



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202203915 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：110109844

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 18 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4375(2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2020/03/30 美國

63/001,723

2020/07/20 美國

63/053,908

(71)申請人：生華生物科技股份有限公司(中華民國) SENHWA BIOSCIENCES, INC. (TW)

新北市新店區北新路三段 225 號 10 樓

(72)發明人：宋 台生 SOONG, TAI-SEN (US)

(74)代理人：鄭志玲

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：8 共 67 頁

(54)名稱

特別用於治療新冠肺炎之抗病毒化合物

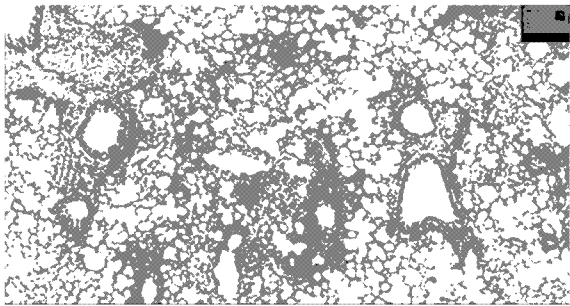
(57)摘要

本發明提供一用於治療人類 RNA 病毒感染（特別是 COVID-19）之化合物或方法。化合物為特定之三環化合物。

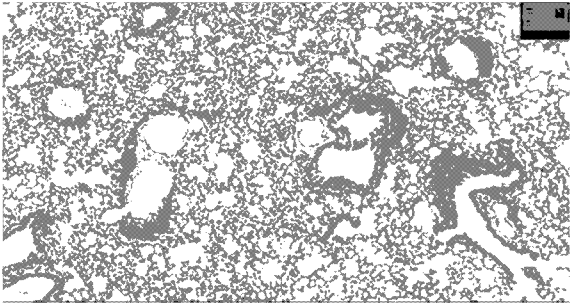
The present invention provides a compound or a method for treating an RNA viral infection in a human, particularly COVID-19. The compound is a certain tricyclic compound.

指定代表圖：

對照組

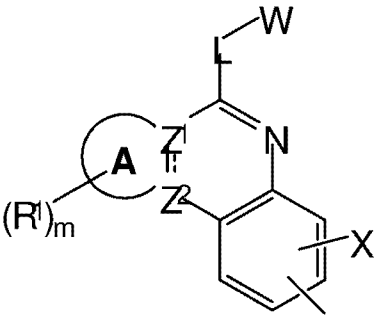


化合物A



【圖7】

特徵化學式：





202203915

【發明摘要】

【中文發明名稱】 特別用於治療新冠肺炎之抗病毒化合物

【英文發明名稱】 ANTIVIRAL COMPOUNDS AND METHOD FOR TREATING
RNA VIRAL INFECTION, PARTICULARLY COVID-19

【中文】

本發明提供一用於治療人類RNA病毒感染（特別是COVID-19）之化合物或方法。化合物為特定之三環化合物。

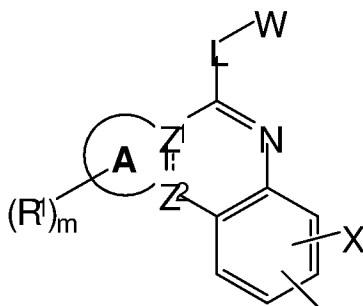
【英文】

The present invention provides a compound or a method for treating an RNA viral infection in a human, particularly COVID-19. The compound is a certain tricyclic compound.

【指定代表圖】 圖7

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 特別用於治療新冠肺炎之抗病毒化合物

【英文發明名稱】 ANTIVIRAL COMPOUNDS AND METHOD FOR TREATING
RNA VIRAL INFECTION, PARTICULARLY COVID-19

【技術領域】

【0001】 本發明係有關抗病毒化合物，其能治療RNA病毒感染，特別是治療新冠肺炎（COVID-19）。

【先前技術】

【0002】 RNA病毒為一以核糖核酸（RNA）作為遺傳物質的病毒。由RNA病毒引起的人類疾病包括由冠狀病毒科（Coronaviridae）、黃病毒科（Flaviviridae）、小核糖核酸病毒科（Picornaviridae）、杯狀病毒科（Caliciviridae）、披膜病毒科（Togaviridae）、動脈炎病毒科（Arteriviridae）、星狀病毒科（Astroviridae）、或肝炎病毒科（Hepeviridae）等RNA病毒引起的感染。

【0003】 人類冠狀病毒（Coronaviruses）在1960年代首次發現，為大多數人在一生中有時會感染的常見病毒，通常引起輕度至中度的上呼吸道與胃腸道疾病，其亦指「中東呼吸症候群冠狀病毒」（MERS-CoV或MERS），其2012年在沙烏地阿拉伯首次報導。造成嚴重急性呼吸症候群（SARS）的嚴重急性呼吸症候群相關冠狀病毒（SARS-CoV）則是2002年在中國首次發現。

【0004】 冠狀病毒中，新型冠狀病毒疾病2019（又稱新冠肺炎，COVID-19）為嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒2（SARS-CoV-2）造成的新型傳染病，該疾病

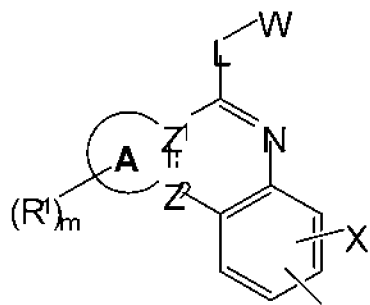
2019年首次在中國武漢發現，且全球蔓延。依據世界衛生組織（WHO）的公告，截至2021年3月7日，全球已有超過1.1億個確診病例，以及超過250萬人死於冠狀病毒COVID-19爆發。支持性照護為當前的照護標準方式。儘管據報導有些化合物或分子可治療冠狀病毒科病毒感染的可能性，但尚無治療人類COVID-19的有前景療法。

【0005】 據此，仍需開發有效之治療冠狀病毒科病毒感染的方法，特別是COVID-19。

【發明內容】

【0006】 據此，本發明提供用於治療RNA感染的方法與化合物。

【0007】 在一方面，本發明提供一用於治療人類或動物之核糖核酸（RNA）病毒感染的方法，其包含投予該人類或動物一治療上有效量之式(I)化合物：



(R²)_m (I)

其中：

A為飽和或部分飽和之視需要經取代之5、6、或7元環；

-----代表單鍵或雙鍵；

當-----代表單鍵時，Z¹與Z²係獨立地為N或C，其前提為Z¹與Z²非皆為N；

及

當-----代表雙鍵時， Z^1 與 Z^2 為C；

L為選自於一鍵、 NR^3 、O、S、 CR^4R^5 、 $CR^4R^5-NR^3$ 、 CR^4R^5-O- 、及 CR^4R^5-S 的连接子；每一 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及 R^5 係獨立地為H，或視需要經取代之選自於由C₁-C₈烷基、C₂-C₈雜烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈雜烯基、C₂-C₈炔基、C₂-C₈雜炔基、C₁-C₈醯基、C₂-C₈雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₂雜芳基、C₇-C₁₂芳基烷基、及C₆-C₁₂雜芳基烷基所組成群組之成員，或鹵、OR、 NR_2 、NROR、NRNR₂、SR、SOR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCONR₂、NRCSNR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR₂、OOCR、COR、或NO₂，

其中每一R係獨立地為H或C₁-C₈烷基、C₂-C₈雜烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈雜烯基、C₂-C₈炔基、C₂-C₈雜炔基、C₁-C₈醯基、C₂-C₈雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₇-C₁₂芳基烷基、或C₆-C₁₂雜芳基烷基，且其中相同原子上或相鄰原子上的二個R可連接以形成3至8元環，視需要含有一或多個N、O或S；

且每一R基團，及由連接二個R基團在一起所形成之每一環，係視需要以一或多個選自於鹵、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、及NO₂之取代基取代，

其中每一R'係獨立地為H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆雜烷基、C₁-C₆醯基、C₂-C₆雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₇-C₁₂芳基烷基、或C₆-C₁₂雜芳基烷基，其之每一者係視需要以一或多個選自於鹵、C₁-C₄烷基、C₁-C₄雜烷基、C₁-C₆醯基、C₁-C₆雜醯基、羥基、胺基、及=O之基團取代；

且其中相同原子上或相鄰原子上的二個R'可連接以形成3至7元環，係視需要含有至多三個選自於N、O、及S之雜原子；

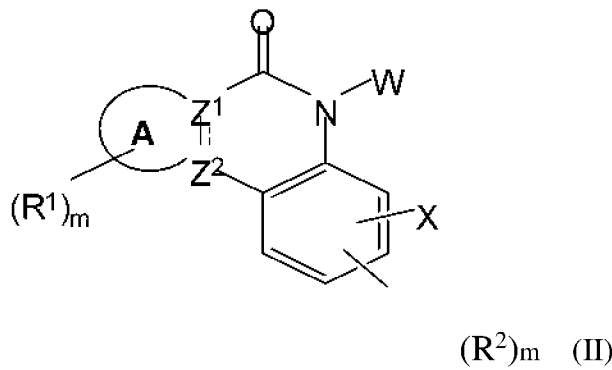
且 R^1 可為=O，或相同原子上或相鄰連接原子上的二個 R^1 基團，可視需要連接在一起以形成3至8元環烷基或雜環烷基，其係視需要經取代；且 R^4 與 R^5 ，當位於相同原子上或相鄰連接原子上時，可視需要連接在一起以形成3至8元環烷基或雜環烷基，其係視需要經取代；

W為烷基、雜烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、芳基烷基、或雜芳基烷基，其之每一者可視需要經取代；

X為極性取代基；且每一m係獨立地為0至3；

或其醫藥上可接受鹽類或酯類。

【0008】 在本發明之一具體實施例中，該化合物為式(II)化合物：



其中：

A為飽和或部分飽和之視需要經取代之5、6、或7元環；

-----代表單鍵或雙鍵；

當-----代表單鍵時， Z^1 與 Z^2 係獨立地為N或C，其前提為 Z^1 與 Z^2 非皆為N；

及

當-----代表雙鍵時， Z^1 與 Z^2 為C； R^1 與 R^2 之每一者係獨立地為H，或視需要經取代之選自於由C₁-C₈烷基、C₂-C₈雜烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈雜烯基、C₂-C₈炔基、C₂-C₈雜炔基、C₁-C₈醯基、C₂-C₈雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₂雜芳基、C₇-C₁₂

芳基烷基、及C₆-C₁₂雜芳基烷基所組成群組之成員，或鹵、OR、NR₂、NROR、NRNR₂、SR、SOR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCONR₂、NRC₂SNR₂、NRC(=NR)NR₂、NR₂COOR、NRCOR、CN、COOR、CONR₂、OOCR、COR、或NO₂，其中每一R係獨立地為H或C₁-C₈烷基、C₂-C₈雜烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈雜烯基、C₂-C₈炔基、C₂-C₈雜炔基、C₁-C₈醯基、C₂-C₈雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₇-C₁₂芳基烷基、或C₆-C₁₂雜芳基烷基，且其中相同原子上或相鄰原子上的二個R可連接以形成3至8元環，視需要含有一或多個N、O或S；且每一R基團，及由連接二個R基團在一起所形成之每一環，係視需要以一或多個選自於鹵、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'C₂SNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、及NO₂之取代基取代，其中每一R'係獨立地為H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆雜烷基、C₁-C₆醯基、C₂-C₆雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₇-C₁₂芳基烷基、或C₆-C₁₂雜芳基烷基，其之每一者係視需要以一或多個選自於鹵、C₁-C₄烷基、C₁-C₄雜烷基、C₁-C₆醯基、C₁-C₆雜醯基、羥基、胺基、及=O之基團取代；及其中相同原子上或相鄰原子上的二個R'可連接以形成3至7元環，係視需要含有至多三個選自於N、O、及S之雜原子；

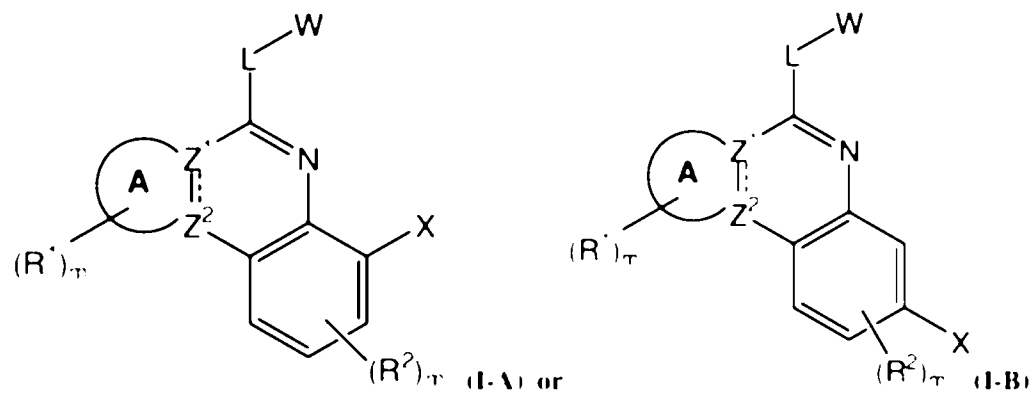
且R¹可為=O，或相同原子上或相鄰連接原子上的二個R¹基團，可視需要連接在一起以形成3至8元環烷基或雜環烷基，其係視需要經取代；

W為烷基、雜烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、芳基烷基、或雜芳基烷基，其之每一者可視需要經取代；

X為極性取代基；且每一m係獨立地為0至3；

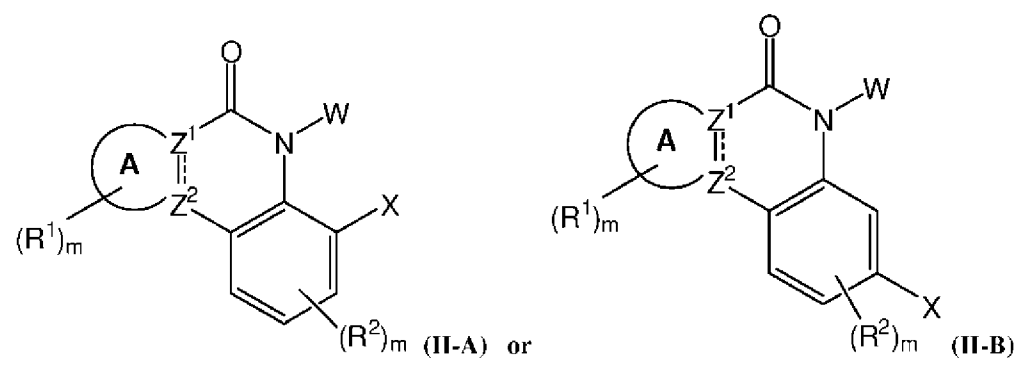
或其醫藥上可接受鹽類或酯類。

【0009】 在式(I)之一些具體實施例中，該化合物具有式(I-A)或(I-B)之結構：



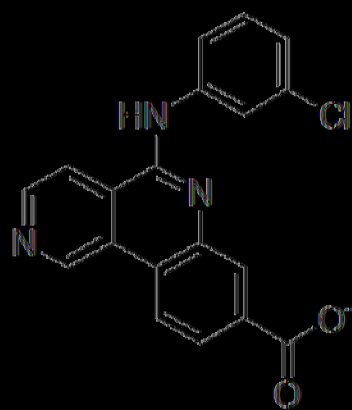
或其醫藥上可接受之鹽類或酯類，其中A、Z¹、Z²、L、W、X、R¹、R²、及m係如式(I)之定義。

【0010】 在式(II)之一些具體實施例中，該化合物具有下列式(II-A)或(II-B)之結構：

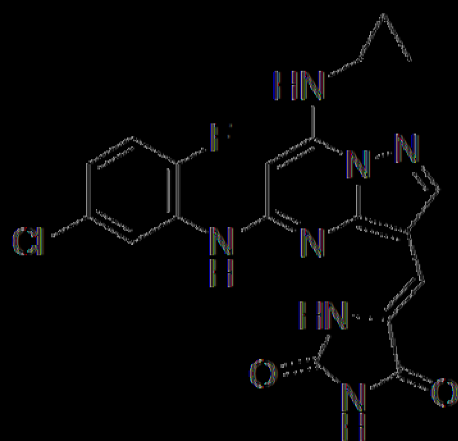


其中A、Z¹、Z²、W、X、R¹、R²、及m係如式(II)之定義。

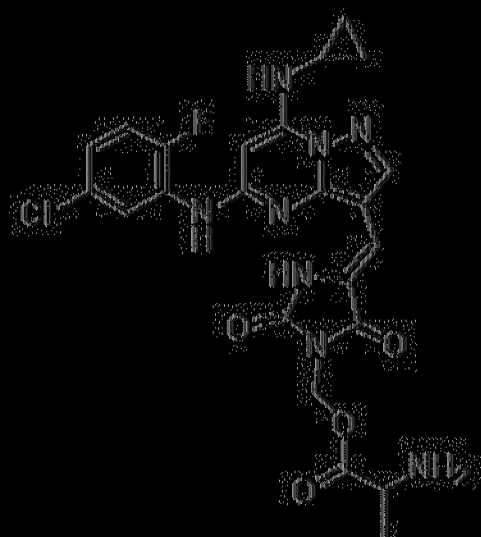
【0011】 在本發明之較佳具體實施例中，該化合物係選自於由下列化合物組成之群組，



