

發明專利說明書

200526686

(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：93128277

※ 申請日期：93.9.17

※IPC 分類：C07K 5/10,

A61K 3/57,

A61P 31/14

一、發明名稱：(中文/英文)

絲胺酸蛋白酶(特別是HCV NS3-NS4A蛋白酶)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,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 凱文 M 克瑞爾
COTTRELL, KEVIN M.
2. 羅伯特 B 普尼
PERNI, ROBERT B.
3. 傑諾斯 比特里克
PITLIK, JANOS
4. 維尼 C 夏爾
SCHAIRER, WAYNE C.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 匈牙利 HUNGARY
4. 美國 U.S.A.

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18日；60/504,405

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：

相關申請案之交叉文獻

本申請案依據35 U.S.C. 119，主張美國臨時申請案序號60/504,405(2003年9月18日申請)，名稱為"絲胺酸蛋白酶(特別是HCV NS3-NS4A蛋白酶)之抑制劑(INHIBITORS OF SERINE PROTEASES, PARTICULARLY HCV NS3-NS4A PROTEASE)"之權益，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種化合物，其可抑制絲胺酸蛋白酶活性，特別係C型肝炎病毒NS3-NS4A蛋白酶活性。因此，其作用為干擾C型肝炎病毒之生命循環，而適用為抗病毒劑。本發明亦有關此等化合物之醫藥組合物，其可於活體外使用或供投藥給罹患HCV感染之患者。本發明亦有關製備該化合物之方法及治療感染HCV之患者之方法，其係投與包含本發明化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

C型肝炎病毒("HCV")感染為一種令人感嘆之人類醫學問題。已知HCV為大多數非-A型、非-B型肝炎之主因，全球估計有3%的人出現血清陽性反應[A. Alberti *et al.*, "C型肝炎天然史(Natural History of Hepatitis C)" J. Hepatology, 31., (Suppl. 1), pp. 17-24 (1999)]。單美國一地即有將近四百萬人感染。[M. J. Alter *et al.*, "美國病毒性肝炎流行病學(The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States),

Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pp. 437-455 (1994); M. J. Alter "美國之C型肝炎病毒感染(Hepatitis C Virus Infection in the United States)," J. Hepatology, 31., (Suppl. 1), pp. 88-91 (1999)]。

當首次曝露到HCV時，僅約20%的感染者會發展成急性臨床肝炎，而其他人則自發性解除感染。然而，幾近70%病例中，病毒所建立之慢性感染會持續數十年[S. Iwarson, "慢性肝炎之自然過程(The Natural Course of Chronic Hepatitis)," FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 201-204 (1994); D. Lavanchy, "C型肝炎之全球化監督與控制(Global Surveillance and Control of Hepatitis C)," J. Viral Hepatitis, 6, pp. 35-47 (1999)]。因此經常造成肝臟發炎復發及漸進性惡化，時常導致更嚴重疾病，如：肝硬化與肝細胞癌瘤[M.C. Kew, "C型肝炎與肝細胞癌瘤(Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma)," FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 211-220 (1994); I. Saito et. al., "C型肝炎感染與肝細胞癌瘤發展之關係(Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma)," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 6547-6549 (1990)]。不幸的是，對慢性HCV造成之日漸衰弱並無廣泛之有效治療法。

HCV基因組編碼3010-3033個胺基酸之聚蛋白質[Q.L. Choo, et. al., "C型肝炎病毒之基因組織與變異性(Genetic Organization and Diversity of the Hepatitis C Virus)" Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, pp. 2451-2455 (1991); N. Kato et

al., "自日本非A型、非B型肝炎患者中分子選殖出之人類C型肝炎病毒基因組 (Molecular Cloning of the Human Hepatitis C Virus Genome From Japanese Patients with Non-A, Non-B Hepatitis)," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 9524-9528 (1990); A. Takamizawa et. al., "自人類帶原者單離出之C型肝炎病毒基因組之結構與組織 (Structure and Organization of the Hepatitis C Virus Genome Isolated From Human Carriers)," J. Virol., 65, pp. 1105-1113 (1991)]。HCV非結構性(NS)蛋白質據推斷可能可提供病毒複製所必要之基本催化機制。NS蛋白質衍生自聚蛋白質之蛋白質分解作用 [R. Bartenschlager et. al., "編碼NS3/4與NS4/5接合處裂解作用所需之絲胺酸型蛋白酶之C型肝炎病毒之非結構性蛋白質 3(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, pp. 3835-3844 (1993); A. Grakoui et. al., "C型肝炎病毒所編碼絲胺酸蛋白質酶之判別法：依賴蛋白酶之聚蛋白質裂解位置之決定 (Characterization of the Hepatitis C Virus-Encoded Serine Proteinase: Determination of Proteinase-dependent Polyprotein Cleavage Sites)" J. Virol., 67, pp. 2832-843 (1993); A. Grakoui et. al., "C型肝炎病毒聚蛋白質裂解產物之表現與鑑定 (Expression and Identification of Hepatitis C Virus Polyprotein Cleavage Products)" J. Virol., 67, pp. 1385-1395 (1993); L. Tomei et. al., "NS3為C型肝炎病毒聚

蛋白質處理過程所需之絲胺酸蛋白酶(NS3 is a serine proteinase required for processing of Hepatitis C Virus polyprotein)", J. Virol., 67, pp. 4017-4026 (1993)]。

HCV NS蛋白質3(NS3)所包含之絲胺酸蛋白酶活性有助於處理大多數病毒酵素，因此係病毒複製與感染力所必需。已知黃熱病毒NS3蛋白酶之突變會降低病毒感染力[Chambers, T.J. et. al., "有證據顯示黃熱病毒之非結構性蛋白質NS3之N-末端功能部位為在病毒聚蛋白質中負責位置專一性裂解作用之絲胺酸蛋白酶(Evidence that the N-terminal Domain of Nonstructural Protein NS3 From Yellow Fever Virus is a Serine Proteinase Responsible for Site-Specific Cleavages in the Viral Polyprotein", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 8898-8902 (1990))。已知NS3之前181個胺基酸(病毒聚蛋白質之殘基1027-1207)包含NS3之絲胺酸蛋白酶功能部位，其具有HCV聚蛋白質之所有四個下游位置[C. Lin et al., "C型肝炎病毒NS3絲胺酸蛋白酶：反式裂解條件與處理動力學(Hepatitis C Virus NS3 Serine Proteinase: *Trans*-Cleavage Requirements and Processing Kinetics)", J. Virol., 68, pp. 8147-8157 (1994)]。

HCV NS3絲胺酸蛋白酶與其相關輔因子NS4A協助處理所有病毒酵素，因此被視為病毒複製所必需。此處理過程類似亦涉及病毒酵素處理過程之人類免疫缺乏症病毒天冬胺醯基蛋白酶。HIV蛋白酶抑制劑會抑制病毒蛋白質之處理，為人類之強力抗病毒劑，此表示干擾此階段之病毒生

命循環，可作為醫療活性劑。因此，HCV NS3絲胺酸蛋白酶亦為藥物發展之吸引人之目標。

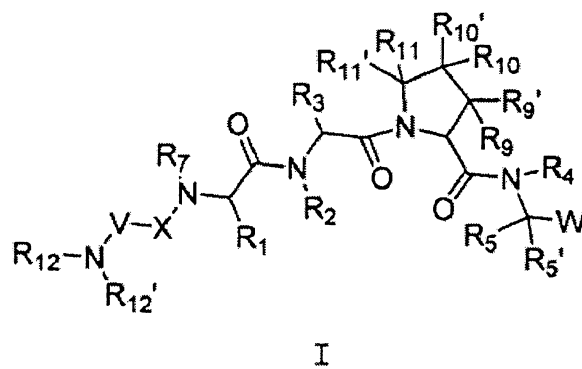
目前仍未沒有任何令人滿意之抗-HCV劑或治療法。直到最近，唯一建立之HCV疾病療法為干擾素治療法。然而，干擾素有顯著副作用[M. A. Wlaker et al., "C型肝炎病毒：最新療法與發展(Hepatitis C Virus: An Overview of Current Approaches and Progress)" DDT, 4, pp. 518-29 (1999); D. Moradpour et al., "C型肝炎之新療法(Current and Evolving Therapies for Hepatitis C)" Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 11, pp. 1199-1202 (1999); H. L. A. Janssen et al. "與慢性病毒性肝炎之 α 干擾素療法相關之自殺(Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis)" J. Hepatol., 21, pp. 241-243 (1994); P.F. Renault et al., " α -干擾素之副作用(Side Effects of Alpha Interferon)" Seminars in Liver Disease, 9, pp. 273-277. (1989)]且僅能誘發一部份病例(~25%)長期緩解[O. Weiland, "C型肝炎病毒感染之干擾素療法(Interferon Therapy in Hepatitis C Virus Infection)", FEMS Microbiol. Rev., 14, pp. 279-288 (1994)]。近來引進之聚乙二醇化型(pegylated)干擾素(PEG-Intron®與Pegasys®)及利巴菲林(ribavirin)與聚乙二醇化型干擾素之組合療法(Rebetrol®)亦僅適度改善緩解比例且僅部份降低副作用。此外，有效抗HCV疫苗之前景仍未確定。

因此，需要一種更有效之抗-HCV療法。此等抑制劑應具有作為蛋白酶抑制劑，特定言之作為絲胺酸蛋白酶抑制

劑，更特定言之作為HCV NS3蛋白酶抑制劑之醫療潛力。
 明確言之，此等化合物適用為抗病毒劑，特定言之抗-HCV
 劑。

【發明內容】

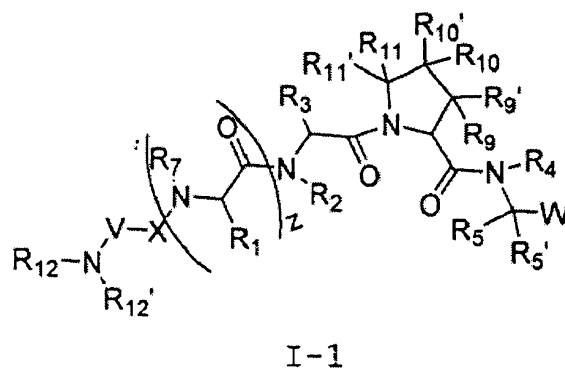
本發明提供一種式I化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，

其中代號如本文中定義。

本發明提供一種式I-1化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，

其中代號如本文中定義。

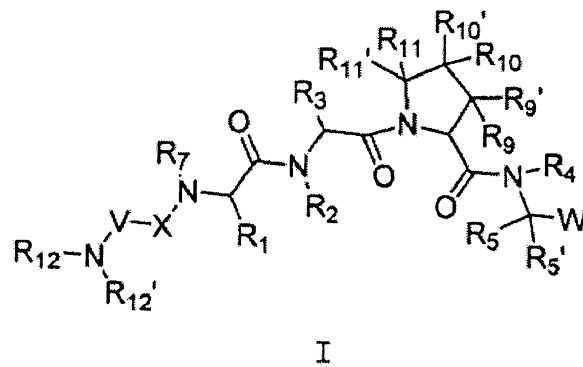
本發明亦有關一種包含上述化合物之組合物，與其用途。此等組合物可用於計畫侵入患者體內之侵入性器具之前處理，在投與患者之前用於處理生物樣本如：血液，及

供直接投與患者。每一例中之組合物均可用於抑制HCV複製，及降低感染HCV之風險或嚴重性。

本發明亦有關一種製備式I化合物之方法。

【實施方式】

本發明提供一種式I化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

R₉與R₉'分別獨立為：

氫 - ，

(C1-C12)-脂系 - ，

(C3-C10)-環烷基 - 或 - 環烯基 - ，

[(C3-C10)-環烷基或 - 環烯基]-(C1-C12)-脂系 - ，

(C6-C10)-芳基 - ，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系 - ，

(C3-C10)-雜環基 - ，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)脂系 - ，

(C5-C10)-雜芳基 - ， 或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 - ；

其中各 R_9 與 R_9 中至多3個脂系碳原子可被O、N、NH、S、SO或SO₂置換；

其中各 R_9 與 R_9 分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；

J為鹵素、-OR'、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R'、氧代基、硫代基、=N(R')、=N(OR')、1,2-亞甲二氧基、1,2-伸乙二氧基、-N(R')₂、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-SO₃R'、-C(O)R'、-C(O)C(O)R'、-C(O)C(O)OR'、-C(O)C(O)N(R')₂、-C(O)CH₂C(O)R'、-C(S)R'、-C(S)OR'、-C(O)OR'、-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')；其中

各R'分別獨立選自：

氫-，

(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基-，

[(C3-C10)-環烷基或-環烯基]-(C1-C12)-脂系-，

(C6-C10)-芳基-，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系-，

(C3-C10)-雜環基 - ,

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)脂系 - ,

(C5-C10)-雜芳基 - , 或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 - ;

其中R'中至多5個原子可視需要且分別獨立經J取代 ;

其中兩個鍵結相同原子之R'基團可視需要形成具有至多3個分別獨立選自 N、NH、O、S、SO與SO₂之雜原子之3-至10-員芳香環或非芳香環，其中該環可視需要與(C6-C10)芳基、(C5-C10)雜芳基、(C3-C10)環烷基或(C3-C10)雜環基稠合，其中任何環具有至多3個分別獨立選自J之取代基 ;

R₁₀、R_{10'}、R₁₁與R_{11'}分別獨立為 :

氫 - ,

(C1-C12)-脂系 - ,

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基 - ,

[(C3-C10)-環烷基或-環烯基]-(C1-C12)-脂系 - ,

(C6-C10)-芳基 - ,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系 - ,

(C3-C10)-雜環基 - ,

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)脂系 - ,

(C5-C10)-雜芳基 - , 或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 - ;

其中任何環可視需要與(C6-C10)芳基、(C5-C10)雜芳基、(C3-C10)環烷基或(C3-C10)雜環基稠合 ;

其中各 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 與 $R_{11'}$ 中至多 3 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、NH、S、SO 或 SO_2 之雜原子置換；

其中各 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 與 $R_{11'}$ 分別獨立且可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；或

R_{10} 為 -OR' 與 $R_{10'}$ 為 H；或

R_{10} 與 $R_{10'}$ 均為 -OR' 或 -SR'；或

R_{10} 與 $R_{10'}$ 均為氟；或

R_{10} 與 $R_{10'}$ 與其所附接之碳原子共同形成 5-至 7-員飽和或部份不飽和環系；

其中與碳原子鍵結之 R_{10} 與 $R_{10'}$ 原子分別獨立為 C(H)、N、NH、O、S、SO 或 SO_2 ；

其中該環可視需要包含至多 4 個分別獨立選自 N、NH、O、S、SO、 SO_2 之雜原子；

其中任何原子可視需要經至多 2 個分別獨立選自 J 之取代基單取代或多取代；與

其中該環可視需要與第二個選自 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 雜芳基、(C3-C10) 環烷基與 (C3-C10) 雜環基中之環稠合，其中該第二個環具有至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基；或

R_9 與 R_{10} 可與其所附接之環原子共同形成具有至多 3 個分別獨立選自 N、NH、O、S、SO 或 SO_2 之雜原子之 3-至 6-員芳香環或非芳香環；其中該環可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；或

R_{10} 與 R_{11} 可與其所附接之環原子共同形成具有至多3個分別獨立選自N、NH、O、S、SO或SO₂之雜原子之3-至6-員芳香環或非芳香環；其中該環可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；或

R_9 與 R_{11} 可與其所附接之環原子共同形成包含至多10個原子之橋連雙環系飽和或部份不飽和碳環或雜環系；其中該環系可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；其中雜環系中各雜原子係選自下列各物組成之群中：N、NH、O、S、SO或SO₂；

R_1 與 R_3 分別獨立為：

(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基-，

[(C3-C10)-環烷基-或-環烯基]-(C1-C12)-脂系-，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系-，或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系-；

其中各 R_1 與 R_3 中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、N、NH、S、SO或SO₂之雜原子置換；

其中各 R_1 與 R_3 分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；

R_2 、 R_4 與 R_7 分別獨立為：

氫-，

(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-環烷基-(C1-C12)-脂系-，或

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系-；

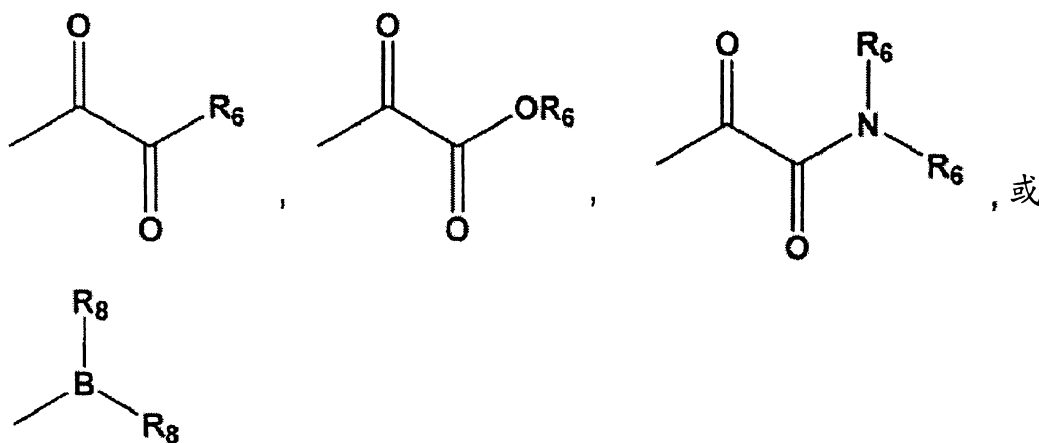
其中各 R_2 、 R_4 與 R_7 中至多2個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、N、NH、S、SO及SO₂之雜原子置換；

其中各 R_2 、 R_4 與 R_7 可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；

R_5 與 R_5' 分別獨立為氫或(C1-C12)-脂系，其中任何氫可視需要被鹵素置換；其中 R_5 之任何末端碳原子可視需要被氫硫基或羥基取代；或 R_5 為Ph或-CH₂Ph與 R_5' 為H，其中該Ph或-CH₂Ph基團可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；或

R_5 與 R_5' 與其所鍵結之原子可共同形成具有至多2個選自N、NH、O、SO與SO₂中雜原子之3-至6-員飽和或部份不飽和環；其中該環可視需要經至多2個分別獨立選自J之取代基取代；

W為：



其中各 R_6 分別獨立為：

氫 - ,

(C1-C12)-脂系 - ,

(C6-C10)-芳基 - ,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系 - ,

(C3-C10)-環烷基-或環烯基 - ,

[(C3-C10)-環烷基-或環烯基]-(C1-C12)-脂系 - ,

(C3-C10)-雜環基 - ,

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂系 - ,

(C5-C10)-雜芳基 - , 或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 - ;

其中 R_6 可視需要經至多 3 個 J 取代基取代 ; 或

兩個 R_6 基團可與其所鍵結之氮原子共同形成具有至多 3 個分別獨立選自 N、NH、O、S、SO 與 SO_2 之雜原子之 3- 至 10- 員芳香環或非芳香環 , 其中該環可視需要與 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 雜芳基、(C3-C10) 環烷基或 (C3-C10) 雜環基稠合 , 其中任何環具有至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基 ;

其中各 R_8 分別獨立為 -OR' ; 或 R_8 基團與其所鍵結之硼原子可視需要共同形成 (C3-C10)- 員雜環 , 其中除了硼外 , 尚具有至多 3 個選自 N、NR'、O、SO 與 SO_2 之雜原子 ;

X 為 -C(O)-、-S(O)- 或 -S(O)₂- ;

V 為 -C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂- 或 -N(R₁₃)- ;

其中 R_{13} 為 :

氫 - ,

(C1-C12)-脂系 - ,

(C3-C10)-環烷基 -或環烯基 - ,

[(C3-C10)-環烷基 -或環烯基]-(C1-C12)-脂系 - ,

(C6-C10)-芳基 - ,

(C6-C10)-芳基 -(C1-C12)-脂系 - ,

(C3-C10)-雜環基 - ,

(C3-C10)-雜環基 -(C1-C12)-脂系 - ,

(C5-C10)-雜芳基 - , 或

(C5-C10)-雜芳基 -(C1-C12)-脂系 - ;

其中各 R_{13} 中至多 2 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 之雜原子置換；

其中 R_{13} 分別獨立且可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；

R_{12} 與 $R_{12'}$ 分別獨立為：

氫 - ,

(C1-C12)-脂系 - ,

(C6-C10)-芳基 - ,

(C6-C10)-芳基 -(C1-C12)-脂系 - ,

(C3-C10)-環烷基 -或環烯基 - ,

[(C3-C10)-環烷基 -或環烯基]-(C1-C12)-脂系 - ,

(C3-C10)-雜環基 - ,

(C3-C10)-雜環基 -(C1-C12)-脂系 - ,

(C5-C10)-雜芳基 - , 或

(C5-C10)-雜芳基 -(C1-C12)-脂系 - ;

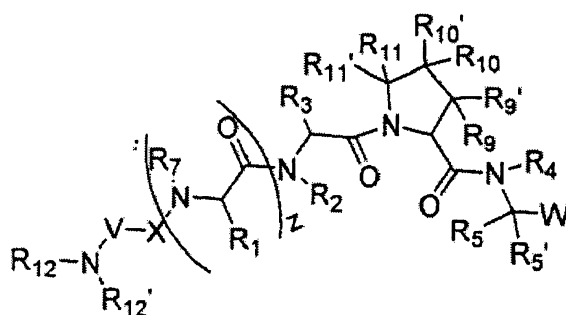
其中各 R_{12} 與 R_{12}' 中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、N、NH、S、SO或 SO_2 之雜原子置換；

其中各 R_{12} 與 R_{12}' 可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；或

R_{12} 與 R_{12}' 與其所附接之氮共同形成(C3-C10)-雜環；

其中該(C3-C10)-雜環可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代。

本發明提供一種式I-1化合物：



I-1

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

z 為0或1；

R_9 與 $R_{9'}$ 分別獨立為：

氫-，

(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基-，

[(C3-C10)-環烷基或-環烯基]-(C1-C12)-脂系-，

(C6-C10)-芳基-，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系 - ,

(C3-C10)-雜環基 - ,

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)脂系 - ,

(C5-C10)-雜芳基 - , 或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 - ;

其中各R₉與R₉中至多3個脂系碳原子可被O、N、NH、S、SO或SO₂置換 ;

其中各R₉與R₉分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代 ;

J為鹵素、-OR'、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R'、氧代基、硫代基、=N(R')、=N(OR')、1,2-亞甲二氧基、1,2-伸乙二氧基、-N(R')₂、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-SO₃R'、-C(O)R'、-C(O)C(O)R'、-C(O)C(O)OR'、-C(O)C(O)N(R')₂、-C(O)CH₂C(O)R'、-C(S)R'、-C(S)OR'、-C(O)OR'、-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') ; 其中

各R'分別獨立選自 :

氫 - ,

(C1-C12)-脂系 - ,

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基 - ,

[(C3-C10)-環烷基或-環烯基]-(C1-C12)-脂系 - ,

(C6-C10)-芳基 - ,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系 - ,

(C3-C10)-雜環基 - ,

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)脂系 - ,

(C5-C10)-雜芳基 - , 或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 - ;

其中 R' 中至多 5 個原子可視需要且分別獨立經 J 取代 ;

其中兩個鍵結相同原子之 R' 基團可視需要形成具有至多 3 個分別獨立選自 N、NH、O、S、SO 與 SO₂ 之雜原子之 3-至 10-員芳香環或非芳香環，其中該環可視需要與 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 雜芳基、(C3-C10) 環烷基或 (C3-C10) 雜環基稠合，其中任何環具有至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基；

R₁₀、R_{10'}、R₁₁ 與 R_{11'} 分別獨立為：

氫 - ,

(C1-C12)-脂系 - ,

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基 - ,

[(C3-C10)-環烷基或-環烯基]-(C1-C12)-脂系 - ,

(C6-C10)-芳基 - ,

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系 - ,

(C3-C10)-雜環基 - ,

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)脂系-，

(C5-C10)-雜芳基-，或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系-；

其中任何環可視需要與(C6-C10)芳基、(C5-C10)雜芳基、(C3-C10)環烷基或(C3-C10)雜環基稠合；

其中各 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 與 $R_{11'}$ 中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、NH、S、SO或SO₂之雜原子置換；

其中各 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 與 $R_{11'}$ 分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；或

R_{10} 為-OR'與 $R_{10'}$ 為H；或

R_{10} 與 $R_{10'}$ 均為-OR'或-SR'；或

R_{10} 與 $R_{10'}$ 均為氟；或

R_{10} 與 $R_{10'}$ 與其所附接之碳原子共同形成5-至7-員飽和或部份不飽和環系；

其中與碳原子鍵結之 R_{10} 與 $R_{10'}$ 原子分別獨立為C(H)、N、NH、O、S、SO或SO₂；

其中該環可包含至多4個分別獨立選自N、NH、O、S、SO、SO₂之雜原子；

其中任何原子可視需要經至多2個分別獨立選自J之取代基單取代或多取代；與

其中該環可視需要與第二個選自(C6-C10)芳基、(C5-C10)雜芳基、(C3-C10)環烷基與(C3-C10)雜環基中之環稠合，其中該第二個環具有至多3個分別獨立選自J之

取代基；或

R_9 與 R_{10} 與其所附接之環原子共同形成具有至多3個分別獨立選自N、NH、O、S、SO或 SO_2 之雜原子之3-至6-員芳香環或非芳香環；其中該環可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；或

R_{10} 與 R_{11} 與其所附接之環原子共同形成具有至多3個分別獨立選自N、NH、O、S、SO或 SO_2 之雜原子之3-至6-員芳香環或非芳香環；其中該環可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；或

R_9 與 R_{11} 與其所附接之環原子共同形成包含至多10個原子之橋連雙環系飽和或部份不飽和碳環或雜環系；其中該環系可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；其中雜環系中各雜原子係選自下列各物組成之群中：N、NH、O、S、SO或 SO_2 ；

R_1 (若存在時)與 R_3 分別獨立為：

(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基 -，

[(C3-C10)-環烷基-或-環烯基]-(C1-C12)-脂系 -，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系 -，或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 -；

其中各 R_1 (若存在時)與 R_3 中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、N、NH、S、SO或 SO_2 之雜原子置換；

其中各 R_1 (若存在時)與 R_3 分別獨立且可視需要經至多

3個分別獨立選自J之取代基取代；

R_2 、 R_4 與 R_7 (若存在時)分別獨立為：

氫 - ，

(C1-C12)-脂系 - ，

(C3-C10)-環烷基 -(C1-C12)-脂系 - ， 或

(C6-C10)-芳基 -(C1-C12)-脂系 - ；

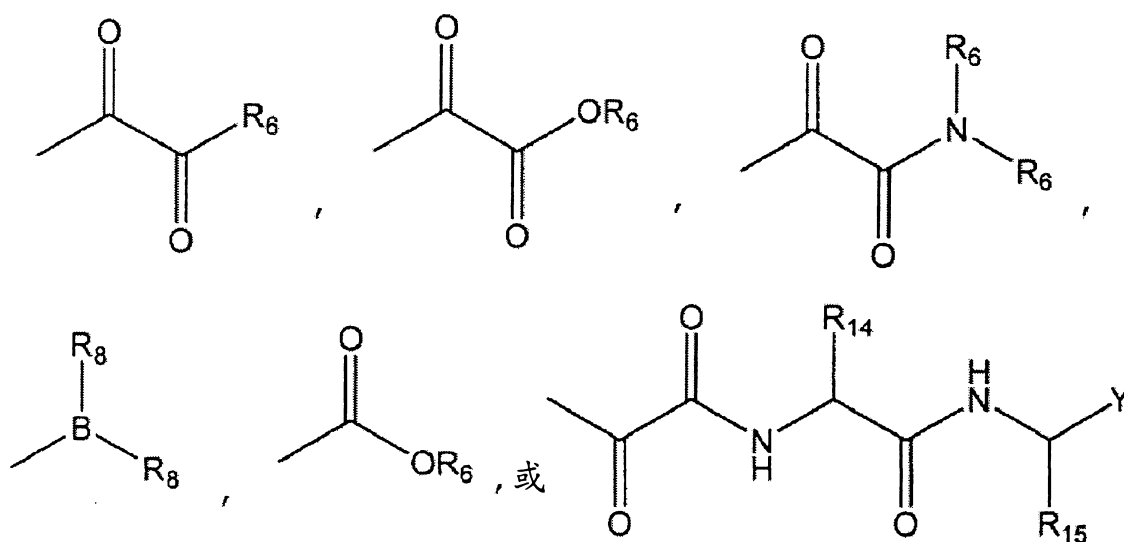
其中各 R_2 、 R_4 與 R_7 (若存在時)中至多2個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、N、NH、S、SO或SO₂之雜原子置換；

其中各 R_2 、 R_4 與 R_7 (若存在時)可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；

R_5 與 R_5 分別獨立為氫或(C1-C12)-脂系，其中任何氫可視需要被鹵素置換；其中 R_5 之任何末端碳原子可視需要被氫硫基或羥基取代；或 R_5 為Ph或-CH₂Ph與 R_5 為H，其中該Ph或-CH₂Ph基團可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；或

R_5 與 R_5 與其所鍵結之原子可視需要共同形成具有至多2個選自N、NH、O、SO與SO₂中雜原子之3-至6-員飽和或部分不飽和環；其中該環可視需要經至多2個分別獨立選自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 $-\text{CO}_2\text{H}$ 之生物電子等排物；

其中各 R_6 分別獨立為：

氫 -，

(C1-C12)-脂系 -，

(C6-C10)-芳基 -，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系 -，

(C3-C10)-環烷基-或環烯基 -，

[(C3-C10)-環烷基-或環烯基]-(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-雜環基 -，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂系 -，

(C5-C10)-雜芳基 -，或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 -；

其中 R_6 可視需要經至多3個J取代基取代；或

兩個 R_6 基團可視需要與其所鍵結之氮原子共同形成具有至多3個分別獨立選自 N、NH、O、S、SO 與 SO_2 之雜原

子之3-至10-員芳香環或非芳香環，其中該環可視需要與(C6-C10)芳基、(C5-C10)雜芳基、(C3-C10)環烷基或(C3-C10)雜環基稠合，其中任何環具有至多3個分別獨立選自J之取代基；

其中各R₈分別獨立為-OR'；或R₈基團與其所鍵結之硼原子共同形成(C3-C10)-員雜環，其中除了硼原子外，尚具有至多3個選自N、NR'、O、SO與SO₂之雜原子；

X為-C(O)-、-S(O)-或-S(O)₂-；

V為-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-或-N(R₁₃)-；

其中R₁₃為：

氫-，

(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-環烷基-或環烯基-，

[(C3-C10)-環烷基-或環烯基]-(C1-C12)-脂系-，

(C6-C10)-芳基-，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-雜環基-，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂系-，

(C5-C10)-雜芳基-，或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系-；

其中R₁₃中至多2個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、N、NH、S、SO或SO₂之雜原子置換；

其中R₁₃可視需要經至多3個分別獨立選自J之取

代基取代；

R_{12} 與 $R_{12'}$ 分別獨立為：

氫，

(C1-C12)-脂系 -，

(C6-C10)-芳基 -，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-環烷基-或環烯基 -，

[(C3-C10)-環烷基-或環烯基]-(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-雜環基 -，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂系 -，

(C5-C10)-雜芳基 -，或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 -；

其中各 R_{12} 與 $R_{12'}$ 中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、N、NH、S、SO或SO₂之雜原子置換；

其中各 R_{12} 與 $R_{12'}$ 可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；或

R_{12} 與 $R_{12'}$ 與其所附接之氮共同形成(C3-C10)-雜環；

其中該(C3-C10)-雜環可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；及

R_{14} 與 R_{15} 分別獨立為：

(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-環烷基-或環烯基 -，

[(C3-C10)-環烷基-或環烯基]-(C1-C12)-脂系 -，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系 -，

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系-

其中各 R_{14} 與 R_{15} 中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、N、NH、S、SO或SO₂之雜原子置換；

其中各 R_{14} 與 R_{15} 分別獨立，且可視需要於各可取代之位置上經至多3個分別獨立選自J之取代基取代。

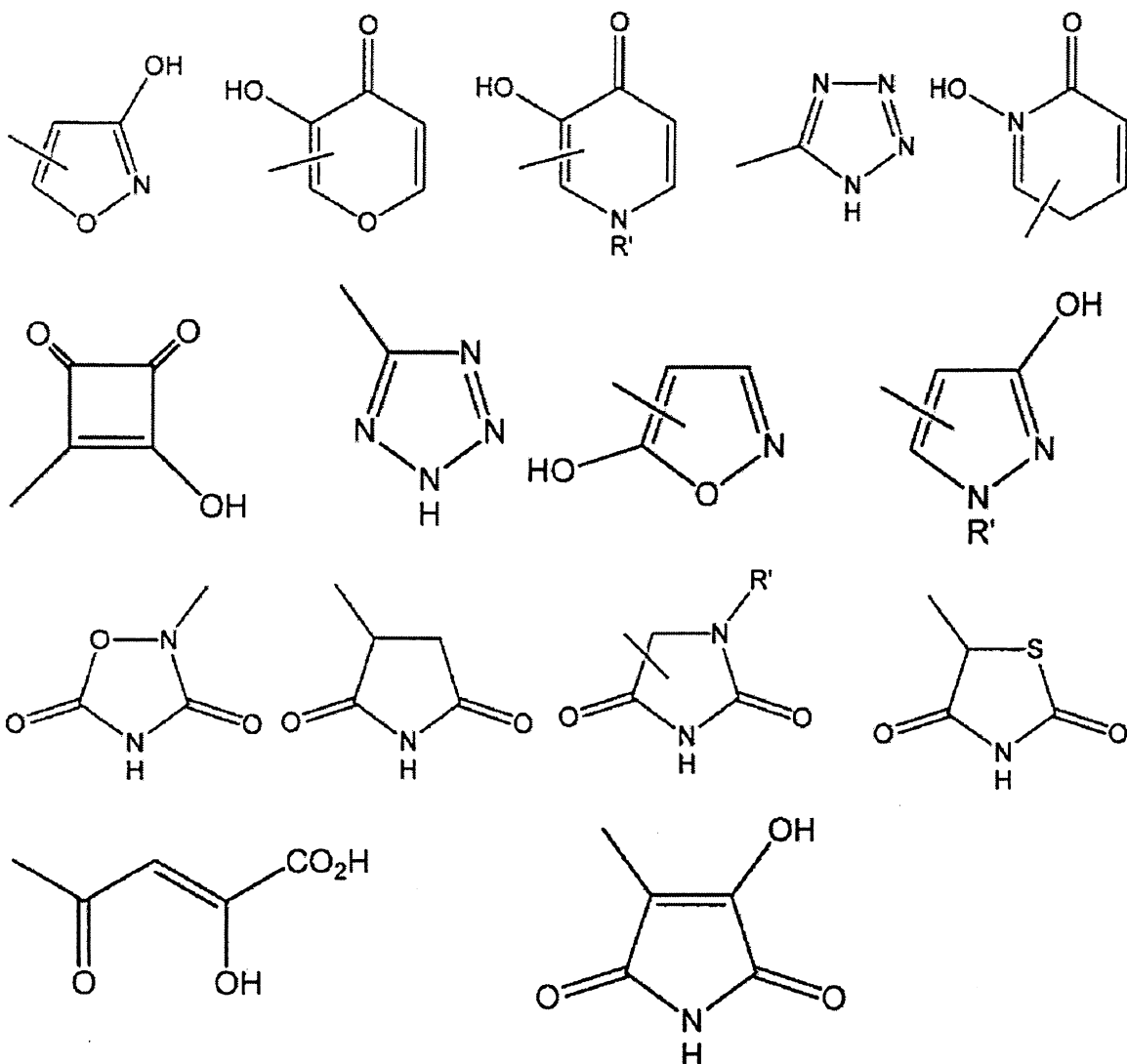
定義

術語"芳基"用於本文中指單環或雙環之碳環芳香環系。苯基為單環芳香環系實例。雙環芳香環系包括其中兩個環均為芳香系之環系例如：萘基，與兩個環中只有一個環為芳香系之環系，例如：萘滿。咸了解，用於本文中術語"(C6-C10)-芳基-"包括任何一個C6、C7、C8、C9與C10單環或雙環之碳環芳香環系。

術語"電子等排物"-CO₂H用於本文中意指該化學部份基團可替代生物活性分子中之羧酸基團。此等基團實例揭示於Christopher A。

Lipinski, "藥物設計中之電子等排物 (Bioisosteres in Drug Design)" Annual Reports in Medicinal Chemistry, 21, pp. 286-88 (1986), 及C. W. Thornber, "藥物設計之異構學與分子修飾法 (Isosterism and Molecular Modification in Drug Design)" Chemical Society Reviews, pp. 563-580 (1979)。此等基團實例包括(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')



術語"雜環基"用於本文中指單環或雙環之非芳香環系，其各環中依化學上安定之排列法具有1至3個選自O、N、NH、S、SO與SO₂之雜原子或雜原子基團。"雜環基"之雙環非芳香環系具體實施例中，一個或兩個環可包含該雜原子或雜原子基團。咸了解，用於本文中術語"(C5-C10)-雜環基-"包括任何一個5、6、7、8、9與10個原子之單環或雙環之非芳香環系，其各環中依化學上安定之排列法具有1至3個選

