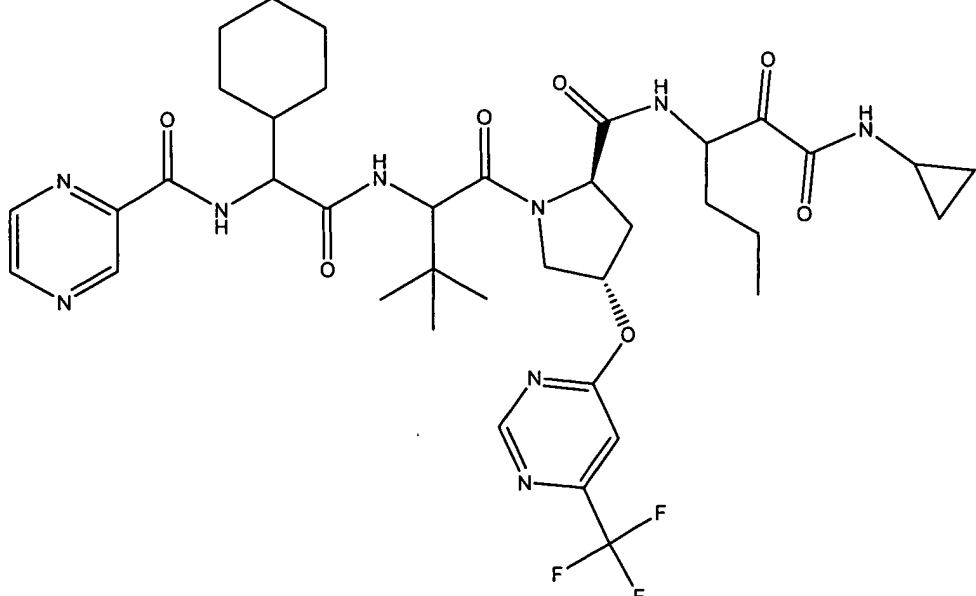
編號	結構
15	
16	
17	

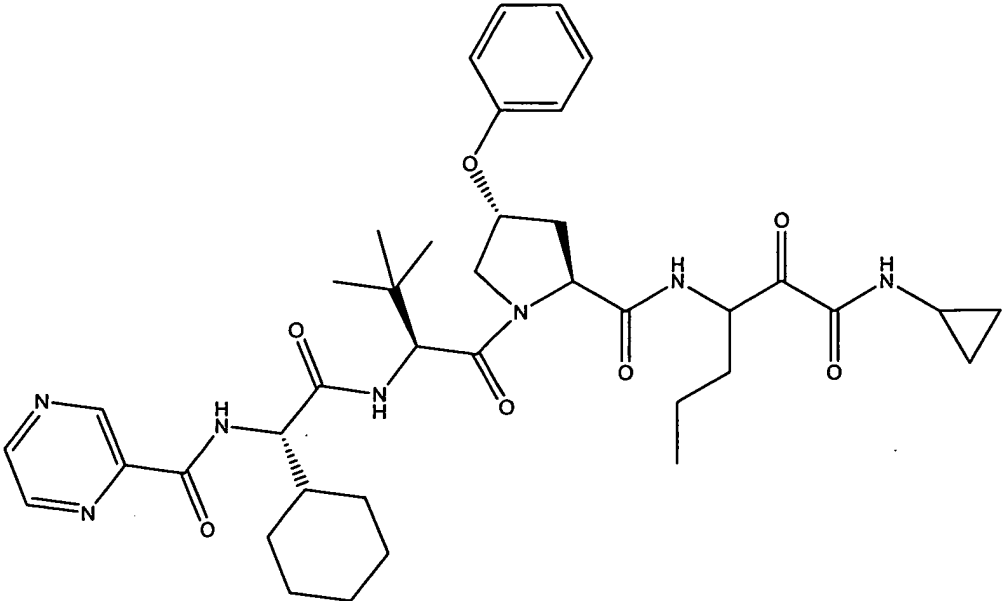
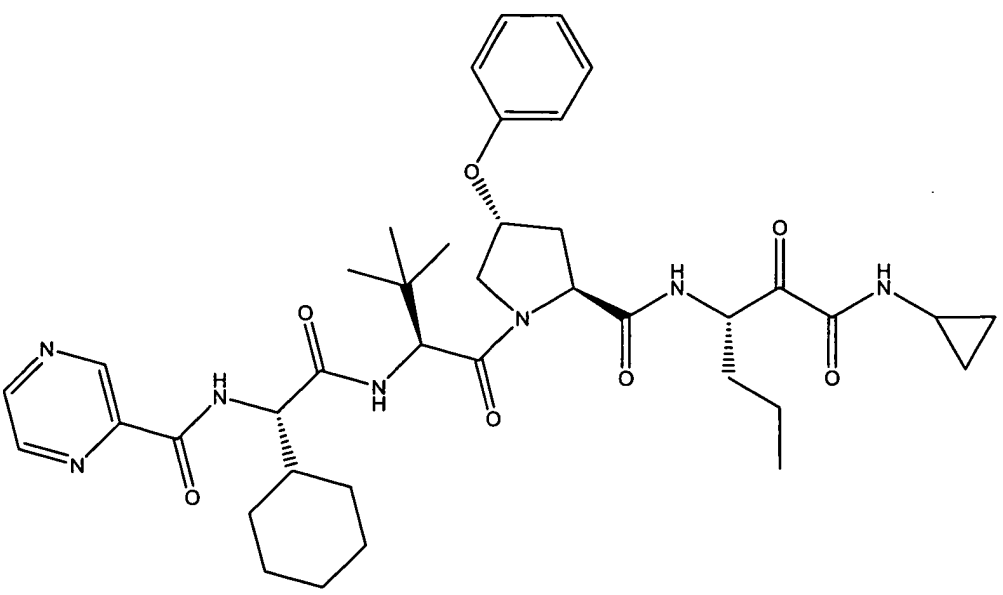
編號	結構
18	
19	
20	

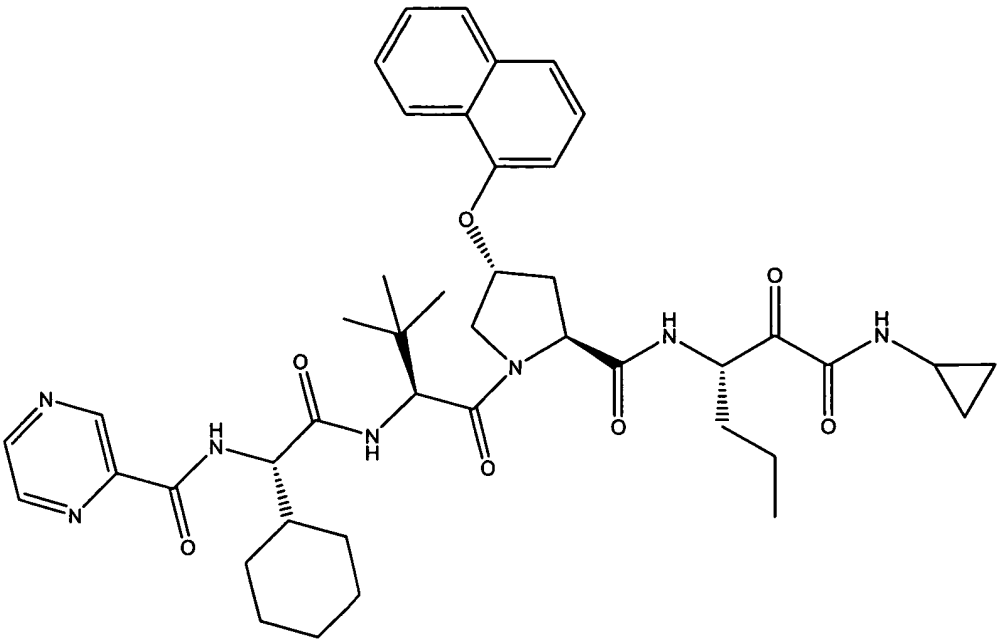
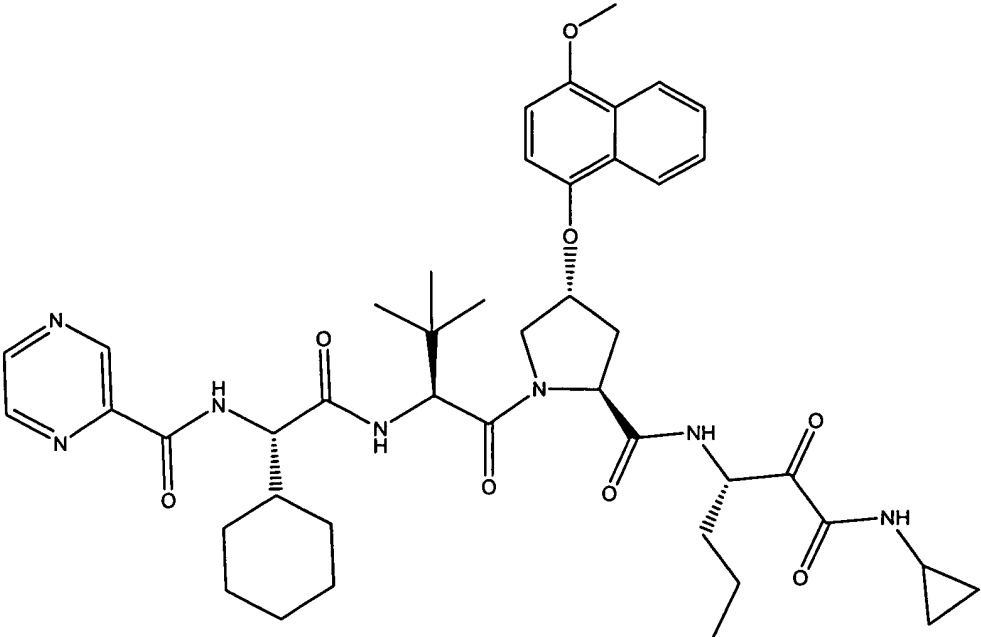
編號	結構
21	 <chem>COc1ccc(cc1)O[C@H]2CN(C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C3CCCCC3)C(=O)c4ccncc4)[C@H](C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N5CC5)C2=O</chem>
22	 <chem>FC1(F)F(c1ccc(cc1)O[C@H]2CN(C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C3CCCCC3)C(=O)c4ccncc4)[C@H](C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N5CC5)C2=O</chem>

