

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

846518

發明專利說明書

200528459

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93141409

※申請日期：93年12月30日

※IPC分類：

C07D 491/048.

A61K 31/4355,

A61P 31/14

一、發明名稱：

(中) 經氮雜苯並呋喃取代的硫脲類，病毒複製抑制劑

(英) Azabenzofuran substituted thioureas; inhibitors of viral replication

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 艾奇利恩製藥股份有限公司
(英) ACHILLION PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中) 1. 米林德 戴許潘德
(英) 1. DESHPANDE, MILIND

地址：(中) 美國康乃狄格州新哈芬喬治街三百號

(英) 300 George Street, New Haven, CT 06511, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)

1. 姓名：(中) 安德魯 瑟科夫
(英) THURKAUF, ANDREW

國籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

2. 姓名：(中) 陳大為
(英) CHEN, DAWEI

國籍：(中) 大陸地區
(英) CHINA

3. 姓名：(中) 艾維奈許 費德克
(英) PHADKE, AVINASH

國籍：(中) 印度
(英) INDIA

4. 姓名：(中) 李守明

國 籍：(英) LI, SHOUMING
(中) 大陸地區
(英) CHINA

5. 姓 名：(中) 米林德 戴許潘德
(英) DESHPANDE, MILIND
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2004/01/06 ; 60/534,839 有主張優先權

(1)

九、發明說明

本申請案主張在 2003 年 1 月 6 日提出申請之美國臨時申請案 60/534,839 之優先權，將其全文併入本文以供參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係提供作為抗病毒劑之經氮雜苯並呋喃取代的硫脲化合物，特別係經呋喃吡啶基取代的硫脲衍生物及相關化合物。在本文所揭示之特定的經氮雜苯並呋喃取代的硫脲化合物，包括經呋喃吡啶基取代的硫脲化合物係有效及/或具選擇性病毒複製抑制劑，特別係肝炎 C 病毒複製抑制劑。本發明也提供包括一或多種經氮雜苯並呋喃取代的硫脲化合物及一或多種在醫藥上可接受之載體、賦形劑或稀釋劑之醫藥組成物。這些醫藥組成物可以包括作為唯一的活性劑的經氮雜苯並呋喃取代的硫脲化合物，或可以包括經氮雜苯並呋喃取代的硫脲化合物與一或多種其它的醫藥活性劑的組合物。本發明也提供治療在哺乳類中的肝炎 C 病毒感染的方法。

【先前技術】

在 1940 年代，將原稱為病毒肝炎的疾病區分成兩種所謂的感染性肝炎（肝炎 A，HAV）及同源性血清肝炎（肝炎 B，HBV）的各自疾病。已證明血製品的輸送係病毒肝炎傳遞的常見途徑。初期臆測 HBV 係輸血後肝炎的

(2)

致病原，因為該異常的流行學及臨床特徵不符合那些 HAV 的特徵。

旋即在肝炎 B 表面抗原 (BHsAg) 之放射免疫檢定法成爲證實以 HBV 感染之病患的適用工具之後，顯然大部份具有輸血後肝炎之病患係負性 HbsAg。因此，在輸血之後的肝炎不是由肝炎 A 或肝炎 B 所引起的，並在之後稱爲非 A，非 B 肝炎。

在 1989 年經由篩選來自以具有輸血後非 A，非 B 肝炎之病患的血清感染之黑猩猩的 RNA 及 DNA 建構的 cDNA 表現基因庫發現非 A，非 B 肝炎的致病原 (肝炎 C 病毒，HCV)。爲了證實編碼病毒蛋白質的基因組部位，故以來自具有非 A，非 B 肝炎之病患的抗原篩選基因庫。這些研究員繼續證明彼等證實的病毒成爲絕大部份的非 A，非 B 肝炎病例的原因。

肝炎 C 病毒係美國的慢性肝病最普遍的原因之一。總計約 15% 急性病毒肝炎，60 至 70% 慢性肝炎及多達 50% 肝硬化、末期肝病及肝癌。約四百萬美國人或 1.8% 美國民眾具有 HCV 抗體 (抗-HCV)，顯示以病毒持續或先前的感染。肝炎 C 在美國造成每年約 8,000 至 10,000 人死亡。肝炎 C 病毒 (HCV) 感染發生於全世界，並在其證實之前，成爲與輸血有關連的肝炎主因。已證明來自全世界的捐血者的抗 HCV 的普遍率係在介於 0.02% 至 1.23% 之間改變。HCV 也係在曝露於血製品的個體中最常見的肝炎原因。在過去 10 年單單在美國每年曾有約 150,000 個新的

HCV 感染病例。

HCV 感染的急性期經常與輕度症候有關連。但是，證據暗示只有 15%-20% 感染的人會清除 HCV。在慢性感染的人群之中，10-20% 會進展成已知為肝硬化的生命受威脅的症狀及另外 1-5% 會發生所謂的肝細胞癌的肝癌。不幸地是全部感染的民眾具有這些生命受威脅的症狀風險，因為沒有任何人可以預測個體最終會進展成任何情況。

HCV 係黃病毒家族中的小套膜單股正性 RNA 病毒。基因組具有約 10,000 個核苷酸及編碼約 3,000 個胺基酸的單一多蛋白質。將多蛋白質以宿主細胞及病毒蛋白酶轉化成病毒複製必要的三種主要結構性蛋白質及許多非結構性蛋白質。從此證實具有基因組序列略有差異的許多不同的 HCV 基因型與回應以 α 干擾素治療的差異之間的相互關係。

HCV 複製在與內質網膜緊密聯結的細胞質中的感染細胞。釋放自然累積的正義 RNA，並經由內部啓始機制開始轉譯。以基因組 5'末端的順式作用 RNA 元件引導內部啓始作用；一些報告提出以跨越 5'末轉譯區 (UTR) 的首批 700 個核苷酸及開放讀架 (ORF) 的首批 123 個胺基酸發現該內部核糖體進入位置或 IRES 的全活性。以三種蛋白酶的其中之一：宿主信號肽酶、病毒自行裂解金屬蛋白酶 NS2 或病毒絲胺酸蛋白酶 NS3/4A 進行大的多蛋白質 (約 3000 個胺基酸) 的蛋白分解裂解，產生 HCV 的所有蛋白質產物。這些酵素的組合作用產生結構性蛋白質 (C、E1

(4)

和 E2) 及複製和包裝病毒基因組 RNA 所需要的非結構性蛋白質 (NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B) 。 NS5B 係病毒 RNA 依賴性 RNA 聚合酶 (RDRP) ，其成爲輸入基因組 RNA 轉換成負股複製 (互補) RNA 或 cRNA 的原因，接著將 cRNA 當作以更多正義基因組 / 信使 RNA 的 NS5B 之轉錄模板。

非常需要有效的疫苗，而在近期還不可能發展，因爲：i) 缺乏有效率的細胞培養系統及小動物模型；ii) 弱的中和體液及保護性細胞免疫反應；iii) 明顯的病毒遺傳變異性；及 iv) 缺乏病毒校對機制。

許多研究所及實驗室想要證實及發展抗 HCV 藥物。目前唯一有效對抗 HCV 的醫療法係 α -干擾素，其只在小比例的感染病患中減少在肝及血液中的病毒量 (病毒量) 。在超過 10 年以前首先認可以 α 干擾素用於 HCV 治療。 α 干擾素係回應病毒感染所形成的宿主蛋白質及具有天然的抗病毒活性。但是，這些標準型式的干擾素目前被聚乙炔二醇化干擾素 (聚乙二醇干擾素 (peginterferons)) 取代。聚乙二醇干擾素係以加入大的聚乙二醇惰性分子的化學方式改良的 α 干擾素。目前最佳的攝取方式顯然是 24-或 48 週期的聚乙炔二醇化 α 干擾素與核苷瑞巴韋林 (ribavarin) (口服抗病毒劑，具有對抗廣泛病毒的活性) 之組合物。瑞巴韋林本身對 HCV 具有小的效果，但是加入干擾素會使持續性反應率增加 2-至 3-倍。雖然選擇性基因型 HCV (特別係基因型 2 和 3) 具

(5)

有典型更高的回應率，但是，干擾素/瑞巴韋林組合醫療法具有在 50-60%範圍內的適度回應率。在治療期間變成 HCV RNA 負股的病患之中，在醫療時終止高比例復發現象。

此外，時常有與每一種這些試劑明顯有關連的副作用。接受干擾素的病患時常出現輕微感冒症候。聚乙炔二醇化干擾素與骨髓抑制效應有關連。重要地是 α 干擾素具有多重神經精神效應。長期醫療法可以引起明顯的易怒、焦慮、人格改變、抑鬱及甚至自殺或急性精神病。干擾素醫療法也與具有藥物或酒精成癮的先前病史的人的復發現象有關連。

瑞巴韋利治療的副作用包括似組胺副作用（搔癢和鼻塞）及貧血，由於與紅細胞及似組胺副作用的溶血作用有關的劑量。

集結上述的事實顯示非常需要有效的小分子肝炎 C 複製抑制劑，不經歷上述的缺點。

【發明內容】

本發明提供式 (I) 化合物（以下所示）及包括特定的經氮雜苯並呋喃取代的硫脲類及相關化合物，其具有抗病毒活性。本發明提供有效及/或具選擇性肝炎 C 病毒複製抑制劑的式 1 化合物。本發明也提供包括一或多種式 1 化合物或這些化合物的鹽、溶劑化物或丙烯酸化前體藥物及一或多種在醫藥上可接受之載體、賦形劑或稀釋劑之醫

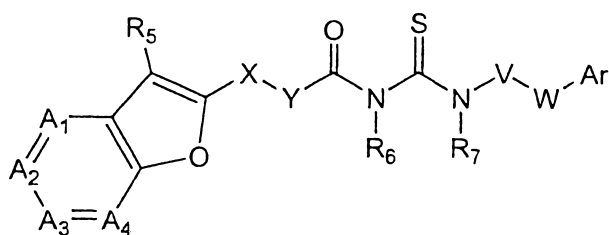
藥組成物。

本發明進一步包含治療受特定的感染性疾病所苦之病患的方法，其係藉由將有效減低疾病或異常徵兆或症候的式 1 化合物量投予這些病患。這些感染性疾病包括病毒感染，特別係 HCV 感染。本發明特別包括治療受感染性疾病所苦之人類病患的方法，但是也包含治療受感染性疾病所苦之其它動物的方法，包括家畜及馴養的伴侶動物。

治療方法包括投予成為單一活性劑之式 1 化合物或投予與一或多種其它醫療劑組合的式 1 化合物。

在本文也揭示在活體內抑制 HCV 複製的方法，其係藉由以在活體外充份抑制 HCV 複製子複製之式 1 化合物或鹽濃度投予以 HCV 感染之病患。

因此，在本發明的第一個觀點中，其包括式 1 化合物：



式1

及其在醫藥上可接受之鹽。

變異物 Ar、A₁、A₂、A₃、A₄、R₅、R₆、R₇、V、W、X 及 Y 具有以下所述之定義。

X 及 W 係獨立為 O、S、NR 或不存在，其中 R 係氫，隨意取代的 C₁-C₆ 烷基或隨意取代的（芳基）C₀-C₄ 烷

(7)

基。

V 係 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_7 環烷基或不
在。

Y 係 C_1-C_6 烷基、以 C_3-C_7 環烷基取代的 C_1-C_6 烷
基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_7 環烷基或不
在；其中當 V 不
在時，則 W 不
在。

A_1 係氮或 CR_1 ； A_2 係氮或 CR_2 ； A_3 係氮或 CR_3 ； A_4
係氮或 CR_4 ；其中 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 中 1 或 2 者係氮。

當有 R_1-R_4 的存在時，則彼等係獨立選自：氫、鹵
素、羥基、氰基、硝基、胺基、乙醯基、 $-NHCO_2-$ 、 $-$
 $NHSO_2$ 、 C_1-C_2 鹵烷基和 C_1-C_2 鹵烷氧基；及 C_1-C_6 烷基、
 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、單-和二-（ C_1-C_6
烷基）胺基、 C_2-C_6 烷醯基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亞
磺醯基、 C_1-C_4 烷磺醯基、 C_1-C_4 烷基甲醯胺、單-和
二-（ C_1-C_6 烷基）甲醯胺、（ C_3-C_8 環烷基） C_0-C_2 烷基、
 C_2-C_7 單環系雜環烷基、苯基、吡啶基及嘧啶基；其每一
者以 0 至 5 個獨立選自鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷
氧基、單-和二-（ C_1-C_4 烷基）胺基、 C_1-C_2 鹵烷基及 C_1-
 C_2 鹵烷氧基之取代基取代。

R_5 係氫、鹵素、羥基、胺基、硝基、氰基、 C_1-C_4 烷
基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_2 鹵烷基或 C_1-C_2 鹵烷氧基。

R_6 及 R_7 係獨立為氫，或

R_6 及 R_7 係獨立為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔
基；其每一者以 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、胺基、

(8)

C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₂ 鹵烷基或 C₁-C₂ 鹵烷氧基之取代基取代。

R₆ 及 R₇ 接合形成隨意包括一個另外選自 N、S 及 O 之雜原子的 5-至 7-員飽和或單不飽和雜環系環，5-至 7-員飽和或單不飽和雜環系環以 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、胺基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、單-和二-(C₁-C₄ 烷基)胺基、C₁-C₂ 鹵烷基及 C₁-C₂ 鹵烷氧基之取代基取代。

Ar 係隨意取代的芳基或隨意取代的雜芳基。

在本文所揭示特定的式 1 化合物在 HCV 複製檢定法中展現好的活性，如在隨後的實例 5 所述之 HCV 複製子檢定法。較佳的式 1 化合物在 HCV 複製檢定法中展現約 10 毫莫耳或更小的 EC₅₀，以約 1 毫莫耳或更小的 EC₅₀ 更佳，或還以約 500 毫微莫耳或更小的 EC₅₀ 更佳。

【實施方式】

化學說明及術語學

在詳細陳述本發明之前，適合先提供在本文所使用的特定術語之定義。使用標準命名法說明本發明的化合物。除非有其它另外的定義，否則在本文所使用的所有技術及科學術語具有與熟悉屬於本發明的技藝的人共同瞭解的相同意義。

式 1 包括其所有的副化學式。例如，式 1 包括式 2-12 化合物。將一種特定必要的式 1 化合物在本文稱為經氮雜苯

並呋喃取代的硫脲類。“氮雜苯並呋喃”術語代表苯並類似物，與呋喃基環稠合的 6 員芳族環，包括一或多個氮原子。

在特定的情況中，式 1 化合物可以包括一或多個不對稱元素，如立體中心、立體軸及類似物，例如，不對稱碳原子，所以化合物可以不同的立體異構物型式存在。這些化合物可以係例如外消旋物或光學活性型式。關於具有二或多個不對稱元素的化合物，這些化合物可以另外係非對映異構物之混合物。關於具有不對稱中心的化合物，當然應包含所有的光學異構物及其混合物。此外，具有碳-碳雙鍵之化合物可以出現 Z-及 E-型式，在本發明包括化合物的所有異構物型式。在些情況中，以不對稱合成作用、以旋光型純前驅體之合成作用或以外消旋物的解析作用可以獲得單一對映異構物，例如，旋光活性型式。以例如慣用的方法也可以完成外消旋物的解析作用，如在解析劑存在下的結晶作用或使用例如對掌性 HPLC 管柱的層析法。

在此化合物以各種互變體型式存在，本發明不限於任何其中一種特殊的互變體，但是反而包括所有的互變體型式。

本發明包括具有發生在化合物的所有可能的原子同位素之式 1 化合物。同位素包括那些具有相同的原子數，但是不同質量的原子。以通用實例說明的氫同位素包括（但不限於此）氕和氘及碳同位素包括 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 。

在本文使用包括變異物（例如，Ar、V、W、X、Y、

(10)

A₁-A₄ 及 R₅-R₇) 的通式說明特定的化合物。除非有其它另外的指定，否則以無關於其它變異物的方式定義在這種式 1 化合物內的每一個變異物。因此，如果基係所謂經取代時，例如，以 0-2R*，則可將該基以多達 2 個 R* 基取代及在每一種情況的 R* 係獨立選自 R* 之定義。也容許取代基及 / 或變異物的組合物，只在如果這些組合物會生成安定的化合物時。

如本文所使用的“經取代”術語代表將在指定的原子或基上的任何一或多個原子以選自指定的基置換，其先決條件係不超過指定之原子的正常價位。當取代基係側氧基時（即 =O），則將在原子上的 2 個氫置換。當以側氧基取代芳族部份時，則以對應的部份不飽和環置換芳族環。例如，以側氧基置換之吡啶基係吡啶酮。容許取代基及 / 或變異物的組合物，只在如果這些組合物會生成安定的化合物或有用的合成中間物時。安定的化合物或安定的結構代表含有使化合物充份健全幸存於反應混合物的分離作用及接著被調配為有效的醫療劑之意。

以“隨意經取代”用辭表示這些基可以或未經取代或可在一或多個任何有效位置上（典型係 1、2、3 或 4 個位置）以一或多個如那些本文所揭示的適合的基取代。

可以出現在“經取代”位置上的適合的基包括（但不限於此）例如鹵素、氰基、羥基、硝基、疊氮基、烷醯基（如 C₂-C₆ 烷醯基，如醯基或類似物）、甲醯胺基、烷基（包括環烷基，具有 1 至約 8 個碳原子或 1 至約 6 個碳原

子)、烯基和炔基(包括具有一或多個不飽和鍵合及從 2 至約 8 個或 2 至約 6 個碳原子之基)、烷氧基(具有一或多個氧鍵合及從 1 至 8 個或從 1 至約 6 個碳原子)、芳氧基(如苯氧基、萘氧基和 5,6,7,8-四氫萘氧基)、烷硫基(包括那些具有一或多個硫醚鍵合及從 1 至約 8 個碳原子或從 1 至約 6 個碳原子之基)、烷基亞磺醯基(包括那些具有一或多個亞磺醯基鍵合及從 1 至約 8 個碳原子或從 1 至約 6 個碳原子之基)、烷磺醯基(包括那些具有一或多個磺醯基鍵合及從 1 至約 8 個碳原子或從 1 至約 6 個碳原子之基)、胺烷基(其可以具有單一氮原子或一個以上的氮原子及從 1 至約 8 個或從 1 至約 6 個碳原子)、具有 6 個或更多碳及一或多個環之芳基(例如,苯基、聯苯、萘基或類似物,每一個環或經取代或係未經取代芳族)、芳烷基(具有 1 至 3 個單獨或稠合環及從 6 至約 18 個環碳原子,以苯甲基為芳烷基實例)、芳烷氧基(具有 1 至 3 個單獨或稠合環及從 6 至約 18 個環碳原子,以苯甲氧基為芳烷氧基實例)或飽和、不飽和或芳族雜環系基(具有 1 至 3 個單獨或稠合環,每一個環具有 3 至約 8 員及至少一個環具有一或多個 N、O 或 S 原子)。

使用不在介於兩個字母與符號之間的橫線(“-“)表示取代基之附接點。例如,將 $-(\text{CH}_2)_{\text{C}_3-\text{C}_8}$ 環烷基經由亞甲基 (CH_2) 的碳附接。

如本文所使用的“乙醯基”係式 $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 之基。

如本文所使用的“烷基”包括兩種支鏈及直鏈飽和脂肪

族烴基，具有指定的碳原子數，通常係從 1 至約 12 個碳原子。如本文所使用的 C_1-C_8 烷基術語表示具有從 1 至約 8 個碳原子之烷基。當在本文使用連同另一個基的 C_0-C_n 烷基時，例如，（芳基） C_0-C_4 烷基，則將在該指定基的情況中的芳基或直接以單共價鍵（ C_0 ）束縛或以具有指定的碳原子數之烷基鏈附接，在該情況中係以從 1 至約 4 個碳原子之烷基。烷基的實例包括（但不限於此）甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、3-甲丁基、特丁基、正戊基及第二戊基。在本文所述之烷基典型具有從 1 至約 12 個碳原子。較佳的烷基係低碳烷基，那些烷基具有從 1 至約 8 個碳原子，從 1 至約 6 個碳原子或從 1 至約 4 個碳原子，例如， C_1-C_8 、 C_1-C_6 及 C_1-C_4 烷基。

如本文所使用的”烯基”表示包含一或多個可以發生在沿著鏈的任何安定點的不飽和碳-碳鍵之直鏈或支鏈烴鏈。在本文所述之烯基典型具有從 2 至約 12 個碳原子。較佳的烯基係低碳烯基，那些烯基具有從 2 至約 8 個碳原子，例如， C_2-C_8 、 C_2-C_6 及 C_2-C_4 烯基。烯基的實例包括乙烯基、丙烯基及丁烯基。

如本文所使用的”炔基”表示包含一或多個可以發生在沿著鏈的任何安定點的碳-碳參鍵之直鏈或支鏈烴鏈，如乙炔基及丙炔基。在本文所述之炔基典型具有從 2 至約 12 個碳原子。較佳的炔基係低碳炔基，那些炔基具有從 2 至約 8 個碳原子，例如， C_2-C_8 、 C_2-C_6 及 C_2-C_4 炔基。

”烷氧基”表示經由氧橋（-O-）附接之具有指定的碳

原子數的如以上定義之烷基。烷氧基的實例包括（但不限於此）甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、2-丁氧基、特丁氧基、正戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、正己氧基、2-己氧基、3-己氧基及3-甲基戊氧基。

”烯氧基”表示經由氧橋（-O-）附接之具有指定的碳原子數的如以上定義之烯基。烯氧基的實例包括（但不限於此）丙-1-烯氧基及丁-1-烯氧基。

”烷醯基”表示經由酮基（-C=O-）橋附接之如以上定義之烷基。烷醯基具有指定的碳原子數，酮基的碳包括在計算的碳原子內。例如，C₂ 烷醯基係具有 CH₃（C=O）- 之乙醯基。

如本文所使用的”烷醯氧基”表示經由氧（-O-）橋附接之具有指定的碳原子數的如以上定義之烷醯基。烷醯氧基的實例包括式 CH₃（CH₂）（C=O）-O- 之基及類似物。

如本文所使用的”單-及/或二-烷基甲醯胺”術語係指式（烷基₁）-NH-（C=O）-及（烷基₁）（烷基₂）-N-（C=O）- 之基，其中烷基₁及烷基₂係獨立選自具有指定的碳原子數的如以上定義之烷基。單-及/或二-烷基甲醯胺也係指式 -NH（C=O）（烷基₁）及 -N（烷基₂）（C=O）（烷基₁）之基，其中附接點係氮原子之甲醯胺，其中烷基₁及烷基₂係獨立選自具有指定的碳原子數的如以上定義之烷基。

