



(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 I704135 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：105105765

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 25 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/38 (2006.01)**C07D221/02 (2006.01)****C07D401/04 (2006.01)****C07D413/04 (2006.01)****C07D471/04 (2006.01)****C07D491/048(2006.01)****C07D491/052(2006.01)****C07D491/20 (2006.01)****A61K31/4355(2006.01)****A61K31/436 (2006.01)****A61K31/437 (2006.01)****A61K31/4375(2006.01)****A61K31/438 (2006.01)****A61K31/44 (2006.01)****A61K31/4427(2006.01)****A61K31/443 (2006.01)****A61K31/444 (2006.01)****A61K31/497 (2006.01)****A61K31/5377(2006.01)**

(30)優先權：2015/02/25

美國

62/120,671

2015/08/03

美國

62/200,483

(71)申請人：美商艾洛斯生物製藥公司(美國) ALIOS BIOPHARMA, INC. (US)

美國

(72)發明人：王 廣義 WANG, GUANGYI (US)；畢吉爾曼 里歐尼德 BEIGELMAN, LEONID

(US)；楚翁 安 TRUONG, ANH (US)；史坦 凱琳 安 STEIN, KARIN ANN (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

WO 2011/005842A1

WO 2011/097607A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：46 項 圖式數：0 共 248 頁

(54)名稱

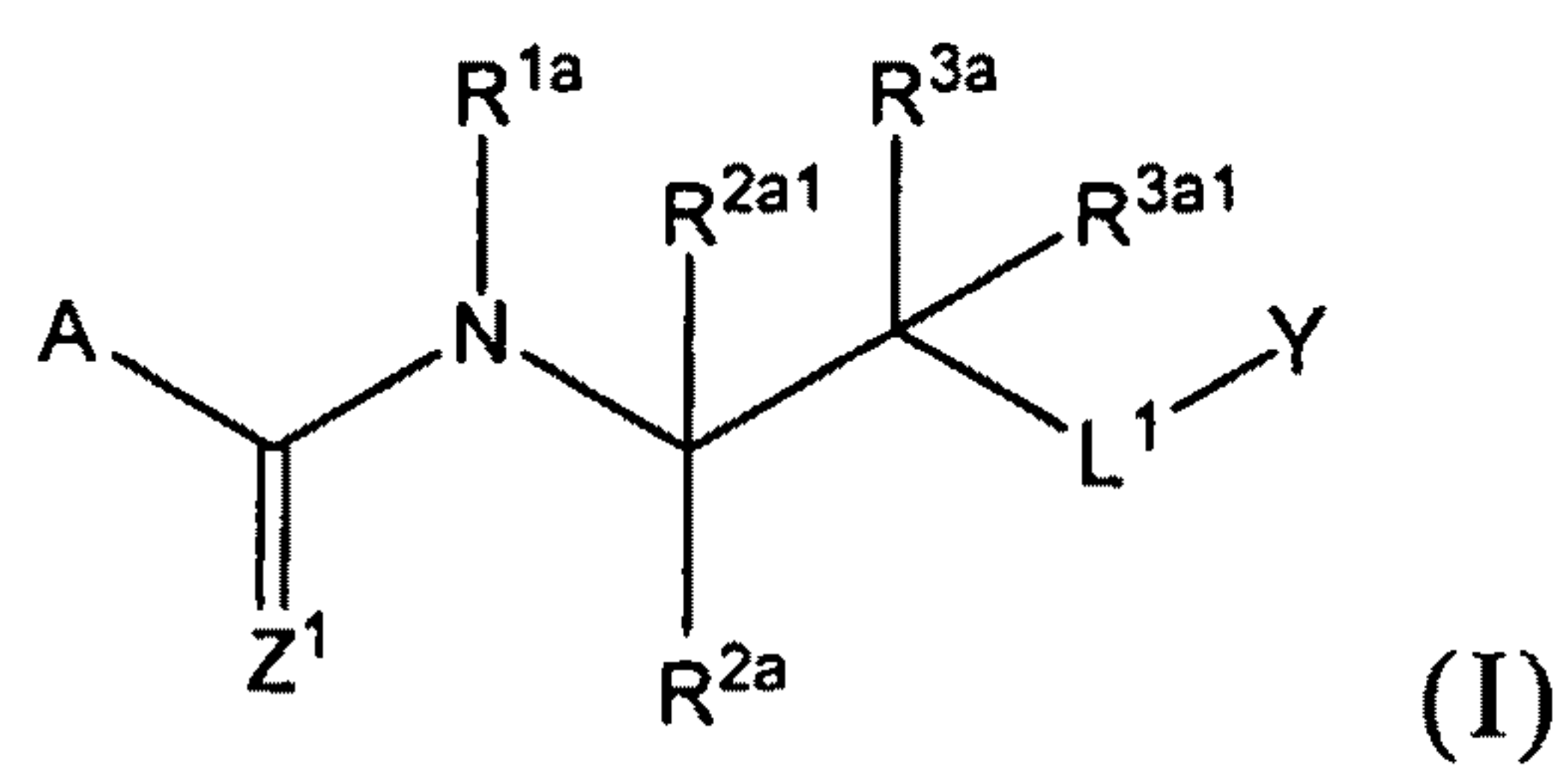
抗病毒化合物

(57)摘要

本文揭示新穎的抗病毒化合物，以及包括一或多種抗病毒化合物之醫藥組合物，及其合成方法。本文亦揭示用一或多種小分子化合物改善及/或治療副黏液病毒的病毒感染之方法。副黏液病毒感染之實例包括由人類呼吸道融合性病毒(RSV)引起之感染。

Disclosed herein are new antiviral compounds, together with pharmaceutical compositions that include one or more antiviral compounds, and methods of synthesizing the same. Also disclosed herein are methods of ameliorating and/or treating a paramyxovirus viral infection with one or more small molecule compounds. Examples of paramyxovirus infection include an infection caused by human respiratory syncytial virus (RSV).

特徵化學式：



I704135

發明摘要

※ 申請案號： 105105765

※ 申請日： 105年2月25日

※IPC 分類：

C07D 213/38 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 221/02 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/438 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) A61K 31/443 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)

【發明名稱】

抗病毒化合物

ANTIVIRAL COMPOUNDS

【中文】

本文揭示新穎的抗病毒化合物，以及包括一或多種抗病毒化合物之醫藥組合物，及其合成方法。本文亦揭示用一或多種小分子化合物改善及/或治療副黏液病毒的病毒感染之方法。副黏液病毒感染之實例包括由人類呼吸道融合性病毒(RSV)引起之感染。

【英文】

Disclosed herein are new antiviral compounds, together with pharmaceutical compositions that include one or more antiviral compounds, and methods of synthesizing the same. Also disclosed herein are methods of ameliorating and/or treating a paramyxovirus viral infection with one or more small molecule compounds. Examples of paramyxovirus infection include an infection caused by human respiratory syncytial virus (RSV).

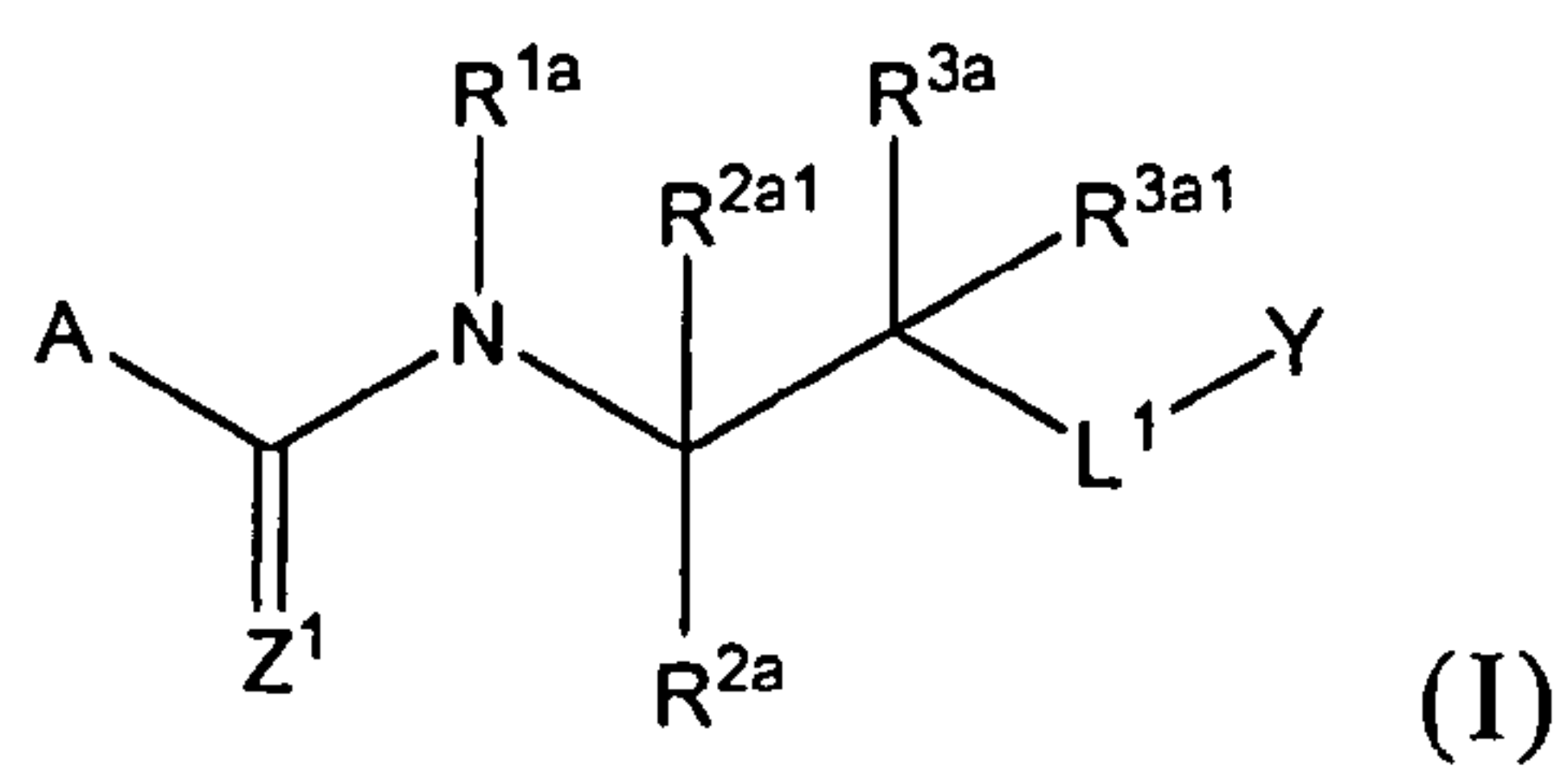
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

抗病毒化合物

ANTIVIRAL COMPOUNDS

以引用方式併入之任何優先權申請案

例如在與本申請案一起提交之申請案資料頁或請求中鑑別外國或本國優先權主張之任何及全部申請案根據37 CFR 1.57及法則4.18及20.6以引用之方式併入本文中。

序列表之引用

本申請案與電子格式之序列表一起申請。序列表以名為ALIOS093.txt之檔案形式提供，該檔案創建於2016年2月24日，大小為約4 kb。電子格式之序列表中之資訊以全文引用之方式併入本文中。

【技術領域】

本申請案係關於化學、生物化學及醫藥學之領域。更特定言之，本文揭示新穎的抗病毒化合物，以及醫藥組合物，及其合成方法。本文亦揭示用一或多種小分子化合物改善及/或治療副黏液病毒的病毒感染之方法。

【先前技術】

呼吸道病毒感染包括上呼吸道及下呼吸道感染，為每年數百萬人死亡之主要原因。上呼吸道感染涉及鼻、竇、咽及/或喉。下呼吸道感染涉及聲帶以下之呼吸系統，包括氣管、主支氣管及肺。人類呼吸道融合性病毒(RSV)為呼吸道感染之常見病因。多達60%之人類嬰兒在其生命的第一年內感染RSV。兒童及成人亦會感

染RSV，其中常常顯示為可能伴隨細支氣管炎併發症之下呼吸道感染。RSV感染在嬰兒及老年患者中可能尤其嚴重。RSV為歸類為副黏液病毒科之反義單股RNA病毒，其亦包括引起新城雞瘟(Newcastle disease)、副流行性感冒、流行性腮腺炎、麻疹及犬瘟熱之病毒。

【發明內容】

本文所揭示之一些實施例係關於一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本文所揭示之一些實施例係關於一種改善及/或治療副黏液病毒的病毒感染之方法，其可包括向罹患副黏液病毒的病毒感染之個體投與有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。本文所述之其他實施例係關於使用一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽來製造供改善及/或治療副黏液病毒的病毒感染用之藥物。本文所述之其他實施例係關於可用於改善及/或治療副黏液病毒的病毒感染之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文所揭示之其他實施例係關於一種改善及/或治療副黏液病毒的病毒感染之方法，其可包括使感染副黏液病毒之細胞接觸有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。本文所揭示之一些實施例係關於一種抑制副黏液病毒複製之方法，其可包括使感染副黏液病毒之細胞與有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物接觸。舉例而言，副黏液病毒的病毒感染可由以下引起：亨尼帕病毒(henipavirus)、麻疹病毒、呼吸道病毒、腮腺炎病毒、肺炎病毒(包括呼吸道融合性病毒感染)、間質肺炎病毒、亨德拉病毒(hendravirus)、尼帕病毒(nipahvirus)、麻疹、仙台病毒(sendai virus)、流行性腮腺炎、人類副流行性感冒病毒

(HPIV-1、HPIV-2、HPIV-3及HPIV-4)及/或間質肺炎病毒。

本文所揭示之一些實施例係關於一種改善及/或治療副黏液病毒的病毒感染之方法，其可包括向罹患病毒感染之個體投與有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)，或包括一或多種本文所述之化合物以及一或多種本文所述之藥劑的醫藥組合物。本文所揭示之一些實施例係關於一種改善及/或治療副黏液病毒的病毒感染之方法，其可包括使感染副黏液病毒之細胞與有效量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)或包括一或多種本文所述之化合物以及一或多種本文所述之藥劑的醫藥組合物接觸。

表1展示可與式(I)化合物或以上化合物中之任一者的醫藥學上可接受之鹽組合使用之附加藥劑的實例。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

副黏液病毒科(*Paramyxoviridae* family)為單股RNA病毒家族。副黏液病毒科之若干個屬包括亨尼帕病毒、麻疹病毒、呼吸道病毒、腮腺炎病毒、肺炎病毒及間質肺炎病毒。此等病毒可經由與經污染之呼吸道飛沫或傳染媒直接或密切接觸而人對人傳播。亨尼帕病毒之種包括亨德拉病毒及尼帕病毒。麻疹病毒之一個種為麻疹。呼吸道病毒之種包括仙台病毒及人類副流行性感冒病毒1及3；且腮腺炎病毒之種包括流行性腮腺炎病毒及人類副流行性感冒病毒2及4。間質肺炎病毒之一個種為人類間質肺炎病毒。

人類呼吸道融合性病毒(RSV)為肺炎病毒之一個種，可引起呼吸道感染且可能與細支氣管炎及肺炎相關。RSV感染之症狀包括咳嗽、

打噴嚏、流鼻涕、發熱、食慾不振及喘鳴。RSV為世界上一歲以下兒童之細支氣管炎及肺炎的最常見病因，且可為大齡兒童及成人之氣管支氣管炎之病因。在美國，每年有75,000與125,000名之間的嬰兒因RSV而住院。在65歲以上之成人中，估計14,000例死亡及177,000例住院歸因於RSV。

感染RSV之人之治療選擇目前有限。通常開出抗生素之處方來治療細菌感染，且非處方藥不可有效治療RSV。在嚴重情況下，可開出霧化支氣管擴張劑(諸如沙丁胺醇(albuterol))之處方來減輕一些症狀(諸如喘鳴)。已批准RespiGram® (RSV-IGIV，MedImmune，經批准用於小於24個月大之高風險兒童)、Synagis® (帕利珠單抗(palivizumab)，MedImmune，經批准用於小於24個月大之高風險兒童)及Virzole® (藉由氣霧劑之病毒唑(ribavirin)，ICN pharmaceuticals)用於治療RSV。

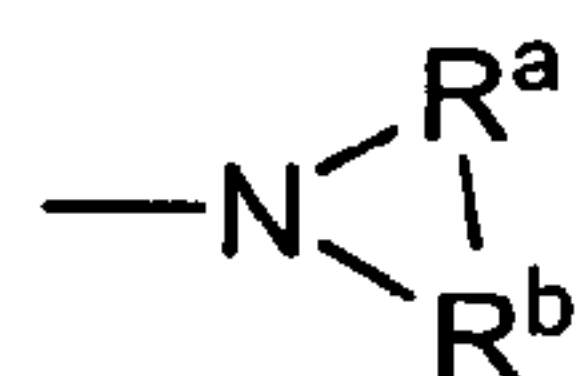
麻疹之症狀包括發熱、咳嗽、流鼻涕、紅眼及全身性皮疹。某些具有麻疹之個體可罹患肺炎、耳部感染及支氣管炎。流行性腮腺炎導致唾液腺腫。流行性腮腺炎之症狀包括發熱、食慾不振及疲勞。通常經由三部分MMR疫苗(麻疹、流行性腮腺炎及風疹)使個體對麻疹及流行性腮腺炎免疫。人類副流行性感冒病毒包括四種血清型類型，且可引起上呼吸道及下呼吸道感染。人類副流行性感冒病毒1 (HPIV-1)可能與哮吼(croup)相關；人類副流行性感冒病毒3 (HPIV-3)可能與細支氣管炎及肺炎相關。根據疾病控制與預防中心(the Centers of Disease Control and Prevention；CDC)，不存在針對人類副流行性感冒病毒之疫苗。

定義

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習此項技術者通常所瞭解的相同的含義。除非另有說明，否則

本文所提及之所有專利、申請案、公開之申請案及其他公開案均以全文引用的方式併入。除非另有說明，否則在本文術語存在複數種定義之情況下，以此章節中之定義為準。

如本文所用，諸如(但不限於) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及 R^A 之任何「R」基團均表示可連接至指定原子之取代基。R基團可經取代或未經取代。若兩個「R」基團描述為「連在一起」，則R基團及其所連接之原子可形成環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜環。舉例而言(但不限於)，若 NR^aR^b 基團之 R^a 及 R^b 顯示為「連在一起」，則意謂其彼此共價鍵結形成環：



另外，作為替代方案，若兩個「R」基團描述為與其所連接之原子「連在一起」形成環，則R基團不限於先前定義之變數或取代基。

每當基團描述為「視情況經取代」時，彼基團可未經取代或經指定取代基中之一或多者取代。同樣，當基團描述為「未經取代或經取代」時，若經取代，則取代基可選自指定取代基中之一或多者。若未指定取代基，則意謂指定「視情況經取代」或「經取代」基團可經一或多個單獨地且獨立地選自以下之基團取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、醯基烷基、羥基、烷氧基、烷氧基烷基、胺基烷基、胺基酸、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、雜環基(烷基)、羥基烷基、醯基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、異氰酸酯基、硫氰基、異硫氰基、疊氮基、硝基、矽烷基、次磺醯基、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯胺

基、胺基、經單取代之胺基及經二取代之胺基。

如本文所用，「C_a至C_b」(其中「a」及「b」為整數)係指烷基、烯基或炔基中之碳原子數目；或環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜脂環基之環中之碳原子數目。亦即，烷基、烯基、炔基、環烷基之環、環烯基之環、芳基之環、雜芳基之環或雜脂環基之環可含有「a」至「b」個碳原子，包括「a」個及「b」個碳原子。因此，舉例而言，「C₁至C₄烷基」係指具有1至4個碳之所有烷基，亦即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-及(CH₃)₃C-。若關於烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜脂環基未指定「a」及「b」，則應假定此等定義中所述之最廣泛範圍。

如本文所用，「烷基」係指包含完全飽和(無雙鍵或參鍵)烴基之直鏈或分支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(每當在本文出現時，諸如「1至20」之數值範圍係指給定範圍中之各整數；例如「1至20個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、至多20個碳原子且包括20個碳原子組成，但本定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語「烷基」之存在)。烷基亦可為具有1至10個碳原子之中等大小之烷基。烷基亦可為具有1至6個碳原子的低碳烷基。化合物之烷基可命名為「C₁-C₄烷基」或類似名稱。僅舉例而言，「C₁-C₄烷基」表示在烷基鏈中存在一個至四個碳原子，亦即，烷基鏈選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。典型烷基包括(但決不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基及己基。烷基可經取代或未經取代。

如本文所用，「烯基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含有一或多個雙鍵之烷基。烯基之實例包括丙二烯基、乙烯基甲基及乙烯基。烯基可未經取代或經取代。

如本文所用，「炔基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含有一或多個參鍵之烷基。炔基之實例包括乙炔基及丙炔基。炔基可未經取代或經取代。

如本文所用，「環烷基」係指完全飽和(無雙鍵或參鍵)的單環或多環烴環系統。當由兩個或兩個以上環組成時，該等環可以稠合方式連接在一起。環烷基可在環中含有3至10個原子或在環中含有3至8個原子。環烷基可未經取代或經取代。典型環烷基包括(但決不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

如本文所用，「環烯基」係指在至少一個環中含有一或多個雙鍵之單環或多環烴環系統；但若存在一個以上雙鍵，則雙鍵不能形成遍及所有環之完全非定域 π 電子系統(否則基團將為如本文所定義之「芳基」)。環烯基可在環中含有3至10個原子或在環中含有3至8個原子。當由兩個或兩個以上環組成時，該等環可以稠合方式連接在一起。環烯基可未經取代或經取代。

如本文所用，「芳基」係指具有遍及所有環之完全非定域 π 電子系統之碳環(全碳)單環或多環芳族環系統(包括兩個碳環共用化學鍵之稠合環系統)。芳基中之碳原子數目可不同。舉例而言，芳基可為 C_6 - C_{14} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基。芳基之實例包括(但不限於)苯、萘及薊(azulene)。芳基可經取代或未經取代。

如本文所用，「雜芳基」係指含有一個、兩個、三個或三個以上雜原子之單環或多環芳族環系統(含完全非定域 π 電子系統之環系統)，雜原子為除碳以外之元素，包括(但不限於)氮、氧及硫。雜芳基環中之原子數目可不同。舉例而言，雜芳基可在環中含有4至14個原子、在環中含有5至10個原子或在環中含有5至6個原子。此外，術語「雜芳基」包括稠合環系統，其中兩個環(諸如至少一個芳基環與至少一個雜芳基環，或至少兩個雜芳基環)共用至少一個化學鍵。雜芳

基環之實例包括(但不限於)本文所述之彼等雜芳基環及以下各者：呋喃、呋咕、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、苯并吡啶、異噁唑、苯并異噁唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、噻嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、喋啶、喹啉、異喹啉、喹唑啉、喹諾啉、嘧啶及三嗪。雜芳基可經取代或未經取代。

如本文所用，「雜環基」或「雜脂環基」係指三、四、五、六、七、八、九、十、直至18員單環、雙環及三環環系統，其中碳原子與1至5個雜原子一起構成該環系統。雜環可視情況含有一或多個不飽和鍵，然而該或該等不飽和鍵以使得不出現遍及所有環之完全非定域 π 電子系統的方式定位。雜原子為除碳以外之元素，包括(但不限於)氧、硫及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基或硫羰基官能基，以便使該定義包括側氧基系統及硫基系統，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫醯亞胺及環狀胺基甲酸酯。當由兩個或兩個以上環組成時，該等環可以稠合方式連接在一起。另外，雜環基中之任何氮均可經四級胺化。雜環基或雜脂環基可未經取代或經取代。此類「雜環基」或「雜脂環基」之實例包括(但不限於)本文所述之彼等基團及以下各者：1,3-二氧雜環己烯、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫吡、1,4-噁噻吡、1,3-氧硫雜環戊烷、1,3-二硫雜環戊二烯、1,3-二硫雜環戊烷、1,4-氧硫吡、四氫-1,4-噻嗪、1,3-噻嗪烷、2H-1,2-噁嗪、順丁烯二醯亞胺、丁二醯亞胺、巴比妥酸(barbituric acid)、硫基巴比妥酸、二側氧基哌嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啶、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶*N*-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯

啖、吡咯啖酮、吡咯啖二酮、4-哌啖酮、吡啖啖、吡啖啖、2-側氧基吡咯啖、四氫哌喃、4H-哌喃、四氫硫代哌喃、硫嗎啖、硫嗎啖亞𨾏、硫嗎啖𨾏及其苯并稠合類似物(例如苯并咪啖啖酮、四氫喹啖及3,4-亞甲基二氧基苯基)。

如本文所用，「芳烷基」及「芳基(烷基)」係指芳基作為取代基，經由低碳伸烷基連接。芳烷基之低碳伸烷基及芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)苯甲基、2-苯基烷基、3-苯基烷基及萘基烷基。

如本文所用，「雜芳烷基」及「雜芳基(烷基)」係指雜芳基作為取代基，經由低碳伸烷基連接。雜芳烷基之低碳伸烷基及雜芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啖基烷基、異噁啖基烷基、咪啖基烷基及其苯并稠合類似物。

「雜脂環基(烷基)」及「雜環基(烷基)」係指雜環或雜脂環基作為取代基，經由低碳伸烷基連接。雜脂環基(烷基)之低碳伸烷基及雜環基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)四氫-2H-哌喃-4-基(甲基)、哌啖-4-基(乙基)、哌啖-4-基(丙基)、四氫-2H-硫代哌喃-4-基(甲基)及1,3-硫雜環己烷-4-基(甲基)。

「低碳伸烷基」為直鏈-CH₂-繫栓基團，經由其末端碳原子成鍵，連接分子片段。實例包括(但不限於)亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)及伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。低碳伸烷基可藉由用「經取代」之定義下所列之取代基置換低碳伸烷基之一或多個氫而經取代。

如本文所用，「烷氧基」係指式-OR，其中R為如本文所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。烷氧基之非限制

性清單為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、苯氧基及苯甲醯氧基。烷氧基可經取代或未經取代。

如本文所用，「醯基」係指氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)作為取代基，經由羰基連接。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苯甲醯基及丙烯醯基。醯基可經取代或未經取代。

如本文所用，「醯基烷基」係指醯基作為取代基，經由低碳伸烷基連接。實例包括芳基-C(=O)-(CH₂)_n-及雜芳基-C(=O)-(CH₂)_n-，其中n為1至6範圍內之整數。

如本文所用，「烷氧基烷基」係指烷氧基作為取代基，經由低碳伸烷基連接。實例包括C₁₋₄烷基-O-(CH₂)_n-，其中n為1至6範圍內之整數。

如本文所用，「胺基烷基」係指視情況經取代之胺基作為取代基，經由低碳伸烷基連接。實例包括H₂N(CH₂)_n-，其中n為1至6範圍內之整數。

如本文所用，「羥基烷基」係指一或多個氫原子經羥基置換之烷基。例示性羥基烷基包括(但不限於)2-羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基丙基及2,2-二羥基乙基。羥基烷基可經取代或未經取代。

如本文所用，「鹵烷基」係指一或多個氫原子經鹵素置換之烷基(例如單鹵烷基、二鹵烷基及三鹵烷基)。此類基團包括(但不限於)氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯-氟烷基、氯-二氟烷基及2-氟異丁基。鹵烷基可經取代或未經取代。

如本文所用，「鹵烷氧基」係指一或多個氫原子經鹵素置換之烷氧基(例如單鹵烷氧基、二鹵烷氧基及三鹵烷氧基)。此類基團包括(但

不限於)氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯-氟烷基、氯-二氟烷基及2-氟異丁氧基。鹵烷基可經取代或未經取代。

「次磺醯基」係指「-SR」基團，其中R可為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。次磺醯基可經取代或未經取代。

「亞磺醯基」係指「-S(=O)-R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義的相同。亞磺醯基可經取代或未經取代。

「磺醯基」係指「SO₂R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義的相同。磺醯基可經取代或未經取代。

「O-羧基」係指「RC(=O)O-」基團，其中R可為氫、如本文所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-羧基可經取代或未經取代。

術語「酯」及「C-羧基」係指「-C(=O)OR」基團，其中R可與如關於O-羧基所定義的相同。酯及C-羧基可經取代或未經取代。

「硫羧基」係指「-C(=S)R」基團，其中R可與如關於O-羧基所定義的相同。硫羧基可經取代或未經取代。

「三鹵甲烷磺醯基」係指「X₃CSO₂-」基團，其中各X為鹵素。

「三鹵甲烷磺醯胺基」係指「X₃CS(O)₂N(R_A)-」基團，其中各X為鹵素，且R_A為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。

如本文所用之術語「胺基」係指-NH₂基團。

如本文所用，術語「羥基」係指-OH基團。

「氰基」係指「-CN」基團。

如本文所用之術語「疊氮基」係指-N₃基團。

「異氰酸酯基」係指「-NCO」基團。

「硫氰基」係指「-CNS」基團。

「異硫氰基」係指「-NCS」基團。

「羰基」係指C=O基團。

「S-磺醯胺基」係指「-SO₂N(R_AR_B)」基團，其中R_A及R_B可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。S-磺醯胺基可經取代或未經取代。

「N-磺醯胺基」係指「RSO₂N(R_A)-」基團，其中R及R_A可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-磺醯胺基可經取代或未經取代。

「O-胺甲醯基」係指「-OC(=O)N(R_AR_B)」基團，其中R_A及R_B可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-胺甲醯基可經取代或未經取代。

「N-胺甲醯基」係指「ROC(=O)N(R_A)-」基團，其中R及R_A可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。N-胺甲醯基可經取代或未經取代。

「O-硫代胺甲醯基」係指「-OC(=S)-N(R_AR_B)」基團，其中R_A及R_B可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。O-硫代胺甲醯基可經取代或未經取代。

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

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

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

「脲」基係指「 $\text{N}(\text{R})-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 」基團，其中R可為氫或烷基，且 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)或雜環基(烷基)。脲可經取代或未經取代。

如本文所用之術語「鹵素原子」或「鹵素」意謂元素週期表第7行之輻射穩定原子中之任一者，諸如氟、氯、溴及碘。

除非另有說明，否則如本文所用，「 」表示單鍵或雙鍵。

術語「干擾素」在本文中依照一般技術者通常所瞭解的那樣使用。熟習此項技術者已知若干種類型之干擾素，諸如1型干擾素、2型干擾素及3型干擾素。非限制性實例清單包括： α 干擾素、 β 干擾素、 δ 干擾素、 γ 干擾素、 λ 干擾素、 ω 干擾素、 τ 干擾素、 x 干擾素、複合干擾素及脫唾液酸干擾素。可使干擾素聚乙二醇化。1型干擾素之實例包括干擾素 α 1A、干擾素 α 1B、干擾素 α 2A、干擾素 α 2B、聚乙二醇化干擾素 α 2a (PEGASYS, Roche)、重組干擾素 α 2a (ROFERON,

Roche)、吸入型干擾素 α 2b (AERX, Aradigm)、聚乙二醇化干擾素 α 2b (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis ; PEGINTRON, Schering)、重組干擾素 α 2b (INTRON A, Schering)、聚乙二醇化干擾素 α 2b (PEG-INTRON, Schering ; VIRAFERONPEG, Schering)、干擾素 β -1a (REBIF, Serono, Inc. 及 Pfizer)、複合干擾素 α (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical)。2型干擾素之實例包括干擾素 γ 1、干擾素 γ 2及聚乙二醇化干擾素 γ ；且3型干擾素之實例包括干擾素 λ 1、干擾素 λ 2及干擾素 λ 3。

在取代基數目未指定(例如鹵烷基)的情況下，可存在一或多個取代基。舉例而言，「鹵烷基」可包括一或多個相同或不同鹵素。作為另一實例，「 C_1 - C_3 烷氧基苯基」可包括一或多個相同或不同的含有一、二或三個原子之烷氧基。

如本文所用，除非另外指明，否則關於任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫均依據其常見用法、公認縮寫或IUPAC-IUB生物化學命名委員會(Commission on Biochemical Nomenclature) (參見 Biochem. 11:942-944 (1972))。

如本文所用，術語「胺基酸」係指任何胺基酸(標準胺基酸及非標準胺基酸兩者)，包括(但不限於) α -胺基酸、 β -胺基酸、 γ -胺基酸及 δ -胺基酸。適合胺基酸之實例包括(但不限於)丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸及纈胺酸。適合胺基酸之其他實例包括(但不限於)鳥胺酸、羥腐胺離胺酸、2-胺基異丁酸、去氫丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、 β -丙胺酸、 α -乙基-甘胺酸、 α -丙基-甘胺酸及正白胺酸。如本文所用，「胺基酸」亦包括主鏈羧酸基團已轉化為酯基之胺基酸。

如本文所用之術語「保護基」係指添加至分子中以防止分子中之現有基團經歷不合需要之化學反應的任何原子或原子團。保護基部分之實例描述於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版 John Wiley & Sons, 1999及J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973中，兩個出版物均限於出於揭示適合保護基之目的而以引用之方式併入本文中。保護基部分可以使得其對某些反應條件穩定且容易在適宜階段使用此項技術已知之方法移除的方式加以選擇。保護基之非限制性清單包括苯甲基；經取代之苯甲基；烷基羰基及烷氧基羰基(例如第三丁氧羰基(BOC)、乙醯基或異丁醯基)；芳基烷基羰基及芳基烷氧基羰基(例如苯甲氧羰基)；經取代之甲基醚(例如甲氧基甲基醚)；經取代之乙基醚；經取代之苯甲基醚；四氫吡喃基醚；矽烷基(例如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、三異丙基矽烷氧基甲基、[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基或第三丁基二苯基矽烷基)；酯(例如苯甲酸酯)；碳酸酯(例如碳酸甲氧基甲酯)；磺酸酯(例如甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)；非環狀縮酮(例如二甲基縮醛)；環狀縮酮(例如1,3-二噁烷、1,3-二氧雜環戊烷及本文所述之彼等環狀縮酮)；非環狀縮醛；環狀縮醛(例如本文所述之彼等環狀縮醛)；非環狀半縮醛；環狀半縮醛；環狀二硫縮酮(例如1,3-二噻吩或1,3-二硫雜環戊烷)；原酸酯(例如本文所述之彼等原酸酯)；及三芳基甲基(例如三苯甲基；單甲氧基三苯甲基(MMTr)；4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)；4,4',4''-三甲氧基三苯甲基(TMTr)；及本文所述之彼等三芳基甲基)。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指化合物之不對其所投與之生物體造成顯著刺激且不消除化合物之生物活性及性質的鹽。在一些實施例中，鹽為化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸反

應獲得，無機酸諸如氫鹵酸(例如鹽酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與有機酸反應獲得，有機酸諸如脂族或芳族羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸、丁二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸或苯磺酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與鹼反應形成鹽而獲得，諸如銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽或鎂鹽；有機鹼(諸如二環己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、參(羥甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、環己胺、三乙醇胺、乙二胺)之鹽；及與胺基酸(諸如精胺酸及離胺酸)之鹽。

除非另外明確說明，否則本申請案中所用、尤其所附申請專利範圍中所用之術語及短語及其變化形式應視為開放性的而非限制性的。關於上文之實例，術語『包括』應理解為意謂『包括(但不限於)(including, without limitation/including but not limited to)』或類似術語；如本文所用之術語『包含』與『包括』、『含有』或『其特徵為』同義且為包括性的或開放性的且不排除其他未列出之要素或方法步驟；術語『具有』應解釋為『至少具有』；術語『包括』應解釋為『包括(但不限於)』；術語『實例』用於提供所論述項目之例示性個例，並非其窮盡性或限制性清單；且如『較佳地』、『較佳的』、『所要的』或『合乎需要的』之術語及具有類似含義之措辭的使用不應理解為意味著某些特徵對結構或功能為關鍵的、必需的或甚至重要的，而實際上僅旨在強調在一個特定實施例中可以採用或可以不採用之替代性或附加特徵。另外，術語「包含」應與短語「至少具有」或「至少包括」同義地解讀。當用於製程之情形下時，術語「包含」意謂該製程至少包括所述步驟，但可包括其他步驟。當用於化合物、組合物或裝置之情形下時，術語「包含」意謂該化合物、組合物或裝置至少包括所述特徵或組分，但亦可包括其他特徵或組分。同樣，除非另外明

確說明，否則用連詞『及』連接之一組項目不應理解為要求彼等項目中之每一者均存在於群組中，而實際上應解讀為『及/或』。同樣，除非另外明確說明，否則用連詞『或』連接之一組項目不應解讀為要求在彼群組中互斥，而實際上應解讀為『及/或』。

關於本文中大量的任何複數及/或單數術語之使用，熟習此項技術者可針對上下文及/或應用按需要將複數轉變為單數及/或將單數轉變為複數。為清晰起見，本文中可明確闡述各種單數/複數交換。不定冠詞「一(a/an)」不排除複數。單一處理器或其他單元可滿足申請專利範圍中所述之若干個項目之功能。在彼此不同之附屬項中敘述某些措施這一單純的事實並不表示不能有利地使用此等措施之組合。申請專利範圍中之任何元件符號不應視為限制範疇。

應理解，在具有一或多個對掌性中心之任何本文所述化合物中，若未明確指出絕對立體化學，則各中心可獨立地具有R組態或S組態或其混合物。因此，本文所提供之化合物可為對映異構性純、對映異構性增濃、外消旋混合物、非對映異構性純、非對映異構性增濃或立體異構混合物。另外，應理解，在具有一或多個雙鍵，產生可定義為E或Z之幾何異構體之任何本文所述化合物中，各雙鍵可獨立地為E或Z或其混合物。

同樣，應理解，在任何所述化合物中，所有互變異構形式亦均意欲包括在內。

應理解，當本文所揭示之化合物具有未滿價數時，則價數將以氫或其同位素(例如氫-1(氕)及氫-2(氘))填充。

應理解，本文所述之化合物可經同位素標記。用諸如氕之同位素取代可獲得某些由較大代謝穩定性產生之治療優勢，諸如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。化合物結構中所代表之各化學元素可包括該元素之任何同位素。舉例而言，在化合物結構中，氫原子可明

確揭示或理解為存在於化合物中。在化合物之可存在氫原子之任何位置處，氫原子可為氫之任何同位素，包括(但不限於)氫-1(氕)及氫-2(氘)。因此，除非上下文另外明顯指示，否則本文中提及化合物涵蓋所有潛在同位素形式。

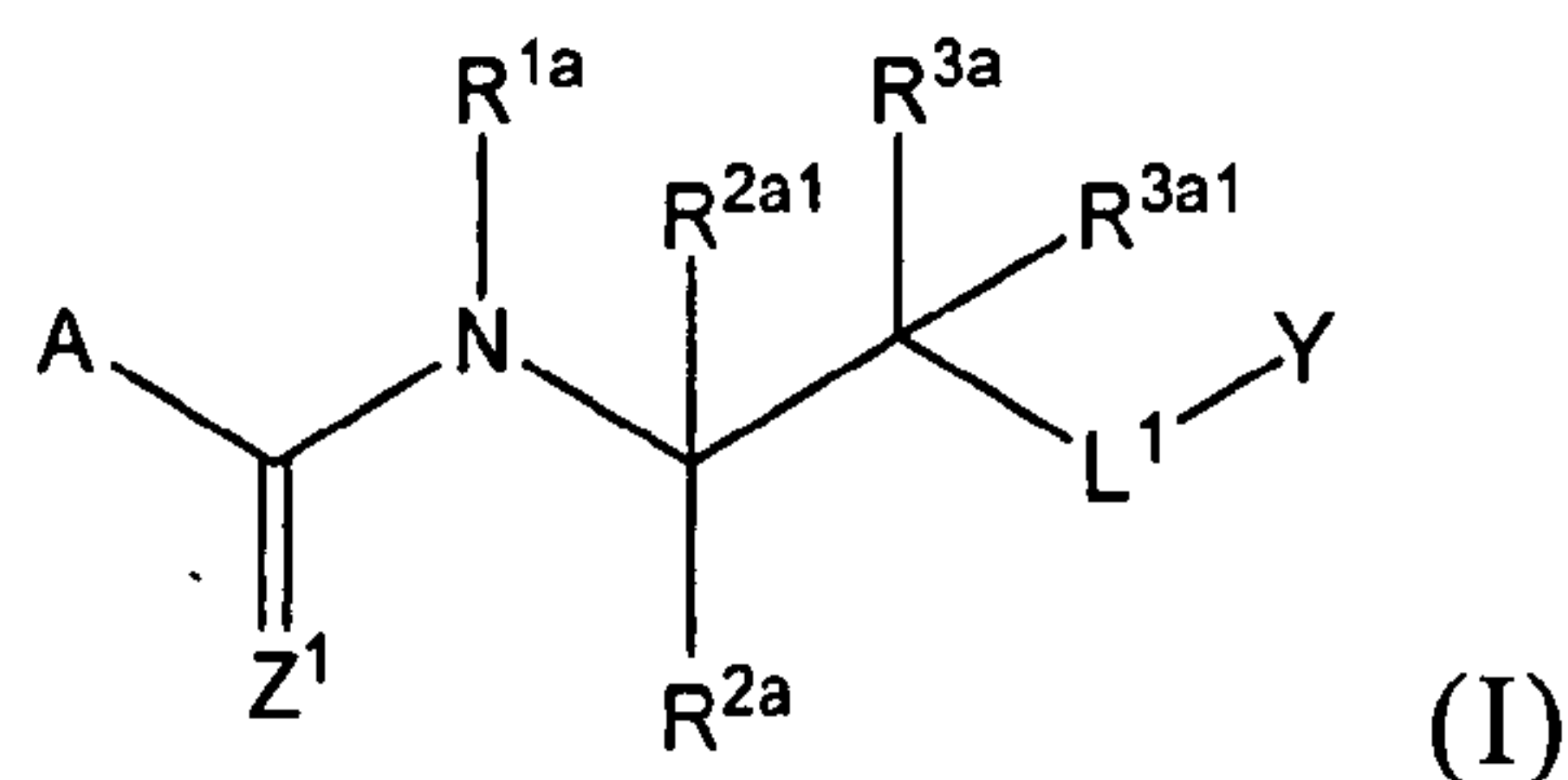
應理解，本文所述之方法及組合包括結晶形式(亦稱為多晶型物，其包括化合物之同一元素組成之不同晶體堆積排列)、非晶相、鹽、溶劑合物及水合物。在一些實施例中，本文所述之化合物以含醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)之溶劑化形式存在。在其他實施例中，本文所述之化合物以非溶劑化形式存在。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量之溶劑，且可在結晶過程期間用醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)形成。當溶劑為水時，形成水合物；或當溶劑為醇時，形成醇合物。另外，本文所提供之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

當提供值之範圍時，應理解，範圍之上限及下限及介於上限與下限之間的各居中值均涵蓋於實施例內。

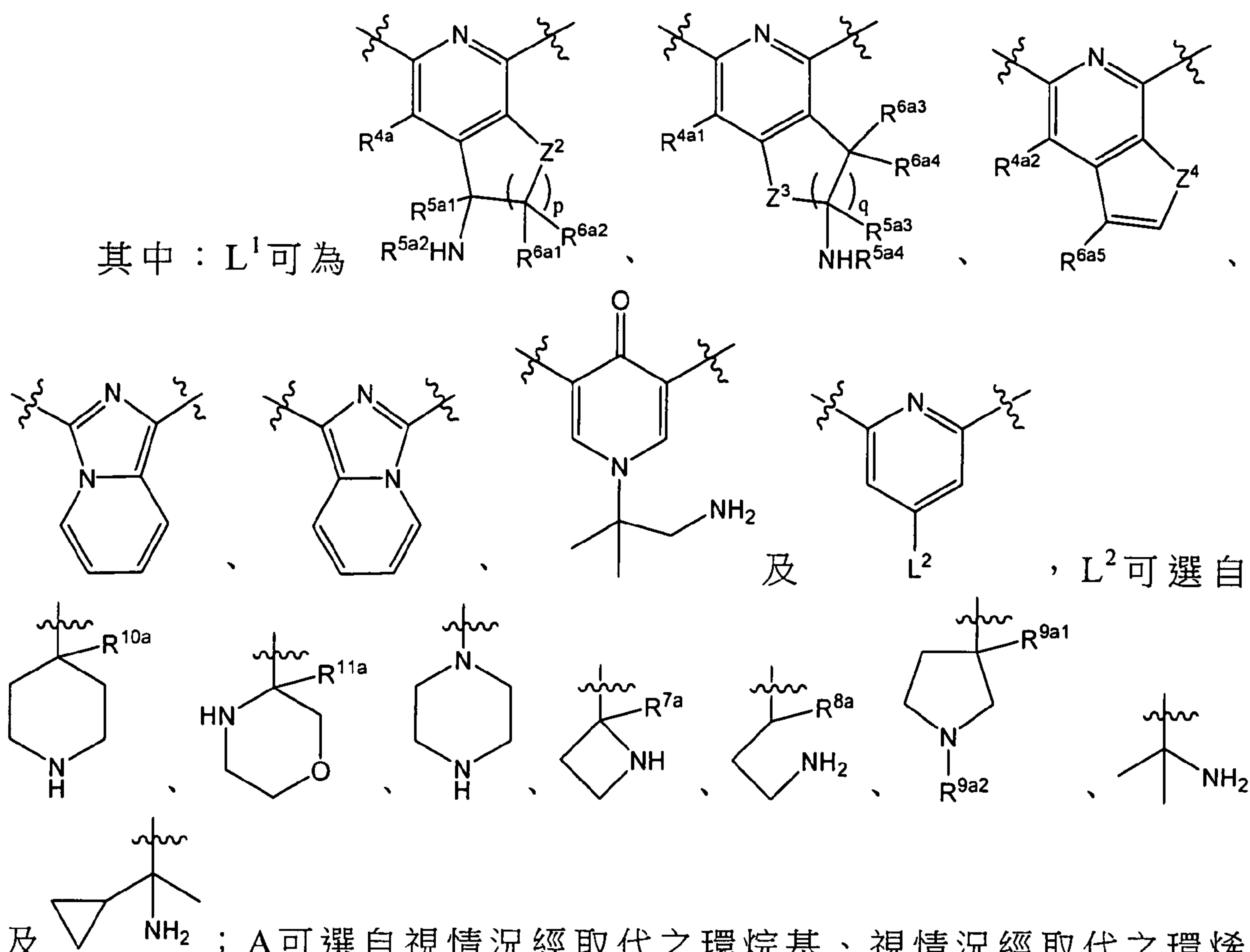
化合物

式(I)

本文所揭示之一些實施例係關於一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有以下結構：



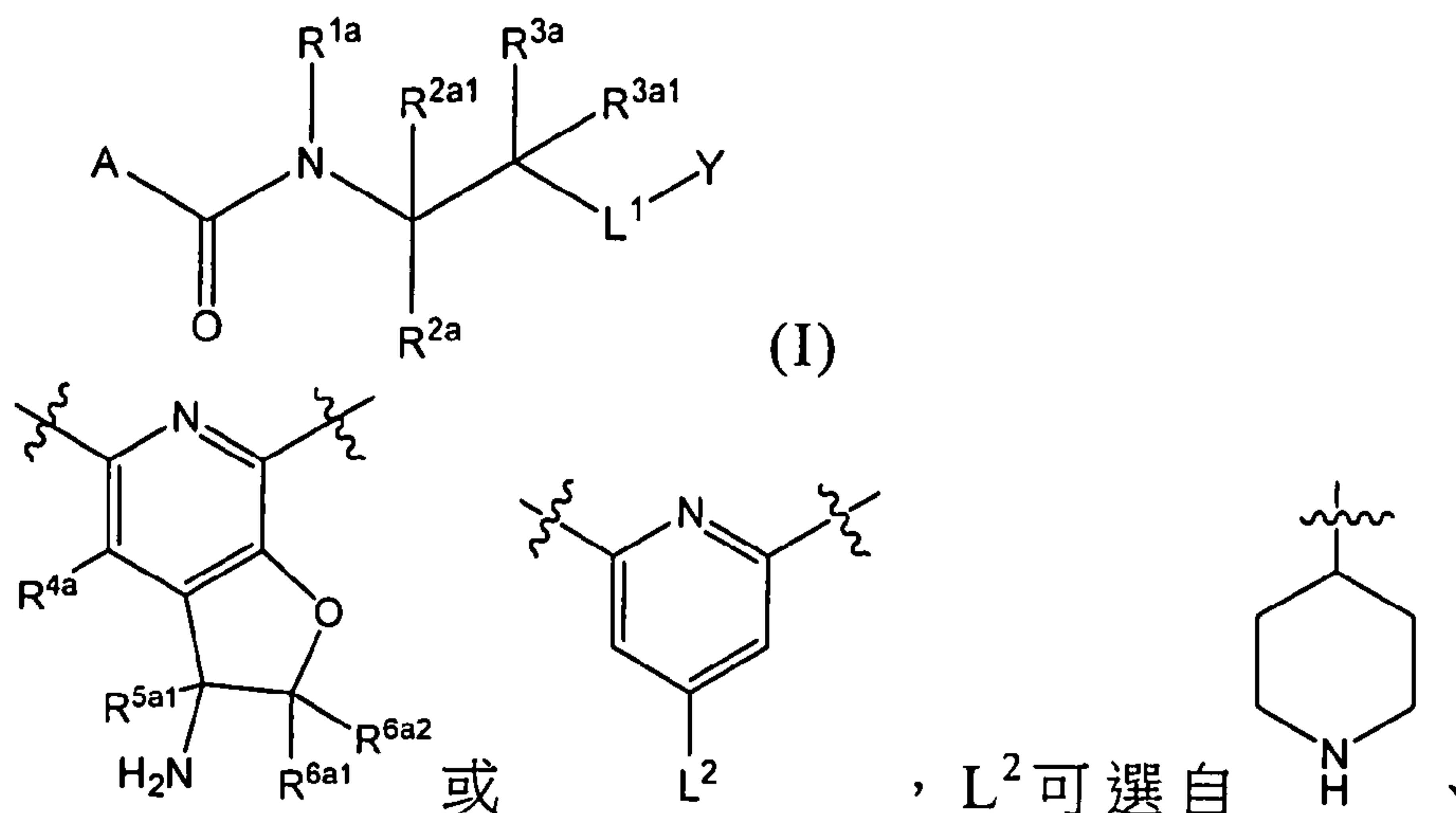
其中：L¹可為



及 ；A可選自視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜環基；Y可選自視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜環基；R^{1a}可為氫或未經取代之C₁₋₄烷基；R^{2a}及R^{2a1}可各自獨立地為氫或未經取代之C₁₋₄烷基；R^{3a}及R^{3a1}可各自獨立地為羥基、CHF₂、CF₃或NH₂；R^{4a}、R^{4a1}及R^{4a2}可獨立地選自氫、鹵素、羥基、視情況經取代之C₁₋₈烷基、視情況經取代之C₁₋₈烷氧基及鹵烷基；R^{5a1}及R^{5a3}可獨立地為未經取代之C₁₋₆烷基、未經取代之C₃₋₆環烷基或-(CH₂)₁₋₄OH；R^{5a2}及R^{5a4}可獨立地為氫、羥基、未經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之單環雜環基、-C(=O)R^{5a5}、未經取代之-C-醯胺基、-C(=NH)-未經取代之C₁₋₆烷基；或R^{5a1}及R^{5a2}可與其所連接之原子一起形成視情況經取代之4至6員環；R^{5a3}及R^{5a4}可與其所連接之原子一起形成視情況經取代之4至6員環；R^{5a5}可為未經取代之C₁₋₄烷基；

各 R^{6a1} 、各 R^{6a2} 、各 R^{6a3} 及各 R^{6a4} 可獨立地選自氫、鹵素、未經取代之 C_{1-6} 烷基及羥基； R^{6a5} 可選自鹵素、未經取代之 C_{1-6} 烷基及羥基； R^{7a} 及 R^{8a} 可各自獨立地為未經取代之 C_{1-6} 烷基； R^{9a1} 、 R^{9a2} 、 R^{10a} 及 R^{11a} 可獨立地為氫或未經取代之 C_{1-6} 烷基； Z^1 可為O（氧）或S（硫）； Z^2 可為O（氧）、 NR^Z 或 $CR^{Z1}R^{Z2}$ ； Z^3 可為O（氧）、 NR^{Z3} 或 $CR^{Z4}R^{Z5}$ ； Z^4 可為O（氧）、 NR^{Z6} 或 $CR^{Z7}R^{Z8}$ ； R^Z 、 R^{Z1} 、 R^{Z2} 、 R^{Z3} 、 R^{Z4} 、 R^{Z5} 、 R^{Z6} 、 R^{Z7} 及 R^{Z8} 可獨立地為氫或未經取代之 C_{1-4} 烷基；且p及q可獨立地為1或2。
(段落A)

本文所揭示之一些實施例係關於一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有以下結構：

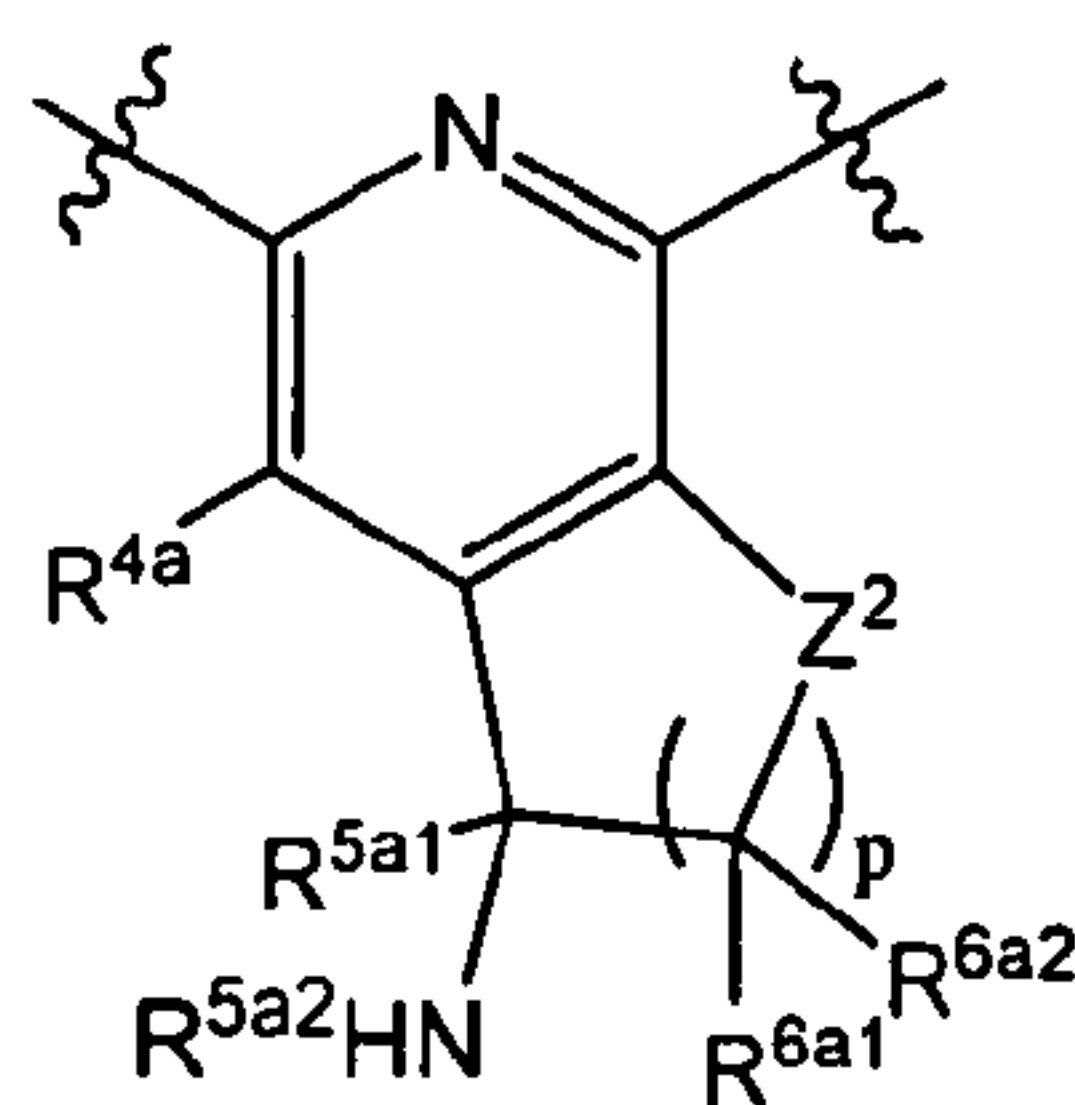


取代之 C_{1-6} 烷基及羥基；且 R^{7a} 及 R^{8a} 可各自獨立地為未經取代之 C_{1-6} 烷基。

在一些實施例中， R^{1a} 可為氫。在其他實施例中， R^{1a} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。舉例而言， R^{1a} 可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。

在一些實施例中， R^{2a} 及 R^{2a1} 均可為氫。在其他實施例中， R^{2a} 可為氫且 R^{2a1} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^{2a} 及 R^{2a1} 各自可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。

在一些實施例中， R^{3a} 可為羥基，且 R^{3a1} 可為 CF_3 。在其他實施例中， R^{3a} 可為羥基，且 R^{3a1} 可為 CHF_2 。在其他實施例中， R^{3a} 可為羥基，且 R^{3a1} 可為 NH_2 。在一些實施例中， R^{3a} 及 R^{3a1} 所連接之碳可為對掌性中心。當 R^{3a} 及 R^{3a1} 所連接之碳為對掌性中心時，在一些實施例中，該碳可具有(R)組態。在其他實施例中， R^{3a} 及 R^{3a1} 所連接之碳可具有(S)組態。



在一些實施例中， L^1 可為 $R^{5a2}HN$ 。在 R^{4a} 所示之位置處可存在各種取代基。在一些實施例中， R^{4a} 可為氫。在其他實施例中， R^{4a} 可為鹵素(諸如氟基、氯基、溴基或碘基)。在其他實施例中， R^{4a} 可為羥基。在其他實施例中， R^{4a} 可為視情況經取代之 C_{1-8} 烷基。在一些實施例中， R^{4a} 可為未經取代之 C_{1-8} 烷基或未經取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^{4a} 可為經取代之 C_{1-8} 烷基或經取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^{4a} 可為視情況經取代之 C_{1-8} 烷氧基。在一些實施例中， R^{4a} 可為未經取代之 C_{1-8} 烷氧基。在其他實施例中， R^{4a} 可為經取代之 C_{1-8} 烷氧基。適合烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正

丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(分支鏈或直鏈)及己氧基(分支鏈或直鏈)。在其他實施例中， R^{4a} 可為鹵烷基，例如 CF_3 、 CHF_2 、 $-(CH_2)_{1-4}CF_3$ 及 $-(CH_2)_{1-4}CHF_2$ 。

亦可在式(I)之雙環之下環上存在各種取代基。在一些實施例中， R^{5a1} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈或直鏈)及己基(分支鏈或直鏈)。在一些實施例中， R^{5a1} 可為甲基。在其他實施例中， R^{5a1} 可為未經取代之 C_{3-6} 環烷基。舉例而言， R^{5a1} 可為以下未經取代之環烷基中之一者：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在其他實施例中， R^{5a1} 可為 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 。舉例而言， R^{5a1} 可為 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 。

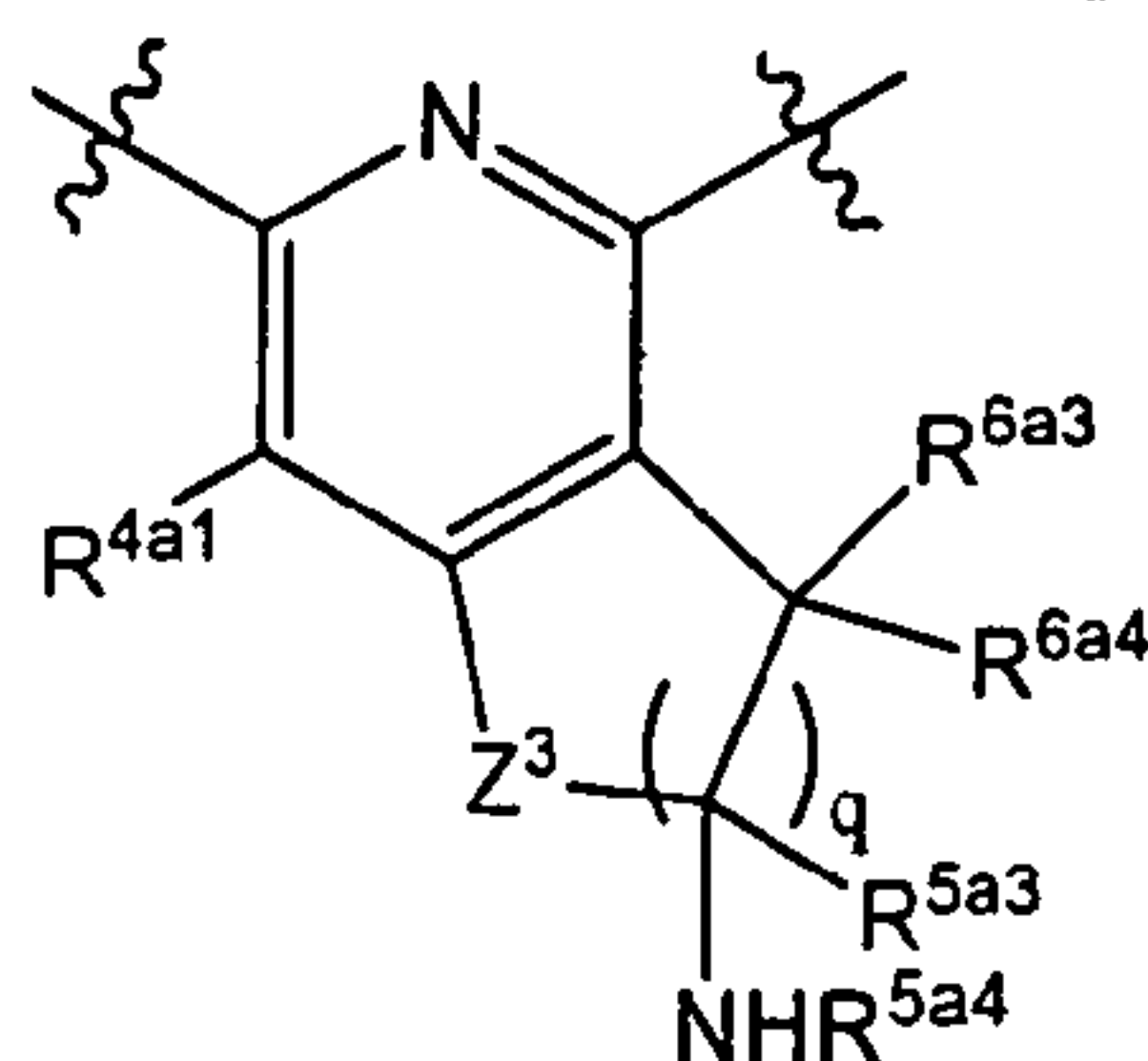
在一些實施例中， R^{5a2} 可為氫。在其他實施例中， R^{5a2} 可為羥基。在其他實施例中， R^{5a2} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^{5a2} 可為視情況經取代之單環雜環基。舉例而言， R^{5a2} 可為視情況經取代之3至6員單環雜環基。在一些實施例中， R^{5a2} 可為未經取代之3至6員單環雜環基。在一些實施例中， R^{5a2} 可為 $-C(=O)R^{5a5}$ ，其中 R^{5a5} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基(諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基)。在其他實施例中， R^{5a2} 可為未經取代之 $-C$ -醯胺基。適合的未經取代之 $-C$ -醯胺基之實例為 $-C(=O)NH_2$ 。在其他實施例中， R^{5a2} 可為 $-C(=NH)$ -未經取代之 C_{1-6} 烷基。適合的 C_{1-6} 烷基描述於本文中。在一些實施例中， R^{5a2} 可為 $-C(=NH)CH_3$ 。

在一些實施例中， R^{5a1} 及 R^{5a2} 可各自為氫。在其他實施例中， R^{5a1} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{5a2} 可為氫。在其他實施例中， R^{5a1} 可為未經取代之 C_{3-6} 環烷基，且 R^{5a2} 可為氫。在其他實施例中， R^{5a1} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{5a2} 可為羥基。在一些實施例中， R^{5a1} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{5a2} 可為 $-C(=O)R^{5a5}$ 。在其他實施例中， R^{5a1} 及

R^{5a2} 可各自為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^{5a1} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{5a2} 可為視情況經取代之3至6員單環雜環基。在其他實施例中， R^{5a1} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{5a2} 可為未經取代之-C-醯胺基。在一些實施例中， R^{5a1} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{5a2} 可為-C(=NH)-未經取代之 C_{1-6} 烷基。

在一些實施例中， p 可為1，且下環可為五員環。在其他實施例中， p 可為2，且下環可為六員環。在一些實施例中， R^{6a1} 及 R^{6a2} 可相同。在其他實施例中， R^{6a1} 及 R^{6a2} 可不同。在一些實施例中， R^{6a1} 及 R^{6a2} 中之一者可為氫且 R^{6a1} 及 R^{6a2} 中之另一者可為鹵素、未經取代之 C_{1-6} 烷基或羥基。在一些實施例中， R^{6a1} 及 R^{6a2} 中之一者可為氫且 R^{6a1} 及 R^{6a2} 中之另一者可為鹵素。在其他實施例中， R^{6a1} 及 R^{6a2} 中之一者可為氫且 R^{6a1} 及 R^{6a2} 中之另一者可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如本文所述之彼等基團。在其他實施例中， R^{6a1} 及 R^{6a2} 中之一者可為氫且 R^{6a1} 及 R^{6a2} 中之另一者可為羥基。在一些實施例中， R^{6a1} 及 R^{6a2} 可各自為氫。

在一些實施例中， Z^2 可為O（氧）。在其他實施例中， Z^2 可為 NR^Z 。當 Z^2 為 NR^Z 時， Z^2 可為NH。或者， NR^Z 可為N(未經取代之 C_{1-4} 烷基)。未經取代之 C_{1-4} 烷基之實例描述於本文中。在一些實施例中， NR^Z 可為 $N(CH_3)$ 。在其他實施例中， Z^2 可為 $CR^{Z1}R^{Z2}$ ，其中 R^{Z1} 及 R^{Z2} 可獨立地為氫或未經取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^{Z1} 及 R^{Z2} 可各自為氫。在其他實施例中， R^{Z1} 及 R^{Z2} 可各自為未經取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^{Z1} 可為氫，且 R^{Z2} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。



在其他實施例中， L^1 可為。在一些實施例中， R^{5a3} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙

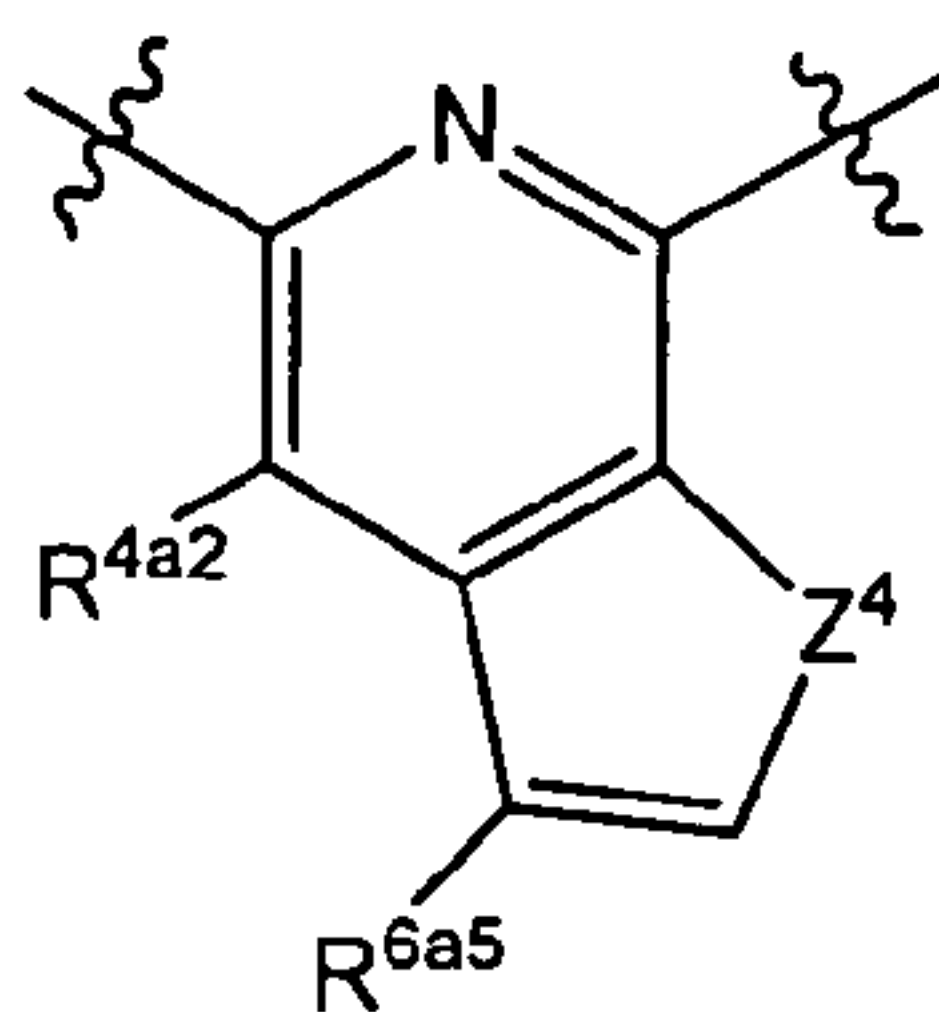
基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈或直鏈)及己基(分支鏈或直鏈)。在一些實施例中， R^{5a3} 可為甲基。在其他實施例中， R^{5a3} 可為未經取代之 C_{3-6} 環烷基。舉例而言， R^{5a3} 可為以下未經取代之環烷基中之一者：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在其他實施例中， R^{5a3} 可為 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 。舉例而言， R^{5a3} 可為 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 。

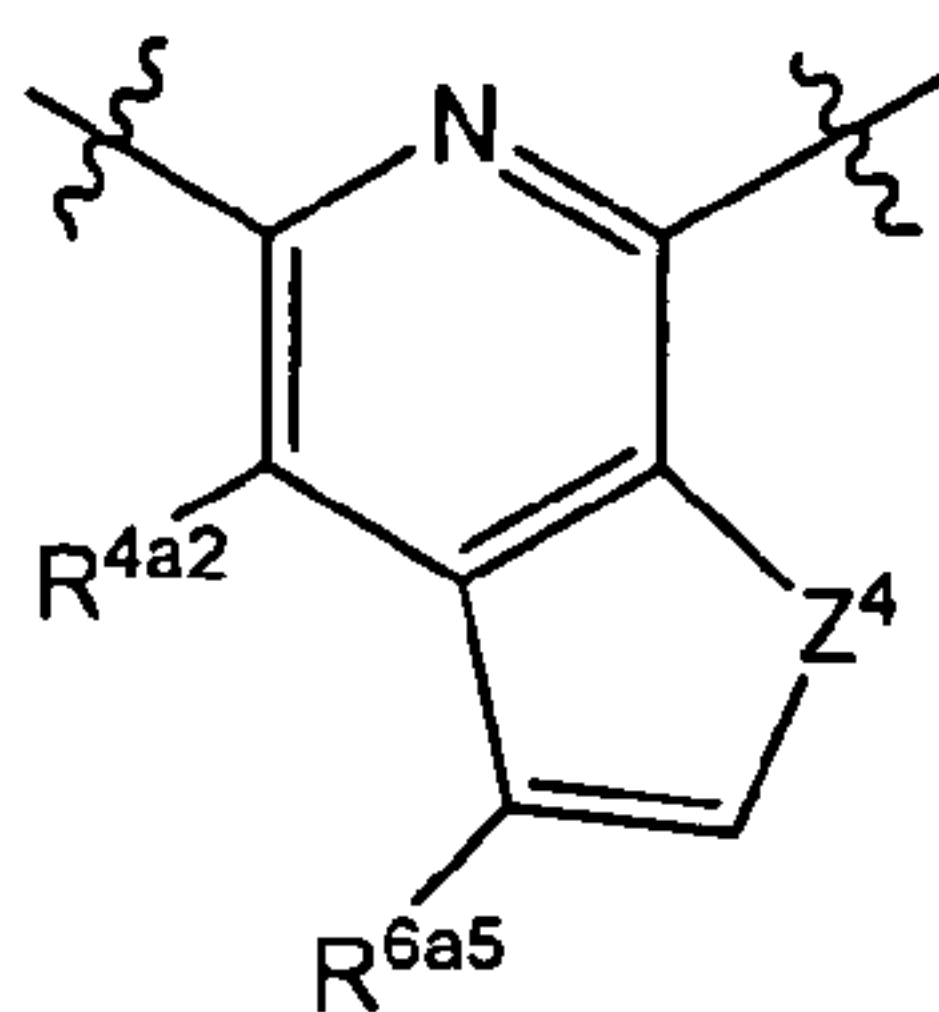
在一些實施例中， R^{5a4} 可為氫。在其他實施例中， R^{5a4} 可為羥基。在其他實施例中， R^{5a4} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^{5a4} 可為視情況經取代之單環雜環基。舉例而言， R^{5a4} 可為視情況經取代之3至6員單環雜環基。在一些實施例中， R^{5a4} 可為未經取代之3至6員單環雜環基。在一些實施例中， R^{5a4} 可為 $-C(=O)R^{5a5}$ ，其中 R^{5a5} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基(諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基)。在其他實施例中， R^{5a4} 可為未經取代之 $-C$ -醯胺基。適合的未經取代之 $-C$ -醯胺基之實例為 $-C(=O)NH_2$ 。在其他實施例中， R^{5a4} 可為 $-C(=NH)$ -未經取代之 C_{1-6} 烷基。適合的 C_{1-6} 烷基描述於本文中。在一些實施例中， R^{5a4} 可為 $-C(=NH)CH_3$ 。

在一些實施例中， R^{5a3} 及 R^{5a4} 可各自為氫。在其他實施例中， R^{5a3} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{5a4} 可為氫。在其他實施例中， R^{5a3} 可為未經取代之 C_{3-6} 環烷基，且 R^{5a4} 可為氫。在其他實施例中， R^{5a3} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{5a4} 可為羥基。在一些實施例中， R^{5a3} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{5a4} 可為 $-C(=O)R^{5a5}$ 。在其他實施例中， R^{5a3} 及 R^{5a4} 可各自為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^{5a3} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{5a4} 可為視情況經取代之3至6員單環雜環基。在其他實施例中， R^{5a3} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{5a4} 可為未經取代之 $-C$ -醯胺基。在一些實施例中， R^{5a3} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{5a4} 可為 $-C(=NH)$ -未經取代之 C_{1-6} 烷基。

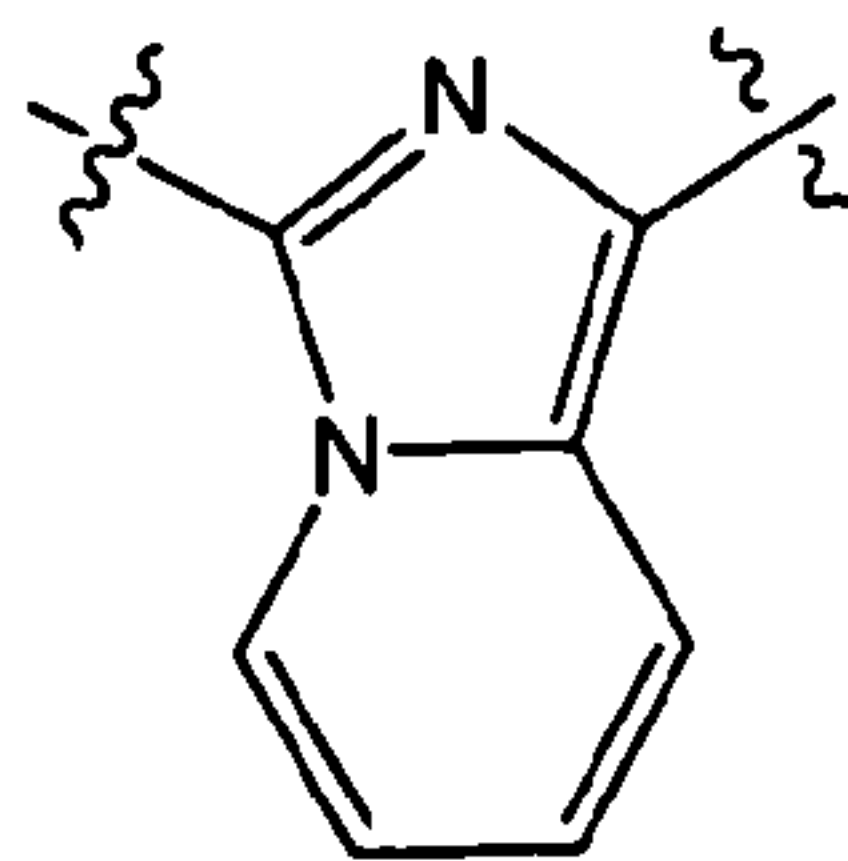
在一些實施例中， q 可為1，且下環可為五員環。在其他實施例中， q 可為2，且下環可為六員環。在一些實施例中， R^{6a3} 及 R^{6a4} 可相同。在其他實施例中， R^{6a3} 及 R^{6a4} 可不同。在一些實施例中， R^{6a3} 及 R^{6a4} 中之一者可為氫且 R^{6a3} 及 R^{6a4} 中之另一者可為鹵素、未經取代之 C_{1-6} 烷基或羥基。在一些實施例中， R^{6a3} 及 R^{6a4} 中之一者可為氫且 R^{6a3} 及 R^{6a4} 中之另一者可為鹵素。在其他實施例中， R^{6a3} 及 R^{6a4} 中之一者可為氫且 R^{6a3} 及 R^{6a4} 中之另一者可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如本文所述之彼等基團。在其他實施例中， R^{6a3} 及 R^{6a4} 中之一者可為氫且 R^{6a3} 及 R^{6a4} 中之另一者可為羥基。在一些實施例中， R^{6a3} 及 R^{6a4} 可各自為氫。

在一些實施例中， Z^3 可為O（氧）。在其他實施例中， Z^3 可為 NR^{Z3} 。當 Z^3 為 NR^{Z3} 時， Z^3 可為NH。或者， NR^{Z3} 可為N(未經取代之 C_{1-4} 烷基)。未經取代之 C_{1-4} 烷基之實例描述於本文中。在一些實施例中， NR^{Z3} 可為 $N(CH_3)$ 。在其他實施例中， Z^3 可為 $CR^{Z4}R^{Z5}$ ，其中 R^{Z4} 及 R^{Z5} 可獨立地為氫或未經取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^{Z4} 及 R^{Z5} 可各自為氫。在其他實施例中， R^{Z4} 及 R^{Z5} 可各自為未經取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^{Z4} 可為氫，且 R^{Z5} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。



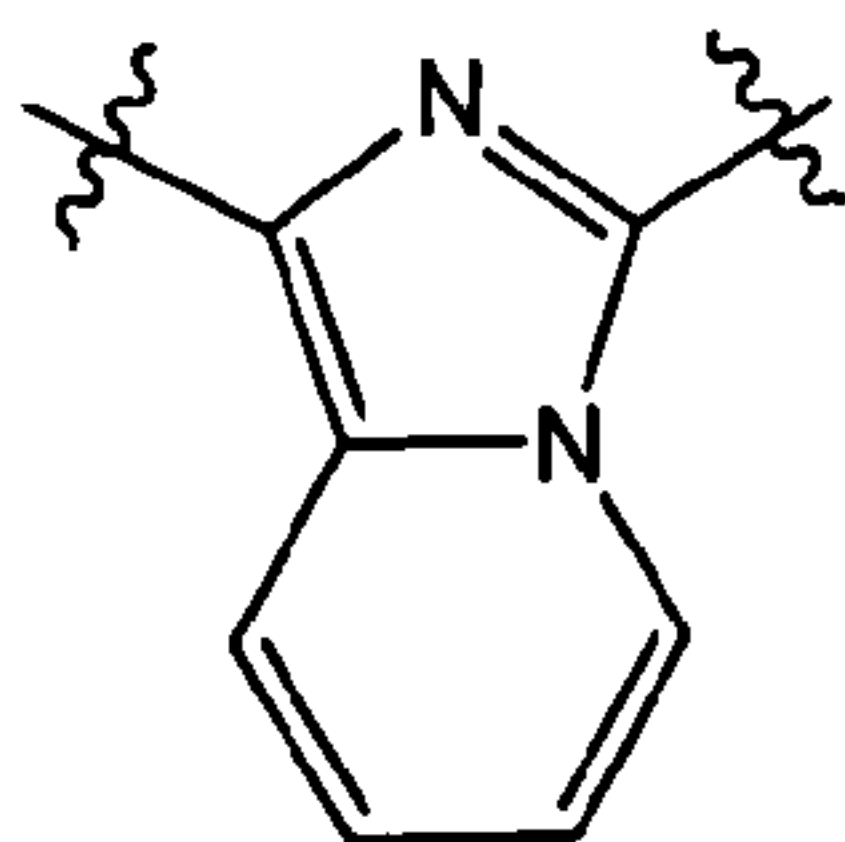
在其他實施例中， L^1 可為 。在一些實施例中， R^{4a2} 可為氫。在其他實施例中， R^{4a2} 可為鹵素。在其他實施例中， R^{4a2} 可為羥基。在其他實施例中， R^{4a2} 可為視情況經取代之 C_{1-8} 烷基，諸如本文所述之彼等基團。在一些實施例中， R^{4a2} 可為視情況經取代之 C_{1-8} 烷氧基。在其他實施例中， R^{4a2} 可為鹵烷基，例如 CF_3 。在一些實施例中， R^{6a5} 可為鹵素。在其他實施例中， R^{6a5} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。適合的未經取代之 C_{1-6} 烷基描述於本文中。在其他實施例中，

R^{6a5} 可為羥基。在一些實施例中， Z^4 可為O。在一些實施例中， Z^4 可為 NR^{Z6} ，例如NH或N(未經取代之 C_{1-4} 烷基)。在其他實施例中， Z^4 可為 $CR^{Z7}R^{Z8}$ 。當 Z^4 為 $CR^{Z7}R^{Z8}$ 時， R^{Z7} 及 R^{Z8} 中之每一者可為氫。或者，當 Z^4 為 $CR^{Z7}R^{Z8}$ 時， R^{Z7} 及 R^{Z8} 中之至少一者可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{Z7} 及 R^{Z8} 中之一者可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{Z7} 及 R^{Z8} 中之另一者可為氫。在其他實施例中， R^{Z7} 及 R^{Z8} 可各自為氫。

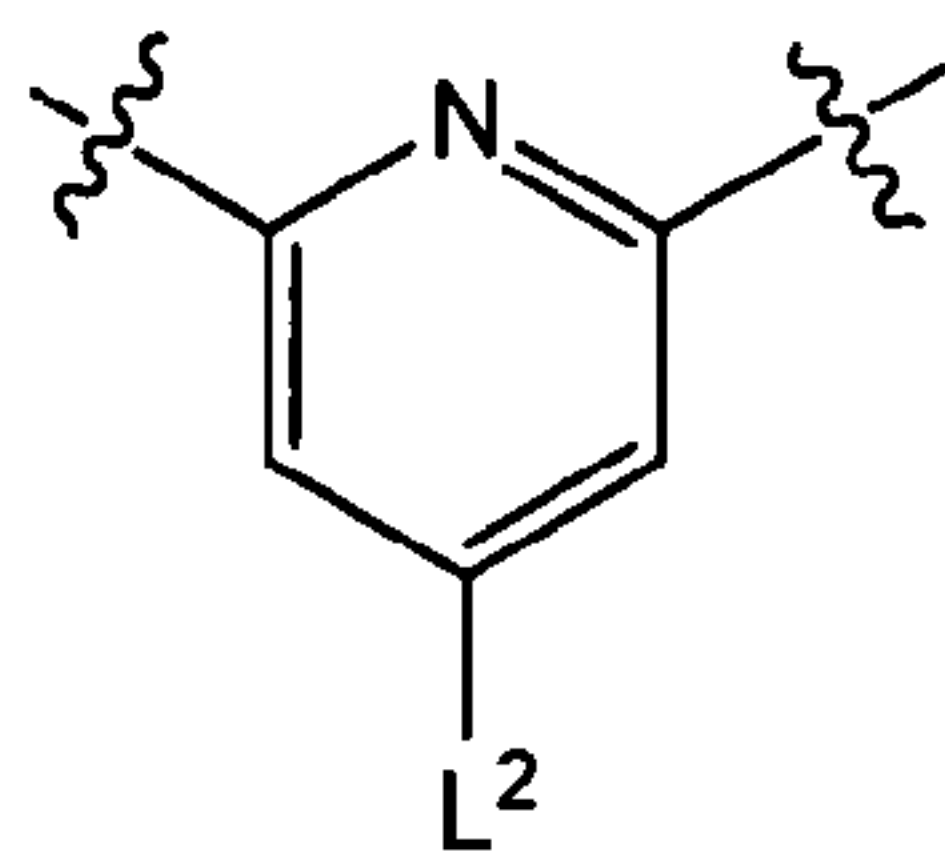
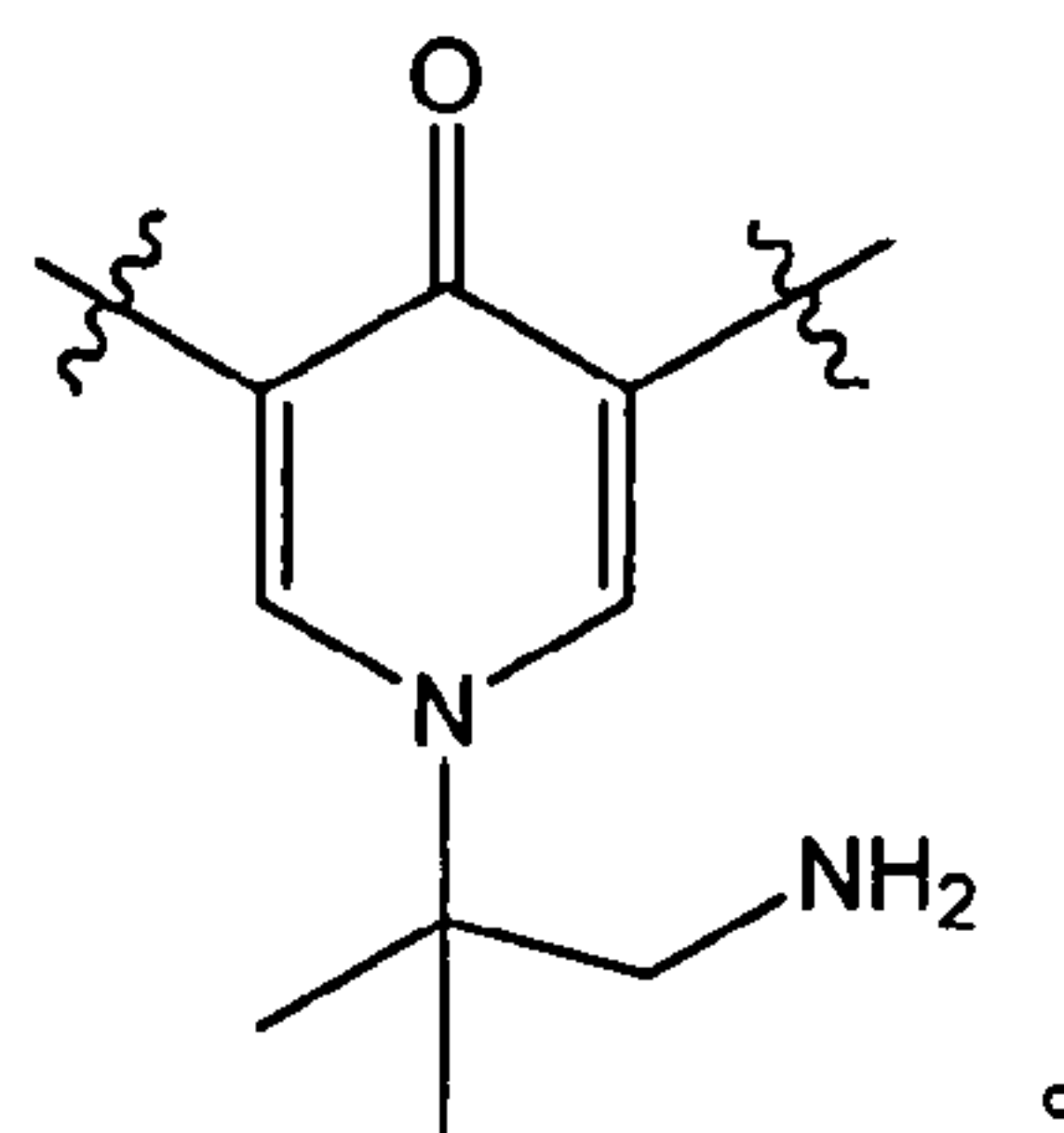


在一些實施例中， L^1 可為

。在其他實施例中， L^1 可為



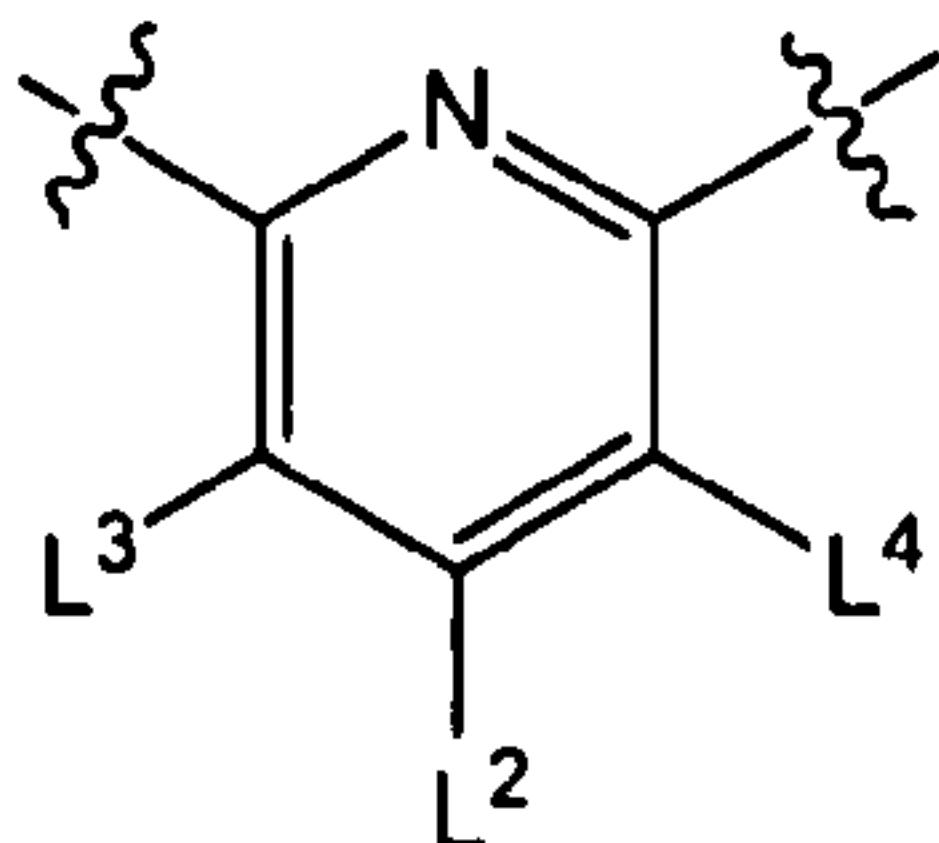
。在其他實施例中， L^1 可為



在一些實施例中， L^1 可為

。除 L^2 之外，吡啶基環可

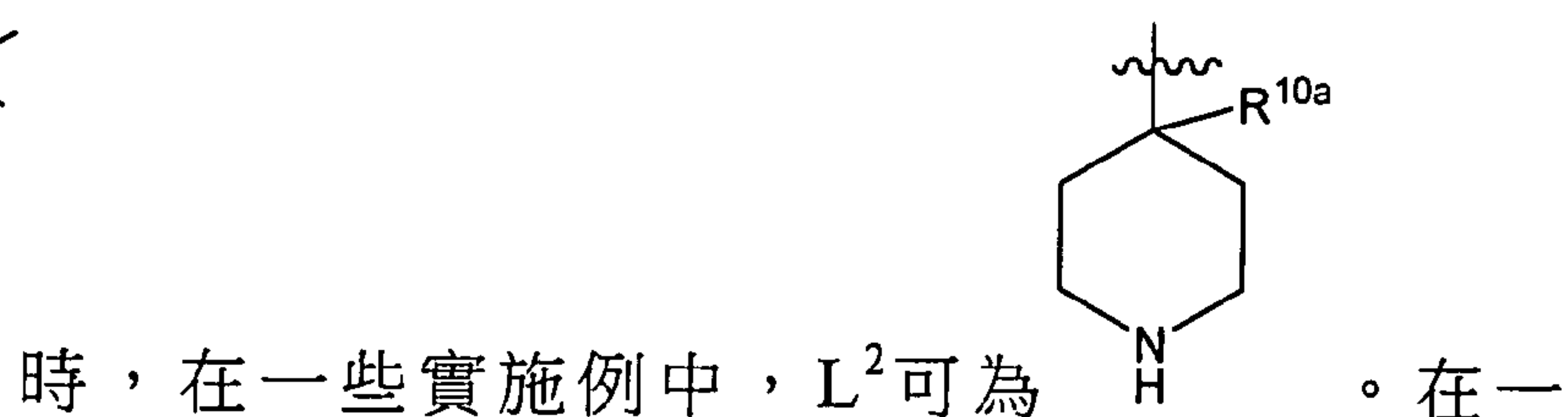
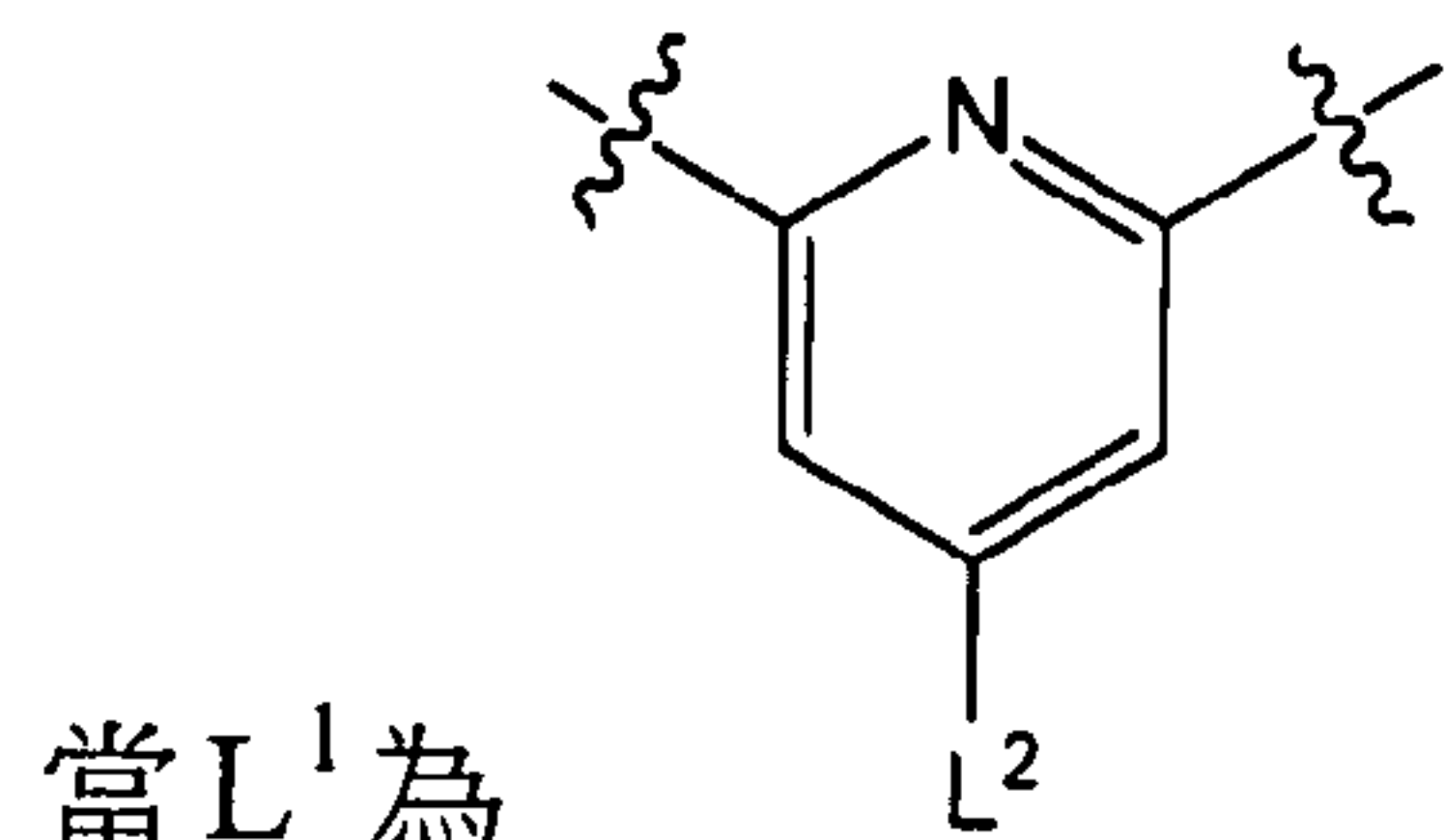
無進一步取代(如所示)或進一步經一個或兩個取代基取代，該一個或兩個取代基諸如在術語「經取代」中所列之彼等取代基。當存在兩個或兩個以上取代基時，取代基可相同或不同。舉例而言， L^1 可為



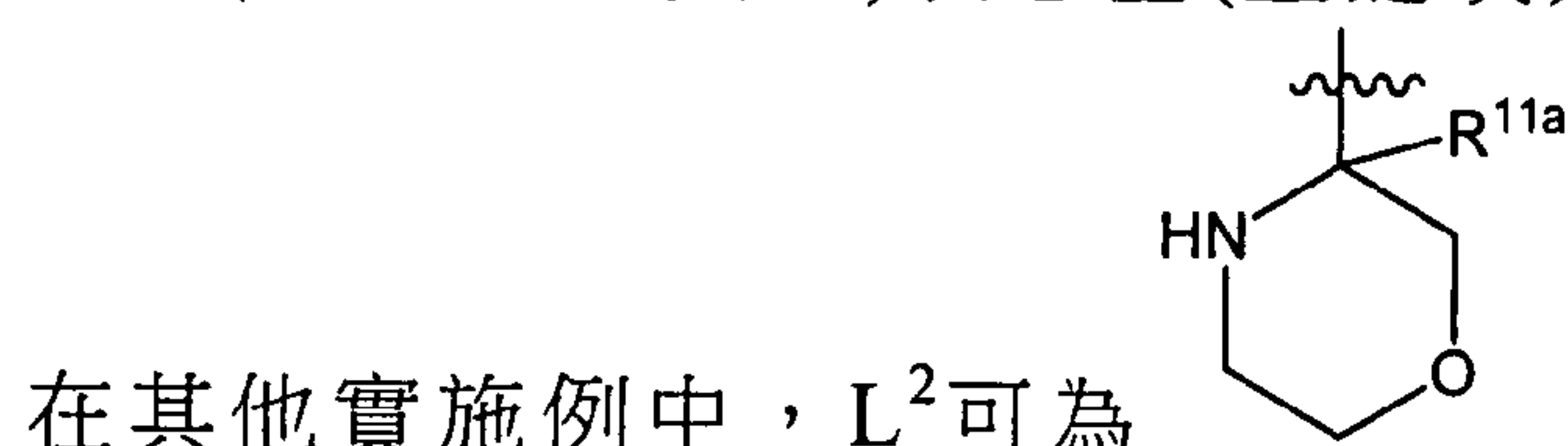
，其中 L^3 及 L^4 可獨立地選自氫、鹵素、羥基、視情況經

取代之 C_{1-8} 烷基、視情況經取代之 C_{2-8} 烯基、視情況經取代之 C_{2-8} 炔基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之羥基烷基、視

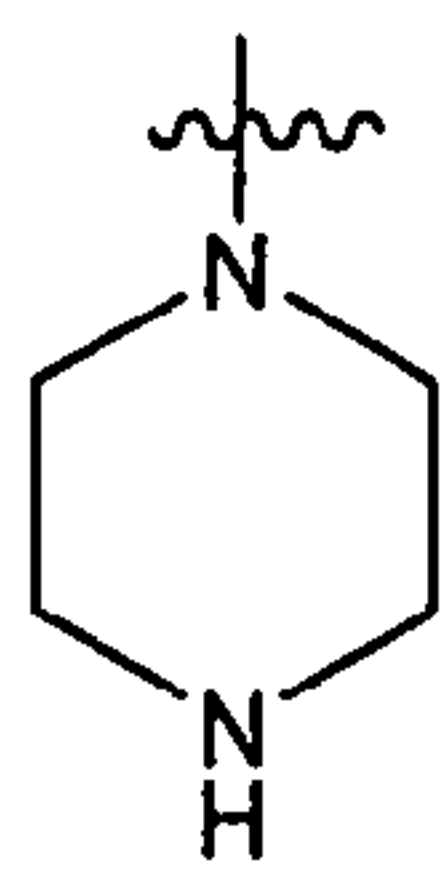
情況經取代之 C_{1-8} 烷氧基、視情況經取代之烷氧基烷基、胺基、經單取代之胺基、經二取代之胺基、鹵基(C_{1-8} 烷基)、鹵烷基、視情況經取代之O-醯胺基及視情況經取代之C-羧基。在一些實施例中， L^3 及 L^4 可各自為氫。



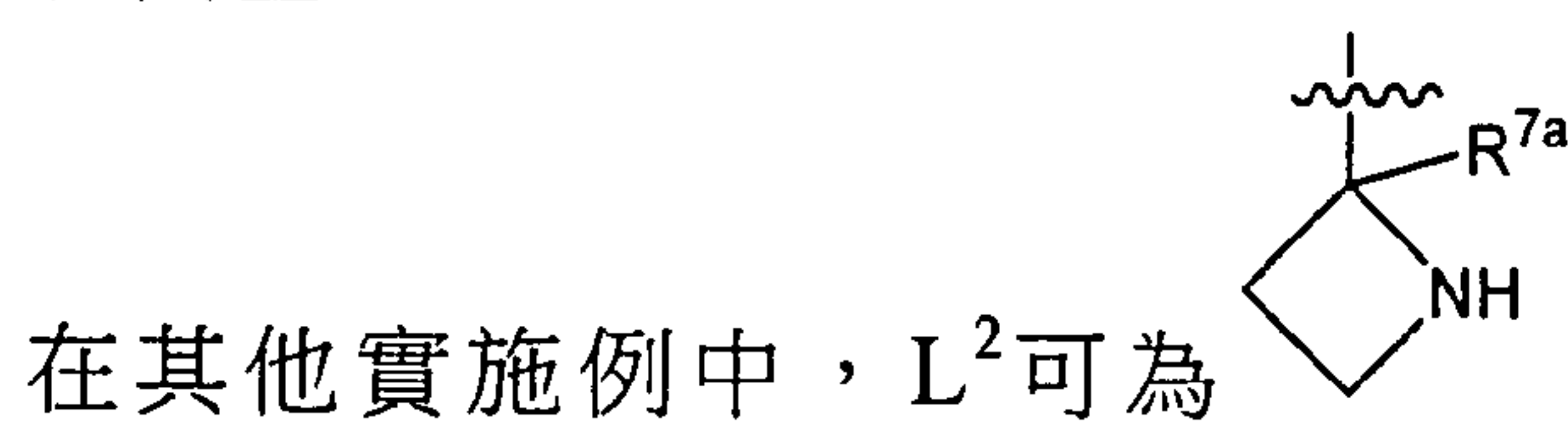
一些實施例中，哌啶基可未經取代(其中 R^{10a} 為氫)。在其他實施例中，哌啶基環可經一或多個選自術語「經取代」中所列之彼等取代基的取代基取代。舉例而言，在一些實施例中， R^{10a} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)。



在一些實施例中，當 R^{11a} 為氫時，嗎啉基環可未經取代。在其他實施例中，嗎啉基環可經例如一或多個取代基取代，該一或多個取代基包括在術語「經取代」中所列之彼等取代基。在一些實施例中， R^{11a} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。適合之 C_{1-6} 烷基的實例描述於本文中。

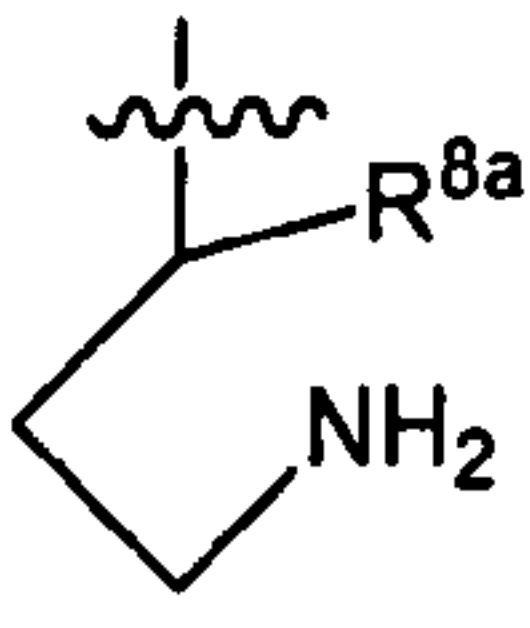


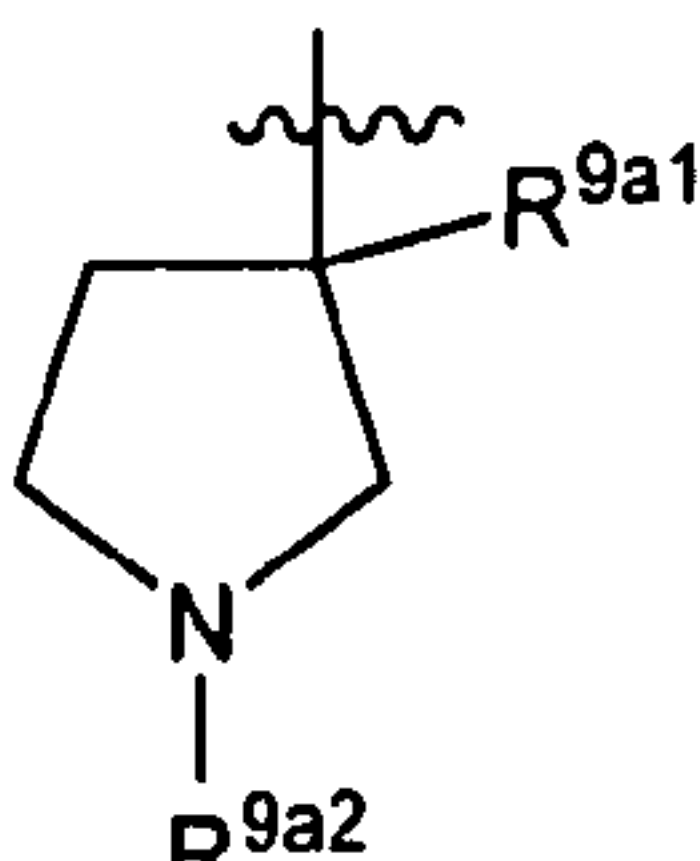
哌嗪基環可未經取代或經一或多個取代基取代，該一或多個取代基包括在術語「經取代」中所列之彼等取代基。

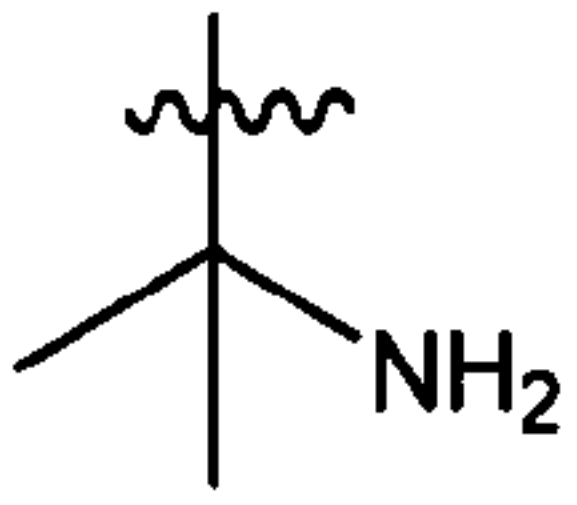
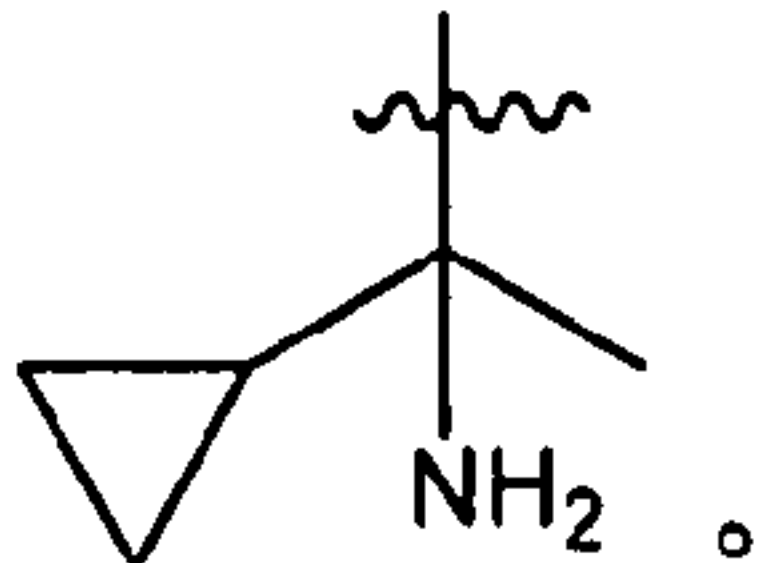


其中 R^{7a} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷

基。適合的未經取代之 C_{1-6} 烷基描述於本文中。在一些實施例中， R^{7a} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^{7a} 可為甲基。 L^2 之四員環可未經取代(如所示)或經取代。當經取代時，可存在一或多個取代基，且可能的取代基包括在術語「經取代」中所列之彼等取代基。

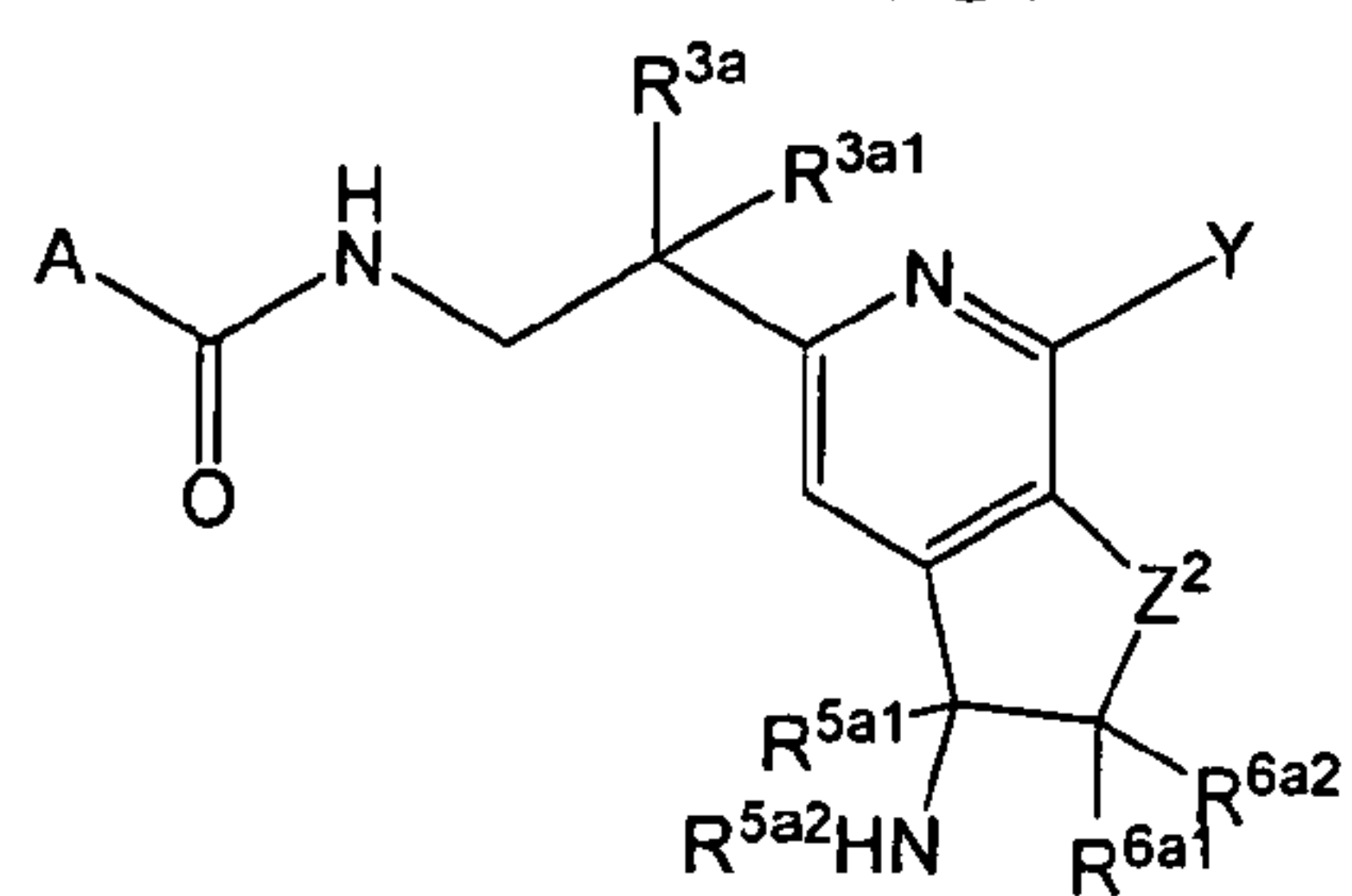
在一些實施例中， L^2 可為 ，其中 R^{8a} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。適合的未經取代之 C_{1-6} 烷基的實例描述於本文中。在一些實施例中， R^{8a} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^{8a} 可為甲基。吡啶基環與 L^2 之 NH_2 基團之間的伸烷基鏈可進一步經取代或未經取代，如所示。當經取代時，在伸烷基鏈上可存在一或多個取代基。可存在之適合取代基之實例包括在術語「經取代」中所列之彼等取代基。

在其他實施例中， L^2 可為 。在一些實施例中， R^{9a1} 及 R^{9a2} 可各自為氫。在其他實施例中， R^{9a1} 可為氫，且 R^{9a2} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^{9a1} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^{9a2} 可為氫。在其他實施例中， R^{9a1} 及 R^{9a2} 可各自為未經取代之 C_{1-6} 烷基。適合的未經取代之 C_{1-6} 烷基之實例描述於本文中。

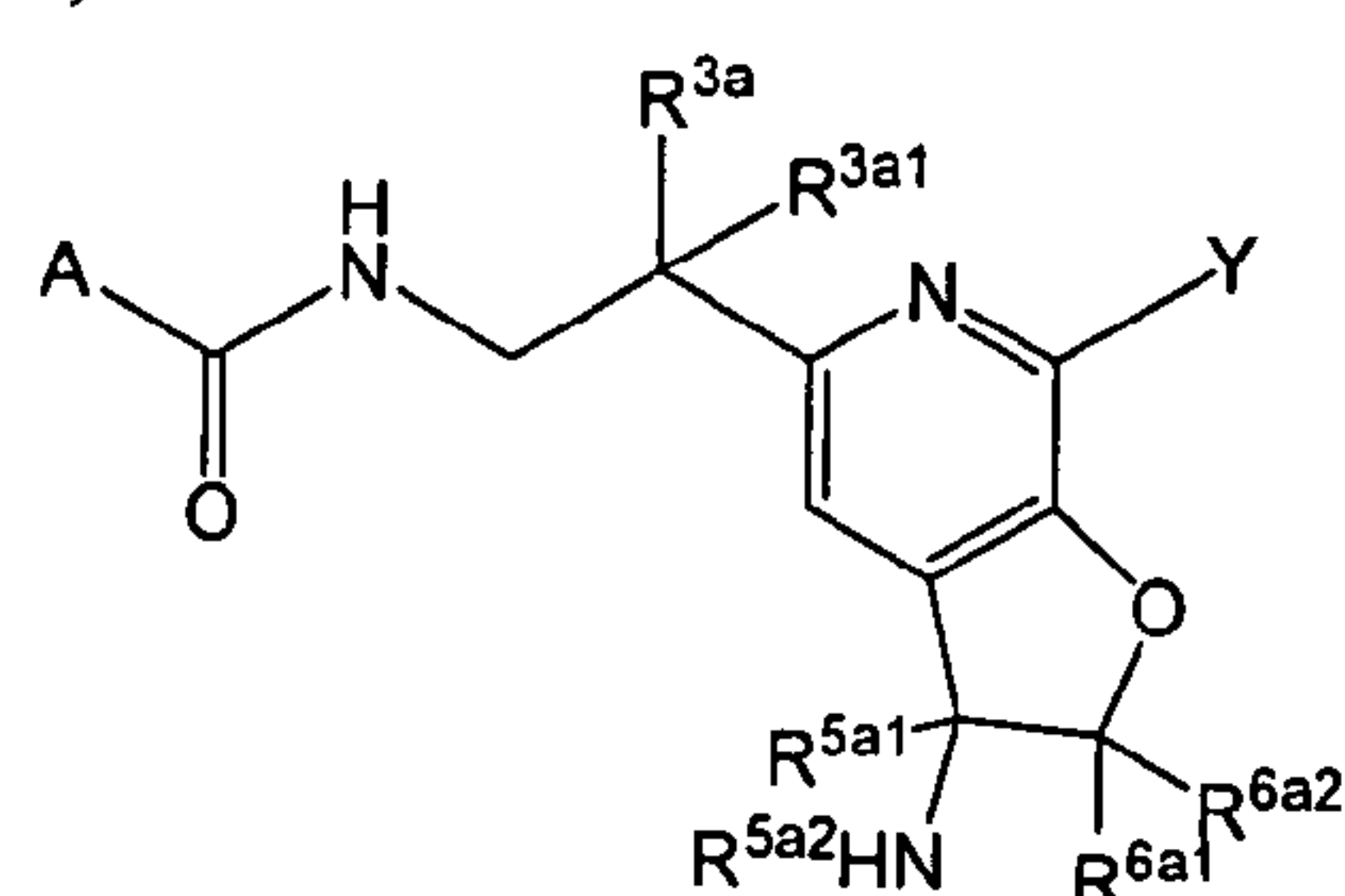
在其他實施例中， L^2 可為 。在其他實施例中， L^2 可為 。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有選自以下之結構：式(Ia)、式(Ia1)、式(Ia2)、式(Ia3)、式(Ib)、式(Ib1)、式(Ib2)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ig1)、式

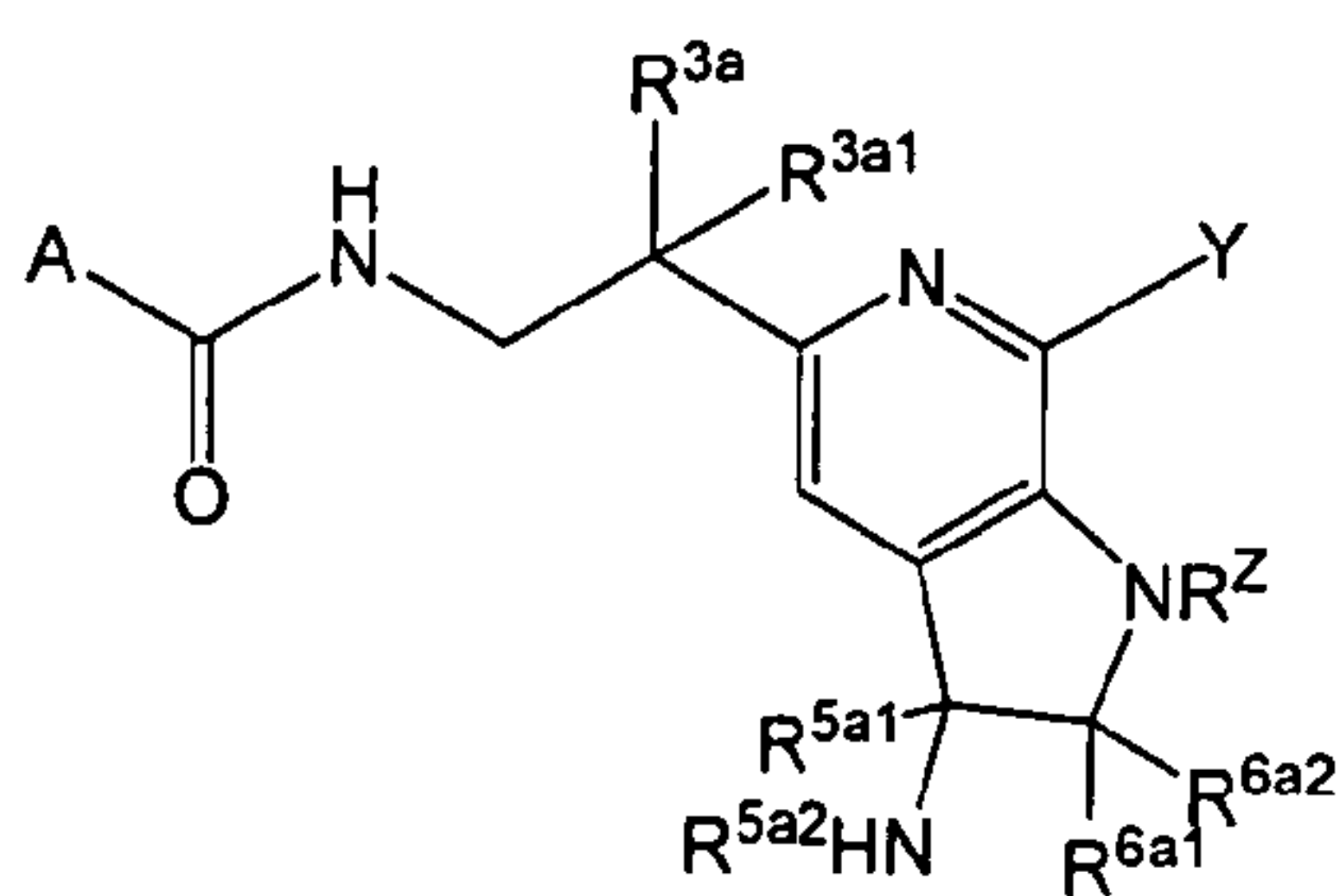
(Ig2)、式(Ig3)、式(Ig4)、式(Ig5)、式(Ig6)、式(Ih)、式(Ij)、式(Ik)、
式(II)、式(Im)、式(In)、式(In1)、式(In2)、式(In3)、式(Io)、式
(Io1)、式(Io2)、式(Ip)、式(Iq)及式(Ir)



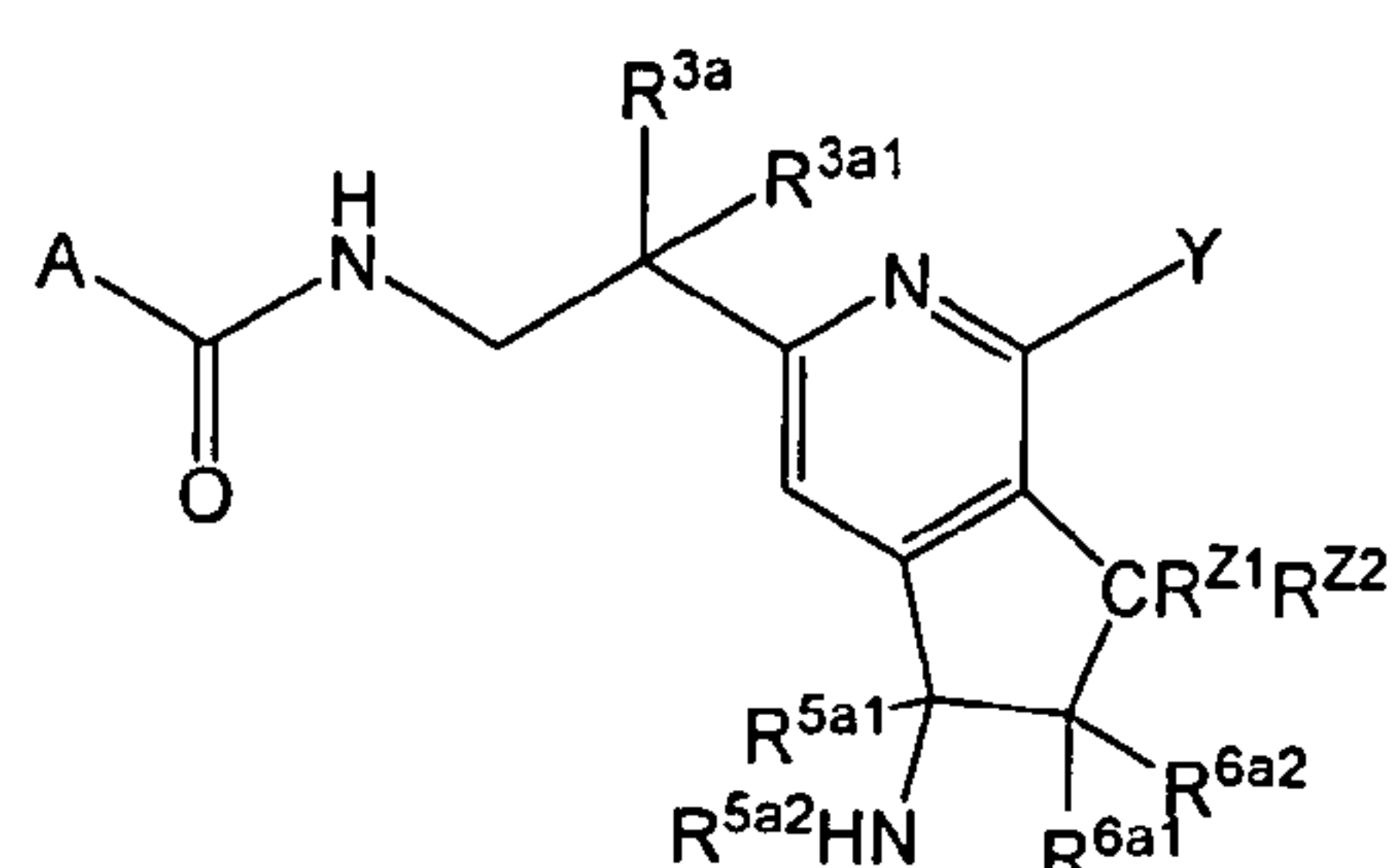
(Ia) 、



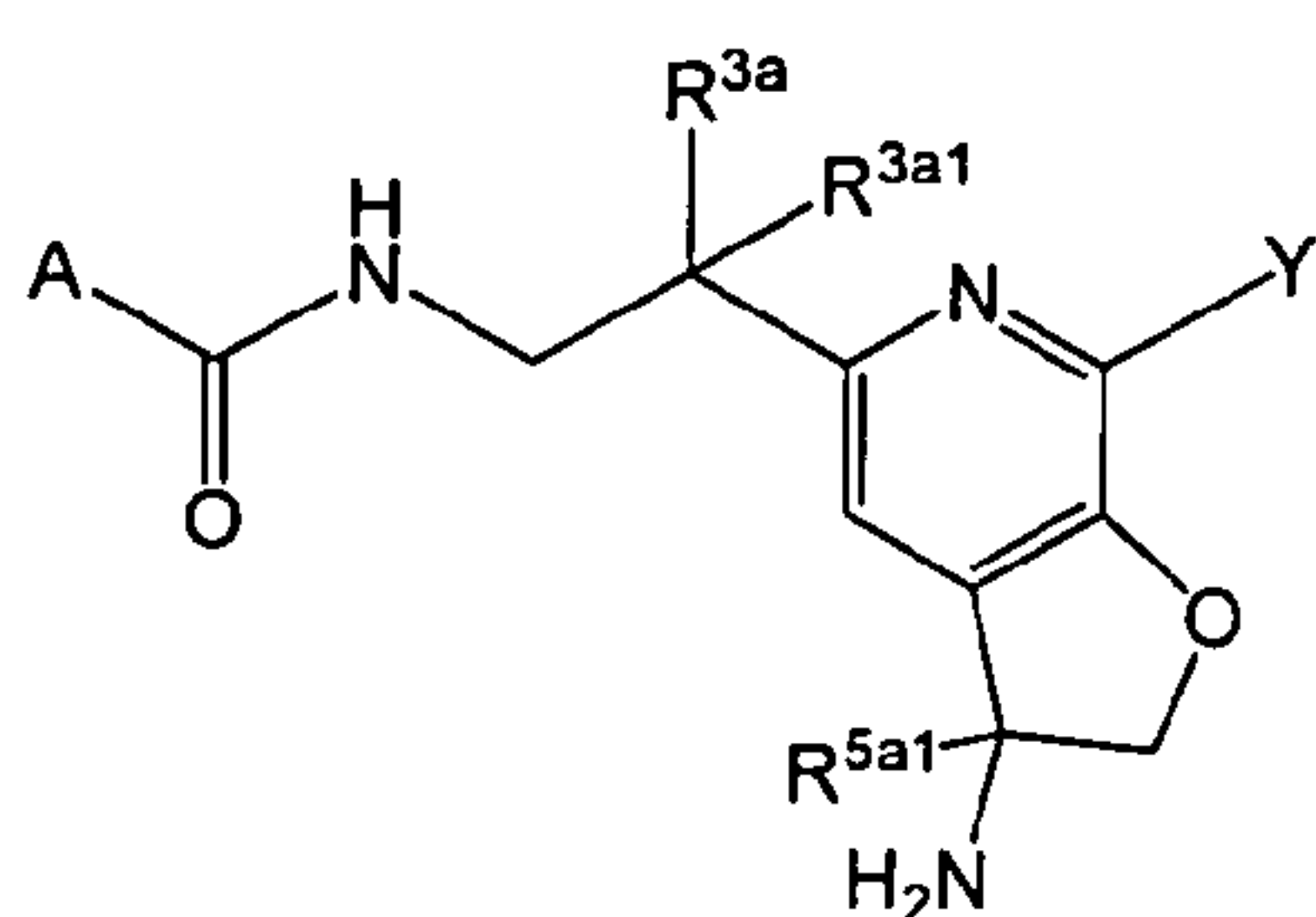
(Ia1) 、



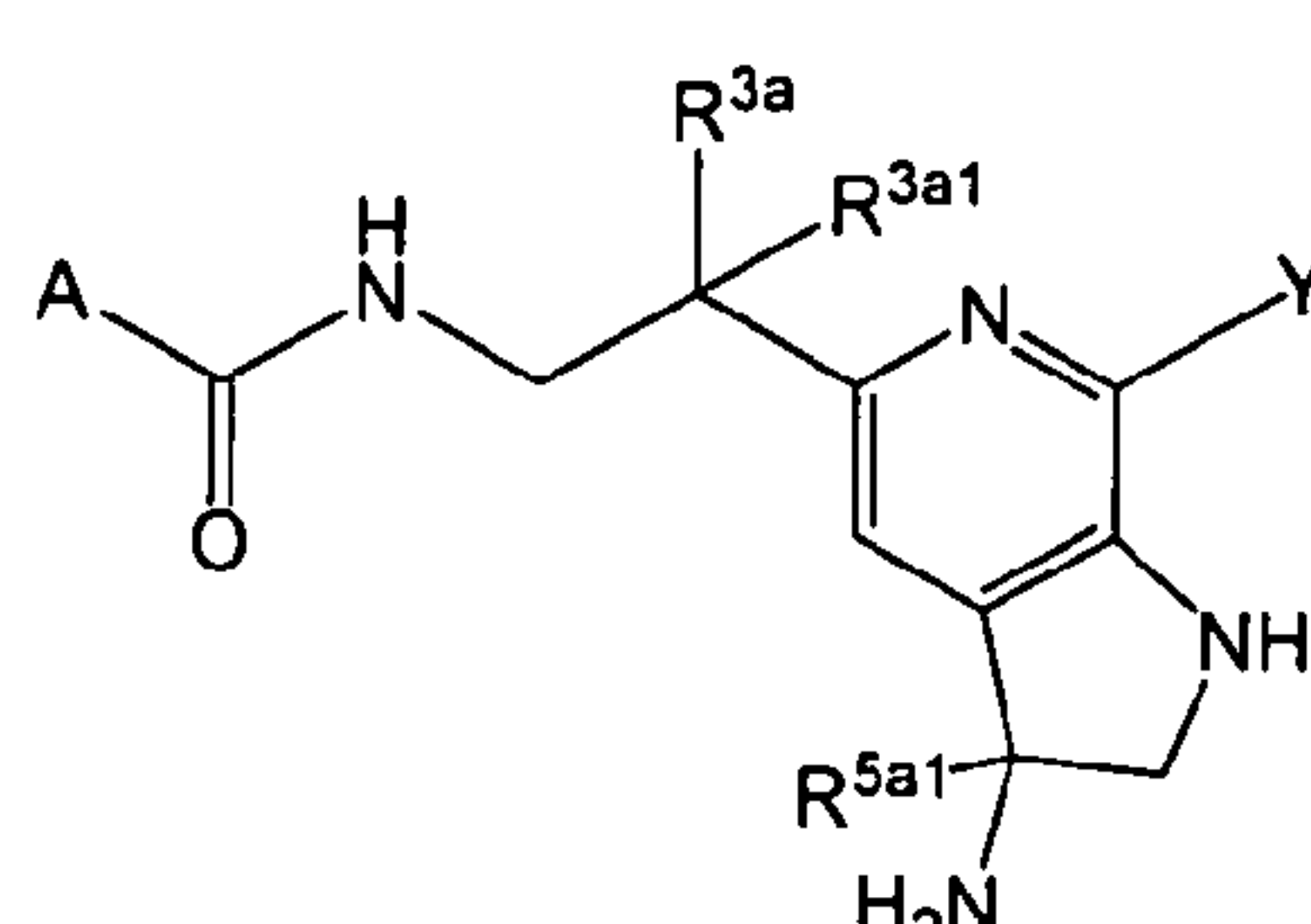
(Ia2) 、



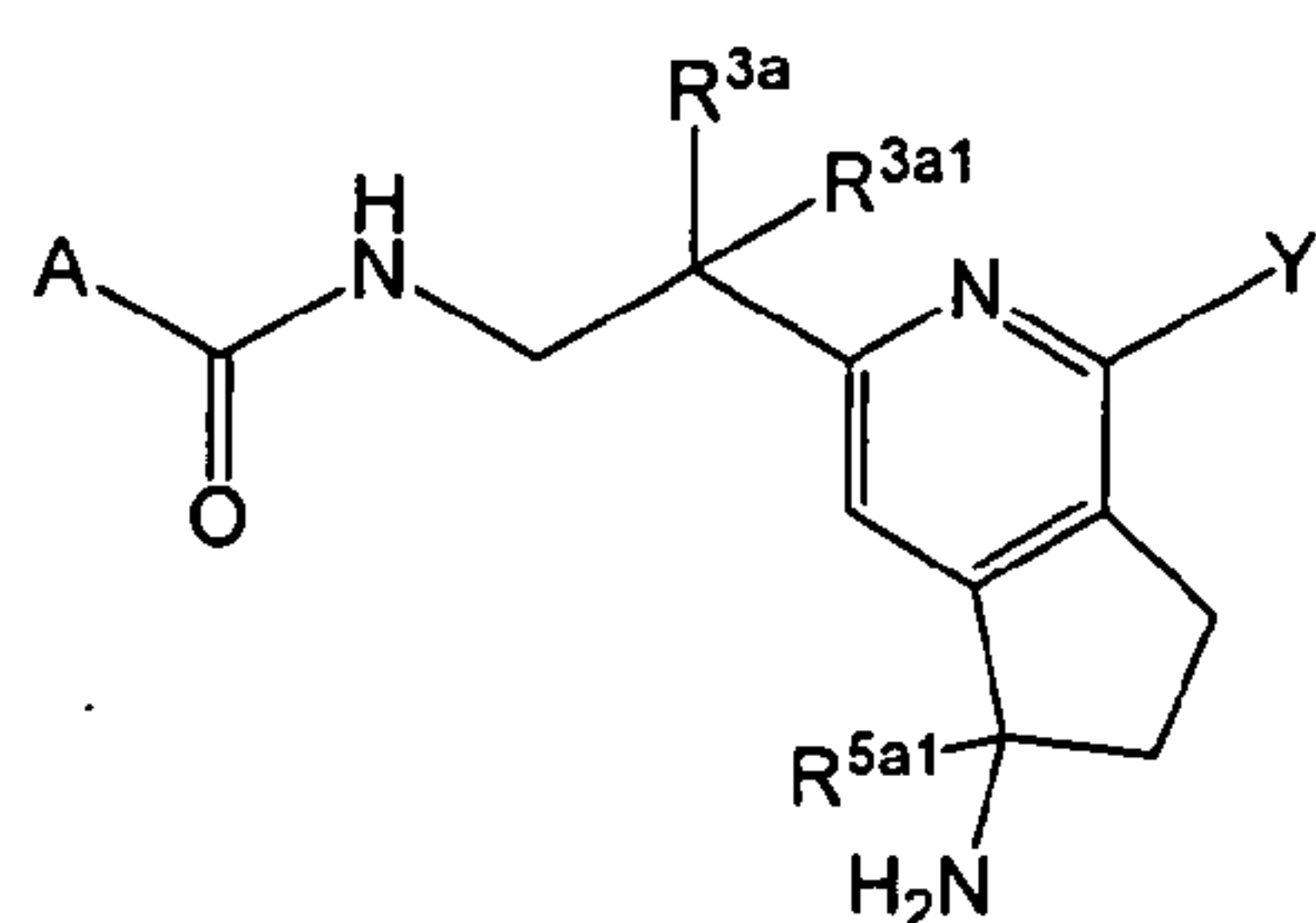
(Ia3) 、



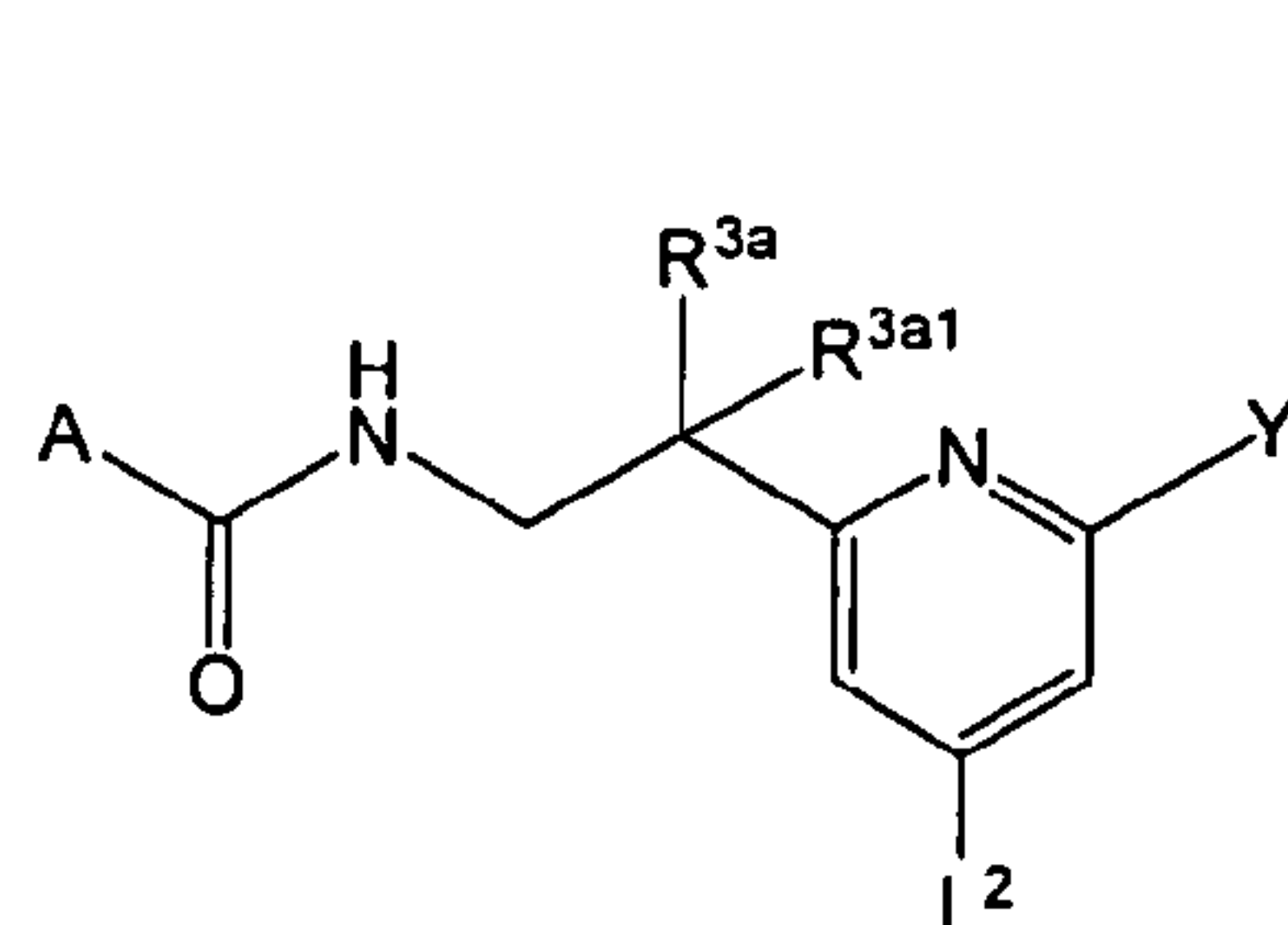
(Ib) 、



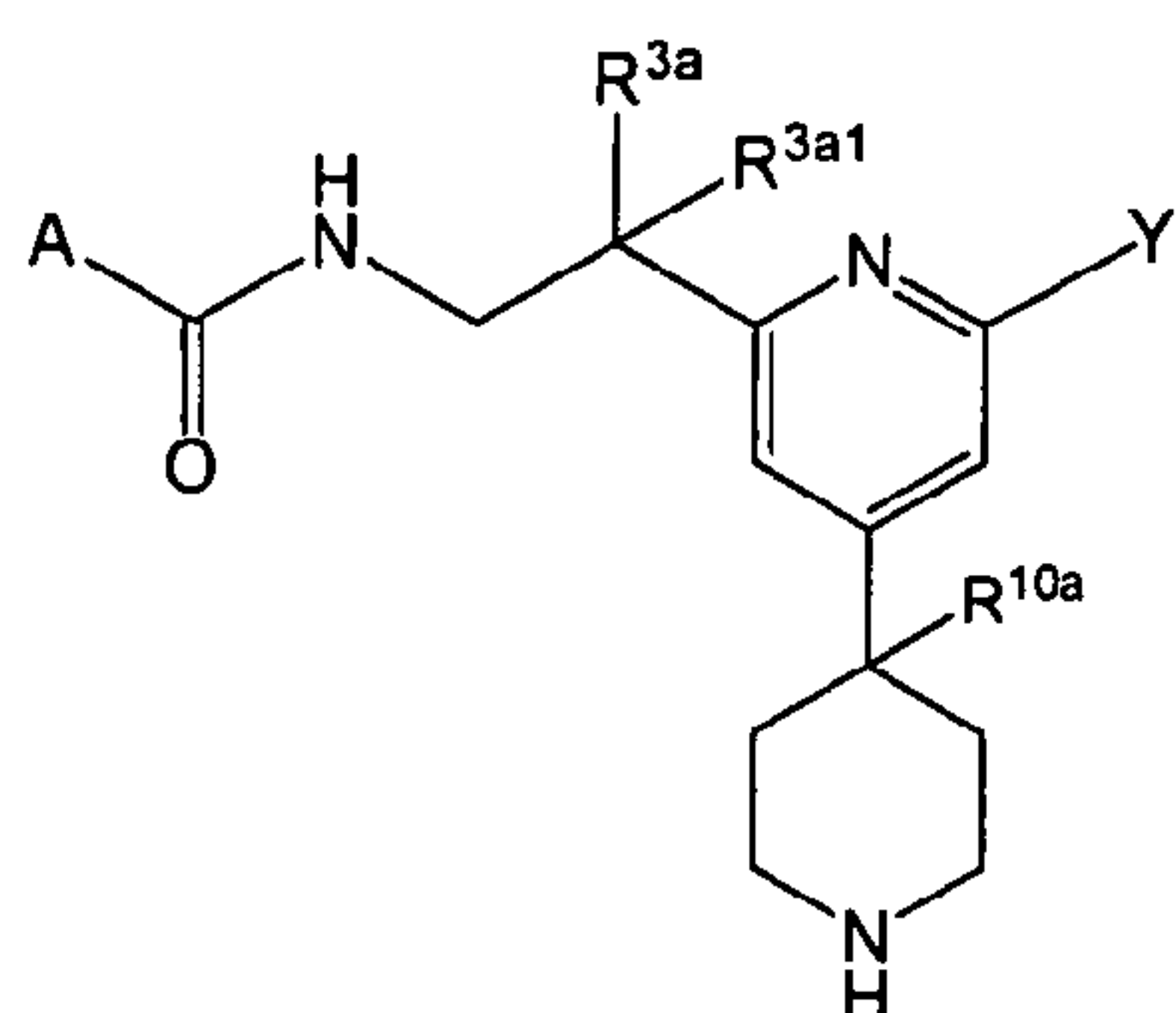
(Ib1) 、



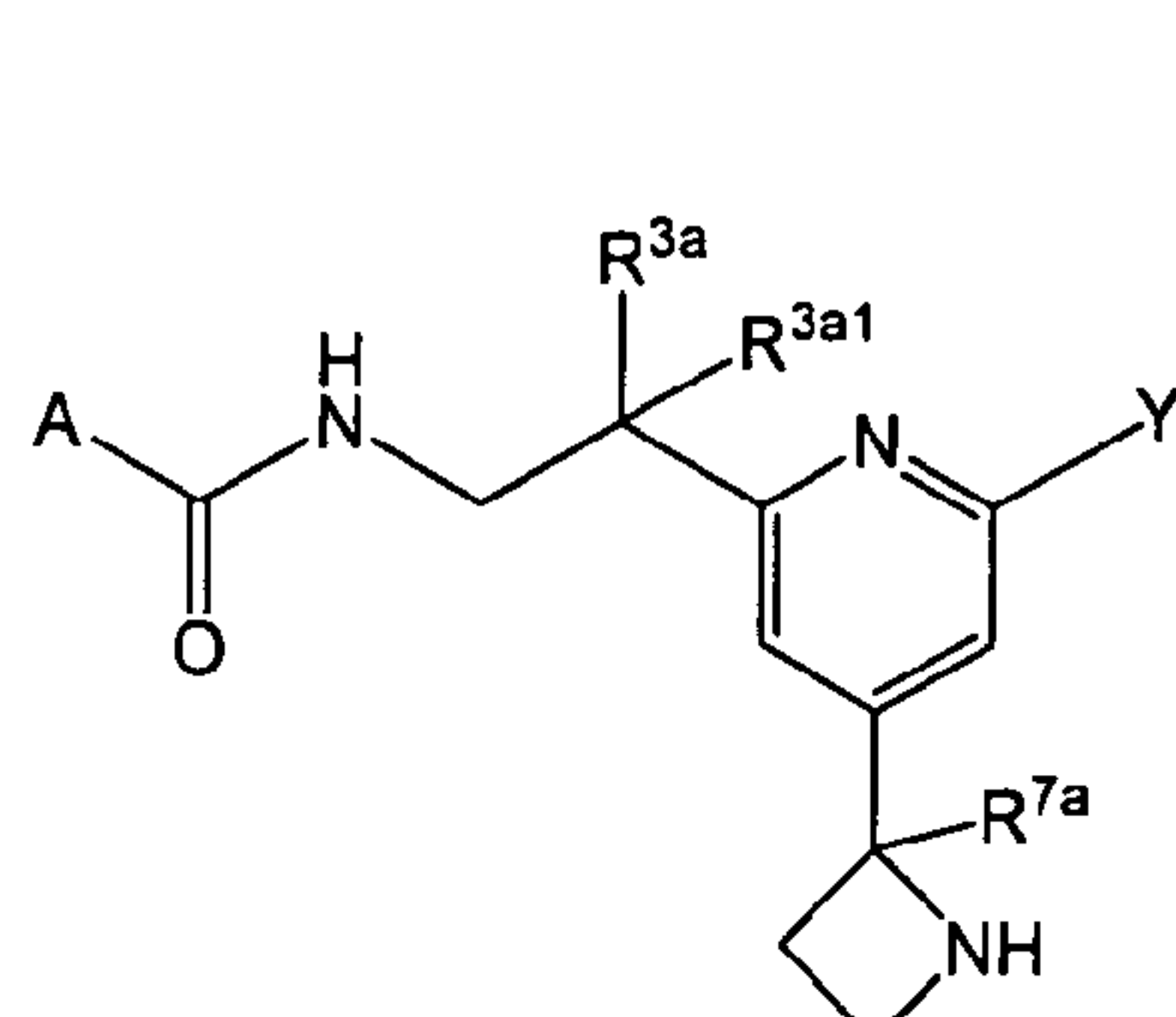
(Ib2) 、



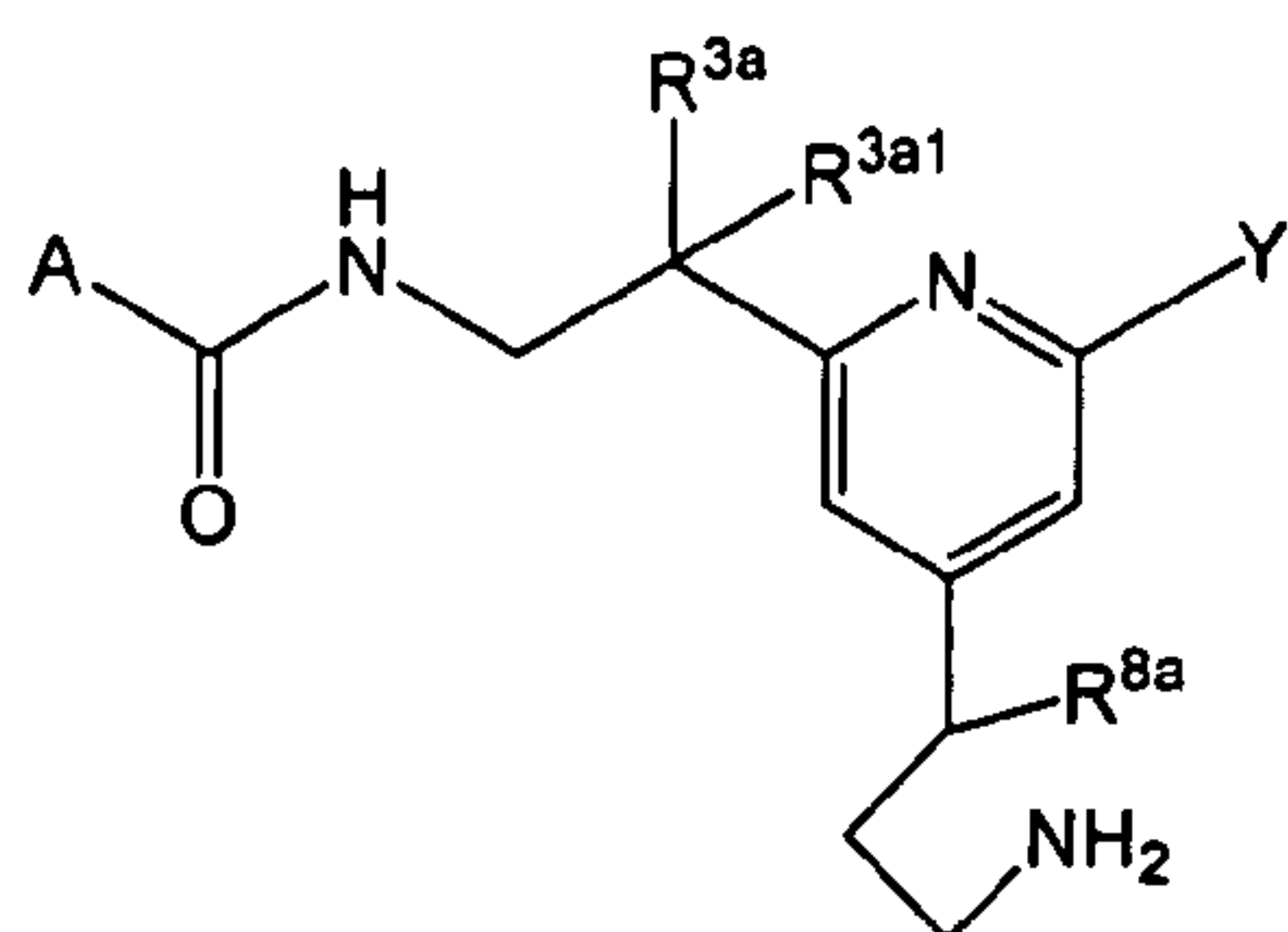
(Ic) 、



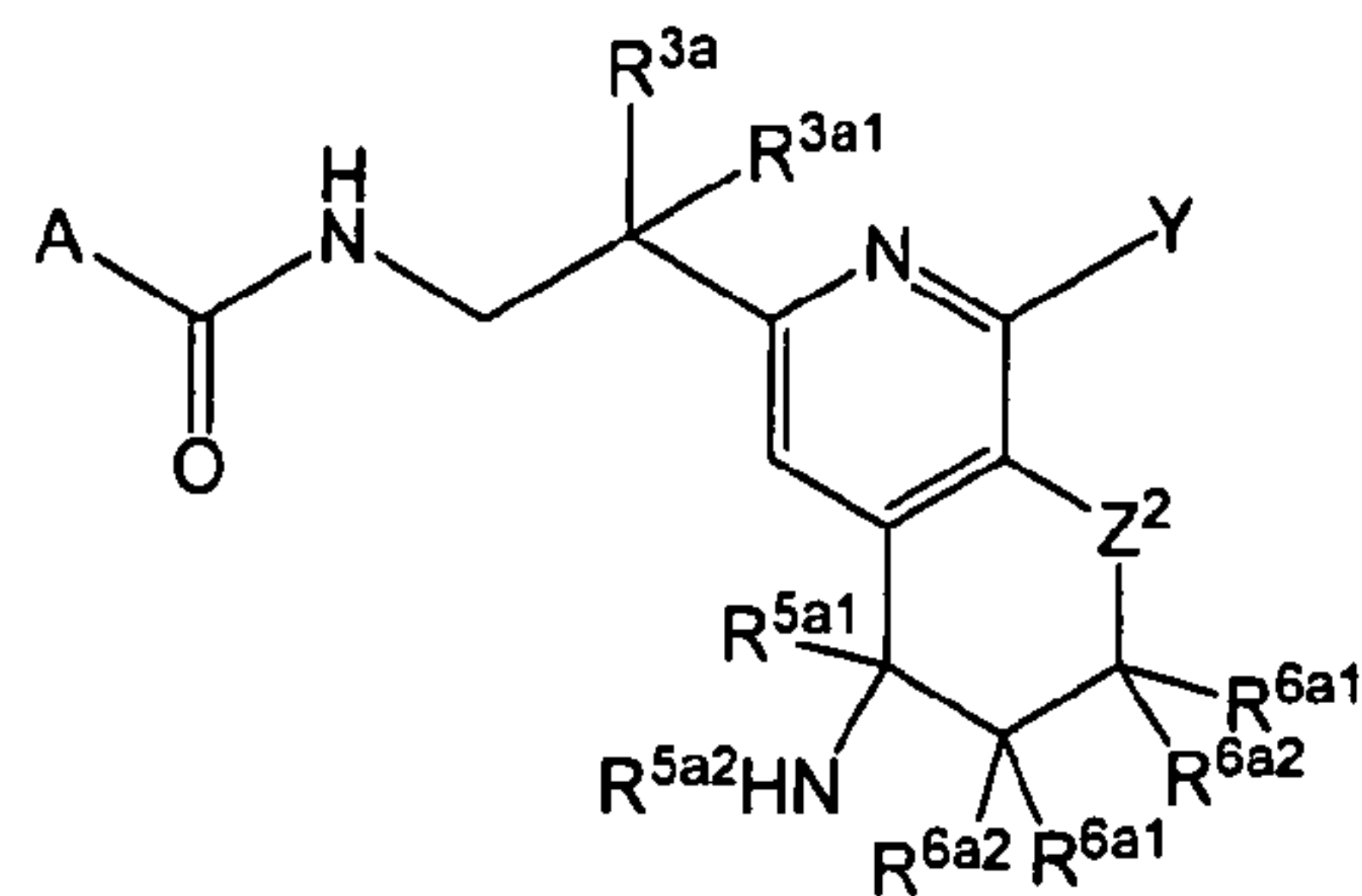
(Id) 、



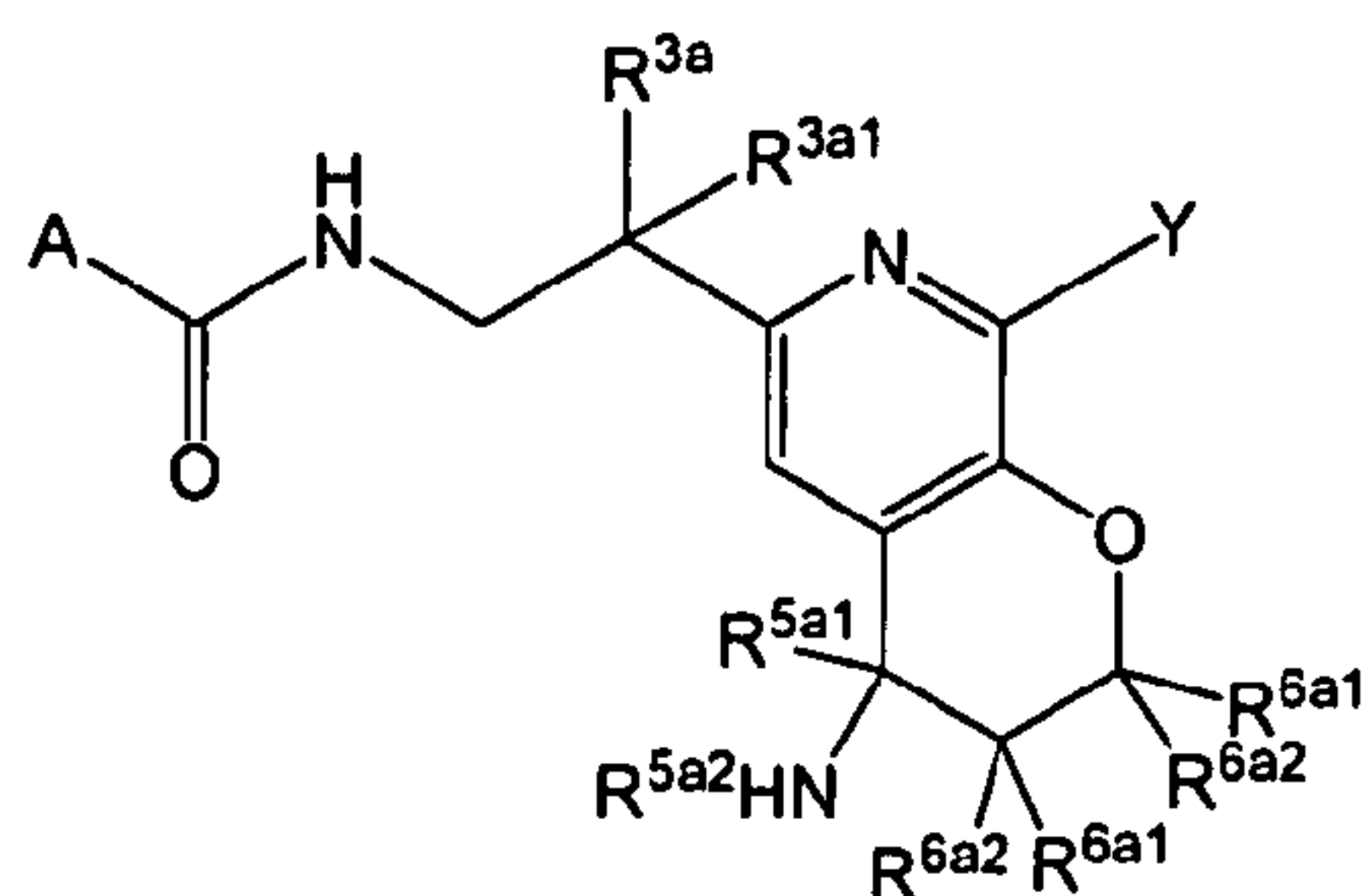
(Ie) 、



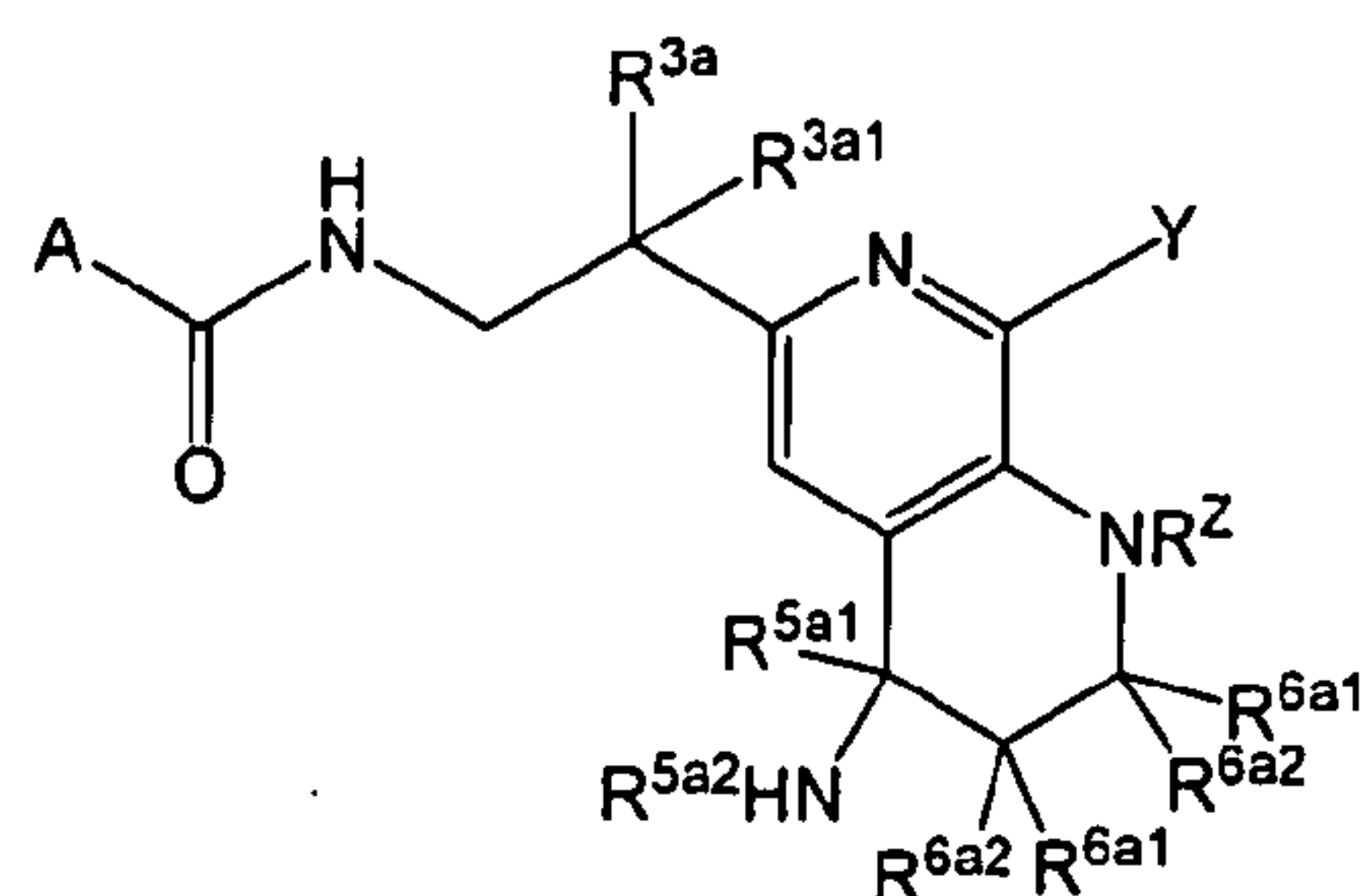
(If)



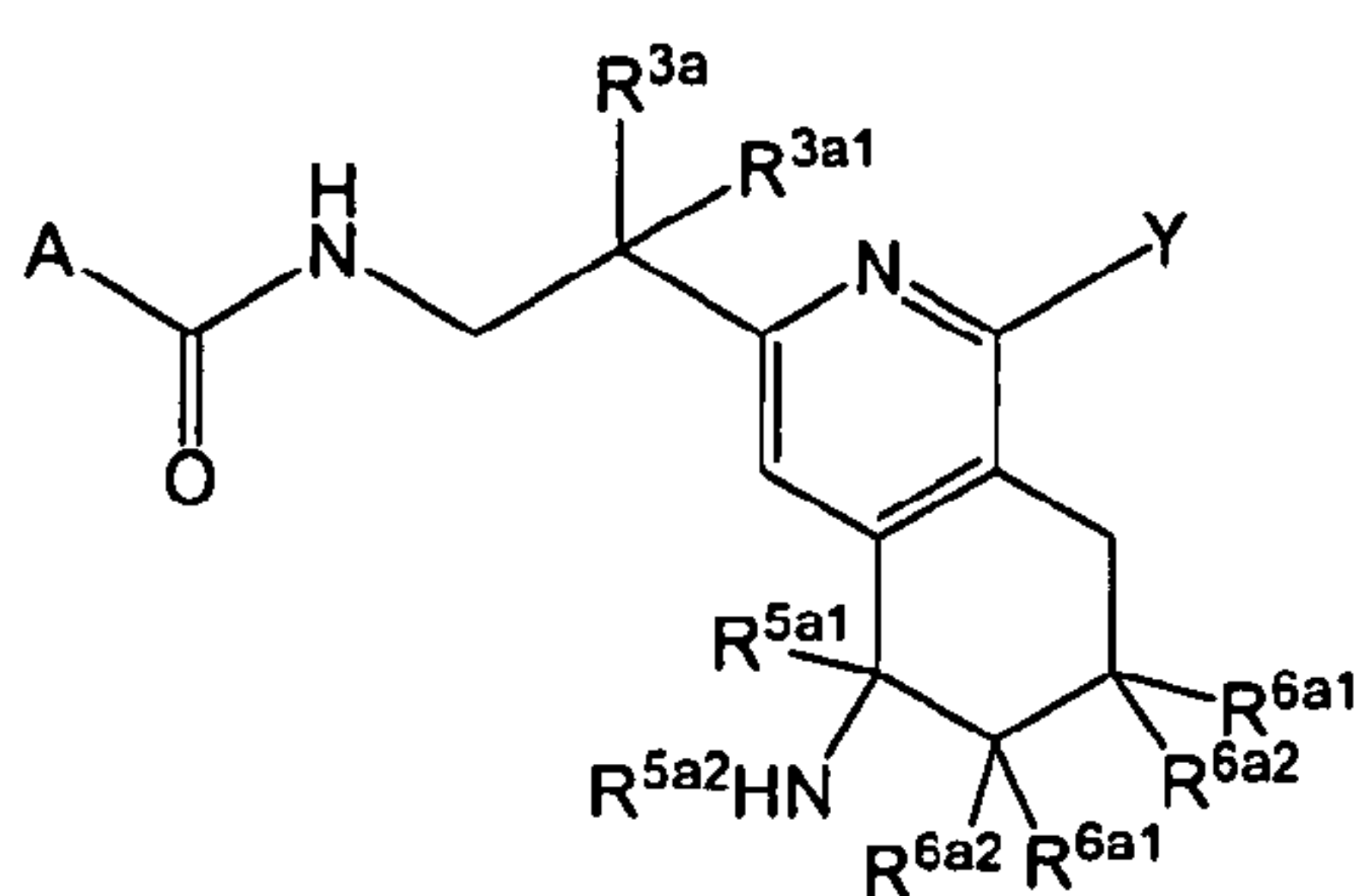
(Ig)