編號	結構
23	
24	
25	

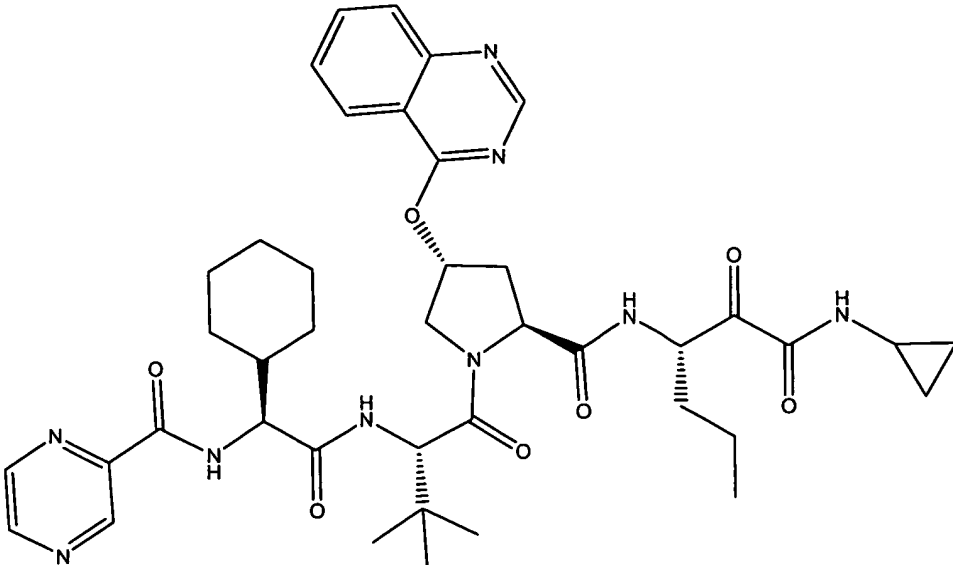
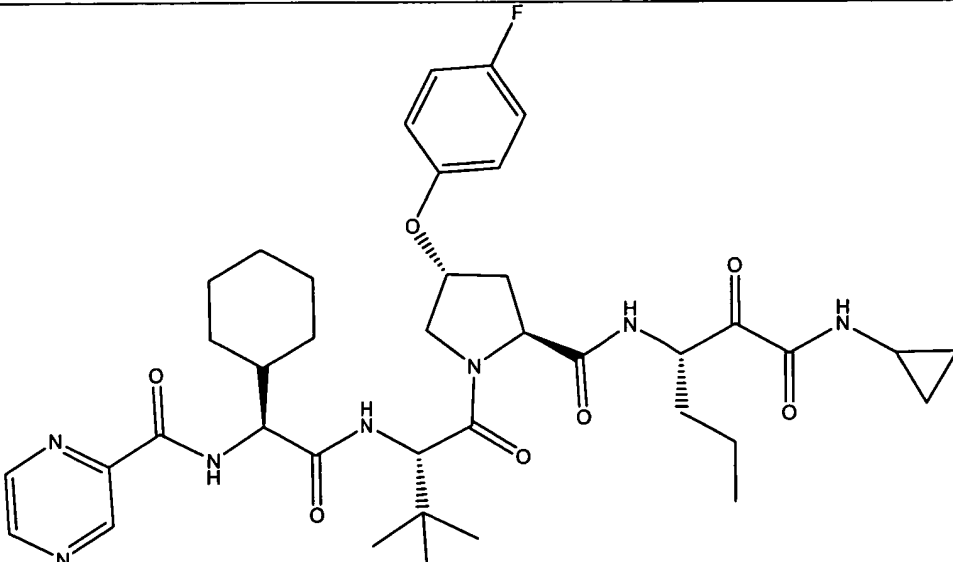
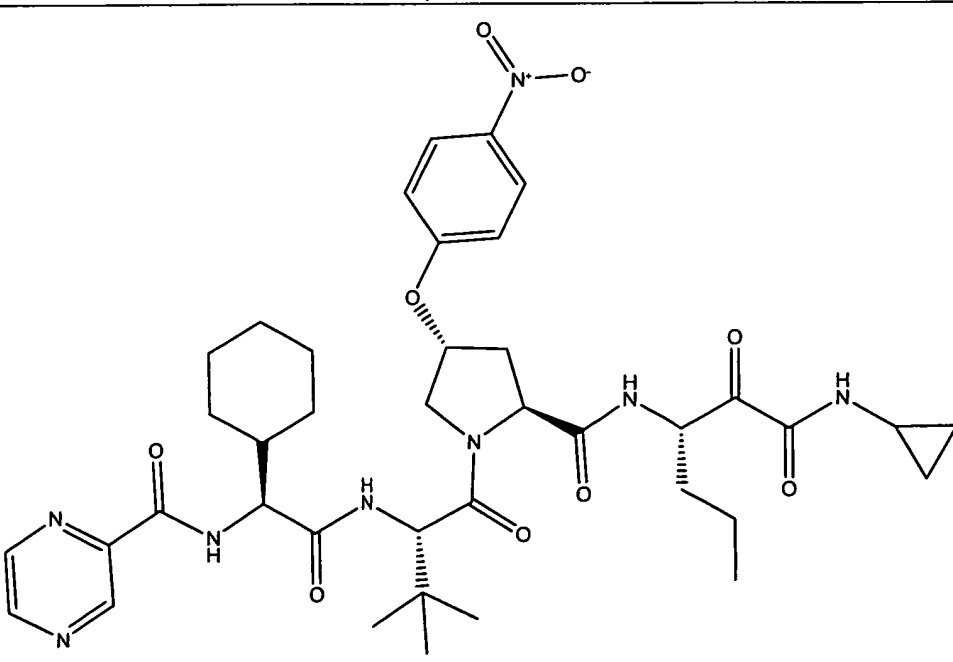
編號	結構
26	
27	

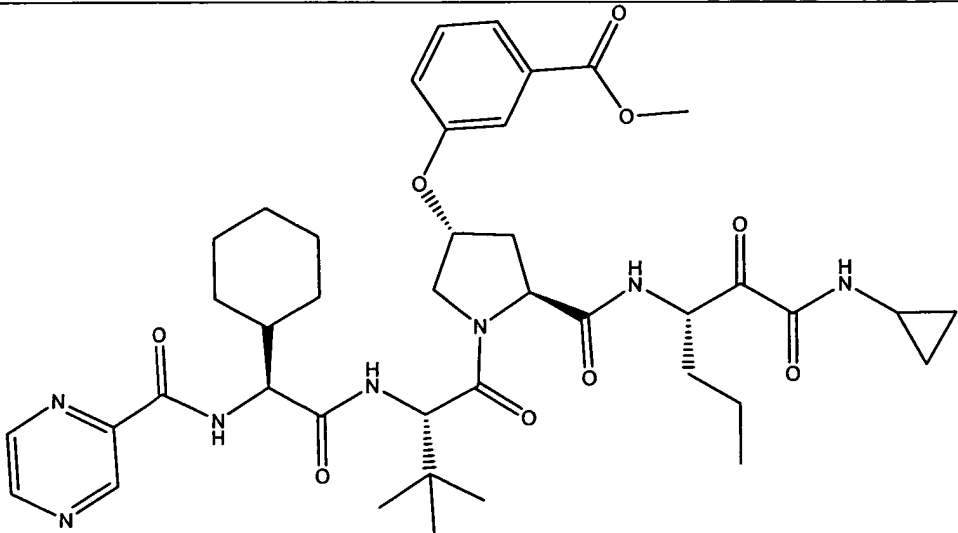
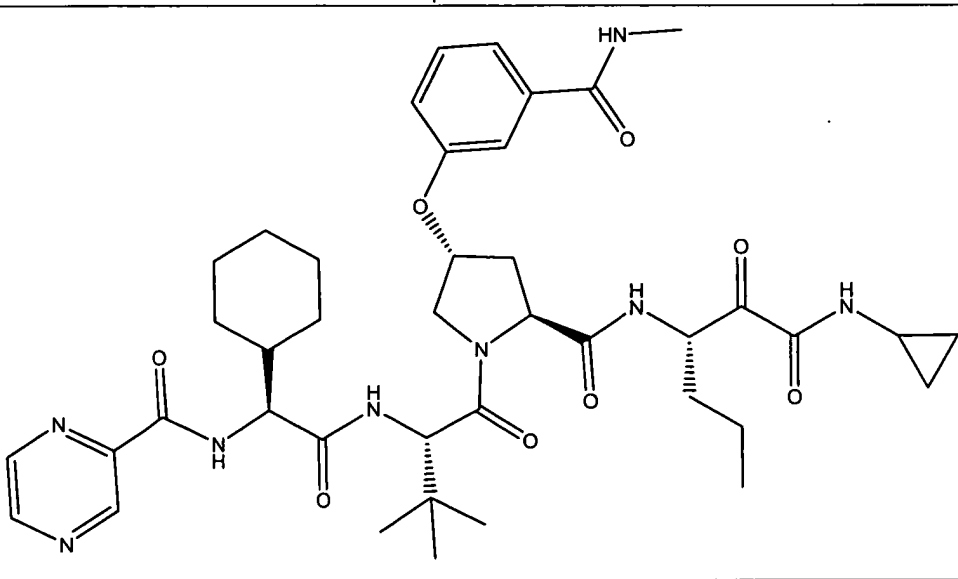
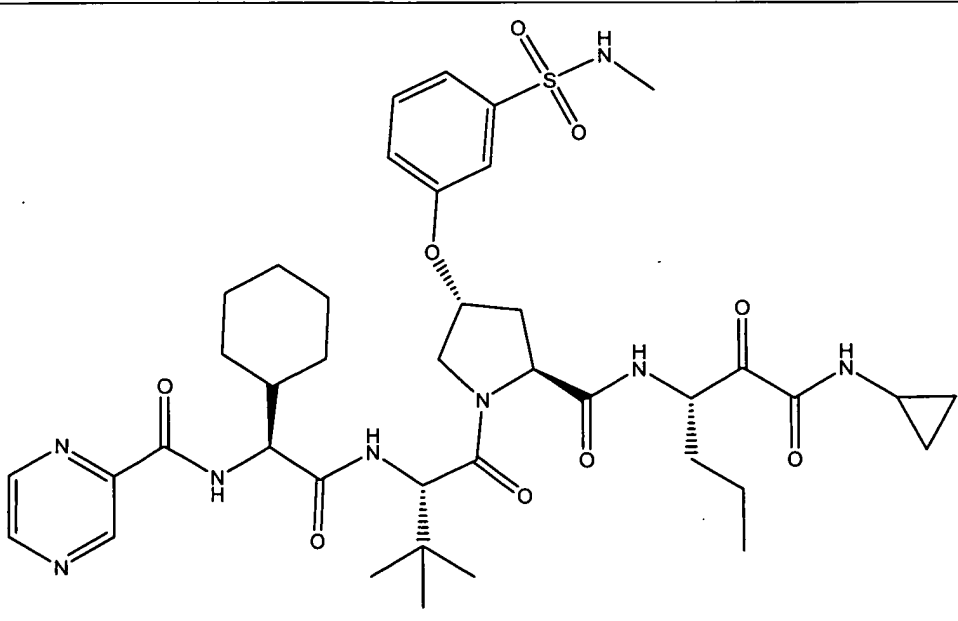
編號	結構
28	
29	
30	