自 O、N、NH 與 S 之雜原子或雜原子基團。

雜環實例包括 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、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、2-嗎啉基、3-嗎啉基、4-嗎啉基、2-硫嗎啉基、3-硫嗎啉基、4-硫嗎啉基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、1-四氫哌啶基、2-四氫哌啶基、3-四氫哌啶基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑啉基、3-噻唑啉基、4-噻唑啉基、1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基、5-咪唑啉基、吡啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、苯并硫醇烷基、苯并二噻烷、與 1,3-二氫-咪唑-2-酮。

術語"雜芳基"用於本文中指單環或雙環之芳香環系，其各環中依化學上安定之排列法具有 1 至 3 個選自 O、N、NH 與 S 之雜原子或雜原子基團。"雜芳基"之此等雙環芳香環系具體實施例中：

- 一或兩個環可為芳香系；及
- 一或兩個環可包含該雜原子或雜原子基團。咸了解，用於本文中術語"(C5-C10)-雜芳基-"包括任何一個 5、6、7、8、9 與 10 個原子之單環或雙環之芳香環系，其各環中依化學上安定之排列法具有 1 至 3 個選自 O、N、NH 與 S 之雜原子或雜原子基團。

雜芳基環實例包括 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-異𠵿唑基、5-異𠵿唑基、2-𠵿唑基、4-𠵿唑基、5-𠵿唑基、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、嗒吡基(例如：3-嗒吡基)、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：2-三唑基與5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、𠵿噪基(例如：2-𠵿噪基)、吡唑基(例如：2-吡唑基)、異噻唑基、1,2,3-𠵿二唑基、1,2,5-𠵿二唑基、1,2,4-𠵿二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、𠵿吟基、吡吡基、1,3,5-三吡基、喹啉基(例如：2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)，與異喹啉基(例如：1-異喹啉基、3-異喹啉基、或4-異喹啉基)。

術語"脂系"用於本文中指直鏈或分支烷基、烯基或炔基。咸了解，用於本文中術語"(C1-C12)-脂系-"包括任何一個C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11與C12直鏈或分支之碳原子烷基鏈。咸了解，烯基或炔基具體實施例之脂系鏈中需要至少兩個碳原子。術語"環烷基或環烯基"指單環或稠合或橋連之雙環碳環非芳香環系。環烯基環具有一個或多個不飽和單位。咸了解，用於本文中術語"(C3-C10)-環烷基-或-環烯基-"包括任何一個C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9與C10單環或稠合或橋連之雙環碳環。較佳環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、原冰片基、金剛烷基與萘烷基。

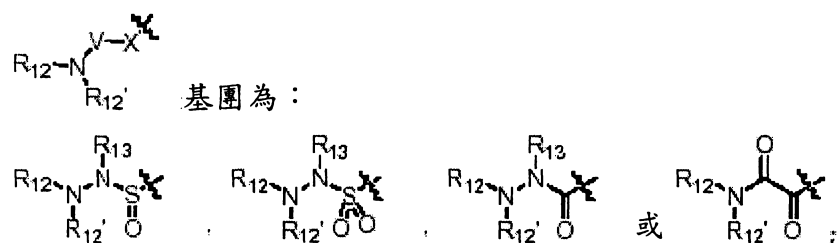
本文所採用碳原子之表示法可以指定之整數或穿插之整

數表示。例如：(C1-C4)-烷基中之碳原子數為1、2、3或4個。咸了解，此等表示法係指適當基團中之總原子數。例如：(C3-C10)-雜環基中，碳原子與雜原子總數為3(如：吡啶)、4、5、6(如：嗎啉)、7、8、9或10個。

片語"依化學上安定之排列法"用於本文中指該化合物結構可使化合物具有充分安定性，足以經相關技藝上已知之任何方法製造與投藥給哺乳動物。典型地，此等化合物在沒有水份或其他化學反應條件下，可於40°C或以下之溫度保持安定至少一周。

具體實施例

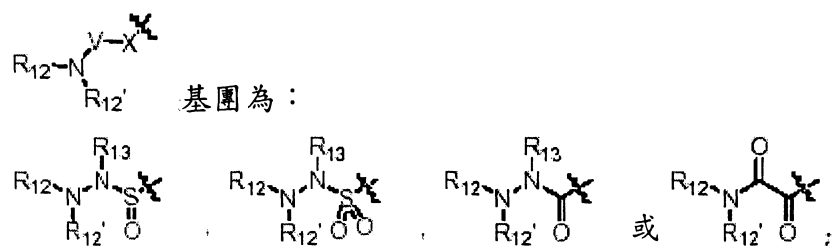
根據式I或式I-1化合物之具體實施例，



其中：

R_{12} 、 R_{12}' 、與 R_{13} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例：



其中：

R_{12}' 為氫；

R_{12} 為：

(C1-C12)-脂系 -，

(C6-C10)-芳基 -，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-環烷基-或環烯基 -，

[(C3-C10)-環烷基-或環烯基]-(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-雜環基 -，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂系 -，

(C5-C10)-雜芳基 -，或

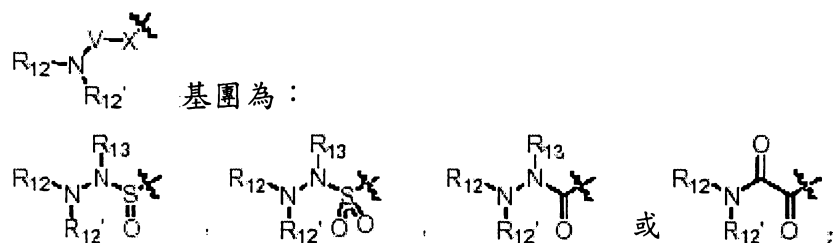
(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 -；

其中 R_{12} 中至多 3 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 之雜原子置換；

其中 R_{12} 可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；且

R_{13} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例：



其中：

$R_{12'}$ 為氫；

R_{12} 為：

(C1-C12)-脂系 -，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系-，或

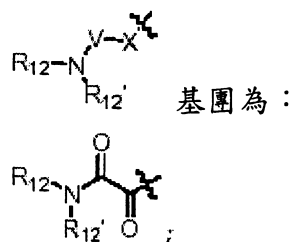
(C3-C10)-環烷基-或環烯基-，

其中 R_{12} 中至多 3 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 之雜原子置換；

其中 R_{12} 可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；且

R_{13} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例：



其中：

$R_{12'}$ 為氫；且

R_{12} 為：

(C1-C12)-脂系-，

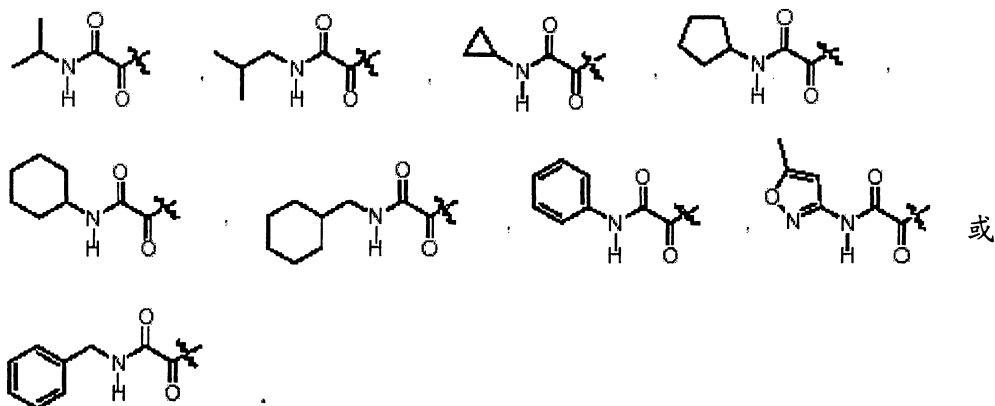
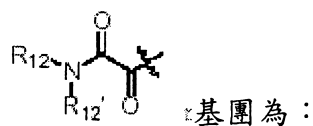
(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系-，或

(C3-C10)-環烷基-或環烯基-，

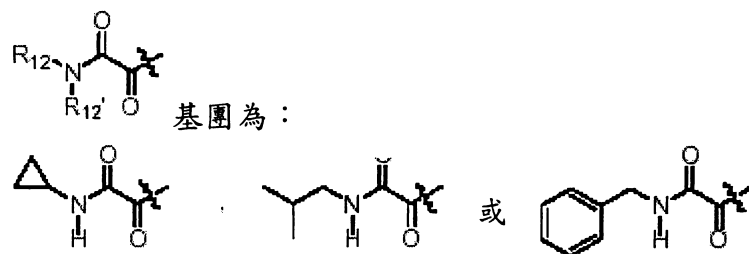
其中 R_{12} 中至多 3 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 之雜原子置換；且

其中 R_{12} 可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代。

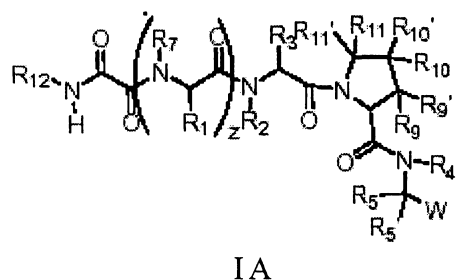
根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例：



根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例：



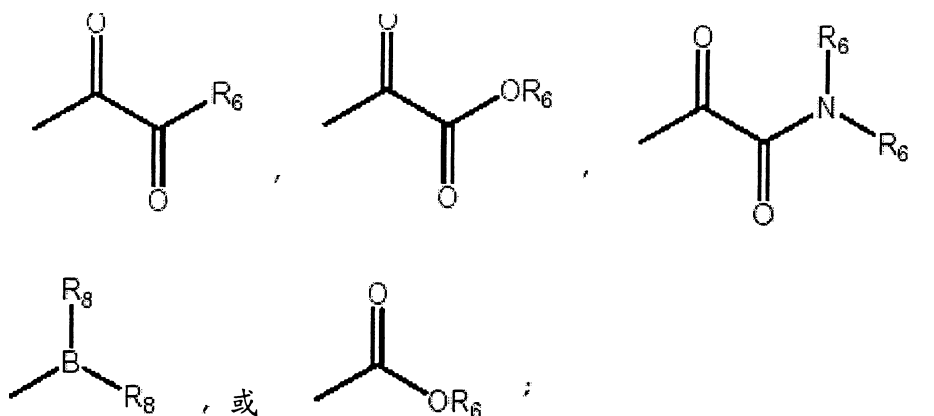
根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IA化合物：



其中：

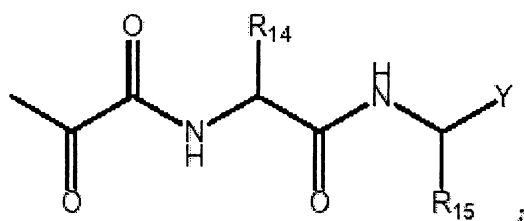
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 z 、與 W 如本文中任何具體實施例之定義。

根據式IA化合物之一項具體實施例， z 為1， W 係選自：



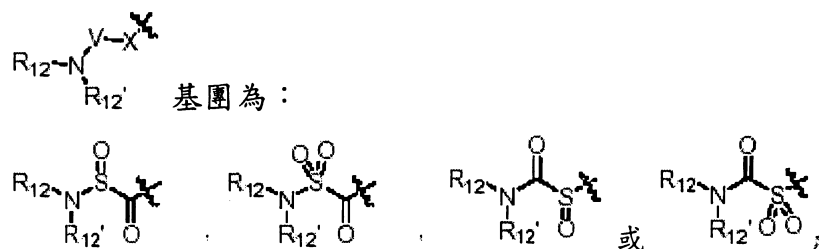
且 R_6 與 R_8 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 IA 化合物之另一項具體實施例， z 為 1， W 係選自：



且 R_{14} 與 R_{15} 如本文任何具體實施例中之定義。

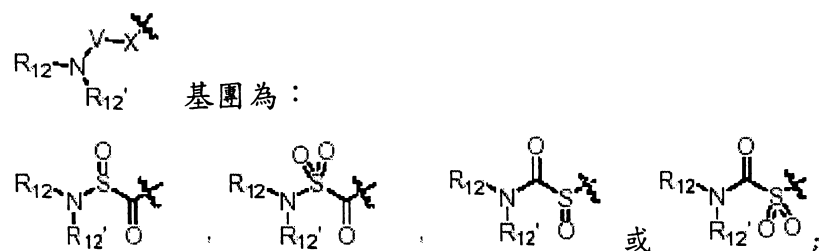
根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，



其中：

R_{12} 與 $R_{12'}$ 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例：



其中：

R_{12} 為氫；且

R_{12} 為：

(C1-C12)-脂系 -，

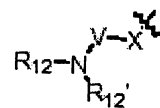
(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系 -，或

(C3-C10)-環烷基-或環烯基 -，

其中 R_{12} 中至多 3 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 之雜原子置換；且

其中 R_{12} 可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代。

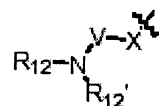
某些式 I 具體實施例中，z 為 1，



基團係附接

$N(R_7)$ ， R_7 為氫。

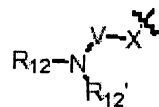
某些式 I-1 具體實施例中，z 為 1，



基團係附接

$N(R_7)$ ， R_7 為氫。

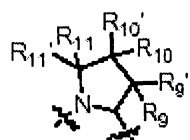
某些式 I-1 化合物之具體實施例中，z 為 0，



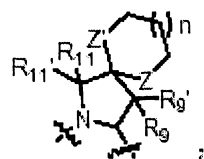
基團

係附接 $N(R_2)$ ， R_2 為氫。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例：



基團為：



其中：

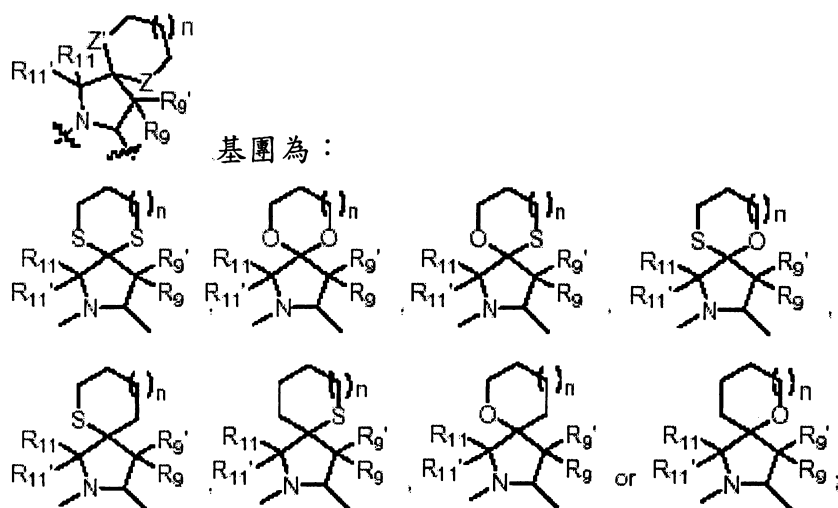
n 為 0、1 或 2；

Z 與 Z' 分別獨立為 $C(H)$ 、 N 、 NH 、 O 或 S ；

R_9 、 $R_{9'}$ 、 R_{11} 與 $R_{11'}$ 如本文中任何具體實施例之定義；及

含 Z 與 Z' 之螺環可視需要經至多 3 個 J 取代基取代；其中 J 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例：



其中：

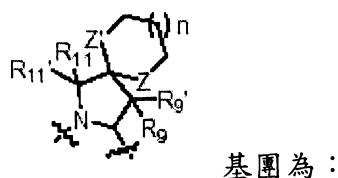
R_{11} 與 $R_{11'}$ 均為 H ；

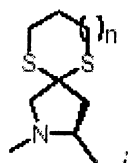
n 為 0、1 或 2；

R_9 與 $R_{9'}$ 如本文任何具體實施例中之定義；及

含 Z 與 Z' 之螺環可視需要經至多 3 個 J 取代基取代；其中 J 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例：

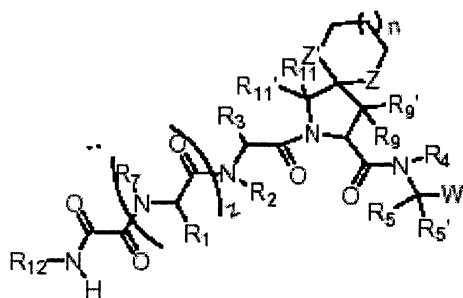




其中：

n 為 0 或 1。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式 IB 化合物：

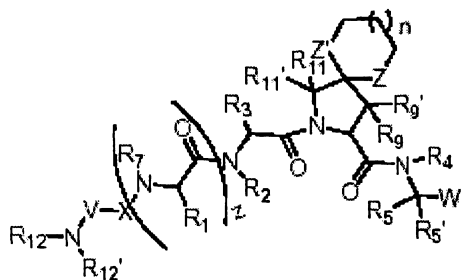


IB

其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 z 、 Z 、 Z' 、 n 與 W 如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式 IB-1 化合物：



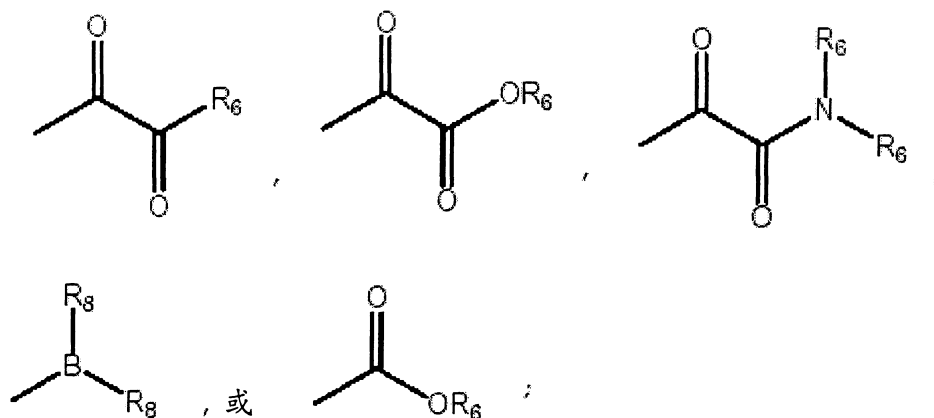
IB-1

其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 X 、 V 、 n 、 z 、 Z 、 Z' 、與 W 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 IB 或式 IB-1 化合物之一項具體實施例中， z 為 1， W

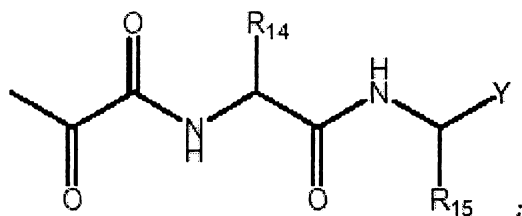
係選自：



且 R_6 與 R_8 如本文任何具體實施例中之定義。

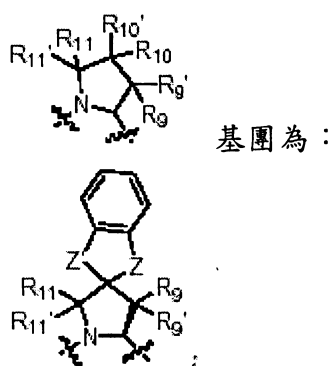
根據式 IB 或式 IB-1 化合物之一項具體實施例中， z 為 0， W

係選自：



且 R_{14} 與 R_{15} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例：



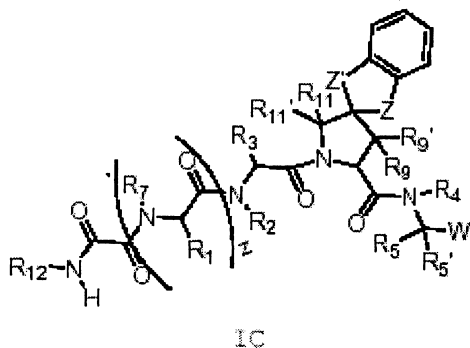
其中：

Z 與 Z' 分別獨立為 $C(H)$ 、 N 、 NH 、 O 或 S ；

R_9 、 R_9' 、 R_{11} 與 R_{11}' 如本文任何具體實施例中之定義；及

稠合苯并環可視需要經至多3個J取代基取代，其中J如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IC化合物：



其中：

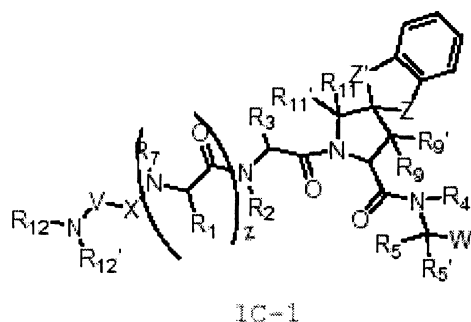
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 z 、 Z 、 Z' 與 W 如本文任何具體實施例中之定義；及

稠合苯并環可視需要經至多3個J取代基取代，其中J如本文任何具體實施例中之定義。

根據式IC化合物之另一項具體實施例， z 為1， Z 與 Z' 為S， R_9 、 R_9' 、 R_{11} 、與 R_{11}' 為H， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_{12} 、與 W 如本文任何具體實施例中之定義，稠合苯并環可視需要經至多3個J取代基取代，其中J如本文任何具體實施例中之定義。

式IC化合物之另一項具體實施例中， z 為0， Z 與 Z' 為S， R_9 、 R_9' 、 R_{11} 、與 R_{11}' 為H， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_{12} 、與 W 如本文任何具體實施例中之定義，稠合苯并環可視需要經至多3個J取代基取代，其中J如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IC-1化合物：



其中：

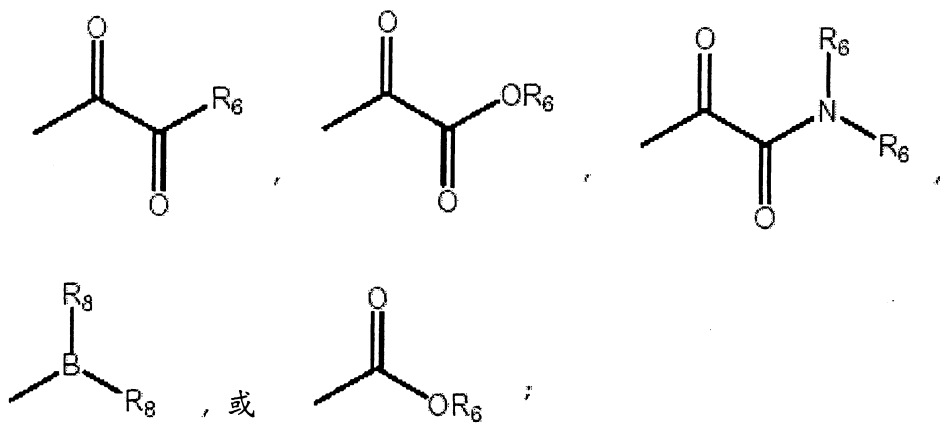
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 X 、 V 、 z 、 Z 、 Z' 與 W 如本文任何具體實施例中之定義；及

稠合苯并環可視需要經至多3個J取代基取代，其中J如本文任何具體實施例中之定義。

根據式IC-1化合物之另一項具體實施例， z 為1， Z 與 Z' 為 S ， R_9 、 R_9' 、 R_{11} 、與 R_{11}' 為 H ， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 X 、 V 與 W 如本文任何具體實施例中之定義，稠合苯并環可視需要經至多3個J取代基取代，其中J如本文任何具體實施例中之定義。

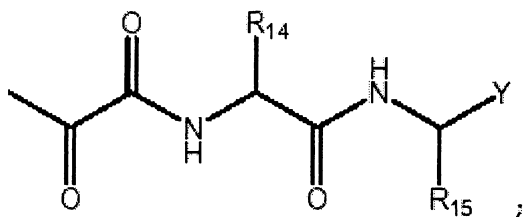
根據式IC-1化合物之另一項具體實施例， z 為0， Z 與 Z' 為 S ， R_9 、 R_9' 、 R_{11} 、與 R_{11}' 為 H ， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 X 、 V 與 W 如本文任何具體實施例中之定義，稠合苯并環可視需要經至多3個J取代基取代，其中J如本文任何具體實施例中之定義。

根據式IC或IC-1化合物之另一項具體實施例， z 為1， W 為：



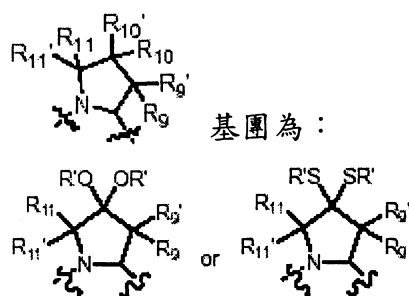
且 R_6 與 R_8 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 IC 或 IC-1 化合物之另一項具體實施例， z 為 0， W 為：



且 R_{14} 與 R_{15} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或 I-1 化合物之另一項具體實施例，



基團為：

其中：

R_9 、 $R_{9'}$ 、 R_{11} 、與 $R_{11'}$ 為氫；且

R' 係選自：

氫 - ，

(C1-C12)-脂系 - ，

(C3-C10)-環烷基-或環烯基-，

[(C3-C10)-環烷基-或環烯基]-(C1-C12)-脂系-，

(C6-C10)-芳基-，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-雜環基-，

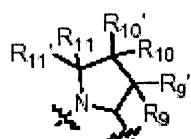
(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂系-，

(C5-C10)-雜芳基-，或

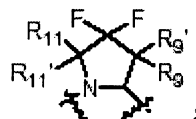
(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系-；

其中R'中至多5個原子可視需要分別獨立經J取代。

根據式I或I-1化合物之另一項具體實施例，



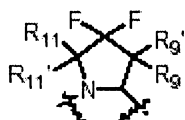
基團為：



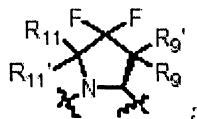
其中：

R₉、R_{9'}、R₁₁、與R_{11'}為氫。

根據式I或I-1化合物之另一項具體實施例，



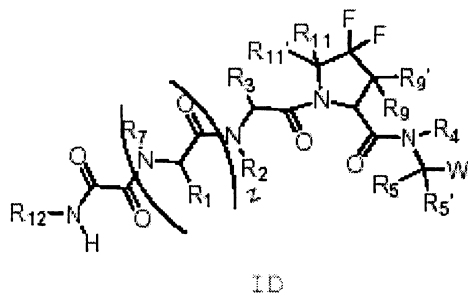
基團為：



其中：

R₉、R_{9'}、R₁₁、與R_{11'}為氫。

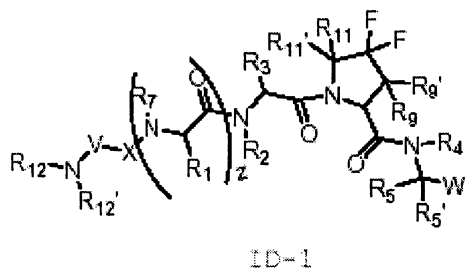
根據另一項具體實施例，本發明提供一種式ID化合物：



其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 z 與 W 如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式 ID-1 化合物：



其中：

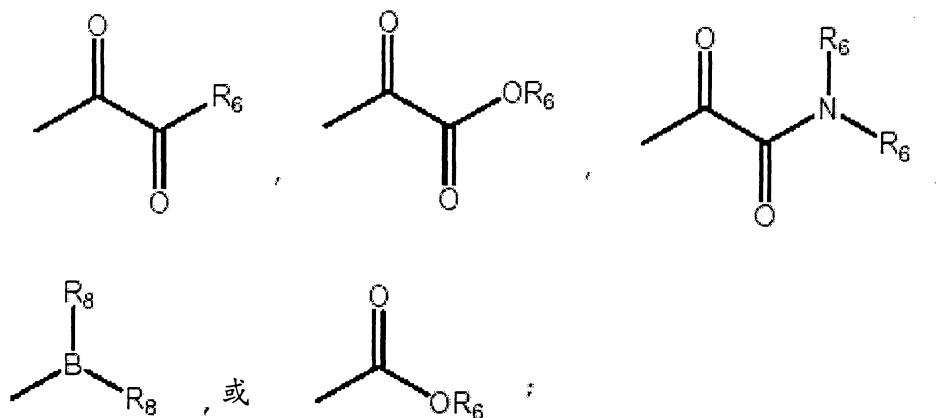
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 X 、 V 、 z 、與 W 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式ID或式ID-1化合物之另一項具體實施例， z 為1。

根據式ID或式ID-1化合物之另一項具體實施例， z 為0。

根據式ID或式ID-1化合物之另一項具體實施例， z 為1，

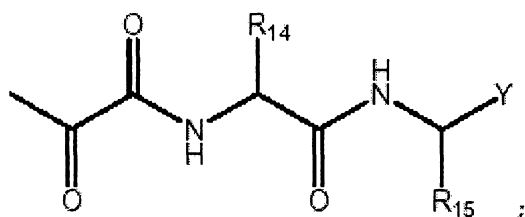
W 係選自：



且 R_6 與 R_8 如本文任何具體實施例中之定義。

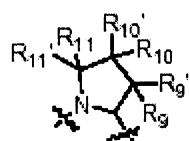
根據式 ID 或式 ID-1 化合物之另一項具體實施例， z 為 0，

W 係選自：



且 R_{14} 與 R_{15} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，



基團中：

R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、與 $R_{11'}$ 為 H；及

$R_{9'}$ 為：

(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-環烷基-或環烯基 -，

(C6-C10)-芳基 -，

(C3-C10)-雜環基 -，或

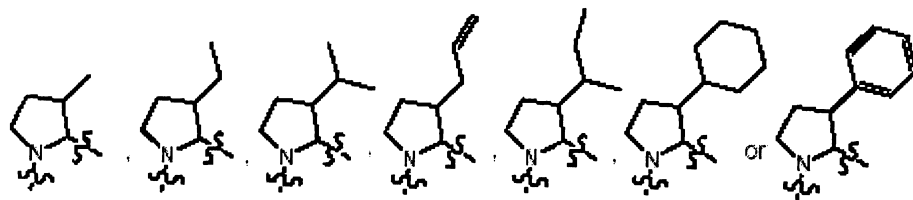
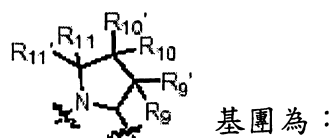
(C5-C10)-雜芳基 -；

其中 $R_{9'}$ 中至多 3 個脂系碳原子可被 O、N、NH、S、SO

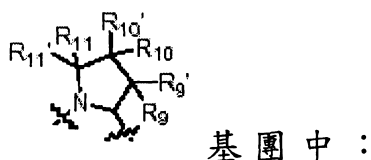
或 SO_2 置換；

其中 R_9 分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自 J 之取代基取代。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，



根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，



R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{11} 、與 R_{11}' 為 H；及

R_{10}' 為：

(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-環烷基-或環烯基 -，

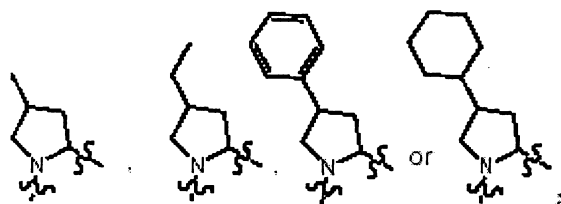
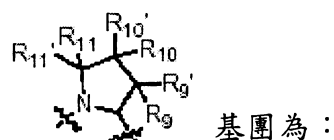
(C6-C10)-芳基 -，

其中任何環可視需要與 (C6-C10)-芳基 -、(C5-C10)-雜芳基 -、(C3-C10)-環烷基或 (C3-C10) 雜環基稠合；

其中 R_{10}' 中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、NH、S、SO 或 SO_2 之雜原子置換；

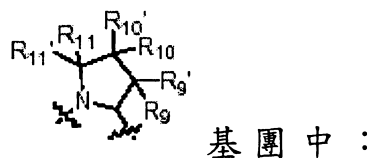
其中 R_{10}' 分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自 J 之取代基取代。

根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，



其中 R_{10}' 基團分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代。

根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，



R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 與 R_{11} 為H；及

R_{11}' 為：

(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-環烷基-或環烯基-，

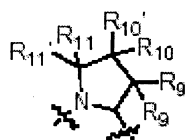
(C6-C10)-芳基-，

其中任何環可視需要與(C6-C10)-芳基-、(C5-C10)-雜芳基-、(C3-C10)-環烷基或(C3-C10)雜環基稠合；

其中 R_{11}' 中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、NH、S、SO或SO₂之雜原子置換；

其中 R_{11}' 分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代。

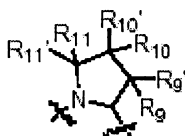
根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，



基團為：



根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，



基團中：

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、與 R_{11}' 為H；及

R_9 與 R_{10}' 為：

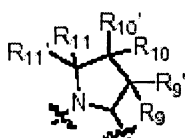
(C1-C12)-脂系，

(C3-C10)-環烷基-或環烯基-

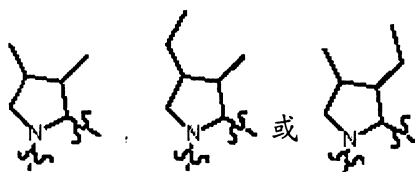
其中 R_9 與 R_{10}' 中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、NH、S、SO或SO₂之雜原子置換；且

其中 R_9 與 R_{10}' 分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代。

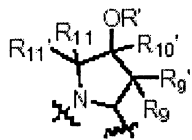
根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，



基團為：



根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，



基團中：

R_9 、 $R_{9'}$ 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、與 $R_{11'}$ 為 H；及

R' 為：

(C6-C10)-芳基 -，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-雜環基 -，

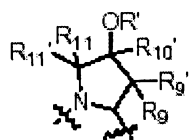
(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)脂系 -，

(C5-C10)-雜芳基 -，與

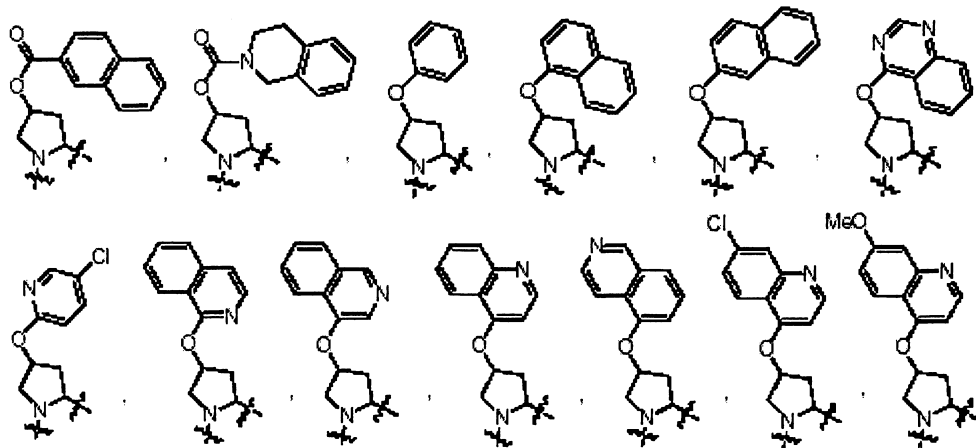
(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 -；

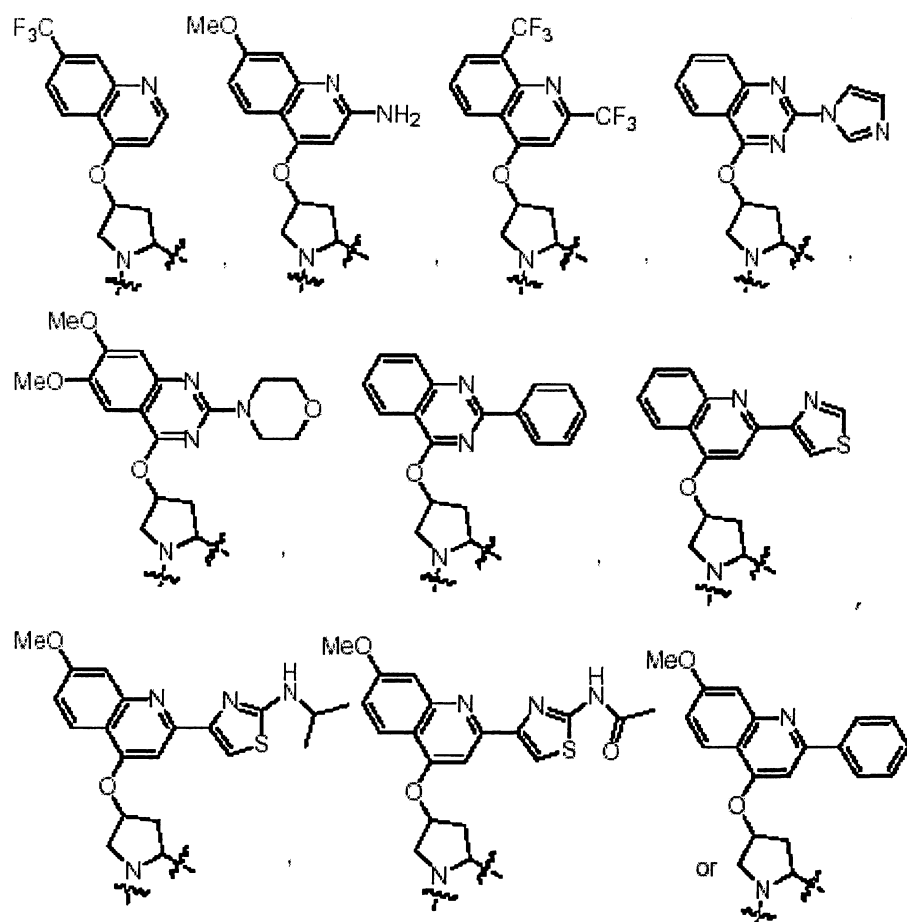
其中 R' 中至多 5 個原子可視需要且分別獨立經 J 取代。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，



