



(21)申請案號：100110269

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)
C07D495/04 (2006.01)
A61K31/519 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)
A61K31/437 (2006.01)
A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2010/03/24 美國

61/316,995

(71)申請人：渥特克斯製藥公司(美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)
美國

(72)發明人：沛萊拉 歐司維 Z PEREIRA, OSWY Z. (CA)；班納尼 優瑟夫 L BENNANI, YOUSSEF L. (US)；麥斯威爾 約翰 MAXWELL, JOHN (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：0 共 132 頁

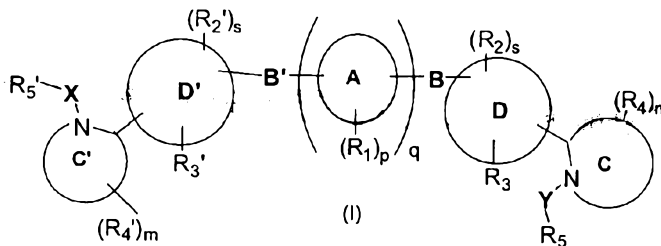
(54)名稱

用於治療或預防黃病毒感染之類似物

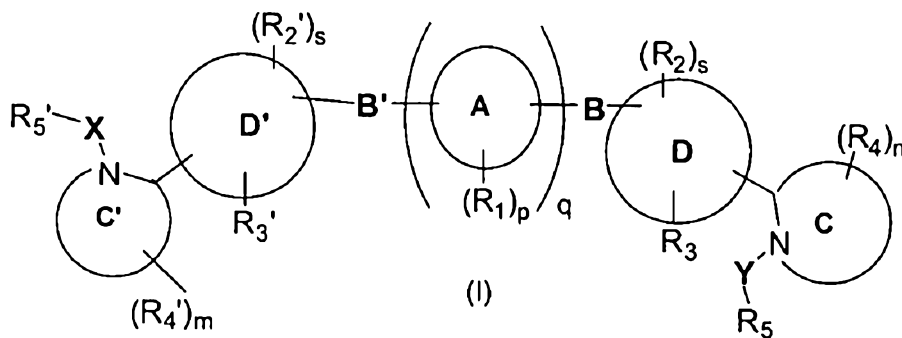
ANALOGUES FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF FLAVIVIRUS INFECTIONS

(57)摘要

本發明提供由式 I 表示之化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A、B、B'、X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、m、n 或 p 如本文所定義，其適用於治療黃病毒科(flaviviridae)病毒感染。





(21)申請案號：100110269

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)
C07D495/04 (2006.01)
A61K31/519 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)
A61K31/437 (2006.01)
A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2010/03/24 美國

61/316,995

(71)申請人：渥特克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：沛萊拉 歐司維 Z PEREIRA, OSWY Z. (CA)；班納尼 優瑟夫 L BENNANI, YOUSSEF L. (US)；麥斯威爾 約翰 MAXWELL, JOHN (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：0 共 132 頁

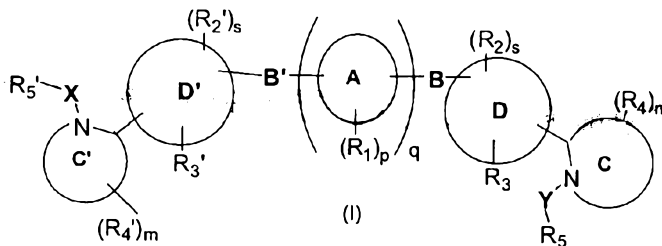
(54)名稱

用於治療或預防黃病毒感染之類似物

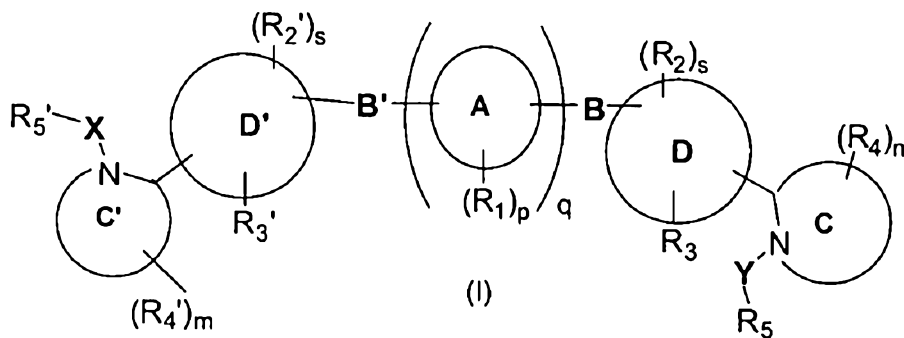
ANALOGUES FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF FLAVIVIRUS INFECTIONS

(57)摘要

本發明提供由式 I 表示之化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A、B、B'、X、Y、R₁、R₂、R₂'、R₃、R₃'、R₄、R₄'、R₅、R₅'、m、n 或 p 如本文所定義，其適用於治療黃病毒科(flaviviridae)病毒感染。



六、發明說明：

本申請案根據 35 U.S.C. § 119(e)主張 2010 年 3 月 24 日申請之美國臨時申請案第 61/316,995 號的權益，該案以全文引用的方式併入本文中。

本發明係關於新穎化合物及使用新穎化合物治療或預防黃病毒 (*Flavivirus*) 感染之方法。

肝炎為全世界存在之疾病。其一般具有病毒性質，但亦存在其他已知起因。病毒性肝炎為迄今最常見形式之肝炎。每年近 750,000 美國人受肝炎影響，其中超過 150,000 人感染 C 型肝炎病毒 (「HCV」)。

HCV 為屬於黃病毒科 (*Flaviviridae*) 之正股 RNA 病毒且與包括豬瘟病毒 (hog cholera virus) 及牛病毒性腹瀉病毒 (BVDV) 之瘟病毒 (pestivirus) 具有密切關係。咸信 HCV 經由製造互補負股 RNA 模板進行複製。由於缺乏用於病毒之有效培養複製系統，將 HCV 粒子自混合人類血漿分離且藉由電子顯微術顯示其直徑為約 50-60 nm。HCV 基因組為約 9,600 bp 之單股正義 RNA，其編碼 3009-3030 個胺基酸之聚合蛋白質，該聚合蛋白質在轉譯時及轉譯後裂解為成熟病毒蛋白質 (核心、E1、E2、p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B)。咸信結構糖蛋白 E1 及 E2 包埋於病毒脂質包膜中且形成穩定雜二聚體。亦咸信結構核心蛋白質與病毒 RNA 基因組相互作用以形成核鞘。稱為 NS2 至

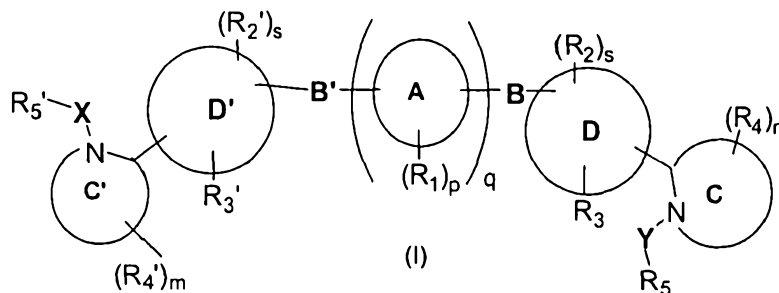
NS5 之非結構蛋白質包括具有病毒複製及蛋白質加工所涉及之酶功能的蛋白質，包括聚合酶、蛋白酶及解螺旋酶。

HCV 污染之主要來源為血液。HCV 感染作為健康問題之量值由高風險組中之發病率來說明。舉例而言，在西方國家，60%至 90%之血友病患者及超過 80%之靜脈注射藥物濫用者長期感染 HCV。對於靜脈注射藥物濫用者而言，發病率在約 28%至 70%之間變化，視研究群體而定。近來，由於用於篩選獻血者之診斷工具的進步，輸液後所致之新 HCV 感染的比例已顯著降低。

聚乙二醇化干擾素加病毒唑之組合為慢性 HCV 感染之治療選擇。此治療在大部分感染最普遍基因型 (1a 及 1b) 之患者中不提供持續病毒反應 (SVR)。此外，顯著副作用阻礙對當前療法之順應性且在一些患者中可能需要降低劑量或中斷。

因此，極大地需要開發用於治療或預防黃病毒感染之抗病毒劑。

在一態樣中，本發明提供一種式 (I) 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

每個 A 彼此獨立地為 C₆₋₁₄ 芳基、4-12 員雜環、C₃₋₁₀ 環烷基或 5-12 員雜芳基；

B 及 B'彼此獨立地不存在、為 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基；

C 及 C'彼此獨立地為 4-7 員雜環；

D 及 D'彼此獨立地為在五員環中包含至少一個氮原子之 5,6 員雜環，其中與 B 或 B'之連接點位於六員環上，且其中 D 與 D'皆不為苯并咪唑。

R₁ 為鹵素、-OR_a、-NR_aR_b、-C(=O)OR_a、-C(O)NR_aR_b、-C(=O)OH、-C(=O)R_a、-C(=NOR_c)R_a、-C(=NR_c)NR_aR_b、-NR_dC(=O)NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_bC(=O)OR_a、-OC(=O)NR_aR_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、羥基、硝基、疊氮基、氰基、-S(O)₀₋₃R_a、-SO₂NR_aR_b、-NR_bSO₂R_a、-NR_bSO₂NR_aR_b、-P(=O)OR_aOR_b、未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₁₋₆ 烷基、未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₂₋₆ 烯基、未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₂₋₆ 炔基，或 R₁ 之任何兩次出現可連同其所連接之原子一起形成未經取代或經 R¹¹ 取代一或多次之 5-7 環烷基或未經取代或經 R¹² 取代一或多次之 5-7 員雜環；

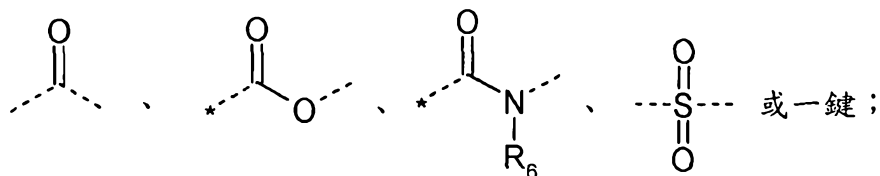
R_a-R_d 彼此獨立地為 H、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₆₋₁₂ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基；

每個 R₂ 及 R₂'彼此獨立地為鹵素、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₆ 鹵化烷基、-(CH₂)₁₋₆OH、-OR_a、-C(=O)OR_a、-NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-C(O)NR_aR_b、-S(O)₀₋₃R_a、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 員雜環或 5-12 員雜芳基；

R_3 及 R_3' 彼此獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_{1-6}OH$ 、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

R_4 及 R_4' 彼此獨立地為鹵素、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-(CH_2)_{1-6}OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、羥基、 C_{6-14} 芳基或 C_{1-6} 烷氧基；其中 R_4 之兩次出現可連同其所連接之原子一起形成未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-6} 烯基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 3-7 環烷基或未經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 4-7 員雜環；其中 R_4' 之兩次出現可連同其所連接之原子一起形成未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-6} 烯基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 3-7 環烷基或未經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 4-7 員雜環；

X 及 Y 彼此獨立地為



其中星號 (*) 指示與環 C 或 C' 之氮的連接點；

R_5 及 R_5' 彼此獨立地為 H、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-18} 烷基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-12} 烯基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-12} 炔基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 C_{6-14} 芳基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 C_{7-16} 芳烷基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 5-12 員雜芳基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 6-18 員雜芳烷基、未經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 3-12 員雜環或未經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 4-18 員雜環-烷基；

R_6 為 H、 C_{1-6} 烷基或鹵化 C_{1-6} 烷基；

m 及 n 彼此獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 為 0、1、2、3 或 4；

q 為 0、1 或 2；

s 為 0、1、2、3 或 4；

R^{10} 為鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基 (oxo)、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 或 $-P(=O)OR_aOR_b$ ；

R^{11} 為鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 或 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基；
且

R^{12} 為鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、

-NR_bC(=O)R_a、-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_bC(=O)OR_a、
 -OC(=O)NR_aR_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、羥基、硝基、
 疊氮基、氰基、-S(O)₀₋₃R_a、-SO₂NR_aR_b、-NR_bSO₂R_a、
 -NR_bSO₂NR_aR_b 或 -P(=O)OR_aOR_b、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₁₂ 烯基、
 C₂₋₁₂ 炔基、C₆₋₁₂ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18
 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

在另一態樣中，提供一種治療或預防患者之黃病毒科病毒感染的方法，其包含向該患者投予治療有效量之本發明之化合物、組成物或組合。

在另一態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含至少一種本發明之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

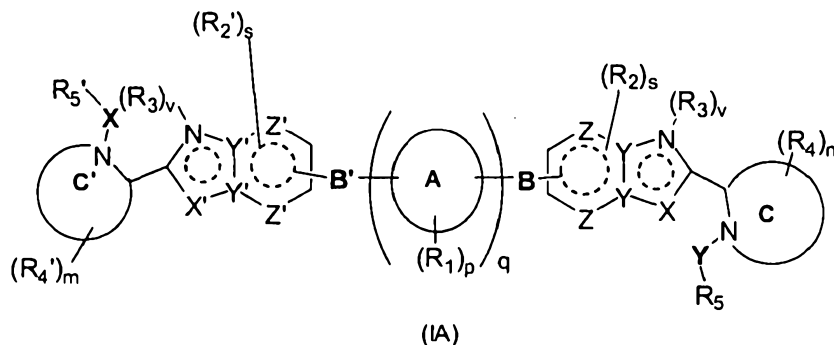
在另一態樣中，提供一種組合，其包含本發明之化合物及一或多種選自以下之其他藥劑：病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑、病毒聚合酶抑制劑、病毒解螺旋酶抑制劑、免疫調節劑、抗氧化劑、抗細菌劑、治療性疫苗、肝保護劑、反義藥劑、HCV NS2/3 蛋白酶之抑制劑及內部核糖體進入位點 (IRES) 之抑制劑。

在另一態樣中，提供本發明之化合物、組成物或組合用於治療或預防人類之黃病毒科病毒感染的用途。

在又一態樣中，提供本發明之化合物、組成物或組合用於製造供治療或預防人類之黃病毒科病毒感染之藥劑的用途。

在一具體實例中，本發明之化合物包含獨立地或以組合形式存在以下具體實例之彼等化合物。

根據另一具體實例，本發明之化合物由式 (IA) 表示：



其中：

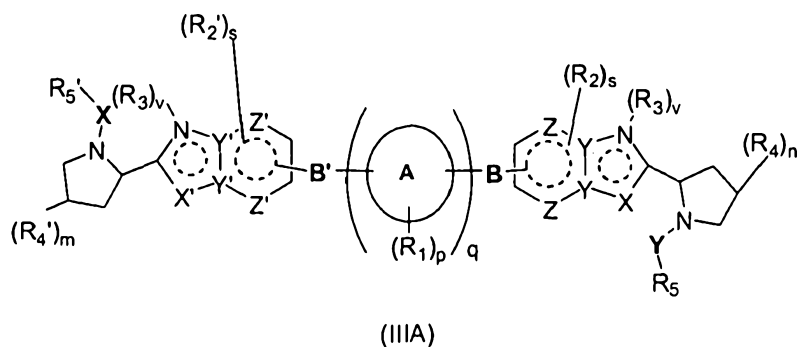
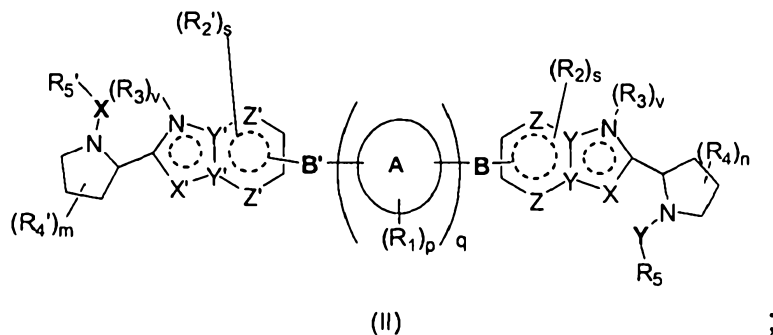
每個 X 及 X' 彼此獨立地為 -N-、-O-、-S- 或 -CH-；

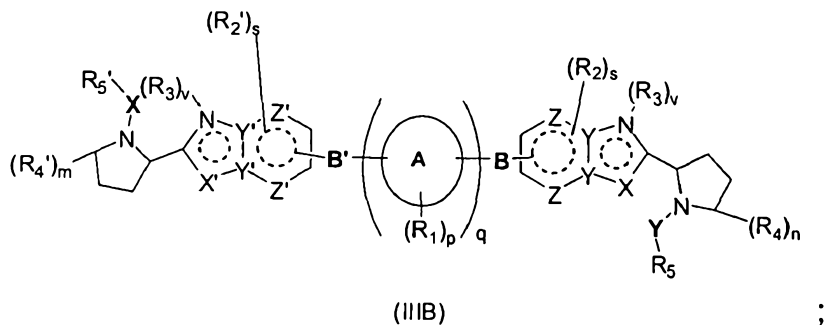
每個 Y 及 Y' 彼此獨立地為 -N- 或 -C-；

每個 Z 及 Z' 彼此獨立地為 -N- 或 -C-；且

每個 v 彼此獨立地為 0 或 1；且其中式 (IA) 化合物之其餘變數如本文對於式 (I) 化合物所定義。

根據另一具體實例，本發明之化合物由式 (II)、(IIA)、或 (IIIB) 所表示：

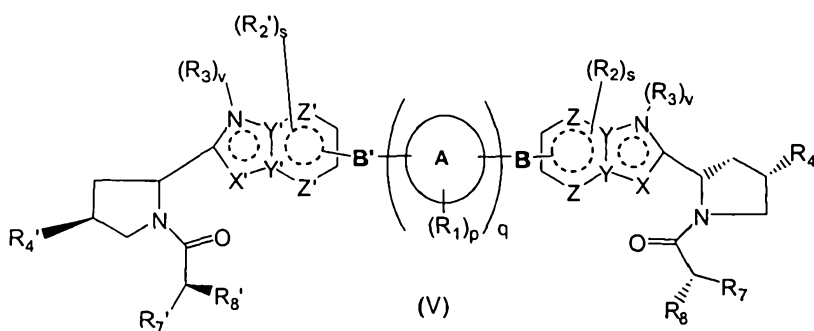
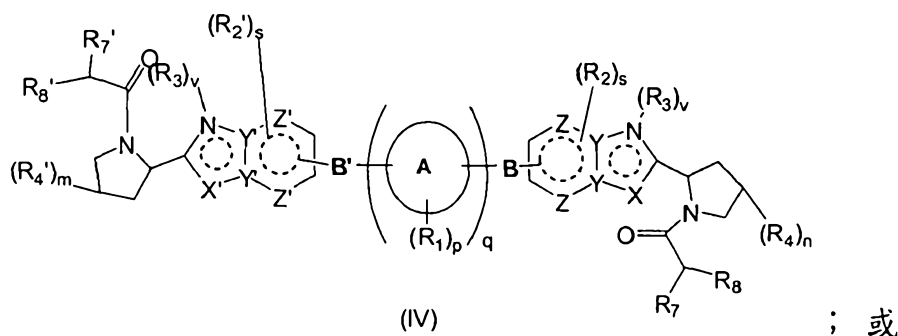




或其醫藥學上可接受之鹽；且

其中式 (II)、(IIIA) 或 (IIIB) 之化合物的變數如本文對於式 (I) 及 (IA) 之化合物所定義。

根據另一具體實例，本發明之化合物由式 (IV) 或 (V) 所表示：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R_7 及 R_7' 彼此獨立地為未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-8} 烷基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-8} 烯基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-8} 炔基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之苯基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之苯甲基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 5-6 員雜芳基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 6-7 員雜芳烷基、未

經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 3-6 員雜環或未經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 4-7 員雜環-烷基；

R_8 及 R_8' 彼此獨立地為 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 或 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ ，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基；且

m 與 n 合起來為 0、1、2、3 或 4；且

其中式 (IV) 或 (V) 之化合物的其餘變數如本文對於式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA) 或 (IIIB) 之化合物所定義。

下文描述式 (I)、(IA)、(II，包括如下文所述之第一至第六較佳具體實例)、(IIIA，包括如下文所述之第七較佳具體實例)、(IIIB)、(IV) 或 (V) 之化合物的其他具體實例：

根據另一具體實例，A 為苯基、噻吩、噻吩并 [3,2-b] 噻吩、吡啶、嘧啶、萘基、苯并 [1,3] 二噁唑、苯并噁唑或三唑。

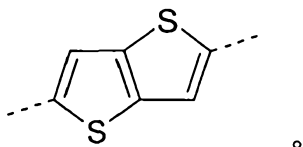
根據另一具體實例，A 為苯基、噻吩、噻吩并 [3,2-b] 噻吩、萘基、苯并 [1,3] 二噁唑或苯并噁唑。

根據另一具體實例，A 為苯基、噻吩、吡啶、嘧啶或三唑。

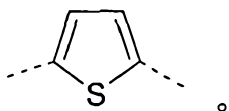
根據另一具體實例，A 為苯基或噻吩并 [3,2-b] 噻吩。

根據另一具體實例，A 為苯基或噻吩。

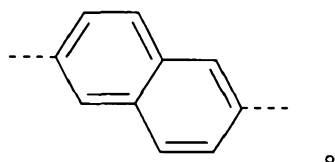
根據另一具體實例，A 為



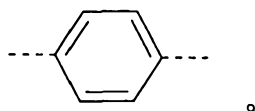
根據另一具體實例，A 為



根據另一具體實例，A 為



根據另一具體實例，A 為



根據另一具體實例，A 為一鍵。

根據另一具體實例，B 及 B'彼此獨立地為 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基。

根據另一具體實例，B 及 B'彼此獨立地為 $-(C\equiv C)-$ 或 $-(CH_2)_2-$ 。

根據另一具體實例，B 及 B'各為 $-(CH_2)_2-$ 。

根據另一具體實例，B 及 B'各為 $-(C\equiv C)-$ 。

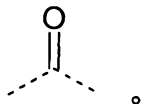
根據另一具體實例，m 或 n 為 2。

根據另一具體實例，m 或 n 為 1。

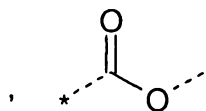
根據另一具體實例，p 為 2。

根據另一具體實例，p 為 1。

根據另一具體實例，X 及 Y 各為



根據另一具體實例，X 及 Y 各為



其中以星號 (*) 標記之鍵指示連接於環 C 或 C' 之氮。

根據另一具體實例， R_4 及 R_4' 彼此獨立地為 H、鹵素、 C_{1-6} 烷基、羥基、苯基或 C_{1-4} 烷氧基。

根據另一具體實例， R_4 及 R_4' 彼此獨立地為 H、鹵素、甲基、乙基、第三丁氧基或羥基。

根據另一具體實例， R_4 及 R_4' 各為 H。

根據另一具體實例， R_4 及 R_4' 各為氟基。

根據另一具體實例， R_4 及 R_4' 各為甲基。

根據另一具體實例， R_3 及 R_3' 各為 H。

根據另一具體實例， R_1 為 H、鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、-羥基、硝基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 鹵化烷基。

根據另一具體實例， R_1 為鹵素、 C_{1-3} 烷基、羥基、氰基或 C_{1-3} 烷氧基。

根據另一具體實例， R_1 為氟基、氯基、甲基、羥基、氰基或甲氧基。

根據另一具體實例， R_1 為甲基。

根據另一具體實例， R_1 為 H。

根據另一具體實例， R_2 及 R_2' 彼此獨立地為 H、鹵素、

C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_{1-3}OH$ 、 $-OR_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 C_{6-12} 芳基或 5-12 員雜芳基，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R_2 及 R_2' 彼此獨立地為 H、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_{1-3}OH$ 、 $-OR_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、苯基或 5-6 員雜芳基，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R_2 及 R_2' 各為甲基。

根據另一具體實例， R_2 及 R_2' 各為碘基。

根據另一具體實例， R_2 及 R_2' 各為 H。

根據另一具體實例， R_6 為 H 或 C_{1-3} 烷基。

根據另一具體實例， R_5 及 R_5' 彼此獨立地為未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-8} 烷基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-8} 烯基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-8} 炔基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之苯基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 C_{7-8} 芳烷基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 5-6 員雜芳基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 6-8 員雜芳烷基、未經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 3-6 員雜環或未經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 4-8 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R_5 及 R_5' 彼此獨立地為未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-6} 烷基、未經取代或經 R^{10} 取代一

或多次之 C₂₋₆ 烯基、未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₂₋₆ 炔基、未經取代或經 R¹¹ 取代一或多次之苯基、未經取代或經 R¹¹ 取代一或多次之苯甲基、未經取代或經 R¹¹ 取代一或多次之 5-6 員雜芳基、未經取代或經 R¹¹ 取代一或多次之 6-7 員雜芳烷基、未經取代或經 R¹² 取代一或多次之 5-6 員雜環或未經取代或經 R¹² 取代一或多次之 6-7 員雜環-烷基。

根據另一具體實例，R₅ 及 R_{5'} 彼此獨立地為未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₁₋₆ 烷基、未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₂₋₆ 烯基或未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₂₋₆ 炔基。

根據另一具體實例，R₅ 及 R_{5'} 彼此獨立地為未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₁₋₁₂ 烷基。

根據另一具體實例，R₅ 及 R_{5'} 彼此獨立地為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-甲基丁烷、3-甲基丁烷、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環己基(CH₂)-，其在各種情況下均未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次。

根據另一具體實例，R₅ 及 R_{5'} 彼此獨立地為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-甲基丁烷、3-甲基丁烷、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環己基(CH₂)-。

根據另一具體實例，R₅ 及 R_{5'} 彼此獨立地為未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之異丙基。

根據另一具體實例，R₅ 及 R_{5'} 彼此獨立地為未經取代或

經 $-\text{OCH}_3$ 取代一或多次之異丙基。

根據另一具體實例， R_5 及 R_5' 各為異丙基。

根據另一具體實例， R_5 及 R_5' 各為 H 或第三丁基。

根據另一具體實例， R_5 及 R_5' 彼此獨立地為未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之苯基。

根據另一具體實例， R_5 及 R_5' 彼此獨立地為未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之苯甲基。

根據另一具體實例， R^{10} 為鹵素、 $-\text{OR}_a$ 、側氧基、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $=\text{NO}-\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}_c)\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_c)\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{NR}_c)\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-3}\text{R}_a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{R}_a$ 或 $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ ，其中 R_a - R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R^{10} 為 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{NR}_c)\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{R}_a$ 或 $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ ，其中 R_a - R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R^{10} 為 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 或 $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{R}_a$ ，其中 R_a 、 R_b

及 R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R^{10} 為 $-NR_aR_b$ 或 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ ，其中 R_a 及 R_b 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R^{10} 為 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ ，其中 R_a 、 R_b 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R^{10} 為鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、氰基，其中 R_a - R_b 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R^{10} 為鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、羥基或氰基，其中 R_a - R_b 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R^{10} 為鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、羥基或 NH_2 。

根據另一具體實例， R^{10} 為鹵素、羥基或 NH_2 。

根據另一具體實例， R^{10} 為鹵素。

根據另一具體實例， R^{11} 為鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 或 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R^{11} 為鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、氰基、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{7-8} 芳烷基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基，其中 R_a 、 R_b 及 R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R^{11} 為鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{7-8} 芳烷基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基，其中 R_a 、 R_b 及 R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R^{11} 為鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、羥基、氰基或 C_{1-6} 烷基，其中 R_a - R_b 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R^{11} 為鹵素、羥基、氰基或 NH_2 。

根據另一具體實例， R^{11} 為鹵素。

根據另一具體實例， R^{12} 為鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基，其中 R_a - R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、

5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R^{12} 為鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、氰基、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{7-8} 芳烷基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基，其中 R_a 、 R_b 及 R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R^{12} 為鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{7-8} 芳烷基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基，其中 R_a 、 R_b 及 R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R^{12} 為鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、羥基、氰基或 C_{1-6} 烷基，其中 R_a - R_b 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-

烷基。

根據另一具體實例， R^{12} 為鹵素。

根據另一具體實例， R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{7-8} 芳烷基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基。

根據另一具體實例， R_a 及 R_c 彼此獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{7-8} 芳烷基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基，且 R_b 及 R_d 彼此獨立地為 H 或 C_{1-3} 烷基。

根據另一具體實例， R_a 及 R_c 彼此獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、苯甲基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基，且 R_b 及 R_d 彼此獨立地為 H 或 C_{1-3} 烷基。

根據另一具體實例， R_a-R_d 彼此獨立地為 H 或 C_{1-3} 烷基。

根據另一具體實例，式 (IV) 或 (V) 中之 R_8 及 R_8' 彼此獨立地為 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 或 $-NR_bC(=O)OR_a$ ，其中 R_a-R_b 彼此獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基。

根據另一具體實例，式 (IV) 或 (V) 中之 R_8 及 R_8' 彼此獨立地為 $-NR_aR_b$ 或 $-NR_bC(=O)OR_a$ ，其中 R_a-R_b 彼此獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基。

根據另一具體實例，式 (IV) 或 (V) 中之 R_8 及 R_8' 彼此獨立地為 $-NR_bC(=O)OR_a$ ，其中 R_a-R_b 彼此獨立地為 H、

C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基。

根據另一具體實例，式 (IV) 或 (V) 中之 R_8 及 R_8' 彼此獨立地為 $-NR_bC(=O)OR_a$ ，其中 R_a-R_b 彼此獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、苯基、四氫呋喃或苯甲基。

根據另一具體實例，式 (IV) 或 (V) 中之 R_8 及 R_8' 彼此獨立地為 $-NR_bC(=O)OR_a$ ，其中 R_a 為 C_{1-6} 烷基且 R_b 為 H 或甲基。

根據另一具體實例，式 (IV) 或 (V) 中之 R_8 及 R_8' 彼此獨立地為 $-NR_bC(=O)OR_a$ ，其中 R_a 為 C_{1-6} 烷基且 R_b 為 H。

根據另一具體實例，式 (IV) 或 (V) 中之 R_8 及 R_8' 彼此獨立地為 $-NR_bC(=O)OR_a$ ，其中 R_a 為甲基且 R_b 為 H。

根據另一具體實例，式 (IV) 或 (V) 中之 R_7 及 R_7' 彼此獨立地為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、苯基、苯甲基、5-6 員雜芳基、6-7 員雜芳烷基、3-6 員雜環或 4-7 員雜環-烷基；

根據另一具體實例，式 (IV) 或 (V) 中之 R_7 及 R_7' 彼此獨立地為苯基。

根據另一具體實例，式 (IV) 或 (V) 中之 R_7 及 R_7' 彼此獨立地為 C_{1-6} 烷基。

根據另一具體實例，式 (IV) 或 (V) 中之 R_7 及 R_7' 彼此獨立地為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-甲基丁烷、3-甲基丁烷、環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

根據另一具體實例，式 (IV) 或 (V) 中之 R_7 及 R_7' 各為異丙基。

根據另一具體實例，當價數允許時，在 B 、 B' 、 R_a - R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中，烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環或雜環-烷基彼此獨立地未經取代或經鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、羥基、硝基、疊氮基或氰基取代一或多次，其中 R_a 、 R_d 彼此獨立地為 H 、 C_{1-12} 烷基。

根據另一具體實例，當價數允許時，在 B 、 B' 、 R_a - R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中，烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環或雜環-烷基彼此獨立地未經取代或經鹵素取代一次。

根據另一具體實例，當價數允許時，在 B 、 B' 、 R_a - R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中，烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環或雜環-烷基彼此獨立地未經取代或經氟基取代一次。

根據本發明，該等化合物選自如式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IV) 或 (V) 所定義之化合物，其中：

A 為 C_{6-14} 芳基、5-12 員雜芳基或一鍵；

B 及 B' 彼此獨立地為 $-(C\equiv C)-$ 或 $-(CH_2)_2-$ ；

R_1 為 H 、鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、羥基、硝基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 鹵化烷基；

R_2 及 R_2' 彼此獨立地為 H、甲基或碘基；

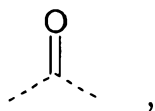
m 及 n 彼此獨立地為 0、1 或 2；

p 為 0、1 或 2；

R_3 及 R_3' 為 H；

R_4 及 R_4' 彼此獨立地為 H、鹵素、 C_{1-6} 烷基、羥基、苯基或 C_{1-4} 烷氧基；

X 及 Y 為



R_5 及 R_5' 彼此獨立地為未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-12} 烷基。

根據本發明，該等化合物選自如各式所定義之化合物，其中：

A 為 C_{6-14} 芳基、5-12 員雜芳基或一鍵；

B 及 B' 彼此獨立地為 $-(C\equiv C)-$ 或 $-(CH_2)_2-$ ；

R_1 為 H 或甲基；

R_2 及 R_2' 彼此獨立地為 H、甲基或碘基；

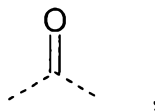
m 及 n 彼此獨立地為 0、1 或 2；

p 為 0、1 或 2；

R_3 及 R_3' 為 H；

R_4 及 R_4' 彼此獨立地為 H、鹵素、 C_{1-6} 烷基、羥基、苯基或 C_{1-4} 烷氧基；

X 及 Y 為



R_5 及 R_5' 彼此獨立地為未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-12} 烷基。

根據本發明，該等化合物選自如各式所定義之化合物，其中：

A 為苯基、噻吩、噻吩并[3,2-b]噻吩、吡啶、嘧啶、萘基、苯并[1,3]二噁唑、苯并噁唑或三唑；

B 及 B' 彼此獨立地為 $-(C\equiv C)-$ 或 $-(CH_2)_2-$ ；

R_1 為 H 或甲基；

R_2 及 R_2' 彼此獨立地為 H、甲基或碘基；

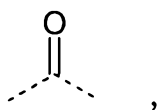
m 及 n 彼此獨立地為 0、1 或 2；

p 為 0、1 或 2；

R_3 及 R_3' 為 H；

R_4 及 R_4' 彼此獨立地為 H、鹵素、 C_{1-6} 烷基、羥基、苯基或 C_{1-4} 烷氧基；

X 及 Y 為



R_5 及 R_5' 彼此獨立地為未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-12} 烷基。

根據本發明，該等化合物選自如式 (I)、(IA)、(II)、(IIIA)、(IIIB)、(IV) 或 (V) 所定義之化合物，其中：

A 為苯基、噻吩、噻吩并[3,2-b]噻吩、萘基、苯并[1,3]二噁唑或苯并噁唑；

B 及 B' 彼此獨立地為 $-(C\equiv C)-$ 或 $-(CH_2)_2-$ ；

R_1 為 H、鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、

-C(=O)OH、-NR_bC(=O)R_a、羥基、硝基、氰基、-S(O)₀₋₃R_a、
-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₁₋₆鹵化烷基；