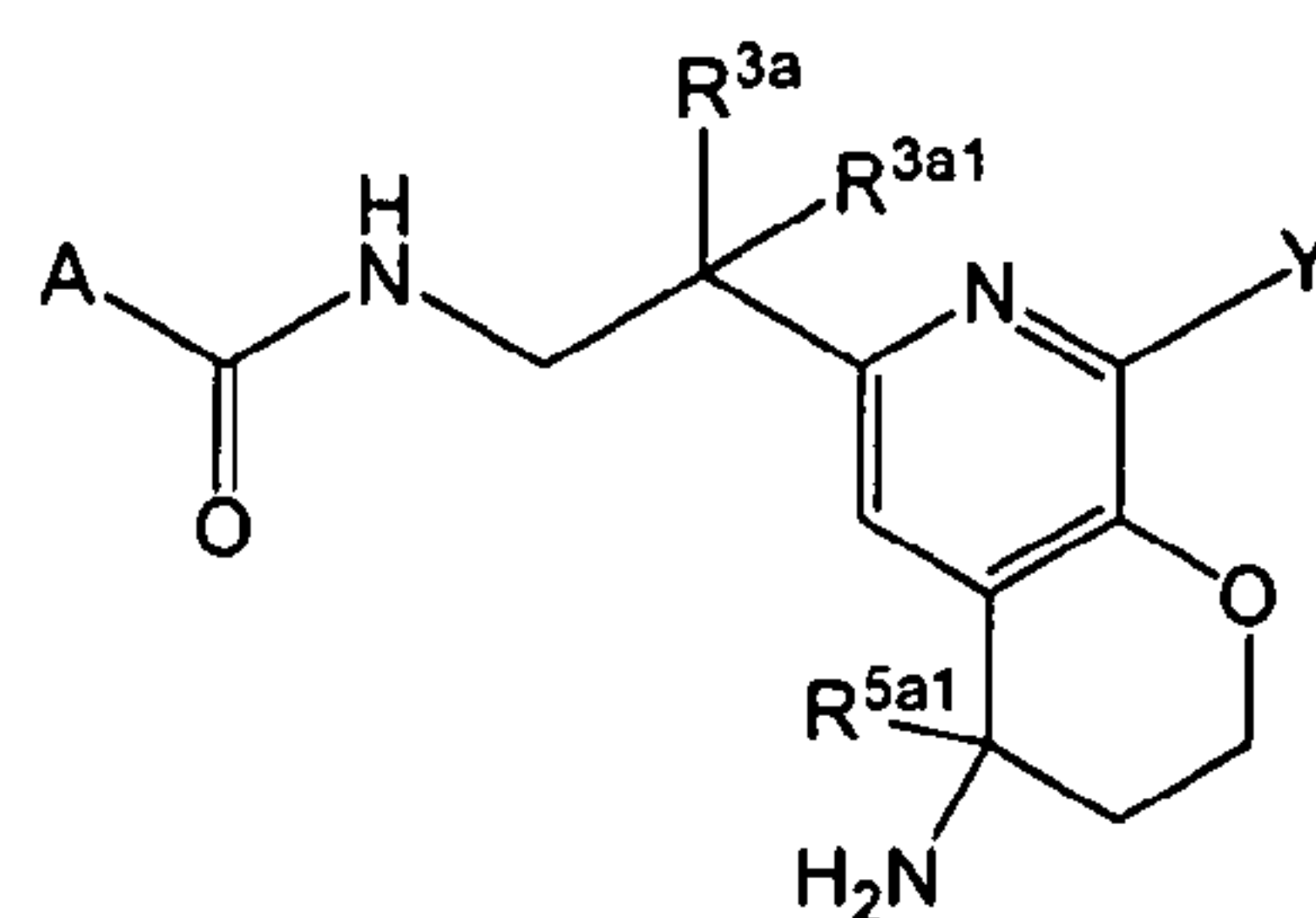
(Ig1) 、



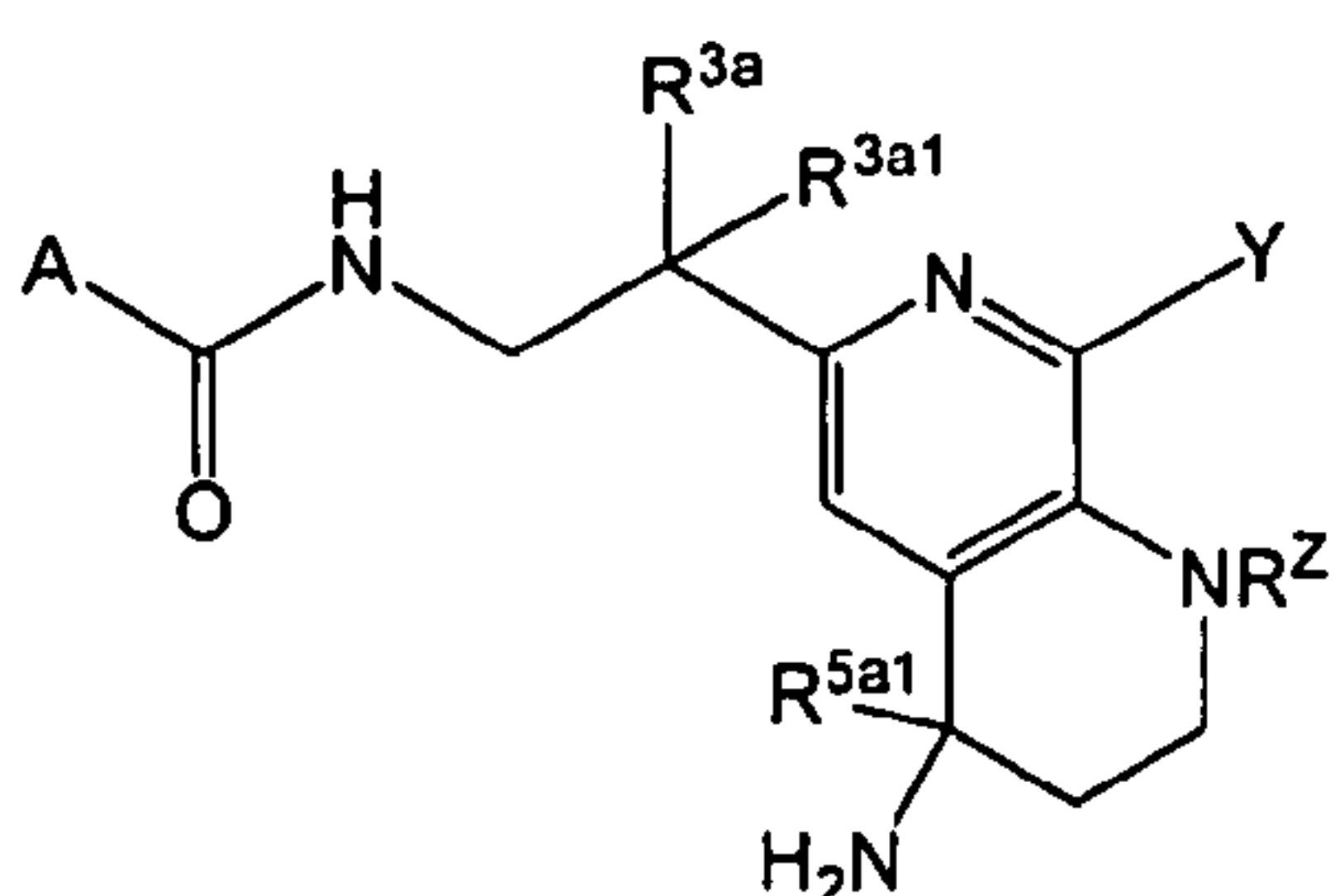
(Ig2) 、



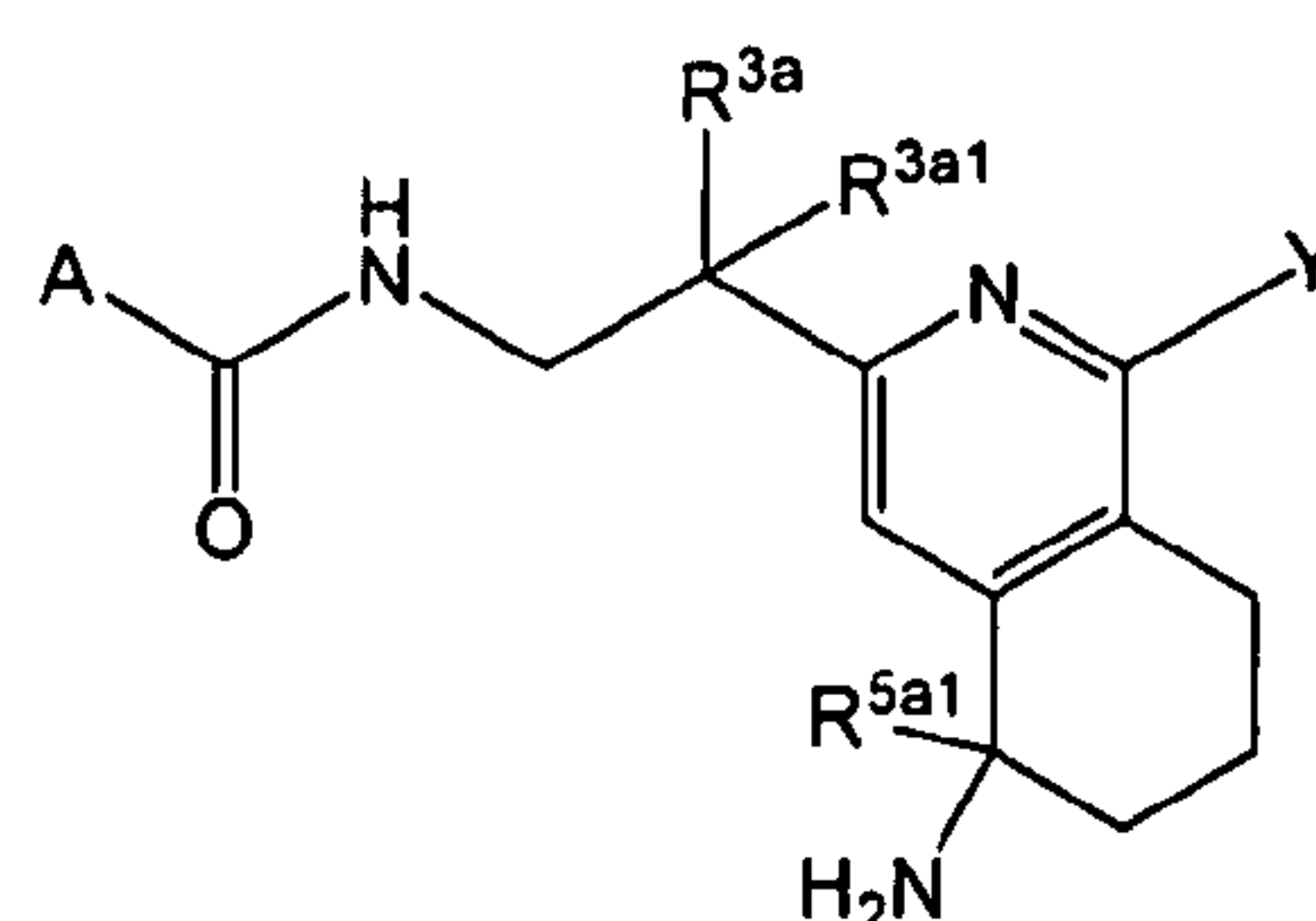
(Ig3) 、



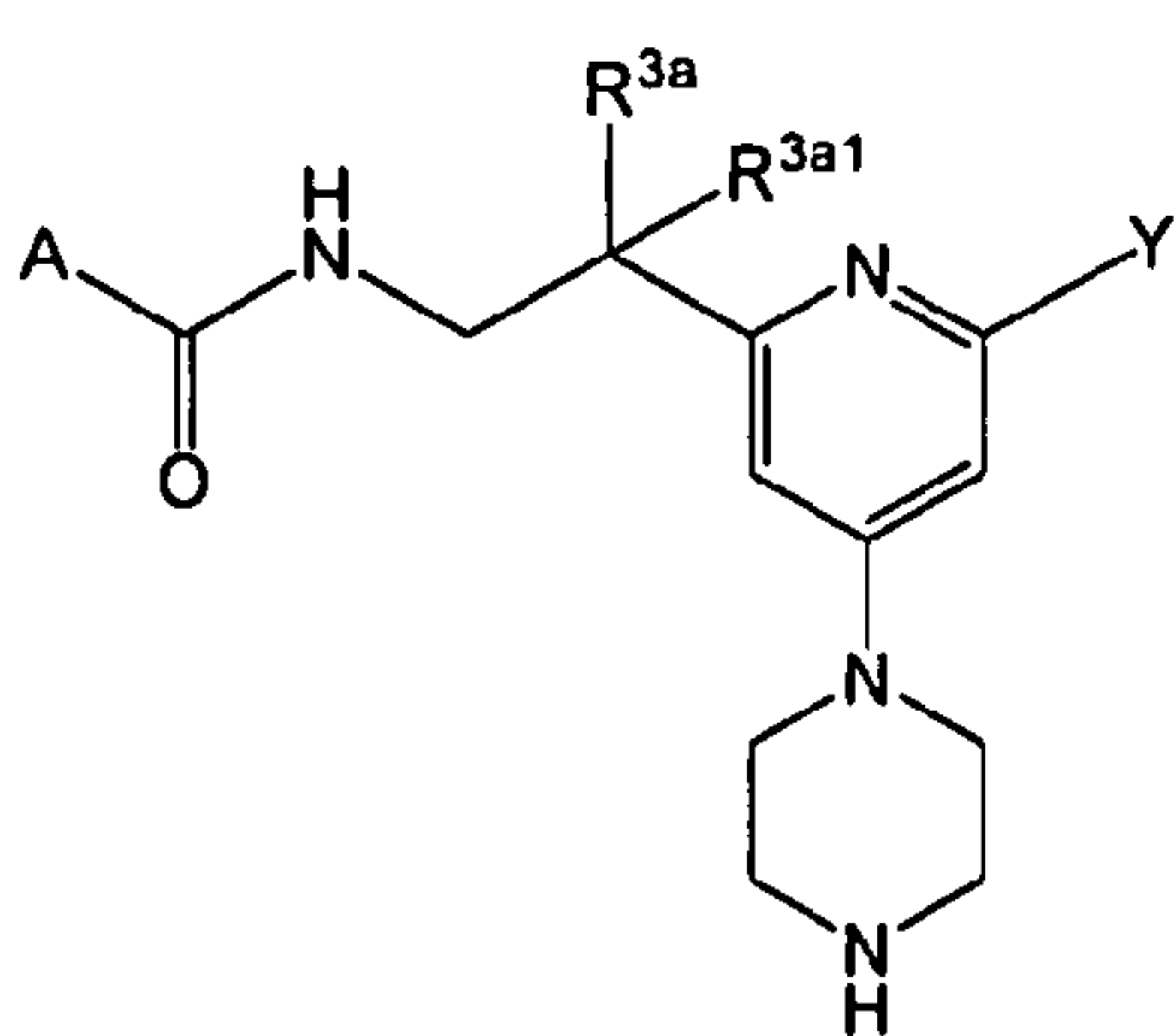
(Ig4) 、



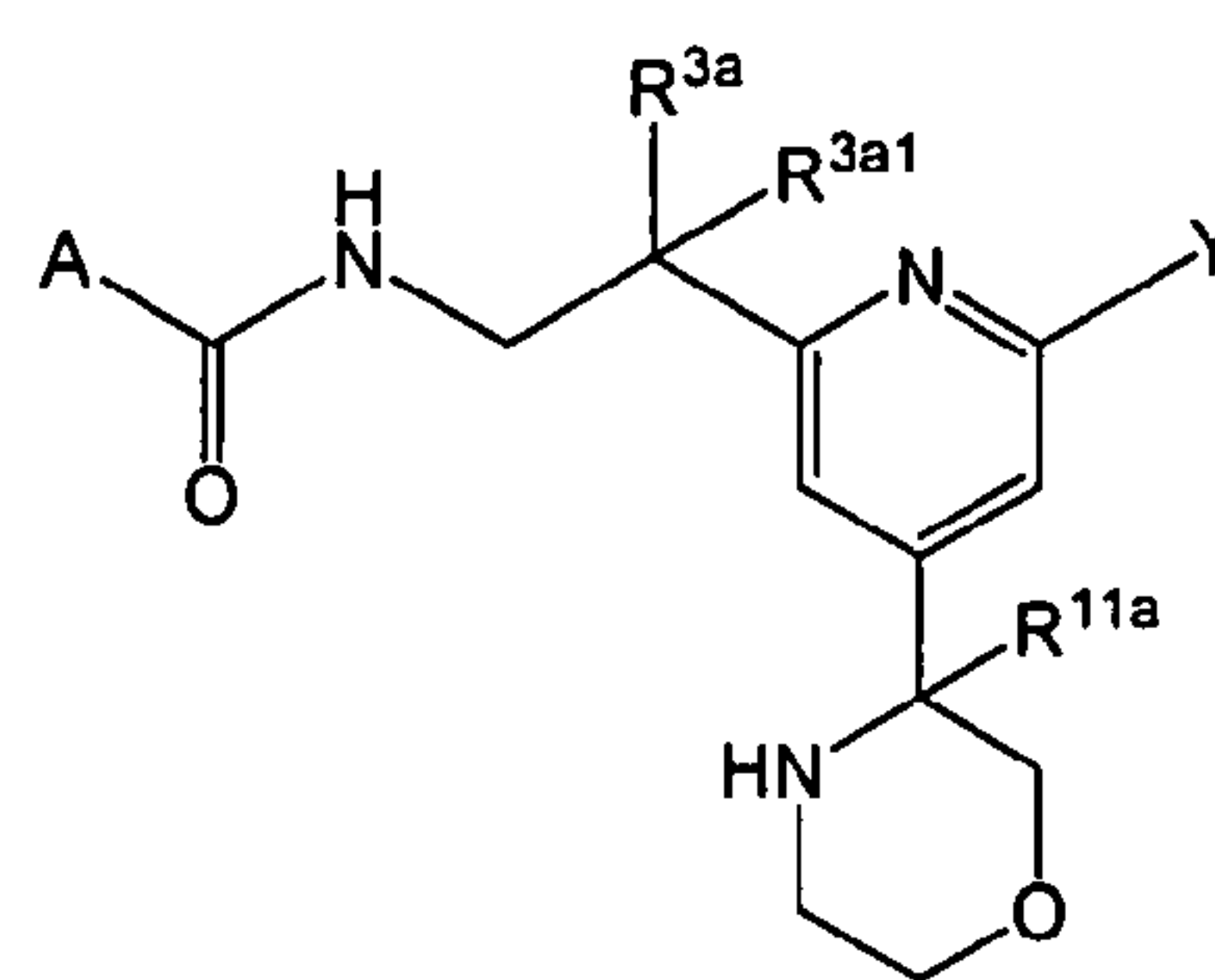
(Ig5) 、



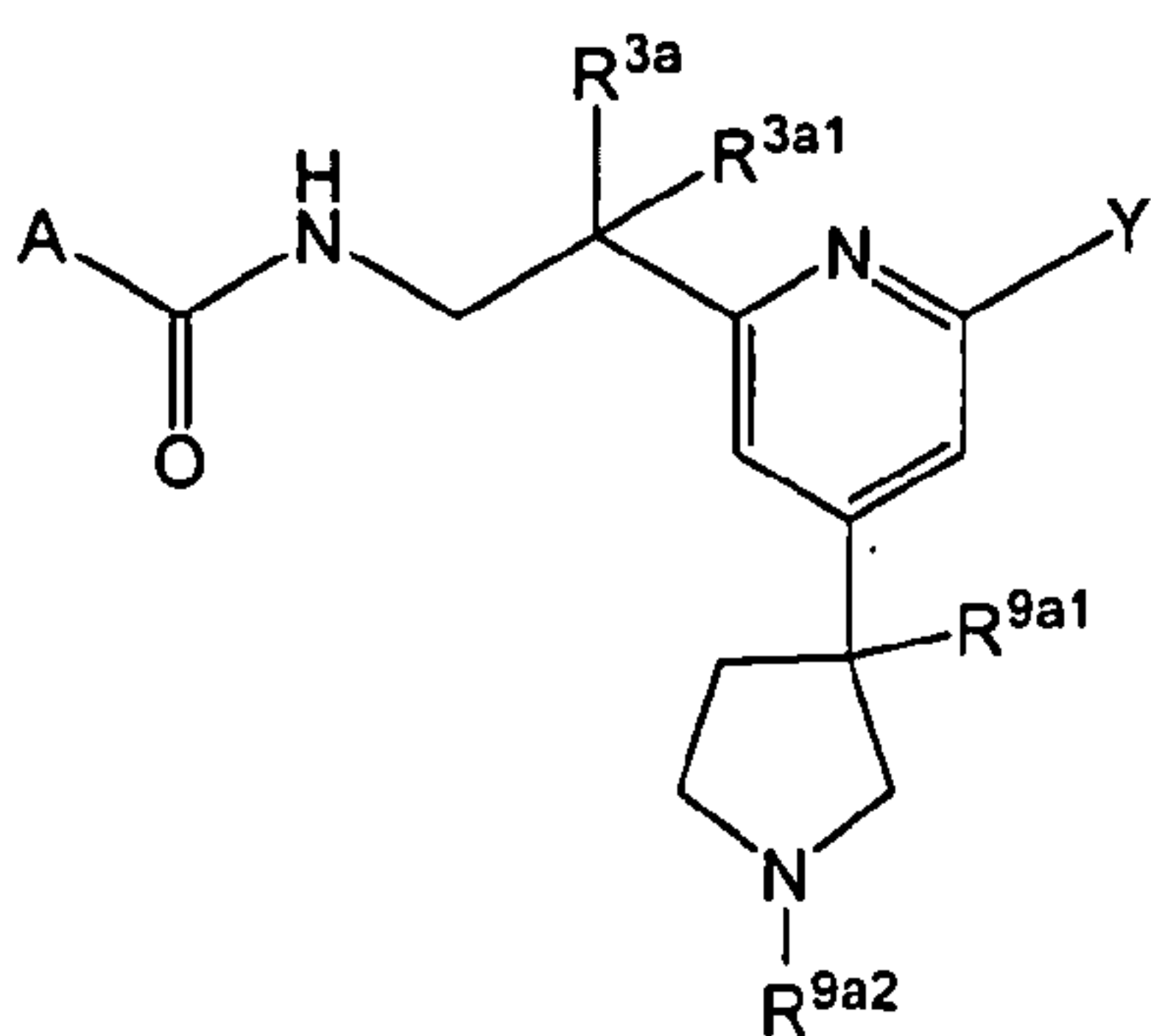
(Ig6)



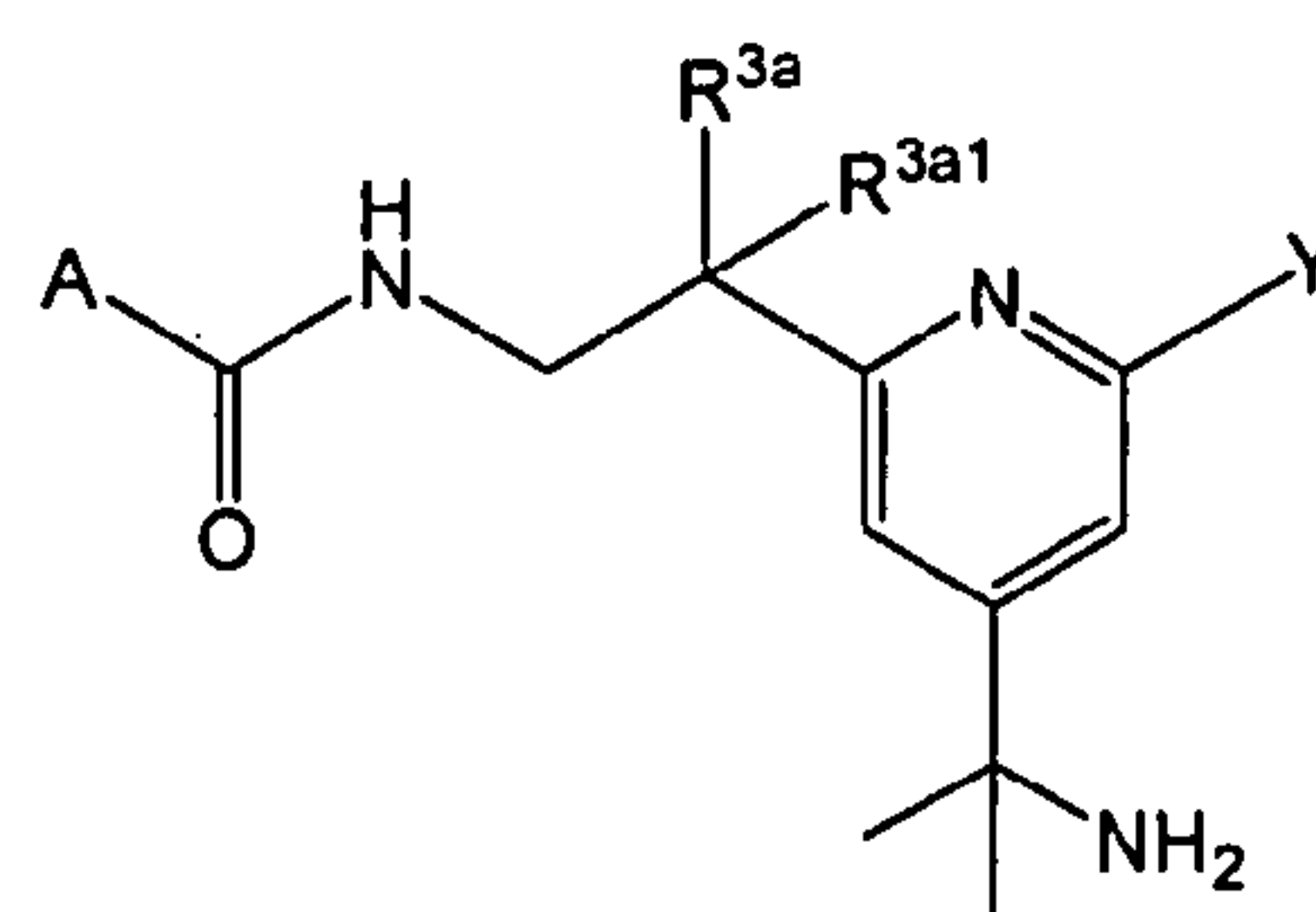
(Ih) ,



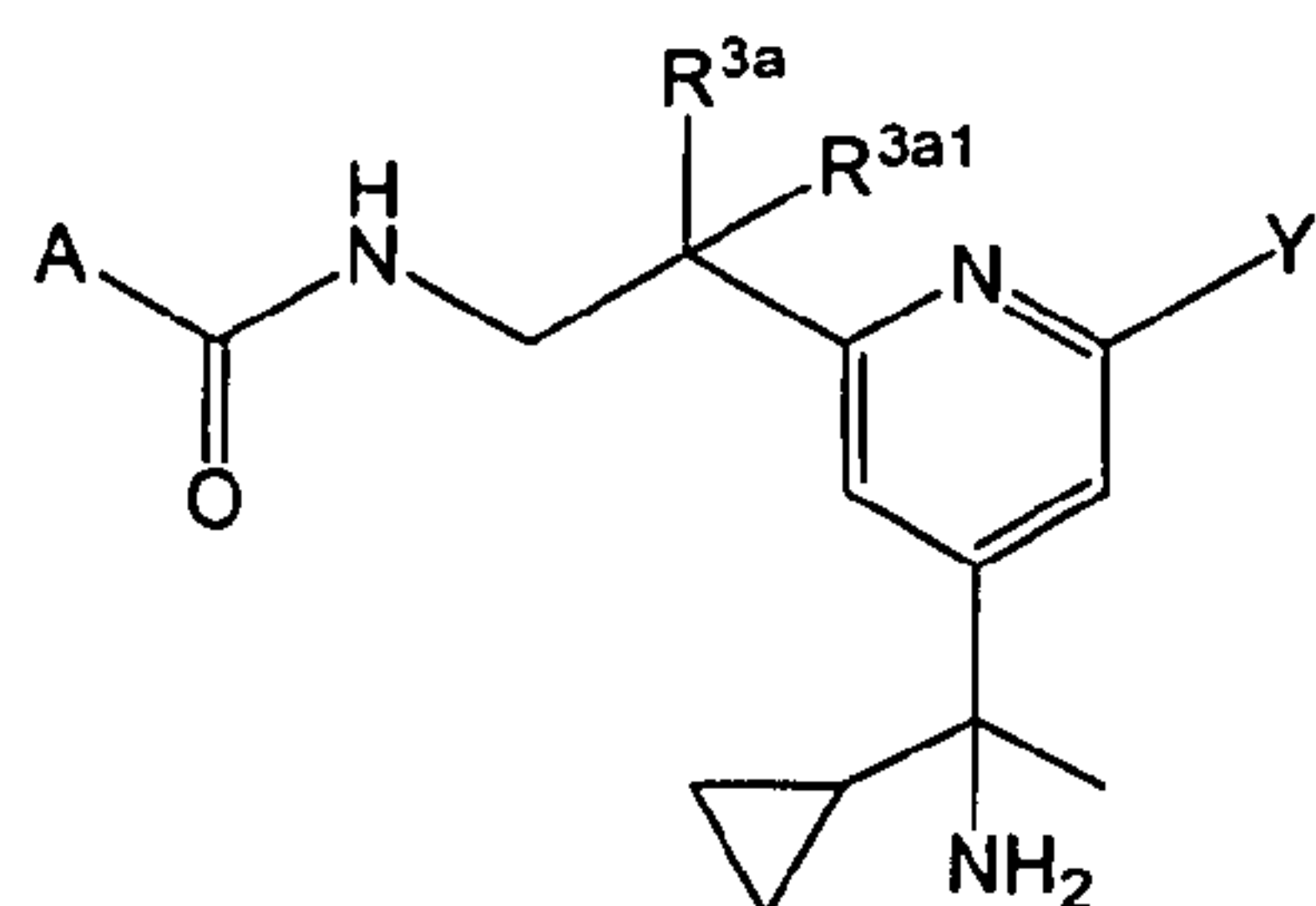
(Ij)



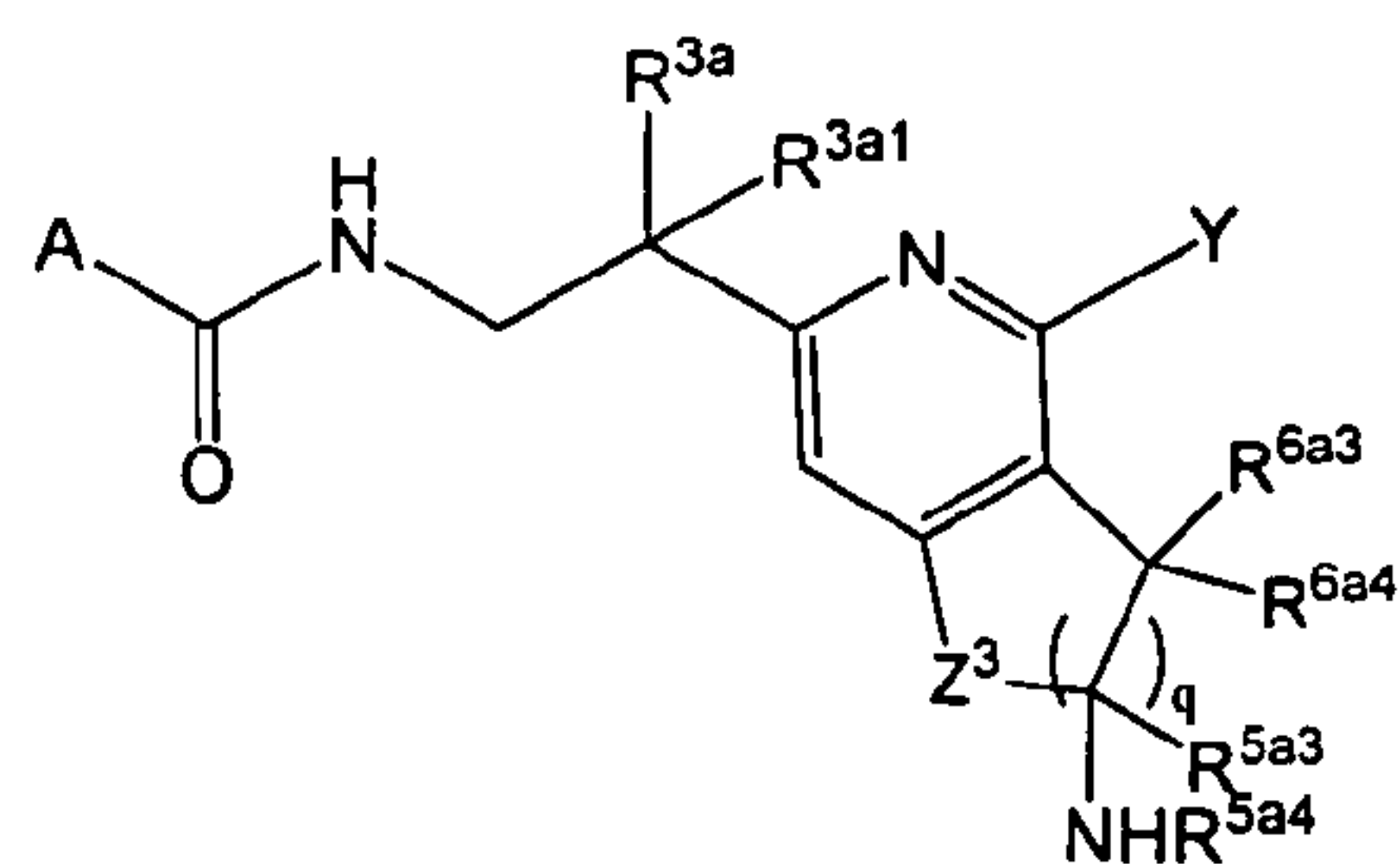
(Ik) ,



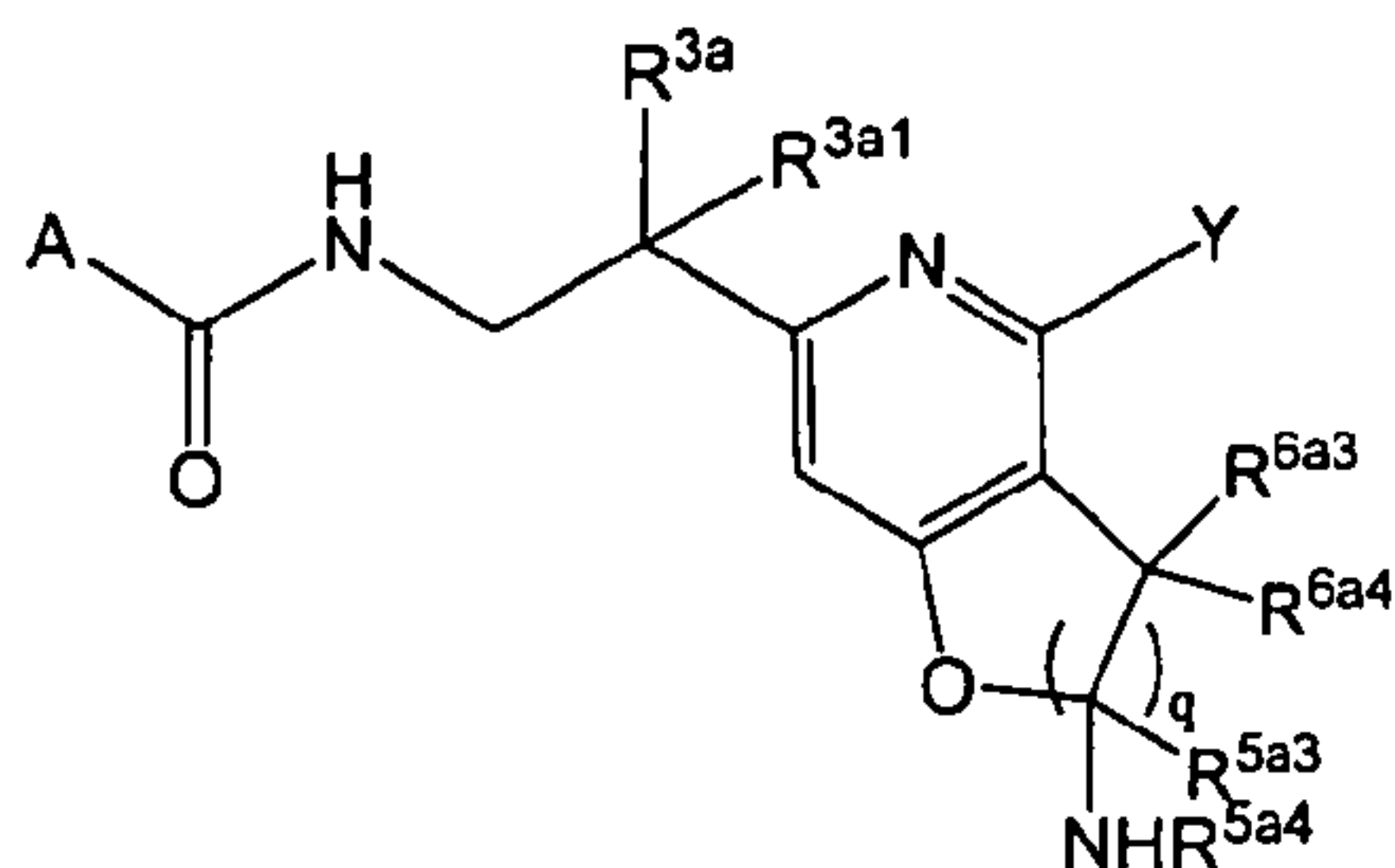
(II)



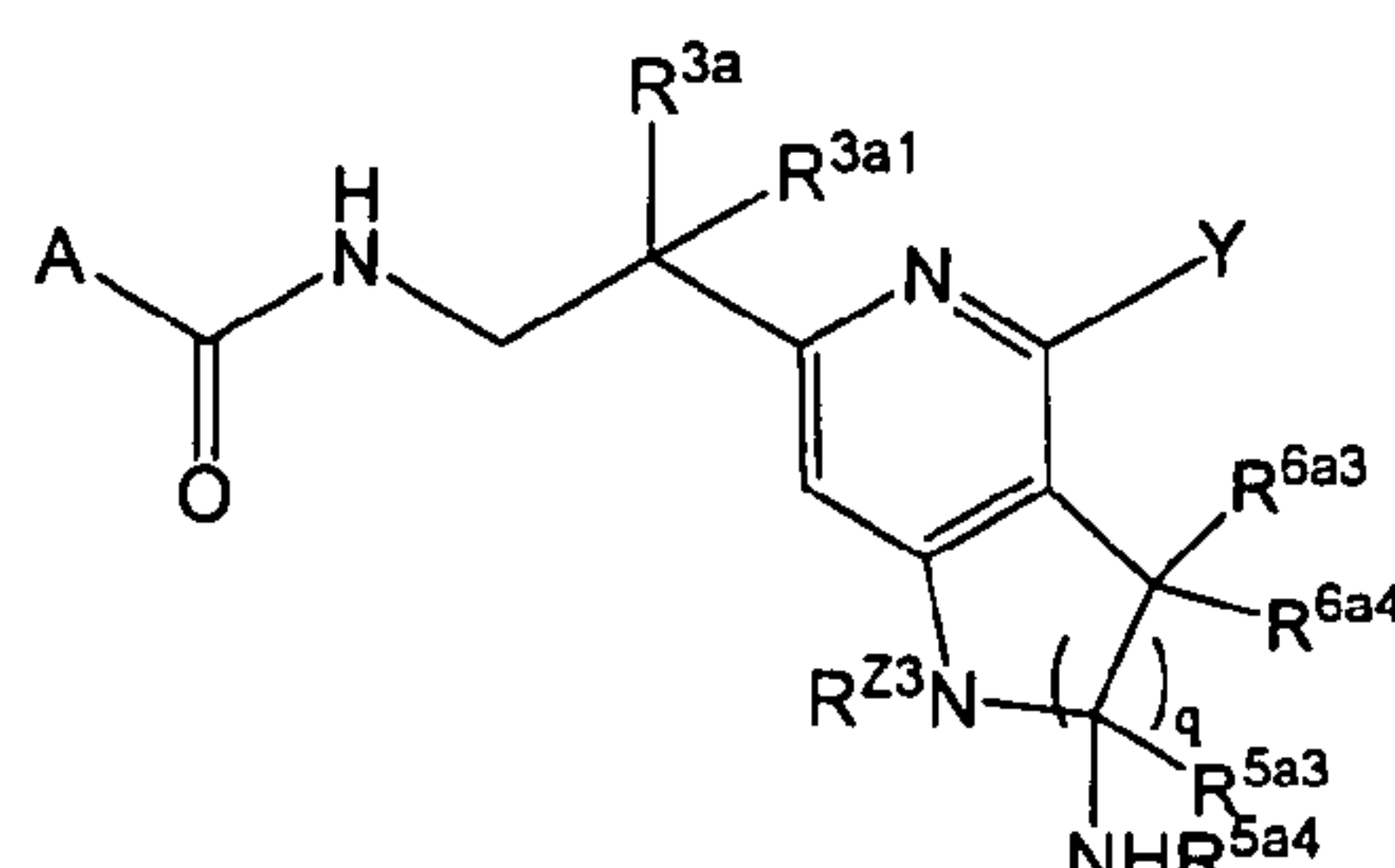
(Im) 、



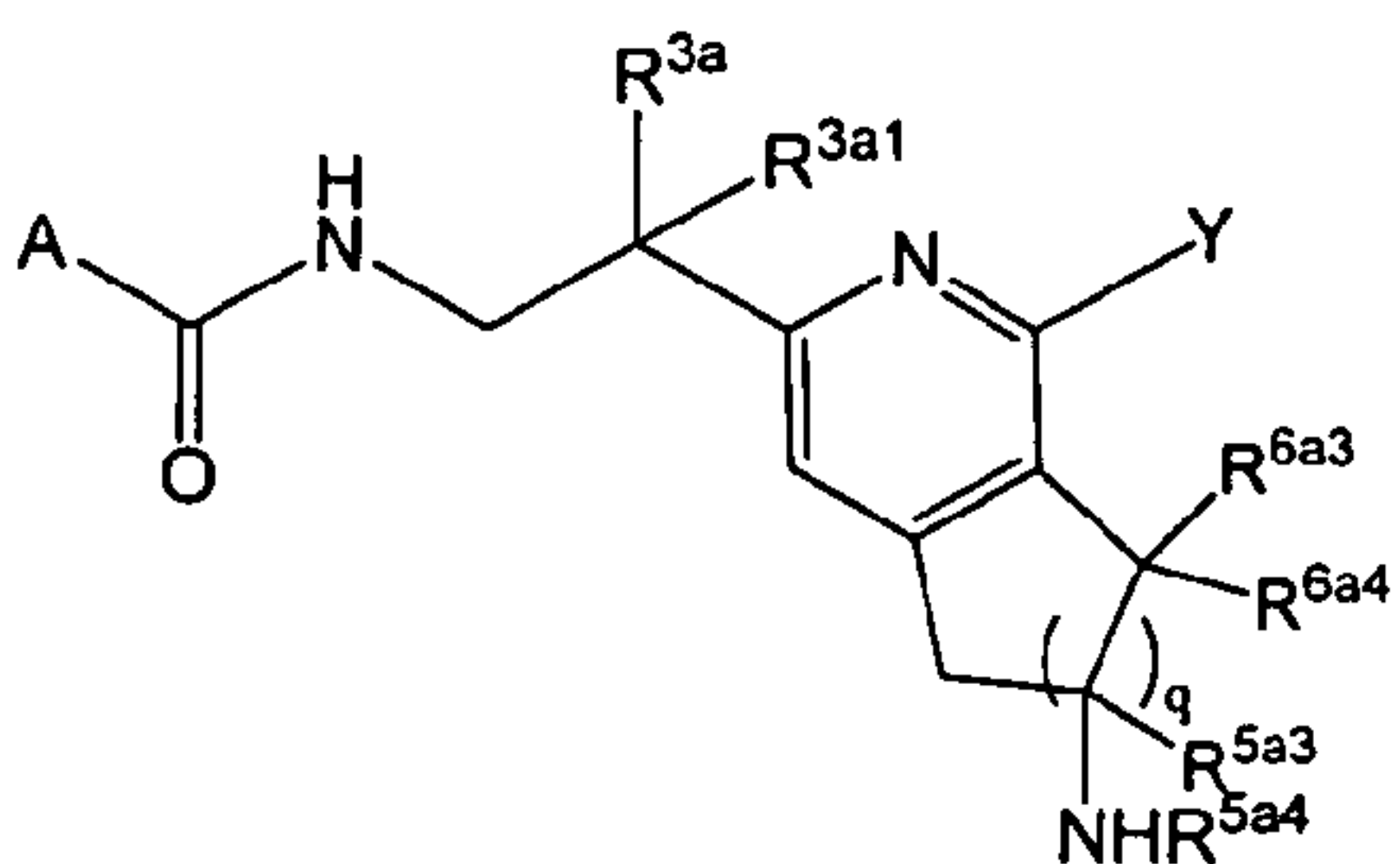
(In) 、



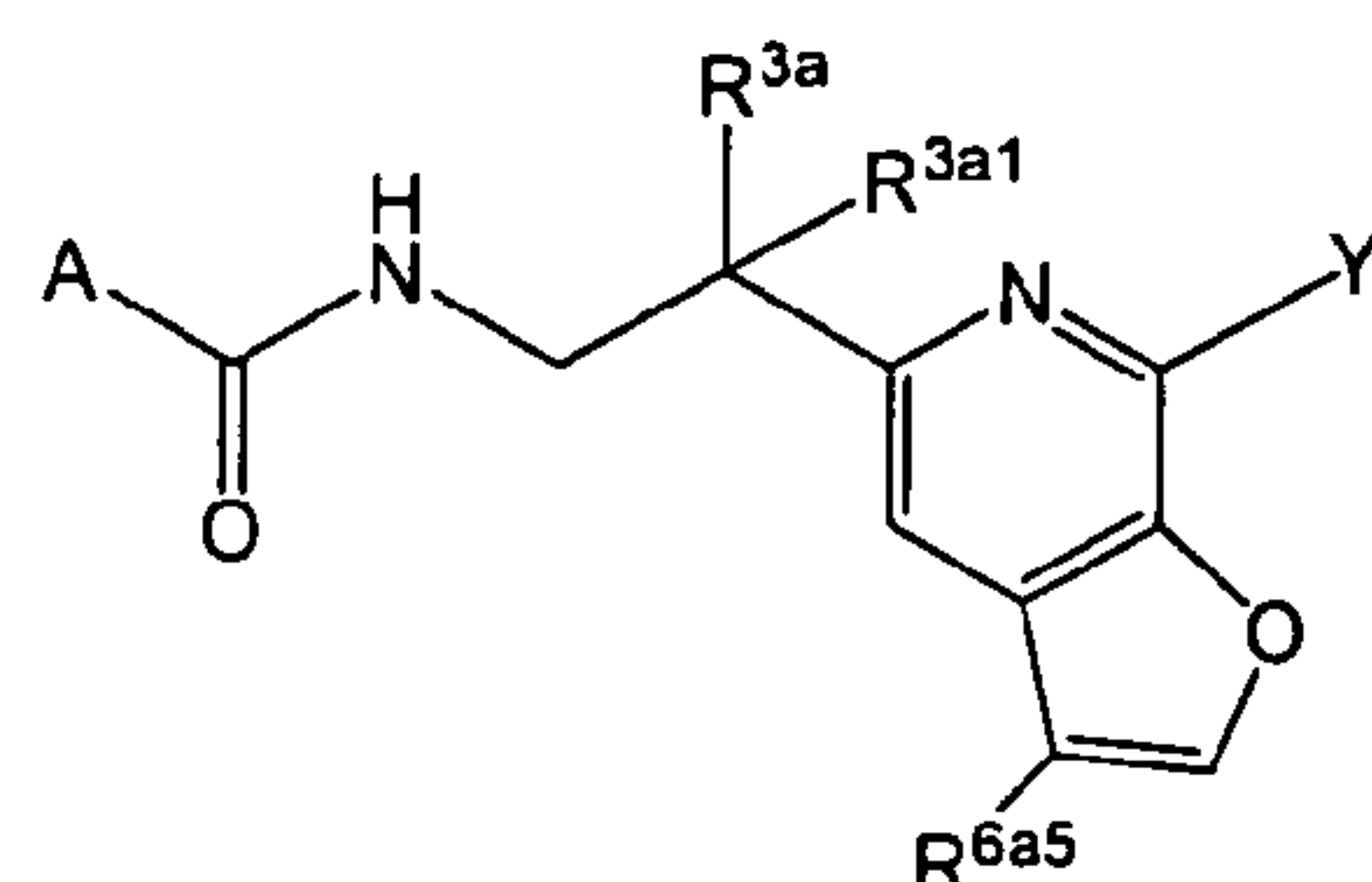
(In1) 、



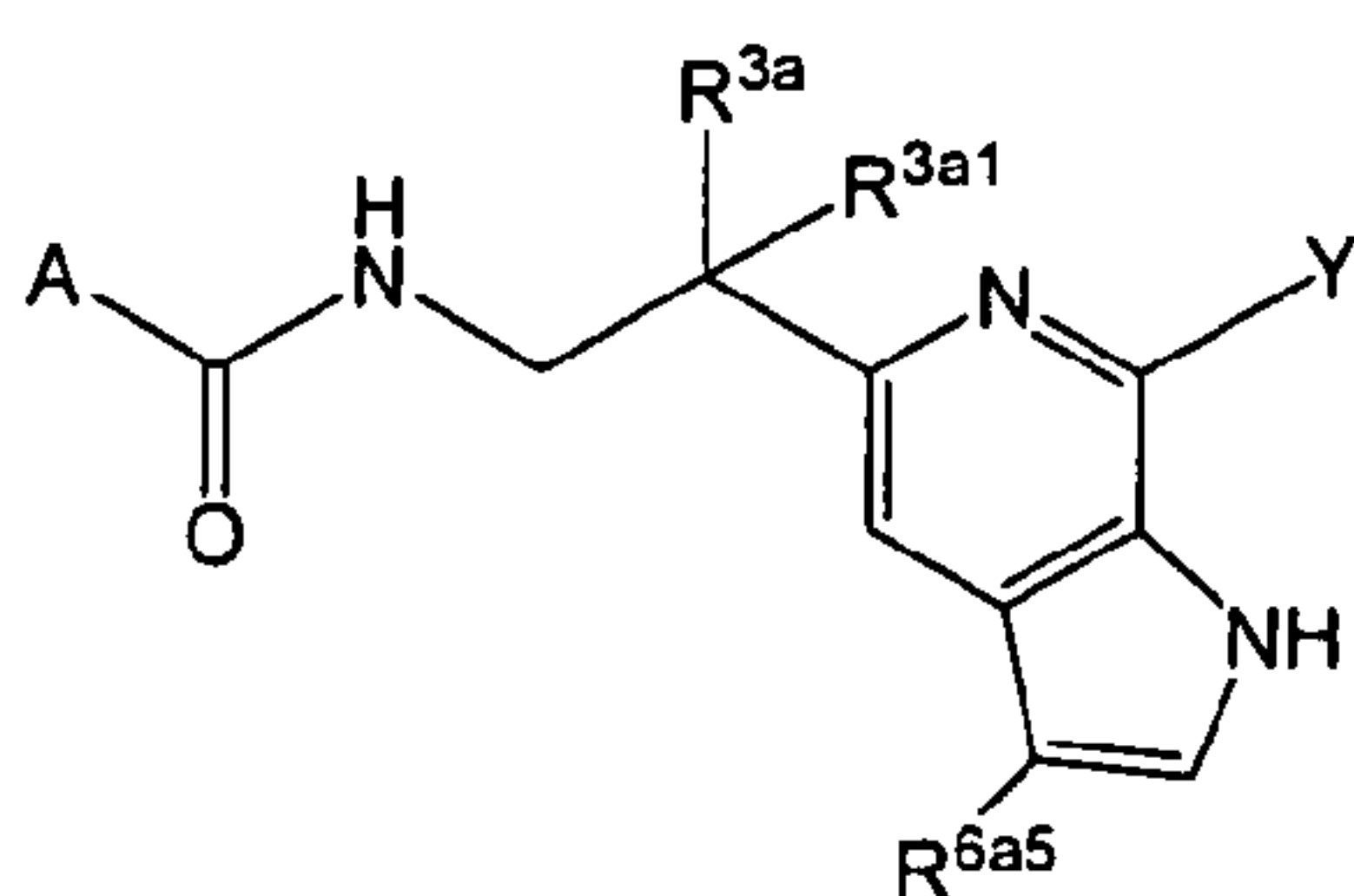
(In2) 、



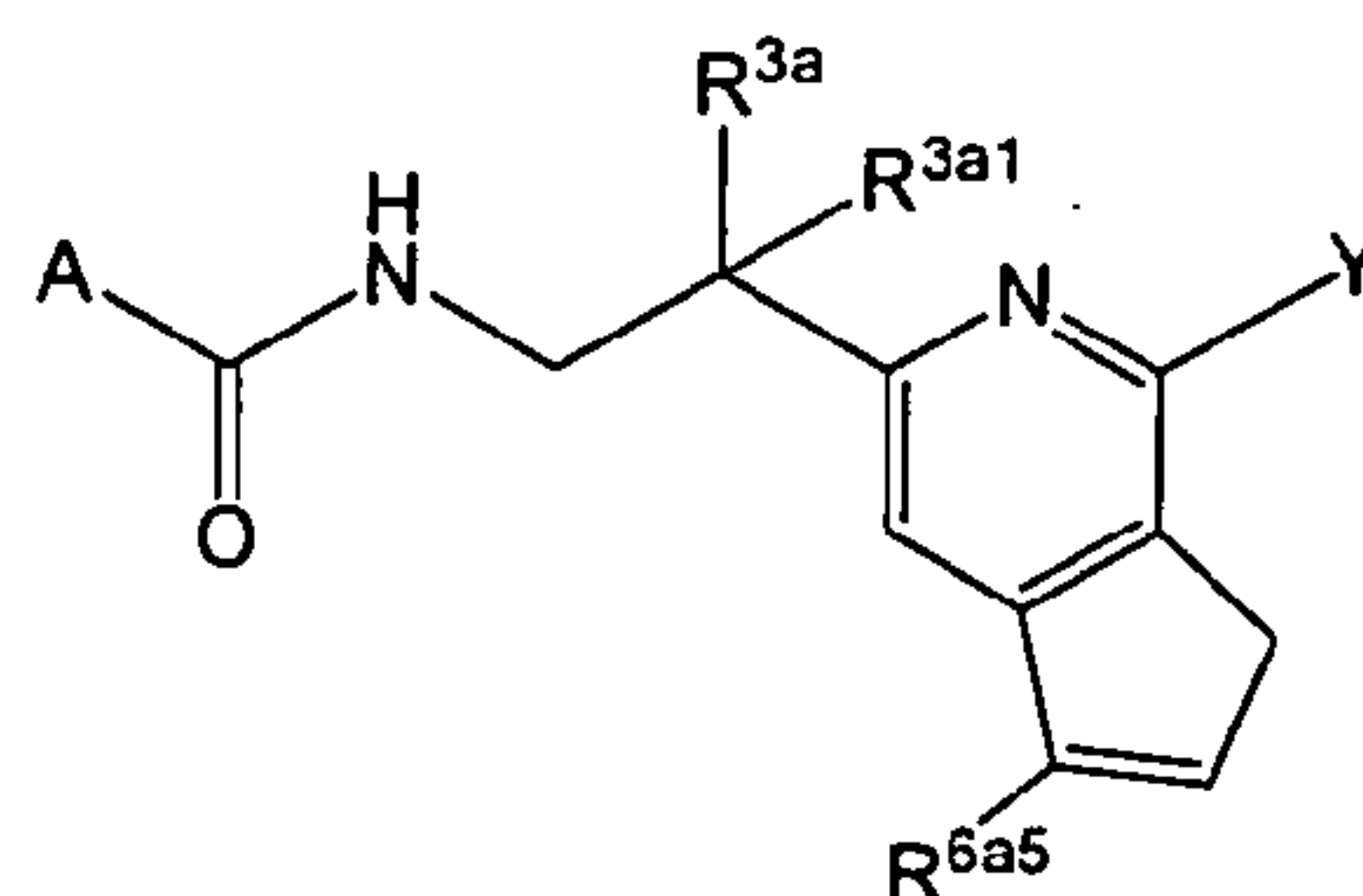
(In3) 、



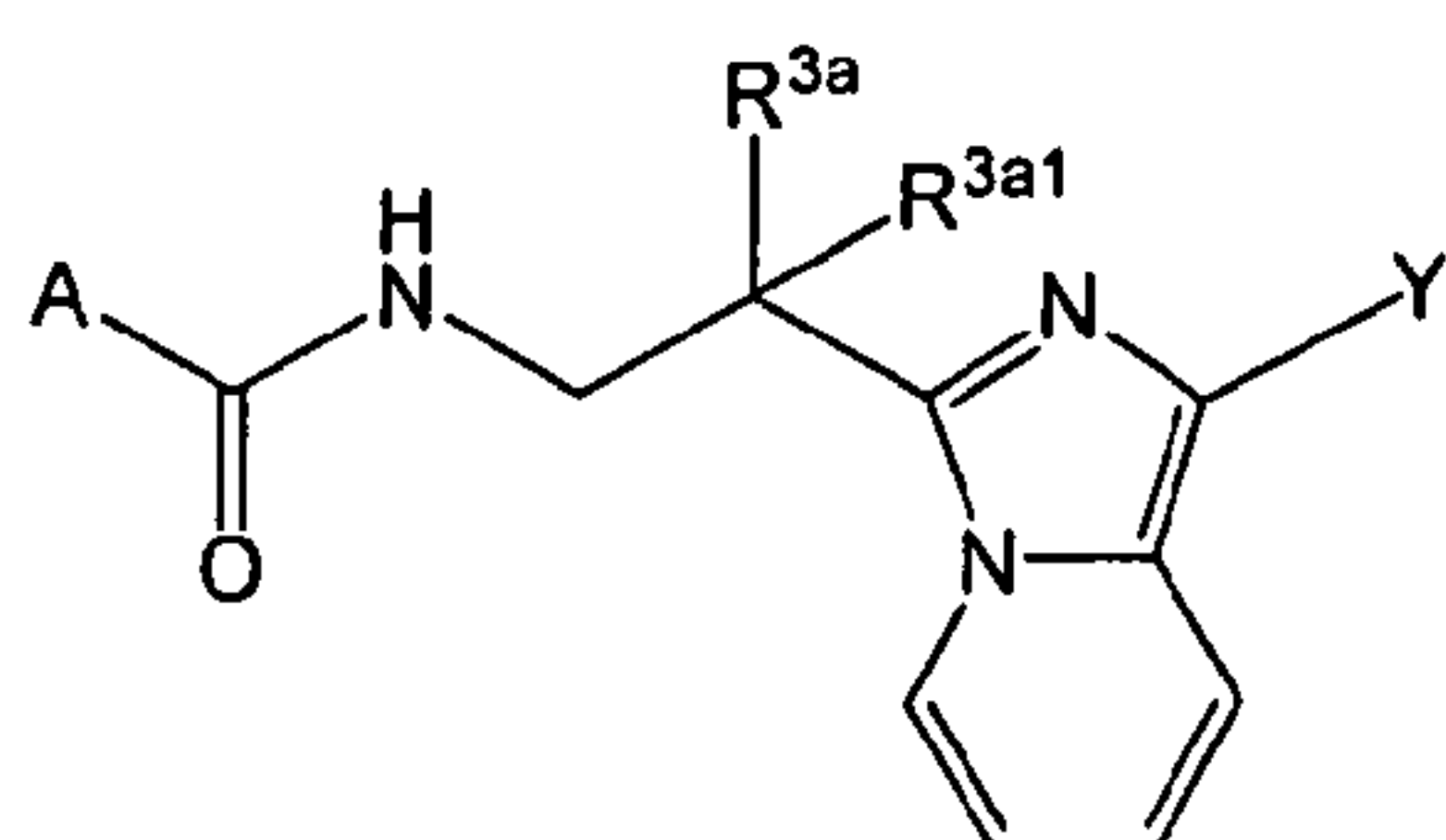
(Io) 、



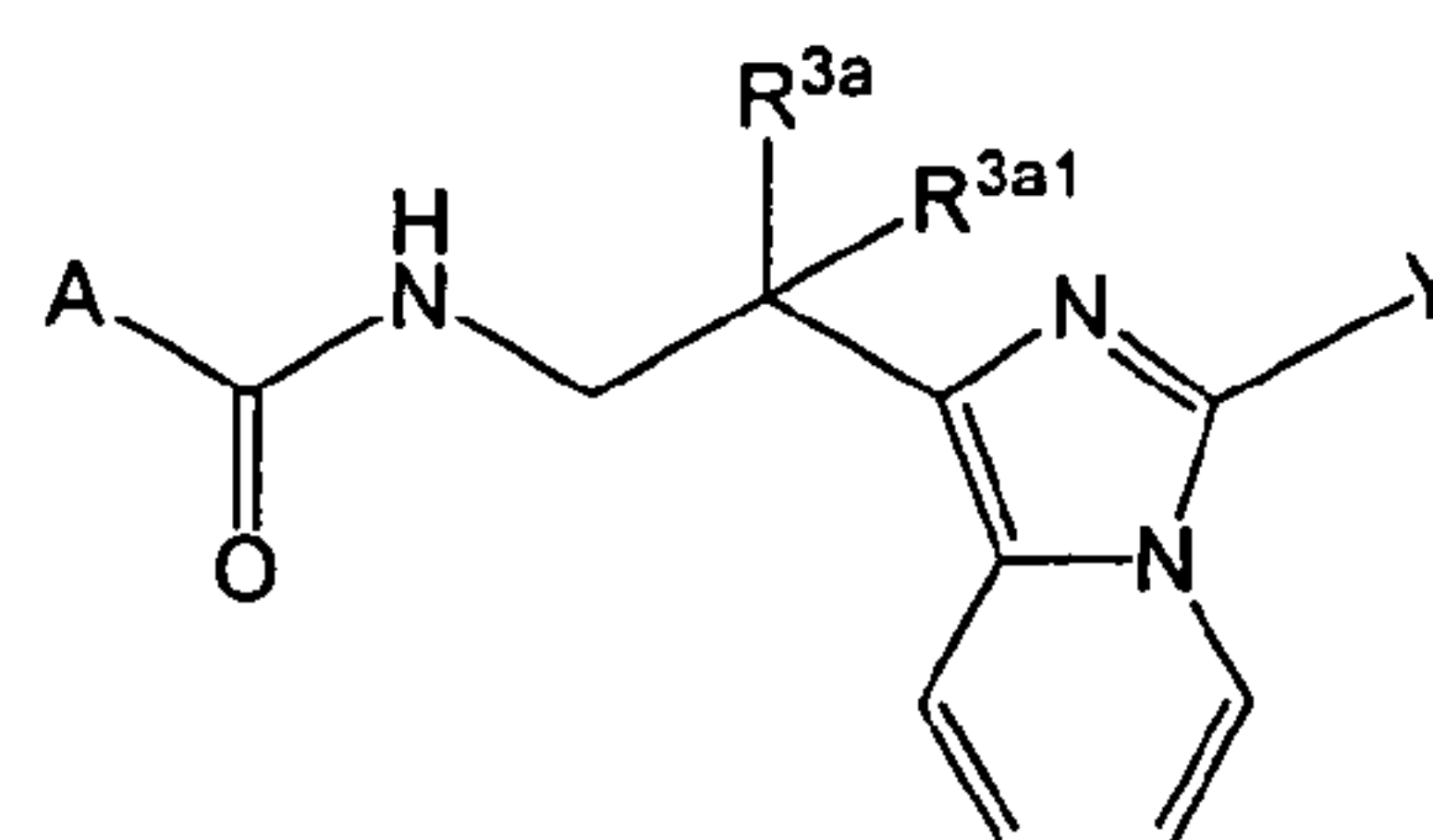
(Io1) 、



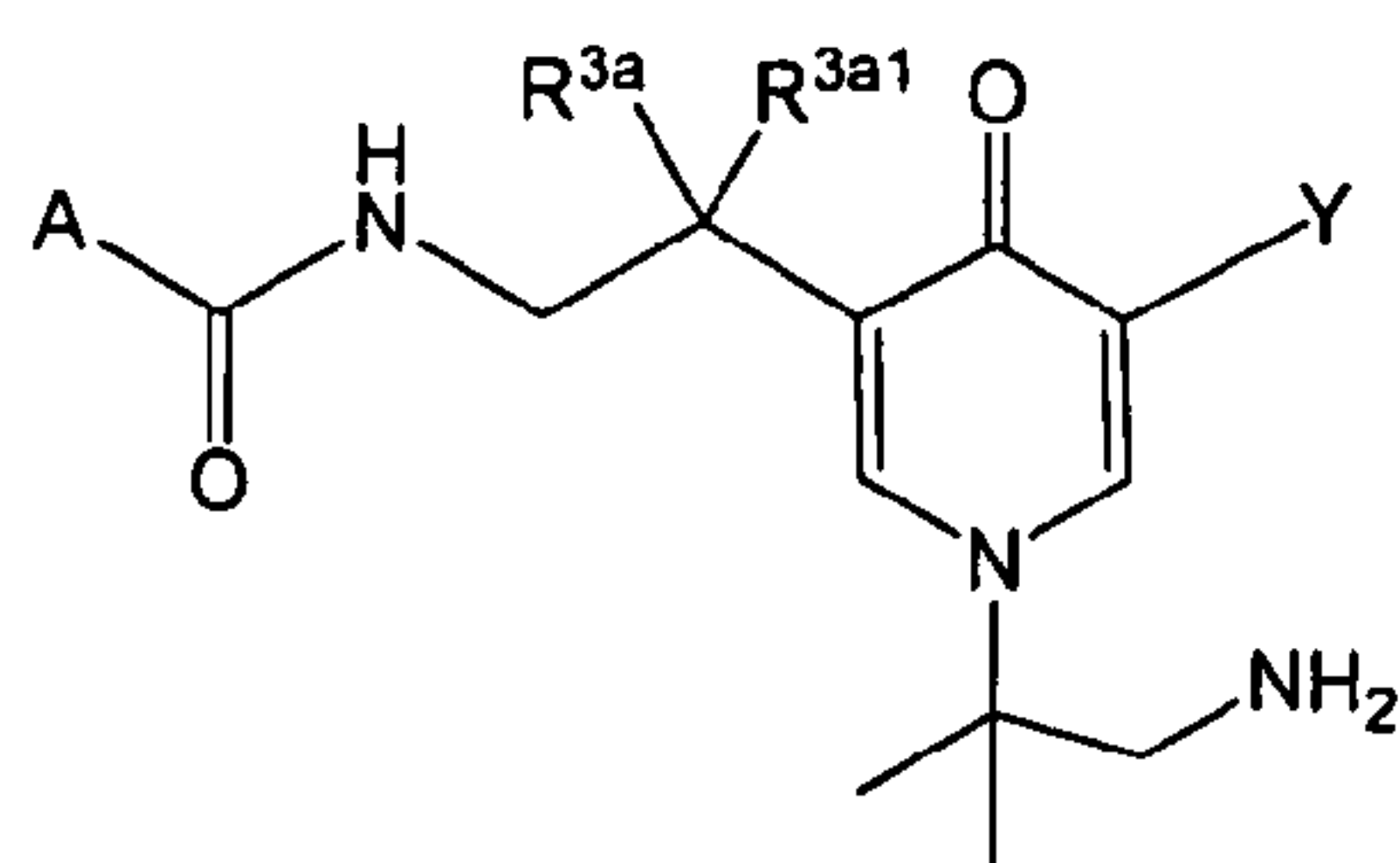
(Io2) 、



(Ip) 、



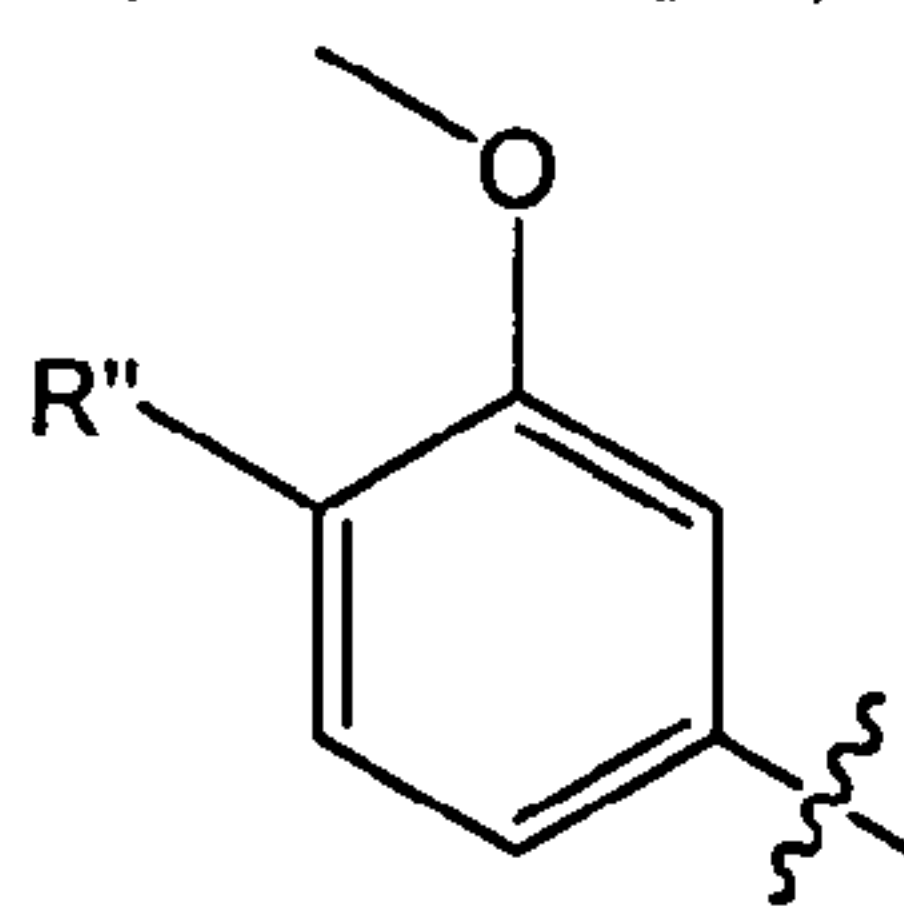
(Iq) 及

(Ir) 。 在此段落之一些實施例中， R^{3a} 可為羥基，

且 R^{3a1} 可為 CF_3 。在此段落之一些實施例中，Y可為經取代之苯基（例如，對位經取代之苯基）。在此段落之一些實施例中，A可為經取代之苯基。在此段落之一些實施例中，A可為經取代之雜芳基。在此段落之一些實施例中，A可為經取代之雜環基。

在一些實施例中，A可經取代。在其他實施例中，A可未經取代。當A經取代時，可能的取代基包括在「經取代」之清單中所提供之彼等取代基以及本文所述之彼等取代基。

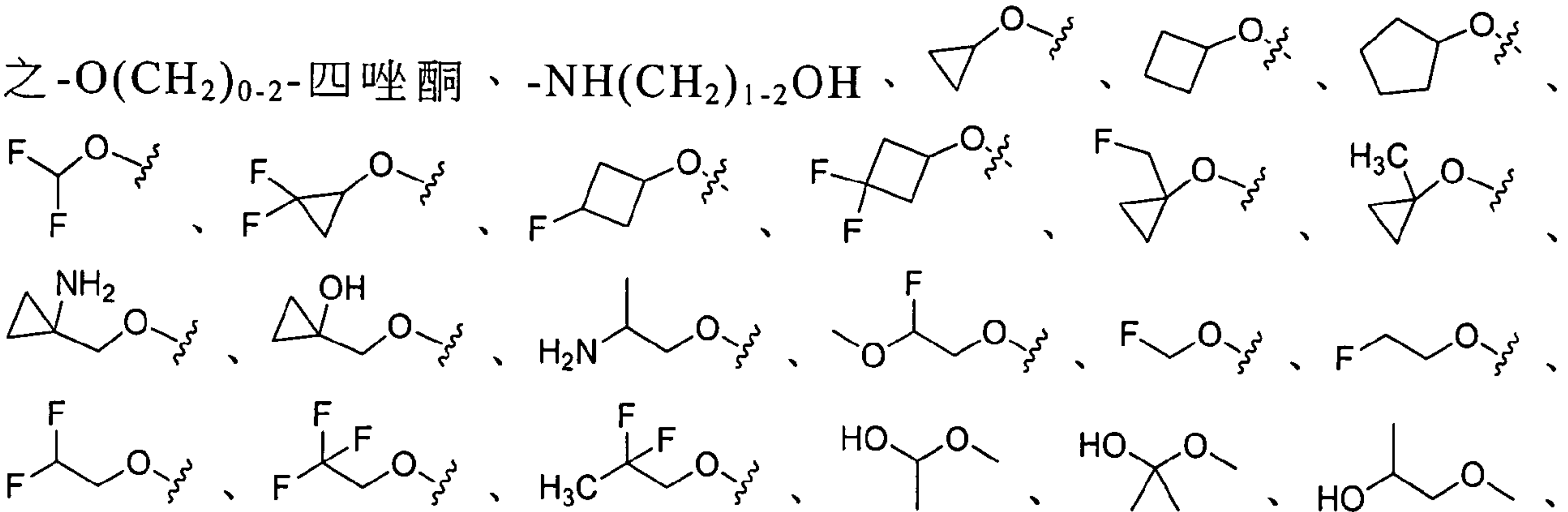
在一些實施例中，A可為視情況經取代之芳基。舉例而言，A可為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，A可為對位經取代之苯基、間位經取代之苯基或鄰位經取代之苯基。在一些實施例中，A可為經二取代之苯基。舉例而言，A可為經3,4-取代之苯基，諸如

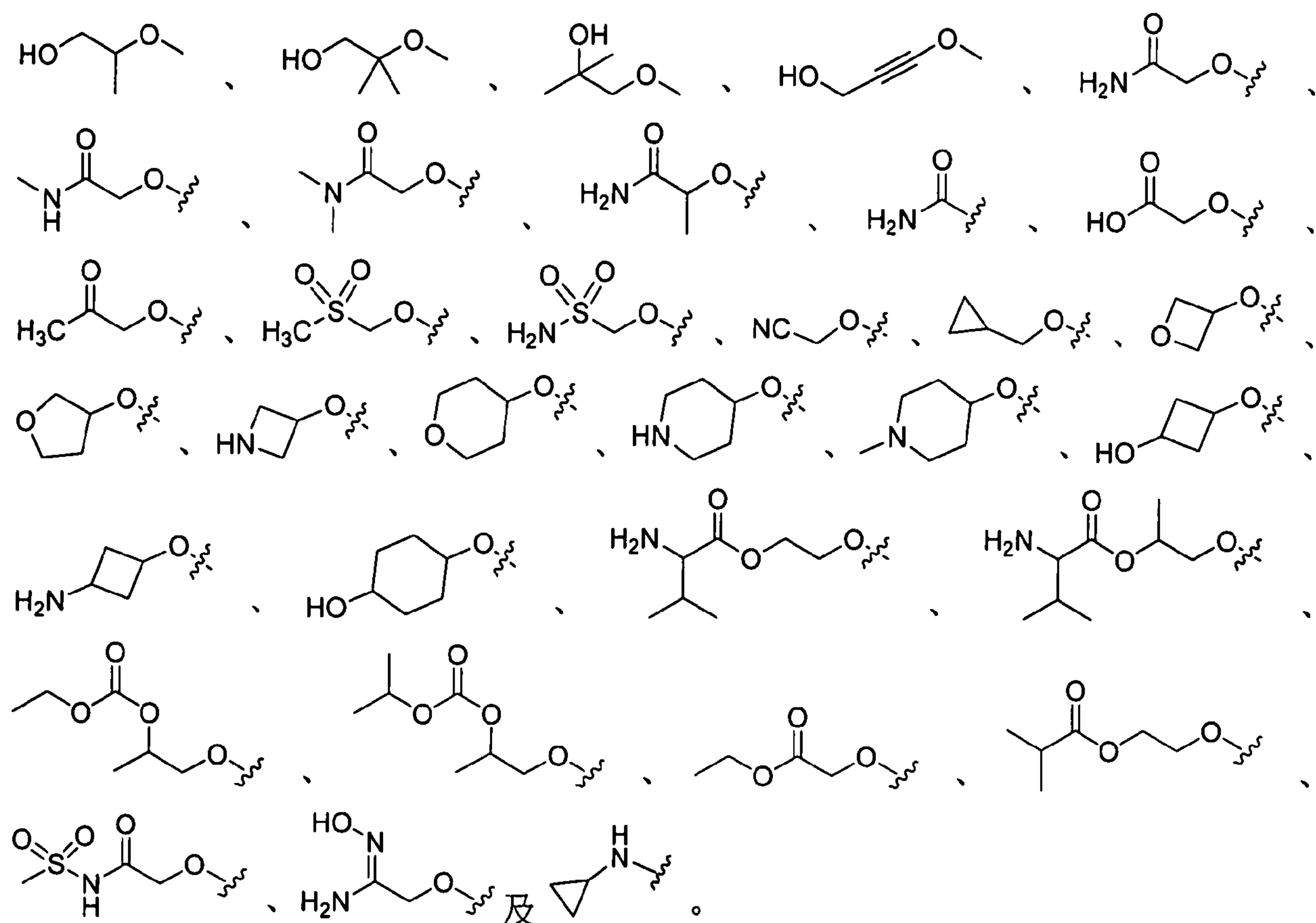


，其中R''可為來自「經取代」之清單以及本文所述之彼等取代基的取代基。在一些實施例中，A可為經3個或3個以上取代基取代之經取代苯基。在其他實施例中，A可為未經取代之苯基。在一些實施例中，A可為視情況經取代之萘基。

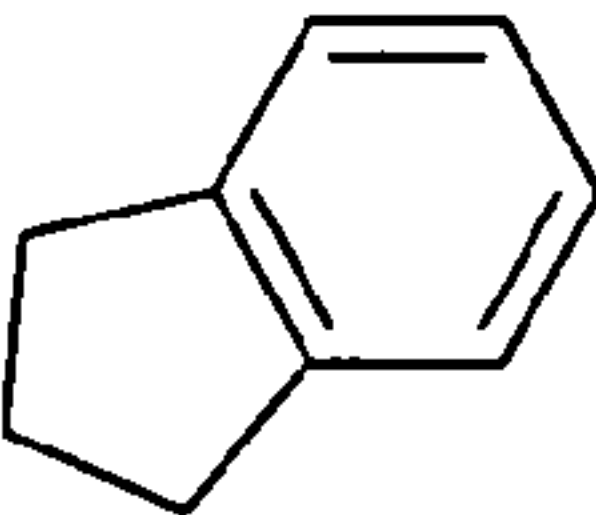
在一些實施例中且非限制性地，A可為經一或多個選自以下之取代基取代的苯基：未經取代之C₁₋₄烷基、視情況經取代之C₁₋₄烷基、環烷基、羥基、視情況經取代之C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基、鹵素、鹵烷基、視情況經取代之鹵烷氧基、硝基、胺基、經單取代之胺基、經二取代之胺基、-O-醯胺基、次磺醯基、烷氧基烷基、視情況經取代之芳基(例如視情況經取代之苯基)、視情況經取代之單環雜芳基、視情況經取代之單環雜環基、視情況經取代之芳基(C₁₋₄烷基)、視情況經取代之單環雜芳基(C₁₋₄烷基)、視情況經取代之單環雜環基(C₁₋₄烷基)、羥基烷基及胺基烷基。在一些實施例中，視情況經取代之C₁₋₄烷氧基可進一步經取代，例如進一步經選自C₁₋₄烷基、鹵基、羥基、C-羧基、C-醯胺基、胺基、單烷基胺、二烷基胺及胺基酸之取代基取代。在一些實施例中，視情況經取代之鹵烷氧基可進一步經取代，例

如進一步經C₁₋₄烷氧基取代。在一些實施例中，視情況經取代之雜芳基可進一步經取代，例如進一步經C₁₋₄烷基取代。

適合取代基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、苯氧基、溴基、氯基、氟基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氰基、N,N-二甲基-胺、N,N-二乙基-胺、N-甲基-N-乙基-胺、N-甲基-胺基、N-乙基-胺基、胺基、N-醯胺基、N-磺醯胺基、烷硫基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之咪唑、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之吡唑、視情況經取代之吡咯啉基、視情況經取代之吡啉基、視情況經取代之哌啉基、視情況經取代之哌啉酮、視情況經取代之吡咯啉酮、視情況經取代之嘧啉、視情況經取代之吡嗪、視情況經取代之1,2,4-噁二唑、 $-(CH_2)_{1-4}-OH$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-NH(CH_3)$ 、視情況經取代之 $-(CH_2)_{1-2}$ -咪唑、視情況經取代之 $-(CH_2)_{1-2}$ -吡咯啉酮、視情況經取代之 $-(CH_2)_{1-2}$ -咪唑啉酮、 $-O(CH_2)_2-NH_2$ 、 $-O(CH_2)_2-NH(CH_3)$ 、 $-O(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 、 $-O-(CH_2)_{2-4}OH$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、視情況經取代之 $-O(CH_2)_{0-2}$ -環戊酮、視情況經取代之 $-O(CH_2)_{0-2}$ -吡咯啉酮、視情況經取代之 $-O(CH_2)_{0-2}$ -嗎啉基、視情況經取代之 $-O(CH_2)_{0-2}$ -三唑、視情況經取代之 $-O(CH_2)_{0-2}$ -咪唑、視情況經取代之 $-O(CH_2)_{0-2}$ -吡唑、視情況經取代之 $-O(CH_2)_{0-2}$ -四氫呋喃、視情況經取代之 $-O(CH_2)_{0-2}$ -吡咯啉酮、視情況經取代之 $-O(CH_2)_{0-2}$ -四唑、視情況經取代之 $-O(CH_2)_{0-2}$ -四唑酮、 $-NH(CH_2)_{1-2}OH$ 、



在一些實施例中，A可為視情況經取代之環烷基。視情況經取代之環烷基的適合實例包括(但不限於)視情況經取代之環己基及視情況經取代之環庚基。在其他實施例中，A可為視情況經取代之環烯基，例如視情況經取代之環己烯基。在一些實施例中，A可為視情況經取

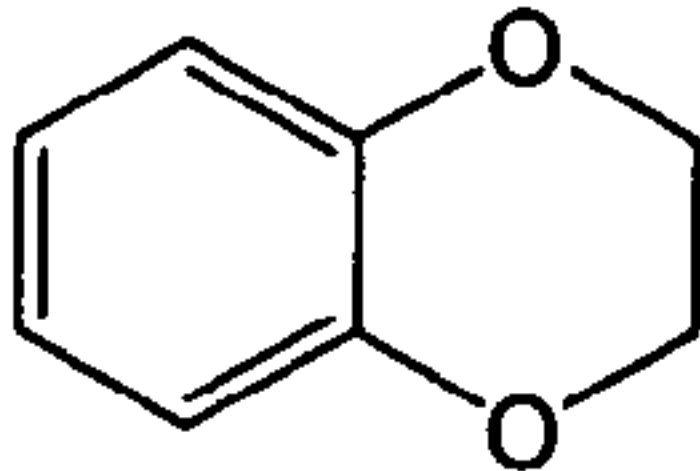
代之雙環環烯基，諸如 。

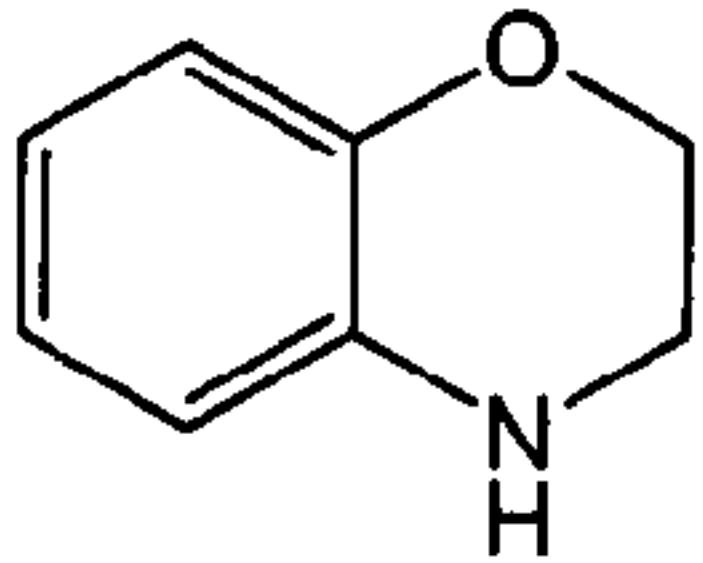
在一些實施例中，A可為視情況經取代之單環雜芳基。在一些實施例中，A可為視情況經取代之單環5員雜芳基。在其他實施例中，A可為視情況經取代之單環6員雜芳基。在一些實施例中，A可為視情況經取代之雙環雜芳基。

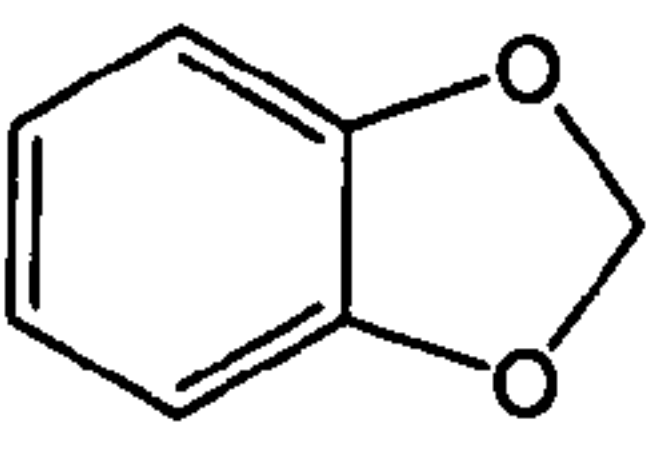
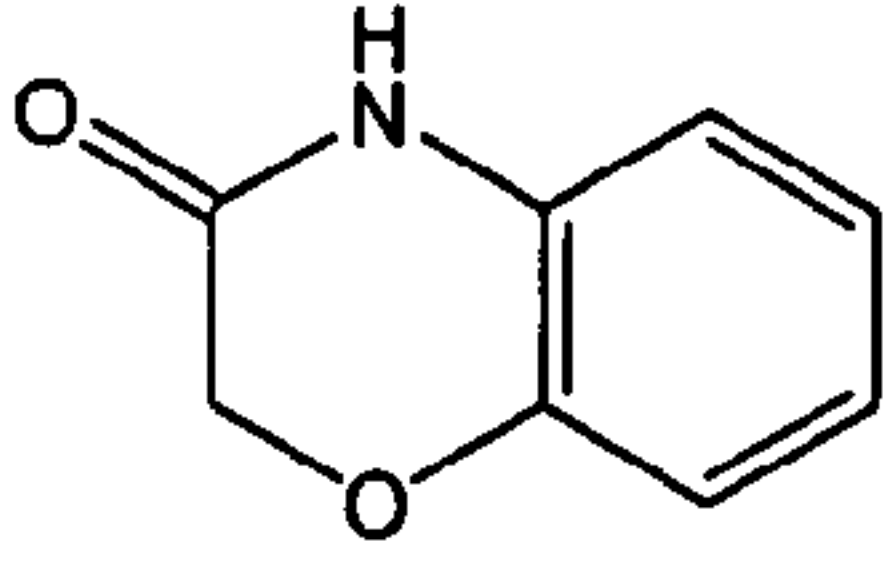
在一些實施例中，視情況經取代之雜芳基可選自視情況經取代之咪唑、視情況經取代之吡啶、視情況經取代之噻唑、視情況經取代之呋喃、視情況經取代之噻吩、視情況經取代之吡咯、視情況經取代之吡啶、視情況經取代之嘧啶、視情況經取代之吡嗪、視情況經取代之

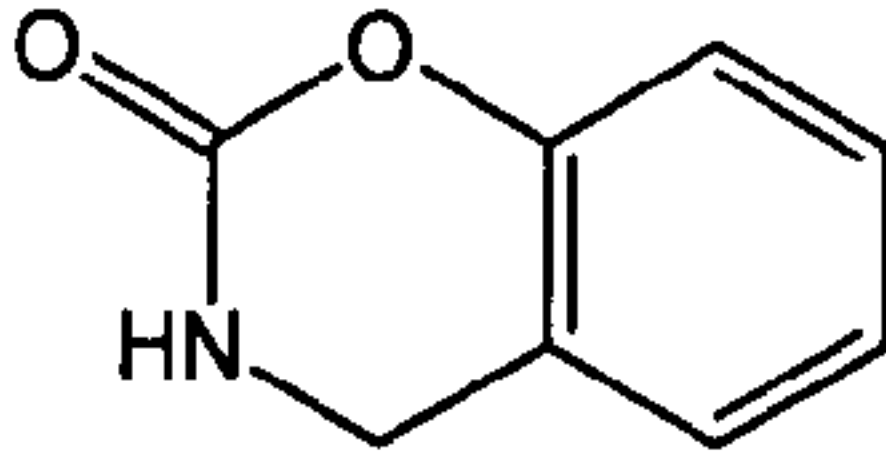
之吡唑、視情況經取代之喹諾酮、視情況經取代之咪唑、視情況經取代之噁唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之苯并咪唑、視情況經取代之苯并噁唑、視情況經取代之苯并噻唑及視情況經取代之咪唑并[1,2-a]嘧啶。在一些實施例中，A可為視情況經取代之噻吩。在其他實施例中，A可為視情況經取代之噻唑。在其他實施例中，A可為視情況經取代之吡啶。在其他實施例中，A可為視情況經取代之嘧啶。在一些實施例中，A可為視情況經取代之吡嗪。在其他實施例中，A可為視情況經取代之咪唑。在其他實施例中，A可為視情況經取代之苯并咪唑、視情況經取代之苯并噁唑或視情況經取代之苯并噻唑。在其他實施例中，A可為視情況經取代之吡咯。在一些實施例中，A可為視情況經取代之吡唑。

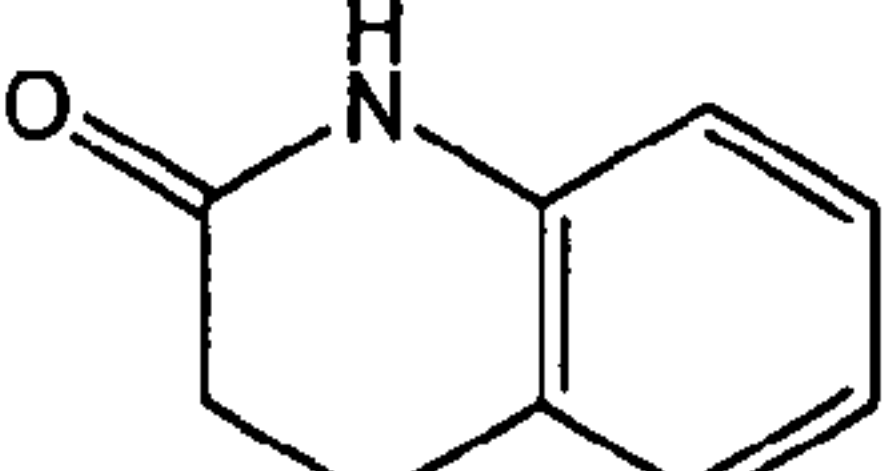
在一些實施例中，A可為視情況經取代之雜環基，例如視情況經取代之單環雜環基或視情況經取代之雙環雜環基。在一些實施例中，

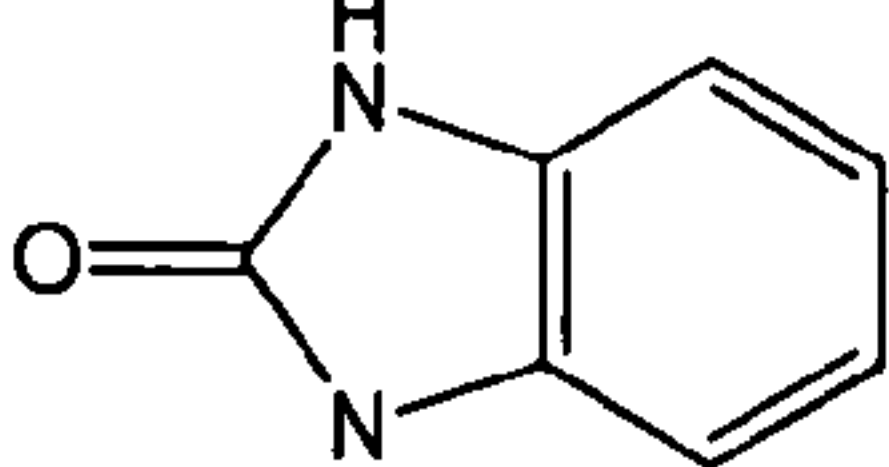
A可為視情況經取代之 。在其他實施例中，A可為視情況經

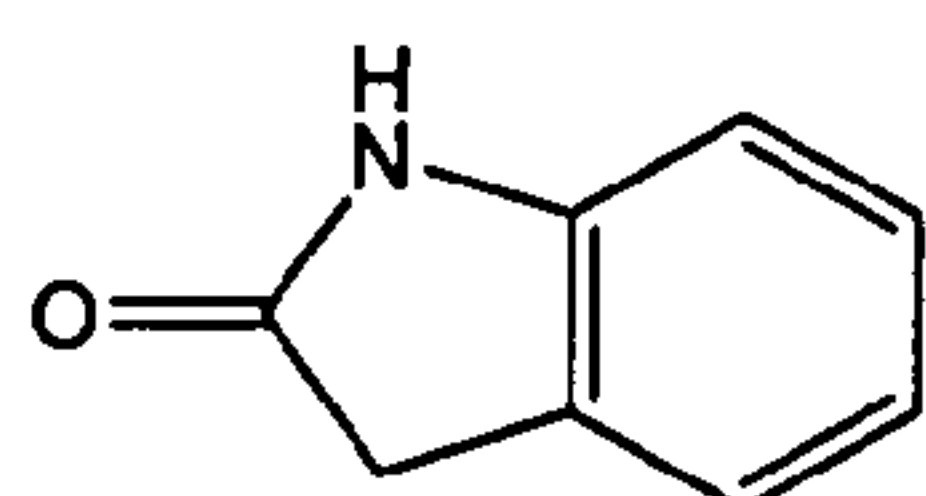
取代之 。在其他實施例中，A可為視情況經取代之

。在其他實施例中，A可為視情況經取代之 。在

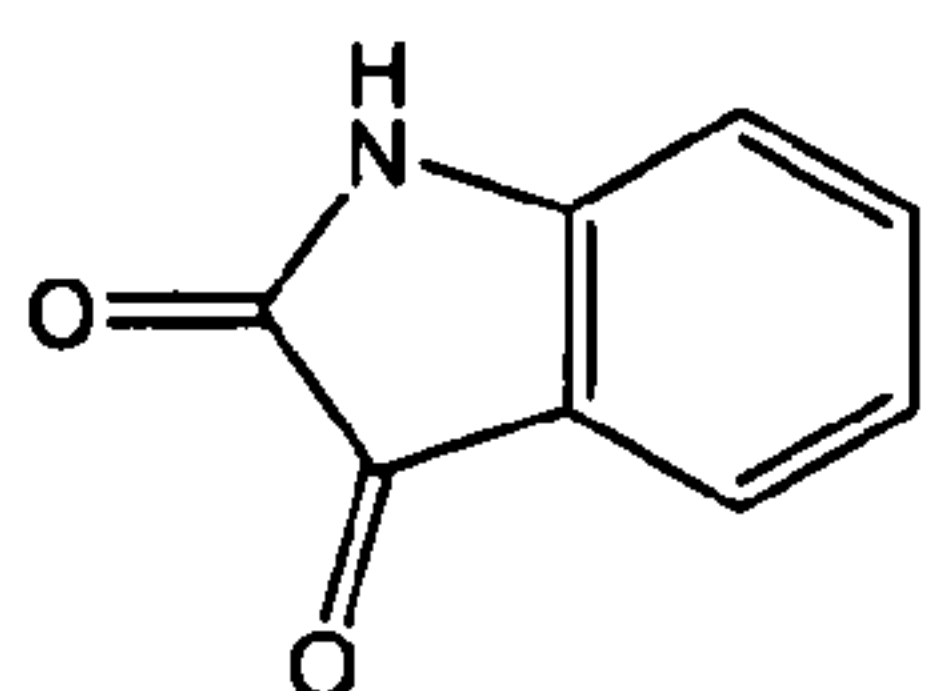
一些實施例中，A可為視情況經取代之 。在其他實施例

中，A可為視情況經取代之 。在其他實施例中，A可為視

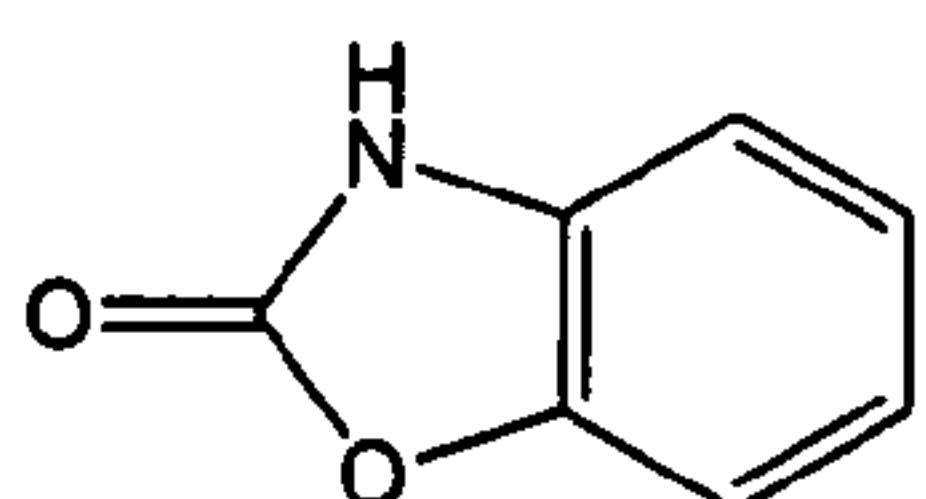
情況經取代之 。在其他實施例中，A可為視情況經取代之



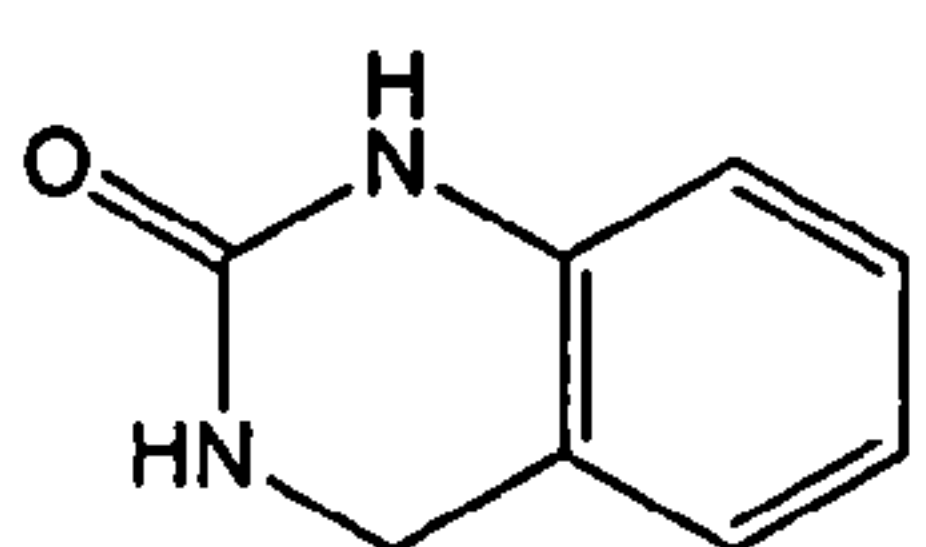
。在一些實施例中，A可為視情況經取代之



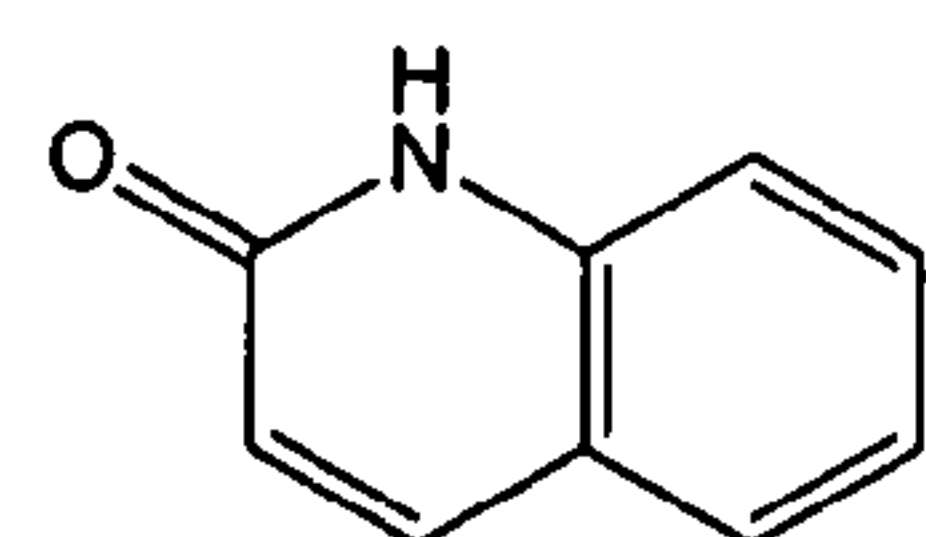
。在其他實施例中，A可為視情況經取代之



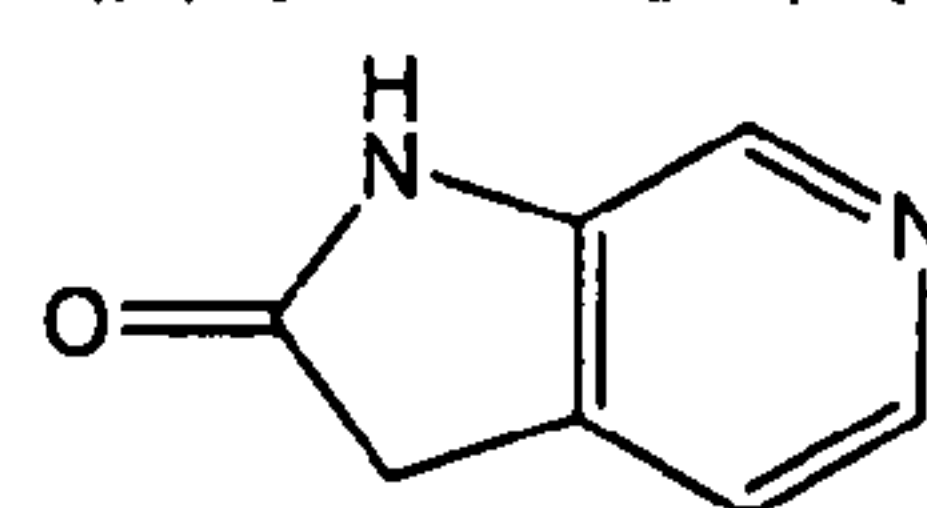
。在其他實施例中，A可為視情況經取代之



。在其他實施例中，A可為視情況經取代之

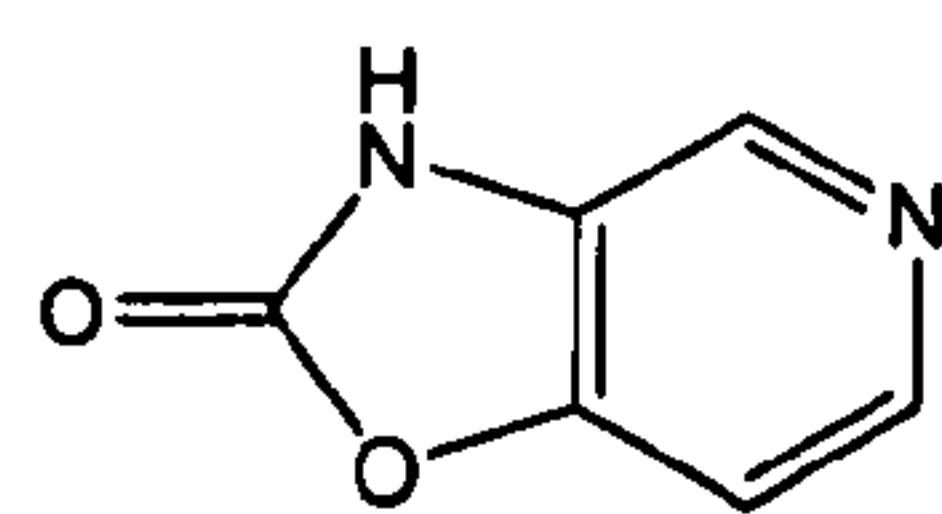


在一些實施例中，A可為視情況經取代之



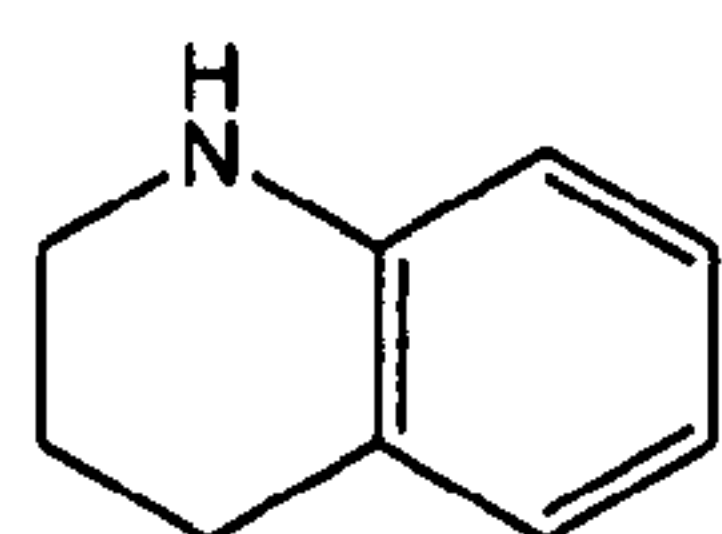
。在其他實施例

中，A可為視情況經取代之



。在其他實施例中，A可為視

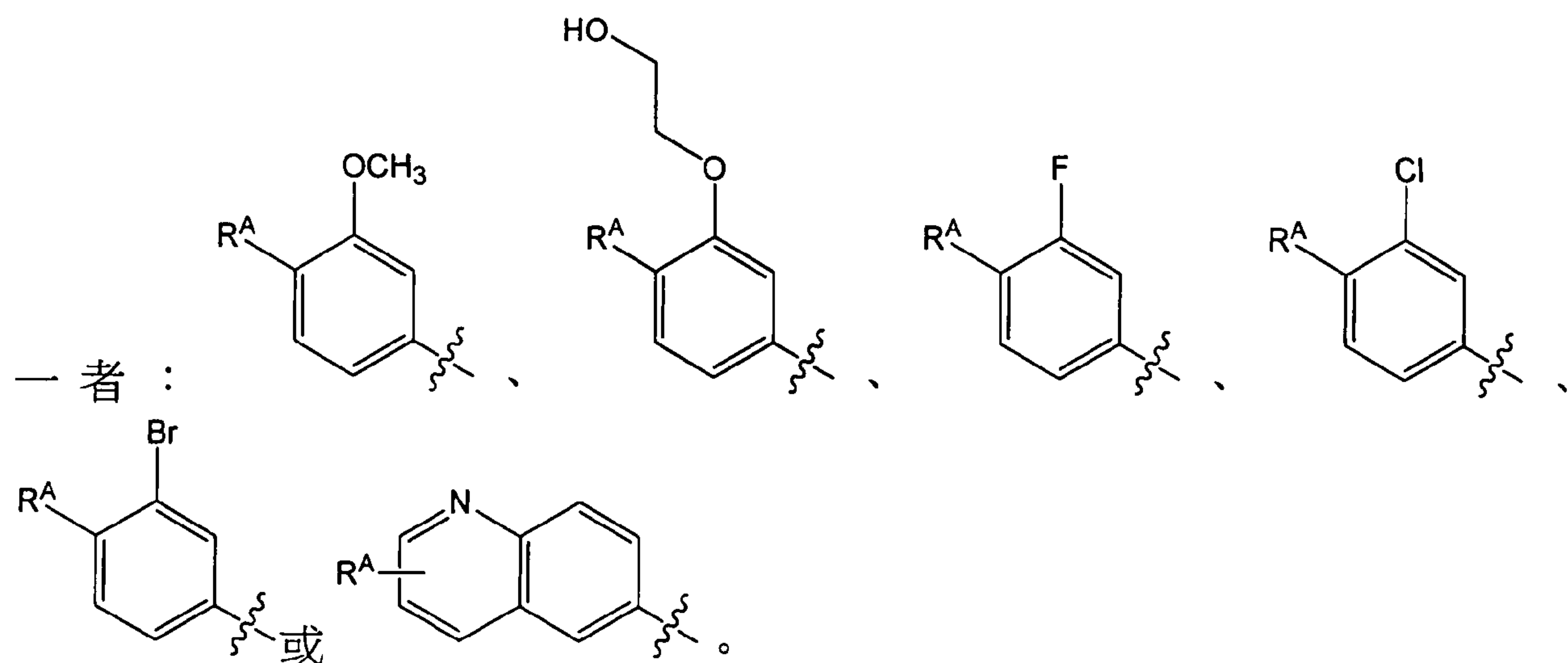
情況經取代之



。在上文關於A所示之部分中，該等部分可以

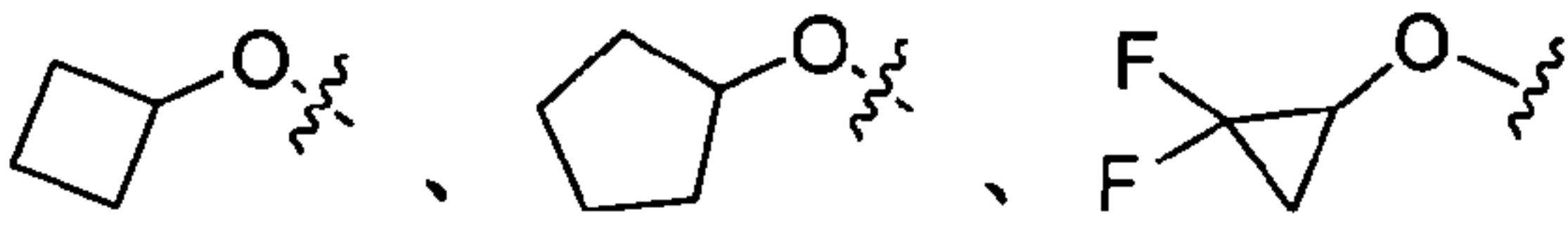
A之任何碳原子連接至式(I)之C(=Z¹)基團之碳。此外，部分A中之任何氫均可經一或多個在術語「經取代」中所列之取代基取代。

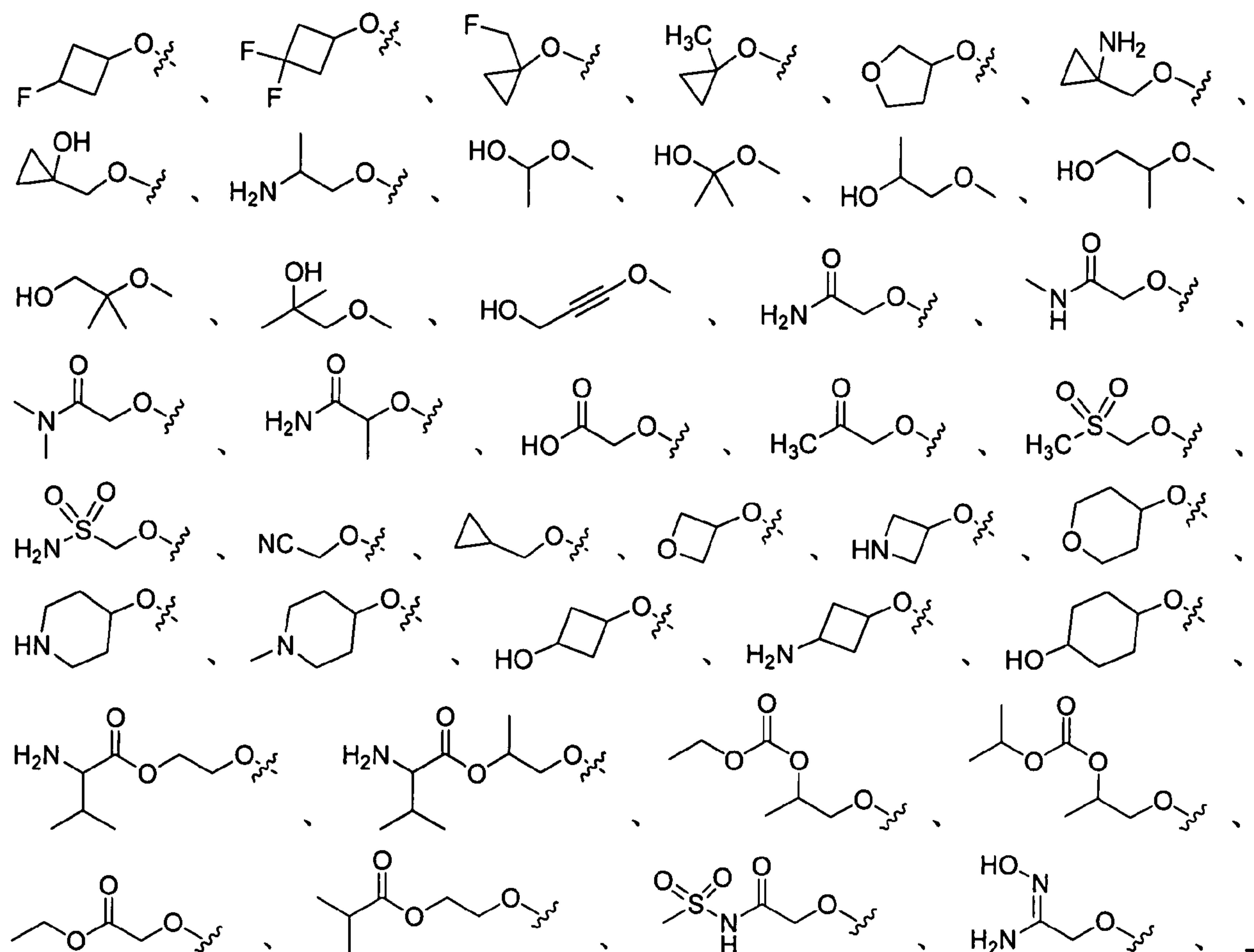
在一些實施例中，A可經一或多個R^A取代。在一些實施例中，可存在一個R^A。在一些實施例中，可存在兩個R^A。在一些實施例中，可存在三個R^A。在一些實施例中，可存在四個或四個以上R^A。當存在兩個或兩個以上R^A時，兩個或兩個以上R^A可相同或兩個或兩個以上R^A可不同。在一些實施例中，至少兩個R^A可相同。在一些實施例中，至少兩個R^A可不同。在一些實施例中，所有R^A可相同。在其他實施例中，所有R^A可不同。在一些實施例中，A可具有以下結構中之

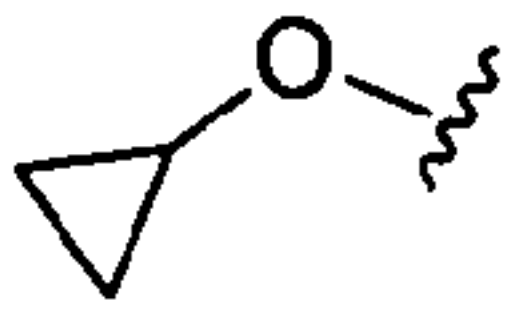


在一些實施例中， R^A 可各自獨立地選自未經取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經取代之 C_{1-4} 烷基、環烷基、羥基、視情況經取代之 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵素、鹵烷基、視情況經取代之鹵烷氧基、硝基、胺基、經單取代之胺基、經二取代之胺、次磺醯基、烷氧基烷基、芳基、單環雜芳基、單環雜環基及胺基烷基。在一些實施例中，視情況經取代之 C_{1-4} 烷氧基可進一步經取代，例如進一步經選自 C_{1-4} 烷基、鹵基、羥基、C-羧基、C-醯胺基、N-醯胺基、胺基、單烷基胺、二烷基胺及胺基酸之取代基取代。在一些實施例中，視情況經取代之鹵烷氧基可進一步經取代，例如進一步經 C_{1-4} 烷氧基取代。在一些實施例中，視情況經取代之雜芳基可進一步經取代，例如進一步經 C_{1-4} 烷基取代。

在一些實施例中，各 R^A 可為烷基，諸如甲基、乙基、丙基(正丙基及異丙基)及/或丁基(正丁基、異丁基及第三丁基)。

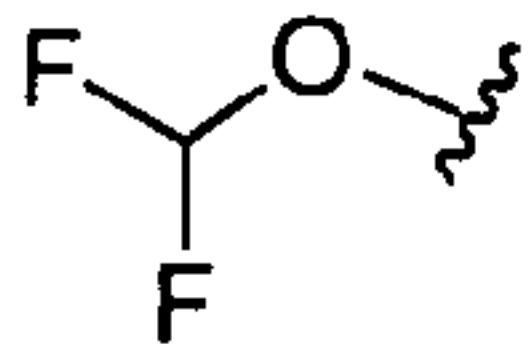
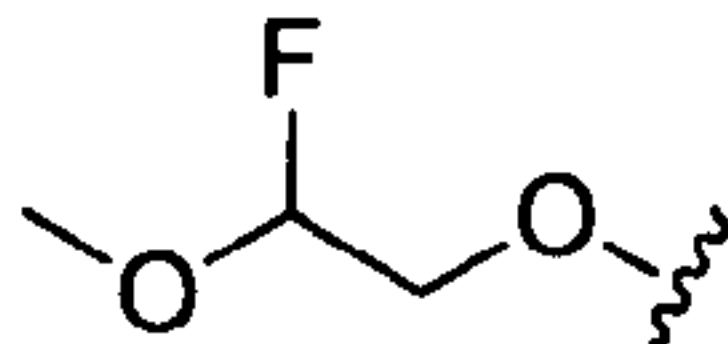
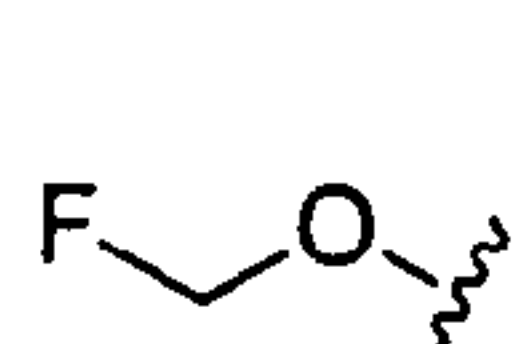
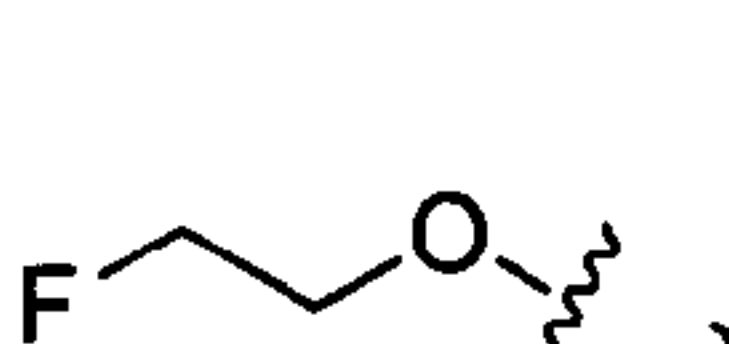
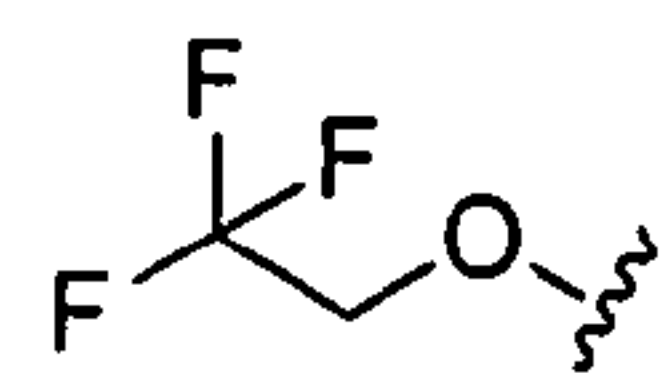
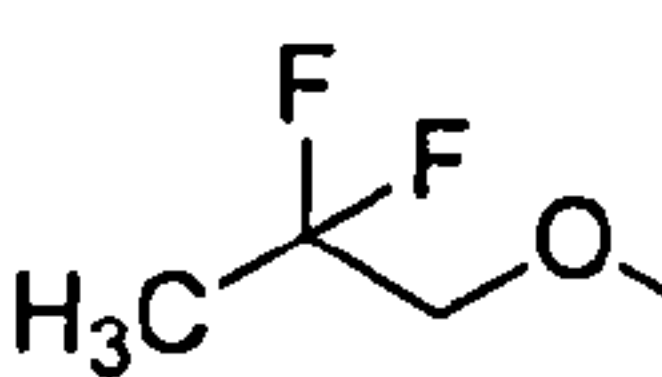
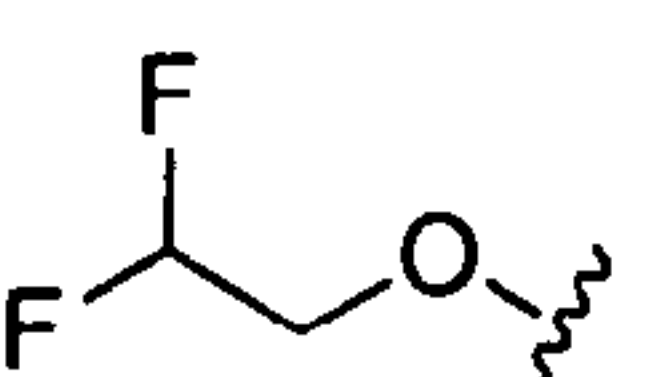
在一些實施例中，各 R^A 可為視情況經取代之烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基(正丙氧基及異丙氧基)、丁氧基(正丁氧基、異丁氧基及第三丁氧基)、苯氧基、 $-O(CH_2)_2-NH_2$ 、 $-O(CH_2)_2-NH(CH_3)$ 、 $-O(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 、 $-O-(CH_2)_{2-4}OH$ 、、



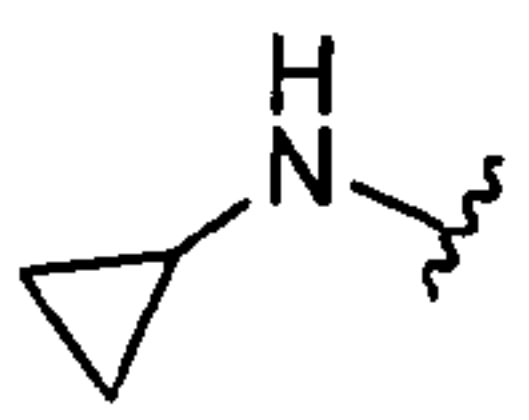
$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -嗎啉基、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -三唑、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -咪唑、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -環戊酮、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ 吡咯啉酮、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -吡唑、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -四氫呋喃、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -吡咯啉酮、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -四唑、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -四唑酮及/或 。在一些實施例中， R^A 可為經以下各者中之一或多者取代之經取代之 C_{1-6} 烷氧基：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基、氰基、胺基、經單取代之胺基、經二取代之胺基、磺醯胺基羰基、羥基脒、C-醯胺基、醯基、C-羧基、O-羧基、磺醯基、S-磺醯胺基、O連接之胺基酸及碳酸酯。

在一些實施例中，各 R^A 可為鹵烷基，例如三氟甲基。

在一些實施例中，各 R^A 可為視情況經取代之鹵烷氧基，例如二

氟甲氧基、三氟甲氧基、、、、、、、及/或。

在一些實施例中，各 R^A 可為鹵素，例如氯基、溴基及/或氟基。

在一些實施例中，各 R^A 可為胺基、經單取代之胺或經二取代之胺。舉例而言， R^A 可為N,N-二甲基-胺、N,N-二乙基-胺、N-甲基-N-乙基-胺、N-甲基-胺基、N-乙基-胺基、胺基、及/或-NH(CH₂)₁₋₂OH。

在一些實施例中，各 R^A 可為羥基。

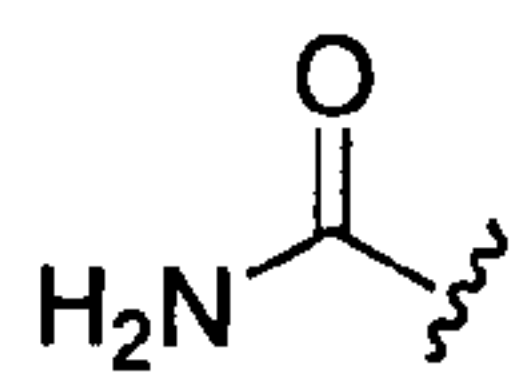
在一些實施例中，各 R^A 可為烷硫基，例如乙硫基。

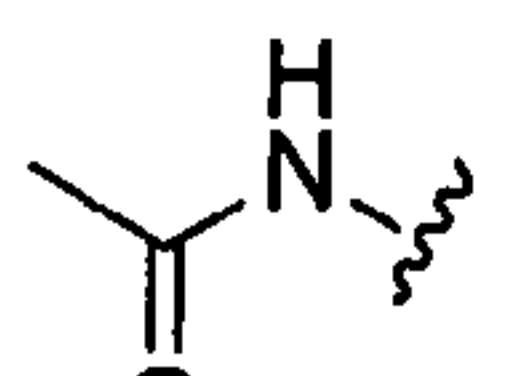
在一些實施例中，各 R^A 可為胺基烷基，諸如-(CH₂)₁₋₂-NH(CH₃)。

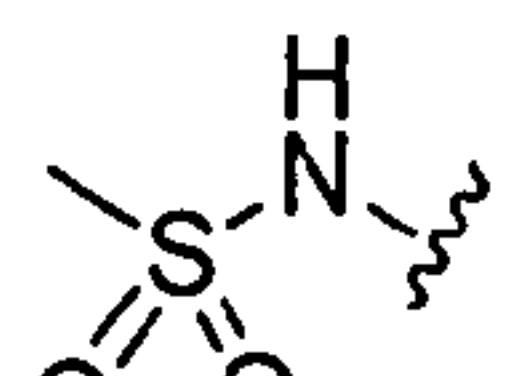
在一些實施例中，各 R^A 可為烷氧基烷基，例如-CH₂-O-CH₃。

在一些實施例中，各 R^A 可為視情況經取代之芳基(C₁₋₄烷基)。在一些實施例中，各 R^A 可為視情況經取代之單環雜芳基(C₁₋₄烷基)。在一些實施例中，各 R^A 可為視情況經取代之單環雜環基(C₁₋₄烷基)。非限制性實例包括視情況經取代之-(CH₂)₁₋₂-咪唑、視情況經取代之-(CH₂)₁₋₂-吡咯啉酮、視情況經取代之-(CH₂)₁₋₂-咪唑啉酮。

在一些實施例中，各 R^A 可為羥基烷基，例如-(CH₂)₁₋₄-OH。

在一些實施例中，各 R^A 可為-O-醯胺基，例如。

在一些實施例中，各 R^A 可為-N-醯胺基，例如。

在一些實施例中，各 R^A 可為-N-磺醯胺基，例如。

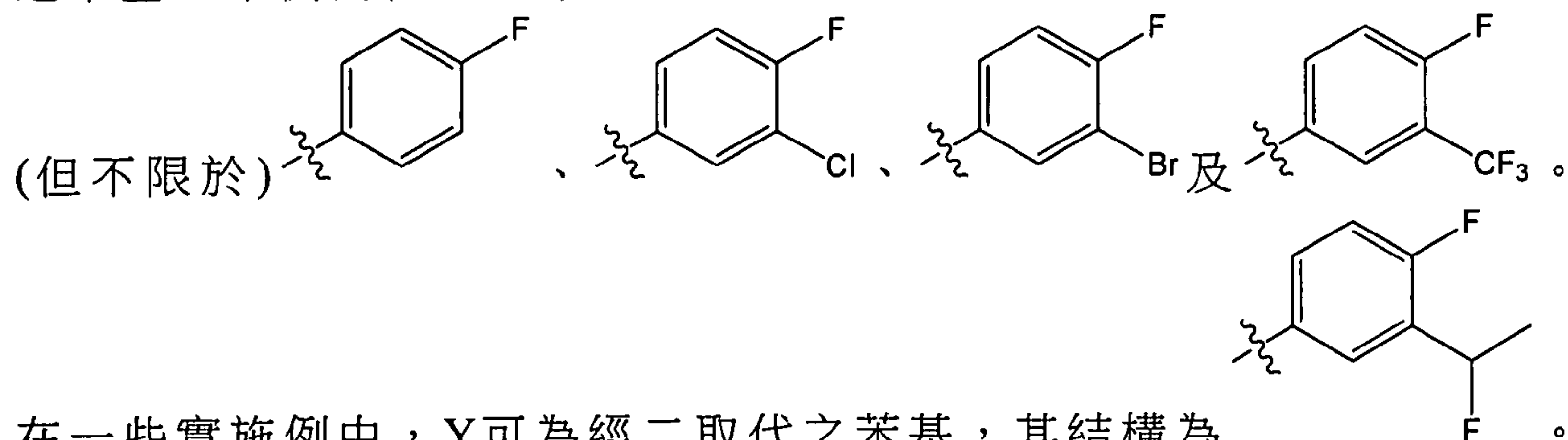
在一些實施例中，各 R^A 可為胺基烷基，例如-CH₂-NH₂及/或-CH₂-N(CH₃)H。

在一些實施例中，各 R^A 可為視情況經取代之芳基，例如視情況經取代之苯基。

在一些實施例中，各 R^A 可為視情況經取代之單環雜芳基，諸如視情況經取代之咪唑、視情況經取代之吡唑、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之嘧啶、視情況經取代之吡嗪及/或視情況經取代之1,2,4-噁二唑。

在一些實施例中，各 R^A 可為視情況經取代之單環雜環基，例如視情況經取代之吡咯啶基、視情況經取代之哌啶基、視情況經取代之嗎啉基及/或視情況經取代之吡咯啶酮。

在一些實施例中，Y可為視情況經取代之芳基。在一些實施例中，Y可為對位經取代之苯基、間位經取代之苯基或鄰位經取代之苯基。在一些實施例中，Y可為經單取代之苯基，諸如經單鹵基取代之苯基。在一些實施例中，Y可為經二取代之苯基，例如經二鹵基取代之苯基。舉例而言，經單鹵基取代之苯基及經二鹵基取代之苯基包括



在一些實施例中，Y可為經二取代之苯基，其結構為

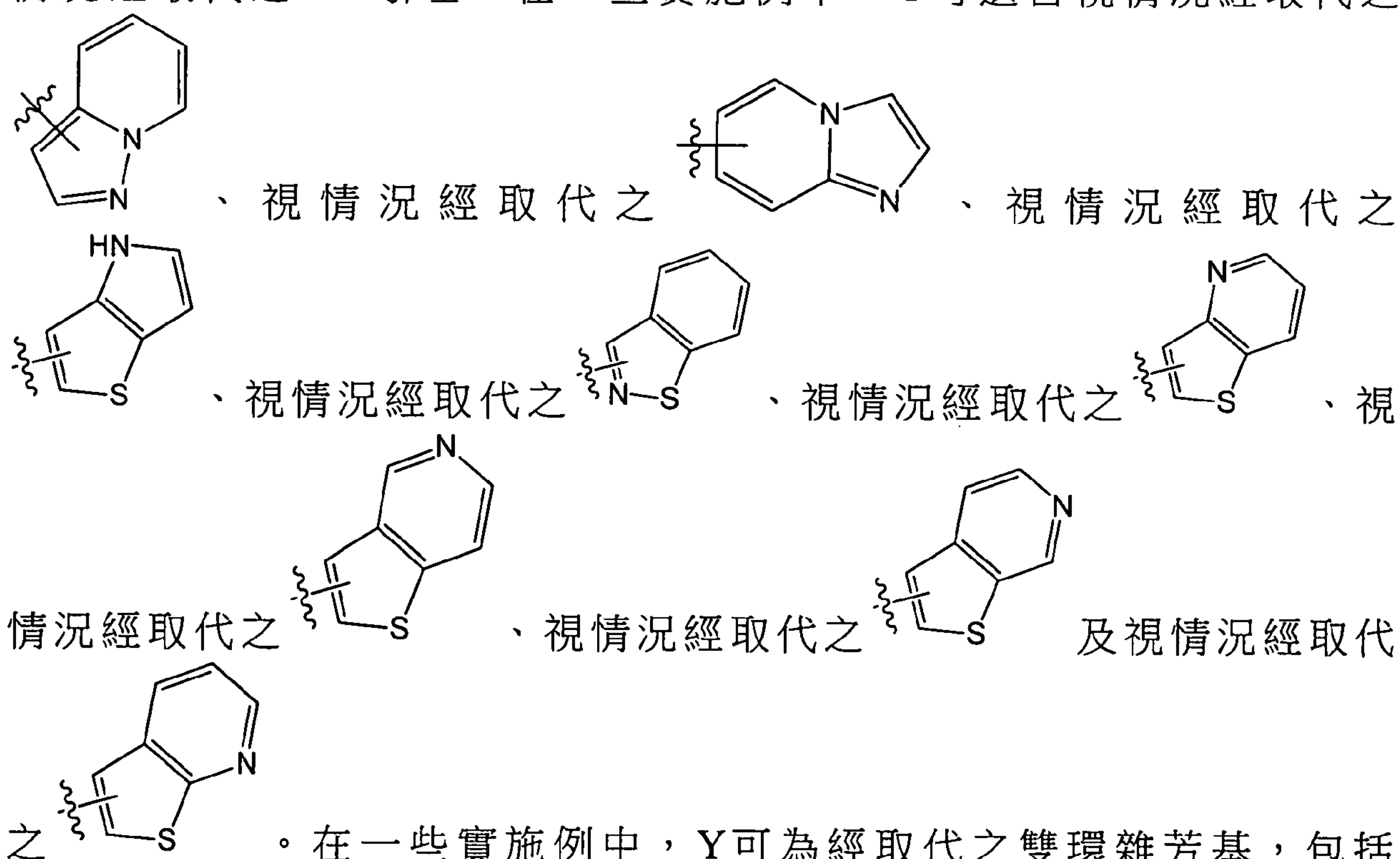
在一些實施例中，Y可為經3個或3個以上取代基取代之經取代苯基。

在其他實施例中，Y可為未經取代之苯基。在一些實施例中，Y可為經取代之萘基。在其他實施例中，Y可為未經取代之萘基。

在一些實施例中，Y可為視情況經取代之單環雜芳基。在一些實施例中，Y可選自視情況經取代之咪唑、視情況經取代之呋喃、視情況經取代之噻吩、視情況經取代之吡咯、視情況經取代之嘧啶、視情況經取代之吡嗪、視情況經取代之吡啶、視情況經取代之吡唑、視情

況經取代之噁唑及視情況經取代之異噁唑。在一些實施例中，Y可為經取代之單環雜芳基，包括本文所述之彼等單環雜芳基。在一些實施例中，Y可為未經取代之單環雜芳基，包括本文所述之彼等單環雜芳基。

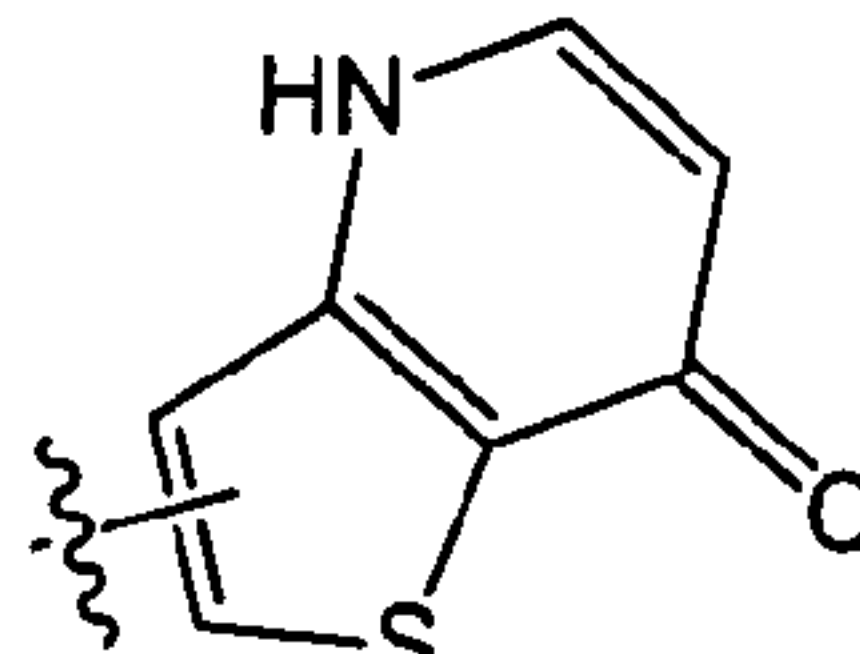
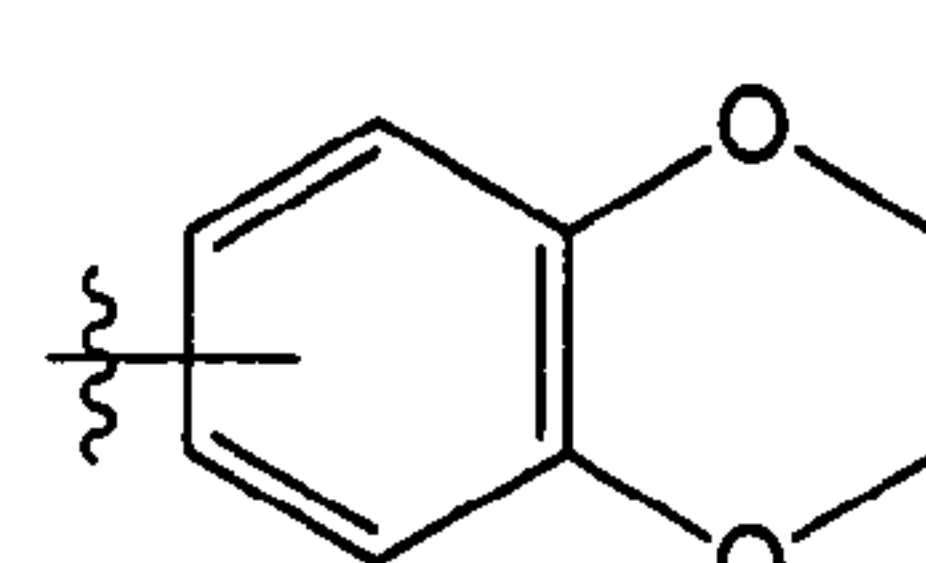
在一些實施例中，Y可為視情況經取代之雙環雜芳基。在一些實施例中，Y可選自視情況經取代之苯并噻吩、視情況經取代之苯并呋喃、視情況經取代之吡啶、視情況經取代之喹啉、視情況經取代之異喹啉、視情況經取代之苯并噁唑、視情況經取代之苯并異噁唑、視情況經取代之苯并異噻唑、視情況經取代之苯并噻唑、視情況經取代之苯并咪唑、視情況經取代之苯并三唑、視情況經取代之1H-吡啶及視情況經取代之2H-吡啶。在一些實施例中，Y可選自視情況經取代之

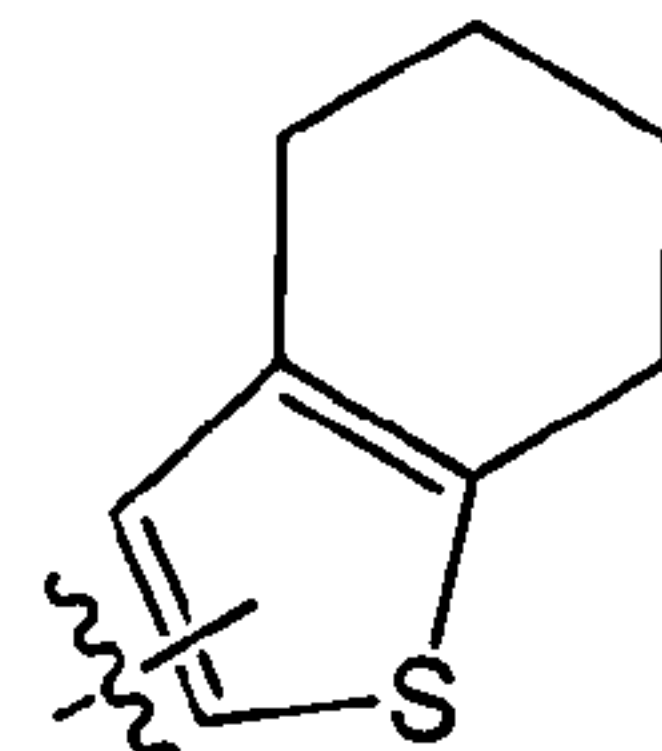


之 。在一些實施例中，Y可為經取代之雙環雜芳基，包括本文所述之彼等雙環雜芳基。在一些實施例中，Y可為未經取代之雙環雜芳基，包括本文所述之彼等雙環雜芳基。

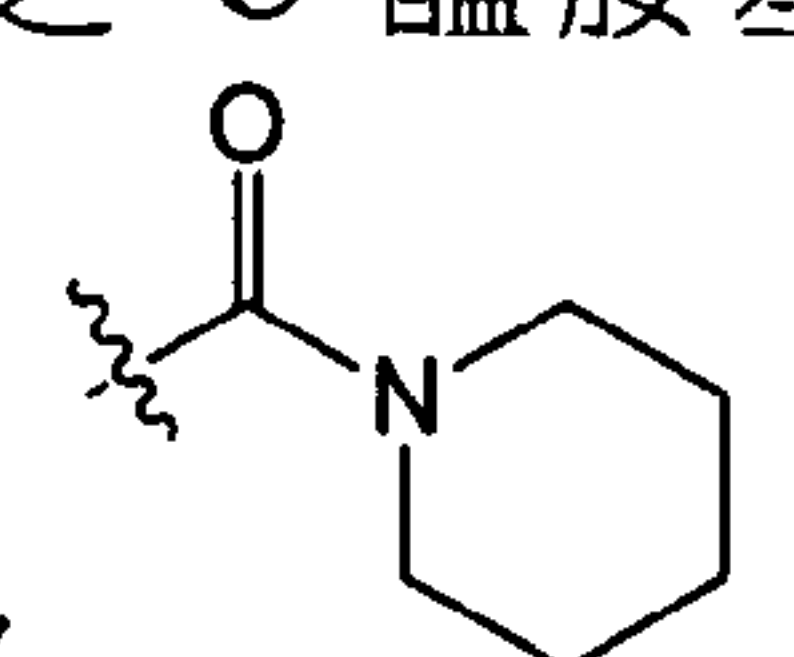
在一些實施例中，Y可為視情況經取代之雜環基。在一些實施例中，Y可為視情況經取代之單環雜環基，諸如視情況經取代之吡啶

酮。在其他實施例中，Y可為視情況經取代之雙環雜環基。舉例而

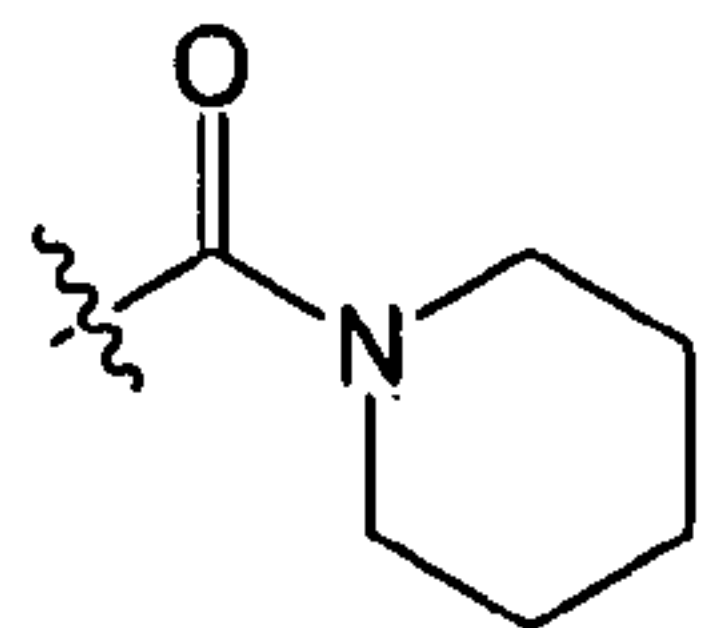
言，Y可為視情況經取代之 、視情況經取代之 

或視情況經取代之 。

當Y經取代時，Y可經一或多個 R^B 取代。在一些實施例中，各 R^B 可獨立地選自氰基、鹵素、視情況經取代之 C_{1-4} 烷基、未經取代之 C_{2-4} 烯基、未經取代之 C_{2-4} 炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之5或6員雜芳基、視情況經取代之5或6員雜環基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、烷氧基烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、鹵烷氧基、未經取代之醯基、視情況經取代之-C-羧基、視情況經取代之-C-醯胺基、磺醯基、羰基、胺基、經單

取代之胺、經二取代之胺及 。

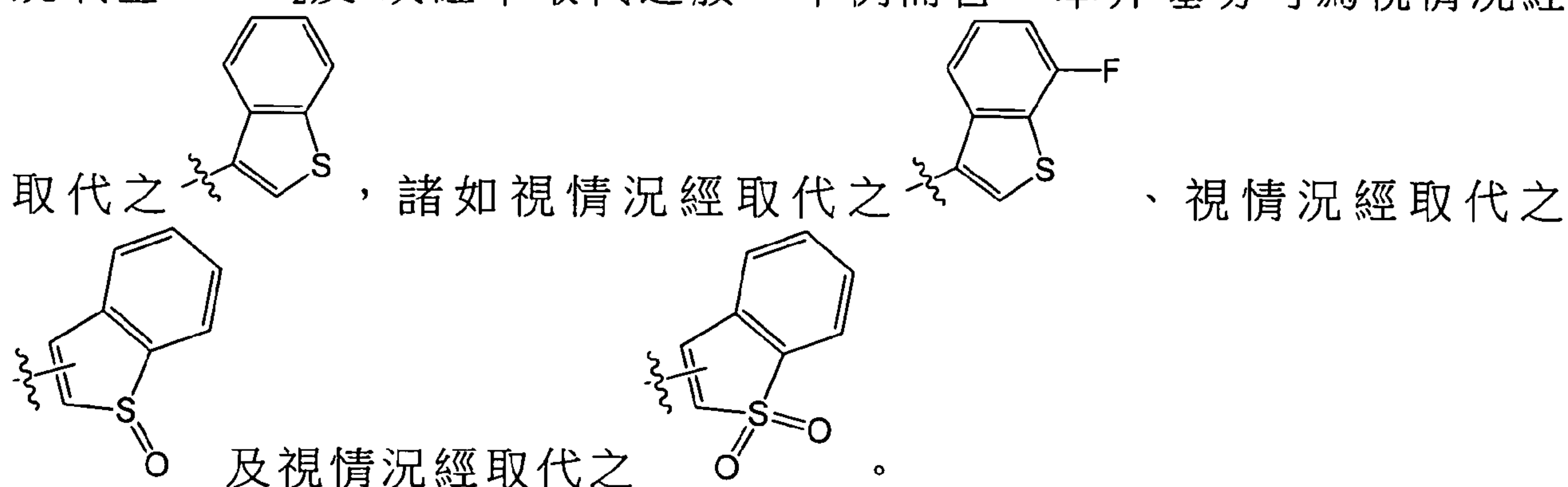
在一些實施例中，當Y為視情況經取代之苯基時，苯基可經以下各者取代1、2、3次或3次以上：氰基、鹵素、視情況經取代之 C_{1-4} 烷基、未經取代之 C_{2-4} 烯基、未經取代之 C_{2-4} 炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之5或6員雜芳基、視情況經取代之5或6員雜環基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基(諸如 CF_3 、 CHF_2)、鹵烷氧基(諸如 OCF_3)、未經取代之醯基、視情況經取代之-C-羧基、視情況經取代之-C-醯胺基、磺醯基、胺基、單 C_{1-4} 烷基胺、二 C_{1-4} 烷基胺及/或



。在其他實施例中，當Y為視情況經取代之單環雜芳基時，單環雜芳基可經鹵基、視情況經取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經取代之苯基及/或未經取代之醯基取代1、2、3次或3次以上。在其他實施例

中，當Y為視情況經取代之雙環雜芳基時，雙環雜芳基可經以下各者取代1、2、3次或3次以上：鹵基、視情況經取代之C₁₋₄烷基、視情況經取代之苯基、羥基、C₁₋₄烷氧基、未經取代之醯基、羰基、氰基、胺基、單C₁₋₄烷基胺及/或二C₁₋₄烷基胺。

在一些實施例中，Y可為視情況經取代之苯并噻吩。在一些實施例中，Y可為經取代之苯并噻吩。在其他實施例中，Y可為未經取代之苯并噻吩。在一些實施例中，苯并噻吩可經以下各者中之一或多者取代：鹵素(諸如氟基、氯基及/或溴基)、羰基、C₁₋₄烷基、羥基、C₁₋₄烷氧基、NH₂及/或經單取代之胺。舉例而言，苯并噻吩可為視情況經



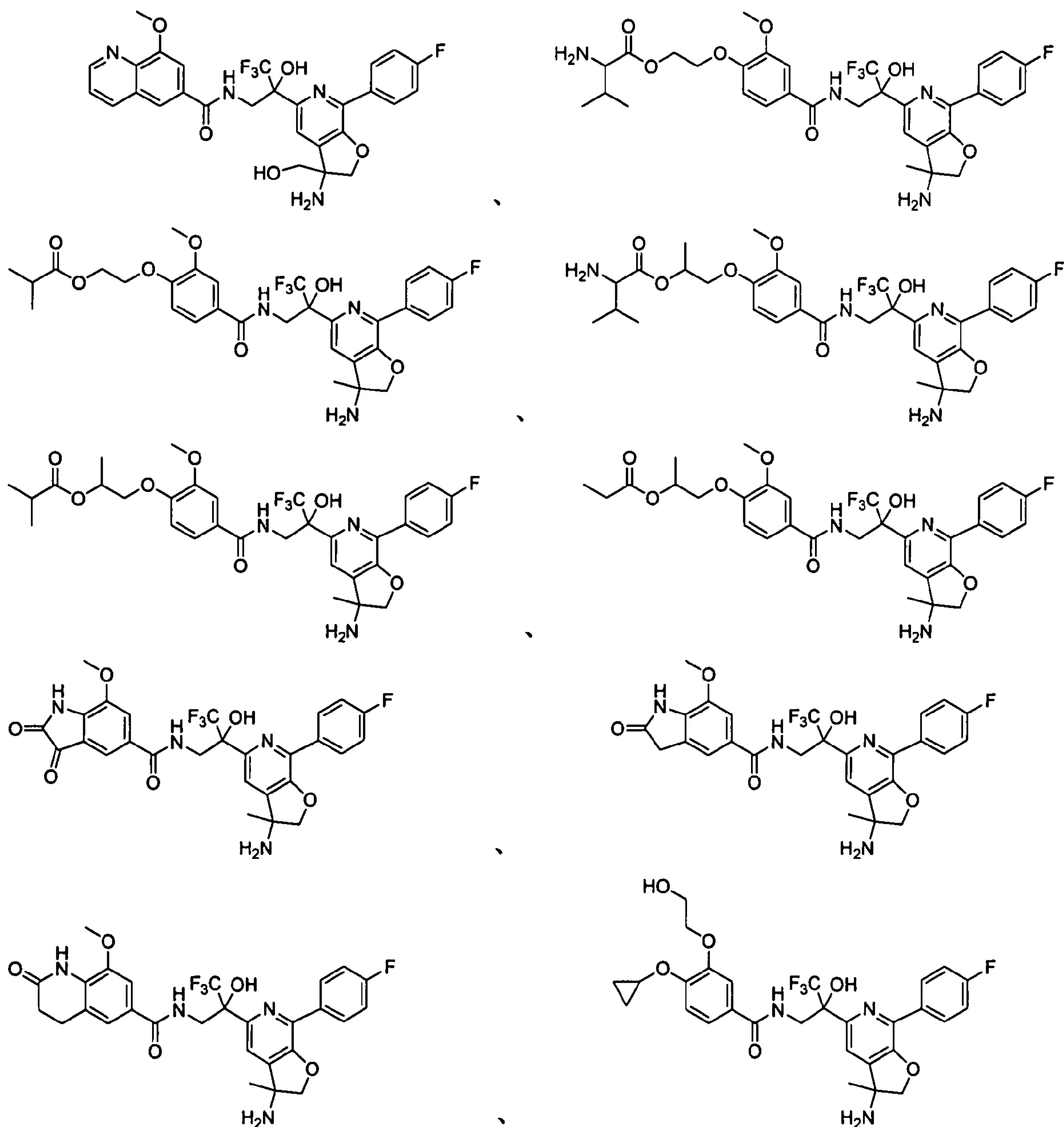
在一些實施例中，Y可為視情況經取代之苯并呋喃。

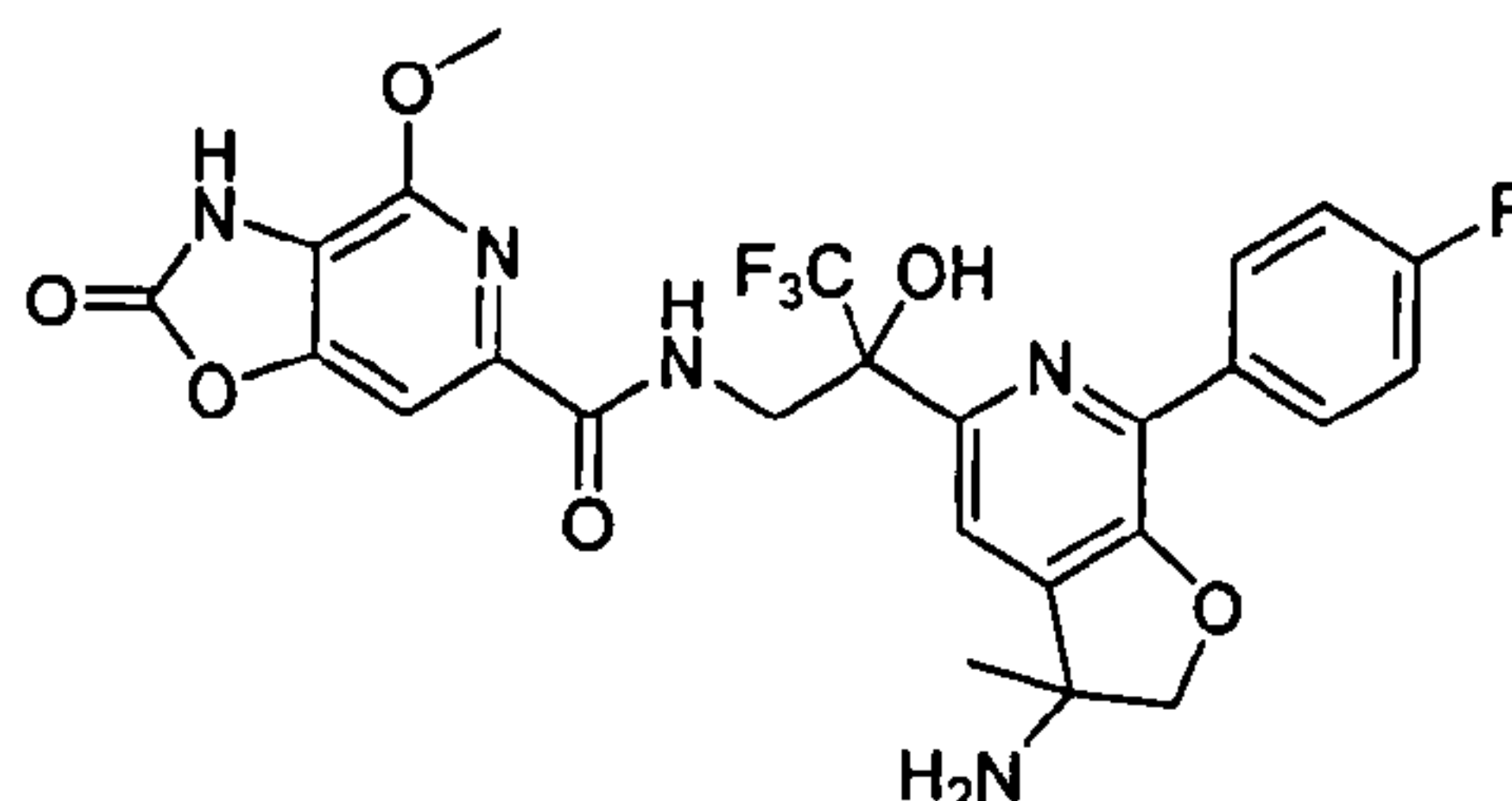
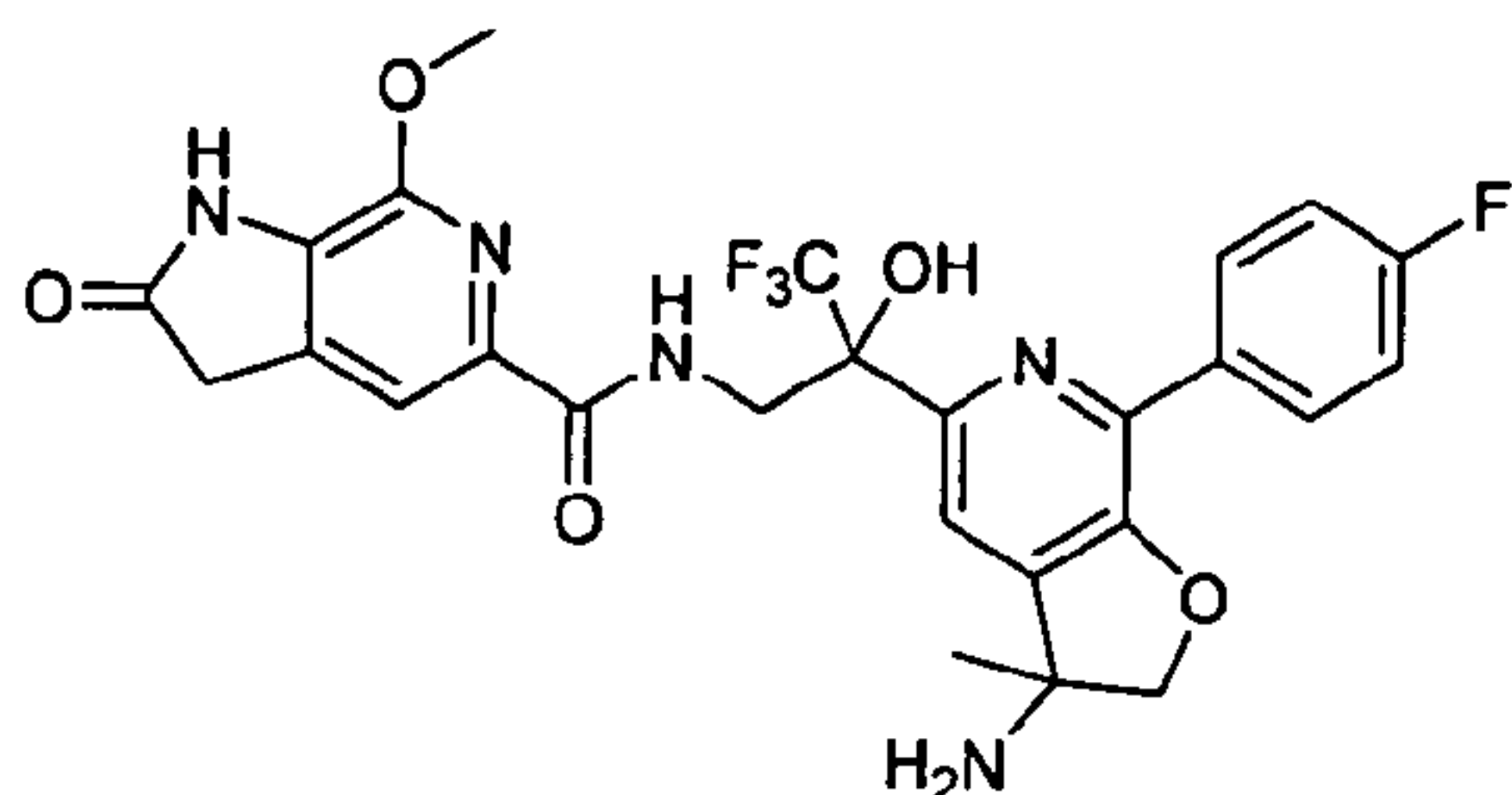
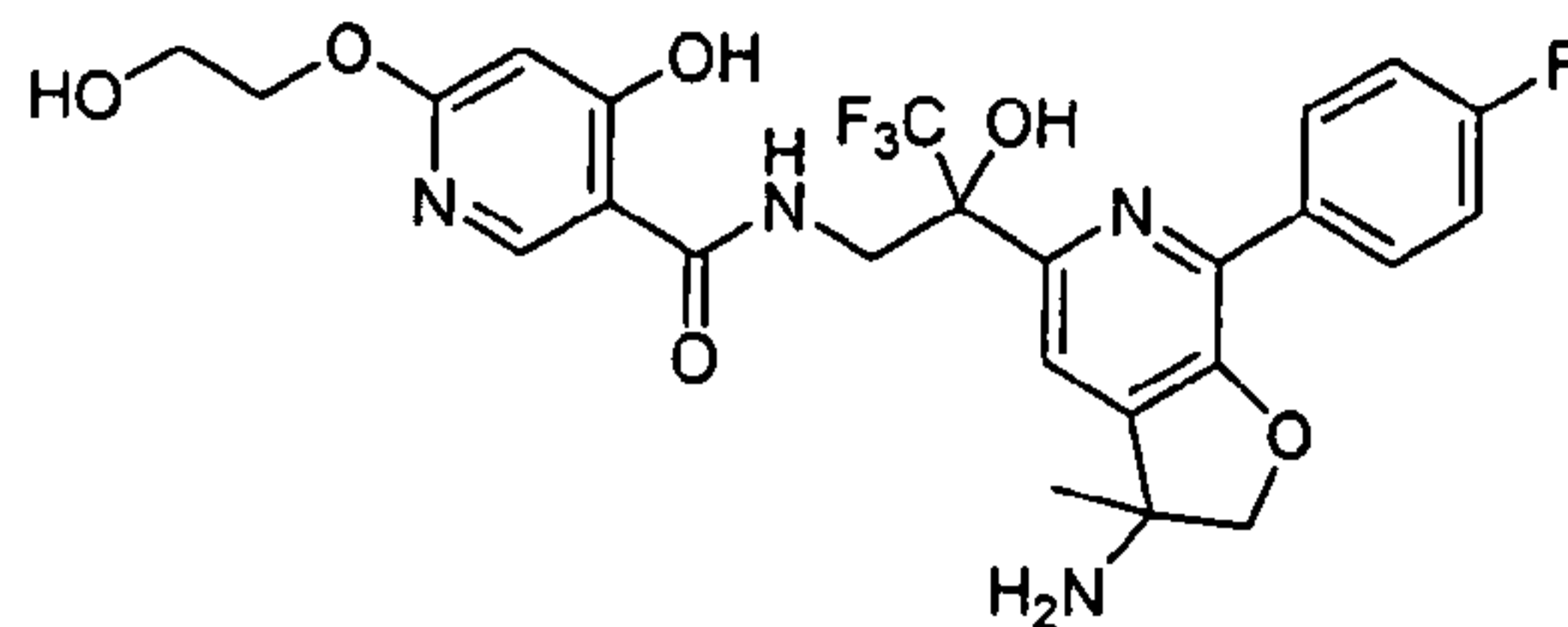
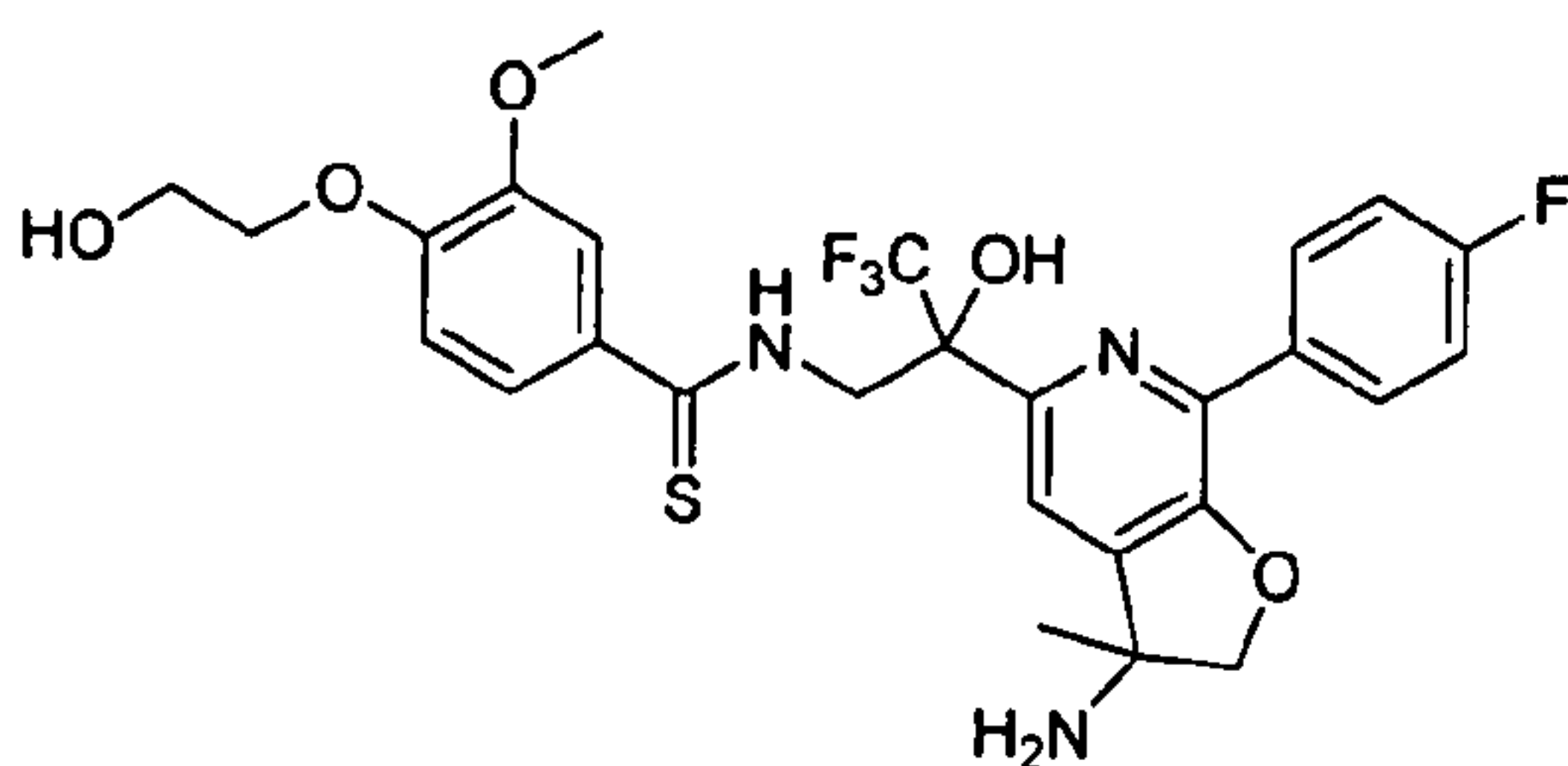
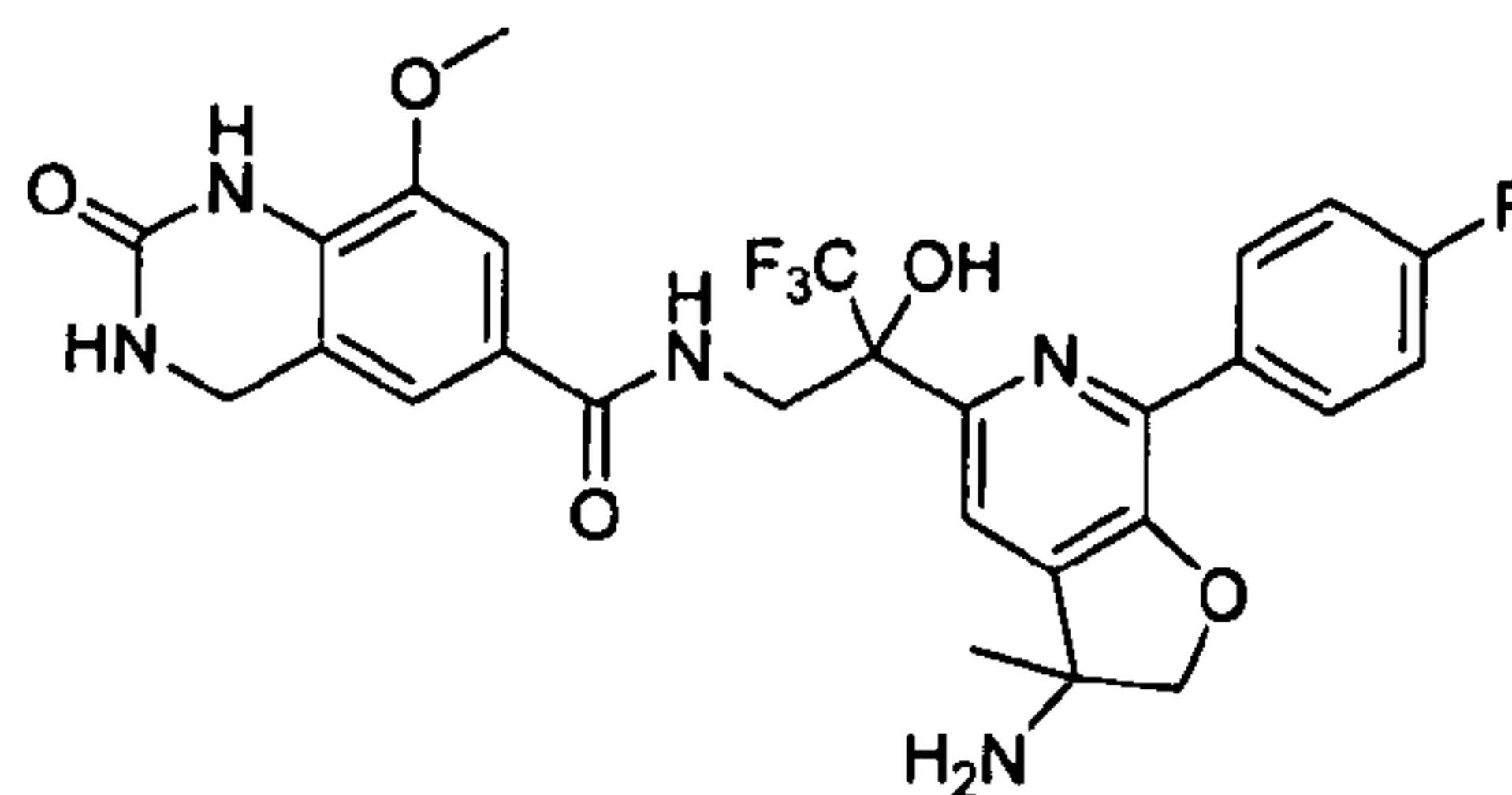
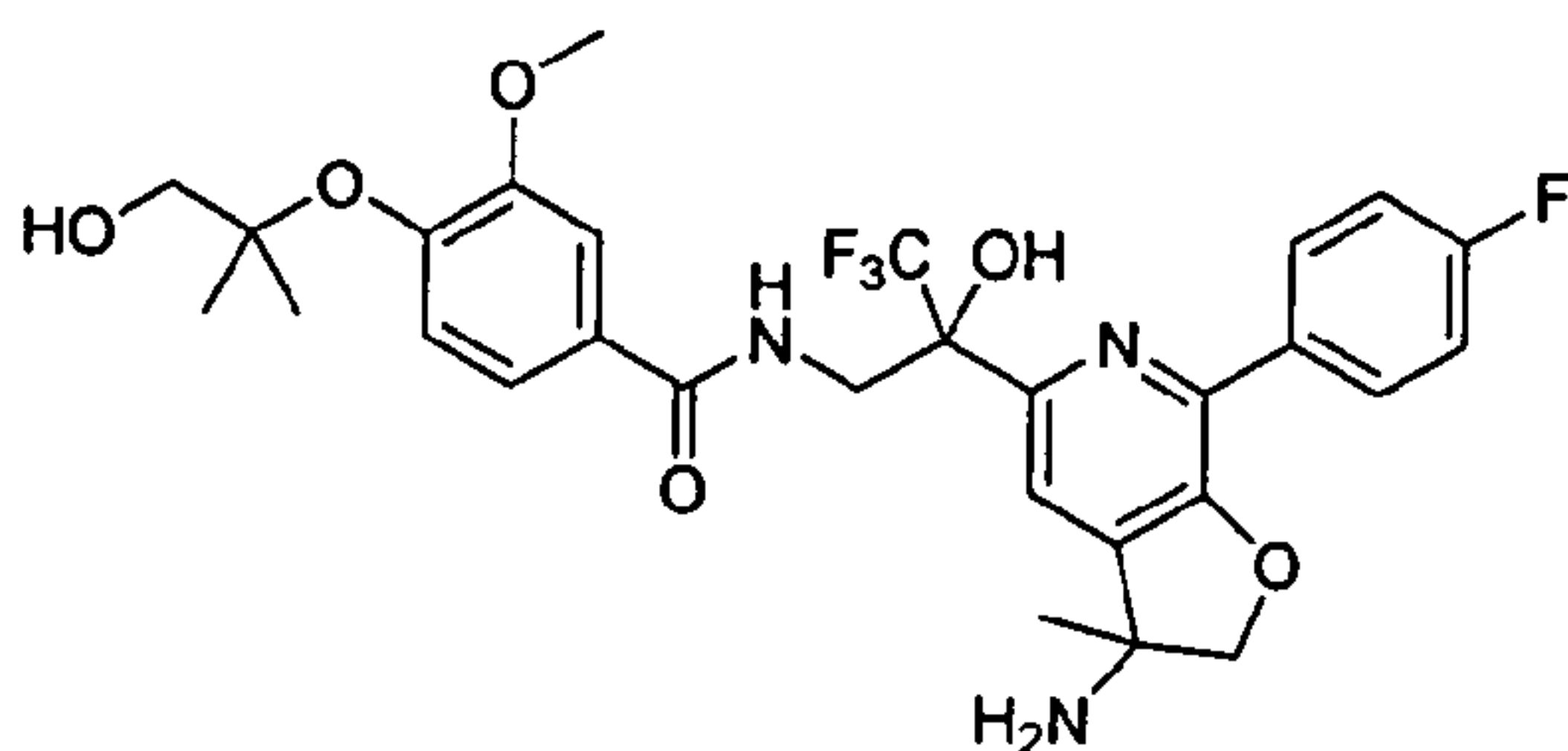
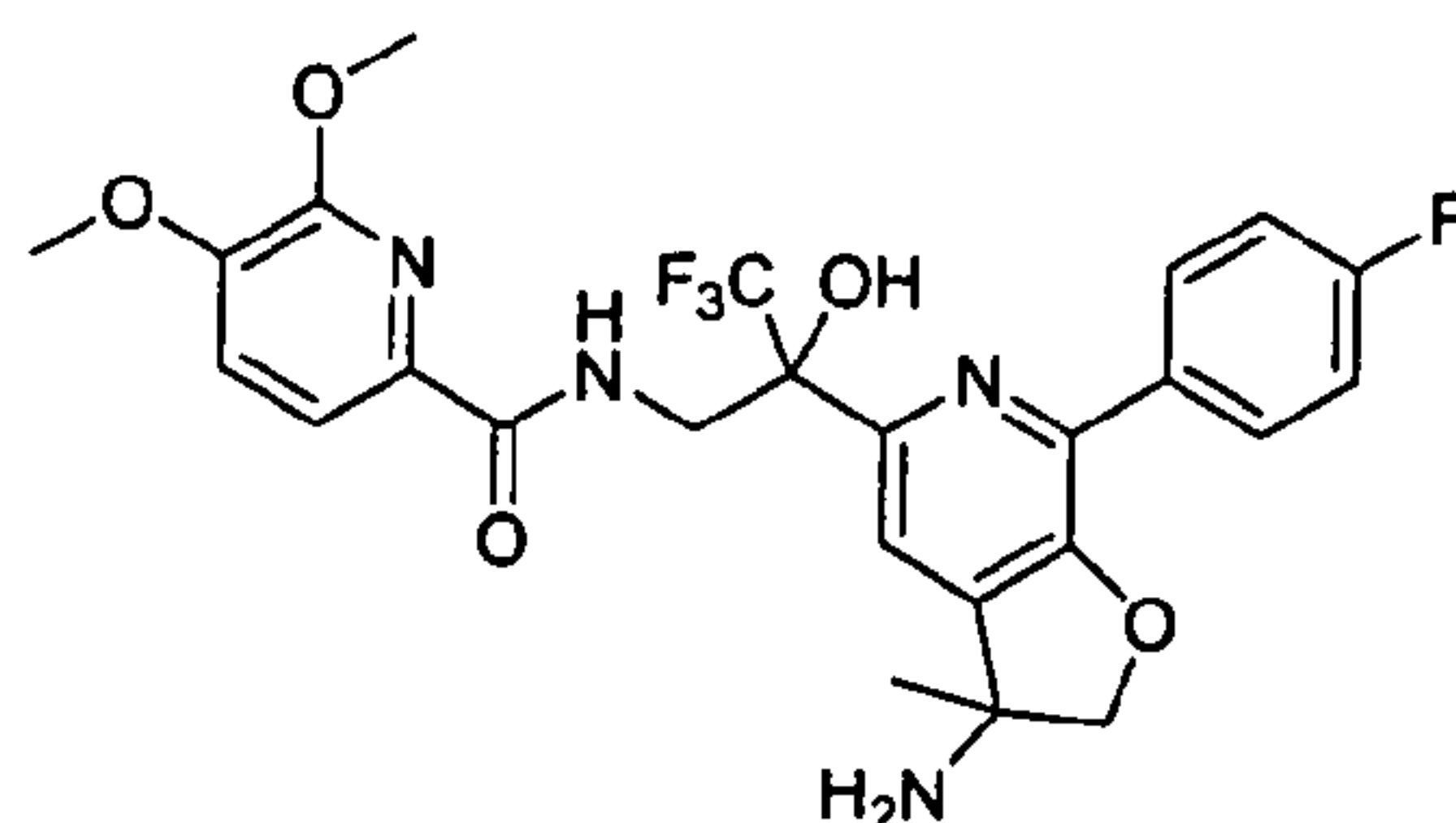
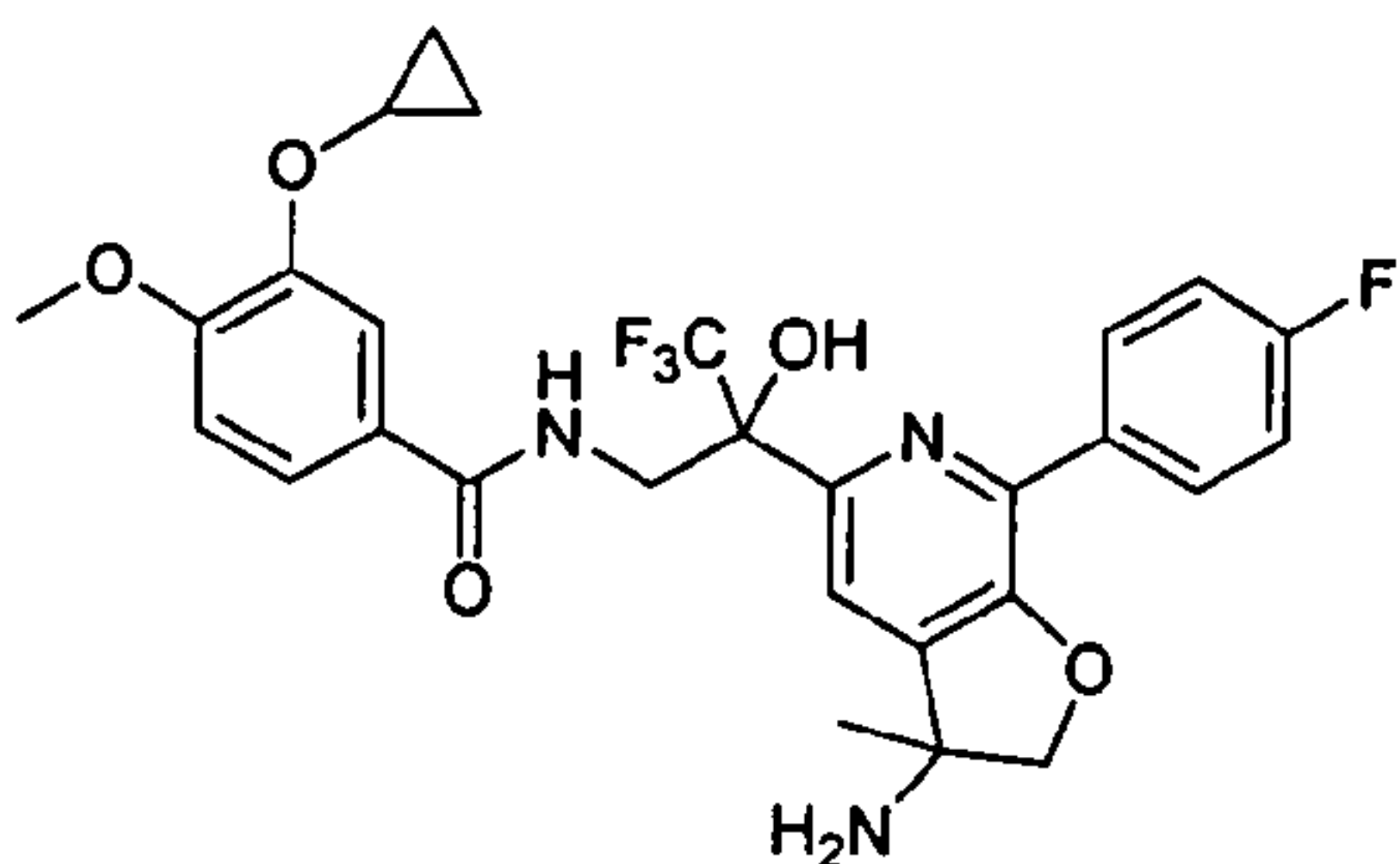
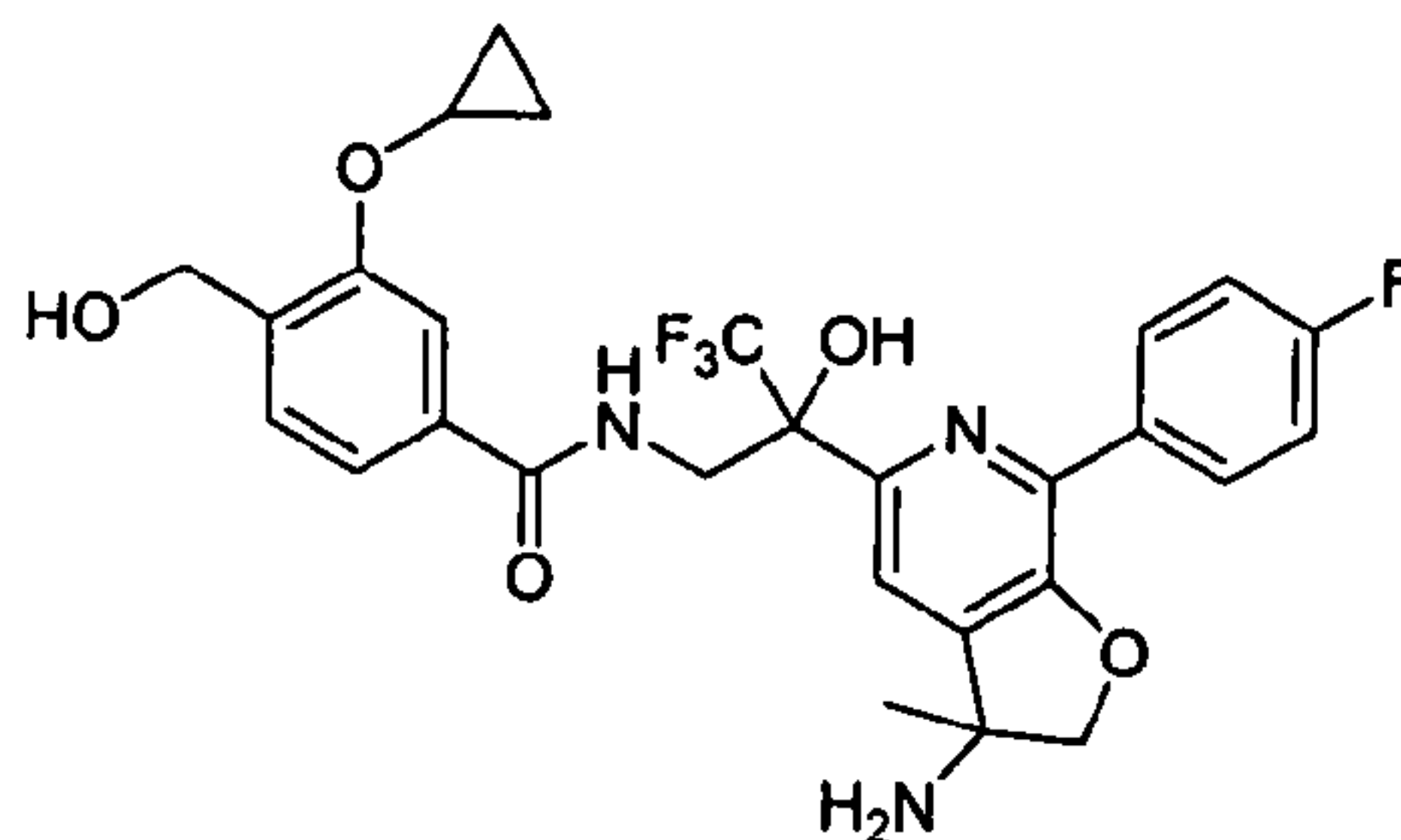
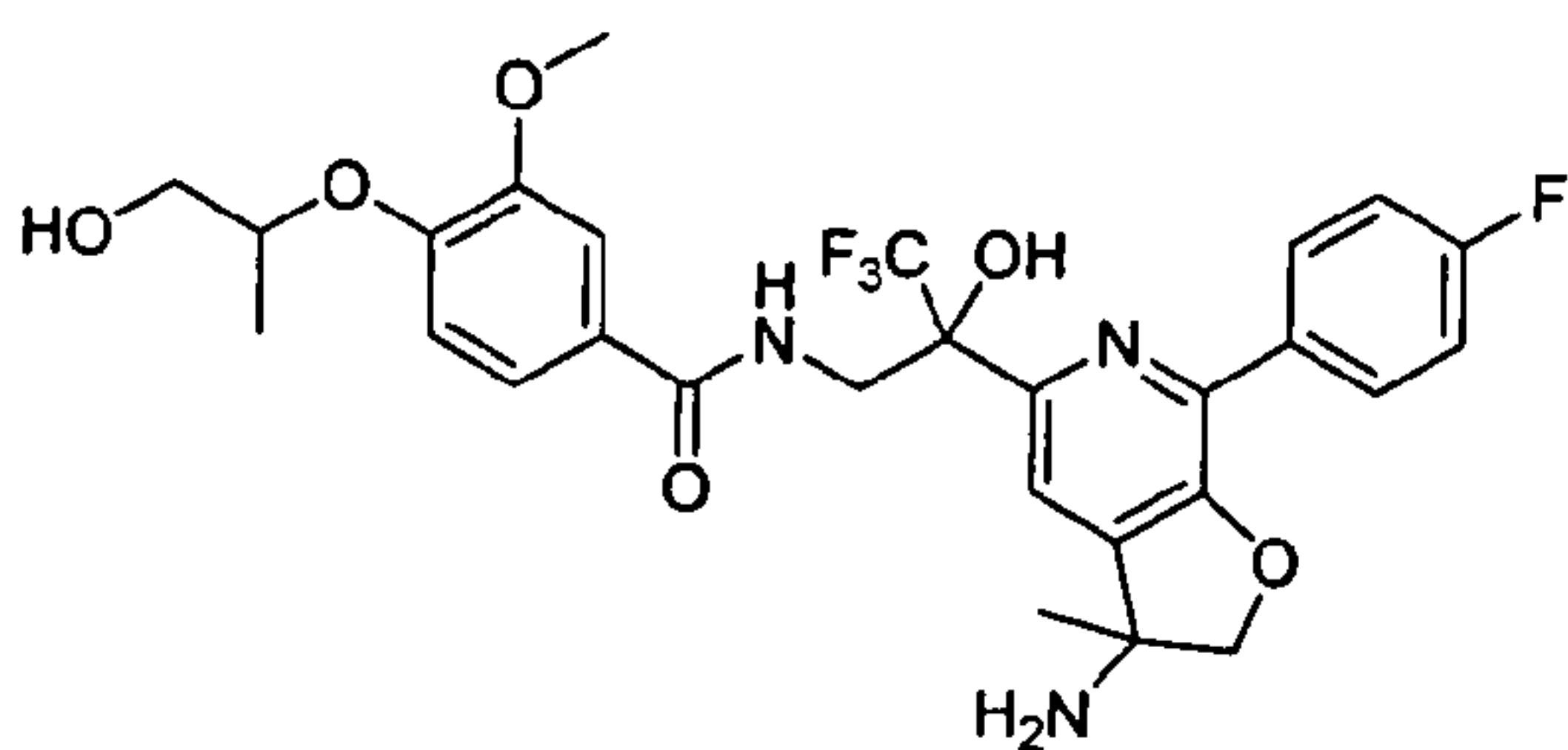
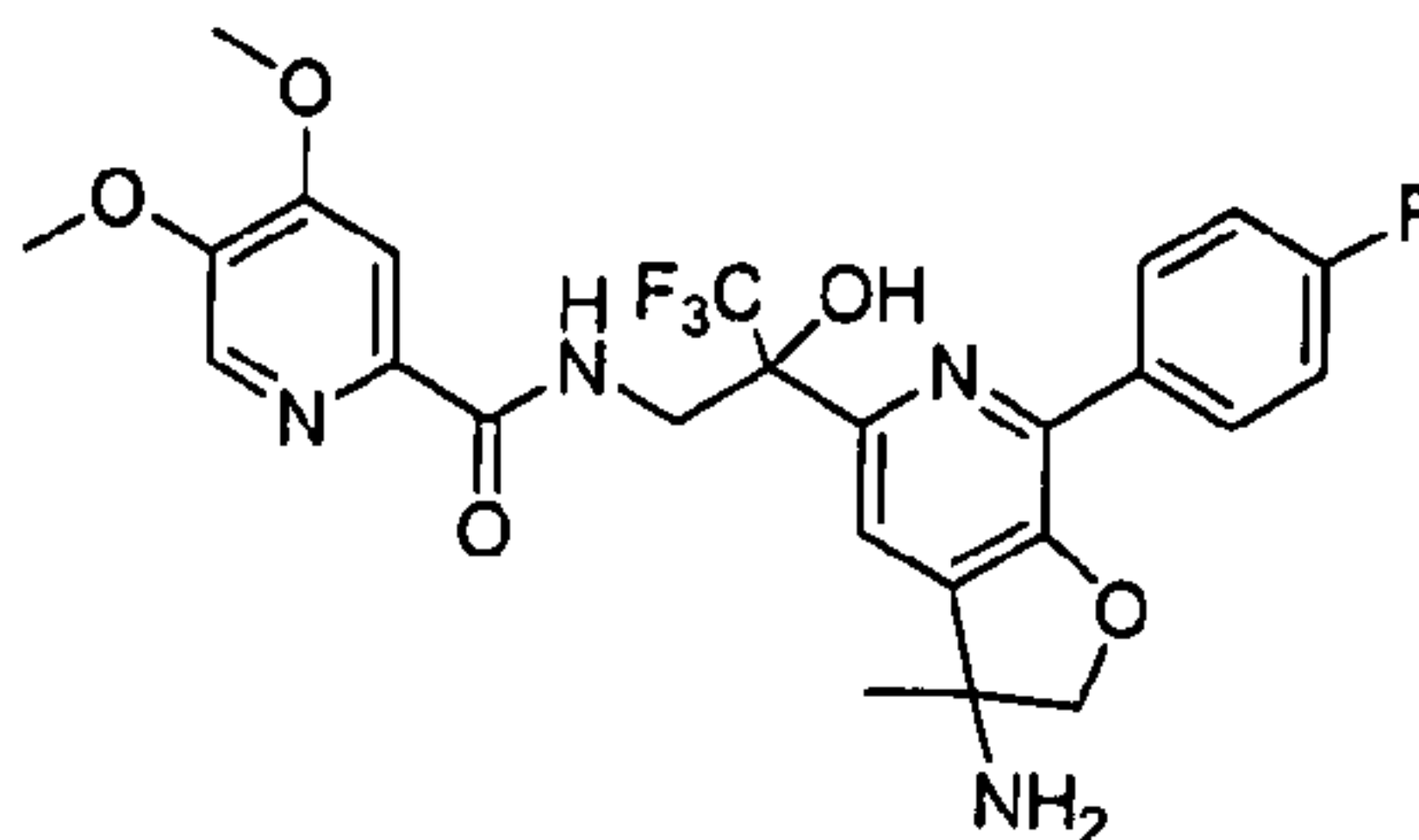
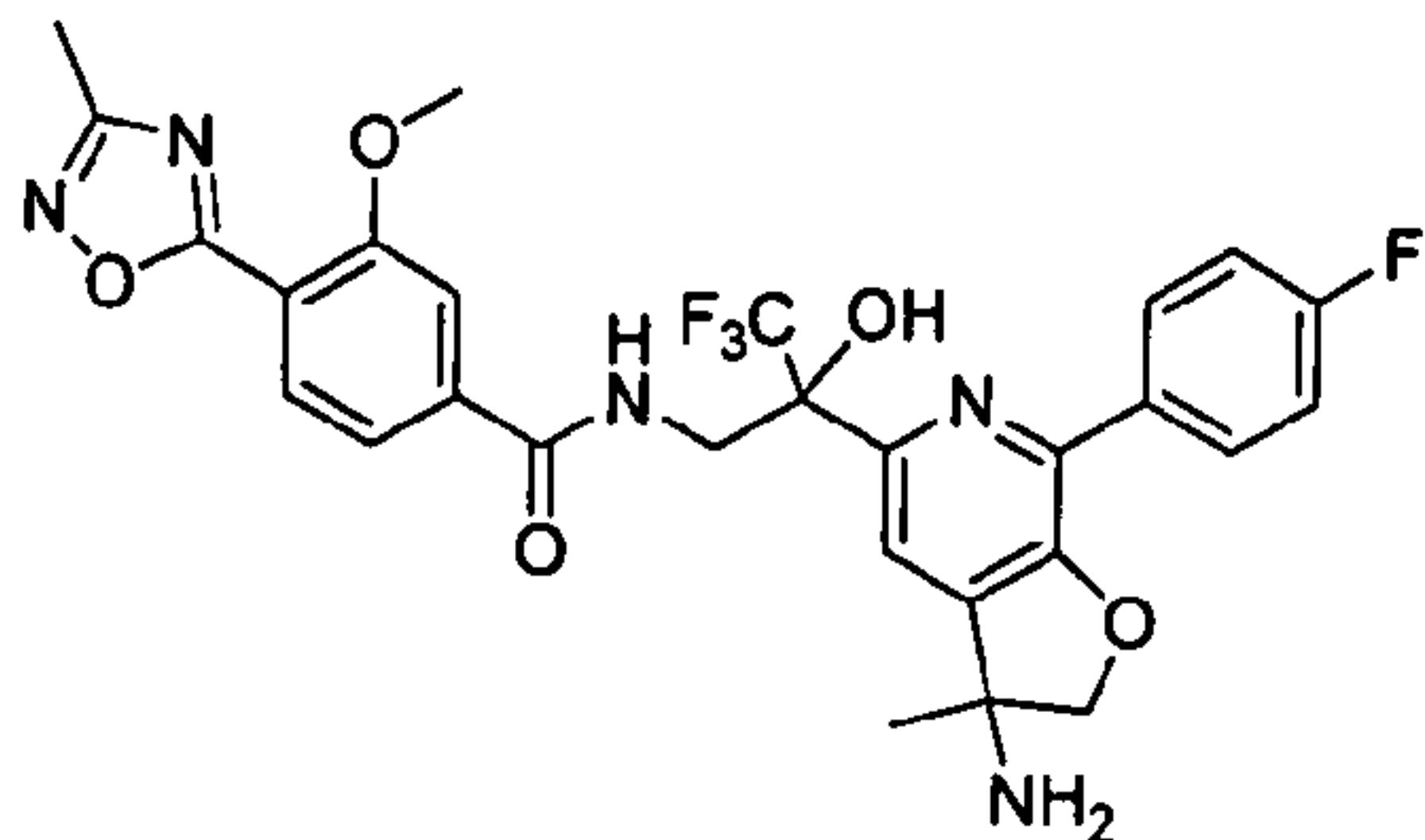
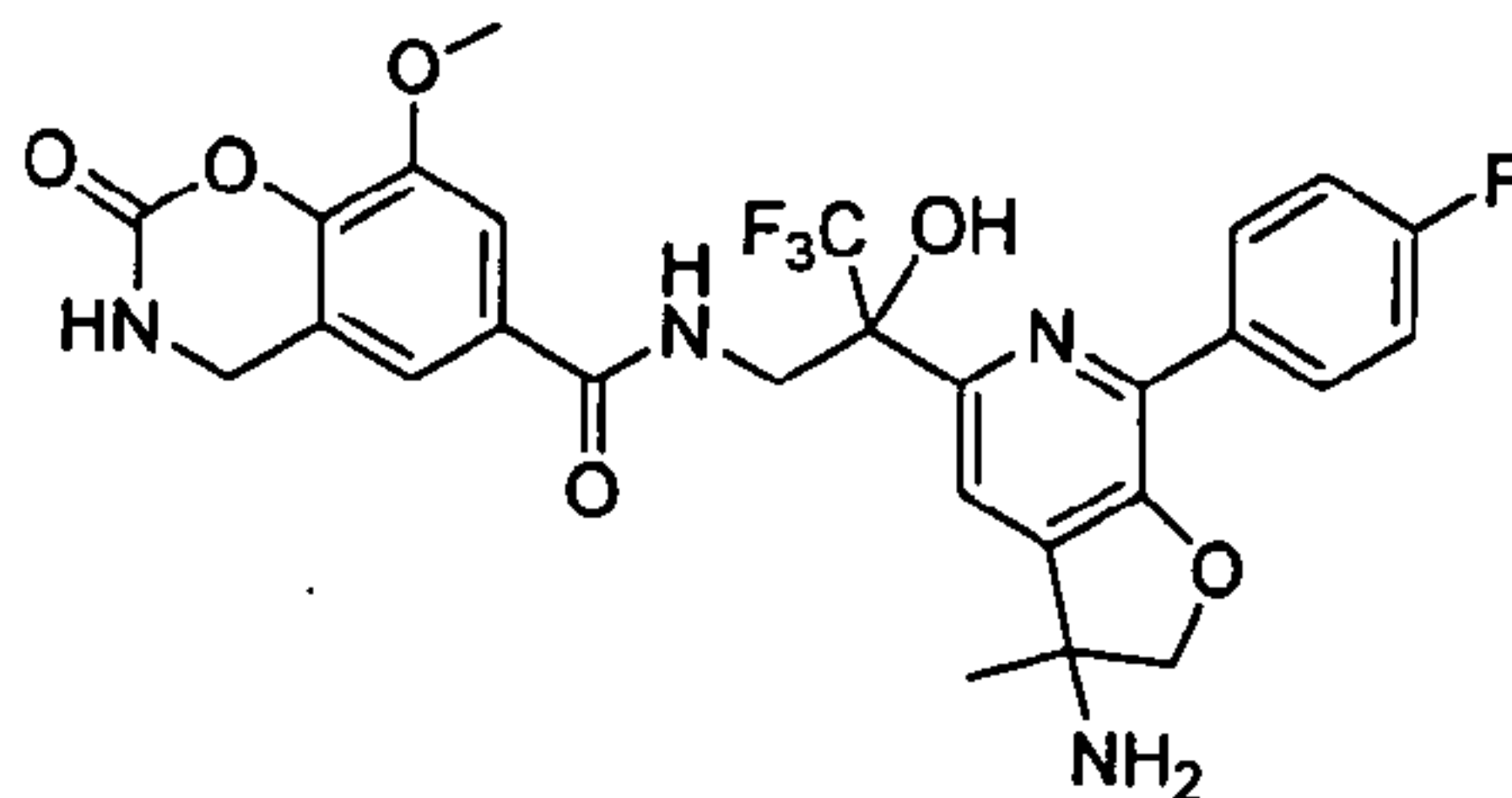
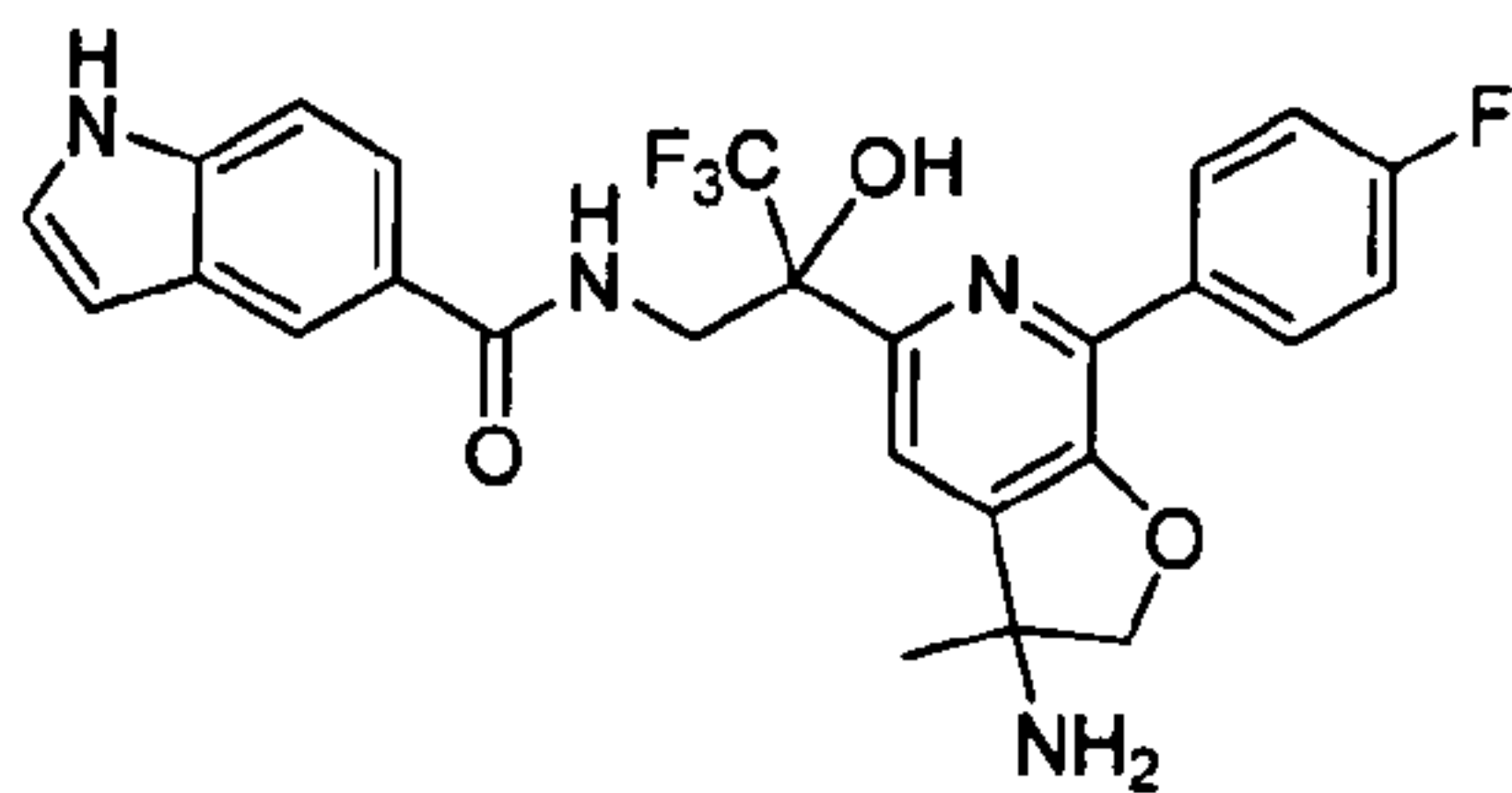
在一些實施例中，Y可為視情況經取代之吡啶。在一些實施例中，Y可為經取代之吡啶。在一些實施例中，吡啶可經苯基(經取代或未經取代)、C₁₋₄烷基及/或鹵基取代1、2、3次或3次以上。在其他實施例中，Y可為未經取代之吡啶。

