



(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 I851890 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：110114221 (22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 20 日

(51)Int. Cl. : C07D405/12 (2006.01) C07D405/14 (2006.01)
C07D307/93 (2006.01) A61K31/4025(2006.01)
A61K31/443 (2006.01) A61K31/343 (2006.01)
A61K31/496 (2006.01) A61P31/12 (2006.01)
A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2020/04/20 美國 63/012,780

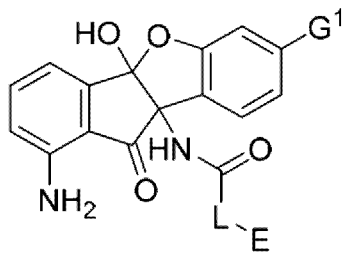
(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士
比利時魯汶大學 (比利時) KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN (BE)
比利時
韓國化學研究所 (南韓) KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL
TECHNOLOGY (KR)
南韓

(72)發明人：奈茲 約翰 NEYTS, JOHAN (BE)；普恩 丹尼爾 POON, DANIEL (US)；皮菲斯特 凱斯 布魯斯 PFISTER, KEITH BRUCE (US)；鄭 永植 JUNG, YOUNG SIK (KR)；韓 水逢 HAN, SOO BONG (KR)；馬爾帕尼 亞甚瓦德罕 R MALPANI, YASHWARDHAN R (IN)；查克拉薩里 普拉桑特 CHAKRASALI, PRASHANT (IN)；畢斯瓦斯 畢斯瓦吉特 庫馬爾 BISWAS, BISHYAJIT KUMAR (BD)；李 鍾嬌 LEE, CHONG KYO (KR)；金 天生 KIM, CHONSAENG (KR)；申 珍珠 SHIN, JIN SOO (KR)；金 海洙 KIM, HAE SOO (KR)

(74)代理人：陳長文
審查人員：簡正芳
申請專利範圍項數：35 項 圖式數：0 共 138 頁

(54)名稱
抗病毒性 1,3-二氧代茛化合物
(57)摘要

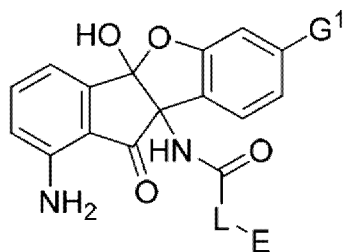
本發明提供如本文所述之式(I)化合物，



[I]

以及醫藥學上可接受之鹽、含有此類化合物之醫藥組合物，及使用此等化合物、鹽及組合物治療病毒性感染之方法。

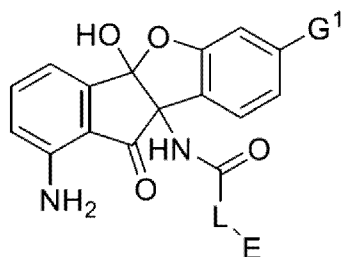
The invention provides compounds of Formula (I):



[I]

as described herein, along with pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutical compositions containing such compounds, and methods to use these compounds, salts and compositions for treating viral infections.

特徵化學式：



[I]



I851890

【發明摘要】

【中文發明名稱】

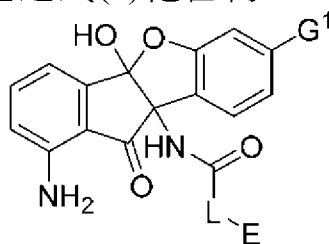
抗病毒性1,3-二氧代茛化合物

【英文發明名稱】

ANTIVIRAL 1,3-DI-OXO-INDENE COMPOUNDS

【中文】

本發明提供如本文所述之式(I)化合物，

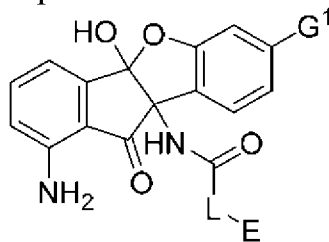


(I)

以及醫藥學上可接受之鹽、含有此類化合物之醫藥組合物，及使用此等化合物、鹽及組合物治療病毒性感染之方法。

【英文】

The invention provides compounds of Formula (I):



(I)

as described herein, along with pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutical compositions containing such compounds, and methods to use these compounds, salts and compositions for treating viral infections.

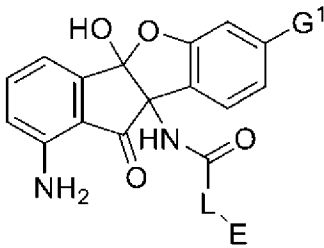
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



[I]

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗病毒性1,3-二氧代茛化合物

【英文發明名稱】

ANTIVIRAL 1,3-DI-OXO-INDENE COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於作為包括柯薩奇病毒、腸病毒、埃可病毒、脊髓灰白質炎病毒及鼻病毒之微小RNA病毒(picornavirus)的抑制劑且因此適用於治療包括脊髓灰白質炎、麻痺、急性出血性結膜炎、病毒性腦膜炎、手足口病、水皰病、A型肝炎、肌炎、心肌炎、胰臟炎、糖尿病、流行性肌痛、腦炎、感冒、疱疹性咽峽炎、口蹄疫、氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病、肺炎、鼻竇炎或中耳炎之病毒性感染的新穎1,3-二氧代茛化合物。本發明提供本文所揭示之新穎四環吡啶酮化合物、含有此類化合物之醫藥組合物及使用此等化合物及組合物治療及預防病毒性疾病之方法。

【先前技術】

【0002】 微小RNA病毒為無套膜正單股RNA病毒，其RNA基因體長度為7.2-8.5 Kb。此等病毒極小且形狀為球狀，尺寸為約22~30 nm，且在很久以前就被首次確定。屬於微小RNA病毒科中的病毒有腸病毒，包括鼻病毒、脊髓灰白質炎病毒、柯薩奇病毒A、柯薩奇病毒B及埃可病毒及A型肝炎病毒。

【0003】 微小RNA病毒所導致的疾病多種多樣，自呼吸道疾病至消化系統疾病、至循環系統疾病及至真皮疾病，該等疾病的實例包括脊髓灰白質炎、麻痺、急性出血性結膜炎、病毒性腦膜炎、手足口病、水皰病、

A型肝炎、肌炎、心肌炎、胰臟炎、糖尿病、流行性肌痛、腦炎、感冒、疱疹性咽峽炎及口蹄疫。然而，不存在用於治癒此等疾病之療法。大部分研發中的藥物為脫殼抑制劑。屬於微小RNA病毒科中的病毒引起各種疾病，包括前述呼吸道疾病，其引發衛生、社會及經濟問題。微小RNA病毒為水媒疾病之主要病原體。由於極穩定且難以消毒，RNA病毒不斷引起相關疾病。

【0004】 人類鼻病毒(hRV)近年來與大部分氣喘惡化相關，且已知甚至存在於許多穩定氣喘患者之支氣管組織中。獲自氣喘與非氣喘患者之各別支氣管黏膜活組織檢驗樣本的比較顯示，在氣喘患者之下呼吸道中偵測到人類鼻病毒的頻率與非氣喘患者相比顯著較高。亦已報導，人類鼻病毒之存在與氣喘之臨床嚴重程度之間存在相關性。另外，鼻病毒引起慢性阻塞性肺臟疾病、肺炎、鼻竇炎及中耳炎以及氣喘。

【0005】 鼻病毒為普通感冒之主要病原體，而腸病毒誘導之疾病包括腦膜炎、呼吸道感染等。提供針對脊髓灰白質炎病毒之疫苗接種的廣泛工作已顯著減少全球脊髓灰白質炎發作，但尼日、奈及利亞、埃及、印度、巴基斯坦及阿富汗仍有病例報導。歸功於A型肝炎病毒之疫苗，A型肝炎現有可能在一定程度上得到控制。然而，迄今為止尚未研發出用於柯薩奇病毒、埃可病毒或鼻病毒之疫苗。

【0006】 特定言之，柯薩奇病毒B為心肌炎之主要病因，其在嚴重情況下可發展成需要心臟移植的特發性擴張性心肌病變。

【0007】 恩韋肱(Enviroxime)衍生物被視為具有廣泛抗腸病毒及抗鼻病毒活性之最有前景的候選物。恩韋肱藉由結合至在病毒繁殖中形成RNA中間物所需的病毒蛋白質3A來干擾正股RNA之合成(Heinz B A及

Vance L M : J Virol, 1995, 69(7), 4189-97)。然而，在臨床研究中，觀測到該化合物的治療效果不顯著或很少，同時偵測到不良藥物動力學及非所需副作用(Miller F D等人：Antimicrob Agents Chemother, 1985, 27(1), 102-6)。

【0008】 蛋白酶抑制劑AG 7088係基於對病毒蛋白酶2C之精細結構及功能的瞭解而研發出的。在奈莫耳濃度範圍內之細胞培養物中，AG 7088對48種鼻病毒類型及柯薩奇病毒A21、B3、腸病毒70及埃可病毒11具有作用(Pattick A K等人：Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(10), 2444-50)。

【0009】 歸功於病毒衣殼之分子結構的澄清，已獲得有目的的設計衣殼阻斷劑(「WIN物質」)的先決條件(Diana G D : Curr Med Chem 2003, 2, 1-12)。該等WIN物質抑制鼻病毒及腸病毒之吸附及/或脫殼。一些WIN物質僅針對個別屬或病毒類型之微小RNA病毒具有高度特異性作用。其他衍生物抑制鼻病毒及腸病毒兩者之複製。例如阿立酮(arildone)、二噁沙利(disoxaril)及吡羅達韋(pirodavir)屬於WIN物質。此等化合物在細胞培養中展現出極佳抗病毒作用。然而，不良溶解度(阿立酮)、低生物可用性(阿立酮及二噁沙利)、快速代謝及排泄(二噁沙利及WIN 54954)以及副作用(諸如皮疹(WIN 54954))使臨床應用變得不可能。

【0010】 普利康那利(pleconaril) (一種WIN物質)具有極佳口服生物可用性且在結合至病毒衣殼中之疏水袋後，其抑制鼻病毒、埃可病毒及柯薩奇病毒之穿透(Peavear D C等人：Antimicrob Agents Chemother 1999, 43(9), 2109-15; McKinlay M A等人：Annu Rev Microbiol 1992, 46, 635-54)。因此，普利康那利可能有效針對廣泛範圍之病毒性疾病，自普通感

冒至病毒性腦膜炎或心肌炎。觀測到鼻病毒、腸病毒71及柯薩奇病毒B3之抗性(Ledford R M等人：J Virol 2004, 78(7), 3663-74; Groarke J M等人：J Infect Dis 1999, 179(6), 1538-41)。然而，所證實之治療效果不足以將普利康那利(Picovir, Viropharma, USA)在美國註冊作為治療鼻病毒感染的藥劑。在2002年3月，美國食品藥物管理局(FDA)拒絕了對應申請，因為療法成功率過低且觀測到副作用。

【0011】 已發現BTA-798之抗病毒活性高於普利康那利，如使用鼻病毒活體外及活體內評估，且目前正在進行臨床測試(Ryan, J.等人 Antiviral Res [18th Intl Conf Antiviral Res (4月11-14日, Barcelona) 2005] 2005, 65(3)：摘要LB-11)。

【0012】 然而，迄今為止尚未研發出獲得批准用於治療腸病毒或鼻病毒之抗病毒藥物。仍需要針對腸病毒或鼻病毒之新型治療及療法。

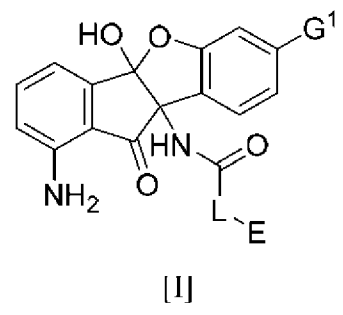
【0013】 引出本發明的原因為，對針對包括柯薩奇病毒、腸病毒、埃可病毒、脊髓灰白質炎病毒及鼻病毒之微小RNA病毒的有效病毒抑制作用進行了深入且徹底的研究，最終發現新穎1,3-二氧代茛衍生物對包括柯薩奇病毒、腸病毒、埃可病毒、脊髓灰白質炎病毒及鼻病毒之微小RNA病毒展現出高度抑制活性。

【發明內容】

【0014】 本發明提供具有活體外強力抗病毒活性之新穎化合物。本發明亦提供含有新穎化合物的醫藥組合物，以及使用該等化合物及組合物以抑制病毒複製或再活化，及治療與病毒相關或由病毒引起之疾病病狀的方法。本發明之其他目標描述於以下描述及實例中。

【0015】 在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物，或其醫藥學上可

接受之鹽：



其中，

G¹選自直鏈或分支鏈C₁-C₄烷基、C₃-C₄環烷基或直鏈或分支鏈C₁-C₄烷氧基；其中該C₁-C₄烷基、C₃-C₄環烷基及C₁-C₄烷氧基可經一個、兩個或三個獨立地選自環丙基及直鏈或分支鏈C₁-C₃烷基之取代基取代；

L為一鍵或CH₂；

E為

a) -CH(CHOHCH₃)(NMe₂)；或

b)含有一或兩個氮原子之單環4-6員雜環基或含有一個氮原子之5-6員雜芳基，其中該4-6員雜環基及該5-6員雜芳基視情況經一至三個獨立地選自由直鏈或分支鏈C₁-C₃烷基、-OH、=O、-SO₂R組成之群的取代基取代；其中各R獨立地選自直鏈或分支鏈C₁-C₃烷基、含有一或兩個氮原子之單環5-6員雜環基及NR¹R²；其中該單環5-6員雜環基視情況經C₁-C₃烷基或NR³R⁴取代；

各R¹及R²獨立地選自H及C₁-C₃烷基，其中該C₁-C₃烷基視情況經NR³R⁴取代；及

各R³及R⁴獨立地選自H或甲基。在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之本發明化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑。在另一態樣中，本發明提供一種組合，尤其一種醫藥組合，其包含治療有效量之本發明化合物及一或多種治療活性劑。

【實施方式】

【0016】 出於解釋本說明書之目的，將應用以下定義，且在適當時以單數使用之術語亦將包括複數。

【0017】 除非上下文另外清楚地指示，否則本說明書中所用之術語具有以下含義：

【0018】 如本文所用，術語「個體」係指動物。在某些態樣中，動物係哺乳動物。個體亦指例如靈長類動物(例如，人類)、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥及其類似物。在某些實施例中，個體為人類。如本文所用，「患者」係指人類個體。如本文所用，若個體將在生物學、醫學或生活品質上受益於治療，則該個體「需要」該治療。

【0019】 如本文所用，術語「抑制」(inhibition/inhibiting)係指降低或遏制給定病狀、症狀、或病症、或疾病，或顯著降低生物活動或過程之基線活性。

【0020】 如本文所使用，術語「治療」(treating/treatment)任何疾病或病症在一個實施例中係指改善疾病或病症(亦即，減緩或停滯或減少疾病或其至少一個臨床症狀之發展)。在另一實施例中，「治療(treating/treatment)」係指緩解或改善至少一個生理參數，包括患者可能無法辨別之生理參數。在又一實施例中，「治療(treating/treatment)」係指以物理方式(例如，穩定可辨別的症狀)、以生理方式(例如，穩定生理參數)或以兩種方式調節疾病或病症。在又一實施例中，「治療(treating/treatment)」係指預防或延緩疾病或病症之起始或發展或進展。

【0021】 如本文所用，除非本文中另外指示或與上下文明顯矛盾，

否則本發明之上下文中(尤其在申請專利範圍之上下文中)所用之術語「一(a/an)」、「該(the)」及類似術語應解釋為涵蓋單數及複數兩者。

【0022】 除非本文另外指明或與內容明顯矛盾，否則本文所述之所有方法可以任何適合之順序進行。使用本文提供之任何及所有實例或例示性語言(例如「諸如」)僅意欲較好地闡明本發明，而不對以其他方式主張的本發明之範疇造成限制。

【0023】 「視情況經取代」意謂所提及之基團可在一或多個位置處經其後所列之基團之任一者或任何組合取代。取代基之數量、位置及選擇理解為僅涵蓋熟練化學家將預期為相當穩定之彼等取代；因此，『側氧基』將不為例如芳基或雜芳基環上的取代基，且單個碳原子將不具有三個羥基或胺基取代基。除非另外規定，否則視情況存在之取代基通常係至多四個選自以下之基團：鹵基、側氧基、CN、胺基、羥基、-C₁₋₃烷基、-OR*、-NR*₂、-SR*、-SO₂R*、-COOR*及-CONR*₂，其中各R*獨立地係H或C₁₋₃烷基。

【0024】 除非另外說明，否則如本文所用，「芳基」係指苯基或萘基。除非另外規定，否則芳基可視情況經至多四個選自以下之基團取代：鹵基、CN、胺基、羥基、C₁₋₃烷基、-OR*、-NR*₂、-SR*、-SO₂R*、-COOR*及-CONR*₂，其中各R*獨立地係H或C₁₋₃烷基。

【0025】 如本文所用，「鹵基」或「鹵素」可為氟、氯、溴或碘。

【0026】 如本文所用，「C₁₋₆烷基」或「C₁-C₆烷基」表示具有1-6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。若指定不同數目的碳原子，諸如C₄或C₃，則相應地修正定義，諸如「C₁₋₄烷基」將表示甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基及三級丁基。

【0027】如本文所用，「C₁₋₆烷氧基」表示具有1-6個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基(-O-烷基)。若指定不同數目的碳原子，諸如C₄或C₃，則相應地修正定義，諸如「C₁₋₄烷氧基」將表示甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基及三級丁氧基。

【0028】如本文所用，「C₁₋₄鹵基烷基」或「C₁-C₄鹵基烷基」指示具有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其中至少一個氫已經鹵素置換。鹵素置換數可為一個至未經取代之烷基上的氫原子數。若指定不同數目的碳原子，諸如C₆或C₃，則相應地修正定義。因此，「C₁₋₄鹵基烷基」表示其中至少一個氫經鹵素取代之甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基及三級丁基，諸如其中鹵素為氟：CF₃CF₂-、(CF₃)₂CH-、CH₃-CF₂-、CF₃CF₂-、CF₃、CF₂H-、CF₃CF₂CH(CF₃)-或CF₃CF₂CF₂CF₂-。

【0029】如本文所用，「C₃₋₈環烷基」係指具有3至8個碳原子之飽和單環烴環。此類基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。若指定不同數目的碳原子，諸如C₃-C₆，則相應地修正定義。

【0030】「4至8員雜環基」、「5至6員雜環基」、「3至10員雜環基」、「3至14員雜環基」、「4至14員雜環基」及「5至14員雜環基」分別係指4至8員、5至6員、3至10員、3至14員、4至14員及5至14員雜環；除非另外規定，否則該等環含有1至7個、1至5個或1至3個選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子作為環成員，且環可為飽和或部分飽和的，但不為芳族。雜環基可在氮或碳原子處連接至另一基團。術語「雜環基」包括單環基團、稠環基團及橋聯基團。此類雜環基之實例包括但不限於吡咯啉、哌啉、哌啶、吡咯啉酮、咪啉、四氫呋喃、四氫噻吩、四氫硫代哌喃、四氫哌喃、

1,4-二噁烷、1,4-氧硫吡、8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷、3-氧雜-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷、8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷、氮雜環丁烷、伸乙二氧基、氧雜環丁烷或噻唑。在某些實施例中，若未另外規定，則雜環基具有選自N、O及S之1-2個雜原子作為環成員，及4至7個環原子，且視情況經選自鹵基、側氧基、CN、胺基、羥基、C₁₋₃烷基、-OR*、-NR*₂、-SR*、-SO₂R*、-COOR*及-CONR*₂之至多四個基團取代；其中各R*獨立地為H或C₁₋₃烷基。特定言之，含有硫原子之雜環基視情況在硫上經一或兩個側氧基取代。

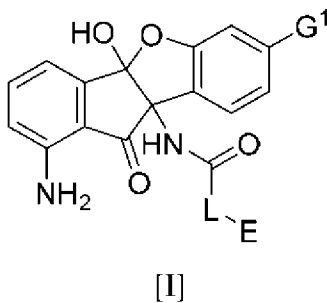
【0031】「雜芳基」為完全不飽和的(芳族)環。術語「雜芳基」係指5至14員單環或雙環或三環芳環系統，其具有1至8個選自N、O或S之雜原子。典型地，雜芳基為5-10員環或環系統(例如5-7員單環基或8-10員雙環基)，通常為含有至多四個選自N、O及S之雜原子的5-6員環，但通常雜芳基環在環中含有不超過一個二價O或S。典型雜芳基包括呋喃、異噻唑、噻二唑、噁二唑、吡唑、吡啶、喹啉、2-噻吩基或3-噻吩基、2-呋喃基或3-呋喃基、2-吡咯基或3-吡咯基、2-咪唑基、4-咪唑基或5-咪唑基、3-吡唑基、4-吡唑基或5-吡唑基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基、3-異噻唑基、4-異噻唑基或5-異噻唑基、2-噁唑基、4-噁唑基或5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基或5-異噁唑基、3-(1,2,4-三唑基)或5-(1,2,4-三唑基)、4-(1,2,3-三唑基)或5-(1,2,3-三唑基)、四唑基、三吡啶、2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基、3-嘧啶基或4-嘧啶基、3-吡嗪基、4-吡嗪基或5-吡嗪基、2-吡嗪基、及2-嘧啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基。雜芳基經且視情況經至多四個選自以下之基團取代：鹵基、CN、胺基、羥基、C₁₋₃烷

基、 $-OR^*$ 、 $-NR^*_2$ 、 $-SR^*$ 、 $-SO_2R^*$ 、 $-COOR^*$ 及 $-CONR^*_2$ ，其中各 R^* 獨立地為H或 C_{1-3} 烷基。

【0032】術語「羥基(hydroxy/hydroxyl)」係指 $-OH$ 。

【0033】本文中描述本發明之各種實施例。應認識到各實施例中指定之特徵可與其他指定特徵組合以提供其他實施例。以下列舉之實施例表示本發明：

【0034】實施例1.一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽：



其中，

G^1 選自直鏈或分支鏈 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_4 環烷基或直鏈或分支鏈 C_1-C_4 烷氧基；其中該 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_4 環烷基及 C_1-C_4 烷氧基可經一個、兩個或三個獨立地選自環丙基及直鏈或分支鏈 C_1-C_3 烷基之取代基取代；

L為一鍵或 C_1-C_4 直鏈或分支鏈伸烷基連接基團；

E為

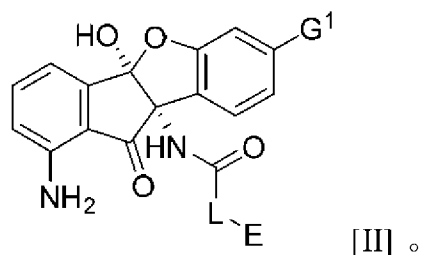
a) $-\text{CH}(\text{CHOHCH}_3)(\text{NMe}_2)$ ；或

b) 含有一或兩個氮原子之單環4-6員雜環基或含有一個氮原子之5-6員雜芳基，其中該4-6員雜環基及該5-6員雜芳基視情況經一至三個獨立地選自由直鏈或分支鏈 C_1-C_3 烷基、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-SO_2R$ 組成之群的取代基取代；其中各R獨立地選自直鏈或分支鏈 C_1-C_3 烷基、含有一或兩個氮原子之單環5-6員雜環基及 NR^1R^2 ；其中該單環5-6員雜環基視情況經 C_1-C_3 烷基或 NR^3R^4 取代；

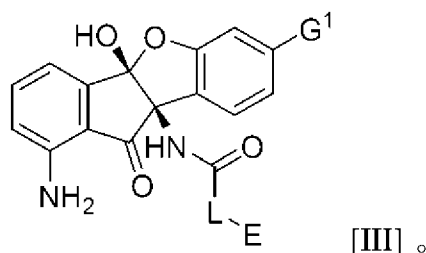
各 R^1 及 R^2 獨立地選自H及 C_1 - C_3 烷基，其中該 C_1 - C_3 烷基視情況經 NR^3R^4 取代；及

各 R^3 及 R^4 獨立地選自H或甲基。

【0035】 實施例2.如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(II)：



【0036】 實施例3.如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(III)：



【0037】 實施例4.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 G^1 為直鏈或分支鏈 C_1 - C_4 烷基。

【0038】 實施例5.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 G^1 為 C_3 - C_4 環烷基。

【0039】 實施例6.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 G^1 為直鏈或分支鏈 C_1 - C_4 烷氧基。

【0040】 實施例7.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_4 環烷基及 C_1 - C_4 烷氧基可經一個、兩個或三個取代基取代。

【0041】 實施例8.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽，其中該等取代基獨立地選自環丙基及直鏈或分支鏈C₁-C₃烷基。

【0042】 實施例9.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為一鍵。如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為C₁-C₄直鏈或分支鏈伸烷基連接基團。如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為CH₂。

【0043】 實施例10.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中E為-C(CHOHCH₃)(NMe₂)。

【0044】 實施例11.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中E為單環4-6員雜環基。

【0045】 實施例12.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中E為單環4-6員雜芳基。

【0046】 實施例13.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該單環4-6員雜環基含有一或兩個氮原子。

【0047】 實施例14.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該5-6員雜芳基含有一個氮原子。

【0048】 實施例15.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該4-6員雜環基及該5-6員雜芳基視情況經一個、兩個或三個取代基取代。

【0049】 實施例16.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該等取代基獨立地選自由以下組成之群：直鏈或分支鏈C₁-C₃烷基、-OH、=O、-SO₂R。

【0050】 實施例17.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽，其中R獨立地選自直鏈或分支鏈C₁-C₃烷基、單環5-6員雜環基及NR¹R²。

【0051】 實施例18.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該單環5-6員雜環基視情況經C₁-C₃烷基或NR³R⁴取代。

【0052】 實施例19.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹及R²獨立地選自H及C₁-C₃烷基。如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中C₁-C₃烷基視情況經NR³R⁴取代。

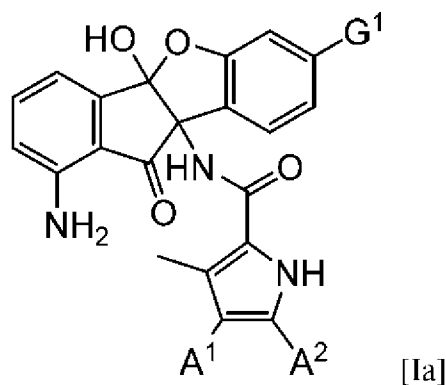
【0053】 實施例20.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R³及R⁴獨立地選自H或甲基。

【0054】 實施例21.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G¹為直鏈或分支鏈C₁-C₄烷基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自環丙基及直鏈或分支鏈C₁-C₃烷基之取代基取代。

【0055】 實施例22.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G¹為C₃-C₄環烷基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自直鏈或分支鏈C₁-C₃烷基之取代基取代。

【0056】 實施例23.如前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G¹為直鏈或分支鏈C₁-C₄烷氧基，其視情況經一個、兩個或三個獨立地選自環丙基及直鏈或分支鏈C₁-C₃烷基之取代基取代。

【0057】 實施例24.如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Ia)：

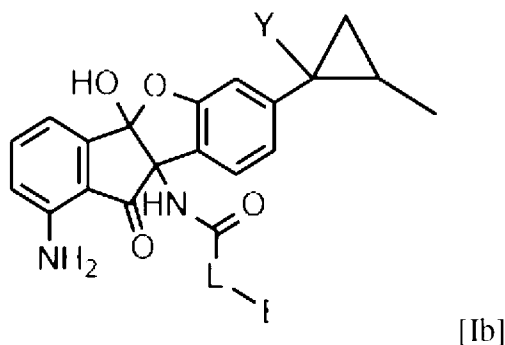


其中A¹選自由H、直鏈或分支鏈C₁-C₃烷基及SO₂R組成之群；及
A²選自由H及SO₂R組成之群。

【0058】 實施例25.如前述實施例之化合物，其中A¹為甲基或SO₂CH₃。

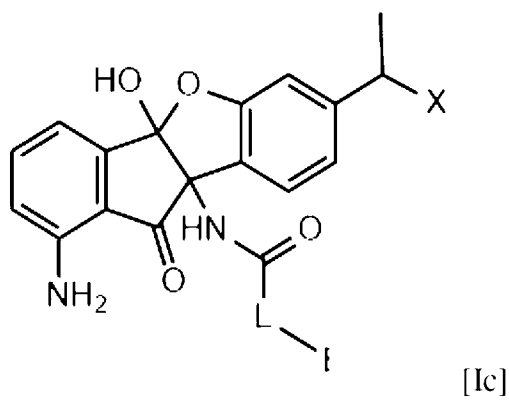
【0059】 實施例26.如前述實施例之化合物，其中A²為SO₂R，且R選自由以下組成之群：CH₃；含有一或兩個氮原子且經CH₃或N(CH₃)₂取代之單環5-6員雜環基；及NR¹R²。

【0060】 實施例27.如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Ib)：



其中Y為H或CH₃。

【0061】 實施例28.如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有式(Ic)：



其中X選自由以下組成之群：甲基、乙基及環丙基。

【0062】 實施例29.如任一實例之前述實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該化合物選自由以下組成之群：N-((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((1R,2R)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((1S,2R)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺；N-((4bR,9bR)-1-胺基-7-((S)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-6-羥基吡啶甲醯胺；N-(1-胺基-4b-羥基-7-異丙基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-5-(N-(2-(二甲基胺基)乙基)胺磺醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-((4bR,9bR)-1-胺基-7-((S)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺；N-(1-胺基-7-((1R,2S)-1,2-二甲基環丙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-(1-胺基-4b-羥基-7-(2-甲基環丁基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-((4bR,9bR)-1-胺基-7-((R)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫

-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-6-羥基吡啶甲醯胺；N-(1-胺基-4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；(2S,3S)-N-(1-胺基-7-((R)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-2-(二甲基胺基)-3-羥基丁醯胺；N-(1-胺基-4b-羥基-7-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-5-(((S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)磺醯基)-3-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,4-二甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-(1-胺基-4b-羥基-7-異丙基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；(2S,3S)-N-((4bR,9bR)-1-胺基-7-((S)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-2-(二甲基胺基)-3-羥基丁醯胺；N-(1-胺基-4b-羥基-7-((1R,2S)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-((4bR,9bR)-1-胺基-7-((R)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺；N-((4bR,9bR)-1-胺基-7-((S)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑-4-甲醯胺；N-((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-異丙氧基-

10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-((4bS,9bS)-1-胺基-4b-羥基-7-異丙氧基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-(1-胺基-4b-羥基-7-((1S,2R)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-((4bR,9bR)-1-胺基-7-((R)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑-4-甲醯胺；N-(1-胺基-7-(二級丁基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-(1-胺基-4b-羥基-7-((1S,2R)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-(1-胺基-4b-羥基-7-異丙基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,5-二甲基-4-胺磺醯基-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-(1-胺基-4b-羥基-7-((1R,2S)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；N-(1-胺基-4b-羥基-7-((1S,2R)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺及N-((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺。此實施例包括本文中之生物活性資料表中所表示的每個實例。

【0063】 實施例30.一種化合物，其包括本文之生物活性資料表中所

表示之實例中之每一者或任一者。

【0064】 實施例31.一種化學式I至III或本文實施例中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其光學異構體，其用於預防或治療病毒性疾病。

【0065】 實施例32.一種用於預防或治療病毒性疾病之醫藥組合物，其包含化學式I至III或本文實施例中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其光學異構體及醫藥學上可接受之稀釋劑或賦形劑。

【0066】 實施例33.如本文實施例中所闡述之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其光學異構體，或如本文實施例中所闡述之醫藥組合物，其中該病毒性疾病由柯薩奇病毒引起。如本文實施例中所闡述之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其光學異構體，或如本文實施例中所闡述之醫藥組合物，其中該病毒性疾病由脊髓灰白質炎病毒引起。如本文實施例中所闡述之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其光學異構體，或如本文實施例中所闡述之醫藥組合物，其中該病毒性疾病由埃可病毒引起。如本文實施例中所闡述之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其光學異構體，或如本文實施例中所闡述之醫藥組合物，其中該病毒性疾病由腸病毒引起。如本文實施例中所闡述之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其光學異構體，或如本文實施例中所闡述之醫藥組合物，其中該病毒性疾病由鼻病毒引起。如本文實施例中所闡述之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其光學異構體，或如本文實施例中所闡述之醫藥組合物，其中該病毒性疾病由微小RNA病毒引起。如本文實施例中所闡述之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其光學異構體，或如本文實施例中所闡述之醫藥組合物，其中該病毒性疾病為脊髓灰白質炎、麻痺、急性出血性結膜炎、病毒性腦膜炎、手足口病、水疱

病、A型肝炎、肌炎、心肌炎、胰臟炎、糖尿病、流行性肌痛、腦炎、流感、疱疹性咽峽炎、口蹄疫、氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病、肺炎、鼻竇炎或中耳炎。

【0067】 實施例34.一種化學式1至III或本文實施例中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其光學異構體的用途，其用於預防或治療病毒性疾病。