R₂及R_{2'}彼此獨立地為H、甲基或碘基；

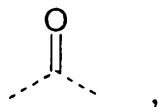
m及n彼此獨立地為0、1或2；

p為0、1或2；

R₃及R_{3'}為H；

R₄及R_{4'}彼此獨立地為H、鹵素、C₁₋₆烷基、羥基、苯基或C₁₋₄烷氧基；

X及Y各為



R₅及R_{5'}彼此獨立地為未經取代或經R¹⁰取代一或多次之C₁₋₁₂烷基；

R₇及R_{7'}彼此獨立地為未經取代或經R¹⁰取代一或多次之C₁₋₈烷基、未經取代或經R¹⁰取代一或多次之C₂₋₈烯基、未經取代或經R¹⁰取代一或多次之C₂₋₈炔基、未經取代或經R¹¹取代一或多次之苯基、未經取代或經R¹¹取代一或多次之苯甲基、未經取代或經R¹¹取代一或多次之5-6員雜芳基、未經取代或經R¹¹取代一或多次之6-7員雜芳烷基、未經取代或經R¹²取代一或多次之3-6員雜環或未經取代或經R¹²取代一或多次之4-7員雜環-烷基；且

R₈及R_{8'}彼此獨立地為-NR_aR_b、-NR_dC(=O)NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_bC(=O)OR_a、-NR_bSO₂R_a、-NR_bSO₂NR_aR_b，其中R_a-R_d彼此獨立地為H、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₆₋₁₂芳基、C₇₋₁₆芳烷基、

5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

在一些具體實例中，本發明之化合物呈現於表 1A、1B 或 3 中。在某些具體實例中，本文中所使用之變數如表 1A、1B 或 3 中所示之特定具體實例中所定義。

在本發明之化合物的一具體實例中， R_1 為鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-6} 烷基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-6} 烯基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-6} 炔基。

在本發明之化合物的一具體實例中，當本文中價數允許時，在 B 、 B' 、 R_a-R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中，烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環或雜環-烷基彼此獨立地未經取代或經以下取代一或多次：鹵素、 $-OR_{a'}$ 、側氧基、 $-NR_{a'}R_{b'}$ 、 $=NO-R_{c'}$ 、 $-C(=O)OR_{a'}$ 、 $-C(O)NR_{a'}R_{b'}$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_{a'}$ 、 $-C(=NOR_{c'})R_{a'}$ 、 $-C(=NR_{c'})NR_{a'}R_{b'}$ 、 $-NR_{d'}C(=O)NR_{a'}R_{b'}$ 、 $-NR_{b'}C(=O)R_{a'}$ 、 $-NR_{d'}C(=NR_{c'})NR_{a'}R_{b'}$ 、 $-NR_{b'}C(=O)OR_{a'}$ 、 $-OC(=O)NR_{a'}R_{b'}$ 、 $-OC(=O)R_{a'}$ 、 $-OC(=O)OR_{a'}$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_{a'}$ 、

$-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{R}_a$ ；其中 R_a 、 R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基。

在本發明之化合物的一具體實例中， p 為 0、1 或 2。

在本發明之化合物的一具體實例中， p 為 0 或 1。

在本發明之化合物的一具體實例中， p 為 0。

在本發明之化合物的一具體實例中， p 為 2。

在本發明之化合物的一具體實例中， R_4 及 R_4' 為 H。

在本發明之化合物的一具體實例中， R_1 為鹵素、 C_{1-3} 烷基、羥基、氰基或 C_{1-3} 烷氧基。

在本發明之化合物的一具體實例中， R_1 為氰基、氟基、甲基、羥基、氰基或甲氧基。

在本發明之化合物的一具體實例中， R_1 為 H。

如申請專利範圍第 31 項之化合物，其中 R^{10} 為鹵素、 $-\text{OR}_a$ 、側氧基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、羥基、氰基，其中 R_a 、 R_b 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

在本發明之化合物的一具體實例中， R^{11} 為鹵素、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}_c)\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_c)\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{NR}_c)\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-3}\text{R}_a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{R}_a$ 或

-NR_bSO₂NR_aR_b、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₆₋₁₂ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₆₋₁₂ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

在本發明之化合物的一具體實例中，R¹¹ 為鹵素、-OR_a、-NR_aR_b、-C(=O)OR_a、-C(O)NR_aR_b、-C(=O)OH、-C(=O)R_a、-NR_dC(=O)NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_bC(=O)OR_a、-OC(=O)NR_aR_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、羥基、氰基、-SO₂NR_aR_b、-NR_bSO₂R_a、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、苯基、C₇₋₈ 芳烷基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基，其中 R_a、R_b 及 R_d 彼此獨立地為 H、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₆₋₁₂ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

在本發明之化合物的一具體實例中，R¹¹ 為鹵素、-OR_a、-NR_aR_b、-C(O)NR_aR_b、-C(=O)OH、-C(=O)R_a、-NR_dC(=O)NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_bC(=O)OR_a、-OC(=O)NR_aR_b、羥基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、苯基、C₇₋₈ 芳烷基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基，其中 R_a、R_b 及 R_d 彼此獨立地為 H、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₆₋₁₂ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或

4-18 員雜環-烷基。

在本發明之化合物的一具體實例中， R^{11} 為鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基，其中 R_a-R_b 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

在本發明之化合物的一具體實例中， R^{12} 為鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0.3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

在本發明之化合物的一具體實例中， R^{12} 為鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、氰基、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{7-8} 芳烷基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷

基、5-6員雜環或6-8員雜環-烷基，其中 R_a 、 R_b 及 R_d 彼此獨立地為H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12員雜芳基、6-18員雜芳烷基、3-12員雜環或4-18員雜環-烷基。

在本發明之化合物的一具體實例中， R^{12} 為鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{7-8} 芳烷基、5-6員雜芳基、6-8員雜芳烷基、5-6員雜環或6-8員雜環-烷基，其中 R_a 、 R_b 及 R_d 彼此獨立地為H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12員雜芳基、6-18員雜芳烷基、3-12員雜環或4-18員雜環-烷基。

在本發明之化合物的一具體實例中， R^{12} 為鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基，其中 R_a - R_b 彼此獨立地為H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12員雜芳基、6-18員雜芳烷基、3-12員雜環或4-18員雜環-烷基。

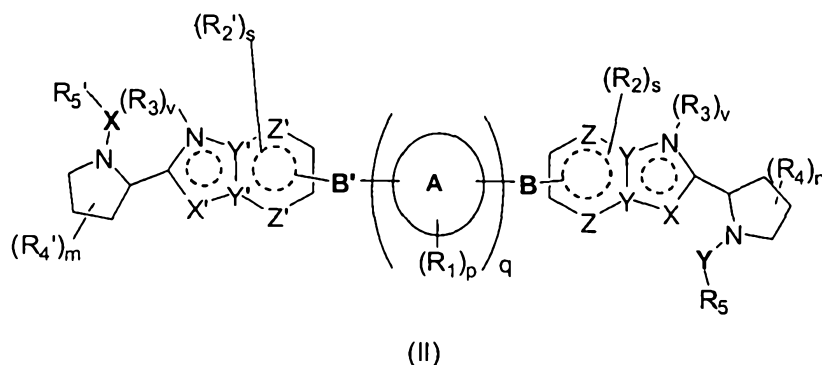
在本發明之化合物的一具體實例中，其中當價數允許時，在 B 、 B' 、 R_a - R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中，烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環或雜環-烷基彼此獨立地未經取代或經鹵素、 $-OR_{a'}$ 、 $-NR_{a'}R_{b'}$ 、 $C(=O)OR_{a'}$ 、 $-C(O)NR_{a'}R_{b'}$ 、 $-C(=O)OH$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基取代一或多次；其

中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基。

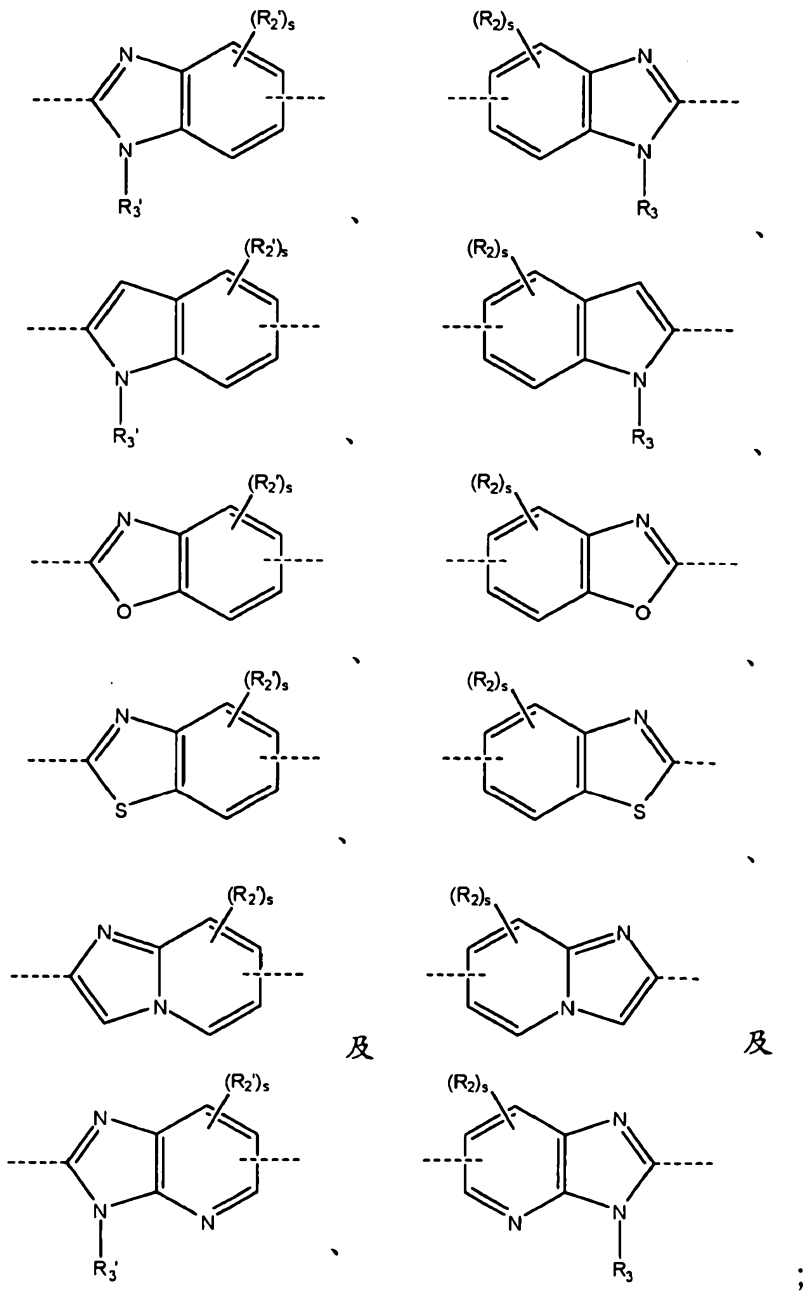
在本發明之化合物的一具體實例中，其中當價數允許時，在 B、B'、 R_a-R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中，烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環或雜環-烷基彼此獨立地未經取代或經鹵素取代一次。

在本發明之化合物的一具體實例中，其中當價數允許時，在 B、B'、 R_a-R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 中，烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環或雜環-烷基彼此獨立地未經取代或經氟基取代一次。

根據第一較佳具體實例，本發明之化合物由式 (II) 所表示：

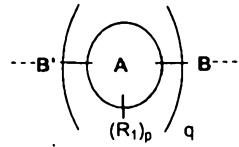


或其醫藥學上可接受之鹽，其中 D 及 D' 選自由以下組成之群之任何組合：

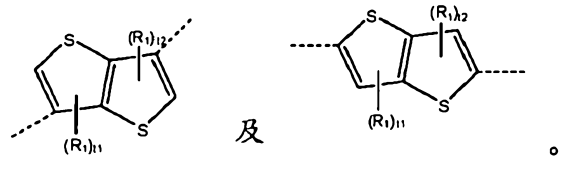


且其中式 (II) 化合物之其餘變數如本文對於式 (I) 及 (IA) 之化合物所定義。

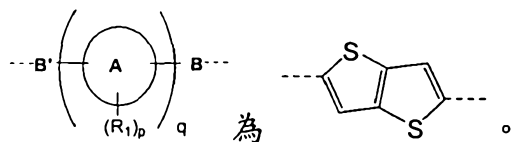
根據式 (II) 化合物之第二較佳具體實例，



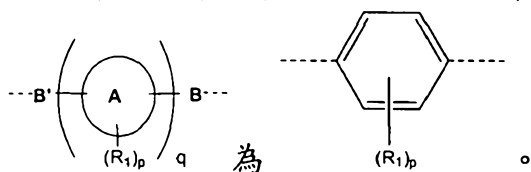
選自由以下組成之群：



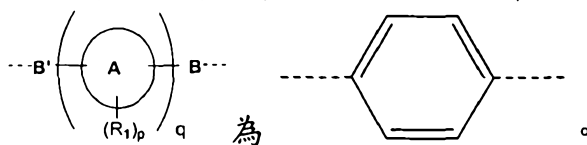
根據式 (II) 化合物之第三較佳具體實例，



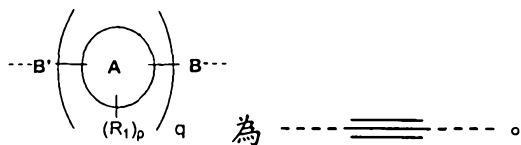
根據式 (II) 化合物之第四較佳具體實例，



根據式 (II) 化合物之第五較佳具體實例，

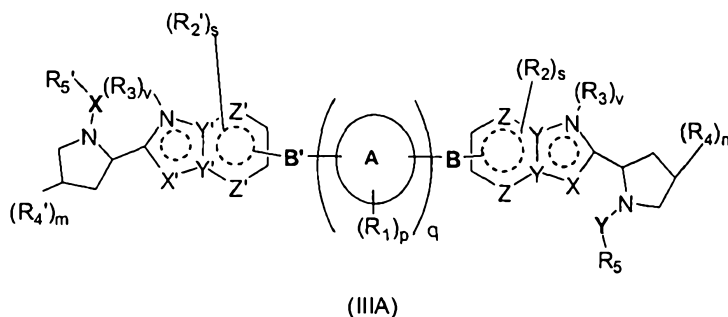


根據式 (II) 化合物之第六較佳具體實例，



較佳地，對於第一、第二、第三、第四、第五及第六較佳具體實例而言， R_4 及 R_4' 為甲基。更佳地， R_4 及 R_4' 為甲基且 m 及 n 為 1。

根據第七較佳具體實例，式 (II) 化合物由式 (IIIA) 所表示：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 m 及 n 合起來為 1、2、3 或 4；且其中式 (IIIA) 化合物之變數如本文對於式 (I)、(IA) 及 (II) 之化合物所定義。

本發明之化合物用於治療人類之 C 型肝炎病毒感染之用途。本發明之化合物的用途，其進一步包含投予至少一種其他藥劑。本發明之化合物的用途，其中該至少一種其他藥劑選自病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑、病毒聚合酶抑制劑、病毒解螺旋酶抑制劑、免疫調節劑、抗氧化劑、抗細菌劑、治療性疫苗、肝保護劑、反義藥劑、HCV NS2/3 蛋白酶之抑制劑及內部核糖體進入位點 (IRES) 之抑制劑。

本發明之化合物的用途，其中該至少一種其他藥劑選自病毒唑及干擾素- α 。

本發明之化合物用於製造藥劑的用途。

一種包含至少一種本發明之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的醫藥調配物。

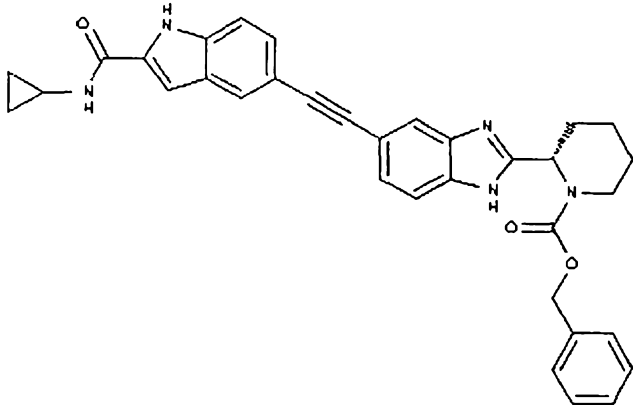
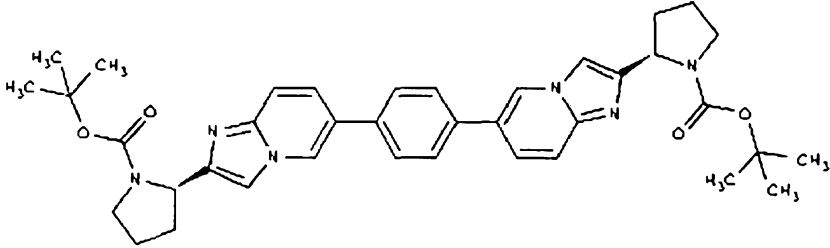
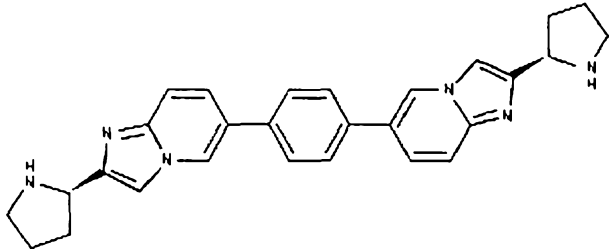
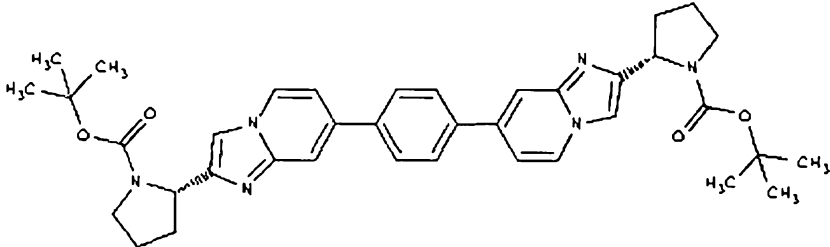
本發明之化合物用於治療人類之 C 型肝炎病毒感染的用途。本發明之化合物的用途，其進一步包含投予至少一種其他藥劑。本發明之化合物的用途，其中該至少一種其他藥劑選自病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑、病毒聚合酶抑制劑、病毒解螺旋酶抑制劑、免疫調節劑、抗氧化劑、抗細菌劑、治療性疫苗、肝保護劑、反義藥劑、HCV NS2/3 蛋白酶之抑制劑及內部核糖體進入位點 (IRES) 之抑制劑。本發明之化合物的用途，其中該至少一種其他藥劑選自病毒唑及干擾素- α 。

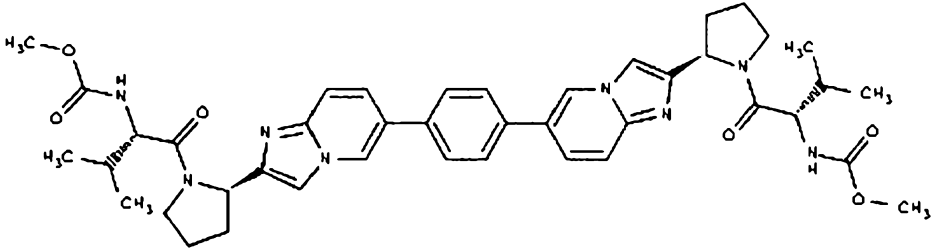
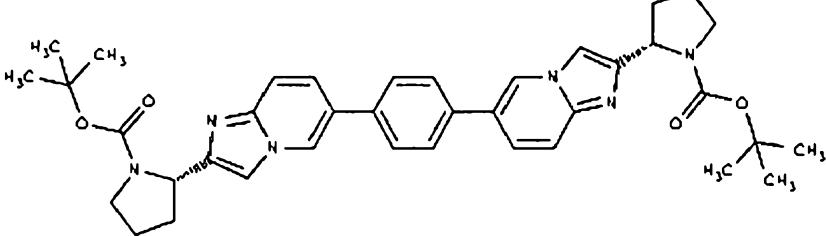
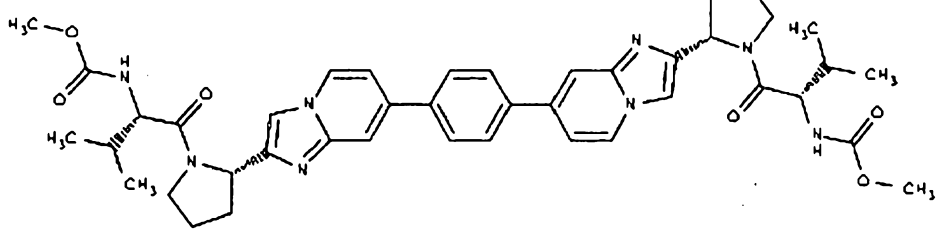
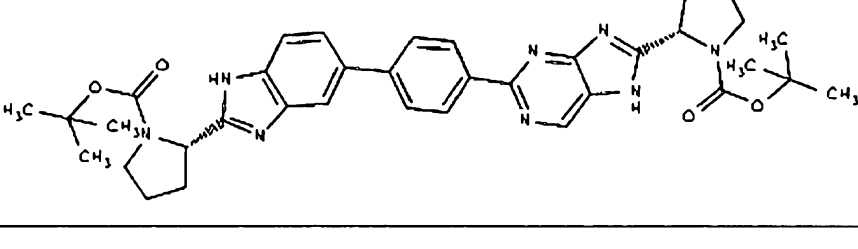
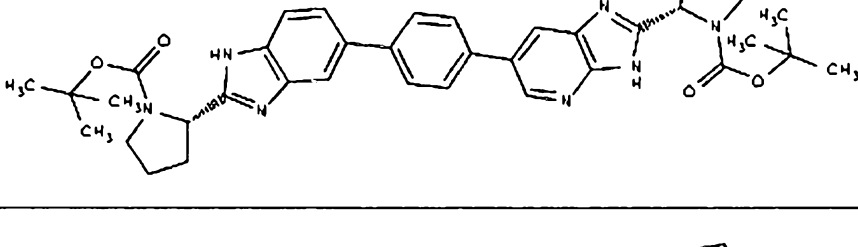
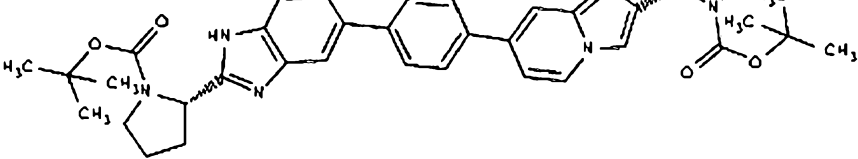
本發明之化合物用於製造藥劑的用途。

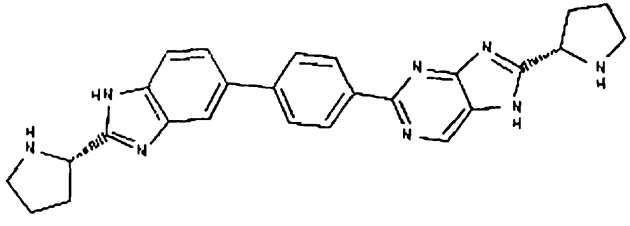
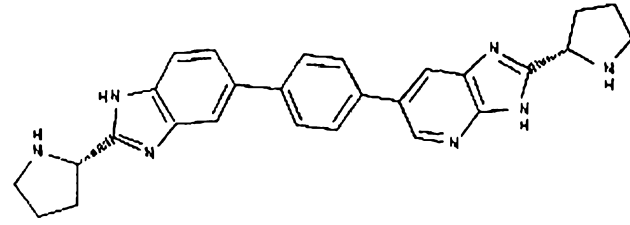
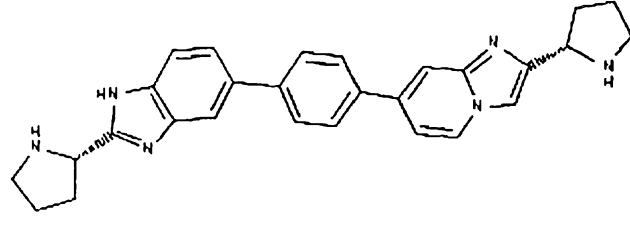
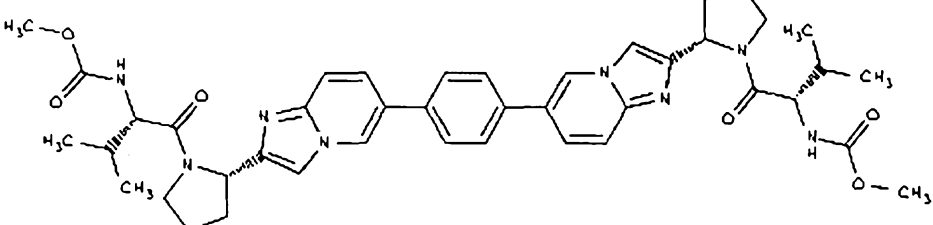
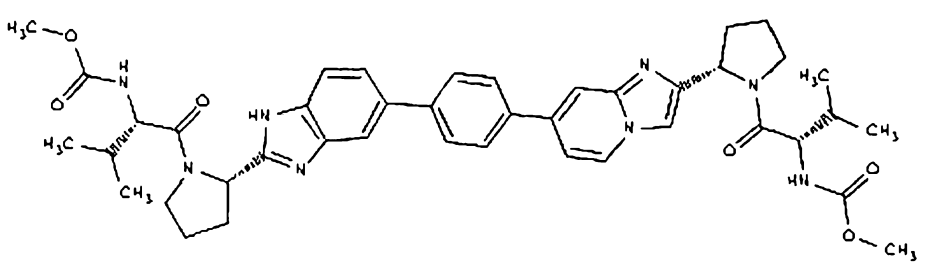
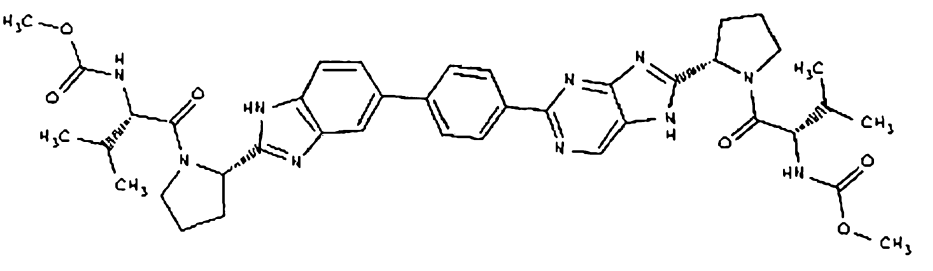
一種包含至少一種本發明之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的醫藥調配物。

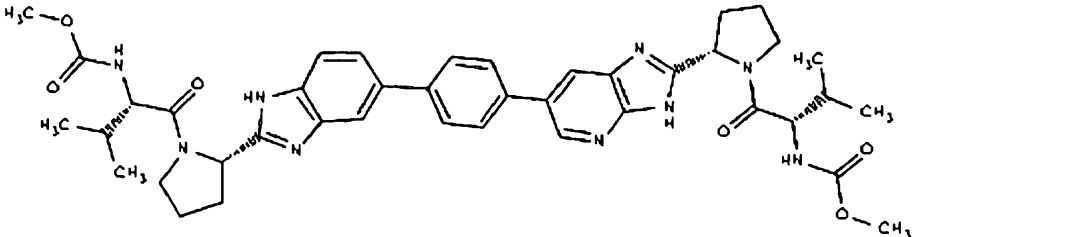
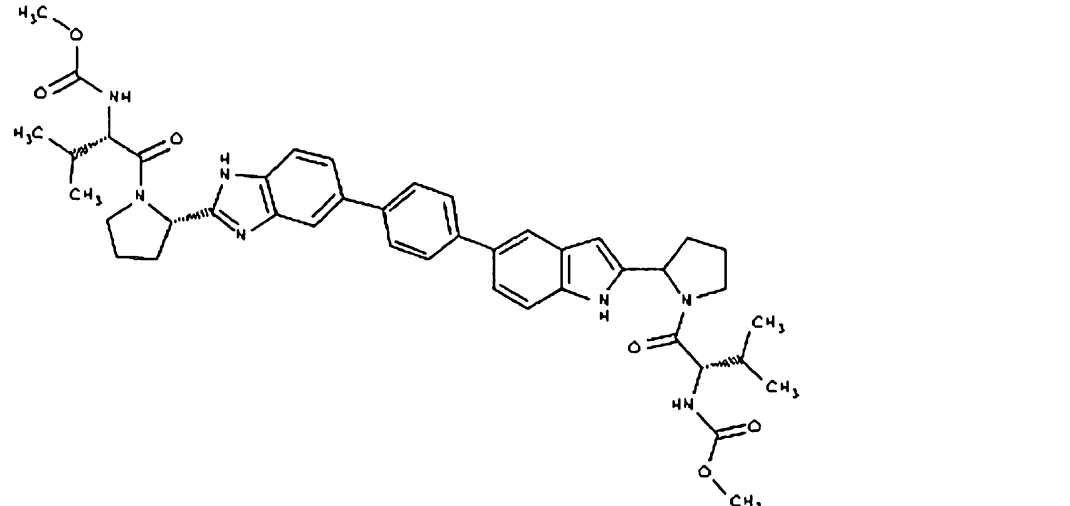
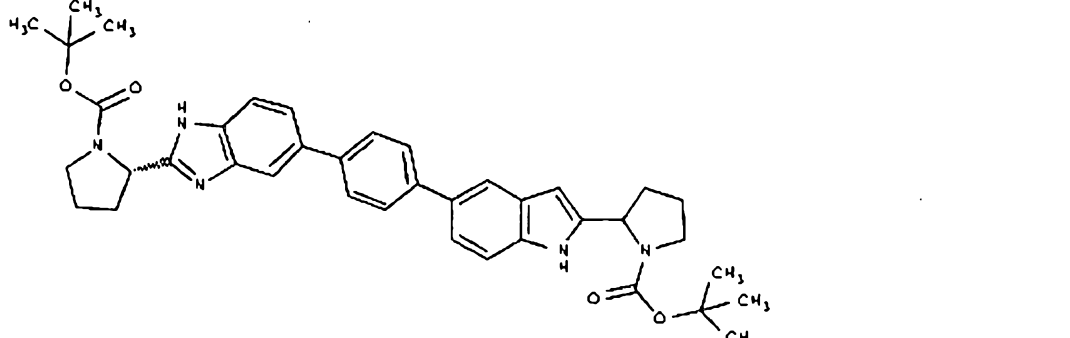
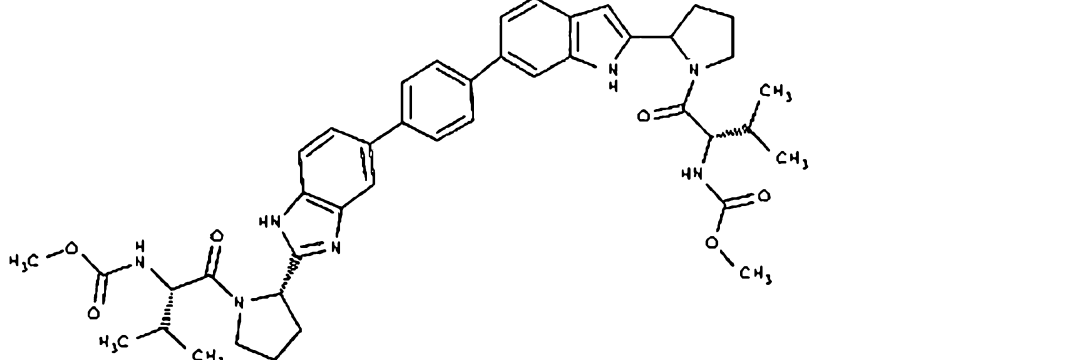
根據本發明之一態樣，本發明之化合物選自表 1A。

