

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

氮雜吡啶酮化合物及其用途

AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND USES THEREOF

[以引用之方式併入任何優先權申請案]

任何及所有例如在隨本申請案所提交之申請案資料表或請求中確定外國或國內優先權要求之申請案係以引用的方式根據37 CFR 1.57及規則4.18及20.6併入本文中。

[序列表]

本申請案隨電子格式之序列表一起申請。該序列表提供為題為ALIOS078之文件，於2014年9月9日創建，大小為4 kb字組。該電子格式之序列表中之資訊係以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本申請案係關於化學、生物化學及醫藥領域。更具體言之，本文揭示氮雜吡啶酮化合物，包含一或多種氮雜吡啶酮化合物之醫藥組合物，及合成其之方法。本文亦揭示利用一或多種氮雜吡啶酮化合物來改善及/或治療正黏病毒感染之方法。

【先前技術】

正黏病毒(*Orthomyxoviridae*)科的病毒係負義單股RNA病毒。正黏病毒科包含若干個屬，包括A型流感病毒、B型流感病毒、C型流感病毒、傳染性鮭魚貧血病毒屬(*Isavirus*)及托高土病毒屬(*Thogotovirus*)。流感病毒可引起呼吸道病毒感染，包括上及下呼吸道病毒感染。呼吸道病毒感染係每年數百萬人死亡的首要原因。上呼吸道病毒感染包括鼻、鼻竇、咽及/或喉。下呼吸道病毒感染包括聲

帶以下的呼吸系統，包括氣管、主支氣管及肺。

【發明內容】

本文所揭示之一些實施例係關於一種式(I)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

本文所揭示之一些實施例係關於改善及/或治療正黏病毒感染之方法，其包括投與罹患正黏病毒感染之個體有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或包括一或多種式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。本文所述之其他實施例係關於使用一或多種式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，於製造用於改善及/或治療正黏病毒感染之藥物。本文所述之還有其他實施例係關於一種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其可用於改善及/或治療正黏病毒感染。本文所述之還有其他實施例係關於改善及/或治療正黏病毒感染之方法，其包括使經正黏病毒感染之細胞與有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或包含一或多種式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物接觸。本文所揭示之一些實施例係關於預防正黏病毒感染之方法，其可包括投與個體有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或包含一或多種式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。例如，該正黏病毒感染可為流感病毒感染(諸如A型、B型及/或C型流感)。

本文所揭示之一些實施例係關於抑制正黏病毒之複製的方法，其包括使經正黏病毒感染之細胞與有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或包含一或多種式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物接觸。例如，該正黏病毒感染可為流感病毒感染(諸如A型、B型及/或C型流感)。本文揭示之其他實施例係關於一種抑制流感核酸內切酶之核酸內切酶活性的方法，其可包括使該核酸內切酶之活性位點與有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受

之鹽或包含一或多種式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物接觸。此等及其他實施例更詳細地述於下文中。

【圖式簡單說明】

圖1顯示實例抗流感劑。

【實施方式】

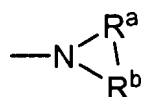
流感係一種負義單股RNA病毒及正黏病毒科家族的成員。目前有3種流感：A型流感、B型流感及C型流感。A型流感具有衍生自宿主細胞的脂質膜，其含有血凝素、神經胺酸酶(neuraminidase)及自病毒表面突出之M2蛋白質。A型流感已基於血凝素(H或HA)及神經胺酸酶(N)進一步分類。大約有16種H抗原(H1至H16)及9種N抗原(N1至N9)。A型流感包括若干亞型，包括H1N1、H1N2、H2N2、H3N1、H3N2、H3N8、H5N1、H5N2、H5N3、H5N8、H5N9、H7N1、H7N2、H7N3、H7N4、H7N7、H7N9、H9N2及H10N7。流感病毒聚合酶係由三個亞單元(聚合酶酸(PA)、聚合酶鹼1(PB1)及聚合酶鹼2(PB2))組成的異源三聚物。此聚合酶係負責病毒RNA在感染細胞之細胞核中的複製及轉錄。PA亞單元含有核酸內切酶活性位點。PA之核酸內切酶活性裂解細胞mRNA，然後將其藉由PB1亞單元用作引物用於病毒mRNA合成。

流感病毒可以在人與人之間經由與受感染的分泌物及/或污染表面或缺陷直接接觸而傳染人。因流感病毒感染引起的併發症包括肺炎、支氣管炎、脫水、及鼻竇及耳部感染。目前FDA批准抗流感病毒感染的藥物包括有限數量的神經胺酸酶抑制劑及M2蛋白質抑制劑。批准的神經胺酸酶抑制劑及M2蛋白質抑制劑的實例包括金剛烷胺、金剛烷乙胺、Relenza®(扎那米韋(zanamivir)，GlaxoSmithKline)及Tamiflu®(奧司他韋(oseltamivir)，Genentech)。

定義

除非另外定義，否則本文使用的所有技術及科學術語具有如一般技術者所通常理解之相同含義。除非另外說明，否則本文所引用之所有專利案、申請案、公開之申請案及其他出版物係以全文引用之方式併入本文中。在本文之術語存在多種定義之情況下，除非另外說明，否則以本節中之彼等為準。

如本文所用，任何「R」基團，諸如，但不限於， R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 及 R^6 表示可附接至指定原子之取代基。R基團可經取代或未經取代。若兩個「R」基團描述為「在一起」，則該等R基團及其等所附接之原子可形成環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜環。例如，但不限於，若指示 NR^aR^b 基之 R^a 及 R^b 係「在一起」，其意指其共價鍵結至另一者以形成環：



此外，若「R」基團被描述為與其所附接之原子「在一起」以形成環作為替代，則R基團可不限於先前所定義之變量或取代基。

每當基團被描述作「視情況經取代」，則該基團可係未經取代或係經一或多個所指示取代基取代。同樣地，在基團被描述作「未經取代或經取代」時，若經取代，則該(等)取代基可選自一或多個所指示取代基。假若未指示取代基，則意指該所指示「視情況經取代」或「經取代」基團可經一或多個個別且獨立地選自以下之基團取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、雜環基(烷基)、羥基、烷氧基、醯基、氰基、鹵素、硫代羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、異氰酸基、硫氰酸基、異硫氰酸基、疊氮基、硝基、甲矽烷基、硫基、亞磺醯基、磺醯基、鹵代烷基、鹵代烷氧

基、三鹵代甲烷磺醯基、三鹵代甲烷磺醯胺基、胺基、經單取代之胺基及經二取代之胺基。

如本文所用，其中「a」及「b」為整數之「C_a至C_b」係指烷基、烯基或炔基中之碳原子數，或環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜環基之環中之碳原子數。換言之，烷基、烯基、炔基、環烷基之環、環烯基之環、芳基之環、雜芳基之環或雜環基之環可包含(含)「a」至(含)「b」個碳原子。因此，例如，「C₁至C₄烷基」係指具有1至4個碳原子之所有烷基，也就是，CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-及(CH₃)₃C-。假若關於烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜環基未指定「a」及「b」，則可假設為述於該等定義中之最寬泛範圍。

如本文所用，「烷基」係指包含完全飽和(無雙鍵或三鍵)烴基之直鏈或分支鏈烴鏈。該烷基可具有1至20個碳原子(本文中每當其出現時，數字範圍諸如「1至20」係指給定範圍中之各個整數；例如，「1至20個碳原子」意指可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、至多且包括20個碳原子組成之烷基，然而，本發明定義亦包含未指定數字範圍時之術語「烷基」情況)。烷基亦可為具有1至10個碳原子之中等尺寸烷基。烷基亦可為具有1至6個碳原子之低碳數烷基。該等化合物之烷基可表示為「C₁-C₄烷基」或類似表示。僅舉例而言，「C₁-C₄烷基」指示在烷基鏈中有一至四個碳原子，換言之，烷基鏈係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、及第三丁基。典型烷基包括(但絕不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基(直鏈及分支鏈)及己基(直鏈及分支鏈)。烷基可為經取代或未經取代。

如本文所用，「烯基」係指直鏈或分支鏈烴鏈中包含一或多個雙鍵之烴基。烯基之實例包括丙二烯基、乙烯基甲基及乙烯基。烯基可

為未經取代或經取代。

如本文所用，「炔基」係指直鏈或分支鏈烴鏈中包含一或多個三鍵之烷基。炔基之實例包括乙炔基及丙炔基。炔基可為未經取代或經取代。

如本文所用，「環烷基」係指完全飽和(不含雙或三鍵)之單-或多環狀烴環系統。在由兩個或更多個環組成之情況下，該等環可以稠合方式接合在一起。環烷基可包含該(等)環中之3至10個原子或包含該(等)環中之3至8個原子。環烷基可為未經取代或經取代。典型環烷基包括(但絕不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

如本文所用，「環烯基」係指至少一個環中包含一或多個雙鍵之單-或多環狀烴環系統；然而，假若存在多於一個環，則該等雙鍵無法在所有該等環中形成完全離域pi-電子系統(或者，該基團將為如本文所定義之「芳基」)。在由兩個或更多個環組成之情況下，該等環可以稠合方式連接在一起。環烯基可包含該(等)環中之3至10個原子或包含該(等)環中之3至8個原子。環烯基可為未經取代或經取代。

如本文所用，「芳基」係指所有環中具有完全離域pi-電子系統之碳環(所有碳)單環狀或多環狀芳族環系統(包括稠合環系統，其中兩個碳環狀環共用一個化學鍵)。芳基中之碳原子之數目可改變。例如，芳基可為C₆-C₁₄芳基、C₆-C₁₀芳基、或C₆芳基。芳基之實例包括(但不限於)苯、萘及蒽。芳基可為經取代或未經取代。

如本文所用，「雜芳基」係指包含一或多個雜原子(例如，1至5個雜原子)(換言之，除碳以外之元素，包含(但不限於)氮、氧及硫)之單環狀或多環狀芳族環系統(具有完全離域pi-電子系統之環系統)。雜芳基之該等環中之原子之數目可改變。例如，雜芳基可包含該(等)環中之4至14個原子、該(等)環中之5至10個原子或該(等)環中之5至6個原

子。另外，術語「雜芳基」包括其中兩個環諸如至少一個芳基環及至少一個雜芳基環、或至少兩個雜芳基環共用至少一個化學鍵之稠合環系統。雜芳基環之實例包括(但不限於)呋喃、呋咕、噻吩、苯并噻吩、吡嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、苯并吡啶、異噁唑、苯并異噁唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、嗒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、異喹啉、喹唑啉、喹噁啉、噌啉及三嗪。雜芳基可為經取代或未經取代。

如本文所用，「雜環基」或「雜脂環基」係指其中碳原子與1至5個雜原子共同構成該環系統之三-、四-、五-、六-、七-、八-、九-、十-、至18員單環狀、二環狀、及三環狀環系統。雜環可視情況包含一或多個以此種方式配置然完全離域pi-電子系統不在所有該等環中發生之不飽和鍵。雜原子為除碳以外之元素，包括(但不限於)氧、硫、及氮。雜環可進一步包含一或多個羰基或硫代羰基官能度，以便於讓該定義包括側氧基-系統及硫基-系統，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫基醯亞胺及環狀胺基甲酸酯。在由兩個或更多個環組成之情況下，該等環可以稠合方式接合在一起。另外，雜環基或雜脂環基中之任何氮可經季銨化。雜環基或雜脂環基可為未經取代或經取代。該等「雜環基」或「雜脂環基」之實例包括(但不限於)1,3-二氧芑、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧戊烷、1,3-二氧戊烷、1,4-二氧戊烷、1,3-氧硫雜環己烷、1,4-氧硫雜、1,3-氧硫雜環戊烷、1,3-二硫雜環戊烯、1,3-二硫雜環戊烷、1,4-氧硫雜環己烷、四氫-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、馬來醯亞胺、琥珀醯亞胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二側氧基哌嗪、內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啶、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑烷、噁唑

烷酮、噻唑啉、噻唑、嗎啉、環氧、哌啶*N*-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯啉、吡咯啉酮、吡咯烷酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啉、2-側氧基吡咯啉、四氫哌喃、4*H*-哌喃、四氫硫代哌喃、硫雜嗎啉、硫雜嗎啉亞磺、硫雜嗎啉磺、及其苯并稠合類似物(例如，苯并咪唑啉酮、四氫喹啉及3,4-亞甲基二氧基苯基)。

如本文所用，「芳烷基」及「芳基(烷基)」係指作為取代基經低碳數伸烷基連接之芳基。芳基(烷基)之該低碳數伸烷基及/或芳基可為經取代或未經取代。實例包括(但不限於)苄基、2-苄基(烷基)、3-苄基(烷基)、及萘基(烷基)。

如本文所用，「雜芳烷基」及「雜芳基(烷基)」係指作為取代基經低碳數伸烷基連接之雜芳基。雜芳基(烷基)之該低碳數伸烷基及/或雜芳基可為經取代或未經取代。實例包括(但不限於)2-噻吩基(烷基)、3-噻吩基(烷基)、呋喃基(烷基)、噻吩基(烷基)、吡咯基(烷基)、吡啶基(烷基)、異噁唑基(烷基)、咪唑基(烷基)、及其苯并稠合類似物。

「雜脂環基(烷基)」及「雜環基(烷基)」係指作為取代基經低碳數伸烷基連接之雜環狀或雜脂環狀基團。雜環基(烷基)之該低碳數伸烷基及/或雜環基可為經取代或未經取代。實例包括(但不限於)四氫-2*H*-哌喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基(甲基)、及1,3-硫氮雜環己烷-4-基(甲基)。

「低碳數伸烷基」為形成鍵經其末端碳原子與分子片段連接之直鏈-CH₂-繫接基團。實例包括(但不限於)亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、及伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。低碳數伸烷基可藉由以「經取代」定義下方所列的取代基置換低碳數伸烷基之一或多個氫方式取代。

如本文所用，「烷氧基」係指式-OR，其中R係如本文所定義之烷

基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。烷氧基之非限制性列表係甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、苯氧基及苄醯氧基。烷氧基可為經取代或未經取代。

如本文所用，「醯基」係指作為取代基經羰基連接之氫、烷基、烯基、炔基、或芳基。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苯甲醯基及丙烯酸基。丙烯酸基可為經取代或未經取代。

如本文所用，「鹵代烷基」係指其中之一或多個氫原子經鹵素置換之烷基(例如，單鹵代烷基、二鹵代烷基及三鹵代烷基)。該等基團包括(但不限於)氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基及2-氟異丁基。鹵代烷基可為經取代或未經取代。

如本文所用，「鹵代烷氧基」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換之式-O-烷基之烷氧基(例如，單鹵代烷氧基、二鹵代烷氧基及三鹵代烷氧基)。該等基團包括(但不限於)氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基及2-氟異丁氧基。鹵代烷氧基可為經取代或未經取代。

「硫基」係指「-SR」基，其中R可為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。硫基可為經取代或未經取代。

「亞磺醯基」係指「-S(=O)-R」基，其中R可與針對於硫基所定義相同。亞磺醯基可為經取代或未經取代。

「磺醯基」係指「SO₂R」基，其中R可與針對於硫基所定義相同。磺醯基可為經取代或未經取代。

「O-羧基」係指「RC(=O)O-」基，其中R可為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳

基(烷基)或雜環基(烷基)，如本文所定義。O-羧基可為經取代或未經取代。

術語「酯」及「C-羧基」係指「 $-C(=O)OR$ 」基，其中R可與針對於O-羧基所定義相同。酯及C-羧基可為經取代或未經取代。

「硫代羧基」係指「 $-C(=S)R$ 」基，其中R可與針對於O-羧基所定義相同的。硫代羧基可為經取代或未經取代。

「三鹵代甲烷磺醯基」係指其中各X為鹵素之「 X_3CSO_2- 」基。

「三鹵代甲烷磺醯胺基」係指「 $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ 」基，其中各X為鹵素且 R_A 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。

如本文所用，術語「胺基」係指 $-NH_2$ 基。

如本文所用，術語「羥基」係指 $-OH$ 基。

「氰基」係指「 $-CN$ 」基。

如本文所用，術語「疊氮基」係指 $-N_3$ 基。

「異氰酸基」係指「 $-NCO$ 」基。

「硫氰酸基」係指「 $-CNS$ 」基。

「異硫氰酸基」係指「 $-NCS$ 」基。

「羰基」係指 $C=O$ 基。

「S-磺醯胺基」係指「 $-SO_2N(R_A R_B)$ 」基，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。S-磺醯胺基可為經取代或未經取代。

「N-磺醯胺基」係指「 $RSO_2N(R_A)-$ 」基，其中R及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-磺醯胺基可為經取代或未經取代。

「O-胺甲醯基」係指「 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-胺甲醯基可為經取代或未經取代。

「N-胺甲醯基」係指「 $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A)-$ 」基，其中 R 及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-胺甲醯基可為經取代或未經取代。

「O-硫代胺甲醯基」係指「 $-\text{OC}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-硫代胺甲醯基可為經取代或未經取代。

「N-硫代胺甲醯基」係指「 $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_A)-$ 」基，其中 R 及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-硫代胺甲醯基可為經取代或未經取代。

「C-醯胺基」係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。C-醯胺基可為經取代或未經取代。

「N-醯胺基」係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A)-$ 」基，其中 R 及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-醯胺基可為經取代或未經取代。

術語「鹵原子」或「鹵素」如本文所用意指元素週期表第7欄之任何一種放射穩定原子，諸如，氟、氯、溴及碘。

在取代基之個數未指定(例如鹵代烷基)之情況下，可存在一或多個取代基。例如，「鹵代烷基」可包含一或多個相同或相異鹵素。作為另一個實例，「C₁-C₃烷氧基苯基」可包含一或多個包含一個、兩個或三個原子之相同或相異烷氧基。

如本文所用，任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫除非另有指示否則係依照其習慣用法、所認可縮寫、或IUPAC-IUB生物化學命名委員會(IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature)(參見Biochem.11:942-944(1972))。

如本文所用，術語「保護基」係指增加至分子以防止該分子中原有的基團進行不必要化學反應之任何原子或原子團。保護基部分之實例述於T. W. Greene與P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版 John Wiley & Sons, 1999 及 J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973中，此兩案係基於揭示適宜保護基之受限制目的而以引用方式併入本文中。該保護基部分可以使得其等對特定反應條件穩定且在習知階段利用從相關技藝知曉之方法論輕易地被移除的方式來選擇。保護基之非限制性列表包括苄基；經取代之苄基；烷基羰基及烷氧基羰基(例如，第三丁氧基羰基(BOC)、乙醯基及異丁醯基)；芳基烷基羰基及芳基烷氧基羰基(例如，苄氧基羰基)；經取代之甲基醚(例如，甲氧基甲基醚及四氫吡喃基醚)；經取代之乙基醚；經取代之苄基醚；甲矽烷基(例如，三甲基甲矽烷基、三乙基甲矽烷基、三異丙基甲矽烷基、第三丁基二甲基甲矽烷基、三異丙基甲矽烷基氧基甲基、[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基及第三丁基二苄基甲矽烷基)；酯(例如，苯甲酸酯)；碳酸酯(例如碳酸甲氧基甲酯)；磺酸酯(例如，甲苯磺酸酯及甲磺酸酯)；非環狀縮酮(例如二甲基縮醛及二異丙基縮醛)；環狀縮酮(例如，1,3-二噁烷及1,3-二氧戊環)；非環狀縮醛；環狀縮醛；非環狀半縮醛；環狀

半縮醛；二硫縮醛(環狀及非環狀)；二硫縮酮(環狀及非環狀)(例如，S,S'-二甲基、S,S'-二乙基、S,S'-二異丙基、1,3-二噻烷及1,3-二硫雜環戊烷)；或原酸酯(包括環狀原酸酯，諸如環狀原甲酸酯)；胺基甲酸酯(例如，胺基甲酸N-苯酯)及三芳基甲基(例如，三苯甲基、單甲氧基三苯甲基(MMTr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)、及4,4',4''-三甲氧基三苯甲基(TMTr)；及述於本文中之其等)。

「離去基」如本文所用係指可以化學反應由另一原子或部分置換之任何原子或部分。更具體言之，在一些實施例中，「離去基」係指以親核取代反應置換之原子或部分。在一些實施例中，「離去基」為強酸之共軛鹼之任何原子或部分。適宜離去基之實例包括(但不限於)甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟乙酸酯及鹵素(例如，I、Br、及Cl)。離去基之非限制性特徵及實例可參見例如 *Organic Chemistry*，第2版，Francis Carey(1992)，第328至331頁；*Introduction to Organic Chemistry*，第2版，Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock(1981)，第169至171頁；及 *Organic Chemistry*，第5版，John McMurry(2000)，第398及408頁；其等均係基於之揭示離去基之特徵及實例之受限制目的而以引用方式併入本文中。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指不會導致對其所投與的生物體造成顯著刺激且不廢除化合物之生物活性及性質之化合物之鹽。在一些實施例中，該鹽為化合物之酸加成鹽。醫藥用鹽可藉由使化合物與諸如氫鹵酸(例如，鹽酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸之無機酸反應來獲得。醫藥用鹽亦可藉由使化合物與諸如(例如)甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸或萘磺酸之脂族或芳族羧酸或磺酸之有機酸反應來獲得。醫藥用鹽亦可藉由使化合物與鹼反應形成諸如以下之鹽來獲得：銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣或

鎂鹽)、諸如二環己基胺、N-甲基-D-葡糖胺、參(羥基甲基)甲胺、C₁-C₇烷胺、環己胺、三乙醇胺、乙二胺之有機鹼之鹽、及與諸如精胺酸及離胺酸之胺基酸之鹽。

用於本申請案中之術語及詞語、及其變化形式特定言之在隨附申請專利範圍中除非另作明確敘述否則應被理解為相對於限制性之開放式。作為前述之實例，術語「包括(including)」應理解為意指「非限制性地包括」、「包括(但不限於)」、或類似；術語「包括(comprising)」如本文所用與「包括(including)」、「包含」或「其特徵在於」同義，且排他性或開放式但不排除額外、未列舉要件或方法步驟；術語「具有」應解釋為「具有至少」；術語「包括(includes)」應解釋為「包括(但不限於)」；術語「實例」用於提供所述項目之例示性實例，而不是其詳述或限制性列表；及術語例如「較佳地」、「較佳」、「所期望」、或「期望的」、及相似含義之詞語之使用不應理解為意指特定特徵係對於結構或功能關鍵、必需、或甚至重要，反之應理解為僅意欲突顯可或可不用於特定實施例中之替代或其他特征。此外，術語「包括」意欲與詞語「具有至少」或「包括至少」同義地來理解。在用於方法相關上下文之情況下，術語「包括」意指該方法包括至少所列舉步驟，但可包括其他步驟。在用於化合物、組合物或裝置相關上下文之情況下，術語「包括」意指該化合物、組合物或裝置包括至少所列舉特征或組分，但亦可包括其他特征或組分。同樣地，與連詞「及」連用之項目組不應理解為要求各一或每一該等項目存於分組中，反之，應理解為「及/或」，除非明確地有相反規定。類似地，與連詞「或」連用的組不應理解為要求在該組中具相互排他性，反之，應理解為「及/或」，除非明確地有相反規定。

就大體上任何本文複數及/或單數形式術語之使用而言，熟習此項技藝者可適於上下文及/或申請案地從複數形式轉換為單數形式且/

或從單數形式轉換為複數形式。為清楚起見，可於本文中明確地陳述不同單數/複數置換。不定冠詞「一」或「一個」不排除複數形式。單一處理項或其他單元可實現申請專利範圍中所列舉若干項目之功能。在相互不同的附屬技術方案中列舉某些措施之純粹事實不指示無法有利地使用該等措施之組合。申請專利範圍中之任何參考標記不應被理解為限制該範疇。

應理解，於本文所述具有一或多個對掌性中心之任何化合物中，若未明文指明絕對立體化學，則各中心可獨立地為R組態或S組態或其混合物。因此，提供於本文中之化合物可為對映體上純正、對映體上強化、外消旋混合物、非對映體上純正、非對映體上強化、或立體異構混合物。此外，應明瞭，於本文所述之具有一或多個產生可定義為E或Z之幾何異構體之雙鍵之任何化合物中，各雙鍵可獨立地為E或Z、或其混合物。

應明瞭在揭示於本文中之化合物具有未填充價數之情況下，則該等價數意欲填充氫或其同位素(例如，氫-1(氕)及氫-2(氘))。

應明瞭述於本文中之化合物可以同位素方式標記。改為同位素(諸如氕)替代可獲得一些由於更大代謝穩定性所致之治療優點，諸如(例如)活體內半衰期增加或對劑量的要求降低。如化合物結構式中表示之各化學元素可包括該元素之任何同位素。例如，於化合物結構式中，氫原子可經明確揭示或被理解為存於化合物中。在化合物之氫原子可能存在的任何位置，氫原子可為氫之任何同位素，包括(但不限於)氫-1(氕)及氫-2(氘)。因此，於本文中提及一種除非本文清楚地另作指明否則包含所有可能同位素形式之化合物。

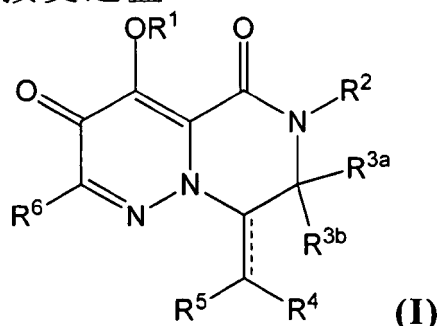
應明瞭述於本文中之方法及組合包括結晶形式(亦稱為多晶型，其包括化合物之相同元素組成之不同晶體堆積排列)、非晶相、鹽、溶劑合物、及水合物。在一些實施例中，述於本文中之化合物係呈與

醫藥可接受溶劑諸如水、乙醇、或類似物之溶劑化形式存在。在其他實施例中，述於本文中之化合物係呈非溶劑化形式存在。溶劑合物包含化學計量或非化學計量之量的溶劑，且可在藉由醫藥上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或類似物)進行結晶過程中形成。水合物係在溶劑為水之情況下形成，或醇化物係在溶劑為醇時形成。此外，於本文中提供的化合物可呈非溶劑化及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文中提供的化合物及方法之目的，該等溶劑化形式被認為是等同於非溶劑化形式。

在提供值之範圍之情況下，應明瞭上限及下限、及介於該範圍之上限與下限之間之各中介值包含於該等實施例中。

化合物

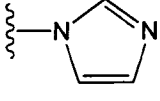
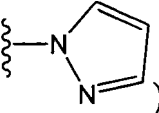
本文所揭示之一些實施例係關於一種式(I)之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，



其中：-----可為單鍵或雙鍵； R^1 可係選自氫、未經取代之 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)Y^1$ 、 $-C(=O)-O-Y^1$ 、 $-(CH_2)-O-(C=O)-Y^1$ 、 $-(CH_2)-O-(C=O)-O-Y^1$ 、 $-(CHCH_3)-O-(C=O)-Y^1$ 及 $-(CHCH_3)-O-(C=O)-O-Y^1$ ； R^2 可係選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)； R^{3a} 及 R^{3b} 可獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基； R^4 及 R^5 可獨立地選自氫、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視

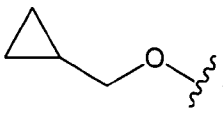
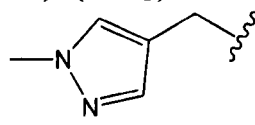
情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基(C₁₋₆烷基)，限制條件為R⁴及R⁵中至少一者非氫；或R⁴及R⁵可一起以形成視情況經取代之三環系環烯基或視情況經取代之三環系雜環基；R⁶可係選自氫、鹵素、-CN、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、-CH₂OH、-CH(Y²)(OH)及-C(O)Y²；及Y¹及Y²可獨立地選自視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、經單取代之胺基、經二取代之胺基及-C(R⁷)NHR⁸；及R⁷及R⁸可獨立地為氫或視情況經取代之C₁₋₄烷基。

對於R⁴及R⁵而言可存在各種基團。在一些實施例中，R⁴可為氫。在其他實施例中，R⁴可為視情況經取代之芳基，諸如視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基。當該苯基環係經取代時，其可為經取代1、2或3或更多次。當R⁴係經單取代之苯基，該經單取代之苯基可為經鄰位取代、經間位取代或經對位取代。在還有其他實施例中，R⁴可為視情況經取代之芳基(C₁₋₆烷基)。例如，R⁴可為視情況經取代之苄基。該苄基之苯基環可為未經取代之或經取代1、2或3或更多次。在再其他實施例中，R⁴可為視情況經取代之雜芳基。在一些實施例中，R⁴可為視情況經取代之雜芳基(C₁₋₆烷基)。視情況經取代之雜芳基之

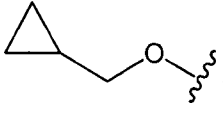
實例包括但不限於視情況經取代之咪唑()及視情況經取代之吡唑()。視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基(C₁₋₆烷基)之雜芳基環可為未經取代之或經1、2或3或更多個取代基取代。

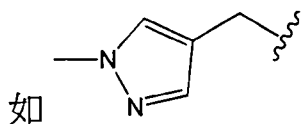
在一些實施例中，包括前述段落中之彼等，R⁵可為視情況經取代之芳基。例如，R⁵可為視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基。當R⁵係經單取代之苯基時，該經單取代之苯基可為經鄰位取代、經間

位取代或經對位取代。在還有其他實施例中， R^5 可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)，諸如視情況經取代之苄基。該視情況經取代之芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)之芳基環可為未經取代之或經1、2或3或更多個取代基取代。在還有其他實施例中， R^4 可為視情況經取代之雜芳基。例如， R^4 可為視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之咪唑基或視情況經取代之哌啶基。在再其他實施例中， R^4 為視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)。當經取代時，該視情況經取代之雜芳基及該視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)可為經取代1、2或3或更多次。在一些實施例中， R^4 及/或 R^5 可經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素(諸如氟、氯及碘)、 C_{1-4} 烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基)、 C_{2-4} 炔基、鹵代烷基(諸如 CF_3)、羥基、 C_{1-4} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、環

丙氧基及 )及視情況經取代之芳基(例如，視情況經取代之苄基)、氰基、 $NC-(CH_2)-$ 、 $H_2N-C(=O)-(CH_2)-$ 、O-醯胺基(CH_2)-及視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)(諸如 )。

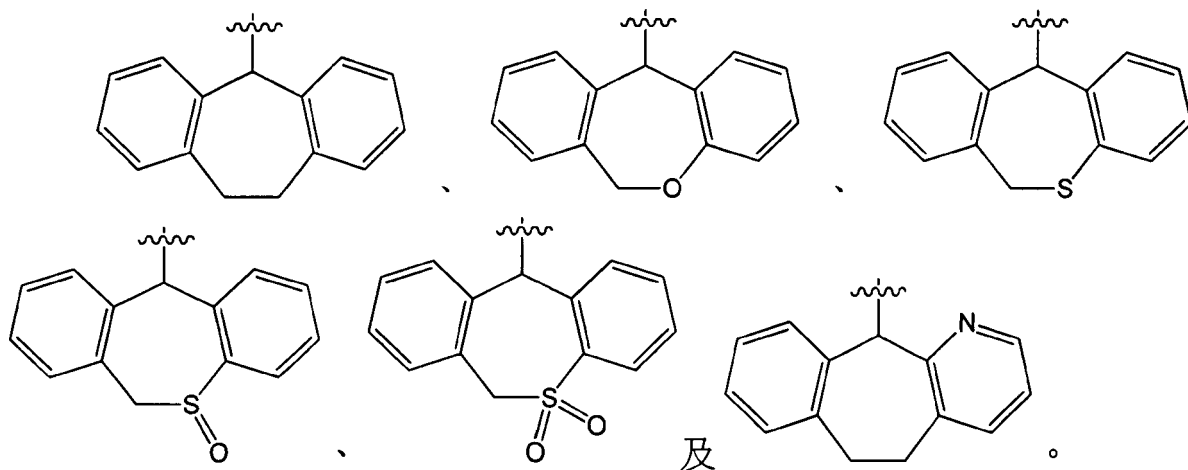
在一些實施例中， R^4 及 R^5 各可為視情況經取代之苄基。例如， R^4 及 R^5 各可為經一或多個選自以下之基團取代的經取代之苄基：鹵素(諸如氟、氯及碘)、 C_{1-4} 烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基)、 C_{2-4} 炔基、鹵代烷基(諸如 CF_3)、羥基、 C_{1-4} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、環丙

氧基及 )及視情況經取代之芳基(例如，視情況經取代之苄基)、氰基、 $NC(C_{1-4} \text{ 烷基})$ (例如， $NC-(CH_2)-$)、O-醯胺基(C_{1-4} 烷基)- (例如， $H_2N-C(=O)-(CH_2)-$)、及視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)(諸



如 ()。在一些實施例中， R^4 及 R^5 各可為經氬化之苯基。該氬化之苯基可包括一或多個氬(例如，1、2、3、4或5個氬)。在一些實施例中， R^4 及 R^5 可相同。例如， R^4 及 R^5 均可為未經取代之苯基。在其他實施例中， R^4 及 R^5 可不同。作為一實例， R^4 可為視情況經取代之雜芳基(諸如視情況經取代之單環雜芳基)，及 R^5 可為視情況經取代之芳基(諸如視情況經取代之苯基)。作為另一實例， R^4 可為視情況經取代之芳基(諸如視情況經取代之苯基)，及 R^5 可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)(諸如視情況經取代之苄基)。

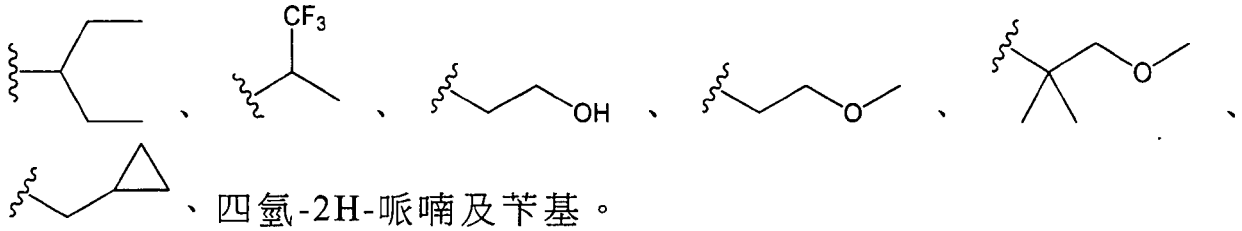
代替為分開的基團， R^4 及 R^5 可一起以形成三環基。在一些實施例中， R^4 及 R^5 可一起以形成視情況經取代之三環系環烯基。在一些實施例中， R^4 及 R^5 可一起以形成視情況經取代之三環系雜環基。一、二或更多個雜原子可存在於視情況經取代之三環系雜環基，諸如氮(N)、氧(O)及硫(S)，包括硫的氧化形式(例如， $S=O$ 及 $S=O_2$)。該視情況經取代之三環系雜環基可為兩個芳基環及一個雜環基環，其中該等芳基環可為相同或不同。或者，該視情況經取代之三環系雜環基可為兩個雜芳基環及一個環烯基環，其中該等雜芳基環可為相同或不同；一個芳基環、一個環烯基環及一個雜環基環；兩個雜環基環及一個環烯基或環烷基環。當經取代時，該視情況經取代之三環系環烯基及/或該視情況經取代之三環系雜環基之一或多個環可為經取代一或多次。各種基團可在視情況經取代之三環系雜環基上經取代，諸如鹵素(諸如氟、氯及碘)及/或 C_{1-4} 烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基)。該視情況經取代之三環系環烯基及該視情況經取代之三環系雜環基之實例包括但不限於以下視情況經取代之部分：



在一些實施例中， R^2 可為氫。在其他實施例中， R^2 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^2 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。該 C_{1-6} 烷基可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R^2 可為經取代之 C_{1-6} 烷基。各種取代基可取代 R^2 之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^2 之經取代之 C_{1-6} 烷基可為經選自以下之取代基取代一或多次：鹵素、鹵代烷基(諸如 CF_3)、羥基及烷氧基。當經取代時，在一些實施例中， R^2 上之一或多個取代基可存在於最靠近稠合環系統之氮的碳上。當 R^2 係在附接至最靠近式(I)之稠合環系統之氮之碳的碳上經取代時，該碳可為對掌性中心。在一些實施例中，該對掌性中心可為(S)-對掌性中心。在其他實施例中，該對掌性中心可為(R)-對掌性中心。

在一些實施例中， R^2 可為視情況經取代之環烷基(C_{1-6} 烷基)。在其他實施例中， R^2 可為視情況經取代之雜環基。在其他實施例中， R^2 可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)，諸如視情況經取代之苄基。該苄基環之苯基環可為經取代1、2或3或更多次。當該苄基環之苯基環係經單取代時，該苯基環可在鄰位、間位或對位經取代。在還有其他實施例中， R^2 可為視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)。在再其他實施例中， R^2 可為視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)。 R^2 基團之實例包括

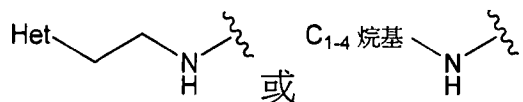
但不限於氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、



在 R^1 位置可存在各種基團。在一些實施例中， R^1 可為氫。在其他實施例中， R^1 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。例如， R^1 可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在還有其他實施例中， R^1 可為活體內能夠提供其中 R^1 為氫或不存在之式(I)之化合物之基團。熟習此項技術者了解當 R^1 不存在時，與 R^1 鄰接之氧可具有相關聯之負電荷。能夠提供其中 R^1 為氫或不存在之式(I)之化合物之 R^1 部分的實例包括 $-C(=O)Y^1$ 及 $-C(=O)-O-Y^1$ 。能夠提供其中 R^1 為氫或不存在之式(I)之化合物之 R^1 部分的其他實例包括 $-(CH_2)-O-(C=O)-Y^1$ 、 $-(CH_2)-O-(C=O)-O-Y^1$ 、 $-(CHCH_3)-O-(C=O)-Y^1$ 或 $-(CHCH_3)-O-(C=O)-O-Y^1$ 。在一些實施例中， R^1 可為酶裂解以提供其中 R^1 為氫或不存在之式(I)之化合物之基團。

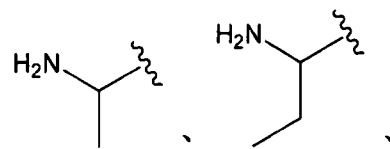
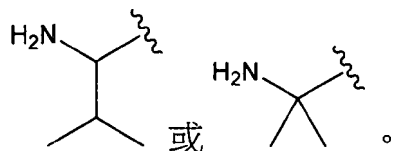
如本文所述， Y^1 可為各種取代基。在一些實施例中， Y^1 可為經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， Y^1 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在還有其他實施例中， Y^1 可為經取代之 C_{3-6} 環烷基。在再其他實施例中， Y^1 可為未經取代之 C_{3-6} 環烷基。在一些實施例中， Y^1 可為經取代之芳基(例如，經取代之苯基)。在其他實施例中， Y^1 可為未經取代之芳基(例如，未經取代之苯基)。在還有其他實施例中， Y^1 可為經取代之雜芳基(諸如經取代之單環雜芳基)。在再其他實施例中， Y^1 可為未經取代之雜芳基(諸如未經取代之雜芳基)。在一些實施例中， Y^1 可為經取代之雜環基(諸如經取代之單環雜環基)。在其他實施例中， Y^1 可為未經取代之雜環基(諸如未經取代之雜環基)。在還有其他實施例

中， Y^1 可為經單取代之胺基。例如，該經單取代之胺基可為

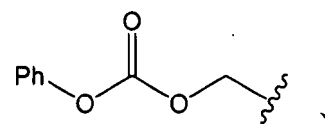
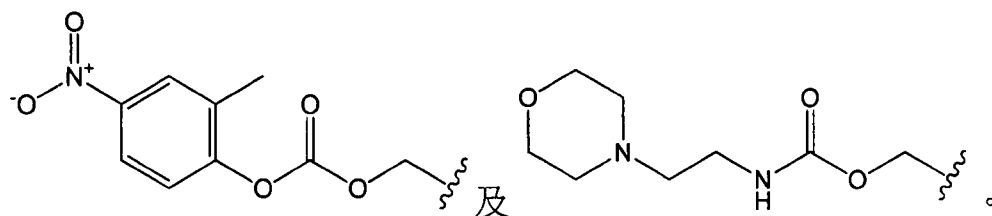


，其中Het可為視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基。在再其他實施例中， Y^1 可為經二取代之胺基。在一些實施例中， Y^1 可為 $-C(R^7)NHR^8$ ，其中 R^7 及 R^8 可獨立地為氫

或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基。例如， Y^1 可為：



R^1 之實例包括但不限於以下各者：

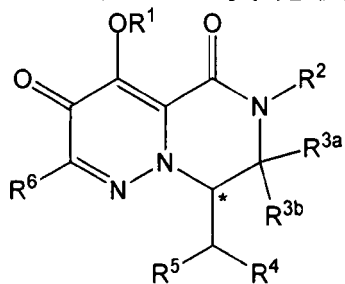


各種取代基可存在於式(I)之稠合環上。例如，在一些實施例中， R^6 可為氫。在其他實施例中， R^6 可為鹵素。在還有其他實施例中， R^6 可為 $-CN$ 。在再其他實施例中， R^6 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。例如， R^6 可為甲基、乙基、丙基(直鏈或分支鏈)、丁基(直鏈或分支鏈)、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)。在一些實施例中， R^6 可為視情況經取代之芳基(諸如經單-、二-、或三-或更多取代之苯基)。在其他實施例中， R^6 可為視情況經取代之雜芳基。在還有其他實施例中， R^6 可為 $-CH_2OH$ 、 $-CH(Y^2)(OH)$ 或 $-C(O)Y^2$ 。在一些實施例中， R^6 之一部分可經酶裂解以提供式(I)之化合物，其中OH或 O^- 係存在於 R^6 上。

在一些實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 可獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 可均為氫。在其他實施例中， R^{3a} 及

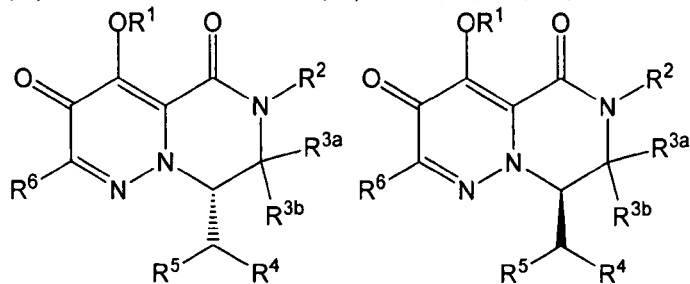
R^{3b} 中至少一者可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基。例如， R^{3a} 及 R^{3b} 中之一者或兩者可為未經取代或經取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 可均為未經取代之 C_{1-4} 烷基，例如， R^{3a} 及 R^{3b} 可均為甲基。在一些實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 可相同。在其他實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 可不同。

在一些實施例中，-----可為單鍵使得式(I)之化合物具有結構

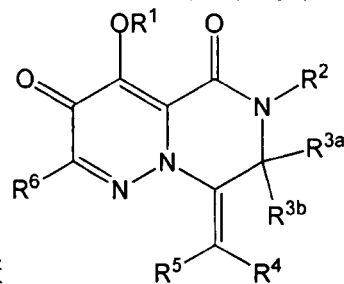


。當-----為單鍵時，以*指示之鍵可為如本文所

示之(S)-對掌性中心或(R)-對掌性中心：

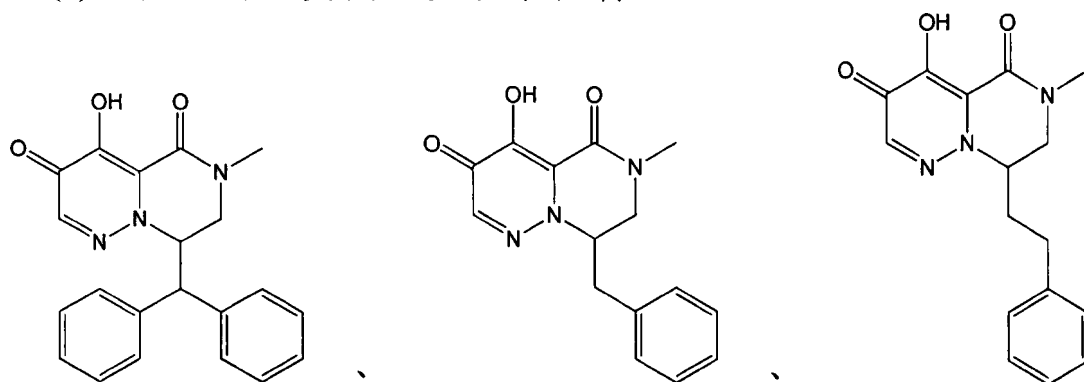


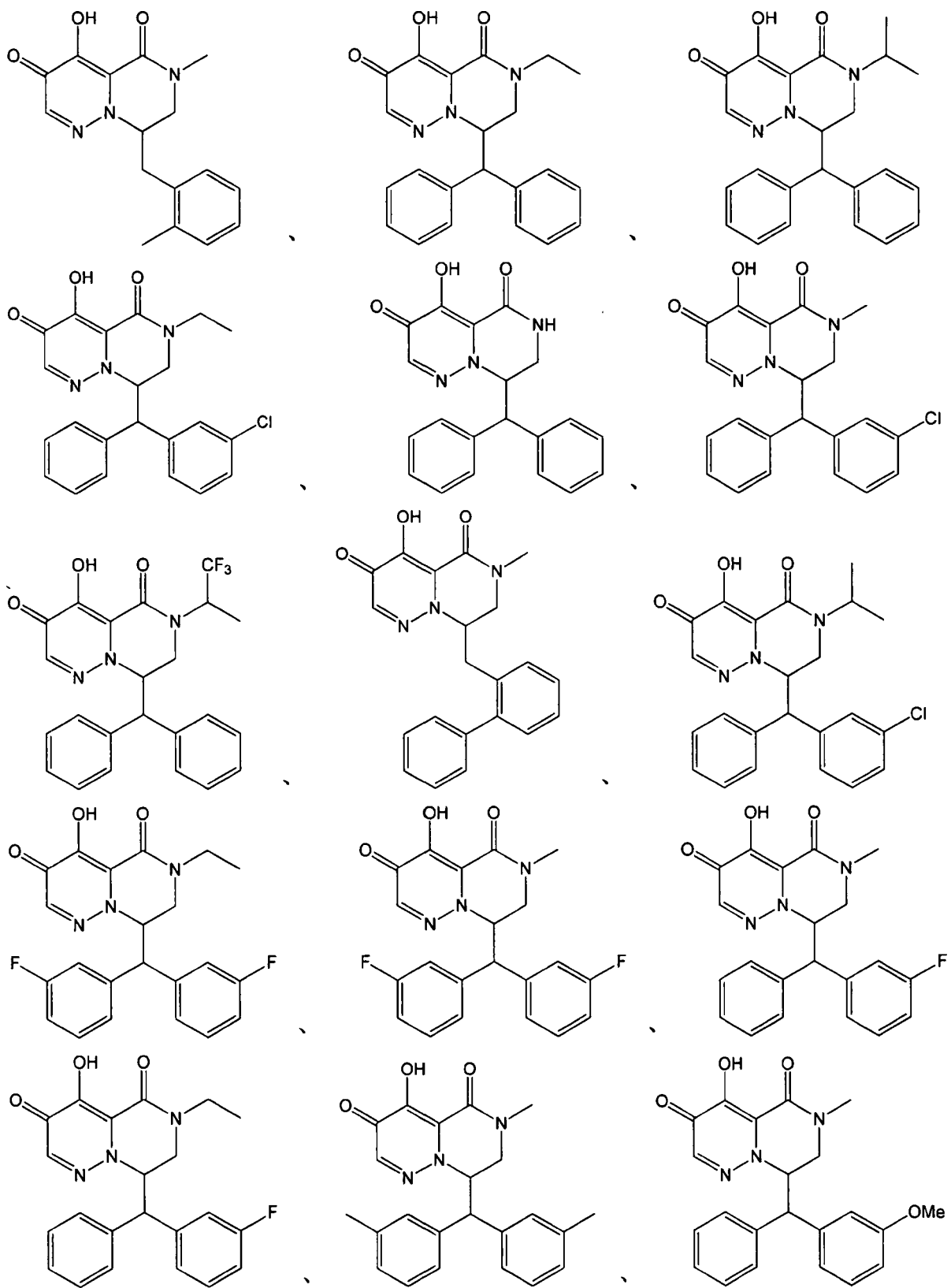
。在其他實施例中，-----

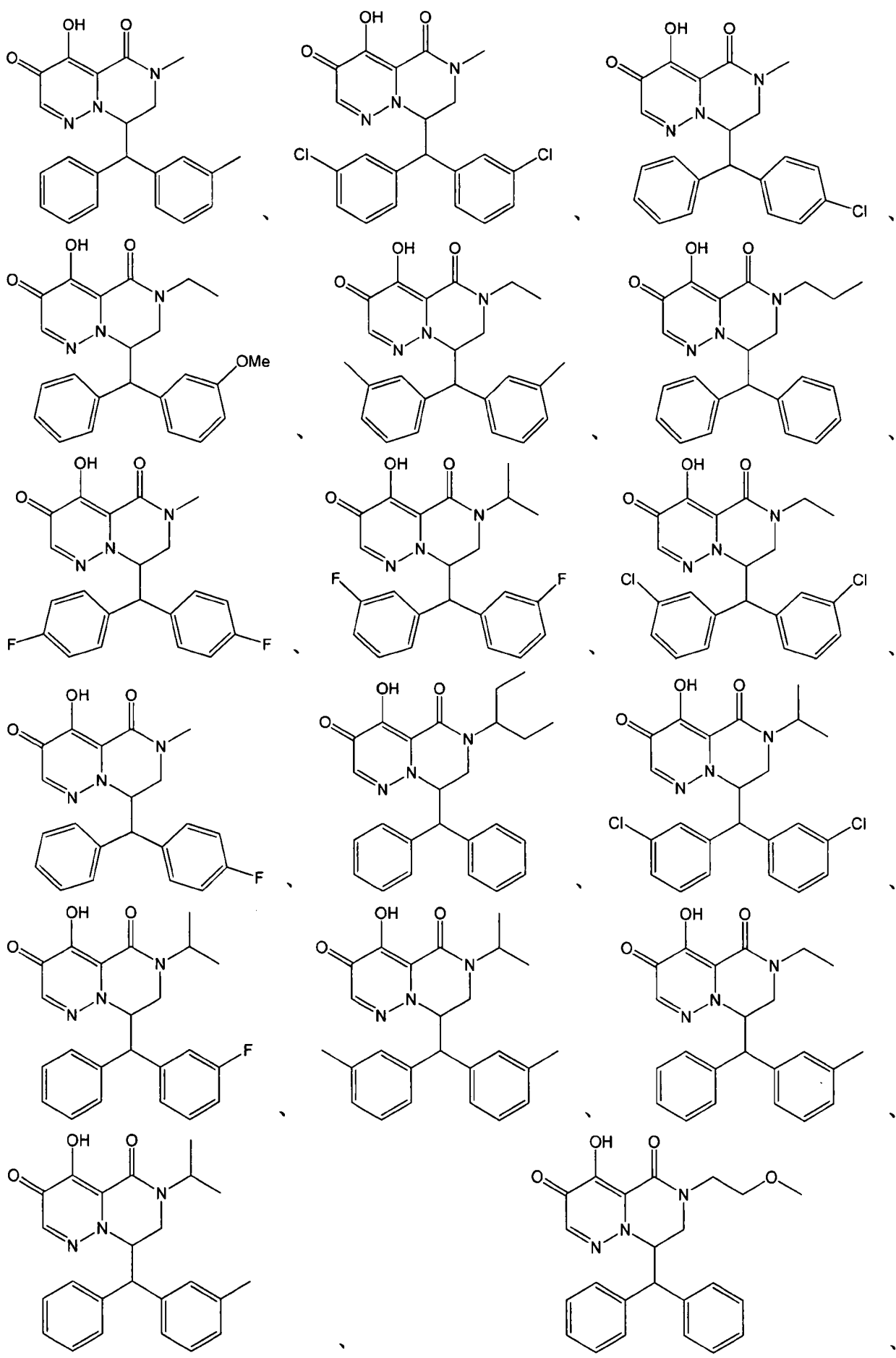


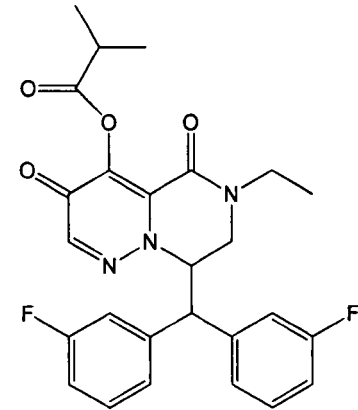
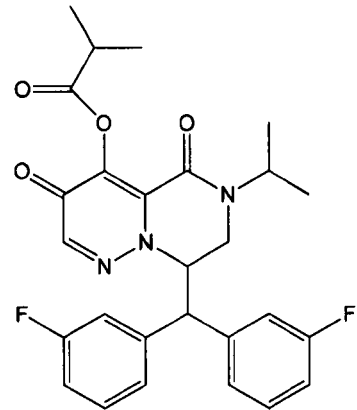
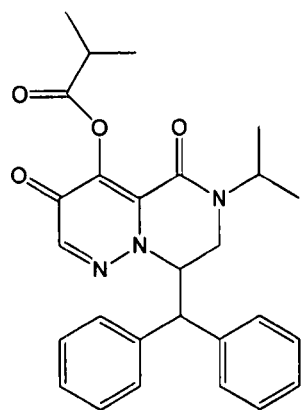
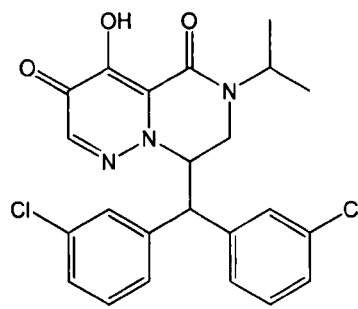
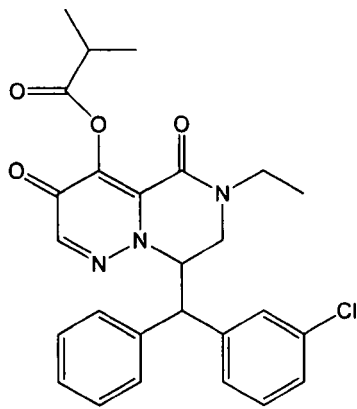
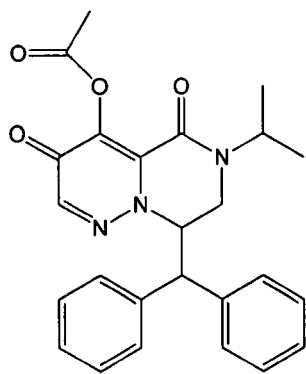
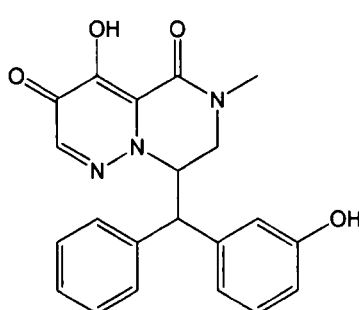
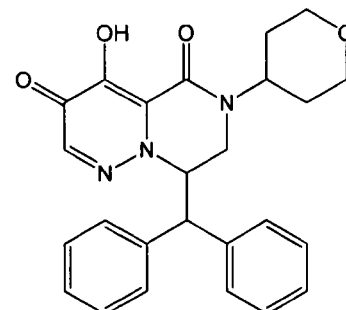
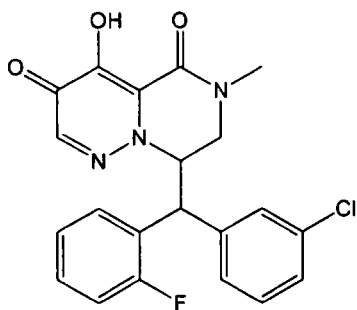
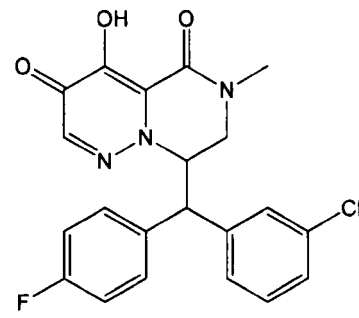
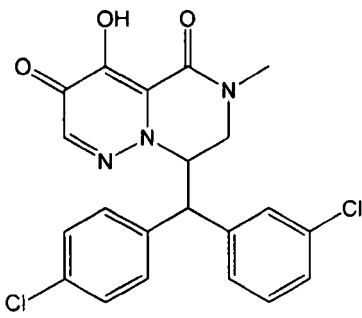
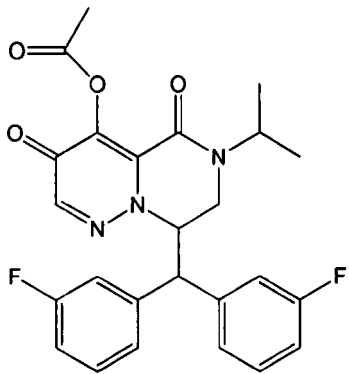
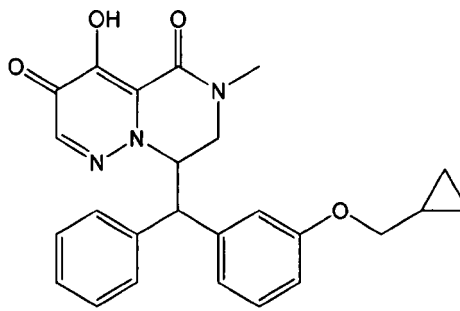
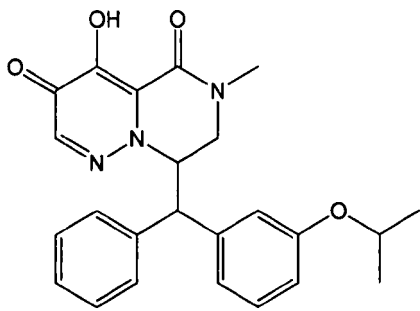
可為雙鍵使得式(I)之化合物具有結構