如本文所使用的”單-及/或二-烷基磺醯胺”術語係指

式 $-NHSO_2$ (烷基₁) 及 $-N$ (烷基₂) SO_2 (烷基₁) 之基，其中烷基₁ 及烷基₂ 係獨立選自具有指定的碳原子數的如以上定義之烷基。

如本文所使用的”烷基亞磺醯基”代表烷基 - (SO) -，其中烷基係具有指定的碳原子數的如以上定義之烷基。烷基亞磺醯基的實例係乙基亞磺醯基。

如本文所使用的”烷磺醯基”代表烷基 - (SO₂) -，其中烷基係具有指定的碳原子數的如以上定義之烷基。烷磺醯基的實例係甲基磺醯基。

如本文所使用的”烷硫基”代表烷基 -S-，其中烷基係具有指定的碳原子數的如以上定義之烷基。烷硫基的實例係甲硫基。

如本文所使用的”烷氧基羰基”術語表示經由酮基 (- (C=O) -) 橋附接之具有指定的碳原子數的如以上定義之烷氧基。烷氧基羰基的烷氧基部份具有指定的碳原子數，酮基橋的碳不包括在該數量中。C₃ 烷氧基羰基表示例如式 $CH_3 (CH_2)_2 - O - (C=O) -$ 或 $(CH_3)_2 (CH) - O - (C=O) -$ 之基。

如本文所使用的”胺烷基”係具有指定的碳原子數及以至少一個胺基取代基 (-NH₂) 取代的如本文定義之烷基。在表示胺烷基時，如本文所述的其它的基一樣，可將其另外取代。

如本文所使用的”單 - 及 / 或二 - 烷胺基”術語表示第二或第三烷胺基，其中烷基係如以上之定義及具有指定的碳原

子數。烷基的附接點係在氮上。烷基係獨立選擇的烷基。單-及/或二-烷基的實例包括乙胺基、二甲胺基及甲基丙胺基。"單-及/或二-烷基"係經由具有指定的碳原子數之烷基鍵合附接之單-及/或二-烷基，例如，二甲基胺乙基。可將三級胺基取代基以 N-R-N-R' 形式命名，表示將 R 及 R' 基兩者附接於單一氮原子。

如本文所使用的"單-及/或二-烷基"術語表示經由具有指定的碳原子數之烷基鍵合附接之如上述的單-及/或二-烷基。

如本文所使用的"芳基"術語表示在芳族環或環類中只包括碳之芳族基。可將這些芳族基進一步以碳或非碳原子或基取代。典型的芳基包括 1 或 2 個單獨、稠合或側接環及從 6 至約 12 個環原子，沒有當作環成員的雜原子。其中可將指定的芳基取代。這些取代作用可以包括稠合隨意包括 1 或 2 個獨立選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 至 7-員飽和環系基，形成例如 3,4-甲二氧基苯基。芳基包括例如苯基、萘基（包括 1-萘基和 2-萘基）及聯苯。

在"(芳基)烷基"術語中，芳基及烷基係如以上之定義及附接點係在烷基上。"(芳基) C₀-C₄ 烷基"表示直接經由單一共價鍵(芳基) C₀ 烷基附接或經由具有從 1 至約 4 個碳原子之烷基附接之芳基。(芳基) 烷基術語包含(但不限於此) 苯甲基、苯乙基及胡椒基。

如本文所使用的"環烷基"表示具有指定的碳原子數的單環系或多環系飽和烴環基，經常具有從 3 至約 10 個環

碳原子。單環系環烷基典型具有從 3 至約 8 個碳環原子或從 3 至約 7 個碳環原子。多環系環烷基可以具有 2 至 3 個稠合之環烷基環或包括架橋或架籠環烷基。可將環烷基取代基側接於經取代氮或碳原子，或當束縛於可以具有兩個取代基的經取代碳原子時，則可將環烷基附接成螺旋基。環烷基的實例包括環丙基、環丁基、環戊基或環己基，與架橋或架籠飽和環基，如降冰片烷或金鋼烷。

在“(環烷基)烷基”術語中，環烷基及烷基係如以上之定義及附接點係在烷基上。該術語包含(但不限於此)環丙基甲基、環己基甲基及環己基甲基。“(環己基)C₀-C₂烷基”表示經由單一共價鍵(環烷基)C₀烷基附接或經由具有從 1 至約 2 個碳原子之烷基直接附接之環烷基。

如本文所使用的“環烷基甲醯胺”術語係指經由-NH-(C=O)-鍵合附接的如以上定義之環烷基，其中將環烷基以共價束縛於氮原子。

“9-至 10-員雙環碳環系基”係指具有總共 9 至 10 個環原子的 2 個環的飽和、部份不飽和及芳族環，以所有的環成員係碳。實例包括萘基、蒽滿基及四氫萘基。在本文所述特定的具體實施例中，9-至 10-員雙環碳環系基係其中兩個環的其中一個環以上係芳族之基。

如本文所使用的“鹵烷基”表示具有指定的碳原子數及以 1 或多個鹵素原子取代(通常多達可允許的最多數鹵素原子)的兩種支鏈及直鏈烷基。鹵烷基的實例包括(但不限於此)三氟甲基、二氟甲基、2-氟乙基及五氟乙基。

(17)

”鹵烷氧基”表示經由氧橋附接的如以上定義之鹵烷基。

如本文所使用的”鹵基”或”鹵素”係指氟基、氯基、溴基或碘基。

如本文所使用的”雜芳基”表示包括從 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子（或以從 1 至 2 個較佳）及其餘環原子係碳之安定的 5-或 7-員單環系芳族環，或包括至少一個包括從 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子（或以從 1 至 2 個較佳）及其餘環原子係碳之 5-或 7-員芳族環之安定的雙環或三環系統。當在雜芳基中的 S 與 O 原子的總數超過 1 時，則這些雜原子彼此不鄰接。在雜芳基中的 S 與 O 原子的總數最好不超過 2。在芳族雜環中的 S 與 O 原子的總數最好特別不超過 1。雜芳基的實例包括（但不限於此）噁唑基、吡喃基、吡啶基、吡啶並嘧啶基、吡啶基、噻吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、四唑基、噻唑基、噻吩基吡啶基、噻吩基、三唑基、苯並[d]噁唑基、苯並呋喃基、苯並噻唑基、苯並噻吩基、苯並噁二唑基、二氫苯並二氧環己二烯基（dihydrobenzodioxynyl）、呋喃基、咪唑基、吡啶基及異噁唑基。

”雜環烷基”術語表示包括從 1 至約 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子及其餘環原子係碳之飽和單環系基，或具有至少一個 N、O 及 S 環原子及其餘原子係碳之飽和雙環系環系統。單環系雜環烷基具有從 4 至約 8 個環原子，更典型係具有從 5 至 7 個環原子。雙環系雜環烷基典型係具有從

約 5 至約 12 個環原子。以基包括的環碳原子數表現雜環烷基的尺寸。例如， C_2-C_7 雜環烷基包括從 2 至約 7 個環碳原子及其餘環原子（每一個環多達約 3 個）係選自 N、O 及 S。較佳的雜環烷基包括 C_2-C_7 單環系雜環烷基及 C_5-C_{10} 雙環系雜環烷基。雜環烷基的實例嗎啉基、六氫吡咩基、六氫吡啶基及吡咯啶基。

”5-或 7-員飽和或單不飽和雜環系環”術語表示具有從 5 至 7 個隨意包括一個不飽和鍵（如烯基或炔基鍵）的環原子之環系基。5-或 7-員飽和或單不飽和雜環系環包括從 1 至 3 個獨立選自 N、O 及 S 之雜環子。這些飽和環的實例包括六氫吡咩、六氫吡啶、嗎啉及吡咯啶。這些單不飽和環的實例包括 1,2,3,6-四氫吡啶及 2,3-二氫噁唑。

”9-至 10-員雙環雜環系基”術語係指具有總共 9 至 10 個環原子的 2 個環，具有 1 至約 4 個獨立選自 N、S 及 O 之環原子及其餘環原子係碳的飽和、部份不飽和及芳族環基。實例包括喹啉基、二氫喹啉基及吲哚基。在本文所述的特定具體實施例中，9-至 10-員雙環雜環系基包括一個環氮原子及其餘環原子係碳。

如本文所使用的”羰基”係式 $C=O$ 之基，其中碳原子另外包括兩個單鍵。

如本文所使用的”亞胺基”係式 $C=N$ 之基，其中碳原子另外包括兩個單鍵。”烷基亞胺基”包括以共價束縛於亞胺基的氮原子的如以上定義之烷基。在指定時，可將烷基亞胺基的烷基部份隨意取代。

如本文所使用的”硫代羰基”係式 $C=S$ 之基，其中碳原子另外包括兩個單鍵。

”在醫藥上可接受之鹽類”包括所揭示之化合物的衍生物，其中以製得其無毒性酸或鹼鹽的方式改良母體化合物，並進一步係指這些化合物及這些鹽類的醫藥上可接受之溶劑化物。在醫藥上可接受之鹽類的實例包括（但不限於此）鹼性殘基（如胺）的無機或有機酸鹽類、酸性殘基（如羧酸）的鹼性或有機鹽類及類似物。在醫藥上可接受之鹽類包括以例如無毒性無機或有機酸所形成的母體化合物的慣用的無毒性鹽類及四級銨鹽類。例如，慣用的無毒性酸鹽類包括那些衍生自無機酸的鹽類，如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸及類似物；以及自無機酸所製備的鹽類，如醋酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯基醋酸、谷胺酸、苯甲酸、水楊酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、磺胺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙酸、 $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ （其中 n 係 0-4）及類似物。可自母體化合物的鹼性或酸性部份以慣用的化學方法合成本發明在醫藥上可接受之鹽類。通常以這些化合物的自由酸形式與化學計量之適當的鹼（如 Na 、 Ca 、 Mg 或 K 氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或類似物）反應，或以這些化合物的自由鹼形式與化學計量之適當的酸反應，可以製備這些鹽類。典型係在水中，或有機溶劑中，或在兩

種的混合物中進行這些反應。在實地應用時，通常以非水性介質較佳，如醚、醋酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。可在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p.1418 (1985) 中發現另外適合的鹽類名單。

”前體藥物”術語包括在投予哺乳類病人時成爲式 1 化合物的任何化合物，例如在一經代謝處理前體藥物時。前體藥物的實例包括（但不限於此）醋酸鹽、甲酸鹽和苯甲酸鹽及在式 1 化合物中的官能基（如醇或胺基）的類似衍生物。

本發明化合物的”醫療有效量”術語代表在投予人類或非人類病患時有效提供醫療利益的量，如症候的改善，例如，有效降低病毒感染症候的量，並以充份減低 HCV 感染症候的量較佳。在特定的環境中，受病毒感染所苦之病患可能不出現感染症候。因此，化合物的醫療有效量也係充份預防明顯增加或明顯減低在病患血液、血清或組織中可偵測之病毒或病毒抗體值的量。明顯增加或減低的可偵測之病毒或病毒抗體值係任何可偵測之變化，其在統計顯著性的標準參數試驗中具有統計學上的重要性，即史圖登氏 (Student's) T-試驗，其中 $p < 0.05$ 。

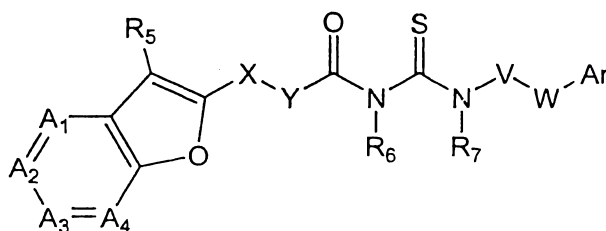
如本文所使用的”複製子”包括任何遺傳元素，例如，質粒、黏粒、桿粒、噬菌體或病毒，其能夠在其自身的控制下大量複製。複製子可以係或 RNA 或 DNA，並可以係單股或雙股。

(21)

如本文所使用的“核酸”或“核酸分子”係指或單股或雙股的任何 DNA 或 RNA 分子，如果係單股時，則其互補序列分子係或線形或環形。在討論核酸分子時，則在本文可以根據提供 5'至 3'方向序列的一般慣例說明特殊的核酸分子序列或結構。

病毒抑制劑

本發明提供也在以上所揭示的式 1 化合物及鹽類，



式1

但是，其中將變異物 Ar 定義如下：

Ar 係以 0 至 5 個獨立選自以下的取代基取代的芳基或雜芳基：

(iii) 鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、C₁-C₂ 鹵烷基及 C₁-C₂ 鹵烷氧基，及

(iv) C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基、C₁-C₈ 烷氧基、C₂-C₈ 烯氧基、單-和二-(C₁-C₈ 烷基) 胺基、單-和二-(C₁-C₄ 烷基) 胺基 C₁-C₄ 烷基、C₂-C₈ 烷醯基、C₂-C₈ 烷醯氧基、C₁-C₈ 烷氧基羰基、單-和二-(C₁-C₈ 烷基) 甲醯胺、(C₃-C₇ 環烷基) 甲醯胺及 C₁-C₈ 烷硫基，及

(22)

(v) -GR_a。

G 係選自 - (CH₂)_n-、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 炔基、
-O (C=O) - 及 - (CH₂)_nO (CH₂)_m-、
- (CH₂)_nN (CH₂)_m-，其中 n 及 m 係獨立為 0、1、2、3
或 4；及

R_a 係選自 C₃-C₈ 環烷基、C₂-C₇ 單環系雜環烷基、單
不飽和 5-至 7-員雜環系環、9-至 10-員雙環碳環系基、包
括 1 個氮原子之 9-至 10-員雙環雜環系基、芳基及雜芳
基；

(iv) 及 (v) 中每一者以 0 至 5 個獨立選自鹵素、
羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、單-和二- (C₁-C₄ 烷
基) 胺基、C₁-C₂ 鹵烷基、C₁-C₂ 鹵烷氧基及苯基之取代基
取代。

變異物 V、W、X 及 Y

本發明包括其中 X 係氧及 Y 係 -CH₂- 之式 1 化合物及
鹽類。

本發明包括其中 X 係氧及 Y 係 -CH₂CH₂- 之式 1 化
合物及鹽類。

本發明也包括其中 X 及 Y 不存在的式 1 化合物及鹽
類。

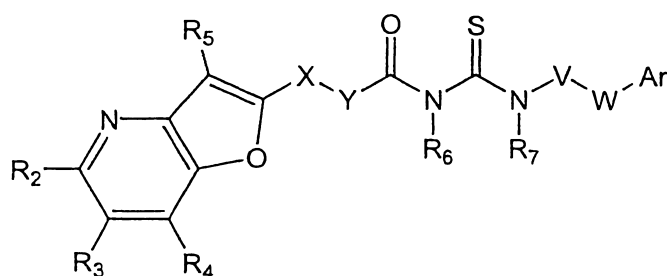
本發明包括其中 V 及 W 不存在的式 1 化合物及鹽
類。

本發明包括其中 V 係 C₁-C₂ 烷基及 W 不存在的式 1 化

合物及鹽類。

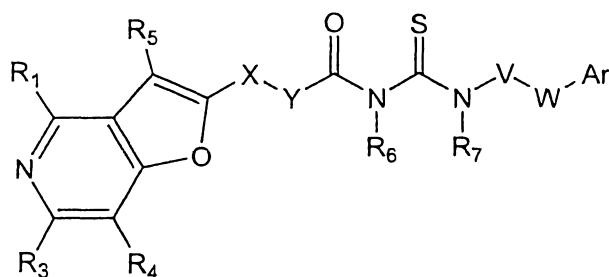
變異物 $A_1 - A_4$

本發明包括其中 A_1 係氮； A_2 係 CR_2 ； A_3 係 CR_3 及 A_4 係 CR_4 之式 1 化合物及鹽類，例如，式 1-A 化合物及鹽類：



式1-A

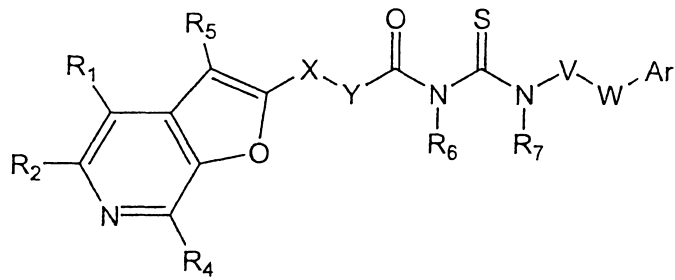
本發明也包括其中 A_1 係 CR_1 ； A_2 係氮； A_3 係 CR_3 及 A_4 係 CR_4 之式 1 化合物及鹽類，例如，式 1-B 化合物及鹽類：



式1-B

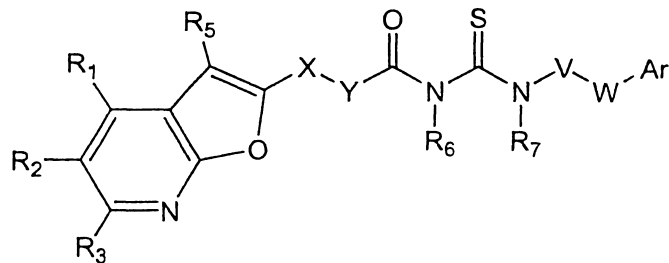
本發明包括其中 A_1 係 CR_1 ； A_2 係 CR_2 ； A_3 係氮及 A_4 係 CR_4 之式 1 化合物及鹽類，例如，式 1-C 化合物及鹽類：

(24)



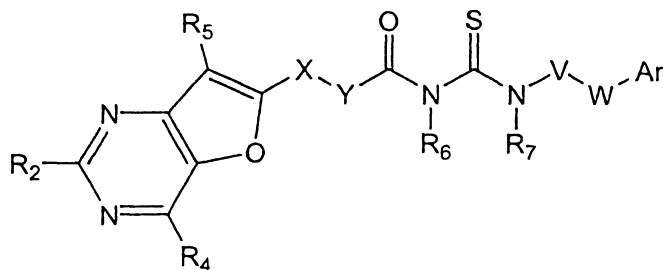
式1-C

本發明包括其中 A_1 係 CR_1 ； A_2 係 CR_2 ； A_3 係 CR_3 及 A_4 係氮之式 1 化合物及鹽類，例如，式 1-D 化合物及鹽類：



式1-D

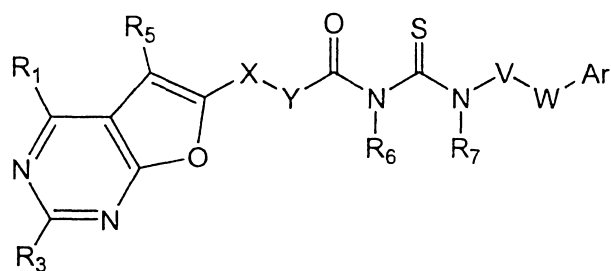
本發明包括其中 A_1 係氮； A_2 係 CR_2 ； A_3 係氮及 A_4 係 CR_4 之式 1 化合物及鹽類，例如，式 1-E 化合物及鹽類：



式1-E

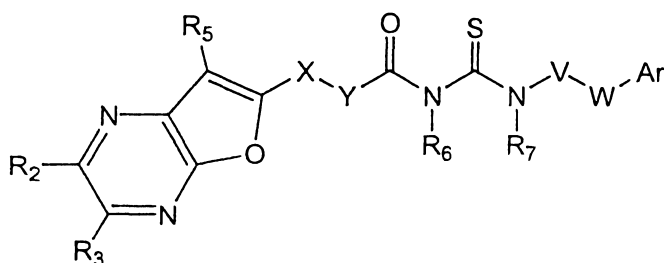
本發明包括其中 A_1 係 CR_1 ； A_2 係氮； A_3 係 CR_3 及 A_4 係氮之式 1 化合物及鹽類，例如，式 1-F 化合物及鹽類：

類：



式1-F

本發明包括其中 A_1 係氮； A_2 係 CR_2 ； A_3 係 CR_3 及 A_4 係氮之式 1 化合物及鹽類，例如，式 1-G 化合物及鹽類：



式1-G

本發明包括其中當有 R_1 - R_4 存在時，則彼等係獨立選自以下的式 1 化合物及鹽類

(i) 氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、乙醯基、 C_1 - C_2 鹵烷基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，及

(ii) C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_2 - C_4 烷醯基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_3 - C_7 環烷基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、吡咯啶基、苯基、吡啶基及嘧啶基；其每一者以 0 至 5 個獨立選自鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、三氟甲基及三氟甲氧基之取代基取代。

(26)

本發明也包括其中當有 R_1-R_4 存在時，則彼等係獨立選自氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、乙醯基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、單-和二- (C_1-C_4 烷基) 胺基、 C_2-C_4 烷醯基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_3-C_7 環烷基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、吡咯啶基、苯基、吡啶基及嘧啶基之式 1 化合物及鹽類。

本發明也包括其中當有 R_1-R_4 存在時，則彼等係獨立選自氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、乙醯基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_3-C_7 環烷基、六氫吡啶基、吡咯啶基、苯基及吡啶基之式 1 化合物及鹽類。

變異物 R_5

本發明包括其中 R_5 係氫或甲基之式 1 化合物及鹽類。

變異物 R_6 及 R_7

本發明包括其中 R_6 及 R_7 係獨立為氫或 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基或 C_2-C_4 炔基之式 1 化合物及鹽類，其中每一者以 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、胺基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_2 鹵烷基及 C_1-C_2 鹵烷氧基之取代基取代。

本發明也包括其中 R_6 及 R_7 係獨立為氫、甲基或乙基之式 1 化合物及鹽類。

變異物 Ar

本發明包括其中 Ar 係苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、噁唑基、異噁唑基、苯並呋喃基、苯並噻唑基、苯並噻吩基、苯並噁二唑基、苯並[d]噁唑基、二氫苯並二氧環己二烯基、吲哚基、吡唑並嘧啶基、噻吩基吡唑基或苯並吡喃基之式 1 化合物及鹽類，其每一者以 0 至 5 個獨立選自 (iii)、(iv) 及 (v) 之取代基取代。