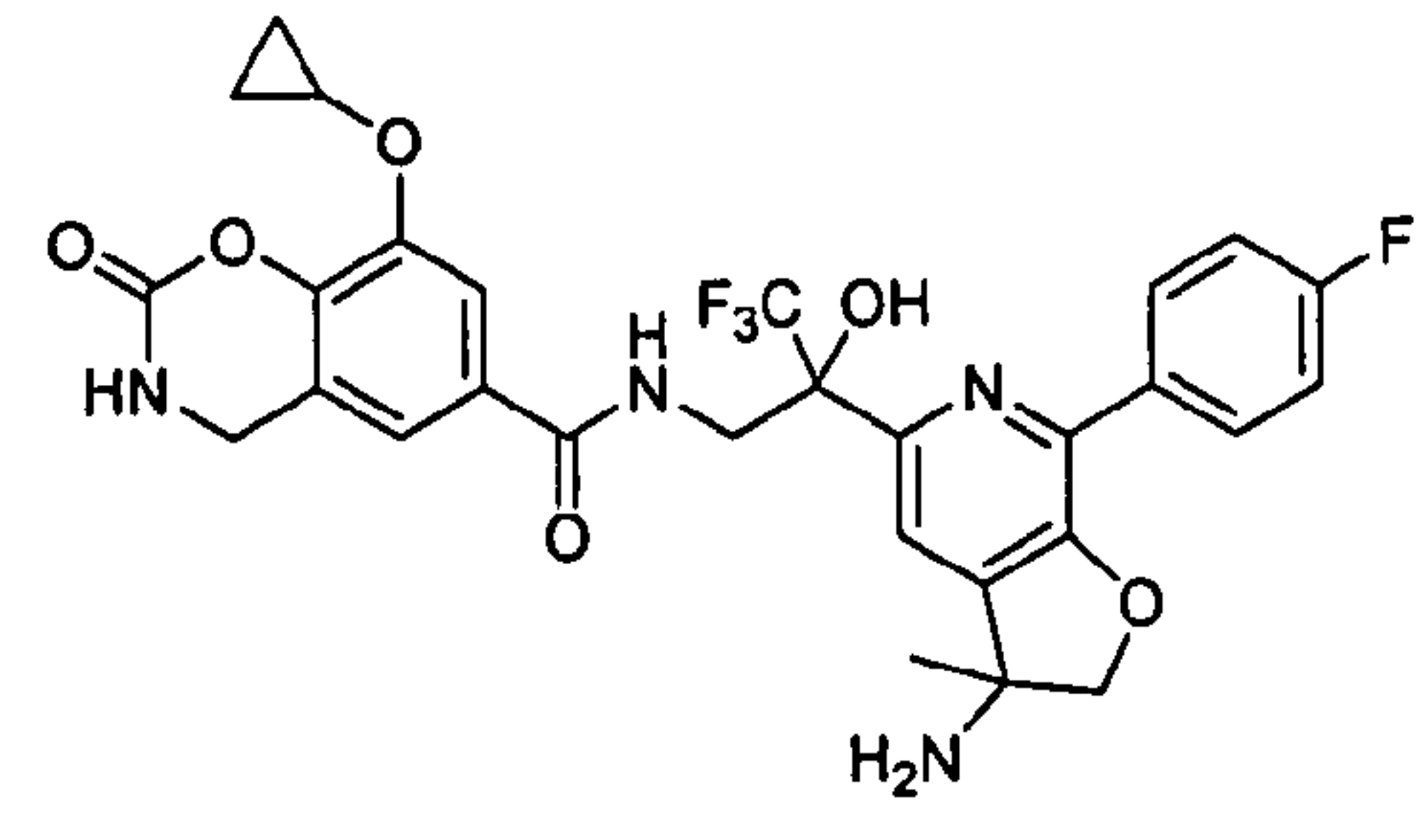
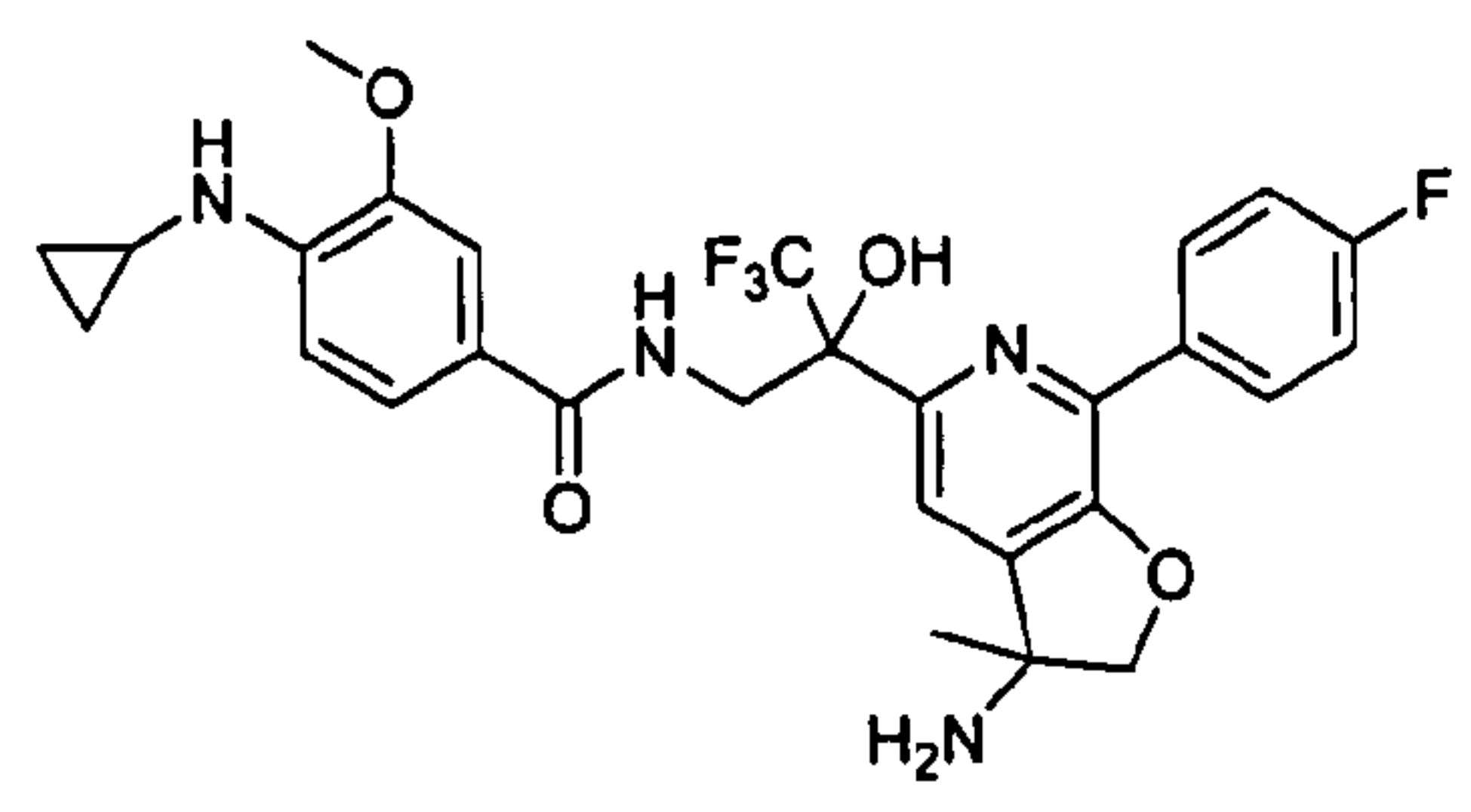
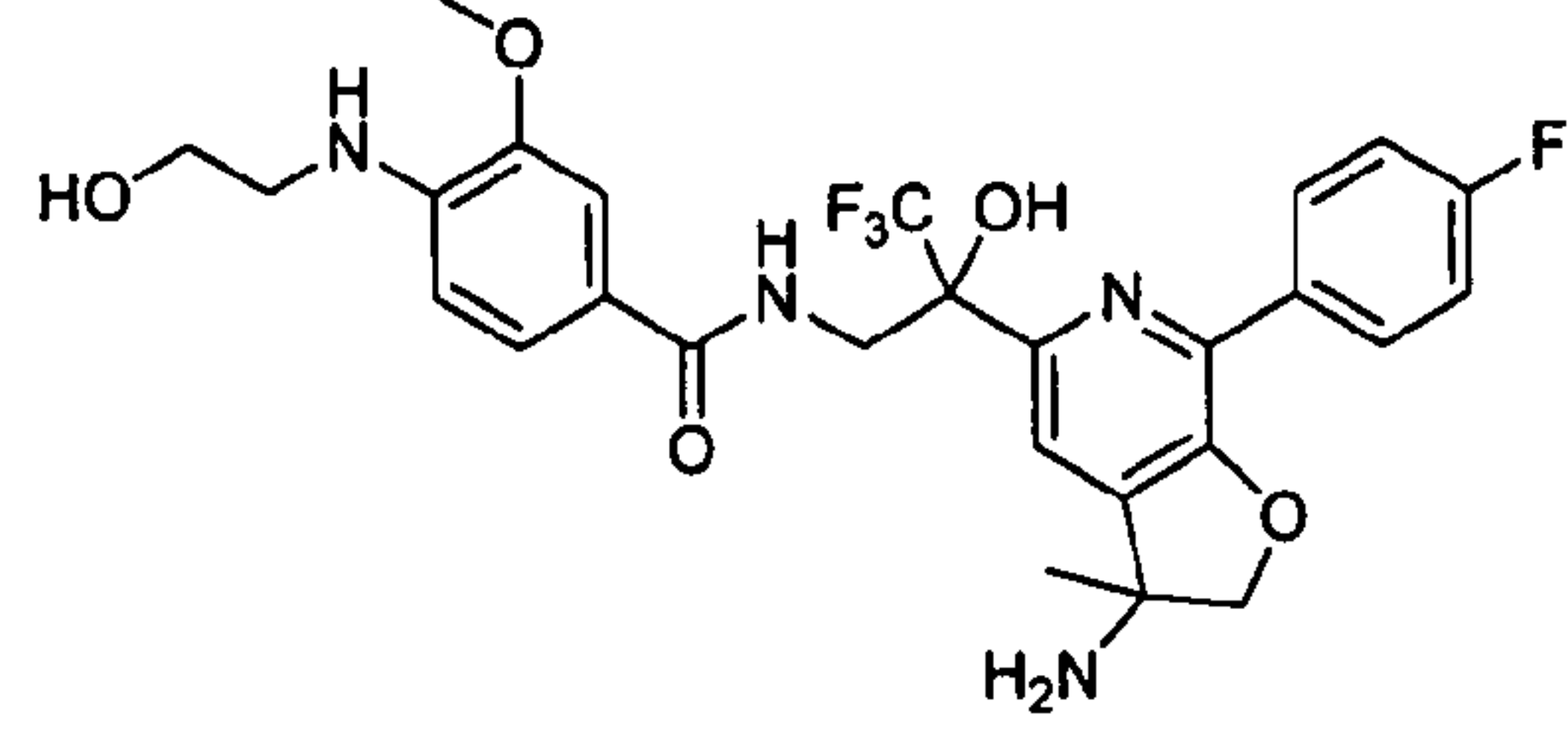
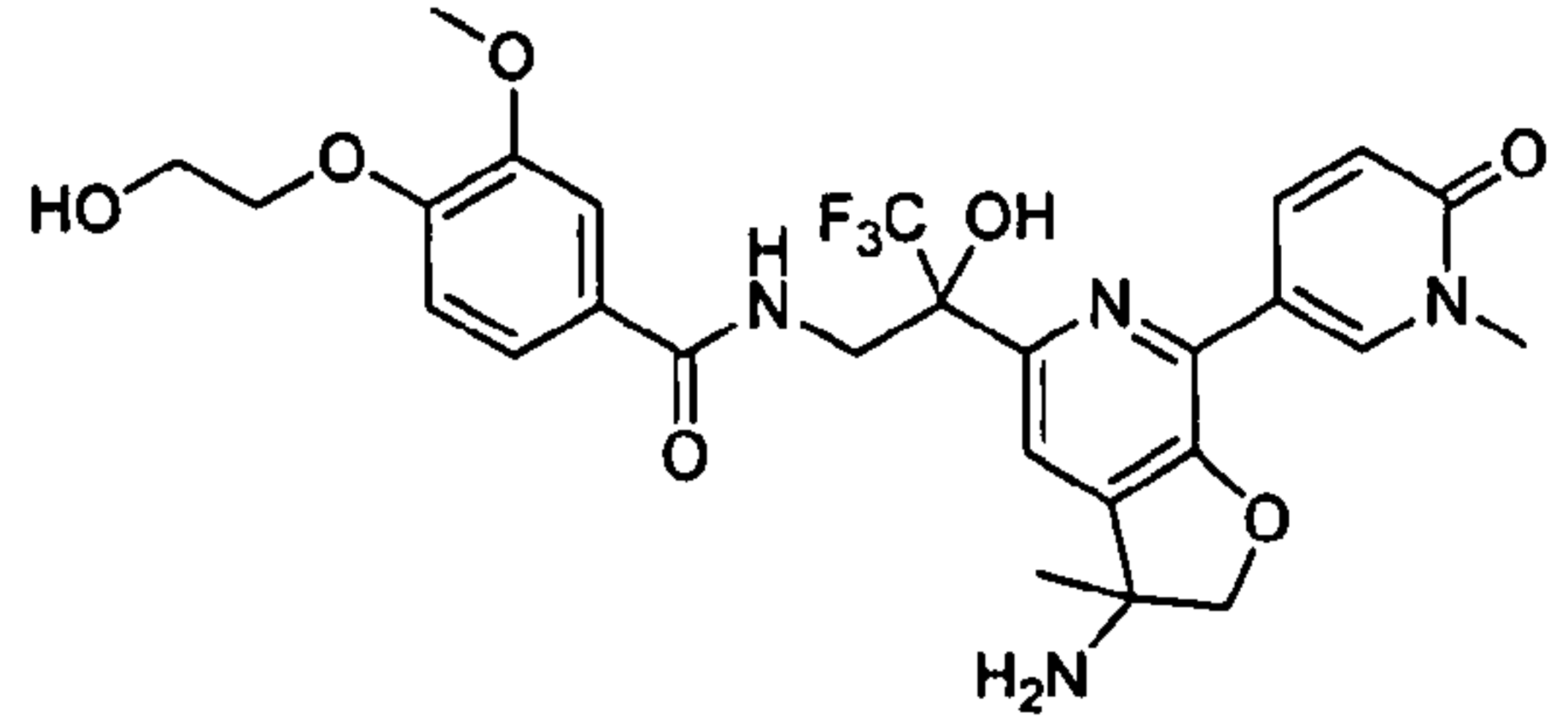
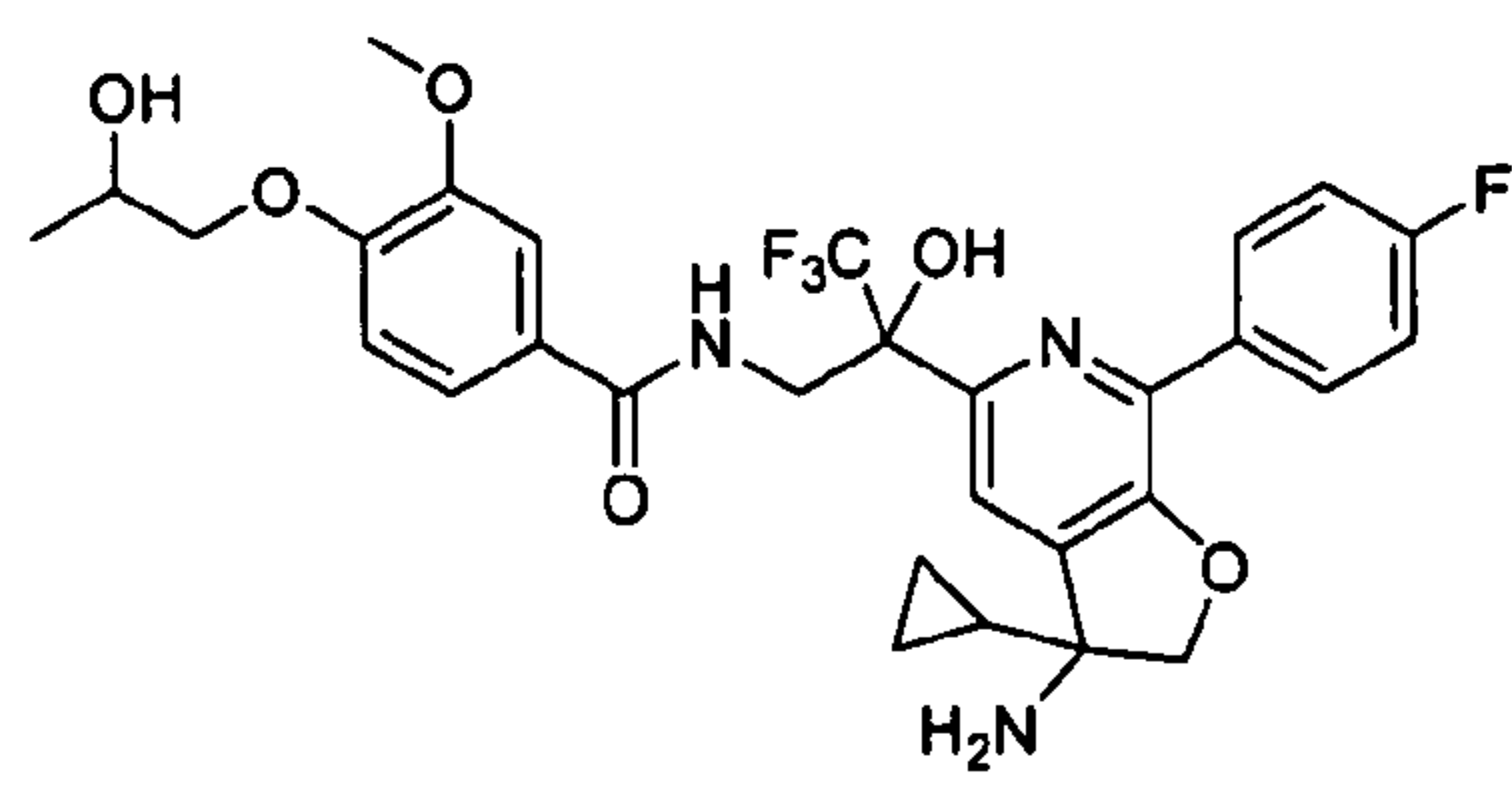
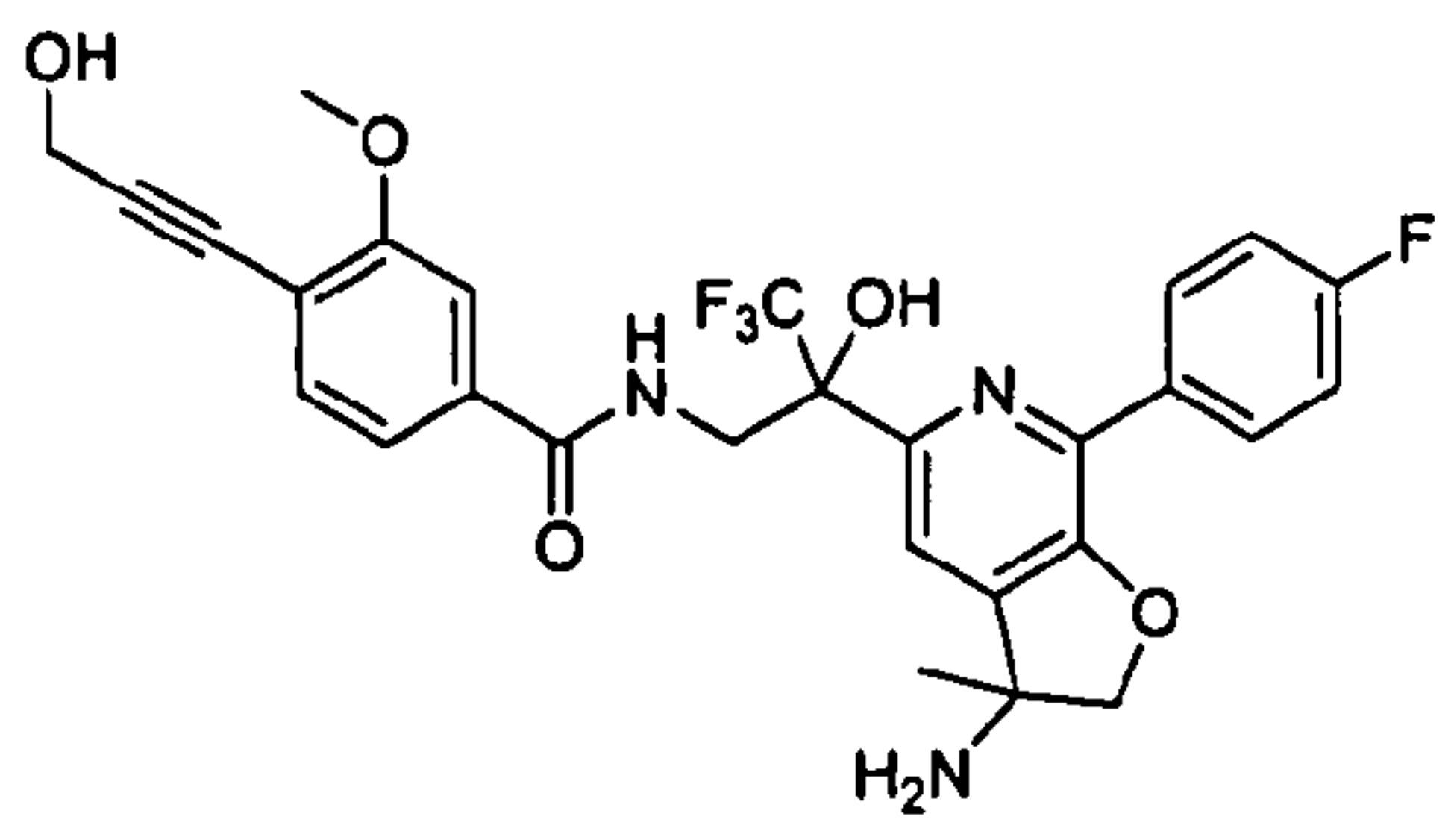
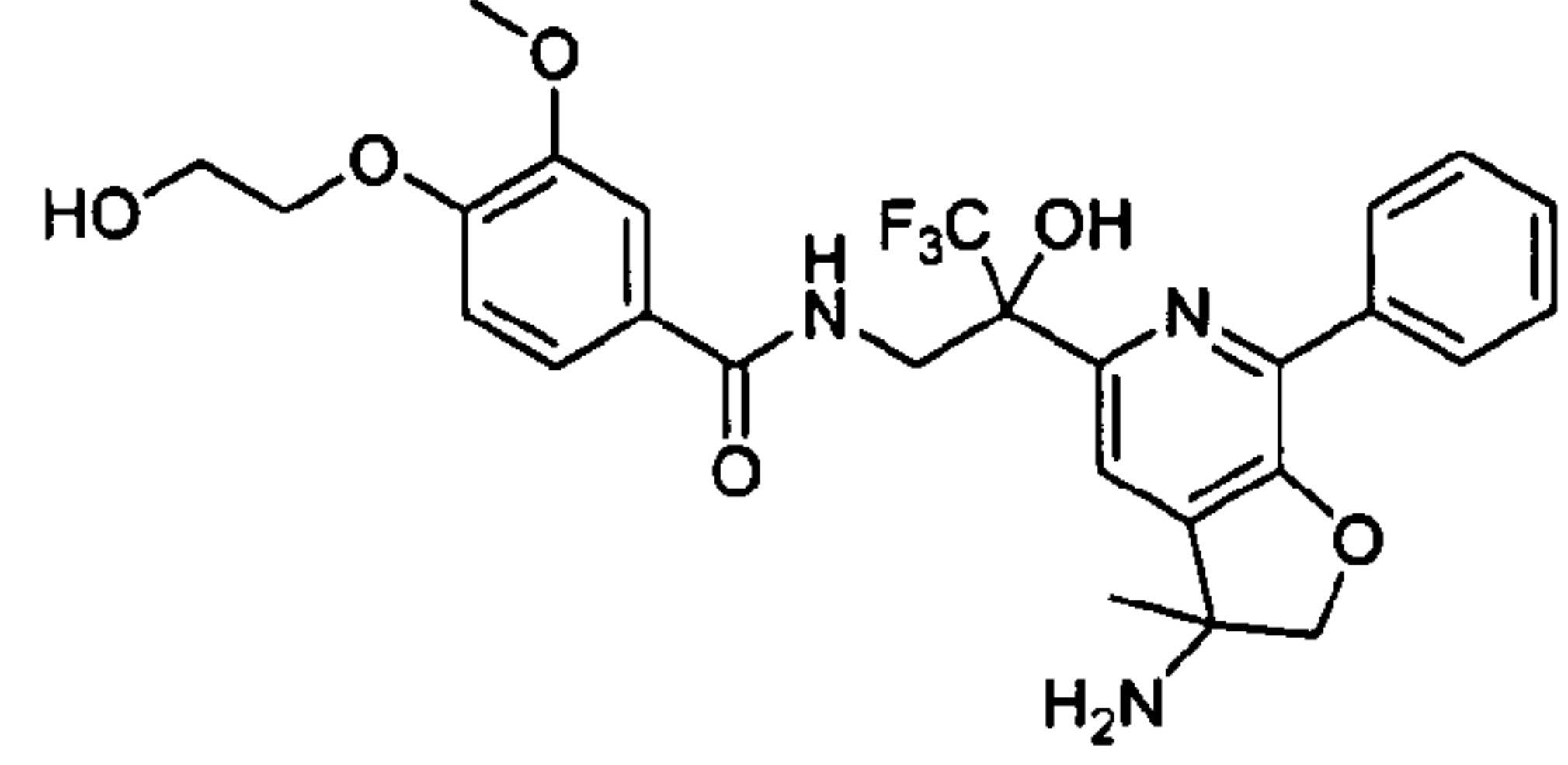
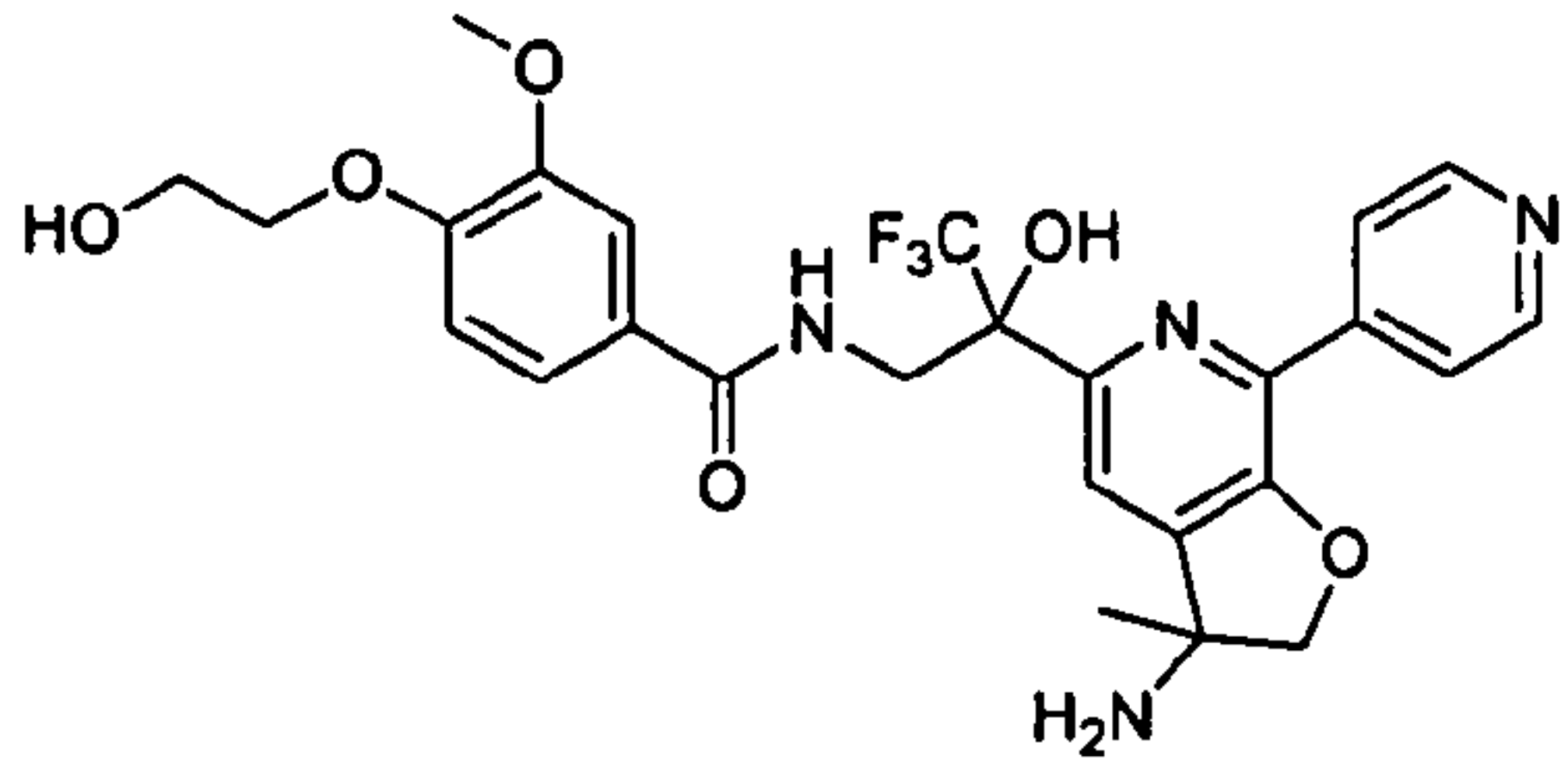
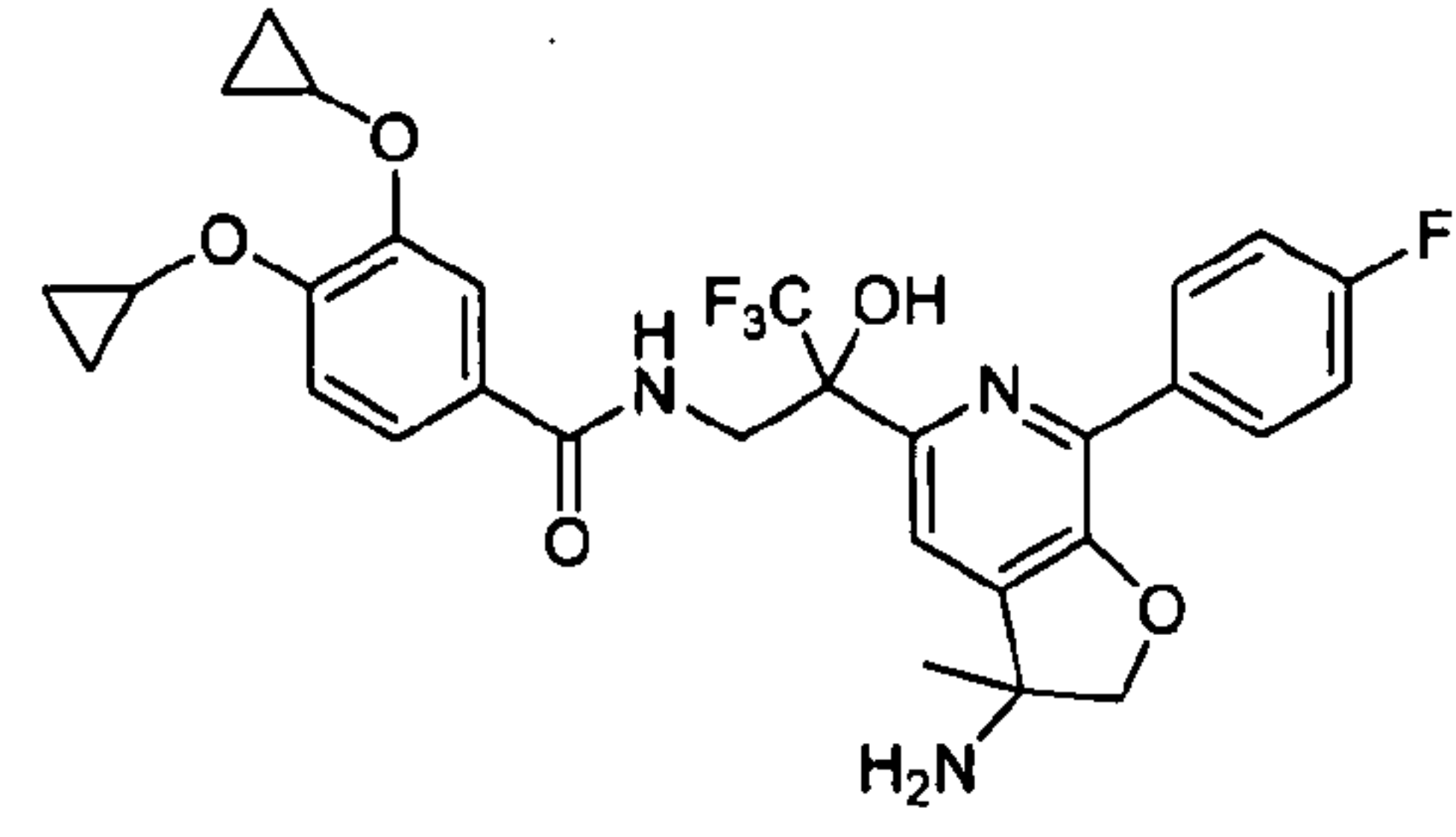
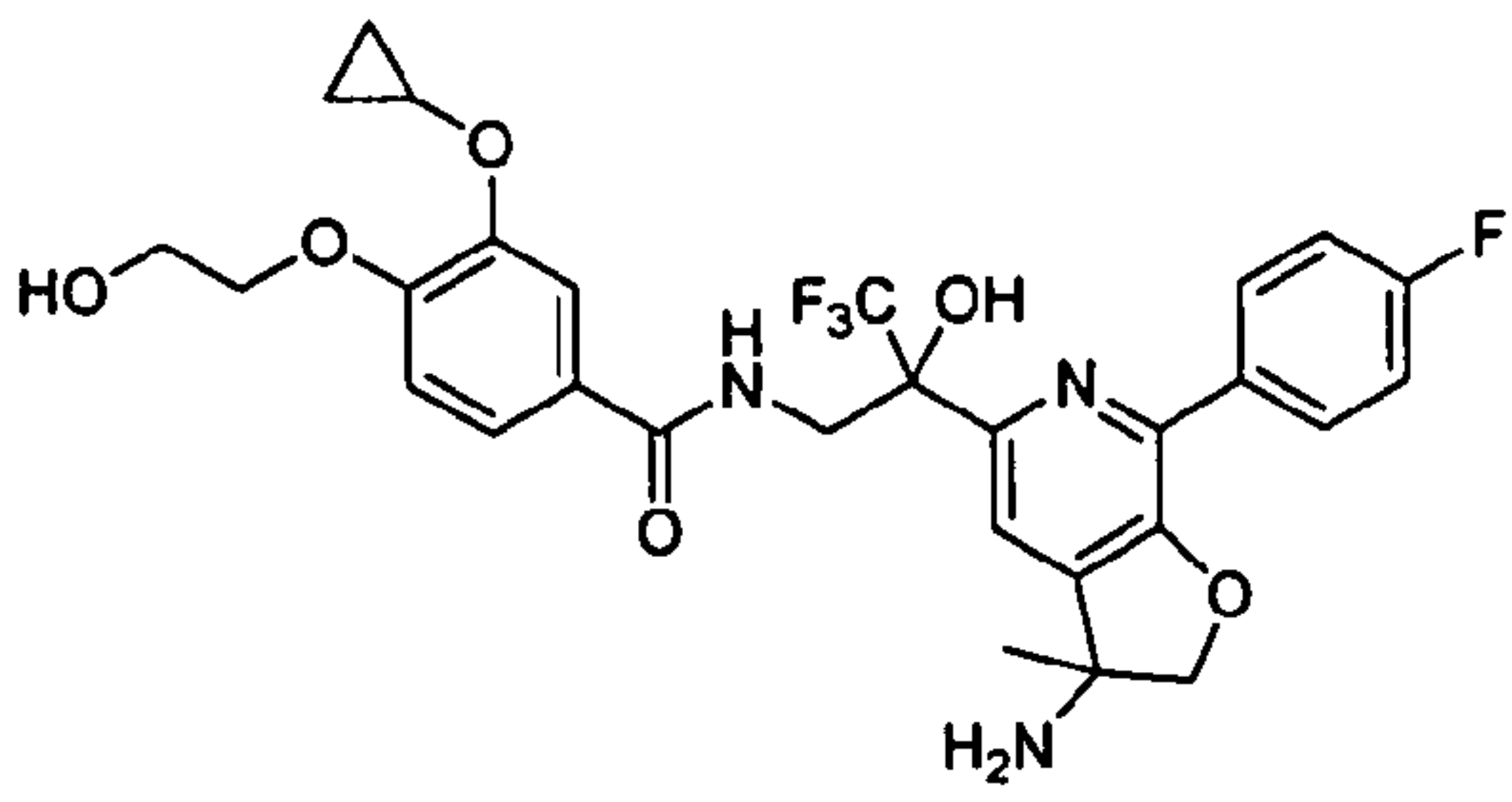
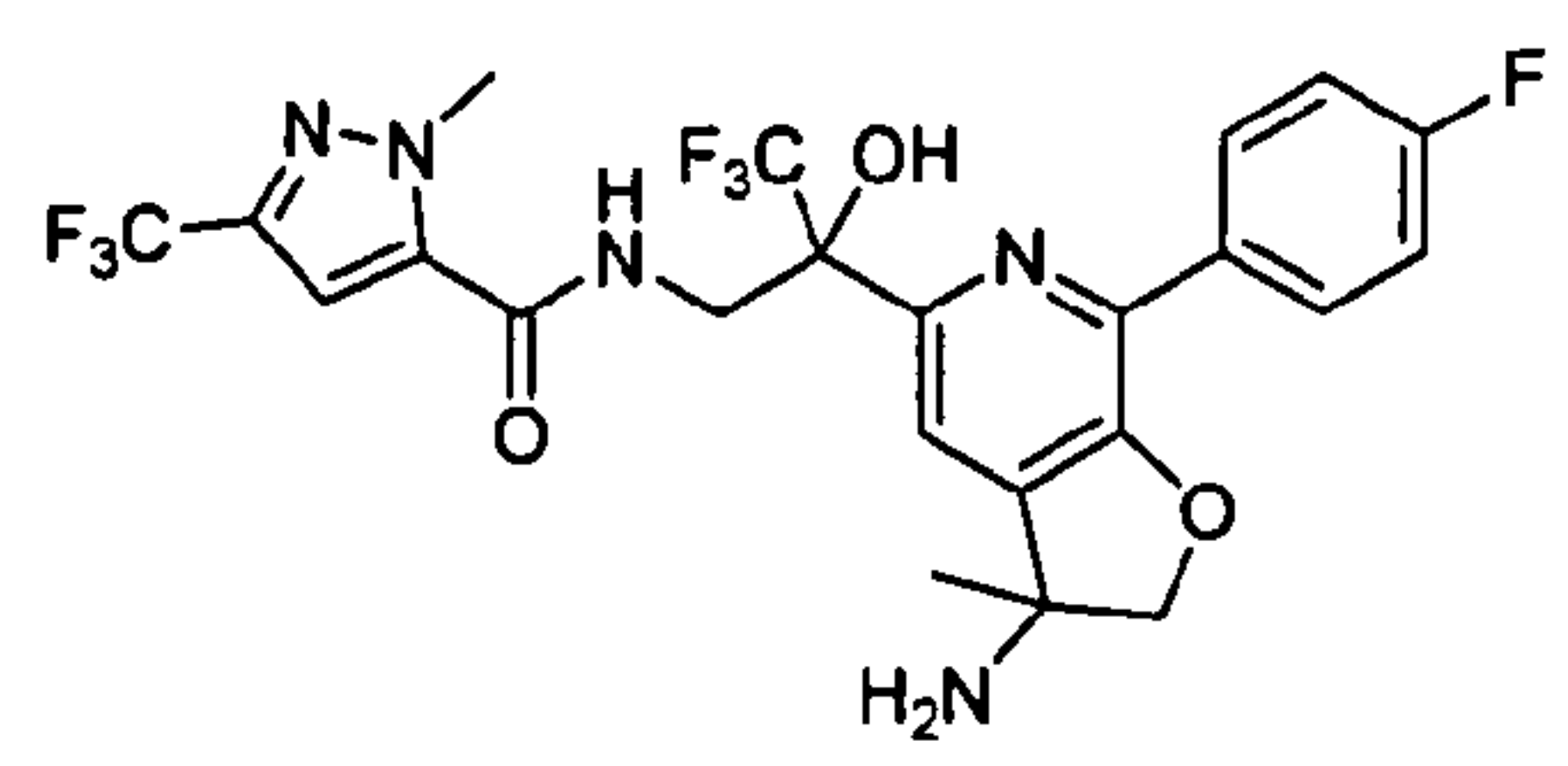
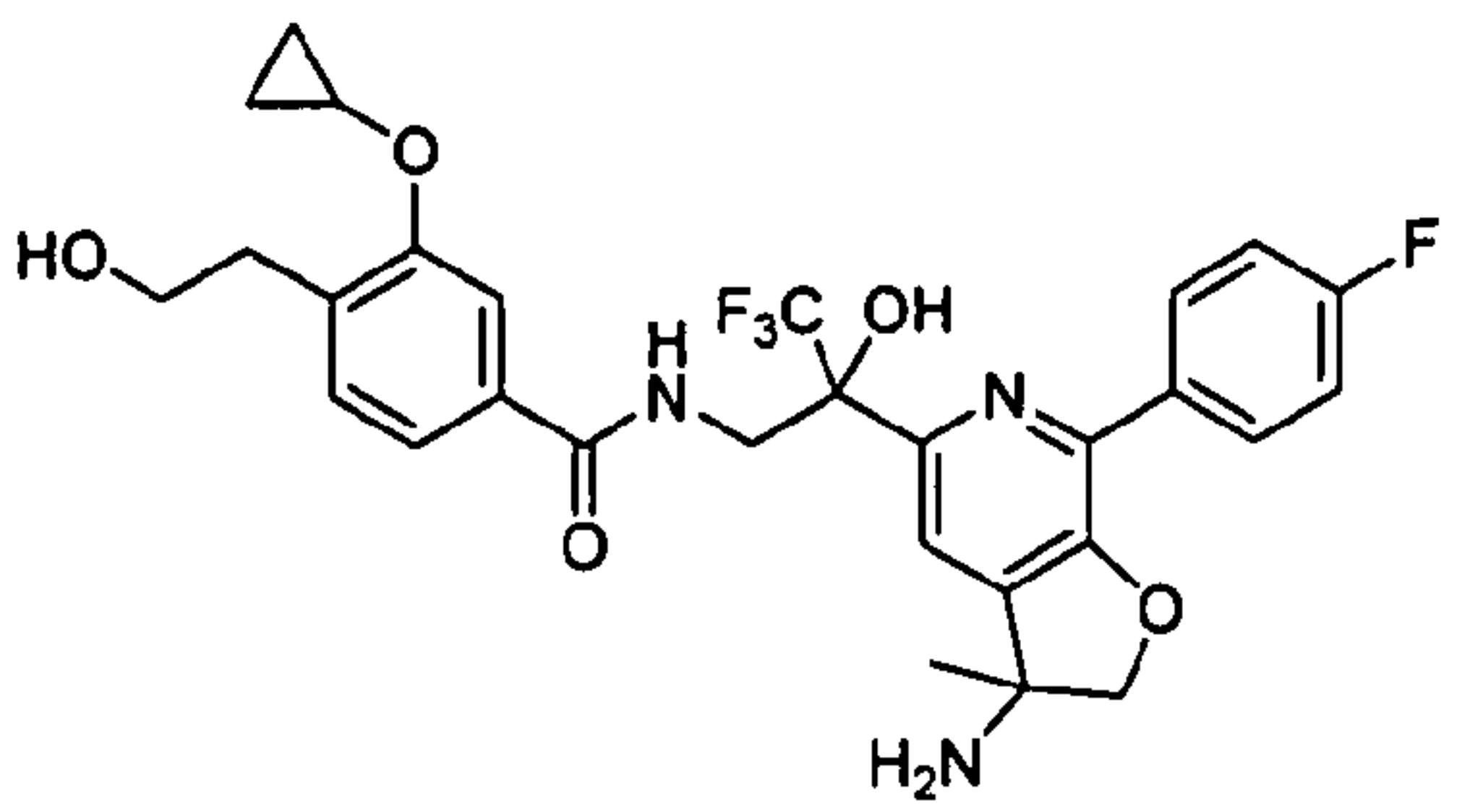
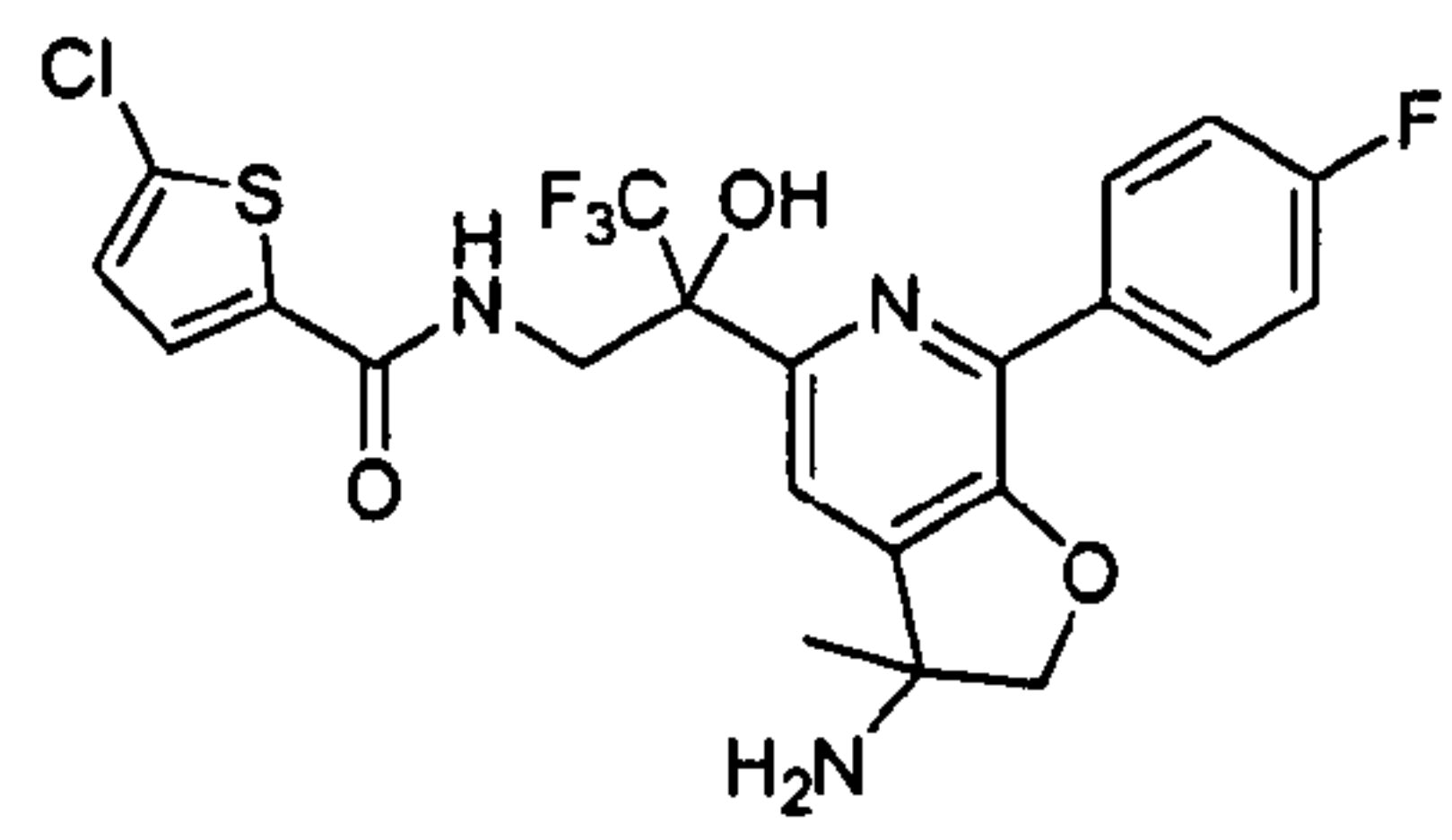
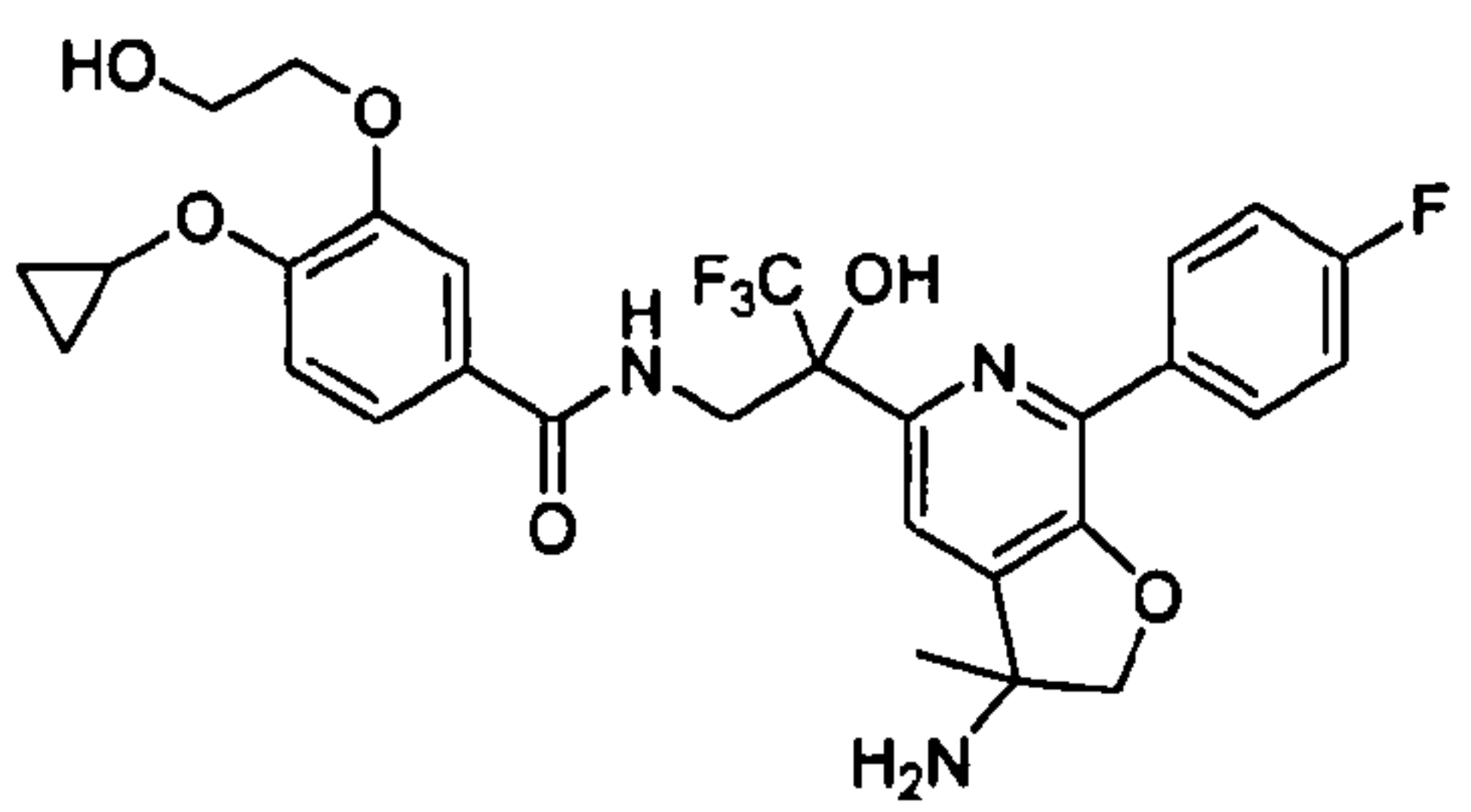
在一些實施例中，Y可經一或多個鹵素取代。在一些實施例中，Y可經一或多個未經取代之C₁₋₄烷基取代。在一些實施例中，Y可經一或多個羥基取代。在一些實施例中，Y可經一或多個視情況經取代之苯基取代。在一些實施例中，Y可經一或多個烷氧基取代。在一些實施例中，Y可經一或多個醯基取代。在一些實施例中，Y可經一或多個胺基、經單取代之胺基或經二取代之胺基取代。在一些實施例中，

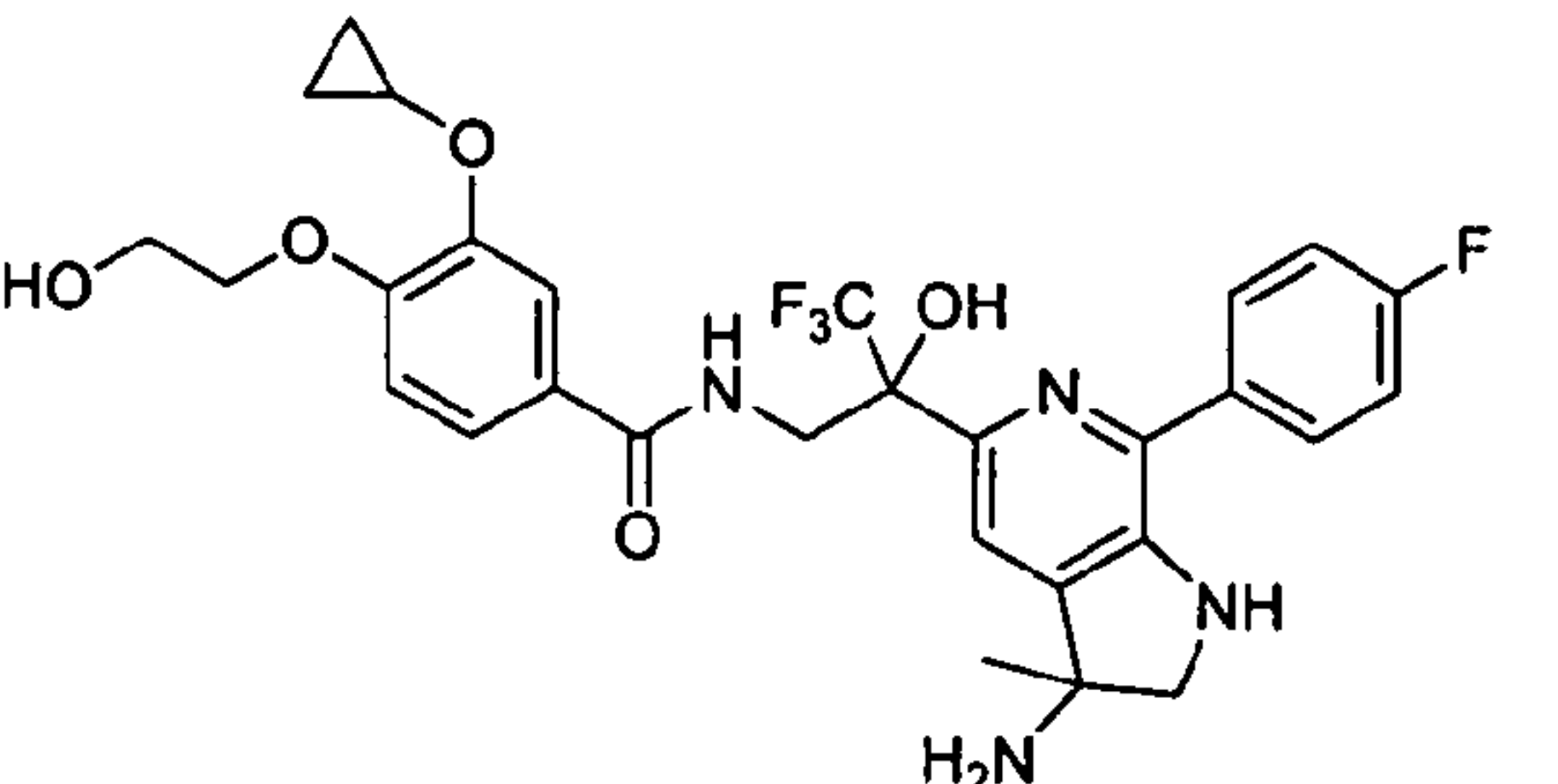
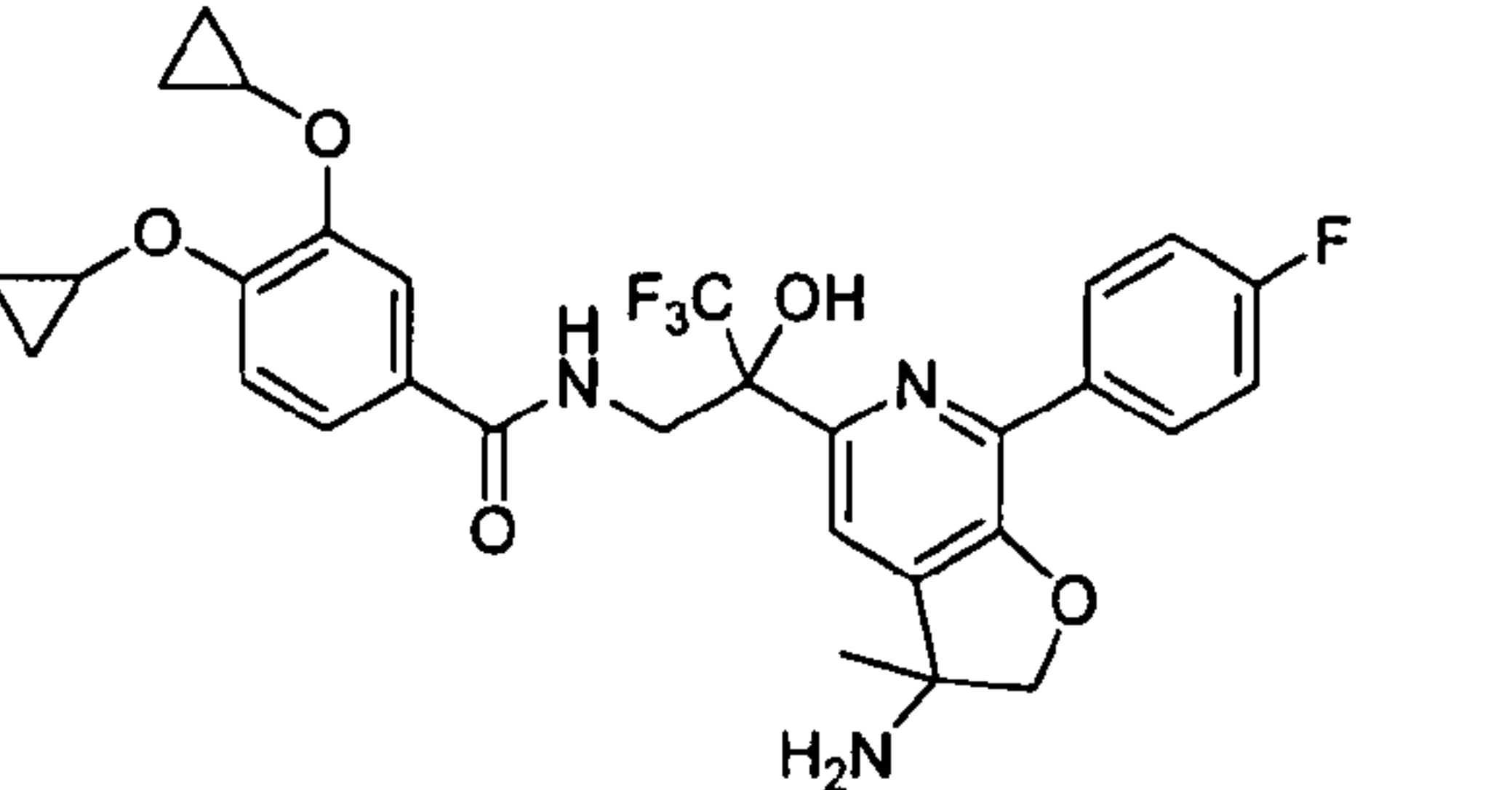
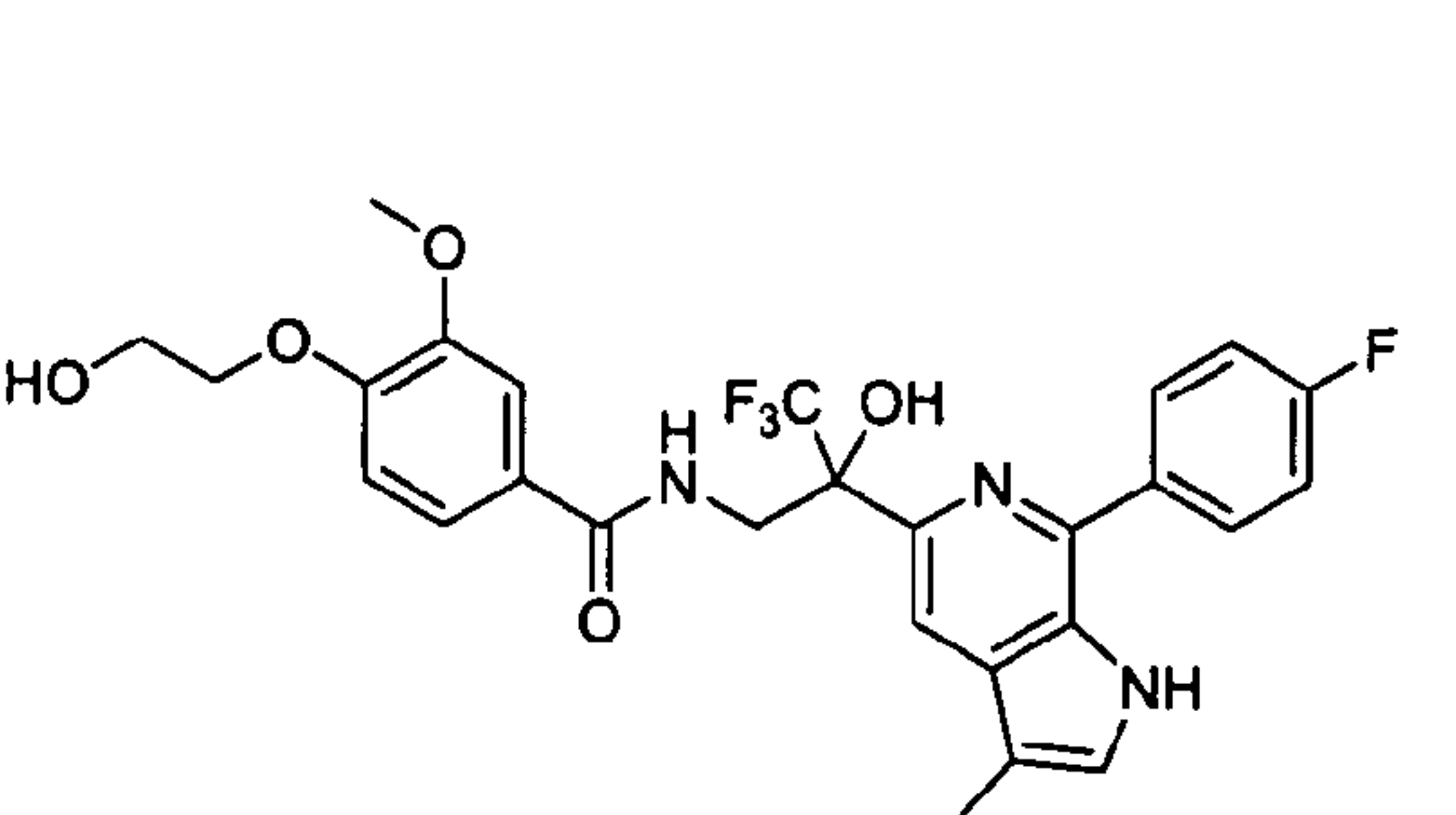
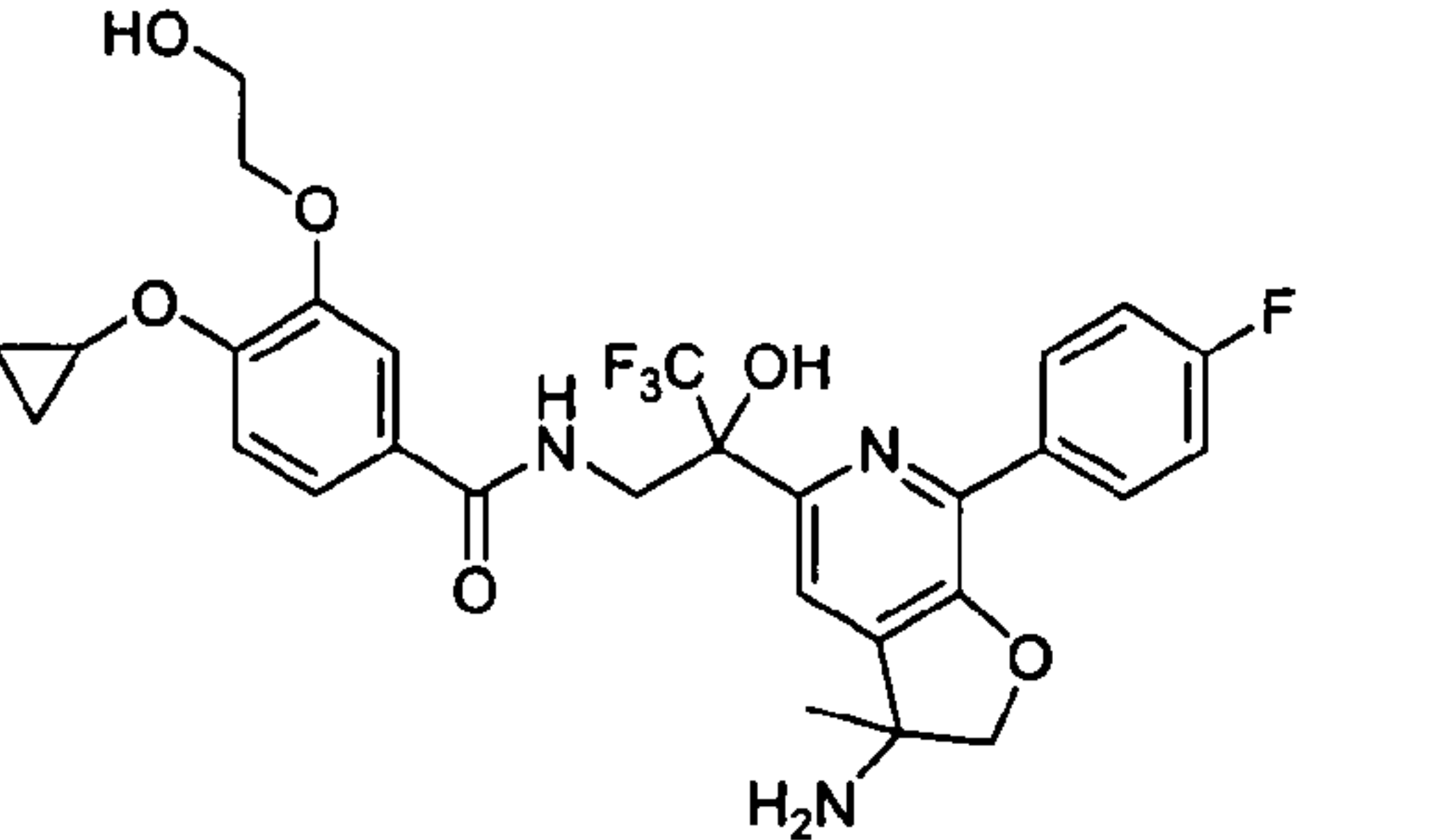
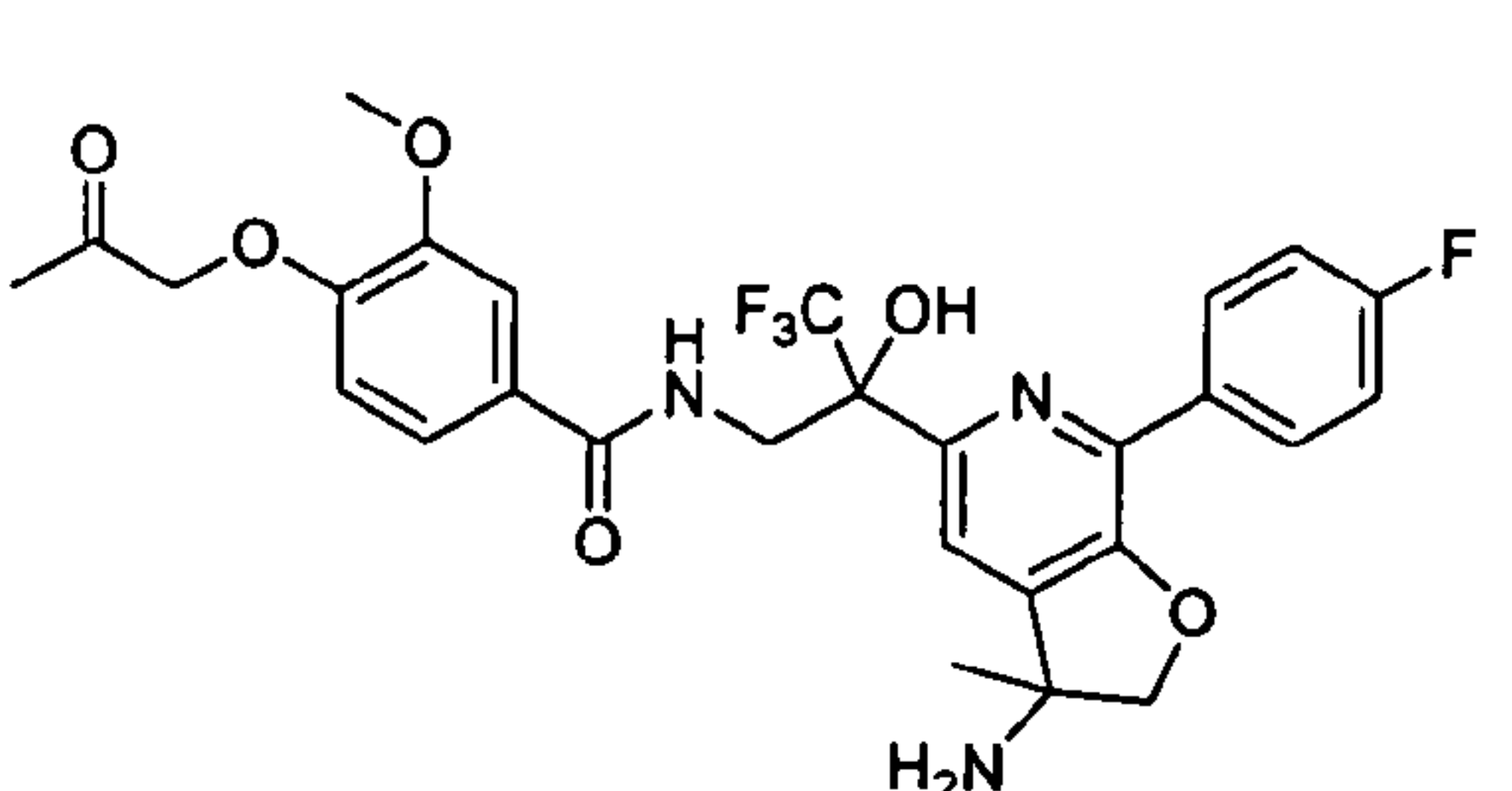
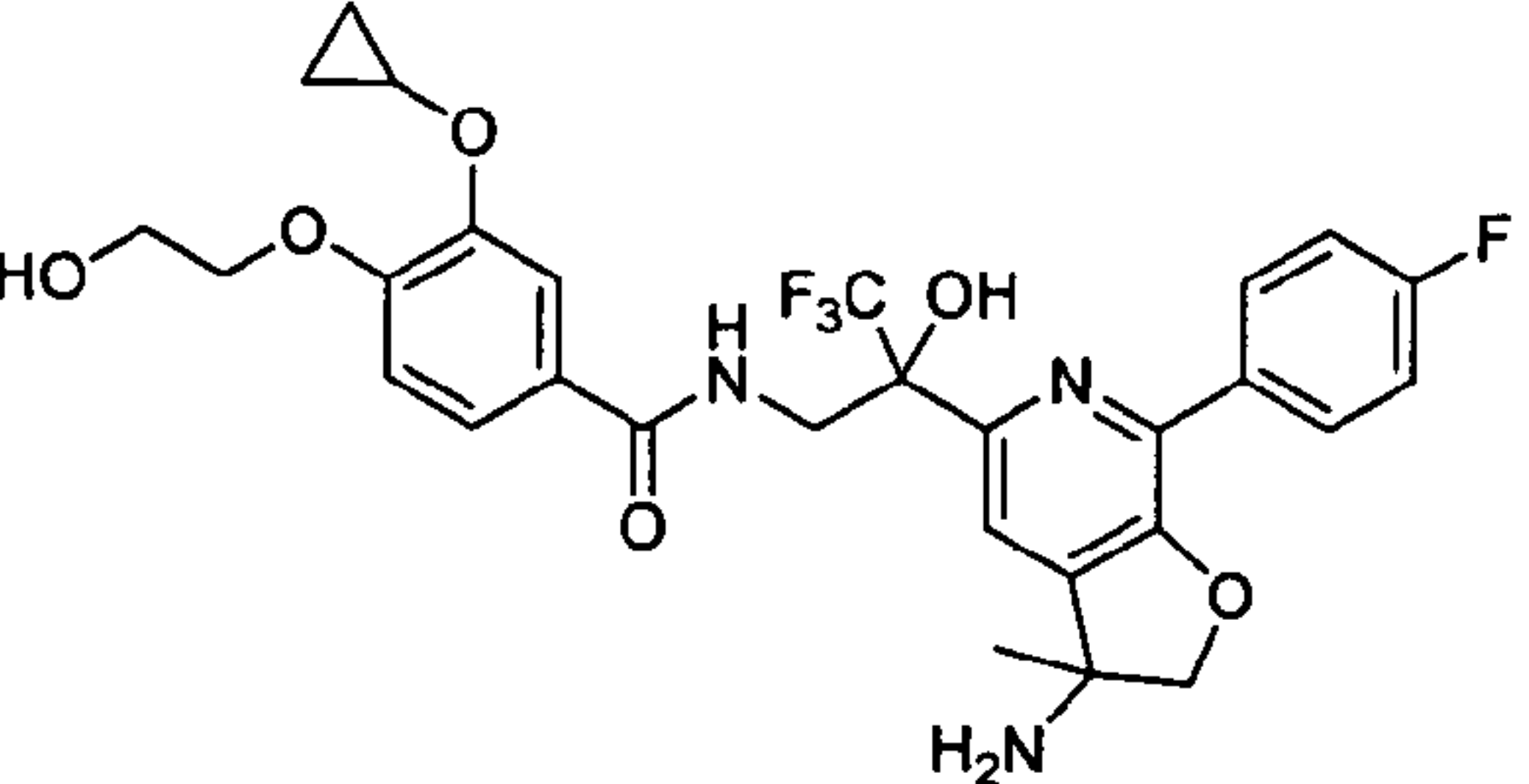
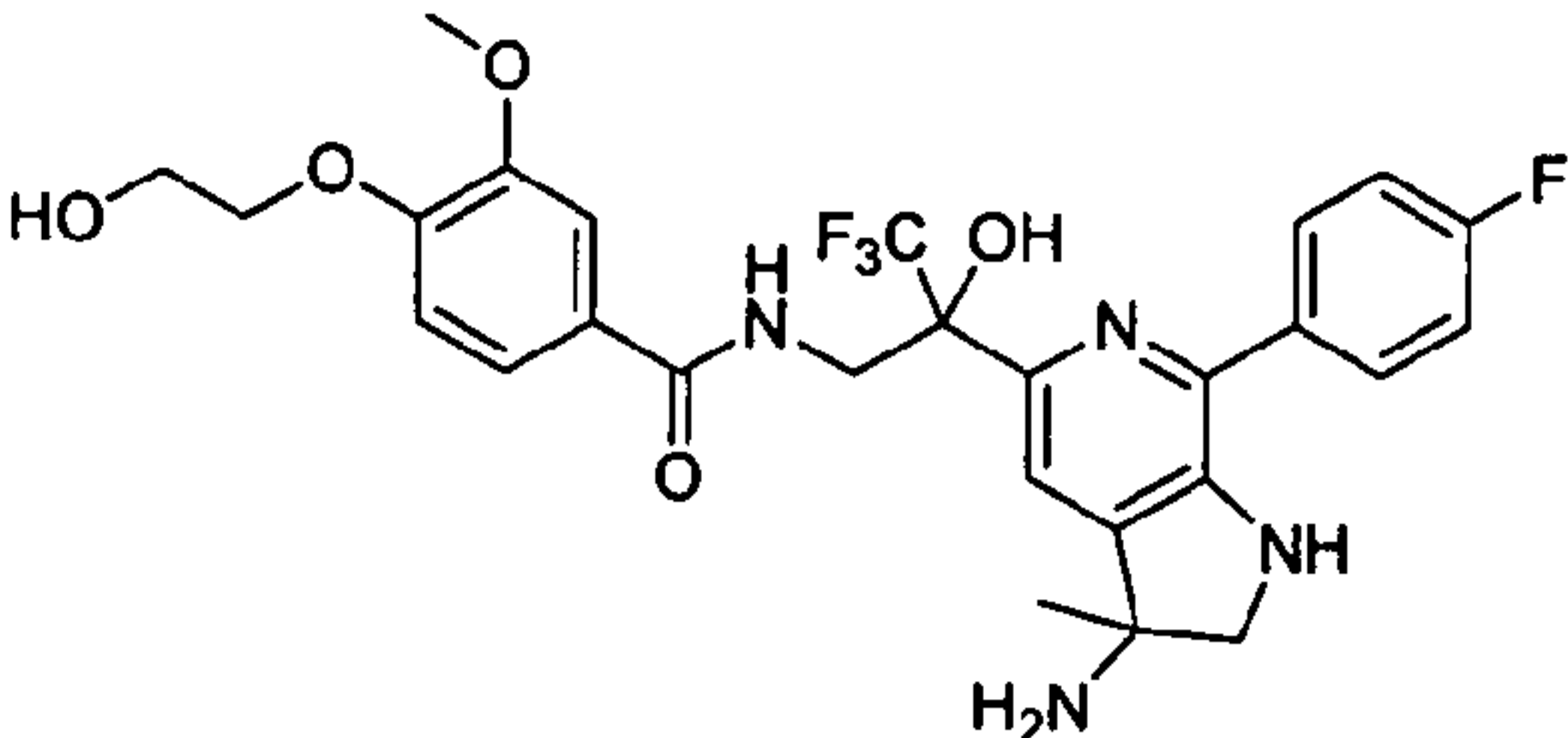
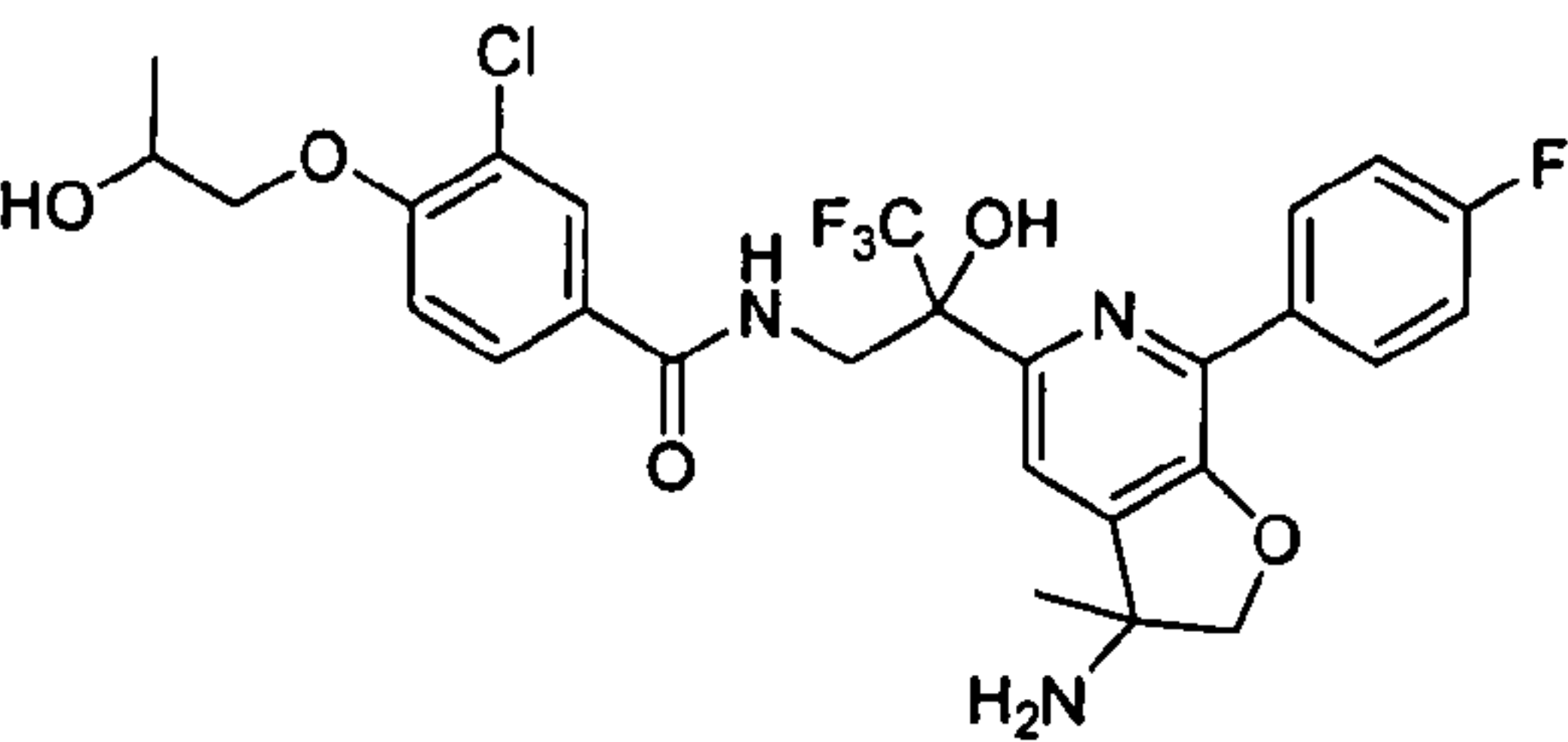
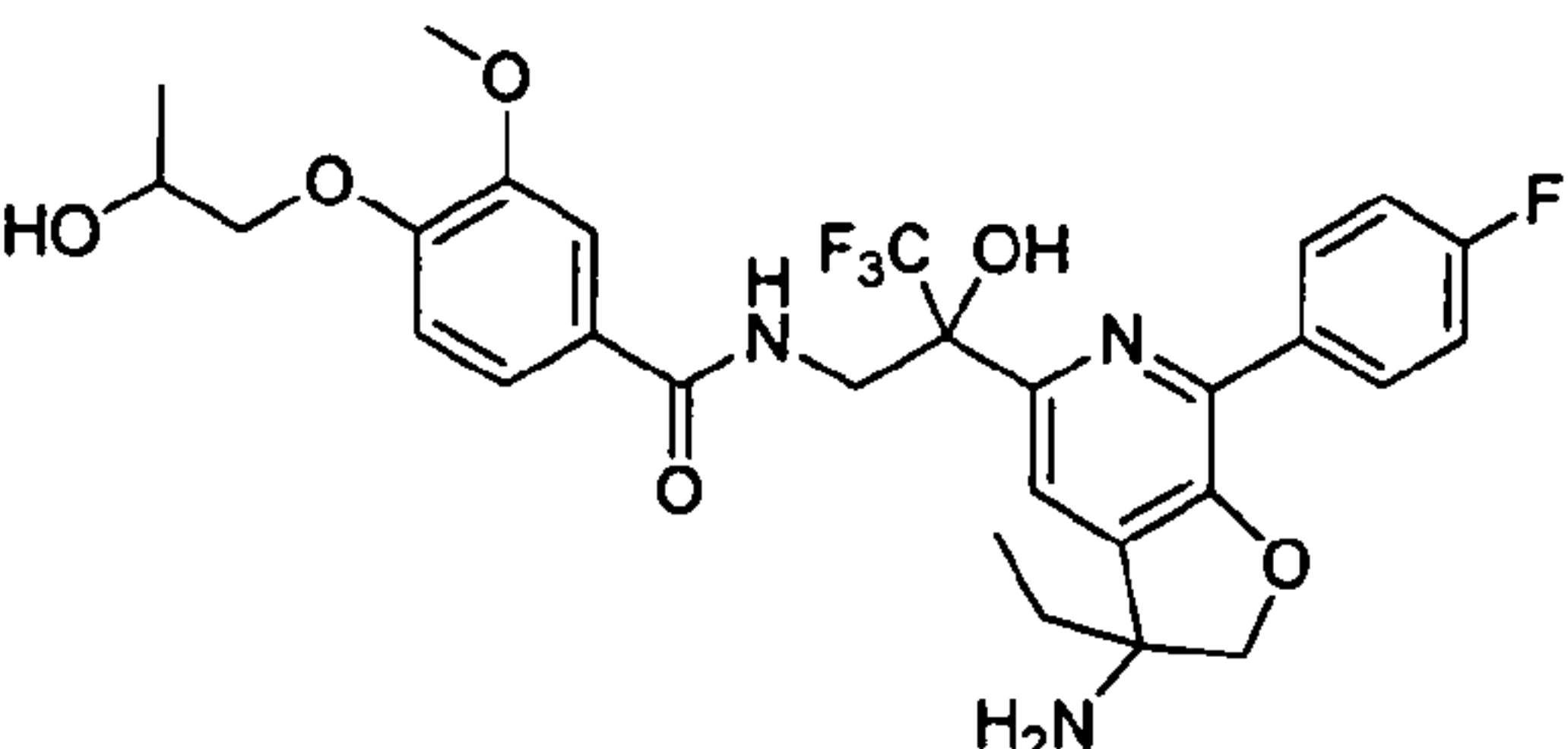
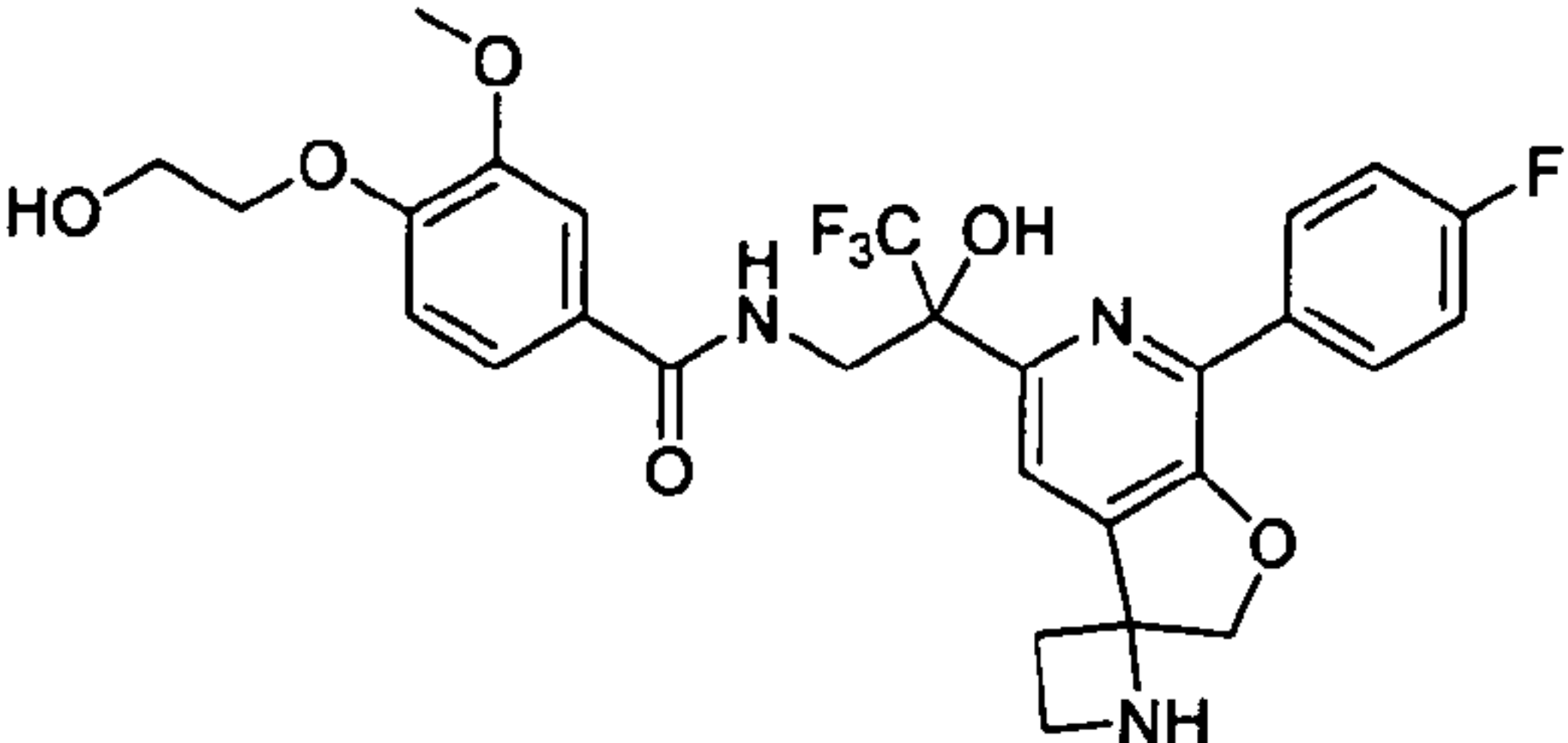
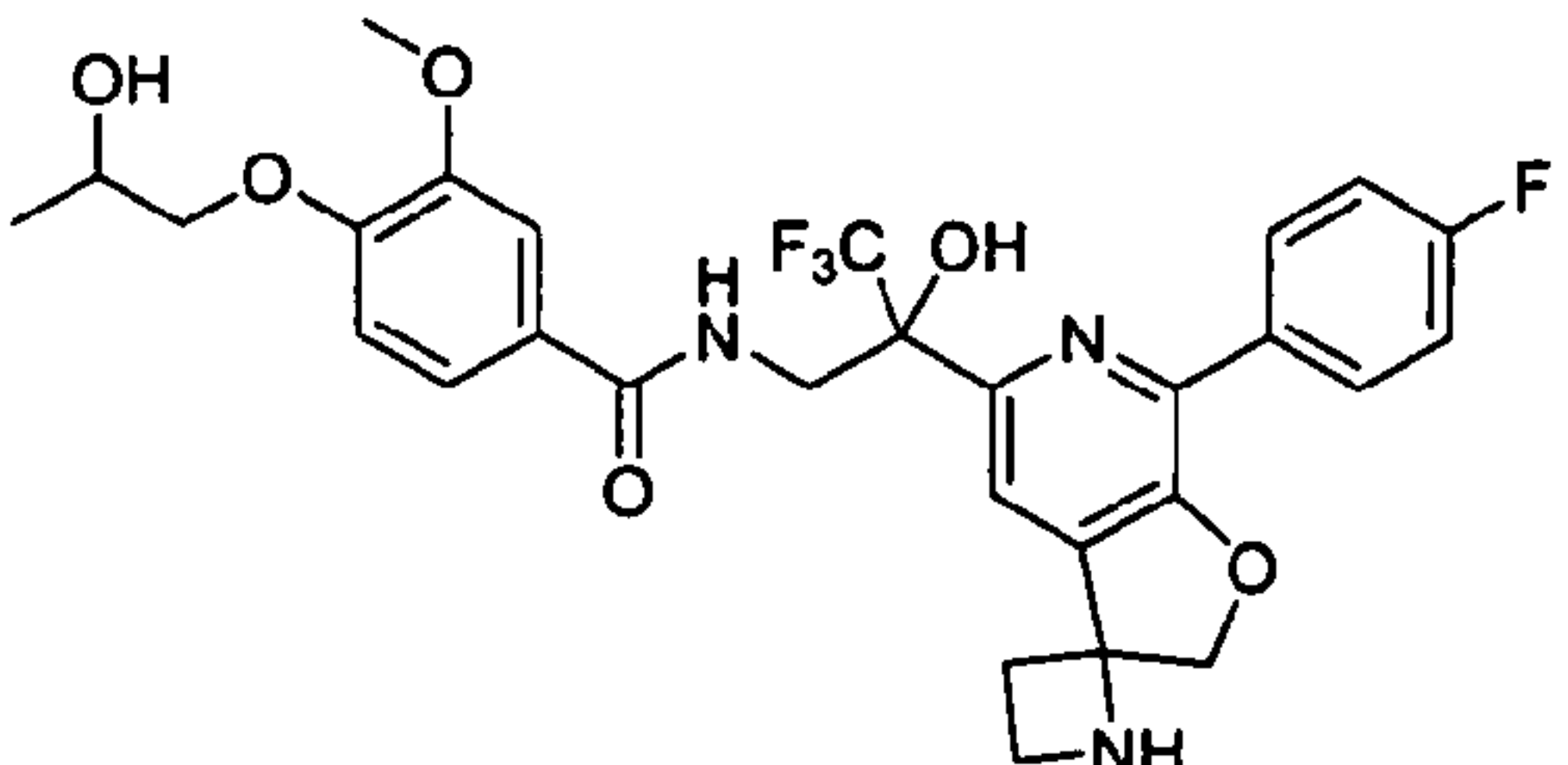
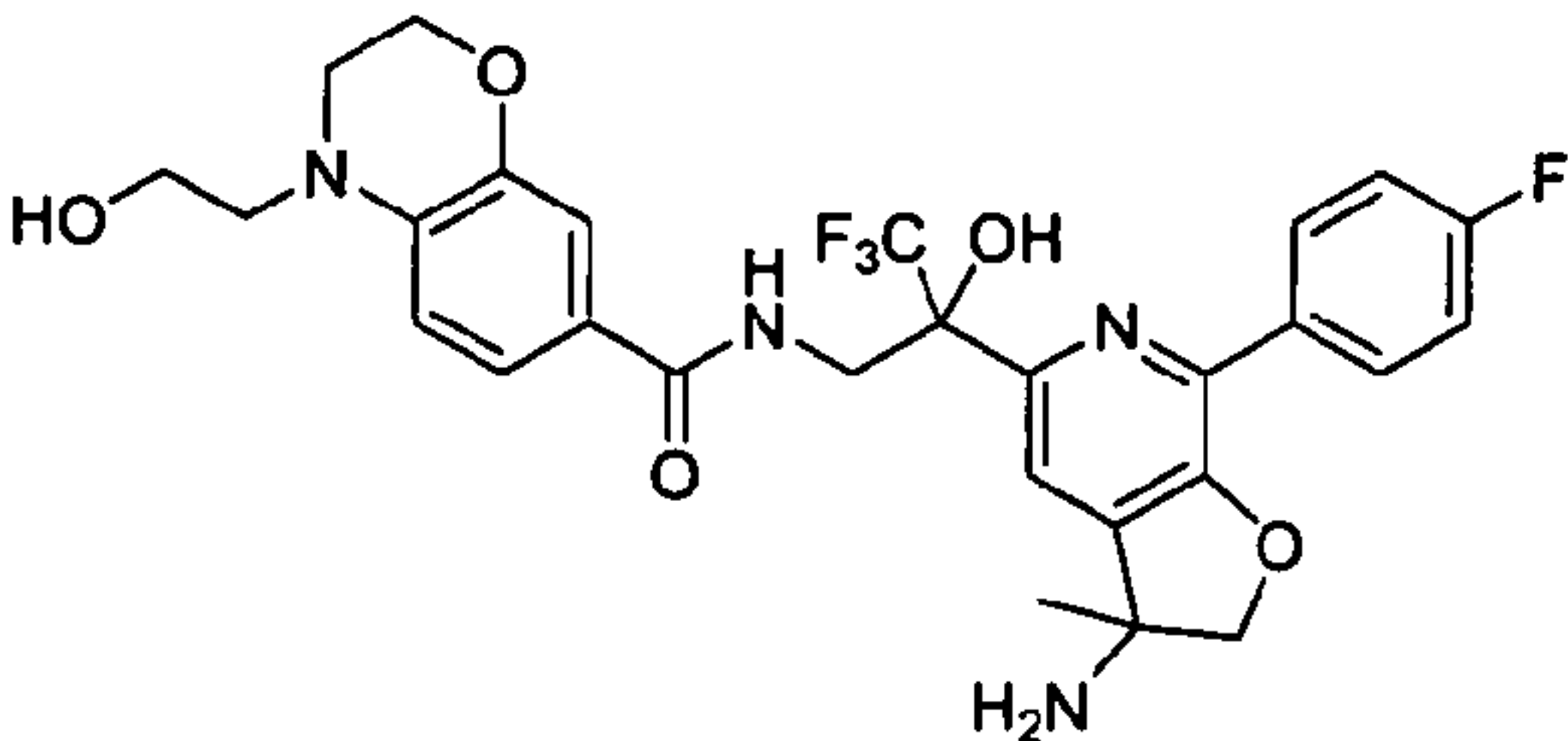
Y可經一或多個鹵烷基取代。在一些實施例中，Y可經一或多個鹵烷氧基取代。在一些實施例中，Y可經一或多個C-羧基取代。在一些實施例中，Y可經一或多個C-醯胺基取代。在一些實施例中，Y可經一或多個羥基烷基取代。

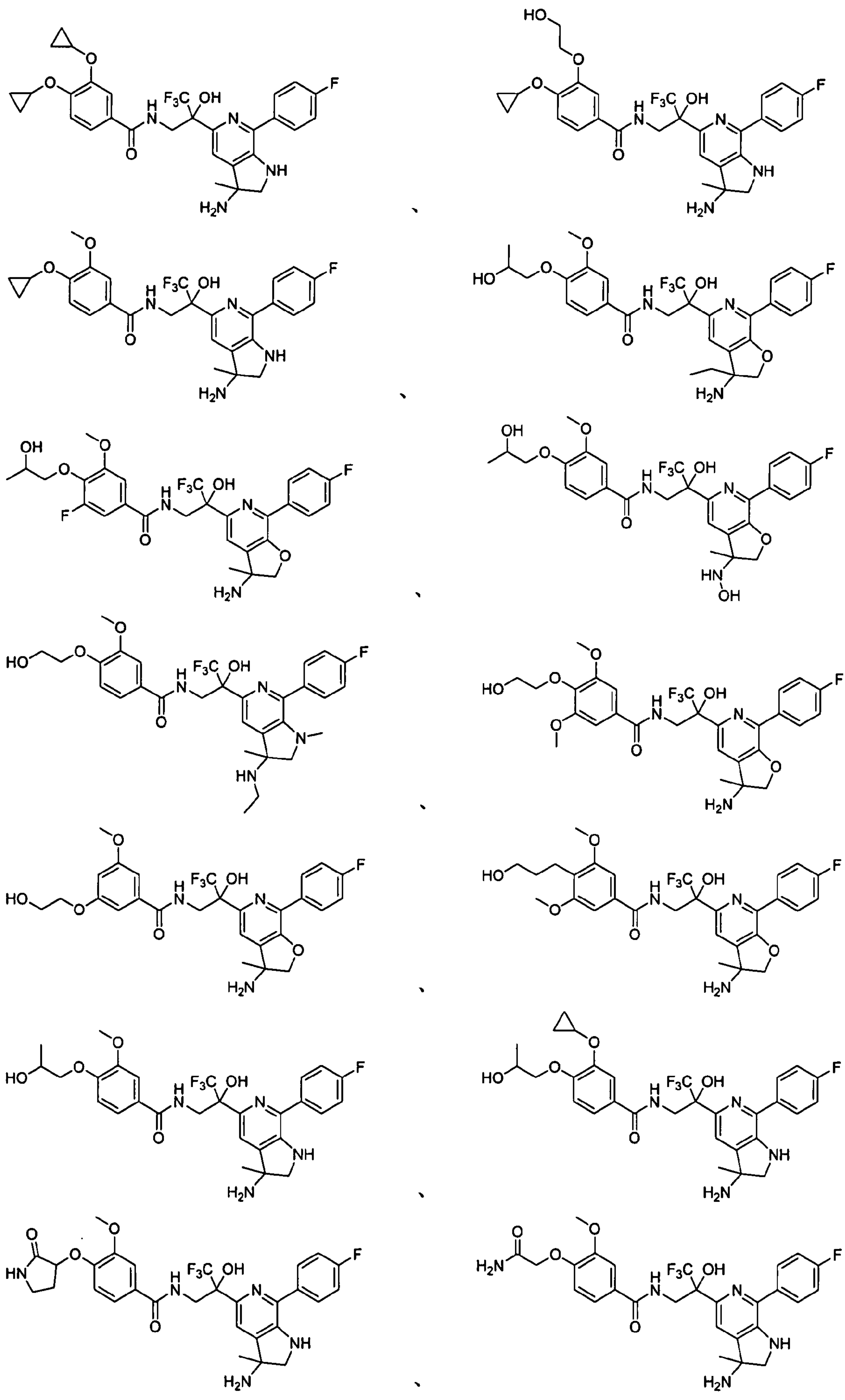
在一些實施例中，式(I)化合物可選自以下化合物：

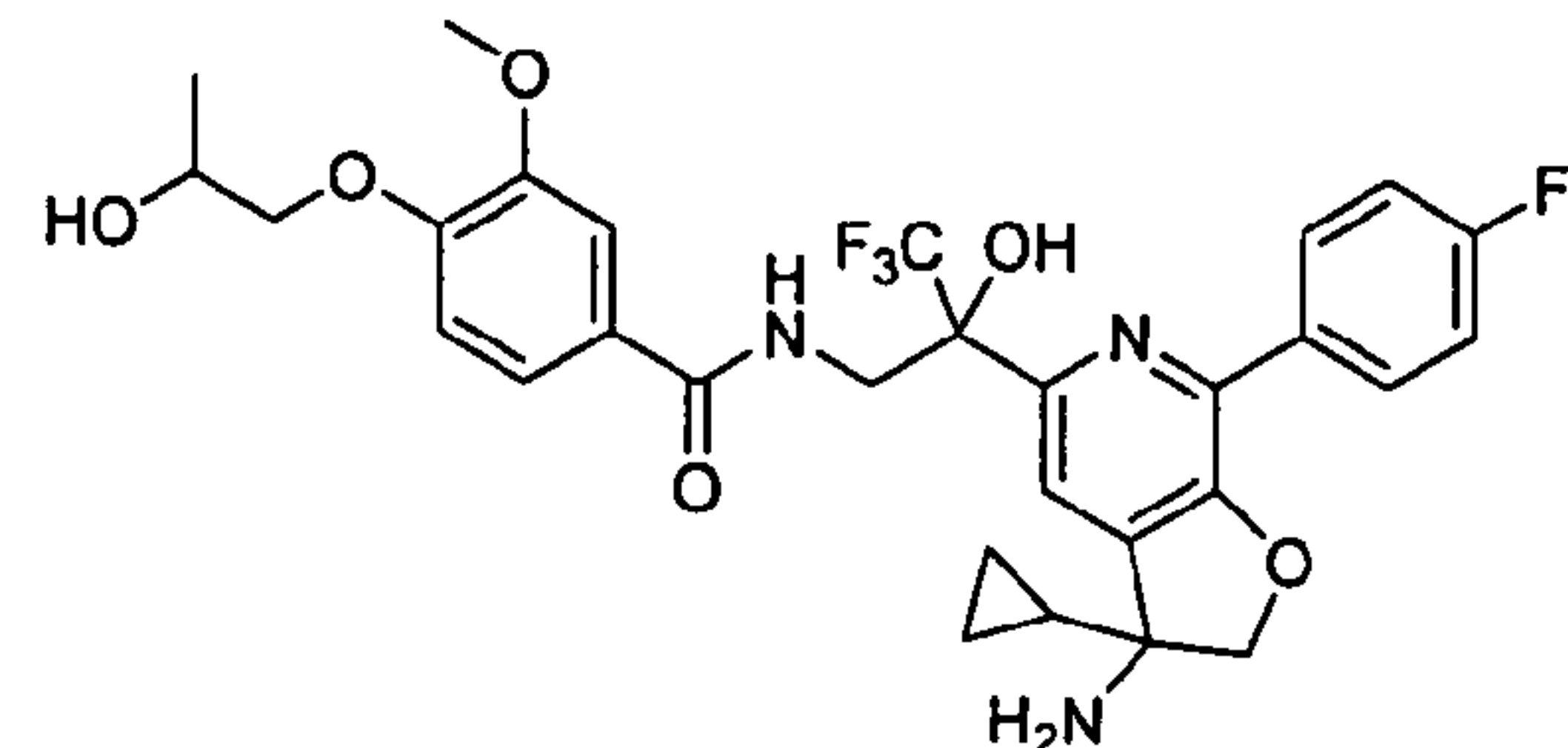
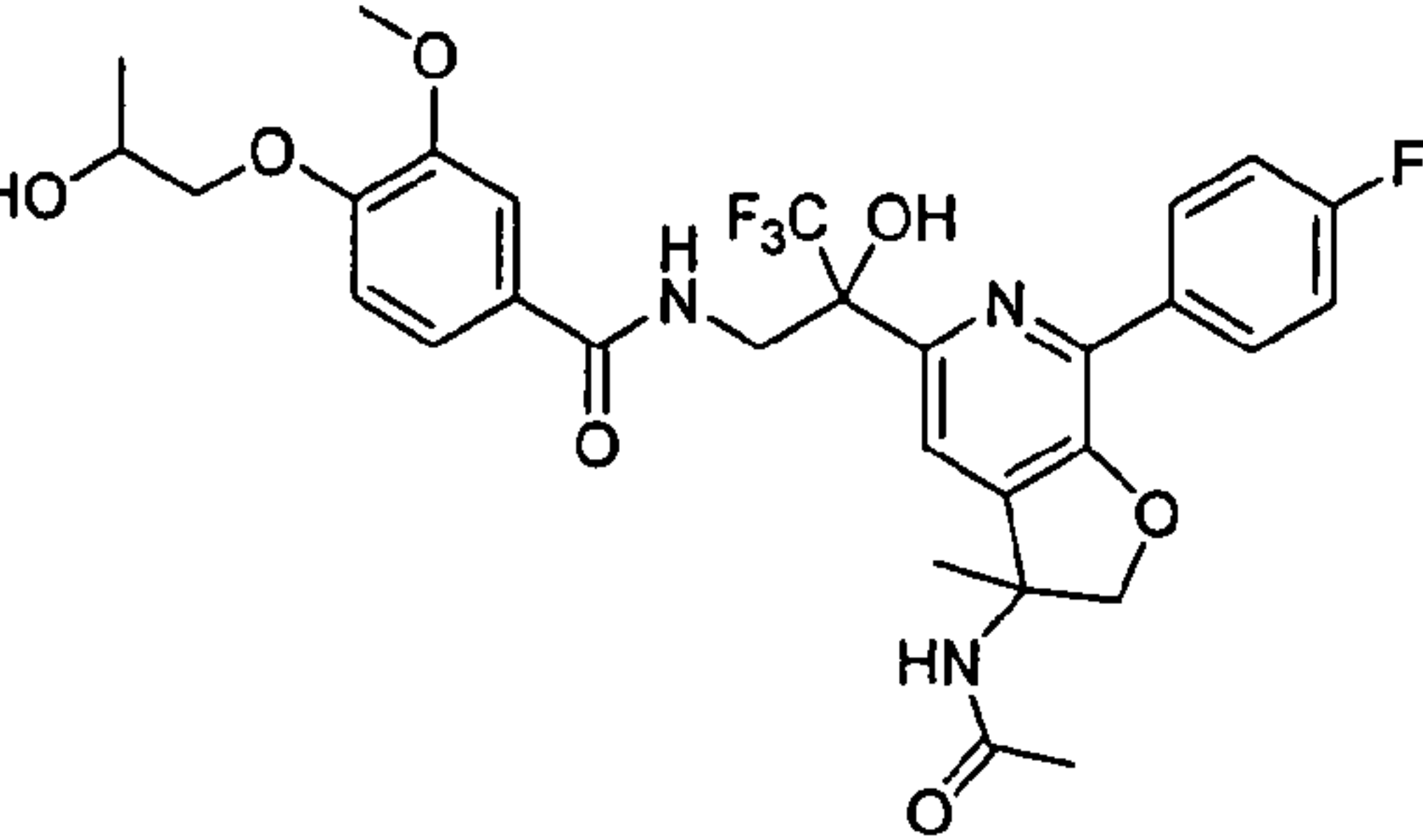
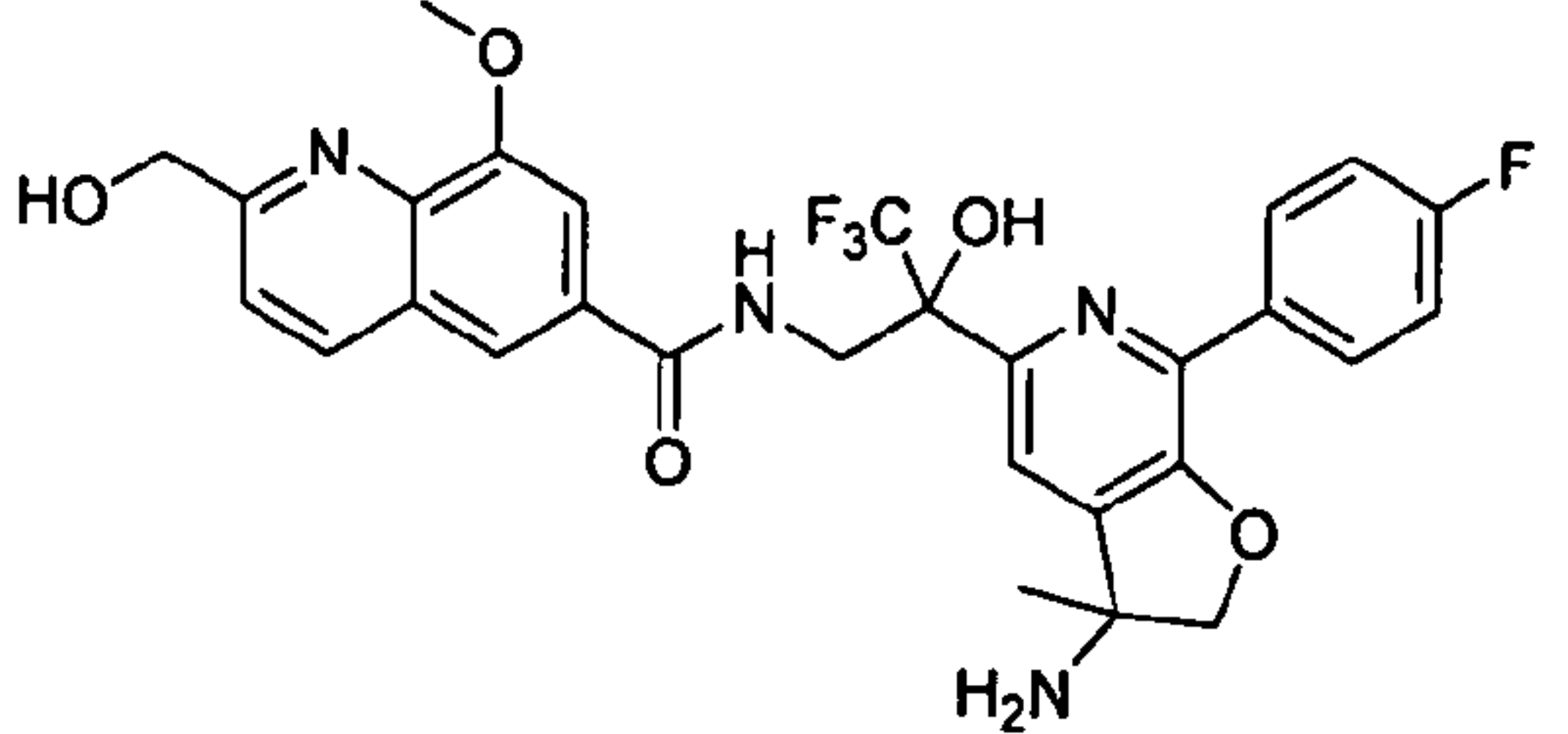
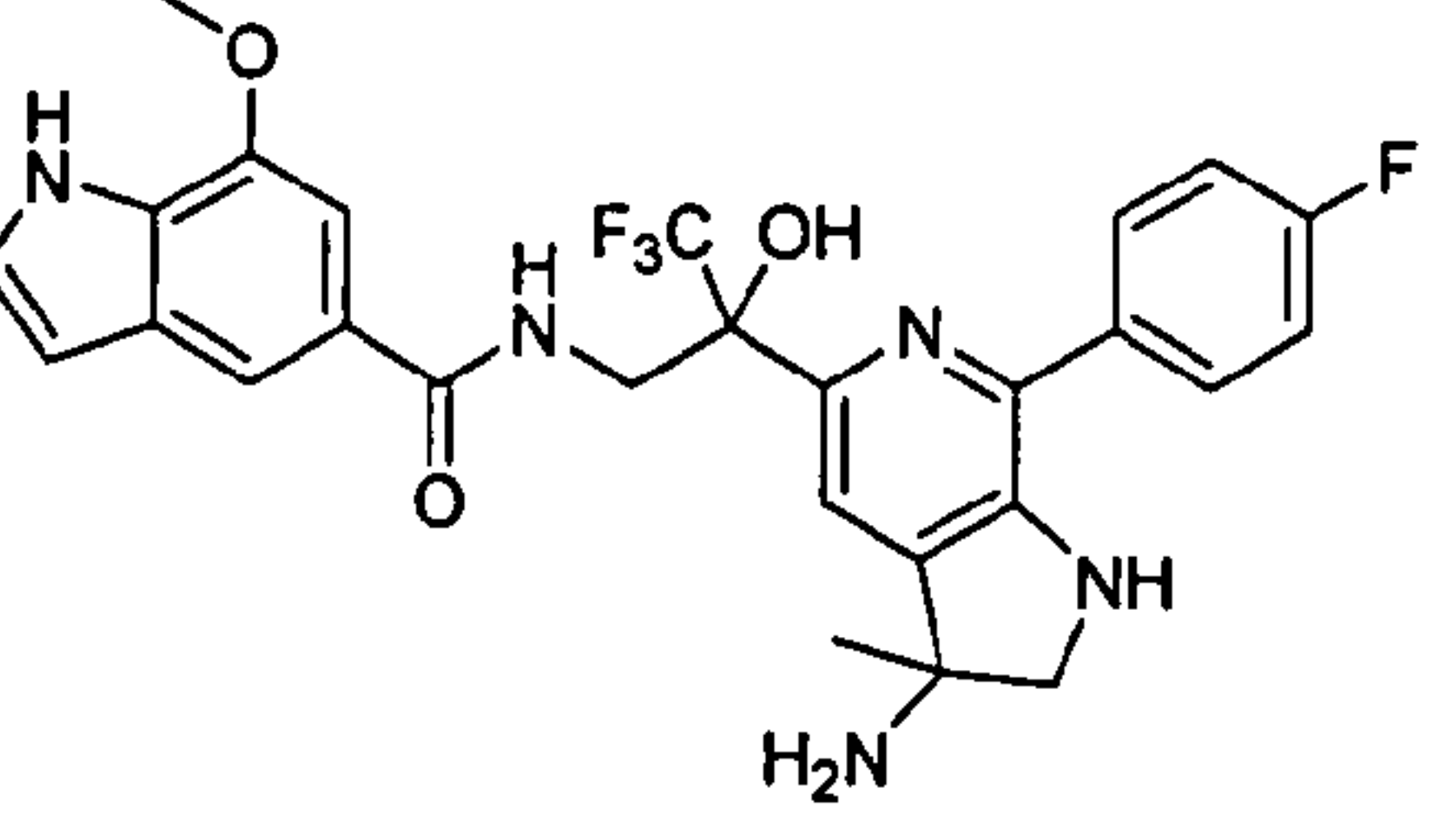
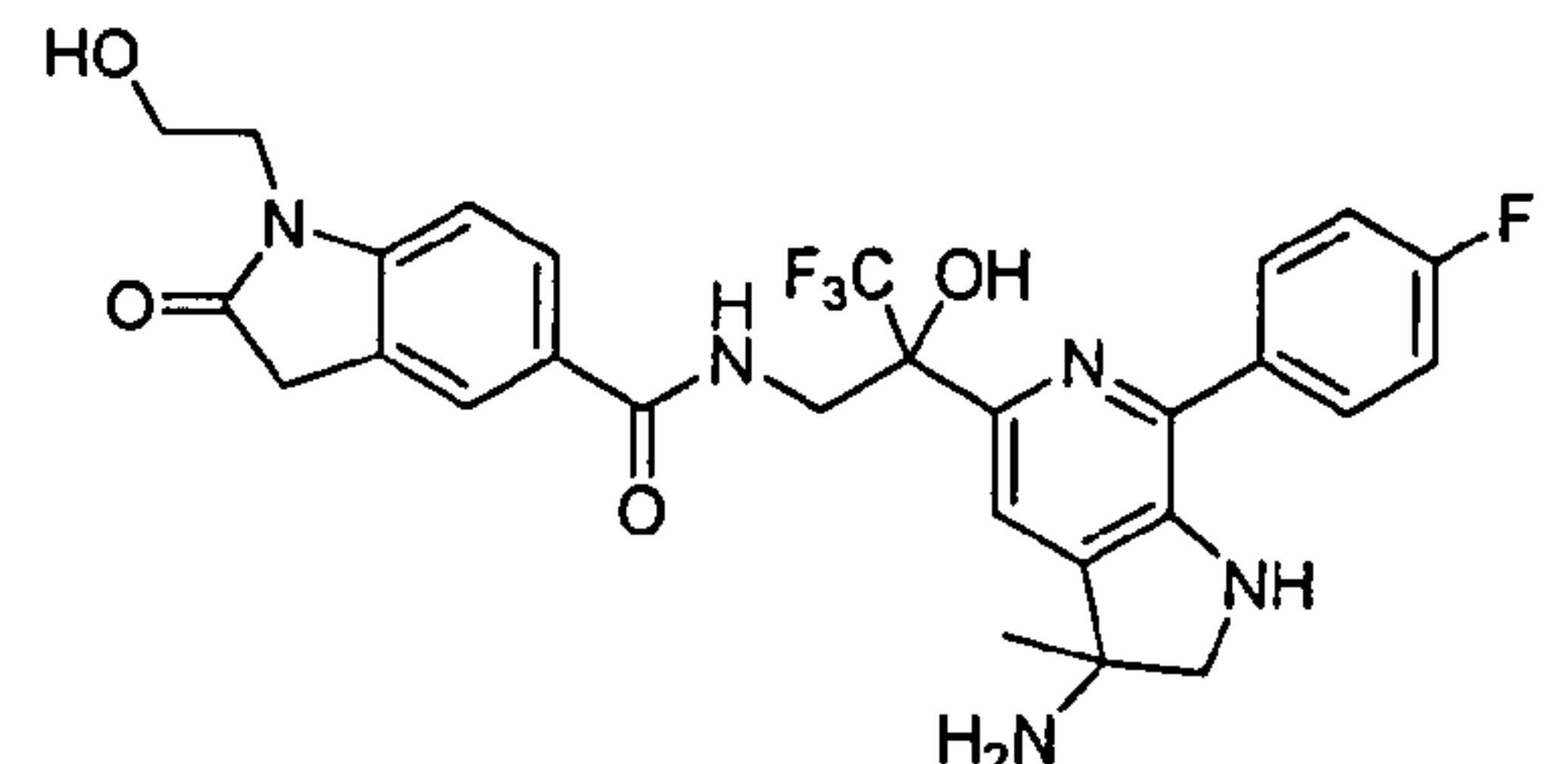
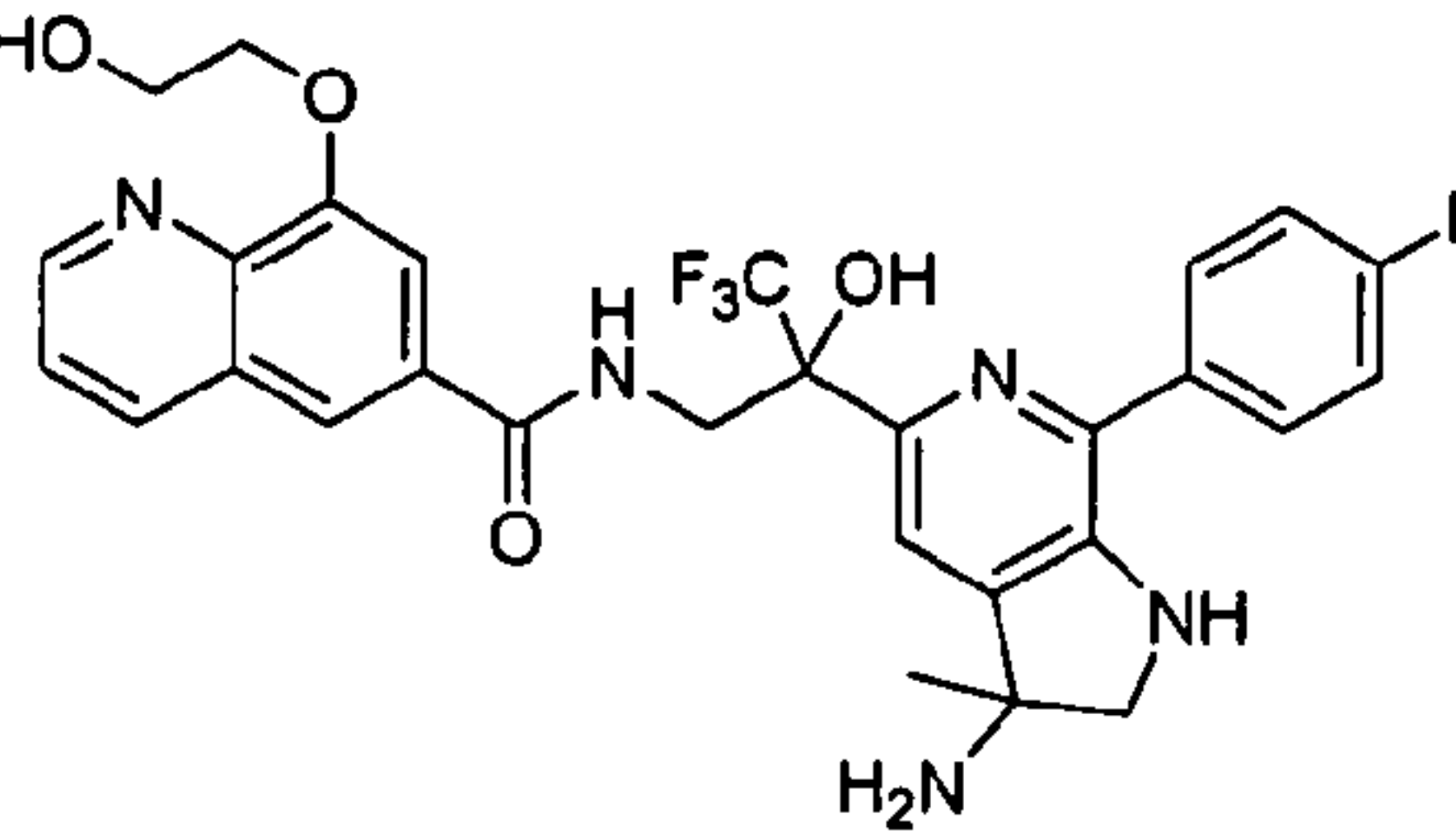
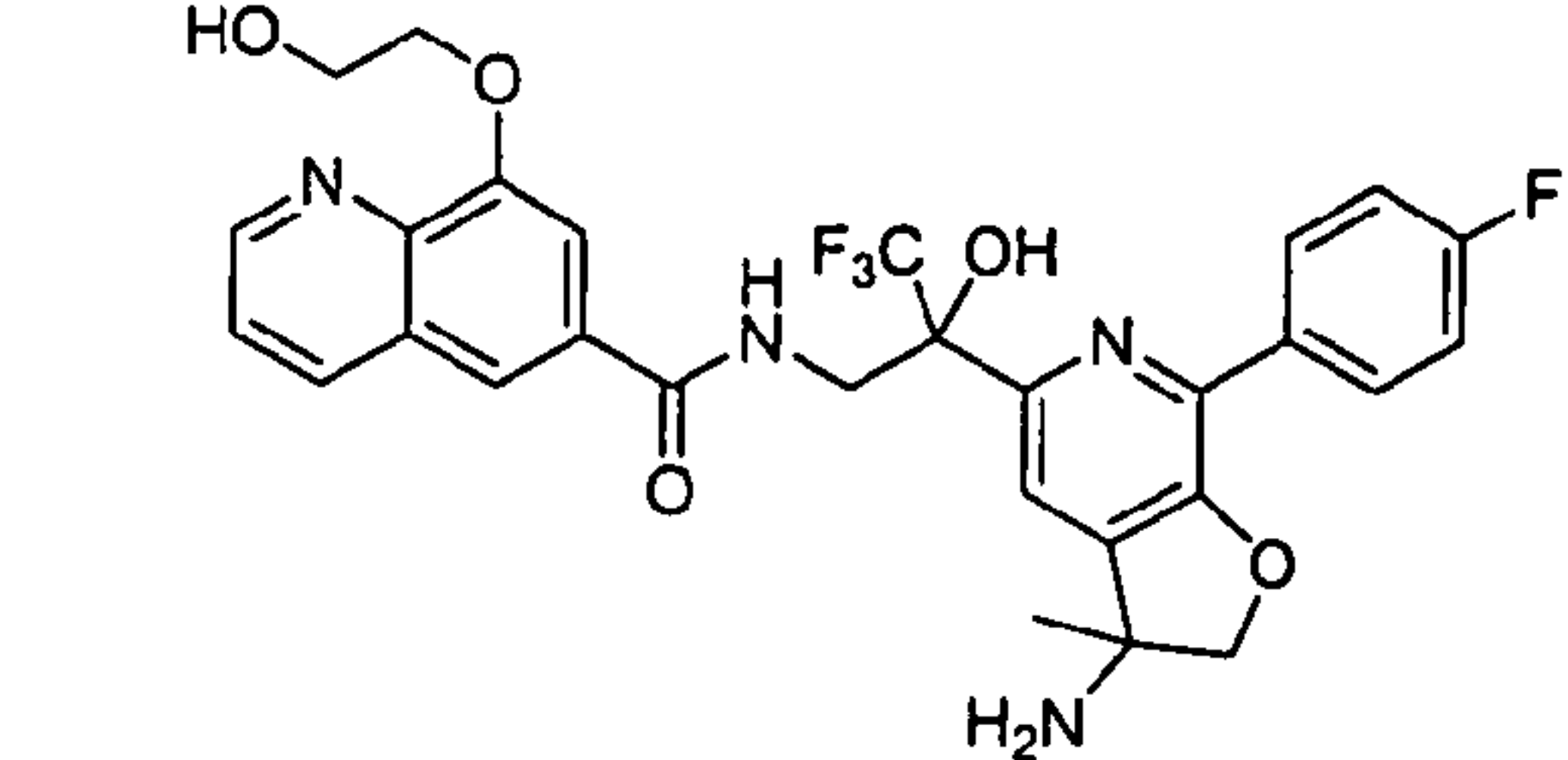
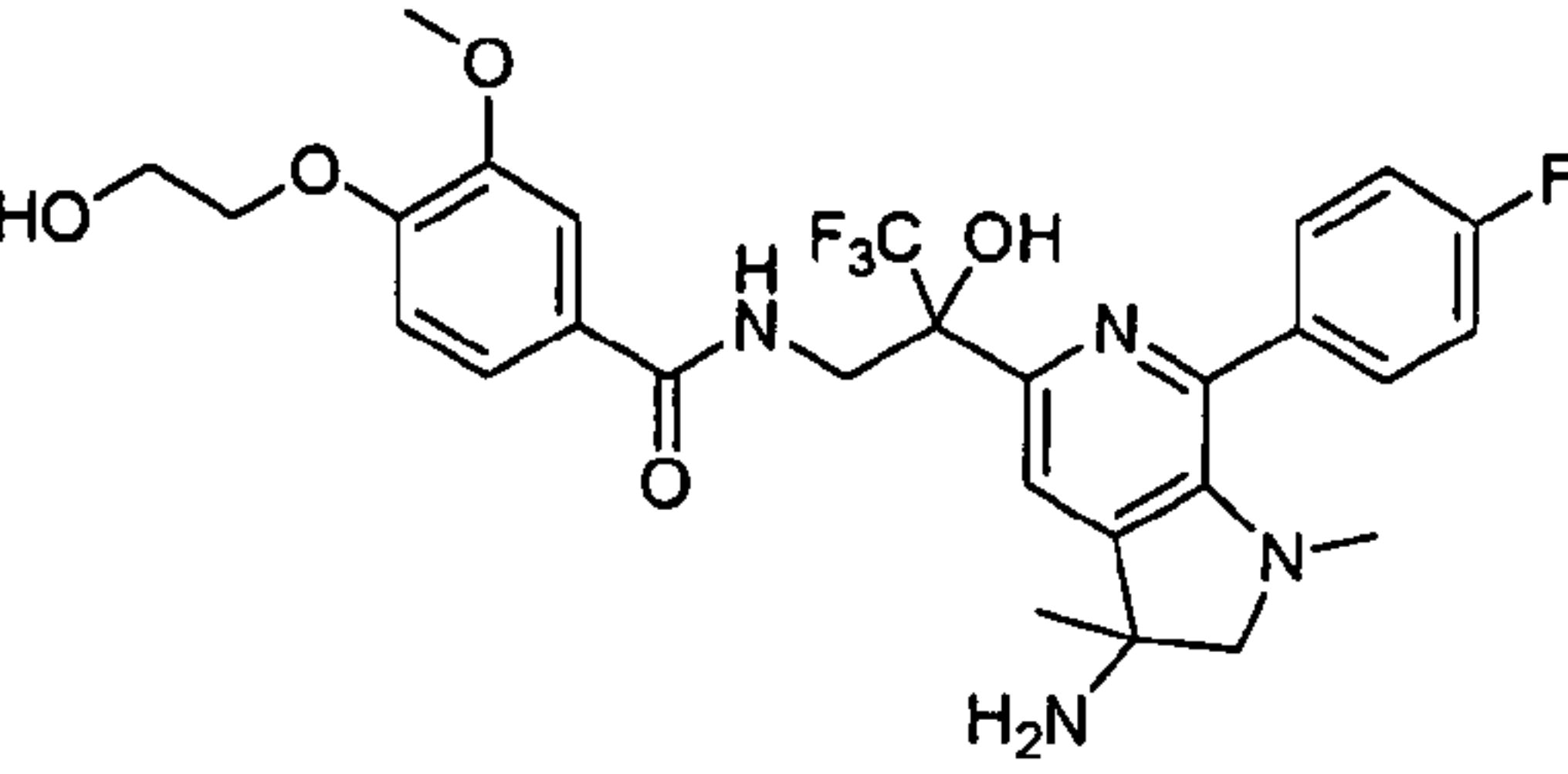
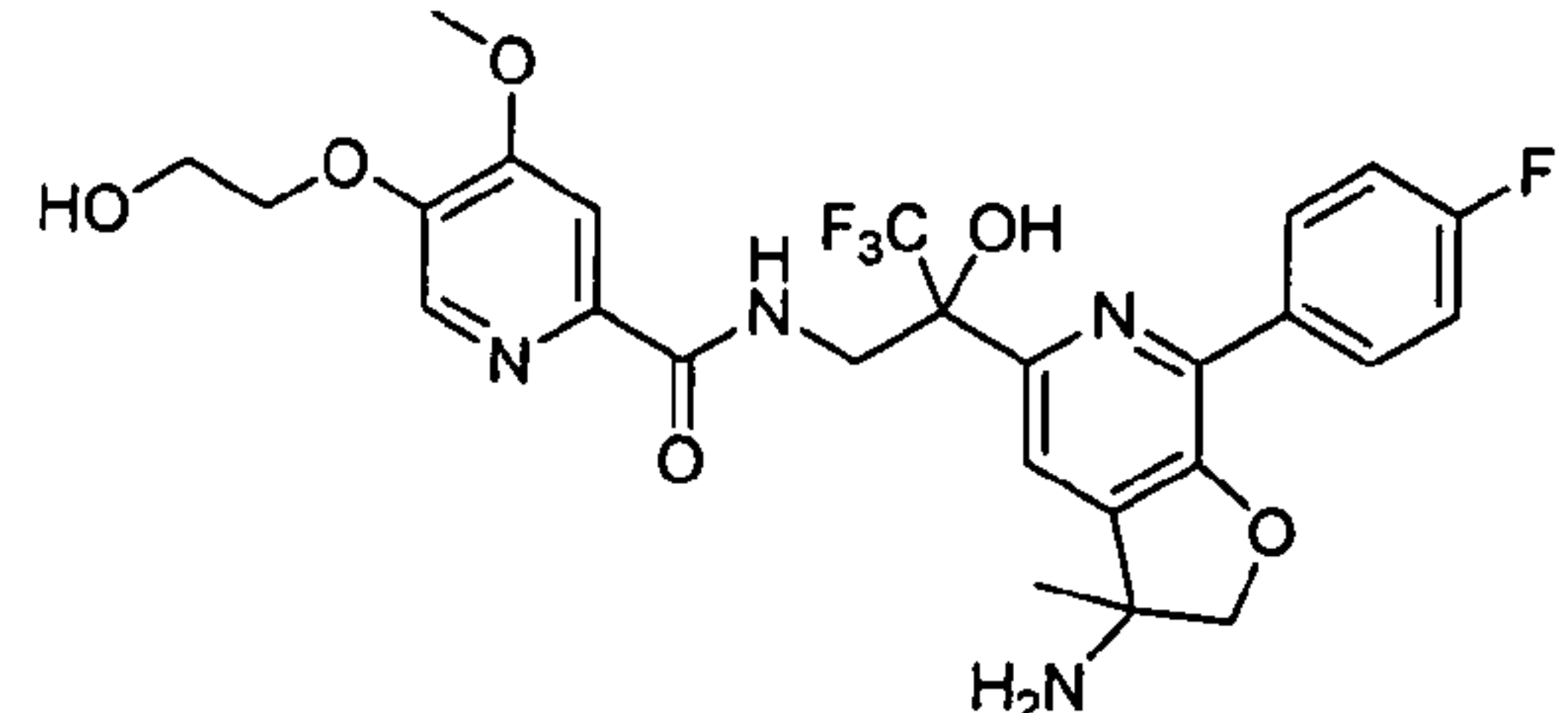
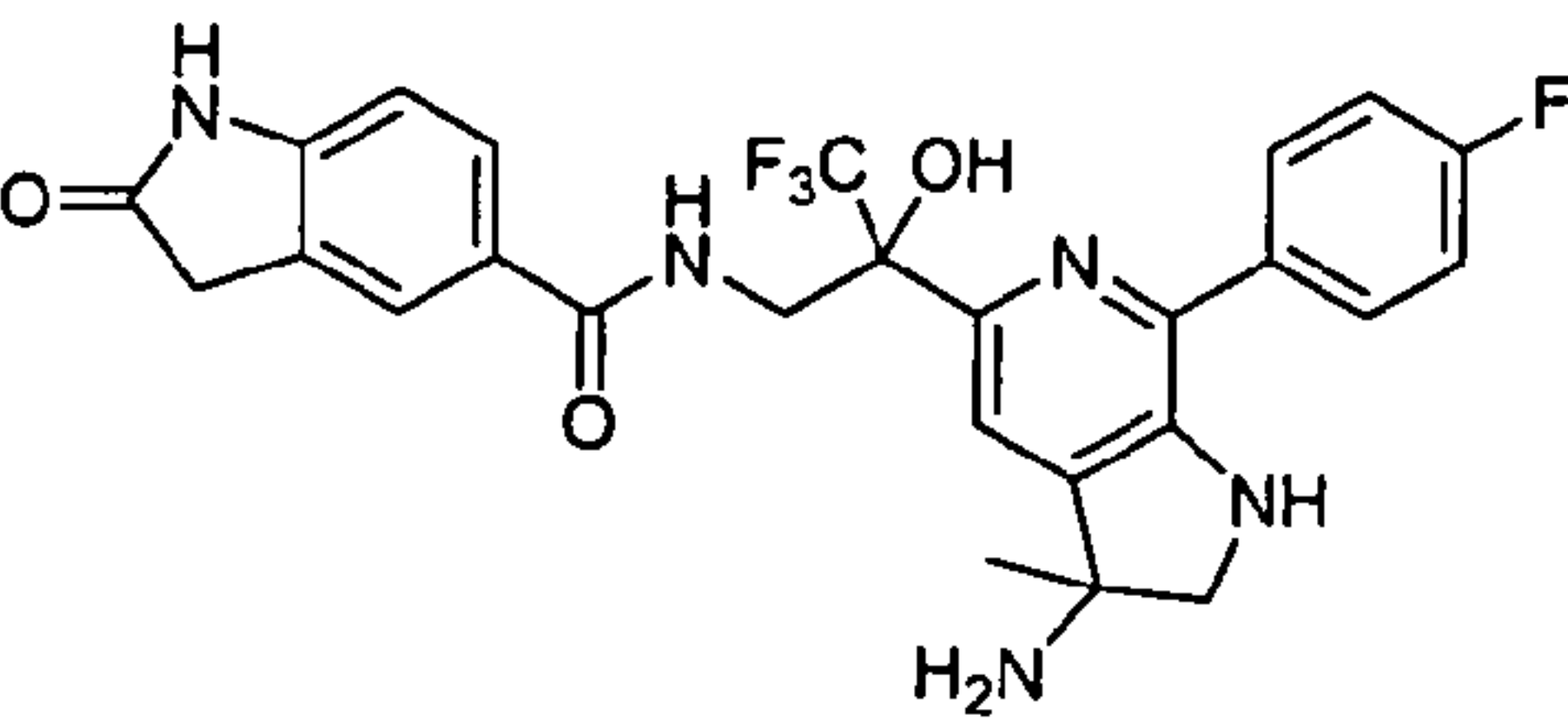
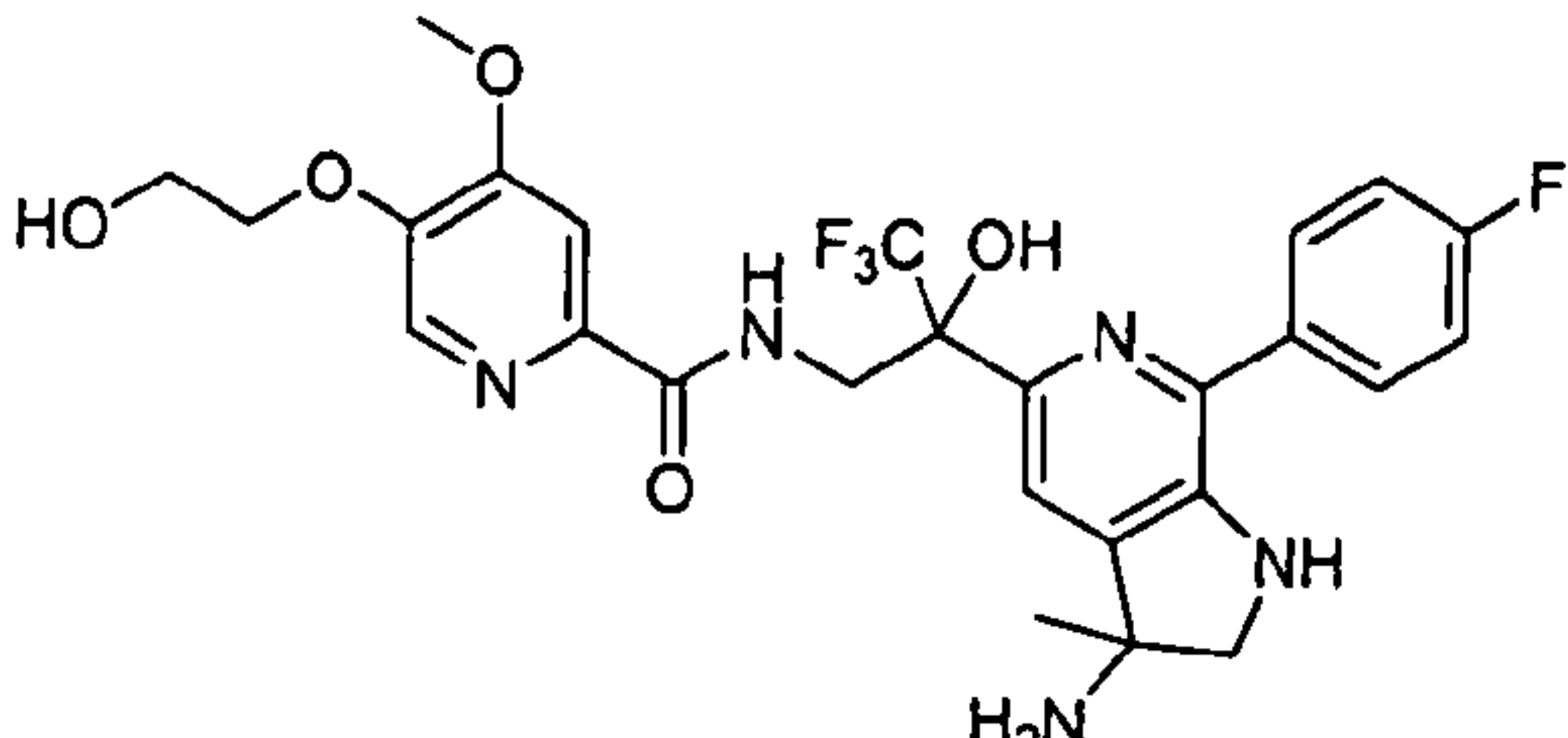
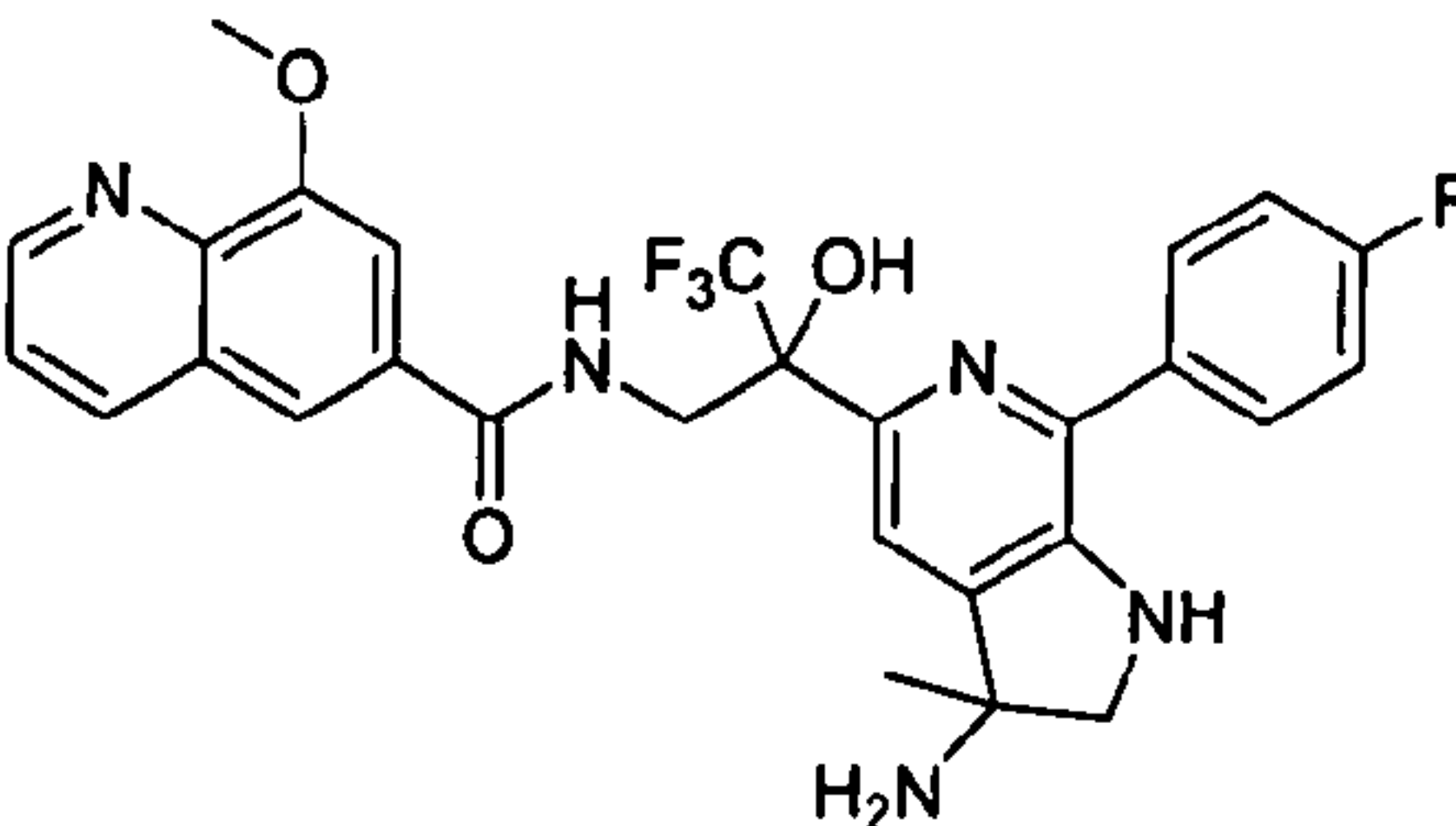
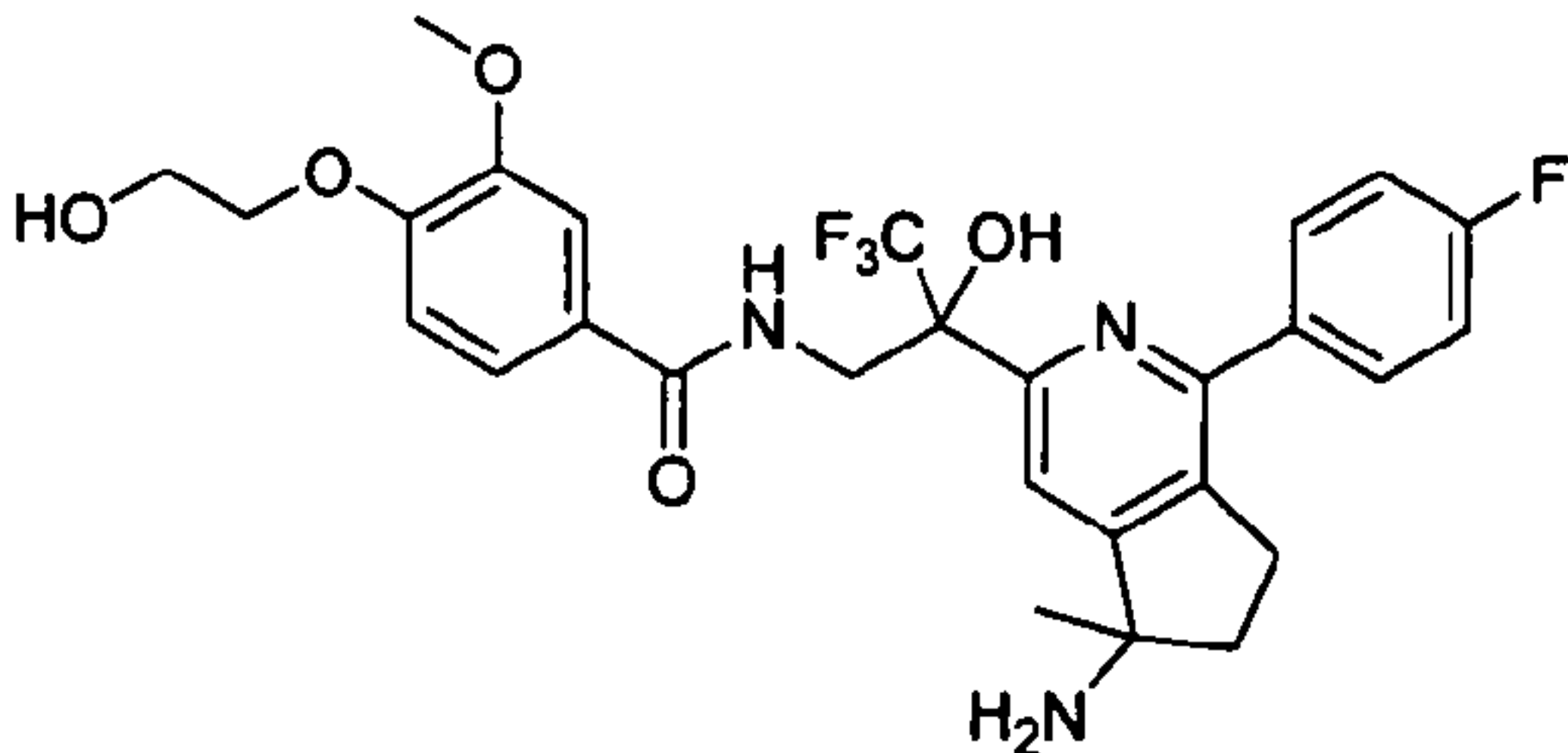
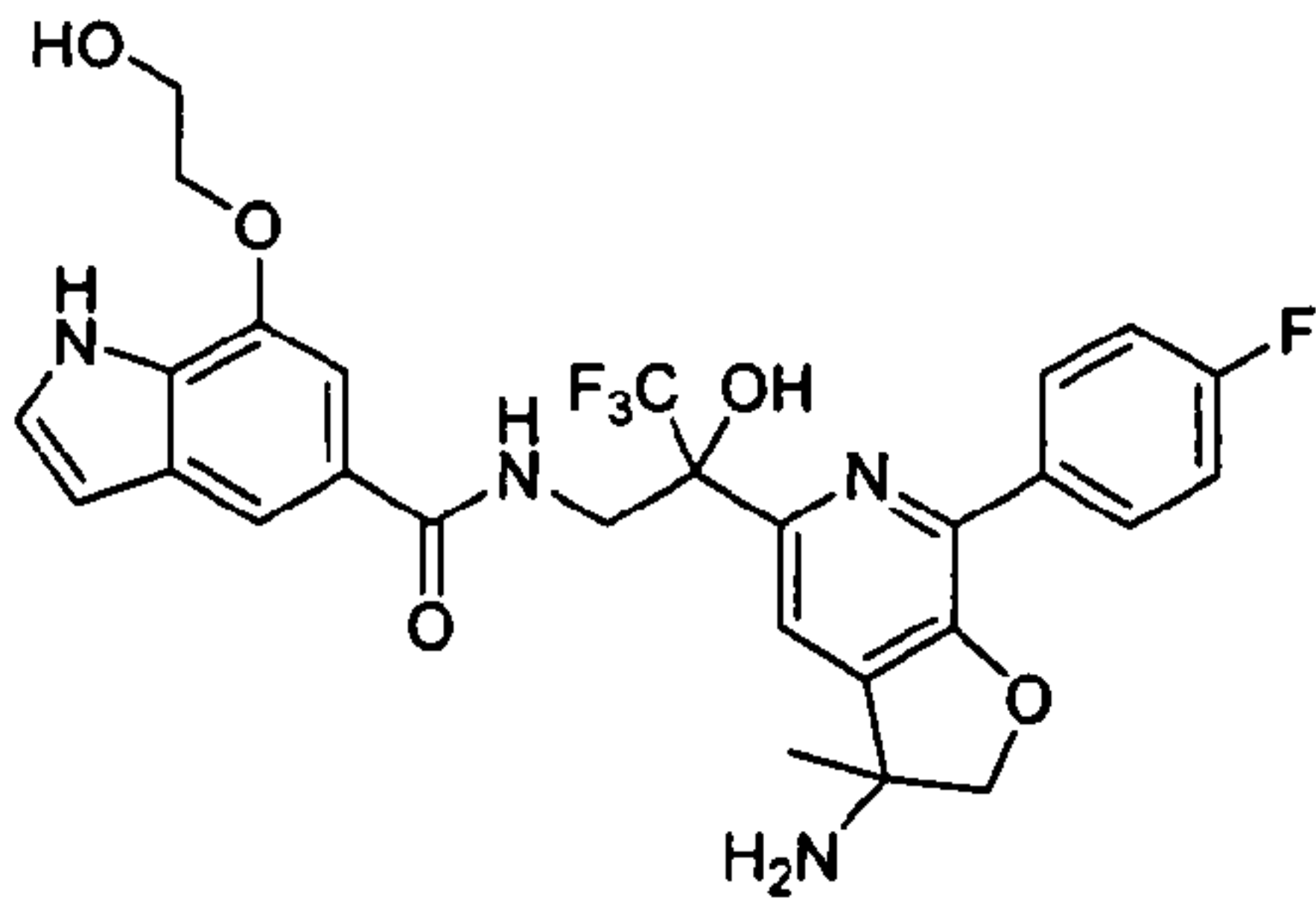