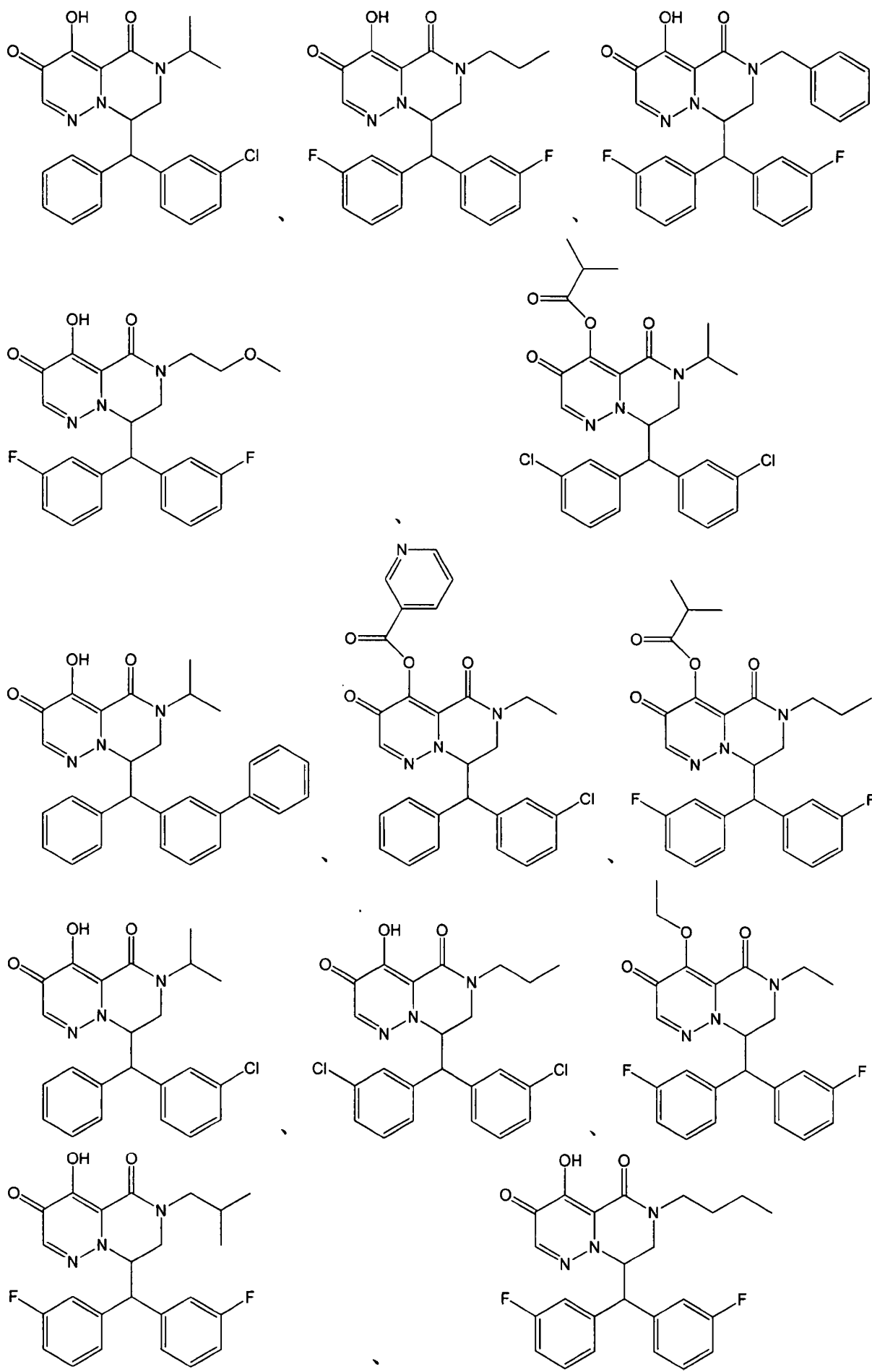
式(I)之化合物之實例包括以下各者：

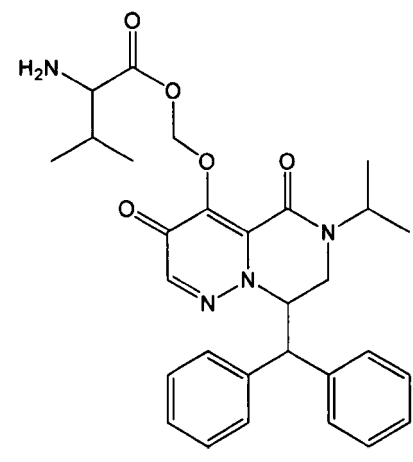
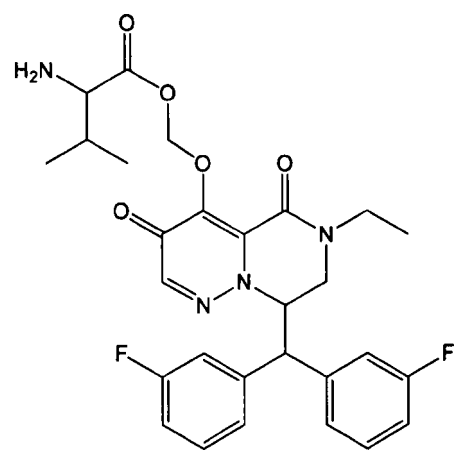
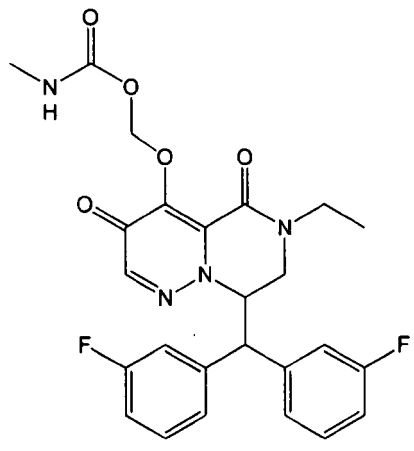
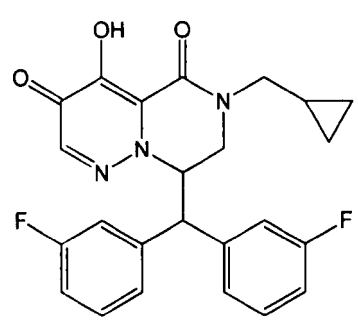
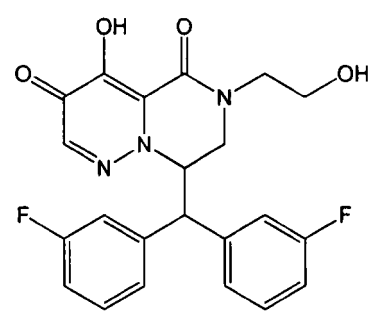
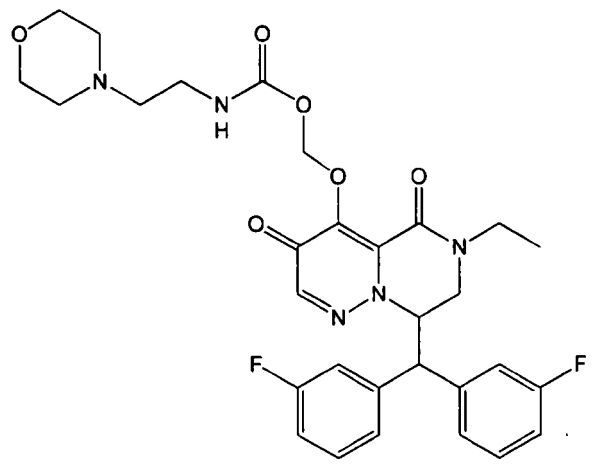
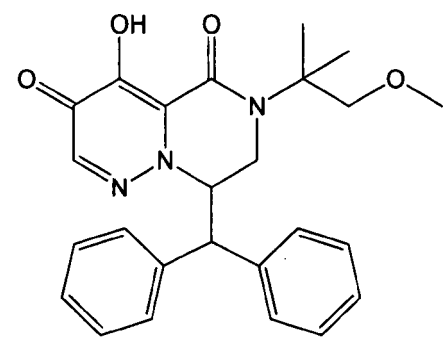
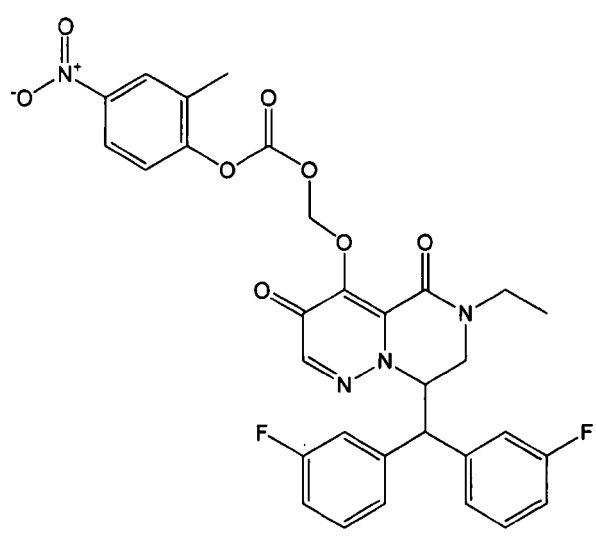


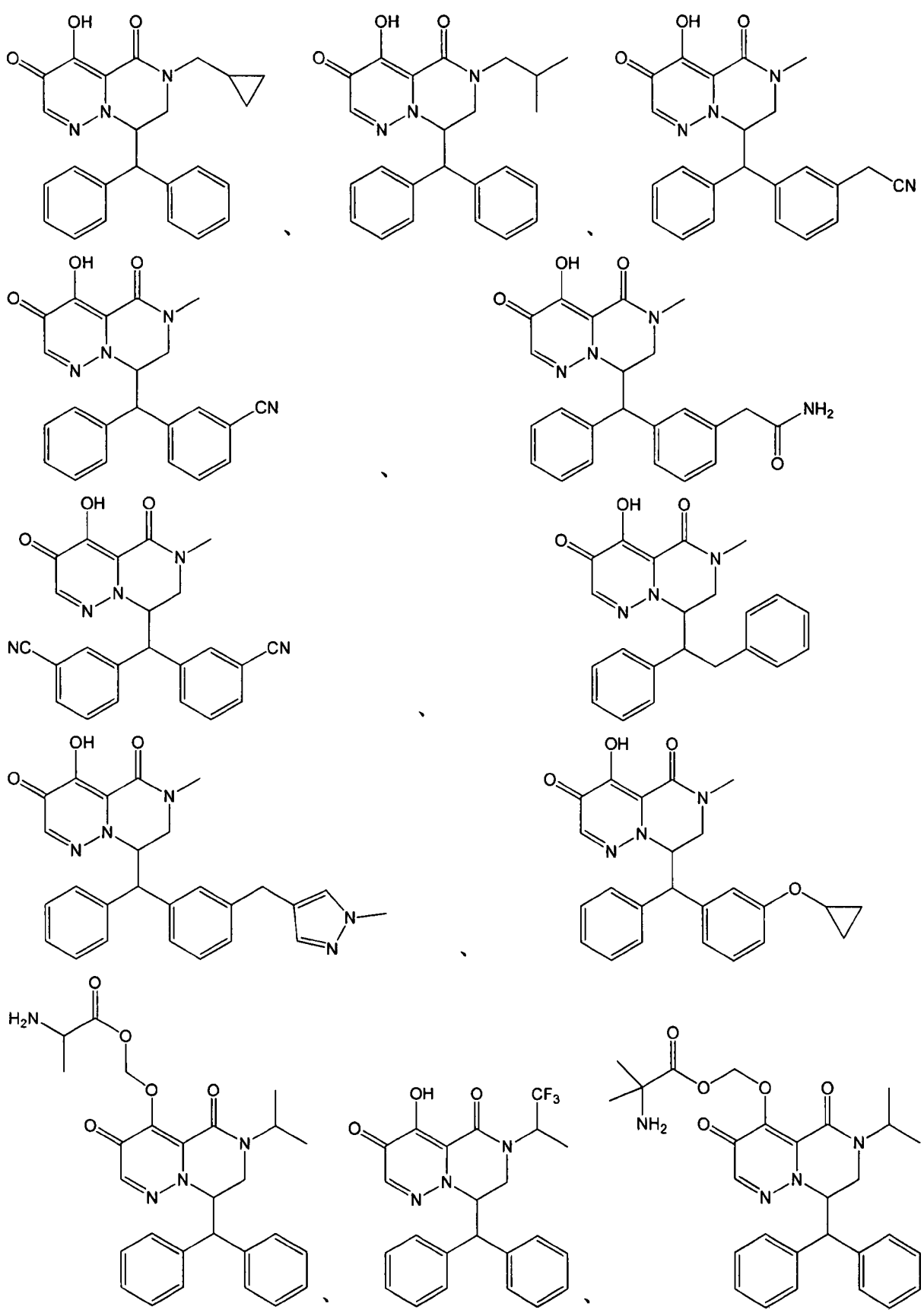


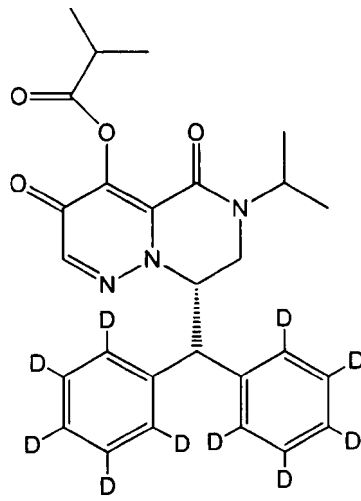
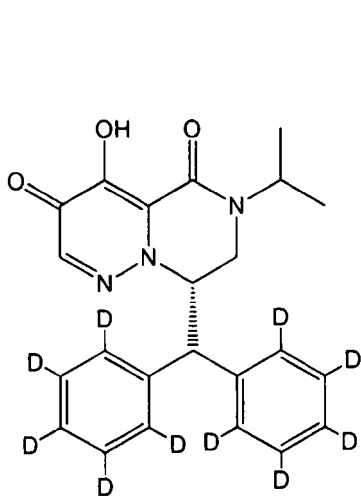
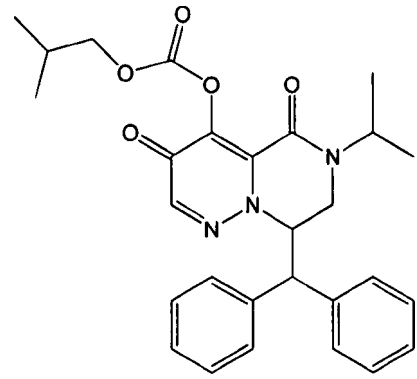
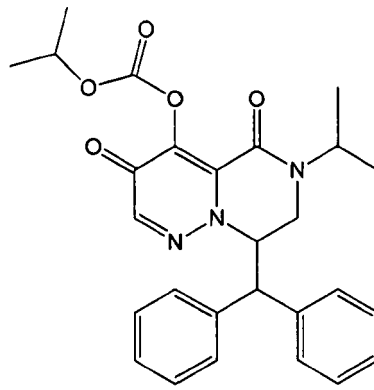
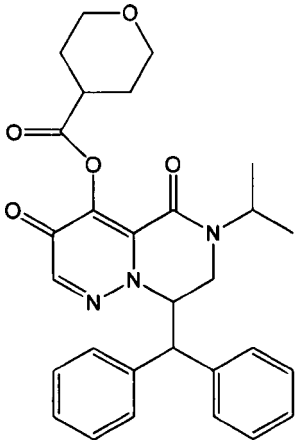
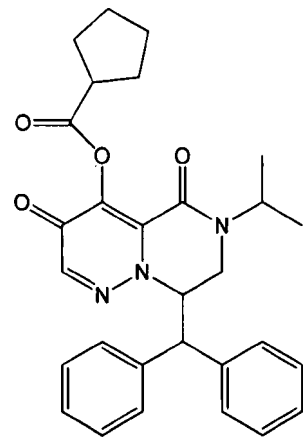
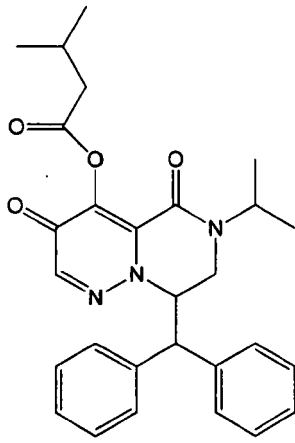
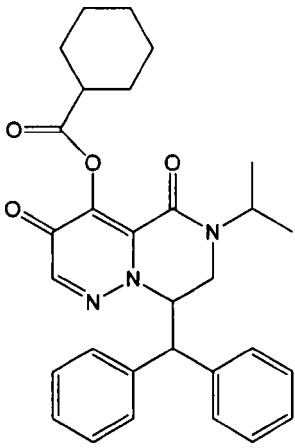










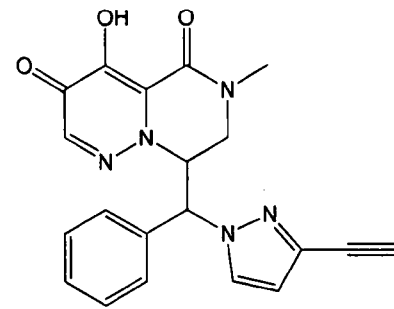
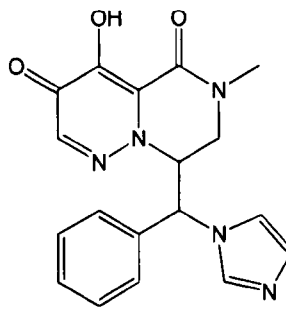
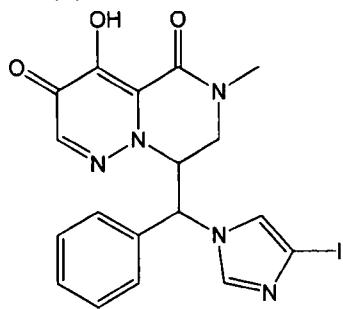


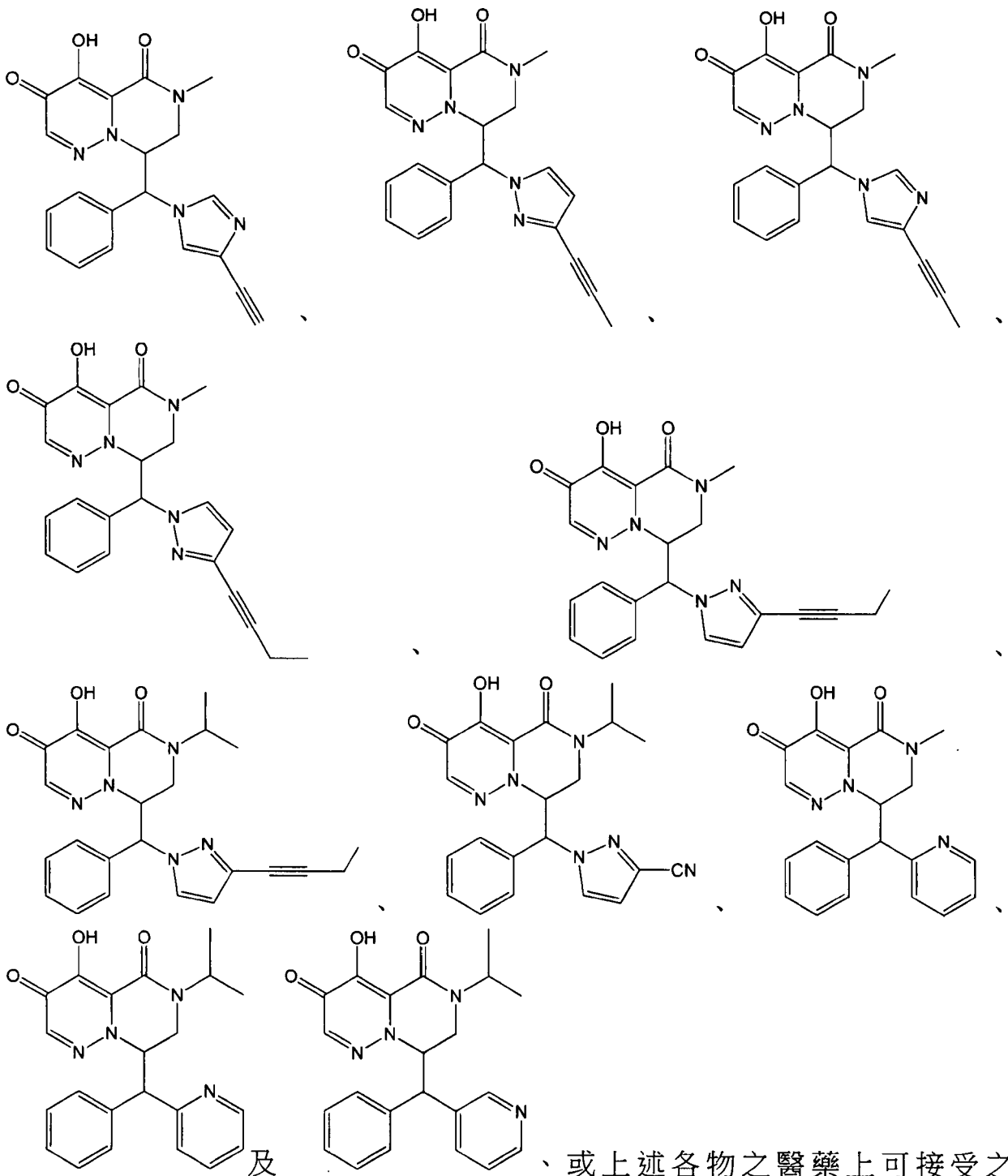
及

，或上述各物之醫藥上可

接受之鹽。

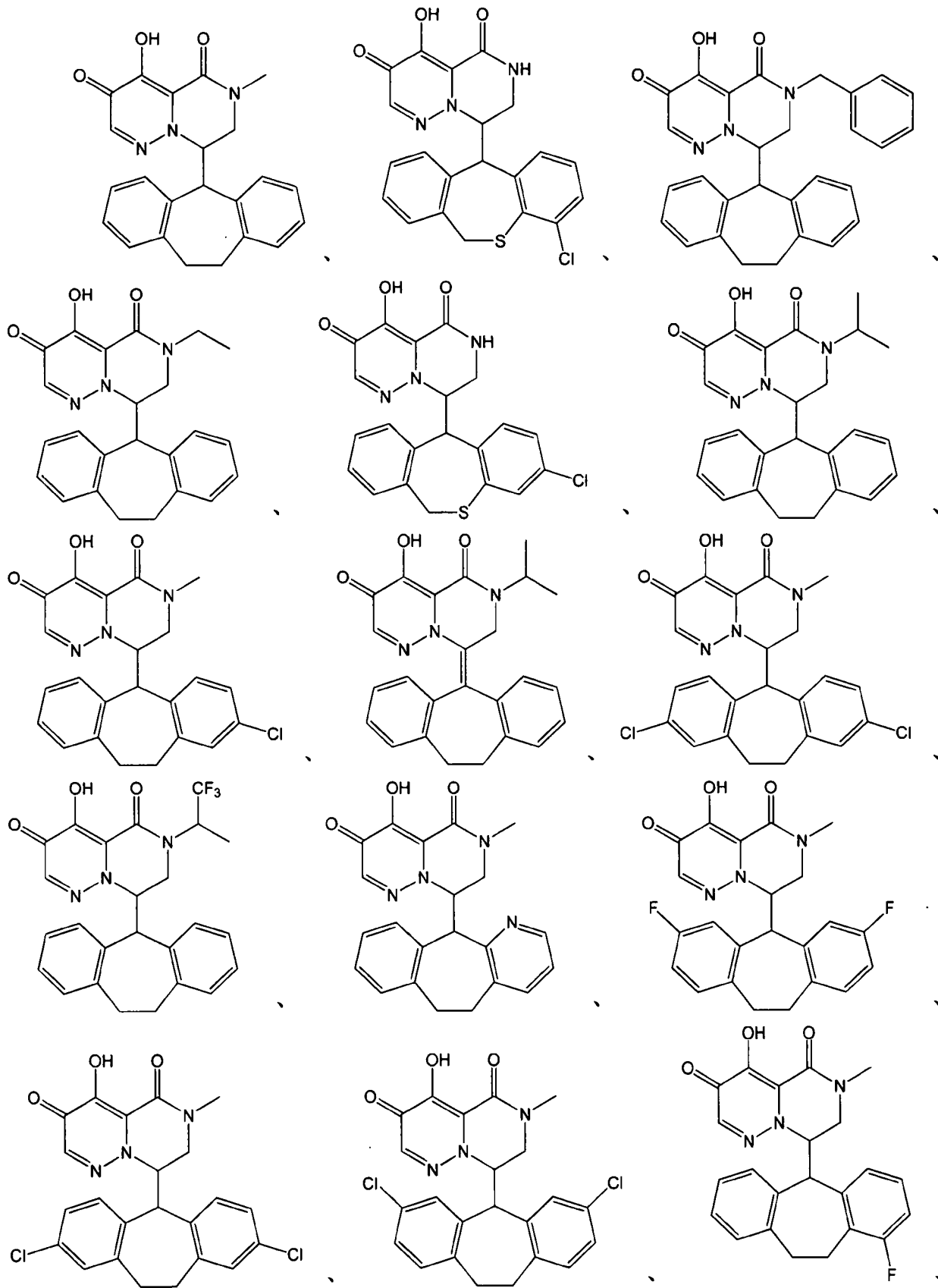
式(I)之化合物之其他實例包括以下各者：

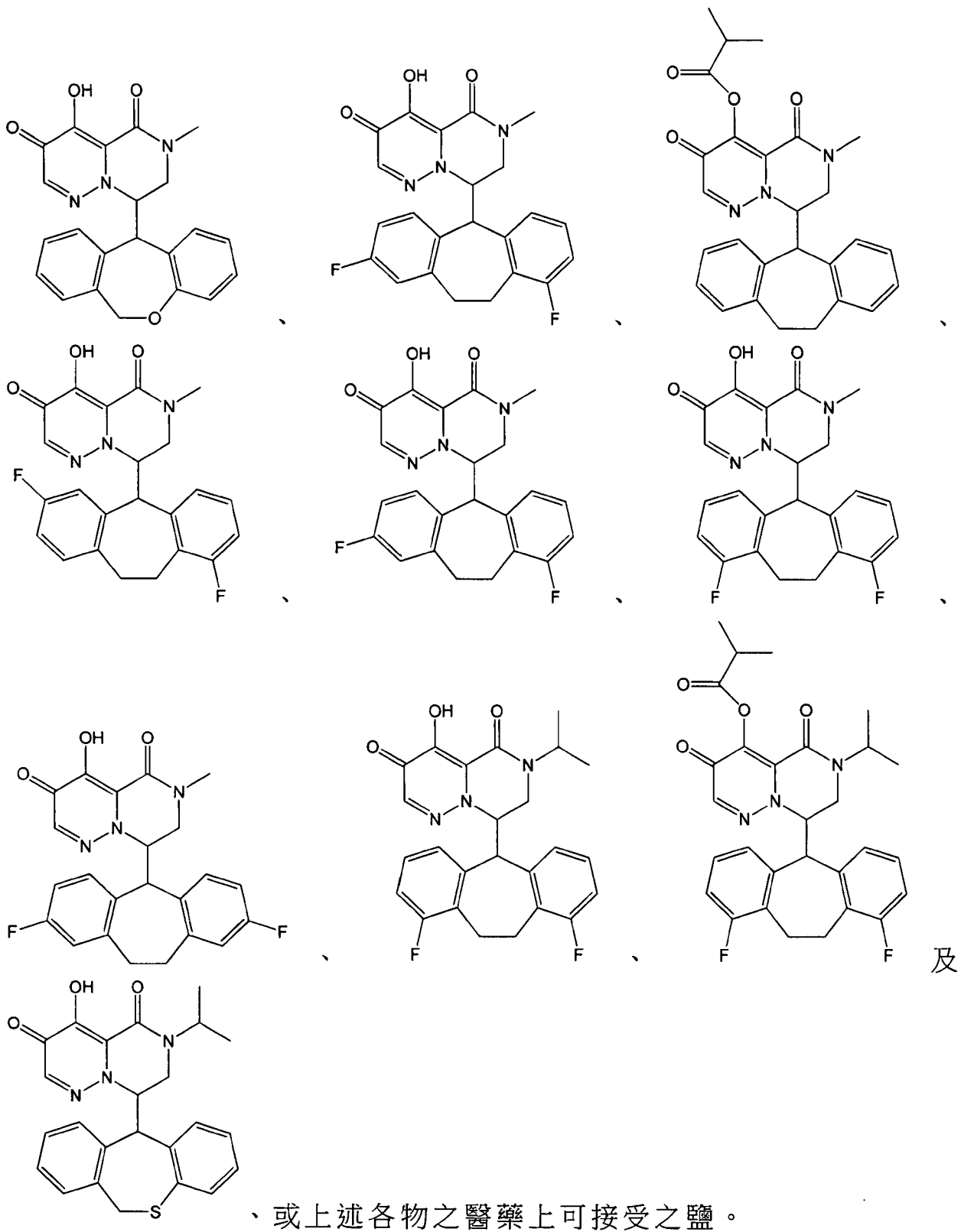




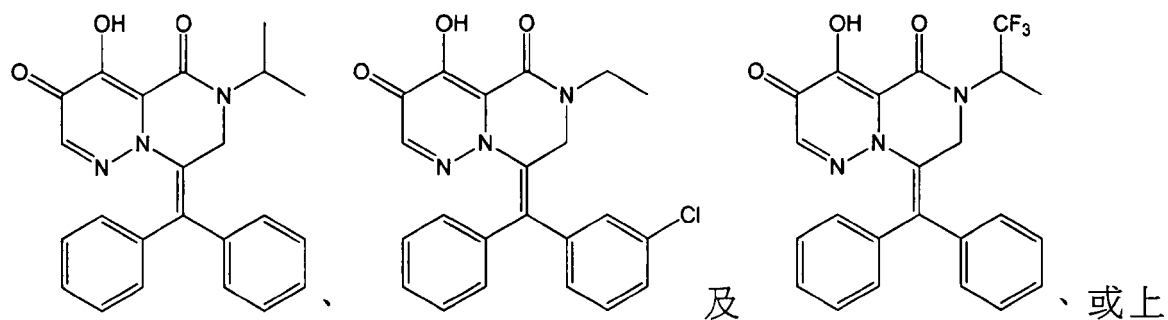
鹽。

式(I)之化合物之實例亦包括以下各者：



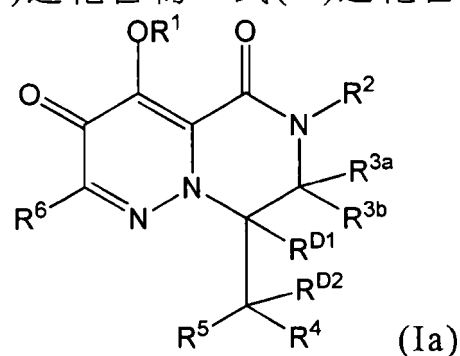


式(I)之化合物之其他實例包括以下各者：



述各物之醫藥上可接受之鹽。

如本文所述，在式(I)之化合物之具有氫之任何位置處，該氫可為氫的同位素，諸如氫-2(氘)。在一些實施例中，式(I)之化合物可為式(Ia)之化合物。式(Ia)之化合物之一些實施例提供於表A中。



表A

R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{D1}	R ^{D2}	R ⁴	R ⁴ 上之氘數	R ⁵	R ⁵ 上之氘數
D	D	D	D	D	苯基	0	苯基	0
H	D	D	D	D	苯基	0	苯基	0
D	H	D	D	D	苯基	0	苯基	0
D	D	H	D	D	苯基	0	苯基	0
D	D	D	H	D	苯基	0	苯基	0
D	D	D	D	H	苯基	0	苯基	0
H	H	D	D	D	苯基	0	苯基	0
H	D	H	D	D	苯基	0	苯基	0
H	D	D	H	D	苯基	0	苯基	0
H	D	D	D	H	苯基	0	苯基	0
D	H	H	D	D	苯基	0	苯基	0
D	H	D	H	D	苯基	0	苯基	0
D	H	D	D	H	苯基	0	苯基	0
D	D	H	H	D	苯基	0	苯基	0
D	D	H	D	H	苯基	0	苯基	0
D	D	D	H	H	苯基	0	苯基	0

R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{D1}	R ^{D2}	R ⁴	R ⁴ 上之氕數	R ⁵	R ⁵ 上之氕數
H	H	H	D	D	苯基	0	苯基	0
H	H	D	H	D	苯基	0	苯基	0
H	H	D	D	H	苯基	0	苯基	0
D	H	H	H	D	苯基	0	苯基	0
D	H	H	D	H	苯基	0	苯基	0
D	D	H	H	H	苯基	0	苯基	0
D	H	H	H	H	苯基	0	苯基	0
H	D	H	H	H	苯基	0	苯基	0
H	H	D	H	H	苯基	0	苯基	0
H	H	H	D	H	苯基	0	苯基	0
H	H	H	H	D	苯基	0	苯基	0
H	H	H	H	H	苯基	0	苯基	0
D	D	D	D	D	苯基	1	苯基	1
H	D	D	D	D	苯基	1	苯基	1
D	H	D	D	D	苯基	1	苯基	1
D	D	H	D	D	苯基	1	苯基	1
D	D	D	H	D	苯基	1	苯基	1
D	D	D	D	H	苯基	1	苯基	1
H	H	D	D	D	苯基	1	苯基	1
H	D	H	D	D	苯基	1	苯基	1
H	D	D	H	D	苯基	1	苯基	1
H	D	D	D	H	苯基	1	苯基	1
D	H	H	D	D	苯基	1	苯基	1
D	H	D	H	D	苯基	1	苯基	1
D	H	D	D	H	苯基	1	苯基	1
D	D	H	H	D	苯基	1	苯基	1
D	D	H	D	H	苯基	1	苯基	1
D	D	D	H	H	苯基	1	苯基	1
H	H	H	D	D	苯基	1	苯基	1
H	H	D	H	D	苯基	1	苯基	1
H	H	D	D	H	苯基	1	苯基	1
D	H	H	H	D	苯基	1	苯基	1
D	H	H	D	H	苯基	1	苯基	1
D	D	H	H	H	苯基	1	苯基	1
D	H	H	H	H	苯基	1	苯基	1
H	D	H	H	H	苯基	1	苯基	1
H	H	D	H	H	苯基	1	苯基	1

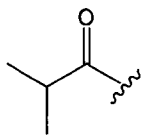
R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{D1}	R ^{D2}	R ⁴	R ⁴ 上之氬數	R ⁵	R ⁵ 上之氬數
H	H	H	D	H	苯基	1	苯基	1
H	H	H	H	D	苯基	1	苯基	1
H	H	H	H	H	苯基	1	苯基	1
D	D	D	D	D	苯基	2	苯基	2
H	D	D	D	D	苯基	2	苯基	2
D	H	D	D	D	苯基	2	苯基	2
D	D	H	D	D	苯基	2	苯基	2
D	D	D	H	D	苯基	2	苯基	2
D	D	D	D	H	苯基	2	苯基	2
H	H	D	D	D	苯基	2	苯基	2
H	D	H	D	D	苯基	2	苯基	2
H	D	D	H	D	苯基	2	苯基	2
H	D	D	D	H	苯基	2	苯基	2
D	H	H	D	D	苯基	2	苯基	2
D	H	D	H	D	苯基	2	苯基	2
D	H	D	D	H	苯基	2	苯基	2
D	D	H	H	D	苯基	2	苯基	2
D	D	H	D	H	苯基	2	苯基	2
D	D	D	H	H	苯基	2	苯基	2
H	H	H	D	D	苯基	2	苯基	2
H	H	D	H	D	苯基	2	苯基	2
H	H	D	D	H	苯基	2	苯基	2
D	H	H	H	D	苯基	2	苯基	2
D	H	H	D	H	苯基	2	苯基	2
D	D	H	H	H	苯基	2	苯基	2
D	H	H	H	H	苯基	2	苯基	2
H	D	H	H	H	苯基	2	苯基	2
H	H	D	H	H	苯基	2	苯基	2
H	H	H	D	H	苯基	2	苯基	2
H	H	H	H	D	苯基	2	苯基	2
H	H	H	H	H	苯基	2	苯基	2
D	D	D	D	D	苯基	3	苯基	3
H	D	D	D	D	苯基	3	苯基	3
D	H	D	D	D	苯基	3	苯基	3
D	D	H	D	D	苯基	3	苯基	3
D	D	D	H	D	苯基	3	苯基	3
D	D	D	D	H	苯基	3	苯基	3

R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{D1}	R ^{D2}	R ⁴	R ⁴ 上之氕數	R ⁵	R ⁵ 上之氕數
H	H	D	D	D	苯基	3	苯基	3
H	D	H	D	D	苯基	3	苯基	3
H	D	D	H	D	苯基	3	苯基	3
H	D	D	D	H	苯基	3	苯基	3
D	H	H	D	D	苯基	3	苯基	3
D	H	D	H	D	苯基	3	苯基	3
D	H	D	D	H	苯基	3	苯基	3
D	D	H	H	D	苯基	3	苯基	3
D	D	H	D	H	苯基	3	苯基	3
D	D	D	H	H	苯基	3	苯基	3
H	H	H	D	D	苯基	3	苯基	3
H	H	D	H	D	苯基	3	苯基	3
H	H	D	D	H	苯基	3	苯基	3
D	H	H	H	D	苯基	3	苯基	3
D	H	H	D	H	苯基	3	苯基	3
D	D	H	H	H	苯基	3	苯基	3
D	H	H	H	H	苯基	3	苯基	3
H	D	H	H	H	苯基	3	苯基	3
H	H	D	H	H	苯基	3	苯基	3
H	H	H	D	H	苯基	3	苯基	3
H	H	H	H	D	苯基	3	苯基	3
H	H	H	H	H	苯基	3	苯基	3
D	D	D	D	D	苯基	4	苯基	4
H	D	D	D	D	苯基	4	苯基	4
D	H	D	D	D	苯基	4	苯基	4
D	D	H	D	D	苯基	4	苯基	4
D	D	D	H	D	苯基	4	苯基	4
D	D	D	D	H	苯基	4	苯基	4
H	H	D	D	D	苯基	4	苯基	4
H	D	H	D	D	苯基	4	苯基	4
H	D	D	H	D	苯基	4	苯基	4
H	D	D	D	H	苯基	4	苯基	4
D	H	H	D	D	苯基	4	苯基	4
D	H	D	H	D	苯基	4	苯基	4
D	H	D	D	H	苯基	4	苯基	4
D	D	H	H	D	苯基	4	苯基	4
D	D	H	D	H	苯基	4	苯基	4

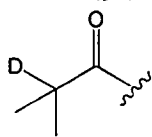
R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{D1}	R ^{D2}	R ⁴	R ⁴ 上之氘數	R ⁵	R ⁵ 上之氘數
D	D	D	H	H	苯基	4	苯基	4
H	H	H	D	D	苯基	4	苯基	4
H	H	D	H	D	苯基	4	苯基	4
H	H	D	D	H	苯基	4	苯基	4
D	H	H	H	D	苯基	4	苯基	4
D	H	H	D	H	苯基	4	苯基	4
D	D	H	H	H	苯基	4	苯基	4
D	H	H	H	H	苯基	4	苯基	4
H	D	H	H	H	苯基	4	苯基	4
H	H	D	H	H	苯基	4	苯基	4
H	H	H	D	H	苯基	4	苯基	4
H	H	H	H	D	苯基	4	苯基	4
H	H	H	H	H	苯基	4	苯基	4
D	D	D	D	D	苯基	5	苯基	5
H	D	D	D	D	苯基	5	苯基	5
D	H	D	D	D	苯基	5	苯基	5
D	D	H	D	D	苯基	5	苯基	5
D	D	D	H	D	苯基	5	苯基	5
D	D	D	D	H	苯基	5	苯基	5
H	H	D	D	D	苯基	5	苯基	5
H	D	H	D	D	苯基	5	苯基	5
H	D	D	H	D	苯基	5	苯基	5
H	D	D	D	H	苯基	5	苯基	5
D	H	H	D	D	苯基	5	苯基	5
D	H	D	H	D	苯基	5	苯基	5
D	H	D	D	H	苯基	5	苯基	5
D	D	H	H	D	苯基	5	苯基	5
D	D	H	D	H	苯基	5	苯基	5
D	D	D	H	H	苯基	5	苯基	5
H	H	H	D	D	苯基	5	苯基	5
H	H	D	H	D	苯基	5	苯基	5
H	H	D	D	H	苯基	5	苯基	5
D	H	H	H	D	苯基	5	苯基	5
D	H	H	D	H	苯基	5	苯基	5
D	D	H	H	H	苯基	5	苯基	5
D	H	H	H	H	苯基	5	苯基	5
H	D	H	H	H	苯基	5	苯基	5

R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{D1}	R ^{D2}	R ⁴	R ⁴ 上之氘數	R ⁵	R ⁵ 上之氘數
H	H	D	H	H	苯基	5	苯基	5
H	H	H	D	H	苯基	5	苯基	5
H	H	H	H	D	苯基	5	苯基	5
H	H	H	H	H	苯基	5	苯基	5

在表A之一些實施例中，R¹可為氫。在表A之其他實施例中，R¹可為氘。在表A之還有其他實施例中，R¹可為-C(=O)Y¹，例如，R¹可為-C(=O)-視情況經取代之C₁₋₆烷基。在表A之一些實施例中，R²可為視情況經取代之C₁₋₆烷基。在表A之一些實施例中，R¹可為氫及R²可為未經取代之C₁₋₆烷基。在表A之其他實施例中，R¹可為-C(=O)C₁₋₆烷基及R²可為未經取代之C₁₋₆烷基。在表A之一些實施例中，R¹可為



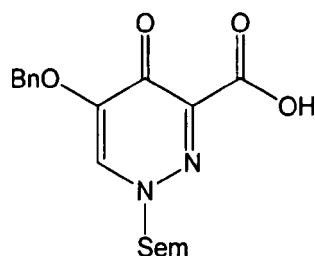
及R²可為異丙基。在一些實施例中，R¹及/或R²可包括一或多

個氘原子。例如，R¹可為氘或R¹可為 ，及/或R²可為-CH(CH₃)(CD₃)或R²可為-CH(CH₃)(CD₃)。

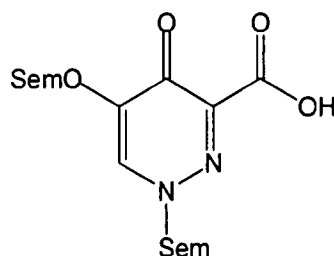
合成

式(I)之化合物、及述於本文中之其等可以多種不同方式加以製備。式(I)之化合物之一般合成途徑、及用於合成式(I)之化合物之起始物質之一些實例顯示並描述於本文中。顯示並描述於本文中之該等途徑僅係例示性且無意或不應將其解釋為以任何方式限制申請專利範圍之範疇。熟習此項技藝者當知曉對所揭示合成之修改及基於本文揭示內容來設計替代途徑；所有該等修改及替代途徑係屬於申請專利範圍之範疇。

式(I)之化合物可從各種受保護中間物(包括顯示於下方之這兩種受保護中間物)開始加以製備。



中間產物A



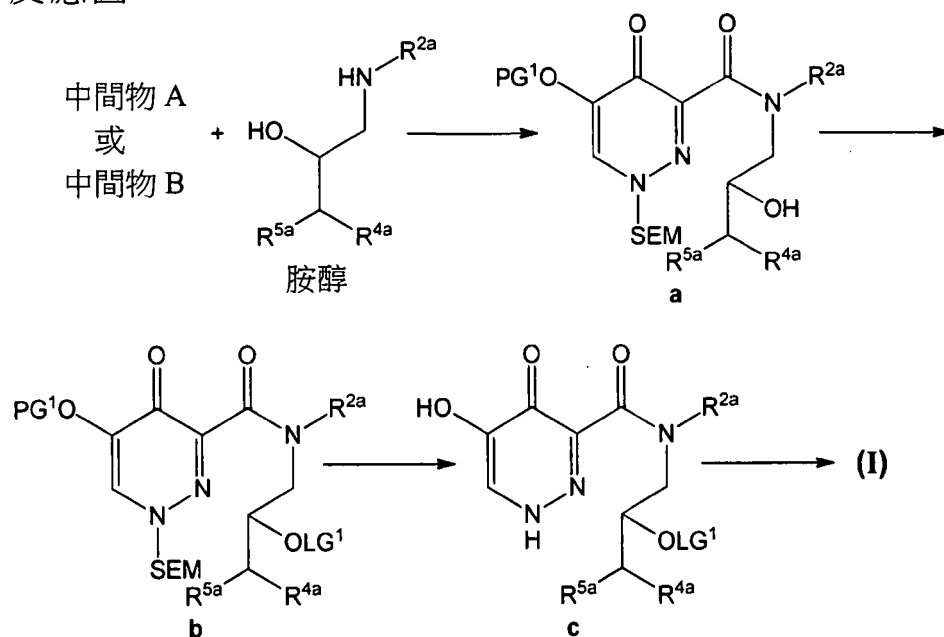
中間產物B

Bn=苄基

SEM=[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基

從顯示於本文中之中間物及胺基醇諸如中間物A或中間物B開始來形成式(I)之化合物之方法顯示於反應圖1、2、3、4、5及6中。於反應圖1、2及3中， R^{2a} 、 R^{4a} 及 R^{5a} 可與本文中針對式(I)所述之 R^2 、 R^4 及 R^5 相同， PG^1 可為苄基或SEM基及 LG^1 可離去基。

反應圖1



如反應圖1所顯示，中間物A或中間物B可與1,2-胺基醇進行偶聯。用於上述中間物與1,2-胺基醇之偶聯之適宜反應條件之實例包括(但不限於)在DMF中之胺鹼(諸如N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)或三乙胺(TEA))的存在下之碳二亞胺(例如， N,N' -二環己基碳二亞胺(DCC)、 N,N' -二異丙基碳二亞胺(DIC)或1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺

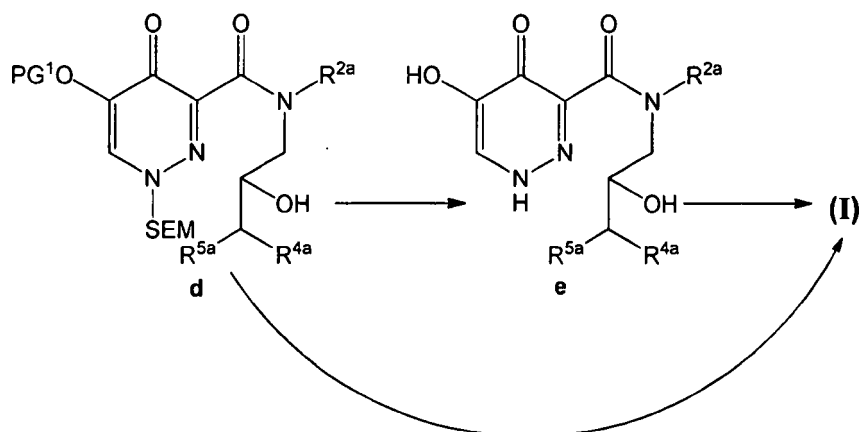
(EDCI))；六氟磷酸 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎘 (HATU)、六氟磷酸 *O*-苯并三唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎘 (HBTU) 或四氟硼酸 *O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎘 (TBTU)；及在胺鹼(諸如，述於本文中之其等)的存在下之丙基膦酸酐(T3P)。

化合物 **a** 之未受保護二級醇之氫可經置換以提供適宜之離去基部分。適宜之離去基為熟習此項技藝者所熟知。在一些實施例中，離去基可為 I、Br、Cl、甲磺醯基部分及/或甲苯磺醯基部分。

PG¹ 及連接至化合物 **b** 之氫之 SEM 基可利用熟習此項技藝者熟知的方法脫去。例如，苄基可經由氫解脫去。氫解可利用多種方法，諸如，Pd 或 Pt 觸媒(例如，Pd/C 或 PtO₂) 組合氫源(例如，H₂ 或甲酸)、強酸、氧化為苯甲酸鹽及在鹼性條件下之後續水解、及 2,3-二氯-5,6-二氟基-對苯并醌(DDQ) 來達成。該(等)SEM 基可使用濃 HF、氟化四正丁基銨(TBAF)、氟化銻、四氟硼酸鋰、三氟乙酸(TFA) 或在乙醇中之對甲苯磺酸吡啶鎘於回流溫度下脫去。

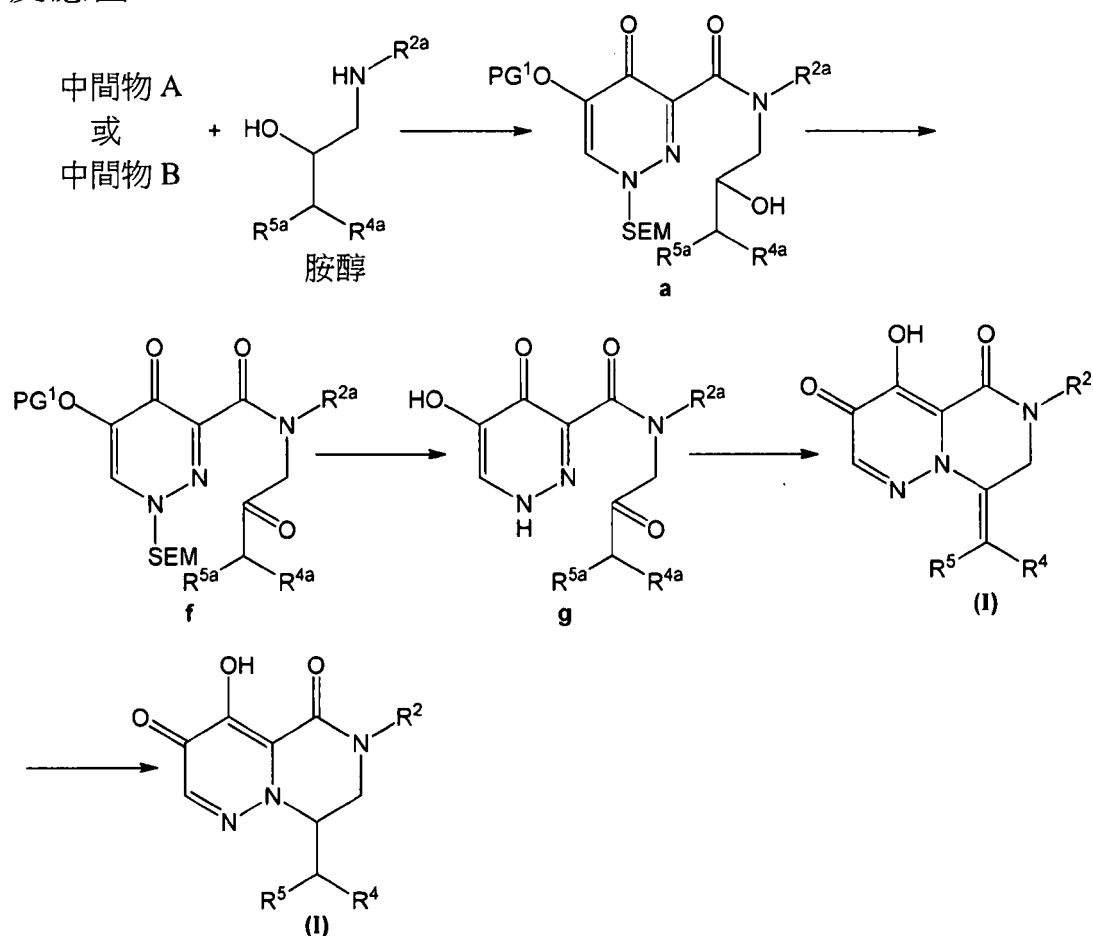
離去基部分 OLG¹ 可經脫去及該化合物可使用酸或鹼進行環化以形成式(I)之化合物。適宜之酸及鹼為熟習此項技藝者所熟知。在一些實施例中，該鹼可為碳酸鉀。其他鹼包括碳酸鈉、碳酸鈣、碳酸銻、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈣、碳酸銻、三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、KOH 及 NaOH。適宜之酸包括磺酸(例如，甲磺酸及對甲苯磺酸)、三氟乙酸(TFA) 及 HCl。於一些情況中，用於脫去 PG¹ 及 SEM 基之試劑(例如，氟化銻或氟化四正丁基銨(TBAF)) 可接著促進式(I)之化合物之環化。

反應圖2



如反應圖2所顯示，PG¹及連接至氮之SEM基可利用一或多種本文所述方法從化合物脫去。式(I)之化合物可接著藉由光延閉環環化來形成。該光延閉環環化可使用磷試劑(例如，三苯基磷、三烷基磷、三芳基磷或聚合物負載之三苯基磷)與諸如偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)或偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)之偶氮二羧酸酯之組合來達成。或者，可使用適宜之酸(例如，三氟乙酸)在高溫下以單一步驟脫去PG¹及SEM基且使該環封閉以形成式(I)之化合物。

反應圖3

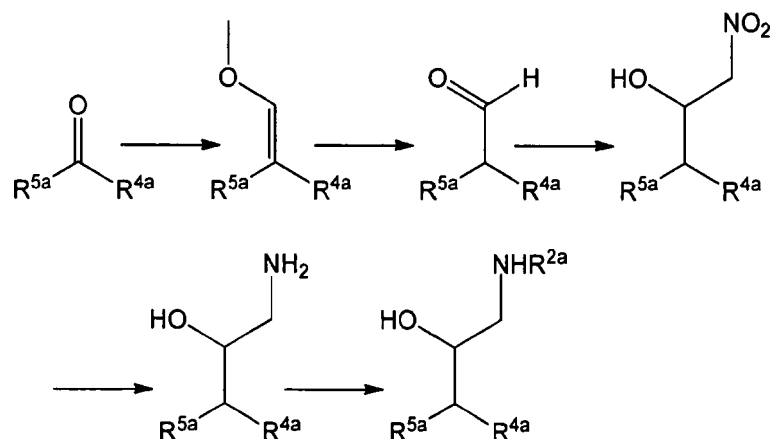


於反應圖3中，化合物可如本文所述來形成。可使用熟習此項技藝者所熟知的試劑及條件使二級醇氧化為酮。適宜氧化試劑及條件之實例包括(但不限於)戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)、IBX(2-碘醯基苯甲酸)、TPAP/NMO(過鈎酸四丙基銨/N-甲基嗎啉N-氧化物)、斯文氧化試劑(Swern oxidation reagent)、PCC(氯鉻酸吡啶鎂)、PDC(重鉻酸吡啶鎂)、過碘酸鈉、科林試劑(Collin's reagent)、科里-金試劑(Corey-Kim's reagent)、莫發特試劑(Moffatt reagent)、瓊斯試劑(Jones' reagent)、歐芬腦爾試劑(Oppenauer's reagent)、硝酸銻銨(CAN)、在水中之 $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 、於矽藻土上之 Ag_2CO_3 、在水性乙二醇二甲醚(glyme)中之熱 HNO_3 、 O_2 -吡啶 CuCl 、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -吡啶、重鉻酸鉀、及過氧化苯甲醯- NiBr_2 。

PG^1 及連接至氮之SEM基可利用一或多種本文所述方法脫去以提供化合物g。六員環可在酸性條件下形成以提供式(I)之化合物，其中-----為雙鍵。適宜酸之實例包括(但不限於)磺酸(例如，甲磺酸及對甲苯磺酸)、硫酸、三氟乙酸(TFA)及 HCl 。雙鍵可使用氫氣在鈀或鉑觸媒(諸如 Pd/C 或 PtO_2)的存在下氫化為單鍵。

可用於製備式(I)之化合物之胺基醇可自商業上購得或依照提供於本文中之程序，例如，顯示於反應圖4至6中之程序加以製備。

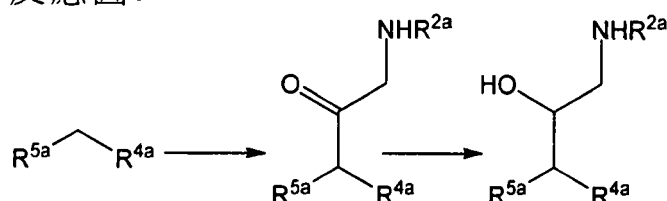
反應圖4



如反應圖4所顯示，酮係使用以烷氧基為主之磷鹵化物在維蒂希

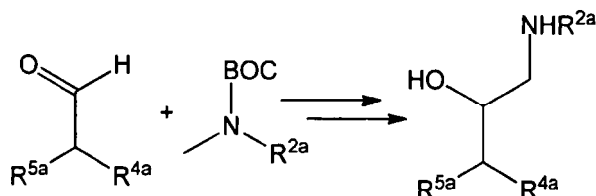
類反應(Wittig-type reaction)條件下進行烯化以形成乙烯基烷氧基中間物。該乙烯基烷氧基中間物可利用熟習此項技藝者所熟知的方法(諸如過氯酸)水解為醛。可透過硝基-醛醇反應新增硝基甲烷至醛。利用熟習此項技藝者所熟知的方法及條件，可使硝基還原成NH₂基。NH₂基可進行還原烷基化以形成胺基醇。

反應圖5



用於形成胺基醇之另一方法顯示於反應圖5中。可添加胺基酸酯至利用熟習此項技藝者所熟知的方法，例如，使用n-BuLi獲得之起始物質之陰離子。酮可使用一或多種適宜之試劑及條件，諸如，述於本文中之其等還原為羥基。為使副反應最小化且/或促進該(等)反應，可藉由適宜保護基使胺基酸酯之氮受保護。可在利用熟習此項技藝者所熟知的方法在還原酮之前或之後脫去該保護基。

反應圖6



反應圖6顯示用於形成胺基醇之另一方法。胺基醇可利用熟習此項技藝者所熟知的方法(Snieckus等人，*Tet.Lett.*(1994) 35(24):4067-4070)藉由直接鋰化作用接著縮合反應來形成。

醫藥組合物

述於本文中之一些實施例係關於一種醫藥組合物，其可包含有效量之一或多種本文所述化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

術語「醫藥組合物」係指一或多種本文所揭示化合物與其他化學組分諸如稀釋劑或載劑之混合物。該醫藥組合物有利於化合物投與至生物體之投與。醫藥組合物亦可藉由使化合物與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、及水楊酸之無機或有機酸反應來獲得。醫藥組合物一般將定製為特定所欲投藥途徑。

術語「生理上可接受」係定義不廢除化合物之生物活性及性質之載劑、稀釋劑或賦形劑。

如本文所用，「載劑」係指促進化合物併入至細胞或組織中之化合物。例如，但非限制性地，二甲亞砜(DMSO)為有利於吸收許多種有機化合物於個體之細胞或組織中之常用載劑。

如本文所用，「稀釋劑」係指醫藥組合物中之不具有藥理學活性但可能係醫藥上必需或期望之成分。例如，稀釋劑可用於增加其質量對於製造及/或投與而言過小之有效藥物之體積。稀釋劑亦可為用於溶解意欲藉由注射、攝取或吸入投與之藥物之液體。相關技藝中稀釋劑之常見形式為經緩衝之水溶液，諸如，但非限制性地，為模擬人類血液組成之經磷酸鹽緩衝之生理鹽水。

如本文所用，「賦形劑」係指添加至醫藥組合物以對該組合物提供(但不限於)體積、稠度、穩定性、結合能力、潤滑、崩解能力等之惰性物質。「稀釋劑」為賦形劑之一種類型。

述於本文中之醫藥組合物可本身、或呈與其他活性成分(如在組合療法中)、或載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合混合的醫藥組合物形式投與至人類患者。恰當的配方係取決於所選擇的投藥途徑。用於調配及投與本文所述化合物之技術為熟習此項技藝者所熟知。

可以本身為吾人已知的方式(例如藉由習知之混合、溶解、粒化、製造糖衣丸、磨細(levigating)、乳化、囊封、包埋或製錠製程)

製造揭示於本文中之醫藥組合物。另外，該等活性組分係以可有效達成其所欲目的的量包含。用於本文所揭示醫藥組合物中之許多種化合物可呈與醫藥上可相容之抗衡離子之鹽形式提供。

相關技藝中既存的投與化合物之多種技術包括(但不限於)口腔、直腸、局部、氣霧劑、注射及非經腸式遞送，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接室內、腹膜內、鼻內及眼內注射。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及/或包含一或多種本文所述化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可經肌肉內投與。在其他實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及/或包含一或多種本文所述化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可經鼻內投與。在還有其他實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及/或包含一或多種本文所述化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可經皮內投與。在再其他實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及/或包含一或多種本文所述化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可經口投與。

在經口投與之情況下，一或多種本文所述化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)可調配成適於待治療個體口腔攝取之錠劑、丸劑、糖衣丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液及類似物。注射液可製備成習知形式，製備成液體溶液或懸浮液、適於注射之前在液體中形成溶液或懸浮液之固體形式、或製備成乳液形式。用於鼻內遞送之醫藥組合物亦可包含通常經製備以輔助模擬鼻分泌物之滴劑及噴劑。