【0068】 實施例35.如本文實施例之用途，其中該病毒性疾病由柯薩奇病毒引起。

【0069】 實施例36.如本文實施例之用途，其中該病毒性疾病由脊髓灰白質炎病毒引起。

【0070】 實施例37.如本文實施例之用途，其中該病毒性疾病由埃可病毒引起。

【0071】 實施例38.如本文實施例之用途，其中該病毒性疾病由腸病毒引起。

【0072】 實施例39.如本文實施例之用途，其中該病毒性疾病由鼻病毒引起。

【0073】 實施例40.如本文實施例之用途，其中該病毒性疾病由微小RNA病毒引起。

【0074】 實施例41.如本文實施例之用途，其中該病毒性疾病為脊髓灰白質炎、麻痺、急性出血性結膜炎、病毒性腦膜炎、手足口病、水皰病、A型肝炎、肌炎、心肌炎、胰臟炎、糖尿病、流行性肌痛、腦炎、流感、疱疹性咽峽炎、口蹄疫、氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病、肺炎、鼻竇炎或中耳炎。

【0075】 此等化合物為新穎的且適用作製備本文所述之式(I)-(III)化合物的中間物。

【0076】 本發明之另一實施例提供如上文所述之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，作為藥劑。

【0077】 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途亦在本發明之範疇內，

【0078】 其用於製造用以治療或預防人類之病毒性疾病及/或感染的藥劑。

【0079】 本發明之範疇內包括醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【0080】 根據此實施例之另一態樣，根據本發明之醫藥組合物進一步包含治療有效量之至少一種其他抗病毒劑。

【0081】 本發明亦提供如上文所述之醫藥組合物的用途，其用於治療正患有或處於患有感染之風險下的人類之病毒性感染或其他病毒。

【0082】 本發明亦提供如上文所述之醫藥組合物的用途，其用於治療正患有或處於患有疾病之風險下的人類之病毒性疾病或其他病毒性感染。

【0083】 本發明之另一態樣涉及一種治療或預防人類之病毒疾病及/或感染的方法，其藉由向人類投與抗病毒有效量之單獨或與至少一種其他抗病毒劑組合的一起或分開投與之本發明化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上文所述之組合物。

【0084】 本發明之另一態樣係指一種製品，其包含可有效治療疱疹病毒疾病及/或感染之組合物；及包含標籤之包裝材料，該標籤指示該組

合物可用於治療病毒引起之疾病及/或感染；其中該組合物包含根據本發明之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0085】 本發明之又一態樣係關於一種抑制病毒複製之方法，其包含使病毒在抑制病毒複製之條件下暴露於有效量之式(I)化合物或其鹽。此方法可在活體外或活體內實施。

【0086】 本發明之範疇中進一步包括式(I)化合物或其鹽之用途，其用於抑制病毒複製。

【0087】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物及額外(多種)治療劑。如上文所述，醫藥組合物可視情況包含醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，式(I)化合物與至少一種選自包括另一病毒抑制劑之額外藥劑共投與。

【0088】 此等額外藥劑可與本發明化合物組合以產生單個醫藥劑型。或者此等額外藥劑可作為多劑型之部分，例如使用套組分別投與患者。此類額外藥劑可在投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前、同時或之後投與患者。

【0089】 本發明化合物每天可適用之劑量範圍係通常0.01至100 mg/kg體重，例如0.1至50 mg/kg體重。各劑量單元宜可含有5%至95%活性化合物(w/w)。有時此類製備物含有20%至80%活性化合物。

【0090】 當然實際醫藥學上之有效量或治療劑量將視熟習此項技術者已知之因素而定，諸如患者之年齡及體重、投與途徑及疾病之嚴重性。在任何情況下，將基於患者之獨特病狀以允許遞送醫藥學上有效量之劑量及方式投與該組合。

【0091】 當本發明之組合物包含本發明化合物與一或多種額外治療

劑或預防劑之組合時，化合物與額外藥劑二者應以單一療法方案中通常投與之劑量的約10%至100%之間，且有時約10%與80%之間的劑量含量存在。

【0092】 考慮用於此類組合療法之抗病毒劑包括可有效抑制人類之病毒形成及/或複製的藥劑(化合物或生物製劑)，包括(但不限於)干擾病毒在人類中形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的藥劑。

【0093】 本發明之多種化合物含有一或多個對掌性中心。此等化合物可製成及用作單一異構體或異構體混合物。分離異構體(包括非對映異構體及對映異構體)之方法在此項技術中已知，且本文描述適合方法之實例。在某些實施例中，本發明化合物作為基本上純的單一異構體使用，意謂化合物樣品中至少90%為指定的異構體且樣品之小於10%為任何其他異構體或異構體混合物。在一些實施例中，至少95%樣品為單一異構體。合適異構體之選擇係在普通技能水準範圍內，原因在於一種異構體在本文所述之疱疹病毒DNA聚合酶活體外分析中典型地具有更高活性且將為單一異構體。在異構體之間的活體外活性差異相對較小，例如低於約4倍之情況下，可基於在細胞培養物中針對病毒複製之活性程度，使用諸如本文所述之方法選擇單一異構體：例如具有較低IC-50或EC-50之異構體。

【0094】 本發明化合物可藉由以下一般合成途徑合成，其特定實例更詳細描述於實例中。

【0095】 本發明亦提供製備如本文所述之式I化合物的方法及適用於製備式(I)化合物的中間物。因此，本發明亦包括一種製備式(I)化合物之方法。本發明進一步包括本發明方法之任何變型，其中可在其任何階段獲得之中間產物用作起始物質，且進行剩餘步驟，或其中在反應條件下原位

形成起始物質，或其中反應組分以其鹽或光學純物質形式使用。

【0096】 本發明亦關於其中使用可在方法之任何階段以中間物形式獲得之化合物作為起始材料且進行剩餘方法步驟，或其中起始材料係在反應條件下形成或以衍生物形式使用(例如以受保護形式或以鹽形式使用)，或在方法條件下產生可藉由根據本發明之方法獲得的化合物且進一步原位處理之彼等形式的方法。

【0097】 術語「光學異構體」或「立體異構體」係指可為本發明之給定化合物而存在之各種立體異構組態中之任一者，且包括幾何異構體。應理解取代基可附接在碳原子之對掌性中心處。術語「對掌性」係指對其鏡像搭配物具有不可重疊性之特性的分子，而術語「非對掌性」係指可重疊其鏡像搭配物之分子。因此，本發明包括化合物之對映異構體、非對映異構體或外消旋體。「對映異構體」為一對彼此為不可重疊鏡像之立體異構體。一對對映異構體之1:1混合物為「外消旋」混合物。該術語用於在適當時指示外消旋混合物。「非對映異構體」為具有至少兩個不對稱原子但彼此不為鏡像之立體異構體。根據Cahn-Ingold-Prelog R-S系統指定絕對立體化學。當化合物為純對映異構體時，各對掌性碳處之立體化學可由R或S指定。絕對構形未知之解析化合物可視在鈉D線之波長下其旋轉平面偏振光之方向(右旋或左旋)而定指定為(+)或(-)。本文所述之某些化合物含有一或多個不對稱中心或軸，且可因此產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，就絕對立體化學而言，該等立體異構形式可定義為(R)-或(S)-。

【0098】 視起始物質及程序之選擇而定，化合物可以可能的異構體之一或其混合物之形式存在，例如以純光學異構體的形式，或以異構體混

合物的形式，諸如外消旋體及非對映異構體混合物(視不對稱碳原子數目而定)。本發明意在包括所有此類可能的立體異構體，包括外消旋混合物、非對映異構混合物及光學純形式。光學活性(R)-及(S)-異構體可以使用對掌性合成子或對掌性試劑來製備或使用習知技術來解析。若化合物含有雙鍵，則取代基可為E或Z組態。若化合物含有經雙取代之環烷基，則環烷基取代基可具有順式或反式組態。亦意欲包括所有互變異構形式。

【0099】 任何所得異構體混合物可基於成分之物理化學差異例如藉由層析及/或分步結晶而分離成純的或大體上純的幾何或光學異構體或非對映異構體。

【0100】 任何所得最終產物或中間物之外消旋體可藉由已知方法經解析為光學對映體，例如藉由分離其非對映異構體鹽(該鹽用光學活性酸或鹼獲得)，及釋放光學活性酸性或鹼性化合物。特定言之，鹼性部分可因此用於將本發明之化合物解析為其光學對映體，例如藉由使由光學活性酸(例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-O,O'-對甲苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)形成之鹽分步結晶。外消旋產物亦可藉由對掌性層析解析，例如使用對掌性吸附劑之高壓液相層析法(HPLC)。

【0101】 此外，本發明之化合物(包括其鹽)亦可以其水合物之形式獲得，或包括用於其結晶之其他溶劑。本發明之化合物可固有地或經設計以與醫藥學上可接受之溶劑(包括水)形成溶劑合物；因此，本發明意欲涵蓋溶劑化及非溶劑化形式兩者。術語「溶劑合物」係指本發明化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)與一或多個溶劑分子的分子複合物。此類溶劑分子為通常用於醫藥技術中之溶劑分子，已知其對接受者無害，例如水、

乙醇及類似物。術語「水合物」係指其中溶劑分子為水之複合物。

【0102】 本發明化合物，包括其鹽、水合物及溶劑合物可固性地或經設計以形成多晶型物。

【0103】 如本文所用，術語「鹽」係指本發明化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」尤其包括「醫藥學上可接受之鹽」。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之生物學效用及特性且通常在生物學上或其他方面為所需要的鹽。在許多情況下，本發明化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或其類似基團之存在而形成酸鹽及/或鹼鹽。

【0104】 醫藥學上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸形成，例如乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、氯化物/氫氯酸鹽、氯茶鹼鹽(chlorthephyllonate)、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

【0105】 可自其衍生鹽之無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸。

【0106】 可自其衍生鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸及其類似酸。醫藥

學上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼形成。

【0107】 可自其衍生鹽之無機鹼包括例如銨鹽及來自週期表之第I行至第XII行之金屬。在某些實施例中，鹽衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅及銅；特別適合之鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

【0108】 可自其衍生鹽之有機鹼包括例如一級胺、二級胺及三級胺；包括天然存在之經取代胺的經取代胺；環胺；鹼離子交換樹脂及類似物。某些有機胺包括異丙胺、苺星(benzathine)、膽酸鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌啶及緩血酸胺。

【0109】 本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自鹼性或酸性部分合成。通常，該等鹽可藉由使此等化合物之游離酸形式與化學計算量之適當鹼(諸如Na、Ca、Mg或K之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或其類似物)反應，或藉由使此等化合物之游離鹼形式與化學計算量之適當酸反應來製備。該等反應通常在水中或有機溶劑中，或在兩者之混合物中進行。通常，在可實行時，需要使用如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈之非水性介質。其他適合之鹽的列舉可見於例如「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第20版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)中；及「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」中，Stahl及Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

【0110】 本文給出之任何式意欲表示本發明之具有至多三個原子在非天然同位素分佈下的化合物之未標記形式以及同位素標記形式，例如富含氘或¹³C或¹⁵N之位點。除一或多個原子經具有選定的原子質量或質量數(天然豐度質量分佈除外)之原子置換以外，經同位素標記化合物具有由本

文所給出之化學式描繪的結構。可有益地過度併入本發明化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本發明包括各種經同位素標記之本發明化合物，例如放射性同位素(諸如 ^3H 及 ^{14}C)或非放射性同位素(諸如 ^2H 及 ^{13}C)以實質上高於正常同位素分佈之水準存在的經同位素標記之本發明化合物。此類經同位素標記之化合物適用於代謝研究(使用例如 ^{14}C)；反應動力學研究(使用例如 ^2H 或 ^3H)；偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析；或適用於患者之放射性治療。特定言之，經 ^{18}F 標記之本發明化合物可尤其為PET或SPECT研究所需。經同位素標記之本發明化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由與隨附實例及製備中所述之方法類似的方法，使用適當的經同位素標記之試劑替代通常所用的未經標記之試劑來製備。經標記之樣品可在相當低的同位素併入下適用，諸如當放射性標記用於偵測化合物之痕量時。

【0111】 此外，更廣泛地用較重同位素(尤其氘(亦即， ^2H 或D))取代可得到由更大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如延長之活體內半衰期或降低之劑量需求或治療指數改進。應理解，氘在此情形下被視為本發明化合物之取代基，且具有氘作為取代基之化合物的樣品通常在標記位置處具有至少50%氘併入。此類較重同位素(尤其氘)之濃度可由同位素增濃因素定義。如本文所用，術語「同位素增濃因素」意謂指定同位素之同位素豐度與天然豐度之間的比率。若本發明之化合物中的取代基標示為氘，則此類化合物所具有的各指定氘原子之同位素增濃因素分別為至少3500 (在各指定氘原子處52.5%氘併入)、至少4000 (60%氘併入)、至少4500

(67.5%氘併入)、至少5000 (75%氘併入)、至少5500 (82.5%氘併入)、至少6000 (90%氘併入)、至少6333.3 (95%氘併入)、至少6466.7 (97%氘併入)、至少6600 (99%氘併入)或至少6633.3 (99.5%氘併入)。

【0112】 根據本發明之醫藥學上可接受的溶劑合物包括其中結晶之溶劑可經同位素取代的溶劑合物，例如D₂O、d⁶-丙酮、d⁶-DMSO。

【0113】 含有能夠充當氫鍵之供體及/或受體之基團的本發明化合物可能能夠與適合之共晶體形成劑形成共晶體。此等共晶體可藉由已知共晶體形成程序由本發明化合物製備。此類程序包括在溶液中將本發明化合物與共晶體形成劑一起在結晶條件下研磨、加熱、共昇華、共熔融或接觸，及分離由此形成之共晶體。適合之共晶體形成劑包括描述於WO 2004/078163中之共晶體形成劑。因此本發明進一步提供包含本發明化合物之共晶體。

【0114】 除非本文另外指明或與內容明顯矛盾，否則本文所述之所有方法可以任何適合之順序進行。使用本文提供之任何及所有實例或例示性語言(例如「諸如」)僅意欲較好地闡明本發明，而不對以其他方式主張的本發明之範疇造成限制。

【0115】 本發明化合物可藉由已知方法投與，包括口服、非經腸、吸入及其類似方法。在某些實施例中，本發明化合物以丸劑、口含錠、糖衣錠、膠囊、溶液或懸浮液之形式經口投與。在其他實施例中，本發明化合物藉由注射或輸注投與。輸注通常經靜脈內進行，通常歷經約15分鐘與4小時之間的時段。在其他實施例中，本發明化合物經鼻內或藉由吸入投與；吸入方法特別適用於治療呼吸道感染。本發明化合物表現出口服生物可用性，因此在一些實施例中，化合物可經口投與。

【0116】 本發明之化合物亦可與其他藥劑(組合搭配物)，例如式I或非式I之其他抗病毒劑組合使用，以治療個體之病毒感染。

【0117】 術語「組合」意謂一種單位劑型的固定組合，適於同時或依序使用之各別劑型，或組合投與之分裝部分之套組，其中本發明化合物及組合搭配物可獨立地同時投與或在尤其允許組合搭配物表現出協作(例如協同)效應的時間間隔內分開投與，或其任何組合。

【0118】 在本發明之某些實施例中，本發明化合物與第二抗病毒劑，諸如本文提出之彼等組合使用。

【0119】 第二抗病毒劑可與本發明化合物組合投與，其中第二抗病毒劑在一或多種本發明化合物之前、與其同時或在其之後投與。當需要同時投與本發明化合物與第二藥劑且投與途徑相同時，則本發明化合物可用第二藥劑調配成相同劑型。含有本發明化合物及第二藥劑之劑型的實例為錠劑或膠囊。

【0120】 在一些實施例中，本發明化合物與第二抗病毒劑之組合可提供協同活性。本發明化合物及第二抗病毒劑可一起、分開但同時或依次投與。

【0121】 化合物之「有效量」為必需或足以治療或防止病毒性感染及/或本文所述之疾病或病狀的量。在一實例中，式I之病毒性抑制劑的有效量為足以治療個體之病毒性感染的量。在另一實例中，抑制劑之有效量為足以治療需要此類治療之個體的病毒性感染之量。有效量可視諸如個體之大小及重量、疾病類型或本發明之特定化合物的因素而變化。舉例而言，本發明化合物之選擇可影響構成「有效量」之要素。一般熟習此項技術者將能夠在不需過度實驗之情況下研究本文所含的因素且進行關於本發

明化合物之有效量的確定。

【0122】 投與方案可影響構成有效量之要素。本發明化合物可在病毒性感染發作之前或之後投與個體。此外，若干分次劑量以及交錯劑量可每日或依次投與，或劑量可連續輸注，或可單次快速注射。此外，本發明化合物之劑量可如由治療或預防情況之緊急狀態所指示按比例增加或減少。

【0123】 本發明化合物可用於治療如本文所述之病況、病症或疾病，或用於製造用以治療此等疾病之醫藥組合物。本發明提供使用本發明化合物治療此等疾病或製備用於治療此等疾病之具有本發明化合物的醫藥組合物的方法。

【0124】 語言「醫藥組合物」包括適合於投與哺乳動物(例如人類)之製劑。當本發明之化合物作為醫藥組合物投與哺乳動物，例如人類時，其可自身提供或作為含有例如0.1至99.5% (例如0.5至90%)至少一種式(I)化合物或其任何亞屬作為活性成分以及醫藥學上可接受之載劑，或視情況兩種或更多種醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物提供。

【0125】 片語「醫藥學上可接受之載劑」為本技術公認的且包括適合於向哺乳動物投與本發明化合物的醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑。載劑包括參與將個體藥劑自一個器官或身體之部分攜帶或輸送至另一器官或身體之部分的液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。在與調配物之其他成分相容的意義上來說，各載劑應為「可接受的」，且對其患者不會有害。可充當醫藥學上可接受之載劑的材料之一些實例包括：糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維

素；粉末狀黃耆；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂(cocoa butter)及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；多元醇，諸如丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原質水；等張鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；及醫藥調配物中所用的其他無毒相容物質。通常，醫藥學上可接受之載劑為滅菌及/或大體上無熱原質的。

【0126】 濕潤劑、乳化劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)以及著色劑、脫模劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

【0127】 醫藥學上可接受之抗氧化劑的實例包括：水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；油溶性抗氧化劑，諸如棕櫚酸抗壞血酸酯、丁基化羥基大茴香醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚及其類似物；及金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0128】 本發明調配物包括適合於口服、經鼻、吸入、局部、經皮、經頰、舌下、經直腸、經陰道及/或非經腸投與之調配物。調配物宜以單位劑型呈遞且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。可與載劑材料組合以產生單一劑型的活性成分之量一般將為產生治療作用之化合物的量。一般而言，在100%中，此量將在約1%至約99%、時常約5%至約70%、時常約10%至約30%之活性成分範圍內。

【0129】 製備此等調配物或組合物之方法包括使本發明化合物與載劑及視情況一或多種附屬成分結合之步驟。一般而言，藉由使本發明化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密合併且隨後必要時使產物成形來製備調配物。

【0130】 適合於經口投與之本發明調配物可呈膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠(使用調味基質，例如通常係蔗糖及阿拉伯膠或黃耆)、散劑、顆粒劑之形式，或呈水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式，或呈水包油或油包水之液體乳液形式，或呈酏劑或糖漿形式，或呈片劑(使用惰性基質，諸如明膠及丙三醇，或蔗糖及阿拉伯膠)及/或呈漱口劑形式及其類似形式，各含有預定量之本發明化合物作為活性成分。本發明化合物亦可以大丸劑、舐劑或糊劑形式投與。

【0131】 在本發明之用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似物)中，活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下任一者混合：填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；黏合劑，諸如羧基甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，諸如甘油；崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；溶液延遲劑，諸如石蠟；吸收促進劑，諸如四級銨化合物；濕潤劑，諸如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯；吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類

型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0132】錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造。可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑來製備壓縮錠劑。可藉由在適合機器中模製用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物的混合物來製造模製錠劑。

【0133】本發明之醫藥組合物的錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒)可視情況經刻痕或製備成具有包衣及殼層，諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其亦可使用例如呈不同比例以提供所需釋放特徵之羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可藉由例如經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入滅菌劑來滅菌，呈臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。此等組合物亦可視情況含有乳濁劑，且可為視情況以延遲方式僅僅或例如在胃腸道某一部分中釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可適當時與一或多種上述賦形劑一起呈微囊封形式。

【0134】用於經口投與本發明化合物之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了活性成份以外，液體劑型亦可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑(諸如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(詳言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

【0135】除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0136】除了活性化合物以外，懸浮液可含有呈例如乙氧基化異硬脂基醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍及其混合物形式之懸浮劑。

【0137】用於直腸或陰道投與之本發明醫藥組合物的調配物可以栓劑形式呈現，其可藉由將一或多種本發明化合物與一或多種適合無刺激性賦形劑或載劑(包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯)混合來製備，且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，且因此熔融於直腸或陰道腔中且釋放活性化合物。

【0138】適用於陰道投與之本發明調配物亦包括含有諸如此項技術中已知適當之載劑之子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物。

【0139】局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑且與可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0140】除本發明之活性化合物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅，或其混合物。

【0141】除了本發明化合物之外，散劑及噴霧劑可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合

物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丙烷。

【0142】經皮貼片具有提供本發明化合物向身體之控制遞送的額外優勢。可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製造此類劑型。亦可使用吸收強化劑來增加化合物之透皮量。該通量之速率可藉由提供速率控制膜或將活性化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0143】眼用調配物、眼膏、散劑、溶液及其類似物亦涵蓋於本發明之範疇內。

【0144】適合於非經腸投與之本發明醫藥組合物可包含一或多種本發明化合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液)或可僅在臨用前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑的組合，該等組合物可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使該調配物與指定接受者之血液等張的溶質或懸浮劑或增稠劑。

【0145】可用於本發明醫藥組合物中之適合水性及非水性載劑的實例包括水、乙醇、二醇醚、多元醇(諸如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。可例如藉由使用包衣材料(諸如卵磷脂)、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

【0146】此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由包括各種抗菌及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物來確保預防微生物作用。亦可能需要在組合物中包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收之藥劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

【0147】 在一些情況下，為延長藥物作用，需要減緩皮下或肌肉內注射之藥物的吸收。此可藉由使用具有不佳水溶性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。藥物吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形態而定。或者，非經腸投與之藥物形式的延遲吸收藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現。

【0148】 可注射積存形式藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物中形成主題化合物之微膠囊基質來製造。視藥物與聚合物之比率及所使用之特定聚合物的性質而定，可控制藥物釋放速率。其他可生物降解之聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。可注射積存調配物亦藉由將藥物截留於與身體組織相容之脂質體或微乳劑中來製備。

【0149】 本發明之製備物可經口、非經腸、局部或經直腸給與。其當然以適合於各投與途徑之形式給與。舉例而言，其係以錠劑或膠囊形式，藉由注射、吸入、眼部洗劑、軟膏、栓劑等形式投與，藉由注射、輸注或吸入投與；藉由洗劑或軟膏局部投與；及藉由栓劑經直腸投與。

【0150】 如本文所用，片語「非經腸投與(parenteral administration/administered parenterally)」意謂除經腸及局部投與之外的投與模式，通常藉由注射，且包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內及胸骨內注射及輸注。靜脈內輸注有時為用於遞送本發明化合物之較佳方法。輸注可用於遞送單個每日劑量或多個劑量。在一些實施例中，本發明化合物以15分鐘與4小時之間，典型地在0.5與3小時之間的時間間隔藉由輸注投與。該輸注可每天一次、每天兩次或至多每天三次使用。

【0151】如本文所用，片語「全身性投與(systemic administration/administered systemically)」、「周邊投與(peripheral administration/administered peripherally)」意謂化合物、藥物或其他材料並非直接投與至中樞神經系統，使得其進入患者之系統且因此經受代謝及其他類似過程，例如皮下投與。

【0152】此等化合物可藉由任何適合投與途徑向人類及其他動物投與以供治療，投與途徑包括經口、經鼻(如藉由例如噴霧劑)、經直腸、陰道內、非經腸、腦池內及局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑，包括經頰及舌下)。

【0153】不論所選投與途徑，可以適合水合形式使用之本發明化合物及/或本發明之醫藥組合物係藉由熟習此項技術者已知之習知方法調配成醫藥學上可接受之劑型。

【0154】本發明醫藥組合物中活性成分之實際劑量含量可加以變化以使得活性成分之量有效達成針對特定患者、組合物及投與模式之所需治療反應且對患者無毒性。

【0155】所選劑量含量視多種因素而定，包括所用之本發明之特定化合物或其酯、鹽或醯胺之活性；投與途徑；投與時間；所用特定化合物之排泄速率；治療持續時間；與所用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料；所治療患者之年齡、性別、體重、狀態、整體健康狀況及先前病史；及醫學技術中熟知之類似因素。

【0156】一般熟習此項技術之醫師或獸醫可容易確定及開具所需醫藥組合物之有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於為達成所需治療效果所需之含量開始用於醫藥組合物之本發明化合物的劑量，且逐漸增加劑量

直至達成所需效果。

【0157】 一般而言，本發明化合物之適合日劑量為有效產生治療效果之最低劑量的化合物量。此有效劑量一般視上述因素而定。一般而言，用於患者之本發明化合物的靜脈內及皮下劑量在用於指定效果時範圍為約0.0001至約100 mg/公斤體重/天，時常約0.01至約50 mg/kg/天，且仍時常約0.1至約20 mg/kg/天。有效量係預防或治療病毒性感染的量。

【0158】 必要時，活性化合物之有效每日劑量可以單劑量每天投與，或視情況呈單位劑型在一天內以適當間隔以兩次、三次、四次、五次、六次或更多次子劑量分開投與。經口或藉由吸入遞送之化合物通常以每天一至四次劑量投與。藉由注射遞送之化合物通常每天一次或每隔一天一次投與。藉由輸注遞送之化合物通常以每天一至三次劑量投與。當一天內投與多次劑量時，劑量可在約4小時、約6小時、約8小時或約12小時間隔內投與。

【0159】 雖然本發明之化合物有可能單獨投與，但該化合物有時可以醫藥組合物形式投與，諸如本文所述之醫藥組合物。因此使用本發明化合物之方法包括以醫藥組合物投與該化合物，其中至少一種本發明化合物在投與之前與醫藥學上可接受之載劑摻合。

一般合成程序

【0160】 本文所述之化合物可藉由以下一般合成途徑合成，其特定實例更詳細描述於實例中。

【0161】 用於合成本發明化合物之所有起始物質、構建組元、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及催化劑均可商購得或可藉由一般技術者已知之有機合成方法產生(Houben-Weyl第4版1952, Methods of Organic

Synthesis, Thieme, 第21卷)。

縮寫列表

Ac	乙醯基
ACN或MeCN	乙腈
AcOEt / EtOAc	乙酸乙酯
AcOH	乙酸
Aq	水性/水溶液
Bn	苯甲基
Bu	丁基(nBu = 正丁基，tBu = 三級丁基)
CDI	羰基二咪唑
CH ₃ CN	乙腈
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-十一-7-烯
Boc ₂ O	二碳酸二三級丁酯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二羧酸二異丙酯
DiBAI-H	二異丁基氫化鋁
DIPEA或DIEA	N-乙基二異丙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	二甲基胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDC	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺

EI	電噴霧電離
Et ₂ O	二乙醚
Et ₃ N	三乙胺
Ether	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FC	急驟層析
h	小時
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄
HBTU	六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄
HCl	鹽酸
HMPA	六甲基磷醯胺
HOBt	1-羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析
H ₂ O	水
IPA	異丙醇
L	公升
LC-MS	液相層析質譜
LiHMDS	雙(三甲基矽基)胺基鋰
MgSO ₄	硫酸鎂
Me	甲基
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇

mg	毫克
min	分鐘數
mL	毫升
MS	質譜
MsCl	甲磺醯氯
NaHCO ₃	酸性碳酸鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NH ₂ OH	脛胺
Pd/C	鈀/炭
Pd(OH) ₂	氫氧化鈀
PG	保護基
Ph	苯基
Ph ₃ P	三苯基膦
Prep	製備性
Rf	鋒面比
RP	反相
Rt	滯留時間
RT	室溫
SFC	超臨界流體層析
SiO ₂	矽膠
SOCl ₂	亞硫醯氯
T3P®	丙基膦酸酐
TBAF	氟化四丁銨

TBDMS	三級丁基二甲基矽烷基
TBTU	四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
TsCl	甲苯磺醯氯
TsOH	甲苯磺酸

【0162】 本發明化合物係鑒於本文所提供之實例及方案使用熟習此項技術者已知之程序由通常可用的化合物製備。

【0163】 在此文本之範疇內，除非上下文另外指示，否則僅不為本發明化合物之特定所需最終產物之成分的可容易移除基團指定為「保護基」。官能基藉由該等保護基保護、保護基本身及其裂解反應例如描述於諸如以下之標準參考著作中：Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005.第41627頁(URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version,第48卷)); J. F. W. McOmie, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, Wiley, New York 1999, in 「The Peptides」; 第3卷(editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in 「Methoden der Organischen Chemie」 (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl,第4版, 第15/I卷, Georg Thieme Verlag,

Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, 「Aminosäuren, Peptide, Proteine」 (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, 「Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate」 (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。保護基之特徵為其可容易例如藉由溶劑分解、還原、光解或者在生理條件下(例如藉由酶促裂解)移除(亦即不發生非所需副反應)。

【0164】 具有至少一個成鹽基團之本發明化合物的鹽可以本身已知之方式製備。舉例而言，具有酸基之本發明化合物的鹽可例如藉由用金屬化合物(諸如適合之有機羧酸的鹼金屬鹽，例如2-乙基己酸之鈉鹽)、有機鹼金屬或鹼土金屬化合物(諸如相對應氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀、與相對應鈣化合物或氨或適合之有機胺的碳酸鹽或碳酸氫鹽)處理本發明化合物來形成，時常使用化學計量量或僅少量過量的成鹽試劑。本發明化合物之酸加成鹽以習用方式獲得，例如藉由用酸或適合陰離子交換試劑處理化合物。含有酸及鹼式鹽形成基團(例如游離羧基及游離胺基)之本發明化合物的內鹽可例如藉由將鹽(諸如酸加成鹽)中和至等電點(例如用弱鹼來中和)，或藉由用離子交換劑處理來形成。

【0165】 鹽可以習用方式轉化成游離化合物；金屬及銨鹽可例如藉由用適合酸處理來轉化，且酸加成鹽例如藉由用適合鹼性試劑處理來轉化。

【0166】 可根據本發明獲得之異構體的混合物可以本身已知之方式分離成個別異構體；非對映異構體可例如藉由在多相溶劑混合物之間分

配、再結晶及/或層析分離(例如經由矽膠)或藉由例如經由逆相管柱之中壓液相層析分離；且外消旋體可例如藉由用光學純成鹽試劑形成鹽且分離可例如藉助於分步結晶或藉由經由光學活性管柱材料之層析如此獲得之非對映異構體混合物來分離。

【0167】 中間物及最終產物可根據標準方法處理及/或純化，例如使用層析法、分佈法、(再)結晶及其類似方法。

藉由LC-MS之高解析度質譜法

【0168】 使用具有電噴霧電離源之LTQ-XL Orbitrap質譜儀(ThermoFisher Scientific)記錄ESI-MS資料。MS系統之解析度為約30000。藉由UPLC (Acquity, Waters)將候選藥物自樣品探針輸注至質譜儀中。以0.15 mL/分鐘之流動速率在5%至95%梯度下在3分鐘內在Acquity UPLC BEH C18 1x50 mm管柱上進行分離。溶劑A為具有0.1%三氟乙酸之水，且溶劑B為具有0.1%三氟乙酸之75%甲醇及25%異丙醇。已發現系統之質量準確度<5 ppm。

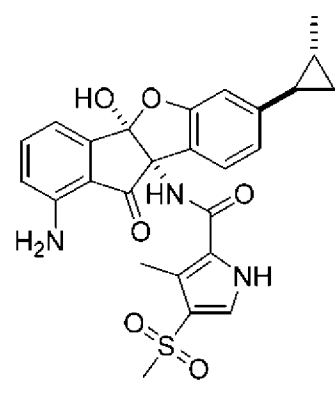
實例

【0169】 藉由以下實例進一步說明本發明，該等實例不應理解為限制性的。在整個實例中所用的分析為此項技術中沿用已久的：此等分析中功效之論證一般被視為個體中功效之預測。