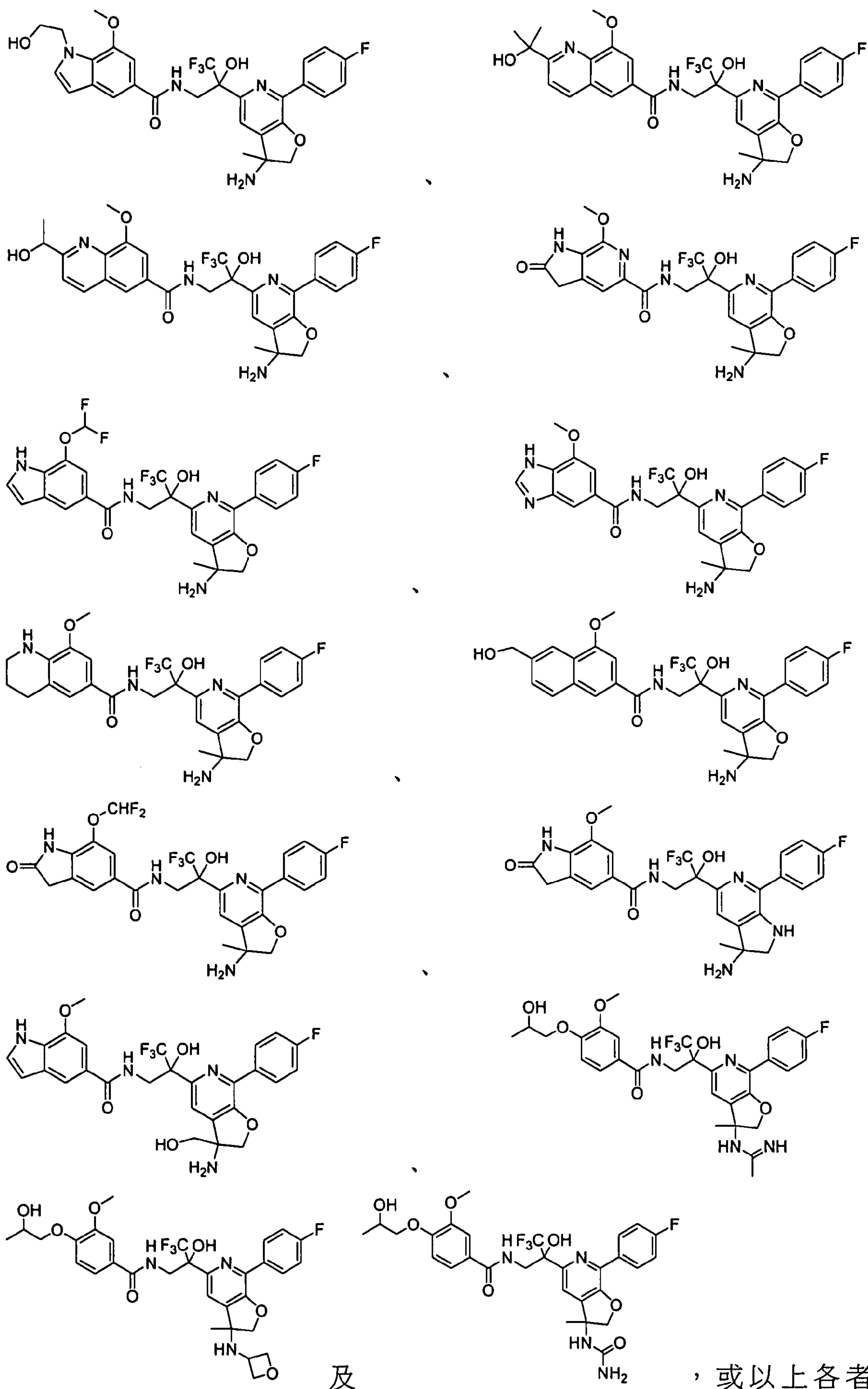






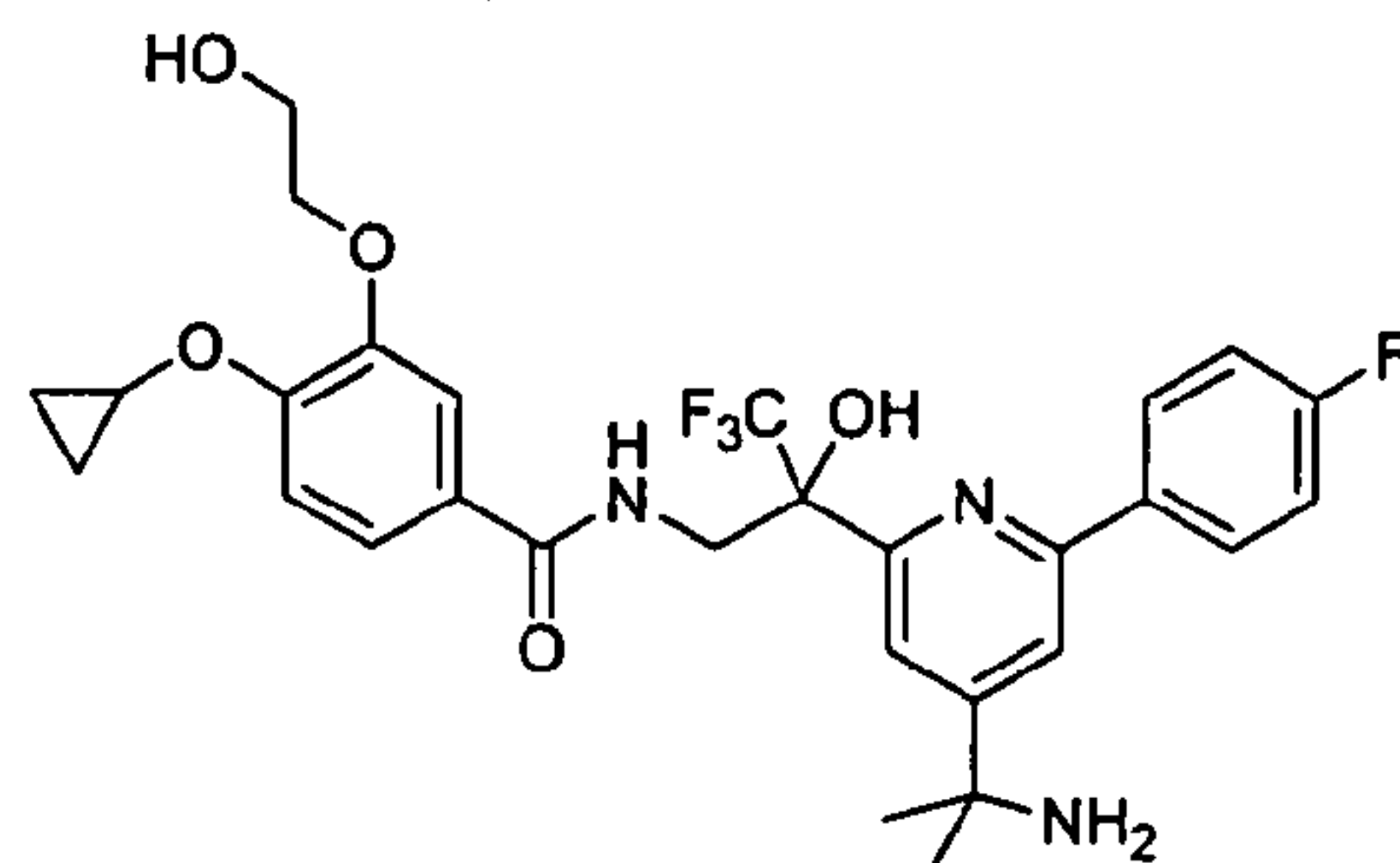
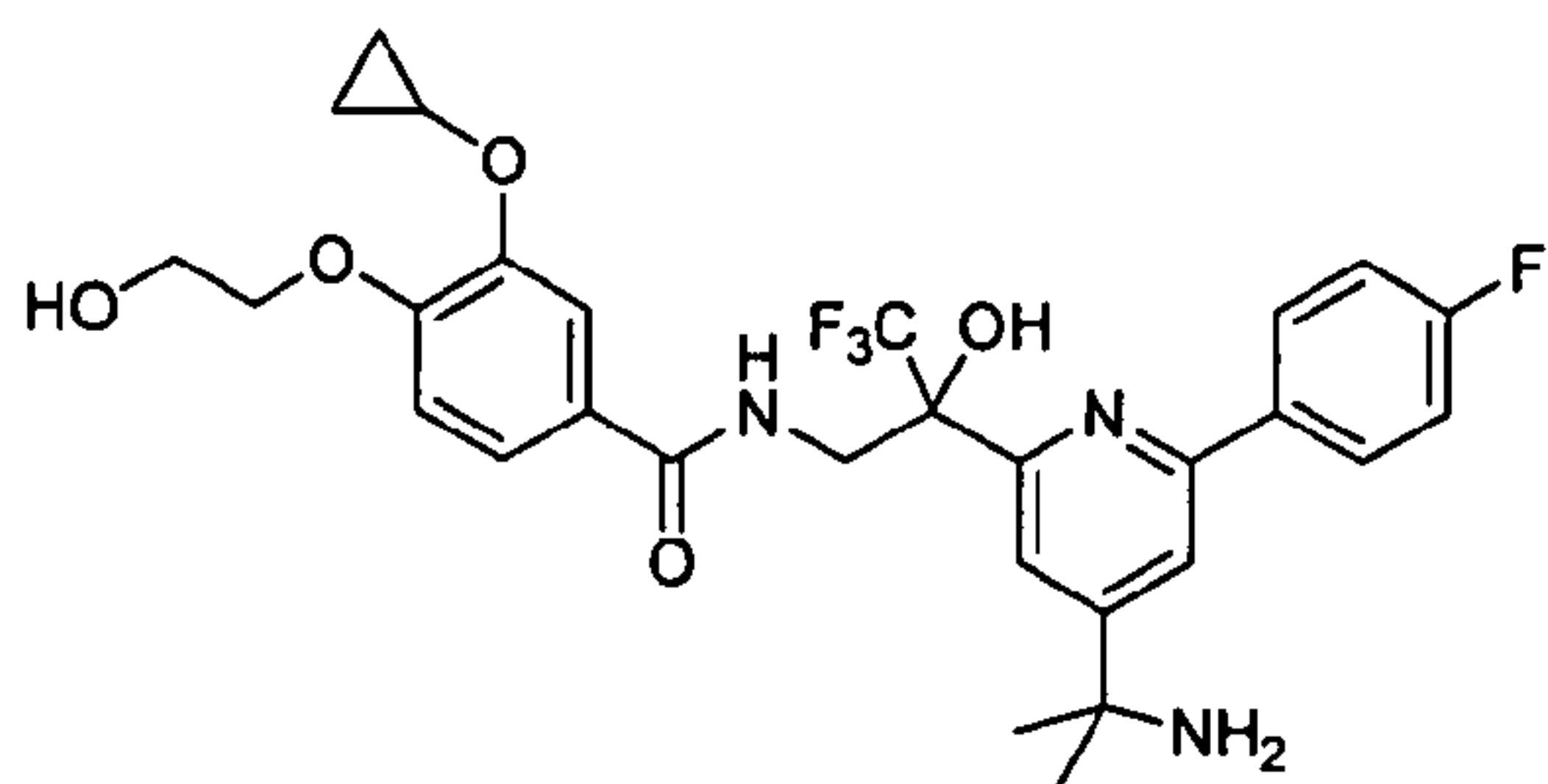
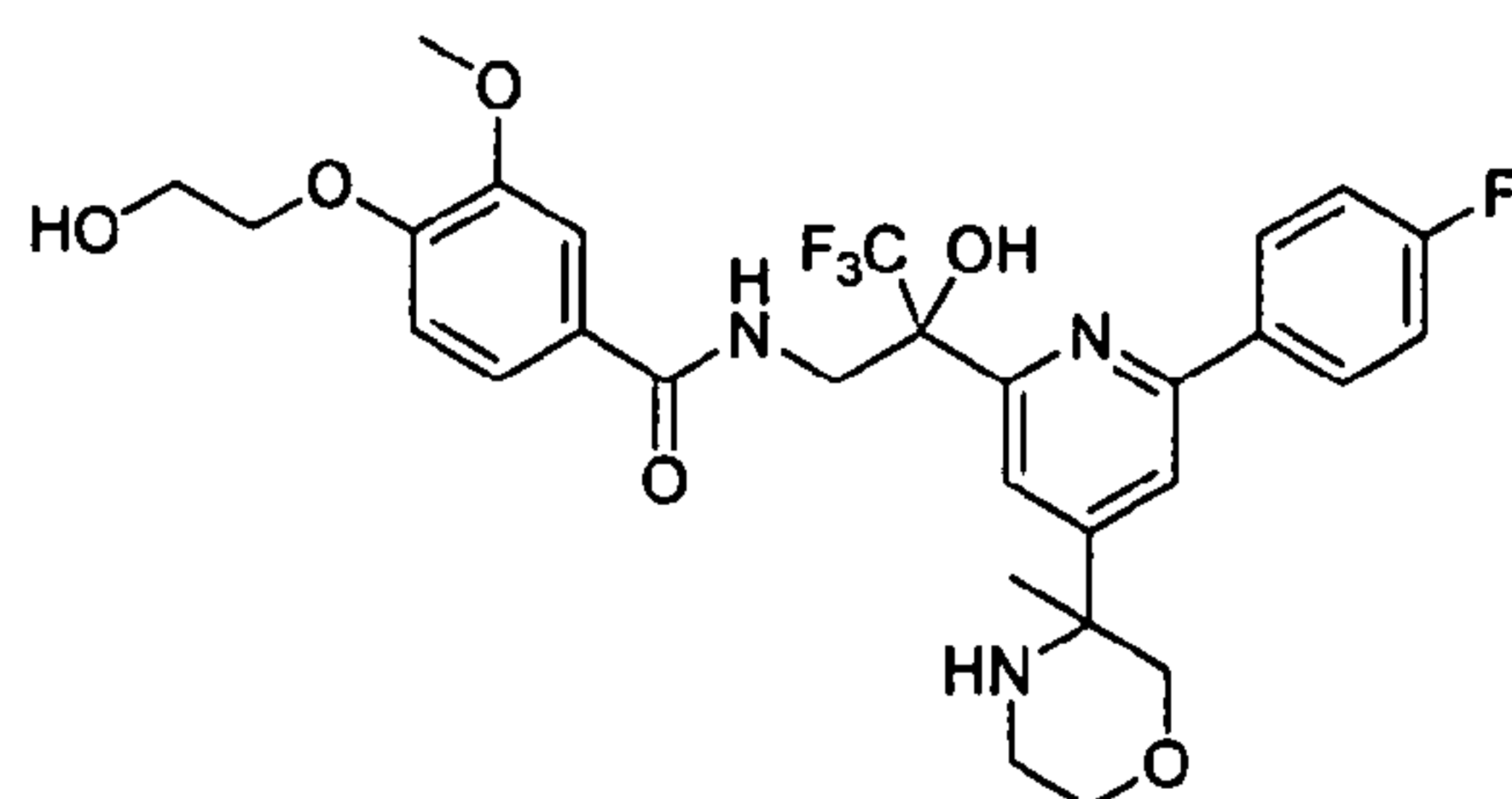
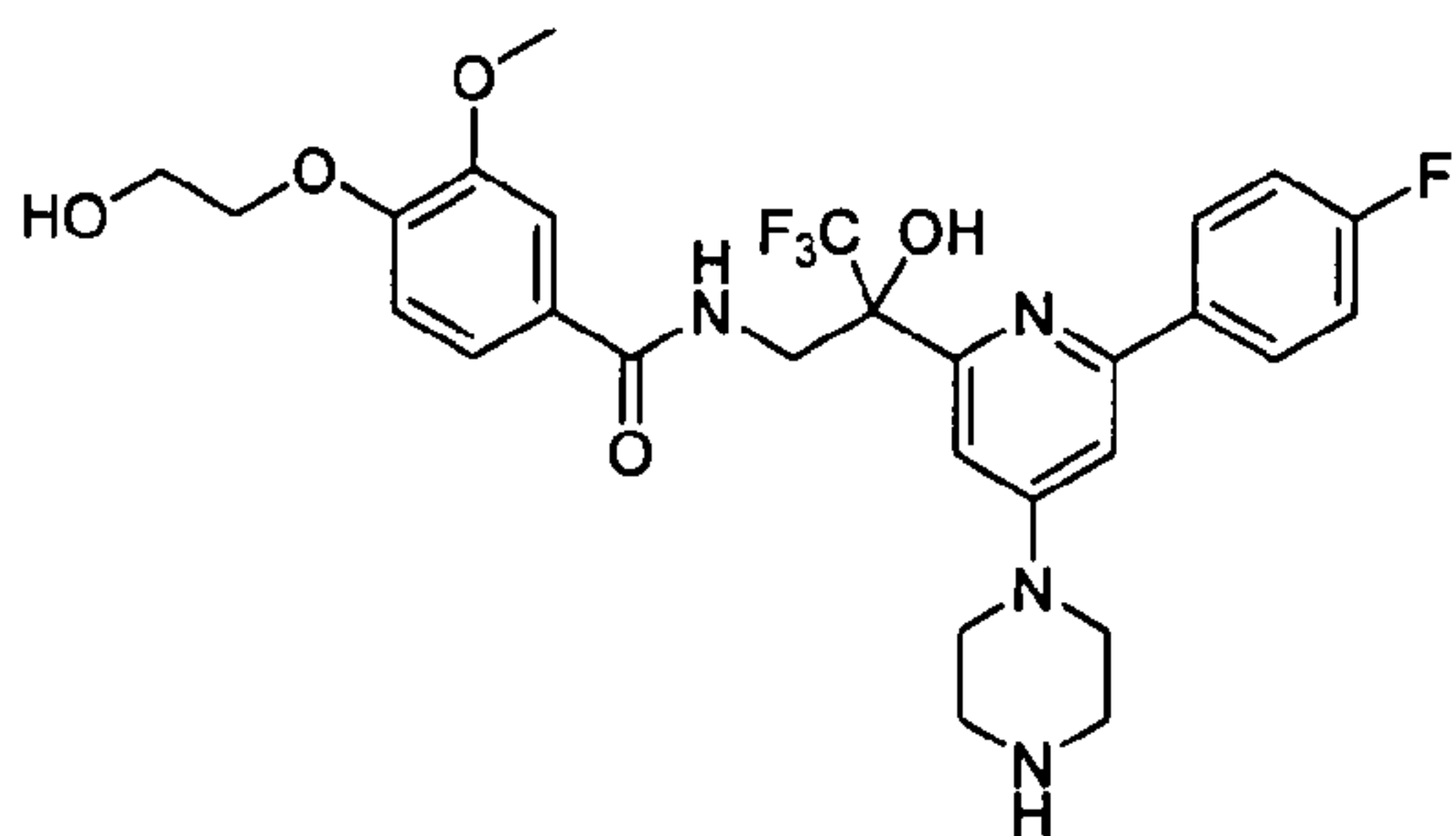
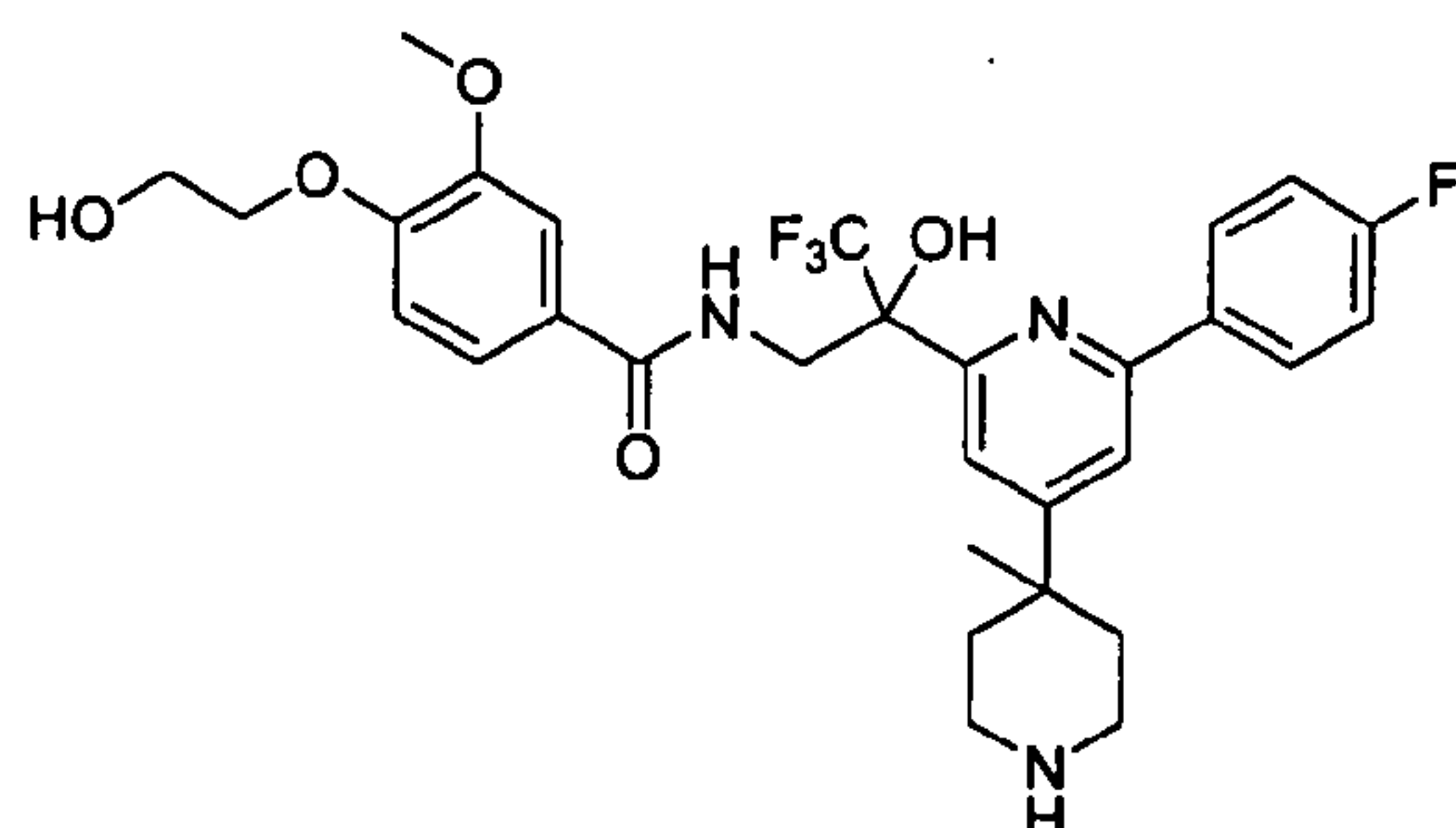
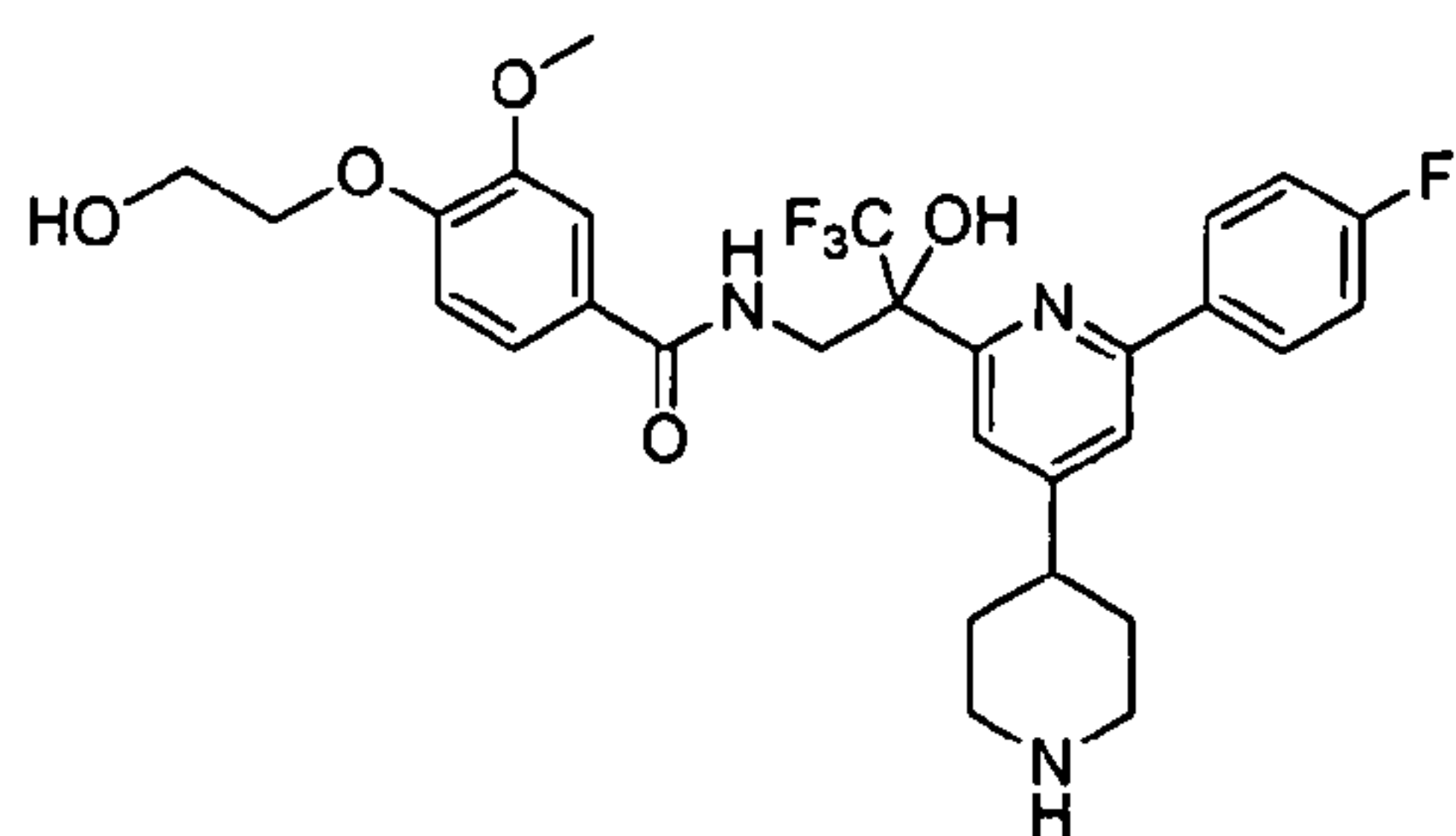
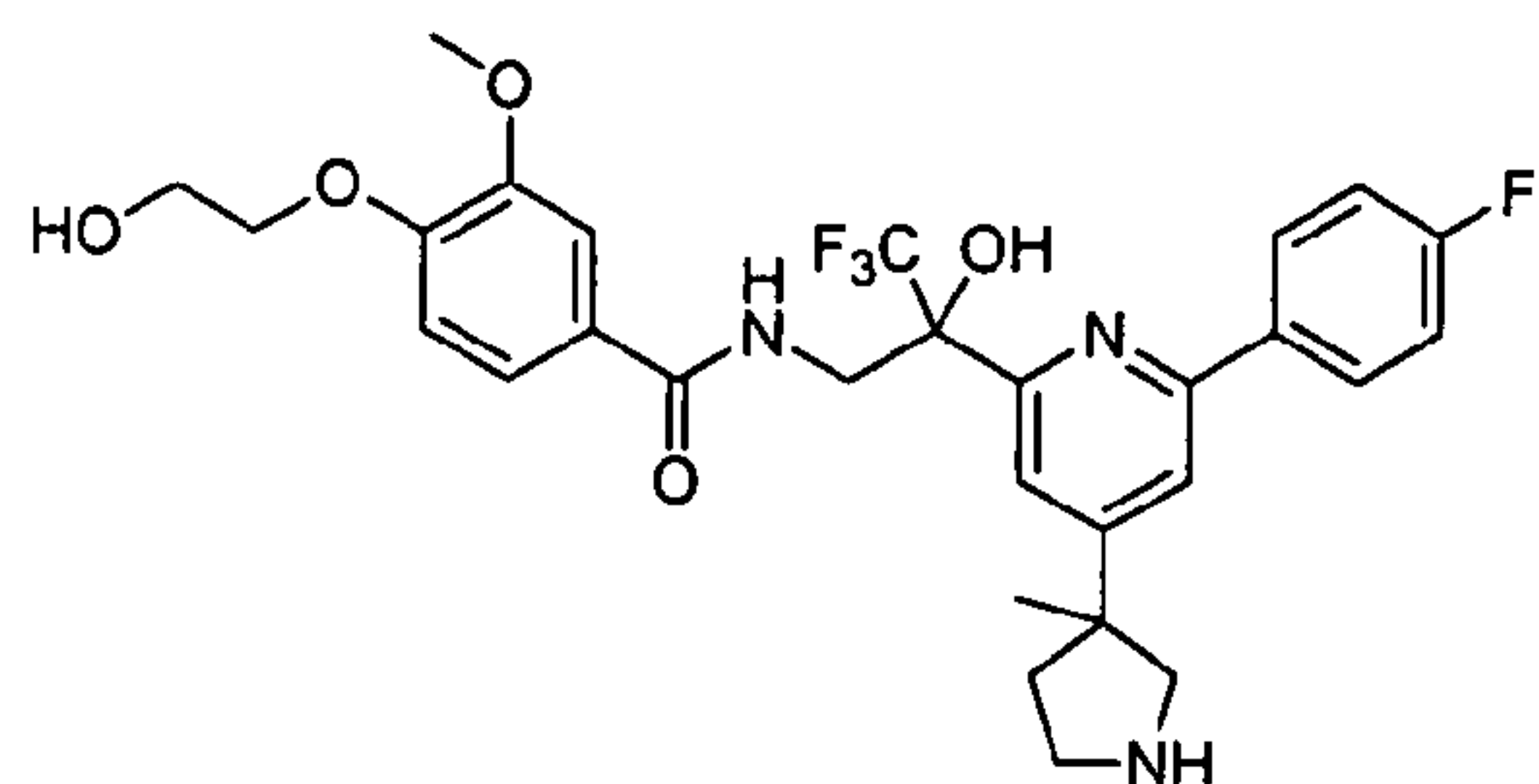
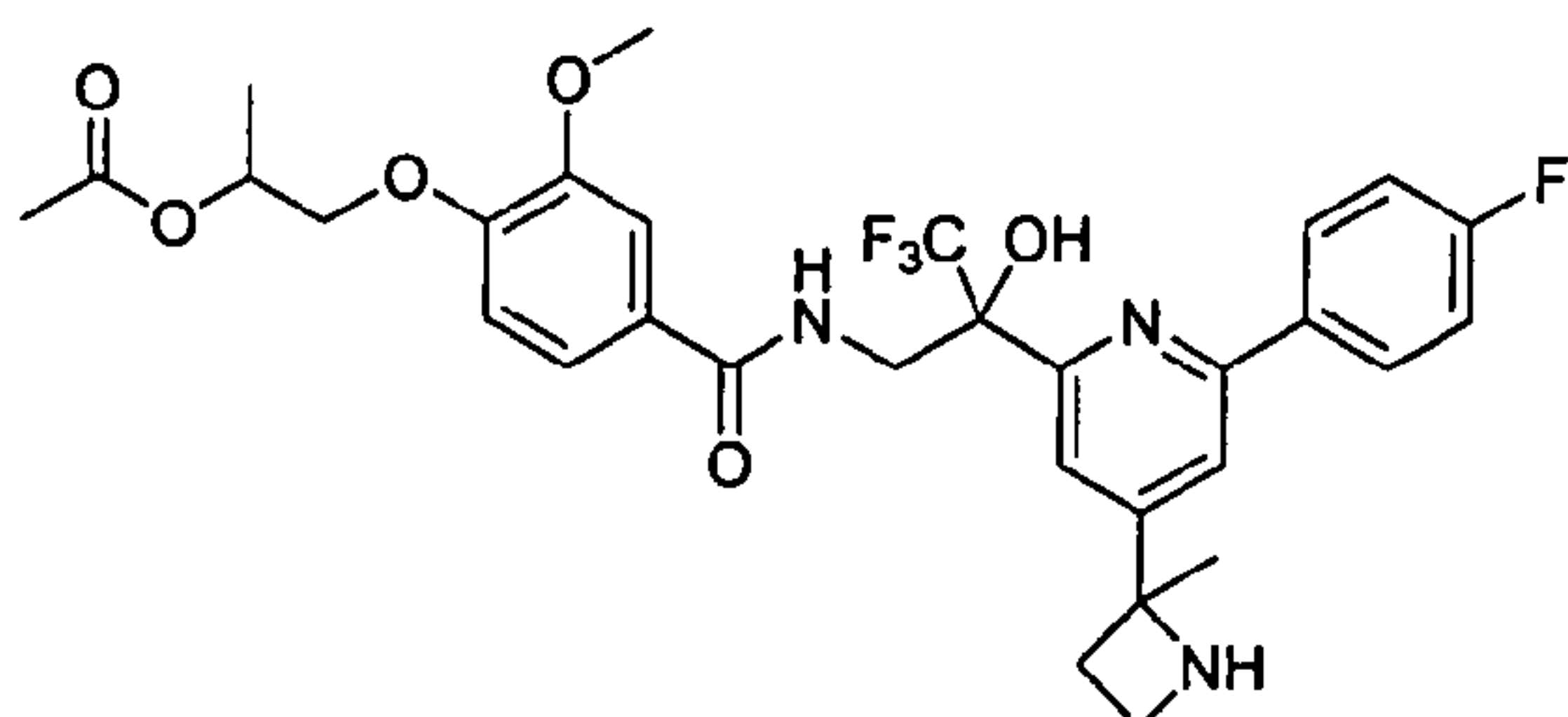
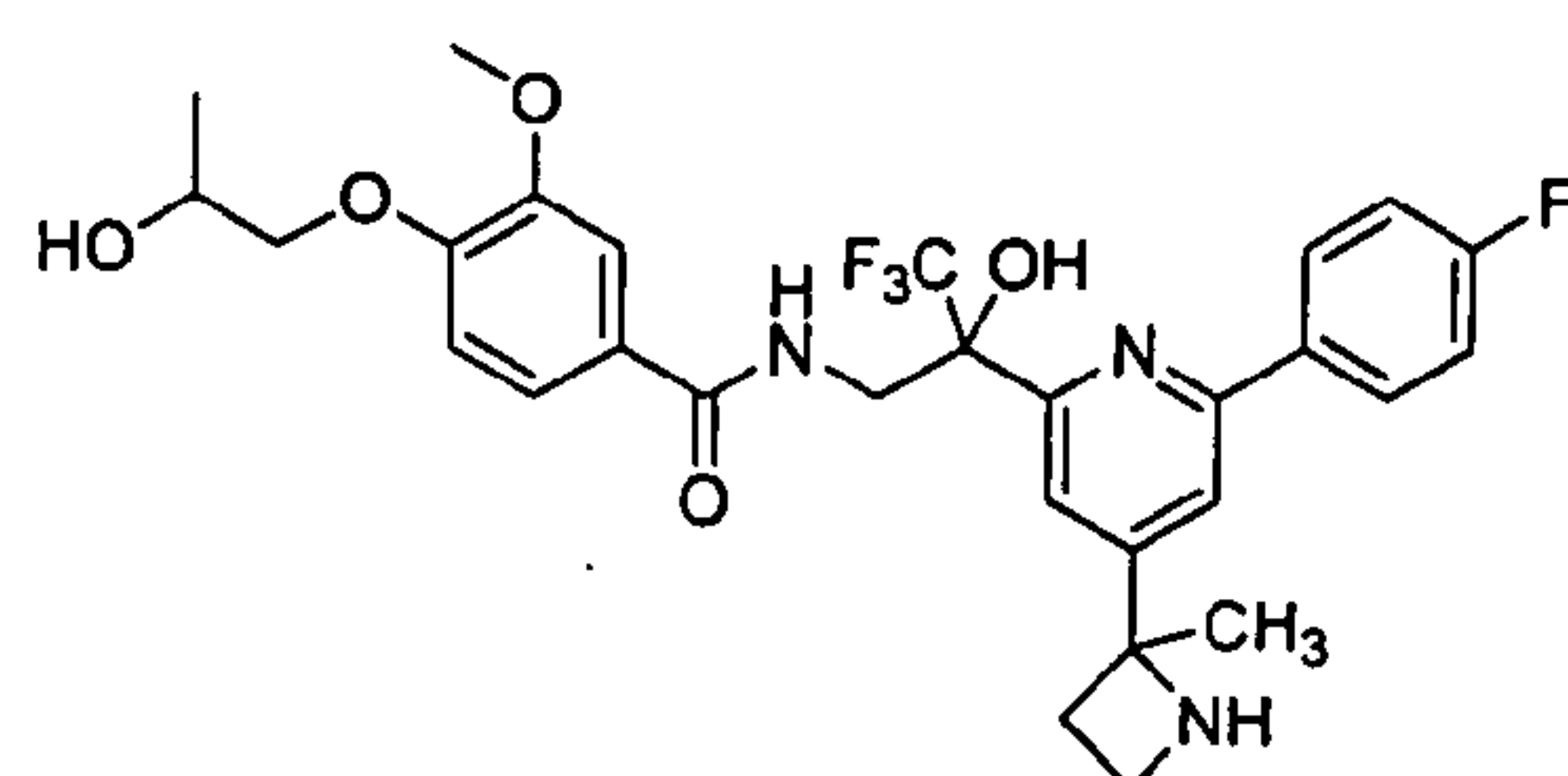
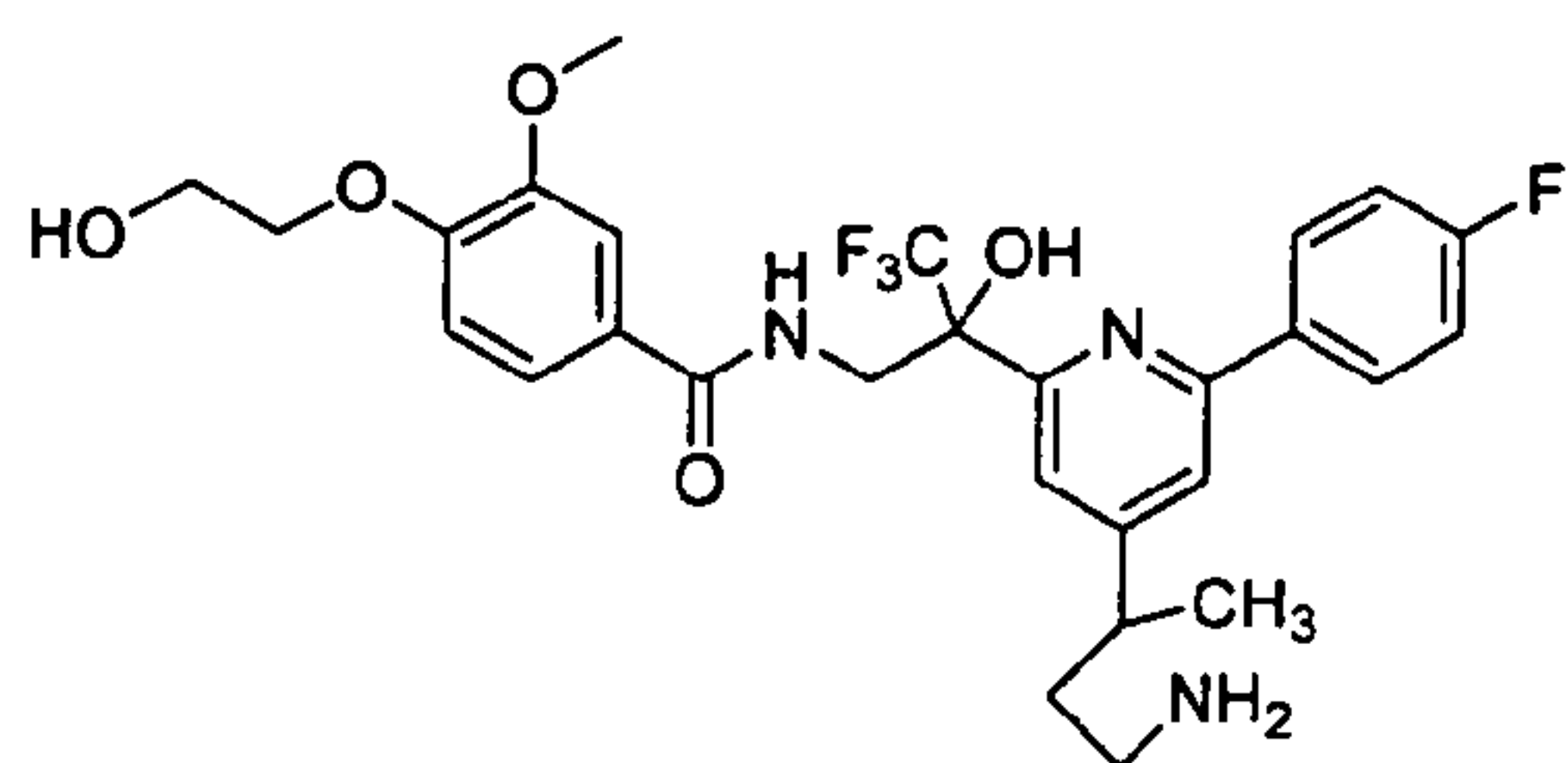


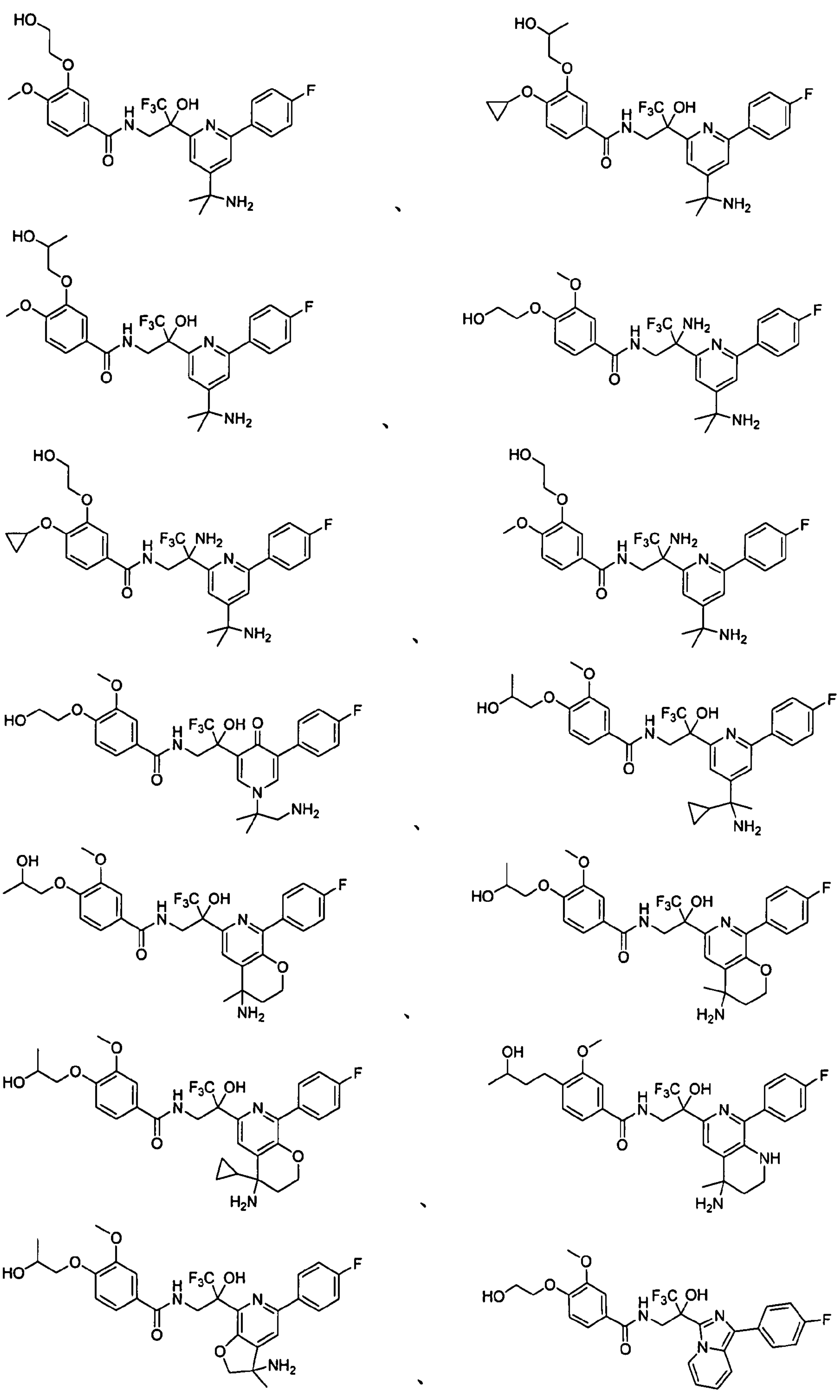




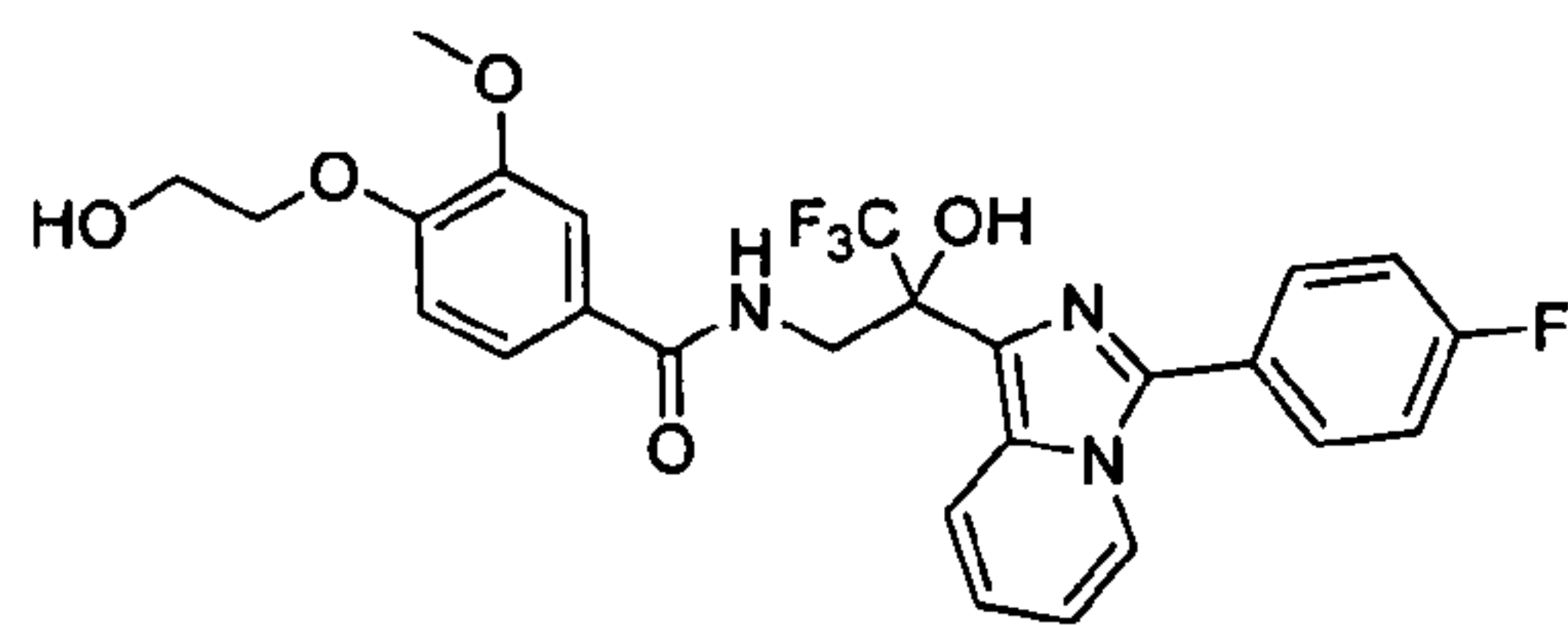
藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，式(I)化合物可選自以下化合物：



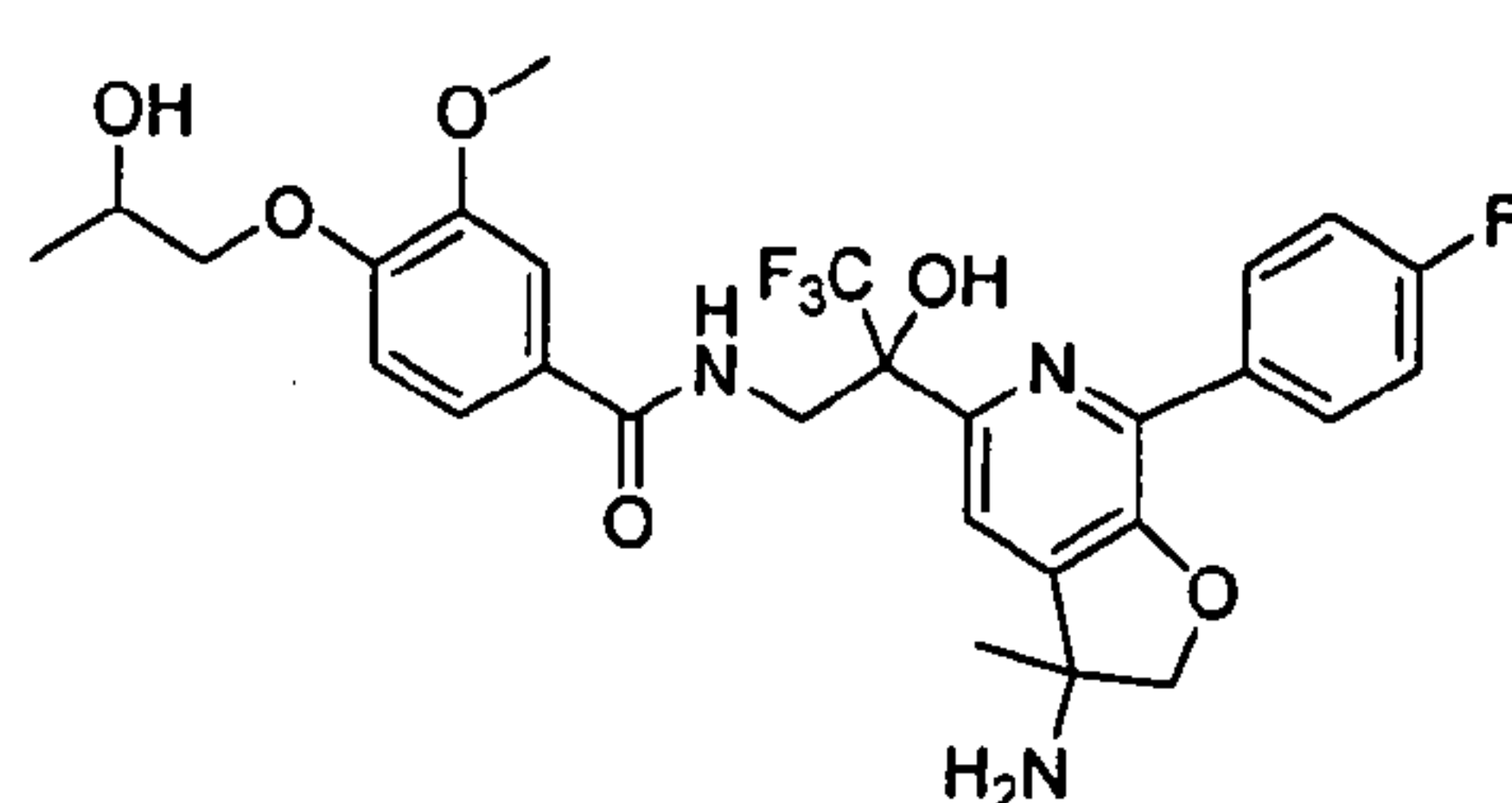
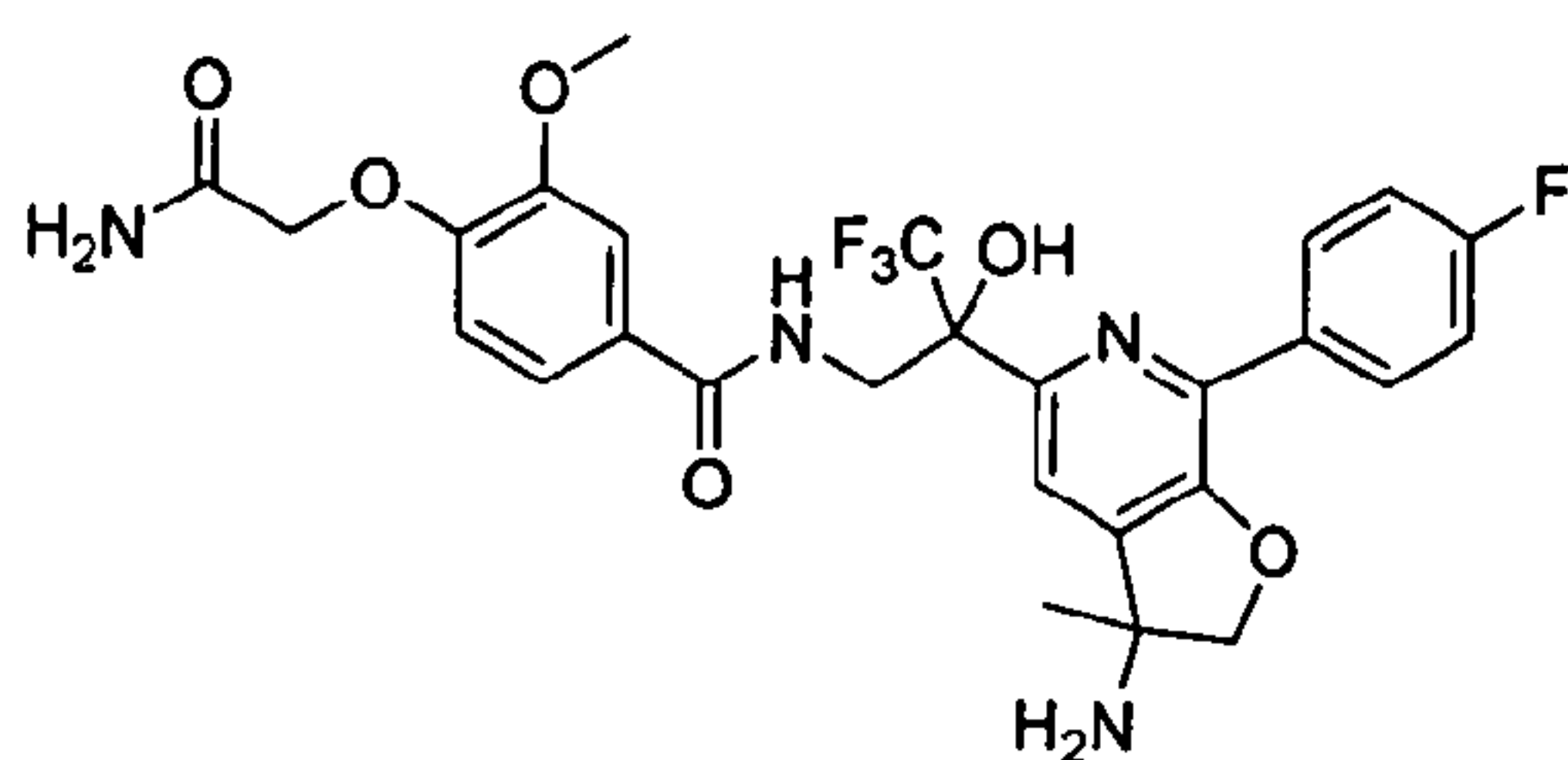
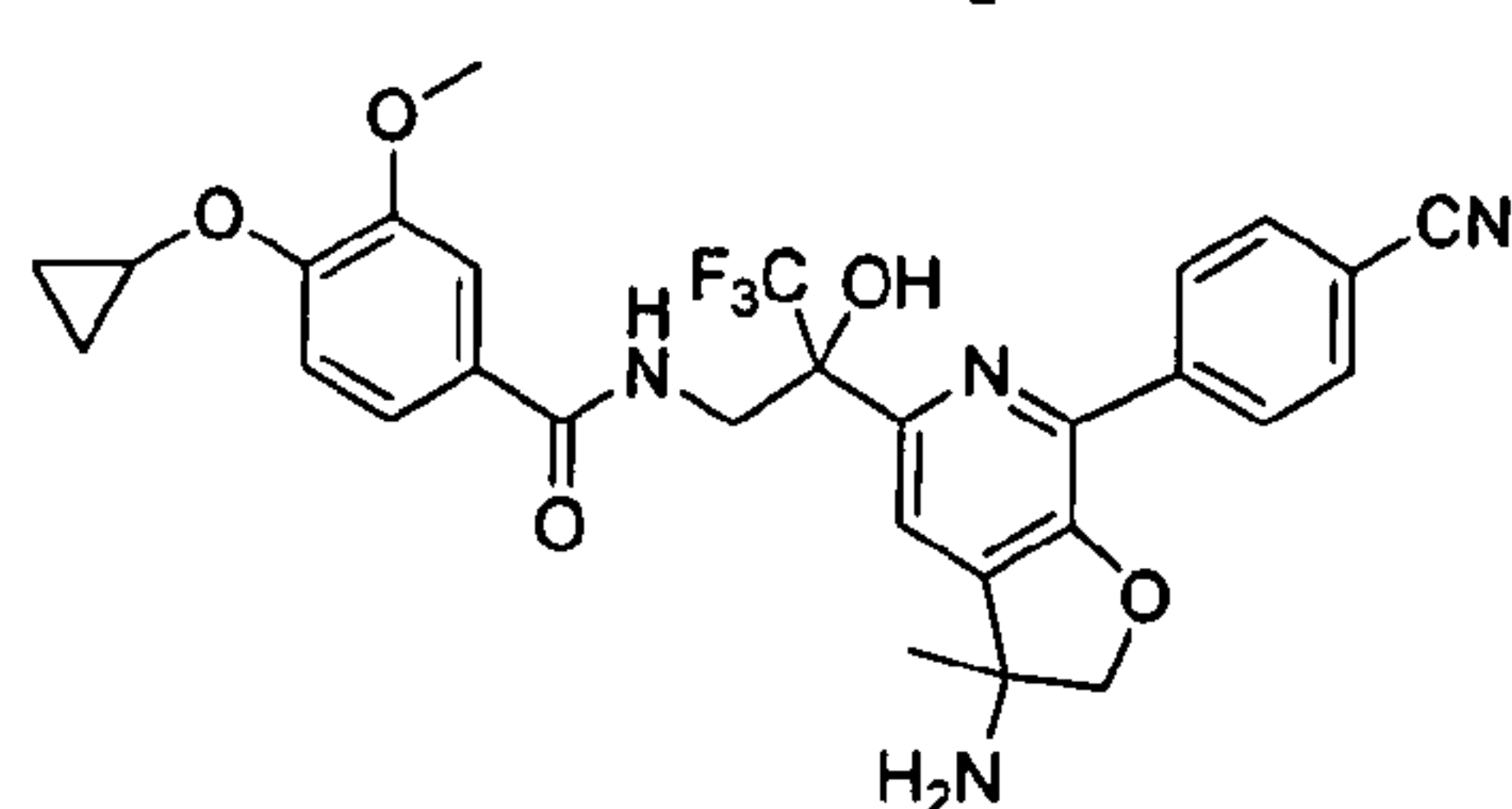
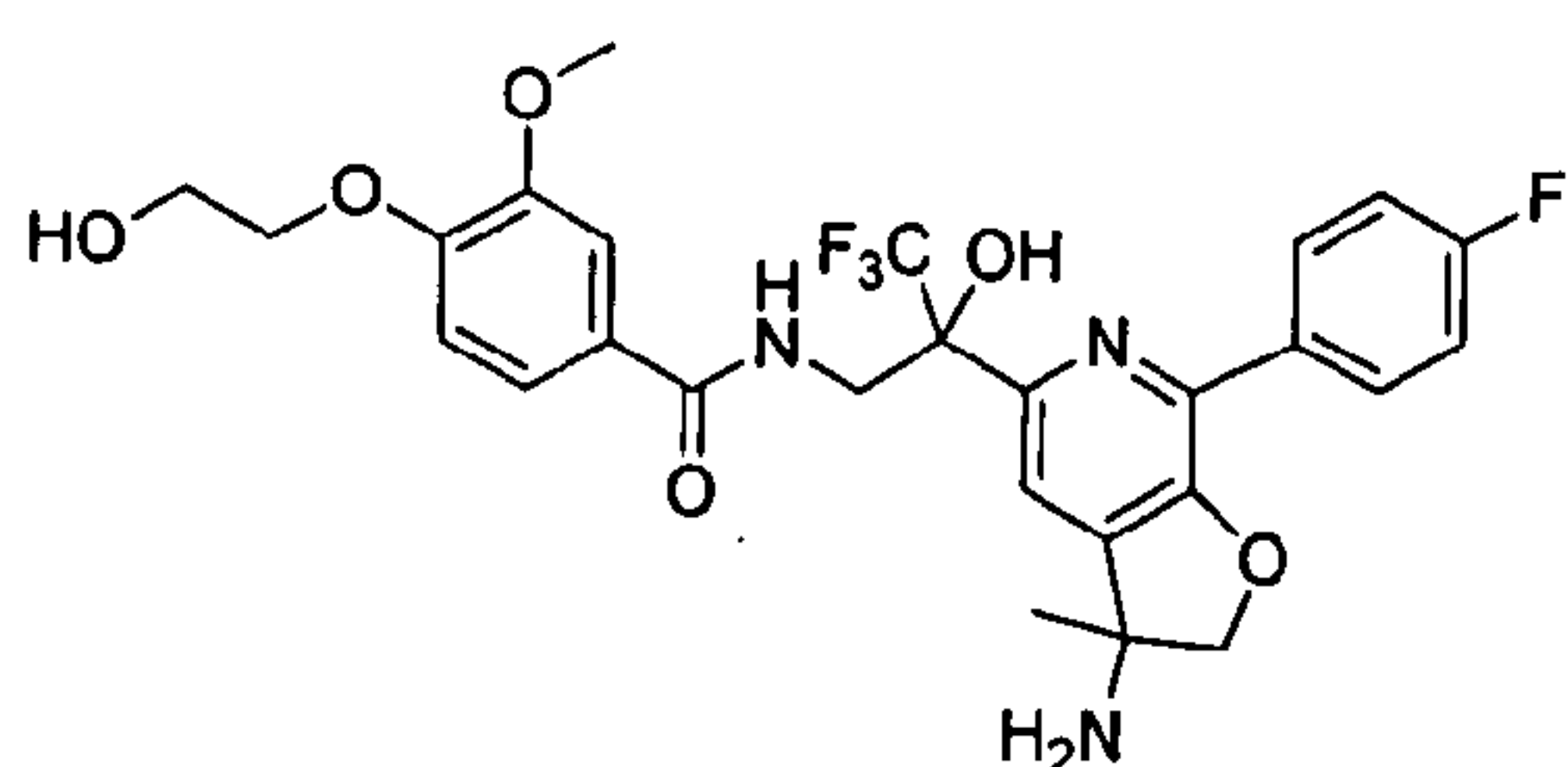
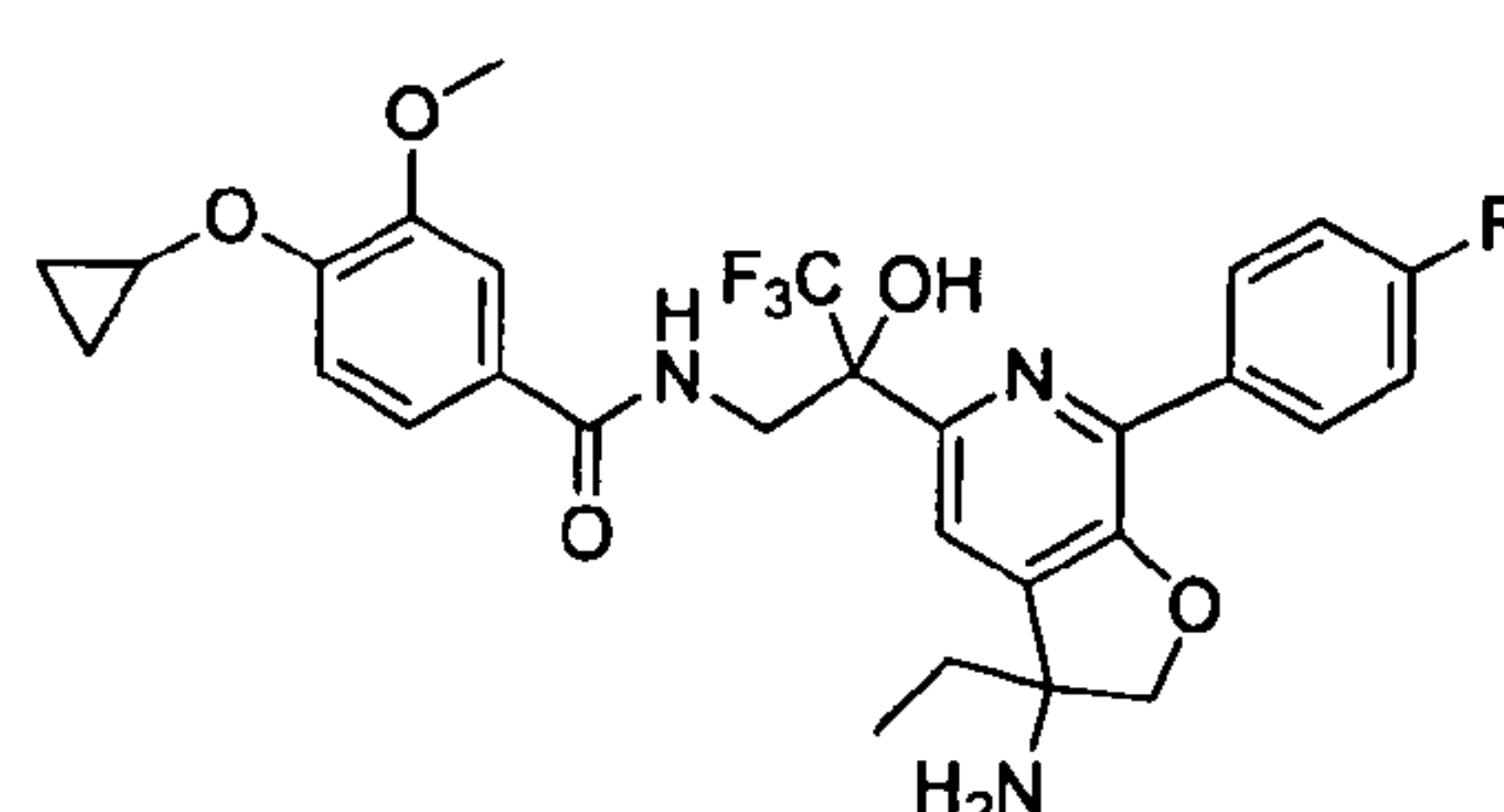
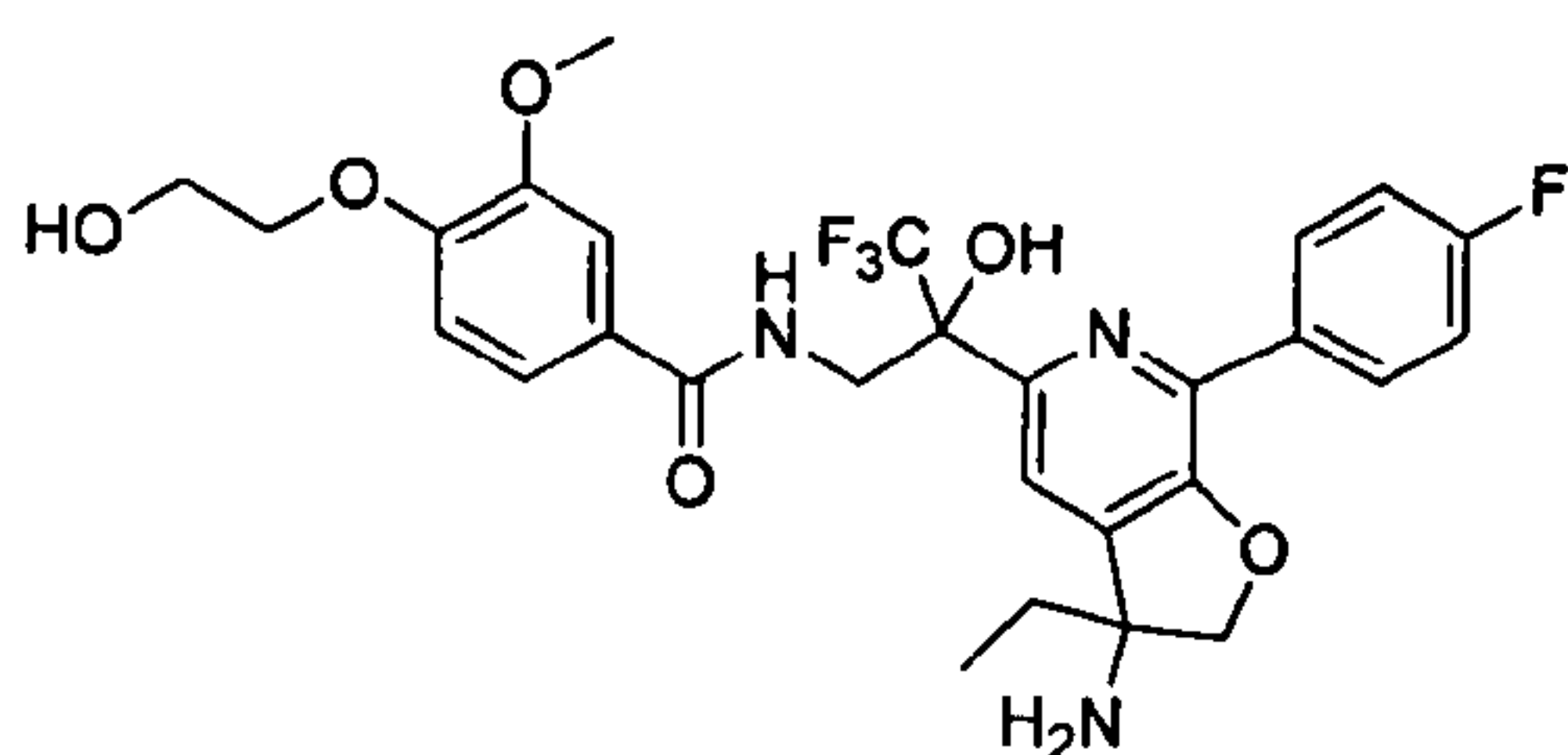
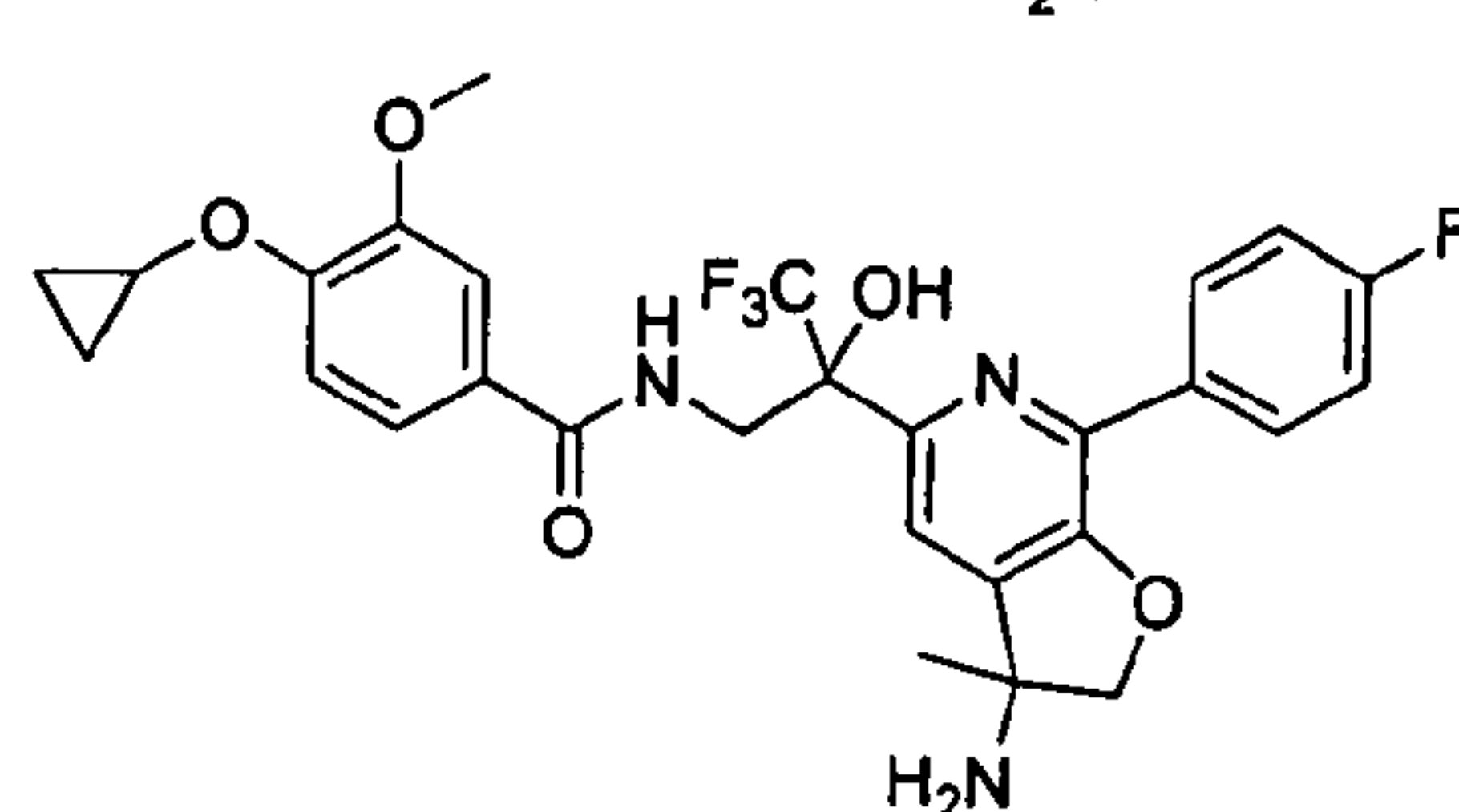
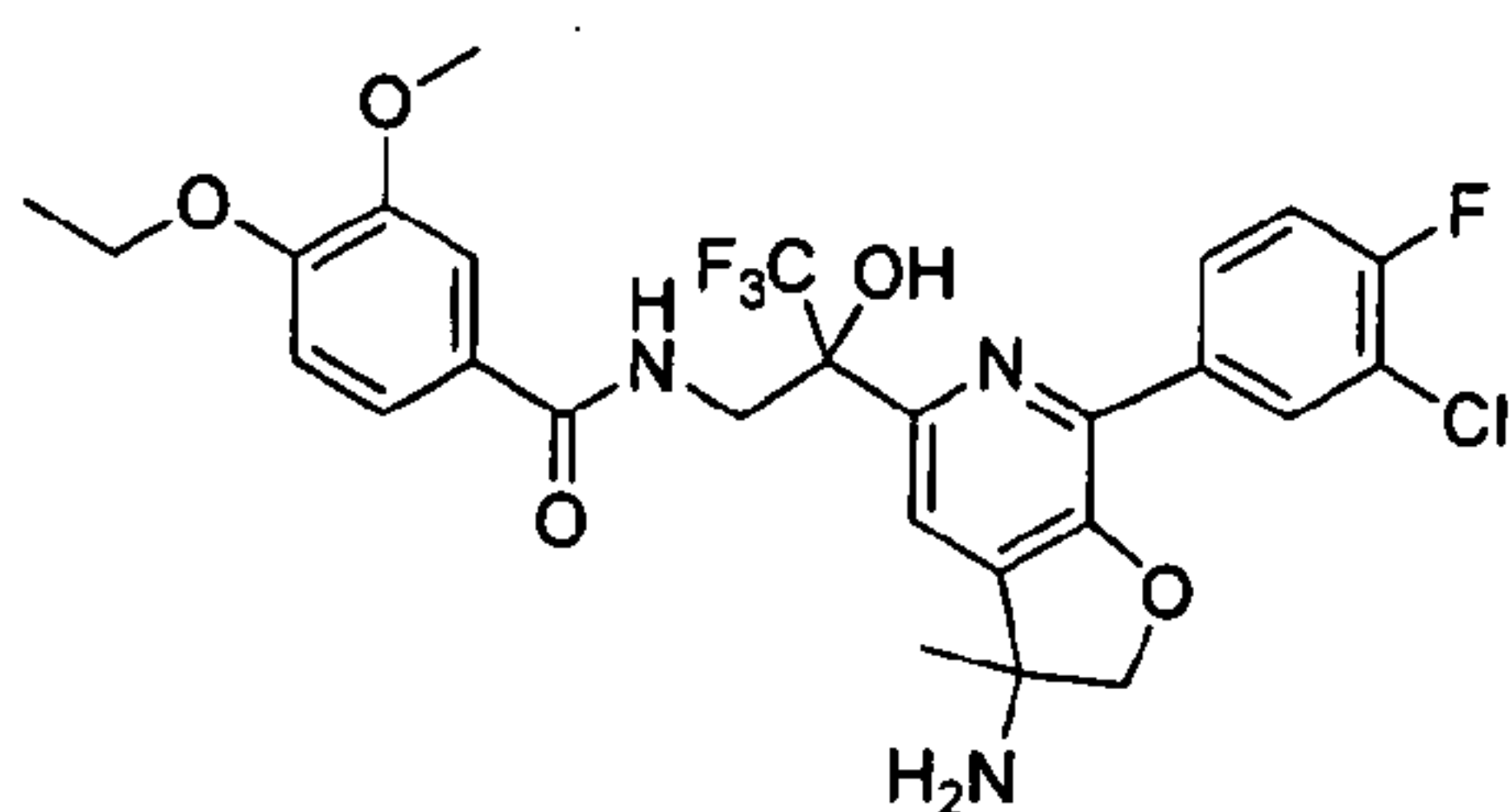
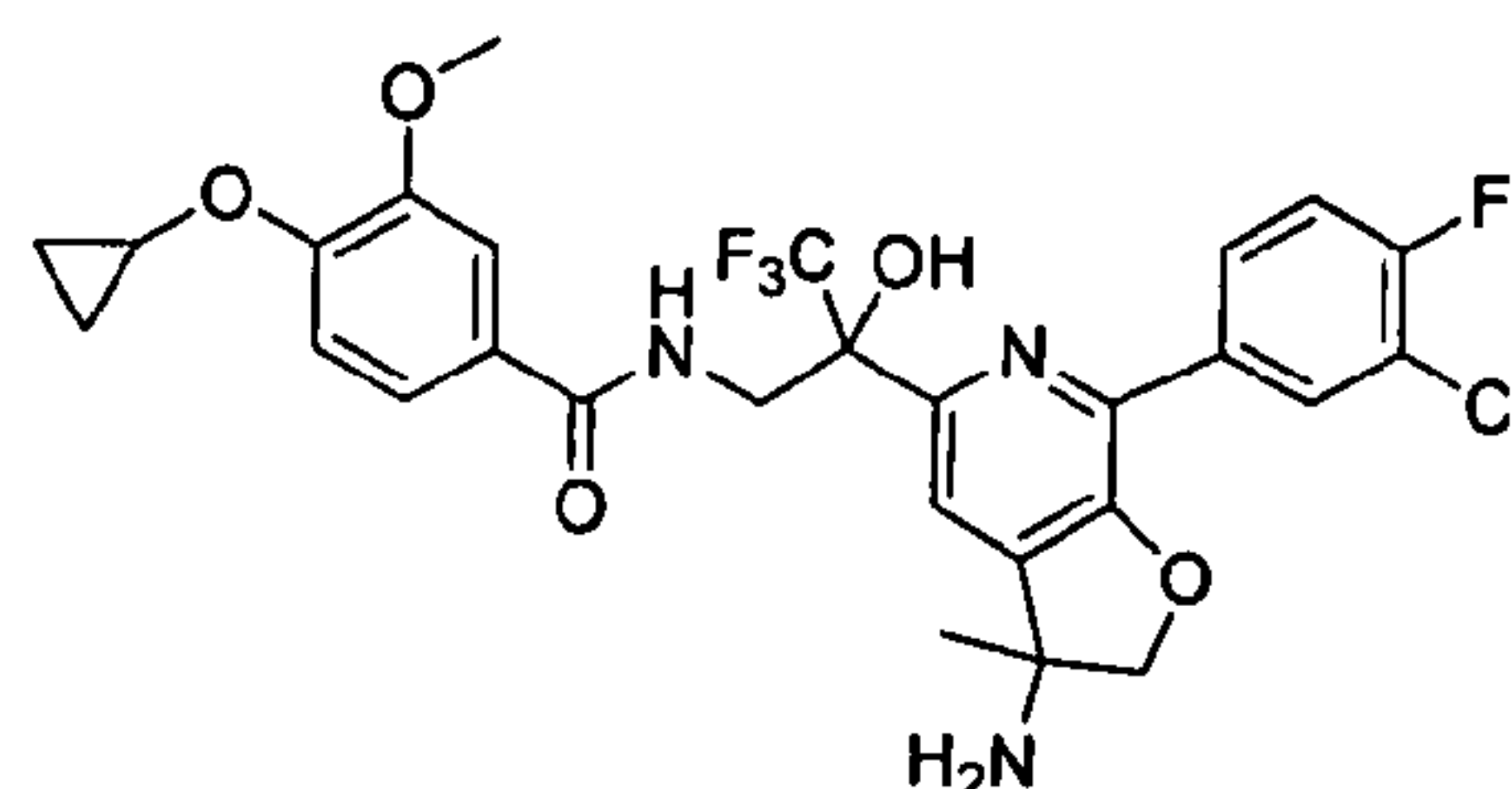
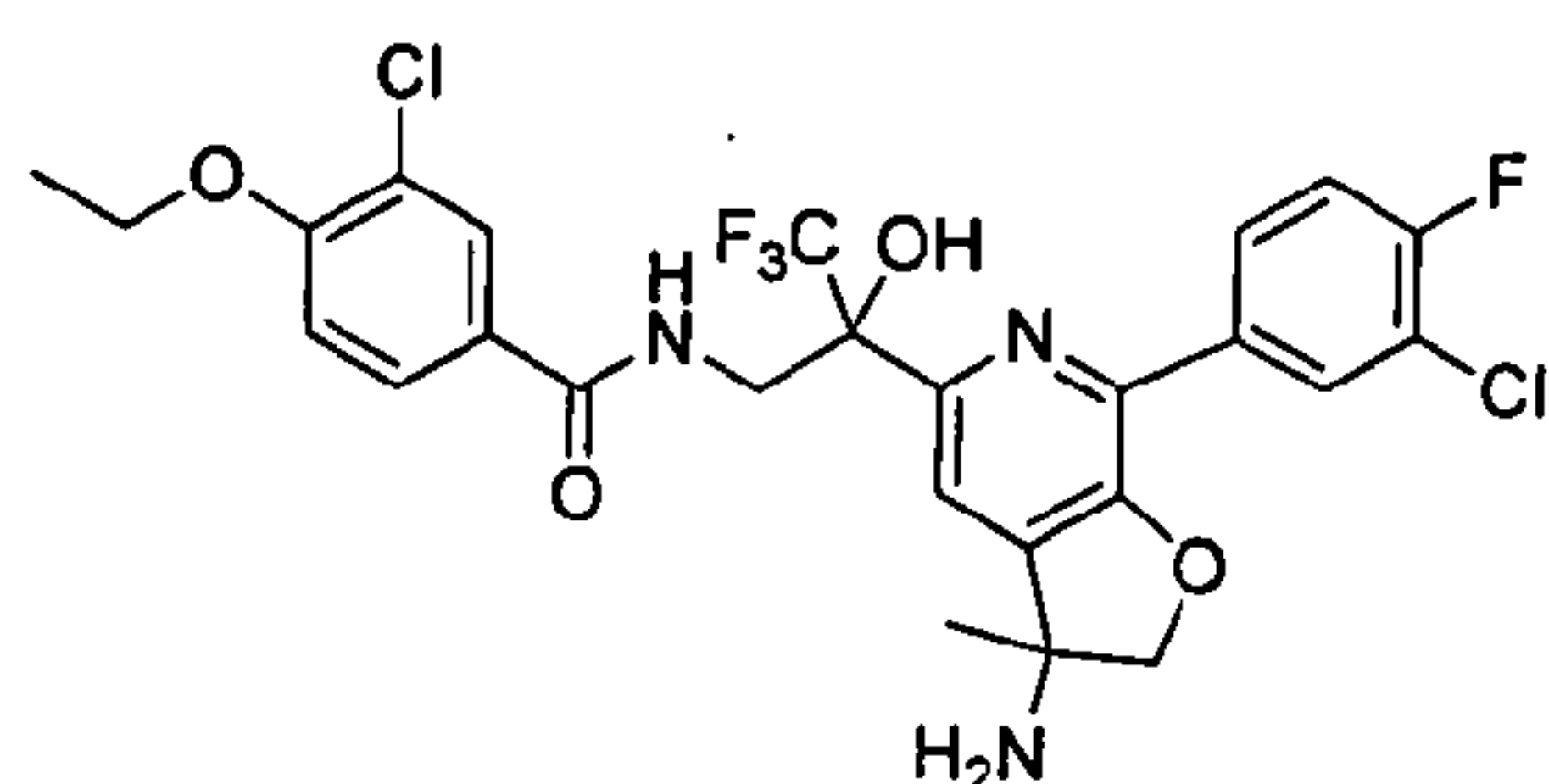


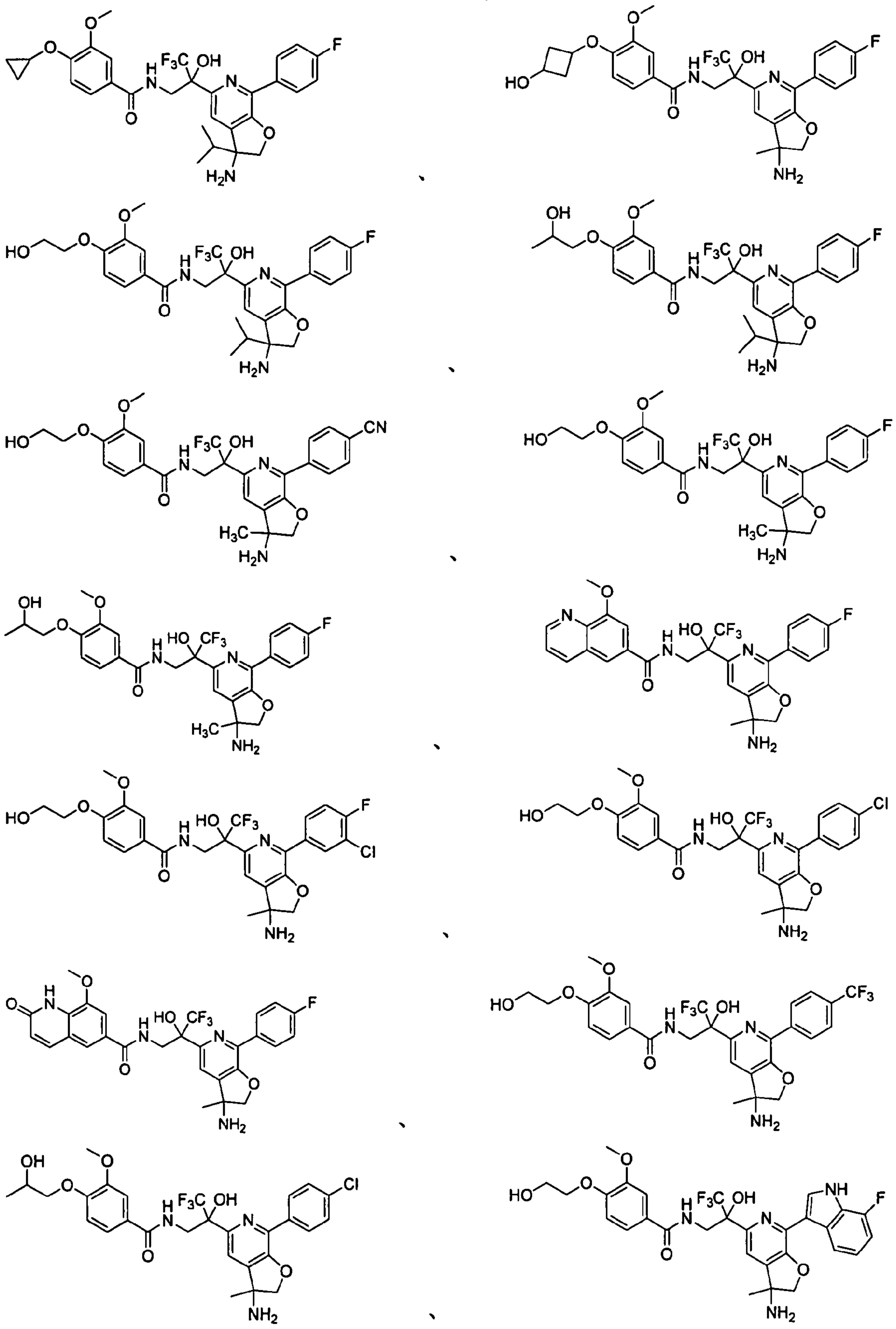
及

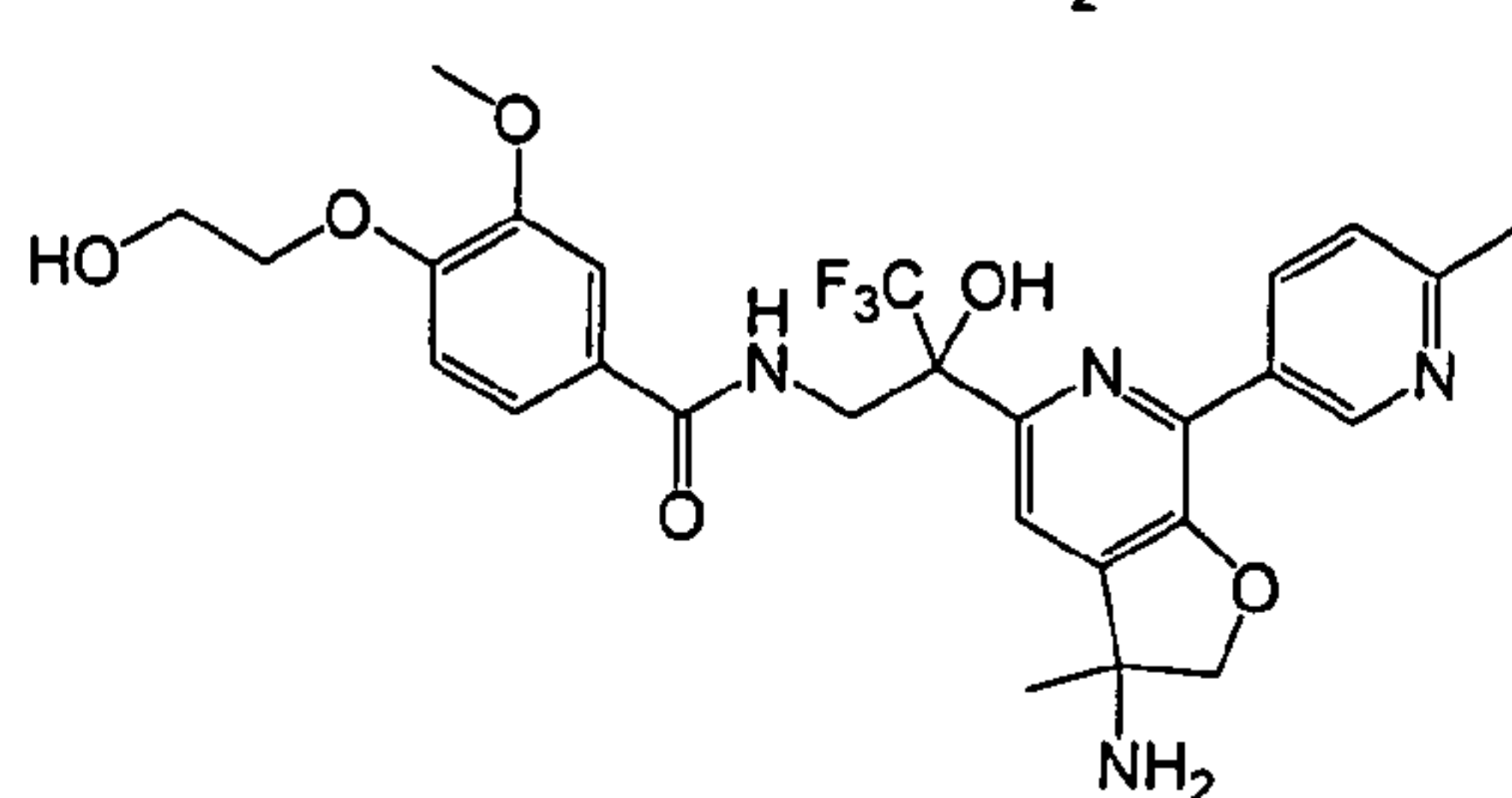
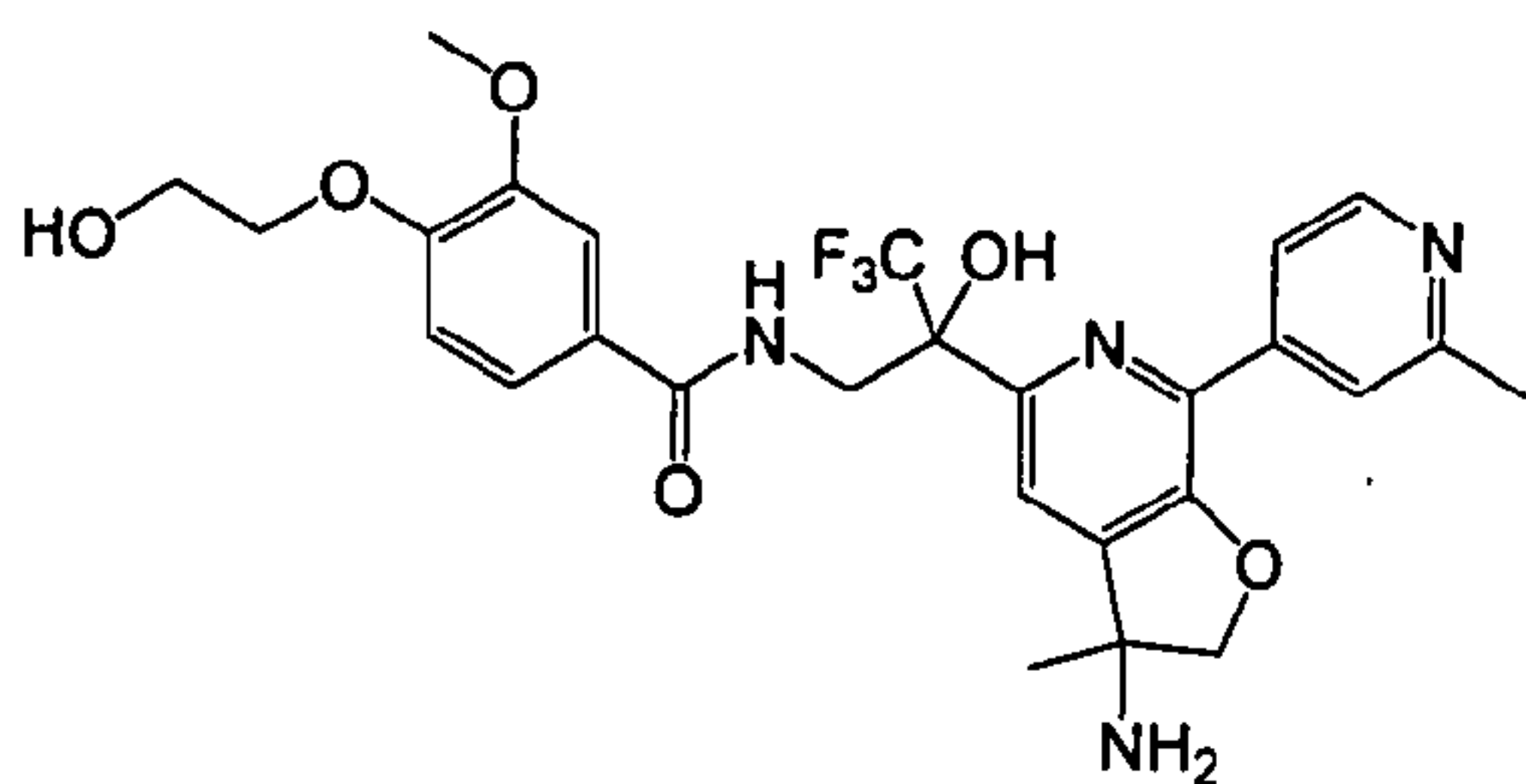
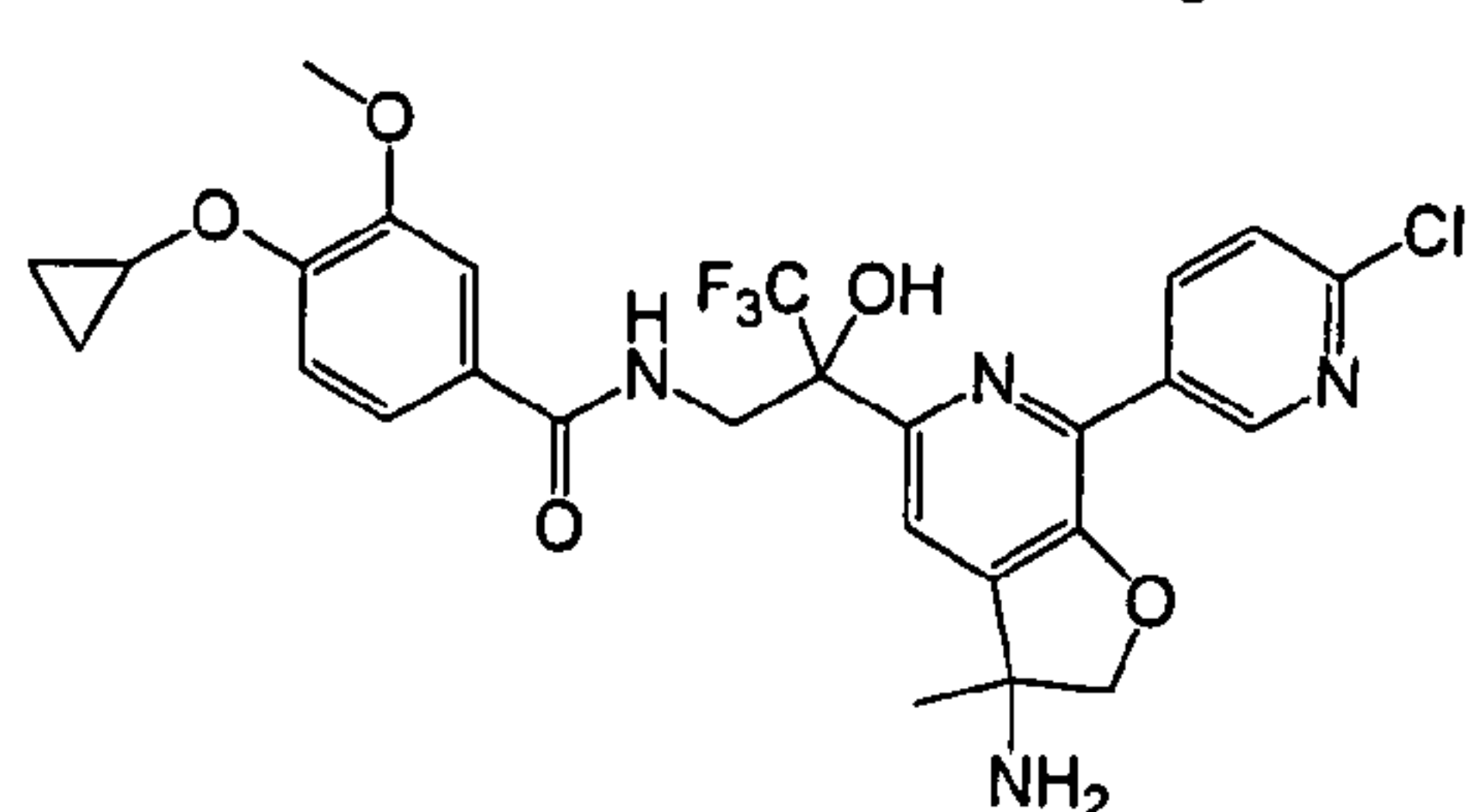
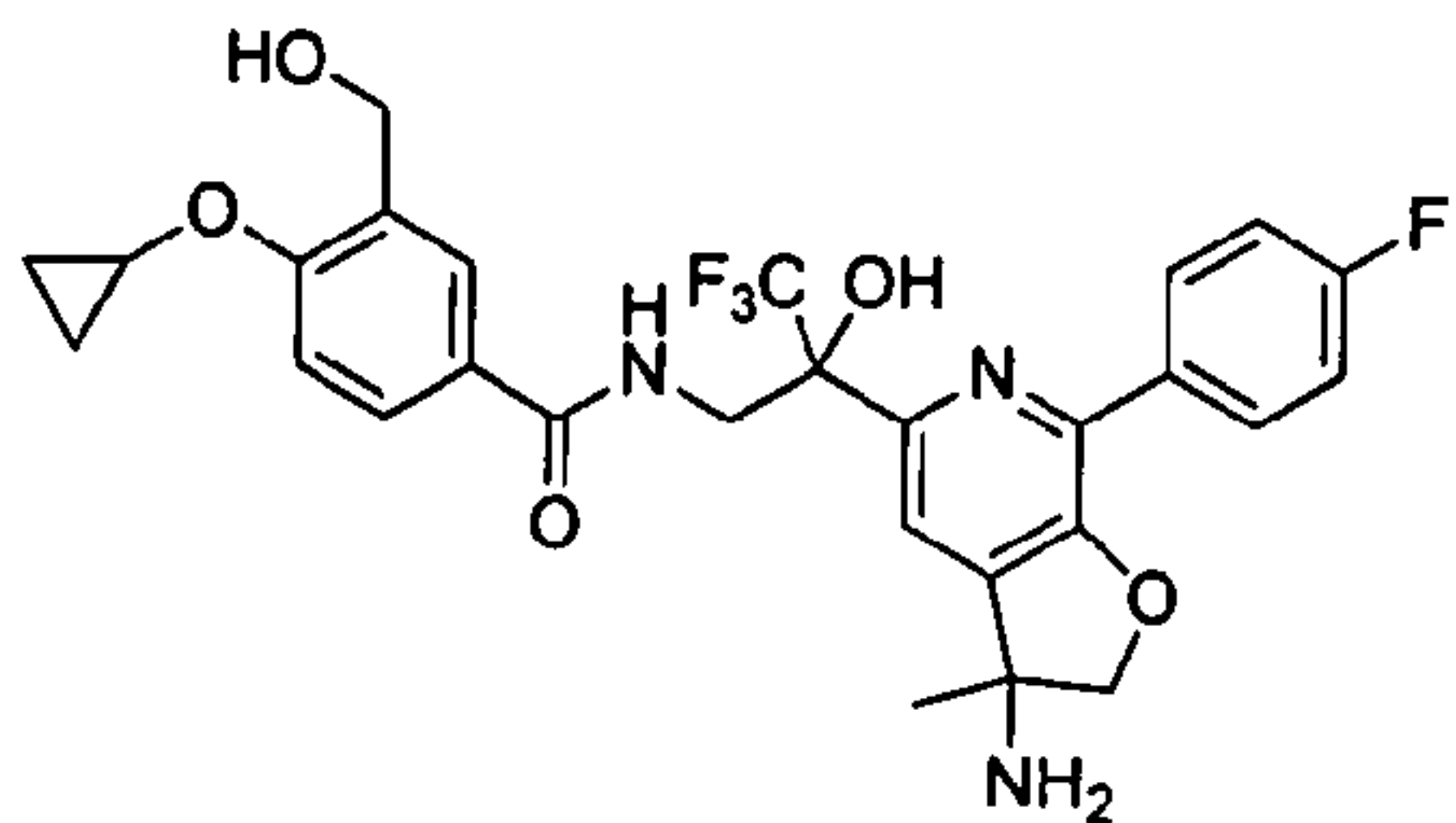
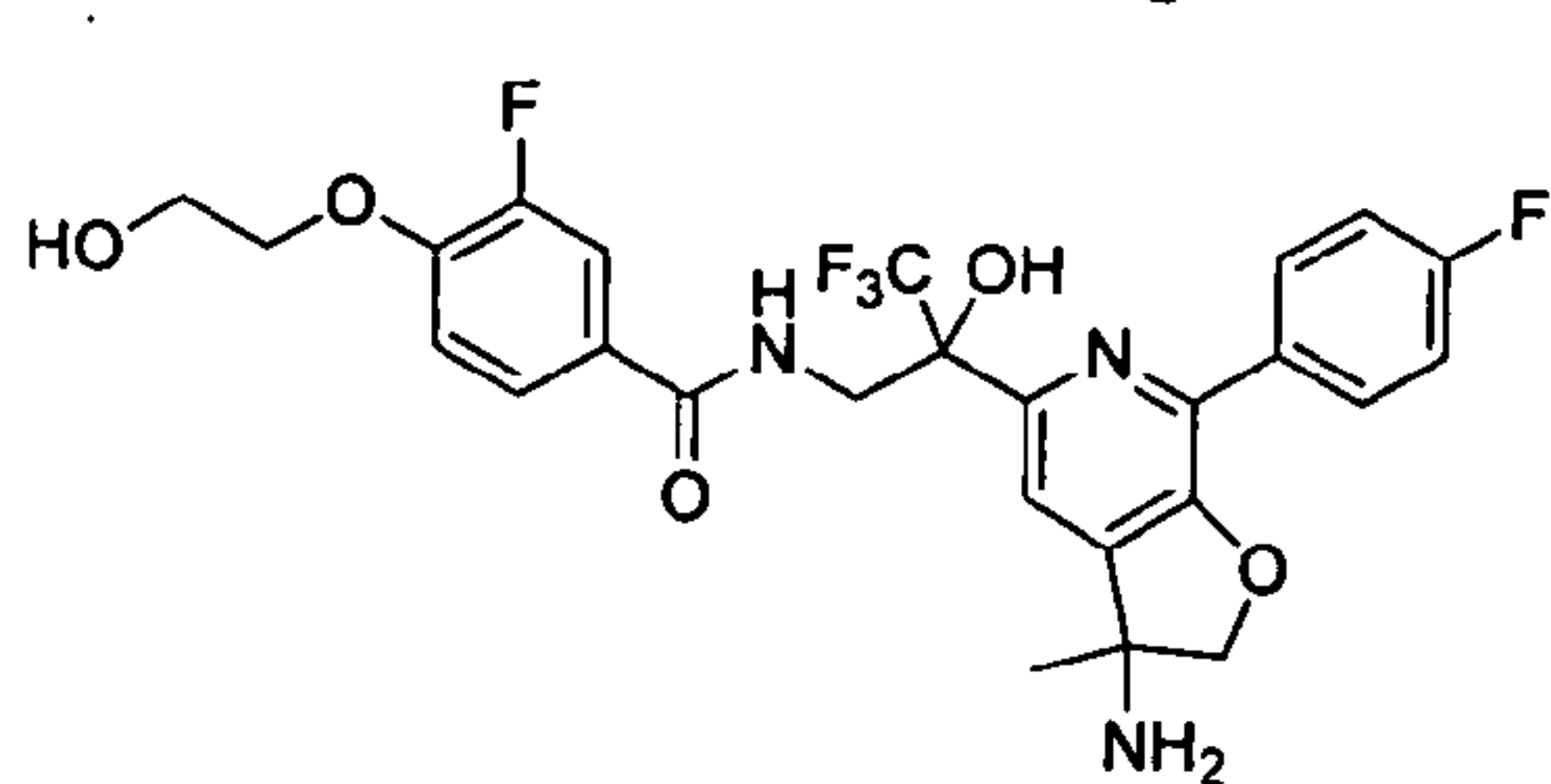
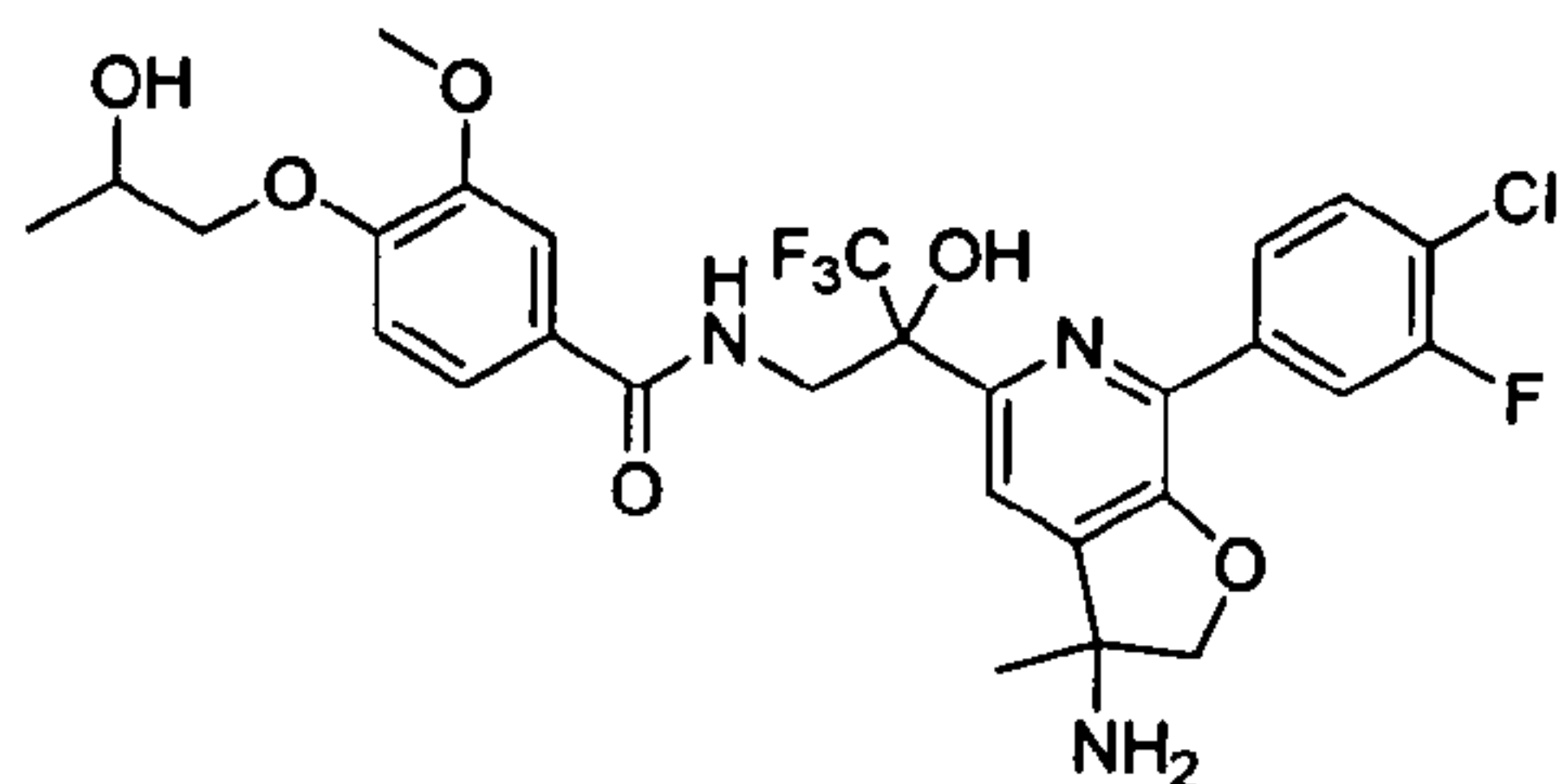
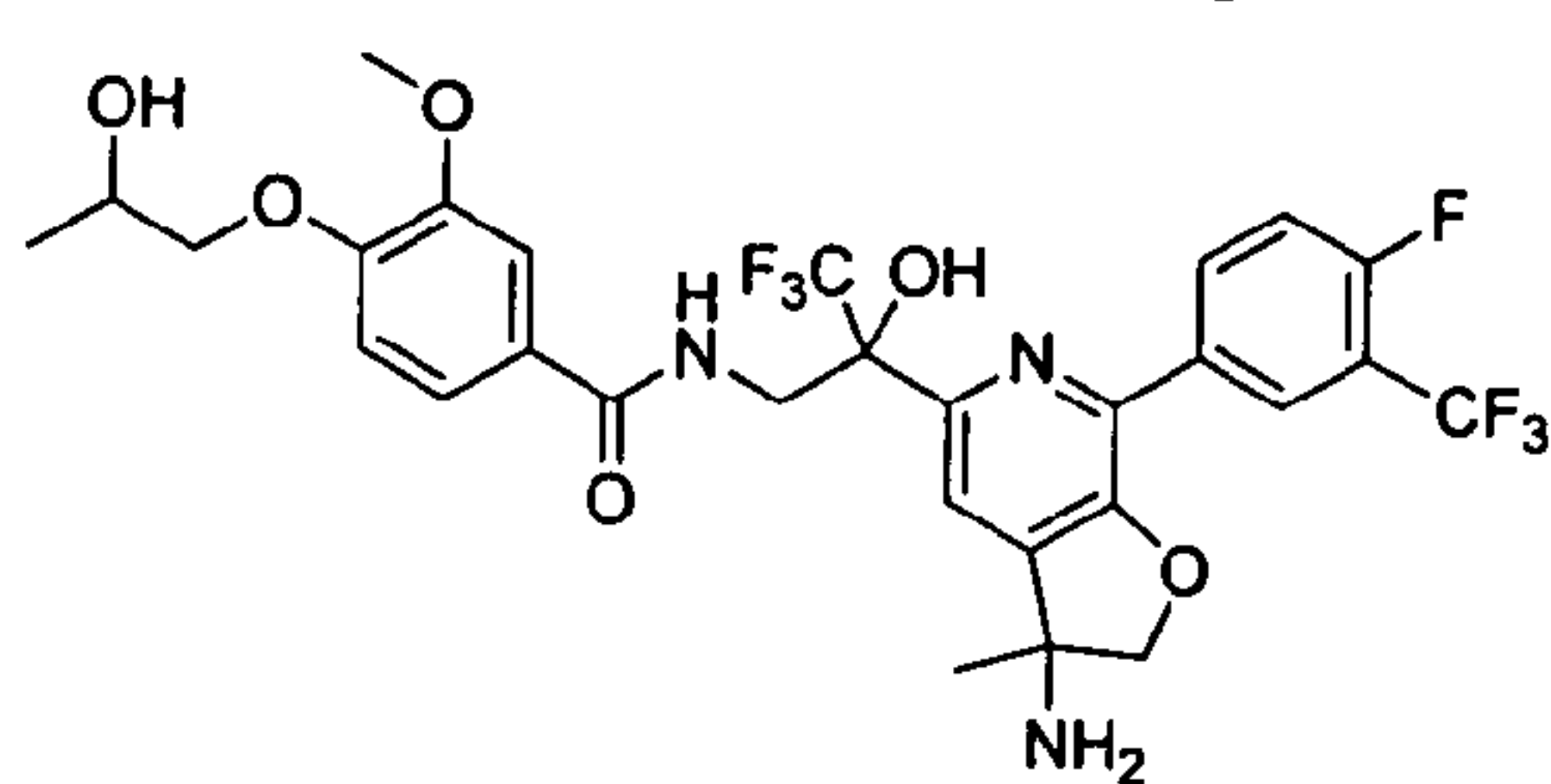
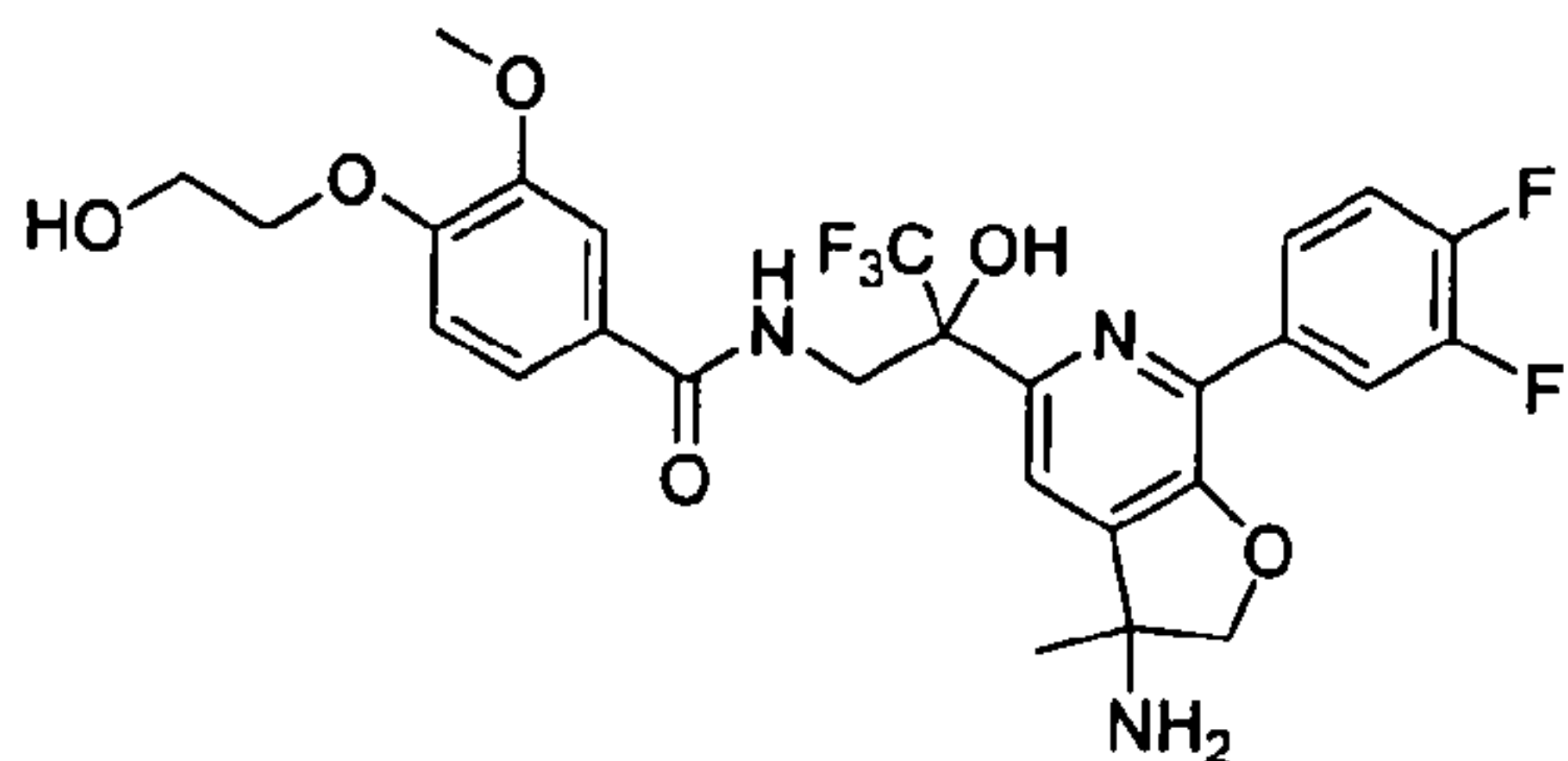
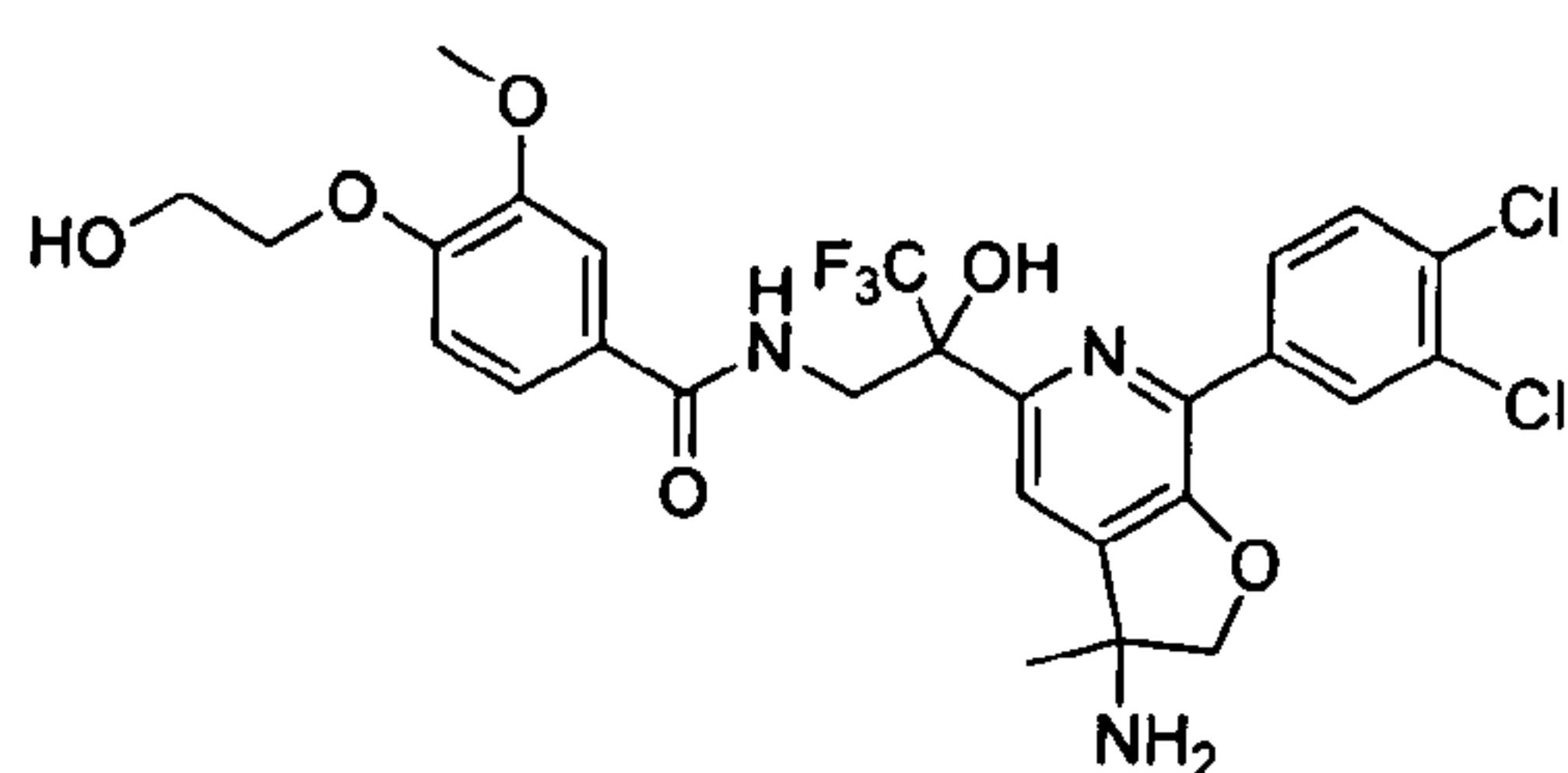
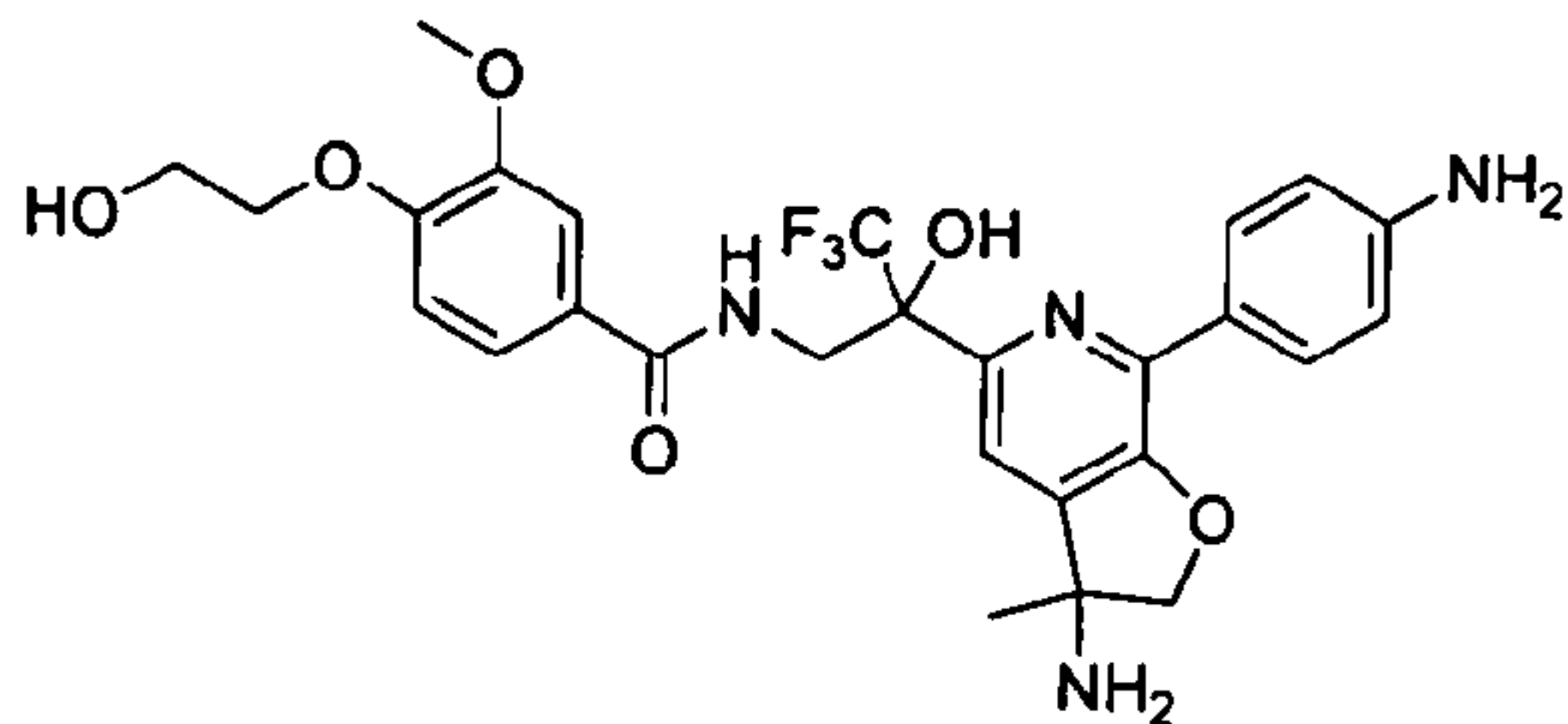
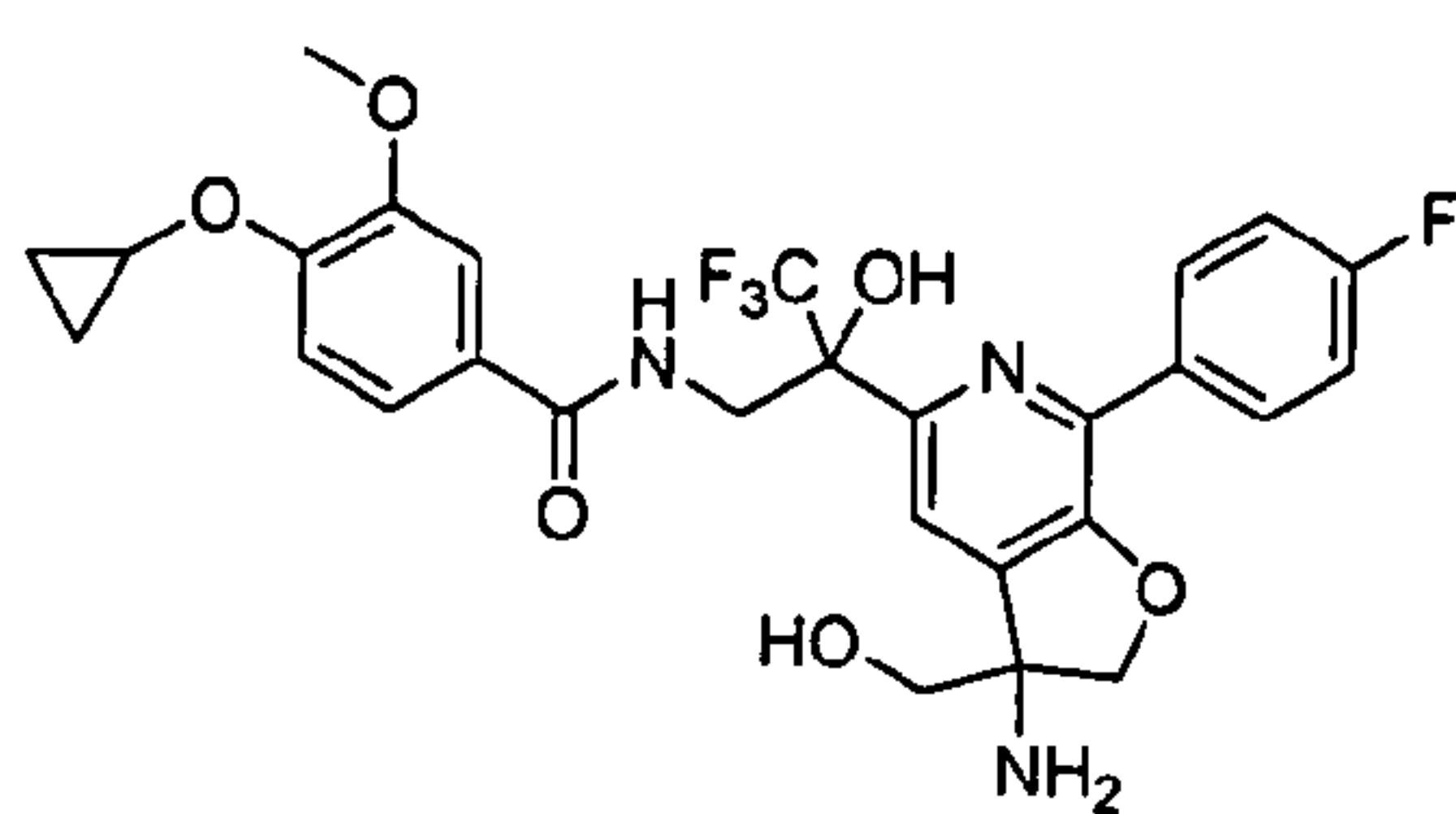
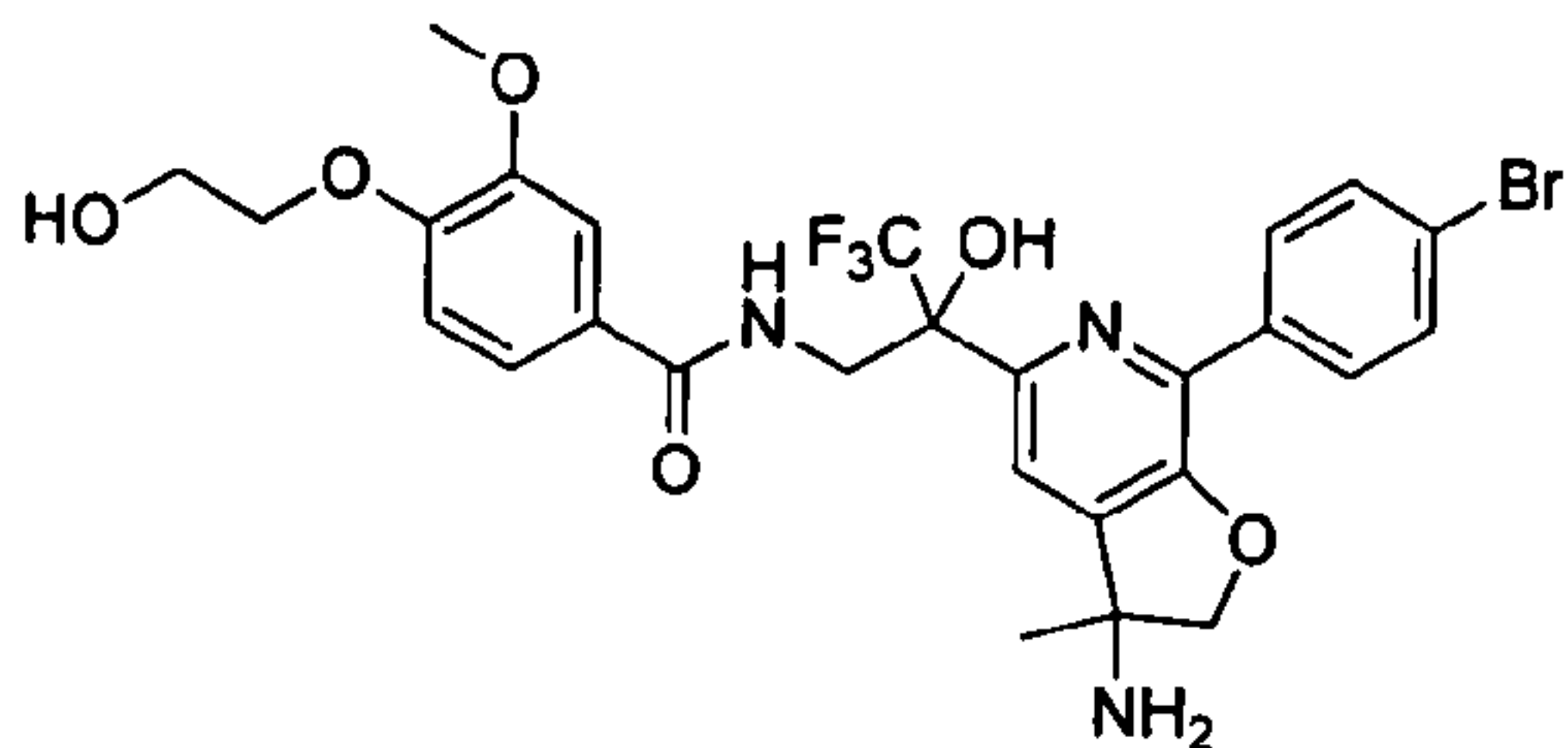
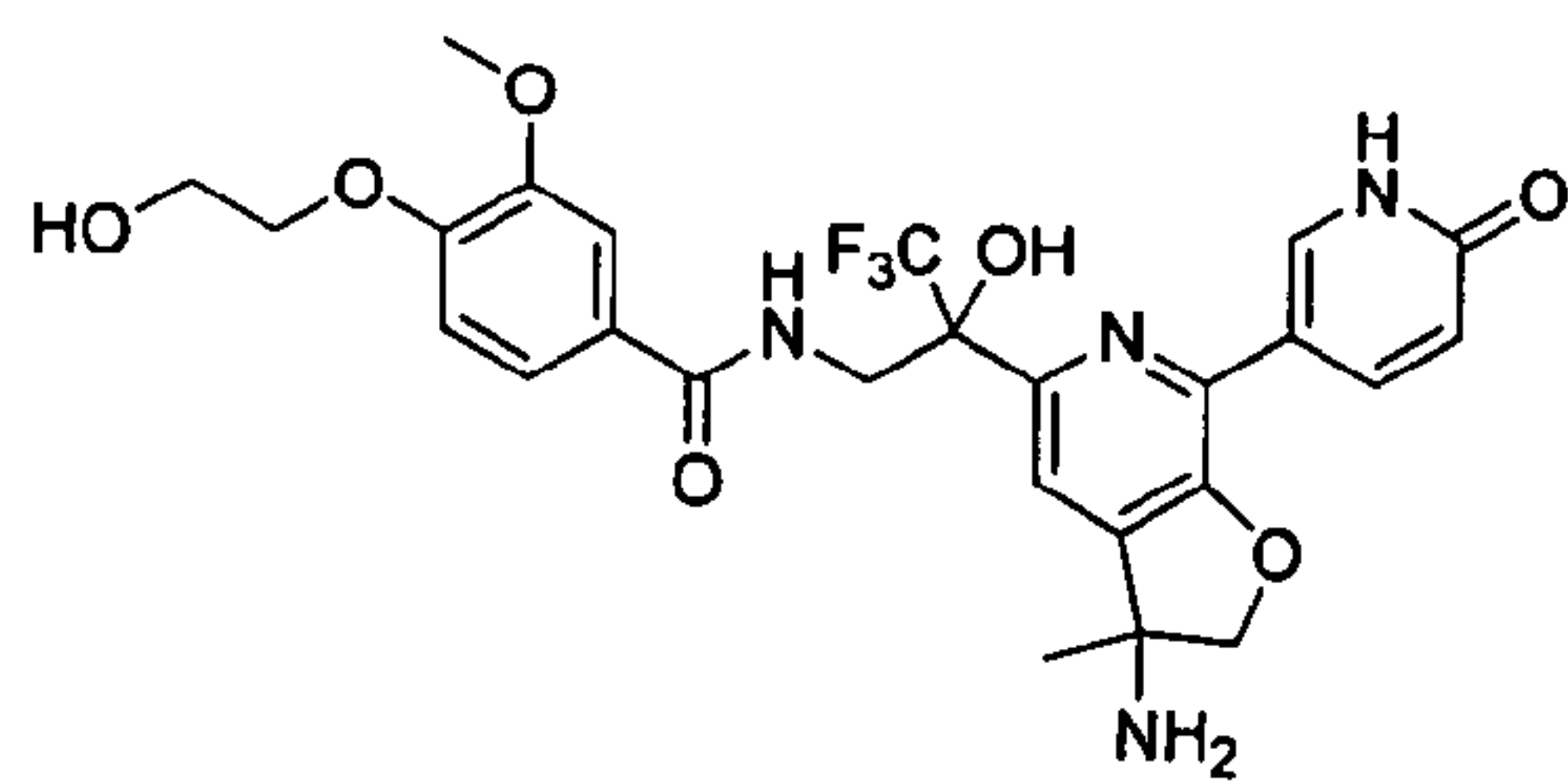
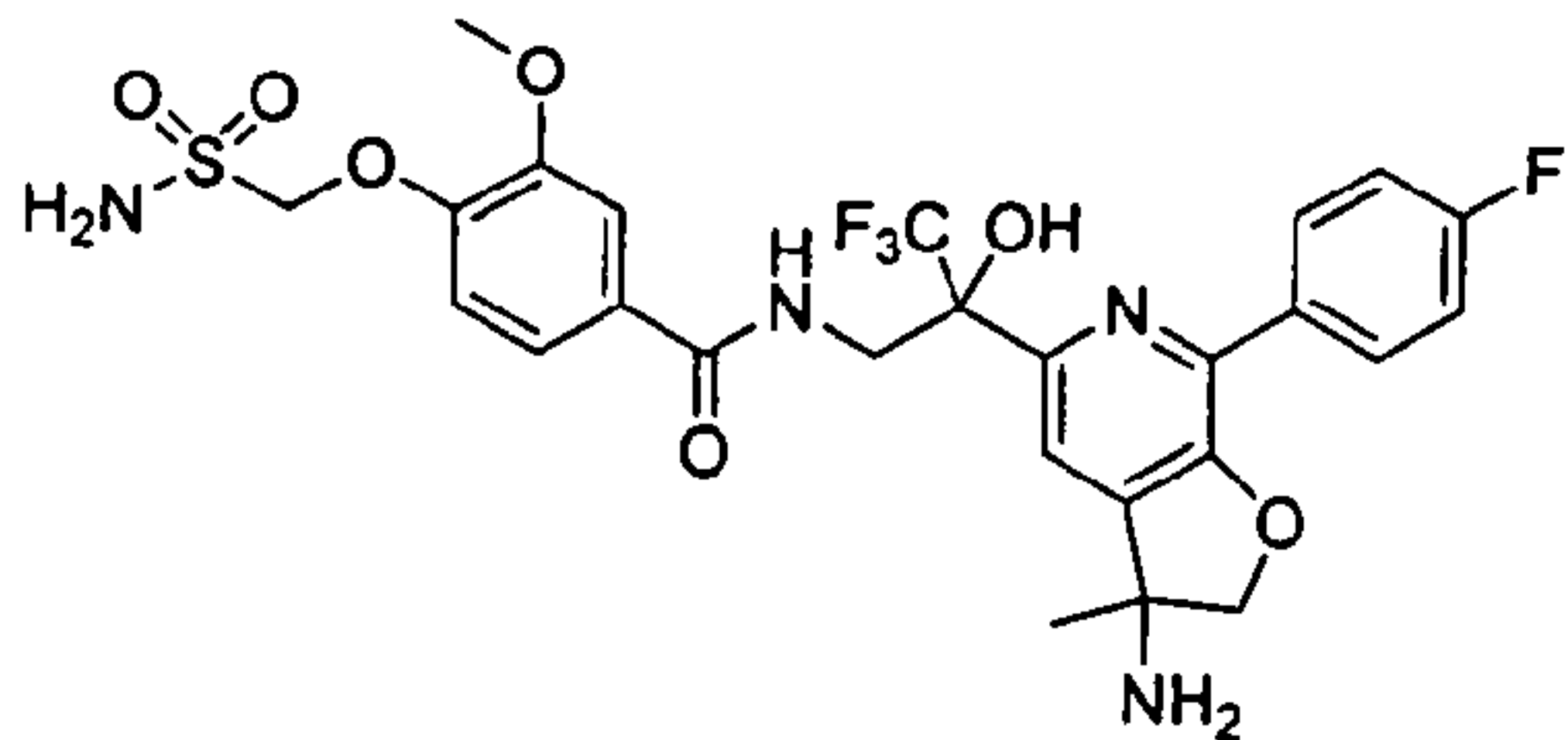


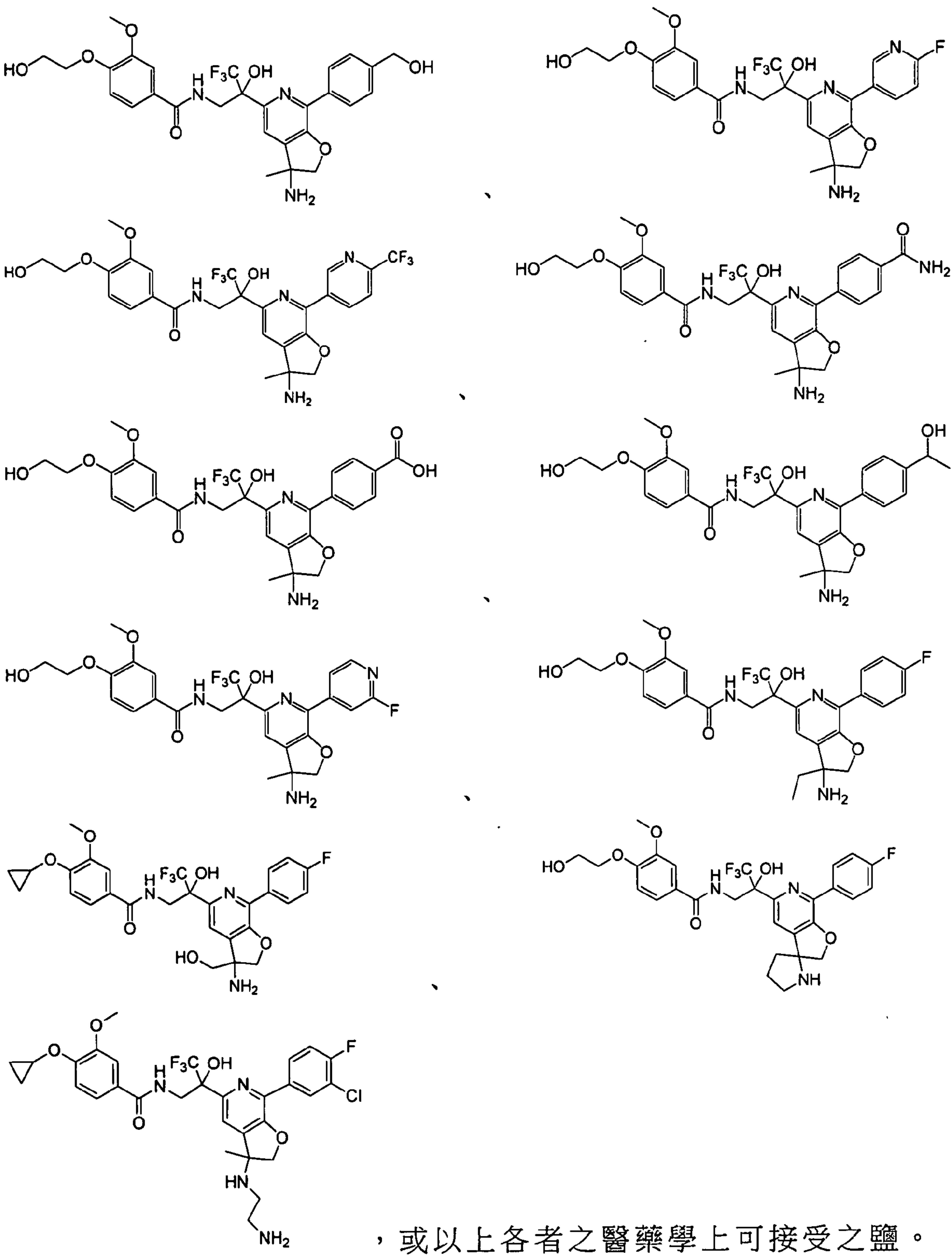
，或以上各者之醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不能為2014年2月27日公開之PCT公開案WO 2014/031784中所提供之化合物。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不能為2015年3月5日公開之美國公開案第2015/0065504號中所提供之化合物。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不能選自：





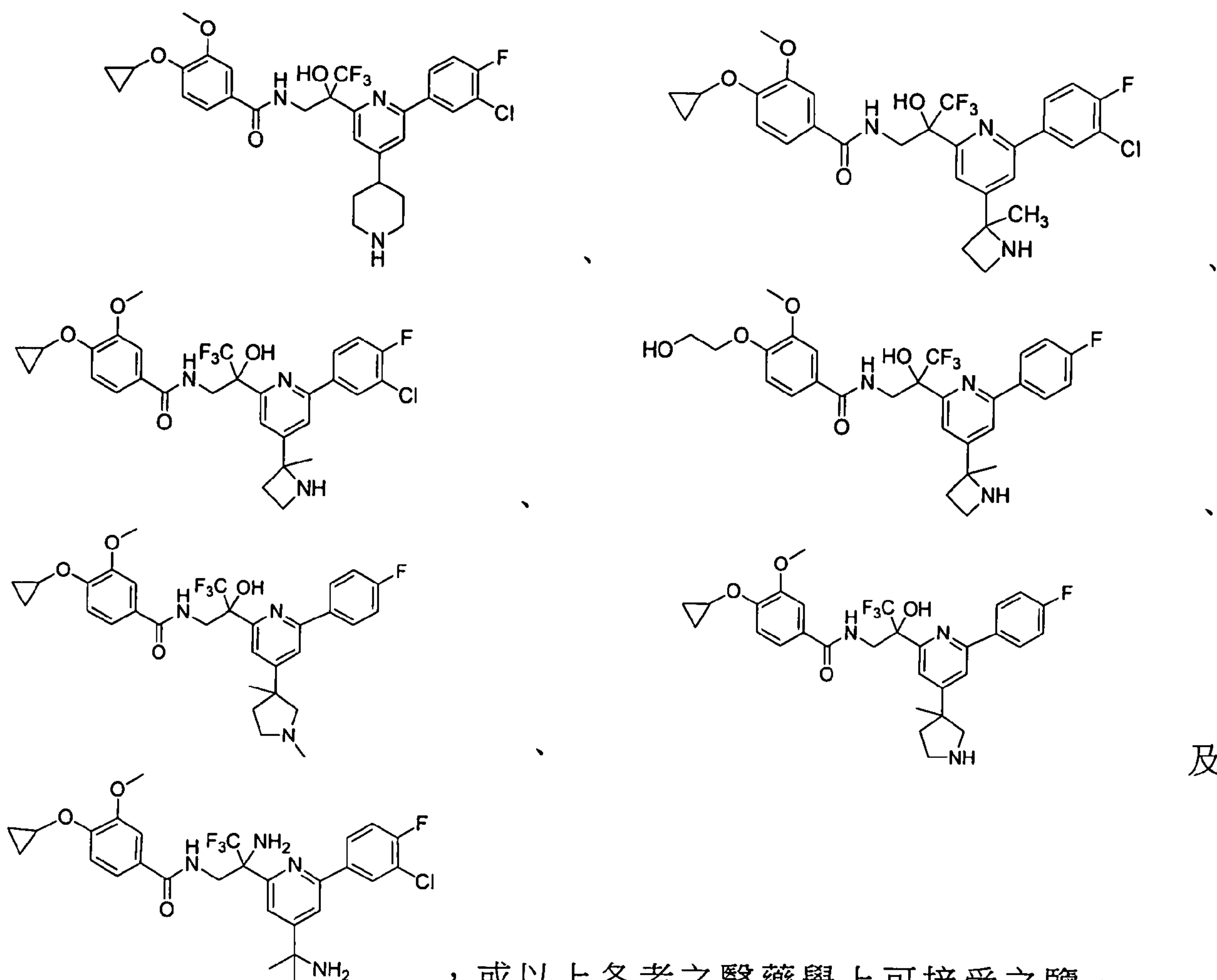




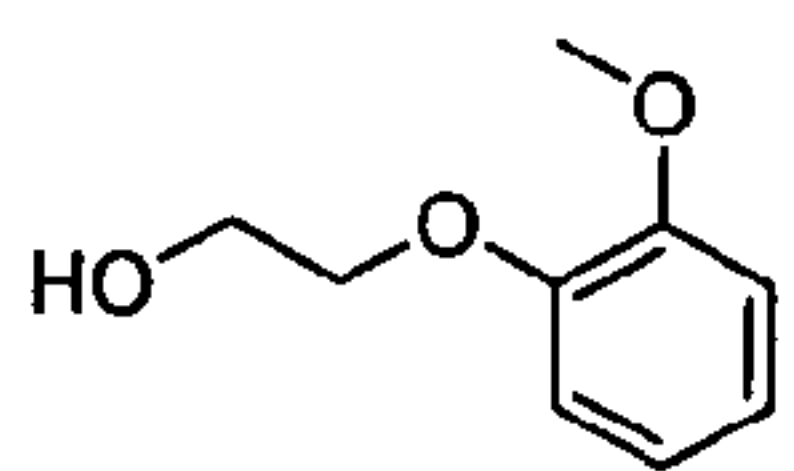
及

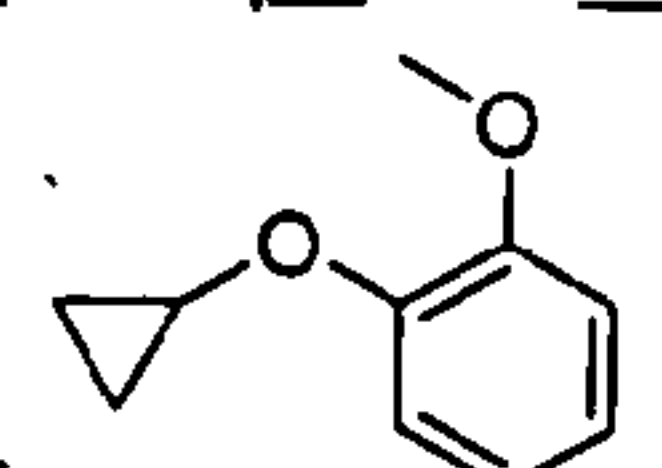
，或以上各者之醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不能選自：

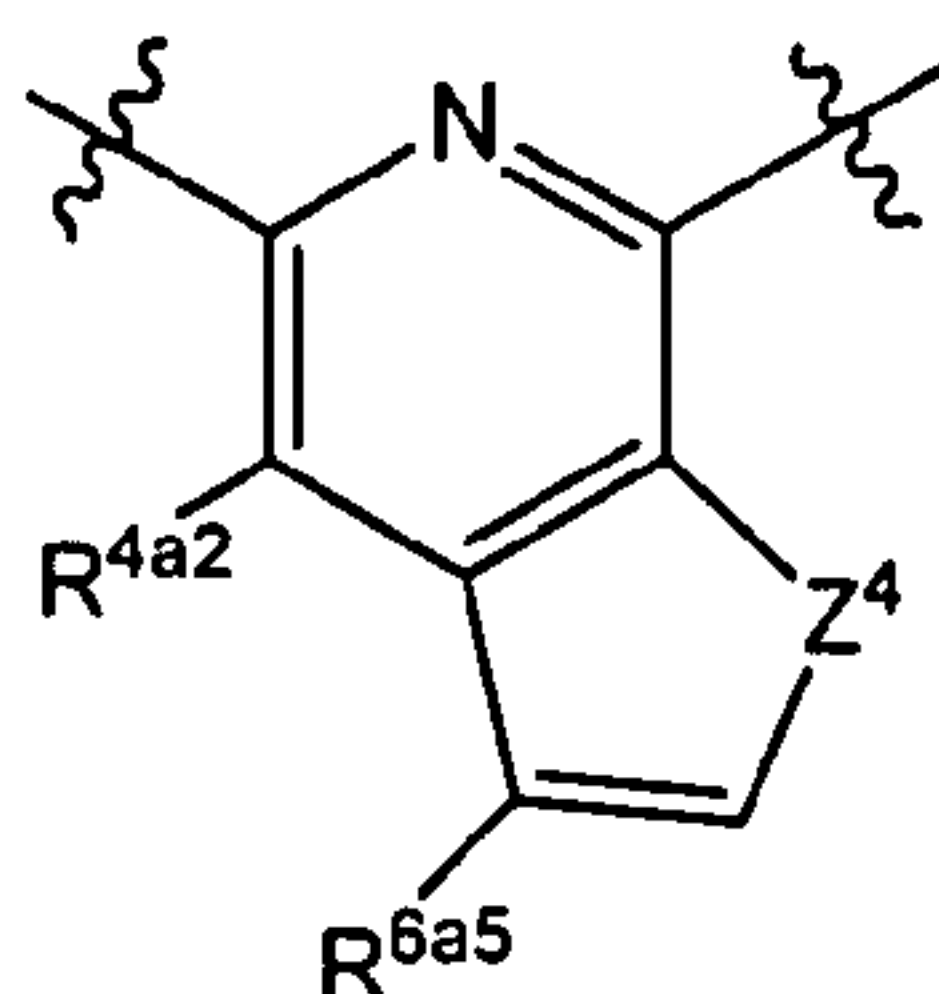


在一些實施例中，A不能為經單取代之苯基。舉例而言，A不能為經單氯取代之苯基、經單氟取代之苯基或經單羥基烷基取代之苯

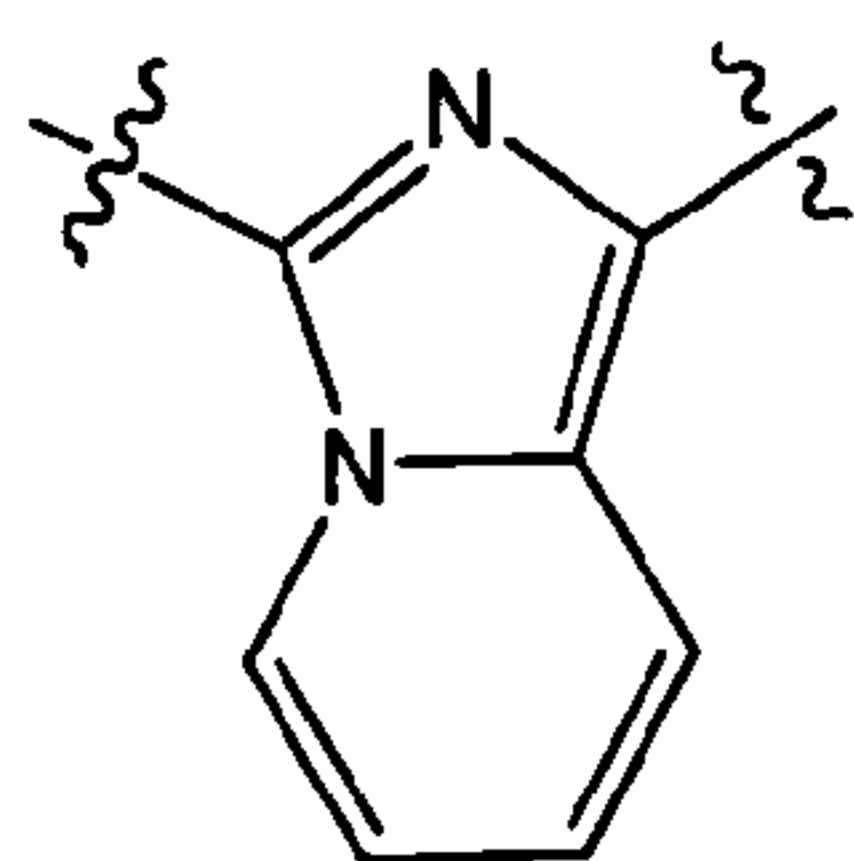
基。在一些實施例中，A不能為 。在一些實施例中，A不能

為 。在一些實施例中，Y不能為經單氯取代之苯基或經單溴取代之苯基。在一些實施例中，Y不能為經烷基取代之苯基(例如經C₁₋₄烷基取代之苯基)、經鹵烷基取代之苯基(例如經CF₃取代之苯基)、經胺基取代之苯基、經C-醯胺基取代之苯基(諸如經-C(=O)NH₂取代之苯基)、C-羧基苯基(例如經-C(=O)OH取代之苯基)或經羥基烷基取代之苯基(諸如經-CH(OH)CH₃取代之苯基)。在一些實施例中，Y不能為經二取代之苯基。舉例而言，Y不能為經二鹵素取代之苯基。在一些實

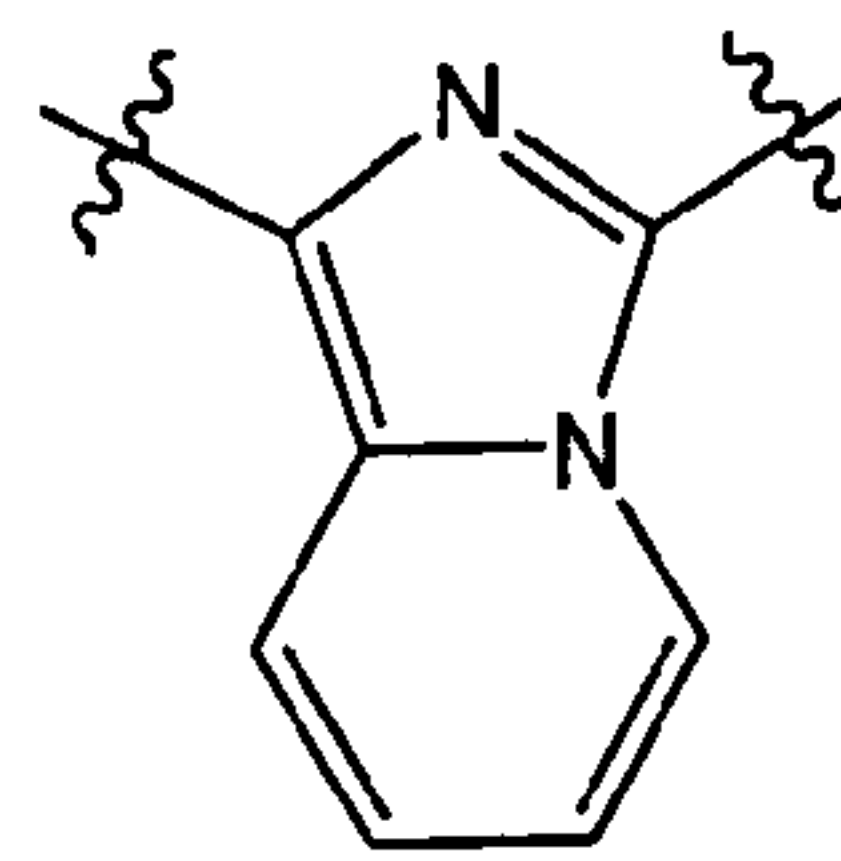
施例中，Y不能為視情況經取代之雜芳基(例如視情況經取代之吡啶或視情況經取代之吡啶)。在一些實施例中，Y不能為經單取代之雜芳基(例如，經單取代之雜芳基，其中取代基為C₁₋₄烷基、胺基、鹵烷基(諸如CF₃)、C-醯胺基(諸如-C(=O)NH₂)、C-羧基(諸如-C(=O)OH)或鹵素)。在其他實施例中，Y不能為視情況經取代之雜環基(諸如視情況經取代之吡啶-2-酮)。在一些實施例中，Y不能為經單取代之雜環基。舉例而言，Y不能為經單取代之雜芳基，其中取代基為C₁₋₄烷基、胺基、鹵烷基(諸如CF₃)、C-醯胺基(諸如-C(=O)NH₂)、C-羧基(諸如-C(=O)OH)或鹵素。在一些實施例中，Z²不能為O。在一些實施例



中，L¹不能為

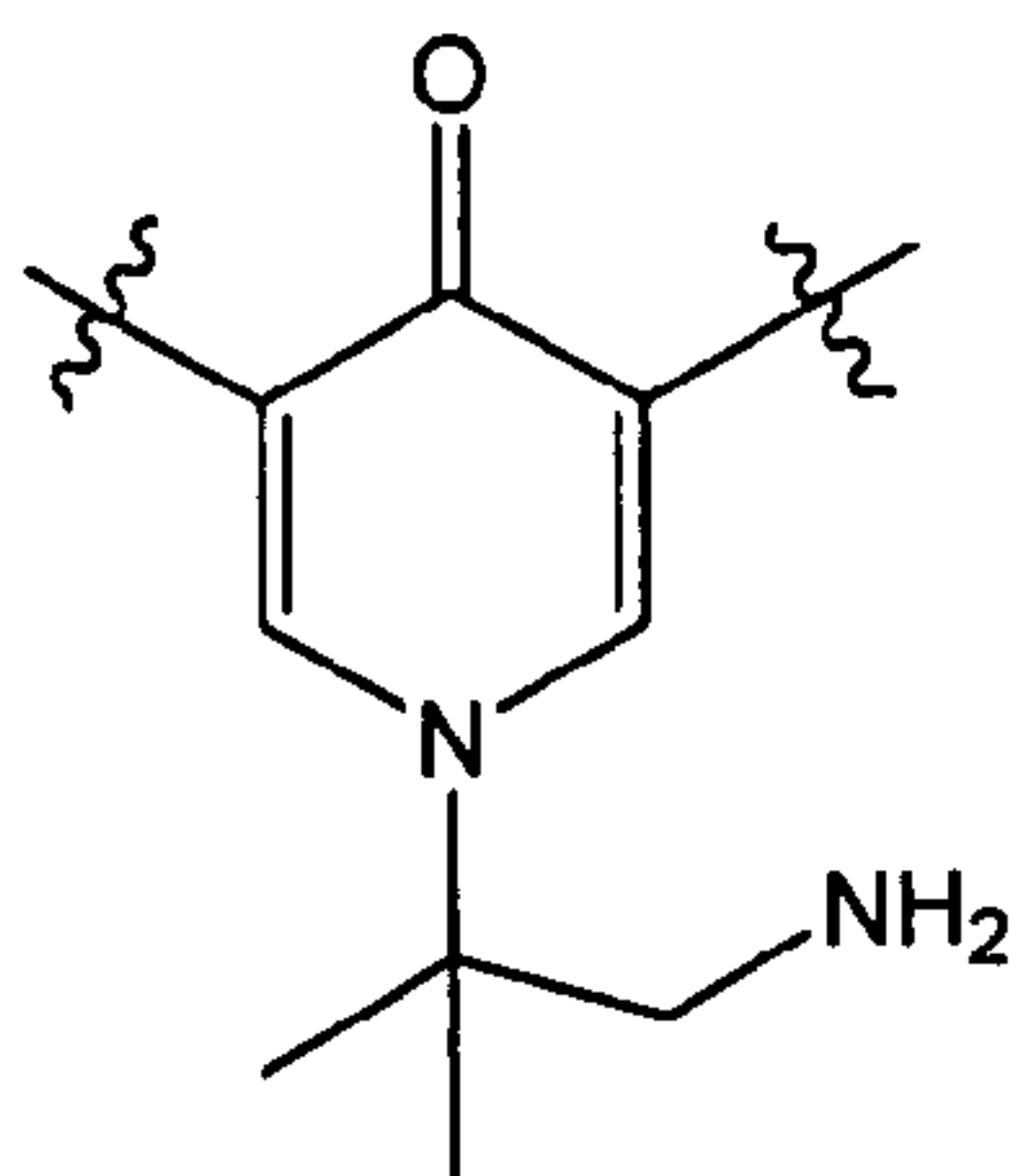


。在一些實施例中，L¹不能為

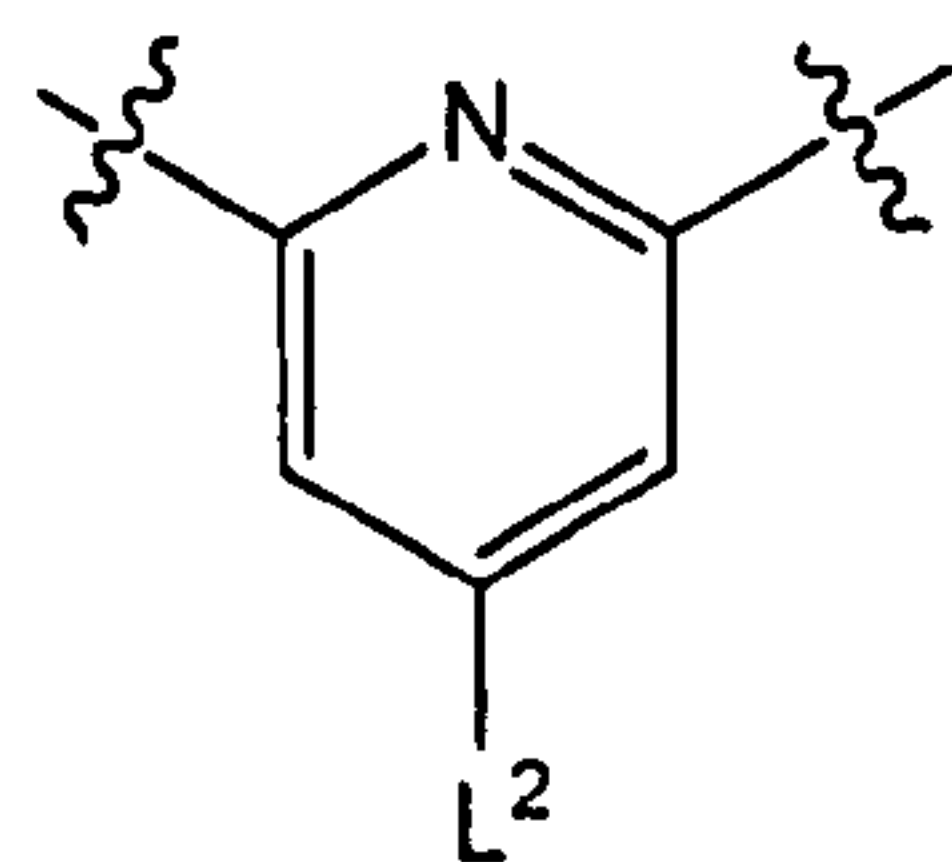


。在一些實施例中，L¹不能為

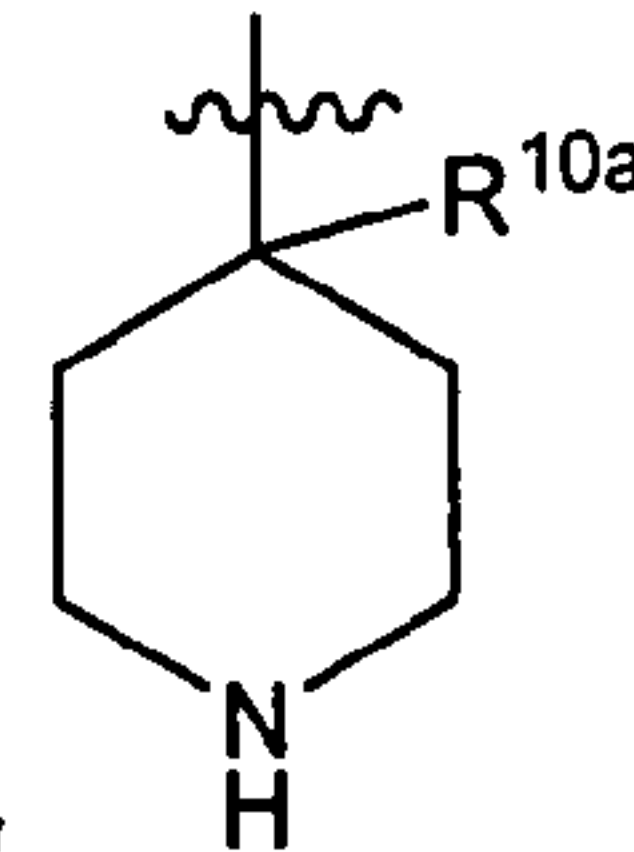
。在一些實施例



中，L¹不能為

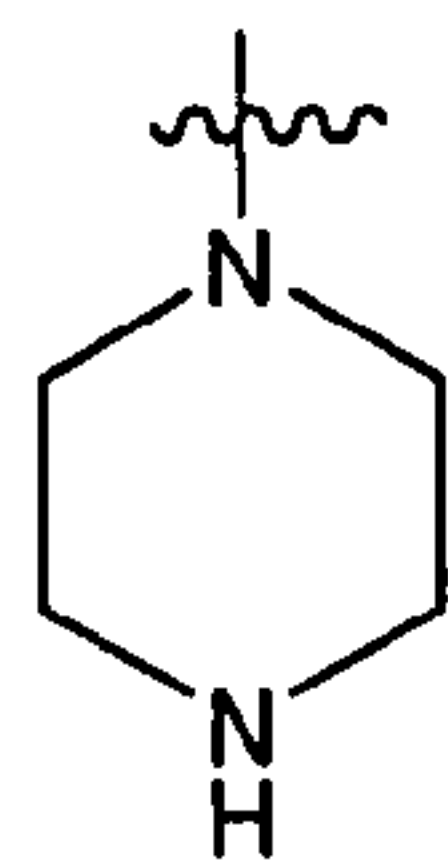


。在一些實施例中，L¹不能為



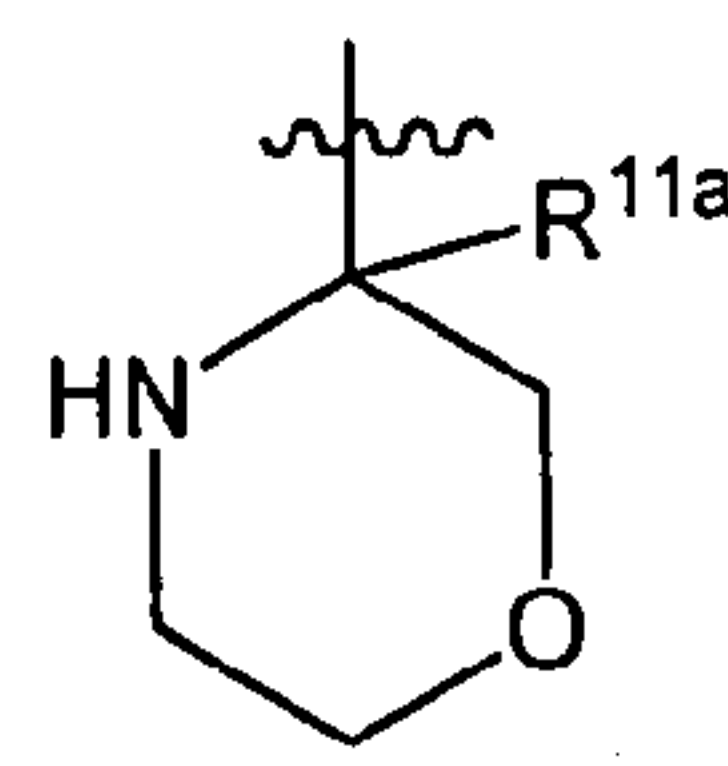
。在一些實施例中，L²不能為

。在一些實施例

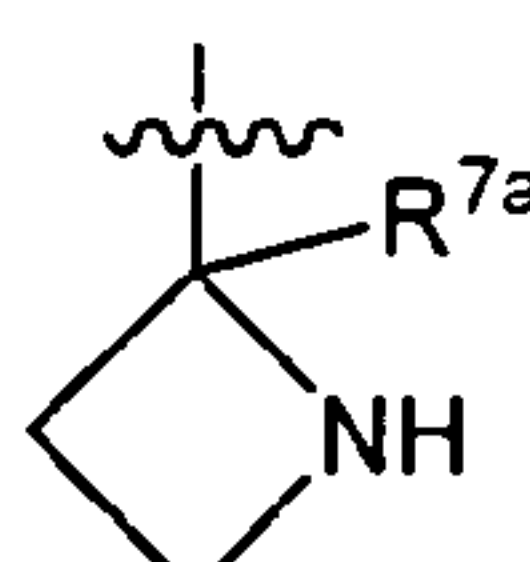
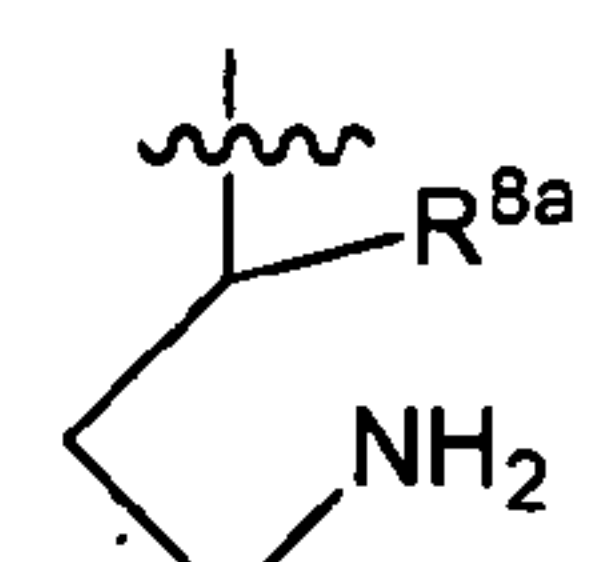


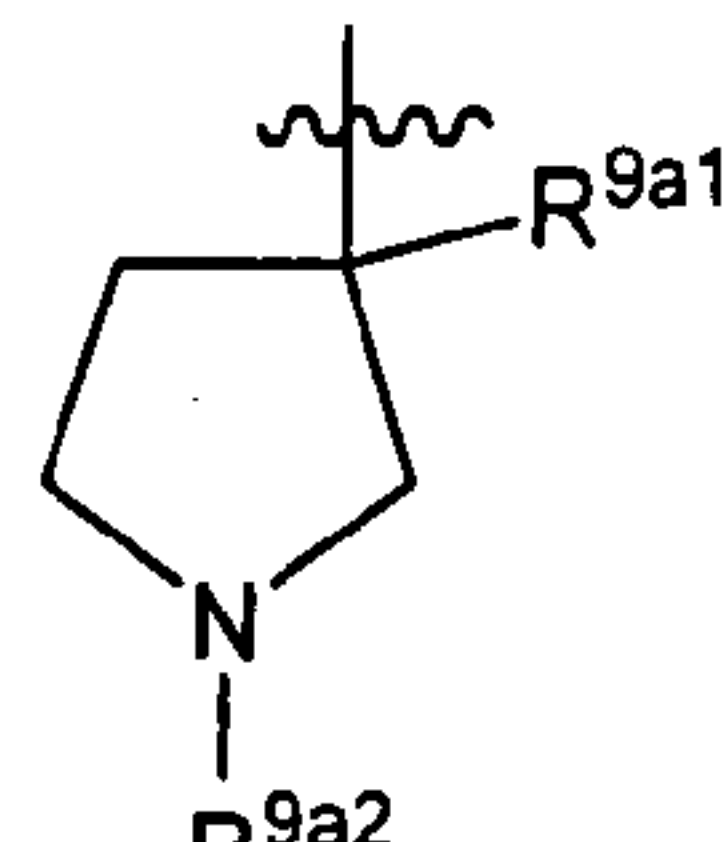
中，L²不能為

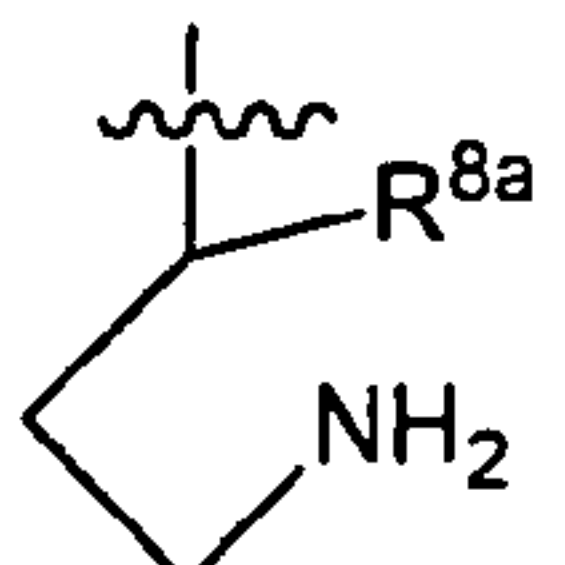
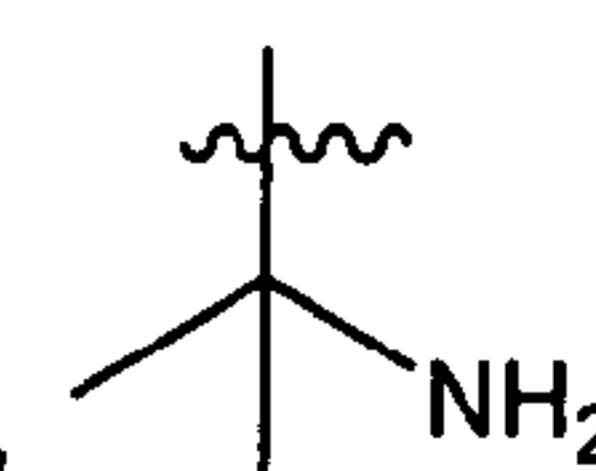
。在一些實施例中，L²不能為

