



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I877863 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：112140853

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 09 日

(51)Int. Cl.：

**C07C235/36 (2006.01)****C07D213/60 (2006.01)****C07F9/12 (2006.01)****A61K31/216 (2006.01)****A61K31/221 (2006.01)****A61K31/661 (2006.01)****A61P25/00 (2006.01)****A61P35/00 (2006.01)****A61P29/00 (2006.01)****A61P37/00 (2006.01)**

(30)優先權：2018/10/11 美國

62/744,293

(71)申請人：美商嘉來克生命科學有限責任公司(美國) CALICO LIFE SCIENCES LLC (US)

美國

美商艾伯維有限公司(美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：馬汀 凱瑟琳 安 MARTIN, KATHLEEN ANN (US)；希卓斯基 卡美拉

SIDRAUSKI, CARMELA (US)；達特 麥克 J DART, MICHAEL J. (US)；佛斯

特 珍妮佛 M FROST, JENNIFER M. (US)；童 芸頌 TONG, YUNSONG

(US)；徐 向東 XU, XIANGDONG (US)；施雷 SHI, LEI (CN)；穆羅斯基 凱斯

林 MURAUSKI, KATHLEEN (US)；普利烏希奇福 馬瑞那 PLIUSHCHEV,

MARINA (US)；布朗恩 布萊恩 S BROWN, BRIAN S. (US)；沃特 艾瑞克

VOIGHT, ERIC (US)；雷道夫 約翰 T RANDOLPH, JOHN T. (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；孫寶成

(56)參考文獻：

TW 201808887A

TW 201808888A

TW 201808903A

TW 201932447A

WO 2017/193034A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 196 頁

(54)名稱

整合應激路徑之前藥調節劑

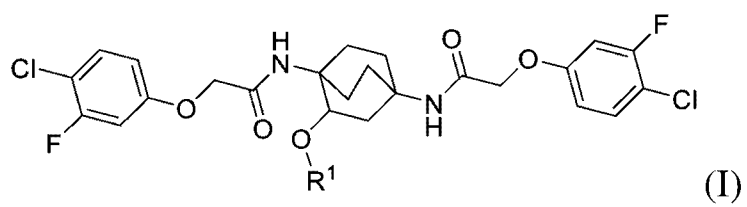
(57)摘要

本文提供可用於調節整合應激反應(ISR)及用於治療相關疾病、病症及病況之化合物、組成物及方法。

Provided herein are compounds, compositions, and methods useful for modulating the integrated stress response (ISR) and for treating related diseases, disorders and conditions.

特徵化學式：

**TW I877863 B**





I877863

## 【發明摘要】

分割案

### 【中文發明名稱】

整合應激路徑之前藥調節劑

### 【英文發明名稱】

PRODRUG MODULATORS OF THE INTEGRATED STRESS  
PATHWAY

### 【中文】

本文提供可用於調節整合應激反應(ISR)及用於治療相關疾病、病症及病況之化合物、組成物及方法。

### 【英文】

Provided herein are compounds, compositions, and methods useful for modulating the integrated stress response (ISR) and for treating related diseases, disorders and conditions.

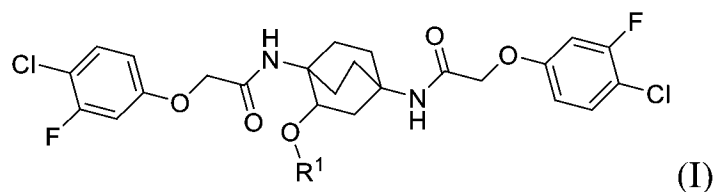
### 【指定代表圖】

無

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

### 【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

整合應激路徑之前藥調節劑

### 【英文發明名稱】

PRODRUG MODULATORS OF THE INTEGRATED STRESS  
PATHWAY

### 【技術領域】

### 【先前技術】

【0001】 在後生動物中，各種應激信號在共同效應子，即轉譯起始因子eIF2 $\alpha$ 之絲胺酸51處會聚於單一磷酸化事件。該步驟在哺乳動物細胞中利用四種eIF2 $\alpha$ 激酶進行：響應於內質網(ER)中未摺疊蛋白質之積累的PERK、響應於胺基酸饑餓及紫外光之GCN2、響應於病毒感染及代謝應激之PKR及響應於血色素缺乏之HRI。此信號傳導路徑集合稱為「整合應激反應」(integrated stress response, ISR)，因為該等路徑會聚於同一分子事件。eIF2 $\alpha$ 磷酸化使轉譯減弱，且使得細胞能對抗不同應激(Wek, R.C.等人*Biochem Soc Trans* (2006) 34(Pt 1):7-11)。

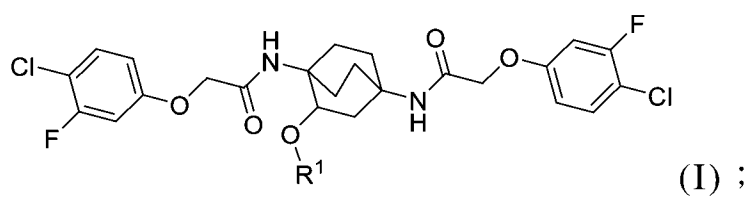
【0002】 eIF2 (包含三個次單元，即 $\alpha$ 、 $\beta$ 及 $\gamma$ )結合GTP及起始子Met-tRNA形成三元複合物(eIF2-GTP-Met-tRNA<sub>i</sub>)，該複合物又與40S核糖體次單元締合，掃描mRNA之5'UTR以選出起始AUG密碼子。在 $\alpha$ 次單元磷酸化後，eIF2變為其GTP交換因子(GEF)之競爭性抑制劑，即eIF2B (Hinnebusch, A.G. 及 Lorsch, J.R. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* (2012) 4(10))。磷酸化之eIF2緊密且無效結合至eIF2B阻止eIF2複合物裝載GTP，由此阻斷三元複合物形成並減少轉譯起始(Krishnamoorthy, T.等

人, *Mol Cell Biol* (2001) 21(15):5018-5030)。由於eIF2B之含量低於eIF2，故總eIF2中僅一小部分磷酸化對細胞中之eIF2B活性具有巨大影響。

【0003】 eIF2B係一個複雜的分子機器，由eIF2B1至eIF2B5五個不同次單元組成。eIF2B5催化GDP/GTP交換反應且連同部分同源之次單元eIF2B3一起構成「催化核心」(Williams, D.D.等人, *J Biol Chem* (2001) 276:24697-24703)。其餘三個次單元(eIF2B1、eIF2B2及eIF2B4)亦彼此高度同源且形成「調控性次複合物」，為eIF2B之受質eIF2提供結合位點(Dev, K.等人, *Mol Cell Biol* (2010) 30:5218-5233)。eIF2中GDP與GTP交換受其專用鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF) eIF2B催化。eIF2B在細胞中以八聚體(B1<sub>2</sub> B2<sub>2</sub> B3<sub>2</sub> B4<sub>2</sub> B5<sub>2</sub>)或以兩個五聚體之二聚體形式存在(Gordiyenko, Y.等人, *Nat Commun* (2014) 5:3902；Wortham, N.C.等人, *FASEB J* (2014) 28:2225-2237)。分子如ISRIB與eIF2B二聚體相互作用並使該二聚體構形穩定，由此增強固有GEF活性且使細胞對eIF2 $\alpha$ 之細胞磷酸化作用不敏感(Sidrauski, C.等人, *eLife* (2015) e07314；Sekine, Y.等人, *Science* (2015) 348:1027-1030)。因此，可調節eIF2B活性之小分子治療劑可能使UPR之PERK分支以及整個ISR衰減，並因此可用於預防及/或治療各種疾病，諸如神經退化性疾病、腦白質營養不良、癌症、發炎性疾病、自體免疫性疾病、病毒感染、皮膚病、纖維化疾病、血紅蛋白疾病、腎病、聽力損失病況、眼部疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病。

#### 【發明內容】

【0004】 在一個態樣中，本文描述一種由式(I)表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中：

$R^1$ 係選自由以下組成之群： $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 伸烷基- $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 伸烷基- $O-C_{1-4}$ 伸烷基- $C_{1-4}$ 烷氧基、-亞甲基- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-C_{1-5}$ 伸烷基- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-O-C_{1-5}$ 伸烷基- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-5}$ 伸烷基- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-C_{1-5}$ 伸烷基- $P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-C_{1-5}$ 伸烷基-伸苯基- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-C_{1-5}$ 伸烷基-伸苯基- $(O-P(O)(OH)_2)_2$ 、 $-C(O)-C_{1-5}$ 伸烷基-伸苯基- $(O-P(O)(OH)_2)(O-C_{1-5}$ 伸烷基- $P(O)(OH)_2)$ 、-亞甲基- $O-C(O)C_{1-5}$ 伸烷基-伸苯基- $O-P(O)(OH)_2$ 、-亞甲基- $O-C(O)C_{1-5}$ 伸烷基-伸苯基- $(O-P(O)(OH)_2)_2$ 、 $-C(O)-O-C_{1-5}$ 伸烷基- $O-C(O)C_{1-5}$ 伸烷基-伸苯基- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-N(R^a)-$ 伸雜芳基- $C_{1-2}$ 伸烷基- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)-$ 雜芳基、 $-C(O)-C_{1-5}$ 伸烷基- $O-C_{1-5}$ 伸烷基-苯基及亞甲基- $C_{1-5}$ 烷氧化物；

其中 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基經一個或兩個取代基取代，該一個或兩個取代基各自獨立地選自由 $-NR^aR^b$ 及 $-CO_2H$ 組成之群；且其中 $-C(O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 伸烷基- $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 伸烷基- $O-C_{1-4}$ 伸烷基- $C_{1-4}$ 烷氧基、亞甲基- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-C_{1-5}$ 伸烷基- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-O-C_{1-5}$ 伸烷基- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-5}$ 伸烷基- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-C_{1-5}$ 伸烷基- $P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-C_{1-5}$ 伸烷基-伸苯基- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-C_{1-5}$ 伸烷基-伸苯基- $(O-P(O)(OH)_2)_2$ 、 $-C(O)-C_{1-5}$

伸烷基-伸苯基-(O-P(O)(OH)<sub>2</sub>)(O-C<sub>1-5</sub>伸烷基-P(O)(OH)<sub>2</sub>)、-亞甲基-O-C(O)C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-亞甲基-O-C(O)C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-(O-P(O)(OH)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-O-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-C(O)C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-雜芳基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-C<sub>1-5</sub>伸烷基-苯基及-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-伸雜芳基-C<sub>1-2</sub>伸烷基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>可視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代，該或該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CO<sub>2</sub>H、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>及C<sub>1-2</sub>烷基(視情況經一個、兩個或三個氟取代)以及芳基；且

R<sup>a</sup>及R<sup>b</sup>在每次出現時獨立地選自由氫及C<sub>1-3</sub>烷基組成之群。

**【0005】** 在一個態樣中，本文描述一種醫藥學上可接受之組成物，其包含本文所揭示之化合物中的任一種及醫藥學上可接受之載劑。

**【0006】** 在一個態樣中，本文描述一種治療有需要患者之神經退化性疾病、腦白質營養不良、癌症、發炎性疾病、自體免疫性疾病、病毒感染、皮膚病、纖維化疾病、血紅蛋白疾病、腎病、聽力損失病況、眼部疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或粒線體疾病的方法，其包括向該患者投與有效量的本文所揭示之化合物中的任一種。

**【0007】** 在一個態樣中，本文描述一種治療有需要患者的與eIF2B活性或含量、eIF2α活性或含量、或eIF2路徑或ISR路徑之成分的活性或含量調節相關之疾病的方法，其包括向該患者投與有效量的本文所揭示之化合物中的任一種。

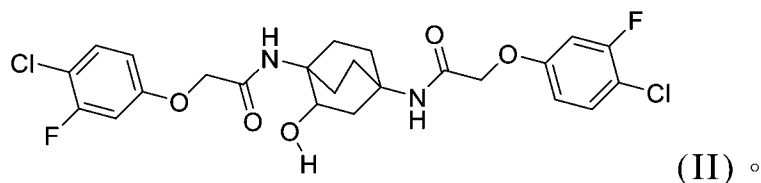
**【0008】** 在一個態樣中，本文描述一種治療有需要患者之癌症的方法，其包括向該患者投與本文所揭示之化合物中的任一種與免疫治療劑的組合。

## 【實施方式】

## 相關申請案之交叉引用

【0009】 本申請案主張2018年10月11日提交之美國臨時申請案第62/744,293號的優先權，該案內容以全文引用之方式併入本文中。

【0010】 本發明之特徵在於用於例如調節(例如活化) eIF2B及減弱ISR信號傳導路徑之化合物、組成物及方法，其包含式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體。在一些實施例中，式(I)之化合物係調節eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、或eIF2或ISR路徑之成分的生物活性化合物之前藥。在一些實施例中，式(I)之化合物係式(II)之化合物的前藥：



## 定義

## 化學定義

【0011】 以下更詳細地描述具體官能基及化學術語之定義。化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS版, *Handbook of Chemistry and Physics*, 第75版封面內頁標識，且特定官能基一般係如其中所述來定義。另外地，有機化學之一般原理以及特定官能部分及反應性描述於以下文獻中：Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith及March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；及Carruthers, *Some Modern Methods of Organic*

*Synthesis*, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

【0012】 本文使用之縮寫具有其在化學及生物領域內之習知含義。本文陳述之化學結構及化學式係根據化學領域中已知之標準化學價規則構建。

【0013】 本文所述之化合物可包含一或多個不對稱中心，並因此可以各種異構體形式，例如以對映異構體及/或非對映異構體存在。舉例而言，本文所述之化合物可呈個別對映異構體、非對映異構體或幾何異構體形式，或可呈立體異構體混合物形式，包括外消旋混合物及富集一或多種立體異構體之混合物形式。異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法，包括對掌性高壓液相層析法(HPLC)以及對掌性鹽之形成及結晶自混合物分離；或較佳異構體可藉由不對稱合成法製備。參見例如 Jacques 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)； Wilen 等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977)； Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)；及 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本發明亦涵蓋呈實質上不含其他異構體之個別異構體形式及替代地，呈多種異構體之混合物形式的本文所述之化合物。

【0014】 如本文所使用，純對映異構體化合物實質上不含該化合物之其他對映異構體或立體異構體(亦即，對映異構體過量)。換言之，該化合物之「S」形式實質上不含該化合物之「R」形式且因此，呈「R」形式之對映異構體過量。術語「對映異構純」或「純對映異構體」表示，該化合物包含超過75重量%、超過80重量%、超過85重量%、超過90重量%、

超過91重量%、超過92重量%、超過93重量%、超過94重量%、超過95重量%、超過96重量%、超過97重量%、超過98重量%、超過99重量%、超過99.5重量%或超過99.9重量%之對映異構體。在某些實施例中，該等重量係以該化合物之所有對映異構體或立體異構體之總重量計。

**【0015】** 在本文所提供之組成物中，對映異構純化合物可存在其他活性或無活性成分。舉例而言，包含對映異構純R-化合物之醫藥組成物可包含例如約90%賦形劑及約10%對映異構純R-化合物。在某些實施例中，該等組成物中之對映異構純R-化合物以該化合物之總重量計可例如包含至少約95重量% R-化合物及至多約5重量% S-化合物。舉例而言，包含對映異構純S-化合物之醫藥組成物可包含例如約90%賦形劑及約10%對映異構純S-化合物。在某些實施例中，該等組成物中之對映異構純S-化合物以該化合物之總重量計可例如包含至少約95重量% S-化合物及至多約5重量% R-化合物。在某些實施例中，活性成分可利用極少或不利用賦形劑或載劑調配。

**【0016】** 本文所述之化合物亦可包含一或多個同位素取代。舉例而言，H可呈任何同位素形式，包括<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H (D或氘)及<sup>3</sup>H (T或氚)；C可呈任何同位素形式，包括<sup>12</sup>C、<sup>13</sup>C及<sup>14</sup>C；O可呈任何同位素形式，包括<sup>16</sup>O及<sup>18</sup>O；及類似物。

**【0017】** 冠詞「一個(種)」在本文中用於指一個(種)或一個(種)以上(亦即，至少一個(種))該冠詞之語法賓語。舉例而言，「一種類似物」意思指一種類似物或多於一種類似物。

**【0018】** 在列出值之範圍時，預期涵蓋在該範圍內的每個值及子範圍。舉例而言，「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基」意欲涵蓋C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>及C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

**【0019】** 以下術語意欲具有以下所呈現之含義且可用於理解本發明之描述及預定範圍。

**【0020】** 「烷基」係指具有1至20個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基(「C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至12個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至8個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至6個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至5個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至4個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至3個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至2個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1個碳原子(「C<sub>1</sub>烷基」)。在一些實施例中，烷基具有2至6個碳原子(「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基」)。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基之實例包括甲基(C<sub>1</sub>)、乙基(C<sub>2</sub>)、正丙基(C<sub>3</sub>)、異丙基(C<sub>3</sub>)、正丁基(C<sub>4</sub>)、第三丁基(C<sub>4</sub>)、第二丁基(C<sub>4</sub>)、異丁基(C<sub>4</sub>)、正戊基(C<sub>5</sub>)、3-戊基(C<sub>5</sub>)、戊基(C<sub>5</sub>)、新戊基(C<sub>5</sub>)、3-甲基-2-丁基(C<sub>5</sub>)、第三戊基(C<sub>5</sub>)及正己基(C<sub>6</sub>)。烷基之其他實例包括正庚基(C<sub>7</sub>)、正辛基(C<sub>8</sub>)及類似基團。烷基在每種情況下可獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代之烷基」)或經一或多個取代基，例如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基取代(「經取代烷基」)。在某些實施例中，烷基係未經取代之C<sub>1-10</sub>烷基(例如-CH<sub>3</sub>)。在某些實施例中，烷基係經取代之C<sub>1-6</sub>烷基。常用烷基縮寫包括Me (-CH<sub>3</sub>)、Et (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、iPr (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、nPr (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、n-Bu (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)或i-Bu (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)。

【0021】 除非另外規定，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸烷基」意思指衍生自烷基之二價基團，例如但不限於-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。典型地，烷基(或伸烷基)將具有1至24個碳原子，且在本發明中該等基團較佳具有10個或更少碳原子。除非另外規定，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸烯基」意思指衍生自烯烴之二價基團。伸烷基可描述為例如C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>員伸烷基，其中術語「員」係指該部分內之非氫原子。

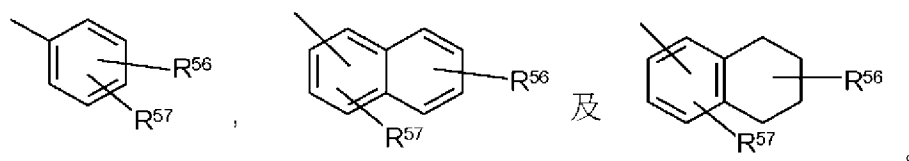
【0022】 「烯基」係指具有2至20個碳原子、一或多個碳-碳雙鍵且不含參鍵之直鏈或支鏈烴基(「C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至10個碳原子(「C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至8個碳原子(「C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至6個碳原子(「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至5個碳原子(「C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至4個碳原子(「C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至3個碳原子(「C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2個碳原子(「C<sub>2</sub>烯基」)。該一或多個碳-碳雙鍵可在內部(諸如在2-丁烯基中)或在末端(諸如在1-丁烯中)。C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基之實例包括乙烯基(C<sub>2</sub>)、1-丙烯基(C<sub>3</sub>)、2-丙烯基(C<sub>3</sub>)、1-丁烯基(C<sub>4</sub>)、2-丁烯基(C<sub>4</sub>)、丁二烯基(C<sub>4</sub>)及類似基團。C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基之實例包括前述C<sub>2-4</sub>烯基以及戊烯基(C<sub>5</sub>)、戊二烯基(C<sub>5</sub>)、己烯基(C<sub>6</sub>)及類似基團。烯基之其他實例包括庚烯基(C<sub>7</sub>)、辛烯基(C<sub>8</sub>)、辛三烯基(C<sub>8</sub>)及類似基團。烯基在每種情況下可獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代之烯基」)或經一或多個取代基，例如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基取代(「經取代烯基」)。在某些實施例中，烯基係未經取代之C<sub>2-10</sub>烯基。在某些實施例中，烯基係經

取代之 $C_{2-6}$ 烯基。

【0023】「芳基」係指具有6-14個環碳原子及零個雜原子提供於芳族環系統中之單環或多環(例如雙環或三環)  $4n+2$ 芳族環系統(例如在環陣列中共用6、10或14個 $\pi$ 電子)的基團(「 $C_6-C_{14}$ 芳基」)。在一些實施例中，芳基具有六個環碳原子(「 $C_6$ 芳基」；例如苯基)。在一些實施例中，芳基具有十個環碳原子(「 $C_{10}$ 芳基」；例如萘基，諸如1-萘基及2-萘基)。在一些實施例中，芳基具有十四個環碳原子(「 $C_{14}$ 芳基」；例如蒽基)。芳基可描述為例如 $C_6-C_{10}$ 員芳基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子。芳基部分包括但不限於苯基、萘基、茛基及四氫萘基。芳基在每種情況下可獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代之芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代芳基」)。在某些實施例中，芳基係未經取代之 $C_6-C_{14}$ 芳基。在某些實施例中，芳基係經取代之 $C_6-C_{14}$ 芳基。

【0024】在某些實施例中，芳基經一或多個選自以下之基團取代：鹵基、 $C_1-C_8$ 烷基、鹵基- $C_1-C_8$ 烷基、鹵氧基- $C_1-C_8$ 烷基、氰基、羥基、烷氧基 $C_1-C_8$ 烷基及胺基。

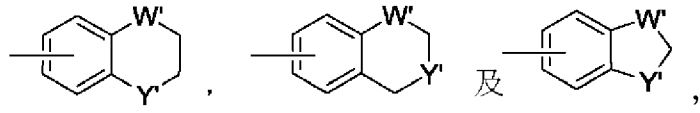
【0025】代表性經取代芳基之實例包括以下



其中 $R^{56}$ 及 $R^{57}$ 之一可為氫且 $R^{56}$ 及 $R^{57}$ 中至少一個各自獨立地選自 $C_1-C_8$ 烷基、鹵基- $C_1-C_8$ 烷基、4-10員雜環基、烷醯基、烷氧基- $C_1-C_8$ 烷基、雜芳基氧基、烷基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、 $NR^{58}COR^{59}$ 、 $NR^{58}SOR^{59}NR^{58}SO_2R^{59}$ 、 $C(O)O$ 烷基、 $C(O)O$ 芳基、 $CONR^{58}R^{59}$ 、 $CONR^{58}OR^{59}$ 、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $SO_2NR^{58}R^{59}$ 、S-烷基、S(O)-烷基、S(O)<sub>2</sub>-烷

基、S-芳基、S(O)-芳基、S(O<sub>2</sub>)-芳基；或R<sup>56</sup>及R<sup>57</sup>可接合形成具有5至8個原子之環狀環(飽和或不飽和)，視情況含有一或多個選自基團N、O或S之雜原子。

【0026】 具有稠合雜環基之其他代表性芳基包括以下：



其中各W'係選自C(R<sup>66</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>66</sup>、O及S；且各Y'係選自羰基、NR<sup>66</sup>、O及S；且R<sup>66</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、4-10員雜環基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基及5-10員雜芳基。

【0027】 單獨或作為另一取代基之一部分的「伸芳基」及「伸雜芳基」意思指分別衍生自芳基及雜芳基之二價基團。雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、嘧啶基、噻吩基(thiophenyl)、噻吩基(thienyl)、呋喃基、吡咯基、苯并噁二唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二噁烷基、硫雜萘基、吡咯并吡啶基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、吡啶并吡嗪基、喹啉酮基、苯并異噁唑基、咪唑并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并硫苯基、苯基、萘基、聯苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、呋喃并噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、異喹啉基、噻二唑基、噁二唑基、吡咯基、二唑基、三唑基、四唑基、苯并噻二唑基、異噻唑基、吡啶并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基或喹啉基。以上實例可經取代或未經取代且以上各雜芳基實例之二價基團係伸雜芳基之非限制性實例。

【0028】 除非另外規定，否則單獨或作為另一取代基之一部分的「鹵基」或「鹵素」意思指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子。單獨或作為另一取代基之一部分的術語「鹵基」係指氟、氯、溴或碘原子。在某些

實施例中，鹵基係氟或氯。

【0029】 另外，術語諸如「鹵烷基」意圖包括單鹵烷基及聚鹵烷基。舉例而言，術語「鹵基- $C_1$ - $C_6$ 烷基」包括但不限於氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及類似基團。

【0030】 除非另外規定，否則單獨或與另一術語組合之術語「雜烷基」意思指包括至少一個碳原子及至少一個選自由O、N、P、Si及S組成之群之雜原子的非環狀穩定直鏈或支鏈，或其組合，且其中氮及硫原子可視情況經氧化，且氮雜原子可視情況經四級銨化。雜原子O、N、P、S及Si可位於雜烷基之任何內部位置處或烷基與分子其餘部分連接之位置處。例示性雜烷基包括但不限於： $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-S(O)-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 及 $-O-CH_2-CH_3$ 。至多兩個或三個雜原子可為連續的，諸如 $-CH_2-NH-OCH_3$ 及 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 。當陳述「雜烷基」，隨後陳述特定雜烷基，諸如 $-CH_2O$ 、 $-NR^B R^C$ 或類似基團時，應理解，術語雜烷基及 $-CH_2O$ 或 $-NR^B R^C$ 並非多餘的或不互相排斥。實際上，陳述特定雜烷基以便瞭解。因此，術語「雜烷基」在本文中不應解釋為排除特定雜烷基，諸如 $-CH_2O$ 、 $-NR^B R^C$ 或類似基團。

【0031】 類似地，除非另外規定，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸雜烷基」意思指衍生自雜烷基之二價基團，例如但不限於 $-CH_2O-$ 及 $-CH_2CH_2O-$ 。伸雜烷基可描述為例如2-7員伸雜烷基，其中術語「員」係指該部分內之非氫原子。對於伸雜烷基，雜原子亦可佔據任一個

或兩個鏈末端(例如伸烷基氧基、伸烷基二氧基、伸烷基胺基、伸烷基二胺基及類似基團)。又另外，對於伸烷基及伸雜烷基連接基團，連接基團之化學式的書寫方向不表明連接基團之取向。舉例而言，式- $C(O)_2R'$ -可表示- $C(O)_2R'$ -及- $R'C(O)_2$ -。

**【0032】**「雜芳基」係指具有環碳原子及1-4個環雜原子提供於芳族環系統中之5-10員單環或雙環 $4n+2$ 芳族環系統(例如環陣列中共有6或10個 $\pi$ 電子)之基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-10員雜芳基」)。在含有一或多個氮原子之雜芳基中，若價態允許，則連接點可為碳或氮原子。雜芳基雙環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。

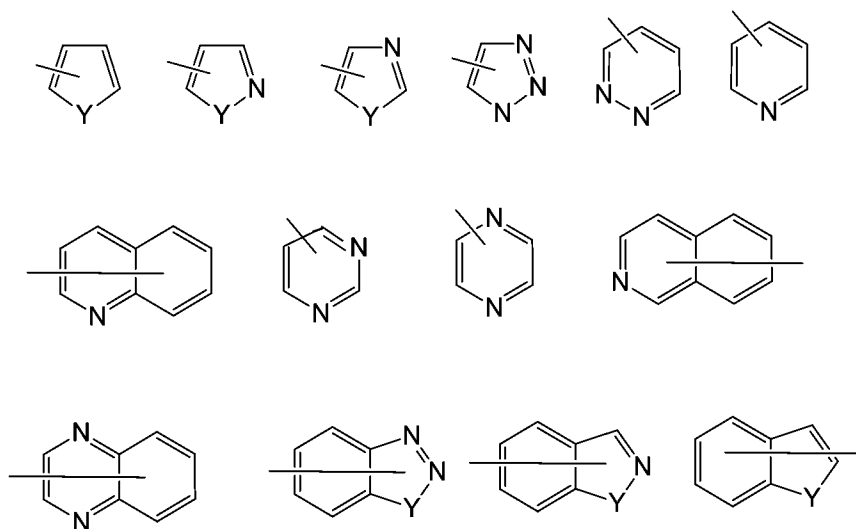
「雜芳基」亦包括如以上所定義之雜芳基環與一或多個芳基稠合之環系統，其中連接點在芳基或雜芳基環上，且在此類情況下，環成員之數量指定稠合(芳基/雜芳基)環系統中環成員之數量。對於一個環不含雜原子之雙環雜芳基(例如吡啶基、喹啉基、呋喃基及類似基團)，連接點可在任一個環上，亦即，帶有雜原子之環(例如2-吡啶基)或不含雜原子之環(例如5-吡啶基)。雜芳基可描述為例如6-10員雜芳基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子。

**【0033】** 在一些實施例中，雜芳基係具有環碳原子及1-4個環雜原子提供於芳族環系統中之5-10員芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-10員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基係具有環碳原子及1-4個環雜原子提供於芳族環系統中之5-8員芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-8員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基係具有環碳原子及1-4個環雜原子提供於芳族環系統中之5-6員芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-6員雜芳基」)。在一些實

施例中，5-6員雜芳基具有1-3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜芳基具有1-2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜芳基具有1個選自氮、氧及硫之環雜原子。雜芳基在每種情況下可獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代之雜芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代雜芳基」)。在某些實施例中，雜芳基係未經取代之5-14員雜芳基。在某些實施例中，雜芳基係經取代之5-14員雜芳基。

**【0034】** 含有一個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於吡咯基、呋喃基及噻吩基。含有兩個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基及異噻唑基。含有三個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於三唑基、噁二唑基及噻二唑基。含有四個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於四唑基。含有一個雜原子之例示性6員雜芳基包括但不限於吡啶基。含有兩個雜原子之例示性6員雜芳基包括但不限於噻嗪基、嘧啶基及吡嗪基。含有三個或四個雜原子之例示性6員雜芳基分別包括但不限於三嗪基及四嗪基。含有一個雜原子之例示性7員雜芳基包括但不限於氮雜環庚三烯基、氧雜環庚三烯基及硫雜環庚三烯基。例示性5,6-雙環雜芳基包括但不限於吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、異苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚嗪基及嘌呤基。例示性6,6-雙環雜芳基包括但不限於萘啶基、喋啶基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基及喹唑啉基。

**【0035】** 代表性雜芳基之實例包括下式：



其中各Y係選自羰基、N、NR<sup>65</sup>、O及S；且R<sup>65</sup>獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、4-10員雜環基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基及5-10員雜芳基。

【0036】「環烷基」係指在非芳族環系統中具有3至10個環碳原子及零個雜原子之非芳族環狀烴基(「C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子(「C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至10個環碳原子(「C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>環烷基」)。環烷基可描述為例如C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>員環烷基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子。例示性C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基包括但不限於環丙基(C<sub>3</sub>)、環丙烯基(C<sub>3</sub>)、環丁基(C<sub>4</sub>)、環丁烯基(C<sub>4</sub>)、環戊基(C<sub>5</sub>)、環戊烯基(C<sub>5</sub>)、環己基(C<sub>6</sub>)、環己烯基(C<sub>6</sub>)、環己二烯基(C<sub>6</sub>)及類似基團。例示性C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基包括但不限於前述C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基，以及環庚基(C<sub>7</sub>)、環庚烯基(C<sub>7</sub>)、環庚二烯基(C<sub>7</sub>)、環庚三烯基(C<sub>7</sub>)、環辛基(C<sub>8</sub>)、環辛烯基(C<sub>8</sub>)、立方烷基(C<sub>8</sub>)、雙環[1.1.1]戊基(C<sub>5</sub>)、雙環[2.2.2]辛基(C<sub>8</sub>)、雙環[2.1.1]己基(C<sub>6</sub>)、雙環[3.1.1]庚基(C<sub>7</sub>)及類似基團。例示性C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基包括但不限於前述C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基以及環壬基(C<sub>9</sub>)、環壬烯基(C<sub>9</sub>)、環癸基(C<sub>10</sub>)、環癸烯基(C<sub>10</sub>)、八氫-1*H*-茚基(C<sub>9</sub>)、十氫萘基

(C<sub>10</sub>)、螺[4.5]癸基(C<sub>10</sub>)及類似基團。如前述實例說明，在某些實施例中，環烷基係單環(「單環之環烷基」)或含有稠合、橋連或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環之環烷基」)且可為飽和的或可為部分不飽和的。「環烷基」亦包括如上文所定義之環烷基環與一或多個芳基稠合之環系統，其中連接點係在環烷基環上且在此類情況下，碳原子之數量仍指定環烷基環系統中碳原子之數量。環烷基在每種情況下可獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代環烷基」)。在某些實施例中，環烷基係未經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基。在某些實施例中，環烷基係經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基。

【0037】 在一些實施例中，「環烷基」係具有3至10個環碳原子之單環飽和環烷基(「C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子(「C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至6個環碳原子(「C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至10個環碳原子(「C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>環烷基」)。C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>環烷基之實例包括環戊基(C<sub>5</sub>)及環己基(C<sub>6</sub>)。C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基之實例包括前述C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>環烷基以及環丙基(C<sub>3</sub>)及環丁基(C<sub>4</sub>)。C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基之實例包括前述C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基以及環庚基(C<sub>7</sub>)及環辛基(C<sub>8</sub>)。除非另外說明，否則環烷基在每種情況下獨立地未經取代(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代環烷基」)。在某些實施例中，環烷基係未經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基。在某些實施例中，環烷基係經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基。

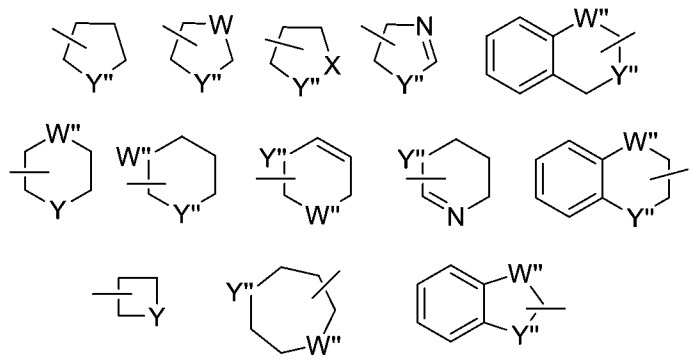
【0038】 「雜環基」或「雜環」係指具有環碳原子及1至4個環雜原子之3至10員非芳族環系統基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧、硫、

硼、磷及矽(「3-10員雜環基」)。在含有一或多個氮原子之雜環基中，若價態允許，則連接點可為碳或氮原子。雜環基可為單環(「單環雜環基」)或稠合、橋連或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環雜環基」)，且可為飽和或可為部分不飽和的。雜環基雙環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜環基」亦包括如以上所定義之雜環基環與一或多個環烷基稠合之環系統，其中連接點係在環烷基或雜環基環上；或如以上所定義之雜環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點係在雜環基環上，且在此類情況下，環成員之數量亦指定雜環基環系統中環成員之數量。雜環基可描述為例如3-7員雜環基，其中術語「員」係指該部分內之非氮環原子，亦即碳、氮、氧、硫、硼、磷及矽。雜環基在每種情況下可獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代之雜環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代雜環基」)。在某些實施例中，雜環基係未經取代之3-10員雜環基。在某些實施例中，雜環基係經取代之3-10員雜環基。

**【0039】** 在一些實施例中，雜環基係具有環碳原子及1-4個環雜原子之5-10員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷及矽(「5-10員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基係具有環碳原子及1-4個環雜原子之5-8員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-8員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基係具有環碳原子及1-4個環雜原子之5-6員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-6員雜環基」)。在一些實施例中，5-6員雜環基具有1-3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜環基具有1-2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5-6員雜環基具有一個選自氮、氧及硫之環雜原子。

【0040】 含有一個雜原子之例示性3員雜環基包括但不限於氮雜環丙烷基、氧雜環丙烷基、硫雜環丙烷基。含有一個雜原子之例示性4員雜環基包括但不限於氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基及硫雜環丁烷基。含有一個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啉基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮。含有兩個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於二氧雜環戊烷基、氧硫雜環戊烷、二硫雜環戊烷及噁唑啉-2-酮。含有三個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於三唑啉基、噁二唑啉基及噻二唑啉基。含有一個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於哌啉基、四氫哌喃基、二氫吡啶基及噻烷基。含有兩個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於哌嗪基、嗎啉基、二噻烷基、二噁烷基。含有兩個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於三嗪烷基。含有一個雜原子之例示性7員雜環基包括但不限於氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有一個雜原子之例示性8員雜環基包括但不限於氮雜環辛烷基、氧雜環辛烷基及硫雜環辛烷基。與C<sub>6</sub>芳基環稠合之例示性5員雜環基(在本文中又稱為5,6-雙環雜環)包括但不限於吡啶基、異吡啶基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基及類似基團。與芳基環稠合之例示性6員雜環基(在本文中又稱為6,6-雙環雜環)包括但不限於四氫喹啉基、四氫異喹啉基及類似基團。

【0041】 雜環基之具體實例顯示於以下說明性實例中：



其中各W係選自 $\text{CR}^{67}$ 、 $\text{C(R}^{67})_2$ 、 $\text{NR}^{67}$ 、O及S；且各Y係選自 $\text{NR}^{67}$ 、O及S；且 $\text{R}^{67}$ 獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、4-10員雜環基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基及5-10員雜芳基。該等雜環基環可視情況經一或多個選自由以下組成之群的基團取代：醯基、醯基胺基、醯氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基(例如醯胺基)、胺基羰基胺基、胺基磺醯基、磺醯基胺基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫醇基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O)<sub>2</sub>-烷基及-S(O)<sub>2</sub>-芳基。取代基團包括提供例如內醯胺及脲衍生物之羰基或硫羰基。

**【0042】** 「含氮雜環基」意思指含有至少一個氮原子之4至7員非芳族環狀基團，例如但不限於嗎啉、哌啶(例如2-哌啶基、3-哌啶基及4-哌啶基)、吡咯啶(例如2-吡咯啶基及3-吡咯啶基)、氮雜環丁烷、吡咯啶酮、咪唑啉、咪唑啶酮、2-吡唑啉、吡唑啶、哌嗪及N-烷基哌嗪，諸如N-甲基哌嗪。具體實例包括氮雜環丁烷、哌啶酮及哌嗪酮。

**【0043】** 「胺基」係指基團- $\text{NR}^{70}\text{R}^{71}$ ，其中 $\text{R}^{70}$ 及 $\text{R}^{71}$ 各自獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、4-10員雜環基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基及5-10員雜芳基。在一些實施例中，胺基係指 $\text{NH}_2$ 。

**【0044】** 「氰基」係指基團-CN。

**【0045】** 「羥基」係指基團-OH。

**【0046】** 本文所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經取代(例如「經取代」或「未經取代」之烷基、「經取代」或「未經取代」之烯基、「經取代」或「未經取代」之炔基、「經取代」或「未經取代」之環烷基、「經取代」或「未經取代」之雜環基、

「經取代」或「未經取代」之芳基，或者「經取代」或「未經取代」之雜芳基)。一般而言，術語「經取代」無論前面是否有術語「視情況」均意謂，一個基團(例如碳或氮原子)上存在之至少一個氫經可容許之取代基，例如在取代後產生穩定化合物，例如不會諸如藉由重排反應、環化反應、消除反應或其他反應而自發地發生轉化之化合物的取代基置換。除非另外指示，否則「經取代」基團在該基團之一或多個可取代位置處具有取代基，且當任何給定結構中超過一個位置經取代時，該取代基在每個位置處係相同或不同的。術語「經取代」擬包括用所有可容許之有機化合物取代基，諸如本文所描述的將形成穩定化合物之任何取代基進行的取代。本發明涵蓋任何及所有此類組合，以便獲得穩定化合物。出於本發明之目的，雜原子如氮可具有氫取代基及/或如本文所描述之任何適合取代基，該等取代基滿足雜原子之價態且使得形成穩定部分。

**【0047】** 兩個或兩個以上取代基可視情況接合形成芳基、雜芳基、環烷基或雜環基。此類所謂的成環取代基典型地但非必需地連接至環狀基礎結構。在一個實施例中，成環取代基連接至基礎結構之相鄰成員。舉例而言，連接至環狀基礎結構之相鄰成員的兩個成環取代基產生稠合環結構。在另一個實施例中，成環取代基連接至基礎結構之單一成員。舉例而言，連接至環狀基礎結構之單一成員的兩個成環取代基產生螺環結構。在又另一個實施例中，成環取代基連接至基礎結構之不相鄰成員。

**【0048】** 「抗衡離子」或「陰離子性抗衡離子」係與陽離子性四級胺基締合的帶負電基團，以便維持電中性。例示性抗衡離子包括鹵離子(例如 $\text{F}^-$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Br}^-$ 、 $\text{I}^-$ )、 $\text{NO}_3^-$ 、 $\text{ClO}_4^-$ 、 $\text{OH}^-$ 、 $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ 、 $\text{HSO}_4^-$ 、磷酸根離子(例如甲烷磺酸根、三氟甲烷磺酸根、對甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟

腦磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根及類似離子)及羧酸根離子(例如醋酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根及類似離子)。

【0049】術語「醫藥學上可接受之鹽」意欲包括根據在本文所述化合物上所發現之特定取代基，利用相對無毒之酸或鹼製備的活性化合物之鹽。當本發明化合物含有相對呈酸性之官能基時，可藉由使此類化合物之中性形式與足量所需鹼以純淨形式或在適合惰性溶劑中接觸來獲得鹼加成鹽。醫藥學上可接受之鹼加成鹽之實例包括鈉、鉀、鈣、銨、有機胺基或鎂鹽，或類似鹽。當本發明化合物含有相對呈鹼性之官能基時，可藉由使此類化合物之中性形式與足量所需酸以純淨形式或在適合惰性溶劑中接觸來獲得酸加成鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括衍生自無機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及類似酸的鹽，以及衍生自相對無毒之有機酸如乙酸、丙酸、異丁酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲烷磺酸及類似酸的鹽。亦包括胺基酸如精胺酸及類似胺基酸之鹽，以及有機酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及類似酸之鹽(參見例如Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977))。本發明的某些特定化合物含有鹼性及酸性官能基，該等官能基使化合物能夠轉化成鹼加成鹽或酸加成鹽。熟習此項技術者已知之其他醫藥學上可接受之載劑適用於本發明。鹽往往會更易溶於水性或其他質子性溶劑中，該等溶劑係相應游離鹼形式。在其他情況下，製劑可為在第一緩衝液中，例如在pH值範圍為4.5至5.5之1 mM-50 mM組胺酸、0.1%-2%蔗糖、2%-7%甘露

糖醇中的凍乾粉末，該第一緩衝液在使用前與第二緩衝液組合。

【0050】 因此，本發明化合物可以鹽形式，諸如與醫藥學上可接受之酸形成之鹽形式存在。本發明包括此類鹽。此類鹽之實例包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲烷磺酸鹽、硝酸鹽、順丁烯二酸鹽、醋酸鹽、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽(例如(+)-酒石酸鹽、(-)-酒石酸鹽或其混合物，包括外消旋混合物)、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽及與胺基酸如麩胺酸形成之鹽。該等鹽可藉由熟習此項技術者已知之方法製備。