編號	結構
34	
35	

編號	結構
36	
38	

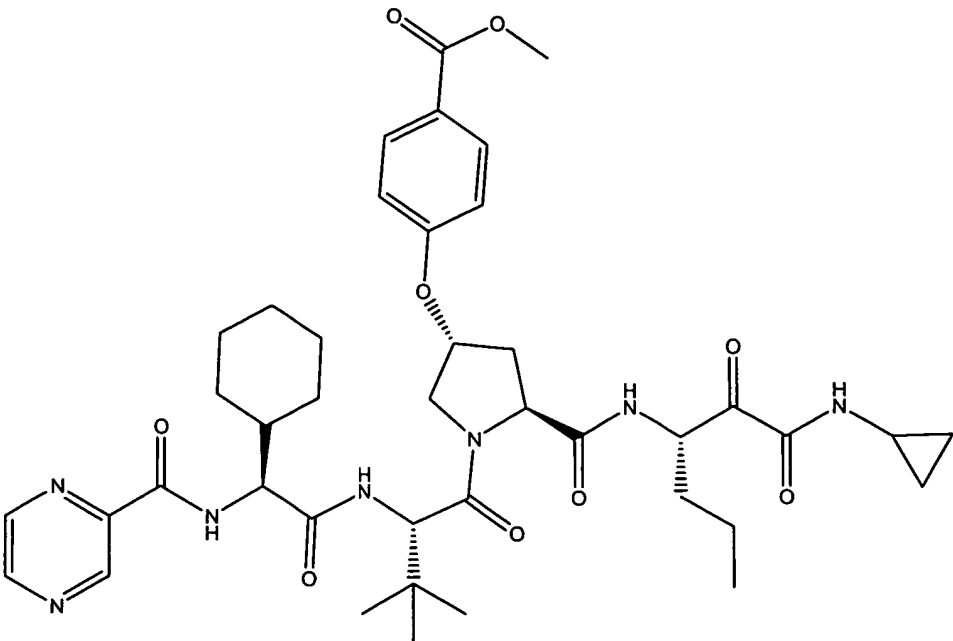
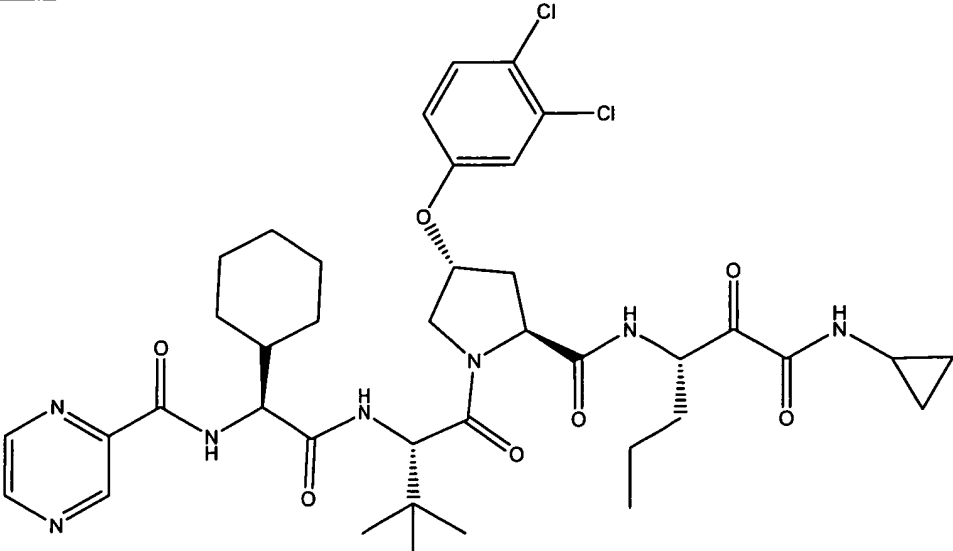
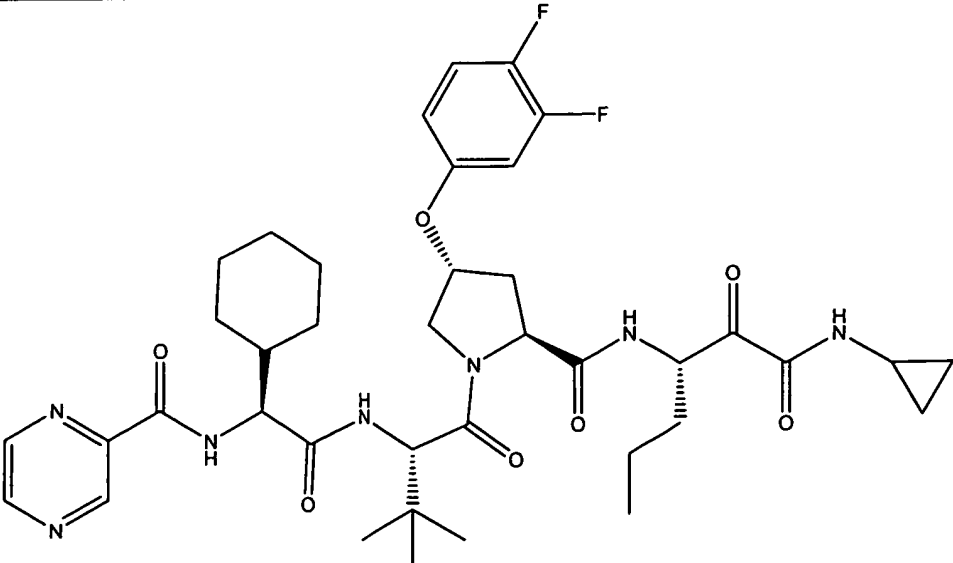
編號	結構
39	
40	
41	

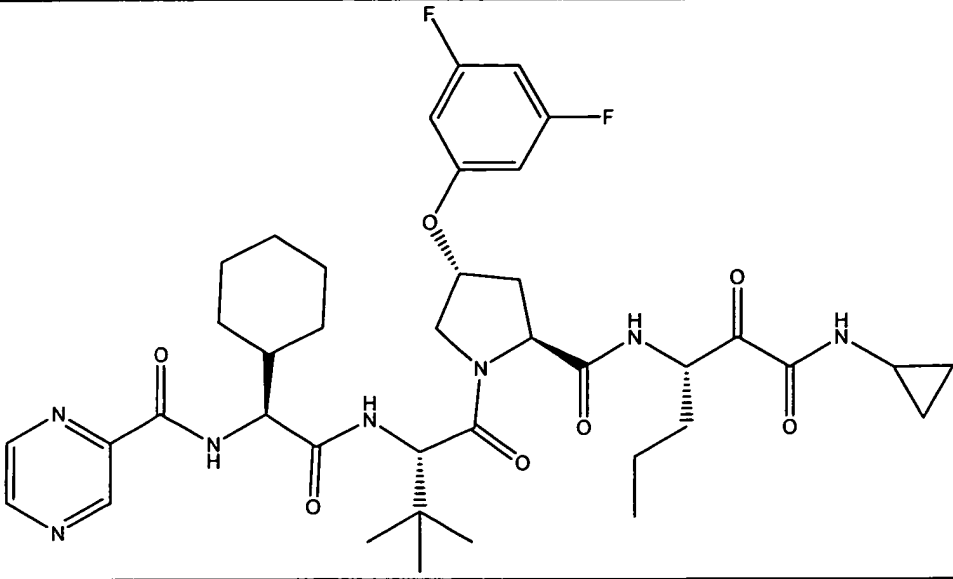
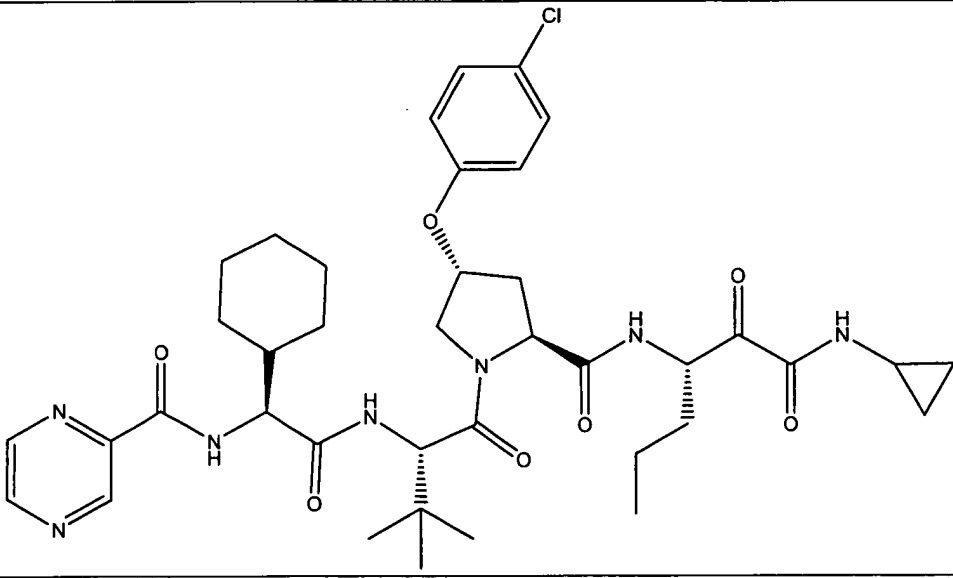
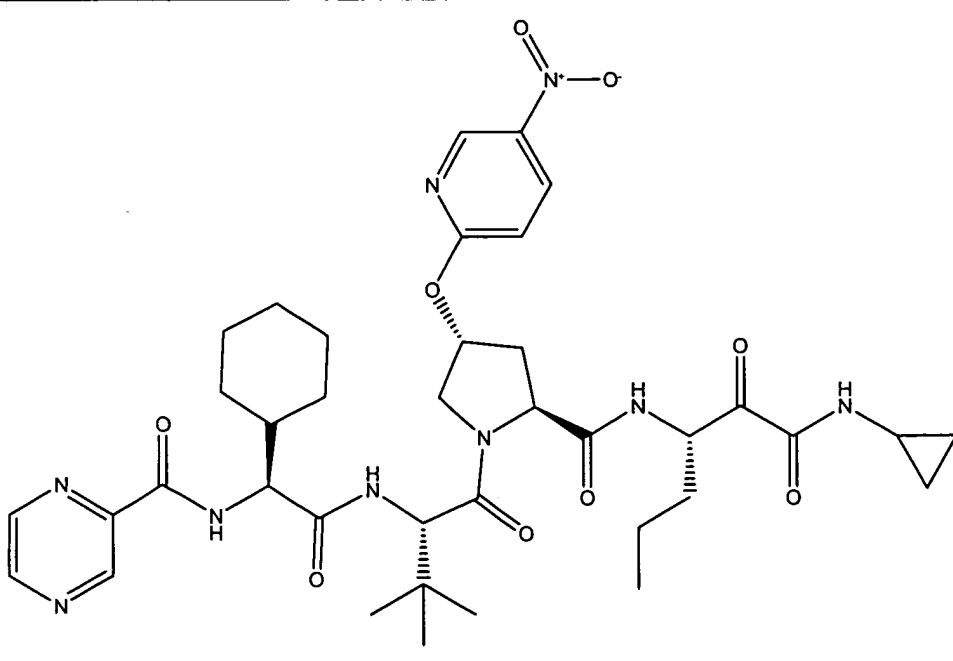
編號	結構
42	
43	
44	