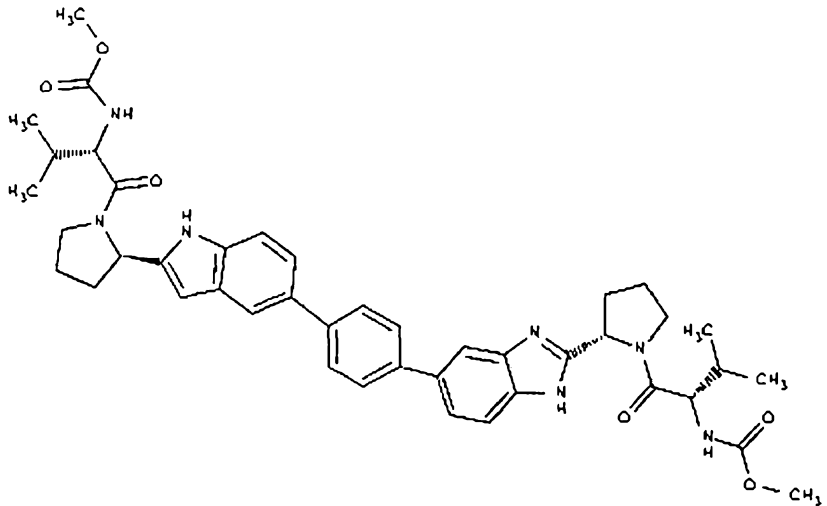
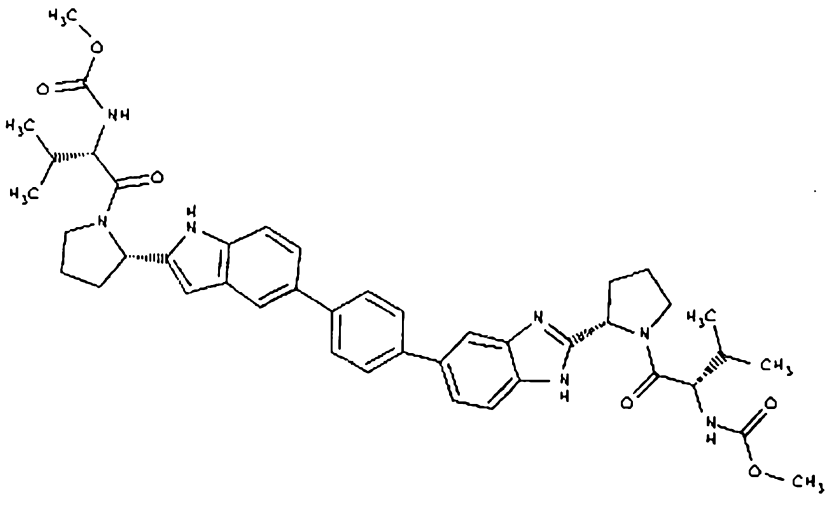
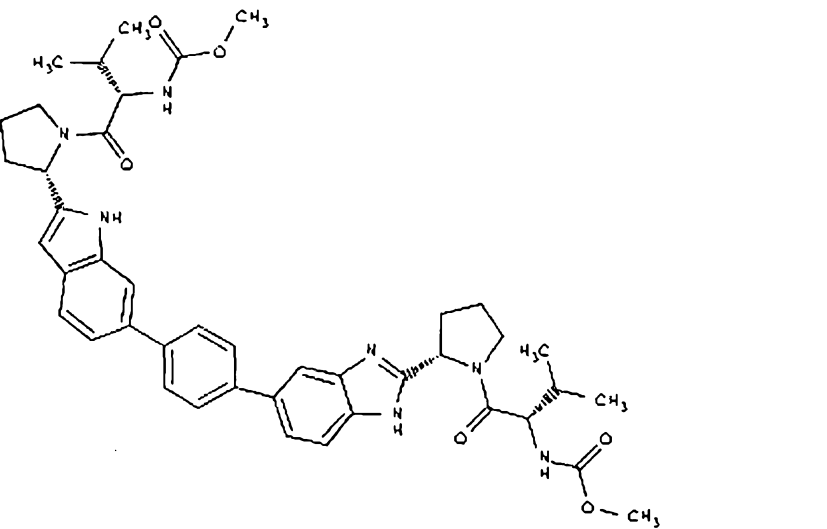
表 1A

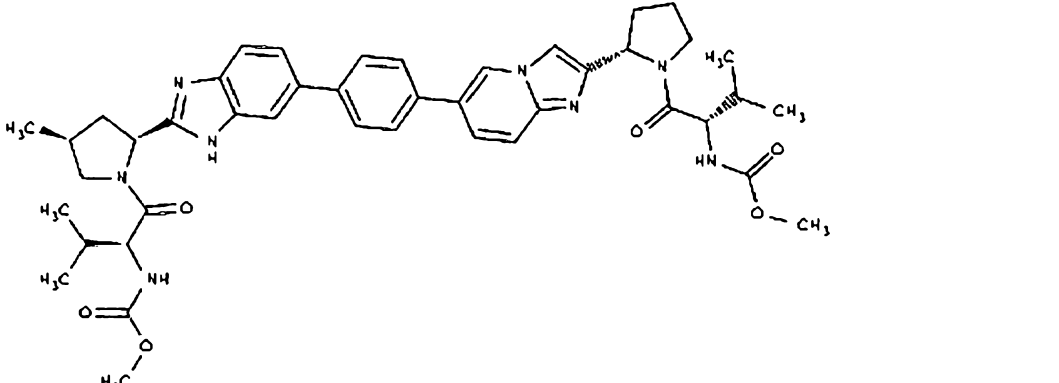
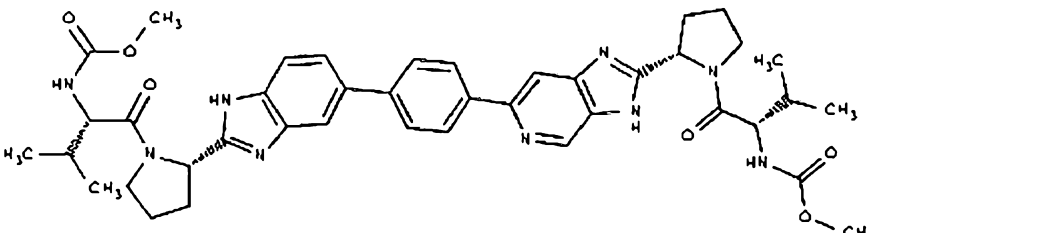
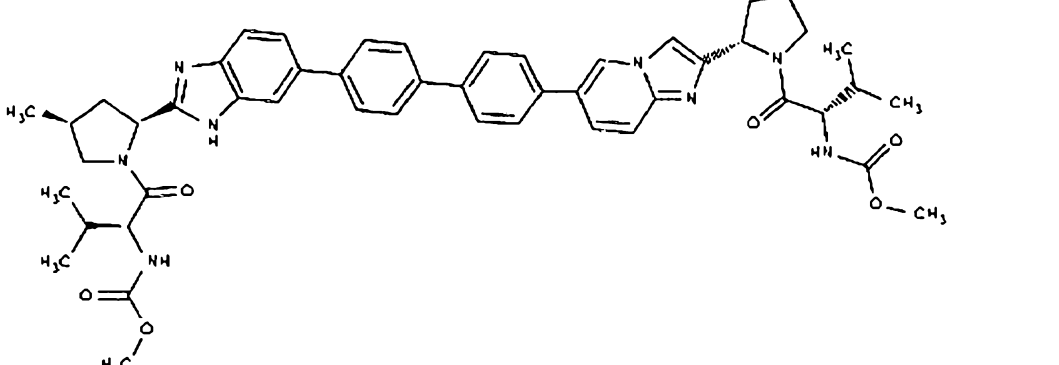
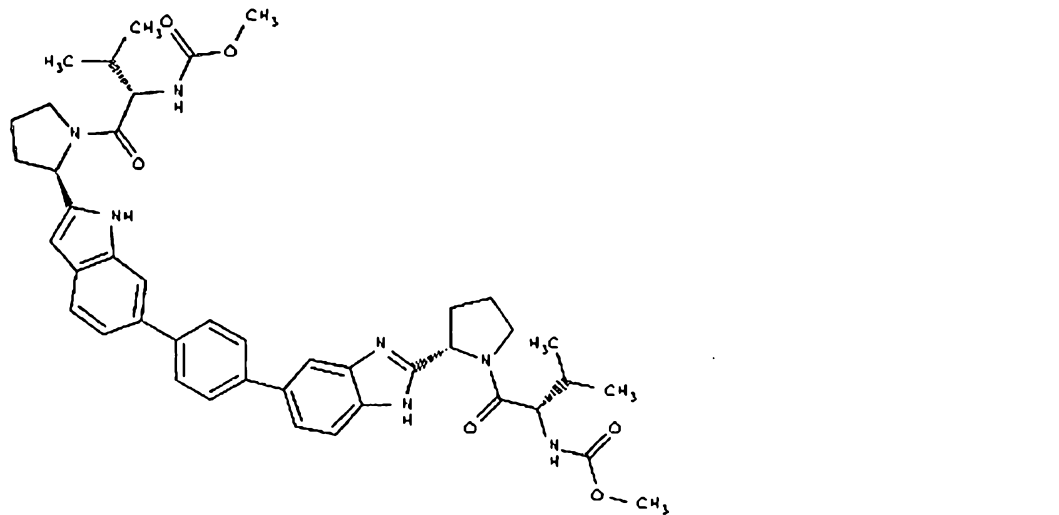
化合物	編號
	1
	2
	3
	4

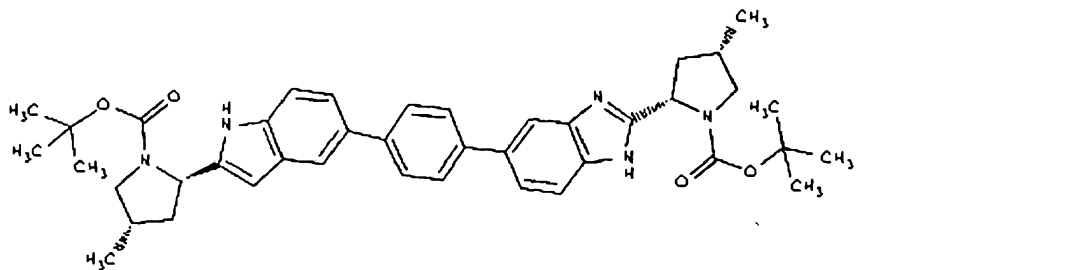
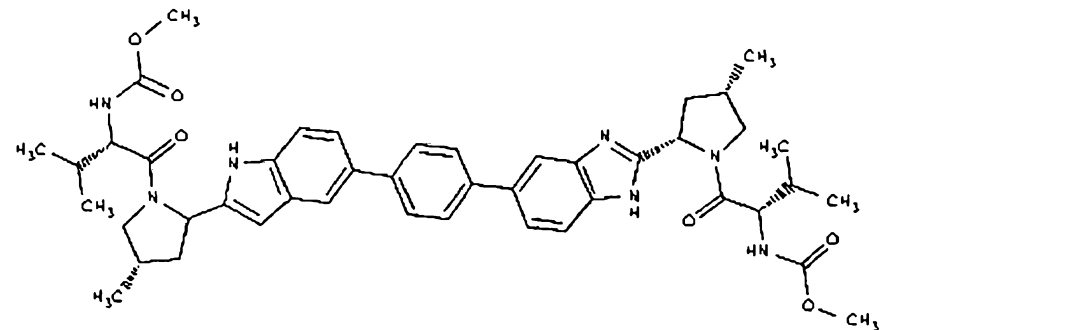
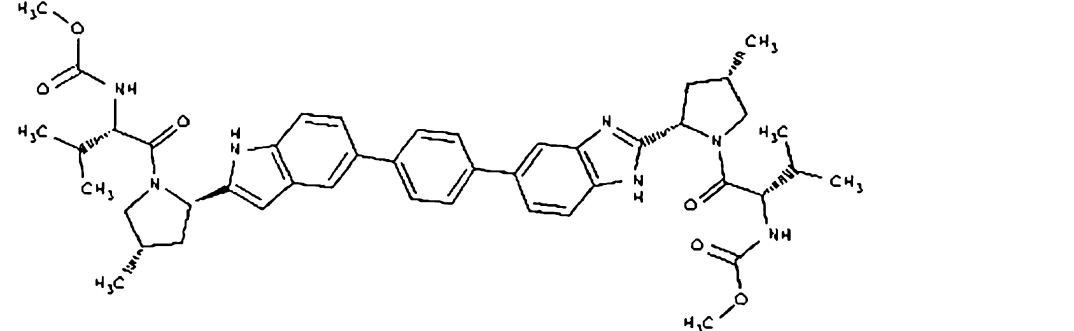
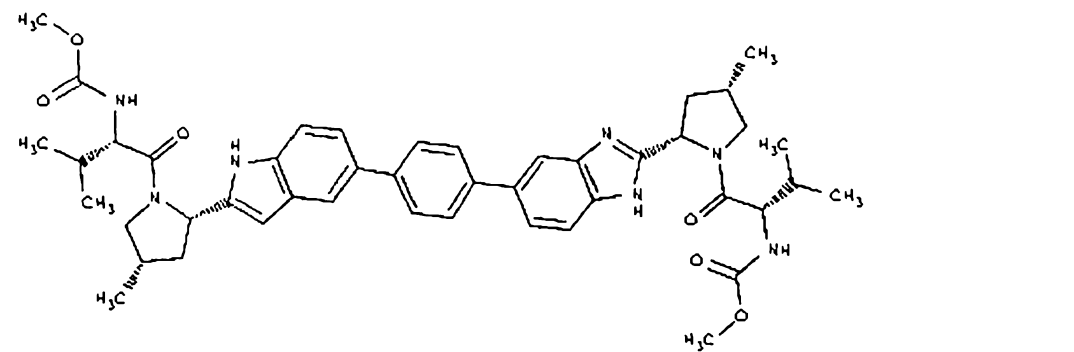
化合物	編號
	5
	6
	7
	8
	9
	10

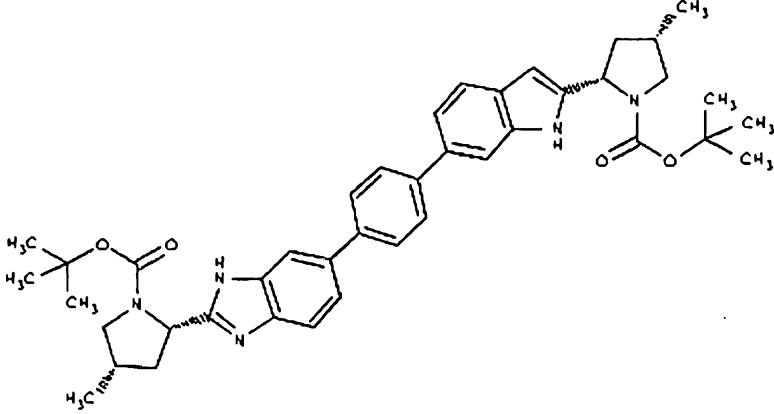
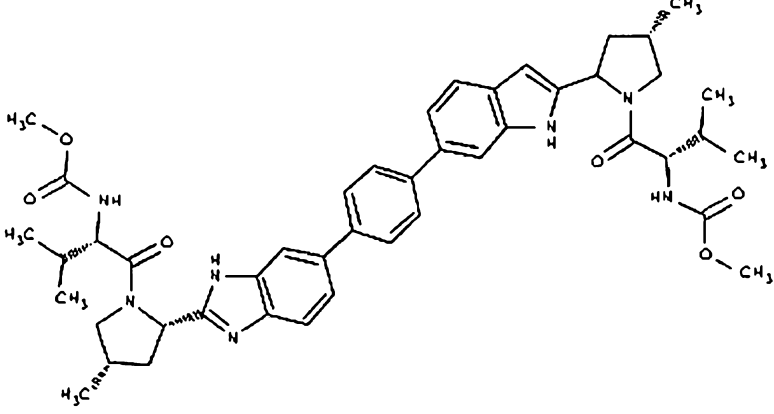
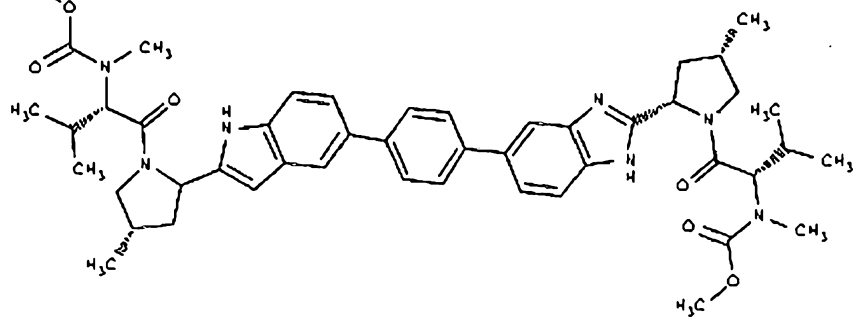
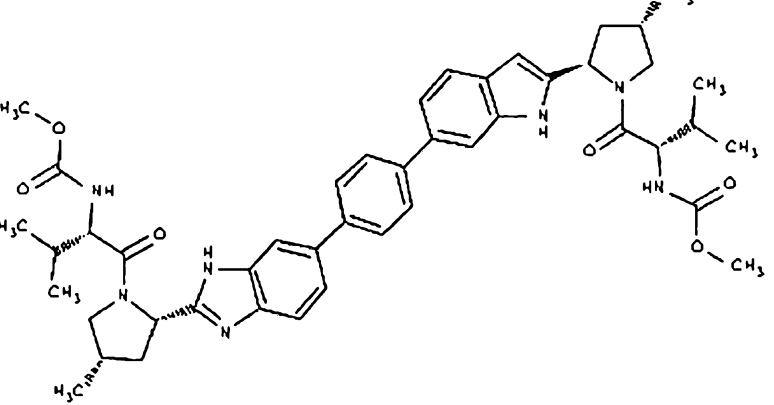
化合物	編號
	11
	12
	13
	14
	15
	16

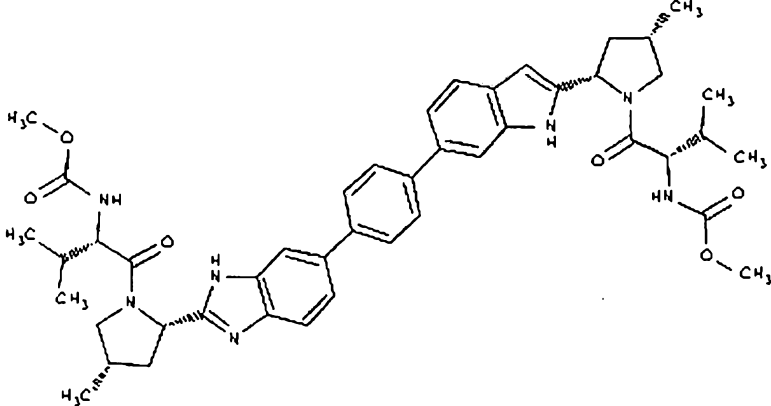
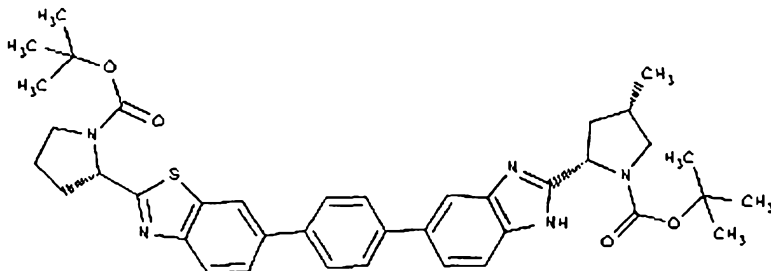
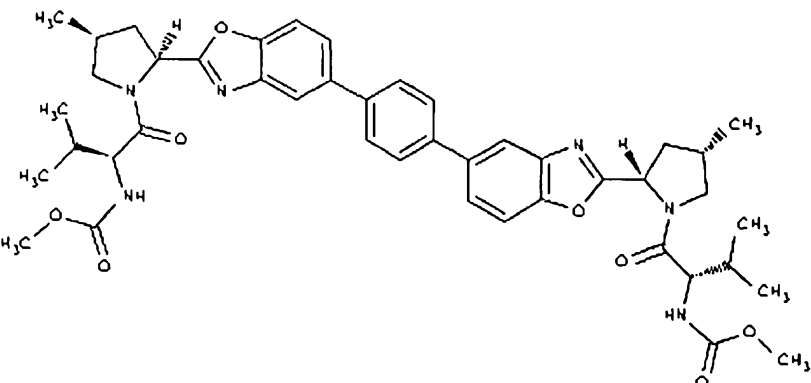
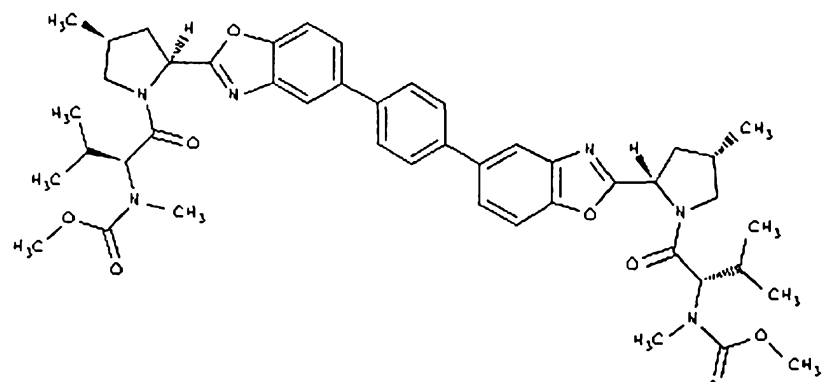
化合物	編號
	17
	18
	19
	20

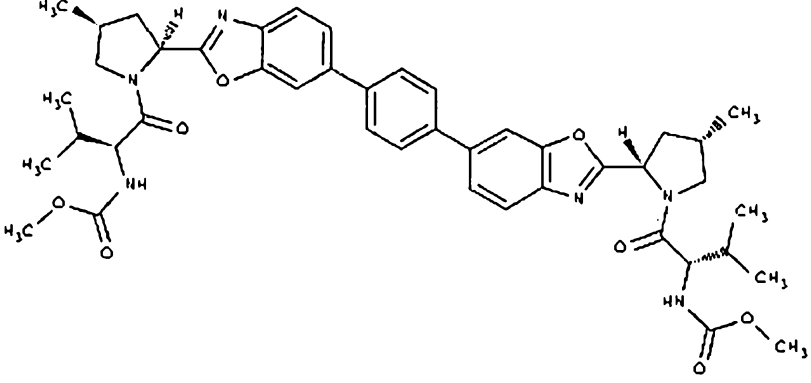
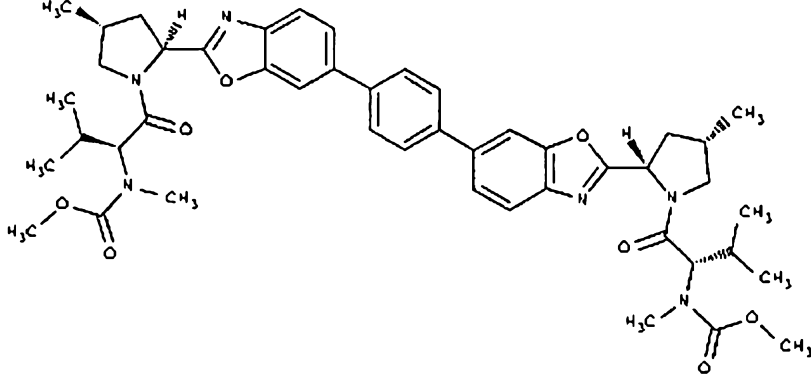
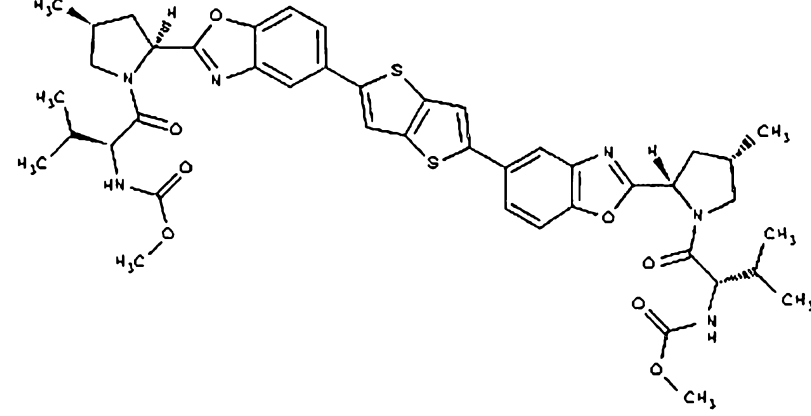
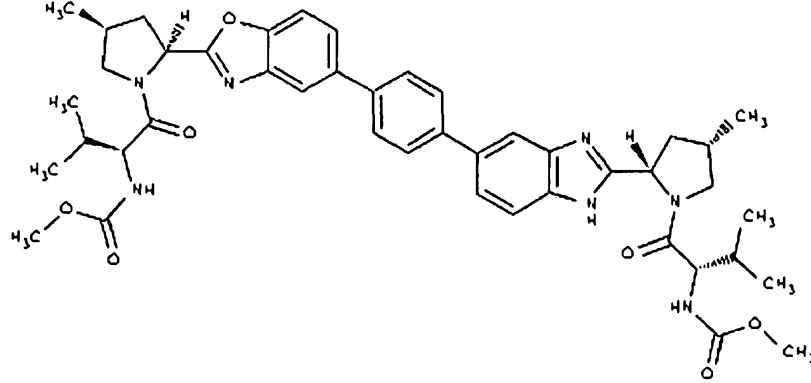
化合物	編號
	21
	22
	23

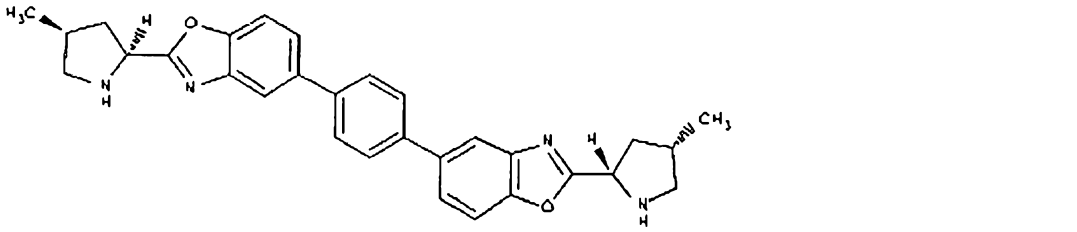
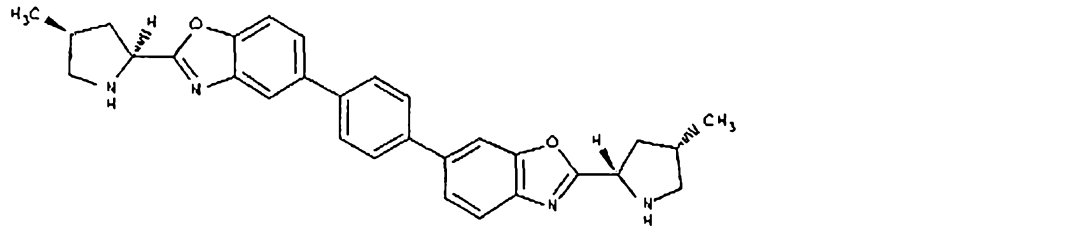
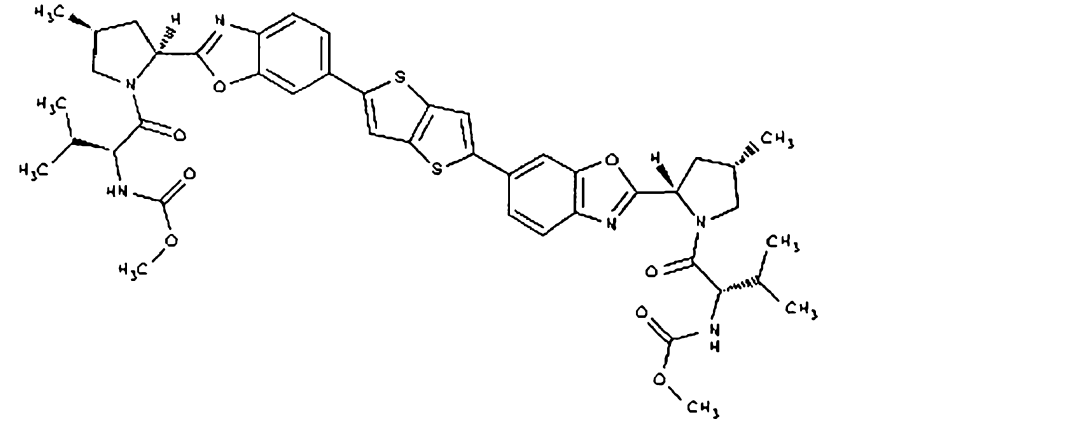
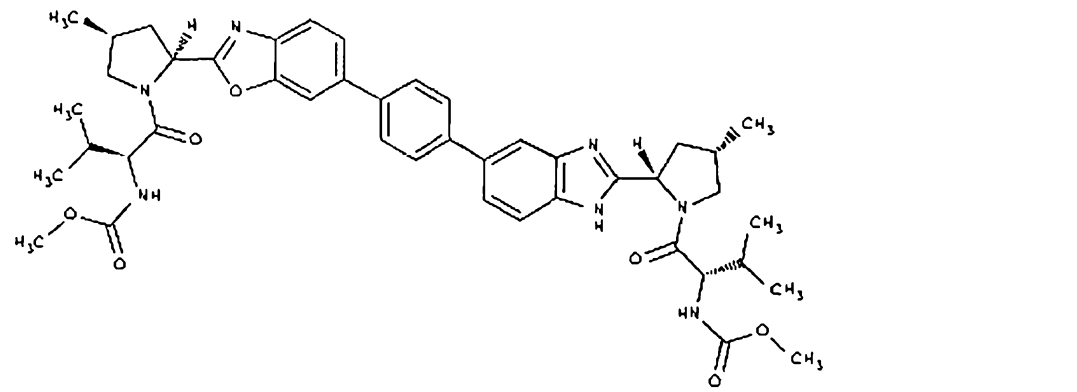
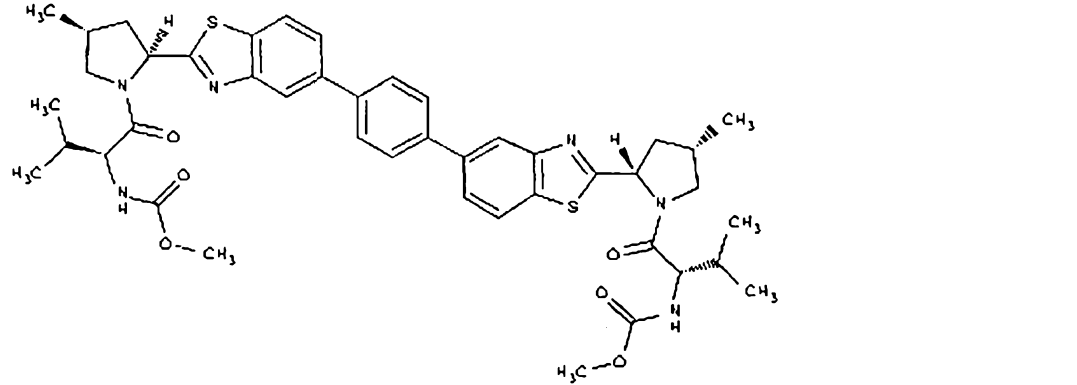
化合物	編號
	24
	25
	26
	27

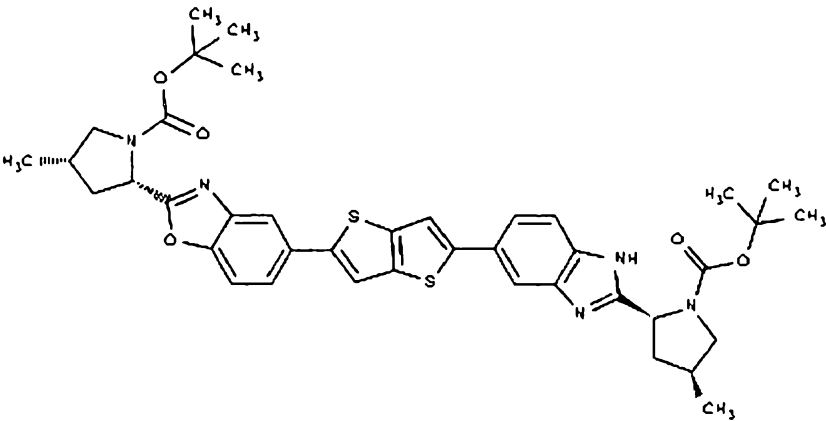
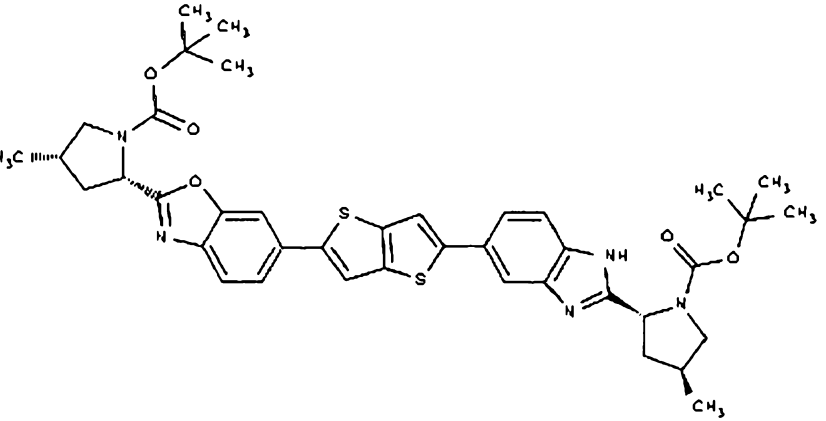
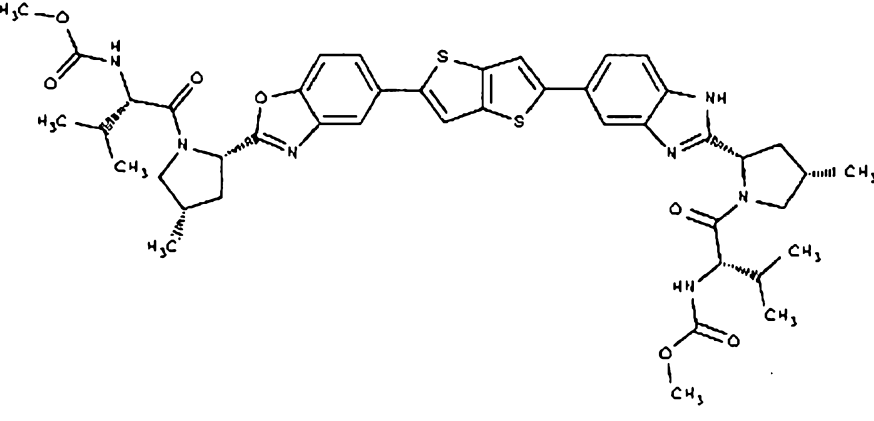
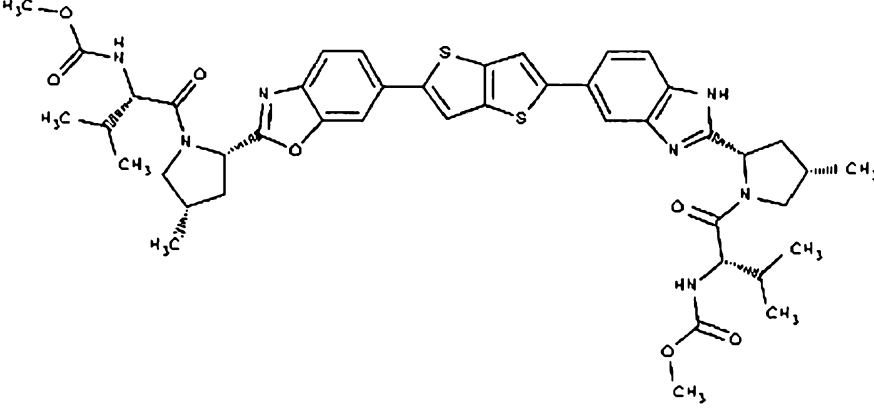
化合物	編號
	28
	29
	30
	31