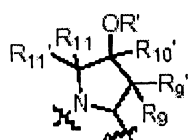
基團為：



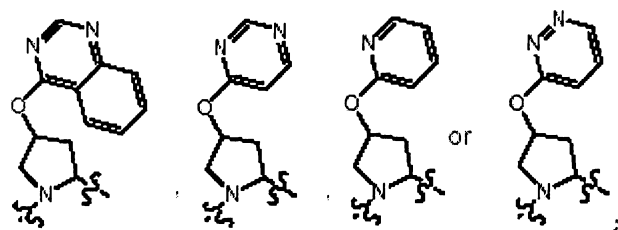


其中R'中至多5個原子可視需要且分別獨立經J取代。

根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，



基團為：

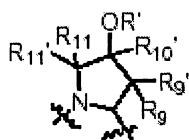


其中R'中至多5個原子可視需要且分別獨立經J取代。

根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，



根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，



基團中：

R_9 、 $R_{9'}$ 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、與 $R_{11'}$ 為H；及

R' 係選自：

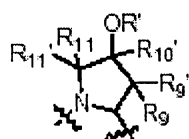
(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂系-，及

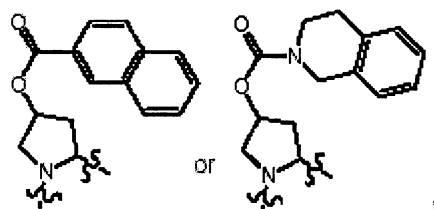
(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系-；

其中 R' 中至多5個原子可視需要且分別獨立經J取代。

根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，

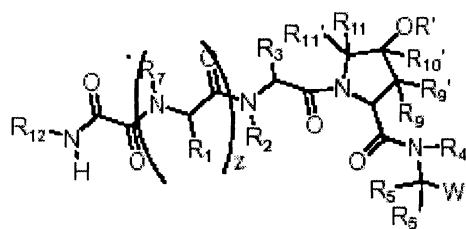


基團為：



其中 R' 中至多5個原子可視需要且分別獨立經J取代。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IE化合物：

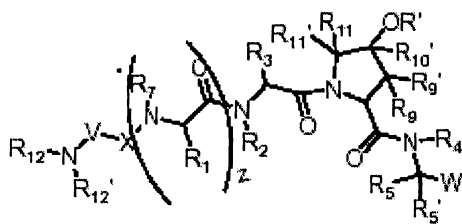


IE

其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10}' 、 R' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 z 與 W 如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IE-1化合物：



IE-1

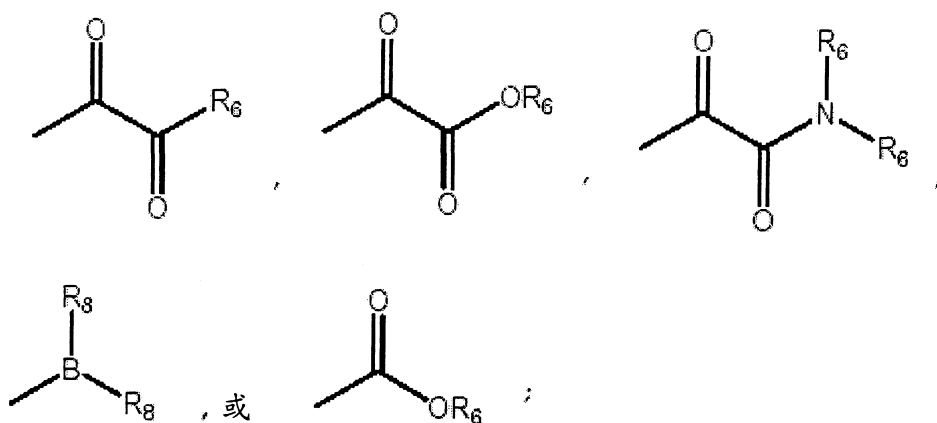
其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10}' 、 R' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 z 、 X 、 V 與 W 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式IE或式IE-1化合物之一項具體實施例， z 為1。

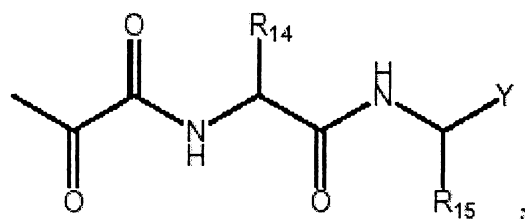
根據式IE或式IE-1化合物之另一項具體實施例， z 為0。

根據式IE或式IE-1化合物之另一項具體實施例， z 為1， W 係選自：



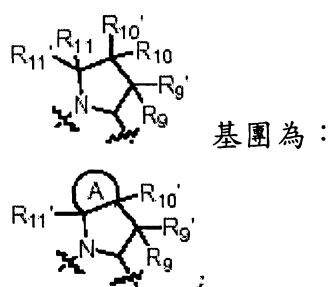
且 R_6 與 R_8 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 IE 或式 IE-1 化合物之另一項具體實施例， z 為 0， W 係選自：



且 R_{14} 與 R_{15} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，



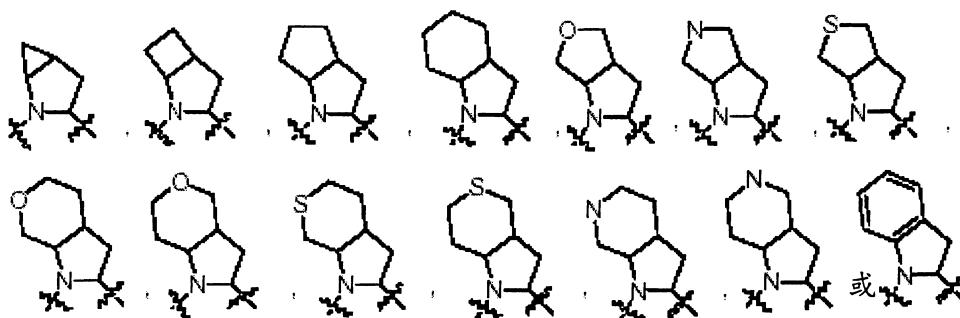
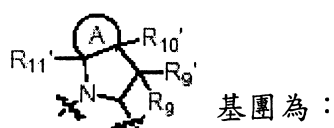
其中：

A 環為具有至多 3 個分別獨立選自： N 、 NH 、 O 、 SO 或 SO_2 中雜原子之 5-至 6-員芳香環或 3-至 6-員非芳香環；

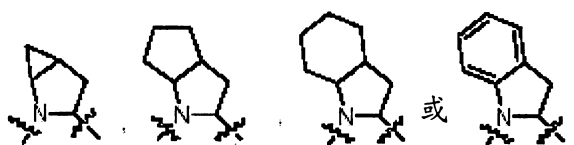
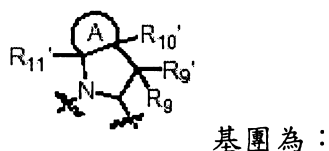
其中該 A 環可視需要與 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 雜芳基、(C3-C10) 環烷基、或 (C3-C10) 雜環基稠合；

其中任何環均具有至多3個分別獨立選自J之取代基；及
 R_9 、 $R_{9'}$ 、 $R_{10'}$ 、與 $R_{11'}$ 如本文任何具體實施例中之定義。

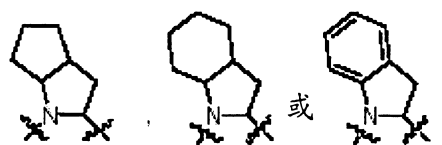
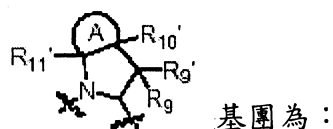
根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，



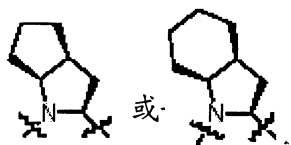
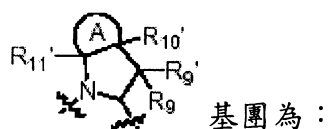
根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，



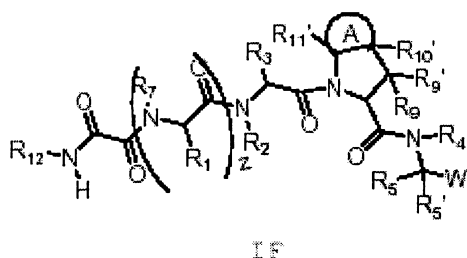
根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，



根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，



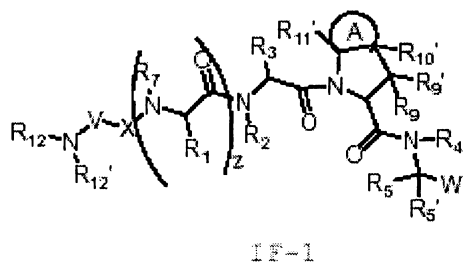
根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IF化合物：



其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10}' 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 Z 、 W 與A環如本文任何具體實施例中之定義。

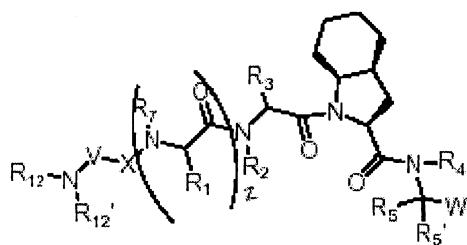
根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IF-1化合物：



其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10}' 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 Z 、 X 、 V 、 W 與A環如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IF-2化合物：



IF-2

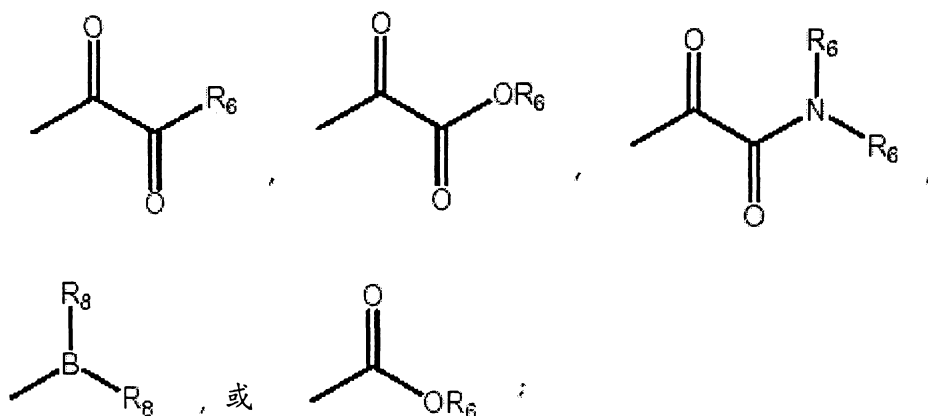
其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 $R_{5'}$ 、 R_7 、 z 、 X 、 V 與 W 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 IF、式 IF-1 或式 IF-2 化合物之一項具體實施例， z 為 1。

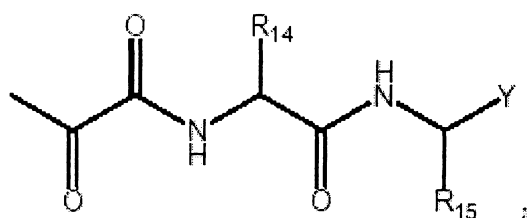
根據式 IF、式 IF-1 或式 IF-2 化合物之另一項具體實施例， z 為 0。

根據式 IF、式 IF-1 或式 IF-2 化合物之一項具體實施例， z 為 1， W 係選自：



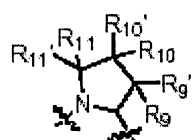
且 R_6 與 R_8 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 IF、式 IF-1 或式 IF-2 化合物之另一項具體實施例， z 為 0， W 係選自：

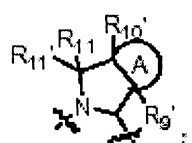


且 R_{14} 與 R_{15} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，



基團為：



其中：

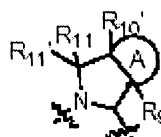
A 環為具有至多 3 個分別獨立選自：N、NH、O、SO 或 SO_2 中雜原子之 5-至 6-員芳香環或 3-至 6-員非芳香環；

其中該 A 環可視需要與 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 雜芳基、(C3-C10) 環烷基、或 (C3-C10) 雜環基稠合；

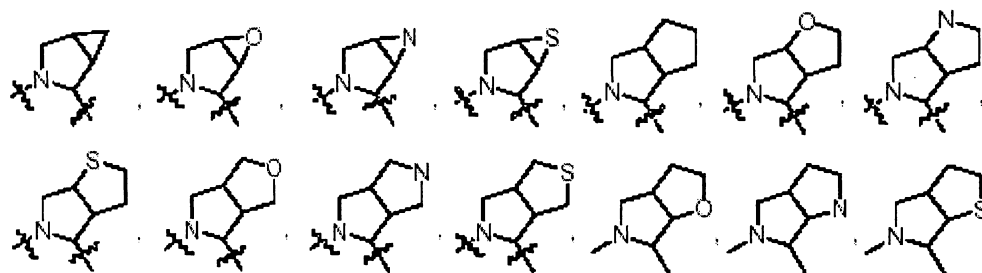
其中任何環均具有至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基；及

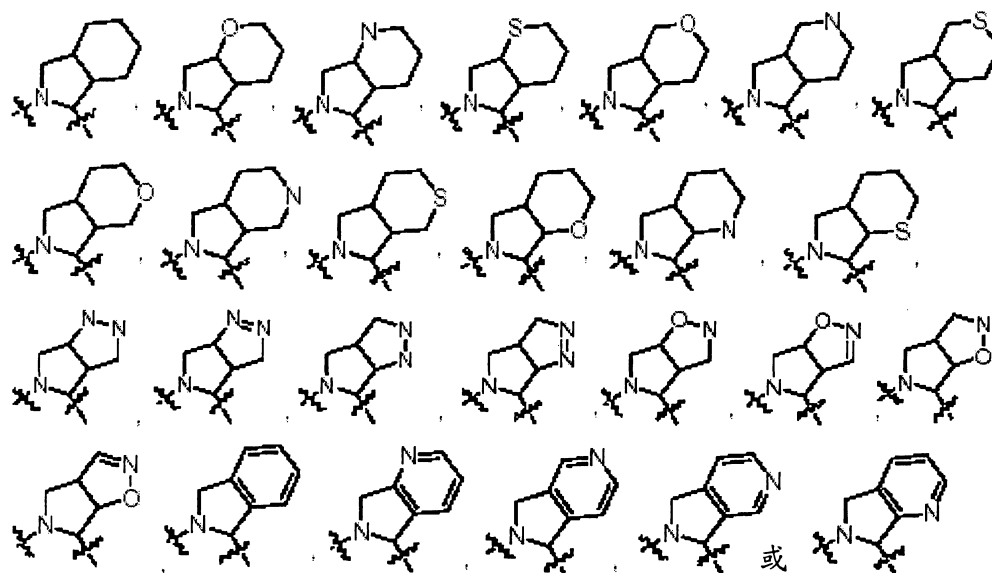
R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 與 $R_{11'}$ 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，

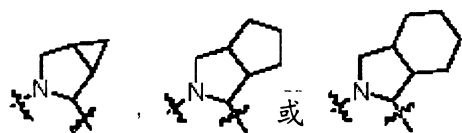


基團為：

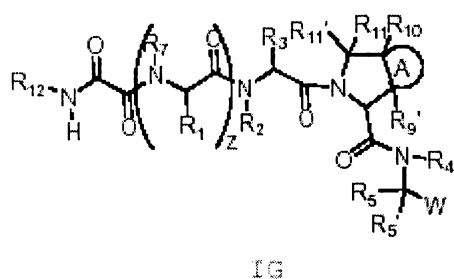




根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，



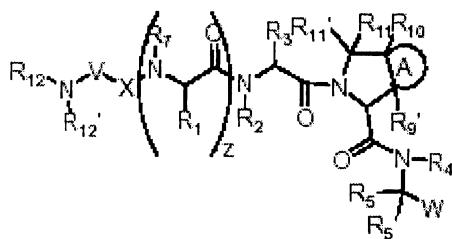
根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IG化合物：



其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9' 、 R_{10}' 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 Z 、 W 與A環如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IG-1化合物：



IG-1

其中：

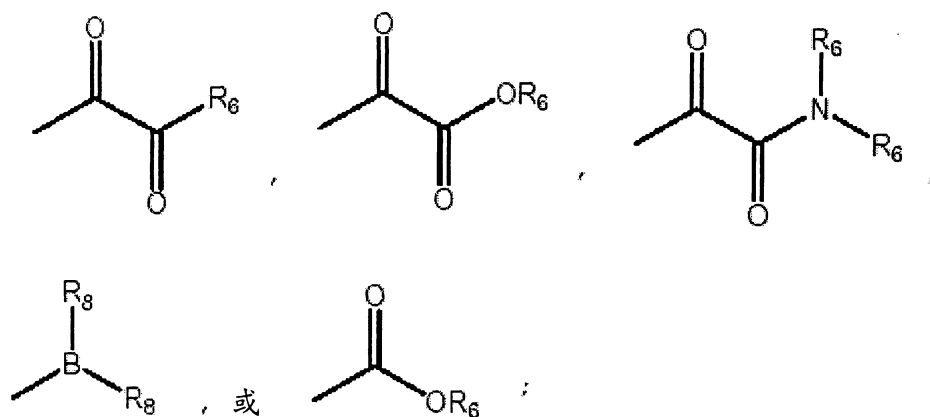
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 z 、 W 、 X 、 V 與A環如本文任何具體實施例中之定義。

根據式IG或式IG-1化合物之一項具體實施例， z 為1。

根據式IG或式IG-1化合物之另一項具體實施例， z 為0。

根據式IG或式IG-1化合物之另一項具體實施例， z 為1，

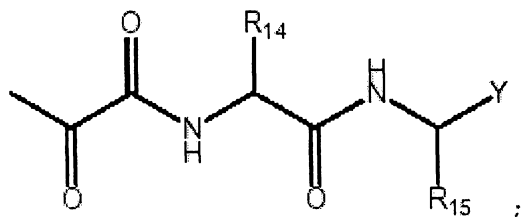
W 係選自：



且 R_6 與 R_8 如本文任何具體實施例中之定義。

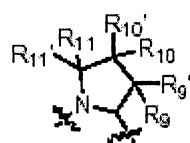
根據式IG或式IG-1化合物之另一項具體實施例， z 為0，

W 係選自：

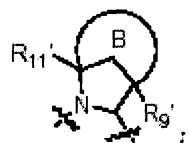


且 R_{14} 與 R_{15} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，



基團為：



其中：

B 環形成 3-至 20-員碳環或雜環系；

其中各 B 環為芳香環或非芳香環；

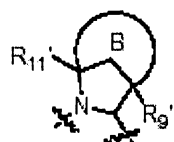
其中雜環系中各雜原子為 N、NH、O、SO 或 SO_2 ；

其中 B 環可視需要與 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 雜芳基、(C3-C10) 環烷基、或 (C3-C10) 雜環基稠合；

其中各環具有至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基；及

R_9 與 R_{11} 如本文任何具體實施例中之定義。

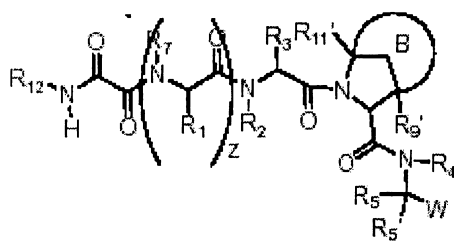
根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，



基團為：



根據另一項具體實施例，本發明提供一種式 IH 化合物：

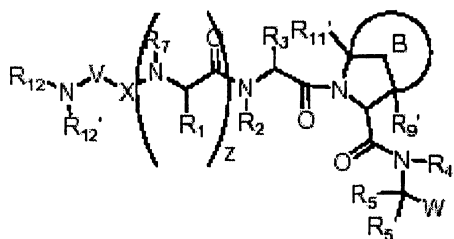


IH

其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 z 、 W 與B環如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IH-1化合物：



IH-1

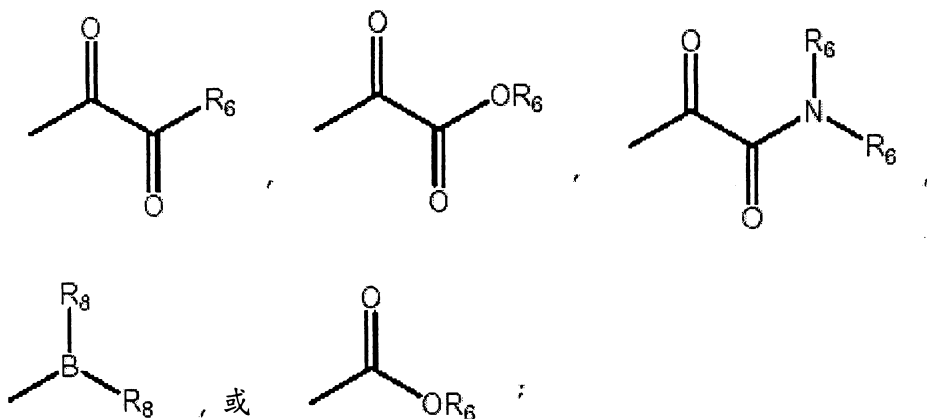
其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_7 、 R_9 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 z 、 X 、 V 、 W 與B環如本文任何具體實施例中之定義。

根據根據式IH與式IH-1化合物之一項具體實施例， z 為1。

根據式IH與式IH-1化合物之另一項具體實施例， z 為0。

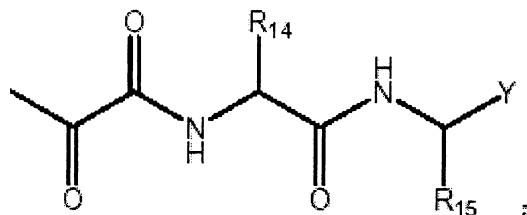
根據式IH或式IH-1之另一項具體實施例， z 為1， W 係選自：



且 R_6 與 R_8 如本文任何具體實施例中之定義。

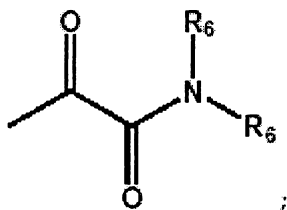
根據式 IH 或式 IH-1 化合物之另一項具體實施例， z 為 0，

W 係選自：



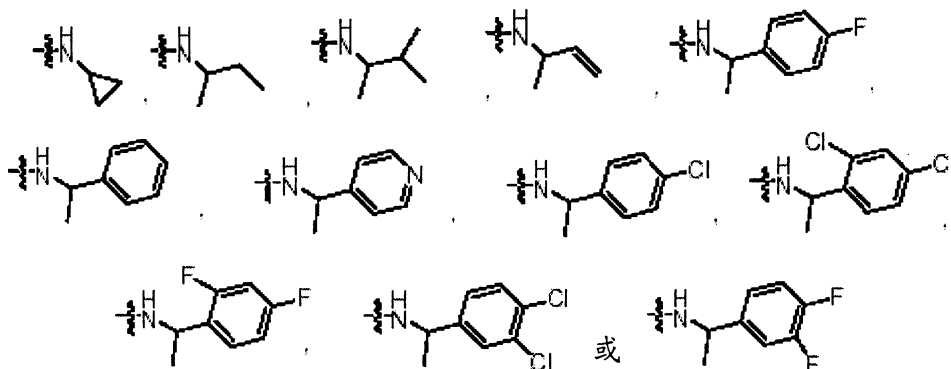
且 R_{14} 與 R_{15} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例之 W 為：

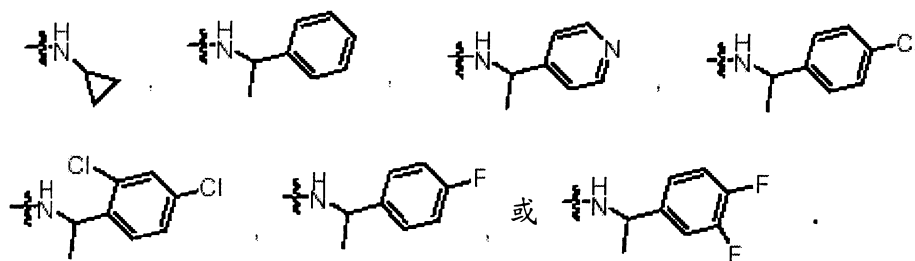


其中 W 中之 NR_6R_6 係選自 -NH-(C1-C6 脂系)、-NH-(C3-C6 環烷基)、-NH-CH(CH₃)-芳基、或 -NH-CH(CH₃)-雜芳基，其中該芳基或該雜芳基可視需要經至多 3 個鹵素取代。

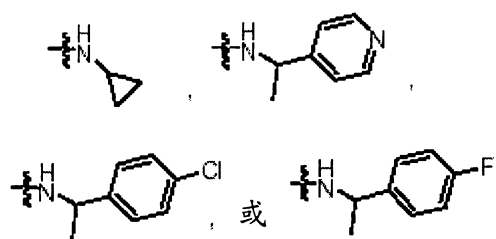
根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，W 基團中之 NR_6R_6 為：



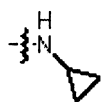
根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，W 基團中之 NR_6R_6 為：



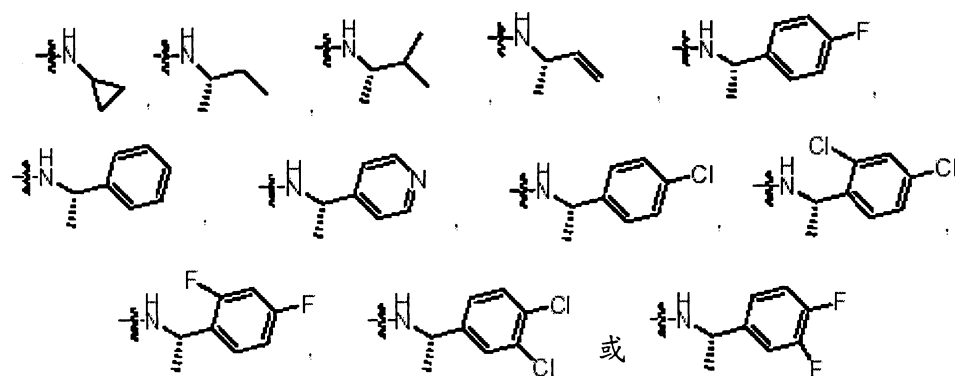
式I或式I-1化合物之另一項具體實施例中，W基團中之 NR_6R_6 為：



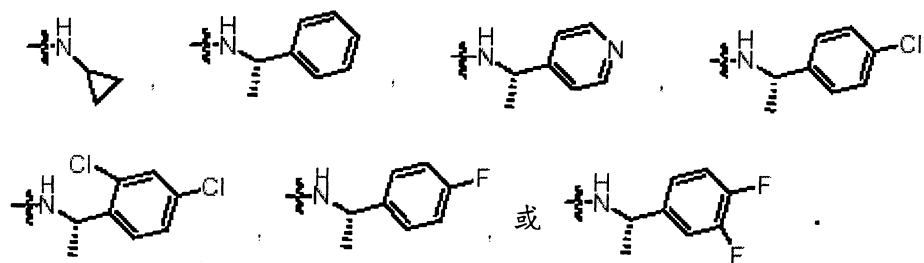
式I或式I-1化合物之另一項具體實施例中，W基團中之 NR_6R_6 為：



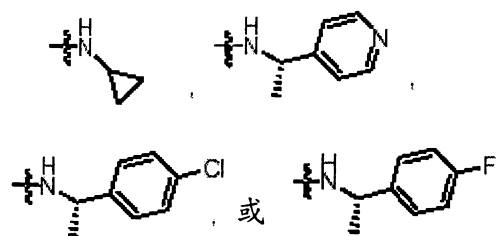
根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，W基團中之 NR_6R_6 為：



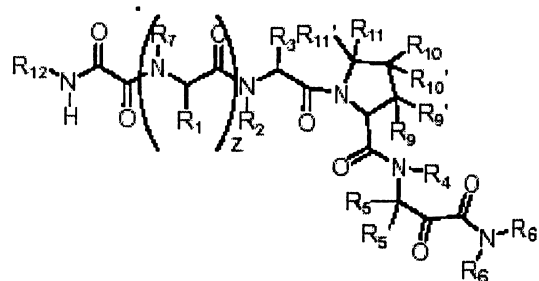
根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，W基團中之 NR_6R_6 為：



式I或式I-1化合物之另一項具體實施例中，W基團中之NR₆R₆為：



根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IJ化合物：

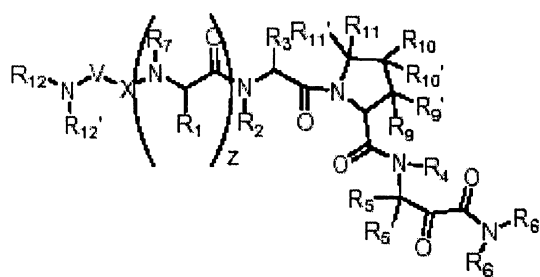


IJ

其中：

Z、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R_{5'}、R₆、R₇、R₉、R_{9'}、R₁₀、R_{10'}、R₁₁、R_{11'}、與R₁₂如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IJ-1化合物：



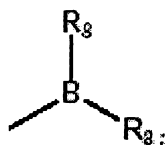
IJ-1

其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 z 、 X 與 V 如本文任何具體實施例中之定義。

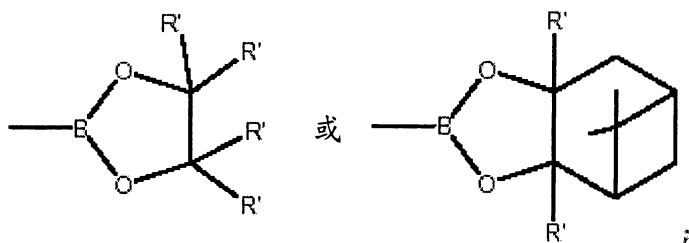
根據式IJ與式IJ-1化合物之一項具體實施例， z 為1。

根據另一項具體實施例，式I或式I-1化合物中之 W 為：



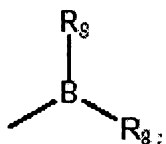
其中 R_8 如上述定義。

根據式I或式I-1化合物中 W 之另一項具體實施例，各 R_8 與硼原子共同為(C5-C10)-員雜環，其中除了硼與兩個氧原子以外，沒有其他雜原子。一項具體實施例中，該雜環為：



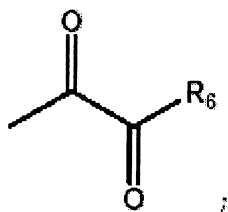
其中 R' 為(C1-C6)-脂系。另一項具體實施例中， R' 為甲基。

根據另一項具體實施例，當式I或式I-1化合物中之 W 如下式時：



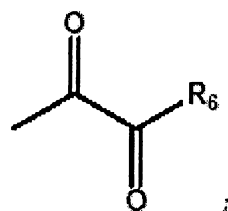
其中 R_8 如上述定義，則 z 為1。

根據另一項具體實施例，式I或式I-1化合物中之 W 為：



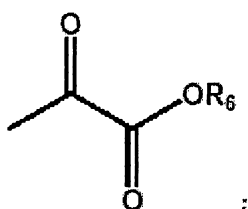
其中 R_6 如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，當式 I 或式 I-1 化合物中之 W 如下式時：



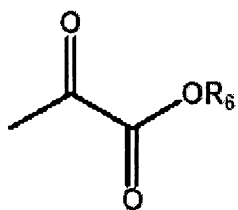
其中 R_6 如本文任何具體實施例中之定義，則 z 為 1。

根據另一項具體實施例，式 I 或式 I-1 化合物中之 W 為：



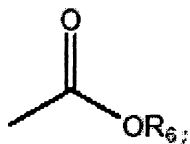
其中 R_6 如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，當式 I 或式 I-1 化合物中 W 如下式時：



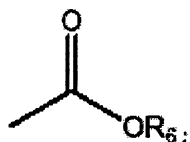
其中 R_6 如本文任何具體實施例中之定義，則 z 為 1。

根據另一項具體實施例，式 I 或式 I-1 化合物中之 W 為：



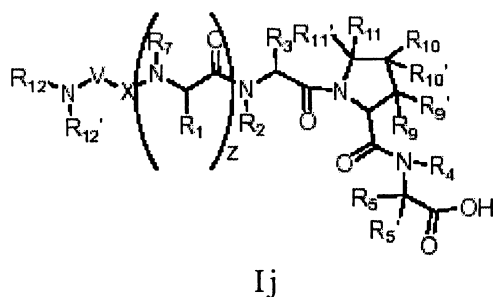
其中 R_6 為如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，當式 I 或式 I-1 化合物中之 W 如下式時：



其中 R_6 為氫，則 z 為 1。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式 Ij 化合物：

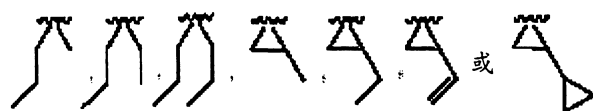


其中：

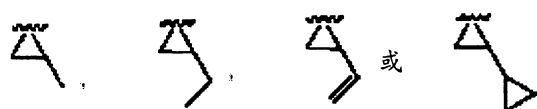
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、與 z 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 Ij 化合物之一項具體實施例，z 為 1。

根據式 Ij 化合物之另一項具體實施例， R_5 與 R_5' 為：

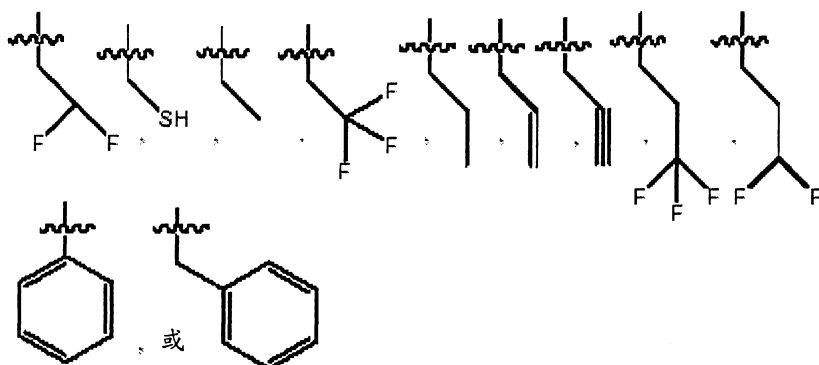


根據式 Ij 化合物之另一項具體實施例， R_5 與 R_5' 為：



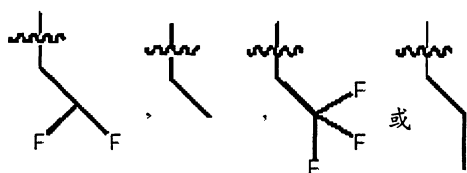
根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，R_{5'}為氫，

R_5 為：

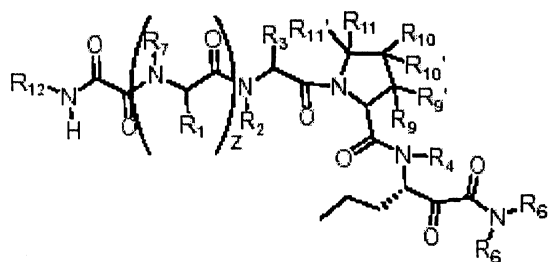


根據式I或式I-1化合物之另一項具體實施例，R₅為氫，

R_5 為：



根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IK化合物：

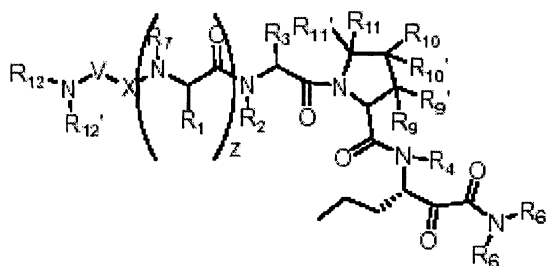


IK

其中：

z、R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₉、R_{9'}、R₁₀、R_{10'}、R₁₁、
R_{11'}、與R₁₂如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IK-1化合物：