化合物 A；



化合物 B；及



化合物 C。

〔0012〕 在其他方面，本發明提供人類或動物中之抗RNA病毒醫藥組合物，其包含如前述之彼等化合物。

【0013】 在本發明中，本發明之醫藥組合物包含如本文所述之化學式的化合物及至少一醫藥上可接受載體或賦形劑，或一或多個醫藥上可接受載體及/或賦形劑。

【0014】 在又另一方面中，本發明提供彼等化合物之一或多者的用途，以製造用於治療RNA病毒感染（特別是COVID-19）的藥劑。

【0015】 在本發明之一具體實施例中，該病毒為SARS-CoV-2。

【0016】 在本發明之另一具體實施例中，該病毒感染為SARS。

【0017】 在本發明之一特別具體實施例中，病毒感染係由SARS-CoV-2造成的COVID-19。

【0018】 亦提供的是，包含上述分子結合其他試劑的組合物，以及以此類分子結合一或多個其他抗病毒試劑的方法。

【0019】 應理解的是，前面的一般描述與下面的詳細說明皆僅為示例性與解釋性，且不侷限本發明。

【圖式簡單說明】

【0020】 前述發明內容以及下述本發明的詳細說明將藉由與所附附圖一起閱讀來獲得更佳的理解。為了說明本發明，於圖式中顯示了目前較佳的具體實施例。然而應理解的是，本發明並不侷限於該實施例。

【0021】 圖1為Vero E6細胞以不同濃度之化合物A、B、C及E處理整夜，之後以SARS-CoV-2（MOI = 0.01）感染2天。病毒感染程度係以SARS-CoV-2 N蛋白表現定量。SARS-CoV-2 N蛋白表現量及化合物的細胞毒性係利用CCK-8試驗測定。

【0022】圖2顯示化合物A具有抗SARS-CoV-2活性，其IC₅₀為2.743 μM，而CC₅₀大於5 μM。

【0023】圖3顯示化合物B具有抗SARS-CoV-2活性，其IC₅₀為126.3 nM，而CC₅₀為5.897 μM。

【0024】圖4顯示化合物C具有抗SARS-CoV-2活性，其IC₅₀為97 nM，而CC₅₀為4.215 μM。

【0025】圖5顯示化合物E具有抗SARS-CoV-2活性，其IC₅₀為0.8304 μM，而CC₅₀大於5 μM。

【0026】圖6顯示肺組織病理學臨床評分圖。

【0027】圖7顯示感染SARS-CoV-2之AAV/hACE2基因轉殖小鼠肺組織病理學結果。

【0028】圖8顯示在SARS-CoV-2感染後第5天，AAV/hACE2基因轉殖小鼠以溶劑對照組與化合物A治療的臨床評分。

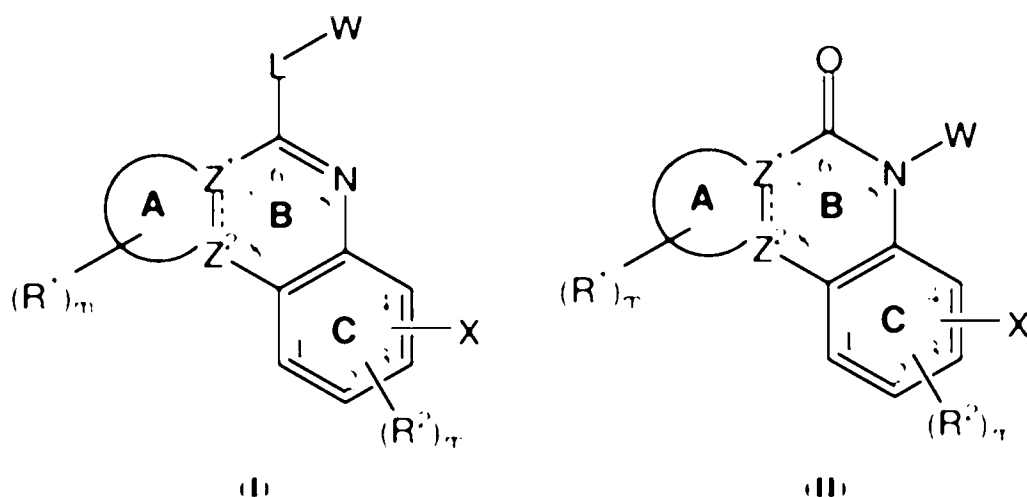
【實施方式】

【0029】除非另有定義，否則本文使用的所有技術與科學術語具有與本發明所屬領域之技術人員通常理解的相同意義。

【0030】在下面描述中說明本發明之彼等與其他具體實施例。

【0031】本發明之實施方式

【0032】為方便起見，且不考慮標準命名，當需要描述式(I)與式(II)之雙環核心部分上的基團位置時，將使用以下編號格式，藉由編號標識環的位置：



【0033】 在此圖中，位置1至4係位於下方（苯基）環上，且位置5（氮）至8係位於第二個環上。因此，舉例而言，若極性取代基X連接於未經取代之碳原子（其與第二個環上與N連接之苯環碳原子相鄰），則該基團在苯環上的位置可描述為位置4。同時為方便起見，在此結構及整個申請案中，苯環係標記為C環，而含有N之第二個環則稱作B環。相同之相關編號格式將用於其他具有B與C環之雙環結構化合物，而額外含有與此雙環基團融合之Z¹-Z²的環在此稱作A環。

【0034】 本文中使用的「視需要經取代」乙詞意指不具有非氫取代基之特定基或基團，或具有一或多個非氫取代基之特定基或基團。若無另外指明，則可能存在之此類取代基總數等於在所述基團之未經取代形式上存在的H原子數目。當任意之取代基經由雙鍵（如，羰基氧（=O））連接時，該基團佔據二個可用的化合價，從而可包括之取代基總數依據可用的化合價數而減少。

【0035】 本發明化合物常具有可離子化基團，以便能製成鹽類。在該情況下，不論在何處提及該化合物，在本領域中應理解的是，亦可使用醫藥上可接受鹽類。彼等鹽類可為涉及無機或有機酸之酸加成鹽類，或者在本發明化合物之酸性形式情況下，該鹽類可由無機或有機鹼製備。通常，將化合物製成或用

作醫藥上可接受鹽類，製成醫藥上可接受之酸或鹼的加成產物。適用之醫藥上可接受酸與鹼為本領域已知，如鹽酸、硫酸、氫溴酸、乙酸、乳酸、檸檬酸、或酒石酸（以形成酸加成鹽類），以及氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化銨、咖啡因、各種胺類、及其類似物（以形成鹼性鹽類）。適用之鹽類製備方法為本領域已知。在一些情況下，化合物可同時含有酸性與鹼性官能基，在該情況下，其可具有兩個離子化基團，但沒有淨電荷。

【0036】 在一些情況下，本發明化合物含有一或多個對掌中心。本發明包括每一經分離之立體異構物形式，以及不同程度之對掌純度的立體異構物混合物，包括外消旋混合物。其亦涵蓋可形成之各種非鏡像異構物與互變異構物。本發明化合物亦存在不止一個互變異構物形式；於此對一互變異構物之描述僅出於方便起見，且亦應理解為涵蓋所示之形式的其他互變異構物。

【0037】 本文中使用的「烷基」、「烯基」、及「炔基」等詞包括直鏈、支鏈、及環狀單價烴基，以及其組合，當未經取代時僅含有C與H。實例包括甲基、乙基、異丁基、環己基、環戊基乙基、2-丙烯基、3-丁炔基、及其類似物。本文中有時描述每一此類基團之碳原子總數，例如，當基團可含有至多十個碳原子時，其可表示成1-10C或表示成C₁-C₁₀或C₁₋₁₀。當容許雜原子（通常是N、O、及S）取代雜烷基中之碳原子時，舉例而言，用以說明該基團之數字（儘管仍寫成諸如C₁-C₆），代表基團中碳原子數目加上此類雜原子（作為所述之環或鏈骨架中碳原子之替代）數目的總和。

【0038】 典型而言，本發明之烷基、烯基、及炔基 取代基含有1至10個C（烷基）或2至10個C（烯基或炔基）。較佳地，其含有1至8個C（烷基）或2至8個C（烯基或炔基）。有些時候，其含有1至4個C（烷基）或2至4個C（烯基或

炔基)。單一基團可包括一個類型以上的多鍵，或一個以上的多鍵；當此類基團含有至少一碳-碳雙鍵時，其包括在「烯基」乙詞的定義之內，且當其含有至少一碳-碳參鍵時，其包括在「炔基」乙詞之內。

【0039】 烷基、烯基、及炔基常為視需要經取代之程度，此類取代在化學上有意義。典型之取代基包括但不侷限於，鹵、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR$ 、 $=NR$ 、 OR 、 NR_2 、 SR 、 SO_2R 、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCONR_2$ 、 $NRCSNR_2$ 、 $NRC(=NR)$ 、 NR_2 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、 CN 、 $C \equiv CR$ 、 $COOR$ 、 $CONR_2$ 、 $OOCR$ 、 COR 、及 NO_2 ，其中每一R係獨立地為H、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 雜烷基、 C_1 - C_8 醯基、 C_2 - C_8 雜醯基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 雜烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_8 雜炔基、 C_6 - C_{10} 芳基、或 C_5 - C_{10} 雜芳基，且每一R係視需要以鹵、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 OR' 、 NR'_2 、 SR' 、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'CSNR'_2$ 、 $NR'C(=NR')$ 、 NR'_2 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、 CN 、 $C \equiv CR'$ 、 $COOR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $OOCR'$ 、 COR' 、及 NO_2 取代，其中每一R'係獨立地為H、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 雜烷基、 C_1 - C_8 醯基、 C_2 - C_8 雜醯基、 C_6 - C_{10} 芳基、或 C_5 - C_{10} 雜芳基。烷基、烯基、及炔基亦可以 C_1 - C_8 醯基、 C_2 - C_8 雜醯基、 C_6 - C_{10} 芳基、或 C_5 - C_{10} 雜芳基取代，其之每一者可以適合特定基團之取代基取代。其中，二個R或R'係存在於相同原子上（如， NR_2 ），或結合在一起之相鄰原子上（如， $-NR-C(O)R$ ），該二個R或R'基團可以與其相結合之原子連接在一起以形成5至8元環，其可以 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 醯基、鹵、 C_1 - C_4 烷氧基、及其類似物取代，且可含有額外之選自於N、O、及S的雜原子以作為環成員。

【0040】 「乙炔」取代基為 C_2 - $10C$ 炔基，其係視需要經取代，且化學式為 $-C \equiv C-R^a$ ，其中 R^a 為H或 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 雜烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 雜烯基、 C_2 - C_8

炔基、C₂-C₈雜炔基、C₁-C₈醯基、C₂-C₈雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₇-C₁₂芳基烷基、或C₆-C₁₂雜芳基烷基，且每一R^a基團係視需要以一或多個選自於鹵、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、及NO₂之取代基取代，其中每一R'係獨立地為H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆雜烷基、C₁-C₆醯基、C₂-C₆雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₇₋₁₂芳基烷基、或C₆-C₁₂雜芳基烷基，其之每一者係視需要以一或多個選自於鹵、C₁-C₄烷基、C₁-C₄雜烷基、C₁-C₆醯基、C₁-C₆雜醯基、羥基、胺基、及=O之基團取代；且其中兩個R'可連接以形成3至7元環，係視需要含有至多三個選自於N、O、及S之雜原子。在一些具體實施例中，-C C-R^a之R^a為H或Me。若二個R或R'係存在於相同原子上(如，NR₂)，或結合在一起之相鄰原子上(如，-NR-C(O)R)，則該二個R或R'基團可以與其相結合之原子連接在一起以形成5至8元環，其可以C₁-C₄烷基、C₁-C₄醯基、鹵、C₁-C₄烷氧基、及其類似物取代，且可含有額外之選自於N、O、及S的雜原子以作為環成員。

【0041】「雜烷基」、「雜烯基」與「雜炔基」及其類似物之定義類似於相應之羥基(烷基、烯基、及炔基)，但「雜」乙詞意指在骨架殘基內含有1至3個O、S或N雜原子或其組合的基團；因此，相應之烷基、烯基、或炔基之至少一碳原子係以指定之雜原子之一者替代，以形成雜烷基、雜烯基、或雜炔基。烷基、烯基、及炔基之雜形式的典型與較佳大小通常與相應之羥基相同，且可存在於雜形式上的取代基與上述羥基之彼等相同。就化學安定性而言，亦應理解的是，除非另有指明，否則此類基團不包括多於二個連續的雜原子，除非在N或S上存在氧基，如同在硝基或磺醯基的一樣。

【0042】 儘管本文中使用的「烷基」包括環烷基與環烷基烷基，但本文中可使用「環烷基」乙詞以描述一經由環碳原子連接的碳環非芳族基團，且可以「環烷基烷基」描述一通過烷基連接子與分子連接的碳環非芳族基團。同樣地，可以「雜環基」描述非芳族環狀基團，其含有至少一雜原子以作為環成員，且其通過一環原子（可為C或N）與分子連接；且可以「雜環基烷基」描述一通過連接子與另一分子連接的基團。適用於環烷基、環烷基烷基、雜環基、及雜環基烷基的大小和取代基與上述烷基的相同。本文中使用的彼等術語亦包括含有雙鍵或兩個鍵的環，只要該環不是芳族。

【0043】 本文中使用的「醯基」包括在羰基碳原子的二個可用價數位置之一者上連接的烷基、烯基、炔基、芳基、或芳基烷基的基團，且雜醯基意指其中羰基碳以外之至少一碳係以選自於N、O、及S之雜原子替代的相應之基團。因此，雜醯基包括，舉例而言， $-C(=O)OR$ 與 $-C(=O)NR_2$ ，以及 $-C(=O)-$ 雜芳基。

【0044】 醯基與雜醯基通過羰基碳原子之開放價與其所連接的任何基團或分子鏈接。典型而言，其為 C_1-C_8 醯基，包括甲醯基、乙醯基、新戊醯基、及苯甲醯基，以及 C_2-C_8 雜醯基，包括甲氧基乙醯基、乙氧基羰基、及4-吡啶環基。烴基、芳基、及此類含有醯基或雜醯基之基團的雜形式可以本文所述之取代基取代，其通常適合醯基或雜醯基之相應組分之每一者的取代基。

【0045】 「芳族」部分或「芳基」部分意指具有已知之芳香性特徵的單環或融合雙環部分；其實例包括苯基與萘基。同樣地，「雜芳基」與「雜芳基」意指此類含有一或多個選自於O、S、及N之雜原子以作為環成員的單環或融合雙環系統。涵蓋雜原子可使得5元環及6元環具有芳香性。典型之雜芳基系統

包括單環C₅-C₆芳基，如吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、及咪唑基，以及藉由融合彼等單環基團之一者與苯環或與雜芳基單環基團之任一者以形成C₈-C₁₀雙環基團的融合雙環部分，如吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、異喹啉基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、吡唑并吡啶基、喹啉基、喹噁啉基、吡啶基、及其類似物。任一單環或稠環雙環系統，其在整個環系統的電子分布方面具有芳香性特徵，皆涵蓋於本定義中。其亦包括雙環基團，其中至少直接與分子其餘部分相連之環具有芳香性之特徵。典型而言，環系統含有5至12個環成員原子。較佳地單環雜芳基含有5至6個環成員，且雙環雜芳基含有8至10個環成員。

【0046】芳基與雜芳基部分可以多種取代基取代，包括C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₅-C₁₂芳基、C₁-C₈醯基、及其雜形式，其之每一者自身可進一步經取代；其他針對芳基與雜芳基部分之取代基包括鹵、OR、NR₂、SR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCONR₂、NRCSNR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、C≡CR、COOR、CONR₂、OOCR、COR、及NO₂，其中每一R係獨立地為H、C₁-C₈烷基、C₂-C₈雜烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈雜烯基、C₂-C₈炔基、C₂-C₈雜炔基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₇-C₁₂芳基烷基、或C₆-C₁₂雜芳基烷基，且每一R係視需要經取代，如上述之烷基。其中，二個R或R'係存在於相同原子上(如，NR₂)，或結合在一起之相鄰原子上(如，-NR-C(O)R)，該二個R或R'基團可以與其相結合之原子連接在一起以形成5至8元環，其可以C₁-C₄烷基、C₁-C₄醯基、鹵、C₁-C₄烷氧基、及其類似物取代，且可含有額外之選自於N、O、及S的雜原子以作為環成員。

【0047】 芳基或雜芳基上的取代基基團當然可進一步以本文所述之基團取代，其適合每一類型之此類取代基或取代基之每一組分。因此，舉例而言，芳基烷基取代基可在芳基部分上以本文所述之典型上針對芳基的取代基取代，且其可進一步在烷基部分上以本文所描述之典型上或適合烷基之取代基取代。

【0048】 同樣地，「芳基烷基」與「雜芳基烷基」意指芳基與雜芳基環系統，其通過連接基團（如，伸烷基，包括經取代或未經取代、飽和或不飽和、環狀或非環狀連接子）鏈接至其連接點。典型而言，連接子為C₁-C₈烷基或其雜形式。彼等連接子亦可包括羰基，因此使其能提供取代基以作為醯基或雜醯基部分。