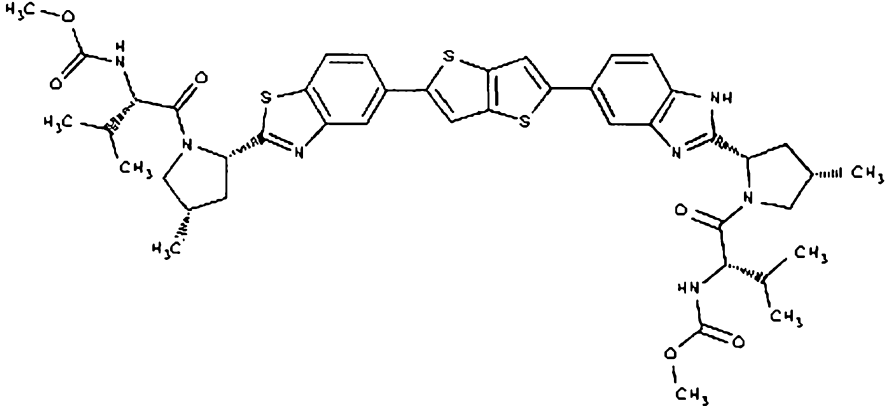
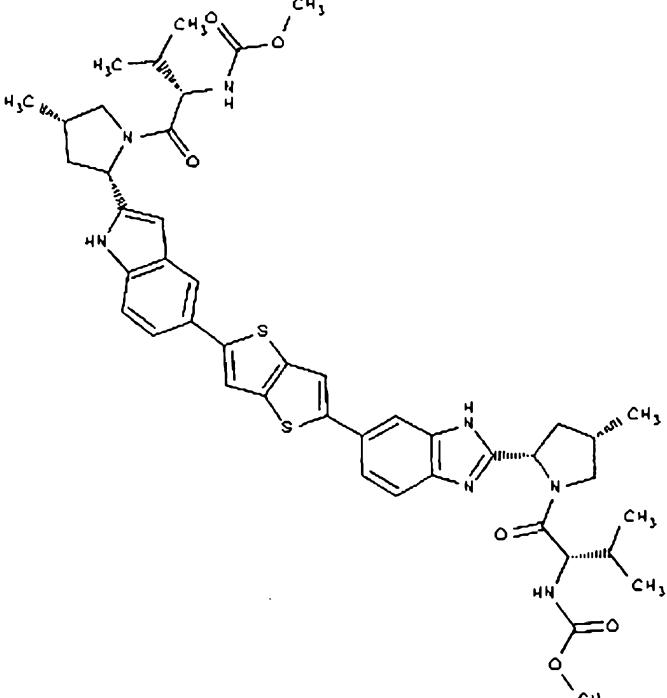
化合物	編號
	32
	33
	34
	35

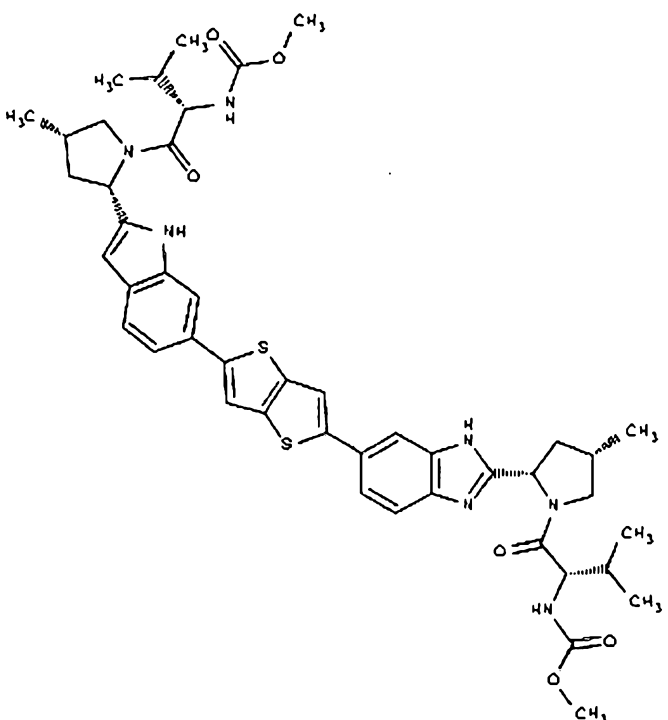
化合物	編號
	36
	37
	38
	39

化合物	編號
	40
	41
	42
	43

化合物	編號
	44
	45
	46
	47
	48

化合物	編號
	49
	50
	51
	52

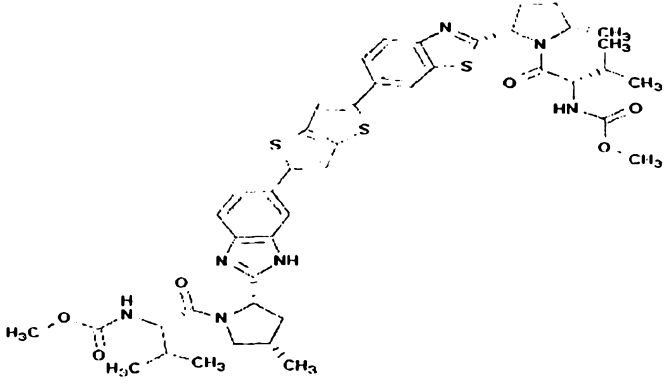
化合物	編號
 <p>Chemical structure of compound 53: A complex molecule featuring a central benzothiazole ring system. The benzothiazole is substituted with a benzimidazole ring on one side and a benzimidazole ring on the other. The left benzimidazole ring is further substituted with a pyrrolidine ring, which is in turn substituted with a methyl group and a methyl ester group. The right benzimidazole ring is substituted with a pyrrolidine ring, which is further substituted with a methyl group and a methyl ester group. The two pyrrolidine rings are connected to the benzimidazole rings via their nitrogen atoms.</p>	53
 <p>Chemical structure of compound 54: A complex molecule featuring a central benzothiazole ring system. The benzothiazole is substituted with a benzimidazole ring on one side and a benzimidazole ring on the other. The left benzimidazole ring is further substituted with a pyrrolidine ring, which is in turn substituted with a methyl group and a methyl ester group. The right benzimidazole ring is substituted with a pyrrolidine ring, which is further substituted with a methyl group and a methyl ester group. The two pyrrolidine rings are connected to the benzimidazole rings via their nitrogen atoms.</p>	54

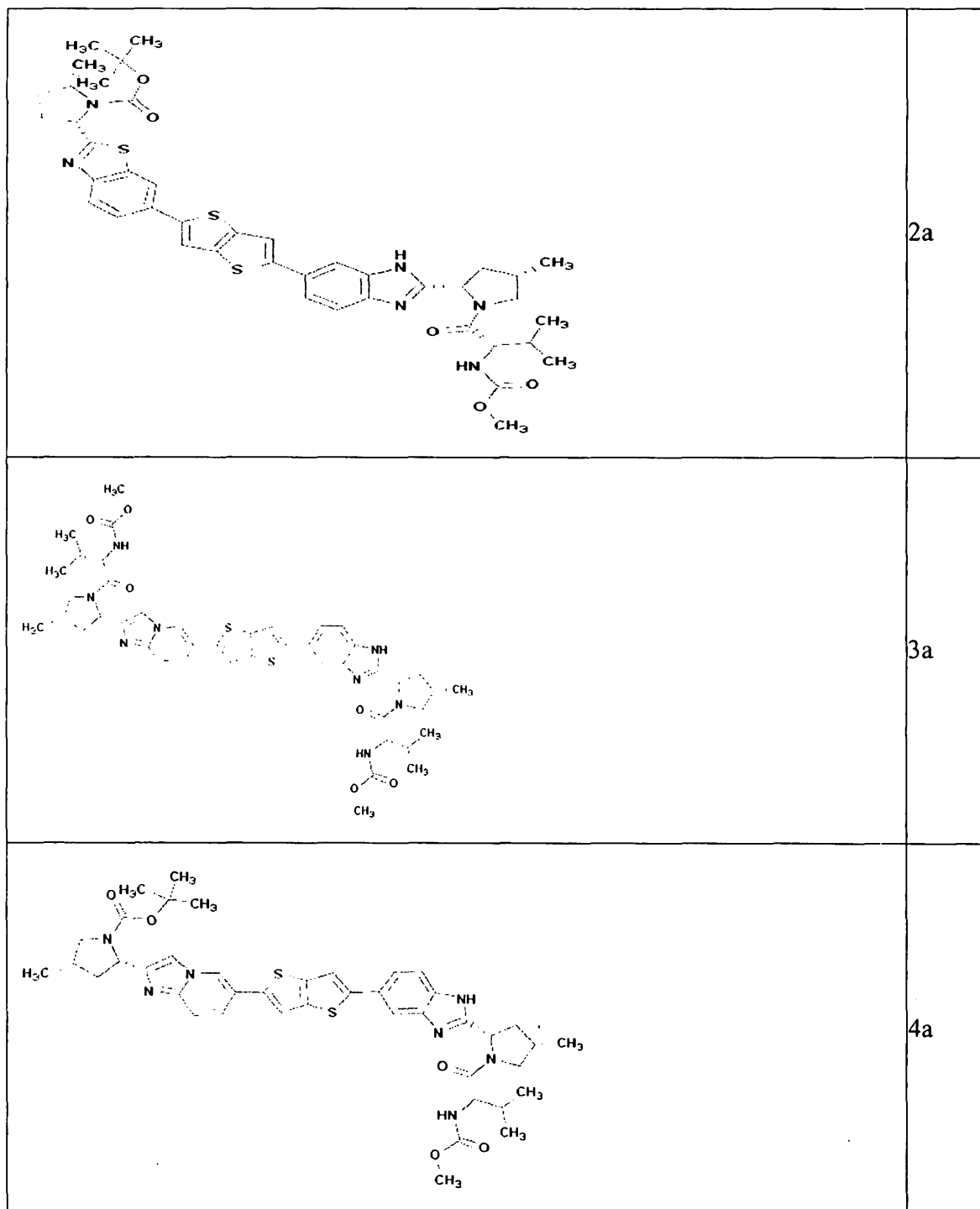
化合物	編號
 <p>The chemical structure of compound 55 is a complex molecule. It features a central benzothiazole ring system. One side of the benzothiazole is connected to a benzimidazole ring, which is further linked to a piperidine ring substituted with a methyl group and a methoxycarbonyl group. The other side of the benzothiazole is connected to a benzimidazole ring, which is further linked to a piperidine ring substituted with a methyl group and a methoxycarbonyl group. The two piperidine rings are also connected to each other via a methoxycarbonyl group.</p>	55

及其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之一態樣，本發明之化合物選自表 1B。

表 1B

 <p>The chemical structure of compound 1a is a complex molecule. It features a central benzothiazole ring system. One side of the benzothiazole is connected to a benzimidazole ring, which is further linked to a piperidine ring substituted with a methyl group and a methoxycarbonyl group. The other side of the benzothiazole is connected to a benzimidazole ring, which is further linked to a piperidine ring substituted with a methyl group and a methoxycarbonyl group. The two piperidine rings are also connected to each other via a methoxycarbonyl group.</p>	1a
---	----



及其醫藥學上可接受之鹽。

在一具體實例中，本發明為表 1A 之一或多種化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一具體實例中，本發明為表 1B 之一或多種化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一具體實例中，本發明提供一種本文所述用於治療或預防宿主之黃病毒科病毒感染之本發明之化合物。

在一具體實例中，本發明提供一種包含至少一種本文所述之本發明之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組成物。

在一具體實例中，本發明提供一種包含至少一種本文所述之本發明之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組成物，其用於治療或預防宿主之黃病毒科病毒感染。

在一具體實例中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含至少一種本文所述之本發明之化合物，且進一步包含投予至少一種選自以下之其他藥劑：病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑、病毒聚合酶抑制劑、病毒解螺旋酶抑制劑、免疫調節劑、抗氧化劑、抗細菌劑、治療性疫苗、肝保護劑、反義藥劑、HCV NS2/3 蛋白酶之抑制劑及內部核糖體進入位點 (IRES) 之抑制劑。

在另一具體實例中，提供一種包含至少一種本文所述之本發明之化合物及一或多種其他藥劑的組合。

在另一具體實例中，提供一種組合，其包含至少一種本文所述之本發明之化合物及一或多種選自以下之其他藥劑：病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑、病毒聚合酶抑制劑、病毒解螺旋酶抑制劑、免疫調節劑、抗氧化劑、抗細菌劑、治療性疫苗、肝保護劑、反義劑、HCV NS2/3 蛋白酶之抑制劑及內部核糖體進入位點 (IRES) 之抑制劑。

在一組合具體實例中，依序投予化合物及其他藥劑。

在另一組合具體實例中，同時投予化合物及其他藥劑。

以上所提及之組合宜呈現以醫藥調配物形式使用且因此，包含如上文所定義之組合以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥調配物因此構成本發明之另一態樣。

用於組成物及組合之其他藥劑包括例如病毒唑、金剛胺、美泊地布 (merimepodib)、左旋韋林 (Levovirin)、偉拉咪定 (Viramidine) 及二鹽酸組胺 (maxamine)。

如本文中所使用，術語「病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑(viral serine protease inhibitor)」意謂有效抑制哺乳動物之病毒絲胺酸蛋白酶(包括 HCV 絲胺酸蛋白酶)之功能的藥劑。HCV 絲胺酸蛋白酶之抑制劑包括例如以下專利中所述之彼等化合物：WO 99/07733 (Boehringer Ingelheim)、WO 99/07734 (Boehringer Ingelheim)、WO 00/09558 (Boehringer Ingelheim)、WO 00/09543 (Boehringer Ingelheim)、WO 00/59929 (Boehringer Ingelheim)、WO 02/060926 (BMS)、WO 2006039488 (Vertex)、WO 2005077969 (Vertex)、WO 2005035525 (Vertex)、WO 2005028502 (Vertex)、WO 2005007681 (Vertex)、WO 2004092162 (Vertex)、WO 2004092161 (Vertex)、WO 2003035060 (Vertex)、WO 03/087092 (Vertex)、WO 02/18369 (Vertex) 或 WO98/17679 (Vertex)。

在一具體實例中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含至少一種本文所述之本發明之化合物，且進一步包含一

或多種選自以下之其他藥劑：病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑、病毒聚合酶抑制劑、病毒解螺旋酶抑制劑、免疫調節劑、抗氧化劑、抗細菌劑、治療性疫苗、肝保護劑、反義藥劑、HCV NS2/3 蛋白酶之抑制劑及內部核糖體進入位點 (IRES) 之抑制劑。

在另一具體實例中，提供一種組合療法，其包含至少一種本文所述之本發明之化合物與一或多種選自以下之其他藥劑組合：病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑、病毒聚合酶抑制劑、病毒解螺旋酶抑制劑、免疫調節劑、抗氧化劑、抗細菌劑、治療性疫苗、肝保護劑、反義藥劑、HCV NS2/3 蛋白酶之抑制劑及內部核糖體進入位點 (IRES) 之抑制劑。

用於組成物及組合之其他藥劑包括例如病毒唑、金剛胺、美泊地布、左旋韋林、偉拉咪定及二鹽酸組胺。

在一組合具體實例中，依序投予化合物及其他藥劑。

在另一組合具體實例中，同時投予化合物及其他藥劑。以上所提及之組合宜呈現以醫藥調配物形式使用且因此，包含如上文所定義之組合以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥調配物因此構成本發明之另一態樣。

如本文中所使用，術語「病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑(viral serine protease inhibitor)」意謂有效抑制哺乳動物之病毒絲胺酸蛋白酶(包括 HCV 絲胺酸蛋白酶)之功能的藥劑。HCV 絲胺酸蛋白酶之抑制劑包括例如以下專利中所述之彼等化合物：WO 99/07733 (Boehringer Ingelheim)、WO 99/07734 (Boehringer Ingelheim)、WO 00/09558 (Boehringer

Ingelheim)、WO 00/09543 (Boehringer Ingelheim)、WO 00/59929 (Boehringer Ingelheim)、WO 02/060926 (BMS)、WO 2006039488 (Vertex)、WO 2005077969 (Vertex)、WO 2005035525 (Vertex)、WO 2005028502 (Vertex)、WO 2005007681 (Vertex)、WO 2004092162 (Vertex)、WO 2004092161 (Vertex)、WO 2003035060 (Vertex)、WO 03/087092 (Vertex)、WO 02/18369 (Vertex) 或 WO98/17679 (Vertex)。

病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑之特定實例包括泰拉派維 (Telaprevir) (VX-950, Vertex)、VX-500 (Vertex)、TMC435350 (Tibotec/Medivir)、MK-7009 (Merck)、ITMN-191 (R7227, InterMune/Roche) 及保斯派維 (Boceprevir) (SCH503034, Schering)。

如本文中所使用，術語「病毒聚合酶抑制劑 (viral polymerase inhibitors)」意謂有效抑制哺乳動物之病毒聚合酶 (包括 HCV 聚合酶) 之功能的藥劑。HCV 聚合酶之抑制劑包括非核苷，例如以下專利中所述之彼等化合物：

WO 03/010140 (Boehringer Ingelheim)、WO 03/026587 (Bristol Myers Squibb)；WO 02/100846 A1、WO 02/100851 A2、WO 01/85172 A1(GSK)、WO 02/098424 A1 (GSK)、WO 00/06529 (Merck)、WO 02/06246 A1 (Merck)、WO 01/47883 (Japan Tobacco)、WO 03/000254 (Japan Tobacco) 及 EP 1 256 628 A2 (Agouron)。

此外，HCV 聚合酶之其他抑制劑亦包括核苷類似物，

例如以下專利中所述之彼等化合物：WO 01/90121 A2 (Idenix)、WO 02/069903 A2 (Biocryst Pharmaceuticals 公司) 及 WO 02/057287 A2 (Merck/Isis) 及 WO 02/057425 A2 (Merck/Isis)。

HCV 聚合酶抑制劑之特定實例包括 VCH-759 (ViroChem Pharma)、VCH-916 (ViroChem Pharma)、VCH-222 (ViroChem Pharma)、R1626 (Roche)、R7128 (Roche/Pharmasset)、PF-868554 (Pfizer)、MK-0608 (Merck/Isis)、MK-3281 (Merck)、A-837093 (Abbott)、GS 9190 (Gilead)、ana598 (Anadys)、HCV-796 (Viropharma) 及 GSK625433 (GlaxoSmithKline)、R1479 (Roche)、MK-0608 (Merck)、R1656 (Roche-Pharmasset) 及 Valopicitabine (Idenix)。HCV 聚合酶抑制劑之特定實例包括 JTK-002/003 及 JTK-109 (Japan Tobacco)、HCV-796 (Viropharma)、GS-9190 (Gilead) 及 PF-868,554 (Pfizer)。

如本文中所使用，術語「病毒解螺旋酶抑制劑 (viral helicase inhibitors)」意謂有效抑制哺乳動物之病毒解螺旋酶 (包括黃病毒科解螺旋酶) 之功能的藥劑。

如本文中所使用，「免疫調節劑」意謂有效增強或加強哺乳動物之免疫系統反應的彼等藥劑。免疫調節劑包括例如 I 型干擾素 (諸如 α -干擾素、 β -干擾素、 δ -干擾素及 Ω -干擾素、 τ -干擾素、複合干擾素及脫唾液酸干擾素)、II 型干擾素 (諸如 γ -干擾素) 及聚乙二醇化干擾素。

如本文中所使用，免疫調節劑之特定實例包括 IL-29

(PEG-干擾素 λ , ZymoGenetics)、可注射或口服之貝樂芬 (Belerofon) (Nautilus Biotech)、口服干擾素 α (Amarillo Biosciences)、BLX-883 (羅特仁 (Locteron), Biolex Therapeutics/Octoplus)、 Ω 干擾素 (Intarcia Therapeutics)、多亞型干擾素 (multiferon) (Viragen)、白蛋白干擾素 (Albuferon) (Human Genome Sciences)、複合干擾素 (干複津 (Infergen), Three Rivers Pharmaceuticals)、美杜莎干擾素 (Medusa Interferon) (Flamel Technologies)、NOV-205 (Novelos Therapeutics)、奧奈德二鈉 (Oglufanide disodium) (Implicit Bioscience)、SCV-07 (SciClone)、Zadaxin® (胸腺法新 (thymalfasin), SciClone/Sigma-Tau)、AB68 (XTL bio) 及西伐西爾 (Civacir) (NABI)。

如本文中所使用，術語「病毒聚合酶抑制劑 (viral polymerase inhibitors)」意謂有效抑制哺乳動物之病毒聚合酶 (包括 HCV 聚合酶) 之功能的藥劑。HCV 聚合酶之抑制劑包括非核苷，例如以下專利中所述之彼等化合物：WO 03/010140 (Boehringer Ingelheim)、WO 03/026587 (Bristol Myers Squibb)；WO 02/100846 A1、WO 02/100851 A2、WO 01/85172 AI (GSK)、WO 02/098424 A1 (GSK)、WO 00/06529 (Merck)、WO 02/06246 A1 (Merck)、WO 01/47883 (Japan Tobacco)、WO 03/000254 (Japan Tobacco) 及 EP 1 256 628 A2 (Agouron)。

此外，HCV 聚合酶之其他抑制劑亦包括核苷類似物，例如以下專利中所述之彼等化合物：WO 01/90121 A2

(Idenix)、WO 02/069903 A2 (Biocryst Pharmaceuticals 公司) 及 WO 02/057287 A2 (Merck/Isis) 及 WO 02/057425 A2 (Merck/Isis)。

HCV 聚合酶之核苷抑制劑之特定實例包括 R1626/R1479(Roche)、R7128(Roche)、MK-0608(Merck)、R1656(Roche-Pharmasset) 及 Valopicitabine(Idenix)。HCV 聚合酶抑制劑之特定實例包括 JTK-002/003 及 JTK-109 (Japan Tobacco)、HCV-796(Viropharma)、GS-9190(Gilead) 及 PF-868,554 (Pfizer)。

如本文中所使用，術語「病毒解螺旋酶抑制劑 (viral helicase inhibitors)」意謂有效抑制哺乳動物之病毒解螺旋酶 (包括黃病毒科解螺旋酶) 之功能的藥劑。

如本文中所使用，「免疫調節劑」意謂有效增強或加強哺乳動物之免疫系統反應的彼等藥劑。免疫調節劑包括例如 I 型干擾素 (諸如 α -干擾素、 β -干擾素、 δ -干擾素及 Ω -干擾素、 κ -干擾素、複合干擾素及脫唾液酸干擾素)、II 型干擾素 (諸如 γ -干擾素) 及聚乙二醇化干擾素。

例示性免疫調節劑包括 (但不限於)：沙力度胺 (thalidomide)；IL-2；造血素；IMPDH 抑制劑，例如美泊地布 (Vertex Pharmaceuticals 公司)；干擾素，包括天然干擾素 (諸如奧福仁 (OMNIFERON，Viragen) 及蘇福仁 (SUMIFERON，Sumitomo)，其為天然干擾素之摻合物)、天然干擾素 α (ALFERON，Hemispherx Biopharma 公司)、來自類淋巴母細胞之干擾素 α n1 (惠福仁 (WELLFERON)，

Glaxo Wellcome)、口服 α 干擾素、Peg-干擾素、Peg-干擾素 α 2a (珮格西施 (PEGASYS), Roche)、重組干擾素 α 2a (羅擾素 (ROFERON), Roche)、吸入型干擾素 α 2b (AERX, Aradigm)、Peg-干擾素 α 2b (白蛋白干擾素 (Human Genome Sciences/Novartis), 佩樂能 (PEGINTRON, Schering))、重組干擾素 α 2b (甘樂能 (INTRON A), Schering)、聚乙二醇化干擾素 α 2b (佩樂能 (Schering), 維福仁珮格 (VIRAFERONPEG, Schering))、干擾素 β -1a (利比 (REBIF), Serono 公司及 Pfizer)、複合干擾素 α (干複津, Valeant Pharmaceutical)、干擾素 γ -1b (阿替木 (ACTIMMUNE), Intermune 公司)、非聚乙二醇化干擾素 α 、 α 干擾素及其類似物；及合成胸腺素 α 1 (日達仙 (ZADAXIN), SciClone Pharmaceuticals 公司)。

如本文中所使用，術語「I 型干擾素 (class I interferon)」意謂選自一組均結合於 I 型受體之干擾素的干擾素。此干擾素包括天然與合成產生之 I 型干擾素。I 型干擾素之實例包括 α -干擾素、 β -干擾素、 δ -干擾素及 Ω -干擾素、 τ -干擾素、複合干擾素及脫唾液酸干擾素。如本文中所使用，術語「II 型干擾素 (class II interferon)」意謂選自一組均結合於 II 型受體之干擾素的干擾素。II 型干擾素之實例包括 γ -干擾素。

反義藥劑包括例如 ISIS-14803。

HCV NS3 蛋白酶之抑制劑的特定實例包括 BILN-2061 (Boehringer Ingelheim)、SCH-6 及 SCH-503034/保斯派維

(Schering-Plough)、VX-950/泰拉派維 (Vertex) 及 ITMN-B (InterMune)、GS9132 (Gilead)、TMC-435350 (Tibotec/Medivir)、ITMN-191 (InterMune)、MK-7009 (Merck)。

內部核糖體進入位點 (IRES) 之抑制劑包括 ISIS-14803 (ISIS Pharmaceuticals) 及 WO 2006019831 中所述之彼等化合物 (PTC therapeutics)。

在一具體實例中，其他藥劑為干擾素 α 、病毒唑、乳薊 (silybum marianum)、介白素-12、金剛胺、核糖核酸酶、胸腺素、N-乙醯基半胱胺酸或環孢素 (cyclosporin)。

在一具體實例中，其他藥劑為干擾素 α 或病毒唑、乳薊、介白素-12、金剛胺、核糖核酸酶、胸腺素、N-乙醯基半胱胺酸或環孢素。

在一具體實例中，其他藥劑為干擾素 α 1A、干擾素 α 1B、干擾素 α 2A 或干擾素 α 2B。

干擾素可以聚乙二醇化及非聚乙二醇化形式得到。聚乙二醇化干擾素包括 PEGASYS[™] 及 Peg-intron[™]。

用於慢性 C 型肝炎之 PEGASYS[™] 單一療法的推薦劑量為在腹部或大腿處皮下投予 180 mg (1.0 mL 小瓶或 0.5 mL 預填充注射器)，每週一次，持續 48 週。

與病毒唑組合用於慢性 C 型肝炎時，PEGASYS[™] 的推薦劑量為 180 mg (1.0 mL 小瓶或 0.5 mL 預填充注射器)，每週一次。

PEG-Intron[™] 療法之推薦劑量為每週 1.0 mg/kg，皮下

投予，持續一年。該劑量應在一週中之同一天投予。

當與病毒唑組合投予時，PEG-Intron 之推薦劑量為每週 1.5 微克/公斤。

典型地經口投予病毒唑，且目前可購得錠劑形式之病毒唑。病毒唑錠劑（例如約 200 mg 錠劑）之一般標準日劑量為約 800 mg 至約 1200 mg。舉例而言，對於體重小於 75 kg 之個體，投予約 1000 mg 病毒唑錠劑，或對於體重大於或等於 75 kg 之個體，投予約 1200 mg 病毒唑錠劑。然而，本文中並不將本發明之方法或組限于任何特定劑型或療法。典型地，病毒唑可根據其商品標籤中所述之給藥方案來給與。

在一具體實例中，其他藥劑為干擾素 α 1A、干擾素 α 1B、干擾素 α 2A（羅擾素）、PEG-干擾素 α 2A（珮格西施）、干擾素 α 2B（甘樂能）或 PEG-干擾素 α 2B（佩樂能）。

在一具體實例中，其他藥劑為標準或聚乙二醇化干擾素 α （羅擾素、珮格西施、甘樂能、佩樂能）與病毒唑之組合。

在一具體實例中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含至少一種本文所述之本發明之化合物、一或多種選自以下之其他藥劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑：非核苷 HCV 聚合酶抑制劑（例如 HCV-796）、核苷 HCV 聚合酶抑制劑（例如 R7128、R1626/R1479）、HCV NS3 蛋白酶抑制劑（例如 VX-950/泰拉派維及 ITMN-191）、干擾素及病毒唑。

以上所提及之組合宜呈現以醫藥調配物形式使用且因此，包含如上文所定義之組合以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥調配物因此構成本發明之另一態樣。用於本發明之方法或本發明之組合的個別組分可以各別或組合之醫藥調配物形式依序或同時投予。

在另一具體實例中，本發明之組成物或組合進一步包含至少一種本文所述之本發明之化合物；一或多種選自以下之其他藥劑：非核苷 HCV 聚合酶抑制劑（例如 HCV-796）、核苷 HCV 聚合酶抑制劑（例如 R7128、R1626/R1479）及 HCV NS3 蛋白酶抑制劑（例如 VX-950/泰拉派維及 ITMN-191）；及干擾素及/或病毒唑。

在一具體實例中，其他藥劑為干擾素 α 1A、干擾素 α 1B、干擾素 α 2A 或干擾素 α 2B，及視情況選用之病毒唑。

在一具體實例中，本發明提供一種治療或預防宿主之 HCV 病毒感染的方法，其包含向該宿主投予組合治療有效量之至少一種本文所述之本發明之化合物及一或多種選自以下之其他藥劑：非核苷 HCV 聚合酶抑制劑（例如 HCV-796）、核苷 HCV 聚合酶抑制劑（例如 R7128、R1626/R1479）、HCV NS3 蛋白酶抑制劑（例如 VX-950/泰拉派維及 ITMN-191）、干擾素及病毒唑。

在一組合具體實例中，依序投予化合物及其他藥劑。

在另一組合具體實例中，同時投予化合物及其他藥劑。

在一具體實例中，提供一種抑制或降低宿主之 HCV 病毒聚合酶活性的方法，其包含向該宿主投予組合治療有效

量之至少一種本發明之化合物及一或多種選自以下之其他藥劑：非核苷 HCV 聚合酶抑制劑（例如 HCV-796）及核苷 HCV 聚合酶抑制劑（例如 R7128、R1626/R1479）、干擾素及病毒唑。

在一具體實例中，本發明提供至少一種本發明之化合物之用途與一或多種選自以下之其他藥劑之用途的組合：非核苷 HCV 聚合酶抑制劑（例如 HCV-796）、核苷 HCV 聚合酶抑制劑（例如 R7128、R1626/R1479）、HCV NS3 蛋白酶抑制劑（例如 VX-950/泰拉派維及 ITMN-191）、干擾素及病毒唑；其用於製造供治療或預防宿主之 HCV 感染的藥劑。

當本文所述之本發明之化合物與至少一種具有針對相同病毒之活性的第二治療劑組合使用時，各化合物之劑量可與僅使用該化合物時之劑量相同或不同。適當劑量將容易由熟習此項技術者瞭解。

所投予之本文所述之本發明之化合物的量與其他藥劑（非核苷 HCV 聚合酶抑制劑（例如 HCV-796）、核苷 HCV 聚合酶抑制劑（例如 R7128、R1626/R1479）、HCV NS3 蛋白酶抑制劑（例如 VX-950/泰拉派維及 ITMN-191）、干擾素或病毒唑）之量的比率將視化合物及其他藥劑之選擇而變化。

在一具體實例中，其他藥劑選自 A-831（AZD0530，被 AstraZeneca 併購之 Arrow Therapeutics）、TLR9 促效劑：IMO-2125（Idera Pharmaceuticals）、PYN17（Phynova）、伐昔單抗（Vavituximab）（他伐辛（Tarvacin），Peregrine）、

DEBIO-025 (DEBIO)、NIM-811 (Novartis)、SCY635 (Scynexis)、PF-03491390 (IDN-6556 , Pfizer)、蘇維思 (Suvus) (先前稱為 BIVN-401 , Virostat , Bioenvision)、MX-3253 (西戈斯韋 (Celgosivir) , Migenix)、維拉米丁 (Viramidine) (他巴維林 (Taribavirin) , Valeant Pharmaceuticals)、赫帕康達 (Hepaconda) (Giaconda)、TT033 (Benitec/Tacere Bio/Pfizer)、SIRNA-034 (被 Merck 併購之 Sirna Therapeutics) 及 EHC-18 (Enzo Biochem)、ACH-1095 (Achillion/Gilead)、JKB-022 (Jenkin)、CTS-1027 (Conatus)、MitoQ (米托醌酮 (mitoquinone) , Antipodean Pharmaceuticals)、阿利尼亞 (Alinia) (硝唑尼特 (nitazoxanide) , Romark Laboratories) 及巴維昔單抗 (Bavituximab) (Peregrine Pharm)。

在一具體實例中，其他藥劑為選自 CSL123 (Chiron/CSL)、IC41 (Intercell Novartis)、GI 5005 (Globeimmune)、TG4040 (Transgene)、Chronvac C (Tripep/Inovio)、GNI-103 (GENimmune)、HCV/MF59 (Chiron/Novartis)、PeviPRO™ (Pevion biotect) 之治療性疫苗。

用於慢性 C 型肝炎之 PEGASYS™ 單一療法的推薦劑量為在腹部或大腿處皮下投予 180 mg (1.0 mL 小瓶或 0.5 mL 預填充注射器)，每週一次，持續 48 週。

在一具體實例中，病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑為黃病毒科絲胺酸蛋白酶抑制劑。

在一具體實例中，病毒聚合酶抑制劑為黃病毒科聚合酶抑制劑。

在一具體實例中，病毒解螺旋酶抑制劑為黃病毒科解螺旋酶抑制劑。

在其他具體實例中：

病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑為 HCV 絲胺酸蛋白酶抑制劑；

病毒聚合酶抑制劑為 HCV 聚合酶抑制劑；

病毒解螺旋酶抑制劑為 HCV 解螺旋酶抑制劑。

在一具體實例中，本發明提供一種治療或預防宿主之黃病毒科病毒感染的方法，其包含向該宿主投予治療有效量之至少一種式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 之化合物。

在一具體實例中，該病毒感染選自黃病毒感染。

在一具體實例中，黃病毒感染為 C 型肝炎病毒 (HCV)、牛病毒性腹瀉病毒 (BVDV)、豬瘟病毒、登革熱病毒、日本腦炎病毒或黃熱病毒。

在一具體實例中，黃病毒科病毒感染為 C 型肝炎病毒感染 (HCV)。

在一具體實例中，該宿主為人類。

在一具體實例中，本發明提供一種治療或預防宿主之黃病毒科病毒感染的方法，其包含向該宿主投予治療有效量之至少一種本文所述之本發明之化合物，且進一步包含投予至少一種其他藥劑。