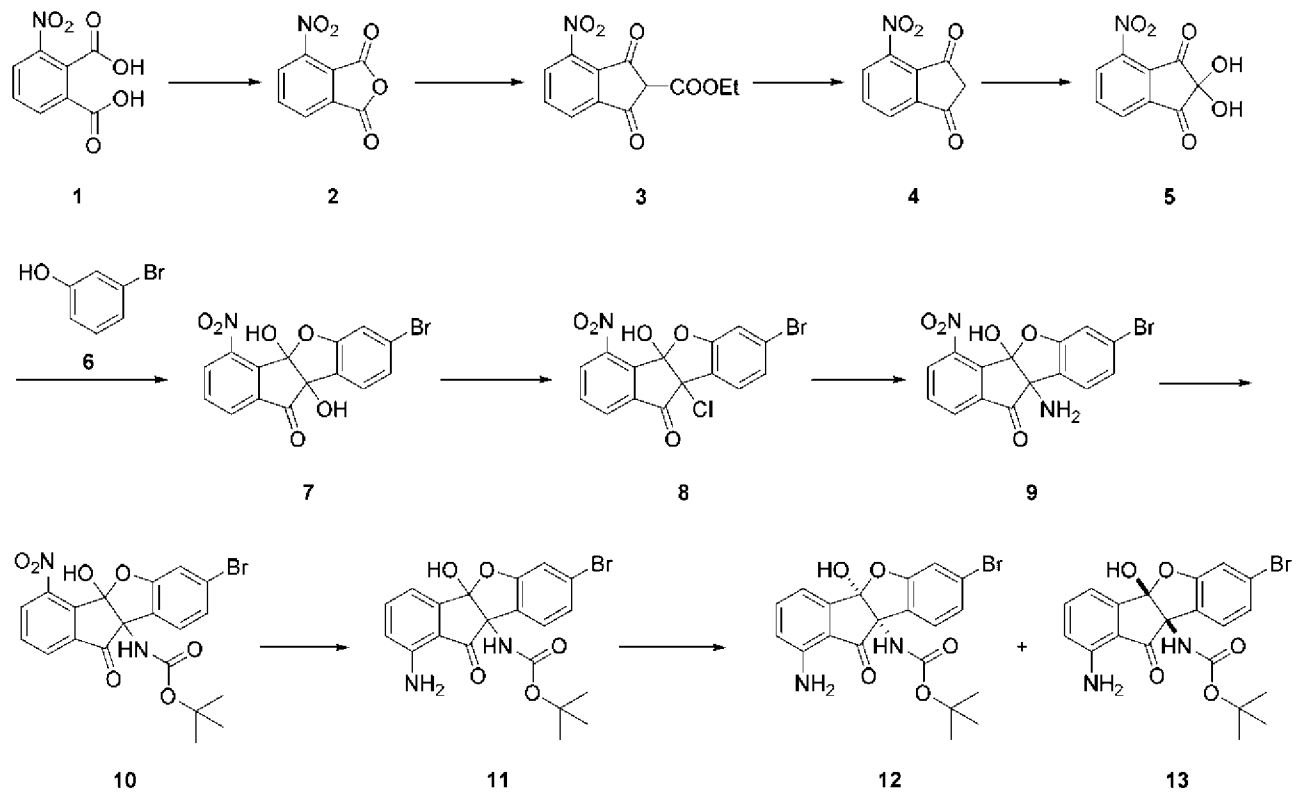
【0170】 本發明化合物可藉由一般技術者已知之有機合成方法參照以下反應流程及實例製得。式(I)化合物之一般合成方法提供於以下流程中。

實例1：N-((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((1R,2R)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-

1H-吡咯-2-甲醯胺(33)：



流程-1



4-硝基異苯并呋喃-1,3-二酮(2)：

【0171】 將3-硝基鄰苯二甲酸1 (1.0 kg，4.7莫耳)於Ac₂O (1公升)中之初始懸浮液在140℃下回流2.5小時。隨後使其冷卻至80℃且在劇烈攪拌下緩慢添加至二乙醚(4公升)中。沈澱物藉由經Buckner漏斗過濾來收集且將其用Et₂O洗滌，得到產物。

4-硝基-1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-茛-2-羧酸乙酯(3)：

【0172】 在環境溫度下，向酸酐2 (50 g，0.26莫耳)於乾燥DCM

(260 mL)中之懸浮液中添加乙醯乙酸乙酯(42 mL, 0.31莫耳)及Ac₂O (48.5 mL, 0.52莫耳)。在室溫下在30分鐘之持續時間內向此懸浮液中逐滴裝入Et₃N (108 mL, 0.78莫耳)(發熱)。添加幾毫升TEA。將其在相同溫度下再攪拌15分鐘, 且隨後蒸發掉DCM。隨後將所得粗物質溶解於2公升水中且冷卻至0°C。將其用頂置式攪拌器固定且在劇烈攪拌條件下, 向其中逐滴添加300 mL之2 N HCl, 保持溫度低於0°C。沈澱物開始緩慢形成。將其在0°C下再攪拌15分鐘, 且隨後經Buckner漏斗過濾且用冰冷水(500 mL)洗滌。隨後將其風乾三天, 得到作為產物之固體。

4-硝基-1H-茛-1,3(2H)-二酮(4) :

【0173】 將4-硝基-1,3-二側氧基-2,3-二氫-1H-茛-2-羧酸乙酯3 (272.5 g, 1.04莫耳)放入1公升MeCN:水(20:1, 1.0 M)中。在室溫下, 向此懸浮液中緩慢裝入TFA (60 mL, 1.14莫耳), 且隨後保持在50°C下加熱。在4小時之後, 反應物質經旋轉式汽化器濃縮, 直至殘留約100 mL溶劑。隨後經Buckner漏斗過濾出沈澱的固體且用(1:1) CHCl₃:己烷洗滌。由此得到產物且再次濃縮濾液, 得到第二批中之更多產物。

2,2-二羥基-4-硝基-1H-茛-1,3(2H)-二酮(5) :

【0174】 將4-硝基-1H-茛-1,3(2H)-二酮4 (10.0 g, 52.3 mmol)放入AcOH:二噁烷(1:10, 105 mL, 0.5 M)中。向此裝入SeO₂ (12.77 g, 115.1 mmol)且在105°C至110°C下回流5小時。隨後在熱條件下經矽藻土過濾反應物質, 且隨後濃縮出揮發物, 得到粗物質2,2-二羥基-4-硝基-1H-茛-1,3(2H)-二酮。

7-溴-4b,9b-二羥基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(7) :

【0175】 將粗物質2,2-二羥基-4-硝基-1H-茛-1,3(2H)-二酮5隨後放入冰乙酸(210 mL, 0.25 mmol)中, 且向此裝入3-溴苯酚6 (9.96 g, 57.5 mmol)且保持在回流下再12小時。濃縮反應物質且放入EA (500-600 mL)中。使其經矽藻土過濾且殘餘物用EA洗滌。用水(200 mL×2)及鹽水(100 mL)洗滌濾液。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮, 得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(35-40% EA/己烷)純化兩次, 得到純產物。

7-溴-9b-氯-4b-羥基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(8) :

【0176】 在室溫下將7-溴-4b,9b-二羥基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮7 (39.5 g, 0.105 mol)放入DCM (520 mL, 0.2 M)中且裝入乙二醯氯(11 mL, 0.13 mol)。向此緩慢添加DMF (40 mL, 0.53 mol) (0.05 mL/min 30 min及0.1 mL/min 30 min, 且隨後快速)且使其在環境溫度(30℃)下攪拌。隨後在室溫(20℃)下攪拌反應混合物再12小時。用水(約300 mL)稀釋反應混合物。用DCM (約500 mL×2)萃取水層。經合併有機層用水(約300 mL)及鹽水(約300 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮, 得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(10-30% EA/己烷)純化, 得到純產物。

9b-胺基-7-溴-4b-羥基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(9) :

【0177】 將9b-氯-4b-羥基-4-硝基-8-(三氟甲基)-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮8 (21.2 g, 53.4 mmol)放入THF (530 mL, 0.1 M)中且冷卻至-40℃。在相同溫度下向此裝入含2.0 M NH₃之IPA (54 mL, 0.11 mmol)且使其再攪拌3小時。反應混合物用水(約150 mL)及鹽水

(150 mL)稀釋。用EA (約300 mL×2)萃取水層。用鹽水(約100 mL)洗滌經合併有機層。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗物質經矽膠管柱層析(20-30% EA/己烷，具有20% DCM作為共溶劑)純化，得到純產物。

(7-溴-4b-羥基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯(10)：

【0178】 將Boc酸酐(8.74 g，40 mmol)及分子I₂ (0.69 g，2.67 mmol)添加至9b-胺基-7-溴-4b-羥基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮9 (10.1 g，31 mmol)於THF (5.0 mL，5.0 M)中之外消旋混合物的溶液中且在30℃下再攪拌72小時。將反應物質濃縮且純化。粗產物經矽膠管柱層析(10%-30% EA/己烷，具有5-10% DCM)純化，得到純產物。

【0179】 (1-胺基-7-溴-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯(11)：

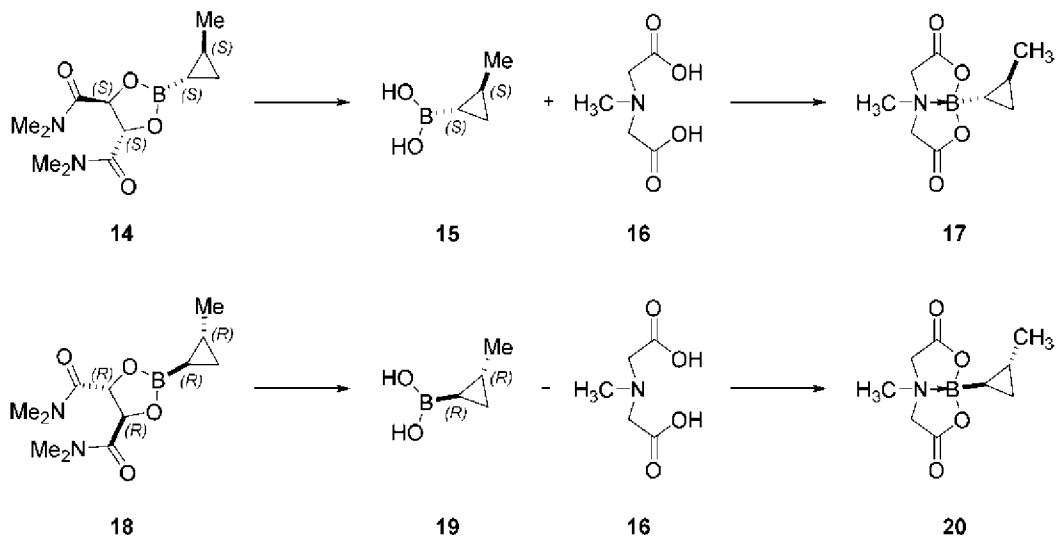
【0180】 將混合物外消旋(7-溴-4b-羥基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯10 (10.3 g，21.5 mmol)放入EtOH：水(10：1，110.0 mL，0.20 M)中，且向此裝入Fe粉末(3.57 g，63.9 mmol)，接著裝入濃HCl (0.8 mL，催化量)。使其在90℃下再回流3小時。在溫熱條件下使用熱EA (50-100 mL)使反應物質經矽藻土過濾。濃縮出濾液且放入EA (約1000-1200 mL)中，且用水(約300-500 mL)及鹽水(約300 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(10-30% EA/己烷)純化，得到純產物。

((4bR,9bR)-1-胺基-7-溴-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]

苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯(12)及((4bS,9bS)-1-胺基-7-溴-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯(13)：

(1-胺基-7-溴-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯(11) (7000 mg)係藉由對掌性層析使用(AD管柱，HPLC=20ml/min，庚烷/EtOH=70/30，724 psi)純化，得到3010 mg ((4bR,9bR)-1-胺基-7-溴-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯(12)作為(峰2，tR 15.59 min)；¹H NMR (500 MHz，METHANOL-d₄) δ: 7.48 (br t, J=7.7 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.02 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.72 (br s, 1H), 1.42 (br s, 5H), 1.13 (br s, 4H) LCMS：447.2/449.2 [M + H]⁺及3060 mg ((4bS,9bS)-1-胺基-7-溴-4b-羥基-10-側氧基-9b,10-二氫-4bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯(13)作為(峰1，tR 8.97 min)；¹H NMR (500 MHz，METHANOL-d₄) δ: 7.48 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.02 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.72 (br s, 1H), 1.42 (br s, 5H), 1.13 (br s, 4H) LCMS：447.2/449.2 [M + H]⁺。

流程-2



根據以下中報導之文獻製備中間物(14及18)：J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 82–85。

((1S,2S)-2-甲基環丙基) 硼酸(15)：

【0181】 將(4S,5S)-N4,N4,N5,N5-四 甲 基-2-((1S,2S)-2-甲 基 環 丙 基)-1,3,2-二氧硼啉-4,5-二甲醯胺14 (4.21 g，14.4 mmol)於水(145 mL)中之溶液在室溫下攪拌12 h。用乙醚(100 mL×3)萃取水層，用水洗滌經合併醚層且經Na₂SO₄乾燥且在低溫下蒸發溶劑，得到產物。粗物質未經純化即用於下一步驟。

6-甲基-2-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1,3,6,2-二氧雜氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮(17)：

【0182】 向((1S,2S)-2-甲基環丙基)硼酸15 (800 mg，8.0 mmol)於甲苯:DMSO (80 mL)中之溶液中添加2,2'-(甲基氮二基)二乙酸16 (1.766 mg，12 mmol)，使所得反應物質在迪恩-斯達克條件下回流3小時。在真空下蒸發甲苯，用水稀釋有機層且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取水層，用水洗滌經合併有機層且經Na₂SO₄乾燥且蒸發溶劑，得到粗產物。用乙醚濕磨粗物質，過濾出固體且用乙醚洗滌，得到產物。

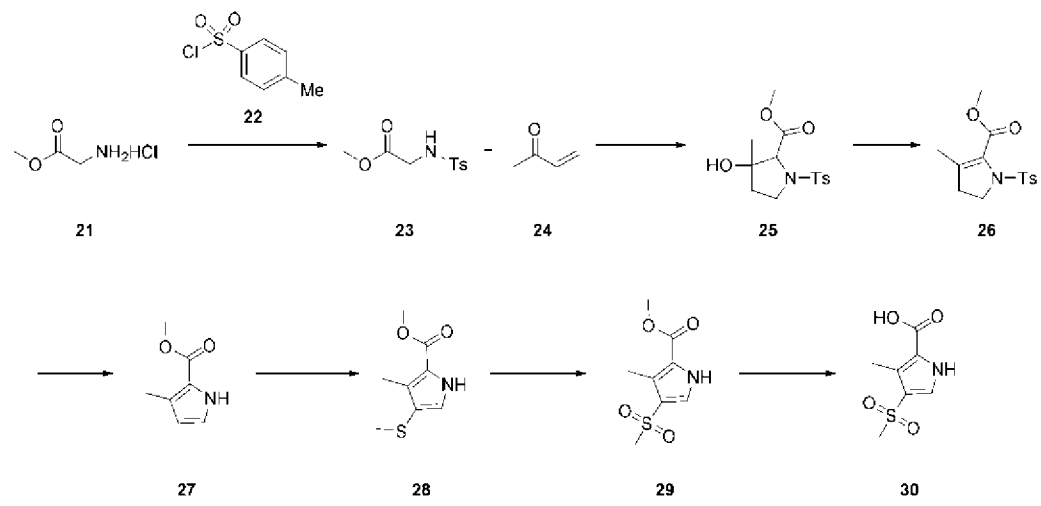
((1R,2R)-2-甲基環丙基) 硼酸(19)：

【0183】 將(4R,5R)-N4,N4,N5,N5-四 甲基-2-((1R,2R)-2-甲 基環 丙 基)-1,3,2-二氧硼 唞-4,5-二甲 醯 胺18 (11.3 g , 31.7 mmol , 基於先前步驟 起始物質)於蒸餾水(317 mL , 0.1 M)中之溶液在室溫下攪拌12小時。此反 應混合物用二乙 醚(500 mL×3)萃取 , 經合併有機層用水洗滌(×1) , 經無水 Na₂SO₄乾燥且在低溫下濃縮 , 得到粗產物。粗產物無需純化即用於下一 步驟。

6- 甲 基-2-((1R,2R)-2- 甲 基環 丙 基)-1,3,6,2- 二 氧 雜 氮 雜 硼 雜 環 辛 烷-4,8- 二 酮(20) :

【0184】 向((1R,2R)-2-甲 基環 丙 基) 醯 酸19 (6.03 g , 60.3 mmol)於 甲 苯/DMSO (10/1 , 300 mL/30 mL)中之溶液中添加2,2'-(甲 基 氮 二 基)二 乙 酸16 (13.3 g , 90.5 mmol) , 隨後在迪恩-斯達克條件下回流3小時。將 反應混合物冷卻至室溫 , 用乙 酸 乙 酯(500 mL)稀釋。有機層用水洗滌(200 ml×4) , 經無水Na₂SO₄乾燥 , 過濾且濃縮。向殘餘物中添加二乙 醚 , 隨後 產生所需產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 3.72 (dd, *J* = 16.6, 4.8 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 0.70 (dt, *J* = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 0.47 - 0.35 (m, 1H), 0.34 - 0.22 (m, 1H), -0.61 (dt, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1H)。

流程-3



甲苯磺醯基甘胺酸甲酯(23)：

【0185】 將甘胺酸甲酯鹽酸鹽21 (50.0 g , 398.2 mmol)溶解於DCM (800 mL)中。隨後緩慢添加對甲苯磺醯氯22 (75.9 g , 398.2 mmol)。將反應混合物冷卻至0℃。隨後緩慢添加DIPEA (208 mL , 1194.7 mmol)且在0℃下攪拌反應物10分鐘。使反應物升溫至30℃且攪拌18 h。用1 N HCl淬滅反應物，水層用DCM (500 mL×3)萃取且經合併有機層用水(500 mL)及鹽水(200 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，蒸發溶劑，得到粗產物。粗產物藉由用DCM:己烷濕磨純化，得到產物。

3-羥基-3-甲基-1-甲苯磺醯基吡咯啉-2-羧酸甲酯(25)：

【0186】 將甲苯磺醯基甘胺酸甲酯23 (58.50 g , 240.5 mmol)及甲基乙基酮24 (26 mL , 529.0 mmol)溶解於THF (241 mL)中，隨後緩慢添加DBU (79 mL , 529.0 mmol)，且在室溫(30℃)下攪拌反應物質12小時。用乙醚(1000 mL)稀釋反應混合物。用1 N HCl之溶液洗滌有機相。一旦水相之pH為酸性，則用5% Na₂CO₃溶液及用水洗滌有機相，直至pH中性。有機相經無水Na₂SO₄乾燥且在真空中蒸發，得到產物。粗物質未經純化即用於下一步驟。

3-甲基-1-甲苯磺醯基-4,5-二氫-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(26)：

【0187】 將3-羥基-3-甲基-1-甲苯磺醯基吡咯啉-2-羧酸甲酯25 (69 g , 220 mmol)溶解於無水吡啶(550 mL)中，緩慢添加POCl₃ (61 mL , 660 mmol)，且在室溫(30℃)下攪拌反應物質12小時。將反應混合物傾入冰水中，用乙醚萃取水層(5次)，且用5% HCl溶液洗滌經合併有機層，一旦水層之pH為酸性，有機層用5% Na₂CO₃之溶液洗滌，隨後用水洗滌，直至pH中性。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且在真空中蒸發。粗產物經矽膠管柱

層析純化，得到產物。

3-甲基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(27)：

【0188】 將3-甲基-1-甲磺基-4,5-二氫-1H-吡咯-2-羧酸甲酯26 (30 g, 102 mmol)溶解於THF (204 mL)中且緩慢添加DBU (46 mL, 306 mmol)，在50℃下攪拌所得反應物質20 h。使反應物質冷卻至室溫且用乙醚稀釋。有機層用1N HCl隨後用5% NaHCO₃且隨後用水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到粗產物。粗物質經由矽膠塞過濾，且蒸發溶劑，得到產物。

3-甲基-4-(甲基硫基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(28)：

【0189】 將3-甲基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯27 (460 mg, 3.3 mmol)及CuI (314 mg, 0.5 mmol)放入DMSO (3.3 mL, 1.0 M)中。隨後向此裝入二硫化二甲基(0.531 mL, 6.0 mmol)，且在110℃下再加熱48小時。反應物用水(50 mL)及EA (50 mL)淬滅。經矽藻土過濾各層，且隨後分離。水層用EA (50 mL)萃取且經合併有機層用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(10-15% EA/己烷)純化，得到產物。

3-甲基-4-(甲磺基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(29)：

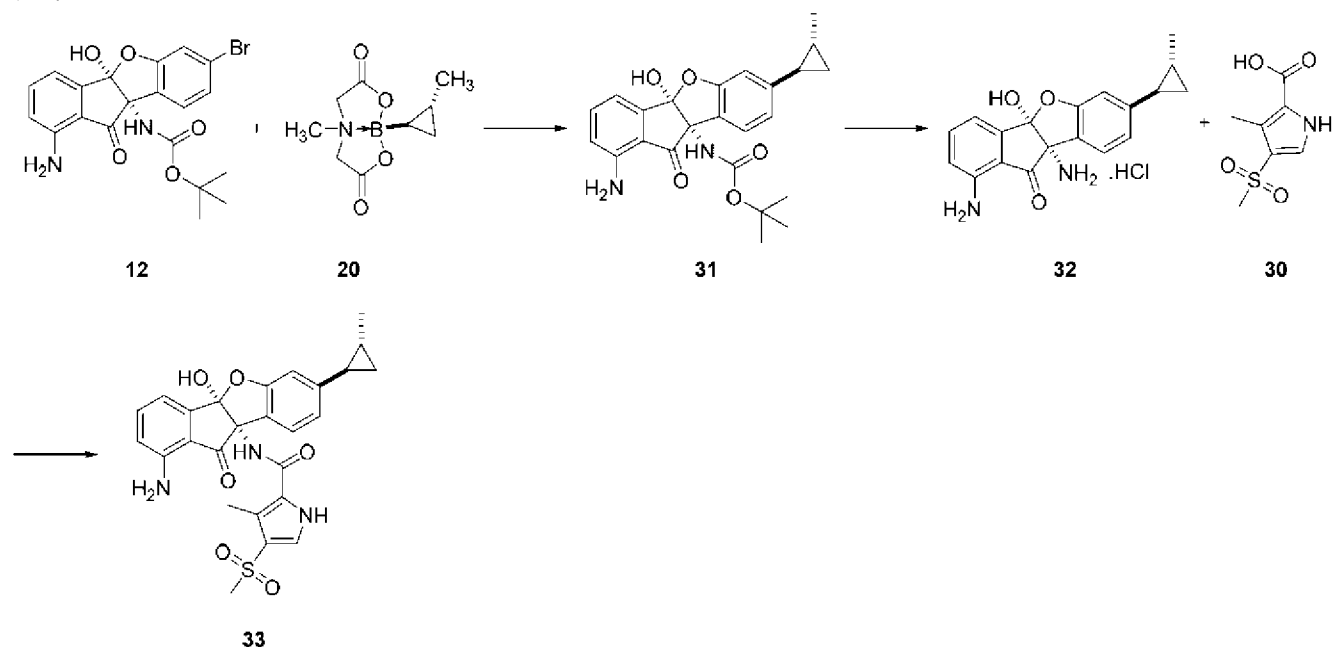
【0190】 在室溫下將3-甲基-5-(甲基硫基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯28 (185 mg, 1.0 mmol)放入MeOH (10 mL)中且向此逐滴添加OXONE (1.85 g, 2.0 mmol)於水(10 mL)中之溶液。隨後在室溫(25℃)下再攪拌反應物質3小時。隨後在減壓下移除揮發物，且使用一些量的水用EA (70 mL×2)萃取固體於水中之懸浮液，以僅溶解無機物。經合併有機層用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗產

物經矽膠管柱層析(30-40% EA/己烷)純化，得到純產物。

3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-羧酸(30)：

【0191】 向3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯29 (390 mg, 1.68 mmol)於H₂O : THF (17mL)中之溶液中添加LiOH.H₂O (353 mg, 8.4 mmol)。隨後在80℃下攪拌所得反應物質12小時。反應物質用1 N HCl酸化，用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取沈澱之固體，經合併有機層用水及鹽水溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，蒸發溶劑，得到產物，其未經純化即原樣用於下一步驟中。

流程-4



((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((1R,2R)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯(31)：

【0192】 將((4bR,9bR)-1-胺基-7-溴-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯12 (112 mg, 0.25 mmol)放入氮氣吹掃的甲苯:水(5 mL)中。向此添加Pd(OAc)₂ (6 mg, 0.03 mmol)、RuPhos (24 mg, 0.05 mmol)、K₃PO₄ (213 mg, 1.0 mmol)及6-

甲基-2-((1R,2R)-2-甲基環丙基)-1,3,6,2-二氧雜氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮 20 (79 mg, 0.38 mmol)。使反應物質在100°C下回流2小時，經由矽藻土床過濾反應物。蒸發濾液，得到粗物質。粗物質用矽膠管柱層析純化，得到產物。

(4bR,9bR)-1,9b-二胺基-4b-羥基-7-((1R,2R)-2-甲基環丙基)-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮鹽酸鹽(32)：

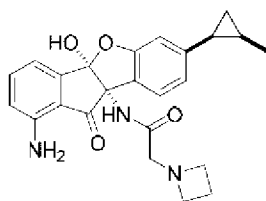
【0193】 將((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((1R,2R)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯31 (70 mg, 0.21 mmol)溶解於DCM (2 mL)中。向此添加含4 N HCl之1,4-二噁烷(0.6 mL, 2.1 mmol)。在室溫(30°C)下攪拌反應物質12小時。在真空下蒸發溶劑，得到粗產物。粗物質不經純化即使用。

N-((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((1R,2R)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(33)：

【0194】 將3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-羧酸30 (48 mg, 0.23 mmol)放入DMF (4 mL, 0.05 M)中。向此添加HATU (111 mg, 0.3 mmol)及DIPEA (0.1 mL, 0.6 mmol)，且攪拌20分鐘，且隨後添加(4bR,9bR)-1,9b-二胺基-4b-羥基-7-((1R,2R)-2-甲基環丙基)-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮鹽酸鹽32 (70 mg, 0.2 mmol)，且在30°C下攪拌36小時。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取。有機層用水且用鹽水洗滌，且有機層經Na₂SO₄乾燥且蒸發溶劑，得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析純化，且再次藉由ADH對掌性管柱層析純化，得到產物。¹H-NMR (300 MHz, MeOD) δ 0.66-0.72 (m, 1H), 0.78-0.84 (m, 1H), 0.95-

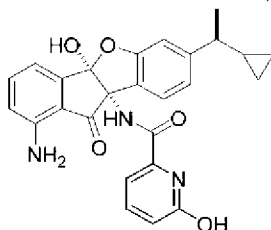
1.03 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.49-1.55 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.63-6.67 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H)。 $LCMS : 508.4 [M+H]^+$ 。

實例2：*N-((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((1S,2R)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺*



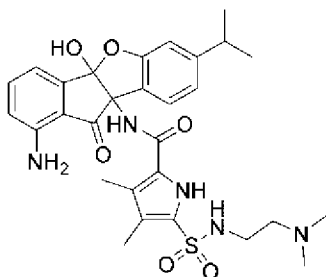
【0195】類似於以上化合物製備此化合物。 $LCMS : 420.2 [M+H]^+$ 。

實例3：*N-((4bR,9bR)-1-胺基-7-((S)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-6-羥基吡啶甲醯胺*



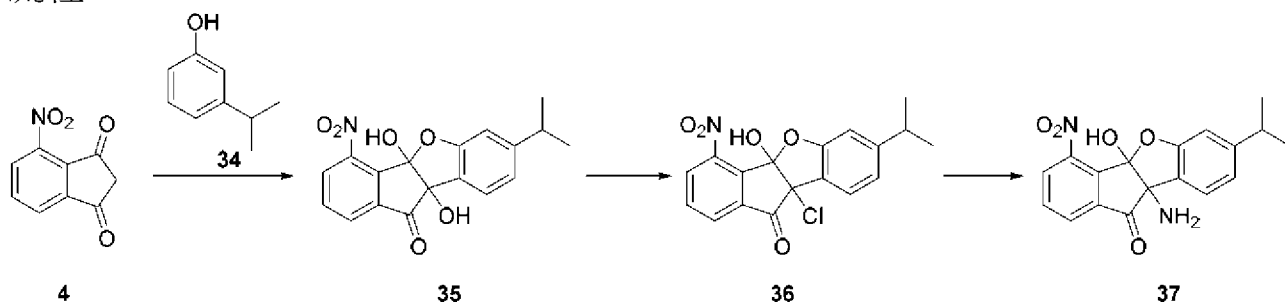
【0196】類似於以上實例1製備此化合物。 $LCMS : 458.2 [M+H]^+$ 。

實例4：*N-(1-胺基-4b-羥基-7-異丙基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-5-(N-(2-(二甲基胺基)乙基)胺磺醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺(51)：*



第 56 頁(發明說明書)

流程-5：



4b,9b-二羥基-7-異丙基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(35)：

【0197】 將4-硝基-1H-茛-1,3(2H)-二酮(4) (250 g，1.31莫耳)放入1,4-二噁烷(2公升)及AcOH (200 ml)中。在室溫下向此添加SeO₂ (291 g，2.62莫耳)，且在110℃下保持回流再4小時。將其在室溫下再攪拌12小時。隨後向此裝入500 g-600 g矽藻土。將其攪拌且經矽藻土墊過濾。用乙酸乙酯(300-500 mL)洗滌殘餘物。濃縮所得濾液，得到粗產物5，其進一步按原樣使用。將2,2-二羥基-4-硝基-1H-茛-1,3(2H)-二酮5 (粗物質，1.31莫耳)放入冰乙酸(2公升)中且裝入3-異丙基苯酚34 (196 g，1.44莫耳)且保持回流再10小時。隨後使其濃縮且經矽膠管柱層析(30% EA/己烷)純化，得到純產物。

9b-氯-4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(36)：

【0198】 將4b,9b-二羥基-7-異丙基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮35 (50 g，0.147莫耳)放入DCM (500 mL)中且隨後向此懸浮液中裝入單一批次之乙二醯氯(1.2當量)。隨後向此緩慢裝入DMF (50 mL)。隨後使反應物質在室溫下再攪拌6小時。將其用水(500 ml)淬滅，且分離各層。用DCM (300 mL×2)萃取水層。經合併有機層用水(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌。使其經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗物

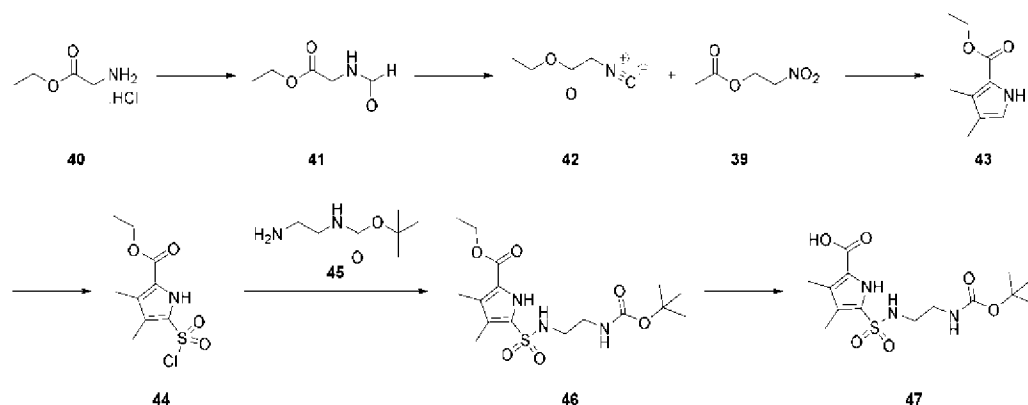
質，其隨後經矽膠短墊(30%乙酸乙酯/己烷)純化，得到純產物。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.18 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 6H), 2.84 (七重峰, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.52 (m, 1H)。

9b-胺基-4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(37)：

【0199】 將9b-氯-4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮36 (36.0 g, 0.1莫耳)放入THF (350 mL)中且冷卻至-40 °C。使用滴液漏斗向此澄清溶液中添加NH₃於IPA (100 mL, 0.20莫耳)中之2.0 M溶液且使溫度維持在低於-20 °C。在-20 °C下監測反應物質持續一小時，且隨後升溫至室溫。將其在室溫下攪拌，直至反應完成，且隨後完全濃縮。將粗物質放入乙酸乙酯(500 mL)中且用水(200 mL×2)及鹽水(100 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且隨後濃縮，得到粗物質，其經矽膠短墊純化，得到純產物。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 2.84 (七重峰, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.90 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H)。

流程-6





乙酸3-硝基丁-2-酯(39)：

【0200】將3-硝基丁-2-醇38 (7.5 g, 63 mmol)放入DCM (37.5 mL, 1.7 M)中，且依序裝入乙酸酐(11.3 mL, 120 mmol)、DMAP (305 mg, 2.52 mmol)。在室溫(20℃)下再攪拌24小時後，用MeOH (8 mL)淬滅反應物質且再攪拌1小時。隨後將其放入DCM (250 mL)中，且用飽和NaHCO₃ (100 mL×2)、水(100 mL)及鹽水(約100 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈油狀物之純產物。