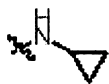


IK-1

其中：

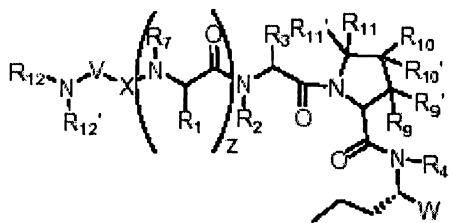
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 z 、 X 與 V 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式IK或式IK-1化合物之另一項具體實施例， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 X 與 V 如本文任何具體實施例中之定義， z 為1，且 NR_6R_6 為：



根據式IK或式IK-1化合物之另一項具體實施例， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 X 與 V 如本文任何具體實施例中之定義且 z 為1。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IK-2化合物：



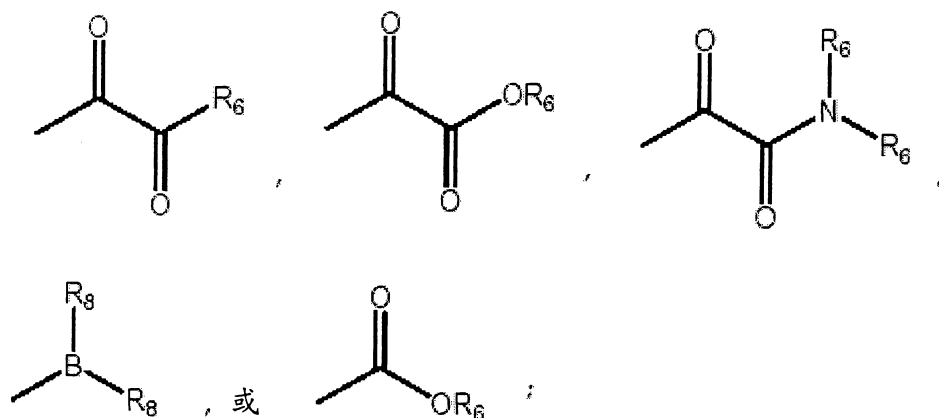
IK-2

其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 z 、 X 、 V 與 W 如本文任何具體實施例中之定義。

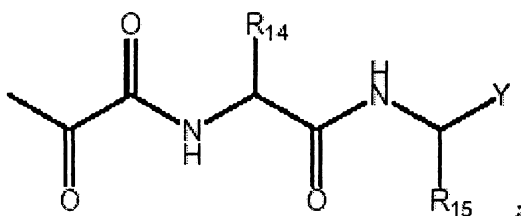
根據式IK-2化合物之另一項具體實施例， z 為1， W 係選

自：



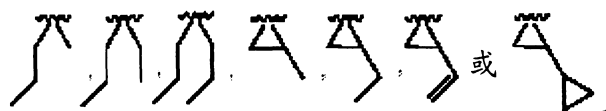
且 R_6 與 R_8 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 IK-2 化合物之另一項具體實施例， z 為 0， W 係選自：



且 R_{14} 與 R_{15} 如本文任何具體實施例中之定義。

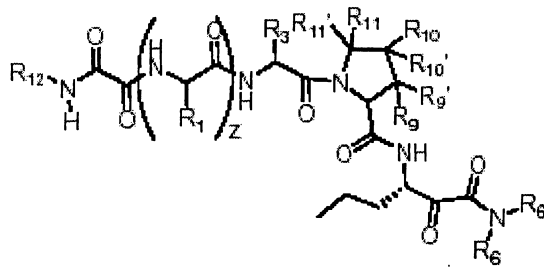
根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例， R_5 與 R_5 如本文任何具體實施例中之定義。



根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例， R_7 若存在時，與 R_2 、 R_4 、與 R_{12} 分別獨立為 H、甲基、乙基或丙基。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例， R_7 若存在時，與 R_2 與 R_4 分別為 H。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式 IL 化合物：

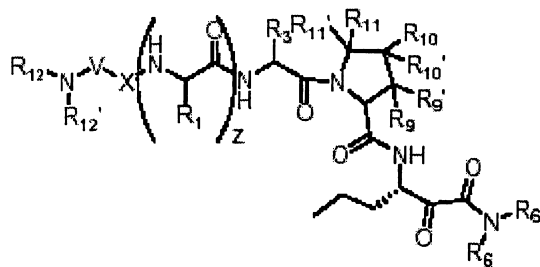


IL

其中：

z 、 R_1 、 R_3 、 R_6 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 與 R_{12} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IL-1化合物：



IL-1

其中：

R_1 、 R_3 、 R_6 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 z 、 x 與 V 如本文任何具體實施例中之定義。

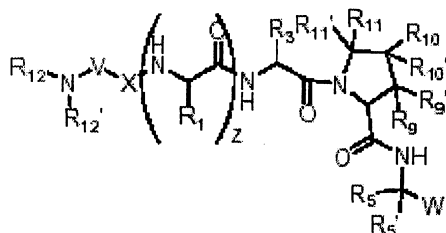
根據式IL或式IL-1化合物之另一項具體實施例， R_1 、 R_3 、 R_6 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 z 、 X 與 V 如本文任何具體實施例中之定義，且 NR_6R_6 為：



根據式IL或式IL-1化合物之另一項具體實施例， z 為1， R_1 、 R_3 、 R_6 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 X 與 V 如本文任何具體實施例中之定義，且 NR_6R_6 為：



根據另一項具體實施例，本發明提供一種式 IL-2 化合物：

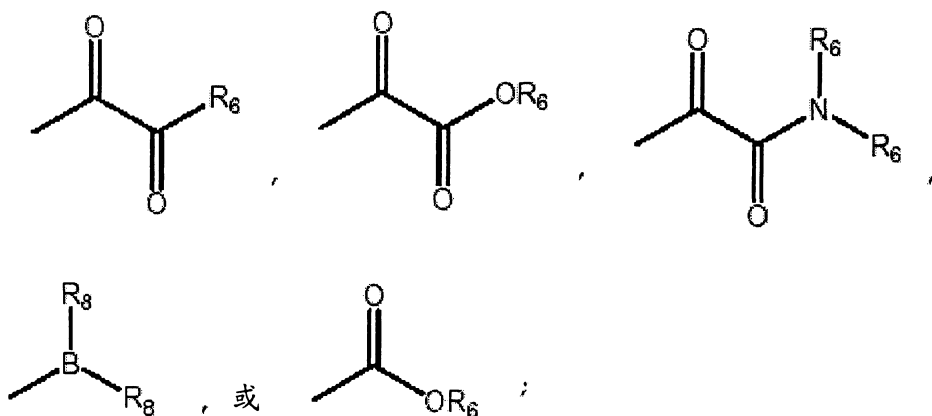


IL-2

其中：

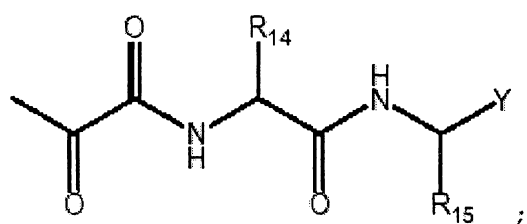
R_1 、 R_3 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 z 、 X 、 V 與 W 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 IL-2 化合物之一項具體實施例， z 為 1， W 係選自：



且 R_6 與 R_8 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 IL-2 化合物之另一項具體實施例， z 為 0， W 係選自：

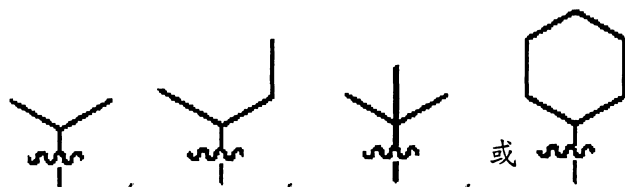


且 R_{14} 與 R_{15} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例， R_3 為：



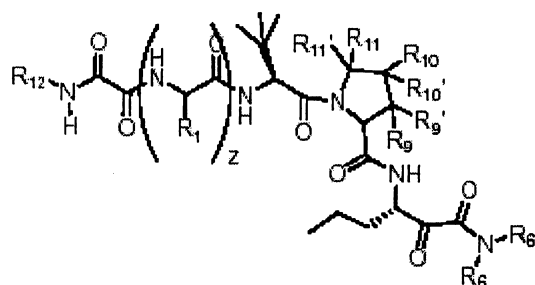
根據式I或式I-1化合物之一項具體實施例， R_3 為：



根據式I或式I-1化合物之一項具體實施例， R_3 為：



根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IM化合物：

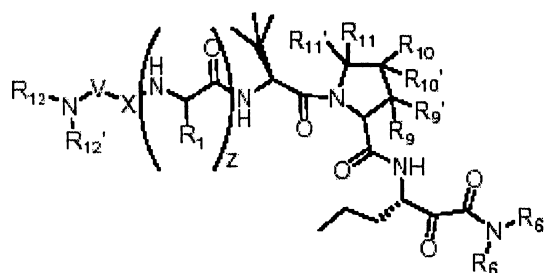


IM

其中：

z 為1，與 R_1 、 R_6 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 與 R_{12} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IM-1化合物：

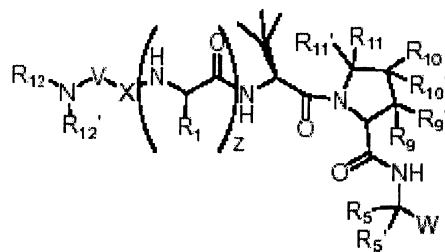


IM-1

其中：

z為1，與 R_1 、 R_6 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、X與V如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IM-2化合物：

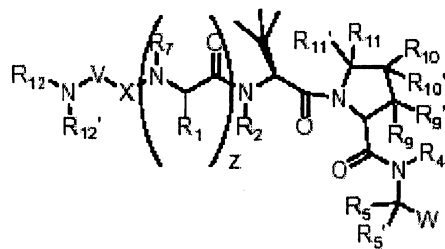


IM-2

其中：

R_1 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、z、X、V與W如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IM-3化合物：

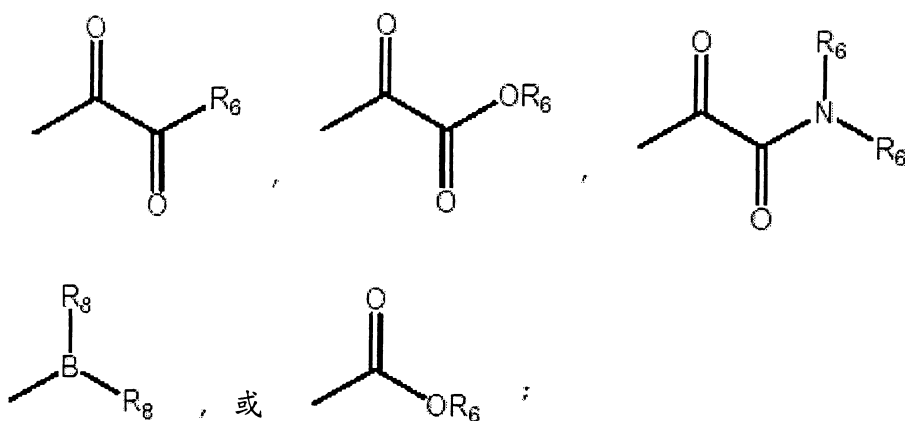


IM-3

其中：

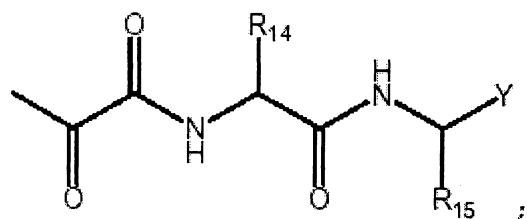
R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、z、X、V與W如本文任何具體實施例中之定義。

根據式IM-2或式IM-3化合物之另一項具體實施例，z為1，W係選自：



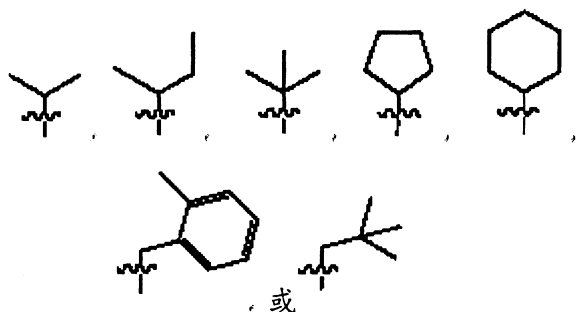
且 R₆ 與 R₈ 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 IM-2 或式 IM-3 化合物之另一項具體實施例，z 為 0，W 係選自：

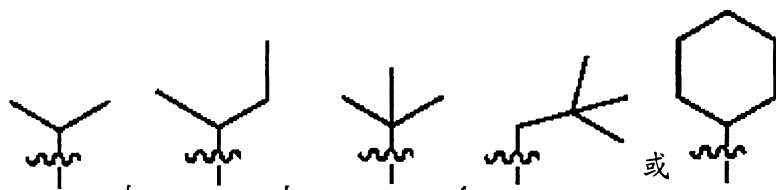


且 R₁₄ 與 R₁₅ 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，R₁ 為：

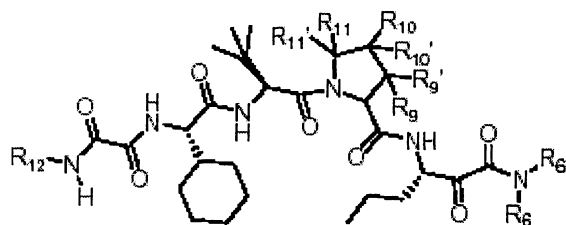


根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，R₁ 為：



式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例中，R₁ 為環己基。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式 IN 化合物：

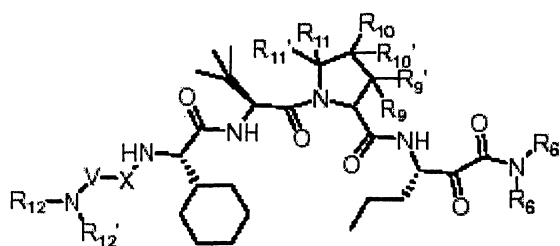


IN

其中：

R_6 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 與 R_{12} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IN-1化合物：

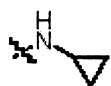


IN-1

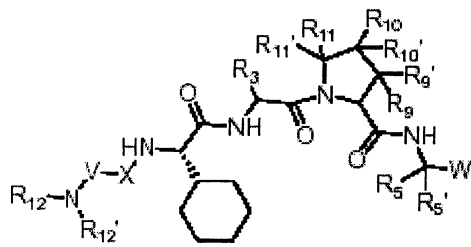
其中：

R_6 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 X 與 V 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式IN與式IN-1化合物之另一項具體實施例， R_6 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 、 R_{12}' 、 X 與 V 如本文任何具體實施例中之定義，且 NR_6R_6 為：



根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IN-2化合物：

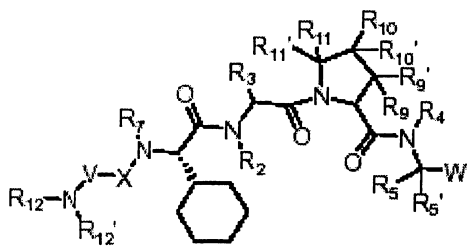


IN-2

其中：

R_3 、 R_5 、 $R_{5'}$ 、 R_6 、 R_9 、 $R_{9'}$ 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 $R_{12'}$ 、 X 、 V 與 W 如本文任何具體實施例中之定義。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種式IN-3化合物：

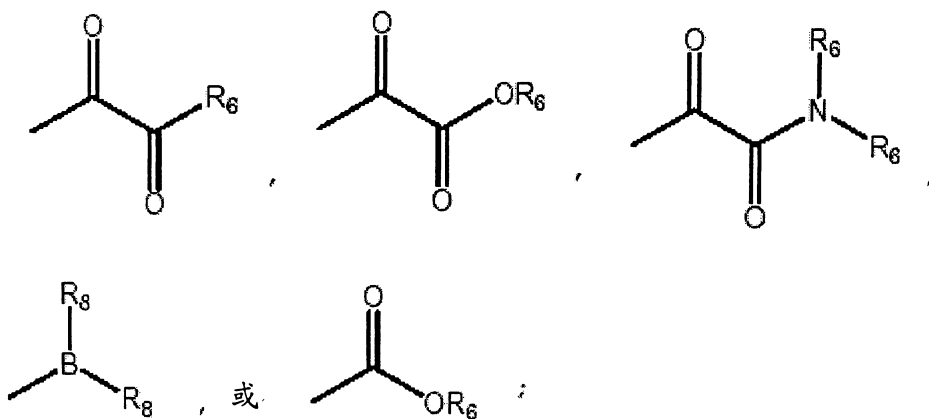


IN-3

其中

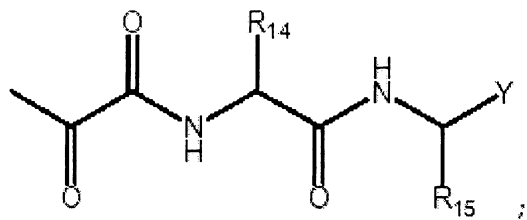
R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 $R_{5'}$ 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 $R_{9'}$ 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 $R_{12'}$ 、 X 、 V 與 W 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式IN-2或式IN-3化合物之另一項具體實施例， z 為1， W 係選自：



且 R_6 與 R_8 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 IN-2 或式 IN-3 化合物之另一項具體實施例， z 為 0， W 係選自：

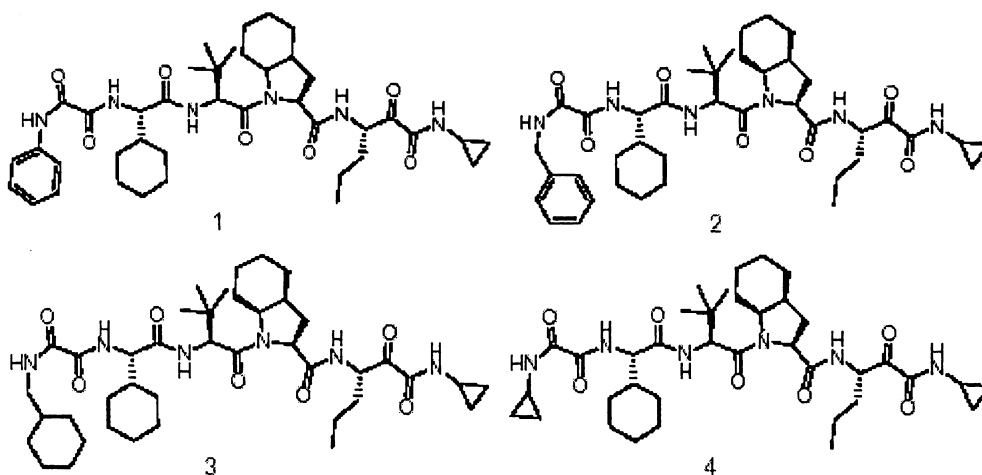


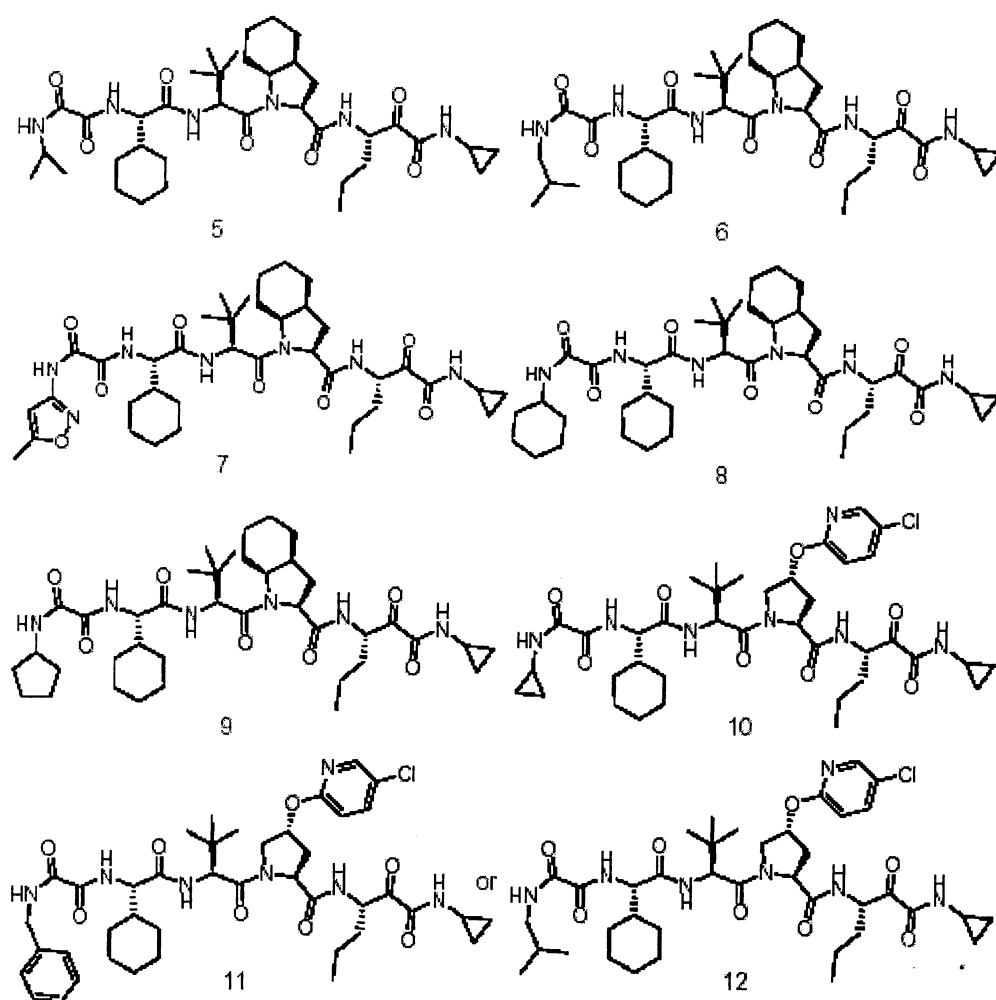
且 R_{14} 與 R_{15} 如本文任何具體實施例中之定義。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例，任何可取代之氮上之可視需要選用之 J 取代基係選自： $-R$ 、 $-N(R')$ ₂、 $-N(R')SO_2R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')$ ₂、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)C(O)R'$ 、 $-C(O)C(O)N(R')$ ₂、 $-C(O)CH_2C(O)R'$ 、 $-C(=NH)N(R')$ ₂ 或 $-C(O)N(R')$ ₂。

根據式 I 或式 I-1 化合物之另一項具體實施例， R_1 、 R_3 、 R_5 與 R_5 中沒有碳原子被 N 、 NH 、 O 或 S 置換。式 I 或 I-1 化合物之其他具體實施例中，此等 R_1 、 R_3 、 R_5 與 R_5 基團沒有 J 取代基。

根據式 I 化合物之另一項具體實施例，該化合物為：





本發明化合物可包含一個或多個不對稱碳原子，因此可能出現消旋物與消旋混合物、單一對映異構物、非對映異構物混合物與個別之非對映異構物。所有此等化合物之異構型均包括在本發明中。各產生立體性之碳均可能呈R或S組態。

一項具體實施例中，本發明化合物之結構與立體化學性說明於化合物1-12。

本文中所示任何較佳具體實施例，包括上述具體實施例，可界定個別式I或式I-1或可組合形成本發明較佳具體實施例。

下列反應圖、製法與實例中採用之縮寫為：

THF：四氫呋喃

DMF：N,N,-二甲基甲醯胺

EtOAc：乙酸乙酯

AcOH：乙酸

NMM：N-甲基嗎啉

NMP：N-甲基吡咯啉酮

EtOH：乙醇

t-BuOH：第三丁醇

Et₂O：乙醚

DMSO：二甲亞砜

DCCA：二氯乙酸

DIEA：二異丙基乙胺

MeCN：乙腈

TFA：三氟乙酸

DBU：1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

DEAD：偶氮二羧酸二乙酯

HOBt：1-羥基苯並三唑水合物

HOAt：1-羥基-7-氮雜苯並三唑

EDC：1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

Boc：第三丁基氧羰基

Boc₂O：二碳酸二-第三丁酯

Cbz：苯甲氧羰基

Cbz-Cl：氯甲酸苯甲酯

Fmoc：9-芴基甲基氧羰基

Chg：環己基甘胺酸

t-BG：第三丁基甘胺酸

mCBPA：3-氯過氧苯甲酸

DAST：(二乙基胺基)硫三氟化物

TEMPO：2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧，游離基

PyBOP：參(吡咯啶基)溴磷六氟磷酸鹽

TBTU或HATU：2-(1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基糖
醛鎗四氟硼酸鹽

DMAP：4-二甲胺基吡啶

AIBN：2,2'-氮雜雙異丁腈

DMEM：杜氏最基本必需培養基 (Dulbecco's minimal
essential media)

PBS：磷酸鹽緩衝生理食鹽水

rt或RT：室溫

ON：一夜

ND：未測定

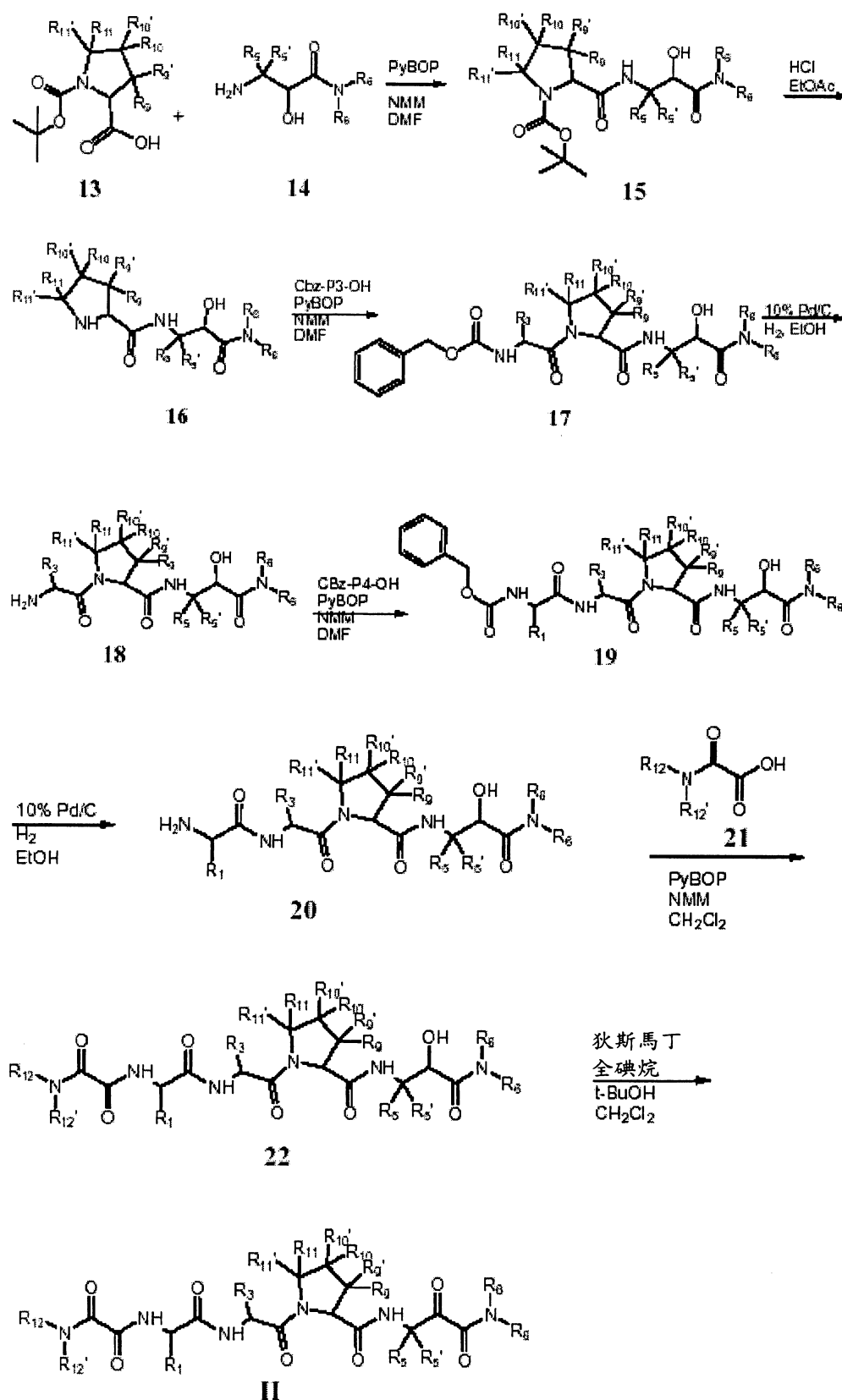
MS：質譜

LC：液相層析法

一般合成法：

本發明化合物可依相關技藝上已知之一般方法製備。下列反應圖1-16說明本發明化合物之合成途徑。亦可改用習此相關技藝之人士咸了解之其他同等反應圖來合成下列一般反應圖及下文中製備實例所說明之各種不同分子部份。

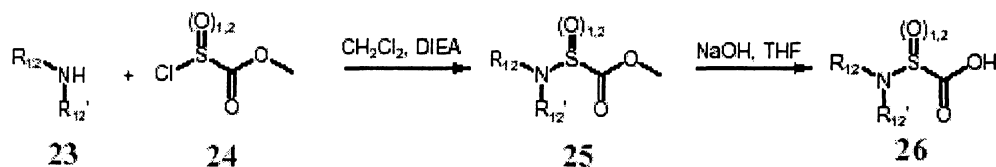
反應圖 1:



上述反應圖 1 提供製備式 I、II、IA、IB、IC、ID、IE、IF、

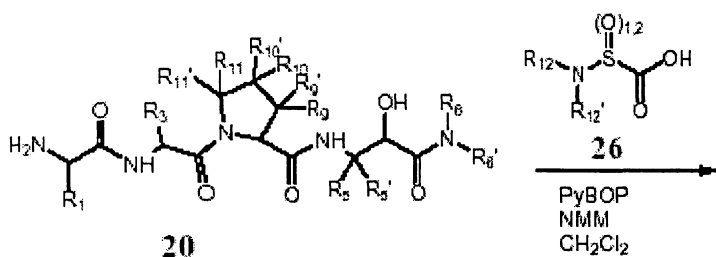
IG、IH、IJ、IK、IL、IM與IN中X-V為-C(O)C(O)，W為-C(O)C(O)-N(R₆)₂，R²、R⁴、與R⁷為H及R₁、R₃、R₅、R_{5'}、R₉、R_{9'}、R₁₀、R_{10'}、R₁₁、R_{11'}、R₁₂與R_{12'}如本文任何具體實施例中定義之化合物之一般途徑。習此相關技藝之人士咸了解，亦可採用其他合適且可自商品取得之偶合試劑來製備中間物15、17、19與22。此外，咸了解，以例如：Cbz-P3-OH代表之自商品取得且受Cbz保護之胺基酸亦可改用自商品取得且受t-Boc保護之胺基酸替代。脫除Boc保護基之適當脫除保護基條件係習此相關技藝之人士已知者。同樣地，中間物22氧化成式II化合物之方法亦可採用習此相關技藝之人士已知之其他合適方法進行。

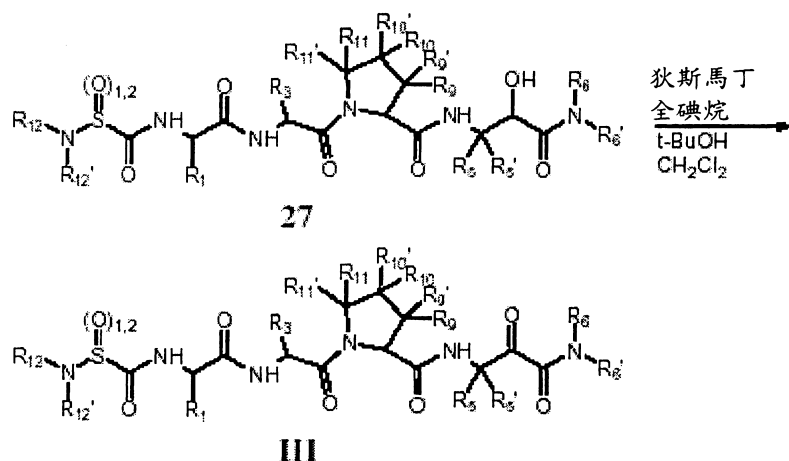
反應圖2：



上述反應圖2提供一種製備式26化合物之一般途徑。其中由自商品取得之胺23與磺醯氯24縮合後，於鹼性條件下水解，產生中間物酸26。或者，習此相關技藝之人士咸了解，可改用其他適當試劑來製備中間物26。

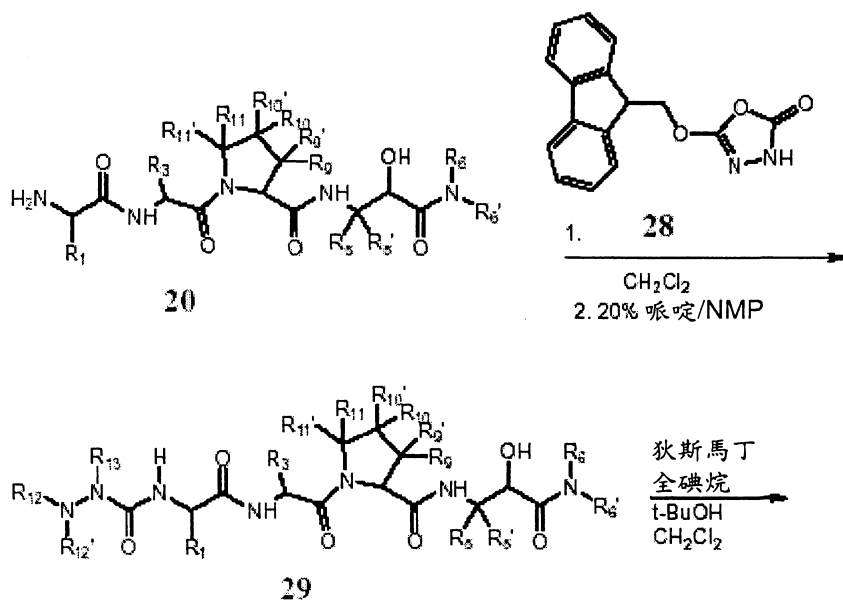
反應圖3：

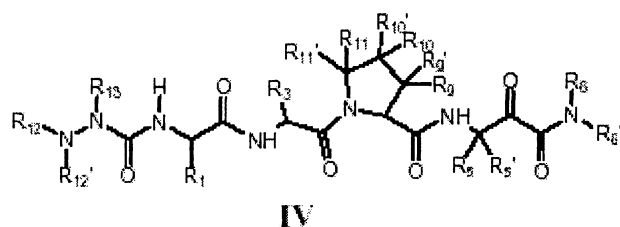




上述反應圖3提供一種製備式III與式I化合物之一般途徑。其中，由酸26與胺20偶合產生醯胺中間物27之反應可採用指定之條件或習此相關技藝之人士已知之偶合試劑進行。隨後採用狄斯馬丁全碘烷(Dess Martin periodinane)或習此相關技藝之人士已知之其他氧化條件，氧化酮基醇27，產生式III或式I化合物，其中 X-V為 $-\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{O})_{1-2}$ ，W為 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_6)_2$ ， R^2 、 R^4 、與 R^7 為H及 R_1 、 R_3 、 R_5 、 R_5' 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{10}' 、 R_{11} 、 R_{11}' 、 R_{12} 與 R_{12}' 如本文任何具體實施例中之定義。