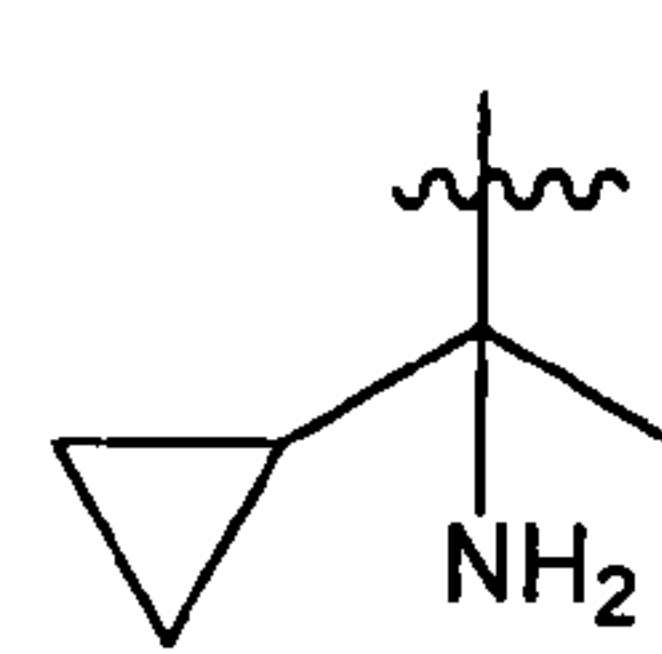
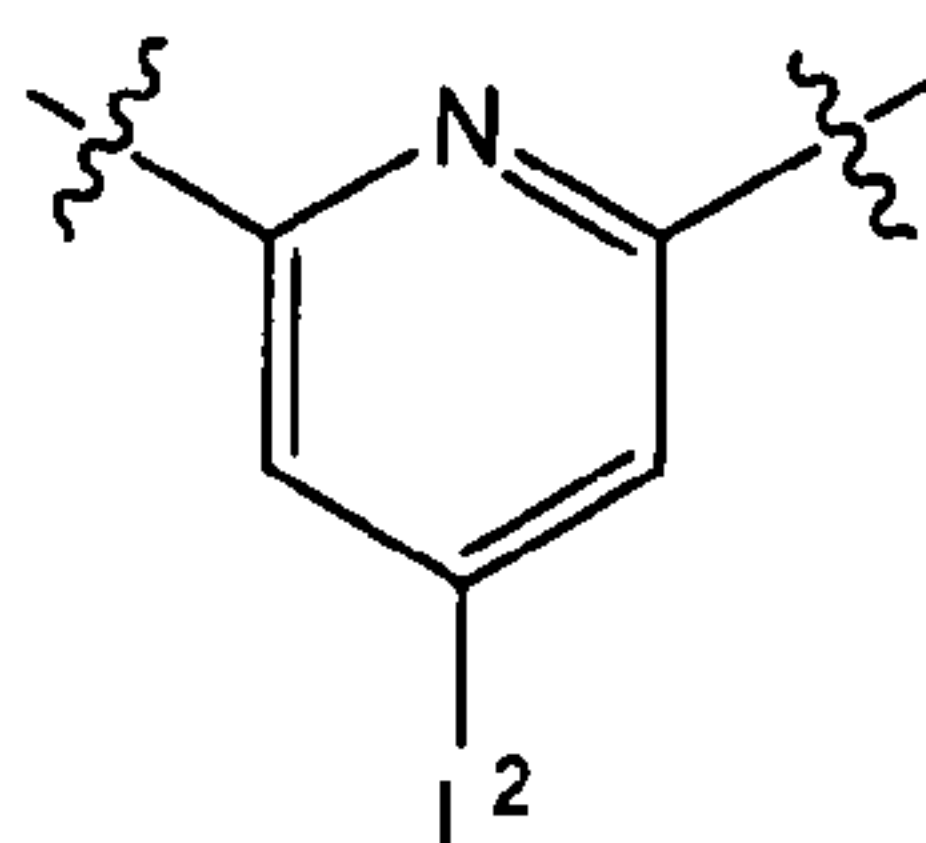


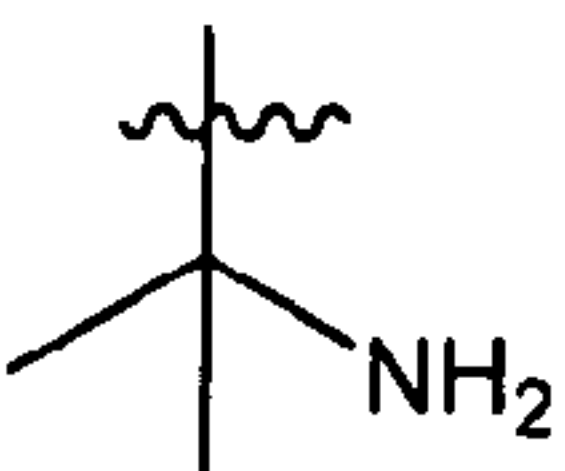
。在一些

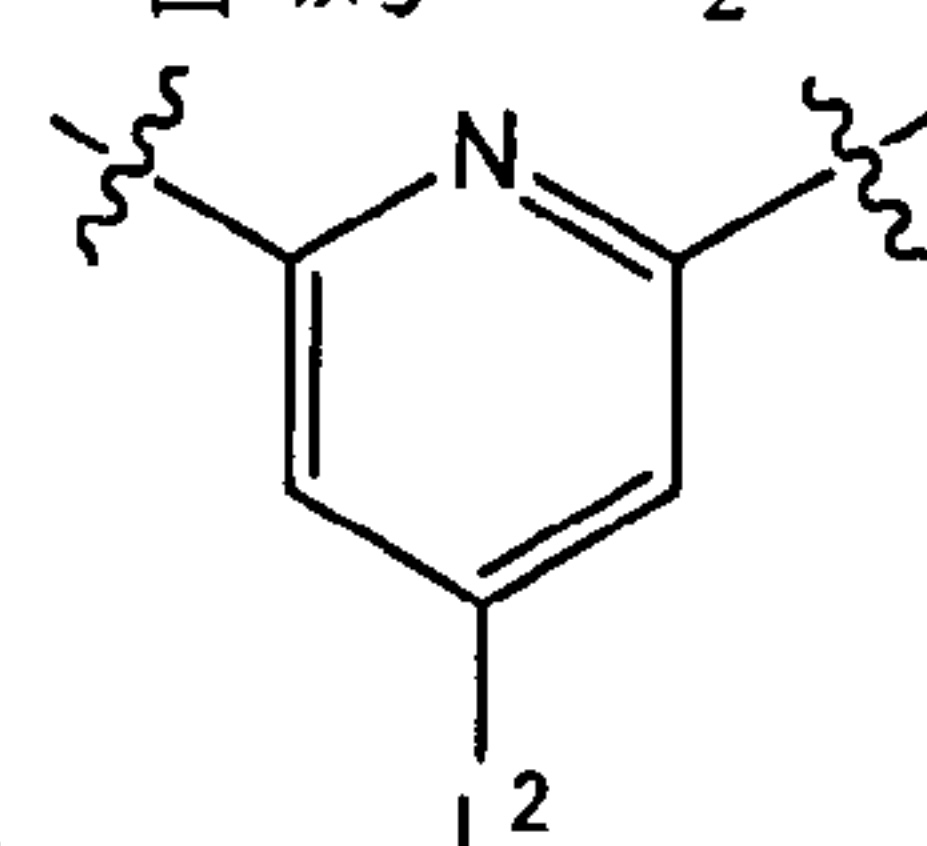
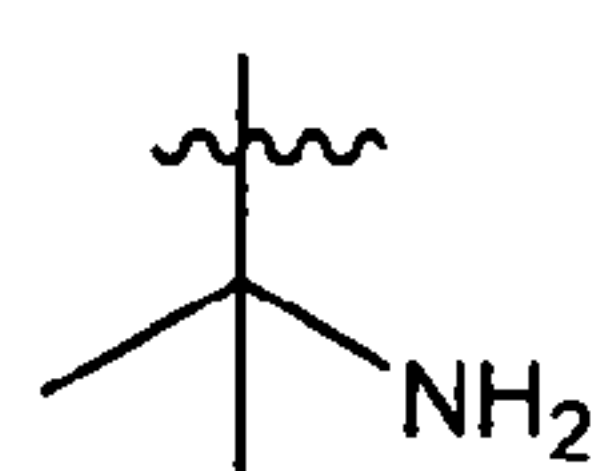
實施例中， L^2 不能為 。在一些實施例中， L^2 不能為 。

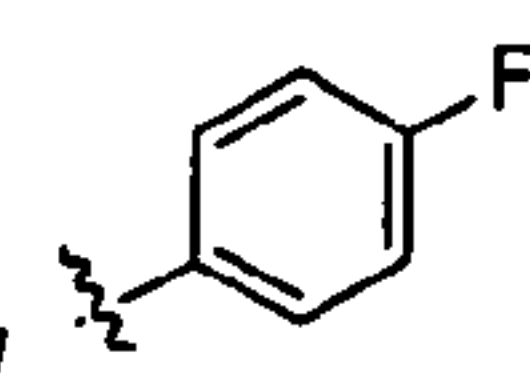
在一些實施例中， L^2 不能為 。在一些實施例中， L^2 不能為

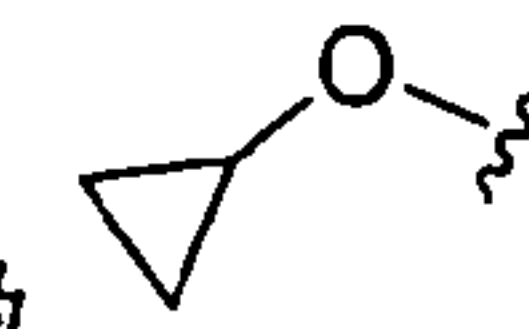
。在一些實施例中， L^2 不能為 。在一些實施例中， L^2

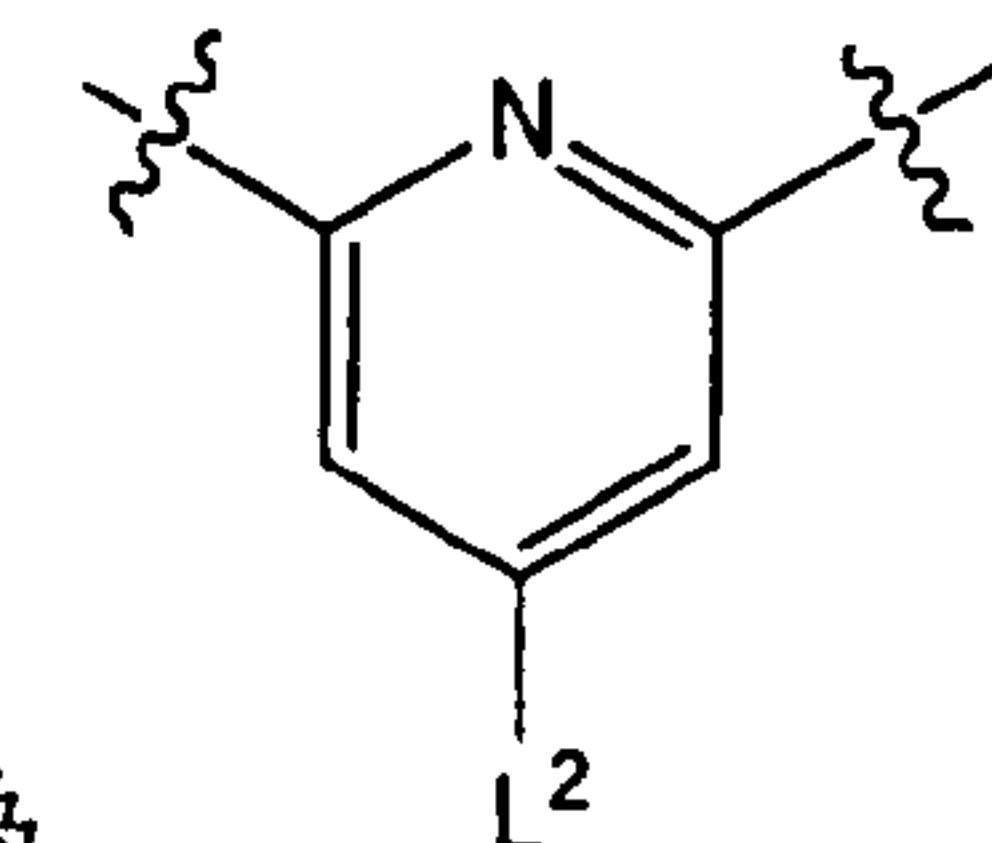
不能為 。在一些實施例中，當 L^1 為  且 L^2 為

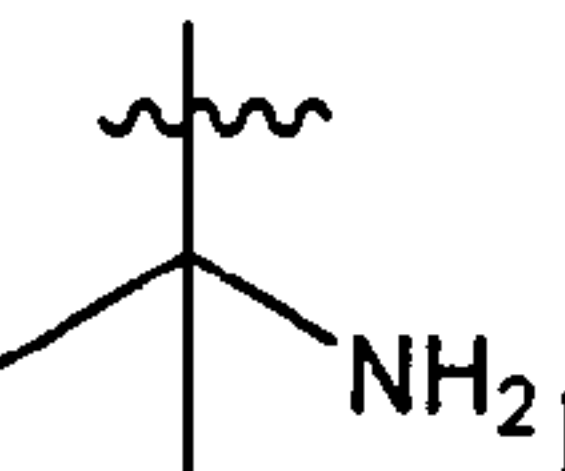
時，則 R^{3a} 及 R^{3a1} 中之一者為 NH_2 ，且 R^{3a} 及 R^{3a1} 中之另一者為

OH 。在一些實施例中，當 L^1 為 ， L^2 為 ， R^{3a} 及 R^{3a1}

中之一者為 CF_3 ，且 R^{3a} 及 R^{3a1} 中之另一者為 OH 時，則 Y 為  且 A

為經二取代之苯基，其中一個取代基為  且另一個取代基為 $-O-$

， L^2 為

$(CH_2)_{2-4}OH$ 或 $HO-CH(CH_3)-CH_2-O-$ 。在一些實施例中，當 L^1 為 時，則 R^{3a} 及 R^{3a1} 中之一者不能為 CF_3 ，且 R^{3a} 及 R^{3a1} 中之另一者不能為 OH 。在一些實施例中， R^{9a1} 不能為氫。在一些實施例中， R^{9a2} 不能為氫。在一些實施例中， R^{10a} 不能為氫。在一些實施例中， R^{11a} 不能為氫。(段落B)

醫藥組合物

本文所述之一些實施例係關於一種醫藥組合物，其可包括有效量之一或多種本文所述之化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

術語「醫藥組合物」係指一或多種本文所揭示之化合物與其他化學組分(諸如稀釋劑或載劑)之混合物。醫藥組合物有利於將化合物投與給生物體。醫藥組合物亦可藉由使化合物與無機或有機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸)反應而獲得。醫藥組合物通常將適合於特定預期投與途徑。

術語「生理學上可接受」定義既不消除化合物之生物活性及性質亦不對預期傳遞組合物之動物造成大量傷害或損傷的載劑、稀釋劑或賦形劑。

如本文所用，「載劑」係指促進化合物併入細胞或組織中之化合物。舉例而言(但不限於)，二甲亞砜(DMSO)為促進多種有機化合物至個體之細胞或組織中之吸收的常用載劑。

如本文所用，「稀釋劑」係指醫藥組合物中之缺乏明顯的藥理學活性但可能在醫藥學上必需或合乎需要的成分。舉例而言，稀釋劑可用來增加塊體就製造及/或投與而言太小之強效藥的體積。其亦可為用於使待藉由注射、攝入或吸入而投與之藥物溶解的液體。此項技術中之常見稀釋劑形式為緩衝水溶液，諸如(但不限於)模擬人類血液之pH及等張性的磷酸鹽緩衝鹽水。

如本文所用，「賦形劑」係指添加至醫藥組合物以向組合物非限制性地提供體積、稠度、穩定性、黏合能力、潤滑、崩解能力等之基本上惰性物質。「稀釋劑」為一類賦形劑。

本文所述之醫藥組合物可本身或以其與其他活性成分(如以組合療法形式)或載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合混合之醫藥組合物形式

向人類患者投與。適當調配物視所選投與途徑而定。本文所述化合物之調配及投與技術已為熟習此項技術者所知。

本文所揭示之醫藥組合物可以本身已知之方式，例如藉助於習知混合、溶解、粒化、製糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、覆埋或製錠製程製造。另外，活性成分以可有效達成其預期目的之量包含在內。本文所揭示之醫藥組合中所用之許多化合物可以與醫藥學上相容之相對離子形成之鹽形式提供。

此項技術中存在多種投與化合物之技術，包括(但不限於)經口、經直腸、經肺、局部、氣溶膠、注射及非經腸傳遞，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接室內、腹膜內、鼻內及眼內注射。

亦可以局部而非全身性方式投與化合物，例如經由將化合物直接注射或植入受侵襲區域中，常常以藥物儲槽或緩釋調配物形式注射或植入。此外，可於靶向藥物傳遞系統中(例如於包覆有組織特異性抗體之脂質體中)投與化合物。脂質體將靶向器官且由器官選擇性吸收。舉例而言，鼻內或經肺傳遞來靶向呼吸道感染可為合乎需要的。

必要時，組合物可呈現於可含有一或多個單位劑型(含有活性成分)之包裝或分配器裝置中。包裝可例如包含金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。包裝或分配器裝置可附有投藥說明書。包裝或分配器亦可附有與容器有關之注意事項，其呈由管制醫藥品之製造、使用或銷售之政府機構指定的形式，該注意事項反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫投與。此類注意事項例如可為美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)所批准之處方藥物標籤或所批准之藥品說明書。亦可製備可包括在相容醫藥載劑中所調配之本文所述化合物的組合物，將其置於適當容器中，且針對指定病狀之治療加以標記。

使用方法

本文所述之一些實施例係關於一種用於改善、治療及/或預防副黏液病毒的病毒感染的方法，其可包含投與有效量之一或多種本文所述之化合物，或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物。

本文所述之一些實施例係關於一種用於抑制副黏液病毒之病毒複製的方法，其可包含使感染病毒之細胞與有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物接觸。

本文所述之一些實施例係關於一種用於接觸感染副黏液病毒之細胞的方法，其可包含使感染病毒之細胞與有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物接觸。

在一些實施例中，副黏液病毒感染為人類呼吸道融合性病毒感染。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善呼吸道融合性病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防呼吸道融合性病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制呼吸道融合性病毒之複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥

學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制RSV聚合酶複合物。在一些實施例中，RSV可為RSV A。在一些實施例中，RSV可為RSV B。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善亨德拉病毒感染及/或尼帕病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防亨德拉病毒感染及/或尼帕病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制亨德拉病毒及/或尼帕病毒之複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制亨德拉病毒聚合酶複合物及/或尼帕病毒聚合酶複合物。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善麻疹。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防麻疹。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制麻疹病毒之複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本

文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制麻疹聚合酶複合物。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善流行性腮腺炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防流行性腮腺炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制流行性腮腺炎病毒之複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制流行性腮腺炎聚合酶複合物。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善仙台病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防仙台病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可

接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制仙台病毒聚合酶複合物。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善HPIV-1感染及/或HPIV-3感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防HPIV-1感染及/或HPIV-3感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制HPIV-1及/或HPIV-3之複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制HPIV-1聚合酶複合物及/或HPIV-3聚合酶複合物。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善HPIV-2感染及/或HPIV-4感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防HPIV-2感染及/或HPIV-4感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制HPIV-2及/或HPIV-4之複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物

可用於抑制HPIV-2聚合酶複合物及/或HPIV-4聚合酶複合物。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善人類間質肺炎病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防人類間質肺炎病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制人類間質肺炎病毒之複製。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於抑制人類間質肺炎病毒聚合酶複合物。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由選自亨尼帕病毒、麻疹病毒、呼吸道病毒、腮腺炎病毒、肺炎病毒及間質肺炎病毒之病毒引起的上呼吸道病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由選自亨尼帕病毒、麻疹病毒、呼吸道病毒、腮腺炎病毒、肺炎病毒及間質肺炎病毒之病毒引起的下呼吸道病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由選自

亨尼帕病毒、麻疹病毒、呼吸道病毒、腮腺炎病毒、肺炎病毒及間質肺炎病毒之病毒引起的感染之一或多種症狀(諸如本文所述之彼等症狀)。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由RSV感染、麻疹、流行性腮腺炎、副流行性感感冒感染及/或間質肺炎病毒引起的上呼吸道病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由RSV感染、麻疹、流行性腮腺炎、副流行性感感冒感染及/或間質肺炎病毒引起的下呼吸道病毒感染。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由RSV感染、麻疹、流行性腮腺炎、副流行性感感冒感染及/或間質肺炎病毒引起的感染之一或多種症狀(諸如本文所述之彼等症狀)。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由RSV感染及/或人類副流行性感感冒病毒3 (HPIV-3)感染所導致的細支氣管炎及/或氣管支氣管炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由RSV感染及/或人類副流行性感感冒病毒3 (HPIV-3)感染所導致的肺炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上

可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善由RSV感染及/或人類副流行性感冒病毒1 (HPIV-1)感染導致的哮喘。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善歸因於發熱、咳嗽、流鼻涕、紅眼、全身性皮疹，由麻疹導致的肺炎、耳部感染及/或支氣管炎。在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於治療及/或改善歸因於唾液腺腫，由流行性腮腺炎導致的發熱、食慾不振及/或疲勞。

在一些實施例中，有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或包括一或多種本文所述化合物(例如，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組合物可用於預防人類副流行性感冒病毒感染。在一些實施例中，人類副流行性感冒病毒感染可為人類副流行性感冒病毒1 (HPIV-1)。在其他實施例中，人類副流行性感冒病毒感染可為人類副流行性感冒病毒2 (HPIV-2)。在其他實施例中，人類副流行性感冒病毒感染可為人類副流行性感冒病毒3 (HPIV-3)。在其他實施例中，人類副流行性感冒病毒感染可為人類副流行性感冒病毒4 (HPIV-4)。在一些實施例中，一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療及/或改善人類副流行性感冒病毒之一或多種亞型。舉例而言，一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療HPIV-1及/或HPIV-3。

可用於治療、改善及/或預防副黏液病毒的病毒感染的一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可為段落A至段落B中所述之實

施例中之任一者中所提供的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

如本文所用，「個體」係指作為治療、觀測或實驗之目標之動物。「動物」包括冷血及溫血脊椎動物及無脊椎動物，諸如魚、貝類、爬行動物及尤其哺乳動物。「哺乳動物」包括(但不限於)小鼠、大鼠、兔、天竺鼠、犬、貓、綿羊、山羊、牛、馬、靈長類動物(諸如猴、黑猩猩及猿)及尤其人類。在一些實施例中，個體為人類。

如本文所用，術語「預防(prevent/preventing)」意謂相較於未接受化合物之個體，在接受化合物之個體體內，病毒複製效率降低及/或病毒複製遭到較大程度抑制。預防形式之實例包括對已曝露於或可能曝露於諸如副黏液病毒(例如RSV)之感染物的個體進行預防性投藥。

如本文所用，術語「治療(treat/treating/treatment/therapeutic/therapy)」不一定意謂完全治癒或消除疾病或病狀。疾病或病狀之任何不合需要之病徵或症狀在任何程度上之任何緩解均可視為治療(treatment及/或therapy)。此外，治療可包括可能使個體之整體幸福感或外表變差之作用，及可能積極地影響疾病之一或多個症狀或態樣同時影響疾病之其他態樣或影響可能視為不合需要之不相關系統的作用。

術語「治療有效量」及「有效量」用以表示活性化合物或醫藥製劑引發指定生物或醫藥反應之量。舉例而言，化合物之治療有效量可為用於預防、治療、緩解或改善疾病之一或多種症狀或病狀或延長所治療個體之存活期所需的量。此反應可以在組織、系統、動物或人類中發生且包括緩解所治療疾病之病徵或症狀。鑒於本文提供之揭示內容，有效量之確定完全在熟習此項技術者之能力範圍內。本文所揭示之化合物作為劑量所要求之治療有效量將視投與途徑、所治療動物(包括人類)之類型及考慮中之特定動物之身體特徵而定。可調整劑量以達成所要效應，但劑量將視諸如以下之因素而定：體重、膳食、同

時進行的藥物處理及熟習醫學技術者將想到之其他因素。

用於判定治療諸如副黏液病毒之病毒感染之方法的有效性的各種指示為熟習此項技術者所知。適合指示之實例包括(但不限於)病毒負荷減少、病毒複製減少、病毒RNA減少、血清轉化時間減少(病毒在患者血清中不可偵測)、臨床結果中之發病率或死亡率降低及/或疾病反應之其他指示。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之有效量為可有效使病毒效價降低至基本上不可偵測之程度或極低程度的量，例如降低至小於 $1.7 \log_{10}$ 空斑形成單位當量(PFUe)/毫升，或小於 $0.3 \log_{10}$ 空斑形成單位當量(PFUe)/毫升。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可使病毒負荷相比於在投與組合之前的病毒負荷有所減少(例如，在接受初始劑量之組合之後60小時)。在一些實施例中，本文所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可使病毒負荷減少至低於 $1.7 \log_{10}$ (PFUe)/mL或低於 $0.3 \log_{10}$ (PFUe)/mL。在一些實施例中，本文所述之化合物之組合可達成個體血清中之病毒效價相比於投與組合前之病毒負荷有所減少，減少量介於約1.5-log至約2.5-log減少、約3-log至約4-log減少或大於約5-log減少之範圍內。舉例而言，在投與組合之前及在接受初始劑量之組合之後若干小時(例如在接受初始劑量之組合之後60小時)量測病毒負荷。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可引起個體中之副黏液病毒之複製相對於治療前程度減少至少1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍或100倍以上，如在接受初始劑量之組合之後若干小時(例如在接受初始劑量之組合之後60小時)所測定。在一些實施例中，本文所述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可引起副黏液病毒之複製相對於治療前程度有所減少，減少量在約2至約5倍、約10至約20倍、約15至約40倍或約50至約100倍之範圍

內。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可引起副黏液病毒複製減少，此副黏液病毒複製之減少量在比藉由病毒唑(Virazole®)達成之副黏液病毒減少之減少量多出1至1.5 log、1.5 log至2 log、2 log至2.5 log、2.5至3 log、3 log至3.5 log或3.5至4 log之範圍內；或相比於病毒唑(Virazole®)療法在5天後達成之減少量，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在更短時間內(例如一天之內、兩天之內、三天之內、四天之內或五天之內)達成與病毒唑(Virazole®)療法之減少量相同的減少量。

在一段時間之後，感染物會對一或多種治療劑發展出抗性。如本文所用之術語「抗性」係指病毒株對治療劑展現出反應延遲、減弱及/或對治療劑無反應。舉例而言，用抗病毒劑治療後，與由感染無抗性病毒株之個體展現之病毒負荷之降低量相比，感染抗性病毒之個體之病毒負荷可降低至較低程度。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可向感染RSV之個體投與，該RSV對一或多種不同抗RSV劑(例如病毒唑)具有抗性。在一些實施例中，相比於對其他RSV藥物具有抗性之RSV病毒株之發展，當用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療個體時，抗性RSV病毒株之發展得以延遲。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可使遭受RSV病毒感染併發症之個體的百分比低於用病毒唑治療時遭受併發症之個體的百分比。舉例而言，用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療時遭受併發症之個體的百分比可比用病毒唑治療時遭受併發症之個體少10%、25%、40%、50%、60%、70%、80%及90%。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括本文所述化合物之醫藥組合物可以與一或多種附加藥劑組合使用。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以與一或多種當前在治療RSV之習知照護標準中所用之藥劑組合使用。舉例而言，

附加藥劑可為病毒唑、帕利珠單抗及RSV-IGIV。關於RSV之治療，附加抗RSV劑包括(但不限於)抗RSV抗體、融合蛋白抑制劑、N蛋白抑制劑、RSV聚合酶抑制劑、IMPDH抑制劑、干擾素及抑制RSV病毒之其他化合物或以上各者中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。本文中提供附加藥劑之實例的非限制性清單。

抗RSV抗體	RSV-IGIV (RespiGam®) 帕利珠單抗(Synagis®，嵌合人類化IgG單株抗體) 莫維珠單抗(motavizumab) (MEDI-524，人類化單株抗體)
融合蛋白抑制劑	1-環丙基-3-[[1-(4-羥丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(BMS-433771) 4,4''-雙{4,6-雙[3-(雙胺甲醯基甲基-胺磺醯基)-苯胺基]-(1,3,5)三嗪-2-基胺基}-聯苯-2,2''-二磺酸(RFI-641) 4,4'-雙[4,6-二[3-胺基苯基-N,N-雙(2-胺甲醯基乙基)-磺醯亞胺基]-1,3,5-三嗪-2-基胺基]-聯苯-2,2'-二磺酸二鈉鹽(CL387626) 2-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-哌啶基]胺基]-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]-6-甲基-3-吡啶酚(JNJ-2408068) 2-[[6-[[[2-(3-羥丙基)-5-甲基苯基]胺基]甲基]-2-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基吡啶-3-醇(TMC-353121) 5,5'-雙[1-(((5-胺基-1H-四唑基)亞胺基)甲基)]2,2',4''-次甲基參苯酚(VP-14637，MDT-637) N-(2-羥乙基)-4-甲氧基-N-甲基-3-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-a]呋嗪-3-基)苯磺醯胺(P13) 2-((2-((1-(2-胺乙基)哌啶-4-基)胺基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-6-甲基吡啶-3-醇(R170591) 1,4-雙(3-甲基吡啶-4-基)-1,4-二氮雜環庚烷(C15) (R)-9b-(4-氯苯基)-1-(4-氟苯甲醯基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[1',2':1,2]吡咯并[3,4-c]吡啶-5(9bH)-酮(BTA9981) [2,2-雙(二十二基氧基-氧基甲基)丙基-5-乙醯胺基-3,5-二去氧基-4,7,8,9-四-O-(鈉-氧基磺醯基)-D-甘油-D-半乳糖-2-九碳哌喃糖苷]酸鹽(MBX-300) BTA-C286 N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-胺基吡咯啶-1-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)-4-氯苯基)甲磺醯胺(GS-5806) 抗RSV奈米抗體(例如ALX-0171 (三價奈米抗體，Ablynx)) 肽融合抑制劑(諸如具有序列DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL之肽(T-67) 具有序列FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST之肽(T-118))
N蛋白抑制劑	(S)-1-(2-氟苯基)-3-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-3-基)脲(RSV-604) STP-92 (經由基於奈米粒子之傳遞系統傳遞之siRNA，Sirnaomics) iKT-041 (Inhibikase)

RSV 聚合酶抑制劑	6-{4-[(聯苯-2-基羰基)胺基]苯甲醯基}-N-環丙基-5,6-二氫-4H-噻吩并[3,2-d][1]苯并氮呋-2-甲醯胺(YM-53403) N-環丙基-5-(4-(2-(吡咯啉-1-基)苯甲醯胺基)苯甲醯基)-5,6,7,10-四氫苯并[b]環戊并[d]氮呋-9-甲醯胺 6-(4-(2-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)菸鹼醯胺基)苯甲醯基)-N-環丙基-5,6-二氫-4H-苯并[b]噻吩并[2,3-d]氮呋-2-甲醯胺 4-胺基-8-(3-{[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]胺基}丙基)-6,6-二甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-1H-咪唑并[4,5-h]-異喹啉-7,9(6H,8H)-二酮(CAS登錄號851658-10-1) 6-(4-(2-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)菸鹼醯胺基)苯甲醯基)-N-環丙基-5,6-二氫-4H-苯并[b]噻吩并[2,3-d]氮呋-2-甲醯胺(AZ27) 異丁酸(2R,3R,4R,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-4-氟-2-((異丁醯氧基)甲基)四氫呋喃-3-基酯 異丁酸(2R,3R,4R,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯 4-胺基-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮 三磷酸((2R,3R,4R,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-4-氟-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲酯
IMPDH 抑制劑	病毒唑 5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲醯胺(EICAR) 4-羥基-3-β-D-呋喃核糖基吡唑-5-甲醯胺(吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)) 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲脒(塔利韋林(Taribavirin)，韋拉咪定(viramidine)) 1,3,4-噻二唑-2-基氰胺(LY253963) 四氫呋喃-3-基-3-(3-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)脲基)苯甲基胺基甲酸酯(VX-497) (4E)-6-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-側氧基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)-4-甲基己-4-烯酸(黴酚酸(Mycophenolic acid)) 2-嗎啉-4-基乙基-(E)-6-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-側氧基-1H-2-苯并呋喃-5-基)-4-甲基己-4-烯酸酯(黴酚酸嗎啉乙酯(Mycophenolate Mofetil))
干擾素	1型干擾素 2型干擾素 3型干擾素 α干擾素(IFN-α) 聚乙二醇化干擾素α-2a (PEGASYS®) 聚乙二醇化干擾素α-2b (PEG-INTRON®) 干擾素alfacon-1 (INFERGEN®) β干擾素(IFN-β) λ干擾素(IFN-λ)

其他化合物	雙股RNA寡核苷酸 5-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]-異噁唑-4-甲醯胺(來氟米特(leflumomide)) N-(2-氯-4-甲基苯基)-2-((1-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)硫基)丙醯胺 (JMN3-003) 重組人類CC10之氣管內調配物(CG-100) 高效價人類免疫球蛋白(RI-001，ADMA Biologics Inc.) 針對G蛋白之非中和mAb (mAb 131-2G) ALN-RSV01 (具有有義股序列(5'至3') GGCUCUUAGCAAAGUCAAGdTdT (SEQ ID NO. 3)及反義股序列(5'至3') CUUGACUUUGCUAAGAGCCdTdT (SEQ ID NO. 4)之siRNA劑) ALN-RSV02
	Medi-559 Medi-534 Medi-557

ALN-RSV01及/或ALN-RSV02可見於2008年12月15日申請之美國公開案第2009/0238772號(Alnylam Pharmaceuticals)中。

ALX-0171 描述於2010年6月7日申請之美國公開案第2012/0128669號中。

T-67，SEQ ID NO: 1，美國專利第6,623,741號，2000年2月29日申請。

T-118，SEQ ID NO: 2，美國專利第6,623,741號，2000年2月29日申請。(段落C)

可與式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽組合使用之化合物的其他實例包括在以下各者中所提供之彼等化合物：2013年12月19日公開之WO 2013/186333；2013年12月19日公開之WO 2013/186332；2013年12月19日公開之WO 2013/186335；2013年12月19日公開之WO 2013/186334；2012年6月21日公開之WO 2012/080447；2012年6月21日公開之WO 2012/080449；2012年6月21日公開之WO 2012/080450；2012年6月21日公開之WO 2012/080451；2012年6月21日公開之WO 2012/080446；2010年9月16日公開之WO 2010/103306；2012年5月31日公開之WO 2012/068622；2005年5月12日公開之WO 2005/042530；

2006年12月28日公開之WO 2006/136561；2005年6月30日公開之WO 2005/058869；2013年4月11日公開之U.S. 2013/0090328；2014年1月16日公開之WO 2014/009302；2011年1月13日公開之WO 2011/005842；2013年10月17日公開之U.S. 2013/0273037；2013年6月27日公開之U.S. 2013/0164280；2014年3月13日公開之U.S. 2014/0072554；2014年2月27日公開之WO 2014/031784及2015年2月26日公開之WO 2015/026792，該等專利均以引用的方式併入本文中。
(段落D)

在組合療法中，附加藥劑可以彼等附加藥劑所示有效之量投與。此類量在此項技術中已知；或者，其可使用上述「有效量」之參數，自病毒負荷或複製研究推導得出。或者，此類附加藥劑之使用量可少於單一療法有效量。舉例而言，使用量可介於此量之90%與5%之間，例如90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或5%或介於彼等點之間的中間值。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種附加藥劑一起以單一醫藥組合物形式投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種附加藥劑一起以兩種或兩種以上單獨的醫藥組合物形式投與。舉例而言，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以一種醫藥組合物形式投與，且附加藥劑中之至少一者可以第二醫藥組合物形式投與。若存在至少兩種附加藥劑，則附加藥劑中之一或多者可在包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之第一醫藥組合物中，且其他附加藥劑中之至少一者可在第二醫藥組合物中。

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種附加藥劑之投與次序可改變。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在所有附加藥劑之前投與。在其他實施例中，式(I)化合物或其醫

藥學上可接受之鹽可在至少一種附加藥劑之前投與。在其他實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種附加藥劑同時投與。在其他實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在投與至少一種附加藥劑之後投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在投與所有附加藥劑之後投與。

利用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與段落C至D (包括表)中所述之一或多種附加藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之組合的潛在優勢可為：段落C至D (包括表)之一或多種化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)有效治療本文所揭示之疾病病狀(例如RSV)所需的量相比於當在無式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的情況下投與段落C至D (包括表)中所述之一或多種化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)時達成相同治療結果所需的量而言減少。舉例而言，段落C至D (包括表)中所述之化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之量可少於段落C至D (包括表)中所述之化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)用於達成與在以單一療法投與時相同的病毒負荷減少量所需的量。利用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與段落C至D (包括表)中所述之一或多種附加藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之組合的另一潛在優勢在於：使用兩種或兩種以上具有不同作用機制之化合物對抗性病毒株之發展所產生的阻礙可大於當以單一療法投與化合物時之阻礙。

利用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與段落C至D (包括表)中所述之一或多種附加藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之組合的附加優勢可包括：在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與段落C至D (包括表)中所述之一或多種附加藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之間的交叉抗性極小至無交叉抗性；式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及段落C至D (包括表)中所述之一或多種附加藥劑(包

括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)的不同消除途徑；在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與段落C至D (包括表)中所述之一或多種附加藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之間的重疊毒性極小至無重疊毒性；對細胞色素P450之影響極小至無顯著影響；及/或在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與段落C至D (包括表)中所述之一或多種附加藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之間的藥物動力學相互作用極小至無藥物動力學相互作用。

如熟習此項技術者顯而易知，待投與之適用活體內劑量及特定投與模式將視年齡、體重、病痛之嚴重程度及所治療哺乳動物物種、所用特定化合物及採用此等化合物所出於之特定用途而不同。有效劑量濃度(亦即達成所要結果所需之劑量濃度)之測定可由熟習此項技術者使用常規方法(例如人類臨床試驗及活體外研究)而實現。

劑量範圍可較寬泛，視所需效應及治療適應症而定。或者，如熟習此項技術者所理解，劑量可基於患者之體表面積且計算。雖然確切劑量將基於藥物來確定，但在大多數情況下，可關於劑量作出一些歸納。成人患者之每日給藥方案可為例如介於0.01 mg與3000 mg之間的各活性成分的口服劑量，較佳介於1 mg與700 mg之間，例如5至200 mg。劑量可按個體所需而為單一劑量或在一或多天過程中給出之一系列兩個或兩個以上劑量。在一些實施例中，將投與化合物持續一段連續治療之時間，例如一週或超過一週，或數月或數年。

在已針對至少一些病狀確定化合物之人類劑量之情形下，可使用彼等相同劑量或介於所確定人類劑量之約0.1%與500%之間、更佳約25%與250%之間的劑量。當不確定人類劑量時，如在新開發醫藥組合物之情況下，適合人類劑量可自如藉由動物中之毒性研究及功效研究所限定之ED₅₀或ID₅₀值或自活體外或活體內研究獲得之其他適當值推斷。

在投與醫藥學上可接受之鹽之情況下，劑量可以游離鹼形式計算。如熟習此項技術者理解，在某些情形下，可能需要以超過或甚至遠超過上文所述之較佳劑量範圍之量投與本文所揭示之化合物以便有效地且強勢地治療尤其侵襲性疾病或感染。

可個別地調整劑量及給藥時間間隔以提供足以維持調節作用或最小有效濃度(MEC)之活性部分之血漿水準。MEC將因各化合物而異，但可依據活體外資料估算。達成MEC所需之劑量將視個體特徵及投藥途徑而定。然而，可使用HPLC分析或生物分析來測定血漿濃度。給藥時間間隔亦可使用MEC值來確定。組合物應使用維持血漿水準高於MEC持續10-90%之時間、較佳30-90%之間且最佳50-90%之間之方案投與。在局部投與或選擇性吸收之情況下，藥物之局部有效濃度可能與血漿濃度無關。

應注意，主治醫師會瞭解如何且何時因毒性或器官功能障礙而終止、中斷或調整投藥。相反，主治醫師亦知曉若臨床反應不充足(排除毒性)，則將治療調整至較高水準。管理所關注病症時的投藥劑量之量值將隨所治療病狀之嚴重程度及投藥途徑而變。病狀之嚴重程度可例如部分地藉由標準預後評估方法來評估。此外，劑量及可能劑量頻率亦將視個別患者之年齡、體重及反應而不同。可在獸醫學中使用與上文所論述之程式類似的程式。

本文所揭示之化合物的功效及毒性可使用已知方法來評估。舉例而言，特定化合物或共用某些化學部分之一小類化合物之毒理學可藉由測定對細胞株(諸如哺乳動物且較佳人類細胞株)之活體外毒性來確定。此類研究之結果通常可預測動物(諸如哺乳動物，或更特定言之，人類)中之毒性。或者，可使用已知方法測定特定化合物在動物模型(諸如小鼠、大鼠、兔或猴)中之毒性。特定化合物之功效可使用數種公認方法(諸如活體外方法、動物模型或人類臨床試驗)來確定。

當選擇模型來測定功效時，熟習此項技術者可由目前先進技術指導來選擇適當模型、劑量、投藥途徑及/或方案。

合成

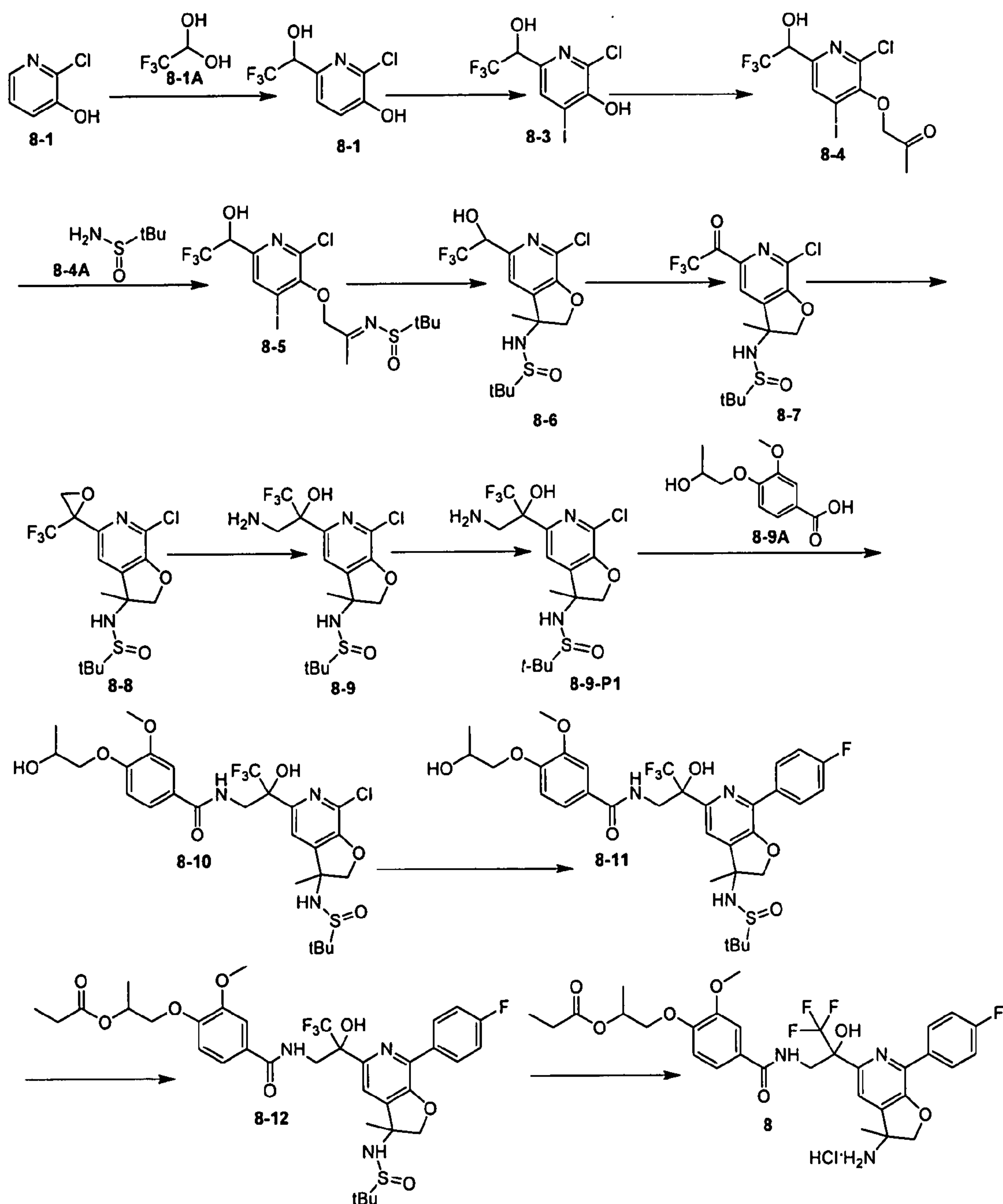
式(I)化合物及本文所述之彼等化合物可以多種方式製備。一些式(I)化合物可在商業上獲得及/或利用已知合成程序製備。本文中顯示且描述式(I)化合物之通用合成途徑及用以合成式(I)化合物之起始物質的一些實例。本文所示且所述之途徑僅具說明性且不意欲、亦不理解為以任何方式限制申請專利範圍之範疇。熟習此項技術者將能夠基於本文揭示內容而認識到所揭示之合成之修改且設計替代途徑；所有此類修改及替代途徑均屬於申請專利範圍之範疇內。

實例

其他實施例進一步詳細揭示於以下實例中，該等實例不打算以任何方式限制申請專利範圍之範疇。

實例1

製備化合物8



向內部金屬表面高壓釜(2 L)中裝入含**8-1** (200 g, 1.54 mol)、**8-1A** (538 g, 4.63 mol)及 K_2CO_3 (427 g, 3.09 mol)之 H_2O (0.8 L)。將容器密封且加熱至 $120^\circ C$ ，持續20小時。將混合物冷卻至室溫(RT)，用水(500 mL)稀釋且使用6.0 M HCl溶液酸化至pH=3-4。形成白色沈澱且藉由過濾收集。在真空下乾燥固體，得到呈白色固體狀之**8-2** (312 g, 89%)。

向**8-2** (300 g, 1.32 mol)及 Na_2CO_3 (280 g, 2.64 mol)於 H_2O (2 L)

中之攪拌溶液中逐份添加 I_2 (436 g, 1.72 mol)。在25°C下攪拌混合物48小時。藉由LCMS監測反應。在**8-2**耗盡之後，使用飽和亞硫酸鈉溶液(2 L)淬滅反應物。混合物用3.0 M HCl溶液酸化且用EA (1 L)稀釋。分離有機相，且水相用EA (3×500 mL)萃取。經合併之有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。固化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**8-3** (416 g, 89.3%)。

在室溫下在 N_2 下，向**8-3** (397 g, 1.12 mol)及1-氯丙-2-酮(258 g, 2.8 mol)於DMF (1.5 L)中之溶液中逐份添加 $NaHCO_3$ (282 g, 3.36 mmol)。在25°C下攪拌混合物25小時。在**8-3**耗盡之後，藉由過濾移除固體。將濾液在減壓下濃縮至乾燥，且藉由DCM (1 L)洗滌殘餘物。藉由過濾收集白色固體，且在真空下乾燥，得到**8-4** (402 g, 87%)。

在 N_2 下，將**8-4** (41 g, 100 mmol)、**8-4A** (S組態, 12.74 g, 105 mmol)及乙醇鈦(IV) (48 g, 210 mmol)於無水THF (160 mL)中之混合物加熱至80°C，且攪拌1小時。藉由TLC (DCM:EA=8:1)監測反應。在**8-4**耗盡之後，將混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EA (400 mL)中。將溶液傾入 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(500 mL)中，且攪拌混合物2分鐘。經由矽藻土墊過濾混合物，且用EA (2×400 mL)洗滌濾餅。在減壓下移除經合併之有機相，且藉由管柱層析，使用10% EA/DCM作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**8-5** (約39 g, 76%)。**8-5**直接用於下一步驟。

向EtMgBr (25.4 mL, 76.2 mmol, 3 M於乙醚中)於無水THF (400 mL)中之溶液中添加*n*-BuLi (61 mL, 152.5 mmol, 2.5 M於己烷中)，且在0°C下攪拌混合物。攪拌10分鐘後，將混合物冷卻至-78°C。逐滴添加**8-5** (39 g, 76 mmol)於無水THF (100 mL)中之溶液，且在-78°C下攪拌混合物30分鐘。將反應物用 H_2O (100 mL)淬滅且用EA (2×400 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且

在減壓下濃縮。藉由管柱層析(溶離劑：0-10% EA/DCM)純化殘餘物，得到**8-6** (17 g, 58%)。

向**8-6** (6.8 g, 17.6 mmol)於DCM (50 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯-馬丁試劑(Dess-Martin reagent) (8.95 g, 21.1 mmol)，且在室溫下在N₂氛圍下攪拌混合物1小時。用Na₂SO₃飽和水溶液及NaHCO₃飽和水溶液淬滅反應物。劇烈攪拌30分鐘後，分離有機層。用EA (2×100 mL)萃取水層。經合併之有機相用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(溶離劑：0-10% EA/DCM)純化殘餘物，得到**8-7** (5.1 g, 75.4%)。

向*t*-BuOK (1.64 g, 14.58 mmol)於CH₃CN (150 mL)中之溶液中添加Me₃SOI (3.21 g, 14.58 mmol)。使混合物脫氣且在室溫下攪拌30分鐘。過濾含有偶極體之溶液，且用**8-7** (5.1 g, 13.25 mmol, 預先脫氣)於CH₃CN (150 mL)中之溶液處理濾液。在室溫下攪拌混合物1小時。在減壓下移除揮發物，且藉由管柱層析，使用DCM:EA=9:1作為溶離劑純化殘餘物，得到**8-8** (3.2 g, 60.5%)。

將**8-8** (3.2 g, 8.02 mmol)溶解於NH₃-MeOH (7.0 M, 80 mL)中。在25℃下攪拌溶液18小時。在減壓下移除揮發物，得到粗製**8-9** (3.1 g, 93%)。使**8-9** (約100 g)經歷製備型HPLC (TFA條件)。經分離溶液藉由NaHCO₃中和，且用EA萃取。濃縮有機相，得到**8-9-P1** (約17 g, 17%)。

向**8-9A** (0.8 g, 3.5 mmol)於DMF (10.0 mL)中之溶液中添加HATU (1.35 g, 3.5 mmol)及DIEA (0.92 g, 7.1 mmol)。在25℃下攪拌混合物10分鐘，且添加**8-9-P1** (1.47 g, 3.5 mmol)。攪拌混合物1小時。LCMS跡線顯示，**8-9-P1**耗盡。將混合物分配於水(10 mL)與EA (30 mL)之間。將有機相分離，用鹽水(2×10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析，使用10% EA/DCM

作為溶離劑純化殘餘物，得到呈無色油狀之**8-10** (2.10 g, 95.1%)。
+ESI-MS: m/z 624.0 $[M+H]^+$ 。

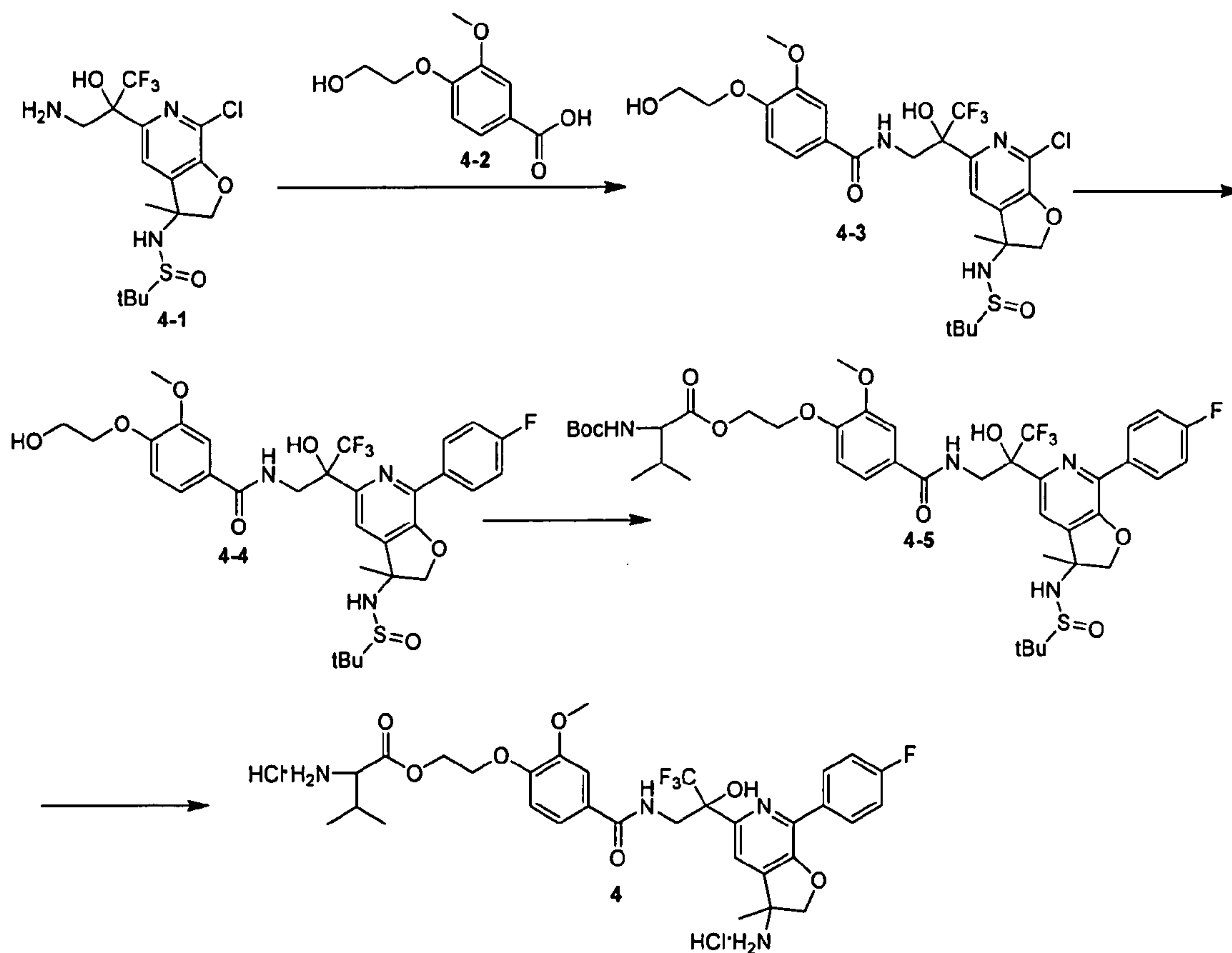
向100 mL圓底燒瓶中裝入**8-10** (2.1 g, 3.36 mmol)、4-氟苯基-酮酸(0.94 g, 6.72 mmol)、 Na_2CO_3 (1.07 g, 10.1 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.25 g, 0.35 μmol , 0.10當量)於二噁烷(13.0 mL)及 H_2O (3 mL)中之混合物。使混合物脫氣3次且再填充 N_2 。將混合物加熱至90℃隔夜。將混合物分配於水(20 mL)與EA (35 mL)之間。將有機相分離，用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析，使用10% EA/DCM作為溶離劑純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之**8-11** (1.95 g, 85%)。+ESI-MS: m/z 684.2 $[M+H]^+$ 。

在25℃下，向**8-11** (500 mg, 731.0 μmol)及丙酸(163 mg, 2.2 mmol)於THF (20.0 mL)中之混合物中一次性添加DCC (453 mg, 2.2 mmol)及DMAP (4.5 mg, 36.6 μmol)。在25℃下攪拌混合物4小時。LCMS跡線顯示反應完成。過濾混合物，且濃縮濾液至乾燥。藉由管柱層析，使用5-50% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之**8-12** (450 mg, 83%)。+ESI-MS: m/z 740.1 $[M+H]^+$ 。

在25℃下，向**8-12** (450 mg, 608 μmol)於二噁烷(5.0 mL)中之溶液中逐滴添加HCl/二噁烷(4 M, 1 mL)。在25℃下攪拌混合物30分鐘。LCMS跡線顯示反應完成。在減壓下濃縮混合物至乾燥。殘餘物藉由製備型HPLC (HCOOH)純化且凍乾，得到白色固體。將白色固體溶解於 CH_3CN (5.0 mL)及 H_2O (20.0 mL)中。在攪拌下逐滴添加HCl (1 M, 0.6 mL)。凍乾混合物，得到呈白色固體狀之**8** (220 mg, 52%)。+ESI-MS: m/z 636.1 $[M+H]^+$; 658.1 $[M+\text{Na}]^+$ 。

實例2

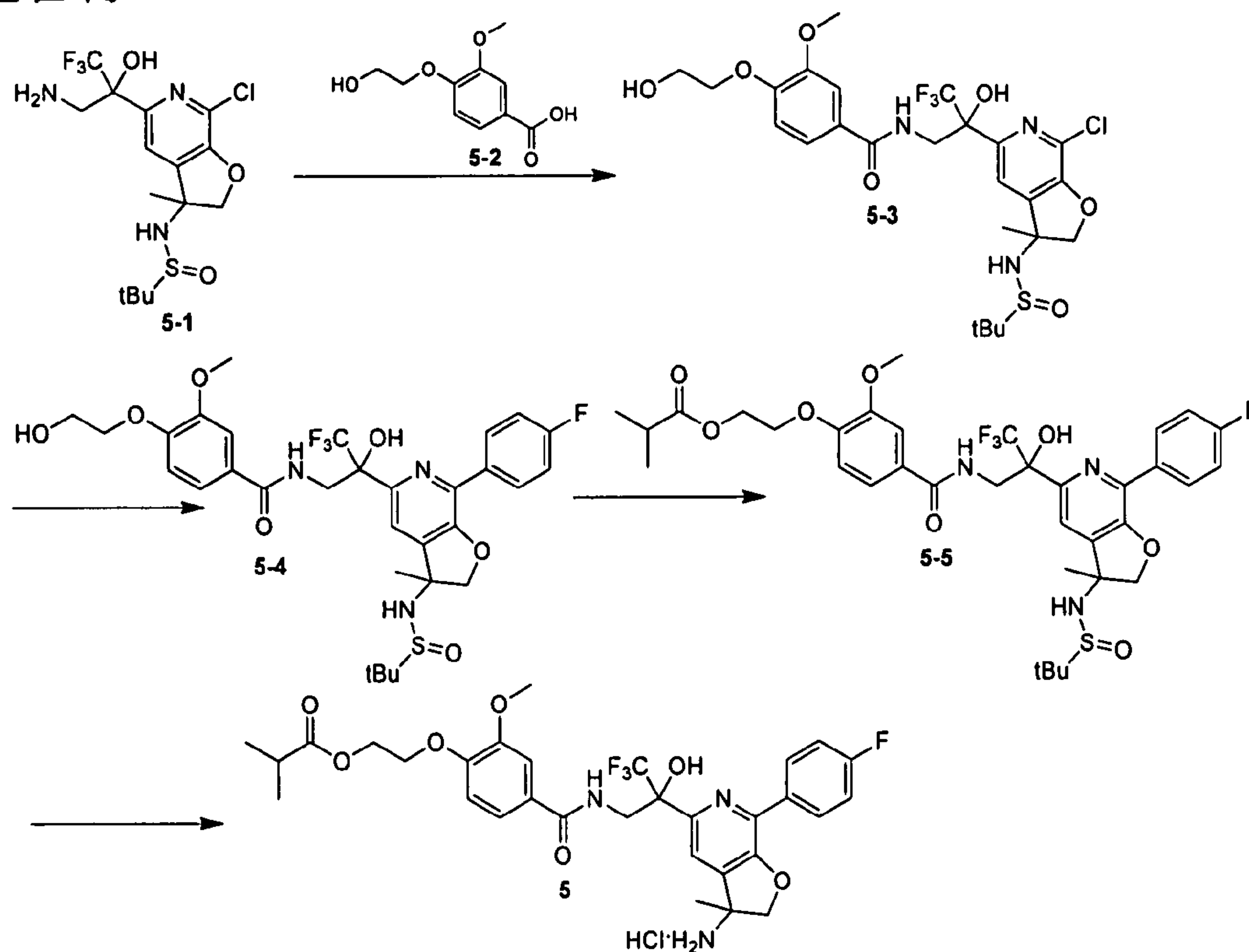
製備化合物4



化合物4 (432 mg, 白色固體)使用類似於用於製備8之程序的程序, 使用4-1及4-2。+ESI-MS: m/z 665.1[M+H]⁺; 687.2 [M+Na]⁺。

實例3

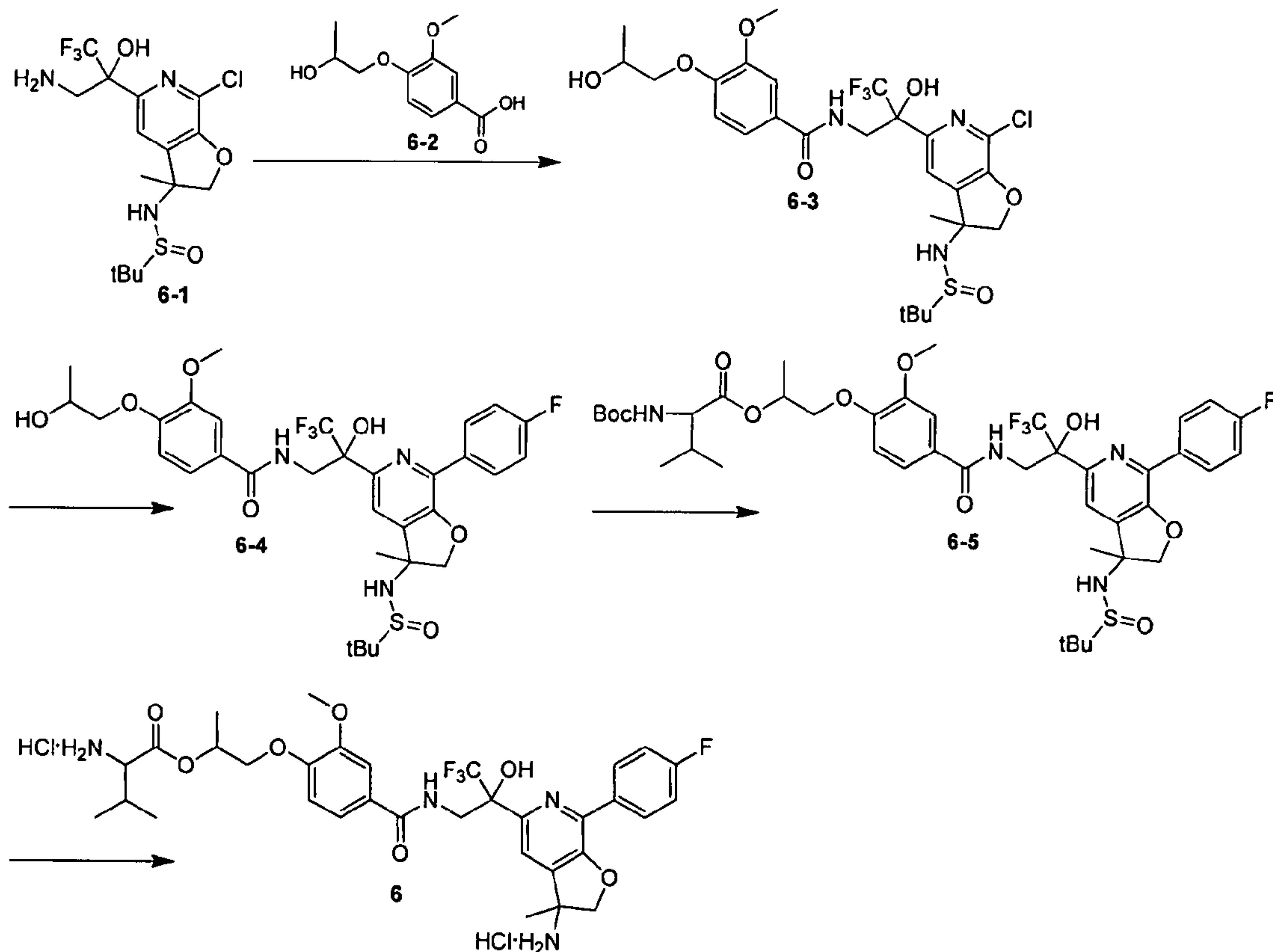
製備化合物5



化合物**5** (350 mg, 白色固體)使用類似於用於製備**8**之程序的程序, 使用**5-2**及**5-1**。+ESI-MS: m/z 636.1 $[M+H]^+$; 658.2 $[M+Na]^+$ 。

實例4

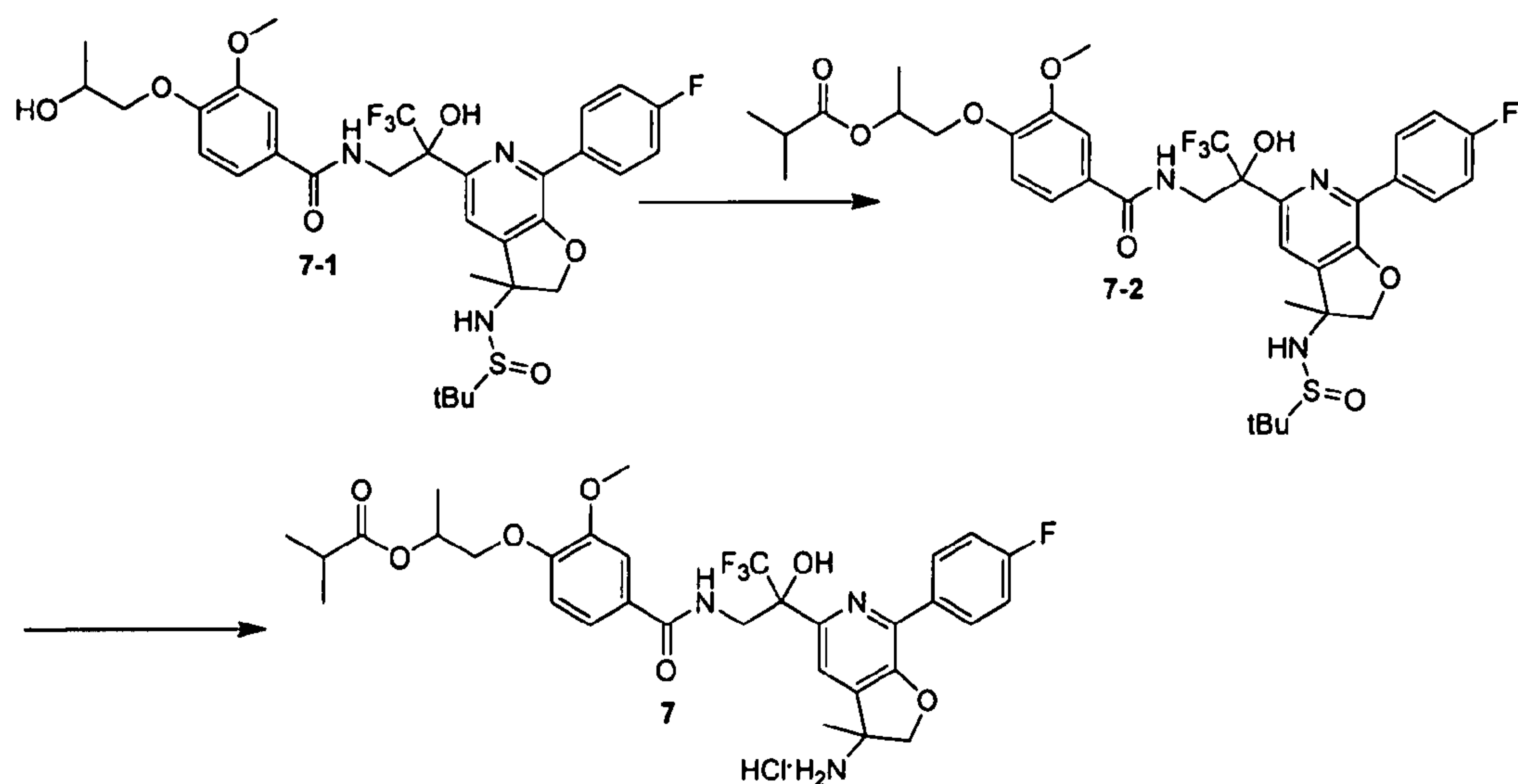
製備化合物6



化合物**6** (210 mg, 白色固體)使用類似於用於製備**8**之程序的程序, 使用**6-2**及**6-1**。+ESI-MS: m/z 679.2 $[M+H]^+$ 。

實例5

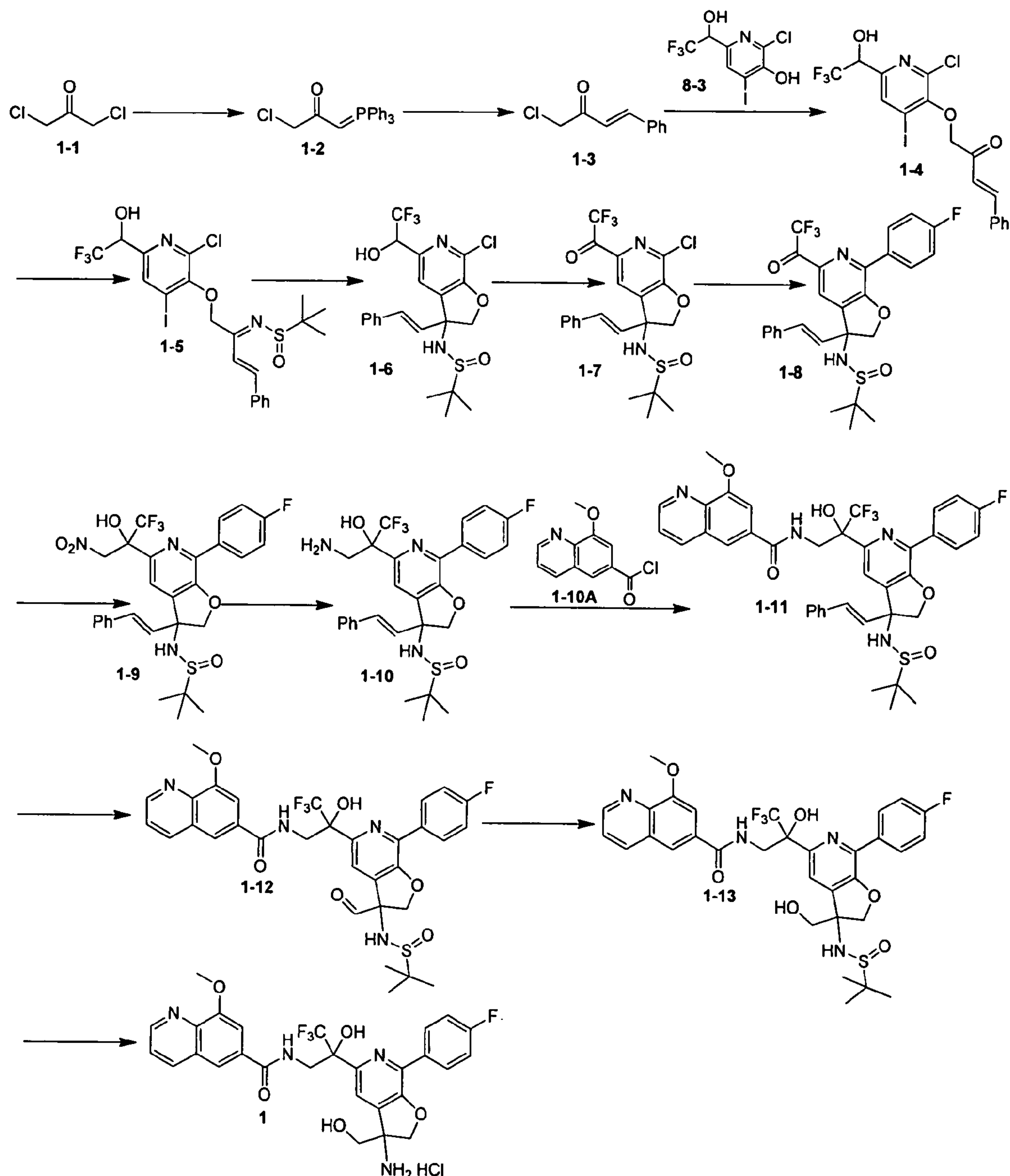
製備化合物7



化合物 7 (306 mg, 白色固體) 使用類似於用於製備 8 之程序的程序, 使用 7-1 及異丁酸。+ESI-MS : m/z 650.1 $[M+H]^+$, 672.2 $[M+Na]^+$ 。

實例 6

製備化合物 1



根據Hénichart, J.等人, Journal of Heterocyclic Chemistry (1986) 23(5):1531-3中所提供之程序製備**1-3**。

向**8-3** (16 g, 45.3 mmol)於CH₃CN (150 mL)中之溶液中一次性添加K₂CO₃ (12.5 g, 90.5 mmol)。在室溫下攪拌5分鐘後，在N₂下，緩慢地添加**1-3** (9.8 g, 54.3 mmol)於CH₃CN (10 mL)中之溶液。在90℃下在經預熱之油浴中攪拌混合物1小時。TLC顯示反應完成。在冷卻至室溫之後，將混合物傾入水(150 mL)中且攪拌5分鐘。用EA (2×150

mL)萃取混合物。經合併之有機相用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析，使用2-5% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**1-4** (10.9 g, 49%)。

使用類似於用於製備**8**之程序的程序，自**1-4**製備**1-8**。在室溫下，向**1-8** (5.1 g, 9.6 mmol)於 CH_3NO_2 (15 mL)中之溶液中一次性添加TEA (2.0 mL)。攪拌混合物2小時且在減壓下濃縮。藉由管柱層析，使用10-20% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**1-9** (2 g, 35%)。+ESI-MS: m/z 593.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

向**1-9** (2.0 g, 3.4 mmol)於EtOH (20 mL)及 H_2O (10 mL)中之溶液中一次性添加Fe (753 mg, 13.5 mmol)及 NH_4Cl (721 mg, 13.5 mmol)。在80°C下攪拌混合物2小時。在冷卻至室溫之後，將混合物傾入水(20 mL)中且用EA (3×20 mL)萃取。經合併之有機相用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析，使用EA作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**1-10** (950 mg, 50%)。+ESI-MS: m/z 564.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

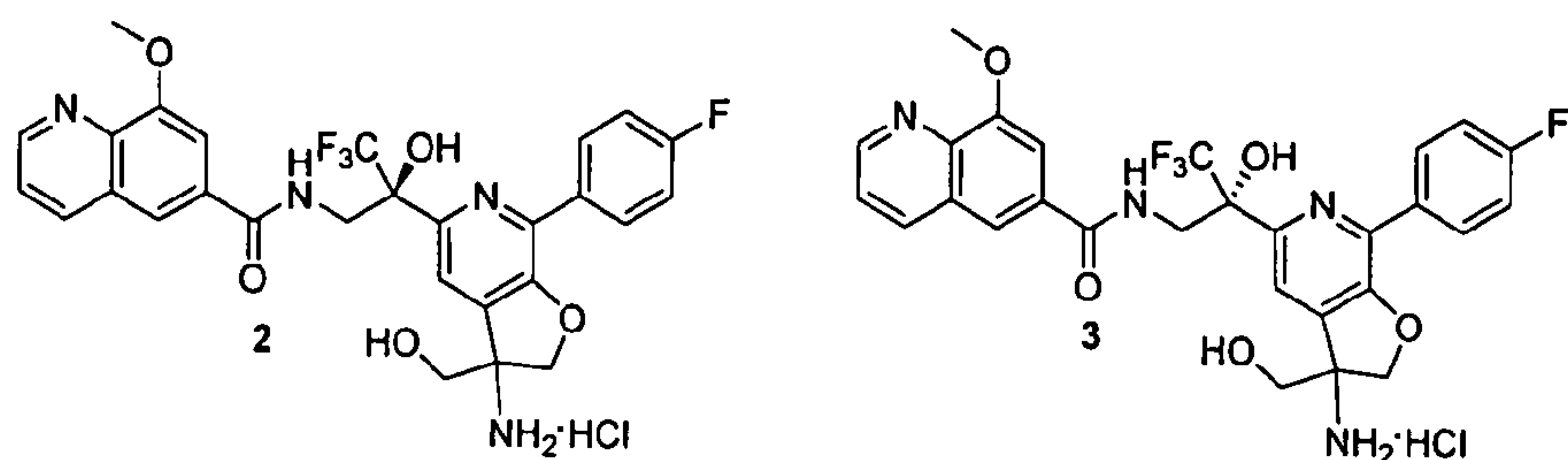
向**1-10A** (349 mg, 1.7 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加DMF (0.5 mL)及 SOCl_2 (2.1 g, 17.2 mmol)，且在80°C下攪拌混合物1小時。在真空中濃縮混合物，得到粗製8-甲氧基喹啉-6-甲醯氯。將粗製8-甲氧基喹啉-6-甲醯氯溶解於DCM (12 mL)中，且在30°C下添加**1-10** (950 mg, 1.7 mmol)及TEA (2.1 g, 20.6 mmol)。在30°C下攪拌混合物1小時。將混合物用 NaHCO_3 溶液(40 mL)洗滌且用EA (3×60 mL)萃取。經合併之有機相用飽和鹽水(2×20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析，使用50-100% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**1-11** (560 mg, 34%)。+ESI-MS: m/z 749.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在30°C下，向**1-11** (500 mg, 0.67 mmol)於丙酮(20.0 mL)及 H_2O

(4.0 mL)中之溶液中一次性添加NMO (94 mg, 0.8 mmol)。添加OsO₄ (5.1 mg, 0.02 mmol)。在30℃下攪拌混合物20分鐘，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於THF (15 mL)中，且用NaIO₄ (286 mg, 1.3 mmol)一次性處理溶液。在30℃下攪拌混合物12小時。將混合物用Na₂SO₃溶液(50 mL)洗滌且用EA (3×50 mL)萃取。經合併之有機相用飽和鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由管柱層析，使用EA作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**1-12** (381 mg, 77.8%)。+ESI-MS: m/z 674.1 [M+H]⁺。

在25℃下，向**1-12** (381 mg, 0.56 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中一次性添加NaBH₄ (107 mg, 2.8 mmol)。在25℃下攪拌混合物30分鐘。用水(10 mL)淬滅反應物。用EA (3×30 mL)萃取水相。經合併之有機相用飽和鹽水(2×20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾燥。藉由管柱層析，使用EA作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**1-13** (347 mg, 84%)。+ESI-MS: m/z 677.0 [M+H]⁺。

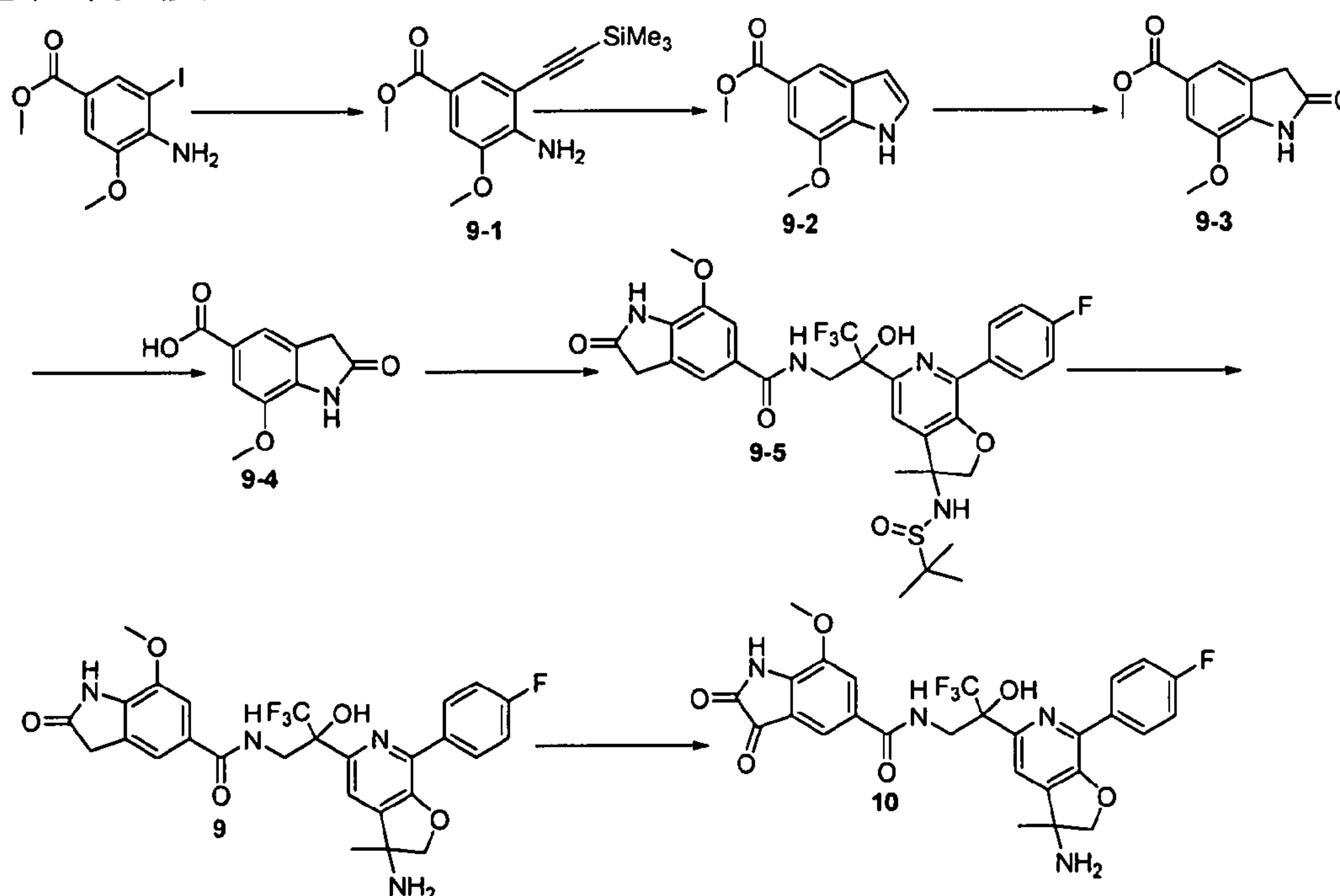
在30℃下，向**1-13** (347 mg, 0.51 mmol)於二噁烷(15 mL)中之溶液中一次性添加HCl/二噁烷(4 M, 1 mL)。在30℃下攪拌混合物0.5小時。將混合物濃縮至乾燥。藉由製備型HPLC (中性條件)純化殘餘物，得到黃色固體。將黃色固體溶解於CH₃CN (8 mL)及H₂O (10 mL)中。在0℃下，在攪拌下，一次性添加HCl (3 M, 0.4 mL)。凍乾混合物，得到呈黃色固體狀之**1** (135 mg)。+ESI-MS: m/z 573.1 [M+H]⁺。



藉由SFC分離化合物**1** (126 mg)，得到兩種異構體。將兩種異構體溶解於CH₃CN (5 mL)中，且隨後添加3 M HCl。凍乾溶液，得到**2** (40 mg，白色固體)及**3** (62 mg，白色固體)。**2**：+ESI-MS：m/z 573.1 [M+H]⁺；**3**：+ESI-MS：m/z 573.1 [M+H]⁺。化合物**2**及**3**如上文所示，相對立體化學任意分配。

實例7

製備化合物**9**及**10**



將3-碘-4-胺基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(1.0 g，3.25 mmol)溶解於三乙胺(6 mL)中。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) (0.11 g，0.16 mmol)及氯化亞銅(16 mg，0.16 mmol)，且將混合物冷卻至0℃。逐滴添加三甲基矽烷基乙炔(0.55 mL，3.9 mmol)。將混合物升溫至室溫且攪拌1.5小時。將混合物濃縮，隨後再溶解於EA中，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(己烷:EA)純化粗物質，得到**9-1** (0.27 g，30%)。

向含**9-1** (0.21 g，0.76 mmol)之甲苯(2 mL)中添加John-Phos AuMeCNBF₄ (120 mg，0.15 mmol)。在60℃下加熱混合物2小時。藉

由矽膠層析(己烷:EA)純化混合物，得到**9-2** (57 mg, 27%)。LC/MS：206.05 $[M+H]^+$ 。

在0°C下，向**9-2** (24 mg, 0.12 mmol)於EtOH (0.5 mL)及乙酸(0.5 mL)中之溶液中逐滴添加溴化鋰(33 mg, 0.39 mmol)及溴(19 μ L, 0.38 mmol)於乙酸(0.4 mL)中之溶液。將混合物緩慢升溫至室溫且總共攪拌2小時。添加鋅(76 mg, 1.2 mmol)及乙酸(0.5 mL)，且攪拌混合物2小時。將混合物濃縮，隨後再溶解於EA中。將有機層用碳酸氫鈉及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由層析(己烷:EA)純化粗物質，得到**9-3** (6 mg, 25%)。LC/MS：222.05 $[M+H]^+$ 。

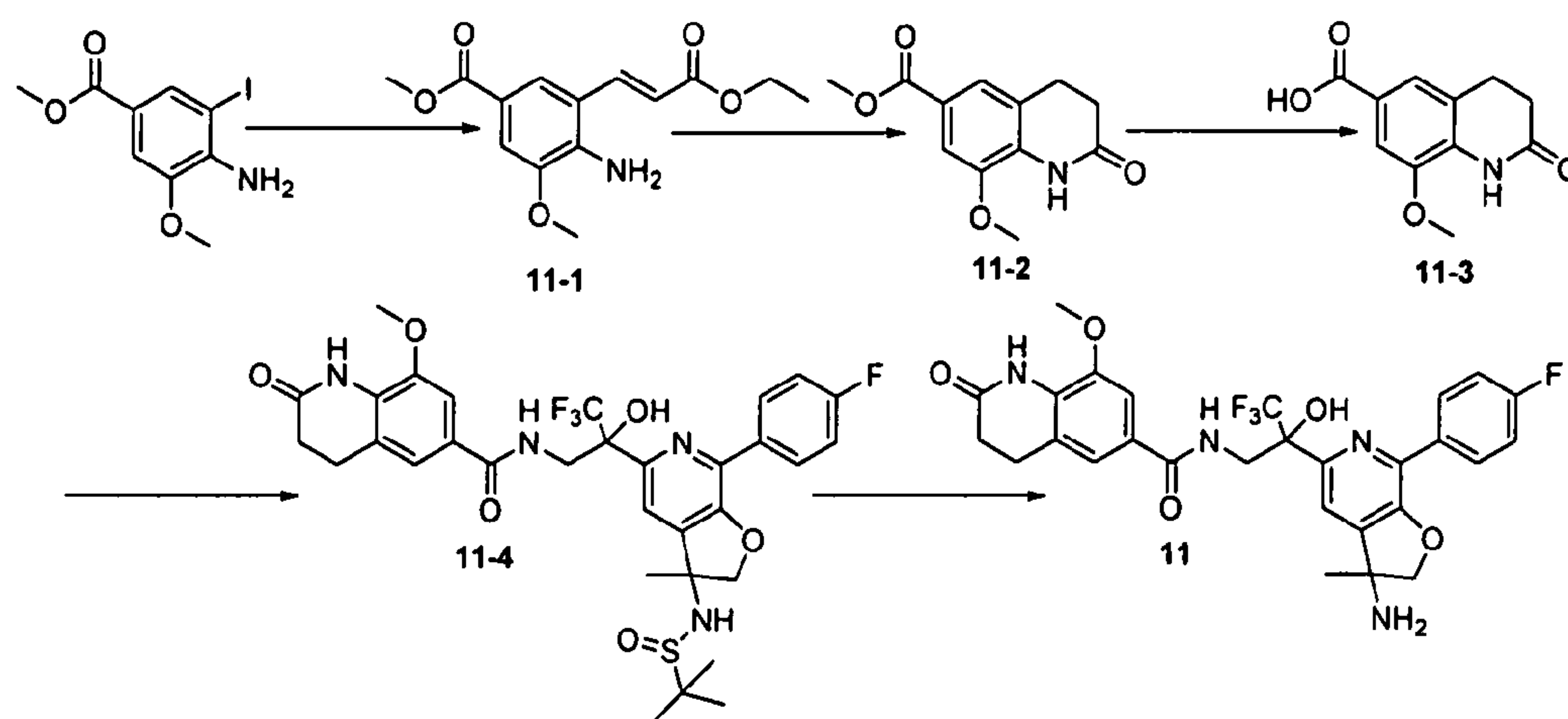
將**9-3** (30 mg, 0.13 mmol)溶解於濃HCl (0.5 mL)及4 N HCl/二噁烷(0.5 mL)中。在95°C下加熱混合物1小時。濃縮混合物且所得**9-4**不經進一步純化即使用。LC/MS：206.15 $[M-H]$ 。

向N-(5-(3-胺基-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)-7-(4-氟苯基-3-甲基-2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(13 mg, 0.027 mmol)、**9-4** (0.13 mmol)及HATU (23 mg, 0.06 mmol)之溶液中添加DIEA (20 μ L, 0.11 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。藉由逆相HPLC純化混合物，得到**9-5** (12 mg, 70%)。LCMS：665.20 $[M+H]^+$ 。

向**9-5** (32 mg, 0.049 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液中添加HCl (4 N於二噁烷中，0.2 mL)。在室溫下攪拌混合物5小時。濃縮混合物，且藉由HPLC純化粗產物，得到**9**。LC/MS：561.15 $[M+H]^+$ 。**9**空氣氧化為**10**。LC/MS：576.05 $[M+H]^+$ 。

實例8

製備化合物11



向3-碘-4-胺基-5-甲氧基苯甲酸酯(1.0 g, 3.25 mmol)、丙烯酸甲酯(0.32 mL, 3.6 mmol)、三苯基膦(0.17 g, 0.65 mmol)及三乙胺(0.9 mL, 6.5 mmol)於CH₃CN (10 mL)中之溶液中添加乙酸鈹(73 mg, 0.22 mmol)。將混合物用Ar沖洗且在80℃下於密封管中加熱90分鐘。將混合物用EA稀釋，且用1 N HCl及鹽水洗滌。乾燥且濃縮有機層。對粗製**11-1**進行層析(己烷:EA)，得到**11-1** (0.52 g, 57%)。LC/MS: 280.05 [M+H]⁺。

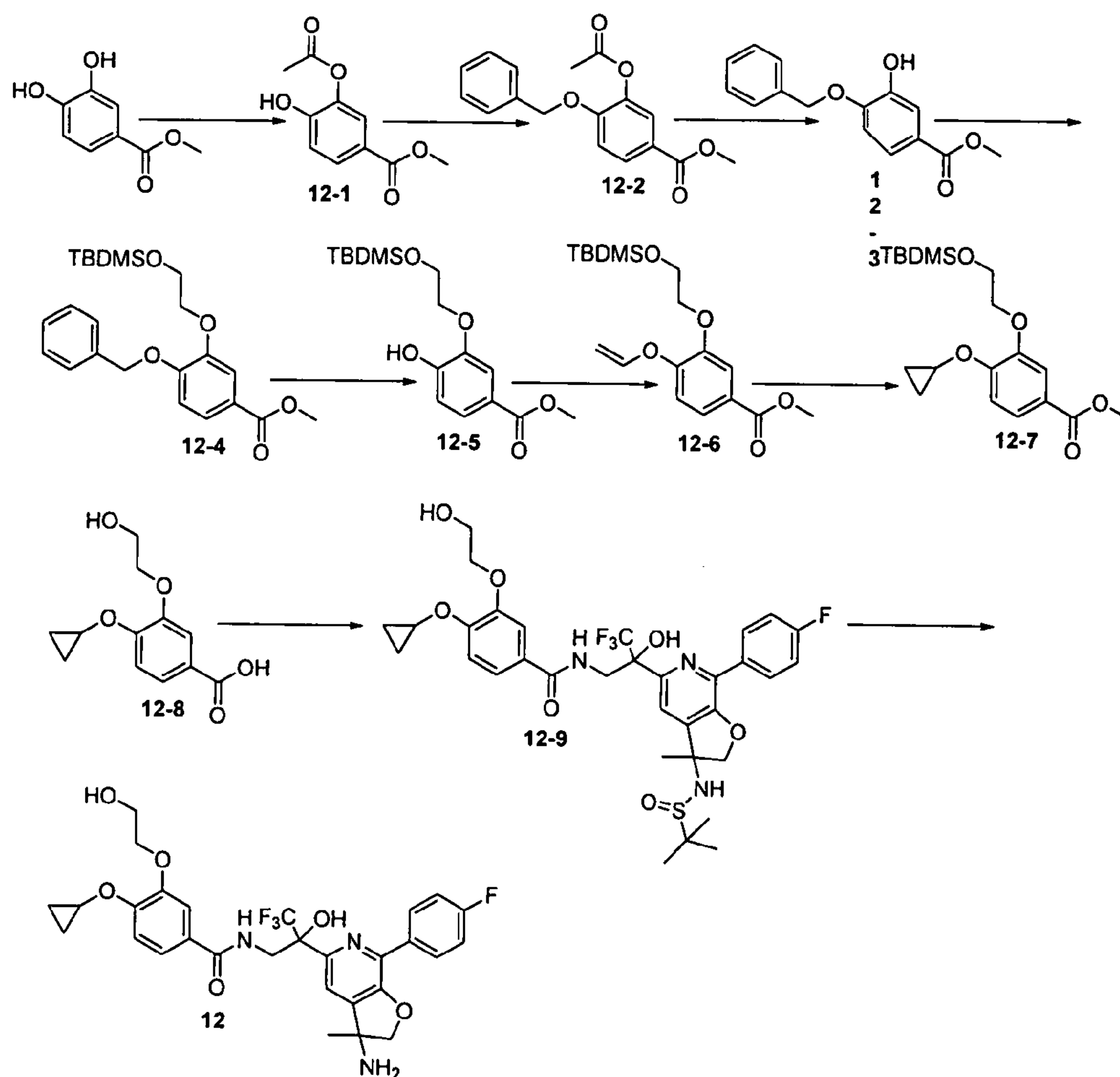
在60 psi下，使**11-1** (0.52 g, 1.9 mmol)於乙酸(5 mL)中經10% Pd/C (250 mg)氫化2小時。藉由過濾移除催化劑，且蒸發溶劑，得到粗製**11-2**，其藉由層析(己烷:EA)純化，得到**11-2** (0.40 g, 89%)。LC/MS: 236.05 [M+H]⁺。

向**11-2** (0.40 g, 1.7 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加2 N NaOH (4 mL, 8.0 mmol)，且在室溫下攪拌混合物1小時。用1 N HCl酸化混合物，且用EA萃取**11-3**。將有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥，濃縮，且所得**11-3**不經進一步純化即使用。

使用與**9-5**類似之程序製備**11-4**。LC/MS: 665.20 [M+H]⁺。化合物**11**使用與**9**類似之程序。LC/MS: 575.15 [M+H]⁺。

實例9

製備化合物12



在0℃下，向含3,4-二羟基苯甲酸甲酯(0.55 g, 3.3 mmol)之DMF (5 mL)中添加第三丁醇鉀(210 mg, 1.9 mmol)。攪拌混合物15分鐘。添加乙酸酐(0.31 mL, 3.3 mmol)，且攪拌混合物20分鐘。將反應物用EA稀釋，且用水及鹽水洗滌。藉由層析(己烷:EA)純化產物，得到**12-1** (0.56 g, 78%)。

向**12-1** (91.1 g, 5.2 mmol)及碳酸鉀(1.1 g, 7.9 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加苯甲基溴(0.62 mL, 5.2 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應混合物用EA稀釋，且用水及鹽水洗滌。藉由層析(己烷:EA)純化產物，得到**12-2** (1.26 g, 81%)。

向**12-2** (1.26 g, 4.2 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(16 mg, 0.12 mmol)。將混合物加熱回流30分鐘且隨後在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物，且藉由層析(己烷:EA)純化產物，得到**12-3**

(0.91 g, 88%)。

向**12-3** (0.91 g, 3.7 mmol)及(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷 (0.87 mL, 4.0 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.78 g, 5.7 mmol)。在60℃下加熱混合物1小時。將混合物用EA稀釋，且用水及鹽水洗滌。對產物進行層析(己烷:EA)，得到**12-4** (0.91 g, 57%)。

使**12-4** (0.91 g, 2.2 mmol)於EtOH (10 mL)中經10% Pd/C (93 mg)氫化。藉由過濾移除催化劑，且對粗產物進行層析(己烷:EA)，得到**12-5** (0.50 g, 55%)。

將氯化1,5-環辛二烯-銨(I)二聚體(12 mg, 0.018 mmol)及碳酸鈉 (69 mg, 0.65 mmol)預混合於甲苯(1.2 mL)中。添加**12-5** (0.60 g, 1.8 mmol)及乙酸乙烯酯(0.33 mL, 3.6 mmol)。用Ar沖洗混合物且隨後在100℃下攪拌2小時。藉由層析(己烷:EA)純化粗物質，得到**12-6** (0.23 g, 35%)。

在0℃下，向**12-6** (0.23 g, 0.64 mmol)及二碘乙烷(0.41 mL, 5.1 mmol)於二氯乙烷(2 mL)中之溶液中逐滴添加二乙基鋅(5.1 mL, 1 M 於己烷中)。在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應物用1 N HCl淬滅，且用二氯甲烷萃取。藉由層析(己烷:EA)純化產物，得到**12-7** (80 mg, 32%)。

使用與**11-3**類似之程序製備化合物**12-8**。使用與**9-5**類似之程序製備化合物**12-9**。LC/MS: 696.25 [M+H]⁺。使用與**10**類似之程序製備化合物**12**。LC/MS: 592.70 [M+H]⁺。

實例10

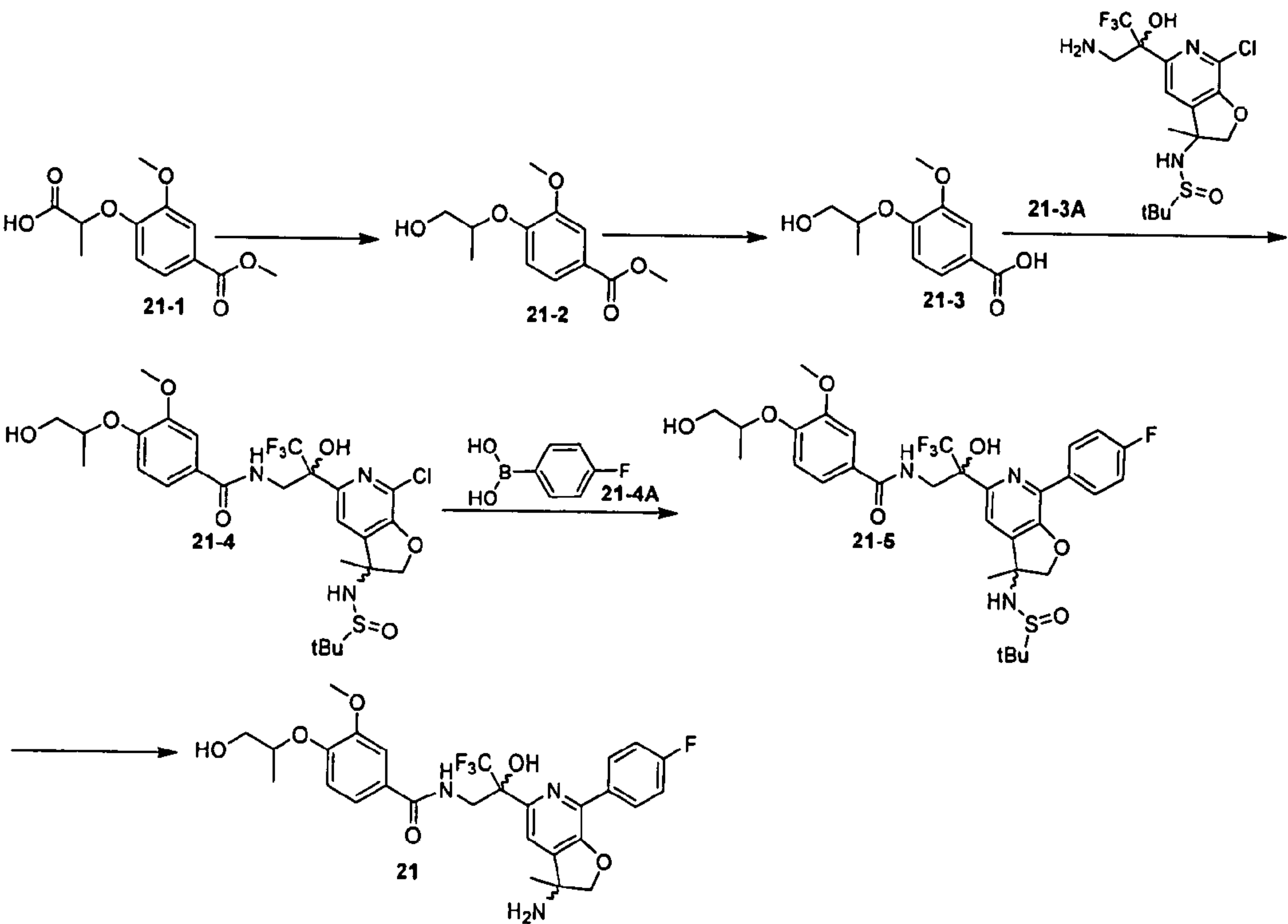
遵循本文所提供之方法中之一或多者製備以下化合物。

編號	結構	MS [M+1] ⁺
15		578.1
22		562.0
23		583.9 [M+1+Na] ⁺

*化合物15為相對立體化學任意分配之個別異構體

實例11

製備化合物21



化合物**21-1**根據US 2007/287730 A1提供之程序製備，且化合物**21-3A**可根據WO 2016/26792 A1中提供之程序製備。

在0℃下，在攪拌下，向**21-1** (673 mg, 2.65 mmol)於無水THF (15 mL)中之溶液中逐滴添加BH₃-Me₂S (10 M, 0.8 mL)。在50℃下攪拌混合物1小時。將反應物用MeOH (2 mL)淬滅，用HCl (2 M, 1 mL)酸化且用EA (3×20 mL)萃取。將經合併之有機相經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用5-10% EA/PE純化殘餘物，得到**21-2** (351 mg, 55.1%)。MS: m/z 240.8 [M+H]⁺。

向**21-2** (351 mg, 1.46 mmol)於MeOH (4 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液 (4 M, 2 mL)。在70℃下攪拌混合物1小時。蒸發MeOH。將水溶液用1 M HCl酸化至pH 3-4且用EA (3×10 mL)萃取。將經合併之有機相用鹽水 (10 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到**21-3** (280 mg, 84.8%)。MS: m/z 226.9 [M+H]⁺。

在攪拌下，在25℃下，向**21-3** (145 mg, 0.64 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加HATU (244 mg, 0.64 mmol)及DIEA (204 mg, 1.58 mmol)。10分鐘後，添加**21-3A** (240 mg, 0.58 mmol)。攪拌混合物1小時。將混合物分配於水 (10 mL)與EA (30 mL)之間。將有機相分離，用鹽水 (2×10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用25-50% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**21-4** (332 mg, 92%)。MS: m/z 623.9 [M+H]⁺。

在N₂下，向**21-4** (280 mg, 0.45 mmol)、**21-4A** (250 mg, 1.79 mmol)於二噁烷:H₂O (8 mL:2 mL)中之混合物中添加K₂CO₃ (124 mg, 0.9 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0.045 mmol)。在130℃下在微波下攪拌混合物50分鐘。用EA (20 mL)及水 (10 mL)稀釋反應物。將有機相用鹽水 (10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用3-8% MeOH/DCM作為溶離劑純化殘餘物，得到**21-5** (51 mg, 16.7%)。

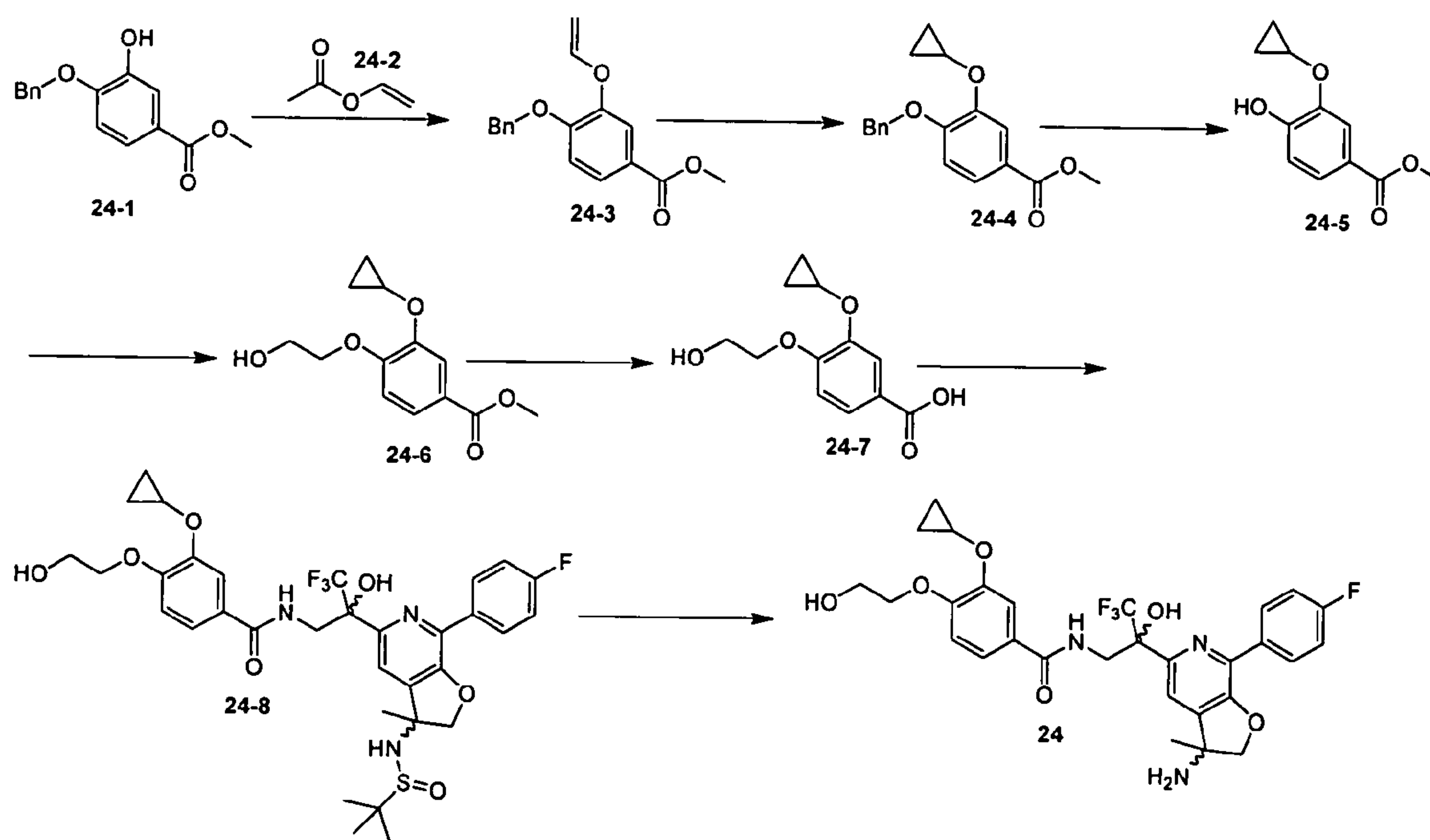
MS : m/z 684.1 $[M+H]^+$ 。

向**21-5** (51 mg, 73 μ mol)於THF (1 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4 M, 0.5 mL)。將混合物在25℃下攪拌10分鐘，濃縮且藉由製備型HPLC (HCl條件)純化，得到呈白色固體狀之**21** (11 mg, 25.8%)。

MS : m/z 580.1 $[M+H]^+$ 。

實例12

製備化合物24



化合物**24-1**根據Desroses等人，Organic Preparations and Procedures International (2004) 36(5):445-452中提供之程序製備。化合物**24-4**根據與用於製備**23**類似之程序，以**24-1**及**24-2**為起始物質製備。

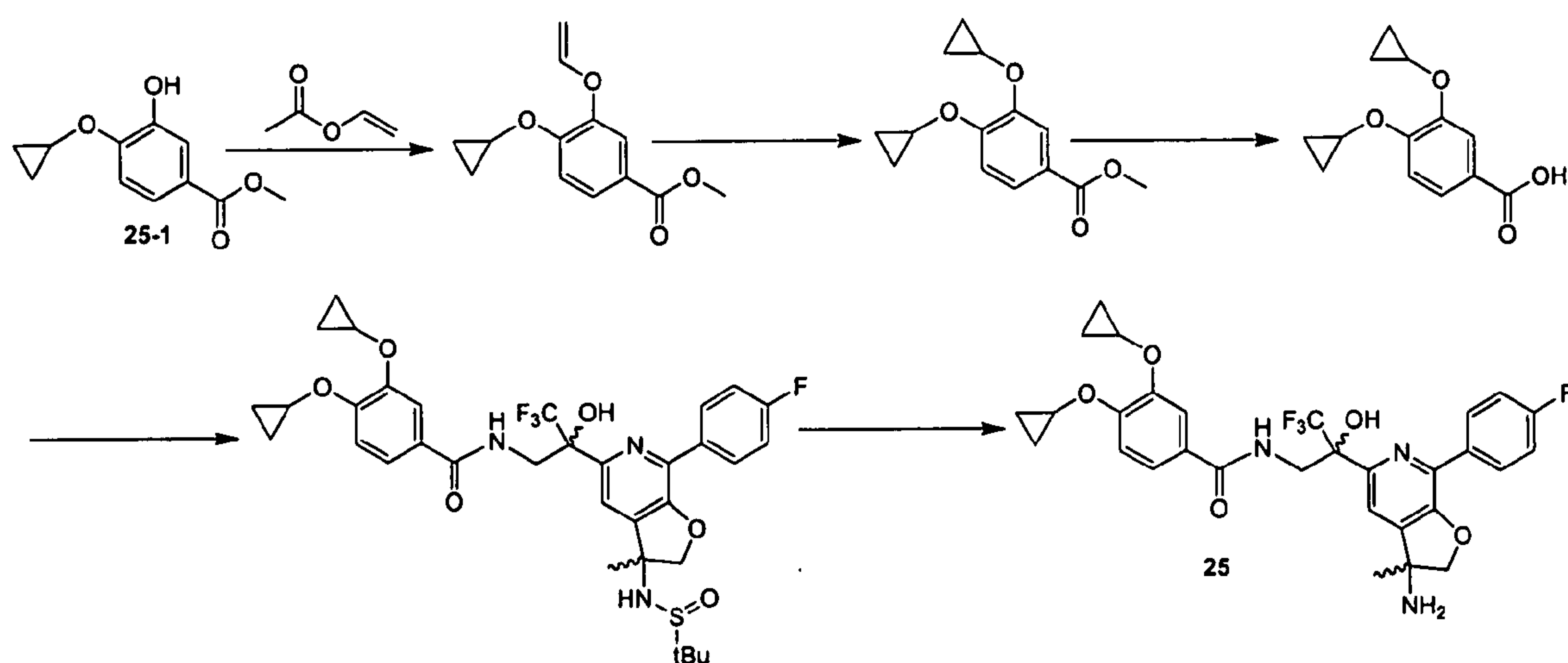
在-20℃下，向**24-4** (236 mg, 0.79 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加 BBr_3 (238 mg, 0.95 mmol)，且攪拌混合物10分鐘。將溶液傾入冰中且用EA (2×10 mL)萃取。將有機相濃縮且藉由管柱層析，使用15-25% DCM/PE純化，得到呈黃色固體狀之**24-5** (122 mg, 74.1%)。MS : m/z 209.1 $[M+H]^+$ 。

在0℃下，向**24-5** (122 mg, 0.59 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加NaH (24 mg, 0.59 mol)。攪拌0.5小時後，添加2-溴乙醇(146 mg, 1.18 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物傾入水(10 mL)中且用EA (2×20 mL)萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之**24-6** (150 mg, 粗製)。MS: m/z 253.1 [M+H]⁺。

使用與用於製備**21**類似之程序，自**24-6**獲得化合物**24** (49 mg, 白色固體)。MS: m/z 614.0 [M+Na]⁺。

實例13

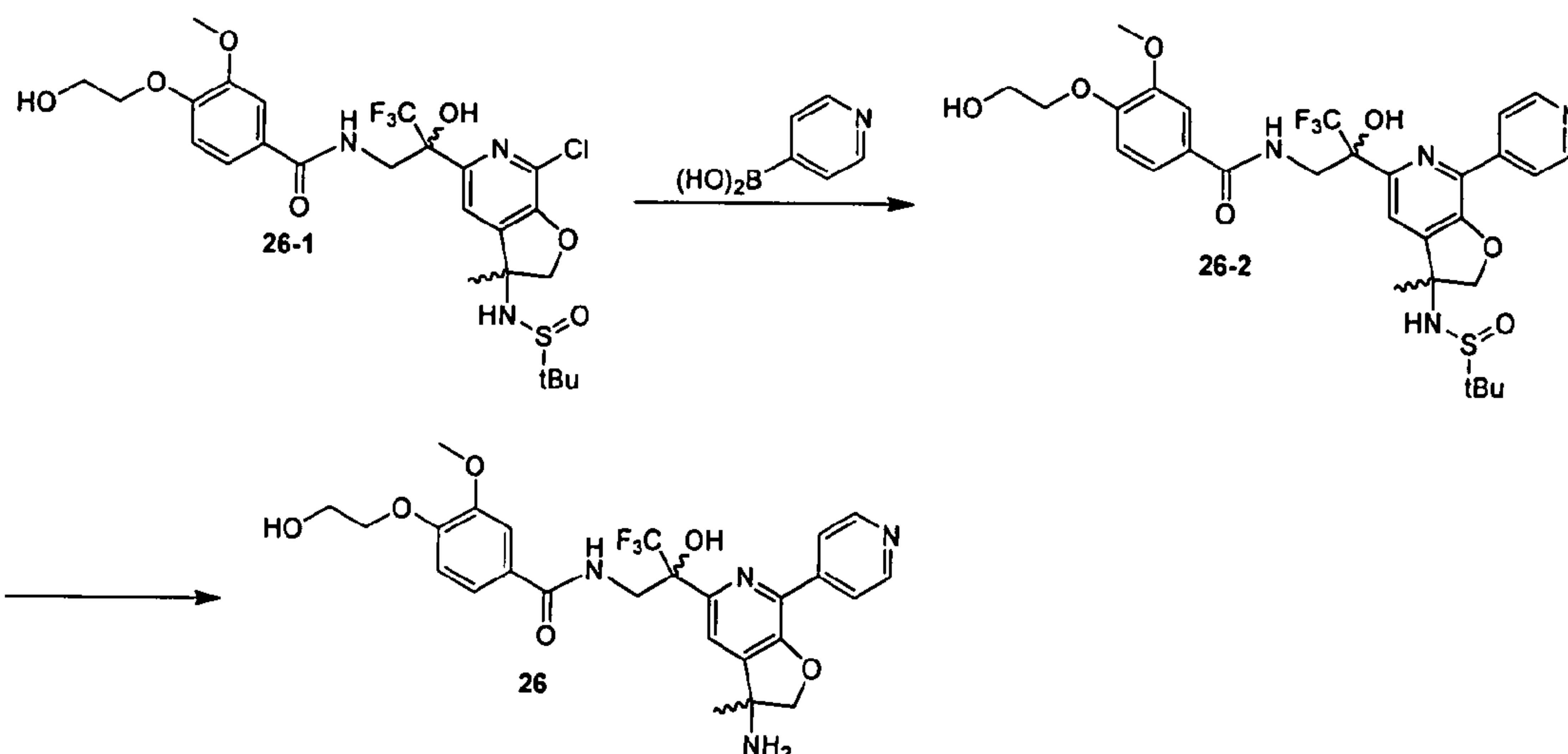
製備化合物25



使用與用於製備**23**類似之程序，自**25-1**獲得化合物**25** (5 mg, 白色固體)。MS: m/z 588.1 [M+H]⁺。

實例14

製備化合物26



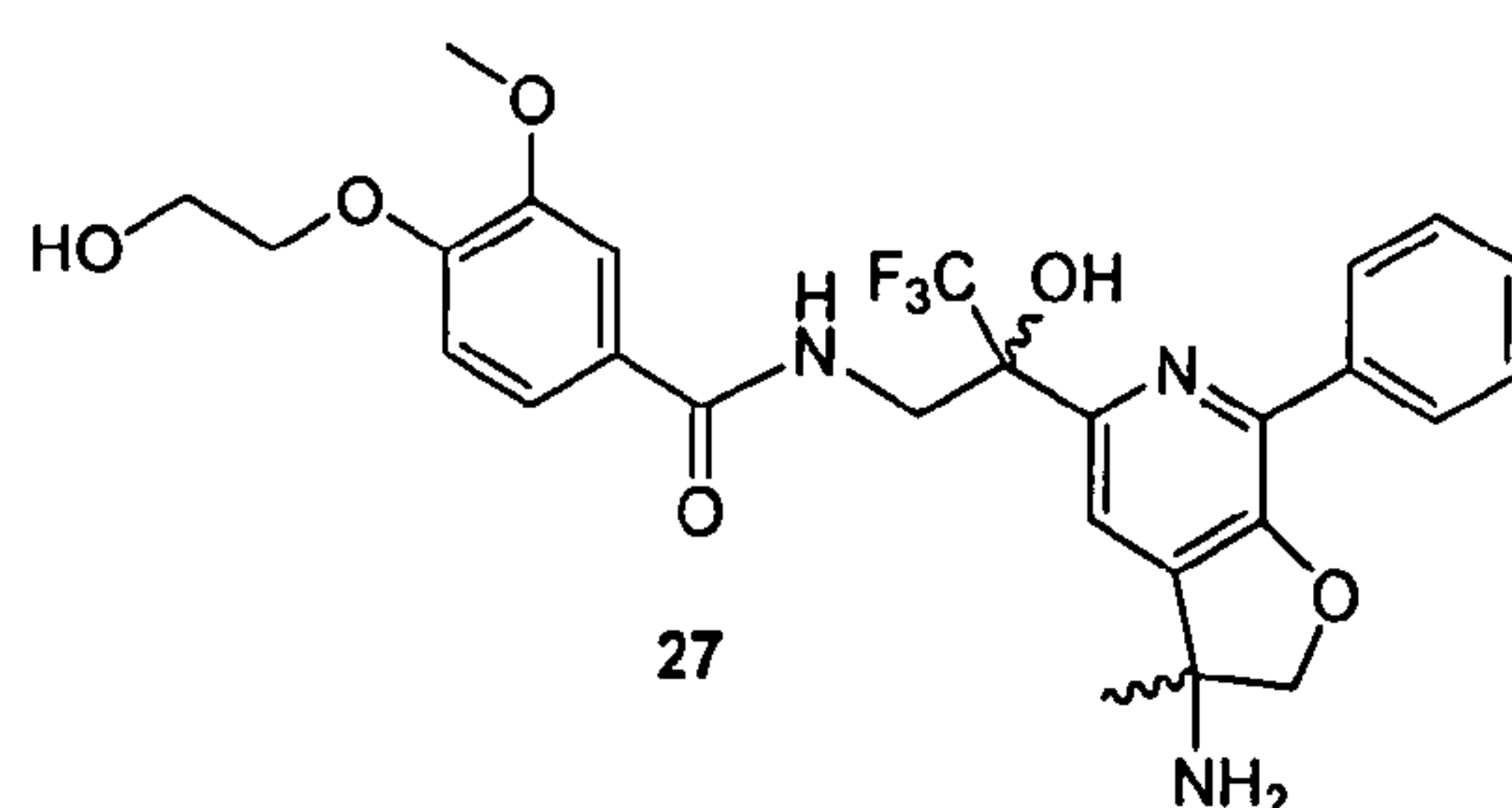
根據與PCT公開案第WO 2015/26792 A1號中所提供者類似之程序製備化合物**26-1**。

在微波下，在130℃下加熱**26-1** (267 mg, 0.44 mmol)、4-吡啶基硼酸(108 mg, 0.88 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (32 mg, 0.044 mmol)及K₂CO₃ (242 mg, 1.75 mmol)於二噁烷(3.00 mL)及H₂O (1.00 mL)中之混合物1小時。將混合物用水(10 mL)稀釋，且用EA (2×10 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮，得到呈黃色液體狀之**26-2** (250 mg, 粗製)。

向**26-2** (250 mg, 粗製)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加HCl/MeOH (4 M, 0.3 mL)。在25℃下攪拌混合物10分鐘且濃縮。藉由製備型HPLC (HCl條件)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**26** (98.7 mg, 46%)。MS: m/z 549.0 [M+H]⁺。

實例15

製備化合物27

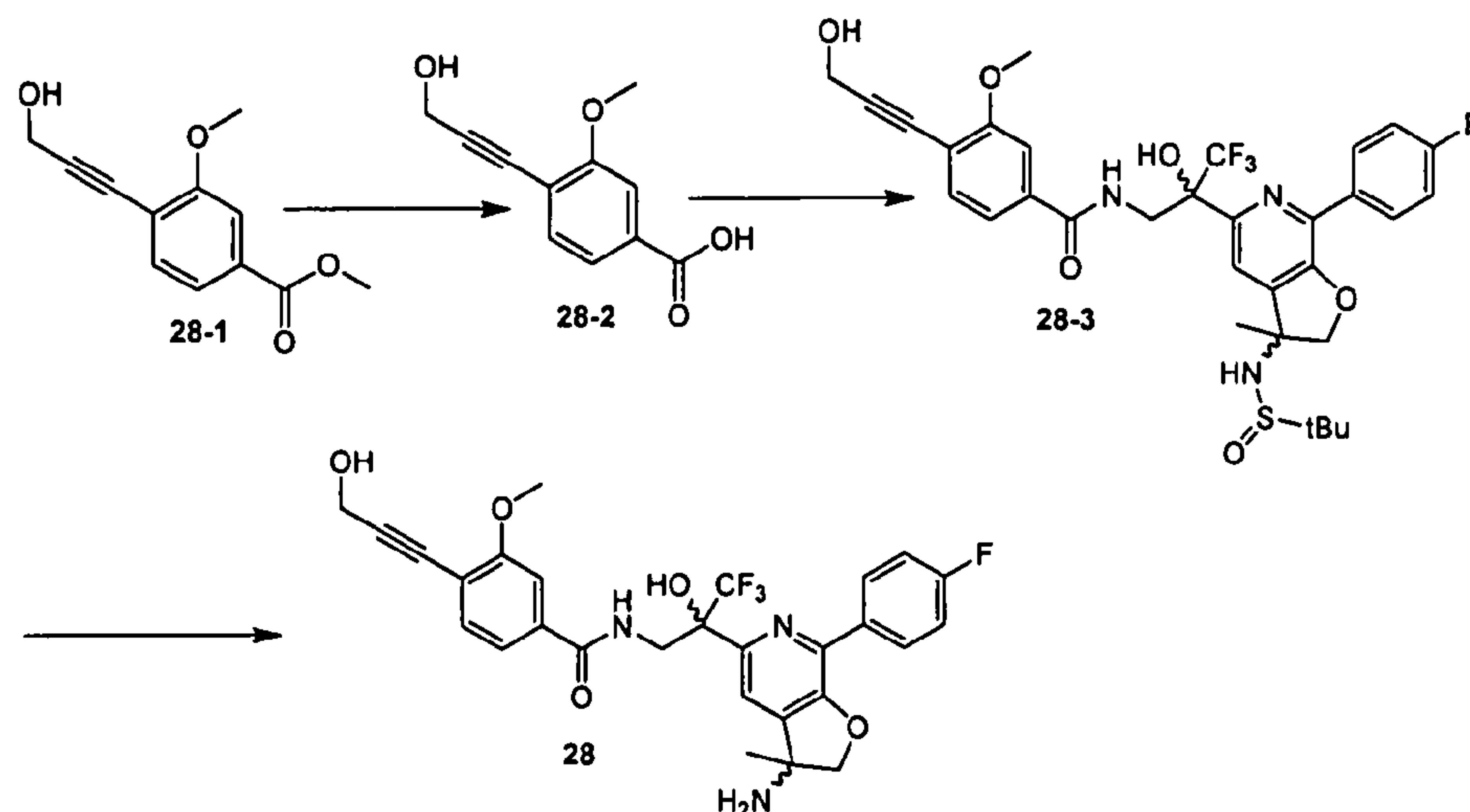


使用與用於製備**26**類似之程序，自**26-2**獲得化合物**27** (23 mg,

淺黃色固體)。MS : m/z 548.0 $[M+H]^+$ 。

實例16

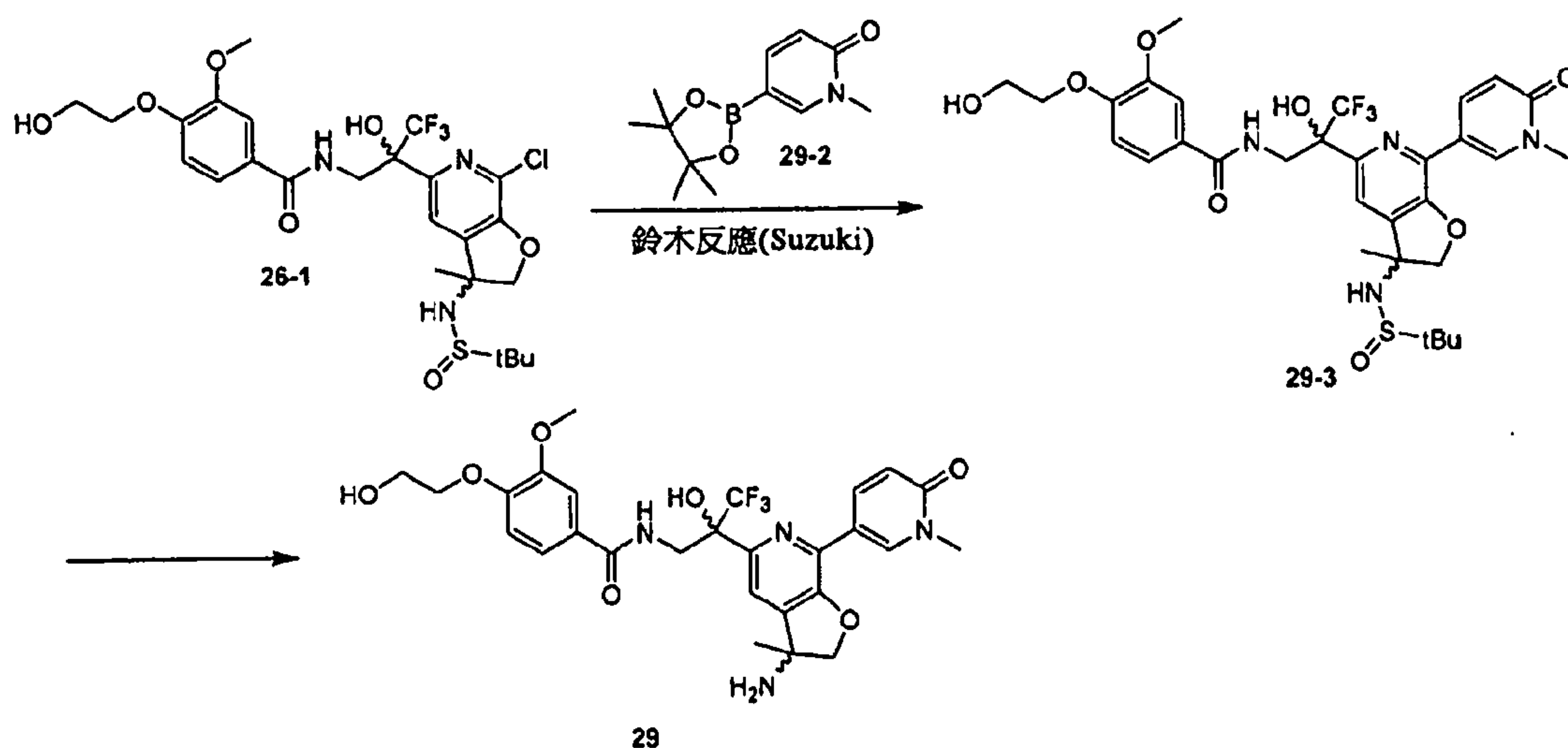
製備化合物28



根據與PCT公開案第WO 2015/26792 A1號中所提供者類似之程序製備化合物**28-1**。使用與用於製備**21**類似之程序，自**28-1**獲得化合物**28** (68 mg，白色固體)。 m/z 560.1 $[M+H]^+$ 。

實例17

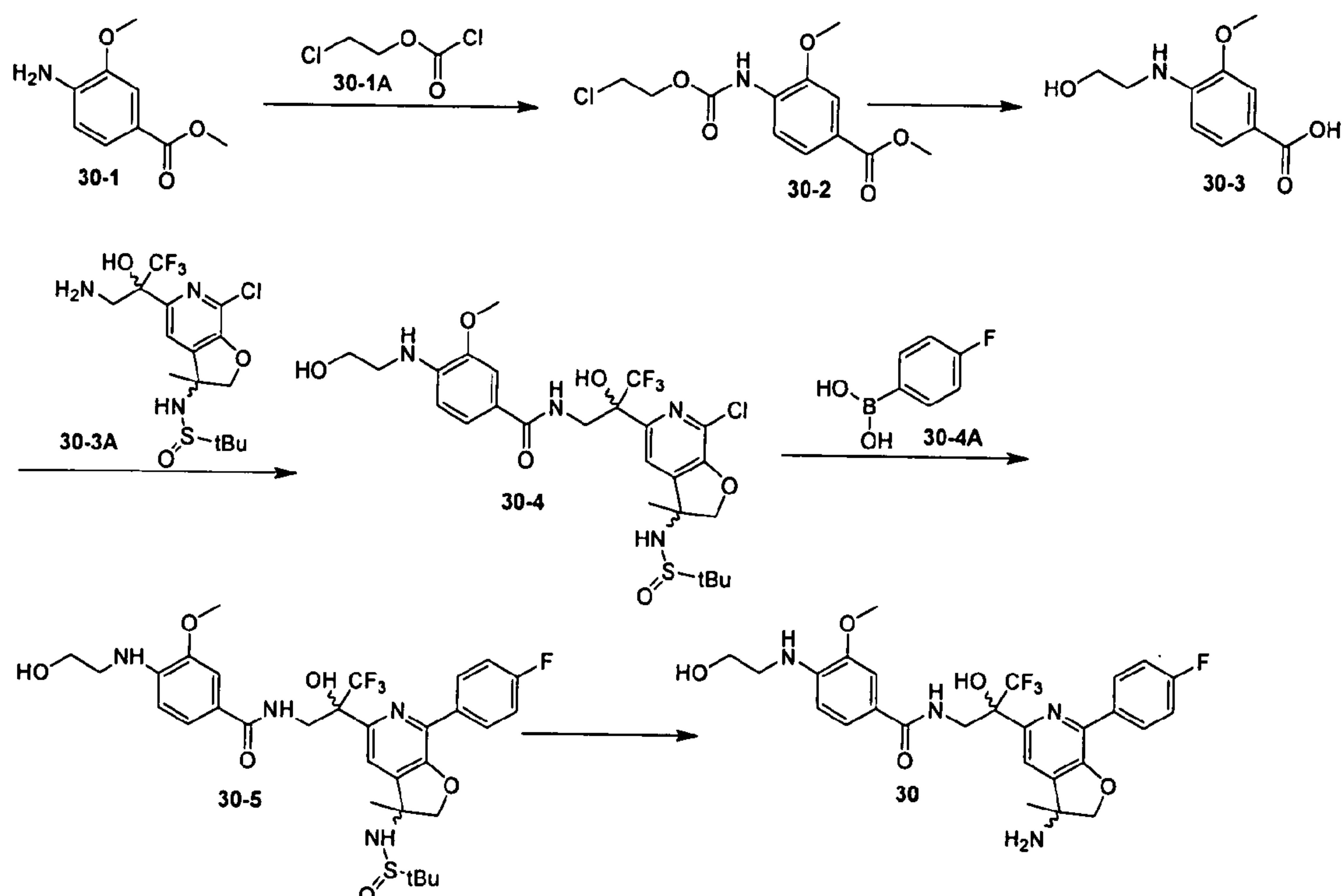
製備化合物29



根據與美國公開案第2015/111885 A1號中所提供者類似之程序製備化合物**29-2**。使用與用於製備**26**類似之程序，自**26-1**及**29-2**獲得化合物**29** (108 mg，白色固體)。MS : m/z 579.0 $[M+H]^+$ 。

實例18

製備化合物30



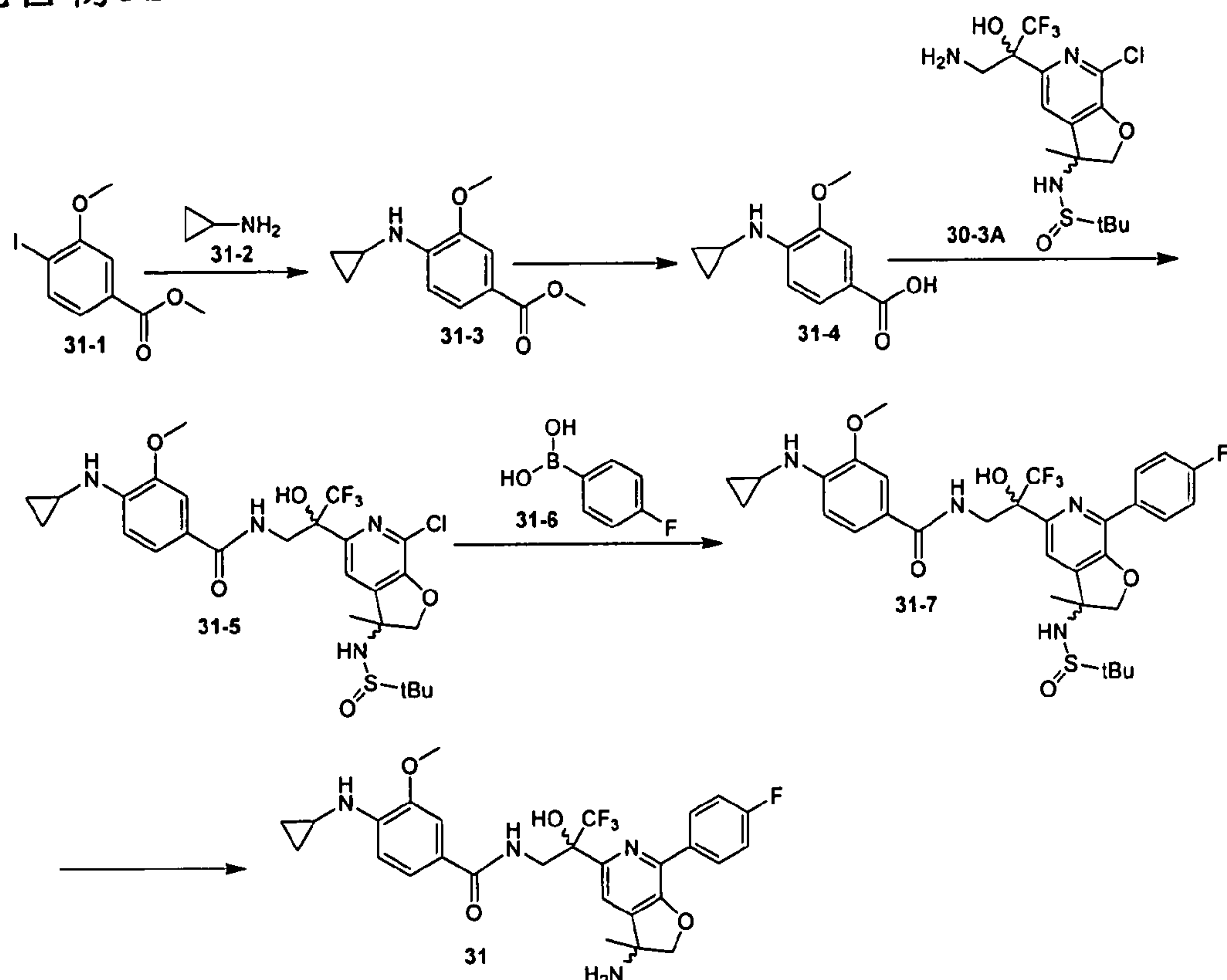
根據與PCT公開案第WO 2015/26792 A1號中所提供者類似之程序製備化合物**30-3A**。在0℃下，向**30-1** (350 mg, 1.93 mmol)及吡啶 (458 mg, 5.79 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中逐滴添加**30-1A** (276 mg, 1.93 mmol)。攪拌混合物2小時。用水(10 mL)及EA (10 mL)稀釋混合物。將有機相分離且用鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮，得到呈無色油狀之**30-2** (521 mg, 粗製)。MS: m/z 288.0 [M+H]⁺。

向**30-2** (520 mg, 粗製)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加KOH (304 mg, 5.42 mmol)。將混合物加熱至80℃且攪拌0.5小時。將反應物冷卻至室溫，藉由3 M HCl酸化至pH 3-4，且濃縮，得到呈褐色固體狀之**30-3** (192 mg, 粗製)。MS: m/z 212.0 [M+H]⁺。

使用與用於製備**21**類似之程序，自**30-3**及**30-3A**獲得化合物**30** (62 mg, 黃色固體)。MS: m/z 565.1 [M+H]⁺。

實例19

製備化合物31

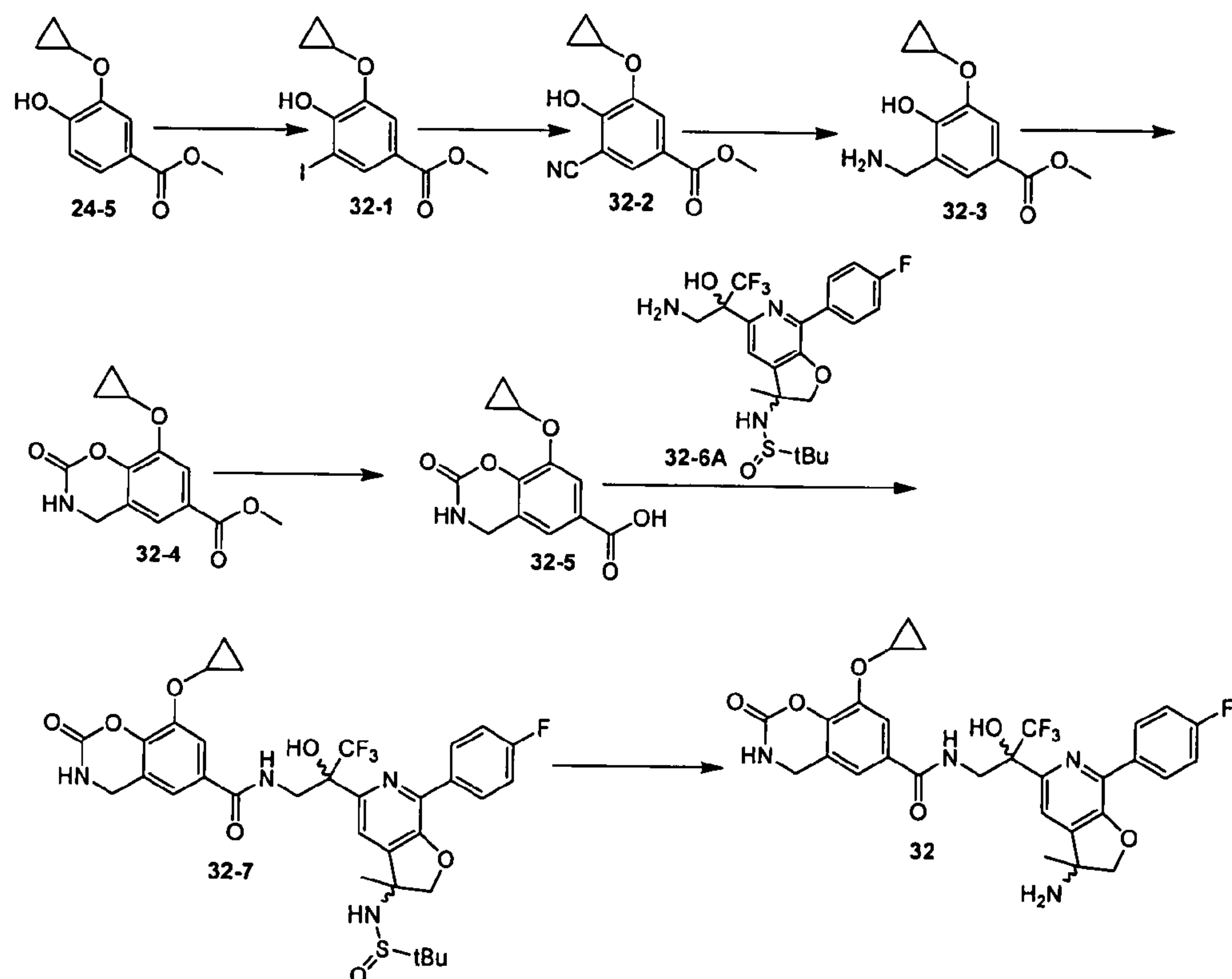


根據與PCT公開案第WO 2010/56722 A1號中所提供者類似之程序製備化合物**31-1**。在100°C下在N₂下，攪拌**31-1** (1.0 g, 3.42 mmol)、**31-2** (293 mg, 5.13 mmol)、Cs₂CO₃ (4.46 g, 13.68 mmol)、Pd₂(dba)₃ (326 mg, 0.68 mmol)及X-phos (313 mg, 0.34 mmol)於DMF (15 mL)中之混合物12小時。將混合物冷卻至室溫，用H₂O (20 mL)稀釋且用EA (2×20 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析，使用10% EA/PE純化，得到呈淡黃色油狀之**31-4** (251 mg, 33%)。MS：m/z 221.9 [M+H]⁺。

使用與用於製備**21**類似之程序，自**31-3**及**30-3A**獲得化合物**31** (18 mg, 黃色固體)。MS：m/z 561.2 [M+H]⁺。

實例20

製備化合物32



根據與PCT公開案第WO 2015/26792 A1號中所提供者類似之程序製備化合物**32-6A**。

向**24-5** (1.0 g, 4.8 mmol)及 Na_2CO_3 (1.02 g, 9.6 mmol)於DCM (20 mL)及 H_2O (1 mL)中之混合物中添加 I_2 (2.44 g, 9.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。將反應物用 Na_2SO_3 水溶液(50 mL)淬滅，用EA (50 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由急驟管柱，使用0-25% EA/PE純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**32-1** (920 mg, 57.4%)。MS: m/z 334.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將**32-1** (920 mg, 2.75 mmol)及CuCN (985 mg, 11.00 mmol)於NMP (8 mL)中之混合物加熱至 140°C 且在微波下攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫，傾入水(30 mL)中且用EA (2×60 mL)萃取。將有機相濃縮且藉由管柱層析，使用10-100% EA/PE純化，得到呈黃色油狀之**32-3** (618 mg, 96.7%)。MS: m/z 233.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

向**32-2** (618 mg, 2.66 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1 M, 5.0 mL)。將溶液加熱至 70°C 且攪拌0.5小時。將反應

物用水(30 mL)淬滅且用EA (3×30 mL)萃取。濃縮有機相，得到呈黃色油狀之**32-3** (432 mg，粗製)。MS：m/z 237.9 [M+H]⁺。

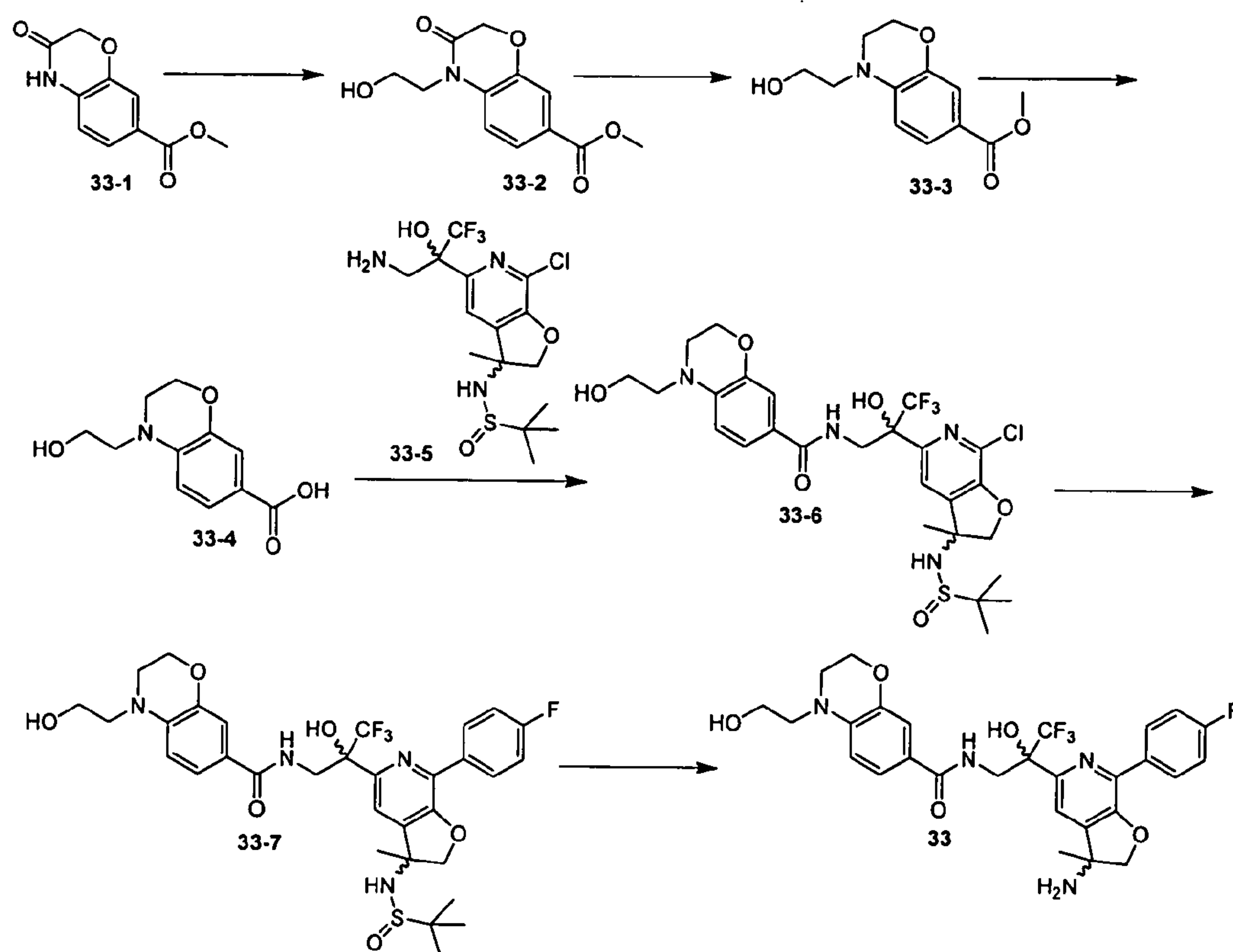
向**32-3** (430 mg，粗製)於THF (10 mL)中之溶液中添加CDI (587 mg，3.62 mmol)。在室溫下攪拌溶液15小時。隨後用EA (20 mL)及水(10 mL)稀釋混合物。將有機相分離且用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，濃縮，藉由製備型TLC (EA)純化，得到**32-4** (212 mg，44.1%)。MS：m/z 264.1 [M+H]⁺。

將**32-4** (50 mg，0.19 mmol)於HCl/二噁烷(4 M，1.0 mL)及濃HCl (12 M，1.0 mL)中之溶液加熱至100℃且攪拌0.5小時。將溶液冷卻至室溫，傾入水(10 mL)中且用EA (2×20 mL)萃取。將有機相濃縮且藉由製備型HPLC (FA條件)純化，得到呈白色固體狀之**32-5** (31 mg)。MS：m/z 250.1 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**32-5**及**32-6A**製備化合物**32** (6.4 mg，黃色固體)。MS：m/z 603.2 [M+H]⁺。

實例21

製備化合物33



根據與Ramesh等人, Tetrahedron (2011) 67(6):1187-1192中所提供者類似之程序製備化合物**33-1**。根據與WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物**33-5**。

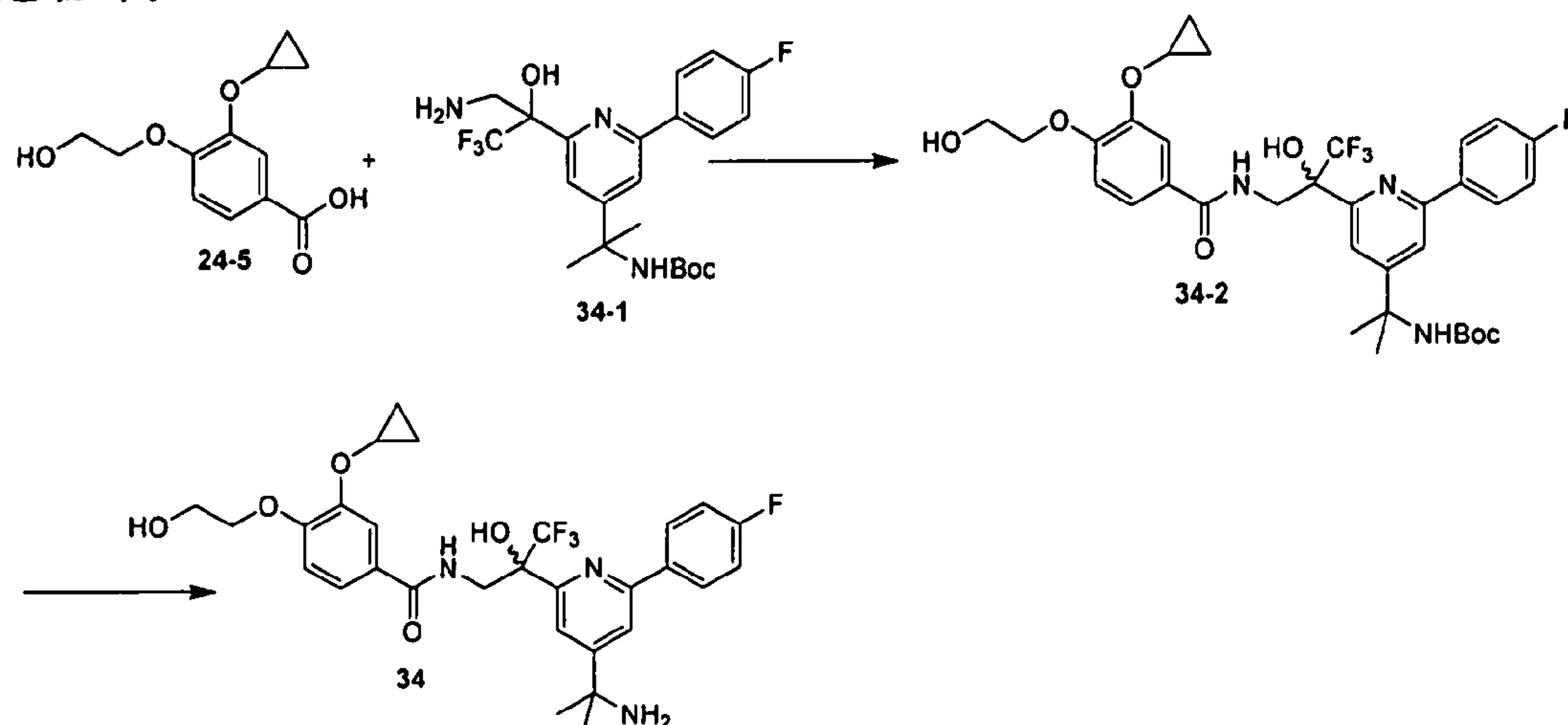
在室溫下，向**33-1** (810 mg, 3.9 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (313 mg, 7.8 mmol)。攪拌5分鐘後，添加2-溴乙醇(489 mg, 3.9 mmol)，加熱至80℃且攪拌0.5小時。將反應物冷卻至室溫，傾入水(50 mL)中且用EA (2×50 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈褐色固體狀之**33-2** (520 mg, 粗製)。MS: m/z 251.8 [M+H]⁺。

在室溫下，向**33-2** (200 mg, 粗製)於THF (1.0 mL)中之溶液中添加BH₃-THF (1 M, 2.0 mL)。將溶液加熱至70℃且攪拌1小時。將反應物用水(2 mL)淬滅，且用EA (2×5 mL)萃取。濃縮有機相，得到呈黃色油狀之**33-3** (182 mg, 粗製)。MS: m/z 237.9 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**33-5**及**33-5**製備化合物**33** (14 mg, 白色固體)。MS: m/z 577.0 [M+H]⁺。

實例22

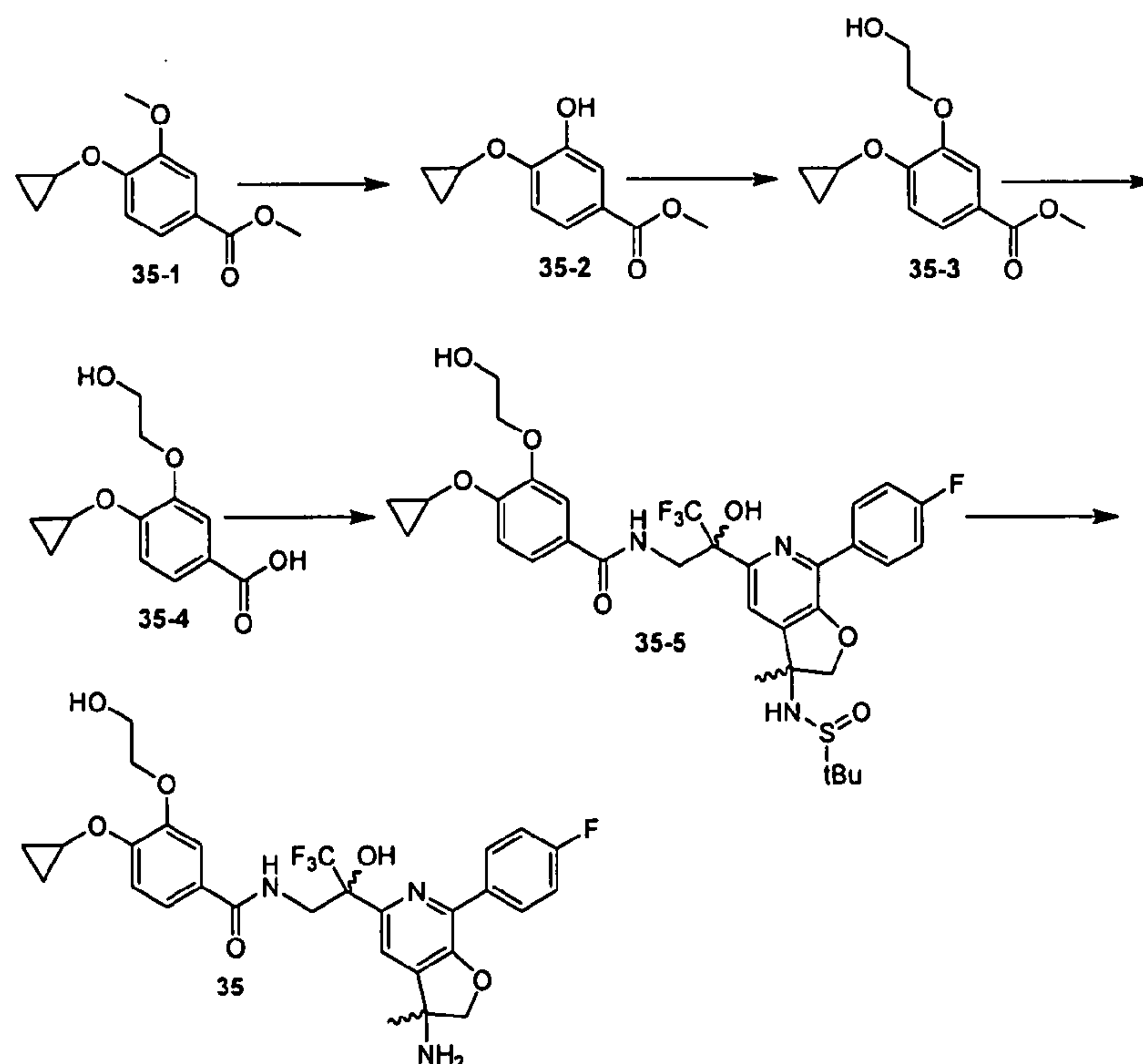
製備化合物34



根據與WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物34-1。使用類似於用於製備21之方法的方法，自24-5及34-1製備化合物34 (46 mg，黃色固體)。MS：m/z 578.0 [M+H]⁺。

實例23

製備化合物35



根據與WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物35-1。

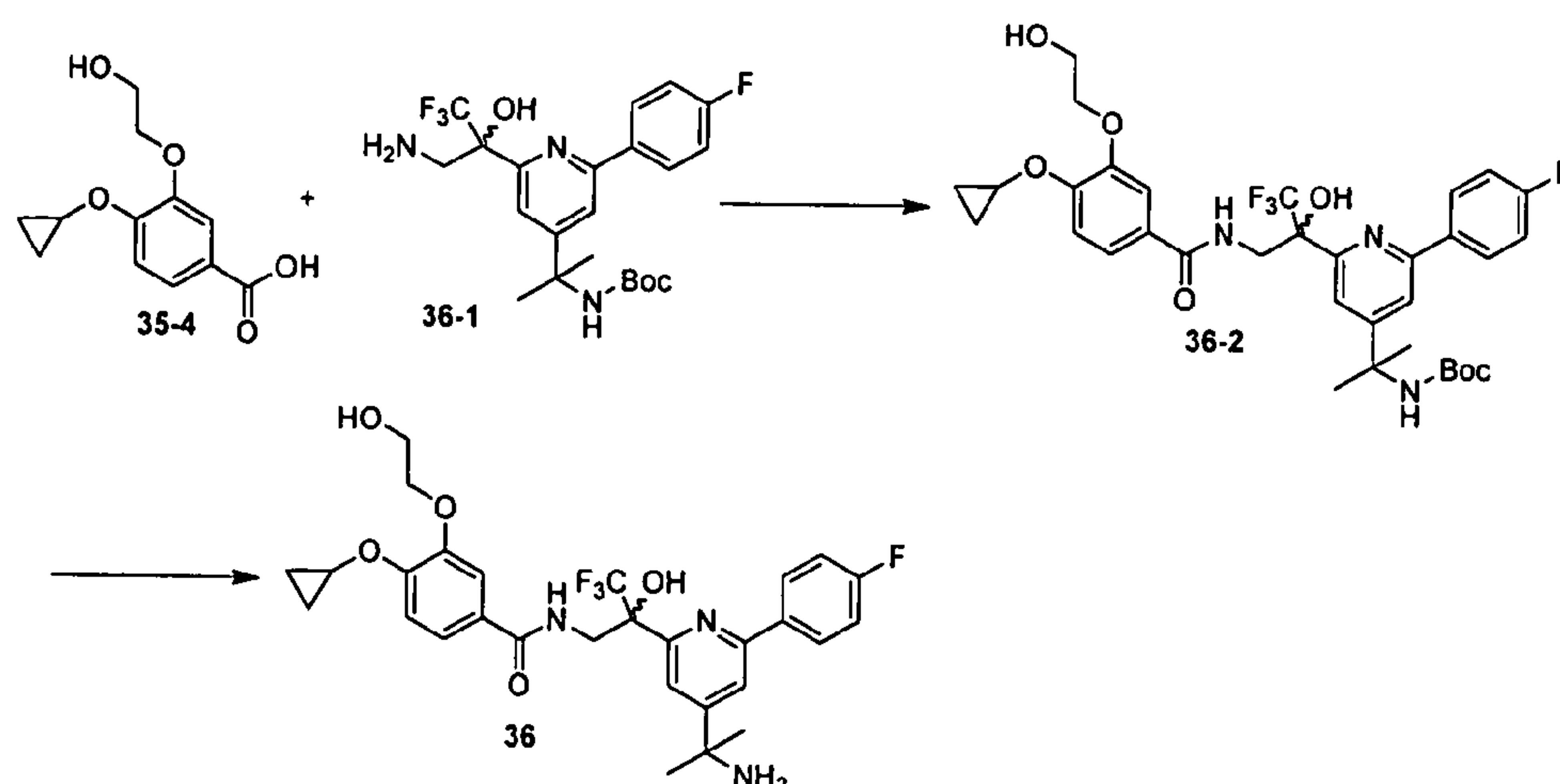
在攪拌下在 -78°C 下，向**35-1** (1.0 g, 4.5 mmol)於 CH_2Cl_2 (4 mL)中之溶液中添加 BBr_3 (0.4 g, 1.57 mmol)。將混合物攪拌1小時，隨後在2小時內升溫至 10°C 。將反應物用 Na_2CO_3 水溶液淬滅，用EA (3×20 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用10-20% EA/PE純化殘餘物，得到**35-2** (0.78 mg, 83.2%)。

將**35-2** (0.4 g, 1.92 mmol)、2-溴乙醇 (0.48 g, 3.84 mmol)及 K_2CO_3 (0.8 g, 5.76 mmol)於 CH_3CN (4 mL)中之混合物加熱至 80°C 且攪拌12小時。將混合物冷卻至室溫，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用10-20% EA/PE純化殘餘物，得到**35-3** (412 mg, 85%)。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**35-3**製備化合物**35** (31 mg, 黃色固體)。MS: m/z 578.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。MS: m/z 592.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例24

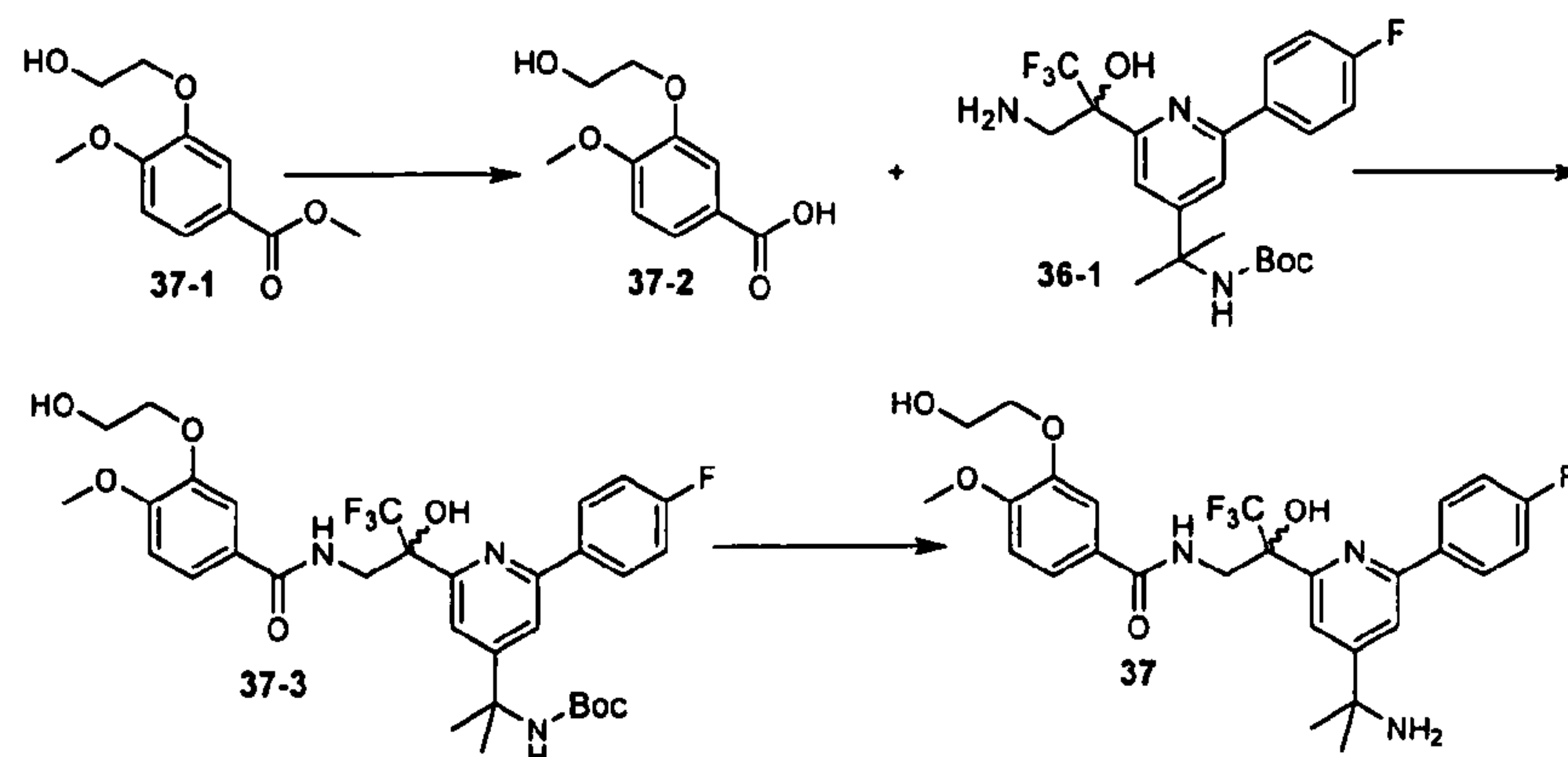
製備化合物36



根據與WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物**36-1**。使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**35-4**及**36-1**製備化合物**36** (77 mg, 白色固體)。MS: m/z 578.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例25

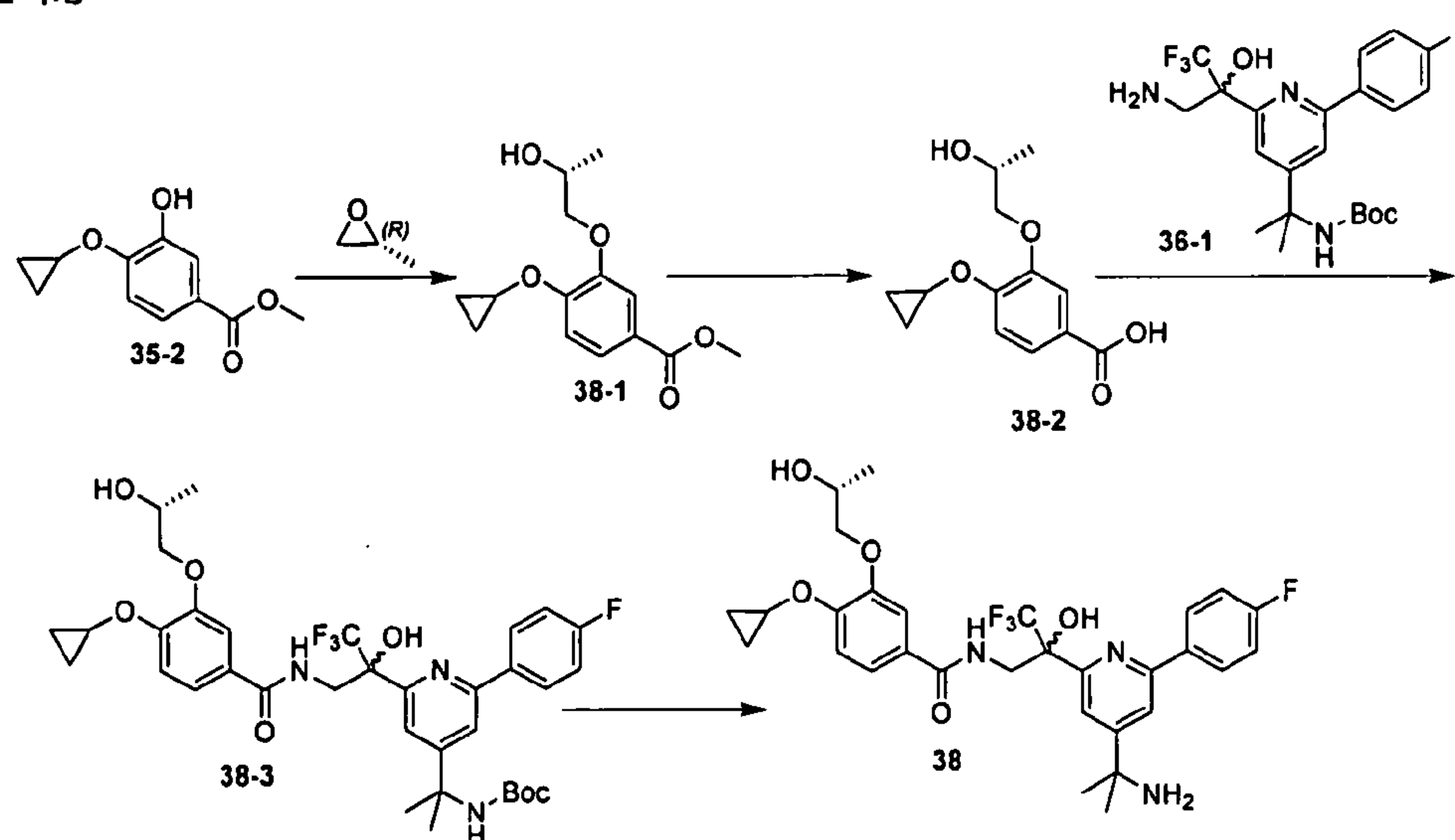
製備化合物37



根據與 Uto 等人，Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (2009) 19(15):4151-4158中所提供者類似之程序製備化合物**37-1**。使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**36-1**及**37-1**製備化合物**37** (42 mg，白色固體)。MS：m/z 552.2 [M+H]⁺。

實例26

製備化合物38

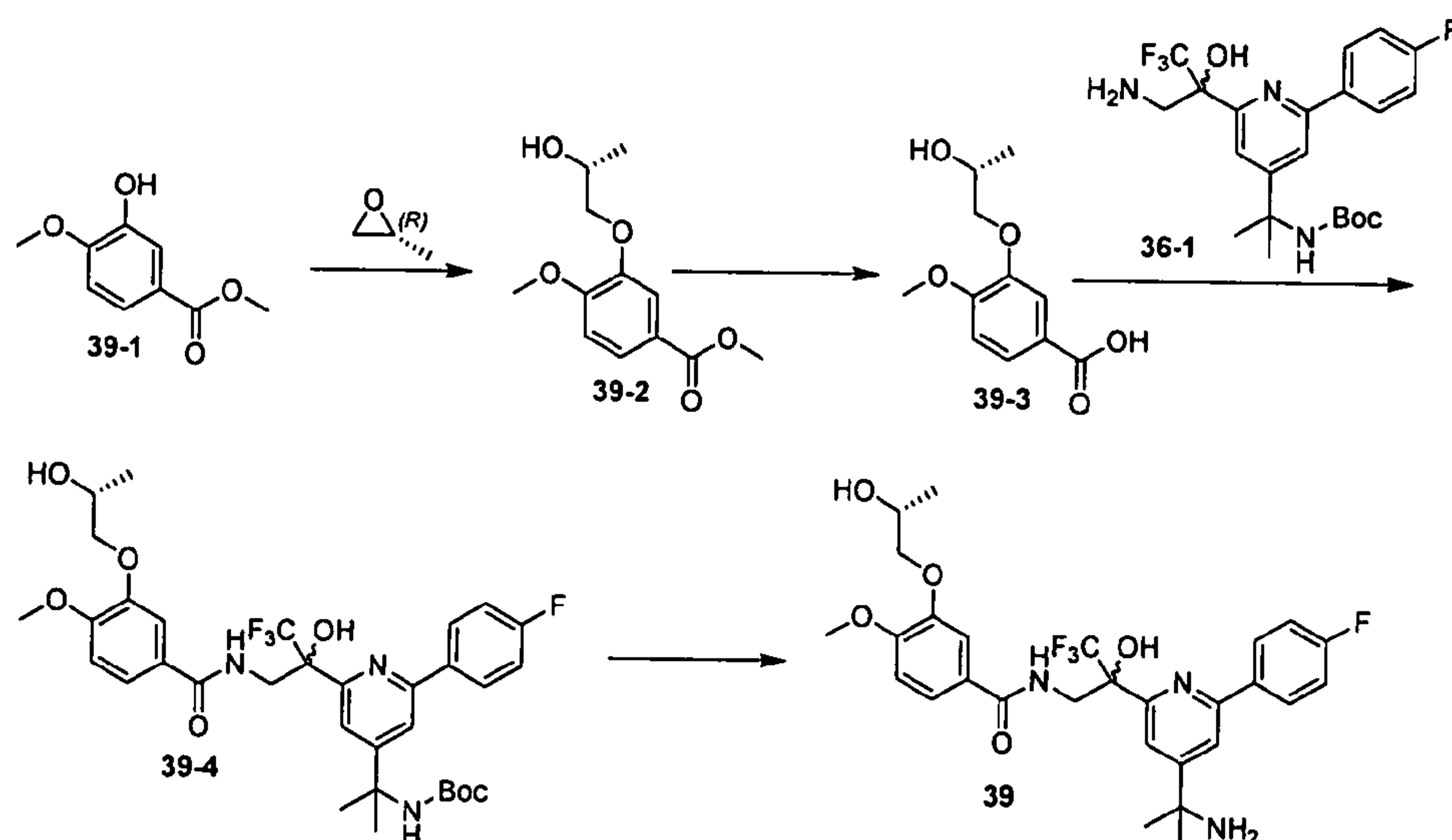


將**35-2** (700 mg，3.36 mmol)、(2R)-2-甲基環氧乙烷(1.95 g，33.6 mmol)及K₂CO₃ (550 mg，4.0 mmol)於丙酮(10 mL)中之混合物於密封管中加熱至80℃且攪拌18小時。將混合物冷卻至室溫且過濾。濃縮濾液，且藉由管柱層析，使用5-10% EA/PE純化殘餘物，得到呈無色油狀之**38-1** (813 mg，90.7%)。MS：m/z 226.9 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**38-1**製備化合物**38** (39 mg，白色固體)。MS：m/z 592.1 [M+H]⁺。