甲醯基甘胺酸乙酯(41)：

【0201】向甘胺酸酯鹽酸鹽40 (20.0 g, 0.143 mol)於甲酸乙酯(90 mL, 1.6 M)中之溶液中添加pTSA (1.36 g, 7.2 mmol)。使其回流且在此溫度下逐滴添加TEA (22.0 mL, 0.157 mol)。使反應物質再回流24小時或如藉由TLC所監測。隨後使其冷卻至室溫(20℃)，且隨後濃縮。粗物質隨後使用50% EA/己烷(3000 mL)經由矽膠短墊過濾。之後將其濃縮，得到產物，其按原樣用於下一步驟中。藉由NMR產物中含有TEA。由於下一步驟使用過量TEA，因此將其原樣用於下一步驟中。

2-異氰基乙酸乙酯(42)：

【0202】在0℃下向甲醯基甘胺酸乙酯41 (9.40 g, 80 mmol)及TEA (28 mL, 0.2 mol)於DCM (80 mL, 1.0 M)中之溶液中緩慢逐滴添加POCl₃

(7.5 mL, 80 mmol)。溶液變成紅色，且隨後使其在添加完成後達到室溫，且再攪拌4小時。隨後在 Na_2CO_3 溶液及固體 Na_2CO_3 上緩慢淬滅反應物質，且在室溫下再攪拌30分鐘。分離有機層且用DCM (200 mL×2)萃取水層。經合併有機層隨後用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。使其經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到呈液體之純產物。

3,4-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(43)：

【0203】 將乙酸3-硝基丁-2-酯39 (8.9 g, 55.0 mmol)及2-異氰基乙酸乙酯42 (8.1 g, 71.5 mmol)放入THF :水(1:1, 110 mL, 0.5 M)中且在劇烈攪拌下向此逐份緩慢添加無水 K_2CO_3 (12.2 g, 88.0 mmol)，且隨後在室溫下攪拌反應物質再3天。隨後使反應物質濃縮，得到稠漿。此隨後用冰冷水(100 mL)稀釋且隨後在0°C下用5% HCl (2 N, pH = 5)緩慢中和。隨後將其用EA (150 mL×3)萃取。經合併有機層用5%鹽水(100 mL×2)洗滌。隨後使其經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(0-10% EA/己烷)純化，得到純產物。

5-(氯磺醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(44)：

【0204】 將3,4-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯43 (1.67 g, 10.0 mmol)放入 CHCl_3 (40 mL, 0.25 M)中且在0°C下向此添加氯磺酸(10.0 mL, 150.0 mmol)。將反應物質在0°C下再攪拌3小時。反應物質用碎冰(120 mL)淬滅且用DCM (100 mL×3)萃取。經合併有機層用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。使其經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到粗產物。使用DCM使粗產物通過矽膠短墊且濃縮過濾物，得到純產物。

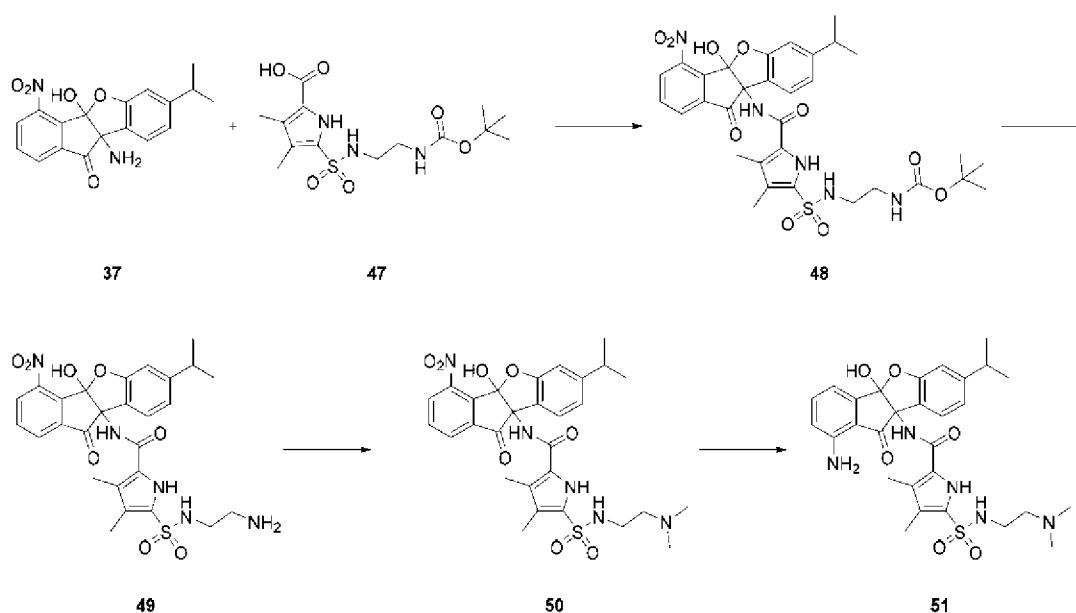
5-(N-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基)胺磺醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(46)：

【0205】 在室溫下將5-(氯磺醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯44 (530 mg, 2.0 mmol)放入DCM (20 mL, 0.1 M)中且向此添加(2-胺基乙基)胺基甲酸三級丁酯45 (385 mg, 2.4 mmol), 接著添加DIPEA (0.52 mL, 3.0 mmol)。隨後在室溫(25°C)下再攪拌反應物質2小時。反應物質用水(50 mL)淬滅, 且隨後用DCM (70 mL×2)萃取。經合併有機層用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮, 得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(30% EA/己烷)純化, 得到純產物。

5-(N-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基)胺磺醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸(47) :

【0206】 將5-(N-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基)胺磺醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯46 (682 mg, 1.75 mmol)放入THF : MeOH : H₂O (1:1:10, 18.0 mL, 0.1 M)中且裝入LiOH·H₂O (367 mg, 5.0 mmol), 且使反應物在80°C下回流5小時。濃縮反應物質, 以移除揮發物。隨後將其用1 N HCl (pH < 2-3)酸化。隨後過濾出所沈澱之固體, 用冷水洗滌且乾燥, 得到純產物。

流程-7



第 61 頁(發明說明書)

(2-((5-((4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺甲醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯)-2-磺醯胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(48)：

【0207】 將5-(N-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)乙基)胺磺醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸47 (452 mg, 1.25 mmol)放入DMF (5 mL, 0.25 M)中且冷卻至0 °C。向此依序裝入EDCI (360 mg, 1.88 mmol)、HOBt (254 mg, 1.88 mmol)。10 min後，向此依序裝入9b-胺基-4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茚并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮37 (425 mg, 1.25 mmol)、DIPEA (0.55 mL, 3.13 mmol)且使其達到室溫(35 °C)再18小時。反應物質隨後用水(60 mL)淬滅，且用EA (100 mL×2)萃取。經合併有機層用水(50 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(40% EA/己烷)純化，得到產物。

5-(N-(2-胺基乙基)胺磺醯基)-N-(4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺(49)：

【0208】 將(2-((5-((4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺甲醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯)-2-磺醯胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯48 (275 mg, 0.4 mmol)放入DCM (8 mL, 0.05 M)中，且向此添加含4 M HCl之二噁烷(1.0 mL, 4.0 mmol)。將其在室溫(25 °C)下再攪拌15小時。反應物用DCM (20 mL)稀釋且與飽和NaHCO₃ (20 mL)一起攪拌10 min。游離胺未充分釋放且因此添加0.5 mL TEA。隨後將其用DCM (100 mL)稀釋，且隨後分離各層。有機層用飽和NaHCO₃ (20 mL)、水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到固體。

5-(N-(2-(二甲基胺基)乙基)胺磺醯基)-N-(4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺(50)：

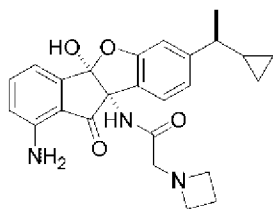
【0209】將5-(N-(2-胺基乙基)胺磺醯基)-N-(4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺49 (88 mg, 0.15 mmol)放入MeCN :冰乙酸(2:1, 3 mL, 0.05 M)中，冷卻至0 °C。向此裝入35% HCHO水溶液(0.125 mL, 1.5 mmol)，接著添加NaBH₃CN (33 mg, 0.53 mmol)。使其在0°C下再攪拌0.5小時。反應物質用水(40 mL)淬滅，且用EA (40 mL×2)萃取。經合併有機層用水(30 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗物質經管柱層析(0.05% TEA於0-10% MeOH/DCM中)純化，得到純產物。

N-(1-胺基-4b-羥基-7-異丙基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-5-(N-(2-(二甲基胺基)乙基)胺磺醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺(51)：

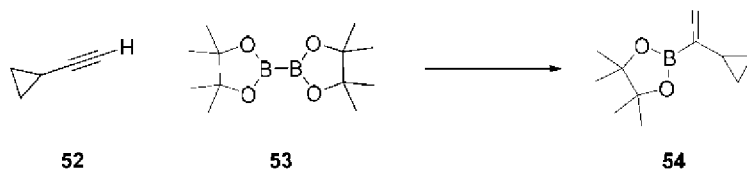
【0210】將5-(N-(2-胺基乙基)胺磺醯基)-N-(4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺50 (46 mg, 0.075 mmol)放入EtOH :水(10:1, 5.0 mL, 0.015 M)中，且向此依序裝入鐵粉(13 mg, 0.23 mmol)、1 M HCl (3滴)。使其在90°C下再回流1.5小時。使反應物質冷卻至50°C，且隨後用TEA (1滴)中和。隨後在溫熱條件下使用EA (20 ml)經矽藻土過濾反應混合物。濃縮出濾液且放入EA (100 mL)中且用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗物質經薄層製備型層析(10% MeOH/DCM)純化，得到純產物。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.19

(d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 2.65 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.82 (七重峰, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H)。LCMS : 582.3 $[M+H]^+$ 。

實例5 : *N-((4bR,9bR)-1-胺基-7-((S)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺* (62) :



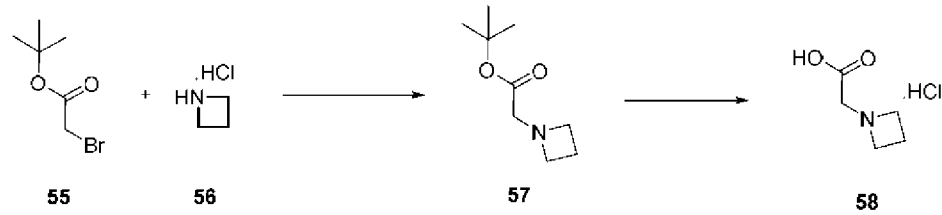
流程-8



2-(1-環丙基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(54) :

【0211】 在氮氣下向反應燒瓶中添加無水氯化鋰(7.06 g, 166.5 mmol)、CuCl (16.5 g, 166.5 mmol)及乾燥的N,N-二甲基甲醯胺(500 mL)，且將混合物在室溫下攪拌1小時，隨後連續添加乙酸鉀(16.4 g, 166.5 mmol)、B₂Pin₂ 53 (42.3 g, 166.5 mmol)及環丙基乙炔52 (10 g, 151.3 mmol)，且在室溫下繼續攪拌20小時。反應物質用NH₄Cl (100 mL)之飽和溶液淬滅，添加乙酸乙酯(100 mL)且經由矽藻土床過濾。濾液用己烷(200 mL×3)萃取且收集經合併有機層，且用水(100 mL×3)及用鹽水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，在真空下蒸發溶劑，得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(己烷)純化，得到呈油狀物之產物。

流程-9



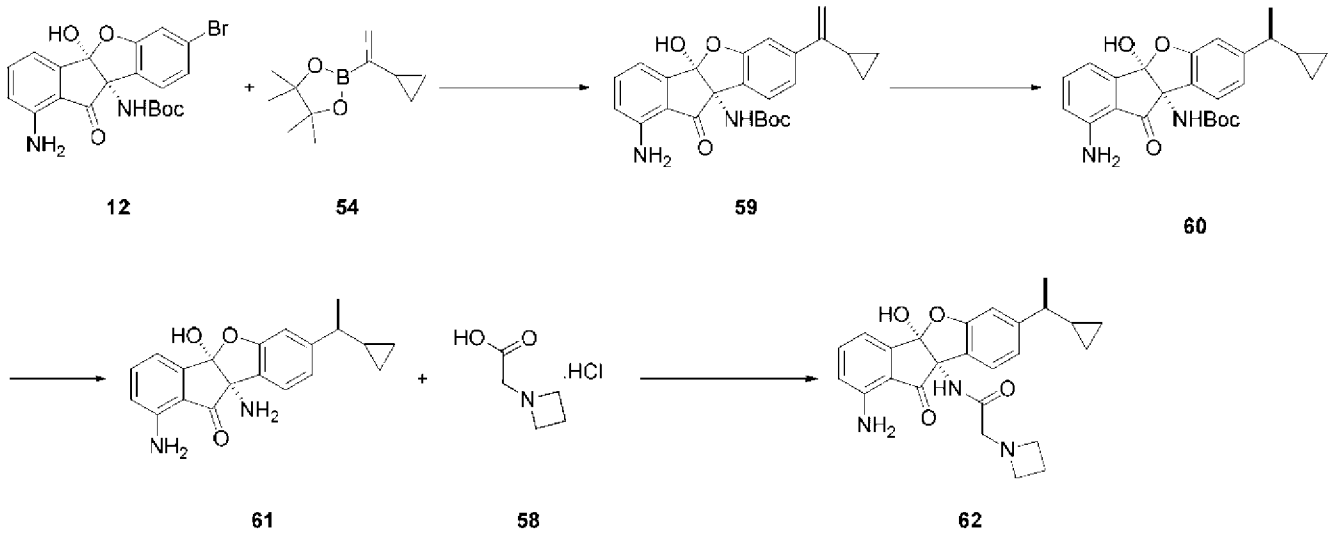
2-(氮雜環丁烷-1-基)乙酸三級丁酯(57)：

【0212】 將氮雜環丁烷鹽酸鹽56 (73 g，78 mmol)放入THF:水(4:1，170 mL，0.3 M)中且冷卻至0 °C。向此添加2N NaOH水溶液(78 mL，157 mmol)且攪拌10分鐘。隨後在0°C下向此逐滴裝入2-溴乙酸三級丁酯55 (7.2 mL，49 mmol)且使其在30°C下再攪拌1小時。隨後用EA (150 mL×2)萃取反應混合物且經合併有機層用飽和鹽水(約50 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈液體之粗產物。

2-(氮雜環丁烷-1-基)乙酸鹽酸鹽(58)：

【0213】 使2-(氮雜環丁烷-1-基)乙酸三級丁酯57 (6.7 g，39 mmol)冷卻至0°C且緩慢裝入含4 M HCl之二噁烷(98 mL，0.4 M)。隨後在室溫(30°C)下攪拌反應混合物再24小時。隨後過濾出所沈澱之固體，用冷1,4-二噁烷(約20-30 mL)洗滌且乾燥，得到純產物。

流程-10



((4bR,9bR)-1-胺基-7-(1-環丙基乙烯基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯(59)：

【0214】 將(1-胺基-7-溴-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯12 (3.36 g, 7.50 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (613 mg, 0.75 mmol)及K₂CO₃ (3.11 g, 22.5 mmol)放入密封管中且裝入甲苯:水(5:1, 75 mL, 0.10 M)，其已用氮氣吹掃。反應混合物再次用N₂吹掃(10分鐘)，且隨後裝入2-(1-環丙基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉54 (2.15 g, 11.3 mmol)且在90℃下再保持3小時。使反應混合物通過矽藻土床且濃縮。將此放入EA及水中且分離各層。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(20-30% EA/己烷)純化，得到純產物。

((4bR,9bR)-1-胺基-7-((*S*)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯(60)：

【0215】 在氮氣下將(1-胺基-7-(1-環丙基乙烯基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯59 (5.43 g, 12.5 mmol)放入DCM (125 mL, 0.10 M)中且裝入[((4*S*, 5*S*)-Cy2-UBaphox)Ir(COD)]BARF (433 mg, 0.25 mmol)。隨後將其用H₂氣體沖洗，且隨後在H₂氛圍(60 psi)下在室溫(20℃)下再保持4小時。隨後濃縮反應物質，得到粗物質。粗產物經矽膠管柱層析(0-10-30% EA/己烷，具有10%之DCM作為共溶劑)純化，得到純產物。

(4bR,9bR)-1,9b-二胺基-7-((*S*)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(61)：

【0216】 將((4bR,9bR)-1-胺基-7-((*S*)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-

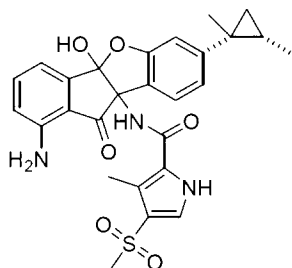
側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯60 (2.18 g, 5.00 mmol)放入DCM (50 mL, 0.1 M)中且隨即裝入含4.0 M HCl之二噁烷(12.5 mL, 50.0 mmol)。隨後將反應混合物在室溫(20°C)下再攪拌6小時。反應混合物用EA (約150 mL)稀釋且與飽和NaHCO₃ (約100 mL)一起攪拌5-10 min。分離各層且水層用EA (約100 mL)萃取。經合併有機層用水(100 mL)及鹽水(約100 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到產物，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟中。

N-((4bR,9bR)-1-胺基-7-((S)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺(62)：

【0217】 在0°C下向含2-(氮雜環丁烷-1-基)乙酸鹽酸鹽58 (1.02 g, 6.75 mmol)之45 mL無水DMF (0.1 M)裝入HATU (2.57 g, 6.75 mmol)及DIPEA (2.35 mL, 13.5 mmol)。10 min後，向此裝入(4bR,9bR)-1,9b-二胺基-7-((S)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮61 (1.51 g, 4.50 mmol)且在室溫(20°C)下攪拌15小時。用水(約100 mL)及飽和NaHCO₃ (約100 mL)淬滅反應物質。使其用EA (100 mL×3)萃取。經合併有機層用水(100 mL×2)、鹽水(100 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到粗物質。¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 3.18 (s, 2H), 2.09 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 - 0.79 (m, 1H), 0.55-0.47 (m, 1H), 0.40 - 0.26 (m, 1H), 0.17-0.13 (m, 1H), 0.07-0.03 (m, 1H)。LCMS：432.3

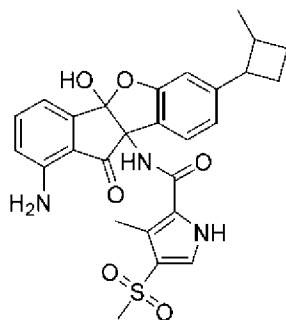
$[M - H]^-$ 。LCMS：434.2 $[M+H]^+$ 。

【0218】 實例6：*N*-(1-胺基-7-((1*R*,2*S*)-1,2-二甲基環丙基)-4*b*-羥基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茚并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯-2-甲醯胺。



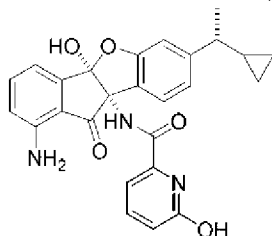
【0219】 類似於以上實例5製備此化合物。LCMS：522.2 $[M+H]^+$ 。

實例7：*N*-(1-胺基-4*b*-羥基-7-(2-甲基環丁基)-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茚并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯-2-甲醯胺



【0220】 類似於以上實例5製備此化合物。LCMS：522.2 $[M+H]^+$ 。

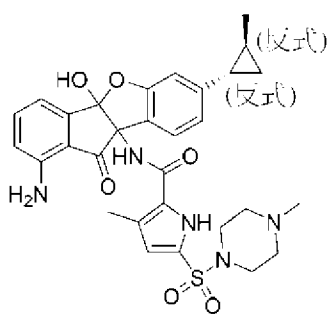
實例8：*N*-((4*bR*,9*bR*)-1-胺基-7-((*R*)-1-環丙基乙基)-4*b*-羥基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茚并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-6-羥基吡啶甲醯胺



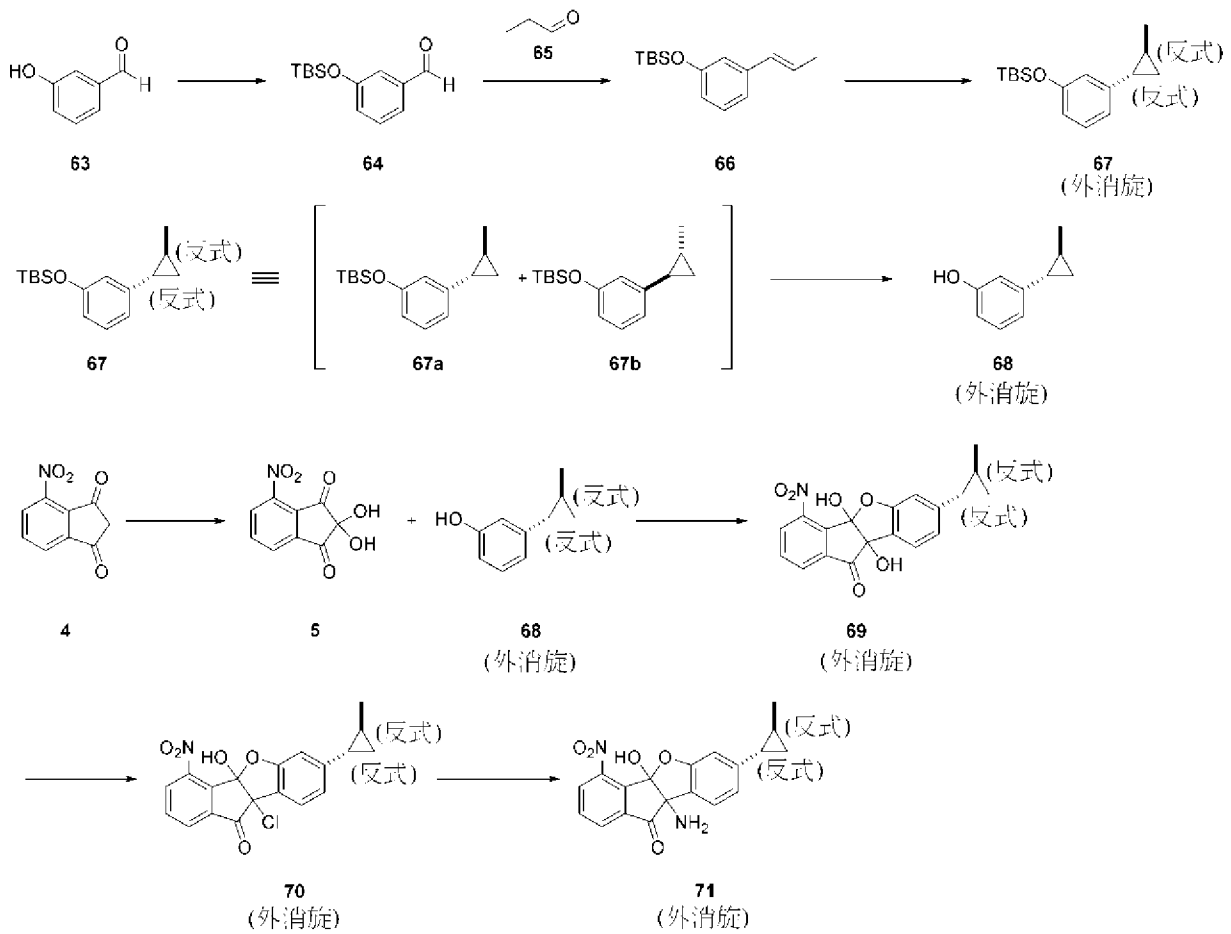
【0221】 類似於以上實例5製備此化合物。LCMS：458.1 $[M+H]^+$ 。

實例9：*N*-(1-胺基-4*b*-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4*b*,10-二

氮-9*b*H-茚并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺酰基)-1*H*-吡咯-2-甲酰胺(83)：



流程-11



3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)苯甲醛(64)：

【0222】 在0℃下向3-羟基苯甲醛(30 g，0.25 mol)及咪唑(21.7 g，0.32 mol)於乾燥二氯甲烷(250 mL)中之溶液中緩慢添加三級丁基氯二甲基矽烷(44.4 g，0.30 mol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。過濾反應混合物且用DCM洗滌。有機層用水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且濃

第 69 頁(發明說明書)

縮。殘餘物在矽膠管柱上純化，用EA/己烷(0/100 -> 1/10)溶離，得到所需產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.95 (s, 1H), 7.40 (tdd, *J* = 21.4, 12.8, 9.5 Hz, 3H), 7.11 (ddd, *J* = 7.9, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.23 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H)。

(*E*)-三級-丁基二甲基(3-(丙-1-烯-1-基)苯氧基)矽烷(66)：

【0223】在室溫下向3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)苯甲醛64 (30 g, 0.13 mol)、丙醛65 (11.5 mL, 0.16 mol)及丙二腈(20.95 g, 0.17 mol)於乙腈(630 mL, 0.2 M)中之溶液中逐滴添加乙酸(13.7 mL, 0.24 mol)。攪拌反應混合物10分鐘，隨後添加乙酸銨(12.2 g, 0.16 mol)。將所得溶液在80℃下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，過濾，濃縮且在矽膠管柱上純化，用正己烷溶離，得到所需產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (td, *J* = 7.8, 2.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.22 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 9H), 0.20 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H)。

三級丁基二甲基(3-((反式)-2-甲基環丙基)苯氧基)矽烷(67)：

【0224】在-40℃下在攪拌下藉由插管向乾燥二氯甲烷(150 mL)中逐滴添加二乙基鋅(50 mL, 1.0 M/己烷, 0.05 mol)。10分鐘後，在-40℃下將二碘甲烷(8 mL, 0.1 mol)於乾燥二氯甲烷(25 mL)中之溶液逐滴添加至此反應混合物中。在-40℃下攪拌反應混合物1小時。在-40℃下將三氯乙酸(0.82 g, 0.005 mol)、DME (2.59 mL, 0.025 mol)於乾燥二氯甲烷(25 mL)中之溶液逐滴添加至此反應混合物中。在-15℃下攪拌反應混合物1小時。在-15℃下將(*E*)-三級丁基二甲基(3-(丙-1-烯-1-基)苯氧基)矽烷66

(6.21 g, 0.025 mol)於乾燥二氯甲烷(25 mL)中之溶液逐滴添加至此反應混合物中。10 min後，使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。在0°C下小心地將反應混合物傾入冰水中。過濾出產生的固體且濾液用二氯甲烷萃取，經MgSO₄乾燥，濃縮且在矽膠管柱上純化，用正己烷/EA (100/0 -> 50/1)溶離，得到呈油狀物之反式幾何結構的所需外消旋產物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (m, 2H), 6.48 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 6.4, 1.3 Hz, 0.20H), 1.51 (dt, *J* = 8.9, 3.3 Hz, 1H), 1.19 (dd, *J* = 15.5, 5.8 Hz, 3H), 1.01 (m, 9H), 0.81 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 0.18 (m, 6H)。

3-((反式)-2-甲基環丙基)苯酚(68)：

【0225】在攪拌下向外消旋三級丁基二甲基(3-((反式)-2-甲基環丙基)苯氧基)矽烷67 (32.93 g, 0.12545 mol)於乙醇(300 mL)中之溶液中逐滴添加濃HCl (30 mL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物且在矽膠管柱上純化，且用EA/己烷(1/20 -> 1/15)溶離，得到3-((1S,2S)-2-甲基環丙基)苯酚(產物)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.52 (dt, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 1.15 (t, *J* = 10.4 Hz, 3H), 1.04 (tdd, *J* = 10.3, 5.7, 4.5 Hz, 1H), 0.86 (m, 1H), 0.72 (m, 1H)。

4b,9b-二羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(69)：

【0226】向4-硝基-1H-茛-1,3(2H)-二酮4 (16.4 g, 0.086 mol)於二噁烷: AcOH (10:1, v/v, 140 mL/14 mL, 0.6 M)中之溶液中添加二氧化硒(19 g, 0.17 mol)。將反應混合物在130°C下回流3小時。使反應混合物

冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋，經矽藻土墊過濾，濃縮，得到粗產物5，其未經純化即用於下一步驟中。向2,2-二羥基-4-硝基-1H-茛-1,3(2H)-二酮5 (粗物質)於冰乙酸(140 mL)中之溶液中添加3-((反式)-2-甲基環丙基)苯酚(12.7 g, 0.085 mol)之外消旋混合物。使反應混合物在80°C下回流3小時，冷卻至室溫，用EA稀釋，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠管柱上純化，用EA/己烷(1/2 → 2/3)溶離，得到所需產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.72 (ddd, *J* = 7.9, 3.9, 1.4 Hz, 1H), 6.45 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.12 (m, 3H), 0.98 (m, 1H), 0.81 (dt, *J* = 14.8, 5.5 Hz, 1H), 0.75 (m, 1H)。

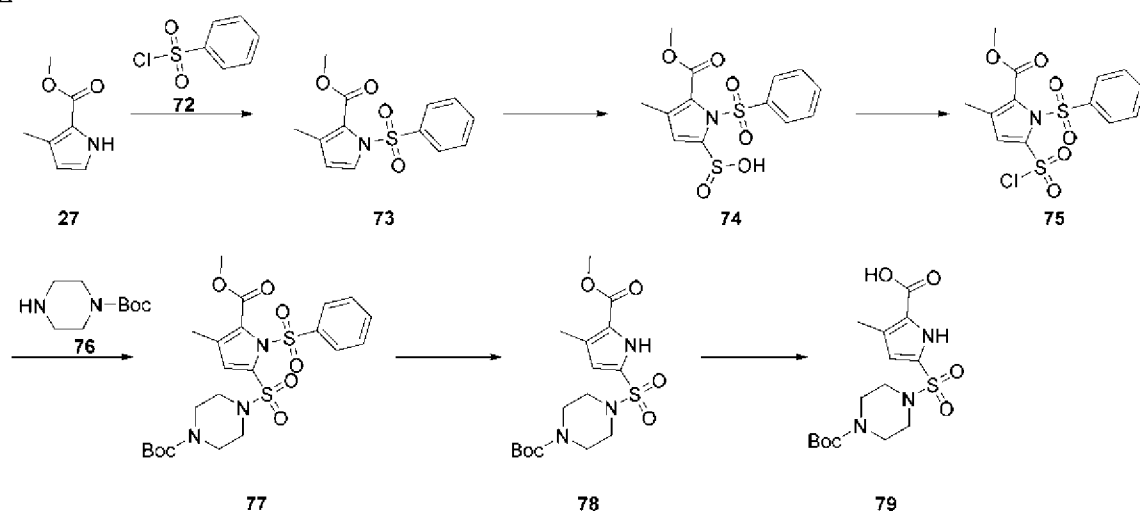
9b-氯-*4b*-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-*4b*,*9b*-二氫-10H-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-10-酮(70)：

【0227】在室溫下向外消旋*4b*,*9b*-二羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-*4b*,*9b*-二氫-10H-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-10-酮69 (10.1 g, 0.03 mol)於乾燥二氯甲烷(143 mL)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(2.90 mL, 0.03 mol)。在室溫下在攪拌下向反應混合物中逐滴添加乾燥DMF (10 mL) (約2小時)。在室溫下將反應混合物攪拌3小時。反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，有機層經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且在矽膠管柱上純化，用EA/己烷(1/4 → 1/2)溶離，得到所需產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (dt, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.13 (dd, *J* = 5.7, 1.2 Hz, 3H), 0.99 (m, 1H), 0.82 (dt, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 0.76 (m, 1H)。

9b-胺基-4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(71)：

【0228】 在-40 °C下向外消旋9b-氯-4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(6.47 g, 0.017 mol)於乾燥THF (90 mL)中之溶液中逐滴添加氨溶液(26.1 mL, 0.052 mol, 2.0 M/IPA) (約10min)。將反應混合物在-40°C下攪拌1小時，在-20°C下攪拌1小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用鹽水及水洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且在矽膠管柱上純化，用EA/己烷(1/2 -> 2/3)分離，得到所需產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 13.5, 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.13 (t, *J* = 5.0 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 0.81 (dd, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 0.73 (dd, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 1H)。

流程-12



3-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(73)：

【0229】 在0 °C下向3-甲基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯27 (3.5 g, 25.2 mmol)於乾燥DMF (63 mL)中之溶液中添加NaH (1.51 g, 37.8 mmol)，接

著添加苯磺醯氯72 (4.82 mL, 37.8 mmol)。在0℃至室溫下攪拌反應混合物15小時。反應物用冰水(300 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取水層，經合併有機層經Na₂SO₄乾燥且在真空下蒸發。粗物質經矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷)純化，且所得產物使用DCM及HX再結晶。

5-(甲氧基羰基)-4-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯-2-亞磺酸(74)：

【0230】 將3-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯73 (5.03 g, 18 mmol)溶解於THF (180 mL)中。使所得溶液冷卻至-78℃，且在-78℃下逐滴添加二異丙胺基鋰(18 mL, 36 mmol)，且將反應物質在-78℃下再攪拌1小時。在-78℃下向低溫溶液中緩慢鼓泡二氧化硫(氣體)持續30 min。使所得反應物質緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌12小時。在真空下移除THF，將所得殘餘物溶解於水中且用乙酸乙酯(50 mL×2)洗滌。使用1N HCl將水層酸化至pH約1，該水層用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取，經合併有機層用水及鹽水溶液洗滌，有機層經Na₂SO₄乾燥且蒸發溶劑，得到產物，其未經純化即按原樣用於下一步驟中。