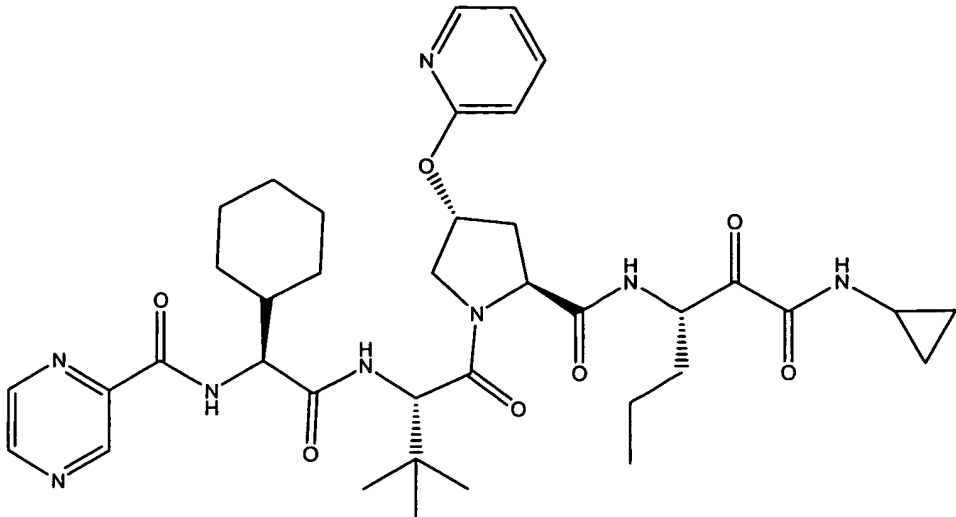
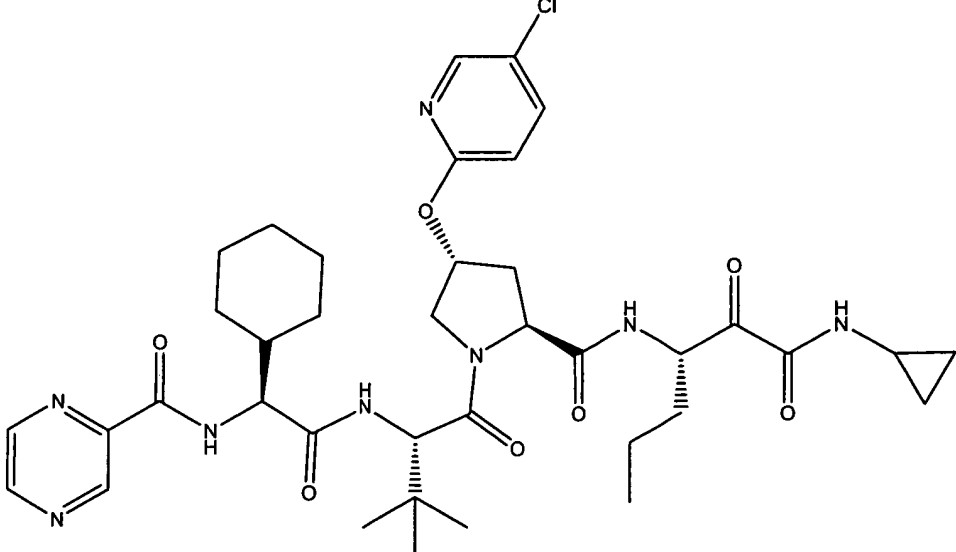
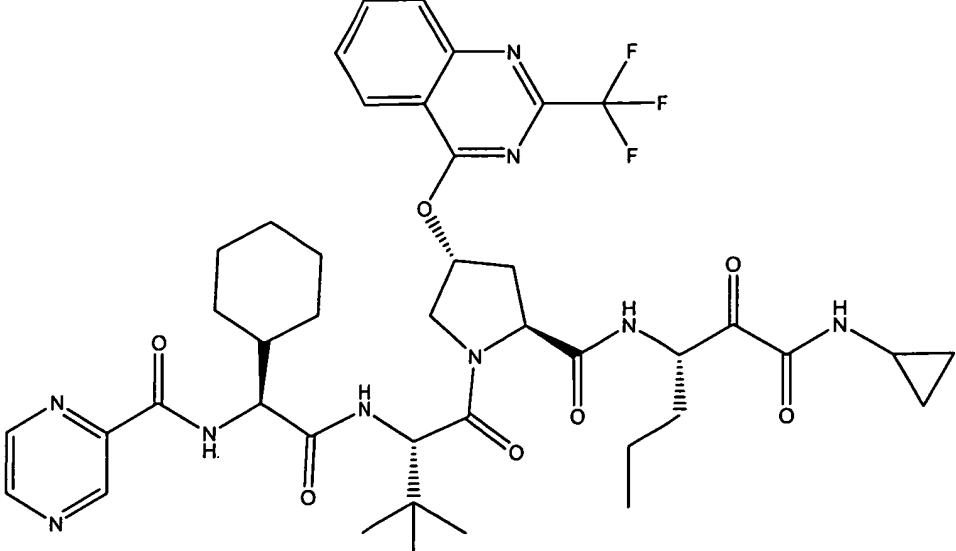
編號	結構
45	
46	
47	

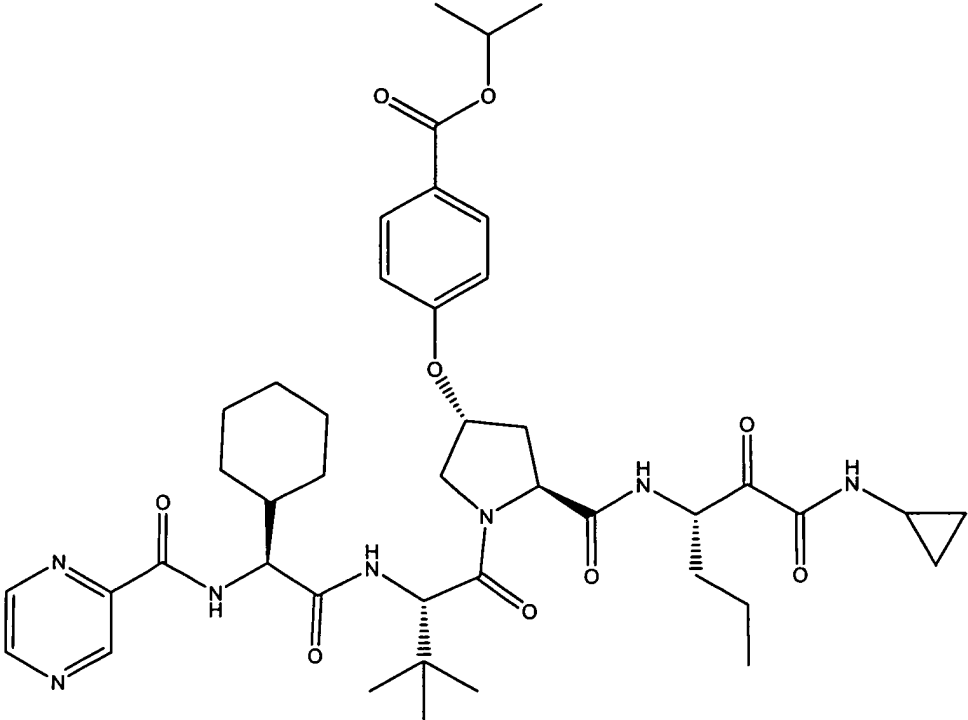
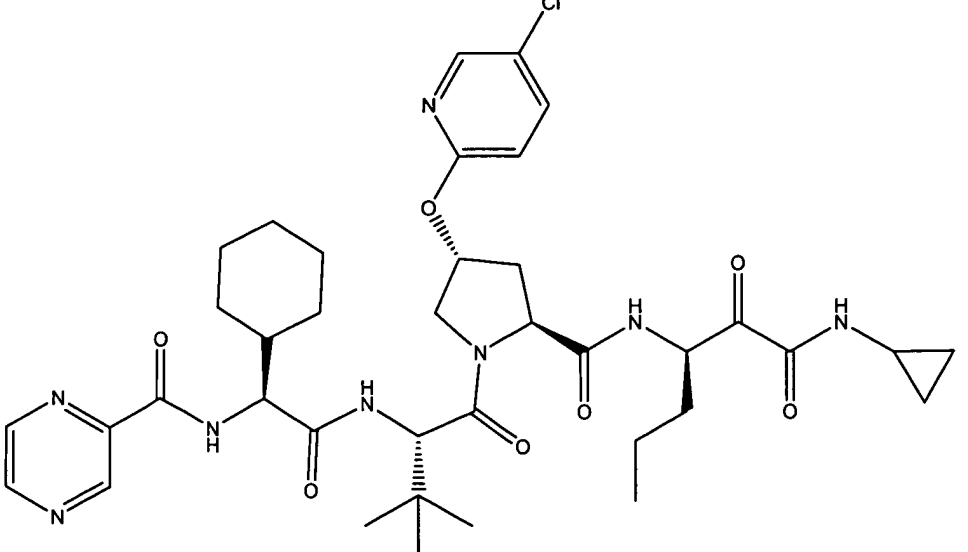
編號	結構
48	
49	

