



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201141853 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：100114202

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 22 日

(51)Int. Cl. : C07D409/12 (2006.01)

C07D409/04 (2006.01)

A61K31/381 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2010/04/23 美國

61/327,571

(71)申請人：奇尼塔公司 (美國) KINETA, INC. (US)

美國

(72)發明人：艾多那托 夏恩 P IADONATO, SHAWN P. (US) ; 畢達德 克雷斯汀 M BEDARD, KRISTIN M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：1 共 73 頁

(54)名稱

抗病毒化合物

ANTI-VIRAL COMPOUNDS

(57)摘要

本文中揭示用於治療病毒感染，包括 RNA 病毒感染之化合物及相關組合物，及可調節脊椎動物細胞中之 RIG-I 路徑之化合物，包括可活化 RIG-I 路徑之化合物。

### KIN 600

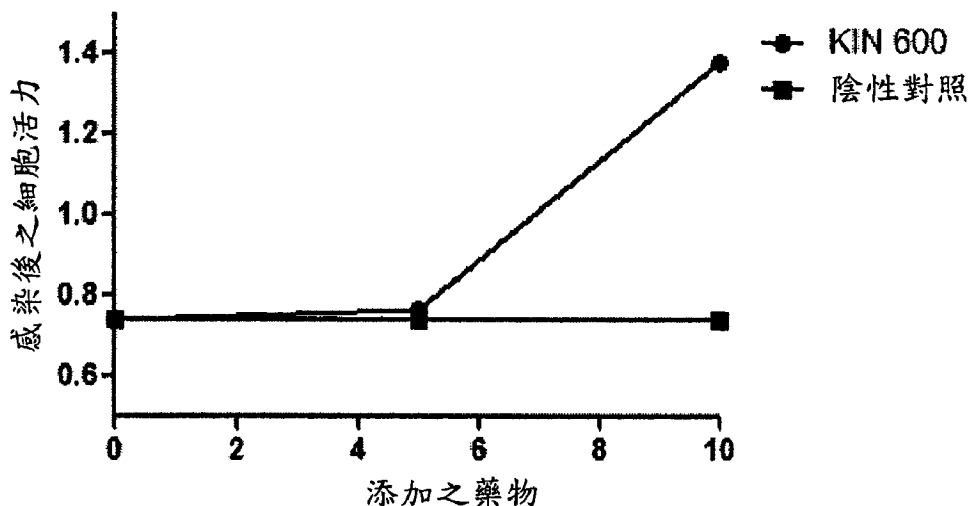


圖 1A

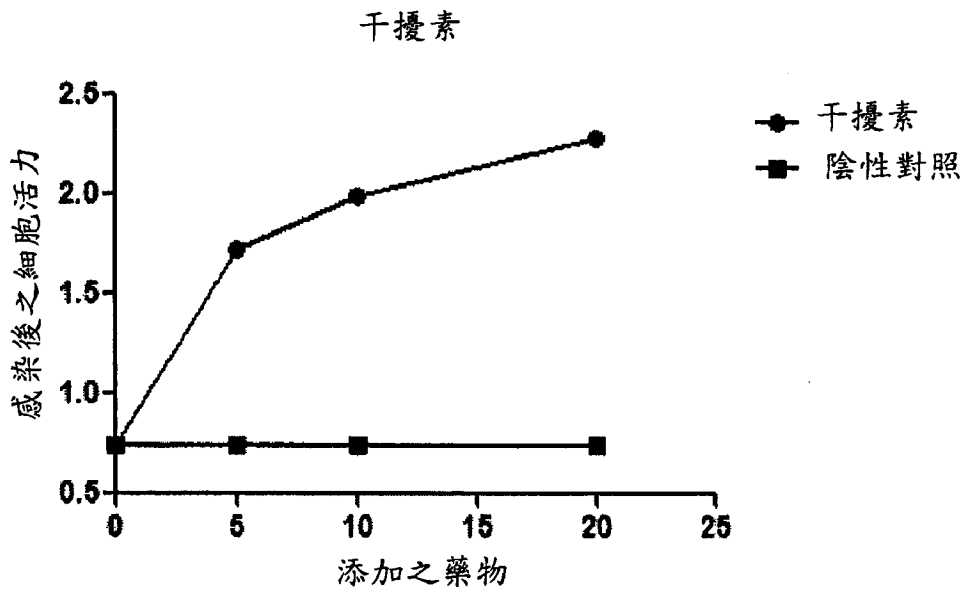


圖 1B



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201141853 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：100114202 (22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 22 日  
(51)Int. Cl. : C07D409/12 (2006.01) C07D409/04 (2006.01)  
A61K31/381 (2006.01) A61P31/12 (2006.01)  
(30)優先權：2010/04/23 美國 61/327,571  
(71)申請人：奇尼塔公司 (美國) KINETA, INC. (US)  
美國  
(72)發明人：艾多那托 夏恩 P IADONATO, SHAWN P. (US) ; 畢達德 克雷斯汀 M BEDARD,  
KRISTIN M. (US)  
(74)代理人：陳長文  
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：1 共 73 頁

(54)名稱

抗病毒化合物

ANTI-VIRAL COMPOUNDS

(57)摘要

本文中揭示用於治療病毒感染，包括 RNA 病毒感染之化合物及相關組合物，及可調節脊椎動物細胞中之 RIG-I 路徑之化合物，包括可活化 RIG-I 路徑之化合物。

### KIN 600

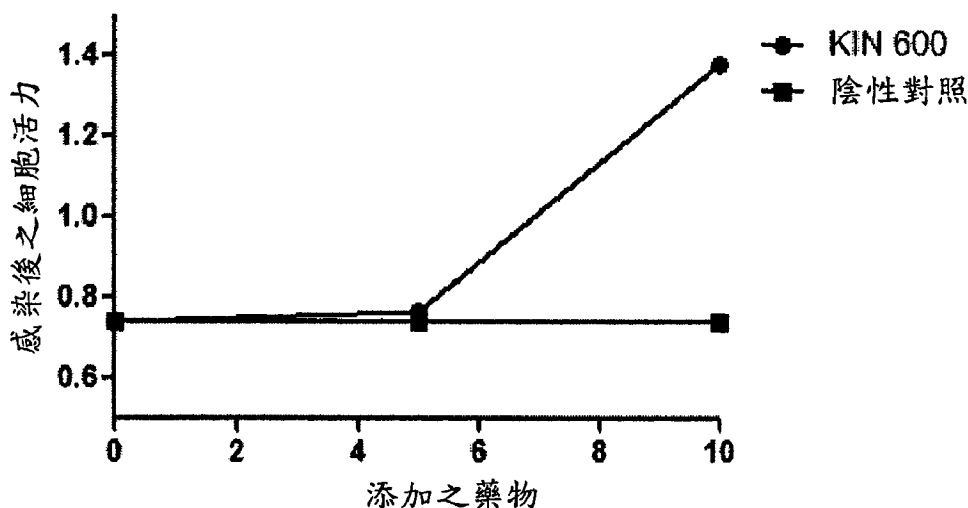


圖 1A

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本文中揭示之化合物及方法適用於治療脊椎動物之病毒感染，包括RNA病毒感染。

### 【先前技術】

總體而言，RNA病毒代表美國及全球範圍內之巨大公共衛生問題。熟知RNA病毒包括流感病毒(包括禽及豬分離株)、C型肝炎病毒(HCV)、西尼羅河病毒(West Nile virus)、SARS冠狀病毒、呼吸道融合性病毒(RSV)及人類免疫缺乏病毒(HIV)。

全球超過1億7千萬人受到HCV感染且其中1億3千萬為具有發展成慢性肝臟疾病(肝硬化、癌瘤及肝衰竭)之風險的慢性攜帶者。因此，HCV為造成已開發世界中所有肝臟移植中之三分之二的的原因。最近研究表明HCV感染之死亡率由於慢性感染患者之年齡增加而上升。類似地，季節性流感感染5-20%人口，每年引起200,000例住院治療及36,000例死亡。

與流感及HCV相比，西尼羅河病毒引起之感染數目最低，2010年在美國引起981例。20%的感染患者發展成重型疾病，引起4.5%死亡率。與流感及HCV不同，沒有核准之療法可以治療西尼羅河病毒感染，且西尼羅河病毒由於其作為生物恐怖戰劑(bioterrorist agent)之潛力而成為藥物研發之優先考慮病原體。

在所列RNA病毒中，僅存在用於流感病毒之疫苗。因

此，需要藥物療法以降低與該等病毒相關之顯著發病率及死亡率。不幸的是，抗病毒藥物數目有限，許多抗病毒藥物有效性較弱且幾乎所有抗病毒藥物受病毒抗性快速進化及有限作用範圍困擾。此外，用於急性流感及HCV感染之治療僅中度有效。HCV感染之護理標準(聚乙二醇化干擾素及病毒唑(ribavirin))僅在50%患者中有效且存在許多與組合療法相關之劑量限制副作用。兩種類別急性流感抗病毒劑(金剛烷及神經胺糖酸酶抑制劑)僅在感染後的前48小時內有效，由此限制治療時機窗。對金剛烷之高抗性已限制金剛烷之使用且神經胺糖酸酶抑制劑之大量累積將最終導致過度使用及出現流感之抗性病毒株。

大部分針對該等病毒之藥物研發計劃以病毒蛋白質為目標。此為當前藥物之適用範圍狹窄且受到出現病毒抗性影響之主要原因。大部分RNA病毒具有小型基因組且許多編碼少於12種蛋白質。因此病毒目標有限。基於前述內容，存在對針對病毒感染之有效治療的巨大且未滿足之需要。

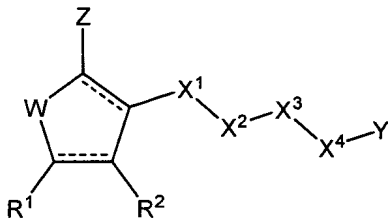
### 【發明內容】

本文中揭示之化合物及方法使病毒藥物研發之重點自靶向病毒蛋白質轉移至研發靶向及增強宿主先天抗病毒反應之藥物。該等化合物及方法可能更有效、不易出現病毒抗性、引起較少副作用且有效針對一系列不同病毒(1)。

RIG-I路徑與調節對RNA病毒感染之先天免疫反應緊密相關。預期RIG-I促效劑適用於治療許多病毒，包括(但不限於)HCV、流感及西尼羅河病毒(West Nile virus)。因

此，本發明係關於治療病毒感染(包括RNA病毒感染)之化合物及方法，其中該等化合物可調節RIG-I路徑。

一個實施例包括醫藥組合物，其包含具有以下結構式之化合物



其中 W 為 S、O、NH、NR<sup>3</sup>、CR<sup>3</sup>=CR<sup>4</sup>；

R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 各自獨立地選自 H、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、芳基胺基、胺基芳基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環狀雜烷基、環狀雜烷基烷基、醯基、NH<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、OH、OR<sup>5</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、Br、Cl、F、1-脞基、2-脞基、烷基羰基、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩基、四唑、噻唑、異噻唑、咪唑、噻二唑、噻二唑 S-氧化物、噻二唑 S,S-二氧化物、磺醯基脞、磺醯基胍、胺磺醯基脞、胺磺醯基胍、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基、哌嗪、喹啉、異喹啉、SR<sup>5</sup>、SOR<sup>5</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、COR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、CSNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>，或 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 中之兩者共同形成環狀基團，包括(但不限於)亞甲基二側氧基、苯并、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻

吩、吡咯、噻唑、異噻唑、咪唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基或哌嗪；

$X_1$ 及 $X_4$ 各自獨立地為 $(CR^7R^8)_n$ ；

$X_2$ 及 $X_3$ 各自獨立地為 $SO_2$ 、 $C=O$ 、 $NH$ 、 $NR^9$ ；

$m$ 為0、1或2；

$n$ 為0至8；

$Y$ 為具有不超過三個環之經取代及未經取代之芳基或經取代及未經取代之雜芳基，且若由三個環組成，則不超過2個環為芳族環。由 $Y$ 表示之基團包括(但不限於)苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、噻嗪、吡咯、吡唑、咪唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、喹啉、異喹啉、聯苯或吡啶基苯基；

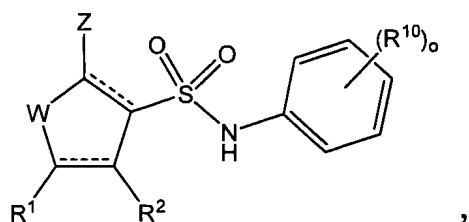
$Z$ 係選自H、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、芳基胺基、胺基芳基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環狀雜烷基、環狀雜烷基烷基、醯基、 $NH_2$ 、 $NR^5R^6$ 、 $OH$ 、 $OR^5$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $Br$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、1-脛基、2-脛基、烷基羰基、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩基、四唑、噻唑、異噻唑、咪唑、噻二唑、噻二唑S-氧化物、噻二唑S,S-二氧化物、磺醯基脛、磺醯基胍、胺磺醯基脛、胺磺醯基胍、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基、哌嗪、喹啉、異喹啉、 $SR^5$ 、 $SOR^5$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $COR^5$ 、 $CONR^5R^6$ 、 $CSNR^5R^6$ 、 $SO_mNR^5R^6$ ；且

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及 $R^9$ 各自獨立地選自H、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環狀雜烷基或環狀雜烷基烷基。

虛線表示單鍵或雙鍵。

另一實施例包括醫藥組合物，其包含上述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、異構體及/或前藥。

在另一實施例中，化合物如下式

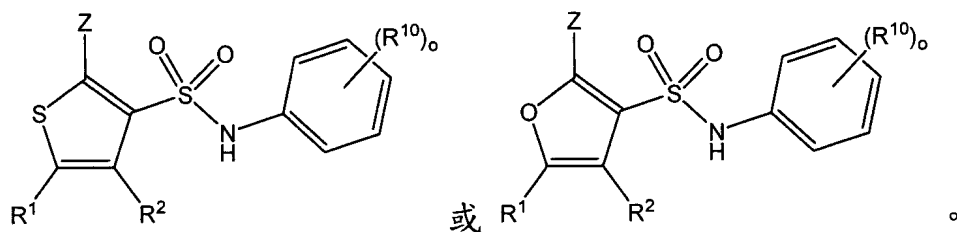


其中 $R^{10}$ 為H、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、芳基胺基、胺基芳基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環狀雜烷基、環狀雜烷基烷基、醯基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^5$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{F}$ 、1-脞基、2-脞基、烷基羰基、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩基、四唑、噻唑、異噻唑、咪唑、噻二唑、噻二唑S-氧化物、噻二唑S,S-二氧化物、磺醯基脞、磺醯基胍、胺磺醯基脞、胺磺醯基胍、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基、哌嗪、喹啉、異喹啉、 $\text{SR}^5$ 、 $\text{SOR}^5$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{COR}^5$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{CSNR}^5\text{R}^6$ 、

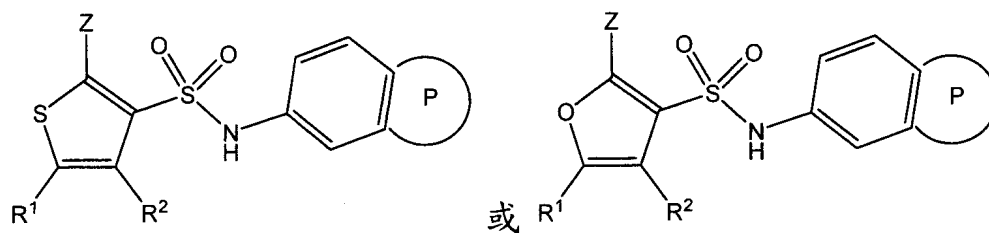


$\text{SO}_m\text{NR}^5\text{R}^6$ ，或兩個相鄰 $\text{R}^{10}$ 共同形成環狀基團，包括(但不限於)亞甲基二側氧基、苯并、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩、吡咯、噻唑、異噻唑、咪唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基或哌嗪；且 $o$ 為1、2、3、4或5。