本發明也包括其中 Ar 係苯基或吡啶基之式 1 化合物及鹽類，其每一者以 0 至 5 個獨立選自 (iii)、(iv) 及 (v) 之取代基取代，

其中：

(iii) 代表鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，及

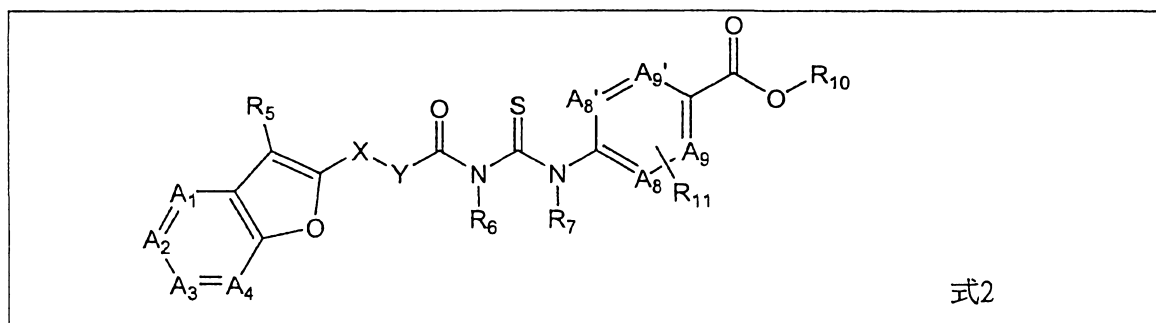
(iv) 代表 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_2 - C_8 烯氧基、單-和二-(C_1 - C_8 烷基) 胺基、單-和二-(C_1 - C_4 烷基) 胺基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_8 烷醯基、 C_2 - C_8 烷醯氧基、 C_1 - C_8 烷氧基羰基、單-和二-(C_1 - C_8 烷基) 甲醯胺、(C_3 - C_7 環烷基) 甲醯胺及 C_1 - C_8 烷硫基，及

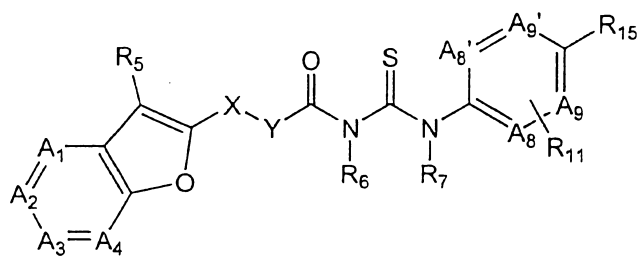
(v) 代表 $-GR_a$ ，其中 G 係選自 $-(CH_2)_n-$ 、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 $-O(C=O)-$ 及 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$ ，其中 n 及 m 係獨立為 0、1、2、3 或 4；及 R_a 係選自 C_3 - C_8 環烷基、 C_2 - C_7 單環系雜環烷

(28)

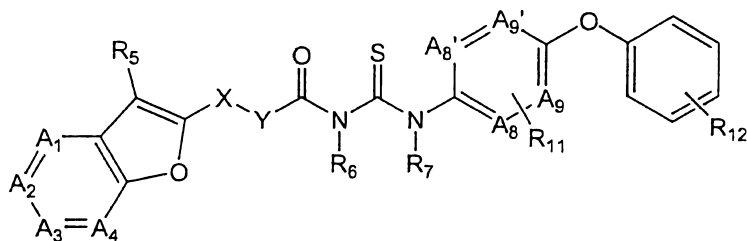
基、未經單取代的 5-至 7-員雜環系環、9-至 10-員雙環碳環系基、包括 1 個氮原子之 9-至 10-員雙環雜環系基、芳基及雜芳基。(iv) 及 (v) 中每一者以 0 至 5 個獨立選自鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二-(C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基及苯基之取代基取代。

在特定的具體實施例中，本發明包含以下所示之式 2-12 化合物及鹽類。

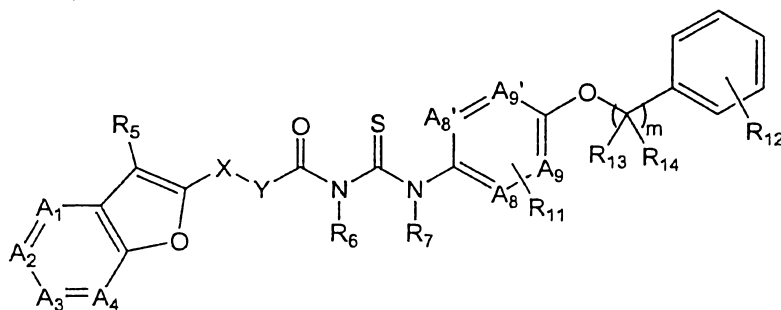




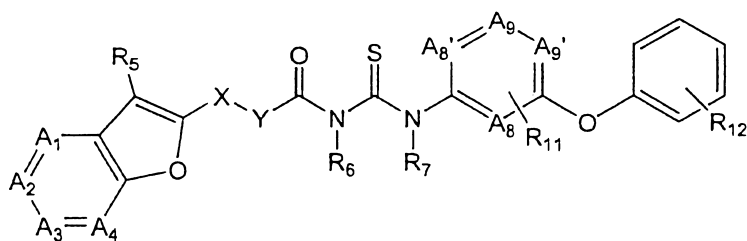
式3



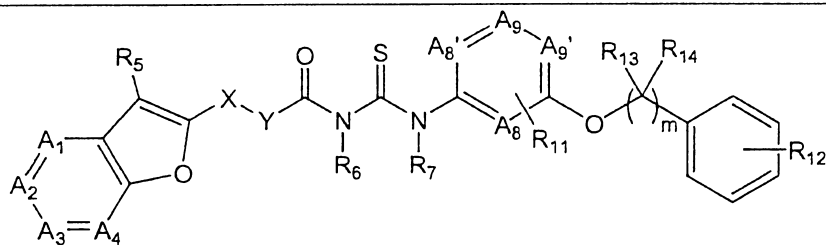
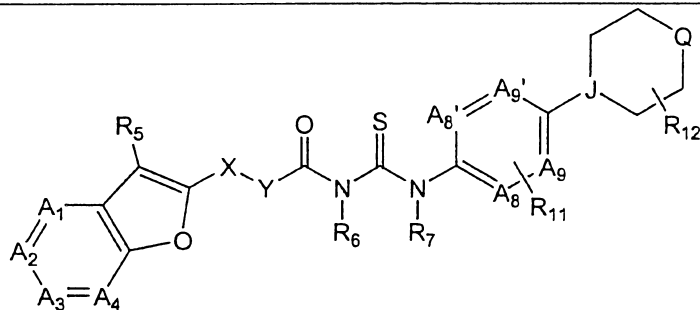
式4



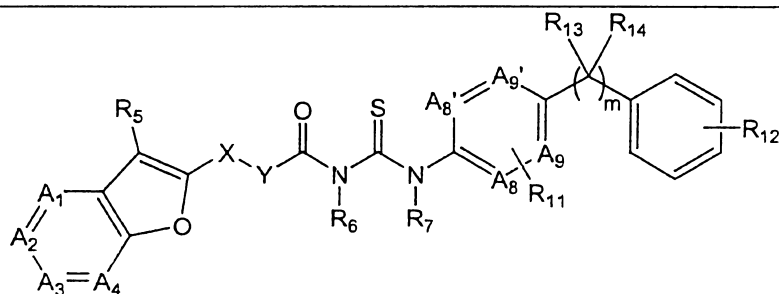
式5



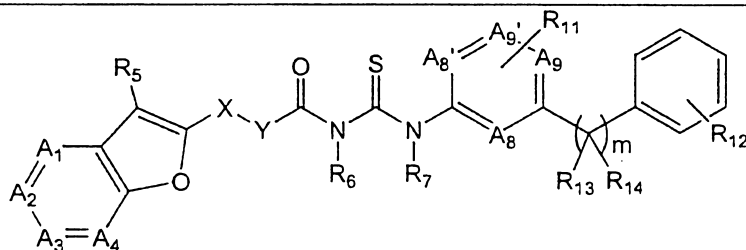
式6

式7
Formula 7

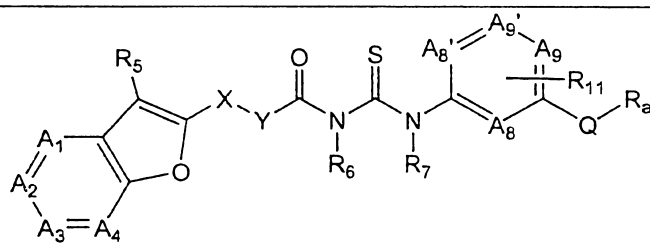
式8



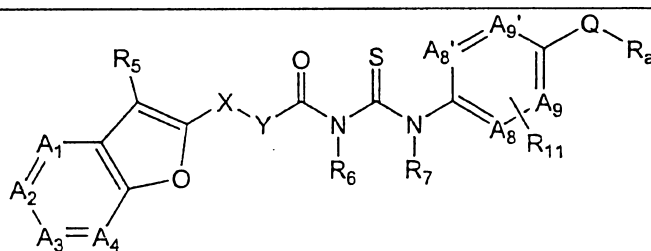
式9



式10



式11



式12

(31)

其中：

A_1 - A_4 具有以上所述之定義。

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 係獨立為氮或 CH，其中 A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 中 0、1 或 2 者係氮。

R_5 係氫或甲基。

R_6 及 R_7 係氫或甲基。

R_{10} 係 C_1 - C_6 烷基。

R_{11} 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_2 鹵烷基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基之取代基。可以這些取代基置換在環上與其附接的任何氫原子。例如，當 A_8 係 CH 時，則可以 R_{11} 置換氫原子，所以 A_8 係 CR_{11} 。

R_{12} 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_2 鹵烷基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基之取代基，或在式 4 至 7 及 9 至 10 化合物中， R_{12} 也可以代表包括 1 或 2 個氧原子及與其附接之苯基稠合的 5-至 7-員含氧環。在特定的具體實施例中，5-至 7-員含氧環係雜環烷基環。

R_{13} 及 R_{14} 係獨立為氫或甲基，及 m 係 0、1 或 2。

R_{15} 代表 C_3 - C_6 烷氧基或 C_3 - C_6 烷基，其每一者以 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、 C_1 - C_3 烷氧基及單-和二- (C_1 - C_5 烷基) 胺基之取代基取代。

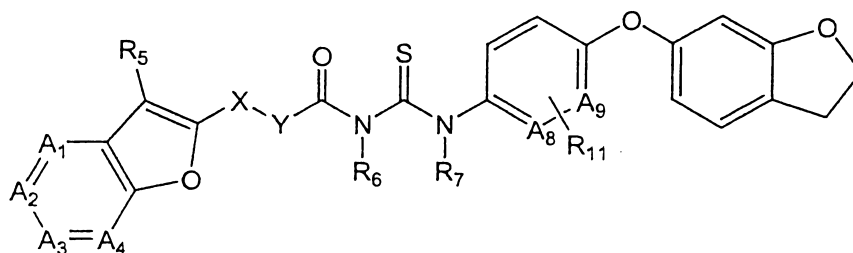
R_{16} 係氫或 C_1 - C_4 烷基。

在式 8 中，J 係氮或 CH；及 Q 係 O、 NR_{16} 或 CH_2 。

(32)

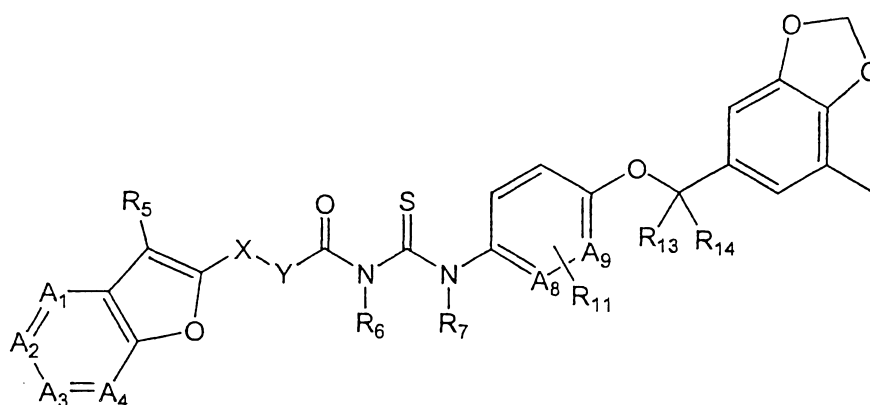
在式 11 及 12 中，Q 不存在或係 O、 $-CR_{13}R_{14}-$ 或 NR_{16} ，以及 R_a 係 9-至 10-員雙環碳環系基或包括 1 個氮原子的 9-至 10-員雙環雜環系基，其每一者以 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 烷氧基、三氟甲基及三氟甲氧基之取代基取代。在特定的具體實施例中， R_a 係茚滿基或喹啉基，其每一者以 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 烷氧基、三氟甲基及三氟甲氧基之取代基取代。

式 4 至 7 及 9 至 10 化合物的實例包括下面，其中 R_{12} 係包括 1 或 2 個氧原子及與其附接之苯基稠合的 5-至 7-員環：

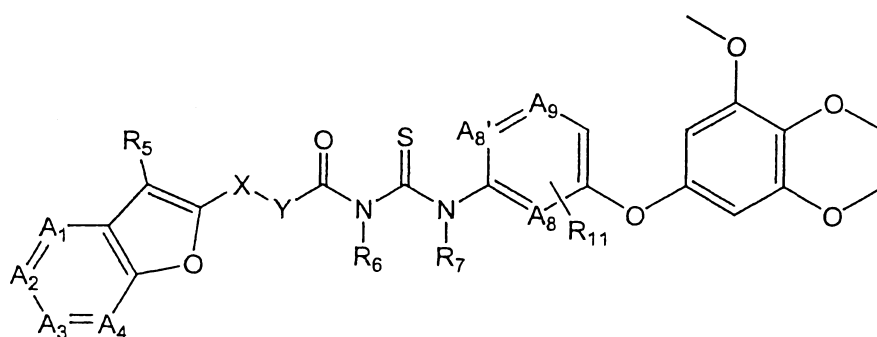


(式 4 化合物，其中 R_{12} 係包括 1 個氧及與其附接之苯基稠合的 5 員環)

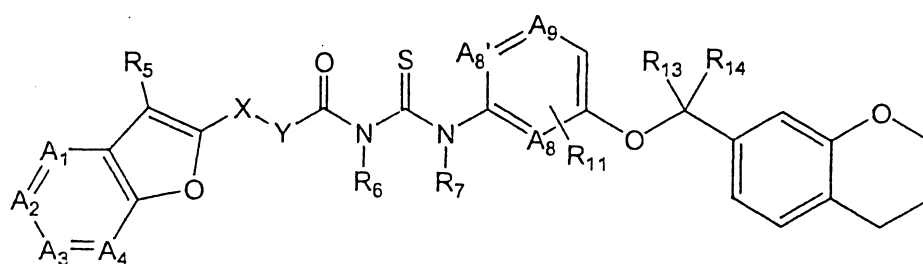
(33)



(式 5 化合物，其中 R_{12} 代表甲基及包括 2 個氧原子及與其附接之苯基稠合的 5 員環)



(式 6 化合物，其中 R_{12} 代表甲氧基及包括 2 個氧原子及與其附接之苯基稠合的 6 員環)



(式 7 化合物，其中 R_{12} 代表包括 1 個氧原子及與其附接之苯基稠合的 6 員環)

本發明包括其中當有 R_1-R_4 的存在時，則彼等係獨立選自氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、乙醯基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、單-和二- (C_1-C_4 烷基) 胺基、 C_2-C_4 烷醯基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_3-C_7 環烷基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、吡咯啶基、苯基、吡啶基及嘧啶基之以上的式 2-12 化合物及鹽類。

本發明進一步包括其中當有 R_1-R_4 的存在時，則彼等係獨立選自氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、乙醯基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_3-C_7 環烷基、六氫吡啶基、吡咯啶基、苯基及吡啶基之上面的式 2-12 化合物及鹽類。

本發明包括其中 X 及 Y 兩者不存在的上面的式 2-12 化合物及鹽類。

本發明也包括其中 R_5 、 R_6 及 R_7 全是氫的上面的式 2-12 化合物及鹽類。

具有任何變異物 (例如，本文所述的 A_1-A_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、V、W、X、Y 及 A_r) 定義之組合的式 1 化合物包括在本發明的範圍內。例如，其中 A_1 係氮， A_2 係 CR_2 ， A_3 係 CR_3 及 A_4 係 CR_4 ，其中 R_2-R_4 係獨立選自氫、鹵素、氰基、硝基、胺基、乙醯基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_3-C_7 環烷基、六氫吡啶

基、吡咯啉基、苯基及吡啶基之式 1 化合物。以及 Ar 係苯基或吡啶基，其每一者可以 0 至 5 個獨立選自 (iii)、(iv) 及 (v) 之取代基取代。

不想受到任何特殊理論的限制，咸信式 1 化合物的抗 HCV 活性係由於彼等抑制 HCV 複製子複製的能力。較佳的式 1 化合物在以 HCV 複製子為基準之 HCV 複製檢定法中（如實例 5 所提供的檢定法）展現約 10 微莫耳或更小的 EC_{50} ，或以約 1 微莫耳或更小的 EC_{50} 更佳，或約 500 毫微莫耳或更小的 EC_{50} 。

較佳的式 1 化合物具有特定的藥理特性。這些特性包括（但不限於此）口服生物利用率、低毒性、低血清蛋白質結合及在活體外和活體內希望的半衰期。

本發明包括經包裝醫藥調配物。這些經包裝調配物包括內含在容器中的一或多個式 1 化合物或鹽類之醫藥組成物及使用組成物治療受肝炎 C 感染（HCV 感染）所苦之病患的指示。

醫藥製劑

可將式 I 及式 II 化合物及鹽類以純化學品投藥，但是以醫藥組成物或調配物投藥較佳。因此，本發明提供含有式 I 或式 II 化合物或其在醫藥上可接受之鹽與一或多種在醫藥上可接受之載體、賦形劑、佐劑、稀釋劑或其它成份一起的醫藥調配物。

可將通式 I 及通式 II 化合物以口服、局部、非經腸、

以吸入或噴霧、舌下、皮膚、經由含片投藥、直腸、成爲眼用溶液或以其它方式投藥，以包括在醫藥上可接受之慣用的無毒性載體、賦形劑、佐劑及媒劑之單位劑型調配物投藥。

除了本發明的化合物之外，本發明的組成物可以包括適合投予動物的醫藥上可接受之載體、一或多種相容性固體或液體填充稀釋劑或包膠物質。載體必須具有充份的高純度及充份的低毒性，使得彼等適合投予欲治療之動物。載體可以具有惰性或可以具有其本身的醫藥利益。連同化合物所使用的載體量充份提供以每單位劑量化合物投藥的物質實用量。

在醫藥上可接受之載體或其組份的實例係糖，如乳糖（葡萄糖和蔗糖）、澱粉（如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉）、纖維素和其衍生物（如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和甲基纖維素）、粉末黃耆膠、麥芽、白明膠、滑石粉、固體潤滑劑（如硬脂酸和硬脂酸鎂）、硫酸鈣、植物油（如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油和玉米油）、多元醇（如丙二醇、甘油、山梨醇、木糖醇和聚乙二醇）、藻酸、乳化劑（如 TWEENS）、濕潤劑（如月桂基硫酸鈉）、著色劑、調味劑、製錠劑、安定劑、抗氧化劑、保存劑、無熱源水、滲透性食鹽水及磷酸鹽緩衝溶液。

特定言之，以全身投藥的醫藥上可接受之載體包括糖、澱粉、纖維素和其衍生物、麥芽、白明膠、滑石粉、硫酸鈣、植物油、合成油、多元醇、藻酸、磷酸鹽緩衝溶

液、乳化劑、滲透性食鹽水及無熱源水。較佳的非經腸投藥用載體包括丙二醇、油酸乙酯、吡咯酮、乙醇及芝麻油。

隨意選用之活性劑可以包括在醫藥組成物中，其實質上不會干擾本發明化合物的活性。

將有效濃度的一或多種本發明化合物（包括其在醫藥上可接受之鹽類、酯類或其它衍生物）與在醫藥上可接受之載體、賦形劑、佐劑或媒劑混合。在其中化合物展現不夠的溶解度的實例中，可以使用溶解化合物的方法。那些熟悉本技藝的人已知這些方法，並包括（但不限於此）使用共溶劑（如二甲亞砜（DMSO））、使用界面活性劑（如 Tween）或溶解在水性碳酸氫鈉中。也可以使用化合物的衍生物調配有效的醫藥組成物，如以化合物的鹽類或化合物的前體藥物。

在一經混合或加入式 I 及 / 或式 II 化合物（類）時，則所得混合物可以係溶液、懸浮液、乳液或類似物。所得混合物的形式係依據數種因素而定，包括希望的投藥模式及化合物在所選擇之載體或媒劑中的溶解度。可以實驗測定充份改善欲治療之疾病、異常或症狀症候的有效濃度。

包括通式 I 及 / 或通式 II 化合物的醫藥組成物可以具有適合於口服使用的形式，例如，成為藥片、片劑、錠劑、水性或油性懸浮液、可分散藥粉或顆粒、乳液、硬或軟膠囊或糖漿或酏劑。可以根據製造醫藥組成物技藝所熟知的任何方法製備希望以口服使用的組成物，以及這些組

成物可以包括一或多種試劑，如甜味劑、調味劑、著色劑及保存劑，以便於提供在醫藥上極好且可口之製劑。

口服調配物包括介於 0.1 至 99% 之本發明化合物，並經常係至少約 5% (重量%) 之本發明化合物。一些具體實施例包括從約 25% 至約 50% 或從 5% 至 75% 之本發明化合物。

液體調配物

可將本發明化合物併入液體製劑中，例如如水性或油性懸浮液、溶液、乳液、糖漿或酏劑。而且，可將包括這些化合物的調配物以乾燥產物呈現，在使用之前與水或其它適合的媒劑重組。這些液體製劑可以包括慣用的添加劑，如懸浮劑（例如，山梨醇糖漿、甲基纖維素、葡萄糖/糖、糖漿、白明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠及氫化之可食用脂肪）、乳化劑（例如，卵磷脂、花椒聚糖單油酸酯或阿拉伯膠）、非水性媒劑，其可以包括可食用油（例如，杏仁油、分餾椰子油、甲矽酯、丙二醇和乙醇）及保存劑（例如，對-羥基苯甲酸甲酯或乙酯和山梨酸）。

以口服投予之組成物也包括液體溶液、乳液、懸浮液、藥粉、顆粒、酏劑、酹劑、糖漿及類似物。在本技藝中熟知適合於製備這些組成物的醫藥上可接受之載體。口服調配物可以包括保存劑、調味劑、甜味劑（如蔗糖或糖精）、氣味遮蔽劑及著色劑。

糖漿、醃劑、乳液及懸浮液之載體的典型組份包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液體蔗糖、山梨醇及水。可將糖漿及醃劑與甜味劑調配，例如，甘油、丙二醇、乙二醇、山梨醇或蔗糖。這些調配物也可以包括緩和劑。

懸浮液

關於懸浮液，典型的懸浮劑包括甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、AVICEL RC-591、黃耆膠及藻酸鈉；典型的濕潤劑包括卵磷脂及聚山梨酸酯 80；及典型的保存劑包括苯甲酸甲酯及苯甲酸鈉。