【0051】 該等化合物之中性形式較佳藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母體化合物再生。化合物之母體形式的某些物理特性，諸如在極性溶劑中之溶解性，不同於各種鹽形式。

【0052】 術語「前藥」可用於描述在生理條件下易於發生化學變化以提供調節eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、或eIF2或ISR路徑之成分之生物活性化合物的本發明化合物。另外，本發明之前藥化合物可在離體環境中藉由化學或生物化學方法轉化成調節eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、或eIF2或ISR路徑之成分之生物活性化合物。舉例而言，本發明之前藥化合物當放於含適合酶或化學試劑之經皮貼片儲集器中時可緩慢地轉化成調節eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、或eIF2或ISR路徑之成分之生物活性化合物。

【0053】 術語「醫藥學上可接受之共晶體」可定義為包含兩種或兩種以上不同化合物之結晶固體，其中該兩種或兩種以上化合物中之至少一種係以呈中性狀態(未離子化)之結晶固體形式存在，其中該兩種或兩種以上化合物之一係活性醫藥成分(例如式(I)化合物)且其中結晶固體中存在之其他一或多種化合物亦係醫藥學上可接受的。在一些實施例中，該兩種或兩種以上化合物中至少兩種在環境條件下獨立地以固體形式存在。在一些

實施例中，該兩種或兩種以上化合物經由非離子性分子間相互作用來相互作用。

【0054】 某些本發明化合物可以未溶劑化形式以及溶劑化形式，包括水合形式存在。一般而言，溶劑化形式等效於未溶劑化形式且涵蓋在本發明之範圍內。

【0055】 某些本發明化合物可以多種結晶或非晶形式存在。一般而言，所有物理形式對於本發明所涵蓋之用途係等效的且意圖在本發明之範圍內。

【0056】 如本文所使用，術語「鹽」係指用於本發明方法中之化合物的酸或鹼鹽。可接受之鹽的示例性實例為礦物酸(鹽酸、氫溴酸、磷酸及類似酸)鹽、有機酸(醋酸、丙酸、麩胺酸、檸檬酸及類似酸)鹽、四級銨(碘甲烷、碘乙烷及類似物)鹽。

【0057】 某些本發明化合物具有不對稱碳原子(光學或對掌性中心)或雙鍵；對映異構體、外消旋物、非對映異構體、互變異構體、幾何異構體、可根據絕對立體化學定義之立體異構形式，如(*R*)-或(*S*)-，或如針對胺基酸之(*D*)-或(*L*)-，及個別異構體均涵蓋在本發明之範圍內。本發明化合物不包括此項技術中已知太不穩定而無法合成及/或分離之化合物。本發明意圖包括呈外消旋及光學純形式之化合物。光學活性(*R*)-及(*S*)-，或(*D*)-及(*L*)-異構體可以使用對掌性合成子或對掌性試劑製備，或者使用習知技術解析。當本文所描述之化合物含有烯系鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另作說明，否則預期該等化合物包括*E*及*Z*幾何異構體。

【0058】 如本文所使用，術語「異構體」係指具有相同原子序數及種類且因此具有相同分子量，但該等原子之結構佈置或組態不同的化合

物。

【0059】如本文所使用，術語「互變異構體」係指平衡存在且易於自一種異構形式轉化成另一種異構形式的兩種或兩種以上結構異構體之一。

【0060】熟習此項技術者應顯而易見，某些本發明化合物可以互變異構形式存在，該等化合物之所有此類互變異構形式均在本發明之範圍內。

【0061】術語「治療(treating/treatment)」係指成功治療或改善損傷、疾病、病變或病況之任何指征，包括任何客觀或主觀參數，諸如症狀之消除、緩解、減輕，或使患者更能忍受損傷、病變或病況；減慢退化或惡化之速率；使退化之最終結果不易造成虛弱；改善患者之身體或心理健康。症狀之治療或改善可以基於客觀或主觀參數；包括體檢、神經精神檢查及/或精神評價之結果。舉例而言，本文中之某些方法治療癌症(例如胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞癌)、神經退化性疾病(例如阿茲海默氏病、帕金森氏病、額顳葉型癡呆)、腦白質營養不良(例如白質消融性腦病、兒童共濟失調伴隨CNS髓鞘形成不足)、術後認知功能障礙、外傷性腦損傷、中風、脊髓損傷、智力障礙症候群、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或者與eIF2B或信號轉導或信號傳導路徑中之成分的功能減退，包括ISR及降低之eIF2路徑活性相關的疾病或病症)。舉例而言，本文中之某些方法藉由降低或減小或防止癌症之發生、生長、轉移或進展，或減輕癌症之症狀來治療癌症；藉由改善精神健康、增加精神功能、減慢精神功能之減退、減少癡呆症、延緩癡呆症之發作、改善認知技能、減少認知技能之喪失、改善記憶、減小記憶退化、減少神經退化之症狀或延長存

活期來治療神經退化；藉由減少白質消融性腦病之症狀，或減少白質損失，或減少髓磷脂損失，或增加髓磷脂之量，或增加白質之量來治療白質消融性腦病；藉由減少兒童共濟失調伴隨CNS髓鞘形成不足之症狀，或增加髓磷脂含量，或減少髓磷脂損失來治療兒童共濟失調伴隨CNS髓鞘形成不足；藉由減少智力障礙症候群之症狀來治療智力障礙症候群；藉由治療發炎性疾病之症狀來治療發炎性疾病；藉由治療肌肉骨骼疾病之症狀來治療肌肉骨骼疾病；藉由治療代謝疾病之症狀來治療代謝疾病；藉由治療自體免疫性疾病之症狀來治療自體免疫性疾病；藉由治療自體免疫性疾病之症狀來治療自體免疫性疾病；藉由治療病毒感染之症狀來治療病毒感染；藉由治療皮膚病之症狀來治療皮膚病；藉由治療纖維化疾病之症狀來治療纖維化疾病；藉由治療血紅蛋白疾病之症狀來治療血紅蛋白疾病；藉由治療血紅蛋白疾病之症狀來治療血紅蛋白疾病；藉由改善有需要受試者之聽力來治療聽力損失病況；或藉由治療眼部疾病之症狀或改善有需要受試者之視力來治療眼部疾病。本文所述之疾病、病症或病況(例如癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病、自體免疫性疾病、病毒感染、皮膚病、纖維化疾病、血紅蛋白疾病、腎病、聽力損失病況、眼部疾病或者與eIF2B或信號轉導路徑，包括eIF2路徑、eIF2 $\alpha$ 磷酸化或ISR路徑中之成分之功能減退相關的病況或疾病)的症狀將係已知的或可由普通熟習此項技術者確定。術語「治療」及其相關表述包括預防疾病、病變、病況或疾病(例如預防本文所述疾病、病症或病況之一或多種症狀的發展)。

**【0062】** 「有效量」係足以實現指定目的(例如實現投與其之作用、治療疾病、降低酶活性、增加酶活性或減少疾病或病況之一或多種症狀)

的量。「有效量」之實例係足以促成疾病一或多種症狀之治療、預防或減少的量，亦可稱為「治療有效量」。藥物之「預防有效量」係當投與受試者時將具有預期之預防作用，例如預防或延遲損傷、疾病、病變或病況之發作(或再發生)，或降低損傷、疾病、病變或病況，或其症狀發作(或再發生)之可能性的藥物之量。投與一次劑量未必會出現完全預防作用，且可能僅在投與一系列劑量之後才發生。因此，預防有效量可以一或多次投藥進行投與。確切劑量將取決於治療目的，且可以由熟習此項技術者使用已知技術確定(參見例如，Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1-3 卷，1992)；Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)；Pickar, *Dosage Calculations* (1999)；及Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, 2003, Gennaro編, Lippincott, Williams & Wilkins)。

【0063】一或多種症狀之「減少」(及該短語之語法等效表示)意思指降低症狀之嚴重程度或頻率，或消除症狀。

【0064】在與疾病(例如本文所述之疾病或病症，例如癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病、自體免疫性疾病、病毒感染、皮膚病、纖維化疾病、血紅蛋白疾病、腎病、聽力損失病況、眼部疾病或者與eIF2B或信號轉導路徑，包括eIF2路徑、eIF2 $\alpha$ 磷酸化或ISR路徑中之成分之功能減退相關的疾病或病症)相關之物質或物質活性或功能情況下，術語「相關(associated)」或「與...相關(associated with)」意思指，該疾病係(完全或部分地)由，或該疾病之症狀係(完全或部分地)由該物質或物質活性或功能引起。舉例而言，與eIF2B功能減退相關之疾病或病況之症狀可為(完全或部分地)由eIF2B活性

降低(例如eIF2B活性或含量降低、eIF2 $\alpha$ 磷酸化或磷酸化eIF2 $\alpha$ 活性增加，或eIF2活性降低，或磷酸化eIF2 $\alpha$ 信號轉導或ISR信號傳導路徑之活性增加)引起之症狀。如本文所使用，若一種致病因素描述為與疾病相關，則其可作為治療該疾病之靶。舉例而言，與eIF2活性或eIF2路徑活性降低有關之疾病可用有效增加eIF2或eIF2路徑之含量或活性，或降低磷酸化eIF2 $\alpha$ 活性或ISR路徑之藥劑(例如本文所述之化合物)治療。舉例而言，與磷酸化eIF2 $\alpha$ 有關之疾病可用有效降低磷酸化eIF2 $\alpha$ 或磷酸化eIF2 $\alpha$ 之下游成分或效應子之活性水準的藥劑(例如本文所述之化合物)治療。舉例而言，與eIF2 $\alpha$ 有關之疾病可用有效增加eIF2或eIF2之下游成分或效應子之活性水準的藥劑(例如本文所述之化合物)治療。

**【0065】** 「對照」或「對照實驗」係根據其普通意義使用且指如在平行實驗中一般但省略實驗程序、試劑或變量來處理實驗受試者或試劑之實驗。在一些情況下，對照係用作評價實驗效果之比較標準。

**【0066】** 「接觸」係根據其普通意義使用且指使至少兩個不同物種(例如化合物，包括生物分子或細胞在內)變得足夠接近以發生反應、相互作用或物理接觸的程序。不過，應理解，由此得到的反應產物可由添加之試劑之間的反應或由自一或多種所添加的可產生反應混合物之試劑得到的中間物直接產生。術語「接觸」可包括使兩個物種反應、相互作用或物理觸碰，其中該兩個物種可為如本文所述之化合物及蛋白質或酶(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分)。在一些實施例中，接觸包括使本文所述之化合物與參與信號傳導路徑之蛋白質或酶(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分)相互作用。

**【0067】** 如本文所定義，有關蛋白質-抑制劑(例如拮抗劑)之術語

「抑制(inhibition/inhibit/inhibiting)」及類似表述意謂相對於在無抑制劑存在下蛋白質之活性或功能，不利地影響(例如降低)蛋白質之活性或功能。在一些實施例中，抑制係指減少疾病或疾病症狀。在一些實施例中，抑制係指降低信號轉導路徑或信號傳導路徑之活性。因此，抑制至少部分包括部分或完全地阻斷刺激作用；降低、防止或延遲活化；或使信號轉導或酶活性或蛋白質之量失活、脫敏或下調。在一些實施例中，抑制係指降低信號轉導路徑或信號傳導路徑(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑、eIF2 $\alpha$ 磷酸化所活化之路徑、或ISR路徑之成分)之活性。因此，抑制可以至少部分包括部分或完全地降低刺激作用；降低或減少活化作用；或使疾病中增加之信號轉導或酶活性或蛋白質之量(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分，其中其各自與癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、自體免疫性疾病、病毒感染、皮膚病、纖維化疾病、血紅蛋白疾病、腎病、聽力損失病況、眼部疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病相關)失活、脫敏或下調。抑制可以至少部分包括部分或完全地降低刺激作用；降低或減少活化作用；或使可以調節另一蛋白質之含量或增加細胞存活的信號轉導或酶活性或蛋白質之量(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分)失活、脫敏或下調(例如磷酸化eIF2 $\alpha$ 路徑活性降低可增加細胞之細胞存活，該等細胞相對於無病對照可出現或可不出現磷酸化eIF2 $\alpha$ 路徑活性之增加，或相對於無病對照，eIF2 $\alpha$ 路徑活性降低可增加細胞中之細胞存活，該等細胞可出現或可不出現eIF2 $\alpha$ 路徑活性之增加)。

**【0068】** 如本文所定義，關於蛋白質-活化劑(例如促效劑)相互作用之術語「活化(activation/activate/activating)」及類似表述意謂相對於在無活化劑(例如本文所述之化合物)存在下蛋白質之活性或功能，有利地影

響(例如增加)蛋白質(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分)之活性或功能。在一些實施例中，活化係指增加信號轉導路徑或信號傳導路徑(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分)之活性。因此，活化可以至少部分包括部分或完全地增加刺激作用；增加或實現活化作用；或使疾病中降低之信號轉導或酶活性或蛋白質之量(例如與癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病相關的eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分的含量)活化、敏感或上調。活化可以至少部分包括部分或完全地增加刺激作用；增加或實現活化作用；或使可調節另一蛋白質含量或增加細胞存活的信號轉導或酶活性或蛋白質之量(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分)活化、敏感或上調(例如eIF2 $\alpha$ 活性增加可增加細胞之細胞存活，該等細胞相對於無病對照可出現或可不出現eIF2 $\alpha$ 活性降低)。

**【0069】** 術語「調節」係指靶分子含量或靶分子功能之增加或降低。在一些實施例中，調節eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分可減輕與eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分相關之疾病(例如癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、自體免疫性疾病、病毒感染、皮膚病、纖維化疾病、血紅蛋白疾病、腎病、聽力損失病況、眼部疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病)或並非由eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分引起但可能得益於eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分調節(例如降低eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑成分之含量或活性水準)之疾病的一或多種症狀之嚴重程度。

**【0070】** 如本文所使用，術語「調節劑」係指調節(例如增加或降低)靶分子之含量或靶分子之功能。在實施例中，eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路

徑或ISR路徑之成分的調節劑係抗癌劑。在實施例中，eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分的調節劑係神經保護劑。在實施例中，eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分的調節劑係記憶增強劑。在實施例中，eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分的調節劑係記憶增強劑(例如長期記憶增強劑)。在實施例中，eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分的調節劑係消炎劑。在實施例中，eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分的調節劑係疼痛減輕劑。

**【0071】** 有需要之「患者」或「受試者」係指罹患或易患上可藉由投與本文所提供之化合物或醫藥組成物治療之疾病或病況的活生物體。非限制性實例包括人類、其他哺乳動物、牛科動物、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、綿羊、牛、鹿及其他非哺乳動物類動物。在一些實施例中，患者係人類。在一些實施例中，患者係家養動物。在一些實施例中，患者係狗。在一些實施例中，患者係鸚鵡。在一些實施例中，患者係家畜。在一些實施例中，患者係哺乳動物。在一些實施例中，患者係貓。在一些實施例中，患者係馬。在一些實施例中，患者係牛科動物。在一些實施例中，患者係犬科動物。在一些實施例中，患者係貓科動物。在一些實施例中，患者係猿。在一些實施例中，患者係猴。在一些實施例中，患者係小鼠。在一些實施例中，患者係實驗動物。在一些實施例中，患者係大鼠。在一些實施例中，患者係倉鼠。在一些實施例中，患者係測試動物。在一些實施例中，患者係新生動物。在一些實施例中，患者係新生兒。在一些實施例中，患者係新生哺乳動物。在一些實施例中，患者係老年動物。在一些實施例中，患者係老年人。在一些實施例中，患者係老年哺乳動物。在一些實施例中，患者係老年患者。

【0072】「疾病」、「病症」或「病況」係指能夠用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療之患者或受試者的狀態或健康狀況。在一些實施例中，本文所述之化合物及方法包含例如經由投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽減少或消除該疾病、病症或病況之一或多種症狀。

【0073】如本文所使用，術語「信號傳導路徑」係指細胞與視情況細胞外成分(例如蛋白質、核酸、小分子、離子、脂質)之間的一系列相互作用，該等相互作用將一種成分之變化轉移至一或多種其他成分，該一或多種其他成分又將變化轉移至另外的成分，其視情況傳播至其他信號傳導路徑成分。

【0074】「醫藥學上可接受之賦形劑」及「醫藥學上可接受之載劑」係指有助於向受試者投與活性劑及受試者吸收活性劑的物質且可包括在本發明之組成物中，而不會對患者造成顯著不良毒理學作用。醫藥學上可接受之賦形劑的非限制性實例包括水、NaCl、標準生理食鹽水溶液、乳酸化林格氏溶液(lactated Ringer's)、標準蔗糖、標準葡萄糖、黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、包衣劑、甜味劑、調味劑、鹽溶液(諸如林格氏溶液)、醇、油、明膠、碳水化合物諸如乳糖、直鏈澱粉或澱粉、脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮及著色劑，及類似物。此類製劑可經滅菌且必要時，與不會與本發明化合物發生有害反應的助劑，諸如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽、緩衝劑、著色劑及/或芳族物質及類似物混合。熟習此項技術者將認識到，其他醫藥賦形劑亦可用於本發明中。

【0075】術語「製劑」意欲包括活性化合物與作為提供膠囊之載劑之囊封材料的調配物，其中活性成分在其他載劑存在或不存在下經載劑包

圍，由此與其締合。類似地，包括扁囊劑及糖錠。錠劑、粉劑、膠囊、丸劑、扁囊劑及糖錠可用作適合經口投與之固體劑型。

**【0076】** 如本文所使用，術語「投與」意謂向受試者經口投與、以栓劑形式投與、表面接觸、靜脈內、非經腸、腹膜內、肌肉內、病變內、鞘內、顱內、鼻內或皮下投與，或植入緩慢釋放裝置，例如微型滲透泵。投與係藉由任何途徑，包括非經腸及經黏膜(例如經頰、舌下、顎、齒齦、鼻、陰道、直腸或經皮)投與。非經腸投與包括例如靜脈內、肌肉內、動脈內、皮內、皮下、腹膜內、室內及顱內投與。其他遞送模式包括但不限於，使用脂質體調配物、靜脈內輸注、經皮貼片等。「共投與」意思指，本文所述之組成物係在投與一或多種另外的療法(例如抗癌劑、化學治療劑或神經退化性疾病之治療)之同時、即將投與該一或多種另外的療法之前或在投與該一或多種另外的療法之後立即投與。本發明之化合物可單獨投與或可共投與患者。共投與意圖包括同時或依序投與個別化合物或化合物組合(超過一種化合物或藥劑)。因此，必要時，該等製劑亦可與其他活性物質組合(例如以減少代謝降解)。

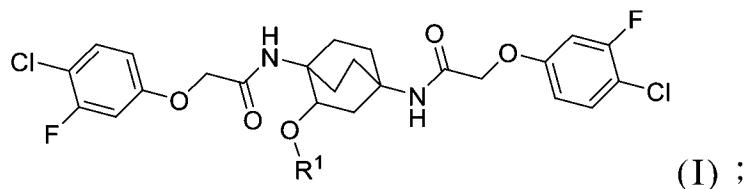
**【0077】** 如本文所使用，術語「eIF2B」係指異五聚真核轉譯起始因子2B。eIF2B係由五個次單元構成：eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4及eIF2B5。eIF2B1係指與Entrez基因1967、OMIM 606686、Uniprot Q14232及/或RefSeq(蛋白質)NP\_001405相關之蛋白質。eIF2B2係指與Entrez基因8892、OMIM 606454、Uniprot P49770及/或RefSeq(蛋白質)NP\_055054相關之蛋白質。eIF2B3係指與Entrez基因8891、OMIM 606273、Uniprot Q9NR50及/或RefSeq(蛋白質)NP\_065098相關之蛋白質。eIF2B4係指與Entrez基因8890、OMIM

606687、Uniprot Q9UI10及/或RefSeq (蛋白質) NP\_751945相關之蛋白質。eIF2B5係指與Entrez基因8893、OMIM 603945、Uniprot Q13144及/或RefSeq (蛋白質) NP\_003898相關之蛋白質。

【0078】術語「eIF2alpha」、「eIF2a」或「eIF2 $\alpha$ 」可互換且指蛋白質「真核轉譯起始因子2 $\alpha$ 次單元eIF2S1」。在實施例中，「eIF2alpha」、「eIF2a」或「eIF2 $\alpha$ 」係指人類蛋白質。術語「eIF2alpha」、「eIF2a」或「eIF2 $\alpha$ 」中包括該蛋白質之野生型及突變形式。在實施例中，「eIF2alpha」、「eIF2a」或「eIF2 $\alpha$ 」係指與Entrez基因1965、OMIM 603907、UniProt P05198及/或RefSeq (蛋白質) NP\_004085相關之蛋白質。在實施例中，以上剛剛提到之參考編號係指在本申請案提交日瞭解之蛋白質及相關核酸。

## 化合物

【0079】在一個態樣中，本文提供一種由式(I)表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中：

R<sup>1</sup>係選自由以下組成之群：-C(O)-C<sub>1-4</sub>烷基、-C(O)-O-C<sub>1-4</sub>烷基、-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-4</sub>烷基、-C(O)-C<sub>1-4</sub>伸烷基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、-C(O)-C<sub>1-4</sub>伸烷基-O-C<sub>1-4</sub>伸烷基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、-亞甲基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-O-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-(O-P(O)(OH)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-C<sub>1-5</sub>

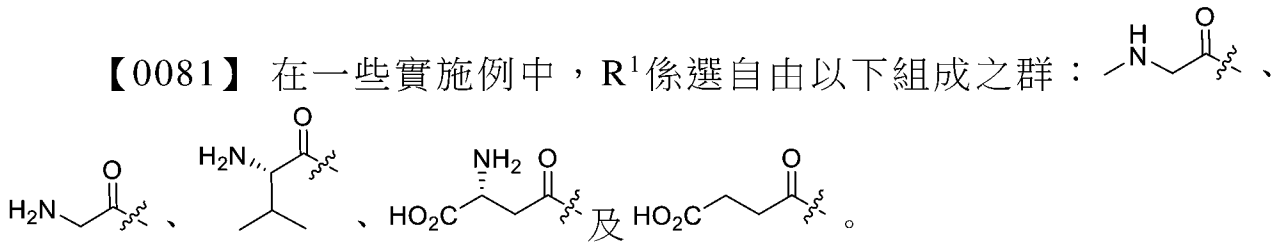
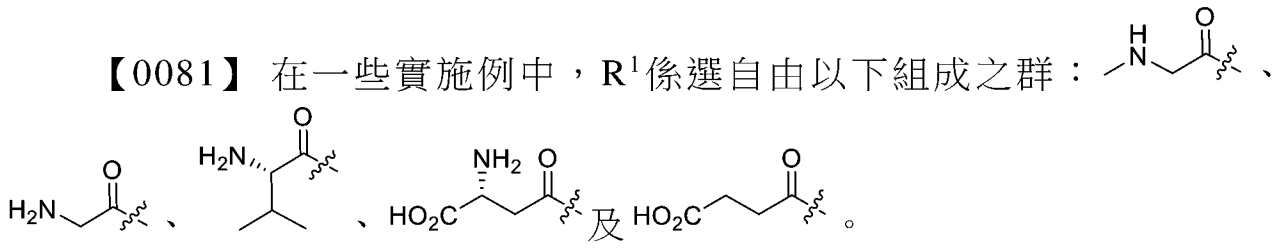
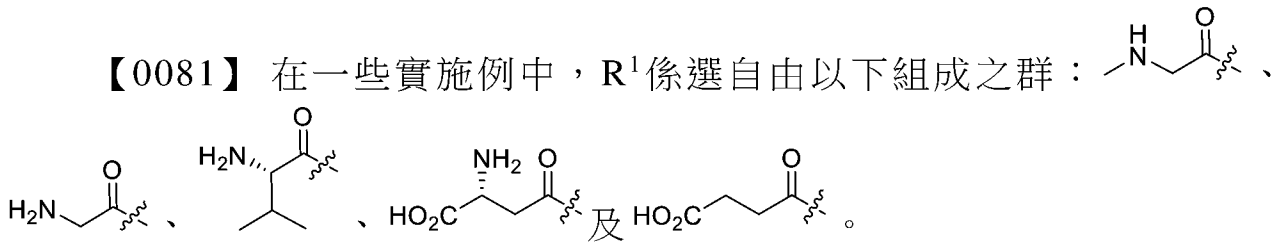
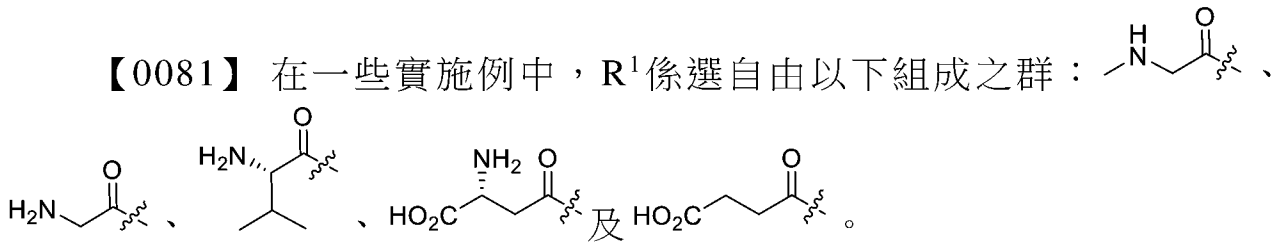
伸烷基-伸苯基-(O-P(O)(OH)<sub>2</sub>)(O-C<sub>1-5</sub>伸烷基-P(O)(OH)<sub>2</sub>)、-亞甲基-O-C(O)C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-亞甲基-O-C(O)C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-(O-P(O)(OH)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-O-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-C(O)C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-伸雜芳基-C<sub>1-2</sub>伸烷基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)-雜芳基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-C<sub>1-5</sub>伸烷基-苯基及亞甲基-C<sub>1-5</sub>烷氧化物；

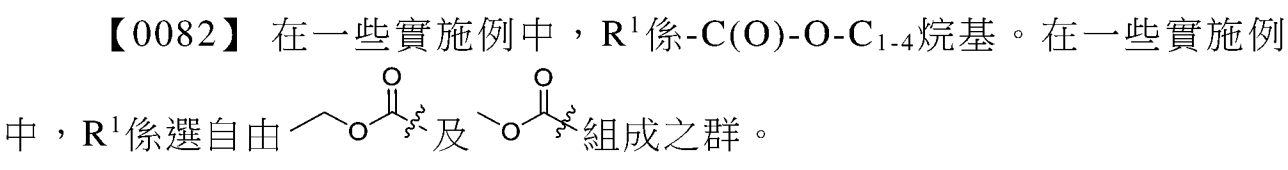
其中-C(O)-C<sub>1-4</sub>烷基經一個或兩個取代基取代，該一個或兩個取代基各自獨立地選自由-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>及-CO<sub>2</sub>H組成之群；且其中-C(O)-O-C<sub>1-4</sub>烷基、-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-4</sub>烷基、-C(O)-C<sub>1-4</sub>伸烷基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、-C(O)-C<sub>1-4</sub>伸烷基-O-C<sub>1-4</sub>伸烷基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、亞甲基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-O-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-(O-P(O)(OH)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-(O-P(O)(OH)<sub>2</sub>)(O-C<sub>1-5</sub>伸烷基-P(O)(OH)<sub>2</sub>)、-亞甲基-O-C(O)C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>或-亞甲基-O-C(O)C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-(O-P(O)(OH)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-O-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-C(O)C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C(O)-雜芳基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-C<sub>1-5</sub>伸烷基-苯基及-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-伸雜芳基-C<sub>1-2</sub>伸烷基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>可視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代，該或該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CO<sub>2</sub>H、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>及C<sub>1-2</sub>烷基(視情況經一個、兩個或三個氟取代)以及芳基；且

R<sup>a</sup>及R<sup>b</sup>在每次出現時獨立地選自由氫及C<sub>1-3</sub>烷基組成之群。

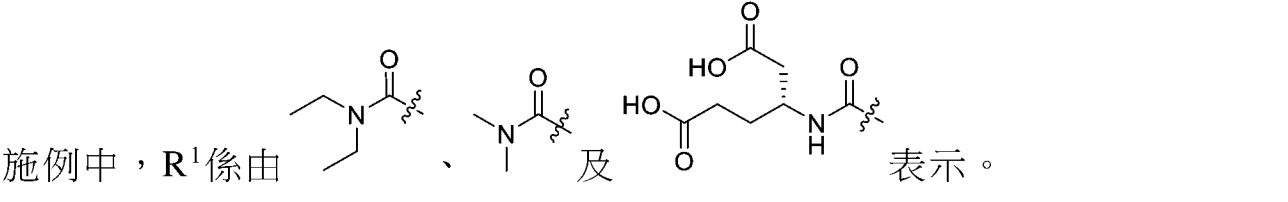
**【0080】** 在一些實施例中，R<sup>1</sup>係-C(O)-C<sub>1-4</sub>烷基；其中-C(O)-C<sub>1-4</sub>烷

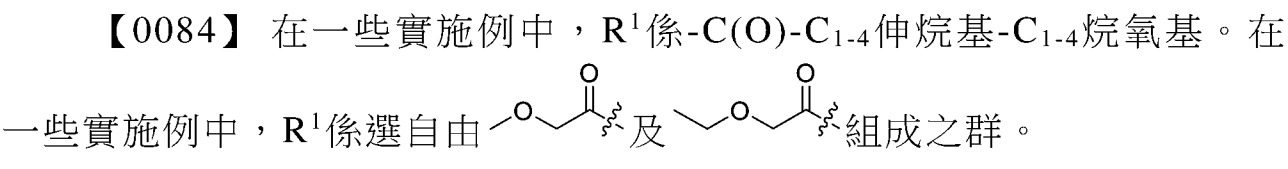
基經一個或兩個取代基取代，該一個或兩個取代基各自獨立地選自由- $\text{NR}^a\text{R}^b$ 及 $-\text{CO}_2\text{H}$ 組成之群。

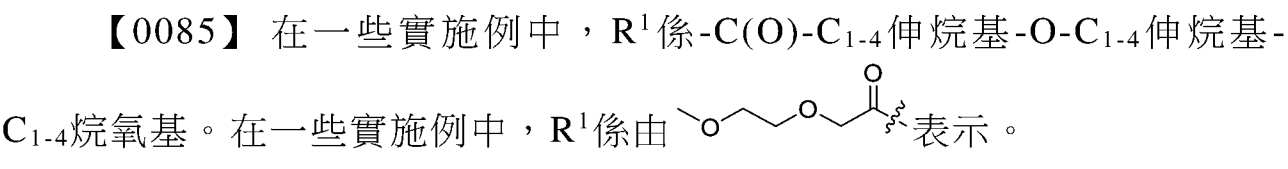
【0081】 在一些實施例中， $\text{R}^1$ 係選自由以下組成之群：、、及。

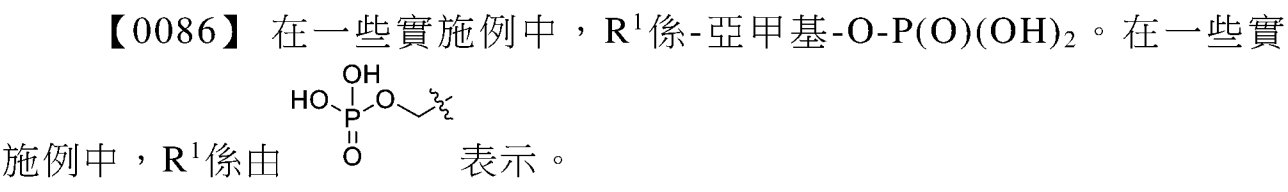
【0082】 在一些實施例中， $\text{R}^1$ 係 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 係選自由組成之群。

【0083】 在一些實施例中， $\text{R}^1$ 係 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-4}$ 烷基，其中 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}_{1-4}$ 烷基可視情況經一個或兩個 $-\text{CO}_2\text{H}$ 基團取代。在一些實

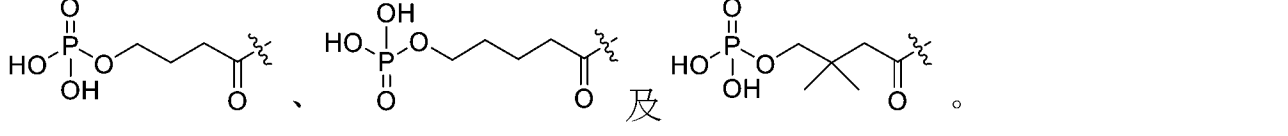
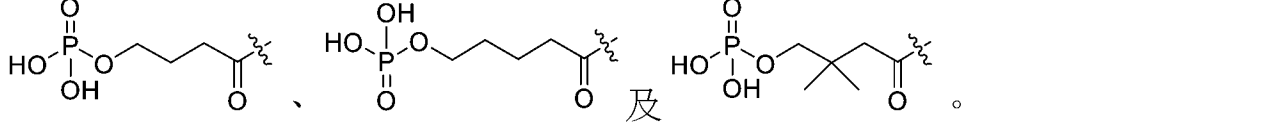
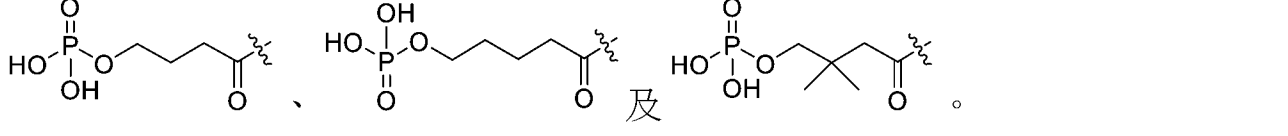
施例中， $\text{R}^1$ 係由表示。

【0084】 在一些實施例中， $\text{R}^1$ 係 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 伸烷基- $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 係選自由組成之群。

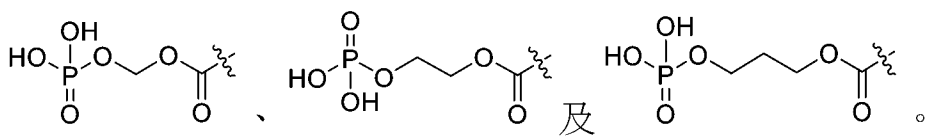
【0085】 在一些實施例中， $\text{R}^1$ 係 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 伸烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 伸烷基- $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 係由表示。

【0086】 在一些實施例中， $\text{R}^1$ 係-亞甲基- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 係由表示。

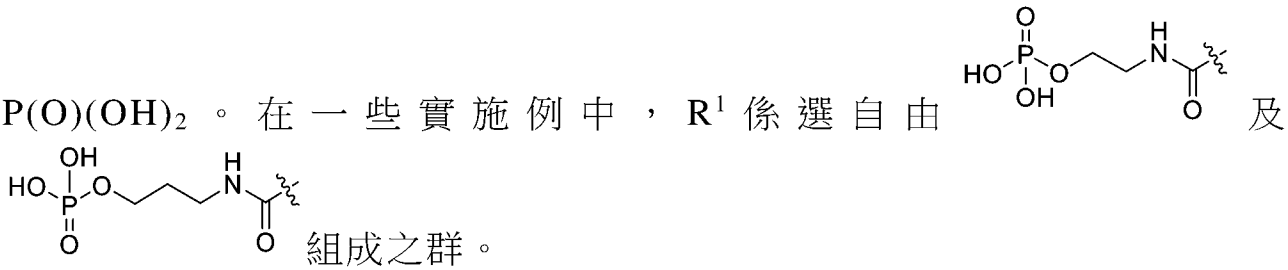
【0087】 在一些實施例中， $\text{R}^1$ 係 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-5}$ 伸烷基- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 係選自由以下組成之群：

、及。

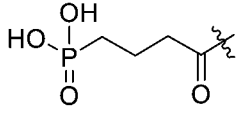
【0088】 在一些實施例中， $R^1$  係  $-C(O)-O-C_{1-5}$  伸烷基  $-O-P(O)(OH)_2$ 。在一些實施例中， $R^1$  係選自由以下組成之群：



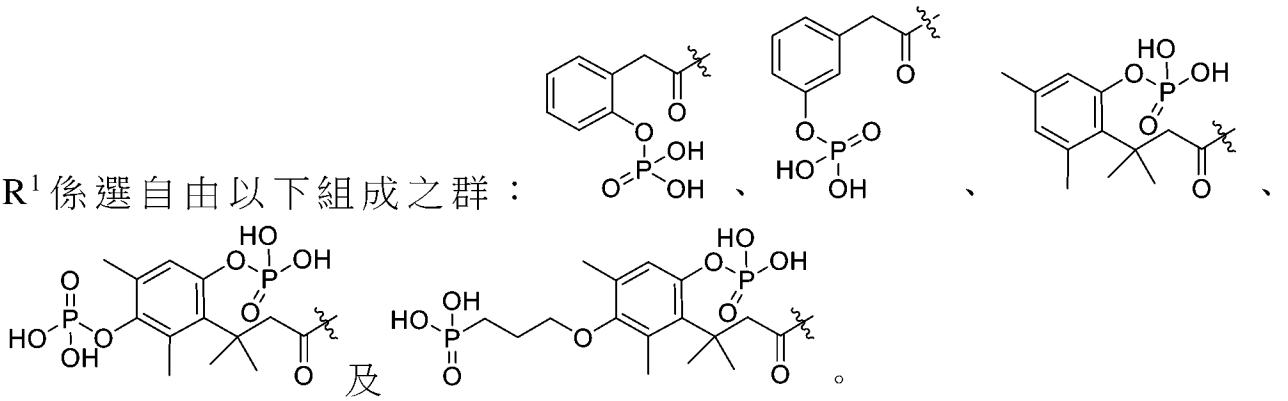
【0089】 在一些實施例中， $R^1$  係  $-C(O)-N(R^a)-C_{1-5}$  伸烷基  $-O-P(O)(OH)_2$ 。在一些實施例中， $R^1$  係選自由



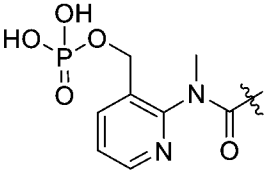
【0090】 在一些實施例中， $R^1$  係  $-C(O)-C_{1-5}$  伸烷基  $-P(O)(OH)_2$ 。在一些實施例中， $R^1$  係由



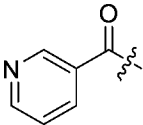
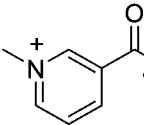
【0091】 在一些實施例中， $R^1$  係  $-C(O)-C_{1-5}$  伸烷基-伸苯基  $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)-C_{1-5}$  伸烷基-伸苯基  $-(O-P(O)(OH)_2)_2$  或  $-C(O)-C_{1-5}$  伸烷基-伸苯基  $-(O-P(O)(OH)_2)(O-C_{1-5}$  伸烷基  $-P(O)(OH)_2)$ 。在一些實施例中，

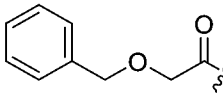


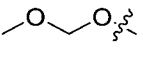
【0092】 在一些實施例中， $R^1$  係  $-C(O)-N(R^a)$ -伸雜芳基  $-C_{1-2}$  伸烷基  $-O-P(O)(OH)_2$ 。在一些實施例中， $R^1$  係由



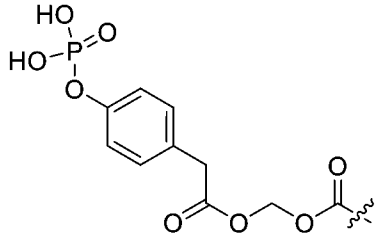
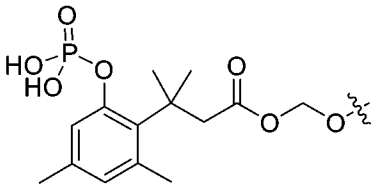
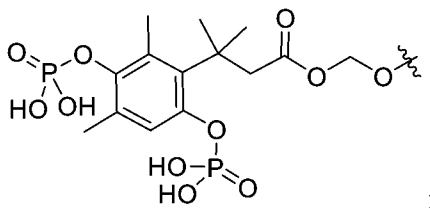
【0093】 在一些實施例中， $R^1$  係  $-C(O)$ -雜芳基。在一些實施例中，

R<sup>1</sup>係選自由  及  組成之群。

【0094】 在一些實施例中，R<sup>1</sup>係-C(O)-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-C<sub>1-5</sub>伸烷基-苯基。在一些實施例中，R<sup>1</sup>係由  表示。

【0095】 在一些實施例中，R<sup>1</sup>係亞甲基-C<sub>1-5</sub>烷氧化物。在一些實施例中，R<sup>1</sup>係由  表示。

【0096】 在一些實施例中，R<sup>1</sup>係-C(O)-O-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-C(O)C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-亞甲基-O-C(O)C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>或-亞甲基-O-C(O)C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-(O-P(O)(OH)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>。在一些

實施例中，R<sup>1</sup>係由  、  及  表示。

【0097】 在一些實施例中，R<sup>1</sup>係選自由以下組成之群：-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>H及-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。

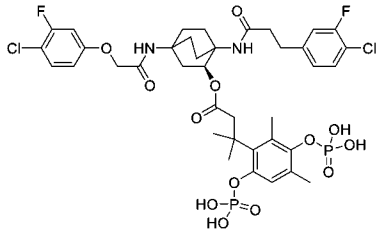
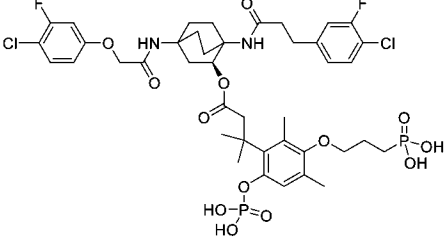
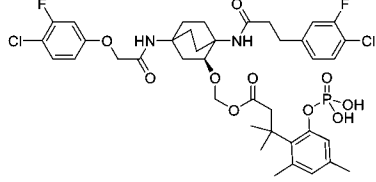
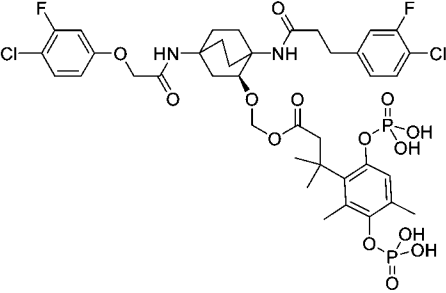
【0098】 在一些實施例中，式(I)之化合物係選自表1中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體或立體異構體。

表1：例示性本發明化合物

| 化合物<br>編號 | 結構 | 化合物<br>編號 | 結構 |
|-----------|----|-----------|----|
| 100       |    | 101       |    |
| 102       |    | 103       |    |
| 104       |    | 105       |    |
| 106       |    | 107       |    |
| 108       |    | 109       |    |
| 110       |    | 111       |    |

| 化合物<br>編號 | 結構 | 化合物<br>編號 | 結構 |
|-----------|----|-----------|----|
| 112       |    | 113       |    |
| 114       |    | 115       |    |
| 116       |    | 117       |    |
| 118       |    | 119       |    |
| 120       |    | 121       |    |
| 122       |    | 123       |    |