在另一實施例中，化合物如下式

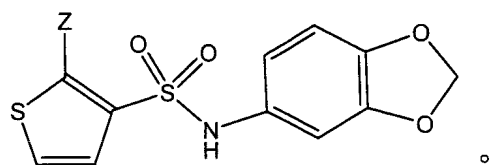


在另一實施例中，化合物如下式

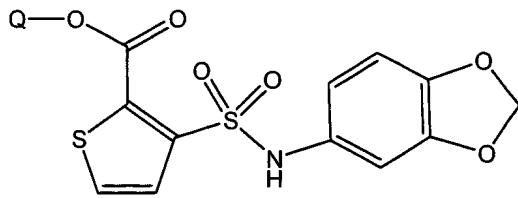


其中環 $\text{P}$ 為經取代或未經取代之亞甲基二側氧基、苯并、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩、吡咯、噻唑、異噻唑、咪唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基或哌嗪。

在另一實施例中，化合物如下式

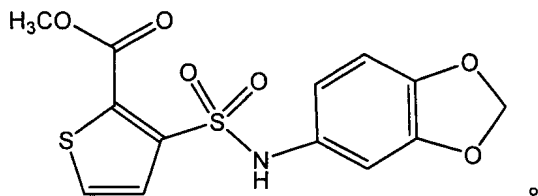


在另一實施例中，化合物如下式



其中Q為H或低碳烷基。

在另一實施例中，化合物如下式



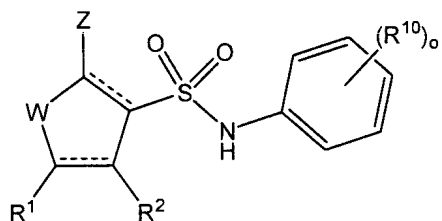
○ 另一實施例包括治療或預防脊椎動物之病毒感染之方法，其包含投與包含上述化合物之醫藥組合物。

在另一實施例中，病毒感染由來自一或多種以下病毒科之病毒引起：沙粒病毒科 (Arenaviridae)、星狀病毒科 (Astroviridae)、雙RNA病毒科 (Birnaviridae)、雀麥花葉病毒科 (Bromoviridae)、布尼亞病毒科 (Bunyaviridae)、杯狀病毒科 (Caliciviridae)、長線形病毒科 (Closteroviridae)、豇豆花葉病毒科 (Comoviridae)、囊狀噬菌體科 (Cystoviridae)、黃病毒科 (Flaviviridae)、彎曲病毒科 (Flexiviridae)、肝炎病毒 (Hepatitis Virus)、光滑病毒科 (Leviviridae)、黃症病毒科 (Luteoviridae)、單股負鏈病毒 (Mononegavirales)、嵌紋病毒 (Mosaic Viruses)、套病毒 (Nidovirales)、野田病毒科 (Nodaviridae)、正黏病毒科 (Orthomyxoviridae)、小雙節RNA病毒 (Picobirnavirus)、小核糖核酸病毒科 (Picornaviridae)、馬鈴薯Y病毒科 (Potyviridae)、呼腸孤病毒科 (Reoviridae)、逆轉錄病毒科

(Retroviridae)、伴生病毒科 (Sequiviridae)、纖細病毒 (Tenuivirus)、披膜病毒科 (Togaviridae)、蕃茄叢矮病毒科 (Tombusviridae)、整體病毒科 (Totiviridae)、蕪菁變黃鑲嵌病毒科 (Tymoviridae)、肝DNA病毒科 (Hepadnaviridae)、疱疹病毒科 (Herpesviridae)、副黏病毒科 (Paramyxoviridae) 或乳頭狀瘤病毒科 (Papillomaviridae)。

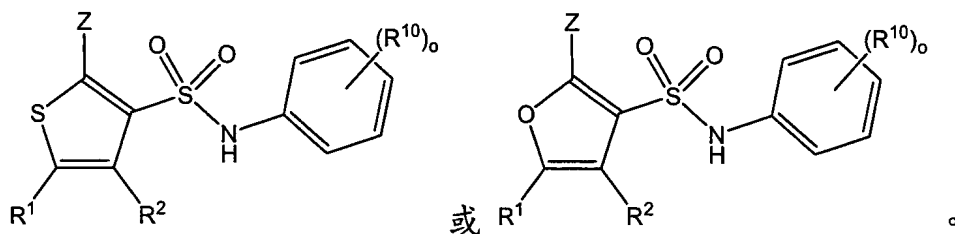
在另一實施例中，病毒感染為流感病毒、C型肝炎病毒、西尼羅河病毒、SARS冠狀病毒 (SARS-coronavirus)、脊髓灰質炎病毒 (poliovirus)、麻疹病毒 (measles virus)、登革熱病毒 (Dengue virus)、黃熱病病毒 (yellow fever virus)、蜱傳播腦炎病毒 (tick-borne encephalitis virus)、日本腦炎病毒 (Japanese encephalitis virus)、聖路易腦炎病毒 (St. Louis encephalitis virus)、墨累谷病毒 (Murray Valley virus)、布氏病毒 (Powassan virus)、羅西奧病毒 (Rocio virus)、跳躍病病毒 (louping-ill virus)、班奇病毒 (Banzi virus)、伊利烏斯病毒 (Ilheus virus)、科科貝拉病毒 (Kokobera virus)、庫寧病毒 (Kunjin virus)、阿爾弗病毒 (Alfuy virus)、牛腹瀉病毒 (bovine diarrhea virus)、科薩努爾森林病病毒 (Kysanur forest disease virus) 或人類免疫缺乏病毒 (HIV)。

在本文中揭示之方法之另一實施例中，化合物如下式

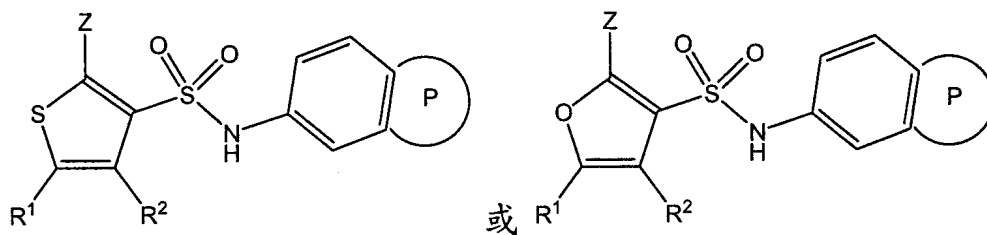


其中  $R^{10}$  為 H、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、芳基胺基、胺基芳基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環狀雜烷基、環狀雜烷基烷基、醯基、 $NH_2$ 、 $NR^5R^6$ 、 $OH$ 、 $OR^5$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $Br$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、1-脞基、2-脞基、烷基羰基、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩基、四唑、噻唑、異噻唑、咪唑、噻二唑、噻二唑 S-氧化物、噻二唑 S,S-二氧化物、磺醯基脞、磺醯基胍、胺磺醯基脞、胺磺醯基胍、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基、哌嗪、喹啉、異喹啉、 $SR^5$ 、 $SOR^5$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $COR^5$ 、 $CONR^5R^6$ 、 $CSNR^5R^6$ 、 $SO_mNR^5R^6$ ，或兩個相鄰  $R^{10}$  共同形成環狀基團，包括(但不限於)亞甲基二側氧基、苯并、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩、吡咯、噻唑、異噻唑、咪唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基或哌嗪；且  $o$  為 1、2、3、4 或 5。

在本文中揭示之方法之另一實施例中，化合物如下式

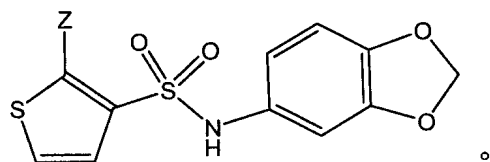


在本文中揭示之方法之另一實施例中，化合物如下式

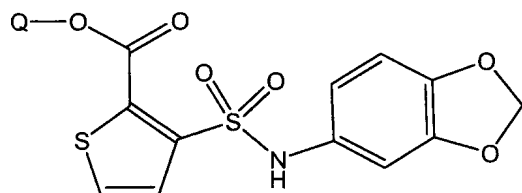


其中環P為經取代或未經取代之亞甲基二側氧基、苯并、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩、吡咯、噻唑、異噻唑、咪唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基或哌嗪。

在本文中揭示之方法之另一實施例中，該化合物如下式

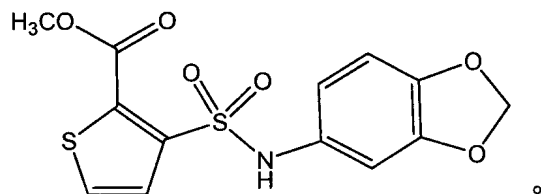


在本文中揭示之方法之另一實施例中，化合物如下式



其中Q為H或低碳烷基。

在本文中揭示之方法之另一實施例中，化合物如下式

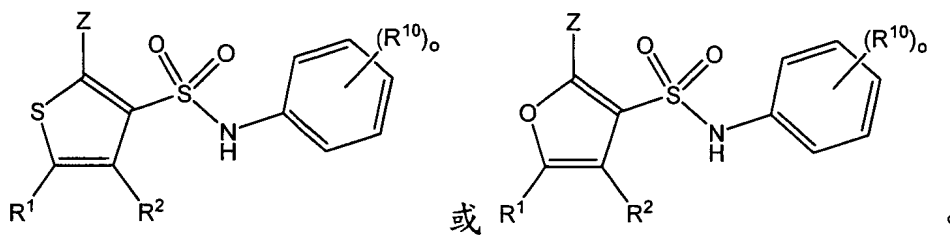


在本文中揭示之方法之另一實施例中，該方法進一步包含藉由另外投與針對流感病毒、C型肝炎病毒、西尼羅河病毒、SARS冠狀病毒、脊髓灰質炎病毒、麻疹病毒、登革熱病毒、黃熱病病毒、蟬傳播腦炎病毒、日本腦炎病

毒、聖路易腦炎病毒、墨累谷病毒、布氏病毒、羅西奧病毒、跳躍病病毒、班奇病毒、伊利烏斯病毒、科科貝拉病毒、庫甯病毒、阿爾弗病毒、牛腹瀉病毒、科薩努爾森林病病毒或人類免疫缺乏病毒(HIV)之疫苗來對脊椎動物進行疫苗接種。

另一實施例包括調節真核細胞中之先天免疫反應之方法，其包含投與細胞上述化合物。

在調節真核細胞中之先天免疫反應之另一實施例中，化合物如下式



### 【實施方式】

本發明提供使病毒處理重點自靶向病毒蛋白質轉移至研發靶向且增強宿主(患者)先天抗病毒反應之藥物的化合物及方法。該等化合物及方法可能更有效、不易出現病毒抗性、引起較少副作用且有效針對一系列不同病毒(1)。

RIG-I路徑與調節對RNA病毒感染之先天免疫反應緊密相關。RIG-I為觸發對廣泛範圍之RNA病毒之免疫性所必需的細胞溶質病原體識別受體(5-8)。RIG-I為結合於RNA病毒基因組內特徵在於尿苷或聚合U/A基元之均聚段之基元的雙股RNA解螺旋酶(9)。與RNA之結合誘導構形變化，此解除自體抑制域對RIG-I信號傳導之抑制，由此允許

RIG-I經由其串聯卡斯蛋白酶活化及募集域(CARD)向下游傳導信號(4)。RIG-I信號傳導依賴於其NTPase活性，但不需要解螺旋酶域(10, 11)。RIG-I信號傳導在休眠細胞中靜止，且抑制域用作回應於病毒感染來管理信號傳導之開閉開關(8)。

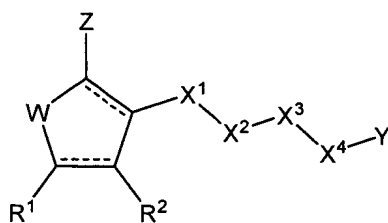
RIG-I信號傳導經由IPS-1(亦稱為Cardif、MAVs及VISA)轉導，IPS-1為駐留於外粒線體膜中之必要接附蛋白質(12-15)。IPS-1募集刺激IRF-3之下游活化的大分子信號傳導複合物，其為誘導I型IFN及控制感染之病毒反應性基因之表現的轉錄因子(16)。直接或經由調節RIG-I路徑組分(包括IRF-3)觸發RIG-I信號傳導之化合物提供作為抗病毒劑或免疫調節劑之引人的治療應用。

使用高產量篩選方法來識別調節RIG-I路徑之化合物，其為對RNA病毒感染之細胞先天免疫反應之關鍵調節劑。在特定實施例中，證明經驗證RIG-I促效劑先導化合物特异性活化干擾素調節因子-3(IRF-3)。在其他實施例中，其展現一或多種以下性質：其誘導干擾素刺激之基因(ISG)之表現、在基於細胞之檢定中具有低細胞毒性、適於類似物研發及QSAR研究、具有類藥物生理化學性質且具有針對A型流感病毒及/或C型肝炎病毒(HCV)之抗病毒活性。在某些實施例中，化合物展現所有該等特徵。

如下文所論述，該等化合物代表潛在抗病毒治療劑之新穎類別。儘管本發明不受化合物在活體內之特定作用機制約束，但針對化合物對RIG-I路徑之調節選擇化合物。在

某些實施例中，調節為活化RIG-I路徑。本文中揭示之化合物及方法在HCV及/或流感病毒之細胞培養模型中起一或多種以下作用：減少病毒蛋白質、病毒RNA及感染性病毒。

在一實施例中，本文之揭示內容係關於一類具有以下結構式之化合物：



其中W為S、O、NH、NR<sup>3</sup>或CR<sup>3</sup>=CR<sup>4</sup>；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地選自H、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、芳基胺基、胺基芳基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環狀雜烷基、環狀雜烷基烷基、醯基、NH<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、OH、OR<sup>5</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、Br、Cl、F、1-脞基、2-脞基、烷基羰基、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩基、四唑、噻唑、異噻唑、咪唑、噻二唑、噻二唑S-氧化物、噻二唑S,S-二氧化物、磺醯基脞、磺醯基胍、胺磺醯基脞、胺磺醯基胍、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基、哌嗪、喹啉、異喹啉、SR<sup>5</sup>、SOR<sup>5</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、COR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、CSNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>，或R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>中之兩者共同形



成環狀基團，包括(但不限於)亞甲基二側氧基、苯并、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩、吡咯、噻唑、異噻唑、咪唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基或哌嗪；

$X_1$ 及 $X_4$ 各自獨立地為 $(CR^7R^8)_n$ ；

$X_2$ 及 $X_3$ 各自獨立地為 $SO_2$ 、 $C=O$ 、 $NH$ 或 $NR^9$ ；

$m$ 為0、1或2；

$n$ 為0至8；

$Y$ 為具有不超過三個環之經取代及未經取代之芳基或經取代及未經取代之雜芳基，且若由三個環組成，則不超過2個環為芳族環。由 $Y$ 表示之基團包括(但不限於)苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、噻嗪、吡咯、吡唑、咪唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、喹啉、異喹啉、聯苯或吡啶基苯基； $Z$ 係選自 $H$ 、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、芳基胺基、胺基芳基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環狀雜烷基、環狀雜烷基烷基、醯基、 $NH_2$ 、 $NR^5R^6$ 、 $OH$ 、 $OR^5$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $Br$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、1-脛基、2-脛基、烷基羰基、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩基、四唑、噻唑、異噻唑、咪唑、噻二唑、噻二唑 $S$ -氧化物、噻二唑 $S,S$ -二氧化物、磺醯基脛、磺醯基胍、胺磺醯基脛、胺磺醯基胍、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基、哌嗪、喹啉、異喹啉、 $SR^5$ 、 $SOR^5$ 、

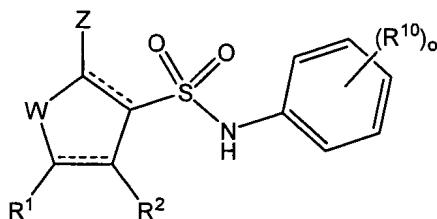
$\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{COR}^5$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{CSNR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_m\text{NR}^5\text{R}^6$ ；且

$\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 及 $\text{R}^9$ 各自獨立地選自H、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環狀雜烷基或環狀雜烷基烷基。