【0049】 芳基烷基或雜芳基烷基中之芳基或雜芳基環可以上述芳基之相同取代基取代。較佳地，芳基烷基包括苯環，其視需要以上面定義之芳基的基團取代，以及C₁-C₄伸烷基，其係未經取代或以一或二個C₁-C₄烷基或雜烷基取代，其中烷基或雜烷基可視需要環化以形成環，如環丙烷、二氧戊環（dioxolane）、或氧雜環戊烷（oxacyclopentane）。同樣地，雜芳基烷基較佳地包括C₅-C₆單環雜芳基，其視需要以上述之基團取代，作為典型之芳基上之取代基，以及C₁-C₄伸烷基，其係未經取代或以一或二個C₁-C₄烷基或雜烷基取代，或其包括視需要經取代之苯環或C₅-C₆單環雜芳基，以及C₁-C₄雜伸烷基，其係未經取代或以一或二個C₁-C₄烷基或雜烷基取代，其中烷基或雜烷基可視需要環化以形成環，如環丙烷、二氧戊環、或氧雜環戊烷。

【0050】 若將芳基烷基或雜芳基烷基描述為視需要經取代，則取代基可在基團之烷基或雜烷基部分上或在芳基或雜芳基部分上。視需要存在於烷基或雜

烷基部分上之取代基一般而言與上述烷基之彼等相同；視需要存在於芳基或雜芳基部分上之取代基一般而言與上述芳基之彼等相同。

【0051】本文中使用的「芳基烷基」，若未經取代，則意指烴基，並以環與伸烷基或類似之連接子之碳原子總數進行描述。因此，苺基為C₇-芳基烷基，且苯基乙基為C₈-芳基烷基。

【0052】上述之「雜芳基烷基」意指一含有通過連接子基團連接之芳基的部分，且不同於「芳基烷基」，係因芳基部分之至少一環原子或連接基團之一原子為選自於N、O、及S之雜原子。雜芳基烷基係依據所結合之環與連接子之原子總數進行描述，且其包括通過雜烷基連接子連接的芳基；通過烴基連接子連接之雜芳基諸如伸烷基；且雜芳基通過雜烷基連接子連接。因此，舉例而言，C₇-雜芳基烷基將包括吡啶基甲基、苯氧基、及N-吡咯基甲氧基。

【0053】本文中使用的「伸烷基」意指二價烴基；由於其為二價，可將二個其他基團連接在一起。典型上，其意指-(CH₂)_n-，其中n為1至8，且較佳地n為1至4，儘管有特別指明，伸烷基亦可以其他基團取代，且可具有其他長度，且開放價不需要位於鏈的相反兩端。因此，-CH(Me)-與-C(Me)₂-亦可稱作伸烷基，好比環丙烷-1,1-二基之環狀基團亦可。若伸烷基經取代，則取代基包括彼等通常存在於本文所述之烷基上者。

【0054】一般而言，任一烷基、烯基、炔基、醯基、或芳基或芳基烷基或含於取代基中之彼等基團之一者之任一雜形式可本身視需要以額外之取代基取代。若取代基沒有另外說明，則彼等取代基之本質類似於彼等所提及之相關主要取代基本身。因此，若諸如R⁷之具體實施例為烷基，則此烷基可視需要以所列之作為R⁷之具體實施例之其餘取代基取代，其中其在化學上有意義，且其中

其不會破壞烷基本身提供之大小限制；舉例而言，以烷基或以烯基取代之烷基將僅針對彼等具體實施例之碳原子上限擴展，且不涵蓋於內。然而，以芳基、胺基、烷氧基、=O、及其類似物取代之烷基將涵蓋在本發明範疇之內，且彼等取代基之原子不計入用於說明所述之烷基、烯基等基團的數目中。若未指定取代基數目，則每一此類烷基、烯基、炔基、醯基、或芳基，依據其可用價數，可以多個取代基取代；特別的是，舉例而言，彼等基團中之任一者，在任一或所有之其可用化合價時，可以氟原子取代。

【0055】本文中使用的「雜形式」意指基團之衍生物，如烷基、芳基、或醯基，其中指定之碳環基團之至少一碳原子係以選自於N、O、及S之雜原子替代。因此，烷基、烯基、炔基、醯基、芳基、及芳基烷基之雜形式分別為雜烷基、雜烯基、雜炔基、雜醯基、雜芳基、及雜芳基烷基。可以理解的是，通常不會連續地連接二個以上的N、O、或S原子，除了將氧基連接至N或S以形成硝基或磺醯基之外。

【0056】本文中使用的「鹵」包括氟、氯、溴、及碘。氟與氯常為較佳。

【0057】本文中使用的「胺基」意指 NH_2 ，但其中胺基描述為「經取代」或「視需要經取代」，該詞包括 $\text{NR}'\text{R}''$ ，其中每一 R' 與 R'' 係獨立地為H或為烷基、烯基、炔基、醯基、芳基、或芳基烷基，或彼等基團之一者之雜形式，且烷基、烯基、炔基、醯基、芳基、或芳基烷基或彼等基團之一者之雜形式之每一者係視需要以本文所述之適合相應基團之取代基取代。該詞亦包括其中 R' 與 R'' 相連接之形式，以形成3至8元環，其可為飽和、不飽和、或芳基，且其含有1至3個獨立地選自於N、O、及S以作為環成員的雜原子，且其係視需要以所述之適合

烷基之取代基取代，或者若NR'R"為芳基，則其係視需要以所述之雜芳基典型之取代基取代。

【0058】 本文中使用的「碳環 (carbocycle)」乙詞意指環中含有僅碳原子之環狀化合物，而「雜環」意指含有雜原子之環狀化合物。碳環與雜環結構涵蓋具有單環、雙環、或多環系統之化合物。本文中使用的彼等術語亦包括含有一個雙鍵或二個的環，只要環不為芳族。

【0059】 本文中使用的「雜原子」乙詞意指任一不為碳或氫的原子，如氮、氧、或硫。

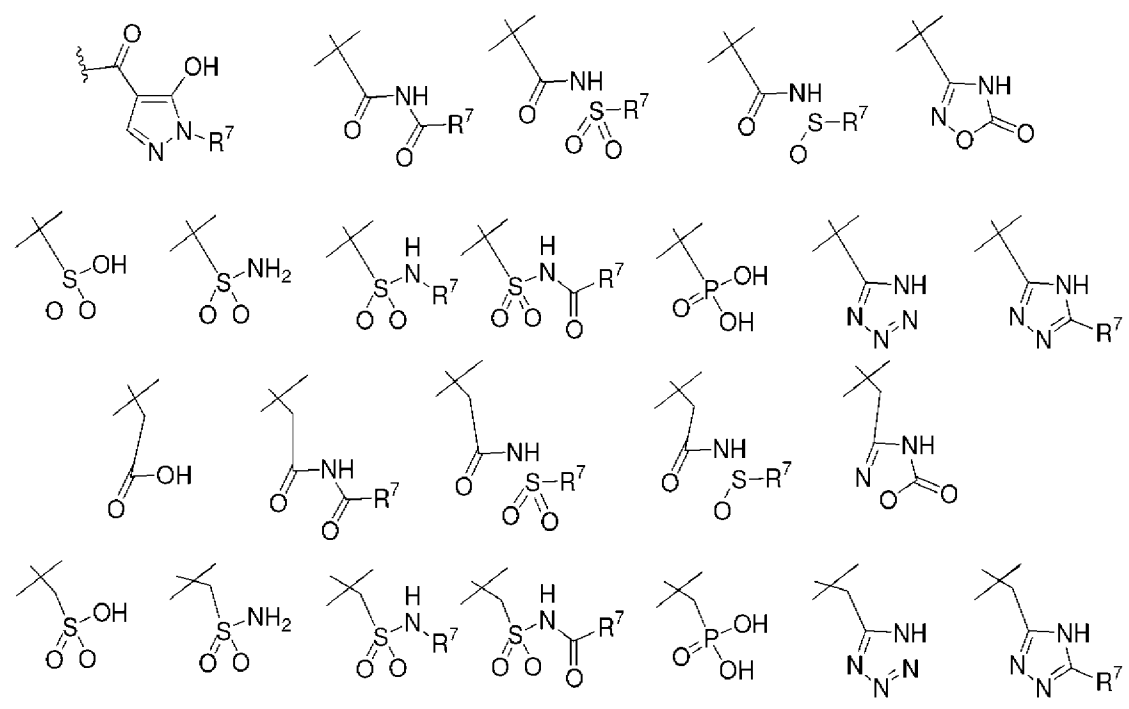
【0060】 雜環類之示例包括但不侷限於，四氫呋喃、1,3-二氧戊環、2,3-二氫呋喃、哌喃、四氫哌喃、苯并呋喃、異苯并呋喃、1,3-二氫異苯并呋喃、異噁唑、4,5-二氫異噁唑、哌啶、吡咯啶、吡咯啶-2-酮、吡咯、吡啶、嘧啶、八氫吡咯并[3,4-b]吡啶、哌嗪、吡并、嗎啉、硫基嗎啉、咪唑、咪唑啶 2,4-二酮、1,3-二氫苯并咪唑-2-酮、呋喃、噻唑、苯并噻唑、噻二唑、噻吩、四氫噻吩 1,1-二氧化物、二氮呋、三唑、胍、二吡雙環[2.2.1]庚烷、2,5-二吡雙環[2.2.1]庚烷、2,3,4,4a,9,9a-六氫-1H- 吡啶、環氧乙烷、氧坦、四氫哌喃、二噁烷、內酯、氮丙啶、吡啶 (azetidine)、哌啶、內醯胺，且亦可包括雜芳基。雜芳基之其他示例包括但不侷限於，呋喃、吡咯、吡啶、嘧啶、咪唑、苯并咪唑、及三唑。

【0061】 本文中使用的「無機取代基」乙詞意指不含碳或含有結合氫以外元素之碳的取代基（如，元素碳、一氧化碳、二氧化碳、及碳酸酯）。無機取代基之實例包括但不侷限於，硝基、鹵素、疊氮基、氰基、磺醯基、亞磺醯基、磺酸酯、磷酸酯等。

【0062】本文中使用的「極性取代基」乙詞意指任一具有電偶極之取代基，且視需要具有偶極矩（如，具有偶極矩之不對稱極性取代基與不具有偶極矩之對稱極性取代基）。極性取代基包括接受或供應氫鍵之取代基，以及在生理pH值之水溶液中帶有至少部分正電荷或負電荷之基團。在特定具體實施例中，極性取代基為一可在非共價氫鍵中以其他化學部分接受或供應電子者。

【0063】在特定具體實施例中，極性取代基係選自於羧基、羧基生物類性體、或其他酸基衍生之部分，其在pH約7至8或更高時主要以陰離子形式存在。其他極性取代基包括但不侷限於，含有OH或NH、醚氧、胺氮、氧化硫或氮、羰基、腓、及含氮或含氧雜環（不論是芳族或非芳族）的基團。在一些具體實施例中，極性取代基（以X表示）為羧酸酯或羧酸酯生物類性體。

【0064】本文中使用的「羧酸酯生物類性體」或「羧基生物類性體」意指預期在生理pH值時具有實質程度負電荷之部分。在特定具體實施例中，羧酸酯生物類性體為選自於由：



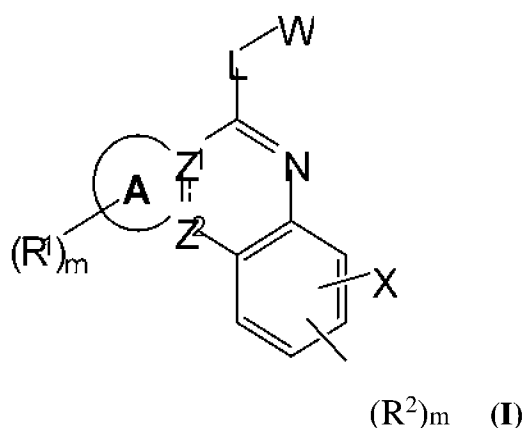
及前述之鹽類組成之群組的部分，其中每一 R^7 係獨立地為H或視需要經取代之選自於由 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 雜烷基、 C_{3-8} 碳環、及 C_{3-8} 雜環（其視需要融合至額外之視需要經取代之碳環或雜環）所組成群組之成員；或 R^7 為以視需要經取代之 C_{3-8} 碳環或 C_{3-8} 雜環取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、或 C_{2-10} 雜烷基。

【0065】 在特定具體實施例中，極性取代基係選自於由羧酸、羧酸酯、羧醯胺、四唑、三唑、噁二唑（oxadiazole）、氧基噻二唑（oxothiadiazole）、噻唑（thiazole）、胺基噻唑、羥基噻唑、及羧基甲磺醯胺組成之群組。在本文所述化合物之一些具體實施例中，所存在之至少一極性取代基為羧酸或其鹽類、酯類、或生物類性體。在特定具體實施例中，所存在之至少一極性取代基為含羧酸取代基或其鹽類、酯類、或生物類性體。在後面的具體實施例中，極性取代基可為，舉例而言，與羧酸（或其鹽類、酯類、或生物類性體）連接之 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_{10} 烯基。

【0066】 本文中使用的「溶基團（solgroup）」或「溶解度增強基團」意指由於可增強溶解度相對較低之化合物之生理溶解度的能力而選擇的分子片段。任何可促進任一特定分子在水或任何生物介質中之溶解的取代基皆可用作溶解度增強基團。增溶基團之實例包括但不侷限於：任何含有易於在pH值範圍0至14之水中離子化之基團的取代基；任何易於形成鹽的可離子化基團；或任何具有高偶極矩且能與水分子形成強交互作用的高度極性取代基。增溶基團之實例包括但不侷限於：經取代之烷基胺類、經取代之烷基醇類、烷基醚類、芳基胺類、吡啶類、酚類、羧酸類、四唑類、磺醯胺類、醯胺類、磺醯胺類、磺酸類、亞磺酸類、磷酸酯類、磺醯脲類。

【0067】 針對此目的之適用基團包括，舉例而言，化學式-A (CH₂)₀₋₄-G之基團，其中A為不存在、O、或NR，其中R為H或Me；且G可為羧基、羧基生物類性體、羥基、磷酸酯、磺酸酯，或者化學式-NR^y₂或P(O)(OR^y)₂之基團，其中每一R^y係獨立地為H或C₁-C₄烷基，其可以彼等基團：NH₂、OH、NHMe、NMe₂、OMe、鹵、或=O（羰基氧）之一或多者（典型上至多三個）取代；且在—此類基團中之二個R^y可連接在一起以形成5-7元環，其視需要含有額外之雜原子（N、O或S）以作為環成員，且視需要以C₁-C₄烷基取代，其本身可以彼等基團：NH₂、OH、NHMe、NMe₂、OMe、鹵、或=O（羰基氧）之一或多者（典型上至多三個）取代。

【0068】 在本發明之一些具體實施例中，該化合物為式(I)化合物之一者：



其中：

A為飽和或部分飽和之視需要經取代之5、6、或7元環；

——代表單鍵或雙鍵；

當——代表單鍵時，Z¹與Z²係獨立地為N或C，其前提為Z¹與Z²非皆為N；

及

當——代表雙鍵時，Z¹與Z²為C；

L為選自於一鍵、 NR^3 、O、S、 CR^4R^5 、 $\text{CR}^4\text{R}^5\text{-NR}^3$ 、 $\text{CR}^4\text{R}^5\text{-O-}$ 、及 $\text{CR}^4\text{R}^5\text{-S}$ 的连接子；每一 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及 R^5 係獨立地為H，或視需要經取代之選自於由 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 雜烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 雜炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 醯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 雜醯基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 雜芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ 芳基烷基、及 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 雜芳基烷基所組成群組之成員，或鹵、OR、 NR_2 、NROR、NRNR₂、SR、SOR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCONR₂、NRCSNR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR₂、OOCR、COR、或NO₂，

其中每一R係獨立地為H或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 雜烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 雜炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 醯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 雜醯基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 雜芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ 芳基烷基、或 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 雜芳基烷基，

且其中相同原子上或相鄰原子上的二個R可連接以形成3至8元環，視需要含有一或多個N、O或S；且每一R基團，及由連接二個R基團在一起所形成之每一環，係視需要以一或多個選自於鹵、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、及NO₂之取代基取代，其中每一R'係獨立地為H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 醯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 雜醯基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 雜芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ 芳基烷基、或 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 雜芳基烷基，其之每一者係視需要以一或多個選自於鹵、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 雜烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜醯基、羥基、胺基、及=O之基團取代；

且其中相同原子上或相鄰原子上的二個R'可連接以形成3至7元環，係視需要含有至多三個選自於N、O、及S之雜原子；

且 R^1 可為=O，或相同原子上或相鄰連接原子上的二個 R^1 基團，可視需要連接在一起以形成3至8元環烷基或雜環烷基，其係視需要經取代；且 R^4 與 R^5 ，當位於相同原子上或相鄰連接原子上時，可視需要連接在一起以形成3至8元環烷基或雜環烷基，其係視需要經取代；

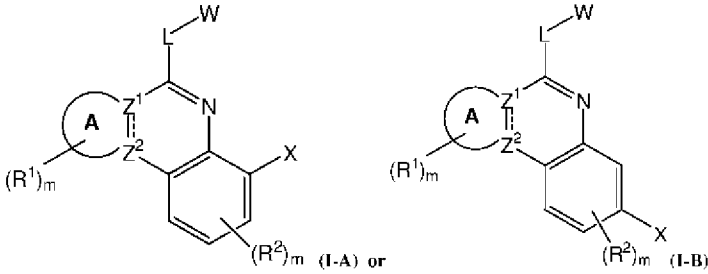
W為烷基、雜烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、芳基烷基、或雜芳基烷基，其之每一者可視需要經取代；