亦可改以局部方式替代全身方式，例如，藉由直接地注射該化

合物至受感染區域來投與該化合物，通常係呈積存或持續釋放調配物形式。另外，可呈標靶藥物遞送系統形式，例如，呈塗佈組織特異性抗體之脂質體形式來投與該化合物。脂質體將靶向及被器官選擇性吸收。

若需要，該等組合物可存在於包裝或施配裝置中，該包裝或施配裝置可包括一或多種含活性成分之單位劑型。該包裝可(例如)包括金屬或塑膠薄膜，諸如泡殼包裝。該包裝或施配裝置可附隨投藥說明書。該包裝或施配器亦可附隨以與由管理藥品製造、使用、或銷售之政府機構所規定之形式之容器相關聯之注意事項，該注意事項反映用於人體或動物投藥用藥物之形式獲得該機構批准。該注意事項可為例如由美國食品及藥品管理局針對處方藥品所批准之標籤、或已批准之產品插頁。亦可製備可包含本文所述之在相容醫藥載劑中調配之化合物之組合物，置於適宜之容器中，然後加貼用於治療所指示病症之標籤。

使用方法：

本文所述之一些實施例係關於一種改善、治療及/或預防正黏病毒感染的方法，其可包括投與有效量之一或多種本文所述之化合物或包含一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物。

本文所述之其他實施例係關於一種抑制正黏病毒複製之方法，其可包括使經正黏病毒感染之細胞與有效量之式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或包含一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物接觸。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及/或包含一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善

流感病毒感染。在其他實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或包含一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防流感病毒感染。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或包含一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制流感病毒之複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或包含一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制流感聚合酶複合體。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或包含一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制及/或降低流感核酸內切酶之核酸內切酶活性，其可包括使該核酸內切酶之活性位點與式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，一或多種本文所述之化合物抑制及/或降低核酸內切酶裂解mRNA之能力。

在一些實施例中，包括彼等在先前段落中之實施例，該流感病毒感染科為A型流感病毒感染。在其他實施例中，包括彼等在先前段落中之實施例，該流感病毒感染科為B型流感病毒感染。在還有其他實施例中，包括彼等在先前段落中之實施例，該流感病毒感染科為C型流感病毒感染。在一些實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可用於治療及/或改善流感之一或多種亞型。例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可用於治療H1N1及/或H3N2。此外或者，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可用於治療H2N2、H5N1及/或H7N9。在一些實施例中，本文所述之化合物(式(I)之化合物、或

其醫藥上可接受之鹽)可有效地抗多於一種的流感亞型。例如，本文所述之化合物(式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)可有效地抗2、3、4、及/或5或更多種流感亞型。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或包含一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善(直接及/或間接)歸因於流感病毒感染之上呼吸道病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或包含一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善(直接及/或間接)歸因於流感病毒感染之下呼吸道病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或包含一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善流感病毒感染之一或多種症狀(諸如本文所述之彼等)。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或包含一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善歸因於流感病毒感染之細支氣管炎及/或支氣管炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或包含一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善歸因於流感病毒感染之肺炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽及/或包含一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善歸因於流感病毒感染之受傷部位(coup)。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)之化合物、或其醫藥

上可接受之鹽及/或包含一或多種本文所述之化合物(例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於減輕流感感染之一或多種症狀的嚴重度。症狀的實例包括但不限於以下各者：發熱、寒戰、咳嗽、咽痛、流涕、鼻塞、肌肉酸痛、全身酸痛、頭痛、乏力、嘔吐及/或腹瀉。

如本文所用，術語「預防」意指個體不發展感染，因為該個體具有抗該感染之免疫性，或若個體受感染，則相較於若該個體未投與/接受該化合物下該疾病之嚴重度，該疾病之嚴重度更低。預防形式之實例包括預防性投與給已經或可能與感染性因子諸如正黏病毒(例如，流感病毒)接觸之個體。

如本文所用，術語「治療」及「療法」並不一定意味著完全治愈或消除疾病或病症。疾病或病症的任何非所需的病徵或症狀在任何程度上的任何減輕，可以被認為是治療及/或療法。此外，治療可包括可惡化個體之幸福感或外觀之整體感覺的行為。

術語「治療上有效量」及「有效量」係用於表示引起所指示之生物或醫學反應的活性化合物或醫藥劑之量。例如，化合物之治療上有效量可係預防、減輕或改善疾病之症狀或延長正治療之個體之存活期所需的量。該反應可出現在組織、系統、動物或人類中且包括正治療之疾病之病徵或症狀的改善。有鑑於本文所提供之揭示內容，有效量之確定完全在熟習此項技術者之能力之內。本文所述之化合物作為劑量所需之治療上有效量將取決於投藥途徑、正治療之動物類型(包括人類)及正在考慮之具體動物之物理特性。該劑量可經定製以達成所需效應，但是仍將取決於該等因素，如體重、飲食、合併用藥及熟習此項技術者將認識到的其他因素。

如本文所用，「個體」係指作為治療、觀察或實驗之對象的動物。「動物」包括冷血及溫血脊椎動物及無脊椎動物諸如魚、貝類、

爬行動物，及特別是哺乳動物。「哺乳動物」包括但不限於，小鼠、大鼠、兔、豚鼠、狗、貓、綿羊、山羊、牛、馬、靈長類動物，諸如猴、黑猩猩及猿，及特別是人類。在一些實施例中，該個體係人類。

熟習此項技術者已知用於確定一種治療正黏病毒感染之方法的有效性的各種指標。適宜指標之實例包括但不限於病毒載量減少、病毒複製減少、血清轉化(在患者血清中不可檢測到病毒)時間縮短、在臨床結果中發病率或死亡率降低、及/或疾病反應之其他指標。

在一些實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之有效量係有效降低病毒效價至較低水平，例如，自約 $10E4$ TCID₅₀/mL(TCID =組織培養物感染劑量)至約 $10E3$ TCID₅₀/mL、或至約 100 TCID₅₀/mL、或至約 10 TCID₅₀/mL的量。在一些實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之有效量係相較於在投與式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之前的病毒載量，有效降低病毒載量之量。例如，其中該病毒載量係在投與式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之前進行測量，及在開始利用式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之治療方式後(例如，在開始治療10天後)再次測量。在一些實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之有效量可為有效降低病毒載量至低於約 $10E4$ TCID₅₀/mL之量。在一些實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之有效量係有效達成個體之鼻/咽拭子或鼻洗液樣品中的病毒效價相較於在投與式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之前的病毒載量降低約 1.5-log 至約 2.5-log 的降低量或約 3-log 至約 4-log 的降低量的量。例如，其中該病毒載量係在投與式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之前進行測量，及在開始利用式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之治療方式後(例如，在開始治療10天後)再次測量。

在一些實施例中，式(I)之化合物、或上述各物之醫藥上可接受

之鹽可導致一或多種生活健康整體品質，諸如相較於未經治療之個體，減少疾病持續期、降低疾病嚴重度、縮短回歸正常健康及正常活力之時間及縮短改善正黏病毒感染之一或多種症狀之時間。在一些實施例中，式(I)之化合物、或上述各物之醫藥上可接受之鹽可導致相較於未經治療之個體，減少與正黏病毒感染相關聯之一或多種症狀之長度及/或嚴重度。正黏病毒感染之症狀係如本文所述且包括但不限於咳嗽、肌痛(肌肉疼痛)、鼻塞、咽痛、乏力、頭痛及發熱。在一些實施例中，式(I)之化合物、其醫藥上可接受之鹽可導致相較於未經治療之個體，減少與正黏病毒感染相關聯之一或多種繼發併發症，包括但不限於中耳炎(耳部炎症)、鼻竇炎、支氣管炎及肺炎。

在一些實施例中，式(I)之化合物、或上述各物之醫藥上可接受之鹽可導致相對於個體之治療前水平，正黏病毒之複製減少至少1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍或更多倍，正如開始治療方式後(例如，開始治療10天後)所測得。在一些實施例中，式(I)之化合物、或上述各物之醫藥上可接受之鹽可導致相對於治療前水平，正黏病毒之複製減少約2至約5倍、約10至約20倍、約15至約40倍、或約50至約100倍之範圍。在一些實施例中，相較於藉由奧司他韋(Tamiflu®)所達成之正黏病毒複製之減少，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可導致正黏病毒複製減少1至1.5 log、1.5 log至2 log、2 log至2.5 log、2.5至3 log或3至3.5 log的正黏病毒複製減少量，或可在更短時間內達成與奧司他韋(Tamiflu®)治療相同的減少，例如，相較於奧司他韋(Tamiflu®)治療在5天後所達成之減少，在一天、兩天、三天、或四天內達成。

在一段時間後，感染性因子可發展抗一或多種治療劑之抗性。如本文所用，術語「抗性」係指病毒株展現對治療劑之延遲、減輕及/或無效反應。例如，在利用抗病毒劑治療後，經抗性病毒感染之個

體之病毒載量相較於由經非抗性菌株感染之個體所展現的病毒載量減少量可減少至更低程度。在一些實施例中，可將式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽投與給對一或多種不同抗流感劑(例如，金剛烷胺、金剛烷乙胺及/或奧司他韋)具抗性之經流感病毒感染之個體。在一些實施例中，可將式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽投與給對M2蛋白質抑制劑具抗性之經流感病毒感染之個體。在一些實施例中，相較於抗其他流感藥物之流感菌株之形成，當用式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽治療個體時，抗性流感菌株之形成延遲。

在一些實施例中，相較於經奧司他韋治療之經歷併發症之患者之百分比，式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽可降低經歷因流感病毒感染所致之併發症的患者之百分比。例如，經式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽治療之經歷併發症的個體之百分比可比經奧司他韋治療之個體少10%、25%、40%、50%、60%、70%、80%及90%。

在一些實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或包含如本文所述之化合物之醫藥組合物可與一或多種額外藥劑組合使用。在一些實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可與一或多種目前用於治療流感之習知標準護理的藥劑組合使用。例如，該額外藥劑可為金剛烷胺(金剛烷-1-胺，Symmetrel)、金剛烷乙胺(Flumadine)、扎那米韋(Relenza)及奧司他韋(Tamiflu)。對於治療流感而言，額外藥劑包括但不限於神經胺酸酶抑制劑、M2蛋白質抑制劑、聚合酶抑制劑、PB2抑制劑、帕拉米韋(peramivir)((1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-乙醯胺基-2-乙基丁基]-4-(二胺基亞甲基胺基)-2-羥基環戊烷-1-羧酸，BioCryst Pharmaceuticals)、拉尼那米韋(laninamivir)((4S,5R,6R)-5-乙醯胺基-4-甲脒醯胺-6-[(1R,2R)-3-羥基-2-甲氧基丙基]-5,6-二氫-4H-吡喃-2-羧酸)、法匹拉韋(favipiravir)(T-705, 6-氟-3-羥基-2-吡嗪甲醯胺)、拉尼那米韋辛酸鹽((3R,4S)-3-乙醯

胺基-4-胍基-2-((1S,2S)-2-羥基-1-甲氧基-3-(辛醯氧基)丙基)-3,4-二氫-2H-哌喃-6-羧酸)流感酶(fludase)(DAS181, NexBio)、ADS-8902(金剛烷胺HCl/奧司他韋/病毒唑, Adamas Pharmaceuticals)、免疫調節劑(例如, 1型干擾素)、貝前列素(beraprost)(4-[2-羥基-1-[(E)-3-羥基-4-甲基辛-1-烯-6-炔基]-2,3,3a,8b-四氫-1H-環戊并[b][1]苯并呋喃-5-基]丁酸)、Neugene®、病毒唑、(R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸(CAS登記號1422050-75-6)、(2S,3S)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)二環[2.2.2]辛烷-2-羧酸(CAS登記號1259366-34-1, VX-787)、FluMist Quadrivalent®(MedImmune)、Fluarix® Quadrivalent(GlaxoSmithKline)、Fluzone® Quadrivalent (Sanofi Pasteur)、Flucelvax®(Novartis)及FluBlok®(Protein Sciences)。在一些實施例中, 式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或包含本文所述之化合物之醫藥組合物可與奧司他韋組合使用。

1型干擾素係熟習此項技術者已知。實例之非限制性清單包括： α -干擾素、 β -干擾素、 δ -干擾素、 ω -干擾素、 τ -干擾素、 x -干擾素、複合干擾素及缺乏唾液酸基-干擾素。1型干擾素可經聚乙二醇化。具體1型干擾素之實例包括干擾素 α 1A、干擾素 α 1B、干擾素 α 2A、干擾素 α 2B、聚乙二醇化-干擾素 α 2a(PEGASYS, Roche)、重組干擾素 α 2a(ROFERON, Roche)、吸入性干擾素 α 2b(AERX, Aradigm)、聚乙二醇化-干擾素 α 2b (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON, Schering)、重組干擾素 α 2b(INTRON A, Schering)、聚乙二醇化干擾素 α 2b(PEG-INTRON, Schering, VIRAFERONPEG, Schering)、干擾素 β -1a(REBIF, Serono, Inc.及Pfizer)、複合干擾素 α (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical)。

在一些實施例中, 式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可與

一或多種額外藥劑一起呈單一醫藥組合物形式投與。在一些實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可與一或多種額外藥劑呈兩種或更多種單獨的醫藥組合物形式投與。例如，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可呈一種醫藥組合物投與，及至少一種額外藥劑可呈第二種醫藥組合物投與。若存在至少兩種額外藥劑，則一或多種額外藥劑可含於包含式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽之第一醫藥組合物中，及至少一種其他的額外藥劑可包含於第二醫藥組合物中。

式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外藥劑之投與順序可變。在一些實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可在所有額外藥劑之前投與。在其他實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可在至少一種額外藥劑之前投與。在還有其他實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可與一或多種額外藥劑同時投與。在再其他實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可在投與至少一種額外藥劑之後投與。在一些實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可在投與所有額外藥劑之後投與。

在一些實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外藥劑之組合可導致加成效應。在一些實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外藥劑之組合可導致協同效應。在一些實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外藥劑之組合可導致強協同性效應。在一些實施例中，式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外藥劑之組合不係拮抗性的。

如本文所用，術語「拮抗性」意指化合物之組合的活性低於在各化合物的活性經個別(即作為單一化合物)測定時組合中之化合物的活性總和。如本文所用，術語「協同效應」指化合物之組合的活性大

於在各化合物的活性經個別測定時組合中之化合物的個別活性總和。如本文所用，術語「加成效應」指化合物之組合的活性，大約等於在各化合物的活性經個別測定時組合中之化合物的個別活性總和。

利用式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種上述額外藥劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之組合之潛在優點係該一或多種額外藥劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)有效治療本文所揭示疾病病症(例如，流感)時之所需量可以比該一或多種額外藥劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)在不使用式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽投藥下要達成相同治療結果時之所需量減少。例如，在與式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽組合投與時，上述該額外藥劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)的用量可比該較額外藥劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)在作為單一療法投與且要達成相同病毒載量時之所需量減少。利用式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種上述額外藥劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之組合之另一潛在優點在於利用兩種或更多種具有不同作用機制之化合物針對抗性病毒株之發展所產生之障壁可以高於該化合物呈單一療法投與時所產生之障壁。

利用式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種上述額外藥劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之組合之其他優點可包括：在式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種上述額外藥劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之間幾乎沒有交叉抗性；式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種上述額外藥劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之消除途徑不同；式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種上述額外藥劑(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之間幾乎沒有重疊毒性；對細胞色素P450幾乎沒有顯著影響；及/或式(I)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽與一或多種上述額外藥劑

(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)之間幾乎沒有藥物動力學相互作用。

如熟習此項技術者所容易明白，待投與之有效體內劑量及特定投藥模式將取決於年齡、體重、痛苦的嚴重度、及所治療之哺乳動物種類、使用的特定化合物及使用該等化合物之具體用途而變化。有效劑量水平(即要達成所需結果的劑量水平)的確定可以由熟習此項技術者使用常規方法，例如，人類臨床試驗及體外研究來完成。

劑量範圍可廣泛變化，此取決於所需效果及治療適應症。或者，如熟習此項技術者所瞭解，劑量可以基於患者的表面積且以此計算。雖然確切劑量將在逐份藥物(drug-by-drug)的基礎上確定，但在大多數情況下，可作關於劑量的一些概括。成人患者的每日劑量方案可以是例如介於0.01 mg與3000 mg每種活性成分之間，較佳1 mg至700 mg，例如5至200 mg的口服劑量。該劑量可以是在一天或多天的過程中給定的單一一次或一系列的兩次或多次，如個體所需要。在一些實施例中，該化合物將被投與一段連續治療時期，例如一週或更多，或數月或數年。

在其中已經針對至少一些條件建立化合物的人類劑量的情況下，可以使用彼等相同劑量，或介於約0.1%與500%之間之劑量，更佳介於約25%與250%的既定人類劑量之間。在沒有建立人類劑量的情況下，如將對於新發現的醫藥組合物的情況下，合適的人類劑量可以從ED₅₀或ID₅₀值，或衍生自體外或體內研究的其他合適值來推斷，如在動物之毒性研究及效能研究中合格般。

在投與醫藥上可接受之鹽之情況下，劑量可計算為游離鹼。如熟習此項技術者所瞭解，在某些情況下，可需要投與超出或甚至遠遠超出上述較佳劑量範圍之量的本文所述之化合物，以有效及積極地治療特別具侵害性的疾病或感染。

劑量及間隔可經個別調整以提供足以維持調節作用或最低有效濃度(MEC)的活性部分的血漿水平。MEC將隨各化合物變化，但是可以從體外數據進行估計。達成MEC所需的劑量將取決於個體特徵及投藥途徑。然而，HPLC檢定或生物檢定可用來確定血漿濃度。劑量間隔亦可使用MEC值來確定。組合物應採用維持血漿水平高於MEC達10至90%的時間，較佳30至90%，最佳50至90%的時間的方案投與。在局部投與或選擇性攝取的情況下，藥物的有效局部濃度可能與血漿濃度無關。

請注意，主治醫師將知道如何及何時由於毒性或器官功能障礙而終止、中斷或調整投藥。相反地，主治醫師亦知道如果臨床反應不充分(排除毒性)，則調整治療至更高的水平。在管理受關注疾病中所投與劑量的幅度將依待治療之病症的嚴重度、及投藥途徑而變。病症的嚴重度可以例如部分藉由標準預後評價方法進行評價。此外，劑量及可能的劑量頻率亦將根據個別患者的年齡、體重、及反應而變化。一種與以上討論相當的程式可以在獸醫學中使用。

本文所述之化合物可使用已知方法評價其療效及毒性。例如，特定化合物、或共享某些化學部分之化合物之子集的毒理學可以藉由確定對細胞系，諸如哺乳動物，及較佳人細胞系的體外毒性而建立。該等研究的結果經常預測動物，諸如哺乳動物，或更具體地人類的毒性。或者，特定化合物在動物模型，諸如小鼠、大鼠、兔、猴中的毒性可以使用已知方法來建立。特定化合物的療效可以使用若干公認方法，諸如體外方法、動物模型或人類臨床試驗來建立。當選擇模型來確定療效時，熟習此項技術人員可以由申請專利當時之技術水平引導來選擇合適的模型、劑量、投藥途徑及/或方案。

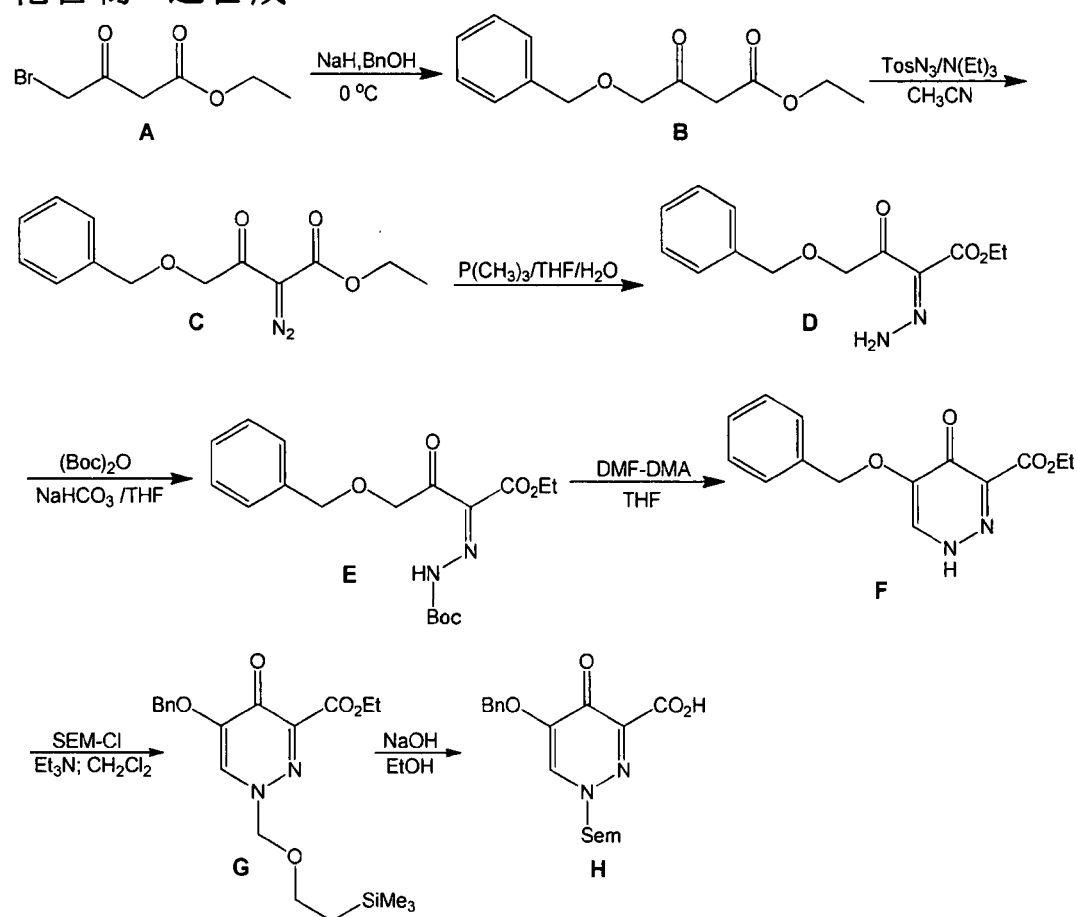
實例

在以下實例中更詳細地揭示其他實施例，其無意以任何方式限

制本發明之範疇。

實例1A

化合物H之合成



在0°C在N₂氛圍下，在向含於THF(300 mL)中之NaH(21.8 g，912 mmol，3.0 eq.)之經攪拌溶液添加BnOH(32.8 g，304.0 mmol，1.0 eq.)。添加後，攪拌該混合物30 min。逐份添加化合物A(63.5 g，304.0 mmol，1.0 eq.)。使混合物加熱至室溫並再攪拌12 h。藉由TLC(石油醚(PE):EtOAc = 5:1)監測反應。向混合物倒入2M HCl溶液至~pH 6。用EtOAc(200 mL x 3)萃取溶液。合併的有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上之管柱層析(PE:EtOAc = 30:1至5:1)純化殘餘物以獲得呈無色油之化合物B(46 g，88.5%)。¹H NMR(CDCl₃)δ 7.39-7.29(m, 5H), 4.59(s, 2H), 4.17-4.24(q, 2H), 4.14(s, 2H), 3.53(s, 2H), 1.31-1.22(t, 3H)。

在0°C在N₂氛圍下，向含於CH₃CN(20 mL)中之化合物**B**(10.0 g，42.3 mmol 1.0 eq.)之經攪拌溶液添加TosN₃(8.35 g，42.3 mmol 1.0 eq.)及TEA(12.84 g，127.1 mmol 3.0 eq.)。在0°C，攪拌該混合物2 h。將混合物加熱至室溫(RT)並攪拌6 h。藉由TLC(PE:EtOAc = 5:1)監測反應。觀測到完全轉化後，在減壓下移除溶劑，及藉由在矽膠上之管柱層析(PE:EtOAc = 30:1至5:1)純化殘餘物以獲得呈無色油之化合物**C**(4.5 g，40.5%)。¹H NMR(CDCl₃)δ 7.39-7.26(m, 5H), 4.64(s, 2H), 4.60(s, 2H), 4.29-4.24(q, 2H), 1.32-1.28(t, 3H)。

在RT下，向含於THF(5 mL)中之化合物**C**(4.04 g，15.4 mmol 1.0 eq.)之溶液添加P(CH₃)₃/THF溶液(16.9 mL，16.9 mM，1.1 eq.)。攪拌該混合物15 min(藉由TLC指示，PE:EtOAc = 2:1)及然後用水(2.8 mL)淬滅。攪拌該混合物15 min及在減壓下濃縮。藉由在矽膠上之管柱層析(PE:EtOAc = 5:1至2:1)純化粗殘餘物以獲得呈黃色固體之化合物**D**(4.0 g，98.2%)。¹H NMR(CDCl₃)δ 7.39-7.24(m, 5H), 4.66-4.66(s, 1H), 4.66-4.61(s, 2H), 4.53-4.53(s, 1H), 4.31-4.24(m, 2H), 1.35-1.29(m, 3H)。

向含於THF(100 mL)中之化合物**D**(20.0 g，75.7 mmol，1.0 eq.)之經攪拌溶液添加NaHCO₃(19.1 g，227.3 mmol，3.0 eq.)及(Boc)₂O(22.84 g，113.6 mmol 1.5 eq.)。將該混合物加熱至回流持續6 h及藉由TLC(PE:EtOAc = 2:1)監測。觀測到完全轉化後，在減壓下濃縮溶液。將殘餘物溶解於EtOAc(200 mL)中並用水(80 mL x 2)洗滌。分離有機層，經Na₂SO₄乾燥並過濾。在減壓下濃縮混合物，及藉由在矽膠上之管柱層析(PE:EtOAc = 8:1)純化殘餘物以獲得呈白色固體之化合物**E**(15 g，54.30%)。¹H NMR(CDCl₃)δ 11.59(s, 1H), 7.40-7.26(m, 5H), 4.71-4.61(m, 2H), 4.39(s, 2H), 4.71-4.27(q, 2H), 1.70-1.48(m, 9H), 1.38-1.24(t, 3H)。

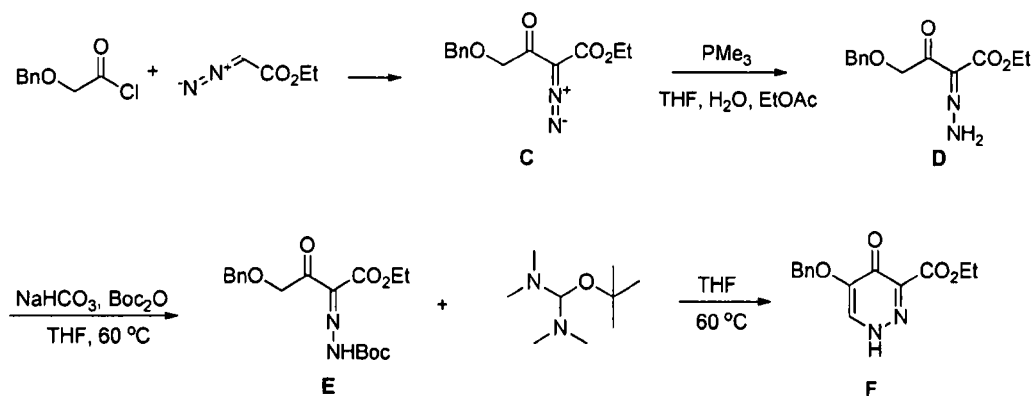
在RT下，向含於THF(100 mL)中之化合物E(4.2 g, 11.5 mmol 1 eq.)之溶液添加DMF-DMA(6.15 g, 51.7 mmol, 4.5 eq.)。在RT下攪拌混合物16 h。觀測到完全轉化後，如藉由TLC指示，用水(5~6 mL)處理該反應並攪拌30 min。在40-50°C下，在減壓下蒸發溶劑。使殘餘物自EtOAc結晶以獲得呈白色固體之純產物(0.5 g)。濃縮母液及藉由在矽膠上之管柱層析(DCM:MeOH = 50:1至10:1)純化以獲得呈固體之化合物F(2.4 g, 總計75.95%)。LCMS(ESI)m/z = 275.2 [M+H]⁺(計算值 = 274.1)。滯留時間=1.097 min。

在0°C下，向含於DCM(40 mL)中之化合物F(2.74 g, 10 mmol)及TEA(3.03 g, 30 mmol)之溶液滴加2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基氯(SEMCl, 2.86 g, 20 mmol)。添加後，在0°C下攪拌混合物1 h。然後將溶液緩慢加熱至RT並攪拌2 h。淬滅混合物，用1 M HCl水溶液(30 mL x 3)、飽和NaHCO₃水溶液(20 mL x 2)及水洗滌。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥及濃縮以獲得粗製油(3.8 g)，然後藉由在矽膠上之管柱層析純化其，以獲得呈無色油之化合物G(3.0 g, 74%)。

在0°C下，向含於MeOH(20 mL)中之化合物G(2.02 g, 5.0 mmol)之經攪拌溶液滴加NaOH水溶液(1 M, 5 mL)。添加後，攪拌該混合物30 min。在減壓下移除MeOH。用1 M HCl將所得水溶液中和至pH ~ 2.0。沉澱出白色固體，然後將其過濾，用水洗滌及真空中乾燥，以獲得具有高純度之化合物H(1.5 g, 83%)。 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.88(s, 1 H), 7.49 - 7.41(m, 5 H), 5.57(s, 2 H), 5.22(s, 2 H), 3.63(t, *J* = 8 Hz, 2H), 0.87(t, *J* = 8 Hz, 2H), 0.02(s, 9 H)。

實例1B

化合物F之合成



向具有鐵氟龍攪拌棒之100 mL燒瓶中添加二偶氮乙酸乙酯(7.81 g ; 2.00 eq.)。附接鼓泡器以排出氣體副產物。在添加苄氧基乙醯氯(5.80 g ; 1.00 eq.)期間攪拌該反應並用冰浴冷卻，以維持內部溫度近室溫。利用間歇冷卻，使反應維持在20至25°C持續70 min，然後在室溫下攪拌過夜。藉由TLC(25% EtOAc/己烷； R_F EDA~0.6； R_F 產物~0.5)監測反應進展且在12 h下完成。用EtOAc(45 mL)稀釋反應，將其轉移至分液漏斗，及依序用飽和碳酸鉀水溶液(15 mL)和鹽水(15 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，及轉移至250 mL燒瓶。使用化合物C而無需進一步純化。

利用氫氣吹掃含有化合物C之燒瓶。添加 PMe_3 (30 mL ; 1.0 eq. ; 1.0 M之THF溶液)。在 PMe_3 添加期間使用冰浴使內部溫度維持在近室溫。藉由TLC(25% EtOAc/己烷； R_F 起始物質~0.5； R_F 產物~0.1)監測反應且測定在5 min後完成。將溶液轉移至分液漏斗及用水(2 x 15 mL)及鹽水洗滌，及經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮有機層以獲得呈橙色油之化合物D(9.63 g)。

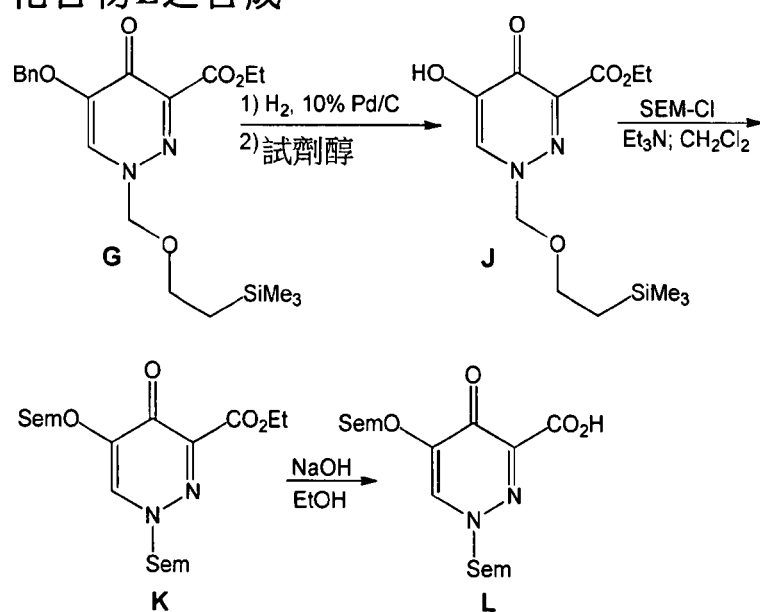
將化合物D溶解於THF(75 mL)中。添加 NaHCO_3 (7.51 g ; 3.00 eq.)及 Boc_2O (7.07 g ; 1.09 eq.)。攪拌混合物并加熱至60°C。藉由TLC在30 min後判定反應完成(50% EtOAc/hex； R_F 起始物質~0.4， R_F 產物~0.9)。將反應冷卻至室溫，經由粗級燒結玻璃過濾器過濾，及用EtOAc(40 mL)洗滌。用1:1鹽水:水(50 mL)及用鹽水洗滌濾液。有機層

經硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮以獲得黃色固體，將其與己烷(75 mL)形成漿液並經由中級燒結玻璃過濾器過濾。將固體與額外的己烷(40 mL)形成漿液並過濾至乾(在80°C下乾燥)以獲得呈淺黃色固體之化合物E(6.60 g，經3步驟後60.8%產率)。

將含於無水THF(18 mL)中之化合物E(5.90 g；1.0 eq.)之溶液置於加料漏斗中並歷時5 min添加至60°C經機械攪拌之含於無水THF(80 mL)中之第三丁氧基雙(二甲基胺基)甲烷(3 eq.)之溶液。10 min後，藉由TLC監測反應(25% EtOAc/己烷； R_F s.m. ~0.5； R_F 產物~基線)並判定在30 min內完成。將反應在冰浴中冷卻至室溫。添加數份4 M HCl/二噁烷(每份5 mL)直到樣品與濕pH試紙接觸時顯示為強酸性。在添加期間，混合物之溫度利用冰浴維持在近室溫。用THF(35 mL)稀釋所得黏稠漿液，藉由真空過濾收集(粗級燒結玻璃過濾器)，並用1:1丙酮:水(2 x 17 mL)洗滌。用丙酮(16 mL)攪拌濾餅並過濾4次以獲得呈白色固體之化合物F(3.8 g，85.3%)。

實例2

化合物L之合成



向含於試劑醇(110 mL)中之化合物G(9.0 g，22.2 mmol)之溶液添

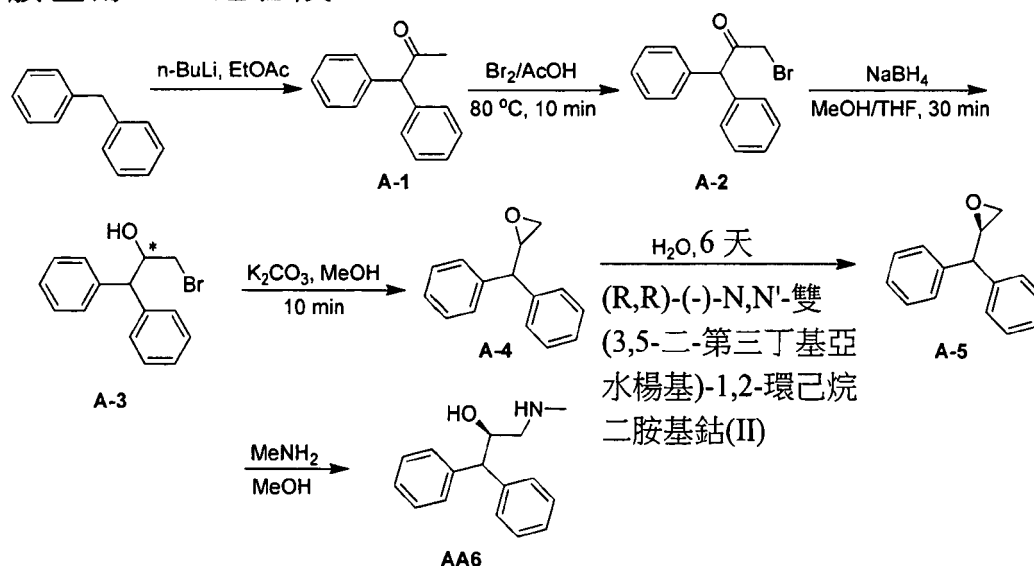
加10%碳載Pd(700 mg; 3 mol%)。用氫真空吹掃反應燒瓶，及在氫氣氛(氣球壓力)下在室溫下快速攪拌懸浮液達2 h(LCMS分析指示完全轉化)。經由矽藻土過濾混合物，接著使用10% MeOH/CH₂Cl₂(50 mL)沖洗。濃縮濾液以獲得呈棕褐色結晶固體之化合物J(6.9 g)，其無需進一步純化而使用。

在0°C下，向含於DCM(80 mL)中之化合物J(6.9 g, 22 mmol)及三乙胺(9.2 mL, 22 mmol)之溶液滴加2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基氯(SEMCl, 5.27 mL, 29.8 mmol)。添加後，移除冰浴，并在室溫下攪拌混合物過夜。TLC分析指示化合物J仍存在。添加額外的2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基氯(SEMCl, 2 mL, 11.2 mmol)。2 h後，TLC分析指示反應完全。用飽和NH₄Cl水溶液(100 mL)及2 M HCl水溶液(20 mL，最終pH~7)淬滅混合物，及使各層分離。用DCM(80 mL)萃取水層及用水，接著鹽水洗滌合併的有機層，及經Na₂SO₄乾燥。濃縮溶液以獲得橙色油，藉由管柱層析(矽膠；45至75% EtOAc/己烷)將其純化，以獲得呈無色油之化合物K(7.95 g, 81%)，其在靜置時固化。

在RT下，向含於試劑醇(120 mL)中之化合物K(7.95 g, 17.9 mmol)之經攪拌溶液添加NaOH水溶液(2 M, 54 mL, 108 mmol)。攪拌該混合物3 h(LCMS指示完全轉化)及然後在減壓下(45°C)濃縮至近一半體積。在0°C下冷卻混合物並用2 M HCl酸化至pH~2至3(pH試紙)。在酸化期間油狀白色固體沉澱出，將其用DCM(150 mL)萃取。使各層分離，且用DCM(2 x 50 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併的有機層，經Na₂SO₄乾燥，及濃縮以獲得呈灰白色固體之化合物L(6.8 g)。LCMS: m/z = 415 [M-H]⁻; ¹H NMR(400 MHz CDCl₃): δ 8.38(s, 1H), 5.57(s, 2H), 5.40(s, 2H), 3.8(dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 3.68(dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 0.965(dd, J = 16.8, 6.8 Hz, 4H), 0.01(s, 18H)。

實例3

胺基醇AA6之合成



在 N_2 下，在 $0^\circ C$ 下，向含於THF(1.5 L)中之二苯基甲烷(250 g，1.49 mol)之溶液滴加n-BuLi(549 mL，1.49 mmol，2.5 M)。添加後，在相同溫度下攪拌該反應1 h。滴加AcOEt(196 g，2.23 mol)，及然後使混合物在 $60^\circ C$ 下保持攪拌16 h。用水淬滅該反應，用EtOAc(3 x 200 mL)萃取。用鹽水洗滌有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上之急驟管柱層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，以獲得呈白色固體之A-1(100 g，產率：30%)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.25(m, 10 H), 5.15(s, 1H), 2.28(s, 3 H)。

在 N_2 下，在 $60^\circ C$ 下，向含於AcOH(250 mL)中之A-1(50 g，237 mmol)之溶液滴加 Br_2 (38.0 g，237 mmol)。添加後(30 min)，在相同溫度下攪拌混合物1 h。然後將溶液冷卻至室溫及然後倒入冰水(250 mL)中。用飽和 Na_2SO_3 水溶液淬滅反應。用DCM(3 x 250 mL)萃取混合物。用 $NaHCO_3$ 水溶液及鹽水洗滌合併的有機層及經 Na_2SO_4 乾燥。過濾混合物並濃縮。向殘餘物添加PE(200 mL)。強力攪拌混合物20 min及然後過濾。用PE洗滌濾餅，及於真空中乾燥以提供呈白色固體之粗製A-2(52 g)，將其直接用於下一步驟中而無需進一步純化。

在 $0^\circ C$ 下，向含於THF(300 mL)中之A-2(52.0 g，179 mmol)之溶

液逐份添加 NaBH_4 (27.2 g, 719 mmol)。添加後，在室溫下使反應保持攪拌2 h。用水淬滅反應及用 EtOAc (3 x 200 mL)萃取。用鹽水洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。藉由在矽膠上之急驟管柱層析($\text{PE:EA}=10:1$)純化殘餘物，以獲得呈白色固體之**A-3**(30 g, 產率：57.7%)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)： δ 7.41-7.21(m, 10 H), 4.58-4.52(m, 1H), 4.16-4.13(d, $J=12$, 1 H), 3.57-3.53(m, 1H), 3.36-3.32(m, 1H)。

在室溫下，向含於 MeOH (30 mL)中之**A-3**(30.0 g, 103 mmol)之經攪拌溶液添加 K_2CO_3 (42.7 g, 309 mmol)。藉由TLC($\text{PE:EtOAc} = 10:1$)監測反應。10 min後，過濾混合物。用 MeOH (10 mL)洗滌濾餅。濃縮合併的濾液以獲得粗製殘餘物，藉由二氧化矽管柱層析($\text{PE:EA}=50:1$)將其純化，獲得呈無色油之**A-4**(15 g, 產率：71.4%)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)： δ 7.38-7.28(m, 10 H), 3.90-3.88(d, $J=8$, 1H), 3.58-3.55(m, 1 H), 2.91-2.89(t, $J=4$, 1H), 2.58-2.56(m, 1H)。

根據 Gopishetty 等人，*Tetrahedron : Asymmetry* (2011)22(10):1081-1086中所述之程序，製備化合物**A-5**，將該文獻以其製備**A-5**之揭示內容的有限目的以引用的方式併入本文中。

在帶螺旋蓋之管中，向含於 MeOH (10 mL)中之**A-5**(800 mg, 3.8 mmol)之溶液以一份式添加 $\text{MeNH}_2/\text{MeOH}$ (10 mL)。在室溫下攪拌混合物30 min。然後將混合物加熱至 60°C 並攪拌5 h。將混合物冷卻至室溫，及在減壓下移除溶劑以獲得呈黃色固體之**AA6**(850 mg)，其無需進一步純化即可使用。ESI-MS： $m/z = 241.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。視情況，**A-4**可針對化合物**A-5**為經取代的，產生呈外消旋混合物之胺基醇**AA6**。

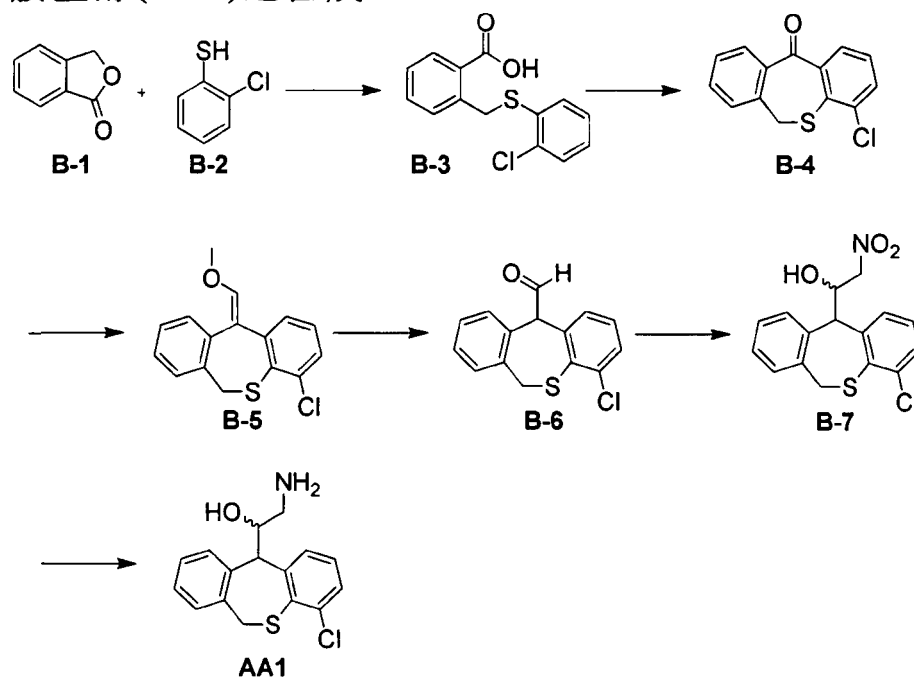
按照如實例3中之類似程序及使用1-苄基-3-環丙氧基苯，製備1-(3-環丙氧基苯基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇。

按照如實例3自步驟2開始之類似程序及使用3,4-二苯基丁-2-酮，

製備1-(甲基胺基)-3,4-二苯基丁-2-醇。

實例4

胺基醇(AA1)之合成



向含於DMF(500 mL)中之**B-2**(25 g, 0.17 mol)及 K_2CO_3 (97.3 g, 0.7 mmol)之溶液添加**B-1**(19 g, 0.14 mol)。在 $150^\circ C$ 下，攪拌該混合物2 h。將該溶液倒入冰水(2 L)中。用EtOAc(3 x 500 mL)萃取懸浮液。用鹽水(2 x 300 mL)洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥及濃縮以獲得**B-3**(45 g)，將其直接用於下一步驟中。 1H NMR(400 MHz, *d*-DMSO) : δ 13.08(s, 1 H), 7.83(d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.45-7.39(m, 5H), 7.27(m, 1H), 7.14(m, 1H), 4.61(s, 2H)。

在 $150^\circ C$ 下，攪拌含於聚磷酸(PPA, 400 mL)中之**B-3**(45 g, 0.16 mol)之溶液3 h。然後，將該混合物緩慢倒入2 L冰水中，及白色固體沉澱出。使該懸浮液靜置1 h，及然後過濾。真空下乾燥固體以獲得**B-4**(18 g, 48%)。用EtOAc萃取濾液。用鹽水洗滌有機層，經乾燥及濃縮。藉由再結晶(在EtOAc中)純化殘餘物，以獲得額外的**B-4**(2.0 g)，將其與第一批物質合併。 1H NMR(400 MHz, *d*-DMSO) : δ

8.03(dd, $J = 8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.70(d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.70(t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.44-7.35(m, 4H), 4.30(s, 2H)。

在0°C下，向含於THF(400 mL)中之氯化(甲氧基甲基)三苯基磷(43 g, 127 mmol)之混合物滴加n-BuLi(2.5 M, 51 mL, 127 mmol)。添加含於THF(50 mL)中之**B-4**(6.6 g, 25.38 mmol)之溶液。在0°C下，攪拌該混合物5 h。將該混合物加熱至室溫，然後攪拌過夜。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅混合物。用EtOAc(3 x 200 mL)萃取溶液。用鹽水洗滌合併的有機相，經Mg₂SO₄乾燥及濃縮。藉由在矽膠上之急驟管柱層析純化殘餘物，以獲得呈無色油之化合物**B-5**(6.0 g, E/Z異構體之混合物, 82%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.28(m, 1H), 7.16-7.07(m, 5H), 6.90(t, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.10(s, 1H), 4.50(brs, 2H), 3.66(s, 3H)。

向含於1,4-二噁烷(30 mL)中之**B-5**(7 g, 24.3 mmol)之溶液添加HClO₄(70%水溶液, 5 mL)。在90°C下，攪拌該混合物30 min。將反應冷卻至室溫，用水(150 mL)稀釋，及用EtOAc(2 x 50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併的有機層，經Na₂SO₄乾燥及濃縮，以獲得**B-6**(7.5 g)，將其直接用於下一步驟中。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 9.87(s, 1H), 7.36-7.18(m, 8H), 4.59(s, 1 H), 4.13(d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.91(d, $J = 16$ Hz, 1 H)。

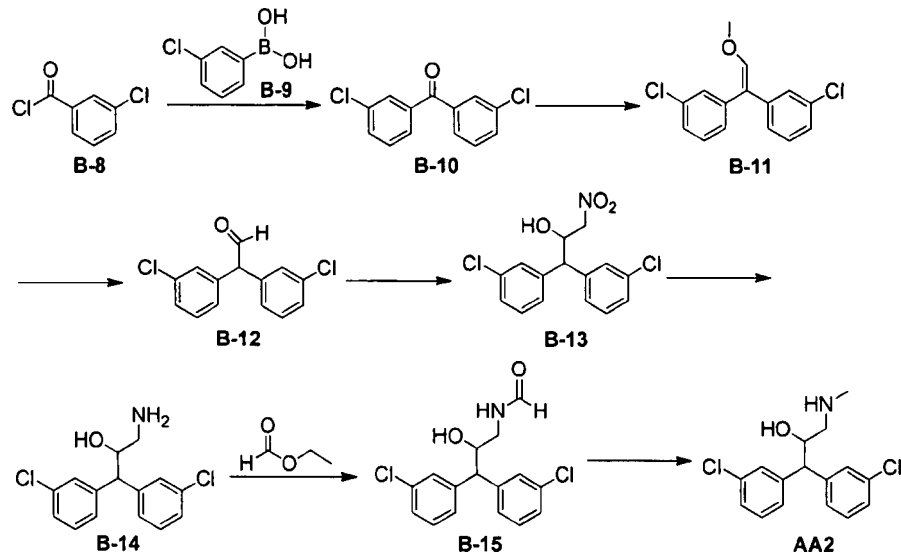
在25°C下，攪拌含於硝基甲烷(30 mL)中之**B-6**(7.5 g, 27 mmol)及碳酸鉀(37.94 g, 273 mmol)之混合物3 h。在減壓下移除溶劑。向殘餘物添加EtOAc(200 mL)及水(100 mL)。用鹽水(2 x 50 mL)洗滌分離的有機相，經乾燥及濃縮。藉由二氧化矽管柱層析(石油醚:EtOAc=10:1)純化殘餘物，以獲得呈無色油之**B-7**(非對映異構體之混合物, 4 g, 44%)。

向含於HOAc(30 mL)中之**B-7**(4.1 g, 12.2 mmol)之溶液添加鋅粉

(31.7 g, 489 mmol), 及在25°C下攪拌該混合物13 h。經由矽藻土墊過濾混合物, 以獲得澄清溶液, 將其倒入冰水(100 mL)中。用K₂CO₃將混合物鹼化至pH~10, 及用EtOAc(3 x 100 mL)萃取。用鹽水(2 x 50 mL)洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥及濃縮以獲得呈淺黃色固體之胺基醇AA1(3 g, 81%)。LCMS: m/z = 306 [M+H]⁺。

實例5

胺基醇(AA2)之合成



在0°C下, 向含於PEG:H₂O(600 mL, v/v = 1:1)中之B-9(45.3 g, 0.29 mol)、Pd(OAc)₂(3.2 g, 14.3 mmol)及Na₂CO₃(48 g, 0.46 mol)之溶液歷時20 min逐份添加B-8(50.7 g, 0.29 mol)。在80°C下攪拌混合物1 h, 然後用EtOAc(3 x 500 mL)萃取。用鹽水(2 x 300 mL)洗滌合併的有機層, 經Na₂SO₄乾燥及濃縮以獲得殘餘物。藉由矽膠層析(PE:EA= 100:1至20:1)純化殘餘物, 以獲得呈白色固體之B-10(20 g, 27%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃Cl): δ 7.78(s, 1H), 7.66(d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.60(d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.43(m, 1H)。

在0°C下, 向含於THF(400 mL)中之PPh₃⁺CH₂OCH₃Cl⁻(68 g, 0.2 mol)之混合物歷時30 min滴加n-BuLi(2.5 M, 80 mL, 0.2 mol)。在相同溫度下, 將含於THF(100 mL)中之B-10(20.0 g, 0.08 mol)之溶液添

加至 $\text{PPh}_3^+\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{Cl}^-$ 溶液。將混合物緩慢加熱至室溫並攪拌1 h。用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅溶液，及用 EtOAc (3 x 400 mL)萃取。用鹽水洗滌合併的有機相，經 Mg_2SO_4 乾燥及濃縮。藉由矽膠層析(PE)純化殘餘物，以獲得呈無色油之**B-11**(18 g, 81 %)； ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)： δ 7.39(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.24-7.23(m, 1H), 7.23-7.21(m, 3H), 7.21-7.20(m, 2H), 7.06-7.05(m, 1H), 6.48(m, 1 H), 3.66(s, 3H)。

向含於1,4-二噁烷(50 mL)中之**B-11**(18.0 g, 64.5 mmol)之溶液添加 HClO_4 (70%水溶液；30 mL)。在 90°C 下，攪拌該混合物30 min，冷卻至室溫，然後緩慢倒入飽和 NaHCO_3 溶液(300 mL；最終pH ~7)。用 EtOAc (3 x 400 mL)萃取混合物。用鹽水洗滌合併的有機相，經 Mg_2SO_4 乾燥及濃縮。移除溶劑，以獲得**B-12**(15 g)，將其用於下一步驟中而無需進一步純化。

在 25°C 下，攪拌含於硝基甲烷(60 mL)中之**B-12**(15.0 g, 56.8 mmol)及碳酸鉀(25.3 g, 184 mmol)之混合物30 min。過濾混合物，及在減壓下濃縮濾液。向殘餘物添加 EtOAc (200 mL)及水(100 mL)。用鹽水(2 x 50 mL)洗滌分離的有機相，經乾燥及濃縮。藉由二氧化矽管柱層析(PE: EtOAc =10:1)純化殘餘物，以獲得呈無色油之**B-13**(12 g, 67%)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)： δ 7.37(s, 1H), 7.31 - 7.25(m, 6H), 7.19(d, $J=7.1$ Hz, 1H), 5.10 - 5.01(m, 1H), 4.39(d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.96(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.77(d, $J=4.6$ Hz, 1H)。

在氫氣氛圍(45 psi)下，在室溫下快速攪拌含於 MeOH (40 mL)中之**B-13**(4.0 g, 12.3 mmol)及阮內鎳(200 mg)之混合物2 h。經由矽藻土墊過濾混合物，及濃縮濾液以獲得呈黃色油之**B-14**(3.0 g, 83%)。 LCMS： $m/z = 296$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將含於甲酸乙酯(30 mL)中之**B-14**(2.96 g, 10 mmol)之溶液加熱至回流持續3 h。濃縮混合物以獲得呈黃色油之**B-15**(3 g, 93%)，將其

用於下一步驟中而無需進一步純化。LCMS： $m/z = 324 [M+H]^+$ 。

在 N_2 氛圍下，在 $0^\circ C$ 下，向含於THF(20 mL)中之**B-15**(3.2 g, 1.0 mmol)之溶液滴加 BH_3 溶液(1M THF溶液, 5 mL)。在相同溫度下攪拌混合物10 min, 加熱至室溫, 然後在回流下加熱持續4 h。完全轉化(如藉由TLC測定)後, 將混合物於冰水浴中冷卻, 及藉由添加MeOH(5 mL)淬滅。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc中, 用飽和 $NaHCO_3$ 、水、及鹽水洗滌及經乾燥。在減壓下濃縮混合物以獲得胺基醇**AA2**(2 g, 64%)。LCMS： $m/z = 310 [M+H]^+$ 。

按照如實例5自步驟2開始之類似程序及使用苯基(間甲苯基)甲酮, 製備3-(甲基胺基)-1-苯基-1-(間甲苯基)丙-2-醇。

按照如實例5自步驟2開始之類似程序及使用乙酸酐及LAH, 製備3-(乙基胺基)-1-苯基-1-(間甲苯基)丙-2-醇。

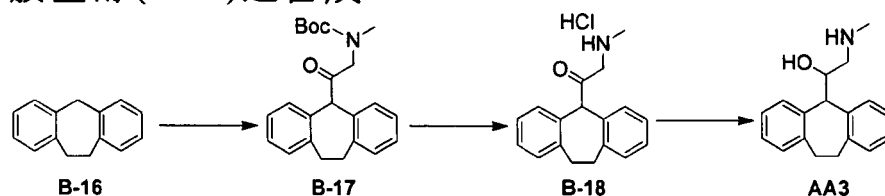
按照如實例5自步驟2開始之類似程序及使用丙酮及 $NaBH_4$, 製備3-(異丙基胺基)-1-苯基-1-(間甲苯基)丙-2-醇。

按照如實例5自步驟2開始之類似程序及使用雙(4-氟苯基)甲酮, 製備1,1-雙(4-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙-2-醇。

按照如實例5自步驟2開始之類似程序及使用丙酮及硼氫化鈉, 製備1,1-雙(3-氯苯基)-3-(異丙基胺基)丙-2-醇。

實例6-途徑1

胺基醇(AA3)之合成



將甘胺酸甲酯鹽酸鹽(50.0 g, 0.398 mol, 1 eq.)添加至含有水(300 mL)及THF(200 mL)之1 L燒瓶中。逐份添加碳酸氫鈉(37.8 g, 0.438 mol), 接著添加二碳酸二第三丁酯(83.4 g, 0.382 mol)。攪拌反

應18 h，然後濃縮分離之有機相。將混合物再溶解於EtOAc中，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥及蒸發以獲得油狀產物(72 g，95%)。將該油狀產物溶解於DMF(500 mL)中並冷卻至0°C。向該混合物逐份添加NaH(60%，18.3 g，0.457 mol)。然後，攪拌混合物30 min及以使維持反應溫度低於20°C的速率添加MeI(81.1 g，0.571 mol)。在室溫下攪拌混合物48 h。將混合物倒入冰水(1.5L)中，用MTBE(300 mL x 2)萃取。用鹽水洗滌合併的有機物，經Na₂SO₄乾燥及蒸發。矽膠層析(PE:EtOAc 7:1)獲得N-Boc-N-甲基甘胺酸甲酯(21g，27%)。

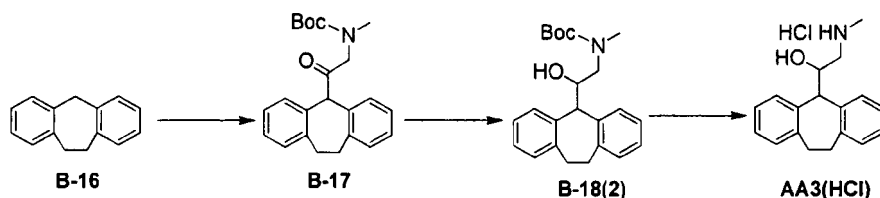
將含於THF(15 mL)中之**B-16**(10.0 g，51.5 mmol)之溶液冷卻至-10°C，然後滴加n-BuLi(1.8 M含於己烷中，30 mL)。將混合物逐滴轉移至含於THF(20 mL)中之N-Boc-N-甲基甘胺酸甲酯(5.75 g，28.3 mmol)之溶液，同時維持溫度低於20°C。攪拌反應10 min及然後添加飽和NH₄Cl水溶液。分離有機層，經Na₂SO₄乾燥及濃縮。矽膠層析(PE:EA 10:1)獲得呈黃色油之**B-17**(5g，66%)。

將乾燥氯化氫氣體鼓泡入含於乙酸乙酯(50 mL)中之**B-17**(5.0 g，13.7 mmol)之溶液。濃縮混合物以獲得呈白色固體之**B-18**(3.3g，80%)。