虛線表示單鍵或雙鍵。

以上化合物之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、異構體及前藥視為屬於本發明之範疇。

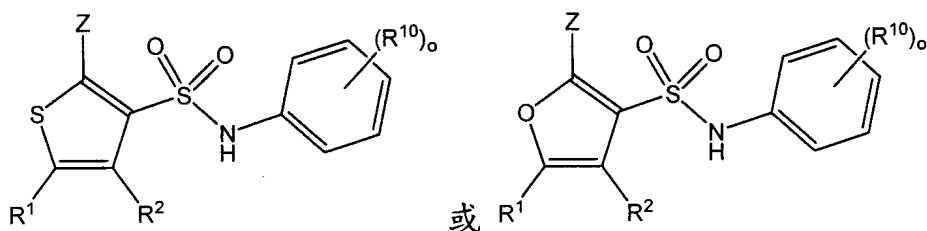
在另一實施例中，化合物具有結構



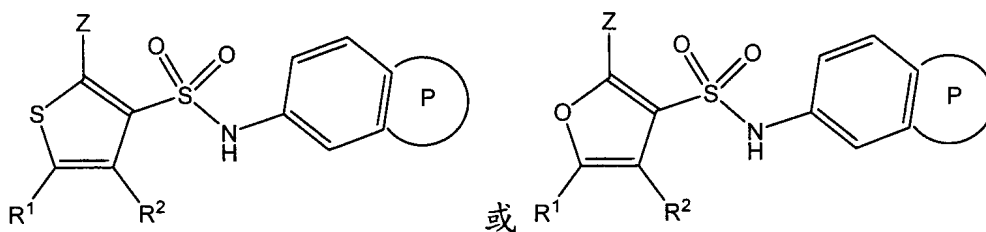
其中 $\text{R}^{10}$ 為H、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、芳基胺基、胺基芳基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環狀雜烷基、環狀雜烷基烷基、醯基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^5$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{F}$ 、1-脞基、2-脞基、烷基羰基、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩基、四唑、噻唑、異噻唑、咪唑、噻二唑、噻二唑S-氧化物、噻二唑S,S-二氧化物、磺醯基脞、磺醯基胍、胺磺醯基脞、胺磺醯基胍、吡唑、噁唑、異噁唑、吡

啖基、嘍啖基、哌嗪、喹啉、異喹啉、 $SR^5$ 、 $SOR^5$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $COR^5$ 、 $CONR^5R^6$ 、 $CSNR^5R^6$ 、 $SO_mNR^5R^6$ ，或兩個相鄰 $R^{10}$ 共同形成環狀基團，包括(但不限於)亞甲基二側氧基、苯并、嗎啉基、哌啖基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩、吡咯、噻唑、異噻唑、咪唑、噁唑、異噁唑、吡啖基、嘍啖基或哌嗪；且 $o$ 為1、2、3、4或5。

在其他實施例中，化合物具有結構

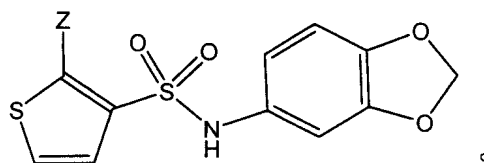


在一實施例中，化合物具有結構

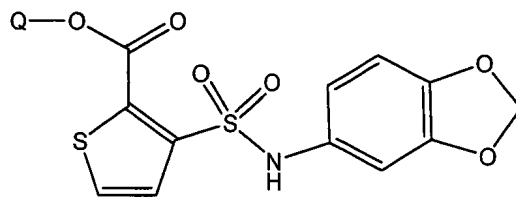


其中環 $P$ 為經取代或未經取代之亞甲基二側氧基、苯并、嗎啉基、哌啖基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩、吡咯、噻唑、異噻唑、咪唑、噁唑、異噁唑、吡啖基、嘍啖基或哌嗪。

又，在一些實施例中，化合物具有結構

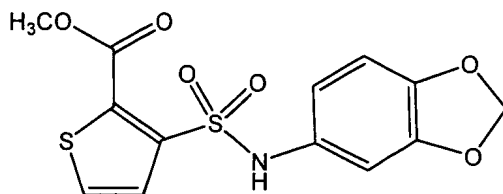


在一實例實施例中，化合物具有結構

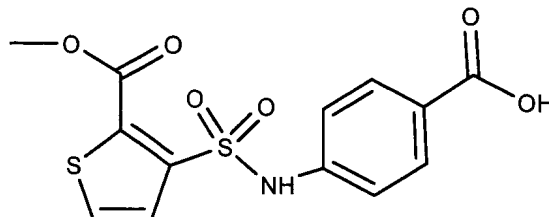
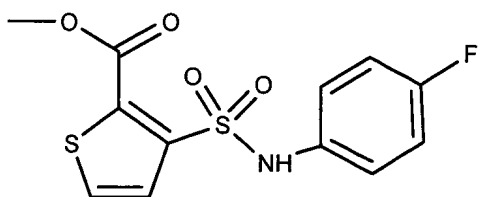
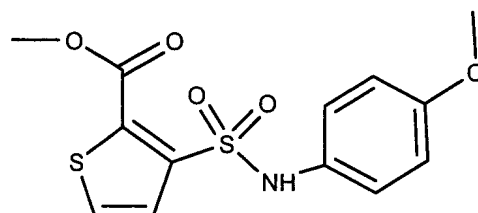
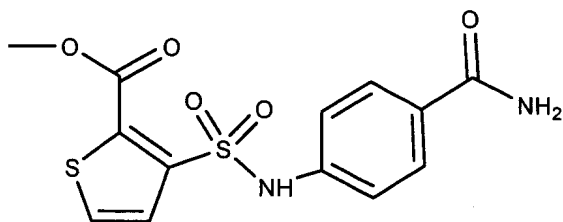
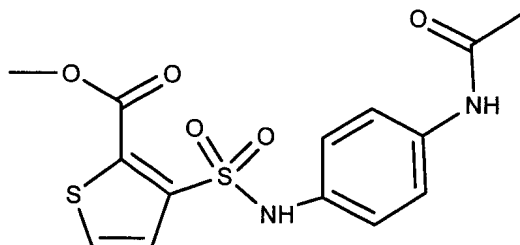
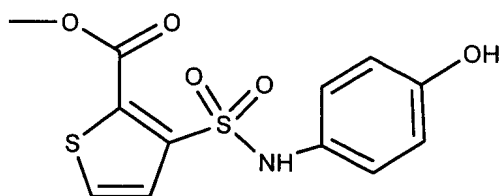
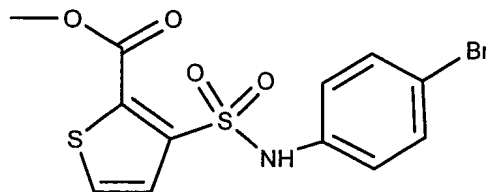
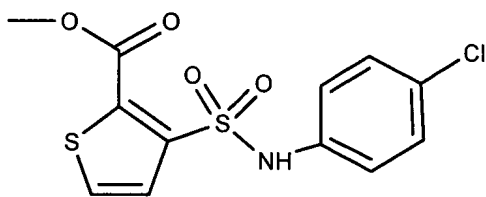


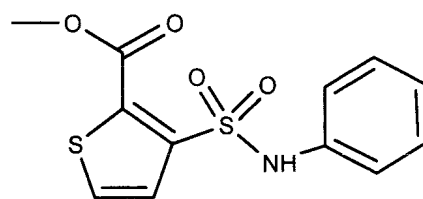
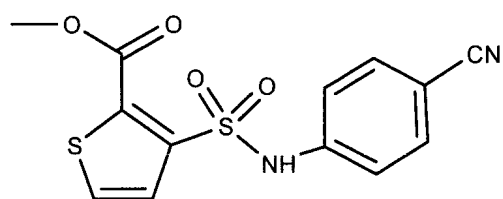
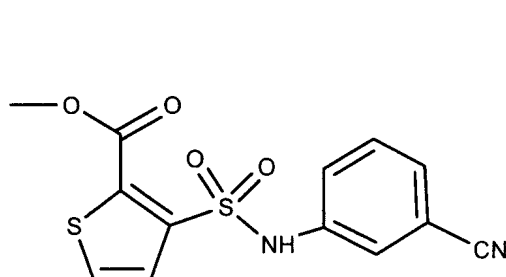
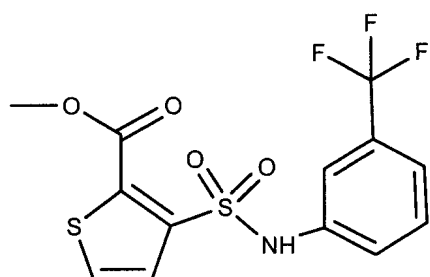
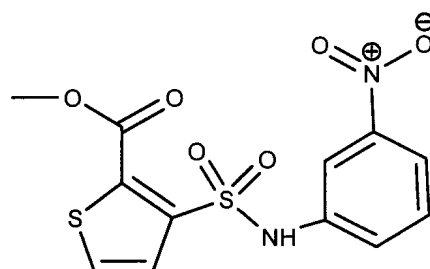
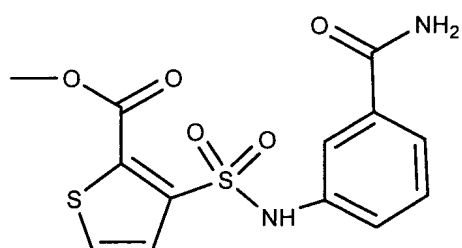
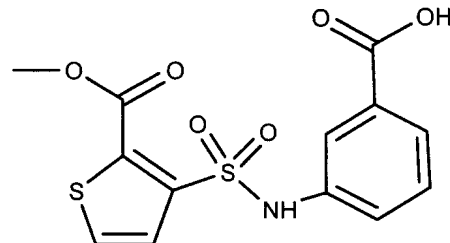
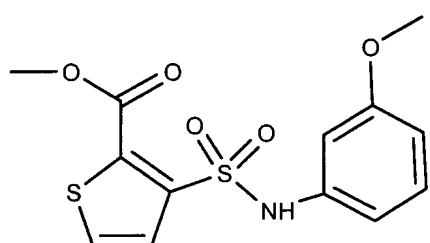
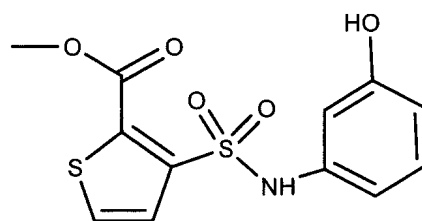
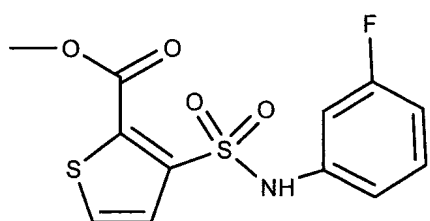
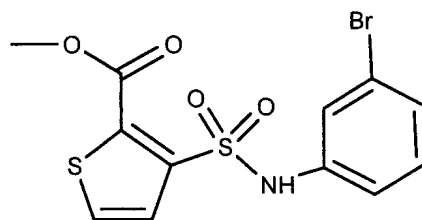
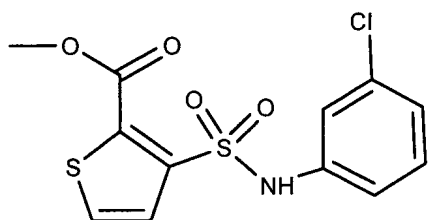
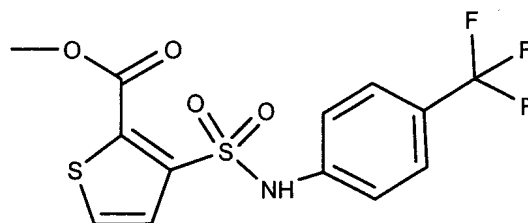
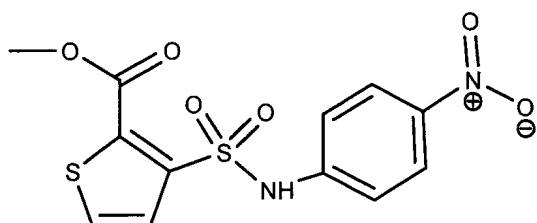
其中Q為H或低碳烷基。

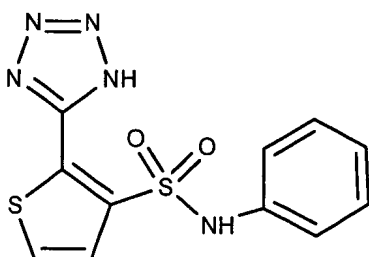
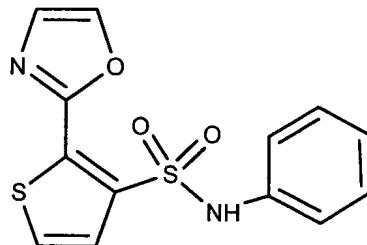
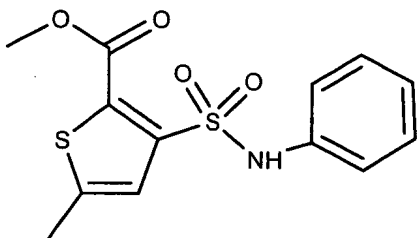
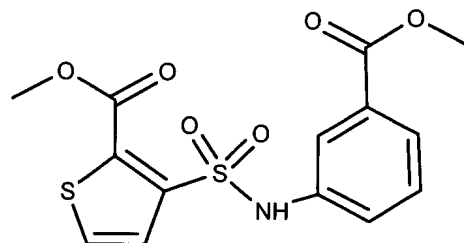
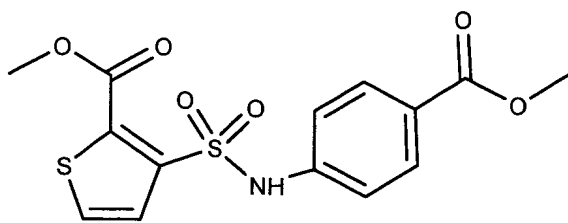
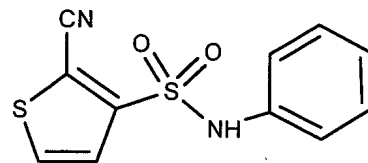
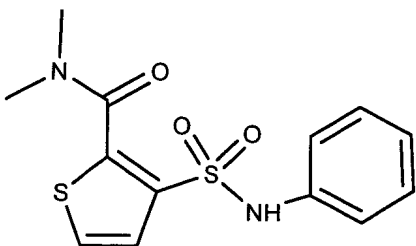
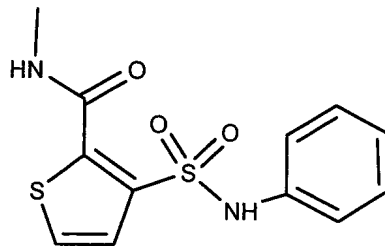
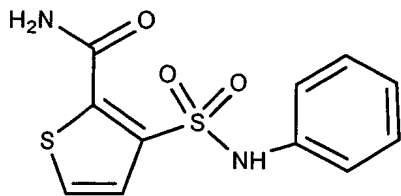
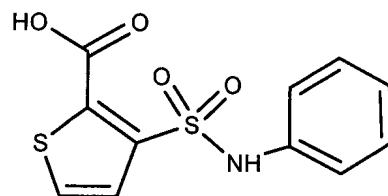
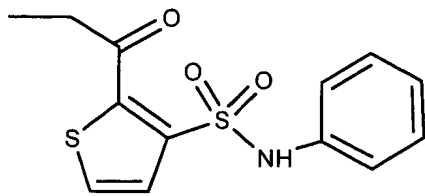
在一實施例中，化合物具有結構(KIN600)：



在其他實施例中，化合物具有選自以下之結構：







或

如本文中單獨或組合使用，術語「烷基氧基」或「烷氧基」係指包含烷基醚基之官能基。烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基及其類似基團。

術語「烷基」、「烯基」及「炔基」係指經取代及未經取

代之烷基、烯基及炔基。術語「烷基」係指包含含有僅由單鍵連接之1至20個碳原子且無任何環狀結構之直鏈或分支鏈烴的官能基。烷基可如本文中定義視情況經取代。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基及其類似基團。