實例27

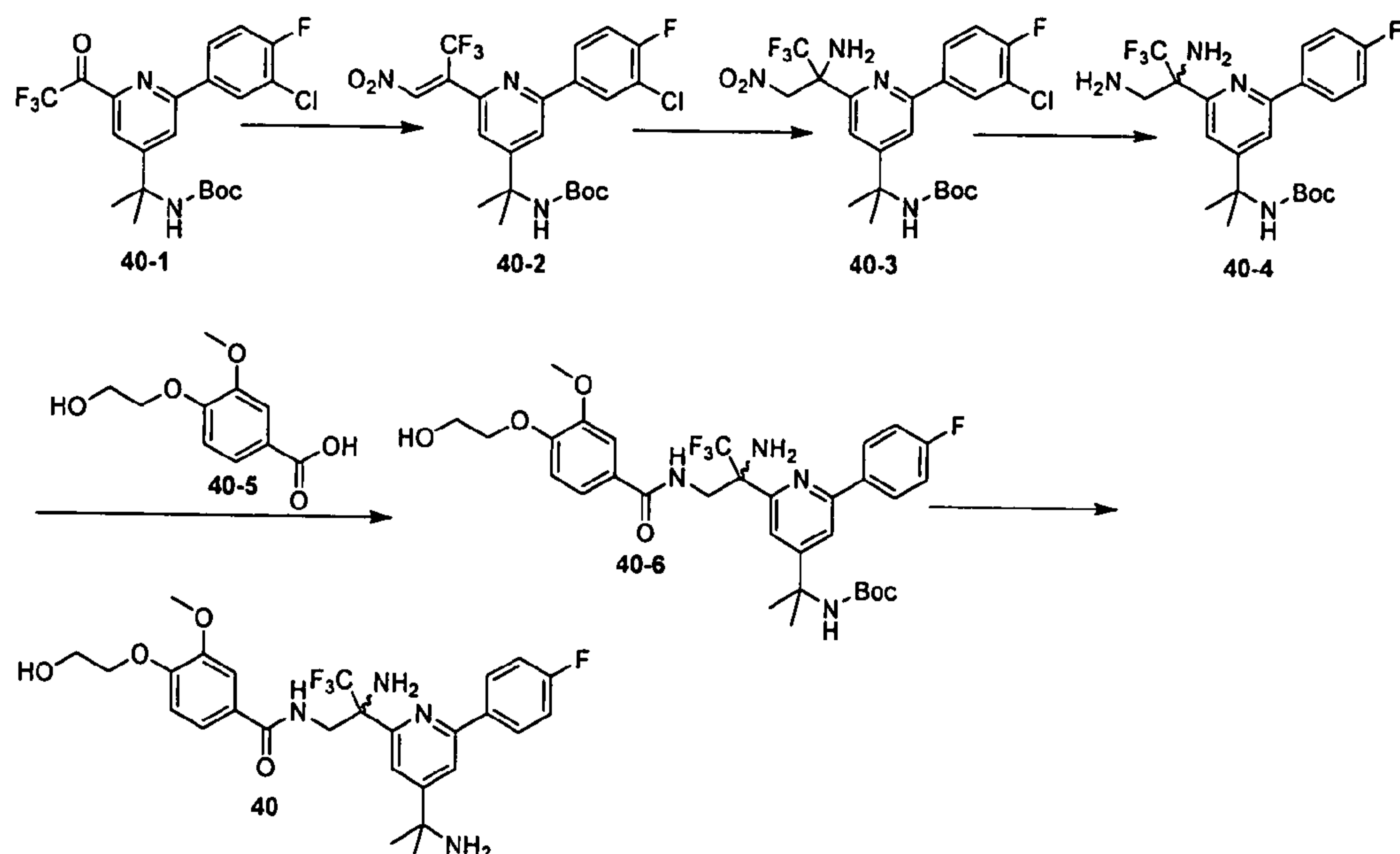
製備化合物39



根據與WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物39-1。使用類似於用於製備21之方法的方法，自39-1製備化合物39 (68 mg, 白色固體)。MS: m/z 566.1 $[M+H]^+$ 。

實例28

製備化合物40



根據與WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物40-1，且根據與WO 2013/31784 A1中所提供者類似之程序製備化合物40-5。

將**40-1** (821 mg, 1.78 mmol)及K₂CO₃ (542 mg, 3.92 mmol)於CH₃NO₂ (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時，用H₂O (20 mL)稀釋且用EA (2×10 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。將殘餘物(815 mg, 粗製)及吡啶(370 mg, 4.68 mmol)溶解於甲苯(10 mL)中且在0℃下攪拌10分鐘。在0℃下，緩慢地添加SOCl₂ (0.28 mL, 3.90 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30分鐘，用水(20 mL)淬滅，用EA (2×20 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用約20% EA/PE純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**40-2** (721 mg, 73.1%)。MS: m/z 503.9 [M+H]⁺。

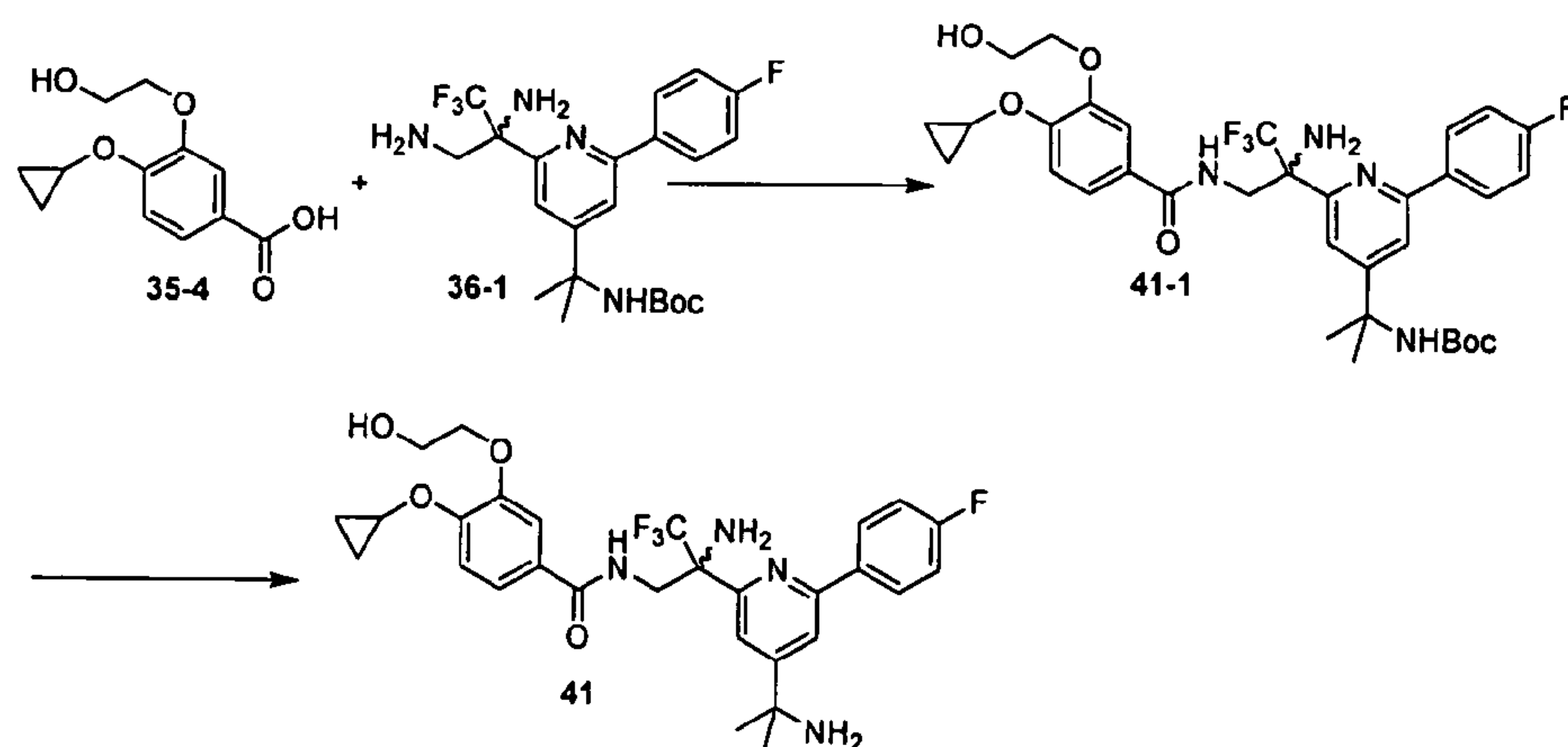
將**40-2** (721 mg, 1.43 mmol)及氨水(1 mL, 14 M)於DMSO (6 mL)中之混合物在0℃下攪拌1小時。將混合物用H₂O (50 mL)稀釋，且用EA (3×30 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用20% EA/PE純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**40-3** (651 mg, 87.4%)。MS: m/z 521.1 [M+H]⁺。

將**40-3** (650 mg, 1.25 mmol)及阮尼鎳(Raney-Ni) (0.2 g)於MeOH (20 mL)中之混合物在氫氣(45 Psi)下在室溫下攪拌16小時。經由矽藻土墊過濾混合物且添加Pd/C (65 mg, 10%)。在氫氣(45 Psi)下在室溫下攪拌混合物16小時。經由矽藻土墊過濾混合物，且濃縮濾液，得到**40-4** (382 mg, 38.8%)。MS: m/z 457.1 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**40-4**及**40-5**製備化合物**40** (29 mg, 白色固體)。MS: m/z 551.1 [M+H]⁺。

實例29

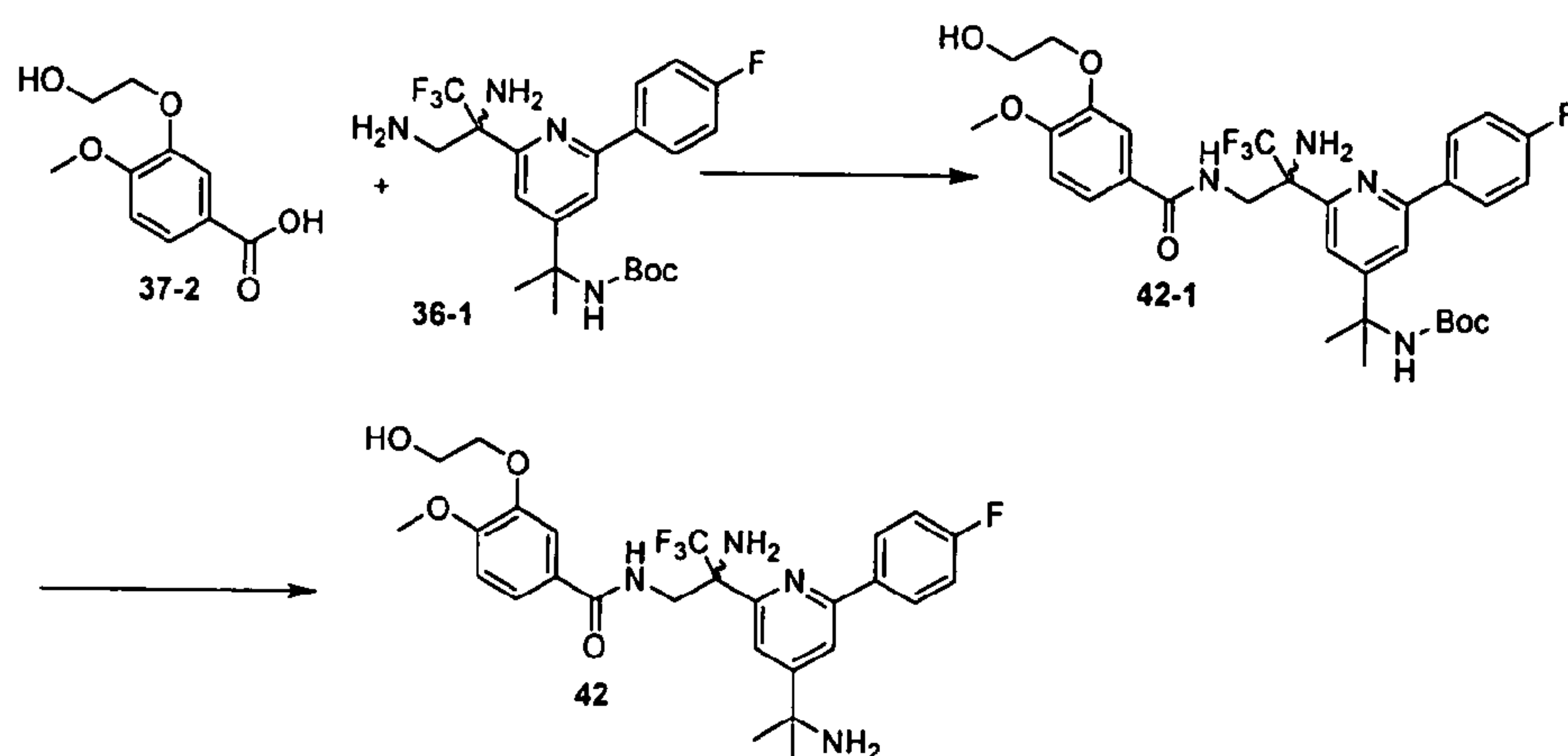
製備化合物41



使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**35-4**及**36-1**製備化合物**41** (23 mg，黃色固體)。MS：m/z 577.1 [M+H]⁺。

實例30

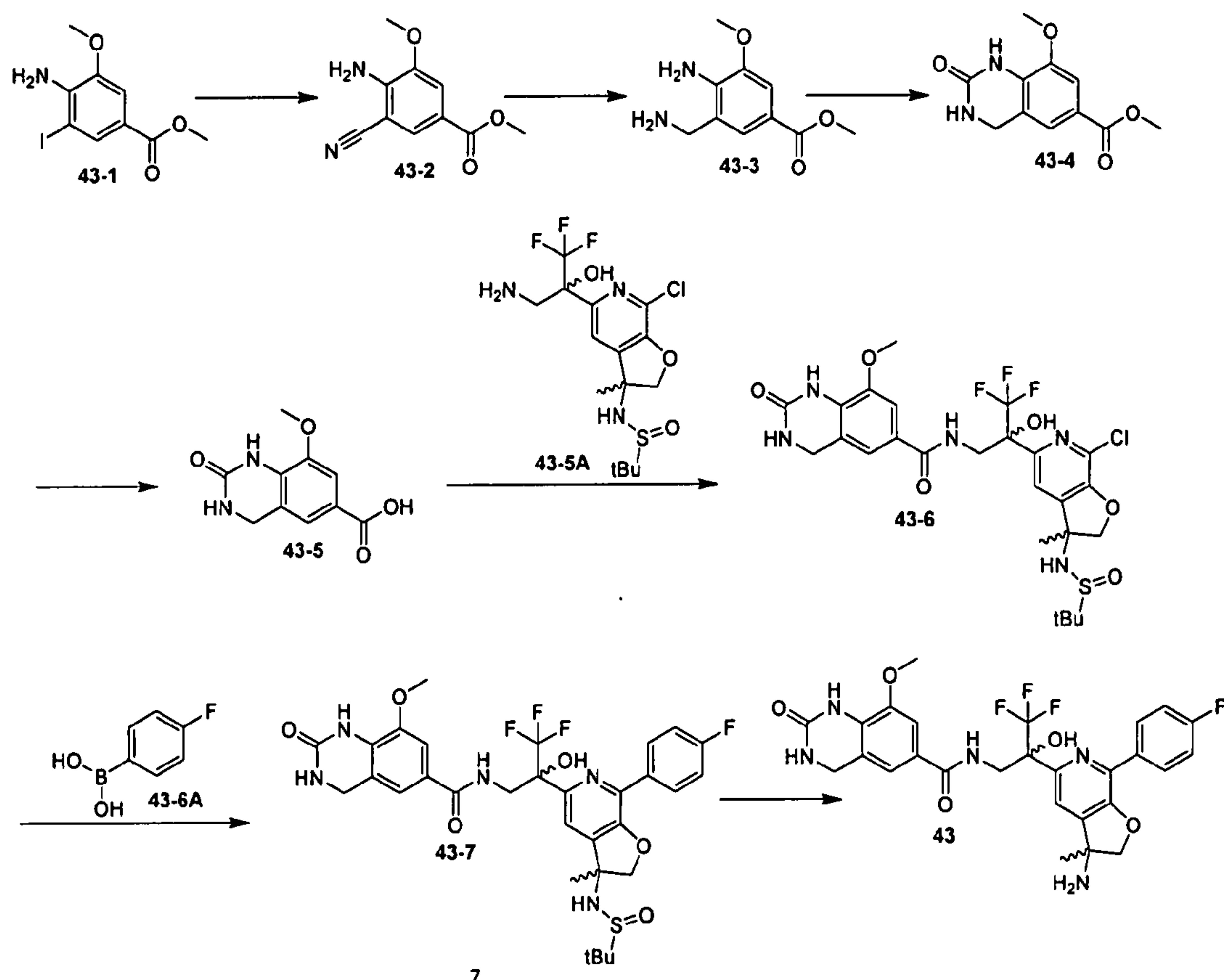
製備化合物42



使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**37-2**及**36-1**製備化合物**42** (39 mg，黃色固體)。MS：m/z 551.1 [M+H]⁺。

實例31

製備化合物43



根據與 Ezquerro 等人，Journal of Organic Chemistry (1996) 61(17):5804-5812中所提供者類似之程序製備化合物**43-1**，且根據與 WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物**43-5A**。

將**43-1** (2.5 g, 4.1 mmol)、CuCN (1.46 g, 8.2 mmol)於DMF (15 mL×2)中之混合物加熱至120℃且在微波照射下攪拌1小時。將混合物傾入水(50 mL)中且用EA (2×50 mL)萃取。濃縮有機相，且藉由管柱層析，使用5-20% EA/PE純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**43-2** (1.6 g, 95.3%)。MS：m/z 206.9 [M+H]⁺。

將**43-2** (1.1 g, 5.3 mmol)於BH₃-THF (1 M, 20 mL)中之混合物加熱至70℃且攪拌2小時。將溶液用水淬滅，藉由K₂CO₃水溶液鹼化至pH 11-12，且用EA (2×30 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈褐色油狀之**43-3** (1.02 mg, 粗製)。MS：m/z 193.9 [M-NH₂]⁺。

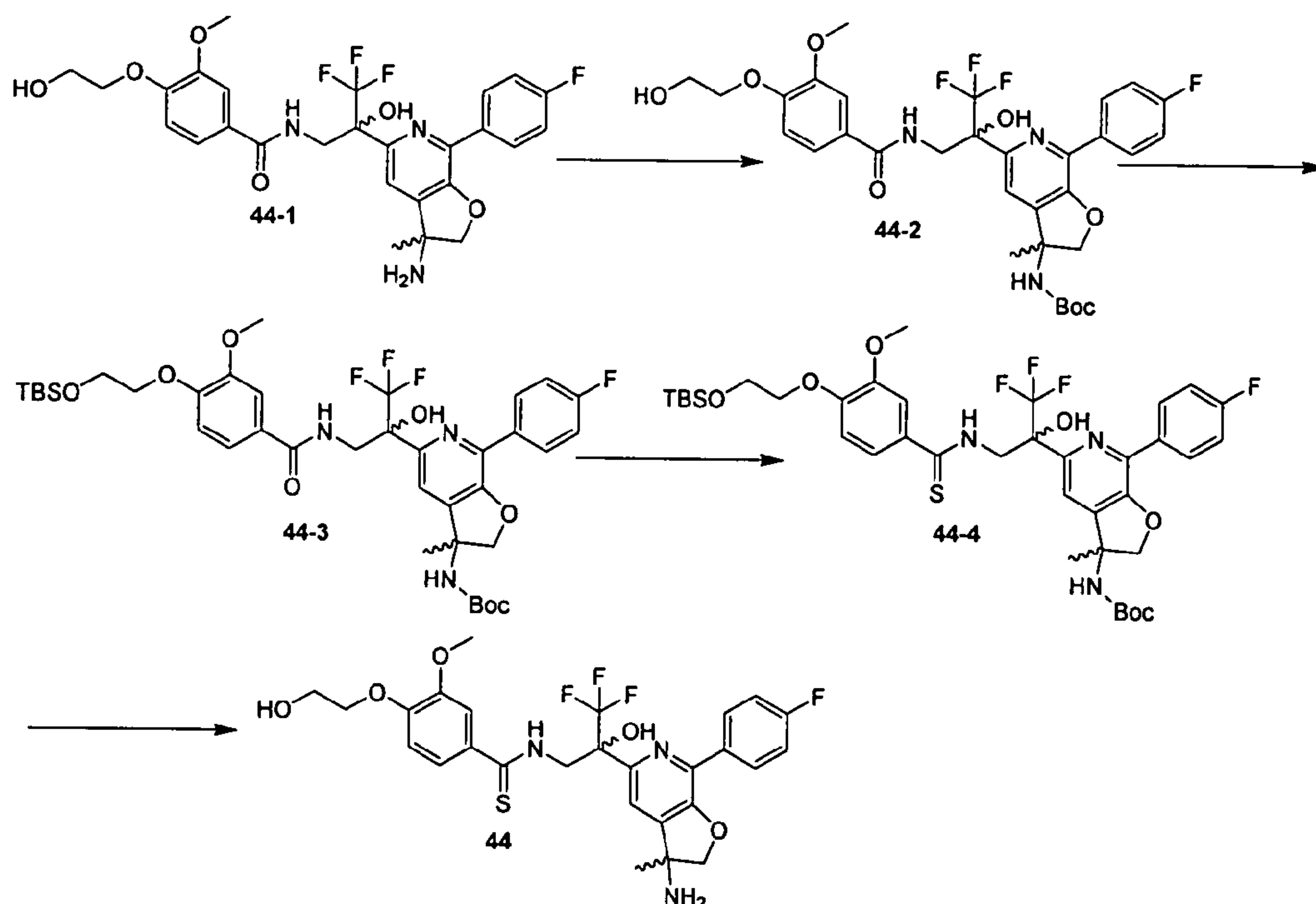
在20℃下，向**43-3** (1.0 g, 4.7 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中

添加CDI (1.6 g, 9.5 mmol)。攪拌混合物隔夜。隨後將混合物傾入水 (50 mL)中且用EA (2×40 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之**43-4** (1.10 g, 粗製)。MS: m/z 236.9 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**43-4**製備化合物**43** (46 mg, 黃色固體)。MS: m/z 575.3 [M+H]⁺, 598.1 [M+Na]⁺。

實例32

製備化合物44



將**44-1** (800 mg, 1.41 mmol)、TEA (281 mg, 2.77 mmol)及Boc₂O (309 mg, 1.41 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液在110℃下攪拌2小時。濃縮溶液，且藉由管柱層析，使用25% EA/PE純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**44-2** (582 mg, 62%)。MS: m/z 665.9 [M+H]⁺。

向**44-2** (580 mg, 0.87 mmol)及咪唑(118 mg, 1.74 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TBSCl (159 mg, 1.05 mmol, 1.21當量)。將混合物在20℃下攪拌1小時，用水(20 mL)洗滌且濃縮。藉由管柱層

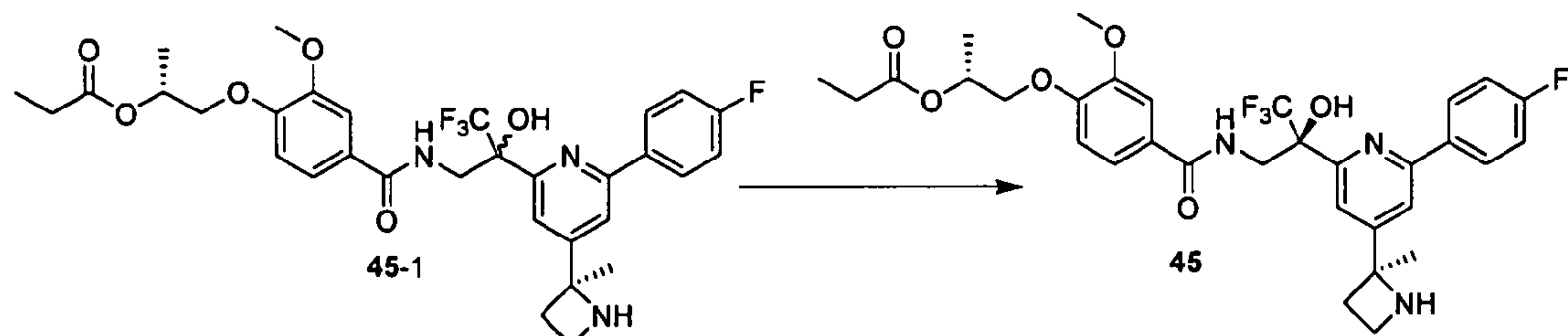
析，使用10% EA/PE純化殘餘物，得到呈無色油狀之**44-3** (562 mg，82.7%)。MS：m/z 780.1 [M+H]⁺。

將**44-3** (560 mg，0.72 mmol)及勞森試劑(Lawesson reagent) (290 mg，0.72 mmol)於甲苯(3 mL)中之混合物加熱至110℃且攪拌1小時。將溶液用H₂O (5 mL)淬滅且用EA (2×10 mL)萃取。將有機相濃縮且藉由管柱層析，使用15% EA/PE純化，得到呈黃色固體狀之**44-4** (121 mg，21.1%)。MS：m/z 796.2 [M+H]⁺。

將**44-4** (110 mg，138 μmol)於HCl/MeOH (4 M，5 mL)中之混合物在20℃下攪拌20分鐘，濃縮且藉由製備型HPLC (HCl)純化，得到呈黃色固體狀之**44** (16 mg，19.9%)。MS：m/z 582.0 [M+H]⁺，604.0 [M+Na]⁺。

實例33

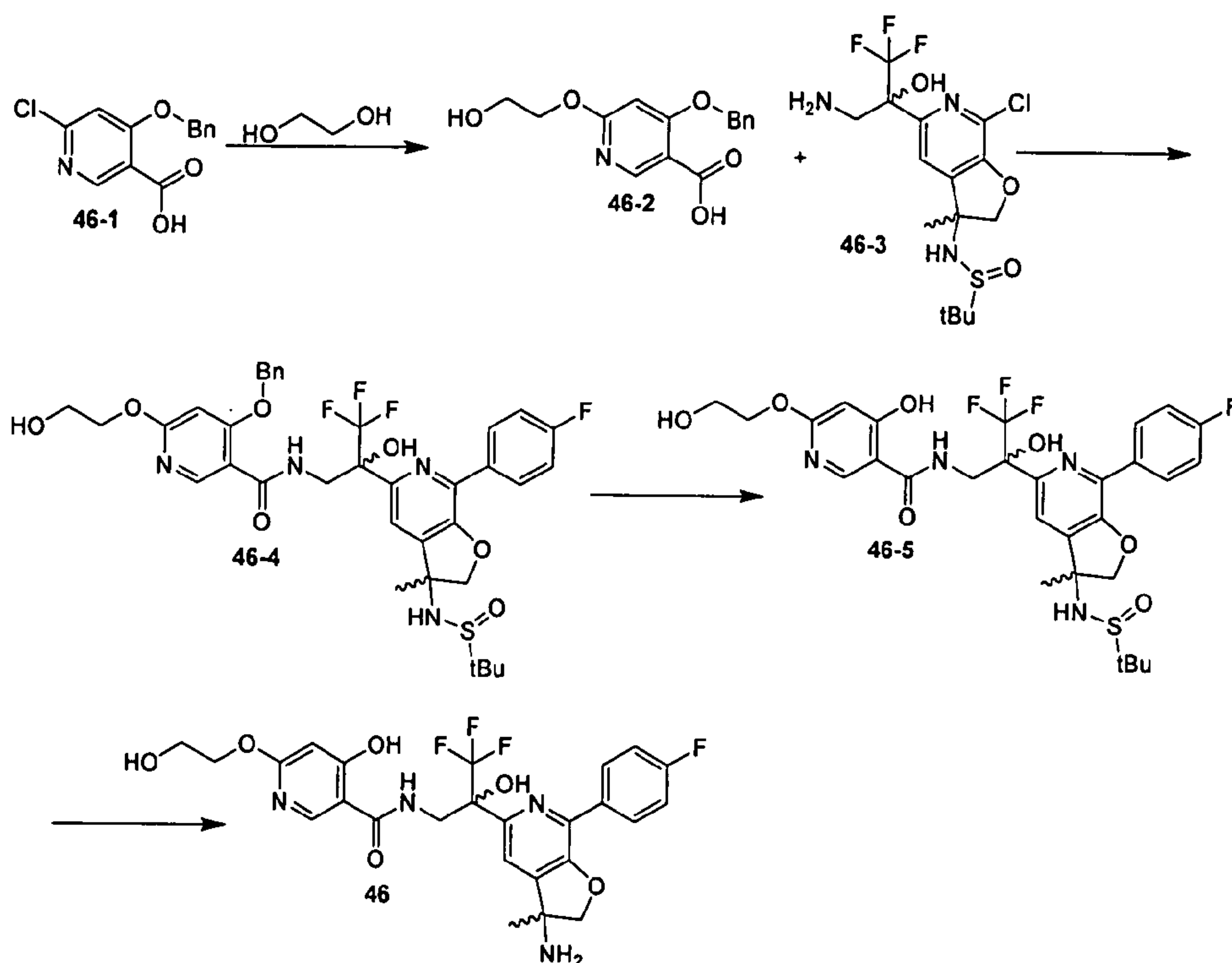
製備化合物45



藉由SFC (管柱：Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm；移動相：A：CO₂ B：異丙醇(0.05% DEA)；梯度：在5.5 min內，5%-40% B，且保持40%持續2 min，隨後5% B持續2.5 min；流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：35℃；波長：220 nm) 管柱：Chiralcel OJ-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm；移動相：A：CO₂ B：甲醇(0.05% DEA)；梯度：在5.5 min內，5%-40% B，且保持40%持續2 min，隨後5% B持續2.5 min；流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：35℃；波長：220 nm) 純化化合物**45-1** (226 mg)，得到呈白色固體狀之**45** (180 mg，79.6%)。MS：m/z 634.1 [M+H]⁺。

實例34

製備化合物46



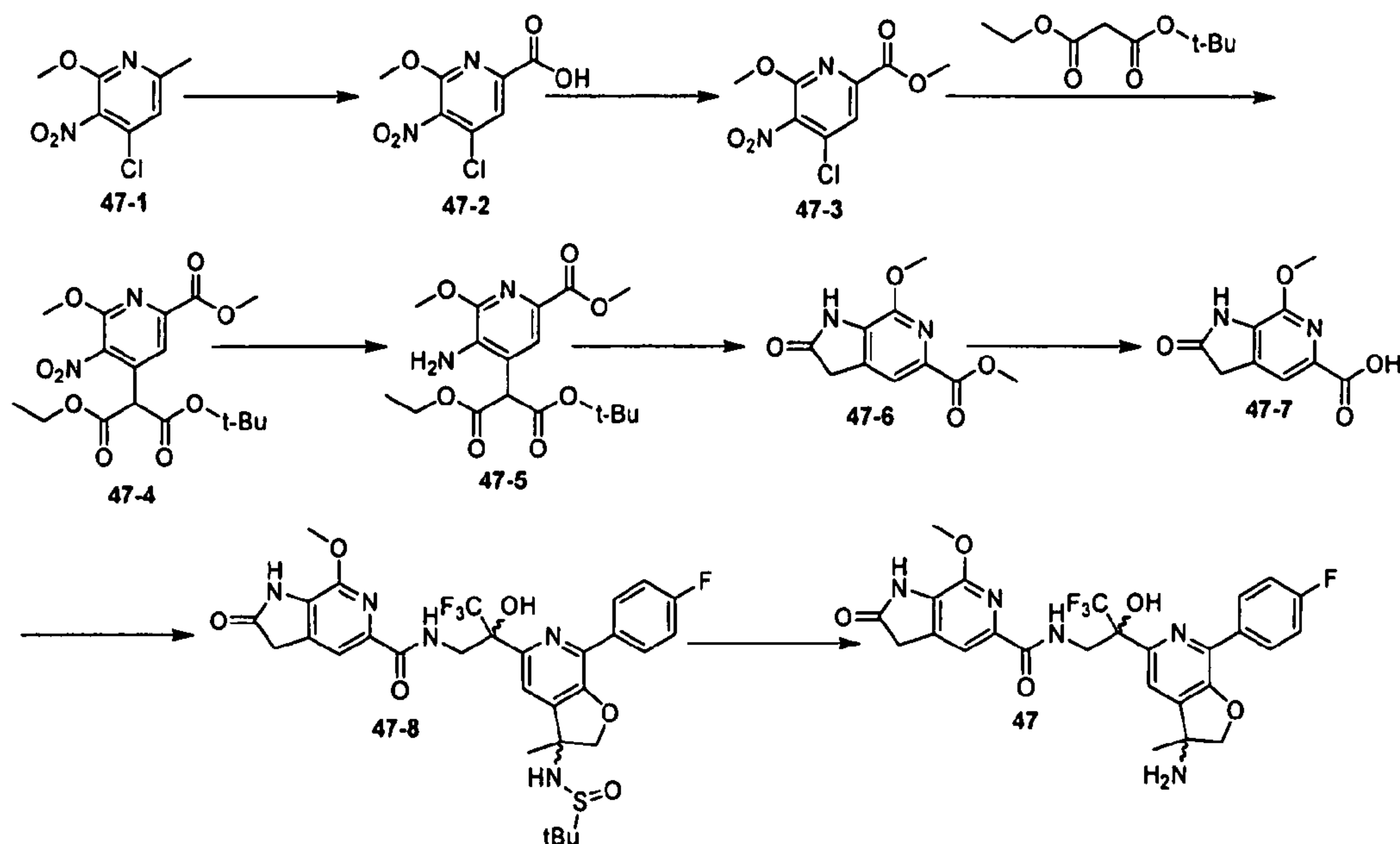
根據與 Sakairi 等人，Journal of Arzneimittel-Forschung/Drug Research (2012) 62(11):537-544中所提供者類似之程序製備化合物**46-1**，且根據如WO 2015/26792 A1中所提供之程序製備化合物**46-3**。

向**46-1** (1.0 g, 3.8 mmol)於乙二醇(20 mL)中之溶液中添加 *t*-BuOK (1.3 g, 11.4 mmol)。在130℃下在微波照射下攪拌混合物1小時。將混合物傾入水(50 mL)中且用EA (3×20 mL)萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之**46-2** (820 mg, 粗製)。MS: *m/z* 290.1 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**46-2**及**46-3**製備化合物**46** (7.1 mg, 黃色固體)。MS: *m/z* 575.1 [M+Na]⁺。

實例35

製備化合物47



根據與 Urban 等人, *Journal of Helvetica Chimica Acta* (1964) 47:363-379中所提供者類似之程序製備化合物**47-1**。

向**47-1** (10.0 g, 49.4 mmol)於 H_2SO_4 (80 mL)中之溶液中以小份添加 CrO_3 (14.8 g, 148.1 mmol)且保持內部溫度低於 70°C 。添加後，在 60°C 下攪拌混合物2小時。將反應物傾入冰/水(200 mL)中。將漿料過濾，用水(3×20 mL)洗滌，且經 Na_2SO_4 乾燥，得到呈白色固體狀之**47-2** (8.20 g, 粗製)。MS: m/z 233.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

向**47-2** (8.1 g, 34.8 mmol)於MeOH (90 mL)中之溶液中緩慢地添加 SOCl_2 (16.6 g, 139.3 mmol)。在 50°C 下攪拌混合物2小時。隨後將混合物用水(100 mL)稀釋，使用 NaHCO_3 水溶液中中和至pH 7-8且用EA (2×50 mL)萃取。將有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之**47-3** (6.80 g, 粗製)。MS: m/z 247.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將**47-3** (1.0 g, 4.1 mmol)、 Cs_2CO_3 (4.0 g, 12.2 mmol)及順丁烯二酸酯(2.29 g, 12.2 mmol)於2-甲基四氫呋喃(10 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌2小時。用EA (20 mL)及水(30 mL)稀釋混合物。將有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用3-

15% EA/PE純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**47-4** (1.2 g, 74.2%)。

MS: m/z 399.1 $[M+H]^+$ 。

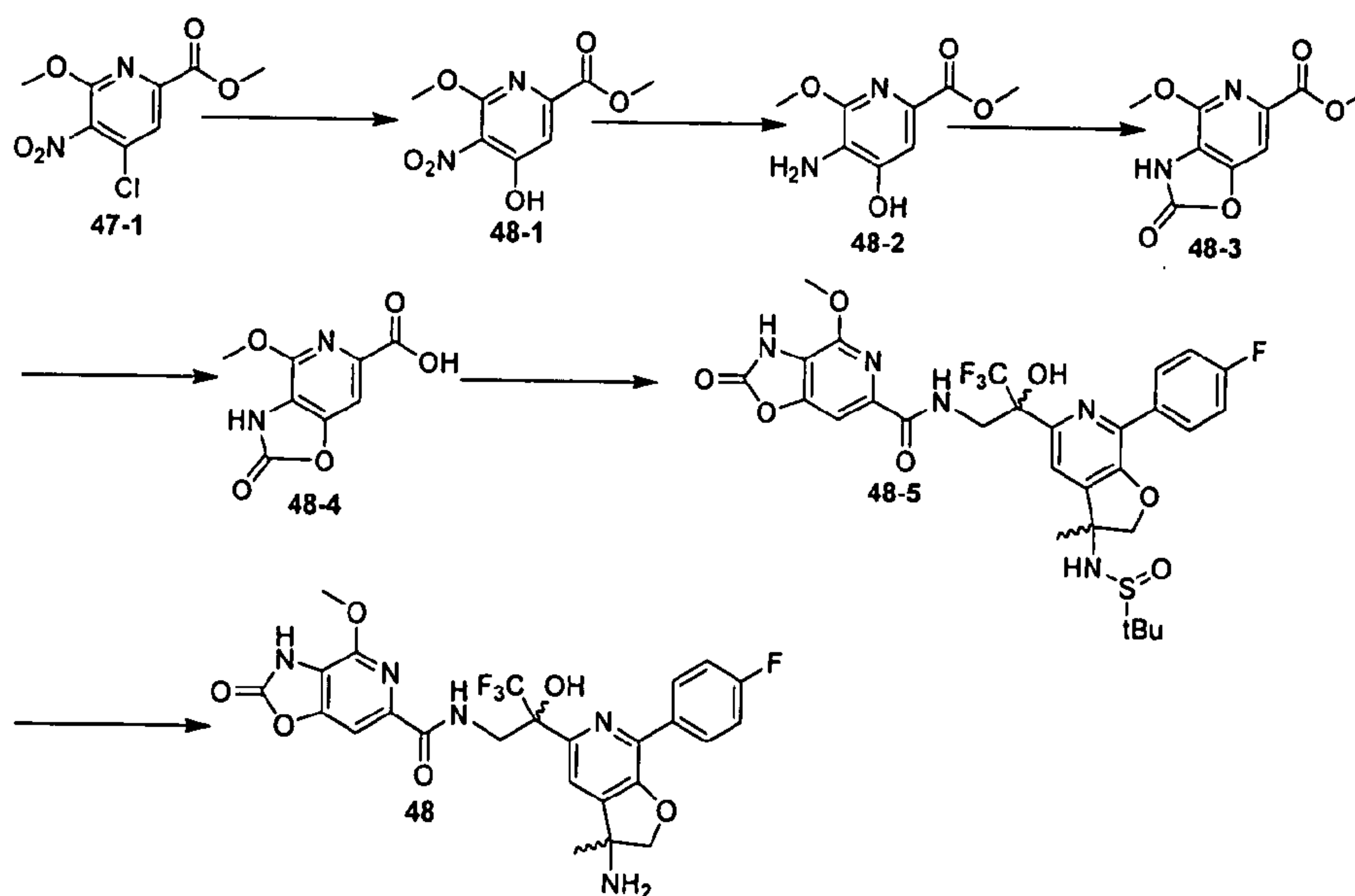
將**47-4** (0.95 mg, 2.4 mmol)及Pd/C (20.0 mg)於MeOH (10 mL)中之混合物在H₂ (15 PSI)下在20℃下攪拌17小時。過濾混合物，且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之**47-5** (0.87 g, 粗製)。MS: m/z 369.0 $[M+H]^+$ 。

向**47-5** (0.8 g, 2.2 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加濃HCl (12 M, 0.78 mL)。在70℃下攪拌混合物1小時。濃縮反應物，且藉由管柱層析，使用30-100% EA/PE純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之**47-6** (172 mg, 33.8%)。MS: m/z 222.9 $[M+H]^+$ 。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**47-6**製備化合物**47** (7.1 mg, 黃色固體)。MS: m/z 561.9 $[M+H]^+$ 。

實例36

製備化合物48



將**47-1** (1.05 g, 4.26 mmol)、CH₃COOK (2.09 g, 21.29 mmol)及H₂O (154 mg, 8.52 mmol)於DMSO (10 mL)中之混合物加熱至90℃且攪拌1小時。TLC (PE:EA=5:1)顯示反應完成。將反應物用水(30 mL)

稀釋，且用EA (2×30 mL)萃取。濃縮有機相，且藉由矽膠管柱層析，使用6-20% EA/PE純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之**48-1** (0.91 g, 93.6%)。MS: m/z 229.0 $[M+H]^+$ 。

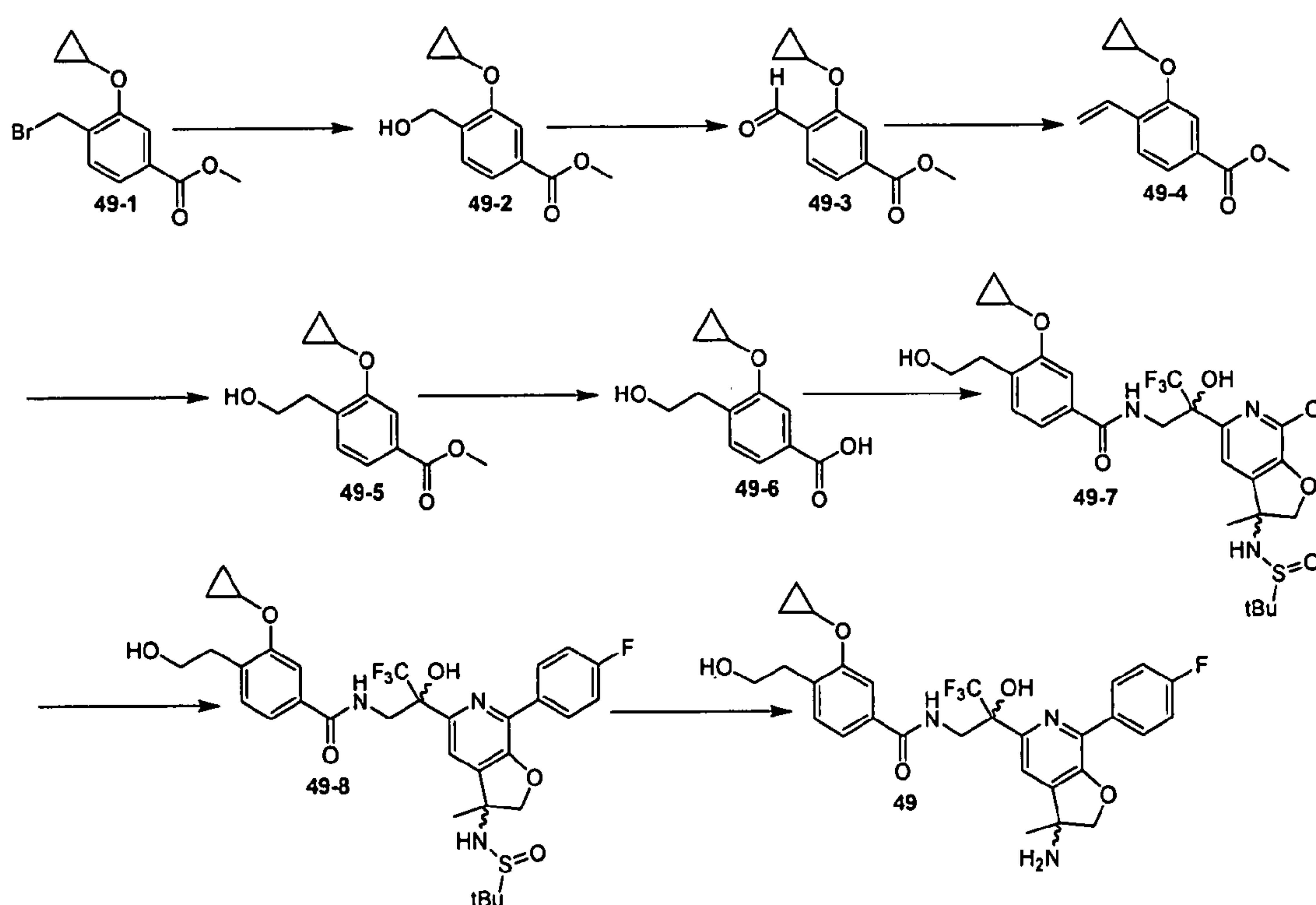
將**48-1** (0.91 g, 4.0 mmol)及Pd/C (300 mg)於CH₃OH (40 mL)中之混合物在25℃下在H₂ (50 Psi)下攪拌12小時。過濾混合物，且濃縮濾液。藉由管柱層析，使用10-30% EA/PE純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之**48-2** (0.52 g, 65.7%)。MS: m/z 198.9 $[M+H]^+$ 。

將**48-2** (0.5 g, 2.52 mmol)及CDI (0.49 g, 3.02 mmol)於THF (15 mL)中之溶液在25℃下攪拌2小時。TLC (DCM:MeOH=20:1)顯示反應完成。濃縮混合物，得到呈淡黃色固體狀之粗製**48-3** (720 mg)。MS: m/z 224.8 $[M+H]^+$ 。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**48-3**製備化合物**48** (35 mg, 黃色固體)。MS: m/z 564.0 $[M+H]^+$ 。

實例37

製備化合物49



將**49-1** (1.0 g, 3.5 mmol)、 CaCO_3 (1.05 g, 10.5 mmol)於二噁烷 (10 mL)及 H_2O (10 mL)中之混合物在 140°C 下在微波下加熱30分鐘。將混合物冷卻至室溫，且用EA (2×20 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且藉由管柱層析，使用10% EA/PE純化，得到**49-2** (0.65 g, 83.5%)。

向**49-2** (650 mg, 2.9 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁(1.36 g, 3.2 mmol)。在 20°C 下攪拌混合物1小時，且將反應物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液淬滅，且用EA (2×20 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且藉由管柱層析，使用3-10% EA/PE純化，得到呈白色固體狀之**49-3** (612 mg, 98.3%)。MS : m/z 221.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在 -78°C 下，向**49-3** (330 mg, 1.50 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中逐滴添加 MeMgBr (3 M, 0.55 mL)。在 -78°C 下攪拌混合物20分鐘。將反應物用 NH_4Cl 飽和水溶液淬滅且用EA (2×20 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。將殘餘物及4-甲基苯磺酸 (109 mg, 0.63 mmol)溶解於甲苯(20 mL)中且在攪拌下加熱至 110°C ，持續1小時。將混合物濃縮且藉由管柱層析，使用2-10% EA/PE純化，得到呈無色油狀之**49-4** (231 mg, 83%)。MS : m/z 219.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

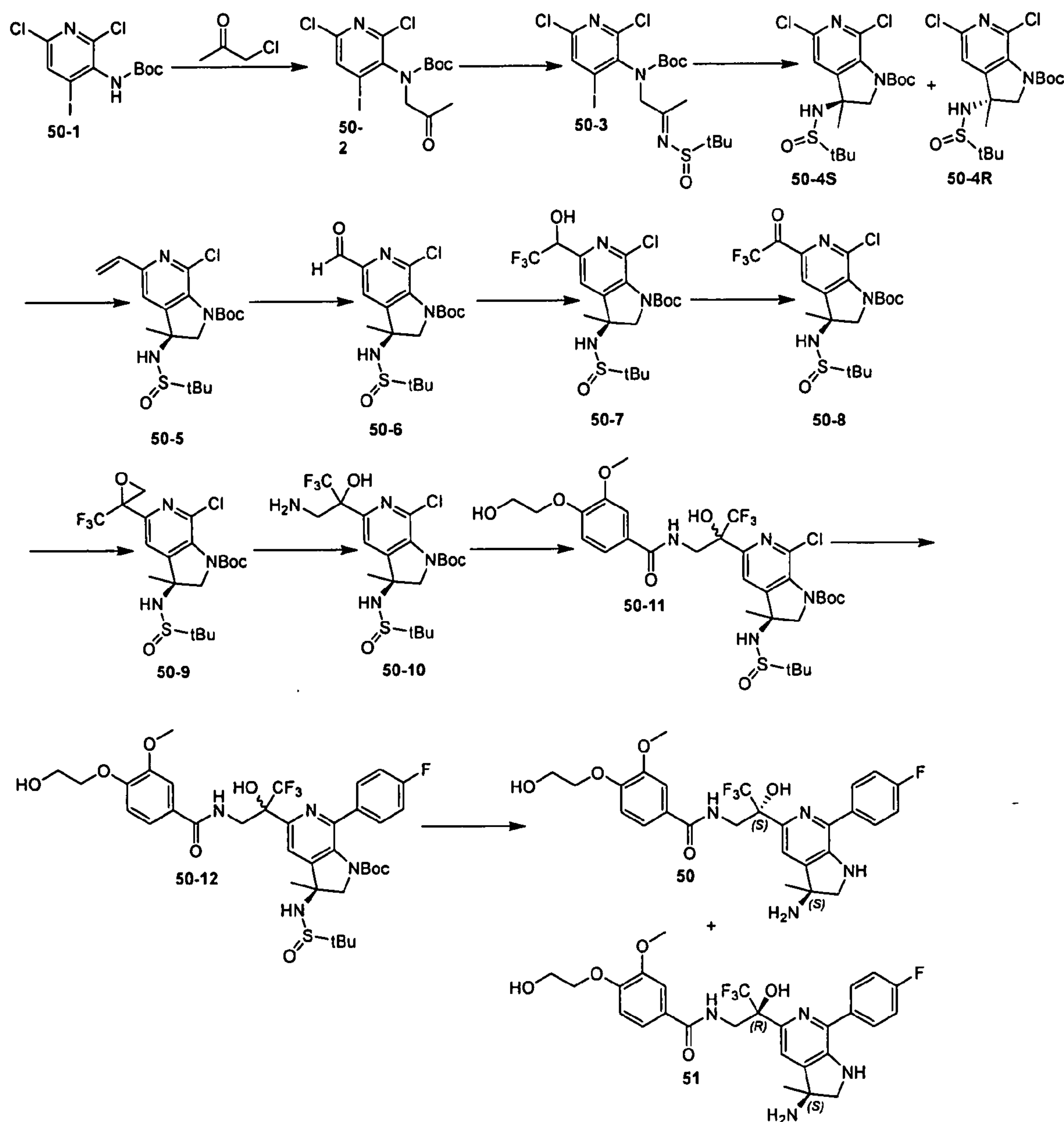
向**49-4** (150 mg, 0.69 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1 M, 6.9 mL)。在 0°C 下攪拌混合物3小時，隨後添加 NaOH (1 M, 6.89 mL)及 H_2O_2 (0.67 mL)。將混合物攪拌1小時且隨後用EA (20 mL)及水(10 mL)稀釋。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且藉由管柱層析，使用10-20% EA/PE純化，得到呈白色固體狀之**49-5** (52 mg, 31%)。MS : m/z 237.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**49-5**製備化合物**49** (65

mg，黃色固體)。MS：m/z 575.9 [M+H]⁺。

實例38

製備化合物50及51



根據與WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物50-1。

在室溫下在攪拌下，向50-1 (7.50 g，19.28 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加NaH (848 mg，21.21 mmol，60%純度)及1-氯丙-2-酮(1.96 g，21.2 mmol)。將混合物在30℃下攪拌1小時且用水(500

mL)稀釋。形成白色沈澱，將其過濾且用水(200 mL)及PE (100 mL)洗滌。在真空下乾燥固體，得到**50-2** (7.5 g, 87.4%)。MS: m/z 445.1 $[M+H]^+$ 。

在70°C下在N₂下，攪拌**50-2** (7.50 g, 16.85 mmol)、R-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(3.27 g, 26.96 mmol)及Ti(OEt)₄ (11.53 g, 50.55 mmol)於THF (60 mL)中之混合物1小時。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於EA (100 mL)中。將溶液傾入NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)中且攪拌2分鐘。經由矽藻土墊過濾混合物，且用EA (2×50 mL)洗滌濾餅。將經合併之有機相濃縮且藉由管柱層析，使用PE:EA=10:1-1:1純化，得到呈褐色油狀之**50-3** (7.3 g, 79%)。MS: m/z 548.0 $[M+H]^+$ 。

在-78°C下在攪拌下，向EtMgBr (3 M, 4.6 mL)於無水THF (50 mL)中之溶液中添加n-BuLi (2.5 M, 11 mL)。10分鐘後，逐滴添加**50-3** (7.5 g, 13.68 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液，且在-78°C下攪拌反應物30分鐘。在-78°C下，藉由添加H₂O (10 mL)淬滅反應物。將混合物升溫至室溫且用EA (2×40 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用5-10% EA/PE純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之**50-4R** (1.6 g, 27.7%)及**50-4S** (1.4 g, 24.4%)。MS: m/z 422.1 $[M+H]^+$ 。

在80°C下在N₂下，攪拌**50-4S** (1.4 g, 3.3 mmol)、三氟(乙烯基)硼酸鉀 (581 mg, 4.34 mmol)、Na₂CO₃ (923 mg, 8.71 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0.1 mmol)於EtOH (100 mL)中之混合物1小時。濃縮混合物，且藉由管柱層析，使用10-20% EA/PE純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**50-5** (1.3 g, 82.8%)。MS: m/z 414.0 $[M+H]^+$ 。

在-78°C下，使臭氧在**50-5** (1.2 g, 2.9 mmol)於DCM (80 mL)中之溶液中鼓泡30分鐘。在藉由N₂淨化過量臭氧之後，添加Me₂S (720 mg, 11.6 mmol)。在-78°C下攪拌混合物30分鐘。將混合物濃縮且藉

由管柱層析，使用10-20% EA/PE純化，得到呈黃色固體狀之**50-6** (1.01 g, 87.3%)。MS: m/z 416.1 $[M+H]^+$ 。

在-10°C下，向**50-6** (1.0 g, 2.4 mmol)及 $TMSCF_3$ (1.02 g, 7.2 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物中逐滴添加TBAF (1 M, 2.4 mL)。將混合物攪拌1小時，分配於EA (60 mL)與水(60 mL)之間。用EA(2×10 mL)萃取水溶液。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用2% MeOH/DMC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**50-7** (790 mg, 67.7%)。MS: m/z 486.1 $[M+H]^+$ 。

向**50-7** (790 mg, 1.63 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加DMP (793 mg, 1.87 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。將反應物用 Na_2SO_3 飽和水溶液淬滅，且用EA (2×30 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用5-20% EA/PE純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**50-8** (750 mg, 95.3%)。MS: m/z 502.1 $[M+H_3O]^+$ 。

向t-BuOK (217 mg, 1.94 mmol)於 CH_3CN (30 mL)中之溶液中一次性添加 Me_3SOI (375 mg, 1.71 mmol)。在室溫下攪拌5分鐘後，使混合物靜置片刻。將含有偶極體之乾淨液體傾入**50-8** (750 mg, 1.55 mmol)於 CH_3CN (10 mL)中之已預先脫氣之溶液中。將混合物在室溫下攪拌10分鐘，且隨後濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析，使用0-20% EA/DCM進一步純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之**50-9** (310 mg, 40.2%)。MS: m/z 498.1 $[M+H]^+$ 。

將**50-9** (310 mg, 0.62 mmol)於 $NH_3/MeOH$ (7 M, 30 mL)中之混合物在25°C下攪拌1小時。濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之粗製**50-10** (322 mg, 粗製)。MS: m/z 515.1 $[M+H]^+$ 。

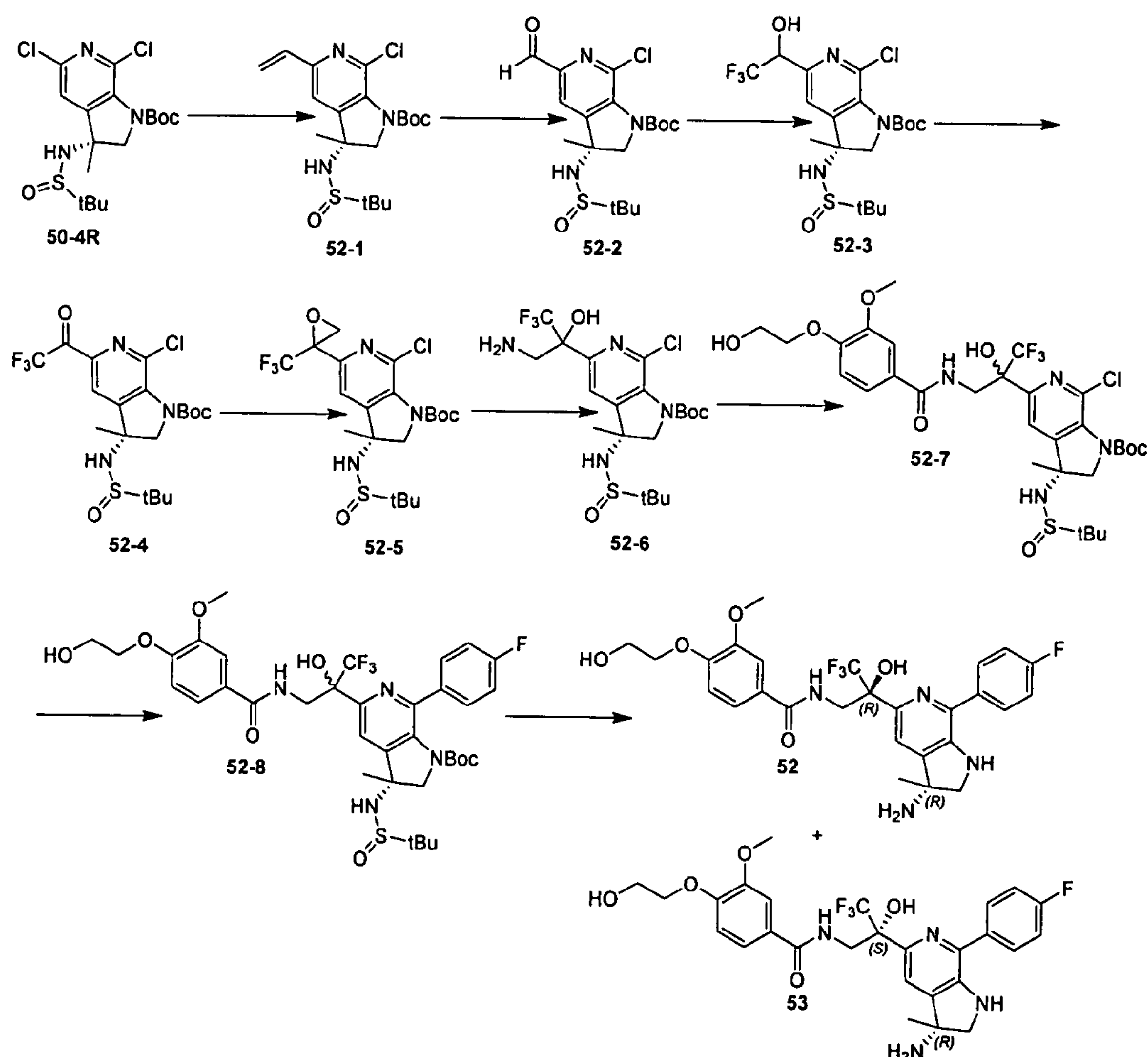
使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**50-10**製備化合物**50** (55

mg，白色固體)及**51** (60 mg，黃色固體)，且藉由製備型HPLC (鹼性條件)分離。化合物**50**及**51**如上文所示，相對立體化學任意分配。

50 : MS : m/z 565.1 $[M+H]^+$; **51** : MS : m/z 565.1 $[M+H]^+$ 。

實例39

製備化合物**52**及**53**

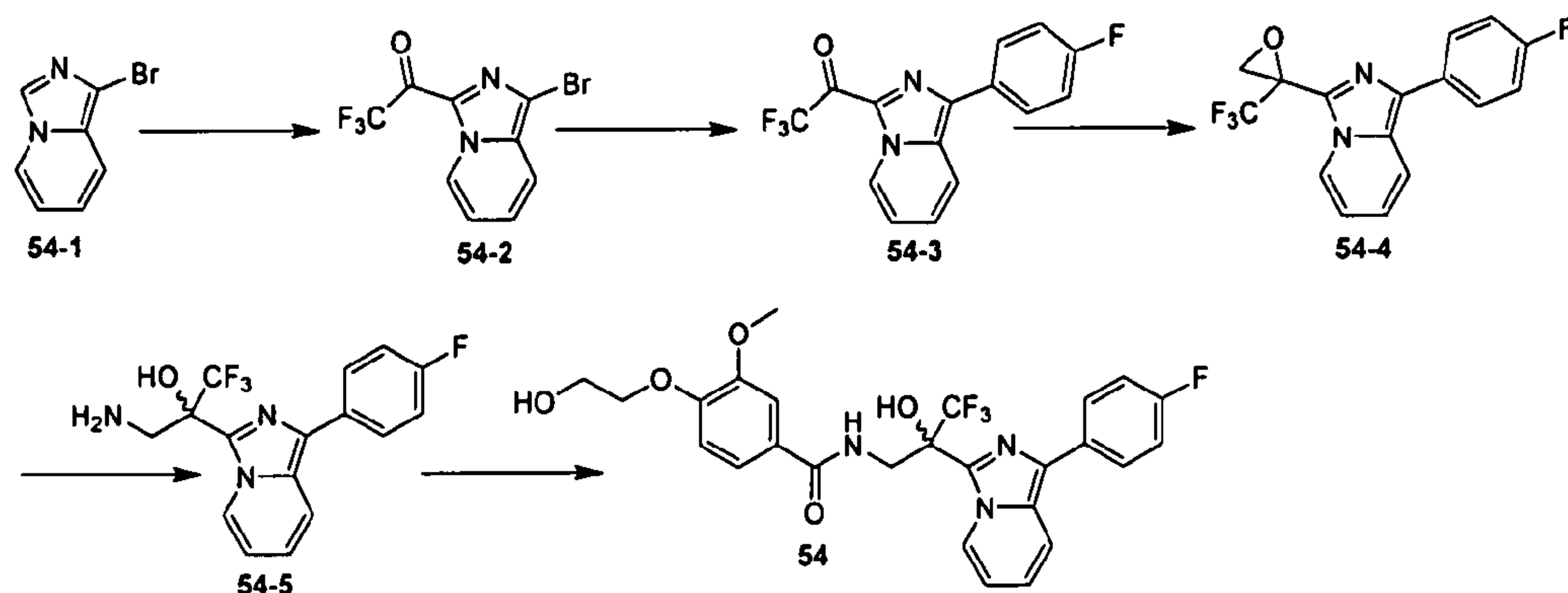


使用類似於用於製備**50**之方法的方法，自**50-4R**製備化合物**52** (31 mg，白色固體)及**53** (33 mg，黃色固體)，且藉由製備型HPLC (鹼性條件)分離。化合物**52**及**53**如上文所示，相對立體化學任意分配。

52 : MS : m/z 565.1 $[M+H]^+$; **53** : MS : m/z 565.1 $[M+H]^+$ 。

實例40

製備化合物**54**



根據與 WO 2015/26792 A1 中所提供者類似之程序製備化合物 **54-1**。

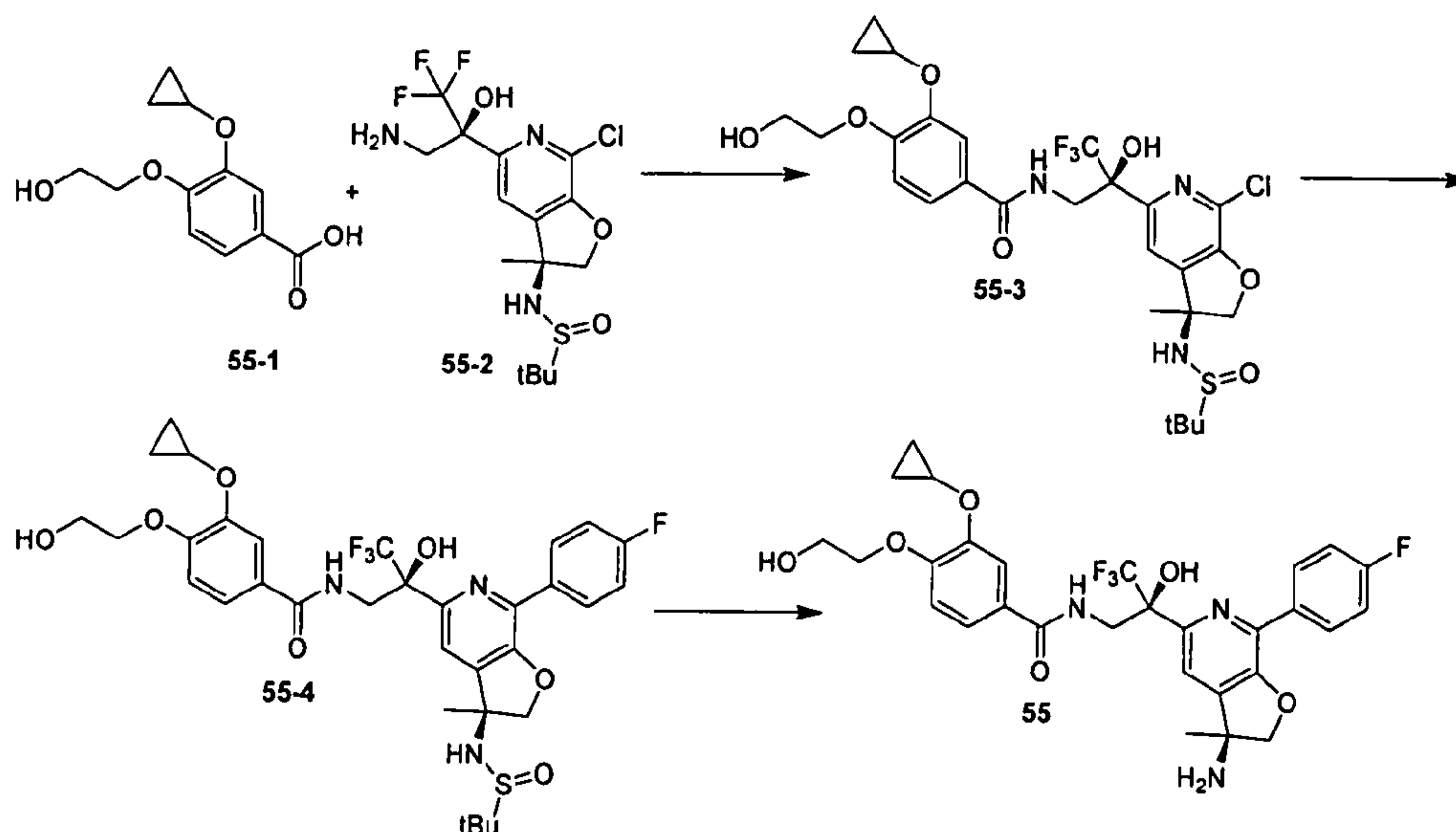
在 0°C 下，向 **54-1** (900 mg, 4.6 mmol) 於 DMF (8 mL) 中之溶液中添加 TFAA (1.06 g, 5.0 mmol)。將溶液緩慢地升溫至 25°C 且攪拌 2 小時。將混合物傾入水 (30 mL) 中，且收集沈澱。乾燥沈澱，得到呈黃色固體狀之 **54-2** (1.1 g, 82.1%)。MS: m/z 293, 295 $[M+H]^+$ 。

在微波下在攪拌下，將 **54-2** (1.0 g, 3.4 mmol)、4-F-苯基酮酸 (954 mg, 6.8 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.67 g, 5.1 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (250 mg, 0.34 mmol) 於二噁烷 (10 mL) 及 H_2O (2 mL) 中之混合物加熱至 130°C，持續 0.5 小時。將混合物冷卻至室溫，用水 (50 mL) 及 EA (50 mL) 稀釋。將有機相用鹽水洗滌，濃縮且藉由管柱層析，使用 10% EA/PE 純化，得到呈黃色固體狀之 **54-3** (721 mg, 68.6%)。MS: m/z 308.8 $[M+H]^+$ 。

使用類似於用於製備 **50** 之方法的方法，自 **54-3** 製備化合物 **54** (66 mg, 淺黃色固體)。MS: m/z 533.9 $[M+H]^+$ 。

實例 41

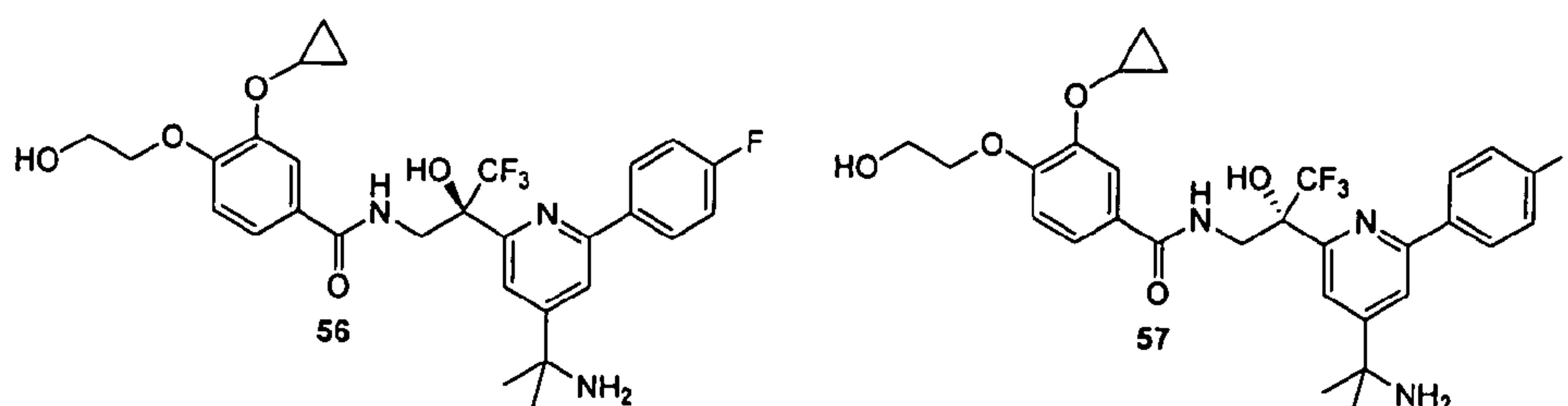
製備化合物 55



根據與 WO 2015/26792 A1 中所提供者類似之程序製備化合物 **55-1**。使用類似於用於製備 **21** 之方法的方法，自 **55-1** 及 **55-2** 製備化合物 **55** (46 mg，淺黃色固體)。MS：m/z 592.0 [M+H]⁺。

實例 42

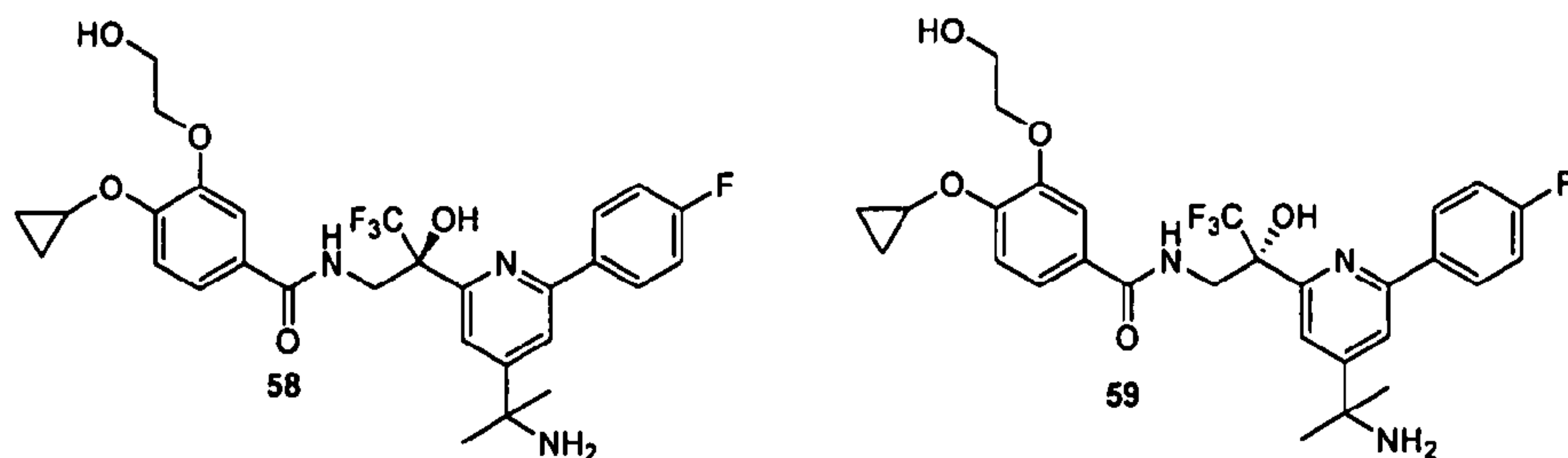
製備化合物 **56** 及 **57**



藉由 SFC (管柱：Lux Cellulose-2 150×4.6 mm I.D.，3 μm；移動相：A：CO₂ B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：在 5.5 min 內，5%-40% B，且保持 40% 持續 3 min，隨後 5% B 持續 1.5 min；流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：40℃) 及 HPLC 分離化合物 **34** (37 mg)，得到 **56** (13.1 mg) 及 **57** (13.2 mg)。**56**：MS：m/z 578.0 [M+H]⁺；**57**：MS：m/z 578.0 [M+H]⁺。

實例 43

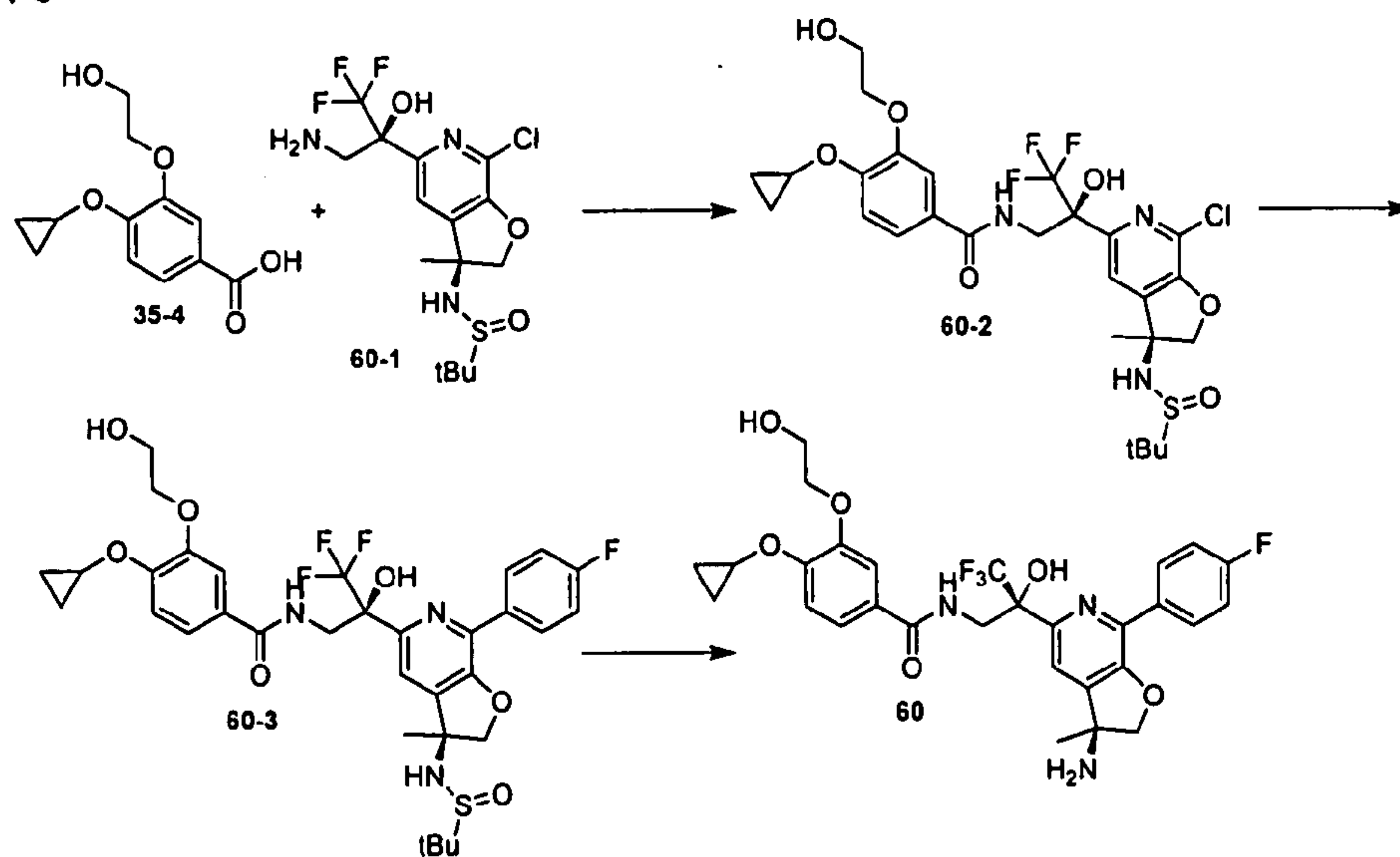
製備化合物 **58** 及 **59**



藉由SFC (管柱：Lux Cellulose-2 150×4.6 mm I.D.，3 μ m；移動相：A：CO₂ B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：在5.5 min內，5%-40% B，且保持40%持續3 min，隨後5% B持續1.5 min；流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：40℃)及HPLC分離化合物**36** (73 mg)，得到**58** (17.1 mg)及**59** (17.3 mg)。**58**：MS：m/z 578.1 [M+H]⁺；**59**：m/z 578.1 [M+H]⁺。

實例44

製備化合物60



根據與WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物**60-1**。使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**35-4**及**60-1**製備化合物**60** (35.2 mg，淺黃色固體)。MS：m/z 592.1 [M+H]⁺。

實例45

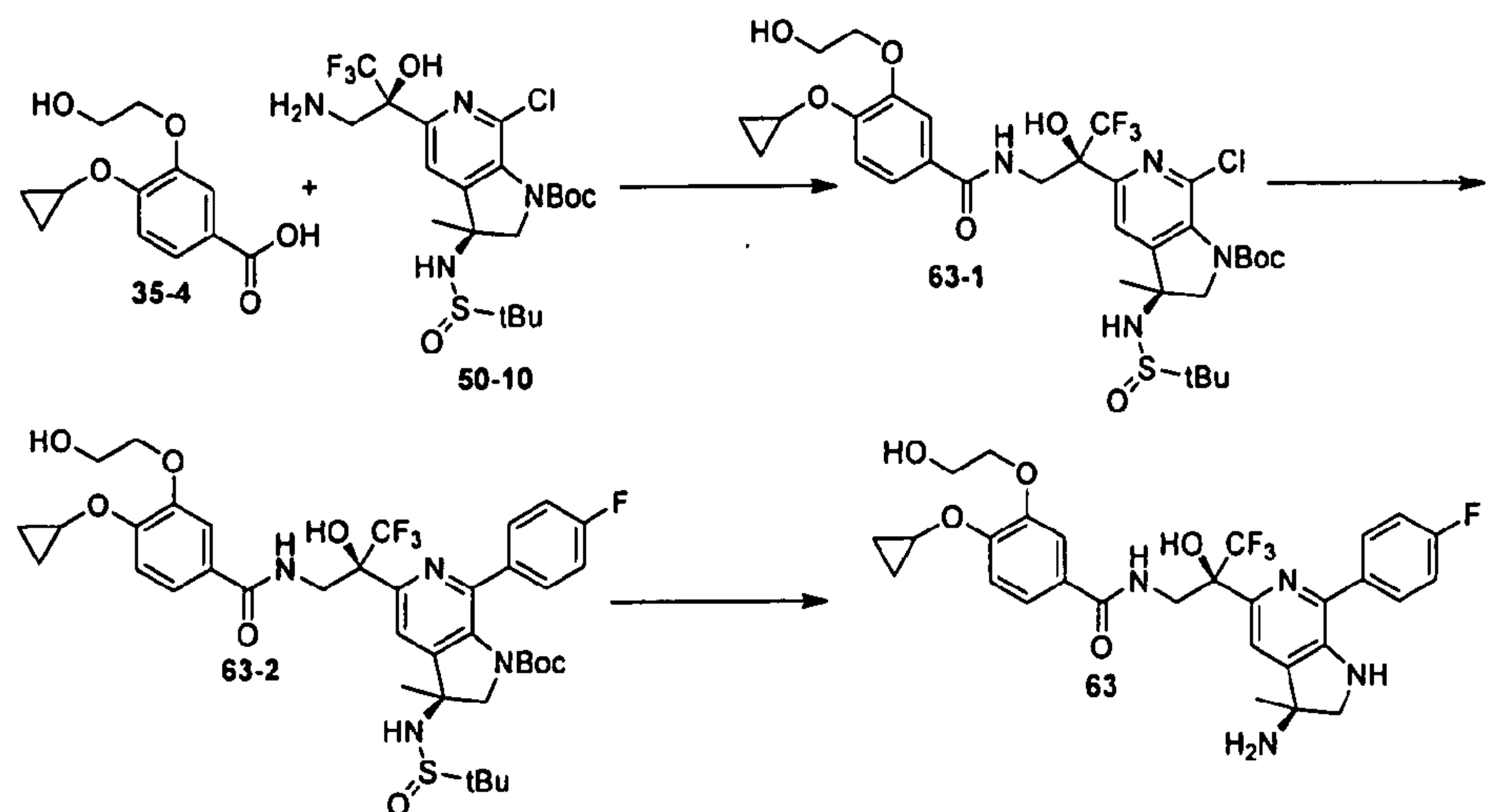
製備化合物61



製備化合物62



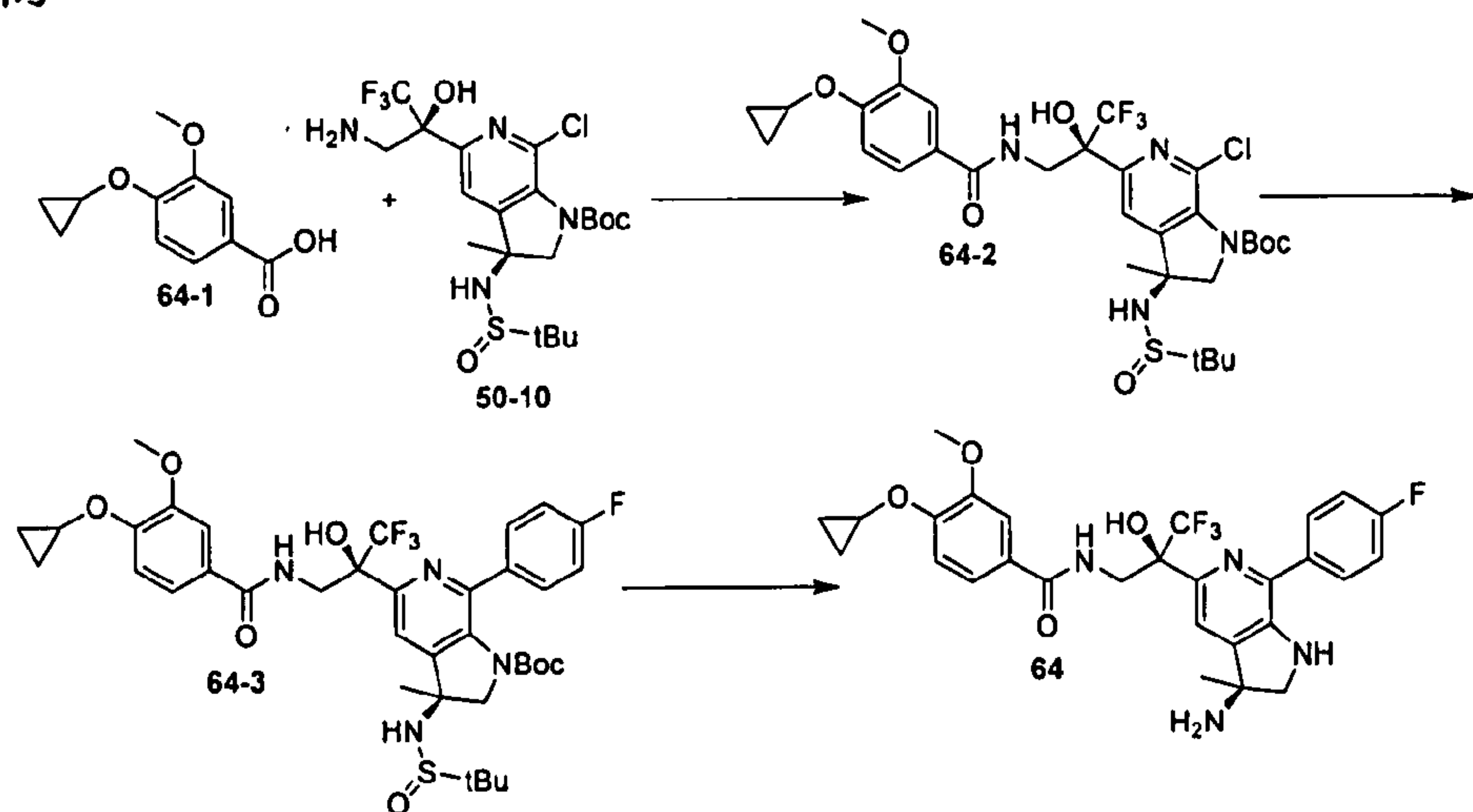
製備化合物63



使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**35-4**及**50-10**製備化合物**63** (15 mg，淺黃色固體)。MS：m/z 613.2 [M+Na]⁺。

實例48

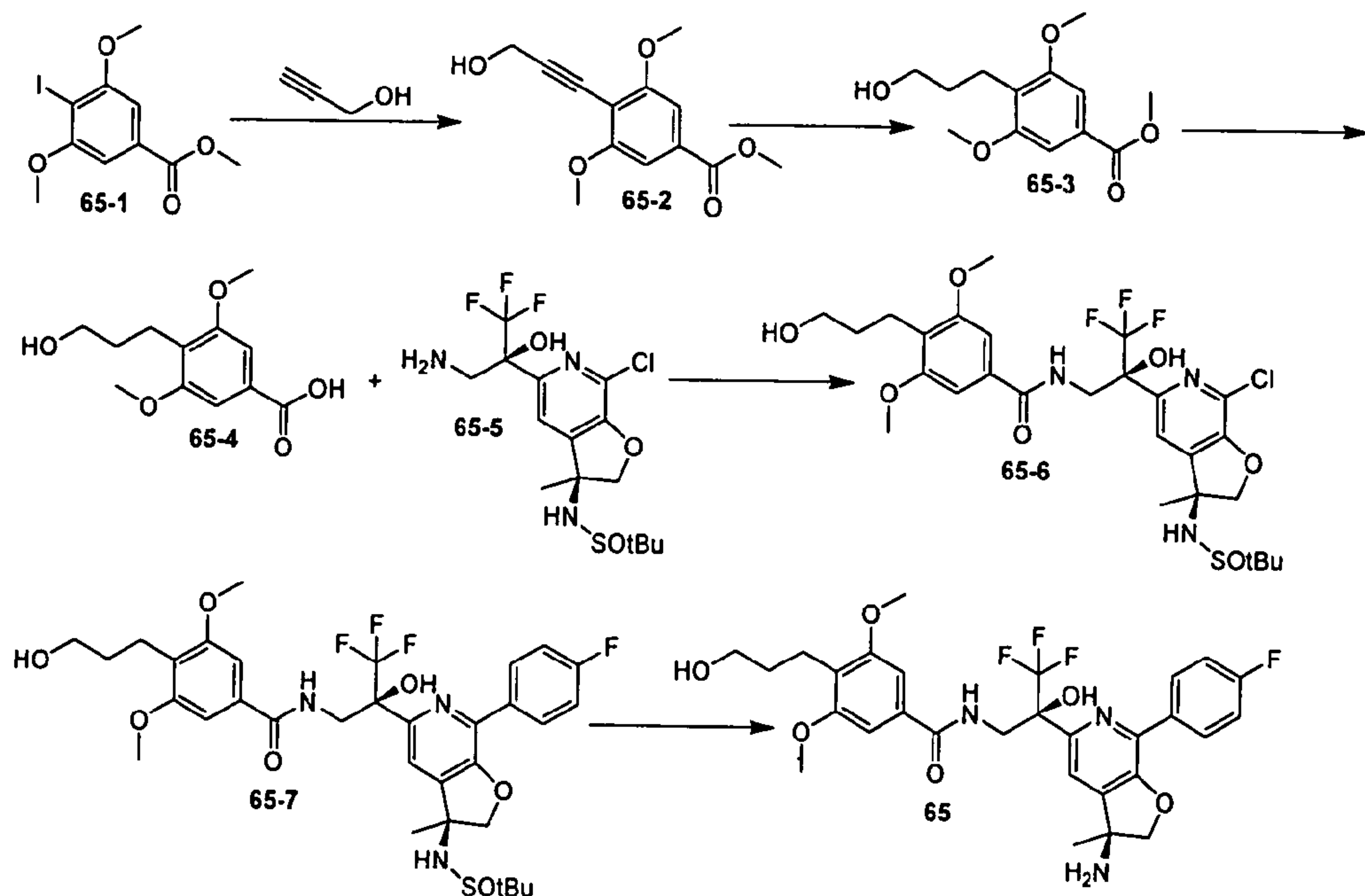
製備化合物64



根據與WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物**64-1**。使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**64-1**及**50-10**製備化合物**63** (46 mg，黃色固體)。MS：m/z 561.1 [M+H]⁺。

實例49

製備化合物65



根據與Chiumminto等人, *European Journal of Organic Chemistry* (2012) 2012(1):188-192中所提供者類似之程序製備化合物**65-1**，且根據與WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物**65-5**。

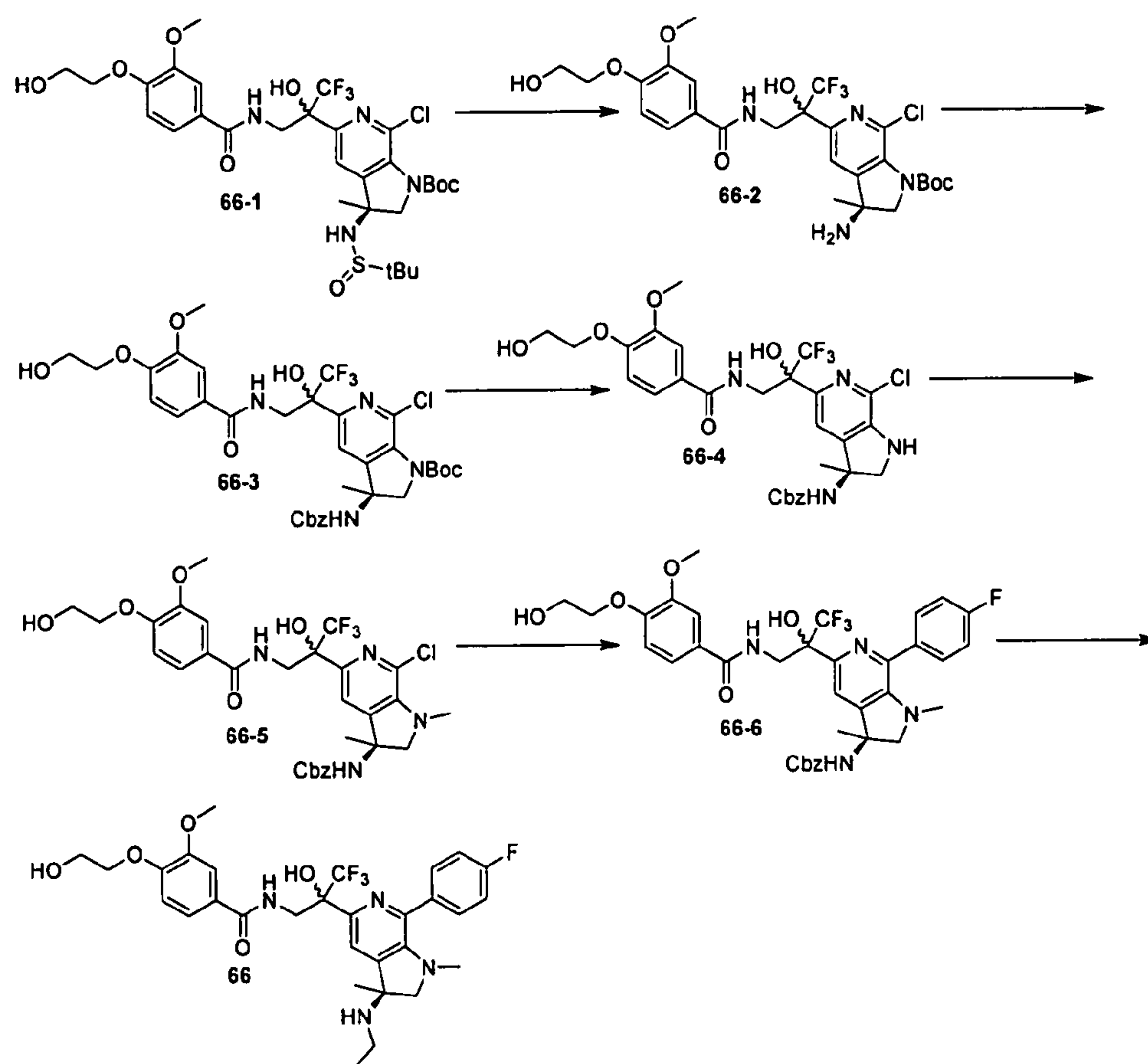
在N₂下在攪拌下，將**65-1** (3.22 g, 10 mmol)、丙2-炔-1-醇(1.12 g, 20 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (351 mg, 0.5 mmol)、CuI (190 mg, 1 mmol)、PPh₃ (262 mg, 1 mmol)及TEA (50 mL)於DMF (100 mL)中之混合物加熱至60℃，持續12小時。將反應物冷卻至室溫，傾入水(200 mL)中且用EA (2×50 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用20-50% EA/PE純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之**2** (1.9 g, 76%)。MS: m/z 250.9 [M+H]⁺。

將**65-2** (1.9 g, 7.6 mmol)及Pd/C (10%, 200 mg)於MeOH (100 mL)中之混合物在室溫下在氫氣(45 PSI)下攪拌12小時。過濾混合物，且濃縮濾液。藉由管柱層析，使用20% EA/PE純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**65-3** (1.3 g, 67.4%)。MS: m/z 254.9 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**65-3**及**65-5**製備化合物**65** (52.6 mg, 白色固體)。MS: m/z 616.1 [M+Na]⁺。

實例50

製備化合物66



在25℃下，向**66-1** (150 mg, 0.21 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加HCl/MeOH (4 M, 105 μL)。在25℃下攪拌混合物1小時。藉由添加NaHCO₃飽和溶液淬滅反應物且用EA (2×10 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之**66-2** (130 mg, 粗製)。MS: m/z 627.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

將**66-2** (130 mg, 粗製)、CbzCl (73 mg, 0.43 mmol)、NaHCO₃ (72 mg, 0.86 mmol)於DCM (10 mL)及H₂O (5 mL)中之混合物在25℃下攪拌1小時。用EA (30 mL)及水(30 mL)稀釋混合物。將有機相分離，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀之**66-3** (160 mg, 粗製)。MS: m/z 739.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將**66-3** (160 mg, 粗製)於HCl/MeOH (4 M, 5 mL)中之混合物在25℃下攪拌1小時。濃縮混合物，得到呈黃色油狀之**66-4** (120 mg, 粗製)。

製)。MS：m/z 639.1 [M+H]⁺。

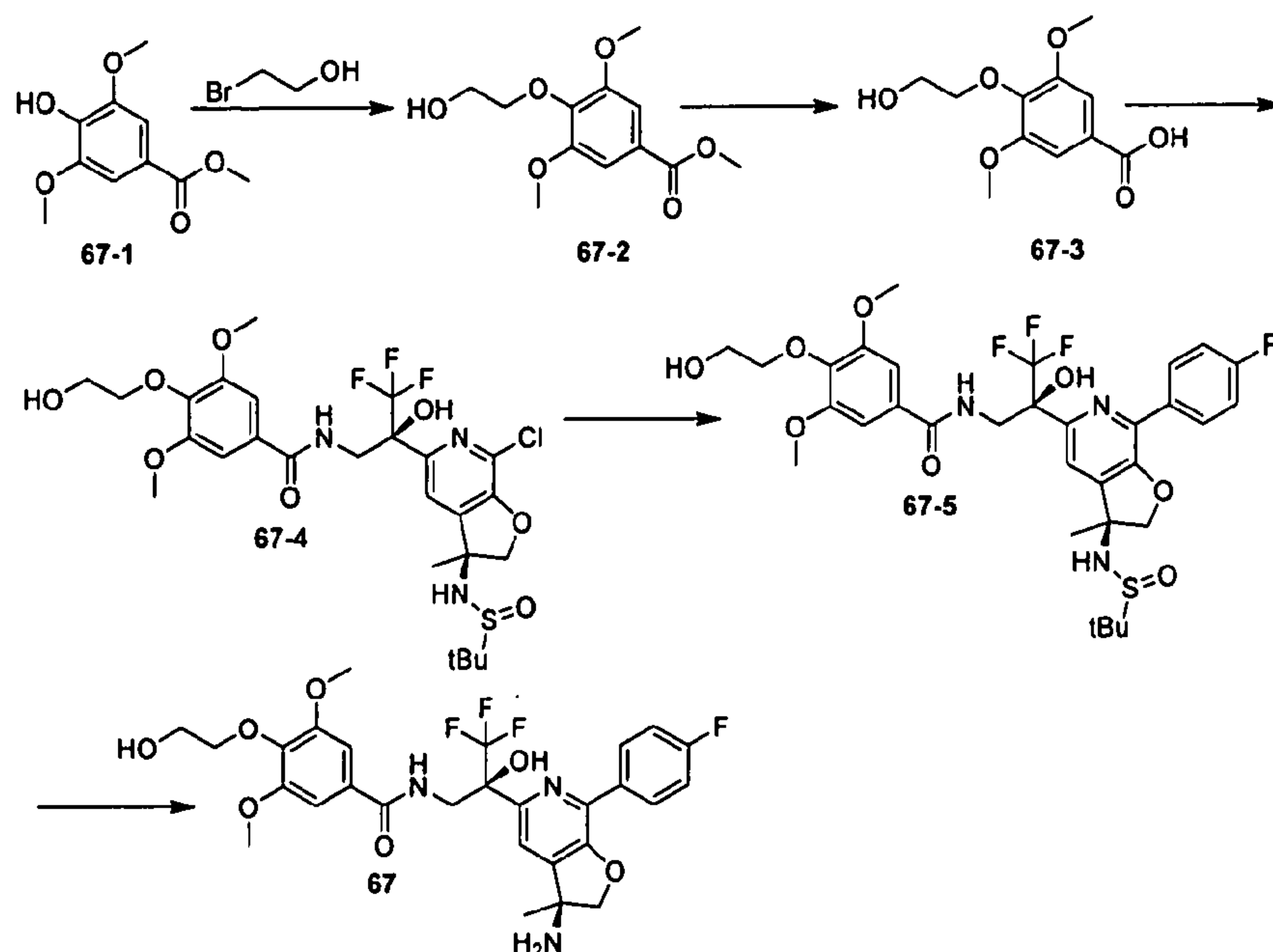
在室溫下，向**66-4** (100 mg，粗製)、HCHO水溶液(0.11 mL，38%)及AcOH (0.1 mL)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中添加NaBH₃CN (30 mg，0.47 mmol)。將混合物攪拌16小時，用水(30 mL)稀釋且用EA (2×20 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用50-100% EA/PE純化殘餘物，得到呈無色油狀之**66-5** (81 mg)。MS：m/z 653.1 [M+H]⁺。

藉由微波將**66-5** (81 mg，0.12 mmol)、4-F-苯基酮酸(34 mg，0.24 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (7.1 mg，0.006 mmol)及K₂CO₃ (17 mg，0.12 mmol)於二噁烷(3 mL)及H₂O (0.5 mL)中之混合物加熱至110℃且攪拌30分鐘。將反應物冷卻至室溫，用EA (10 mL)及水(10 mL)稀釋。將有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之**66-6** (71 mg，粗製)。MS：m/z 713.1 [M+H]⁺。

將**66-6** (71 mg，粗製)及Pd/C (10%，20 mg)於EtOH (10 mL)中之混合物在H₂ (15 Psi)下在室溫下攪拌16小時。濃縮混合物，且藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**66** (11 mg)。MS：m/z 629.1 [M+Na]⁺。

實例51

製備化合物67



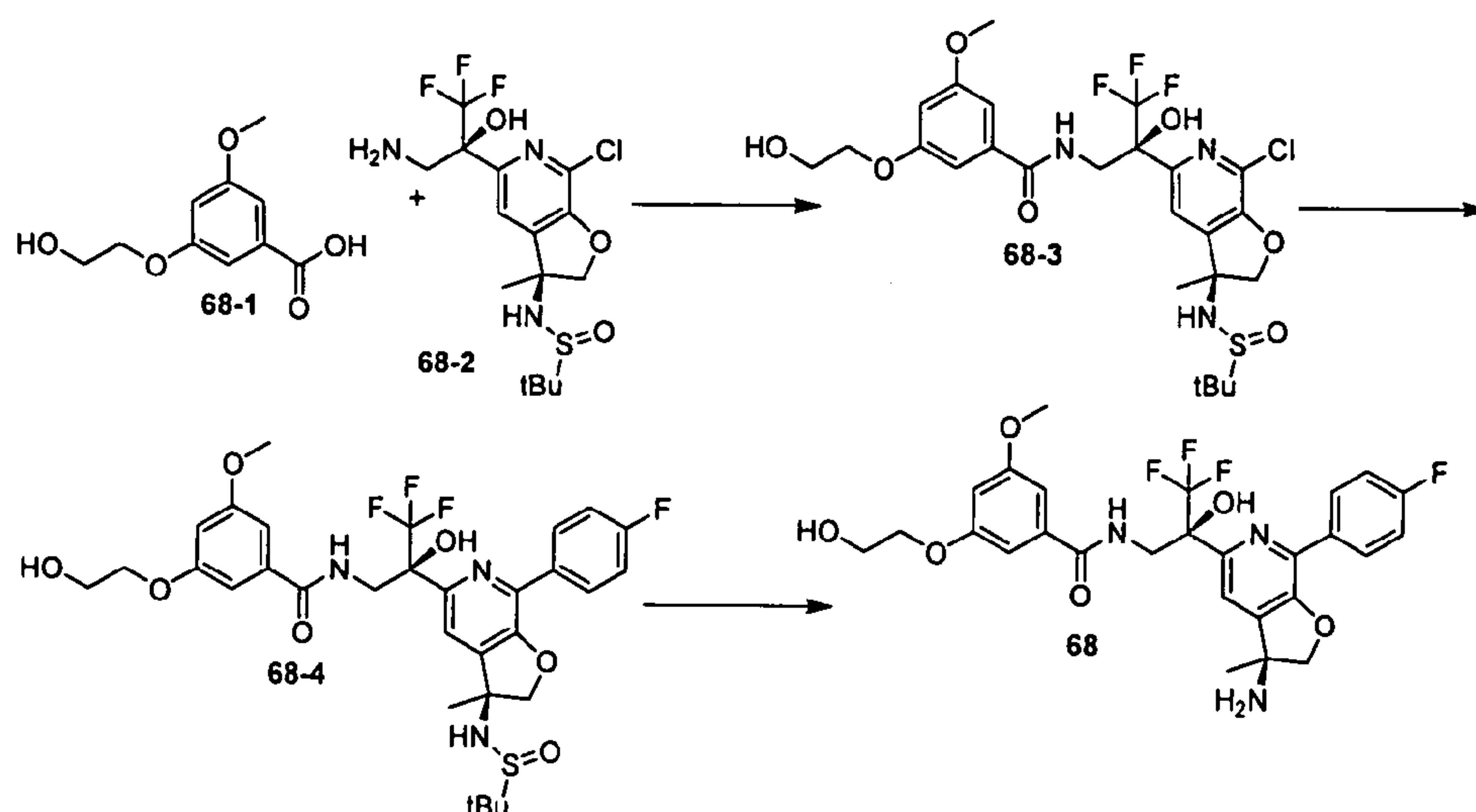
根據與EP2786986 A2中所提供者類似之程序製備化合物**67-1**。

在0℃下，向**67-1** (2.1 g, 10 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加NaH (60%, 400 mg, 10 mmol)。攪拌混合物30分鐘，隨後添加溴乙醇(3.12 g, 25 mmol)。將反應物在80℃下攪拌2小時，且冷卻至室溫。將反應物用H₂O淬滅，且用EA萃取。將有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用10-20% EA/PE純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**67-2** (1.9 g, 74%)。MS: m/z 256.9 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**67-1**及苯基硼酸製備化合物**67** (57 mg, 白色固體)。MS: m/z 596.1 [M+H]⁺。

實例52

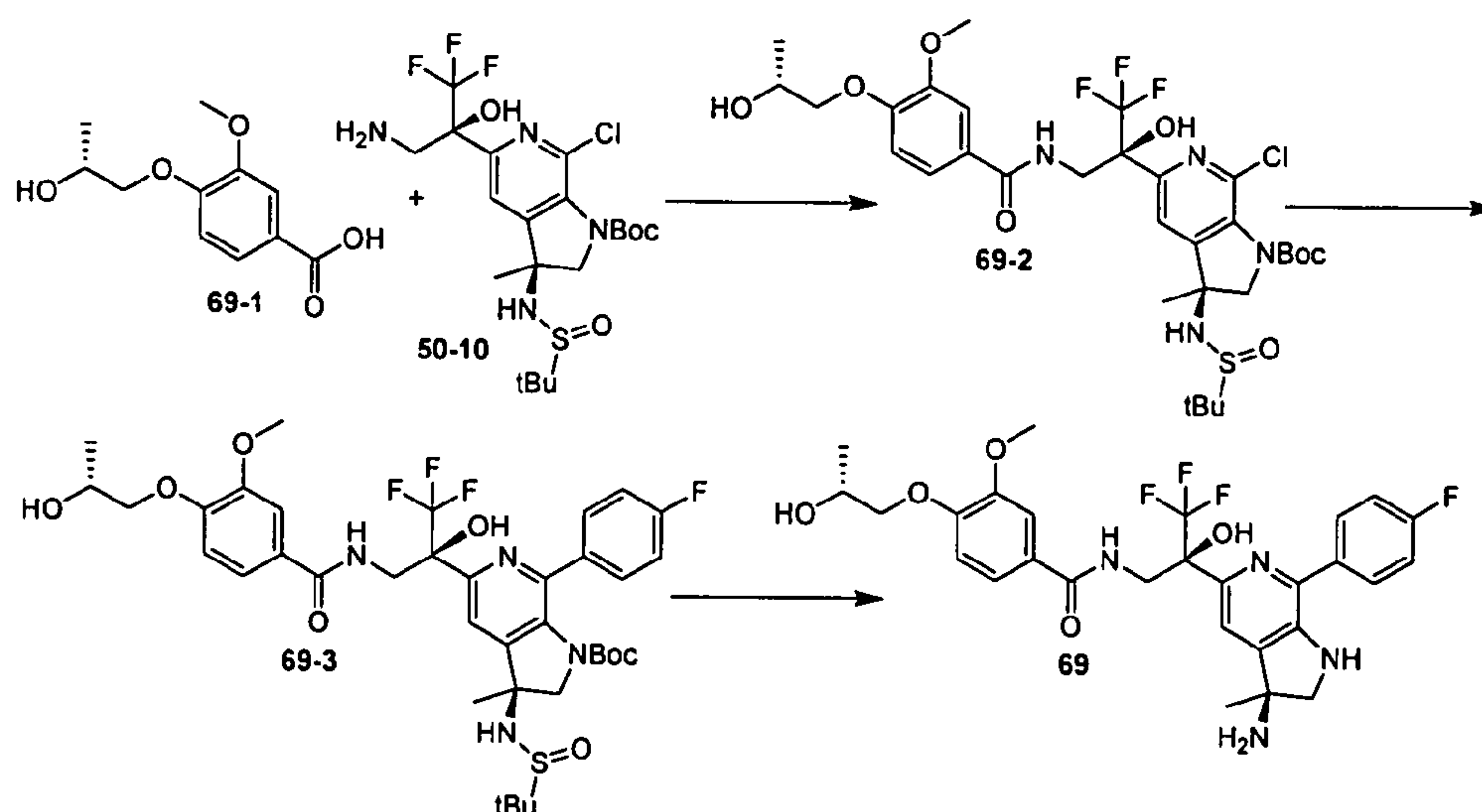
製備化合物68



根據與 WO 2013/41457 A1 中所提供者類似之程序製備化合物 **68-1**，且根據與 WO 2015/26792 A1 中所提供者類似之程序製備化合物 **68-2**。使用類似於用於製備 **21** 之方法的方法，自 **68-1** 及 **68-2** 製備化合物 **68** (22 mg，淺黃色固體)。MS：m/z 566.1 [M+H]⁺。

實例 53

製備化合物 69

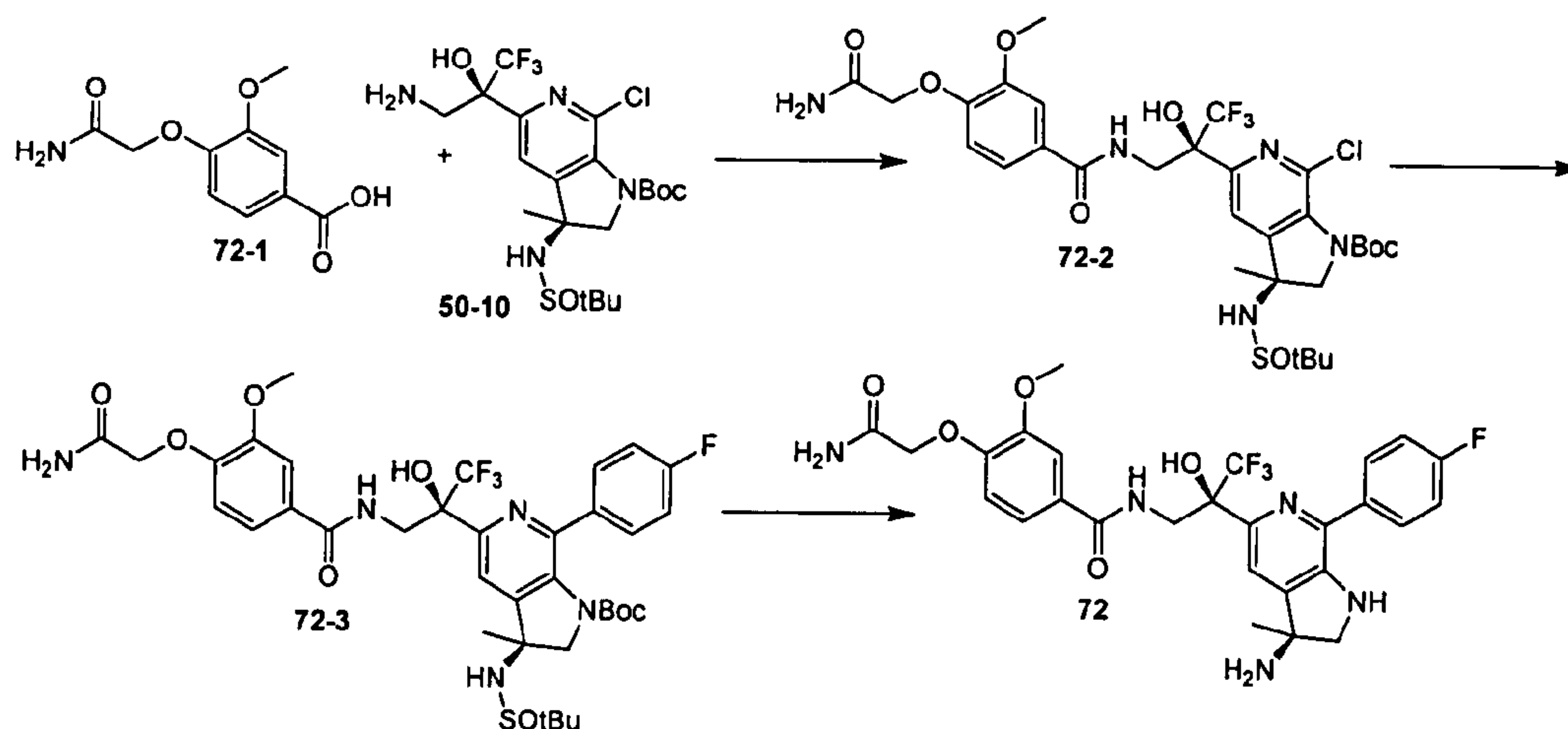


根據與 WO 2015/26792 A1 中所提供者類似之程序製備化合物 **69-1**。使用類似於用於製備 **21** 之方法的方法，自 **69-1** 及 **50-10** 製備化合物 **69** (17 mg，白色固體)。MS：m/z 579.1 [M+H]⁺。

實例 54

製備化合物 70

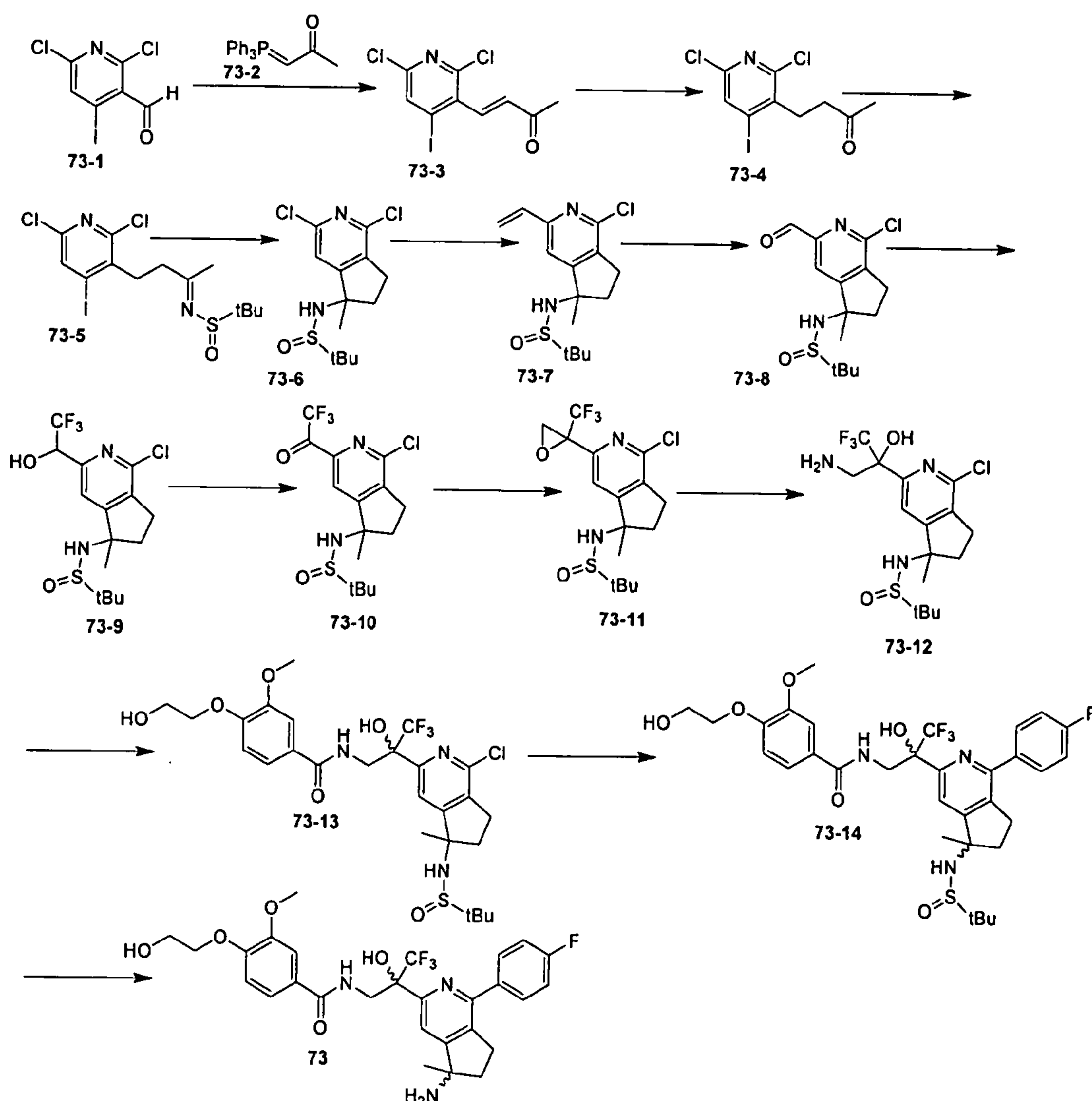




根據與 WO 2015/26792 A1 中所提供者類似之程序製備化合物 72-1。使用類似於用於製備 50 之方法的方法，自 72-1 及 50-10 製備化合物 72 (20 mg，白色固體)。MS：m/z 578.2 [M+H]⁺。

實例 57

製備化合物 73



根據與Panda等人, Synlett (2011) 11(5):689-693中所提供者類似之程序製備化合物 **73-1** , 且根據與Maeno等人, Chemistry Letters (2012) 41(8):801-803中所提供者類似之程序製備化合物 **73-1** 。

將 **73-1** (4.5 g , 14.9 mmol)及 **73-2** (4.75 g , 14.9 mmol)於 THF (100 mL)中之混合物在25℃下攪拌2小時。隨後將混合物濃縮且藉由管柱層析, 使用5-10% EA/PE純化, 得到呈亮黃色固體狀之 **73-33** (4.7 g , 92.2%)。MS : m/z 341.9 [M+H]⁺。

將 **73-3** (2.3 g , 6.73 mmol)及 Rh(PPh₃)₃Cl (933 mg , 1.01 mmol)於 EtOH (20 mL)中之混合物在H₂ (50 Psi)下在25℃下攪拌48小時。將混合物濃縮且藉由管柱層析, 使用5-10% EA/PE純化, 得到 **73-4** (1.5 g , 65%)。MS : m/z 343.9 [M+H]⁺。

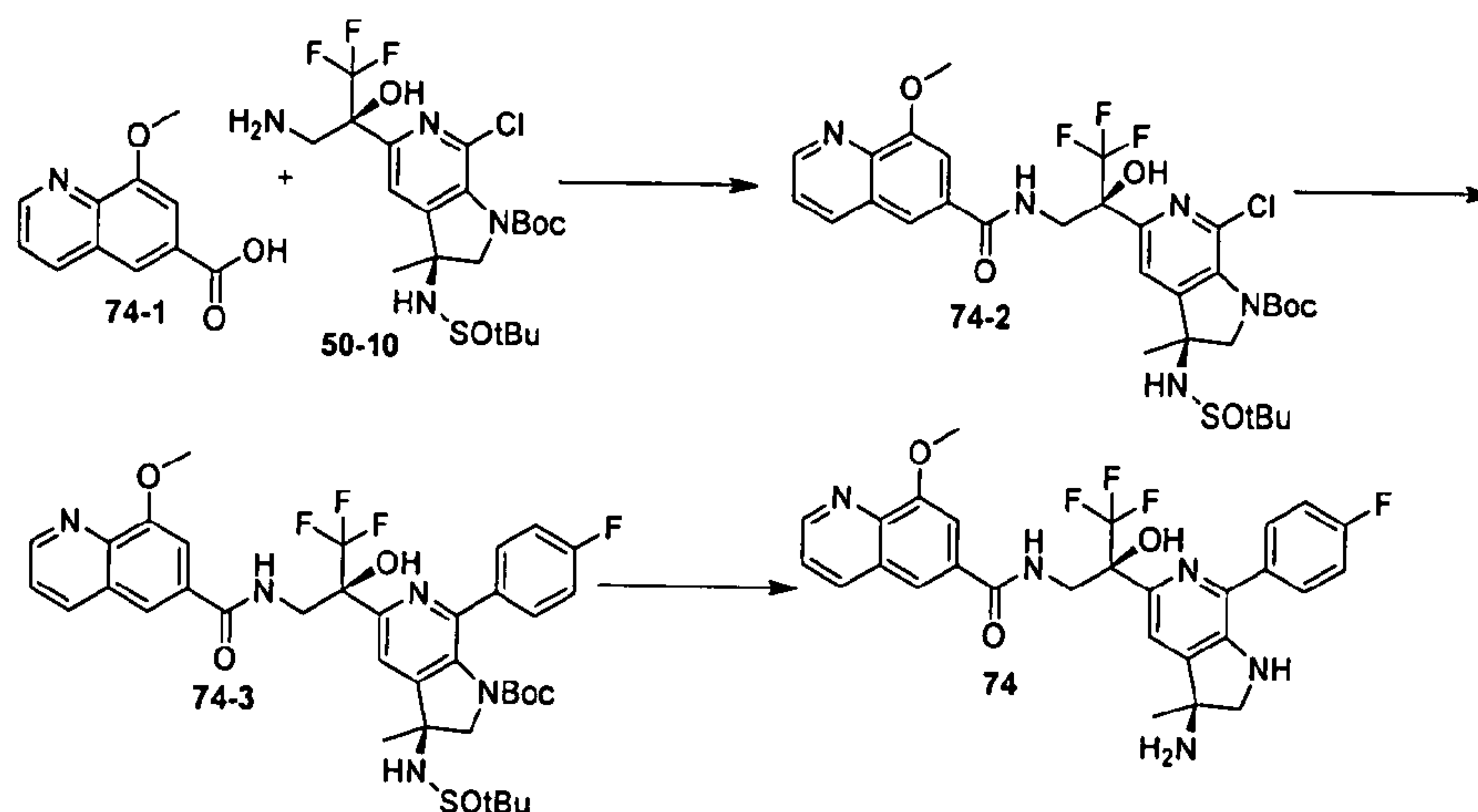
將 **73-4** (1.0 g , 2.91 mmol)、2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(423 mg , 3.49 mmol)及 Ti(OEt)₄ (1.39 g , 6.11 mmol)於 THF (30 mL)中之混合物在80℃下攪拌2小時。濃縮混合物。將殘餘物溶解於EA (20 mL)中且傾入NaHCO₃水溶液(20 mL)中, 攪拌2分鐘。經由矽藻土墊過濾混合物。用EA (2×50 mL)洗滌濾餅。將經合併之有機相濃縮且藉由急驟管柱, 使用5-20% EA/PE純化, 得到 **73-5** (1.0 g , 77%)。MS : m/z 446.9 [M+H]⁺。

在0℃下, 向EtMgBr (3 M , 1.12 mL)於無水THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5 M , 2.69 mL)。攪拌10分鐘後, 將混合物冷卻至-78℃。向以上溶液中逐滴添加 **73-5** (1.0 g , 2.24 mmol)於無水THF (5 mL)中之溶液。添加後, 將反應物在-78℃下攪拌30分鐘, 用水(10 mL)淬滅且用EA (2×50 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由管柱層析, 使用5-10% EA/PE純化殘餘物, 得到呈黃色油狀之 **73-6** (450 mg , 62.5%)。MS : m/z 321.0 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**50**之方法的方法，自**73-6**製備化合物**73** (3.2 mg，黃色固體)。MS：m/z 564.1 [M+H]⁺。

實例58

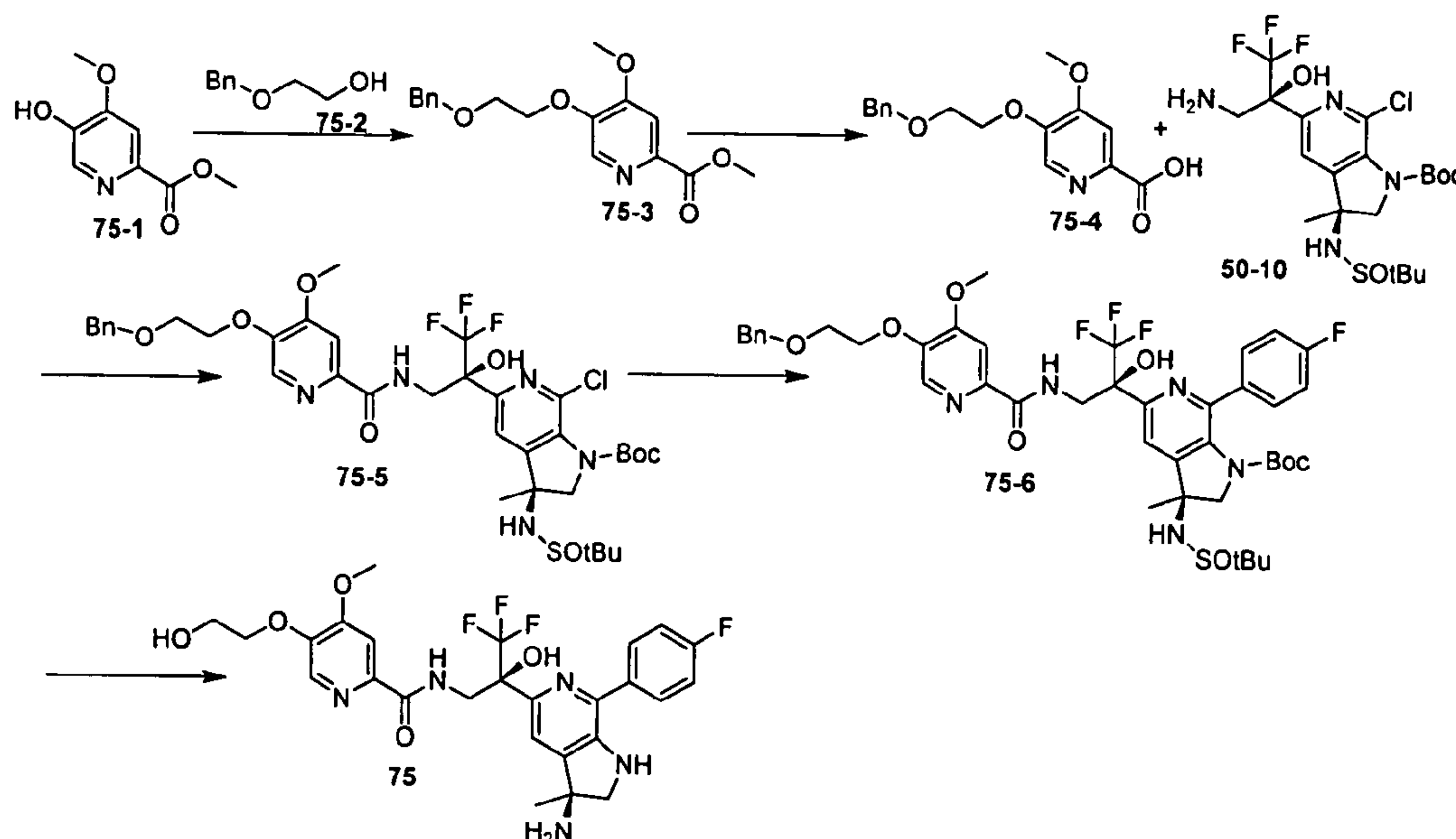
製備化合物74



根據與WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物**74-1**。使用類似於用於製備**50**之方法的方法，自**74-1**及**50-10**製備化合物**74** (8 mg，白色固體)。MS：m/z 556.2 [M+H]⁺。

實例59

製備化合物75

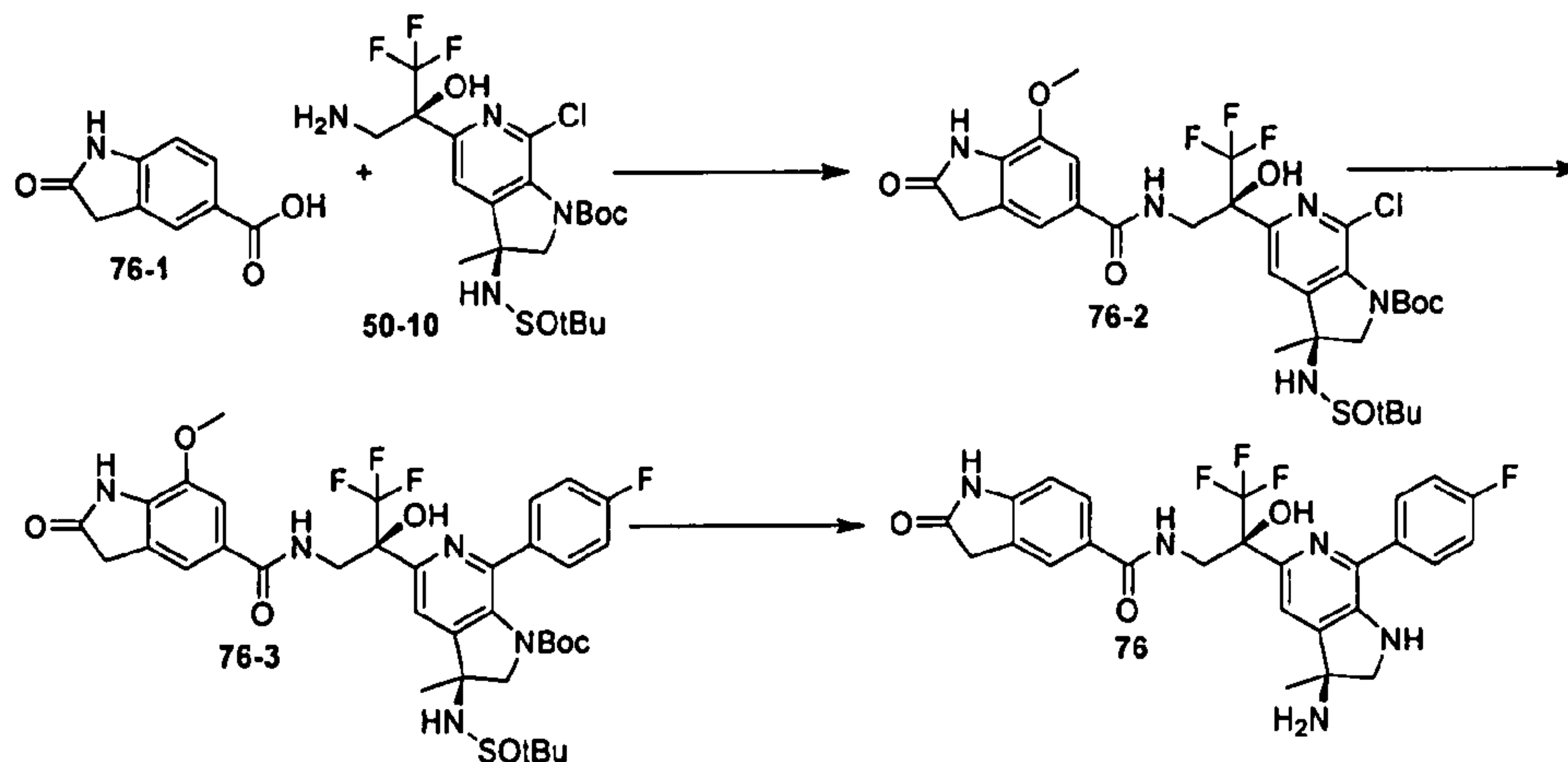


根據與Patt等人，Tetrahedron Letters (1997) 38(8):1297-1300中所提供者類似之程序製備化合物**75-1**。使用類似於用於製備**21**之方法的

方法，自 **75-1** 及 **50-10** 製備化合物 **75** (12 mg，黃色固體)。MS：m/z 566.1 [M+H]⁺。

實例 60

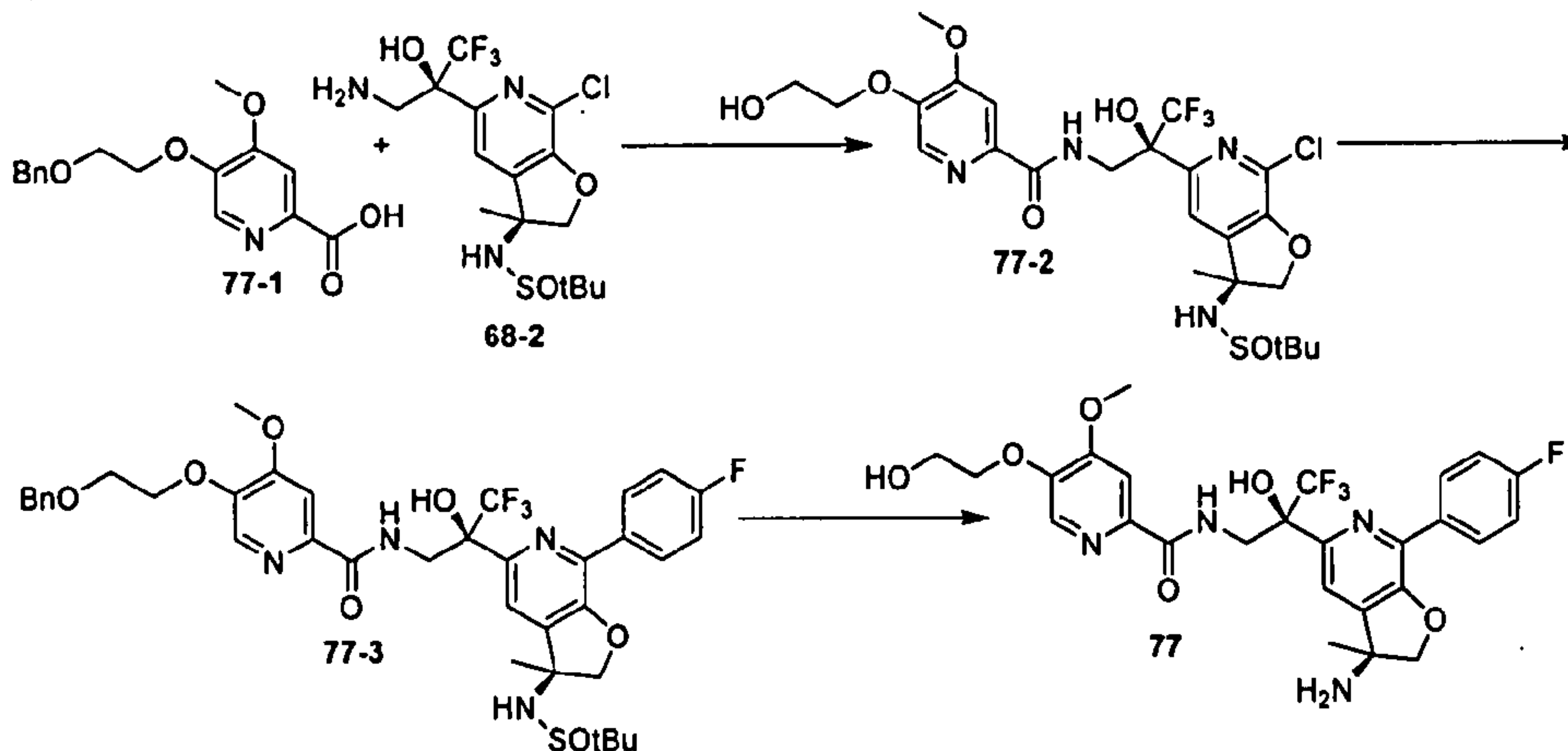
製備化合物 76



使用類似於用於製備 **21** 之方法的方法，自 **76-1** 及 **50-10** 製備化合物 **76** (8 mg，白色固體)。MS：m/z 531.2 [M+H]⁺。

實例 61

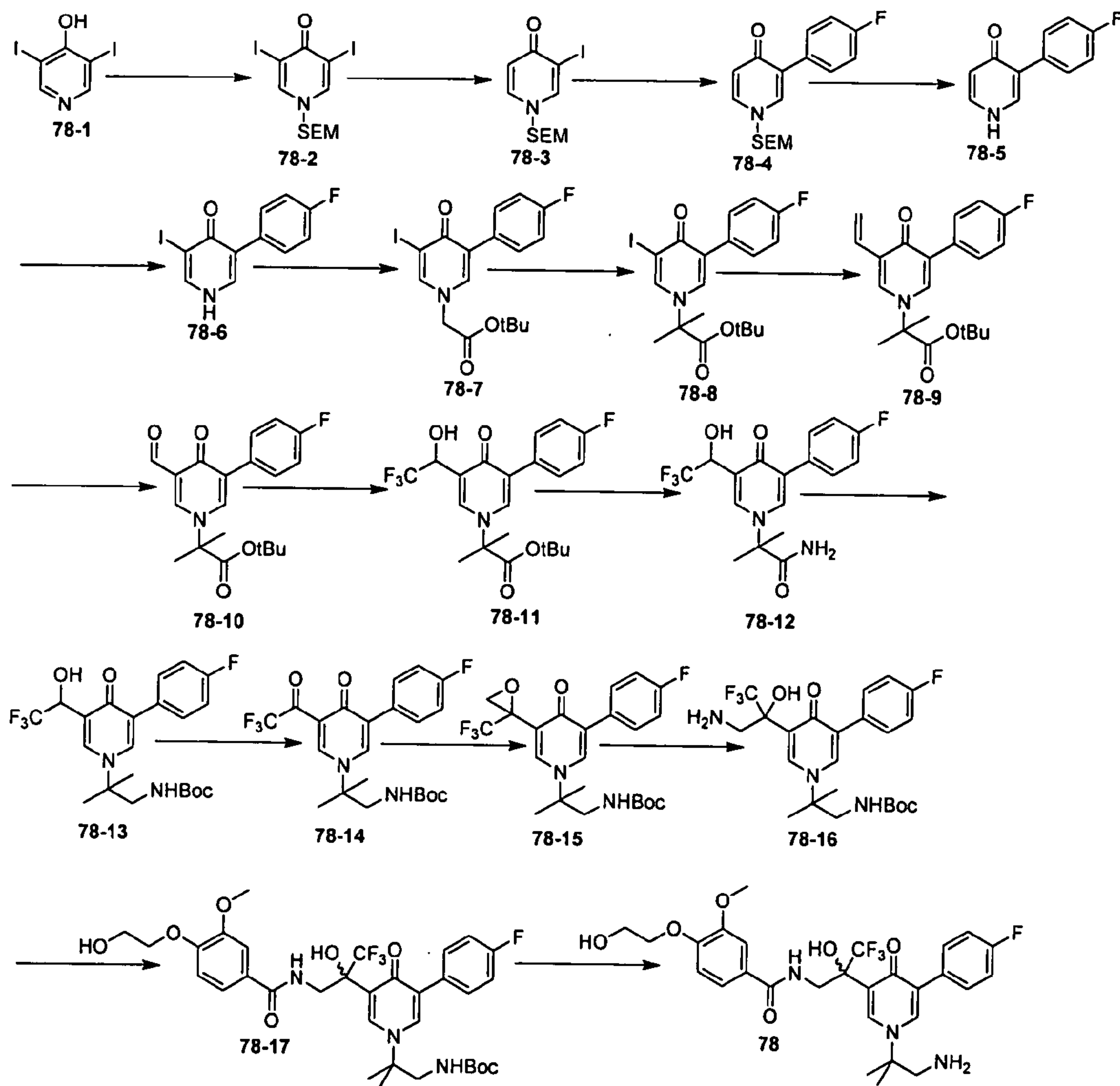
製備化合物 77



使用類似於用於製備 **21** 之方法的方法，自 **77-1** 及 **68-2** 製備化合物 **77** (9.7 mg，白色固體)。MS：m/z 567.1 [M+H]⁺。

實例 62

製備化合物 78



根據與 Rousseau 等人, *Tetrahedron Letters* (1997) 38(14):2467-2470 中所提供者類似之程序製備化合物 **78-1**。

在 0℃ 下，向 **78-1** (67 g, 193 mmol) 於 DMF (50 mL) 中之攪拌溶液中逐份添加 NaH (60%, 11.6 g, 290 mmol)。30 分鐘後，逐滴添加 SEM-Cl (38.6 g, 231.77 mmol) 且在 25℃ 下攪拌 1 小時。將反應物用 NH₄Cl 水溶液淬滅且用 EA (3×200 mL) 萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用 10% EA/DCM 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **78-2** (84 g, 91.2%)。MS: m/z 477.9 [M+H]⁺。

在 -78℃ 下，歷時 1 小時，向 **78-2** (84 g, 176 mmol) 於 THF (500 mL) 中之攪拌溶液中逐滴添加 i-PrMgCl (2 M, 132 mL)。將反應物用 NH₄Cl 水溶液淬滅，且用 EA (3×300 mL) 萃取。將經合併之有機層用鹽

水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈紅色油狀之粗製**78-3** (51 g，粗製)。MS：m/z 351.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在 80°C 下在 N_2 下，攪拌**78-3** (50 g，粗製)、4-F-苯基酮酸(23.9 g，170.8 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5.2 g，7.1 mmol)及 Cs_2CO_3 (92.8 g，285 mmol)於二噁烷(500 mL)及 H_2O (50 mL)中之混合物12小時。將反應物冷卻至室溫，且用EA (3×500 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用50% EA/DCM純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**78-4** (40.7 g，90.4%)。MS：m/z 319.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

向**78-4** (40.7 g，125 mmol)於THF (300 mL)中之溶液中緩慢地添加HCl (12 M，120 mL)。將混合物在 25°C 下攪拌1小時，藉由 NaHCO_3 中和，且用EA (3×200 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈紅色油狀之**78-5** (28.3 g，粗製)。MS：m/z 190.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將**78-5** (28 g，粗製)及NIS (40 g，177.6 mmol)於 CH_3CN (400 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌12小時。將混合物冷卻至室溫，且用 Na_2SO_3 水溶液淬滅反應物。形成褐色沈澱且藉由過濾收集。乾燥沈澱，得到呈褐色固體狀之**78-6** (35 g，75.1%)。MS：m/z 315.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在 0°C 下，向**78-6** (32 g，101.6 mmol)於THF (400 mL)中之溶液中逐份添加NaH (60%，6.5 g，163 mmol)。在 0°C 下攪拌混合物30分鐘，隨後逐滴添加2-溴乙酸第三丁酯(25.8 g，132 mmol)。將反應物在 25°C 下攪拌1.5小時，用 NH_4Cl 水溶液淬滅，且用EA (3×300 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用10% EA/DCM純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**78-7** (35 g，80.3%)。MS：m/z 429.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在 -78°C 下，向**78-7** (35 g，81.5 mmol)於THF (400 mL)中之溶液

中添加NaHMDS (1 M, 489 mL)。30分鐘後，添加MeI (116 g, 815 mmol)，且在-78℃下攪拌混合物2小時。將反應物用NH₄Cl水溶液淬滅，且用EA (3×200 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用10% EA/DCM純化殘餘物，得到呈紅色油狀之**78-8** (28 g, 75.1%)。MS：m/z 458.1 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**51**之方法的方法，自**78-8**製備化合物**78-11**。

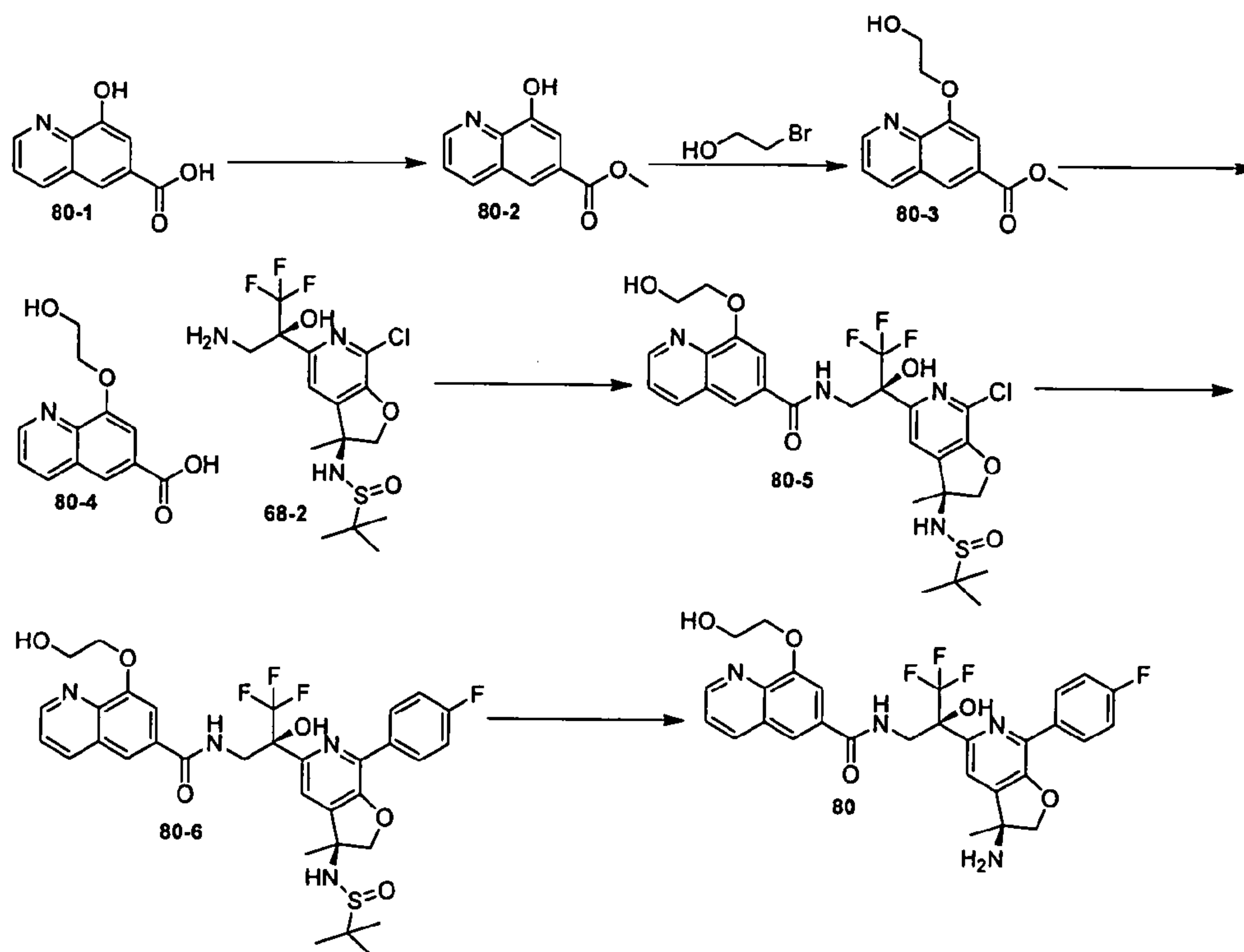
將**78-11** (8.1 g, 18.9 mmol)於HCl/MeOH (4 M, 41 mL)中之溶液在70℃下攪拌2小時且濃縮。將殘餘物用NaHCO₃水溶液中和，且用EA (2×50 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用20% EA/DCM純化殘餘物，得到呈黃色油狀之甲酯(6.0 g, 81.8%)。將甲酯(6.0 g, 15.5 mmol)於NH₃/MeOH (7 M, 50 mL)中之混合物在60℃下於密封小瓶中攪拌18小時。濃縮反應物，且藉由管柱層析，使用25% EA/DCM純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**78-12** (4.5 g, 78%)。MS：m/z 372.9 [M+H]⁺。

將**78-12** (1.5 g, 4 mmol)於BH₃-THF (1 M, 20 mL)中之混合物在80℃下攪拌1小時。藉由MeOH (50 mL)淬滅反應物，且濃縮混合物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之胺(50 mg)。向胺於DCM (5 mL)中之溶液中添加TEA (0.1 mL)及(Boc)₂O (46 mg, 0.21 mmol)。將混合物在25℃下攪拌3小時且隨後濃縮。藉由製備型TLC (EA:PE=1:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**78-13** (61 mg)。MS：m/z 458.9 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**51**之方法的方法，自**78-13**製備化合物**78** (3.5 mg, 白色固體)。MS：m/z 582.2 [M+H]⁺。

實例63





根據與 Sosič 等人，Journal of Medicinal Chemistry (2013) 56(2):521-533中所提供者類似之程序製備化合物**80-1**。

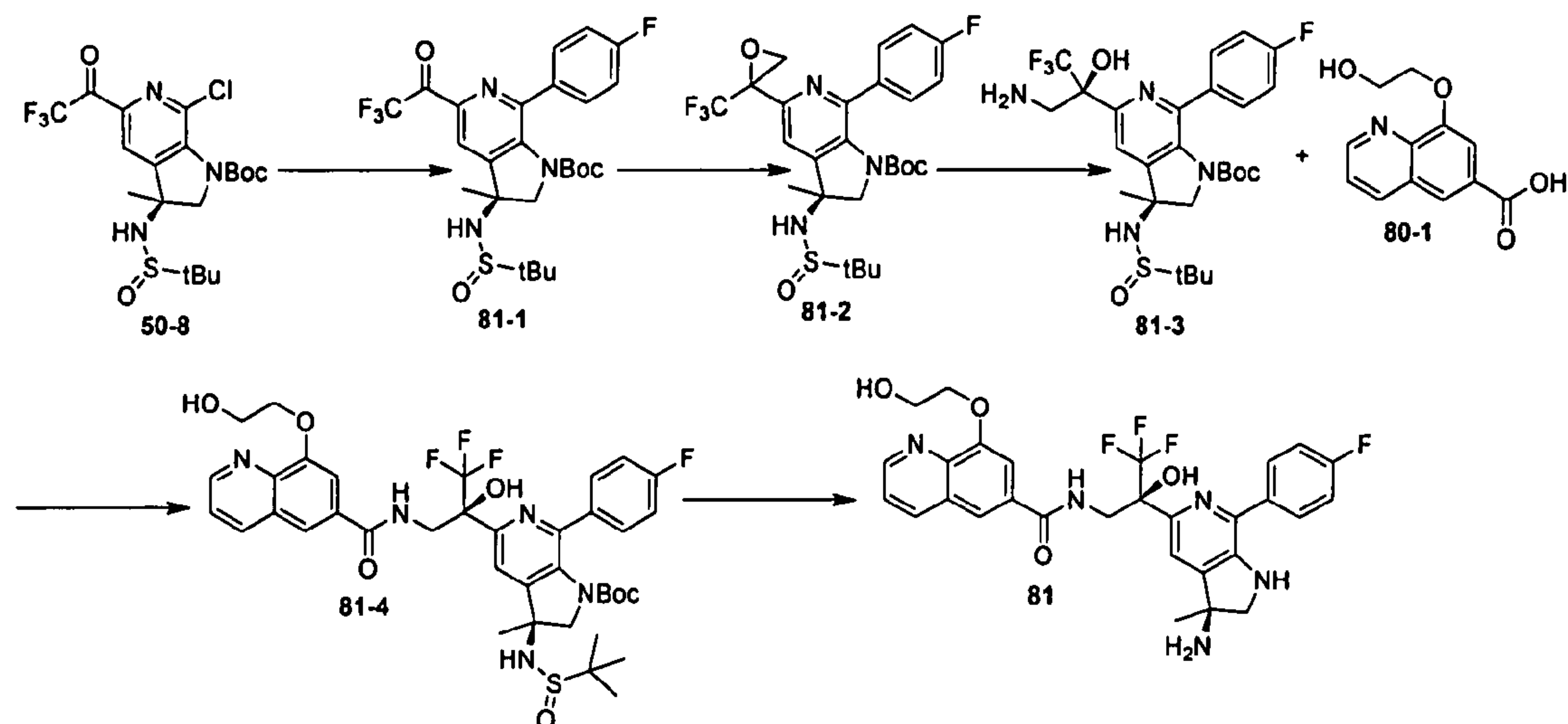
向**80-1** (2 g, 10.6 mmol)於MeOH (60 mL)中之溶液中緩慢地添加SOCl₂ (10 mL)。將混合物加熱至70℃，持續12小時且濃縮，得到呈白色固體狀之粗製**80-2** (1.08 g, 粗製)。MS: m/z 204.1 [M+H]⁺。

將**80-2** (1.08 g, 粗製)、K₂CO₃ (1.4 g, 10.1 mmol)及2-溴乙醇 (4.2 g, 34.2 mmol)於MeCN (10 mL)中之混合物在90℃下攪拌10小時。將反應物冷卻至室溫，過濾，且濃縮濾液。藉由製備型HPLC (FA條件)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**80-3** (350 mg)。MS: m/z 248.1 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**80-3**及**68-2**製備化合物**80** (26 mg, 白色固體)。MS: m/z 587.1 [M+H]⁺。

實例65

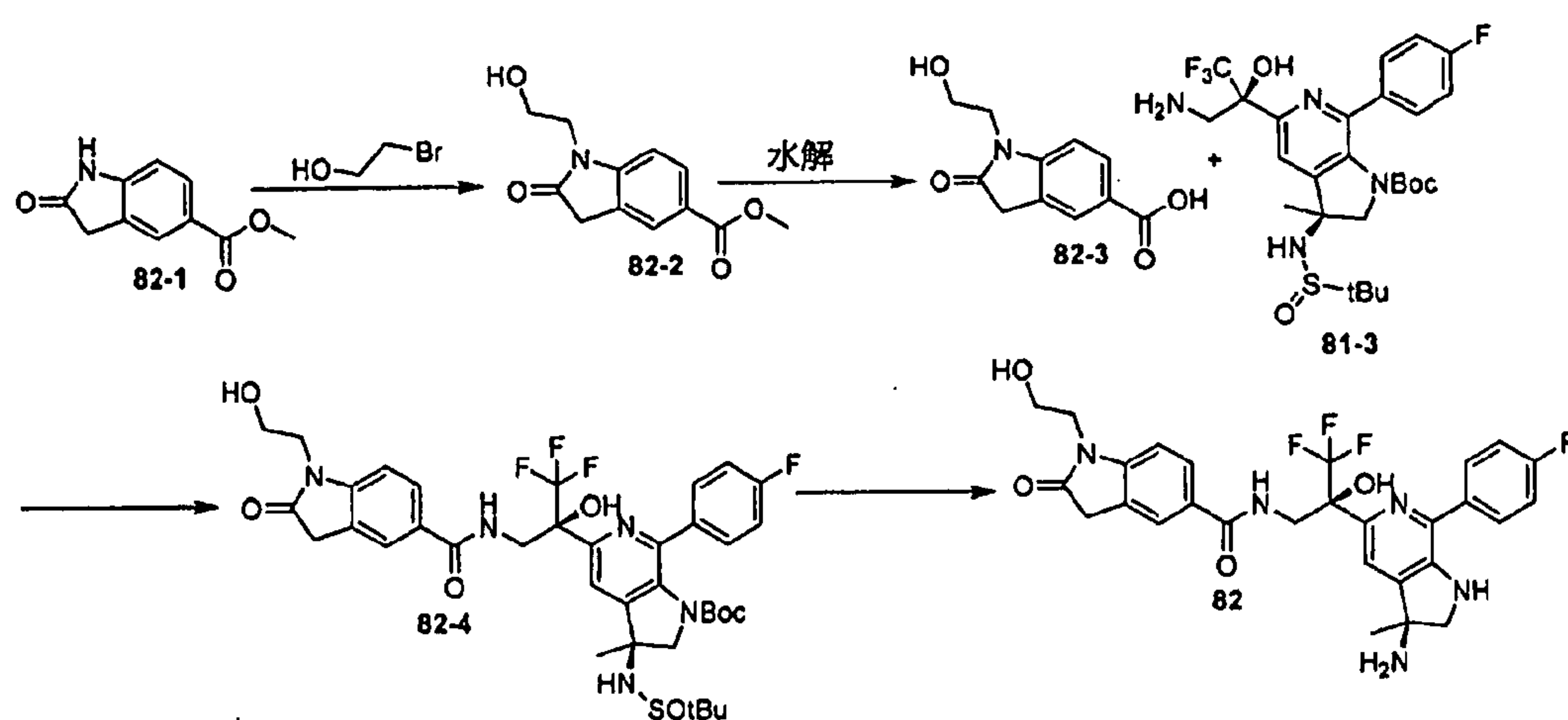
製備化合物81



使用類似於用於製備**51**之方法的方法製備化合物**81-3**，且藉由製備型HPLC自外消旋物質分離**81-3**。使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**81-3**及**68-2**製備化合物**81** (22.5 mg，黃色固體)。MS：m/z 608.1 [M+Na]⁺。

實例66

製備化合物82

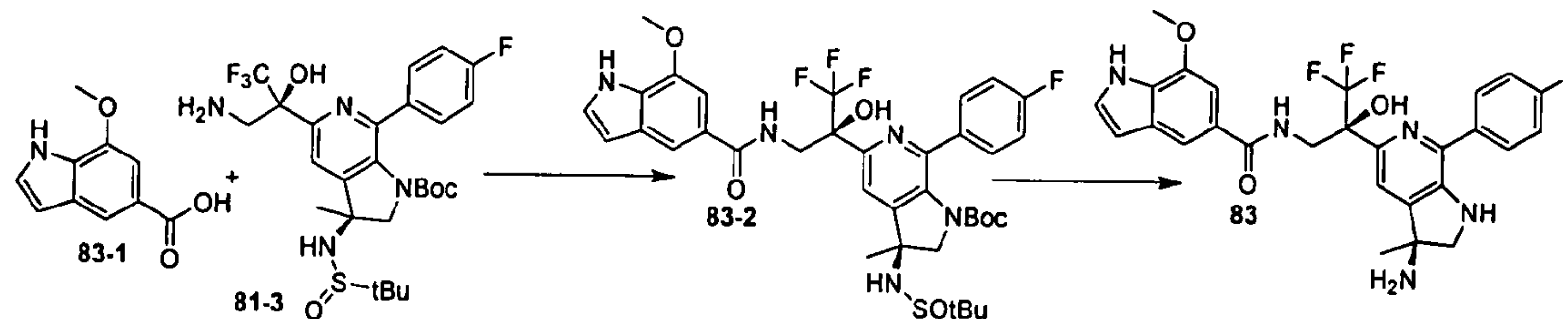


將**82-1** (200 mg，1.05 mmol)、K₂CO₃ (435 mg，3.15 mmol)及溴乙醇(260 mg，2.1 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物在80℃下攪拌4小時。將混合物冷卻至室溫，且隨後用EA (20 mL)及水(30 mL)稀釋。將有機相用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。濃縮溶液，且藉由製備型TLC (EA:PE=1:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**82-2** (93 mg，37.6%)。MS：m/z 236.1 [M+Na]⁺。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**82-2**及**81-3**製備化合物**82** (14 mg，黃色固體)。MS：m/z 574.1 [M+H]⁺。

實例67

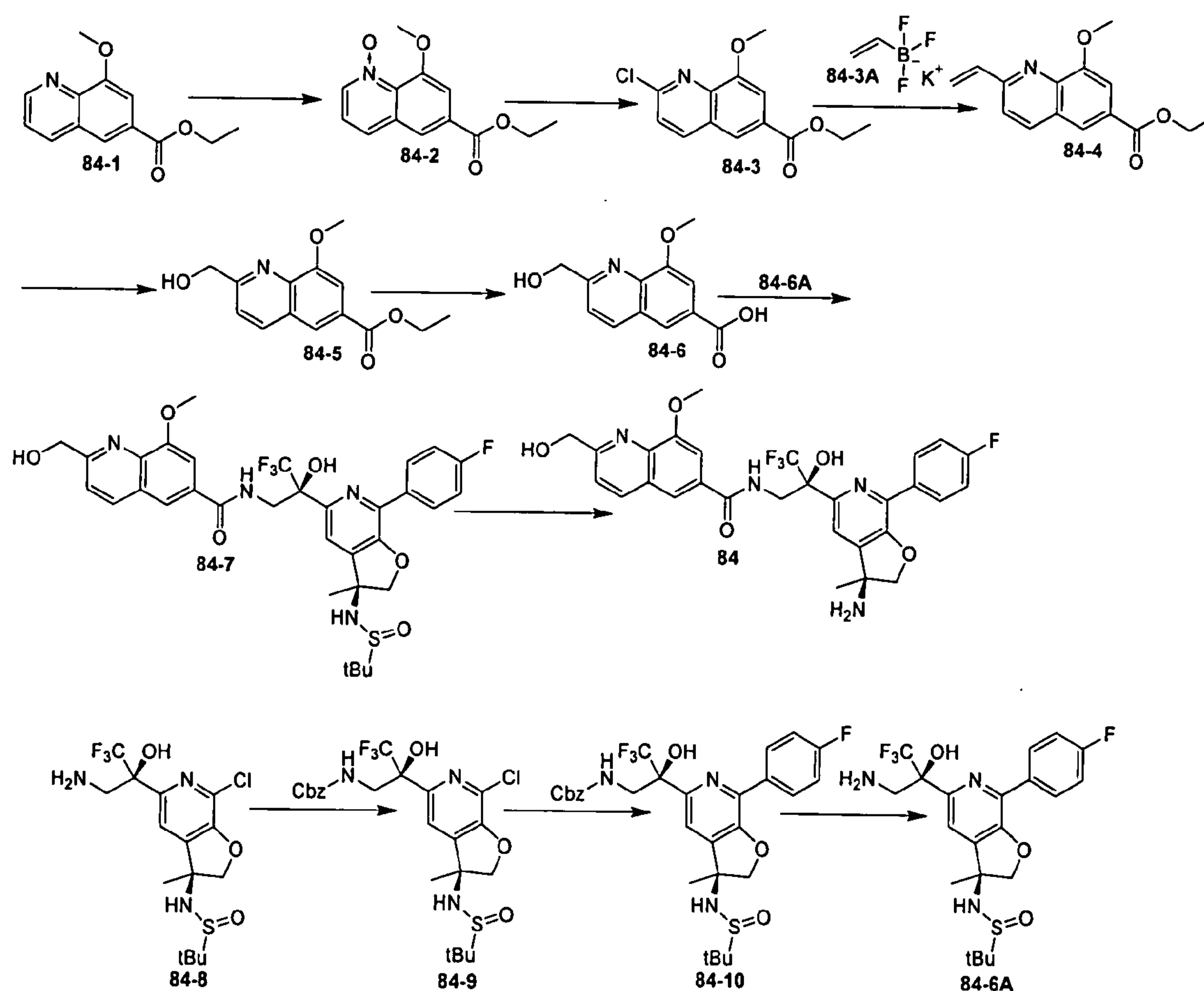
製備化合物83



根據與 Ezquerro 等人，Journal of Organic Chemistry (1996) 61(17):5804-5812中所提供者類似之程序製備化合物**83-1**。使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**83-1**及**81-3**製備化合物**83** (32 mg，黃色固體)。MS：m/z 566.1 [M+Na]⁺。

實例68

製備化合物84



根據與WO 2010/132615 A1中所提供者類似之程序製備化合物**84-1**，且根據與WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物**84-8**。

向**84-1** (2.0 g, 8.65 mmol)於CHCl₃ (10 mL)中之混合物中添加m-CPBA (4.97 g, 21.62 mmol, 75%純度)。將混合物在60°C下攪拌3小時且濃縮，得到呈黃色固體狀之粗製**84-2** (1.81 g, 粗製)，其不經純化即用於下一步驟中。MS: m/z 247.9 [M+H]⁺。

將**84-2** (1.8 g, 粗製)於POCl₃ (17.8 mL)中之混合物在90°C下攪拌3小時。用H₂O (350 mL)淬滅反應物。將混合物用NaOH水溶液緩慢地中和至pH 7-8且用EA (550 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用0-20% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**84-3** (805 mg, 粗製)，其不經純化即用於下一步驟中。MS: m/z 266.1 [M+H]⁺。

向**84-3** (805 mg, 粗製)及**84-3A** (812 mg, 6.06 mmol)於EtOH (40 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (222 mg, 0.303 μmol)及Na₂CO₃ (642 mg, 6.06 mmol)。在70°C下攪拌混合物3小時。濃縮混合物，且藉由管柱層析，使用5-20% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**84-4** (692 mg, 88.7%)。MS: m/z 258.1 [M+H]⁺。

向**84-4** (500 mg, 1.94 mmol)於二噁烷(6 mL)、H₂O (6 mL)及t-BuOH (3 mL)中之混合物中添加OsO₄ (147 mg, 0.58 mmol)及NMO (273 mg, 2.33 mmol)。在25°C下攪拌混合物20分鐘。在攪拌下在25°C下歷時10分鐘添加NaIO₄ (2.07 g, 9.70 mmol)。將混合物用H₂O (20 mL)淬滅且用EA (100 mL)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (8 mL)中且添加NaBH₄ (145 mg, 3.88 mmol)。在25°C下攪拌混合物20分鐘。將反應物用H₂O (100 mL)淬滅且用EA (100 mL)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用

20-100% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**84-5** (346 mg, 68.3%)。MS: m/z 261.9 $[M+H]^+$ 。

向**84-5** (300 mg, 1.15 mmol)於EtOH (5 mL)中之混合物中添加NaOH (138 mg, 3.45 mmol)於H₂O (5 mL)中之溶液。在70°C下攪拌混合物1小時，藉由LCMS監測。將混合物冷卻至室溫，用1 N HCl酸化至pH=3且濃縮。用MeOH (30 mL)濕磨殘餘物。移除固體，且濃縮濾液，得到呈褐色固體狀之**84-6** (254 mg, 粗製)。MS: m/z 234.2 $[M+H]^+$ 。

向**84-8** (2.5 g, 6.01 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物中添加TEA (1.8 g, 18.03 mmol)及CbzCl (2.1 g, 12.02 mmol)。在25°C下攪拌混合物12小時。濃縮混合物，且藉由管柱層析，使用10-100% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈無色油狀之**84-9** (2.9 g, 66.8%)。MS: m/z 550.1 $[M+H]^+$ 。

在N₂下，將**84-9** (1.5 g, 2.73 mmol)、(4-氟苯基)硼酸 (1.2 g, 8.19 mmol)、K₂CO₃ (754 mg, 5.46 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (315 mg, 273 μmol)於二噁烷(20 mL)及H₂O (4 mL)中之混合物加熱至100°C，持續12小時。濃縮混合物，且藉由管柱層析，使用10-80% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**84-10** (1.15 g, 69.1%)。MS: m/z 610.1 $[M+H]^+$ 。

在H₂ (45 psi)下在25°C下，將**84-10** (1.0 g, 1.64 mmol)及Pd/C (10%純度, 500 mg)於MeOH (15 mL)中之混合物攪拌12小時。過濾混合物，且濃縮濾液，得到呈無色油狀之粗製**84-6A** (732 mg, 粗製)。MS: m/z 476.1 $[M+H]^+$ 。

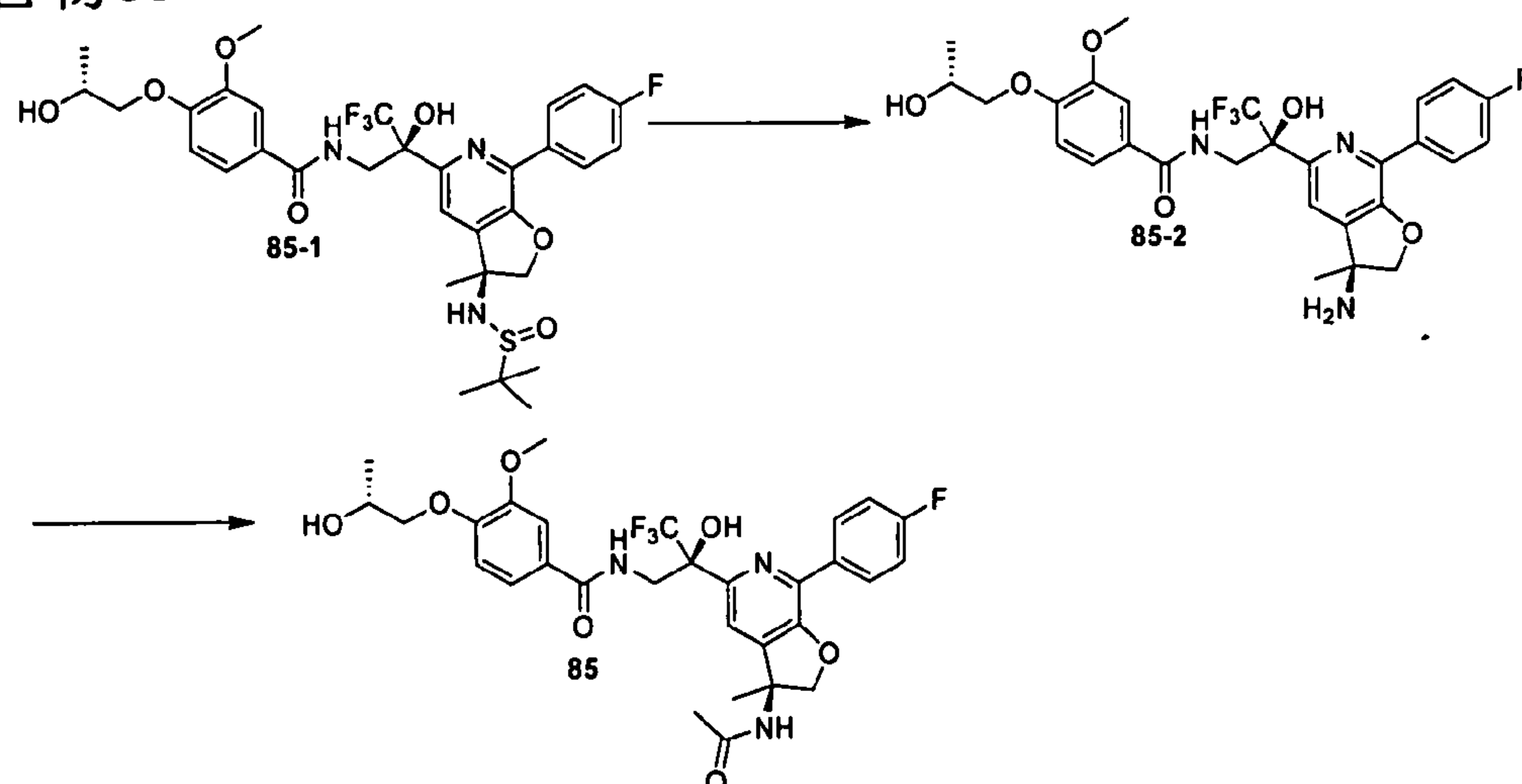
將**84-6** (98 mg, 420 μmol)、HATU (40 mg, 105 μmol)及DIPEA (41 mg, 315 μmol)於DMF (2.00 mL)中之混合物在25°C下攪拌30分鐘。添加化合物**84-6A** (50 mg, 105 μmol)，且在25°C下攪拌反應物30

分鐘，藉由LCMS監測。將反應物用H₂O (100 mL)淬滅且用EA (100 mL)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由製備型TLC，使用DCM:MeOH=10:1作為溶離劑純化殘餘物，得到呈無色油狀之**84-7** (41 mg, 38.6%)。MS: m/z 691.3 [M+H]⁺。

向**84-7** (41 mg, 58 μmol)於MeOH (3 mL)中之混合物中添加HCl/MeOH (4.0 M, 3 mL)。在25℃下攪拌混合物15分鐘，藉由LCMS監測。濃縮混合物，且藉由製備型HPLC (HCl條件)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**84** (15 mg, 45%)。MS: m/z 587.3 [M+H]⁺。

實例69

製備化合物85

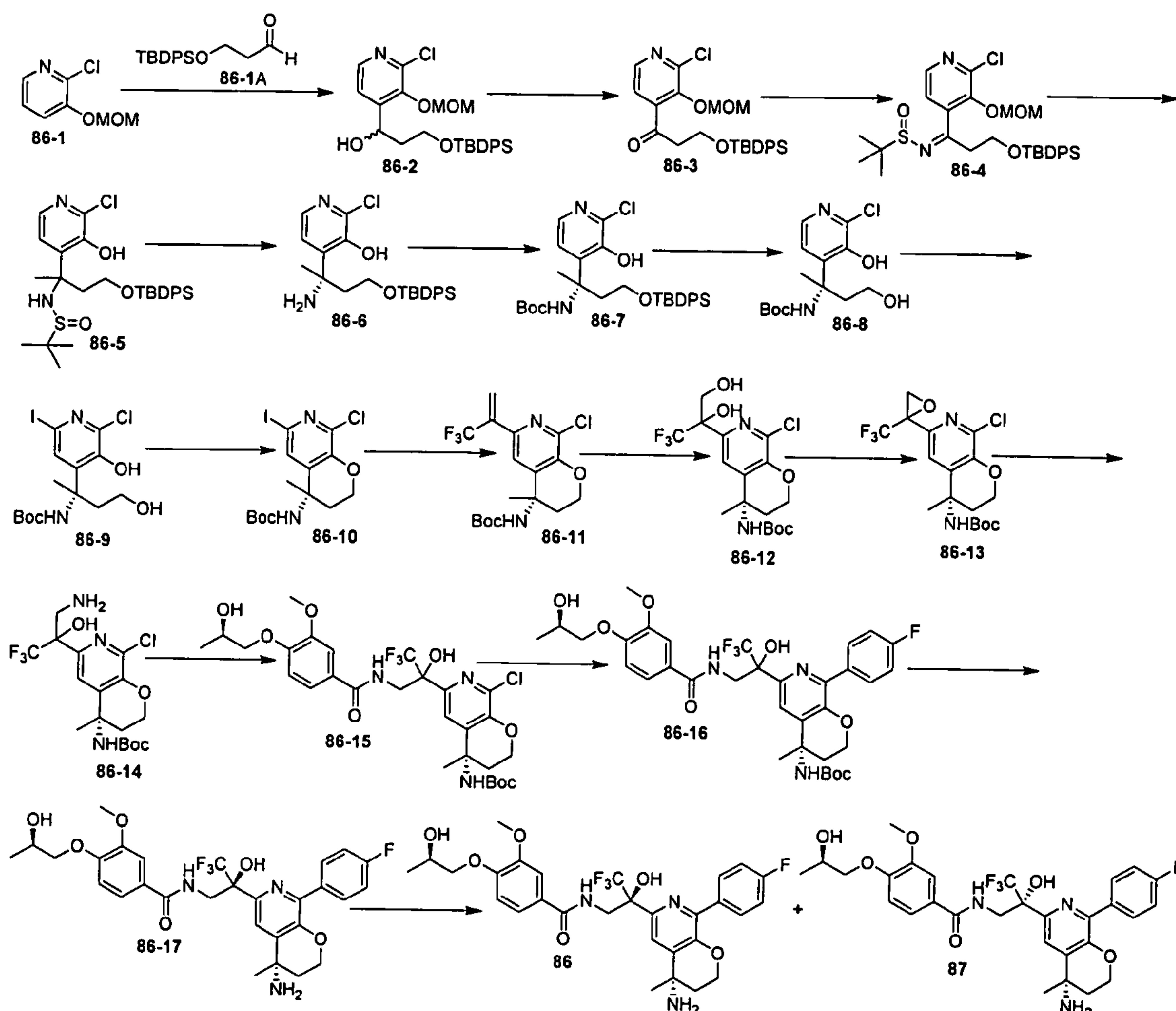


根據與WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物**85-1**及**85-2**。

向**85-2** (100 mg, 173 μmol)於EtOH (4 mL)中之混合物中添加乙亞胺酸乙酯鹽酸鹽(43 mg, 345 μmol)。在70℃下攪拌混合物12小時，藉由LCMS監測。濃縮混合物，且藉由製備型HPLC (HCl條件)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**85** (75 mg, 70.1%)。MS: m/z 622.3 [M+H]⁺。

實例70

製備化合物86及87



根據與US 2007/155744 A1中所提供者類似之程序製備化合物**86-1**，且根據與Barry等人, *Organic Letters* (2005) 7(13):2683-2686中所提供者類似之程序製備化合物**86-1A**。

在 -78°C 下在攪拌下，歷時20分鐘，向**86-1** (32.0 g, 184.33 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加n-BuLi (2.5 M, 110.6 mL)。添加化合物**86-1A** (90.3 g, 276.50 mmol)且在 -78°C 下攪拌1小時，藉由LCMS監測。將反應物用 NH_4Cl 水溶液(100 mL)淬滅，且用EA (2×500 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用10-20% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**86-2** (52.1 g, 58.1%)。MS: m/z 486.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

向**86-2** (52.0 g, 106.98 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加DMP (113.4 g, 267.45 mmol)。在 25°C 下攪拌混合物1小時，藉由TLC監測。將反應物用 Na_2SO_3 水溶液(100 mL)、 NaHCO_3 水溶液(300 mL)

淬滅且用EA (2×300 mL)萃取。將經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用5-15% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**86-3** (42.1 g, 81.3%)。

在90℃下攪拌**86-3** (42.0 g, 86.77 mmol)、2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(15.8 g, 130.16 mmol)及Ti(OEt)₄ (49.5 g, 216.93 mmol)於甲苯(200 mL)中之混合物2小時。濃縮溶液，且將殘餘物溶解於EA (200 mL)中。將溶液傾入NaHCO₃水溶液(200 mL)中且攪拌2分鐘。經由矽藻土墊過濾混合物，且用EA (200 mL)洗滌濾餅。將經合併之有機相經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用5-20% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**86-4** (28.3 g, 55.6%)。