水性懸浮液包括與適合於製造水性懸浮液之賦形劑摻合的活性物質（類）。這些賦形劑係懸浮劑（例如，羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯基環吡啶酮、黃耆膠和阿拉伯膠）、分散或濕潤劑；可以係天然生成的磷脂（例如，卵磷脂），或烯化氧與脂肪酸之濃縮產物（例如，聚氧乙烯硬脂酸酯），或烯化氧與長鏈脂肪族醇之濃縮產物（例如，十七烯氧基鯨蠟醇），或烯化氧與衍生自脂肪酸及己糖醇的部份酯之濃縮產物（如聚氧乙烯山梨醇取代物），或烯化氧與衍生自脂肪酸及己糖醇酐的部份酯之濃縮產物（例如，聚乙烯花椒聚糖取代物）。水性懸浮液也可以包括一或多種保劑，例如，對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯。

以活性成份懸浮在植物油中（例如，花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油）或礦物油中（如液體石蠟），可以

調配油性懸浮液。油性懸浮液可以包括增稠劑，例如，蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可以加入如那些上述的甜味劑及調味劑，提供可口的口服製劑。加入抗氧化劑可以保存這些組成物，如抗壞血酸。

乳液

本發明的醫藥組成物也可以具有水包油型乳液形式。油相可以係植物油（例如，橄欖油或花生油）或礦物油（例如，液體石蠟）或這些混合物。適合的乳化劑可以係天然生成的膠（例如，阿拉伯膠或黃耆膠），天然生成的磷脂（例如，黃豆、卵磷脂），及衍生自脂肪酸及己糖醇酐的酯或部份酯（例如，花椒聚糖單油酸酯）及該部份酯與烯化氧之濃縮產物（例如，聚氧乙烯花椒聚糖單油酸酯）。

可分散藥粉

適合以加入水製備水性懸浮液的可分散藥粉及顆粒提供與分散或濕潤劑、懸浮劑或一或多種保存劑摻合之活性成份。適合的分散或濕潤劑及懸浮劑係以那些以上已說明之試劑為實例。

藥片及膠囊

藥片典型係包含慣用的醫藥上相容之佐劑，作為惰性稀釋劑，如碳酸鈣、碳酸鈉、木糖醇、乳糖和纖維素；結

合劑，如澱粉、白明膠和蔗糖；崩散劑，如澱粉、藻酸和交聯羧甲基纖維素；潤滑劑，如硬脂酸鎂、硬脂酸和滑石粉。可以使用助滑劑改進藥粉混合物的流動特徵，如二氧化矽。可加入爲了外觀的著色劑，如 FD&C 染料。甜味劑及調味液係可咀嚼藥片有用的佐劑，如阿斯巴甜、糖精、薄荷醇、薄荷及水果香料。膠囊（包括依時間釋放及持續釋放型調配物）典型係包含一或多種以上所揭示之固體稀釋劑。載體組份的選擇時常係依據第二考量而定，如氣味、成本及半衰期安定性。

也可將這些組成物以慣用的方法塗佈，典型係 pH 或時間依賴性塗料，使得本發明的化合物在胃腸道中、在希望的局部應用附近或在不同的時間釋放，以延長希望的作用。這些劑型典型係包括（但不限於此）一或多種纖維素醋酸酯酞酸酯、聚乙烯基醋酸酯酞酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、乙基纖維素、優兌吉特（Eudragit）塗料、蠟及紫膠。

也可將口服使用的調配物以硬膠囊呈現，其中將活性成份與惰性固體稀釋劑（例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土）混合，或以軟膠囊呈現，其中將活性成份與水或油介質（例如，花生油、液體石蠟或橄欖油）混合。

可注射及非經腸調配物

醫藥組成物可以具有無菌的可注射水性或油性懸浮液形式。根據已知的技藝，使用那些上述適合的分散或濕潤

(42)

劑及懸浮劑調配該懸浮液。無菌的可注射製劑也可以係在非經腸可接受之無毒性稀釋劑或溶劑中無菌的可注射溶液或懸浮液，例如，成爲在 1,3-丁二醇中的溶液。在可以使用的可接受之媒劑及溶劑之中，彼等係水、瑞格氏 (Ringer's) 溶液及滲透性氯化鈉溶液。此外，依慣例使用無菌的固定油作爲溶劑或懸浮介質。就該目的而言，脂肪酸 (如油酸) 有用於可注射液之製備作用。

可將式 I 及式 II 化合物以無菌介質非經腸投藥。非經腸投藥包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、椎管內注射或灌入技術。可將依據所使用的媒劑及濃度而定的藥物或懸浮或分散在媒劑中。可將佐劑 (如區域麻醉)、保存劑及緩衝劑最好溶解在媒劑中。在非經腸投藥用之組成物中，載體包含至少約 90 重量 % 之總組成物。

栓劑

也可將式 I 及式 II 化合物以藥物直腸投藥的栓劑形式投藥。以藥物與在一般溫度下係固體，但是在直腸溫度下係液體的適合的無刺激性賦形劑混合，可以製備這些組成物，並因此在直腸中溶解，釋放藥物。這些物質係椰子油及聚乙二醇。

局部用調配物

可將本發明的化合物調配爲區域或局部應用的凝膠、乳膏及水劑形式，如局部應用於皮膚和如在眼中的黏膜，

及應用於眼睛或經腦池內或脊髓內應用。本發明的局部組成物可以具有包括例如溶液、乳膏、軟膏、凝膠、水劑、奶劑、清潔劑、保濕劑、噴霧、皮膚貼片及類似物形式。

可將這些溶液以適當的鹽調配為 0.01%-10%之滲透性溶液，約 5-7 之 pH。也可將本發明的化合物調配為皮膚投藥的皮膚貼片。

可將包括活性化合物的局部用組成物與本技藝熟知的各種載體物質摻合，如例如水、醇、蘆薈膠、尿囊素、甘油、維他命 A 和 E 油、礦物油、丙二醇、PPG-2 丙酸棕櫚醯酯及類似物。

其它適合在局部用載體中使用的物質包括例如潤膚劑、溶劑、含水劑、增稠劑及粉末。可以單獨使用或成為一或多種物質之混合物的每一種這些物質型式的實例係如下：

潤膚劑，如硬脂醇、單蓖麻油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、丙烷-1,2-二醇、丁烷-1,3-二醇、貂油、鯨蠟醇、異硬脂酸異丙酯、硬脂酸、棕櫚酸異丁酯、硬脂酸異鯨蠟酯、油醇、月桂酸異丙酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、十八烷-2-醇、異鯨蠟醇、棕櫚酸鯨蠟酯、二甲基聚矽氧烷、癸二酸二正丁酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸異丙酯、硬脂酸丁酯、聚乙二醇、三乙二醇、羊毛脂、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻油、乙醯化羊毛脂醇、凡士林、礦物油、肉豆蔻酸丁酯、異硬脂酸、棕櫚酸、亞麻酸異丙酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯、油酸癸酯和肉豆蔻

酸肉豆蔻酯；推進劑，如丙烷、丁烷、異丁烷、二甲醚、二氧化碳和氧化亞氮；溶劑，如乙醇、二氯甲烷、異丙醇、蓖麻油、乙二醇單乙醚、二甘醇單丁醚、二甘醇單乙醚、二甲肼、二甲基甲醯胺、四氫呋喃；含水劑，如甘油、山梨醇、2-吡咯啉酮-5-羧酸鈉、可溶性膠原蛋白、酞酸二丁酯和白明膠；及粉末，如白堊粉、滑石粉、漂白土、高嶺土、澱粉、膠、膠態二氧化矽、聚丙烯酸鈉、四烷基銨膨潤石、三烷芳基銨膨潤石、化學改良型矽酸鎂鋁、有機改良型蒙脫石黏土、水合矽酸鋁、發烟二氧化矽、羧基乙烯基聚合物、羧甲基纖維素鈉和乙二醇單硬脂酸酯。

本發明的化合物也可以脂質體輸送系統經局部投藥，如以單層小微脂粒、單層大微脂粒及多層微脂粒。可自各種磷脂形成脂質體，如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼。

其它調配物

其它有用於達成本發明化合物的全身輸送的組成物包括舌下、含片及鼻用劑型。這些組成物典型係包含一或多種可溶性填充物質（如蔗糖、山梨醇和木糖醇）及結合劑（如阿拉伯膠、微結晶纖維素、羧甲基纖維素和羥丙基甲基纖維素）。也可以包括以上所揭示的助滑劑、潤滑劑、甜味劑、著色劑、抗氧化劑及調味劑。

典型係以乾燥藥粉投藥的溶液、懸浮液或乳液形式，或以使用慣用的推進劑（例如，二氯二氟基甲烷或三氯氟

(45)

基甲烷)的氣霧形式可以提供吸入用組成物。

另外的組份

本發明的組成物也可以隨意包含活性增強劑。活性增強劑可以選自具有以不同的方式增強本發明化合物的抗微生物效應之功能的各種廣泛分子。活性增強劑的特殊類別包括皮膚穿透增強劑及吸收增強劑。

本發明的醫藥組成物也可以包括另外的活性劑，其係選自可以具有以不同的方式增強本發明化合物的抗微生物效應之功能的各種廣泛分子。當有這些隨意選用的其它活性劑存在時，則典型係以從約 0.01% 至約 15% 為範圍之該活性值用於本發明的組成物中。一些具體實施例包括從約 0.1 至約 10 重量%之組成物。其它的具體實施例包括從約 0.5 至約 5 重量%之組成物。

經包裝調配物

本發明包括經包裝調配物。這些經包裝調配物包括內含在容器中的一或多個式 I 化合物或鹽類之醫藥組成物及使用組成物治療受微生物感染所苦之動物（典型係人類病患）或預防在動物中的微生物感染的指示。

在所有的上述之中，可將本發明的化合物單獨或以混合物投藥，以及組成物可以進一步包括若適當時依指示的另外藥物或賦形劑。

治療方法

本發明包括治療病毒感染（特別係 HCV 感染）的方法，其係以有效量的一或多種式 1 化合物投予受病毒感染所苦之病患。有效量的式 1 化合物可以係充份減低病毒感染症候的量。另一選擇係有效量的式 1 化合物可以係充份明顯減低在病患組織或體液中可偵測的病毒量或病毒抗體量的量。

治療法包括以充份減低或消除與 HCV 感染有關連的黃疸、疲勞、暗色尿、腹部疼痛、食慾不振及反胃的式 1 化合物量投藥。

式 1 化合物被視為係以其抑制肝炎 C 病毒複製的功效而改善 HCV 疾病過程。本文所提供的化合物可以係殺病毒劑，除了獨立抑制病毒複製之外，其實際係殺死活性病毒。所提供的化合物也可經由包含組合殺病毒劑活性與抑制複製之機制起作用。

以本發明所涵蓋的治療法包括以作為唯一活性物的式 1 化合物投藥或以式 1 化合物與一或多種其它的活性劑一起投藥，如與另一種抗病毒劑，特別係有效對抗 HCV 感染的抗病毒劑。本發明包括以一或多種式 1 化合物與 Peg-干擾素、Peg-干擾素 α 2b、瑞巴韋林、天然干擾素、阿布菲若（Albuzeron）、干擾素 β -1a、IL-10、干擾素 γ -1b、AMANTADINE 或 ZADAXIM 一起投藥。

治療法也包括在以 HCV 感染之病患中抑制活體內的 HCV 複製，其係以充份濃度的式 1 化合物投藥，抑制活體

(47)

內的 HCV 複製子複製。以”充份濃度”的化合物投予病患代表在病患系統中有效襲擊感染的化合物濃度。以實驗方式確定這種濃度，例如，以檢定血液的化合物濃度或在理論上以計算生物利用率。

以每公斤體重計每天等於從約 0.1 毫克至約 140 毫克之劑量值有用於治療上面需要治療的症狀（每位病患每天約 0.5 毫克至約 7 公克）。可與載體物質組合提供單一劑型的活性成份量將依據欲治療之宿主及特殊的投藥模式而改變。單位劑型通常包括從約 1 毫克至約 500 毫克活性成份。

劑量頻率也可以依據所使用的化合物及欲治療的特殊疾病而改變。但是，爲了治療大部份的感染異常，故以每天 4 次或更少次的劑量攝取較佳，以每天 1 或 2 次的劑量攝取特別佳。

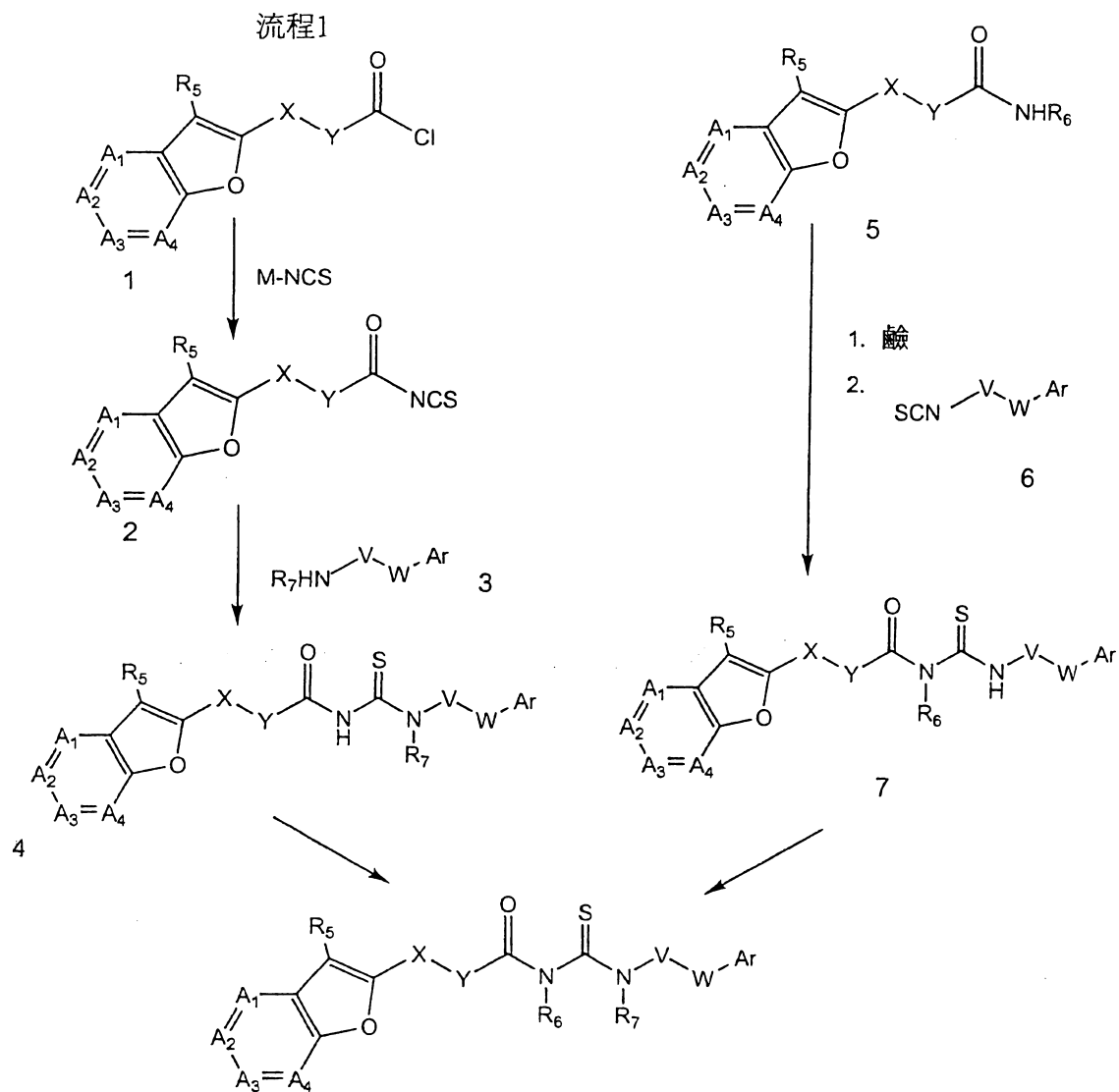
但是，當然對任何特殊病患的特殊劑量值將依據不同的因素而定，包括所使用的特殊化合物的活性、年齡、體重、一般的健康狀況、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑和分泌速度、藥物組合物及進行醫療的特殊疾病的嚴重性。

化合物的合成作用

在下面的實例 1 中提供製備本發明化合物的例證。那些熟悉本技藝的人認知可以改變原料及使用另外的步驟生產以本發明涵蓋的化合物。

實例

合成流程



在流程 1 展示用於製備本發明化合物的通用方法，並由下面的合成實例進一步例證。如所示，將醯基氯 1（或醯基溴）與金屬硫代氰酸鹽或硫代氰酸鋁在適當的溶劑中反應，提供對應的醯基異硫代氰酸鹽 2。以 2 與適當的一級（ $R_6=H$ ）或三級胺 3 反應，得到醯基硫脲 4。在必要

(49)

時，可以 4 進行進一步的烷基化作用，提供通式 1 化合物。另一選擇係通式 1 化合物的製備可藉由以鹼處理一級 ($R_6=H$) 或二級醯胺 5 及接著以所得陰離子與經適當取代的異硫代氰酸鹽 6 反應，提供醯基硫脲 7。在必要時，可以 7 進行進一步的烷基化作用，提供通式 1 化合物。

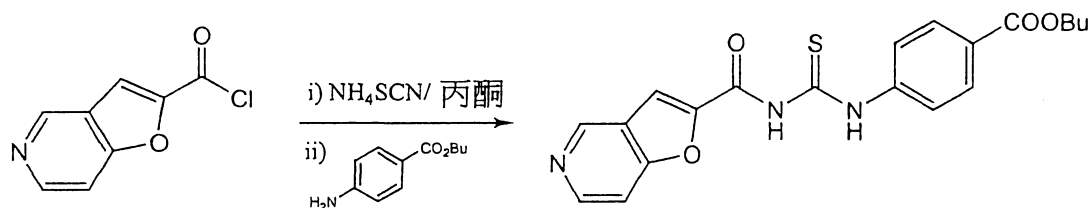
通常在溶劑中進行形成醯基氮的反應。在該情況中的適合溶劑係在反應條件下不會改變的惰性有機溶劑。這些溶劑以包括醚（如二乙醚或四氫呋喃或特丁基甲醚）、含鹵烴（如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烷、四氯乙烷、1,2-二氯乙烷或三氯乙烯）、烴（如苯、二甲苯、甲苯、己烷、庚烷、環己烷或礦物油餾份）、硝基甲烷或乙腈較佳。也有可能使用這些溶劑的混合物。

典型係在使無機硫代氰酸鹽適度溶解的溶劑中進行醯基氮與硫代氰酸銨或鉀的反應。在一些情況中，可以加入水增加溶解度。所加入的水百分比可從 1% 改變至 90%，典型係以 50%（體積/體積）最佳。

可以使用其它的鹼金屬硫代氰酸鹽，如硫代氰酸鋰。以硫代氰酸鋰增加在四氫呋喃中的溶解度及因此可以允許使用較少量的水性組份。也可以使用銻、鉍、錫及鉕作為硫代氰酸鹽之抗衡離子，如一般熟悉本技藝所熟知的。

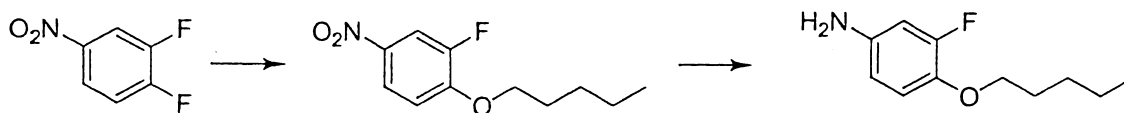
實例 1. 4-[3-(呋喃並[3,2-C]吡啶-2-基羰基)硫脲基]-苯甲酸丁酯（化合物 1）之製備作用

(50)



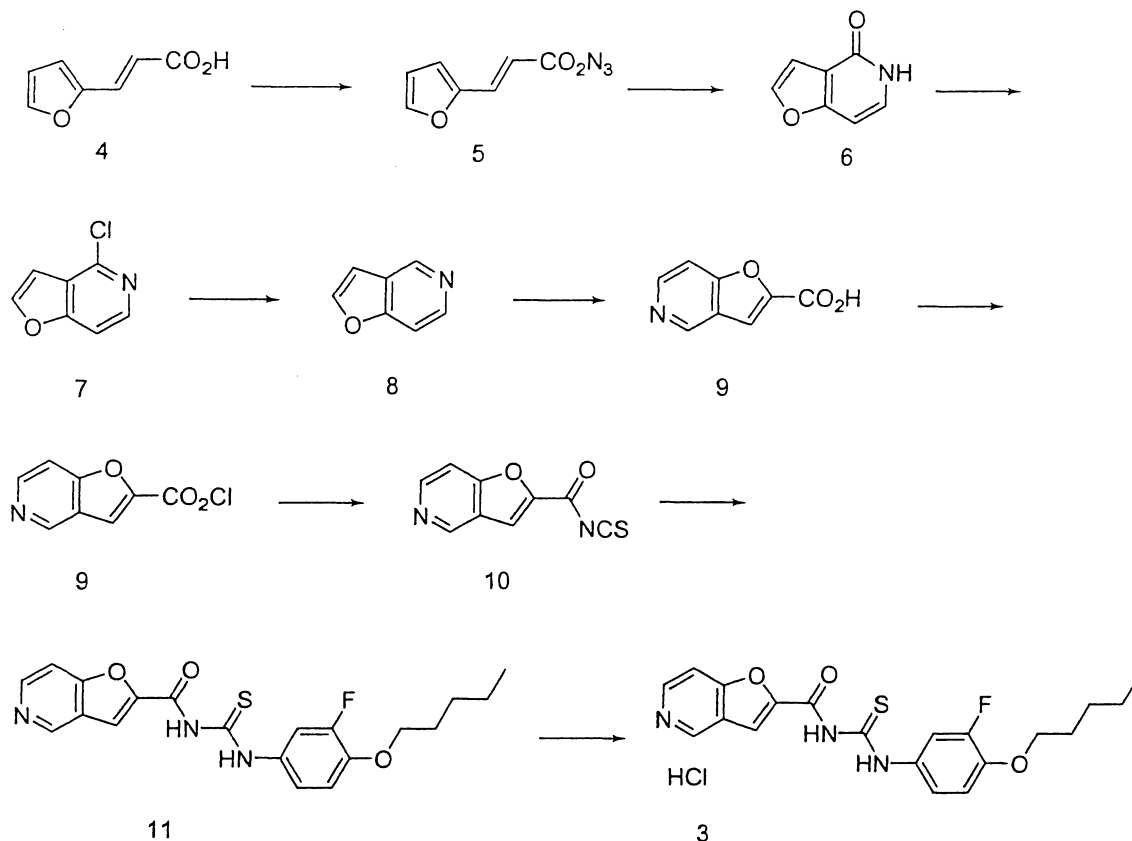
將呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2- 羰基氯 (161 毫克 , 1 毫莫耳) 加入在丙酮 (5 毫升) 中的硫代氰酸銨 (200 毫克 , 約 3 毫莫耳) 之溶液中及在室溫下攪拌 1 小時。將 4- 胺基苯甲酸丁酯 (180 毫克 , 0.93 毫莫耳) 加入反應混合物中。在室溫下持續攪拌隔夜。將溶劑蒸發至乾燥及將殘餘物以 10% 水性 NaHCO_3 稀釋。將產物過濾, 以水及甲醇清洗, 並乾燥。