經取代之烷基、烯基及炔基係指經1至5個來自包括以下基團之群的取代基取代的烷基、烯基及炔基：H、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基胺基、芳基胺基、 $\text{NH}_2$ 、OH、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、F、1-脛、2-脛、烷基羰基、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩基、四唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、噻二唑基、噻二唑S-氧化物、噻二唑S,S-二氧化物、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、SR、SOR、 $\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}$ 、COR、CONR'R''、CSNR'R''、 $\text{SO}_n\text{NR'R''}$ 。

如本文中單獨或組合使用，術語「炔基」係指包含含有2至20個碳原子且具有一或多個碳-碳參鍵且無任何環狀結構之直鏈或分支鏈烴的官能基。炔基可如本文中定義視情況經取代。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、羥基丙炔基、丁炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、3-甲基丁

炔-1-基、戊炔基、戊炔-1-基、己炔基、己炔-2-基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基、十一炔基、十二炔基、十三炔基、十四炔基、十五炔基、十六炔基、十七炔基、十八炔基、十九炔基、二十炔基及其類似基團。

如本文中單獨或組合使用之術語「伸烷基」係指自在兩個或兩個以上位置處連接之直鏈或分支鏈飽和烴獲得之飽和脂族基，諸如亞甲基(-C<sub>2</sub>-)。除非另有說明，否則術語「烷基」可包括「伸烷基」。

如本文中單獨或組合使用之術語「烷基羰基」或「烷醯基」係指包含烷基經由羰基連接至母分子部分的官能基。烷基羰基之實例包括(但不限於)甲基羰基、乙基羰基及其類似基團。

術語「伸炔基」係指在兩個位置處連接之碳-碳參鍵，諸如伸乙炔基(-C::: C-，-C≡C-)。除非另有說明，否則術語「炔基」可包括「伸炔基」。

如本文中單獨或組合使用之術語「芳基」、「烴基芳基」或「芳基烴」係指包含具有3至12個碳原子之共軛環狀分子環狀結構之經取代或未經取代之芳族烴的官能基。芳基可為單環、雙環或多環且可視情況包括1至3個其他環結構，諸如環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基或雜芳基。術語「芳基」包括(但不限於)苯基(苯次甲基)、噻吩基、吡啶基、萘基、甲苯基、二甲苯基、蔥基、菲基、萹基、聯苯、萘基、1-甲基萘基、二氫萘基、萘基、蔥基、蒽基、丙烯合萘基、菲基、苯并[a]蔥基、苯并[c]菲基、



蒺基、蒺蒺基、蒺基、并四苯基(稠四苯基)、聯伸三苯基、蒺嵌蒺基、苯并蒺基、苯并[a]蒺基、苯并[e]蒺蒺基、苯并[ghi]蒺基、苯并[j]蒺蒺基、苯并[k]蒺蒺基、碗烯基(corannulenyl)、蒺基、聯二蒺基(dicoronulenyl)、螺烯基(helicenyl)、稠七苯基、稠六苯基、蒺基、稠五苯基、蒺基、蒺基及聯四苯基。經取代之芳基係指經1至5個來自包括以下基團之群的取代基取代之芳基：H、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基胺基、芳基胺基、NH<sub>2</sub>、OH、CN、NO<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、Br、Cl、F、1-脞基、2-脞基、烷基羰基、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩基、四唑基、噻唑、異噻唑基、咪唑基、噻二唑、噻二唑S-氧化物、噻二唑S,S-二氧化物、吡唑基、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基、喹啉、異喹啉、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、CO<sub>2</sub>R、COR、CONRR、CSNRR、SO<sub>n</sub>NRR。

如本文中單獨或組合使用之術語「低碳芳基」係指包含具有3至6個碳原子之共軛環狀分子環狀結構之經取代或未經取代之芳族烴的官能基。低碳芳基之實例包括(但不限於)苯基及萘基。

如本文中單獨或組合使用之術語「羧基」係指官能基-C(=O)OH或相應「羧酸根」陰離子-C(=O)O<sup>-</sup>。實例包括(但不限於)甲酸、乙酸、草酸、苯甲酸。「O-羧基」係指具有通式RCOO之羧基，其中R為有機部分或基團。「C-羧

基」係指具有通式 COOR 之羧基，其中 R 為有機部分或基團。

如本文中單獨或組合使用之術語「環烷基」、「碳環狀烷基」或「碳環烷基」係指包含碳環結構中具有僅由碳-碳單鍵連接之 3 至 12 個碳原子之非共軛環狀分子環結構之經取代或未經取代之非芳族烴的官能基。環烷基可為單環、雙環或多環且可視情況包括 1 至 3 個其他環結構，諸如芳基、雜芳基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基。

如本文中單獨或組合使用之術語「低碳環烷基」係指包含碳環結構中具有僅由碳-碳單鍵連接之 3 至 6 個碳原子之非共軛環狀分子環結構之經取代或未經取代之單環非芳族烴的官能基。低碳環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

如本文中所用，術語「官能基」係指分子內負責該等分子之特徵性化學反應的特定原子團。

如本文中單獨或組合使用之術語「雜烷基」係指包含含有 1 至 20 個僅由單鍵連接之原子之直鏈或分支鏈烴的官能基，其中鏈中至少一個原子為碳且鏈中至少一個原子為 O、S、N 或其任何組合。雜烷基可完全飽和或含有 1 至 3 個不飽和度。非碳原子可位於雜烷基之任何內部位置且至多兩個非碳原子可毗連，諸如  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。此外，非碳原子可視情況經氧化且氮可視情況經四級胺化。

如本文中單獨或組合使用之術語「雜芳基」係指包含具有 3 至 12 個原子之共軛環狀分子環結構之經取代或未經取

代之芳族烴的官能基，其中環結構中至少一個原子為碳且環結構中至少一個原子為O、S、N或其任何組合。雜芳基可為單環、雙環或多環且可視情況包括1至3個其他環結構，諸如芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基。雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、苯并吡啶基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并二氧雜環己烯基、二氫苯并二氧雜環己烯基、苯并間二氧雜環戊烯基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并異噁唑基、苯并哌喃基、苯并噻吩基、苯并[c]噻吩基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、呋唑基、色酮基、吡啶基、二氫吡啶基、香豆素基、二苯并呋喃基、呋喃并吡啶基、呋喃基、吡啶嗪基、吡啶基、二氫吡啶基、咪唑基、吡唑基、異苯并呋喃基、異吡啶基、異吡啶啞基、二氫異吡啶基、異喹啶基、二氫異喹啶基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噁二唑基、啡啶基、啡啶基、嘧啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡咯啞基、吡咯基、吡咯并吡啶基、喹啶基、喹啶基、喹啶基、四氫喹啶基、四唑并噻嗪基、四氫異喹啶基、噻吩基、噻唑基、噻二唑基、噻吩并吡啶基、噻吩基(thienyl)、噻吩基(thiophenyl)、三唑基、吡基及其類似基團。

如本文中單獨或組合使用之術語「低碳雜芳基」係指包含具有3至6個原子之共軛環狀分子環結構之經取代或未經取代之單環或雙環芳族烴的官能基，其中環結構中至少一

個原子為碳且環結構中至少一個原子為O、S、N或其任何組合。

如本文中單獨或組合使用之術語「羥基」係指官能基羥基(-OH)。

如本文中單獨或組合使用之術語「側氧基(oxo)」係指官能基=O。

如本文中所用，術語「脊椎動物」包括所有活脊椎動物，諸如(但不限於)哺乳動物、人類、鳥類、犬類、貓類、家畜、農畜、放養畜群等。

如本文中所用，「醫藥組合物」包含至少一種本文中揭示之化合物連同適於所選投藥模式的一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

醫藥組合物可製成(但不限於)固體形式(包括顆粒劑、散劑或栓劑)或液體形式(例如溶液、懸浮液或乳液)。醫藥組合物可經受習知醫藥操作(諸如滅菌)及/或可含有習知佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、緩衝劑等。

用於經口投與之固體劑型可包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒劑。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。如同在正常實踐中，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑以外的其他物質，例如潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。錠劑及丸劑可另外製備成具有腸溶衣。

用於經口投與之液體劑型可包括醫藥學上可接受之乳

液、溶液、懸浮液、糖漿及醃劑，其含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水。該等組合物亦可包含佐劑，諸如濕潤劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。醫藥組合物可含有一種以上本發明之實施例。用於經口投與之製劑可經適當調配以提供活性化合物之控制釋放。

對於頰內投與，組合物可呈以習知方式調配之錠劑或口含錠形式。

化合物可經調配以供藉由注射(例如藉由快速注射或輸注)非經腸投與。用於注射之調配物可以單位劑型提供，例如於玻璃安瓿或多劑量容器(例如玻璃小瓶)中。用於注射之組合物可呈諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液形式，且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑、保藏劑及/或分散劑。或者，活性成分可呈粉末形式以供使用前用適合媒劑(例如無菌無熱原質水)復原。

除上述調配物外，化合物亦可調配為儲積式製劑。該等長效調配物可藉由植入或肌肉內注射來投與。

對於經鼻或經肺投與或任何其他吸入投與，根據本發明使用之化合物適宜藉由使用適合推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體或氣體混合物)以加壓包裝或噴霧器呈遞之氣霧劑噴霧形式傳遞。

許多RNA病毒共享生化、調節及信號傳導路徑。該等病毒包括(但不限於)流感病毒(包括禽及豬分離株)、C型肝炎病毒、西尼羅河病毒、SARS冠狀病毒、脊髓灰質炎病

毒、麻疹病毒、登革熱病毒、黃熱病病毒、蟬傳播腦炎病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、墨累谷病毒、布氏病毒、羅西奧病毒、跳躍病病毒、班奇病毒、伊利烏斯病毒、科科貝拉病毒、庫甯病毒、阿爾弗病毒、牛腹瀉病毒及科薩努爾森林病病毒。本文中揭示之化合物及方法可用於治療該等病毒。

RNA病毒之相關分類科包括(但不限於)星狀病毒科、雙RNA病毒科、雀麥花葉病毒科、杯狀病毒科、長線形病毒科、豇豆花葉病毒科、囊狀噬菌體科、黃病毒科、彎曲病毒科、肝炎病毒、光滑病毒科、黃症病毒科、單股負鏈病毒、嵌紋病毒、套病毒、野田病毒科、正黏病毒科、小雙節RNA病毒、小核糖核酸病毒科、馬鈴薯Y病毒科、呼腸孤病毒科、逆轉錄病毒科、伴生病毒科、纖細病毒、披膜病毒科、蕃茄叢矮病毒科、整體病毒科及蕪菁變黃鑲嵌病毒科。本文中揭示之化合物及方法可用於作為醫藥學上可接受之藥物調配物之部分治療該等病毒科內之病毒。其他相關病毒科包括(但不限於)肝DNA病毒科、疱疹病毒科、副黏病毒科及乳頭狀瘤病毒科。

本發明提供包含單獨化合物或化合物與抗原組合之疫苗，以用於預防或治療動物(包括脊椎動物)之疾病之目的。

本發明提供化合物作為佐劑之用途。

本文中揭示之化合物及方法可與當前研發或使用之其他療法相加或協同。舉例而言，病毒唑及干擾素- $\alpha$ 當組合使

用時提供HCV感染之有效治療。其組合功效可超過任一藥物產品單獨使用時之功效。本發明組合物可單獨投與或與IFN- $\alpha$ 、病毒唑及/或正在研發之針對病毒目標(病毒蛋白酶、病毒聚合酶、病毒複製複合物之組裝)及宿主目標(病毒加工所需之宿主蛋白酶、病毒目標(諸如NS5A)磷酸化所需之宿主激酶及有效利用病毒內部核糖體進入位點所需之宿主因子的抑制劑或IRES)之多種小分子組合或結合投與。

本文中揭示之化合物及方法可與以下(但不限於)組合或結合使用：金剛烷抑制劑、神經胺糖酸酶抑制劑、 $\alpha$ 干擾素、非核苷或核苷聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、抗組織胺、蛋白酶抑制劑、解螺旋酶抑制劑、P7抑制劑、進入抑制劑、IRES抑制劑、免疫刺激劑、HCV複製抑制劑、親環素A抑制劑(cyclophilin A inhibitor)、A3腺苷促效劑及microRNA抑制劑。

可與本文中揭示之化合物及方法組合或結合投與之細胞激素包括(但不限於)IL-2、IL-12、IL-23、IL-27或IFN- $\gamma$ 。可獲得或將可獲得之可能與本文中揭示之化合物及方法組合或結合投與之新穎HCV藥物包括(但不限於)ACH-1625(Achillion)；糖基化干擾素(Alios Biopharma)；ANA598、ANA773(Anadys Pharm)；ATI-0810(Arisyn Therapeutics)；AVL-181(Avila Therapeutics)；LOCTERON®(Biorex)；CTS-1027(Conatus)；SD-101(Dynavax Technologies)；氯咪唑(Clemizole)(Eiger Biopharmaceuticals)；GS-9190

(Gilead Sciences) ; GI-5005(GlobalImmune BioPharma) ; 雷西莫特(Resiquimod)/R-848(Graceway Pharmaceuticals) ; 阿特費羅  $\alpha$ -2b (Albinterferon alpha-2b)(Human Genome Sciences) ; IDX-184 、 IDX-320 、 IDX-375(Idenix) ; IMO-2125(Idera Pharmaceuticals) ; INX-189(Inhibitex) ; ITCA-638(Intarcia Therapeutics) ; ITMN-191/RG7227(Intermune) ; ITX-5061 、 ITX-4520(iTherx Pharmaceuticals) ; MB11362 (Metabasis Therapeutics) ; 巴韋西布 (Bavituximab) (Peregrine Pharmaceuticals) ; PSI-7977 、 RG7128 、 PSI-938 (Pharmasset) ; PHX1766(Phenomix) ; 硝唑尼特 (Nitazoxanide)/ALINIA®(Romark Laboratories) ; SP-30(Samaritan Pharmaceuticals) ; SCV-07(SciClone) ; SCY-635(Scynexis) ; TT-033(Tacere Therapeutics) ; 偉拉咪定 (Viramidine)/他瑞韋林(taribavirin)(Valeant Pharmaceuticals) ; 特拉瑞韋 (Telaprevir) 、 VCH-759 、 VCH-916 、 VCH-222 、 VX-500 、 VX-813(Vertex Pharmaceuticals) ; 及 PEG-INF  $\lambda$  (Zymogenetics) 。

可獲得或將可獲得之可能與本文中揭示之化合物及方法組合或結合投與之新穎流感及西尼羅河病毒藥物包括(但不限於)神經胺糖酸酶抑制劑(帕拉米韋(Peramivir)、蘭那米韋(Laninamivir)) ; 三合一療法-神經胺糖酸酶抑制劑病毒唑、金剛胺(amantadine)(ADS-8902) ; 聚合酶抑制劑(法匹拉韋(Favipiravir)) ; 反轉錄酶抑制劑(ANX-201) ; 吸入聚葡萄糖胺糖(ANX-211) ; 進入/結合抑制劑(結合位點模擬



劑，複希得(Flucide))；進入抑制劑(流感酶(Fludase))；融合抑制劑(用於西尼羅河病毒之MGAWN1)；宿主細胞抑制劑(羊毛硫抗生素(lantibiotics))；裂解RNA基因組(RNAi、RNAse L)；免疫刺激劑(干擾素，阿爾芬龍-LDO(Alferon-LDO)；神經激肽1促效劑、霍爾佩拉(Homspera)、干擾素阿爾芬龍N，用於西尼羅河病毒)；及TG21。

可獲得之可能與本文中揭示之化合物及方法組合或結合投與的其他用於治療流感及/或肝炎之藥物包括(但不限於)：

商標名	屬名	批准適應症
Pegasys	佩格費羅 $\alpha$ -2a(PEGinterferon alfa-2a)	C型肝炎、B型肝炎
Peg-Intron	佩格費羅 $\alpha$ -2b	C型肝炎
Copegus	病毒唑	C型肝炎
Rebetol	病毒唑	C型肝炎
-----	病毒唑	C型肝炎
Tamiflu	奧斯他偉(Oseltamivir)	A型流感、B型流感、C型流感
Relenza	紮那米偉(Zanamivir)	A型流感、B型流感、C型流感
-----	金剛胺(Amantadine)	A型流感
-----	金剛乙胺(Rimantadine)	A型流感