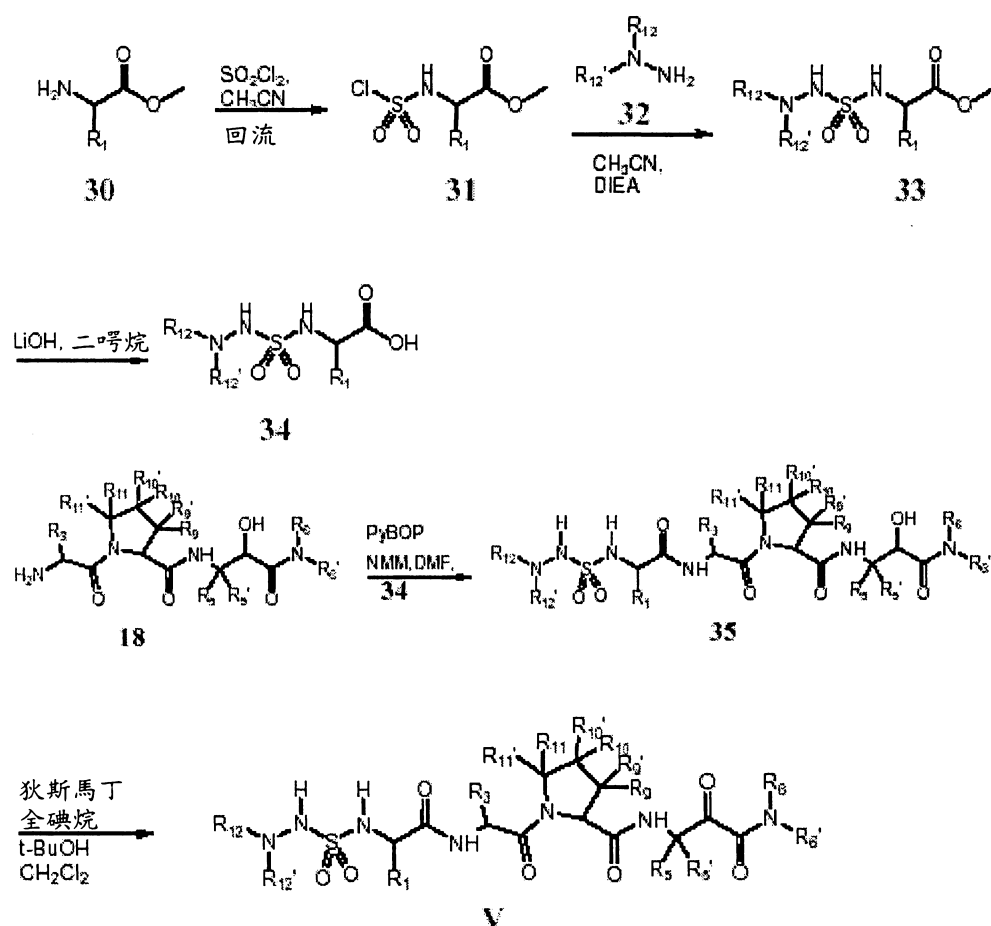
反應圖4：





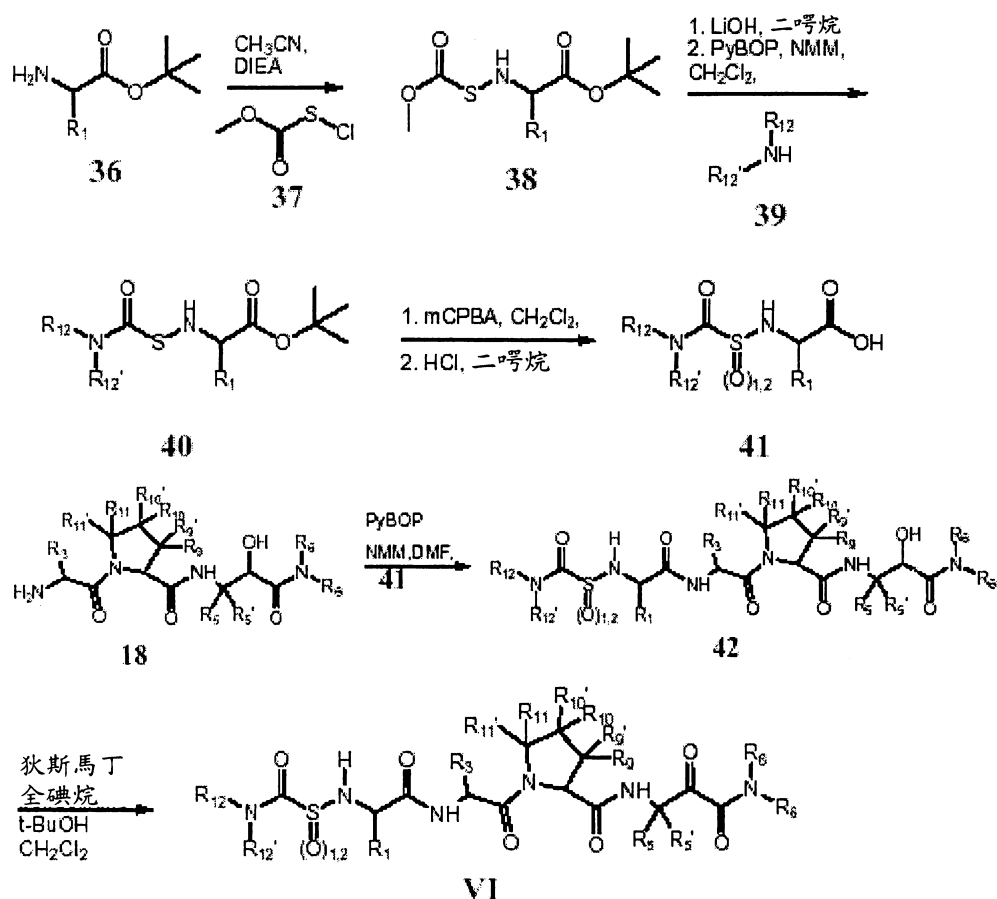
上述反應圖4提供一種製備式VI與式I化合物之一般途徑。其中，化合物28係依據Kessler等人，J. Med. Chem., pp. 1918-1930 (2003)說明之方法製備。在適當溶劑中添加Fmoc-氧雜二唑酮產生胺基脲29。於N-甲基吡咯啉酮中，使用哌啶脫除Fmoc保護基後，經狄斯馬丁全碘烷氧化，產生式IV化合物。習此相關技藝之人士咸了解，亦可採用其他已知條件來氧化化合物29，形成式I與IV化合物。

反應圖5：



上述反應圖 5 提供一種製備式 V 與式 I 化合物之一般途徑。其中，由自商品取得胺基酸酯 30 依據 Kempf, D.J. 等人, J. Med. Chem., pp. 320-330 (1993) 說明之方法，轉化成相應之 N-氯磺醯基酯 31。由 31 與自商品取得之胍 32 偶合後，水解，產生酸 34。由酸 34 與胺 18 偶合產生醯胺中間物 35，此反應可採用指定之條件或習此相關技藝之人士已知之偶合試劑進行。隨後由 35 經狄斯馬丁全碘烷或習此相關技藝之人士已知之其他合適條件氧化，產生式 V 與式 I 化合物。

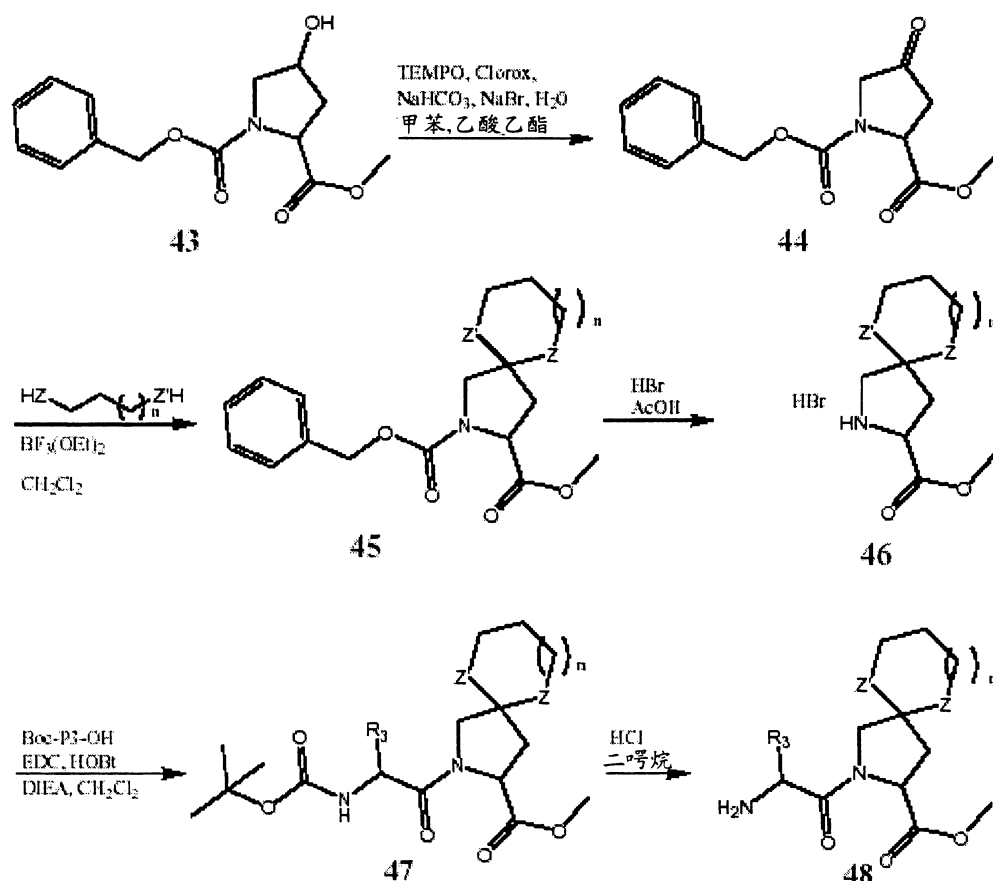
反應圖 6：

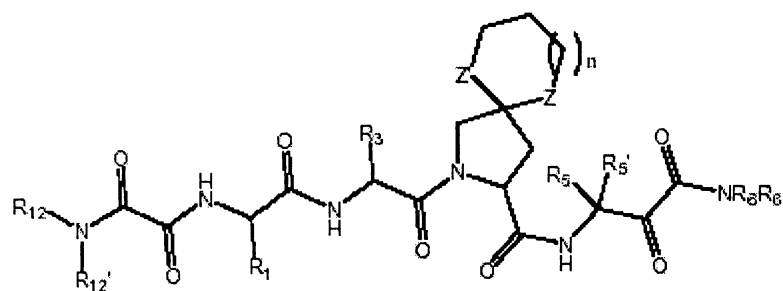
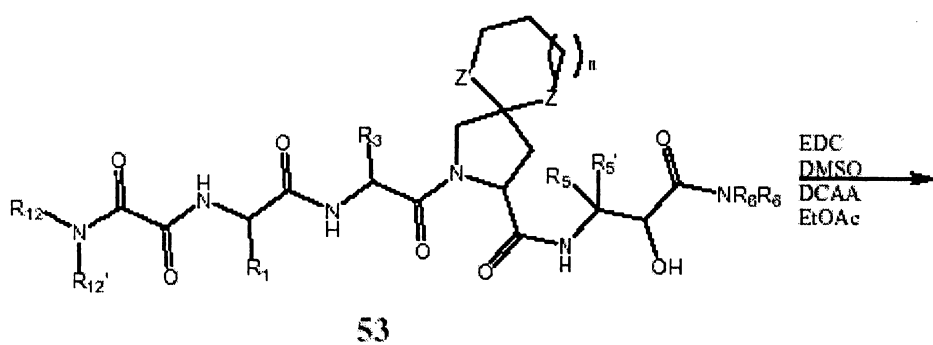
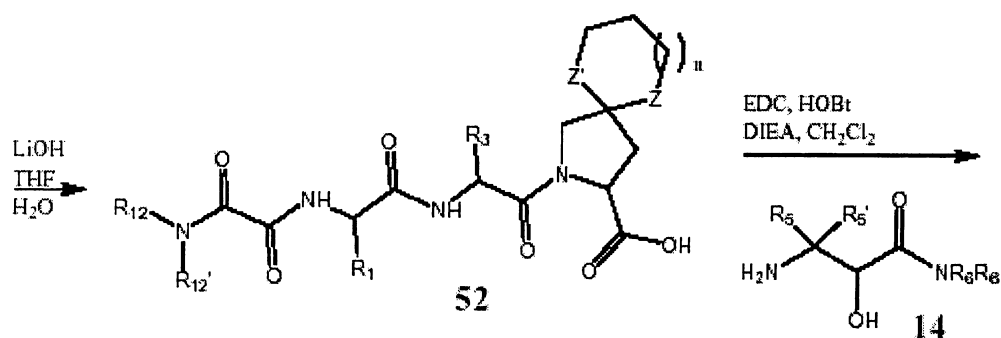
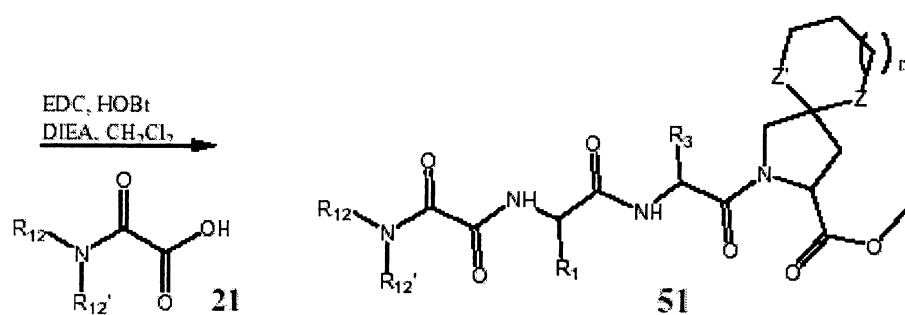
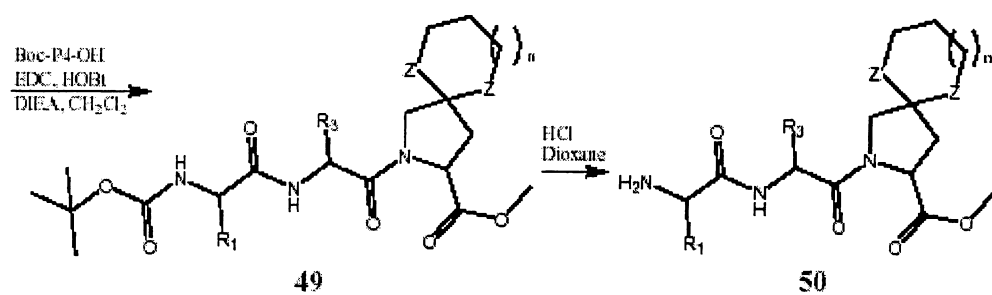


上述反應圖 6 提供一種製備式 I 與式 VI 中 X-V 為 -S(O)₁₋₂ C(O)-, W 為 -C(O)C(O)-N(R₆)₂, R²、R⁴、與 R⁷ 為 H 及 R₁、R₃、

R_5 、 $R_{5'}$ 、 R_9 、 $R_{9'}$ 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 與 $R_{12'}$ 如本文任何具體實施例中定義之化合物之一般途徑。氯酯37係依據J. Org. Chem., pp. 2624-2629 (1979)說明之方法製備。由自商品取得之胺基第三丁基酯36與氯化物37偶合，產生磺醯胺38。混合酯38經鹼性水解後，與自商品取得之胺39偶合，產生中間物酯40。經一當量mCBPA氧化，產生亞砷41，其中X為 $-S(O)_1-$ 。或者，使用兩當量mCBPA氧化，產生砷41，其中X為 $-S(O)_2-$ 。第三丁基酯40經酸性水解，產生酸41，其再與胺18偶合(說明於上述反應圖1中)，產生酮基醇42。最後，由42經狄斯馬丁全碘烷或習此相關技藝之人士已知之其他合適條件氧化，產生式VI化合物。

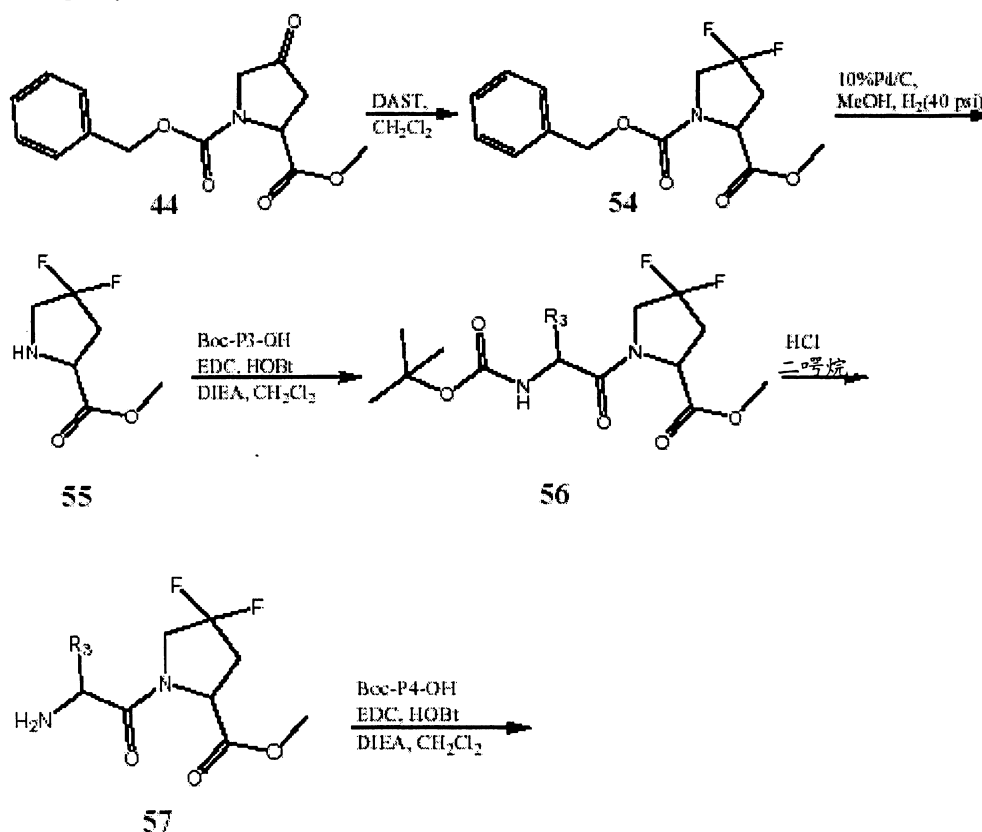
反應圖7：

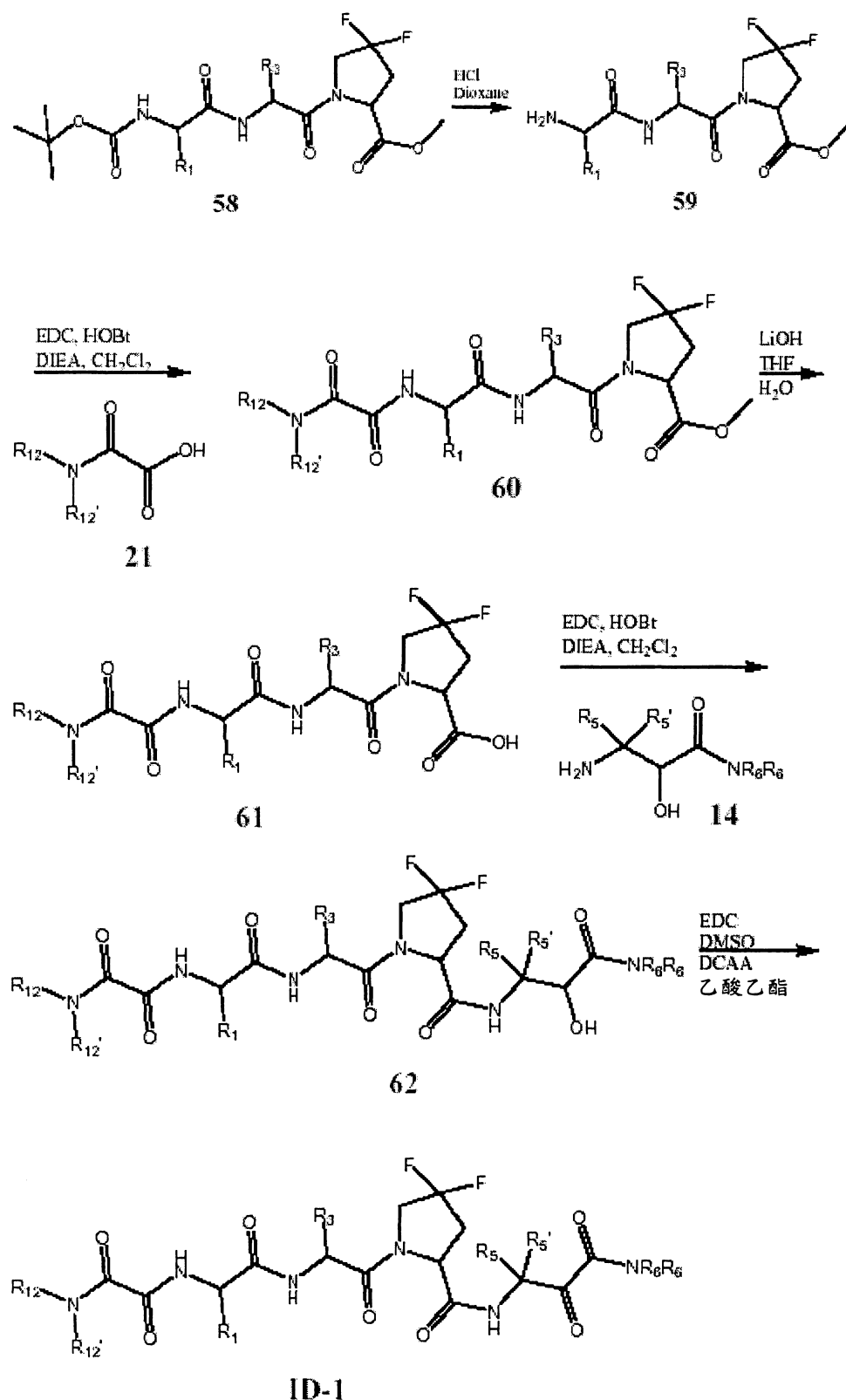




上述反應圖7提供一種製備式IB-1、式IB與式IC中X-V為-C(O)C(O)-，W為-C(O)C(O)-N(R₆)₂，R²、R⁴、與R⁷為H，及n、Z、Z'、R₁、R₃、R₅、R_{5'}、R₉、R_{9'}、R₁₀、R_{10'}、R₁₁、R_{11'}、R₁₂與R_{12'}如本文任何具體實施例中定義之化合物之一般途徑。習此相關技藝之人士咸了解，亦可採用其他合適及自商品取得之偶合試劑來製備中間物47、49、51與53。此外，咸了解，以例如：Boc-P3-OH代表之自商品取得且受Boc保護之胺基酸亦可改用自商品取得且受Cbz保護之胺基酸替代。脫除Cbz保護基之適當脫除保護基條件係習此相關技藝之人士已知者。同樣地，中間物53氧化成式IB-1化合物之方法亦可採用習此相關技藝之人士已知之其他合適方法進行。

反應圖8：

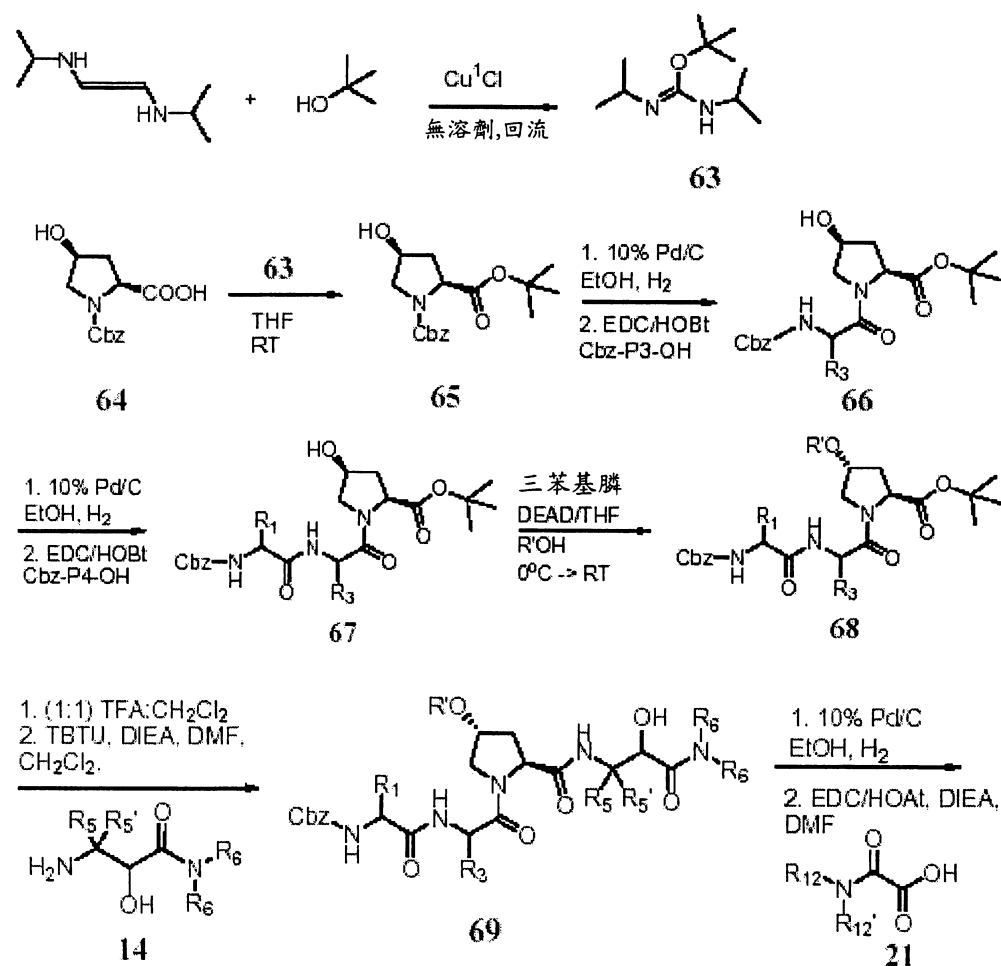


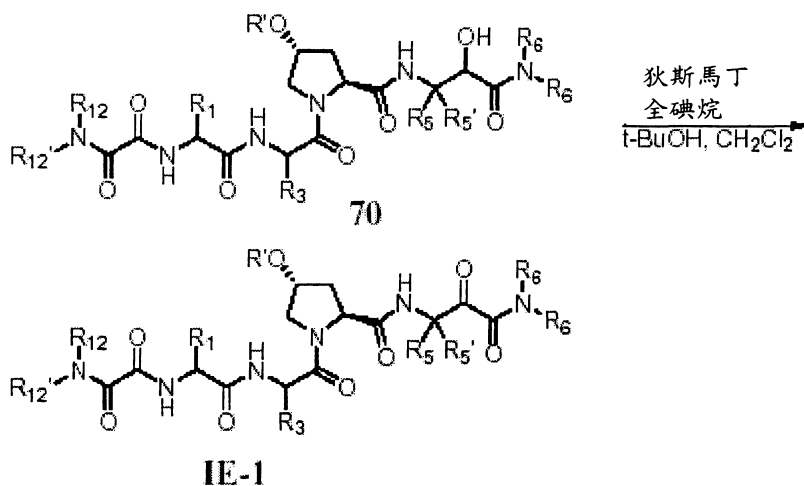


上述反應圖 8 提供一種製備式 ID-1 與式 ID 中 X-V 為 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$ ，W 為 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_6)_2$ ， R^2 、 R^4 、與 R^7 為 H，及 R_1 、 R_3 、 R_5 、 $\text{R}_{5'}$ 、 R_6 、 R_{12} 與 $\text{R}_{12'}$ 如本文任何具體實施例

中定義之化合物之一般途徑。習此相關技藝之人士咸了解，亦可採用其他合適及自商品取得之偶合試劑來製備中間物56、58、60與62。此外，咸了解，以例如：Boc-P3-OH代表之自商品取得且受Boc保護之胺基酸亦可改用自商品取得且受Cbz保護之胺基酸替代。脫除Cbz保護基之適當脫除保護基條件係習此相關技藝之人士已知者。同樣地，中間物62氧化成式ID-1化合物之方法亦可採用習此相關技藝之人士已知之其他合適方法進行。

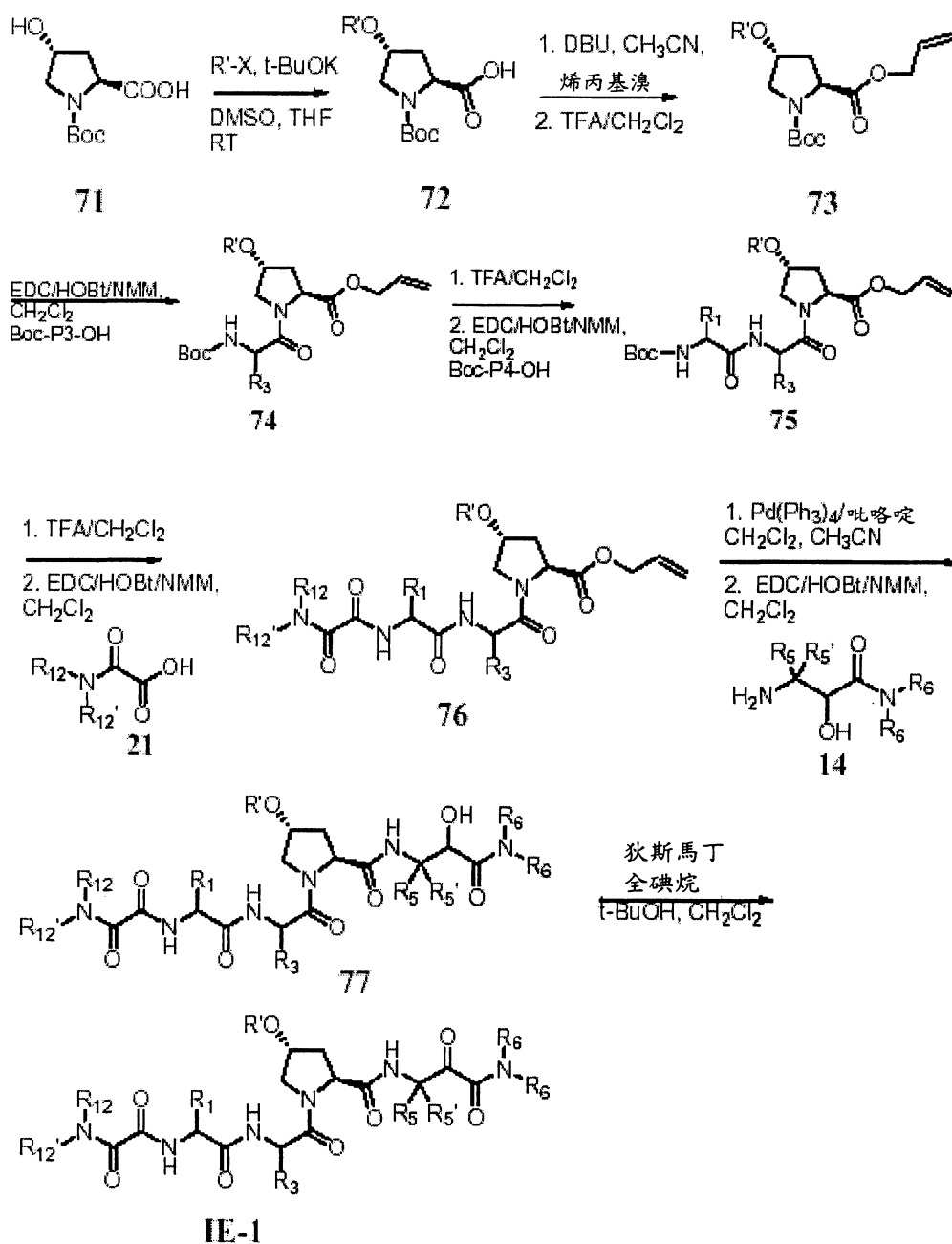
反應圖9：





上述反應圖9提供一種製備式IE-I與式IE中X-V為-C(O)C(O)-，W為-C(O)C(O)-N(R₆)₂，R²、R⁴、與R⁷為H及R'、R₁、R₃、R₅、R_{5'}、R₆、R₁₂與R_{12'}如本文任何具體實施例中定義之化合物之一般途徑。反應圖9所採用之步驟可經過修飾，例如：採用不同試劑或以不同反應順序進行。習此相關技藝之人士咸了解，亦可採用其他合適及自商品取得之偶合試劑來製備中間物66、67、69與70。此外，咸了解，以例如：Cbz-P3-OH代表之自商品取得且受Cbz保護之胺基酸亦可改用自商品取得且受t-Boc保護之胺基酸替代。脫除Boc保護基之適當脫除保護基條件係習此相關技藝之人士已知者。同樣地，中間物70氧化成式IE-1化合物之方法亦可採用習此相關技藝之人士已知之其他合適方法進行。

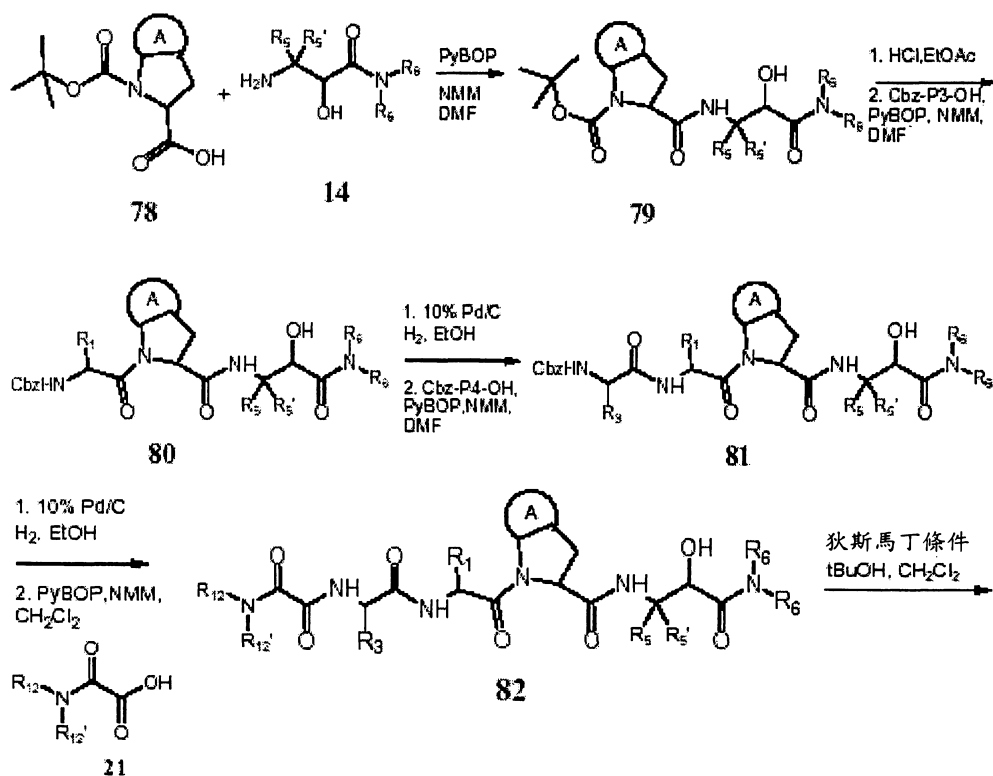
反應圖 10：

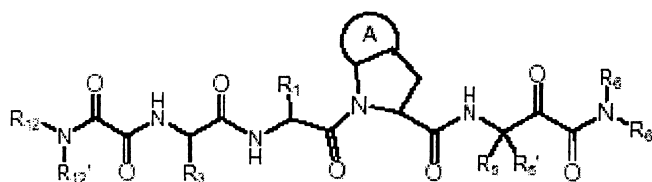


上述反應圖10說明另一種製備IE-1與IE中，X-V為 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$ ，W為 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_6)_2$ ， R^2 、 R^4 、與 R^7 為H及 R' 、 R_1 、 R_3 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_{12} 與 R_{12}' 如本文任何具體實施例中定義之化合物之一般途徑。此方法中，由4-羥基脯胺酸衍生物71與自商品取得之以 $\text{R}'\text{-X}$ 代表之 R' -鹵化物(如：芳基氯化物)，

於合適鹼(如：第三丁醇鉀)之存在下反應，產生化合物72。習此相關技藝之人士咸了解，化合物72可再依例行方法反應，產生式IE-1 化合物。此外，亦可採用其他合適及自商品取得之偶合試劑來製備中間物74、75、76與77。此外，咸了解，以例如：Boc-P3-OH代表之自商品取得且受Boc保護之胺基酸亦可改用自商品取得且受Cbz保護之胺基酸替代。脫除Cbz保護基之適當脫除保護基條件係習此相關技藝之人士已知者。同樣地，中間物77氧化成式IE-1化合物之方法亦可採用習此相關技藝之人士已知之其他合適方法進行。

反應圖 11：

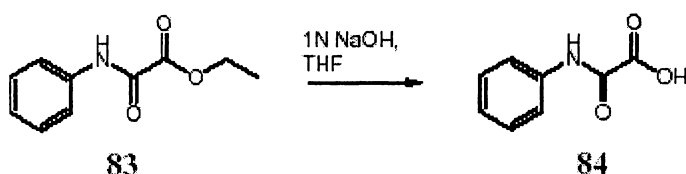




IF-1

上述反應圖 11 提供一種製備式 IF-1 與式 IF 中 X-V 為 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$ ，W 為 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_6)_2$ ， R^2 、 R^4 、與 R^7 為 H，及 A 環、 R_1 、 R_3 、 R_5 、 $\text{R}_{5'}$ 、 R_6 、 R_{12} 與 $\text{R}_{12'}$ 如本文任何具體實施例中定義之化合物之一般途徑。反應圖 11 所採用之步驟可經過修飾，例如：採用不同試劑或以不同反應順序進行。習此相關技藝之人士咸了解，亦可採用其他合適及自商品取得之偶合試劑來製備中間物 79、80、81 與 82。此外，咸了解，以例如：Cbz-P3-OH 代表之自商品取得且受 Cbz 保護之胺基酸亦可改用自商品取得且受 t-Boc 保護之胺基酸替代。脫除 Boc 保護基之適當脫除保護基條件係習此相關技藝之人士已知者。同樣地，中間物 82 氧化成式 IF-1 化合物之方法亦可採用習此相關技藝之人士已知之其他合適方法進行。