5-(氯磺醯基)-3-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(75)：

【0231】 將5-(甲氧基羰基)-4-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯-2-亞磺酸74 (3.9 g, 11.4 mmol)放入THF (115 mL)中且冷卻至0℃。向此添加NCS (1.83 g, 13.7 mmol)。在室溫下攪拌反應物質15小時。在真空下移除THF，得到殘餘物。殘餘物經矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷)純化，得到產物。

4-((5-(甲氧基羰基)-4-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯-2-基)磺醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(77)：

【0232】 將5-(氯磺醯基)-3-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯-2-羧酸甲

酯75 (491.2 mg, 1.3 mmol)溶解於DCM (13 mL)中。向此添加哌啶-1-羧酸三級丁酯76 (290.6 mg, 1.56 mmol)，接著添加DIPEA (0.340 mL, 1.95 mmol)。在室溫下攪拌反應物質12 h。反應物質用DCM (100 mL)稀釋且用水(50 mL×3)洗滌且經Na₂SO₄乾燥，蒸發溶劑，得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷)純化，得到產物。

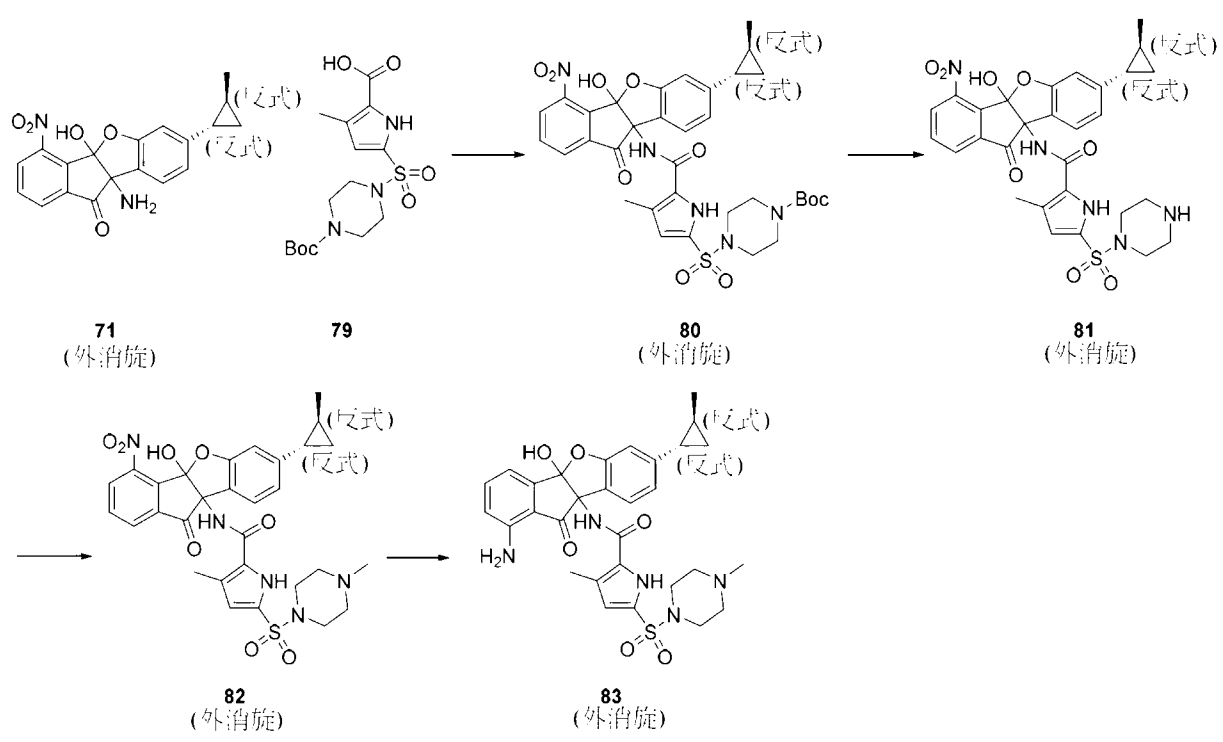
4-((5-(甲氧基羰基)-4-甲基-1H-吡咯-2-基)磺醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(78)：

【0233】 將4-((5-(甲氧基羰基)-4-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯-2-基)磺醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯77 (660 mg, 1.25 mmol)溶解於MeOH:H₂O (13 mL)中。向此溶液中添加K₂CO₃ (518.3mg, 3.75 mmol)。在50℃下攪拌反應物質12小時。蒸發甲醇，且將所得殘餘物溶解於水(100 mL)中。用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取水層，且經合併有機層用水且用鹽水溶液洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且蒸發溶劑，得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷)純化，得到產物。

5-((4-(三級丁氧基羰基)哌啶-1-基)磺醯基)-3-甲基-1H-吡咯-2-羧酸(79)：

【0234】 將4-((5-(甲氧基羰基)-4-甲基-1H-吡咯-2-基)磺醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯78 (360 mg, 0.93 mmol)放入MeOH:H₂O(1:10) (10 mL)中且向此添加LiOH·H₂O(195 mg, 4.65 mmol)。在70℃下加熱反應物質8小時。在真空下移除MeOH，且水層用水(10 mL)稀釋且用1N HCl酸化至pH約1。用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取產物。經合併有機層用水及鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且蒸發溶劑，得到產物(79)，其未經純化即原樣用於下一步驟中。

流程-13



4-((5-((4b-羟基-7-((反式)-2-甲基环丙基)-4-硝基-10-侧氧基-4b,10-二氢-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺甲磺基)-4-甲基-1H-吡咯-2-基)磺基)哌啶-1-羧酸三叔丁酯(80)：

【0235】 在0℃下向5-((4-(三叔丁氧基羰基)哌啶-1-基)磺基)-3-甲基-1H-吡咯-2-羧酸79 (397 mg，1.1 mmol)於DMF (11 mL)中之溶液中添加EDCI (306 mg，1.6 mmol)，接著添加HOBt (216 mg，1.6 mmol)。將此混合物攪拌30 min，隨後添加9b-胺基-4b-羟基-7-((反式)-2-甲基环丙基)-4-硝基-4b,9b-二氢-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮71 (375 mg，1.1 mmol)之外消旋混合物，接著添加DIPEA (0.6 mL，3.2mmol)。在30℃下攪拌反應物質20小時。反應混合物用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。用水且用鹽水溶液洗滌經合併有機層。有機層經Na₂SO₄乾燥且蒸發溶劑，得到粗產物。粗物質經矽膠管柱層析純化，得到固體產物。

N-(4b-羟基-7-((反式)-2-甲基环丙基)-4-硝基-10-侧氧基-4b,10-二氢-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-(哌啶-1-基磺基)-1H-吡咯-

2-甲醯胺(81)：

【0236】 向外消旋4-((5-((4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺甲醯基)-4-甲基-1H-吡咯-2-基)磺醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯80 (250 mg, 0.35 mmol) 於DCM (7 mL, 0.05 M)中之溶液中添加含4 N HCl之1,4-二噁烷(0.9 mL, 3.5 mmol)且在室溫(30℃)下攪拌反應物質12小時。在真空下蒸發溶劑，添加水(10 mL)且得到殘餘物，且用10% NaHCO₃溶液鹼化。水層用乙酸乙酯萃取且經合併有機層用水且用鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且蒸發溶劑，得到固體產物，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟中。

N-(4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(82)：

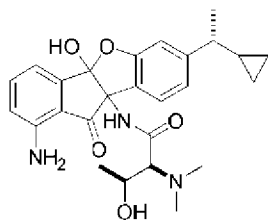
【0237】 在0 °C下向外消旋*N*-(4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((哌啶-1-基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺81 (100 mg, 0.16 mmol)於冰乙酸: MeCN (1:1) (4 mL)中之溶液中添加甲醛水溶液(35%) (0.15 mL, 1.6 mmol)，接著添加NaBH₃CN (36 mg, 0.6 mmol)。將反應物質在0℃下攪拌2小時。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取水層，且用水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且蒸發溶劑，得到粗產物。粗物質經矽膠管柱層析純化，得到固體產物。

N-(1-胺基-4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-

1H-吡咯-2-甲醯胺(83)：

【0238】 向外消旋N-(4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺82 (36 mg, 0.06 mmol)於EtOH : H₂O (10 : 1) (6 mL)中之溶液中添加Fe粉末(10 mg, 0.2 mmol)及濃HCl (1滴)，且在90℃下攪拌反應物3小時。經由矽藻土床過濾熱反應物。在真空下蒸發濾液。將殘餘物溶解於水中且用乙酸乙酯萃取水層。經合併有機層用水且用鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且蒸發溶劑。粗產物經矽膠管柱層析純化，得到固體產物。¹H-NMR (300 MHz, MeOD) δ 0.70-0.76 (m, 1H), 0.81-0.89 (m, 1H), 0.98-1.02 (m, 1H), 1.16 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.53-1.59 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.50-2.53 (m, 4H), 2.99-3.12 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.69-6.78 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H)。LCMS : 592.2 (M+H)⁺。

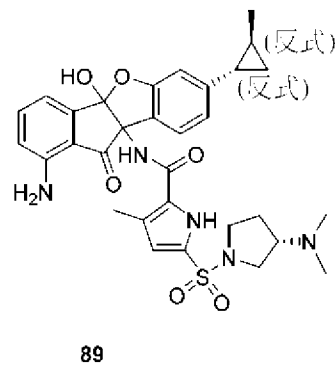
實例10：(2S,3S)-N-(1-胺基-7-((R)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-2-(二甲基胺基)-3-羥基丁醯胺



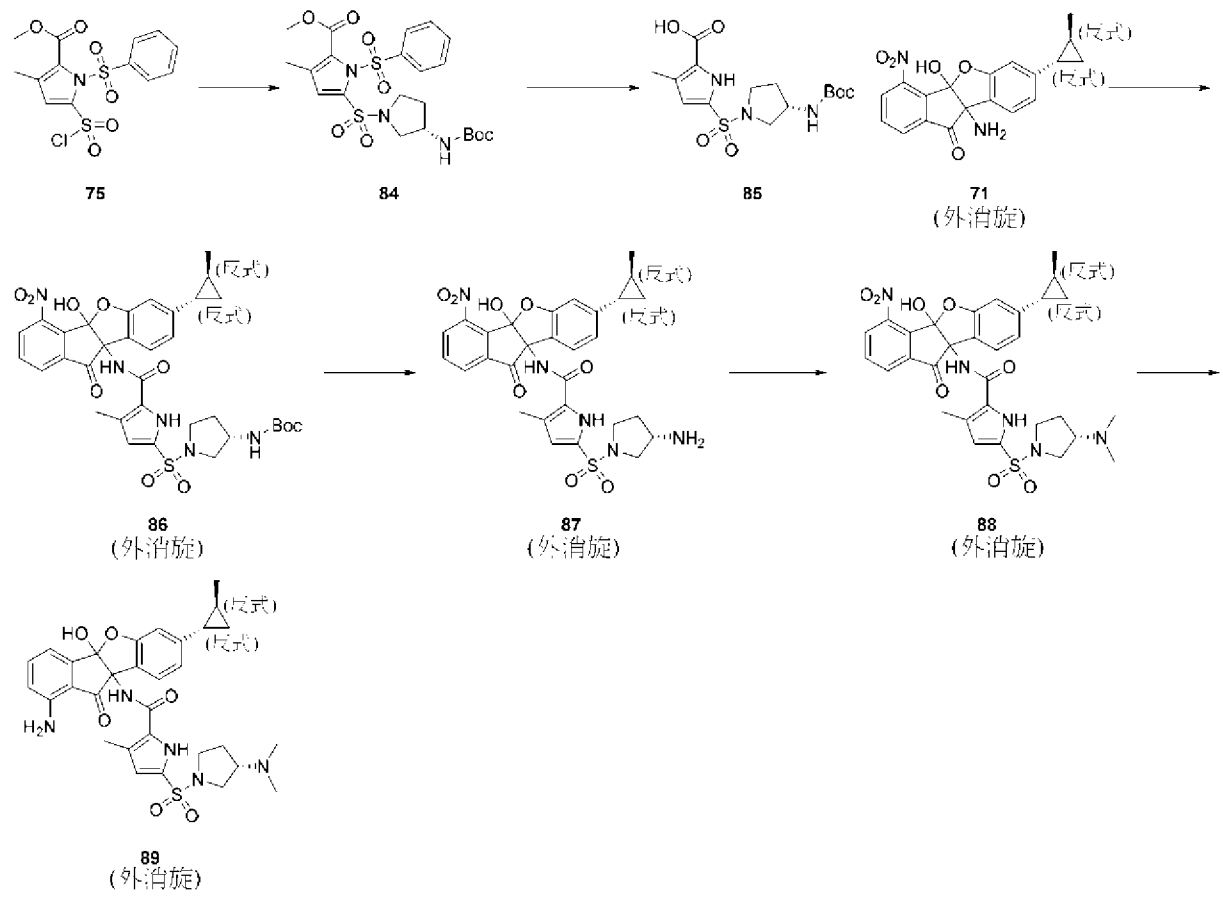
【0239】 類似於以上實例9製備此化合物。LCMS : 466.4 [M+H]⁺。

實例11：N-(1-胺基-4b-羥基-7-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-5-(((S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基)磺醯基)-3-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺(89)

第 78 頁(發明說明書)



流程-14



(S)-5-((3-((三級丁氧基羰基)胺基)吡咯啉-1-基)磺醯基)-3-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(84)：

【0240】 將5-(氯磺醯基)-3-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯75 (985 mg，2.6 mmol)溶解於DCM (26 mL)中。向此添加胺基甲酸三級丁酯(S)-吡咯啉-3-基酯(583 mg，3.1 mmol)，接著添加DIPEA (0.7mL，3.9 mmol)。在30℃下攪拌反應物15 h。將反應物質用DCM稀釋

且用水及鹽水洗滌，有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且蒸發溶劑，得到粗產物。粗物質用矽膠管柱層析純化，得到固體產物。

(S)-5-((3-((三級丁氧基羰基)胺基)吡咯啉-1-基)磺醯基)-3-甲基-1H-吡咯-2-羧酸(85)：

【0241】向(S)-5-((3-((三級丁氧基羰基)胺基)吡咯啉-1-基)磺醯基)-3-甲基-1-(苯基磺醯基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯84 (1.10 g, 2.1 mmol)於 $\text{MeOH}:\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (1: 1: 10) (42 mL)中之溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (855 mg, 20.8 mmol)且在 80°C 下攪拌反應物15小時。蒸發有機溶劑。反應混合物用1 N HCl 溶液酸化，水層用乙酸乙酯萃取，且經合併有機層用鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，且在真空下蒸發溶劑，得到固體產物。

((3S)-1-((5-((4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺甲醯基)-4-甲基-1H-吡咯-2-基)磺醯基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(86)：

【0242】在 0°C 下向(S)-5-((3-((三級丁氧基羰基)胺基)吡咯啉-1-基)磺醯基)-3-甲基-1H-吡咯-2-羧酸85 (276 mg, 0.7 mmol)於DMF (7 mL)中之溶液中添加EDCI (212 mg, 1.1 mmol)，接著添加HOBt (149 mg, 1.1 mmol)。將混合物攪拌30 min，且隨後添加9b-胺基-4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮71 (260 mg, 0.7 mmol)之外消旋混合物，接著添加DIPEA (0.4 mL, 2.2 mmol)。在室溫(30°C)下攪拌反應物質20小時。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取水層。有機層用水且用鹽水洗滌，且有機層經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下蒸發溶劑，得到粗產物。粗物質經矽膠管柱層析純化，得到產物。

5-(((S)-3-胺基吡咯啉-1-基)磺醯基)-N-(4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-

4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺(87)：

【0243】向((3S)-1-((5-((4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺甲醯基)-4-甲基-1H-吡咯-2-基)磺醯基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯86 (170 mg, 0.24 mmol)於DCM (5 mL, 0.05 M)中之外消旋混合物的經攪拌溶液中添加含4 N HCl之1,4-二噁烷(0.6 mL, 2.4 mmol)且在室溫(30°C)下攪拌反應物12小時。蒸發溶劑，將殘餘物溶解於水(10 mL)中且用10% NaHCO₃溶液鹼化。用乙酸乙酯萃取水層，且經合併有機層用水及鹽水洗滌，且有機層經Na₂SO₄乾燥。在真空下蒸發溶劑，得到產物。

5-(((S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)磺醯基)-N-(4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺(88)：

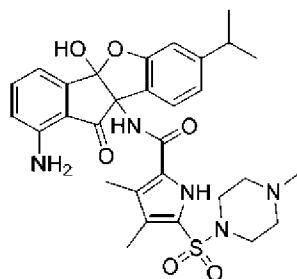
【0244】在0 °C下向5-(((S)-3-胺基吡咯啉-1-基)磺醯基)-N-(4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺87 (120 mg, 0.2 mmol)於冰乙酸: MeCN= 1:1 (7 mL, 0.03 M)中之外消旋混合物的經攪拌溶液中添加甲醛(35%水溶液) (0.34 mL, 3.9 mmol)，接著添加NaBH₃CN (62 mg, 1.0 mmol)。將反應物質在0°C下攪拌2小時。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取水層，且用水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且在真空下蒸發溶劑，得到粗產物。粗物質經矽膠管柱層析純化，得到產物。

N-(1-胺基-4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-5-(((S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)磺醯

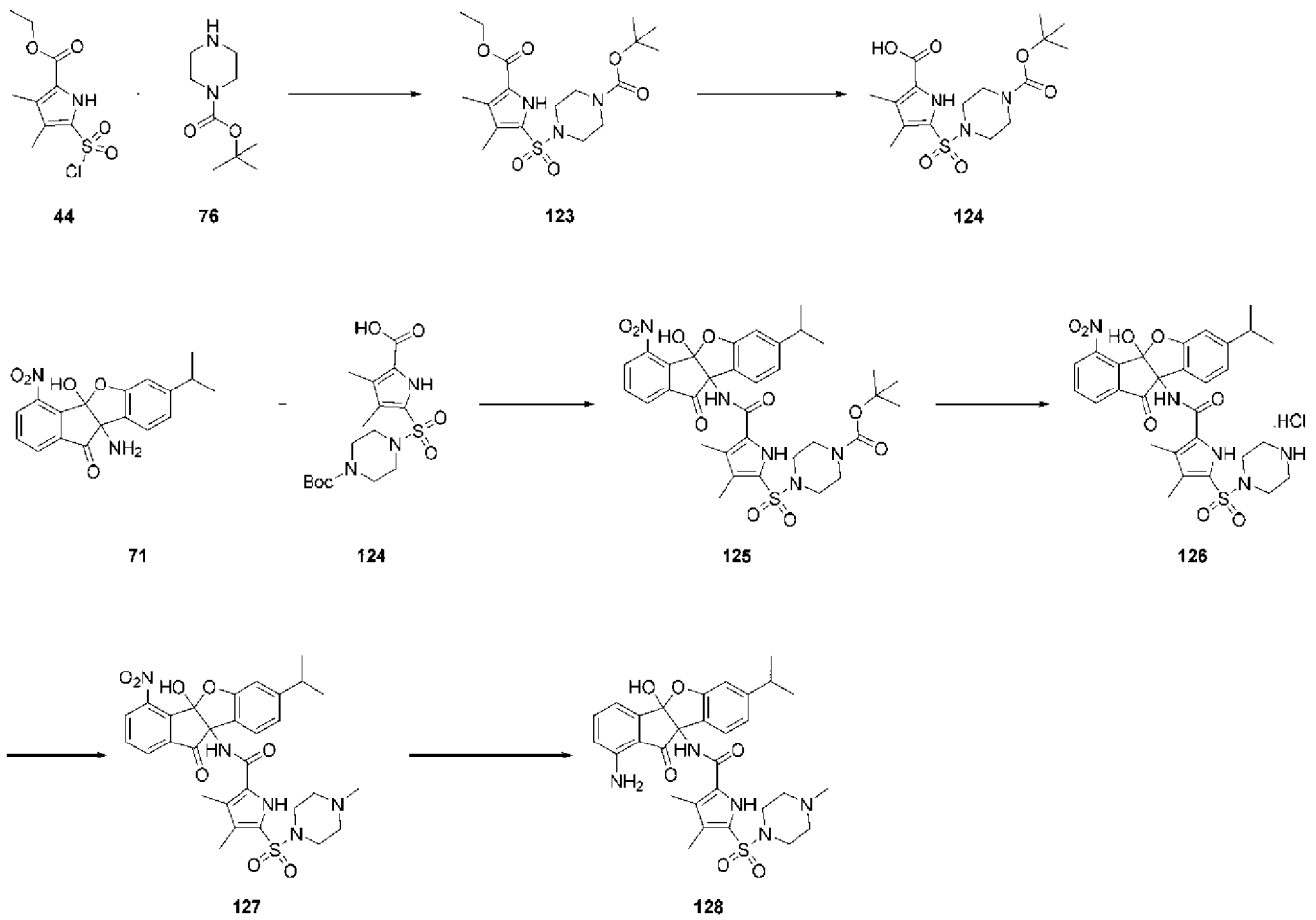
基)-3-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺(89)：

【0245】 向5-(((S)-3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)磺醯基)-N-(4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺88 (32 mg, 0.05 mmol)於EtOH : H₂O (10 : 1) (5 mL)中之外消旋混合物的經攪拌溶液中添加Fe粉末(8 mg, 0.2 mmol)及濃HCl (1滴)且在90°C下攪拌反應物質3小時。經由矽藻土床過濾熱反應物質。在真空下蒸發濾液，將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯中，且用水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且在真空下蒸發溶劑，得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析純化，得到固體產物。¹H-NMR (300 MHz, MeOD) δ 0.70-0.76 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.97-1.07 (m, 1H), 1.16 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.53-1.59 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.64-2.75 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 1H), 3.41-3.53 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.69-6.77 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H)。LCMS : 606.3 (M+H)⁺。

實例12 : N-((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((反式)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,4-二甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺



流程-15



4-((5-(乙氧基羰基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-基)磺醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(123)：

【0246】 在室溫下將5-(氯磺醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯 (530 mg，2.0 mmol)放入DCM (20 mL，0.1 M)中且向此添加哌啶-1-羧酸三級丁酯(448 mg，2.4 mmol)，接著添加DIPEA (0.52 mL，3.0 mmol)。隨後將反應物質在室溫(25℃)下再攪拌18小時。反應物質用水(50 mL)淬滅，且隨後用DCM (70 mL×2)萃取。經合併有機層用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(10-20% EA/己烷)純化，得到純產物。

5-((4-(三級丁氧基羰基)哌啶-1-基)磺醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸 (124)：

【0247】 將4-((5-(乙氧基羰基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-基)磺醯基)

哌啶-1-羧酸三級丁酯(580 mg, 1.4 mmol)放入THF : MeOH : H₂O (1 : 1 : 10, 28.0 mL, 0.05 M)中且裝入LiOH.H₂O (294 mg, 7.0 mmol), 且使反應物在80°C下回流5小時。濃縮反應物質, 以移除揮發物。隨後將其用1 N HCl (pH < 2-3)酸化。隨後過濾出所沈澱之固體, 用冷水洗滌且乾燥, 得到產物。

4-(5-((4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺甲醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-羰基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(125) :

【0248】 將5-(4-(三級丁氧基羰基)哌啶-1-羰基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸(264 mg, 0.75 mmol)放入DMF (4 mL, 0.2 M)中且冷卻至0°C。向此裝入EDC.HCl (216 mg, 1.125 mmol)及HOBt (152 mg, 1.125 mmol)。10 min後, 向其裝入9b-胺基-4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(255 mg, 0.75 mmol), 接著添加DIPEA (0.33 mL, 1.875 mmol)且使其自身達到室溫(35°C)。使其再攪拌18 h。反應物質隨後用水(30 mL)淬滅, 且用EA (50 mL×2)萃取。有機層用鹽水(30 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。粗物質經矽膠管柱層析(20-50% EA:MeOH (4:1)/己烷)純化, 得到不純產物, 其再次用MeOH/DCM系統純化, 得到純產物。

N-(4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,4-二甲基-5-(哌啶-1-羰基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(126) :

【0249】 將4-(5-((4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺甲醯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2-羰基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(135 mg, 0.2 mmol)放入DCM (2.0 mL, 0.1 M)中,

且向此添加含4 M HCl之二噁烷(0.50 mL, 2.0 mmol)。將其在室溫(25℃)下再攪拌15小時。濃縮反應物質且將殘餘物放入EA (20-30 mL)中且與飽和NaHCO₃ (約20 mL)一起攪拌5-10 min。將其用EA (50 mL×2)萃取。經合併有機層用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗物質無需進一步純化即用於下一步驟中。

N-(4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,4-二甲基-5-(4-甲基哌啶-1-羰基)-1H-吡咯-2-甲醯胺 (127) :

【0250】 將*N*-(4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,4-二甲基-5-(哌啶-1-羰基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(90 mg, 0.15 mmol)放入MeCN :冰乙酸(2:1, 3 mL, 0.05 M)中，冷卻至0 °C。向此裝入35% HCHO水溶液(0.13 mL, 1.5 mmol)，接著添加NaBH₃CN (33 mg, 0.525 mmol)。將其在0°C下再攪拌2小時。反應物質用水(20 mL)、飽和NaHCO₃ (20 mL)淬滅，且用EA (40 mL×2)萃取。經合併有機層用水(30 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗物質經薄層矽膠管柱層析(0-5% MeOH/DCM)純化，得到純產物。

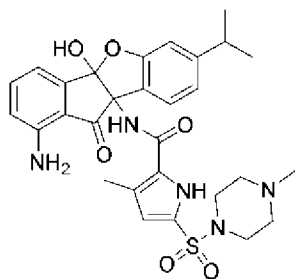
N-(1-胺基-4b-羥基-7-異丙基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,4-二甲基-5-(4-甲基哌啶-1-羰基)-1H-吡咯-2-甲醯胺 (128) :

【0251】 將*N*-(4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,4-二甲基-5-(4-甲基哌啶-1-羰基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(60 mg, 0.1 mmol)放入EtOH :水(10:1, 5.0 mL, 0.02 M)

中，且向此裝入Fe粉末(17 mg，0.3 mmol)，接著裝入6.0 M HCl (1滴)。使其在90°C下再回流2.0小時。在溫熱條件下使用EA (30 mL)經矽藻土過濾反應物質。濃縮出濾液且放入EA (100 mL)中且用飽和NaHCO₃ (20 mL×2)、水(20 mL×2)及鹽水(20 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到純產物。

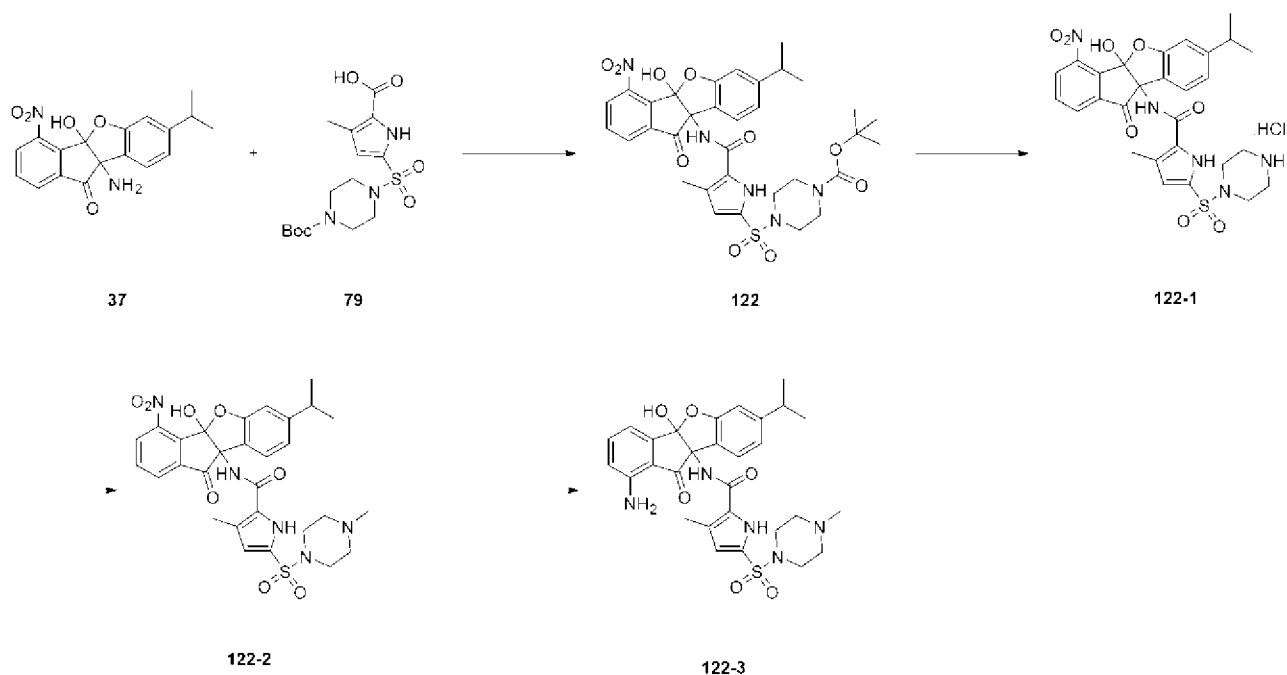
¹H NMR (500MHz，METHANOL-d₄) δ: 7.48 (br s, 2H), 7.05 (br s, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.87 (dt, J=13.4, 6.6 Hz, 1H), 2.51 (br t, J=4.4 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 6H); LCMS : 594.2 (M+H)⁺

實例13：N-(1-胺基-4b-羥基-7-異丙基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺



【0252】藉由以下流程製備以上化合物。

流程-16



4-((5-((4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺甲醯基)-4-甲基-1H-吡咯-2-基)磺醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(122)：

將5-((4-(三級丁氧基羰基)哌啶-1-基)磺醯基)-3-甲基-1H-吡咯-2-羧酸79 (384 mg，1.0 mmol)放入DMF (10 mL，0.1 M)中且冷卻至0 °C。向此依序裝入EDCI (288 mg，1.5 mmol)、HOBt (203 mg，1.5 mmol)。10 min後，向此依序裝入9b-胺基-4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茚并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮37 (340 mg，1.0 mmol)、DIPEA (0.43 mL，2.5 mmol)且使其達至室溫(35°C)持續再12小時。反應物質隨後用水(30 mL)淬滅，且用EA (50 mL×2)萃取。經合併有機層用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。粗產物經矽膠管柱層析純化(25-30% EA/己烷)純化，得到產物。

N-(4-((11-氨基)過氧基)-4b-羥基-7-異丙基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-(哌啶-1-基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(122-1)

【0253】在室溫下向4-((5-((4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺甲醯基)-4-甲基-1H-吡咯-2-基)磺醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(340 mg, 0.49 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加含4N HCl之二噁烷(1.2 mL, 4.9 mmol)。在室溫下攪拌所得反應物質15小時。使反應物質蒸發至乾燥，將所得殘餘物溶解於水(50 mL)中且用NaHCO₃飽和溶液鹼化，將產物用EA (50 mL×3)萃取，經合併有機層用水及鹽水溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，蒸發溶劑，得到粗產物。粗物質經矽膠管柱層析(MeOH:DCM= 1:20)純化，得到所需產物。

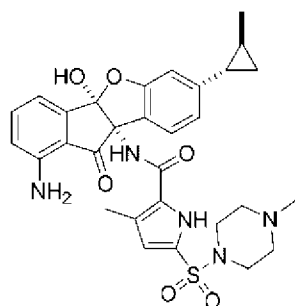
N-(4-((11-氨基)過氧基)-4b-羥基-7-異丙基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(122-2)

【0254】在0℃下向*N*-(4-((11-氨基)過氧基)-4b-羥基-7-異丙基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-(哌啶-1-基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺122-1 (100 mg, 0.17 mmol)於冰乙酸:MeCN (4 mL)中之經攪拌溶液中添加35 %甲醛溶液(0.15 mL, 1.7 mmol)，接著添加NaBH₃CN (36 mg, 0.6 mmol)，將所得反應物質在0℃下攪拌2小時。反應物質用水淬滅且所需產物用EA (50 mL×3)萃取，經合併有機層用水及鹽水溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，蒸發溶劑，得到粗產物。粗物質經矽膠管柱層析(MeOH:DCM= 1:20)純化，得到所需產物。