在一具體實例中，本發明提供一種治療或預防宿主之

黃病毒科病毒感染的方法，其包含向該宿主投予治療有效量之至少一種本文所述的本發明之化合物，且進一步包含投予至少一種選自以下之其他藥劑：病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑、病毒聚合酶抑制劑、病毒解螺旋酶抑制劑、免疫調節劑、抗氧化劑、抗細菌劑、治療性疫苗、肝保護劑、反義藥劑、HCV NS2/3 蛋白酶之抑制劑及內部核糖體進入位點（IRES）之抑制劑。

以上所提及之組合宜呈現以醫藥調配物形式使用且因此，包含如上文所定義之組合以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥調配物因此構成本發明之另一態樣。

用於本發明之方法或本發明之組合的個別組分可以各別或組合之醫藥調配物形式依序或同時投予。

在一具體實例中，本發明提供本文所述之本發明之化合物用於治療或預防宿主之黃病毒科病毒感染的用途。

在一具體實例中，本發明提供本文所述之本發明之化合物且進一步包含至少一種選自以下之其他藥劑的用途：病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑、病毒聚合酶抑制劑、病毒解螺旋酶抑制劑、免疫調節劑、抗氧化劑、抗細菌劑、治療性疫苗、肝保護劑、反義藥劑、HCV NS2/3 蛋白酶之抑制劑及內部核糖體進入位點（IRES）之抑制劑；其用於治療或預防宿主之黃病毒科病毒感染。

在一具體實例中，本發明提供本文所述之本發明之化合物用於製造藥劑的用途。

在一具體實例中，本發明提供本文所述之本發明之化

合物用於製造供治療或預防宿主之黃病毒科病毒感染之藥劑的用途。

在一具體實例中，本發明提供本文所述之本發明之化合物且進一步包含至少一種選自以下之其他藥劑的用途：病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑、病毒聚合酶抑制劑、病毒解螺旋酶抑制劑、免疫調節劑、抗氧化劑、抗細菌劑、治療性疫苗、肝保護劑、反義藥劑、HCV NS2/3 蛋白酶之抑制劑及內部核糖體進入位點 (IRES) 之抑制劑；其用於製造供治療或預防宿主之黃病毒科病毒感染的藥劑。

在一具體實例中，本發明提供一種治療或預防 HCV 病毒感染之方法，其包含使生物樣品接觸或向有需要之患者投予有效治療或預防該感染之量的本文所揭示之化合物。

在該方法之一具體實例中，HCV 為基因型 1。在另一具體實例中，HCV 為基因型 1a、基因型 1b 或其組合。

除非另有規定，否則本文所述之結構亦欲包括所述結構之所有異構（例如對映異構、非對映異構及幾何（或構形））形式；舉例而言，各不對稱中心之 R 及 S 構型、(Z) 及 (E) 雙鍵異構體以及 (Z) 及 (E) 構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何（或構形）混合物在本發明之範疇內。單一光學異構體或對映異構體可藉由此項技術中熟知之方法來獲得，諸如手性 HPLC、酶解析及手性助劑。

除非另有規定，否則本發明之化合物的所有互變異構形式均在本發明之範疇內。

在一具體實例中，本發明之化合物以至少 95%、至少 97% 及至少 99% 不含相應立體異構體之單一立體異構體的形式提供。

在另一具體實例中，本發明之化合物呈至少 95% 不含相應立體異構體之單一立體異構體的形式。

在另一具體實例中，本發明之化合物呈至少 97% 不含相應立體異構體之單一立體異構體的形式。

在另一具體實例中，本發明之化合物呈至少 99% 不含相應立體異構體之單一立體異構體的形式。

亦提供本發明之化合物的醫藥學上可接受之鹽。術語化合物之醫藥學上可接受之鹽 (pharmaceutically acceptable salts of compounds) 意謂衍生自醫藥學上可接受之無機酸及鹼以及有機酸及鹼的彼等鹽。適合酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水楊酸、丁二酸、對甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、甲烷磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸及苯磺酸。自身非醫藥學上可接受之其他酸 (諸如乙二酸) 可適用作獲得本發明之化合物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽的中間物。

亦包括衍生自胺基酸之鹽 (例如 L-精胺酸、L-離胺酸)。

衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬 (例如鈉、鋰、鉀) 鹽及鹼土金屬 (例如鈣、鎂) 鹽。

下文提及本發明之化合物包括該化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

關於醫藥學上可接受之鹽，亦參見 Berge 等人，Pharmaceutical Salts, J. of Phar. Sci., 第 66 卷，第 1 期，1977 年 1 月，第 1-19 頁之表 I 中所列的 FDA 批准之市售鹽清單，該文獻之揭示內容以引用的方式併入本文中。

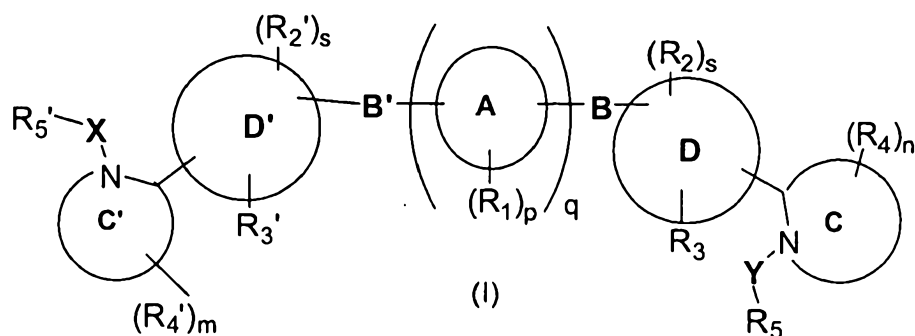
熟習此項技術者應瞭解，本發明之化合物可以不同多晶形式存在。如此項技術中已知，多形現象為化合物以一種以上不同結晶或「多晶型」種類結晶之能力。多晶型物為化合物之固體結晶相，該化合物分子在固體狀態下具有至少兩種不同配置或多晶形式。任何既定化合物之多晶形式由相同化學式或組成定義且其化學結構與兩種不同化合物之晶體結構不同。

熟習此項技術者應進一步瞭解，本發明之化合物可以不同溶劑合物形式存在，例如水合物。當在結晶過程期間溶劑分子併入化合物分子之晶格結構中時，亦可形成本發明之化合物的溶劑合物。

除本發明之化合物外，本發明之化合物的醫藥學上可接受之衍生物或前藥及酯亦可用於組成物中來治療或預防本文所確定之病症。除非另作定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域之一般技術者通常瞭解相同之含義。本文中所提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。在矛盾情況下，本說明書（包括定義）將具有控制權。另外，材料、方法及實例僅為說明性的且不欲加以限制。

出於本發明之目的，根據 CAS 版元素週期表 (Handbook of Chemistry and Physics, 第 75 版) 鑑別化學元素。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第 5 版, Smith, M.B. 及 March, J. 編, John Wiley & Sons, New York: 2001 中，該等文獻之完整內容以引用的方式併入本文中。

在各式及圖式中，式 (I) 中橫切環且鍵結於諸如 B、B'、R₁、R₄ 或 R₄' 之線



意謂當價數允許時，該基團可鍵結於該環之任何碳或 (若適用) 雜原子 (諸如 N)。

術語「烷基 (alkyl)」表示直鏈、分支鏈或環烴部分。術語「烯基 (alkenyl)」及「炔基 (alkynyl)」表示在鏈中具有一或多個雙鍵或參鍵之直鏈、分支鏈或環烴部分。烷基、烯基及炔基之實例包括 (但不限於) 甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、己基、異己基、新己基、烯丙基、乙烯基、乙炔基、乙炔基、丙炔基、異丙炔基、丁炔基、異丁炔基、己炔基、丁二炔基、戊炔基、戊二炔基、己炔基、庚炔基、庚二炔基、庚三炔基、辛炔基、丙炔基、

丁炔基、戊炔基、己炔基、環丙基、環丁基、環己烯基、環己二烯基及環己基。術語烷基、烯基及炔基亦包括直鏈與分支鏈基團之組合，例如環丙基甲基、環己基乙基等。術語烯基亦包括 C1 烯基，其中一個碳原子經由雙鍵連接於分子之其餘部分。在指定情況下，「烷基」、「烯基」及「炔基」可視情況經取代，諸如在一或多個氫原子經鹵素置換之鹵烷基（例如烷基鹵化物）的情況下。鹵烷基之實例包括（但不限於）三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、氯甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氯乙基、二氯乙基、氯乙基、氯氟甲基、二氟氯甲基、二氟氯乙基。除鹵素外，在指定情況下，烷基、烯基或炔基亦可視情況經例如以下取代：鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 或 $-P(=O)OR_aOR_b$ ，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

術語「環烷基(cycloalkyl)」及「環烯基(cycloalkenyl)」分別表示環烴烷基或烯基，且意欲包括單環（例如環丙基、環丁基、環己基）、螺（例如螺[2.3]己基）、稠合（例如雙

環[4.4.0]癸基)及橋式(例如雙環[2.2.1]庚基)烴部分。

術語「烷氧基(alkoxy)」、「烯氧基(alkenyloxy)」及「炔氧基(alkynyloxy)」分別表示烷基、烯基或炔基部分，其經由氧原子共價鍵結於相鄰原子。實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、第三戊氧基、己氧基、異己氧基、三氟甲氧基及新己氧基。類似烷基、烯基及炔基，在指定情況下，烷氧基、烯氧基及炔氧基可視情況經例如以下取代：鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 或 $-P(=O)OR_aOR_b$ ，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12員雜芳基、6-18員雜芳烷基、3-12員雜環或4-18員雜環-烷基。

術語「芳基(aryl)」表示含有至少一個類苯型環之碳環部分(亦即可為單環或多環)，且在指定情況下其可視情況經一或多個取代基取代。實例包括(但不限於)苯基、甲苯基、二甲基苯基、胺基苯基、苯胺基、萘基、蔥基、菲基或聯苯。在指定情況下，芳基可視情況經例如以下取代：鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、

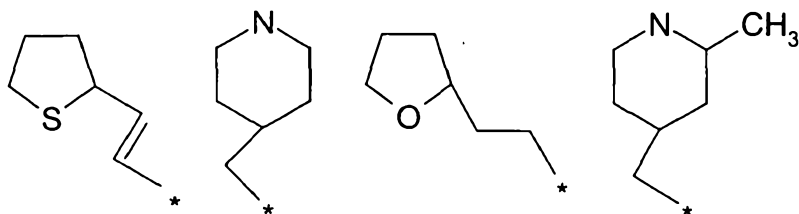
-C(=O)OH、-C(=O)R_a、-C(=NOR_c)R_a、--C(=NR_c)NR_aR_b、
 -NR_dC(=O)NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、
 -NR_bC(=O)OR_a、-OC(=O)NR_aR_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、
 羥基、硝基、疊氮基、氰基、-S(O)₀₋₃R_a、-SO₂NR_aR_b、
 -NR_bSO₂R_a、-NR_bSO₂NR_aR_b 或 -P(=O)OR_aOR_b、C₁₋₁₂ 烷基、
 C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₆₋₁₂ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-12 員雜
 芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基，
 其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂
 炔基、C₆₋₁₂ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜
 芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

術語「芳烷基 (aralkyl)」表示芳基經烷基、烯基或炔
 基連接於相鄰原子。類似芳基，在指定情況下，芳烷基亦
 可視情況經取代。實例包括（但不限於）苯甲基、二苯甲
 基、三苯甲基、苯乙基、3-苯丙基、2-苯丙基、4-苯丁基及
 萘基甲基。在指定情況下，芳烷基可視情況經例如以下取
 代一或多次：鹵素、-OR_a、-NR_aR_b、-C(=O)OR_a、-C(O)NR_aR_b、
 -C(=O)OH、-C(=O)R_a、-C(=NOR_c)R_a、--C(=NR_c)NR_aR_b、
 -NR_dC(=O)NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、
 -NR_bC(=O)OR_a、-OC(=O)NR_aR_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、
 羥基、硝基、疊氮基、氰基、-S(O)₀₋₃R_a、-SO₂NR_aR_b、
 -NR_bSO₂R_a、-NR_bSO₂NR_aR_b 或 -P(=O)OR_aOR_b、C₁₋₁₂ 烷基、
 C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₆₋₁₂ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-12 員雜
 芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基，
 其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂

炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

術語「雜環 (heterocycle)」表示非芳族、飽和或部分飽和環狀部分，其中該環狀部分雜有至少一個選自氧 (O)、硫 (S) 或氮 (N) 之雜原子。雜環可為單環或多環。實例包括 (但不限於) 氮雜環丁烷基、二氧戊環基、嗎啉基、N-嗎啉基、氧雜環丁烷基、哌啶基、哌啶基 (piperidyl/piperidinyl)、環戊二烯并吡啶基、環戊二烯并吡嗪基、環戊二烯并咪唑基、四氫咪唑基、噻唑啉基、吡嗪啉基、哌嗪基、氮丙啶基、氮呋基、二吡嗪氮呋基、二氮呋基、環氧乙烷基 (oxyranlyl)、吡嗪基、吡咯啶基及硫代哌嗪基、硫噻基、吡啶啶基、二吡嗪基及咪啶啶基。在指定情況下，雜環基可視情況經例如以下取代一或多次：鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 或 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

術語「雜環-烷基 (heterocycle-alkyl)」表示雜環基經烷基、烯基或炔基連接於相鄰原子。應瞭解，在例如 4-18 員雜環-烷基部分中，4-18 員表示雜環部分中存在之環原子與烷基、烯基或炔基中存在之碳原子的總數。舉例而言，7 員雜環-烷基涵蓋以下基團 (*表示連接點)：

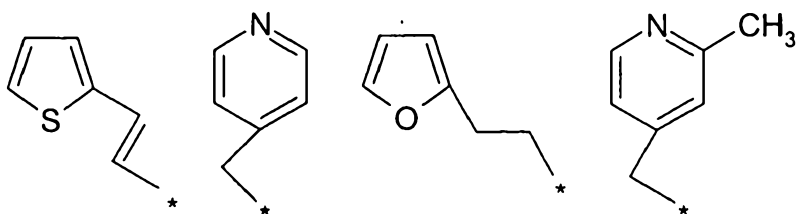


在指定情況下，雜環-烷基可視情況經例如以下取代一或多次：鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 或 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

術語「雜芳基 (heteroaryl)」表示芳族環狀部分，其中該環狀部分雜有至少一個選自氧 (O)、硫 (S) 或氮 (N) 之雜原子。雜芳基可為單環或多環，其中多環系統中之至

羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 或 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

術語「雜芳烷基 (heteroaralkyl)」表示視情況經取代之雜芳基經烷基、烯基或炔基連接於相鄰原子。在指定情況下，雜芳烷基可視情況經例如以下取代一或多次：鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 或 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。應瞭解，在例如 6-18 員雜芳烷基部分中，6-18 員表示雜環部分中存在之環原子與烷基、烯基或炔基中之碳原子的總數。舉例而言，7 員雜芳烷基涵蓋以下基團 (*表示連接點)：

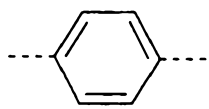


「鹵素原子或鹵基」特定為氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

術語「側氧基 (oxo)」表示 =O。

並非兩個字母或符號之間的破折號 (「-」) 用於指示取代基之連接點。舉例而言， $-\text{CONR}_d\text{R}_e$ 經由醯胺之碳連接。

虛線 (「-----」) 用於指示基團之連接點。舉例而言，在以下描繪中，A 經由位置 1 及 4 之碳連接：



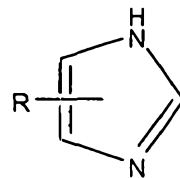
當存在硫原子時，該硫原子可呈不同氧化程度，亦即 S、SO 或 SO_2 。所有該等氧化程度均在本發明之範疇內。

術語「獨立地 (independently)」意謂對於每一者而言，取代基的定義可為彼此相同或不同。

一般而言，術語「經取代 (substituted)」，無論前面是否存在術語「視情況 (optionally)」均指既定結構中之碳或氮原子上的氮基團經指定取代基之基團置換。特定取代基在以上定義及以下化合物及其實例之描述中描述。除非另有指示，否則視情況經取代之基團在該基團之每個可取代位置處可具有取代基，且當任何既定結構中之一個以上位置可經一個以上選自指定群組之取代基取代時，該取代基在每一位置處可為相同或不同的。舉例而言，措辭「其未

經取代或經 R^{10} 取代一或多次」意謂當基團經一個以上 R^{10} 基團取代時，該等 R^{10} 基團可彼此不同。環取代基（諸如雜環）可結合於另一環（諸如環烷基），以形成螺-雙環系統，例如兩個環共用一個共有原子。

如一般技術者將認識到，本發明所預想之取代基組合為使得形成穩定或化學上可行之化合物的彼等組合。如本文中所使用，術語「穩定 (stable)」指當經受允許製備、偵測及較佳回收、純化之條件且用於本文所揭示之一或多個目的時實質上不改變之化合物。在一些具體實例中，穩定化合物或化學上可行之化合物為當在水分或其他化學反應性條件不存在下保持於 40°C 或更低溫度下至少一週時實質上不改變之化合物。當兩個烷氧基結合於同一原子或相鄰原子時，該兩個烷氧基連同其所結合之原子一起可形成環。



在某些具體實例中，由以下表示之化合物：

亦包括 R 基團置換氮原子上之 H 的情況。

另外，除非另有規定，否則本文所述之結構亦欲包括不同之處僅為存在一或多個同位素增濃原子之化合物。舉例而言，一或多個氮原子經氘或氚置換或一或多個碳原子經 ^{13}C 或 ^{14}C 增濃碳置換的本發明之化合物在本發明之範疇內。該等化合物例如適用作分析工具、生物檢定中之探針或治療性概況得到改善之抗病毒化合物。

術語「宿主 (host)」或「患者 (patient)」意謂人類男性或女性，例如兒童、青少年或成年人。

應瞭解用於治療所需之本發明之化合物的量將不僅隨所選特定化合物而變化，而且隨投藥途徑、需要治療之病狀性質及患者之年齡及情況而變化，且最終將由主治醫師或獸醫酌定。然而，一般而言，適合之劑量將在每天每公斤體重約 0.1 mg 至約 750 mg 之範圍內，例如在每天每公斤體重 0.5 mg 至 60 mg 之範圍內，或例如在每天每公斤體重 1 mg 至 20 mg 之範圍內。

所需劑量宜以單次劑量或分次劑量提供，以適當時間間隔投予，例如每天兩次、三次、四次或四次以上劑量。

化合物宜以單位劑型投予；例如含有每單位劑型 10 mg 至 1500 mg，宜為 20 mg 至 1000 mg，最宜為 50 mg 至 700 mg 活性成分。

理論上，應投予活性成分以使活性化合物之峰值血漿濃度達到約 1 μM 至約 75 μM 、約 2 μM 至 50 μM 、約 3 μM 至約 30 μM 。此濃度可例如藉由靜脈內注射 0.1% 至 5% 活性成分溶液，視情況於生理食鹽水中，或以含有約 1 mg 至約 500 mg 活性成分之大丸劑經口投予來達成。所需血液含量可藉由連續輸注以提供每小時約 0.01 mg/kg 至約 5.0 mg/kg 活性成分或藉由含有約 0.4 mg/kg 至約 15 mg/kg 活性成分之間斷輸注液來維持。

當本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與具有針對相同病毒之活性的第二治療劑組合使用時，各化合物之劑量可與僅使用該化合物時之劑量相同或不同。適當劑量將容易由熟習此項技術者瞭解。

雖然有可能在用於療法時，本發明之化合物以化學原料形式投予，但較佳以醫藥組成物形式提供活性成分。因此，本發明進一步提供一種醫藥組成物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之衍生物以及一或多種醫藥學上可接受之載劑，及因此視情況選用之其他治療性及/或預防性成分。該（該等）載劑必須在與調配物之其他成分相容且對其接受者無害之意義上為「可接受」的。

醫藥組成物包括適合於經口、經直腸、經鼻、局部（包括經頰及舌下）、經皮、經陰道或非經腸（包括肌肉內、皮下及靜脈內）投藥之彼等組成物，或呈適合於藉由吸入或吹入投藥之形式的彼等組成物。適當時，調配物宜以個別劑量單位形式提供且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。所有方法均包括使得活性化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者締合，接著必要時使產物成型為所需調配物之步驟。

適合於經口投藥之醫藥組成物宜以各含有預定量之活性成分的個別單位形式提供，諸如膠囊、扁囊劑或錠劑；以散劑或顆粒形式提供；以溶液、懸浮液或乳液形式提供。活性成分亦可以大丸劑、舐劑或糊劑形式提供。用於經口投藥之錠劑及膠囊可含有習知賦形劑，諸如結合劑、填充劑、潤滑劑、崩解劑或濕潤劑。錠劑可根據此項技術中熟知之方法包覆包衣。口服液體製劑可呈例如水性或油性懸浮液、溶液、乳液、糖漿或醃劑之形式，或可以在使用之前用水或其他適合之媒劑構建之乾產品形式提供。該等液

體製劑可含有習知添加劑，諸如懸浮劑、乳化劑、非水性媒劑（其可包括可食用油類）或防腐劑。

本發明之化合物亦可經調配用於非經腸投藥（例如藉由注射，例如快速注射或連續輸注）且可以添加有防腐劑之安瓿、預填充注射器、小體積輸注或多次劑量容器中之單位劑型提供。組成物可採用諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液的形式且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。或者，活性成分可呈藉由無菌分離無菌固體或藉由自溶液凍乾而獲得之散劑形式，以在使用之前用適合之媒劑（例如無菌無熱原質水）構建。

對於向表皮局部投藥，本發明之化合物可經調配為軟膏、乳膏或洗劑或經皮貼片。該等經皮貼片可含有滲透增強劑，諸如沉香醇、香芹酚、瑞香草酚、檸檬醛、薄荷腦及對大茴香腦。軟膏及乳膏可例如用水性或油性基質，並添加適合之增稠劑及/或膠凝劑來調配。洗劑可用水性或油性基質調配，且一般而言亦將含有一或多種乳化劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。

適合於在口中局部投藥之組成物包括口含錠，其包含活性成分於調味基質中，該基質通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠；片劑，其包含活性成分於惰性基質中，該基質為諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠；及漱口劑，其包含活性成分於適合之液體載劑中。

適合於直腸投藥之醫藥組成物（其中載劑為固體）例如以單位劑量栓劑形式提供。適合之載劑包括可可脂及此

項技術中常用之其他物質，且栓劑宜藉由將活性化合物與軟化或熔化載劑混合，隨後在模具中冷卻並成型來形成。

適合於陰道投藥之組成物可以除活性成分外亦含有如此項技術中已知為適當之該等載劑的子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧形式提供。

對於鼻內投藥，本發明之化合物可以液體噴霧或可分散粉劑形式或以滴劑形式使用。滴劑可用亦包含一或多種分散劑、增溶劑或懸浮劑之水性或非水性基質調配。液體噴霧宜自加壓包裝傳遞。

對於藉由吸入投藥，本發明之化合物宜自吹入器、霧化器或加壓包裝或其他傳遞氣溶膠噴霧之適宜構件傳遞。加壓包裝可包含適合之推進劑，諸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體。在加壓氣溶膠之情況下，劑量單位可藉由提供閥門以傳遞所計量之量來測定。

或者，對於藉由吸入或吹入投藥，本發明之化合物可採用乾粉組成物之形式，例如化合物與適合之粉末基質（諸如乳糖或澱粉）的粉末混合物。粉末組成物可以例如膠囊或藥筒或例如明膠或發泡包裝（粉末可藉助於吸入器或吹入器自其投予）中之單位劑型提供。

需要時，可使用適於使活性成分持續釋放之上述調配物。

提供以下通用流程及實施例來說明本發明之各種具體實例且不應視為限制範疇。熟習此項技術者應瞭解，本發

明之其他化合物可藉由替代以下實施例中所用之一般或特定描述之反應物及/或操作條件來獲得。

在上文及以下實施例中，所有溫度均以攝氏度未校正闡述；且除非另有指示，否則所有份數及百分比均以重量計。

可如下使用以下縮寫：

aq	水性/水溶液
conc	濃
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	六氟磷酸 <i>O</i> -(7-氮雜苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基鎳
M	莫耳濃度
MeOH	甲醇
MTBE	甲基第三丁醚
<i>n</i> -BuLi	正丁基鋰
PdCl ₂ dppf	二氯(1,1'-雙(二苯基膦基))-二茂鐵)鈀(II)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	反-二氯雙(三苯基膦)鈀(II)
RT	室溫
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃

本發明之化合物可根據說明書，使用一般技術者一般已知之步驟來製備。彼等化合物可藉由已知方法來分析，包括（但不限於）LCMS（液相層析質譜法）、HPLC（高效液相層析）及NMR（核磁共振）。應瞭解以下所示之特定條件僅為實例，且不欲限制可用於製備本發明之化合物的條件之範疇。實情為，本發明亦包括熟習此項技術者根據本說明書將顯而易見的用於製備本發明之化合物的條件。除非另有指示，否則以下流程中之所有變數均如本文所定義。通用流程：

在以單一 MS 模式在電噴霧電離下操作之 MicroMass Quattro Micro 或 MicroMass LCZ 質譜儀上分析質譜樣品。使用層析將樣品引入質譜儀中。用於所有質譜分析之移動相均由 10 mM pH 7 乙酸銨及 1:1 乙腈-甲醇混合物組成。方法 A：管柱梯度條件為 5%-100% 乙腈-甲醇，在 ACE5C8 3.0×75 mm 管柱上經 3.5 分鐘梯度時間及 4.8 分鐘過柱時間。流速為 1.2 ml/min。方法 B：管柱梯度為 5%-100% 乙腈-甲醇，在 ACE5C8 4.6×150 mm 管柱上經 10 分鐘梯度時間及 12 分鐘過柱時間。流速為 1.5 ml/min。如本文中所使用，術語「Rt（分鐘）（Rt(min)）」指與化合物相關之以分鐘計的 LCMS 滯留時間。除非另有指示，否則用於獲得所報導滯留時間之 LCMS 方法如上文所詳述。若 Rt（分鐘）< 5 分鐘，則使用方法 A，若 Rt（分鐘）> 5 分鐘，則使用方法 B。

使用 Bruker DPX 400 或 Varian 儀器，在 400 MHz 下記

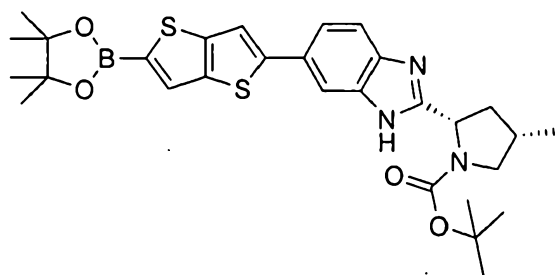
錄 $^1\text{H-NMR}$ 譜圖。

在標準條件下，使用 Phenomenex Gemini C18 管柱，21.2 mm ID×250 mm，5 μm ，110 Å 進行逆相 HPLC 純化。使用 20% 至 90% 線性梯度 (CH_3CN 水溶液或含 0.02% HCl 之 CH_3CN 水溶液)，以 5.0 毫升/分鐘之流速進行洗提。

實施例

實施例 1，2,5-雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]噻吩 (化合物 52)

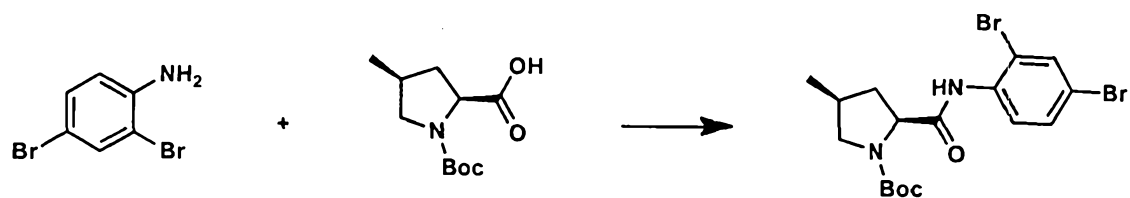
在 -78°C 下向噻吩并[3,2-*b*]噻吩 (3.0 g, 21.39 mmol) 之四氫呋喃 (50 mL) 溶液中添加正丁基鋰 (17.97 mL, 2.5 M 己烷溶液, 44.92 mmol)。在 -78°C 下攪拌 30 分鐘，接著升溫至 0°C 後持續 1 小時。使反應物冷卻至 -78°C 且添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶 (8.358 g, 9.164 mL, 44.92 mmol)。升溫至室溫隔夜。添加飽和氯化銨且用乙酸乙酯 (2 次) 萃取。合併有機萃取物且用鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾並濃縮。接著用己烷濕磨殘餘物並過濾。5.996 g, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 7.84 (s, 2H), 1.31 (s, 24H)



(2*S*,4*S*)-4-甲基-2-(6-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶

-2-基)噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

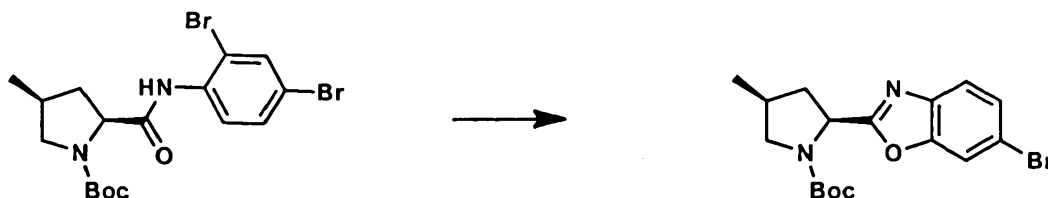
將 2,5-雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]噻吩 (2.225 g, 5.618 mmol)、(2*S*,4*S*)-2-(5-碘-1*H*-苯并咪唑-2-基)-4-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (1.60 g, 3.745 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (216.4 mg, 0.1873 mmol) 之混合物置於圓底燒瓶中，用塞子塞住，接著排空/用 N₂ 回填(重複 3 次)。添加 2-甲基四氫呋喃 (15 mL) 且將小瓶排空/用 N₂ 回填(重複 2 次)。將反應物加熱至 90°C 隔夜。使反應物冷卻到室溫且添加水。用乙酸乙酯 (2 次) 萃取。合併有機萃取物且用鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾並濃縮。管柱處理：120 g SiO₂ 管柱，用 30-50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提。合併產物洗提份且移除溶劑，得到綠色固體。631 mg, LC/MS: 10-90% CH₃CN/H₂O 3/5 分鐘 (梯度/操作); RT = 2.69 分鐘, M+1 = 565.95



(2*S*,4*S*)-2-((2,4-二溴苯基)胺甲醯基)-4-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

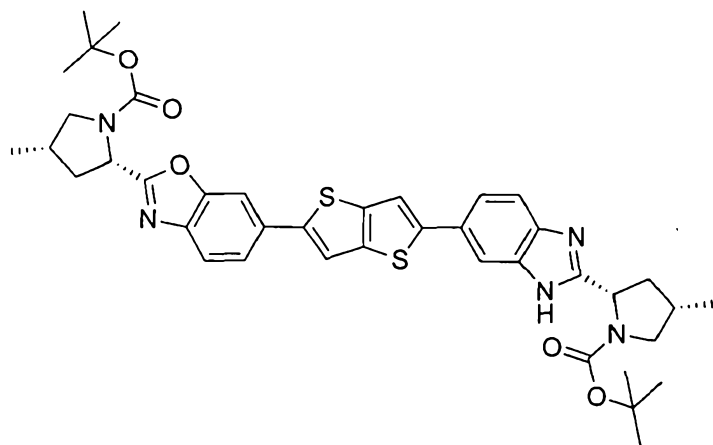
使 (2*S*,4*S*)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲基吡咯啉-2-甲酸 (5.5 g, 24 mmol, 1.2 當量) 及三乙胺 (4.04 g, 40 mmol, 2.0 當量) 於 THF (100 mL) 中之溶液冷卻至 -30°C，接著逐滴

添加氣甲酸異丁酯 (3.26 g, 24 mmol, 1.2 當量) 且攪拌反應物 30 分鐘。接著添加 2,5-二溴苯胺 (5 g, 20 mmol, 1 當量), 將反應物加熱至 80°C 且回流 6 小時。過濾所得混合物且藉由矽膠管柱層析 (石油醚:乙酸乙酯 = 50:1-10:1) 純化濾液, 得到 4.3 g (2S,4S)-2-(2,5-二溴苯基胺甲醯基)-4-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (45%)。



(2S,4S)-2-(6-溴苯并[d]吡啶-2-基)-4-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

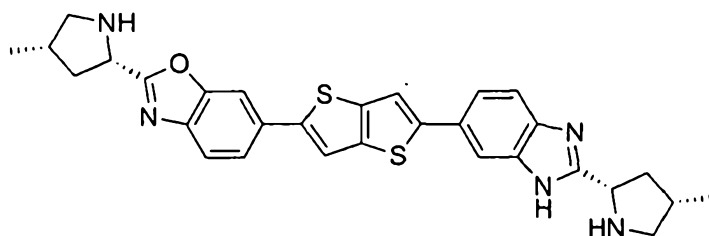
將 (2S,4S)-2-(2,4-二溴苯基胺甲醯基)-4-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (4.3 g, 9.3 mmol, 1.0 當量)、N1,N2-二甲基乙-1,2-二胺 (82 mg, 0.93 mmol, 0.1 當量)、CuI (87 mg, 0.46 mmol, 0.05 當量) 及 K₂CO₃ (2.6 g, 18.6 mmol, 2 當量) 於無水甲苯 (50 mL) 中之混合物加熱至回流後持續 16 小時。過濾所得混合物且藉由矽膠管柱層析 (石油醚:乙酸乙酯 = 40:1-15:1) 純化, 得到 2.2 g (2S,4S)-2-(6-溴苯并[d]吡啶-2-基)-4-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); 1.02-1.06 (m, 9 H), 1.36 (m, 3 H), 1.68-1.71 (m, 1 H), 2.34-2.35 (m, 1 H), 2.50-2.54 (m, 1 H), 2.97-3.02 (m, 1 H), 3.69-3.73 (m, 1 H), 4.93-4.97 (m, 1 H), 7.54-7.56 (m, 1 H), 7.65-7.70 (m, 1 H), 8.06-8.10 (m, 1 H)。



(2*S*,4*S*)-2-(6-(5-(2-((2*S*,4*S*)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲基吡咯啉-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-基)-4-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