該等藥劑可併入作為同一醫藥組合物之部分或可與本發明化合物分開投與(同時或根據另一治療方案投與)。此外，本發明之化合物或組合物。

本文中揭示之化合物及方法可與其他化合物及方法相加或協同以允許疫苗研發。由於其抗病毒及免疫增強性質，該等化合物可用於影響預防性或治療性疫苗接種。化合物無需與其他疫苗組分同時或組合投與便可有效。化合物之

疫苗應用不限於預防或治療病毒感染，而且歸因於化合物引起之免疫反應之一般性質亦可涵蓋所有治療性及預防性疫苗應用。

如一般技術者應理解，疫苗可針對病毒、細菌感染、癌症等且可包括(但不限於)活減毒疫苗(LAIV)、不活化疫苗(IIV；死病毒疫苗)、次單位(裂解疫苗)；次病毒粒子疫苗；經純化蛋白質疫苗；或DNA疫苗中之一或多者。適當佐劑包括(但不限於)以下中之一或多者：水/油乳液、非離子型共聚物佐劑(例如 CRL 1005(Optivax; Vaxcel Inc., Norcross, Ga.)、磷酸鋁、氫氧化鋁、氫氧化鋁及氫氧化鎂之水性懸浮液)、細菌內毒素、聚核苷酸、聚電解質、親脂性佐劑及合成胞壁醯二肽(norMDP)類似物(諸如N-乙醯基-去甲基-胞壁醯-L-丙胺醯基-D-異麩醯胺酸、N-乙醯基-胞壁醯-(6-O-硬脂醯)-L-丙胺醯基-D-異麩醯胺酸或N-乙二醇-胞壁醯-L $\alpha$ Abu-D-異麩醯胺酸(Ciba-Geigy Ltd.))。

包含本發明化合物之醫藥組合物可調配為多種形式，例如液體、凝膠、凍乾形式或壓縮固體。較佳形式將視所治療之特定適應症而定且一般技術者將顯而易知。在一實施例中，所揭示之RIG-I促效劑包括用於經口傳遞之調配物，其可為採用簡單藥物化學過程之小分子藥物。

投與本發明調配物可以多種方式進行，包括(但不限於)經口、皮下、靜脈內、腦內、鼻內、經皮、腹膜內、肌肉內、肺內、鞘內、經陰道、經直腸、眼內或以任何其他可接受之方式。可使用此項技術中熟知的技術(諸如泵(例如

皮下滲透泵)或植入)藉由輸注(但亦可接受快速注射)連續投與調配物。在一些情況下，調配物可以溶液或噴霧形式直接施用。

醫藥組合物之實例為設計用於非經腸投藥之溶液。儘管在許多情況下醫藥溶液調配物以適於直接使用之液體形式提供，但該等非經腸調配物亦可以冷凍或凍乾形式提供。在前一種情況下，組合物在使用前必須解凍。後一種形式通常用於在多種儲存條件下增強組合物中所含活性化合物之穩定性，如一般技術者認識到凍乾製劑通常比其液體對應物更穩定。在使用前藉由添加一或多種醫藥學上可接受之適合稀釋劑(諸如(但不限於)無菌注射用水或無菌生理食鹽水溶液)來復原該等凍乾製劑。

非經腸製劑可藉由適當時將具有所需純度之化合物與一或多種此項技術中常用之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑(其統稱為「賦形劑」，例如緩衝劑、穩定劑、防腐劑、等張劑、非離子型清潔劑、抗氧化劑及/或其他混雜添加劑)混合製備為凍乾調配物或水溶液以供儲存。

緩衝劑有助於維持pH值處於接近生理條件之範圍內。其通常以約2 mM至約50 mM範圍內之濃度存在。用於本發明之適合緩衝劑包括有機酸及無機酸及其鹽，諸如檸檬酸鹽緩衝劑(例如檸檬酸單鈉-檸檬酸二鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸三鈉混合物、檸檬酸-檸檬酸單鈉混合物等)、丁二酸鹽緩衝劑(例如丁二酸-丁二酸單鈉混合物、丁二酸-氫氧化鈉混合物、丁二酸-丁二酸二鈉混合物等)、酒石酸鹽緩衝劑

(例如酒石酸-酒石酸鈉混合物、酒石酸-酒石酸鉀混合物、酒石酸-氫氧化鈉混合物等)、反丁烯二酸鹽緩衝劑(例如反丁烯二酸-反丁烯二酸單鈉混合物、反丁烯二酸-反丁烯二酸二鈉混合物、反丁烯二酸單鈉-反丁烯二酸二鈉混合物等)、葡糖酸鹽緩衝劑(例如葡萄糖酸-葡萄糖酸鈉混合物、葡萄糖酸-氫氧化鈉混合物、葡萄糖酸-葡萄糖酸鉀混合物等)、草酸鹽緩衝劑(例如草酸-草酸鈉混合物、草酸-氫氧化鈉混合物、草酸-草酸鉀混合物等)、乳酸鹽緩衝劑(例如乳酸-乳酸鈉混合物、乳酸-氫氧化鈉混合物、乳酸-乳酸鉀混合物等)及乙酸鹽緩衝劑(例如乙酸-乙酸鈉混合物、乙酸-氫氧化鈉混合物等)。亦可使用磷酸鹽緩衝劑、組胺酸緩衝劑及三甲基胺鹽，諸如 Tris。

可添加防腐劑以阻止微生物生長且通常以約 0.2%-1%(w/v)之量添加。用於本發明之適合防腐劑包括(但不限於)苯酚、苯甲醇、間甲苯酚、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯化十八烷基二甲基苯甲基銨、鹵化苯甲烴銨(例如氯化苯甲烴銨、溴化苯甲烴銨或碘化苯甲烴銨)、氯化六烴季銨、對羥基苯甲酸烷基酯(諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯)、兒茶酚、間苯二酚、環己醇及 3-戊醇。

可添加等張劑以確保液體組合物之等張性且包括(但不限於)多元糖醇，較佳為三元或更高級糖醇，諸如甘油、赤藻糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨糖醇及甘露糖醇。考慮其他成分之相對量，多元醇可以 0.1 重量% 與 25 重量%

之間，通常1重量%至5重量%的量存在。

穩定劑係指功能範圍為增積劑至使治療劑溶解或有助於防止變性或與容器壁黏著之添加劑的廣泛類別之賦形劑。典型穩定劑可為多元糖醇(上文中列舉)；胺基酸，諸如精胺酸、離胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、丙胺酸、鳥胺酸、L-白胺酸、2-苯丙胺酸、麩胺酸、蘇胺酸等；有機糖或糖醇，諸如乳糖、海藻糖、水蘇糖、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、核糖醇、肌醇、半乳糖醇、甘油及其類似物，包括環醇，諸如環己六醇；聚乙二醇；胺基酸聚合物；含硫還原劑，諸如尿素、麩胱甘肽、硫辛酸、氫硫乙酸鈉、硫甘油、 $\alpha$ -單硫甘油及硫代硫酸鈉；低分子量多肽(亦即 $<10$ 個殘基)；蛋白質，諸如人類血清白蛋白、牛血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水聚合物，諸如聚乙炔吡咯啉酮；單醣，諸如木糖、甘露糖、果糖及葡萄糖；雙醣，諸如乳糖、麥芽糖及蔗糖；三醣，諸如棉籽糖，及多醣，諸如聚葡萄糖。以活性化合物重量計，穩定劑之存在範圍通常為0.1至10,000重量份。

其他混雜賦形劑包括增積劑或填充劑(例如澱粉)、螯合劑(例如EDTA)、抗氧化劑(例如抗壞血酸、甲硫胺酸、維生素E)及共溶劑。

活性成分亦可截留於例如藉由凝聚技術或界面聚合製備之微囊(例如羥甲基纖維素、明膠或聚(甲基丙烯酸甲酯)微囊)中、膠態藥物傳遞系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或巨乳液中。該等技術

揭示於Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott Williams & Wilkins出版, A Wolters Kluwer Company, 2005中。

用於活體內投與之非經腸調配物通常為無菌的。此可例如藉由經由無菌過濾膜過濾容易地實現。

持續釋放製劑之適合實例包括含有化合物或組合物之固體疏水性聚合物之半滲透基質，該等基質具有適合形式，諸如膜或微囊。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸交酯、L-麩胺酸與L-麩胺酸乙酯之共聚物、不可降解乙烯-乙酸乙烯酯、可降解乳酸-乙醇酸共聚物(諸如PROLEASE®技術或LUPRON DEPOT®(由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)構成之可注射微球體)及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。儘管諸如乙烯-乙酸乙烯酯及乳酸-乙醇酸之聚合物使得能夠長期(諸如多達100天或100天以上)釋放分子，但某些水凝膠在較短時段內釋放化合物。

經口投與化合物及組合物為本發明之一種預期實踐。對於經口投與，醫藥組合物可呈固體或液體形式，例如呈膠囊、錠劑、散劑、顆粒、懸浮液、乳液或溶液形式。醫藥組合物較佳製備成含有指定量活性成分之劑量單位形式。用於人類或其他脊椎動物之適合日劑量可根據患者狀況及其他因素廣泛變化，但可由一般技術者使用常規方法確定。

在固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。如同正常實踐，該等劑型亦可包含其他物質，例如潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。錠劑及丸劑可另外製備成具有腸溶衣。

化合物或組合物可與佐劑(諸如乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、硬脂酸、滑石、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉鹽及鈣鹽、阿拉伯膠、明膠、褐藻酸鈉、聚乙烯-吡咯啶及/或聚乙烯醇)混合且進行製錠或封裝以供習知投藥。或者，其可溶解於生理食鹽水、水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、油(諸如玉米油、花生油、棉籽油或芝麻油)、黃耆膠及/或各種緩衝液中。其他佐劑及投藥模式為醫藥技術中所熟知。載劑或稀釋劑可包括時間延遲物質，諸如單獨或與蠟組合之單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，或此項技術中熟知的其他物質。

以下實例描述所揭示化合物之性質。包括實例以說明本發明之特定實施例。一般技術者應瞭解，實例中揭示之技術表示由發明者發現之在實施本發明時發揮良好作用之技術及組合物，且因此可視為構成本發明實踐之較佳模式。然而，根據本發明，一般技術者應瞭解，在不偏離本發明之精神及範疇下，可在所揭示之特定實施例中進行多種變化且仍然獲得類似或相似結果。舉例而言，以下實例提供測試本發明化合物之活體外方法。其他活體外病毒感染模型包括(但不限於)黃病毒，諸如牛腹瀉病毒、西尼羅河病

毒及 GBV-C 病毒，其他 RNA 病毒，諸如呼吸道融合性病毒，及 HCV 複製子系統(32)。此外，任何勝任病毒複製之適當培養細胞均可用於抗病毒檢定中。

## 實例

### 實例 1. KIN600 之表徵及抗病毒活性

在細胞培養物中檢定 KIN600 化合物針對 RNA 病毒(包括 C 型肝炎病毒及 A 型流感病毒)之抗病毒性質。KIN600 在 HCV IF 抗病毒檢定中顯示抗病毒活性且無顯著細胞毒性。如下文描述執行該等及其他檢定。

測定細胞毒性之 MTS 檢定。用稀釋於培養基中的遞增量之 KIN600 或等量 DMSO 處理培養人類 Huh7 細胞 24 小時，以觀測其對細胞活力之影響。使用量測活細胞將四唑鎢化合物 [3-(4,5-二甲基-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑鎢，內鹽；MTS] 轉化成有色甲臍化合物之轉化率的細胞活力檢定法計算活細胞比例。

在 96 孔微量滴定板讀取器中偵測 MTS 轉化成甲臍之轉化，且可直接繪示所得光學密度以估計細胞活力。Cell Titer One(Promega)為根據製造商方案使用之單步驟試劑，且在試劑存在下培育細胞 3 小時，隨後進行 O.D. 讀取。在含有 0.5% DMSO 之培養基中稀釋化合物至最終濃度 0、5、10、20 及 50  $\mu\text{M}$ 。陰性對照孔不含化合物且使用引起 100% 細胞病變效應之 EMCV 感染檢驗陽性對照之細胞毒性。各化合物濃度及對照在三重複孔中進行，以產生誤差條形圖。



EMCV抗病毒檢定。培養人類Huh7細胞以 $1.5 \times 10^4$ 個細胞/孔接種且用化合物或等量含有DMSO之培養基(陰性對照)預處理24小時。接著用250 pfu EMCV感染各孔且在正常生長條件下培育18小時。用50 IU/mL內含子A處理陽性對照孔。使用量測活細胞將四唑鎢化合物[3-(4,5-二甲基-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑鎢，內鹽；MTS]轉化成有色甲臈化合物之轉化率的細胞活力檢定法計算活細胞含量。在96孔微量滴定板讀取器中偵測MTS轉化成甲臈之轉化率且可直接繪示所得光學密度，以估計細胞活力。如上所述使用Cell Titer One。

HCV IF抗病毒檢定。Huh7細胞以 $5 \times 10^3$ 個細胞/孔接種於96孔板上且使細胞附著並生長24小時。取在培養基中稀釋至10  $\mu$ M且含有0.5%最終濃度之DMSO的化合物添加至各孔中，且再生長24小時。自板移除化合物培養基溶液且儲存於潔淨組織培養皿中。用PBS洗滌細胞單層且以所述感染倍率(MOI)添加HCV2a病毒。培育病毒2-4小時且接著移除，用PBS洗滌單層且化合物溶液置換至各孔中。

使細胞生長隔夜且接著固定細胞並針對HCV蛋白質進行染色。所有所用緩衝液及試劑均來自上述Cellomics染色套組。在洗滌緩衝液中以1:3,000稀釋一級血清PHS #72且在室溫下培育1小時。如方案中所述稀釋二級抗人類Dylight 488或FITC Alexa 488及Hoescht核染劑。洗滌細胞且各孔中保留100  $\mu$ l洗滌緩衝液。用倒裝顯微鏡觀測細胞染色且如上所述獲取影像。對受感染細胞數目進行計數且保存代

表性影像。

A型流感病毒ELISA檢定。A549細胞接種於96孔板中； $1 \times 10^4$ 個細胞/孔。使細胞生長16小時且在含有0.5% DMSO之培養基中稀釋至5、10、20、50  $\mu\text{M}$ 之化合物添加至各孔。培育細胞6小時且接著用250 pfu流感WSN病毒株感染。經稀釋之病毒直接添加至孔中且不移除化合物。化合物處理後使受感染細胞生長總共24小時且接著固定。如下執行WSN流感ELISA方案：用PBS洗滌細胞，用甲醇:丙酮固定10分鐘且再用PBS洗滌。

用馬血清及BSA在Triton X-100存在下阻斷細胞。以1:3000稀釋液使用之一級抗體為小鼠單株抗A型流感核蛋白單株抗體(Chemicon)。所用二級抗體為山羊抗小鼠IgG-HRP(Pierce)，且其亦以1:3000稀釋。使用TMBK BioFX試劑如所提議進行顯色反應。添加試劑後，在室溫下培育細胞2-5分鐘且使用2 N HCl終止反應。在450 nm下對板進行讀取。

在含有0.5% DMSO之培養基中使最終KIN600濃度為50  $\mu\text{M}$ 、20  $\mu\text{M}$ 、10  $\mu\text{M}$ 及5  $\mu\text{M}$ 且添加至Huh7細胞，以在MTS檢定中檢驗細胞毒性。用不同濃度化合物處理細胞24小時且與未經化合物處理但在含有DMSO之培養基中生長之陰性對照樣品相比較，來分析細胞活力。在化合物濃度為50  $\mu\text{M}$ 、20  $\mu\text{M}$ 、10  $\mu\text{M}$ 、5  $\mu\text{M}$ 及0時，細胞代謝作用(O.D.)在1.75至低於2.0範圍內。證實KIN600不具有顯著毒性。