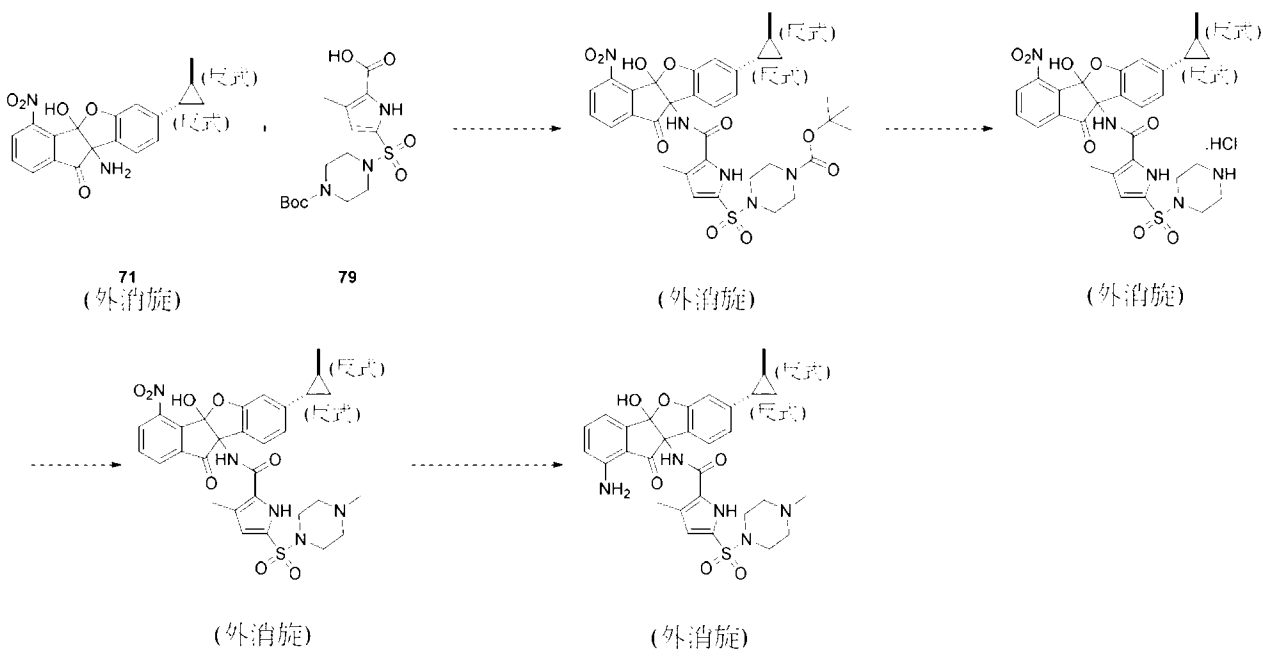
N-(1-胺基-4b-羥基-7-異丙基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(122-3)

【0255】 將Fe粉末(14 mg, 0.25 mmol)添加至N-(4-((11-氨基)過氧基)-4b-羥基-7-異丙基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(51 mg, 0.08 mmol)於EtOH:H₂O (3 mL)中之經攪拌溶液中，接著添加濃HCl (1滴)。使所得反應物質在90℃下回流3 h。經由矽藻土床過濾熱反應物質且用EA洗滌。使有機層蒸發至乾燥，將所得殘餘物溶解於EA (100 mL)中且用水(50 mL×2)及鹽水溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，蒸發溶劑，得到粗產物。粗物質經矽膠管柱層析純化，得到所需產物。¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.42-7.33(m, 1H), 7.03 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.81-6.72 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.11-2.98 (m, 4H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.59-2.46 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.19 (d, J=6.9 Hz, 6H)。質量：[M+H]⁺：580.1

實例14：N-((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺

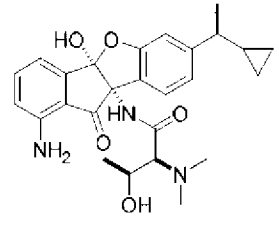


流程-17



【0256】 根據以上流程使用3,4-二甲基吡咯衍生物類似於實例12製備此化合物。(300 MHz, MeOD) δ 0.70-0.76 (m, 1H), 0.81-0.89 (m, 1H), 0.98-1.02 (m, 1H), 1.16 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.53-1.59 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.50-2.53 (m, 4H), 2.99-3.12 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.69-6.78 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H)。LCMS : 592.1 (M+H)⁺, HPLC純度 : 95.4%

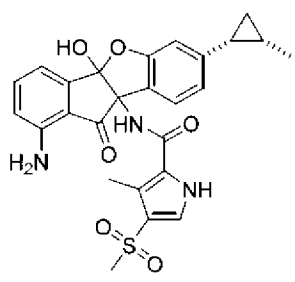
實例15 : (2S,3S)-N-((4bR,9bR)-1-胺基-7-((S)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-2-(二甲基胺基)-3-羥基丁醯胺



【0257】 類似於以上實例12製備此化合物。LCMS : 466.3 [M+H]⁺。

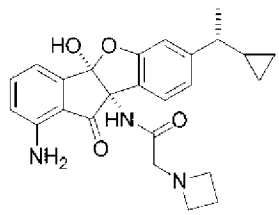
實例16 : N-(1-胺基-4b-羥基-7-((1R,2S)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-

二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺

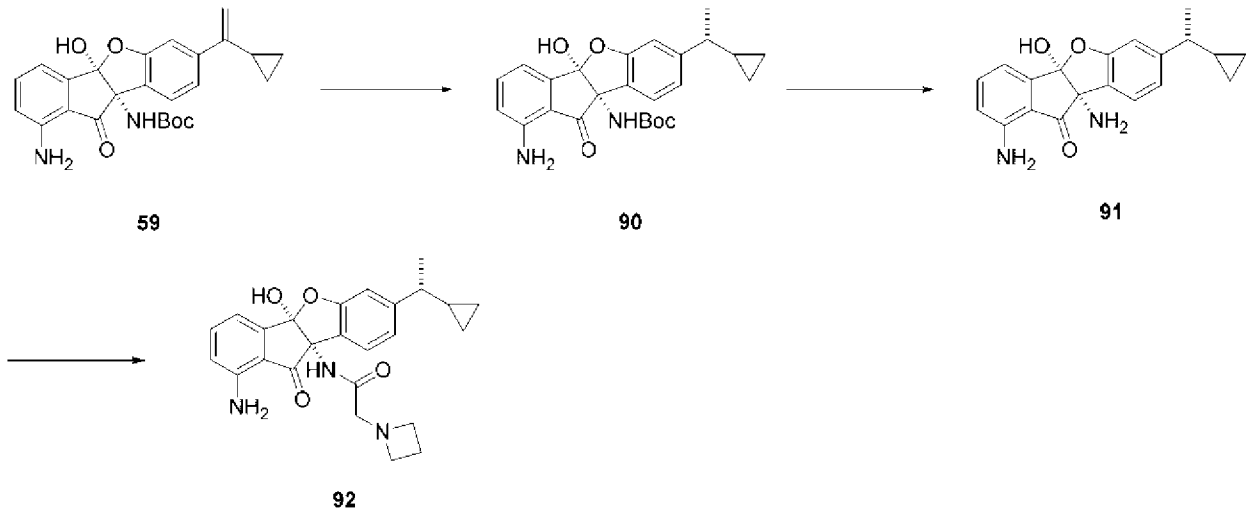


【0258】 類似於以上實例12製備此化合物。LCMS：508.3 [M+H]⁺。

實例17：N-((4bR,9bR)-1-胺基-7-((R)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺 (92)



流程-18



((4bR,9bR)-1-胺基-7-((R)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯(90)：

【0259】 在氮氣下將((4bR,9bR)-1-胺基-7-(1-環丙基乙烯基)-4b-羥

基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茚并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯59 (174 mg, 0.40 mmol)放入DCM (8.0 mL, 0.05 M)中且裝入[((4*R*, 5*R*)-Cy2-UBaphox)Ir(COD)]BARF (13.9 mg, 0.008 mmol)。隨後將其用H₂氣體沖洗，且隨後在H₂氛圍(60 psi)下在室溫(20°C)下再保持4小時。隨後濃縮反應物質且使其通過矽膠短塞。使其濃縮，得到粗物質。粗產物經矽膠管柱層析且隨後使用製備型HPLC (ADH管柱(Diacel 250×20 mm, EtOH:MeOH:己烷= 36:4:60)純化。

(4*bR*,9*bR*)-1,9*b*-二胺基-7-((*R*)-1-環丙基乙基)-4*b*-羥基-4*b*,9*b*-二氫-10*H*-茚并[1,2-*b*]苯并呋喃-10-酮(91)：

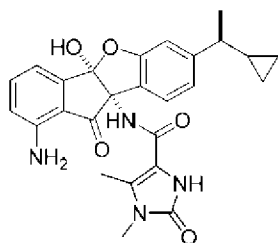
【0260】 將對映純((4*bR*,9*bR*)-1-胺基-7-((*R*)-1-環丙基乙基)-4*b*-羥基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茚并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)胺基甲酸三級丁酯90 (70 mg, 0.16 mmol)放入DCM (1.6 mL, 0.1 M)中且隨即裝入含4.0 M HCl之二噁烷(0.40 mL, 1.60 mmol)。隨後將反應混合物在室溫(20°C)下再攪拌6小時。反應混合物用EA (約50 mL)稀釋且與飽和NaHCO₃ (約30 mL)一起攪拌5-10 min。分離各層且水層用EA (約30 mL×2)萃取。經合併有機層用水(30 mL)及鹽水(約30 mL)洗滌。使其經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗固體產物，其未經進一步純化即按原樣用於下一步驟中。

N-((4*bR*,9*bR*)-1-胺基-7-((*R*)-1-環丙基乙基)-4*b*-羥基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茚并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺(92)：

【0261】 在0°C下向含2-(氮雜環丁烷-1-基)乙酸鹽酸鹽58 (34 mg, 0.23 mmol)之1.5 mL無水DMF (0.1 M)中裝入HATU (87.5 mg, 0.23 mmol)及DIPEA (79 μL, 0.23 mmol)。10 min後，向此裝入(4*bR*,9*bR*)-

1,9b-二胺基-7-((R)-1-環丙基乙基)-4b-羥基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b] 苯并呋喃-10-酮91 (51 mg, 0.15 mmol)且在室溫(20°C)下攪拌15小時。用水(約20 mL)及飽和NaHCO₃ (約30 mL)淬滅反應物質。將其用EA (50 mL×3)萃取。經合併有機層用水(30 mL×2)、鹽水(30 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物。粗物質經矽膠管柱層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到固體產物。¹H-NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.51 - 7.39 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.78 - 6.65 (m, 2H), 3.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.19 (s, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.96 - 0.80 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 1H), 0.37-0.32 (m, 1H), 0.23 - 0.12 (m, 1H), 0.10-0.02 (m, 1H)。LCMS : 432.2 [M - H]⁻。LCMS : 434.3 [M+H]⁺。

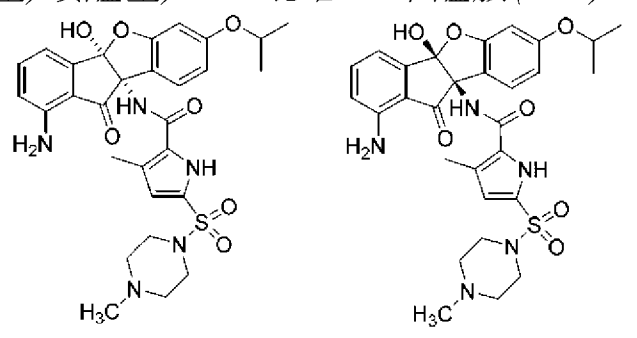
【0262】 實例18 : *N*-((4*b*R,9*b*R)-1-胺基-7-((*S*)-1-環丙基乙基)-4*b*-羥基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*b*H-茛并[1,2-*b*] 苯并呋喃-9*b*-基)-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑-4-甲醯胺



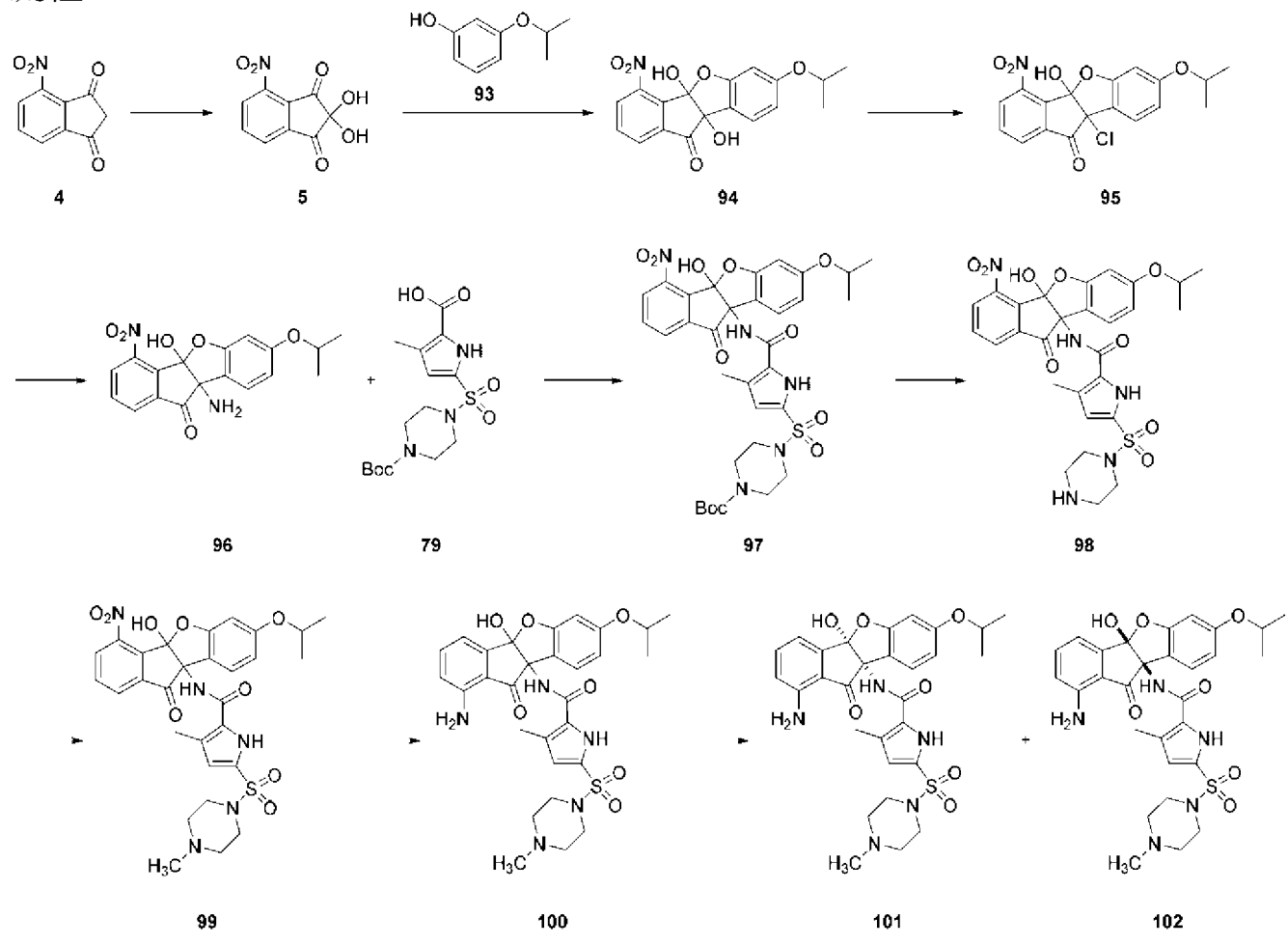
【0263】 類似於以上實例15製備此化合物。LCMS : 475.1 [M+H]⁺。

實例19及20 : *N*-((4*b*R,9*b*R)-1-胺基-4*b*-羥基-7-異丙氧基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*b*H-茛并[1,2-*b*] 苯并呋喃-9*b*-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1*H*-吡咯-2-甲醯胺(101)及*N*-((4*b*S,9*b*S)-1-胺基-4*b*-羥基-7-異

丙氧基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌咩-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(102)：



流程-19



4b,9b-二羥基-7-異丙氧基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(94)：

【0264】 將4-硝基-1H-茛-1,3(2H)-二酮4 (10.0 g，52.3 mmol)放入 AcOH :二噁烷(1:10，105 mL，0.5 M)中。向此裝入SeO₂ (12.77 g，115.1

mmol)且在105-110℃下回流5小時。隨後在熱條件下經矽藻土過濾反應物質，且隨後濃縮揮發物，得到粗物質2,2-二羥基-4-硝基-1H-茛-1,3(2H)-二酮5。將此粗產物溶解於乙酸(106 mL)中且向其中添加3-異丙氧基苯酚93 (8.1 g, 53 mmol)。在80℃下加熱所得反應物質4小時。使反應物質冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。經由矽藻土床過濾反應物質，且用乙酸乙酯洗滌。使溶劑蒸發至乾燥。殘餘物經矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷)純化，得到固體產物。

9b-氯-4b-羥基-7-異丙氧基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(95)：

【0265】 將4b,9b-二羥基-7-異丙氧基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮94 (5.4 g, 15 mmol)溶解於DCM (75 mL)中。向此添加乙二醯氯(2.6 mL, 30 mmol)，接著逐滴添加DMF (5.4 mL)。在室溫下攪拌反應物質18 h。反應物用DCM (300 mL)稀釋且有機層用水(200 mL×2)及用鹽水溶液洗滌，且隨後經Na₂SO₄乾燥。蒸發溶劑，得到粗產物。粗物質經矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷)純化，得到固體產物。

9b-胺基-4b-羥基-7-異丙氧基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(96)：

【0266】 類似於以上化合物37製備此化合物。

4-((5-((4b-羥基-7-異丙氧基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺甲醯基)-4-甲基-1H-吡咯-2-基)磺醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(97)：

【0267】 將5-((4-(三級丁氧基羰基)哌啶-1-基)磺醯基)-3-甲基-1H-吡咯-2-羧酸79 (240 mg, 0.65 mmol)溶解於DMF (6.5 mL)中。使所得溶

液冷卻至0℃，且在0℃下添加EDCI (187 mg，0.975 mmol)、HOBT (132 mg，0.975 mmol)及DIPEA (0.283 mL，1.625 mmol)。攪拌反應物質30 min。隨後添加9b-胺基-4b-羥基-7-異丙氧基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮96 (232 mg，0.65 mmol)且在30℃下攪拌反應物15小時。用水(100 mL)淬滅反應物質且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取水層。經合併有機層用水且用鹽水溶液洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。在真空下蒸發溶劑。殘餘物經矽膠管柱層析(甲醇: DCM)純化，得到固體產物。

N-(4b-羥基-7-異丙氧基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-(哌啶-1-基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(98)：

【0268】 將4-((5-((4b-羥基-7-異丙氧基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺甲醯基)-4-甲基-1H-吡咯-2-基)磺醯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯97 (145 mg，0.2 mmol)溶解於DCM (4 mL)中。向此溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(0.5 mL)。在室溫下攪拌澄清溶液15小時。在真空下蒸發DCM。將殘餘物溶解於水(100 mL)中且水溶液用飽和NaHCO₃溶液中中和。用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取水層，且經合併有機層用水且用鹽水溶液洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，且蒸發溶劑，得到粗固體產物。粗物質未經純化即按原樣用於下一步驟中。

N-(4b-羥基-7-異丙氧基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(99)：

【0269】 將*N*-(4b-羥基-7-異丙氧基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-(哌啶-1-基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺98 (115 mg，0.188 mmol)溶解於冰乙酸: MeCN (1:1) (5 mL)

中。使溶液冷卻至0 °C，且向此添加甲醛(0.161 mL，1.88 mmol)，接著添加NaBH₃CN (41 mg，0.658 mmol)。在0°C至5°C下攪拌所得懸浮液1.5小時。蒸發乙腈且用水淬滅殘餘物且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取水層。經合併有機層用水，隨後鹽水溶液洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，且蒸發溶劑，得到粗產物。粗物質經矽膠管柱層析(甲醇: DCM)純化，得到固體產物。

N-(1-胺基-4b-羥基-7-異丙氧基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(100)：

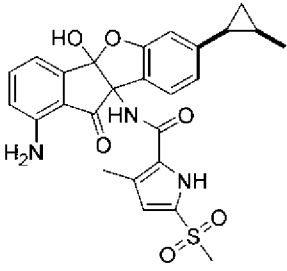
【0270】 將N-(4b-羥基-7-異丙氧基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺99 (66 mg，0.105 mmol)溶解於EtOH -水混合物(1:1，3.5 mL)，添加Fe粉末(18 mg，0.315 mmol)及濃HCl (1滴)。使澄清溶液在90°C下回流3小時。經由矽藻土墊過濾熱反應物質且用乙酸乙酯洗滌。在真空下蒸發有機層。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯(200 mL)中且用水(75 mL×2)洗滌，隨後用鹽水溶液洗滌。經合併有機層經Na₂SO₄乾燥且在真空下蒸發，得到粗產物。粗物質經矽膠管柱層析(甲醇: DCM)純化，得到固體產物。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.28 (dd, J = 6 Hz, J = 1.6 Hz, 6H), 2.29 (s, 6H), 2.51 - 2.54 (m, 4H), 3.06 (br, 4H), 4.51 - 4.59 (m, 1H) 6.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.54 (br, 2H), 6.79 (br, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (br, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 1H)。LCMS：596.5[M+1]⁺。

N-((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-異丙氧基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-

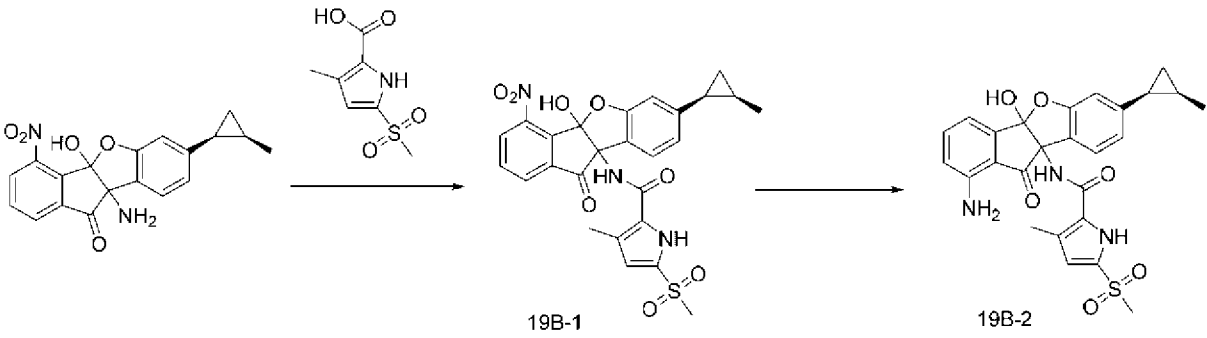
2-甲醯胺(101)及N-((4bS,9bS)-1-胺基-4b-羥基-7-異丙氧基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(102)：

作為外消旋體之N-(1-胺基-4b-羥基-7-異丙氧基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(100) (90 mg)藉由對掌性層析使用(IA管柱，HPLC= 20ml/min，庚烷/EtOH=30/70，2562psi)純化，得到37.5 mg N-((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-異丙氧基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(101)作為(峰2，tR 16.32 min.)，¹H NMR (METHANOL-d₄) δ: 7.43-7.53 (m, 1H), 7.39 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 7.02 (br s, 1H), 6.72 (br s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.36 (br s, 1H), 4.54 (dt, J=12.0, 5.9 Hz, 1H), 3.11 (br s, 4H), 2.75 (br s, 4H), 2.45 (br s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.25-1.28 (m, 6H); LCMS : 596.6 [M + H]⁺及36.4 mg N-((4bS,9bS)-1-胺基-4b-羥基-7-異丙氧基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(102)作為(峰1，tR 5.70 min)；¹H NMR (METHANOL-d₄) δ: 7.48 (br s, 1H), 7.24-7.42 (m, 1H), 7.03 (br d, J=5.9 Hz, 1H), 6.67-6.82 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.36 (br s, 1H), 4.54 (dt, J=11.9, 6.1 Hz, 1H), 3.07 (br s, 4H), 2.59 (br s, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.24-1.31 (m, 6H); LCMS : 596.0 [M + H]⁺。

實例21：N-(1-胺基-4b-羥基-7-((1S,2R)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-5-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺



流程-19B



N-[9-羥基-5-[(1*S*,2*R*)-2-甲基環丙基]-11-硝基-16-側氧基-8-氧雜四環[7.7.0.0^{2,7}.0^{10,15}]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-1-基]-5-甲烷磺醯基-3-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醯胺(19*B*-1)：

向50 mL圓底燒瓶中置放5-甲烷磺醯基-3-甲基-1*H*-吡咯-2-羧酸(259 mg，1.27 mmol，1.50當量)、HOBt (172 mg，1.27 mmol，1.50當量)、EDCI (243 mg，1.27 mmol，1.50當量)、*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)、1-胺基-9-羥基-5-[(1*S*,2*R*)-2-甲基環丙基]-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0^{2,7}.0^{10,15}]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮(300 mg，0.85 mmol，1.00當量)及三乙胺(257 mg，2.54 mmol，3.00當量)。所得溶液在室溫下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有二氯甲烷/甲醇(25/1)之矽膠管柱上。此得到呈黃色固體之250 mg (55%)的*N*-[9-羥基-5-[(1*S*,2*R*)-2-甲基環丙基]-11-硝基-16-側氧基-8-氧雜四環[7.7.0.0^{2,7}.0^{10,15}]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-1-基]-5-甲烷磺醯基-3-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醯胺(19*B*-1)。

N-[14-胺基-9-羥基-5-[(1*S*,2*R*)-2-甲基環丙基]-16-側氧基-8-氧雜四環

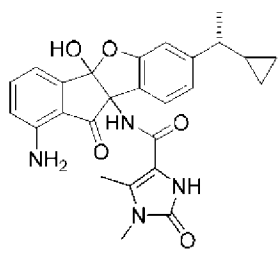
[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-1-基]-5-甲烷磺醯基-3-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺(19B-2)：

向50 mL圓底燒瓶中置放*N*-[9-羥基-5-[(1*S*,2*R*)-2-甲基環丙基]-11-硝基-16-側氧基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-1-基]-5-甲烷磺醯基-3-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺(19B-1) (250 mg, 0.47 mmol, 1.00當量)、Fe (78 mg, 3.00當量)、乙醇(10 mL)、水(1 mL)、氯化氫(0.1 mL)。在85℃下在油浴中攪拌所得溶液2 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有二氯甲烷/甲醇(20/1)之矽膠管柱上。此得到108 mg (46%)的*N*-(1-胺基-4*b*-羥基-7-((1*S*,2*R*)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*b*H-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-3-甲基-5-(甲磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(19B-2)。

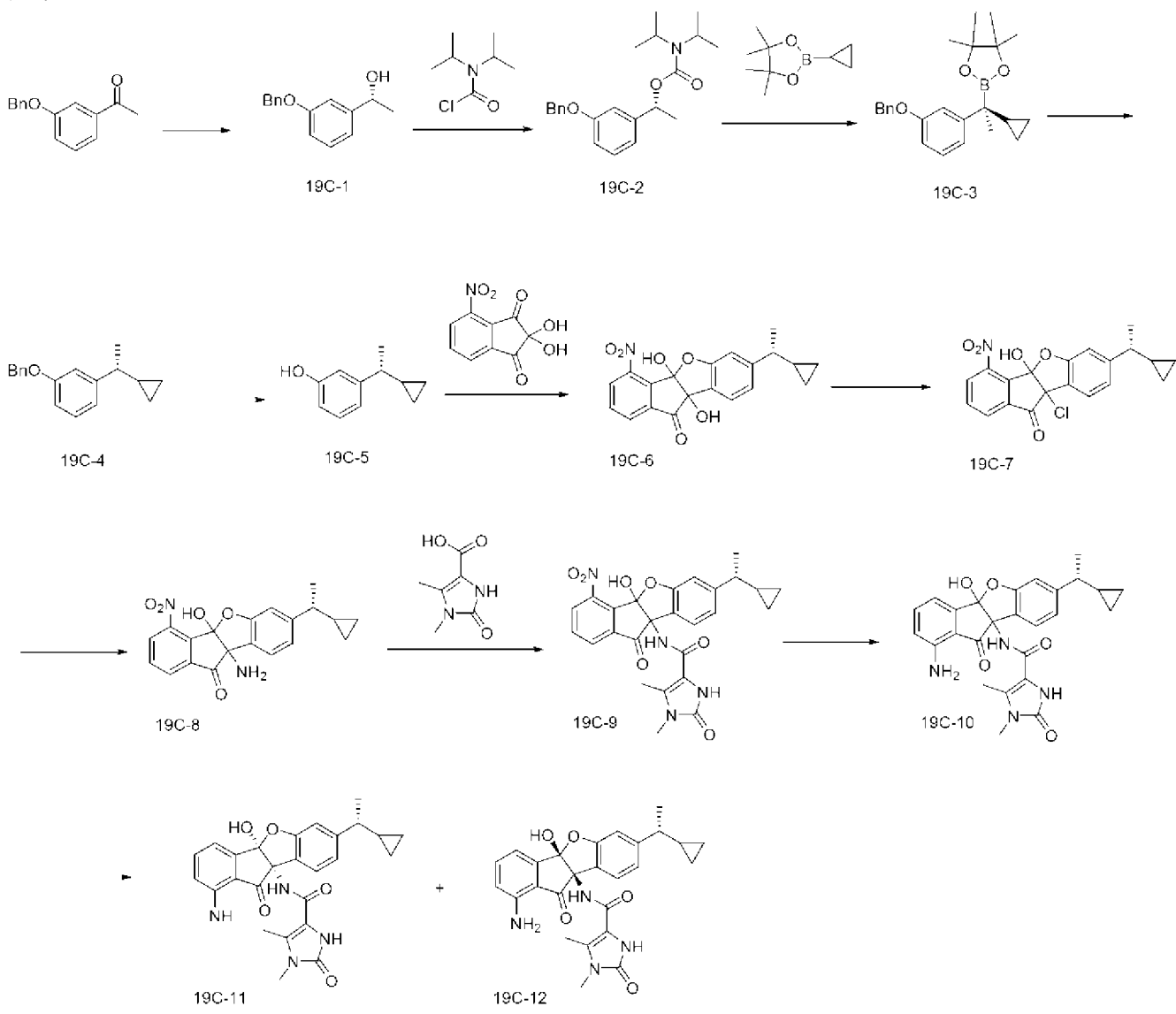
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.54-7.43 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.69-6.60 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.23-1.05 (m, 1H), 1.03-0.88 (m, 1H), 0.81-0.72 (m, 3H), 0.64-0.52 (m, 1H); LC-MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 508.0 (環丙烷上之立體化學係相對的, 絕對未知)

實例22、29及30：*N*-(1-胺基-7-((*R*)-1-環丙基乙基)-4*b*-羥基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*b*H-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑-4-甲醯胺(29)、*N*-((4*b**R*,9*b**R*)-1-胺基-7-((*R*)-1-環丙基乙基)-4*b*-羥基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*b*H-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑-4-甲醯胺(22)及*N*-((4*b**S*,9*b**S*)-1-胺基-7-((*R*)-1-環丙基乙基)-4*b*-羥基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*b*H-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑-4-甲醯

胺(30)



流程-19C



(1R)-1-[3-(苯甲氧基)苯基]乙-1-醇(19C-1)：

向100 mL 3頸圓底燒瓶中置放1-[3-(苯甲氧基)苯基]乙-1-酮(10 g，44.19 mmol，1.00當量)、MeCN (30 mL)、三乙胺(6.7 g，66.21 mmol，1.50當量)、[Ru(p-cymene)Cl₂]₂ (136 mg，0.22 mmol，0.01當量)、

(1R,2R)-TsDpen (330 mg, 0.89 mmol, 0.02當量)、HCO₂H (6.1 g, 3.00當量)。將所得溶液在室溫下攪拌12 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有乙酸乙酯/石油醚(20/80)之矽膠管柱上。此得到呈無色油狀物之4 g (40%)的(1R)-1-[3-(苯甲氧基)苯基]乙-1-醇。

N,N-雙(丙-2-基)胺基甲酸(1R)-1-[3-(苯甲氧基)苯基]乙酯(19C-2)：

向50 mL圓底燒瓶中置放(1R)-1-[3-(苯甲氧基)苯基]乙-1-醇(3.5 g, 15.33 mmol, 1.00當量)、CH₃CN (15 mL)、*N,N*-雙(丙-2-基)胺甲醯氯(2.9 g, 17.72 mmol, 1.15當量)及TEA (1.9 g, 18.78 mmol, 1.20當量)。將所得溶液在80℃下攪拌12小時。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有乙酸乙酯/石油醚(15/85)之矽膠管柱上。此得到呈黃色油狀物之5.3 g (97%)的*N,N*-雙(丙-2-基)胺基甲酸(1R)-1-[3-(苯甲氧基)苯基]乙酯。

2-[(1R)-1-[3-(苯甲氧基)苯基]-1-環丙基乙基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(19C-3)：

向500 mL 3頸圓底燒瓶中置放*N,N*-雙(丙-2-基)胺基甲酸(1R)-1-[3-(苯甲氧基)苯基]乙酯(5.3 g, 14.91 mmol, 1.00當量)、乙醚(100 mL)及2-環丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(5 g, 29.75 mmol, 2.00當量)。隨後在-20℃下逐滴添加LDA (14.9 mL, 2 mol/L, 2.00當量)。將所得溶液在室溫下攪拌12 h。隨後藉由添加甲醇淬滅反應物。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有乙酸乙酯/石油醚(15/85)之矽膠管柱上。此得到呈黃色油狀物之4.1 g (73%)的2-[(1R)-1-[3-(苯甲氧基)苯基]-1-環丙基乙基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉。