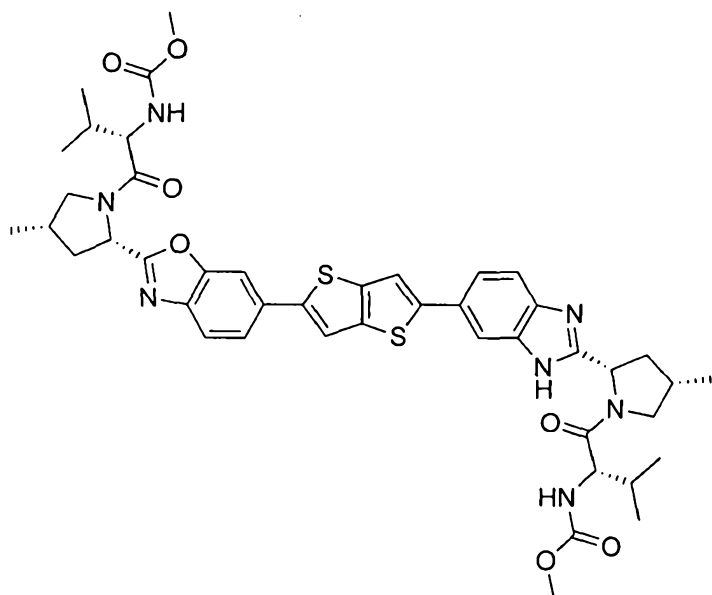
使(2*S*,4*S*)-4-甲基-2-(6-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯啉-1-甲第三丁酸酯(107.9 mg, 0.1907 mmol)、(2*S*,4*S*)-2-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(80 mg, 0.2098 mmol)及碳酸鉀(131.8 mg, 0.9536 mmol)於異丙醇(3 mL)及水(1 mL)中之混合物脫氣10分鐘。添加乙酸鈣(II)(0.8565 mg, 0.003815 mmol)及[3-(2-二環己基磷烷基苯基)-2,4-二甲氧基-苯基]磺醯基氧基鈉(7.822 mg, 0.01526 mmol)且將反應排空並用N₂回填(重複2次)。將反應物加熱至90°C隔夜。添加水且用乙酸乙酯(2次)萃取。合併有機萃取物且用鹽水洗滌,經硫酸鎂脫水,過濾並濃縮。管柱處理:12 g SiO₂管柱,用40-70%乙酸乙酯/己烷梯度洗提。合併產物洗提份且移除溶劑,得到黃色固體。70.5 mg, ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.43 (d,

$J = 17.6$ Hz, 1H), 8.17 - 7.52 (m, 8H), 5.03 - 4.85 (m, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 2H), 2.39 (d, $J = 38.6$ Hz, 4H), 1.76 - 1.60 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.05 (t, $J = 9.9$ Hz, 18H), LC/MS: 10-90% CH₃CN/H₂O 3/5 分鐘 (梯度/操作); RT = 2.94 分鐘, M+1 = 740.22



2-((2*S*,4*S*)-4-甲基吡咯啉-2-基)-6-(5-(2-((2*S*,4*S*)-4-甲基吡咯啉-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基)苯并[*d*]噁唑鹽酸鹽

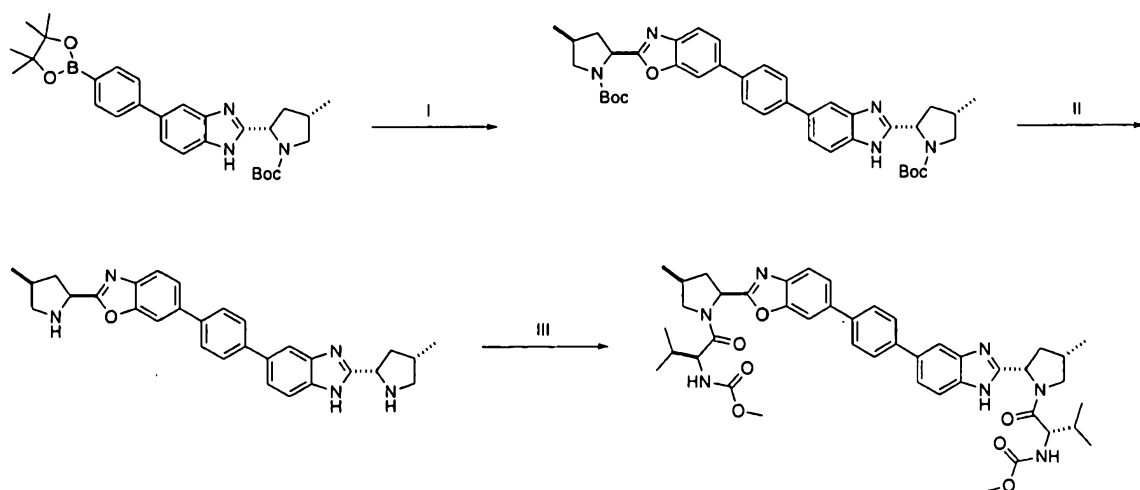
向 (2*S*,4*S*)-2-(6-(5-(2-((2*S*,4*S*)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲基吡咯啉-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基)苯并[*d*]噁唑-2-基)-4-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (70 mg, 0.09460 mmol) 之二氯甲烷 (2 mL) 溶液中添加 2 M 鹽酸之乙醚溶液 (3 mL, 2 M, 6.000 mmol)。在室溫下攪拌 1 小時。在真空中移除溶劑。得到黃色固體。59.4 mg



向 2-((2*S*,4*S*)-4-甲基吡咯啉-2-基)-6-(5-(2-((2*S*,4*S*)-4-甲基吡咯啉-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)噻吩并[3,2-*b*]噻吩-2-基)苯并[*d*]噁唑鹽酸鹽 (59.4 mg, 0.09696 mmol)、(2*S*)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基-丁酸 (42.46 mg, 0.2424 mmol) 及 HATU (92.17 mg, 0.2424 mmol) 於二甲基甲醯胺 (2 mL) 中之混合物中添加二異丙基乙胺 (75.19 mg, 101.3 μ L, 0.5818 mmol) 且在室溫下攪拌反應物隔夜。添加水且用乙酸乙酯 (2 次) 萃取。合併有機萃取物且用鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾並濃縮。管柱處理：12 g SiO₂ 管柱，用 0-2.5% 甲醇/二氯甲烷梯度洗提。合併產物洗提份且移除溶劑，得到黃色固體。44.0 mg, ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.39 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.94 - 7.39 (m, 6H), 7.29 (dd, *J* = 32.3, 8.2 Hz, 2H), 5.18 - 4.96 (m, 2H), 4.33 - 3.95 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 3.38 - 3.22 (m, 4H), 2.34 (d, *J* = 39.6 Hz, 2H), 2.02 - 1.63 (m, 4H), 1.30 - 1.02 (m, 6H), 1.02 - 0.54 (m, 12H), LC/MS: 10-90% CH₃CN/H₂O 3/5 分鐘 (梯度

/操作) ; RT = 2.34 分鐘, M+1 = 854.12

實施例 2 (化合物 47)



步驟 I :

(2*S*,4*S*)-2-(6-(4-(2-((2*S*,4*S*)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲基吡咯啉-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)苯基)苯并[*d*]噁唑-2-基)-4-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

藉由 N₂ 流使 (2*S*,4*S*)-4-甲基-2-[5-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]-1*H*-苯并咪唑-2-基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (100 mg, 0.198 mmol)、V-Phos (7.7 mg, 0.015 mmol)、(2*S*,4*S*)-2-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (75 mg, 0.198 mmol) 及 NaHCO₃ (993 μL, 1 M, 0.9930 mmol) 於異丙醇 (3 mL) 中之溶液脫氣 15 分鐘。接著添加 Pd(OAc)₂ (0.8 mg, 0.0039 mmol) 且將溶液加熱至 100°C。攪拌反應物 5 小時, 隨後用水及 EtOAc 稀釋反應混合物。分離各相且有機相經 Na₂SO₄ 脫水。蒸發後, 藉由矽膠急驟層析純化殘餘物, 得到呈白色

固體狀之標題 (134 mg, 74%)。

LC/MS: $m/z = 678.50$ ($M+H^+$), RT = 3.82 分鐘

步驟 II:

2-((2*S*,4*S*)-4-甲基吡咯啉-2-基)-6-(4-(2-((2*S*,4*S*)-4-甲基吡咯啉-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)苯基)苯并[*d*]咪唑

在室溫下將 (2*S*,4*S*)-2-[5-[4-[2-[(2*S*,4*S*)-1-第三丁氧羰基-4-甲基-吡咯啉-2-基]-1,3-苯并咪唑-6-基]苯基]-1*H*-苯并咪唑-2-基]-4-甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (100 mg, 0.147 mmol) 於 HCl 之二噁烷溶液 (1.8 mL, 4 M, 7.375 mmol) 中的溶液攪拌 1 小時。接著蒸發反應混合物至乾, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (四鹽酸鹽, 75 mg, 81%) 且其按原樣用於下一步驟。

LC/MS: $m/z = 478.51$ ($M+H^+$), RT = 1.30 分鐘

步驟 III:

(化合物 47)

在室溫下向經攪拌之 (2*S*)-2-(甲氧基羰基胺基)-3-甲基-丁酸 (30 mg, 0.176 mmol)、2-[(2*S*,4*S*)-4-甲基吡咯啉-2-基]-6-[4-[2-[(2*S*,4*S*)-4-甲基吡咯啉-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基]苯基]-1,3-苯并咪唑 (50 mg, 0.08 mmol) 及 DIEA (103.7 mg, 139.8, 0.8020 mmol) 於 DCM (0.8 mL) 中的溶液中添加 t3p (153 μ L, 50% w/v, 0.240 mmol)。接著在室溫下攪拌反應物 3 小時且直接藉由矽膠急驟層析 (0%至 20% MeOH 之 DCM 溶液) 純化反應混合物, 得到呈白色固體狀之 VRT-928200 (18 mg, 28%)。

^1H NMR (300.0 MHz, CDCl_3) δ 10.79 (s, 1H), 8.04 - 7.46 (m, 10H), 5.48 (s, 2H), 5.41 - 5.35 (m, 1H), 5.28 - 5.23 (m, 1H), 4.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.13 (qn, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.71 (m, 6H), 3.41 (t, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.69 - 2.33 (m, 4H), 2.14 - 1.83 (m, 4H), 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 6H), 1.08 - 0.87 (m, 4H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H)及 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm

LC/MS: $m/z = 792.57$ ($\text{M}+\text{H}^+$), RT = 3.10 分鐘

化合物 1-46、48-51、53-55、1a-4a、1b-4b、1c 及 2c

根據實施例 1 及 2 中所概述之程序，使用適當中間物起始物質來製備如表 1A 中所揭示之化合物 1-46、48-51 及 53-55，如表 1B 中所揭示之化合物 1a-4a，及如表 3 中所揭示之化合物 1b-4b。

實施例 3：使用 ELISA 及亞基因組複製子 1a 細胞系進行活性測定

使用含有基因型 1a 之亞基因組 HCV 複製子的細胞系 W11.8 測定藥物效力。在此細胞系中藉由藥物處理 4 天後之 NS5A 蛋白質含量來間接量測在不同藥物濃度存在下之 RNA 複製。顯示 NS5A 蛋白質之含量與複製子細胞系中 HCV RNA 之含量充分相關。細胞每週分裂兩次以保持匯合狀況低於培養瓶表面積之 85%。用於細胞繼代之培養基由含 10% 胎牛血清及 100 UI/mL 青黴素、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 鏈黴素、2 mM 麩醯胺酸、1 mM 丙酮酸鈉、非必需胺基酸 ($1\times$) 及 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ G418 最終濃度之 DMEM 組成。以胰蛋白酶處理單層 W11.8

細胞且對細胞計數。用不含 G418 之完全 DMEM 以每毫升 50,000 個細胞稀釋細胞，接著將約 5,000 個活細胞 (100 μ L) 塗於白色不透明 96 孔微量滴定板之每個孔中。在 37°C 下在 5% CO₂ 恆溫箱中培育 2-4 小時時期後，添加各種濃度之化合物。使藥物以 10 mM 之原料濃度再懸浮於 DMSO 中。接著以兩倍於相同培養基中之最終濃度連續稀釋藥物。接著將一體積 (100 μ L) 各藥物稀釋液添加至含有細胞之各孔中。使用對照化合物作為各培養板檢定之內部標準物。使用 16 個孔作為無藥物對照組 (0% 抑制)。使用 8 個孔作為含有 2 μ M (最終濃度) 對照藥物之背景對照組 (100% 抑制)，該藥物顯示約 100% 抑制 NS5A 表現且對細胞無毒。對來自 100% 抑制孔之值取平均值且將其用作背景值。另外在 37°C 下在 5% CO₂ 恆溫箱中培育細胞 4 天。培育 4 天時間後，移除培養基且在室溫下用 150 μ L PBS 洗滌各孔一次，持續五分鐘。接著使用每孔 150 μ L 冷 (-20°C) 固定液 (50% 甲醇 / 50% 丙酮混合物) 固定細胞五分鐘。接著用每孔 150 μ L PBS (磷酸鹽緩衝生理食鹽水) 洗滌細胞兩次，添加 150 μ L 阻斷溶液後，在 37°C 下培育細胞 1 小時以阻斷非特異性位點。移除該阻斷溶液且用每孔 150 μ L PBS 洗滌細胞兩次並用每孔 150 μ L PBSTS 溶液 (PBS/0.1% Triton X-100/0.02% SDS) 洗滌一次。接著在各孔中添加用阻斷溶液以 1/1,000 稀釋之 50 μ L 小鼠單株抗 NS5A 抗體 (Santa Cruz, 目錄號 sc-52417)，且在 4°C 下培育隔夜。第二天，移除培養基且用每孔 150 μ L PBS 洗滌培養板五次，在室溫下培育五分鐘。

接著添加每孔 50 μL 用阻斷溶液以 1/10,000 稀釋之結合過氧化酶之驢抗小鼠抗體 (Jackson immunoresearch, 目錄號 715-036 -150) 且在室溫下在震盪器 (500 rpm) 上培育 3 小時。用每孔 150 μL PBSTS 溶液洗滌培養板四次且用 150 μL PBS 洗滌一次。接著在各孔中添加受質溶液 (100 μl , SuperSignal ELISA Pico 化學發光受質, Fisher, 目錄號 37069) 且在室溫下培育培養板 60 分鐘, 隨後在 Analyst HT 培養板讀取器上對發光讀數 (相對光單位)。計算在所測試之各藥物濃度下之抑制百分比 (一式兩份)。接著自劑量反應曲線, 使用非線性回歸分析及 GraphPad Prism 軟體 2.0 版 (GraphPad Software 公司, San Diego, CA, USA) 測定使病毒複製減少 50% 所需之濃度 (IC_{50})。

實施例 4: 基於細胞之螢光素酶報導基因 HCV (Ib) RNA 複製檢定細胞培養

如 Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations. *J. Virol.* 2001, 75, 4614-4624 中大致所述, 自 Huh-7 肝癌細胞系獲得複製子細胞系 Huh-5.2, 維持於培養物中。該等 Huh-5.2 細胞含有高度適應細胞培養之複製子 $\text{I}_{389}\text{luc-ubi-neo/NS3-3'}/5.1$ 構築體, 其除新黴素基因外亦帶有螢火蟲螢光素酶基因的整合複本 (Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations. *J. Virol.* 2001, 75, 4614-4624)。此細胞系允許藉

由量測螢光素酶活性來量測 HCV RNA 複製及轉譯。先前已顯示螢光素酶活性緊密地遵循此等細胞中之複製子 RNA 含量 (Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations. *J. Virol.* 2001, 75, 4614-4624)。Huh-ET 細胞系具有與對於 Huh-5.2 細胞系所述相同之特點，除了 ET 細胞更穩固且含有 HCV NS4B 基因而非 NS5A 之適應性突變。兩種細胞系皆以亞匯合含量 (<85%) 維持於培養物中，因為複製子 RNA 之含量在活躍增殖之細胞中最高。用於細胞繼代之培養基由補充有 10% 胎牛血清及 1% 青黴素/鏈黴素、1% 麩醯胺酸、1% 丙酮酸鈉、1% 非必需胺基酸及 180 $\mu\text{g/ml}$ G418 最終濃度之 DMEM (Gibco BRL Laboratories, Mississauga, ON, Canada) 組成。在 37°C 下在 5% CO₂ 氛圍下培育細胞且繼代每週兩次以維持亞匯合。

將約 3000 個活 Huh-ET 細胞 (100 μl) 塗於白色不透明 96 孔微量滴定板之每個孔中。用於檢定之細胞培養基與上述相同，除了其不含 G418 且不含酚紅。在 37°C 下在 5% CO₂ 恆溫箱中培育 3-4 小時時期後，添加各種濃度之化合物 (100 μl)。接著進一步在 37°C 下在 5% CO₂ 恆溫箱中培育細胞 4 天。隨後，移除培養基且藉由添加 95 μL 螢光素酶緩衝液 (含螢光素受質之緩衝清潔劑) 來使細胞溶解。在室溫下培育細胞溶解物且防止光直射至少 10 分鐘。使用光度計 (Wallac MicroBeta Trilux, Perkin Elmer™, MA, USA) 對培養板讀取螢光素酶計數。

HCV 1a 及 1b 為兩種最普遍之 HCV 基因型且最難以處理。過去已證明發現具有針對兩種基因型之良好活性的化合物存在問題。然而，本發明之化合物，尤其具有 4-甲基吡咯啶基之化合物具有針對 HCV 1a 與 1b 基因型之活性。

用本發明之一般或特定描述之反應物及/或操作條件替代前述實施例中所用者，同樣可成功地重複前述實施例。

自以上描述，熟習此項技術者可容易確定本發明之基本特徵且在不脫離本發明之精神及範疇的情況下可作出各種變化及修改以使其適於各種用途及條件。

自劑量反應曲線，每種化合物使用 11 種濃度來測定抑制作用之 50% 抑制濃度 (IC_{50})，一式兩份。使用非線性回歸分析使曲線擬合數據點，且自所得曲線，使用 GraphPad Prism 軟體 2.0 版 (GraphPad Software 公司, San Diego, CA, USA) 內插 IC_{50} 。

表 2A 及表 2B 展示代表本發明之化合物的分析資料

表 2A

編號	M + 1 (觀察值)	RT (分鐘)	¹ H NMR	EC50_ib (μ M)
1				++
2	649.45	2.74	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.97 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.83 (s, 4H), 7.71 (s, 2H), 7.67 - 7.50 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 3.58 - 3.33 (m, 4H), 2.36 - 1.69 (m, 8H), 1.34 (m, 18H)。	++
3	449.3	2.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 10.29 (s, 2H), 9.53 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.17 - 7.81 (m, 7H), 4.94 (s, 2H), 4.20 (s, 21H), 3.36 (s, 4H), 2.44 (dd, J = 7.4, 3.6 Hz, 2H), 2.17 (dddd, J = 19.9, 12.2, 10.1, 6.2 Hz, 6H)。	++
4	649.45	2.63	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.59 (s, 2H), 7.93 (s, 4H), 7.89 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.31 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 4.96 (bs, 2H), 3.60 -	++

			3.32 (m, 4H), 2.35 - 1.73 (m, 8H), 1.33 (d, J = 51.3 Hz, 18H) °	
5	763.47	2.46		+
6	649.45	2.63	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.97 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.83 (s, 4H), 7.71 (s, 2H), 7.67 - 7.51 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 3.58 - 3.32 (m, 4H), 2.35 - 1.75 (m, 8H), 1.34 (d, J = 48.3 Hz, 18H) °	+
7	763.47	2.47		+
8	651.85	3.02		++
9	650.85	3		++
10	649	2.68		++
11	451.71	2.23		+
12	450.83	2.22		+
13	449.7	2.25		+
14	763.56	2.22		+++
15	764.03	2.5		+++
16	765.75	3.05		+++
17	764.79	2.96		+++
18	762.81	3.38		+++
19	648.66	3.66		++
20	762.74	3.5		+++
21	762.74	3.37		++
22	762.74	3.4		+++
23	762.74	3.55		+++
24	777.67	2.6		+++
25	764.66	2.43		+++
26	853.97	2.79		+++
27	762.81	3.49		+++
28	676.54	4.28		+
29	790.83	3.52		+++
30	791.06	2.18		+++
31	791.06	2.08		+++
32	676.91	2.32		+++
33	790.39	2.54		+++
34	819.4	2.26		+++
35	790.39	2.54		+++
36	790.45	2.54		+++
37	680.27	2.76	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) d 8.37 - 7.21 (m, 10H), 5.47 - 4.98 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.56 (d, J = 32.9 Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.60 (d, J = 23.4 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 27.0 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 15.7 Hz, 9H), 1.26 (s, 5H), 1.08 (s, 4H) °	
38	793.72	3.86		++
39	821.65	4.13		++
40	793.48	3.78		+++
41	821.85	4.05		+++
42	855.56	4.06		++
43	792.53	3.18		+++
44	479.7	1.46		

45	479.69	1.35		
46	855.68	4.01		+++
47	792.57	3.1		+++
48	825.92	4.06	H NMR (300.0 MHz, 丙酮) d 8.11 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.78 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 7.65 (dd, J = 1.7, 8.4 Hz, 2H), 5.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.33 - 5.28 (m, 2H), 4.30 - 4.16 (m, 4H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.47 (s, 6H), 3.22 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.48 - 2.28 (m, 2H), 2.02 (qn, J = 6.5 Hz, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.09 - 1.03 (m, 6H), 0.92 - 0.87 (m, 6H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 6H)及 0.74 (d, J = 6.8 Hz, 2H) ppm	+++
49	740.22	2.86		
50	740.22	2.94		
51	854.06	2.26		+++
52	854.12	2.34		+++
53	870.02	2.36		+++
54	852.96	2.8		+++
55	853.36	2.35		+++

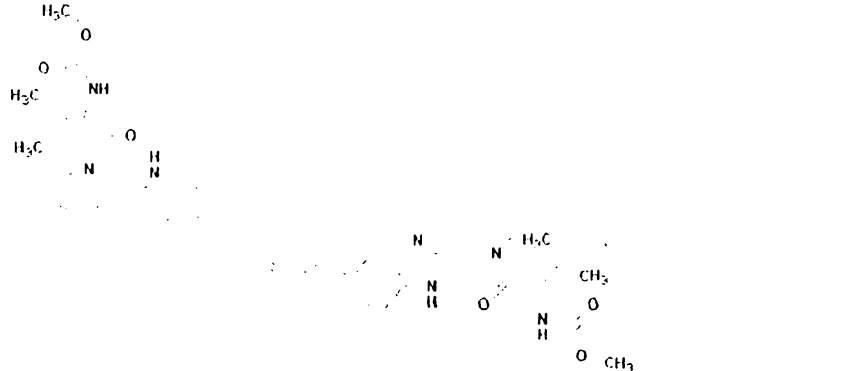
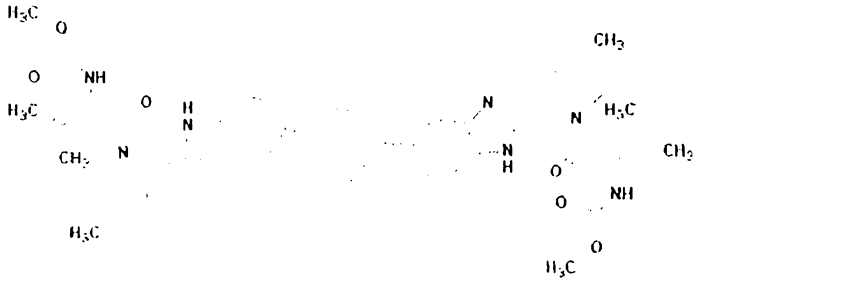
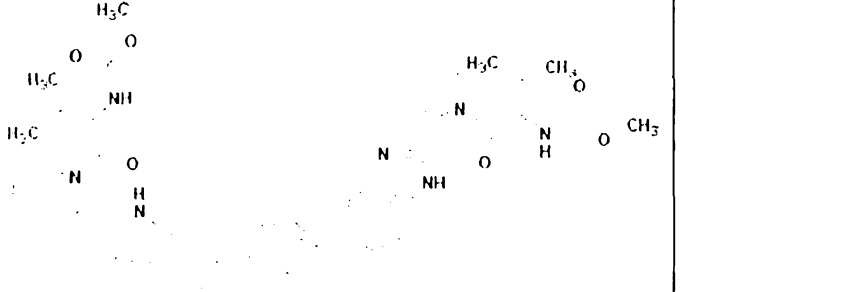
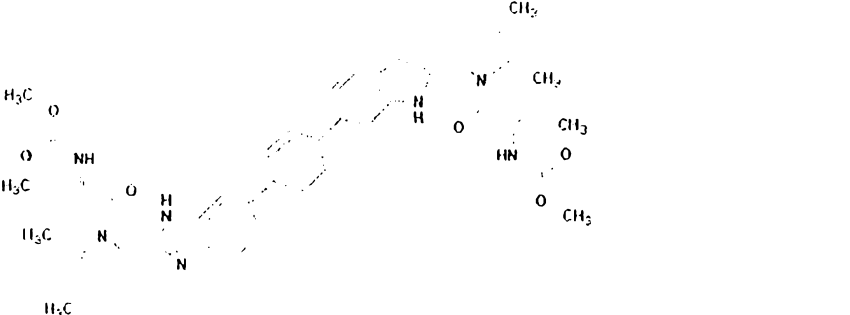
表 2B

編號	M + 1 (觀察值)	1-H NMR	IC ₅₀ (Ib) (μ M)
1a	871.03		+++
2a	813.91		+++
3a	854.17		+++
4a	796.05		+++

μ M : +++ \leq 0.005 < ++ \leq 5.0 < +

表 3 展示例示性式 (I) 化合物之比較數據，其中一些化合物在吡咯啉環之 4 位處具有取代基(亦即 R₄ 及 R₄' 為甲基之本發明之化合物)。數據顯示針對亞基因組複製子 1a 及 1b 細胞系之 EC₅₀ 值。根據本發明之一態樣，本發明之化合物選自表 3 或其醫藥學上可接受之鹽。

表 3

鍵入項	結構	EC ₅₀ (μ M) (1a)
1b		0.79175
2b		0.05398
3b		0.02919575
4b		0.00011838

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100110269

※申請日：100.3.24

※IPC 分類：

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 467/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61k 31/47 (2006.01)

A61k 31/519 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

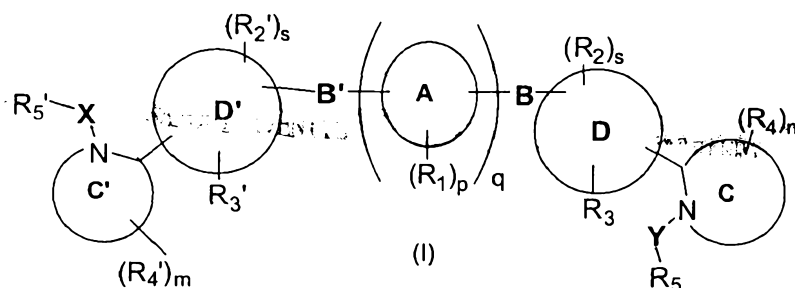
一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療或預防黃病毒感染之類似物

ANALOGUES FOR THE TREATMENT OR PREVENTION
OF FLAVIVIRUS INFECTIONS

二、中文發明摘要：

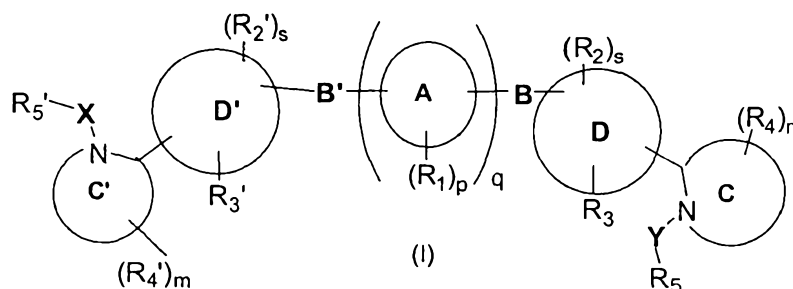
本發明提供由式 I 表示之化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A、B、B'、X、Y、R₁、R₂、R₂'、R₃、R₃'、R₄、R₄'、R₅、R₅'、m、n 或 p 如本文所定義，其適用於治療黃病毒科 (flaviviridae) 病毒感染。

三、英文發明摘要：

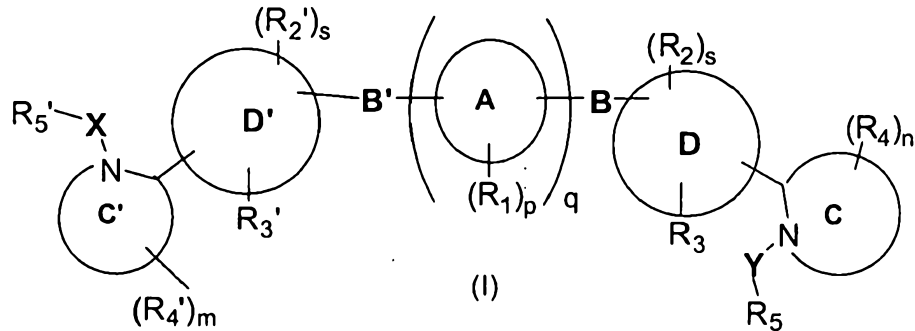
Compounds represented by formula I



or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A, B, B', X, Y, R₁, R₂, R₂', R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅', m, n, or p are as defined herein, are useful for treating flaviviridae viral infections.