向含於MeOH(45 mL)中之**B-18**(4.3 g，14.2 mmol)之混合物逐份添加NaBH₄(1.6 g，42.9 mmol)。攪拌該混合物1 h。添加飽和NH₄Cl溶液及用EtOAc(100 mL x 2)萃取混合物。用鹽水洗滌合併的有機層，經Na₂SO₄乾燥及濃縮以獲得呈白色固體之胺基醇AA3(1.9 g 50.7%)；¹H NMR(400M Hz, CDCl₃)δ(ppm)7.11-7.27(m, 8H), 4.43(m, 1H), 3.84(m, 1H), 4.50(m, 2H), 4.29(m, 2H), 2.48(m, 2H), 2.34(s, 3H)。

實例6-途徑2

胺基醇(AA3(HCl))之合成



在 N_2 氛圍下，將化合物**B-16**(20 g ; 103 mmol ; 2eq)溶解於無水THF(300 mL)。將混合物冷凍在 $0^\circ C$ 下及滴加n-BuLi(1.6 M , 103 mmol ; 2eq)。混合物變為紅色及在 $0^\circ C$ 下攪拌30 min。滴加溶解於無水THF(30 mL)中之N-Boc 肌胺酸(1 eq. ; 51.5 mmol ; 10.4 g)。20 min後，使用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅反應，並萃取至EtOAc(2x)。藉由矽膠層析(100:0至85:15 , Cy:EtOAc)純化有機相以獲得**B-17**(16 g)。

向溶解於MeOH(200 mL)中之**B-17**(16g ; 44.8mmol)之溶液歷時2 h分部分添加 $NaBH_4$ (4 eq. ; 6.6 g)。將反應分配在飽和 NH_4Cl 溶液與EtOAc之間。有機溶劑經 Na_2SO_4 乾燥及濃縮以獲得**B-18(2)**(16 g)。

將化合物**B-18(2)**(16 g)溶解於4M HCl(160 mL)之二噁烷溶液。攪拌混合物1 h，及形成重度沉澱。用 Et_2O (200 mL)稀釋混合物及然後過濾以獲得呈白色粉末之**AA3(HCl)**(12g)。

按照如實例6(途徑2)中之類似程序及使用[苄基(第三丁氧基羰基)胺基]乙酸甲酯，製備2-(苄基胺基)-1-(10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯-5-基)乙醇鹽酸鹽。

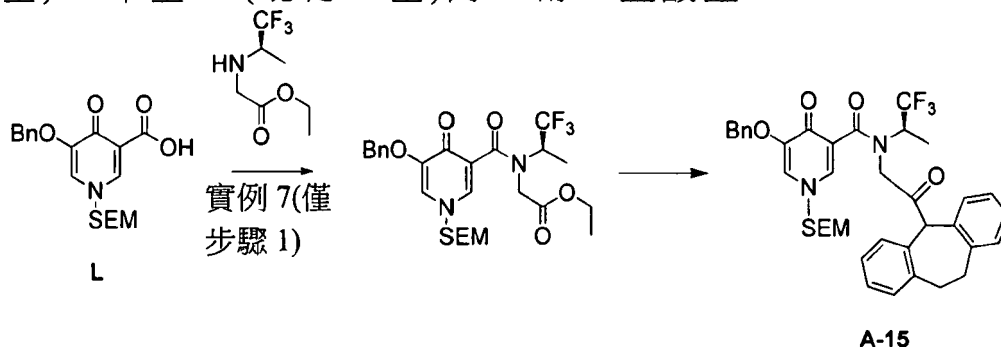
按照如實例6(途徑2)中之類似程序及使用[(第三丁氧基羰基)(乙基)胺基]乙酸甲酯，製備1-(10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯-5-基)-2-(乙基胺基)乙醇鹽酸鹽。

按照如實例6(途徑2)中之類似程序及使用2-{[(第三丁氧基)羰基](丙-2-基)胺基}乙酸甲酯，製備1-(10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯-5-基)-2-(異丙基胺基)乙醇鹽酸鹽。

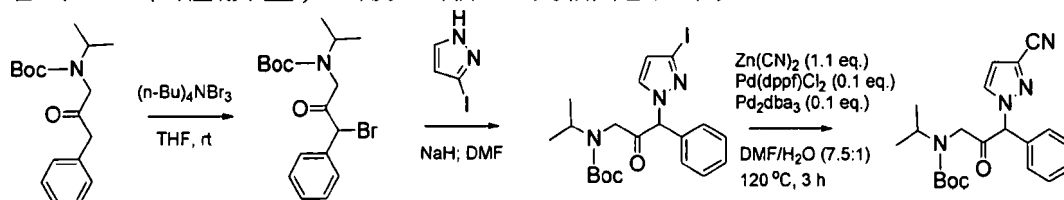
按照如實例6(途徑2)中之類似程序及使用2-{[(第三丁氧基)羰基](丙-2-基)胺基}乙酸甲酯，製備1-(1,9-二氟-10,11-二氫-5H-二苯并

[a,d][7]輪烯-5-基)-2-(異丙基胺基)乙醇鹽酸鹽。

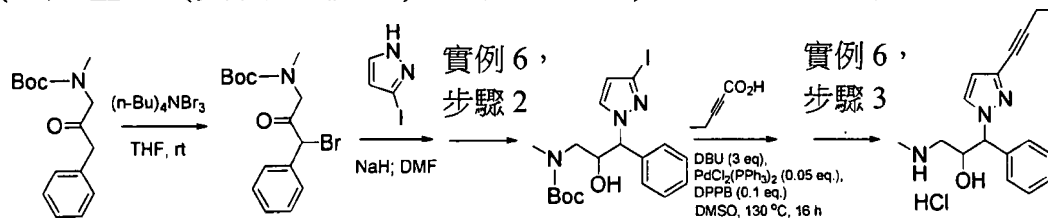
按照如實例6(途徑2)中之類似程序及使用2-苄基吡啶，製備3-(甲基胺基)-1-苯基-1-(吡啶-2-基)丙-2-醇二鹽酸鹽。



按照如實例6(途徑2)中之類似程序及使用(R)-2-(5-(苄氧基)-4-側氧基-N-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1,4-二氫嗪-3-甲醯胺基)乙酸乙酯，製備化合物A-15。



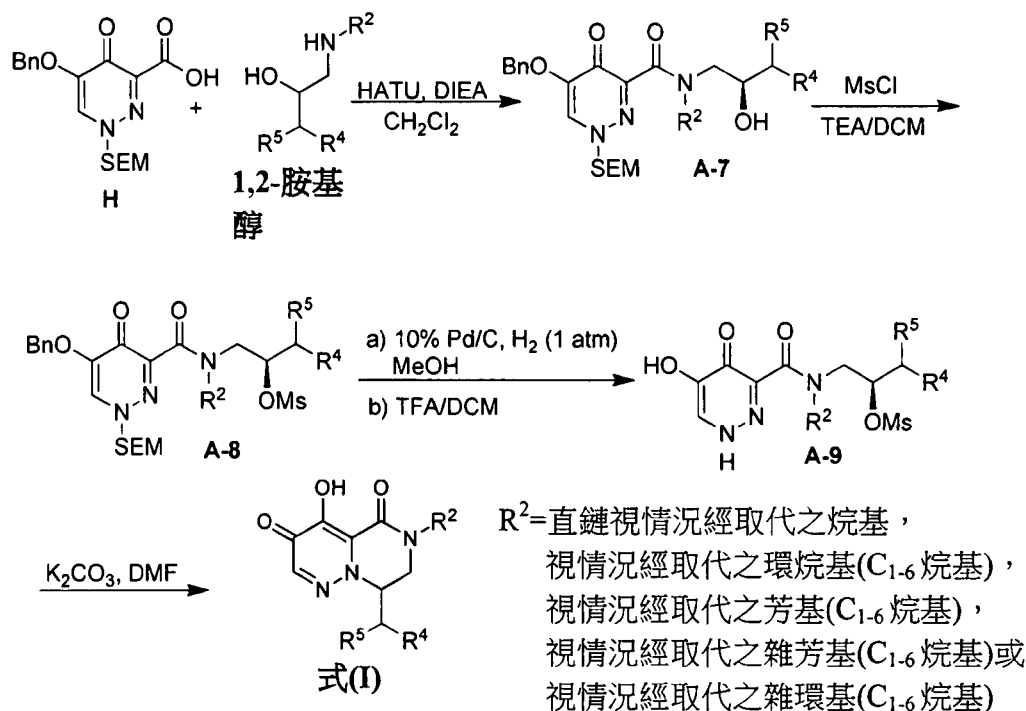
按照如實例6(途徑2)自步驟2開始之類似程序及使用(3-(3-氰基-1H-吡啶-1-基)-2-側氧基-3-苯基丙基)(異丙基)胺基甲酸第三丁酯，製備1-(2-羥基-3-(異丙基胺基)-1-苯基丙基)-1H-吡啶-3-甲腈鹽酸鹽。



按照如實例6(途徑2)中自步驟2開始之類似程序及使用(2-羥基-3-(3-碘-1H-吡啶-1-基)-3-苯基丙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯，接著在步驟3之前進行乙炔偶合，製備1-(3-(丁-1-炔-1-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇鹽酸鹽。

實例7

式(I)之化合物之合成-途徑1



在 RT 下，攪拌含於 DCM(20 mL) 中之化合物 **H**(1.00 g, 2.67 mmol)、HATU(1.21 g, 3.20 mmol) 及 DIEA(516 mg, 4.00 mmol) 之混合物 30 min。添加 1,2-胺基醇(例如，化合物 **A-6**, 584 mg, 2.42 mmol) 及攪拌該混合物 1 h。用 1M HCl 溶液淬滅反應。用飽和 NaHCO₃ 溶液及鹽水洗滌有機層。有機層經乾燥及濃縮以獲得呈油之化合物 **A-7**(1.0 g, 60%)。ESI-MS: $m/z = 600.1 [M + H]^+$ 。

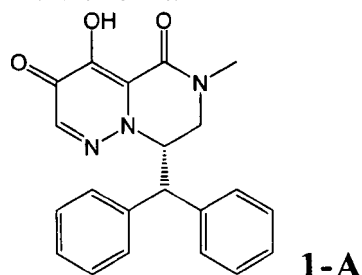
在 0°C 下，向含於 DCM(10 mL) 中之 **A-7**(400 mg, 0.66 mmol) 之溶液添加 TEA(198 mg, 1.98 mmol) 及 MsCl(752 mg, 6.6 mmol)。30 min 後，LCMS 顯示完全轉化為 **A-8**。用 1M HCl 溶液、飽和 NaHCO₃ 溶液及鹽水洗滌混合物。有機層經乾燥及濃縮以獲得呈油之 **A-9**(400 mg, 90%)。ESI-MS: $m/z = 678.1 [M + H]^+$ 。

向含於 MeOH(10 mL) 中之 **A-9**(400 mg, 0.59 mmol) 之溶液添加 10% Pd/C(200 mg)。在 H₂ 氛圍(H₂ 氣球)下，在室溫下攪拌混合物 2 h。完全轉化(如藉由 LCMS 所顯示)後，經由矽藻土墊過濾混合物及用 10% MeOH/CH₂Cl₂ 沖洗。濃縮濾液以獲得呈淡棕色固體之粗產物(300 mg, 86%)，將其用於下一步驟中而無需進一步純化。ESI-MS: m/z

= 588.2 [M +H]⁺。

在0°C下，向含於DCM(5 mL)中之粗產物(300 mg, 0.51 mmol)之溶液滴加三氟乙酸(2 mL)，然後在0°C下攪拌過夜。在減壓下移除溶劑以獲得呈棕色固體之A-9(200 mg, 85%)。ESI-MS：m/z = 458.2 [M +H]⁺。

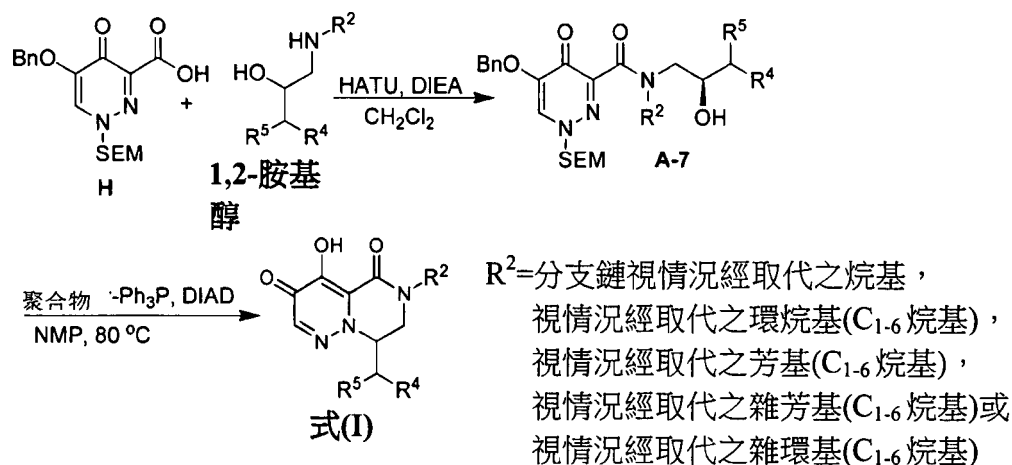
向含於DMF(5 mL)中之A-9(200 mg, 0.43 mmol)之溶液添加K₂CO₃(182 mg, 1.31 mmol)。在室溫下攪拌混合物直至如藉由LCMS所指示之反應完全(約1 h)。過濾反應溶液，及直接藉由RP-HPLC(0.1%甲酸/ACN)純化以獲得式(I)。藉如需要，藉由對掌性管柱層析(使用Chiralpak AS-H 5 μm對掌性填料之正相或使用ChiralTech OD-H 3-5 μm對掌性填料之SFC條件)進一步純化，使得分離及單離式(IA)之對映異構體純的立體異構體。



按照針對式(IA)之程序，使用AA6及化合物H，獲得化合物1-A。獲得呈白色固體之化合物1-A(50 mg, 32%)。ESI-MS：m/z = 362 [M+H]⁺。

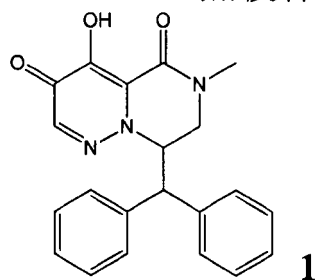
實例8

式(I)之化合物之合成-途徑2



按照如本文實例7中所述之程序，獲得化合物A-7。

向圓底燒瓶中注入A-7、聚合物負載之三苯基磷(2.75當量，100至200網目，3.2 mmol/g負載)及無水N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP，6.5 mL)。將該燒瓶置於85°C油浴中並經由注射器分約4等份以30分鐘間隔添加偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD，2.5 eq.)。藉由LCMS監測反應。加熱反應總共2.5 h，然後冷卻至室溫及用1% MeOH/EtOAc(5 mL)稀釋，及經由矽藻土塞過濾。用1% MeOH/EtOAc(30 mL)沖洗樹脂。用相同體積之2% NH₄Cl(aq)在分液漏斗中振盪濾液。收集EtOAc相，及進一步用EtOAc(3 x 20 mL)萃取水相。用鹽水洗滌合併的有機相，經乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。藉由反相層析純化粗產物，以獲得式(I)，接著濃縮並凍乾(HPLC條件：A：H₂O B：乙腈；Phenomenex HydroRP C18管柱250 x 30 cm；254 nM檢測；流速：24mL/min；梯度：在5%B開始及歷時20 min自5增加至75 %B，然後歷時2 min自75增加至95 %B，然後保持在95 %B 持續5 min；RT = ~21 min)。

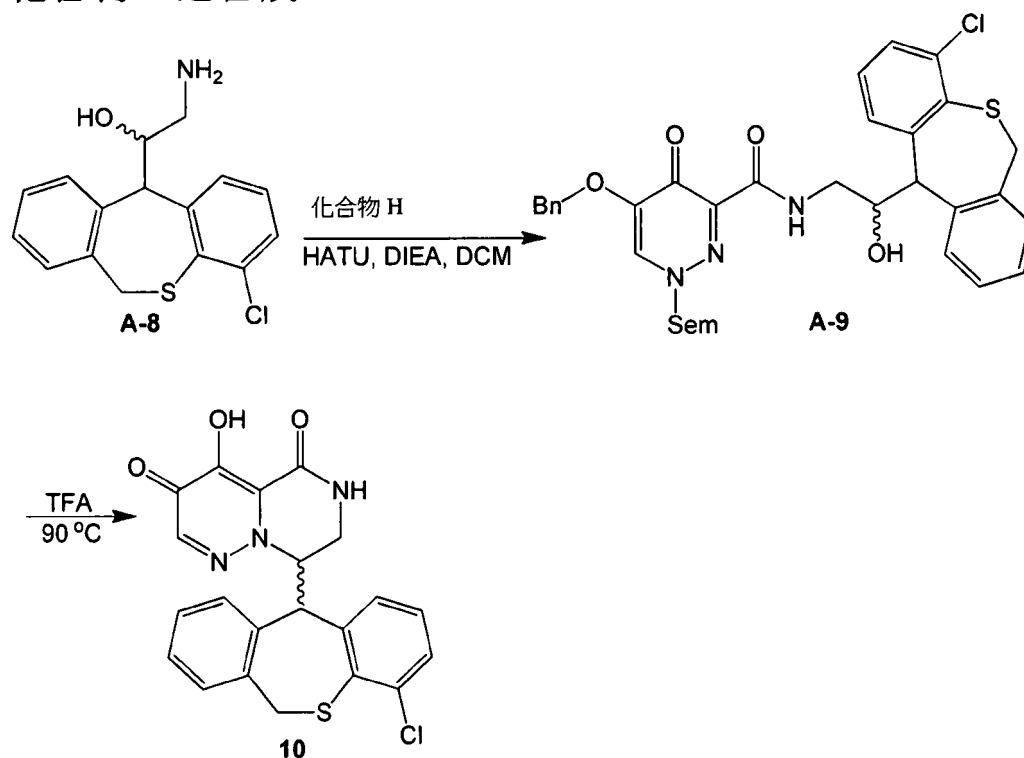


按照針對實例8之式(I)-途徑2之程序，使用4-羥基-N-(2-羥基-4,4-

二苯基丁基)-N-甲基-5-側氧基-2,5-二氫嗪-3-甲醯胺(222 mg, 0.59 mmol)及聚合物- Ph_3P (505 mg), 獲得化合物**1**。獲得呈淺棕色粉末之化合物**1**(14 mg, 6.6%)。MS $m/z = 362$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 360 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

實例9

化合物**10**之合成



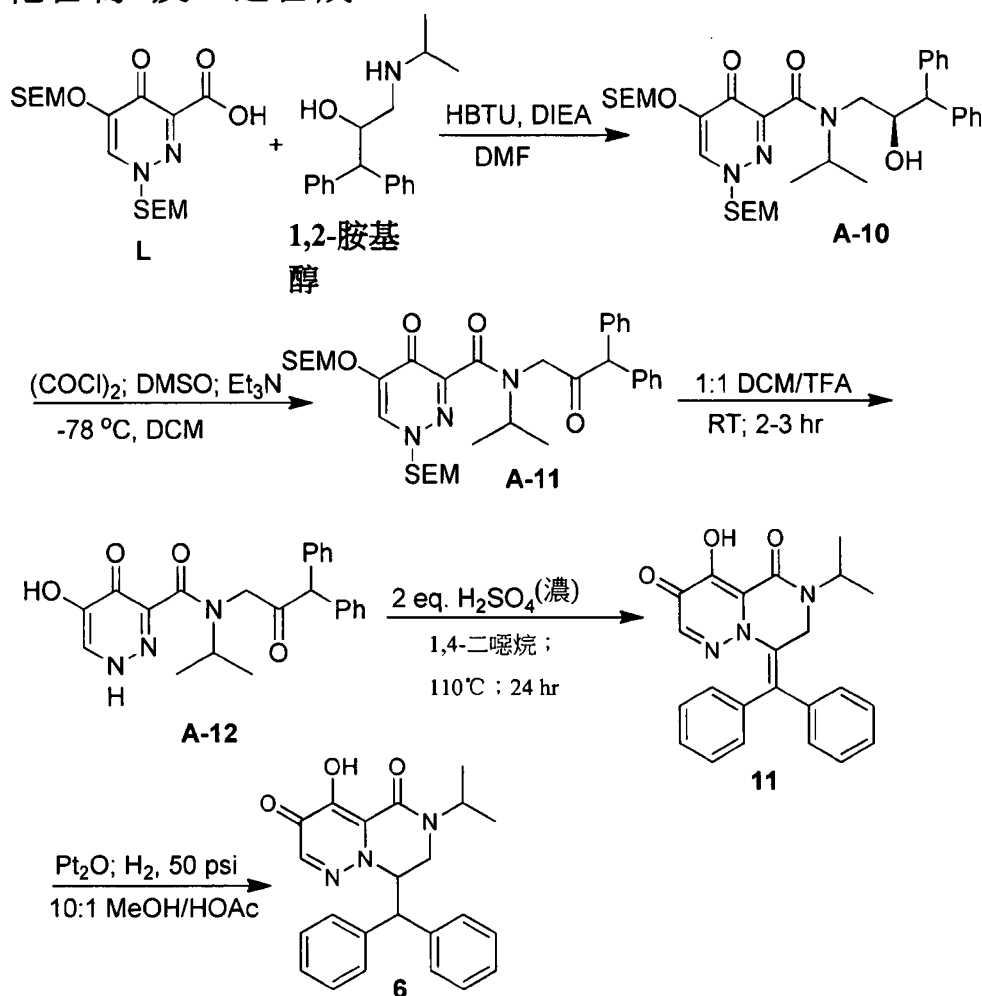
在 25°C 下，攪拌含於 DCM(20 mL)中之化合物 **H**(2.03 g, 5.4 mmol)、HATU(2.24 g, 5.8 mmol)及 TEA(0.73 g, 7.35 mmol)之混合物 0.5 h。將化合物 **AA1**(1.5 g, 4.9 mmol)以一份式添加至混合物。1 h 後，用 1 M HCl 溶液(10 mL x 3)、飽和 NaHCO_3 溶液(10 mL x 3)及鹽水(5 mL x 2)洗滌混合物。分離的有機層經乾燥及濃縮以獲得呈棕色固體之 **A-9**(2 g, 62%)。LCMS: $m/z = 664$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將含於 TFA(5 mL)中之 **A-9**(500 mg, 0.75 mmol)之溶液加熱至 90°C 持續 2 h。真空中移除溶劑，藉由製備型-RPHPLC(C_{18} , 0.1%甲酸/ACN)純化產物，以獲得呈一對部分可分離之異構體之化合物 **10**: ($R_t = 0.554$ min, $m/z = 426$, 10 mg; $R_t = 0.630$ min, $m/z = 426$, 10

mg ; 6%)。 LCMS : $m/z = 426 [M+H]^+$ 。

實例10

化合物6及11之合成



如本文實例7中所述，藉由以化合物**L**取代化合物**H**，及以含於DMF中之HBTU取代含於DCM中之HATU，製備化合物**A-10**。

向 $-78^\circ C$ 含於無水DCM(12 mL)中之草醯氯(0.37 mL, 4.26 mmol)之溶液滴加含於DCM(2 mL)中之DMSO(0.31 mL, 4.26 mmol)之溶液。攪拌該混合物5 min。歷時~5 min，滴加含於DCM(10 mL)中之**A-10**(1.78 g, 2.66 mmol)之溶液，接著在 $-78^\circ C$ 下用DCM沖洗(2 mL)。在 $-78^\circ C$ 下攪拌混合物7 min，然後滴加含於DCM(3 mL)中之 Et_3N (1.11 mL, 8 mmol)之溶液。在 $-78^\circ C$ 下攪拌橙色溶液5 min，然後使其加熱至室溫。在室溫下攪拌混合物30 min。添加水(50 mL)及DCM(50

mL)，及使各層分離。用DCM(25 mL)萃取水部分及用鹽水洗滌合併的DCM部分，經硫酸鈉乾燥及濃縮。矽膠層析(1至5% MeOH含於DCM中)獲得呈淡黃色油之**A-11**(1.63 g，92%)。

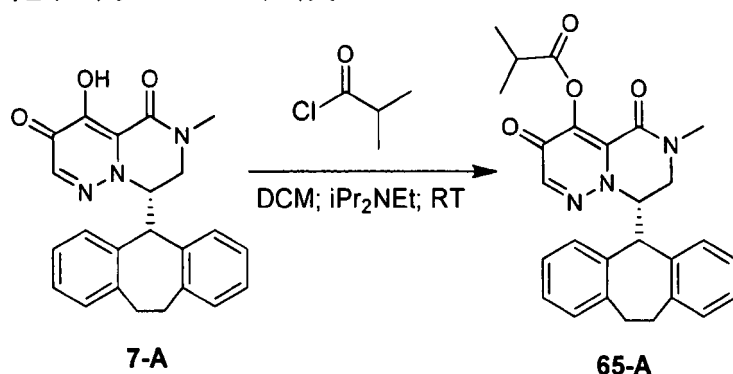
利用TFA(1 mL)處理含於DCM(1 mL)中之**A-11**(130 mg，0.19 mmol)之溶液，及在室溫下攪拌該溶液2.5 h。藉由LCMS監測反應及顯示兩個SEM基團均裂解。在減壓下濃縮溶液以獲得**A-12**，其無需進一步純化即可使用。

向含於1,4-二噁烷(1 mL)中之**A-12**之溶液添加硫酸(37 mg，0.38 mmol)。在110°C下加熱混合物24 h。將反應冷卻至室溫，在攪拌下滴加水(2 mL)。過濾混合物及獲得呈淺黃色固體之化合物**11**(59 mg，81%)。MS：m/z = 388 [M+H]⁺。

向含於MeOH(6 mL)及乙酸(0.6 mL)中之化合物**11**(50 mg，0.13 mmol)之溶液以一份式添加PtO₂(20 mg)。在50 psi之H₂氛圍下，在室溫下攪拌混合物2 h。經由矽藻土墊過濾混合物，及藉由製備型-RP-HPLC濃縮濾液，以獲得呈白色固體之化合物**6**(13 mg，26%)。MS：m/z = 390 [M+H]⁺。

實例11

化合物65-A之合成



向含於CH₂Cl₂(2 mL)中之**7-A**(125 mg，0.32 mmol)之溶液添加二異丙基乙胺(0.078 mL，0.45 mmol)，接著添加異丁醯氯(0.042 mL，

0.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物2 h，用CH₂Cl₂(30 mL)稀釋，及用稀NaHCO₃溶液洗滌。用鹽水洗滌DCM層，經硫酸鈉乾燥，及濃縮以獲得淡橙色油。添加少量體積的DCM(2.5 mL)，接著添加己烷直至剛好渾濁。靜置後有白色固體結晶出。過濾獲得呈白色固體之化合物**65-A**(85%)。MS：m/z = 458 [M+H]⁺。

按照如實例11中之類似程序且使用**41-A**及乙醯氯，製備化合物**58-A**。MS：m/z = 463 [M+H]⁺。

按照如實例11中之類似程序且使用**6-A**及乙醯氯，製備化合物**66-A**。MS：m/z = 432 [M+H]⁺。

按照如實例11中之類似程序且使用**4-A**，製備化合物**67-A**。MS：m/z = 480 [M+H]⁺。

按照如實例11中之類似程序且使用**6-A**，製備化合物**69-A**。MS：m/z = 460 [M+H]⁺。

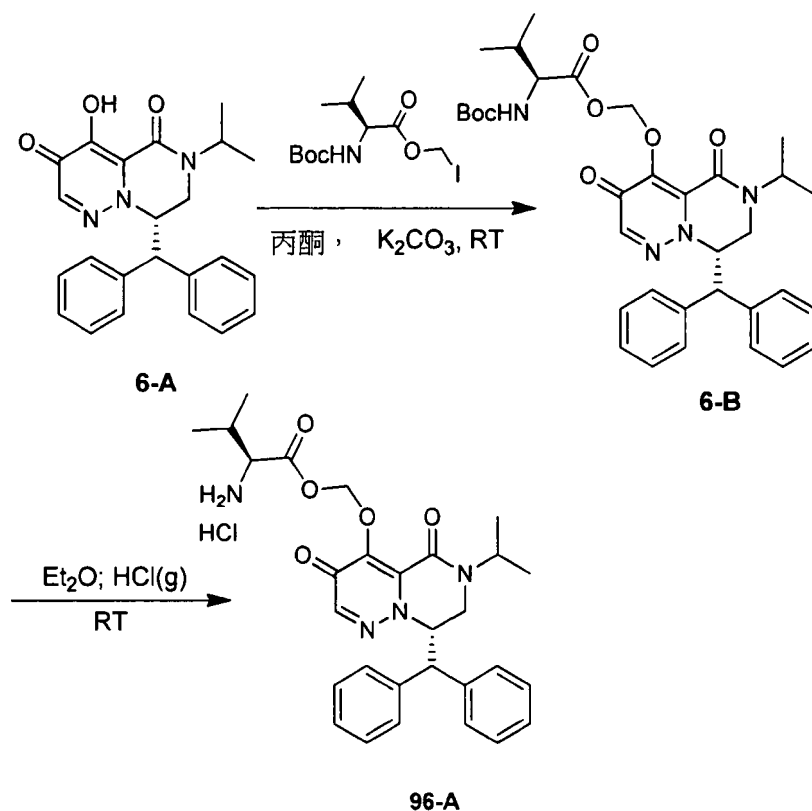
按照如實例11中之類似程序且使用**41-A**，製備化合物**70-A**。MS：m/z = 496 [M+H]⁺。

按照如實例11中之類似程序且使用**21-A**，製備化合物**72-A**。MS：m/z = 482 [M+H]⁺。

按照如實例11中之類似程序且使用**51**，接著對掌性SFC分離，製備化合物**114-A**。MS：m/z = 522 [M+H]⁺。

實例12

化合物**96-A**之合成



向含於EtOH(70 mL)中之N-Boc-纈胺酸(10 g, 46.08 mmol)之溶液添加Cs₂CO₃(14.97 g, 46.06 mmol)含於H₂O(30 mL)中之溶液。在RT下攪拌混合物30 min, 與甲苯共蒸發至乾, 再次溶解於DMF(100 mL)中及在冰浴中冷卻。在0°C下, 滴加氯碘甲烷(81.1 g, 460.8 mmol)。在RT下, 在黑暗處(錫箔)攪拌混合物12 h。用H₂O(200 mL)處理混合物, 用EtOAc(3 x 100 mL)萃取。合併的有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮。藉由在矽膠上用PE:EA= 100:1至60:1洗脫之管柱層析純化粗產物以獲得(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸氯甲酯(37%)。

向含於丙酮(50 mL)中之(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸氯甲酯(4.53 g, 17 mmol)之溶液添加NaI(7.67 g, 51 mmol)。將混合物加熱至回流持續12 h。用H₂O(100 mL)稀釋溶液, 並用EtOAc(3 x 50 mL)萃取。合併的有機層Na₂SO₄經乾燥, 過濾並濃縮。藉由在矽膠上用PE:EA = 100:1至50:1洗脫之管柱層析純化粗產物, 以獲得呈白色固體之(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸碘甲酯(3 g, 49%)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6.06-6.05-7.30(d, J=2.2, 1H), 5.86-

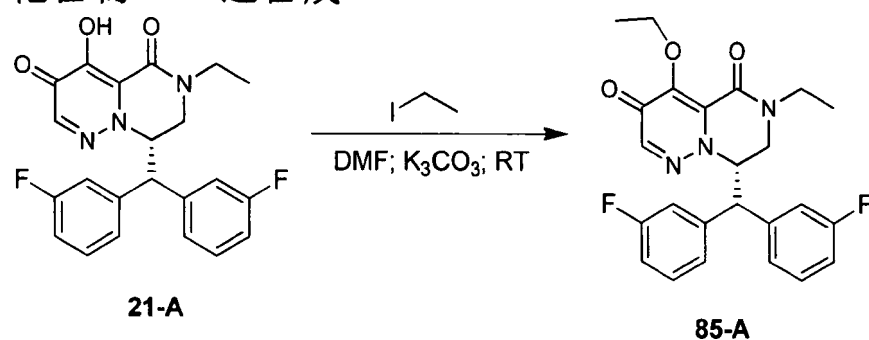
5.85(d, $J=2.0$, 1H), 4.97-4.95(d, $J=4.0$, 1H), 4.25-4.22(m, 1H), 2.20-2.18(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.01-1.00(d, $J=3.6$, 3H), 0.94-0.93(d, $J=3.4$, 3H)。

在室溫下，在 N_2 下，向含於丙酮(30 mL)中之**6-A**(300 mg, 0.77 mmol)之溶液添加 K_2CO_3 (212.85 mg, 1.542 mmol)及(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸碘甲酯(0.82 g, 2.31 mmol)。在相同溫度下攪拌混合物12 h。用 H_2O 淬滅反應並用EtOAc萃取。合併的有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上用PE:EA= 5:1至1:1洗脫之管柱層析，純化粗產物，以獲得呈白色固體之**6-B**(55%)。 $^+ESI-MS$: m/z 619.3 $[M+H]^+$ 。

在 $0^\circ C$ 下，向含於DCM(20 mL)中之**6-B**(260 mg, 0.42 mmol)之溶液滴加HCl/Et₂O(20 mL, 2N)。在 $0^\circ C$ 下攪拌混合物1 h並緩慢加熱至室溫。攪拌該混合物11 h。在減壓下濃縮溶液。用Et₂O(20 mL)洗滌粗產物，及過濾以獲得呈米色固體之化合物**96-A**(86%)。MS: m/z = 519 $[M+H]^+$ 。

實例13

化合物**85-A**之合成

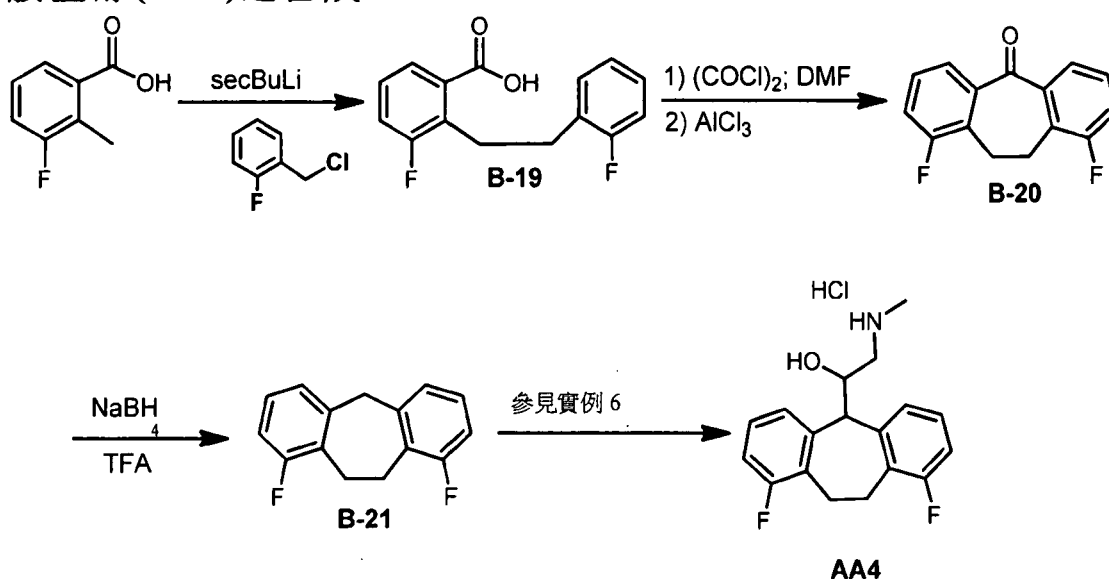


向含於無水DMF(3 mL)中之**21-A**(30 mg, 0.073 mol)之溶液添加 K_2CO_3 (51 mg, 0.37 mol)及乙基碘(57 mg, 0.37 mol)。在室溫下攪拌混合物12 h。用水(10 mL)及二氯甲烷(15 mL)稀釋混合物。分離有機層，用水及鹽水洗滌，且經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮混合物，獲得呈淺棕色

固體之化合物**85-A**(29 mg)。 MS : $m/z = 440 [M+H]^+$ 。

實例14

胺基醇(AA4)之合成



在 -60°C 下，向含於無水 THF(15 mL)中之3-氟-2-甲基苯甲酸(1 g ; 6.49 mmol)之溶液添加含 *s*-BuLi之環己烷溶液(2.5 eq. ; 1.4M 溶液 ; 12 ml)。在 $-50/-60^\circ\text{C}$ 下，攪拌深紅色混合物1 h。向該混合物滴加經冷卻(-40°C)之含於THF(10 mL)中之2-氟苄基氯(1.13 g ; 1.2 eq.)之溶液。在 -40°C 下攪拌混合物。30 min後，UPLC檢查顯示幾乎完全轉化為所需化合物：在1 h後。用2M NaOH(7 mL)淬滅反應並在真空中濃縮。用環己烷(2x)洗滌水相。丟棄有機物，及用37% HCl酸化水相。用乙酸乙酯(2x)萃取混合物。用鹽水吸毒有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並真空中濃縮以獲得**B-19**(1.10 g)，無需進一步純化將其直接用於下一步驟中。

在室溫下，將草醯氯(1.1 eq. ; 0.39 mL)及DMF(3滴)添加至含於無水DCM(35 mL)中之**B-19**(1.1 g ; 4.19 mmol ; 1 eq.)之溶液。在室溫下，攪拌混合物。3 h後，用DCM(30 mL)稀釋混合物並添加 AlCl_3 (1.5 eq. ; 0.84 g)。12 h後，HPLC顯示幾乎完全轉化為所需混合物。2 h後，添加冰水。用DCM(2x)萃取混合物。用水、1N NaOH水溶液及水

洗滌有機相。有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及真空中濃縮以獲得粗製物(0.8 g)。藉由急驟層析(Biotage KP-Sil 100g SNAP濾筒，梯度環己烷:EA自100:0至95:5，在10CV中，溶離份大小42 mL)純化粗製物，以獲得呈黃色固體之**B-20**(0.52 g)。

在 0°C 下，向經良好攪拌之TFA(76 eq.; 12.46 mL)之溶液滴加含於DCM(8 mL)中之**B-20**(0.52 g; 2.12 mmol)之溶液。逐份添加 NaBH_4 (12 eq.; 962 mg; 分4份添加)。移除冰浴，及在室溫下攪拌混合物過夜。HPLC顯示完全轉化為**B-21**。將混合物倒入冰水中，用固體 NaOH 鹼化，及用DCM(2x)萃取。用水洗滌有機相，及經 Na_2SO_4 乾燥。真空下移除溶劑。藉由急驟層析(Biotage KP-Sil 50g SNAP濾筒，梯度環己烷:EA自99:1至90:10，在10CV中，溶離份大小9 mL)純化粗物質，獲得呈白色固體之**B-21**(0.40 g)。

按照實例6(途徑2)，將**B-21**轉化為胺基醇**AA4**。

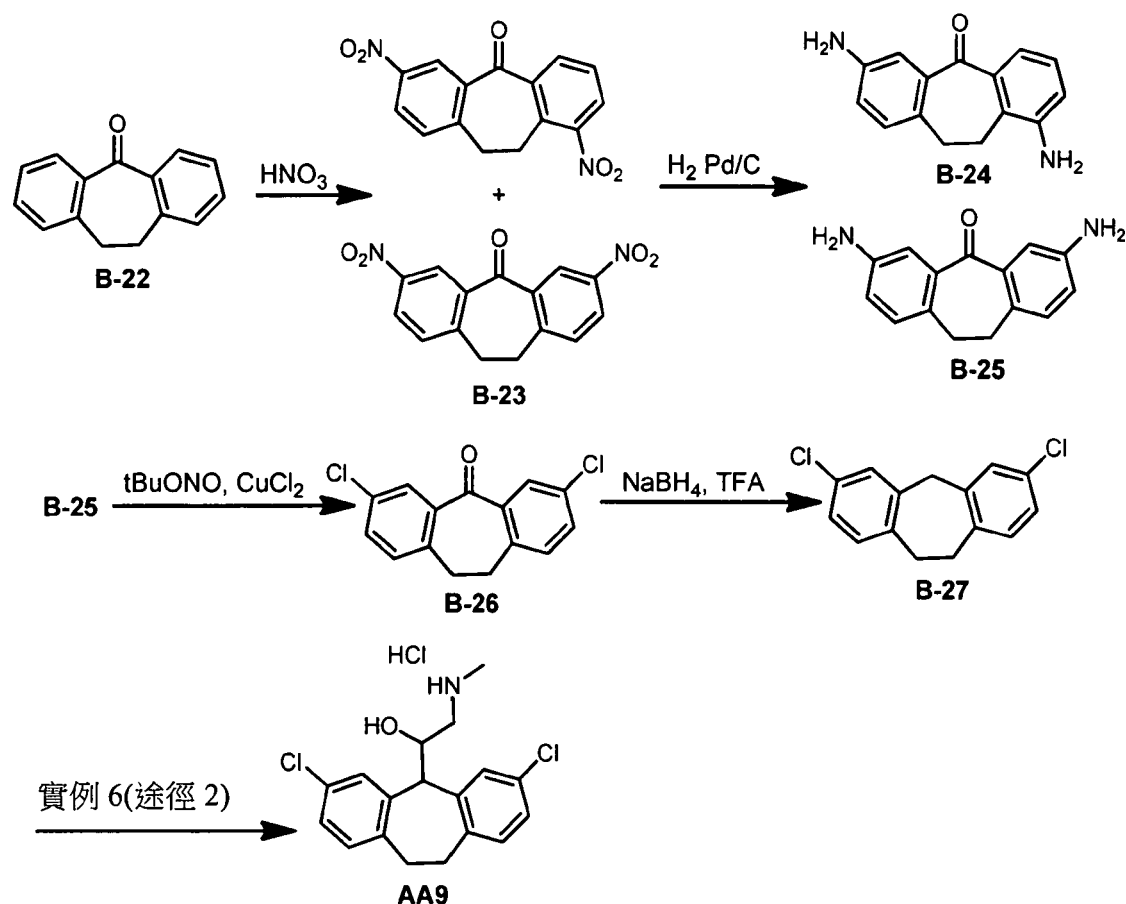
按照如實例14中類似之程序及使用4-氟-2-甲基苯甲酸及3-氟苄基溴，製備1-(2,8-二氟-10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯-5-基)-2-(甲基胺基)乙醇鹽酸鹽。

按照如實例14中類似之程序及使用4-氟-2-甲基苯甲酸及2-氟苄基溴，製備1-(1,8-二氟-10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯-5-基)-2-(甲基胺基)乙醇鹽酸鹽。

按照如實例14中類似之程序及使用4-氟-2-甲基苯甲酸及2-氟苄基溴，製備1-(1,8-二氟-10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯-5-基)-2-(甲基胺基)乙醇鹽酸鹽。

實例15

胺基醇(AA9)之合成



在0°C下，歷時2 h將硝酸(110 mL)滴加至**B-22**(10 g)。在0°C下攪拌混合物2 h及緩慢倒入冰凍水(700 mL)中。過濾所得沉澱以獲得淺黃色固體(15.6 g)。在沸騰中在EtOH(2 x 40 mL)中攪拌該固體並過濾以獲得呈淺黃色固體之**B-23**(12 g)，其包含1,7-及3,7-二硝基產物至混合物，將其用於下一步驟中而無需進一步純化。

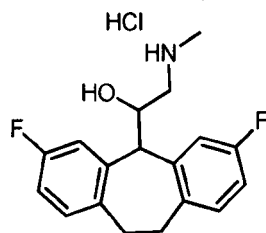
將Pd/C 10%(2.5 g)添加至含於EtOH(500 mL)中之**B-23**(12 g)之懸浮液。在氫氣(1 atm)下，在室溫下攪拌混合物。3.5 h後，過濾混合物及真空中濃縮。藉由矽膠急驟層析(梯度CH₂Cl₂:MeOH自100:0至90:10)純化殘餘物，以獲得**B-24**(600 mg，作為第一洗脫點)及**B-25**(4.76 g，作為第二洗脫點)。**B-24** - ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ ppm 2.84-2.99(m, 2 H)3.06-3.16(m, 2 H)6.76(dd, J=8.03, 2.51 Hz, 1 H)6.87(dd, J=7.91, 1.13 Hz, 1 H)6.96-7.06(m, 2 H)7.15(t, J=7.78 Hz, 1 H)7.36 - 7.47(m, 1 H)。**B-25** - ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ ppm 3.08(s,

4 H)6.80(dd, J=8.16, 2.64 Hz, 2 H)7.04(d, J=8.28 Hz, 2 H)7.27 - 7.38(m, 2 H)。

在0°C下，將化合物**B-25**(830 mg)添加至含於無水CH₃CN(21 mL)中之CuCl₂(1.87 g)及亞硝酸第三丁酯(1.25 mL)之懸浮液。使該混合物加熱升溫在室溫持續2.5 h，然後在50°C下加熱。21 h後，添加CuCl₂及亞硝酸第三丁酯(如上相同數量)，及再次加熱該混合物。25 h後，第三次添加相同量之CuCl₂及亞硝酸第三丁酯。28 h後，用CH₂Cl₂稀釋混合物及在矽藻土墊上過濾。用水、2N HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌有機相。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾及真空中濃縮。藉由矽膠急驟層析(環己烷:EA自98:2至80:20)純化粗物質以獲得呈淺黃色固體之**B-26**(966 mg)。

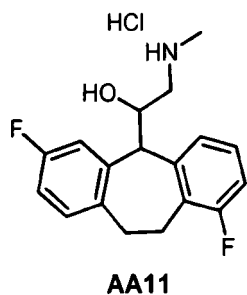
向經攪拌之0°C TFA(11 mL)溶液滴加含於無水CH₂Cl₂(6.5 mL)中之**B-26**(517 mg)之溶液，接著逐份添加NaBH₄(849 mg)。移除冰浴，及在室溫下攪拌混合物過夜。將混合物倒入冰中，用2N NaOH水溶液(100 mL)鹼化，及用乙醚(3x)萃取。用水洗滌有機相及經Na₂SO₄乾燥。在真空下移除溶劑。藉由矽膠急驟層析(梯度環己烷:EA自98:2至90:10)純化粗物質(447 mg)，以獲得呈白色固體之**B-27**(366 mg)。

按照實例6(途徑2)，將**B-27**轉化為胺基醇**AA9**。



AA10

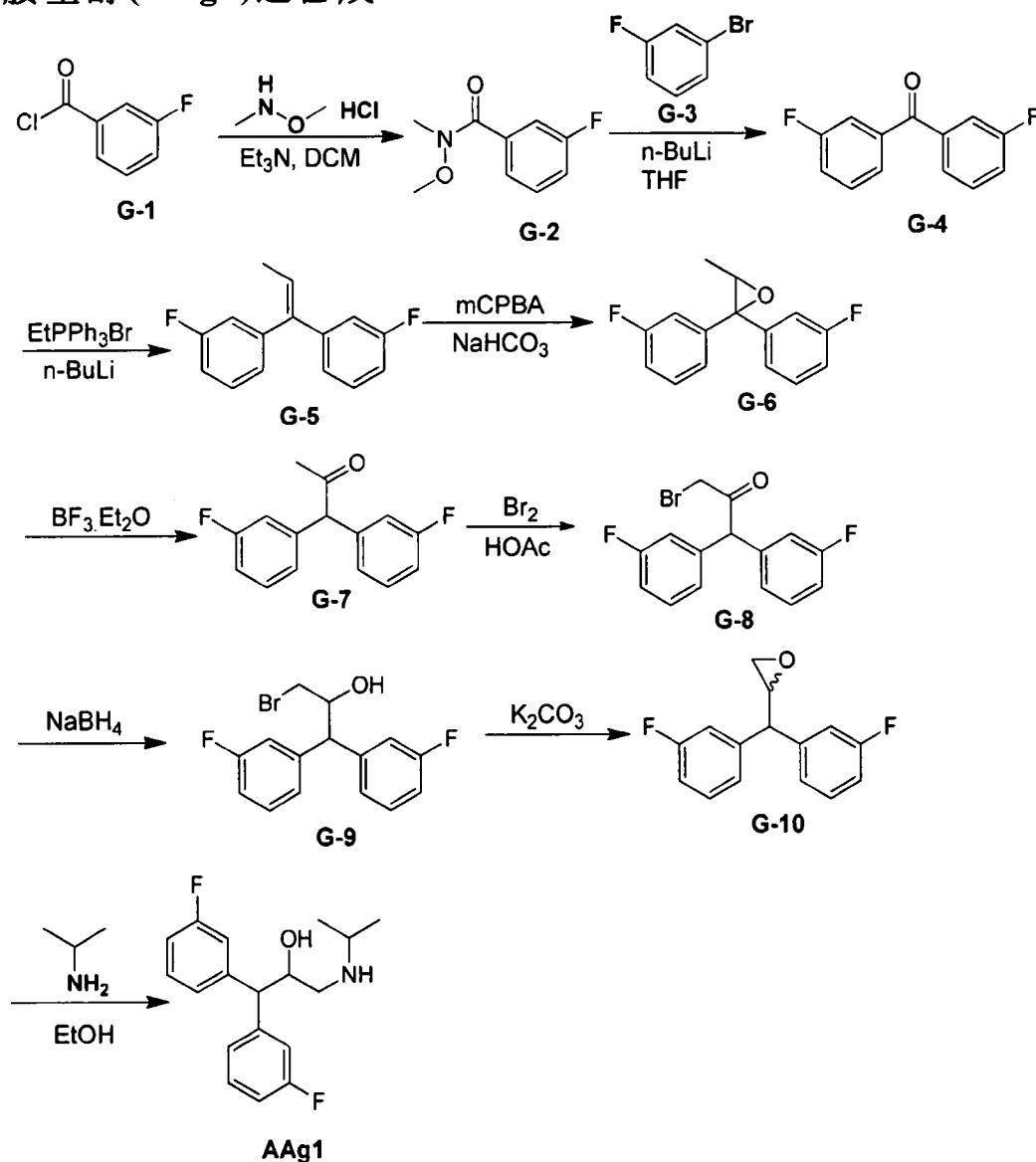
按照如實例15中之類似程序及使用HBF₄/NaNO₂，製備胺基醇**AA10**。



按照如實例15中之類似程序及使用 $\text{HBF}_4/\text{NaNO}_2$ ，製備胺基醇
AA11。

實例16

胺基醇(AAg1)之合成



在室溫下，向含於DCM(1.5 L)中之N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(138 g, 1.42 mol)之溶液添加 Et_3N (383 g, 3.78 mol)。在 N_2 氛圍下，在 0°C

下，向經攪拌之混合物添加 **G-1** (150 g, 946 mmol)。在相同溫度下攪拌該溶液 1 h，及然後緩慢加熱至室溫持續 10 h。將該混合物添加至水 (~1L) 中及用 EtOAc (2 x 500 mL) 萃取。合併的有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析 (洗脫劑：PE) 純化殘餘物以獲得呈白色固體之 **G-2** (150 g, 產率：86.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.49-7.43 (1 H, m), 7.41-7.32 (2 H, m), 7.18-7.10 (1 H, m), 3.54 (3 H, s), 3.34 (3 H, s)。

在 N₂ 氛圍下，在 -78°C 下，向含於 THF (1 L) 中之 **G-3** (133 g, 764 mmol) 之溶液歷時 1 h 滴加 n-BuLi (305 mL, 764 mmol)。利用含於 THF 中之 **G-2** (100 g, 546 mmol) 之溶液，處理該溶液。添加後，將該混合物緩慢加熱至室溫並攪拌 16 h。用水 (1 L) 淬滅溶液並用 EtOAc (3 x 400 mL) 萃取。合併的有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析 (PE:EtOAc = 50:1) 純化殘餘物，以獲得呈白色固體之 **G-4** (104 g, 產率：87.3%)。

在 N₂ 下，在 0°C 下，向含於 THF (1.0 L) 中之 EtPPh₃Br (442 g, 1.19 mol) 之溶液歷時 1 h 滴加 n-BuLi (476 mL, 1.19 mol)。使該混合物緩慢加熱並歷時 1 h 滴加含於 THF 中之 **G-4** (104 g, 476 mmol) 之溶液。用水 (1.0 L) 淬滅反應並用 EtOAc (3 x 400 mL) 萃取。合併的有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析 (PE:EtOAc = 100:1) 純化殘餘物以獲得呈無色油之 **G-5** (90 g, 產率：82%)。

向含於 DCM (2.0 L) 中之 **G-5** (30 g, 130 mmol) 之溶液添加 NaHCO₃ (23 g, 273 mmol)。將經攪拌之混合物冷卻至 0°C 並用 m-CPBA (56.2 g, 325 mmol) 逐份處理。添加後，在相同溫度下攪拌混合物 3 h。用飽和 Na₂S₂O₄ 水溶液中止反應並用 DCM (3 x 500 mL) 萃取。合併的有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析 (PE:EtOAc = 100:1) 純化殘餘物以提供呈黃色油之 **G-6** (13 g, 40.5%)。

^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.26-7.24(m, 1H), 7.17-7.15(m, 1H), 7.08-6.99(m, 6H), 3.48-3.43(m, 1H), 1.25-1.17(m, 3H)。

在室溫下，向含於THF(300 mL)中之**G-6**(20 g, 81.2 mmol)之溶液添加 $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (100 mL)。在相同溫度下攪拌混合物2 h。完全轉化後，用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅反應並用EtOAc(3 x 100 mL)萃取。合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1)純化殘餘物以獲得呈黃色油之**G-7**(15 g, 產率：75%)。 ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.35-7.29(m, 2H), 7.02-7.96(m, 6H), 5.10(s, 1H), 2.27(s, 3H)。

在 N_2 氛圍下，在 60°C 下，向含於AcOH(120 mL)中之**G-7**(15 g, 60.9 mmol)之溶液滴加 Br_2 (9.73 g, 60.9 mmol)。在 60°C 下攪拌混合物2 h(藉由TLC指示，PE:EtOAc= 20:1)。將混合物緩慢倒入冰水(200 mL)中。用EA(3 x 50 mL)萃取混合物。用 NaHCO_3 、鹽水洗滌合併的有機層，經 Na_2SO_4 乾燥及過濾。在減壓下移除溶劑以獲得粗製**G-8**(25 g)，將其用於下一步驟中而無需進一步純化。

在 N_2 氛圍下，在 0°C 下，向含於THF(300 mL)中之粗製**G-8**(50 g)之溶液逐份添加 NaBH_4 (20 g, 529 mmol)。在室溫下攪拌混合物3 h。用 H_2O (500 mL)淬滅反應。用EtOAc(3 x 300 mL)萃取溶液。用鹽水洗滌合併的有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析純化殘餘物以獲得呈無色油之**G-9**(36 g, 產率：71.6%)。 ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.36-7.29(m, 2H), 7.19-7.11(m, 3H), 7.07-6.95(m, 3H), 4.53-4.48(m, 1H), 4.19-4.17(m, 1H), 3.57-3.54(m, 1H), 3.37-3.33(m, 1H)。

在室溫下，向含於MeOH(200 mL)中之**G-9**(36 g, 110.72 mmol)之溶液添加 K_2CO_3 (39.54 g, 286.1 mmol)。在相同溫度下，攪拌混合物1 h(藉由TLC指示，PE:EtOAc = 10:1)。過濾混合物，及用DCM洗滌濾

餅。真空中濃縮合併的濾液。藉由急驟管柱層析(PE:EtOAc =100:1)純化殘餘物以獲得呈無色油之 **G-10**(19 g, 產率: 70.1%)。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.29-7.27(m, 2H), 7.06-6.92(m, 6H), 3.84-3.82(d, *J* = 6.8, 1H), 3.78-3.88(m, 1H), 2.88-2.85(t, *J* = 4.4, 1H), 2.51-2.49(m, 1H)。

將化合物 **G-10**(9.5 g, 38 mmol)添加至異丙胺:EtOH(100 mL, v:v, 9:1)之溶液。在室溫下, 攪拌混合物過夜(藉由TLC指示, PE:EtOAc = 10:1)。在減壓下濃縮混合物以獲得呈油之胺基醇 **AAg1**(10 g, 產率: 86%)。

按照如實例16中類似之程序及使用正丙胺, 製備1,1-雙(3-氟苯基)-3-(丙基胺基)丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用正丁胺, 製備1,1-雙(3-氟苯基)-3-(丁基胺基)丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用2-(苄氧基)乙烷胺, 製備3-((2-(苄氧基)乙基)胺基)-1,1-雙(3-氟苯基)丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用2-甲基丙-1-胺, 製備1,1-雙(3-氟苯基)-3-(異丁基胺基)丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用3-氯苯基)(苯基)甲酮(按照實例5之步驟1, 使用3-氯苯甲醯氯及苯基胺酸製得), 製備1-(3-氯苯基)-3-(異丙基胺基)-1-苯基丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用3-氯苯基)(苯基)甲酮及甲基胺, 製備1-(3-氯苯基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用3-氯苯基)(苯基)甲酮及乙胺, 製備1-(3-氯苯基)-3-(乙基胺基)-1-苯基丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用3-甲氧基苯基)(苯基)甲酮(按照實例5之步驟1, 使用3-甲氧基苯甲醯氯及苯基胺酸製得)及甲基

胺，製備1-(3-甲氧基苯基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用3-甲氧基苯基)(苯基)甲酮及乙胺，製備1-(3-甲氧基苯基)-3-(乙基胺基)-1-苯基丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用(3-氟苯基)(苯基)甲酮(按照實例5之步驟1，使用3-氟苯甲醯氯及苯基醯酸製得)及甲基胺，製備1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用(3-氟苯基)(苯基)甲酮及乙胺，製備3-(乙基胺基)-1-(3-氟苯基)-1-苯基丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用雙(3-甲基苯基)甲酮(按照實例5之步驟1，使用3-甲基苯甲醯氯及3-甲基苯基醯酸製得)及甲基胺，製備3-(甲基胺基)-1,1-二-間甲苯基丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用雙(3-甲基苯基)甲酮及異丙胺，製備3-(異丙基胺基)-1,1-二-間甲苯基丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用3-異丙氧基苯甲酸及使用HATU來製備對應的N,O-二甲基醯胺，製備1-(3-異丙氧基苯基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用3-(環丙基甲氧基)苯甲酸，製備1-(3-(環丙基甲氧基)苯基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇及使用HATU來製備對應的N,O-二甲基醯胺。