X為極性取代基；

且每一m係獨立地為0至3；

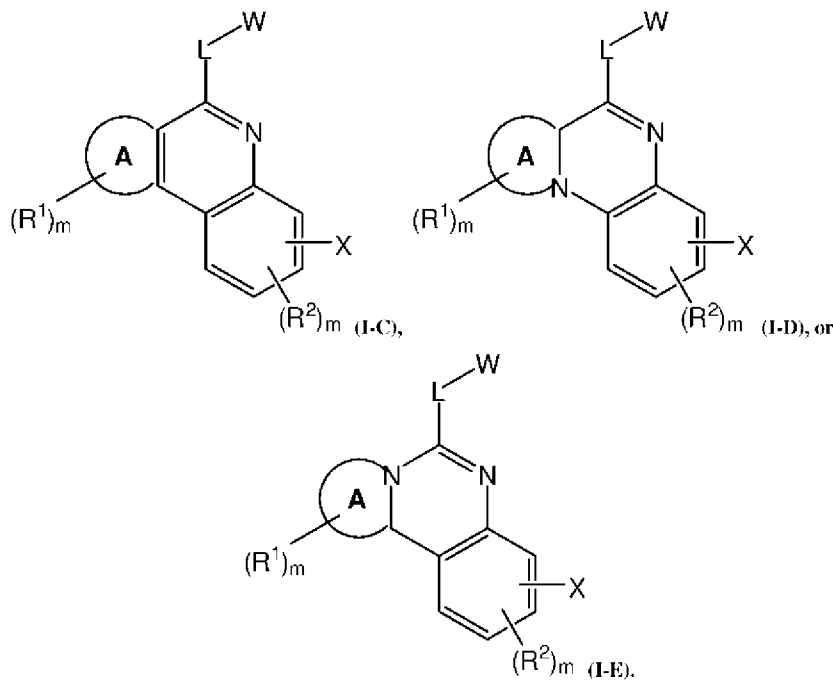
或其醫藥上可接受鹽類或酯類。

【0069】 在一些具體實施例中，該化合物為具有式(I-A)或(I-B)之結構的式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽類或酯類：



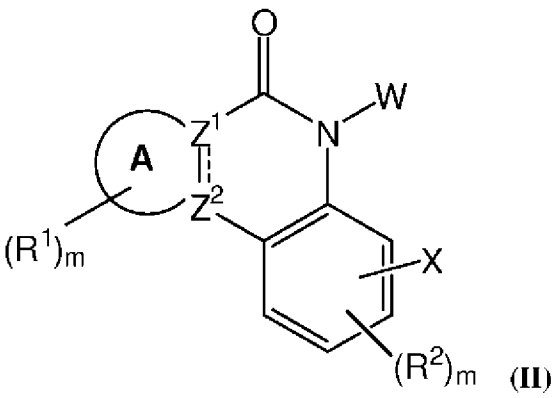
其中A、Z¹、Z²、L、W、X、R¹、R²、及m係如式(I)之定義。

【0070】 在其他具體實施例中，該化合物為具有式(I-C)、(I-D)或(I-E)之結構的式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽類或酯類：



其中A、L、W、X、R¹、R²、及m係如式(I)之定義。

【0071】 在另一方面，本發明提供式(II)化合物：



其中：

A為飽和或部分飽和之視需要經取代之5、6、或7元環；

-----代表單鍵或雙鍵；

當-----代表單鍵時，Z¹與Z²係獨立地為N或C，其前提為Z¹與Z²非皆為N；

及

當-----代表雙鍵時，Z¹與Z²為C；

R^1 與 R^2 之每一者係獨立地為H，或視需要經取代之選自於由C₁-C₈烷基、C₂-C₈雜烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈雜烯基、C₂-C₈炔基、C₂-C₈雜炔基、C₁-C₈醯基、C₂-C₈雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₂雜芳基、C₇-C₁₂芳基烷基、及C₆-C₁₂雜芳基烷基所組成群組之成員，或鹵、OR、NR₂、NROR、NRNR₂、SR、SOR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCONR₂、NRCSNR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR₂、OOCR、COR、或NO₂，

其中每一R係獨立地為H或C₁-C₈烷基、C₂-C₈雜烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈雜烯基、C₂-C₈炔基、C₂-C₈雜炔基、C₁-C₈醯基、C₂-C₈雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₇-C₁₂芳基烷基、或C₆-C₁₂雜芳基烷基，

且其中相同原子上或相鄰原子上的二個R可連接以形成3至8元環，視需要含有一或多個N、O或S；

且每一R基團，及由連接二個R基團在一起所形成之每一環，係視需要以一或多個選自於鹵、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、及NO₂之取代基取代，其中每一R'係獨立地為H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆雜烷基、C₁-C₆醯基、C₂-C₆雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₇-C₁₂芳基烷基、或C₆-C₁₂雜芳基烷基，其之每一者係視需要以一或多個選自於鹵、C₁-C₄烷基、C₁-C₄雜烷基、C₁-C₆醯基、C₁-C₆雜醯基、羥基、胺基、及=O之基團取代；

且其中相同原子上或相鄰原子上的二個R'可連接以形成3至7元環，係視需要含有至多三個選自於N、O、及S之雜原子；

且 R^1 可為=O，或相同原子上或相鄰連接原子上的二個 R^1 基團，可視需要連接在一起以形成3至8元環烷基或雜環烷基，其係視需要經取代；

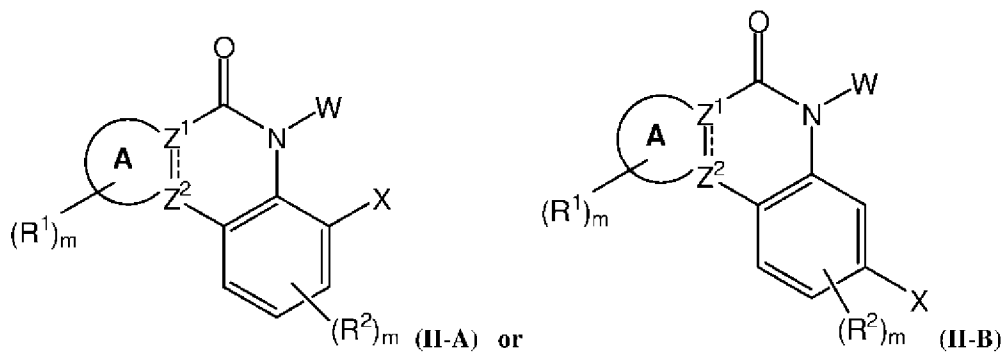
W為烷基、雜烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、芳基烷基、或雜芳基烷基，其之每一者可視需要經取代；

X為極性取代基；

且每一m係獨立地為0至3；

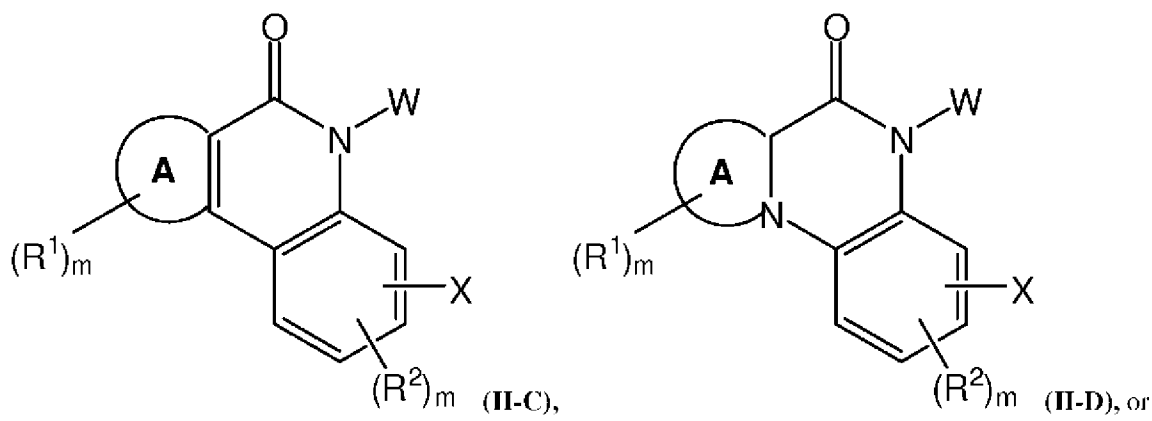
或其醫藥上可接受鹽類或酯類。

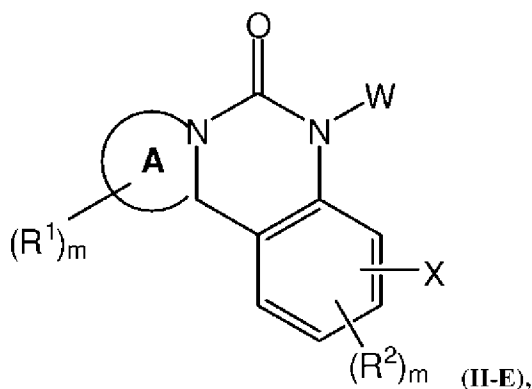
【0072】 在一些具體實施例中，式(II)化合物具有式(II-A)或(II-B)之結構：



或其醫藥上可接受之鹽類或酯類，其中A、 Z^1 、 Z^2 、W、X、 R^1 、 R^2 、及m係如式(II)之定義。

【0073】 在其他具體實施例中，式(II)化合物具有式(II-C)、(II-D)、或(II-E)之結構：





或其醫藥上可接受之鹽類或酯類，其中A、W、X、R¹、R²、及m係如式(II)之定義。

【0074】應理解的是，本文所述之式(I)化合物與具體實施例可包括式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、或(I-E)化合物，且式(II)化合物與具體實施例包括式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、及(II-E)化合物。

【0075】在式(I)與(II)化合物中，A為飽和或部分飽和之視需要經取代之5、6、或7元環。A環可為飽和或部分飽和之碳環或雜環，且可以基團R¹取代至彼等基團具有化學意義之程度。

【0076】在式(I)與(II)之一些具體實施例中，Z¹與Z²係獨立地為N或C，且-----代表單鍵，其前提為Z¹與Z²兩者不為N。

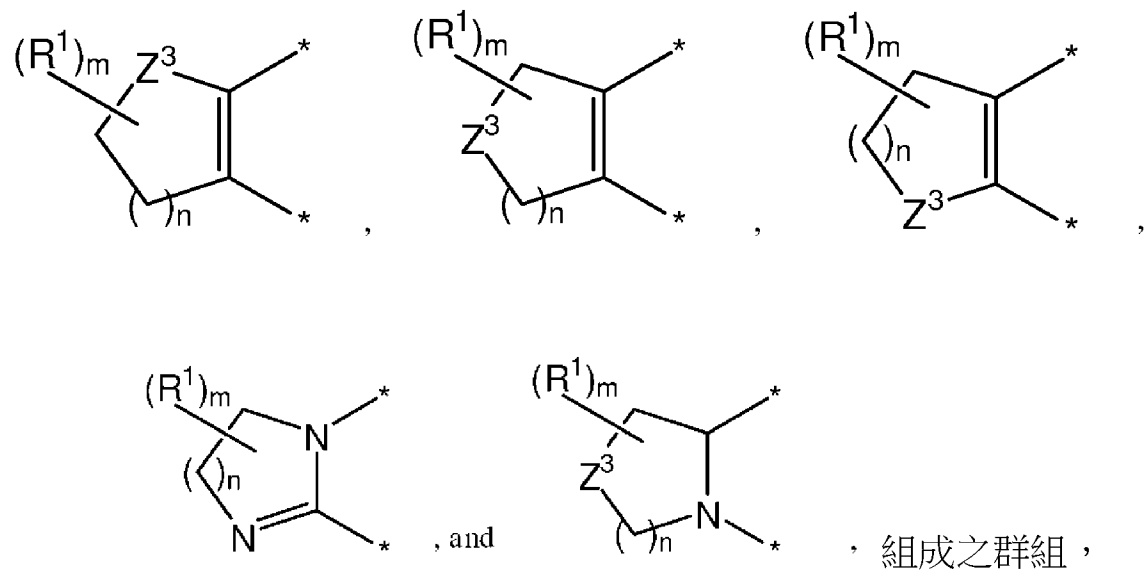
【0077】在式(I)與(II)之其他具體實施例中，Z¹與Z²為C，且-----代表雙鍵。

【0078】在式(I)與(II)化合物中，A環包含視需要經取代之5至7元環。在一些具體實施例中，A環為視需要經取代之5至7元環碳環。舉例而言，環A為視需要經取代之環戊烷、環戊烯、環己烷、環己烯、環庚烷、或環庚烯環。

【0079】在其他具體實施例中，A環包含視需要經取代之5至7元雜環，其含有至少一選自於N、O、及S之雜原子。在一些此類具體實施例中，Z¹與Z²之一者為N，且在A環中沒有額外之雜原子。在其他此類具體實施例中，Z¹與Z²之一

者為N，且在A環中有額外之選自於O、N、及S之雜原子。在特定具體實施例中，環A為視需要經取代之二氫呋喃、四氫呋喃、二氫噻吩、四氫噻吩、二氫吡咯、吡咯啉、二氫哌喃、四氫哌喃、哌喃、二氫硫基哌喃、四氫硫基哌喃、硫基哌喃、哌啉、二氫吡啉、四氫吡啉、咪唑啉、四氫噻唑、噁唑啉、二氫噻唑、二氫噁唑、嗎啉、硫基嗎啉、哌嗪、二氫嘧啉、氮呋、二氫氮呋、四氫氮呋、六氫氮呋環、同質嗎啉、同質硫基嗎啉、二氮呋、二氫二氮呋、四氫二氮呋、六氫二氮呋環、噁庚環、或硫基噁庚環。

【0080】 有些時候，所含之A環係選自於由：



其中 Z^3 為 CR^1_2 、 NR^1 、 $S(=O)_p$ 、或O；n為1至3；且p為0至2。

【0081】 在式(I)化合物中，L為選自於一鍵、 NR^3 、O、S、 CR^4R^5 、 $CR^4R^5-NR^3$ 、 CR^4R^5-O 、及 CR^4R^5-S 之連接子。若L為二原子連接子，則其可通過任一端連接至環系統，亦即， $CR^3R^4-NR^5$ 、 CR^3R^4-O 、及 CR^3R^4-S 之碳原子或雜原子可連接至環，且其他原子係連接至L。在一些具體實施例中，L為一鍵或1-2個原子之連接子，包括 $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CMe_2N(R^3)-$ 、 $-CMe_2-O-$ 、 $-N(R^3)-CMe_2-$ 、 $-O-CMe_2-$ 、

及其類似物。在特定具體實施例中，L係選自於一鍵、NH、NMe、及CH₂-N(R³)-或-N(R³)-CH₂-，其中R³為H或Me。

【0082】在式(I)之一些具體實施例中，L為NH或NMe。在其他具體實施例中，L可為NAc，其中Ac代表C₁-C₁₀酰基，亦即，L為化學式N-C(=O)-R^z之基團，其中R^z為H或視需要經取代之C₁-C₉烷基。彼等可作為化合物之前驅藥，其中L為NH。在又其他具體實施例中，L為一鍵；在彼等具體實施例中，W常為芳基或雜芳基，其係視需要經取代。

【0083】在式(I)與(II)之一些具體實施例中，W係選自於視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基烷基、及視需要經取代之雜芳基烷基。舉例而言，W可為視需要經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基、或吡嗪基；或蔡基、吡啶；苯并呋喃、苯并吡啶、苯并噻啶、喹啉、異喹啉、喹啉、或喹噁啉基。彼等基團之適用取代基包括但不侷限於，鹵、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基或炔基、CN、OMe、COOMe、COOEt、CONH₂、CF₃、及其類似物，且典型上芳基係以至多彼等基團之二者取代。在特定較佳之具體實施例中，當W為芳基或雜芳基時，其係未經取代，或其係以1或2個取代基取代。

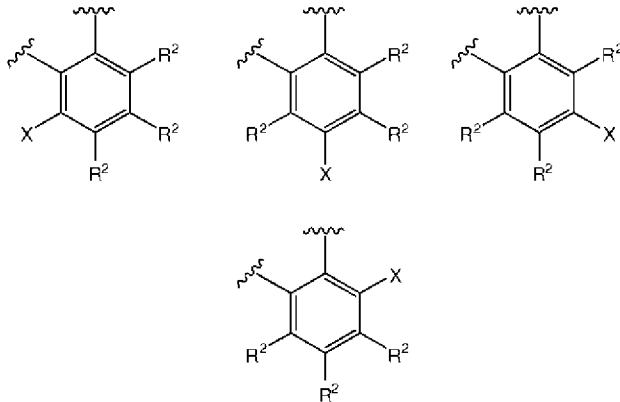
【0084】在式(I)與(II)之一些具體實施例中，W為視需要經取代之苯基、視需要經取代之雜環基、或以至少一選自於由視需要經取代之苯基、視需要經取代之雜烷基、視需要經取代之雜芳基、鹵、羥基、及-NR''₂（其中每一R''係獨立地為H或視需要經取代之C₁-C₆烷基）所組成群組之成員取代之C₁-C₄烷基；且二個R''可一同與其所接之N連接在一起以形成視需要經取代之3至8元環，其可含有另一選自於N、O、及S之雜原子以作為環成員，且可為飽和、不飽和、或芳族。