在-45℃下在攪拌下，向**86-4** (28.3 g, 47.8 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加MeMgBr (3 M, 95.7 mL)。將混合物在-45℃下攪拌2小時且在25℃下攪拌0.5小時。將反應物用NH₄Cl水溶液(200 mL)淬滅且用EA (2×500 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用10-25% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**86-5** (26.4 g, 99.0%)。

向**86-5** (26.4 g, 47.21 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液中添加HCl/MeOH (0.2 M, 236 mL)。在25℃下攪拌混合物5分鐘，藉由LCMS監測。將反應物用NaHCO₃水溶液(100 mL)淬滅且用EA (500 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用10-50% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**86-6** (9.2 g, 42.8%)。MS: m/z 455.1 [M+H]⁺。

在110℃下攪拌**86-6** (9.2 g, 20.2 mmol)及Boc₂O (17.6 g, 80.9 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液4小時，藉由TLC監測。將混合物濃縮且藉由管柱層析，使用5-30% EA/PE作為溶離劑純化，得到呈黃色油狀之**86-7** (8.8 g, 78.2%)。

向 **86-7** (8.7 g, 15.7 mmol) 於 THF (150 mL) 中之溶液中添加 3HF.TEA (20.2 g, 125.4 mmol)。在 25°C 下攪拌混合物 3 小時，藉由 TLC 監測。將反應物用 H₂O (100 mL) 淬滅且用 EA (300 mL) 萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用 20-60% EA/PE 作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 **86-8** (4.5 g, 89.6%)。MS: m/z 361.9 [M+H]⁺。

向 **86-8** (4.5 g, 14 mmol) 於 DMF (40 mL) 中之溶液的混合物中添加 NIS (4.74 g, 21 mmol)。在 25°C 下攪拌混合物 0.5 小時，藉由 TLC 監測。將反應物用 Na₂SO₃ 水溶液 (200 mL) 淬滅且用 EA (300 mL) 萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用 5-40% EA/PE 作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 **86-9** (5.3 g, 85.2%)。MS: m/z 443.0 [M+H]⁺。

在 20°C 下，向 **86-9** (5.0 g, 11.3 mmol) 及 PPh₃ (3.6 g, 13.55 mmol) 於 THF (60 mL) 中之溶液中逐滴添加 DIAD (2.74 g, 13.55 mmol)。在 20°C 下攪拌混合物 1 小時，濃縮。藉由管柱層析，使用 1-10% EA/PE 作為溶離劑純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **86-10** (2.7 g, 81.3%)。MS: m/z 424.9 [M+H]⁺。

將 **86-10** (500 mg, 1.18 mmol)、**86-10A** (339 mg, 1.53 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (86 mg, 118 μmol) 及 Cs₂CO₃ (767 mg, 2.35 mmol) 於 DME (8 mL) 及 H₂O (2 mL) 中之混合物在 95°C 下在微波下加熱 40 分鐘。濃縮混合物，且藉由管柱層析，使用 5-30% EA/PE 作為溶離劑純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **86-11** (1.3 g, 70.1%，4 批)。MS: m/z 392.9 [M+H]⁺。

在 20 °C 下在 N₂ 下，攪拌 **86-11** (1.3 g, 3.31 mmol)、(DHQD)₂PHAL (516 mg, 662 μmol)、K₂OsO₄·2H₂O (244 mg, 662 μmol) 及 NMO (582 mg, 4.97 mmol) 於 t-BuOH (20 mL) 及 H₂O (6 mL) 中

之混合物16小時。將反應物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(20 mL)淬滅且用EA (200 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟矽膠層析，使用0-2% MeOH/DCM作為溶離劑純化殘餘物，得到呈無色油狀之**86-12** (1.3 g, 92.2%)。MS: m/z 426.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

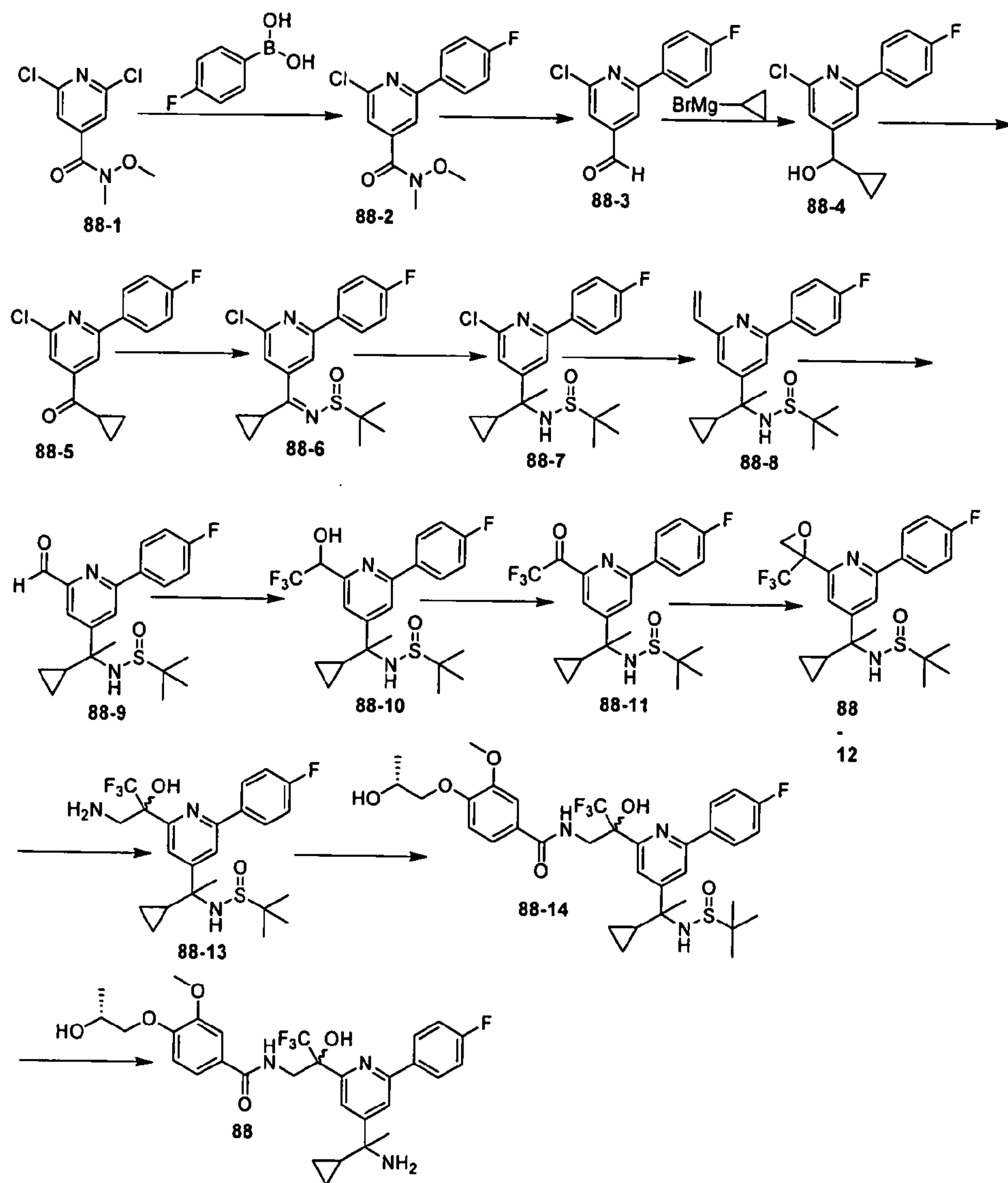
在 0°C 下在攪拌下，歷時30分鐘，向**86-12** (268 mg, 628 μmol)於THF (30 mL)中之攪拌混合物中添加NaH (63 mg, 1.57 mmol, 60%純度)。添加TsCl (144 mg, 754 μmol)，且在 0°C 下攪拌混合物30分鐘，藉由LCMS監測。將反應物用 H_2O (20 mL)淬滅且用EA (4×30 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之**86-13** (256 mg, 粗製)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS: m/z 408.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在 15°C 下攪拌**86-13** (250 mg, 粗製)於 NH_3/MeOH (7 M, 20 mL)中之混合物10小時，藉由LCMS監測。濃縮混合物，得到呈白色固體狀之**86-14** (262 mg, 粗製)。MS: m/z 426.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

根據與WO 2015/26792 A1中所提供者類似之程序製備化合物**86-14A**。使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**86-14A**及**86-14**製備化合物**86** (95 mg, 白色固體)及**87** (86 mg, 白色固體)。**86**: MS: m/z 616.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ；且**87**: MS: m/z 616.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。化合物**86**及**87**如上文所示，相對立體化學任意分配。

實例71

製備化合物88



根據與 WO 2009/114552 A1 中所提供者類似之程序製備化合物 **88-1**。

在 25°C 下在 N₂ 下，攪拌 **88-1** (20.0 g, 85.1 mmol)、硼酸 (13.1 g, 93.6 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (3.1 g, 4.25 mmol) 及 TBAF (1 M, 127.6 mL) 於 DCM (400 mL) 中之混合物 12 小時。濃縮溶液，且將殘餘物用 H₂O (1 L) 稀釋且用 EA (800 mL) 萃取。將有機相用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用 5-20% EA/PE 作為分離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 **88-2** (17.2 g, 68.6%)。MS: m/z 295.7 [M+H]⁺。

在 -30°C 下，向 **88-2** (8.0 g, 27.2 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液

中逐滴添加DIBAL-H (1 M, 54.3 mL)。在25°C下攪拌混合物1小時，藉由TLC監測。將反應物用飽和NH₄Cl (50 mL)淬滅且用EA (2×250 mL)萃取。將有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用1-20% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**88-3** (4.1 g, 63.3%)。MS: m/z 237.7 [M+H]⁺。

在25°C下在N₂下，向**88-3** (9.0 g, 38.2 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加格林納試劑(Grignard reagent) (0.5 M, 305 mL)。添加後，在25°C下攪拌混合物1小時。將溶液傾入NH₄Cl水溶液(200 mL)中且攪拌且用EA (2×250 mL)萃取。將經合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用1-20% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**88-4** (6.30 g, 59.4%)。MS: m/z 277.9 [M+H]⁺。

在25°C下，向**88-4** (6.3 g, 22.7 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液中添加DMP (19.2 g, 45.4 mmol)。在25°C下攪拌混合物2小時。將反應物用飽和Na₂SO₃ (300 mL)淬滅且用DCM (2×250 mL)萃取。將有機相用NaHCO₃水溶液(200 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用1-20% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**88-5** (4.4 g, 70.4%)。MS: m/z 276.8 [M+H]⁺。

在70°C下，攪拌**88-5** (3.6 g, 13.06 mmol)、NH₂SOtBu (4.7 g, 39.18 mmol)及Ti(OEt)₄ (8.9 g, 39.18 mmol)於THF (100 mL)中之混合物2小時。在攪拌下，藉由NaHCO₃水溶液(10 mL)淬滅反應物，直至形成白色鈦鹽沈澱為止。經由矽藻土墊過濾固體。將濾液經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用5-30% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**88-6** (4.2 g, 85.1%)。MS: m/z 379.8 [M+H]⁺。

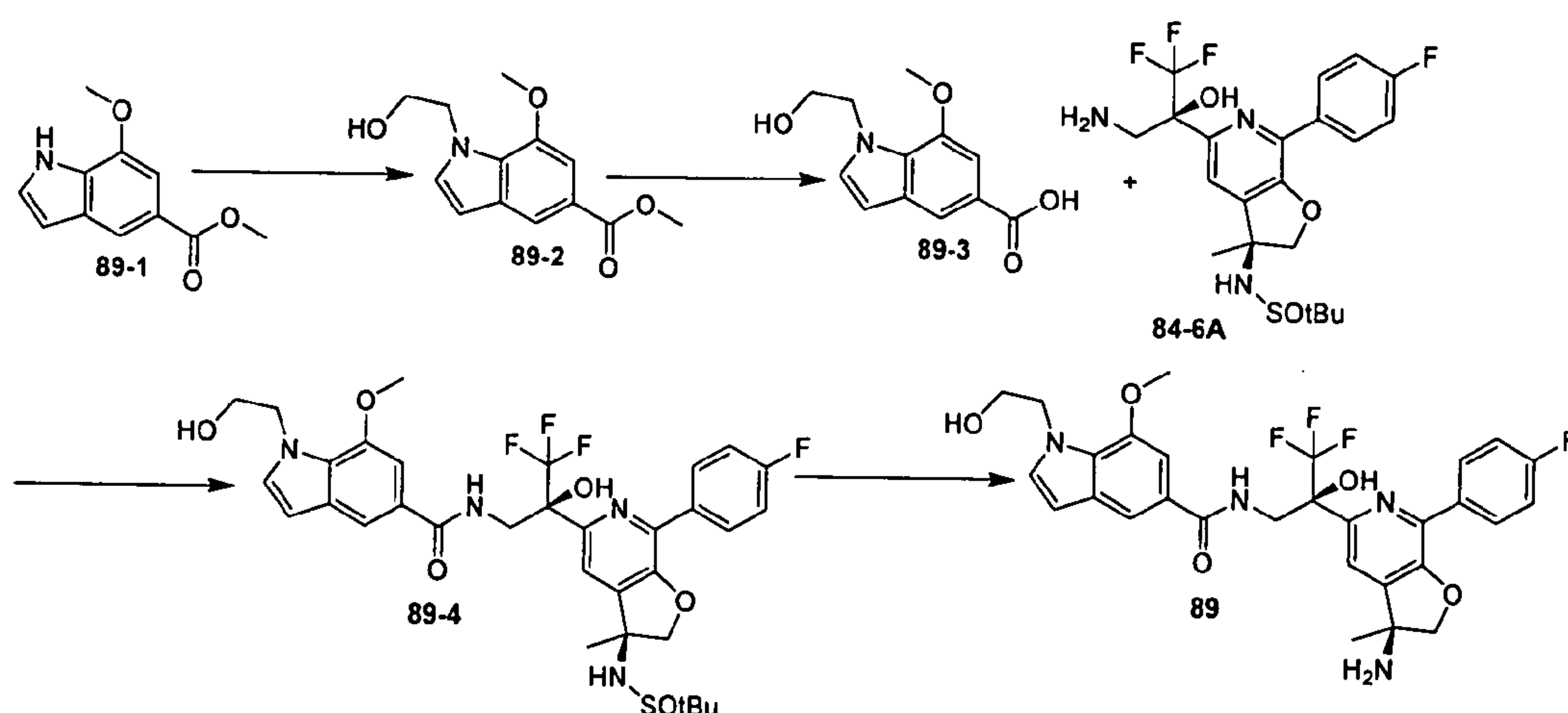
在25℃下在N₂下，向**88-6** (4.0 g, 10.6 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加MeMgBr (3 M, 10.5 mL)。在25℃下攪拌混合物1小時。將反應物用NH₄Cl水溶液(100 mL)淬滅且用EA (250 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用5-50% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**88-7** (4.1 g, 96.5%)。MS: m/z 394.9 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**86-5**之方法的方法合成化合物**88-7**。使用類似於製備**50-5**及**50-6**之方法的方法合成化合物**88-8**及**88-9**。

使用類似於用於製備**51**之方法的方法，自**88-9**製備化合物**88** (32 mg, 白色固體)。MS: m/z 592.1 [M+H]⁺。

實例 72

製備化合物 89



根據與 Ezquerra 等人, Journal of Organic Chemistry (1996) 61(17):5804-5812中所提供者類似之程序製備化合物**89-1**。

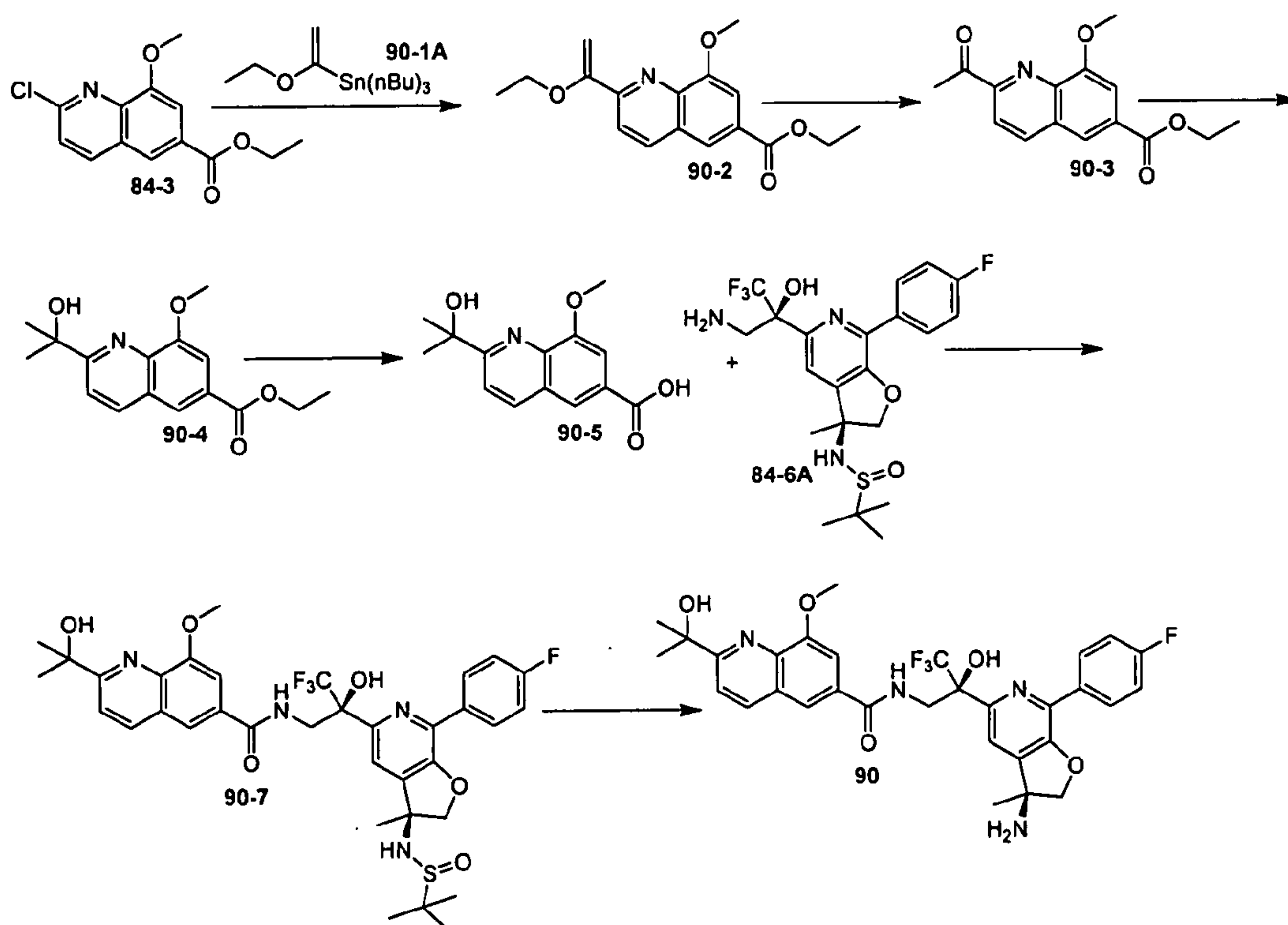
在0℃下，向**89-1** (400 mg, 1.95 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中一次性添加NaH (60%, 234 mg, 5.85 mmol)。攪拌混合物30分鐘。添加2-溴乙醇(730 mg, 5.85 mmol)，且在60℃下攪拌混合物5小時。將反應物用H₂O (100 mL)淬滅且用EA (50 mL)萃取。將有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用1-20%

EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈無色油狀之**89-2** (57 mg, 11.5%)。MS: m/z 250.1 $[M+H]^+$ 。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**89-2**及**84-6A**製備化合物**89** (1.86 mg, 白色固體)。MS: m/z 589.0 $[M+H]^+$ 。

實例73

製備化合物90



在90℃下在N₂下，攪拌**84-3** (1.5 g, 5.65 mmol)、K₂CO₃ (1.4 g, 10.17 mmol)、**90-1A** (4.1 g, 11.30 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (413 mg, 0.56 mmol)於DMF (15 mL)中之混合物12小時。將反應物用H₂O (200 mL)淬滅且用EA (300 mL)萃取。將有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈褐色固體狀之**90-2** (810 mg, 粗製)。MS: m/z 301.9 $[M+H]^+$ 。

向**90-2** (0.8 g, 粗製)於THF (8 mL)中之溶液中添加HCl (3 M, 2 mL)。在25℃下攪拌混合物10分鐘。將反應物用NaHCO₃水溶液(60 mL)淬滅且用EA (2×50 mL)萃取。將有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經

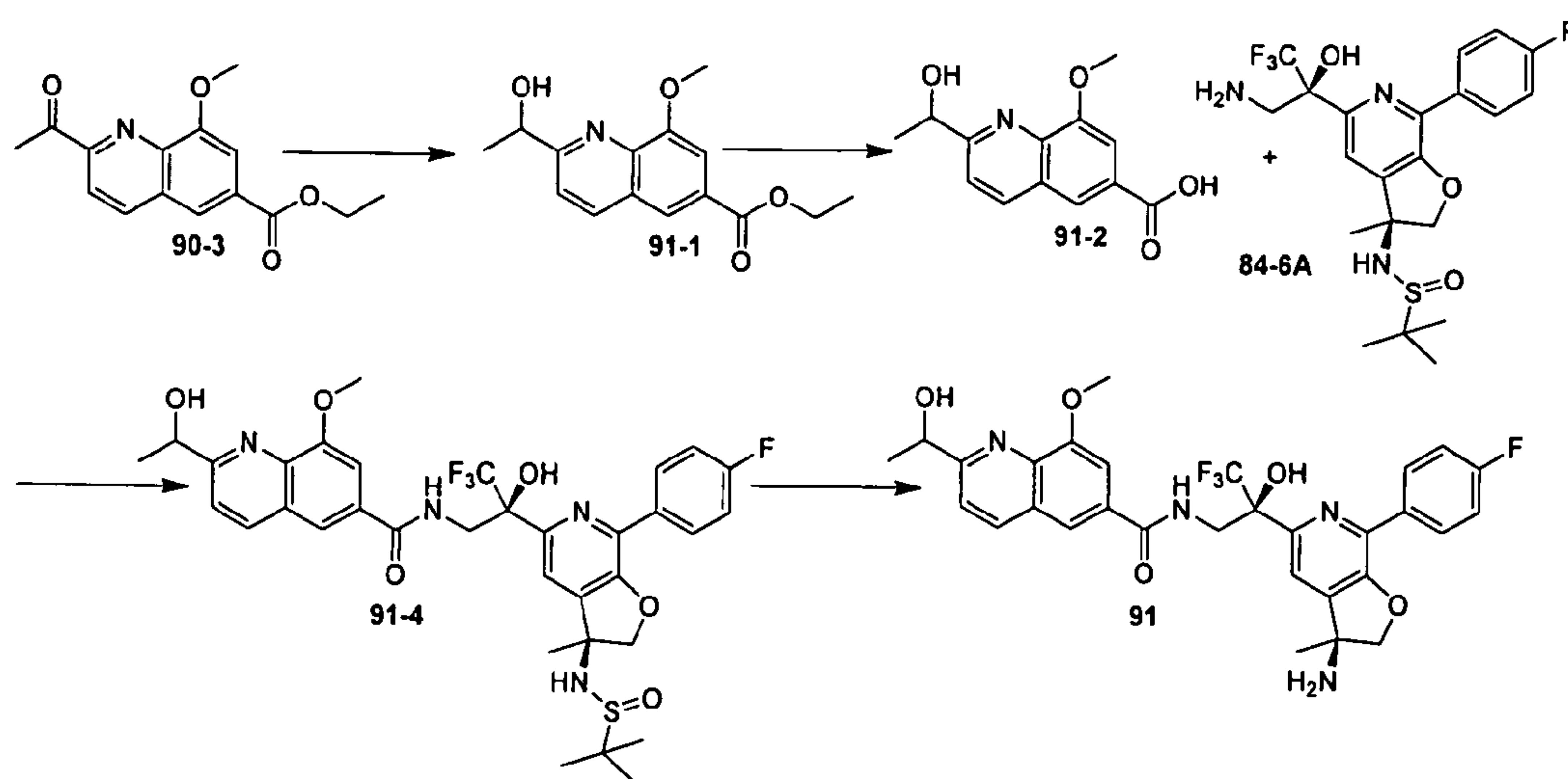
Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用5-50% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**90-3** (561 mg, 77.3%)。MS：m/z 290.1 [M+H]⁺。

在-40℃下在N₂下，向**90-3** (400 mg, 1.46 mmol)於THF (5 mL)中之混合物中添加MeMgBr (3.0 M, 0.6 mL)。在-40℃下攪拌混合物30分鐘。將反應物用NH₄Cl水溶液(30 mL)淬滅且用EA (2×50 mL)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用10-50% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈紅色油狀之**90-4** (232 mg, 54.9%)。MS：m/z 273.9 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**89-4**及**84-6A**製備化合物**90** (23 mg, 白色固體)。MS：m/z 615.1 [M+H]⁺。

實例74

製備化合物91



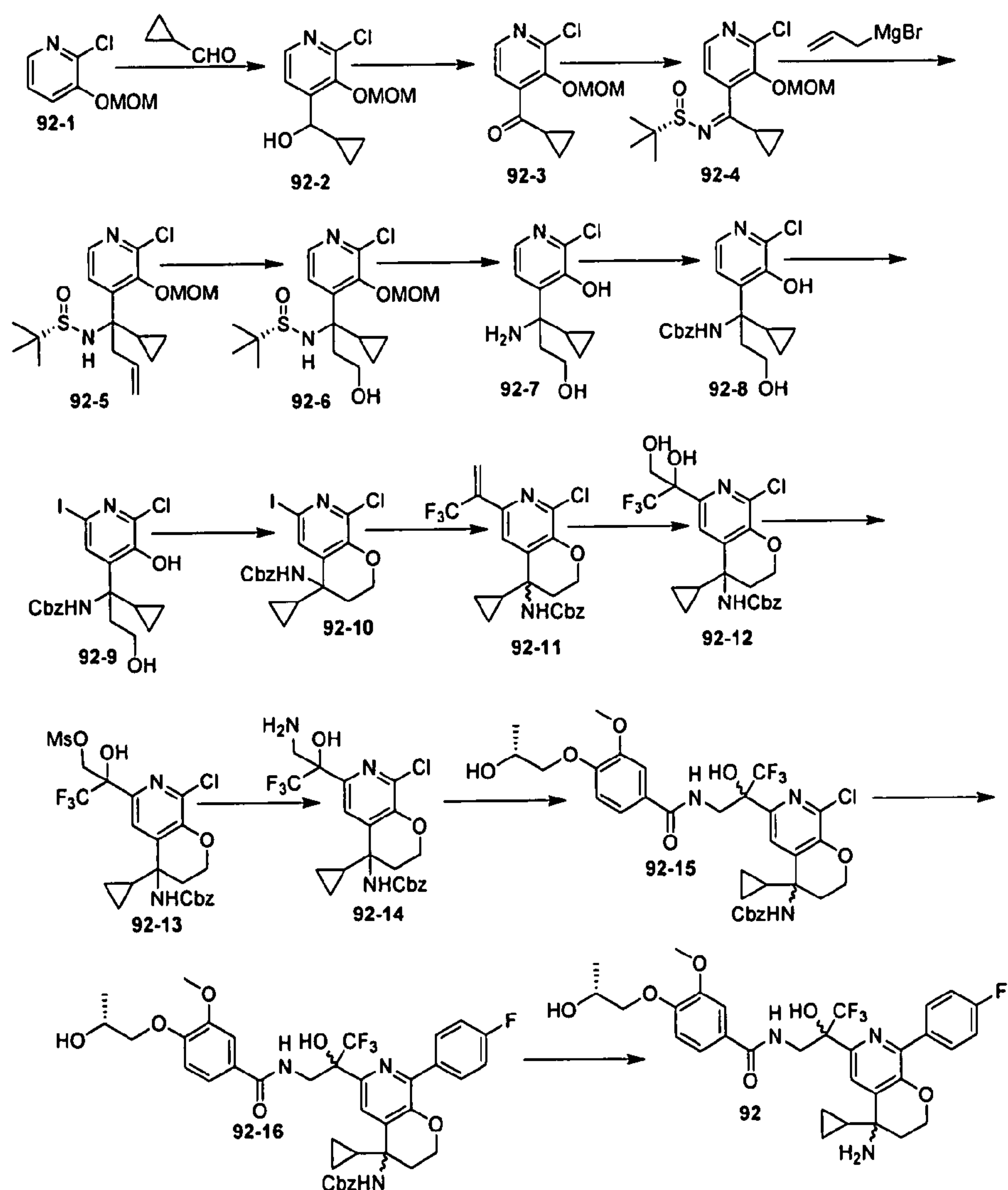
在25℃下，向**90-3** (200 mg, 0.73 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (56 mg, 1.46 mmol)。在25℃下攪拌混合物10分鐘，且將反應物用H₂O (30 mL)淬滅且用EA (50 mL)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用20-60% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈無色油狀之**91-1** (153 mg, 75.9%)。MS：m/z

276.2 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**91-1**及**84-6A**製備化合物**91** (10 mg，白色固體)。MS：m/z 601.1 [M+H]⁺。

實例75

製備化合物92



根據與US 2007/155744 A1中所提供者類似之程序製備化合物**92-**

1。

在-78℃下在N₂下，向**92-1** (22.0 g，126.7 mmol)於THF (220 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5 M，76 mL)。添加後，在-78℃下攪拌混合物30分鐘且隨後添加醛(13.3 g，190.1 mmol)。在-78℃下攪拌

反應物 1.5 小時。將反應物用 NH_4Cl 水溶液 (300 mL) 淬滅且用 EA (2×500 mL) 萃取。將經合併之有機相用鹽水 (300 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用 10-20% EA/PE 作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 **92-2** (30.2 g, 97.2%)。MS: m/z 243.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

向 **92-2** (28.0 g, 114.9 mmol) 於 MeCN (250 mL) 中之溶液中逐份添加 IBX (48.3 g, 172.3 mmol)。在 85°C 下攪拌混合物 3 小時。將混合物冷卻至 20°C，且藉由過濾移除固體。濃縮濾液，且藉由管柱層析，使用 10-20% EA/PE 作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 **92-3** (24.7 g, 86.5%)。MS: m/z 241.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在 90°C 下攪拌 **92-3** (13.0 g, 53.79 mmol)、 NH_2SOtBu (7.8 g, 64.55 mmol) 及 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (27.0 g, 118.34 mmol) 於甲苯 (120 mL) 中之混合物 5 小時。將混合物冷卻至 20°C 且傾入 NaHCO_3 水溶液 (150 mL) 中。經由矽藻土短墊過濾固體，且用 EA (3×200 mL) 萃取濾液。將經合併之有機相用鹽水 (150 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用 10-20% EA/PE 作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 **92-4** (5.5 g, 27.8%)。MS: m/z 344.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在 -78°C 下在 N_2 下，向 **92-4** (5.5 g, 15.9 mmol) 於 THF (55 mL) 中之溶液中逐滴添加格林納試劑 (1 M, 64 mL)。在 -78°C 下攪拌混合物 1 小時。將反應物用 NH_4Cl (100 mL) 淬滅且用 DCM (3×150 mL) 萃取。將經合併之有機相用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用 10-50% EA/PE 作為溶離劑純化殘餘物，得到呈無色油狀之 **92-5** (2.3 g, 37.3%)。MS: m/z 387.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在 -78°C 下，使臭氧在 **92-5** (5.0 g, 12.9 mmol) 於 MeOH (30 mL) 及 DCM (30 mL) 中之溶液中鼓泡 30 分鐘。在藉由氮氣淨化過量 O_3 之後，在 0°C 下，向溶液中添加 NaBH_4 (2.4 g, 63.9 mmol)。攪拌混合物 1 小

時。將反應物用H₂O (100 mL)淬滅且用DCM (3×120 mL)萃取。將經合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用50-80% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈無色油狀之**92-6** (2.8 g, 55.4%)。MS: m/z 391.8 [M+H]⁺。

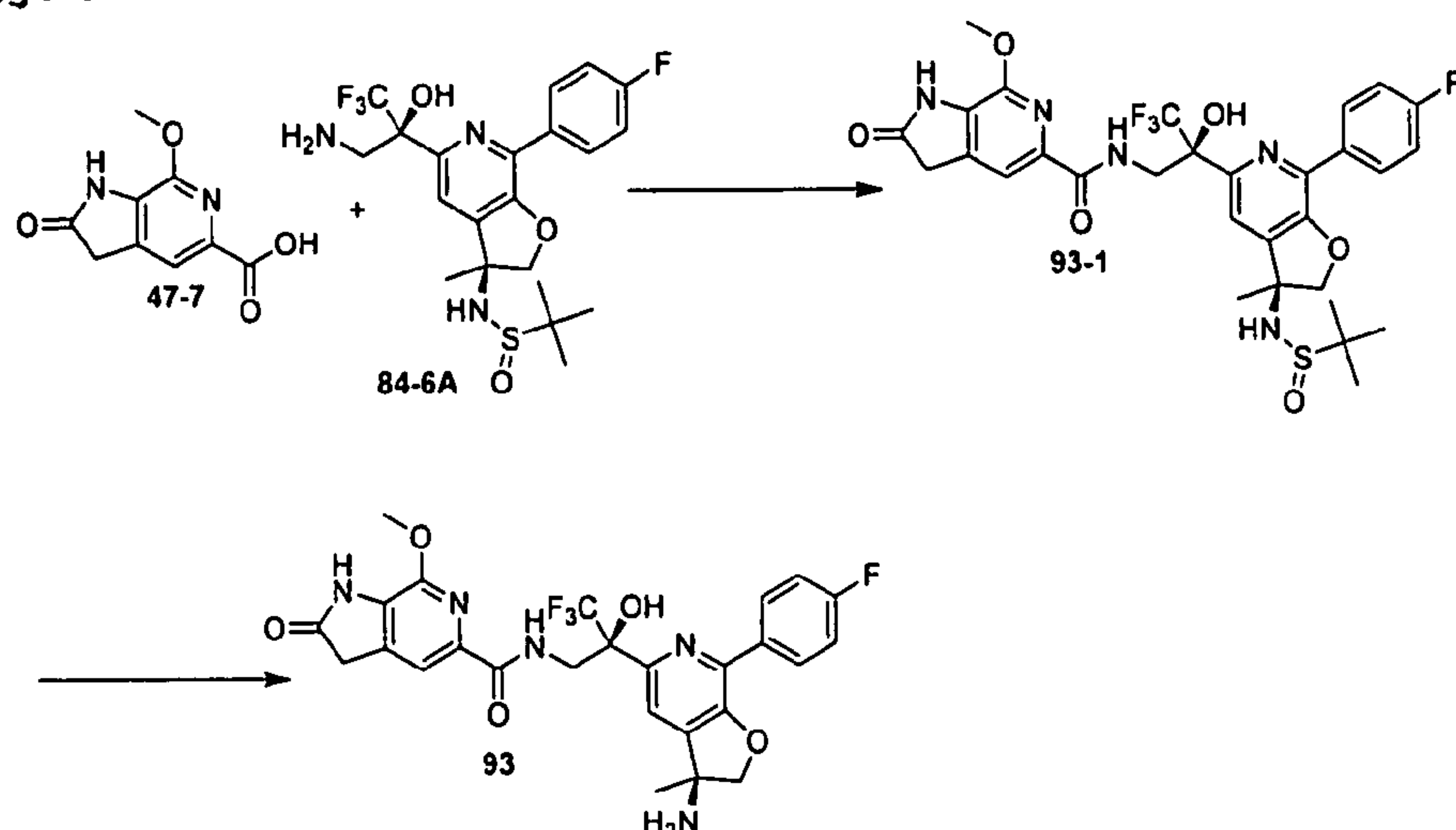
向**92-6** (2.7 g, 7.03 mmol)於MeOH (25 mL)中之溶液中添加HCl/MeOH (4 M, 25 mL)。將溶液在20℃下攪拌4小時，用NaHCO₃水溶液中和且用DCM (3×150 mL×3)萃取。將經合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用5-15% MeOH/DCM作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**92-7** (1.4 g, 80.3%)。MS: m/z 242.9 [M+H]⁺。

在N₂下，向**92-7** (1.4 g, 5.6 mmol)於吡啶(14 mL)中之溶液中添加TMSCl (3.1 g, 27.9 mmol)。在20℃下攪拌混合物5小時，隨後添加CbzCl (1.9 g, 11.2 mmol)。在20℃下攪拌混合物11小時。濃縮溶液，且藉由管柱層析，使用1-10% MeOH/DCM作為溶離劑純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**92-8** (821 mg, 39.1%)。MS: m/z 377.0 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**87**之方法的方法，自**92-8**製備化合物**92** (10 mg, 白色固體)。MS: m/z 620.1 [M+H]⁺。

實例76

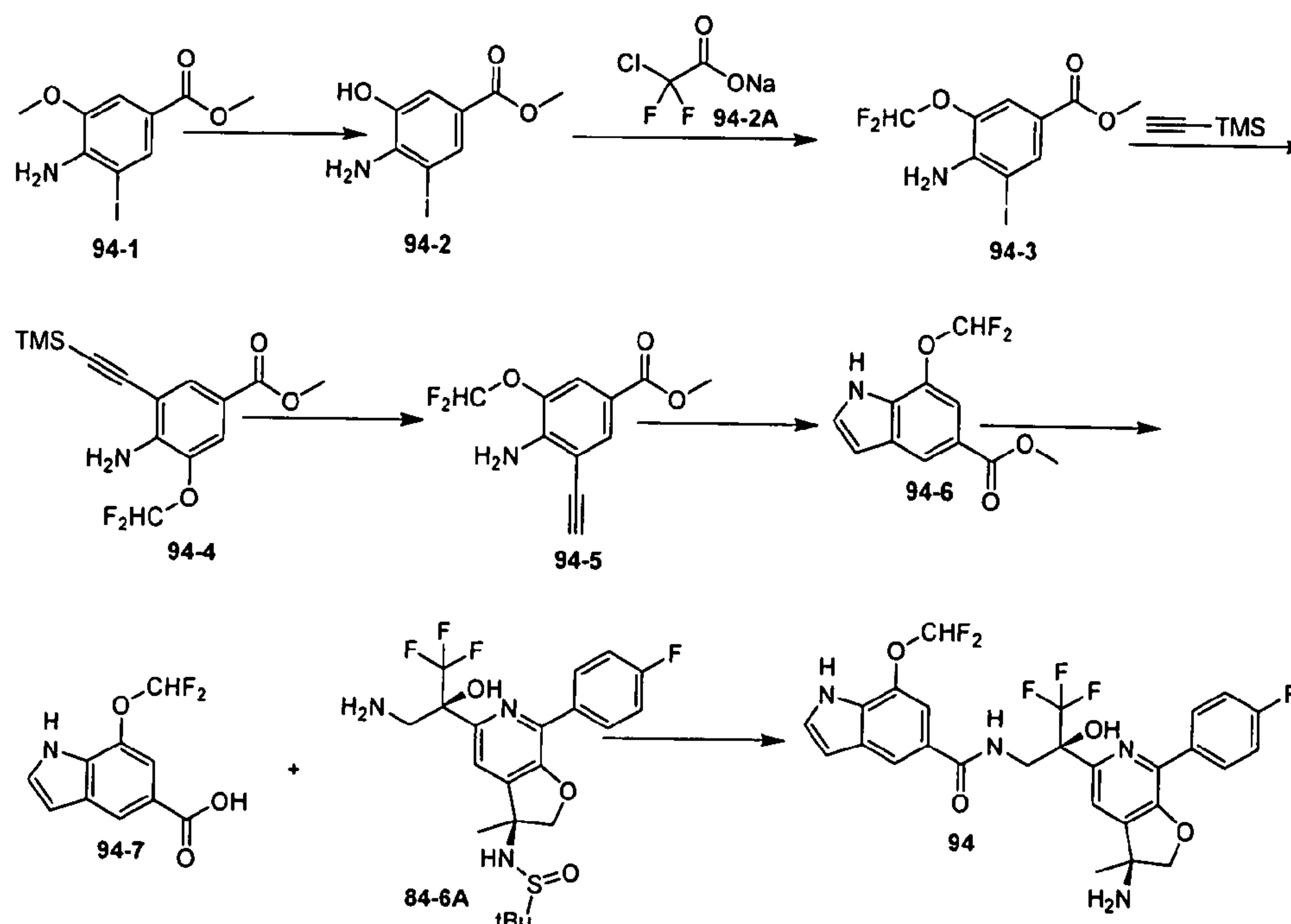
製備化合物93



使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**47-7**及**84-6A**製備化合物**93** (35 mg，白色固體)。MS：m/z 562.0 [M+H]⁺。

實例77

製備化合物**94**



在0℃下，向**94-1** (7.1 g，23 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加BBr₃ (3 mL)。在0℃下，攪拌混合物30分鐘，且將反應物用NaHCO₃水溶液(150 mL)淬滅且用EA (300 mL)萃取。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用30-80% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**94-2** (4.8 g，71.3%)。MS：m/z 293.8 [M+H]⁺。

向**94-2** (4.8 g，16.4 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (16.1 g，49.1 mmol)及**94-2A** (3.8 g，24.6 mmol)。在80℃下攪拌混合物1小時。將混合物冷卻至室溫，用H₂O (50 mL)稀釋且用EA (2×100 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用5-40% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**94-3** (3.9 g，69.4%)。MS：m/z 343.9

$[M+H]^+$ 。

在25℃下在N₂下，攪拌**94-3** (3.9 g, 11.4 mmol)、**94-3A** (2.2 g, 22.7 mmol)、Et₃N (5.8 g, 57 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (399 mg, 0.57 mmol)及CuI (433 mg, 2.27 mmol)於甲苯(20 mL)中之混合物12小時。將混合物用H₂O (50 mL)稀釋且用EA (150 mL)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用10-40% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色油狀之**94-4** (2.8 g, 78.6%)。MS：m/z 313.9 $[M+H]^+$ 。

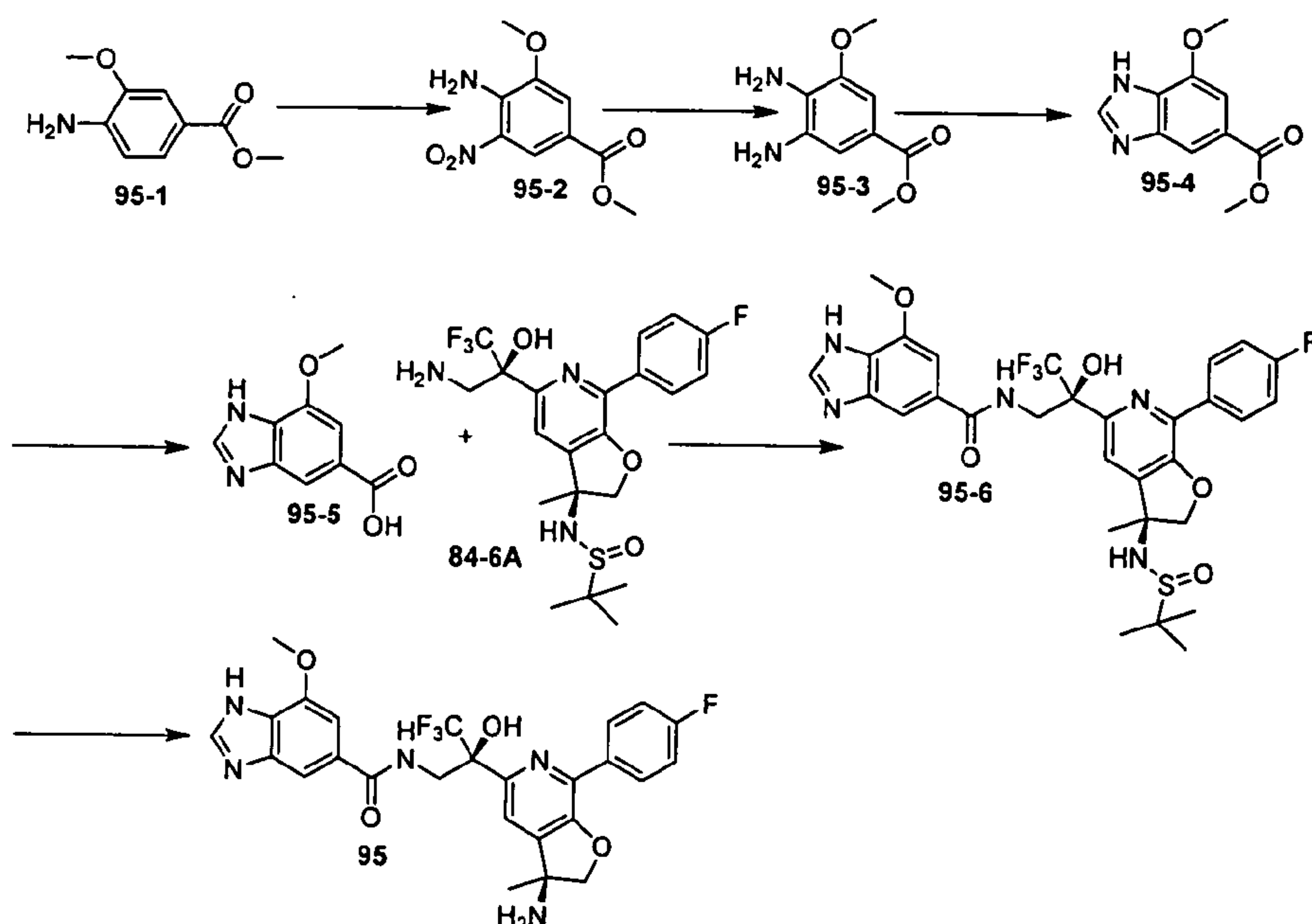
向**94-4** (1.2 g, 3.8 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TBAF (3.0 g, 11.49 mmol)。將混合物在25℃下攪拌10分鐘，濃縮且藉由管柱層析，使用10-40% EA/PE作為溶離劑純化，得到呈黃色油狀之**94-5** (650 mg, 69.2%)。MS：m/z 241.8 $[M+H]^+$ 。

在120℃下，攪拌**94-5** (390 mg, 1.6 mmol)、CuI (772 mg, 4.0 mmol)及TBAF (636 mg, 2.4 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物30分鐘。將反應物冷卻至室溫，用H₂O (50 mL)稀釋且用EA (2×50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用10-50% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**94-6** (250 mg, 64.2%)。MS：m/z 241.8 $[M+H]^+$ 。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**94-6**及**84-6A**製備化合物**94** (41 mg, 白色固體)。MS：m/z 581.0 $[M+H]^+$ 。

實例78

製備化合物95



向**95-1** (1.5 g, 8.3 mmol)於TFA (10 mL)中之混合物中逐份添加KNO₃ (1.3 g, 12.4 mmol)。在0℃下攪拌混合物3小時。將反應物用H₂O (80 mL)淬滅且用EA (3×50 mL)萃取。將有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用10-60% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**95-2** (1.5 g, 80.0%)。MS：m/z 226.9 [M+H]⁺。

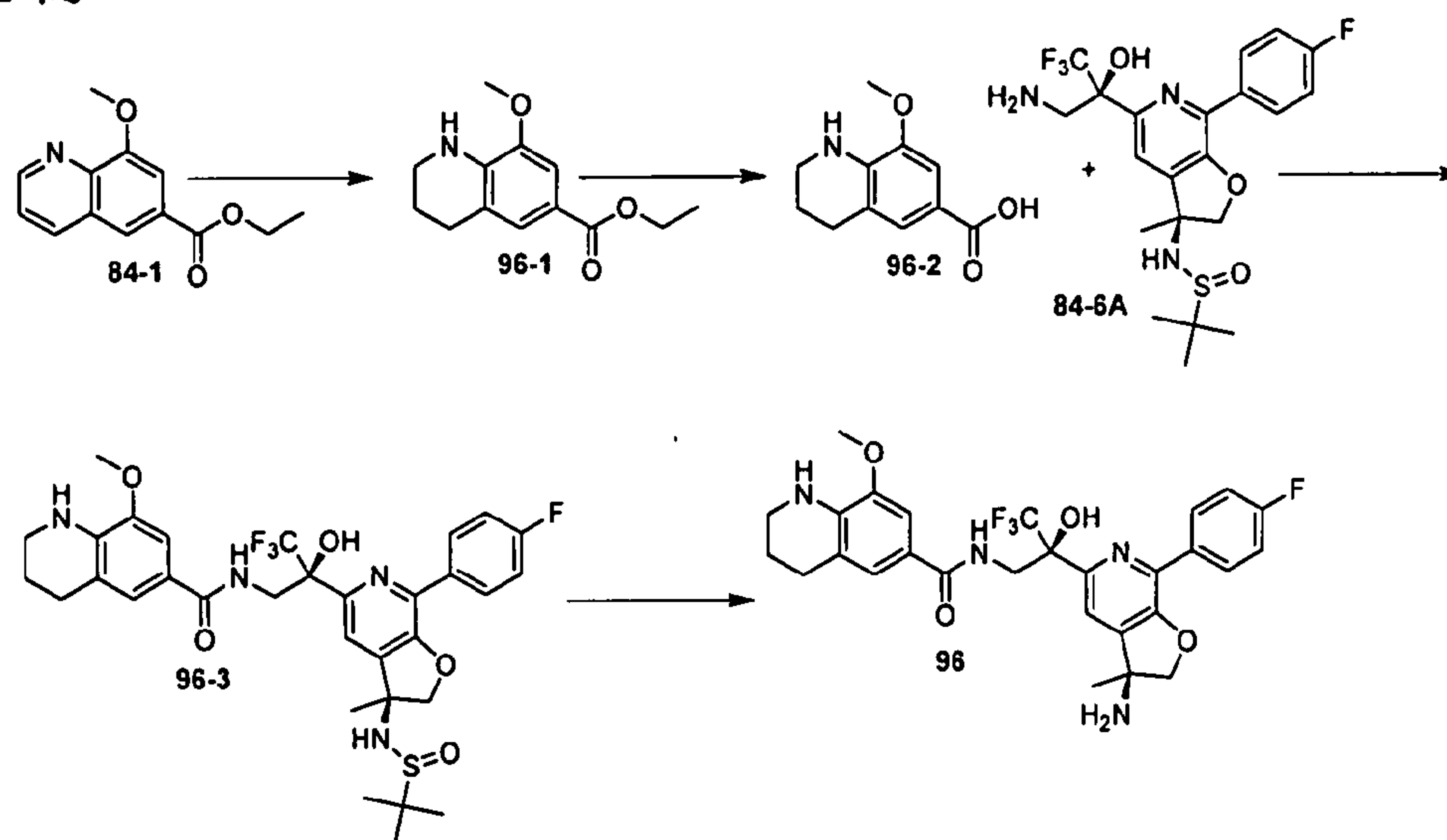
在H₂ (45 PSI)下在25℃下，攪拌**95-2** (1.5 g, 6.6 mmol)及Pd/C (500 mg, 10%純度)於MeOH (15 mL)中之混合物12小時。過濾混合物，且濃縮濾液。藉由管柱層析，使用50-100% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**95-3** (900 mg, 69.2%)。MS：m/z 197.0 [M+H]⁺。

在100℃下攪拌**95-3** (500 mg, 2.55 mmol)於HCOOH (6 mL)中之混合物12小時。將混合物濃縮且藉由管柱層析，使用2-10% MeOH/DCM作為溶離劑純化，得到呈白色固體狀之**95-4** (120 mg, 22.8%)。MS：m/z 207.1 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**95-4**及**84-6A**製備化合物**95** (23 mg, 白色固體)。MS：m/z 545.9 [M+H]⁺。

實例 79

製備化合物 96

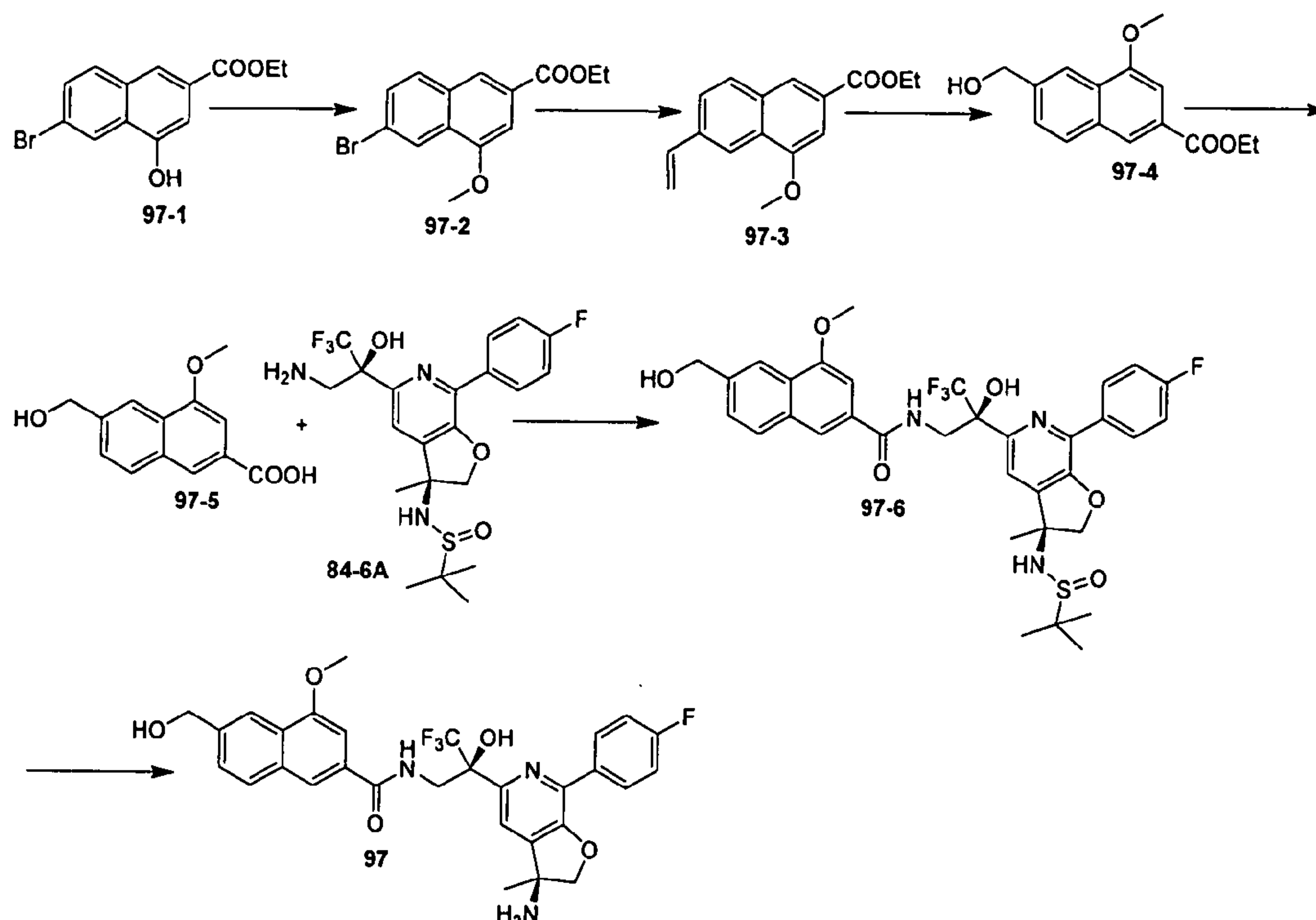


在 H_2 (45 psi) 下在 25°C 下，攪拌 **84-1** (1.5 g, 5.60 mmol) 及 Pd/C (500 mg, 10% 純度) 於 MeOH (15 mL) 及 HCl (1 mL) 中之混合物 12 小時。過濾混合物，且濃縮濾液。將殘餘物用 Na_2CO_3 水溶液中中和且用 EA (200 mL) 萃取。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用 10-50% EA/PE 作為溶離劑純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 **96-1** (1.2 g, 91.0%)。MS: m/z 236.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

使用類似於用於製備 **21** 之方法的方法，自 **96-1** 及 **84-6A** 製備化合物 **95** (38 mg, 淡黃色固體)。MS: m/z 561.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 80

製備化合物 97



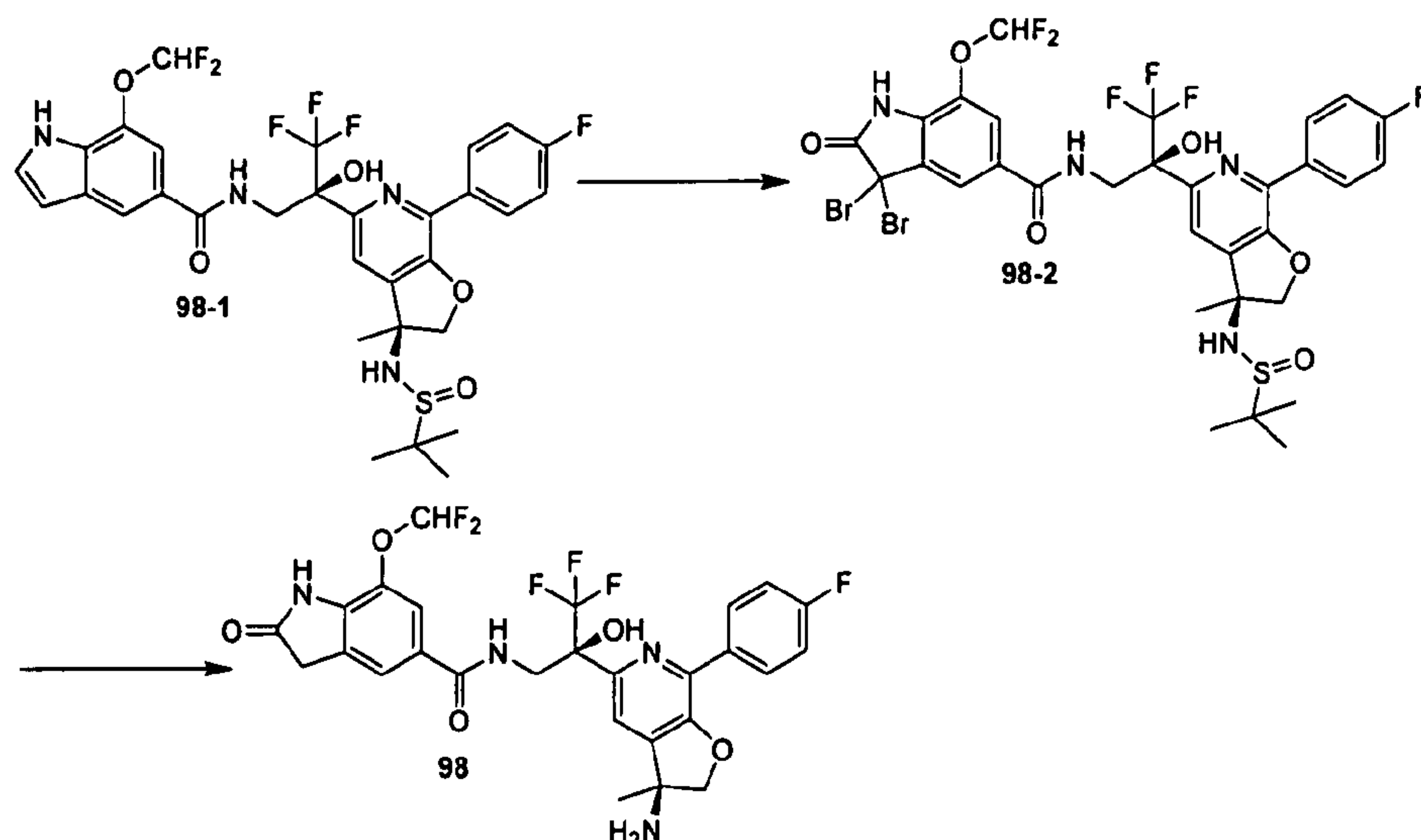
使用類似於US 2003/176506 A1中所述方法之方法製備化合物**97-1**。

向**97-1** (2.6 g, 8.8 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物中逐份添加NaH (60%, 353 mg, 8.8 mmol)。攪拌5分鐘後，添加MeI (4.1 g, 28.4 mmol)。將混合物在50℃下攪拌1小時且隨後冷卻至室溫。將反應物用H₂O (150 mL)淬滅且用EA (150 mL)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用10-15% EA/PE作為溶離劑純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**97-2** (2.2 g, 78.9%)。

使用類似於用於製備**84**之方法的方法，自**97-2**及**84-6A**製備化合物**97** (39 mg, 淡黃色固體)。MS: m/z 601.1 [M+H]⁺。

實例81

製備化合物98

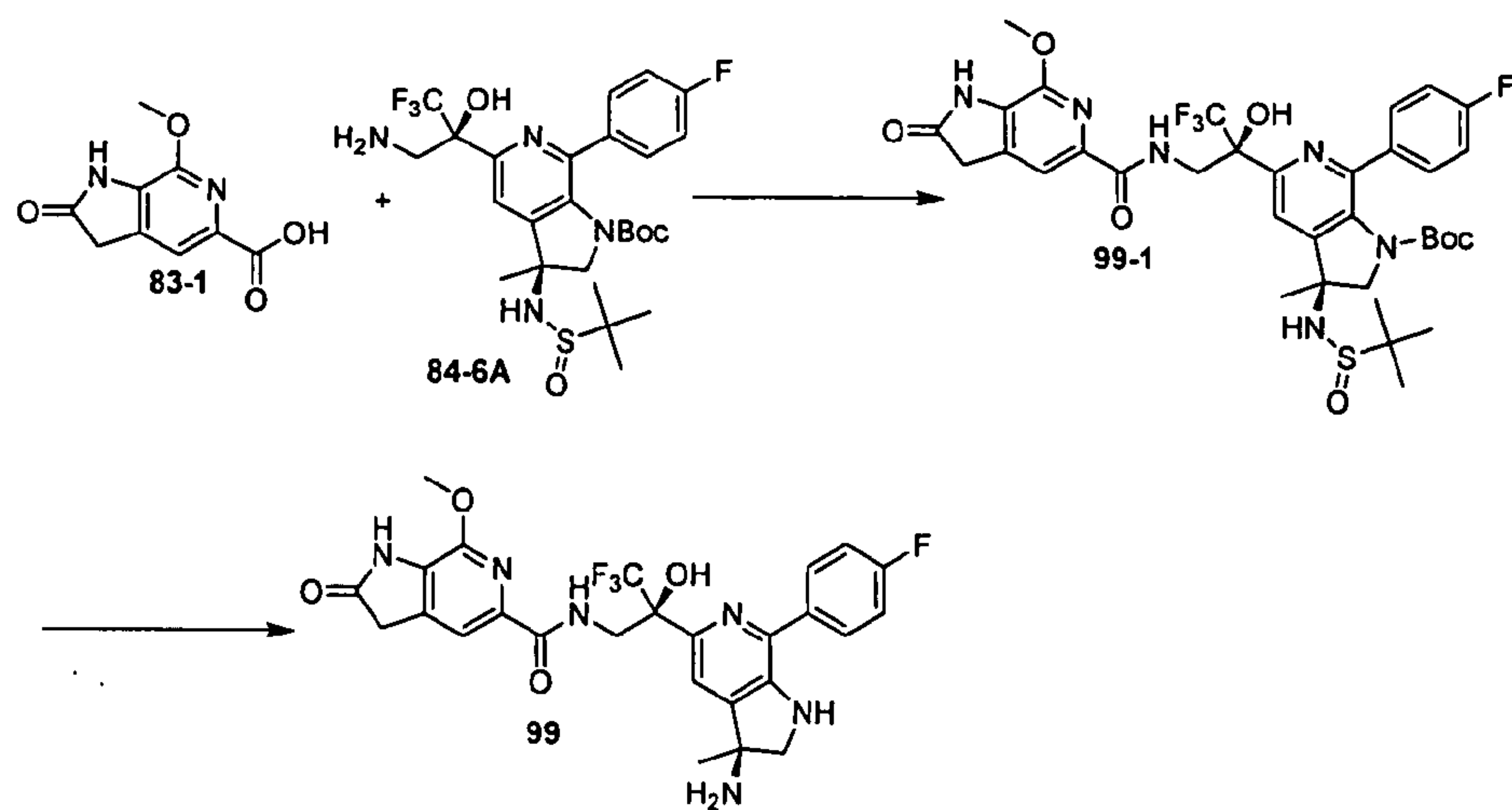


向**98-1** (85 mg, 124 μmol)於i-PrOH (1 mL)及H₂O (100 μL)中之混合物中添加NBS (110 mg, 620 μmol)。在25℃下攪拌混合物1小時。將反應物用NaHCO₃水溶液(30 mL)稀釋且用EA (50 mL)萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之**98-2** (92 mg, 粗製)。MS : m/z 587.1 [M+H]⁺。

向**98-2** (91 mg, 粗製)於AcOH (1 mL)中之溶液中添加鋅粉(70 mg, 1.06 mmol)。在70℃下攪拌混合物1小時。將混合物冷卻至室溫，藉由NaHCO₃水溶液中中和且用EA (50 mL)萃取。將有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (HCl條件)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**98** (21 mg, 31.6%)。MS : m/z 597.0 [M+H]⁺。

實例82

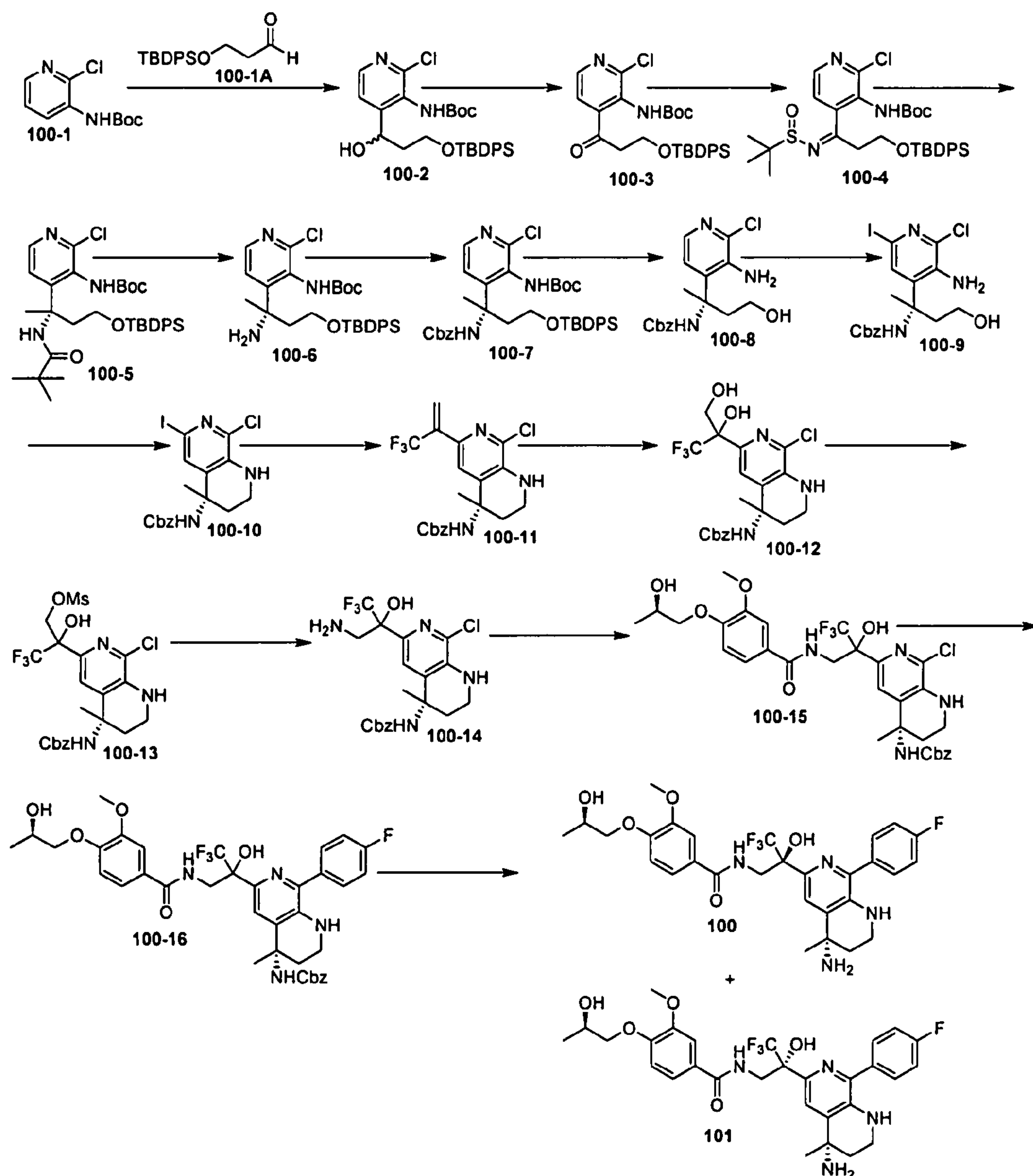
製備化合物99



使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**83-1**及**84-6A**製備化合物**99** (1.5 mg，白色固體)。MS：m/z 561.0 [M+H]⁺。

實例83

製備化合物**100**及**101**

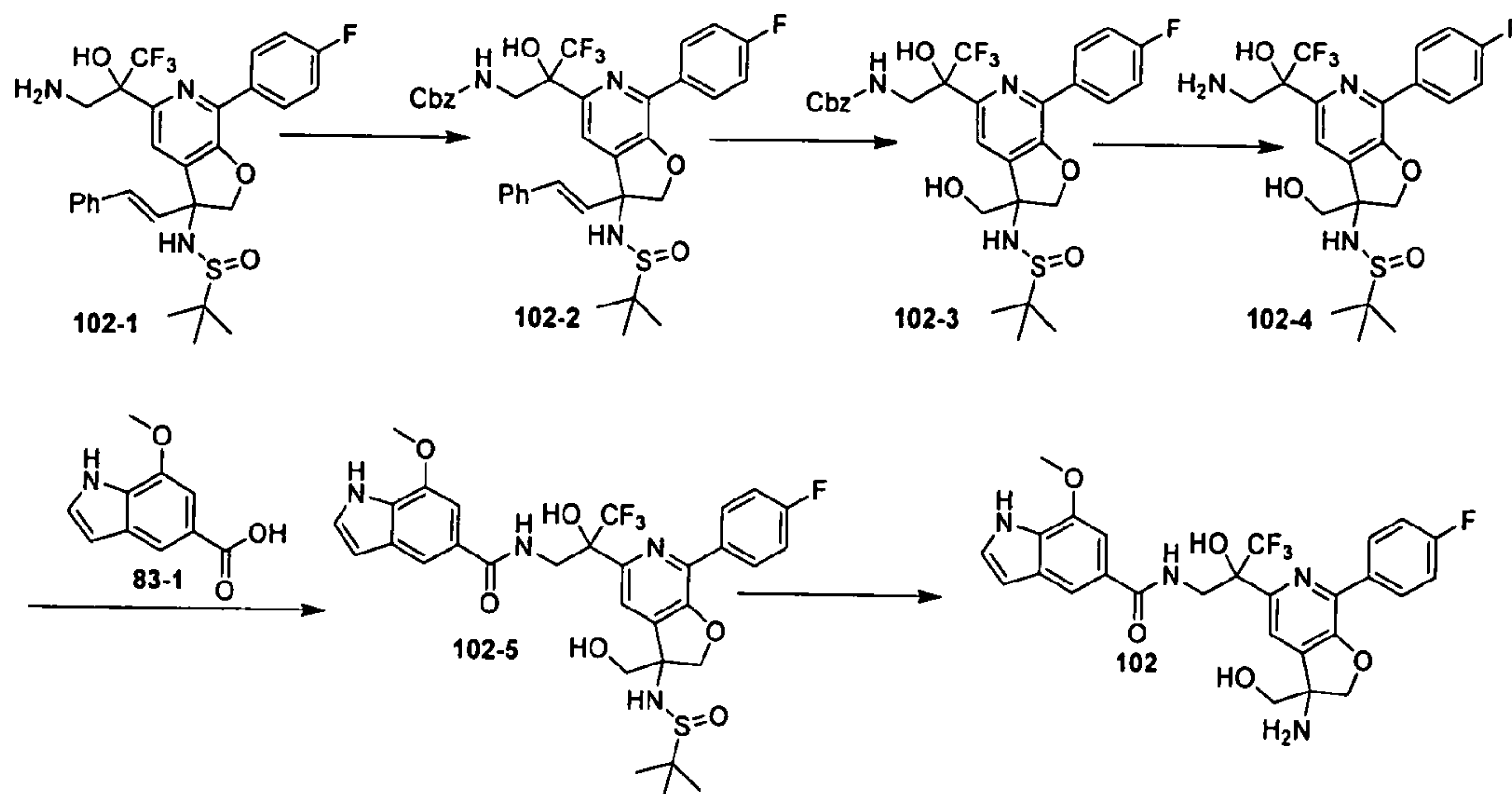


使用類似於Demont等人, Journal of Medicinal Chemistry (2015) 58(14):5649-5673中所述方法之方法製備化合物**100-1**；且使用類似於Barry等人, Organic Letters (2005) 7(13):2683-2686中所述方法之方法製備化合物**100-1A**。

使用類似於用於製備**87**之方法的方法，自**100-1**及**100-1A**製備化合物**100** (4.6 mg，淡黃色固體)及**101** (6.5 mg，淡黃色固體)。 **100**：MS：m/z 593.1 [M+H]⁺；且**101**：MS：m/z 593.1 [M+H]⁺。

實例84

製備化合物102



使用類似於 WO 2015/26792 A1 中所述方法之方法製備化合物 **102-1**。

在攪拌下，向 **102-1** (1.8 g，粗製) 及 TEA (646 mg，6.38 mmol) 於 DCM (20 mL) 中之混合物中添加 CbzCl (817 mg，4.79 mmol)。在 25℃ 下攪拌混合物 1 小時。隨後將混合物濃縮且藉由管柱層析，使用 10-100% EA/PE 作為溶離劑純化，得到呈白色固體狀之 **102-2** (0.95 g)。MS：m/z 698.1 [M+H]⁺。

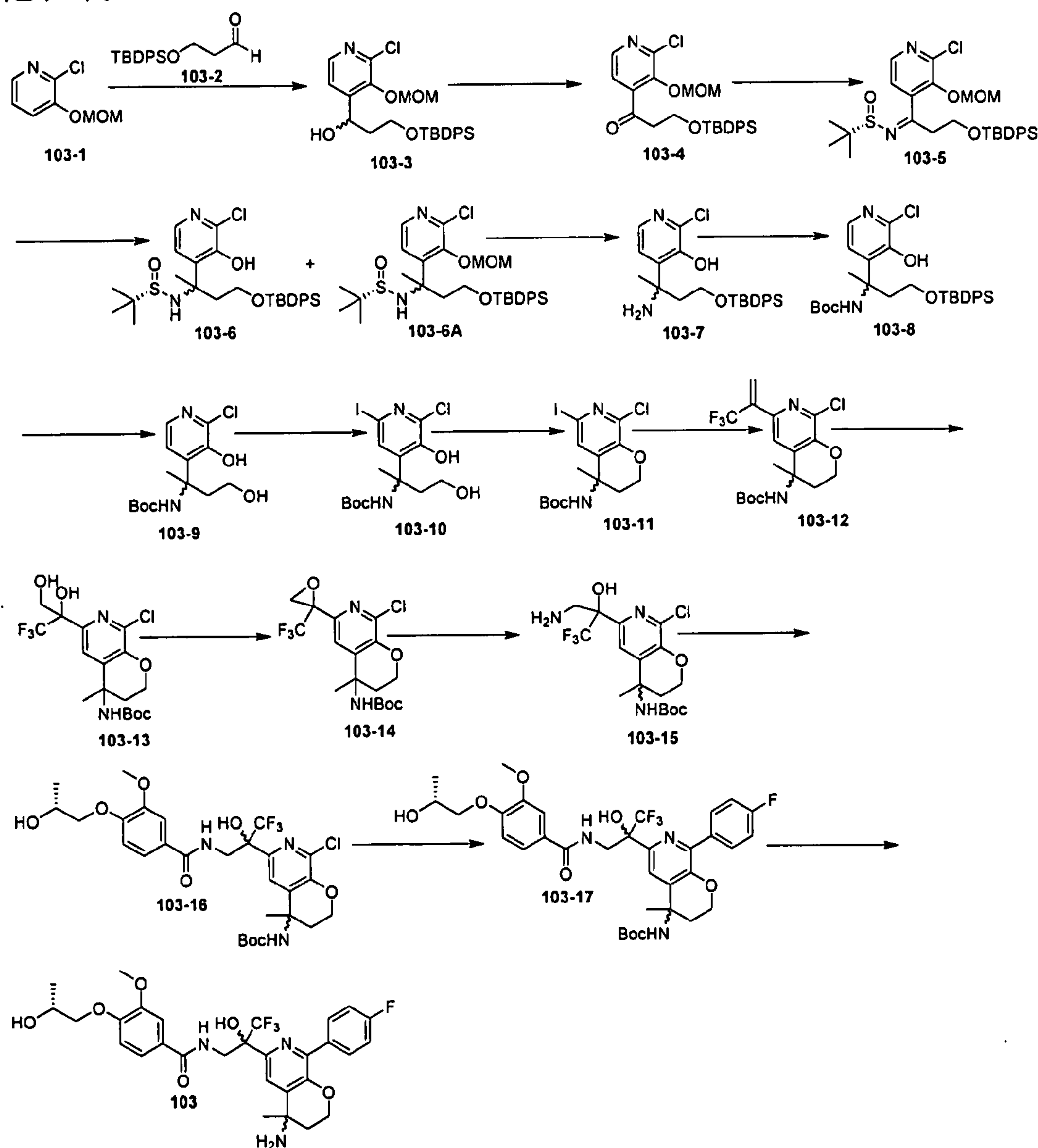
在 -78℃ 下，使臭氧在 **102-2** (0.95 g) 於 MeOH (15 mL) 中之溶液中鼓泡 5 分鐘。在藉由 N₂ 淨化過量 O₃ 之後，逐份添加 NaBH₄ (163 mg，4.3 mmol)。在 25℃ 下攪拌混合物 10 分鐘。將反應物用 H₂O (100 mL) 淬滅且用 EA (150 mL) 萃取。將有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用 1-10% MeOH/DCM 作為溶離劑純化殘餘物，得到呈無色油狀之 **102-3** (683 mg，粗製)。MS：m/z 626.0 [M+H]⁺。

在 H₂ (45 PSI) 下在 50℃ 下，攪拌 **102-3** (680 mg，粗製) 及 Pd/C (300 mg，10% 純度) 於 MeOH (15 mL) 中之混合物 12 小時。過濾混合物，且濃縮濾液，得到呈無色油狀之 **102-4** (496 mg，粗製)。MS：m/z 492.0 [M+H]⁺。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，自**83-1**及**102-1**製備化合物**102** (32 mg，白色固體)。MS：m/z 582.9 [M+H]⁺。

實例85

製備化合物103



在-78℃下，向**103-1** (1.7 g，1.0當量)及TMEDA (1.61 mL，1.05當量)於THF (0.5 M)中之攪拌混合物中逐滴添加n-BuLi於己烷中之溶液(4.3 mL，1.05當量，2.5 M於己烷中)。在-78℃下攪拌混合物1小時，隨後添加醛**103-2** (4.2 g，1.4當量)於THF (1.0 M)中之溶液。在-78℃下攪拌混合物1小時，隨後用NH₄Cl飽和溶液淬滅反應物。用

EtOAc稀釋混合物。隨後用EtOAc進行正常處理。經由矽膠管柱純化粗產物，得到呈無色油狀之所要產物(4.1 g, 86%)。LC/MS 486.15 m/z [M+H]⁺。

在室溫下，向**103-3** (4.1 g, 1.0當量)於DCM (28 mL)中之攪拌混合物中添加DMP試劑(5.4 g, 1.8當量)。在室溫下攪拌混合物直至所有**103-3**耗盡為止。用NaHCO₃及Na₂S₂O₃飽和溶液淬滅反應物。隨後用EtOAc進行正常處理。經由矽膠管柱純化粗產物，得到**103-4** (3.34 g)。LC/MS 484.2 m/z [M+H]⁺。

向**103-4** (3.34 g, 1.0當量)於甲苯(0.3 M, 在使用之前去氧)中之攪拌混合物中添加S-亞磺醯胺(990 mg, 1.2當量)及Ti(OEt)₄ (3.2 mL, 2.3當量)。在95℃下攪拌混合物若干小時。將混合物冷卻至室溫且用甲苯稀釋。用NaHCO₃飽和溶液淬滅反應物，且添加矽藻土。在室溫下攪拌混合物20分鐘，隨後經由矽藻土塞過濾混合物。經由矽膠管柱純化粗產物混合物，得到呈無色油狀之**103-5**。LC/MS 587.2 m/z [M+H]⁺。

在-45℃下，向**103-5** (2.6 g, 1.0當量)於DCM (17 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加MeMgBr於Et₂O中之溶液(7.4 mL, 3.0 M)。在-45℃下攪拌混合物若干小時，隨後移除冷浴。在室溫下攪拌混合物10分鐘，且用NH₄Cl飽和溶液緩慢地淬滅反應物。用EtOAc稀釋混合物。隨後用EtOAc進行正常處理。經由矽膠管柱純化粗產物，得到呈淡紅色油狀之**103-6**作為主要產物及少量**103-6A**。LC/MS 559.2及603.2 m/z [M+H]⁺。

在室溫下，向**103-6**及**103-6A** (950 mg, 1.0當量)於MeOH (10 mL)中之攪拌混合物中添加HCl於二噁烷中之溶液(2 mL, 1.2當量)。攪拌混合物10分鐘，隨後在減壓下濃縮混合物，得到粗製**103-7**。經由矽膠管柱純化粗製**103-7**，得到**103-7**。LC/MS 455.1 m/z [M+H]⁺。

在0℃下，向**103-7** (470 mg, 1.0當量)於DCM (4.1 mL)中之攪拌混合物中添加TEA (975 µL)及(Boc)₂O (675 mg)。將混合物在0℃下攪拌20分鐘且升溫至室溫。在室溫下攪拌混合物3小時，隨後用NaHCO₃飽和溶液淬滅混合物。隨後用EtOAc進行正常處理。經由矽膠管柱純化粗產物，得到呈無色油狀之**103-8**。LC/MS 555.2 m/z [M+H]⁺。

在0℃下，向**103-8** (280 mg)於THF (2.0 mL)中之攪拌混合物(塑膠小瓶)中添加3HF.TEA (1.3當量)。在室溫下攪拌混合物20分鐘。將混合物傾入含有NaHCO₃飽和溶液之冷燒杯中。用EtOAc稀釋混合物且隨後用EtOAc進行正常水性處理。經由矽膠純化粗製混合物，得到**103-9**。LC/MS 317.2 m/z [M+H]⁺。

在室溫下，向**103-9** (88 mg)於DMF (1.0 mL)中之攪拌混合物中添加NIS (81 mg)。在室溫下攪拌混合物1小時，隨後用20% Na₂S₂O₃水溶液淬滅混合物。隨後用EtOAc進行正常水性處理。經由矽膠純化粗製混合物，得到**103-10**。LC/MS 443.0 m/z [M+H]⁺。

在室溫下，向**103-10** (96 mg)於THF (1.0 mL)中之攪拌混合物中添加PPh₃ (109 mg)及DIAD (110 µL)。使混合物在室溫下反應1小時，隨後在減壓下濃縮混合物，得到**103-11**。LC/MS 425 m/z [M+H]⁺。

向**103-11** (63 mg)於DME/水(0.15 M, 10:1, 在使用之前去氧)中之攪拌混合物中添加酮酸酯(34 mg)、Cs₂CO₃ (110 mg)及PdCl₂(dppf) (23 mg)。在微波照射下，在110℃下，使混合物反應45分鐘。用水及EtOAc稀釋混合物。隨後用EtOAc進行正常水性處理。經由矽膠純化粗製混合物，得到**103-12**。LC/MS 393.2 m/z [M+H]⁺。

向**103-12** (43 mg)於t-BuOH/水(各0.5 mL)中之攪拌混合物中添加NMO (65 mg)及K₂OsO₄·2H₂O (12 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應物用Na₂S₂O₃飽和溶液淬滅且用EtOAc稀釋。隨後用EtOAc進行正常水性處理。經由矽膠純化粗製混合物，得到**103-13**。LC/MS 427.1

m/z [M+H]⁺。

在0℃下，向**103-13** (36 mg)於THF (1.0 mL)中之攪拌混合物中添加NaH (8.5 mg, 60重量%)。在0℃下攪拌混合物30分鐘，隨後添加TsCl (19.3 mg)。將混合物攪拌30分鐘且快速地升溫至室溫，持續5分鐘。將反應物用水淬滅且用EtOAc稀釋。隨後用EtOAc進行正常水性處理。經由矽膠純化粗製混合物，得到**103-14**。LC/MS 409.1 m/z [M+H]⁺。

在室溫下，向**103-14** (26 mg)於DMF (0.96 mL)中之攪拌混合物中添加NH₄OH (20 μL)。在室溫下攪拌混合物，直至所有起始物質耗盡為止。將反應物用水淬滅且用EtOAc稀釋。隨後用EtOAc進行正常水性處理。粗製混合物(含有**103-15**)不經進一步純化即直接用於下一反應中。LC/MS 426.1 m/z [M+H]⁺。

在室溫下，向酸(21 mg)、HATU (38 mg)於DMF (1.0 mL)中之攪拌混合物中添加DIPEA (26 μL)。攪拌混合物10分鐘，隨後添加粗製**103-15**於DMF (0.5 mL)中之溶液。攪拌混合物20分鐘。將反應物用10% NaHCO₃水溶液淬滅且用EtOAc稀釋。隨後用EtOAc進行正常水性處理。經由矽膠純化粗製混合物，且隨後經由HPLC進一步純化，得到**103-16**。LC/MS 634.1 m/z [M+H]⁺。

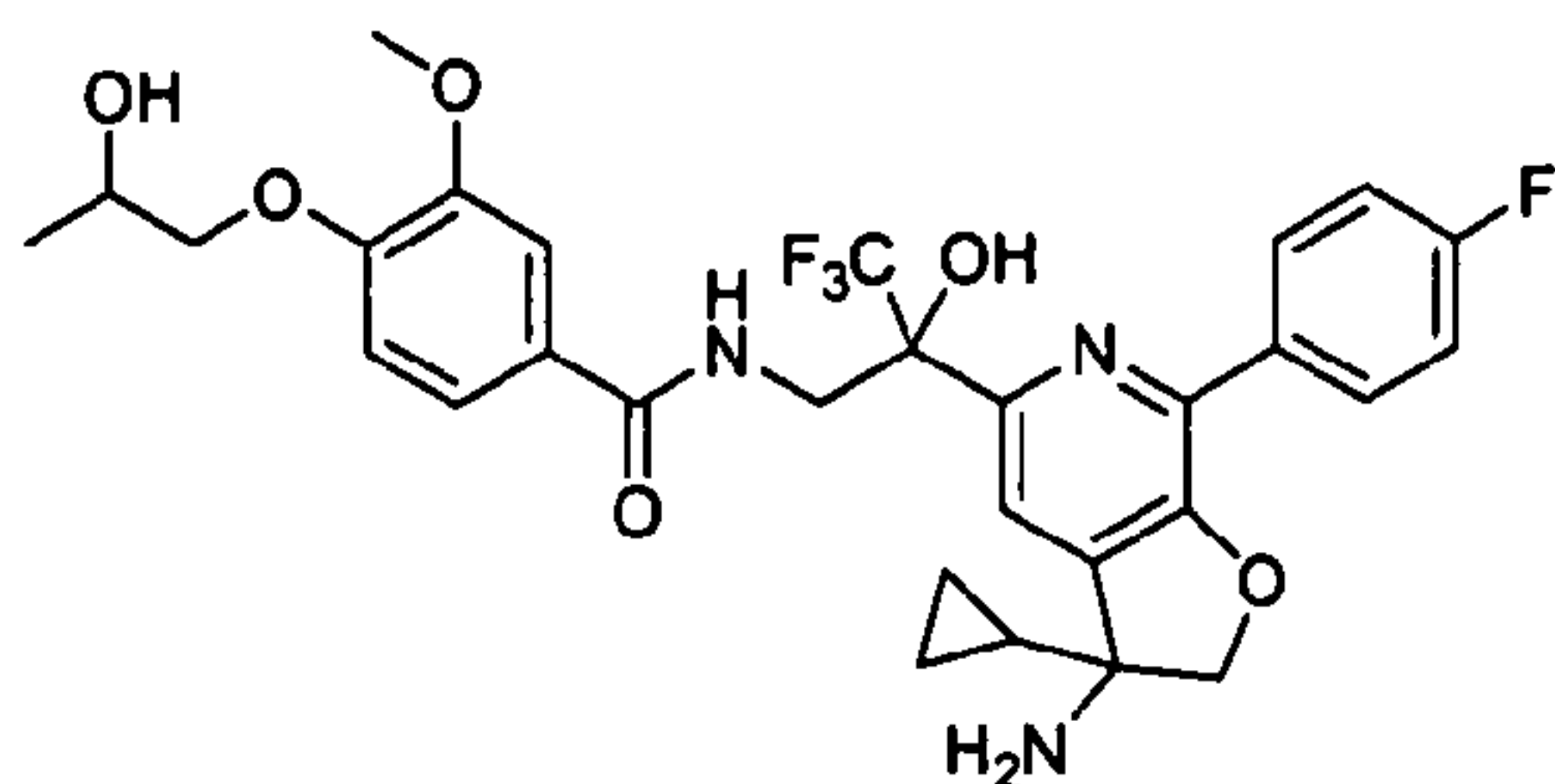
向**103-16** (13 mg)於DME (1.5 mL/0.1 mL, 10:1, 在使用之前去氧)中之攪拌混合物中添加硼酸(12 mg)、Cs₂CO₃ (34 mg)及PdCl₂(dppf) (13.2 mg)。在微波照射下，在110℃下，使混合物反應2小時。用水及EtOAc稀釋混合物。隨後用EtOAc進行正常水性處理。經由矽膠純化粗製混合物，得到**103-17**。LC/MS 694.3 m/z [M+H]⁺。

將化合物**103-17**溶解於HCl於二噁烷(5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物若干小時，直至所有起始物質耗盡為止。在減壓下濃縮粗產物混合物且經由HPLC純化，得到呈白色固體狀之**103**。LCMS

594.1 m/z [M+H]⁺。

實例86

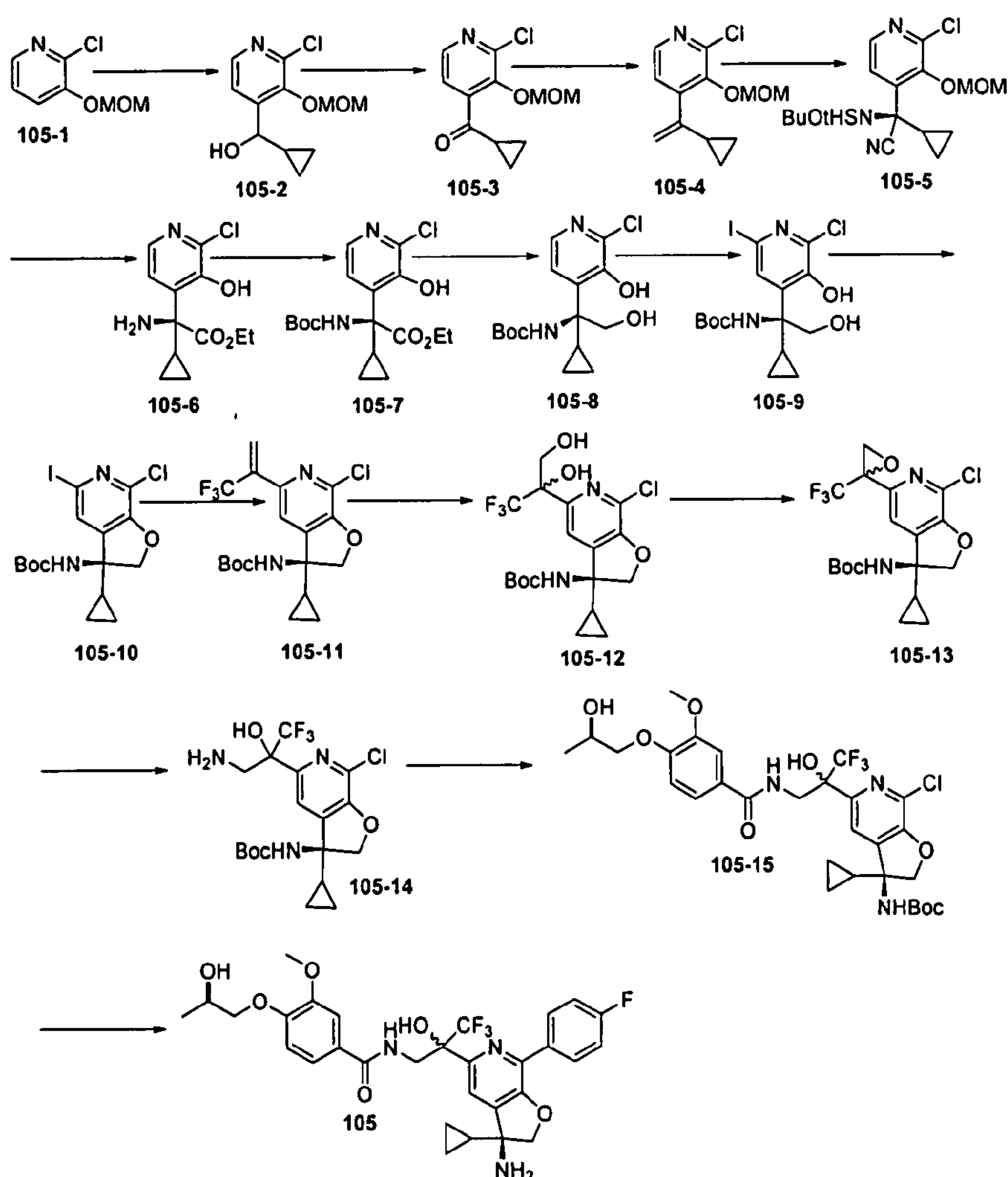
製備化合物104



使用類似於US 2015/0065504之用於製備化合物**539**之方法的方法製備化合物**104**。LCMS：606.2 m/z [M+H]⁺。

實例87

製備化合物105



使用類似於用於製備**103-3**之方法的方法製備化合物**105-2**。

LCMS : 244.0 m/z $[M+H]^+$ 。使用類似於用於製備**103-4**之方法的方法製備化合物**105-3**。LCMS : 242.1 m/z $[M+H]^+$ 。使用類似於用於製備**103-5**之方法的方法製備化合物**105-4**。LCMS : 345.1 m/z $[M+H]^+$ 。

在0℃下，向Et₂AlCN於甲苯(12.4 mL, 1.0 M)及DCM (10.5 mL)中之攪拌混合物中添加iPrOH (0.95 mL)。將混合物在0℃下攪拌10分鐘且快速地溫熱至室溫。將混合物攪拌1小時且隨後冷卻至0℃。向此混合物中添加**105-4** (1.07 g, 3.11 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物3小時，隨後將其溫熱至室溫隔夜。用Na₂SO₄·10H₂O緩慢地淬滅反應物。在室溫下攪拌混合物20分鐘，隨後經由矽藻土塞過濾混合物。將粗產物在減壓下濃縮且經由矽膠管柱純化，得到呈無色油狀之所要產物。LC/MS : 371.95 m/z $[M+H]^+$ 。

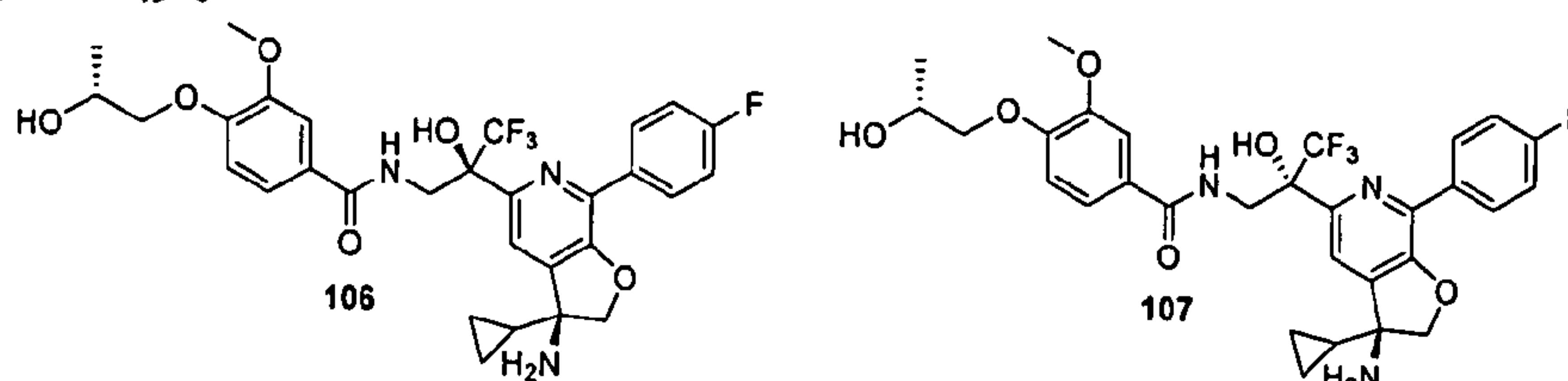
使用類似於用於製備**103-7**及**103-8**之方法的方法製備化合物**105-7**。LCMS : 371.1 m/z $[M+H]^+$ 。

在室溫下，向**105-7** (320 mg, 1當量)於THF (3 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加LiBH₄ (3.4 mL)於THF中之溶液。在室溫下攪拌混合物若干小時，隨後在室溫下用NH₄Cl飽和溶液淬滅混合物。將混合物加熱回流2分鐘，隨後將其冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。隨後用EtOAc進行正常水性處理。經由矽膠管柱純化粗產物，得到呈無色油狀之**105-8**。LC/MS : 327.1 m/z $[M+H]^+$ 。

使用類似於用於製備**103**之方法的方法製備化合物**105**。LCMS 606.1 m/z $[M+H]^+$ 。

實例88

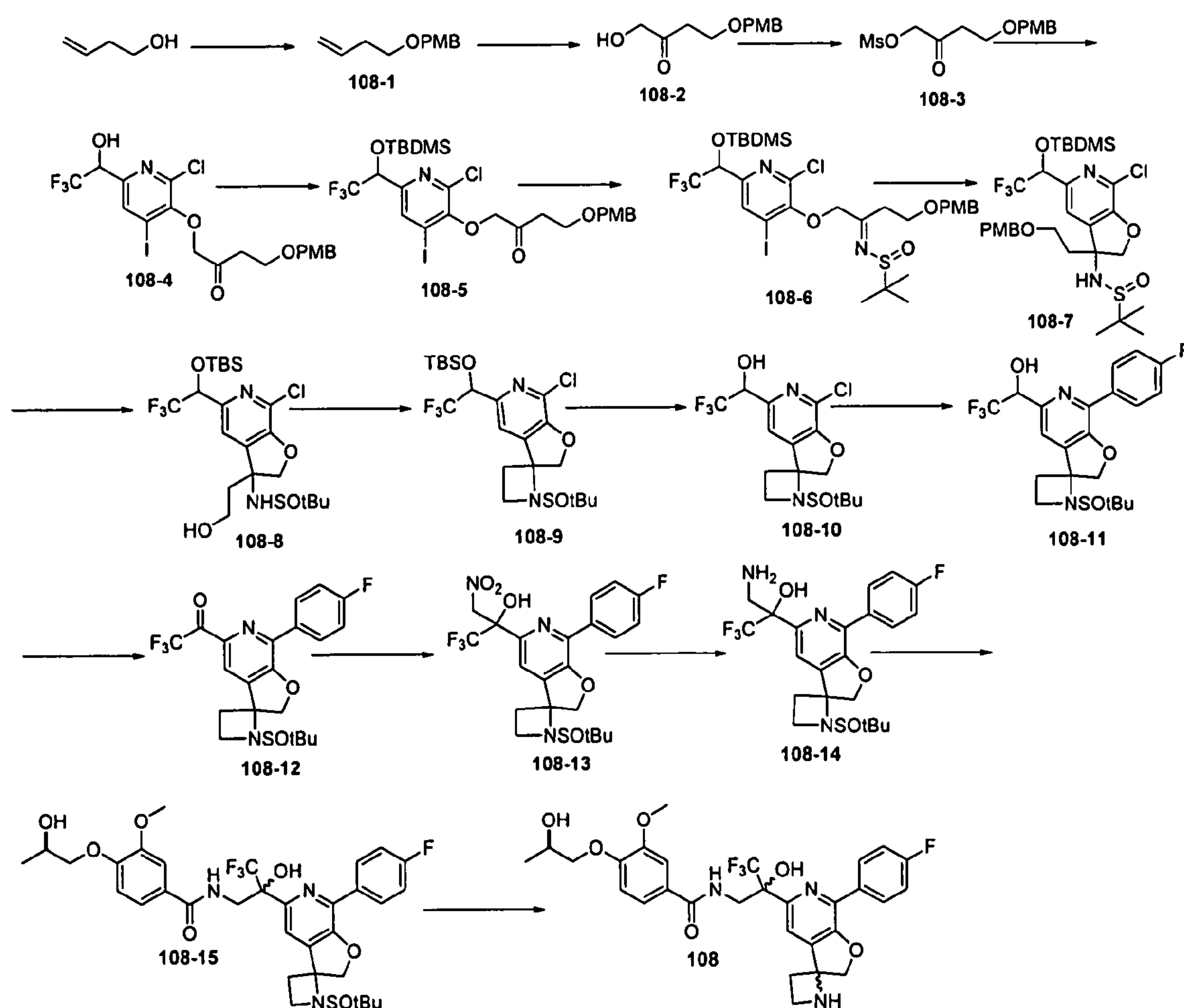
製備化合物**106**及**107**



藉由SFC，使用以下各者分離**105** (115 mg)之外消旋混合物：管柱：Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μ m；移動相：A：CO₂ B：異丙醇(0.05% DEA)；梯度：在5.0 min內，5%至40% B，且保持40%持續2.5 min，隨後5% B持續2.5 min；流動速率：2.5 mL/min。在SFC分離之後，將溶液濃縮且藉由製備型HPLC (HCl條件)再純化，得到呈白色固體狀之**106** (12 mg，10.4%)及呈白色固體狀之**107** (13 mg，10.5%)。**106**：MS：m/z 628.0 [M+Na]⁺。**107**：MS：m/z 628.0 [M+Na]⁺。化合物**106**及**107**如上文所示，相對立體化學任意分配。

實例89

製備化合物108



在0℃下，向氫化鈉(1.0 g，26 mmol)於THF中之溶液中逐滴添加3-丁烯-1-醇(2.0 mL，23 mmol)，且在室溫下攪拌溶液30分鐘。添加

碘化四丁銨(0.85 g, 2.3 mmol)及對-甲氧基苯甲基氯(3.3 mL, 30 mmol), 且攪拌反應物隔夜。將反應物用NH₄Cl淬滅且用EA萃取。將有機層用鹽水洗滌, 乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化**108-1** (1.69 g, 26%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (d, J = 8.8, 2H), 6.56 (d, J = 8.8, 2H), 5.78-5.85 (m, 1H), 5.00-5.10 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (7, J = 6.4 2H), 2.32-2.37 (m, 2H)。

向**108-1** (0.82 g, 4.3 mmol)於丙酮(34 mL)、水(7.6 mL)及乙酸(1.6 mL)中之溶液中逐滴添加含過錳酸鉀(1.08 g, 6.8 mmol)之丙酮(12.8 mL)及水(4.2 mL)。在室溫下攪拌溶液3小時。添加EtOH (1 mL), 且藉由過濾移除固體。濃縮反應物。將殘餘物溶解於EA中, 用碳酸氫鈉及鹽水洗滌, 乾燥且濃縮, 得到**108-2** (0.34 g, 35%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (2, J = 8.8, 2H), 6.85 (d, J = 8.8, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.25 (d, J = 4.0, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, j = 6.0, 2H), 2.65 (t, J = 6.0, 2H)。

在0°C下, 向**108-2** (2.0 g, 19 mmol)及DIEA (5.0 mL, 29 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中逐滴添加甲磺醯氯(1.8 mL, 23 mmol), 且在室溫下攪拌反應物1小時。將反應物用EA稀釋, 用1 N HCl及鹽水洗滌, 乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化**108-3** (1.25 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (d, J = 8.8, 2H), 6.87 (d, J = 8.8, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (t, J = 6.0 2H), 3.14 (s, 3H), 2.68 (t, J = 6.0, 3H)。

使用與用於製備**50-2**類似之方法製備化合物**108-4**。LC/MS: m/z 559.95 [M+H]⁺。使用類似於用於製備**34**之方法的方法製備化合物**108-5**。LC/MS: m/z 674.10 [M+H]⁺。使用與用於製備**50-3**類似之方法製備化合物**108-6**。LC/MS: m/z 777.10 [M+H]⁺。使用與用於製備**50-4**類似之方法製備化合物**108-7**。LC/MS: m/z 651.20 [M+H]⁺。

在室溫下，向**108-7** (410 mg, 1.0當量)於二氯甲烷:水(9 mL:0.4 mL)中之攪拌混合物中添加DDQ (286 mg, 2.0當量)。攪拌混合物1小時。再添加1當量DDQ。攪拌混合物1小時。用NaHCO₃飽和溶液淬滅反應物。隨後用DCM進行正常水性處理。經由矽膠管柱純化粗產物混合物，得到呈無色油狀之**108-8** (220 mg, 66%)。LC/MS: m/z 531.2 [M+H]⁺。

在室溫下，向**108-8** (210 mg, 1當量)於THF (5.6 mL)中之攪拌混合物中相繼添加PPh₃ (155 mg, 1.5當量)、DIAD (156 µL, 2當量)。將混合物加熱回流1小時。將混合物在減壓下濃縮且經由矽膠管柱純化，得到呈無色油狀之**108-9**。LC/MS: m/z 513.2 [M+H]⁺。

在室溫下，向**108-9** (168 mg, 1當量)於THF (3.2 mL)中之攪拌混合物中添加TBAF溶液(632 µL, 2當量)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。將混合物用EtOAc稀釋且用NaHCO₃飽和溶液淬滅。隨後用EtOAc進行正常水性處理，且經由矽膠管柱純化粗產物混合物，得到呈白色固體狀之**108-10** (100 mg, 80%)。LC/MS: m/z 399.1 [M+H]⁺。

向**108-10** (100 mg, 1當量)於DME:水(1.5 mL:0.4 mL，在使用之前去氧)中之攪拌混合物中添加(4-氟苯基)硼酸(53 mg, 1.5當量)、PdCl₂(dppf) (55 mg, 0.075當量)及Cs₂CO₃ (325 mg, 4當量)。使混合物在微波照射條件下在110°C下持續2小時。將混合物在減壓下濃縮且經由矽膠管柱純化，得到呈白色泡沫狀之**108-11**。LC/MS: m/z 459.1 [M+H]⁺。

在室溫下，向**108-11** (70 mg, 1當量)於DCM (1.8 mL)中之攪拌混合物中添加DMP (77 mg, 1.2當量)。在室溫下攪拌混合物20分鐘，隨後用10% Na₂S₂O₃溶液及NaHCO₃飽和溶液淬滅混合物。隨後用DCM進行正常水性處理。經由矽膠管柱純化粗產物，得到**108-12**。LC/MS: m/z 475.1 [M+H+H₂O]⁺。

在室溫下，向**108-12** (60 mg, 1當量)於MeNO₂ (0.5 mL)中之攪拌混合物中添加Et₃N (25 μL)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後將其直接裝載至矽膠管柱中，得到呈白色固體狀之**108-13** (45 mg, 70%)。LCMS: m/z 518.1 [M+H]⁺。

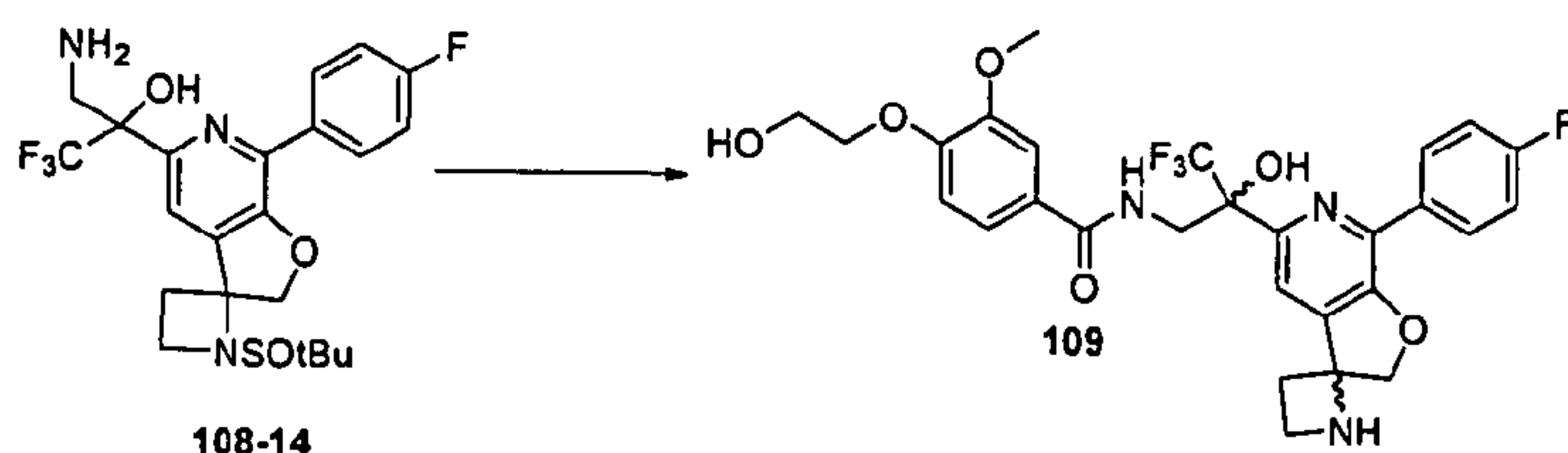
在0℃下，向**108-13** (35 mg, 1當量)於MeOH (0.45 mL)中之攪拌混合物中添加NaBH₄ (31 mg)及NiCl₂·6H₂O (16.1 mg)。在0℃下攪拌混合物15分鐘，隨後將其用NaHCO₃飽和溶液淬滅且用EtOAc稀釋。隨後用EtOAc進行正常水性處理，且經由矽膠管柱純化粗產物，得到呈白色固體狀之**108-14** (28 mg, 85%)。LC/MS: m/z 488.0 [M+H]⁺。

在室溫下，向(R)-4-(2-羥基丙氧基)-3-甲氧基苯甲酸(12 mg, 1.0當量)於DMF (0.26 mL)中之攪拌混合物中添加HATU (20 mg, 1當量)及DIPEA (20 μL, 2當量)。在室溫下攪拌混合物20分鐘，隨後添加**108-14** (25 mg, 1當量)於DMF (0.25 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物15分鐘，隨後將其用10% NaHCO₃水溶液淬滅且用DCM稀釋。隨後用DCM進行正常水性處理。經由HPLC管柱純化粗產物，得到呈白色固體狀之**108-15** (20 mg, 56%)。LC/MS: 696.2 m/z [M+H]⁺。

向**108-15** (20 mg)於MeOH (1.0 mL)中之攪拌混合物中添加HCl於二噁烷(0.2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物10分鐘，隨後在減壓下濃縮混合物，且經由HPLC管柱純化粗產物，得到呈白色固體狀之**108**。LC/MS: 592 m/z [M+H]⁺。

實例90

製備化合物109



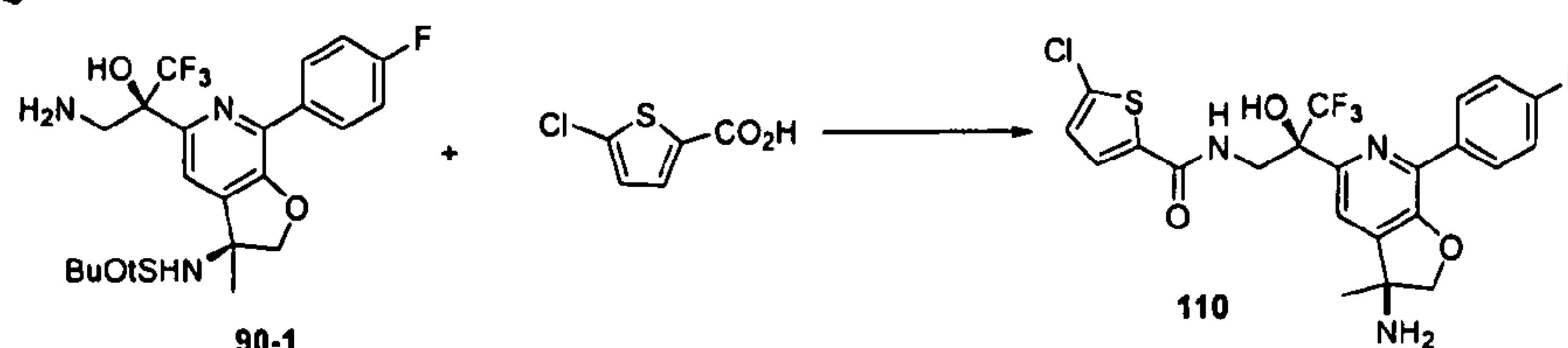
使用類似於用於製備**108**之方法的方法，使化合物**108-14**與4-(2-

羥基乙氧基)-3-甲氧基苯甲酸偶合，得到呈白色固體狀之**109**。

LC/MS：m/z 578.1 [M+H]⁺。

實例91

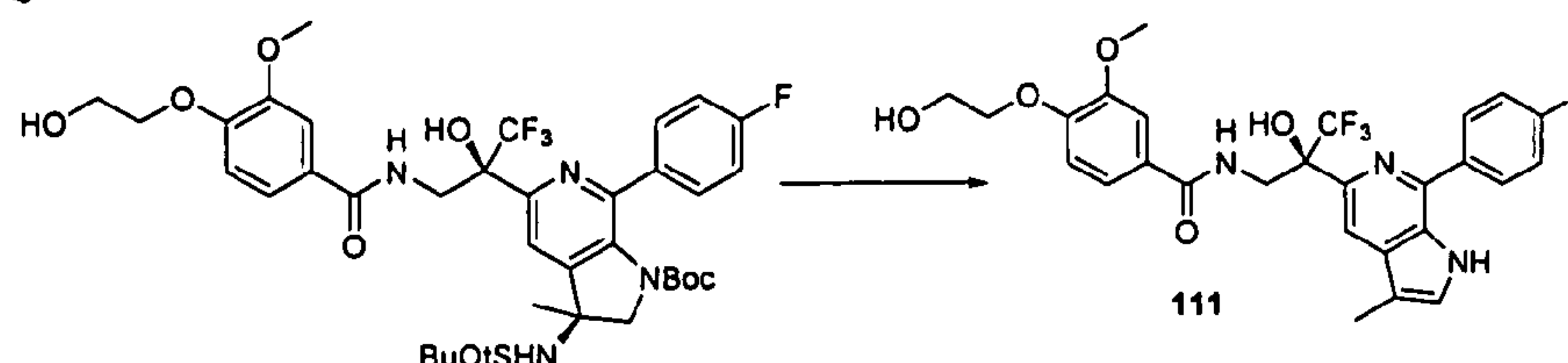
製備化合物110



使用類似於用於製備**108**之方法的方法，使化合物**90-1**與5-氯噻吩-2-甲酸偶合，得到呈白色固體狀之**110**。LC/MS：m/z 516.0 [M+H]⁺。

實例92

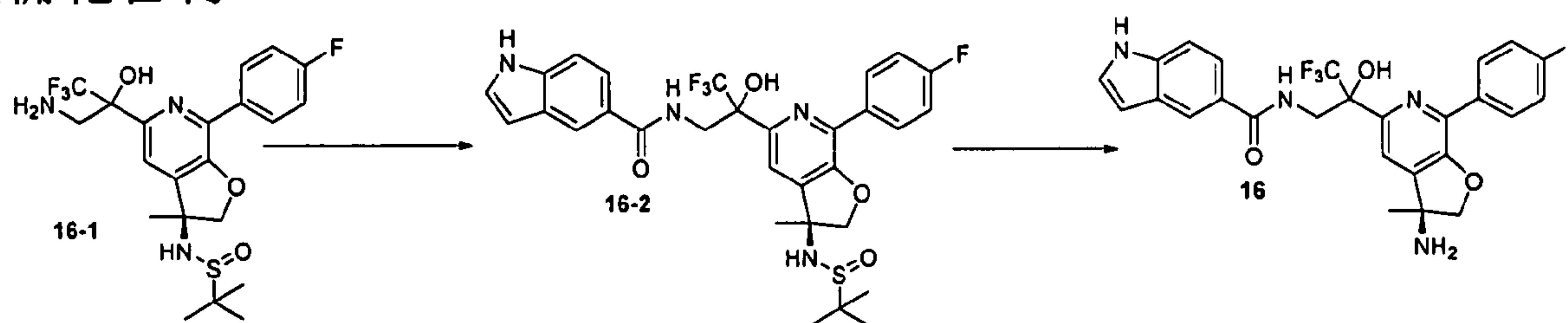
製備化合物111



在脫除保護基步驟期間在**51**之MeOH中使用HCl獲得化合物**111**作為副產物。LCMS：548.0 m/z [M+H]⁺。

實例93

製備化合物16

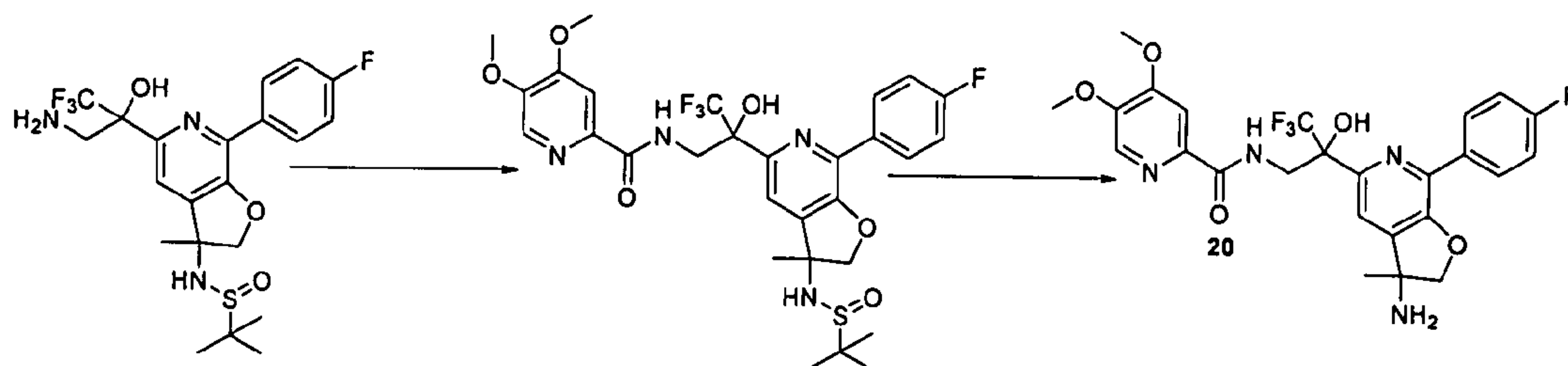


向**16-1** (40 mg, 0.084 mmol)、吲哚-5-乙酸(27 mg, 0.17 mmol)及HATU (67 mg, 0.18 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加三乙胺(35 μ L, 0.25 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時。藉由HPLC純化粗製反應產物，得到**16-2** (41 mg, 78%)。LC/MS：m/z 619.20 [M+H]⁺。

向**16-2** (41 mg, 0.066 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加含HCl之二噁烷(4 N, 0.2 mL), 且在室溫下攪拌反應物10分鐘。濃縮反應物, 且藉由HPLC純化粗產物, 得到**16** (35.4 mg, 95%)。LC/MS: m/z 515.15 $[M+H]^+$ 。

實例94

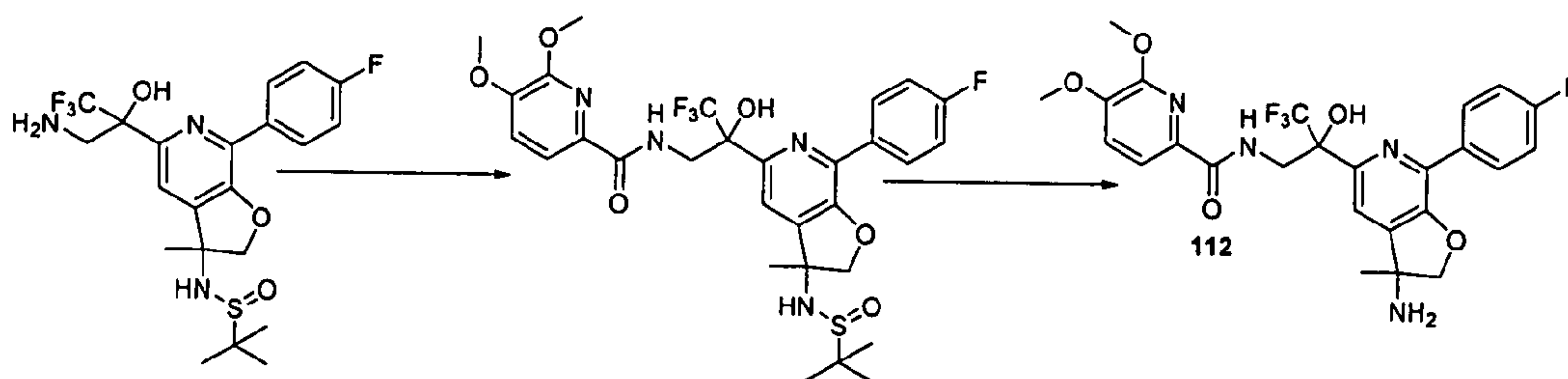
製備化合物20



以與**16**類似之方式, 藉由在偶合步驟中代入4,5-二甲氧基吡啶甲酸來製備化合物**20**。LC/MS: m/z 537.15 $[M+H]^+$ 。

實例95

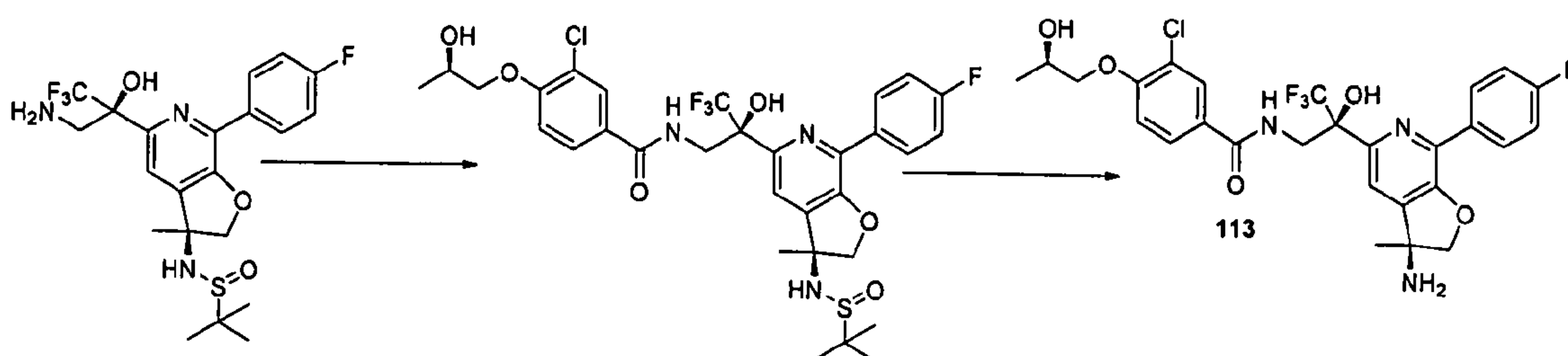
製備化合物112



以與**16**類似之方式, 藉由在偶合步驟中代入5,6-二甲氧基吡啶甲酸來製備化合物**112**。LC/MS: 537.15 $[M+H]^+$ 。

實例96

製備化合物113

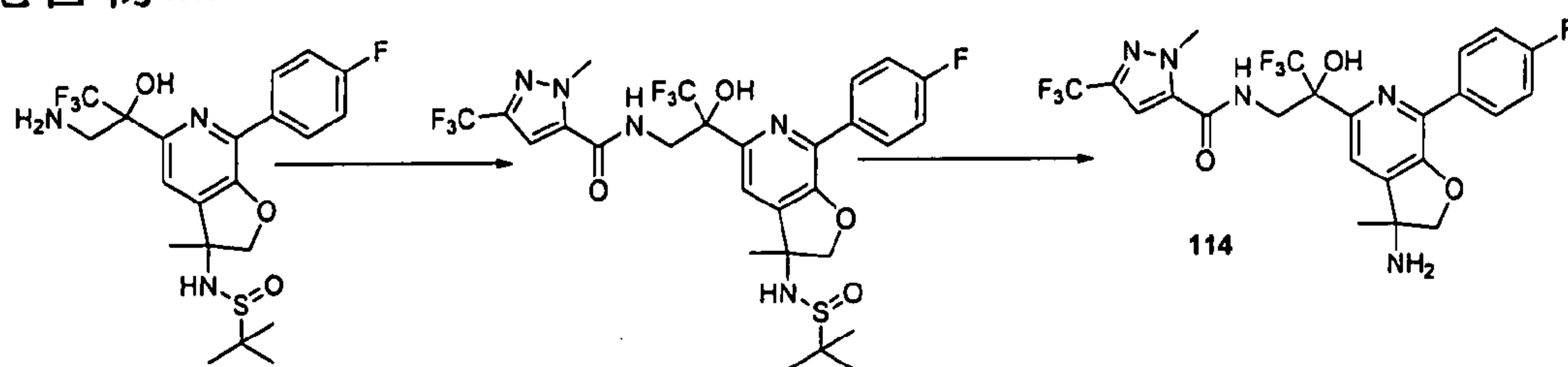


以與**16**類似之方式, 藉由在偶合步驟中代入(R)-3-氯-4-(2-羟基丙

氧基)苯甲酸來製備化合物**113**。LC/MS：m/z 583.95 [M+H]⁺。

實例97

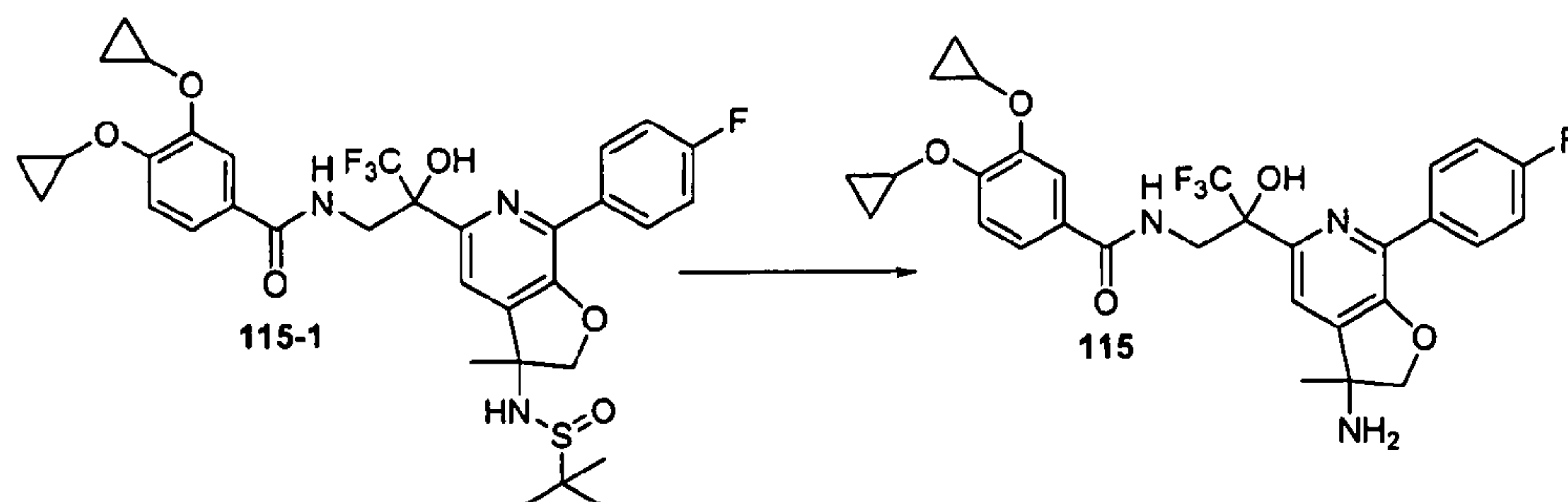
製備化合物114



以與**16**類似之方式，藉由在偶合步驟中代入1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸來製備化合物**114**。LC/MS：m/z 548.15 [M+H]⁺。

實例98

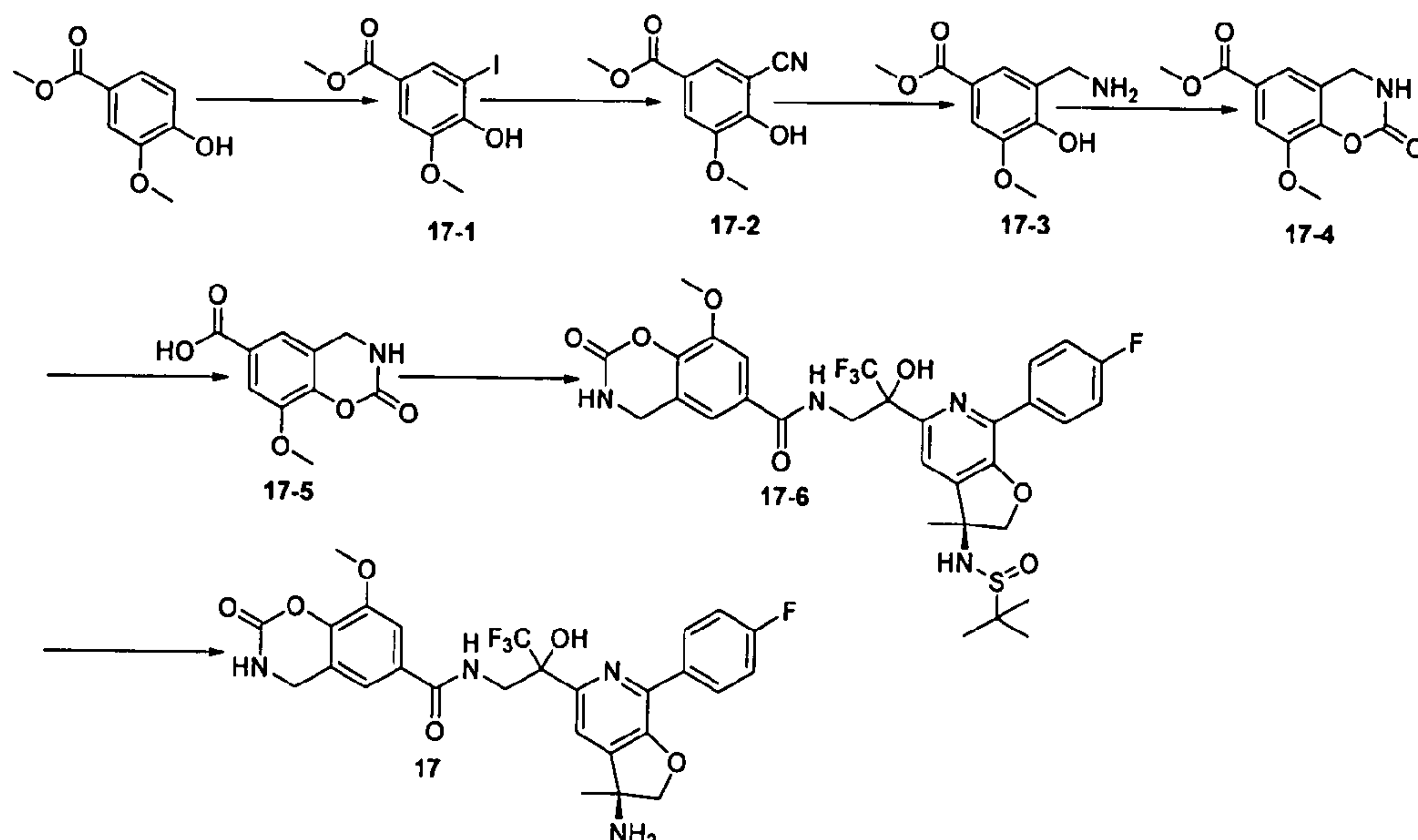
製備化合物115



藉由以與**16**類似之方式脫除**115-1** (**25**之合成中之中間物)之保護基來製備化合物**115**。LC/MS：m/z 558.05 [M+H]⁺。

實例99

製備化合物17



向香草酸甲酯(1.0 g, 5.5 mmol)於三氟乙酸(10 mL)中之溶液中逐份添加N-碘丁二醯亞胺(1.2 g, 5.5 mmol)。藉由LC/MS監測反應且3小時後判定反應完成。濃縮反應物以移除TFA，隨後用EA稀釋。將有機層用硫代硫酸鈉及鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到**17-1** (0.50 g, 29%)。LC/MS: m/z 308.95 $[M+H]^+$ 。

向**17-1** (0.33 g, 1.0 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加氰化銅(250 mg, 3.0 mmol)及氰化鈉(50 mg, 1.0 mmol)。將反應物用氫氣沖洗且在100°C下加熱5小時。將混合物用EA稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由層析(己烷:EA)純化粗產物，得到**17-2** (46 mg, 22%)。LC/MS: m/z 206.10 $[M-H]^-$ 。

經10% Pd/C (40 mg)還原化合物**17-2** (46 mg, 0.22 mmol)，持續2小時。藉由過濾移除催化劑，且濃縮產物。**17-3**不經進一步純化即使用。LC/MS: m/z 212.15 $[M+H]^+$ 。

向**17-3** (50 mg, 0.298 mmol)及三乙胺(0.11 mL, 0.83 mmol)於DMF中之溶液中添加羰基二咪唑(50 mg, 0.33 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。將混合物用EA稀釋且用1 M HCl及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化產物，得到**17-4** (12 mg, 17%)。

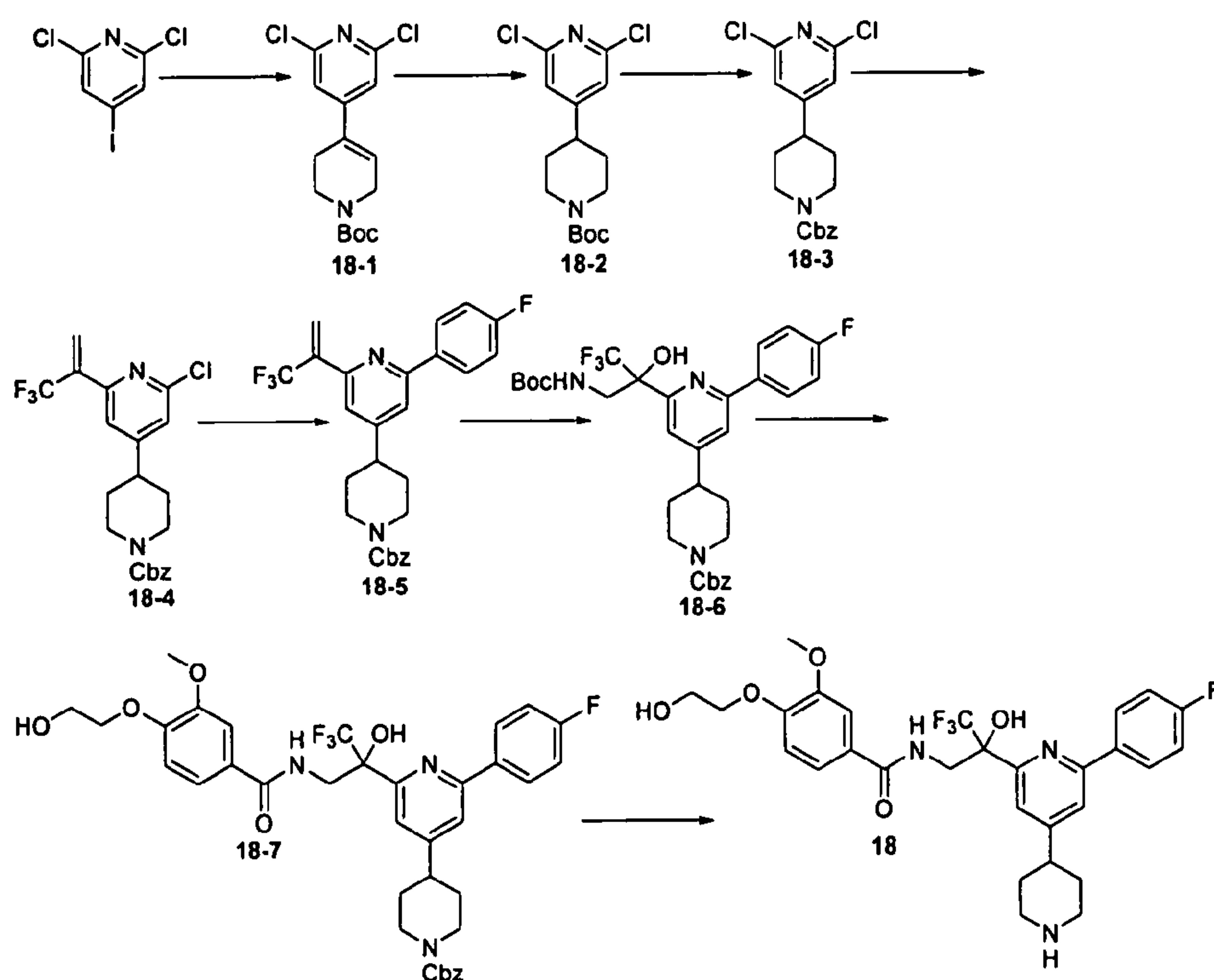
LC/MS : m/z 238.05 $[M+H]^+$ 。

向**17-4** (12 mg, 0.051 mmol)於4 N HCl/二噁烷(0.5 mL)中之溶液中添加濃HCl (0.5 mL)，且在100℃下加熱反應物1小時。濃縮混合物，且粗製**17-5**不經純化即使用。LC/MS : m/z 221.75 $[M-H]^-$ 。

使用用於製備**16**之類似方法製備化合物**17-6**及**17**。**17-6** : LC/MS : m/z 681.20 $[M+H]^+$ 。**17** : LC/MS : m/z 515.15 $[M+H]^+$ 。

實例100

製備化合物18



向2,6-二氯-4-碘吡啶(2.0 g, 7.3 mmol)、1-Boc-1,2,5,6-四氫吡啶-4-酮酸頻哪醇酯(2.1 g, 7.3 mmol)及碳酸銨(7.1 g, 22 mmol)於二甲氧基乙烷(10 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (0.27 g, 0.37 mmol)。將反應物用氫氣沖洗且在微波照射下在110℃下加熱1小時。將反應物用EA稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化**18-1** (1.62 g, 67%)。LC/MS : m/z 329.05 $[M+H]^+$ 。

在H₂氛圍下，用PtO₂ (0.16 g)處理**18-1** (1.62 g, 4.9 mmol) 1小

時。藉由過濾移除催化劑，且**18-2** (1.46 g, 90%)不經進一步純化即使用。LC/MS: m/z 331.10 $[M+H]^+$ 。

向**18-2** (1.46 g, 4.4 mmol)中添加4 N HCl/二噁烷(10 mL)，且攪拌反應物1小時。將反應物濃縮且緊接著再懸浮於二氯甲烷中。添加氯甲酸苯甲酯(0.75 mL, 5.3 mmol)及三乙胺(1.5 mL, 11 mmol)，且在室溫下攪拌反應物1小時。將反應物用1 N HCl及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化產物，得到**18-3** (0.84 g, 52%)。LC/MS: m/z 365.05 $[M+H]^+$ 。

向**18-3** (0.84 g, 2.3 mmol)、1-(三氟甲基)乙烯基酮酸己二醇酯(0.51 g, 2.3 mmol)及碳酸鉍(2.2 g, 6.9 mmol)於二甲氧基乙烷(6 mL)及水(0.6 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (84 mg, 0.11 mmol)。將反應物用氬氣沖洗且在微波照射下在110°C下加熱30分鐘。反應逐漸完成且如上所述針對**18-1**進行純化，得到**18-4** (0.266 g, 27%)。LC/MS: m/z 425.10 $[M+H]^+$ 。

向**18-4** (0.266 g, 0.63 mmol)、4-氟苯基酮酸(88 mg, 0.63 mmol)及碳酸鉍(0.61 g, 1.9 mmol)於二甲氧基乙烷(2 mL)及水(0.2 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (23 mg, 0.031 mmol)。將反應物用氬氣沖洗且在微波照射下在110°C下加熱90分鐘。反應逐漸完成且如上所述針對**18-1**進行純化，得到**18-5** (0.27 g, 88%)。LC/MS: m/z 485.15 $[M+H]^+$ 。

向**18-5** (0.27 g, 0.56 mmol)及甲苯磺醯基氧基胺基甲酸第三丁酯(0.30 g, 1.1 mmol)於第三丁醇(2 mL)及水(0.6 mL)中之溶液中添加鉞酸鉀(41 mg, 0.11 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。將粗製混合物直接應用於急驟管柱且用己烷:EA溶離**18-6** (45 mg, 13%)。LC/MS: m/z 618.30 $[M+H]^+$ 。

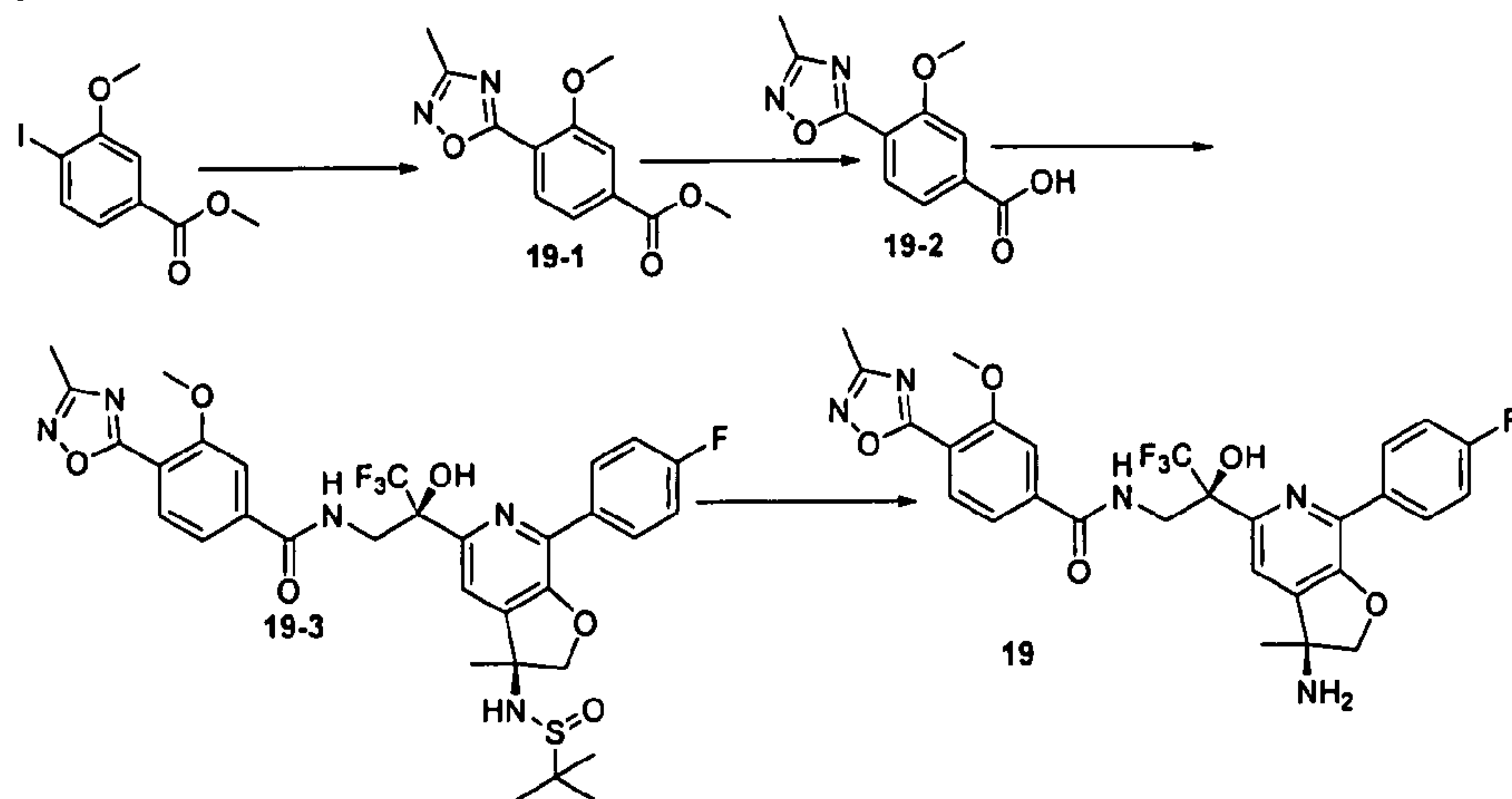
以與**16-2**類似之方式製備化合物**18-7**。LC/MS: m/z 712.25

$[M+H]^+$ 。

使化合物**18-7** (17 mg)於EtOH (5 mL)中經10% Pd/C (5 mg)氫化1小時。藉由過濾移除催化劑，且藉由HPLC純化產物，得到**18** (5.7 mg)。LC/MS：m/z 578.02 $[M+H]^+$ 。

實例101

製備化合物19



向4-碘-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1.0 g, 3.4 mmol)、(Z)-N'-羥基乙脒(0.7 g, 10 mmol)及三甲胺(0.95 mL, 6.8 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加PdCl₂(PPh₃)₂ (0.12 g, 0.17 mmol)。用氫氣沖洗反應物，隨後使一氧化碳鼓泡通過溶液，持續5分鐘。將反應物在一氧化碳氛圍下加熱回流隔夜。將反應物用EA稀釋且用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化**19-1** (60 mg, 7%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 8.07 (d, J = 8.8, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

向**19-1** (60 mg, 0.24 mmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(2 N, 1 mL)，且在室溫下攪拌混合物2小時。用2 N HCl酸化反應物。將產物用EA萃取，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到**19-2** (42 mg, 75%)。LC/MS：m/z 235.10 $[M+H]^+$ 。

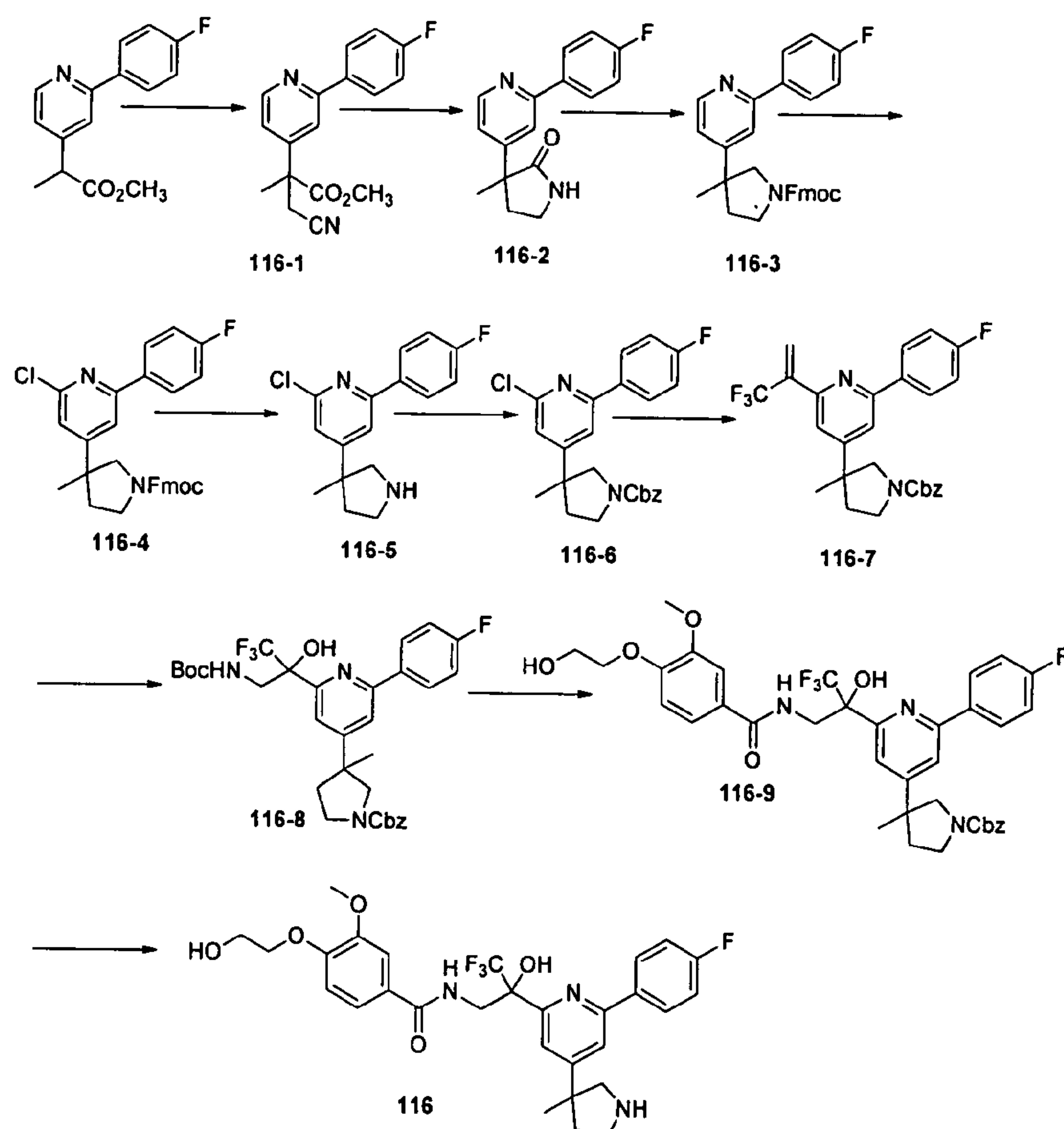
以與**16-2**類似之方式製備化合物**19-3**。LC/MS：m/z 692.20

$[M+H]^+$ 。

以與**16**類似之方式製備化合物**19**。LC/MS： m/z 588.15 $[M+H]^+$ 。

實例102

製備化合物116



在 -78°C 下，向2-(2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)丙酸甲酯(320 mg，1.234 mmol)於THF (4.6 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加LiHMDS於THF (1.87 mL，1.85 mmol)中之溶液。在 -78°C 下攪拌混合物30分鐘，隨後添加溴乙腈(178 mg，1.48 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液。在 -78°C 下攪拌混合物1小時，隨後將混合物升溫至室溫，持續1小時。將反應物用水淬滅且用EtOAc稀釋。隨後用EtOAc進行正常水性處理。經由矽膠管柱純化粗產物，得到呈無色油狀之**116-1** (150 mg)；LC/MS： m/z 299.10 $[M+H]^+$ 。

使化合物**116-1** (1.13 g，3.8 mmol)在50 psi下於EtOH (20 mL)及1

N HCl (1 mL)中經PtO₂ (200 mg)氫化4小時。藉由過濾移除催化劑，且將反應物濃縮至5 mL。添加飽和碳酸氫鈉直至反應物呈鹼性，且將混合物加熱回流1小時。將混合物用EA稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(EA)純化**116-2** (0.30 g, 26%)。

向**116-2** (0.30 g, 0.99 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(2 mL, 2.0 mmol)，且將溶液加熱回流1小時。將反應物冷卻至室溫且用Na₂SO₄·10H₂O淬滅。藉由過濾移除固體，且用EA洗滌。將濾液濃縮且即刻使用。將來自步驟1之粗製胺溶解於二氯甲烷中。向此攪拌混合物中添加DIEA (0.52 mL, 3.0 mmol)及9-萸基甲基氯甲酸酯(0.51 g, 1.9 mmol)。在室溫下攪拌溶液3小時。將反應混合物用EA稀釋，用1 N HCl及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析純化**116-3** (0.30 g, 64%)。LC/MS: m/z 479.20 [M+H]⁺。

向**116-3** (0.30 g, 0.63 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加間-氯過苯甲酸(0.30 g, 1.1 mmol)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。將反應物用EA稀釋且用碳酸鈉及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。將粗製N-氧化物即刻溶解於POCl₃ (10 mL)中且在60°C下加熱4小時。藉由蒸發移除溶劑，且將殘餘物溶解於EA中。將有機層用NaHCO₃及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化**116-4** (0.16g, 49%)。LC/MS: m/z 513.15 [M+H]⁺。

向**116-4** (0.16 g, 0.31 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加哌啶(0.2 mL)，且在室溫下攪拌混合物10分鐘。藉由HPLC純化**116-5** (0.064 g, 71%)。LC/MS: m/z 291.10[M+H]⁺。

向**116-5** (64 mg, 0.22 mmol)及DIEA (0.11 mL, 0.66 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯甲酯(0.047 mL, 0.33 mmol)，且在室溫下攪拌溶液1小時。將反應物用EA稀釋，用1 N HCl、碳酸氫鹽及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化**116-6**

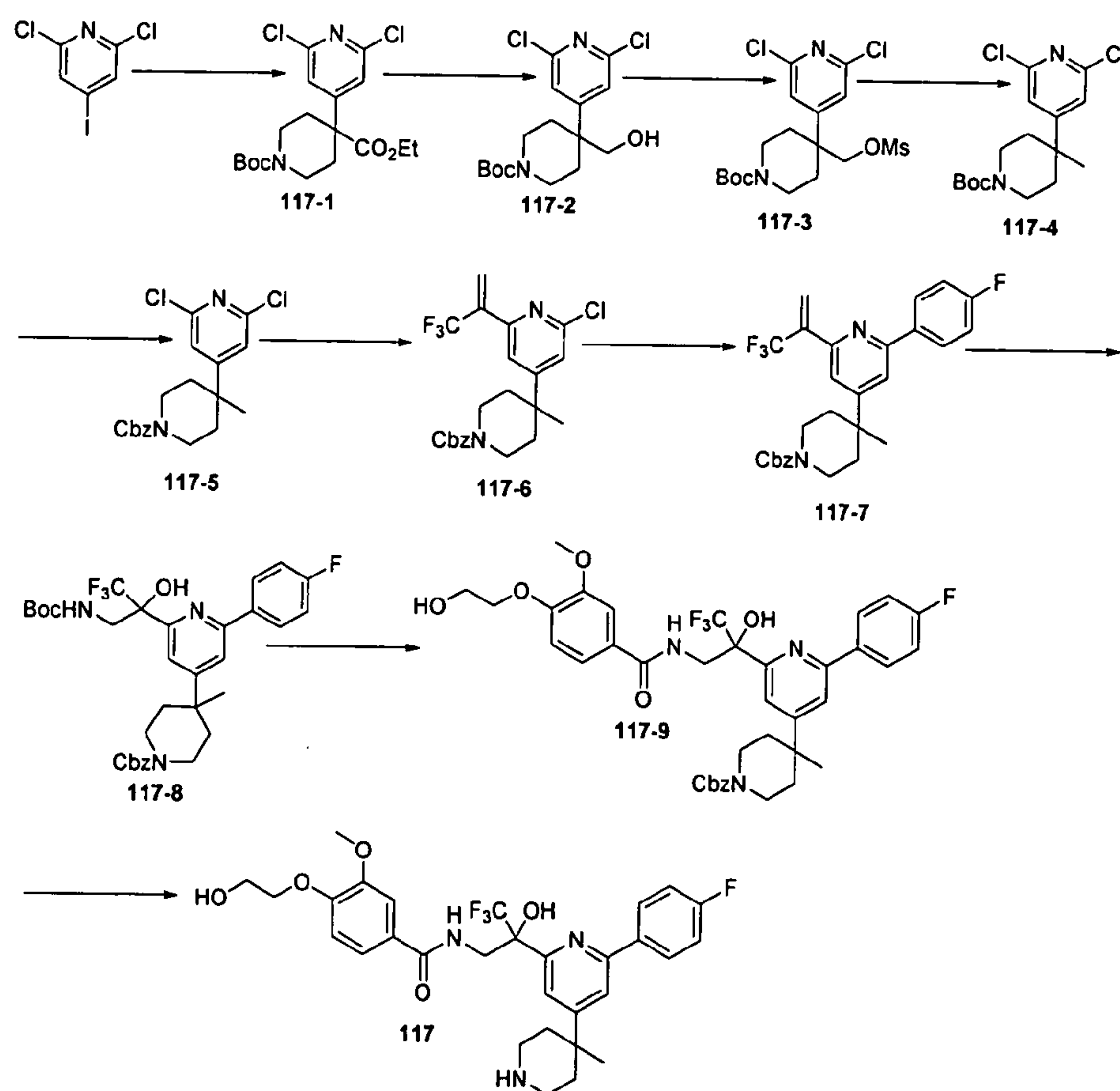
(53 mg, 55%)。LC/MS : m/z 425.10 $[M+H]^+$ 。

以與 **18-4** 類似之方式製備化合物 **116-7**。LC/MS : m/z 485.15 $[M+H]^+$ 。以與 **18-6** 類似之方式製備化合物 **116-8**。LC/MS : m/z 618.25 $[M+H]^+$ 。以與 **18-7** 類似之方式製備化合物 **116-9**。LC/MS : m/z 712.25 $[M+H]^+$ 。

以與 **18** 類似之方式製備化合物 **116**。LC/MS : m/z 578.25 $[M+H]^+$ 。

實例103

製備化合物117



在 0°C 下，向哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(2.0 g, 7.8 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加NaHMDS (10.0 mL, 10 mmol)。使混合物在 0°C 下攪拌30分鐘。在 0°C 下，向2,6-二氯-4-碘吡啶(2.0 g, 7.8 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加陰離子，且攪拌反應物1.5小

時。將反應物用1 N HCl淬滅且用EA萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化**117-1** (1.21 g, 41%)。LC/MS: m/z 425.10 [M+Na]⁺。

在室溫下，向**117-1** (0.76 g, 1.9 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.36 g, 9.4 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物略微濃縮且用EA稀釋。將有機層用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化**117-2** (0.59 g, 84%)。LC/MS: m/z 380.05 [M+Na]⁺。

在0℃下，向**117-2** (0.59 g, 1.6 mmol)及DIEA (0.56 mL, 3.2 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之溶液中添加甲磺醯氯(0.18 mL, 2.3 mmol)。在0℃下攪拌混合物45分鐘。將混合物用CH₂Cl₂稀釋且用1 N HCl及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化**117-3** (0.498 g, 58%)。LC/MS: m/z 461.10 [M+Na]⁺。

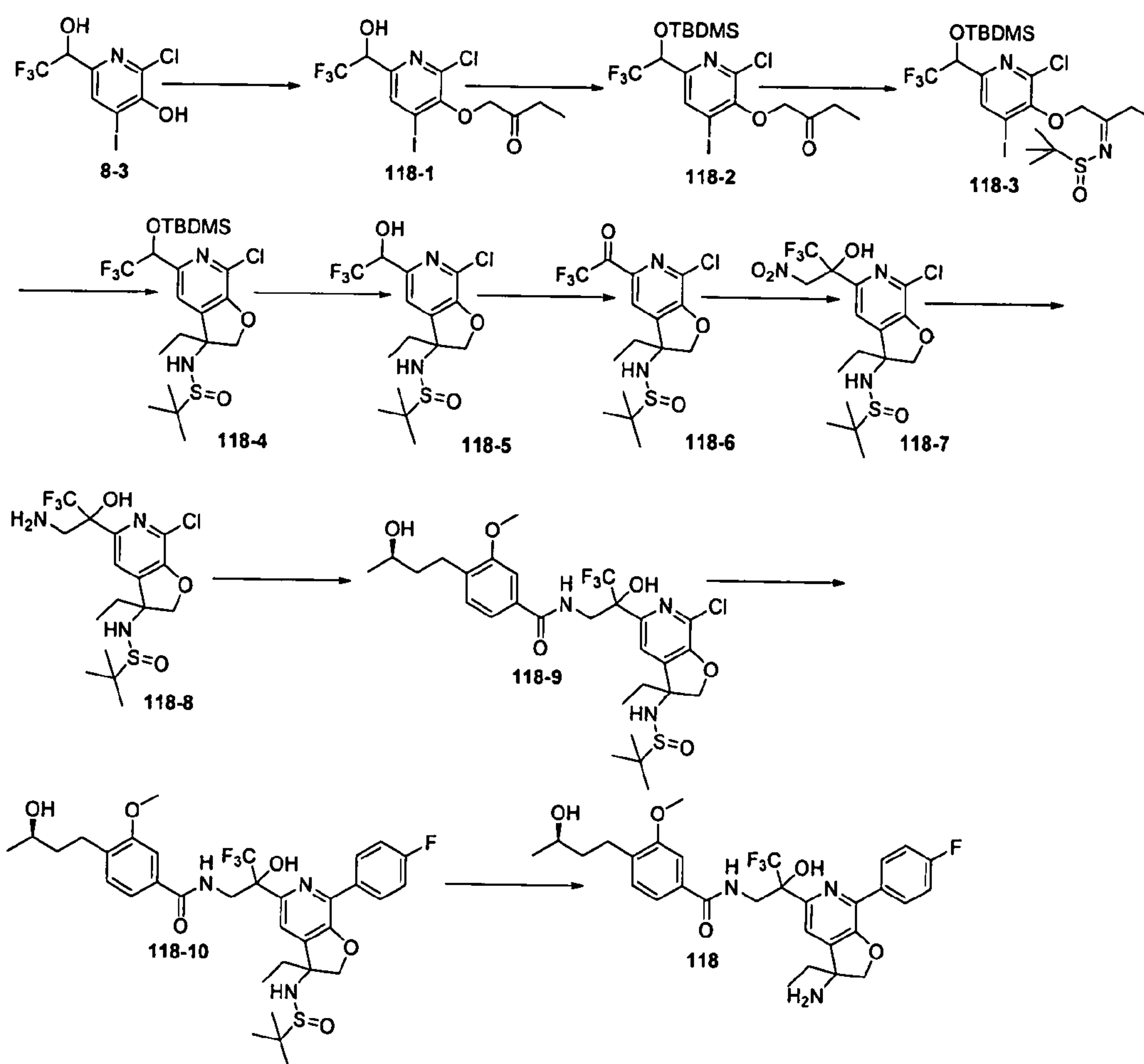
向**117-3** (0.435 g, 0.92 mmol)及碘化鈉(0.69 g, 4.6 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加Zn (0.89 g, 14 mmol)，且在110℃下攪拌混合物隔夜。將混合物用EA稀釋且用水及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化**117-4** (0.165 g, 52%)。LC/MS: m/z 366.95 [M+Na]⁺。

以與**18-3**類似之方式製備化合物**117-5**。LC/MS: m/z 378.95 [M+H]⁺。以與**18-4**類似之方式製備化合物**117-6**。LC/MS: m/z 438.95 [M+H]⁺。以與**18-5**類似之方式製備化合物**117-7**。LC/MS: m/z 499.00 [M+H]⁺。以與**18-6**類似之方式製備化合物**117-8**。LC/MS: m/z 632.10 [M+H]⁺。以與**18-7**類似之方式製備化合物**117-9**。LC/MS: m/z 726.15 [M+H]⁺。

以與**18**類似之方式製備化合物**117**。LC/MS: m/z 529.15 [M+H]⁺。

實例104

製備化合物118



以與 **8-4** 類似之方式，自 **8-3** 製備化合物 **118-1**。LC/MS：m/z 423.75 $[M+H]^+$ 。

向 **118-1** (1.7 g, 4.0 mmol) 及咪唑 (0.82 g, 8.0 mmol) 於 DMF (8 mL) 中之溶液中添加第三丁基二甲基矽烷基氯 (1.2 g, 8.0 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 8 小時。將混合物用 EA 稀釋且用水及鹽水洗滌。藉由過濾移除溶劑，且藉由急驟層析 (己烷:EA) 純化 **118-2** (1.53 g, 70%)。LC/MS：m/z 537.90。

以與 **8-5** 類似之方式製備化合物 **118-3**。LC/MS：m/z 640.90 $[M+H]^+$ 。以與 **8-6** 類似之方式製備化合物 **118-4**。LC/MS：m/z 515.00 $[M+H]^+$ 。

向**118-4** (0.76 g, 1.48 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加氟化四丁基銨(1.6 mL, 1.6 mmol), 且在室溫下攪拌溶液1小時。濃縮混合物, 且藉由急驟層析純化**118-5** (0.52 g, 80%)。LC/MS: m/z 400.95 [M+H]⁺。

以與**8-7**類似之方式製備化合物**118-6**。LC/MS: m/z 398.95 [M+H]⁺。

向**118-6** (90.44 g, 1.1 mmol)於硝基甲烷(4 mL)中之溶液中逐滴添加三乙胺(0.18 mL, 1.3 mmol), 且在室溫下攪拌溶液1小時。將粗物質直接裝載至急驟管柱上且溶離(己烷:EA)出**118-7** (0.47 g, 91%)。LC/MS: m/z 459.95 [M+H]⁺。

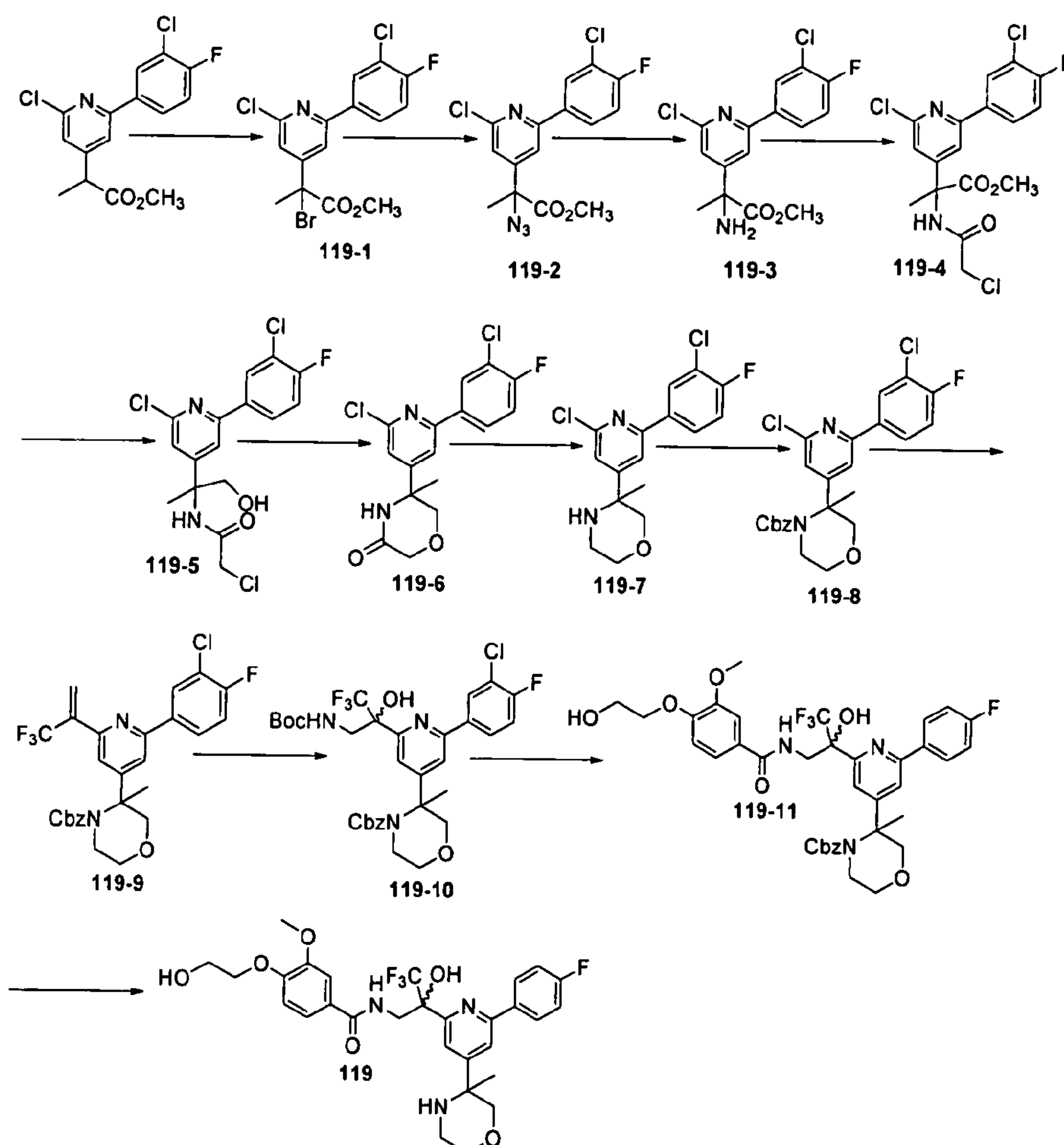
在0°C下, 向**118-7** (0.47 g, 1.0 mmol)及NiCl₂ (0.24 g, 1.0 mmol)於MeOH (7 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.46 g, 12 mmol)。在0°C下攪拌混合物30分鐘。將反應物用碳酸氫鈉淬滅且用EA萃取。**118-8**不經進一步純化即使用。LC/MS: m/z 429.95 [M+H]⁺。

以與**16-2**類似之方式製備化合物**118-9**。LC/MS: m/z 638.00 [M+H]⁺。以與**18-5**類似之方式製備化合物**118-10**。LC/MS: m/z 698.10 [M+H]⁺。

以與**8**類似之方式製備化合物**118**。LC/MS: m/z 594.10 [M+H]⁺。

實例105

製備化合物119



向2-(2-氯-6-(3-氯-4-氟苯基)吡啶-4-基)丙酸甲酯(0.213 mg, 0.76 mmol)於乙酸(1 mL)中之溶液中添加溴(42 μ L, 0.84 mmol), 且在100 $^{\circ}$ C下加熱溶液1小時。移除溶劑, 且濃縮混合物。隨後將混合物用EA稀釋, 用Na₂S₂O₃、NaHCO₃及鹽水洗滌。藉由急驟層析(EA:己烷)純化**119-1** (0.224 g, 72%)。LC/MS: m/z 407.80 [M+H]⁺。

向**119-1** (0.224 g, 0.69 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(5當量), 且在60 $^{\circ}$ C下加熱混合物5小時。將混合物用EA稀釋, 用鹽水洗滌, 乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化**119-2** (0.32 g)。LC/MS: m/z 414.80 [M+H]⁺。

使化合物**119-2** (0.32 g, 0.87)於EtOH中經10% Pd/C (30 mg)氫化1小時。藉由過濾移除催化劑, 且**119-3**不經進一步純化即使用。LC/MS: m/z 342.85 [M+H]⁺。

在0℃下，向**119-3** (0.27 g, 0.78 mmol)及DIEA (0.20 mL, 1.2 mmol)於CH₂Cl₂中之溶液中添加氯乙醯氯(68 µL, 8.9 mmol)。在0℃下攪拌混合物1小時。將混合物用EA稀釋，用1 N HCl及鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到**119-4**。LC/MS：m/z 419.80 [M+H]⁺。

在室溫下，使化合物**119-4**於MeOH中經硼氫化鈉還原1小時。將反應物用1 N HCl淬滅且用EA萃取。藉由急驟層析(EA)純化粗產物，得到**119-5**。LC/MS：m/z 392.75 [M+H]⁺。

向**119-5**於THF (1 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(10 mg)，且在室溫下攪拌混合物1小時。將反應物用1 N HCl淬滅且用EA萃取。藉由急驟層析(己烷:EA)純化產物，得到**119-6** (30 mg)。LC/MS：m/z 354.90 [M+H]⁺。

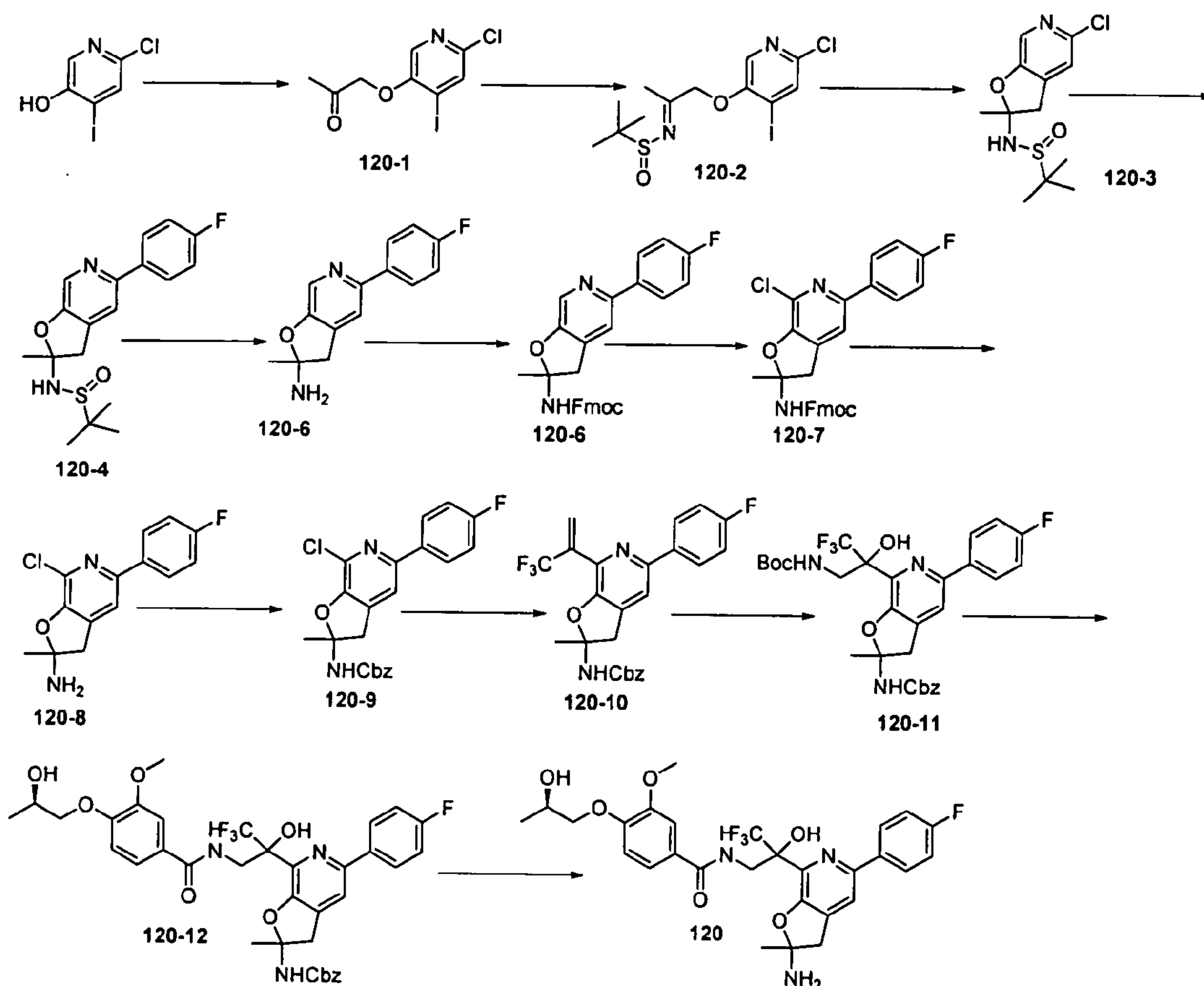
向**119-6** (30 mg, 0.088 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加硼烷-二甲硫(10 µL, 0.006 mmol)，且將混合物加熱回流30分鐘。將反應物冷卻至室溫且用MeOH及3滴濃HCl淬滅。將混合物加熱回流1.5小時，以使硼酸酯複合物分解。濃縮反應物以移除溶劑，且**119-7**不經進一步純化即使用。LC/MS：m/z 342.85 [M+H]⁺。