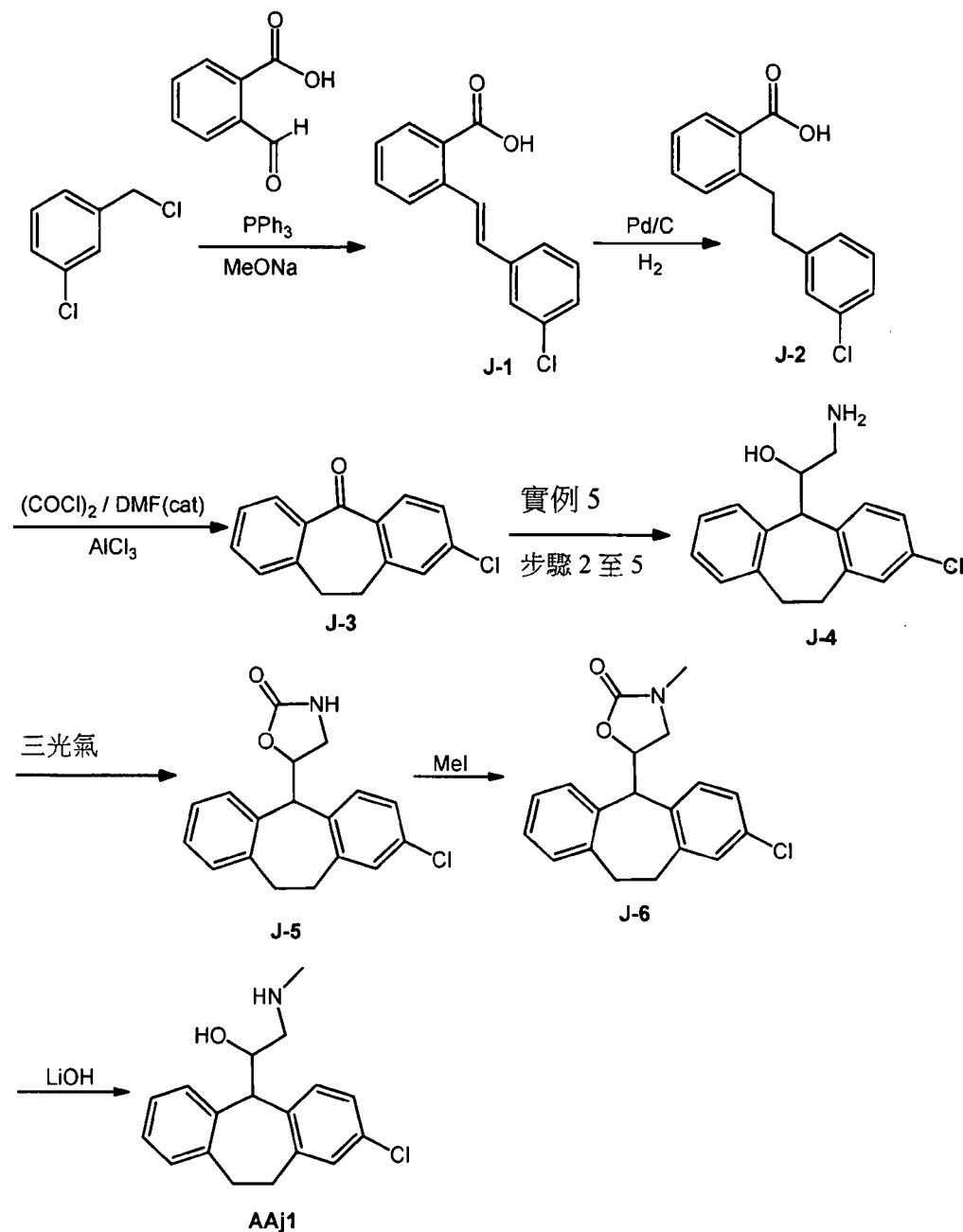
按照如實例16中類似之程序及使用3-氯苯甲醯氯及3-溴氯苯，製備1,1-雙(3-氯苯基)-3-(異丙基胺基)丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用3-氯苯甲醯氯及乙胺，製備1,1-雙(3-氯苯基)-3-(乙基胺基)丙-2-醇。

按照如實例16中類似之程序及使用3-氯苯甲醯氯及丙胺，製備1,1-雙(3-氯苯基)-3-(丙基胺基)丙-2-醇。

實例17

胺基醇(AAj1)之合成



將三苯基膦(15.3 g, 58.37 mmol, 1 eq.)於MeOH(100 mL)中稀釋。將稀釋於MeOH(50 mL)中之3-氯苄基氯(9.4 g, 58.37 mmol, 1 eq.)滴加至經攪拌之溶液。在回流下，加熱混合物持續2 h。將混合物冷卻至 0°C 及添加2-甲醯基苯甲酸(8.7 g, 58.37 mmol, 1 eq.)。在 0°C 下，歷時45 min滴加甲醇鈉(28%含於MeOH中；28.0 g, 145 mmol, 2.5 eq.)。在 0°C 下，攪拌該混合物3 h。將該混合物倒入冰(75 g)及 H_2O (175 mL)之經攪拌混合物。過濾混合物，及用 H_2O 洗滌濾液若干

次。用DCM洗滌合併的水相若干次。然後酸化水相並用DCM萃取。真空中濃縮有機相，以獲得粗產物，藉由矽膠層析(340 g, 100% 環己烷至70/30 環己烷/EtOAc, 在12cv中)純化其，以獲得呈順式及反式-異構體之混合物之**J-1**(5.5 g)。

將化合物**J-1**(5.5 g, 21.26 mmol, 1 eq.)溶解於EA(75 mL)、CH₃CN(75 mL)之混合物中並添加活性碳載Pd(1.5 g)。在H₂氛圍下，在室溫下，攪拌混合物2 h。過濾混合物，及真空中移除溶劑以獲得**J-2**(5.2 g)。

將中間產物**J-2**(5.2 g 19.95 mmol, 1 eq.)溶解於含有催化量之DMF之DCM(150 mL)中，然後滴加草醯氯(2.6 g, 19.95 mmol, 1 eq.)。在Ar氛圍下，在室溫下攪拌混合物1 h。將所得醯氯混合物添加至含於DCM(50 mL)中之AlCl₃(3.9 g, 1.5eq., 30 mmol)之懸浮液。在室溫下，攪拌該混合物4 h。將混合物倒入冰上，用DCM萃取，用NaOH及H₂O洗滌，及經Na₂SO₄乾燥。真空中移除溶劑以獲得**J-3**(4.7 g, 參見Martz, K.E.等人, *J. Med. Chem.*(2012)55(17):7862-7874)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)ppm 3.23(s, 4 H)7.25-7.27(m, 1 H)7.29(s, 1 H)7.32-7.41(m, 2 H)7.43-7.52(m, 1 H)8.00-8.08(m, 2 H)。

按照實例5，步驟2至5，將**J-3**轉化為**J-4**。

用DIPEA(28.08 mmol 4.88 mL)及三光氣(1.11 g, 3.74 mmol)處理含於DCM(140 mL)中之**J-4**(2.7 g, 9.38 mmol)之溶液。在室溫下攪拌混合物1 h。用飽和NH₄Cl溶液淬滅反應並用EtOAc(2 x 50 mL)萃取。有機相經Na₂SO₄乾燥及藉由矽膠管柱層析(環己烷:EtOAc: 80:20至50:50)純化以獲得**J-5**(1.7 g)。

在0°C下，將NaH(28.5 mg, 1.19 mmol)添加至含於無水THF(8.6 mL)中之**J-5**(300 mg, 0.95 mmol)之溶液。在該溫度下，攪拌混合物15 min，及然後在室溫下攪拌30 min。添加MeI(65.2 μl)，在室溫下攪

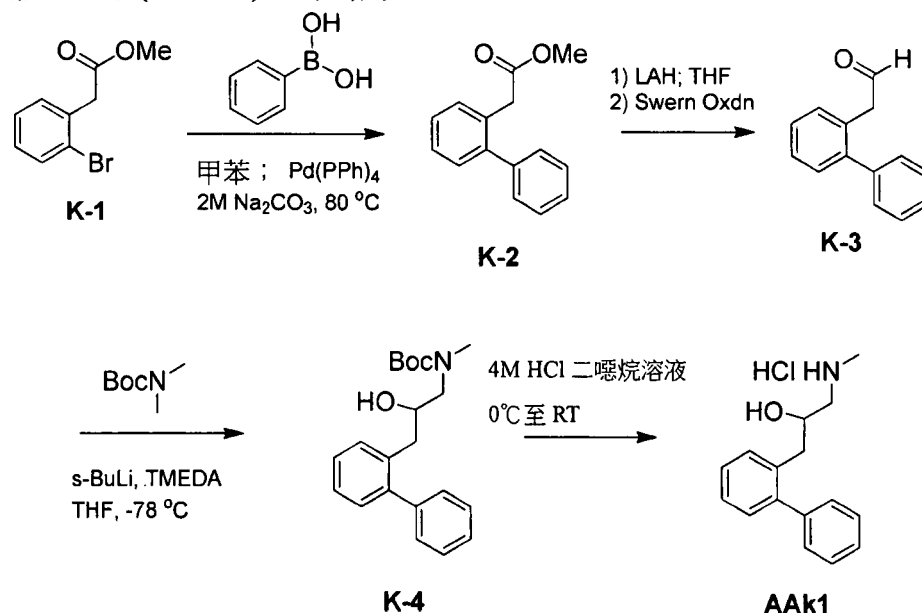
拌混合物。1 h後，添加額外量之NaH(0.3 eq.)及MeI(0.3 eq.)。在室溫下攪拌混合物過夜。添加飽和NH₄Cl水溶液，及用DCM(2x)萃取混合物。用鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾及真空中濃縮以獲得呈無色油之**J-6**(260 mg)，其無需進一步純化即可使用。

將化合物**J-6**(260 mg; 0.79 mmol)溶解於1:1二噁烷:水(36 mL)中及添加LiOH(13.8 mL, 1.56 M)。在60°C下加熱混合物持續12 h。真空中濃縮有機溶劑，及用EA(3x)萃取混合物。用鹽水洗滌合併的有機物，經Na₂SO₄乾燥，過濾及真空中濃縮，獲得呈無色油之胺基醇**AAj1**(130 mg)，其無需進一步純化即可使用。

按照如實例17中步驟4至7之類似程序，使用2,8-二氟-10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯-5-酮(按照實例14之步驟1及2使用3-氟苯甲醯氯及4-氟-2-甲基苯甲酸製得)，製備1-(2,8-二氟-10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯-5-基)-2-(甲基胺基)乙醇。

實例18

胺基醇(AAk1)之合成



將芳基溴**K-1**(2 g, 8.73 mmol)及苯基硼酸(1.6 g, 13.1 mmol)溶於甲苯(120 mL)中。向該混合物添加2M碳酸鈉溶液(50 mL)。排空該

燒瓶並回填Ar(3個循環)。添加肆(三苯基膦)鈀(1.01 g, 0.873 mmol)。排空該燒瓶並回填氫氣(3個循環)。將燒瓶置於加熱至80°C之油浴中並攪拌過夜。將燒瓶冷卻至室溫。用EA稀釋混合物，及依序用水及鹽水溶液洗滌。藉由急驟層析(25 g 二氧化矽管柱，洗脫梯度2%至5% EA:己烷)純化粗產物，以獲得呈淺黃色油之**K-2**(1.82 g)。

在Ar氣球下，將甲基酯**K-2**(1.82 g, 8.05 mmol)溶於無水四氫呋喃(20 mL)及於冰浴中冷卻。經由緩慢滴加，歷時5 min向該混合物添加含於THF中之1 M氫化鋰鋁溶液(9.7 mL, 9.66 mmol)。在0°C下，攪拌該混合物1 h。添加水(0.16 mL)，及攪拌該混合物10 min。添加5% NaOH溶液(0.31 mL)及攪拌該混合物10 min。添加水(0.31 mL)及攪拌該混合物10 min。經由添加粉末狀硫酸鎂乾燥混合物。經由矽藻土塞過濾混合物，用CH₂Cl₂沖洗。將濾液轉移至分液漏斗及用水振盪。收集有機相，經硫酸鎂乾燥及過濾。移除溶劑，以提供中間產物醇(1.519 g, 半黏性白色渾濁油)，將其直接用於下一步驟中。在Ar下，將含有含於無水CH₂Cl₂(12 mL)中之草醯氯(0.55 mL, 9.80 mmol)之經烘箱乾燥之燒瓶冷卻至-78°C。向該混合物經由緩慢滴加的方式添加二甲基亞碲(1.13 mL, 15.83 mmol)。在-78°C下，攪拌該混合物30 min。經由緩慢滴加的方式添加含於無水CH₂Cl₂(3 mL)中之中間產物醇(1.494 g, 7.54 mmol)之溶液。攪拌該混合物30 min及然後經由滴加的方式添加三乙胺(4.21 mL, 30.2 mmol)。將燒瓶自冷浴中移除，並攪拌1.5 h。將混合物溶於CH₂Cl₂中並轉移至分液漏斗。添加飽和碳酸氫鈉溶液，並振盪混合物。收集有機相，並用50%稀鹽水溶液洗滌。收集有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾並汽提。藉由急驟層析(25 g 矽膠管柱，洗脫梯度2%至8% EA:己烷)，純化粗殘餘物以提供呈淡黃色油之**K-3**(179 mg)。

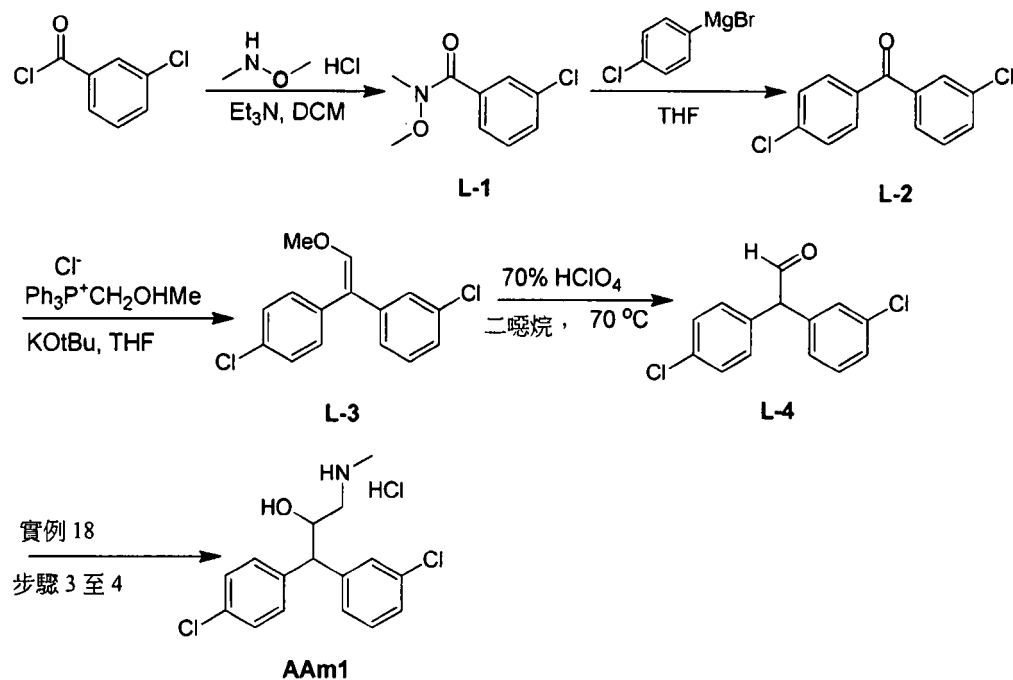
在Ar氣球下，向經烘箱乾燥之燒瓶注入N,N-二甲基-第三丁氧基

胺基甲酸酯 (64 mg, 0.44 mmol; 參見 Snieckus, V. 等人, *Tet. Lett.* (1994)35(24):4067-4070) 及四甲基乙二胺 (0.1 mL, 0.66 mmol) 並溶於無水 THF (1.8 mL)。將混合物冷卻至 -78°C (丙酮:無水冰浴)。經由滴加歷時約 2 min 添加 s-BuLi 溶液 (0.39 mL, 0.46 mmol, 1.2M 的環己烷溶液)。在 -78°C 下攪拌混合物 75 min。經由緩慢滴加, 歷時 10 min 添加含於無水 THF (1.5 mL) 中之 **K-3** (173 mg, 0.88 mmol) 之溶液。在 -78°C 下, 攪拌該混合物 2 h, 及然後在冰浴中攪拌 15 min。向該混合物添加飽和氯化銨水溶液 (10 mL)、水 (15 mL) 及 EA (25 mL) 之溶液。在分液漏斗中振盪該雙相溶液, 及收集有機相。用 EtOAc (2 x 20 mL) 反萃取水相。合併的有機相經硫酸鎂乾燥, 過濾。移除溶劑, 及藉由用 25% EtOAc:己烷洗脫之製備型薄層層析 (2 塊板), 純化粗殘餘物。收集產物帶, 獲得呈黏性黃色油之 **K-4** (86 mg)。LCMS (ESI) $m/z = 342 [M+H]^+$ 。

將化合物 **K-4** (86 mg, 0.252 mmol) 溶於無水二噁烷 (0.3 mL) 中。將燒瓶於冰浴中冷卻, 及添加含於二噁烷 (0.63 mL) 中之 4M 氯化氫之溶液。攪拌該混合物 5 min, 及移除冷浴。在室溫下攪拌混合物 2 h。濃縮混合物, 及將粗產物溶於 DCM (10 mL) 中。移除溶劑, 及將殘餘物溶於 DCM (10 mL) 中。移除溶劑 (2x), 以獲得呈膠黏固體之胺基醇 **AAk1**, 將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

實例 19

胺基醇 (AAm1) 之合成



向經冷卻(冰浴)之含於無水DCM中之N-甲基-O-甲基羥基胺鹽酸鹽(6.131 g, 62.85 mmol)及三乙胺(20 mL, 142.85 mmol)之溶液(在Ar氛圍下)經由緩慢滴加的方式添加3-氯苯甲醯氯(7.32 mL, 57.14 mmol)。攪拌該混合物10 min及然後加熱至環境溫度。攪拌2.5 h後, 移除部分溶劑(冷凝約80%, 旋轉蒸發儀)。將殘餘物溶於EA中, 依序用1N HCl(兩次)及2M碳酸鈉水溶液及然後用稀鹽水溶液洗滌。反萃取水相。合併有機相, 經硫酸鎂乾燥, 過濾及濃縮以獲得 L-1(10.6 g), 將其直接用於下一步驟中而無需進一步純化。

在Ar下, 將化合物L-1(2.04 g, 10.21 mmol)溶於無水THF(35 mL)中, 及將燒瓶冷卻至 0°C (冰浴)。經由歷時5 min之緩慢滴加過程, 向該混合物添加1.0 M 4-氯苯基溴化鎂之THF溶液(20.42 mL, 20.42 mmol)。將燒瓶加熱至環境溫度, 及攪拌該混合物3.5 h。用5%氯化銨水溶液(30 mL)、水(30 mL)及EA(40 mL)等溶液淬滅反應。振盪雙相材料, 及收集有機相。用稀鹽水溶液(60 mL)洗滌混合物, 及收集有機相。用EA(2 x 40 mL)反萃取水相。合併有機相, 經硫酸鎂乾燥, 過濾及濃縮以獲得L-2(3.084 g), 將其直接用於下一步驟中而無需進

一步純化。

向含於無水THF中之第三丁醇鉀(2.24 g, 20 mmol)之懸浮液添加(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(6.86 g, 20 mmol)。在Ar下，在環境溫度下，攪拌該混合物30 min。向該混合物添加含於THF(15 mL)中之L-2(3.08 g, 10 mmol)之溶液。在70°C下加熱該燒瓶2.5 h。將該混合物冷卻至環境溫度，及用旋轉蒸發器移除約2/3之溶劑。將殘餘物溶於EA中，並依序用水(2x)及然後鹽水溶液洗滌。藉由急驟層析(25 g二氧化矽管柱，洗脫梯度1%至2% EA:己烷)純化粗殘餘物，以提供呈澄清油之L-3(2.50 g, 順式/反式混合物)。

將化合物L-3(2.49 g, 8.92 mmol)溶於二噁烷(75 mL)中。將該溶液置於中度真空下並用Ar回填(4個循環)。向該混合物添加70% HClO₄溶液(19 mL, 223 mmol)，及利用油浴在70°C下加熱該燒瓶持續90 min。將混合物冷卻至環境溫度，並分配在水(300 mL)與EtOAc(150 mL)之間。收集有機相，並連續用50%稀鹽水(2 x 200 mL)洗滌。收集有機相，並用EtOAc(2 x 100 mL)反萃取水相。合併EA相，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(25 g矽膠管柱，洗脫梯度1%至6% EA:己烷)純化粗產物，以提供呈淡黃色油之L-4(1.04 g)。

按照實例18，步驟3及4，將化合物L-4轉化為AAm1(320 mg)。

按照如實例19中之類似程序及使用(4-氯苯基)(苯基)甲酮，製備1-(4-氯苯基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇鹽酸鹽。

按照如實例19中之類似程序及使用(4-氟苯基)(苯基)甲酮，製備1-(4-氟苯基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇鹽酸鹽。

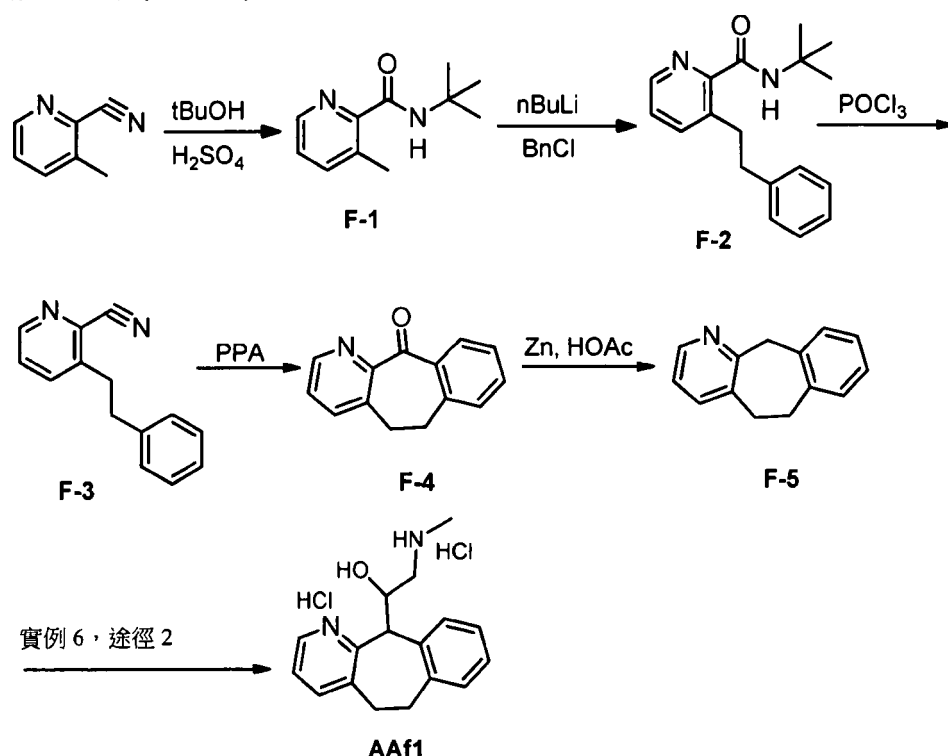
按照如實例19中之類似程序及使用4-氟苯基溴化鎂，製備1-(3-氯苯基)-1-(4-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙-2-醇鹽酸鹽。

按照如實例19中之類似程序及使用2-鋰基氟苯(經由在-78°C下使用n-BuLi鋰化2-溴氟苯製得)，製備1-(3-氯苯基)-1-(2-氟苯基)-3-(甲基

胺基)丙-2-醇鹽酸鹽。

實例20

胺基醇(AAf1)之合成



在 70°C 下，加熱含於第三丁基醇(5 mL)中之2-氰基-3-甲基吡啶(1.9 g, 16.06 mmol)之懸浮液。歷時10 min添加濃硫酸(1.9 mL)。在 75°C 下，在4 h後反應完成。用水及甲苯稀釋混合物，及用濃氨水使 $\text{pH}=10$ 。在處理期間使溫度保持在 50 至 55°C 。分離甲苯相，及用水萃取水層。移除甲苯，獲得呈結晶固體之 **F-1**(3.3gr)。

向經冷卻(-40°C)之含於無水THF(64 mL)中之**F-1**(3.3 g, 17.16 mmol)之溶液添加含於己烷中之1.6M正丁基鋰(2 eq., 22 mL)，同時保持溫度在 -40°C 。添加1 eq.之後，溶液變為深紅色。添加溴化鈉(0.1 eq., 176 mg)，及攪拌混合物10 min。添加含於無水THF(12 mL)中之苄基氯(1eq., 2 mL)之溶液，同時使溫度降低至 -40°C 。攪拌該混合物30 min。添加水直至顏色消散。用EA萃取混合物，用水洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥及真空中濃縮以獲得呈油之**F-2**(4.7 gr)。

將化合物**F-2**(4.7 g, 16.67 mmol)溶於甲苯(40 mL)中及添加POCl₃(10 eq., 15 mL)。使混合物回流5 h及然後在室溫下攪拌過夜。將混合物倒入冰水(150 mL)中，及攪拌0.5 h。用20% NaOH將混合物鹼化至pH=8。分離甲苯相，用EA(3x)萃取水層。真空中濃縮有機層，以獲得呈棕色油之**F-3**(3.76 g, 18.08 mmol)。

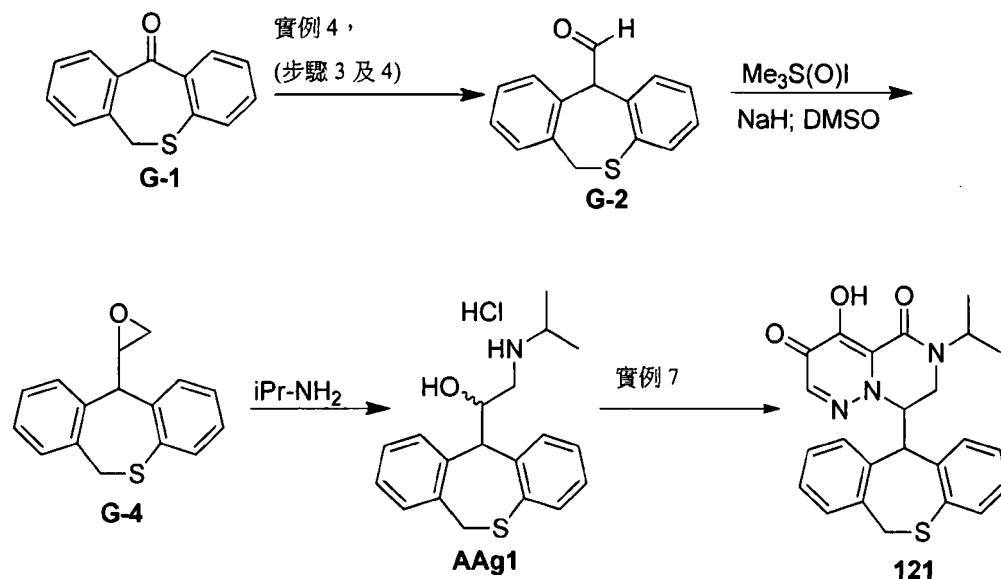
將化合物**F-3**(2.5 g, 12 mmol)添加至聚磷酸(50 g)。在180°C加熱混合物持續4 h。將混合物倒入冰(50 g)-水(100 g)中。用20% NaOH使混合物變鹼性並用EtOAc萃取。濃縮溶劑，及藉由自己烷結晶，純化粗產物。呈棕色固體之**F-4**(2gr 9.56mmol)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)ppm 3.20-3.26(m, 2 H)3.27-3.32(m, 2 H)7.27(d, *J*=7.53 Hz, 1 H)7.38(dd, *J*=7.28, 5.27 Hz, 2 H)7.46-7.54(m, 1 H)7.65(d, *J*=7.78 Hz, 1 H)8.09(d, *J*=8.03 Hz, 1 H)8.66 - 8.76(m, 1 H)。

在-25°C下，向含於THF(6.8 mL)中之**F-4**(1g, 1 eq., 4.78 mmol)及乙酸酐之混合物依序滴加Zn粉(3.4 eq., 1.06 g, 16.27 mmol)及三氟乙酸(2.2 eq., 1.19g, 10.52 mmol)。使混合物之溫度緩慢升至室溫，並攪拌過夜。添加額外之Zn粉(3.4 eq.)及TFA(2.2eq.)。在70°C下，攪拌混合物40 min。添加甲苯。過濾出鋅及無機殘餘物並用甲苯洗滌。用水及1M NaOH洗滌濾液。真空中濃縮有機相，及藉由矽膠層析(100% 環己烷至50/50環己烷/EtOAc, 在12CV中)純化殘餘物以獲得**F-5**(820 mg)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)d ppm 3.12-3.29(m, 4 H)4.42(s, 2 H)7.09(dd, *J*=7.65, 4.89 Hz, 1 H)7.14 - 7.22(m, 2 H)7.25-7.35(m, 1 H)7.40(d, *J*=7.28 Hz, 1 H)8.34(dd, *J*=4.77, 1.51 Hz, 1 H)。

按照實例6，途徑2，將**F-5**轉化為胺基醇**AAf1**。

實例21

化合物121之合成



在室溫下，將碘化三甲基氧化銻(1.03 g, 4.68 mmol)添加至含於DMSO(8 mL)中之NaH(95%; 112 mg, 4.6 mmol)之混合物。攪拌該混合物30 min，及然後添加含於DMSO(2 mL)中之G-2(0.75 g, 3.12 mmol)之溶液。在60°C下加熱溶液持續1.5 h，及然後用水(75 mL)及己烷(50 mL)稀釋。用己烷(2 x 30 mL)洗滌水層，及用鹽水洗滌合併的有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥及濃縮以獲得呈黃色油之G-4(680 mg)，將其直接用於下一步驟中。

將粗製G-4溶於試劑醇(5 mL)中並轉移至玻璃密封管反應器中。添加異丙胺(1.4 mL, 15.6 mmol)，及在60°C下加熱混合物持續12 h。添加額外之異丙胺(1 mL)，及在80°C下加熱混合物持續6 h，及然後濃縮。添加乙酸乙酯(5 mL)及4M HCl之二噁烷溶液(xs)。過濾，獲得呈白色固體之AAg1(228 mg, 21%)。

按照如實例7中之類似程序，步驟2中取代三氟乙酸酐為甲磺醯氯及三乙胺及步驟3中取代在75°C下之TFA為10% Pd/C，將AAg1轉化為121(35 mg, 13%)。

按照如實例21步驟4中之類似程序及使用1-(1,9-二氟-10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯-5-基)-2-(異丙基胺基)乙醇鹽酸鹽，製備8-(1,9-二氟-10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯-5-基)-4-羥基-6-異丙基-7,8-二

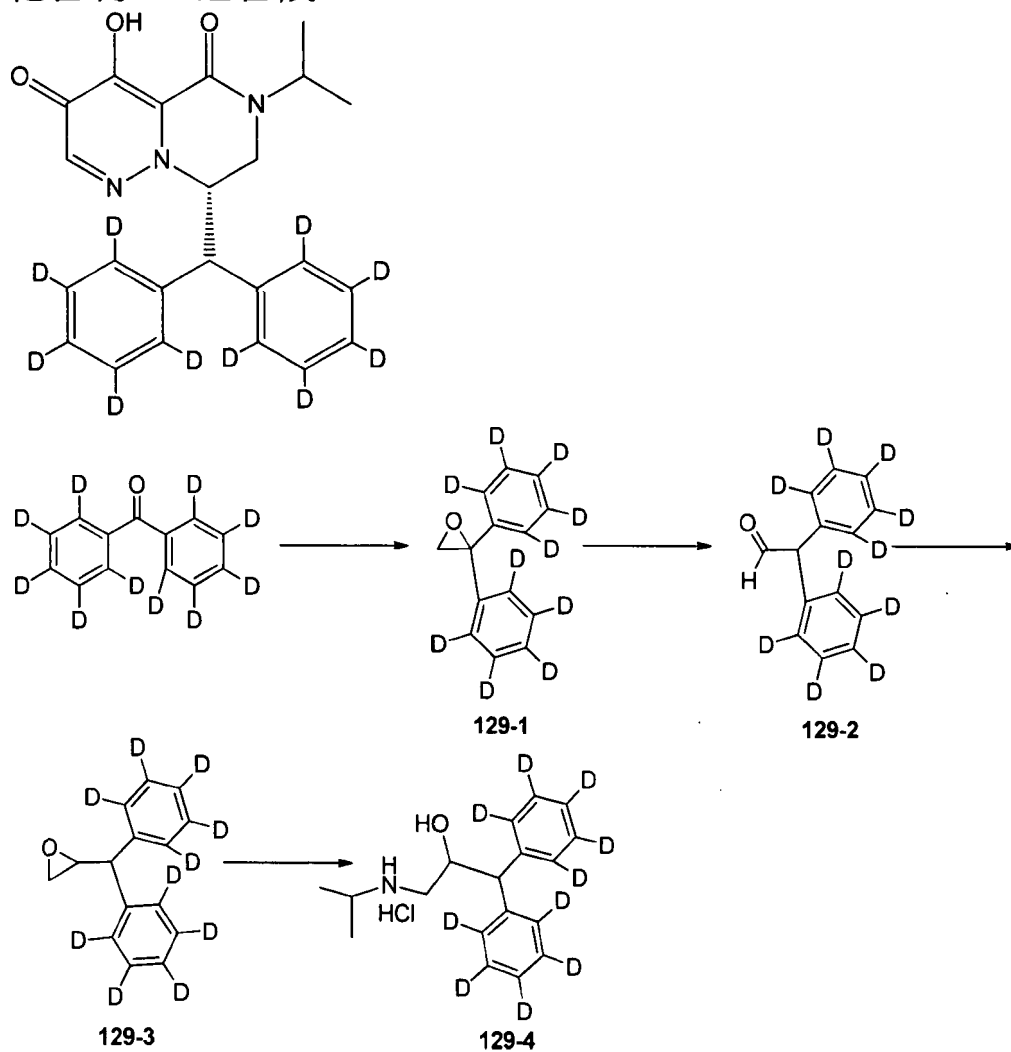
氫-3H-吡嗪并[1,2-b]嗒嗪-3,5(6H)-二酮。

按照如實例21步驟4中之類似程序及使用3-(甲基胺基)-1-苯基-1-(吡啶-2-基)丙-2-醇二鹽酸鹽，製備4-羥基-6-甲基-8-(苯基(吡啶-2-基)甲基)-7,8-二氫-3H-吡嗪并[1,2-b]嗒嗪-3,5(6H)-二酮。

按照如實例21步驟4中之類似程序及使用1-(2-羥基-3-(異丙基胺基)-1-苯基丙基)-1H-吡啶-3-甲腈鹽酸鹽，製備1-((4-羥基-6-異丙基-3,5-二側氧基-5,6,7,8-四氫-3H-吡嗪并[1,2-b]嗒嗪-8-基)(苯基)甲基)-1H-吡啶-3-甲腈。

實例22

化合物129之合成



向經Ar沖刷之反應器中裝載第三丁醇鉀(13.71 g, 1.30 eq.)、碘

化三甲基氧化銻(26.88 g, 1.30 eq.)、及無水DMSO(100 mL)。攪拌該混合物0.5 h。添加全氙化之二苯甲酮(18 g)，及將混合物加熱至50至60°C持續45 min。冷卻至室溫後，添加己烷(100 mL)。使用含於水(100 mL)中之乙酸(2.62 g)溶液洗滌混合物。用己烷(100 mL)萃取水相。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌合併的有機相，經硫酸鈉乾燥及濃縮。冷卻後，無色油(17.25 g)固化，將其用於下一步驟中而無需進一步純化。

向經Ar沖刷之反應器添加氯化銻(III)(2.16 g, 0.2 eq.)。添加含於無水四氫呋喃(100 mL)中之**129-1**(17.25 g)。在55°C下攪拌混合物45 min，冷卻至室溫及濃縮。將所獲得之濃縮物溶解於己烷(100 mL)中，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥及濃縮以獲得呈黃色油之**129-2**(17.47 g)，將其用於下一步驟中而無需進一步純化。

向經Ar沖刷之反應器中裝載碘化三甲基氧化銻(26.09 g, 1.40 eq.)、第三丁醇鉀(13.30 g, 1.40 eq.)、及無水DMSO(100 mL)。攪拌該混合物0.5 h。添加**129-2**(17.47 g)，及用DMSO(25 mL)沖洗混合物。將混合物加熱至50至60°C持續45 min，及然後冷卻至室溫。然後，用己烷(100 mL)稀釋混合物。使用含於水(100 mL)中之乙酸(2.6 g)之溶液來洗滌混合物。用水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥及濃縮，以獲得呈黃色油之**129-3**(15.0 g)，將其用於下一步驟中而無需進一步純化。

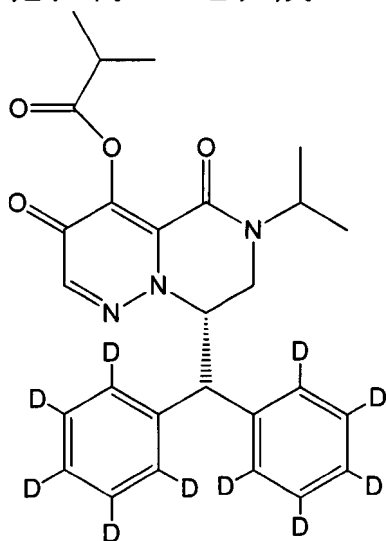
合併**129-3**(14.3 g)、異丙胺(22 mL, δ 0.688; ~3.9 eq.)、及試劑醇(22 mL)。在65°C油浴中加熱混合物持續10 min，及然後密封及攪拌過夜。濃縮混合物，及然後溶解於EA(150 mL)中。添加含於二噁烷(20 mL)中之氯化氫(4 M)，及沉澱出白色鹽酸鹽，將所形成之沉澱過濾，用EA洗滌及在70°C下乾燥以獲得**129-4**(9.12 g)。

按照如實例21(步驟4)中之類似程序及使用**129-4**，製備化合物

129。 $m/z = 400.2 [M+H]^+$ 。

實例23

化合物130之合成



按照如實例11中之類似程序及使用化合物**129**，製備化合物**130**。

$m/z = 470.3 [M+H]^+$ 。

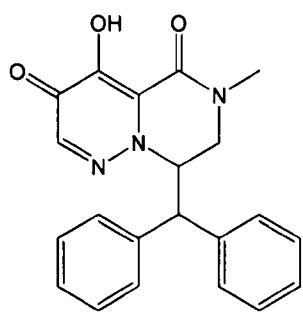
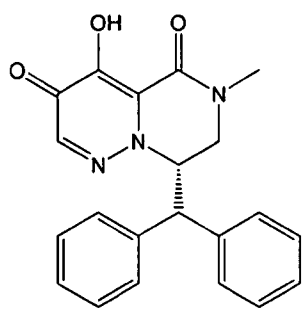
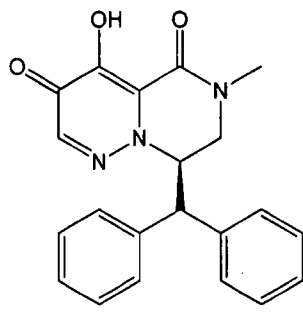
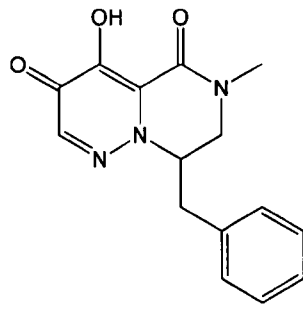
實例24

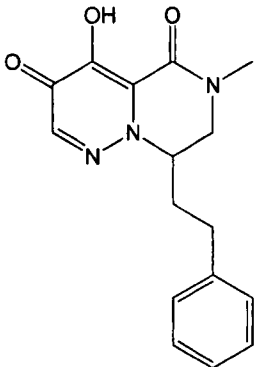
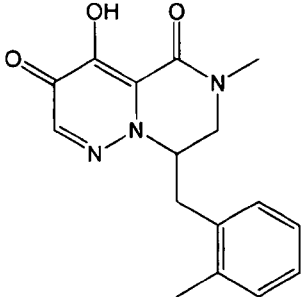
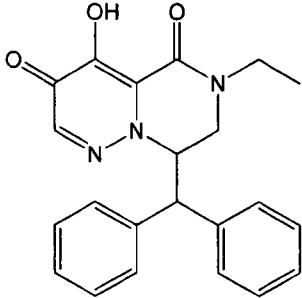
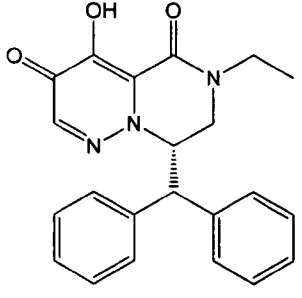
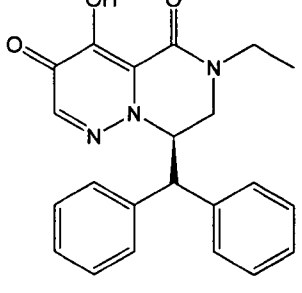
其他化合物

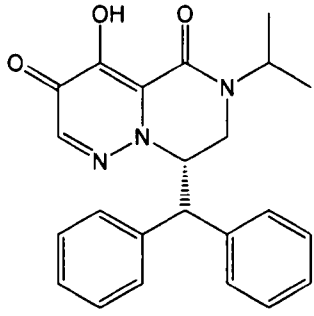
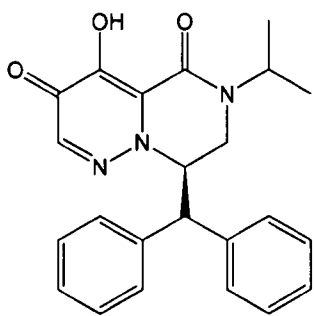
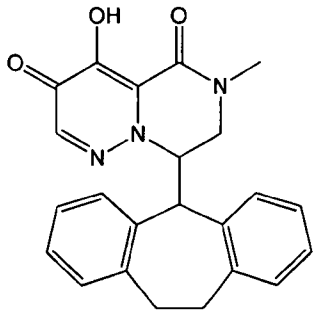
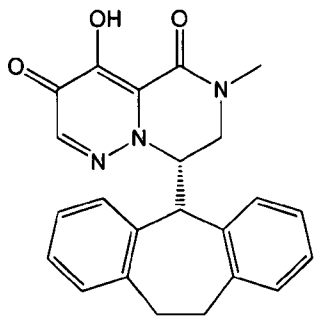
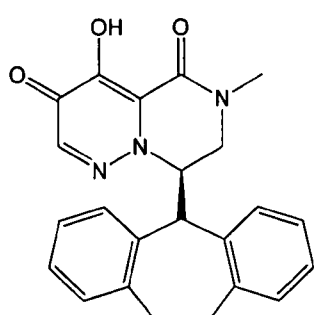
以上合成法係示例性的且可用作製備大量其他化合物，諸如表1A中之彼等之起始點。可以多種方式，包括本文所示及所述之彼等合成反應圖製備的式(I)之化合物之實例係提供於下文中。熟習此項技術者將能夠認識到所揭示之合成法之改良及基於本文之揭示內容設計出途徑；所有此等改良及替代途徑係在申請專利範圍之範疇內。

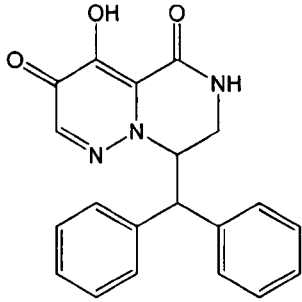
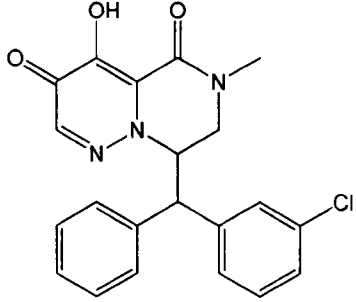
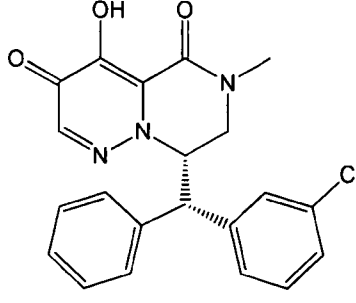
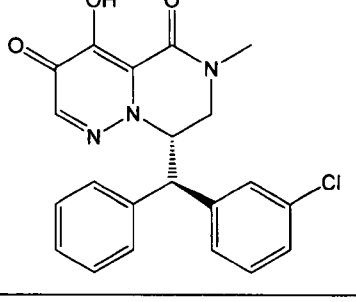
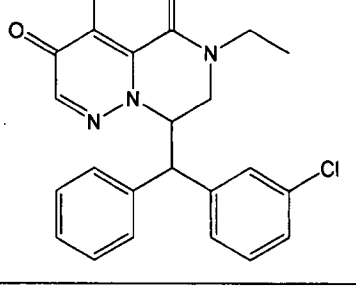
按照本文所述之一或多種方法製備以下表1A中之化合物。

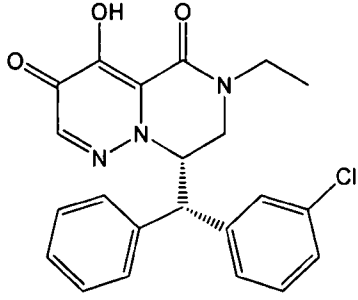
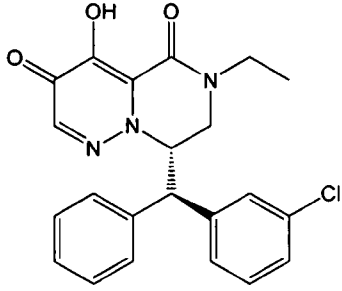
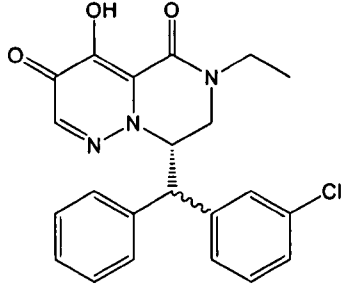
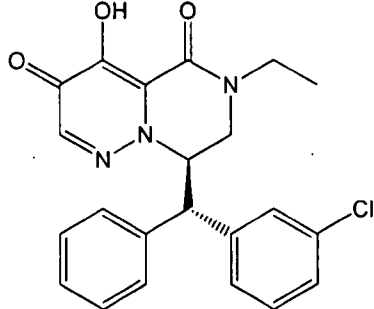
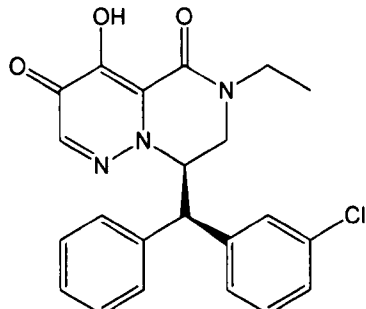
表 1A

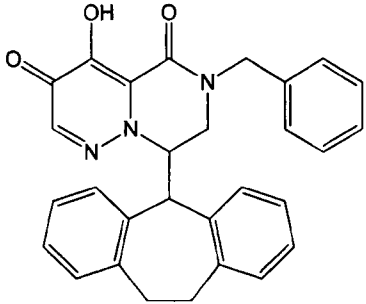
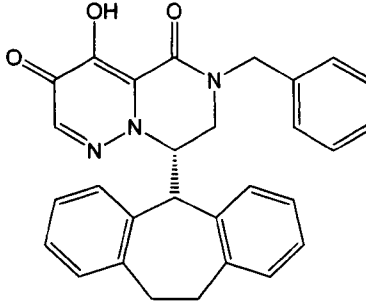
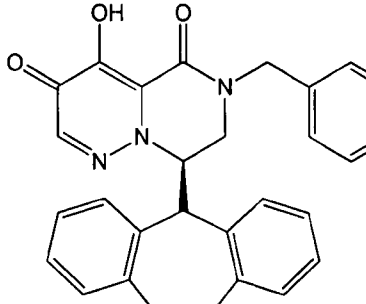
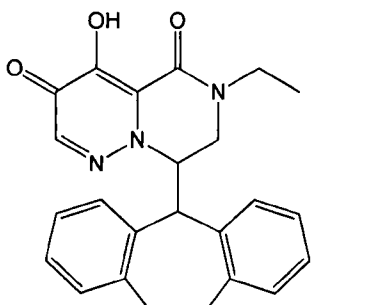
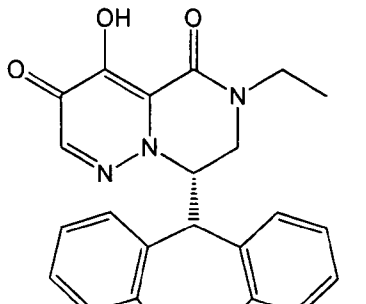
結構	#	一般程序	質量
	1	實例3及實例8	M+H: 362
	1-A	實例3及實例7	M+H : 362
	1-B	實例3及實例7	M+H : 362
	2	實例7	M+H : 286

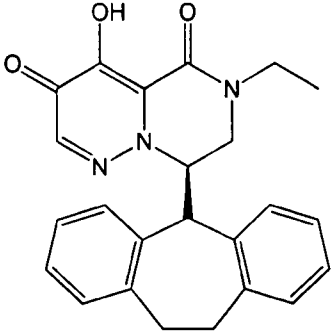
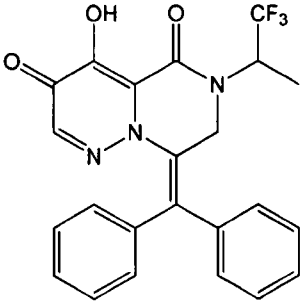
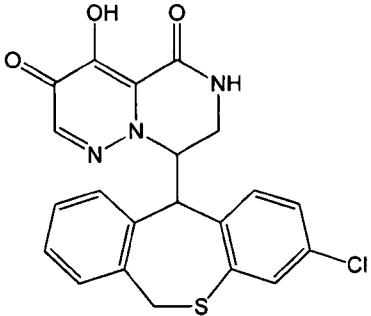
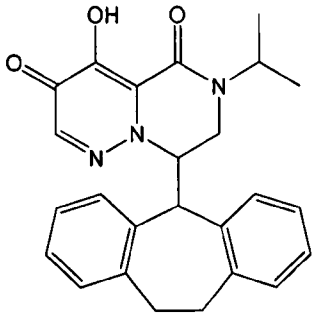
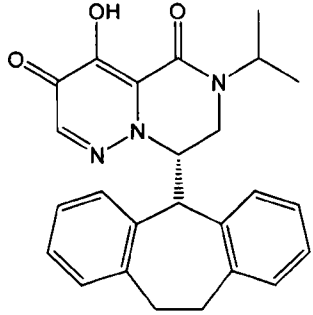
結構	#	一般程序	質量
	3	實例7	M+H : 300
	4	實例7	M+H : 300
	5	實例3及實例7	M+H : 376
	5-A	實例3及實例7	M+H : 376
	5-B	實例3及實例7	M+H : 376

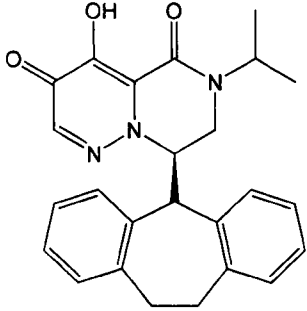
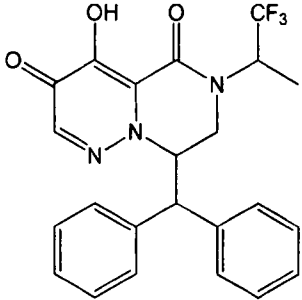
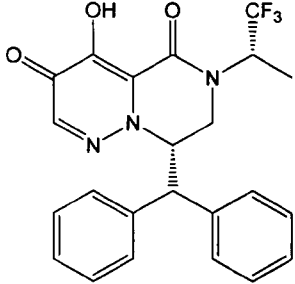
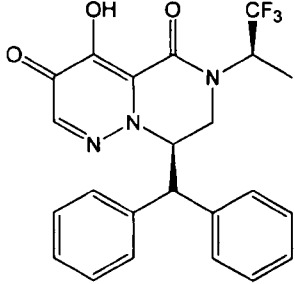
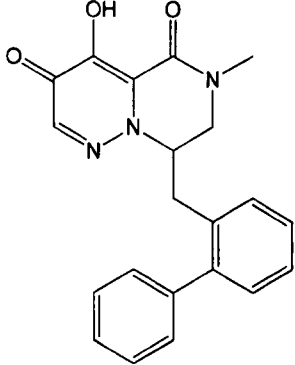
結構	#	一般程序	質量
	6-A	實例3及實例10	M+H : 390 CD ₂₃₀ = 正性
	6-B	實例3及實例10	M+H : 390 CD ₂₃₀ = 負性
	7	實例6及實例7	M+H : 388
	7-A	實例6及實例7	M+H : 388 CD ₂₃₀ = 正性
	7-B	實例6及實例7	M+H : 388 CD ₂₃₀ = 負性

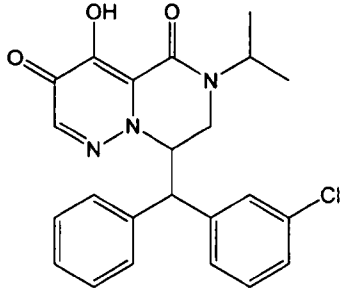
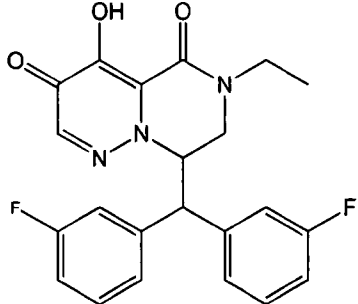
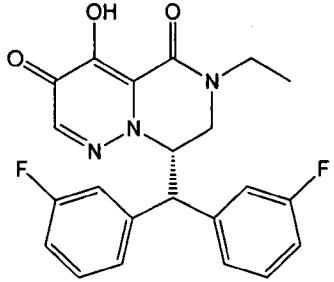
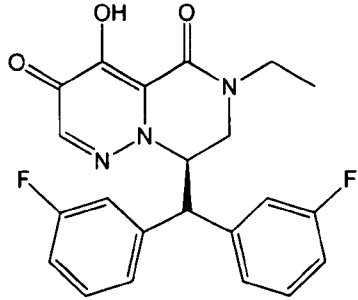
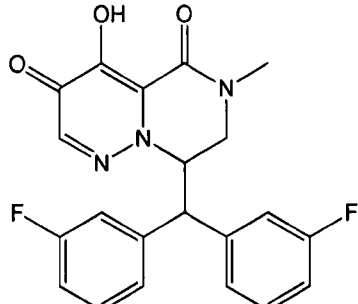
結構	#	一般程序	質量
	8	實例3及實例7	M+H : 348
	9	實例16及實例7	M+H : 396
	9-A	實例16及實例7	M+H : 396 CD ₂₃₀ = 正性
	9-B	實例16及實例7	M+H : 396 CD ₂₃₀ = 正性
	12	實例16及實例7	M+H : 410

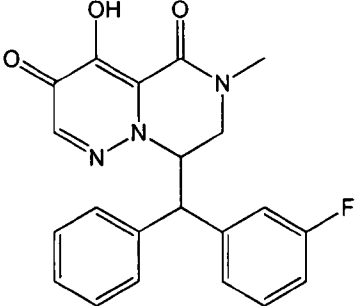
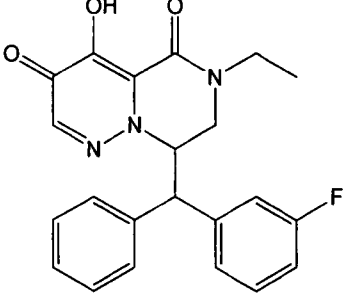
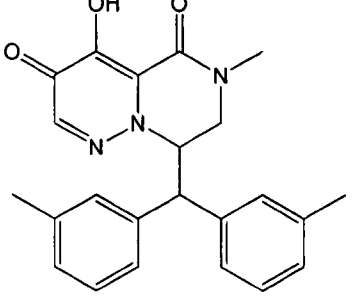
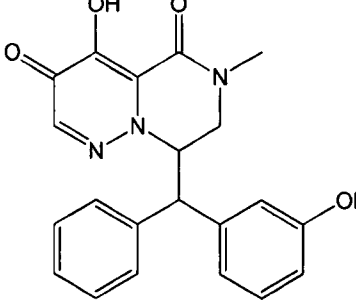
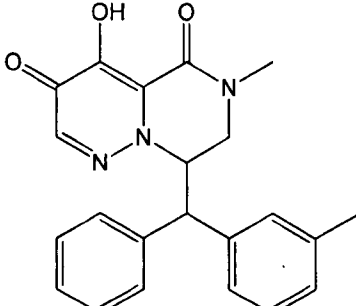
結構	#	一般程序	質量
	12-A	實例16及實例 7	M+H : 410 CD ₂₃₀ = 正性
	12-B	實例16及實例 7	M+H : 410 CD ₂₃₀ = 正性
	12-C	實例16及實例 7	M+H : 410
	12-D	實例16及實例 7	M+H : 410
	12-E	實例16及實例 7	M+H : 410

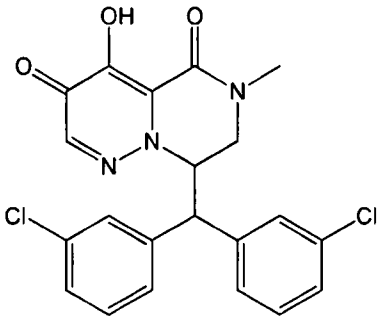
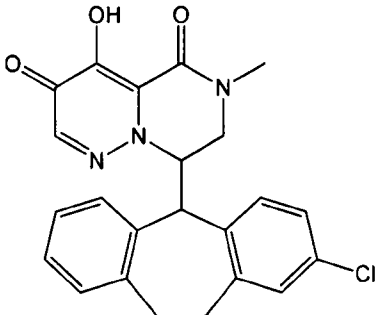
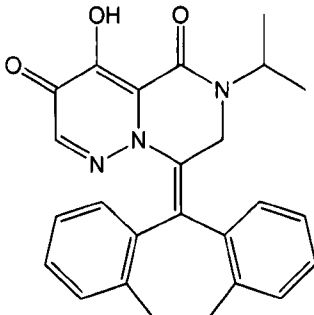
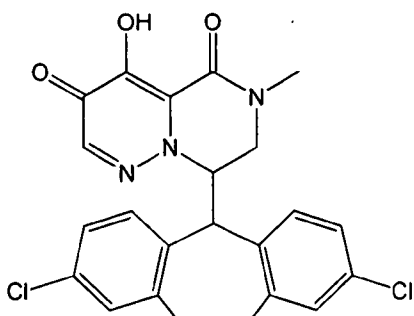
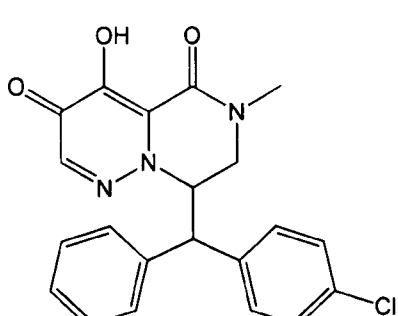
結構	#	一般程序	質量
	13	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 464
	13-A	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 464 CD ₂₃₀ = 負性
	13-B	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 464 CD ₂₃₀ = 正性
	14	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 402
	14-A	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 402

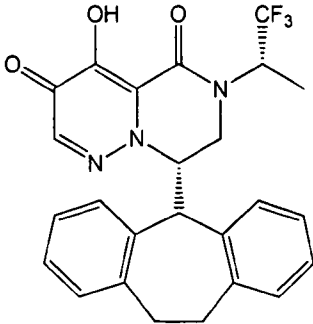
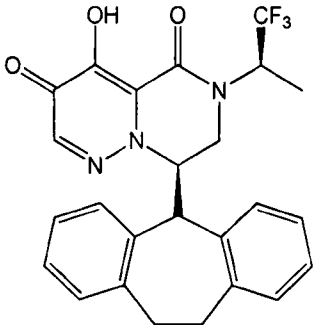
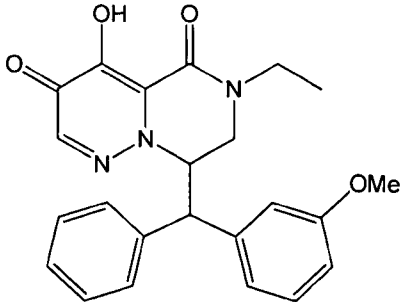
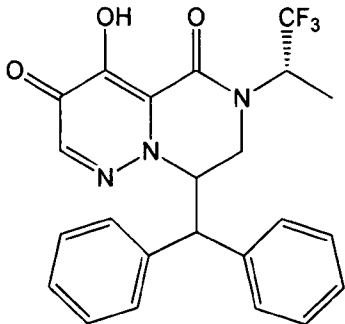
結構	#	一般程序	質量
	14-B	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 402
	15	實例3及實例 10	M+H : 442
	16	實例4及實例8	M+H : 426
	17	實例6(途徑2) 及實例10	M+H : 416
	17-A	實例6(途徑2) 及實例10	M+H : 416