實例 2. 3- 氟基 -4- (戊氧基) 苯胺 (化合物 2) 之製備作用



實例 3. 1- ((2- 甲基呋喃並 [3,2-C] 吡啶基羰基) -3- (3- 氟基 -4- 戊氧基) 苯基) 硫脲 (化合物 3) 之製備作用

(51)



由上面圖示所列之合成途徑製備化合物 3，1-((2-甲基咪喃並[3,2-c]吡啶基羰基)-3-(3-氟基-4-戊氧基)苯基)硫脲。化學品係購自 Aldrich Chemical Company 及溶劑係購自 Fisher Scientific。在氮氣或氬氣下以指定的溫度進行所有的反應。

如上面所示，將咪喃基丙烯酸 (4, 5.0 公克, 36.23 毫莫耳) 在三乙胺 (6.05 毫升, 43.5 毫莫耳) 的存在下以在無水丙酮 (50 毫升) 中的氨基甲酸乙酯 (4.83 毫升, 50.72 毫莫耳) 處理。在室溫下攪拌 1 小時之後，在 0°C 下加入在水 (10 毫升) 中的疊氮鈉 (3.53 公克, 53035 毫莫耳)，並將懸浮液攪拌 1 小時。將反應混合物以冰水 (150 毫升) 稀釋及以苯 (70 毫升 X3) 萃取。將有機層

(52)

以無水硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮成小體積（~60 毫升）。將在苯中的所得疊氮化合物（5）加入預加熱至 180°C 之二苯基甲烷（40 毫升）及三丁胺（7 毫升）溶液中。應該控制加料，所以溫度不會降到 170°C 以下。在加完之後（~2.5 小時），將反應混合物冷卻至室溫及允許放置隔夜。以過濾收集所得黃色沉澱物，並以己烷清洗，得到呋喃並吡啶酮（6，3.26 公克，67%）。

將呋喃並吡啶酮（6，3.26 公克，24.15 毫莫耳）在回流溫度下以磷醯氯（10 毫升）處理 3 小時。在冷卻之後，將深色溶液倒入冰中及以水性氫氧化鈉鹼化成 pH~9。將混合物以氯仿萃取。在將氯仿蒸發之後，將棕色油在矽膠上進行閃蒸管柱層析法，得到成爲黃色結晶固體的氨基呋喃並吡啶（7，3.65 公克，98%）。

將氨基呋喃並吡啶（7，1.27 公克，8.27 毫莫耳）在回流的溫度下以在醋酸（20 毫升）中的鋅（3.23 公克，49.6 毫莫耳）處理，直到原料消失爲止（~4 小時）。將反應過濾，移除固體。將過濾物濃縮及將殘餘物溶解在水中。在以 1N 氫氧化鈉鹼化之後，將混合物以二氯甲烷萃取。以蒸發作用留下黃色油，將其在矽膠上以閃蒸管柱層析法純化，得到成爲黃色油的呋喃並吡啶（8，0.71 公克，72%）。

將呋喃並吡啶（8，0.71 公克，5.96 毫莫耳）在 -78°C 下以在無水 THF（30 毫升）中的正丁基鋰（在己烷中的 2.5M；2.86 毫升，7.15 毫莫耳）處理。在 30 分鐘之後，

(53)

將無水二氧化碳通過反應混合物，並允許溫度以 3 小時逐漸上升至室溫。將混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解在水（~10 毫升）中及以醋酸乙酯萃取。將水層以 1N HCl 酸化成 pH~3 及在冰箱中保持隔夜。將所得沉澱物過濾及乾燥，得到成爲白色粉末的氮雜苯並呋喃羧酸（9，0.63 公克，65%）。

將氮雜苯並呋喃羧酸（9，0.054 公克，0.33 毫莫耳）懸浮在 DCM（2 毫升）中，並在 DMF（1 滴）的存在下以草醯氨（0.058 毫升，0.66 毫莫耳）處理。將反應在 0°C 下攪拌 2 小時，直到不再放出氣泡爲止。將反應混合物濃縮至乾燥，得到醯基氨 10，將其室溫下以在無水丙酮（3 毫升）中的硫代氰酸鋁（0.05 公克，0.66 毫莫耳）處理 1 小時。將如流程 2 所示單獨合成的 3-氟基-4-戊氧基苯胺（0.0591 公克，0.30 毫莫耳）加入在丙酮中的醯基異硫代氰酸鹽之該反應混合物中，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。將丙酮在旋轉蒸發器上蒸發及將殘餘物以 10% 碳酸氫鈉（1 毫升）稀釋。將固體過濾，以水及甲醇清洗，並乾燥，得到成爲黃色粉末的化合物 12（0.0958 公克，80%）。

將化合物 12（0.0863 公克，0.215 毫莫耳）溶解在二氯甲烷（5 毫升）中，並在 0°C 下加入 HCl/醚（2.0M，0.215 毫升，0.43 毫莫耳）。在攪拌 30 分鐘之後，將溶劑蒸發，得到成爲黃色粉末的最終產物 1-（（2-甲基呋喃並[3,2-c]吡啶基羰基）-3-（3-氟基-4-戊氧基）苯基）硫脲

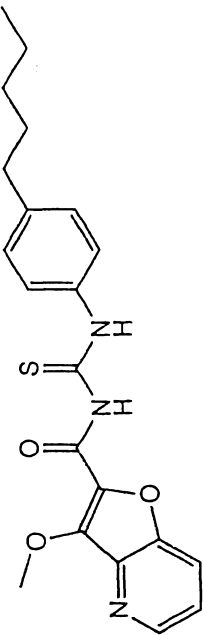
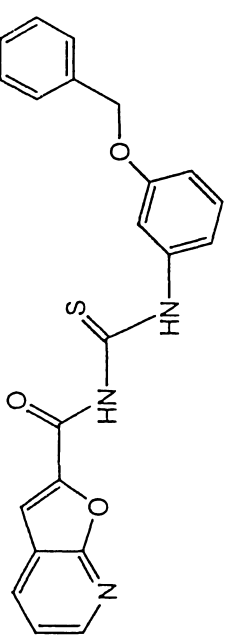
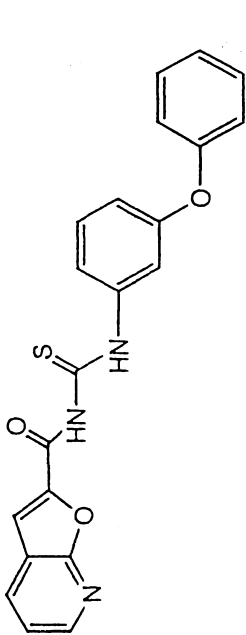
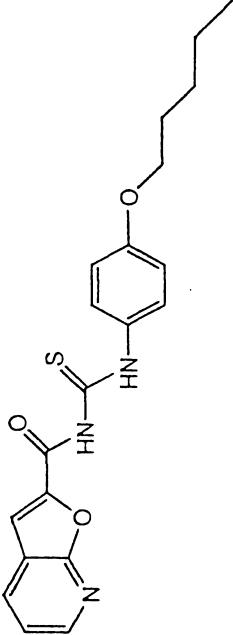
(54)

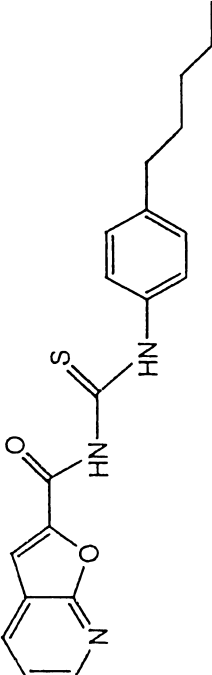
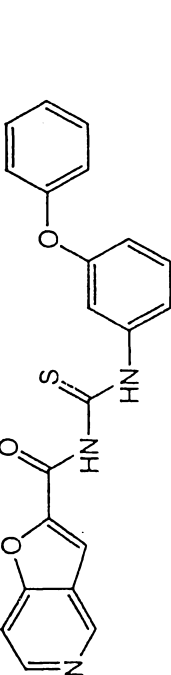
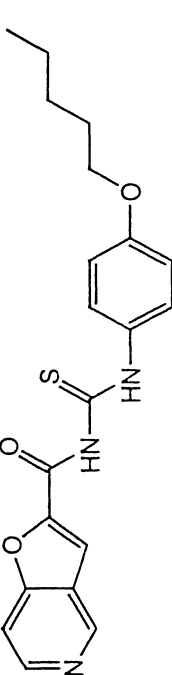
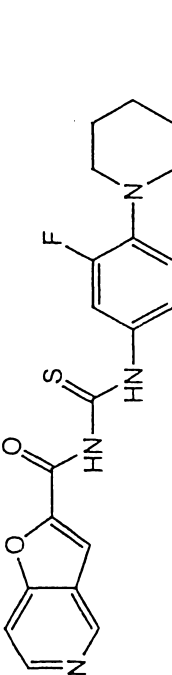
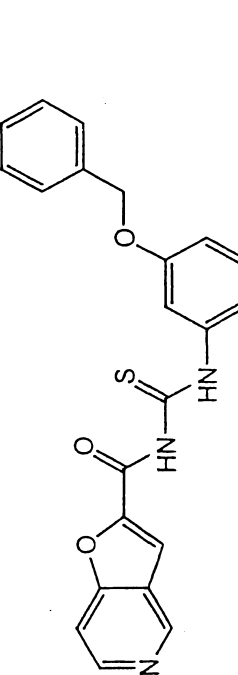
(3 , 0.0963 公克 , 98%) 。

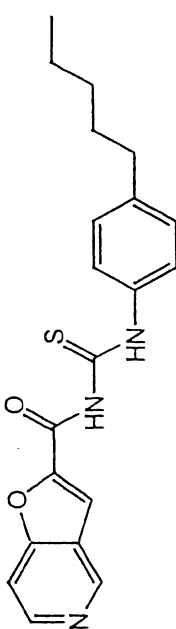
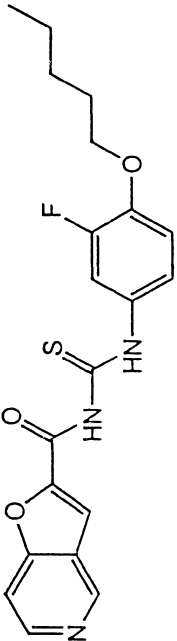
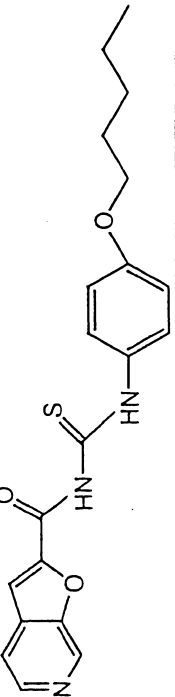
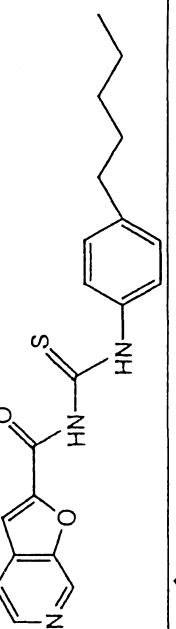
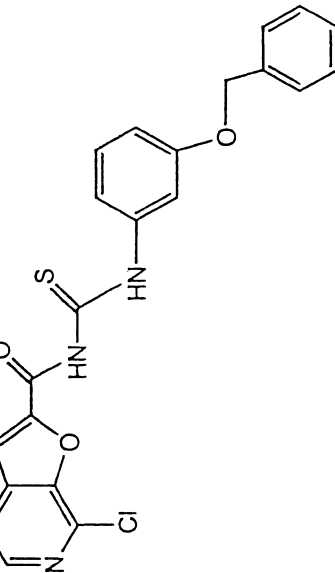
將產物以 NMR (Bruker, 300MHz) 及 MS 特徵化。
NMR (^1H , CDCl_3) : 0.99 (3H) , 1.40-1.31 (m, 4H) ,
1.79-1.74 (m, 2H) , 3.98 (t, 2H) , 6.91 (t, 1H) , 7.22
(m, 1H) , 7.57-7.50 (m, 2H) , 7.74 (s, 1H) , 8.64
(1H) , 9.06 (s, 1H) , 9.33 (s, 1H, NH) , 12.03 (s, 1H,
NH) ; MS: APCI (Finnigan MSQ 單四極) : 402 (M+1) ,
443 (M^++1+ACN) 。

實例 4. 另外的式 1 化合物的製備作用

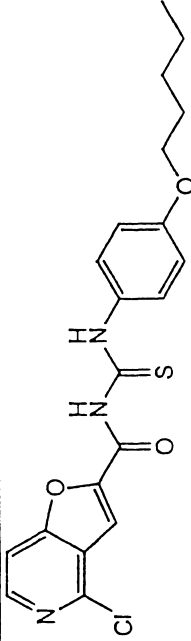
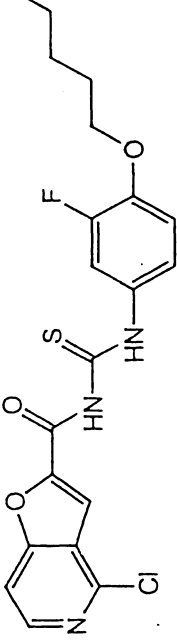
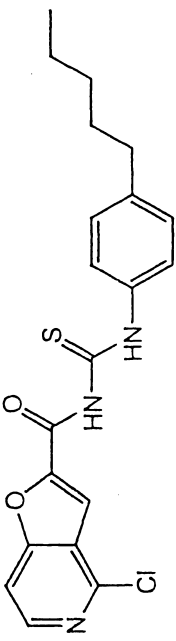
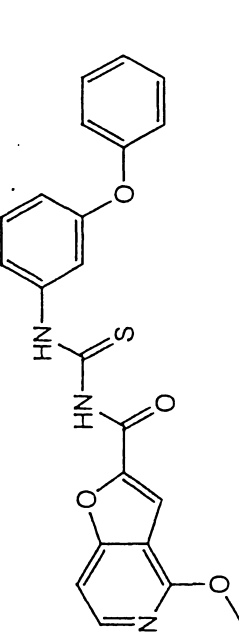
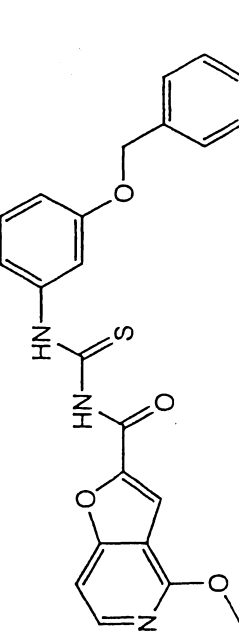
以流程 1 及實例 1-3 所揭示之方法製備表 1 所示之化合物。

	結構	名稱	RT	M+1
13		1-((3-甲氧基咪唑並[2,3-b]吡啶-2-基羰基)-3-(4-戊基)苯基)硫脲		
14		1-((咪唑並[2,3-b]吡啶-2-基羰基)-3-(3-苯甲氧基)苯基)硫脲	0.62	404
15		1-((咪唑並[2,3-b]吡啶-2-基羰基)-3-(3-苯氧基)苯基)硫脲		
16		1-((咪唑並[2,3-b]吡啶-2-基羰基)-3-(4-戊氧基)苯基)硫脲		

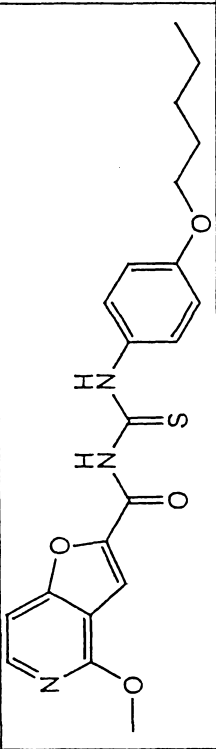
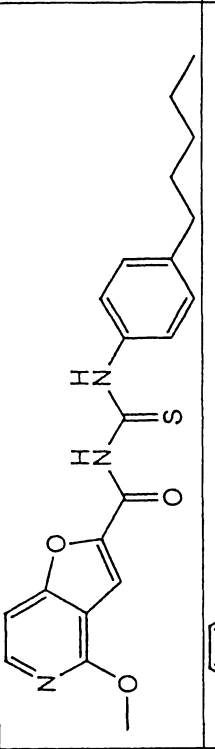
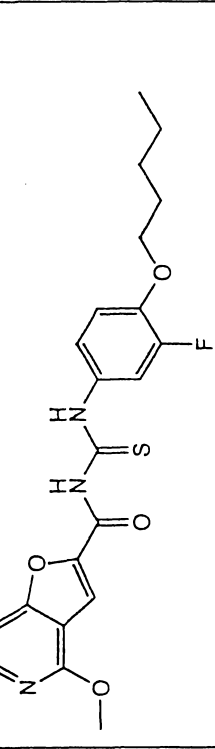
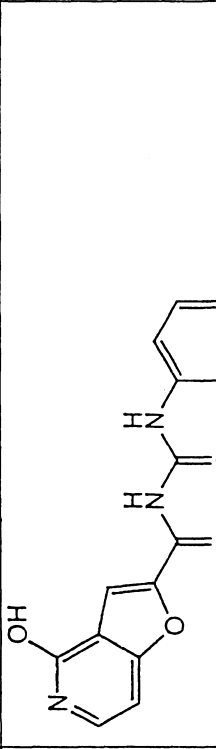
	結構	名稱	RT	M + 1
17		1-(1H-indolizino[2,3-b]吡啶-2-基羰基)-3-((4-戊基)苯基) 硫脲		368
18		1-(1H-indolizino[3,2-c]吡啶-2-基羰基)-3-((3-苯氧基)苯基) 硫脲		
19		1-(1H-indolizino[3,2-c]吡啶-2-基羰基)-3-((4-戊氧基)苯基) 硫脲	1.73	391
20		1-(1H-indolizino[3,2-c]吡啶-2-基羰基)-3-((3-氟基-4-六氫吡啶-1-基)苯基) 硫脲		
21		1-(1H-indolizino[3,2-c]吡啶-2-基羰基)-3-((3-苯甲氧基)苯基) 硫脲		

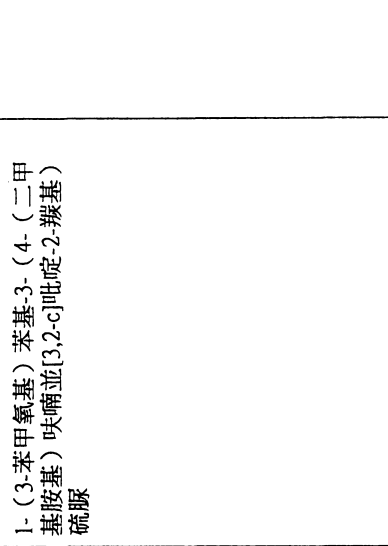
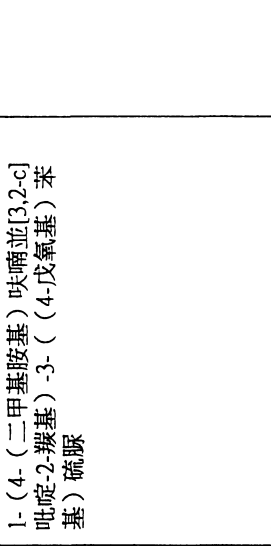
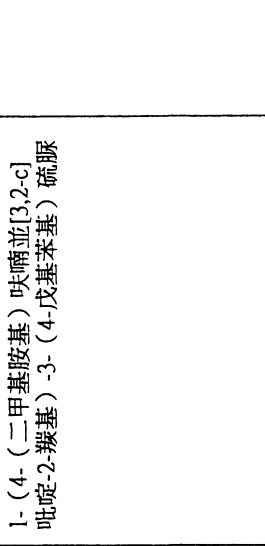
	結構	名稱	RT	M + 1
22		1-(1-咪喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基) -3-((4-戊基)苯基) 硫脲		
23		1-(1-咪喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基) -3-((3-氟基-4-(戊氧基)苯基) 硫脲		
24		1-(1-咪喃並[2,3-c]吡啶-2-基羰基) -3-((4-戊氧基)苯基) 硫脲		
25		1-(1-咪喃並[2,3-c]吡啶-2-基羰基) -3-((4-戊基)苯基) 硫脲		
26		1-(7-氯基咪喃並[2,3-c]吡啶-2-基羰基)-3-((3-苯甲氧基)苯基) 硫脲	1.02	438