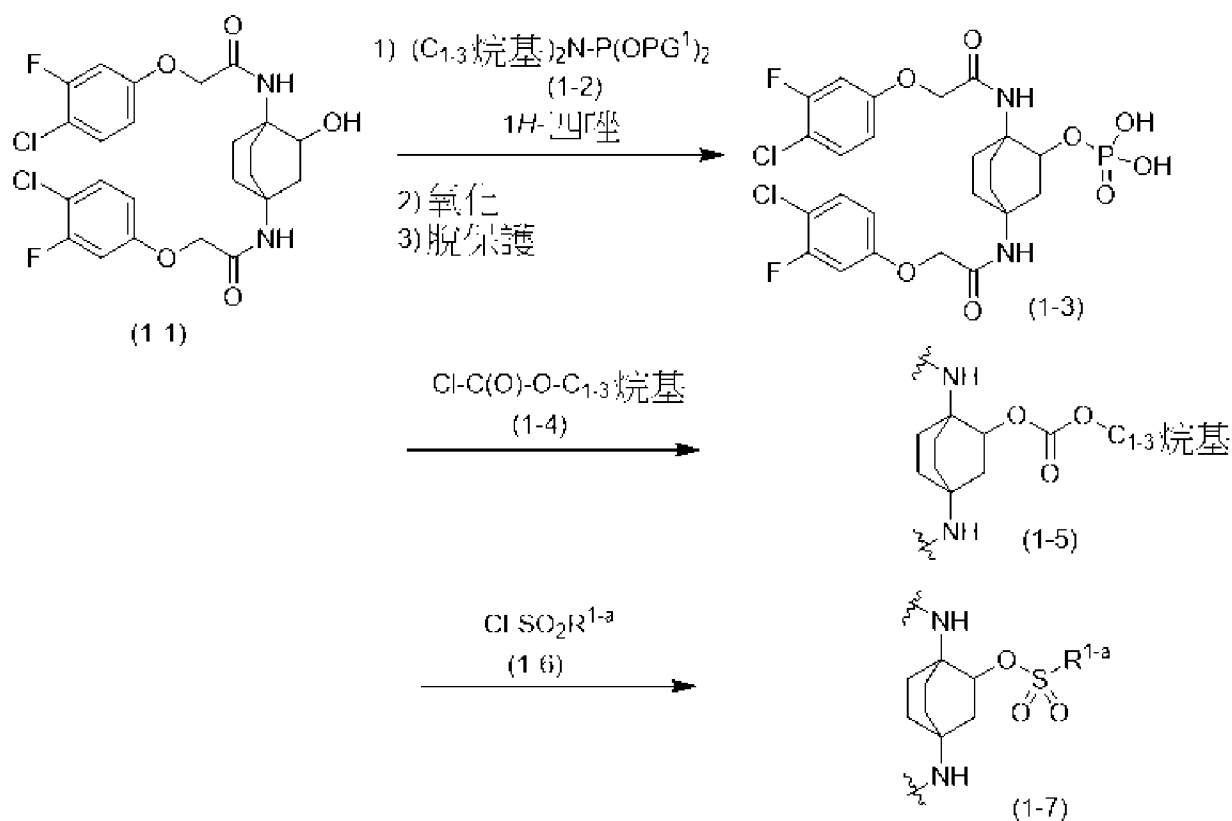
| 化合物<br>編號 | 結構 | 化合物<br>編號 | 結構 |
|-----------|----|-----------|----|
| 124       |    | 125       |    |
| 126       |    | 127       |    |
| 128       |    | 129       |    |
| 130       |    | 131       |    |
| 132       |    | 133       |    |
| 134       |    | 135       |    |
| 136       |    | 137       |    |

| 化合物<br>編號 | 結構                                                                                | 化合物<br>編號 | 結構                                                                                 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 138       |  | 139       |  |
| 140       |  | 141       |  |

製備例示性化合物之方法

【0099】 結合以下合成流程及方法可更好地理解本揭示案之化合物，該等合成流程及方法示出可製備該等化合物之方式。本揭示案之化合物可藉由多種合成程序製備。代表性合成程序顯示於但不限於流程1-5中。變數 $R^1$ 、 $R^a$ 及 $R^b$ 如本文中，例如發明內容中詳細定義。

流程1：用於合成例示性本揭示案化合物之代表性流程。



【0100】 如流程1中所示，式(1-3)、式(1-5)及式(1-7)之化合物可由式(1-1)之化合物製備。

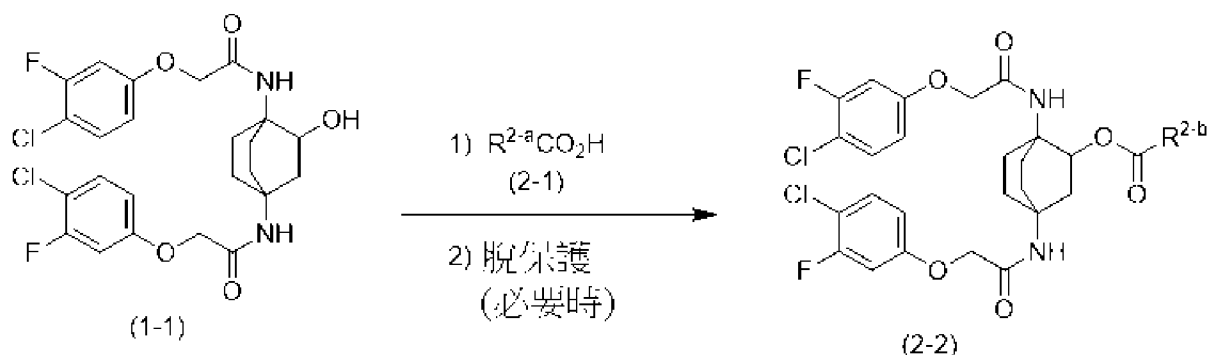
【0101】 式(1-1)之化合物可與式(1-2)之胺基磷酸酯(其中 $PG^1$ 係保護基，諸如第三丁基或視情況經取代之苯甲基)在1H-四唑之乙腈溶液存在下於視情況加熱之溶劑，諸如但不限於N,N-二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺或二氯甲烷中反應。隨後，用氧化劑，諸如過氧化氫處理以氧化磷部分。接著，可使用熟習此項技術者已知之條件且根據特定保護基移除保護基 $PG^1$ 。舉例而言，可藉由催化氫化處理或用酸，諸如但不限於三氟乙酸處理以移除苯甲基保護基，由此得到式(1-3)之化合物。對於第三丁基保護基，在諸如二氯甲烷之類溶劑中用三氟乙酸處理亦提供式(1-3)之化合物。式(1-3)之化合物係式(I)之化合物的代表。

【0102】 式(1-1)之化合物可與式(1-4)之氯甲酸 $C_{1-3}$ 烷基酯於視情況加溫之吡啶中反應以得到式(1-5)之化合物。式(1-5)之化合物係式(I)之化

化合物的代表。

【0103】 式(1-1)之化合物可與式(1-6)之化合物(其中 $R^{1-a}$ 係OH或 $NR^aR^b$ )分別在諸如二氯甲烷或 $N,N$ -二甲基乙醯胺之類溶劑中反應，以得到式(1-7)之化合物。式(1-7)之化合物係式(I)之化合物的代表。

流程2：用於合成本揭示案之例示性化合物的代表性流程。

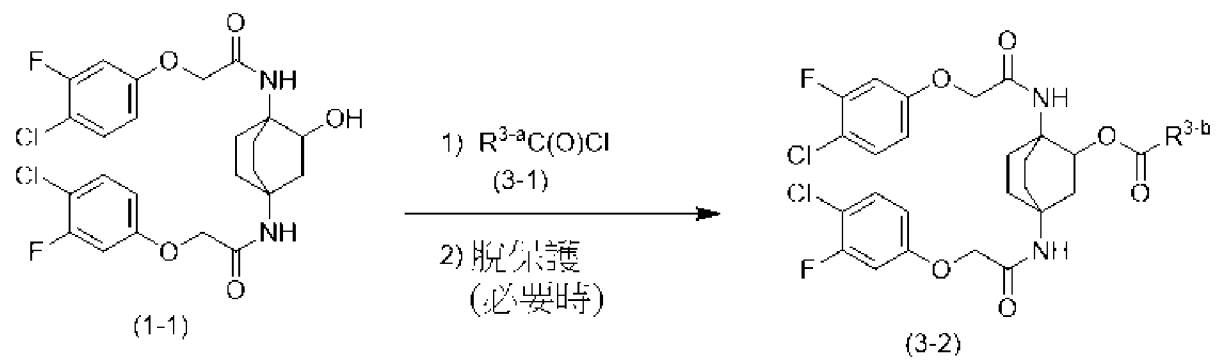


【0104】 如流程2中所示，式(2-2)之化合物可由式(1-1)之化合物製備。式(1-1)之化合物可與式(2-1)之羧酸偶合且隨後在必要時脫保護以移除保護基，得到式(2-2)之化合物。已知由式(2-1)之羧酸與式(1-1)之醇的混合物產生酯的條件之實例包括但不限於，添加偶合試劑，諸如但不限於1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎂3-氧化物六氟磷酸鹽、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽及雙(四亞甲基)氟甲脒六氟磷酸鹽。該等偶合試劑可以固體、溶液或以結合至固體支撐樹脂之試劑的形式添加。除偶合試劑外，輔助偶合試劑可促進偶合反應。偶合反應中常用的輔助偶合試劑包括但不限於(二甲基胺基)吡啶(DMAP)。該反應可視情況在諸如三乙胺或 $N,N$ -二異丙基乙胺之類鹼存在下進行。偶合反應可在溶劑，諸如但不限於四氫呋喃、 $N,N$ -二甲基甲醯胺、 $N,N$ -二甲基乙醯胺或二氯甲烷中進行。偶合反應可在環境溫度下或在加熱下進行，且加熱可以習知方式或利用微波照射實現。 $R^{2-a}$ 係選自由以下組成之群： $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 伸烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 伸烷基-O- $C_{1-4}$ 伸烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧

基、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-P(O)(OPG<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-P(O)(OPG<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-O-P(O)(OPG<sup>1</sup>)<sub>2</sub>及-雜芳基；其中-C<sub>1-4</sub>烷基經一個或兩個取代基取代，該一個或兩個取代基各自獨立地選自由-NR<sup>a</sup>PG<sup>2</sup>及-CO<sub>2</sub>H組成之群；且其中-C<sub>1-4</sub>烷基、-C<sub>1-4</sub>伸烷基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、-C<sub>1-4</sub>伸烷基-O-C<sub>1-4</sub>伸烷基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-P(O)(OPG<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-P(O)(OPG<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-O-P(O)(OPG<sup>1</sup>)<sub>2</sub>及-雜芳基可視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代，該或該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CO<sub>2</sub>H、C<sub>1-2</sub>烷基(視情況經一個、兩個或三個氟取代)及芳基。保護基PG<sup>1</sup>如流程1中所定義。保護基PG<sup>2</sup>係胺保護基，諸如但不限於第三丁氧羰基。保護基PG<sup>1</sup>及PG<sup>2</sup>可使用熟習此項技術者已知之條件且根據特定保護基移除。舉例而言，可藉由催化氫化處理或用酸，諸如但不限於三氟乙酸處理以移除苯甲基保護基(PG<sup>1</sup>)，由此得到式(2-2)之化合物。對於第三丁基保護基(PG<sup>1</sup>)或第三丁氧羰基保護基(PG<sup>2</sup>)，在諸如二氯甲烷之類溶劑中用三氟乙酸處理亦提供式(2-2)之化合物。在偶合或偶合隨後移除保護基後，獲得式(2-2)之化合物，其中R<sup>2-b</sup>係-C<sub>1-4</sub>烷基、-C<sub>1-4</sub>伸烷基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、-C<sub>1-4</sub>伸烷基-O-C<sub>1-4</sub>伸烷基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>及-雜芳基；其中-C<sub>1-4</sub>烷基經一個或兩個取代基取代，該一個或兩個取代基各自獨立地選自由-NHR<sup>a</sup>及-CO<sub>2</sub>H組成之群；且其中-C<sub>1-4</sub>烷基、-C<sub>1-4</sub>伸烷基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、-C<sub>1-4</sub>伸烷基-O-C<sub>1-4</sub>伸烷基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-伸苯基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>及-雜芳基可視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代，該或該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CO<sub>2</sub>H、C<sub>1-2</sub>

烷基(視情況經一個、兩個或三個氟取代)及芳基。式(2-2)之化合物係式(I)之化合物的代表。

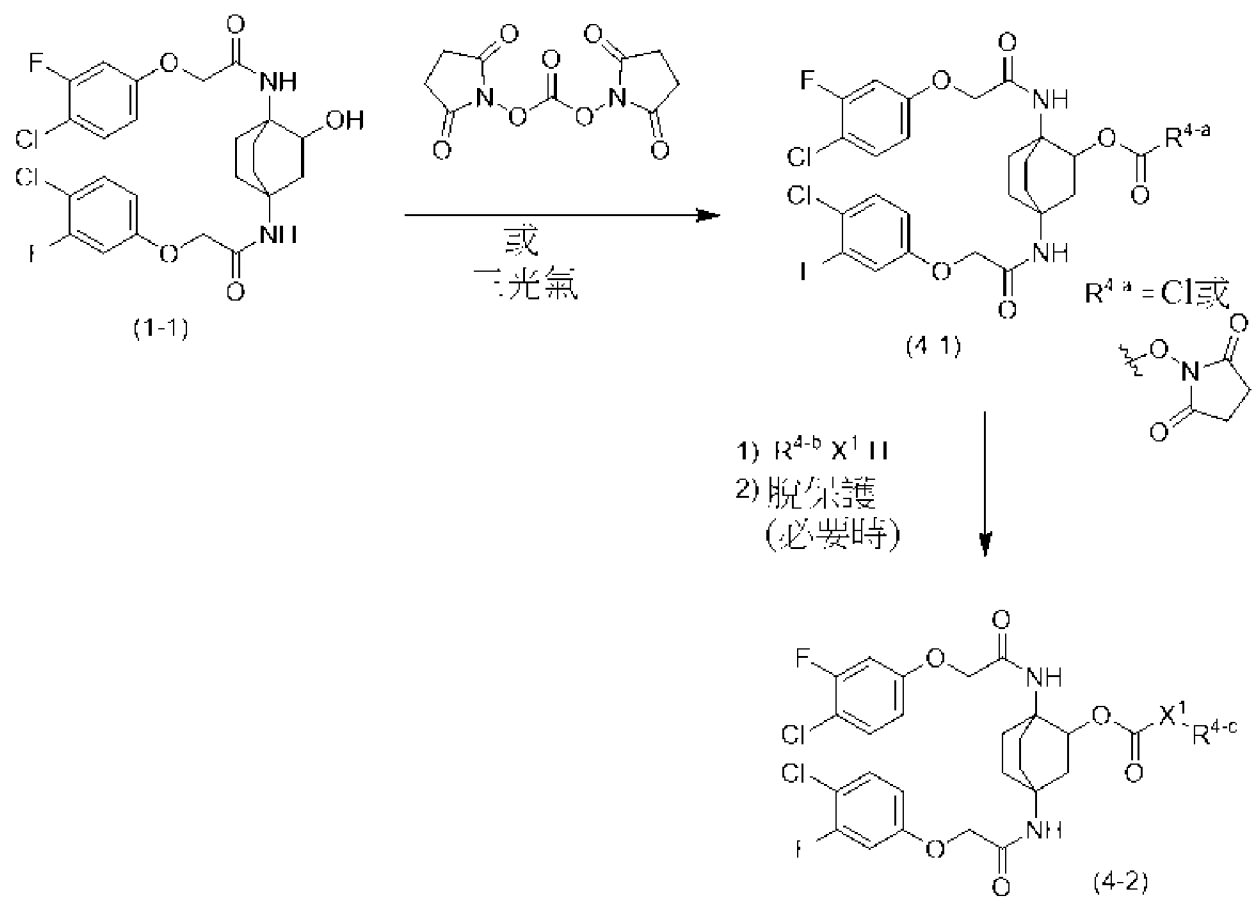
流程3：用於合成本揭示案之例示性化合物的代表性流程。



【0105】 如流程3中所示，式(3-2)之化合物可由式(1-1)之化合物製備。式(1-1)之化合物可與式(3-1)之羧酸氯化物或氯甲酸酯偶合且隨後在必要時脫保護以移除保護基，由此得到式(3-2)之化合物。該等羧酸氯化物可由商業來源獲得或由相應羧酸，藉由用草醯氯及催化量之*N,N*-二甲基甲醯胺、亞硫醯氯、三聚氰氯、 $PCl_3$ 或 $PCl_5$ 處理來製備。已知由式(3-1)之羧酸氯化物或氯甲酸酯與式(1-1)之醇的混合物產生酯或碳酸酯的條件之實例包括但不限於添加鹼諸如三乙胺或*N,N*-二異丙基乙胺，以及可選輔助偶合試劑，諸如但不限於(二甲基胺基)吡啶(DMAP)。偶合反應可在溶劑，諸如但不限於*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺及二氯甲烷中進行。 $R^{3-a}$ 係選自由以下組成之群： $-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 伸烷基- $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 伸烷基- $O-C_{1-4}$ 伸烷基- $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-5}$ 伸烷基- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-C_{1-5}$ 伸烷基- $O-P(O)(OPG^1)_2$ 、 $-O-C_{1-5}$ 伸烷基- $O-P(O)(OPG^1)_2$ 、 $-C_{1-5}$ 伸烷基- $P(O)(OPG^1)_2$ 、 $-C_{1-5}$ 伸烷基-伸苯基- $O-P(O)(OPG^1)_2$ 及-雜芳基、其中 $-C_{1-4}$ 烷基經一個或兩個取代基取代，該一個或兩個取代基各自獨立地選自由 $-NR^aPG^2$ 及 $-CO_2H$ 組成之群；且其中 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 伸烷基- $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 伸烷基- $O-C_{1-4}$ 伸烷基- $C_{1-4}$ 烷氧

基、 $-\text{C}_{1-5}$ 伸烷基 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}_{1-5}$ 伸烷基 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OPG}^1)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ 伸烷基 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OPG}^1)_2$ 、 $-\text{C}_{1-5}$ 伸烷基 $-\text{P}(\text{O})(\text{OPG}^1)_2$ 、 $-\text{C}_{1-5}$ 伸烷基-伸苯基 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OPG}^1)_2$ 及雜芳基可視情況經一個、兩個、三個或四個取代基取代，該或該等取代基各自獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{C}_{1-2}$ 烷基(視情況經一個、兩個或三個氟取代)及芳基。保護基 $\text{PG}^1$ 如流程1中所定義，且保護基 $\text{PG}^2$ 如流程2中所定義。保護基 $\text{PG}^1$ 及 $\text{PG}^2$ 可如先前流程中所述，使用熟習此項技術者已知之條件且根據特定保護基移除。在偶合或偶合隨後移除保護基後，獲得式(3-2)之化合物，其中 $\text{R}^{3-b}$ 係 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 伸烷基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 伸烷基 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 伸烷基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $-\text{C}_{1-5}$ 伸烷基 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ 伸烷基 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}_{1-5}$ 伸烷基 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}_{1-5}$ 伸烷基-伸苯基 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 及-雜芳基；其各自視情況如上文所述經取代。在一些情況下，由偶合產生的酯或碳酸酯可進一步使用熟習此項技術者已知之方法修飾。式(3-2)之化合物係式(I)之化合物的代表。

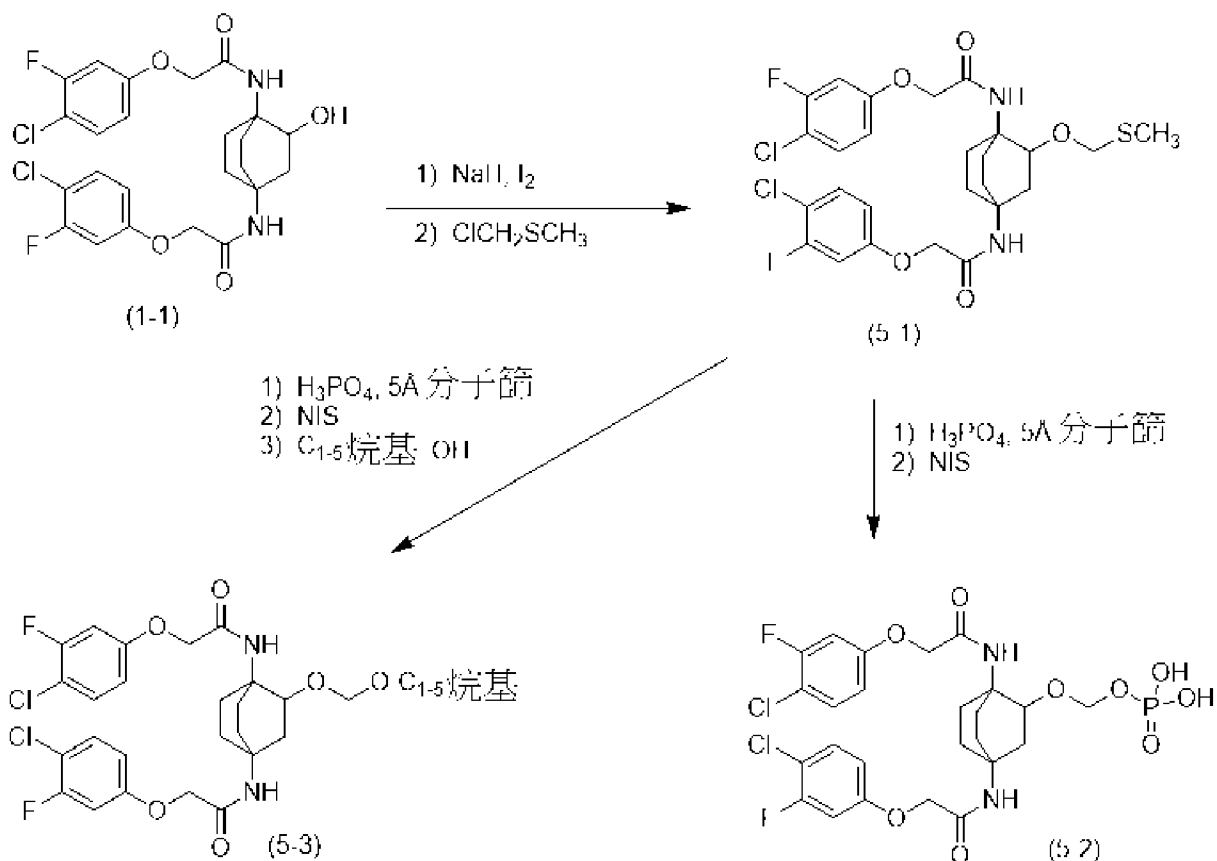
流程4. 用於合成本揭示案之例示性化合物的代表性流程。



【0106】 如流程4中所示，式(4-2)之化合物可由式(1-1)之化合物製備。式(1-1)之化合物可與三光氣或*N,N'*-二琥珀鹽亞胺基碳酸酯視情況在吡啶或吡啶與二氯甲烷之混合物中反應以得到式(4-1)之化合物。式(4-1)之化合物可與親核試劑 $R^{4-b}-X^1-H$  (其中 $X^1$ 係O或 $NR^a$ 且 $R^{4-b}$ 係-C<sub>1-4</sub>烷基、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-P(O)(OPG<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、-伸雜芳基-C<sub>1-2</sub>伸烷基-O-P(O)(OPG<sup>1</sup>)<sub>2</sub>，其中-C<sub>1-4</sub>烷基經一個或兩個取代基取代，該一個或兩個取代基各自獨立地選自由溴及-CO<sub>2</sub>H組成之群)視情況在諸如三乙胺或*N,N*-二異丙基乙胺或碳酸氫鈉之類鹼以及輔助偶合試劑，諸如但不限於(二甲基胺基)吡啶(DMAP)存在下於諸如四氫呋喃或乙酸乙酯之類溶劑中反應。保護基PG<sup>1</sup>當存在時可如流程1中所述，使用熟習此項技術者已知之條件且根據特定保護基移除。在一些情況下，由偶合形成之碳酸酯或胺基甲酸酯可使用熟習此項技術者已知之方法進一步修飾。舉例而言，當 $R^{4-b}$ 係烷基溴化物

時，溴可在親核取代反應中經置換。式(4-2)之化合物係式(I)之化合物的代表，其中 $R^{4-c}$ 係-C<sub>1-4</sub>烷基、-C<sub>1-5</sub>伸烷基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-伸雜芳基-C<sub>1-2</sub>伸烷基-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>，其中-C<sub>1-4</sub>烷基經一個或兩個-CO<sub>2</sub>H取代。式(4-2)之化合物係式(I)之化合物的代表。

流程5. 用於合成本揭示案之例示性化合物的代表性流程。



【0107】如流程5中所示，式(5-2)及式(5-3)之化合物可由式(1-1)之化合物製備。式(1-1)之化合物可與氯甲基甲基硫醚在碘及諸如氫化鈉之類鹼存在下於諸如四氫呋喃之類溶劑反應以得到式(5-1)之化合物。式(5-1)之化合物可先用固體H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>及活性5Å分子篩處理且接著用N-碘代琥珀醯亞胺處理以得到式(5-2)之化合物。或者，式(5-1)之化合物可先用固體H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>及活性5Å分子篩處理且接著用N-碘代琥珀醯亞胺，隨後C<sub>1-5</sub>醇處理，以得到式(5-3)之化合物。式(5-2)及式(5-3)之化合物係式(I)之化合物

的代表。

## 醫藥組成物

【0108】 本發明之特徵在於包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體的醫藥組成物。在一些實施例中，該醫藥組成物進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體係以有效量提供於該醫藥組成物中。在一些實施例中，該有效量係治療有效量。在某些實施例中，該有效量係預防有效量。

【0109】 本文所述之醫藥組成物可藉由藥理學領域中已知之任何方法製備。一般而言，此類製備方法包括以下步驟：使式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體(「活性成分」)與載劑及/或一或多種其他輔助成分結合，且接著必要時及/或需要時，使產物成形及/或包裝成所需單劑量或多劑量單元。醫藥組成物可以整體、單一單位劑量及/或複數個單一單位劑量形式製備、包裝及/或銷售。如本文所使用，「單位劑量」係包含預定量活性成分之醫藥組成物的個別量。活性成分之量一般等於將投與受試者之活性成分的劑量及/或此類劑量之便利部分，諸如此類劑量之一半或三分之一。

【0110】 取決於所治療之受試者的特性、體格及/或狀況且亦取決於將投與組成物之途徑，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體、醫藥學上可接受之賦形劑及/或本發明之醫藥組成物中之任何額外成分的相對量將

變化。舉例而言，該組成物可包含介於0.1%與100% (w/w)之間的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體。

**【0111】** 術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指不會破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑、稀釋劑或媒劑。可用於製造本發明之醫藥組成物中的醫藥學上可接受之賦形劑係醫藥調配領域中熟知之該等賦形劑中的任一種且包括惰性稀釋劑、分散劑及/或造粒劑、表面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油。可用於製造本發明之組成物中的醫藥學上可接受之賦形劑包括但不限於離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啉酮；纖維素類物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物；聚乙二醇；及羊毛脂。

**【0112】** 本發明之組成物可經口、非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內及皮內)、藉由吸入噴霧、表面、直腸、經鼻、經頰、陰道或經由植入之儲集器投與。在一些實施例中，所提供的化合物或組成物可經靜脈內及/或經口投與。

**【0113】** 如本文所使用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、眼內、玻璃體內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、腹膜內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，該等組成物係經口、皮下、腹膜內或靜脈內投與。本發明組成物之無菌可注射形式可以為水性或油性懸浮

液。該等懸浮液可以根據此項技術中已知之技術，使用適合分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。可以採用的可接受之媒劑及溶劑有水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，通常採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。

**【0114】** 本發明之醫藥學上可接受之組成物可以任何口服可接受之劑型，包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液經口投與。對於口服使用之錠劑，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於口服投與膠囊形式，適用的稀釋劑包括乳糖及乾燥之玉米澱粉。當口服使用需要水性懸浮液時，將活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。必要時，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。在一些實施例中，所提供之口服調配物係調配成立即釋放或持續/延遲釋放。在一些實施例中，該組成物適於經頰或舌下投與，包括錠劑、口含錠及軟錠劑。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體亦可呈微囊封形式。

**【0115】** 本發明之組成物可調配為敷藥棒形式、溶液、懸浮液、乳液、凝膠、乳膏、油膏、糊劑、膠體、塗劑、粉劑及氣霧劑形式，經皮、藉由表面途徑遞送。口服製劑包括適於供患者攝取的錠劑、丸劑、粉劑、糖衣錠、膠囊、液體、口含錠、扁囊劑、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液等。固體形式製劑包括粉劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、栓劑及可分散顆粒劑。液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液，例如水或水/丙二醇溶液。本發明之組成物可另外地包括提供持續釋放及/或舒適度之組分。此類組分包括高分子量、陰離子型黏膜模擬聚合物、膠凝多醣及精細分散之藥物

載劑基質。該等組分更詳細地論述於美國專利第4,911,920號、第5,403,841號、第5,212,162號及第4,861,760號中。該等專利之完整內容以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。本發明之組成物亦可以微球體形式遞送以在體內緩慢釋放。舉例而言，微球體可經由皮內注射皮下緩慢釋放的含藥物微球體(參見Rao, J. *Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995)；生物可降解及可注射之凝膠調配物(參見例如Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995)；或經口投與之微球體(參見例如Eyles, J. *Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997)投與。在另一個實施例中，本發明之組成物的調配物可藉由使用脂質體遞送，該等脂質體與細胞膜融合或經歷內吞作用，亦即，藉由採用附接至脂質體之受體配體，其結合至細胞之表面膜蛋白質受體，引起內吞作用。藉由使用脂質體，特別是在脂質體表面載有靶細胞特異性受體配體，或以其他方式優先地導向特定器官的情況下，可以將本發明組成物之活體內遞送集中在靶細胞中。(參見例如Al-Muhammed, J. *Microencapsul.* 13:293-306, 1996；Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995；Ostro, J. *Hosp. Pharm.* 46: 1576-1587, 1989)。本發明之組成物亦可以奈米粒子形式遞送。

**【0116】** 或者，本發明的醫藥學可接受之組成物可以供直腸投與之栓劑形式投與。本發明的醫藥學上可接受之組成物亦可以表面投與，尤其是在治療靶包括表面投與容易達到的區域或器官時，包括眼部、皮膚或下腸道疾病。易於製備適合的表面調配物用於該等區域或器官中之每一種。

**【0117】** 在一些實施例中，為延長藥物之作用，通常需要減緩皮下或肌肉內注射之藥物的吸收。此可利用具有弱水溶性之結晶或非晶形材料的液體懸浮液實現。藥物之吸收速率則取決於其溶解速率，而其溶解速率

又可取決於晶體大小及結晶形式。另外，非經腸投與之藥物的延緩吸收係藉由將該藥物溶解或懸浮於油媒劑中實現。

**【0118】** 儘管關於本文所提供之醫藥組成物的描述主要針對適於投與人類之醫藥組成物，但熟練技術人員應瞭解，此類組成物一般適於投與所有種類之動物。應充分瞭解，可對適於投與人類之醫藥組成物進行改良以便使該等組成物適於投與各種動物，且普通熟練獸醫藥理學家僅需常規實驗即可設計及/或執行該改良。

**【0119】** 為便於投與及劑量之均一性，本文所提供之化合物，例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體典型地調配為單位劑型，例如單一單位劑型。然而，應瞭解，本發明醫藥組成物之總每日用量將由主治醫師在合理醫學判斷之範圍內確定。任何特定受試者或生物體之具體治療有效劑量將取決於多種因素，包括所治療之疾病及病症之嚴重程度；所用特定活性成分之活性；所用特定組成物；受試者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；投藥時間；投藥途徑；以及所用特定活性成分之排泄速率；治療持續時間；與所用特定活性成分組合使用或同時使用的藥物；及醫學領域中熟知之類似因素。

**【0120】** 達到有效量所需化合物之確切量將取決於例如物種、受試者之年齡及一般狀況、副作用或病症之嚴重程度、特定化合物之屬性、投藥模式及類似因素隨受試者而變化。所需劑量可一天三次、一天二次、一天一次、每隔一天一次、每三天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每四週一次遞送。在某些實施例中，所需劑量可使用多次投與(例如二次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十

二次、十三次、十四次或更多次投與)遞送。

【0121】 在某些實施例中，供一天一或多次投與的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體的有效量可包含每單位劑型約0.0001 mg至約5000 mg，例如約0.0001 mg至約4000 mg、約0.0001 mg至約2000 mg、約0.0001 mg至約1000 mg、約0.001 mg至約1000 mg、約0.01 mg至約1000 mg、約0.1 mg至約1000 mg、約1 mg至約1000 mg、約1 mg至約100 mg、約10 mg至約1000 mg，或約100 mg至約1000 mg之化合物。

【0122】 在某些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可為經一天一或多次足以遞送每天每公斤受試者體重約0.001 mg至約 1000 mg，例如約0.001 mg至約 500 mg、約 0.01 mg至約 250 mg、約 0.1 mg至約 100 mg、約0.1 mg至約50 mg、約0.1 mg至約40 mg、約0.1 mg至約25 mg、約0.01 mg至約10 mg、約0.1 mg至約10 mg，或約1 mg至約50 mg之化合物，以獲得所需治療作用。

【0123】 應理解，本文所述之劑量範圍提供有關向成人投與所提供之醫藥組成物的指導。擬投與例如兒童或青少年之量可由醫療人員或熟習此項技術者決定且可低於投與成人之量或與投與成人之量相同。

【0124】 亦應理解，如本文所述之化合物或組成物，例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可與一或多種另外的醫藥試劑組合投與。該等化合物或組成物可與改善其生物可用性，減少及/或調節其代謝作用，抑制其排泄及/或改變其在體內之分佈的另外的醫藥試劑組合投與。亦應理

解，所用療法可對相同病症達成所需作用及/或其可達成不同作用。

**【0125】** 該化合物或組成物可與一或多種另外的醫藥試劑同時、在一或多種另外的醫藥試劑之前或在一或多種另外的醫藥試劑之後投與，其可用作例如組合療法。醫藥試劑包括治療活性劑。醫藥試劑亦包括預防活性劑。每種另外的醫藥試劑可以所確定的該醫藥試劑之劑量及/或時程投與。該等另外的醫藥試劑亦可彼此及/或與本文所述之化合物或組成物一起以單次劑量投與或以不同劑量分開投與。用於方案中之特定組合將考慮本發明化合物與另外的醫藥試劑之相容性及/或希望達成之治療及/或預防作用。一般而言，預期組合使用的該等另外的醫藥試劑係以不超過其個別使用之量的量使用。在一些實施例中，組合使用之量將低於個別使用之量。

**【0126】** 例示性另外的醫藥試劑包括但不限於抗增生劑、抗癌劑、抗糖尿病劑、消炎劑、免疫抑制劑及疼痛緩解劑。醫藥試劑包括小有機分子，諸如藥物化合物(例如聯邦法規代碼(CFR)中所提供的美國食品及藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准之化合物)、肽、蛋白質、碳水化合物、單醣、寡醣、多醣、核蛋白、黏蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白質、連接至蛋白質之小分子、糖蛋白、類固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反義寡核苷酸、脂質、激素、維生素及細胞。

**【0127】** 本發明所提供之醫藥組成物包括含治療有效量，亦即有效達成其預定目的之量的活性成分(例如本文所述之化合物，包括實施例或實例在內)之組成物。有效用於特定應用之實際量將尤其取決於所治療之病況。當在治療疾病之方法中投與時，此類組成物將含有有效實現所需結

果，例如調節靶分子(例如eIF2B、eIF2或eIF2 $\alpha$ 信號轉導路徑之成分，或磷酸化eIF2 $\alpha$ 路徑或ISR路徑之成分)之活性，及/或減少、消除或減慢疾病症狀(例如癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病、或與eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分功能減退有關之疾病或病症的症狀)之量的活性成分。本發明化合物之治療有效量的確定恰在熟習此項技術者之能力範圍內，尤其根據本文之詳細揭示內容確定。

**【0128】** 向哺乳動物投與之劑量及頻率(單次劑量或多次劑量)可取決於多種因素而變化，例如哺乳動物是否患有另一疾病，及其投與途徑；接受者之體格、年齡、性別、健康狀況、體重、身體質量指數及飲食；所治療疾病之症狀(例如癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病、或與eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分功能減退有關之疾病或病症的症狀)的性質及程度；共用治療之種類、所治療疾病或其他健康相關問題之併發症。其他治療方案或藥劑可與申請人之發明的方法及化合物結合使用。確定之劑量(例如頻率及持續時間)之調整及操作剛好在熟習此項技術者之能力範圍內。

**【0129】** 對於本文所述之任何化合物，治療有效量最初可由細胞培養檢定測定。靶濃度將為能夠達成本文所述之方法的活性化合物之濃度，可使用本文所述或此項技術中已知之方法量測。

**【0130】** 如此項技術中所熟知的，用於人類之治療有效量亦可由動物模型測定。舉例而言，用於人類之劑量可經調配以達到對於動物有效之濃度。用於人類之劑量可如上文所述，藉由監測化合物有效性並上調或下調劑量進行調整。根據上述方法及其他方法調整劑量以在人類中達到最大

功效剛好在普通熟習此項技術者之能力範圍內。

【0131】劑量可取決於患者要求及所用化合物而變化。在本發明之上下文中，投與患者之劑量應足以在患者體內隨時間引起有益的治療反應。劑量大小亦將由任何不良副作用之存在、性質及程度決定。適於特定狀況之劑量的確定在從業人員之技能範圍內。一般而言，用低於該化合物之最佳劑量的較低劑量起始治療。之後，以較小增量增加該劑量，直至在一定情況下達成最佳效果。劑量及時間間隔可獨立地調整以提供有效用於所治療之特定臨床適應症的所投與之化合物的量。由此將提供與個體疾病狀態之嚴重程度相稱的治療方案。

【0132】利用本文所提供之教示，可擬定有效的預防或治療性治療方案，該方案不會產生顯著毒性且又有效治療特定患者所展示之臨床症狀。此擬定應涉及藉由考慮諸如化合物效力、相對生物可用性、患者體重、不良副作用之存在及嚴重程度、較佳投藥模式及所選藥劑之毒性概況之類因素，小心地選擇活性化合物。

【0133】本發明亦涵蓋套組(例如醫藥包裝)。本發明之套組可用於預防及/或治療疾病(例如癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病，或者本文所述之其他疾病或病況)。

【0134】所提供之套組可包含本發明之醫藥組成物或化合物及容器(例如小瓶、安瓿、瓶子、注射器及/或分配器包，或其他適合容器)。在一些實施例中，所提供之套組可視情況進一步包括第二容器，該容器包含用於使本發明之醫藥組成物或化合物稀釋或懸浮的醫藥賦形劑。在一些實施例中，該容器及第二容器中所提供的本發明之醫藥組成物或化合物組合形成一個單位劑型。

【0135】 因此，在一個態樣中，提供套組，其包括含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，或其醫藥組成物的第一容器。在某些實施例中，該等套組可用於預防及/或治療受試者之增生性疾病。在某些實施例中，該等套組進一步包括有關向受試者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，或其醫藥組成物以預防及/或治療本文所述之疾病的說明書。

## 治療方法

【0136】 本發明之特徵在於包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體的化合物、組成物及方法。在一些實施例中，該等化合物、組成物及方法用於預防或治療疾病、病症或病況。例示性疾病、病症或病況包括但不限於，神經退化性疾病、腦白質營養不良、癌症、發炎性疾病、自體免疫性疾病、病毒感染、皮膚病、纖維化疾病、血紅蛋白疾病、腎病、聽力損失病況、眼部疾病、具有導致UPR誘導之突變的疾病、瘧疾感染、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或粒線體疾病。

【0137】 在一些實施例中，該疾病、病症或病況與eIF2B活性或含量、eIF2 $\alpha$ 活性或含量、或eIF2路徑或ISR路徑之成分的調節相關(或由其引起)。在一些實施例中，該疾病、病症或病況與eIF2路徑或ISR路徑之成分相關的信號傳導路徑(例如eIF2路徑或ISR路徑之成分的磷酸化)調節有關。在一些實施例中，該疾病、病症或病況與神經退化相關(例如由其引起)。在一些實施例中，該疾病、病症或病況與神經細胞死亡或功能異常相關(例如由其引起)。在一些實施例中，該疾病、病症或病況與神經膠質

細胞死亡或功能異常相關(例如由其引起)。在一些實施例中，該疾病、病症或病況與eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、或eIF2路徑或ISR路徑之成分的含量或活性增加相關(或由其引起)。在一些實施例中，該疾病、病症或病況與eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、或eIF2路徑或ISR路徑之成分的含量或活性降低相關(或由其引起)。

【0138】 在一些實施例中，該疾病可由與eIF2路徑成員(例如eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或其他成分)相關之基因或蛋白質序列的突變引起。例示性突變包括eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5次單元中之胺基酸突變。在一些實施例中，特定蛋白質中的胺基酸突變(例如胺基酸取代、添加或缺失)可能導致影響蛋白質功能之結構變化，例如構象或空間變化。舉例而言，在一些實施例中，活性位點中及周圍或鄰近結合位點(例如磷酸化位點、小分子結合位點或蛋白質結合位點)的胺基酸可突變以影響蛋白質之活性。在一些情況下，胺基酸突變(例如胺基酸取代、添加或缺失)可為保守性突變且可能不會實質上影響蛋白質之結構或功能。舉例而言，在某些情況下，用蘇胺酸殘基取代絲胺酸殘基可能不會顯著影響蛋白質之功能。在其他情況下，胺基酸突變可能更值得關注，諸如帶電胺基酸(例如天冬胺酸或離胺酸)經較大、非極性胺基酸(例如苯丙胺酸或色胺酸)取代，且因此可對蛋白質功能具有顯著影響。影響基因或蛋白質之結構或功能的突變之性質可能易於使用此項技術中熟知之標準測序技術，例如深度測序技術容易地鑑別。在一些實施例中，eIF2路徑成員中之突變可影響式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體的結合或活性且由此調節特定疾病、病症或病況，或其症狀之治療。

【0139】 在一些實施例中，eIF2蛋白質可在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸突變(例如胺基酸取代、添加或缺失)。在一些實施例中，eIF2蛋白質可在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸取代。在一些實施例中，eIF2蛋白質可在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸添加。在一些實施例中，eIF2蛋白質可在丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸缺失。

【0140】 在一些實施例中，eIF2蛋白質可在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5次單元中之丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸突變(例如胺基酸取代、添加或缺失)。在一些實施例中，eIF2蛋白質可在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5次單元中之丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫

胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸取代。在一些實施例中，eIF2蛋白質可在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5次單元中之丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸添加。在一些實施例中，eIF2蛋白質可在eIF2B1、eIF2B2、eIF2B3、eIF2B4、eIF2B5次單元中之丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸或纈胺酸殘基處包含胺基酸缺失。例示性突變包括V183F (eIF2B1次單元)、H341Q (eIF2B3)、I346T (eIF2B3)、R483W (eIF2B4)、R113H (eIF2B5)及R195H (eIF2B5)。