【0085】 在一些此類化合物中，W包含化學式 $-(CH_2)_p-NR^x_2$ 之至少一基團，其中p為1至4， R^x 在每次出現時係獨立地為H或視需要經取代之烷基；且二個 R^x 可一同與其所接之N連接在一起以形成視需要經取代之3至8元環，其可含有另一選自於N、O、及S之雜原子以作為環成員，且可為飽和、不飽和、或芳族。

【0086】 在一些具體實施例中，W可為芳基（如，苯基）、雜環（如，吡咯啉、哌啉、嗎啉、哌嗪、硫基嗎啉）、或雜芳基（如，吡咯、吡啉、吡嗪、嘧啉、呋喃、噻吩、噻唑、異噻唑、噻二唑、噁唑、異噁唑、咪唑、吡唑、三唑、三嗪、四唑、及其類似物，其之每一者可經取代。在一些此類具體實施例中，其係選自於苯基、吡咯啉、哌啉、哌嗪、嗎啉、及其類似物。在其他具體實施例中，W可為芳基烷基或雜芳基烷基，其中彼等基團之芳基與雜芳基部分係選自於上述之基團，其連接至 C_{1-6} ，且較佳地為 C_{1-4} 伸烷基或雜伸烷基部分。W可以多個取代基取代。在特定具體實施例中，W為以化學式 $-(CH_2)_{0-4}-NR^x_2$ 之基團取代之芳基環，其中每一 R^x 可為H或 C_1-C_4 烷基，且可經取代，且其中二個 R^x 可視需要環化成環。在一些具體實施例中，此基團為化學式 $-(CH_2)_{0-4}-Az$ ，其中Az代表氮環（azacyclic）基，如吡咯啉、哌啉、嗎啉、哌嗪、硫基嗎啉、吡咯、及其類似物。在一些具體實施例中，此基團為 $-(CH_2)_{1-3}-Az$ ，其中Az為4-嗎啉基、1-哌嗪基、1-吡咯啉基、或1-哌啉基； $-CH_2-CH_2-Az$ ，其中Az為4-嗎啉基，當W經取代時，其為W之一示例性取代基。

【0087】 在式(I)與(II)之一些具體實施例中，X係選自於由 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^9-OR^9$ 、三唑、四唑（較佳地經由四唑環之碳原子連接至苯環）、CN、咪唑、羧酸酯、羧酸酯生物類性體組成之群組，

極性基團X，且每一 R^2 為H，或至多二個 R^2 為本文所述之H以外的取代基，例如，僅Me、Et、鹵（尤其是F或Cl）、MeO、 CF_3 、 $CONH_2$ 、或CN。極性基團可在苯環上的任何位置。在一些具體實施例中，苯環係選自於下列選項，其位向符合本文中式I之位向，且說明極性取代基X之位置：

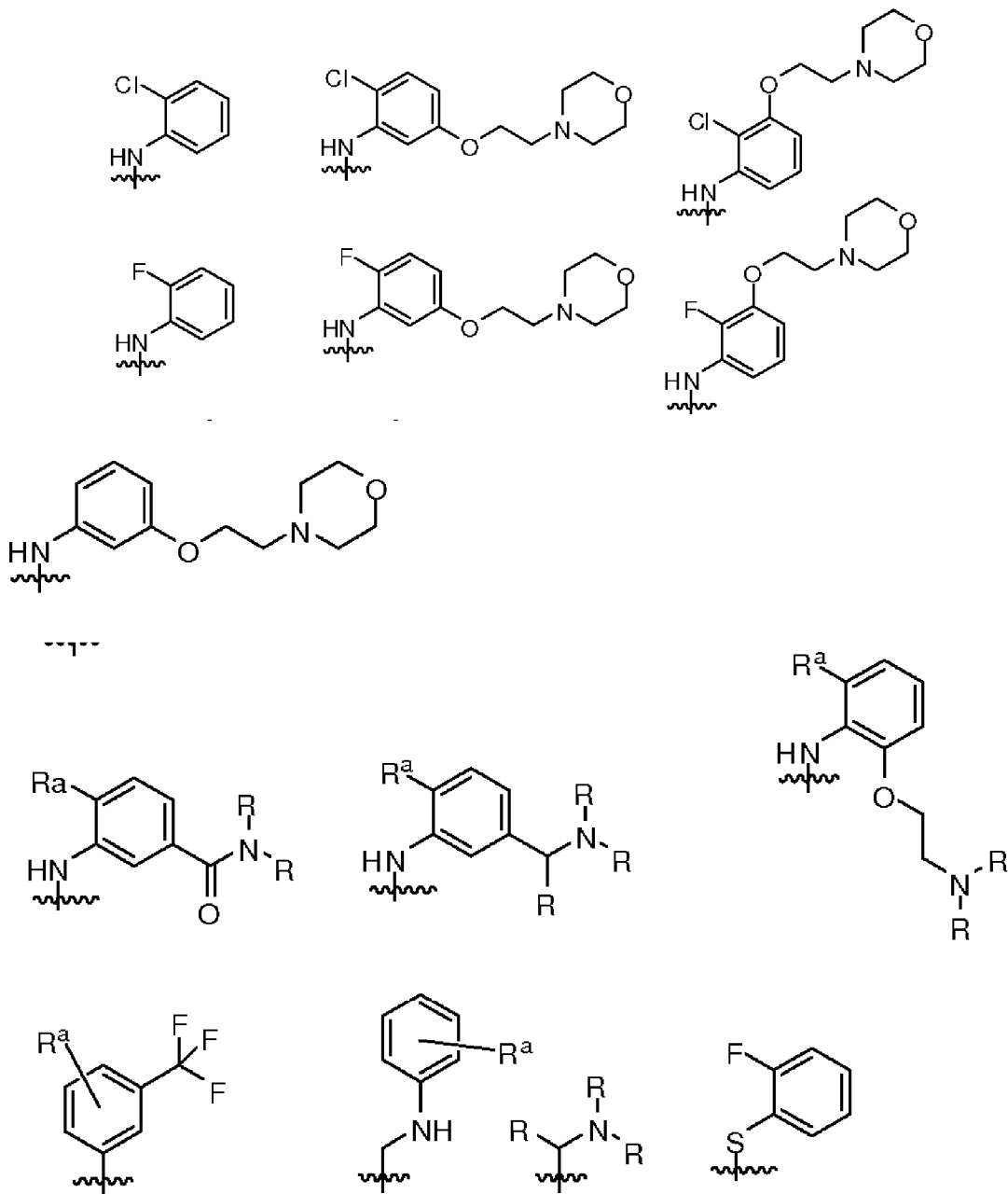


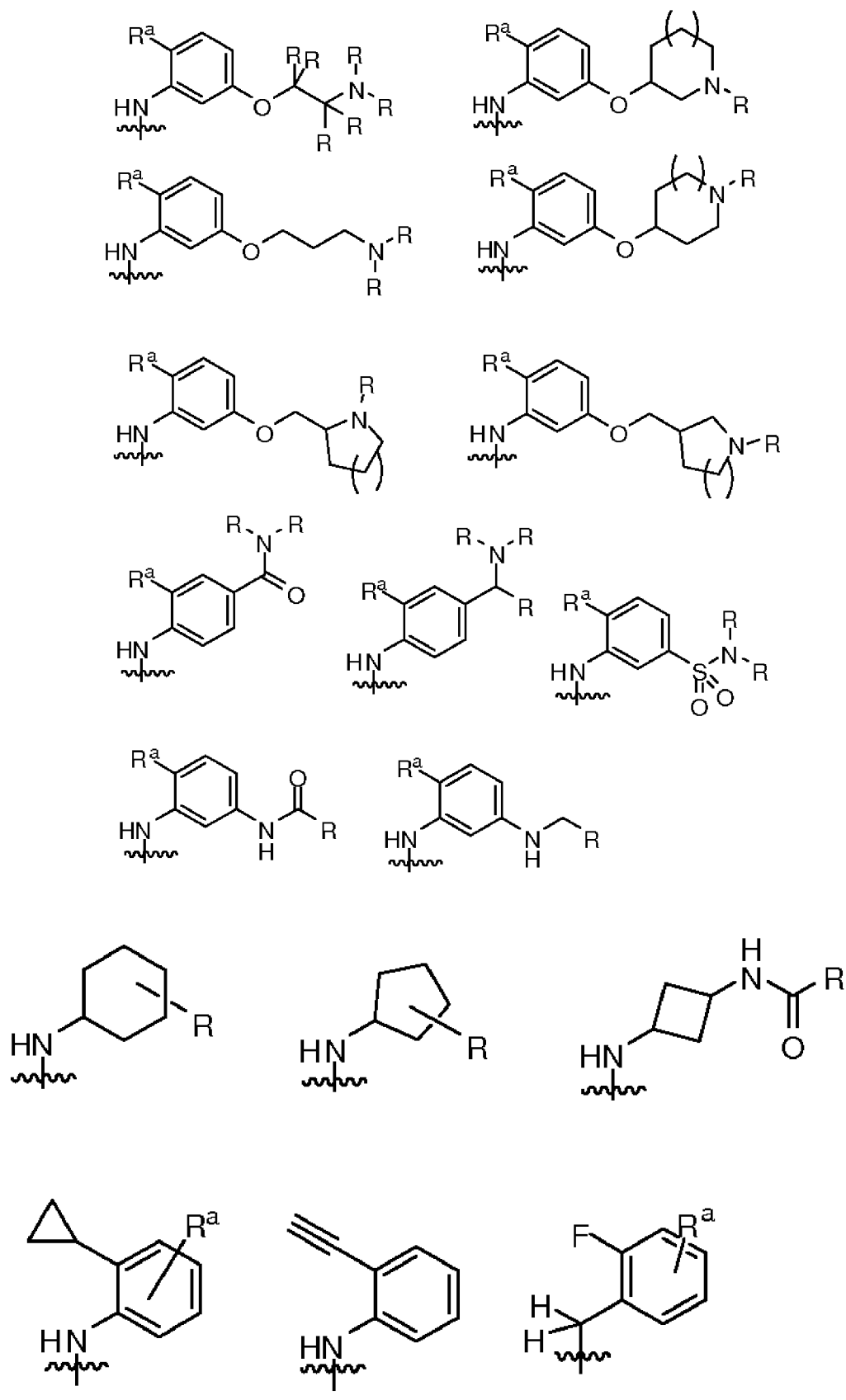
其中X為極性取代基，且每一 R^2 係獨立地選自於 R^2 取代基，如前面關於式(I)與(II)化合物之定義。

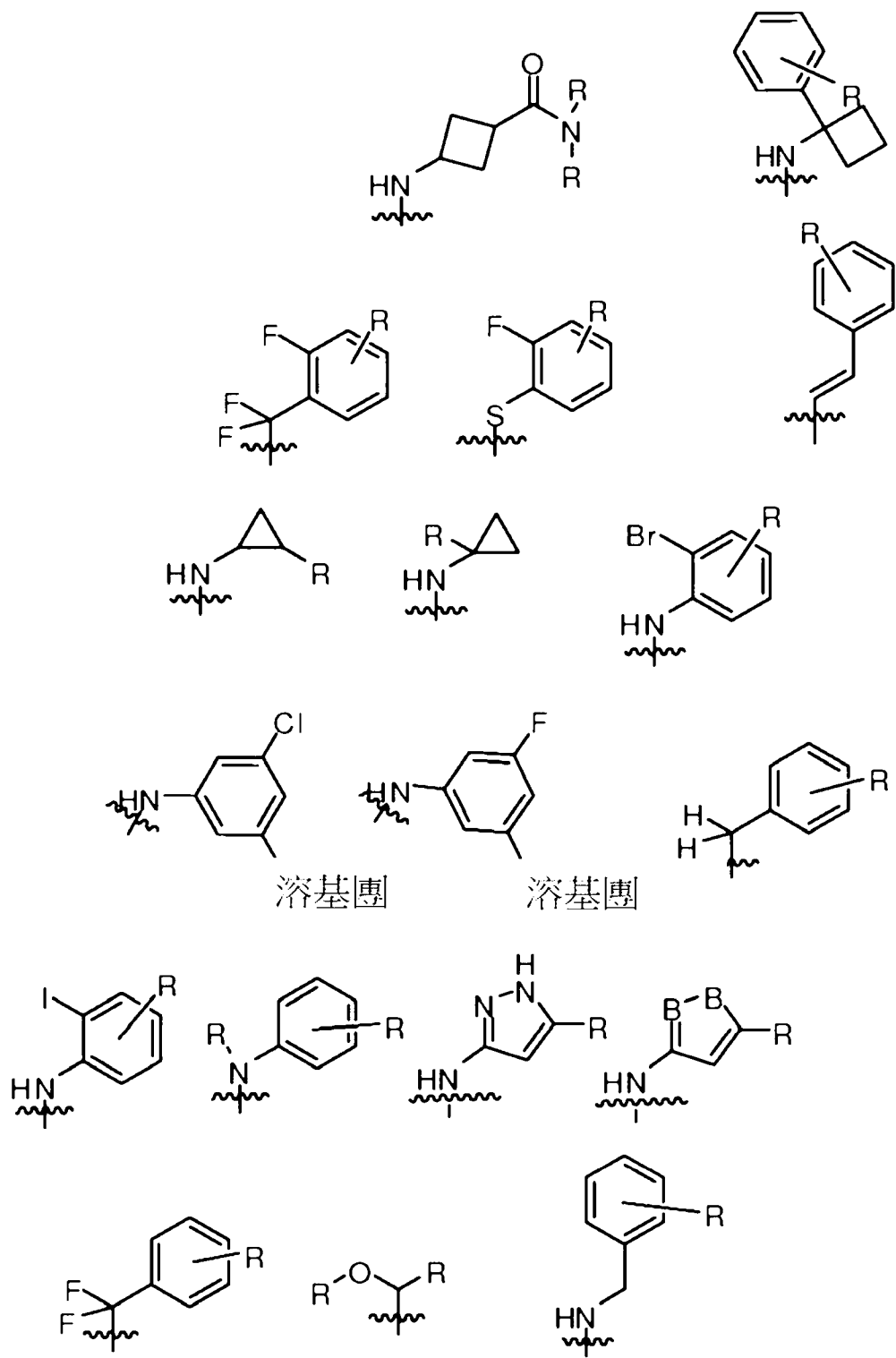
【0089】 在上述化合物之一些具體實施例中，極性取代基X係位於苯環上的位置4。在另外之具體實施例中，極性取代基X係位於苯環上的位置3。在特定具體實施例中，極性取代基為羧酸或四唑，且位於苯環上的位置3或4。

【0090】 在彼等化合物之一些具體實施例中，苯環（亦即，C環）係以至多三個額外之取代基取代，極性取代基X除外。苯基之適用取代基如上述。在一些具體實施例中，彼等取代基係選自於鹵、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、胺基、 C_1 - C_4 烷基硫基、及CN。在一些具體實施例中，僅有一此類取代基（亦即，m為1），或除了極性取代基X以外，沒有額外之取代基，亦即，m為0。

【0091】 在式(I)之一些具體實施例中，-L-W係選自於：

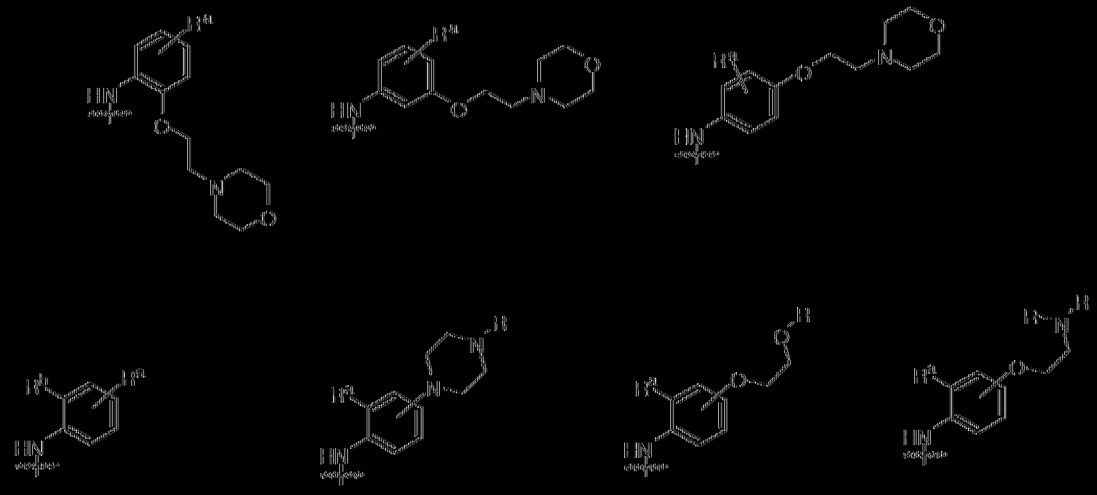






溶基團

溶基團



其中每一 R^a係獨立地為H、Cl或F；

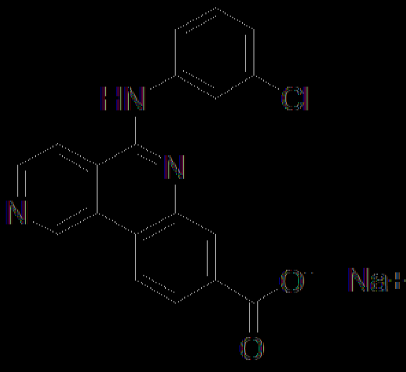
每一 R^b係獨立地為Me、H、或Cl；

每一 R係獨立地選自於H、鹵、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、及C₁-C₄鹵烷基，且相同原子上或相鄰連接原子上的二個R基團可視需要連接在一起以形成3至8元環；