七、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

每個 A 彼此獨立地為 C_{6-14} 芳基、4-12 員雜環、 C_{3-10} 環烷基或 5-12 員雜芳基；

B 及 B' 彼此獨立地不存在、為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

C 及 C' 彼此獨立地為 4-7 員雜環；

D 及 D' 彼此獨立地為在五員環中包含至少一個氮原子之 5,6 員雜環，其中與 B 或 B' 之連接點位於六員環上，且其中 D 與 D' 皆不為苯并咪唑；

R_1 為鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-6} 烷基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-6} 烯基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-6} 炔基，或 R_1 之任何兩次出現可連同其所

連接之原子一起形成未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 5-7 環烷基或未經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 5-7 員雜環；

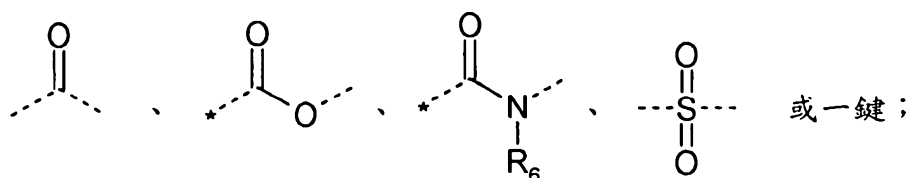
R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基；

每個 R_2 及 R_2' 彼此獨立地為鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、 $-(CH_2)_{1-6}OH$ 、 $-OR_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 C_{6-12} 芳基、5-12 員雜環或 5-12 員雜芳基；

R_3 及 R_3' 彼此獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_{1-6}OH$ 、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

R_4 及 R_4' 彼此獨立地為鹵素、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-(CH_2)_{1-6}OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵化烷基、羥基、 C_{6-14} 芳基或 C_{1-6} 烷氧基；其中 R_4 之兩次出現可連同其所連接之原子一起形成未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-6} 烯基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 3-7 環烷基或未經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 4-7 員雜環；其中 R_4' 之兩次出現可連同其所連接之原子一起形成未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-6} 烯基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 3-7 環烷基或未經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 4-7 員雜環；

X 及 Y 彼此獨立地為



其中星號 (*) 指示與環 C 或 C' 之氮的连接點；

R_5 及 R_5' 彼此獨立地為 H、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-18} 烷基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-12} 烯基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-12} 炔基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 C_{6-14} 芳基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 C_{7-16} 芳烷基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 5-12 員雜芳基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 6-18 員雜芳烷基、未經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 3-12 員雜環或未經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 4-18 員雜環-烷基；

R_6 為 H、 C_{1-6} 烷基或鹵化 C_{1-6} 烷基；

m 及 n 彼此獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 為 0、1、2、3 或 4；

q 為 0、1 或 2；

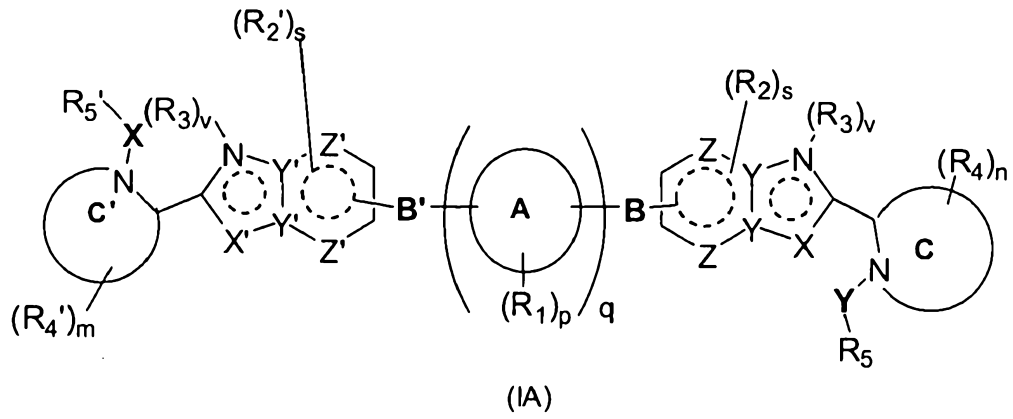
s 為 0、1、2、3 或 4；

R^{10} 為鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 或 $-P(=O)OR_aOR_b$ ；

R^{11} 為 鹵素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 或 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基；且

R^{12} 為 鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 或 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 (IA)：



其中：

每個 X 及 X' 彼此獨立地為 -N-、-O-、-S- 或 -CH-；

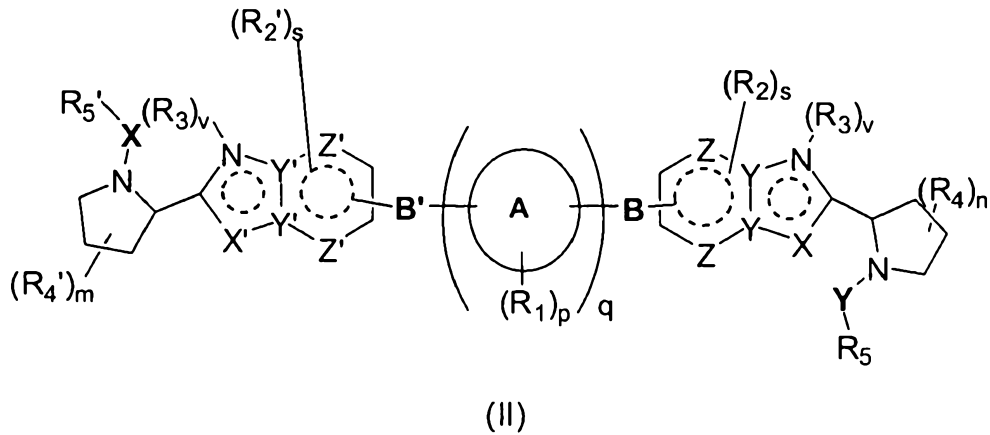
每個 Y 及 Y' 彼此獨立地為 -N- 或 -C-；

每個 Z 及 Z' 彼此獨立地為 -N- 或 -C-；且

每個 v 彼此獨立地為 0 或 1。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項中任一項之化合物，

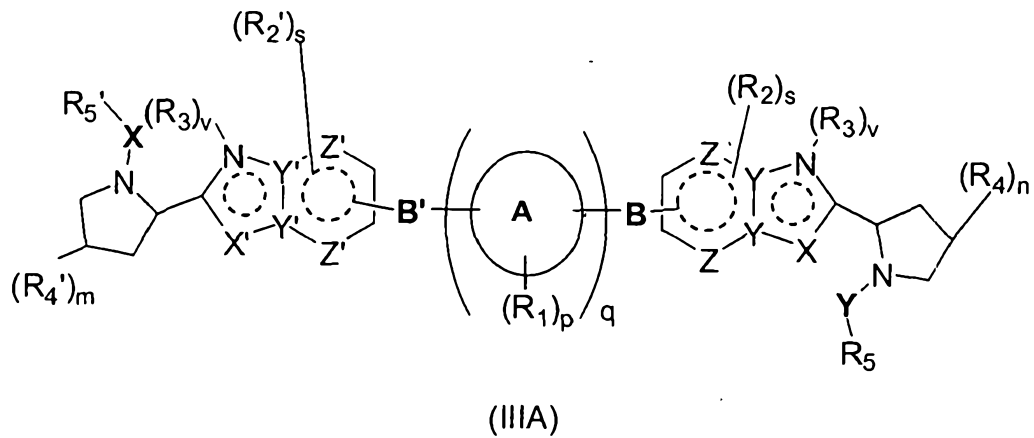
其中該化合物具有式 (II)：



或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，

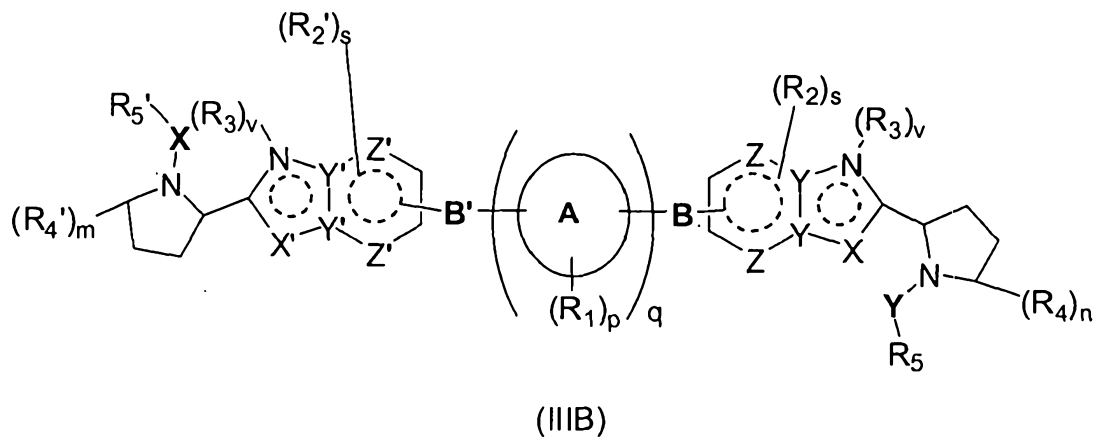
其中該化合物具有式 (IIIA)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

m 與 n 合起來為 1、2、3 或 4。

5. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (IIIB)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

m 與 n 合起來為 1、2、3 或 4。

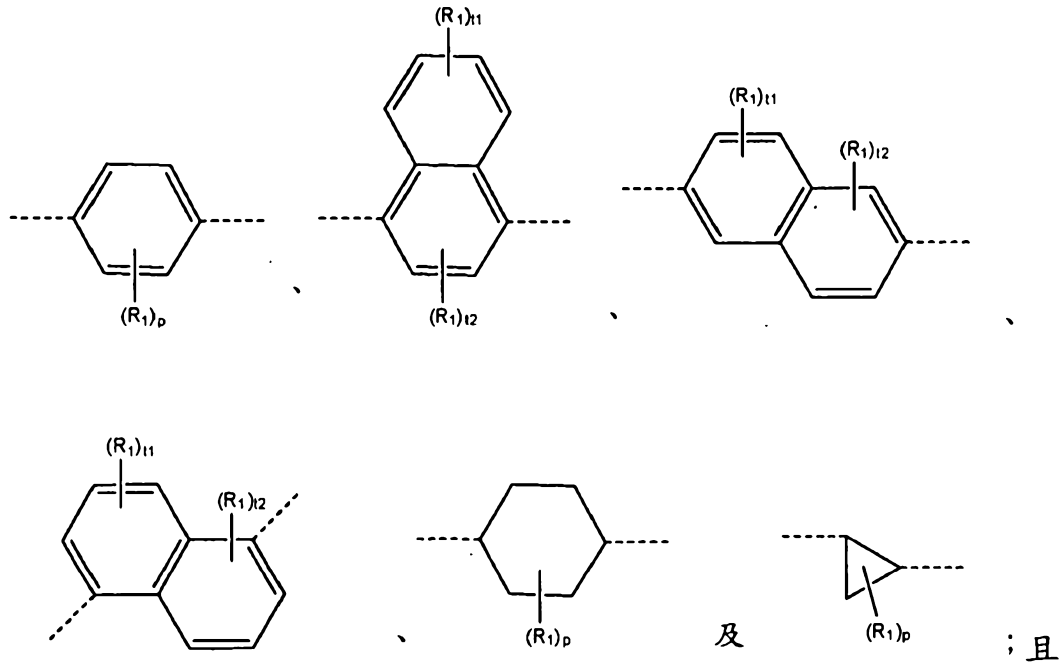
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，其中

每個 A 彼此獨立地為環丙基、環己基、吡咯啉基、吡唑啉基、咪唑啉基、哌啶基、哌啉基、苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、嗒啶基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑

基、苯并二噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、二氫
 苯并二吡啶、噻吩并呋喃基、噻吩并噻吩基、噻吩并吡咯
 基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡啶基或三唑基；
 且其中每個 A 彼此獨立地經 $(R_1)_p$ 取代。

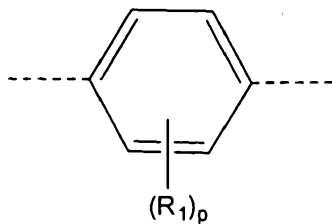
7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中每個 A 彼此
 獨立地為環丙基、環己基、苯基或萘，其中每個 A 彼此獨
 立地經 $(R_1)_p$ 取代。

8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中每個 A 係彼
 此獨立地選自由以下組成之群：



$$t1 + t2 = p。$$

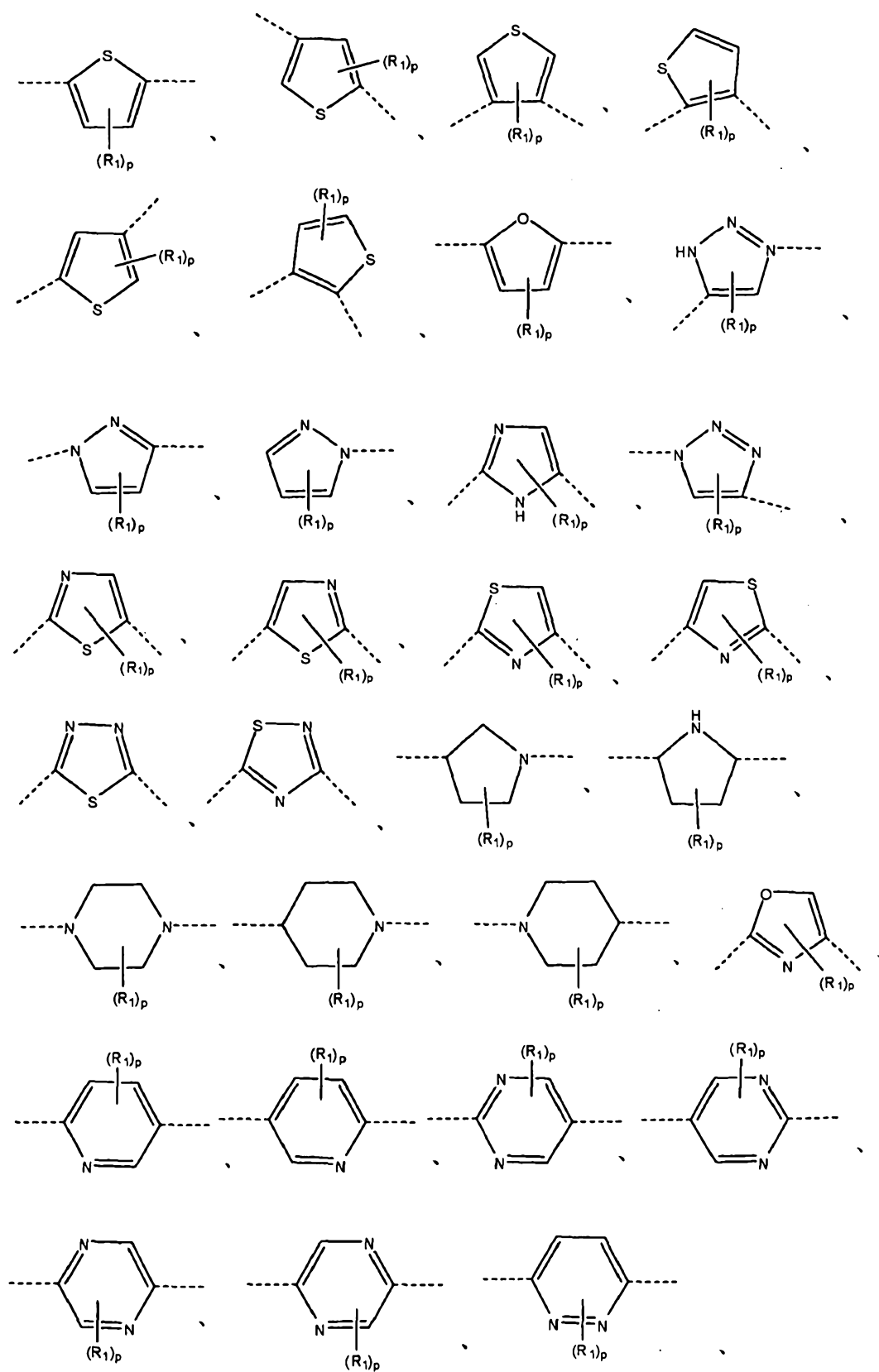
9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 A 為：

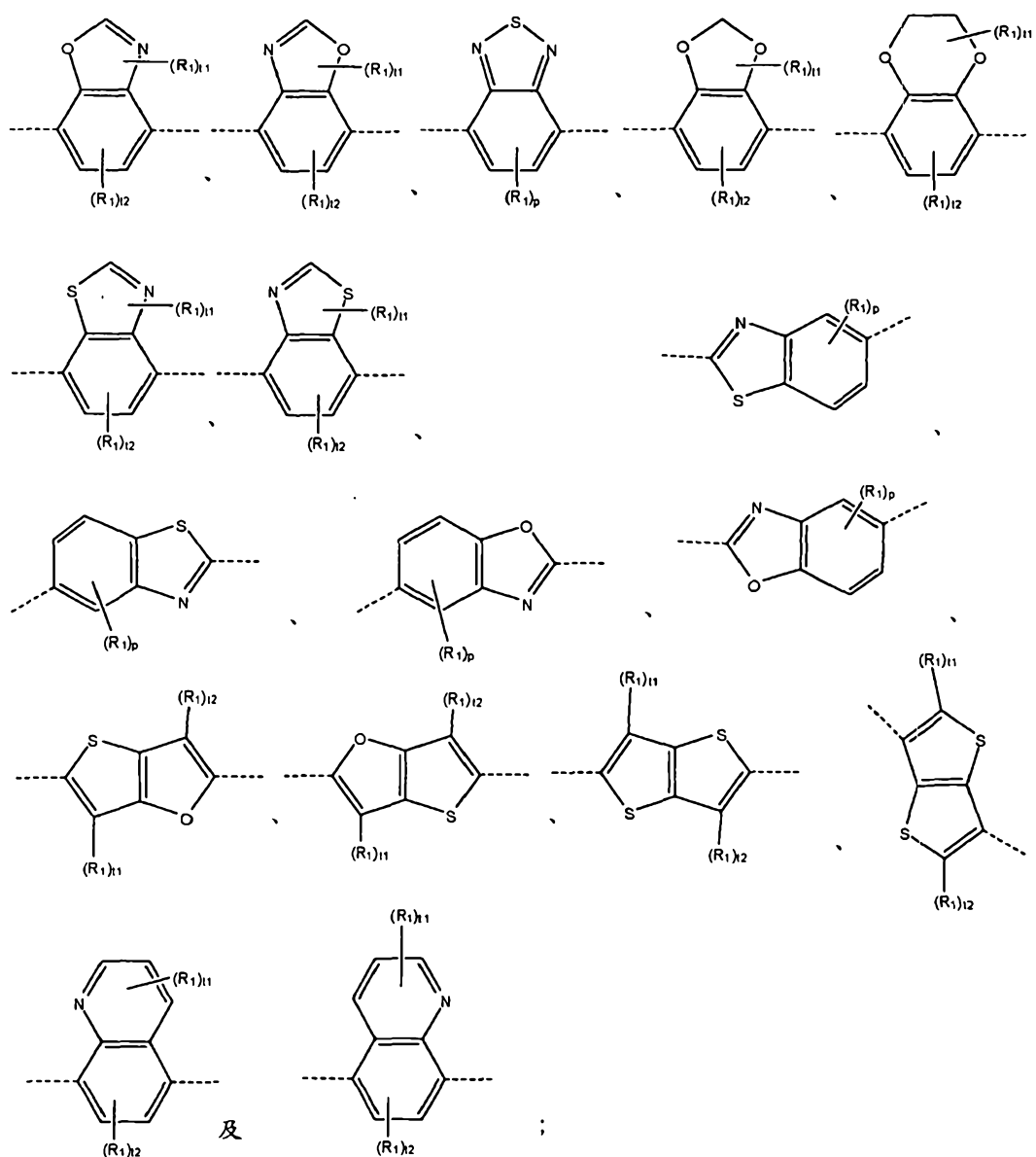


10. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中每個 A 彼此
 獨立地為哌啶基、哌啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡

唑基、咪唑基、噻唑基、𩇛唑基、噻二唑基、吡咯啉基、吡啶基、嘧啶基、吡𩇛基、嗒𩇛基、苯并𩇛唑基、苯并二𩇛唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、二氫苯并二𩇛基、噻吩并呋喃基、噻吩并噻吩基、喹啉基或三唑基。

11.如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中每個 A 彼此獨立地選自由以下組成之群：





且

$$t1 + t2 = p。$$

12.如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，其中每個 A 彼此獨立地為雜原子選自由氧及硫組成之群的 5-12 員雜芳基；其中每個 A 彼此獨立地經 $(R_1)_p$ 取代。

13.如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之化合物，其中 B 及 B'彼此獨立地不存在、為 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 炔基。

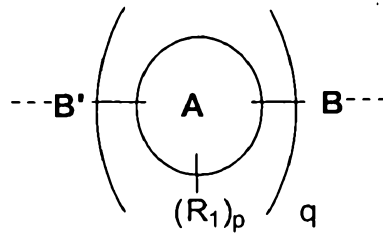
14.如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 B 及 B'彼

此獨立地不存在、為 $-(\text{CH}_2)_2-$ 或 $-(\text{C}\equiv\text{C})-$ 。

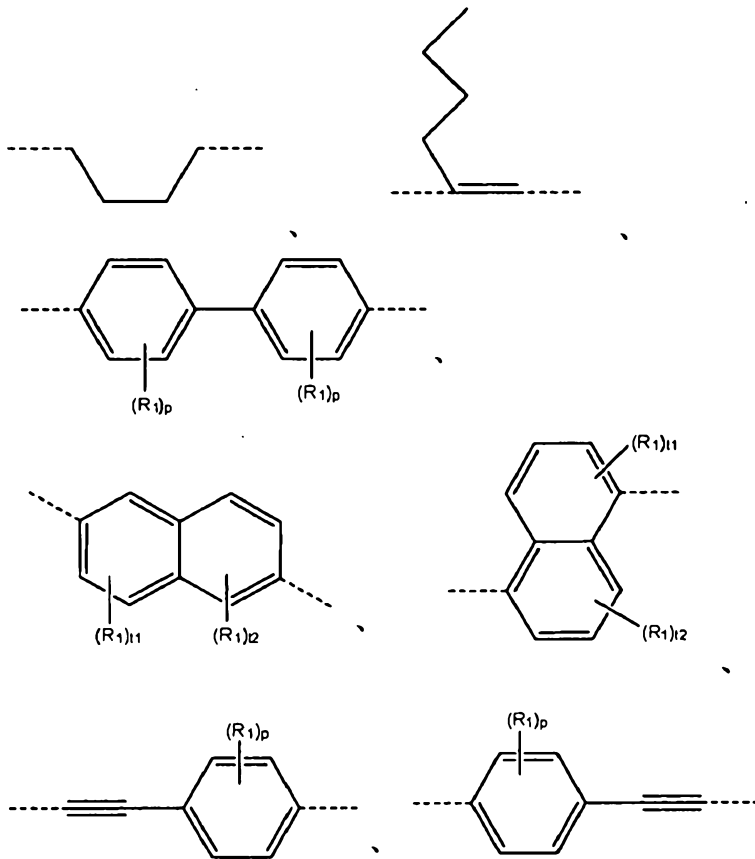
15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 B 及 B' 彼此獨立地不存在或為 $-(\text{C}\equiv\text{C})-$ 。

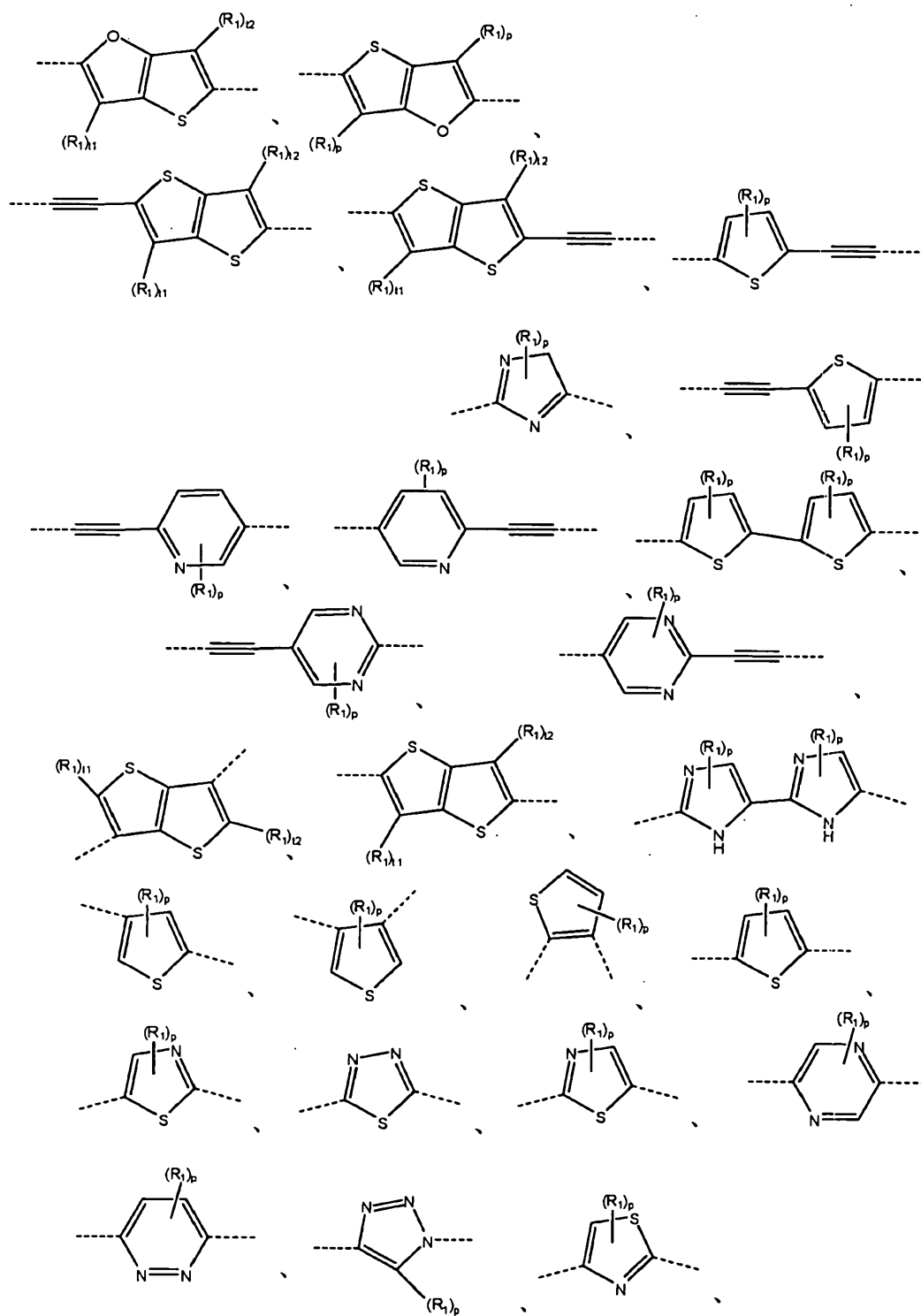
16. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項或第 12 項至第 15 項中任一項之化合物，其中 C 與 C' 之間的距離長度介於約 16 Å 與約 24 Å 之間。

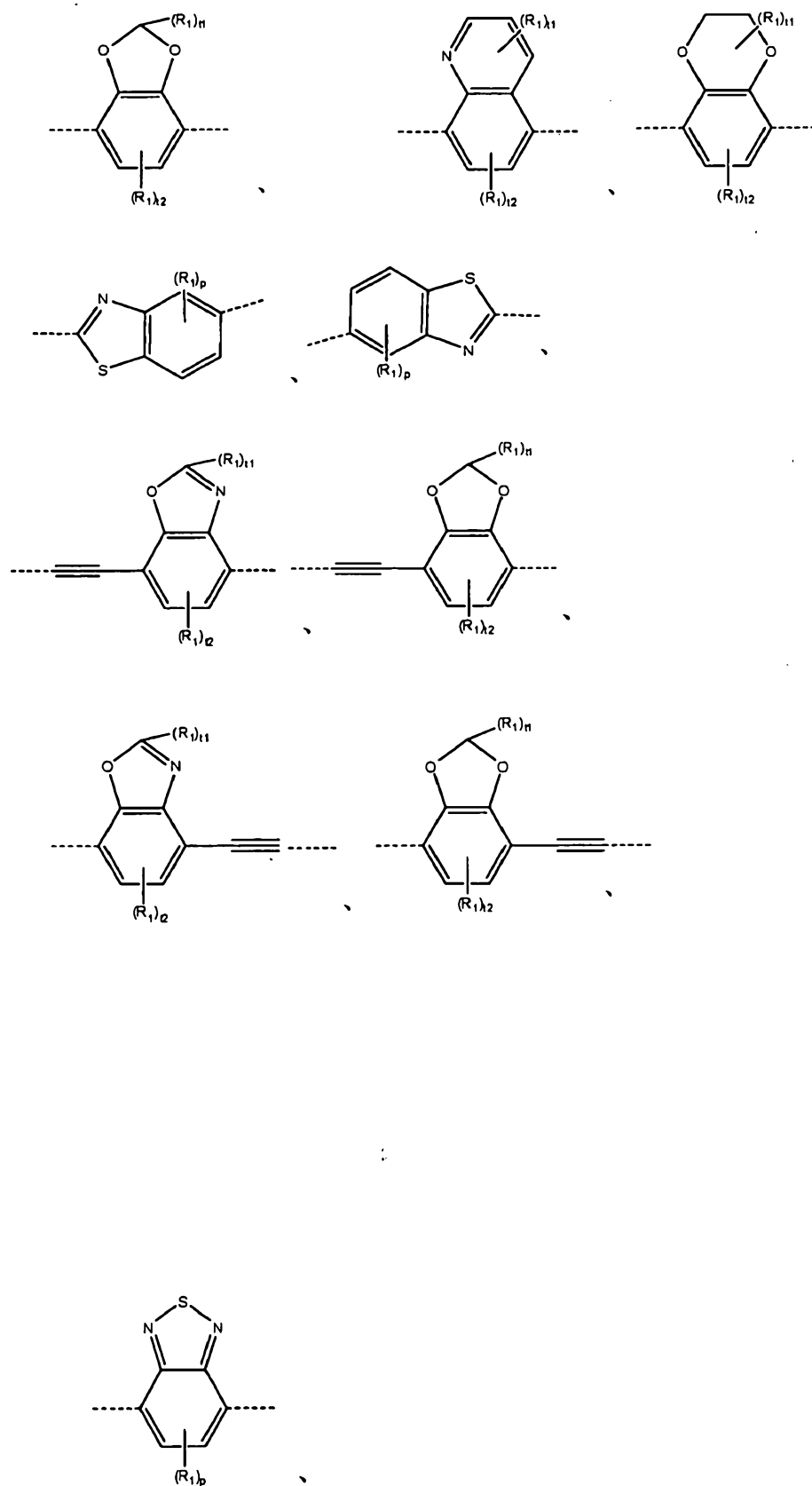
17. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項或第 12 項至第 16

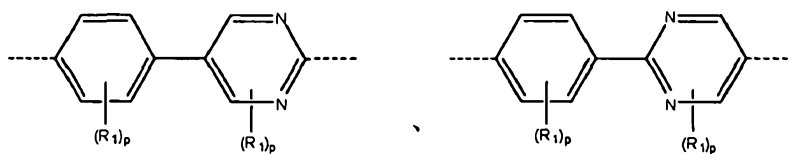
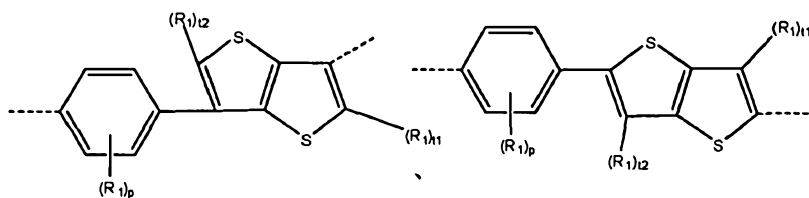
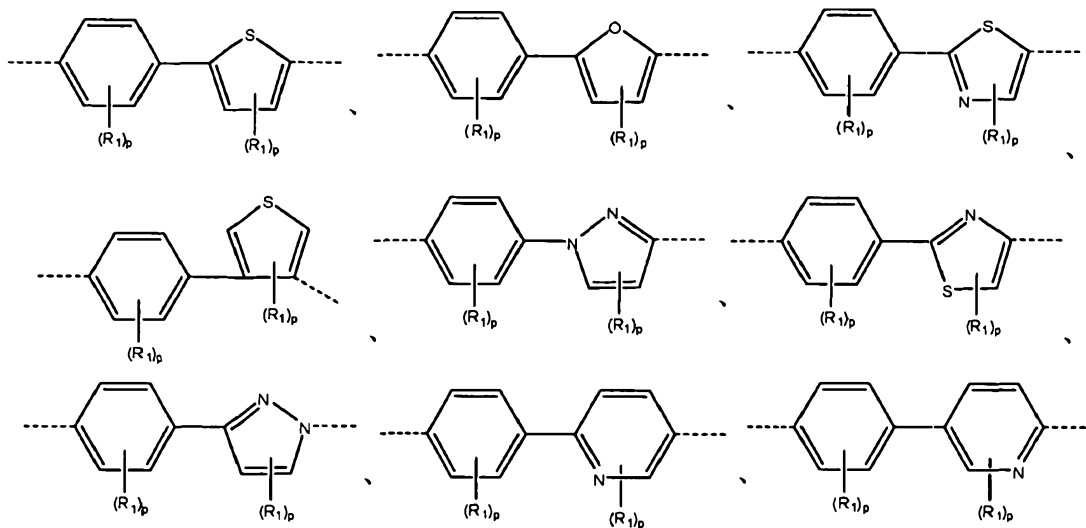


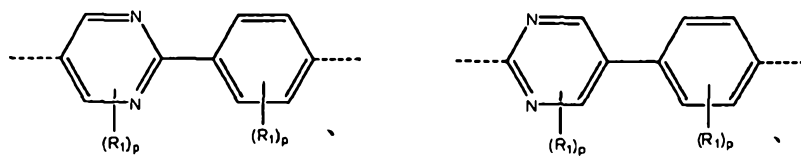
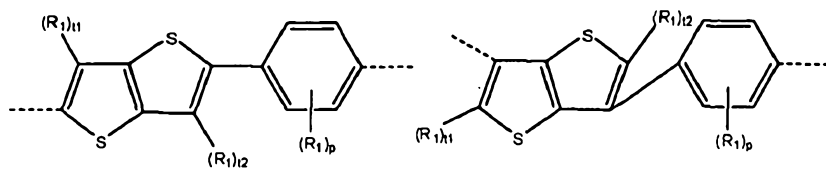
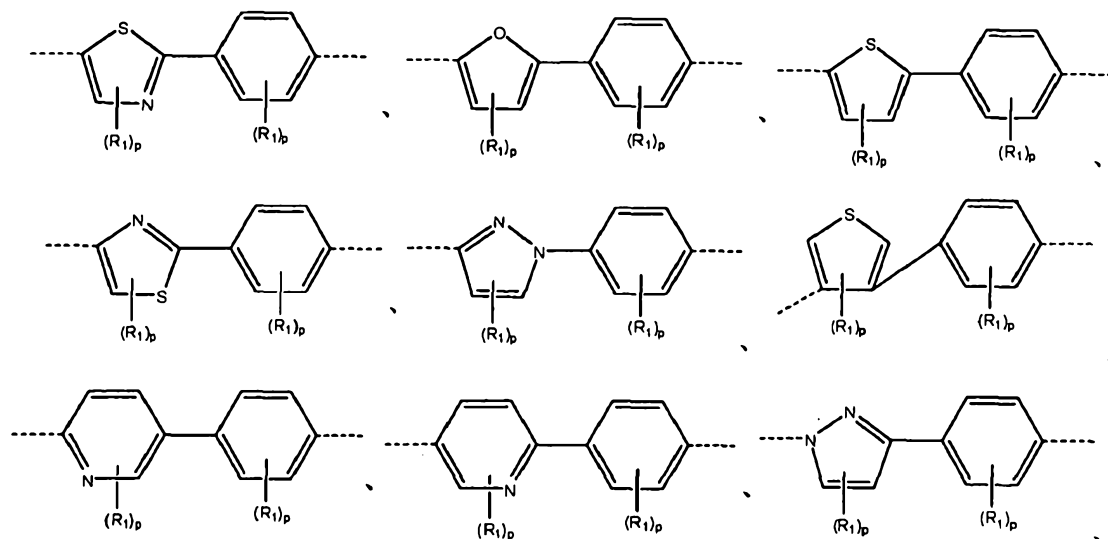
項中任一項之化合物，其中
組成之群：

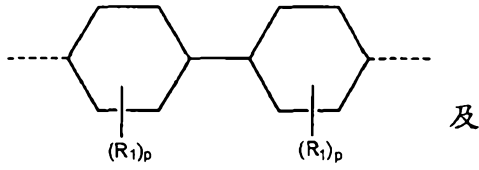
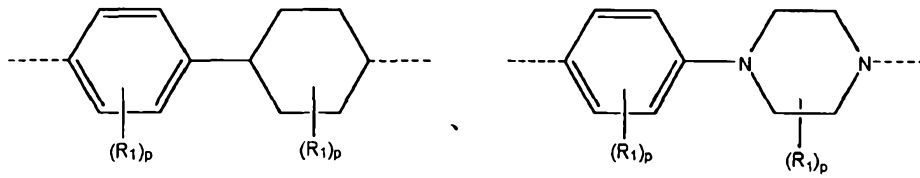




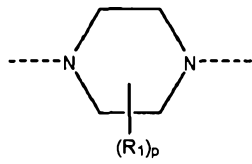








及

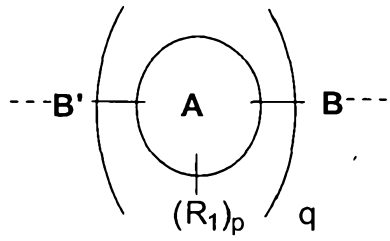


;