【0141】 在一些實施例中，eIF2路徑成員(例如eIF2B蛋白質次單元)中之胺基酸突變(例如胺基酸取代、添加或缺失)可影響式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體的結合或活性且由此調節特定疾病、病症或病況，或其症狀之治療。

#### 神經退化性疾病

【0142】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療神經退化性疾病。如本文所使用，術語「神經退化性疾病」係指受試者神經系統之功能減退的疾病或病況。可用本文所述之化合物、醫藥組成物或方法治療的神經退化性疾病之實例包括亞歷山大氏病(Alexander's

disease)、阿爾珀斯氏病(Alper's disease)、阿茲海默氏病、肌萎縮側索硬化(ALS)、共濟失調性毛細血管擴張症、貝登氏病(Batten disease)(又稱為斯-沃-休-貝四氏病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease))、牛海綿狀腦病(BSE)、卡那凡氏病(Canavan disease)、科克因氏症候群(Cockayne syndrome)、皮質基底退化、克-雅二氏病、肌張力障礙、額顳葉型癡呆(FTD)、古-斯-施三氏症候群(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome)、亨廷頓氏病、HIV相關癡呆、肯尼迪氏病(Kennedy's disease)、克利伯氏病(Krabbe disease)、庫魯病、路易體性癡呆、馬-約二氏病(第3型脊髓小腦共濟失調)、多系統萎縮、多系統蛋白病、發作性睡病、神經疏螺旋體病、帕金森氏病、佩-梅二氏病(Pelizaeus-Merzbacher Disease)、皮克氏病(Pick's disease)、原發性側索硬化、朊病毒病、雷富孫氏病(Refsum's disease)、山德霍夫氏病(Sandhoff disease)、謝耳德氏病(Schilder's disease)、惡性貧血繼發之脊髓亞急性聯合變性、精神分裂症、脊髓小腦共濟失調(特徵不同之多種類型，例如第2型脊髓小腦共濟失調或第8型脊髓小腦共濟失調)、脊髓性肌萎縮、斯-雷-奧三氏病(Steele-Richardson-Olszewski disease)、進行性核上麻痹、皮質基底節變性、腎上腺腦白質營養不良、X連鎖腎上腺腦白質營養不良、大腦型腎上腺腦白質營養不良、佩-梅二氏病、克利伯氏病、由DARS2基因突變引起之腦白質營養不良(有時稱為腦幹及脊髓累及且乳酸鹽升高之腦白質營養不良(LBSL)、DARS2相關自閉症或脊髓癆)。

**【0143】** 在一些實施例中，神經退化性疾病包含白質消融性腦病、兒童共濟失調伴隨CNS髓鞘形成不足、腦白質營養不良、腦白質病變、髓鞘發育不良或脫髓鞘疾病、智力障礙症候群(例如脆性X症候群)、阿茲海

默氏病、肌萎縮側索硬化(ALS)、克-雅二氏病、額顳葉型癡呆(FTD)、格-施-沙三氏病、亨廷頓氏病、癡呆(例如HIV相關癡呆或路易體性癡呆)、庫魯病、多發性硬化症、帕金森氏病或朊病毒病。

【0144】 在一些實施例中，神經退化性疾病包含白質消融性腦病、兒童共濟失調伴隨CNS髓鞘形成不足、腦白質營養不良、腦白質病變、髓鞘發育不良或脫髓鞘疾病或智力障礙症候群(例如脆性X症候群)。

【0145】 在一些實施例中，神經退化性疾病包含精神病，諸如廣場恐怖症、阿茲海默氏病、神經性厭食症、健康症、焦慮症、注意力缺失症、雙極症、體象障礙、暴食症、幽閉恐懼症、抑鬱症、妄想、第歐根尼氏症候群(Diogenes syndrome)、運用障礙、失眠症、孟喬森氏症候群(Munchausen's syndrome)、發作性睡病、自戀型人格障礙、強迫症、精神異常、恐怖症、精神分裂症、季節性情感障礙、分裂型人格障礙、夢遊症、社交恐懼症、藥物濫用、遲發性運動障礙、妥瑞氏症候群(Tourette syndrome)或拔毛癖。

【0146】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療白質消融性腦病。治療白質消融性腦病之例示性方法包括但不限於，減少或消除白質消融性腦病之症狀；減少白質損失；減少髓磷脂損失；增加髓磷脂之量；或增加受試者體內之白質量。

【0147】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療兒童共濟失調伴隨CNS髓鞘形成不足。治療兒童共濟失調伴隨CNS髓鞘形成不足之例示性方法包括但不限於，減少或消除兒童共濟失調伴隨

CNS髓鞘形成不足之症狀；增加髓磷脂含量；或減少受試者體內之髓磷脂損失。

【0148】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療智力障礙症候群(例如脆性X症候群)。治療智力障礙症候群之例示性方法包括但不限於，減少或消除智力障礙症候群之症狀。

【0149】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療神經退化。治療神經退化之例示性方法包括但不限於，改善精神狀態；增加精神功能；減慢精神功能之減退；減少癡呆；減少癡呆發作；改善認知技能；減少認知技能之損失；改善記憶；減少記憶退化；或延長存活期。

【0150】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療腦白質病變或脫髓鞘疾病。例示性腦白質病變包括但不限於進行性多灶性腦白質病變、中毒性腦白質病變、腦白質病變伴隨白質消融、神經軸索球樣腦白質病變、可逆性後腦白質病變症候群、高血壓性腦白質病變、巨腦性腦白質病變伴皮質下囊腫、查-馬-托三氏病症(Charcot-Marie-Tooth disorder)及德威克氏病(Devic's disease)。腦白質病變可包含遺傳性或獲得性脫髓鞘疾病。在一些實施例中，獲得性脫髓鞘疾病可以為脫髓鞘疾病(例如感染性發炎性脫髓鞘疾病或非感染性發炎性脫髓鞘疾病)、中毒性脫髓鞘疾病、代謝性脫髓鞘疾病、低氧性脫髓鞘疾病、外傷性脫髓鞘疾病或缺血性脫髓鞘疾病(例如賓斯旺格氏病(Binswanger's disease))。治

療腦白質病變或脫髓鞘疾病之例示性方法包括但不限於，減少或消除腦白質病變或脫髓鞘疾病之症狀；減少髓磷脂之損失；增加髓磷脂之量；減少受試者體內之白質損失；或增加受試者體內之白質量。

【0151】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療神經系統(例如腦)之外傷性損傷或毒素誘導之損傷。例示性外傷性腦損傷包括但不限於腦膿腫、腦震盪、腦缺血、腦出血、顱骨骨折、彌漫性軸索損傷、閉鎖症候群或與神經系統或腦之外傷力或毆打相關的損害器官或組織之損傷。例示性毒素誘發之腦損傷包括但不限於中毒性腦病、腦膜炎(例如細菌性腦膜炎或病毒性腦膜炎)、腦膜腦炎(例如日本腦炎、東方馬腦炎、西尼羅腦炎(West Nile encephalitis))、格-巴二氏症候群(Guillan-Barre syndrome)、西德納姆氏舞蹈症(Sydenham's chorea)、狂犬病、麻瘋病、神經梅毒、朊病毒病或暴露於化學試劑(例如砷、鉛、甲苯、乙醇、錳、氟化物、二氯二苯基三氯乙烷(DDT)、二氯二苯基二氯乙烯(DDE)、四氯乙烯、多溴化二苯基醚、殺蟲劑、鈉通道抑制劑、鉀通道抑制劑、氯離子通道抑制劑、鈣通道抑制劑或血腦屏障抑制劑)。

【0152】 在其他實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體改善受試者之記憶。經顯示，eIF2 $\alpha$ 磷酸化增加減少及減退可有助於誘導記憶。轉譯調節劑，諸如本文所揭示之化合物(例如式(I)化合物)可用作治療劑改善與記憶損失有關之人類病症諸如阿茲海默氏病及活化神經元中之UPR或ISR並由此可對記憶鞏固具有負面影響之其他神經病症，諸如帕金森氏病、精神分裂症、肌萎縮側索硬化(ALS)及朊病毒病的記憶。此

外，eIF2 $\gamma$ 中破壞複合物完整性之突變將智力殘疾(智力殘疾症候群或ID)與人體中轉譯起始受損相關。因此，eIF2功能減退之兩種疾病ID及VWM展示不同表型，但二者主要影響腦並損傷學習力。在一些實施例中，該疾病或病況係令人不滿之記憶(例如工作記憶、長期記憶、短期記憶或記憶鞏固)。

【0153】 在又其他實施例中，將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體用於改善受試者之記憶(例如工作記憶、長期記憶、短期記憶或記憶鞏固)的方法中。在一些實施例中，該受試者係人類。在一些實施例中，該受試者係非人類哺乳動物。在一些實施例中，該受試者係家畜。在一些實施例中，該受試者係犬。在一些實施例中，該受試者係鳥。在一些實施例中，該受試者係馬。在實施例中，患者係牛。在一些實施例中，該受試者係靈長類動物。

### 癌症

【0154】 在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)之化合物治療癌症。如本文所使用，「癌症」係指人類癌症及癌瘤、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病、黑素瘤等，包括實體及淋巴癌症、腎癌、乳癌、肺癌、膀胱癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌、胰臟癌、胃癌、腦癌、頭頸癌、皮膚癌、子宮癌、睪丸癌、神經膠質瘤、食道癌、肝癌(包括肝癌瘤)、淋巴瘤(包括B急性淋巴母細胞性淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(例如伯基特氏小細胞淋巴瘤及大細胞淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤)、白血病(包括AML、ALL及CML)及/或多發性骨髓瘤。在一些其他情況下，「癌症」係指肺癌、乳癌、卵巢癌、白血病、淋巴瘤、黑素瘤、胰

臟癌、肉瘤、膀胱癌、骨癌、腦癌、子宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、肝癌、頭頸癌、腎癌、骨髓瘤、甲狀腺癌、前列腺癌、轉移性癌症或癌瘤。

【0155】如本文所使用，術語「癌症」係指在哺乳動物中發現的所有類型癌症、贅瘤或惡性腫瘤，包括白血病、淋巴瘤、癌瘤及肉瘤。可以用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療的例示性癌症包括淋巴瘤、肉瘤、膀胱癌、骨癌、腦癌、子宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、頭頸癌、腎癌、骨髓瘤、甲狀腺癌、白血病、前列腺癌、乳癌(例如ER陽性、ER陰性、化學療法抗性、赫賽汀(herceptin)抗性、HER2陽性、多柔比星(doxorubicin)抗性、他莫昔芬(tamoxifen)抗性、乳腺導管癌、小葉癌、原發性癌症、轉移性癌症)、卵巢癌、胰臟癌、肝癌(例如肝細胞癌瘤)、肺癌(例如非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、腺癌、大細胞肺癌、小細胞肺癌、類癌、肉瘤)、多形性膠質母細胞瘤、神經膠質瘤或黑素瘤。其他實例包括甲狀腺癌、內分泌系統癌症、腦癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸癌、肝癌、腎癌、肺癌、非小細胞肺癌、黑素瘤、間皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宮癌或髓母細胞瘤(例如WNT依賴性兒童髓母細胞瘤)、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、卵巢癌、橫紋肌肉瘤、原發性血小板增多症、原發性巨球蛋白血症、原發性腦腫瘤、癌症、惡性胰臟胰島素瘤、惡性類癌、膀胱癌、癌前皮膚病變、睪丸癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、神經母細胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌症、惡性血鈣過多、子宮內膜癌、腎上腺皮質癌、內分泌或外分泌胰臟贅瘤、髓樣甲狀腺癌、髓樣甲狀腺癌瘤、黑素瘤、結腸直腸癌、乳頭狀甲狀腺癌、肝細胞癌瘤、佩吉特氏乳頭

病(Paget's Disease of the Nipple)、葉狀腫瘤、小葉癌瘤、導管癌瘤、胰臟星狀細胞癌、肝星狀細胞癌或前列腺癌。

【0156】術語「白血病」廣義上指進行性、惡性造血器官疾病且一般以血液及骨髓中白血球及其前驅體之異常增殖及發育為特徵。白血病在臨床上一般基於以下分類：(1)急性或慢性疾病之持續時間及性質；(2)所涉及之細胞；骨髓(骨髓性)、淋巴(淋巴性)或單核球的類型；及(3)白血病或非白血病性(亞白血病性)血液中異常細胞數量增加或未增加。可以用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療的例示性白血病包括例如急性非淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、急性粒細胞性白血病、慢性粒細胞性白血病、急性早幼粒細胞性白血病、成人T細胞白血病、非白血病性白血病、白血病性白血病、嗜鹼性白血病、母細胞白血病、牛白血病、慢性髓細胞白血病、皮膚白血病、幹細胞性白血病、嗜酸性粒細胞白血病、格羅斯氏白血病(Gross' leukemia)、毛細胞白血病、成血細胞性白血病、造血母細胞性白血病、組織細胞性白血病、幹細胞白血病、急性單核球性白血病、白血球減少性白血病、淋巴細胞性白血病、淋巴母細胞性白血病、淋巴細胞性白血病、淋巴性白血病、淋巴樣白血病、淋巴肉瘤細胞性白血病、肥大細胞白血病、巨核細胞白血病、微型髓母細胞性白血病(micromyeloblastic leukemia)、單核球性白血病、髓母細胞性白血病、髓細胞性白血病、骨髓性粒細胞性白血病、骨髓單核球性白血病、內格利氏白血病(Naegeli leukemia)、漿細胞白血病、多發性骨髓瘤、漿細胞白血病、早幼粒細胞性白血病、李德爾氏細胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling's leukemia)、幹細胞白血病、亞白血病性白血病或未分化性細胞白血病。

【0157】術語「肉瘤」一般係指由如胚性結締組織之類物質形成之腫瘤且一般由包埋於纖維性或均質物質中的緊密包裝之細胞構成。可以用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療的肉瘤包括軟骨肉瘤、纖維肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、黏液肉瘤、骨肉瘤、艾伯內西氏肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肪組織肉瘤、脂肪肉瘤、腺泡狀軟組織肉瘤、成釉細胞肉瘤、葡萄狀肉瘤、綠髓肉瘤、絨毛膜癌、胚胎肉瘤、威爾姆氏腫瘤肉瘤(Wilms' tumor sarcoma)、子宮內膜肉瘤、間質肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋膜肉瘤、纖維母細胞性肉瘤、巨細胞肉瘤、粒細胞性肉瘤、霍奇金氏肉瘤、特發性多發性色素性出血性肉瘤、B細胞免疫母細胞性肉瘤、淋巴瘤、T細胞免疫母細胞性肉瘤、詹森氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、庫普弗氏細胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白色肉瘤、惡性間葉瘤、骨旁肉瘤、網狀細胞肉瘤、勞斯氏肉瘤(Rous sarcoma)、漿液性肉瘤、滑膜肉瘤或毛細管擴張性肉瘤。

【0158】術語「黑素瘤」意思指由皮膚及其他器官之黑色素細胞系統引起之腫瘤。可以用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療之黑素瘤包括例如肢端著色斑性黑素瘤、無黑色素性黑素瘤、良性青少年性黑素瘤、克勞德曼氏黑素瘤(Cloudman's melanoma)、S91黑素瘤、哈-帕二氏黑素瘤(Harding-Passey melanoma)、青少年性黑素瘤、惡性雀斑樣痣性黑素瘤、惡性黑素瘤、結節性黑素瘤、甲下黑素瘤或淺表擴散性黑素瘤。

【0159】術語「癌瘤」係指由上皮細胞傾向於浸潤周圍組織並引起轉移引起之惡性新生長。可以用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法

治療之例示性癌瘤包括例如髓樣甲狀腺癌瘤、家族性髓樣甲狀腺癌瘤、腺泡癌、腺泡狀瘤、腺囊性癌、腺樣囊性癌、腺癌、腎上腺皮質癌、濾泡癌、濾泡細胞癌、基底細胞癌、基底細胞樣癌、基底鱗狀細胞癌、細支氣管肺泡癌、細支氣管癌、支氣管癌、髓樣癌、膽管細胞癌、絨毛膜癌、膠樣癌、粉刺狀癌、子宮體癌、篩狀癌、鎧甲狀癌、癌瘡、柱狀癌(cylindrical carcinoma)、柱狀細胞癌(cylindrical cell carcinoma)、導管癌(duct carcinoma)、導管癌(ductal carcinoma)、硬癌、胚胎癌、腦樣癌、表皮樣癌、腺樣上皮癌、外生性癌瘤、潰瘍性胃癌、纖維癌、膠樣癌(gelatiniform carcinoma)、膠質癌(gelatinous carcinoma)、巨細胞癌瘤(giant cell carcinoma)、巨細胞癌(carcinoma gigantocellulare)、腺癌、粒層細胞癌、發母質癌(hair-matrix carcinoma)、血樣癌、肝細胞癌瘤、許特耳氏細胞癌瘤(Hurthle cell carcinoma)、透明癌、腎上腺樣癌、幼稚型胚胎性癌、原位癌、表皮內癌、上皮內癌、克魯肯伯格氏癌(Krompecher's carcinoma)、庫爾契茨基氏細胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大細胞癌、豆狀癌(lenticular carcinoma)、豆狀癌(carcinoma lenticulare)、脂瘤樣癌、小葉癌、淋巴上皮癌、髓樣癌(carcinoma medullare)、髓樣癌(medullary carcinoma)、黑色素癌、髓樣癌(carcinoma molle)、黏液癌(mucinous carcinoma)、黏液狀癌(carcinoma muciparum)、黏液細胞癌、黏液表皮樣癌、黏液癌(carcinoma mucosum)、黏液癌(mucous carcinoma)、黏液瘤樣癌、鼻咽癌、燕麥細胞癌、骨化性癌、骨樣癌、乳頭狀癌、門脈周癌、侵襲性癌、棘細胞癌、腦樣癌、腎臟腎細胞癌、貯備細胞癌、肉瘤樣癌、施奈德氏癌(schneiderian carcinoma)、硬癌、陰囊癌、印戒細胞癌、單純癌、小細胞

癌、馬鈴薯狀癌、球狀細胞癌、梭形細胞癌、海綿樣癌、鱗癌、鱗狀細胞癌、繩捆癌(string carcinoma)、血管擴張性癌(carcinoma telangiectaticum)、血管擴張性癌(carcinoma telangiectodes)、移行細胞癌、小管癌(carcinoma tuberosum)、小管癌(tubular carcinoma)、結節性癌、疣贅性癌(verrucous carcinoma)或絨毛狀癌。

【0160】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞癌。舉例而言，本文中之某些方法藉由降低或減少或預防癌症之發生、生長、轉移或進展來治療癌症。在一些實施例中，可使用本文所述之方法，藉由減少或消除癌症之症狀來治療癌症。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之癌症(例如胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞癌)。

【0161】 在一些實施例中，該等化合物(本文所述之化合物，例如式(I)化合物)及組成物(例如包含本文所述之化合物，例如式(I)化合物的組成物)與免疫療法(例如檢查點阻斷抗體)一起使用以治療例如罹患本文所述之疾病或病症(例如異常細胞生長，例如癌症(例如本文所述之癌症))的受試者(例如人類受試者)。本文所述之方法包括向具有異常細胞生長諸如癌症之受試者投與本文所述之化合物，例如式(I)化合物，及免疫療法。例示性免疫療法包括但不限於以下。

【0162】 在一些實施例中，免疫治療劑係抑制免疫檢查點阻斷路徑之化合物(例如配體、抗體)。在一些實施例中，免疫治療劑係抑制吲哚胺

2,3-雙加氧酶(IDO)路徑之化合物。在一些實施例中，免疫治療劑係拮抗STING路徑之化合物。癌症免疫療法係指使用免疫系統治療癌症。用於治療癌症的三組免疫療法包括基於細胞之療法、基於抗體之療法及細胞介素療法。所有組利用癌細胞在其表面上展示可由免疫系統偵測之略微不同的結構(例如分子結構；抗原、蛋白質、分子、碳水化合物)。癌症免疫療法(亦即，抗腫瘤免疫療法或抗腫瘤免疫治療劑)包括但不限於，免疫檢查點抗體(例如PD-1抗體、PD-L1抗體、PD-L2抗體、CTLA-4抗體、TIM3抗體、LAG3抗體、TIGIT抗體)；及癌症疫苗(亦即，抗腫瘤疫苗或基於新抗原之疫苗，諸如肽或RNA疫苗)。

【0163】 基於細胞之療法(例如癌症疫苗)通常涉及自罹患癌症之受試者，即自血液或自腫瘤移取免疫細胞。腫瘤特異性免疫細胞將經活化、生長且回輸至罹患癌症之受試者體內，在此情況下免疫細胞提供針對癌症之免疫反應。可以此方式使用之細胞類型，例如自然殺手細胞、淋巴因子活化之殺手細胞、細胞毒性T細胞、樹突狀細胞、CAR-T療法(亦即，嵌合抗原受體T細胞，該等T細胞係工程改造成靶向特異性抗原之T細胞)、TIL療法(亦即，投與腫瘤浸潤淋巴細胞)、TCR基因療法、蛋白質疫苗及核酸疫苗。例示性基於細胞之療法係Provenge。在一些實施例中，基於細胞之療法係CAR-T療法。

【0164】 白細胞介素-2及干擾素- $\alpha$ 係細胞介素之實例，細胞介素係調控及協調免疫系統之行為的蛋白質。

#### *利用新抗原之癌症疫苗*

【0165】 新抗原係由腫瘤特異性突變基因編碼之抗原。技術革新使得有可能剖析針對由腫瘤特異性突變產生之患者特異性新抗原之免疫反

應，且新興資料表明，識別此類新抗原係臨床免疫療法活動之主要因素。該等觀察結果指示，新抗原載量可形成癌症免疫療法之生物標記物。正開發選擇性增強針對此類抗原之T細胞反應性的許多新穎治療方法。一種靶向新抗原之方法係經由癌症疫苗實現。該等疫苗可使用肽或RNA，例如合成肽或合成RNA開發。

**【0166】** 抗體療法係由免疫系統產生且結合至細胞表面上之靶抗原的抗體蛋白質。抗體典型地由一或多個免疫球蛋白基因，或其片段編碼。在正常生理功能中，免疫系統利用抗體對抗病原體。各抗體對一種或數種蛋白質具有特異性，且使用結合至癌症抗原之抗體例如治療癌症。抗體能夠特異性結合抗原或抗原決定基。(Fundamental Immunology, 第3版, W.E., Paul編, Raven Press, N.Y. (1993)。特異性結合出現在相應抗原或抗原決定基，即使是在蛋白質及其他生物製劑異質群存在下亦然。抗體之特異性結合指示，其以實質上高於結合至不相關抗原之親和力結合至其靶抗原或抗原決定基。親和力之相對差異通常為高至少25%，更通常高至少50%，最常為高至少100%。相對差異可為例如至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少25倍、至少50倍、至少100倍或至少1000倍。

**【0167】** 例示性抗體類型包括但不限於人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、單株抗體、多株抗體、單鏈抗體、抗體結合片段及雙功能抗體。在結合至癌症抗原後，抗體即可誘導抗體依賴性細胞介導之細胞毒性，活化補體系統，防止受體與其配體之相互作用或遞送化學療法或輻射有效負荷，全部可以導致細胞死亡。用於治療癌症之例示性抗體包括但不限於阿倫單抗 (Alemtuzumab)、貝伐珠單抗 (Bevacizumab)、本妥昔單抗 (Bretuximab vedotin)、西妥昔單抗 (Cetuximab)、奧英妥珠單抗

(Gemtuzumab ozogamicin)、替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)、伊匹單抗(Ipilimumab)、奧法木單抗(Ofatumumab)、帕尼單抗(Panitumumab)、利妥昔單抗(Rituximab)、托西莫單抗(Tositumomab)、曲妥珠單抗(Trastuzumab)、納武單抗(Nivolumab)、派姆單抗(Pembrolizumab)、阿維魯單抗(Avelumab)、度伐單抗(durvalumab)及匹利珠單抗(pidilizumab)。

### 檢查點阻斷抗體

【0168】 在一些實施例中，本文所述之方法包括治療罹患本文所述之疾病或病症的人類受試者，該方法包括投與包含癌症免疫療法(例如免疫治療劑)之組成物。在一些實施例中，免疫治療劑係抑制免疫檢查點阻斷路徑之化合物(例如抑制劑或抗體)。免疫檢查點蛋白質在正常生理條件下維持自耐受性(例如防止自體免疫)並在免疫系統響應於例如病原體感染時保護組織免受損害。免疫檢查點蛋白質可在腫瘤存在下失調作為重要免疫抗性機制。(Pardoll, Nature Rev. Cancer, 2012, 12, 252-264)。共刺激受體之促效劑或抑制信號(例如免疫檢查點蛋白質)之拮抗劑提供抗原特異性T細胞反應之增大。阻斷免疫檢查點之抗體不直接靶向腫瘤細胞，而是典型地靶向淋巴細胞受體或其配體以增強內源性抗腫瘤活性。

【0169】 例示性檢查點阻斷抗體包括但不限於，抗CTLA-4、抗PD-1、抗LAG3 (亦即，針對淋巴細胞活化基因3之抗體)及抗TIM3 (亦即，針對T細胞膜蛋白質3之抗體)。例示性抗CTLA-4抗體包括但不限於伊匹單抗及曲美目單抗(tremelimumab)。例示性抗PD-1配體包括但不限於PD-L1 (亦即，B7-H1及CD274)及PD-L2 (亦即，B7-DC及CD273)。例示性抗PD-1抗體包括但不限於納武單抗(亦即，MDX-1106、BMS-936558或

ONO-4538))、CT-011、AMP-224、派姆單抗(商品名Keytruda)及MK-3475。例示性PD-L1特異性抗體包括但不限於BMS936559 (亦即，MDX-1105)、MEDI4736及MPDL-3280A。例示性檢查點阻斷抗體亦包括但不限於IMP321及MGA271。

【0170】 T調節細胞(例如CD4+、CD25+或T-reg)亦參與修正自體抗原與非自體抗原(例如外來抗原)之間之區別，且可表示抑制許多癌症中之免疫反應的重要機制。T-reg細胞可自胸腺出現(亦即，「天然T-reg」)或可在周圍耐受性誘導情況下自成熟T細胞分化(亦即，「誘導性T-reg」)。因此，預期使T-reg細胞之作用減到最小的策略可有助於針對腫瘤之免疫反應。(Sutmuller, van Duivenvoorde等人, 2001)。

#### *IDO路徑抑制劑*

【0171】 IDO路徑藉由抑制T細胞功能並實現局部腫瘤免疫逃避來調控免疫反應。抗原呈現細胞(APC)之IDO表現可導致色胺酸耗盡，及由此引起之抗原特異性T細胞能量及調節性T細胞募集。一些腫瘤甚至表現IDO以保護其免受免疫系統影響。抑制IDO或IDO路徑之化合物由此活化免疫系統以攻擊癌症(例如受試者之癌症)。例示性IDO路徑抑制劑包括吡喹莫德(indoximod)、艾卡噪斯他(epacadostat)及EOS200271。

#### *STING路徑促效劑*

【0172】 干擾素基因刺激物(STING)係在第I型干擾素響應於胞質核酸配體活化中起到重要作用的接頭蛋白。有證據指示，STING路徑參與誘導抗腫瘤免疫反應。經顯示，活化癌細胞中之STING依賴性路徑可導致腫瘤經免疫細胞浸潤及抗癌免疫反應之調節。STING促效劑係開發作為一類癌症治療劑。例示性STING促效劑包括MK-1454及ADU-S100。

### 共刺激抗體

【0173】 在一些實施例中，本文所述之方法包括治療罹患本文所述之疾病或病症的人類受試者，該方法包括投與包含癌症免疫療法(例如免疫治療劑)之組成物。在一些實施例中，免疫治療劑係共刺激抑制劑或抗體。在一些實施例中，本文所述之方法包括耗盡或活化抗4-1BB、抗OX40、抗GITR、抗CD27及抗CD40，及其變異體。

【0174】 本發明之發明方法涵蓋單次以及多次投與治療有效量的本文所述之化合物。取決於受試者病況之性質、嚴重程度及範圍，化合物，例如本文所述之化合物，可以規律時間間隔投與。在一些實施例中，本文所述之化合物係以單次劑量投與。在一些實施例中，本文所述之化合物係以多次劑量投與。

### 發炎性疾病

【0175】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療發炎性疾病。如本文所使用，術語「發炎性疾病」係指以異常炎症(例如炎症程度相較於對照諸如未患疾病之健康人增加)為特徵之疾病或病況。發炎性疾病之實例包括術後認知功能異常、關節炎(例如類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、幼年型特發性關節炎)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、青少年發作型糖尿病、1型糖尿病、格-巴二氏症候群、橋本氏腦炎、橋本氏甲狀腺炎、強直性脊柱炎、牛皮癬、修格連氏症候群、血管炎、腎小球性腎炎、自體免疫性甲狀腺炎、白塞特氏病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、大皰性類天疱瘡、肉狀瘤病、魚鱗癬、葛瑞夫茲氏眼病、發炎性腸病、阿迪森氏病、白斑病、哮喘(例如過敏性哮喘)、尋常痤瘡、

乳糜瀉、慢性前列腺炎、發炎性腸病、盆腔發炎性疾病、再灌注損傷、肉狀瘤病、移植排斥反應、間質性膀胱炎、動脈粥樣硬化及異位性皮炎。與炎症及發炎性疾病(例如異常表現係該疾病之症狀或成因或標記物)相關之蛋白質包括白細胞介素-6 (IL-6)、白細胞介素-8 (IL-8)、白細胞介素-18 (IL-18)、TNF- $\alpha$  (腫瘤壞死因子- $\alpha$ )及C反應性蛋白質(CRP)。

**【0176】** 在一些實施例中，發炎性疾病包含術後認知功能異常、關節炎(例如類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎或幼年型特發性關節炎)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、重症肌無力、糖尿病(例如青少年發作型糖尿病或第1型糖尿病)、格-巴二氏症候群、橋本氏腦炎、橋本氏甲狀腺炎、強直性脊柱炎、牛皮癬、修格連氏症候群、血管炎、腎小球性腎炎、自體免疫性甲狀腺炎、白塞特氏病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、大皰性類天疱瘡、肉狀瘤病、魚鱗癬、葛瑞夫茲氏眼病、發炎性腸病、阿迪森氏病、白斑病、哮喘(例如過敏性哮喘)、尋常痤瘡、乳糜瀉、慢性前列腺炎、盆腔發炎性疾病、再灌注損傷、肉狀瘤病、移植排斥反應、間質性膀胱炎、動脈粥樣硬化或異位性皮炎。

**【0177】** 在一些實施例中，發炎性疾病包含術後認知功能異常，意思指手術之後認知功能(例如記憶力或執行功能(例如工作記憶、推理、任務靈活性、處理速度或解決問題能力))減退。

**【0178】** 在其他實施例中，治療方法係預防方法。舉例而言，治療術後認知功能障礙之方法可包括藉由在手術之前投與本文所述之化合物預防術後認知功能障礙或術後認知功能障礙之症狀，或降低術後認知功能障礙之症狀的嚴重程度。

**【0179】** 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之

鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療發炎性疾病(例如本文所述之發炎性疾病)。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療發炎性疾病(例如本文所述之發炎性疾病)。

### *肌肉骨骼疾病*

【0180】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療肌肉骨骼疾病。如本文所使用，術語「肌肉骨骼疾病」係指受試者肌肉骨骼系統(例如肌肉、韌帶、腱、軟骨或骨骼)之功能減退的疾病或病況。可用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療的例示性肌肉骨骼疾病包括肌營養不良(例如杜興氏肌營養不良、貝克氏肌營養不良、遠端肌營養不良、先天性肌營養不良、埃-德二氏肌營養不良、面肩肱型肌營養不良、第1型肌強直性營養不良或第2型肌強直性營養不良)、肢帶型肌營養不良、多系統蛋白質病變、肢近端型點狀軟骨發育不良、X連鎖隱性點狀軟骨發育不良、康-休二氏症候群(Conradi-Hünemann syndrome)、常染色體顯性點狀軟骨發育不良、應力誘發之骨骼病症(例如應力誘發之骨質疏鬆症)、多發性硬化症、肌萎縮側索硬化(ALS)、原發性側索硬化、進行性肌萎縮、進行性延髓麻痹、假性延髓性麻痹、脊髓性肌萎縮、脊髓延髓進行性肌萎縮、脊髓強直、脊髓性肌萎縮、重症肌無力、神經痛、纖維肌痛、馬-約二氏病、佩吉特氏骨病、痙攣肌束震顫症候群、弗里德里希

氏共濟失調、肌消耗病症(例如肌萎縮、少肌症、惡病質)、包涵體肌病、運動神經元疾病或麻痺。

【0181】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療肌肉骨骼疾病(例如本文所述之肌肉骨骼疾病)。在一些實施例中，治療方法包括治療與肌肉骨骼疾病相關之肌肉疼痛或肌肉僵硬。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療肌肉骨骼疾病(例如本文所述之肌肉骨骼疾病)。

#### 代謝疾病

【0182】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療代謝疾病。如本文所使用，術語「代謝疾病」係指影響受試者之代謝過程的疾病或病況。可用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體的例示性代謝疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、肝纖維化、肥胖症、心臟病、動脈粥樣硬化、關節炎、胱胺酸病、糖尿病(例如第I型糖尿病、第II型糖尿病或妊娠性糖尿病)、苯酮尿酸症、增生性視網膜病變或克-薩二氏病。

【0183】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療代謝疾病(例如本文所述之代謝疾

病)。在一些實施例中，治療方法包括減少或消除症狀，包含血壓升高、血糖含量升高、體重增加、疲勞、視力模糊、腹痛、腸胃氣脹、便秘、腹瀉、黃疸及類似症狀。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構體或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療代謝疾病(例如本文所述之代謝疾病)。

### 粒線體疾病

**【0184】** 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療粒線體疾病。如本文所使用，術語「粒線體疾病」係指影響受試者之粒線體的疾病或病況。在一些實施例中，粒線體疾病與粒線體功能異常、一或多種粒線體蛋白質突變，或者一或多種粒線體DNA突變相關，或作為其結果，或由其引起。在一些實施例中，粒線體疾病係粒線體肌病。在一些實施例中，可用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療的粒線體疾病，例如粒線體肌病包括例如巴斯氏症候群、慢性進行性外眼肌麻痺(cPEO)、克-薩二氏症候群(KSS)、萊氏症候群(例如MILS或母系遺傳性萊氏症候群)、粒線體DNA耗竭症候群(MDDS、例如阿爾珀斯氏症候群)、粒線體腦肌病(例如粒線體腦肌病、乳酸性酸中毒及中風樣發作(MELAS))、粒線體神經胃腸型腦肌病(MNGIE)、肌陣攣癲癇伴破碎樣紅纖維(MERRF)、神經病、共濟失調、色素性視網膜炎(NARP)、萊伯氏遺傳性視神經病(LHON)及皮爾遜氏症候群。

**【0185】** 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之

鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療粒線體疾病(例如本文所述之粒線體疾病)。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之粒線體疾病。

### 聽力損失

【0186】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療聽力損失。如本文所使用，術語「聽力損失」或「聽力損失病況」可廣泛地涵蓋聽覺系統、器官及細胞之任何損害，或動物受試者聆聽聲音之能力的任何減退，可藉由此項技術中已知之標準方法及評估，例如耳聽力發射測試、純音測試及聽覺腦幹反應測試量測。可用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療的例示性聽力損失病況包括但不限於粒線體非症候群聽力損失及耳聾、毛細胞死亡、年齡相關聽力損失、雜訊誘發之聽力損失、基因或遺傳性聽力損失、因耳毒性暴露引起之聽力損失、疾病引起之聽力損失及外傷引起之聽力損失。在一些實施例中，粒線體非症狀性聽力損失及耳聾係MT-RNR1相關性聽力損失。在一些實施例中，MT-RNR1相關性聽力損失係胺基糖苷耳毒性引起。在一些實施例中，粒線體非症狀性聽力損失及耳聾係MT-TS1相關性聽力損失。在一些實施例中，粒線體非症狀性聽力損失及耳聾係以感覺神經聽力損失為特徵。

【0187】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之

鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之聽力損失病況。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之聽力損失病況。

### 眼部疾病

**【0188】** 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療眼病。如本文所使用，術語「眼部疾病」係指受試者眼睛之功能減退的疾病或病況。可用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療的例示性眼部疾病及病況包括白內障、青光眼、內質網(ER)應激、自噬缺陷、年齡相關黃斑變性(AMD)或糖尿病性視網膜病變。

**【0189】** 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之眼部疾病或病況。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之眼部疾病或病況。

### 腎病

**【0190】** 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構

體治療腎病。如本文所使用，術語「腎病」係指受試者腎臟之功能減退的疾病或病況。可用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療的例示性腎病包括阿-考-利三氏症候群(Abderhalden-Kaufmann-Lignac syndrome)(腎病性胱胺酸病)、腹腔間室症候群、對乙醯胺基酚誘發之腎毒性、急性腎衰竭/急性腎損傷、急性葉性腎炎、急性磷酸鹽腎病變、急性腎小管壞死、腺嘌呤磷酸核糖基轉移酶缺乏、腺病毒腎炎、艾歐吉勒氏症候群(Alagille Syndrome)、奧爾波特氏症候群(Alport Syndrome)、澱粉樣變性病、與心內膜炎及其他感染相關之ANCA血管炎、血管平滑肌脂肪瘤、止痛劑腎病、神經性厭食症及腎病、血管緊張素抗體及局灶性節段性腎小球硬化、抗磷脂症候群、抗TNF- $\alpha$ 療法相關性腎小球性腎炎、APOL1突變、表觀鹽皮質類固醇激素過多症候群、馬兜鈴酸腎病、中草藥腎病、巴爾幹半島地方性腎病(Balkan Endemic Nephropathy)、泌尿道動靜脈畸形及癩管、常染色體顯性低鈣血症、巴-比二氏症候群(Bardet-Biedl Syndrome)、巴特氏症候群(Bartter Syndrome)、浴鹽及急性腎損傷、啤酒過量、甜菜尿、 $\beta$ 型地中海貧血性腎病、膽汁管型腎病、原有腎之BK多瘤病毒腎病、膀胱破裂、膀胱括約肌協同失調、膀胱填塞、博德-克瑟氏腎病(Border-Crossers' Nephropathy)、波本病毒(Bourbon Virus)及急性腎損傷、燃燒甘蔗收穫及急性腎功能異常、百泌達(Byetta)及腎衰竭、C1q腎病、C3腎小球病、C3腎小球病伴單株丙種球蛋白病、C4腎小球病、鈣調磷酸酶抑制劑之腎毒性、月桂美鱗菊中毒(Callilepsis Laureola Poisoning)、大麻素劇吐急性腎衰竭、心腎症候群、卡非佐米誘發之腎損傷(Carfilzomib-Induced Renal Injury)、CFHR5腎病、夏-馬-圖三氏病

(Charcot-Marie-Tooth Disease)伴隨腎小球病、中草藥及腎毒性、櫻桃濃縮物及急性腎損傷、膽固醇血栓、丘-施二氏症候群(Churg-Strauss syndrome)、乳糜尿、纖毛病、可卡因及腎損傷、冷利尿、多黏菌素腎毒性、膠原纖維性腎小球病、塌陷性腎小球病、與CMV相關之塌陷性腎小球病、組合抗逆轉錄病毒(cART)相關性腎病、先天性腎臟及泌尿道畸形(CAKUT)、先天性腎病症候群、充血性腎衰竭、冠狀動脈腎症候群(梅-塞二氏症候群(Mainzer-Saldino Syndrome)或塞-梅二氏病(Saldino-Mainzer Disease))、造影劑腎病、硫酸銅中毒、皮質壞死、克唑替尼(Crizotinib)相關急性腎損傷、晶體型冷球蛋白血症、冷球蛋白血症、晶體型球蛋白誘發之腎病、晶體誘發之急性腎損傷、晶體儲備性組織細胞增多病、獲得性囊性腎病、胱胺酸尿、達沙替尼誘發之腎病範圍蛋白尿(Dasatinib-Induced Nephrotic-Range Proteinuria)、緻密物沈積病(第2型MPGN)、登特氏病(Dent Disease)(X連鎖隱性腎結石)、DHA結晶性腎病、透析失衡症候群、糖尿病及糖尿病性腎病、尿崩症、膳食補充及腎衰竭、彌漫性系膜硬化、多尿病、實黎豆中毒(臭豆毒症)、唐氏症候群及腎病、濫用藥物及腎病、雙輸尿管、EAST症候群、埃博拉及腎病、異位腎、輸尿管異位、水腫、腫脹、艾-查二氏病(Erdheim-Chester Disease)、法布雷氏病(Fabry's Disease)、家族性低尿鈣高血鈣症、範可尼氏症候群(Fanconi Syndrome)、法瑟氏症候群(Fraser syndrome)、纖黏蛋白腎小球病、纖維樣腎小球性腎炎及免疫觸鬚樣腎小球病、法雷氏症候群(Fraley syndrome)、體液過多、血容量過多、局灶性節段性腎小球硬化、局灶性硬化、局灶性腎小球硬化、加洛韋莫瓦特氏症候群(Galloway Mowat syndrome)、巨細胞(顛)動脈炎伴隨腎臟損傷、妊娠性高血壓、吉特曼氏

症候群(Gitelman Syndrome)、腎小球疾病、腎小球腎小管返流、糖尿、古巴斯捷氏症候群、綠汁酵素排毒性腎病、HANAC症候群、哈瓦尼(Harvoni) (雷迪帕維(Ledipasvir)及索非布維(Sofosbuvir))誘發之腎損傷、染髮劑攝入及急性腎損傷、漢坦病毒感染足細胞病(Hantavirus Infection Podocytopathy)、熱應激性腎病、血尿(尿中有血)、尿毒溶血症候群(HUS)、非典型性尿毒溶血症候群(aHUS)、嗜血細胞症候群、出血性膀胱炎、腎症候群出血熱(HFRS, 漢坦病毒腎病、高麗出血熱、流行性出血熱、流行性腎病)、含血鐵黃素尿症、與陣發性睡眠性血紅蛋白尿症及溶血性貧血有關之含血鐵黃素沉著症、肝性腎小球病、肝靜脈閉塞病、肝竇阻塞症候群、C型肝炎相關腎病、肝細胞核因子1 $\beta$ 相關性腎病、肝腎症候群、草藥補充劑及腎病、高海拔腎症候群、高血壓及腎病、HIV相關免疫複合物腎病(HIVICK)、HIV相關腎病(HIVAN)、HNF1B相關常染色體顯性腎小管間質性腎病、馬蹄腎(腎臟融合)、杭納氏潰瘍(Hunner's Ulcer)、羥基氯喹誘發之腎臟磷脂沈積、醛固酮增多症、高鈣血症、高鉀血症、高鎂血症、高鈉血症、高草酸尿症、高磷血症、低鈣血症、低補體血症性蕁麻疹性血管炎症候群、低鉀血症、低鉀血症誘發之腎臟功能異常、低血鉀型週期性麻痺、低鎂血症、低鈉血症、低磷血症、大麻使用者之低磷血症、高血壓、單基因遺傳性高血壓、冰茶相關性腎病、異環磷醯胺腎毒性、IgA腎病、IgG4腎病、浸泡尿感、免疫檢查點療法相關間質性腎炎、英夫利西單抗(Infliximab)相關性腎病、間質性膀胱炎、膀胱疼痛症候群(調查問卷)、間質性腎炎、巨核間質性腎炎、艾維馬克氏症候群(Ivemark's syndrome)、JC病毒腎病、朱伯特氏症候群(Joubert Syndrome)、氯胺酮相關膀胱功能異常(Ketamine-Associated Bladder