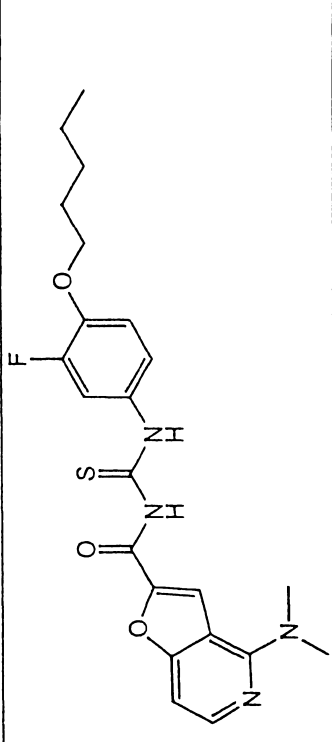
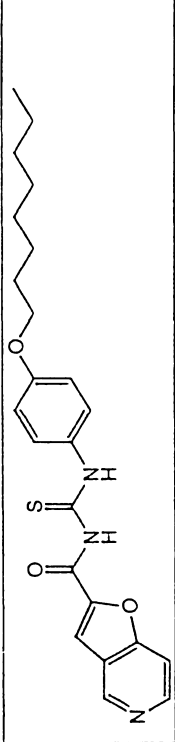
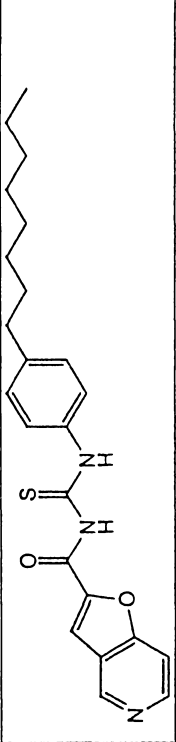
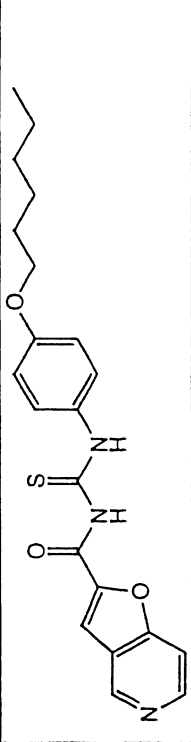
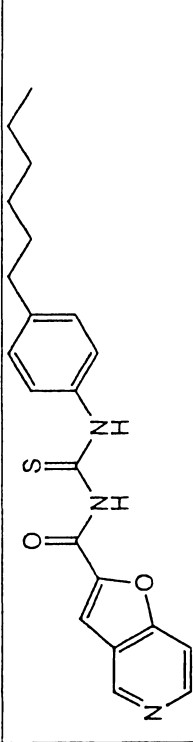
	結構	名稱	RT	M + 1
27	<p>HCl</p>	1-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基)-3-((3-苯氧基)苯基)硫脲氫氯酸鹽		
28	<p>HCl</p>	1-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基)-3-((3-氟基-4-戊氧基)苯基)硫脲氫氯酸鹽		
29	<p>HCl</p>	1-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基)-3-((4-戊氧基)苯基)硫脲氫氯酸鹽		
30		1-(4-氯基咪喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基)-3-((3-苯氧基)苯基)硫脲		
31		1-(3-(苯基氧基)苯基)-3-(4-氯基咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)硫脲		

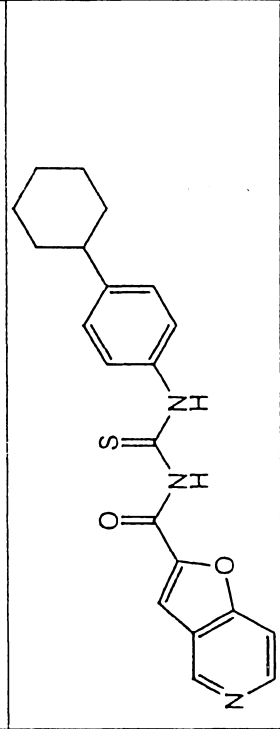
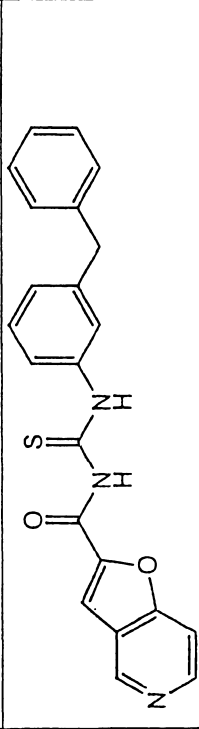
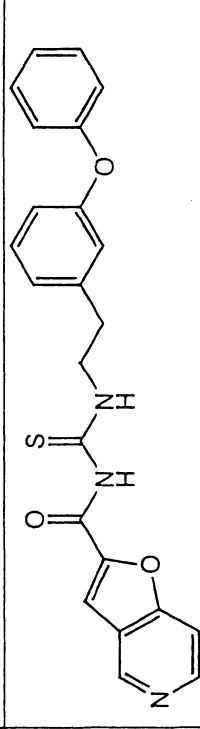
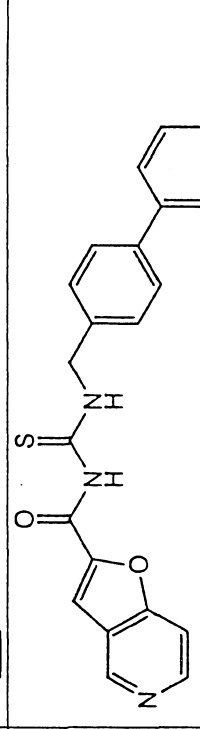
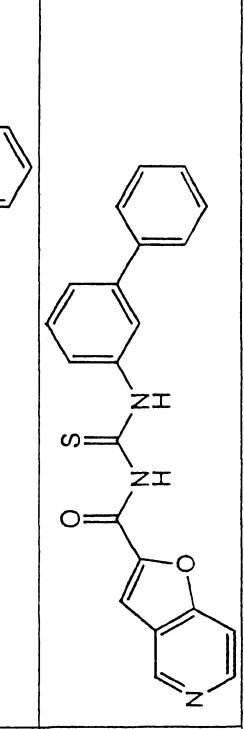
	結構	名稱	RT	M +1
32		1-(4-氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-基羧基)-3-(4-戊氧基)苯基) 硫脲		
33		1-(4-氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-基羧基)-3-(3-氟基-4-戊氧基)苯基) 硫脲		
34		1-(4-氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-基羧基)-3-(4-戊基)苯基) 硫脲		
35		1-(4-甲氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-基羧基)-3-(3-苯氧基)苯基) 硫脲		
36		1-(4-甲氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-基羧基)-3-(3-苯甲氧基)苯基) 硫脲		

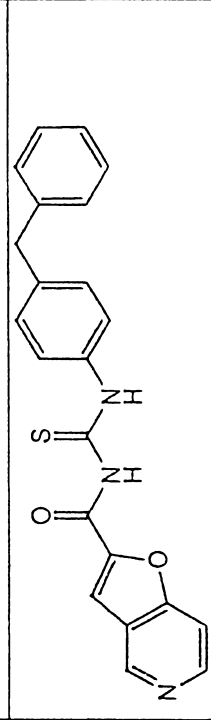
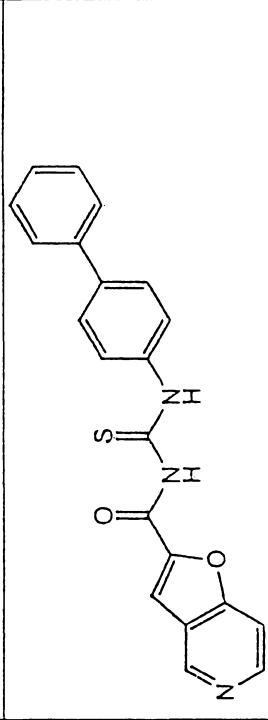
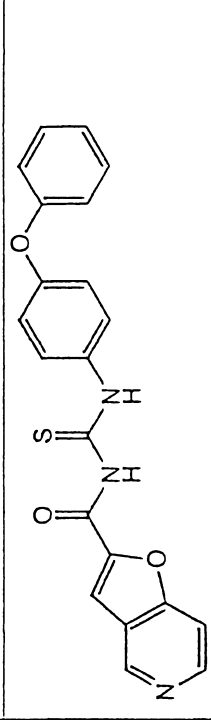
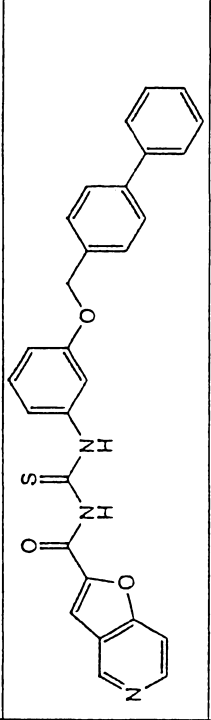
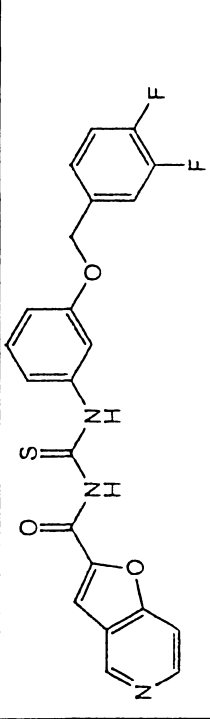
(60)

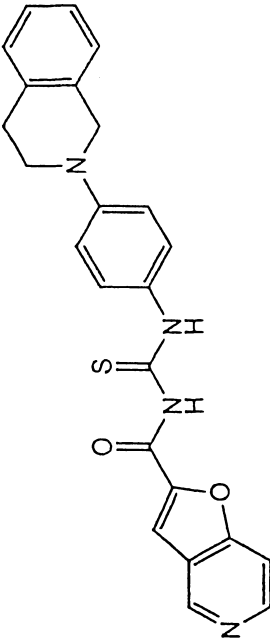
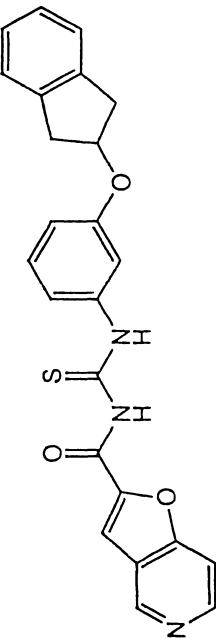
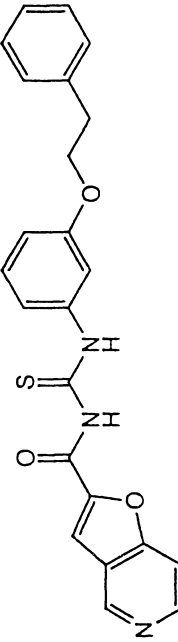
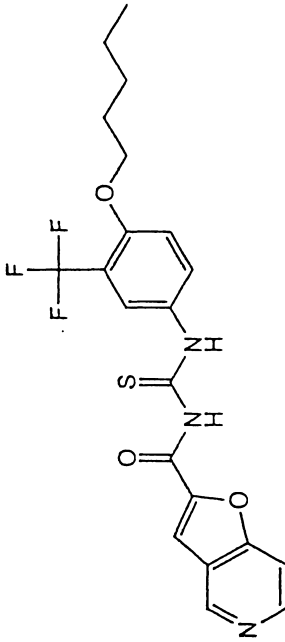
	結構	名稱	RT	M + 1
37		1-(4-甲氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羧基)-3-((4-戊氧基)苯基) 硫脲		
38		1-(4-甲氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羧基)-3-((4-戊基苯基) 硫脲		
39		1-(4-甲氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羧基)-3-((3-氟基-4-戊氧基)苯基) 硫脲		
40		1-(4-羥基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羧基)-3-((4-戊氧基)苯基) 硫脲		

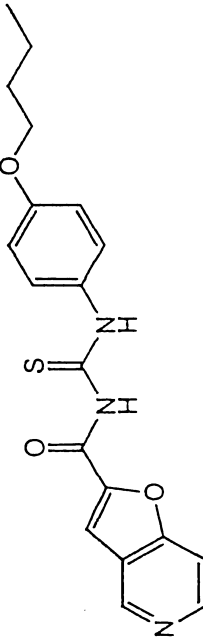
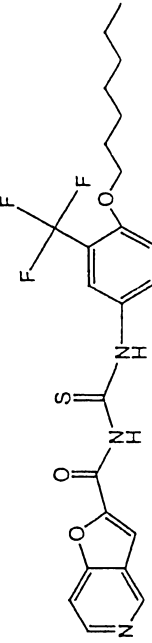
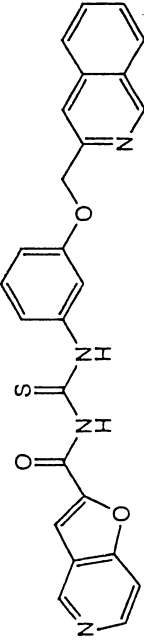
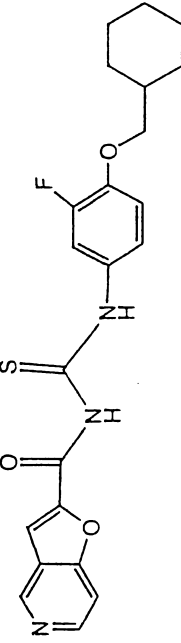
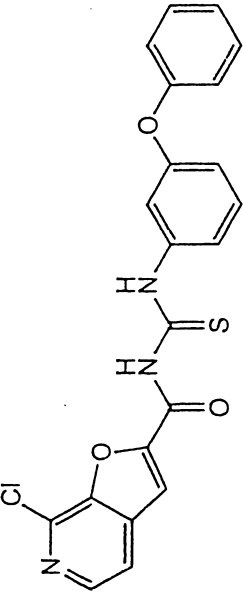
41	結構	名稱	RT	M + 1
41		1-(3-苯甲氧基)苯基-3-(4-(二甲基胺基)呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)硫脲		
42		1-(4-(二甲基胺基)呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(4-(戊氧基)苯基)硫脲		
43		1-(4-(二甲基胺基)呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(4-(戊基苯基)硫脲		

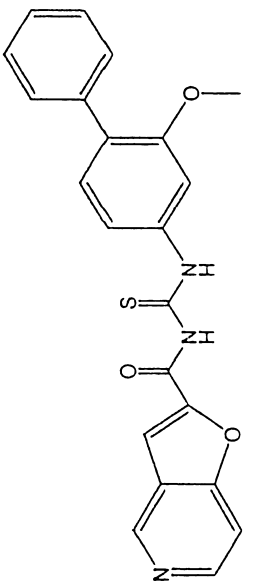
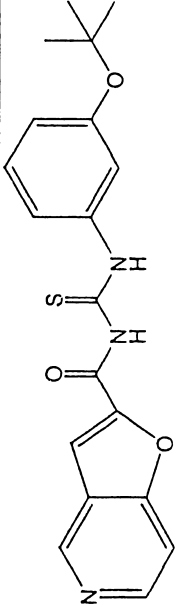
44	結構	名稱	RT	M+1
44		1-(4-(二甲基胺基)咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(3-氟基-4-(戊氧基)苯基)硫脲		
45		1-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(4-辛氧基)苯基)硫脲	1.99	426
46		1-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(4-辛基)苯基)硫脲	2.10	410
47		1-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(4-己氧基)苯基)硫脲	1.77	398
48		1-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(4-己基)苯基)硫脲	1.86	382

	結構	名稱	RT	M +1
49		1-(4-環己基苯基)-3-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)硫脲	1.75	380
50		1-(3-苯甲基苯基)-3-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)硫脲	1.58	388
51		1-(3-苯氧基苯基)-3-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)硫脲	1.65	418
52		1-(4-苯基苯基)-3-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)硫脲	1.62	388
53		1-(3-苯基苯基)-3-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)硫脲	1.57	374

54	結構	名稱	RT	M+1
		1-(4-苯甲基苯基)-3-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基) 硫脲	1.59	388
55		1-(4-苯基苯基)-3-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基) 硫脲	1.59	374
56		1-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(4-苯氧基苯基) 硫脲	1.56	390
57		1-(3-(4-苯基苯氧基)苯基)-3-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基) 硫脲	1.81	480
58		1-(3-(3,4-二氟基苯基)苯基)-3-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基) 硫脲	1.61	440

59	結構	名稱	RT	M + 1
		1-(4-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)苯基)-3-(噻嘧並[3,2-c]吡啶-2-羰基)硫脲	1.43	429
60		1-(3-(2,3-二氫-1H-吲哚-2-氧基)苯基)-3-(噻嘧並[3,2-c]吡啶-2-羰基)硫脲	1.66	430
61		1-(3-(苄氧基)苯基)-3-(噻嘧並[3,2-c]吡啶-2-羰基)硫脲	1.64	418
62		1-(3-(叔丁氧基)苯基)-3-(噻嘧並[3,2-c]吡啶-2-羰基)硫脲	1.81	452

	結構	名稱	RT	M +1
63		1-(4-丁氧基苯基)-3-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基) 硫脲	1.60	370
64		1-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(4-(庚氧基)-3-(三氟甲基)苯基) 硫脲	2.03	480
65		1-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(3-(異喹啉-3-基甲氧基)苯基) 硫脲		
66		1-(4-(環己基甲氧基)-3-氟苯基)-3-(咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基) 硫脲	1.57	428
67		1-(7-氯基咪喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(3-(3-苯氧基苯基) 硫脲	1.78	424

	結構	名稱	RT	M + 1
68		1-(呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(3-甲氧基-4-苯基苯基)硫脲	0.85	404
69		1-(3-特丁氧基苯基)-3-(呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)硫脲	0.83	382

實例 5. 證實抑制 HCV 複製之化合物的檢定法

測試在本文所申請的化合物抑制在其中已併入 HCV 複製子建構物之培育細胞中的肝炎 C 複製子的病毒複製能

力。以 Bartenschlager 等人說明 HCV 複製子系統 (Science, 285, pp.110-113 (1999))。複製子系統斷定為活體內抗 HCV 活性的屬性；在人類中具有活性的化合物始終證明在複製子檢定法中的活性。

在該檢定法中，將包括細胞的 HCV 複製子以不同濃度的試驗化合物處理，以確定試驗化合物抑制 HCV 複製子複製的能力。將包括細胞的 HCV 複製子以不同濃度的干擾素 α (已知的 HCV 複製抑制劑) 處理，作為正控制。複製子檢定系統包括作為複製子本身的組份之新霉素磷酸轉移酶 (NPT)，以便於偵測複製子基因產物在宿主細胞中的轉錄作用。其中 HCV 複製子以活性複製之細胞具有高 NPT 值，NPT 值與 HCV 複製成比例。其中 HCV 複製子未複製之細胞也具有低 NPT 值，因此，在以新霉素處理時，細胞不會存活。使用陷捕 ELISA 測量每一個樣品的 NPT 值。

接著為測試化合物抑制在其中已併入 HCV 複製子建構物之培育細胞中的肝炎 C 複製子的病毒複製能力之模式。

5A. HCV 複製子及複製子表現

HCV 基因組係由編碼 3000 個胺基酸多蛋白質之單一 ORF 所組成的。將 ORF 以當作內部核糖體進入位置 (IRES) 之未轉譯區側接在 5' 位置及以病毒複製必要的高度保留序列側接在 3' 位置 (3'-NTR)。將病毒複製必要的

(69)

結構性蛋白質安置在靠近 ORF 之 5' 末端。選定的 NS2 至 NS5B 之非結構性蛋白質包含 ORF 的其餘部份。

HCV 複製子包括 5'-3'，HCV-IRES，新霉素磷酸轉移酶（新）基因，腦心肌炎病毒之 IRES（其引導 HCV 序列 NS3 至 NS5B 之轉譯作用）及 3'-NTR。已將 HCV 序列寄存在 GenBank（登錄第 AJ242652 號）。

將複製子使用標準法（如電穿孔法）轉染成 Huh-7 細胞。

5B. 細胞保存

設備及材料包括（但不限於此）含 Huh-7 HCV 複製子細胞，保存介質（以 10%FBS、L-谷胺醯胺、非必需胺基酸、青霉素（100 單元/毫升）、鏈霉素（100 微克/毫升）及 500 微克/毫升之遺傳霉素（G418）補充之 DMEM（Dulbecco's 改良型依格（Eagle）介質）），篩選介質（以 10%FBS、L-谷胺醯胺、非必需胺基酸、青霉素（100 單元/毫升）及鏈霉素（100 微克/毫升）補充之 DMEM），96 井組織培育平盤（平底），96 井平盤（用於藥物稀釋的 U 形底），用於正控制之干擾素 α ，固定試劑（如甲醇：丙酮），一級抗體（兔抗-NPTII），二級抗體：Eu-N11 及增強溶液。

當含 HCV 複製子之細胞密度適合時，則其支持高度的病毒 RNA 複製子複製作用。過度匯合造成降低的病毒 RNA 複製作用。因此，細胞必須在 500 微克/毫升之 G418

(70)

存在下的增殖期維持生長。通常細胞應該經過每週以 1 : 4-6 稀釋兩次。如以下進行細胞保存：

在顯微鏡下檢查含 HCV 複製子之細胞，以確定細胞生長完好。將細胞以 PBS 沖洗及加入 2 毫升胰蛋白酶。將細胞/胰蛋白酶混合物在 37°C 之 CO₂ 培育室中培育 3-5 分鐘。在培育之後，加入 10 毫升完成培養基，以終止消化反應。使細胞緩慢生長，放入 15 毫升試管中及以 1200 轉/分鐘旋轉 4 分鐘。移除胰蛋白酶/培養基溶液。加入培養基（5 毫升）及將細胞小心混合。計數細胞。

接著將細胞以 6000-7500 細胞/100 微升/井之密度接種在 96 井平盤中（6-7.5x10⁵ 細胞/10 毫升/平盤）。接著將平盤在 37°C 之 5%CO₂ 培育室中培育。

在接種之後及在加入藥物之前，在顯微鏡下以約 24 小時檢查細胞。如果正確地進行計數及稀釋時，則細胞係 60-70% 匯合液，並且幾乎所有的細胞到達及均勻地擴散在井中。

5C. 以試驗化合物處理含 HCV 複製子之細胞

將含 HCV 複製子之細胞以 PBS 沖洗一次，接著加入 2 毫升胰蛋白酶。將細胞在 37°C 之 5%CO₂ 培育室中培育 3-5 分鐘。加入 10 毫升完成培養基，以終止反應。使細胞緩慢生長，放入 15 毫升試管中及以 1200 轉/分鐘旋轉 4 分鐘。移除胰蛋白酶/培養基溶液，並加入來自 BRL 目錄 #12430-054 之 5 毫升培養基（500 毫升 DMEM（高葡萄

(71)

糖))、50 毫升之 10%FBS、5%遺傳霉素 G418 (40 毫克/毫升, BRL 目錄 #10131-035)、5 毫升 MEM 非必需胺基酸 (100xBRL#11140-050) 及 5 毫升 pen-strep (BRL#15140-148)。將細胞與培養基小心混合。

以篩選培養基 (500 毫升 DMEM (BRL#21063-029)、50 毫升 FBS (BRL#10082-147) 及 5 毫升 MEM 非必需胺基酸 (100xBRL#11140-050)) 以 6000-7500 細胞/100 微升/每一個 96 井平盤 ($6-7.5 \times 10^5$ 細胞/10 毫升/平盤) 覆蓋細胞。將平盤放入 37°C 之 5%CO₂ 培育室中隔夜。

5D. 檢定法

在隔天早上, 將藥物在 96 井 U 底平盤中以培養基或 DMSO/培養基依據用於篩選所選擇的最終濃度稀釋。通常使用 6 種從 10 微莫耳至 0.03 微莫耳為範圍的每一種試驗化合物濃度。將 100 微升試驗化合物稀釋液放入包括 HCV 複製子細胞的 96 井平盤的井中。將沒有培養基的藥物加入一些井中, 作為負控制。已知 DMSO 會影響細胞生長。因此, 如果使用在 DMSO 中稀釋的藥物, 就單一劑量篩選而言, 則包括負控制 (只有培養基) 及正控制 (干擾素 α) 井的所有井必須包括相同的 DMSO 濃度。將平盤在保濕的 5%CO₂ 環境中以 37°C 培育 3 天。