1-(苯甲氧基)-3-[(1R)-1-環丙基乙基]苯(19C-4)：

向100 mL圓底燒瓶中置放2-[(1R)-1-[3-(苯甲氧基)苯基]-1-環丙基乙

基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(4 g, 10.57 mmol, 1.00當量)、正戊烷(50 mL)及TBAF·3H₂O (5 g, 15.87 mmol, 1.50當量)。將所得溶液在45℃下攪拌12小時。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有乙酸乙酯/石油醚(10/90)之矽膠管柱上。此得到呈黃色油狀物之2.4 g (90%)的1-(苯甲氧基)-3-[(1R)-1-環丙基乙基]苯。

3-[(1R)-1-環丙基乙基]苯酚(19C-5)：

向100 mL圓底燒瓶中置放1-(苯甲氧基)-3-[(1R)-1-環丙基乙基]苯(2.1 g, 8.32 mmol, 1.00當量)、甲醇(20 mL)及鈹碳(200 mg)。將所得溶液在室溫下在H₂氛圍下攪拌2 h。過濾出固體。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有乙酸乙酯/石油醚(15/85)之矽膠管柱上。此得呈無色油狀物之到1.3 g (96%)的3-[(1R)-1-環丙基乙基]苯酚。

5-[(1R)-1-環丙基乙基]-1,9-二羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮(19C-6)：

向100 mL圓底燒瓶中置放3-[(1R)-1-環丙基乙基]苯酚(1.3 g, 8.01 mmol, 1.00當量)、乙酸(20 mL)及2,2-二羥基-4-硝基-2,3-二氫-1H-茛-1,3-二酮(1.8 g, 8.07 mmol, 1.00當量)。將所得溶液在120℃下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有乙酸乙酯/石油醚(30/70)之矽膠管柱上。此得到呈黃色固體之2.2 g (75%)的5-[(1R)-1-環丙基乙基]-1,9-二羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮。

1-氯-5-[(1R)-1-環丙基乙基]-9-羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮(19C-7)：

向100 mL圓底燒瓶中置放5-[(1R)-1-環丙基乙基]-1,9-二羥基-11-硝

基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮(4.1 g, 11.16 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(20 mL)、*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)及乙二醯氯(16.7 mL, 3.00當量)。將所得溶液在45℃下攪拌2小時。隨後藉由添加水/冰來淬滅反應物。所得溶液用二氯甲烷萃取。合併有機層且在真空下濃縮。此得到呈棕色油狀物之4.5 g (粗物質)之1-氯-5-[(1*R*)-1-環丙基乙基]-9-羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮。

1-胺基-5-[(1*R*)-1-環丙基乙基]-9-羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮(19*C*-8)：

向250 mL圓底燒瓶中置放1-氯-5-[(1*R*)-1-環丙基乙基]-9-羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮(4.5 g, 11.66 mmol, 1.00當量)，在-50℃下於THF (30 mL)中逐滴添加含NH₃之IPA (17.5 mL, 3.00當量)。將所得溶液在-50℃下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有乙酸乙酯/石油醚(35/65)之矽膠管柱上。此得到呈黃色固體之3.5 g (82%)的1-胺基-5-[(1*R*)-1-環丙基乙基]-9-羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮。

N-[5-[(1*R*)-1-環丙基乙基]-9-羥基-11-硝基-16-側氧基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-1-基]-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑-4-甲醯胺(19*C*-9)：

向50 mL圓底燒瓶中置放1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑-4-羧酸(1.3 g, 8.33 mmol, 1.20當量)、EDCI (1.6 g, 8.35 mmol, 1.20當量)、HOBt (1.1 g, 8.14 mmol, 1.20當量)、*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)、

1-胺基-5-[(1R)-1-環丙基乙基]-9-羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮(2.5 g, 6.82 mmol, 1.00當量)及三乙胺(2.3 mL, 3.00當量)。將所得溶液在室溫下攪拌12 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有二氯甲烷/甲醇(20/1)之矽膠管柱上。此得到呈黃色固體之1.4 g (41%)的*N*-[5-[(1R)-1-環丙基乙基]-9-羥基-11-硝基-16-側氧基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-1-基]-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑-4-甲醯胺。

N-(1-胺基-7-((*R*)-1-環丙基乙基)-4*b*-羥基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑-4-甲醯胺(19*C*-10)：

向25 mL圓底燒瓶中置放*N*-[5-[(1R)-1-環丙基乙基]-9-羥基-11-硝基-16-側氧基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-1-基]-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑-4-甲醯胺(120 g, 237.86 mmol, 1.00當量)、乙醇(10 mL)、鐵(40 mg, 0.72 mmol, 3.00當量)、水(1 mL)、濃鹽酸(0.01 mL)。將所得溶液在85℃下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由急驟層析使用DCM/MeOH (25/1)純化。此得到100 mg *N*-(1-胺基-7-((*R*)-1-環丙基乙基)-4*b*-羥基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑-4-甲醯胺(19*C*-10, 實例29)。

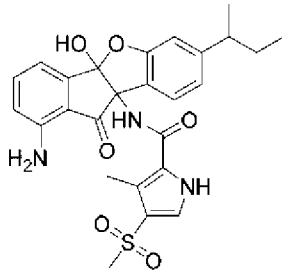
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.55-7.39 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.93-6.70 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.04-1.84 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 3H), 0.94-0.89 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 1H), 0.38-0.34 (m, 1H),

0.22-0.16 (m, 1H), 0.09-0.02 (m, 1H); LCMS : (ES, m/z) : $[M+H]^+$ 475.2
N-((4*bR*,9*bR*)-1-胺基-7-((*R*)-1-環丙基乙基)-4*b*-羥基-10-側氧基-9*b*,10-二
氫-4*bH*-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-
咪唑-4-甲醯胺(19*C*-11 , 實例22)及*N*-((4*bS*,9*bS*)-1-胺基-7-((*R*)-1-環丙基
乙基)-4*b*-羥基-10-側氧基-9*b*,10-二氫-4*bH*-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-
1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑-4-甲醯胺(19*C*-12 , 實例30) :

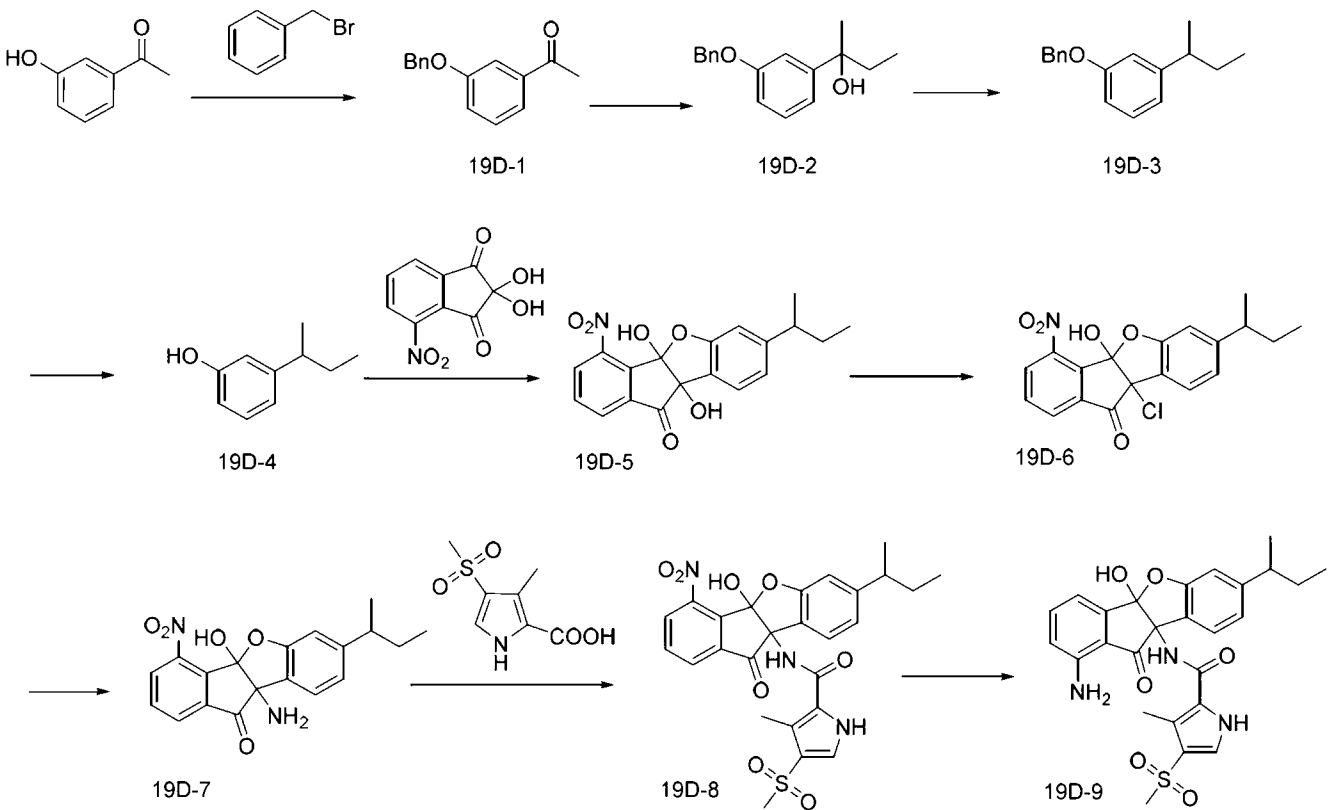
作為外消旋體之*N*-(1-胺基-7-((*R*)-1-環丙基乙基)-4*b*-羥基-10-側氧基
-4*b*,10-二氫-9*bH*-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-
二氫-1*H*-咪唑-4-甲醯胺(19*C*-10) (103.9 mg)係藉由對掌性層析使用(IA管
柱 , HPLC= 20ml/min , 庚 烷/IPA=60/40)純化 , 得到42.8 mg *N*-
((4*bR*,9*bR*)-1-胺基-7-((*R*)-1-環丙基乙基)-4*b*-羥基-10-側氧基-9*b*,10-二氫
-4*bH*-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪
唑-4-甲醯胺(19*C*-11)作為(峰1 , t_R 7.76 min.) , ^1H NMR (400 MHz ,
METHANOL- d_4) δ : 8.32-8.47 (m, 2H), 7.97 (br d, J =7.2 Hz, 1H), 7.86
(br d, J =7.8 Hz, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.80-
2.93 (m, 1H), 2.24 (d, J =7.0 Hz, 3H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.46-1.55 (m,
1H), 1.28-1.36 (m, 1H), 1.15 (dq, J =9.4, 4.7 Hz, 1H), 1.04 (dq, J =9.5, 4.8
Hz, 1H); LCMS : 475.2 $[M + H]^+$ 及35.8 mg *N*-((4*bS*,9*bS*)-1-胺基-7-((*R*)-
1-環丙基乙基)-4*b*-羥基-10-側氧基-9*b*,10-二氫-4*bH*-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-
9*b*-基)-1,5-二甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑-4-甲醯胺(19*C*-12)作為(峰
2 , t_R 16.43 min) ; ^1H NMR (500 MHz , METHANOL- d_4) δ : 7.38-7.51
(m, 2H), 7.01 (br d, J =6.9 Hz, 1H), 6.85-6.94 (m, 1H), 6.70 (br s, 2H),
3.20 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.86-1.94 (m, 1H), 1.27 (d, J =7.1 Hz, 3H), 0.85-

0.93 (m, 1H), 0.50-0.55 (m, 1H), 0.31-0.38 (m, 1H), 0.18 (dq, J=9.8, 4.8 Hz, 1H), 0.06 (dq, J=9.4, 4.8 Hz, 1H); LCMS : 475.2 [M + H]⁺。

實例23 : *N*-(1-胺基-7-(二級丁基)-4*b*-羥基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茚并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯-2-甲醯胺



流程-19D



1-[3-(苯甲氧基)苯基]乙-1-酮(19D-1) :

向500 mL圓底燒瓶中置放1-(3-羥基苯基)乙-1-酮(20 g , 146.90 mmol , 1.00當量)、CH₃CN (180 mL)、(溴甲基)苯(20 mL , 1.20當量)及碳酸鉀(40.8 g , 2.00當量)之溶液。在80℃下在油浴中攪拌所得溶液2 h。過濾出固體。在真空下濃縮反應物。將殘餘物施加至具有乙酸乙酯/石油

醚(1:10)之矽膠管柱上。此得到呈黃色油狀物之30.5 g (92%)的1-[3-(苯甲氧基)苯基]乙-1-酮。

2-[3-(苯甲氧基)苯基]丁-2-醇(19D-2) :

向250 mL圓底燒瓶中置放1-[3-(苯甲氧基)苯基]乙-1-酮(5 g, 22.10 mmol, 1.00當量)及THF (100 mL)之溶液。隨後在0°C下添加溴(乙基)鎂(22 mL, 3.00當量)。所得溶液在室溫下攪拌隔夜。隨後藉由添加300 mL水來淬滅反應物。所得溶液用3×200 mL氯甲烷萃取。合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加至具有乙酸乙酯/石油醚(1/1)之矽膠管柱上。此得到呈無色油狀物之3.1 g (55%)的2-[3-(苯甲氧基)苯基]丁-2-醇。

1-(苯甲氧基)-3-(丁-2-基)苯(19D-3) :

向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之250 mL 3頸圓底燒瓶中置放2-[3-(苯甲氧基)苯基]丁-2-醇(6.2 g, 24.19 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(120 mL)中之溶液。隨後添加三乙基矽烷(18.2 mL, 5.00當量)及三氟乙酸(18.05 mL, 1.00當量)。所得溶液在室溫下攪拌隔夜。隨後藉由添加100 mL水淬滅反應物且用3×50 mL二氯甲烷萃取。合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加至具有石油醚(100%)之矽膠管柱上。此得到呈黃色油狀物之3.8 g (65%)的1-(苯甲氧基)-3-(丁-2-基)苯。

3-(丁-2-基)苯酚(19D-4) :

向100 mL圓底燒瓶中置放1-(苯甲氧基)-3-(丁-2-基)苯(3.8 g, 15.81 mmol, 1.00當量)於甲醇(38 mL)及鈹碳(380 g)中之溶液。將所得溶液在H₂下在室溫下攪拌2 h。過濾出固體。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有乙酸乙酯/石油醚(1/20)之矽膠管柱上。此得到呈黃色固體之2.0 g (84%)的3-(丁-2-基)苯酚。

5-(丁-2-基)-1,9-二羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮(19D-5)：

向100 mL圓底燒瓶中置放3-(丁-2-基)苯酚(1.5 g, 9.99 mmol, 1.00當量)於乙酸(35 mL)及2,2-二羥基-4-硝基-2,3-二氫-1H-茚-1,3-二酮(1.85 g, 8.29 mmol, 1.00當量)中之溶液。在120℃下在油浴中攪拌所得溶液2 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有乙酸乙酯/石油醚(1/2)之矽膠管柱上。此得到呈黃色固體之1.37 g (39%)的5-(丁-2-基)-1,9-二羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮。

5-(丁-2-基)-1-氯-9-羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮(19D-6)：

向50 mL圓底燒瓶中置放5-(丁-2-基)-1,9-二羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮(1.37 g, 3.86 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(20 mL)、乙二醯氯(1.1 mL, 3.00當量)及*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液。在40℃下在油浴中攪拌所得溶液2 h。隨後藉由添加50 mL水/冰來淬滅反應物。所得溶液用3×100 mL二氯甲烷萃取。合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加至具有乙酸乙酯/石油醚(1/5)之矽膠管柱上。此得到呈棕色油狀物之1.2 g (83%)的5-(丁-2-基)-1-氯-9-羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮。

1-胺基-5-(丁-2-基)-9-羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮(19D-7)：

向50 mL圓底燒瓶中置放5-(丁-2-基)-1-氯-9-羥基-11-硝基-8-氧雜四

環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮(1.2 g, 3.21 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(18 mL)中之溶液。接著在-50℃下添加含NH₃之IPA (4.8 mL, 3.00當量)。在-40-10℃下攪拌所得溶液1.5小時。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有乙酸乙酯/石油醚(1/2)之矽膠管柱上。此得到呈黃色固體之630 mg (55%)的1-胺基-5-(丁-2-基)-9-羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮。

N-[5-(丁-2-基)-9-羥基-11-硝基-16-側氧基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-1-基]-4-甲烷磺醯基-3-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醯胺(19D-8)：

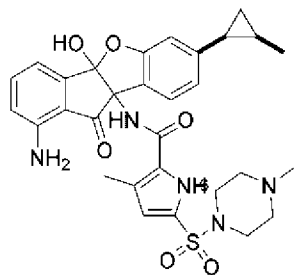
向25 mL圓底燒瓶中置放4-甲烷磺醯基-3-甲基-1*H*-吡咯-2-羧酸(122 mg, 0.60 mmol, 1.50當量)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)、EDCI (115 mg, 0.60 mmol, 1.50當量)、HOBt (81 mg, 0.60 mmol, 1.50當量)、1-胺基-5-(丁-2-基)-9-羥基-11-硝基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-16-酮(150 mg, 0.42 mmol, 1.00當量)及三乙胺(121 mg, 1.20 mmol, 2.50當量)中之溶液。所得溶液在室溫下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有二氯甲烷/甲醇(25/1)之矽膠管柱上。此得到呈黃色固體之140 mg (61%)的*N*-[5-(丁-2-基)-9-羥基-11-硝基-16-側氧基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-1-基]-4-甲烷磺醯基-3-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醯胺。

N-[14-胺基-5-(丁-2-基)-9-羥基-16-側氧基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-1-基]-4-甲烷磺醯基-3-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醯胺(19D-9)：

向50 mL圓底燒瓶中置放*N*-[5-(丁-2-基)-9-羥基-11-硝基-16-側氧基-8-氧雜四環[7.7.0.0[^][2,7].0[^][10,15]]十六烷-2(7),3,5,10,12,14-六烯-1-基]-4-甲磺醯基-3-甲基-1*H*-吡咯-2-甲醯胺(140 mg, 0.26 mmol, 1.00當量)於乙醇(5 mL)、水(0.5 mL)、Fe (40.32 mg, 3.00當量)及氯化氫(0.05 mL)中之溶液。在85°C下在油浴中攪拌所得溶液2 h。過濾出固體。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至具有二氯甲烷/甲醇(20/1)之矽膠管柱上。此得到22.1 mg (17%)的*N*-(1-胺基-7-(二級丁基)-4*b*-羥基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯-2-甲醯胺(19D-9)。

¹HNMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.61-7.35 (m, 3H), 7.18-7.05 (m, 1H), 6.90-6.63 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.62-2.40 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90-0.78 (m, 3H); LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 510.1

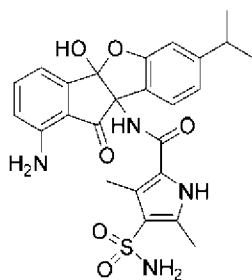
實例24 : *N*-(1-胺基-4*b*-羥基-7-((1*S*,2*R*)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-3-甲基-5-((4-甲基哌啶-1-基)磺醯基)-1*H*-吡咯-2-甲醯胺



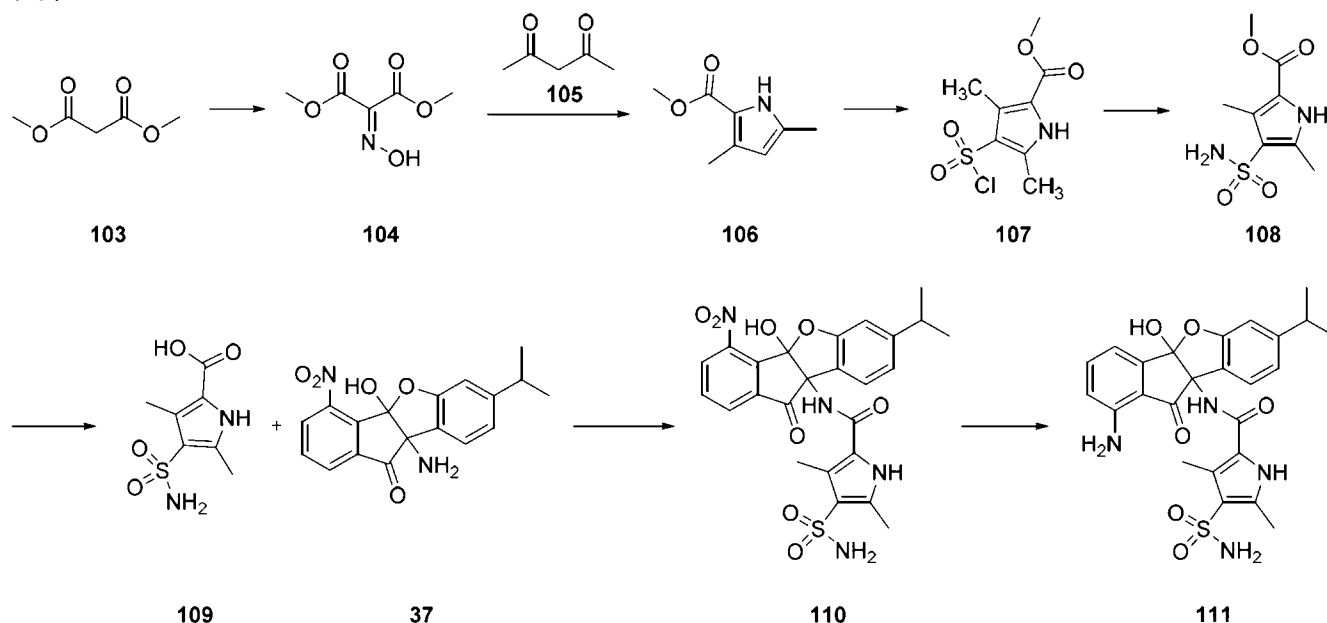
【0271】類似於以上實例18製備此化合物。LCMS : 592.3 [M+H]⁺。

實例25 : *N*-(1-胺基-4*b*-羥基-7-異丙基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-3,5-二甲基-4-胺磺醯基-1*H*-吡咯-2-甲醯胺

(111) :



流程-20



2-(羥基亞胺基)丙二酸二甲酯(104) :

【0272】 在攪拌下向冰乙酸(55 mL)中添加丙二酸二甲酯103 (21.7 mL, 190 mmol), 隨後逐滴添加亞硝酸鈉(26.2 g, 380 mmol)於70 mL水中之溶液(約2小時)。在室溫下攪拌所得混合物16 h。用乙酸乙酯萃取反應物質。經合併萃取物用水且用5%碳酸氫鈉溶液洗滌, 直至水溶液變為弱鹼性。有機層經 Na_2SO_4 乾燥, 蒸發溶劑, 得到固體產物。粗物質無需進一步純化即用於下一步驟中。

3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(106) :

【0273】 在95°C下向乙醯基丙酮105 (10.3 mL, 100 mmol)於乙酸(40 mL)之溶液中逐漸添加2-(羥基亞胺基)丙二酸二甲酯104 (17 g, 105

mmol)於20 mL乙酸及10 mL水(與鋅粉(26 g, 400 mmol)同時)中之溶液。將反應混合物在相同溫度下攪拌2 h。將熱反應物質傾入1000 mL水中。過濾出固體沈澱物，用水洗滌，在室溫下在空氣中乾燥，溶解於DCM中，自鋅粉殘餘物中過濾出，濃縮且在室溫下在空氣中乾燥。將產物溶解於DCM中且經由矽膠墊過濾且用DCM洗滌。蒸發溶劑，得到產物。

4-(氯磺醯基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(107)：

【0274】將3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯106 (383 mg, 2.5 mmol)溶解於三氯甲烷(0.25 M)中且使澄清溶液冷卻至0°C。向低溫溶液中緩慢添加氯磺酸(2.5 mL, 37.5 mmol)。將反應物在0°C下攪拌2.5小時。將反應物質緩慢傾入冰冷水中。用DCM (50 mL×2)萃取產物。經合併有機層用水(50 mL)及鹽水溶液(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且蒸發溶劑，得到粗物質。將粗物質溶解於DCM中且經由矽膠塞過濾，且用DCM洗滌，得到產物。

3,5-二甲基-4-胺磺醯基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(108)：

【0275】將4-(氯磺醯基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯107 (377.5 mg, 1.5 mmol)放入THF (15 mL)中且冷卻至-10 °C。向此添加NH₃於THF (5 mL) (藉由在-20°C下將氨氣吹掃至THF來製備)中之溶液。使反應物質緩慢升溫至室溫且攪拌2小時。在真空下移除THF，得到殘餘物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中且用水(50 mL×3)洗滌且經Na₂SO₄乾燥。蒸發溶劑，得到粗產物。殘餘物藉由用DCM濕磨來純化且過濾，得到產物。

3,5-二甲基-4-胺磺醯基-1H-吡咯-2-羧酸(109)：

【0276】向3,5-二甲基-4-胺磺醯基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯108 (255

mg, 1.1 mmol)於MeOH : H₂O(1:10) (11 mL)中之溶液中添加LiOH .H₂O (461.6 mg, 11 mmol)。在室溫下攪拌反應物質12 h。在真空下移除MeOH，且水層用水(10 mL)稀釋且使用1N HCl酸化至pH約1。用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取水層。經合併有機層用水且用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且蒸發溶劑，得到固體產物，其未經純化即原樣用於下一步驟中。

N-(4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,5-二甲基-4-胺磺醯基-1H-吡咯-2-甲醯胺(110)：

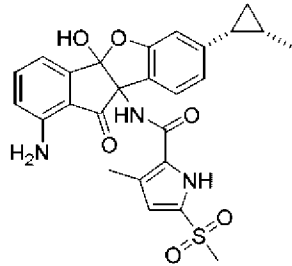
【0277】 將3,5-二甲基-4-胺磺醯基-1H-吡咯-2-羧酸109 (200 mg, 0.91 mmol)溶解於DMF (9 mL)中且使所得溶液冷卻至0℃。在0℃下添加EDCI (216.7 mg, 1.365 mmol)、HOBT (184.5 mg, 1.365 mmol)及DIPEA (0.396 mL, 2.275 mmol)且將反應物質攪拌30 min。隨後添加9b-胺基-4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮37 (312 mg, 0.91 mmol)且將反應混合物在30℃下攪拌15小時。用水(100 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。經合併有機層用鹽水溶液洗滌，且經Na₂SO₄乾燥，且在真空下蒸發。粗物質藉由管柱層析(甲醇:DCM)純化，得到(110)。

N-(1-胺基-4b-羥基-7-異丙基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,5-二甲基-4-胺磺醯基-1H-吡咯-2-甲醯胺(111)：

【0278】 向*N*-(4b-羥基-7-異丙基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3,5-二甲基-4-胺磺醯基-1H-吡咯-2-甲醯胺110 (110 mg, 0.2 mmol)於EtOH -水混合物(1:1, 7 mL)中之溶液中添加Fe粉末(33.5 mg, 0.6 mmol)及濃HC(1滴)。使所得溶液在90℃下回流3小時。經由矽藻土墊過濾熱反應物質且用乙酸乙酯洗滌。在真空下蒸發

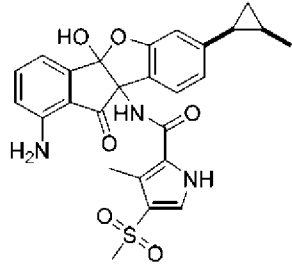
有機層。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中且用水(50 mL×2)洗滌，隨後用鹽水溶液洗滌。經合併有機層經Na₂SO₄乾燥且在真空下蒸發溶劑，得到粗物質。粗物質藉由矽膠管柱層析(甲醇: DCM)純化，得到產物。(300 MHz, CD₃OD) δ 1.2 (dd, J = 6.2 Hz, J = 0.9 Hz, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.84 - 2.87 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.89(m 1H), 7.04 (m 1H), 7.48 (m, 2H)。LCMS : 510.78 [M+1]⁺。LCMS : 511.5 [M+H]⁺。

實例26 : *N*-(1-胺基-4*b*-羥基-7-((1*R*,2*S*)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*b**H*-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-3-甲基-5-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯-2-甲醯胺



【0279】類似於以上實例26製備此化合物。LCMS : 508.0 [M+H]⁺。

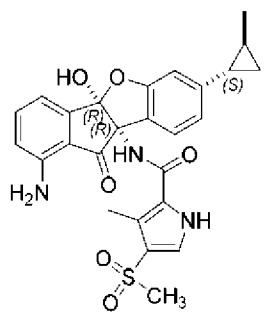
實例27 : *N*-(1-胺基-4*b*-羥基-7-((1*S*,2*R*)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*b**H*-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯-2-甲醯胺



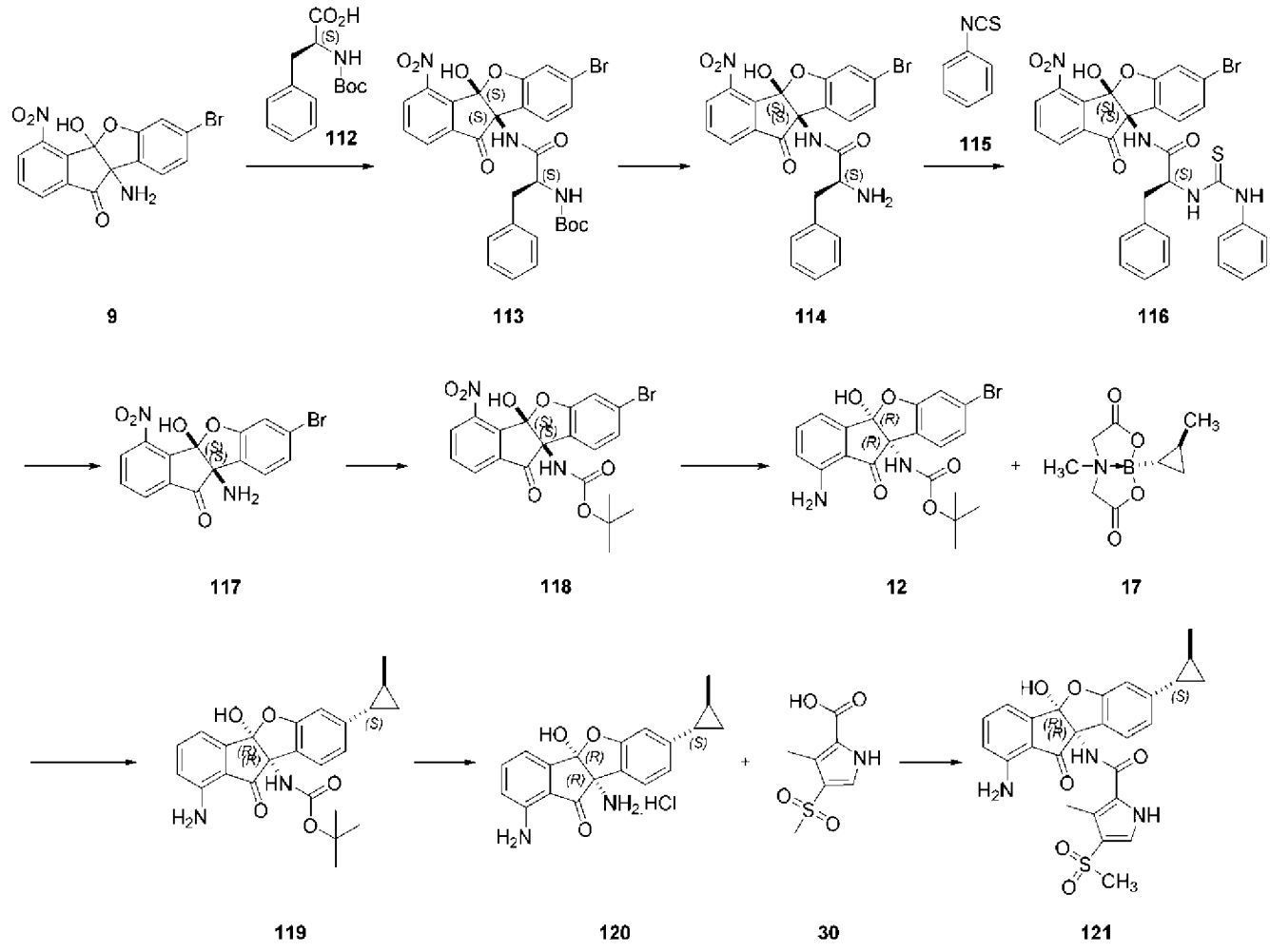
【0280】類似於以上實例26製備此化合物。LCMS : 508.2 [M+H]⁺。

實例28 : *N*-((4*b**R*,9*b**R*)-1-胺基-4*b*-羥基-7-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-10-側

氧基-4*b*,10-二氫-9*b**H*-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1*H*-吡咯-2-甲醯胺



流程22



((*S*)-1-(((4*bS*,9*bS*)-7-溴-4*b*-羥基-4-硝基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*b**H*-茛并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯 (113) :

【0281】 將(三級丁氧基羰基)-*L*-苯丙胺酸112 (4.80 g , 16.4 mmol)