抗病毒表徵。初始使用ELISA方法偵測感染程度，以檢

驗 KIN600 化合物針對 A 型流感病毒 -WSN 病毒株 (IFA) 之抗病毒活性。亦檢驗 KIN600 化合物針對 C 型肝炎病毒之抗病毒活性。為分析抗病毒活性，細胞用 10  $\mu$ M 之化合物預處理，且接著用 HCV2a 純化病毒感染。HCV2a 係自於 Huh7 細胞中擴增之所構築純系合成且經濃縮以獲得高病毒效價。該等實驗中所用之病毒為約  $5 \times 10^5$  pfu/mL 且抗病毒實驗使用 0.1-0.5 之 MOI。

為量測存在或不存在藥物處理時之 HCV 感染程度，使用血清及 FITC 結合螢光二級抗體針對 HCV 特異性染色，對細胞進行染色。HCV 蛋白質染色為特異性，在模擬感染細胞中顯示低背景，且僅染色發生 HCV 複製之細胞之細胞質。使用倒裝螢光顯微鏡對受感染細胞之數目進行定量。以干擾素處理用作陽性對照，且完全阻斷 HCV 感染。使用不引起 IRF-3 移位之陰性對照化合物，以顯示該抗病毒活性並未歸因於使用任何小分子進行之處理。對於陰性對照，HCV 感染病灶 (FFU 數目 / 孔) 為  $35 \pm 11$ ，且對於 KIN600，HCV 感染病灶 (FFU 數目 / 孔) 為  $12 \pm 4$ 。總而言之，Huh7 細胞用 KIN600 預處理 24 小時，用 HCV 以低 MOI 感染 48 小時且接著針對 HCV 蛋白質進行染色。模擬感染細胞未顯示背景染色，且干擾素完全阻斷感染，並用作陽性對照。用倒裝顯微鏡對受感染細胞數目進行計數。

在用遞增濃度之 KIN600 化合物處理後，檢驗對 HCV 感染之抗病毒活性。此外，在遞增 MOI 之所添加病毒下分析 KIN600 化合物針對 HCV 之抗病毒活性。舉例而言，用遞增

濃度 0-10  $\mu\text{M}$  之 KIN600 化合物預處理 Huh7 細胞 24 小時。接著如上所述感染細胞且分析 HCV 病灶。對於遞增 MOI 之病毒，用 10  $\mu\text{M}$  化合物處理 Huh7 細胞 24 小時且接著如上所述，以例如 0.25、0.5 及 2 MOI 執行 HCV 感染。

總而言之，該實例表明 KIN600 具有抗病毒性質。

### 實例 2. EMCV 抗病毒檢定

Huh7 細胞在正常生長條件下生長且用含指示量藥物之培養基(含有 0.5% DMSO)處理。細胞在藥物存在下生長 5 小時且接著用例如自 ATCC #VR-129B 獲得之 250 pfu 鼠類腦心肌炎病毒(EMCV)感染。使受感染細胞再生長 18 小時且接著使用 MTS 檢定量測細胞活力。陰性對照細胞用僅含 0.5% DMSO 之緩衝液處理。干擾素處理用作病毒抑制之陽性對照且以 10 IU/mL 之最終濃度與藥物處理類似地添加，例如干擾素- $\alpha$ ：內含子 A，來自 Schering-Plough。使用 MTS 檢定量測細胞活力，諸如：CellTiter 96® 水性單溶液細胞增殖檢定(MTS)，來自 Promega #G3580。

結果展示於圖 1A 及 1B 中且如下描述：

添加(藥物或對照)	感染後之細胞活力
陰性對照	約 0.7 - 0.75
5 IU/ml 干擾素	約 1.7
10 IU/ml 干擾素	約 2.0
20 IU/ml 干擾素	約 2.25
5 $\mu\text{L}$ KIN 600	約 0.7
10 $\mu\text{L}$ KIN 600	約 1.4

實例 3. 使用定量結構-活性關係(QSAR)研究測定抗病毒活性及藥理學性質

此實例描述最佳化KIN600化合物以獲得抗病毒作用。對於最佳化，使用兩階段QSAR方法：以小型類似衍生物集合開始以定義結構類別，接著進行衍生物擴增。使用第一階段中識別之活性類似物定義相關結構類別之子集以供在階段2中進一步最佳化。

階段2將著重於產生結構多樣性及評估核心變體。測試結構衍生物在針對HCV及流感病毒之抗病毒活性中的生物活性以及在一或多種細胞株或周邊血液單核細胞中之細胞毒性。藉由另外量測活體外毒物學及吸收、分佈、代謝及清除(ADME)來進一步表徵顯示改良之功效及低細胞毒性之最佳化分子。亦研究其作用機制及抗病毒活性之廣度。

QSAR研究中之化學設計。為設計類似結構，吾人將分析先導化合物之類藥物性質、代謝性不穩定性及潛在毒性。類藥物性質(如由李頻司基規則(Lipinski's Rule)(18)所量測)及相關生理化學性質為生物可用性之主要指標。顯示代謝及毒物學傾向之結構特徵可能表示有限之穩定性、降低之半衰期、反應性中間物或特應性毒性，且因此將被移除。建構5至10種化合物之類似物集合以移除或改變化學反應性或代謝敏感性結構特徵，藉此發展初步QSAR。

測試KIN600化合物針對HCV 2A及A型流感病毒(A/WSN/33)之活體外抗病毒活性。使用上述檢定在藥物處理後評估病毒蛋白質及RNA含量。

在若干輪反覆QSAR後，選擇KIN600化合物以表徵其活體外毒物學及ADMA性質且用於進一步機制研究。QSAR

研究經設計以提供具有微莫耳濃度至奈莫耳濃度效能之先導化合物，此足以支援臨床前開發。

活體外藥理學。執行活體外藥理學研究以在一或多種腸滲透性、代謝穩定性及毒性檢定中量測最有前景類似物之效能。關鍵活體外表徵研究可包括血漿蛋白質結合；人類及模型生物中之血清、血漿及全血穩定性；腸滲透性；固有清除率；人類醚-à-go-go(hERG)通道抑制；及遺傳毒性。

對於各類似物，使用基於HPLC-及/或HPLC-質譜之分析方法在各種測試系統中評估藥物及代謝物濃度。儘管關於各分子最佳化特定分析方法，但逆相層析可單獨使用或與四極質譜分析組合使用以表徵若干先導分子之身分及純度。起初，將藉由HPLC評估藥物在遞增濃度之來自哺乳動物物種(諸如小鼠、短尾獼猴、及人類)之血清、血漿及全血中隨時間推移之穩定性且將測定半衰期。

在一些情況下，藉由質譜分析表徵主要代謝物。將使用平衡透析藉由分塊分析(partition analysis)評估人類血漿蛋白質結合。對於腸滲透性模型化，在人類上皮細胞株TC7中評估頂端至基側通量。藉由量測在人類肝微粒體中培育期間母體化合物之消失速率來估計最有前景類似物子集之肝清除率。如上所述，可分離及表徵特定代謝物。

活體外毒物學。毒物學檢定之此描述為例示性的且不欲形成限制。執行活體外毒物學研究以評估先導類似物之可能心臟及遺傳毒性。可使用自動膜片鉗評估轉殖基因表現

人類Kv11.1基因之重組中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株中各化合物對hERG通道電流之影響。在至高達最大血清濃度或溶解度極限之30倍以下濃度評估各化合物，以測定分子對hERG通道之IC<sub>50</sub>。在一定濃度範圍內評估化合物子集在鼠傷寒沙門桿菌(*Salmonella typhimurium*)菌株TA98及TA100中誘導突變逆轉或在培養物中之CHO細胞中促進小核形成之能力。

#### 實例4. KIN600化合物之抗病毒活性

細胞培養物感染模型中之抗病毒作用。本文中揭示之KIN600化合物具有針對HCV基因型2a及流感病毒株WSN之有效活性。為進一步表徵最佳化分子之抗病毒活性之廣度，使用細胞培養物感染模型分析不同HCV基因型及流感病毒株。此外，測試最佳化化合物針對西尼羅河病毒(WNV，新出現之公共衛生問題)之活性。研究包括在感染前2-12小時用化合物處理細胞或在感染後8小時用化合物處理細胞(表2)。在時程內評估病毒產生及細胞ISG表現以分析來自先導結構類別之代表性化合物之抗病毒作用。使用IFN $\beta$ 處理作為陽性對照。

藉由病灶形成或斑塊檢定量測病毒產生。在平行實驗中，藉由qPCR及免疫墨點分析量測病毒RNA及細胞ISG表現。該等實驗經設計以驗證病毒感染期間之化合物信號傳導作用且評估化合物引導針對各種病毒株之先天免疫抗病毒程式及在病毒應對措施環境中的作用。在各病毒感染系統中進行各化合物之詳細劑量-反應分析以測定與預處理

及後處理感染模型兩者之對照細胞相比抑制病毒產生達50%(IC<sub>50</sub>)及90%(IC<sub>90</sub>)之有效劑量。

表2. 用於先導化合物之抗病毒分析之病毒系統及研究設計

病毒	病毒株	研究設計
HCV	H77(基因型1a) JFH1(基因型2a)	檢定 ▪ 斑塊或病灶形成檢定(感染性病毒)
FLU	在小鼠中具有高致病性 A/PR/8/34(H1N1小鼠適應型病毒) A/WSN/33(H1N1小鼠適應型神經毒性病毒) 在小鼠中具有低致病性 A/Texas/36/91(H1N1循環病毒) A/Udorn/72(H3N2)	▪ qPCR(RNA含量) ▪ 免疫墨點及ELISA(蛋白質含量) 研究設計 ▪ 感染前及感染後以化合物處理細胞
WNV	TX02(譜系1) MAD78(譜系2)	▪ 測定EC <sub>50</sub> 及EC <sub>90</sub> ▪ 抑制病毒生命週期

#### 實例5. 相關臨床前動物模型中最佳化藥物先導物之活體內藥物動力學、毒物學及抗病毒性質

臨床前藥物動力學及耐受性概況量測。評估KIN600化合物之活體內藥物動力學(PK)概況及耐受性/毒性以便在流感病毒及WNV感染之動物模型中進行其抗病毒活性之進一步表徵。選擇小鼠作為該等研究之測試物種，因為小鼠為WNV及流感之最常用齧齒動物模型。

使用逆相HPLC-MS/MS偵測方法量測小鼠血漿中各化合物之濃度。在PK概況量測前，使用主要著重於在少數儲存條件下最大化水溶性及穩定性之有限調配物組分篩選研發各化合物之初始經口及靜脈內調配物。使用此項技術中已知的現有分析方法量測調配物效能。根據三層策略(three tiered strategy)發展各化合物之調配物：

- 層1：調節pH值(pH 3至9)、緩衝液及滲透壓度



- 層 2：添加乙醇 (<10%)、丙二醇 (<40%) 或聚乙二醇 (PEG)300 或 400 (<60%) 共溶劑以增強溶解度
- 層 3：視需要添加 *N-N*-二甲基乙醯胺 (DMA, <30%)、*N*-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP, <20%) 及 / 或二甲亞砜 (DMSO, <20%) 共溶劑或環糊精 (<40%) 以進一步改良溶解度。

對於在活體外抗病毒、機制、ADME 及毒物學研究中顯示足夠效能之化合物，執行初步小鼠 PK 研究 (表 3)。在空腹隔夜後藉由經口管飼 (<10 ml/kg) 或靜脈內快速注射 (<5 ml/kg) 以單次劑量投與動物各化合物。各給藥組中對多隻動物進行投藥以使得可在各時間點對 3 隻動物進行取樣。在給藥前及給藥後 5、15 及 30 分鐘以及 1、2、4、8 及 24 小時藉由眶後竇收集血樣。根據先前發展之生物分析方法量測藥物濃度。使用 WinNonlin 軟體評估藥物動力學參數。

研究	實驗設計	投藥途徑	結果
小鼠PK	單次劑量藥物動力學研究	靜脈內及經口	經口生物可用性、 $C_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、Cl、 $V_d$ 、 $AUC_{0-24,0-\infty}$
小鼠耐受性	階段1： 遞增劑量耐受性及MTD測定； 階段2： MTD下安慰劑對照7天毒性	經口	MTD、急性毒性、血液學、血清化學、宏觀病理學

基於探測性 PK 研究中之效能，進一步評估小鼠中化合物之初步耐受性及毒性，隨後在抗病毒模型中表徵化合物。以兩個階段執行耐受性研究：初始劑量遞增階段 (至多 5 種劑量，各間隔 5-10 天洗脫期) 以測定最大可耐受劑量 (MTD，階段 1)，接著進行 MTD 之七次每日投藥以評估急

性毒性(階段2)(表4)。藉由經口管飼投與所有劑量。在例示性實驗中，階段1中研究每種性別5隻動物且階段2中每個給藥組包括每種性別15隻動物。研究終點包括測定MTD、身體檢查、臨床觀測、血液學、血清化學及動物體重。對所有動物(無論為發現死亡、瀕死時或在預定實驗結束時實施安樂死)進行宏觀病理學。毒物學研究本質上主要為探測性且意欲識別早期毒物學終點，且推動選擇先導候選物用於抗病毒動物模型。

表4. 化合物針對WNV及流感病毒之作用之活體內研究

實驗	分析	目標	例示性小鼠數目*
有效化合物劑量測定	血清中之病毒負荷分析	定義活體內EC <sub>50</sub> 及EC <sub>90</sub>	238
病毒致病性研究1： EC <sub>50</sub> 及EC <sub>90</sub> 處理	瀕死狀態時間，感染之 病理跡象之臨床評分	定義化合物限制病毒致 病性之作用	739
病毒致病性研究2： EC <sub>50</sub> 及EC <sub>90</sub> 處理及時 程分析	血清及各種目標器官中 之病毒負荷分析	定義化合物限制病毒複 製及傳播之作用	1056
病毒致病性研究3： (神經侵入模型)EC <sub>50</sub> 及EC <sub>90</sub> 處理	瀕死狀態時間，感染之 病理跡象之臨床評分	定義在CNS中化合物限 制病毒致病性之作用	370

\*數目反映各實驗之至少兩次反覆之平均值

使用小鼠感染模型評估抗病毒性質及免疫保護。基於化合物藥物動力學、抗病毒及先天免疫作用選擇經最佳化合物用於在感染之臨床前小鼠模型中進一步評估(表4)。量測化合物之先天免疫作用且評估其保護小鼠免受WNV及流感病毒攻毒影響之能力。對於WNV感染模型，用WNV之毒性譜系1病毒株(WNV-TX)對野生型C57B1/6小鼠進行皮下腳掌感染(29)。對於流感病毒株A/PR/8/34、A/WSN/33及A/Udorn/72，進行非手術氣管滴注。

用於某些實驗之流感病毒株具有兩種不同次型(H1N1及H3N2)且在C57B1/6小鼠中展現不同致病性質及臨床表現。隨攻毒劑量範圍(諸如10至1,000 pfu病毒，單獨或與感染前12小時或感染後24小時開始之化合物處理組合)監測小鼠之發病率及死亡率且繼續每日測定藥物之血漿半衰期。進行化合物劑量-反應分析及感染時程研究以評估化合物之以下功效：1)限制血清病毒負荷，2)限制目標器官中之病毒複製及傳播，及3)防止病毒致病性。

對於WNV，除血清外，亦評估淋巴結、脾及腦中之病毒負荷；對於流感病毒，評估心臟、肺、腎、肝及腦中之病毒負荷。該等實驗之設計中包含測定100 pfu WNV-TX或1,000 pfu流感病毒之標準攻毒後各化合物抑制50%及90%血清病毒負荷(ED<sub>50</sub>及ED<sub>90</sub>)之有效劑量。在化合物處理後以24小時間隔藉由病毒RNA之qPCR測定血清病毒負荷。使用感染之WNV神經侵入模型(31)在限制大腦神經系統中之WNV致病性之ED<sub>50</sub>及ED<sub>90</sub>下測試化合物作用。