在第四天時, 定量 NTPII。自平盤倒出培養基及將平盤以 200 微升 PBS 清洗。接著將 PBS 傾析及接著將平盤

(72)

以紙巾輕拍，移除任何剩餘的 PBS。將細胞以 10 毫升預冷卻（-20℃）甲醇：丙酮（1：1）/井固定在定位及將平盤放在 -20℃ 下 30 分鐘。

自平盤倒出固定溶液及允許平盤以空氣完全乾燥（約 1 小時）。記錄乾燥的井層外觀及以肉眼評分在毒性井中的細胞密度。另一選擇係可以使用以下所述的 MTS 檢定法評定細胞存活率。

將井在室溫下以 200 微升封鎖溶液（10%FBS，在 PBS 中的 3%NGS）經 30 分鐘封鎖。移除封鎖溶液，並將在封鎖溶液中以 1：1000 稀釋的 100 微升兔抗-NPYII 加入每一個井中。接著將平盤在室溫下培育 45-60 分鐘。在培育之後，將井以 PBS-0.05%Tween-20 溶液清洗 6 次。將在封鎖溶液中以 1：15,000 稀釋的 100 微升以鎔（Eu）共軛之羊抗兔抗體加入每一個井中及在室溫下培育 30-45 分鐘。將平盤再清洗及將 100 微升增強溶液（Perkin Elmer #4001-0010）加入每一種井中。將每一個平盤在平盤搖動器中搖動（約 30 轉/分鐘）3 分鐘。將 95 微升自每一個井轉移至黑平盤中，在 Perkin-Elmer VICTOR 平盤讀數機中定定 UL 信號。

試驗結果：

在以上的檢定法中測試在表 1 所示之化合物，並發現以小於 10 微莫耳之 EC_{50} 值抑制 HCV 複製子的複製作用。

實例 6. 胞毒檢定法

爲了確定降低的複製子複製作用係由於化合物的抗 HCV 複製子之活性，故寧可使用非特異性胞毒檢定法定量化合物胞毒性。

實例 6A. 胞毒性之細胞蛋白質白蛋白檢定法

以細胞蛋白質白蛋白測量提供一種胞毒性標記。也可以使用以細胞白蛋白檢定法所獲得的蛋白質值提供化合物的抗病毒活性的正規參考。在蛋白質白蛋白檢定法中，將含 HCV 複製子之細胞以不同濃度的木酚素（已知在高濃度下具有胞毒性之化合物）。將細胞溶胞，並使用細胞溶胞液在室溫下（25°C 至 28°C）與以平盤束縛之羊抗白蛋白抗體經 3 小時結合。接著將平盤以 1X PBS 清洗 6 次。將清洗掉未束縛之蛋白質之後，使用鼯鼠單株抗人類血清白蛋白與在平盤上的白蛋白結合。接著使用作為第二抗體的以磷酸酶標記之抗鼯鼠 IgG 偵測複合物。

實例 6B. 胞毒性之 MTS 檢定法

也可以 CELLTITER 96 AQUEOUS ONE Solution Cell Proliferation 檢定法（威斯康辛州 Madison 之 Promega）（一種測定存活的細胞數之色度檢定法）測定細胞存活率。在該方法中，在固定細胞之前，先將 10-20 微升 MTS 根據製造商指示加入每一個井中，將平盤在 37°C 下培育及

(74)

在 OD 490 奈米下讀取。在培育期間，以活的細胞將 MTS 試劑轉換成藍紫色的甲（formazan）產物，其在 490 奈米下吸收。因此，490 奈米吸收值與在培養物中的活細胞數成比例。

如以下可以獲得直用於測定胞毒性的細胞白蛋白與 MTS 法的直接比較：將細胞以不同濃度的試驗化合物或木酚素處理 3 天。在如以上所述偵測白蛋白之溶胞作用之前，先將 MTS 根據製造商指示加入每一個井中，並在 37 °C 下培育及在 OD 490 奈米下讀取。接著如以上所述執行細胞白蛋白定量。

實例 7. 醫藥調配物

實例 7A 至實例 7G 係包括式 1 化合物之醫藥組成物的實例。以縮寫 "V.I." 代表本發明的式 1 化合物病毒抑制劑。

實例 7A. 口服滴劑

將 5 公克 V.I. 溶解在約 60°C 至約 80°C 下的 5 毫升 2-羥基丙酸及 15 毫升聚乙二醇中。在冷卻至約 30-40°C 之後，加入 350 毫升聚乙二醇及將混合物完全混合。接著加入在 25 毫升純水中的 17.5 公克糖精鈉。加入足夠達到 500 毫升體積的調味劑及聚乙二醇量，同時攪拌，提供包含 10 毫克/毫升之 V.I. 的口服滴劑溶液。

(75)

實例 7B. 膠囊

將 20 公克 V.I.、6 公克月桂基硫酸鈉、56 公克澱粉、56 公克乳糖、0.8 公克膠態二氧化矽與 1.2 公克硬脂酸鎂一起劇烈攪拌。接著將所得混合物填充至 1000 個適合的硬質膠囊中，每一個包含 20 毫克活性成份。

實例 7C. 以膜塗佈之藥片

藥片核心的製備作用：將 10 公克 V.I.、57 公克乳糖與 20 公克澱粉完全混合，並接著以在約 20 毫升水中的 0.5 公克十二烷基硫酸鈉與 1.0 公克聚乙烯基環吡啶酮 (KOLLIDON-K 90) 之溶液濕化。將濕粉末混合物過篩、乾燥及再過篩。接著加入 100 公克微結晶纖維素 (AVICEL) 及 15 公克氫化植物油 (STEROTEX)。將全部完全混合及壓製成藥片，得到 100 個藥片，每一個包括 10 毫克活性成份。

塗料：將在 15 毫升二氯甲烷中的乙基纖維素 (0.5 公克，ETHOCEL 22 CPS) 加入在 7.5 毫升變性酒精中的 1.0 公克甲基纖維素 (Methocel 60 HG.RTM) 之溶液中。接著加入 7.5 毫升二氯甲烷及 0.25 毫升 1,2,3-丙三醇。將聚乙二醇 (1.0 公克) 熔解及溶解在 7.5 毫升二氯甲烷中，並加入包括纖維素之溶液中。加入十八烷酸鎂 (0.25 公克)、0.5 公克聚乙烯基環吡啶酮及 3.0 毫升濃縮色彩懸浮液 (OPASPRAY K-1-2109)，並將整個混合物均化。將藥片核心在塗佈裝置中以該混合物塗佈。

實例 7D. 可注射溶液

(i) 將 1.8 公克 4-羥基苯甲酸甲酯及 0.2 公克 4-羥基苯甲酸丙酯溶解在約 0.5 公升沸水中。在冷卻至約 50°C 之後，加入 4 公克乳酸、0.05 公克丙二醇及 4 公克病毒抑制劑，同時攪拌。將溶液冷卻至室溫及補充注射用的水，以充份的水量得到包括 4 毫克/毫升之 V.I. 的溶液。將溶液以過濾殺菌及填充在無菌容器中。

(ii) 將 100.0 公克本發明 V.I. 之酸性鹽溶解在沸水中。在冷卻至約 50°C 之後，加入 37.5 公克乳酸（90 重量%），同時攪拌。將溶液冷卻至室溫及以水加成 1 公升。將溶液以過濾殺菌及填充在無菌容器中。

(iii) 將 5.0 公克本發明 V.I. 之酸性鹽溶解在沸水中。在冷卻至約 50°C 之後，加入 2.20 公克乳酸（90 重量%），同時攪拌。將溶液冷卻至室溫及以水加成 100 毫升。

實例 7E. 凝膠

可將本發明的化合物或鹽形成局部應用的凝膠。

以 V.I.（0.2 公克 - 5.0 公克）在室溫下懸浮在苯甲醇中，以製備凝膠。將羥丙基纖維素（2.5 公克）與去離子水（加至 100 公克的足夠量）之混合物加入攪拌的懸浮液中。

(77)

實例 7F. 乳膏

相 I 包括花椒聚糖單硬脂酸酯 (2.0 公克) 、聚氧乙
烯 (20) 花椒聚糖單硬脂酸酯 (1.5 公克) 、合成
supermaceti (3.0 公克) 、鯨蠟基硬脂醇 (10.0 公克) 及
2-辛基十二烷醇 (13.5 公克) 。將相 I 混合物加熱至 75
°C , 攪拌及混合。

相 II 包括 V.I. (1.0 公克) 。將相 II 加入相 I 中 , 攪
拌及懸浮。

相 III 包括苯甲醇 (1.0 公克) 及去離子水 (加至 100
公克的足夠量) 。將相 III 加熱至 75°C 及加入相 II 中。將
乳膏徹底混合及進一步以攪拌緩慢冷卻至室溫。在冷卻至
室溫之後 , 使乳膏均化。

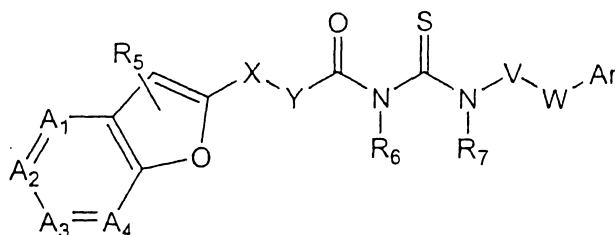
實例 7G. 噴霧

也可將根據實例 7D 所製備的活性化合物溶液或懸浮
液處理成噴霧。就該目的而言 , 例如 , 將 60 至 90% 之活
性化合物溶液與 20 至 40% 之常用推進劑混合 , 例如 ,
N₂、N₂O、CO₂、丙烷、丁烷、含鹵烴及類似物。

五、中文發明摘要

發明之名稱：經氮雜苯並呋喃取代的硫脲類，病毒複製抑制劑

本發明係提供式 1 化合物



式I

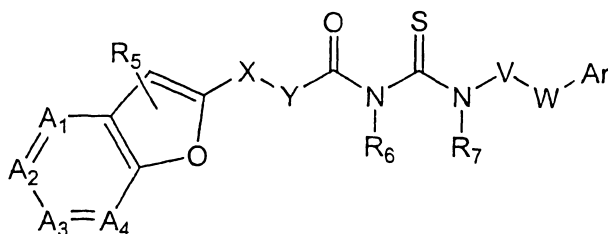
其中在本文定義變異物 Ar、A₁、A₂、A₃、A₄、R₅、R₆、R₇、V、W、X 及 Y。

在本文所述之特定的式 1 化合物具有有效的抗病毒活性。本發明也提供有效及/或具選擇性肝炎 C 病毒複製抑制劑的式 1 化合物。本發明也提供包括一或多種式 1 化合物或這些化合物的鹽、溶劑化物或丙烯酸化前體藥物及一或多種在醫藥上可接受之載體、賦形劑或稀釋劑之醫藥組成物。本發明進一步包含治療受特定的感染性疾病所苦之病患的方法，其係藉由將有效減低疾病或異常徵兆或症候

六、英文發明摘要

發明之名稱：Azabenzofuran substituted thioureas; inhibitors of viral replication

The present invention provides compounds of Formula 1,



Formula 1

wherein the variables Ar, A₁, A₂, A₃, A₄, R₅, R₆, R₇, V, W, X, and Y are defined herein.

Certain compounds of Formula 1 described herein possess potent antiviral activity. The invention also provides compounds of Formula 1 that are potent and/ or selective inhibitors of Hepatitis C virus replication. The invention also provides pharmaceutical compositions containing one or more compounds of Formula 1, or a salt, solvate, or acylated prodrug of such compounds, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents.

五、中文發明摘要

的式 1 化合物量投予這些病患。這些感染性疾病包括病毒感染，特別係 HCV 感染。本發明特別包括治療受感染性疾病所苦之人類病患的方法，但是也包含治療受感染性疾病所苦之其它動物的方法，包括家畜及馴養的伴侶動物。

治療方法包括投予成爲單一活性劑之式 1 化合物或投予與一或多種其它醫療劑組合的式 1 化合物。

六、英文發明摘要

The invention further comprises methods of treating patients suffering from certain infectious diseases by administering to such patients an amount of a compound of Formula 1 effective to reduce signs or symptoms of the disease or disorder. These infectious diseases include viral infections, particularly HCV infections. The invention is particularly includes methods of treating human patients suffering from an infectious disease, but also encompasses methods of treating other animals, including livestock and domesticated companion animals, suffering from an infectious disease.

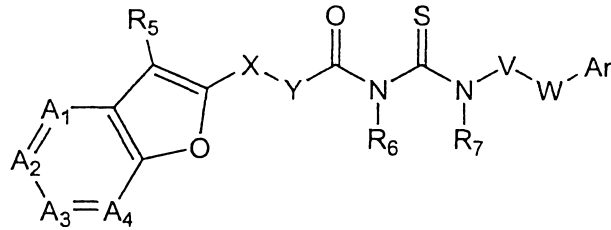
Methods of treatment include administering a compound of Formula 1 as a single active agent or administering a compound of Formula 1 in combination with one or more other therapeutic agent.

type

(1)

十、申請專利範圍

1. 一種式 1 化合物



式1

或其在醫藥上可接受之鹽，其中

X 及 W 係獨立為 O、S、NR 或不存在，其中 R 係氫，隨意取代的 C₁-C₆ 烷基或隨意取代的（芳基）C₀-C₄ 烷基；

V 係 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₃-C₇ 環烷基或不存在；

Y 係 C₁-C₆ 烷基、以 C₃-C₇ 環烷基取代的 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₃-C₇ 環烷基或不存在；

其中當 V 不存在時，則 W 不存在；

A₁ 係氮或 CR₁；

A₂ 係氮或 CR₂；

A₃ 係氮或 CR₃；

A₄ 係氮或 CR₄；

其中 A₁、A₂、A₃、A₄ 中 1 或 2 者係氮；

當有 R₁-R₄ 的存在時，則彼等係獨立選自：

(i) 氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、乙醯基、-NHCO₂-、-NHCO₂-、C₁-C₂ 鹵烷基和 C₁-C₂ 鹵烷氧

(2)

基；

(ii) C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、單-和二- (C_1-C_6 烷基) 胺基、 C_2-C_6 烷醯基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 烷基亞磺醯基、 C_1-C_4 烷磺醯基、 C_1-C_4 烷基甲醯胺、單-和二- (C_1-C_6 烷基) 甲醯胺、(C_3-C_8 環烷基) C_0-C_2 烷基、 C_2-C_7 單環系雜環烷基、苯基、吡啶基及嘧啶基；其每一者以 0 至 5 個獨立選自鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、單-和二- (C_1-C_4 烷基) 胺基、 C_1-C_2 鹵烷基及 C_1-C_2 鹵烷氧基之取代基取代；

R_5 係氫、鹵素、羥基、胺基、硝基、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_2 鹵烷基或 C_1-C_2 鹵烷氧基；

R_6 及 R_7 係獨立為氫，或

R_6 及 R_7 係獨立為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基；其每一者以 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、胺基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_2 鹵烷基或 C_1-C_2 鹵烷氧基之取代基取代；

R_6 及 R_7 接合形成隨意包括一個另外選自 N、S 及 O 之雜原子的 5-至 7-員飽和或單不飽和雜環系環，該 5-至 7-員飽和或單不飽和雜環系環以 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、胺基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、單-和二- (C_1-C_4 烷基) 胺基、 C_1-C_2 鹵烷基及 C_1-C_2 鹵烷氧基之取代基取代；及 Ar 係隨意取代的芳基或隨取代的雜芳基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中

Ar 係芳基或雜芳基，其每一者以 0 至 5 個獨立選自

(3)

以下的取代基取代：

(iii) 鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、 C_1-C_2 鹵烷基及 C_1-C_2 鹵烷氧基，及

(iv) C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_2-C_8 烯氧基、單-和二- (C_1-C_8 烷基) 胺基、單-和二- (C_1-C_4 烷基) 胺基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_8 烷醯基、 C_2-C_8 烷醯氧基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、單-和二- (C_1-C_8 烷基) 甲醯胺、(C_3-C_7 環烷基) 甲醯胺及 C_1-C_8 烷硫基，及

(v) $-GR_a$ ，其中

G 係選自 $-(CH_2)_n-$ 、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、 $-O(C=O)-$ 及 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$ ，其中 n 及 m 係獨立為 0、1、2、3 或 4；及

R_a 係選自 C_3-C_8 環烷基、 C_2-C_7 單環系雜環烷基、單不飽和 5-至 7-員雜環系環、9-至 10-員雙環碳環系基、包括 1 個氮原子之 9-至 10-員雙環雜環系基、芳基及雜芳基；

將 (iv) 及 (v) 中每一者以 0 至 5 個獨立選自鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、單-和二- (C_1-C_4 烷基) 胺基、 C_1-C_2 鹵烷基、 C_1-C_2 鹵烷氧基及苯基之取代基取代。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項中任一項之化合物或鹽，其中 X 係氧及 Y 係 $-CH_2-$ 。

(4)

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 X 係氧及 Y 係 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 X 及 Y 不存在。

6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 V 及 W 不存在。

7. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 V 係 C_1 - C_2 烷基及 W 不存在。

8. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 R_6 及 R_7 係獨立為氫，或 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_2 - C_4 炔基，其每一者以 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、胺基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基之取代基取代。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物或鹽，其中 R_6 及 R_7 係獨立為氫、甲基或乙基。

10. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 A_1 係氮， A_2 係 CR_2 ， A_3 係 CR_3 及 A_4 係 CR_4 。

11. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 A_1 係 CR_1 ， A_2 係氮， A_3 係 CR_3 及 A_4 係 CR_4 。

12. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 A_1 係 CR_1 ， A_2 係 CR_2 ， A_3 係氮及 A_4 係 CR_4 。

13. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 A_1 係 CR_1 ， A_2 係 CR_2 ， A_3 係 CR_3 及 A_4 係氮。

14. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中

(5)

A_1 係氮， A_2 係 CR_2 ， A_3 係氮及 A_4 係 CR_4 。

15. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 A_1 係 CR_1 ， A_2 係氮， A_3 係 CR_3 及 A_4 係氮。

16. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 A_1 係氮， A_2 係 CR_2 ， A_3 係 CR_3 及 A_4 係氮。

17. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中當有 R_1 - R_4 存在時，則彼等係獨立選自

(i) 氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、乙醯基、 C_1 - C_2 鹵烷基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基，及

(ii) C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_2 - C_4 烷醯基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_3 - C_7 環烷基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、吡咯啶基、苯基、吡啶基及嘧啶基；其每一者以 0 至 5 個獨立選自鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、三氟甲基及三氟甲氧基之取代基取代。

18. 如申請專利範圍第 17 項之化合物或鹽，其中當有 R_1 - R_4 存在時，則彼等係獨立選自氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、乙醯基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_2 - C_4 烷醯基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_3 - C_7 環烷基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、吡咯啶基、苯基、吡啶基及嘧啶基。

19. 如申請專利範圍第 18 項之化合物或鹽，其中當有 R_1 - R_4 存在時，則彼等係獨立選自氫、鹵素、氰基、硝

(6)

基、胺基、乙醯基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_3-C_7 環烷基、六氫吡啶基、吡咯啶基、苯基及吡啶基。

20. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 R_5 係氫或甲基。

21. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 Ar 係苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、噁唑基、異噁唑基、苯並呋喃基、苯並噻唑基、苯並噻吩基、苯並噁二唑基、苯並[d]噁唑基、二氫苯並二氧環己二烯基 (dihydrobenzodioxynyl)、吲哚基、吡唑並嘧啶基、噻吩並吡唑基或苯並吡喃基，其每一者以 0 至 5 個獨立以下的取代基取代：

(iii) 鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、 C_1-C_2 鹵烷基及 C_1-C_2 鹵烷氧基，及

(iv) C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_2-C_8 烯氧基、單-和二- (C_1-C_8 烷基) 胺基、單-和二- (C_1-C_4 烷基) 胺基、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_8 烷醯基、 C_2-C_8 烷醯氧基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、單-和二- (C_1-C_8 烷基) 甲醯胺、(C_3-C_7 環烷基) 甲醯胺及 C_1-C_8 烷硫基，及

(v) $-GR_a$ ，其中

G 係選自 $-(CH_2)_n-$ 、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、 $-O(C=O)-$ 及 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 、

(7)

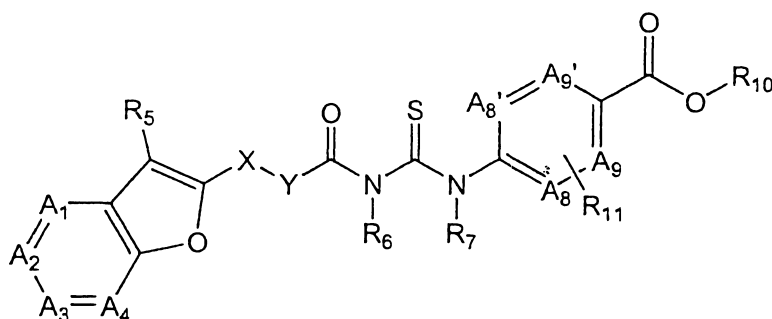
- (CH₂)_nN(CH₂)_m-，其中 n 及 m 係獨立為 0、1、2、3 或 4；及

R_a 係選自 C₃-C₈ 環烷基、C₂-C₇ 單環系雜環烷基、單不飽和 5-至 7-員雜環系環、9-至 10-員雙環碳環系基、包括 1 個氮原子之 9-至 10-員雙環雜環系基、芳基及雜芳基；

(iv) 及 (v) 中每一者以 0 至 5 個獨立選自鹵素、羥基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、單-和二-(C₁-C₄ 烷基) 胺基、C₁-C₂ 鹵烷基、C₁-C₂ 鹵烷氧基及苯基之取代基取代。

22. 如申請專利範圍第 21 項之化合物或鹽，其中 Ar 係苯基或吡啶基；其每一者以 0 至 5 個獨立選自 (iii)、(iv) 及 (v) 之取代基取代。

23. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其為式 2



式2

其中：

A₈、A₈'、A₉ 及 A₉' 係獨立為氮或 CH；

A₈、A₈'、A₉ 及 A₉' 中 0、1 或 2 者係氮；

(8)

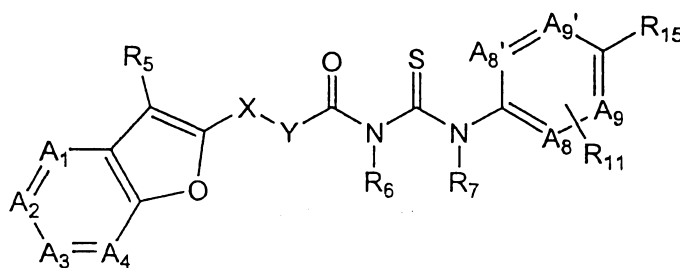
R_5 係氫或甲基；

R_6 及 R_7 係獨立為氫或甲基；

R_{10} 係 C_1-C_8 烷基；及

R_{11} 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、單-和二- (C_1-C_4 烷基) 胺基、 C_1-C_2 鹵烷基及 C_1-C_2 鹵烷氧基之取代基。

24. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其為式 3



式3

其中：

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 係獨立為氮或 CH；

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 中 0、1 或 2 者係氮；

R_5 係氫或甲基；

R_6 及 R_7 係獨立為氫或甲基；

R_{11} 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、單-和二- (C_1-C_4 烷基) 胺基、 C_1-C_2 鹵烷基及 C_1-C_2 鹵烷氧基之取代基；及

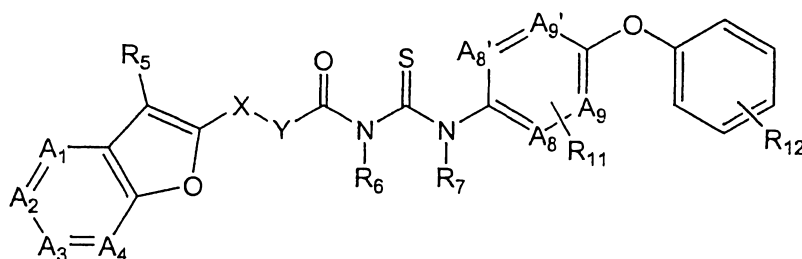
R_{15} 代表 C_3-C_8 環烷基或 C_3-C_8 烷基；其每一者以 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、 C_1-C_3 烷氧基及單-和二- (C_1-

(9)

C₅ 烷基) 胺基之取代基取代; 或

R₁₅ 代表 (C₃-C₈ 環烷基) C₀-C₂ 烷基或 (C₃-C₈ 環烷基) C₀-C₂ 烷氧基。

25. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽, 其為式 4



式4

其中:

A₈、A₈'、A₉ 及 A₉' 係獨立為氮或 CH;

A₈、A₈'、A₉ 及 A₉' 中 0、1 或 2 者係氮;

R₅ 係氫或甲基;

R₆ 及 R₇ 係獨立為氫或甲基;

R₁₁ 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、單-和二-(C₁-C₄ 烷基) 胺基、C₁-C₂ 鹵烷基及 C₁-C₂ 鹵烷氧基之取代基; 及

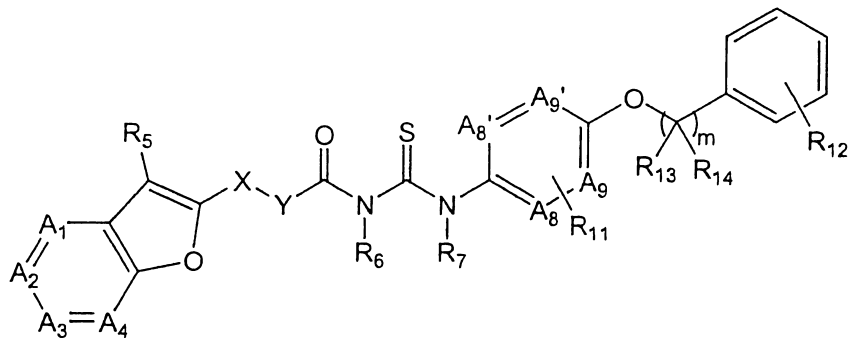
R₁₂ 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、單-和二-(C₁-C₄ 烷基) 胺基、C₁-C₂ 鹵烷基、C₁-C₂ 鹵烷氧基及苯基之取代基; 或

R₁₂ 代表包括 1 或 2 個氧原子及與其附接之苯基稠合的 5-至 7-員環。

26. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽, 其為

(10)

式 5



式5

其中：

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 係獨立為氮或 CH；

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 中 0、1 或 2 者係氮；

R_5 係氫或甲基；

R_6 及 R_7 係獨立為氫或甲基；

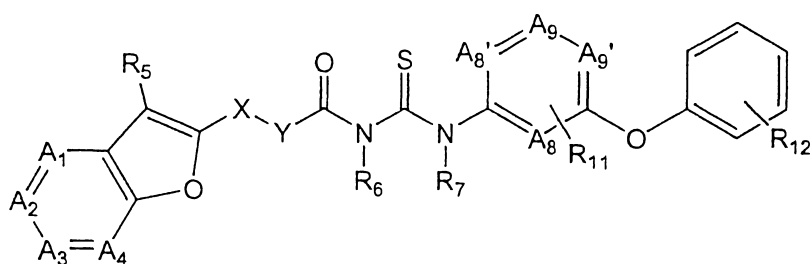
R_{11} 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_2 鹵烷基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基之取代基；及

R_{12} 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基及苯基之取代基；或

R_{12} 代表包括 1 或 2 個氧原子及與其附接之苯基稠合的 5-至 7-員環；及

R_{13} 及 R_{14} 係獨立選自氫及甲基，以及 m 係 1 或 2。

27. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其為式 6



式6

其中：

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 係獨立為氮或 CH；

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 中 0、1 或 2 者係氮；

R_5 係氫或甲基；

R_6 及 R_7 係獨立為氫或甲基；

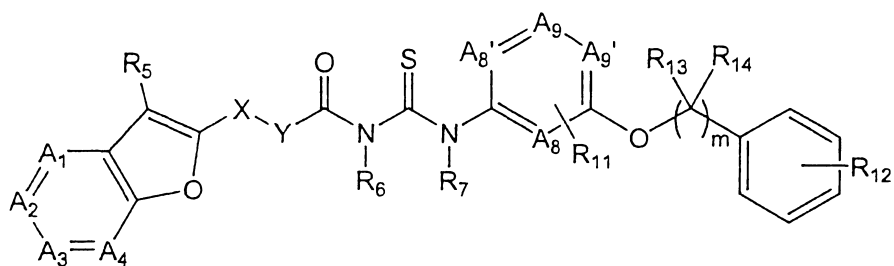
R_{11} 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_2 鹵烷基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基之取代基；及

R_{12} 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基及苯基之取代基；或

R_{12} 代表包括 1 或 2 個氧原子及與其附接之苯基稠合的 5-至 7-員環。

28. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其為式 7

(12)



式7

其中：

A₈、A₈'、A₉及A₉'係獨立為氮或CH；

A₈、A₈'、A₉及A₉'中0、1或2者係氮；

R₅係氫或甲基；

R₆及R₇係獨立為氫或甲基；

R₁₁代表0至3個獨立選自鹵素、羥基、氰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、單-和二-(C₁-C₄烷基)胺基、C₁-C₂鹵烷基及C₁-C₂鹵烷氧基之取代基；及

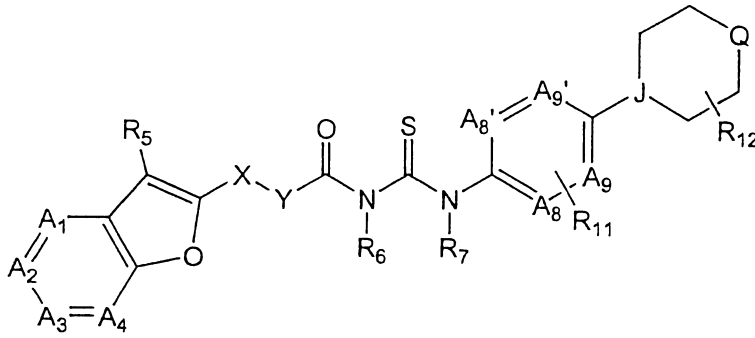
R₁₂代表0至3個獨立選自鹵素、羥基、氰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、單-和二-(C₁-C₄烷基)胺基、C₁-C₂鹵烷基、C₁-C₂鹵烷氧基及苯基之取代基；或

R₁₂代表包括1或2個氧原子及與其附接之苯基稠合的5-至7-員環；及

R₁₃及R₁₄係獨立選自氫及甲基，以及m係1或2。

29.如申請專利範圍第1或2項之化合物或鹽，其為式8

(13)



式8

其中：

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 係獨立為氮或 CH；

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 中 0、1 或 2 者係氮；

J 係氮或 CH；

Q 係 O、 NR_{16} 或 CH_2 ；

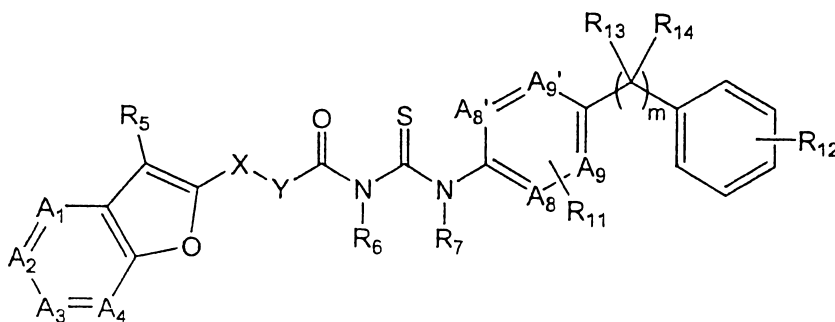
R_5 係氫或甲基；

R_6 及 R_7 係獨立為氫或甲基；

R_{11} 及 R_{12} 各自代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、
 氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷
 基) 胺基、 C_1 - C_2 鹵烷基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基之取代基；及

R_{16} 係氫或 C_1 - C_4 烷基。

30. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其為
 式 9



式9

(14)

其中：

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 係獨立為氮或 CH；

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 中 0、1 或 2 者係氮；

R_5 係氫或甲基；

R_6 及 R_7 係獨立為氫或甲基；

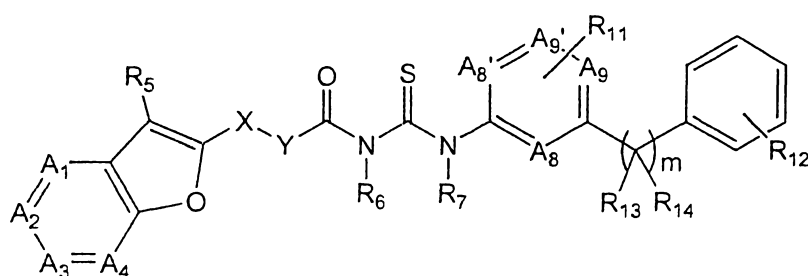
R_{11} 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_2 鹵烷基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基之取代基；及

R_{12} 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基及苯基之取代基；或

R_{12} 代表包括 1 或 2 個氧原子及與其附接之苯基稠合的 5-至 7-員環；及

R_{13} 及 R_{14} 係獨立選自氫及甲基，以及 m 係 1 或 2。

31. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其為式 10



式10

其中：

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 係獨立為氮或 CH；

(15)

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 中 0、1 或 2 者係氮；

R_5 係氫或甲基；

R_6 及 R_7 係獨立為氫或甲基；

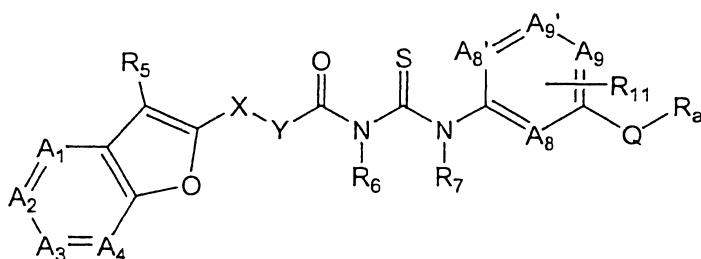
R_{11} 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_2 鹵烷基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基之取代基；及

R_{12} 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基及苯基之取代基；或

R_{12} 代表包括 1 或 2 個氧原子及與其附接之苯基稠合的 5-至 7-員環；及

R_{13} 及 R_{14} 係獨立選自氫及甲基，以及 m 係 1 或 2。

32. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其為式 11



式11

其中：

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 係獨立為氮或 CH；

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 中 0、1 或 2 者係氮；

R_5 係氫或甲基；

R_6 及 R_7 係獨立為氫或甲基；

(16)

R_{11} 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_2 鹵烷基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基之取代基；

Q 不存在，或係 O、 $-CR_{13}R_{14}$ -或 NR_{16} ；

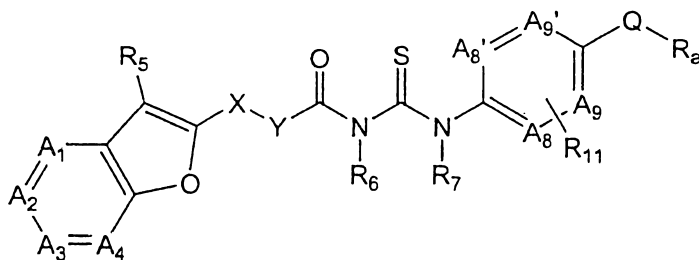
R_{13} 及 R_{14} 係獨立選自氫或甲基；

R_a 係 9-至 10-員雙環碳環系基或包括 1 個氮原子之 9-至 10-員雙環雜環系基，其每一者以 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、三氟甲基及三氟甲氧基之取代基取代。

33. 如申請專利範圍第 32 項之化合物或鹽，其中

R_a 係茛滿基或喹啉基，其每一者以 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、三氟甲基及三氟甲氧基之取代基取代。

34. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其為式 12



式12

其中：

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 係獨立為氮或 CH；

A_8 、 A_8' 、 A_9 及 A_9' 中 0、1 或 2 者係氮；

R_5 係氫或甲基；

(17)

R_6 及 R_7 係獨立為氫或甲基；

R_{11} 代表 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、單-和二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_1 - C_2 鹵烷基及 C_1 - C_2 鹵烷氧基之取代基；

Q 不存在，或係 O 、 $-CR_{13}R_{14}-$ 或 NR_{16} ；

R_{13} 及 R_{14} 係獨立選自氫或甲基；

R_{16} 係氫或 C_1 - C_4 烷基；及

R_a 係 9-至 10-員雙環碳環系基或包括 1 個氮原子之 9-至 10-員雙環雜環系基，其每一者以 0 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、三氟甲基及三氟甲氧基之取代基取代。

35. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 X 及 Y 兩者皆不存在。

36. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中 R_5 、 R_6 及 R_7 皆是氫。

37. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其中當有 R_1 - R_4 的存在時，則彼等係獨立選自氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、乙醯基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、二- (C_1 - C_4 烷基) 胺基、 C_2 - C_4 烷醯基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_3 - C_7 環烷基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、吡咯啶基、苯基、吡啶基及噻啶基。

38. 如申請專利範圍第 37 項之化合物或鹽，其中當有 R_1 - R_4 的存在時，則彼等係獨立選自氫、鹵素、氰基、硝

(18)

基、胺基、乙醯基、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁-C₂ 烷基、C₁-C₂ 烷氧基、C₃-C₇ 環烷基、六氫吡啶基、吡咯啶基、苯基及吡啶基。

39. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中化合物係

4-[3-(呋喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基)-硫脲基]-苯甲酸丁酯；

1-((3-甲氧基呋喃並[3,2-b]吡啶-2-基羰基) -3-(4-戊基) 苯基) -硫脲；

1-((呋喃並[2,3-b]吡啶-2-基羰基) -3-(3-苯甲氧基) 苯基) -硫脲；

1-((呋喃並[2,3-b]吡啶-2-基羰基) -3-(3-苯氧基) 苯基) -硫脲；

1-((呋喃並[2,3-b]吡啶-2-基羰基) -3-(4-戊氧基) 苯基) -硫脲；

1-(呋喃並[2,3-b]吡啶-2-基羰基) -3-((4-戊基) 苯基) -硫脲；

1-(呋喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基) -3-((3-苯氧基) 苯基) -硫脲；

1-(呋喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基) -3-((4-戊氧基) 苯基) -硫脲；

1-(呋喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基) -3-((3-氟基-4-六氫吡啶-1-基) 苯基) -硫脲；

1-(呋喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基) -3-((3-苯甲氧

(19)

基) 苯基) - 硫脲 ;

1 - (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-基羰基) -3- ((4-戊基) 苯

基) - 硫脲 ;

1 - (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-基羰基) -3- ((3-氟基 -4-

戊氧基) 苯基) - 硫脲 ;

1 - (呋喃並 [2,3-c] 吡啶 -2-基羰基) -3- ((4-戊氧基)

苯基) - 硫脲 ;

1 - (呋喃並 [2,3-c] 吡啶 -2-基羰基) -3- ((4-戊基) 苯

基) - 硫脲 ;

1 - (7-氨基呋喃並 [2,3-c] 吡啶 -2-基羰基) -3- ((3-苯

甲氧基) 苯基) - 硫脲 ;

1 - (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-基羰基) -3- ((3-苯氧基)

苯基) 硫脲氫氨酸鹽 ;

1 - (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-基羰基) -3- ((3-氟基 -4-

戊氧基) 苯基) 硫脲氫氨酸鹽 ;

1 - (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-基羰基) -3- ((4-戊氧基)

苯基) 硫脲氫氨酸鹽 ;

1 - (4-氨基呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-基羰基) -3- ((3-苯

氧基) 苯基) - 硫脲 ;

1 - (3- (苯甲氧基) 苯基) -3- (4-氨基呋喃並 [3,2-c]

吡啶 -2-羰基) 硫脲 ;

1 - (4-氨基呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-基羰基) -3- ((4-戊

氧基) 苯基) - 硫脲 ;

1 - (4-氨基呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-基羰基) -3- ((3-氟

基-4-戊氧基) 苯基) 硫脲；

1-(4-氨基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基)-3-((4-戊基) 苯基)-硫脲；

1-(4-甲氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基)-3-((3-苯氧基) 苯基)-硫脲；

1-(4-甲氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基)-3-((3-苯甲氧基) 苯基)-硫脲；

1-(4-甲氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-((4-戊氧基) 苯基) 硫脲；

1-(4-甲氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(4-戊基苯基) 硫脲；

1-(4-甲氧基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-基羰基)-3-((3-氟基-4-戊氧基) 苯基)-硫脲；

1-(4-羥基呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-((4-戊氧基) 苯基) 硫脲；

1-(3-苯甲氧基) 苯基)-3-(4-(二甲基胺基) 呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基) 硫脲；

1-(4-(二甲基胺基) 呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-((4-戊氧基) 苯基) 硫脲；

1-(4-(二甲基胺基) 呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(4-戊基苯基) 硫脲；

1-(4-(二甲基胺基) 呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(3-氟基-4-(戊氧基) 苯基) 硫脲；

1-(呋喃並[3,2-c]吡啶-2-羰基)-3-(4-(辛氧基) 苯

(21)

基) 硫脲 ;

1 - (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-羰基) -3- (4-辛基苯基) 硫脲 ;

1 - (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-羰基) -3- (4- (己氧基) 苯基) 硫脲 ;

1 - (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-羰基) -3- (4-己基苯基) 硫脲 ;

1 - (4-環己基苯基) -3- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-羰基) 硫脲 ;

1 - (3-苯甲基苯基) -3- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-羰基) 硫脲 ;

1 - (3-苯氧基苯乙基) -3- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-羰基) 硫脲 ;

1 - (4-苯基苯甲基) -3- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-羰基) 硫脲 ;

1 - (3-苯基苯基) -3- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-羰基) 硫脲 ;

1 - (4-苯甲基苯基) -3- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-羰基) 硫脲 ;

1 - (4-苯基苯基) -3- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-羰基) 硫脲 ;

1 - (呋喃並 [3,2-c] 吡啶 -2-羰基) -3- (4-苯氧基苯基) 硫脲 ;

1 - (3- (4-苯基苯甲氧基) 苯基) -3- (呋喃並 [3,2-c]

(22)

吡啶-2-羰基) 硫脲；

1- (3- (3,4-二氟基苯甲基) 苯基) -3- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶-2-羰基) 硫脲；

1- (4- (3,4-二氫異喹啉-2 (1H) -基) 苯基) -3- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶-2-羰基) 硫脲；

1- (3- (2,3-二氫-1H-茛-2-氧基) 苯基) -3- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶-2-羰基) 硫脲；

1- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶-2-羰基) -3- (3-苯乙氧基苯基) 硫脲；

1- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶-2-羰基) -3- (4- (戊氧基) -3- (三氟甲基) 苯基) 硫脲；

1- (4-丁氧基苯基) -3- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶-2-羰基) 硫脲；

1- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶-2-羰基) -3- (4- (庚氧基) -3- (三氟甲基) 苯基) 硫脲；

1- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶-2-羰基) -3- (3- (異喹啉-3-基甲氧基) 苯基) 硫脲；

1- (4- (環己基甲氧基) -3-氟苯基) -3- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶-2-羰基) 硫脲；

1- (7-氨基呋喃並 [2,3-c] 吡啶-2-羰基) -3- (3-苯氧基苯基) 硫脲；

1- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶-2-羰基) -3- (3-甲氧基-4-苯基苯基) 硫脲；

1- (3-特丁氧基苯基) -3- (呋喃並 [3,2-c] 吡啶-2-羰基)

(23)

基) 硫脲;

40. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽與在醫藥上可接受之載體、稀釋劑或賦形劑。

41. 如申請專利範圍第 40 項之醫藥組成物，其中組成物被調配為可注射流體、氣霧、乳膏、凝膠、藥片、藥丸、膠囊、糖漿、眼用溶液或皮膚貼片。

42. 一種包裝，其包含在容器中的如申請專利範圍第 40 或 41 項之醫藥組成物及另外包含使用組成物治療受肝炎 C 感染所苦之病患的指示。

43. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其在 HCV 複製之複製子檢定法中展現小於 10 微莫耳之 EC_{50} 。

44. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或鹽，其在 HCV 複製之複製子檢定法中展現小於 1 微莫耳之 EC_{50} 。

45. 一種用於治療肝炎 C 感染之醫藥組成物，其包含醫療有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽。

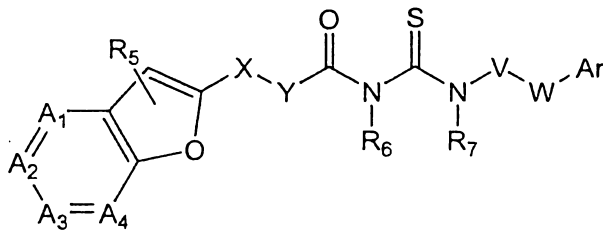
46. 如申請專利範圍第 45 項之醫藥組成物，其係用於人類病患。

47. 如申請專利範圍第 45 或 46 項之醫藥組成物，其中醫療有效量係充份降低在病患血液或血清中的 HCV 抗體數的量。

48. 一種抑制活體內 HCV 複製之醫藥組成物，其包含充份抑制活體外 HCV 複製子複製的如申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽。

七、指定代表圖：
(一)、本案指定代表圖為：第()圖
(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式I