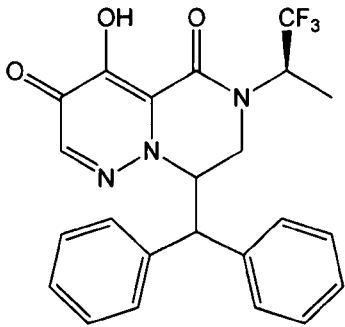
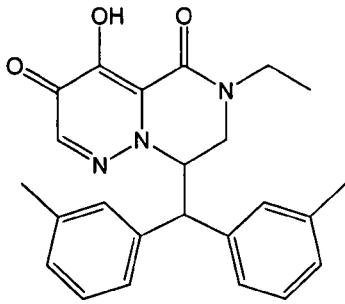
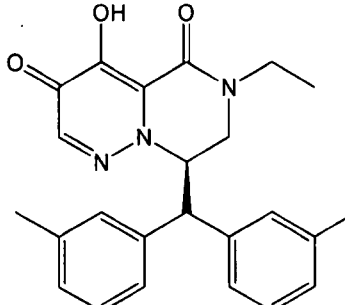
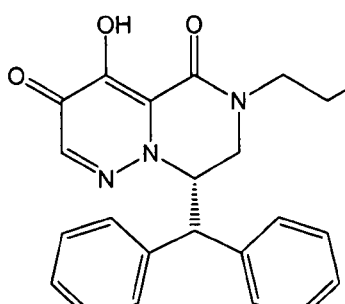
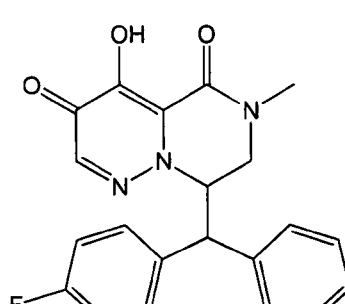
結構	#	一般程序	質量
	17-B	實例6(途徑2) 及實例10	M+H : 416
	18	實例3及實例 10	M+H : 444
	18-A	實例3及實例 10	M+H : 444
	18-B	實例3及實例 10	M+H : 444
	19	實例18及實例 7	M+H : 362

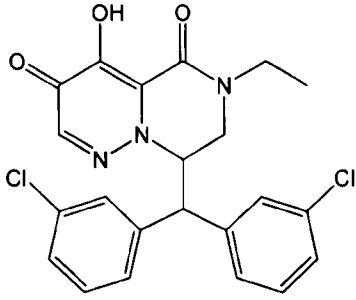
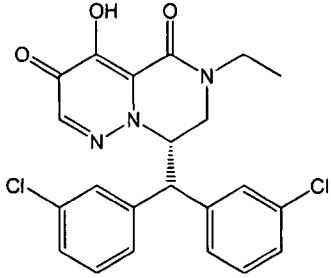
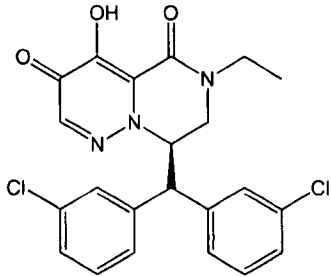
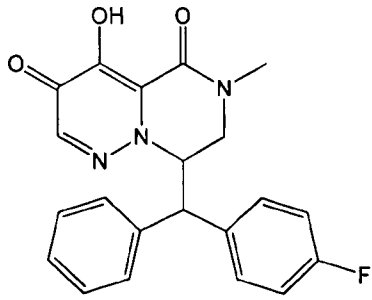
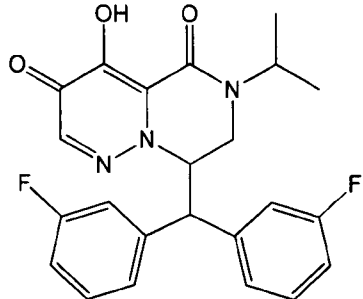
結構	#	一般程序	質量
	20	實例16及實例 10	M+H : 424
	21	實例16及實例 7	M+H : 412
	21-A	實例16及實例 7	M+H : 412
	21-B	實例16及實例 7	M+H : 412
	22	實例16及實例 7	M+H : 398

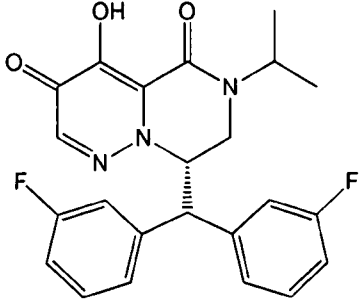
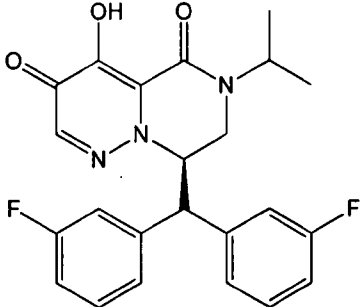
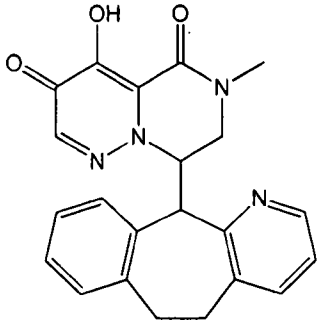
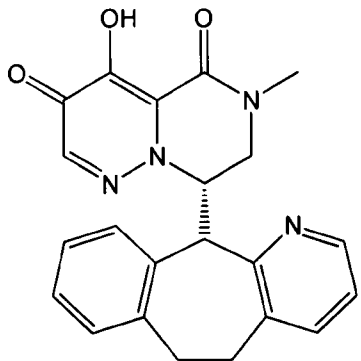
結構	#	一般程序	質量
	23	實例16及實例7	M+H : 380
	24	實例16及實例7	M+H : 394
	25	實例16及實例7	M+H : 390
	26	實例16及實例7	M+H : 392
	27	實例5及實例7	M+H : 376

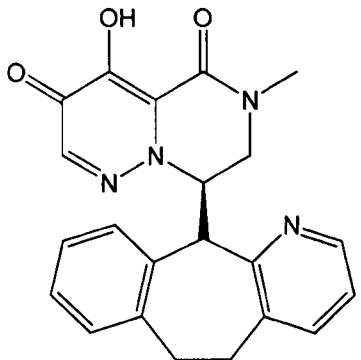
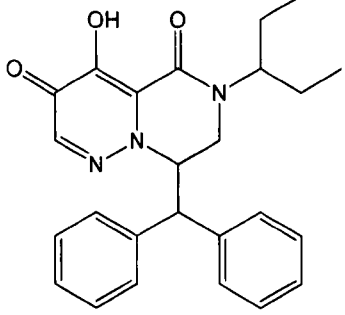
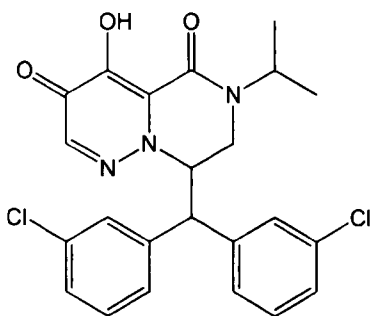
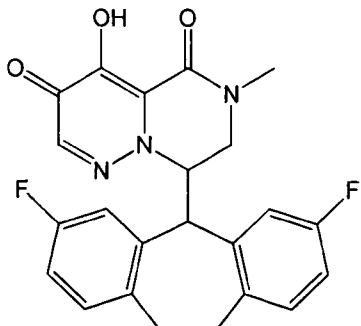
結構	#	一般程序	質量
	28	實例5及實例7	M+H : 430
	29	實例17及實例7	M+H : 422
	30	實例6及實例10	M+H : 414
	31	實例14及實例7(使用PtO ₂ 代替Pd/C)	M+H : 456
	32	實例19及實例7	M+H : 396

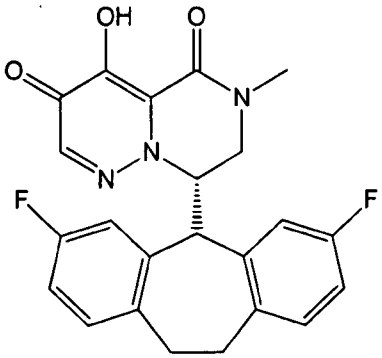
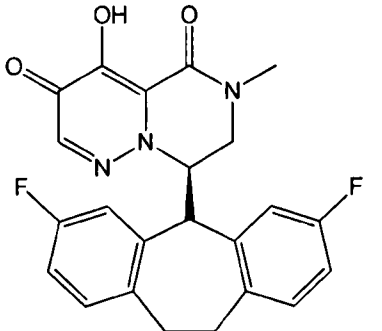
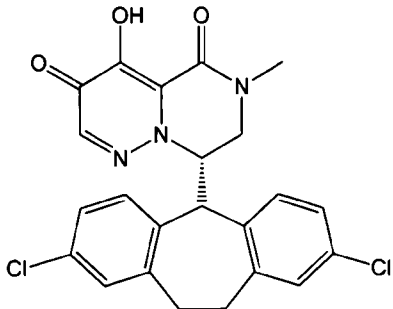
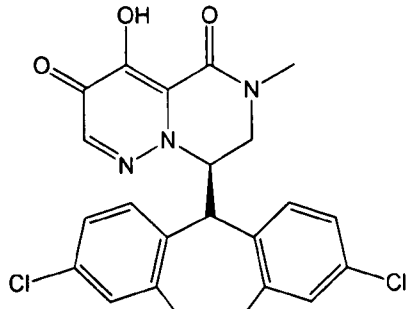
結構	#	一般程序	質量
	33-A	實例6(途徑2) 及實例10	M+H : 470
	33-B	實例6(途徑2) 及實例10	M+H : 470
	34	實例16及實例 7	M+H : 406
	35-A	實例3及實例 10	M+H : 444

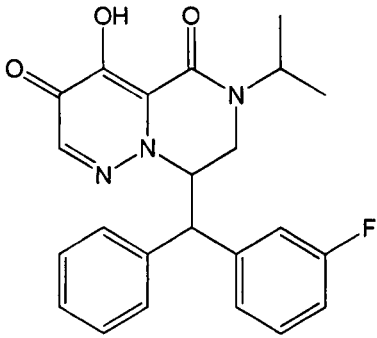
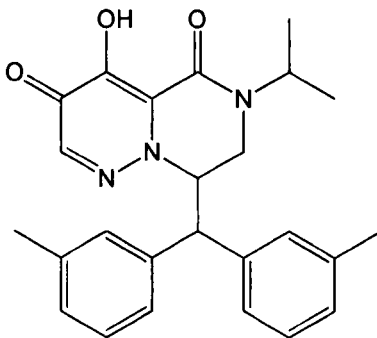
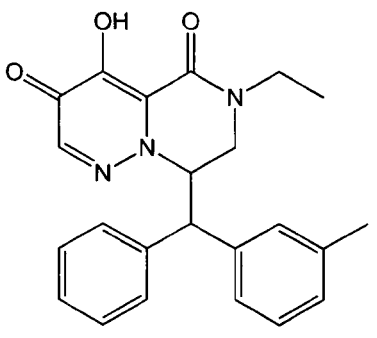
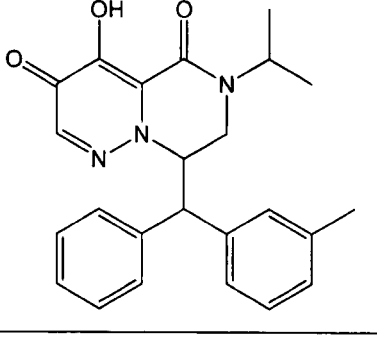
結構	#	一般程序	質量
	35-B	實例3及實例 10	M+H : 444
	36	實例16及實例 7	M+H : 404
	36-B	實例16及實例 7	M+H : 404
	37-A	實例3及實例7	M+H : 390
	38	實例5及實例7	M+H : 398

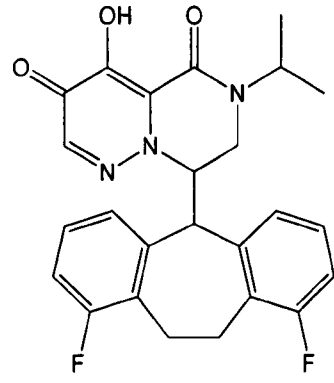
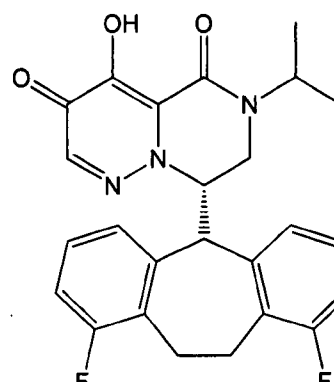
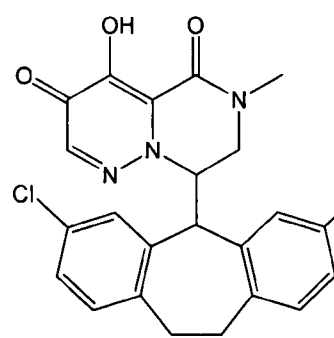
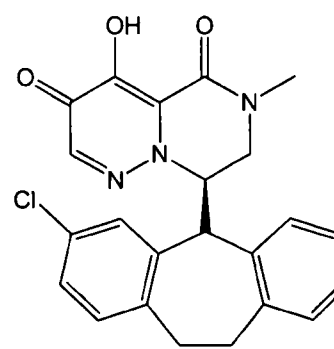
結構	#	一般程序	質量
	39	實例5及實例7	M+H : 444
	39-A	實例16及實例7	M+H : 444
	39-B	實例5及實例7	M+H : 444
	40	實例19及實例7	M+H : 380
	41	實例16及實例10	M+H : 426

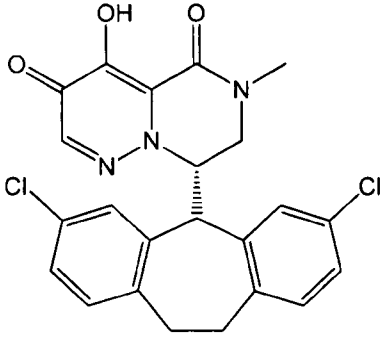
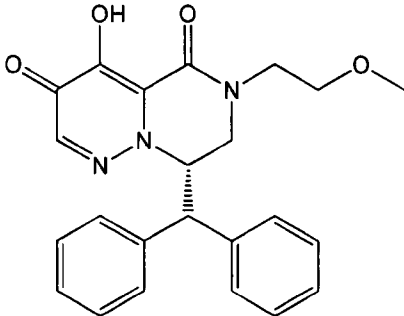
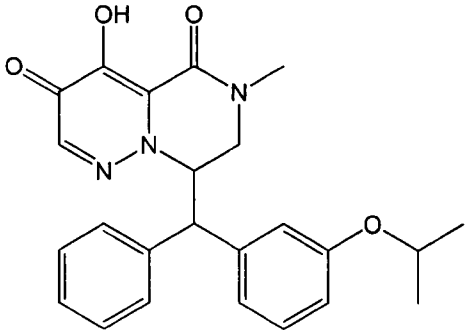
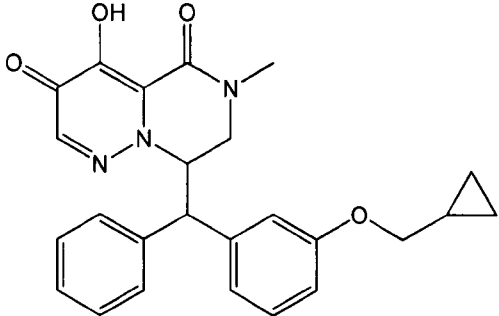
結構	#	一般程序	質量
	41-A	實例16及實例 10	M+H : 426
	41-B	實例16及實例 10	M+H : 426
	42	實例20及實例 7	M+H : 389
	42-A	實例20及實例 7	M+H : 389

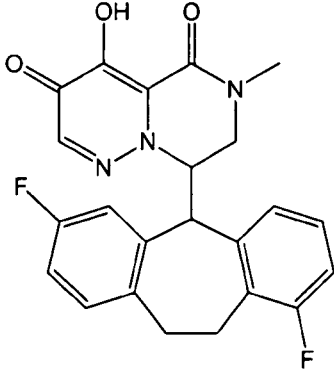
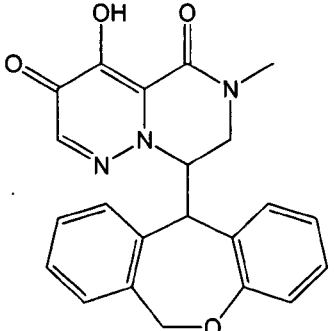
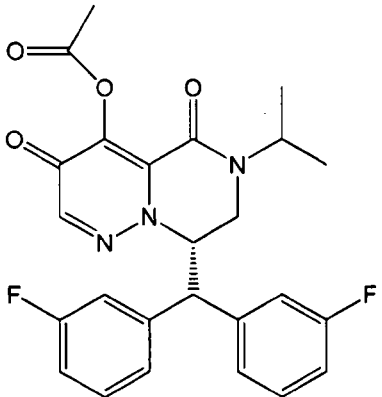
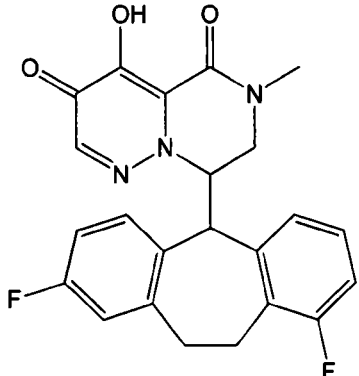
結構	#	一般程序	質量
	42-B	實例20及實例 7	M+H : 389
	43	實例3及實例 10	M+H : 418
	44	實例5及實例 10	M+H : 458
	45	實例15及實例 7	M+H : 424

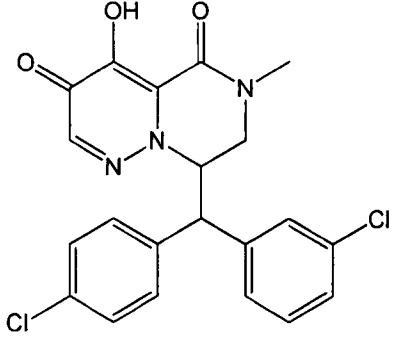
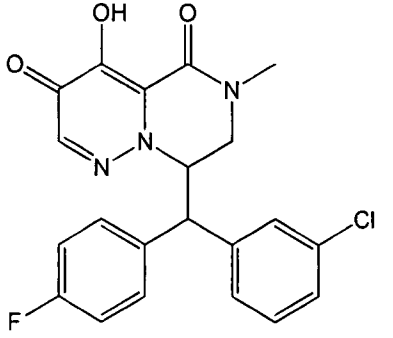
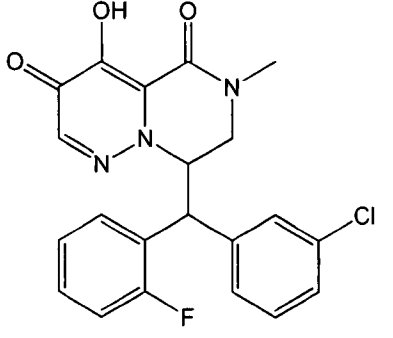
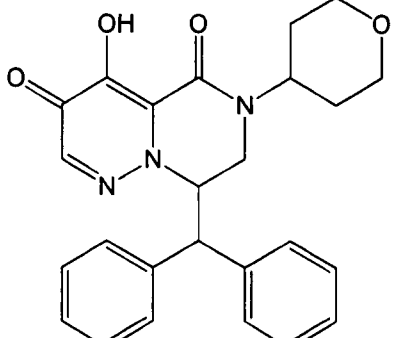
結構	#	一般程序	質量
	45-A	實例15及實例 7	M+H : 424
	45-B	實例15及實例 7	M+H : 424
	46-A	實例14及實例 7(使用Pt ₂ O代 替Pd/C)	M+H : 456 CD ₂₃₀ = 負性
	46-B	實例14及實例 7(使用Pt ₂ O代 替Pd/C)	M+H : 456 CD ₂₃₀ = 正性

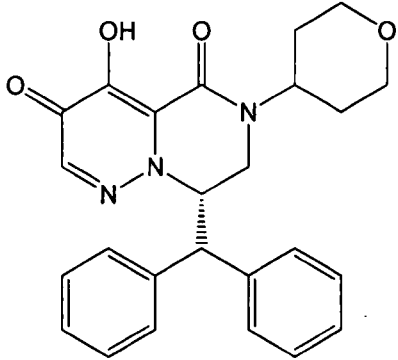
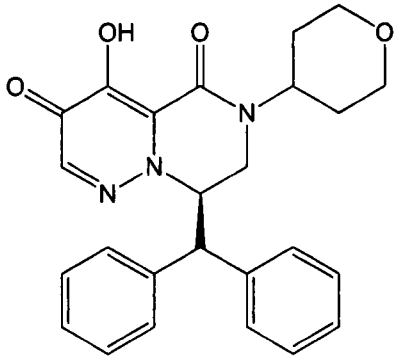
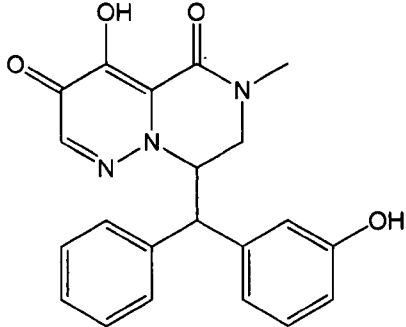
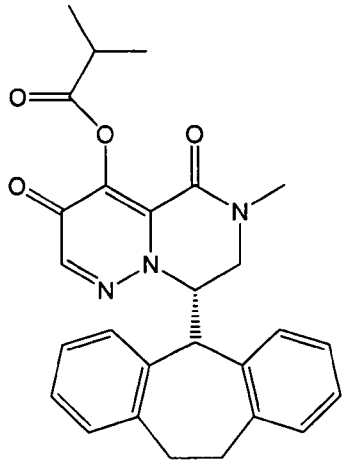
結構	#	一般程序	質量
	47	實例16及實例 10	M+H : 408
	48	實例16及實例 10	M+H : 418
	49	實例5及實例7 (使用化合物 L)	M+H : 390
	50	實例5及實例 10 (使用化合物 L)	M+H : 404

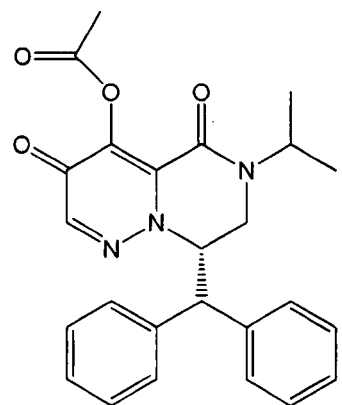
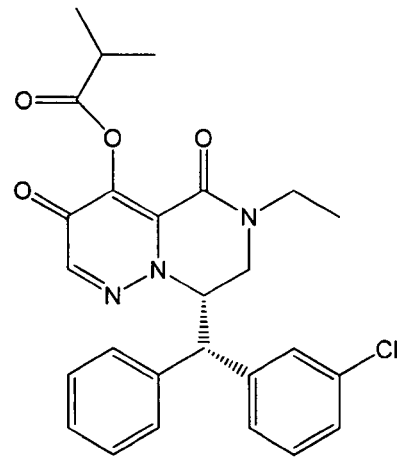
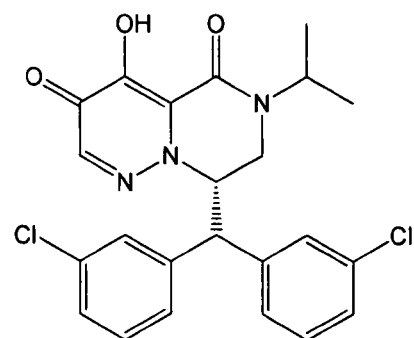
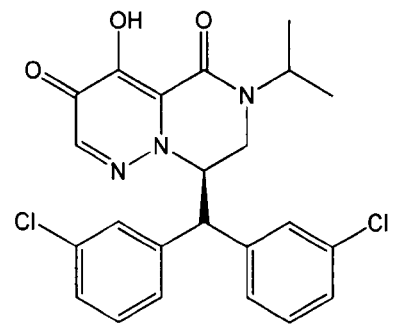
結構	#	一般程序	質量
	51	實例6(途徑2) 及實例21(步驟4)	M+H : 452
	51-A	實例6(途徑2) 及實例21(步驟4)	M+H : 452
	52	實例15及實例 7(使用Pt ₂ O代 替Pd/C)	M+H : 456
	52-A	實例15及實例 7(使用Pt ₂ O代 替Pd/C)	M+H : 456

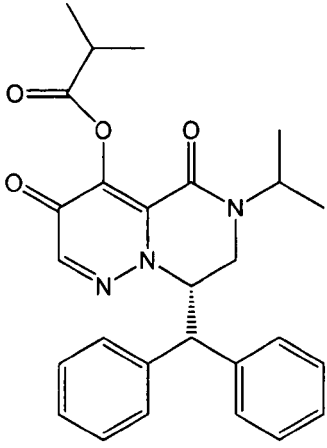
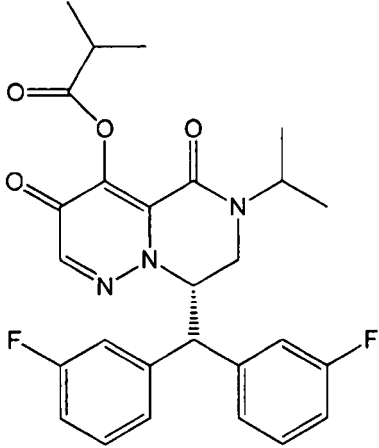
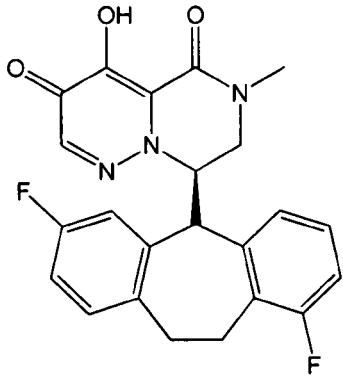
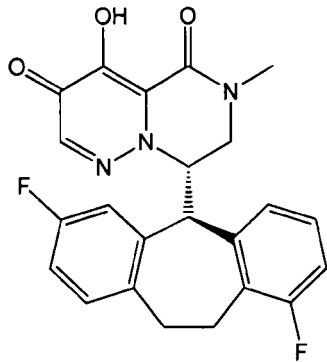
結構	#	一般程序	質量
	52-B	實例15及實例7(使用Pt ₂ O代替Pd/C)	M+H : 456
	53-A	實例3及實例7(使用化合物L)	M+H : 406
	54	實例16及實例7(使用化合物L)	M+H : 420
	55	實例16及實例7(使用化合物L)	M+H : 432

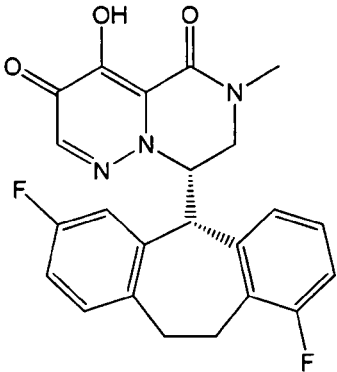
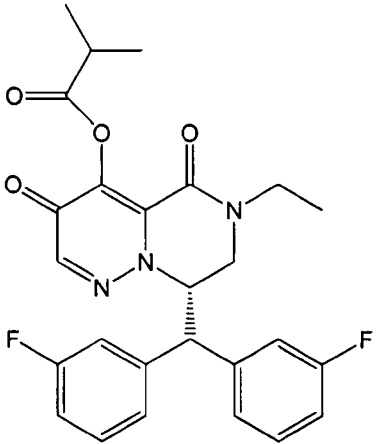
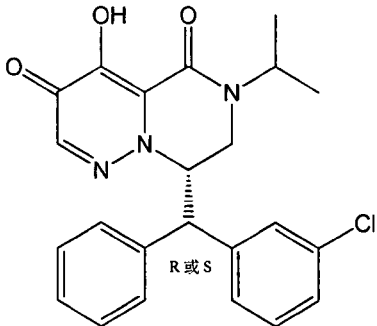
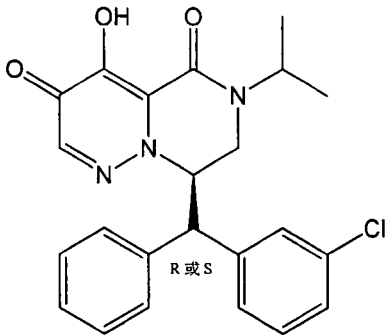
結構	#	一般程序	質量
	56	實例15及實例7(使用Pt ₂ O代替Pd/C)	M+H : 424
	57	實例3及實例7	M+H : 390
	58-A	實例11	M+H : 463
	59-A	實例14及實例7(使用Pt ₂ O代替Pd/C)	M+H : 424

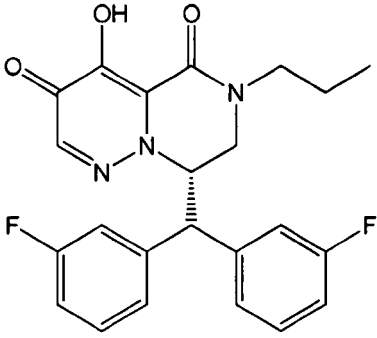
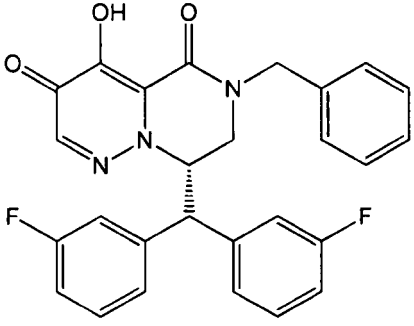
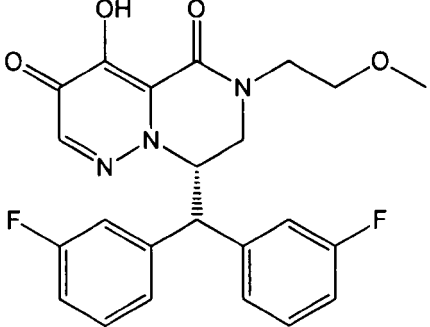
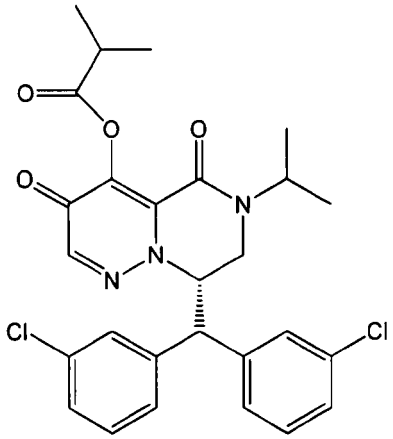
結構	#	一般程序	質量
	60	實例19及實例 7 (使用化合物 L)	M+H : 430
	61	實例19及實例 7 (使用化合物 L)	M+H : 414
	62	實例19及實例 7 (使用化合物 L)	M+H : 414
	63	實例3及實例 10	M+H : 432

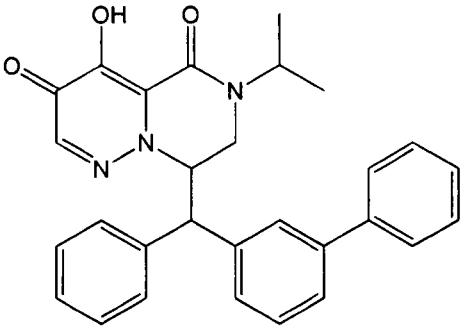
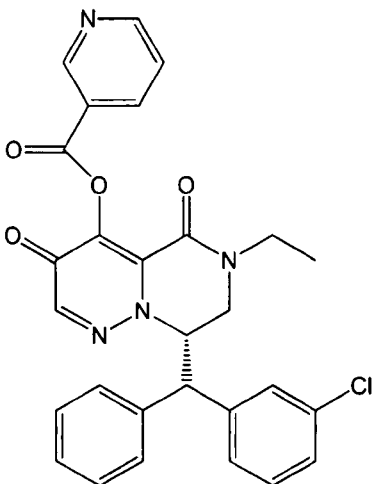
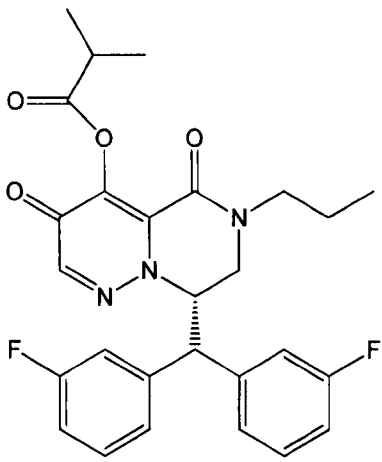
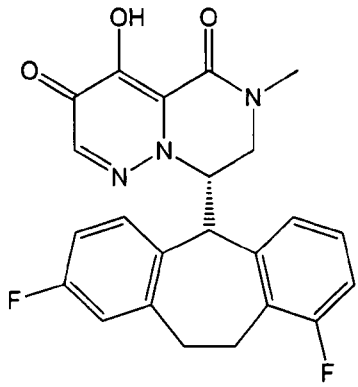
結構	#	一般程序	質量
	63-A	實例3及實例10	M+H : 432
	63-B	實例3及實例10	M+H : 432
	64	實例16、實例7及TFA	M+H : 378
	65-A	實例11	M+H : 458

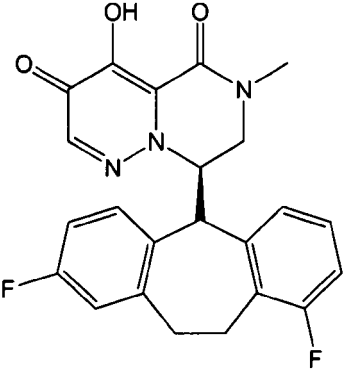
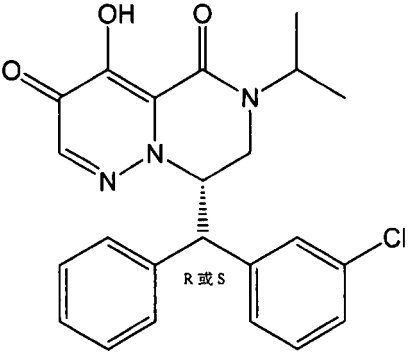
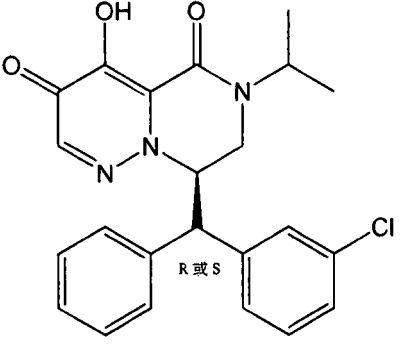
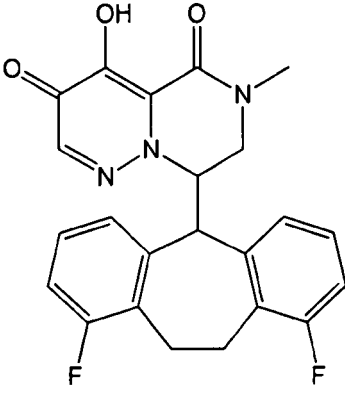
結構	#	一般程序	質量
	66-A	實例11	M+H : 432
	67-A	實例11	M+H : 480
	68-A	實例16及實例 10	M+H : 458
	68-B	實例16及實例 10	M+H : 458

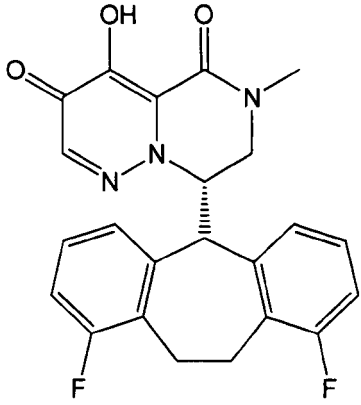
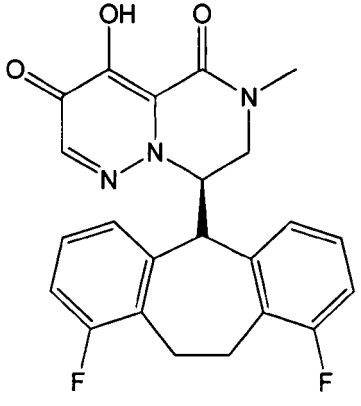
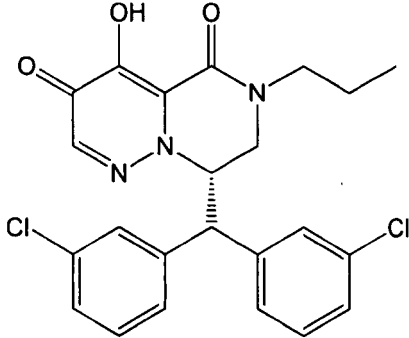
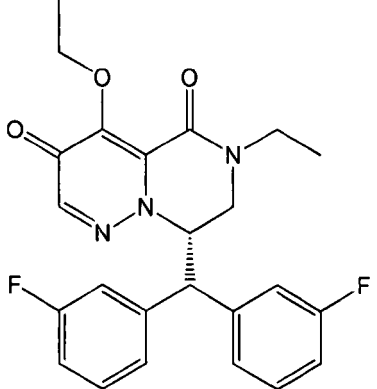
結構	#	一般程序	質量
	69-A	實例11	M+H : 460
	70-A	實例11	M+H : 496
	71	實例15及實例 7 (使用Pt ₂ O代 替Pd/C)	M+H : 424
	71-A	實例15及實例 7 (使用Pt ₂ O代 替Pd/C)	M+H : 424

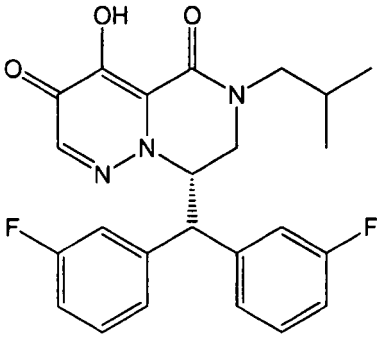
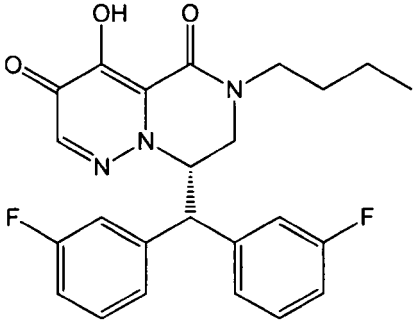
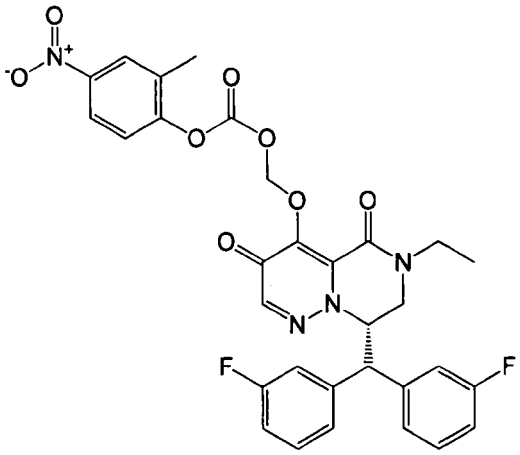
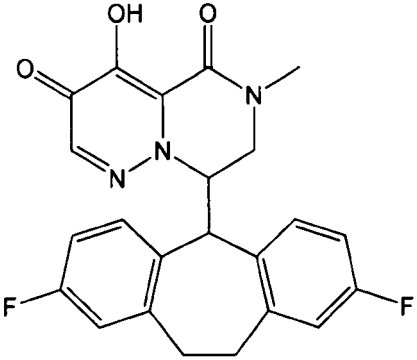
結構	#	一般程序	質量
	71-B	實例15及實例7 (使用Pt ₂ O代替Pd/C)	M+H : 424
	72-A	實例11	M+H : 482
	73-A	實例16及實例10	M+H : 424
	73-B	實例16及實例10	M+H : 424

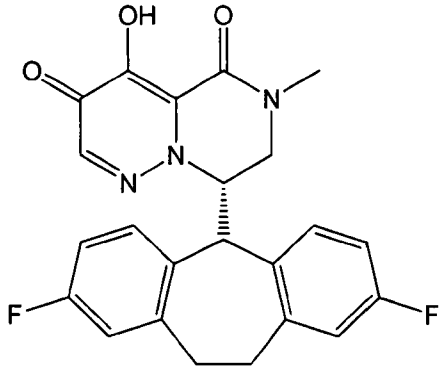
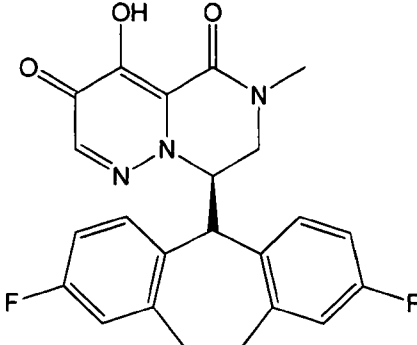
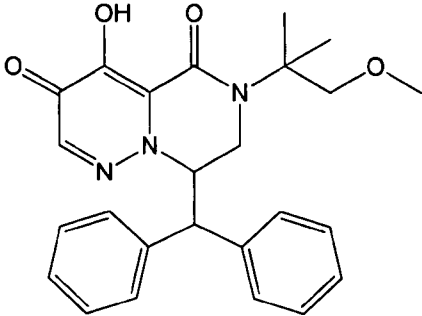
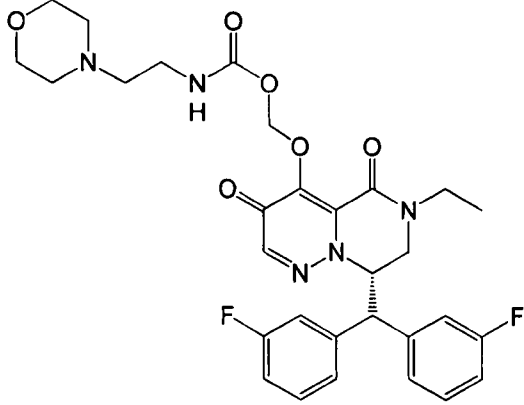
結構	#	一般程序	質量
	74-A	實例16及實例7 (使用化合物L)	M+H : 426
	75-A	實例3及實例7	M+H : 474
	76-A	實例3及實例7	M+H : 442
	77-A	實例11	M+H : 528

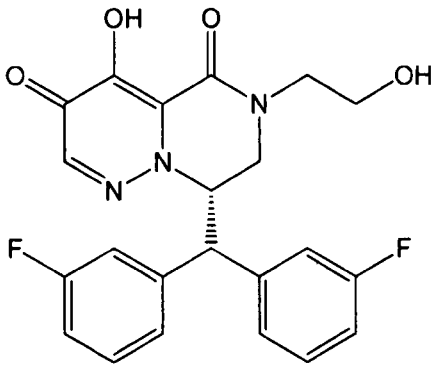
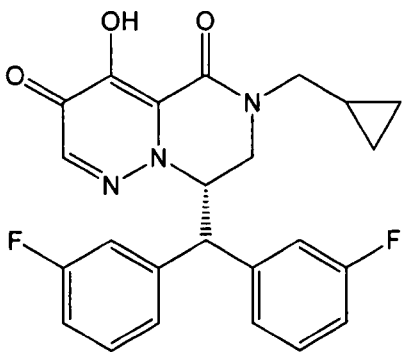
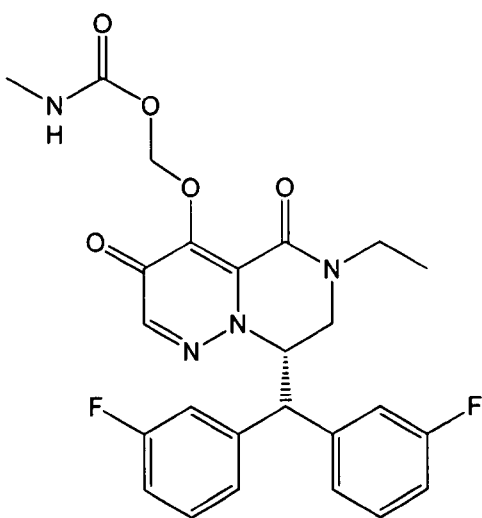
結構	#	一般程序	質量
	78	實例10	M+H : 466
	79-A	實例11	M+H : 515
	80-A	實例11	M+H : 496
	81-A	實例14；實例 7(使用Pt ₂ O代 替Pd/C)	M+H : 424

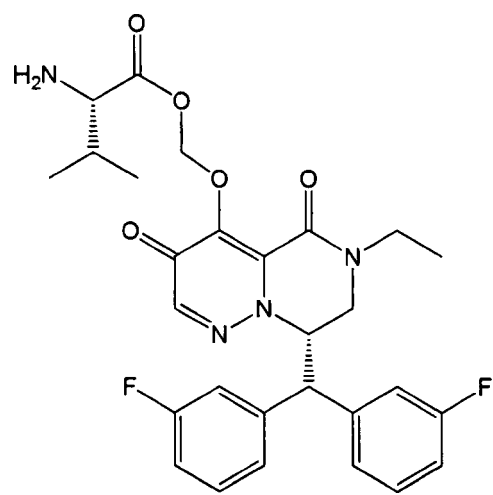
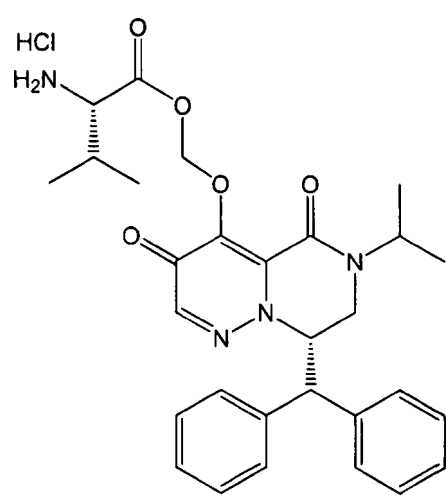
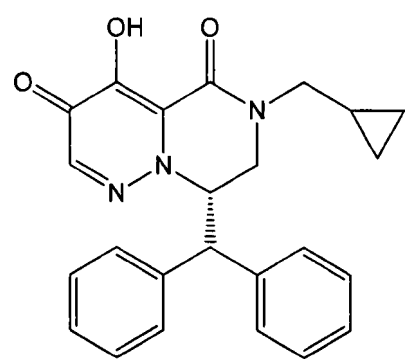
結構	#	一般程序	質量
	81-B	實例14；實例7(使用Pt ₂ O代替Pd/C)	M+H : 424
	82-A	實例16及實例10	M+H : 424
	82-B	實例16及實例10	M+H : 424
	83	實例14及實例7	M+H : 424

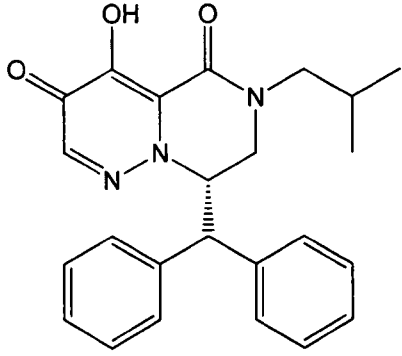
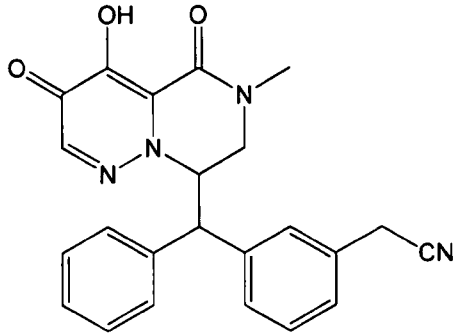
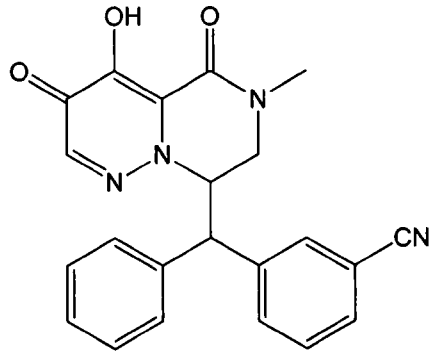
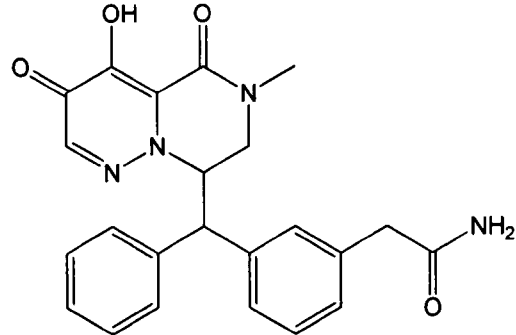
結構	#	一般程序	質量
	83-A	實例14及實例 7	M+H : 424
	83-B	實例14及實例 7	M+H : 424
	84-A	實例16及實例 7	M+H : 458
	85-A	實例13	M+H : 440

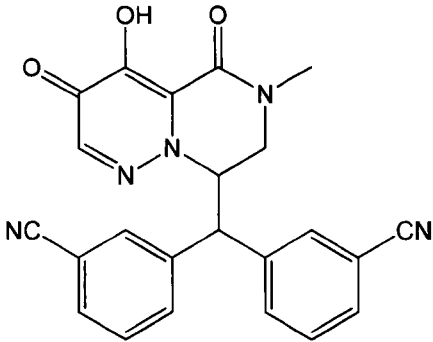
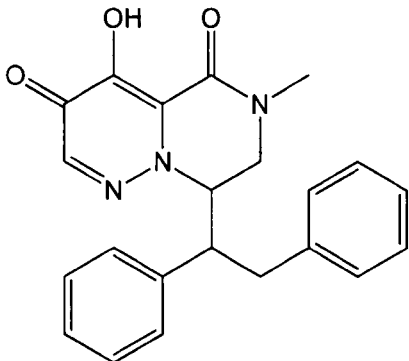
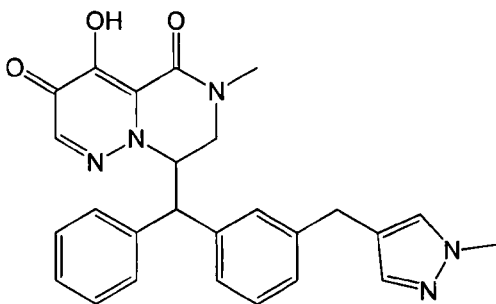
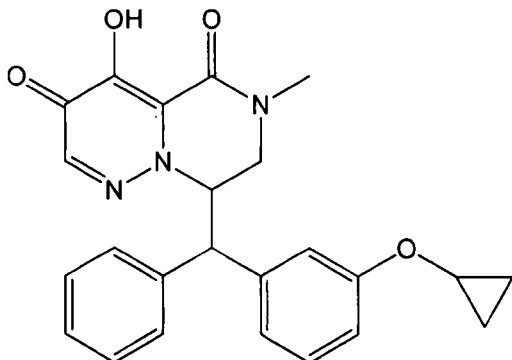
結構	#	一般程序	質量
	86-A	實例16及實例7 (使用化合物L)	M+H : 440
	87-A	實例16及實例7 (使用化合物L)	M+H : 440
	88-A	實例12	M+H : 621
	89	實例17及實例7	M+H : 424

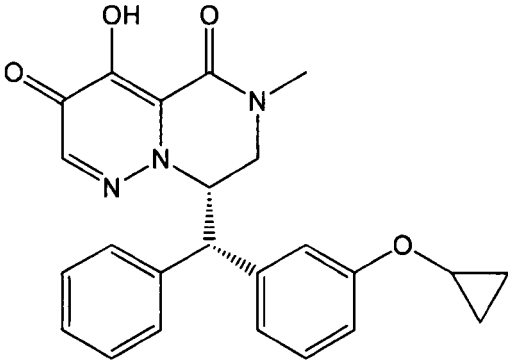
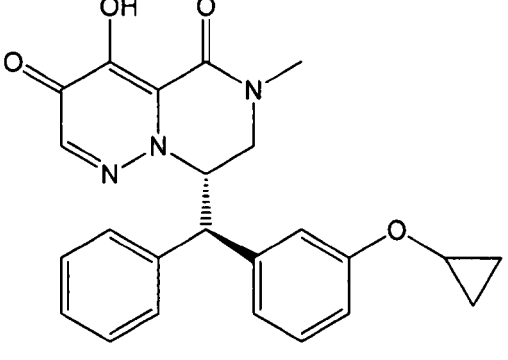
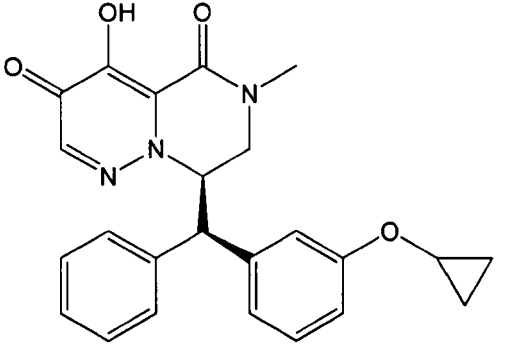
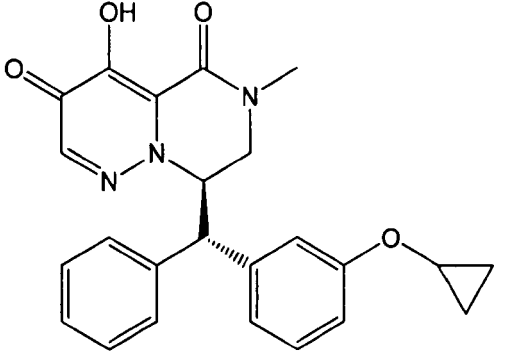
結構	#	一般程序	質量
	89-A	實例17及實例 7	M+H : 424
	89-B	實例17及實例 7	M+H : 424
	90	實例3及實例 10	M+H : 434
	91-A	實例12	M+H : 598

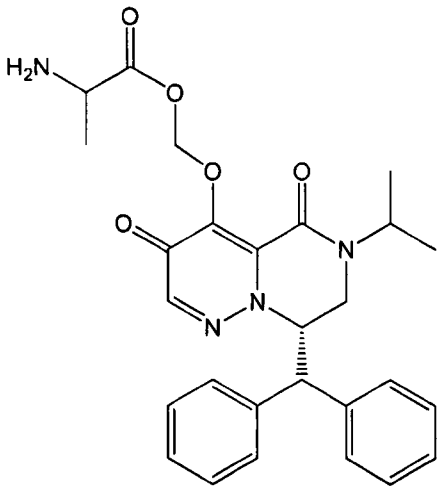
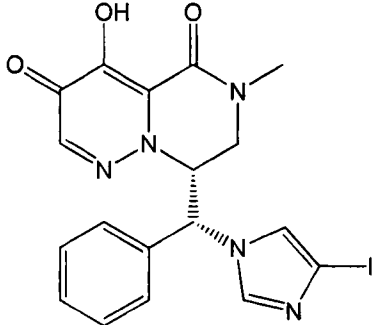
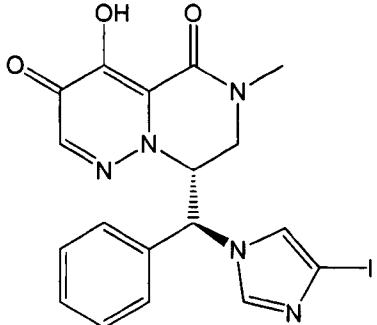
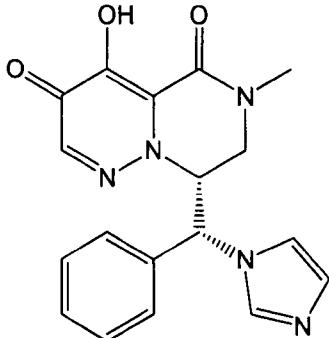
結構	#	一般程序	質量
	92-A	實例16及實例7 (使用化合物L)	M+H : 428
	93-A	實例7	M+H : 438
	94-A	實例12	M+H : 499

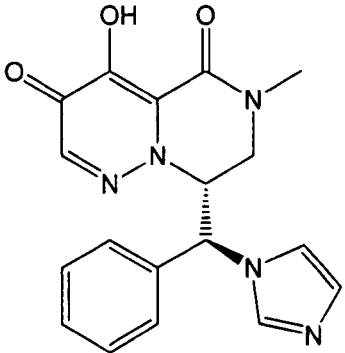
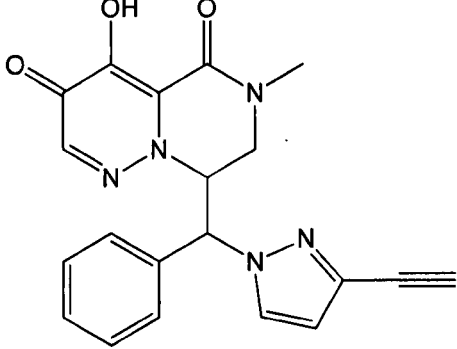
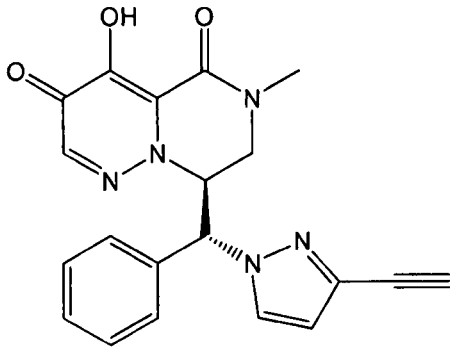
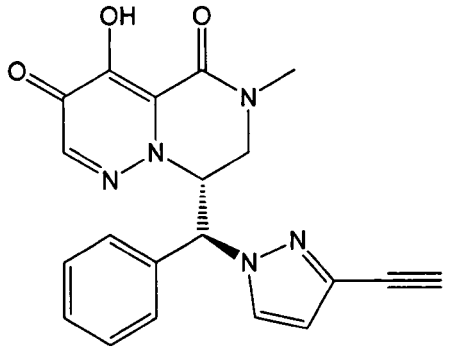
結構	#	一般程序	質量
	95-A	實例12	M+H : 541
	96-A	實例12	M+H : 519
	97-A	實例7	M+H : 402