Dysfunction)、腎結石、腎石病、康普茶中毒(Kombucha Tea Toxicity)、鉛性腎病及鉛相關腎毒性、卵磷脂膽固醇鹼基轉移酶缺乏(LCAT缺乏)、鉤端螺旋體病腎病、輕鏈沈積病、單株免疫球蛋白沈積病、輕鏈近端腎小管病、李德爾氏症候群(Liddle Syndrome)、萊-奧二氏症候群(Lightwood-Albright Syndrome)、脂蛋白腎小球病、鋰腎毒性、LMX1B突變引起之遺傳性FSGS、腰疼血尿、狼瘡、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎病、狼瘡性腎炎、抗嗜中性球細胞質抗體血清陽性狼瘡性腎炎、狼瘡足細胞病、萊姆氏病(Lyme Disease)相關腎小球性腎炎、離胺酸尿蛋白不耐受症、溶菌酶腎病、瘧疾腎病、惡性腫瘤相關腎病、惡性高血壓、軟化病、麥-維二氏症候群(McKittrick-Wheelock Syndrome)、MDMA (狂喜丸(Molly); 搖頭丸(Ecstasy); 3,4-亞甲基二氧安非他命)及腎衰竭、尿道口狹窄、髓質囊性腎病、尿調節蛋白相關性腎病、1型幼年性高尿酸血症腎病、髓質海綿腎、巨輸尿管症、三聚氰胺毒性及腎損傷、MELAS症候群、膜增生性腎小球腎炎、膜性腎病、伴隱蔽性IgGκ沈積之膜性腎小球病、中美洲腎病、代謝性酸中毒、代謝性鹼中毒、甲胺喋呤相關腎衰竭(Methotrexate-related Renal Failure)、顯微鏡下多血管炎、乳-鹼症候群、微小變化疾病、對腎臟有影響之單株丙種球蛋白病、血內蛋白異常、漱口水中毒、MUC1腎病、多囊性腎發育不良、多發性骨髓瘤、骨髓增生性腫瘤及腎小球病、指甲贅骨症候群、NARP症候群、腎鈣質沉著、腎源性系統性纖維化、異位腎(遊走腎、腎下垂)、腎病症候群、神經原性膀胱、9/11及腎病、結節性腎小球硬化、非淋菌性尿道炎、胡桃夾症候群(Nutcracker syndrome)、腎單位稀少巨大症、口面指症候群、乳清酸尿症、直立性低血壓、直立性蛋白尿、滲透性利尿、滲透性腎病、卵巢過度刺激症候群、

草酸鹽腎病、佩吉氏腎(Page Kidney)、腎乳頭壞死、雙眼視盤腎症候群(腎缺損症候群、孤立性腎發育不良)、PARN突變及腎病、細小病毒B19及腎病、腹膜-腎症候群、POEMS症候群、後尿道瓣膜、足細胞摺疊性腎小球病、感染後腎小球腎炎、鏈球菌感染後腎小球腎炎、非典型性感染後腎小球腎炎、感染後腎小球腎炎(IgA顯性)、模擬IgA腎病、結節性多動脈炎、多囊性腎病、後尿道瓣膜、阻塞後多尿、子癇前症、丙泊酚輸注症候群(Propofol infusion syndrome)、伴單株IgG沈積之增生性腎小球性腎炎(那薩氏病(Nasr Disease))、蜂膠相關腎衰竭、蛋白尿(尿中有蛋白質)、假性醛固酮增多症、假性低碳酸氫鹽血症、假性甲狀旁腺功能減退、肺-腎症候群、腎盂腎炎(腎感染)、膿性腎病、吡啶鎘鹽及腎衰竭、放射性腎病、雷諾嗪性腎損傷(Ranolazine and the Kidney)、再餵養症候群、返流性腎病、急進性腎小球腎炎、腎膿腫、腎周膿腫、腎缺如、腎弓狀靜脈微血栓相關急性腎損傷、腎動脈瘤、自發性腎動脈夾層、腎動脈狹窄、腎細胞癌、腎囊腫、腎低尿酸血症伴鍛煉誘發之急性腎衰竭、腎梗死、腎性骨營養不良、腎小管性酸中毒、腎素突變及常染色體顯性腎小管間質性腎病、腎素瘤(鄰腎小球細胞腫瘤)、重建滲透穩態、下腔靜脈後輸尿管、腹膜後纖維化、橫紋肌溶解、減肥手術有關橫紋肌溶解、類風濕性關節炎相關腎病、肉狀瘤病腎臟疾病、腎性及腦性失鹽症、血吸蟲病及腎小球疾病、施密克氏型免疫-骨發育不良(Schimke immuno-osseous dysplasia)、硬皮病腎危象、蛇形腓骨多囊腎症候群、埃克斯納氏症候群(Exner Syndrome)、鐮刀形細胞腎病、二氧化矽暴露及慢性腎病、斯里蘭卡農民腎病、修格連氏症候群及腎病、合成大麻素使用及急性腎損傷、造血細胞移植後腎病、幹細胞移植相關腎病、TAFRO症候群、茶及吐司低鈉血

症、替諾福韋誘發之腎毒性(Tenofovir-Induced Nephrotoxicity)、薄基底膜腎病、良性家族性血尿、與單株丙種球蛋白病相關之血栓性微血管病、戰壕腎炎、膀胱三角區炎、泌尿系結核病、結節性硬化、腎小管發育不良、由針對近端小管刷狀緣之自體抗體引起的免疫複合物腎小管間質性腎炎、腫瘤溶解症候群、尿毒症、尿毒症性視神經病、囊性輸尿管炎、輸尿管囊腫、尿道肉阜、尿道狹窄、尿失禁、尿道感染、尿道阻塞、泌尿生殖痛、尿調節蛋白相關性腎病、萬古黴素相關性囊性腎病、血管運動性腎病、膀胱腸痛、膀胱輸尿管返流、VGEF抑制及腎臟血栓微血管病、揮發性麻醉藥及急性腎損傷、希佩爾-林道症候群(Von Hippel-Lindau Disease)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症性腎小球性腎炎(Waldenstrom's Macroglobulinemic Glomerulonephritis)、華法林(Warfarin)相關性腎病、黃蜂螫傷及急性腎損傷、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's Granulomatosis)、肉芽腫併多發性血管炎、西尼羅河病毒(West Nile Virus)及慢性腎病、伍德里奇氏症候群(Wunderlich syndrome)、澤爾韋格氏症候群(Zellweger Syndrome)或腦肝腎症候群。

### 感染性疾病

【0191】 在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物，例如式(I)化合物治療感染性疾病。可用本文所揭示之化合物，例如式(I)化合物治療之例示性感染性疾病包括細菌感染、病毒感染(例如疱疹、帶狀疱疹、流感、感冒、腦炎)及寄生蟲感染。

【0192】 在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物，例如式(I)化合物，藉由減少或消除疾病之症狀來治療感染性疾病(例如本文所述之感染性疾病)。在一些實施例中，本文所揭示之化合物，例如式(I)化合物可

用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療感染性疾病。

### 寄生蟲感染

【0193】 在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物，例如式(I)化合物治療寄生蟲感染。

【0194】 在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物，例如式(I)化合物，藉由減少或消除疾病之症狀來治療寄生蟲感染。在一些實施例中，本文所揭示之化合物，例如式(I)化合物可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療寄生蟲感染。

### 免疫抑制性疾病

【0195】 在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物，例如式(I)化合物治療免疫抑制性疾病。

【0196】 在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物，例如式(I)化合物，藉由減少或消除疾病之症狀來治療免疫抑制性疾病。在一些實施例中，本文所揭示之化合物，例如式(I)化合物可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療免疫抑制性疾病。

【0197】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之腎病。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之腎病。

### 皮膚病

【0198】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療皮膚病。如本文所使用，術語「皮膚病」可以指影響皮膚之疾病或病況。可用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療之例示性皮膚病包括痤瘡、斑禿、基底細胞癌、鮑溫氏病(Bowen's disease)、先天性紅血球紫質缺乏症、接觸性皮炎、達利爾氏病(Darier's disease)、播散性淺表光化性汗孔角化症、營養不良性大皰性表皮鬆解症、濕疹(特應性濕疹)、乳腺外佩吉特氏病(extra-mammary Paget's disease)、單純型大皰性表皮鬆解症、紅血球生成性原卟啉症、指甲真菌感染、黑利-黑利病(Hailey-Hailey disease)、單純性疱疹、化膿性汗腺炎、多毛症、多汗症、魚鱗癬、膿皰病、癍痕疙瘩、毛囊角化症、扁平苔蘚、硬化性苔蘚、黑素瘤、黑斑病、黏膜類天疱瘡、類天疱瘡、尋常型天疱瘡、苔癬樣糠疹、毛孔性紅糠疹、足底疣(疣)、多形性光線疹、牛皮癬、多形性光線疹、壞疽性膿皮病、紅斑痤瘡、疥瘡、硬皮病、帶狀疱疹、鱗狀細胞癌、斯維特氏症候群(sweet's syndrome)、風疹及血管性水腫，以及白斑病。

【0199】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之皮膚病。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之皮膚病。

纖維化疾病

【0200】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療纖維化疾病。如本文所使用，術語「纖維化疾病」可以指由過量細胞外基質組分積累定義之疾病或病況。可用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療之例示性纖維化疾病包括黏連性囊炎、動脈僵硬、關節纖維化、心房纖維化、心肌纖維化、硬化、先天性肝纖維化、克羅恩氏病、囊性纖維化、杜普伊特倫攣縮(Dupuytren's contracture)、心內膜心肌纖維化、膠質癍痕、C型肝炎、肥厚型心肌病、過敏性肺炎、特發性肺纖維化、特發性間質性肺炎、間質性肺病、癍痕疙瘩、縱隔纖維化、骨髓纖維化、腎源性系統性纖維化、非酒精性脂肪肝疾病、陳舊性心肌梗塞、佩羅尼氏病(Peyronie's disease)、塵肺病、肺炎、進行性大塊纖維化、肺纖維化、放射誘發之肺損傷、腹膜後纖維化、硬皮病/系統性硬化、矽肺病及心室重構。

【0201】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之纖維化疾病。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之纖維化疾病。

### 血紅蛋白病症

【0202】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構

體治療血紅蛋白病症。如本文所使用，術語「血紅蛋白疾病」或「血紅蛋白病症」可以指以血紅蛋白異常產生或結構為特徵之疾病或病況。可用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療之例示性血紅蛋白疾病包括「顯性」β型地中海貧血、獲得性(中毒性)高鐵血紅蛋白血症、碳氧血紅蛋白血症、先天性亨氏小體溶血性貧血(congenital Heinz body hemolytic anemia)、HbH疾病、HbS/β型地中海貧血、HbE/β型地中海貧血、HbSC疾病、純合性α<sup>+</sup>型地中海貧血(α<sup>0</sup>型地中海貧血之表型)、巴氏血紅素胎兒水腫(Hydrops fetalis with Hb Bart's)、鐮狀細胞性貧血/疾病、鐮狀細胞性狀、鐮刀型β型地中海貧血疾病、α<sup>+</sup>型地中海貧血、α<sup>0</sup>型地中海貧血、與骨髓增生異常症候群相關之α型地中海貧血、α型地中海貧血伴隨精神發育遲滯症候群(ATR)、β<sup>0</sup>型地中海貧血、β<sup>+</sup>型地中海貧血、δ型地中海貧血、γ型地中海貧血、重度β型地中海貧血、中間型β型地中海貧血、δβ型地中海貧血及εγδβ型地中海貧血。

【0203】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之血紅蛋白疾病。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之血紅蛋白疾病。

#### 自體免疫性疾病

【0204】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構

體治療自體免疫性疾病。如本文所使用，術語「自體免疫性疾病」可以指受試者之免疫系統攻擊及損害該受試者之組織的疾病或病況。可用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療之例示性自體免疫性疾病包括食道遲緩不能症、阿迪森氏病、成人斯蒂爾氏病(Adult Still's disease)、無丙種球蛋白血症、斑禿、澱粉樣變性病、強直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM腎炎、抗磷脂症候群、自體免疫性血管性水腫、自體免疫性自律神經失調、自體免疫性腦脊髓炎、自體免疫性肝炎、自體免疫性內耳疾病(AIED)、自體免疫性心肌炎、自體免疫性卵巢炎、自體免疫性睪丸炎、自體免疫性胰臟炎、自體免疫性視網膜病變、自體免疫性蕁麻疹、軸突及神經元神經病(AMAN)、巴洛病(Baló disease)、白塞特氏病、良性黏膜類天疱瘡、大疱性類天疱瘡、卡斯特曼氏病(Castleman disease, CD)、乳糜瀉、查加斯氏病(Chagas disease)、慢性炎症性脫髓鞘性多發性神經病(CIDP)、慢性復發性多灶性骨髓炎(CRMO)、丘-施二氏症候群(Churg-Strauss Syndrome, CSS)或嗜酸性肉芽腫病(EGPA)、癩痕性類天疱瘡、柯根氏症候群(Cogan's syndrome)、冷凝集素病、先天性心臟傳導阻滯、柯薩奇氏心肌炎、CREST症候群、克羅恩氏病、疱疹樣皮炎、皮肌炎、德維克氏病(Devic's disease)(視神經脊髓炎)、盤狀狼瘡、德雷斯勒氏症候群(Dressler's syndrome)、子宮內膜異位症、嗜酸性食管炎(EoE)、嗜酸性筋膜炎、結節性紅斑、特發性混合性冷球蛋白血症、伊萬氏症候群(Evans syndrome)、纖維肌痛、纖維性肺泡炎、巨細胞動脈炎(顱動脈炎)、巨細胞性心肌炎、腎小球性腎炎、古德帕斯丘氏症候群(Goodpasture's syndrome)、肉芽腫併多發性血管炎、葛瑞夫茲氏病、格-巴二氏症候群、

橋本氏甲狀腺炎、溶血性貧血、亨-舍二氏紫癍(Henoch-Schonlein purpura, HSP)、妊娠疱疹或妊娠性類天疱瘡(PG)、化膿性汗腺炎(HS)(反常性瘡瘡)、低丙種球蛋白血症、IgA腎病、IgG4相關性硬化性疾病、免疫性血小板減少紫斑(ITP)、包涵體肌炎(IBM)、間質性膀胱炎(IC)、幼年型關節炎、幼年型糖尿病(1型糖尿病)、幼年型肌炎(JM)、川崎氏病(Kawasaki disease)、蘭伯特-伊頓症候群(Lambert-Eaton syndrome)、白血球破裂性血管炎、扁平苔蘚、硬化性苔蘚、木樣結膜炎、線性IgA病(LAD)、狼瘡、慢性萊姆病(Lyme disease chronic)、美尼爾氏病(Meniere's disease)、顯微鏡下多血管炎(MPA)、混合型結締組織病(MCTD)、莫倫氏潰瘍(Mooren's ulcer)、穆-哈二氏病(Mucha-Habermann disease)、多灶性運動神經病(MMN)或MMNCB、多發性硬化症、重症肌無力、肌炎、發作性睡病、新生兒狼瘡、視神經脊髓炎、嗜中性球減少症、眼癍痕性類天疱瘡、視神經炎、復發性風濕病(PR)、PANDAS、副腫瘤性小腦變性(PCD)、夜間陣發性血紅蛋白尿症(PNH)、帕-羅二氏症候群(Parry Romberg syndrome)、睫狀體平坦部炎(周邊葡萄膜炎)、帕-特二氏症候群(Parsonnage-Turner syndrome)、天疱瘡、周圍神經病、靜脈周圍腦脊髓炎、惡性貧血(PA)、POEMS症候群、結節性多動脈炎、I型多腺體症候群、II型多腺體症候群、III型多腺體症候群、風濕性多肌痛、多發性肌炎、心肌梗塞後症候群、心包切開術後症候群、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、孕酮性皮炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、單純紅血球性再生障礙(PRCA)、壞疽性膿皮病、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)、反應性關節炎、反射性交感神經營養不良、復發性多軟骨炎、腿不寧症候群(RLS)、腹膜後纖維化、風濕熱、類風濕

性關節炎、肉狀瘤病、施密特氏症候群(Schmidt syndrome)、鞏膜炎、硬皮病、修格連氏症候群、精子與睪丸自體免疫性、僵人症候群(SPS)、亞急性細菌性心內膜炎(SBE)、蘇薩克氏症候群(Susac's syndrome)、交感性眼炎(SO)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顱動脈炎/巨細胞動脈炎、血小板減少性紫癜(TTP)、托-亨二氏症候群(Tolosa-Hunt syndrome, THS)、橫貫性脊髓炎、1型糖尿病、潰瘍性結腸炎(UC)、未分化性結締組織病(UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、白斑病、伏格特-小柳-原田三氏症候群(Vogt-Koyanagi-Harada Disease)及韋格納氏肉芽腫病(或肉芽腫併多發性血管炎(GPA))。

【0205】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之自體免疫性疾病。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之自體免疫性疾病。

#### 病毒感染

【0206】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療病毒感染。可用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療之例示性病毒感染包括流感、人類免疫缺陷病毒(HIV)及疱疹。

【0207】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之

鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之病毒感染。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之病毒感染。

### 瘧疾感染

【0208】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療瘧疾。如本文所使用，術語「瘧疾」可以指引起紅血球(RBC)感染的瘧原蟲屬原生動物的寄生蟲疾病。可用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療之例示性瘧疾感染形式包括由間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、卵圓瘧原蟲(*Plasmodium ovale*)、三日瘧原蟲(*Plasmodium malariae*)及惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)。在一些實施例中，可用式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療的瘧疾感染係耐藥性/復發性瘧疾。

【0209】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療本文所述之瘧疾感染。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述之瘧疾感染。

### 具有導致誘導未摺疊蛋白質反應(UPR)之突變的疾病

【0210】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體治療具有導致誘導UPR之突變的疾病。具有導致誘導UPR之突變的例示性疾病包括馬-休二氏症候群(Marinesco-Sjogren syndrome)、神經病理性疼痛、糖尿病性神經病理性疼痛、雜訊誘發之聽力損失、非症候群性感覺神經性聽力損失、年齡相關聽力損失、沃福拉姆症候群(Wolfram syndrome)、達埃爾懷特氏病(Darier White disease)、尤塞氏症候群(Usher syndrome)、膠原蛋白病變、薄基底膜腎病、奧爾波特症候群(Alport syndrome)、骨骼軟骨發育不良(skeletal chondrodysplasia)、施密特型幹骨端軟骨發育不良(metaphyseal chondrodysplasia type Schmid)及假軟骨發育不良。

【0211】 在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，藉由減少或消除疾病之症狀來治療具有導致誘導UPR之突變的疾病。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用作組成物中之單一藥劑或與另一藥劑組合於組成物中以治療本文所述的具有導致誘導UPR之突變的疾病。

### 調節蛋白質產量之方法

【0212】 在另一個態樣中，本文揭示一種調節細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現的方法，該方法包括使該細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶

體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸，由此調節該細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現。在一些實施例中，使式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體與該細胞接觸使得該細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現增加。在一些實施例中，使式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體與該細胞接觸使得該細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現減少。

**【0213】** 在另一個態樣中，本文揭示一種預防或治療有需要患者的本文所述之病況、疾病或病症的方法，該方法包括向該患者投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體調節患者細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現，由此治療該病況、疾病或病症。在一些實施例中，該病況、疾病或病症係以患者細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現異常為特徵。在一些實施例中，該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使患者之細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現增加，由此治療該病況、疾病或病症。在一些實施例中，該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異

構體使患者之細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現減少，由此治療該病況、疾病或病症。

【0214】在另一個態樣中，本文揭示一種調節細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性的方法，該方法包括使該細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸，由此調節該細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性。在一些實施例中，使式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體與該細胞接觸使得該細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性增加。在一些實施例中，使式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體與該細胞接觸使得該細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性減少。

【0215】在另一個態樣中，本文揭示一種預防或治療有需要患者的本文所述之病況、疾病或病症的方法，該方法包括向該患者投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體調節患者細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性，由此治療該病況、疾病或病症。在一些實施例中，該病況、疾病或病症係以患者細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性異常為特徵。在一些實施例中，該

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使患者之細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性增加，由此治療該病況、疾病或病症。在一些實施例中，該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使患者之細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性減少，由此治療該病況、疾病或病症。

【0216】 在一些實施例中，投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體調節患者細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現及活性，由此治療該病況、疾病或病症。

【0217】 在一些實施例中，式(I)化合物在與細胞接觸之前(離體)或之後(活體內)經歷化學修飾，形成生物活性化合物，該化合物調節細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現及/或活性。在一些實施例中，式(I)化合物經患者代謝，形成生物活性化合物，該化合物使調節患者細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現及/或活性，由此治療本文所揭示之病況、疾病或病症。在一些實施例中，該生物活性化合物係式(II)化合物。

【0218】 在一個態樣中，本文揭示一種治療有需要患者的與eIF2B活性或含量、eIF2 $\alpha$ 活性或含量，或eIF2路徑或ISR路徑之成分之活性或含量有關之疾病的方法，該方法包括向該患者投與有效量的式(I)化合

物。在一些實施例中，該調節包括增加eIF2B活性或含量、增加eIF2 $\alpha$ 活性或含量，或增加eIF2路徑或ISR路徑之成分的活性或含量。在一些實施例中，該疾病可由與eIF2路徑成員(例如eIF2 $\alpha$ 信號傳導路徑)相關之基因或蛋白質序列的突變引起。

#### 增加蛋白質活性及產量之方法

【0219】 在另一個態樣中，該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用於需要增加諸如用於產生蛋白質之活體外無細胞系統中的eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之產量輸出的應用中。

【0220】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種增加細胞或活體外表現系統中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現的方法，該方法包括使細胞或活體外表現系統與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸。在一些實施例中，該方法係一種增加細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現的方法，該方法包括使細胞與有效量的本文所述之化合物(例如式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體)接觸。在其他實施例中，該方法係一種增加活體外蛋白質表現系統中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現的方法，該方法包括使活體外表現系統與本文所述之化合物(例如式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體)接觸。在一些實

施例中，使細胞或活體外表現系統與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸使得細胞或活體外表現系統中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現增加約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約40%、約45%、約50%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%。在一些實施例中，使細胞或活體外表現系統與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸使得細胞或活體外表現系統中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現增加約1倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約600倍、約700倍、約800倍、約900倍、約1000倍、約10000倍、約100000倍或約1000000倍。

【0221】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種增加患者細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現的方法，該方法包括向該患者投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中該患者已診斷患有本文所揭示之疾病、病症或病況，且其中該疾病、病症或病況係以eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現異常為特徵(例如腦白質營養不良、腦白質病變、髓鞘發育不良或脫髓鞘疾病、肌消耗性疾病或少肌症)。在一些實施例中，向有

需要患者投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使得患者細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現增加約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約40%、約45%、約50%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%，由此治療該疾病、病症或病況。在一些實施例中，向有需要患者投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使得患者細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現增加約1倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約600倍、約700倍、約800倍、約900倍、約1000倍、約10000倍、約100000倍或約1000000倍，由此治療該疾病、病症或病況。

【0222】 在另一個態樣中，該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用於需要增加eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性的應用中。

【0223】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種增加細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性的方法，該方法包括使細胞與有效量的式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構

體接觸。在一些實施例中，使細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸使得細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性增加約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約40%、約45%、約50%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%。在一些實施例中，使細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸使得細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性增加約1倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約600倍、約700倍、約800倍、約900倍、約1000倍、約10000倍、約100000倍或約1000000倍。

【0224】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種增加有需要患者體內eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性的方法，該方法包括向該患者投與有效量的式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中該患者已診斷患有本文所揭示之疾病、病症或病況且其中該疾病、病症或病況係以蛋白質活性水準降低為特徵。在一些實施例中，向有需要患者投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使得患者體內eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性

增加約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約40%、約45%、約50%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%，由此治療該疾病、病症或病況。在一些實施例中，向有需要患者投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使得患者體內eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性增加約1倍、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約600倍、約700倍、約800倍、約900倍、約1000倍、約10000倍、約100000倍或約1000000倍，由此治療該疾病、病症或病況。

【0225】 在一些實施例中，式(I)化合物在與細胞或活體外表現系統接觸之前(離體)或之後(活體內)經歷化學修飾，形成生物活性化合物，該化合物使細胞中及/或活體外表現系統中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現及/或活性增加。在一些實施例中，式(I)化合物經患者代謝，形成生物活性化合物，該化合物使患者細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現及/或活性增加，由此治療本文所揭示之病況、疾病或病症。在一些實施例中，該生物活性化合物係式(II)化合物。

#### 降低蛋白質活性及產量之方法

【0226】 在另一個態樣中，該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構

體可用於需要降低eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之產量輸出的應用中。

【0227】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種減少細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現的方法，該方法包括使細胞與有效量的式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸。在一些實施例中，使細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸使得細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現減少約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約40%、約45%、約50%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%。

【0228】 在一些實施例中，本發明之特徵在於一種減少有需要患者體內eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現的方法，該方法包括向該患者投與有效量的式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中該患者已診斷患有本文所描述之疾病、病症或病況且其中該疾病、病症或病況係以蛋白質產量增加為特徵。在一些實施例中，向有需要患者投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使得患者體內eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現減少約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約

10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約40%、約45%、約50%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%，由此治療該疾病、病症或病況。

【0229】在另一個態樣中，該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體可用於需要減少eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性的應用中。

【0230】在一些實施例中，本發明之特徵在於一種降低細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性的方法，該方法包括使細胞與有效量的式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸。在一些實施例中，使細胞與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體接觸使得細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性降低約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約40%、約45%、約50%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%，由此治療該疾病、病症或病況。

【0231】在一些實施例中，本發明之特徵在於一種降低有需要患者體內eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性的方法，該方法包括向該患者投與有效量的式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中該患者已診斷患有本文所描述之疾病、病症或病況且其中

該疾病、病症或病況係以蛋白質活性水準增加為特徵。在一些實施例中，向有需要患者投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體使得患者體內eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之活性降低約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約40%、約45%、約50%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%，由此治療該疾病、病症或病況。

【0232】 在一些實施例中，式(I)化合物在與細胞接觸之前(離體)或之後(活體內)經歷化學修飾，形成生物活性化合物，該化合物降低細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現及/或活性。在一些實施例中，式(I)化合物經患者代謝，形成生物活性化合物，該化合物降低患者細胞中eIF2B、eIF2 $\alpha$ 、eIF2路徑成分、ISR路徑成分或其任何組合之表現及/或活性，由此治療本文所揭示之病況、疾病或病症。在一些實施例中，該生物活性化合物係式(I)化合物。

### 組合療法

【0233】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種醫藥組成物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體以及另一藥劑(例如另一治療劑)。在一些實施例中，該醫藥組成物包括治療有效量之另一藥劑(例如另一治療劑)。在一些實施例中，該另一藥劑係用於治療癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或者與eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分功能減退相關之疾病或病症的

藥劑。

【0234】 本文所述之化合物可以彼此組合使用，與已知可用於治療癌症、神經退化性疾病、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或者與eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分功能減退相關之疾病或病症的活性劑或與無法單獨有效使用但可促成活性劑功效之佐劑組合使用。

【0235】 在一些實施例中，共投與包括與另一活性劑間隔0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小時投與一種活性劑。共投與包括同時、近似同時(例如彼此間隔約1、5、10、15、20或30分鐘)或以任何次序依序投與兩種活性劑。在一些實施例中，共投與可以藉由共調配，亦即，製備包括兩種活性劑之單一醫藥組成物實現。在其他實施例中，該等活性劑可分開調配。在另一個實施例中，活性劑及/或佐劑可彼此結合或偶聯使用。在一些實施例中，本文所述之化合物可以與用於癌症、神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病、代謝疾病或者與eIF2B、eIF2 $\alpha$ 或eIF2路徑或ISR路徑之成分功能減退相關之疾病或病症的治療組合。

【0236】 在實施例中，該另一藥劑係抗癌劑。在實施例中，該另一藥劑係化學治療劑。在實施例中，該另一藥劑係用於改善記憶之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療神經退化性疾病之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療腦白質營養不良之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療白質消融性腦病之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療兒童共濟失調伴隨CNS髓鞘形成不足之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療智力障礙症候群(例如脆性X症候群)之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療胰臟癌之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療乳

癌之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療多發性骨髓瘤之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療骨髓瘤之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療分泌細胞癌之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於減少eIF2 $\alpha$ 磷酸化之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於抑制經eIF2 $\alpha$ 磷酸化活化之路徑的藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於抑制經eIF2 $\alpha$ 活化之路徑的藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於抑制整合應激反應之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係消炎劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療術後認知功能障礙之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療創傷性腦損傷之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療肌肉骨骼疾病之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係用於治療代謝疾病之藥劑。在實施例中，該另一藥劑係抗糖尿病劑。

### 抗癌劑

【0237】「抗癌劑」係根據其普通含義使用且意思指具有抗贅生特性或能夠抑制細胞生長或增殖之組成物(例如化合物、藥物、拮抗劑、抑制劑、調節劑)。在一些實施例中，抗癌劑係化學治療劑。在一些實施例中，抗癌劑係本文所標識的可用於治療癌症之方法中的藥劑。在一些實施例中，抗癌劑係FDA或除USA外的國家中之類似管理機構批准用於治療癌症之藥劑。抗癌劑之實例包括但不限於，MEK (例如MEK1、MEK2或MEK1及MEK2)抑制劑(例如XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼(selumetinib)/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼(trametinib)、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷基化劑(例如環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、苯丁酸

氮芥(chlorambucil)、白消安(busulfan)、美法侖(melphalan)、氮芥(mechlorethamine)、烏拉莫司汀(uramustine)、噻替哌(thiotepa)、亞硝基脲(nitrosoureas)、氮芥(nitrogen mustards)(例如氮芥(mechloroethamine)、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法侖(meiphalan))、乙烯亞胺及甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺(hexamethlymelamine)、噻替哌)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomusitne)、司莫司汀(semustine)、鏈佐星(streptozocin))、三氮烯(達卡巴嗪(decarbazine))、抗代謝物(例如5-硫唑嘌呤、亞葉酸(leucovorin)、卡培他濱(capecitabine)、氟達拉濱(fludarabine)、吉西他賓(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、葉酸類似物(例如甲胺喋呤(methotrexate))或嘧啶類似物(例如氟尿嘧啶(flourouracil)、氟脫氧尿苷(floxouridine)、阿糖胞苷(Cytarabine))、嘌呤類似物(例如巯基嘌呤(mercaptopurine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噴司他丁(pentostatin)等)、植物鹼(例如長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、長春瑞賓(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)、鬼臼素(podophyllotoxin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)等)、拓撲異構酶抑制劑(例如伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、安吡啶(amsacrine)、依託泊苷(etoposide)(VP 16)、磷酸依託泊苷、替尼泊苷(teniposide)等)、抗腫瘤抗生素(例如多柔比星(doxorubicin)、阿黴素(adriamycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、放線菌素(actinomycin)、博萊黴素(bleomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡黴素(plicamycin)等)、鉑類化合物(例如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaloplatin)、卡鉑

(carboplatin))、蒽二酮(例如米托蒽醌(mitoxantrone))、經取代之脲(例如  
 羥基脲(hydroxyurea))、甲基胍衍生物(例如丙卡巴胍(procarbazine))、腎  
 上腺皮質抑制劑(例如米托坦(mitotane)、胺魯米特  
 (aminogluthimide))、表鬼臼素(epipodophyllotoxins)(例如依託泊苷  
 (etoposide))、抗生素(例如柔紅黴素、多柔比星、博萊黴素)、酶(例如L-  
 天冬醯胺酶)、絲裂原活化蛋白激酶信號傳導抑制劑(例如U0126、  
 PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、  
 SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素(wortmannin)或LY294002)、Syk  
 抑制劑、mTOR抑制劑、抗體(例如美羅華(rituxan))、棉子酚  
 (gossyphol)、根納三思(genasense)、多酚E、複雜環肽(Chlorofusin)、全  
 反式視黃酸(ATRA))、苔蘚抑素(bryostatin)、腫瘤壞死因子相關凋亡誘導  
 配體(TRAIL))、5-氮雜-2'-脫氧胞苷、全反式視黃酸、多柔比星、長春新  
 鹼、依託泊苷、吉西他賓、伊馬替尼(imatinib) (Gleevec.RTM.))、格爾  
 德黴素(geldanamycin)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-  
 AAG))、黃皮利多(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、  
 曲妥珠單抗(trastuzumab)、BAY 1 1-7082、PKC412、PD184352、20-表  
 -1,25二羥基維生素D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿柔  
 比星(aclarubicin)；醯基富烯(acylfulvene)；阿的培諾(adecyphenol)；阿  
 多來新(adozelesin)；阿地白介素(aldesleukin)；ALL-TK拮抗劑；六甲密  
 胺(altretamine)；胺莫司汀(ambamustine)；胺多斯(amidox)；胺磷汀  
 (amifostine)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；胺柔比星  
 (amrubicin)；安吡啶；阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑(anastrozole)；  
 穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；

安他利 (antarelix) ; 抗背側形態發生蛋白 -1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1) ; 抗雄激素(antiandrogen)(胰臟癌) ; 抗雌激素 (antiestrogen) ; 抗瘤酮 (antineoplaston) ; 反義寡核苷酸 (antisense oligonucleotides) ; 甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate) ; 凋亡基因調節劑 ; 凋亡調控劑 ; 脫嘌呤核酸(apurinic acid) ; ara-CDP-DL-PTBA ; 精胺酸脫胺酶 ; 三氧化二砷 ; 奧沙那寧 (asulacrine) ; 阿他美坦 (atamestane) ; 阿莫司汀(atrimustine) ; 阿新司坦汀1(axinastatin 1) ; 阿新司坦汀2 ; 阿新司坦汀3 ; 阿紮司瓊(azasetron) ; 阿紮托新(azatoxin) ; 氮雜酪胺酸 ; 漿果赤黴素III衍生物(baccatin III derivatives) ; 班蘭諾 (balanol) ; 巴馬司他(batimastat) ; BCR/ABL拮抗劑 ; 苯并二氫吡吩 (benzochlorins) ; 苯甲醯基星形孢菌素(benzoylstauroporine) ;  $\beta$ 內醯胺衍生物 ;  $\beta$ -阿立辛(alethine) ;  $\beta$ 克拉黴素B(betaclamycin B) ; 樺木酸 (betulinic acid) ; bFGF抑制劑 ; 比卡魯胺(bicalutamide) ; 比生群 (bisantrene) ; 二吡丙啶基精胺 (bisaziridinylspermine) ; 雙奈法德 (bisnafide) ; 比曲特A(bistratene A) ; 比折來新(bizelesin) ; 比銳來特 (breflate) ; 溴匹立明(bropirimine) ; 布度鈦(budotitane) ; 丁硫胺酸硫酸亞胺(buthionine sulfoximine) ; 卡泊三醇(calcipotriol) ; 鈣磷酸蛋白 C(calphostin C) ; 喜樹鹼衍生物(camptothecin derivatives) ; 金絲雀痘病毒(canarypox) IL-2 ; 卡培他濱(capecitabine) ; 甲醯胺-胺基-三唑 ; 羧醯胺基三唑 ; CaRest M3 ; CARN 700 ; 軟骨源性抑制劑 ; 卡折來新 (carzelesin) ; 酪蛋白激酶抑制劑(ICOS) ; 栗精胺(castanospermine) ; 天蠶素B(cecropin B) ; 西曲瑞克(cetrorelix) ; 綠素(chlorins) ; 氯喹啉磺醯胺(chloroquinoxaline sulfonamide) ; 西卡前列素(cicaprost) ; 順吡啉 ;

克拉屈濱(cladribine)；氯米芬類似物(clomifene analogues)；克黴唑(clotrimazole)；克立黴素A(collismycin A)；克立黴素B；康普瑞汀A4(combretastatin A4)；康普瑞汀類似物；康納京尼(conagenin)；卡倍西丁816 (crambescidin 816)；克里斯奈托(crisnatol)；念珠藻環肽8(cryptophycin 8)；念珠藻環肽A衍生物；卡拉新A (curacin A)；環戊酮蒽醌(cyclopentantraquinones)；賽普坦(cycloplatam)；賽普黴素(cypemycin)；阿糖胞苷烷磷酯(cytarabine ocfosfate)；溶細胞因子(cytolytic factor)；細胞抑素(cytostatin)；達昔單抗(dacliximab)；地西他濱(decitabine)；去氫膜海鞘素B (dehydrodidemnin B)；地洛瑞林(deslorelin)；地塞米松(dexamethasone)；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吡醌(diaziquone)；膜海鞘素B (didemnin B)；地多斯(didox)；二乙基去甲精胺(diethylnorspermine)；二氫-5-氮雜胞苷；9-二氧黴素(9-dioxamycin)；二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)；多可沙諾(docosanol)；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；屈洛昔芬(droloxifene)；屈大麻酚(dronabinol)；倍癌黴素SA (duocarmycin SA)；依布硒(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依氟鳥胺酸(eflornithine)；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitfur)；表柔比星；依立雄胺(epristeride)；雌莫司汀類似物(estramustine analogue)；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑(etanidazole)；磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)；依西美坦(exemestane)；法倔唑(fadrozole)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維A胺(fenretinide)；非格司亭(filgrastim)；非那雄胺

(finasteride)；黃皮利多(flavopiridol)；夫來折司汀(flezelastine)；夫斯特隆(fluasterone)；氟達拉濱(fludarabine)；鹽酸氟道諾欣(fluorodaunorunicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美坦(formestane)；福司曲星(fostriecin)；福莫司汀(fotemustine)；德卞啉釷(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎂；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他賓(gemcitabine)；麩胱甘肽抑制劑；庚二醇二胺基磺酸酯(hepsulfam)；神經調節蛋白(heregulin)；六亞甲基雙乙醯胺(hexamethylene bisacetamide)；金絲桃素(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；伊達比星(idarubicin)；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；伊莫福新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑并吡啶酮(imidazoacridones)；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激劑肽；類胰島素生長因子-1受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；白細胞介素；碘苄胍(iobenguane)；碘代多柔比星(iododoxorubicin)；4-依波米醇(ipomeanol)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯格唑(isobengazole)；異高軟海綿素B (isohomohalicondrin B)；伊他司瓊(itasetron)；茉莉內酯(jasplakinolide)；卡哈拉內酯F (kahalalide F)；三乙酸片螺素-N(lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽(lanreotide)；雷拉黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)；樂普他汀(leptolstatin)；來曲唑(letrozole)；白血病抑制因子；白血球 $\alpha$ 干擾素；亮丙立德(leuprolide)+雌激素+孕酮；亮丙瑞林(leuprorelin)；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑(liarozole)；線性多胺類似物；親脂性二醣肽；親脂性鉑化合物；利索醯胺7 (lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；洛比辛(lombricine)；洛美曲索(lometrexol)；氯尼達明(lonidamine)；洛索萸

醌(losoxantrone)；洛伐他汀(lovastatin)；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；德卞啉鎘(lutetium texaphyrin)；溶血菲林(lysofylline)；溶解肽(lytic peptides)；美坦新(maitansine)；曼諾抑素A (mannostatin A)；馬立馬斯他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocil)；乳腺絲抑蛋白(maspin)；基質溶素抑制劑(matrilysin inhibitors)；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾(menogaril)；麥爾巴隆(merbarone)；米特瑞林(meterelin)；甲硫胺酸酶(methioninase)；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；錯配雙股RNA；米托胍脲(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托蒽胺(mitonaftide)；絲裂毒素纖維母細胞生長因子-肥皂草毒素(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin)；米托蒽醌；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；單株抗體、人絨毛膜促性素；單磷醯脂質A +分枝桿菌細胞壁sk；莫哌達醇(mopidamol)；多藥耐藥性基因抑制劑；基於多腫瘤抑制劑1之療法(multiple tumor suppressor 1-based therapy)；氮芥類抗癌劑；印度洋海綿B(mycaperoxide B)；分枝桿菌細胞壁提取物；米普隆(myriaporone)；N-乙酰地那林(N-acetyldinaline)；N-取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；納格瑞替(nagrestip)；納洛酮(naloxone)+戊唑辛(pentazocine)；納帕維(napavin)；奈特平(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性內肽酶；尼魯胺(nilutamide)；尼薩黴素(nisamycin)；一氧化氮調節劑；硝基氧抗氧化劑(nitroxide antioxidant)；尼托林(nitrullyn)；O6-苯甲基鳥嘌呤；奧曲肽

(octreotide)；奧克酮(okicenone)；寡核苷酸；奧納司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂丹司瓊；奧納新(oracin)；口服細胞介素誘導劑；奧馬鉑(ormaplatin)；奧沙特隆(osaterone)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；厄諾黴素(oxaunomycin)；帕勞胺(palauamine)；棕櫚醯基根瘤菌素(palmitoylrhizoxin)；帕米磷酸(pamidronic acid)；人參炔三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；帕拉菌素(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶(pegaspargase)；佩德辛(peldesine)；戊聚糖聚硫酸鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴司他丁(pentostatin)；戊曲唑(pentozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷醯胺(perfosfamide)；紫蘇醇(perillyl alcohol)；噴辛黴素(phenazinomycin)；乙酸苯酯(phenylacetate)；磷酸酶抑制劑；畢西巴尼(picibanil)；鹽酸毛果芸香鹼(pilocarpine hydrochloride)；比柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；帕斯婷A(placetin A)；帕斯婷B；纖溶酶原活化物抑制劑(plasminogen activator inhibitor)；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物(platinum-triamine complex)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼松(prednisone)；丙基雙吡啶酮(propyl bis-acridone)；前列腺素J2 (prostaglandin J2)；蛋白酶體抑制劑；基於蛋白質A之免疫調節劑；蛋白激酶C抑制劑；微藻蛋白激酶C抑制劑類；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紅紫素(purpurins)；吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine)；吡哆醛化血紅蛋白聚氧乙烯偶聯物(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate)；raf拮抗劑；雷替曲賽(raltitrexed)；雷莫司瓊(ramosetron)；ras法尼基蛋白質轉移酶抑制劑；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；去甲基化瑞替立汀(retelliptine

demethylated)；依替膦酸銻Re 186 (rhenium Re 186 etidronate)；根瘤菌素(rhizoxin)；核糖酶；RII視黃醯胺(RII retinamide)；羅穀亞胺(rogletimide)；羅希土鹼(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；羅比吉諾B1 (rubiginone B1)；羅比氧(ruboxyl)；沙芬戈(safingol)；塞托平(saintopin)；SarCNU；肌肉葉綠醇A (sarcophytol A)；沙格司亭(sargramostim)；Sdi 1模擬物；司莫司汀(semustine)；衰老源性抑制劑1(senescence derived inhibitor 1)；有義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調節劑；單鏈抗原結合蛋白；裂襴菌素(sizofuran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡納(sodium borocaptate)；苯基乙酸鈉；索沃羅(solverol)；促生長因子結合蛋白；索納明(sonermin)；斯帕福斯酸(sparfosic acid)；穗黴素D (spicamycin D)；螺莫司汀(spiromustine)；脾生成素(splenopentin)；海綿抑素1(spongistatin 1)；角鯊胺(squalamine)；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯匹醯胺(stipiamide)；基質裂解素抑制劑(stromelysin inhibitors)；索非諾辛(sulfinosine)；強效血管活性腸肽拮抗劑(superactive vasoactive intestinal peptide antagonist)；索拉斯他(suradista)；舒拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；合成糖胺聚糖；他莫司汀(tallimustine)；他莫昔芬甲碘鹽(tamoxifen methiodide)；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紮羅汀(tazarotene)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；替拉比立(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑；替莫泊芬(temoporfin)；替莫唑胺(temozolomide)；替尼泊昔(teniposide)；四氯癸氧化物(tetrachlorodecaoxide)；曲唑胺(tetrazomine)；菌體胚素(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素(thrombopoietin)；血小板生成素