在1 pfu WNV-MAD之標準顱內攻毒後(單獨或與感染後24小時開始之化合物處理組合)監測小鼠之發病率及死亡率。

**實例 6. 3-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基胺磺醯基)噻吩-2-甲酸甲酯**



之術語「一」、「該」及類似指示物應解釋為涵蓋單數及複數兩者。本文中引述值之範圍僅欲用作個別提及各個別值屬於該範圍的簡略方法。除非本文中另有說明，否則各個值仿佛其是在本文中個別引述一般併入說明書中。除非本文中另有說明或另外與上下文明顯矛盾，否則可以任何適合次序執行本文中所描述之所有方法。本文中提供之任何及所有實例或例示性語言(例如「諸如」)之使用僅欲更好地說明本發明且不對另外所主張本發明之範疇造成限制。不應將說明書中之任何語言解釋為指示實施本發明所必需之任何未主張要素。

本文中揭示之本發明之替代性要素或實施例之分組不應解釋為限制。各群組成員可個別地提及及主張或與群組之其他成員或本文中存在之其他要素形成任何組合。預期出於便利性及/或專利性理由，一或多個群組成員可納入群組中或自群組刪除。當存在任何該納入或刪除時，認為說明書包含修改之群組，因此滿足隨附申請專利範圍中使用之所有馬庫西群組(Markush group)之書面描述。

本文中描述本發明之某些實施例，包括本發明者已知用於執行本發明之最佳方式。當然，在閱讀前述描述時，該等所描述實施例之變化將對一般技術者將變得顯而易知。本發明者預期熟習此項技術者適當時可使用該等變化且本發明者預期可以與本文中明確描述不同的方式實施本發明。因此，如適用法律所允許，本發明包括隨附申請專利範圍中所述標的物之所有修改及等效物。此外，除非本文

中另有說明或以其他方式與上下文明顯矛盾，否則本發明涵蓋上述要素之所有可能變化之任何組合。

申請專利範圍中可使用語言由...組成或基本上由...組成進一步限制本文中揭示之特定實施例。當用於申請專利範圍中時(無論申請或根據修正添加)，過渡術語「由...組成」排除申請專利範圍中未說明的任何要素、步驟或成分。過渡術語「基本上由...組成」使申請專利範圍之範疇限於指定物質或步驟及本質上不影響基本及新穎特徵之物質或步驟。本文中固有地或明確地描述及允許所主張本發明之實施例。

最後，應理解本文中揭示之本發明實施例為本發明之原理的說明。其他可使用之修改屬於本發明之範疇。因此，作為實例但不加限制，可根據本文中之教示內容利用本發明之替代性組態。因此，本發明不限於明確展示及描述之內容。

#### 參考文獻

1. Tan, S. L., Ganji, G., Paeper, B., Proll, S.及Katze, M. G. (2007) Systems biology and the host response to viral infection, *Nat Biotechnol* 25, 1383-1389.
2. Lee, J., Wu, C. C., Lee, K. J., Chuang, T. H., Katakura, K., Liu, Y. T., Chan, M., Tawatao, R., Chung, M., Shen, C., Cottam, H. B., Lai, M. M., Raz, E.及Carson, D. A. (2006) Activation of anti-hepatitis C virus responses via Toll-like receptor 7, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103,

1828-1833.

3. Horsmans, Y., Berg, T., Desager, J. P., Mueller, T., Schott, E., Fletcher, S. P., Steffy, K. R., Bauman, L. A., Kerr, B. M. 及 Averett, D. R. (2005) Isatoribine, an agonist of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection, *Hepatology* 42, 724-731.
4. Johnson, C. L. 及 Gale, M., Jr. (2006) CARD games between virus and host get a new player, *Trends Immunol* 27, 1-4.
5. Li, K., Chen, Z., Kato, N., Gale, M., Jr. 及 Lemon, S. M. (2005) Distinct poly(I-C) and virus-activated signaling pathways leading to interferon-beta production in hepatocytes, *J Biol Chem* 280, 16739-16747.
6. Loo, Y. M., Fornek, J., Crochet, N., Bajwa, G., Perwitasari, O., Martinez-Sobrido, L., Akira, S., Gill, M. A., Garcia-Sastre, A., Katze, M. G. 及 Gale, M., Jr. (2008) Distinct RIG-I and MDA5 signaling by RNA viruses in innate immunity, *J Virol* 82, 335-345.
7. Loo, Y. M., Owen, D. M., Li, K., Erickson, A. K., Johnson, C. L., Fish, P. M., Carney, D. S., Wang, T., Ishida, H., Yoneyama, M., Fujita, T., Saito, T., Lee, W. M., Hagedorn, C. H., Lau, D. T., Weinman, S. A., Lemon, S. M. 及 Gale, M., Jr. (2006) Viral and therapeutic control of IFN-beta promoter stimulator 1

- during hepatitis C virus infection, *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 6001-6006.
8. Saito, T., Hirai, R., Loo, Y. M., Owen, D., Johnson, C. L., Sinha, S. C., Akira, S., Fujita, T. & Gale, M., Jr. (2007) Regulation of innate antiviral defenses through a shared repressor domain in RIG-I and LGP2, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 582-587.
  9. Saito, T., Owen, D. M., Jiang, F., Marcotrigiano, J. & Gale, M., Jr. (2008) Innate immunity induced by composition-dependent RIG-I recognition of hepatitis C virus RNA, *Nature* 454, 523-527.
  10. Sumpter, R., Jr., Loo, Y. M., Foy, E., Li, K., Yoneyama, M., Fujita, T., Lemon, S. M. & Gale, M., Jr. (2005) Regulating intracellular antiviral defense and permissiveness to hepatitis C virus RNA replication through a cellular RNA helicase, RIG-I, *J Virol* 79, 2689-2699.
  11. Yoneyama, M., Kikuchi, M., Natsukawa, T., Shinobu, N., Imaizumi, T., Miyagishi, M., Taira, K., Akira, S. & Fujita, T. (2004) The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses, *Nat Immunol* 5, 730-737.
  12. Kawai, T., Takahashi, K., Sato, S., Coban, C., Kumar, H., Kato, H., Ishii, K. J., Takeuchi, O. & Akira, S.



- (2005) IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction, *Nat Immunol* 6, 981-988.
13. Meylan, E., Curran, J., Hofmann, K., Moradpour, D., Binder, M., Bartenschlager, R. 及 Tschopp, J. (2005) Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus, *Nature* 437, 1167-1172.
14. Seth, R. B., Sun, L., Ea, C. K. 及 Chen, Z. J. (2005) Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3, *Cell* 122, 669-682.
15. Xu, L. G., Wang, Y. Y., Han, K. J., Li, L. Y., Zhai, Z. 及 Shu, H. B. (2005) VISA is an adapter protein required for virus-triggered IFN-beta signaling, *Mol Cell* 19, 727-740.
16. Venkataraman, T., Valdes, M., Elsby, R., Kakuta, S., Caceres, G., Saijo, S., Iwakura, Y. 及 Barber, G. N. (2007) Loss of DExD/H box RNA helicase LGP2 manifests disparate antiviral responses, *J Immunol* 178, 6444-6455.
17. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. 及 Feeney, P. J. (2001) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug

discovery and development settings, *Adv Drug Deliv Rev* 46, 3-26.

18. Banerjee, S., Li, Y., Wang, Z.及 Sarkar, F. H. (2008) Multi-targeted therapy of cancer by genistein, *Cancer Lett* 269, 226-242.
19. Odaka, M., Kohda, D., Lax, I., Schlessinger, J.及 Inagaki, F. (1997) Ligand-binding enhances the affinity of dimerization of the extracellular domain of the epidermal growth factor receptor, *J Biochem* 122, 116-121.
20. Philo, J. S., Wen, J., Wypych, J., Schwartz, M. G., Mendiaz, E. A.及 Langley, K. E. (1996) Human stem cell factor dimer forms a complex with two molecules of the extracellular domain of its receptor, Kit, *J Biol Chem* 271, 6895-6902.
21. Philo, J. S., Aoki, K. H., Arakawa, T., Narhi, L. O.及 Wen, J. (1996) Dimerization of the extracellular domain of the erythropoietin (EPO) receptor by EPO: one high-affinity and one low-affinity interaction, *Biochemistry* 35, 1681-1691.
22. Kato, H., Takeuchi, O., Sato, S., Yoneyama, M., Yamamoto, M., Matsui, K., Uematsu, S., Jung, A., Kawai, T., Ishii, K. J., Yamaguchi, O., Otsu, K., Tsujimura, T., Koh, C. S., Reis e Sousa, C., Matsuura,

- Y., Fujita, T.及 Akira, S. (2006) Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses, *Nature* 441, 101-105.
23. Yoneyama, M., Kikuchi, M., Matsumoto, K., Imaizumi, T., Miyagishi, M., Taira, K., Foy, E., Loo, Y. M., Gale, M., Jr., Akira, S., Yonehara, S., Kato, A.及 Fujita, T. (2005) Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity, *J Immunol* 175, 2851-2858.
24. Lescuyer, P., Strub, J. M., Lucche, S., Diemer, H., Martinez, P., Van Dorsselaer, A., Lunardi, J. 及 Rabilloud, T. (2003) Progress in the definition of a reference human mitochondrial proteome, *Proteomics* 3, 157-167.
25. Taylor, S. W., Fahy, E., Zhang, B., Glenn, G. M., Warnock, D. E., Wiley, S., Murphy, A. N., Gaucher, S. P., Capaldi, R. A., Gibson, B. W.及 Ghosh, S. S. (2003) Characterization of the human heart mitochondrial proteome, *Nat Biotechnol* 21, 281-286.
26. Lutfalla, G., Holland, S. J., Cinato, E., Monneron, D., Reboul, J., Rogers, N. C., Smith, J. M., Stark, G. R., Gardiner, K., Mogensen, K. E.等人 (1995) Mutant U5A cells are complemented by an interferon-alpha beta receptor subunit generated by alternative processing of

a new member of a cytokine receptor gene cluster, *EMBO J* 14, 5100-5108.

27. Zou, J., Chang, M., Nie, P. & Secombes, C. J. (2009) Origin and evolution of the RIG-I like RNA helicase gene family, *BMC Evol Biol* 9, 85.
28. Renard, P., Ernest, I., Houbion, A., Art, M., Le Calvez, H., Raes, M. & Remacle, J. (2001) Development of a sensitive multi-well colorimetric assay for active NFkappaB, *Nucleic Acids Res* 29, E21.
29. Suthar, M. S., Ma, D. Y., Thomas, S., Lund, J. M., Zhang, N., Daffis, S., Rudensky, A. Y., Bevan, M. J., Clark, E. A., Kaja, M. K., Diamond, M. S. & Gale, M., Jr. (2010) IPS-1 is essential for the control of West Nile virus infection and immunity, *PLoS Pathog* 6, e1000757.
30. Barnard, D. L. (2009) Animal models for the study of influenza pathogenesis and therapy, *Antiviral Res* 82, A110-122.
31. Daffis, S., Samuel, M. A., Suthar, M. S., Gale, M., Jr. & Diamond, M. S. (2008) Toll-like receptor 3 has a protective role against West Nile virus infection, *J Virol* 82, 10349-10358.
32. Blight, J.J. 等人, (2002) *J. Virology* 76:13001-13014.

【圖式簡單說明】

圖 1A 及 1B 展示用鼠類腦心肌炎病毒 (EMCV) 感染後  
KIN600 及陽性對照對細胞活力之影響。

發明專利說明書

100年8月19日 修正 補充
-----------------------

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 100114202

※ 申請日：

100. 4. 22

※IPC 分類

一、發明名稱：(中文/英文)

抗病毒化合物

ANTI-VIRAL COMPOUNDS

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

二、中文發明摘要：

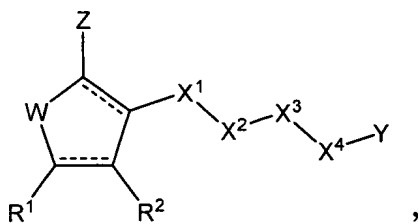
本文中揭示用於治療病毒感染，包括RNA病毒感染之化合物及相關組合物，及可調節脊椎動物細胞中之RIG-I路徑之化合物，包括可活化RIG-I路徑之化合物。

三、英文發明摘要：

Disclosed herein are compounds and related compositions for the treatment of viral infection, including RNA viral infection, and compounds that can modulate the RIG-I pathway in vertebrate cells, including compounds that can activate the RIG-I pathway.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含具有以下結構式之化合物



其中 W 為 S、O、NH、NR<sup>3</sup>、CR<sup>3</sup>=CR<sup>4</sup>；

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各自獨立地選自H、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、芳基胺基、胺基芳基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環狀雜烷基、環狀雜烷基烷基、醯基、NH<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、OH、OR<sup>5</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、Br、Cl、F、1-脞基、2-脞基、烷基羰基、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩基、四唑、噻唑、異噻唑、咪唑、噻二唑、噻二唑S-氧化物、噻二唑S,S-二氧化物、磺醯基脞、磺醯基胍、胺磺醯基脞、胺磺醯基胍、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基、哌嗪、喹啉、異喹啉、SR<sup>5</sup>、SOR<sup>5</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、COR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、CSNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>，或R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>中之兩者共同形成環狀基團，包括(但不限於)亞甲基二側氧基、苯并、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩、吡咯、噻唑、異噻唑、咪唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基或哌嗪；

$X_1$ 及 $X_4$ 各自獨立地為 $(CR^7R^8)_n$ ；

$X_2$ 及 $X_3$ 各自獨立地為 $SO_2$ 、 $C=O$ 、 $NH$ 、 $NR^9$ ；

$m$ 為0、1或2；

$n$ 為0至8；

$Y$ 為具有不超過三個環之經取代及未經取代之芳基或經取代及未經取代之雜芳基，且若由三個環組成，則不超過2個環為芳族環，由 $Y$ 表示之基團包括(但不限於)苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪、噻嗪、吡咯、吡唑、咪唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、喹啉、異喹啉、聯苯或吡啶基苯基；

$Z$ 係選自H、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、芳基胺基、胺基芳基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環狀雜烷基、環狀雜烷基烷基、醯基、 $NH_2$ 、 $NR^5R^6$ 、 $OH$ 、 $OR^5$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $Br$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、1-脛基、2-脛基、烷基羰基、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩基、四唑、噻唑、異噻唑、咪唑、噻二唑、噻二唑S-氧化物、噻二唑S,S-二氧化物、磺醯基脛、磺醯基胍、胺磺醯基脛、胺磺醯基胍、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基、哌嗪、喹啉、異喹啉、 $SR^5$ 、 $SOR^5$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $COR^5$ 、 $CONR^5R^6$ 、 $CSNR^5R^6$ 、 $SO_mNR^5R^6$ ；

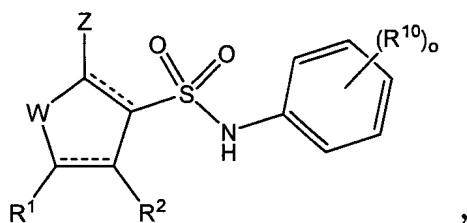
$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及 $R^9$ 各自獨立地選自H、低碳烷基、芳



基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環狀雜烷基或環狀雜烷基烷基；且

其中虛線表示單鍵或雙鍵。

2. 如請求項1之醫藥組合物，其包含如請求項1中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、異構體及/或前藥。
3. 如請求項2之醫藥組合物，其中該化合物如下式

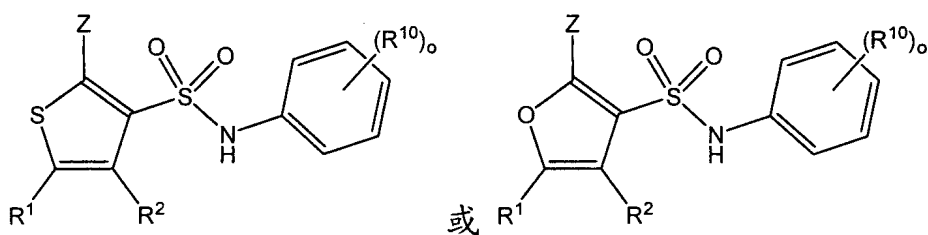


其中  $R^{10}$  為 H、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、芳基胺基、胺基芳基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環狀雜烷基、環狀雜烷基烷基、醯基、 $NH_2$ 、 $NR^5R^6$ 、OH、 $OR^5$ 、CN、 $NO_2$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、Br、Cl、F、1-脞基、2-脞基、烷基羰基、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩基、四唑、噻唑、異噻唑、咪唑、噻二唑、噻二唑 S-氧化物、噻二唑 S,S-二氧化物、磺醯基脞、磺醯基胍、胺磺醯基脞、胺磺醯基胍、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基、哌嗪、喹啉、異喹啉、 $SR^5$ 、 $SOR^5$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $COR^5$ 、