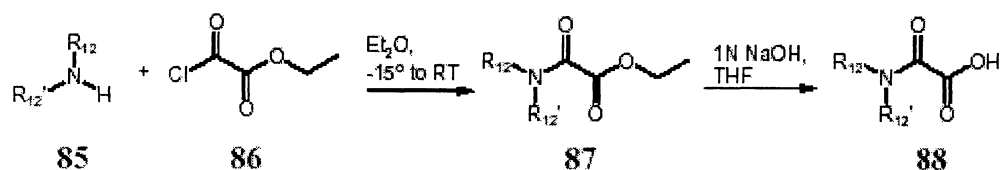
反應圖 12：



上述反應圖 12 提供一種製備化合物 84 之一般途徑。反應圖 12 可採用習此相關技藝之人士已知之方法修飾，以達成化合物 84。此外，自商品取得草醯胺酯可類似上述途徑，

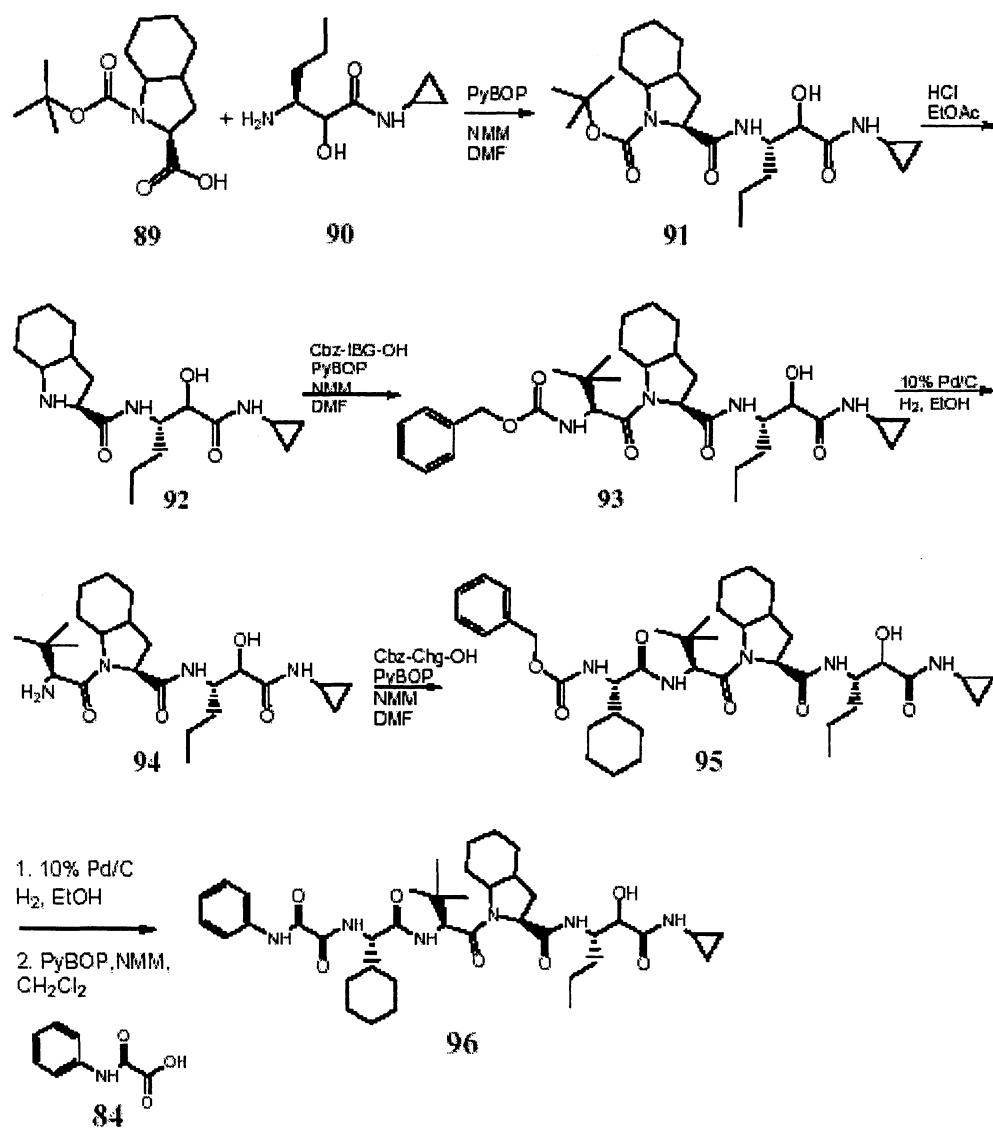
轉化成相應酸。

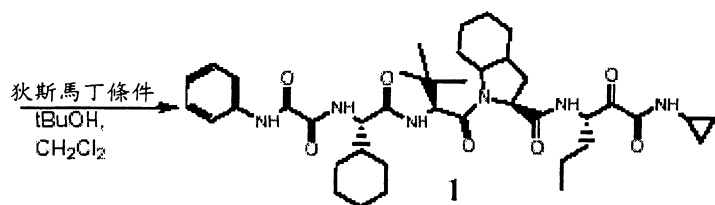
反應圖 13：



反應圖 13 提供一種製備無法自商品取得之所需草醯胺酯或草醯胺酸之合成途徑。反應圖 13 可採用習此相關技藝之人士已知之方法修飾，以達成式 88 所代表之化合物。

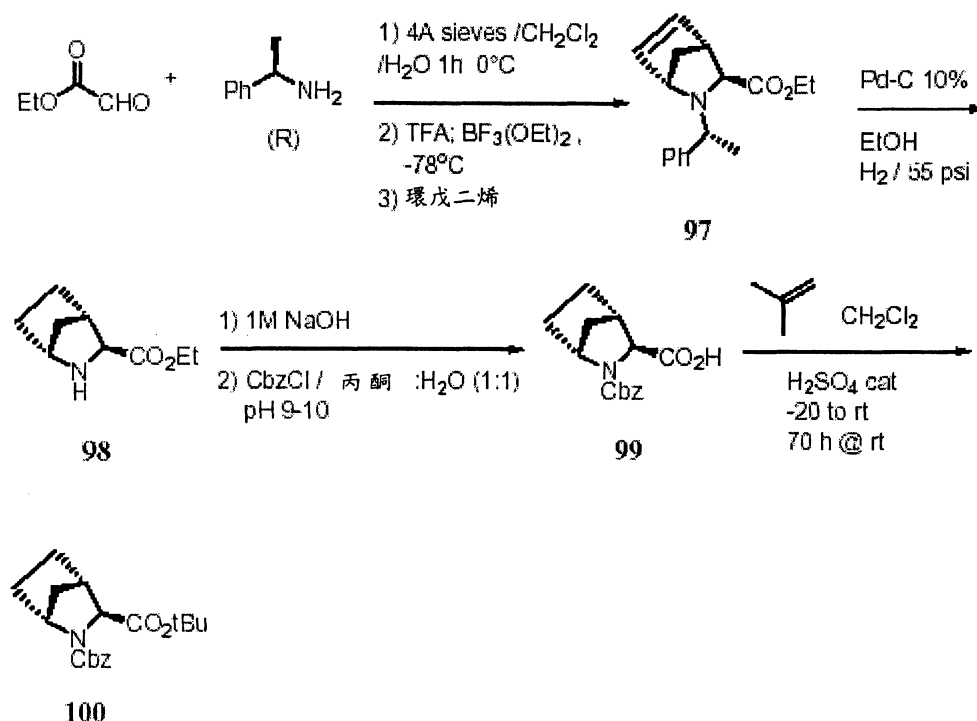
反應圖 14：





上述反應圖 14 提供一種由 89 (BOC-保護之八氫-吲哚-2-羧酸) 製備化合物 1 之合成途徑。中間物 89 可由自商品取得之八氫-吲哚-2-羧酸 (Bachem 藥廠)，依據 PCT 公告案 No. WO 03/087092 (其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中) 及其中摘錄之文獻中說明之方法製備。反應圖 14 可採用習此相關技藝之人士已知之方法修飾，以達成化合物 1。製備化合物 1 之實驗方法進一步說明於下文實例 2 中。

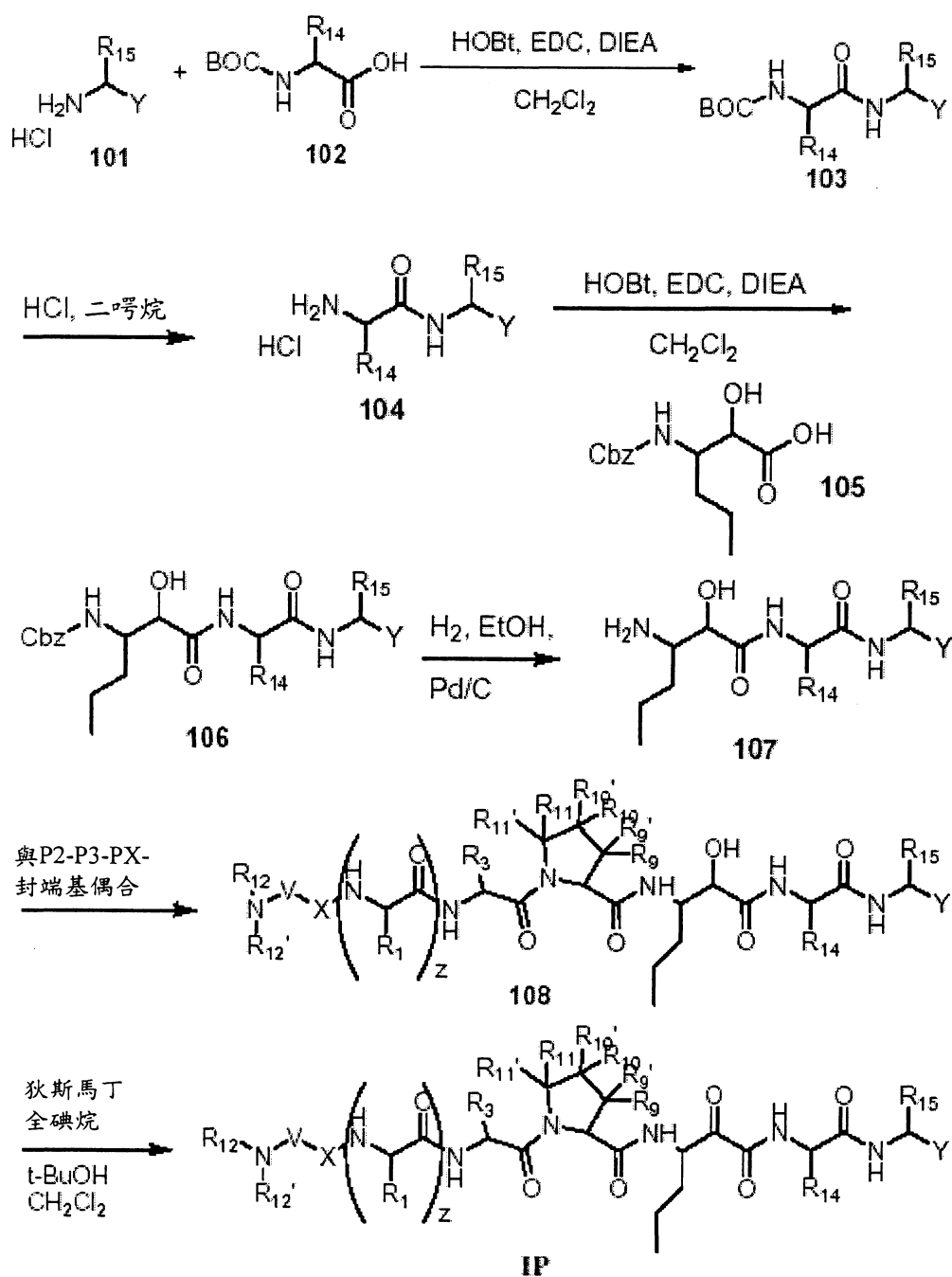
反應圖 15：



上述反應圖 15 提供一種製備 Cbz-保護之氮雜雙環 [2.2.1] 庚烷-3-羧酸 (化合物 99) 與相應第三丁基酯 (化合物 100) 之合成途徑。游離酸 99 可進一步依上述反應圖 1 所定義之途徑處

理，製成式I與IH化合物。或者，第三丁基酯100可進一步修改上述反應圖9或10之方法進行反應，產生式I與IH化合物。

反應圖16：



上述反應圖16提供一種製備式IP與式I-1中， R_5 為H， $\text{R}_{5'}$ 為正丙基，W為 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{R}_{14})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{R}_{15})-\text{Y}$ ，

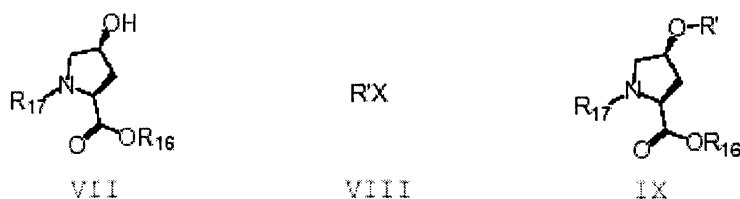
R^2 、 R^4 、與 R^7 為H，及A環、X、V、 R_1 、 R_3 、 R_5 、 $R_{5'}$ 、 R_6 、 R_9 、 $R_{9'}$ 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{14} 、 R_{15} 、Y、Z、 R_{12} 與 $R_{12'}$ 如本文任何具體實施例中定義之化合物之一般途徑。反應圖16所採用之步驟可經過修飾，例如：採用不同試劑或以不同反應順序進行。習此相關技藝之人士咸了解，亦可採用其他合適及自商品取得之偶合試劑來製備中間物103、106與108。此外，咸了解，以例如：Cbz- R_{14} -COOH代表之自商品取得且受Cbz保護之胺基酸亦可改用自商品取得且受t-Boc保護之胺基酸替代。脫除Boc保護基之適當脫除保護基條件係習此相關技藝之人士已知者。同樣地，中間物108氧化成式IP化合物之方法亦可採用習此相關技藝之人士已知之其他合適方法進行。中間物酸105係依據Harbeson, S.等人, J. Med. Chem., Vol. 37, No. 18, pp. 2918-2929 (1994)說明之方法製備。

經由上述反應圖1、9或10製備式I與IG化合物時之多種其他可視需要經取代之多環氮雜雜環基中間物可依PCT公告案No. WO 02/18369(其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中)與其中摘錄之參考文獻中說明之方法製備。

多種不同3、4與5-經取代之脯胺酸類似物可自商品購得或可根據已知文獻中之方法製備。例如：用於製備式I中 $R_{9'}$ 為(C1-C12)-脂系-之化合物時之起始物3-經取代之脯胺酸類似物可根據Holladay, M.W. et al., J. Med. Chem., 34, pp. 457-461 (1991)說明之方法製備。製備式I中 $R_{9'}$ 、 $R_{10'}$ 或 $R_{11'}$ 為環己基且 R_9 、 R_{10} 或 R_{11} 為氫之化合物時，環己基脯胺酸中

間物可由氧化鉑還原自商品取得之經苯基取代之脯胺酸類似物製得。此等還原條件為習此相關技藝之人士習知者。製備式I中 R_9 為(C1-C12)-脂系-與 R_{10} 為(C1-C12)-脂系-之化合物時，起始物3,4-二取代之脯胺酸類似物可根據Kanamasa, S. et al., J. Org. Chem, 56, pp. 2875-2883 (1991)說明之方法製備。各該涉及3, 4或5-經取代之脯胺酸或3,4-二取代之脯胺酸之合成法中，中間物可再依上述反應圖1、9或10定義之途徑反應，製備式I化合物。

因此，本發明一項具體實施例提供一種製備如本文任何具體實施例中所定義之式I化合物之方法，其包括之步驟為：由式VII化合物於式VIII化合物之存在下反應，產生式IX化合物：



其中：

R_{17} 為胺保護基，本文說明之HCV蛋白酶抑制劑之P3-殘基，或本文說明之HCV蛋白酶抑制劑之P4-P3-殘基，且其中P3與P4-P3殘基可視需要經胺基末端封端基團保護；

R_{16} 為羧基保護基或本文說明之HCV蛋白酶抑制劑之P1殘基，其中P1殘基可視需要使用羧基末端封端基團或使用W保護。 R' 如本文任何具體實施例中之定義。 X 為適當脫離基。習此相關技藝之人士咸了解，可於原位產生適當脫離基。

另一項具體實施例中，式VII中之4-羥基可轉化成脫離基。此等具體實施例中，X為親核性氧，會與VII反應，產生IX。

本文所採用P1、P3、P4指相關技藝上所定義之HCV蛋白酶抑制劑之殘基，係習此相關技藝之人士習知者。

式IX化合物可依本文說明之方法反應，產生式I化合物。

雖然下文中說明某些具體實施例，但咸了解，本發明化合物可根據上述一般說明之方法，使用習此相關技藝之人士習知之適當起始物製備。

本發明另一項具體實施例提供一種醫藥組合物，其包含式I或式I-1化合物或其醫藥上可接受之鹽。根據另一項具體實施例，式I或式I-1化合物之含量可有效降低檢體中或患者體內之病毒量，其中該病毒編碼病毒生命循環所必要之絲胺酸蛋白酶，亦包含醫藥上可接受之載劑。

若此等組合物中使用本發明化合物之醫藥上可接受之鹽時，此等鹽最好衍生自無機或有機酸與鹼。其中包括下列酸鹽：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、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷-丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二碳烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚酸鹽、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、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果酸鹽、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、與十一碳烷酸鹽。鹼鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽，如：鈉與鉀鹽、鹼土金屬鹽，如：鈣與鎂鹽，與有機鹼形成之鹽，如：二環己基胺鹽、N-甲基-D-葡萄糖胺及與胺基酸形成之鹽，如：精胺酸、離胺酸，等等。

此外，含鹼性氮基團亦可經下列試劑四級化，如：低碳數烷基鹵化物，如：甲基、乙基、丙基與丁基氯化物、溴化物與碘化物；硫酸二烷基酯，如：硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯與二戊酯，長鏈鹵化物如：癸基、月桂基、肉豆蔻基與硬脂基氯化物、溴化物與碘化物、芳烷基鹵化物，如：苯甲基與苯乙基溴化物，等等。藉以得到水或油可溶或可勻散之產物。

本發明組合物與方法所使用之化合物亦可附接適當官能基加以修飾，以加強選擇性生物性質。此等修飾法係相關技藝上已知，且包括彼等提高生物滲透性至特定生物系統中(例如：血液、淋巴系統、中樞神經系統)、提高口服利用率、提高注射投藥之溶解性、改變代謝性與改變排泄速率。

此等組合物可使用之醫藥上可接受之載劑包括(但不限於)：離子交換劑、礬土、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白，如：人類血清白蛋白、緩衝物質如：磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物性脂肪酸之部份甘油酯混合物、水、鹽或電解質如：魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠體矽石、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、以纖維素為主之物質、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、聚乙二醇與羊毛脂。

根據較佳具體實施例，本發明組合物係調配供投藥給哺乳動物。一項具體實施例中，該哺乳動物為人類。

本發明此等醫藥組合物可經口、非經腸式、經噴霧吸入、局部、經直腸、鼻內、頰內、陰道內或經由植入之儲積器投藥。術語"非經腸式"用於本文中包括經皮下、經靜脈內、經肌內、經關節內、經滑膜內、經胸骨內、經鞘內、經肝內、經損傷處內與經顱內進行注射或輸液技術。另一項具體實施例中，該組合物係經口或經靜脈內投藥。

本發明組合物之無菌注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據相關技藝上已知技術，使用合適勻散劑或濕化劑與懸浮液劑調配。無菌之注射劑亦可為含於無毒性非經腸式可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌注射液或懸浮液，例如：1,3-丁二醇溶液。可使用之可接受之媒劑與溶劑為水、林格氏溶液與等張性氯化鈉溶液。此外，常使用無菌之固定油類作為溶劑或懸浮介質。為了此目的，可使用任何品牌之固定油類，包括合成之單或二-甘油酯。脂肪酸如：油酸及其甘油酯衍生物均適用於製備注射劑，天然之醫藥上可接受之油類亦可使用，如：橄欖油或蓖麻油，尤指其聚氧乙基化型。此等油溶液或懸浮液亦可包含長鏈醇稀釋劑或勻散劑，如：羧甲基纖維素或醫藥上可接受之劑型(包括乳液與懸浮液)之調配上常用之類似勻散劑。其他常用之界面活性劑如：Tweens、Spans與其他常用於製造醫藥

上可接受之固體、液體或其他劑型之乳化劑或生物利用率加強劑亦可用於調配之目的。

一項具體實施例中，一天約0.01至約100毫克/公斤體重之間之本文所說明蛋白酶抑制劑化合物劑量適用於抗病毒，特定言之抗-HCV所媒介疾病之預防性及治療性單一療法。另一項具體實施例中，一天約0.5至約75毫克/公斤體重之間之本文所說明蛋白酶抑制劑化合物劑量適用於抗病毒，特定言之抗-HCV所媒介疾病之預防性及治療性單一療法。典型地，本發明醫藥組合物可一天投藥約1至約5次，或呈連續輸液投藥。此等投藥法可用為慢性或急性療法。可與載劑物質組合成單一劑型之活性成分用量依所處理之宿主與特定投藥模式而定。典型製劑將包含約5%至約95%活性化合物(w/w)。一項具體實施例中，此等製劑包含約20%至約80%活性化合物。

當本發明組合物包含式I或式I-1化合物與一種或多種其他醫療劑或預防劑時，這兩種化合物與另外使用之製劑之劑量均應在單一療程正常投藥劑量之約10至100%範圍內。另一項具體實施例中，該另外使用之製劑之劑量應在單一療程正常投藥劑量之約10至80%之間。

本發明醫藥組合物可呈任何口服可接受之劑型經口投藥，其包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。若為口服用錠劑時，常用之載劑包括乳糖與玉米澱粉。典型亦添加潤滑劑如：硬脂酸鎂。適合口服用膠囊型之稀釋劑包括乳糖與無水玉米澱粉。當需要口服用水性懸浮液時，

由活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。若需要時，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

或者，本發明之醫藥組合物可呈經直腸投藥之栓劑投藥。其製法為混合藥劑與於室溫下呈固態，但於直腸溫度下卻呈液態之合適之無刺激性賦形劑，因此將會於直腸中融化釋出藥物。此等材料包括可可奶油、蜂蠟與聚乙二醇。

本發明醫藥組合物亦可局部投藥，尤其當治療目標包括容易經由局部施用到之區域或器官時，包括眼睛、皮膚或下腸道之疾病。合適之局部用調配物很容易針對各區域或器官製備。

下腸道之局部施用法可使用直腸用栓劑調配物(如上述)或合適之灌腸調配物進行。亦可使用局部用穿皮式貼布。

局部投藥時，醫藥組合物可調配成合適油膏，其中包含懸浮或溶於一種或多種載劑中之活性成分。本發明化合物之局部投藥用載劑包括(但不限於)礦物油、液態石蠟、白色凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟與水。或者，醫藥上可接受之組合物可調配成合適洗液或乳霜，其中含有懸浮或溶於一種或多種醫藥上可接受之載劑中之活性成分。合適載劑包括(但不限於)礦物油、山梨糖醇酐單硬脂酸酯、聚山梨酸酯60、鯨蠟基酯蠟、鯨蠟基硬脂醇、2-辛基十二碳烷醇、苯甲醇與水。

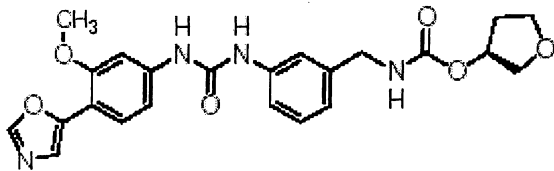
眼用之醫藥組合物可於已調整pH之等張性無菌生理食鹽水中調配成微粉化之懸浮液，或較佳為使用或不使用防腐劑(如：氯苄烷銨)，於已調整pH之等張性無菌生理食鹽水

中調配成溶液。或者，眼用之醫藥組合物可於油膏(如：石蠟)中調配。

本發明醫藥組合物亦可呈鼻噴液或吸入劑投藥。此等組合物係依據醫藥調配物相關技藝已知之技術製備，且可於生理食鹽水中，使用苯甲醇或其他合適防腐劑、加強生物利用率之促進吸收劑、氟碳化物與/或其他常用溶解劑或勻散劑等，製成溶液。

一項具體實施例中，醫藥組合物係調配成經口投藥用。

另一項具體實施例，本發明組合物包含另一種抗病毒劑，較佳為抗-HCV劑。此等抗-病毒劑包括(但不限於)：免疫調節劑，如： α -、 β -與 γ -干擾素，聚乙二醇化衍化之干擾素- α 化合物與胸腺素；其他抗病毒劑，如：利巴菲林(ribavirin)、安塔汀(amantadine)與特弗定(telbivudine)；C型肝炎蛋白酶之其他抑制劑(NS2-NS3抑制劑與NS3-NS4A抑制劑)；HCV生命循環中其他目標之抑制劑，包括螺旋酶(helicase)與聚合酶抑制劑；內核糖體進入抑制劑；廣譜性病毒抑制劑，如：IMPDH抑制劑(例如：美國專利案5,807,876、6,498,178、6,344,465、6,054,472、WO 97/40028、WO 98/40381、WO 00/56331之化合物，與黴酚酸(mycophenolic acid)及其衍生物，包括(但不限於)：VX-497、VX-148與/或VX-944)；或上述藥物之任何組合。亦參見 W. Markland 等人之 Antimicrobial & Antiviral Chemotherapy, 44, p. 859 (2000)與美國專利案6,541,496。



VX-497

本文中採用下列定義(商標名稱指可取得本申請案數據之產品)。

"Peg-英存(Intron)"指PEG-英存(Intron)，係來自Schering公司(Kenilworth, NJ)之聚乙二醇化干擾素 α -2b；

"英存(Intron)"指英存(Intron)-A，係來自Schering公司(Kenilworth, NJ)之干擾素 α -2b；

"利巴菲林(ribavirin)"指利巴菲林(ribavirin)，係來自ICN藥廠(ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA)之(1- β -D-呋喃核糖基-IH-1,2,4-三唑-3-羧醯胺；說明於第12版默克指引(Merck Index)中第8365條；亦可得自Schering公司(Kenilworth, NJ)之產品Rebetol，或Hoffmann-La Roche藥廠(Nutley, NJ)之產品Copegus；

"帕加西(Pagasys)"指皮加西(Pegasys)，係來自Hoffmann-La Roche藥廠(Nutley, NJ)之聚乙二醇化干擾素 α -2a；

"洛非能(Roferon)"指洛非能(Roferon)，係來自Hoffmann-La Roche藥廠(Nutley, NJ)之重組體干擾素 α -2a；

"必利弗(Berefor)"指必利弗(Berefor)，係來自Boehringer Ingelheim藥廠(Ridgefield, CT)之干擾素 α 2；

素美非能(Sumiferon)係一種天然 α 干擾素之純化混合物，如來自日本Sumitomo公司之素美非能(Sumiferon)；

威弗能(Wellferon)，係來自英國 Glaxo_Wellcome 藥廠之干擾素 $\alpha n1$ ；

亞弗能(Alferon)係由 Interferon Sciences 製造，來自 Purdue Frederick Co., CT之天然 α 干擾素之混合物；

術語"干擾素"用於本文中係指一類高同源性之物種專一性蛋白質，其可抑制病毒複製與細胞增生，及調節免疫反應，如：干擾素 α 、干擾素 β 或干擾素 γ 。第12版默克指引(Merck Index)中第5015條。

根據本發明一項具體實施例，干擾素為 α -干擾素。根據另一項具體實施例，本發明之醫療組合係利用天然干擾素 2a，或本發明之醫療組合係利用天然干擾素 2b。另一項具體實施例中，本發明之醫療組合係利用天然干擾素 2a 或 2b。另一項具體實施例中，干擾素為聚乙二醇化 α 干擾素 2a 或 2b。適合本發明之干擾素包括：

- (a) 英存(Intron) (干擾素 - α 2B, Schering Plough 藥廠)，
- (b) Peg-英存(Intron)，
- (c) 皮加西(Pegasys)，
- (d) 洛非能(Roferon)，
- (e) 必利弗(Berefor)，
- (f) 素美非能(Sumiferon)，
- (g) 威弗能(Wellferon)，
- (h) 複合 α 干擾素，來自 Amgen 藥廠(Newbury Park, CA)，
- (i) 亞弗能(Alferon)；
- (j) 菲拉弗能(Viraferon)，

(k)英菲根(Infergen)。

習此相關技藝之人士咸了解，蛋白酶抑制劑最好經口投藥。干擾素典型地係非經口投藥。儘管如此，本文中並未將本發明之方法與組合限制在任何明確劑型或療程上。因此，根據本發明組合之各成分可分開、共同或依任何組合投藥。

一項具體實施例中，蛋白酶抑制劑與干擾素係呈分開劑型投藥。一項具體實施例中，任何其他藥劑均可與蛋白酶抑制劑形成單一劑型，作為其中一部份投藥，或形成分開劑型投藥。若本發明涉及化合物之組合時，各化合物之明確用量可依組合中各其他化合物之明確用量而定。習此相關技藝之人士咸了解，干擾素之劑量典型地係以國際單位IU測定(例如：約400萬IU至約1200萬IU)。

因此，可與本發明化合物組合使用之藥劑(不論是否作為免疫調節劑)包括(但不限於)：干擾素- α 2B (英存(Intron) A, Schering Plough藥廠)；Rebatron(利巴存)(Schering Plough藥廠，干擾素- α 2B+利巴菲林(ribavirin))；聚乙二醇化干擾素 α (Reddy, K.R. et al. "聚乙二醇化(40-kd)干擾素 α -2a與干擾素 α -2a於C型肝炎之非肝硬化患者中之效力與安全性之比較(Efficacy and Safety of Pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C (Hepatology, 33, pp. 433-438 (2001)；複合干擾素(Kao, J.H., et al., "複合干擾素於治療慢性肝炎上之效力(Efficacy of Consensus

interferon in the Treatement of Chronic Hepatitis)" J. Gastroenterol. Hepatol. 15, pp. 1418-1423 (2000), 干擾素- α 2A(洛非能(Roferon)A; Roche藥廠), 類淋巴母細胞或"天然"干擾素; 干擾素- τ (Clayette, P. et al., "具有抗逆轉錄病毒活性之I型新干擾素, IFN- τ (IFN-tau, A New Interferon Type I with Antiretroviral activity" Pathol. Biol. (Paris) 47, pp. 553-559 (1999); 間白素2(Davis, G.L. et al., "C性肝炎處理法之未來選擇(Future Options for the Management of Hepatitis C)"肝病研討會(Seminars in Liver Disease), 19, pp. 103-112 (1999); 間白素6 (Davis et al. "C性肝炎處理法之未來選擇(Future Options for the Management of Hepatitis C)"肝病研討會(Seminars in Liver Disease) 19, pp. 103-112 (1999); 間白素12 (Davis, G.L. et al., "C性肝炎處理法之未來選擇(Future Options for the Management of Hepatitis C)"肝病研討會(Seminars in Liver Disease), 19, pp. 103-112 (1999); 利巴菲林(ribavirin); 及加強發展1型助手細胞反應之化合物(Davis et al., "C性肝炎處理法之未來選擇(Future Options for the Management of Hepatitis C)"肝病研討會(Seminars in Liver Disease), 19, pp. 103-112 (1999)。干擾素可利用其直接抗病毒效果減輕病毒感染及/或改變對感染之免疫反應。干擾素之抗病毒效果通常以抑制病毒滲透或脫殼、合成病毒RNA、轉譯病毒蛋白與/或組成病毒及釋出為媒介。

刺激細胞中合成干擾素之化合物(Tazulakhova, E.B. et

al., "蘇俄在篩選、分析及臨床應用新穎干擾素誘發劑上之經驗(Russian Experience in Screening, analysis, and Clinical Application of Novel Interferon Inducers)" *J. Interferon Cytokine Res.*, 21 pp. 65-73)包括(但不限於): 雙股RNA, 可單獨使用或與托普黴素(tobramycin)組合使用, 及英克美(Imiquimod)(3M藥廠; Sauder, D.N. "英克美之免疫調節與藥理性質(Immunomodulatory and Pharmacologic Properties of Imiquimod)" *J. Am. Acad. Dermatol.*, 43 pp. S6-11 (2000)。

本發明化合物之組合中可使用之其他非免疫調節性或免疫調節性化合物包括(但不限於): 彼等說明於WO 02/18369者, 其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中(參見例如: 第273頁, 第9-22行與第274頁第4行至第276頁第11行)。

本發明亦涉及投與細胞色素P450單氧化酶抑制劑。CYP抑制劑可用於提高被CYP所抑制之化合物之肝濃度與/或提高血中濃度。

若本發明具體實施例涉及CYP抑制劑時, 任何可改善相關NS3/4A蛋白酶之藥物動力學之CYP抑制劑均可用於本發明。此等CYP抑制劑包括(但不限於): 利特奈(ritonavir)(WO 94/14436)、克康唑(ketoconazole)、特林得黴素(troleandomycin)、4-甲基吡唑、環孢素、克噻唑(clomethiazole)、辛特啉(cimetidine)、抑康唑(itraconazole)、伏康唑(fluconazole)、美康唑(miconazole)、弗賽明(fluvoxamine)、弗希啉(fluxetine)、尼吩酮(nefazodone)、希特靈(sertraline)、英

達菲(indinavir)、尼吩菲(nelfinavir)、安普菲(amprenavir)、弗普菲(fosamprenavir)、賽克菲(saquinavir)、樂普菲(lopinavir)、狄菲啖(delavirdine)、紅黴素(erythromycin)、VX-944與VX-497。較佳CYP抑制劑包括利特奈(ritonavir)、克康唑(ketoconazole)、特林得黴素(troleandomycin)、4-甲基吡唑、環孢素與克噁唑(clomethiazole)。利特奈(ritonavir)之較佳劑量可參見美國專利案6,037,157，及其中摘錄之文獻：美國專利案5,484,801，美國專利申請案08/402,690與國際申請案WO 95/07696與WO 95/09614)。

測定化合物抑制細胞色素P50單氧化酶活性之方法係已知者(參見US 6,037,157及Yun, et al. Drug Metabolism & Disposition, vol. 21, pp. 403-407 (1993))。

當患者之病症有改善時，若必要時可投與維持劑量之本發明化合物、組合物或組合。隨後即可隨症狀變化降低投藥之劑量或頻率或二者，直到症狀緩和至所需程度而保持改善狀態下為止，即可停止治療患者。然而，當疾病症狀出現任何復發時，即需要以長時間間歇性治療患者。

咸了解，對任何特定患者之明確劑量與療程將依多種因素而定，包括所使用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康情形、性別、飲食、投藥時間、排泄速度、藥物組合、及治療醫師之判斷與所治療特定疾病之嚴重性。活性成分之用量亦依組合物中所指定化合物及是否含有其他抗病毒劑及其性質而異。

根據另一項具體實施例，本發明提供一種治療感染病毒

之患者之方法，該病毒之特徵在於可編碼病毒生命循環所必要之絲胺酸蛋白酶，該治療法為對該患者投與本發明之醫藥上可接受之組合物。另一項具體實施例中，採用本發明方法治療罹患HCV感染之患者。此等治療法可完全根除病毒感染或降低其嚴重性。一項具體實施例中，該患者為人類。

另一項具體實施例中，本發明方法另包括對該患者投與抗病毒劑，較佳為抗-HCV劑之步驟。此等抗病毒劑包括(但不限於)：免疫調節劑，如： α -、 β -與 γ -干擾素、聚乙烯二醇化衍化之干擾素- α 化合物與胸腺素；其他抗病毒劑，如：利巴菲林(ribavirin)、安塔汀(amantadine)與特弗定(telbivudine)、C型肝炎蛋白酶之其他抑制劑(NS2-NS3 抑制劑與NS3-NS4A 抑制劑)、HCV生命循環中其他目標之抑制劑，包括螺旋酶(helicase)與聚合酶抑制劑、內核糖體進入抑制劑、廣譜性病毒抑制劑，如：IMPDH抑制劑(例如：美國專利案5,807,876與6,498,178中揭示之VX-497與其他IMPDH抑制劑、黴酚酸(mycophenolic acid)與其衍生物)、細胞色素P-450之抑制劑，如：利特奈(ritonavir)或上述任何組合。

此等其他藥劑可呈單一劑型之一部份投藥，其中包含本發明化合物與另外使用之抗病毒劑。或者，該另外使用之藥劑可作為多重劑型之一部份，與本發明化合物分開投藥，其中該另外使用之藥劑可在投與包含本發明化合物之組合物之前、共同或之後投藥。

本發明另一項具體實施例提供一種為計畫投與患者體內之生物性物質進行前處理之方法，其包括由該生物物質與包含本發明化合物之醫藥上可接受之組合物接觸之步驟。此等生物性物質包括(但不限於)：血液與其成分如：血漿、血小板、血球細胞次族群，等等；器官如：腎臟、肝臟、心臟、肺臟，等等；精子與卵細胞；骨髓與其成分，與其他可輸入患者體內之液體如：生理食鹽水、右旋糖，等等。