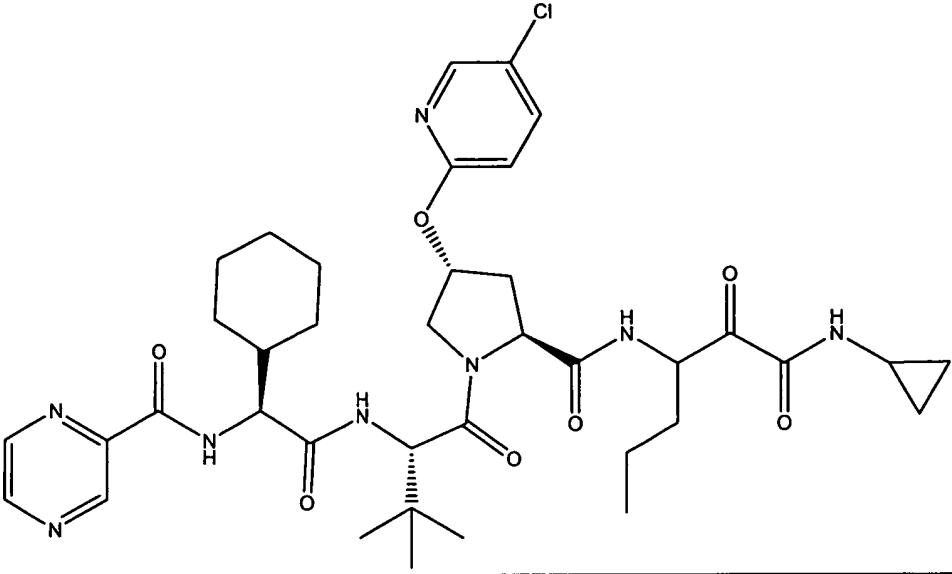
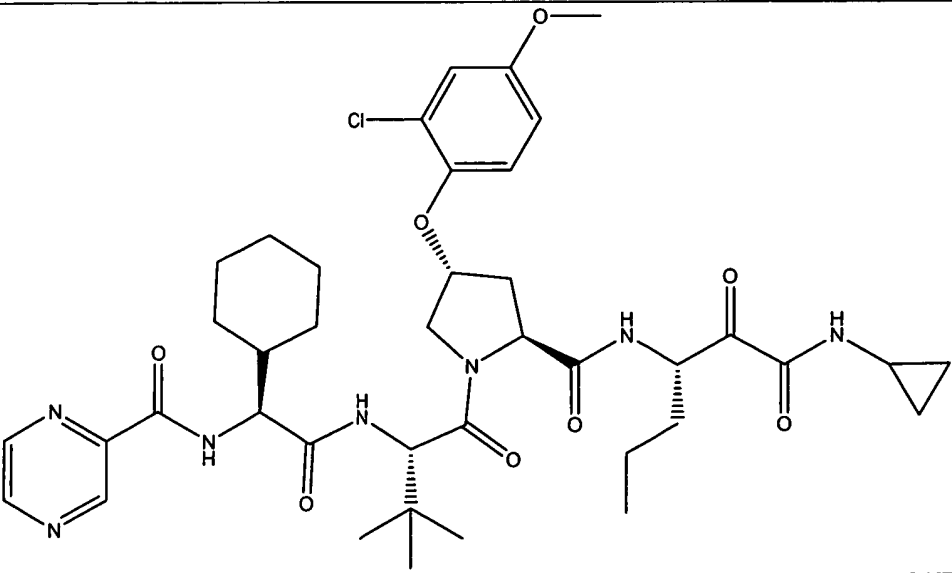
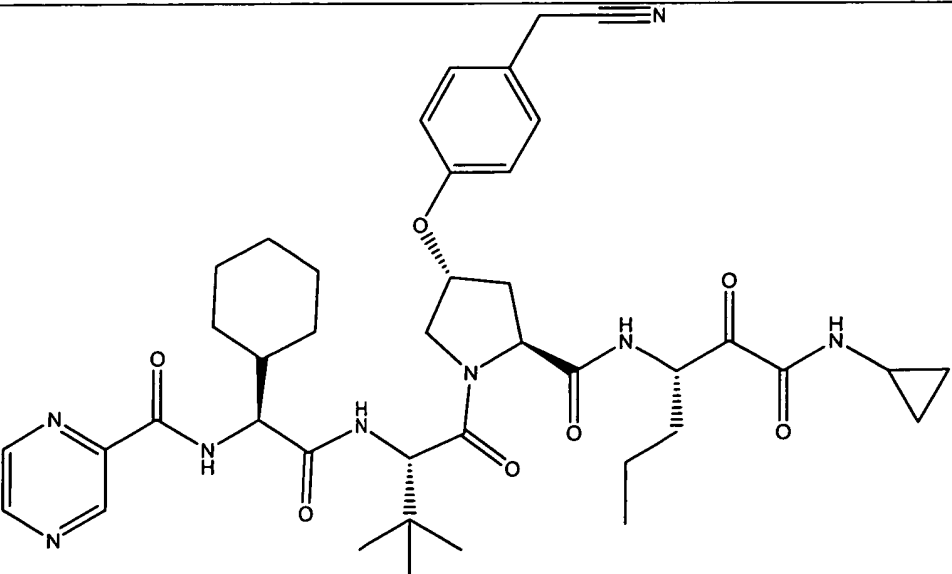
• •

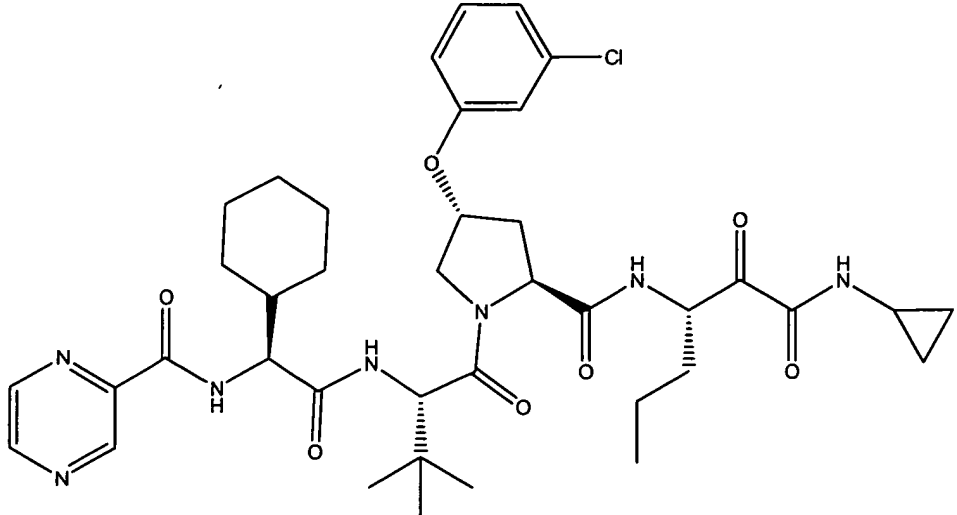
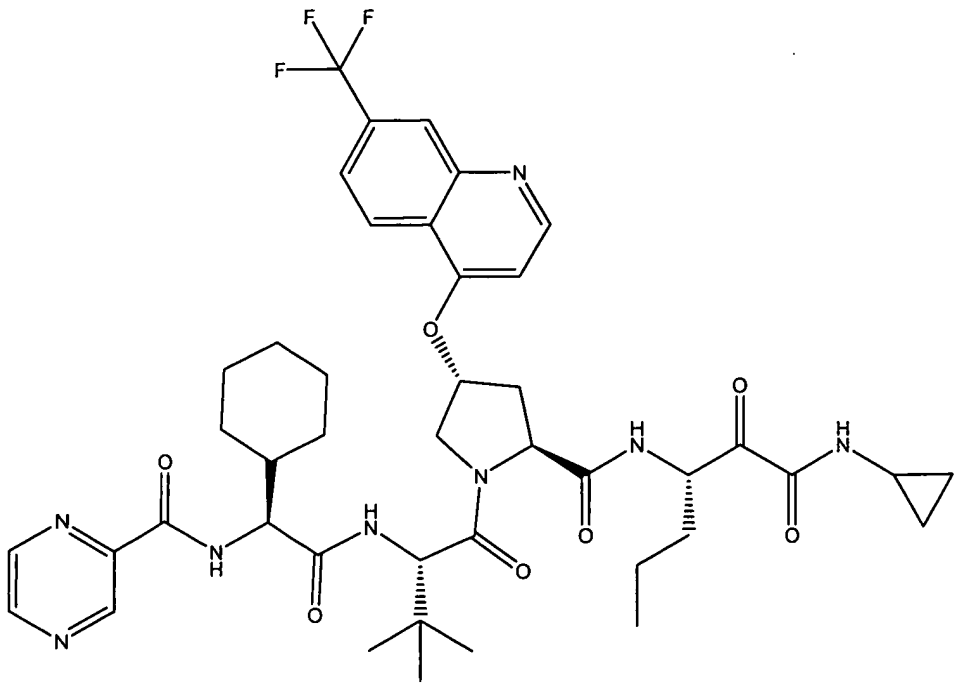
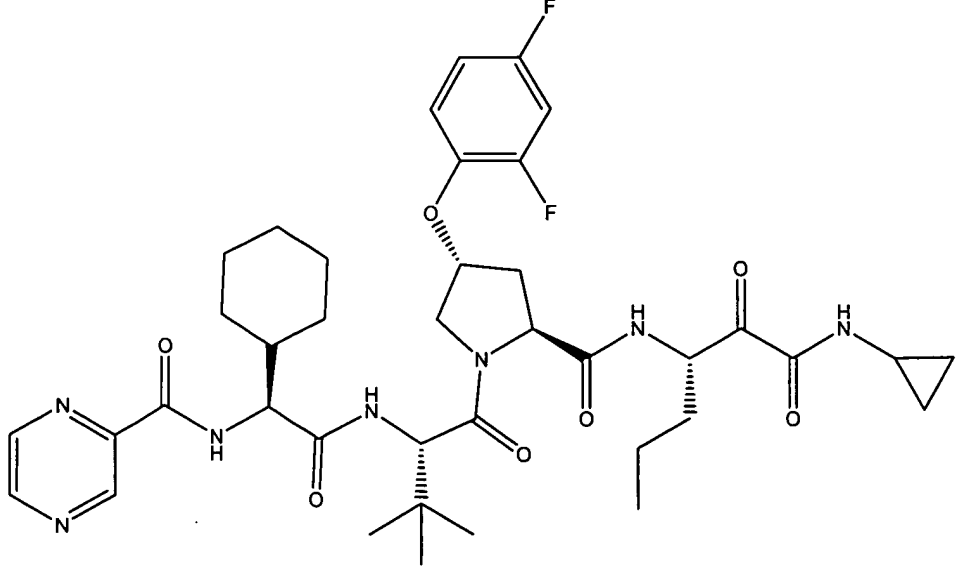
編號	結構
52	 <chem>COc1ccc(O[C@H]2CC[C@@H](C(=O)N[C@@H](CC)C(=O)N[C@@H](C3CC3)C(=O)N[C@@H](C4CCCCC4)C(=O)c5ccncc5)C2)c(C)c1</chem>
53	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc(O[C@H]2CC[C@@H](C(=O)N[C@@H](CC)C(=O)N[C@@H](C3CC3)C(=O)N[C@@H](C4CCCCC4)C(=O)c5ccncc5)C2)c1</chem>
54	 <chem>Fc1cc(F)ccc(O[C@H]2CC[C@@H](C(=O)N[C@@H](CC)C(=O)N[C@@H](C3CC3)C(=O)N[C@@H](C4CCCCC4)C(=O)c5ccncc5)C2)c1</chem>