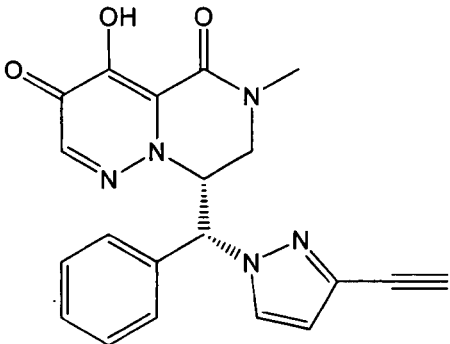
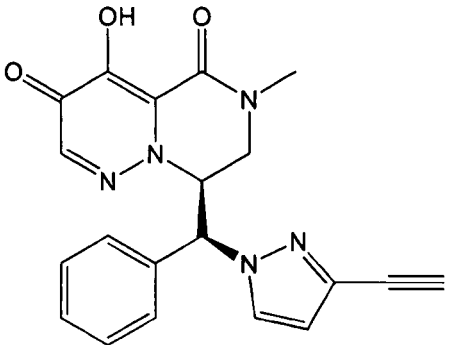
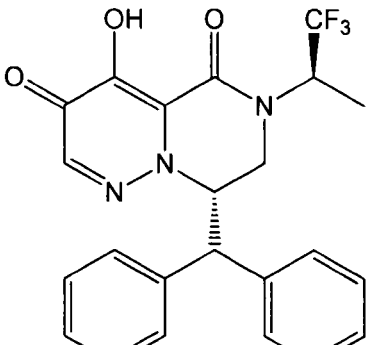
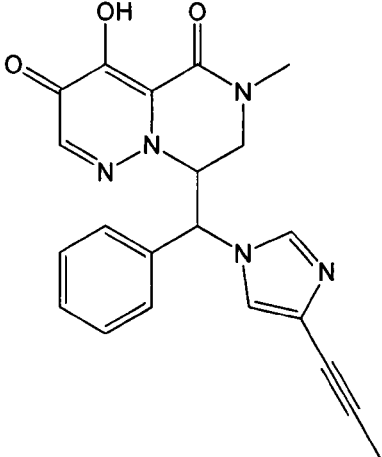
結構	#	一般程序	質量
	98-A	實例7	M+H : 404
	99	實例3及實例7	M+H : 401
	100	實例3及實例7	M+H : 387
	101	使用化合物 99；接著利用 K ₂ CO ₃ /30% H ₂ O ₂ 水解	M+H : 419

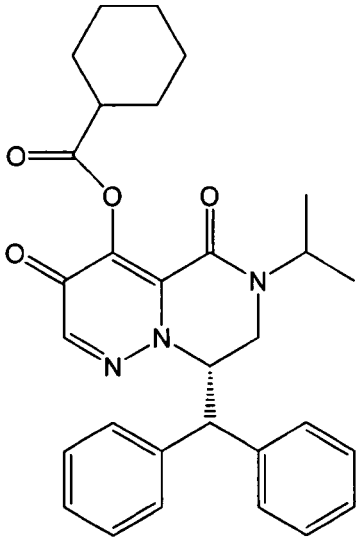
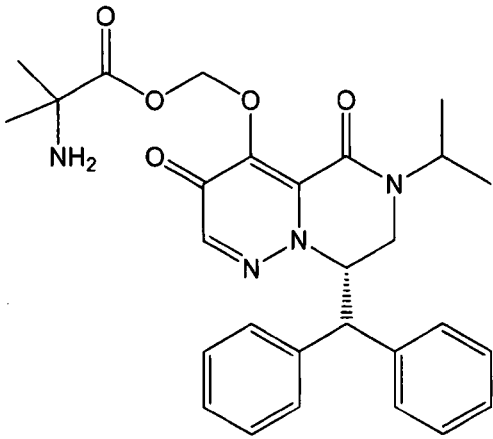
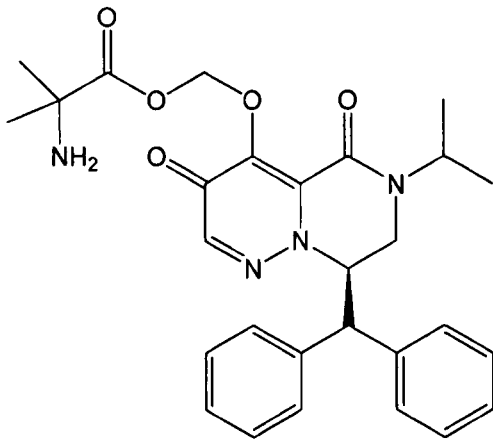
結構	#	一般程序	質量
	102	實例16及實例7	M+H : 412
	103	實例3及實例7	M+H : 376
	104	實例3及實例7	M+H : 456
	105	實例3及實例7	M+H : 418

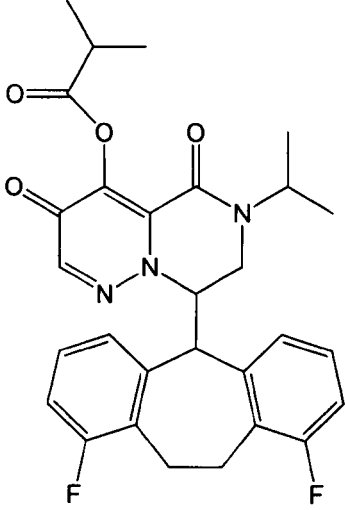
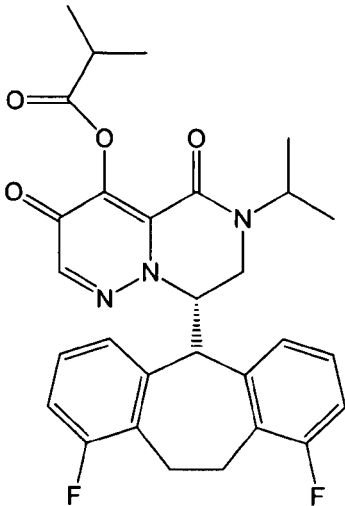
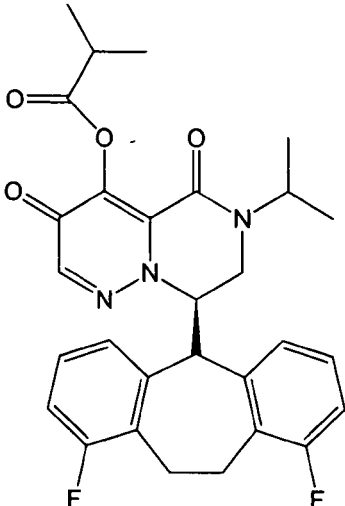
結構	#	一般程序	質量
	105-A	實例3及實例7	M+H : 418
	105-B	實例3及實例7	M+H : 418
	105-C	實例3及實例7	M+H : 418
	105-D	實例3及實例7	M+H : 418

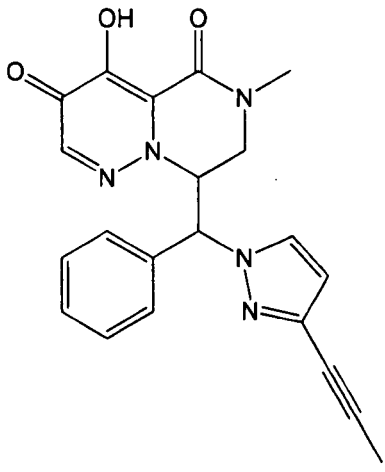
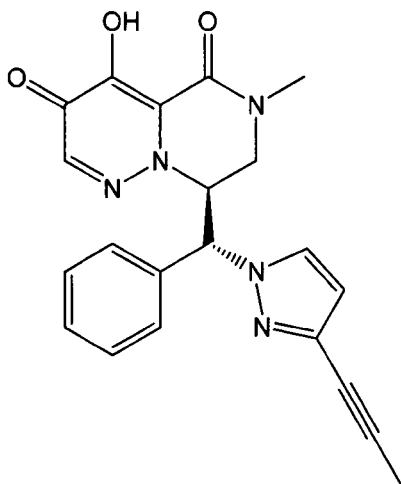
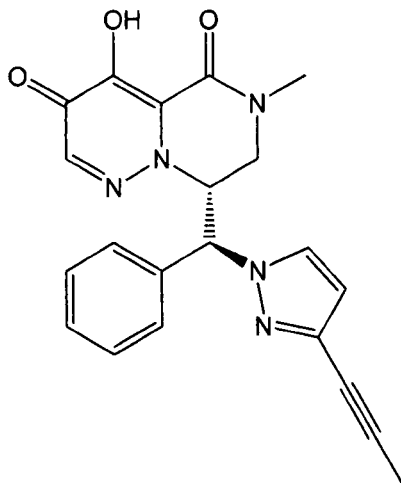
結構	#	一般程序	質量
	106-A	實例12	M+H : 491
	107-A	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 478
	107-B	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 478
	108-A	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 352

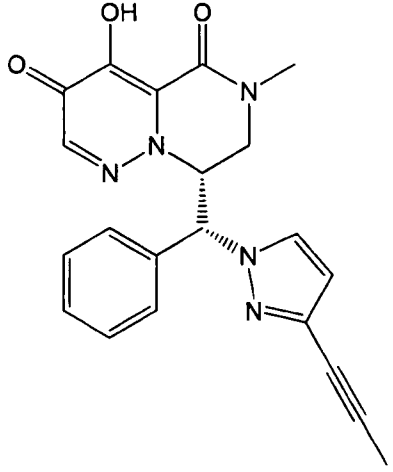
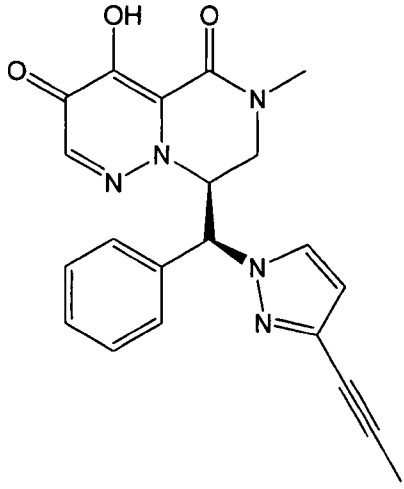
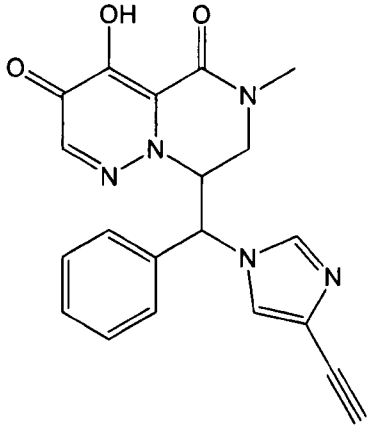
結構	#	一般程序	質量
	108-B	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 352
	109	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 376
	109-A	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 376
	109-B	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 376

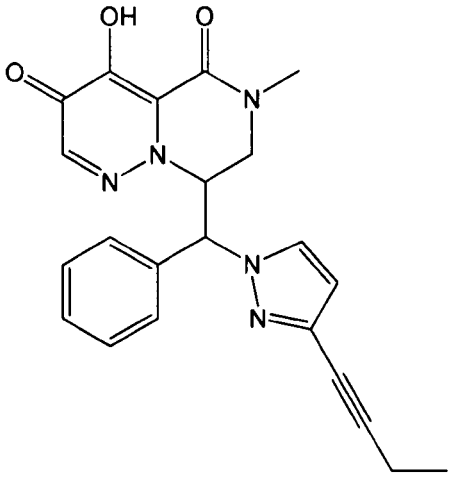
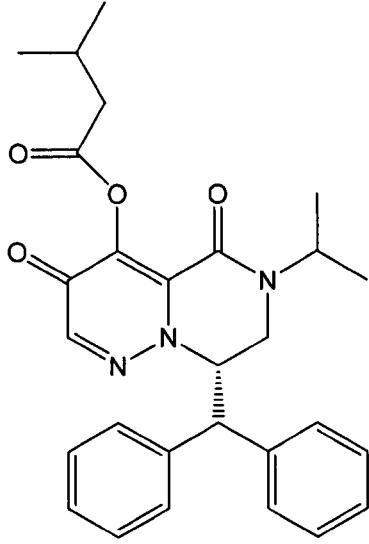
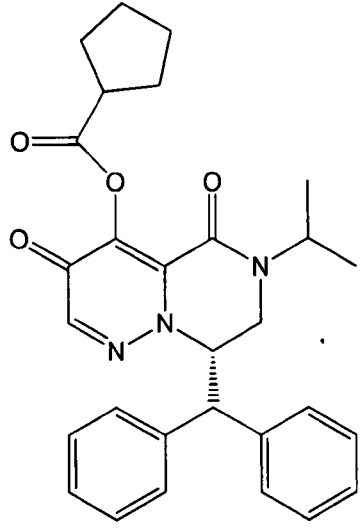
結構	#	一般程序	質量
	109-C	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 376
	109-D	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 376
	110-A	實例3及實例 10	M+H : 444
	111	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 390

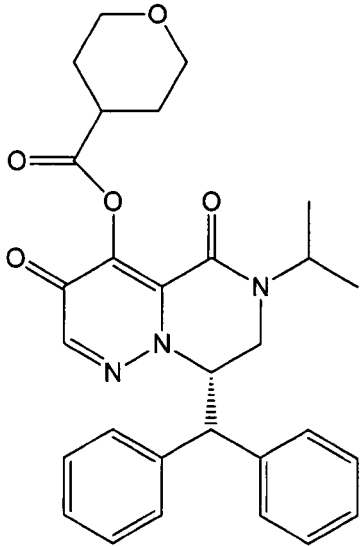
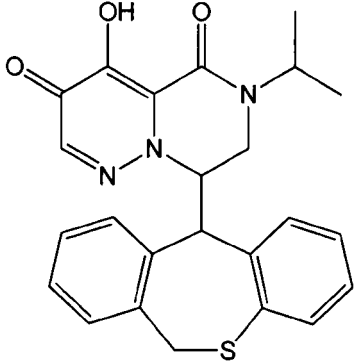
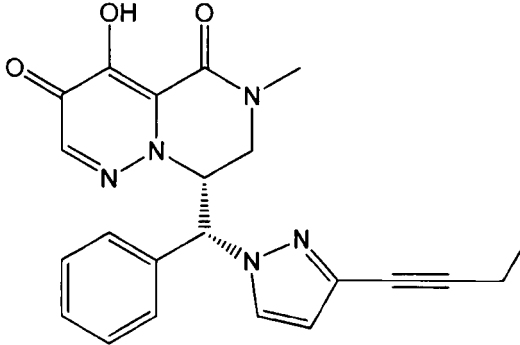
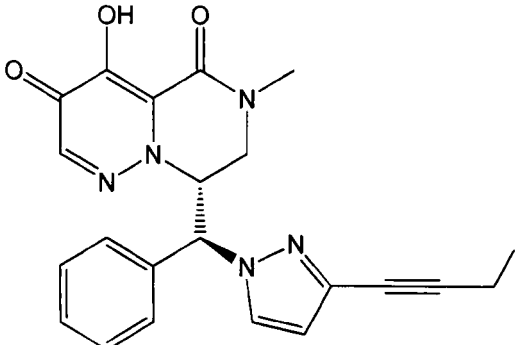
結構	#	一般程序	質量
	112	實例11	M+H : 500
	113-A	實例12	M+H : 505
	113-B	實例12	M+H : 505

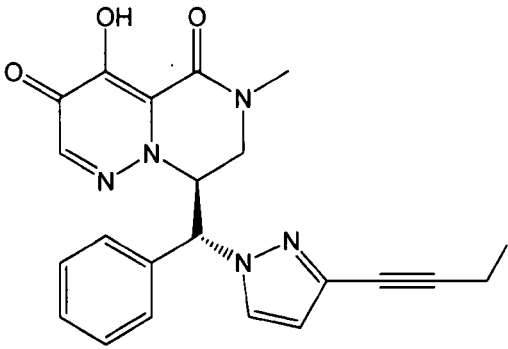
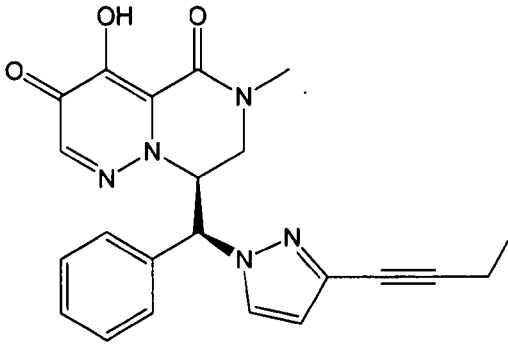
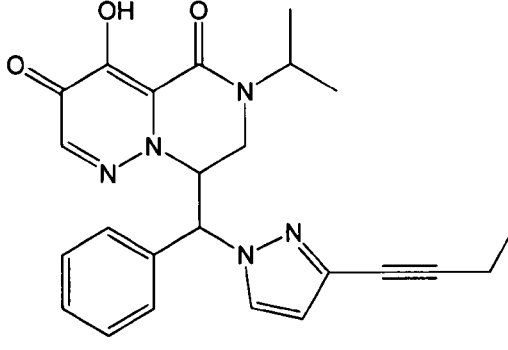
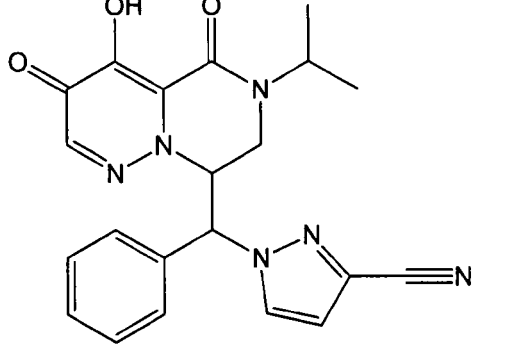
結構	#	一般程序	質量
	114	實例11	M+H : 522
	114-A	實例11	M+H : 522
	114-B	實例11	M+H : 522

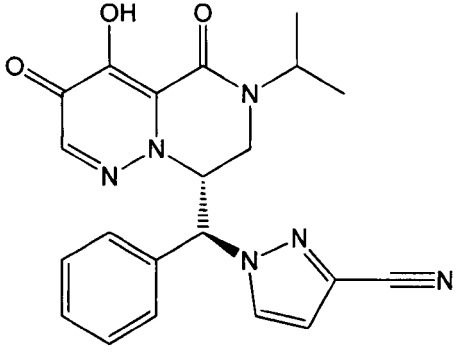
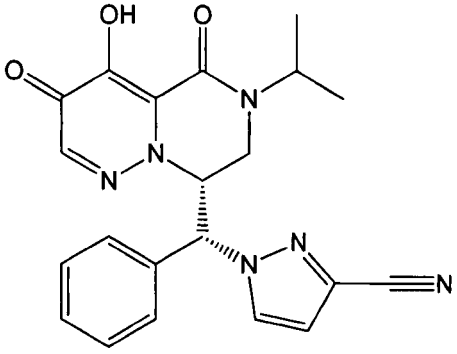
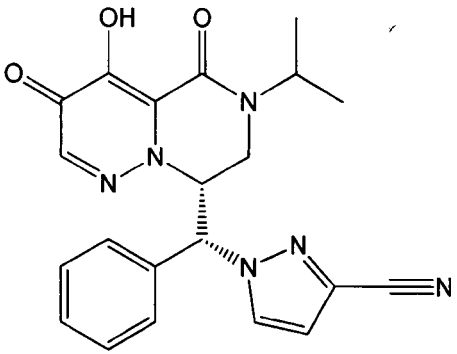
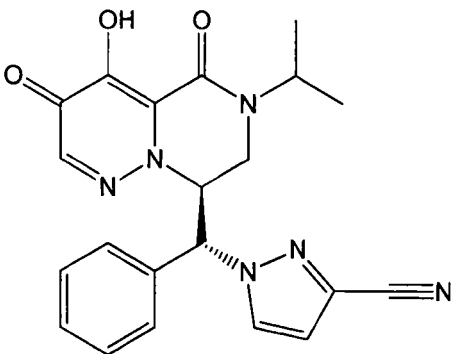
結構	#	一般程序	質量
	115	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 390
	115-A	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 390
	115-B	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 390

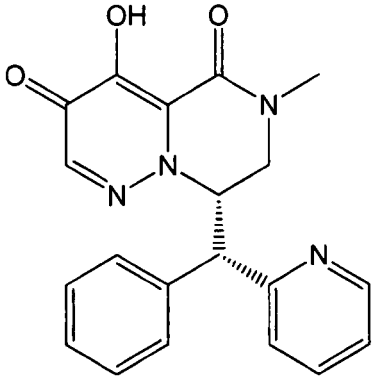
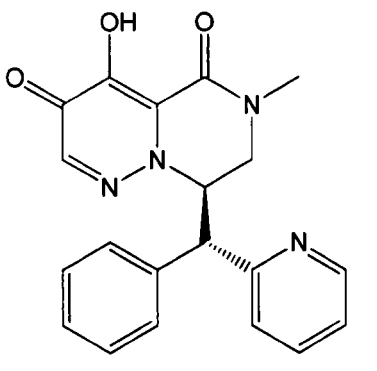
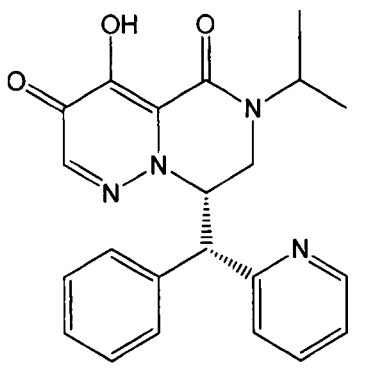
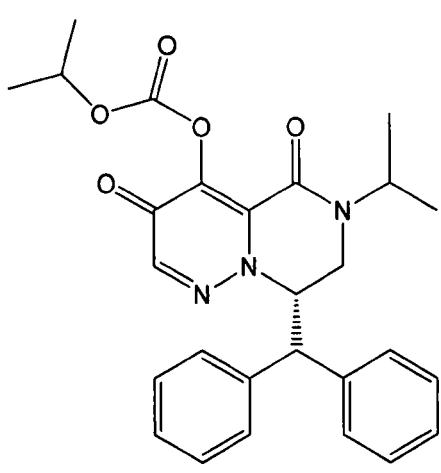
結構	#	一般程序	質量
	115-C	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 390
	115-D	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 390
	116	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 376

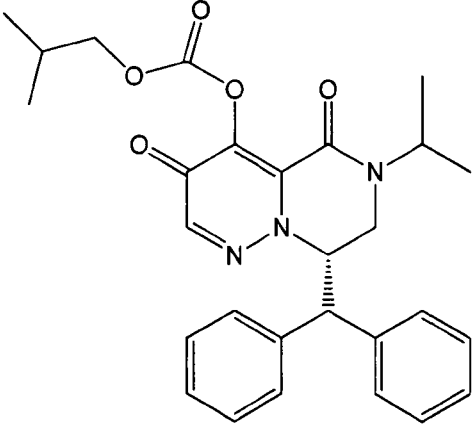
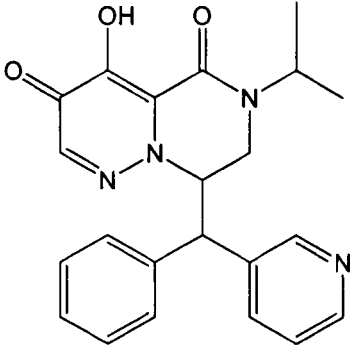
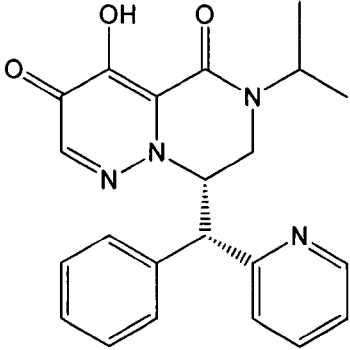
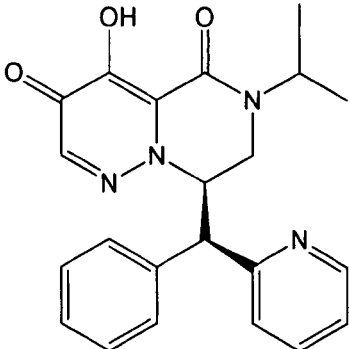
結構	#	一般程序	質量
	117	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 404
	118	實例11	M+H : 474
	119	實例11	M+H : 486

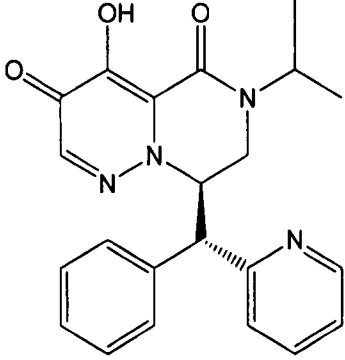
結構	#	一般程序	質量
	120	實例11	M+H : 502
	121	實例21	M+H : 434
	122	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 404
	123	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 404

結構	#	一般程序	質量
	124	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 404
	125	實例6(途徑2) 及實例7	M+H : 404
	126	實例6(途徑2) 及實例21(步 驟4)	M+H : 432
	127	實例6(途徑2) 及實例21(步 驟4)	M+H : 405

結構	#	一般程序	質量
	127-A	實例6(途徑2) 及實例21(步 驟4)	M+H : 405
	127-B	實例6(途徑2) 及實例21(步 驟4)	M+H : 405
	127-C	實例6(途徑2) 及實例21(步 驟4)	M+H : 405
	127-D	實例6(途徑2) 及實例21(步 驟4)	M+H : 405

結構	#	一般程序	質量
	128	實例6(途徑2) 及實例21(步驟4)	M+H : 363
	131	實例6(途徑2) 及實例21(步驟4)	M+H : 363
	132	實例6(途徑2) 及實例21(步驟4)	M+H : 391
	133	實例11	M+H : 476

結構	#	一般程序	質量
	134	實例11	M+H : 490
	135	實例6(途徑2) 及實例21(步 驟4)	M+H : 391
	136	實例6(途徑2) 及實例21(步 驟4)	M+H : 391
	137	實例6(途徑2) 及實例21(步 驟4)	M+H : 391

結構	#	一般程序	質量
	138	實例6(途徑2)及實例21(步驟4)	M+H : 391

實例25

流感抗病毒檢定

將人肺癌A549細胞(ATCC, Manassas, VA)在檢定培養基(補充有0.3%FBS、1%青黴素/鏈黴素(所有均來自Mediatech, Manassas, VA)及1%DMSO(Sigma-Aldrich, St Louis, MO)的漢氏(Ham's)F12培養基)中以 5×10^4 個細胞/mL(5×10^3 個細胞/孔)之密度接種在黑色96孔板中。或者, 將Madin-Darby犬腎上皮細胞(MDCK, ATCC)在檢定培養基(補充有0.3%FBS、1%青黴素/鏈黴素及1%DMSO的DMEM)中以 1×10^5 個細胞/mL(1×10^4 個細胞/孔)的密度接種在96孔板中。24小時後, 將連續稀釋的測試化合物添加至細胞中, 並培養另外24小時。用250 IU/孔的流感菌株A549_A/WSN/33(H1N1)(Virapur, San Diego, CA)感染細胞, 並在37°C, 5%CO₂下培養20小時。將細胞培養物上清液吸出並將50 µL溶於33 mM MES, pH 6.5(Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA)的25 µM 2'-(4-甲基香豆素基)-a-D-N-乙醯基神經胺糖酸(Sigma-Aldrich)添加至細胞中。在30°C下培養45分鐘後, 藉由添加150 µL終止液(100 mM甘胺酸, pH 10.5, 25%乙醇, 所有均來自Sigma-Aldrich)終止反應。在Victor X3多標記平板讀數儀(Perkin Elmer, Waltham, MA)上分別用355及460 nm的激發及發射濾波器測量螢光。未感染之平行培養物的細胞毒性係藉由添加100 µL

CellTiter-Glo®試劑(Promega, Madison, WI)及在室溫下培養10分鐘來測定。在Victor X3多標記平板讀數儀上測量發光。

在該檢定中，式(I)之化合物係活性的，如表2中所示，其中「A」指示 $EC_{50} < 20 \mu\text{M}$ ，「B」指示 $\geq 20 \mu\text{M}$ 且 $< 100 \mu\text{M}$ 的 EC_{50} 及「C」指示 $EC_{50} \geq 100 \mu\text{M}$ 。

表2

編號	抑制%
1	A
1-A	A
1-B	A
5	A
5-A	A
5-B	A
6	A
6-A	A
6-B	A
7	A
7-A	A
7-B	A
8	A
9	A
9-A	A
9-B	A
10	A
12	A
12-A	A
12-B	A
13	A
13-A	A
13-B	A
14	A
14-A	A
16	A
17	A
17-B	A
18	A
18-A	A
18-B	A
19	A
20	A
21	A
21-A	A
21-B	A
22	A
23	A
24	A
25	A

編號	抑制%
26	A
27	A
28	A
29	A
30	B
31	A
32	A
33-A	A
33-B	A
34	A
35-A	A
35-B	A
36	A
36-B	A
37-A	A
38	A
39	A
39-A	A
39-B	A
40	A
41	A
41-A	A
42	A
42-A	A
42-B	B
45	A
45-A	A
45-B	B
46-A	A
46-B	B
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
51-A	A
52	A
52-A	A
52-B	A
53-A	A

編號	抑制%
54	B
55	B
56	A
57	A
58-A	A
59-A	A
60	A
61	A
62	A
63	A
63-A	A
63-B	A
64	A
65-A	A
66-A	A
67-A	A
68-A	A
68-B	A
69-A	A
70-A	A
71	B
71-A	A
71-B	A
72-A	A
73-A	A
73-B	A
74-A	A
75-A	A
76-A	A
78	A
79-A	A
80-A	A
81-A	A
81-B	B
82-A	A
83	A
83-A	A
83-B	B
84-A	A
85-A	B

編號	抑制%
86-A	A
87-A	A
88-A	A
89	A
89-A	A
89-B	A
90	A
91-A	B
92-A	A
93-A	A
94-A	B
95-A	A
96-A	A
97-A	A
98-A	A
99	B
100	A
101	B
102	B
103	B
104	A
105	B
105-A	A
105-B	A
105-C	A
105-D	B
106-A	A
107-A	B
107-B	B
108-A	B
108-B	B
109	A
109-A	A
109-B	A
109-C	A
109-D	A
110-A	A
111	C
112	A
113-A	A
113-B	B
114	A

編號	抑制%
114-A	A
114-B	A
115	A
115-A	A
115-B	A
115-C	A
115-D	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
127-A	A
127-B	A
127-C	A
127-D	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
138	A

實例26

EN PA FRET抑制檢定

使用 19 個核苷酸的合成寡核糖核苷酸受質：5'-FAM-AUUUUGUUUUUAAUAUUUC-BHQ-3'(Integrated DNA Technologies, Inc., Coralville, IA) (SEQ. ID. NO. 1)，進行 EN PA FRET 抑制檢定。在 RNA 裂解後，螢光 FAM 基團係從 BHQ 淬滅劑釋放。用於產生活性酶之 PA 序列係衍生自多種流感 A 病毒菌株 (例如，A 型 / 鵝 / Nanchang / 3-120 / 01 (H3N2)、A 型 / Victoria / 3 / 1975 (H3N2)、A 型 / Brisbane / 10 / 2007 (H3N2)、A 型 / WSN / 33 (H1N1)、A 型 / CA / 4 / 2009 (H1N1)、A 型 / CA / 5 / 2009 (H1N1)、A 型 / Shanghai / 1 / 2013 (H7N9)、A 型 / Guizhou / 1 / 2009 (H5N1)) 中之任一種。全長重組蛋白質係從桿狀病毒載體在昆蟲細胞中表現。全長 EN PA 係以 1 至 10 Nm 之有效濃度，與 50 Nm FRET 探針一起，以 20 ml 裂解緩衝液 (20 Mm Tris Ph8, 100 Mm NaCl, 5% 甘油、10 Mm β -ME、0.01% Tween-20、2 Mm $MnCl_2$) 之最終體積用於該檢定中。

將本文所述之化合物添加至 384-孔黑色聚丙烯板。利用 Wallac 1420 Victor³V 多標記計數儀 (PerkinElmer Life Sciences, Shelton, CT) (激發 485 nm；發射 535 nm)，以長至 30 分鐘之連續模式測量螢光。測得之 IC_{50} 係定義為螢光為未受抑制之對照 (DMSO) 的 50% 的濃度。藉由擬合數據至 S 形方程式 $Y = \% \text{ Min} + (\% \text{ Max} - \% \text{ Min}) / (1 + X / IC_{50})$ 來計算 IC_{50} ，其中 Y 對應於相對酶活性%，Max 係在 DMSO 之存在下之最大酶活性，Min 係在化合物之飽和濃度下之經抑制活性，及 X 對應於化合物濃度。 IC_{50} 值係衍生自最少兩個獨立實驗之平均值。

在該檢定中，式 (I) 之化合物係強效的，如表 3 中所示，其中「A」指示 $IC_{50} < 250 \text{ Nm}$ ，「B」指示 $\geq 250 \text{ Nm}$ 且 $< 1000 \text{ Nm}$ 的 IC_{50} 及「C」指示 $IC_{50} \geq 1000 \text{ Nm}$ 。

表3

編號	效能
1	A
1-A	A
1-B	B
2	A
3	A
4	A
5	A
5-A	A
5-B	B
6	A
6-A	A
6-B	B
7	A
7-A	A
7-B	A
8	A
9	A
9-A	A
9-B	A
10	A
11	A
12	A
12-A	A
12-B	A
12-C	A
12-D	B
12-E	A
13	A
13-A	A
13-B	B
14	A
14-A	A
14-B	A
15	C
16	B
17	A
17-A	A
17-B	A
18	A
18-A	A
18-B	A

編號	效能
19	A
20	A
21	A
21-A	A
21-B	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33-A	A
33-B	A
34	A
35-A	A
35-B	B
36	A
36-B	C
37-A	A
38	A
39	A
39-A	A
39-B	B
40	A
41	A
41-A	A
41-B	B
42	A
42-A	A
42-B	B
43	A
44	A
45	A
45-A	A
45-B	A
46-A	A

編號	效能
46-B	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
51-A	A
52	A
52-A	A
52-B	A
53-A	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58-A	A
59-A	A
60	A
61	A
62	A
63	A
63-A	A
63-B	B
64	A
65-A	A
66-A	A
67-A	A
68-A	A
68-B	B
69-A	A
70-A	A
71	B
71-A	A
71-B	A
72-A	A
73-A	A
73-B	B
74-A	A
75-A	A
76-A	A
78	A

編號	效能
79-A	A
80-A	A
81-A	A
81-B	A
82-A	A
82-B	B
83	A
83-A	A
83-B	B
84-A	A
85-A	C
86-A	A
87-A	A
88-A	B
89	A
89-A	A
89-B	A
90	A
91-A	C
92-A	A
93-A	A
94-A	C
95-A	A
96-A	A
97-A	A
98-A	A
99	A
100	A
101	A
102	A
103	A
104	A
105	A
105-A	A
105-B	A
105-C	B
105-D	C
106-A	A
107-A	A
107-B	A
108-A	A
108-B	A

編號	效能
109	A
109-A	A
109-B	A
109-C	A
109-D	B
110-A	A
111	B
112	B
113-A	A
113-B	B
114	A
114-A	A
114-B	C
115	A
115-A	C
115-B	A
115-C	A
115-D	C
116	A
117	A
118	B
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	B
125	A
126	A
127	A
127-A	A
127-B	A
127-C	B
127-D	B
128	A
129	A
131	A
132	A
133	C
134	C
135	A
138	A

實例27

流感B檢定

病毒：流感病毒菌株B/Malaysia/2506/2004及B/Victoria/504/2000係自Virapur(San Diego, CA)購得。該等病毒在Virapur時已用TCID₅₀法預先滴定在MDCK細胞上。

人類細胞系：人肺癌A549細胞係購自ATCC(Manassas, VA, 目錄號CCL-185)及培養在補充有10%FBS、1%青黴素/鏈黴素、1%HEPES、1%非必需胺基酸及1%谷胺醯胺(所有均來自Mediatech, Manassas, VA)的漢氏F12培養基中。將A549細胞保持在37°C的濕潤5%CO₂氛圍中。

基於螢光之流感神經胺酸酶檢定：藉由下述程序來進行基於螢光之流感神經胺酸酶檢定中之EC₅₀及CC₅₀的測定。感染前24小時，將含於檢定培養基(漢氏F12培養基，補充有0.3%FBS、1%青黴素/鏈黴素、1%HEPES、1%非必需胺基酸及1%谷胺醯胺)中之A549細胞以1×10⁵個細胞/ml(1×10⁴個細胞/孔)的密度接種在白色96孔板中。感染當天，將連續稀釋之化合物添加至細胞中。用500 IU/孔的流感菌株B/Malaysia/2506/2004或B/Victoria/504/2000感染細胞，並在37°C，5%CO₂下培養20小時。將細胞培養物上清液吸出並將50µL溶於33 mM MES, pH 6.5(Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA)的25µM 2'-(4-甲基香豆素基)-α-D-N-乙醯基神經胺糖酸(Sigma-Aldrich)添加至細胞中。在37°C下培養45分鐘後，藉由添加150 µL終止液(100 mM甘胺酸, pH 10.5, 25%乙醇, 所有均來自Sigma-Aldrich)終止反應。在Victor X3多標記平板讀數儀(Perkin Elmer, Waltham, MA)上分別用355及460 nm的激發及發射濾波器測量螢光。

細胞活力檢定：使用Promega公司的CellTiter-Glo發光細胞活力檢定(目錄號G7572)來測量細胞活力。如上設置檢定板及將CellTiter-

Glo試劑(100 μL)添加至各孔中，並在室溫下培養10分鐘。使用Perkin Elmer多標記計數儀Victor3V記錄發光。使用Microsoft Excel預測函數，自發光值的百分比減少對藥物濃度的曲線圖計算出 CC_{50} ，即相對於未處理細胞對照值減少50%活細胞數量所需的藥物濃度。所有測試之化合物具有 $> 1 \mu\text{M}$ 的 CC_{50} 值。

在該檢定中，式(I)之化合物係活性的，如表4中所示，其中「A」指示 $\text{EC}_{50} < 20 \mu\text{M}$ ，「B」指示 $\geq 20 \mu\text{M}$ 且 $< 100 \mu\text{M}$ 的 EC_{50} 及「C」指示 $\text{EC}_{50} \geq 100 \mu\text{M}$ 。

表4

編號	效能
6-A	A
7-A	A
21-A	A
39-A	A
41-A	A
68-A	A
76-A	A

實例28

組合研究

在感染前24小時，將犬腎上皮MDCK細胞(ATCC，Manassas，VA)以 15×10^4 個細胞/ml(15×10^3 個細胞/孔)之密度接種於具有透明底部之白色96-孔板之維持培養基(DMEM培養基，補充有10% FBS、1%青黴素/鏈黴素、1%非必需胺基酸、1%谷胺醯胺及1%HEPES(所有均來自Mediatech，Manassas，VA)中。在感染當天，將維持培養基自細胞移除。將化合物於檢定培養基(不含酚紅之MEM培養基，補充有0.3% FBS、1%青黴素/鏈黴素、1%非必需胺基酸、1%谷胺醯胺及1%HEPES(所有均來自Mediatech，Manassas，VA)及4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 經TPCK-處理之胰蛋白酶(Affymetrix, Santa Clara, CA))中連續稀釋並添加至細胞中。為測定藥物-藥物相互作用(協同作用)，將一種化合物水平稀釋

及第二種化合物垂直稀釋以創建以不同濃度之化合物組合的棋盤式矩陣。以0.001至0.05之MOI用流感菌株A型/Port Chalmers/1/73(H3N2)(Virapur, San Diego CA)感染細胞並在37°C，5% CO₂下培養3天。將100 μL細胞培養物上清液吸出並將100 μl CellTiter-Glo®試劑(Promega, Madison, WI)添加至該等細胞。在室溫下培養10 min後，在Victor X3多標記平板讀數儀(Perkin Elmer, Waltham, MA)上測量發光。在相同時間測定未感染之平行培養物之細胞毒性。使用由M.N. Prichard及C. Shipman Jr.開發之MacSynergy™ II工具(Prichard, M. N. 等人, *Antiviral Res.* (1990) 14(4-5):181-205)，計算藥物相互作用。

協同作用量(正量)或拮抗作用量(負量)代表兩種藥物濃度的每次變化的協同作用或拮抗作用的相對量。協同作用及拮抗作用量係基於Bliss獨立模型定義的。在該模型中，小於-25的協同量指示拮抗相互作用，在-25至25範圍中之量指示加成行為，在25至100範圍中之量指示協同行為及量>100指示強協同行為。測定化合物之組合的活體外加成、協同及強協同行為可以具有預測體內投與化合物之該等組合給受感染患者的治療益處的效用。

組合的協同作用量結果提供於表5中。

表5

化合物1	化合物2	化合物2之類型	協同作用量(μM ² %)	觀測到的結果
6-A	奧司他韋	神經胺酸酶-抑制劑	233	強協同
114-A	奧司他韋	神經胺酸酶-抑制劑	205	強協同
6-A	扎那米韋	神經胺酸酶-抑制劑	217	強協同
114-A	扎那米韋	神經胺酸酶-抑制劑	127	強協同
6-A	拉尼那米韋	神經胺酸酶-抑制劑	276	強協同

化合物1	化合物2	化合物2之類型	協同作用量($\mu\text{M}^2\%$)	觀測到的結果
6-A	帕拉米韋	神經胺酸酶-抑制劑	308	強協同
114-A	帕拉米韋	神經胺酸酶-抑制劑	100	強協同
6-A	金剛烷胺	M2通道-抑制劑	22.5	加成
114-A	金剛烷胺	M2通道-抑制劑	86	中等協同
6-A	金剛烷乙胺	M2通道-抑制劑	4.6	加成
114-A	金剛烷乙胺	M2通道-抑制劑	45	協同
6-A	病毒唑	聚合酶抑制劑	109	強協同
114-A	病毒唑	聚合酶抑制劑	55	中等協同
6-A	法匹拉韋(T-705)	聚合酶抑制劑	185	強協同
114-A	法匹拉韋(T-705)	聚合酶抑制劑	132	強協同
6-A		聚合酶抑制劑	440	強協同
6-A	21-A	PA抑制劑	4.1	加成
6-A	複合干擾素 α^+	免疫-調節劑	70	中等協同

⁺獲自 Three Rivers Pharmaceuticals, LLC。

此外，雖然出於清楚及理解的目的，前文已經藉由圖式及實例的方式進行相當詳細地描述，但熟習此項技術者應理解，可以進行許多及各種修改而不脫離本發明的精神。因此，應清楚地理解，本文所揭示之形式僅是說明性的且無意限制本發明的範圍，而是還包括隨本發明之真實範圍及精神而來的所有的修改和替代。

【符號說明】

無

【序列表】

- <110> 美商艾洛斯生物製藥公司
羅柏特 譚 漢卓克斯
里歐尼德 貝奇曼
大衛 柏娜德 史密斯
安提薩 狄米綽瓦 史托伊奇瓦
- <120> 氮雜吡啶酮化合物及其用途
- <130> ALIOS.078WO
- <150> 61/877151
<151> 2013-09-12
- <150> 62/011784
<151> 2014-06-13
- <150> 62/031673
<151> 2014-07-31
- <160> 1
- <170> FastSEQ for Windows Version 4.0
- <210> 1
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列
- <220>
<223> 合成寡核苷酸
- <400> 1
auuuuuuuuu uauuuuuc

I652269

發明摘要

※ 申請案號：103131647

※ 申請日：103/09/12

※IPC 分類：C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

【發明名稱】

氮雜吡啶酮化合物及其用途

AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

本文揭示氮雜吡啶酮化合物、包含一或多種氮雜吡啶酮化合物之醫藥組合物、及合成其之方法。本文亦揭示利用氮雜吡啶酮化合物改善及/或治療包括正黏病毒感染之疾病及/或病症之方法。正黏病毒感染之實例包括流感感染。

【英文】

Disclosed herein are aza-pyridone compounds, pharmaceutical compositions that include one or more aza-pyridone compounds, and methods of synthesizing the same. Also disclosed herein are methods of ameliorating and/or treating a disease and/or a condition, including an orthomyxovirus infection, with an aza-pyridone compounds. Examples of an orthomyxovirus viral infection include an influenza infection.

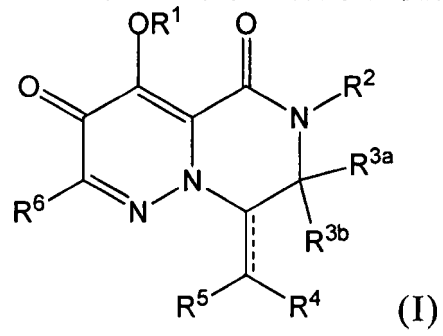
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

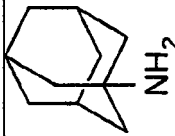
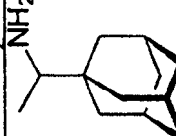
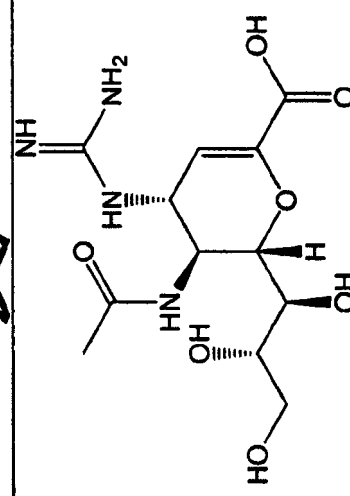
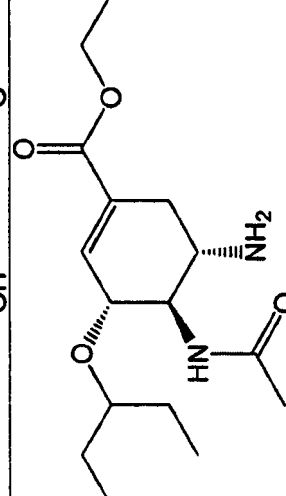
【本代表圖之符號簡單說明】：

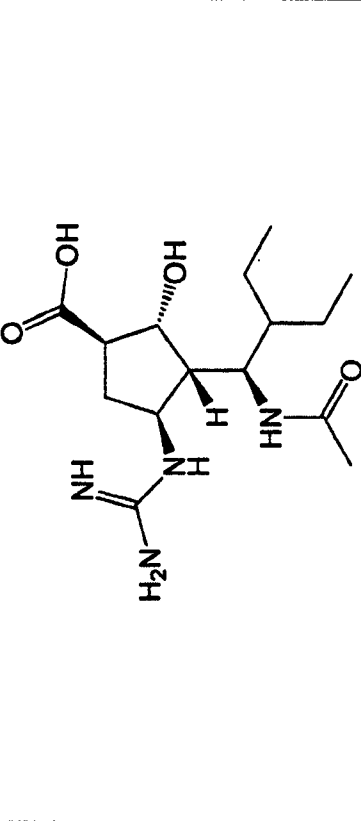
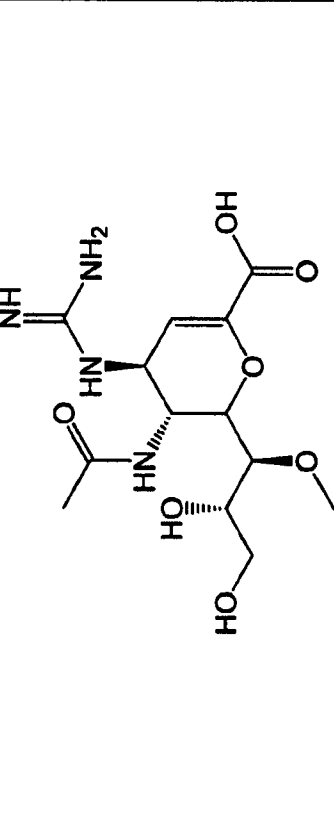
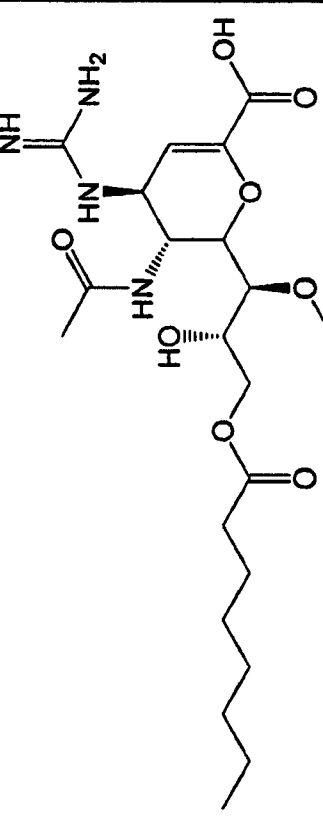
無

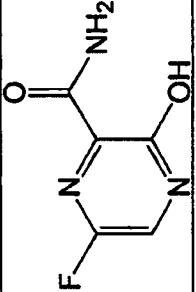
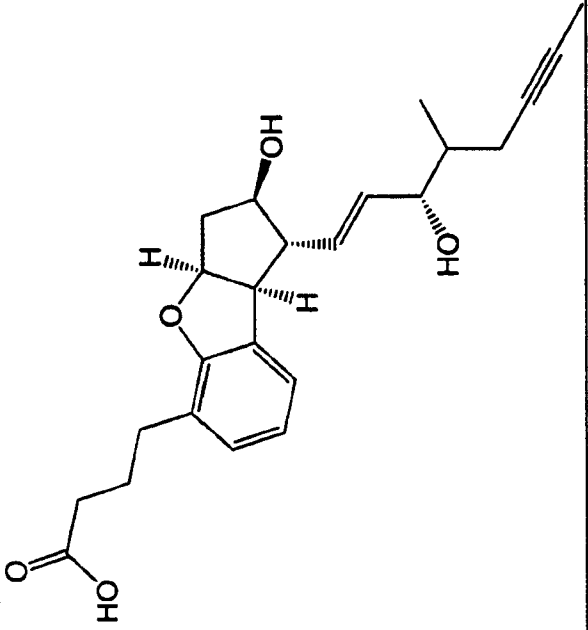
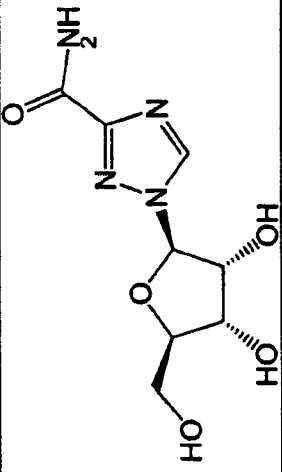
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



圖式

名稱或CAS號	IUPAC名稱	結構
金剛烷胺	金剛烷-1-胺	
金剛烷乙胺	(RS)-1-(1-金剛烷基)乙胺	
扎那米韋	(2R,3R,4S)-4-胍基-3-(丙-1-烯-2-基胺基)-2-((1R,2R)-1,2,3-三羟基丙基)-3,4-二氫-2H-哌喃-6-羧酸	
奧司他韋	(3R,4R,5S)-5-胺基-4-乙醯胺基-3-(戊烷-3-基氧)-環己-1-烯-1-羧酸乙酯	

名稱或CAS號	IUPAC名稱	結構
帕拉米韋	(1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-乙醯胺基-2-乙基丁基]-4-(二胺基亞甲基胺基)-2-羥基環戊烷-1-羧酸	
拉尼那米韋	(4S,5R,6R)-5-乙醯胺基-4-甲脒醯胺基-6-[[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲氧基丙基]-5,6-二氫-4H-吡喃]-2-羧酸	
拉尼那米韋 辛酸鹽	(3R,4S)-3-乙醯胺基-4-胍基-2-[[[(1S,2S)-2-羥基-1-甲氧基-3-(辛醯氧基)丙基]-3,4-二氫-2H-吡喃]-6-羧酸	

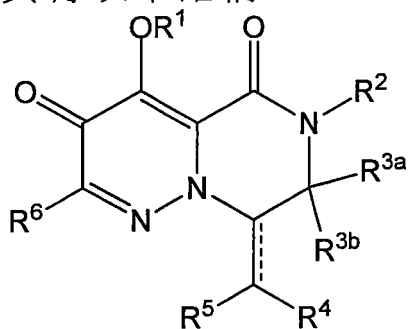
名稱或CAS號	IUPAC名稱	結構
法匹拉韋	6-氟-3-羥基-2-吡嗪甲醯胺	
貝前列素	4-[2-羥基-1-[(E)-3-羥基-4-甲基辛-1-烯-6-炔基]-2,3,3a,8b-四氫-1H-環戊并[b][1]苯并呋喃-5-基]丁酸	
病毒唑	1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)氧雜環戊烷-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺	

名稱或CAS號	IUPAC名稱	結構
1422050-75-6	(R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)噻啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸	
VX-787	(2S,3S)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)噻啶-4-基)胺基)二環[2.2.2]辛烷-2-羧酸	

圖1

申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式(I)之化合物具有以下結構：



(I)

其中：

R^1 係選自由以下組成之群：氫、未經取代之 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)Y^1$ 、 $-C(=O)-O-Y^1$ 、 $-(CH_2)-O-C(=O)-Y^1$ 、 $(CH_2)-O-C(=O)-O-Y^1$ 、 $-(CHCH_3)-O-C(=O)-Y^1$ 及 $-(CHCH_3)-O-C(=O)-O-Y^1$ ；

R^2 係選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之環烷基 (C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之芳基 (C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基 (C_{1-6} 烷基) 及視情況經取代之雜環基 (C_{1-6} 烷基)；

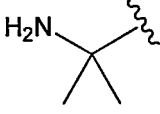
R^{3a} 及 R^{3b} 各自為氫；

-----係單鍵或雙鍵，且 R^4 及 R^5 獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基 (C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基 (C_{1-6} 烷基)，限制條件為 R^4 及 R^5 中至少一者非氫；或

-----係單鍵或雙鍵，且 R^4 及 R^5 一起與其所相連接的碳形成視情況經取代之三環系環烯基或視情況經取代之三環系雜環基；

R^6 為氫；

Y^1 及 Y^2 獨立地選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、經單取代之胺基、

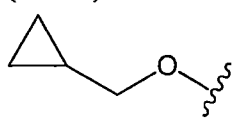
經二取代之胺基及 $-\text{CH}(\text{R}^7)\text{NHR}^8$ 及  ; 及

R^7 及 R^8 獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；

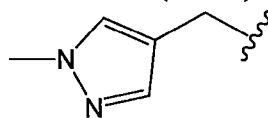
其中當基團經取代時，所指基團係經一或多個各自且獨立地選自以下之基團取代： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳基(C_{1-4} 烷基)、雜芳基(C_{1-4} 烷基)、雜脂環基(C_{1-4} 烷基)、羥基、烷氧基、芳氧基、醯基、巯基、烷硫基、芳硫基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-胺硫甲醯基、N-胺硫甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、異氰酸基、硫氰酸基、異硫氰酸基、硝基、矽基、硫烷基(sulfenyl)、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵代甲烷磺醯基、三鹵代甲烷磺醯胺基、胺基、經單取代之胺基及經二取代之胺基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳基(C_{1-4} 烷基)、雜芳基(C_{1-4} 烷基)、雜脂環基(C_{1-4} 烷基)、烷氧基、芳氧基、醯基、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-胺硫甲醯基、N-胺硫甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、硫烷基、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基及鹵烷氧基基團係各自獨立地未經取代或經一或多個各自且獨立地選自以下之基團取代： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳基(C_{1-4} 烷基)、雜芳基(C_{1-4} 烷基)、雜脂環基(C_{1-4} 烷基)、羥基、烷氧基、芳氧

基、醯基、巯基、烷硫基、芳硫基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-胺硫甲醯基、N-胺硫甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、異氰酸基、硫氰酸基、異硫氰酸基、硝基、矽基、硫烷基、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵代甲烷磺醯基、三鹵代甲烷磺醯胺基、胺基、經單取代之胺基及經二取代之胺基。

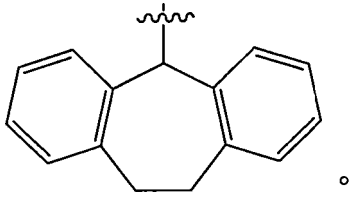
2. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為視情況經取代之芳基；且 R^5 為視情況經取代之芳基。
3. 如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為視情況經取代之苯基；且 R^5 為視情況經取代之苯基。
4. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為氫、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^5 為視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)。
5. 如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 及 R^5 各經一或多個選自以下之基團取代：氟、氯、碘、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、視情況經取代之苯基、氰基、NC-(CH_2)-、 $H_2N-C(=O)-(CH_2)-$ 、O-醯胺基(CH_2)-、視情況經取代之



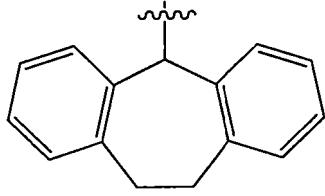
及視情況經取代之



6. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 及 R^5 一起形成



7. 如請求項6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中



係經一或多個選自氟、氯、碘及C₁₋₄烷基之基

團取代。

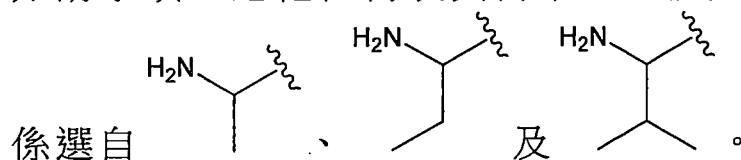
8. 如請求項2或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R²為氫或視情況經取代之芳基(C₁₋₆烷基)。
9. 如請求項2或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R²為視情況經取代之C₁₋₆烷基。
10. 如請求項9之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該視情況經取代之C₁₋₆烷基係未經取代之C₁₋₆烷基。
11. 如請求項2或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹為氫；且R²為未經取代之C₁₋₆烷基。
12. 如請求項2或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹為未經取代之C₁₋₄烷基、-C(=O)Y¹、-C(=O)-O-Y¹、-(CH₂)-O-C(=O)-Y¹、-(CH₂)-O-C(=O)-Y¹、-(CHCH₃)-O-C(=O)-Y¹或-(CHCH₃)-O-C(=O)-O-Y¹；且R²為未經取代之C₁₋₆烷基。
13. 如請求項12之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹為-C(=O)Y¹。
14. 如請求項12之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R¹為-C(=O)-O-Y¹、-(CH₂)-O-C(=O)-Y¹、-(CH₂)-O-C(=O)-O-Y¹、-(CHCH₃)-O-C(=O)-Y¹或-(CHCH₃)-O-C(=O)-O-Y¹。
15. 如請求項2或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Y¹為視情

況經取代之 C_{1-6} 烷基； R^1 為氫； R^2 為未經取代之 C_{1-6} 烷基；且-----為單鍵。

16. 如請求項15之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該視情況經取代之 C_{1-6} 烷基為未經取代之 C_{1-6} 烷基。

17. 如請求項2或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Y^1 為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、經單取代之胺基、經二取代之胺基或 $-CH(R^7)NHR^8$ ； R^1 為氫； R^2 為未經取代之 C_{1-6} 烷基；且-----為單鍵。

18. 如請求項17之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $-CH(R^7)NHR^8$

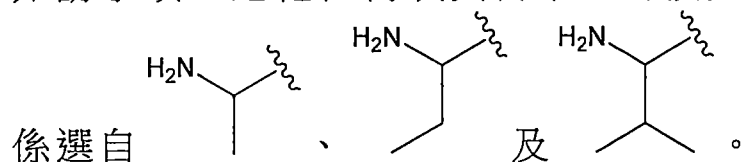


19. 如請求項2或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Y^1 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基； R^1 為 $-C(=O)Y^1$ ； R^2 為未經取代之 C_{1-6} 烷基；且-----為單鍵。