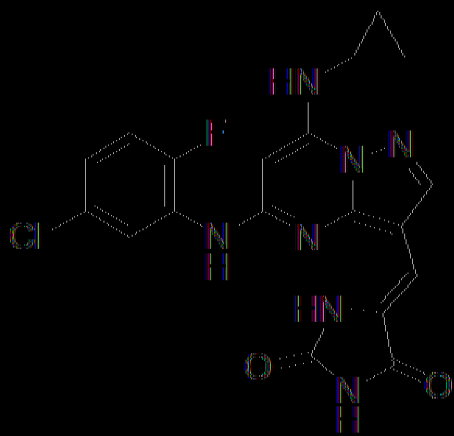
每一 B為N或CR；

且每一溶基團 (solgroup) 為溶解度增強基團。

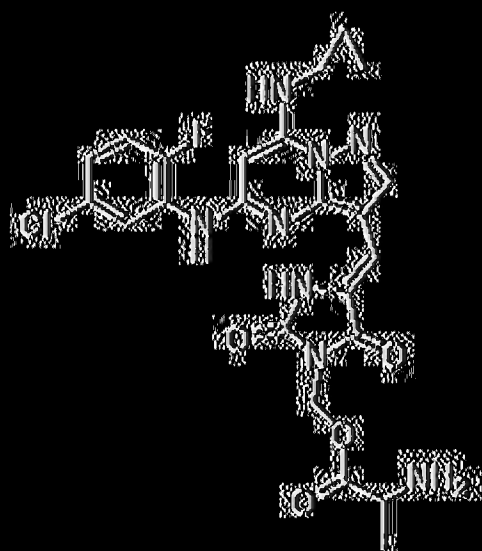
[(0092)] 最佳之化合物為西米塔替尼 (Silmnitasertib)，亦稱作化合物 A (揭示於美國專利號9,062,043)、化合物B (揭示於美國專利號8,575,177)、及化合物 C (揭示於美國專利號8,575,177)，或其醫藥上可接受之鹽類或醇鹽：



化合物 A；



化合物 B；及



化合物 C。

[(0093)] 在另一方面，本發明提供用於治療人類之 RNA 病毒感染的療法，其包含投予該人類一治療上有效量之彼等化合物之一者或其組合。

[(0094)] 在另一方面，本發明提供用於治療 RNA 病毒感染的醫藥組合物。醫藥組合物可包含本文所述之化學式之任一者的化合物，其與至少一醫藥上可接受賦形劑或載體混合。通常，該組合物包含至少二個醫藥上可接受賦形劑或載體。

[(0095)] 在又一方面，本發明提供彼等化合物之一者在製造用於治療人類或動物之 RNA 病毒感染之藥劑的用途。

【0096】 在本發明中，確定使用本文所述之彼等化合物可治療一些病毒感染。

【0097】 特別的是針對RNA病毒，亦即由冠狀病毒科引起的病毒感染。

【0098】 在本發明中，「冠狀病毒科病毒」或「冠狀病毒」等詞意指一家族之核套、正義（positive-sense）、單股RNA病毒，其包括但不侷限於，中東呼吸症候群相關冠狀病毒（MERS-CoV）、嚴重急性呼吸症候群相關冠狀病毒（SARS-CoV）、SARS-CoV-2（與COVID-19相關聯）、229E、NL63、人類冠狀病毒OC43（HCoV-OC43）、及CoV-HKU1。在本發明之一特定具體實施例中，本發明化合物可有效治療COVID-19感染。

【0099】 本文中使用的「治療」或「處理」等詞意指改善、減輕、降低、及消除冠狀病毒感染引起之疾病或病症症狀。本文所述之候選分子或化合物可以一治療上有效量存在於製劑或藥劑中，舉例而言，其為可導致生物學作用（如，抗病毒作用），或導致改善、減輕、降低、或消除疾病或病症之症狀的量。

【0100】 製劑與投予途徑

【0101】 可製備上述化合物之任一適用製劑以進行投予。可使用任一適用投予途徑，包括但不侷限於，口服、非經口、靜脈、肌內、經皮、局部、及皮下途徑。取決於欲治療之個體、投予方式、及所需之治療類型，例如，防止、預防、治療；化合物之配製應符合彼等參數。用於每一投予途徑之適用製劑的製備係本領域中已知。在*Remington's Pharmaceutical Sciences*，最新版，Mack Publishing Co.，Easton，PA中可找到此類製劑方法與技術的概述，其在此併入本案以作為參考資料。每一物質或兩物質組合之製劑通常將包括稀釋劑，以及

在一些情況下，亦有佐劑、緩衝劑、防腐劑、及其類似物。欲投予之物質亦可以脂質體組合物或以微乳狀液形式投予。

【0102】 針對注射，製劑可以常規形式製成液體溶液或懸浮液，或適合注射前之液體溶液或懸浮液的固體形式，或乳劑。適用之賦形劑包括，舉例而言，水、鹽水、右旋糖、甘油、及其類似物。此類組合物亦可包含一定量的無毒輔助物質，如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑、及其類似物，舉例而言，醋酸鈉、脫水山梨糖醇單月桂酸酯（sorbitan monolaurate）等。

【0103】 亦設計用於藥物之各類緩釋系統，且可應用於本發明之化合物。參見，舉例而言，美國專利號5,624,677，其方法在此併入本案以作為參考資料。

【0104】 全身性投予亦可包括相對非侵入性方法，如使用栓劑、透皮貼劑、透黏膜遞送、及鼻內投予。口服投予亦適用於本發明化合物。適用之形式包括糖漿劑、膠囊劑、片劑，如本領域中所知。

【0105】 針對投予動物或人類個體，上述化合物之適用劑量常為0.01至15 mg/kg，且有時為0.1至10 mg/kg。劑量取決於病症性質、藥物療效、病患病症、醫師判斷、及投予頻率與方式；然而，此類參數之優化落於本技術領域之普通水平內。

【0106】 欲投予之彼等材料之每一者的量將因投予途徑、個體狀況、投予個體之其他治療、及其他參數而變。當然，本發明治療劑可引起多個所需效果；且欲使用之調節劑與治療劑所結合的量，應為增加彼等所需效果之一或多者的量。若本文中使用的量使得單獨治療劑之所需效果之至少一者增加至少約25%，則該量係「有效增強治療劑之所需效果」。較佳地，該量可使治療劑之所需效

果增加至少50%或至少100%（亦即，其使得治療劑之有效活性加倍）。在一些具體實施例中，其量可使治療劑之所需效果增加至少200%。

【0107】 當本發明之化合物或組合物與另一藥劑或治療劑組合使用時，本發明提供，例如，同時、交錯、或交替治療。因此，在同一醫藥組合物中，本發明化合物可與抗病毒劑或額外之治療劑同時投予；在分開之醫藥組合物中，本發明化合物可與其他藥劑同時投予；本發明化合物可在其他藥劑之前投予，或其他藥劑可在本發明化合物之前投予，舉例而言，時差為數秒、數分鐘、數小時、數天、或數週。

【0108】 本發明之化合物與額外之治療劑可以相同劑型投予，例如，兩者以靜脈注射液形式投予，或其亦可以不同劑型投予，例如，一化合物以局部方式投予，另一者以口服方式投予。基於藥物與所涉及之癌症的特定特徵，本領域普通技術人員將能辨別何類藥劑組合適用。

【0109】 與本發明化合物結合以用於治療之額外治療劑包括以下類型之藥劑與抑制劑：

【0110】 基於本領域技術人員之普遍程度與方法，可使用可用之方法與試劑製備本發明化合物。化合物之製備如前述之WO2009061131、US7,956,064、US9,062,043、及US8,575,177。

【0111】 抗病毒活性實驗

【0112】 材料與方法

【0113】 化合物

測試下列化合物：

化合物A

化合物B

化合物C

化合物E：瑞德西韋（Remdecivir，正控制組化合物）

該些化合物係溶解於DMSO並製成儲備溶液（stock solutions）。

【0114】實驗1. SARS-CoV-2感染與免疫螢光試驗（IFA）

【0115】 Vero E6細胞在37°C下以不同濃度之指定化合物預處理20 hr，之後以MOI = 0.01的SARS-CoV-2（TCDC#4，取自台灣疾病管制署）感染2天。細胞以10%福馬林固定，並以含有0.5% Triton X-100的PBS滲透。細胞以人類抗SARS-CoV-2 N蛋白單珠抗體（由中研院基因體中心楊安綏博士提供）及山羊抗人類IgG-Alexa Fluor 488（A11013，Invitrogen）染色。細胞核以DAPI（D1306，Invitrogen）染色。在螢光顯微鏡下觀察訊號並拍照。欲量化病毒感染，以ImageXpress Micro XLS寬視野高內涵分析系統（Molecular Devices）擷取影像並進行分析。針對細胞存活分析，在37°C下以不同稀釋濃度之指定化合物處理Vero E6細胞1天。利用Cell Counting Kit-8（CCK-8）測定細胞存活力。利用Prism軟體計算50%抑制濃度（IC₅₀）與50%細胞毒性濃度（CC₅₀）。

【0116】實驗2. SARS-CoV-2溶斑減少中和測試（PRNT）

【0117】 Vero E6細胞在37°C下以不同濃度之指定化合物預處理20 hr。細胞在37°C下以MOI = 0.01 TCID₅₀的SARS-CoV-2感染2天。細胞以10%福馬林固定，並以0.5% Triton X-100滲透。細胞以抗SARS-CoV-2 N蛋白抗體及抗人類IgG-488（綠色）染色。細胞核以DAPI（藍色）染色。以高內涵影像分析系統測定N蛋白表現。利用Prism軟體計算IC₅₀與CC₅₀。

【0118】 針對細胞存活力測試，Vero E6細胞在37°C下以具有指定稀釋倍率之各化合物處理2天。利用Cell Counting Kit-8（CCK-8）測定細胞存活力。

【0119】 結果：

【0120】 欲評估彼等化合物之抗病毒潛力，Vero E6細胞以不同濃度之化合物A、B、C、及E處理整夜，之後以SARS-CoV-2（MOI = 0.01）感染2天。利用SARS-CoV-2 N蛋白表現定量病毒感染程度（圖1），且利用CCK-8試驗確定化合物之細胞毒性。在四個化合物中，C（IC₅₀為97 nM，且CC₅₀為4.215 μM，見圖4）與B（IC₅₀為126.3 nM，且CC₅₀為5.897 μM，見圖3）顯示良好的抗SARS-CoV-2活性，而A（IC₅₀為2.743 μM，且CC₅₀大於5 μM，見圖2）與E具有較差的效果（IC₅₀為0.8304 μM，且CC₅₀大於5 μM，見圖5）。在1.25 μM時，化合物A（溶於DMSO）、化合物B與C減少75%的溶斑形成。

【0121】 該些化合物之結果於圖2-5，如圖中所示，每一化合物之抗SARS-CoV-2活性數據列於下表：

表1：用於SARS-CoV-2溶斑減少中和測試之化合物

化合物	IC50	CC50
化合物 A	2.743 μM	> 5 μM
化合物 B	0.1263 μM	5.897 μM
化合物 C	0.097 μM	4.215 μM
化合物 E	0.8304 μM	> 5 μM (21.7 μM)

【0122】 實驗3. 小鼠攻毒實驗

【0123】 AAV6/CB-hACE2與AAV9/CB-hACE2係由中央研究院AAV核心設施產生。通過腹腔注射阿托品(0.4 mg/ml)/氯胺酮(20 mg/ml)/甲賽拉嗪(0.4%)

的混合物麻醉8-10週大的C57BL/6小鼠。隨後，小鼠以含有3 x 10¹¹ vg之AAV6/hACE2病毒基因體的50 µL生理食鹽水進行氣管內注射。欲轉導肺外器官，小鼠以含有1 x 10¹² vg之AAV9/hACE2的100 µL生理食鹽水進行腹腔注射。在AAV6/CB-hACE2與AAV9/CB-hACE2轉導10-14天之後，小鼠已準備好病毒感染。實驗設計如下：

表2：實驗設計

組別	物品	劑量(mg/kg)	途徑	動物數量	樣本名稱
1	溶劑	NA	I.P.	2	AC#296-297
2	化合物 A	50	I.P.	5	AC#298-302

【0124】 小鼠以SARS-CoV-2攻毒

【0125】 AAV/hACE2小鼠以Zoletil 50腹腔注射麻醉，並以8x10⁴ PFU的SARS-CoV-2 TCDC#4（hCoV-19/Taiwan/4/2020取自台灣疾病管制署）（批號：IBMS20200819，8.0E+05 PFU/ml）進行鼻內攻毒，其體積為100 µL。小鼠攻毒實驗係由中央研究院IACUC評估與核可。實驗的存活小鼠以二氧化碳進行安樂死。

【0126】 組織病理學

【0127】 小鼠從心臟採血後，將小鼠左肺分離，並以4%聚甲醛固定。在以4%聚甲醛固定1週後，將肺修整、加工、包埋、切片、及以蘇木精-伊紅（H&E）染色，隨後進行鏡檢。以肺組織病理學評分系統評估肺切片。將切片分為9個區域，其編號如圖6所示。以下表所示之評分系統進行每一區域的肺組織評分。以彼等9個區域的平均分數表示動物的評分。

表3：肺組織病理學評分系統

評分	說明
0	正常，無顯著發現
1	輕微發炎，肺泡間隔輕微增厚，以及稀疏的單核球浸潤
2	明顯發炎，肺泡間隔增厚，以及間質單核炎症浸潤增加
3	DAD*，肺泡間隔增厚，以及發炎細胞浸潤增加
4	DAD*，大量滲出且間隔增厚，肺泡萎縮，增厚間隔的融合受限，間隔出血明顯，以及肺泡腔內的細胞浸潤增加
5	DAD*，肺泡腔內大量細胞滲過且肺泡萎縮，隔膜融合片，以及肺泡壁內襯的玻質薄膜

* DAD = 瀰漫性肺泡損傷

【0128】 統計分析

【0129】 體重變化、肺病毒RNA效價、源自肺均質液的組織培養感染劑量(TCID₅₀)、及肺組織病理學的結果係以具有中位數的條形圖表示。針對血液學CBC分析與血漿細胞激素多重分析，其結果以平均值表示。利用單因子ANOVA，分析動物實驗組之間的差異，* p<0.05，**p<0.01，***p<0.001。

【0130】 結果

【0131】 圖7與圖8顯示臨床評分。結果顯示，以50 mg/kg化合物A處理之小鼠呈現出顯著差異，其中肺組織病理學的臨床評分降至小於2分（5分中的2分）。

【0132】 由結果可明確預測，通過多種作用方式抑制病毒，使得彼等化合物應能開發成廣效抗病毒藥物以治療其他病毒，如HBV、HCV、及HDV。

【0133】 總之，化合物A、化合物B、或化合物C之每一者具有良好的抗病毒性能。亦建議的是，彼等化合物能開發成廣效抗病毒藥物。

【0134】 前面引用之所有出版品、專利、及專利文件在此皆併入本案以作為參考資料，如同通過引用將其單獨併入的一樣。

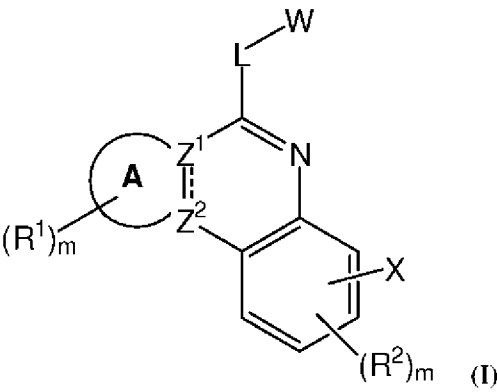
【0135】 本發明係參考各種特定與較佳之具體實施例與技術進行說明。然而，本領域技術人員將理解的是，可進行許多變化與改良，同時仍落於本發明之精神與範疇之內。

【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種一化合物用於製備治療一RNA病毒對於人類感染的醫藥組合物之用途，其中該化合物具有式(I)之結構：



其中：

A為飽和或部分飽和之視需要經取代之5、6、或7元環；

-----代表單鍵或雙鍵；

當-----代表單鍵時，Z¹與Z²係獨立地為N或C，其前提為Z¹與Z²非皆為N；及

當-----代表雙鍵時，Z¹與Z²為C；

L為選自於一鍵、NR³、O、S、CR⁴R⁵、CR⁴R⁵-NR³、CR⁴R⁵-O-、及CR⁴R⁵-S的连接子；每一R¹、R²、R³、R⁴、及R⁵係獨立地為H，或視需要經取代之選自於由C₁-C₈烷基、C₂-C₈雜烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈雜烯基、C₂-C₈炔基、C₂-C₈雜炔基、C₁-C₈醯基、C₂-C₈雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₂雜芳基、C₇-C₁₂芳基烷基、及C₆-C₁₂雜芳基烷基所組成群組之成員，或鹵、OR、NR₂、NROR、NRNR₂、SR、SOR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCONR₂、NRCSNR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR₂、