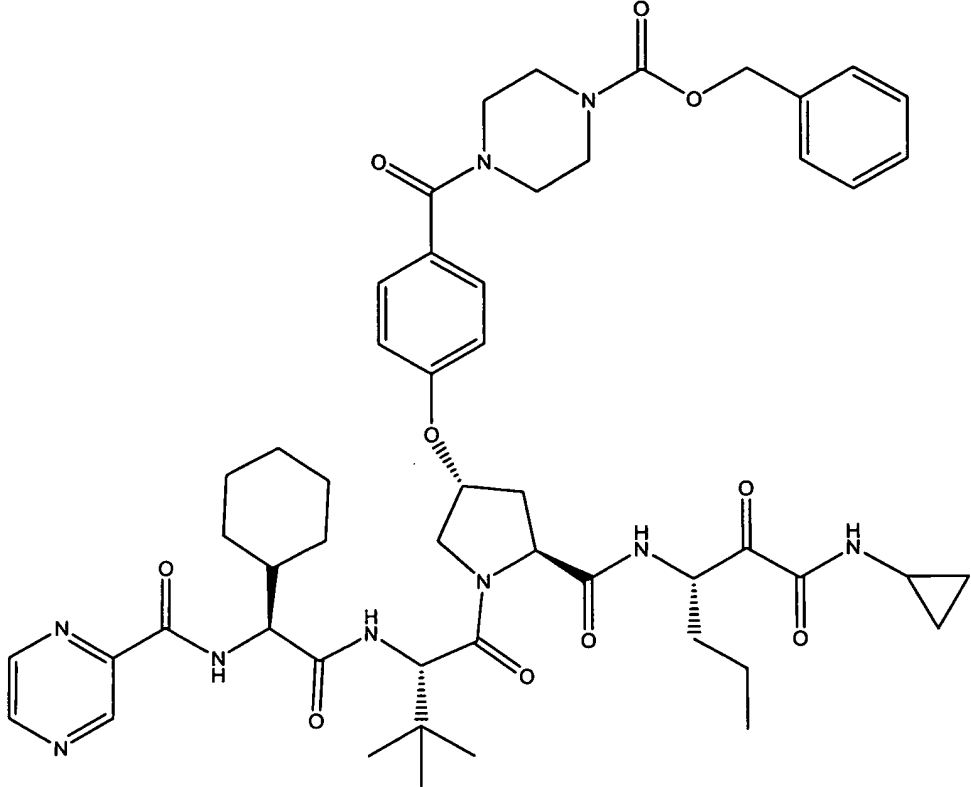
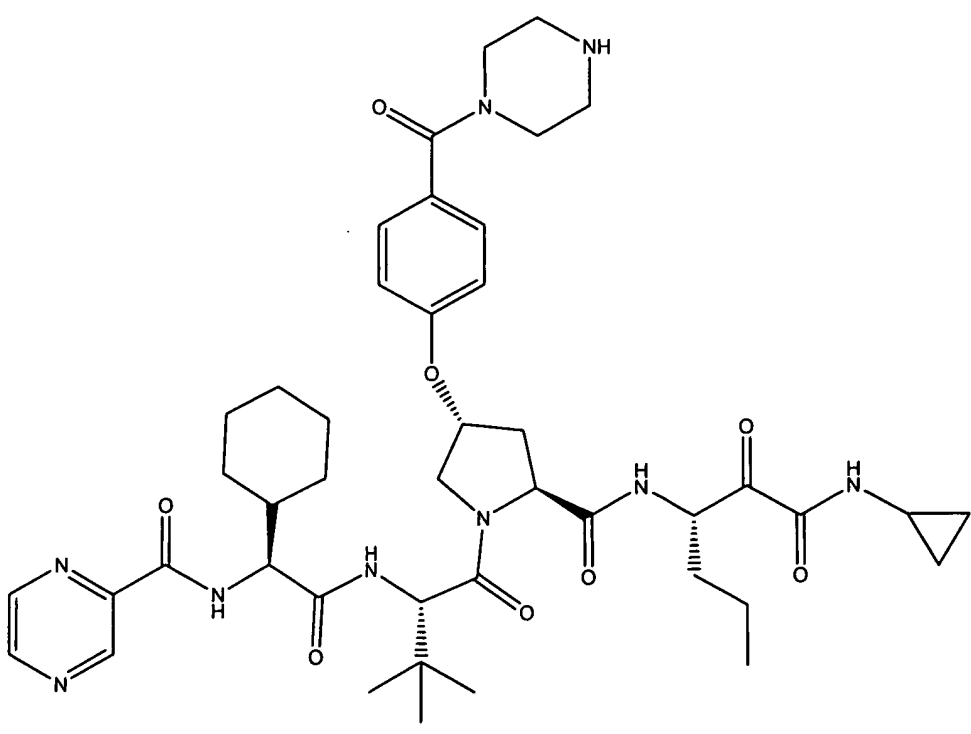
編號	結構
55	
56	
57	

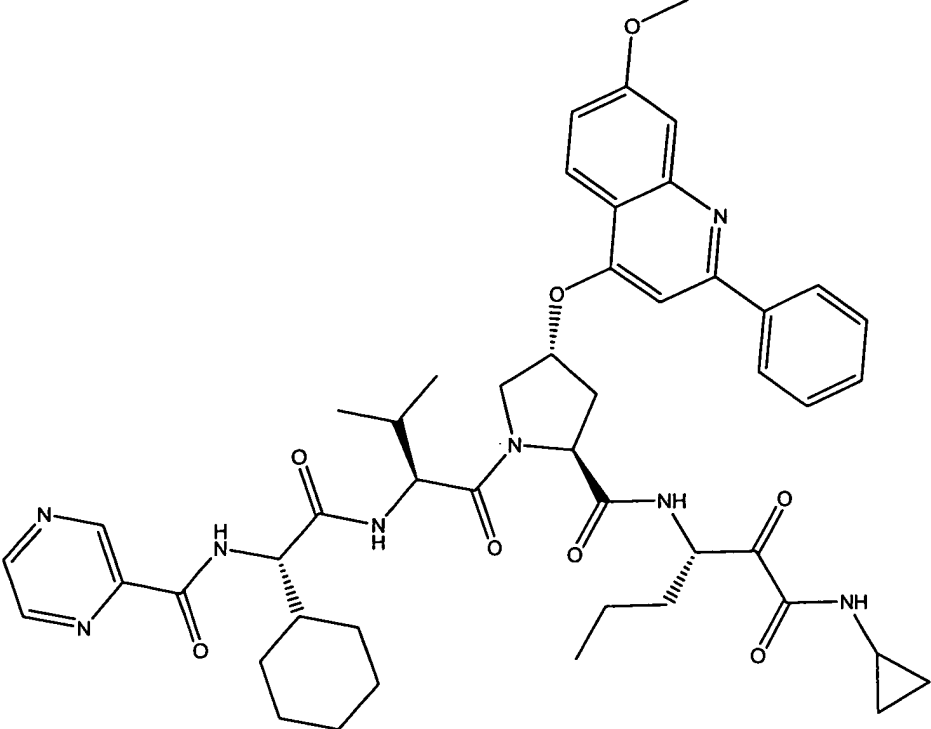
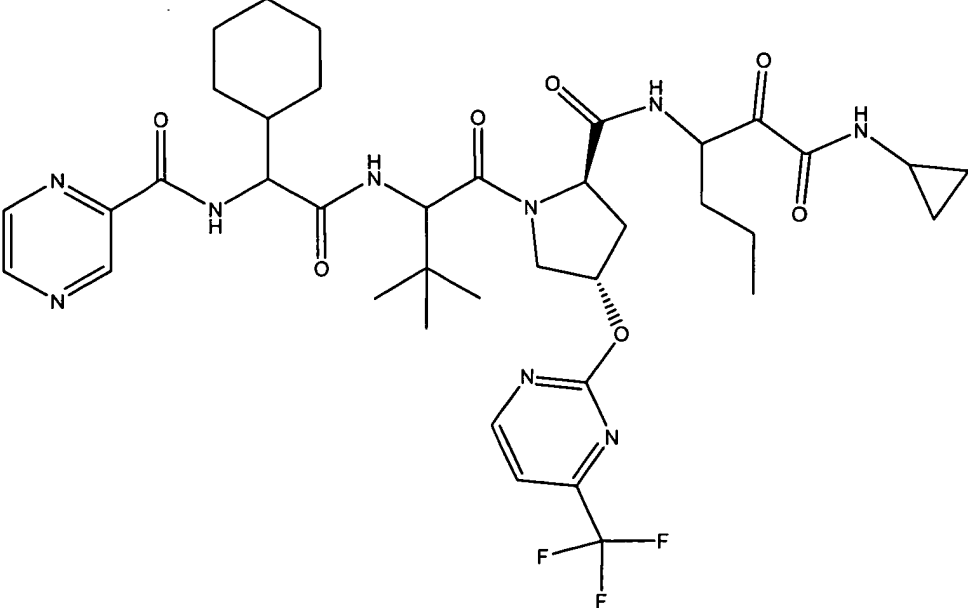
編號	結構
58	
59	
60	