模擬物；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生長素受體促效劑；胸腺曲南(thymotrinan)；促甲狀腺激素；乙基初卞啉錫(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紫明(tirapazamine)；二氯二茂鈦(titanocene bichloride)；特西汀(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；全能幹細胞因子；轉譯抑制劑；維A酸(tretinoin)；三乙醯基尿苷(triacetyluridine)；曲西立濱(triciribine)；三甲曲沙(trimetrexate)；曲普瑞林(triptorelin)；托烷司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；泰菲司汀(tyrphostins)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；泌尿生殖竇源性生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽(vapreotide)；維羅林B(variolin B)；載體系統，紅血球基因療法；維拉雷瑣(velaresol)；藜蘆明(veramine)；維爾丁(verdins)；維替泊芬(verteporfin)；長春瑞賓(vinorelbine)；長春沙丁(vinxaltine)；維他辛(vitaxin)；伏氯唑(vorozole)；紫諾特隆(zanoterone)；折尼鉑(zeniplatin)；亞苳維(zilascorb)；淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、阿黴素(Adriamycin)、放線菌素D(Dactinomycin)、博萊黴素、長春花鹼(Vinblastine)、順鉑、阿西維辛(acivicin)；阿柔比星(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素；六甲密胺；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美蒽醌(ametanttrone acetate)；胺魯米特；安吡啶；阿那曲唑(anastrozole)；安麴黴素(anthramycin)；門冬醯胺酶(asparaginase)；曲林菌素(asperlin)；阿紫胞苷(azacitidine)；阿紫替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide

dimesylate)；比折來新(bizelesin)；硫酸博萊黴素；布喹那鈉(brequinar sodium)；溴匹立明(bropirimine)；白消安；放線菌素C(cactinomycin)；卡普甾酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑；卡莫司汀(carmustine)；鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡折來新；西地芬戈(cedefingol)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅黴素(cirolemycin)；克拉屈濱(cladribine)；甲磺酸克里斯奈托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷；達卡巴嗪；鹽酸柔紅黴素(daunorubicin hydrochloride)；地西他濱(decitabine)；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地紮胍寧(dezaguanine)；甲磺酸地紮胍寧(dezaguanine mesylate)；*地吡醌*(diaziquone)；多柔比星；鹽酸多柔比星；屈洛昔芬(droloxifene)；檸檬酸屈洛昔芬(droloxifene citrate)；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(eflornithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；鹽酸表柔比星；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀；雌莫司汀磷酸鈉；依他硝唑；依託泊苷；磷酸依託泊苷；埃托寧(etoprine)；鹽酸法屈唑(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維A胺；氮尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉濱；氟尿嘧啶；氟西他濱(flurorocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他賓；鹽酸吉西他賓；羥基脲；鹽酸伊達比星；異環磷醯胺；伊莫福新(iimofosine)；白細胞介素II(包括重組白細胞介素II)或rIL<sub>2</sub>)、干擾素 $\alpha$ -2a；干擾素 $\alpha$ -2b；干擾素 $\alpha$ -n1；干擾素 $\alpha$ -n3；干擾素 $\beta$ -1a；干擾素 $\gamma$ -1b；異丙鉑

(ipprolatin)；鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來曲唑；乙酸亮丙立德；鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；鹽酸洛索蔥醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocol)；美登素(maytansine)；鹽酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride)；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；乙酸美侖孕酮(melengestrol acetate)；美法侖；美諾立爾(menogaril)；巯基嘌呤；甲胺喋呤；甲胺喋呤鈉；氯苯胺啶(metoprime)；美妥替哌(meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡西(mitocarcin)；米托羅米(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素；米托司培(mitosper)；米托坦(mitotane)；鹽酸米托蔥醌；黴芬酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazole)；諾拉黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；培門冬酶；培利黴素(peliomycin)；奈莫司汀(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蔥醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；吡吩姆鈉；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素；鹽酸嘌呤黴素；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprime)；羅穀亞胺(rogletimide)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸鍺螺胺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈

佐星(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟；鹽酸替洛蔥醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睪內酯(testolactone)；硫咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤；噻替哌；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紫明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；乙酸曲托龍(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；三甲曲沙；葡糖醛酸三甲曲沙；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春花鹼(vinblastine sulfate)；硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；磷酸長春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞賓(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏氯唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；鹽酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)、使G2-M期細胞停滯及/或調節微管形成或穩定性之藥劑(例如Taxol (亦即，太平洋紫杉醇)、克癌易(Taxotere)、包含紫杉烷骨架之化合物、厄布洛唑(Erbulozole) (亦即R-55104)、海兔抑素(Dolastatin) 10 (亦即，DLS-10及NSC-376128)、羥乙基磺酸米伏布爾(Mivobulin isethionate) (亦即，如CI-980)、長春新鹼、NSC-639829、圓皮海綿內酯(Discodermolide) (亦即，如NVP-XX-A-296)、ABT-751 (Abbott，亦即，E-7010)、阿托海汀(Altorhyrtins) (例如阿托海汀A及阿托海汀C)、海綿抑素(Spongistatins) (例如海綿抑素1、海綿抑素2、海綿

抑素3、海綿抑素4、海綿抑素5、海綿抑素6、海綿抑素7、海綿抑素8及海綿抑素9)、鹽酸西馬多丁(Cemadotin hydrochloride) (亦即, LU-103793及SC-D-669356)、艾普塞隆(Epothilones) (例如艾普塞隆A、艾普塞隆B、艾普塞隆C (亦即, 去氧埃博黴素A(desoxyepothilone A)或dEpoA)、艾普塞隆D (亦即, KOS-862、dEpoB及去氧埃博黴素B)、艾普塞隆E、艾普塞隆F、艾普塞隆B N-氧化物、艾普塞隆A N-氧化物、16-氮雜-艾普塞隆B、21 -胺基艾普塞隆B (亦即BMS-310705)、21-羥基艾普塞隆D (亦即, 去氧艾普塞隆F及dEpoF)、26-氟艾普塞隆、奧瑞他汀PE (Auristatin PE) (亦即, NSC-654663)、索博立多汀(Soblidotin) (亦即, TZT-1027))、LS-4559-P (Pharmacia, 亦即LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia, 亦即LS-477-P)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-1 12378 (Aventis)、硫酸長春新鹼、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa, 亦即WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF, 亦即ILX-651及LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、(AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM- 132 (Armad)、AM- 138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、念珠藻環肽(Cryptophycin) 52 (亦即, LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto, 亦即AVE-8063A及CS-39.HCl)、AC-7700 (Ajinomoto, 亦即AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl及RPR-258062A)、維替樂維醯胺(Vitilevuamide)、特布利辛A (Tubulysin A)、卡得斯爾(Canadensol)、矢車菊黃素(Centaureidin) (亦即, NSC-106969)、T-138067 (Tularik, 亦即T-67、TL-138067及TI- 138067)、

COBRA-1 (Parker Hughes Institute , 亦即DDE-261及WHI-261)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、昂克西丁 (Oncocidin A) 1 (亦即 , BTO-956及DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、非加安得B(Fijianolide B)、羅利馬德(Laulimalide)、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute , 亦即SPIKET-P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine , 亦即MF-569)、納卡辛(Narcosine) (又稱為NSC-5366)、納斯卡平(Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、哈米特林(Hemiasterlin) 、 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine , 亦即MF-191)、TMPN (Arizona State University)、乙醯丙酮酸凡多辛(Vanadocene acetylacetonate)、T-138026 (Tularik)、蒙薩托(Monsatrol)、因諾辛(Inanocine) (亦即 , NSC-698666)、3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik , 亦即 T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、艾榴素(Eleutherobins) (諸如去甲基艾榴素、去乙醯基艾榴素、異艾榴素A及Z-艾榴素)、卡利貝昔(Caribaeoside)、卡利貝林(Caribaeolin)、海利軟骨膠B (Halichondrin B)、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、重氮醯胺A (Diazonamide A)、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、根薯酮內酯A(Taccalonolide A)、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、地唑司他汀(Diozostatin)、(-)-苯基阿夕斯丁(Phenylahistin) (亦即 , NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌基質蛋白B(Myoseverin B)、D-43411 (Zentaris , 亦即D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、

HTI-286 (亦即, SPA-110)、三氟乙酸鹽(Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、瑞沃司他汀磷酸鈉(Resverastatin phosphate sodium)、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) 及 SSR-25041 1 (Sanofi)、類固醇(例如地塞米松)、非那雄胺(finasteride)、芳香酶抑制劑、促性腺激素釋放激素促效劑(GnRH)諸如戈舍瑞林(goserelin)或亮丙立德、腎上腺皮質激素(例如潑尼松)、孕激素(progestins)(例如己酸羥孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate))、雌激素(例如己烯雌酚(diethylstilbestrol)、乙炔基雌二醇(ethinyl estradiol))、抗雌激素(例如他莫昔芬)、雄激素(例如丙酸睾酮(testosterone propionate)、氟甲睾酮(flouxymesterone))、抗雄激素(例如氟他胺(flutamide))、免疫刺激劑(例如卡介苗(BCG)、左旋咪唑、白細胞介素-2、 $\alpha$ -干擾素等)、單株抗體(例如抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR及抗VEGF單株抗體)、免疫毒素(例如抗CD33單株抗體-刺孢黴素(calicheamicin)偶聯物、抗CD22單株抗體-假單胞菌外毒素偶聯物等)、放射免疫療法(例如抗CD20單株抗體與 $^{111}\text{In}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 或 $^{131}\text{I}$ 等之偶聯物)、雷公藤甲素(triptolide)、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、放線菌素D(dactinomycin)、多柔比星、表柔比星、拓撲替康、伊曲康唑(itraconazole)、長春地辛、西立伐他汀(cerivastatin)、長春新鹼(vincristine)、脫氧腺苷(deoxyadenosine)、舍曲林(sertraline)、匹伐他汀(pitavastatin)、伊立替康、氯法齊明(clofazimine)、5-羰基色胺、威羅非尼(vemurafenib)、達拉非尼(dabrafenib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、EGFR抑制劑、表皮生長因子受體(EGFR)靶向療法或治

療劑(例如吉非替尼(Iressa™)、埃羅替尼(Tarceva™)、西妥昔單抗(Erbitux™)、拉帕替尼(lapatinib) (Tykerb™)、帕尼單抗(Vectibix™)、凡德他尼(vandetanib) (Caprelsa™)、阿法替尼(afatinib)/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼(canertinib)、來那替尼(neratinib)/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、達克替尼(dacomitinib)/PF299804、OSI-420/去甲基埃羅替尼、AZD8931、AEE788、貝利替尼(pelitinib)/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼(sorafenib)、伊馬替尼(imatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)或類似物。

【0238】「化學治療」或「化學治療劑」係根據其普通含義使用且意思指具有抗贅生特性或能夠抑制細胞生長或增殖之化學組成物或化合物。

【0239】另外，本文所述之化合物可與習知免疫治療劑共投與，該等免疫治療劑包括但不限於免疫刺激劑(例如卡介苗(BCG)、左旋咪唑、白細胞介素-2、 $\alpha$ -干擾素等)、單株抗體(抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR及抗VEGF單株抗體)、免疫毒素(例如抗CD33單株抗體-刺孢黴素偶聯物、抗CD22單株抗體-假單胞菌外毒素偶聯物等)及放射免疫療法(例如抗CD20單株抗體與 $^{111}\text{In}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 或 $^{131}\text{I}$ 等之偶聯物等)。

【0240】在另一實施例中，本文所述之化合物可與習知放射治療劑共投與，該等放射治療劑包括但不限於放射性核素，諸如 $^{47}\text{Sc}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{87}\text{Y}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{105}\text{Rh}$ 、 $^m\text{Ag}$ 、 $^m\text{In}$ 、 $^{117m}\text{Sn}$ 、 $^{149}\text{Pm}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{166}\text{Ho}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{211}\text{At}$ 及 $^{212}\text{Bi}$ ，視情況與針對腫瘤抗

原之抗體偶聯。

### 其他藥劑

【0241】 在一些實施例中，與本文所述之化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體)或其組成物組合使用的另一藥劑係用於治療神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病之藥劑。在一些實施例中，與本文所述之化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體)或其組成物組合使用的另一藥劑係FDA或除USA外之國家的類似管理機構批准用於治療本文所述之疾病、病症或病況的藥劑。

【0242】 在一些實施例中，用於治療神經退化性疾病、腦白質營養不良、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病之另一藥劑包括但不限於，抗精神病藥、抗抑鬱藥、抗焦慮藥、止痛劑、刺激劑、鎮靜劑、疼痛緩解劑、消炎劑、苯并二氮雜環庚三烯、膽鹼酯酶抑制劑、非類固醇消炎藥(NSAID)、皮質類固醇、MAO抑制劑、 $\beta$ -阻斷劑、鈣通道阻斷劑、抗酸劑或其他藥劑。例示性其他藥劑可包括多奈哌齊(donepezil)、加蘭他敏(galantamine)、利凡斯的明(rivastigmine)、美金剛(memantine)、左旋多巴(levodopa)、多巴胺(dopamine)、普拉克索(pramipexole)、羅匹尼羅(ropinirole)、羅替戈汀(rotigotine)、多沙普侖(doxapram)、奧沙西洋(oxazepam)、喹硫平(quetiapine)、司來吉蘭(selegiline)、雷沙吉林(rasagiline)、恩他卡朋(entacapone)、苯紮托品(benztropine)、苯海索(trihexyphenidyl)、利魯唑(riluzole)、地西洋(diazepam)、氯氮卓

(chlorodiazepoxide)、勞拉西泮(lorazepam)、阿普唑侖(alprazolam)、丁螺環酮(buspirone)、吉哌隆(gepirone)、伊沙匹隆(ispapirone)、羥嗪(hydroxyzine)、普萘洛爾(propranolol)、羥嗪、咪達唑侖(midazolam)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、哌甲酯(methylphenidate)、阿托西汀(atomoxetine)、哌甲酯、匹莫林(pemoline)、奮乃靜(perphenazine)、雙丙戊酸(divalproex)、丙戊酸(valproic acid)、舍曲林(sertraline)、氟西汀(flouxetine)、西酞普蘭(citalopram)、艾司西酞普蘭(escitalopram)、帕羅西汀(paroxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、曲唑酮(trazodone)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)、文拉法辛(venlafaxine)、阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、丙米嗪(imipramine)、去甲替林(nortriptyline)、普羅替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine)、馬普替林(maprotiline)、布普品(bupropion)、奈法唑酮(nefazodone)、沃替西汀(vortioxetine)、鋰、氯氮平(clozapine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、帕潘立酮(paliperidone)、洛沙平(loxapine)、替沃噻噸(thiothixene)、匹莫齊特(pimozide)、硫利達嗪(thioridazine)、利培酮(risperidone)、阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、對乙醯胺基酚(acetaminophen)、硫唑嘌呤、甲胺喋呤、黴芬酸、來氟米特、二苯甲醯基甲烷(dibenzoylmethane)、西洛他唑(cilostazol)、己酮可可鹼(pentoxifylline)、度洛西汀、大麻類(cannabinoid)(例如大麻隆(nabilone))、西甲矽油(simethicone)、鎂加鋁(magaldrate)、鋁鹽、鈣鹽、鈉鹽、鎂鹽、海藻酸、阿卡波糖(acarbose)、阿必魯肽(albiglutide)、

阿格列汀(alogliptin)、二甲雙胍(metformin)、胰島素、賴諾普利(lisinopril)、阿替洛爾(atenolol)、阿托伐他汀、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、羅蘇伐他汀(rosuvastatin)及類似物。

【0243】天然來源之藥劑或補充劑亦可與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共晶體、溶劑化物、水合物、互變異構體、酯、N-氧化物或立體異構體、或其組成物結合使用以之治療神經退化性疾病、發炎性疾病、肌肉骨骼疾病或代謝疾病。例示性天然來源之藥劑或補充劑包括 $\omega$ -3脂肪酸、卡尼汀(carnitine)、胞磷膽鹼(citicoline)、薑黃素(curcumin)、銀杏素(ginkgo)、維生素E、維生素B (例如維生素B5、維生素B6或維生素B12)、石杉鹼甲(huperzine A)、磷脂醯絲胺酸、迷迭香(rosemary)、咖啡因(caffeine)、褪黑素(melatonin)、洋甘菊(chamomile)、聖約翰草(St. John's wort)、色胺酸及類似物。

## 實例

【0244】為了更完全地瞭解本文所述之發明，陳述以下實例。提供本申請案中所描述之合成及生物實例以說明本文所提供之化合物、醫藥組成物及方法且不應以任何方式解釋為限制其範圍。

## 合成方案

【0245】本文所提供之化合物可使用以下陳述的熟習此項技術者熟知之特定合成方案的修改，由易於得到之起始物質製備。應理解在提供典型或較佳方法條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)情況下，除非另外陳述，否則亦可使用其他方法條件。最佳反應條件可隨所用具體反應物或溶劑而變化，但該等條件可由熟習此項技術者利

用常規最佳程序確定。與製備本發明之例示性化合物之方法有關的通用方案另外描述於題為製備化合物之方法的部分中。

【0246】 另外，熟習此項技術者應顯而易見，防止某些官能基經歷非所需反應可能需要習知保護基。適於特定官能基之保護基以及適於保護及脫除保護基之條件係此項技術中熟知的。舉例而言，多種保護基以及其引入及移除描述於Greene等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第二版, Wiley, New York, 1991及其中引用之參考文獻中。

縮寫

【0247】 APCI表示大氣壓化學電離；Boc表示第三丁氧羰基；*t*-Bu表示第三丁基；DCI表示解吸化學電離；DMOS表示二甲亞砷；ESI表示電噴霧電離；HATU表示1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎢3-氧化物六氟磷酸鹽；HPLC表示高效液相層析法；LC表示液相層析；LC/MS表示液相層析法/質譜；MS表示質譜；NMR表示核磁共振；psi表示磅/平方吋；SFC表示超臨界流體層析法；及UV表示紫外光。

**實例1：乙酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物100)**

**實例1A：1,4-二氧雜螺[4.5]壬烷-8-甲酸乙酯**

【0248】 在迪恩-斯塔克分水器(Dean-Stark trap apparatus)存在下，在120°C下攪拌4-側氧基環己烷甲酸乙酯(11.70 mL，73.4 mmol)、乙-1,2-二醇(12.29 mL，220 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(1.397 g，7.34 mmol)於甲苯(200 mL)中之混合物180分鐘。用*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺中和反應混合物且接著減壓濃縮。殘餘物在矽膠上純化(0-30%乙酸乙酯/庚烷)，得到12.77 g呈澄清油狀之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4.01 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 2.32 (tt,  $J = 10.4, 3.8$  Hz, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.62 – 1.38 (m, 5H), 1.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

**實例1B：8-乙醯基-1,4-二氧雜螺[4.5]壬烷-8-甲酸乙酯**

【0249】在0°C下，向二異丙基胺(5.19 mL，36.4 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液中緩慢添加正丁基鋰，且內溫保持低於5°C。攪拌30分鐘後，在氮氣下將溶液冷卻至-78°C並緩慢添加實例1A (6.0 g，28.0 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液，且在相同溫度下，攪拌所得混合物30分鐘。接著，緩慢添加乙醯氯(2.59 mL，36.4 mmol)以維持溫度低於-60°C，並在-70°C下攪拌混合物2小時。用飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬滅反應，且用乙酸乙酯萃取水相。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，且殘餘物在矽膠上純化(0-70%乙酸乙酯/庚烷)，得到6.78 g呈澄清油狀之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4.19 – 4.11 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.90 (ddd,  $J = 13.9, 9.6, 4.6$  Hz, 2H), 1.54 (th,  $J = 13.6, 4.7$  Hz, 4H), 1.18 (dd,  $J = 7.6, 6.5$  Hz, 3H)。

**實例1C：1-乙醯基-4-側氧基環己烷-1-甲酸乙酯**

【0250】在環境溫度下，將實例1B (6.5 g，25.4 mmol)及HCl (21.13 mL，127 mmol)於丙酮(60 mL)中之混合物攪拌隔夜。減壓移除揮發性物質，且使殘餘物在水與二氯甲烷之間分配。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，得到5.46 g呈澄清油狀之標題化合物，不經進一步純化即使用。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.35 2.07 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.17 (t,  $J =$

7.1 Hz, 3H)。

*實例1D：4-(苯甲基胺基)-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯*

【0251】在迪恩-斯塔克分水器存在下，在回流下攪拌實例1C (9.7 g, 45.7 mmol)、苯甲基胺(14.98 mL, 137 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(0.087 g, 0.457 mmol)於甲苯(100 mL)中之混合物隔夜。減壓濃縮混合物，且將殘餘物與乙酸乙酯(50 mL)及3 N HCl (100 mL)之混合物一起攪拌30分鐘。藉由過濾收集沈澱，用乙酸乙酯/庚烷混合物洗滌並空氣乾燥，得到11.3 g呈鹽酸鹽形式之標題化合物。用6 N NaOH中和濾液並用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥並減壓過濾。殘餘物在矽膠上純化(0-70%乙酸乙酯/庚烷)，又得到0.77 g呈黃色固體狀之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.87 – 7.12 (m, 5H), 4.09 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.08 (dt, *J* = 20.7, 13.4 Hz, 6H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)；MS (ESI<sup>+</sup>)*m/z* 302.1 (M+H)<sup>+</sup>。

*實例1E：4-胺基-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯*

【0252】在50 mL壓力瓶中，向實例1D (11.2 g, 33.2 mmol)於四氫呋喃(110 mL)中之混合物中添加潮濕20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (2.2 g, 1.6 mmol)，並在50 psi氫氣下，在50°C下振盪反應22小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，且接著藉由過濾移出固體並用甲醇(1 L)洗滌。減壓濃縮濾液及洗滌液，得到7.9 g呈鹽酸鹽形式之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.46 (s, 3H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.17 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 1.78 (m, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

實例1F：4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸乙酯

【0253】向實例1E (7.8 g, 31.5 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺 (22.00 mL, 126 mmol)及2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(7.41 g, 36.2 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之懸浮液中添加2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V) (14.97 g, 39.4 mmol)，並在環境溫度下攪拌所得褐色溶液16小時。添加水，並攪拌混合物15分鐘。藉由過濾收集沈澱，用水洗滌，並空氣乾燥，得到12.1 g呈灰白色固體狀之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.87 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.84 (m, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)；MS (ESI<sup>+</sup>)*m/z* 398.0 (M+H)<sup>+</sup>。

實例1G：4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸

【0254】在環境溫度下，將實例1F (11.37 g, 28.6 mmol)及氫氧化鈉(7.15 mL, 57.2 mmol, 8 M溶液)於甲醇(100 mL)中之懸浮液攪拌16小時。減壓移除揮發性物質，且用1 N HCl酸化殘餘物。藉由過濾收集沈澱並在真空烘箱中乾燥，得到9.9 g呈白色固體狀之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.83 – 6.74 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.01 – 1.81 (m, 7H)；MS (ESI<sup>-</sup>)*m/z* 368.1 (M-H)<sup>-</sup>。

實例1H：*N*-(4-胺基-3-側氧基雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙

# 醯胺

【0255】 在110°C下，將實例1G (3.24 g，8.76 mmol)、疊氮磷酸二苯酯(2.84 mL，13.14 mmol)及三乙胺(3.66 mL，26.3 mmol)於甲苯(100 mL)中之混合物加熱2小時。將溶液冷卻至環境溫度並倒入150 mL之3 N HCl溶液中。攪拌混合物16小時，得到懸浮液。過濾沈澱，用乙酸乙酯洗滌，並空氣乾燥，得到白色固體狀的呈鹽酸鹽形式之標題化合物(1.63 g)。接著，用固體碳酸氫鈉鹼化濾液並用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液並在矽膠上純化(0-10%甲醇/二氯甲烷)，得到呈游離鹼形式之標題化合物(0.6 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.49 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.12 – 1.79 (m, 8H)。

實例11：*N*-(4-胺基-3-羥基雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺鹽酸鹽

【0256】 將實例1H (2.5 g，6.63 mmol)及硼氫化鈉(1.254 g，33.1 mmol)於甲醇/二氯甲烷之1:1混合物(50 mL)中之混合物攪拌24小時。減壓移除揮發性物質，且使殘餘物在水與二氯甲烷之間分配。分離有機部分，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並濃縮。接著用4 N HCl之二噁烷溶液處理殘餘物。用音波處理懸浮液並濃縮。真空乾燥殘餘物，得到2.82 g呈淺黃色固體狀之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.97 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.24 (td, *J* = 10.8, 9.9, 5.3 Hz, 1H), 1.96 – 1.51 (m, 9H)；MS

(ESI<sup>+</sup>)*m/z* 343.0 (M+H)<sup>+</sup>。

實例1J：*N,N'*-(2-側氧基雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]

【0257】用2-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎘六氟磷酸鹽(V) (0.756 g, 1.988 mmol)處理實例1H (0.5 g, 1.325 mmol)、2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙酸(0.339 g, 1.657 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(1.157 mL, 6.63 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物，且在環境溫度下攪拌反應混合物30分鐘，觀察到完全轉化。添加水，且攪拌所得混合物15分鐘。藉由過濾收集沈澱，用水洗滌，並在真空烘箱中在50°C下乾燥2小時，得到0.64 g呈白色固體狀之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (td, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 7.03 (ddd, *J* = 15.0, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.80 (dddd, *J* = 10.3, 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.10 – 1.90 (m, 4H), 1.81 (td, *J* = 11.6, 6.3 Hz, 2H)；MS (ESI<sup>+</sup>)*m/z* 527.0 (M+H)<sup>+</sup>。

實例1K：*N,N'*-(2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二基)雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]

【0258】向實例1J (0.63 g, 1.195 mmol)於二氯甲烷 (10 mL)及甲醇(10 mL)中之溶液中逐份添加硼氫化鈉(0.226 g, 5.97 mmol)，並在環境溫度下攪拌混合物4小時。移除揮發性物質，且用二氯甲烷/甲醇濕磨殘餘物，得到0.32 g呈白色固體狀之標題化合物。濃縮濾液且殘餘物在矽膠上純化(10-100%乙酸乙酯/庚烷)，得到0.21 g標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.00 (ddd, *J* =

12.4, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.78 (tdd,  $J = 9.1, 2.9, 1.2$  Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.41 (d,  $J = 13.3$  Hz, 4H), 4.00 (dd,  $J = 9.6, 3.1$  Hz, 1H), 2.23 (ddd,  $J = 12.1, 9.4, 2.2$  Hz, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 6H) ; MS (ESI<sup>+</sup>) $m/z$  529.1 (M+H)<sup>+</sup>。

實例1L : *N,N'*-[(2*S*)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]

【0259】 標題化合物係藉由對實例1K進行對掌性製備型SFC (超臨界流體層析)，作為自管柱溶離之第二個峰分離。製備型SFC係在THAR/Waters SFC 80系統上執行，在SuperChrom™軟體控制下運行。製備型SFC系統配備8向製備型管柱轉換器、CO<sub>2</sub>泵、改質劑泵、自動背壓調控器(ABPR)、UV偵測器及6位溶離份收集器。移動相包含由加壓至350 psi的Dewar絕乾未鑑定CO<sub>2</sub>供應的超臨界CO<sub>2</sub>，其中含甲醇改質劑，流動速率為70 g/min。管柱處於環境溫度，且背壓調控器設定成維持100巴。將樣品溶解於甲醇/二氯甲烷混合物(1:1)中，濃度為10 mg/mL。將樣品以1 mL (10 mg)注射液裝載至改質劑流中。移動相在30%甲醇:CO<sub>2</sub>下保持等濃度。溶離份收集係由時間觸發。該儀器裝備Chiralpak® AD-H管柱，其尺寸為21 mm i.d. × 250 mm長度，含5 μm粒子。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (ddd,  $J = 12.4, 11.4, 2.9$  Hz, 2H), 6.78 (dddd,  $J = 9.0, 8.0, 2.9, 1.2$  Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.41 (d,  $J = 13.5$  Hz, 4H), 4.00 (dd,  $J = 9.4, 3.0$  Hz, 1H), 2.23 (ddd,  $J = 12.3, 9.4, 2.3$  Hz, 1H), 2.03 (ddd,  $J = 12.3, 10.5, 4.7$  Hz, 1H), 1.89 (d,  $J = 10.7$  Hz, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.74 (ddd,  $J = 12.6, 6.7, 2.4$  Hz, 5H) ; MS (ESI<sup>+</sup>) $m/z$  529.1 (M+H)<sup>+</sup>。

實例1M：乙酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

【0260】 在0°C下，向實例1K之產物(7.80 g，14.73 mmol)、*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(1.88 g，15.4 mmol)及三乙胺(2.70 mL，19.4 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL)中之懸浮液中添加乙醯氯(1.35 mL，19 mmol)。移除冰水浴，並攪拌混合物30分鐘，且減壓濃縮。用乙酸乙酯稀釋殘餘物。用1 N HCl (40 mL)、水(25 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌混合物。有機部分經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，將其吸附至矽膠上，並在矽膠上純化(25-30%乙酸乙酯/二氯甲烷)，得到7.78 g呈白色固體狀之外消旋物質。對映異構體藉由對掌性製備型SFC (超臨界流體層析)分離。製備型SFC係在THAR/Waters SFC 80系統上執行，在SuperChrom™軟體控制下運行。製備型SFC系統配備8向製備型管柱轉換器、CO<sub>2</sub>泵、改質劑泵、自動背壓調控器(ABPR)、UV偵測器及6位溶離份收集器。移動相包含由加壓至350 psi的Dewar絕乾未鑑定CO<sub>2</sub>供應的超臨界CO<sub>2</sub>，其中含甲醇改質劑，流動速率為80 mL/min。管柱處於環境溫度，且背壓調控器設定成維持100巴。將樣品溶解於甲醇/二氯甲烷混合物(1:1)中，濃度為10 mg/mL。將樣品以1 mL (10 mg)注射液裝載至改質劑流中。移動相在40%甲醇:CO<sub>2</sub>下保持等濃度。溶離份收集係由時間觸發。該儀器裝備Chiralpak® AD-H管柱，其尺寸為21 mm i.d. × 250 mm長度，含5 μm粒子。

【0261】 由該對掌性分離得到的第二溶離化合物係標題化合物(2.97 g，5.19 mmol，35%產率)。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 7.00 (ddd, *J* = 16.6,

11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.79 (dddd,  $J = 8.6, 7.1, 2.9, 1.1$  Hz, 2H), 5.28 (dd,  $J = 9.5, 2.4$  Hz, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 4H), 2.39 (ddd,  $J = 14.1, 9.4, 2.9$  Hz, 1H), 2.21 (dd,  $J = 11.6, 7.6$  Hz, 1H), 2.02 (td,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (dd,  $J = 9.1, 6.9$  Hz, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 5H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  570.7 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例2：二氫磷酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物101)**

*實例2A：磷酸(S)-1,4-雙(2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基)雙環[2.2.2]辛2-基酯二第三丁酯*

【0262】向實例1L之產物(0.200 g, 0.378 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.1 mL)中之溶液中添加0.45 M 1*H*-四唑之乙腈溶液(2.1 mL, 0.945 mmol)，隨後添加二乙胺基磷酸二第三丁酯(0.21 mL, 0.76 mmol)，並在50°C下攪拌混合物1小時，且接著使其冷卻至室溫。在室溫下，將過氧化氫(0.39 mL, 3.82 mmol)添加至反應物中，接著攪拌2.5小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及鹽水洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並減壓濃縮。殘餘物在矽膠上純化(3%乙醇/二氯甲烷)。仍不純之物質在矽膠上再純化(40%乙酸乙酯/二氯甲烷)，得到標題化合物(0.124 g, 0.172 mmol, 46%產率)，不經進一步純化即使用。LC/MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  721 (M+H)<sup>+</sup>。

*實例2B：二氫磷酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯*

【0263】將實例2A (0.1244 g, 0.172 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.60 mL)及2,2,2-三氟乙酸(0.20 mL, 2.61 mmol)中之溶液攪拌16小時，且接著減壓

濃縮。殘餘物藉由反相層析法(Phenomenex® Luna® 250×30 mm 10 μm C18管柱，60 mL/min，15-95%的乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液梯度)純化，得到標題化合物(0.035 g，0.058 mmol，34%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 4.2 Hz, 2H), 7.07 (ddd, *J* = 33.3, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.85 (dddd, *J* = 31.0, 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 4.59 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (dd, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.45 – 2.28 (m, 2H), 2.18 (td, *J* = 12.8, 12.3, 5.7 Hz, 1H), 2.11 – 1.97 (m, 2H), 1.79 (dt, *J* = 14.5, 9.6 Hz, 5H); MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 607 (M-H)<sup>-</sup>。

**實例3：(2*S*)-2-胺基-4-({(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基}氧基)-4-側氧基丁酸(化合物102)**

【0264】用1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽(24 mg, 0.062 mmol)及(*S*)-2-((第三丁氧羰基)胺基)琥珀酸(20 mg, 0.086 mmol)處理實例1L之產物(30 mg, 0.057 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.025 mL，0.142 mmol)中之懸浮液。在25°C下攪拌反應混合物20小時，且接著減壓濃縮。用三氟乙酸(0.2 mL)稀釋殘餘物且藉由HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱250 mm × 21.2 mm，流動速率25 mL/min，0-60%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸/水))純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(24 mg，0.03 mmol，53%產率)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.32 (d, *J* = 22.4 Hz, 3H), 7.66 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 3H), 7.07 – 6.95 (m, 2H), 6.84 – 6.74 (m, 2H), 5.55 – 5.34 (m, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 4H), 4.38 – 4.21 (m, 1H), 2.96 – 2.83 (m,

2H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.27 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 2.13 – 1.68 (m, 8H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  645 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例4：(2-甲氧基乙氧基)乙酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物103)**

【0265】 用1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽(24 mg, 0.062 mmol)及2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸(11 mg, 0.082 mmol)處理實例1L之產物(30 mg, 0.057 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.025 mL, 0.142 mmol)中之懸浮液。在25°C下攪拌反應混合物20小時，且接著減壓濃縮。殘餘物在HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5  $\mu$ m 100 Å AXIA™管柱250 mm  $\times$  21.2 mm，流動速率25 mL/min，10-80%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸/水))純化，得到標題化合物(18 mg, 0.027 mmol, 49%產率)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (td,  $J = 8.8, 2.2$  Hz, 2H), 7.01 (ddd,  $J = 11.0, 7.8, 2.9$  Hz, 2H), 6.79 (td,  $J = 9.4, 3.0$  Hz, 2H), 5.43 – 5.36 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 4H), 4.09 (d,  $J = 3.2$  Hz, 2H), 3.64 – 3.54 (m, 2H), 3.44 (t,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.43 (dt,  $J = 12.8, 5.7$  Hz, 1H), 2.23 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 2.00 (dd,  $J = 13.1, 5.9$  Hz, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 6H), 1.88 – 1.79 (m, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  646 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例5：甲氧基乙酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物104)**

【0266】 用1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽(24 mg, 0.062 mmol)及2-甲氧基乙酸(8 mg,

0.089 mmol)處理實例1L之產物(30 mg, 0.057 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.025 mL, 0.142 mmol)中之懸浮液。在25°C下攪拌反應混合物20小時，且接著減壓濃縮。殘餘物在HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™管柱250 mm × 21.2 mm, 流動速率25 mL/min, 10-80%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸/水))純化，得到標題化合物(17 mg, 0.028 mmol, 50%產率)。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 3.8 Hz, 2H), 7.01 (td, *J* = 11.2, 2.9 Hz, 2H), 6.79 (tdd, *J* = 10.0, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.40 (dd, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 4H), 4.06 – 3.95 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.90 (m, 2H), 1.85 (ddd, *J* = 24.9, 11.7, 5.7 Hz, 5H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 602 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例6：乙氧基乙酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物105)**

【0267】 用1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽(24 mg, 0.062 mmol)及2-乙氧基乙酸(9 mg, 0.086 mmol)處理實例1L之產物(30 mg, 0.057 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.025 mL, 0.142 mmol)中之懸浮液。在25°C下攪拌反應混合物20小時，且接著減壓濃縮。殘餘物在HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™管柱250 mm × 21.2 mm, 流動速率25 mL/min, 10-80%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸/水))純化，得到標題化合物(16 mg, 0.026 mmol, 46%產率)。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.62 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.9,

3.0 Hz, 2H), 7.01 (ddd,  $J = 11.5, 8.7, 2.8$  Hz, 2H), 6.83 – 6.75 (m, 2H), 5.39 (dd,  $J = 9.7, 2.1$  Hz, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 4H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 2.42 (ddd,  $J = 14.1, 9.4, 3.0$  Hz, 1H), 2.22 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.75 (m, 5H), 1.11 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ; MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  616 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例7：4-((2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基)氧基)-4-側氧基丁酸(化合物106)**

【0268】 將實例1L之產物(14 mg, 0.026 mmol)及*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(3.23 mg, 0.026 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之懸浮液冷卻至0°C並用二氫呋喃-2,5-二酮(5.29 mg, 0.053 mmol)處理。在25°C下攪拌反應混合物20小時，接著使溫度升至40°C，並攪拌反應72小時。減壓濃縮混合物，且殘餘物在HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5  $\mu$ m 100 Å AXIA™管柱250 mm  $\times$  21.2 mm，流動速率25 mL/min，10-80%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸/水))純化，得到標題化合物(13 mg, 0.021 mmol, 78%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.21 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 7.00 (ddd,  $J = 14.7, 11.4, 2.9$  Hz, 2H), 6.79 (tdd,  $J = 9.0, 2.8, 1.2$  Hz, 2H), 5.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 2.9$  Hz, 4H), 2.51 – 2.37 (m, 3H), 2.24 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 1.99 – 1.73 (m, 8H) ; MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  630 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例8：碳酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯乙酯(化合物107)**

【0269】 在室溫下，向實例1L之產物(0.0500 g, 0.094 mmol)於吡啶(0.10 mL, 1.24 mmol)中之懸浮液中添加氯甲酸乙酯(10  $\mu$ L, 0.105

mmol)，並攪拌混合物16小時，且接著加熱至50°C，保持8小時。再添加一等分氯甲酸乙酯(10  $\mu$ L，0.105 mmol)。在50°C下攪拌混合物5小時，且再次添加氯甲酸乙酯(10  $\mu$ L，0.105 mmol)。攪拌混合物4小時，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )並減壓濃縮。殘餘物在矽膠上純化(10%乙酸乙酯/二氯甲烷)，得到標題化合物(0.026 g，0.044 mmol，46%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (dt,  $J = 9.9, 8.8$  Hz, 2H), 6.99 (ddd,  $J = 17.9, 11.4, 2.9$  Hz, 2H), 6.84 – 6.75 (m, 2H), 5.26 (dd,  $J = 9.2, 2.0$  Hz, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 4H), 4.16 – 3.99 (m, 2H), 2.40 (ddd,  $J = 14.3, 9.3, 2.7$  Hz, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.00 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 1.97 – 1.70 (m, 7H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)；MS (ESI $^-$ )  $m/z$  598 (M-H) $^-$ 。

**實例9：二乙基胺基甲酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基酯(化合物108)**

**實例9A：***N,N'*-[(2*S*)-2-({[(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)氧基]羰基}氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]

**【0270】** 將實例1L之產物(0.40 g，0.756 mmol)及*N,N'*-二琥珀醯亞胺基碳酸酯(0.58 g，2.27 mmol)於吡啶(1 mL)中之混合物加熱至50°C，保持4小時。減壓濃縮反應混合物。用鹽水及 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液處理濃縮物，並用乙酸乙酯萃取(2 $\times$ )。合併之有機層經無水 $\text{MgSO}_4$ 乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物在40 g 二氧化矽管柱上，使用Biotage Isolera<sup>TM</sup> One flash系統純化，用庚烷/乙酸乙酯(4:6至3:7)溶離，得到標題化合物(0.292 g，58%)。MS (ESI $^+$ )  $m/z$  670.2 (M+H) $^+$ 。

**實例9B：**二乙基胺基甲酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環

## [2.2.2] 辛2-基酯

【0271】 在室溫下，將實例9A之產物(0.061 g, 0.091 mmol)及二乙胺(38  $\mu$ L, 0.367 mmol)於四氫呋喃(0.30 mL)中之溶液攪拌1小時。接著用乙酸乙酯稀釋混合物，用1 N NaOH及鹽水洗滌，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )並減壓濃縮。殘餘物在矽膠上純化(20-25%乙酸乙酯/二氯甲烷)，得到標題化合物(0.024 g, 0.038 mmol, 42%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (q,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.00 (ddd,  $J = 13.1, 11.4, 2.9$  Hz, 2H), 6.79 (tdd,  $J = 8.6, 2.9, 1.2$  Hz, 2H), 5.15 – 5.08 (m, 1H), 4.42 (m, 4H), 3.19 (p,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 2.36 (ddd,  $J = 14.2, 9.2, 2.8$  Hz, 1H), 2.17 – 1.69 (m, 9H), 1.04 (d,  $J = 8.6$  Hz, 6H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  628.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

**實例10：(膦醯氧基)乙酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物109)**

**實例10A：[(二第三丁氧基膦醯基)氧基]乙酸苯甲酯**

【0272】 向2-羥基乙酸苯甲酯(0.276 mL, 1.942 mmol)及0.45 M 1H-四唑之乙腈溶液(12.5 mL, 5.63 mmol)之溶液中添加二乙胺基磷酸二第三丁酯(0.80 mL, 2.87 mmol)，在室溫下並攪拌混合物2小時，且接著冷卻至0°C。添加過氧化氫(1.0 mL, 9.79 mmol)，並攪拌反應90分鐘。用乙酸乙酯(15 mL)稀釋混合物，用飽和 $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )並減壓濃縮。殘餘物在矽膠上純化(10%乙酸乙酯/二氯甲烷)，得到標題化合物(0.718 g, 2.0 mmol, 定量)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.42 – 7.31 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.54 (d,  $J = 9.7$  Hz, 2H), 1.39 (s, 18H)。