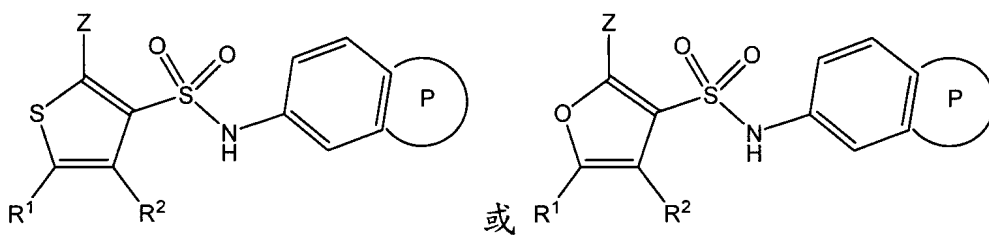
$\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{CSNR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_m\text{NR}^5\text{R}^6$ ，或兩個相鄰  $\text{R}^{10}$  共同形成環狀基團，包括(但不限於)亞甲基二側氧基、苯并、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、咪喃基、噻吩、吡咯、噻唑、異噻唑、咪唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基或哌嗪；且

$m$  為 1、2、3、4 或 5。

4. 如請求項 2 之醫藥組合物，其中該化合物如下式

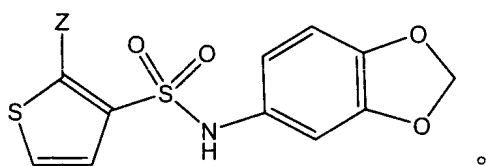


5. 如請求項 2 之醫藥組合物，其中該化合物如下式

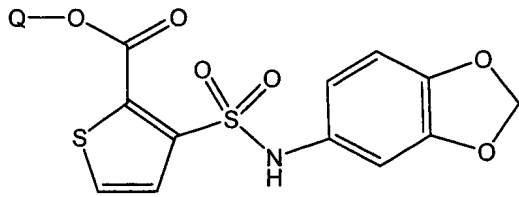


其中環 P 為經取代或未經取代之亞甲基二側氧基、苯并、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、咪喃基、噻吩、吡咯、噻唑、異噻唑、咪唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基或哌嗪。

6. 如請求項 2 之醫藥組合物，其中該化合物如下式

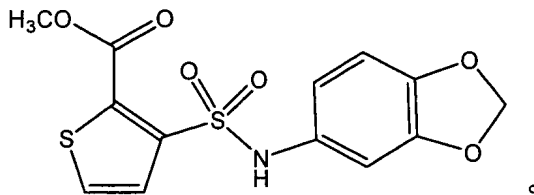


7. 如請求項 2 之醫藥組合物，其中該化合物如下式



其中Q為H或低碳烷基。

8. 如請求項2之醫藥組合物，其中該化合物如下式

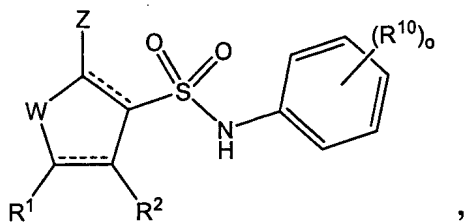


9. 一種如請求項2之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療或預防脊椎動物之病毒感染之藥劑。
10. 如請求項9之用途，其中該病毒感染係由來自一或多種以下病毒科之病毒引起：沙粒病毒科(Arenaviridae)、星狀病毒科(Astroviridae)、雙RNA病毒科(Birnaviridae)、雀麥花葉病毒科(Bromoviridae)、布尼亞病毒科(Bunyaviridae)、杯狀病毒科(Caliciviridae)、長線形病毒科(Closteroviridae)、豇豆花葉病毒科(Comoviridae)、囊狀噬菌體科(Cystoviridae)、黃病毒科(Flaviviridae)、彎曲病毒科(Flexiviridae)、肝炎病毒(Hepevirus)、光滑病毒科(Leviviridae)、黃症病毒科(Luteoviridae)、單股負鏈病毒(Mononegavirales)、嵌紋病毒(Mosaic Viruses)、套病毒(Nidovirales)、野田病毒科(Nodaviridae)、正黏病毒科(Orthomyxoviridae)、小雙節RNA病毒(Picobirnavirus)、小核糖核酸病毒科(Picornaviridae)、

馬鈴薯 Y 病毒科 (Potyviridae)、呼腸孤病毒科 (Reoviridae)、逆轉錄病毒科 (Retroviridae)、伴生病毒科 (Sequiviridae)、纖細病毒 (Tenuivirus)、披膜病毒科 (Togaviridae)、蕃茄叢矮病毒科 (Tombusviridae)、整體病毒科 (Totiviridae)、蕪菁變黃鑲嵌病毒科 (Tymoviridae)、肝 DNA 病毒科 (Hepadnaviridae)、疱疹病毒科 (Herpesviridae)、副黏病毒科 (Paramyxoviridae) 或乳頭狀瘤病毒科 (Papillomaviridae)。

11. 如請求項 9 之用途，其中該病毒感染為流感病毒、C 型肝炎病毒、西尼羅河病毒 (West Nile virus)、SARS 冠狀病毒 (SARS-coronavirus)、脊髓灰質炎病毒 (poliovirus)、麻疹病毒 (measles virus)、登革熱病毒 (Dengue virus)、黃熱病病毒 (yellow fever virus)、蜱傳播腦炎病毒 (tick-borne encephalitis virus)、日本腦炎病毒 (Japanese encephalitis virus)、聖路易腦炎病毒 (St. Louis encephalitis virus)、墨累谷病毒 (Murray Valley virus)、布氏病毒 (Powassan virus)、羅西奧病毒 (Rocio virus)、跳躍病病毒 (louping-ill virus)、班奇病毒 (Banzi virus)、伊利烏斯病毒 (Ilheus virus)、科科貝拉病毒 (Kokobera virus)、庫寧病毒 (Kunjin virus)、阿爾弗病毒 (Alfuy virus)、牛腹瀉病毒 (bovine diarrhea virus)、科薩努爾森林病病毒 (Kysanur forest disease virus) 或人類免疫缺乏病毒 (HIV)。

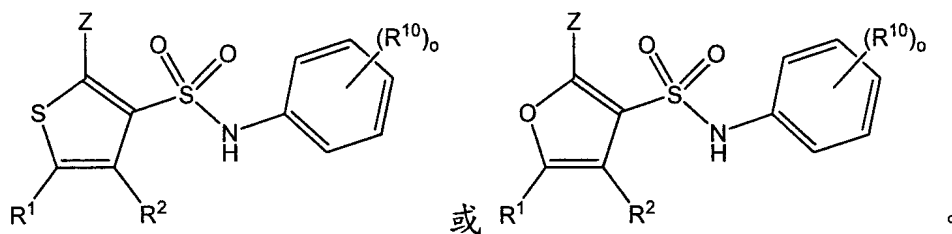
12. 如請求項 9 之用途，其中該化合物如下式



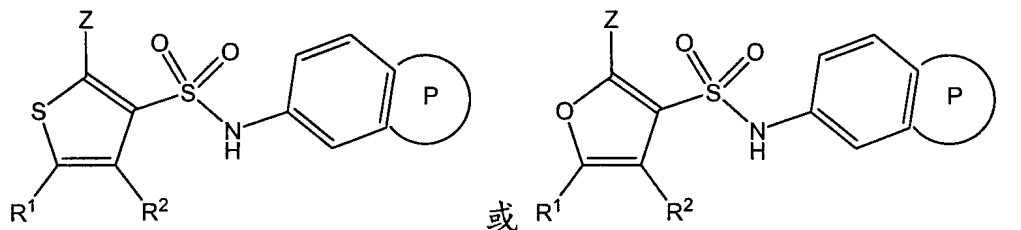
其中 R<sup>10</sup> 為 H、低碳烷基、芳基、烯基、炔基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基烷基芳基、烷基胺基、胺基烷基、二烷基胺基、芳基胺基、胺基芳基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、環狀雜烷基、環狀雜烷基烷基、醯基、NH<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、OH、OR<sup>5</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、Br、Cl、F、1-脞基、2-脞基、烷基羰基、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩基、四唑、噻唑、異噻唑、咪唑、噻二唑、噻二唑 S-氧化物、噻二唑 S,S-二氧化物、磺醯基脞、磺醯基胍、胺磺醯基脞、胺磺醯基胍、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基、哌嗪、喹啉、異喹啉、SR<sup>5</sup>、SOR<sup>5</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、COR<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、CSNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>m</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>，或兩個相鄰 R<sup>10</sup> 共同形成環狀基團，包括(但不限於)亞甲基二側氧基、苯并、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、呋喃基、噻吩、吡咯、噻唑、異噻唑、咪唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基或哌嗪；且

o 為 1、2、3、4 或 5。

13. 如請求項 9 之用途，其中該化合物如下式

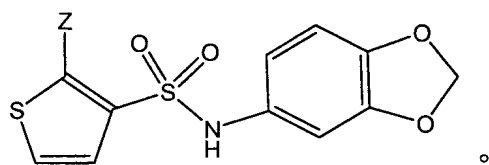


14. 如請求項9之用途，其中該化合物如下式

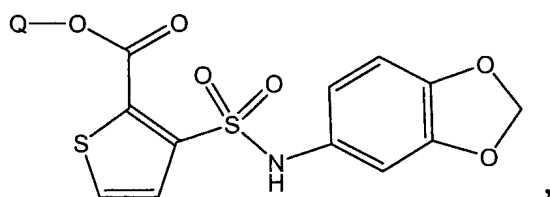


其中環P為經取代或未經取代之亞甲基二側氧基、苯并、嗎啉基、哌啶基、二噁烷基、哌喃基、雜芳基、咪喃基、噻吩、吡咯、噻唑、異噻唑、咪唑、噁唑、異噁唑、吡啶基、嘧啶基或哌嗪。

15. 如請求項9之用途，其中該化合物如下式

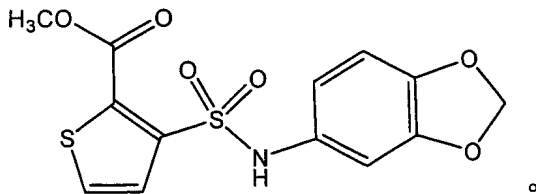


16. 如請求項9之用途，其中該化合物如下式



其中Q為H或低碳烷基。

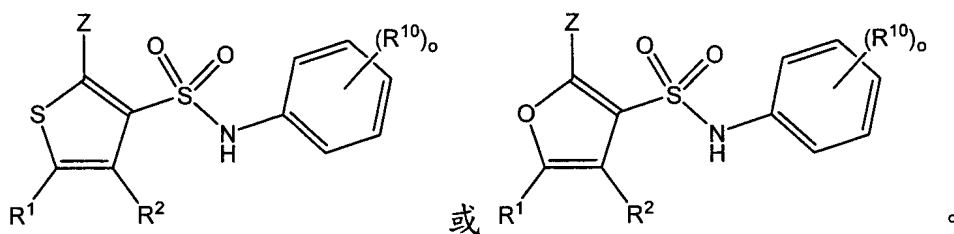
17. 如請求項9之用途，其中該化合物如下式



18. 如請求項9之用途，其中該藥劑可與針對流感病毒、C型肝炎病毒、西尼羅河病毒、SARS冠狀病毒、脊髓灰質炎病毒、麻疹病毒、登革熱病毒、黃熱病病毒、蟬傳播腦炎病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、墨累谷病毒、布氏病毒、羅西奧病毒、跳躍病病毒、班奇病毒、伊利烏斯病毒、科科貝拉病毒、庫甯病毒、阿爾弗病毒、牛腹瀉病毒、科薩努爾森林病病毒或人類免疫缺乏病毒(HIV)之疫苗組合使用。

19. 一種調節真核細胞中之先天免疫反應之活體外方法，其包含投與該細胞如請求項2之化合物。

20. 如請求項19之活體外方法，其中該化合物如下式



21. 一種如請求項2之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以調節真核細胞中之先天免疫反應之藥劑。

八、圖式：

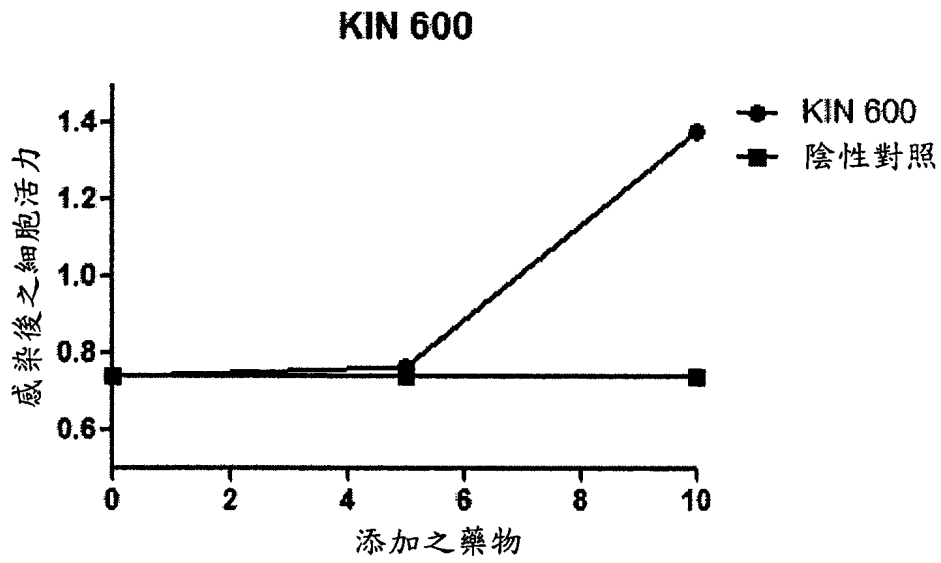


圖1A

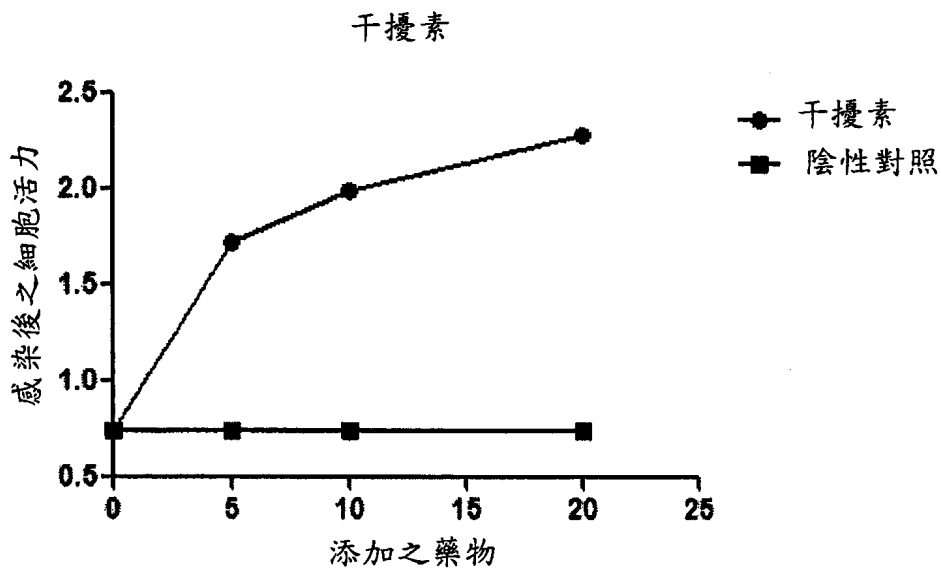


圖1B



**四、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第(1A、1B)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

**五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**