編號	結構
61	
62	

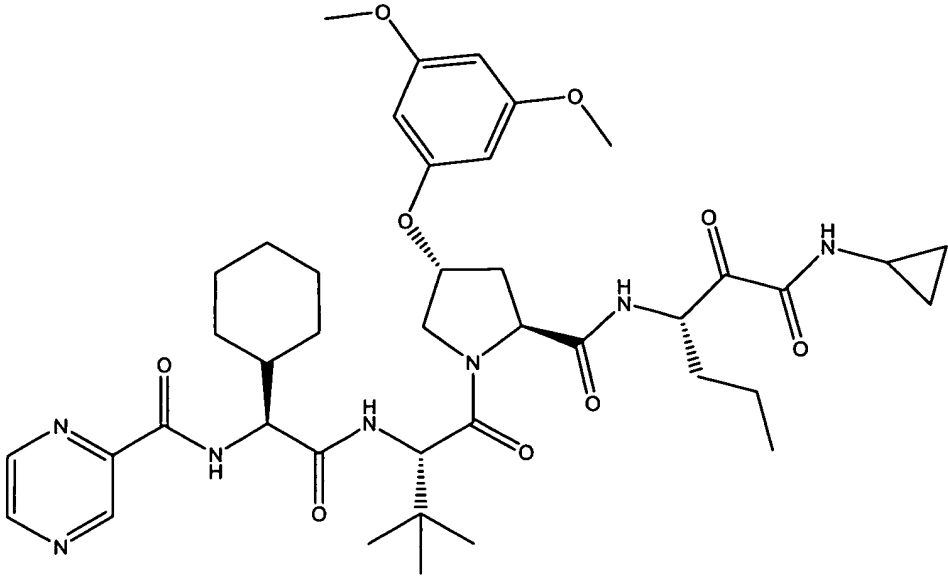
編號	結構
63	
64	
65	

編號	結構
66	
67	
68	

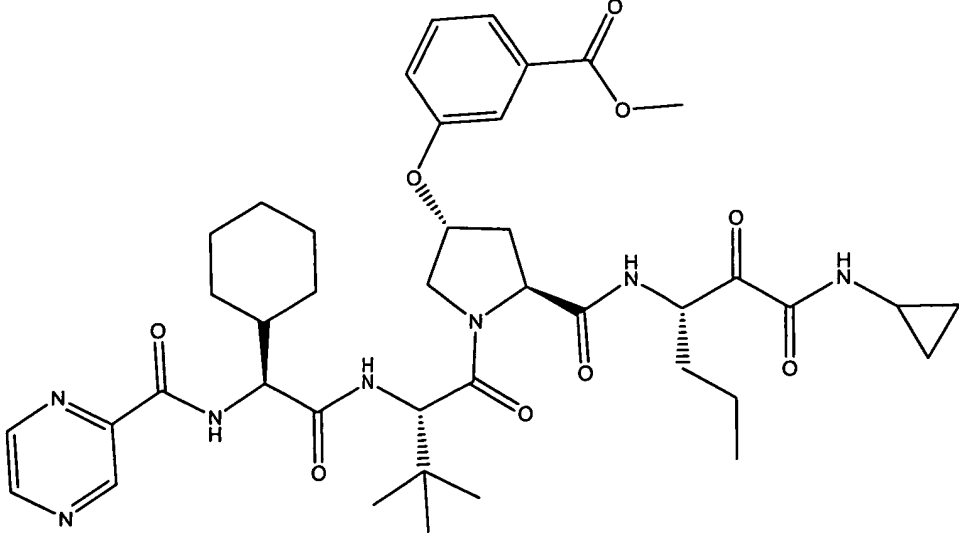
編號	結構
70	 Chemical structure of compound 70: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a 4-(benzyloxycarbonyl)piperazine-1-carbonyl group at the 2-position, a 1-cyclohexyl-2-(pyridin-2-yl)ethan-1-yl group at the 3-position, and a 1-ethyl-2-(cyclopropylamino)propan-1-yl group at the 4-position. The pyrrolidine ring is also substituted with a 1-ethyl-2-(cyclopropylamino)propan-1-yl group at the 5-position.
71	 Chemical structure of compound 71: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a 4-(piperidin-1-yl)benzoyl group at the 2-position, a 1-cyclohexyl-2-(pyridin-2-yl)ethan-1-yl group at the 3-position, and a 1-ethyl-2-(cyclopropylamino)propan-1-yl group at the 4-position. The pyrrolidine ring is also substituted with a 1-ethyl-2-(cyclopropylamino)propan-1-yl group at the 5-position.