**實例10B：**[(二第三丁氧基磷醯基)氧基]乙酸

【0273】將實例10A之產物(0.2376 g, 0.663 mmol)及1 M氫氧化鈉(0.73 mL, 0.730 mmol)於甲醇(0.75 mL)及四氫呋喃(0.75 mL)中之溶液攪拌10分鐘，用水(8 mL)稀釋，並用乙酸乙酯萃取(8 mL)。用1 N HCl(0.8 mL)中和水性部分，用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 6 mL)萃取，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)並濃縮，得到呈澄清油狀之標題化合物(0.145 g, 0.54 mmol, 81%產率)。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 4.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 0.5 Hz, 18H)。

**實例10C：**[(二第三丁氧基磷醯基)氧基]乙酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

【0274】在室溫下，將實例10B之產物(0.0277 g, 0.103 mmol)、HATU (1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽) (0.0473 g, 0.124 mmol)及三乙胺(0.020 mL, 0.143 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.30 mL)中之溶液攪拌15分鐘，且接著添加實例1L之產物(0.050 g, 0.095 mmol)。攪拌混合物隔夜，用乙酸乙酯稀釋，用水、1 N NaOH及鹽水洗滌，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)並減壓濃縮。殘餘物在矽膠上純化(25-50%乙酸乙酯/二氯甲烷)，得到實例1L之產物與標題化合物之約1:1混合物(39.2 mg混合物，約31%產物產率)。該混合物不經純化即使用。LC/MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 667 (M-2(*t*-Bu)+H)<sup>+</sup>。

**實例10D：**(磷醯氧基)乙酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

【0275】在室溫下，將來自實例10C之混合物(約0.025 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(40  $\mu$ L, 0.523 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.20 mL)中之溶液攪拌1

小時。濃縮混合物且藉由製備型HPLC (Phenomenex® Luna® 250×30 mm 10 μm C18管柱，60 mL/min，15-95%梯度的乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液)純化，得到含殘留二甲亞碲之產物。該物質用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，濃縮並真空乾燥，得到標題化合物(0.014 g，0.021 mmol，41.7%產率)。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (td, *J* = 8.9, 6.3 Hz, 2H), 7.00 (ddd, *J* = 14.0, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.79 (ddd, *J* = 12.8, 9.0, 2.9 Hz, 2H), 5.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 6H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.30 – 2.15 (m, 1H), 2.06 – 1.72 (m, 8H); MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 664.8 (M-H)<sup>-</sup>。

**實例11：碳酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(磷醯氧基)甲酯(化合物110)**

*實例11A：O-(氯甲基) S-丙基硫代碳酸酯*

**【0276】** 在1 L圓底燒瓶中，將*N,N*-二異丙基乙胺(33.1 mL，189 mmol)及丙烷-1-硫醇(16 mL，172 mmol)溶解於甲基第三丁基醚(345 mL)中，並將燒瓶冷卻至<5°C，隨後經由注射器逐滴添加氯甲酸氯甲酯(16.08 mL，181 mmol)。攪拌反應隔夜，同時升溫至室溫。用100 mL 1 M HCl (水溶液)處理所得白色懸浮液並分離各層。用1 M HCl (2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，接著經無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮，得到29 g呈無色油狀之標題化合物，不經額外純化即使用。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5.77 (s, 2H), 2.90 (dd, *J* = 7.6, 6.9 Hz, 2H), 1.71 (dt, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

*實例11B：O-(碘甲基) S-丙基硫代碳酸酯*

**【0277】** 將實例11A (29.5 g，175 mmol)溶解於丙酮(200 mL)中並

添加碘化鈉(52.4 g, 350 mmol)。用箔覆蓋燒瓶後，將反應混合物加熱至 40°C。90分鐘後，將燒瓶冷卻至室溫，並經由濾過燒結漏斗移除固體材料。接著，將濾液減壓濃縮至約30 mL。用甲基第三丁基醚(300 mL)稀釋溶液並用水(3 × 50 mL)及飽和硫代硫酸鈉水溶液(2 × 25 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，且接著經無水硫酸鈉乾燥。真空濃縮混合物，得到粗油狀物，不經額外純化即使用(44.8 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5.99 (s, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 1.70 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

**實例11C：磷酸二苯甲酯銀(1+)鹽**

【0278】 使一氫磷酸二苯甲酯(26.7 g, 96 mmol)懸浮於300 mL去離子水中，並添加氫氧化鈉溶液(1 M水溶液，96 mL, 96 mmol)。在室溫下攪拌所得懸浮液30分鐘，此時引起完全溶解且達到約pH 6-7。經由加料漏斗逐滴添加單獨的硝酸銀(I) (17.12 g, 101 mmol)於150 mL水中之溶液，同時劇烈攪拌。所得白色固體藉由濾過600 mL燒結漏斗進行分離。用丙酮(2 × 200 mL)及甲基第三丁基醚(200 mL)洗滌分離之固體，且接著在真空烘箱中，在70°C下乾燥至恆重，得到34.1 g呈白色固體狀之標題化合物，不經額外純化或表徵即使用。

**實例11D：O-([雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基)甲基S-丙基硫代碳酸酯**

【0279】 將實例11B (44.8 g, 172 mmol)溶解於乙腈(344 mL)中並整份添加實例11C (66.3 g, 172 mmol)。在N<sub>2</sub>下，在室溫下攪拌所得淺黃色懸浮液3小時。經由濾過燒結漏斗移除固體材料，且用100 mL乙酸乙酯稀釋濾液且接著再過濾。真空濃縮濾液，得到呈淺黃色油狀之標題化合物，不經額外純化即使用(63.8 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

ppm 7.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 10H), 5.65 (d,  $J = 13.9$  Hz, 2H), 5.07 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H), 2.92 – 2.69 (m, 2H), 1.66 (hept,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  411.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

**實例11E：氯甲酸{[雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基}甲酯**

【0280】向25 mL圓底燒瓶中裝入實例11D (25.5 g, 62.1 mmol)及攪拌棒。在冰水浴中冷卻至<5°C後，逐滴添加磷醯氯(6.06 mL, 74.6 mmol)。在相同溫度下攪拌溶液30分鐘，且接著使其升溫至室溫，保持1小時，此時<sup>1</sup>H NMR分析顯示完全轉化。在真空中，在35°C下移除揮發性物質。將所得粗油狀物裝載至330 g矽膠管柱上並經由急驟層析法純化，用0:100至50:50乙酸乙酯:庚烷經15分鐘溶離且接著用50:50乙酸乙酯:庚烷等濃度溶離5分鐘，得到12.5 g呈淺黃色油狀之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.41 – 7.30 (m, 10H), 5.62 (d,  $J = 14.5$  Hz, 2H), 5.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H)。

**實例11F：碳酸{[雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基}甲基(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基酯**

【0281】將實例11E (2.0670 g, 5.58 mmol)及*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(0.69 g, 5.67 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL)中之懸浮液攪拌2分鐘，並添加實例1L之產物(1.5 g, 2.83 mmol)且接著添加三乙胺(1.0 mL, 7.17 mmol)。攪拌混合物1小時，且接著用水淬滅並減壓濃縮。殘餘物用乙酸乙酯稀釋且接著用1 N HCl (水溶液)、水及鹽水洗滌。乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)有機部分並減壓濃縮。殘餘物在矽膠上純化(50-90%乙酸乙酯/庚烷, 40 g Teledyne Isco RediSep Rf Gold®)，得到白色固體，自乙酸乙酯(約0.5體積)及第三丁基甲基醚(約4體積)結晶，得到標題化合物(1.42 g, 1.64

mmol, 58%產率)。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 10H), 7.02 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 14.3, 5.7 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 12.9, 5.7 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 4H), 4.50 – 4.33 (m, 4H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.29 (m, 8.1 Hz, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.73 (m, 6H); LC/MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 863 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例11G：**碳酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基酯(磷醯氧基)甲酯

**【0282】** 在20 mL Barnstead Hast C反應器中，向實例11F (0.030 g, 0.035 mmol)於四氫呋喃(1.0 mL)及4 N HCl之二噁烷溶液(0.019 mL, 0.077 mmol)中之溶液中添加5% Pd/C (潮濕, JM#9) (5.91 mg, 0.025 mmol)。用氫氣淨化反應器，並在50 psi氫氣下，在25°C下以1200 RPM攪拌混合物。1小時後，使混合物通氣並過濾。減壓濃縮濾液並使其與甲苯共沸。用1:1甲基第三丁基醚:庚烷使所得材料形成漿液並經由過濾分離固體。將固體溶解於丙酮中並濃縮以移除前述溶劑。接著將該材料溶解於乙腈(5 mL)及水(1 mL)中並凍乾，得到標題化合物(1.02 g, 1.49 mmol, 92%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 5.9 Hz, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 15.7, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.79 (td, *J* = 9.5, 2.8 Hz, 2H), 5.47 (ddd, *J* = 24.8, 13.2, 5.5 Hz, 2H), 5.35 (dd, *J* = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 4H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.06 – 1.69 (m, 8H); MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 680.6 (M-H)<sup>-</sup>。

**實例12：**[4-((2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基}氧基)-4-側氧基丁基]膦酸(化合物111)

【0283】在室溫下，向4-膦醯丁酸(0.0509 g，0.303 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.60 mL)及催化用*N,N*-二甲基甲醯胺(1滴)中之懸浮液中添加草醯氯(0.030 mL，0.344 mmol)，並攪拌混合物1小時。接著減壓濃縮混合物，且將殘餘物溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.60 mL)中。添加實例1L之產物(0.158 g，0.30 mmol)，隨後添加*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(0.037 g，0.30 mmol)及三乙胺(0.060 mL，0.430 mmol)。攪拌反應2小時，且接著使其升溫至70°C並攪拌4天。混合物在乙酸乙酯與1 N HCl (1 mL，水溶液)之間分配。用水及鹽水洗滌有機部分，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並減壓濃縮。殘餘物藉由製備型LC (YMCTriArt™ C18 Hybrid 5μm管柱，50 × 100 mm，140 mL/min，3 - 100%梯度的乙腈/25 mM碳酸氫銨緩衝液，該緩衝液用濃NH<sub>4</sub>OH水溶液調至pH 10)純化，得到標題化合物(0.025 g，0.037 mmol，12%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (dt, *J* = 13.6, 8.9 Hz, 2H), 6.99 (ddd, *J* = 14.6, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.79 (ddd, *J* = 9.1, 6.1, 2.8 Hz, 2H), 5.32 (dd, *J* = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.48 – 2.18 (m, 5H), 2.05 – 1.64 (m, 9H), 1.44 (m, 2H)；MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 677.0 (M-H)<sup>-</sup>。

**實例13：**(苯甲基氧基)乙酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物112)

【0284】向實例1L之產物(0.3 g，0.567 mmol)、2-(苯甲基氧基)乙酸(0.141 g，0.850 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.30 mL，1.70 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之懸浮液中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-

1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽(0.648 g, 1.71 mmol), 並在環境溫度下攪拌混合物16小時。添加水, 且用二氯甲烷(2 × 100 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層, 經無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 且殘餘物藉由HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100ÅXIA™管柱(250 mm × 50 mm)。經25分鐘使用30-100%梯度的乙腈(A)及0.1%三氟乙酸/水(B), 流動速率50 mL/min)純化, 得到380 mg標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.66 (d, *J* = 19.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 4H), 6.99 (ddd, *J* = 17.3, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.79 (dddd, *J* = 18.7, 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.46 (dd, *J* = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 4.59 – 4.50 (m, 2H), 4.52 – 4.34 (m, 4H), 4.14 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 2.44 (td, *J* = 10.6, 9.1, 5.4 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.02 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 4H), 1.84 (d, *J* = 11.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 694.0 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例14：[3-(膦醯氧基)苯基]乙酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物113)**

*實例14A：{3-[(二第三丁氧基膦醯基)氧基]苯基}乙酸甲酯*

**【0285】** 在0°C下, 向2-(3-羥基苯基)乙酸甲酯(2.5 g, 15 mmol)及1*H*-四唑(67 mL, 30 mmol, 0.45 M之乙腈溶液)於無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)中之溶液中添加二異丙基胺基磷酸二第三丁酯(7.1 mL, 23 mmol)。使所得溶液升溫至環境溫度並攪拌4.5小時。將反應混合物冷卻至0°C, 並添加第三丁基過氧化物(70%水溶液, 6.2 mL, 45 mmol)。使所得混合物升溫至環境溫度, 攪拌1小時, 且接著用飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液(50 mL)洗滌。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾並減壓濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法純

化( $\text{SiO}_2$ ，0 - 50%乙酸乙酯/庚烷)，得到呈無色油狀之標題化合物(4.77 g，13.3 mmol，89%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.32 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.44 (d,  $J = 0.7$  Hz, 18H)。

**實例14B：**{3-[(二第三丁氧基磷醯基)氧基]苯基}乙酸

**【0286】** 向實例14A之產物(4.77 g，13.3 mmol)於四氫呋喃(15 mL)及水(5 mL)中之冷(0°C冰浴)溶液中添加氫氧化鋰(0.96 g，40 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物2小時，且接著添加1.0 M HCl以將反應混合物酸化至pH 3.0。用乙酸乙酯(50 mL)萃取反應混合物。用水(50 mL)洗滌有機部分，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並減壓濃縮，得到呈黃色油狀之標題中間物(3 g，8.7 mmol，65%產率)，不經純化即使用。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.32 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.11 (dq,  $J = 4.0, 2.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.46 – 1.43 (m, 18H)。

**實例14C：**{3-[(二第三丁氧基磷醯基)氧基]苯基}乙酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

**【0287】** 向實例1L之產物(1 g，2 mmol)及實例14B之產物(0.68 g，2.0 mmol)於 $N,N$ -二甲基甲醯胺(10.73 mL)中之混合物中添加三乙胺(1.1 mL，7.6 mmol)，隨後添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎢3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU，0.79 g，2.1 mmol)。在環境溫度下攪拌該混合物20小時，且接著過濾反應混合物並減壓濃縮。殘餘物直接藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5  $\mu\text{m}$  OBD管柱，30 × 100 mm，流動速率40 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙

酸)]純化，得到標題中間物(0.49 g，0.58 mmol，31%產率)。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (dt, *J* = 18.7, 8.9 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 3H), 6.96 (ddd, *J* = 26.8, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.77 (ddd, *J* = 8.8, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 6.71 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.37 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 2.40 (ddd, *J* = 13.9, 9.0, 2.6 Hz, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 1.89 – 1.69 (m, 8H), 1.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 18H)。

**實例14D：**[3-(*膦醯*氧基)苯基]乙酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

**【0288】** 向實例14C之產物(0.49 g，0.58 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.6 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL)。攪拌反應混合物1小時，且接著減壓濃縮。真空乾燥所得固體2天，得到標題化合物(0.43 g，0.58 mmol，定量產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (dt, *J* = 15.4, 8.9 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 3H), 7.02 – 6.91 (m, 2H), 6.76 (ddt, *J* = 35.0, 9.1, 1.8 Hz, 3H), 5.38 (dd, *J* = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.41 (dd, *J* = 14.1, 9.5 Hz, 1H), 2.29 (td, *J* = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.96 – 1.72 (m, 8H)；MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 744 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例15：**3-[2,4-二甲基-6-(*膦醯*氧基)苯基]-3-甲基丁酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物114)

**實例15A：**3-(2-{[雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基}-4,6-二甲基苯基)-3-甲基

丁酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

【0289】 向實例1L之產物(0.150 g, 0.283 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.042 g, 0.340 mmol)及3-(2-((雙(苯甲基氧基)磷醯基)氧基)-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸(0.178 g, 0.368 mmol, CAS # 153910-62-4, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1993, 3(8), 1761-1766)於*N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.087 g, 0.45 mmol)，並攪拌混合物隔夜。接著用鹽水及飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取(2×)。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物在40 g二氧化矽管柱上，使用Biotage Isolera™ One flash系統純化，用庚烷/乙酸乙酯(4:6至3:7)溶離，得到0.101 g標題化合物(36%)。MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 993.4 (M+H)<sup>+</sup>。

實例15B：3-[2,4-二甲基-6-(磷醯氧基)苯基]-3-甲基丁酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

【0290】 將實例15A (97.0 mg, 0.098 mmol)及三氟乙酸(0.15 mL, 1.95 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL)中之混合物攪拌3天。減壓濃縮反應混合物並藉由在Phenomenex® Luna® C18管柱(250 × 30 mm, 10 μm粒度)上執行的反相HPLC，使用20%至100%梯度的乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液經26分鐘以流速50 mL/min純化，得到標題化合物(57.5 mg, 58%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.35 (dt, *J* = 19.5, 8.7 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.91 (dd, *J* = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 6.87 – 6.77 (m, 2H), 6.72 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.63 – 6.53 (m, 1H), 5.33 (dd, *J* = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.32 (a of ab, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.14 (b of ab, *J* =

14.8 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.49-2.38 (m, 4H), 2.26 (td,  $J = 11.5, 11.0, 5.8$  Hz, 1H), 2.05 – 1.69 (m, 8H), 1.63 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  813.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例16：[2-(磷醯氧基)苯基]乙酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物115)**

*實例16A：(2-[[雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基]苯基)乙酸甲酯*

【0291】 將二異丙基胺基磷酸二苯甲酯(1.35 mL, 3.61 mmol)添加至2-(2-羥基苯基)乙酸甲酯(0.48 g, 2.89 mmol; Advanced ChemBlocks)及1*H*-四唑(0.45 M之乙腈溶液, 16.05 mL)於二甲基乙醯胺(5.8 mL)中之經攪拌溶液中。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時, 且接著將其冷卻至0°C。逐滴添加過氧化氫溶液(30重量%, 0.738 mL)。使經30分鐘時間反應混合物緩慢升溫至環境溫度且再攪拌2小時, 隨後將其再冷卻至0°C。整份添加飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL), 且使所得混合物在乙酸乙酯(2 × 50 mL)與硫代硫酸鈉水溶液(1.0 M, 30 mL)之間分配。合併有機相, 經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC [YMCTriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱, 50 × 100 mm, 流動速率140 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液, 用氫氧化銨調至pH 10)]純化, 得到標題化合物(1.12 g, 2.63 mmol, 91%產率)。MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  427 (M+H)<sup>+</sup>。

*實例16B：(2-[[雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基]苯基)乙酸*

【0292】 在0°C下, 在水(10.4 mL)及四氫呋喃(26.1 mL)之溶劑混合物中攪拌實例16A之產物(1.12 g, 2.63 mmol)。經2分鐘時間逐滴添加LiOH水溶液(0.3 M, 26.1 mL)。在0°C下攪拌反應混合物1小時且使其經30分鐘時間緩慢升溫至環境溫度。添加HCl水溶液(1.0 M)以將pH調至

3.0。用乙酸乙酯萃取所得混合物。有機層先用水洗滌且接著用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到標題化合物(1.15 g，2.79 mmol，定量產率)。MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  413 (M+H)<sup>+</sup>。

*實例16C*：(2-([雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基)苯基)乙酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

【0293】將雙(四亞甲基)氟甲脒六氟磷酸鹽(BTFFH，564 mg，1.78 mmol)及實例16B之產物(490 mg，1.19 mmol)裝入20 mL小瓶中。整份添加二氯甲烷(4.75 mL)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.93 mL)之溶劑混合物。在環境溫度下攪拌所得混合物30分鐘。依序添加實例1L之產物(755 mg，1.43 mmol)及*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(36.3 mg，0.30 mmol)，並密封小瓶且在環境溫度下攪拌18小時。使所得反應混合物在水(10 mL)與二氯甲烷(10 mL)之間分配。有機層經無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC [YMCTriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱，50 × 100 mm，流動速率140 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至pH 10)]純化，得到標題化合物(0.22 g，0.24 mmol，20%產率)。MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  923 (M+H)<sup>+</sup>。

*實例16D*：[2-(磷醯氧基)苯基]乙酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

【0294】在20 mL Barnstead Hast C反應器中，將鈀/碳(43 mg，0.19 mmol；5重量%裝載量(乾重))添加至實例16C之產物(212 mg，0.23 mmol)於四氫呋喃(9 mL)中之溶液中，隨後添加HCl溶液(4.0 M之二噁烷溶液，0.126 mL)。在氫氣(50 psi)下，在25°C下攪拌反應混合物8.5分鐘。接著過濾所得混合物並減壓濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(3 mL)中且藉

由製備型HPLC [YMCTriArt™ C18 Hybrid 5  $\mu$ m管柱，50  $\times$  100 mm，流動速率140 mL/min，0-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液)]純化，得到標題化合物(105 mg，0.14 mmol，56%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.35 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.10 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 6.74 – 6.66 (m, 1H), 5.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.57 – 4.46 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.83 – 3.45 (m, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.08 – 1.58 (m, 8H)；MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 743 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例17：甲基{3-[(磷醯氧基)甲基]吡啶-2-基}胺基甲酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物116)**

*實例17A：[3-(羥基甲基)吡啶-2-基] 甲基胺基甲酸丙-2-烯-1-基酯*

**【0295】** 將氯甲酸烯丙基酯(2.90 mL，27.1 mmol)添加至(2-(甲基胺基)吡啶-3-基)甲醇(3.0 g，21.7 mmol)於乙酸乙酯(15 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)之混合物中之懸浮液中，且在環境溫度下攪拌所得反應混合物16小時。將混合物轉移至分液漏斗中，並分離各層。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到標題化合物(4.0 g，18 mmol，83%)。MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 223 (M+H)<sup>+</sup>。

*實例17B：(3-{[(二第三丁氧基磷醯基)氧基] 甲基} 吡啶-2-基) 甲基胺基甲酸丙-2-烯-1-基酯*

**【0296】** 利用實例16A中所述之反應及純化條件，用二異丙基胺基磷酸二第三丁酯取代二異丙基胺基磷酸二苯甲酯，並用實例17A之產物取

代2-(2-羥基苯基)乙酸甲酯，得到標題化合物。MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  415 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例17C：磷酸二第三丁酯[2-(甲基胺基)吡啶-3-基]甲酯**

【0297】將實例17B之產物(750 mg，1.81 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)及乙酸乙酯(5 mL)之溶劑混合物中。依序添加1,3-二甲基巴比妥酸(367 mg，2.35 mmol)及肆(三苯基磷)鈰(0) (42 mg，0.036 mmol)。在環境溫度下攪拌所得反應混合物1小時，濃縮且接著直接藉由急驟層析法(矽膠，20-100%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到標題化合物(0.3 g，0.91 mmol，50%產率)。MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  331 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例17D：氯甲酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯**

【0298】在環境溫度下，將吡啶(0.087 mL，1.07 mmol)添加至實例1L之產物(515 mg，0.97 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之經攪拌混合物中。經3分鐘之時間逐滴添加三光氣(101 mg，0.34 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液。在環境溫度下攪拌所得混合物18小時，且接著直接經由急驟層析法(SiO<sub>2</sub>，20%至80%丙酮/庚烷)純化，得到標題化合物(0.4 g，0.68 mmol，70%產率)。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.50 (s, 1H), 7.46 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03 (dd,  $J$  = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J$  = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.01 (dd,  $J$  = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 2.24 (ddd,  $J$  = 12.5, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 1H), 1.98 – 1.68 (m, 8H)。

**實例17E：甲基{3-[(磷醯氧基)甲基]吡啶-2-基}胺基甲酸(2S)-1,4-雙[2-(4-**

氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

【0299】 將實例17C之產物(27.9 mg, 0.084 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)中。添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.024 mL, 0.135 mmol)，隨後添加實例17D之產物(50 mg, 0.084 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物18小時且接著減壓濃縮。將所得殘餘物溶解於二氯甲烷(2 mL)中並整份添加三氟乙酸(2.0 mL, 26 mmol)。在環境溫度下攪拌30分鐘後，減壓濃縮反應混合物且接著藉由製備型HPLC [YMCTriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱, 50 × 100 mm, 流動速率140 mL/min, 5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至pH 10)]純化，得到標題化合物(28 mg, 0.036 mmol, 43%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 8.31 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 3H), 7.02 – 6.90 (m, 2H), 6.84 – 6.75 (m, 2H), 5.37 – 4.94 (m, 2H), 4.70 – 4.59 (m, 2H), 4.58 – 4.49 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 1.94 – 1.16 (m, 8H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 773 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例18：(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基[2-(膦醯氧基)乙基]胺基甲酸酯(化合物117)**

*實例18A：(2-{[雙(苯甲基氧基)膦醯基]氧基}乙基)胺基甲酸第三丁酯*

【0300】 在0°C下，向(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(2.4 mL, 16 mmol)及1*H*-四唑(69 mL, 31 mmol, 0.45 M之乙腈溶液)於無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(31 mL)中之溶液中添加二異丙基胺基磷酸二苯甲酯(7.8 mL, 23 mmol)，並使所得溶液升溫至環境溫度且攪拌隔夜。接著將溶液冷卻至0°C，並添加第三丁基過氧化氫(70%水溶液, 6.4 mL, 47 mmol)。使所得混合物升溫至環境溫度，攪拌1小時且接著用飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(50

mL)，隨後水(50 mL)洗滌。有機層經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並減壓濃縮，得到標題中間物(5 g，12 mmol，76%產率)，不經進一步純化即使用。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.43 – 7.33 (m, 10H), 5.06 (dd,  $J = 13.4, 8.6$  Hz, 4H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 3.21 (q,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 1.37 (d,  $J = 3.8$  Hz, 9H)；MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  322 (M-Boc+H)<sup>+</sup>。

**實例18B：磷酸2-胺基乙酯二苯甲酯**

【0301】向實例18A之產物(0.1 g，0.24 mmol)於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL)中之冷(0°C冰浴)溶液中添加三氟乙酸(0.8 mL)。移除冰浴且在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。接著減壓濃縮溶液，得到脫保護之磷酸酯中間物(0.058 g，0.18 mmol，75%產率)，不經純化即用於下一步驟中。MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  322 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例18C：(2-[[雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基]乙基)胺基甲酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基酯**

【0302】向實例9A之產物(0.08 g，0.12 mmol)及實例18B之產物(0.15 g，0.48 mmol)於四氫呋喃(0.4 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.03 mL，0.24 mmol)。在環境溫度下攪拌該混合物16小時。再添加三乙胺(0.1 mL)，且再攪拌反應混合物3小時。接著，減壓濃縮反應混合物，且用 $N,N$ -二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋殘餘物。過濾該材料且藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5  $\mu\text{m}$  OBD管柱，50  $\times$  100 mm，流動速率90 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化，得到標題中間物(0.057 g，0.064 mmol，54%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (501 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.60 (d,  $J = 14.2$  Hz, 2H), 7.51 – 7.36 (m, 4H), 7.35 (q,  $J = 4.4, 3.1$  Hz, 8H), 7.30 – 7.18 (m, 1H), 7.01 (ddd,  $J = 11.9, 9.1, 2.9$  Hz, 2H),

6.84 – 6.74 (m, 2H), 5.12 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.01 (dd,  $J = 8.0, 2.7$  Hz, 4H), 4.41 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.36 (d,  $J = 14.5$  Hz, 2H), 3.97 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 2H), 2.32 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 2.05 (d,  $J = 21.4$  Hz, 4H), 1.83 (dt,  $J = 43.6, 12.6$  Hz, 4H) ; MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  876 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例18D** : [2-(*膦醯*氧基)乙基]胺基甲酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

**【0303】** 將實例18C之產物(0.117 g, 0.133 mmol)及三氟乙酸(0.205 mL, 2.66 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.55 mL)中之混合物攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，50 × 100 mm，流動速率90 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1% 三氟乙酸)]純化，得到呈無色油狀之標題化合物(0.056 g, 0.080 mmol, 60%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.62 (d,  $J = 15.0$  Hz, 2H), 7.47 (td,  $J = 8.8, 4.5$  Hz, 2H), 7.26 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.02 (dt,  $J = 11.3, 3.5$  Hz, 2H), 6.81 (dd,  $J = 8.9, 2.9$  Hz, 2H), 5.11 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 9.5$  Hz, 4H), 3.82 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.20 (dq,  $J = 12.8, 6.8$  Hz, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 4H), 1.84 (dd,  $J = 37.8, 12.9$  Hz, 5H) ; MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  696 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例19** : [3-(*膦醯*氧基)丙基]胺基甲酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物118)

**實例19A** : (3-羥基丙基)胺基甲酸丙-2-烯-1-基酯

**【0304】** 將氯甲酸烯丙基酯(1.19 mL, 11.2 mmol)添加至3-胺基丙-1-醇(0.67 g, 8.92 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(10

mL)之溶劑混合物中之懸浮液中。在環境溫度下攪拌反應3小時。水添加(30 mL)，並分離各層。再用氯仿(30 mL)及2-丙醇(10 mL)之混合物洗滌水層。合併所有有機層且經無水硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到標題化合物(1.15 g，7.22 mmol，81%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.90 (ddt, *J* = 17.2, 10.6, 5.3 Hz, 1H), 5.26 (dq, *J* = 17.3, 1.8 Hz, 1H), 5.16 (dq, *J* = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 4.49 – 4.42 (m, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.03 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.55 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H)；MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 160 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例19B：**(3-[[雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基]丙基)胺基甲酸丙-2-烯-1-基酯

**【0305】** 利用實例16A中所述之反應及純化條件，用實例19A之產物取代2-(2-羥基苯基)乙酸甲酯，得到標題化合物。MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 420 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例19C：**磷酸3-胺基丙酯二苯甲酯

**【0306】** 在環境溫度下，在二氯甲烷(2.0 mL)及乙酸乙酯(2.0 mL)之溶劑混合物攪拌實例19B之產物(0.37 g，0.88 mmol)。添加1,3-二甲基巴比妥酸(0.18 g，1.14 mmol)，隨後添加肆(三苯基磷)鈾(0) (20 mg，0.018 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時且接著減壓濃縮。將殘餘物溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中，經玻璃微纖維玻璃料過濾且藉由製備型HPLC [YMCTriArt™ C18 Hybrid 5  $\mu$ m管柱，50  $\times$  100 mm，流動速率140 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至pH 10)]純化，得到標題化合物(0.26 g，0.78 mmol，89%產率)。MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 336 (M+H)<sup>+</sup>。

實例19D：(3-[[雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基]丙基)胺基甲酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

【0307】向實例19C之產物(167 mg, 0.50 mmol)於乙酸乙酯(15 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)中之經攪拌懸浮液中整份添加實例17D之產物(200 mg, 0.34 mmol)。在環境溫度下攪拌所得混合物1小時，且接著分離各層。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到標題化合物(0.27 g, 0.30 mmol, 90%產率)。MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 890 (M+H)<sup>+</sup>。

實例19E：[3-(磷醯氧基)丙基]胺基甲酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

【0308】將三氟乙酸(2.0 mL, 26.0 mmol)與實例19D之產物(260 mg, 0.29 mmol)組合，並在50°C下攪拌混合物1小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且接著減壓濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(5 mL)中，經玻璃微纖維玻璃料過濾且藉由製備型HPLC [定製充填之YMCTriArt™ C18 Hybrid 20 μm塑膠管柱，25 × 70 mm，流動速率70 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1% 三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(155 mg, 0.22 mmol, 75%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 2H), 6.86 – 6.74 (m, 2H), 5.17 – 5.04 (m, 1H), 4.50 – 4.34 (m, 4H), 3.83 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.13 – 2.96 (m, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.19 – 1.61 (m, 11H)；MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 710 (M+H)<sup>+</sup>。

實例20：碳酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯3-(磷醯氧基)丙酯(化合物119)

實例20A：碳酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基酯3-溴丙酯

【0309】將實例9A (0.120 g, 0.179 mmol)、4-二甲基胺基吡啶 (0.022 g, 0.179 mmol)、3-溴-1-丙醇(0.033 mL, 0.358 mmol)及三乙胺 (0.027 mL, 0.197 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之混合物攪拌隔夜。用鹽水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取(2×)。合併之有機層經無水MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物在12 g 二氧化矽管柱上，使用Biotage Isolera™ One flash系統純化，用二氯甲烷/乙酸乙酯(9:1至7:3)溶離，得到標題化合物(61.0 mg, 49%)。MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 695.1 (M+H)<sup>+</sup>。

實例20B：碳酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基酯3-[(二第三丁氧基磷醯基)氧基]丙酯

【0310】在80°C下，將實例20A (44.5 mg, 0.064 mmol)及四-N-丁基銨二第三丁基磷酸酯(30.4 mg, 0.067 mmol)於二甲氧基乙烷(2 mL)中之混合物攪拌3.5小時。冷卻反應混合物，用鹽水淬滅，並用乙酸乙酯萃取(2×)。合併之有機層經無水MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物在12 g管柱上，使用Biotage Isolera™ One flash系統純化，用庚烷/乙酸乙酯(2:8至1:9)溶離，得到標題化合物(35.0 mg, 66%)。MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 823.3 (M+H)<sup>+</sup>。

實例20C：碳酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基酯3-(磷醯氧基)丙酯

【0311】將實例20B (41.0 mg, 0.050 mmol)及三氟乙酸(0.077 mL, 0.996 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL)中之混合物攪拌2小時。減壓濃縮反應混合物，且濃縮物藉由在定製充填之YMCTriArt™ C18 Hybrid塑膠管

柱(20  $\mu\text{m}$  , 25  $\times$  70 mm)上執行之反相HPLC , 使用5-100%梯度的乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液 , 以70 mL/min流速純化 , 得到標題化合物(27.8 mg , 78%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.36 (td,  $J$  = 8.7, 2.0 Hz, 2H), 6.89 (dt,  $J$  = 11.0, 3.1 Hz, 2H), 6.79 (ddt,  $J$  = 8.9, 2.7, 1.3 Hz, 2H), 5.43 (dd,  $J$  = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 4.50 – 4.36 (m, 4H), 4.23 (ddt,  $J$  = 10.8, 6.1, 4.6 Hz, 2H), 4.03 (q,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.58 (ddd,  $J$  = 14.2, 9.3, 2.9 Hz, 1H), 2.47 – 2.33 (m, 1H), 2.22 – 1.88 (m, 10H) ; MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  711.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例21：4-(膦醯氧基)丁酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物120)**

*實例21A：4-{[雙(苯甲基氧基)膦醯基]氧基}丁酸甲酯*

【0312】 在0°C下 , 向4-羥基丁酸甲酯(0.565 g , 4.78 mmol)於0.45 M四唑之乙腈溶液(15.9 mL , 7.17 mmol)中之溶液中逐滴添加二乙基胺基磷酸二苯甲酯(1.769 mL , 5.02 mmol) 。 混合物升溫至室溫並攪拌1小時 。 再將反應混合物冷卻至0°C並添加30%過氧化氫之水溶液(1.44 mL , 14.35 mmol) 。 在0°C下攪拌30分鐘後 , 用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液及鹽水淬滅反應混合物 , 並用乙酸乙酯萃取(2 $\times$ ) 。 合併之有機層經無水 $\text{MgSO}_4$ 乾燥 , 過濾 , 減壓濃縮且在120 g矽膠管柱上 , 使用Biotage Isolera™ One flash系統純化 , 用庚烷/乙酸乙酯(5:5至4:6)溶離 , 得到標題化合物(0.660 g , 37%) 。 MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  379.1 (M+H)<sup>+</sup>。

*實例21B：4-{[雙(苯甲基氧基)膦醯基]氧基}丁酸*

【0313】 用氫氧化鋰(0.109 g , 4.56 mmol)於水(3.5 mL)中之溶液處理實例21A (0.575 g , 1.520 mmol)於四氫呋喃(7 mL)及甲醇(5 mL)中

之混合物。攪拌混合物3.5小時且大部分溶劑已蒸發。殘餘物用水(2 mL)稀釋，用5%檸檬酸處理，直至pH=4，並用乙酸乙酯萃取(2×)。合併之有機層經無水MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物在40 g矽膠管柱上，使用Biotage Isolera™ One flash系統純化，用庚烷/乙酸乙酯(2:8至1:9)溶離，得到標題化合物(36.5 mg, 6.6%)。MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 365.5 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例21C：**4-[[雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基]丁酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基酯

**【0314】** 向實例1L之產物(0.045 g, 0.085 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.011 g, 0.094 mmol)及實例21B (0.034 g, 0.094 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.2 mL)中之溶液中添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC, 0.024 g, 0.128 mmol)。攪拌混合物隔夜且再添加EDC (15 mg)。再攪拌反應混合物24小時。接著用鹽水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取(2×)。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物在12 g矽膠管柱上，使用Biotage Isolera™ One flash系統純化，用庚烷/乙酸乙酯(2:8至1:9)溶離，得到混有30%實例1L之標題化合物 (53.0 mg)。該物質不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 875.3 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例21D：**4-(磷醯氧基)丁酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基酯

**【0315】** 在室溫下，將實例21C (50.0 mg)及三氟乙酸(0.132 mL, 1.713 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL)中之混合物攪拌16小時，接著在35°C下攪拌4小時。減壓濃縮反應混合物，且濃縮物藉由在定製充填之YMCTriArt™ C18 Hybrid塑膠管柱(20 μm, 25 × 70 mm)上執行的反相

HPLC，使用5-100%梯度的乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液，以70 mL/min流速純化，得到標題化合物(25.5 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 7.36 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (dd,  $J$  = 11.0, 2.8 Hz, 2H), 6.79 (dddd,  $J$  = 9.0, 4.1, 2.9, 1.3 Hz, 2H), 5.57 – 5.48 (m, 1H), 4.49 – 4.33 (m, 4H), 3.99 (q,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.54 (ddd,  $J$  = 14.1, 9.3, 3.0 Hz, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.26 – 1.82 (m, 10H)；MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  695.2 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例22：碳酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯2-(膦醯氧基)乙酯(化合物121)**

*實例22A：磷酸二苯甲酯2-羥基乙酯*

【0316】在0°C下，向2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙醇(0.60 g，3.38 mmol)於0.5 M 1*H*-四唑之乙腈溶液(11.2 mL，5.04 mmol)中之溶液中緩慢添加二異丙基胺基磷酸二苯甲酯(1.36 mL，4.06 mmol)。使混合物升溫至環境溫度並攪拌2小時。將該材料冷卻至0°C，用30%過氧化氫水溶液(1.05 mL，10.28 mmol)淬滅並使其升溫至環境溫度。攪拌混合物15分鐘，用甲醇(10 mL)稀釋，用濃HCl (1.4 mL，16.8 mmol)酸化並攪拌20分鐘。用濃NH<sub>4</sub>OH (2.2 mL，17.5 mmol)中和反應物且接著減壓濃縮以移除大部分揮發性物質。殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並減壓濃縮。殘餘物在矽膠上純化(50-100%乙酸乙酯/庚烷)，得到標題化合物(0.853 g，2.65 mmol，78%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.48 – 7.25 (m, 10H), 5.04 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 4H), 4.92 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.97 (ddd,  $J$  = 7.3, 5.4, 4.5 Hz, 2H), 3.56 (tdd,  $J$  = 5.7, 4.4, 1.3 Hz, 2H)；LC/MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  323 (M+H)<sup>+</sup>。

實例22B：碳酸2-[[雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基]乙酯(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

【0317】在環境溫度下，將實例22A (0.0414 g, 0.128 mmol)、實例9A (0.0754 g, 0.112 mmol)、*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(0.016 g, 0.133 mmol)及三乙胺(0.017 mL, 0.122 mmol)於四氫呋喃(0.55 mL)中之溶液攪拌24小時。用乙酸乙酯稀釋混合物，用1 N HCl、1 N NaOH及鹽水洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並減壓濃縮。殘餘物在矽膠上純化(25%甲基第三丁基醚/二氯甲烷)，得到標題化合物(0.056 g, 0.064 mmol, 56.5%產率)。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 10H), 7.01 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 9.0, 3.0, 1.1 Hz, 1H), 6.76 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 8.1, 3.7 Hz, 4H), 4.45 – 4.38 (m, 4H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 3H), 2.43 (ddd, *J* = 14.3, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.73 (m, 6H); LC/MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 877 (M+H)<sup>+</sup>。

實例22C：碳酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯2-(磷醯氧基)乙酯

【0318】環境溫度下，將實例22B (0.056 g, 0.064 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.30 mL)及三氟乙酸(0.15 mL, 0.064 mmol)中之溶液攪拌4小時，接著將其加熱至35°C並攪拌22小時。減壓濃縮混合物，且殘餘物藉由製備型LC(YMCTriArt™ C18 Hybrid 5  $\mu$ m管柱，50 × 100 mm，140 mL/min，經10分鐘0 - 70%梯度的乙腈/25 mMNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液)純化，得

到標題化合物(0.028 g, 0.040 mmol, 63%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.39 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.45 (dt, *J* = 17.6, 8.9 Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.02 (ddd, *J* = 11.4, 5.0, 2.8 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 2H), 5.22 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.57 – 4.44 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.31 – 4.18 (m, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 1H), 3.99 – 3.77 (m, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.02 – 1.72 (m, 8H); MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 694.8 (M-H)<sup>-</sup>。

**實例23：3,3-二甲基-4-(膦醯氧基)丁酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基酯(化合物122)**

*實例23A：4-[[雙(苯甲基氧基)膦醯基]氧基]-3,3-二甲基丁酸第三丁酯*

**【0319】** 在0°C下，向3,3-二甲基二氫呋喃-2,5-二酮(2.0 g, 15.61 mmol)於四氫呋喃(75 mL)中之溶液中逐滴添加1.0 M 2-甲基丙-2-酸鉀之四氫呋喃溶液(16.4 mL, 16.4 mmol)。接著使懸浮液升溫至環境溫度並攪拌隔夜。用飽和氯化銨溶液淬滅反應混合物且接著用3 N HCl酸化至pH 3。用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取水相。合併之有機層經無水硫酸鎂乾燥並過濾。真空濃縮濾液，得到2.38 g呈淺黃色油狀之粗品。在0°C下，向該材料(1.0 g, 4.94 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中逐滴添加1.0 M 硼烷四氫呋喃複合物之四氫呋喃溶液(9.89 mL, 9.89 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物3小時，並添加甲醇。攪拌所得溶液隔夜。減壓移除溶劑，得到中間物4-羥基-3,3-二甲基丁酸第三丁酯，不經進一步純化即使用。

**【0320】** 在環境溫度下，向4-羥基-3,3-二甲基丁酸第三丁酯(0.35 g, 1.859 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.974 mL, 5.58 mmol)及二磷酸四苯甲酯(2.403 g, 4.46 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.5 mL)中之溶液中添加四

第三丁氧基鈦(0.127 g, 0.372 mmol)，並攪拌溶液2小時。減壓移除溶劑，且殘餘物在矽膠上，使用Biotage Isolera™ One flash系統純化，用乙酸乙酯/庚烷(0~50%)溶離，得到0.25 g標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.44 – 7.27 (m, 10H), 5.04 (dd, *J* = 8.2, 3.8 Hz, 4H), 3.76 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.92 (s, 6H)。