OOCR、COR、或NO₂，其中每一R係獨立地為H或C₁-C₈烷基、C₂-C₈雜烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈雜烯基、C₂-C₈炔基、C₂-C₈雜炔基、C₁-C₈醯基、C₂-C₈雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₇-C₁₂芳基烷基、或C₆-C₁₂雜芳基烷基，

且其中相同原子上或相鄰原子上的二個R可連接以形成3至8元環，視需要含有一或多個N、O、或S；

且每一R基團，及由連接二個R基團在一起所形成之每一環，係視需要以一或多個選自於鹵、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C (=NR') NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、及NO₂之取代基取代，

其中每一R'係獨立地為H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆雜烷基、C₁-C₆醯基、C₂-C₆雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₇₋₁₂芳基烷基、或C₆₋₁₂雜芳基烷基，其之每一者係視需要以一或多個選自於鹵、C₁-C₄烷基、C₁-C₄雜烷基、C₁-C₆醯基、C₁-C₆雜醯基、羥基、胺基、及=O之基團取代；且其中相同原子上或相鄰原子上的二個R'可連接以形成3至7元環，係視需要含有至多三個選自於N、O、及S之雜原子；且R¹可為=O，或相同原子上或相鄰連接原子上的二個R¹基團，可視需要連接在一起以形成3至8元環烷基或雜環烷基，其係視需要經取代；且R⁴與R⁵，當位於相同原子上或相鄰連接原子上時，可視需要連接在一起以形成3至8元環烷基或雜環烷基，其係視需要經取代；

W為烷基、雜烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、芳基烷基、或雜芳基烷基，其之每一者可視需要經取代；

X為極性取代基；

且每一m係獨立地為0至3；

或其醫藥上可接受鹽類或酯類。

【請求項2】 如請求項1之用途，其中L為NH或NMe。

【請求項3】 如請求項1之用途，其中W係選自於由視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之環烷基、及視需要經取代之雜環基組成之群組。

【請求項4】 如請求項1之用途，其中Z¹與Z²為C，且-----代表雙鍵。

【請求項5】 如請求項1之用途，其中Z¹為N，Z²為C，且-----代表單鍵。

【請求項6】 如請求項1之用途，其中Z¹為C，Z²為N，且-----代表單鍵。

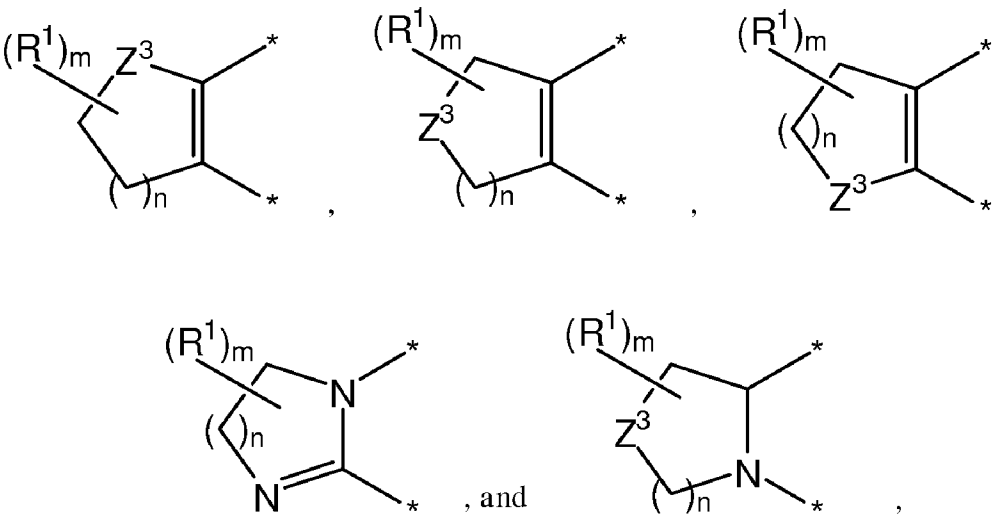
【請求項7】 如請求項1之用途，其中W係視需要經取代之苯基、視需要經取代之雜環基、或以至少一選自於由視需要經取代之苯基、視需要經取代之雜烷基、視需要經取代之雜芳基、鹵、羥基、及-NR''₂（其中每一R''係獨立地為H或視需要經取代之C₁-C₆烷基）所組成群組之成員取代之C₁-C₄烷基；且二個R''可一同與其所接之N連接在一起以形成視需要經取代之3至8元環，其可含有另一選自於N、O、及S之雜原子以作為環成員，且可為飽和、不飽和、或芳族。

【請求項8】 如請求項1之用途，其中L為NH或NMe。

【請求項9】 如請求項7之用途，其中W包含化學式-(CH₂)_p-NR^x₂之至少一基團，其中p為1至4，R^x在每次出現時係獨立地為H或視需要經取代之烷基；且二個R^x可一同與其所接之N連接在一起以形成視需要經取代之3至8元環，其可含

有另一選自於N、O、及S之雜原子以作為環成員，且可為飽和、不飽和、或芳族。

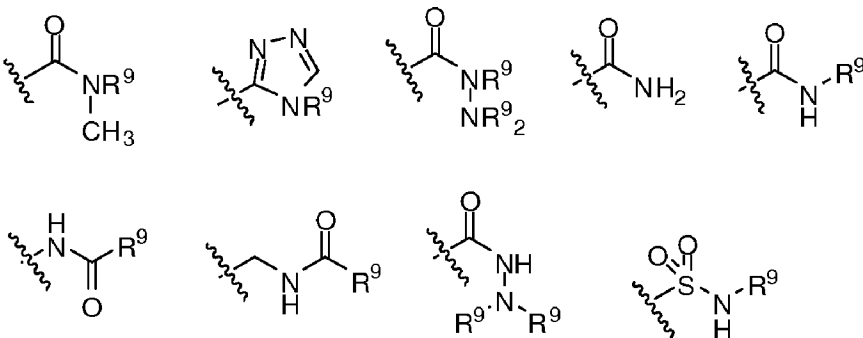
【請求項10】 如請求項1之用途，其中A係選自於由：

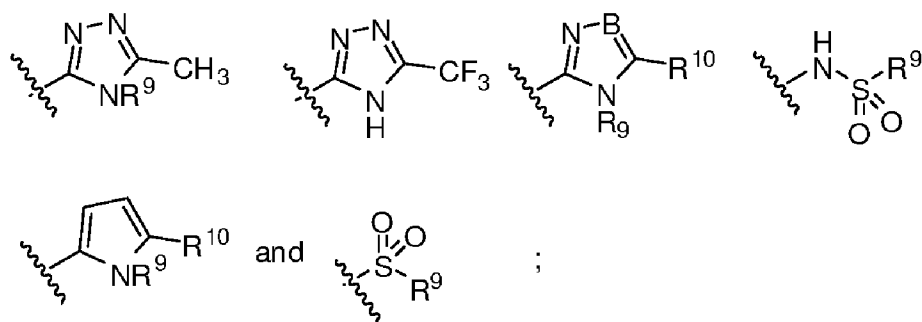


組成之群組，其中 Z^3 為 CR^1_2 、 NR^1 、 $S(=O)_p$ 、或 O ；

n為1至3；且p為0至2。

【請求項11】 如請求項1之用途，其中X係選自於由COOR⁹、C(O)NR⁹-OR⁹、三唑、四唑、CN、咪唑、羧酸酯、羧酸酯生物類性體組成之群組，





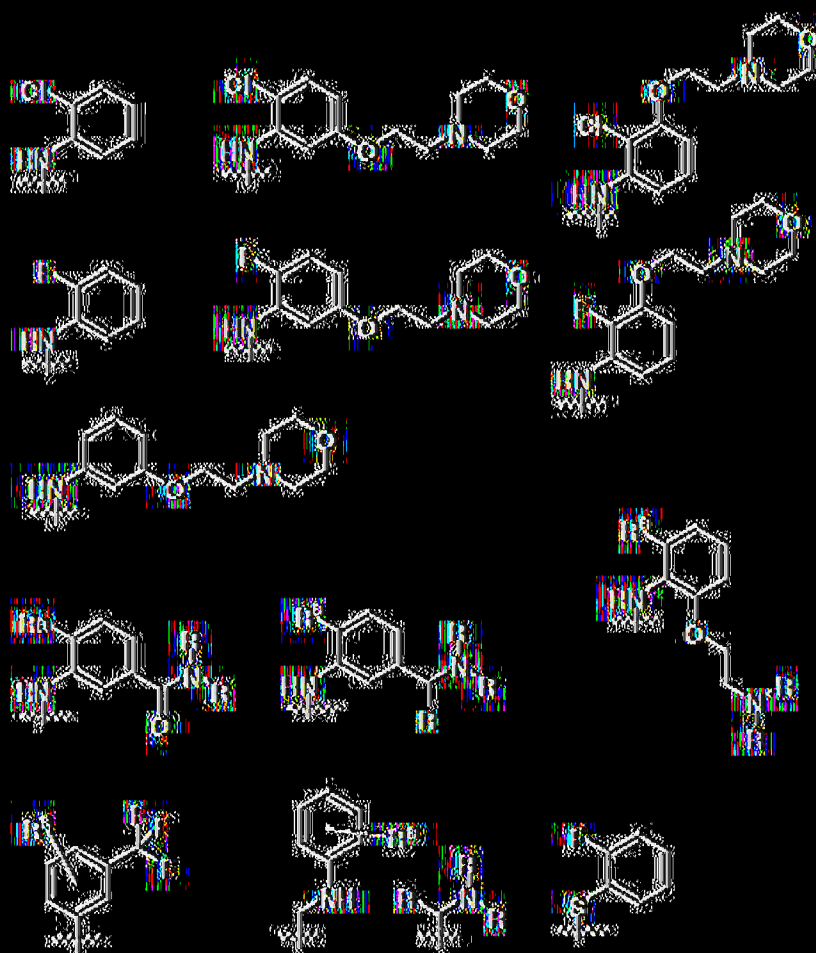
其中每一R⁹係獨立地為H或視需要經取代之選自於由烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基、及雜芳基烷基所組成群組之成員，且相同原子上或相鄰原子上的二個R⁹可視需要連接在一起以形成視需要經取代之環，其亦可含有額外之選自於N、O、及S之雜原子以作為環成員；R¹⁰為鹵、CF₃、CN、SR、OR、NR₂、或R，其中每一R係獨立地為H或視需要經取代之C₁-C₆烷基，且相同原子上或相鄰原子上的二個R可視需要連接在一起以形成視需要經取代之環，其亦可含有額外之選自於N、O、及S之雜原子以作為環成員；

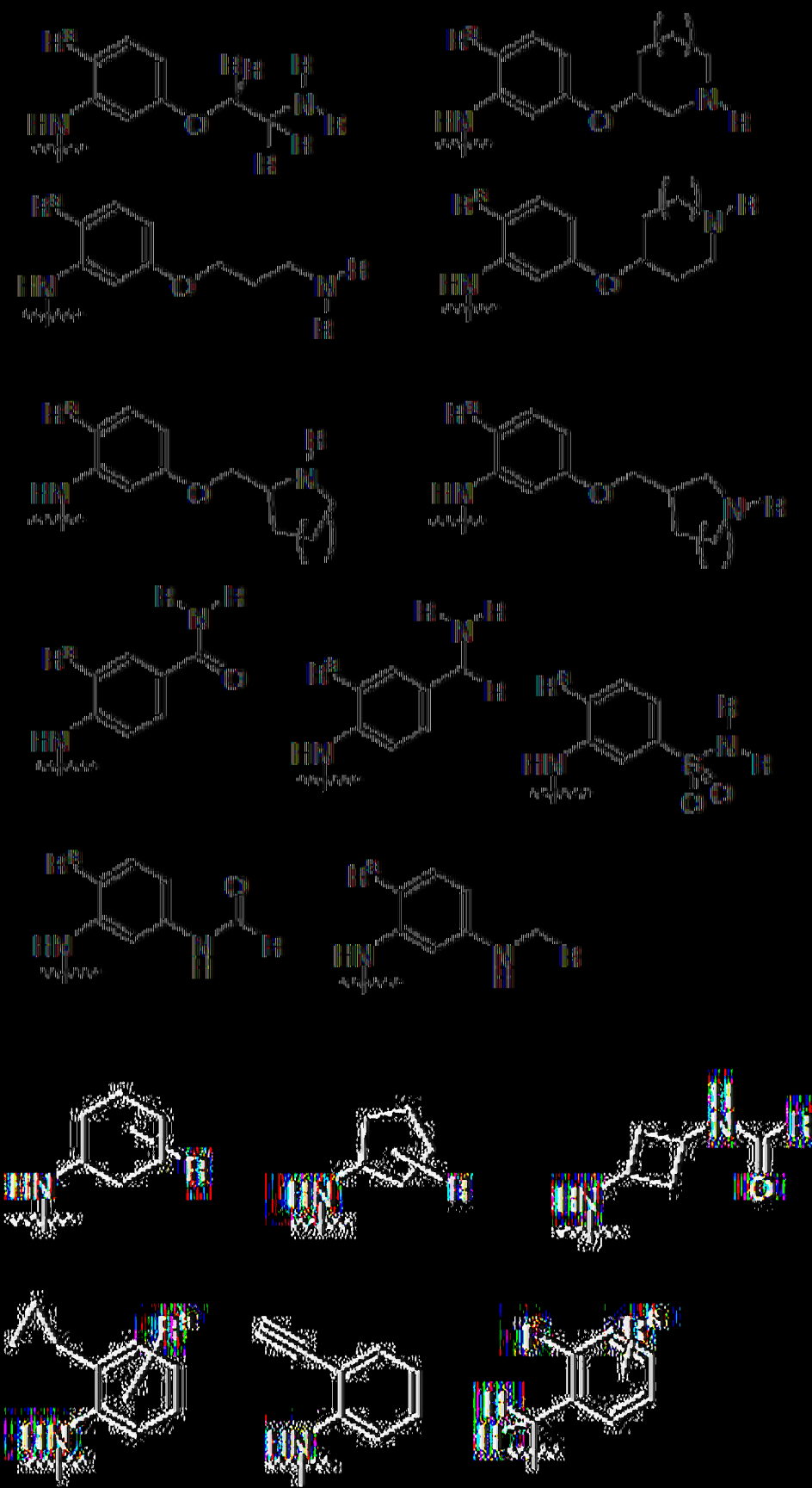
且B為N或CR¹⁰。

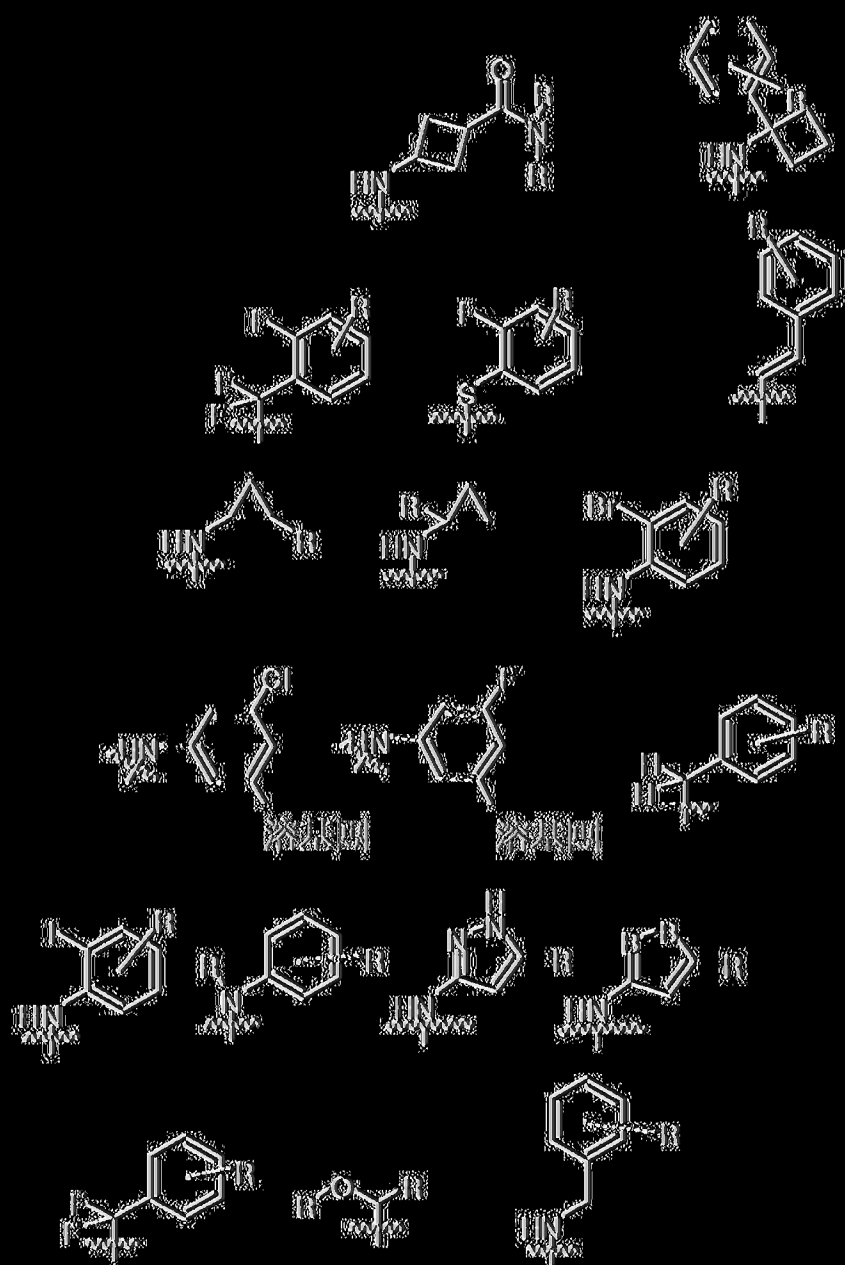
【請求項12】 如請求項1之用途，其中該極性取代基X係位於苯環上的位置3。

【請求項13】 如請求項1之用途，其中該極性取代基X係位於苯環上的位置4。

【請求項14】 如請求項1之用途，其中-L-W係選自於：







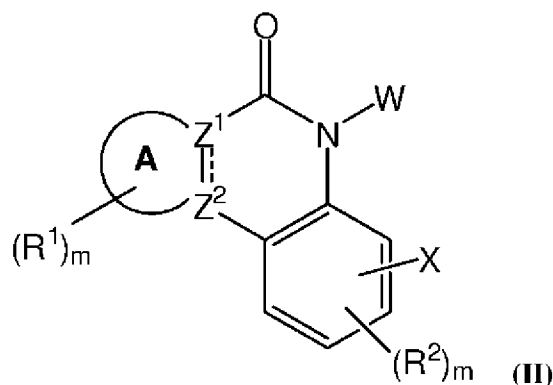
其中每一 R^a 係獨立地為H、Cl或F；

每一 R^b 係獨立地為Me、F、或Cl；每一R係獨立地選自於H、鹵、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基，以及