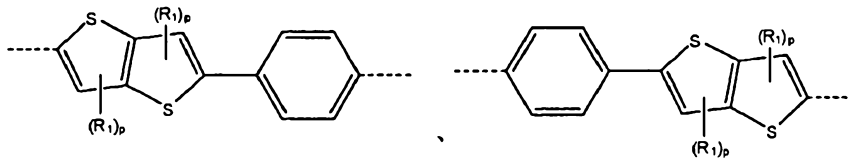
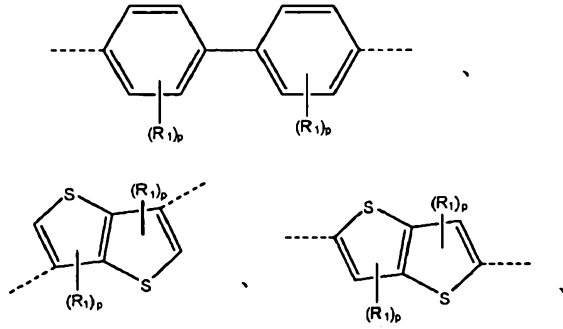
且

$$t_1 + t_2 = p。$$

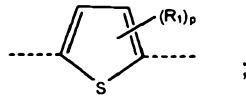
18. 如申請專利範圍第 17 項之化合物，其中



選自由以下組成之群：



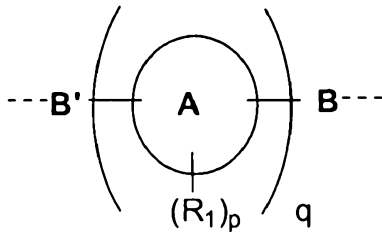
及



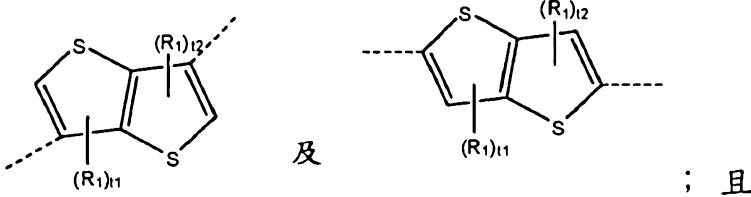
且

$$t1 + t2 = p \circ$$

19. 如申請專利範圍第 18 項之化合物，其中



選自由以下組成之群：

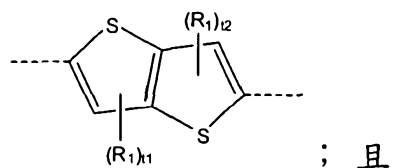
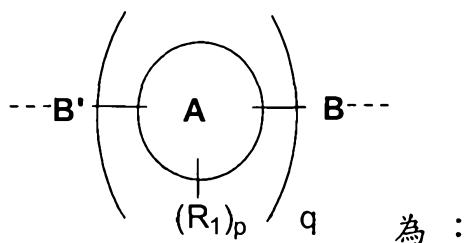


及

；且

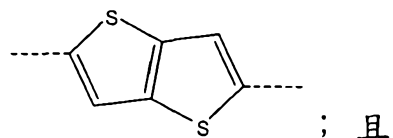
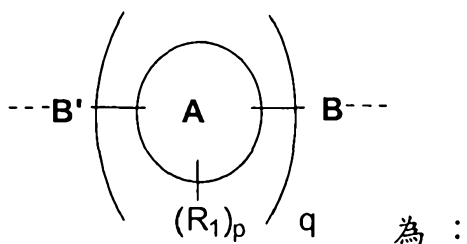
$$t1 + t2 = p \circ$$

20. 如申請專利範圍第 19 項之化合物，其中



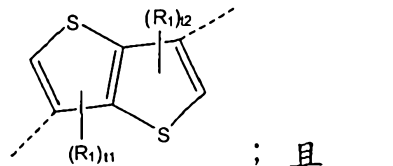
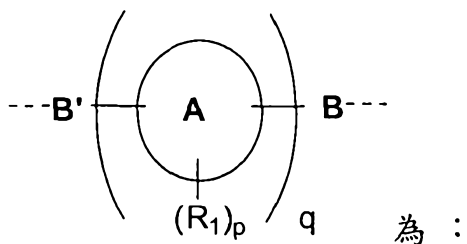
$t_1 + t_2 = p$ 。

21. 如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中



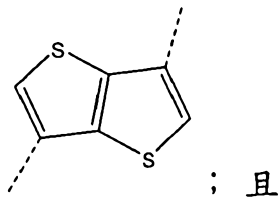
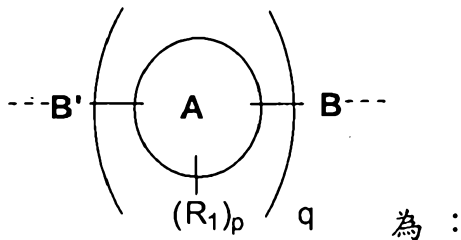
$t_1 + t_2 = p$ 。

22. 如申請專利範圍第 19 項之化合物，其中



$t_1 + t_2 = p$ 。

23. 如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中



$$t1 + t2 = p。$$

24.如申請專利範圍第 1 項至第 21 項中任一項之化合物，其中 R_1 為鹵素、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、羥基、氰基或 C_{1-3} 烷氧基。

25.如申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 R_1 為氟基、氯基、溴基、甲基、乙基、丙基、丁基、 $-CH_2OH$ 、二氟甲基、三氟甲基、 $-C(=O)OR_a$ 、羥基、氰基或甲氧基。

26.如申請專利範圍第 1 項至第 25 項中任一項之化合物，其中每個 R_2' 彼此獨立地為氟基或甲基。

27.如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中 s 為 0。

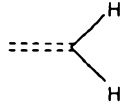
28.如申請專利範圍第 1 項至第 27 項中任一項之化合物，其中每個 R_2 彼此獨立地為氟基或甲基。

29.如申請專利範圍第 28 項之化合物，其中 s 為 0。

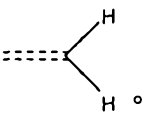
30.如申請專利範圍第 1 項至第 29 項中任一項之化合物，其中 R_3 及 R_3' 為 H 或甲基。

31.如申請專利範圍第 1 項至第 30 項中任一項之化合物，其中 R_4 及 R_4' 彼此獨立地為鹵素、甲基、乙基、異丙基、二氟甲基、二氟乙基、三氟甲基、三氟乙基、 $-CH_2OH$ 、

$-NR_aN_b$ 、第三丁氧基-或羥基；或兩個 R_4 基團連同其所連接

之原子一起形成稠合環丙基、螺環丙基或 ，兩個 R_4'

基團連同其所連接之原子一起形成稠合環丙基、螺環丙基

或 。

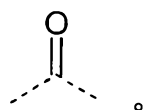
32.如申請專利範圍第 31 項之化合物，其中 R_4 及 R_4' 彼此獨立地為甲基、乙基、甲氧基、二氟甲基、三氟甲基，或兩個 R_4 基團連同其所連接之原子一起形成稠合環丙基或螺環丙基，或兩個 R_4' 基團連同其所連接之原子一起形成稠合環丙基或螺環丙基。

33.如申請專利範圍第 32 項之化合物，其中 R_4 及 R_4' 為甲基。

34.如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之化合物，其中 m 及 n 彼此獨立地為 1 或 2。

35.如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中 m 及 n 為 1。

36.如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物，其中 X 及 Y 為



37.如申請專利範圍第 1 項至第 36 項中任一項之化合物，其中 R_5 及 R_5' 彼此獨立地為未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-8} 烷基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-8} 烯基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-8} 炔基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之苯基、未經取代或經 R^{11} 取代一

或多次之 C₇₋₈ 芳烷基、未經取代或經 R¹¹ 取代一或多次之 5-6 員雜芳基、未經取代或經 R¹¹ 取代一或多次之 6-8 員雜芳烷基、未經取代或經 R¹² 取代一或多次之 3-6 員雜環或未經取代或經 R¹² 取代一或多次之 4-8 員雜環-烷基。

38. 如申請專利範圍第 37 項之化合物，其中 R₅ 及 R_{5'} 彼此獨立地為未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₁₋₆ 烷基、未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₂₋₆ 烯基、未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₂₋₆ 炔基、未經取代或經 R¹¹ 取代一或多次之苯基、未經取代或經 R¹¹ 取代一或多次之苯甲基、未經取代或經 R¹¹ 取代一或多次之 5-6 員雜芳基、未經取代或經 R¹¹ 取代一或多次之 6-7 員雜芳烷基、未經取代或經 R¹² 取代一或多次之 5-6 員雜環或未經取代或經 R¹² 取代一或多次之 6-7 員雜環-烷基。

39. 如申請專利範圍第 38 項之化合物，其中 R₅ 及 R_{5'} 彼此獨立地為未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₁₋₆ 烷基、未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₂₋₆ 烯基、未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₂₋₆ 炔基。

40. 如申請專利範圍第 39 項之化合物，其中 R₅ 及 R_{5'} 彼此獨立地為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-甲基丁烷、3-甲基丁烷、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環己基(CH₂)-，其未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次。

41. 如申請專利範圍第 38 項之化合物，其中 R₅ 及 R_{5'} 彼此獨立地為未經取代或經 R¹¹ 取代一或多次之苯基。

42.如申請專利範圍第 38 項之化合物，其中 R_5 及 $R_{5'}$ 彼此獨立地為未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之苯甲基。

43.如申請專利範圍第 1 項至第 42 項中任一項之化合物，其中 R^{10} 為鹵素、 $-OR_a$ 、側氧基、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 或 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ ，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

44.如申請專利範圍第 43 項之化合物，其中 R^{10} 為 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 或 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 。

45.如申請專利範圍第 43 項之化合物，其中 R^{10} 為 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 或 $-NR_bSO_2R_a$ 。

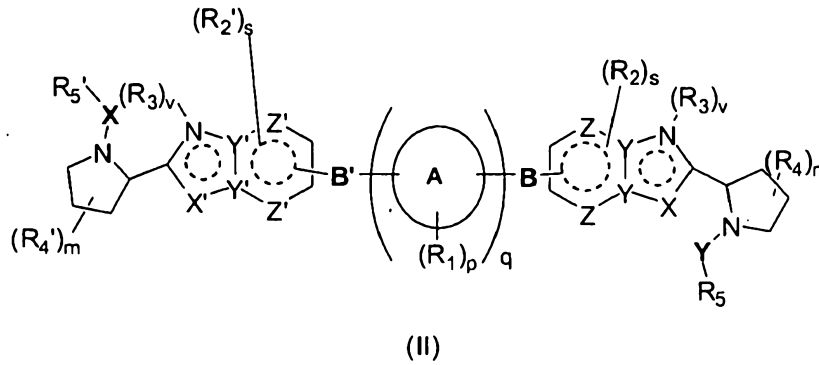
46.如申請專利範圍第 1 項至第 45 項中任一項之化合物，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{7-8} 芳烷基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基。

47.如申請專利範圍第 47 項之化合物，其中 R_a 及 R_c 彼

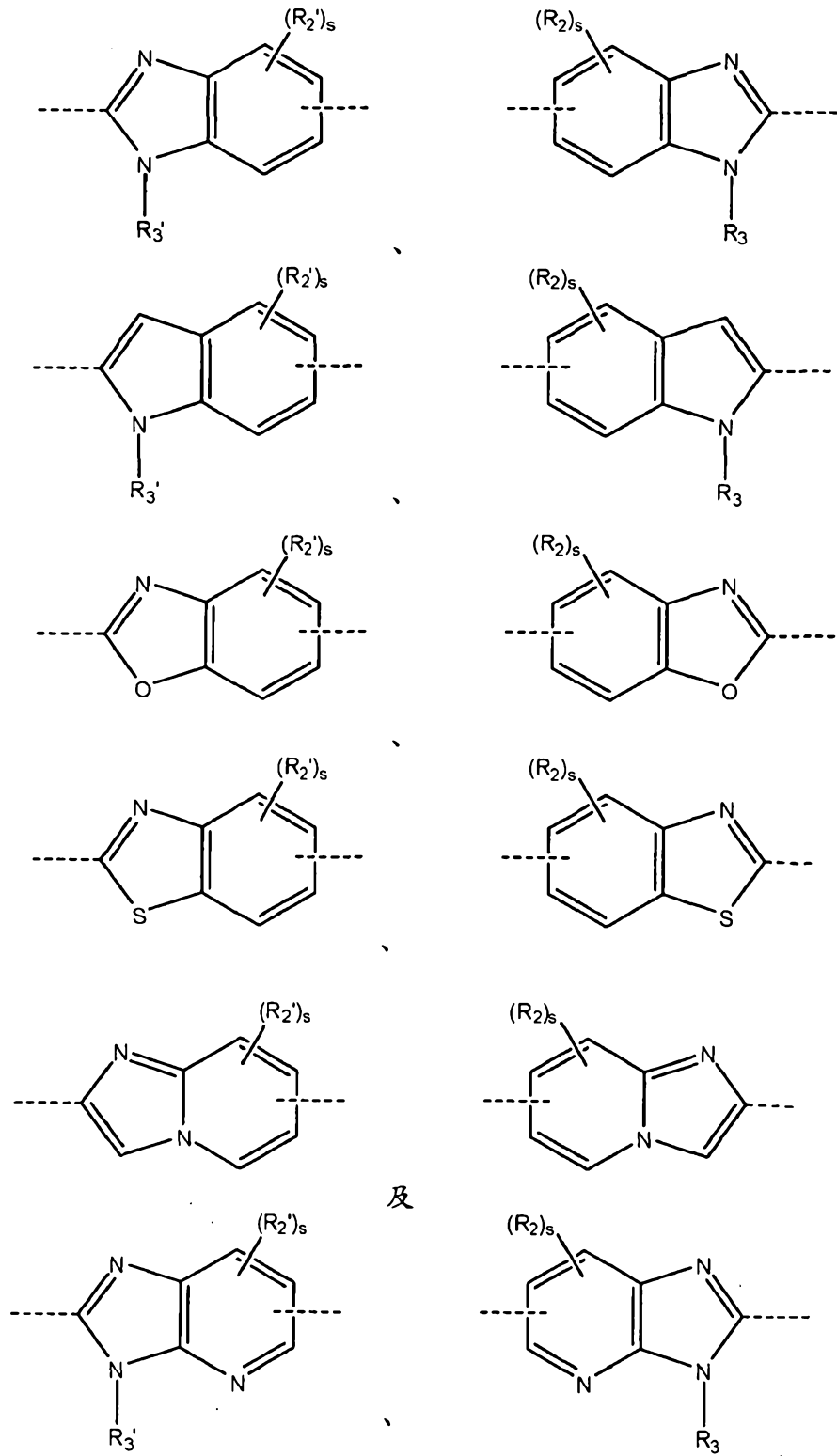
此獨立地為 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、苯基、C₇₋₈ 芳烷基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基，且 R_b 及 R_d 彼此獨立地為 H 或 C₁₋₃ 烷基。

48. 如申請專利範圍第 46 項之化合物，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為 H 或 C₁₋₃ 烷基。

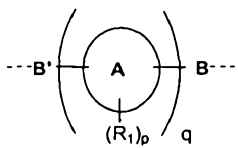
49. 如申請專利範圍第 1 項至第 48 項中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (II)：



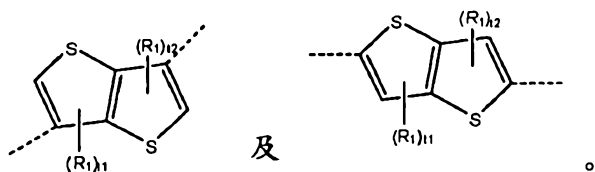
其中 D 及 D' 選自由以下組成之群之任何組合：



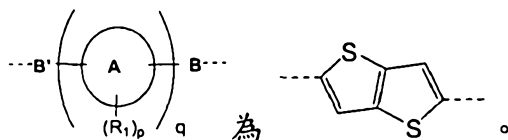
50. 如申請專利範圍第 49 項之化合物，其中



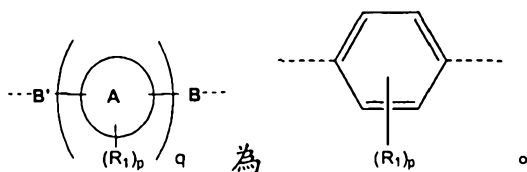
選自由以下組成之群：



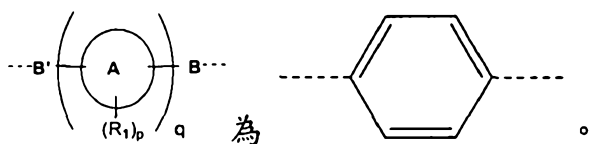
51.如申請專利範圍第 49 項或第 50 項中任一項之化合物，其中



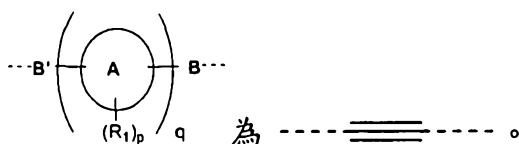
52.如申請專利範圍第 1 項至第 50 項中任一項之化合物，其中



53.如申請專利範圍第 1 項至第 50 項中任一項之化合物，其中



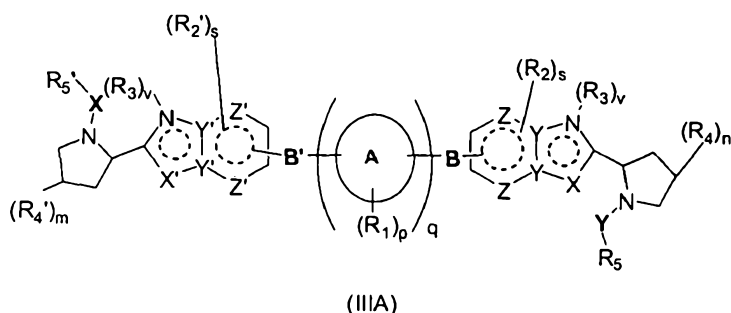
54.如申請專利範圍第 1 項至第 50 項中任一項之化合物，其中



55.如申請專利範圍第 49 項至第 54 項中任一項之化合物，其中 R_4 及 R_4' 為甲基。

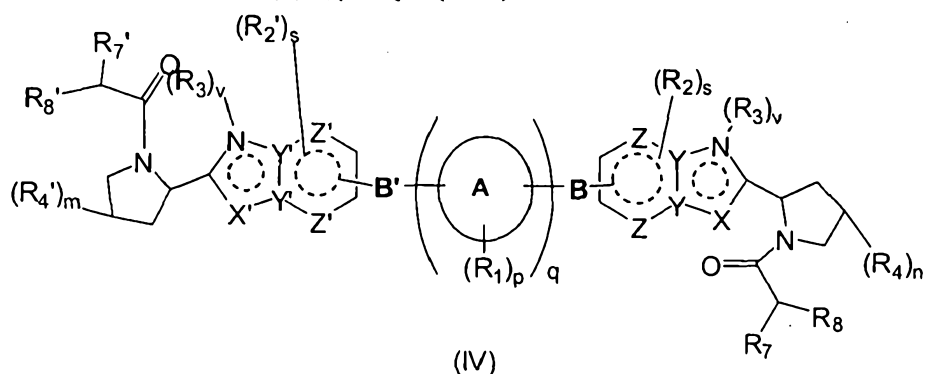
56.如申請專利範圍第 49 項至第 55 項中任一項之化合物，其中 m 及 n 為 1。

57.如申請專利範圍第 49 項至第 56 項中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (IIIA)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中
m 與 n 合起來為 1、2、3 或 4。

58. 如申請專利範圍第 1 項至第 36 項中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (V)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R_7 及 R_7' 彼此獨立地為未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{1-8} 烷基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-8} 烯基、未經取代或經 R^{10} 取代一或多次之 C_{2-8} 炔基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之苯基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之苯甲基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 5-6 員雜芳基、未經取代或經 R^{11} 取代一或多次之 6-7 員雜芳烷基、未經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 3-6 員雜環或未經取代或經 R^{12} 取代一或多次之 4-7 員雜環-烷基；

R_8 及 R_8' 彼此獨立地為 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 或 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ ，其中 R_a-R_d 彼此獨立地為

H、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₆₋₁₂ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基；且

m 與 n 合起來為 0、1、2、3 或 4。

59. 如申請專利範圍第 58 項之化合物，其中 R₈ 及 R₈' 彼此獨立地為 -NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_bC(=O)OR_a，其中 R_a-R_b 彼此獨立地為 H、C₁₋₆ 烷基、苯基、苯甲基、5-6 員雜芳基、6-8 員雜芳烷基、5-6 員雜環或 6-8 員雜環-烷基。

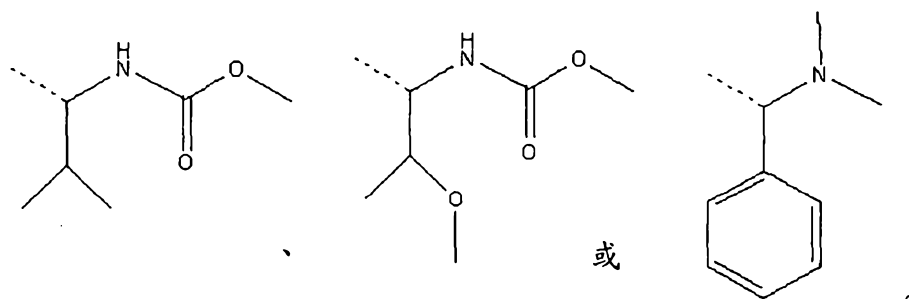
60. 如申請專利範圍第 58 項之化合物，其中式 (IV) 中之 R₈ 及 R₈' 彼此獨立地為 -NR_bC(=O)OR_a，其中 R_a-R_b 彼此獨立地為 H、C₁₋₆ 烷基、苯基、四氫呋喃或苯甲基。

61. 如申請專利範圍第 58 項至第 60 項中任一項之化合物，其中 R₇ 及 R₇' 彼此獨立地為未經取代或經 R¹¹ 取代一或多次之苯基。

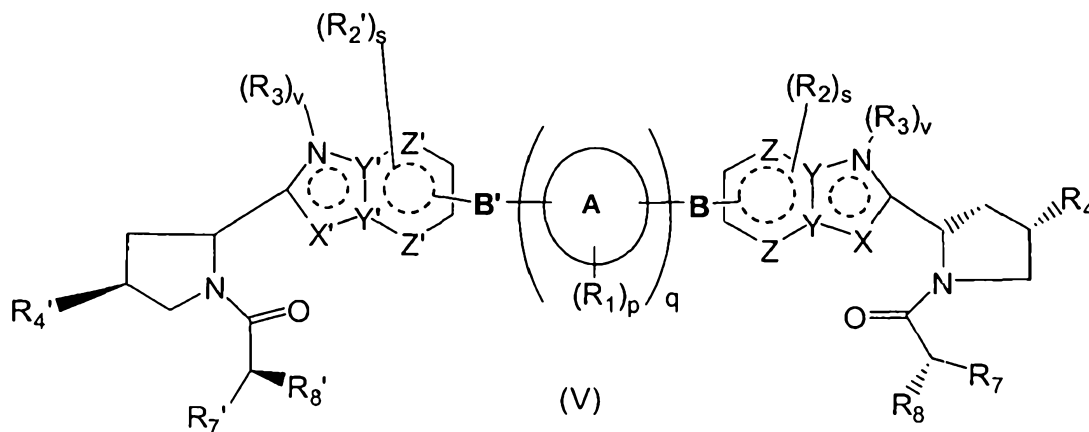
62. 如申請專利範圍第 58 項至第 60 項中任一項之化合物，其中 R₇ 及 R₇' 彼此獨立地為未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₁₋₆ 烷基。

63. 如申請專利範圍第 62 項之化合物，其中 R₇ 及 R₇' 彼此獨立地為甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-甲基丁烷、3-甲基丁烷、環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

64. 如申請專利範圍第 58 項至第 63 項中任一項之化合物，其中 R₇ 及 R₈ 或 R₇' 及 R₈' 連同其所連接之碳一起彼此獨立地為：



65. 如申請專利範圍第 1 項至第 64 項中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (V)：



或其醫藥學上可接受之鹽。

66. 一種選自表 1A、1B 或 3 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

67. 如申請專利範圍第 1 項至第 66 項中任一項之化合物，其用於治療或預防人類之 C 型肝炎病毒感染。

68. 一種醫藥組成物，其包含至少一種如申請專利範圍第 1 項至第 66 項中任一項之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

69. 一種治療或預防 HCV 病毒感染之方法，其包含使生物樣品接觸或向有需要之患者投予有效治療或預防該感染之量的如申請專利範圍第 1 項至第 66 項中任一項之化合物。

70. 如申請專利範圍第 69 項之方法，其中 HCV 為基因

型 1。

71.如申請專利範圍第 69 項之方法，其中 HCV 為基因型 1a、基因型 1 b 或其組合。

八、圖式：

(無)

型 1。

71.如申請專利範圍第 69 項之方法，其中 HCV 為基因型 1a、基因型 1 b 或其組合。

八、圖式：

(無)

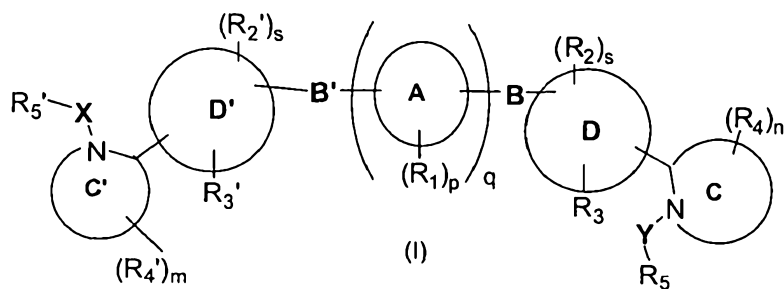
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

本申請案根據 35 U.S.C. § 119(e)主張 2010 年 3 月 24 日申請之美國臨時申請案第 61/316,995 號的權益，該案以全文引用的方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎化合物及使用新穎化合物治療或預防黃病毒 (*Flavivirus*) 感染之方法。

【先前技術】

肝炎為全世界存在之疾病。其一般具有病毒性質，但亦存在其他已知起因。病毒性肝炎為迄今最常見形式之肝炎。每年近 750,000 美國人受肝炎影響，其中超過 150,000 人感染 C 型肝炎病毒 (「HCV」)。

HCV 為屬於黃病毒科 (*Flaviviridae*) 之正股 RNA 病毒且與包括豬瘟病毒 (hog cholera virus) 及牛病毒性腹瀉病毒 (BVDV) 之瘟病毒 (pestivirus) 具有密切關係。咸信 HCV 經由製造互補負股 RNA 模板進行複製。由於缺乏用於病毒之有效培養複製系統，將 HCV 粒子自混合人類血漿分離且藉由電子顯微術顯示其直徑為約 50-60 nm。HCV 基因組為約 9,600 bp 之單股正義 RNA，其編碼 3009-3030 個胺基酸之聚合蛋白質，該聚合蛋白質在轉譯時及轉譯後裂解為成熟病毒蛋白質 (核心、E1、E2、p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B)。咸信結構醣蛋白 E1 及 E2 包埋於病毒脂質包膜中且形成穩定雜二聚體。亦咸信結構核心蛋白質與病毒 RNA 基因組相互作用以形成核鞘。稱為 NS2 至

NS5 之非結構蛋白質包括具有病毒複製及蛋白質加工所涉及之酶功能的蛋白質，包括聚合酶、蛋白酶及解螺旋酶。

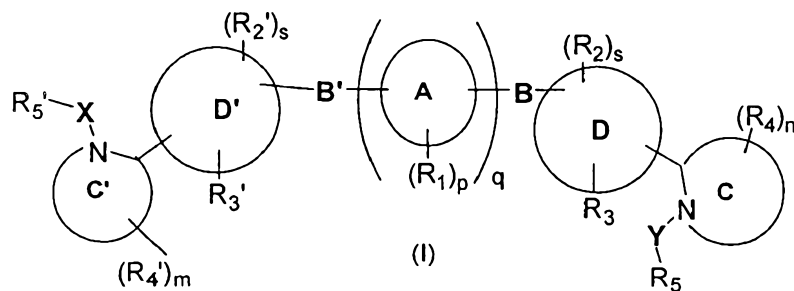
HCV 污染之主要來源為血液。HCV 感染作為健康問題之量值由高風險組中之發病率來說明。舉例而言，在西方國家，60%至 90%之血友病患者及超過 80%之靜脈注射藥物濫用者長期感染 HCV。對於靜脈注射藥物濫用者而言，發病率在約 28%至 70%之間變化，視研究群體而定。近來，由於用於篩選獻血者之診斷工具的進步，輸液後所致之新 HCV 感染的比例已顯著降低。

聚乙二醇化干擾素加病毒唑之組合為慢性 HCV 感染之治療選擇。此治療在大部分感染最普遍基因型 (1a 及 1b) 之患者中不提供持續病毒反應 (SVR)。此外，顯著副作用阻礙對當前療法之順應性且在一些患者中可能需要降低劑量或中斷。

因此，極大地需要開發用於治療或預防黃病毒感染之抗病毒劑。

【發明內容】

在一態樣中，本發明提供一種式 (I) 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

每個 A 彼此獨立地為 C₆₋₁₄ 芳基、4-12 員雜環、C₃₋₁₀ 環烷基或 5-12 員雜芳基；

B 及 B'彼此獨立地不存在、為 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基；

C 及 C'彼此獨立地為 4-7 員雜環；

D 及 D'彼此獨立地為在五員環中包含至少一個氮原子之 5,6 員雜環，其中與 B 或 B'之連接點位於六員環上，且其中 D 與 D'皆不為苯并咪唑。

R₁ 為鹵素、-OR_a、-NR_aR_b、-C(=O)OR_a、-C(O)NR_aR_b、-C(=O)OH、-C(=O)R_a、-C(=NOR_c)R_a、-C(=NR_c)NR_aR_b、-NR_dC(=O)NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_bC(=O)OR_a、-OC(=O)NR_aR_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、羥基、硝基、疊氮基、氰基、-S(O)₀₋₃R_a、-SO₂NR_aR_b、-NR_bSO₂R_a、-NR_bSO₂NR_aR_b、-P(=O)OR_aOR_b、未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₁₋₆ 烷基、未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₂₋₆ 烯基、未經取代或經 R¹⁰ 取代一或多次之 C₂₋₆ 炔基，或 R₁ 之任何兩次出現可連同其所連接之原子一起形成未經取代或經 R¹¹ 取代一或多次之 5-7 環烷基或未經取代或經 R¹² 取代一或多次之 5-7 員雜環；

R_a-R_d 彼此獨立地為 H、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₆₋₁₂ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基；

每個 R₂ 及 R₂'彼此獨立地為鹵素、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₆ 鹵化烷基、-(CH₂)₁₋₆OH、-OR_a、-C(=O)OR_a、-NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-C(O)NR_aR_b、-S(O)₀₋₃R_a、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 員雜環或 5-12 員雜芳基；

$-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{NR}_c)\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、羥基、硝基、疊氮基、氰基、 $-\text{S}(\text{O})_{0.3}\text{R}_a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 或 $-\text{P}(=\text{O})\text{OR}_a\text{OR}_b$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-12} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5-12 員雜芳基、6-18 員雜芳烷基、3-12 員雜環或 4-18 員雜環-烷基。

在另一態樣中，提供一種治療或預防患者之黃病毒科病毒感染的方法，其包含向該患者投予治療有效量之本發明之化合物、組成物或組合。

在另一態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含至少一種本發明之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

在另一態樣中，提供一種組合，其包含本發明之化合物及一或多種選自以下之其他藥劑：病毒絲胺酸蛋白酶抑制劑、病毒聚合酶抑制劑、病毒解螺旋酶抑制劑、免疫調節劑、抗氧化劑、抗細菌劑、治療性疫苗、肝保護劑、反義藥劑、HCV NS2/3 蛋白酶之抑制劑及內部核糖體進入位點 (IRES) 之抑制劑。

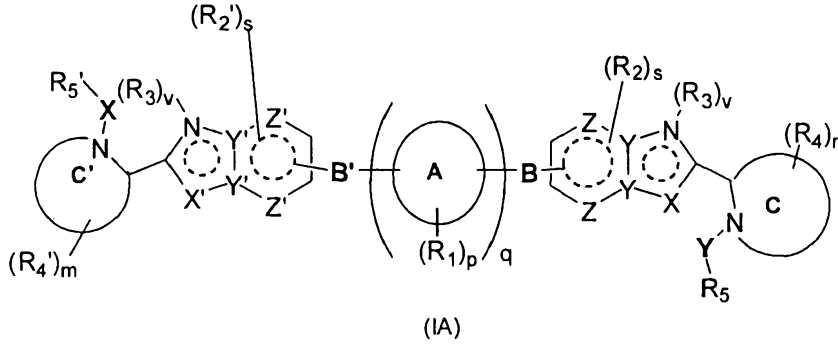
在另一態樣中，提供本發明之化合物、組成物或組合用於治療或預防人類之黃病毒科病毒感染的用途。

在又一態樣中，提供本發明之化合物、組成物或組合用於製造供治療或預防人類之黃病毒科病毒感染之藥劑的用途。

【實施方式】

在一具體實例中，本發明之化合物包含獨立地或以組合形式存在以下具體實例之彼等化合物。

根據另一具體實例，本發明之化合物由式 (IA) 表示：



其中：

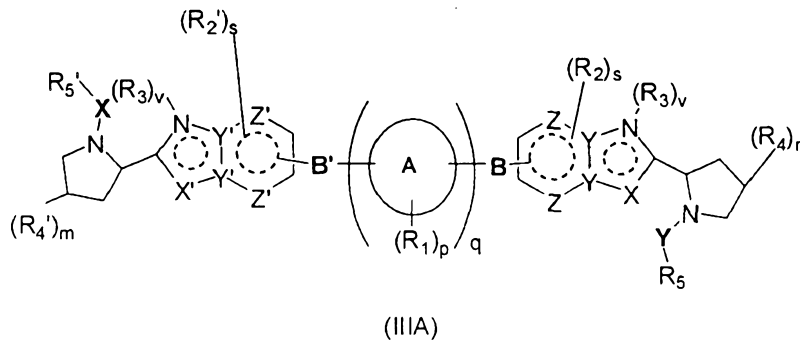
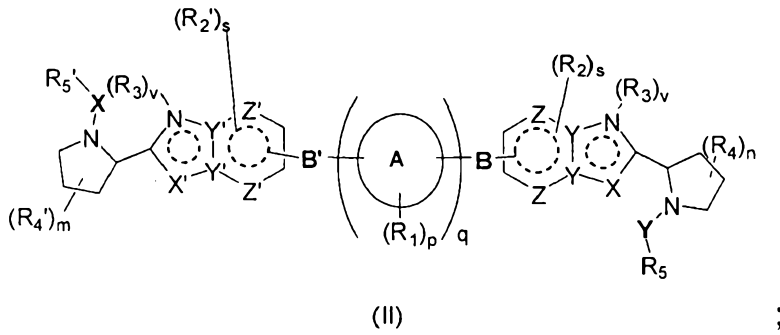
每個 X 及 X' 彼此獨立地為 -N-、-O-、-S- 或 -CH-；

每個 Y 及 Y' 彼此獨立地為 -N- 或 -C-；

每個 Z 及 Z' 彼此獨立地為 -N- 或 -C-；且

每個 v 彼此獨立地為 0 或 1；且其中式 (IA) 化合物之其餘變數如本文對於式 (I) 化合物所定義。

根據另一具體實例，本發明之化合物由式 (II)、(IIA)、或 (IIIB) 所表示：



； 或

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