**實例23B**：4-[[雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基]-3,3-二甲基丁酸

**【0321】** 在室溫下，向實例23A (390 mg, 0.722 mmol)於二氯甲烷(5.0 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.56 mL, 7.22 mmol)，並攪拌混合物3小時。再添加三氟乙酸(3.61 mmol)，並在40°C下攪拌混合物2小時。在高真空下移除三氟乙酸及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，且殘餘物藉由HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10  $\mu$ m 100Å AXIA™管柱(250 mm  $\times$  50 mm)。使用經25分鐘20-90%梯度的乙腈(A)及0.1% 三氟乙酸/水(B)，流動速率50 mL/min)純化，得到250 mg標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.51 – 7.10 (m, 10H), 5.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 3.81 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 2H), 0.94 (s, 6H)；MS (ESI+) *m/z* 393.2 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例23C**：4-[[雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基]-3,3-二甲基丁酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基酯

**【0322】** 向實例1L之產物(320 mg, 0.605 mmol)、實例23B (226 mg, 0.576 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(91 mg, 0.749 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3.0 mL)中之溶液中添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(199 mg, 1.04 mmol)，並在室溫下攪拌混合物隔夜。在高真空下移除*N,N*-二甲基甲醯胺，且殘餘物藉由HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 10  $\mu$ m 100Å AXIA™管柱(250 mm  $\times$  50 mm)。使用經25分鐘40-

100%梯度的乙腈(A)及0.1% 三氟乙酸/水(B)，流動速率為50 mL/min)純化，得到300 mg標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.64 – 7.21 (m, 14H), 7.10 – 6.91 (m, 2H), 6.77 (dtdd, *J* = 11.8, 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.12 – 4.96 (m, 4H), 4.50 – 4.31 (m, 6H), 3.73 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.33 – 2.11 (m, 2H), 2.11 – 1.70 (m, 8H), 0.88 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 903.3 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例23D：**3,3-二甲基-4-(膦醯氧基)丁酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

**【0323】** 在20 mL Barnstead Hast C 容器中，攪拌實例23C (120 mg, 0.133 mmol)、Pd/C (22.6 mg, 10.6  $\mu$ mol)及4 N HCl之二噁烷溶液(0.066 mL, 0.266 mmol)於四氫呋喃(5.0 mL)中之混合物並在25°C下，用50 psi氫氣氫化0.5小時。反應完成後，過濾混合物。減壓濃縮濾液，且殘餘物藉由製備型HPLC [定製充填之YMCTriArt™ C18 Hybrid 20  $\mu$ m塑膠管柱，25 × 70 mm，流動速率70 mL/min，0-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1% 三氟乙酸)]純化，得到49 mg呈白色固體狀之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.43 (td, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 2H), 7.03 – 6.91 (m, 2H), 6.76 (ddd, *J* = 8.9, 5.5, 2.9 Hz, 2H), 5.30 (dd, *J* = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 4.39 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.38 (ddd, *J* = 14.2, 9.4, 2.7 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 13.2, 3.9 Hz, 1H), 2.20 (s, 2H), 2.01 – 1.71 (m, 8H), 0.92 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 723.2 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例24：**碳酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯甲酯(化合物123)

**【0324】** 將實例17D之產物(20 mg, 0.034 mmol)溶解於甲醇(1.0

mL)中並在環境溫度下攪拌10分鐘。減壓濃縮所得溶液，且殘餘物藉由製備型HPLC [YMCTriArt™ C18 Hybrid 5  $\mu$ m管柱，50  $\times$  100 mm，流動速率140 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至pH 10)]純化，得到標題化合物(15 mg，0.026 mmol，76%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.05 – 6.93 (m, 2H), 6.84 – 6.73 (m, 2H), 5.31 – 5.22 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.08 – 1.73 (m, 8H)；MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 587 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例25：二甲基胺基甲酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物124)**

【0325】將實例17D之產物(20 mg，0.034 mmol)添加至二甲基胺(2.0 M之四氫呋喃溶液，0.5 mL)中。在環境溫度下攪拌所得混合物10分鐘且接著減壓濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC [YMCTriArt™ C18 Hybrid 5  $\mu$ m管柱，50  $\times$  100 mm，流動速率140 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調至pH 10)]純化，得到標題化合物(18 mg，0.03 mmol，89%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.05 – 6.96 (m, 2H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 5.09 – 5.05 (m, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.17 – 1.71 (m, 9H)；MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 600 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例26：氫硫酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物125)**

【0326】 在環境溫度下，向實例1L (0.048 g，0.090 mmol) 於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.50 mL) 中之懸浮液中添加氯磺酸 (8  $\mu\text{L}$ ，0.120 mmol)，並攪拌混合物2.5小時。減壓濃縮混合物，且殘餘物在矽膠上純化(12%甲醇/二氯甲烷)，得到標題化合物(0.040 g，0.065 mmol，72%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.10 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (td,  $J = 8.9$ , 4.0 Hz, 2H), 7.10 (dd,  $J = 11.3$ , 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 11.4$ , 2.8 Hz, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 1H), 6.81 (ddd,  $J = 8.9$ , 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.40 – 4.32 (m, 3H), 2.72 (ddd,  $J = 13.0$ , 11.0, 4.0 Hz, 1H), 2.39 (ddd,  $J = 12.9$ , 9.6, 3.0 Hz, 2H), 2.05 – 1.73 (m, 5H), 1.73 – 1.61 (m, 1H), 1.49 – 1.37 (m, 1H)；MS ( $\text{ESI}^-$ )  $m/z$  607.1 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ 。

**實例27：胺基磺酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物126)**

【0327】 在環境溫度下，向實例1L之產物(0.075 g，0.14 mmol)於二甲基乙醯胺(1.5 mL)中之溶液中添加胺磺醯氯(0.094 g，0.81 mmol)。攪拌反應混合物16小時，且接著藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5  $\mu\text{m}$  OBD管柱，50  $\times$  100 mm，流動速率90 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(0.056 g，0.092 mmol，65%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.68 (s, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 5H), 7.03 (ddd,  $J = 11.3$ , 2.9, 1.9 Hz, 2H), 6.82 (dddd,  $J = 8.9$ , 4.8, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.04 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 2.22 (dd,  $J = 25.9$ , 11.6 Hz, 3H), 2.09 – 1.91 (m, 3H), 1.83 (t,  $J = 10.5$  Hz, 4H)；MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  608 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

**實例28：5-(膦醯氧基)戊酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙**

**環[2.2.2]辛2-基酯(化合物127)****實例28A : 5-[(二第三丁氧基磷醯基)氧基]戊酸甲酯**

【0328】 在80°C下，將5-溴戊酸甲酯(1.00 mL，6.99 mmol)及四-*N*-丁基銨二第三丁基磷酸酯(3.31 g，7.34 mmol)於二甲氧基乙烷(20 mL)中之混合物攪拌3小時。將反應物冷卻至環境溫度並用鹽水淬滅，且用乙酸乙酯萃取(2×)。合併之有機層經無水MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物在80 g矽膠管柱上，使用Biotage Isolera™ One flash系統純化，用庚烷/乙酸乙酯(3:7至2:8)溶離，得到標題化合物(1.68 g，74%)。MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 325.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例28B : 5-[(二第三丁氧基磷醯基)氧基]戊酸**

【0329】 用氫氧化鋰單水合物(0.453 g，10.8 mmol)於水(8 mL)中之溶液處理實例28A (1.40 g，4.32 mmol)於四氫呋喃(15 mL)及甲醇(10 mL)中之溶液。攪拌混合物3小時，且接著減壓蒸發大部分溶劑。殘餘物用2 mL水稀釋並用5%檸檬酸酸化，直至pH 5。所得乳液用乙酸乙酯萃取(2×)。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並減壓濃縮，得到標題化合物(1.12 g，84%)。MS (DCI<sup>+</sup>) *m/z* 311.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例28C : 5-[(二第三丁氧基磷醯基)氧基]戊酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯**

【0330】 向實例1L之產物(0.300 g，0.567 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.076 g，0.623 mmol)及實例28B (0.211 g，0.680 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(8 mL)中之溶液中添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC，0.163 g，0.850 mmol)。攪拌混合物隔夜，接著用鹽水淬滅，並用乙酸乙酯萃取(2×)。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO<sub>4</sub>乾

燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物在40 g矽膠管柱上，使用Biotage Isolera™ One flash系統純化，用庚烷/乙酸乙酯(3:7至1:9)溶離，得到標題化合物(0.360 g，77%)。MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  820.7 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例28D：5-(膦醯氧基)戊酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯**

**【0331】** 將實例28C (0.355 g，0.432 mmol)及三氟乙酸(0.5 mL，6.48 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL)中之混合物攪拌3小時。減壓濃縮反應混合物，且濃縮物藉由在YMCTriArt™ C18 Hybrid管柱(5 μm，50 × 100 mm)上執行之反相HPLC，使用3-100%梯度的乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液，以140 mL/min流動速率來純化，得到標題化合物(0.206 g，67%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.36 (td,  $J$  = 8.7, 2.6 Hz, 2H), 6.90 (ddd,  $J$  = 11.0, 2.9, 1.0 Hz, 2H), 6.79 (dddd,  $J$  = 8.9, 4.0, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 5.52 (dt,  $J$  = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 4H), 4.04 – 3.89 (m, 2H), 2.54 (ddd,  $J$  = 14.2, 9.4, 3.1 Hz, 1H), 2.34 (qd,  $J$  = 6.9, 2.6 Hz, 3H), 2.27 – 1.87 (m, 8H), 1.78 – 1.59 (m, 4H)；MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  709.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例29：吡啶-3-甲酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯 (化合物128)**

**【0332】** 向實例1L(0.100 g，0.19 mmol)、三乙胺(0.034 mL，0.244 mmol)及*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(0.0234 g，0.192 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL)中之懸浮液中添加菸鹼醯氯(0.0299 g，0.211 mmol)，並攪拌混合物隔夜。再添加菸鹼醯氯(0.0299 g，0.211 mmol)及三乙胺(0.034 mL，0.244 mmol)，並攪拌混合物90分鐘。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用1

N HCl (0.7 mL)淬滅，用水及鹽水洗滌，且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並減壓濃縮。殘餘物在矽膠上純化(35%乙酸乙酯/二氯甲烷)，得到標題化合物(0.0910 g，0.143 mmol，76%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.09 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.83 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.26 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 7.9, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.52 (經覆蓋), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.20 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.10 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.74 (m, 6H)；MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 632.1 (M-H)<sup>-</sup>。

**實例30：3-[(*(2S)*-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基}氧基)羰基]-1-甲基吡啶-1-鎘碘化物(化合物129)**

【0333】在60°C下，將實例29 (0.075 g，0.119 mmol)及碘甲烷(37  $\mu$ L，0.594 mmol)於丙酮(1.0 mL)中之溶液攪拌隔夜。接著減壓濃縮混合物並用甲基第三丁基醚(約1 mL)濕磨。經由過濾分離所得固體並真空乾燥，得到標題化合物(0.090 g，0.116 mmol，98%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.45 (s, 1H), 9.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.94 (dt, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.1, 6.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.69 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 3.5 Hz, 7H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.35 (dd, *J* =

20.9, 11.1 Hz, 2H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 2.08 (m, 含丙酮雜質), 2.00 – 1.77 (m, 5H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  648.3 (M)<sup>+</sup>。

**實例 31：**(2*R*)-2-[[{(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基}氧基)羰基]胺基}戊二酸(化合物130)

【0334】向實例9A之產物(0.08 g, 0.12 mmol)及(*R*)-2-胺基戊二酸(0.070 g, 0.48 mmol)於四氫呋喃(0.8 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.03 mL, 0.2 mmol)。在環境溫度下攪拌此反應混合物22小時。接著減壓濃縮混合物，用*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋，過濾且藉由製備型HPLC[Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，50 × 100 mm，流動速率90 mL/min，5-100%梯度的乙腈/緩衝液(0.1% 三氟乙酸)]純化，得到標題化合物(0.015 g, 0.021 mmol, 18%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.62 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.46 (dt, *J* = 13.2, 9.1 Hz, 2H), 7.07 – 6.98 (m, 2H), 6.80 (s, 2H), 6.54 – 6.49 (m, 1H), 5.15 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 4.36 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 2H), 2.05 (s, 5H), 1.92 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H), 1.82 (s, 4H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  702 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例 32：**二氫磷酸({(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基}氧基)甲酯(化合物131)

實例32A：*N,N'*-{[(2*S*)-2-[(甲基硫基)甲氧基]雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]}

【0335】在環境溫度下，攪拌氫化鈉(6.80 g, 170 mmol)於四氫呋喃(200 mL)中之懸浮液，並整份添加固體碘(4.79 g, 18.89 mmol)。添加實例1L之產物(20.0 g, 37.8 mmol)，並將混合物加熱至40-45°C，保持20

分鐘。接著將混合物冷卻至 $<5^{\circ}\text{C}$ ，並添加氯甲基甲基硫醚(6.24 mL，76 mmol)，同時溫度保持在 $<5^{\circ}\text{C}$ 。在該溫度下攪拌混合物6小時，接著將其倒入預先冷卻至 $5^{\circ}\text{C}$ 的劇烈攪拌之乙酸乙酯(200 mL)及飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(200 mL)之混合物中。升溫至環境溫度後，分離各層，且用鹽水(40 mL)洗滌有機層並經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥。減壓濃縮該材料，且殘餘物在矽膠上純化(750 g Teledyne ISCO RediSep Gold® 濾筒，120 mL/min，經60分鐘 0-20% 甲基第三丁基醚/二氯甲烷梯度)，得到標題化合物(14.5 g，24.60 mmol，65.1%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (501 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.58 (s, 1H), 7.48 (td,  $J = 8.9, 4.3$  Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.03 (ddd,  $J = 11.5, 7.6, 2.8$  Hz, 2H), 6.81 (dddd,  $J = 8.8, 4.2, 2.9, 1.2$  Hz, 2H), 4.64 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 2.28 (ddd,  $J = 13.6, 9.1, 2.6$  Hz, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.73 (m, 7H)；LC/MS (APCI $^+$ )  $m/z$  591 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

**實例32B：**磷酸({(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基}氧基)甲酯二鈉鹽

**【0336】** 在環境溫度下，實例32A (16.9 g，28.7 mmol)及結晶  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (19.48 g，199 mmol)於四氫呋喃(170 mL)中之懸浮液與活性5Å分子篩(85 g)一起攪拌5分鐘。將混合物冷卻至 $0^{\circ}\text{C}$ ，且一次性添加固體*N*-碘代琥珀醯亞胺(9.69 g，43.1 mmol)。攪拌混合物35分鐘，接著利用乙酸乙酯(200 mL)，經矽藻土過濾並在飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(580 mL)及飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(75 mL)中淬滅。分離各層，且有機部分用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(100 mL)洗滌。水層用含甲苯(50 mL)之乙酸乙酯(100 mL)反萃取。

濃縮合併之有機層，得到30 g淺黃色固體，用甲基第三丁基醚(3體積)濕磨。藉由過濾收集固體，並用甲基第三丁基醚及乙酸乙酯沖洗固體。固體經部分真空乾燥，得到23 g白色固體，將其溶解於煮沸之乙醇(60 mL)中並趁熱過濾。用乙醇(10 mL)沖洗殘留固體。減壓濃縮濾液，得到20 g固體，使其自水(6 mL)及異丙醇(60 mL)沈澱。藉由過濾收集沈澱，並用異丙醇沖洗固體，與甲苯(50 mL)共沸並真空乾燥，得到白色粉末。用水(30 mL)使該物質形成漿液，藉由過濾收集固體，且用水(5 mL)洗滌收集之固體。接著在80°C下，將濕固體溶解於水(65 mL)中並使其緩慢冷卻至40°C。接著將該材料冷卻至10°C，且藉由過濾收集沈澱。用冷水(15 mL)沖洗固體並真空乾燥，得到標題化合物(12.4 g，16.4 mmol，57%產率，藉由KF測定4.56重量%水)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 7.3, 5.7 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 15.8, 5.8 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 2.6 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.30 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 13.1, 11.1, 4.3 Hz, 1H), 2.53 – 2.37 (m, 2H), 2.13 – 1.85 (m, 6H), 1.62 (dddd, *J* = 13.2, 10.8, 5.7, 2.5 Hz, 1H); MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 636.9 (M-H)<sup>-</sup>。

**實例33：乙酸(2*R*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物132)**

**【0337】** 由實例1M中所述之對掌性分離得到的第一種溶離化合物係標題化合物(3.23 g，5.65 mmol，38%產率)。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 2.0 Hz,

2H), 7.00 (ddd,  $J = 16.6, 11.4, 2.9$  Hz, 2H), 6.79 (dddd,  $J = 8.6, 7.1, 2.9, 1.1$  Hz, 2H), 5.28 (dd,  $J = 9.5, 2.4$  Hz, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 4H), 2.39 (ddd,  $J = 14.1, 9.4, 2.9$  Hz, 1H), 2.21 (dd,  $J = 11.6, 7.6$  Hz, 1H), 2.02 (td,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (dd,  $J = 9.1, 6.9$  Hz, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 5H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  570.8 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例34：(甲基胺基)乙酸(2*R*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物133)**

**實例34A：***N,N'*-[(2*R*)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]

【0338】標題化合物係使用實例1L中所述之對掌性製備型SFC作為自管柱溶離之第一個峰分離。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.53 – 7.43 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.04 (ddd,  $J = 12.3, 11.5, 2.9$  Hz, 2H), 6.82 (tdd,  $J = 9.0, 2.9, 1.2$  Hz, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.45 (d,  $J = 13.5$  Hz, 4H), 4.04 (dd,  $J = 9.6, 3.1$  Hz, 1H), 2.27 (ddd,  $J = 12.2, 9.4, 2.2$  Hz, 1H), 2.07 (ddd,  $J = 12.2, 10.4, 4.7$  Hz, 1H), 1.96 – 1.72 (m, 8H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  529.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例34B：**(甲基胺基)乙酸(2*R*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯

【0339】用1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽(40 mg, 0.104 mmol)且用2-((第三丁基氧基羰基)(甲基)胺基)乙酸(27 mg, 0.142 mmol)處理實例34A之產物(50 mg, 0.094 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.041 mL, 0.236 mmol)中之懸浮液。在25°C下攪拌反應混合物20小時，且接

著濃縮。添加三氟乙酸(1 mL)。攪拌混合物10分鐘，且接著減壓濃縮。殘餘物藉由HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5  $\mu$ m 100 Å AXIA™管柱 250 mm  $\times$  21.2 mm，流動速率25 mL/min，0-60%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸/水))純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(45 mg，0.063 mmol，67%產率)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (td, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 6.76 (ddt, *J* = 8.9, 2.8, 1.4 Hz, 2H), 5.50 (dt, *J* = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 4H), 4.03 – 3.82 (m, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.96 (td, *J* = 13.4, 11.4, 5.4 Hz, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 4H), 1.79 – 1.70 (m, 1H)；MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 601 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例35：胺基乙酸(2*R*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物134)**

【0340】用1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽(40 mg，0.104 mmol)且用2-((第三丁基氧基羰基)胺基)乙酸(25 mg，0.143 mmol)處理實例34A之產物(50 mg，0.094 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.041 mL，0.236 mmol)中之懸浮液。在25°C下攪拌反應混合物20小時，且接著濃縮。將三氟乙酸(1 mL)添加至殘餘物中。攪拌混合物10分鐘，且接著減壓濃縮。殘餘物藉由HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5  $\mu$ m 100 Å AXIA™管柱 250 mm  $\times$  21.2 mm，流動速率25 mL/min，0-60%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸/水))純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(35 mg，0.03 mmol，42%產率)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.18 (t, *J*

= 5.3 Hz, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 3H), 6.97 (dt,  $J$  = 11.4, 2.6 Hz, 2H), 6.76 (dtd,  $J$  = 9.1, 3.2, 1.1 Hz, 2H), 5.48 (dd,  $J$  = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 4H), 3.90 – 3.68 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 4H), 1.75 (dd,  $J$  = 9.0, 5.7 Hz, 1H) ; MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  587 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例36：(2*S*)-2-胺基-3-甲基丁酸(2*R*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物135)**

【0341】 用1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎢3-氧化物六氟磷酸鹽(40 mg, 0.104 mmol)且用(*S*)-2-((第三丁基氧基羰基)胺基)-3-甲基丁酸(31 mg, 0.143 mmol)處理實例34A之產物(50 mg, 0.094 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.041 mL, 0.236 mmol)中之懸浮液。在25°C下攪拌反應混合物20小時，且接著濃縮。將三氟乙酸(0.2 mL)添加至殘餘物中。攪拌混合物10分鐘，且接著減壓濃縮。殘餘物藉由HPLC (Phenomenex® Luna® C18(2) 5  $\mu$ m 100 Å AXIA™管柱250 mm  $\times$  21.2 mm，流動速率25 mL/min，0-60%梯度的乙腈/緩衝液(0.1%三氟乙酸/水))純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(25 mg, 0.034 mmol, 36%產率)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.91 – 8.82 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (dt,  $J$  = 25.1, 8.9 Hz, 2H), 7.11 (dd,  $J$  = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J$  = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd,  $J$  = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (ddd,  $J$  = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 5.34 (dd,  $J$  = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 2H), 4.21 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.00 (s, 5H), 1.95 – 1.85 (m, 4H), 1.79 (t,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 1.72 (dt,  $J$  = 13.7, 2.5 Hz, 1H) ; MS

(ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  629 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例37：***N,N'*-[(2*S*)-2-(甲氧基甲氧基)雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺] (化合物136)

【0342】 在0°C下，將實例32A (0.0295 g，0.050 mmol)及結晶 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.035 g，0.357 mmol)於四氫呋喃(0.60 mL)中之懸浮液與活性5Å 分子篩(150 mg)一起攪拌5分鐘，並固添加體*N*-碘代琥珀醯亞胺(0.017 g，0.075 mmol)。攪拌混合物5分鐘並使其升溫至環境溫度。接著攪拌反應90分鐘，用約1:1二氯甲烷/甲醇稀釋，用飽和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液(5滴)淬滅並攪拌，直至紅色消散。該材料經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，利用約1:1二氯甲烷/甲醇(總計約5 mL)，經矽藻土過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型LC(YMCTriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱，50 × 100 mm，140 mL/min，經11分鐘10-100%梯度的乙腈/飽和碳酸水溶液緩衝液)純化，得到標題化合物(0.0070 g，0.012 mmol，24%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.56 (s, 1H), 7.48 (td,  $J$  = 8.9, 3.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.04 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.01 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dt,  $J$  = 2.7, 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dt,  $J$  = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.52 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.23 (dd,  $J$  = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.28 (dd,  $J$  = 13.0, 10.2 Hz, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 2.03 – 1.70 (m, 8H).; MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  573.0 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例38：**[4-(磷醯氧基)苯基]乙酸{[(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基}氧基}羧基]氧基}甲酯(化合物137)

**實例38A：**碳酸(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基酯氯甲酯

【0343】 向實例1L之產物(0.302 g, 0.570 mmol)於吡啶(0.30 mL, 3.72 mmol)中之懸浮液中添加氯甲酸氯甲酯(0.066 mL, 0.742 mmol), 並攪拌漿液3小時。接著用乙酸乙酯稀釋混合物, 用水洗滌, 用乙酸乙酯反萃取, 用鹽水洗滌, 經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥, 並減壓濃縮。殘餘物在矽膠上純化(15%乙酸乙酯/二氯甲烷), 得到標題化合物(0.215 g, 0.346 mmol, 61%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.36 – 7.27 (m, 2H), 6.78 – 6.70 (m, 2H), 6.68 – 6.62 (m, 2H), 6.49 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.96 – 5.86 (m, 1H), 5.74 – 5.64 (m, 1H), 5.45 (dt,  $J$  = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 4H), 2.70 (ddd,  $J$  = 14.3, 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.27 – 2.08 (m, 4H), 2.08 – 1.89 (m, 4H); LC/MS (APCI $^+$ )  $m/z$  621 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

實例38B：碳酸(2S)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基酯碘甲酯

【0344】 將實例38A (0.136 g, 0.218 mmol)及碘化鈉(0.098 g, 0.654 mmol)於丙酮(1.3 mL)中之懸浮液加熱至55°C, 保持60分鐘。接著使混合物冷卻至環境溫度, 用乙酸乙酯稀釋, 用含少量飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (約0.5 mL)之鹽水洗滌且經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥。減壓濃縮該材料, 得到標題化合物(0.145 g, 0.203 mmol, 93%產率), 以原樣使用。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.31 (td,  $J$  = 8.6, 3.2 Hz, 2H), 6.74 (td,  $J$  = 10.1, 2.9 Hz, 2H), 6.65 (tdd,  $J$  = 8.6, 2.9, 1.3 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.94 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 5.89 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 5.45 (dt,  $J$  = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 4.41 – 4.26 (m, 4H), 2.70 (ddd,  $J$  = 14.4, 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.27 – 2.07 (m, 4H), 2.07 – 1.88 (m, 4H); LC/MS

(APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  713 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例38C：**(4-[[雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基]苯基)乙酸

【0345】將2-(4-羥基苯基)乙酸甲酯(25 g, 150 mmol)溶解於市售1*H*-四唑溶液(0.45 M之乙腈溶液, 501 mL, 226 mmol)中, 並將所得溶液冷卻至<5°C。經5分鐘逐滴添加二異丙基胺基磷酸二苯甲酯(79 mL, 181 mmol), 並在0°C下再攪拌所得懸浮液(冰水浴) 60分鐘。接下來, 經由注射器經10分鐘逐滴添加30%過氧化氫水溶液(23.1 mL, 225 mmol), 同時保持內溫低於20°C。將燒瓶自冰水浴中移出, 且再攪拌混合物60分鐘。該材料用500 mL水稀釋並整份添加純水合氫氧化鋰(18.94 g, 451 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物1小時, 用甲基第三丁基醚(500 mL, 2×300 mL)洗滌, 且用6 M HCl將水層酸化至pH =1。接著用甲基第三丁基醚萃取該材料。合併之萃取物用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮。粗材料在矽膠上純化(經30分鐘10-100%甲基第三丁基醚/庚烷, 在2×330 g矽膠管柱上), 得到呈無色油狀之標題化合物(31.2 g, 75.7 mmol, 50%產率)。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.45 – 7.30 (m, 10H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 5.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 3.56 (s, 2H)。

**實例38D：**(4-[[雙(苯甲基氧基)磷醯基]氧基]苯基)乙酸[[{((2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基}氧基)羰基]氧基]甲基酯

【0346】在0°C下, 向38C (0.216 g, 0.525 mmol)於水(1.6 mL)中之懸浮液中添加1 M氫氧化鈉(0.56 mL, 0.560 mmol)。攪拌混合物1小時, 且接著添加(硝基氧基)銀(0.104 g, 0.612 mmol)於水(0.40 mL)中之溶液。在0°C下攪拌反應混合物45分鐘, 並添加乙醚(0.75 mL)。接著過濾

混合物，得到呈灰白色固體狀之粗(2-(4-((雙(苯甲基氧基)磷醯基)氧基)苯基)乙醯氧基)銀(0.203 g, 0.390 mmol, 74%產率)，不經表徵即以原樣使用。

【0347】 將以上材料(0.106 g, 0.203 mmol)及實例38B (0.145 g, 0.203 mmol)於乙腈(1.0 mL)中之懸浮液攪拌20小時。用乙酸乙酯稀釋混合物，經矽藻土過濾，並減壓濃縮。殘餘物在矽膠上純化(15-20%乙酸乙酯/二氯甲烷)，得到標題化合物(0.108 g, 0.108 mmol, 53%產率)。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.69 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (dt, *J* = 9.6, 8.9 Hz, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 10H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 7.00 (ddd, *J* = 18.8, 11.4, 2.8 Hz, 2H), 6.78 (dddd, *J* = 14.4, 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 2H), 5.72 (h, *J* = 5.2 Hz, 2H), 5.37 (dd, *J* = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 4.48 – 4.40 (m, 4H), 3.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 2.44 (ddd, *J* = 14.4, 9.4, 2.7 Hz, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.93 – 1.73 (m, 6H)；LC/MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 999 (M+H)<sup>+</sup>。

實例38E：[4-(磷醯氧基)苯基]乙酸[[[(2*S*)-1,4-雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]雙環[2.2.2]辛-2-基]氧基]羰基]氧基]甲酯

【0348】 在20 mL RS10 Hast C反應器中，向實例38D (0.102 g, 0.102 mmol)於乙酸乙酯(4.0 mL)中之溶液中添加5% Pd/C (濕JM#9) (26.3 mg, 0.110 mmol)，接著用氫氣淨化。在50 psi氫氣下，在25°C下以1200 rpm攪拌混合物，且在6分鐘後通氣。混合物經由具有充填矽藻土之聚乙烯玻璃料的過濾漏斗過濾，減壓濃縮並真空乾燥，得到標題化合物(70.0 mg, 0.086 mmol, 84%)。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm

7.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (td,  $J = 8.9, 6.6$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.99 (ddd,  $J = 20.7, 11.4, 2.8$  Hz, 2H), 6.79 (ddd,  $J = 16.5, 8.9, 2.9$  Hz, 2H), 5.71 (q,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 5.36 (dd,  $J = 9.4, 2.2$  Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 4H), 3.71 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.06 – 1.71 (m, 8H); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  815.1 (M-H)<sup>-</sup>。

【0349】 以下化合物係使用前述實例中所描述之方法製備。

**實例39：** 3-[2,4-二甲基-3,6-雙(磷醯氧基)苯基]-3-甲基丁酸(2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-1-[3-(4-氯-3-氟苯基)丙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基酯(化合物138)

**實例40：** (3-{3-[4-((2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-1-[3-(4-氯-3-氟苯基)丙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基}氧基)-2-甲基-4-側氧基丁-2-基]-2,6-二甲基-4-(磷醯氧基)苯氧基}丙基)磷酸(化合物139)

**實例41：** 3-[2,4-二甲基-6-(磷醯氧基)苯基]-3-甲基丁酸((2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-1-[3-(4-氯-3-氟苯基)丙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基}氧基)甲酯(化合物140)

**實例42：** 3-[2,4-二甲基-3,6-雙(磷醯氧基)苯基]-3-甲基丁酸((2*S*)-4-[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺基]-1-[3-(4-氯-3-氟苯基)丙醯胺基]雙環[2.2.2]辛2-基}氧基)甲基酯(化合物141)

## 特徵檢定

### 縮寫

【0350】 D5W 表示 5% 右旋糖水溶液；DMSO 表示二甲亞砜；HPLC-MS/MS 表示高效液相層析結合串聯質譜法；HPMC 表示羥丙基甲

基纖維素；PEG表示聚乙二醇；rpm表示每分鐘轉數；

實例43：溶解度檢定

【0351】 溶解度量測係使用高通量96孔盤檢定執行。為此，稱取0.2 mg樣品化合物並一式三份添加至樣品盤中，且添加650 μL之pH 7.4磷酸酯緩衝液。封蓋樣品盤，在室溫下，使其在盤振盪器上振盪兩天，且接著離心(2000 rpm，10分鐘)以使未溶解之固體沈澱。將來自各樣品盤的約600 μL水性上清液漿液轉移至安放在接受器盤頂部上之過濾器盤上。施加真空以收集濾液。在50/50甲醇/水中進行適當稀釋並藉由UV-UPLC，針對已知標準品定量濃度。所選化合物之溶解度報導於表2中。本發明之一些較佳化合物之溶解度高於母體化合物(P)，即*N,N'*-[(2*S*)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]。

表2. 例示性本發明化合物之溶解度.

| 化合物編號          | 溶解度<br>(pH 7.4磷酸酯緩衝液) (μM) |
|----------------|----------------------------|
| 100            | <0.82                      |
| 102            | 59                         |
| 115            | 936                        |
| 116            | 903                        |
| 117            | 598                        |
| 120            | 812                        |
| 121            | >1000                      |
| 122            | 317                        |
| 125            | 152                        |
| 127            | 645                        |
| 131            | >1000                      |
| P <sup>1</sup> | 0.00005                    |

1) P = *N,N'*-[(2*S*)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]

實例44：藥物動力學檢定

【0352】 對六至八週齡之CD1雄性小鼠經口給與於媒劑A

((5:2:20:73 (v/v)二甲亞碸:Tween 80 (聚山梨醇酯80):PEG-400:D5W (5%右旋糖水溶液))或媒劑B (含1當量NaOH之0.5%羥丙基甲基纖維素)中10 mL/kg給藥體積的化合物。在以下時間點，經由尾靜脈抽取血液放入裝有乙二胺四乙酸(EDTA)之毛細管中：0.25、0.5、1、3、6、9、12及24小時，每個時間點N = 3次量測(在每個時間點對小鼠抽血)。血液以3000 rpm離心並收集血漿。收集終末腦組織，急速冷凍並分析藥物濃度。

【0353】 在含內標之50:50甲醇:乙腈存在下，藉由蛋白質沈澱提取血漿或組織樣品及標準品。上清液用水(對於可能在酸中不穩定之前藥)或0.1%甲酸水溶液稀釋，隨後將其注入HPLC-MS/MS系統中進行分離及定量。使用反相層析法，在30×2.1 mm 5 μm Fortis PACE C18管柱上，使用以下梯度(移動相A = 25 mM碳酸氫銨及25 mM氫氧化銨之水溶液；移動相B = 乙腈)，以1.5 mL/min流動速率，自基質組分中分離出分析物。

| 步驟 | 總時間(分鐘) | 流動速率(μL/min) | A (%) | B (%) |
|----|---------|--------------|-------|-------|
| 0  | 0.00    | 1500         | 95.0  | 5.0   |
| 1  | 0.20    | 1500         | 95.0  | 5.0   |
| 2  | 0.80    | 1500         | 5.0   | 95.0  |
| 3  | 1.00    | 1500         | 5.0   | 95.0  |
| 4  | 1.02    | 1500         | 95.0  | 5.0   |

【0354】 串聯質譜分析係在SCIEX™三重四極桿質譜儀上，利用電噴霧電離界面以正(或負)離子模式進行。資料獲取及評價係使用Analyst®軟體(SCIEX™)執行。所選化合物之藥物動力學參數值報導於表3中。所報導的所有藥物動力學參數均針對在給與前藥後而轉化得到的母體化合物N,N'-[(2S)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯

胺]。報導的劑量係關於母體藥物等效物(P)。本發明之較佳化合物具有高於母體化合物之Cmax及AUC值。

**表3.** 在給與前藥後轉化成母體化合物之後的例示性本發明化合物之藥物動力學參數值.

| 化合物編號 | 劑量<br>(mg/kg)等效物 | Cmax<br>(ng/mL) | AUC<br>(ng*h/mL) | PK媒劑           |
|-------|------------------|-----------------|------------------|----------------|
| 100   | 3                | 82              | 422              | A <sup>1</sup> |
| 101   | 3                | 394             | 1500             | A              |
|       | 30               | 2620            | 13500            | A              |
| 102   | 3                | 88              | 672              | A              |
|       | 30               | 171             | 1310             | A              |
| 103   | 3                | 260             | 1020             | A              |
|       | 30               | 3200            | 14700            | A              |
| 104   | 3                | 216             | 928              | A              |
|       | 30               | 2270            | 9810             | A              |
| 105   | 3                | 163             | 642              | A              |
|       | 30               | 2710            | 9860             | A              |
| 106   | 3                | 15              | 114              | A              |
| 109   | 3                | 47              | 358              | A              |
|       | 30               | 461             | 2430             | A              |
| 110   | 3                | 163             | 499              | B <sup>2</sup> |
|       | 30               | 1410            | 6440             | B              |
| 111   | 30               | 31              | 105              | B              |
| 113   | 30               | 32              | 335              | B              |
| 114   | 3                | 128             | 851              | B              |
|       | 30               | 504             | 2550             | B              |
| 115   | 3                | 19              | 145              | B              |
|       | 30               | 79              | 962              | B              |
| 116   | 3                | 4.3             | 10               | B              |
|       | 30               | 723             | 2700             | B              |
| 117   | 30               | 146             | 502              | B              |
| 118   | 3                | 4.1             | 9.5              | B              |
|       | 30               | 163             | 361              | B              |
| 119   | 3                | 45              | 219              | B              |
|       | 30               | 445             | 2650             | B              |
| 120   | 3                | 90              | 544              | B              |
|       | 30               | 148             | 916              | B              |
| 121   | 3                | 37              | 242              | B              |
|       | 30               | 1210            | 3849             | B              |

| 化合物編號          | 劑量<br>(mg/kg)等效物 | Cmax<br>(ng/mL) | AUC<br>(ng*h/mL) | PK媒劑           |
|----------------|------------------|-----------------|------------------|----------------|
| 122            | 30               | 14              | 26               | B              |
| 125            | 30               | 5.3             | 36               | B              |
| 126            | 30               | 0               | 0                | B              |
| 127            | 3                | 35              | 166              | B              |
|                | 30               | 1100            | 4530             | B              |
| 131            | 3                | 101             | 515              | B              |
|                | 30               | 661             | 5540             | B              |
| 137            | 3                | 112             | 379              | B              |
|                | 30               | 908             | 6050             | B              |
| P <sup>4</sup> | 3                | 28              | 188              | C <sup>3</sup> |
|                | 30               | 113             | 656              | C              |

1) 媒劑A = 5:2:20:73 (v/v) DMSO:Tween 80 (聚山梨醇酯80):PEG-400:D5W (5% 右旋糖水溶液)。2) 媒劑B = 含1當量NaOH之0.5% HPMC。3) 媒劑C = 0.5% HPMC。4) P = N,N'-[(2S)-2-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二基]雙[2-(4-氯-3-氟苯氧基)乙醯胺]

等效物及範圍

【0355】 除非作相反指示或自上下文另外顯而易見，否則在申請專利範圍中，冠詞諸如「一個(種)」及「該(等)」可意謂一個(種)或超過一個(種)。除非作相反指示或自上下文另外顯而易見，否則在一組一或多個成員之間包括「或」的申請專利範圍或描述視為滿足群組成員中之一個、超過一個抑或全部存在於、用於或以其他方式涉及給定產物或方法。本發明包括群組中僅一個成員存在於、用於或以其他方式涉及給定產物或方法的實施例。本發明包括超過一個或所有群組成員存在於、用於或以其他方式涉及給定產物或方法的實施例。

【0356】 另外，本發明涵蓋所有變化、組合及置換，其中將來自一或多個所列申請專利範圍之一或多個限制、要素、條款及描述項引入另一申請專利範圍中。舉例而言，從屬於另一申請專利範圍之任何申請專利範

圍可經修改以包括在從屬於相同基礎申請專利範圍之任何其他申請專利範圍中所見之一或多個限制。在以清單，例如以馬庫西群組 (Markush group) 形式呈現要素時，亦揭示由該等要素組成之各亞組，且任何要素可自該群組中移除。應理解，一般而言，在本發明或本發明各態樣提及包含特定要素及/或特徵之情況下，本發明之某些實施例或本發明各態樣由或基本上由此類要素及/或特徵組成。為簡單起見，本文中未具體陳述關於此態樣之實施例。亦應注意，術語「包含」及「含有」意欲為開放性的且允許包括其他要素或步驟。在給定範圍之情況下，終點包括在內。此外，除非另外指示或自上下文及普通熟習此項技術者之理解另外顯而易見，以範圍表示之值在本發明之不同實施例中可呈現所述範圍內之任何特定值或子範圍，除非上下文另外明確規定，否則精確至該範圍下限單位之十分之一。

**【0357】** 本申請案提及各種所頒予之專利、公開之專利申請案、雜誌文章及其他出版物，全部以引用之方式併入本文中。若在併入之任何參考文獻與本說明書之間存在矛盾，則以本說明書為準。此外，在先前技術範圍內的本發明之任何特定實施例可明確地排除在任何一或多個申請專利範圍外。由於此類實施例被認為係普通熟習此項技術者所知的，故可將其排除在外，即使在本文中未明確陳述該排除。本發明之任何特定實施例可出於任何原因而排除在任何申請專利範圍外，無論是否與先前技術之存在性有關。

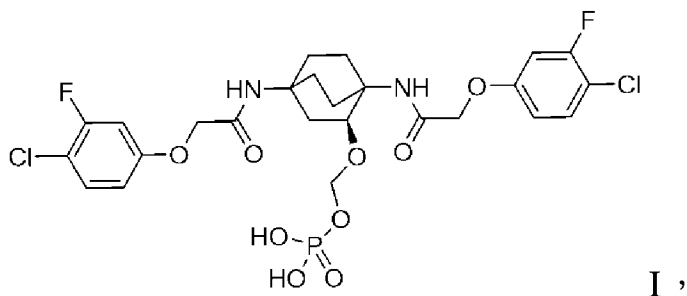
**【0358】** 熟習此項技術者將認識到，或能夠僅使用常規實驗確定本文所述具體實施例之許多等效物。本文所描述的本發明實施例之範圍不意圖侷限於以上描述，而是如所附申請專利範圍中所陳述。普通熟習此項技

術者應理解，可在不偏離如以下申請專利範圍所界定的本發明之精神或範圍的情況下，對針對此描述進行各種改變及修改。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

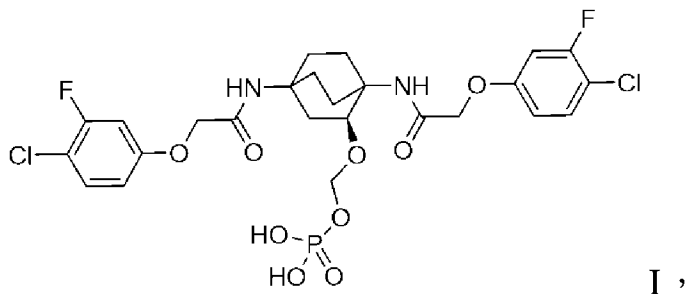
一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或互變異構體之用途，



其係用於製備治療有需要患者之腦白質消失症(vanishing white matter disease (VWMD))的藥劑。

### 【請求項2】

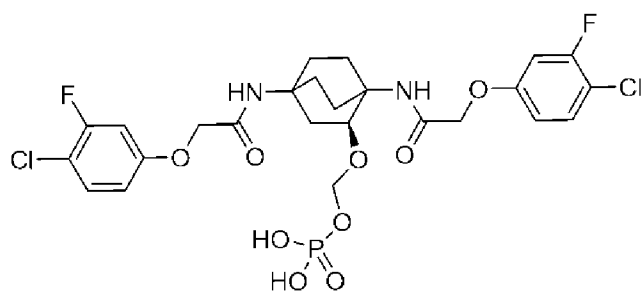
一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或互變異構體之用途，



其係用於製備治療有需要患者之肌萎縮側索硬化(amyotrophic lateral sclerosis (ALS))的藥劑。

### 【請求項3】

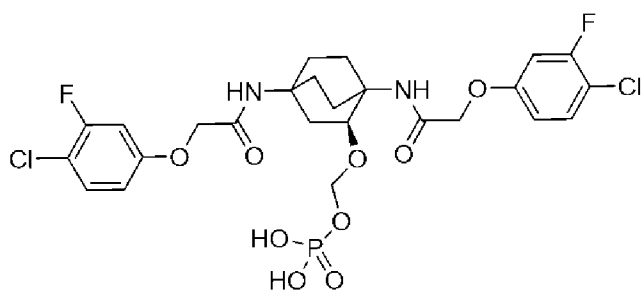
如請求項1或2之用途，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或互變異構體為



。

## 【請求項4】

如請求項1或2之用途，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物或互變異構體為



之其醫藥學上可接受之鹽。