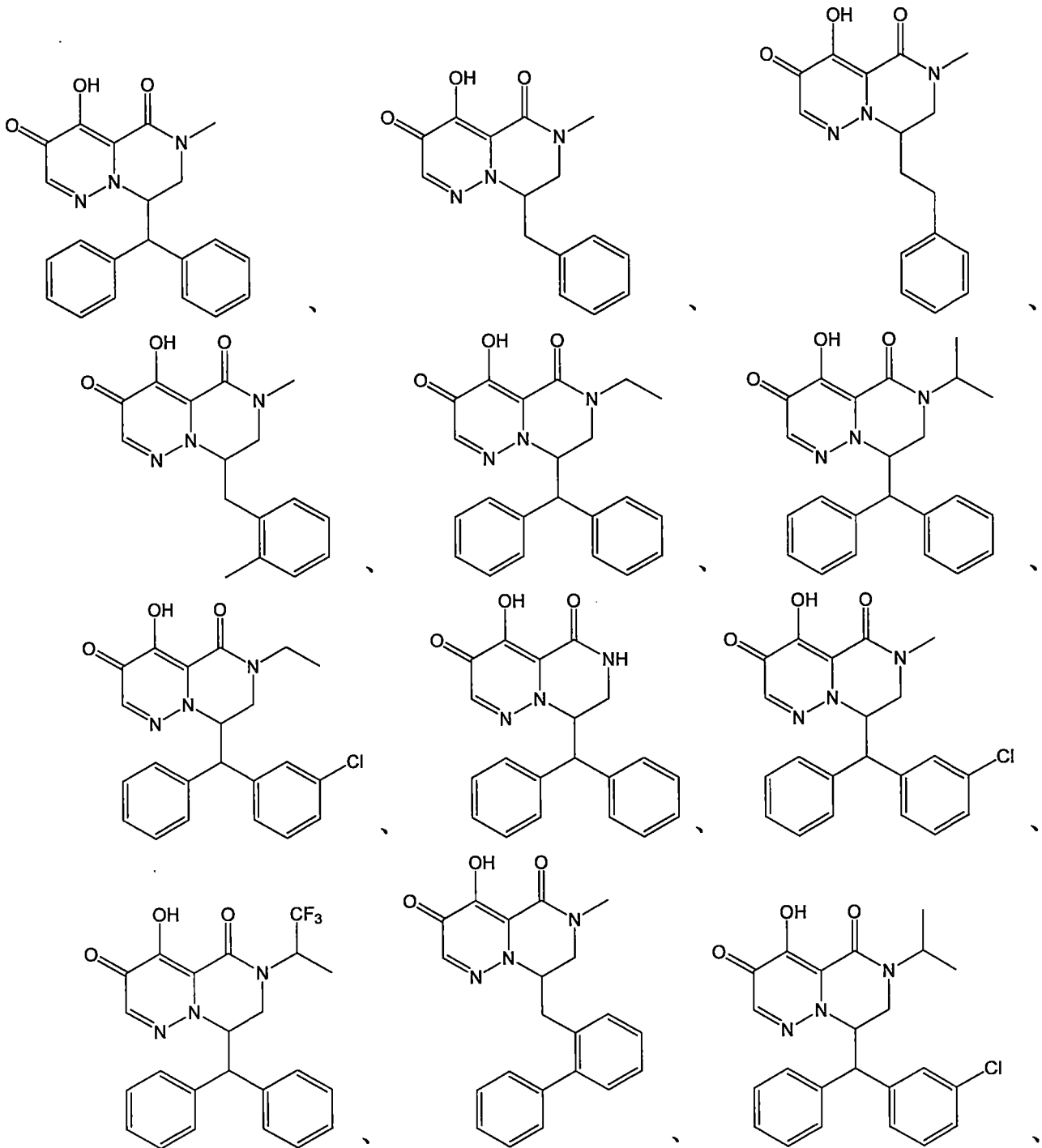
20. 如請求項19之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該視情況經取代之 C_{1-6} 烷基為未經取代之 C_{1-6} 烷基。

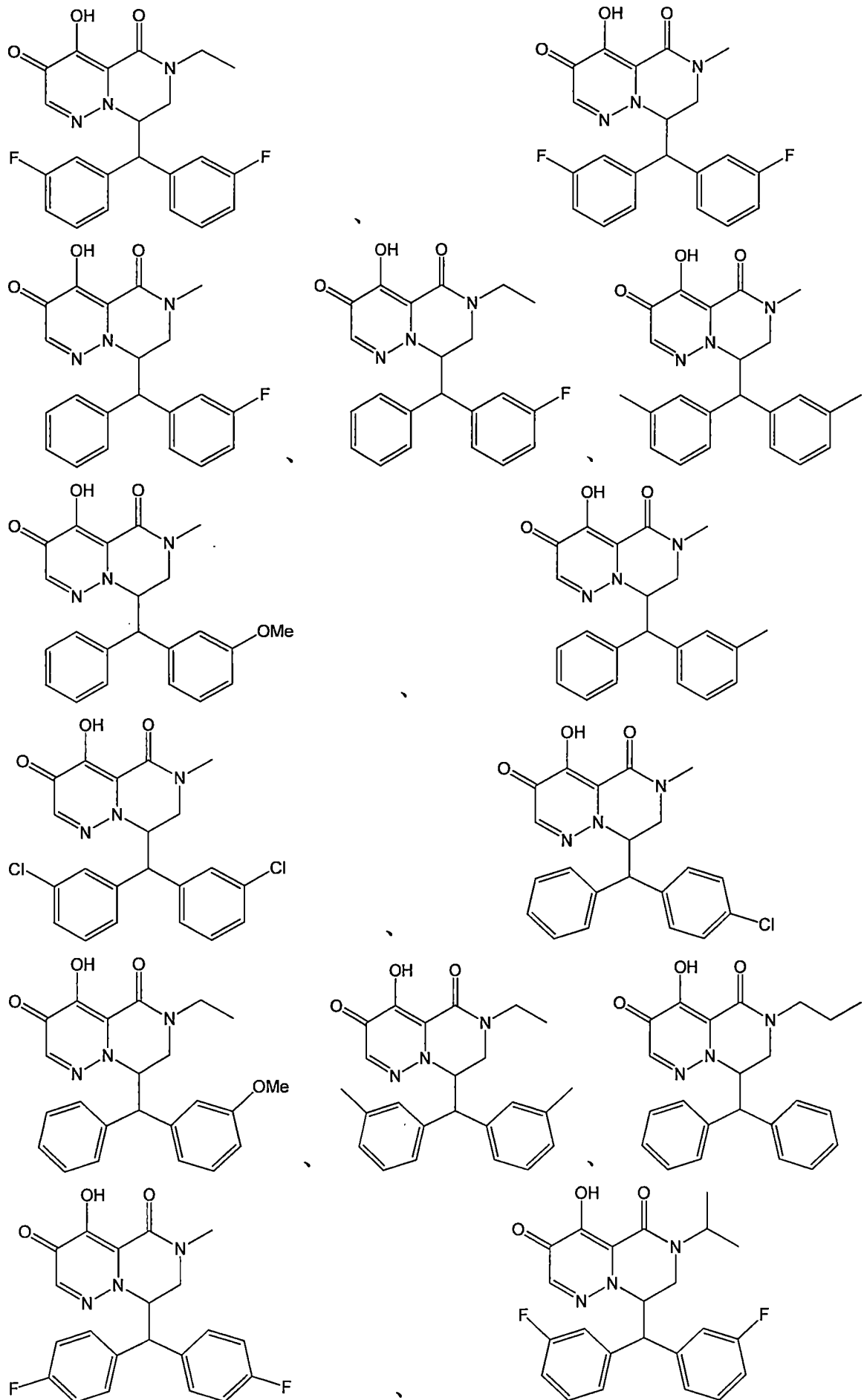
21. 如請求項2或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Y^1 為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、經單取代之胺基、經二取代之胺基或 $-CH(R^7)NHR^8$ ； R^1 為 $-C(=O)Y^1$ ； R^2 為未經取代之 C_{1-6} 烷基；且-----為單鍵。

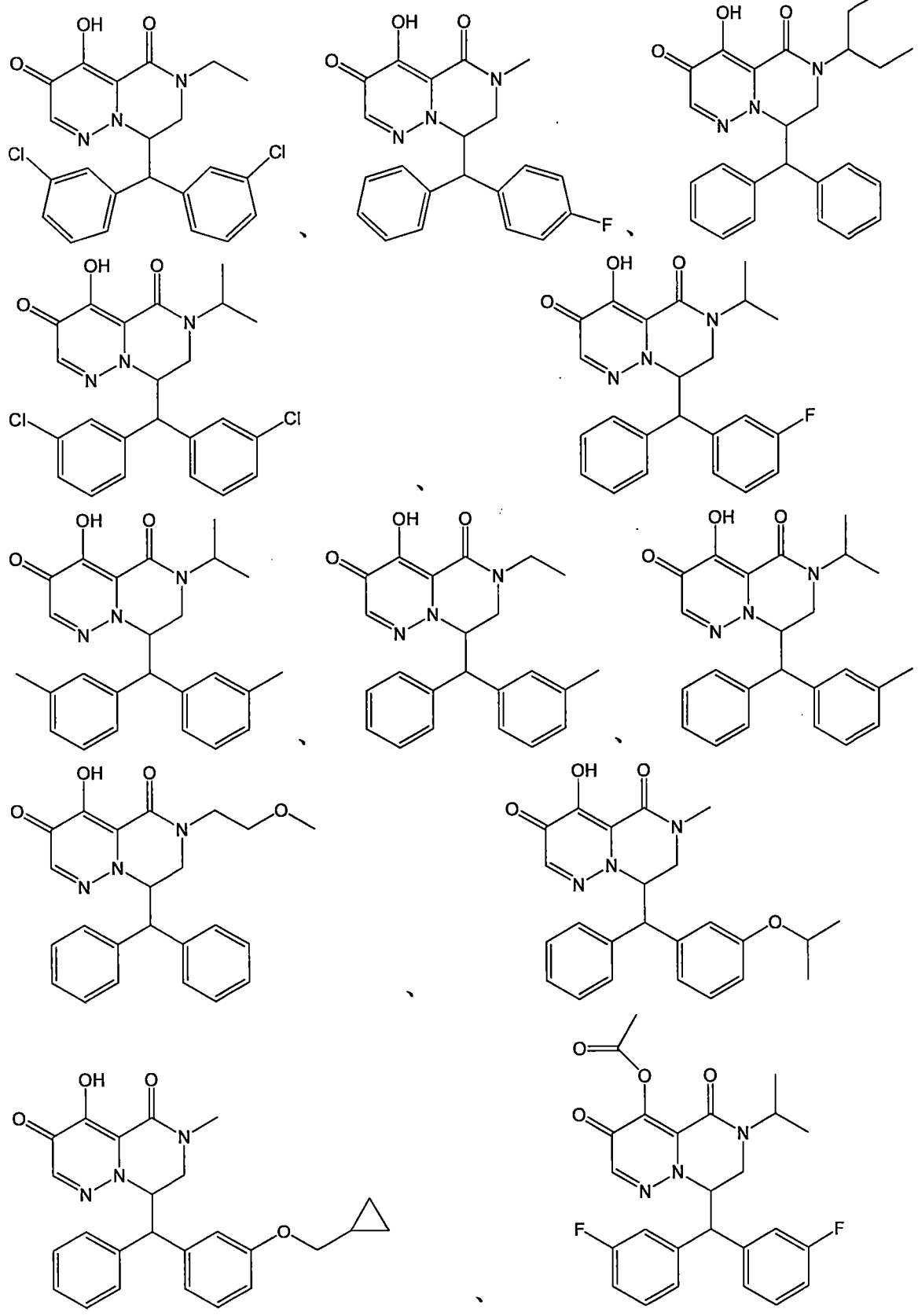
22. 如請求項21之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $-CH(R^7)NHR^8$

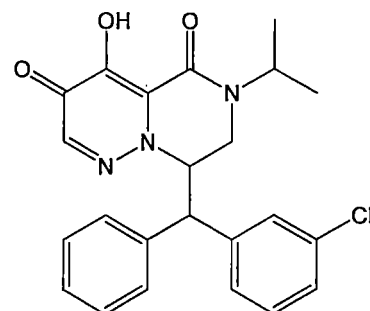
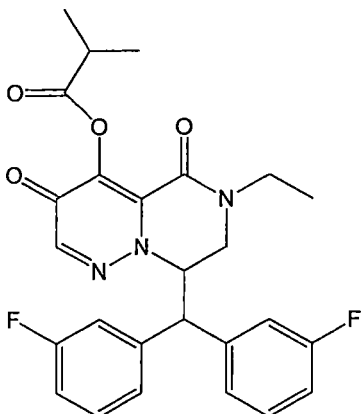
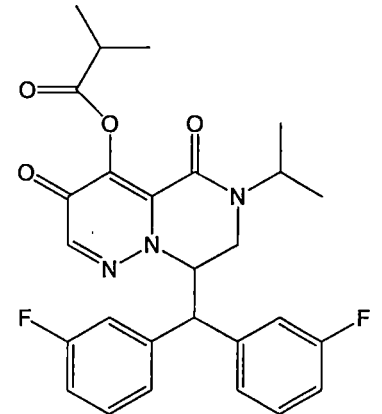
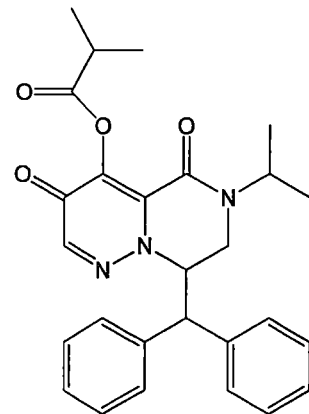
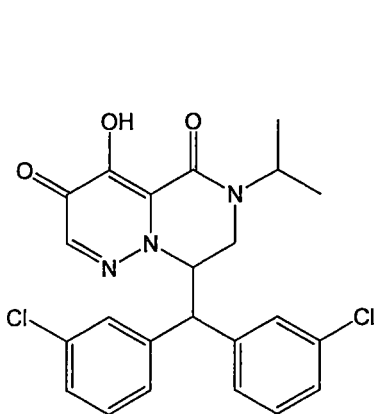
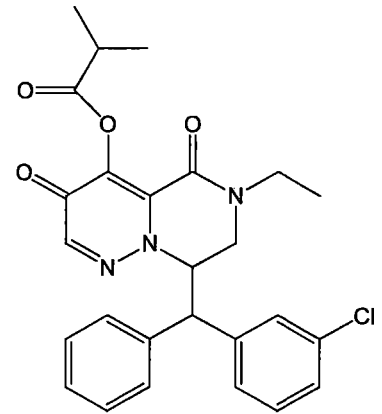
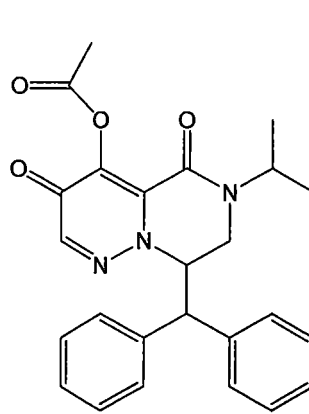
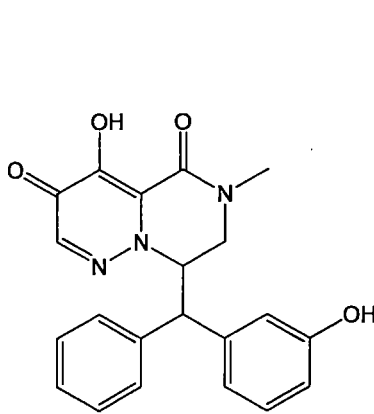
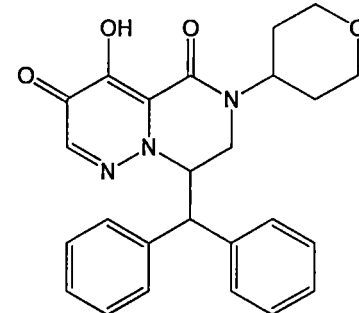
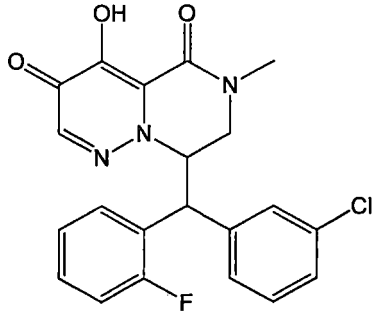
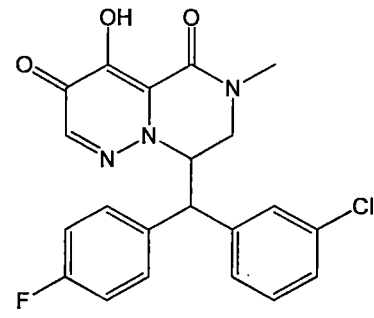
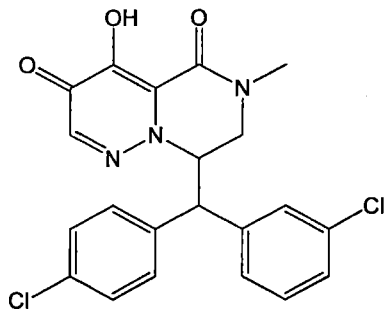


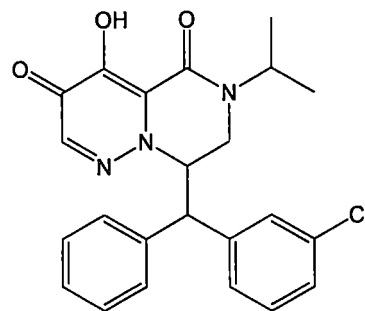
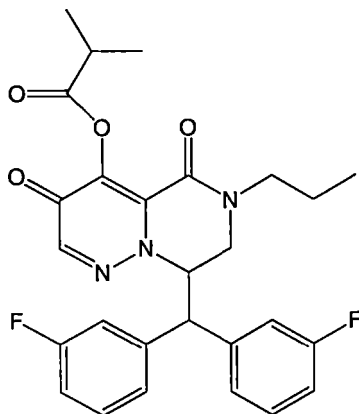
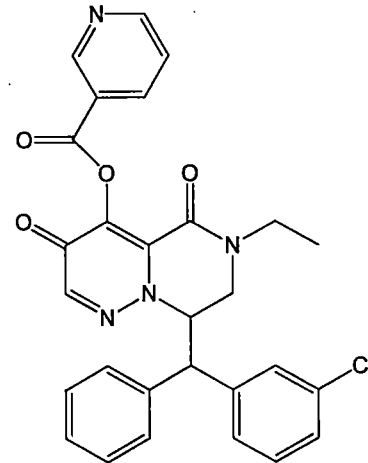
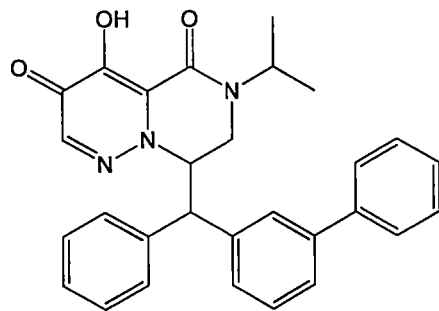
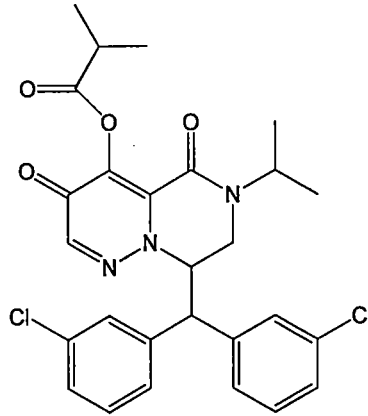
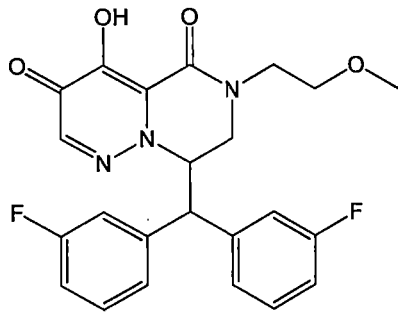
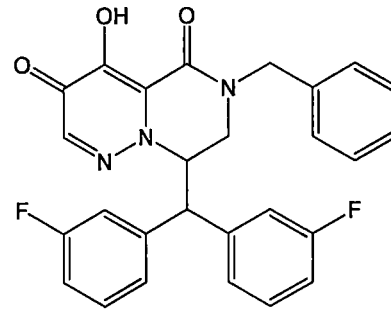
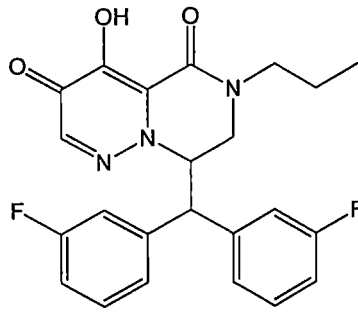
23. 如請求項2或6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中-----為單鍵。
24. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：

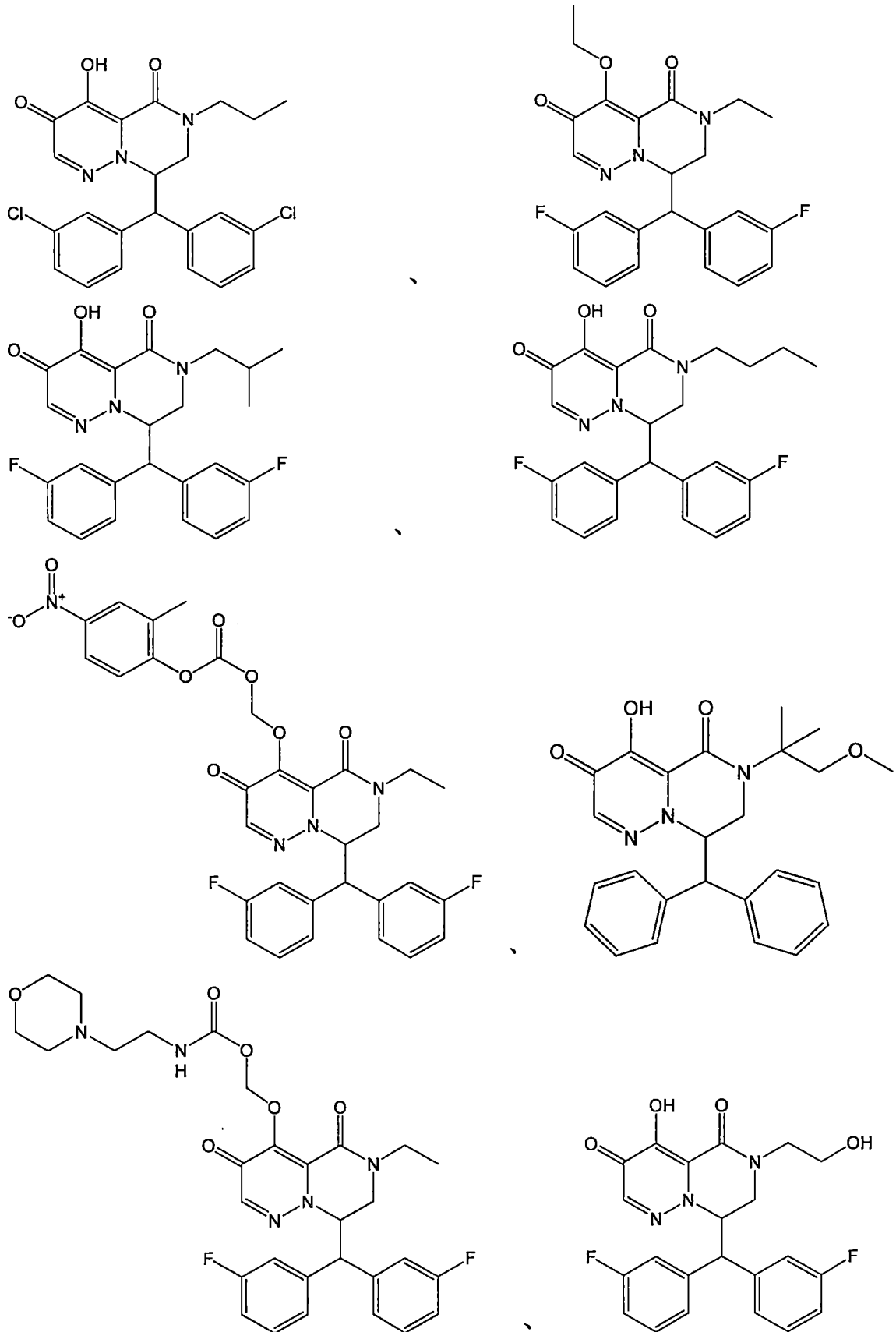


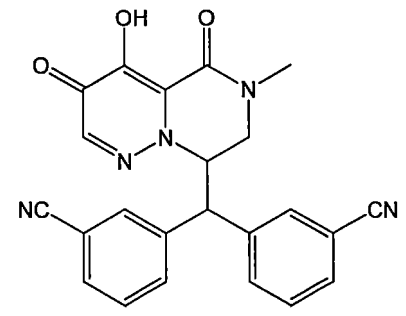
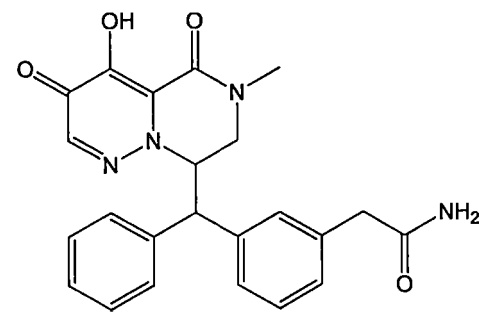
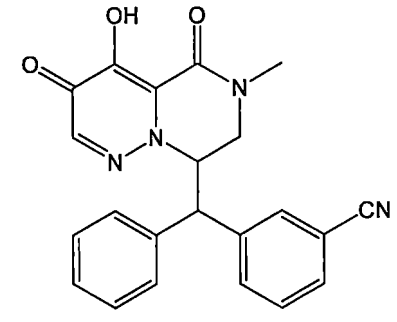
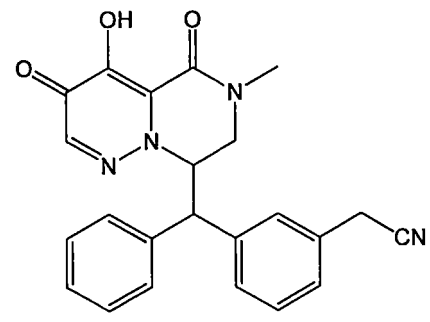
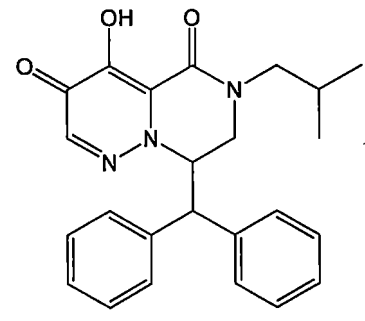
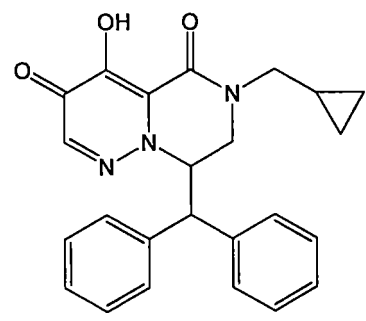
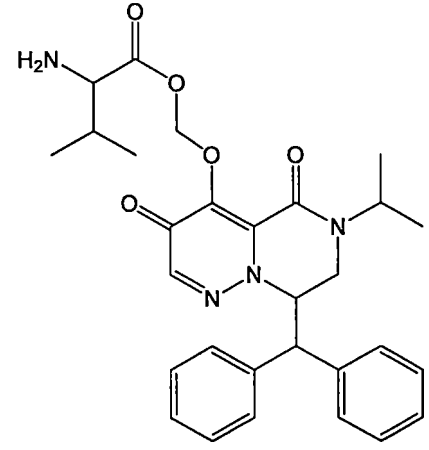
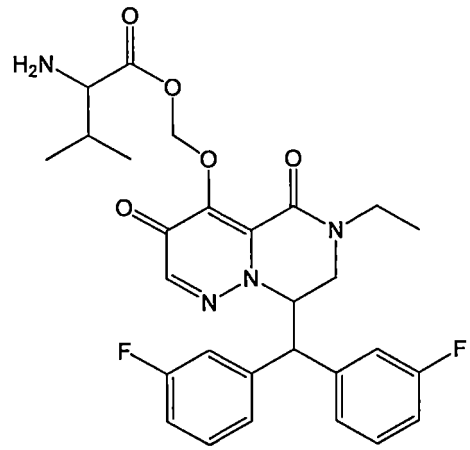
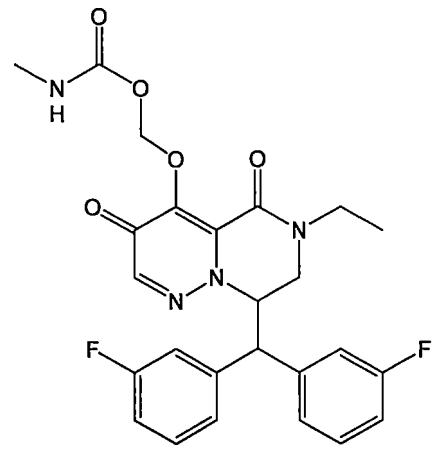
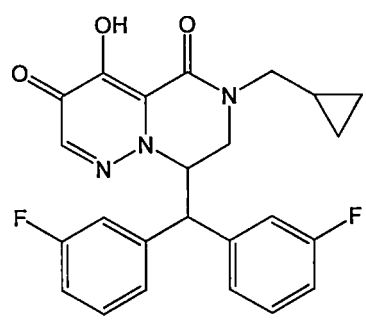


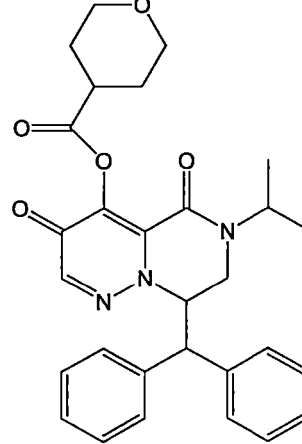
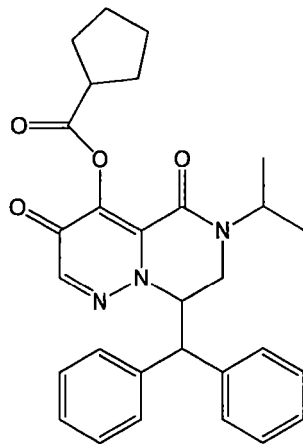
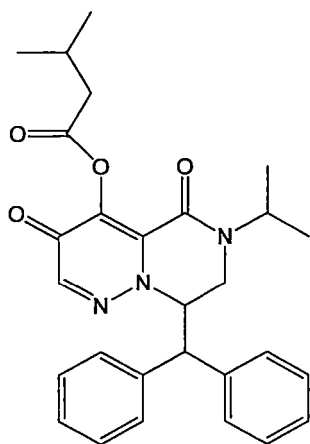
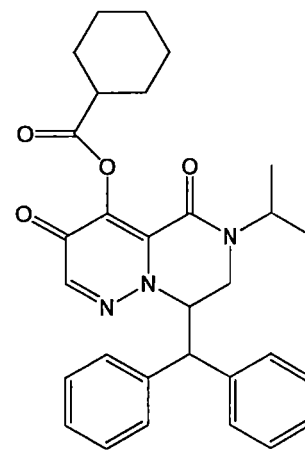
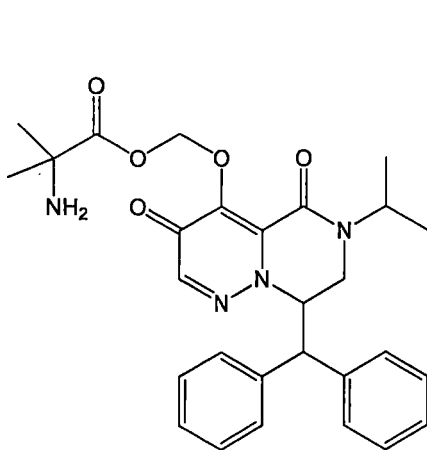
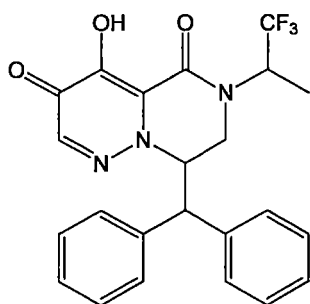
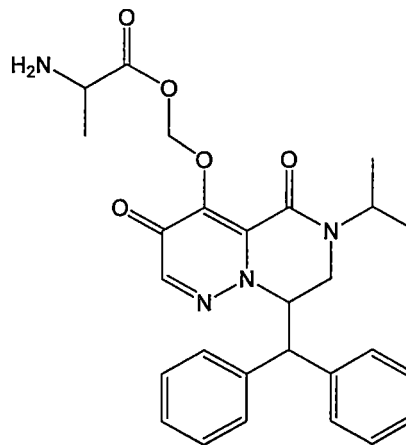
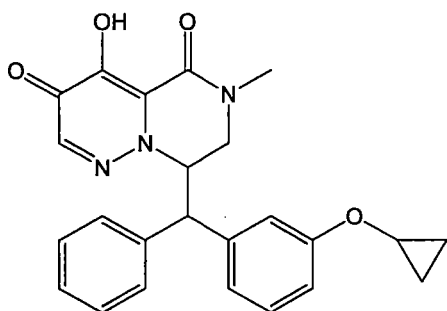
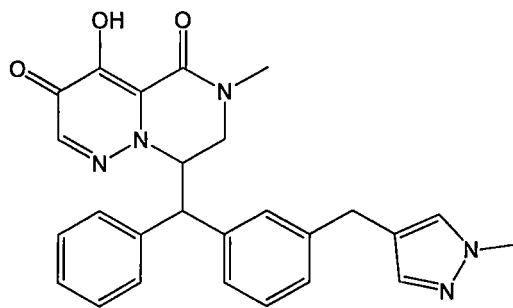
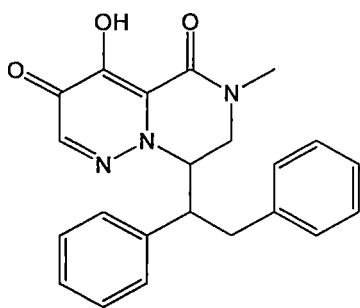


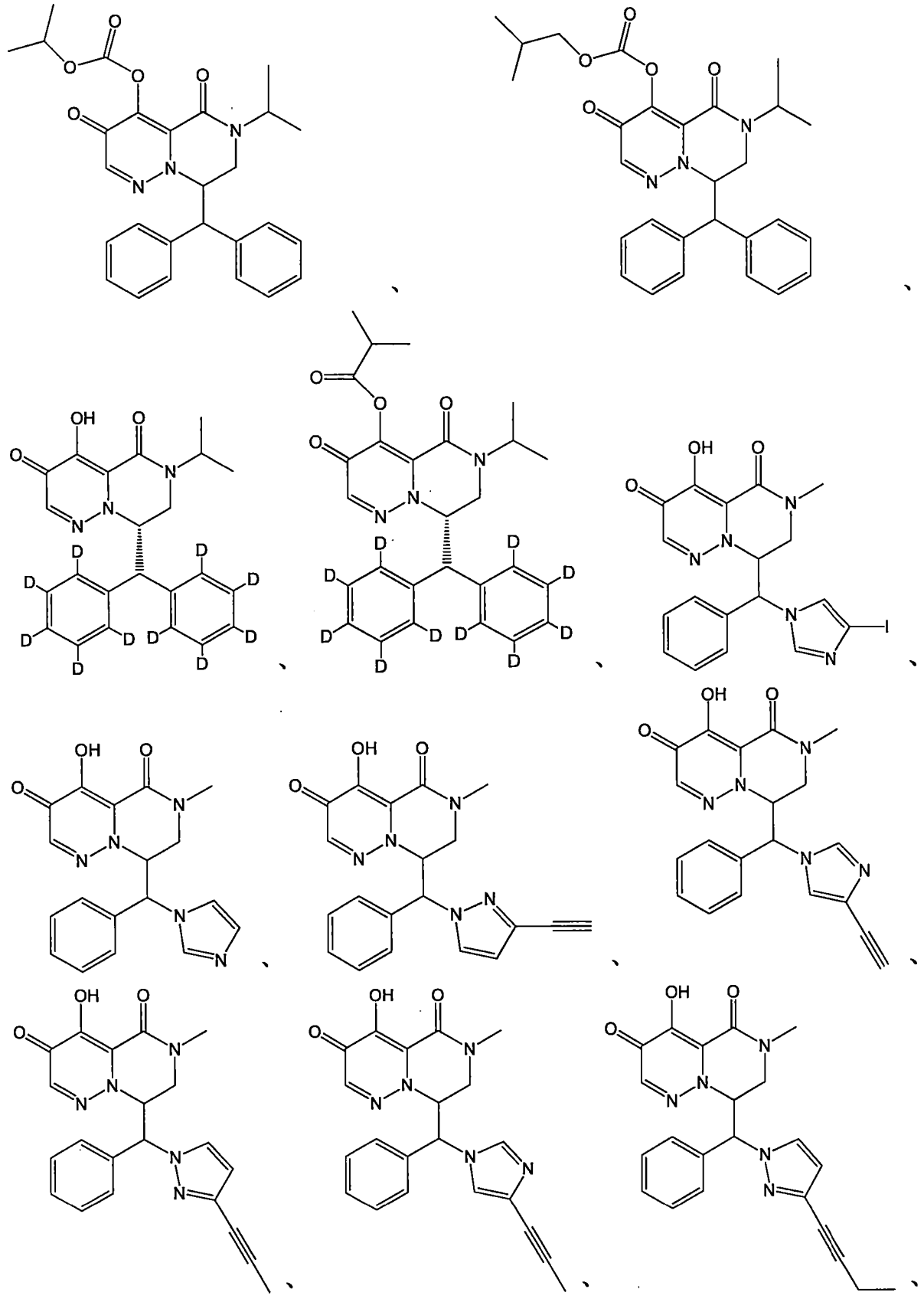


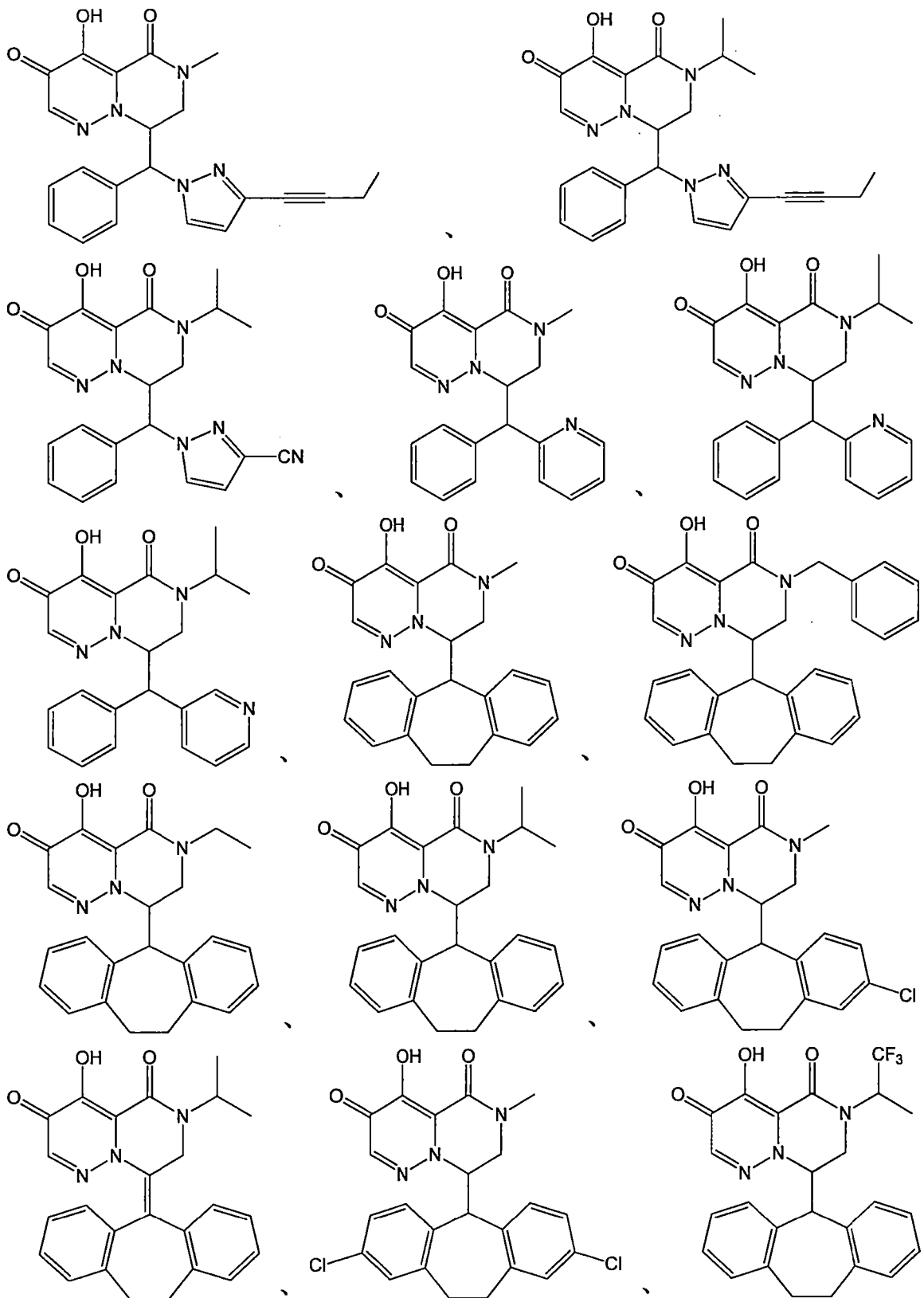


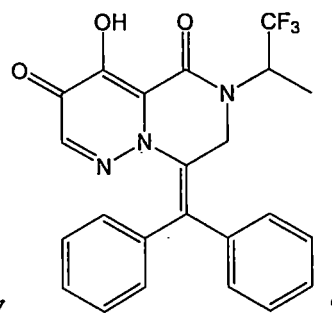
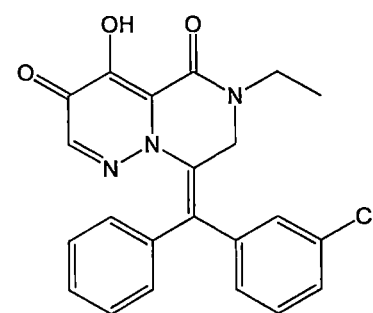
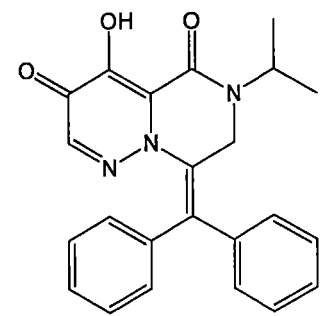
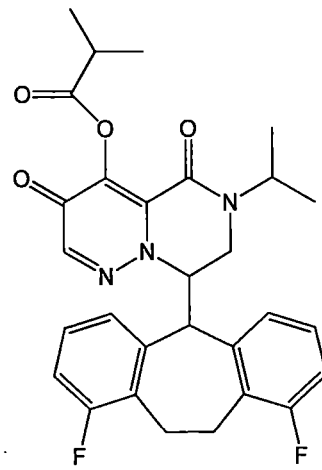
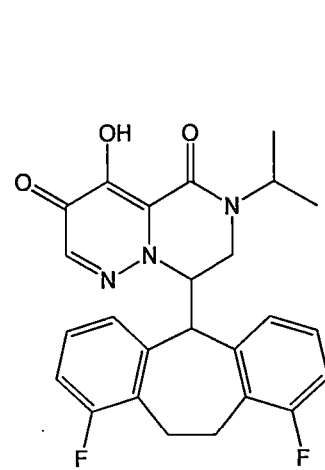
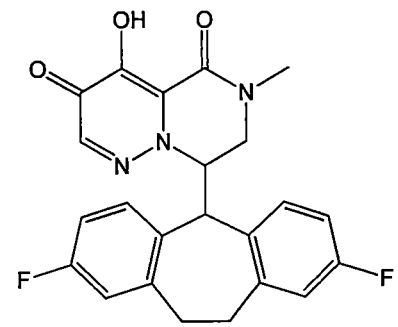
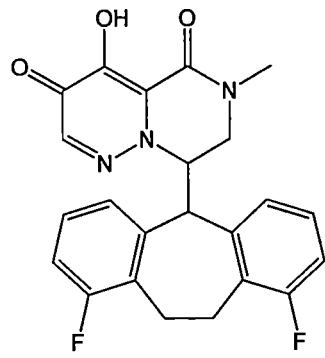
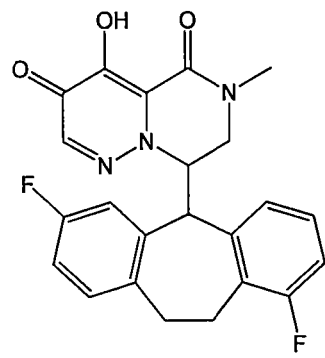
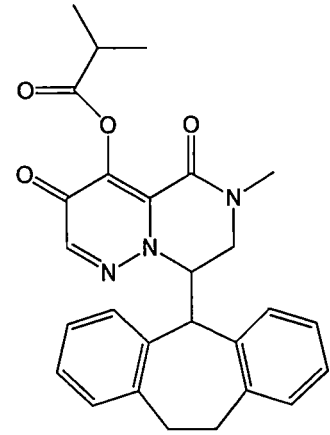
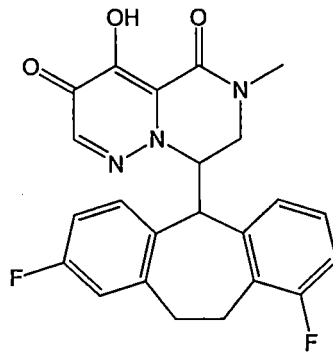
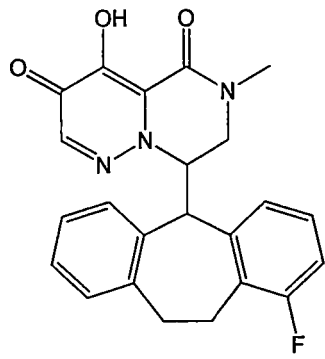
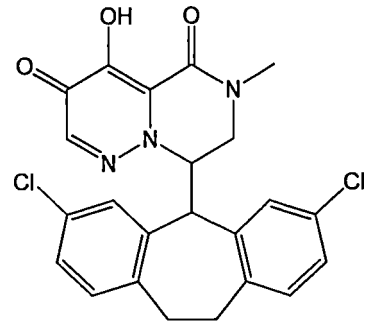
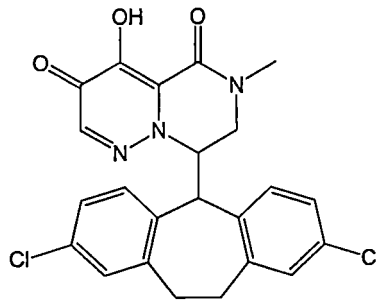
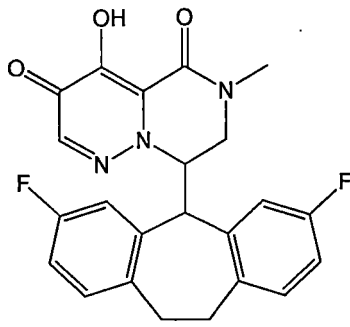






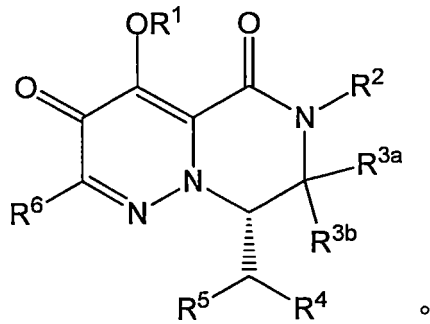




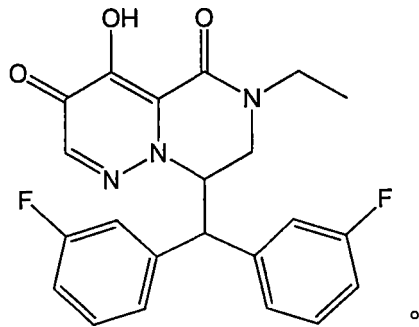


及

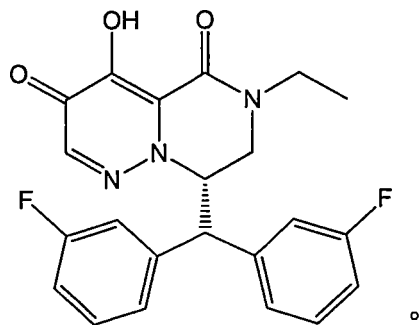
25. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係



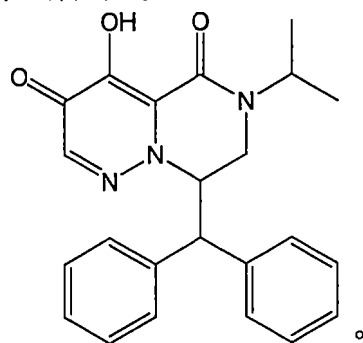
26. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係

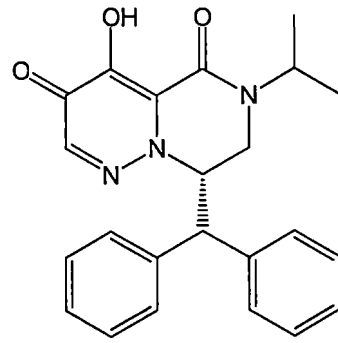


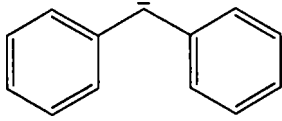
27. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係



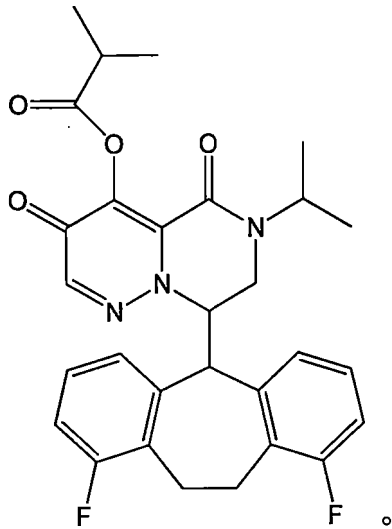
28. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係



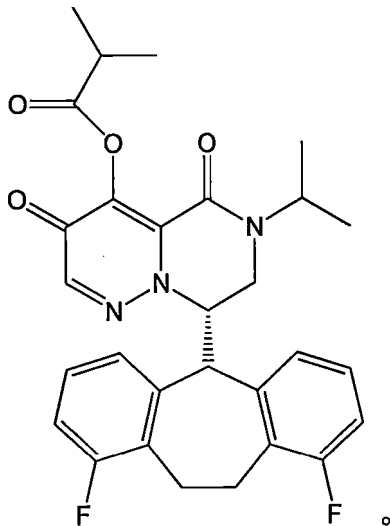


29. 一種具有式  之化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

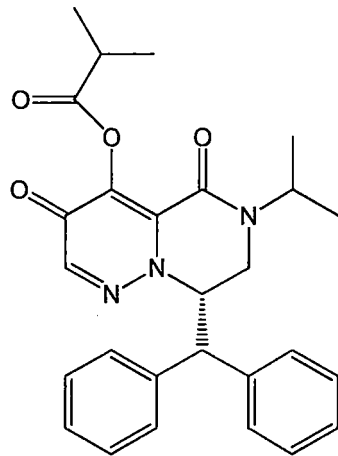
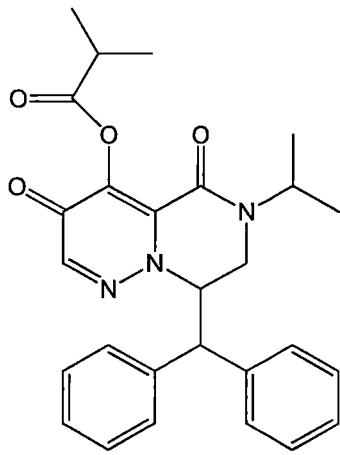
30. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係

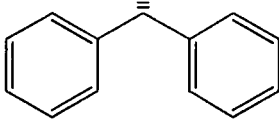


31. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係

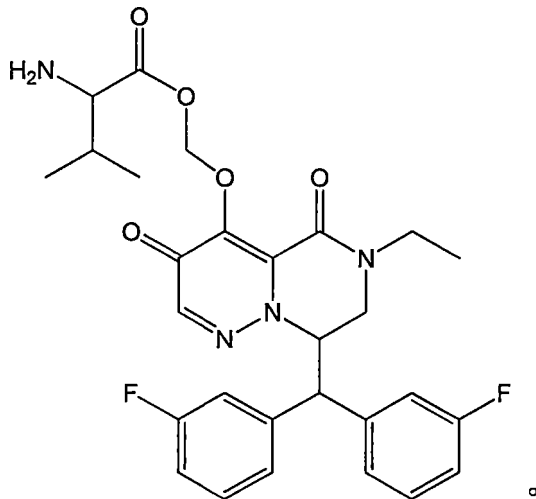


32. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係

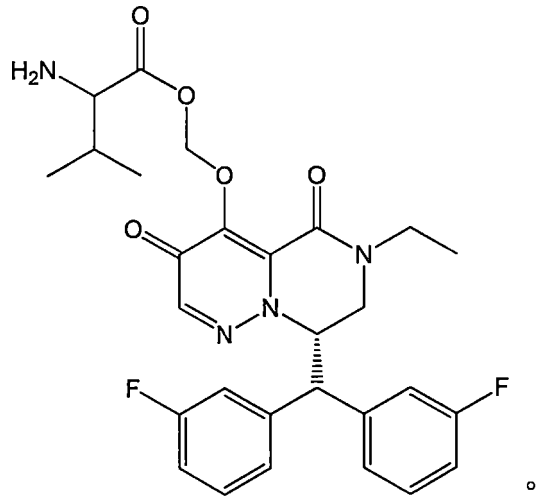


33. 一種具有式  之化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

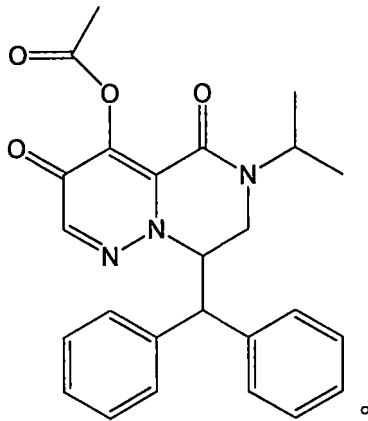
34. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係



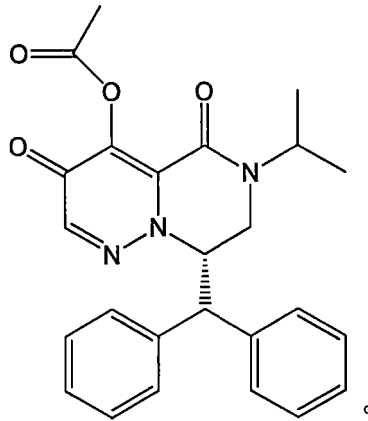
35. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係



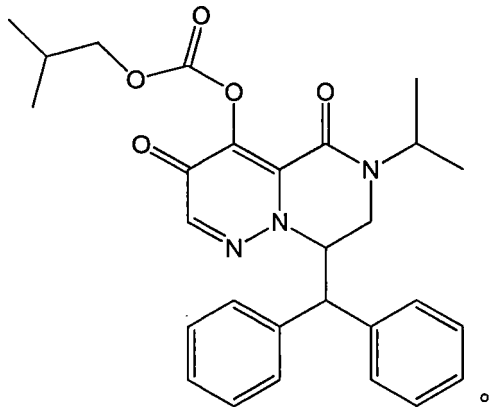
36. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係



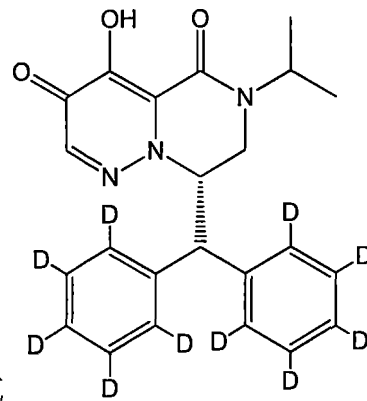
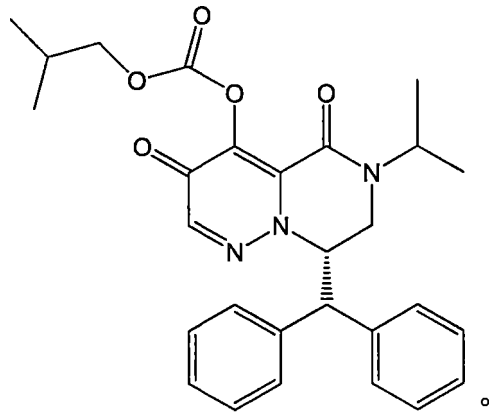
37. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係



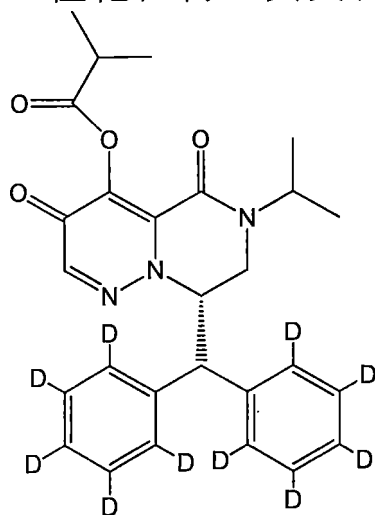
38. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係



39. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係



40. 一種化合物，其具有式



，或其醫藥上可接受之鹽。

41. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。
42. 一種有效量之如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用於改善或治療正黏病毒感染之藥物或用於抑制正黏病毒複製之藥物。
43. 如請求項42之用途，其進一步包含使用一或多種另外的藥劑。
44. 一種有效量之如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用於抑制流感核酸內切酶之核酸內切酶活性之藥物。
45. 如請求項42之用途，其中該正黏病毒係流感病毒。
46. 如請求項43之用途，其中該正黏病毒為流感病毒；且其中該一或多種另外的藥劑係選自由以下組成之群：神經胺酶抑制劑、M2蛋白質抑制劑、聚合酶抑制劑及PB2抑制劑。
47. 如請求項43之用途，該正黏病毒為流感病毒；且其中該一或多種另外的藥劑係選自由以下組成之群：金剛烷胺(amantadine)、金剛烷乙胺(rimantadine)、扎那米韋(zanamivir)、奧司他韋(oseltamivir)、帕拉米韋(peramivir)、拉尼米韋(laninamivir)、辛酸拉尼米韋(laninamivir octanoate)、法匹拉韋(favipiravir)、流感酶(fludase)、金剛烷胺HCl/奧司他韋/病毒唑(ribavirin)的三重組合、免疫調節劑、貝前列素(beraprost)、病毒唑、(R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)-4,4-二甲基戊酸及(2S,3S)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)二環[2.2.2]辛烷-2-羧酸。
48. 如請求項47之用途，其中該一或多種另外的藥劑為奧司他韋。
49. 如請求項45至48中任一項之用途，其中該流感病毒係A型流感病

毒。

50. 如請求項45至48中任一項之用途，其中該流感病毒係B型流感病毒。
51. 如請求項45至48中任一項之用途，其中該流感病毒係C型流感病毒。
52. 如請求項45至48中任一項之用途，其中該流感病毒係選自由H1N1、H3N2、H5N1及H7N9組成之群。
53. 如請求項45至48中任一項之用途，其中如請求項1及24至40中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽有效對抗超過1種亞型之流感。