根據本發明另一項具體實施例提供一種處理可能與病毒接觸之材料之方法，該病毒之特徵在於可編碼病毒生命循環所必要之絲胺酸蛋白酶。此方法包括由該材料與根據本發明化合物接觸之步驟。此等材料包括(但不限於)：手術用儀器與外衣(例如：衣服、手套、圍裙、長袍、面罩、眼鏡、腳套，等等)；實驗用儀器與外衣(例如：衣服、手套、圍裙、長袍、面罩、眼鏡、腳套，等等)；收集血液用裝置與材料；與侵入性器具如：分流器、支架，等等。

另一項具體實施例中，本發明化合物可用為實驗用工具，來協助單離病毒所編碼之絲胺酸蛋白酶。此方法包括之步驟為提供本發明化合物附接在固體擔體上；由該固體擔體與含病毒絲胺酸蛋白酶之檢體於可使該蛋白酶與該固體擔體結合之條件下接觸；及自該固體擔體上溶離出該絲胺酸蛋白酶。較佳者，依此方法單離出之病毒絲胺酸蛋白酶為HCV NS3-NS4A蛋白酶。

為了更了解本發明，出示下列製備與試驗實例。此等實例僅供說明用，並未以任何方式限制本發明。

實例

^1H -NMR光譜係於500 MHz下，使用Bruker AMX 500儀器記錄。樣本係於MicroMass ZQ或Quattro II質譜儀上，以單一MS模式進行電噴灑離子化分析。使用流動注射法(FIA)或層析法，將樣本加至質譜儀中。所有質譜分析法所使用之移動相均由乙腈-水混合物(含0.2%甲酸作為修飾劑)組成。

本文所採用" R_t (分鐘)"一詞指與化合物相關之HPLC滯留時間(以分鐘計)。HPLC滯留時間係由質譜數據取得或採用下列方法取得：

儀器：Hewlett Packard HP-1050；

管柱：YMC C_{18} (目錄No. 326289C46)；

梯度/梯度時間：在9分鐘期間10-90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ，然後100% CH_3CN 進行2分鐘；

流速：0.8毫升/分鐘；

檢測器波長：215 nm與245 nm。

本文中所選用化學物質之化學名稱係採用CambridgeSoft Corporations ChemDraw Ultra®, 7.0.1.版提供之命名程式。

實例1

N-苯基草胺酸(84)

取含苯胺羧酸乙酯83 (Aldrich藥廠，1.0克，1.0當量)之12毫升THF，滴加1 N NaOH溶液(5.70毫升，1.1當量)處理，產生白色沉澱。於室溫下攪拌3小時後，添加0.5 N HCl與乙酸乙酯，分離有機層，以0.5 N HCl與鹽水洗滌，然後經

硫酸鈉脫水，過濾與濃縮，產生712毫克(68%)N-苯基草胺酸84之白色固體，其具有一致之分析數據。FIA M+H=166.0, M-H=163.9; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (m, 1H) ppm。

實例2

N-(環己基-{1-[2-(1-環丙基胺基草醯基-丁基胺甲醯基)-八氫-吡啶-1-羧基]-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基}-N'-苯基-草醯胺(1)

取含八氫-吡啶-1,2-二羧酸1-第三丁基酯89(Bachem藥廠, 1.6克, 1.0當量)之DMF(20毫升)經PyBOP(3.41克, 1.1當量)與NMM(1.97毫升, 3.0當量)處理。在其中添加3-胺基-2-羥基-己酸環丙基醯胺90(1.22克, 1.1當量, 依據U. Schoellkopf et al., Justus Liebigs Ann. Chem. GE, pp. 183-202 (1976)與J. Semple et al., Org. Letters, 2, pp. 2769-2772 (2000)之方法製備)與含NMM(1.97毫升, 3.0當量)之DMF(3毫升), 於室溫下攪拌混合物一夜。混合物真空蒸發, 以乙酸乙酯稀釋, 有機相經0.5 N HCl、碳酸氫鈉與鹽水洗滌後, 經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮, 產生2-[1-環丙基胺甲醯基-羥基-甲基]-丁基胺甲醯基]-八氫-吡啶-1-羧酸第三丁基酯91, 未再純化即使用。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.92 (bs, 1H), 6.80 (bs, 1H), 3.80-4.20 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.5-1.75 (m, 7H), 1.45 (s, 9H), 1.10-1.40 (m, 5H), 0.90 (m, 3H), 0.75 (m, 2H), 0.50 (m, 2H) ppm。

取粗產物 Boc 醯胺 91 於乙酸乙酯 (0.5 N) 中攪拌，以無水 2 N HCl 之 EtOAc 溶液處理，攪拌混合物 2 小時。混合物真空濃縮，產生八氫-吲哚-2-羧酸 [1-(環丙基胺甲醯基-羥基-甲基)丁基]-醯胺 92，未再純化即使用。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.10 (bs, 1H), 6.95 (bs, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.30-1.80 (m, 12H), 0.90 (m, 3H), 0.80 (m, 2H), 0.60 (m, 2H) ppm。

取含 CBz 第三丁基甘胺酸 (1.74 克，1.1 當量) 與胺粗產物 92 (2.01 克，1.0 當量) 之 DMF (20 毫升) 經 PyBOP (3.41 克，1.1 當量) 與 NMM (3.93 毫升，6.0 當量) 處理，於室溫下攪拌混合物一夜。反應混合物真空濃縮，以 EtOAc 稀釋，有機層經 0.5 N HCl、鹽水、碳酸氫鈉溶液與鹽水洗滌後，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。於默克矽膠上純化，以梯度溶離 (20% EtOAc/己烷至 100% EtOAc)，產生 2.295 克 (66%) (1-{2-[1-(環丙基胺甲醯基-羥基-甲基)-丁基胺甲醯基]-八氫-吲哚-1-羧基}-2,2-二甲基-丙基-胺甲酸苯甲基酯 93 之油狀物，具有一致之分析數據。LCMS 滯留時間 = 4.09 分鐘，M+H = 585.28, M-H = 583.25；¹H NMR(CDCl₃) δ 7.32 (m, 5H), 6.99 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.02-5.12 (m, 2H), 4.50 (t, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.12-2.30 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.59-1.81 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.22-1.42 (m, 4H), 1.00 (s, 9H), 0.90 (m, 3H), 0.75 (m, 2H), 0.55 (m, 2H) ppm。

取含醯胺 93 (1.10 克，1.0 當量) 之 EtOH (10 毫升) 經 10% Pd/C

(100毫克)處理，通入氫氣至黑色懸浮液中，直到起始物消耗為止(以TLC追蹤)。過濾排除觸媒，真空濃縮濾波，產生852毫克(產率100%)1-(2-胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-八氫-吡啶-2-羧酸[1-(環丙基胺甲醯基-羥基-甲基)-丁基]-醯胺94之白色固體，其具有一致之NMR數據。¹H NMR (CDCl₃) δ 4.40 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.30 (m, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.90 (m, 3H), 0.75 (m, 2H), 0.55 (m, 2H) ppm。

取含CBz-環己基甘胺酸(Bachem藥廠，747毫克，1.05當量)之DMF(5毫升)經PyBOP(1.33克，1.05當量)與NMM(0.8毫升，3.0當量)處理。添加含胺94(1.1克，1.0當量)與NMM(0.8毫升，3.0當量)之DMF(20毫升)溶液，於室溫下攪拌混合物3小時。反應混合物真空濃縮，以乙酸乙酯稀釋，有機相經0.5 N HCl、鹽水、飽和碳酸氫鈉溶液與鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經默克矽膠純化，以75% EtOAc/己烷溶離，產生1.18克(67%)[環己基-(1-{2-[1-環丙基胺甲醯基-羥基-甲基]-丁基胺甲醯基}-八氫-吡啶-1-羧基)-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基]甲基]-胺甲酸苯甲基酯95之白色固體，具有一致之分析數據。LCMS滯留時間=3.65, M+H=724.22, M-H=722.20; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35 (m, 5H), 7.05 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 5.35 (dd, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.35-4.55 (m, 1H), 3.95-4.25 (3H), 2.75 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 7H), 1.55 (m, 2H),

1.05-1.45 (m, 7H), 1.00 (s, 9H), 0.85-1.00 (m, 7H), 0.80 (m, 2H), 0.55 (m, 2H) ppm。

取含CBz胺甲酸酯95(1.76克，1.0當量)之EtOH(12毫升)經10% Pd/C(175毫克)處理，通入氫氣至懸浮液中，直到起始物消耗為止(以TLC追蹤)。過濾排除觸媒，真空濃縮濾液，產生1.43克(100%)草醯胺中間物之白色固體，未再純化即使用。

取含酸84(20毫克，1.4當量)之CH₂Cl₂(1毫升)經PyBOP(53毫克，1.2當量)與NMM(0.028毫升，3.0當量)處理，攪拌5分鐘。添加含草醯胺(50毫克，1.0當量)與NMM(0.028毫升，3.0當量)之CH₂Cl₂(1毫升)溶液，於室溫下攪拌混合物一夜。混合物經乙酸乙酯稀釋，有機相經0.5 N HCl、鹽水、飽和碳酸氫鈉溶液與鹽水洗滌，然後經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經製備性HPLC純化，產生24毫克(38%)N-[環己基-(1-{2-[1-環丙基胺甲醯基-羥基-甲基]-丁基胺甲醯基}-八氫-吡啶-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基]甲基]-N'-苯基-草醯胺96之白色固體，其具有一致之分析數據。LCMS滯留時間=4.07，M+H=737.26，M-H=735.22。

取含草醯胺96(24毫克，1.0當量)之CH₂Cl₂(1毫升)與t-BuOH(41微升)經狄斯馬丁全碘烷(41毫克，3.0當量)處理，於室溫下攪拌懸浮液3小時。添加硫代硫酸鈉，攪拌混合物15分鐘，然後以乙酸乙酯稀釋，有機相經碳酸氫鈉溶液與鹽水洗滌，然後經無水硫酸鈉脫水與真空濃縮。經製備性HPLC純化，產生5.5毫克(23%)N-(環己基-{1-[2-(1-環丙

基胺基草醯基-丁基胺甲醯基)-八氫-吡啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基}-N'-苯基-草醯胺1之白色固體，具有一致之分析數據。LCMS滯留時間=4.51，M+H=735.23，M-H=733.39。

實例3

HCV複製子細胞分析法：

取含C型肝炎病毒(HCV)複製子之細胞保持在含10%胎牛血清(FBS)、每毫升含0.25毫克G418及適當補充物之DMEM(培養基A)中。

第1天，複製子細胞單層經胰蛋白酶：EDTA混合物處理，排出後，以培養基A稀釋至每毫升含100,000個細胞之終濃度。取含10,000個細胞之100微升塗覆在96孔組織培養板之各孔中，於37°C之組織培養箱中培養一夜。

第2天，以含2% FBS、0.5% DMSO及適當補充物之DMEM(培養基B)稀釋化合物(含於100% DMSO中)。一系列稀釋過程中之DMSO終濃度均保持在0.5%。

排除複製子細胞單層上之培養基，然後添加含不同濃度化合物之培養基B。添加不含任何化合物之培養基B至其他孔中，作為無化合物之對照組。

細胞與化合物或0.5% DMSO，於培養基B中，在37°C之組織培養箱中培養48小時。48-小時培養結束後，排除培養基，以PBS洗滌複製子細胞單層一次，在進行RNA萃取之前先保存在-80°C下。

取含經處理之複製子細胞單層之細胞培養物解凍，添加

固定量之另一種RNA病毒，如：牛病毒性下痢病毒(BVDV)至各孔中細胞。立即添加RNA萃取試劑(如：來自RNeasy套組之試劑)至細胞中，以避免RNA降解。依據製造商之指示萃取總RNA，並經修改其萃取法，以改良萃取效率與一致性。最後，溶離出總細胞RNA(包括HCV複製子RNA)，保存在-80℃至進行處理為止。

採用兩組專一性引子與探針進行Taqman實時RT-PCR定量分析法。其中一組用於HCV，另一組用於BVDV。取來自經處理之HCV複製子細胞之總RNA萃出物，加至PCR反應中，於同一PCR孔中同時定量HCV與BVDV。依據各孔中BVDV RNA含量標出實驗失敗組並淘汰。各孔中HCV RNA含量係依據同一PCR分析板中所進行之標準曲線計算。採用DMSO或無化合物對照組作為0%抑制性，計算因化合物處理所造成之抑制百分比或HCV RNA含量降低百分比。由任一指定化合物之滴定曲線計算IC₅₀(抑制50% HCV RNA含量時之濃度)。

實例4

HCV酵素分析法：

分離5AB受質與產物之微量型HPLC

受質：

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

於DMSO w/ 0.2 M DTT中製備20 mM 5AB (或所選用濃度)母液。分數等份保存在-20℃下。

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

總分析體積為100微升

試劑	X1 (微升)	分析法中濃度
緩衝液	86.5	如上述
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 (初期)	20	25 μ M

合併緩衝液、KK4A、DTT與tNS3；每孔中分配78微升至96孔分析板中。於30℃下培養約5至10分鐘。

取2.5微升適當濃度之試驗化合物溶於DMSO中(對照組中僅含DMSO)，加至各孔中。於室溫下培養15分鐘。

添加20微升、250 μ M之5AB受質開始反應(25 μ M濃度等於或微低於5AB之Km)。

於30℃下培養20分鐘。

添加25微升之10% TFA中止反應。

取120微升加至HPLC小瓶中。

依下列方法，自受質與KK4A中分離SMSY產物：

微量分離法：

儀器：Agilent 1100

脫氣機 G1322A

二元幫浦 G1312A

自動取樣機 G1313A

管柱恆溫箱 G1316A

二極排列檢測器 G1315A

管柱：

Phenomenex Jupiter；5微米 C18；300埃；150×2 mm；P/O
00F-4053-B0

管柱恆溫：40℃

注射體積：100微升

溶劑 A=HPLC級用水+0.1% TFA

溶劑 B=HPLC級用乙腈+0.1% TFA

時間(分鐘)	% B	流速(毫升/分鐘)	最高壓力
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分鐘

後操作時間：10分鐘

下表1出示本發明某些化合物之質譜、HPLC、Ki與IC₅₀數據。Ki範圍在0.25 μM至1 μM之間之化合物歸為A類。Ki範圍在0.1 μM至0.25 μM之間之化合物歸為B類。Ki範圍在0.1 μM以下之化合物歸為C類。IC₅₀範圍在0.25 μM至1 μM之間之化合物歸為A類。IC₅₀範圍在0.1 μM至0.25 μM之間之化合物歸為B類。IC₅₀範圍在0.1 μM以下之化合物歸為C類。

表 1

化 合 物	MS+	HPLC Rt(分 鐘)	Ki	IC ₅₀
1	735.2	4.51	B	A
2	749.3	4.54	B	A
3	755.4	4.92	B	A
4	699.3	4.04	B	A
5	701.3	4.15	B	A
6	715.2	4.34	B	A
7	740.2	4.19	B	A
8	741.4	4.88	B	A
9	727.4	4.69	A	A
10	772.3	4.30	B	C
11	822.1	4.80	B	C
12	788.0	4.70	B	C

下表 2 出示某些本發明化合物之質子 ^1H -MMR 數據。光譜係於 500 MHz 下，採用 Bruker AMX 500 儀器測定。

表 2：

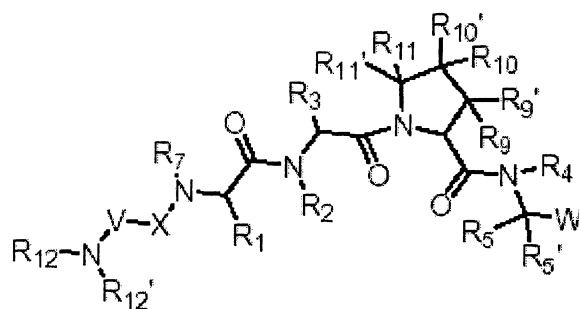
化 合 物	^1H -NMR (500MHz)
1	ND
2	(CDCl ₃) δ 8.67 (bs, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.90 (d, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.45 (d, 0.5H), 4.40 (d, 0.5H), 4.28 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.6-1.9 (m, 12H), 1.4-1.5 (m, 4H), 1.12-1.39 (m, 7H), 1.05 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.85 (m, 5H), 0.55 (m, 2H) ppm.
3	(CDCl ₃) δ 8.10 (bs, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.87 (bs, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.09 (bs, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.60 (t, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.10-1.80 (m, 26H), 0.97 (s, 9H), 0.70-0.80 (m, 11H), 0.6 (m, 2H) ppm.

4	(CDCl ₃) δ 8.12 (bs,1H), 7.97 (d,1H), 7.71 (bs,1H), 7.22 (d,1H), 6.99 (d,1H), 5.33 (m,1H), 4.67 (d,1H), 4.60 (t,1H), 4.50 (t,1H), 4.20 (m,1H), 2.83 (m,1H), 2.79 (m,1H), 2.40 (m,1H), 2.11 (m,1H), 1.82-2.00 (m,5H), 1.00-1.80 (m,19H), 0.97 (s,9H), 0.62-0.96 (m,10H), 0.6 (m,2H) ppm.
5	(CDCl ₃) δ 7.92 (d,1H), 7.60 (d,1H), 7.39 (d,1H), 7.10 (bs,1H), 7.00 (d,1H), 5.35 (m,1H), 4.65 (d,1H), 4.60 (t,1H), 4.40 (t,1H), 4.20 (m,1H), 4.08 (m,1H), 2.80 (m,1H), 2.45 (m,1H), 2.15 (m,1H), 1.90 (m,3H), 1.65-1.83 (m,7H), 1.48-1.60 (m,4H), 1.40 (m,3H), 1.23 (d,3H), 1.20 (d,3H), 1.18-1.30 (m,4H), 1.10 (m,2H), 0.97 (s,9H), 0.90 (m,4H), 0.85 (m,2H), 0.62 (m,2H) ppm.
6	(CDCl ₃) δ 8.15 (bs,1H), 8.00 (d,1H), 7.90 (bs,1H), 7.44 (d,1H), 7.03 (bs,1H), 5.35 (m,1H), 4.70 (d,1H), 4.65 (t,1H), 4.60 (t,1H), 4.20 (m,1H), 3.25 (m,1H), 3.10 (m,1H), 2.80 (m,1H), 2.40 (m,1H), 2.10 (m,1H), 1.90 (m,4H), 1.00-1.80 (m,21H), 0.97 (s,9H), 0.94 (d,3H), 0.93 (m,3H), 0.92 (d,3H), 0.88 (d,2H), 0.62 (m,2H) ppm.
7	(CDCl ₃) δ 8.07 (bs,1H), 7.97 (d,1H), 6.92 (d,1H), 6.79 (s,1H), 5.22 (m,1H), 4.75 (t,1H), 4.62 (d,1H), 4.58 (m,1H), 4.05 (m,1H), 2.78 (m,1H), 2.57 (m,1H), 2.42 (s,3H), 2.40 (m,1H), 1.6-1.92 (m,12H), 1.15-1.50 (m,9H), 0.97-1.10 (m,4H), 0.96 (s,9H), 0.82 (d,2H), 0.80 (t,3H), 0.61 (m,2H) ppm.
8	(CDCl ₃) δ 7.92 (d,1H), 7.59 (d,1H), 7.50 (d,1H), 7.18 (d,1H), 7.08 (bs,1H), 5.37 (m,1H), 4.67 (d,1H), 4.66 (m,1H), 4.41 (t,1H), 4.20 (m,1H), 3.77 (m,1H), 2.78 (m,1H), 2.4 (m,1H), 2.12 (m,1H), 1.90 (m,5H), 1.01-1.88 (m,27H), 0.99 (s,9H), 0.92 (m,5H), 0.85 (d,2H), 0.62 (m,2H) ppm.
9	(CDCl ₃) δ 7.90 (d,1H), 7.45 (d,1H), 6.95 (d,1H), 6.67 (d,1H), 5.31 (m,1H), 4.60 (m,2H), 4.30 (t,1H), 4.20 (m,1H), 2.80 (m,1H), 2.50 (m,1H), 2.15 (m,1H), 2.04 (m,2H), 1.80-1.95 (m,4H), 1.02-1.78 (m,26H), 0.97 (s,9H), 0.92 (m,4H), 0.92 (d,2H), 0.60 (m,2H) ppm.

10	(CDCl ₃) δ 8.08 (d,1H), 7.87 (d,2H), 7.58 (bs,1H), 7.50 (dd,1H), 7.48 (bs,1H), 7.10 (bs,1H), 6.51 (d,1H), 5.60 (m,1H), 5.39 (m,1H), 4.93 (m,1H), 4.77 (d,1H), 4.52 (t,1H), 4.11 (m,1H), 4.03 (m,1H), 2.80 (m,2H), 2.53 (m,1H), 2.30 (m,1H), 1.90 (m,1H), 1.67 (m,5H), 1.57 (m,1H), 1.49 (m,1H), 1.40 (m,2H), 1.20 (m,2H), 1.07 (m,1H), 0.95 (s,9H), 0.8-0.95 (m,9H), 0.65 (m,4H) ppm.
11	(CDCl ₃) δ 8.10 (d,1H), 7.83 (d,1H), 7.50 (d,1H), 7.36 (m,1H), 7.30 (m,7H), 7.00 (bs,1H), 6.53 (d,1H), 5.59 (m,1H), 5.32 (m,1H), 4.78 (m,1H), 4.72 (d,1H), 4.58 (d,0.6H), 4.57 (d,0.4H), 4.48 (m,1H), 4.41 (m,1H), 4.09 (m,1H), 3.97 (d,0.6H), 3.96 (d,0.4 H), 2.79 (m,1H), 2.56 (m,1H), 2.25 (m,1H), 1.90 (m,1H), 1.70 (m,5H), 1.50 (m,2H), 1.36 (m,2H), 1.20 (m,2H), 1.08 (m,1H), 0.97 (s,9H), 0.8-0.91 (m,7H), 0.6 (m,2H) ppm.
12	(CDCl ₃) δ 8.09 (d,1H), 7.83 (d,1H), 7.70 (bs,1H), 7.50 (m,2H), 7.10 (bs,1H), 6.50 (d,1H), 5.60 (m,1H), 5.39 (m,1H), 4.90 (m,1H), 4.70 (d,1H), 4.42 (t,1H), 4.10 (m,1H), 3.98 (m,1H), 3.17 (m,2H), 2.80 (m,1H), 2.59 (m,1H), 2.27 (m,1H), 1.91 (m,1H), 1.83 (m,1H), 1.68 (m,4H), 1.58 (m,1H), 1.50 (m,1H), 1.40 (m,2H), 1.20 (m,2H), 1.10 (m,1H), 0.9-1.0 (m,21H), 0.84 (d,2H), 0.60 (m,2H) ppm.

五、中文發明摘要：

本發明係有關式I化合物：



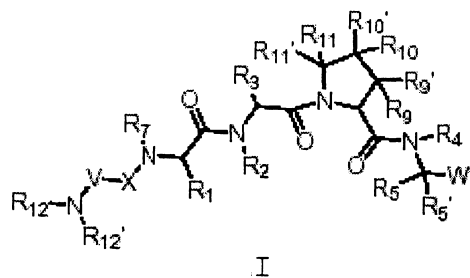
I

或其醫藥上可接受之鹽類。其可抑制絲胺酸蛋白酶活性，特別係C型肝炎病毒NS3-NS4A蛋白酶活性。因此，其作用為干擾C型肝炎病毒之生命循環，而適用為抗病毒劑。本發明亦有關包含該化合物之醫藥上可接受之組合物，其可於活體外使用或供投藥給罹患HCV感染之患者，及製備該化合物之方法。本發明亦有關治療HCV感染之患者之方法，其係投與包含本發明化合物之醫藥組合物。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

R_9 與 $R_{9'}$ 分別獨立為：

氫-，

(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基-，

[(C3-C10)-環烷基或-環烯基]-(C1-C12)-脂系-，

(C6-C10)-芳基-，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系-，

(C3-C10)-雜環基-，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)脂系-，

(C5-C10)-雜芳基-，或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系-；

其中各 R_9 與 $R_{9'}$ 中至多3個脂系碳原子可被O、N、NH、S、SO或SO₂置換；

其中各 R_9 與 $R_{9'}$ 分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；

J為鹵素、-OR'、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R'、

氧代基、硫代基、 $=N(R')$ 、 $=N(OR')$ 、1,2-亞甲二氧基、
 1,2-伸乙二氧基、 $-N(R')_2$ 、 $-SR'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、
 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)C(O)R'$ 、 $-C(O)C(O)OR'$
 、 $-C(O)C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R'$ 、 $-C(S)R'$ 、 $-C(S)OR'$
 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、
 $-C(S)N(R')_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$ 、 $-N(R')N(R')COR'$ 、
 $-N(R')N(R')C(O)OR'$ 、 $-N(R')N(R')CON(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R'$
 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)OR'$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、
 $-N(R')C(S)R'$ 、 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')C(S)N(R')_2$ 、
 $-N(COR')COR'$ 、 $-N(OR')R'$ 、 $-C(=NH)N(R')_2$ 、 $-C(O)N(OR')R'$
 、 $-C(=NOR')R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(R')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$
 或 $-P(O)(H)(OR')$ ；其中

各 R' 分別獨立選自：

氫 - ，

(C1-C12)-脂系 - ，

(C3-C10)-環烷基 - 或 -環烯基 - ，

[(C3-C10)-環烷基或-環烯基]-(C1-C12)-脂系 - ，

(C6-C10)-芳基 - ，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系 - ，

(C3-C10)-雜環基 - ，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)脂系 - ，

(C5-C10)-雜芳基 - ， 或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 - ；

其中 R' 中至多 5 個原子可視需要且分別獨立經 J 取

代；

其中兩個鍵結相同原子之R'基團可視需要形成具有至多3個分別獨立選自 N、NH、O、S、SO與SO₂之雜原子之3-至10-員芳香環或非芳香環，其中該環可視需要與(C6-C10)芳基、(C5-C10)雜芳基、(C3-C10)環烷基或(C3-C10)雜環基稠合，其中任何環具有至多3個分別獨立選自J之取代基；

R₁₀、R_{10'}、R₁₁與R_{11'}分別獨立為：

氫 - ，

(C1-C12)-脂系 - ，

(C3-C10)-環烷基 -或-環烯基 - ，

[(C3-C10)-環烷基或-環烯基]-(C1-C12)-脂系 - ，

(C6-C10)-芳基 - ，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系 - ，

(C3-C10)-雜環基 - ，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)脂系 - ，

(C5-C10)-雜芳基 - ， 或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 - ；

其中任何環可視需要與(C6-C10)芳基、(C5-C10)雜芳基、(C3-C10)環烷基或(C3-C10)雜環基稠合；

其中各R₁₀、R_{10'}、R₁₁與R_{11'}中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、NH、S、SO或SO₂之雜原子置換；

其中各R₁₀、R_{10'}、R₁₁與R_{11'}分別獨立且可視需要經至

多3個分別獨立選自J之取代基取代；或

R_{10} 為 $-OR'$ 與 $R_{10'}$ 為 H；或

R_{10} 與 $R_{10'}$ 均為 $-OR'$ 或 $-SR'$ ；或

R_{10} 與 $R_{10'}$ 均為 氟；或

R_{10} 與 $R_{10'}$ 可與其所附接之碳原子共同形成5-至7-員飽和或部份不飽和環系；

其中與碳原子鍵結之 R_{10} 與 $R_{10'}$ 原子分別獨立為 C(H)、N、NH、O、S、SO 或 SO_2 ；

其中該環可視需要包含至多4個分別獨立選自 N、NH、O、S、SO、 SO_2 之雜原子；

其中任何原子可視需要經至多2個分別獨立選自J之取代基單取代或多取代；與

其中該環可視需要與第二個選自 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 雜芳基、(C3-C10) 環烷基與 (C3-C10) 雜環基中之環稠合，其中該第二個環具有至多3個分別獨立選自J之取代基；或

R_9 與 R_{10} 可與其所附接之環原子共同形成具有至多3個分別獨立選自 N、NH、O、S、SO 或 SO_2 之雜原子之3-至6-員芳香環或非芳香環；其中該環可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；或

R_{10} 與 R_{11} 可與其所附接之環原子共同形成具有至多3個分別獨立選自 N、NH、O、S、SO 或 SO_2 之雜原子之3-至6-員芳香環或非芳香環；其中該環可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；或

R_9 與 R_{11} 可與其所附接之環原子共同形成包含至多10個原子之橋連雙環系飽和或部份不飽和碳環或雜環系；其中該環系可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；其中雜環系中各雜原子係選自下列各物組成之群中：N、NH、O、S、SO或 SO_2 ；

R_1 與 R_3 分別獨立為：

(C1-C12)-脂系 - ，

(C3-C10)-環烷基 -或-環烯基 - ，

[(C3-C10)-環烷基 -或-環烯基]-(C1-C12)-脂系 - ，

(C6-C10)-芳基 -(C1-C12)脂系 - ， 或

(C5-C10)-雜芳基 -(C1-C12)-脂系 - ；

其中各 R_1 與 R_3 中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、N、NH、S、SO或 SO_2 之雜原子置換；

其中各 R_1 與 R_3 分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；

R_2 、 R_4 與 R_7 分別獨立為：

氫 - ，

(C1-C12)-脂系 - ，

(C3-C10)-環烷基 -(C1-C12)-脂系 - ， 或

(C6-C10)-芳基 -(C1-C12)-脂系 - ；

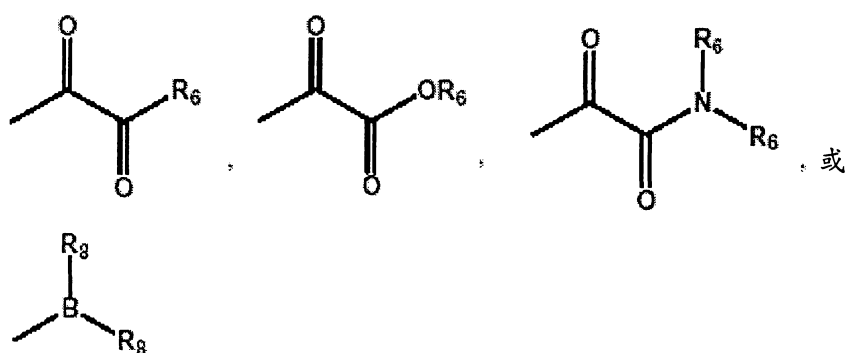
其中各 R_2 、 R_4 與 R_7 中至多2個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、N、NH、S、SO或 SO_2 之雜原子置換；

其中各 R_2 、 R_4 與 R_7 可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；

R_5 與 R_5' 分別獨立為氫或(C1-C12)-脂系，其中任何氫可視需要被鹵素置換；其中 R_5 之任何末端碳原子可視需要被氫硫基或羥基取代；或 R_5 為Ph或 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 與 R_5' 為H，其中該Ph或 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 基團可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；或

R_5 與 R_5' 與其所鍵結之原子可共同形成具有至多2個選自N、NH、O、SO與 SO_2 中雜原子之3-至6-員飽和或部份不飽和環；其中該環可視需要經至多2個分別獨立選自J之取代基取代；

W為：



其中各 R_6 分別獨立為：

氫 - ，

(C1-C12)-脂系 - ，

(C6-C10)-芳基 - ，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系 - ，

(C3-C10)-環烷基-或環烯基 - ，

[(C3-C10)-環烷基-或環烯基]-(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-雜環基-，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂系-，

(C5-C10)-雜芳基-，或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系-；

其中R₆可視需要經至多3個J取代基取代；或

兩個R₆基團可與其所鍵結之氮原子共同形成具有至多3個分別獨立選自N、NH、O、S、SO與SO₂之雜原子之3-至10-員芳香環或非芳香環，其中該環可視需要與(C6-C10)芳基、(C5-C10)雜芳基、(C3-C10)環烷基或(C3-C10)雜環基稠合，其中任何環具有至多3個分別獨立選自J之取代基；

其中各R₈分別獨立為-OR'；或R₈基團與其所鍵結之硼原子可視需要共同形成(C3-C10)-員雜環，其中除了硼外，尚具有至多3個選自N、NR'、O、SO與SO₂之雜原子；

X為-C(O)-、-S(O)-或-S(O)₂-；

V為-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-或-N(R₁₃)-；

其中R₁₃為：

氫-，

(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基-，

[(C3-C10)-環烷基-或-環烯基]-(C1-C12)-脂系-，

(C6-C10)-芳基-，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系 - ；

(C3-C10)-雜環基 - ，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂系 - ，

(C5-C10)-雜芳基 - ， 或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 - ；

其中各 R_{13} 中至多 2 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 之雜原子置換；

其中 R_{13} 分別獨立且可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；

R_{12} 與 R_{12}' 分別獨立為：

氫 - ，

(C1-C12)-脂系 - ，

(C6-C10)-芳基 - ，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系 - ，

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基 - ，

[(C3-C10)-環烷基-或-環烯基]-(C1-C12)-脂系 - ，

(C3-C10)-雜環基 - ，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂系 - ，

(C5-C10)-雜芳基 - ， 或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 - ；

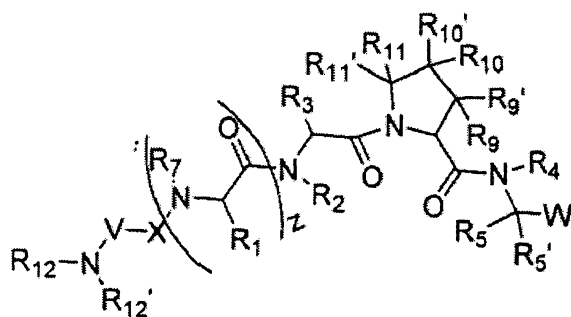
其中各 R_{12} 或 R_{12}' 中至多 3 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 之雜原子置換；

其中各R₁₂或R₁₂·可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；或

R₁₂與R₁₂·與其所附接之氮共同形成(C3-C10)-雜環；

其中該(C3-C10)-雜環可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代。

2. 一種式I-1化合物：



I-1

或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

z 為 0 或 1 ；

R_9 與 $R_{9'}$ 分別獨立為：

氫 - ,

(C1-C12)-脂系 - ,

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基-,

[(C3-C10)-環烷基或-環烯基]-(C1-C12)-脂系-

(C6-C10)-芳基-

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系-

(C3-C10)-雜環基-

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)脂系-

(C5-C10)-雜芳基-，或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系-；

其中各 R_9 與 $R_{9'}$ 中至多3個脂系碳原子可被O、N、NH、S、SO或SO₂置換；

其中各 R_9 與 $R_{9'}$ 分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；

J為鹵素、-OR'、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R'、氧代基、硫代基、=N(R')、=N(OR')、1,2-亞甲二氧基、1,2-伸乙二氧基、-N(R')₂、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-SO₃R'、-C(O)R'、-C(O)C(O)R'、-C(O)C(O)OR'、-C(O)C(O)N(R')₂、-C(O)CH₂C(O)R'、-C(S)R'、-C(S)OR'、-C(O)OR'、-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')；其中

各R'分別獨立選自：

氫-，

(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基-，

[(C3-C10)-環烷基或-環烯基]-(C1-C12)-脂系-，

(C6-C10)-芳基 - ,

(C6-C10)-芳基 -(C1-C12)脂系 - ,

(C3-C10)-雜環基 - ,

(C3-C10)-雜環基 -(C1-C12)脂系 - ,

(C5-C10)-雜芳基 - , 或

(C5-C10)-雜芳基 -(C1-C12)-脂系 - ;

其中 R' 中至多 5 個原子可視需要且分別獨立經 J 取代 ;

其中兩個鍵結相同原子之 R' 基團可視需要形成具有至多 3 個分別獨立選自 N、NH、O、S、SO 與 SO₂ 之雜原子之 3-至 10-員芳香環或非芳香環，其中該環可視需要與 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 雜芳基、(C3-C10) 環烷基或 (C3-C10) 雜環基稠合，其中任何環具有至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基 ;

R₁₀、R_{10'}、R₁₁ 與 R_{11'} 分別獨立為 :

氫 - ,

(C1-C12)-脂系 - ,

(C3-C10)-環烷基 - 或 - 環烯基 - ,

[(C3-C10)-環烷基或-環烯基]-(C1-C12)-脂系 - ,

(C6-C10)-芳基 - ,

(C6-C10)-芳基 -(C1-C12)脂系 - ,

(C3-C10)-雜環基 - ,

(C3-C10)-雜環基 -(C1-C12)脂系 - ,

(C5-C10)-雜芳基 - , 或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系-；

其中任何環可視需要與(C6-C10)芳基、(C5-C10)雜芳基、(C3-C10)環烷基或(C3-C10)雜環基稠合；

其中各 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 與 $R_{11'}$ 中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、NH、S、SO或SO₂之雜原子置換；

其中各 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 與 $R_{11'}$ 分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代；或

R_{10} 為-OR'與 $R_{10'}$ 為H；或

R_{10} 與 $R_{10'}$ 均為-OR'或-SR'；或

R_{10} 與 $R_{10'}$ 均為氟；或

R_{10} 與 $R_{10'}$ 可與其所附接之碳原子共同形成5-至7-員飽和或部份不飽和環系；

其中與碳原子鍵結之 R_{10} 與 $R_{10'}$ 原子分別獨立為C(H)、N、NH、O、S、SO或SO₂；

其中該環可包含至多4個分別獨立選自N、NH、O、S、SO、SO₂之雜原子；

其中任何原子可視需要經至多2個分別獨立選自J之取代基單取代或多取代；與

其中該環可視需要與第二個選自(C6-C10)芳基、(C5-C10)雜芳基、(C3-C10)環烷基與(C3-C10)雜環基中之環稠合，其中該第二個環具有至多3個分別獨立選自J之取代基；或