C_1 - C_4 鹵烷基，且相同原子上或相鄰連接原子上的二個R基團可視需要連接在一起以形成3至8元環；

每一B為N或CR；且每一溶基團（solgroup）為增加溶解度的基團。

【請求項15】 如請求項1之用途，其中化合物具有式(II)結構：



其中：

A為飽和或部分飽和之視需要經取代之5、6、或7元環；

-----代表單鍵或雙鍵；

當-----代表單鍵時， Z^1 與 Z^2 係獨立地為N或C，其前提為 Z^1 與 Z^2 非皆為N；及

當-----代表雙鍵時， Z^1 與 Z^2 為C；

R^1 與 R^2 之每一者係獨立地為H，或視需要經取代之選自於由 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 雜烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 雜烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_8 雜炔基、 C_1 - C_8 醯基、 C_2 - C_8 雜醯基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{12} 雜芳基、 C_7 - C_{12} 芳基烷基、

及C₆-C₁₂雜芳基烷基所組成群組之成員，或鹵、OR、NR₂、NROR、NRNR₂、SR、SOR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCONR₂、NRCSNR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR₂、OOCR、COR、或NO₂，

其中每一R係獨立地為H或C₁-C₈烷基、C₂-C₈雜烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈雜烯基、C₂-C₈炔基、C₂-C₈雜炔基、C₁-C₈醯基、C₂-C₈雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₇-C₁₂芳基烷基、或C₆-C₁₂雜芳基烷基，

且其中相同原子上或相鄰原子上的二個R可連接以形成3至8元環，視需要含有一或多個N、O或S；且每一R基團，及由連接二個R基團在一起所形成之每一環，係視需要以一或多個選自於鹵、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、及NO₂之取代基取代，其中每一R'係獨立地為H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆雜烷基、C₁-C₆醯基、C₂-C₆雜醯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₇-C₁₂芳基烷基、或C₆-C₁₂雜芳基烷基，其之每一者係視需要以一或多個選自於鹵、C₁-C₄烷基、C₁-C₄雜烷基、C₁-C₆醯基、C₁-C₆雜醯基、羥基、胺基、及=O之基團取代；

且其中相同原子上或相鄰原子上的二個R'可連接以形成3至7元環，係視需要含有至多三個選自於N、O、及S之雜原子；且R¹可為=O，或相同原子上或相鄰連接原子上的二個R¹基團，可視需要連接在一起以形成3至8元環烷基或雜環烷基，其係視需要經取代；

W為烷基、雜烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、芳基烷基、或雜芳基烷基，其之每一者可視需要經取代；

X為極性取代基；

且每一m係獨立地為0至3；

或其醫藥上可接受鹽類或酯類。

【請求項16】如請求項15之用途，其中W係選自於由視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之環烷基、及視需要經取代之雜環基組成之群組。

【請求項17】如請求項15之用途，其中 Z^1 與 Z^2 為C，且-----代表雙鍵。

【請求項18】如請求項15之用途，其中 Z^1 為N， Z^2 為C，且-----代表單鍵。

【請求項19】如請求項15之用途，其中 Z^1 為C， Z^2 為N，且-----代表單鍵。

【請求項20】如請求項15之用途，其中W為視需要經取代之苯基、視需要經取代之雜環基、或以至少一選自於由視需要經取代之苯基、視需要經取代之雜烷基、視需要經取代之雜芳基、鹵、羥基、及-NR²所組成群組之成員取代之C₁-C₄烷基，

其中每一R²係獨立地為H或視需要經取代之C₁-C₆烷基；

且二個R²可一同與其所接之N連接在一起以形成視需要經取代之3至8元環，其可含有另一選自於N、O、及S之雜原子以作為環成員，且可為飽和、不飽和、或芳族。

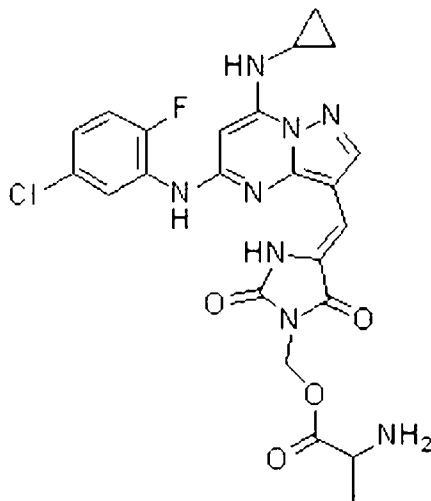
【請求項21】如請求項20之用途，其中W包含化學式-(CH₂)_p-NR^x₂之至少一基團，其中p為1-4，

R^x在每次出現時係獨立地為H或視需要經取代之烷基；

[(請求項2/)] 如請求項1之用途，其中該化合物為化合物A，其結構為

〔請求項28〕如請求項1之用途，其中該化合物為化合物B3，其結構為

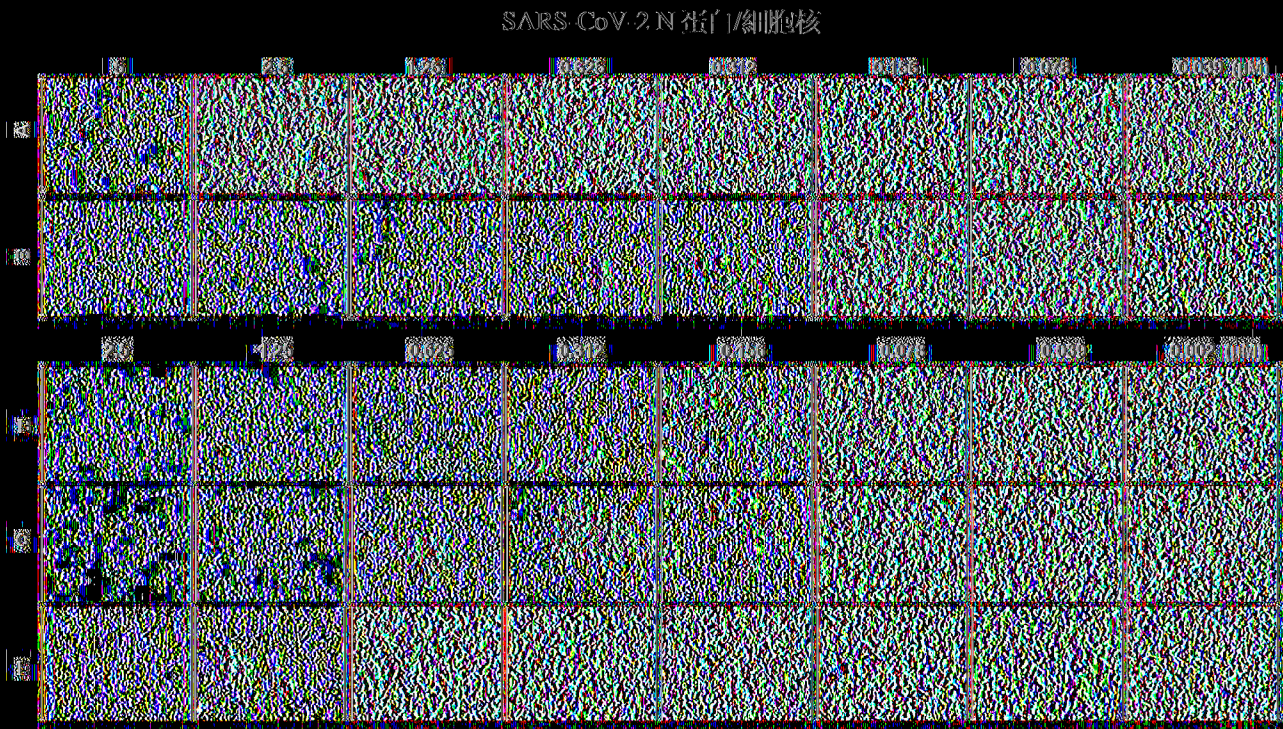
〔請求項29〕如請求項1之用途，其中該化合物為化合物C，其結構為



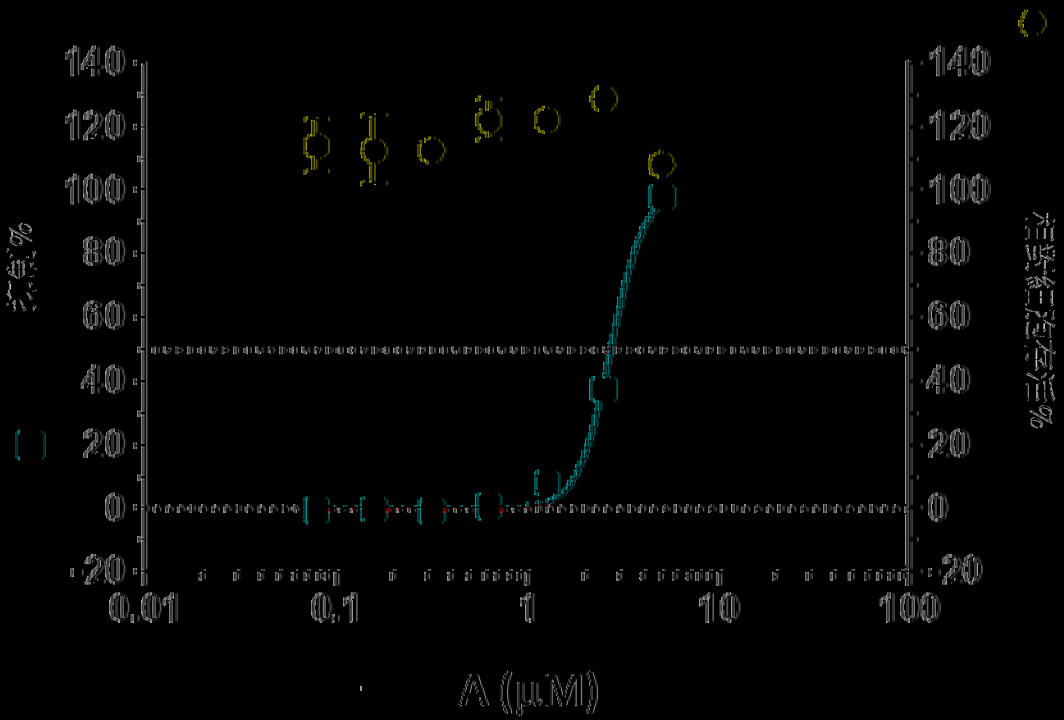
【請求項30】 如請求項1之用途，其中該RNA病毒為嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒（SARS-CoV）或SARS-CoV-2。

【請求項31】 如請求項1之用途，其中該RNA病毒為COVID-19。

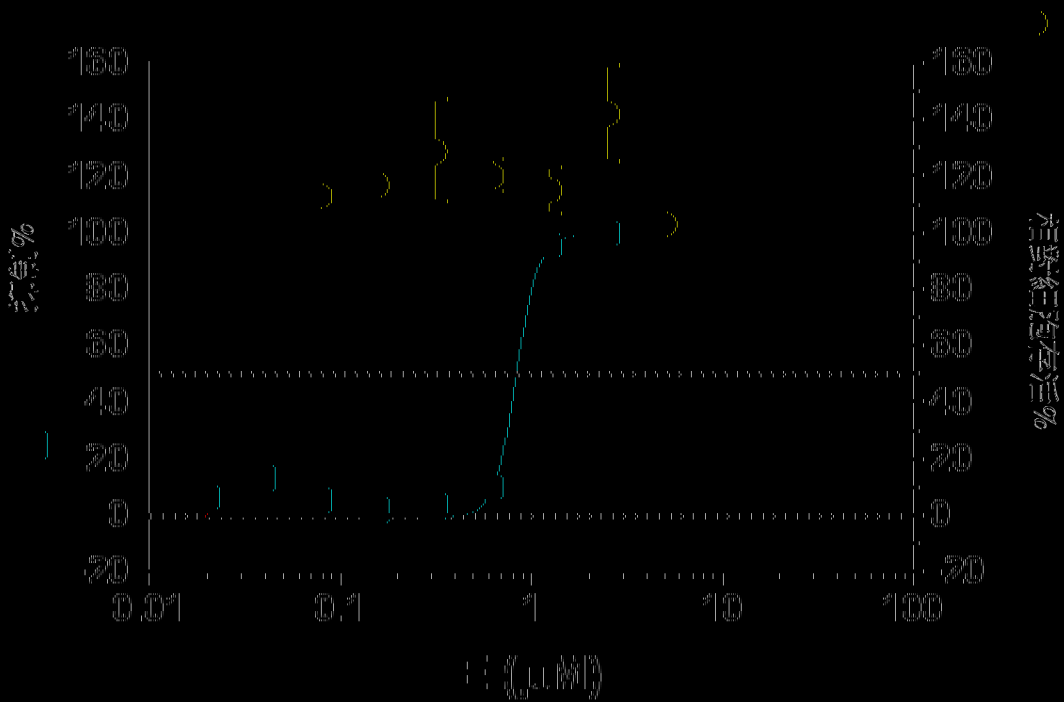
|(發明圖式)|



|(圖1)|



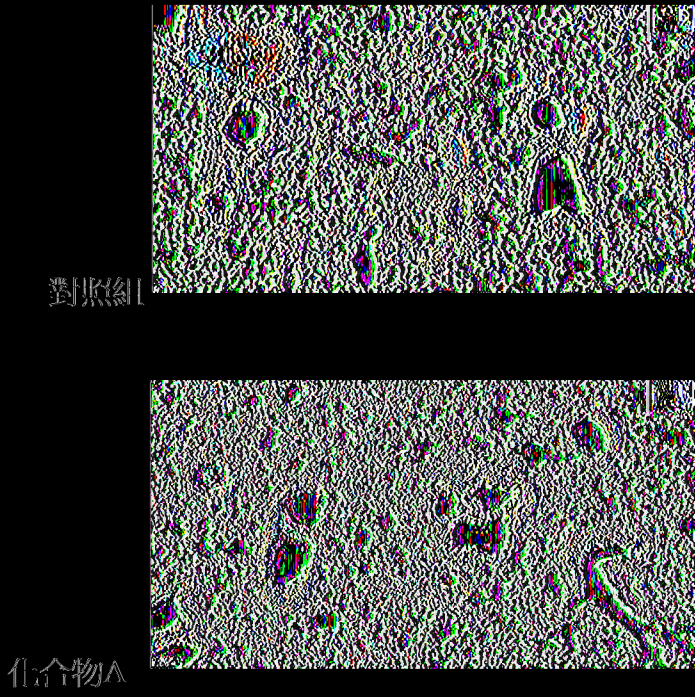
|(圖2)|



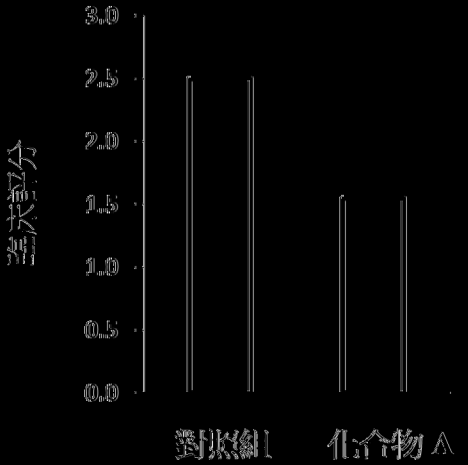
|(同5)|



|(同6)|



$$\left| \left(\begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}^T I \right) \right|$$



$$\left| \left(\begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}^T 8 \right) \right|$$