編號	結構
73	 或
74	

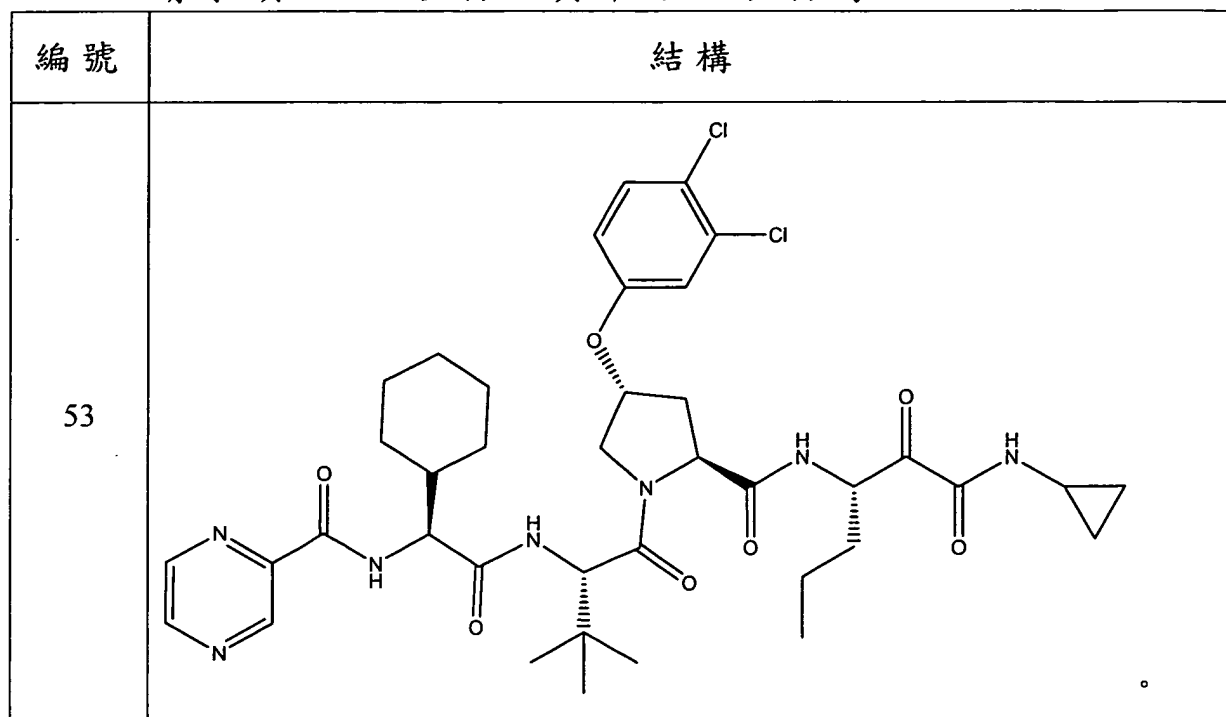
18. 如請求項1之化合物，其中該化合物為：

編號	結構
24	

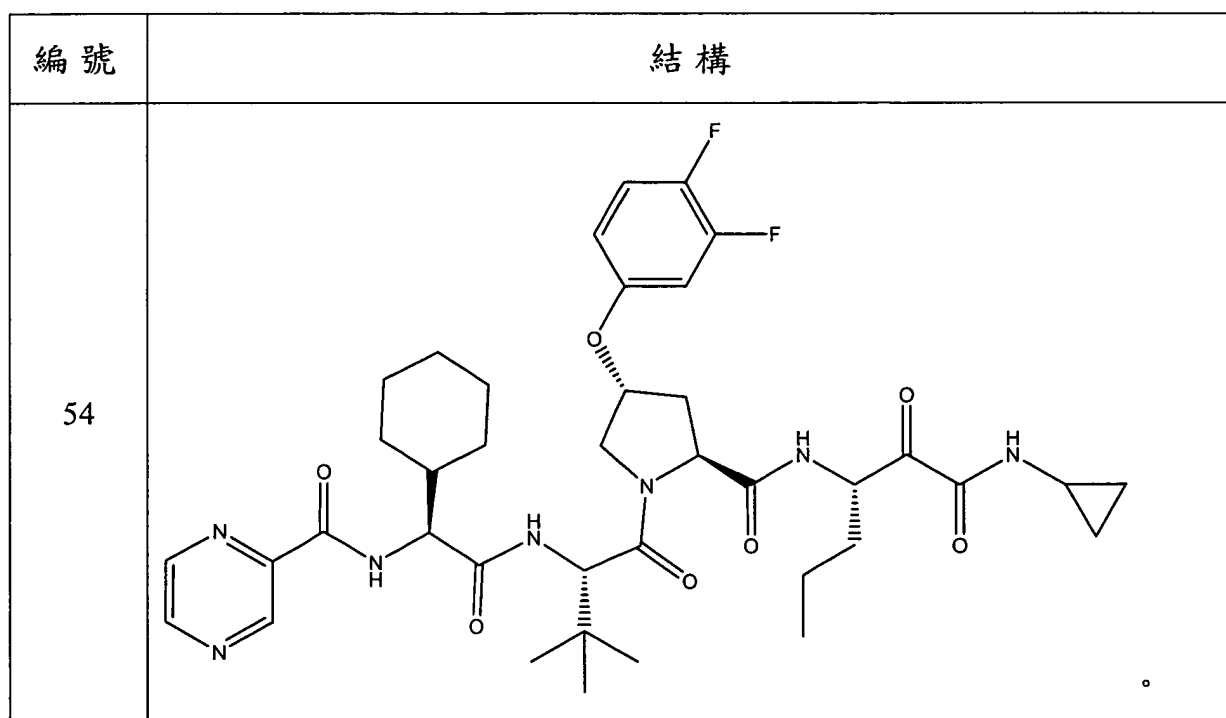
19. 如請求項1之化合物，其中該化合物為：

編號	結構
45	

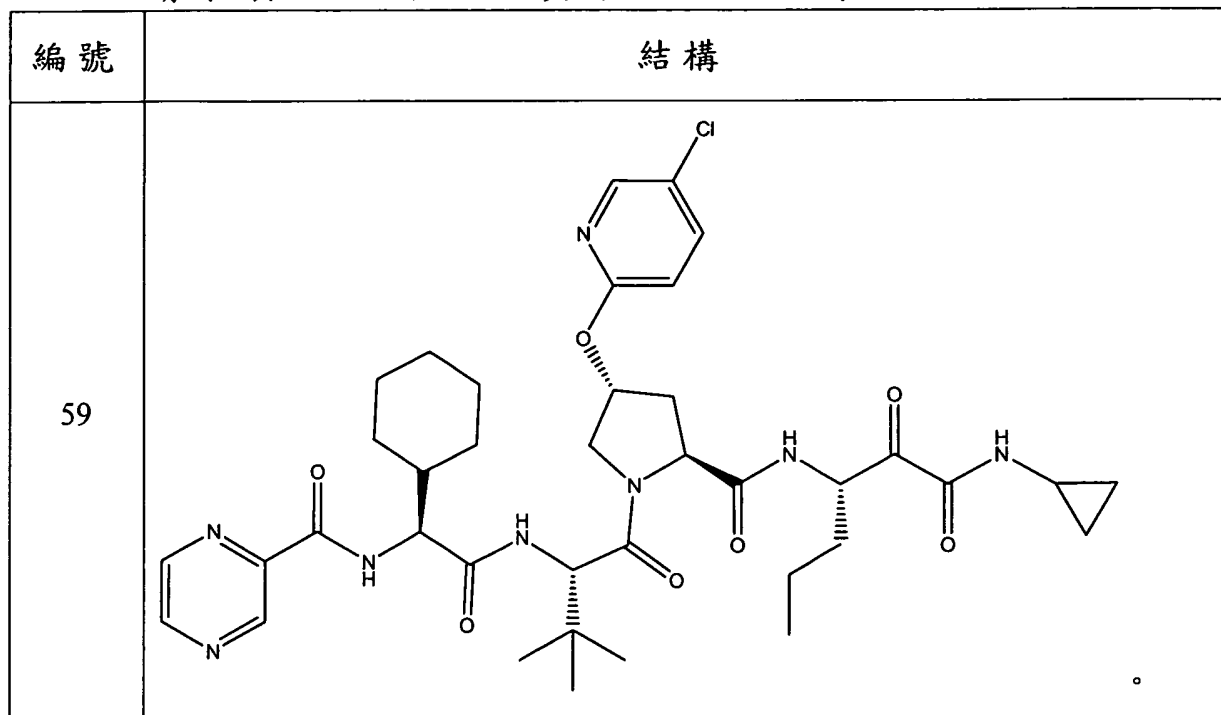
20. 如請求項1之化合物，其中該化合物為：



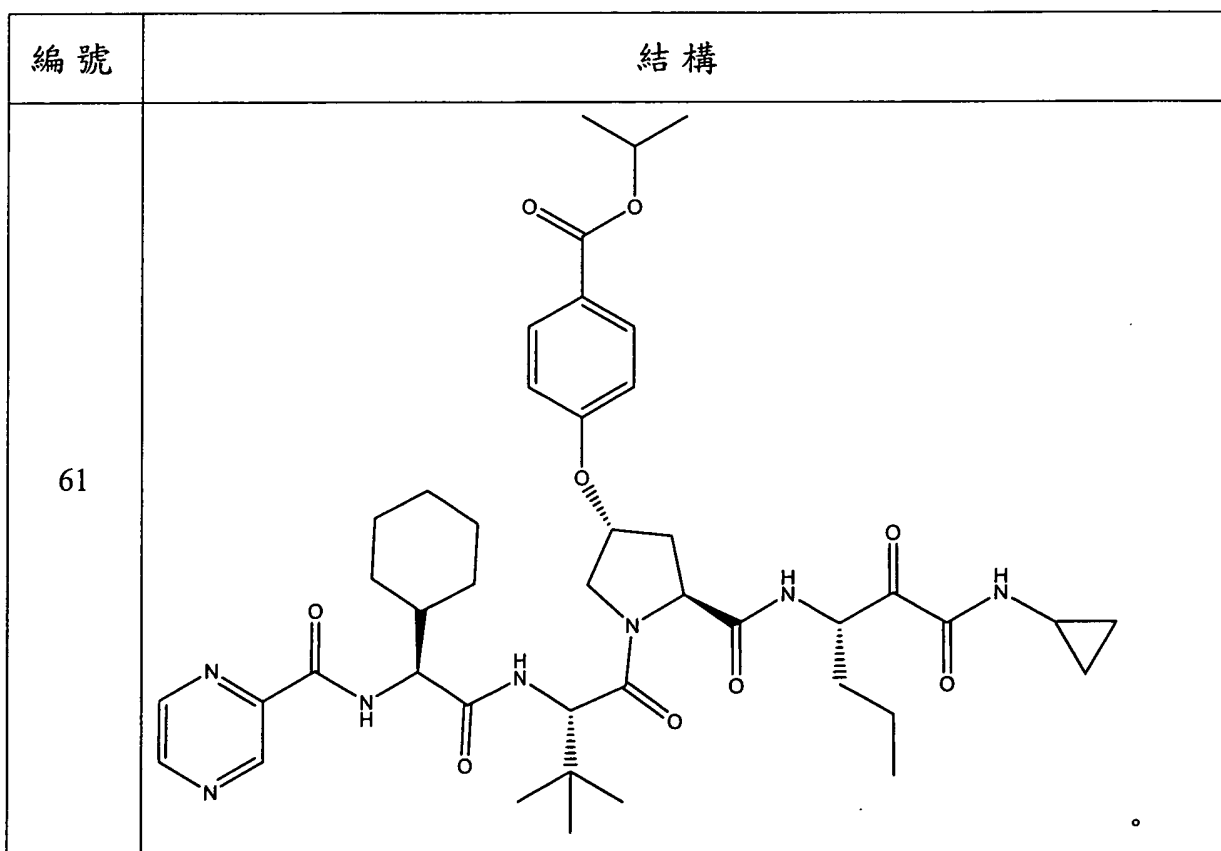
21. 如請求項1之化合物，其中該化合物為：



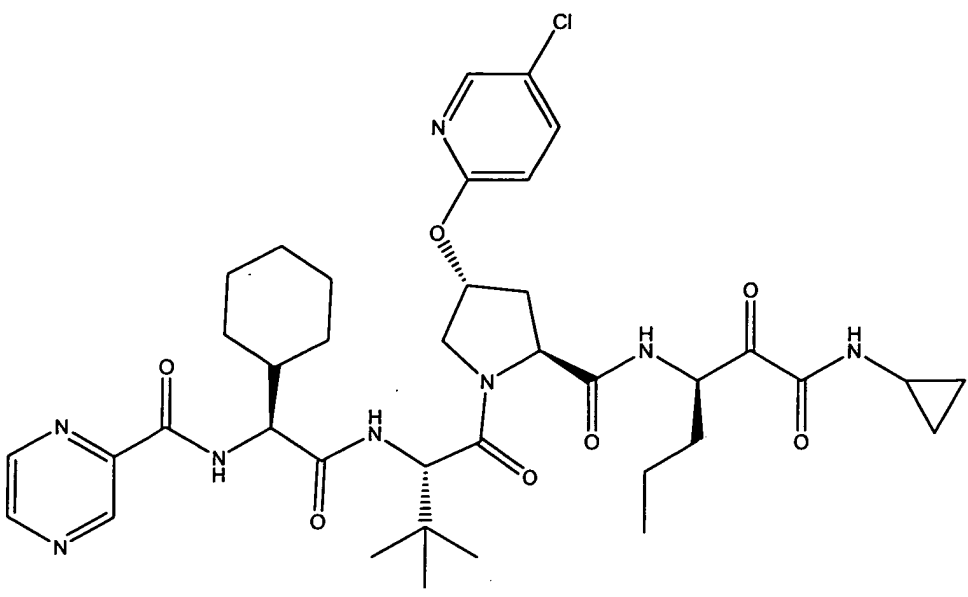
22. 如請求項1之化合物，其中該化合物為：



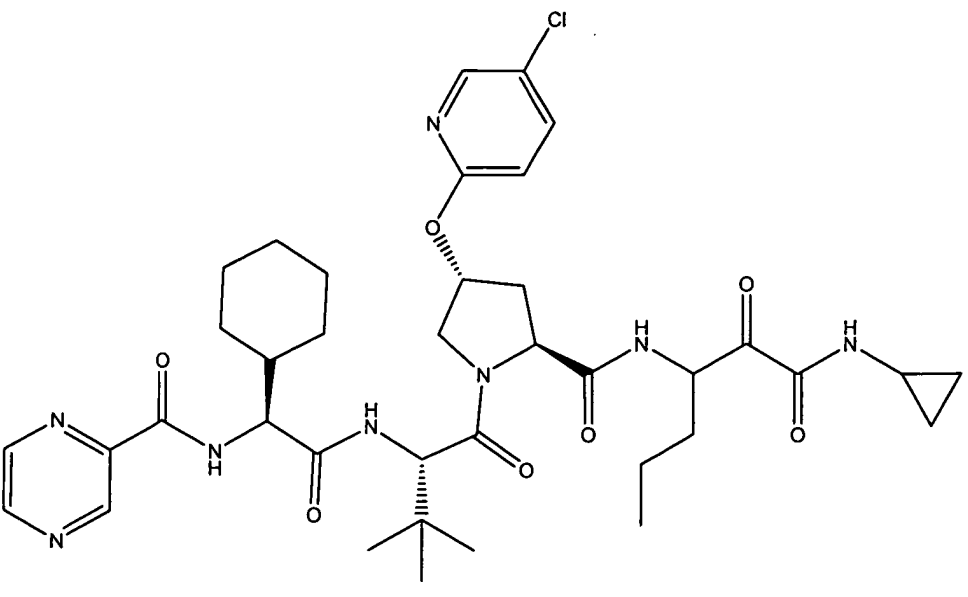
23. 如請求項1之化合物，其中該化合物為：



24. 如請求項1之化合物，其中該化合物為：

編號	結構
62	

25. 如請求項1之化合物，其中該化合物為：

編號	結構
63	

26. 一種組合物，其包含抑制絲胺酸蛋白酶之有效含量之如請求項1-25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及可接受之載劑、佐劑或媒劑。

27. 如請求項26之組合物，其中該組合物係調配成用以投與

患者。

28. 如請求項27之組合物，其中該組合物包含選自下列各物之額外藥劑：免疫調節劑；抗病毒劑；第二種HCV蛋白酶抑制劑；HCV生命週期另外標的為目標之抑制劑；細胞色素P-450抑制劑；或其組合。
29. 如請求項28之組合物，其中該免疫調節劑為 α -、 β -或 γ -干擾素或胸腺素；該抗病毒劑為三氮唑核苷(ribavirin)、金剛烷胺(amantadine)或汰比呋定(telbivudine)；或HCV生命週期另外標的之抑制劑為HCV解螺旋酶(helicase)、聚合酶(polymerase)或金屬蛋白酶(metalloprotease)之抑制劑。
30. 如請求項28之組合物，其中該細胞色素P-450抑制劑為利托那韋(ritonavir)。
31. 一種如請求項1-25中任一項之化合物於製造用於抑制病患中絲胺酸蛋白酶活性之藥物之用途。
32. 如請求項31之用途，其中該蛋白酶為HCV NS3蛋白酶。
33. 一種如請求項26之組合物於製造用於治療病患中HCV感染之藥物之用途。
34. 如請求項33之用途，其中該藥物包含一額外藥劑，該額外藥劑係選自：免疫調節劑；抗病毒劑；第二種HCV蛋白酶抑制劑；以HCV生命週期另一標的為目標之抑制劑；或其組合；其中該額外藥劑係為組合物之一部分或為分開個別劑型。
35. 如請求項34之用途，其中該免疫調節劑為 α -、 β -或 γ -干擾素或胸腺素(thymosin)；該抗病毒劑為三氮唑核苷或金剛

烷胺；或以HCV生命週期另一標的為目標之抑制劑為HCV解螺旋酶、聚合酶或金屬蛋白酶之抑制劑。

36. 一種在體外消除或減少生物樣品或醫學或實驗室設備中HCV污染之方法，其包含使該生物樣品或醫學或實驗室設備與如請求項1-17中任一項之化合物接觸之步驟。
37. 如請求項36之方法，其中該樣品或設備係選自體液、生物組織、外科儀器、外科衣著、實驗室儀器、實驗室衣著、血液或其它體液收集裝置；血液或其它體液儲存材料。
38. 如請求項37之方法，其中該體液為血液。