R_9 與 R_{10} 可與其所附接之環原子共同形成具有至多3個分

別獨立選自 N、NH、O、S、SO 或 SO₂ 之雜原子之 3-至 6-員芳香環或非芳香環；其中該環可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；或

R₁₀ 與 R₁₁ 可與其所附接之環原子共同形成具有至多 3 個分別獨立選自 N、NH、O、S、SO 或 SO₂ 之雜原子之 3-至 6-員芳香環或非芳香環；其中該環可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；或

R₉ 與 R₁₁ 可與其所附接之環原子共同形成包含至多 10 個原子之橋連雙環系飽和或部份不飽和碳環或雜環系；其中該環系可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；其中雜環系中各雜原子係選自下列各物組成之群中：N、NH、O、S、SO 或 SO₂；

R₁(若存在時)與 R₃ 分別獨立為：

(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-環烷基 -或-環烯基 -，

[(C3-C10)-環烷基 -或-環烯基]-(C1-C12)-脂系 -，

(C6-C10)-芳基 -(C1-C12)脂系 -，或

(C5-C10)-雜芳基 -(C1-C12)-脂系 -；

其中各 R₁(若存在時)與 R₃ 中至多 3 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、N、NH、S、SO 或 SO₂ 之雜原子置換；

其中各 R₁(若存在時)與 R₃ 分別獨立且可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；

R₂、R₄ 與 R₇(若存在時)分別獨立為：

氫 - ,

(C1-C12)-脂系 - ,

(C3-C10)-環烷基 -(C1-C12)-脂系 - , 或

(C6-C10)-芳基 -(C1-C12)-脂系 - ;

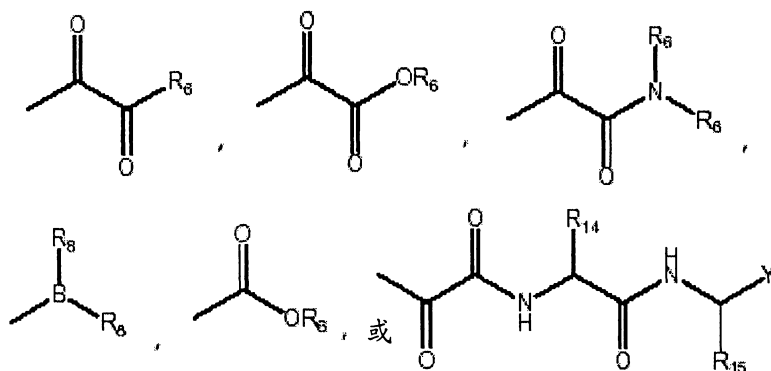
其中各 R_2 、 R_4 與 R_7 (若存在時) 中至多 2 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法, 被選自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 之雜原子置換;

其中各 R_2 、 R_4 與 R_7 (若存在時) 可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代;

R_5 與 R_5 分別獨立為氫或 (C1-C12)-脂系, 其中任何氫可視需要被鹵素置換; 其中 R_5 之任何末端碳原子可視需要被氫硫基或羥基取代; 或 R_5 為 Ph 或 $-CH_2Ph$ 與 R_5 為 H, 其中該 Ph 或 $-CH_2Ph$ 基團可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代; 或

R_5 與 R_5 與其所鍵結之原子可視需要共同形成具有至多 2 個選自 N、NH、O、SO 與 SO_2 中雜原子之 3-至 6-員飽和或部份不飽和環; 其中該環可視需要經至多 2 個分別獨立選自 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 $-\text{CO}_2\text{H}$ 之生物電子等排物；

其中各 R_6 分別獨立為：

氫 - ，

(C1-C12)-脂系 - ，

(C6-C10)-芳基 - ，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系 - ，

(C3-C10)-環烷基-或環烯基 - ，

[(C3-C10)-環烷基-或環烯基]-(C1-C12)-脂系 - ，

(C3-C10)-雜環基 - ，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂系 - ，

(C5-C10)-雜芳基 - ， 或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 - ；

其中 R_6 可視需要經至多 3 個 J 取代基取代；或

兩個 R_6 基團可視需要與其所鍵結之氮原子共同形成具有至多 3 個分別獨立選自 N、NH、O、S、SO 與 SO_2 之雜原子之 3-至 10-員芳香環或非芳香環，其中該環可視需要與 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 雜芳基、(C3-C10) 環烷基或 (C3-C10) 雜環基稠合，其中任何環具有至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基；

其中各 R_8 分別獨立為 $-\text{OR}'$ ；或 R_8 基團與其所鍵結之硼原子共同形成 (C3-C10)-員雜環，其中除了硼原子外，尚具有至多 3 個選自 N、 NR' 、O、SO 與 SO_2 之

雜原子；

X為 -C(O)-、-S(O)-或-S(O)₂-；

V為 -C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-或-N(R₁₃)-；

其中 R₁₃ 為：

氫-，

(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基-，

[(C3-C10)-環烷基-或-環烯基]-(C1-C12)-脂系-，

(C6-C10)-芳基-，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系-；

(C3-C10)-雜環基-，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)脂系-，

(C5-C10)-雜芳基-，或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系-；

其中 R₁₃ 中至多 2 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、N、NH、S、SO 或 SO₂ 之雜原子置換；

其中 R₁₃ 可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；

R₁₂ 與 R₁₂ 分別獨立為：

氫-，

(C1-C12)-脂系-，

(C6-C10)-芳基-，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系-，

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基-，

[(C3-C10)-環烷基-或-環烯基]-(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-雜環基-，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂系-，

(C5-C10)-雜芳基-，或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系-；

其中各 R_{12} 與 R_{12}' 中至多 3 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 之雜原子置換；

其中各 R_{12} 與 R_{12}' 可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；或

R_{12} 與 R_{12}' 與其所附接之氮共同形成 (C3-C10)-雜環；其中該 (C3-C10)-雜環可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；及

R_{14} 與 R_{15} 分別獨立為：

(C1-C12)-脂系-，

(C3-C10)-環烷基-或環烯基-，

[(C3-C10)-環烷基-或環烯基]-(C1-C12)-脂系-，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系-，

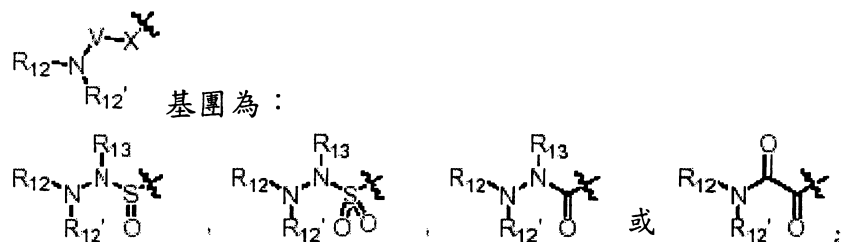
(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)脂系-，

其中各 R_{14} 與 R_{15} 中至多 3 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、N、NH、S、SO 或 SO_2 之雜原子置換；

其中各 R_{14} 與 R_{15} 分別獨立，且可視需要於各可取代

之位置上經至多3個分別獨立選自J之取代基取代。

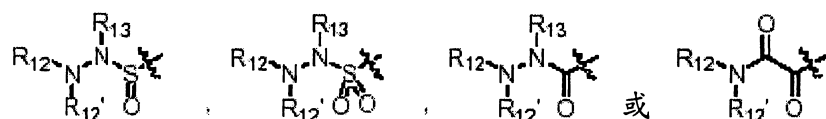
3. 如請求項1或2之化合物，其中



其中：

R_{12} 、 $R_{12'}$ 、與 R_{13} 如請求項1或2中之定義。

4. 如請求項3之化合物，其中



基團中：

$R_{12'}$ 為氫；

R_{12} 為：

(C1-C12)-脂系 -，

(C6-C10)-芳基 -，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基 -，

[(C3-C10)-環烷基-或-環烯基]-(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-雜環基 -，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂系 -，

(C5-C10)-雜芳基 -，或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 -；

其中 R_{12} 中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排

列法，被選自 O、N、NH、S、SO 或 SO₂ 之雜原子置換；

其中 R₁₂ 可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；且

R₁₃ 如請求項 1 或 2 中之定義。

5. 如請求項 4 之化合物，其中

R₁₂ 為：

(C1-C12)-脂系 -，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系 -，或

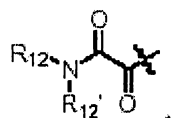
(C3-C10)-環烷基-或-環烯基 -，

其中 R₁₂ 中至多 3 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、N、NH、S、SO 或 SO₂ 之雜原子置換；

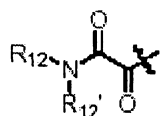
其中 R₁₂ 可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代；且

R₁₃ 如請求項 1 或 2 中之定義。

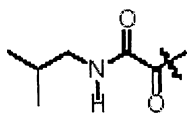
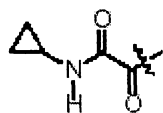
6. 如請求項 5 之化合物，其中該基團為：



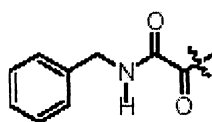
7. 如請求項 6 之化合物，其中



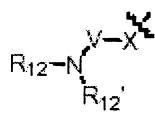
基團為：



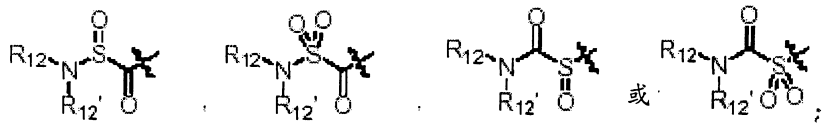
或



8. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中



基團為：



其中：

R_{12} 、 R_{12}' 、與 R_{13} 如請求項1或2中之定義。

9. 如請求項8之化合物，其中

R_{12}' 為氫；且

R_{12} 為：

(C1-C12)-脂系-，

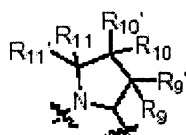
(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系-，或

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基-，

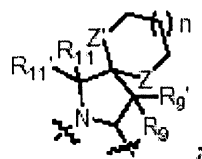
其中 R_{12} 中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自O、N、NH、S、SO或 SO_2 之雜原子置換；且

其中 R_{12} 可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代。

10. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中



基團為：



其中：

n 為0、1或2；

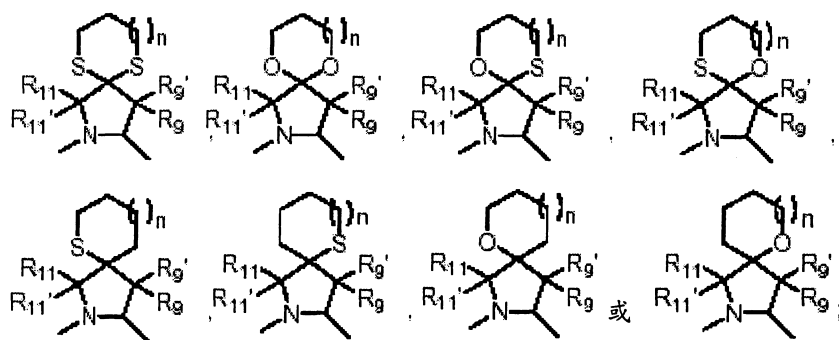
Z 與 Z' 分別獨立為C(H)、N、NH、O或S；

R_9 、 $R_{9'}$ 、 R_{11} 與 $R_{11'}$ 如請求項1之定義；及

含Z與Z'之螺環可視需要經至多3個J取代基取代；其中J

如請求項1中之定義。

11. 如請求項10之化合物，其中該基團為：

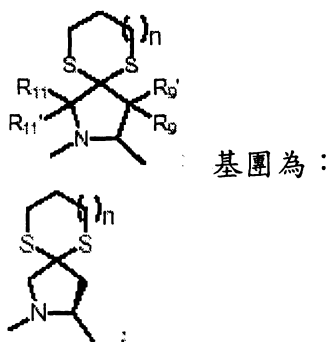


其中：

R_9 、 $R_{9'}$ 、 R_{11} 與 $R_{11'}$ 為H；及

n為0、1或2。

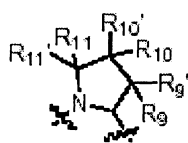
12. 如請求項11之化合物，其中



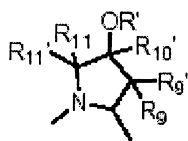
其中：

n為0或1。

13. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中



基團為：



其中：

R' 為：

(C6-C10)-芳基 -，

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-雜環基 -，

(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂系 -，

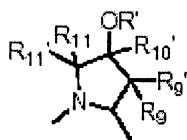
(C5-C10)-雜芳基 -，或

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系 -；

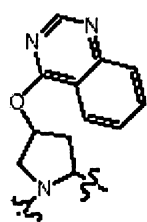
其中 R' 中至多 5 個原子可視需要分別獨立經 J 取代；且

R₉、R_{9'}、R_{10'}、R₁₁ 與 R_{11'} 如請求項 1 之定義。

14. 如請求項 13 之化合物，其中



基團為：



或



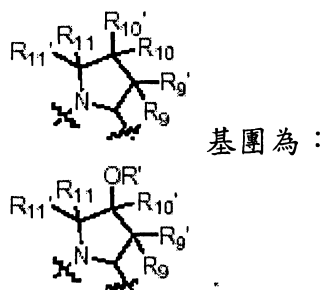
其中 R' 環可視需要經至多 5 個分別獨立選自 J 之取代基取代。

15. 如請求項 14 之化合物，其中

該基團為



16. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中



其中：

R'係選自：

(C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂系-，

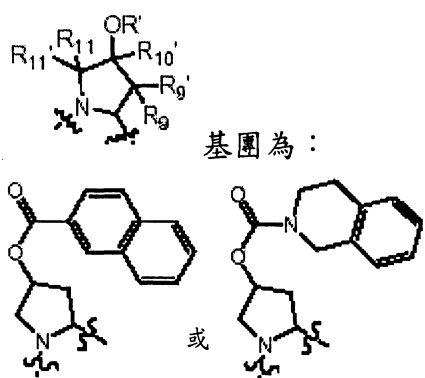
(C3-C10)-雜環基-(C1-C12)脂系-，與

(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂系-；

其中R'中至多5個原子可視需要分別獨立經J取代；且

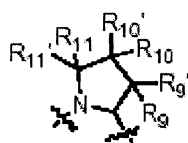
R₉、R_{9'}、R₁₀、R_{10'}、R₁₁與R_{11'}如請求項1之定義。

17. 如請求項16之化合物，其中



其中R'中至多5個原子可視需要分別獨立經J取代。

18. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中



基團中：

R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、與 $R_{11'}$ 如請求項1中之定義；及

$R_{9'}$ 為：

(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基 -，

(C6-C10)-芳基 -，

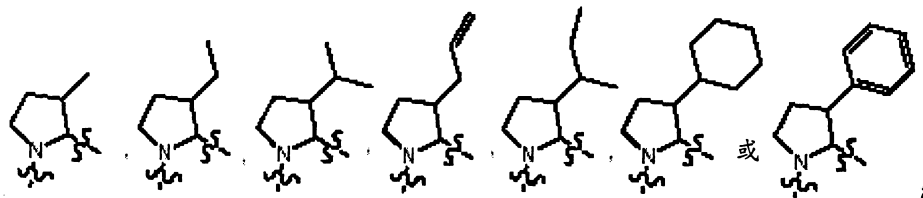
(C3-C10)-雜環基 -，或

(C5-C10)-雜芳基 -；

其中 $R_{9'}$ 中至多3個脂系碳原子可被O、N、NH、S、SO或SO₂置換；及

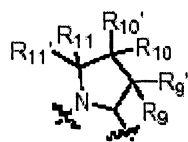
其中 R_9 分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代。

19. 如請求項18之化合物，其中該基團為：



其中 $R_{9'}$ 分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自J之取代基取代。

20. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中



基團中：

R_9 、 $R_{9'}$ 、 R_{10} 、 R_{11} 、與 $R_{11'}$ 為 H；及

$R_{10'}$ 為：

(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基 -，

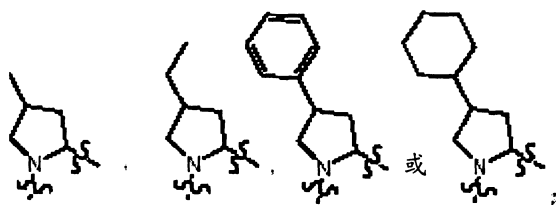
(C6-C10)-芳基 -，

其中任何環可視需要與 (C6-C10) 芳基 -、(C5-C10) 雜芳基 -、(C3-C10) 環烷基或 (C3-C10) 雜環基稠合；

其中 $R_{10'}$ 中至多 3 個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、NH、S、SO 或 SO_2 之雜原子置換；且

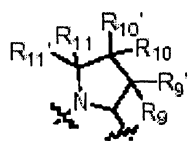
其中 $R_{10'}$ 分別獨立且可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代。

21. 如請求項 20 之化合物，其中該基團為：



其中 $R_{10'}$ 基團分別獨立且可視需要經至多 3 個分別獨立選自 J 之取代基取代。

22. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，其中



基團中：

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 與 $R_{11'}$ 為 H；及

$R_{9'}$ 與 $R_{10'}$ 為：

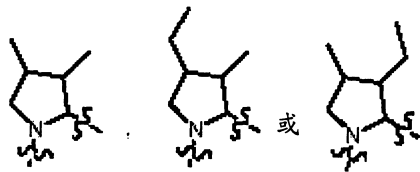
(C1-C12)-脂系 -，

(C3-C10)-環烷基-或-環烯基-

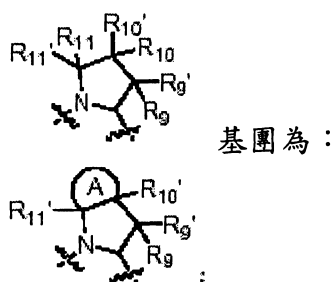
其中 R_9 與 R_{10} 中至多3個脂系碳原子可依化學上安定之排列法，被選自 O、NH、S、SO 或 SO_2 之雜原子置換；且

其中 R_9 與 R_{10} 分別獨立且可視需要經至多3個分別獨立選自 J 之取代基取代。

23. 如請求項 22 之化合物，其中該基團為：



24. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，其中



其中：

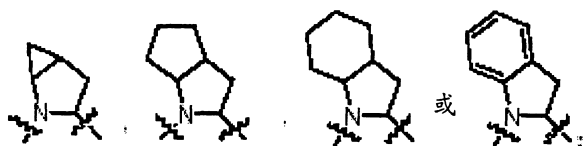
A 環為具有至多3個分別獨立選自：N、NH、O、SO 或 SO_2 中雜原子之 5-至 6-員芳香環或 3-至 6-員非芳香環；

其中該 A 環可視需要與 (C6-C10) 芳基、(C5-C10) 雜芳基、(C3-C10) 環烷基、或 (C3-C10) 雜環基稠合；

其中任何環均具有至多3個分別獨立選自 J 之取代基；及

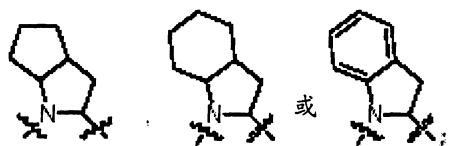
R_9 、 R_9 、 R_{10} 、與 R_{11} 如請求項 1 中之定義。

25. 如請求項 24 之化合物，其中該基團為：



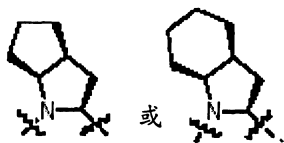
其中任何環均具有至多3個分別獨立選自J之取代基。

26. 如請求項25之化合物，其中該基團為：

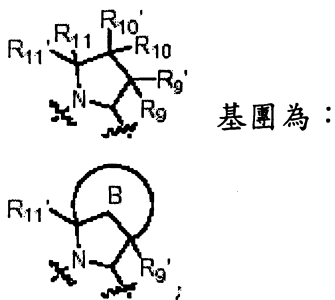


其中任何環均具有至多3個分別獨立選自J之取代基。

27. 如請求項26之化合物，其中該基團為：



28. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中



其中：

B環形成3-至20-員碳環或雜環系；

其中各B環為芳香環或非芳香環；

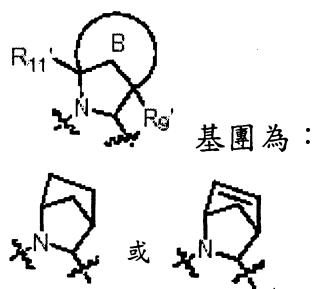
其中雜環系中各雜原子為N、NH、O、SO或SO₂；

其中B環可視需要與(C6-C10)芳基、(C5-C10)雜芳基、
(C3-C10)環烷基、或(C3-C10)雜環基稠合；

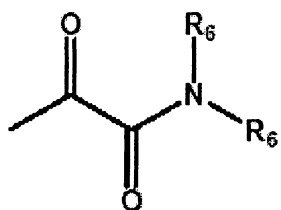
其中各環具有至多3個分別獨立選自J之取代基；及

R₉與R₁₁如請求項1中之定義。

29. 如請求項28之化合物，其中

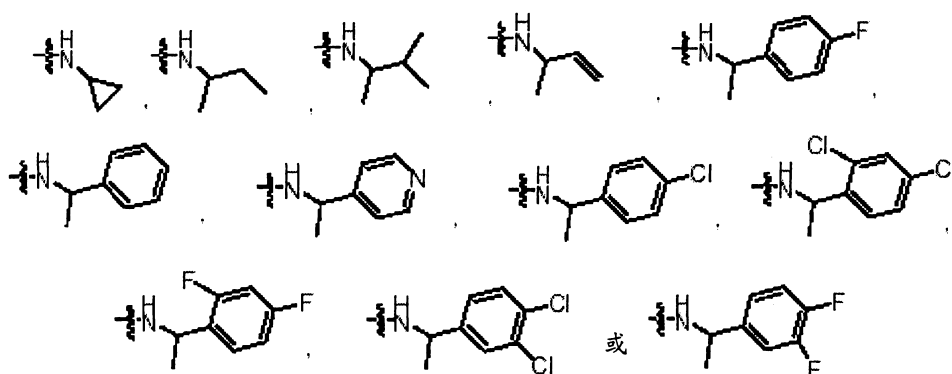


30. 如請求項1至29中任一項之化合物，其中W為：

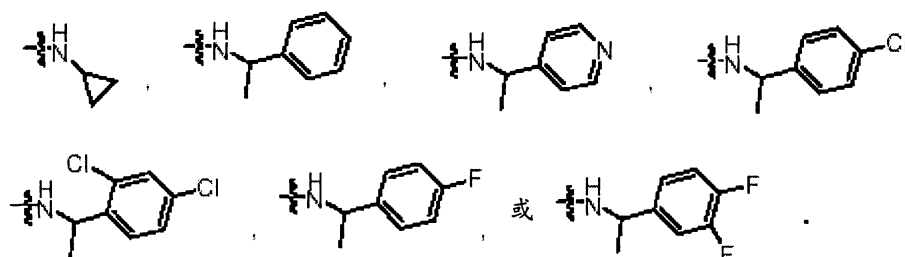


其中W中之 NR_6R_6 係選自 $-\text{NH}-(\text{C}1-\text{C}6\text{脂系})$ 、 $-\text{NH}-(\text{C}3-\text{C}6\text{環烷基})$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{芳基}$ 、或 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{雜芳基}$ ，其中該芳基或該雜芳基可視需要經至多3個鹵素取代。

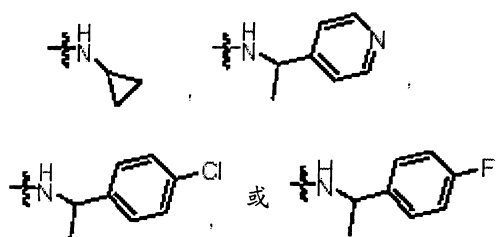
31. 如請求項30之化合物，其中W基團中之 NR_6R_6 為：



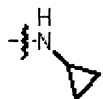
32. 如請求項31之化合物，其中W基團中之 NR_6R_6 為：



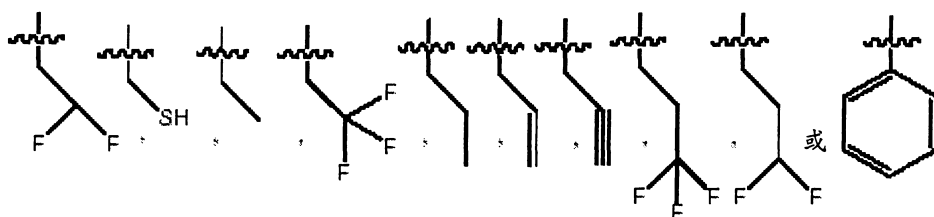
33. 如請求項32之化合物，其中W基團中之 NR_6R_6 為：



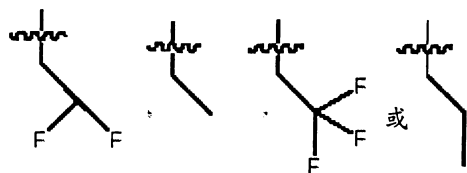
34. 如請求項33之化合物，其中W基團中之 NR_6R_6 為：



35. 如請求項1至34中任一項之化合物，其中 R_5 為氫， R_5 為：



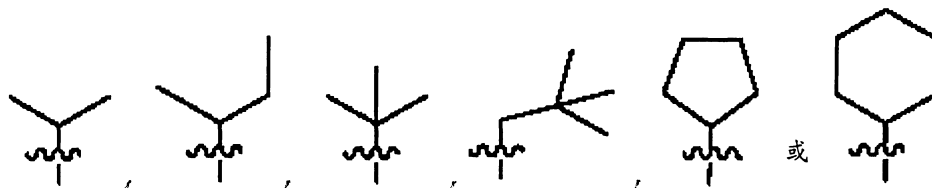
36. 如請求項35之化合物，其中 R_5 為氫， R_5 為：



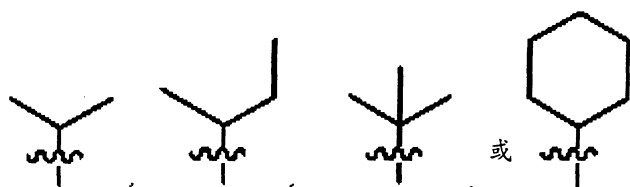
37. 如請求項1至36中任一項之化合物，其中 R_2 、 R_4 、 R_7 、與 R_{12} 若存在時，分別獨立為H、甲基、乙基或丙基。

38. 如請求項37之化合物，其中 R_2 、 R_4 、 R_7 、與 R_{12} 若存在時，分別為H。

39. 如請求項1至38中任一項之化合物，其中 R_3 為：



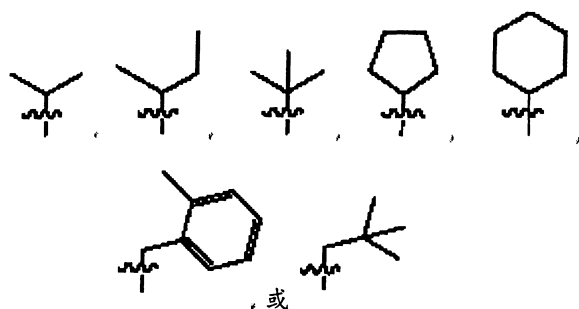
40. 如請求項39之化合物，其中 R_3 為：



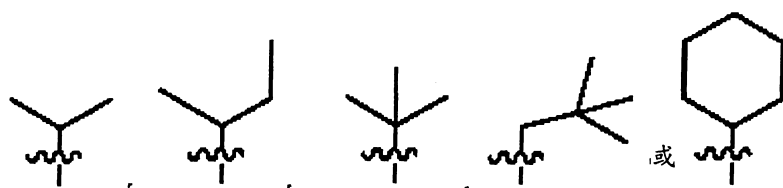
41. 如請求項40之化合物，其中 R_3 為：



42. 如請求項1至41中任一項之化合物，其中 R_1 若存在時，為：

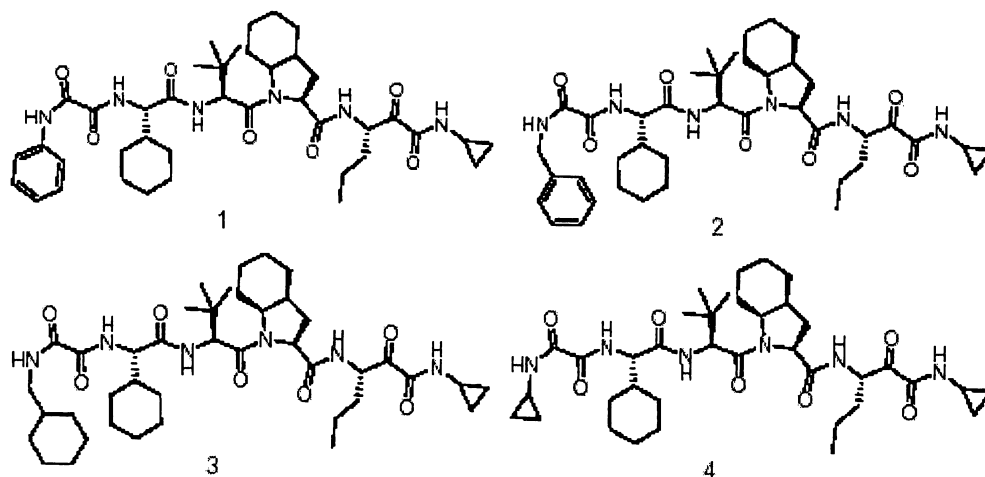


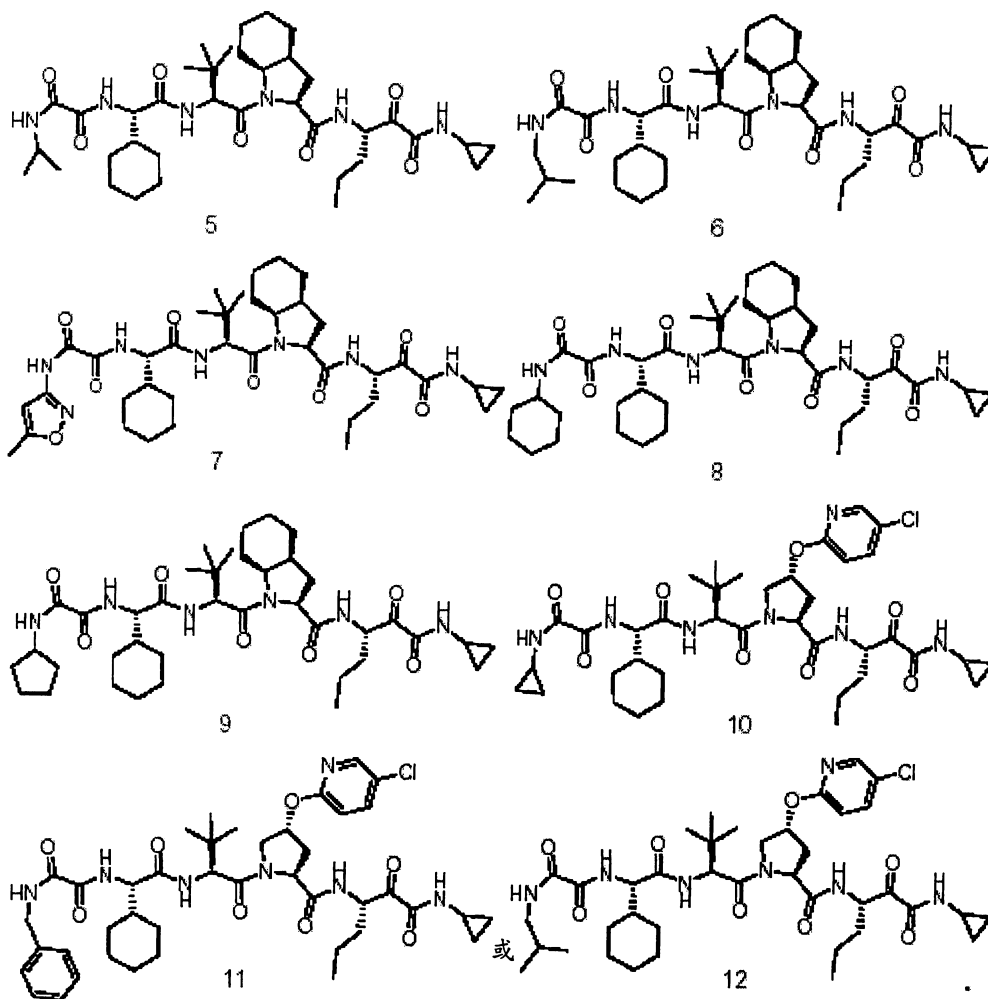
43. 如請求項42之化合物，其中 R_1 若存在時，為：



44. 如請求項43之化合物，其中 R_1 若存在時，為環己基。

45. 如請求項1之化合物，其中該化合物為：





46. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至45中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其含量可有效抑制絲胺酸蛋白酶；與可接受之載劑、輔劑或媒劑。
47. 如請求項46之組合物，其中該組合物係調配供投藥給患者。
48. 如請求項47之組合物，其中該組合物另包含選自下列之藥劑：免疫調節劑；抗病毒劑；第二種HCV蛋白酶抑制劑；HCV生命循環中另一個目標之抑制劑；與細胞色素P-450抑制劑；或其組合。
49. 如請求項48之組合物，其中該免疫調節劑為 α -、 β -或 γ -干擾素或胸腺素；該抗病毒劑為利巴菲林(ribavirin)、安

嗒汀(amantadine)或特弗定(telbivudine);或該HCV生命循環中另一個目標之抑制劑為HCV之螺旋酶(helicase)、聚合酶或金屬蛋白酶之抑制劑。

50. 如請求項48之組合物，其中該細胞色素P-450抑制劑為利特奈(ritonavir)。

51. 一種抑制絲胺酸蛋白酶活性之方法，其包括由該絲胺酸蛋白酶與如請求項1至45中任一項之化合物接觸之步驟。

52. 如請求項51之方法，其中該絲胺酸蛋白酶為HCV NS3蛋白酶。

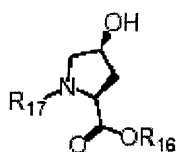
53. 一種治療感染HCV之患者之方法，其包括對該患者投與如請求項47之組合物之步驟。

54. 如請求項53之方法，其包括對該患者再投與選自下列之藥劑：免疫調節劑；抗病毒劑；第二種HCV蛋白酶抑制劑；HCV生命循環中另一個目標之抑制劑；或其組合；其中該另外使用之藥劑係作為如請求項47之組合物中之一部份投藥或呈分開劑型投藥。

55. 如請求項54之方法，其中該免疫調節劑為 α -、 β -或 γ -干擾素或胸腺素；該抗病毒劑為利巴菲林(ribavirin)或安嗒汀(amantadine)；或該HCV生命循環中另一個目標之抑制劑為HCV之螺旋酶(helicase)、聚合酶或金屬蛋白酶之抑制劑。

56. 一種消除或降低生物檢體或醫學或實驗用設備中HCV污染之方法，其包括由該生物檢體或醫學或實驗用設備與如請求項46之組合物接觸之步驟。

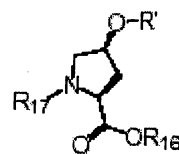
57. 如請求項56之方法，其中該檢體或設備係選自血液、其他體液、生物組織、手術用儀器、手術用外衣、實驗用儀器、實驗用外衣、收集血液或其他體液用之裝置；儲存血液或其他體液用之材料。
58. 如請求項57之方法，其中該體液為血液。
59. 一種製備如請求項1中所定義式I化合物或如請求項2中所定義式I-1化合物之方法，其包括之步驟為：由式VII化合物於式VIII化合物之存在下反應，產生式IX化合物：



VII



VIII



IX

其中：

R_{17} 為胺保護基、本文說明之HCV蛋白酶抑制劑之P3-殘基，或本文說明之HCV蛋白酶抑制劑P4-P3-殘基，且其中P3與P4-P3殘基可視需要經胺基末端封端基團取代；

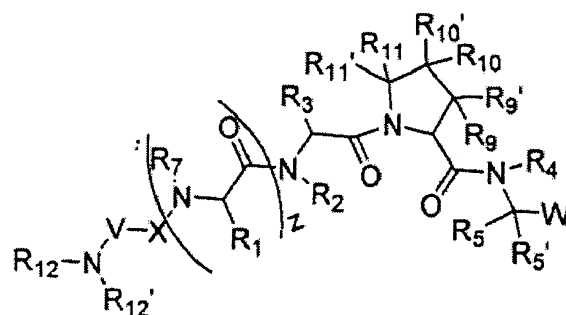
R_{17} 為羧基保護基或本文說明之HCV蛋白酶抑制劑之P1殘基，其中P1殘基可視需要經羧基末端封端基團取代或經W取代； R' 如請求項1中之定義；及X為適當脫離基。

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-1