放入DMF (110 mL, 0.15 M)中且冷卻至0 °C。隨後向此裝入EDCI (4.73 g, 24.7 mmol), 接著裝入HOBt (3.33 g, 24.7 mmol)。使其再攪拌20 min且裝入9b-胺基-7-溴-4b-羥基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茚并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮9 (6.20 g, 16.4 mmol), 接著添加DIPEA (8.6 mL, 49.3 mmol)。使其在30°C下再攪拌24小時。用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取。有機層用水且用鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且蒸發溶劑, 得到粗產物。粗物質用矽膠管柱層析純化, 得到產物以及其他異構體。

(S)-2-胺基-*N*-((4*bS*,9*bS*)-7-溴-4*b*-羥基-4-硝基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茚并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-3-苯基丙醯胺(114) :

【0282】 將((*S*)-1-(((4*bS*,9*bS*)-7-溴-4*b*-羥基-4-硝基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茚并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯113 (1.475 g, 2.36 mmol)溶解於DCM (47 mL)中。向所得溶液中添加含HCl之二噁烷(5.9 mL, 23.6 mmol), 且將反應物質在室溫下攪拌18小時。使反應物質蒸發至乾燥, 將殘餘物溶解於水中, 且水層用NaHCO₃水溶液鹼化。用乙酸乙酯(150 mL×2)萃取水層, 且經合併有機層用水(100 mL)隨後用鹽水溶液洗滌。經合併有機層經Na₂SO₄乾燥, 且在真空下蒸發溶劑, 得到粗產物, 其未經純化即原樣用於下一步驟中。

(S)-*N*-((4*bS*,9*bS*)-7-溴-4*b*-羥基-4-硝基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茚并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-3-苯基-2-(3-苯基硫脲基)丙醯胺(116) :

【0283】 在0 °C下將異硫氰基苯115 (0.425 mL, 3.54 mmol)添加至(*S*)-2-胺基-*N*-((4*bS*,9*bS*)-7-溴-4*b*-羥基-4-硝基-10-側氧基-4*b*,10-二氫-9*bH*-茚并[1,2-*b*]苯并呋喃-9*b*-基)-3-苯基丙醯胺114 (1.25 g, 2.36 mmol)於DCM (24 mL)中之溶液中。隨後使反應物質升溫至室溫且在28°C下攪拌

所得混合物24 h。使反應物質蒸發至乾燥，得到粗物質。粗物質經短矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷)純化，得到產物。

(4bS,9bS)-9b-胺基-7-溴-4b-羥基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮(117)：

【0284】將(S)-N-((4bS,9bS)-7-溴-4b-羥基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-苯基-2-(3-苯基硫脲基)丙醯胺116 (1.70 g, 2.58 mmol)溶解於DCM (260 mL)中。在室溫下向此溶液中添加TFA (8.8 mL, 77.4 mmol)。隨後使反應物質升溫至50℃持續12小時。蒸發DCM且將所得殘餘物溶解於水中。水層藉由飽和NaHCO₃溶液鹼化，隨後用乙酸乙酯萃取水層。經合併有機層經Na₂SO₄乾燥且蒸發溶劑，得到粗物質。粗物質經矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷)純化，得到產物。

((4bS,9bS)-7-溴-4b-羥基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯(118)：

【0285】將(4bS,9bS)-9b-胺基-7-溴-4b-羥基-4-硝基-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮117 (472 mg, 1.25 mmol)溶解於THF (1.25 mL)中。向此添加Boc酸酐(546 mg, 2.5 mmol)，接著添加碘(32 mg, 0.125 mmol)。將反應物質在室溫下攪拌36 h。將反應物質蒸發至乾燥。殘餘物經矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷)純化，得到產物。

((4bR,9bR)-1-胺基-7-溴-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯(12)：

【0286】將((4bS,9bS)-7-溴-4b-羥基-4-硝基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯118 (460 mg, 0.96

mmol)溶解於EtOH -水混合物(1:1, 10 mL)中。添加Fe粉末(161 mg, 2.88 mmol)及濃HCl (2滴)。使澄清溶液在90°C下回流3小時。經由矽藻土墊過濾熱反應物質且用乙酸乙酯洗滌。在真空下蒸發有機層。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯(250 mL)中且用水(100 mL×2)且隨後用鹽水溶液洗滌。經合併有機層經Na₂SO₄乾燥且在真空下蒸發溶劑，得到粗物質。粗產物經矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷)純化，得到產物。

((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯(119)：

【0287】 向((4bR,9bR)-1-胺基-7-溴-4b-羥基-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯12 (326 mg, 0.73 mmol)於甲苯(12.5mL)中之經脫氣溶液中添加水(2.5mL)、Pd(OAc)₂ (16.4 mg, 0.073 mmol)、RuPhos (68 mg, 0.146 mmol)及K₃PO₄ (620 mg, 2.92 mmol)。隨後添加6-甲基-2-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1,3,6,2-二氧雜氮雜硼雜環辛烷-4,8-二酮17 (231 mg, 1.095 mmol)。將所得反應物質用N₂吹掃10 min，隨後在100°C下攪拌反應物質1 h。使反應物質冷卻至室溫，且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。有機層用水(50 mL×2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且蒸發溶劑，得到粗物質。粗物質經矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷)純化，得到產物。

(4bR,9bR)-1,9b-二胺基-4b-羥基-7-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮鹽酸鹽(120)：

【0288】 將((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)胺基甲酸三級丁酯119 (250 mg, 0.59 mmol)溶解於DCM (12 mL)中。向此溶液中添加含

HCl之二噁烷(1.5 mL, 5.9 mmol)且將反應物質攪拌12小時。使反應物質蒸發至乾燥，得到產物(粗物質)，其按原樣用於下一步驟中。

N-((4bR,9bR)-1-胺基-4b-羥基-7-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-10-側氧基-4b,10-二氫-9bH-茛并[1,2-b]苯并呋喃-9b-基)-3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(121)：

【0289】將3-甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯-2-羧酸30 (97.6 mg, 0.48 mmol)溶解於DMF (8 mL)中。使所得溶液冷卻至0 °C。在0 °C下添加HATU(28.2 mg, 0.60 mmol)及DIPEA (0.210 mL, 1.2 mmol)且將反應物質攪拌30 min。隨後添加(4bR,9bR)-1,9b-二胺基-4b-羥基-7-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-4b,9b-二氫-10H-茛并[1,2-b]苯并呋喃-10-酮鹽酸鹽120 (144 mg, 0.4 mmol)且將反應物在30 °C下攪拌15小時。用水(100 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取水層。經合併有機層用水且用鹽水溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且在真空下蒸發溶劑。粗產物經矽膠管柱層析(MeOH : DCM)純化且隨後藉由製備型HPLC (乙醇:己烷)純化，得到產物。(300 MHz, MeOD) δ 0.66-0.72 (m, 1H), 0.78-0.84 (m, 1H), 0.95-1.03 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.49-1.55 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.63-6.67 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H)。LCMS : 508.1 [M+H]⁺。

本發明化合物之生物活性使用以下方法確定。

使用細胞病變作用(CPE)抑制分析確定針對微小RNA病毒之藥物功效

【0290】在分析中，採用HeLa (人類宮頸癌細胞)、MRC-5 (人類胎兒肺纖維母細胞)及RD細胞(衍生自人類橫紋肌肉瘤)。為進行比較，將利

巴韋林(ribavirin, Riv)、普利康那利(pleco)及BTA-798 (BTA)用作對照。將試劑以10-40 mg/ml之濃度溶解於100%二甲亞砜(DMSO)中。將水溶性試劑溶解於PBS (-)溶液中且儲存在-20℃下。在實驗當天，將其以3倍至5倍濃度使用，以此方式使得各孔中二甲亞砜之濃度在0.5%與1%之間。

【0291】 使用病毒誘導之細胞病變作用(CPE)抑制分析確定醫藥功效。就此而言，在使適合於病毒之細胞生長於96孔盤中之後，將補充有2% FBS之DME (DME/2% FBS)或補充有2% FBS之MEM (MEM/2% FBS)中的病毒稀釋液以100 1之量接種至盤之各孔中，其濃度對應於100 CCID₅₀ (50%細胞培養感染性劑量)，且在33℃或37℃下培育30分鐘至1小時，以使病毒吸附至細胞上。移除培養基，其後將各種濃度之藥物稀釋液的等分試樣以100 µl之量添加至各孔中。使HRV (人類鼻病毒)在33℃下生長，而其他病毒在37℃ CO₂培育箱中培育2至3天。或者，在向細胞中添加50 µl具有2倍較高濃度之各藥物稀釋液且隨後添加50 µl病毒稀釋液之後，將細胞培養2至3天而不移除培養基。將病毒在宿主HeLa細胞中在37℃下在DME/2%或MEM/2% FBS中培育2至3天。

【0292】 對於HeLa細胞，使用MTT分析來量測藥物之EC₅₀ (50%最大有效濃度)，其為誘發在基線與最大值之間一半反應的藥物濃度。關於RD及MRC-5細胞，使用FDA (二乙酸螢光素酯)或MTT確定CPE。為了確定藥物毒性對功效結果之影響，在用病毒接種時，亦包括模擬感染。將無病毒培養基添加至細胞培養物中，隨後對其進行與用病毒接種之模擬感染細胞相同的處理。亦即，在培育一小時後移除培養基，且再次添加藥物於培養基中之稀釋液。在培育2至3天之後，在顯微鏡下觀測細胞，且使用對

含有藥物之模擬感染孔中之活細胞計數與不含藥物之對照孔中之活細胞計數進行比較的MTT分析來確定藥物之CC₅₀ (50%細胞毒性濃度)，在該濃度下50%細胞被殺死。在FDA水解分析中，FDA在移除培養基之後添加至各孔中，且培育20-30 min，之後使用分光螢光計量測螢光強度，以與MTT中相同之方式確定CPE。

【0293】 亦即，使用以下數學式1計算用於細胞毒性量測之模擬感染細胞的存活率(存活率%)：

【0294】 細胞藥物=以[A (藥物)-A (背景溶液)/A (細胞對照)-A (背景×100%溶液)]計的存活率

【0295】 100%細胞存活率意謂藥物無細胞毒性，而最高細胞毒性由0%細胞存活率反映。50%細胞毒性濃度定義為使細胞數目減少50%所需的濃度。此藥物濃度表示為CC₅₀。值愈高意謂細胞毒性愈低。

【0296】 另外，可使用以下數學式2計算抗病毒作用：

抗病毒作用= [A (藥物/病毒) - A (病毒對照) / A (細胞對照) - A (病毒對照)]

【0297】 若存活率為100%，則其抗病毒作用為100%，而若存活率為0%，則其抗病毒作用為無。當將感染病毒之孔中的細胞可展現出50%存活率的藥物濃度計算為EC₅₀時，此值愈低，則抗病毒作用愈強。

【0298】 在下表1中列出展現出針對一些實例中之化合物的細胞毒性的LC₅₀濃度及展現出針對屬於微小RNA病毒之多種鼻病毒的活性的EC₅₀濃度。

使用多週期細胞病變作用(CPE) 還原分析確定針對微小RNA病毒之藥物作用

【0299】 使用多週期CPE還原分析確定針對微小RNA病毒之藥物功效。最初基於MIS [3-(4, 5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑鎗藉由CPE還原分析確定化合物之抗病毒活性。

【0300】 特定言之，使在96孔盤中生長至匯合的細胞用100個50%細胞培養物感染的劑量(CCID₅₀)之病毒感染。在37°C下2小時吸附時段後，移除病毒且添加化合物之連續稀釋液。將培養物在37°C下進一步培育3天，直至在受感染及未處理之病毒對照(VC)中觀測到完全CPE。在移除培養基之後，將90 μl培養基及10 μl MTS-啡咭硫酸甲酯(Promega, Leiden, The Netherlands)添加至各孔中。在37°C下2小時之培育期後，在微量盤讀取器中在498 nm下讀取各孔之光學密度(OD)。

【0301】 使用以下數學式3計算用於評估抗病毒活性之CPE%值：

$$\text{CPE}\% = 100 \times [\text{OD (CC)} - \text{OD (病毒+化合物)} / \text{OD (CC)} - \text{OD (VC)}]$$

【0302】 藉由以下數學式4計算用於量測藥物細胞毒性之CPE%值：

$$\text{CPE}\% = 100 \times [\text{OD (CC)} - \text{OD (病毒+化合物)} / \text{OD (CC)} - \text{OD (空白)}]$$

【0304】 在以上數學式3及4中，

OD (CC)表示既不由病毒誘導亦未由化學品處理之背景細胞培養物的OD，

OD (VC)表示由病毒誘導但未由化學品處理之對照細胞培養物的OD，

OD (病毒+化合物)表示經濃縮化合物處理之由病毒感染之細胞培養物的OD，

OD (化合物)表示僅經濃縮化合物處理之細胞培養物的OD，及

OD (空白)表示僅已添加細胞培養物之孔的OD。

【0305】 有效濃度(EC₅₀)表示使50%細胞藉由誘導之病毒的CPE存活的藥物濃度，且細胞毒性濃度(CC₅₀)表示化合物已殺死50%細胞的藥物濃度，且該等濃度藉由對數內插法計算。

【0306】 在以下表1中列出針對實例之一些化合物之各種病毒的毒性濃度(CC₅₀)及有效濃度(EC₅₀)。

表1：生物活性資料表

實 例 編號	HRV A16 CPE (EC ₅₀ μM)	HRV A29 CPE (EC ₅₀ μM)	HRV A1B_CPE (EC ₅₀ μM)	HRV B14 CPE (EC ₅₀ μM)	C15_C3 REPLICON (EC ₅₀ μM)	CYTOTOX (CC ₅₀ μM)
1	0.228	0.071		0.016	3.995	34.660
2	0.092			0.016	0.853	27.341
3	0.057	0.020	0.033	0.016	4.813	32.278
4	0.056			0.016	2.394	8.581
5	0.072	0.039	0.036	0.016	1.354	19.163
6	0.046			0.016	1.184	19.124
7	0.065				1.622	12.041
8	0.068	0.035	0.031	0.016	5.335	34.980
9	0.020			0.016	1.092	25.587
10	0.661			0.016	0.632	29.159
11	0.023			0.016	2.542	12.090
13	0.027	0.050	0.016	0.016	0.682	32.081
14	0.023	0.030	0.016	0.016	0.516	21.881
15	0.213			0.016	0.264	45.237
16	0.199	0.104		0.016	1.820	37.727
17	0.070	0.018	0.016	0.016	1.357	24.530
18	0.050	0.016	0.018		1.651	31.819
19	0.022	0.046	0.016		0.876	48.293
21	0.026	0.074	0.070	0.016	2.911	37.334
22	0.063	0.023	0.041	0.016	1.887	34.930
23	0.071			0.016	0.633	22.399
24	0.039	0.037	0.016	0.016	0.340	28.384
25	0.140			0.016	2.039	26.958
26	0.093	0.274	0.170	0.016	8.366	37.134
27	0.084	0.079	0.020	0.016	0.705	40.427
28	0.160	0.045	0.037	0.016	1.846	19.813

【0307】 如上表1中所指示，展現出較高CC₅₀濃度的根據本發明之大部分化合物因此發現具有較低細胞毒性。另外，主要發現根據本發明之化合物針對多種鼻病毒(HRV)具有較高抗病毒活性。

【0308】 因此，由於根據本發明之實例中的化合物展現出較低細胞毒性及針對多種鼻病毒之較高抗病毒活性，因此其可有效地用於藥理學組合物以預防或治療由其所屬之微小RNA病毒引起的疾病。

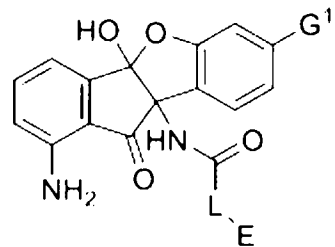
【0309】 因此，由於根據本發明之實例中的化合物具有較低細胞毒性且展現出針對屬於柯薩奇病毒、脊髓灰白質炎病毒及鼻病毒之微小RNA病毒的抗病毒活性，其可有效地用於預防或治療由此類病毒引起之疾病，例如呼吸道疾病、心血管疾病及神經系統疾病，包括脊髓灰白質炎、急性出血性結膜炎、病毒性腦膜炎、手足口病、水皰病、A型肝炎、肌炎、心肌炎、胰臟炎、糖尿病、流行性肌痛、腦炎、流感、疱疹性咽峽炎、口蹄疫、氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病、肺炎、鼻竇炎及中耳炎。

【0310】 由於在根據本發明之式中表達的彼此處於平衡之化合物不僅具有較低細胞毒性且亦具有針對包括柯薩奇病毒、腸病毒、埃可病毒、脊髓灰白質炎病毒及鼻病毒之微小RNA病毒的較高抗病毒活性，其可有效地用作醫藥組合物，用以預防或治療病毒性疾病，諸如脊髓灰白質炎、急性出血性結膜炎、病毒性腦膜炎、手足口病、水皰病、A型肝炎、肌炎、心肌炎、胰臟炎、糖尿病、流行性肌痛、腦炎、流感、疱疹性咽峽炎、口蹄疫、氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病、肺炎、鼻竇炎或中耳炎。

【發明申請專利範圍】

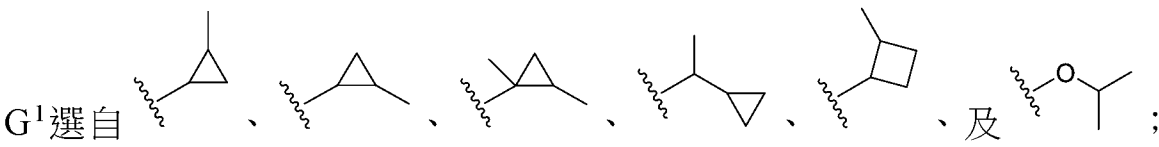
【請求項1】

一種具式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，



(I)

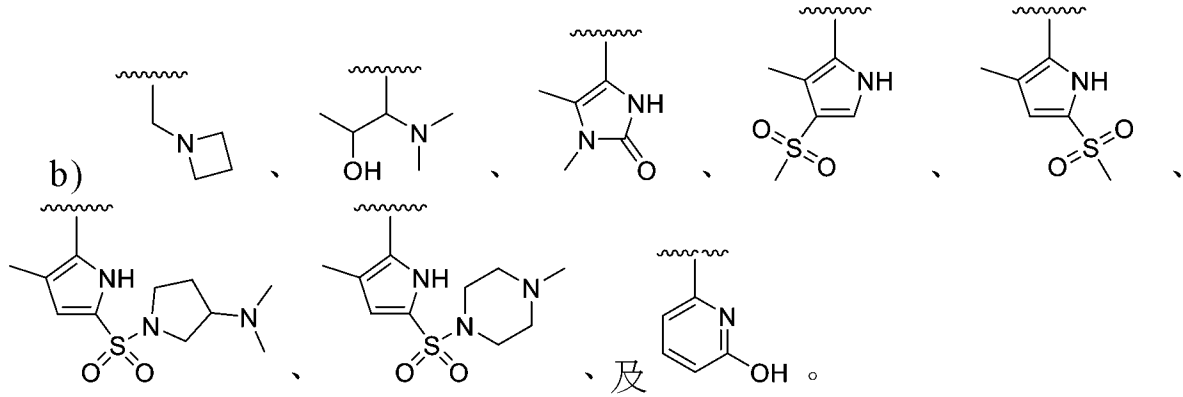
其中，



L為一鍵或CH₂；

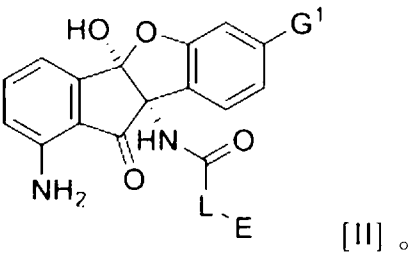
E為

a) -CH(CHOHCH₃)(NMe₂)；或



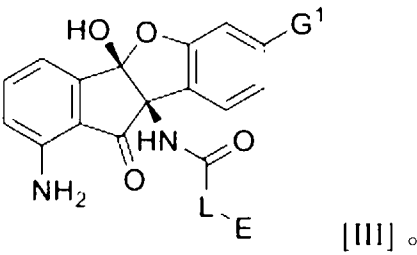
【請求項2】

如請求項1之具式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該化合物具有式(II)：



【請求項3】

如請求項1之具式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該化合物具有式(III)：

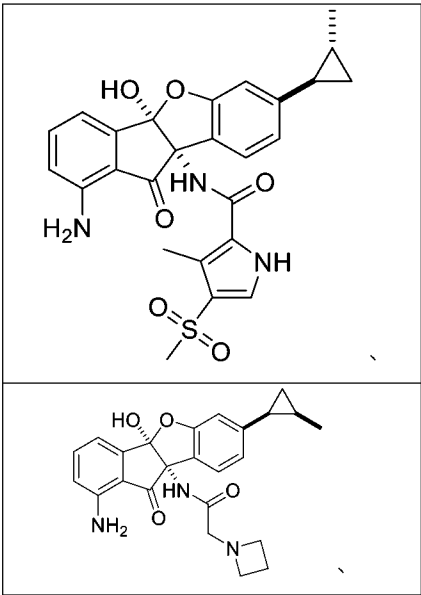


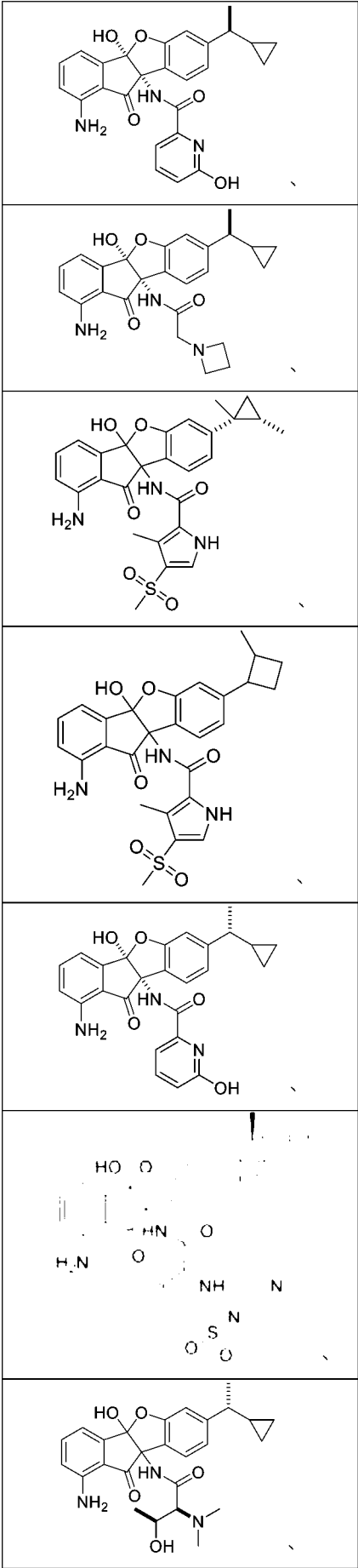
【請求項4】

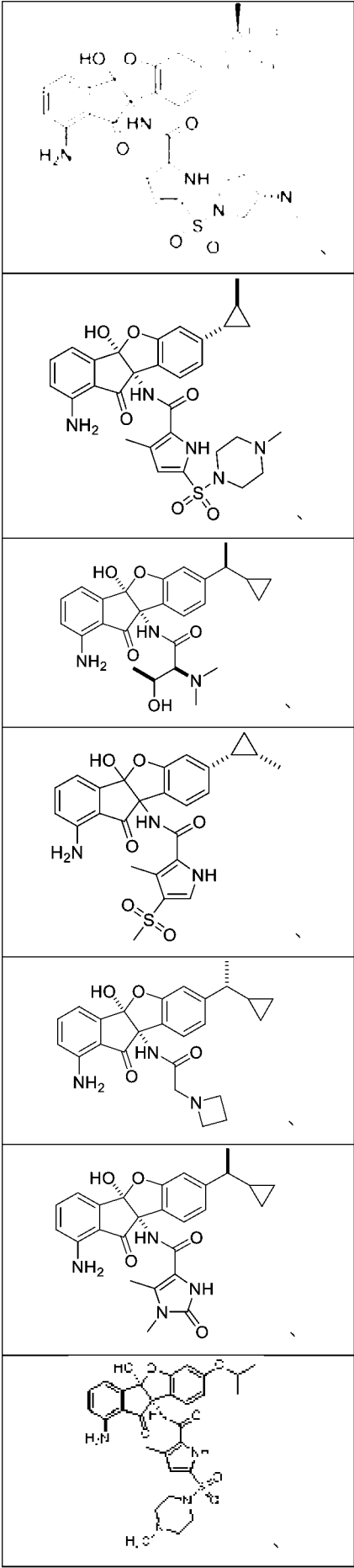
如請求項1至3中任一項之具式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中E為-CH(CHOHCH₃)(NMe₂)。

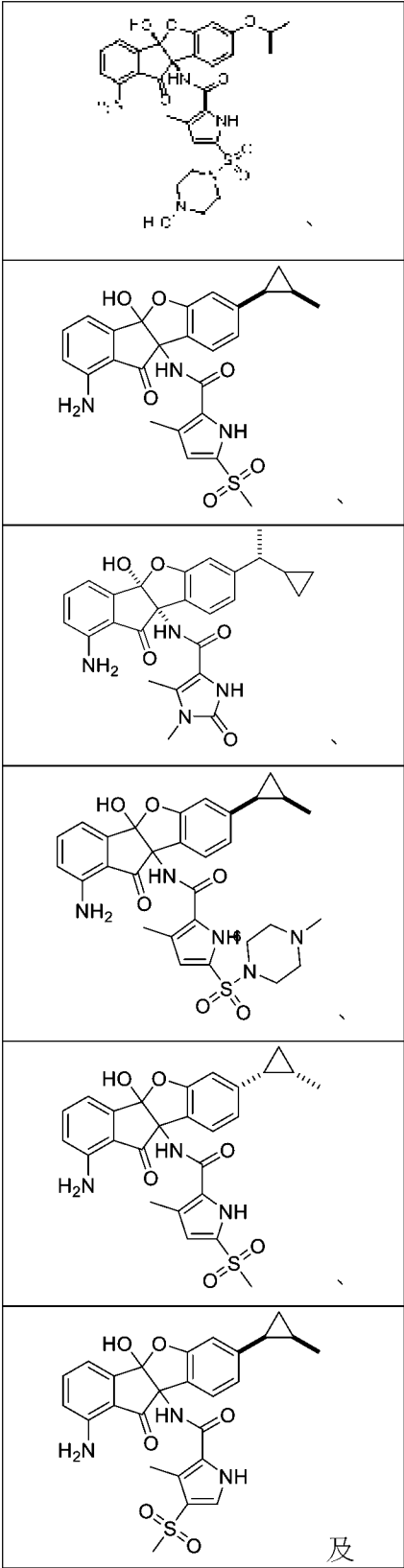
【請求項5】

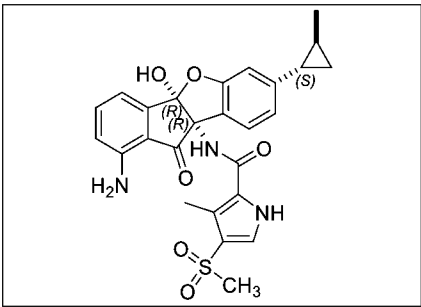
如請求項1之具式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該化合物係選自由以下組成之群：





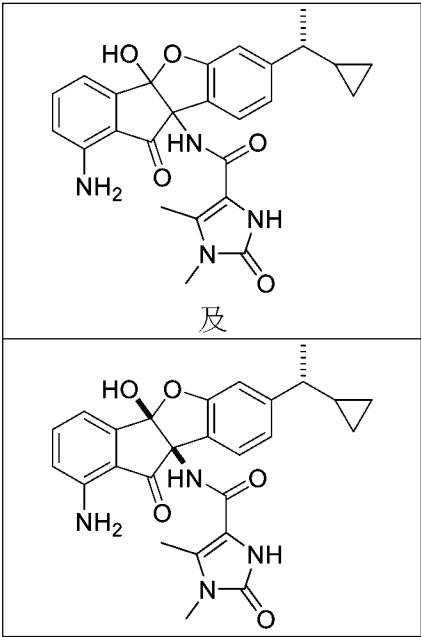






【請求項6】

如請求項1之具式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該化合物選自由以下組成之群：



【請求項7】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之具式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體及醫藥學上可接受之稀釋劑或賦形劑。

【請求項8】

一種組合，其包含如請求項1至5中任一項之具式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體或如請求項7之醫藥組合物及一或多種治

療活性劑。

【請求項9】

一種如請求項1至5中任一項之具式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體或如請求項7之醫藥組合物或如請求項8之組合之用途，其係用於製造用以治療病毒性疾病之藥物。

【請求項10】

如請求項9之用途，其中該具式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體係如請求項5所定義。

【請求項11】

如請求項9或10之用途，其中該病毒性疾病由柯薩奇病毒(coxsackievirus)引起。

【請求項12】

如請求項9或10之用途，其中該病毒性疾病由脊髓灰白質炎病毒引起。

【請求項13】

如請求項9或10之用途，其中該病毒性疾病由埃可病毒(echovirus)引起。

【請求項14】

如請求項9或10之用途，其中該病毒性疾病由腸病毒引起。

【請求項15】

如請求項9或10之用途，其中該病毒性疾病由鼻病毒引起。

【請求項16】

如請求項9或10之用途，其中該病毒性疾病由微小RNA病毒

(picornavirus)引起。

【請求項17】

如請求項9或10之用途，其中該病毒性疾病為脊髓灰白質炎、麻痺、急性出血性結膜炎、病毒性腦膜炎、手足口病、水皰病、A型肝炎、肌炎、心肌炎、胰臟炎、流行性肌痛、腦炎、流感、疱疹性咽峽炎、口蹄疫、肺炎、鼻竇炎或中耳炎。

【請求項18】

一種醫藥組合物，其包含如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體及醫藥學上可接受之稀釋劑或賦形劑。

【請求項19】

一種組合，其包含如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體及一或多種治療活性劑。

【請求項20】

一種如請求項6之具式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體之用途，其係用於製造用以治療病毒性疾病之藥物。

【請求項21】

如請求項20之用途，其中該病毒性疾病由柯薩奇病毒引起。

【請求項22】

如請求項20之用途，其中該病毒性疾病由脊髓灰白質炎病毒引起。

【請求項23】

如請求項20之用途，其中該病毒性疾病由埃可病毒引起。

【請求項24】

如請求項20之用途，其中該病毒性疾病由腸病毒引起。

【請求項25】

如請求項20之用途，其中該病毒性疾病由鼻病毒引起。

【請求項26】

如請求項20之用途，其中該病毒性疾病由微小RNA病毒引起。

【請求項27】

如請求項20之用途，其中該病毒性疾病為脊髓灰白質炎、麻痺、急性出血性結膜炎、病毒性腦膜炎、手足口病、水皰病、A型肝炎、肌炎、心肌炎、胰臟炎、流行性肌痛、腦炎、流感、疱疹性咽峽炎、口蹄疫、肺炎、鼻竇炎或中耳炎。

【請求項28】

如請求項7之醫藥組合物，其中該病毒性疾病由柯薩奇病毒引起。

【請求項29】

如請求項7之醫藥組合物，其中該病毒性疾病由脊髓灰白質炎病毒引起。

【請求項30】

如請求項7之醫藥組合物，其中該病毒性疾病由埃可病毒引起。

【請求項31】

如請求項7之醫藥組合物，其中該病毒性疾病由腸病毒引起。

【請求項32】

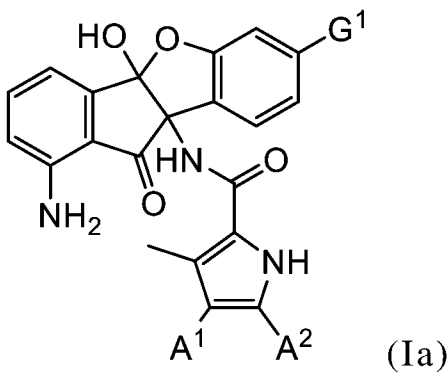
如請求項7之醫藥組合物，其中該病毒性疾病由鼻病毒引起。

【請求項33】

如請求項7之醫藥組合物，其中該病毒性疾病由微小RNA病毒引起。

【請求項34】

一種具式(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，



其中，

G¹選自異丙基或二級丁基；

A¹選自由H、直鏈或分支鏈C₁-C₃烷基及-SO₂R組成之群；

A²選自由H及-SO₂R組成之群；

其中A¹及A²中之一者為-SO₂R；

其中各R獨立地選自直鏈或分支鏈C₁-C₃烷基、含有一或兩個氮原子之單環5至6員雜環基及NR¹R²；其中該單環5至6員雜環基視情況經C₁-C₃烷基或NR³R⁴取代；

各R¹及R²獨立地選自H及C₁-C₃烷基，其中該C₁-C₃烷基視情況經NR³R⁴取代；及

各R³及R⁴獨立地選自H或甲基。

【請求項35】

如請求項34之具式(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該化合物選自由以下組成之群：