以與**18-3**類似之方式製備化合物**119-8**。LC/MS：m/z 474.95 [M+H]⁺。以與**18-4**類似之方式製備化合物**119-9**。LC/MS：m/z 535.00 [M+H]⁺。以與**18-6**類似之方式製備化合物**119-10**。LC/MS：m/z 668.05 [M+H]⁺。以與**16-2**類似之方式製備化合物**119-11**。LC/MS：m/z 762.10 [M+H]⁺。

以與**18**類似之方式製備化合物**119**。LC/MS：m/z 594.05 [M+H]⁺。

實例106

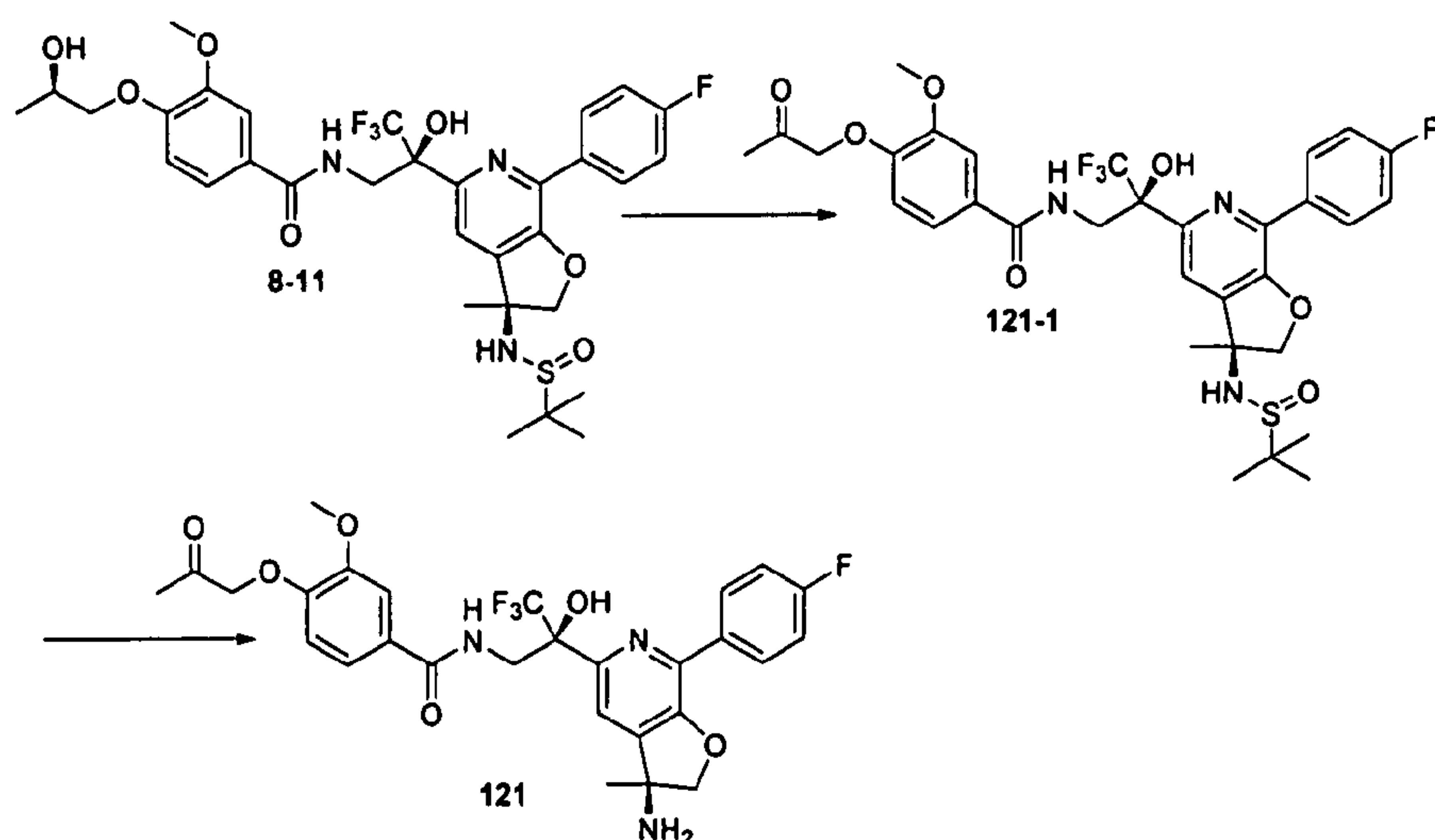
製備化合物120



以與 **8-4** 類似之方式製備化合物 **120-1**。LC/MS：m/z 255.85 [M+H]⁺。以與 **8-5** 類似之方式製備化合物 **120-2**。LC/MS：m/z 414.80 [M+H]⁺。以與 **8-6** 類似之方式製備化合物 **120-3**。LC/MS：m/z 288.95 [M+H]⁺。以與 **18-5** 類似之方式製備化合物 **120-4**。LC/MS：m/z 349.00 [M+H]⁺。以與 **16** 類似之方式製備化合物 **120-5**。以與 **116-3** 類似之方式製備化合物 **120-6**。LC/MS：m/z 467.05 [M+H]⁺。以與 **116-4** 類似之方式製備化合物 **120-7**。LC/MS：m/z [M+Na]⁺ 523.00。以與 **116-5** 類似之方式製備化合物 **120-8**。LC/MS：m/z 266.05 [M+H]⁺。以與 **116-6** 類似之方式製備化合物 **120-9**。LC/MS：m/z 412.95 [M+H]⁺。以與 **18-4** 類似之方式製備化合物 **120-10**。LC/MS：m/z 473.00 [M+H]⁺。以與 **18-6** 類似之方式製備化合物 **120-11**。LC/MS：m/z 507.00 [M+H]⁺。以與 **18-7** 類似之方式製備化合物 **120-12**。LC/MS：m/z 714.10 [M+H]⁺。以與 **18** 類似之方式製備化合物 **120**。LC/MS：m/z 580.05 [M+H]⁺。

實例107

製備化合物121

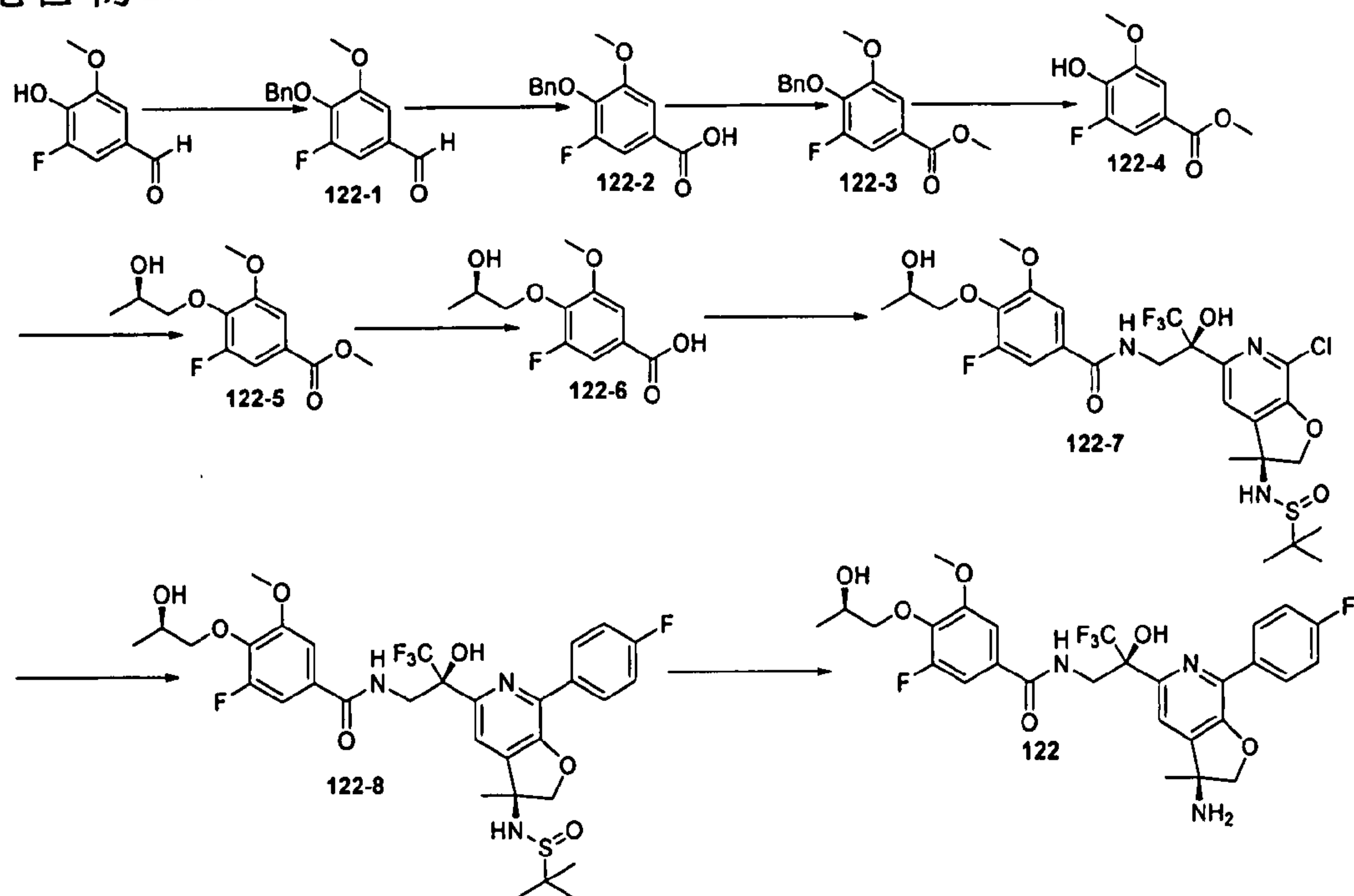


向**8-11** (32 mg, 0.047 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(25 mg, 0.061 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。將反應物用EA稀釋，用 Na_2CO_3 及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。**121-1**以粗物質形式用於下一反應中。LC/MS：m/z 682.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

以與**16**類似之方式脫除化合物**121-1**之保護基，得到**121**。LC/MS：m/z 578.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例108

製備化合物122



向3-氟-4-羥基-5-甲氧基苯甲醛(0.70 g, 4.12 mmol)及碳酸鉀(1.7 g, 12 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加苯甲基溴(0.64 mL, 5.4 mmol)。在室溫下攪拌溶液隔夜。將反應物用EA稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化**122-1** (0.37 g, 34%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.81 (d, J=1.2, 1H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。

向過錳酸鉀(0.29 g, 2.1 mmol)於水(2 mL)中之溶液中逐滴添加含化合物**122-1** (0.37 g, 1.4 mmol)之丙酮(2 mL)。在室溫下攪拌溶液1小時。將反應物用亞硫酸氫鈉飽和溶液淬滅且用HCl酸化。用EA萃取**122-2** (0.34 g, 86%)，且其不經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.45 (m, 4H), 7.24-7.34 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)。

在0°C下，向MeOH (15 mL)中逐滴添加乙醯氯(1.0 mL)。向此溶液添加至**122-2** (0.34 g, 1.2 mmol)中，且將混合物加熱回流隔夜。藉由蒸發移除溶劑且藉由急驟層析(己烷:EA)純化**122-3** (0.172 g, 42%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.44 (m, 7H), 5.17 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

使化合物**122-3** (0.172 g, 0.59 mmol)於乙醇(20 mL)中經10% Pd/C (25 mg)氫化1小時。藉由過濾移除催化劑，且濃縮反應物。**122-4** (0.104 g, 88%)不經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (dd, J = 16.1, 10.8, 1H), 7.36 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

向**122-4** (0.104 g, 0.52 mmol)及碳酸鉀(0.14 g, 1.0 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加(R)-環氧丙烷(0.18 mL, 2.6 mmol)。在80°C下加熱反應物隔夜。將反應物用EA稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化**122-5** (20 mg, 15%)。¹H NMR (400

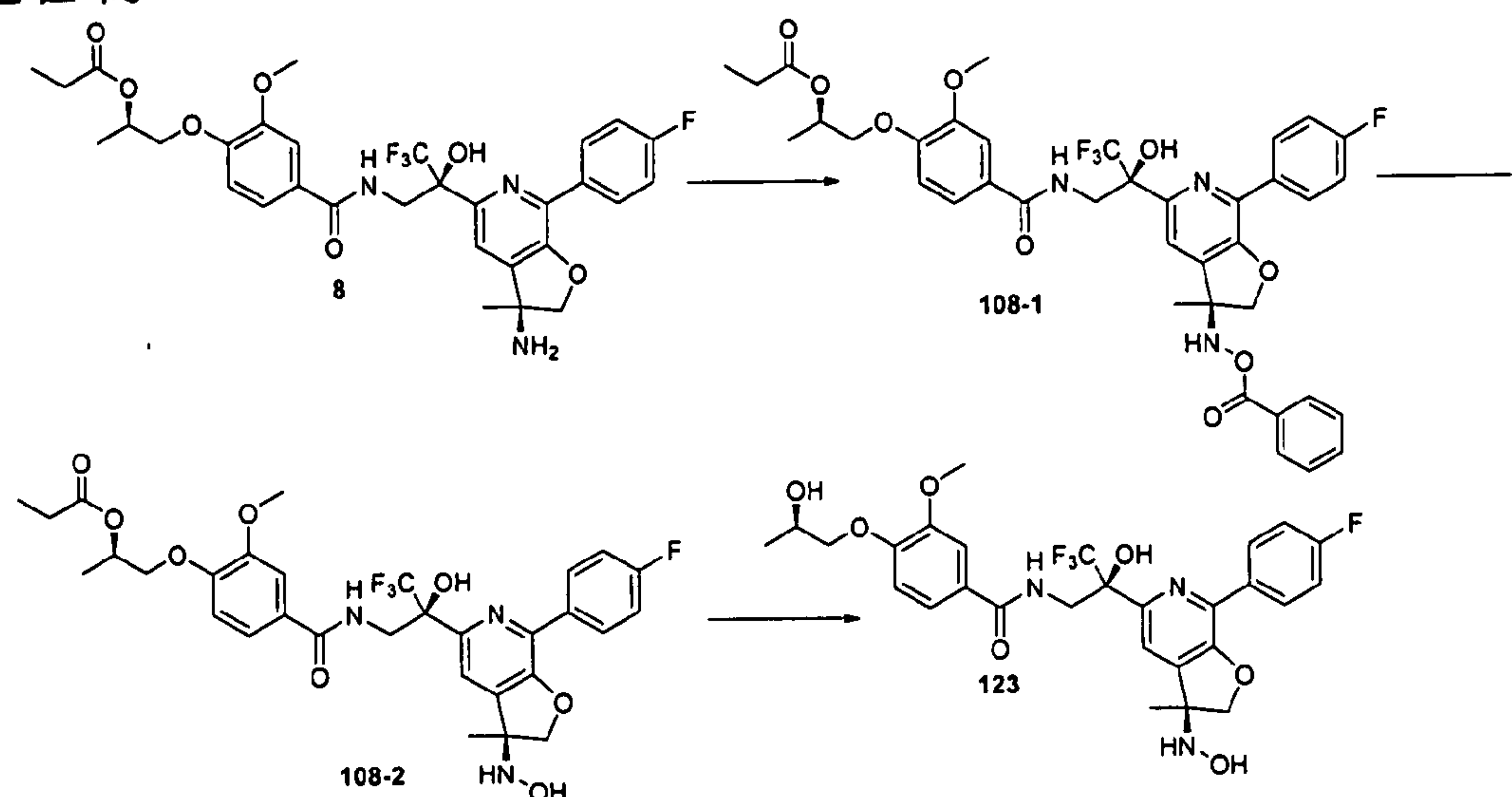
MHz, CDCl₃) : δ 7.24-7.44 (m, 2H), 4.20-4.21 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.76-3.86 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.0$, 3H)。

以與**19-2**類似之方式製備化合物**122-6**。以與**18-7**類似之方式製備化合物**122-7**。LC/MS : m/z 442.15 [M+H]⁺。以與**18-5**類似之方式製備化合物**122-8**。LC/MS : m/z 702.25 [M+H]⁺。

以與**16-2**類似之方式脫除化合物**122-8**之保護基，得到**122**。LC/MS : m/z 599.05 [M+H]⁺。

實例109

製備化合物123



向**8** (131 mg, 0.21 mmol)及K₂HPO₄ (0.25 g, 1.4 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加過氧化苯甲醯(0.25 g, 1.0 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。將反應物用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟層析(己烷:EA)純化**123-1** (0.15 g, 90%)。LC/MS : m/z 756.25 [M+H]⁺。

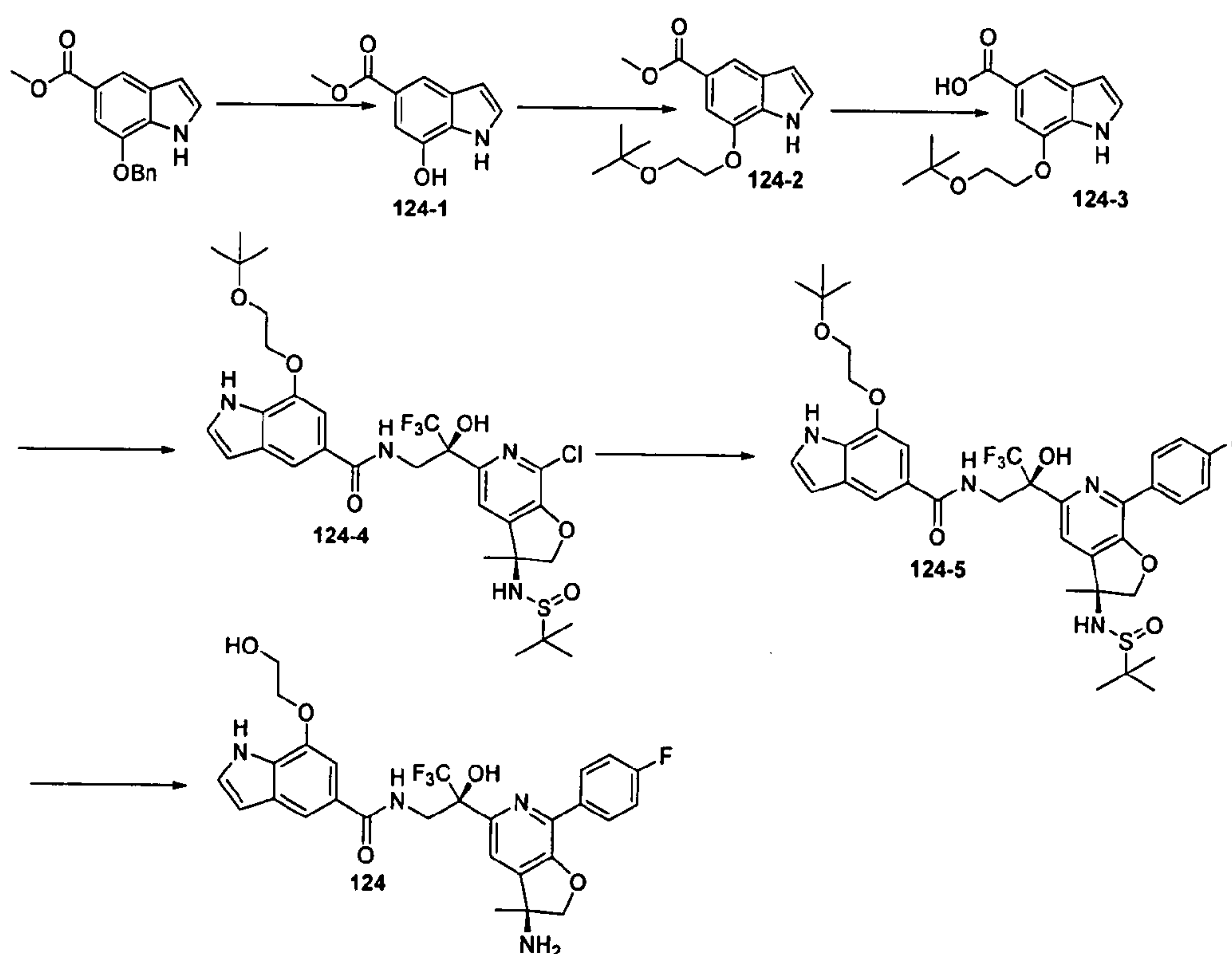
向**123-1** (250 mg, 0.32 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中添加水合肼(0.5 mL)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應物用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。**123-2**不經純化即使用。LC/MS : m/z

652.25 $[M+H]^+$ 。

向**123-2** (57 mg, 0.088 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加2 N HCl (0.1 mL)及濃HCl (3滴)。在50℃下加熱反應物20分鐘。將反應物用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由HPLC純化最終產物，得到**123** (7 mg, 16%)。LC/MS: m/z 596.25 $[M+H]^+$ 。

實例110

製備化合物124



使7-(苯甲氧基)-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(0.22 g)於EtOH中經10% Pd/C (30 mg)氫化2小時。藉由過濾移除催化劑，且濃縮混合物，得到**124-1** (0.13 g, 92%)，其不經進一步純化即使用。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.54 (br. s, 1H), 8.03 (d, $J = 0.8$, 1H), 7.37 (d, $J = 0.8$, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 6.61 - 6.62 (m, 1H), 3.92 (s, 3H)。

向**109-1** (47 mg, 0.25 mmol)、2-(第三丁氧基)乙醇(44 mg, 0.27 mmol)及三苯基膦(71 mg, 0.27 mmol)之溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(53 μL , 0.27 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時。濃縮反應

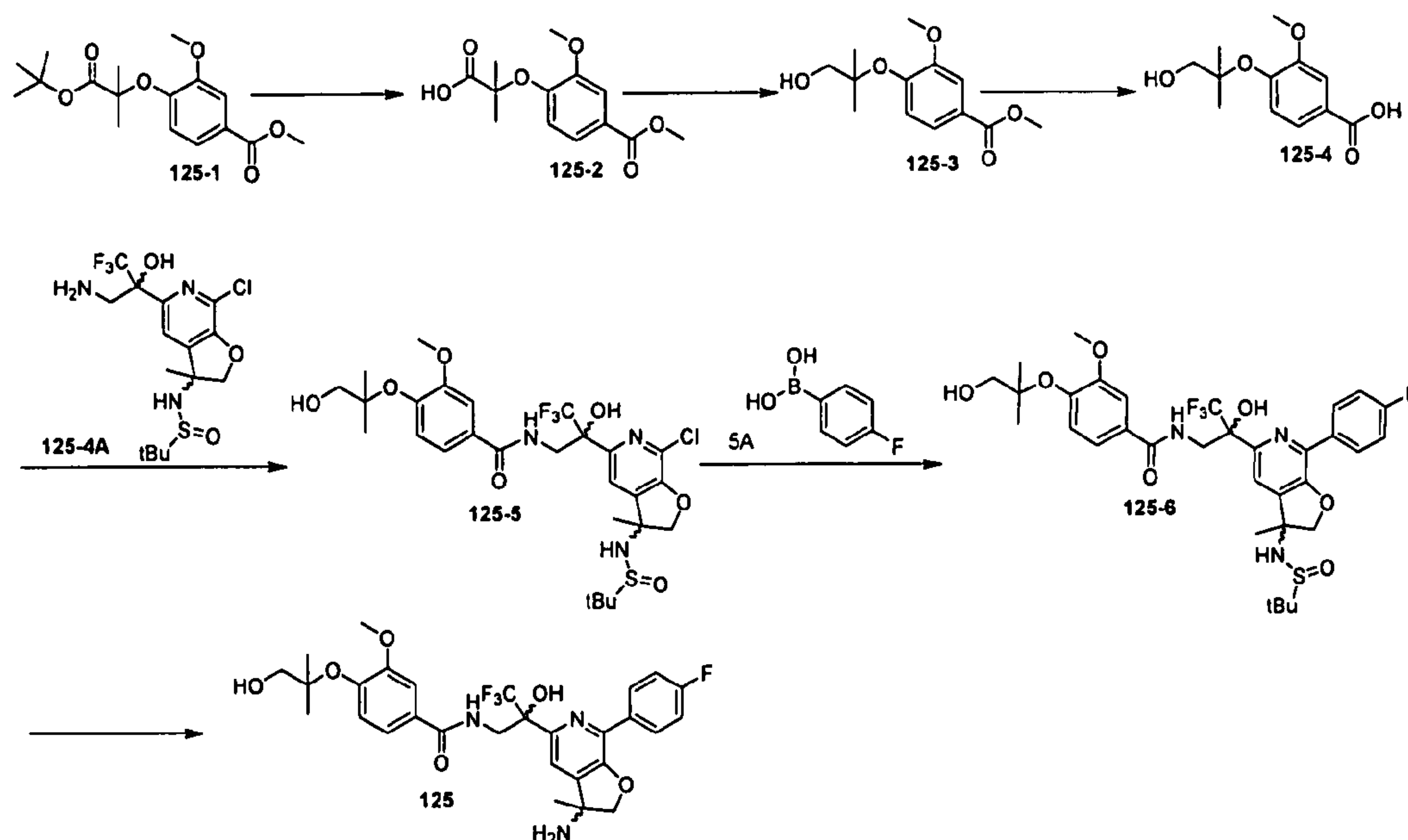
物且藉由急驟層析(己烷/乙酸乙酯)純化產物**124-2** (50 mg, 68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.31 (br. s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19-7.20 (m, 1H), 6.58-6.59 (m, 1H), 5.28 (t, J = 5.2, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (t, J = 5.2, 2H), 1.26 (s, 9H)。

以與**19-2**類似之方式製備化合物**124-3**。以與**18-7**類似之方式製備化合物**124-4**。LC/MS : m/z 675.20 [M+H]⁺。以與**18-5**類似之方式製備化合物**124-5**。LC/MS : m/z 735.30[M+H]⁺。

以與**16**類似之方式製備化合物**124**。LC/MS : m/z 575.00[M+H]⁺。

實例111

製備化合物125

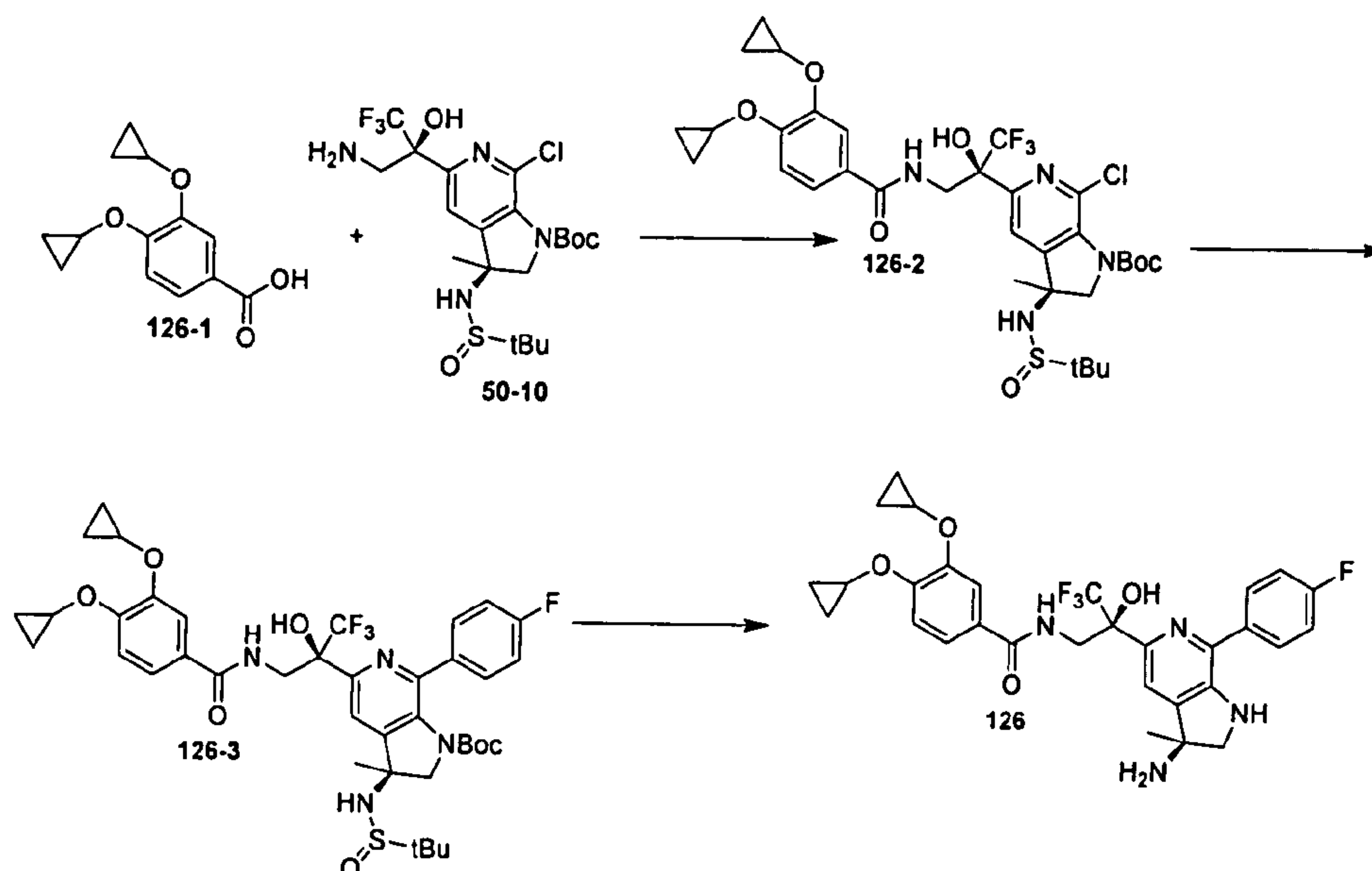


使用類似於WO 2010/71813 A1中所提供之方法的方法製備化合物**125-1**，且使用類似於WO 2015/26792 A1中所提供之方法的方法製備化合物**125-4A**。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，使用**125-1**製備化合物**125** (5 mg, 白色固體)。MS : m/z 594.0 [M+H]⁺。

實例112

製備化合物126

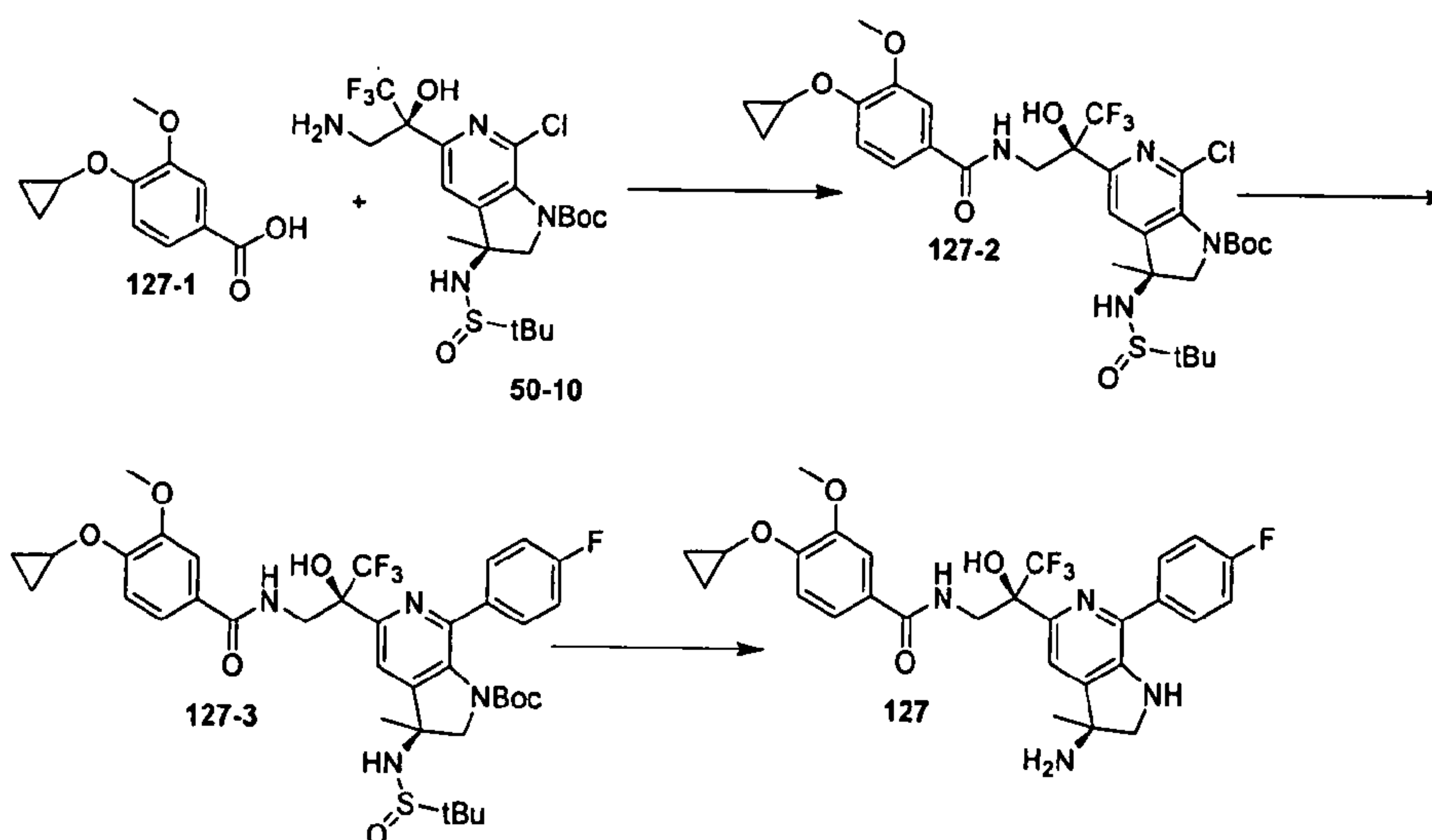


使用如在製備**25**中所述，製備化合物**126-1**。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，使用**126-1**及**50-10**製備化合物**126** (11 mg，淺黃色固體)。MS：m/z 609.1 [M+Na]⁺。

實例113

製備化合物127

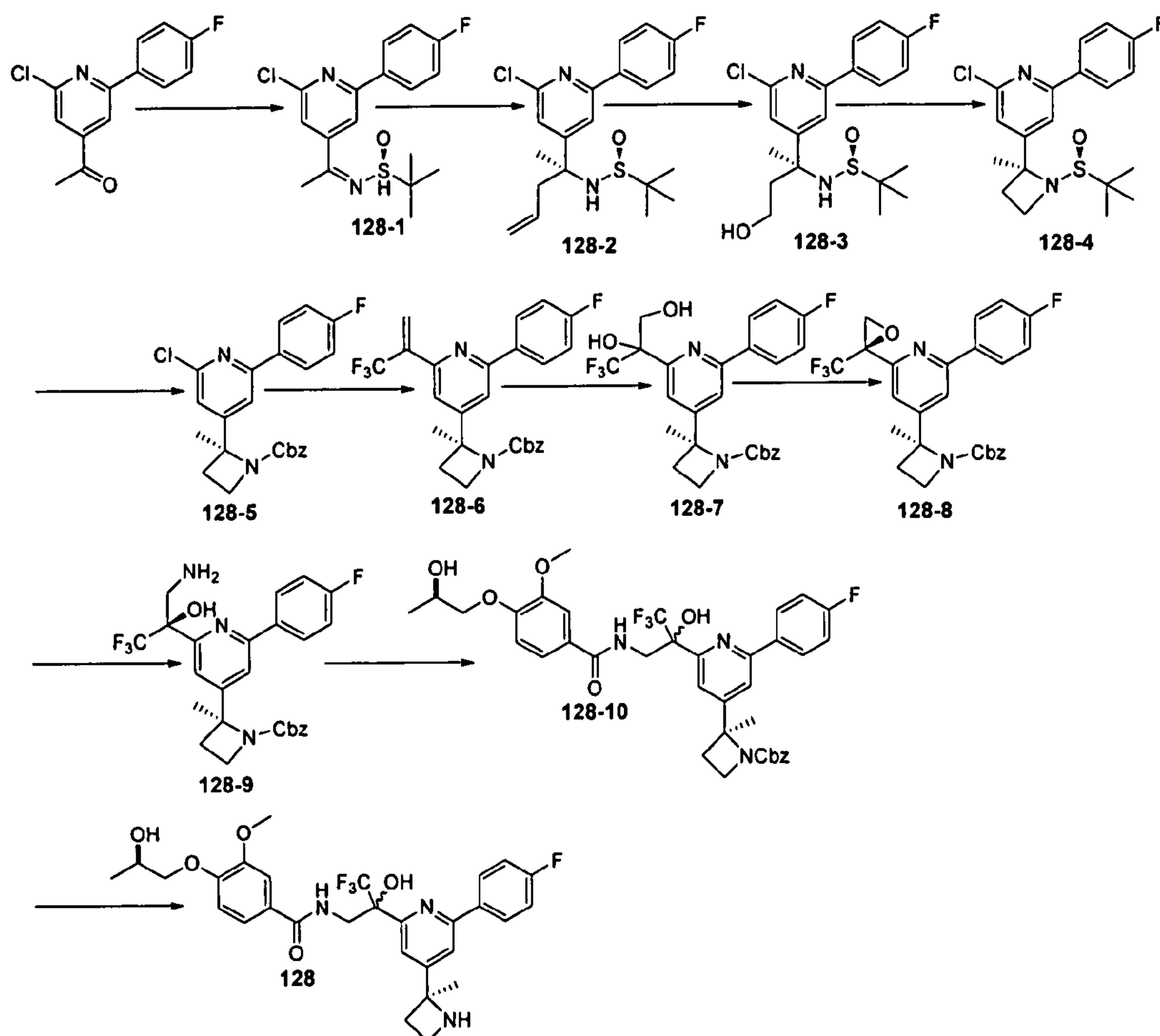


使用類似於WO 2015/26792 A1中所提供之方法的方法製備化合物**127-1**。

使用類似於用於製備**21**之方法的方法，使用**127-1**及**50-10**製備化合物**127** (46 mg，黃色固體)。MS：m/z 561.1 [M+H]⁺。

實例114

製備化合物128



使用用於製備 **103-5** 之類似方法製備化合物 **128-1**。LC/MS：m/z 353.0 $[M+H]^+$ 。

在室溫下，向 **128-1** (6 g, 1當量) 於 THF (85 mL) 中之攪拌混合物中添加烯丙基溴 (6.2 g, 3當量)、Zn (3.3 g, 3當量) 及 $\text{In}(\text{OTf})_3$ (12.4 g, 1.3當量)。在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應物用 NH_4Cl 飽和溶液淬滅且用 EtOAc 稀釋。在室溫下攪拌混合物 20 分鐘，隨後經由矽藻土塞過濾混合物。隨後用 EtOAc 進行正常水性處理。經由矽膠純化粗產物，得到 **128-2**。LC/MS：m/z 395.1 $[M+H]^+$ 。

在室溫下，向 **128-2** (6.7 g) 於丙酮/水 (80 mL, 3:1) 中之攪拌混合物中添加 $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (680 mg) 及 NMO (4.0 g)。在室溫下攪拌混合物

若干小時。將反應物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和溶液淬滅且用EtOAc稀釋。隨後用EtOAc進行正常水性處理。粗製二醇不經進一步純化即直接用於下一反應中。LC/MS：m/z 429.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將粗製二醇溶解於乙腈(60 mL)中。歷時5分鐘，向此混合物中逐份添加 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (9.1 g)。在室溫下攪拌1小時後，添加矽藻土。攪拌混合物1小時，隨後經由矽藻土塞過濾混合物。在減壓下濃縮濾液。粗產物不經進一步純化即直接用於下一反應中。LC/MS：m/z 397.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在 0°C 下，歷時10分鐘，向粗製醛於MeOH (30 mL)中之攪拌混合物中分2份添加 NaBH_4 (1.16 g)。在 0°C 下攪拌混合物10分鐘，隨後將其升溫至室溫，持續20分鐘。將混合物用EtOAc稀釋且用 NH_4Cl 飽和溶液淬滅。隨後用EtOAc進行正常水性處理。經由矽膠管柱純化粗產物，得到呈白色固體狀之**128-3** (3.56 g, 52%, 3個步驟)。LC/MS：399.1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在室溫下，向**128-3** (3.56 g)於THF (112 mL)中之攪拌混合物中添加 PPh_3 (3.5 g)及DIAD (3.5 mL)。將混合物攪拌回流1小時，隨後在減壓下濃縮混合物，得到**128-4**。LC/MS：m/z 381.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在室溫下，向**128-4**於MeOH (25 mL)中之攪拌混合物中添加HCl於二噁烷(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物10分鐘，隨後將其在減壓下濃縮且經由矽膠管柱純化。

在 0°C 下，向鹽酸鹽於DCM (30 mL)中之攪拌混合物中添加DIPEA (3.2 mL)及CbzCl (2.67 mL)。將混合物在 0°C 下攪拌10分鐘且緩慢地升溫至室溫，持續30分鐘。將反應物用冷的 NaHCO_3 飽和溶液淬滅且用EtOAc稀釋。隨後用EtOAc進行正常水性處理。經由矽膠管柱純化粗產物，得到經N-Cbz保護之胺(2.5 g)。LC/MS：m/z 411.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

使用用於製備**103-12**之類似方法製備化合物**128-6**。LC/MS：m/z 471.1 [M+H]⁺。

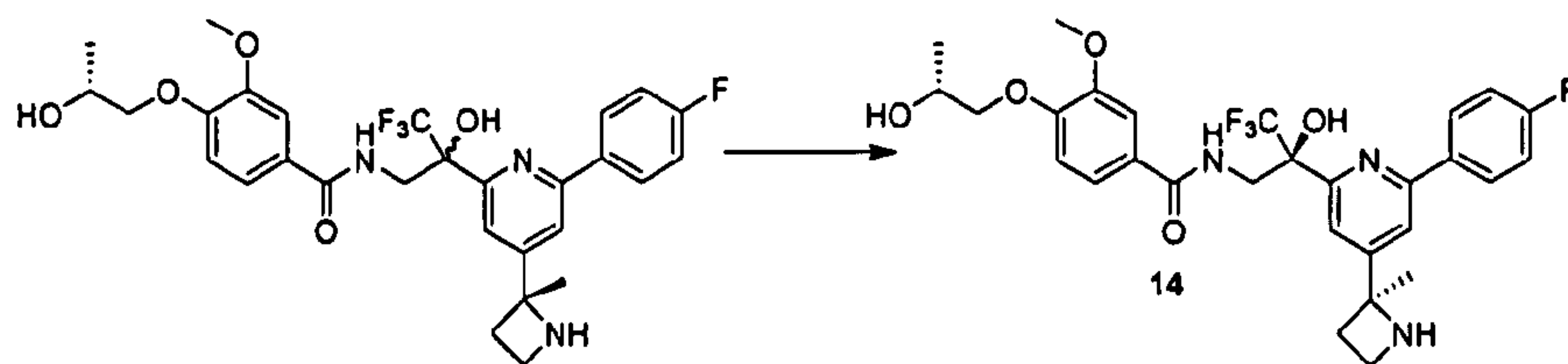
在0℃下，向**128-6** (680 mg)於tBuOH/水(各2.4 mL)中之攪拌混合物中添加NH₂SO₂Me (146 mg)及AD-mix β (4.2 g)。將混合物在0℃下攪拌5小時且經過週末緩慢地升溫至室溫。將粗產物用EtOAc稀釋且用10% Na₂S₂O₃水溶液淬滅。隨後用EtOAc進行正常水性處理。經由矽膠管柱純化粗產物，得到呈無色油狀之所要產物。LC/MS：m/z 505.2 [M+H]⁺。

使用用於製備**103-14**之類似方法製備化合物**128-8**。LC/MS：m/z 487.1 [M+H]⁺。使用用於製備**103-15**之類似方法製備化合物**128-9**。LC/MS：m/z 504.1 [M+H]⁺。使用用於製備**103-16**之類似方法製備化合物**128-10**。LC/MS：m/z 712.3 [M+H]⁺。

在室溫下，向**128-10** (30 mg)於MeOH (0.7 mL)中之攪拌混合物中添加Pd/C (7 mg)及Et₃SiH (總共51 mg，分3份，歷時10分鐘)。在室溫下攪拌混合物20分鐘，隨後經由矽藻土塞過濾混合物。將濾液在減壓下濃縮且經由HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之**128**。LCMS：m/z 578.2 [M+H]⁺。

實例115

製備化合物14



藉由SFC，使用如下所示方法分離**128** (120 mg)之外消旋混合物：「管柱：Chiralpak AD-H 250×4.6 mm I.D.，5 μm；移動相：A：CO₂，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：在4.2 min內，5%-40% B，且保持40%持續3 min，隨後5% B持續2.8 min；流動速率：2.5 mL/min」。

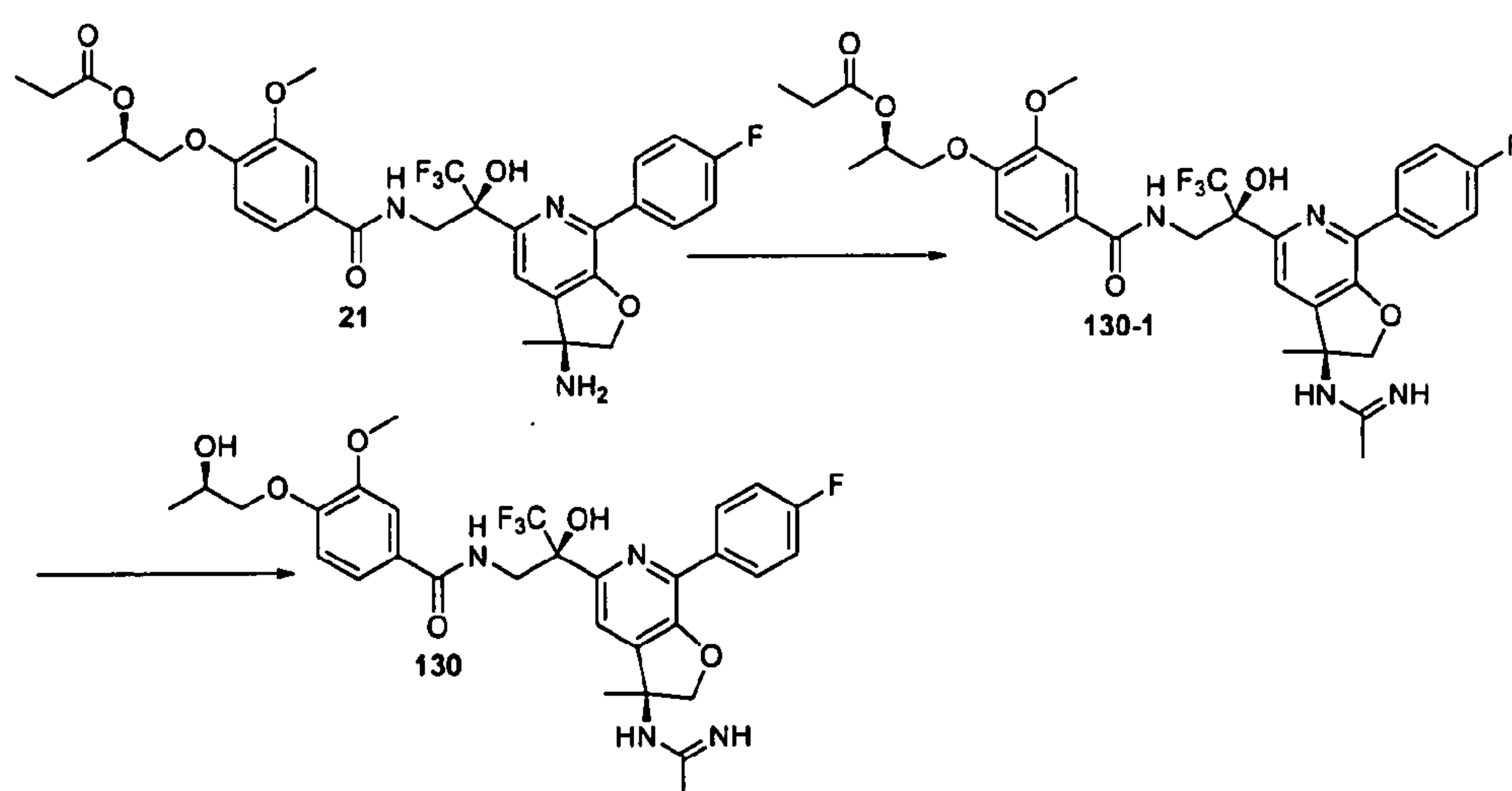
製備化合物13



(280 μ L)中之攪拌混合物中逐滴添加 Et_3SiH (13 mg)。攪拌混合物15分鐘，隨後將其過濾且在減壓下濃縮。經由HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之**129**。LC/MS：m/z 634.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例118

製備化合物130

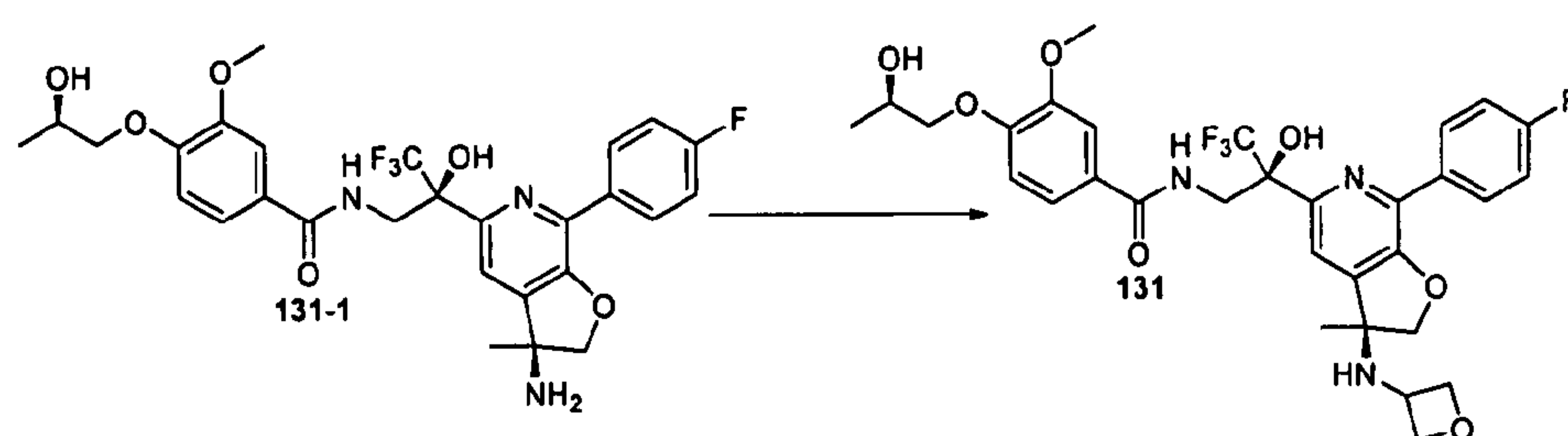


向**21** (0.403 g, 0.63 mmol)於乙腈(12 mL)中之溶液中添加三甲基鋁(2 M，於己烷中，1.6 mL，5.8 mmol)，且在90℃下於密封管中加熱溶液1小時。將混合物冷卻至0℃，用MeOH淬滅，且濃縮。藉由HPLC純化粗製**130-1** (50 mg, 13%)。LC/MS：m/z 677.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

向**130-1** (50 mg, 0.074 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加HCl (2 N, 0.1 mL)。在60℃下加熱溶液3小時。濃縮反應物且藉由HPLC純化**130** (11.0 mg, 23%)。LC/MS：m/z 621.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例119

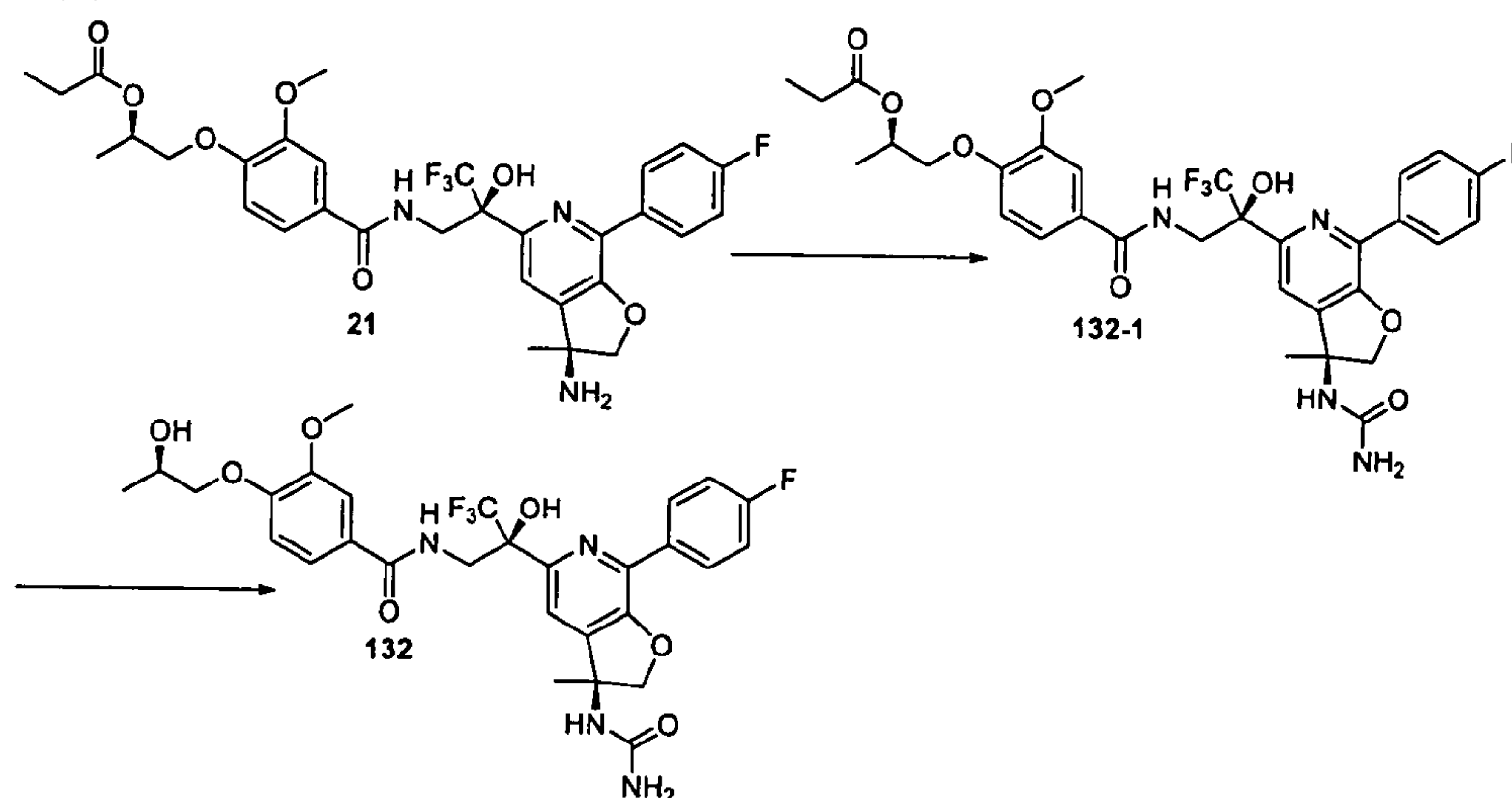
製備化合物131



向**131-1** (126 mg, 0.22 mmol)、乙酸(13 μ L, 0.22 mmol)及3-氧雜環丁酮(13 μ L, 0.22 mmol)於二氯乙烷(2 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(93 mg, 0.24 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時，此時添加附加試劑。在室溫下攪拌反應物隔夜。將反應物用EA稀釋，用1 N HCl及鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由HPLC純化化合物**131** (11 mg, 8%)。LC/MS: m/z 621.15 $[M+H]^+$ 。

實例120

製備化合物**132**

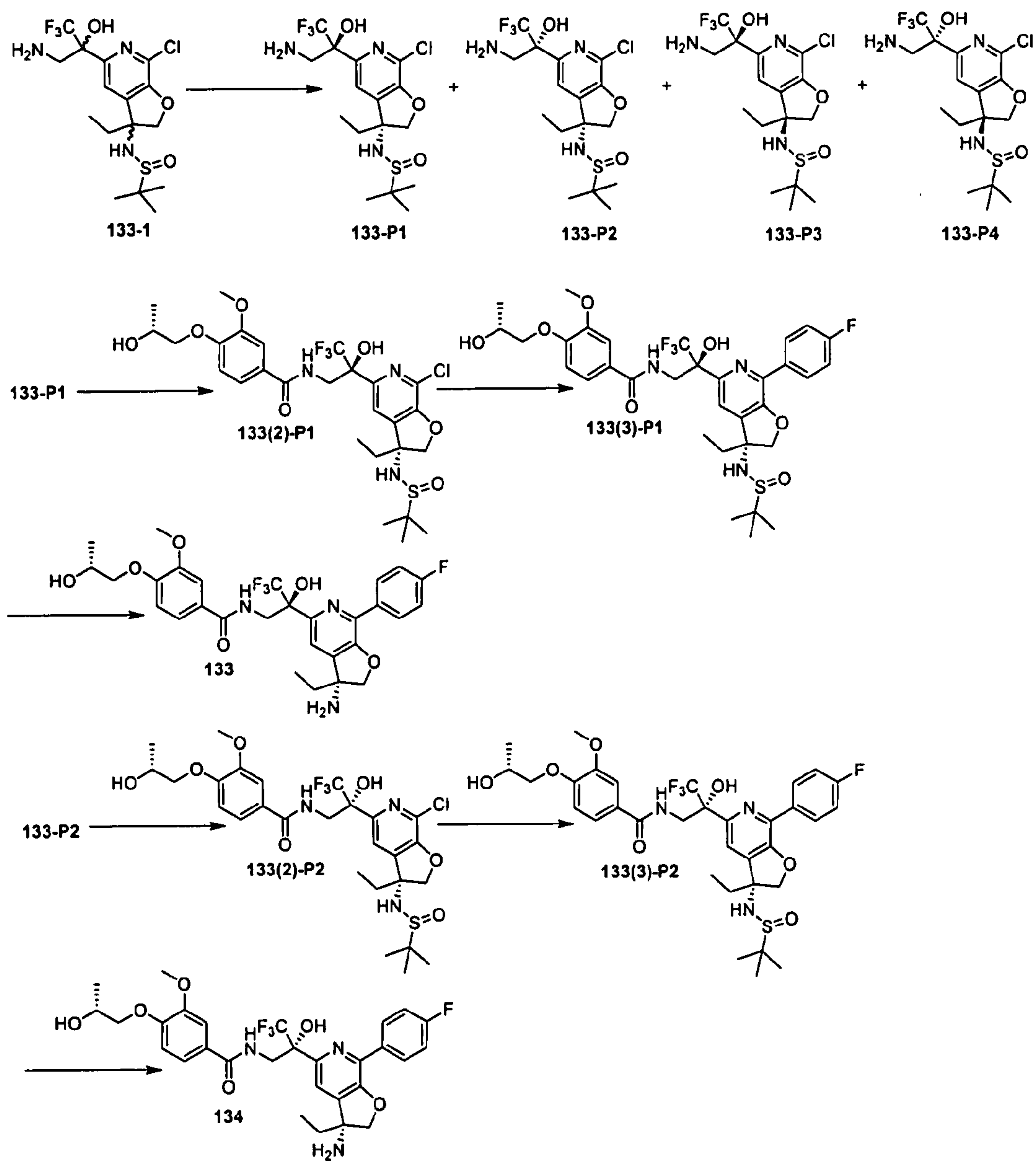


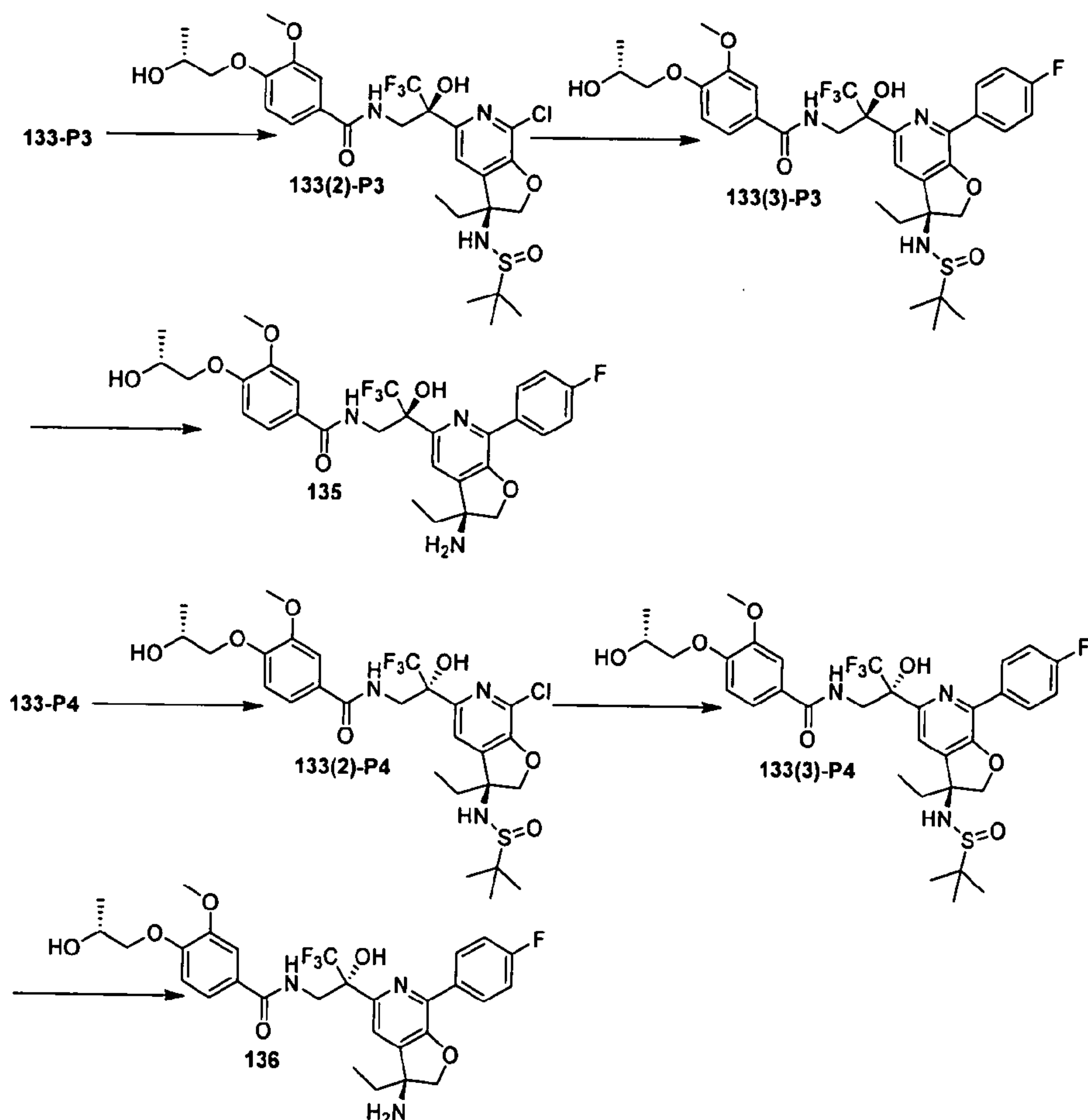
向**21** (109 mg, 0.17 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液中添加乙基-2-硫基嘧啶氫溴酸鹽(0.32 g, 1.7 mmol)。將溶液加熱回流2天。濃縮反應物，且藉由HPLC純化**132-1** (28 mg, 24%)。LC/MS: m/z 679.10 $[M+H]^+$ 。

使用類似於用於製備**123**之方法的方法，使用**132-1**製備化合物**132**。MS: m/z 623.05 $[M+H]^+$ 。

實例121

製備化合物**133**、**134**、**135**及**136**





使用類似於 WO 2015/26792 A1中所提供之方法的方法製備化合物**133-1**。

藉由製備型HPLC (FA條件)分離化合物**133-1** (500 mg)。濃縮經分離之溶液，得到四種所要異構體：獲得呈無色油狀之**133-P1** (15.8 mg)、**133-P2** (45 mg)、**133-P3** (40 mg)及**133-P4** (68 mg)。MS：m/z 429.9 [M+H]⁺。

向(*R*)-4-(2-羥基丙氧基)-3-甲氧基苯甲酸(15.8 mg，0.07 mmol，WO 2015/26792 A1)及DIPEA (14 mg，0.1 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物中添加HATU (13.3 mg，0.035 mmol)。在25℃下攪拌混合物5分鐘且添加**133-P1** (15 mg，0.035 mmol)。在25℃下攪拌30分鐘後，將反應物用H₂O (5 mL)淬滅且用EA (10 mL)萃取。濃縮有機層，得到呈無色油狀之粗製**133(2)-P1** (12 mg)。MS：m/z 638.0 [M+H]⁺。

在120℃下在微波下，加熱**133(2)-P1** (12 mg，粗製)、4-氟苯基

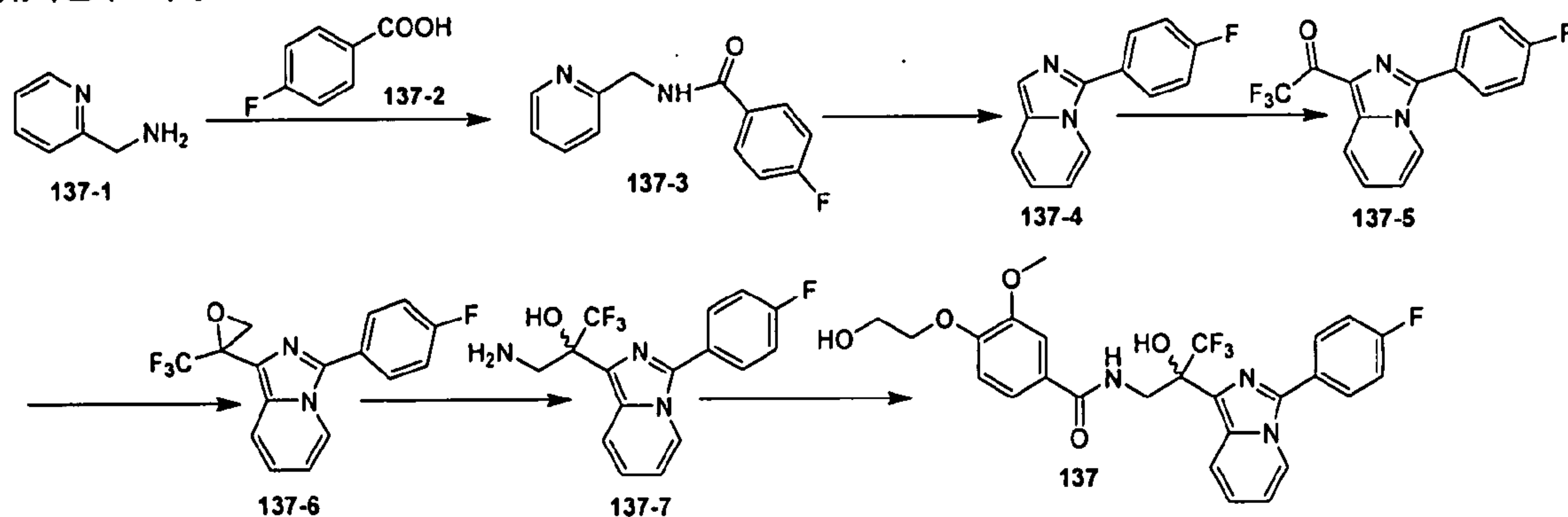
酞酸 (10 mg, 0.07 mmol)、 Cs_2CO_3 (46.8 mg, 0.14 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5 mg) 於二噁烷 (2 mL): H_2O (0.2 mL) 中之混合物 30 分鐘。濃縮混合物，且藉由製備型 TLC (EA) 純化殘餘物，得到呈無色油狀之 **133(3)-P1** (9.5 mg)。MS: m/z 698.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

向 **133(3)-P1** (10 mg) 於 MeOH (0.5 mL) 中之溶液中添加 HCl/MeOH (4 M, 0.5 mL)。將混合物在 25°C 下攪拌 15 分鐘且濃縮。藉由製備型 HPLC (HCl 條件) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 **133** (2.5 mg)。MS: m/z 594.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

以與製備 **133** 類似之方式，分別使用 **133-P2**、**133-P3** 及 **133-P4** 製備化合物 **134** (9.3 mg, 白色固體)、**135** (32.1 mg, 白色固體) 及 **136** (14.2 mg, 白色固體)。**134**: MS: m/z 594.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。**135**: MS: m/z 594.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。**136**: MS: m/z 594.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 121

製備化合物 137



向 **137-2** (2.6 g, 18.5 mmol) 及 DIPEA (4.8 g, 37.2 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之溶液中一次性添加 HATU (7.03 g, 18.5 mmol)。攪拌 5 分鐘後，添加 **137-1** (2.0 g, 18.5 mmol)。在 25°C 下攪拌混合物 30 分鐘。將混合物傾入水 (40 mL) 中且用 EA (2×20 mL) 萃取。將經合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析，使用 15-25% EA/PE 作為溶離劑純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀

之**137-3** (3.0 g, 70.5%)。MS: m/z 230.9 $[M+H]^+$ 。

在50°C下攪拌**137-3** (2.8 g, 12.2 mmol)於TFAA (50 mL)中之混合物3小時。將反應物用NaHCO₃飽和溶液淬滅且用EA (2×50 mL)萃取。將經合併之有機層乾燥，用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析，使用5-15% EA/PE純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之**137-4** (1.2 g, 46.6%)。MS: m/z 212.8 $[M+H]^+$ 。

向**137-4** (1.0 g, 4.7 mmol)於DMF (25.00 mL)中之溶液中逐滴添加TFAA (1.48 g, 7.1 mmol)。在25°C下攪拌混合物15小時。將反應物用NaHCO₃飽和溶液淬滅且用EA (2×30 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之**137-5** (1.25 g, 86.1%)。MS: m/z 308.9 $[M+H]^+$ 。

向t-BuOK (87 mg, 0.78 mmol)於CH₃CN (8 mL)中之混合物中一次性添加Me₃SOI (143 mg, 0.65 mmol)。使混合物脫氣且在25°C下攪拌0.5小時。將澄清溶液傾入**137-5** (200 mg, 0.65 mmol)於CH₃CN (8 mL)中之溶液中，且在25°C下攪拌混合物1小時。該溶液直接用於下一步驟。MS: m/z 322.8 $[M+H]^+$ 。

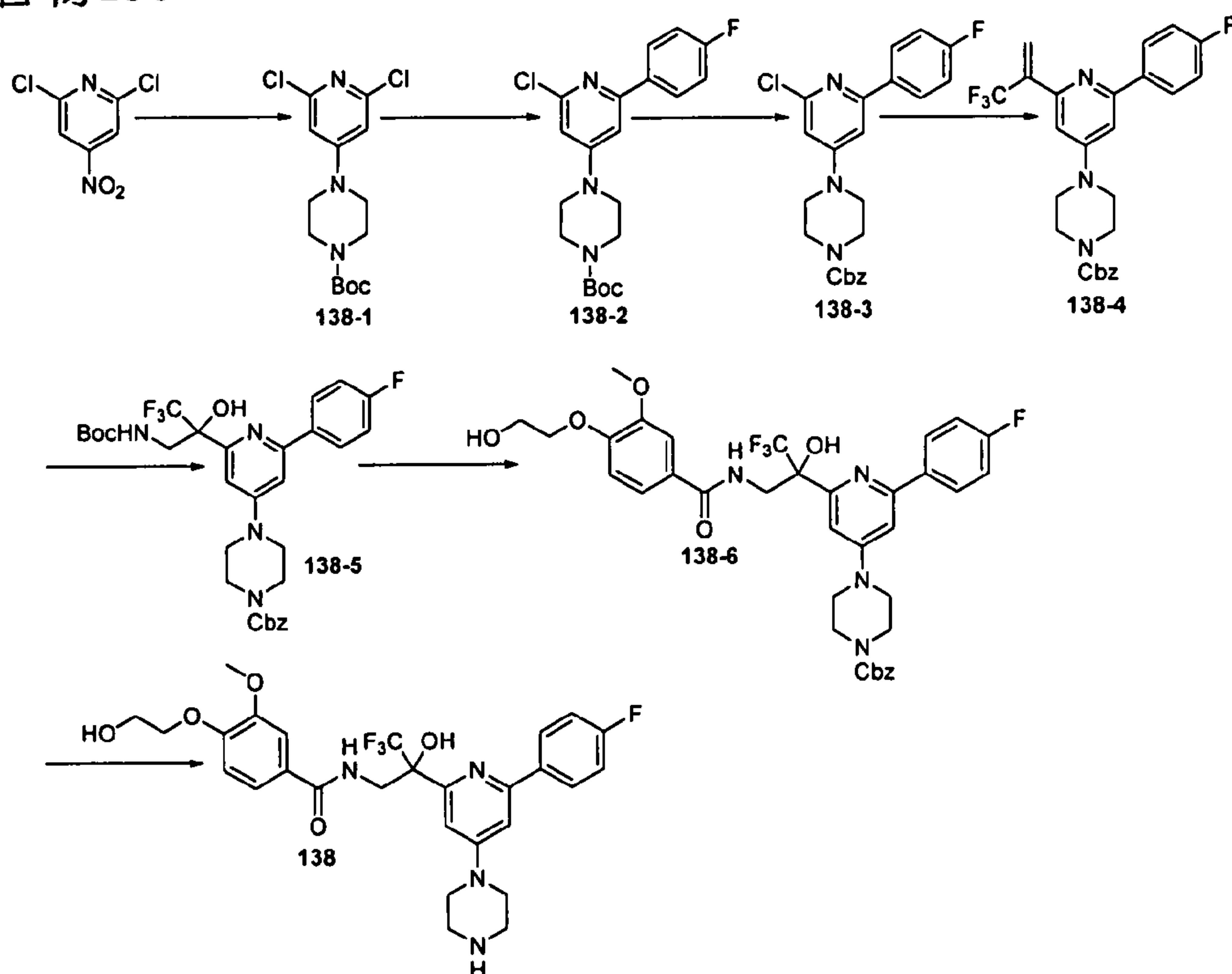
在室溫下攪拌**137-6** (於CH₃CN中之粗製溶液)於NH₃-EtOH (10 mL, 7 M)中之混合物1.5小時。將混合物傾入水(40 mL)中且用EA (2×30 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH=20:1)純化殘餘物，得到呈淡黃色膠狀之**137-7** (75 mg, 34%，歷經2步)。

向4-(2-羥基乙氧基)-3-甲氧基苯甲酸(41 mg, 0.19 mmol)、DIEA (50 mg, 0.38 mmol)及**137-7** (65 mg, 0.19 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加HATU (73 mg, 0.19 mmol)。將混合物在25°C下攪拌2小時，傾入水(15 mL)中且用EA (2×15 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC (HCl條

件)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**137** (47 mg)。MS：m/z 534.1 [M+H]⁺。

實例122

製備化合物138



在室溫下，向2,6-二氯-4-硝基吡啶(940 mg，1當量)於THF:DMF (7.8 mL:2.3 mL)中之攪拌混合物中添加Et₃N (670 μL)及2,6-二氯-4-硝基吡啶(908 mg，1當量)。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後在減壓下濃縮混合物。經由矽膠管柱純化粗產物混合物，得到呈黃色固體狀之所要產物(560 mg，37%)。LC/MS：m/z 332.1 [M+H]⁺。

在室溫下，向4-(2,6-二氯吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(560 mg，1當量)於TBAF之THF溶液(5.1 mL，3當量)中之攪拌混合物中添加PdCl₂(dppf) (124 mg，0.1當量)及(4-氟苯基)硼酸(235 mg，1當量)。使混合物在微波條件下在90℃下持續1小時。將混合物在減壓下濃縮且經由矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之所要產物。LC/MS：m/z 392.2 [M+H]⁺。

向**138-2** (0.11 g, 0.28 mmol)中添加含2 N HCl之二噁烷(3 mL)，且在室溫下攪拌溶液1小時。將反應物濃縮且隨後再溶解於二氯甲烷(3 mL)中。添加DIEA (0.15 mL, 0.85 mmol)及氯甲酸苯甲酯(52 μ L, 0.37 mmol)，且在室溫下攪拌反應物2小時。濃縮反應物，且藉由急驟層析(己烷:EA)純化**138-3** (0.116 g, 96%)。LC/MS: [M+H]⁺ 426.05 [M+H]⁺。

使用類似於製備**18-4**之方法製備化合物**138-4**。LC/MS: m/z 486.15 [M+H]⁺。使用類似於製備**18-6**之方法製備化合物**138-5**。LC/MS: m/z 619.25 [M+H]⁺。使用類似於製備**18-7**之方法製備化合物**138-6**。LC/MS: m/z 713.25 [M+H]⁺。

藉由使用類似於用於製備**18**之方法的方法脫除**138-6**之保護基來製備化合物**138**。LC/MS: m/z 579.25 [M+H]⁺。

實例A

RSV抗病毒分析

如Sidwell及Huffman等人, Appl. Microbiol. (1971) 22(5):797-801所述，在輕微修改下進行CPE減小分析。在分析前一天，將HEp-2細胞(ATCC# CCL-23)以1,500個細胞/30 μ L/孔之密度接種至384孔細胞培養盤(Corning#3701)中。藉由Labcyte POD 810培養盤組譯程式系統，將化合物添加至384孔細胞培養盤中。向384孔細胞培養盤之孔中，以自100 μ M或1 μ M開始，使用1/3逐級稀釋9點之最終濃度，一式兩份地提供測試化合物中之每一者。在37°C水浴中快速解凍呼吸道融合性病毒(RSV) long株(ATCC#VR-26)儲備液。置放於冰上直至準備使用。用培養基將病毒稀釋至100 TCID₅₀/30 μ L之濃度且將30 μ L經稀釋之RSV添加至384孔細胞培養盤中之相關孔中。關於各培養盤，保留十六個孔為未感染、未經處理之細胞對照(CC)，且每測試培養盤之九個孔僅接收病毒作為病毒複製之對照(VC)。所有孔之最終DMSO濃度為

1%。將培養盤置放在37℃，5% CO₂下，持續5天。

培育5天後，觀察所有孔中之細胞之CPE。細胞對照應該為天然的且無細胞融合；病毒對照孔中之細胞應該展現出病毒細胞病理學之跡象(形成巨細胞，融合細胞)。向各孔中添加六微升細胞計數套組-8試劑(CCK-8，Dojindo Molecular Technologies Inc.，CK04-20)，其提供比色分析以經由偵測去氫酶活性來測定活細胞之數目。培育3-4小時後，根據製造商之說明書，使用630 nm濾光片作為背景，用分光光度法盤式讀取器在450 nm波長下量測各孔之吸光度。藉由使用回歸分析，基於化合物各濃度下之平均O.D.計算50%有效濃度(EC₅₀)。

在該分析中，式(I)化合物針對RSV病毒具有活性，如表A及表B中所展示。表A包括EC₅₀值小於1 μM之化合物。表B包括EC₅₀值等於或高於1 μM且小於50 μM之化合物。本文所揭示之其他測試化合物之EC₅₀值為50 μM或大於50 μM。

表A

化合物	化合物	化合物	化合物	化合物
1	3	5	7	12
2	4	6	8	

表B

化合物
10

實例B

細胞毒性測定

為測定化合物細胞毒性，平行地，在不添加病毒的情況下，自100 μM開始，使用1/2逐級稀釋7點之連續最終濃度向384孔細胞培養盤中之孔中一式兩份地施加各化合物。將細胞在37℃，5% CO₂下培育5天。向各孔中添加6 μL CCK-8且於CO₂培育箱中於37℃下培育3-4小時。讀取培養盤以獲得光學密度，使用該等光學密度計算50%細胞毒性濃度(CC₅₀)。

如表C及表D中所示，式(I)化合物無細胞毒性。表C包括CC₅₀值大於100 μM之化合物。表D包括CC₅₀值等於或小於100 μM且大於10 μM之化合物。本文所揭示之其他測試化合物之CC₅₀值小於10 μM。

表C

化合物	化合物	化合物	化合物	化合物
3	12	46	72	130
6	26	51	82	
7	37	67	87	
8	40	71	119	

表D

化合物	化合物	化合物	化合物	化合物
1	30	62	91	115
2	31	65	92	116
5	34	68	93	117
10	35	69	94	118
11	36	70	95	120
13	38	73	98	121
14	39	74	101	122
15	41	75	102	123
16	43	76	103	124
18	44	79	106	125
19	47	80	107	126
20	48	81	108	127
21	49	83	109	129
22	55	84	110	131
23	57	85	111	132
24	59	86	112	138
25	60	88	113	
27	61	90	114	

實例C

RSV聚合酶抑制分析

在10 nM 重組RSV複合物存在下，於含有Tris-HCl pH 7.5、6 mM MgCl₂及其他添加劑及受質(包括RNA寡核苷酸及放射性核苷酸)之反應緩衝液中進行標準RSV聚合酶分析。在30℃下，在遞增濃度之抑制劑存在下，於96孔盤格式培育標準反應2小時。用90 μL 0.1 M EDTA終止反應，且將反應產物轉移至「讀取式」96孔盤。在洗滌培養盤之後，根據標準程序，用Trilux Topcount閃爍計數器偵測經放射

性標記之RNA產物。藉由使資料擬合非線性回歸(S形)來計算酶催化速率降低50%時之化合物濃度(IC₅₀)。自若干獨立實驗之平均值推導IC₅₀值且該等值顯示於表E及表F中。

表E包括IC₅₀ < 1 μM之化合物。表F包括IC₅₀ < 50 μM之化合物。

表E

化合物	化合物	化合物	化合物	化合物
1	31	59	87	114
2	32	60	88	115
3	33	61	89	116
9	34	65	90	118
11	35	68	91	119
12	36	69	92	120
13	37	70	94	121
14	38	71	95	122
15	39	72	96	123
16	40	73	97	124
17	41	74	98	125
18	42	75	99	126
19	43	76	101	127
20	44	77	102	130
21	47	79	103	131
22	49	80	106	132
23	51	81	108	133
24	53	82	109	137
25	55	83	110	138
27	56	84	111	
28	57	85	112	
30	58	86	113	

表F

化合物	化合物	化合物	化合物
10	54	78	107
26	62	93	117
48	67	100	

實例D

RSV分析

RSV次基因組複製子395 HeLa及APC126由Apath (Brooklyn, NY) 授權且最初由疫苗與免疫力中心(Center for Vaccines & Immunity)之 Mark Meeples博士研發，疫苗與免疫力中心為Columbus, Ohio之美國國家兒童醫院(Nationwide Children's Hospital)的研究所。為產生次基

因組RSV複製子，使來自表現重組GFP (rg)之全長RSV反基因組cDNA的三個醣蛋白基因(用於SH、G及F之醣蛋白基因)缺失。在其位置處，插入殺稻瘟菌素S脫胺酶(blasticidin S deaminase; *bsd*)基因。經由多個步驟，在HeLa細胞(395 Hela)或BHK細胞(APC126)中建立RSV複製子。在含有4500 mg/L D-葡萄糖、L-麩醯胺酸及110 mg/L丙酮酸鈉(Invitrogen, 目錄號11995-040)之達爾伯克氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium; DMEM)中培養395 HeLa細胞及APC126細胞兩者。另外給培養基補充10% (v/v)胎牛血清(FBS)(Mediatech, 目錄號35-010-CV)、1% (v/v)青黴素/鏈黴素(Mediatech, 目錄號30-002-CI)及10 µg/mL殺稻瘟菌素(BSD) (Invivogen, 目錄代碼ant-bl-1)。將細胞維持在37°C下濕潤的5% CO₂氛圍中。

藉由以下程序測定RSV複製子細胞中之50%抑制濃度(EC₅₀)、90%抑制濃度(EC₉₀)及50%細胞毒性濃度(CC₅₀)。在第一天，在96孔盤中每孔塗鋪5000個RSV複製子細胞。在第二天，將待測試化合物溶解於100% DMSO中，達到所要最終測試濃度的100倍。對各化合物進行連續稀釋(1:3)，得到9種不同濃度。藉由於細胞培養基中1:10稀釋，將化合物於100% DMSO中降低至10% (v/v) DMSO。在96孔格式中，使用經細胞培養基稀釋至10% (v/v) DMSO之10 µL化合物樣品來處理RSV複製子細胞。最終DMSO濃度為1% (v/v)。使細胞與化合物一起在37°C下在5% CO₂氛圍中培育7天(針對395Hela)或3天(針對APC126)。在各分析中，包括預先在RSV複製子分析中進行表徵之陽性對照。

使用*Renilla*螢光素酶分析系統(Promega, 目錄號E2820)量測抗RSV複製子活性。如上所述設置分析培養盤。使用Perkin Elmer多標記計數器Victor3V記錄發光。自光學密度(OD)值之減小百分比與藥物濃度之曲線，使用Microsoft Excel預測函數計算使RSV複製子RNA相

對於未經處理之細胞對照值減少50%所需的藥物濃度EC₅₀。

使用395 HeLa或APC126細胞增殖分析(Promega；CellTiter-Glo發光細胞活力分析，目錄號G7572)量測細胞活力。CellTiter-Glo[®]發光細胞活力分析為基於所存在之ATP數量測定培養物中活細胞數目的均相法，其對代謝活性細胞之存在發信號。如上文關於複製子分析所指出，以相同格式設置分析培養盤。向各孔中添加CellTiter-Glo試劑(100 μL)且使其在室溫下培育8分鐘。使用Perkin Elmer多標記計數器Victor3V記錄發光。自發光值之減小百分比與藥物濃度之曲線，使用Microsoft Excel預測函數計算使活細胞相對於未經處理之細胞對照值減少50%所需的藥物濃度CC₅₀。

表G包括EC₅₀值小於1 μM之化合物。表H包括EC₅₀值等於或高於1 μM且小於50 μM之化合物。本文所揭示之其他測試化合物之EC₅₀值為50 μM或大於50 μM。

表 G

化合物	化合物	化合物	化合物	化合物
1	24	59	83	115
2	28	60	84	118
3	30	61	85	119
5	31	62	87	120
6	33	65	88	121
7	34	67	90	122
8	35	68	91	123
11	36	69	92	124
12	37	70	94	125
13	38	71	95	126
14	39	72	96	127
15	40	73	97	129
16	41	74	98	130
18	44	75	101	131
19	47	76	103	132
20	49	79	106	
21	51	80	112	
22	55	81	113	
23	57	82	114	

表 H

化合物
10
26

化合物
43
86

化合物
93
102

化合物
107
108

化合物
117
138

實例E

組合研究

含Renilla報導基因之RSV

由Emory University, Atlanta, GA, USA之Martin Moore博士產生表現Renilla螢光素酶之RSV (A2-RL-line19F)。A2-RL-line19F之活體外病毒動力學類似於野生型RSV之活體外病毒動力學(參見Hotard, A.L., Virology (2012) 434(1):129-136)。

宿主細胞HEp-2購自ATCC (目錄號CCL-23)且在含有L-麩醯胺酸及15 mM HEPES(Mediatech, 目錄號10-092-CM)之DMEM/Ham's F-12 50/50 1×中培養細胞。另外給培養基補充5% (v/v) FBS (Mediatech, 目錄號35-010-CV)及1% (v/v)青黴素/鏈黴素(Mediatech, 目錄號30-002-CI)。將HEp-2細胞維持在37℃下濕潤的5% CO₂氛圍中。

藥物治療及病毒給藥

為測定化合物組合之作用，遵循以下程序。在第一天，在96孔盤中每孔塗鋪20,000個HEp-2細胞。在第二天，將測試物品溶解於100% DMSO (針對化學試劑)或1×PBS (針對生物製品)中，達到所要最終測試濃度的200倍。隨後，在96孔盤中「水平地」連續稀釋(1:3)化合物(A)或其醫藥學上可接受之鹽至9種不同濃度，且在96孔盤中「垂直地」連續稀釋(1:3)化合物(B)或其醫藥學上可接受之鹽至7種不同濃度。隨後使經連續稀釋之200×測試物品在細胞培養基中進行1:10稀釋，產生20×測試物品。以棋盤方式向細胞與90 μL現有培養基中添加20×測試物品之5 μL等分試樣。亦分配空隙用於單獨滴定各化合物以用作參考對照。在預培育測試物品12小時之後，以0.5之MOI向培養盤中添加A2-RL-line19F且使其在37℃下在5% CO₂中再培育2天。

測定抗RSV活性

使用 *Renilla* 螢光素酶分析系統 (Promega, 目錄號 E2820) 量測抗 RSV 複製子活性。如上所述設置分析培養盤。使用 Perkin Elmer 多標記計數器 Victor3V 記錄發光。

細胞活力分析

使用 Promega CellTiter-Glo 發光細胞活力分析 (目錄號 G7572) 量測細胞活力。CellTiter-Glo[®] 發光細胞活力分析為基於所存在之三磷酸腺苷 (ATP) 之數量測定培養物中活細胞數目的均相法，其對代謝活性細胞之存在發信號。除不向細胞活力分析中添加病毒之外，以與抗 RSV 分析中相同的格式設置分析培養盤。向各孔中添加 CellTiter-Glo 試劑之 100 μ L 等分試樣且使其在室溫下培育 8 分鐘。使用 Perkin Elmer 多標記計數器 Victor3V 記錄發光。

資料分析

關於抗 RSV 活性及細胞活力兩者，在 N=5 下進行各實驗。自 5 個實驗產生複製子值之平均抑制百分比，且關於抗 RSV 活性，使用兩種藥物相互作用分析模型對其進行分析：等效線圖分析及/或普理查模型 (Prichard's Model)。

等效線圖分析

藉由洛伊相加模型 (Loewe additivity model) 評估藥物-藥物組合之作用，在該洛伊相加模型中，使用 CalcuSyn (Biosoft, Ferguson, MO) 分析實驗資料，CalcuSyn 為基於 Chou 及 Talalay 之方法的電腦程式。計算各實驗組合之組合指數 (CI) 值及等效線圖。CI 值 <1 、 1 及 >1 分別表示協同作用、相加作用及拮抗作用。在協同作用類別下，CI <0.1 視為非常強的協同作用；CI $0.1-0.3$ 為強協同作用；CI $0.3-0.7$ 為協同作用且 CI $0.7-0.85$ 為中等協同作用。等效線圖分析以圖形方式表示相加、協同及拮抗藥物作用，亦用於使抗病毒活動之相互作用模型化。在此

圖示中，在一條軸上繪製一種藥物之有效濃度(EC)值且在第二軸上繪製第二藥物之相應EC值；連接這兩個點之線表示組合中各藥物達到等效EC值所需之量，假定其作用為相加的。

普理查模型(MacSynergy II)

MacSynergy II軟體由M. Prichard博士(University of Michigan)友情提供。此程式允許使用布利斯獨立模型(Bliss-Independence model)對兩種抑制劑之棋盤組合所產生之所有資料點的藥物相互作用進行三維檢查。利用複製資料來確定置信度界限。若95%置信度界限(CL)與理論相加表面不重疊，則兩種藥物之間的相互作用顯著不同於相加作用。協同作用或拮抗作用之量可加以測定且以三維圖形加以描繪且表示兩種藥物濃度之每次變化時的協同作用或拮抗作用之相對量。協同作用及拮抗作用的量係基於布利斯獨立模型，該模型假定兩種化合物均獨立地作用於不同標靶。在布利斯獨立模型下預測之分數反應之集合 $faAB$ 按 $faAB = faA + faB - faA \cdot faB$ 計算，其中 faA 及 faB 分別表示化合物A及B在量 dA 及 dB 下之可能反應之分數，例如抑制%，且描述化合物A及B之組合在量 $(dA+dB)$ 下之抑制%。若 $faAB > faA + faB - faA \cdot faB$ ，則具有布利斯協同作用；若 $faAB < faA + faB - faA \cdot faB$ ，則具有布利斯拮抗作用。95%協同作用/拮抗作用的量為抑制觀測值與依據布利斯獨立模型預測 $faAB$ 之95%置信度界限之間的差異的總和。使用MacSynergy II進行資料分析。

MacSynergy II量說明： $<25 \mu M^2\%$ = 相加作用； $25-50 \mu M^2\%$ = 輕微的協同作用； $50-100 \mu M^2\%$ = 顯著協同作用；且 $>100 \mu M^2\%$ = 強協同作用。

此外，雖然已出於清晰及理解之目的藉助於說明及實例相當詳細地描述前文，但熟習此項技術者應理解，可在不偏離本發明之精神之情況下進行眾多及各種修改。因此，應清楚地理解，本文所揭示之

形式僅具說明性且並不意欲限制本發明之範疇，而實際上亦涵蓋屬於本發明之真實範疇及精神內的所有修改及替代方案。

表1

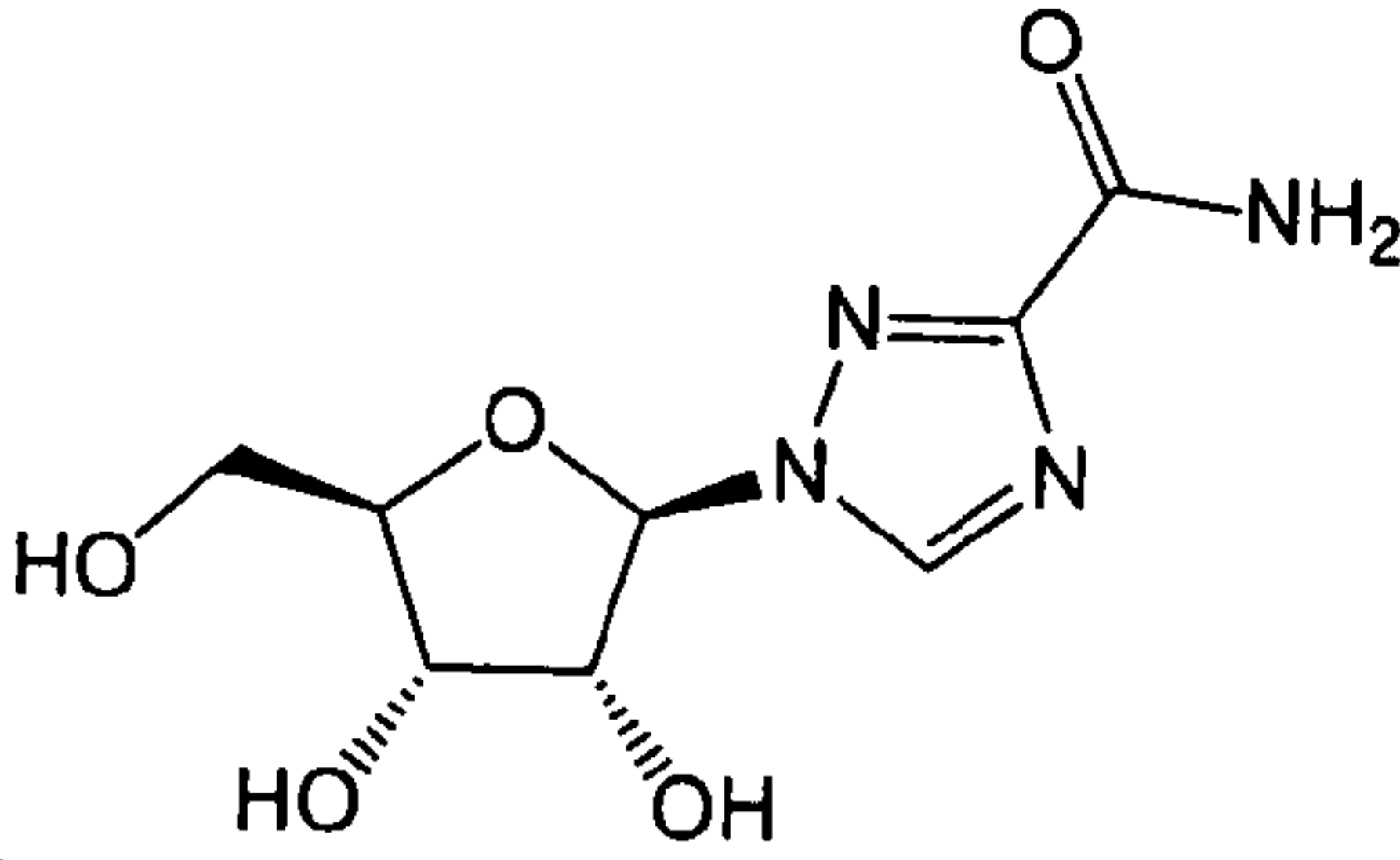
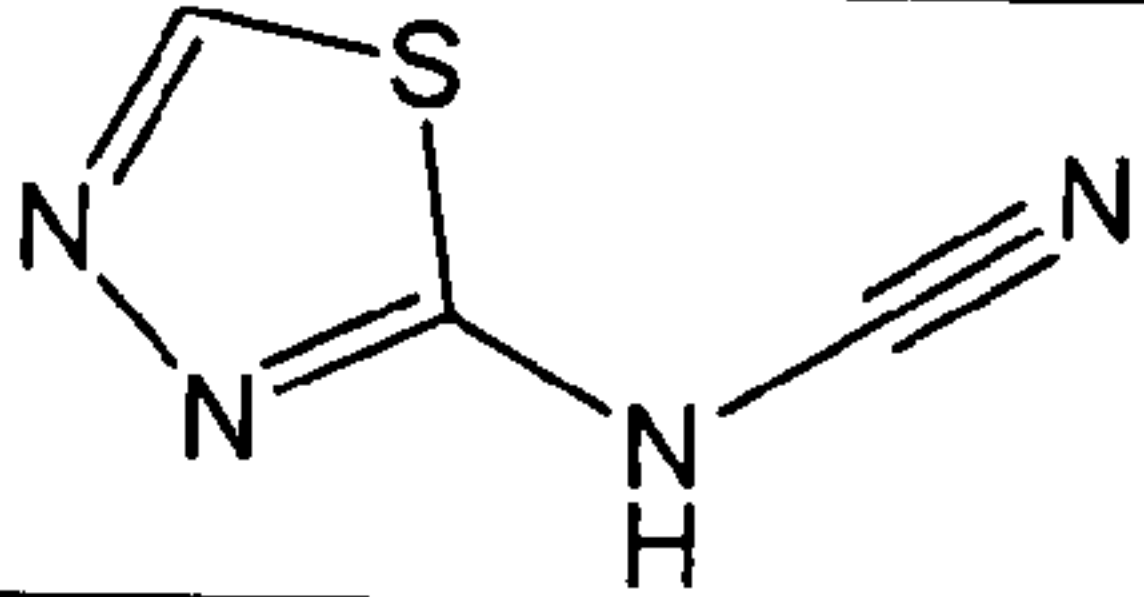
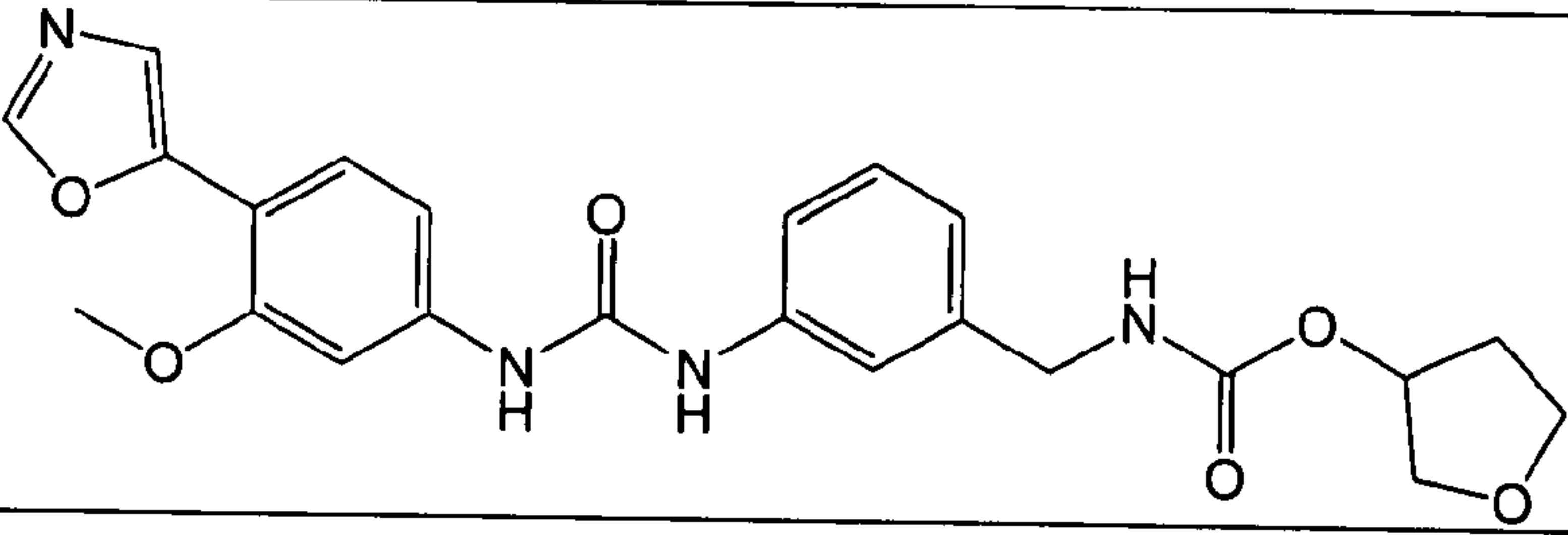
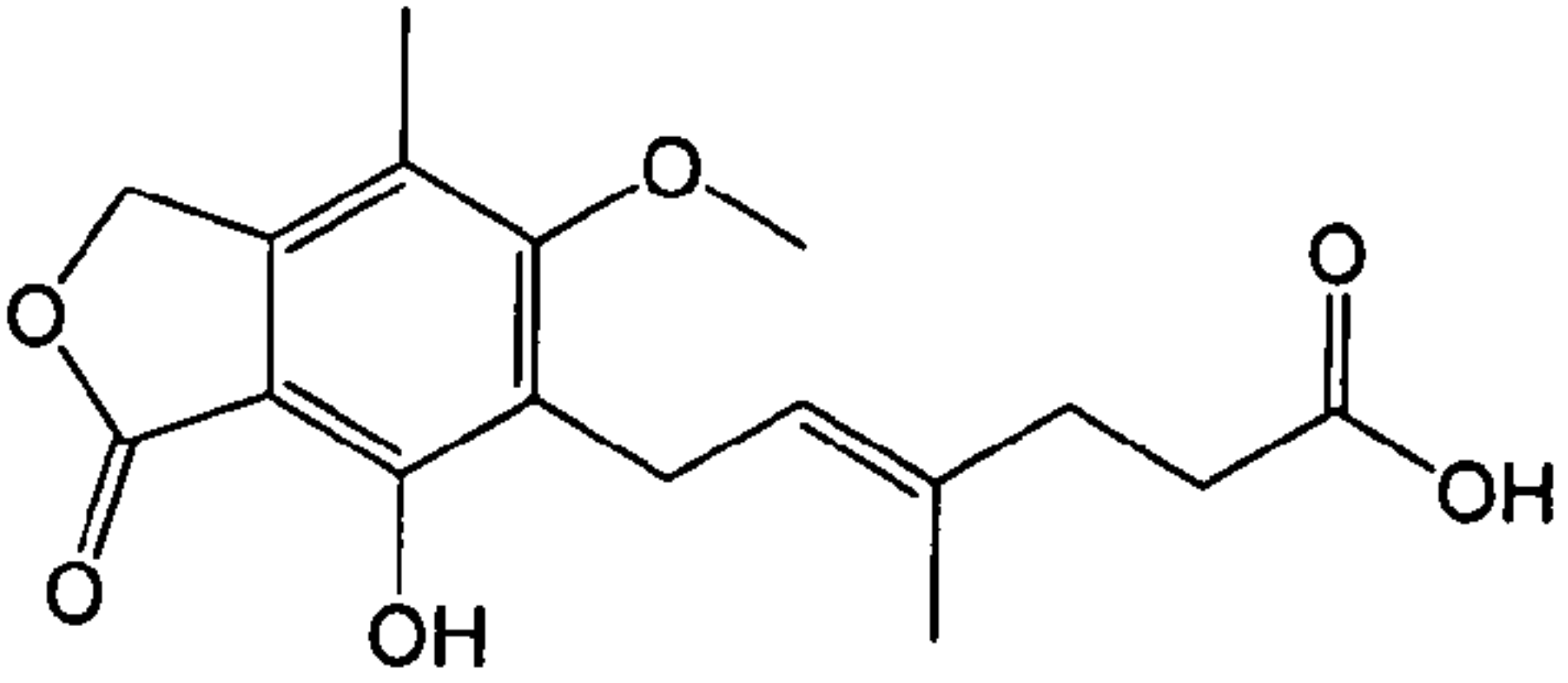
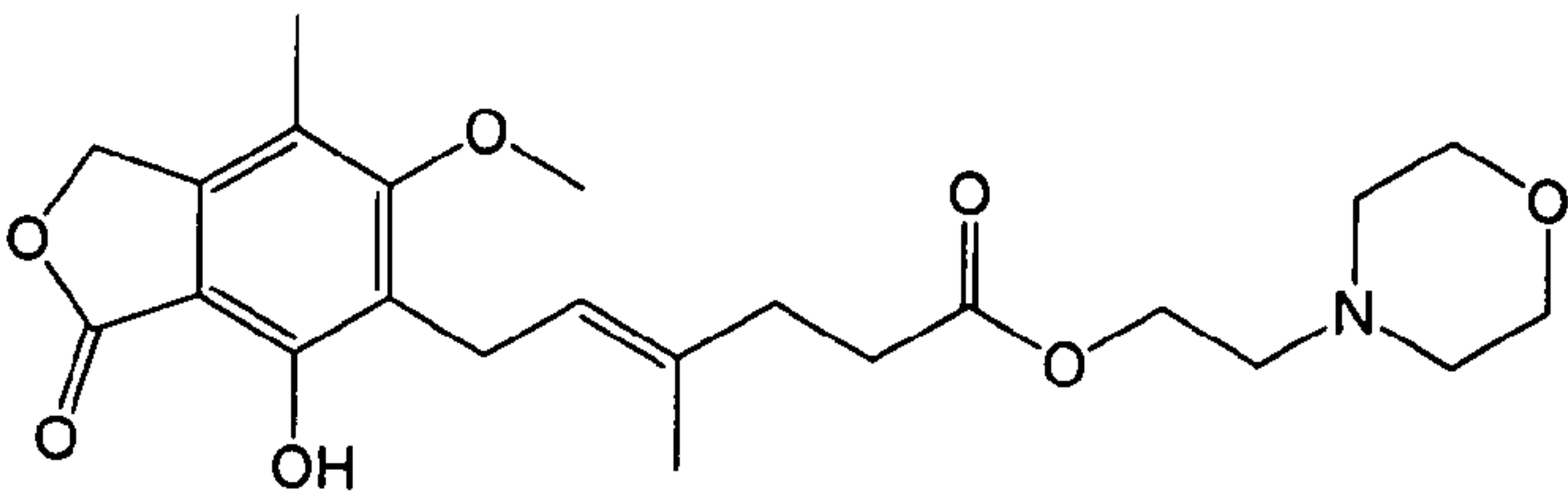
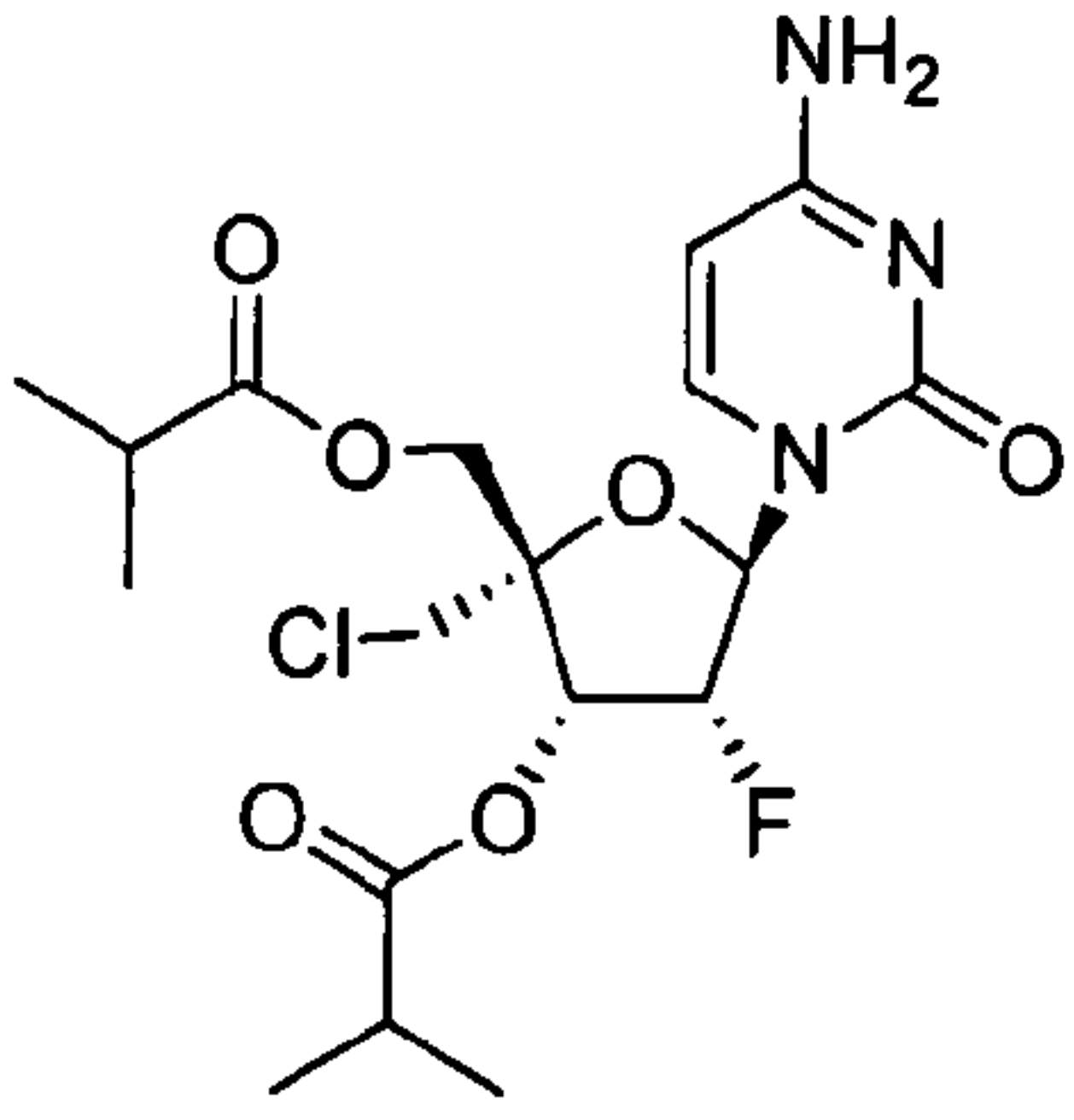
名稱或CAS號	IUPAC名稱	結構
BMS-433771	1-環丙基-3-[[1-(4-羥丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮	
VP-14637 (MDT-637)	5,5'-雙[1-(((5-胺基-1H-四唑基)亞胺基)甲基)]2,2',4''-次甲基參苯酚	
JNJ-2408068	2-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-哌啶基]胺基]-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]-6-甲基-3-吡啶酚	
TMC-353121	2-[[6-[[[2-(3-羥丙基)-5-甲基苯基]胺基]甲基]-2-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基吡啶-3-醇	

名稱或CAS號	IUPAC名稱	結構
P13.	N-(2-羥乙基)-4-甲氧基-N-甲基-3-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-a]呋喃-3-基)苯磺醯胺	
C15	1,4-雙(3-甲基吡啶-4-基)-1,4-二氮雜環庚烷	
R170591	2-((2-((1-(2-胺乙基)哌啶-4-基)胺基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-6-甲基吡啶-3-醇	
BTA9981	(R)-9b-(4-氯苯基)-1-(4-氟苯甲酰基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[1',2':1,2]吡咯并[3,4-c]吡啶-5(9bH)-酮 (BTA9981)	
RSV-604	(S)-1-(2-氟苯基)-3-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-3-基)脲	

名稱或CAS號	IUPAC名稱	結構
YM-53403	6-{4-[(聯苯-2-基羰基)胺基]苯甲醯基}-N-環丙基-5,6-二氫-4H-噻吩并[3,2-d][1]苯并氮呋-2-甲醯胺	
RFI-641	4,4''-雙{4,6-雙[3-(雙胺甲醯基甲基-胺磺醯基)-苯胺基]-(1,3,5)三嗪-2-基胺基}-聯苯-2,2''-二磺酸	
EICAR	5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲醯胺	
來氟米特	5-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]-異噁唑-4-甲醯胺	

名稱或CAS號	IUPAC名稱	結構
JMN3-003	N-(2-氯-4-甲基苯基)-2-((1-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)硫基)丙醯胺	
MBX300	[2,2-雙(二十二基氧基-氧基甲基)丙基-5-乙醯胺基-3,5-二去氧基-4,7,8,9-四-O-(鈉-氧基磺醯基)-D-甘油-D-半乳糖-2-九碳哌喃糖苷]酸鹽	
GS-5806	N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-胺基吡咯啉-1-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)-4-氯苯基)甲磺醯胺	
	N-環丙基-5-(4-(2-(吡咯啉-1-基)苯甲醯胺基)苯甲醯基)-5,6,7,10-四氫苯并[b]環戊并[d]氮呰-9-甲醯胺	

名稱或CAS號	IUPAC名稱	結構
851658-10-1	4-胺基-8-(3-{[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]胺基}丙基)-6,6-二甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-1H-咪唑并[4,5-h]-異喹啉-7,9(6H,8H)-二酮	
AZ27	6-(4-(2-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)菸鹼醯胺基)苯甲醯基)-N-環丙基-5,6-二氫-4H-苯并[b]噻吩并[2,3-d]氮呋-2-甲醯胺	
吡唑呋喃菌素	4-羥基-3-β-D-呋喃核糖基吡唑-5-甲醯胺	
塔利韋林 (韋拉咪定)	1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲脒	

名稱或CAS號	IUPAC名稱	結構
病毒唑	1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)氧雜環戊-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺	
LY253963	1,3,4-噻二唑-2-基氰胺	
VX-497	3-(3-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)脲基)苯甲基胺基甲酸四氫呋喃-3-基酯	
黴酚酸	(4E)-6-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-側氧基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)-4-甲基己-4-烯酸	
黴酚酸嗎啉乙酯	(E)-6-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-側氧基-1H-2-苯并呋喃-5-基)-4-甲基己-4-烯酸2-嗎啉-4-基乙酯	
	異丁酸(2R,3R,4R,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-4-氟-2-((異丁醯氧基)甲基)四氫呋喃-3-基酯	

名稱或CAS號	IUPAC名稱	結構
	異 丁 酸 (2R,3R,4R,5R)- 5-(4-胺基-2-側 氧 基 嘧 啶 - 1(2H)- 基)-2- (氯甲基)-4-氟- 2-(羥甲基)四氫 呋喃-3-基酯	
	4- 胺 基 -1- ((2R,3R,4R,5R) -5-(氯 甲 基)-3- 氟 -4- 羥 基 -5- (羥 甲 基)四氫 呋喃-2-基)嘧啶 -2(1H)-酮	
	三 磷 酸 ((2R,3R,4R,5R) -5-(4-胺基-2-側 氧 基 嘧 啶 - 1(2H)- 基)-2- (氯甲基)-4-氟- 3-羥基四氫呋 喃-2-基)甲酯	

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商艾洛斯生物製藥公司
王廣義
里歐尼德 畢吉爾曼
安 楚翁
凱琳 安 史坦

<120> 抗病毒化合物

<130> ALIOS.093WO

<150> 62200483
<151> 2015-08-03

<150> 62120671
<151> 2015-02-25

<160> 4

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 核心多肽

<400> 1
Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu
20 25

<210> 2
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 核心多肽

<400> 2
Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu
1 5 10 15
Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala Gly
20 25 30
Lys Ser Thr
35

<210> 3
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經組合之DNA/RNA分子：合成寡核苷酸

<400> 3
ggcucuuagc aaagucaagt t 21

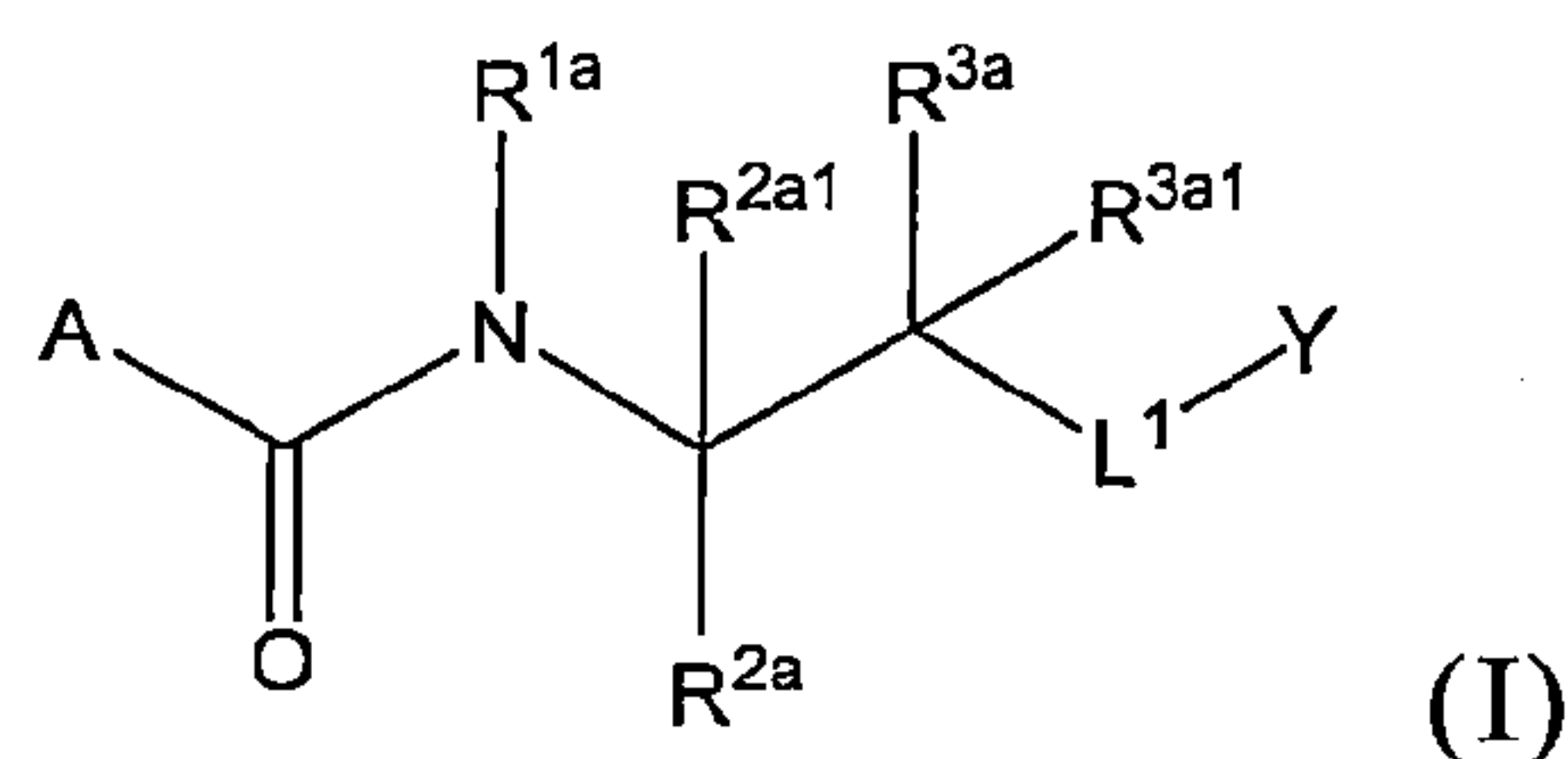
<210> 4
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經組合之DNA/RNA分子：合成寡核苷酸

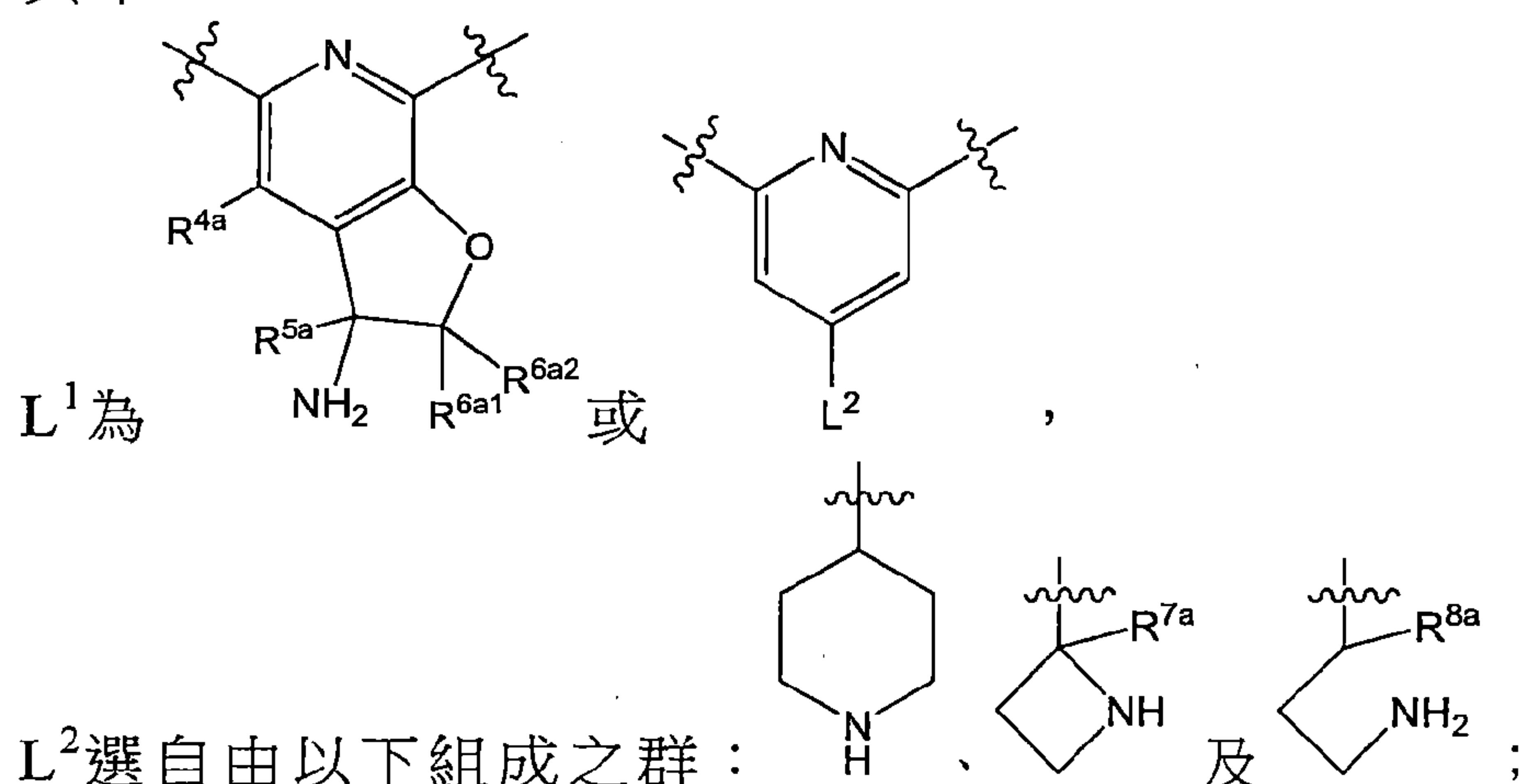
<400> 4
cuugacuuug cuaagagcct t 21

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有以下結構：



其中：



A 選自由以下組成之群：視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜環基；

Y 選自由以下組成之群：視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜環基；

R^{1a} 為氫或未經取代之 C_{1-4} 烷基；

R^{2a} 及 R^{2a1} 各自獨立地為氫或未經取代之 C_{1-4} 烷基；

R^{3a} 及 R^{3a1} 各自獨立地為羥基、 CHF_2 或 CF_3 ；

R^{4a} 選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、視情況經取代之 C_{1-8} 烷基、視情況經取代之 C_{1-8} 烷氧基及鹵烷基；

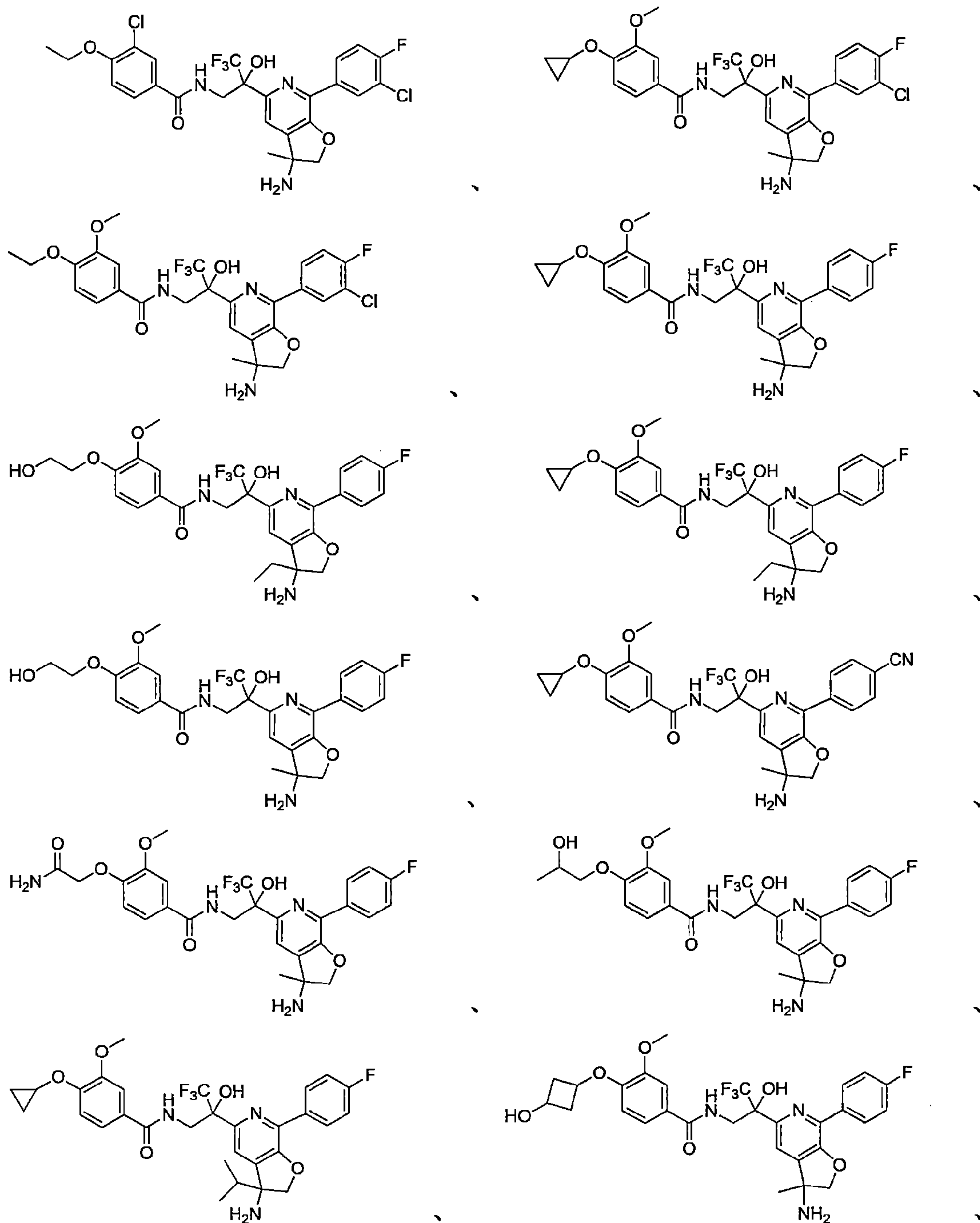
R^{5a} 為未經取代之 C_{1-6} 烷基或 $-(CH_2)_{1-4}OH$ ；

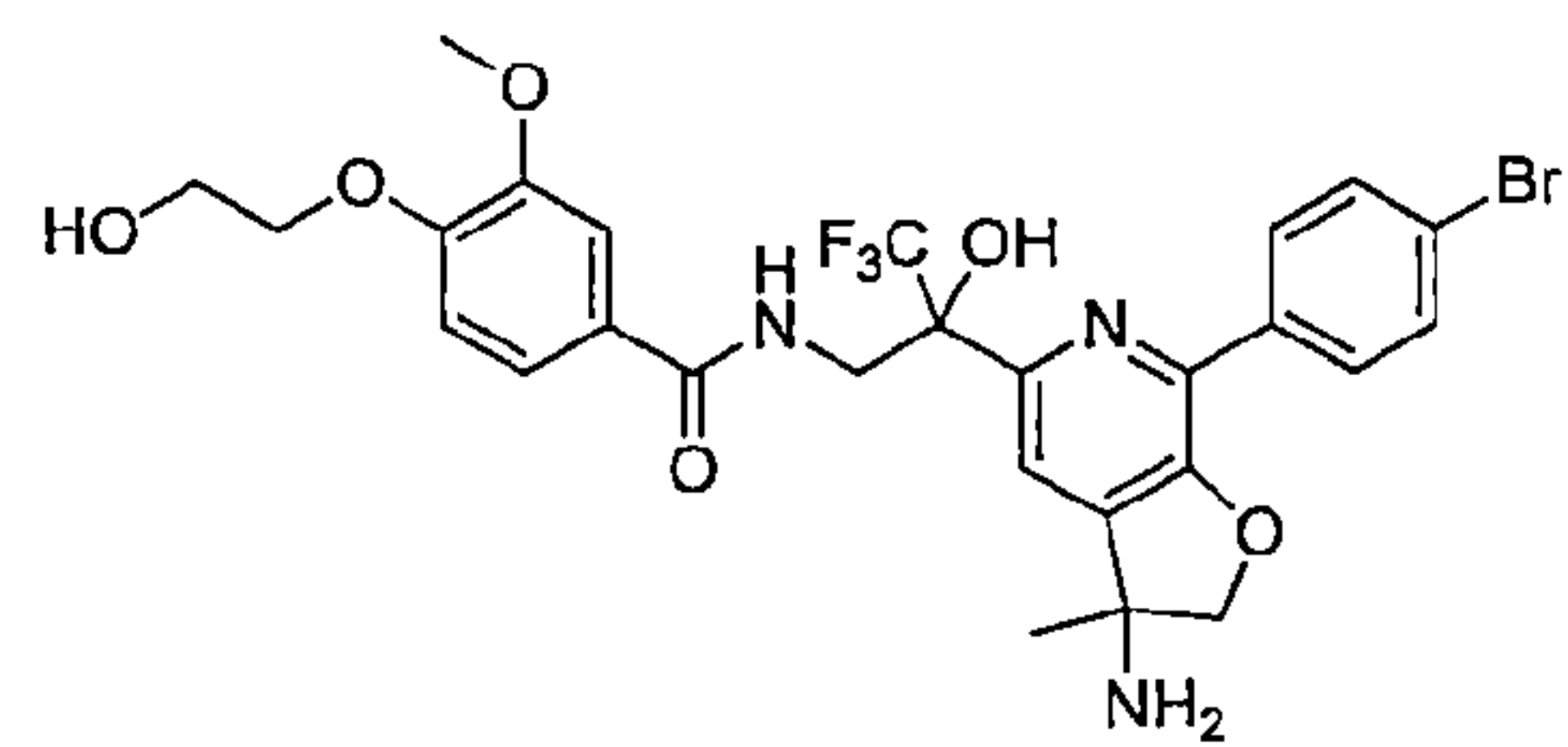
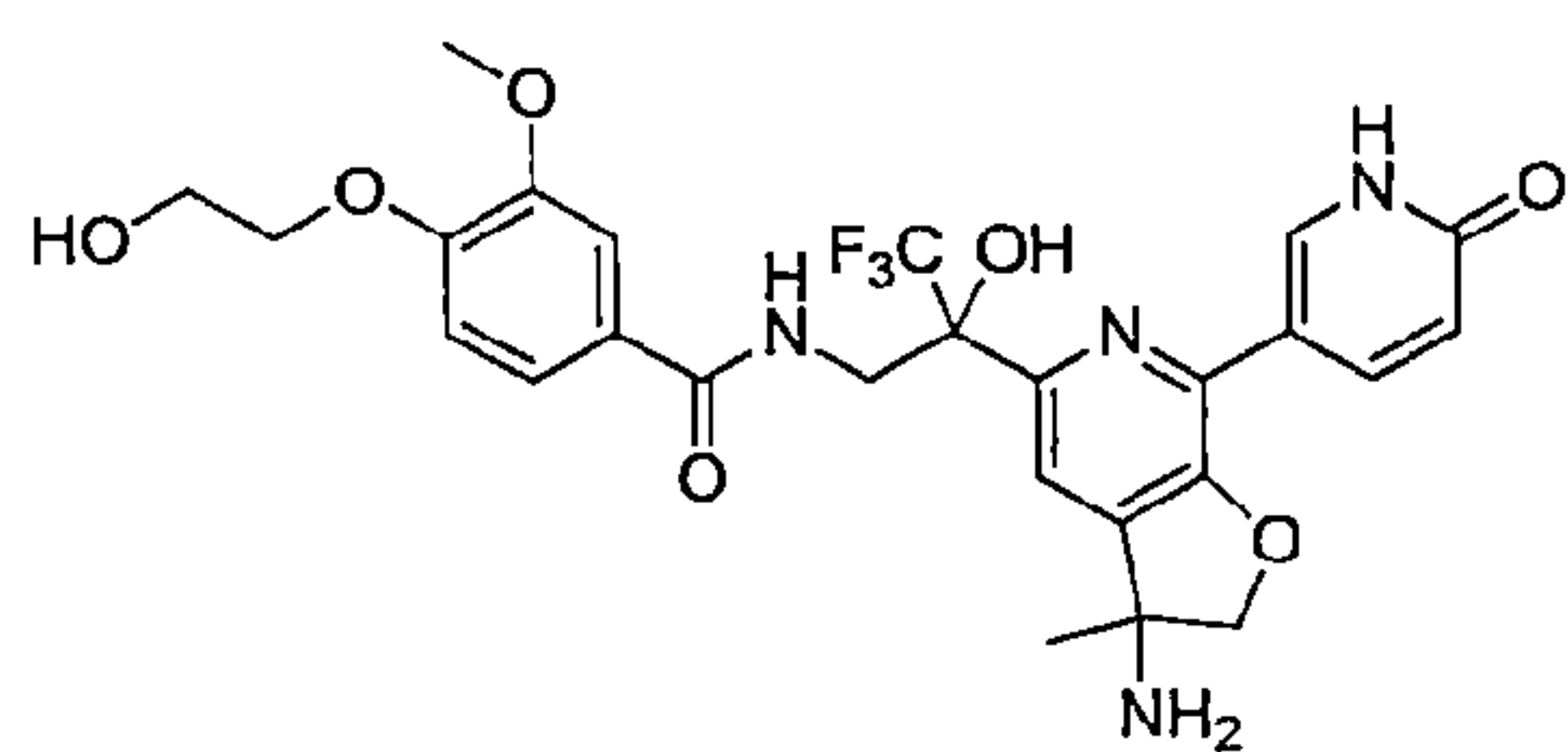
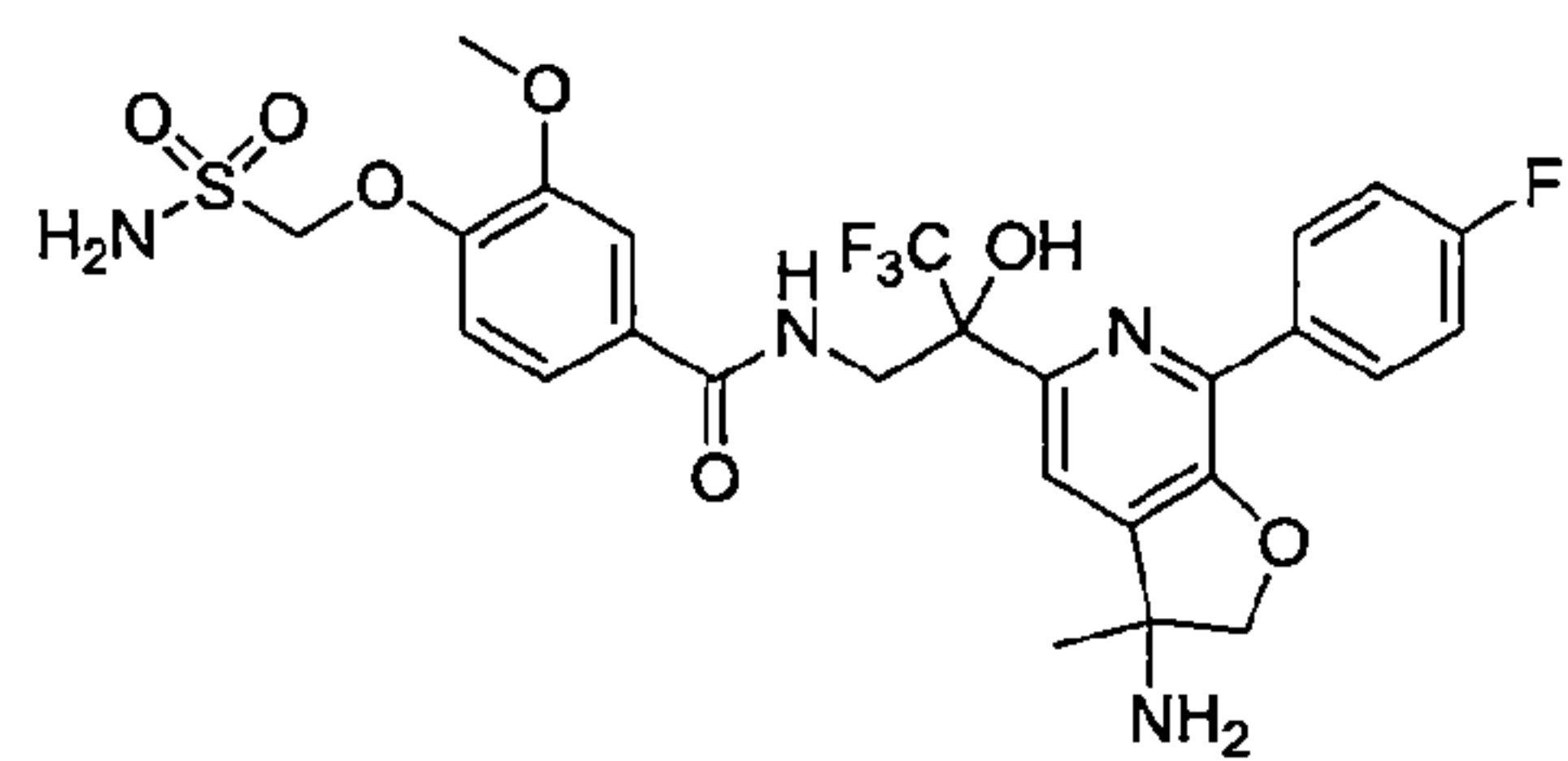
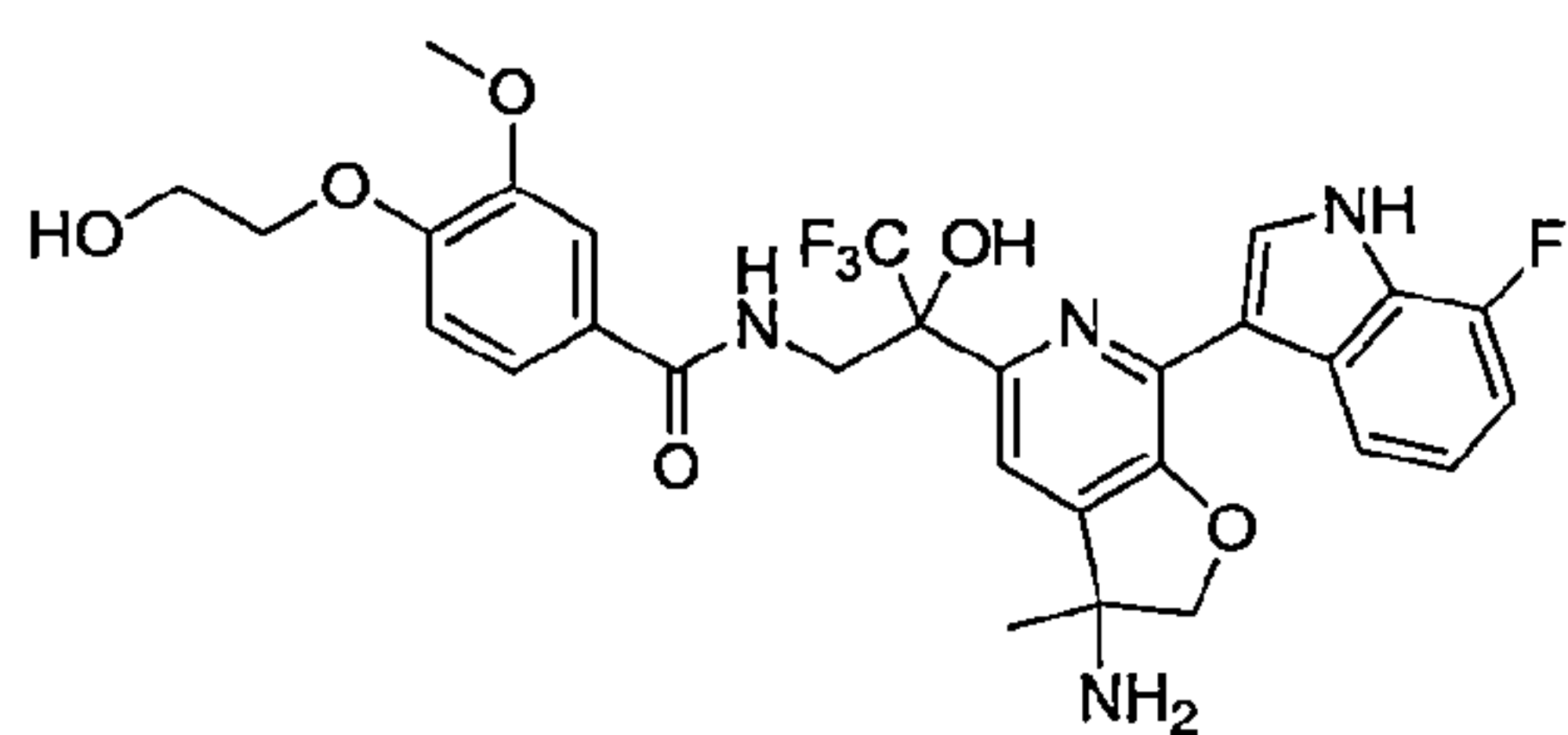
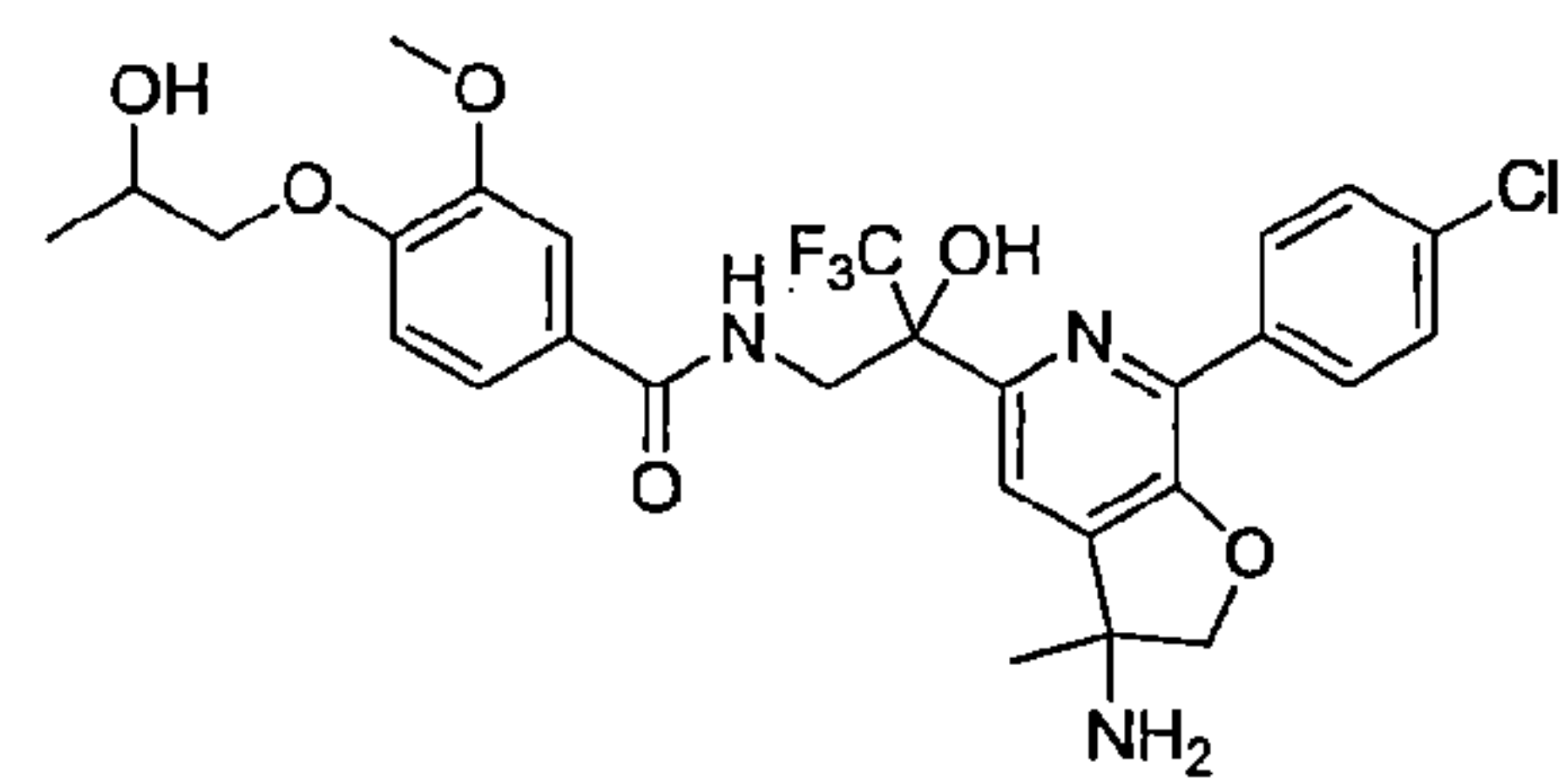
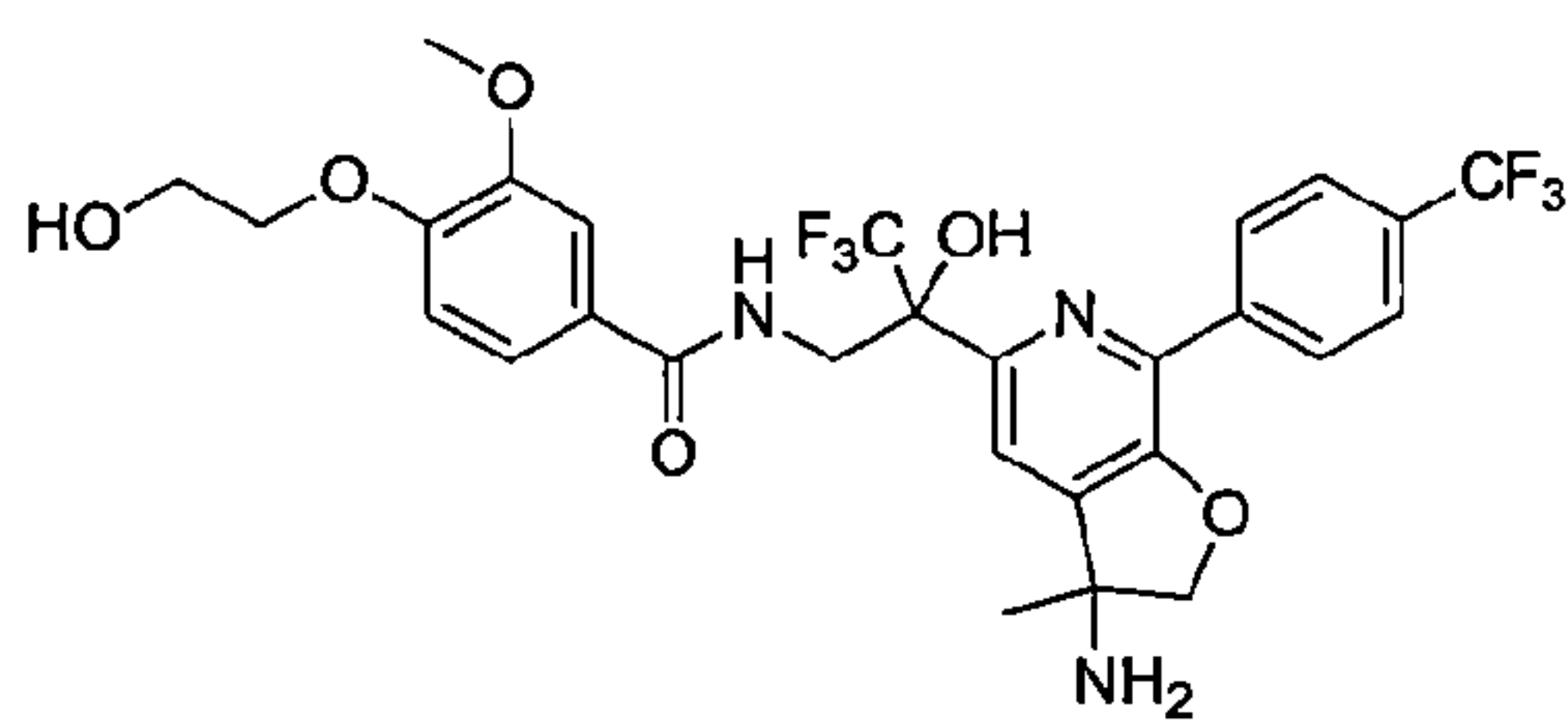
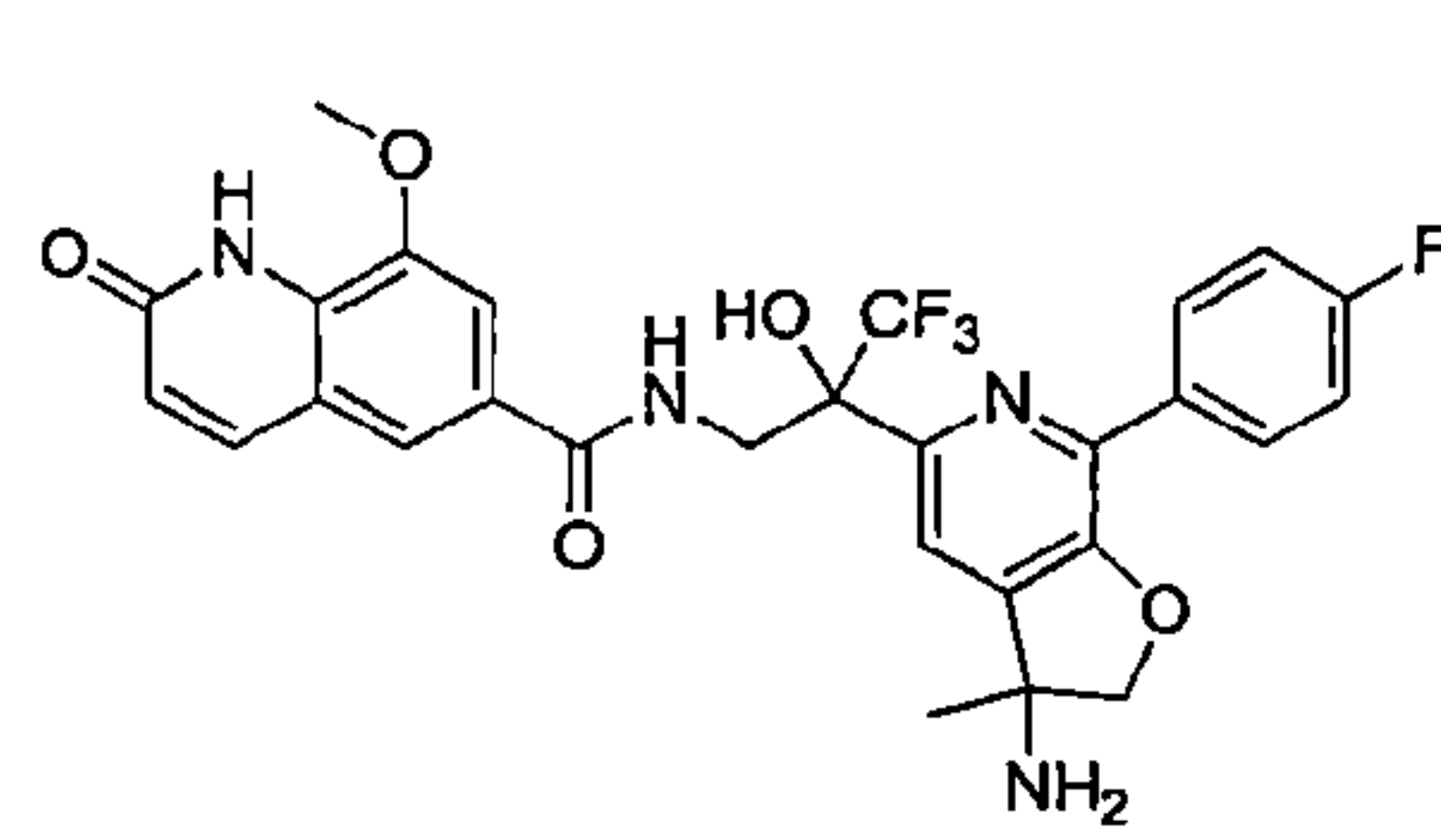
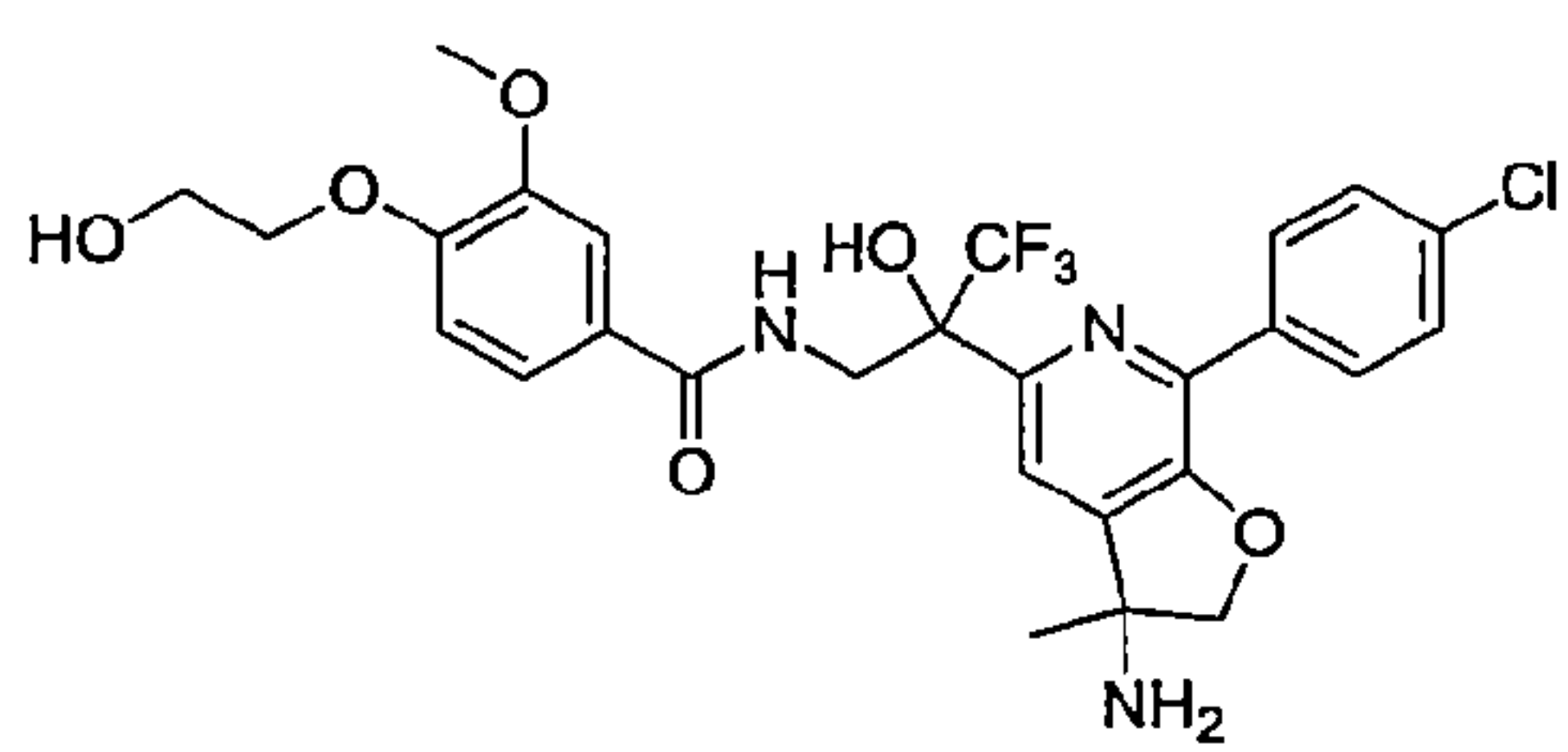
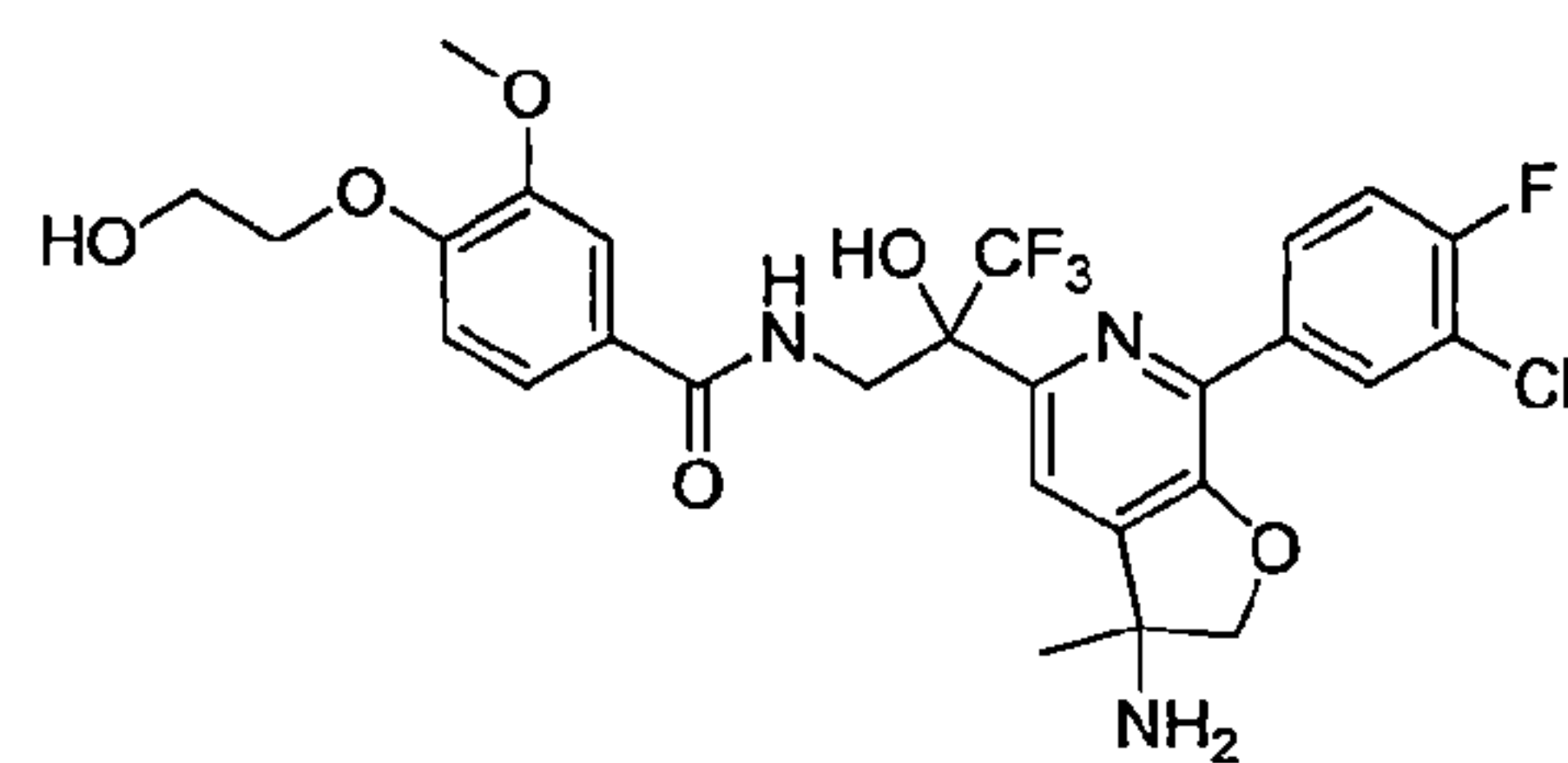
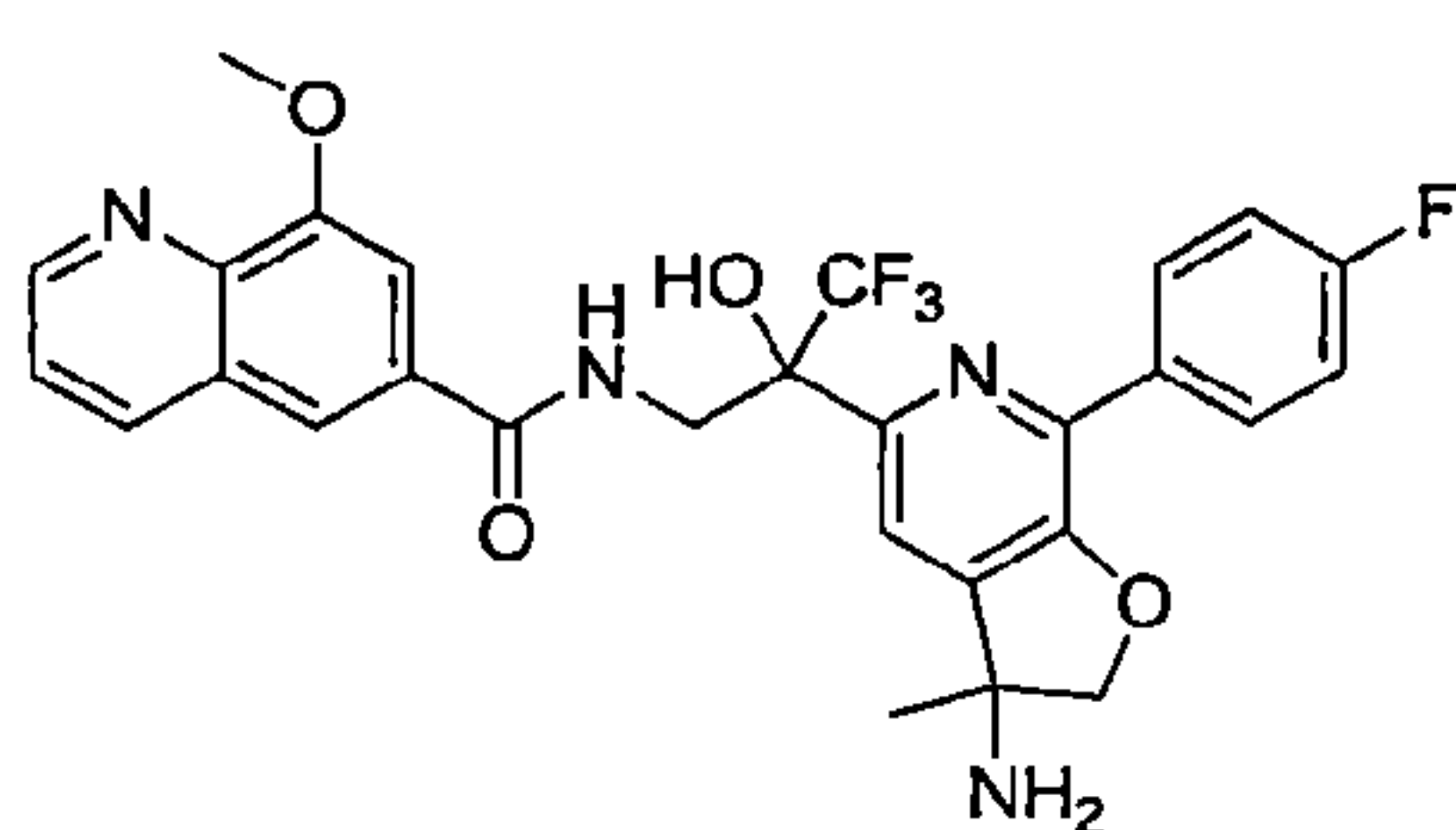
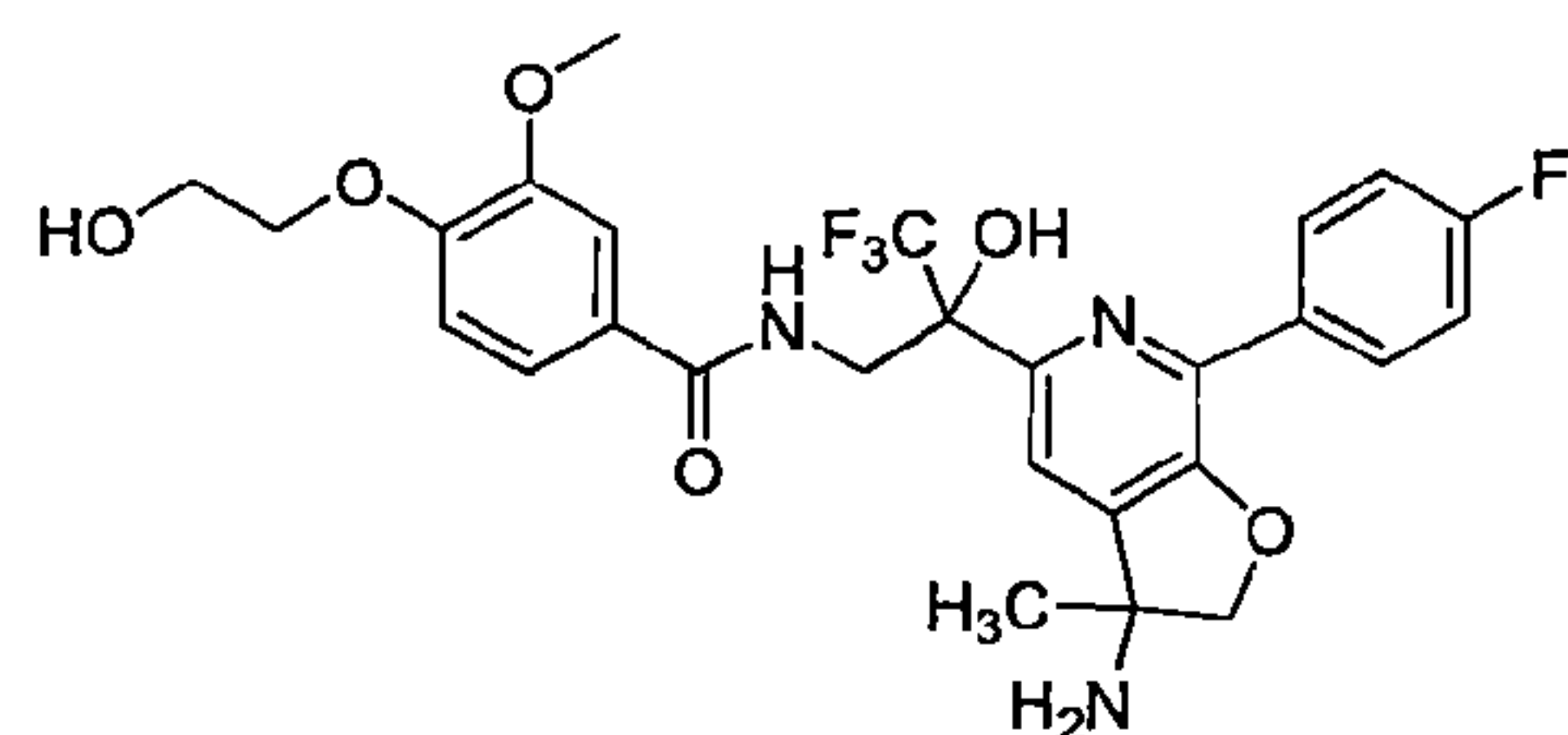
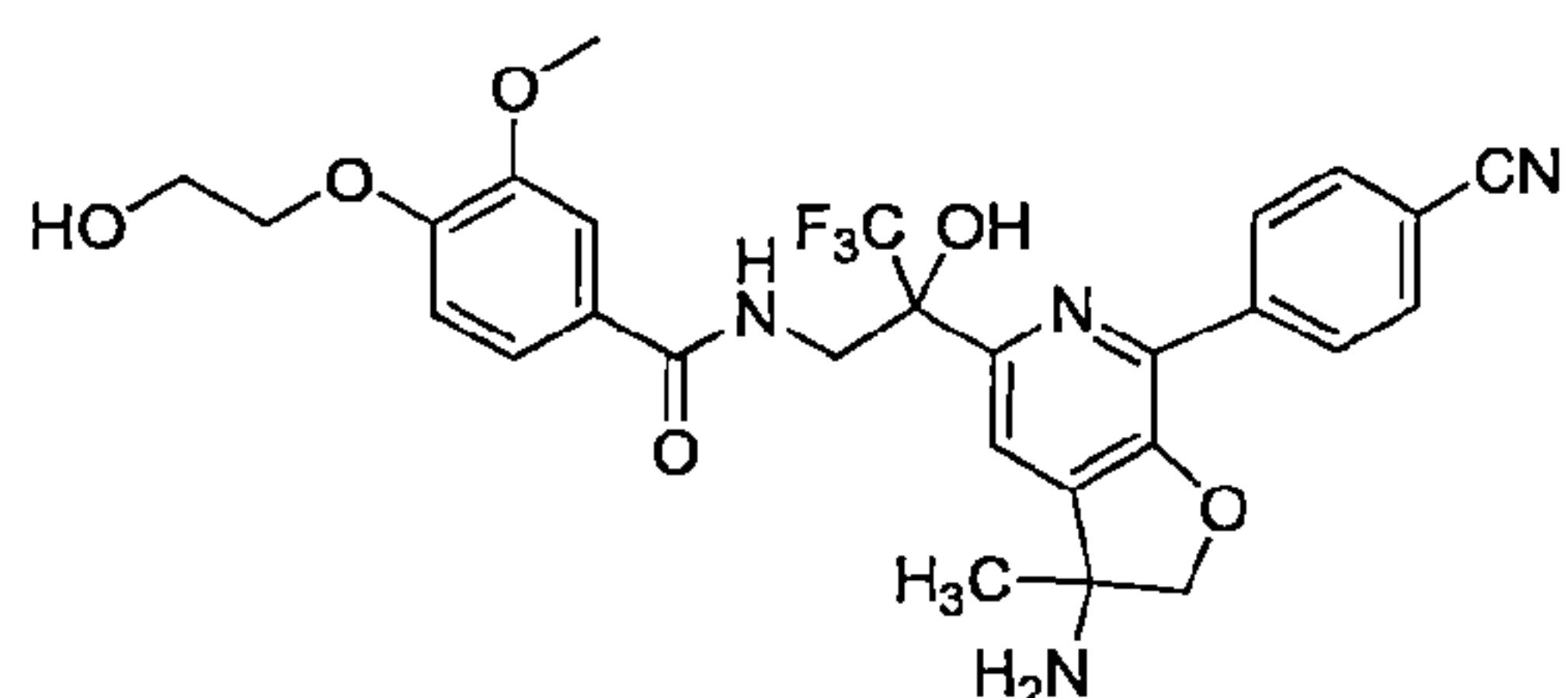
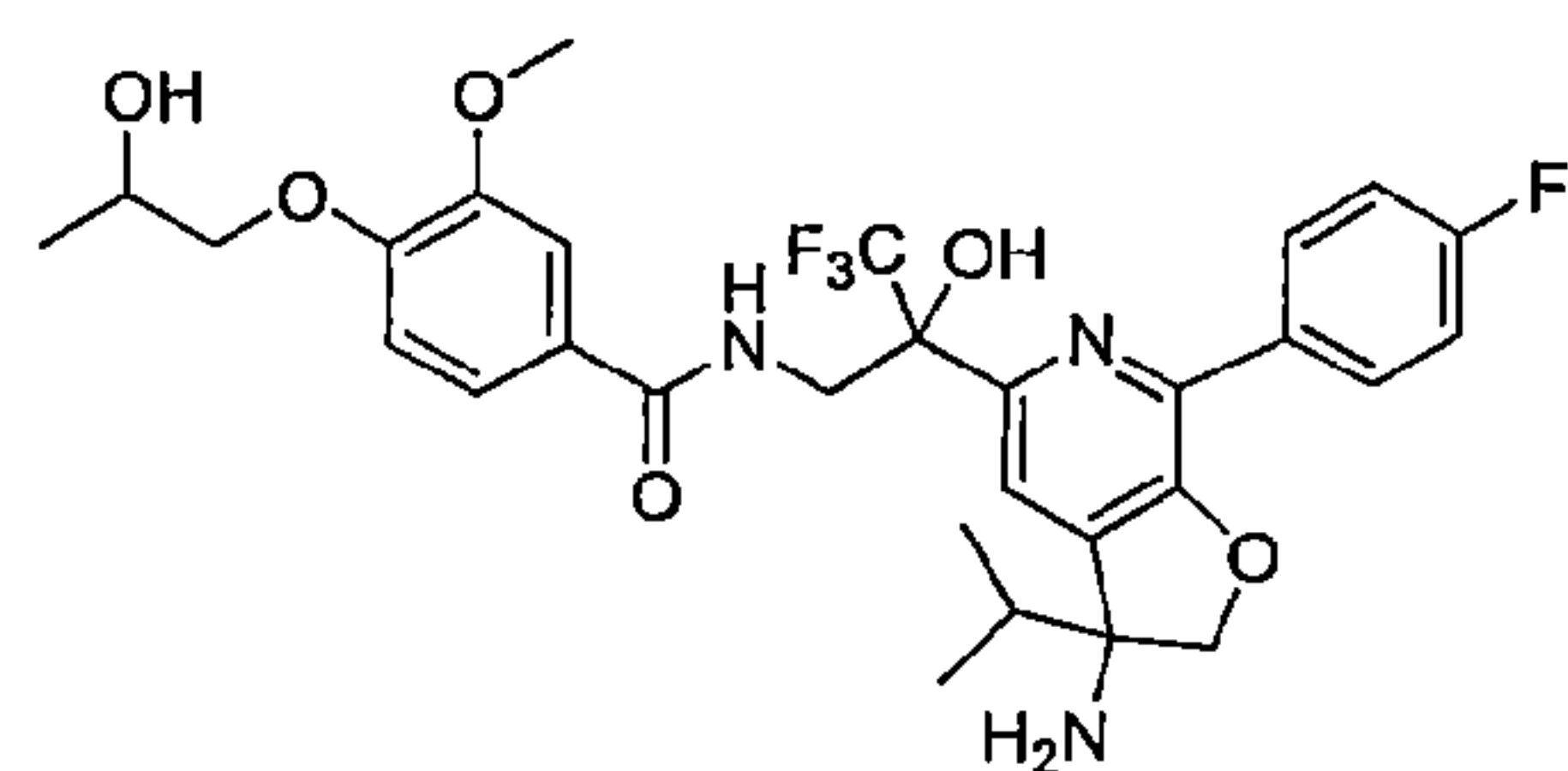
109 年 05 月 05 日 修正

R^{6a1} 及 R^{6a2} 各獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、未經取代之 C_{1-6} 烷基及羥基；及

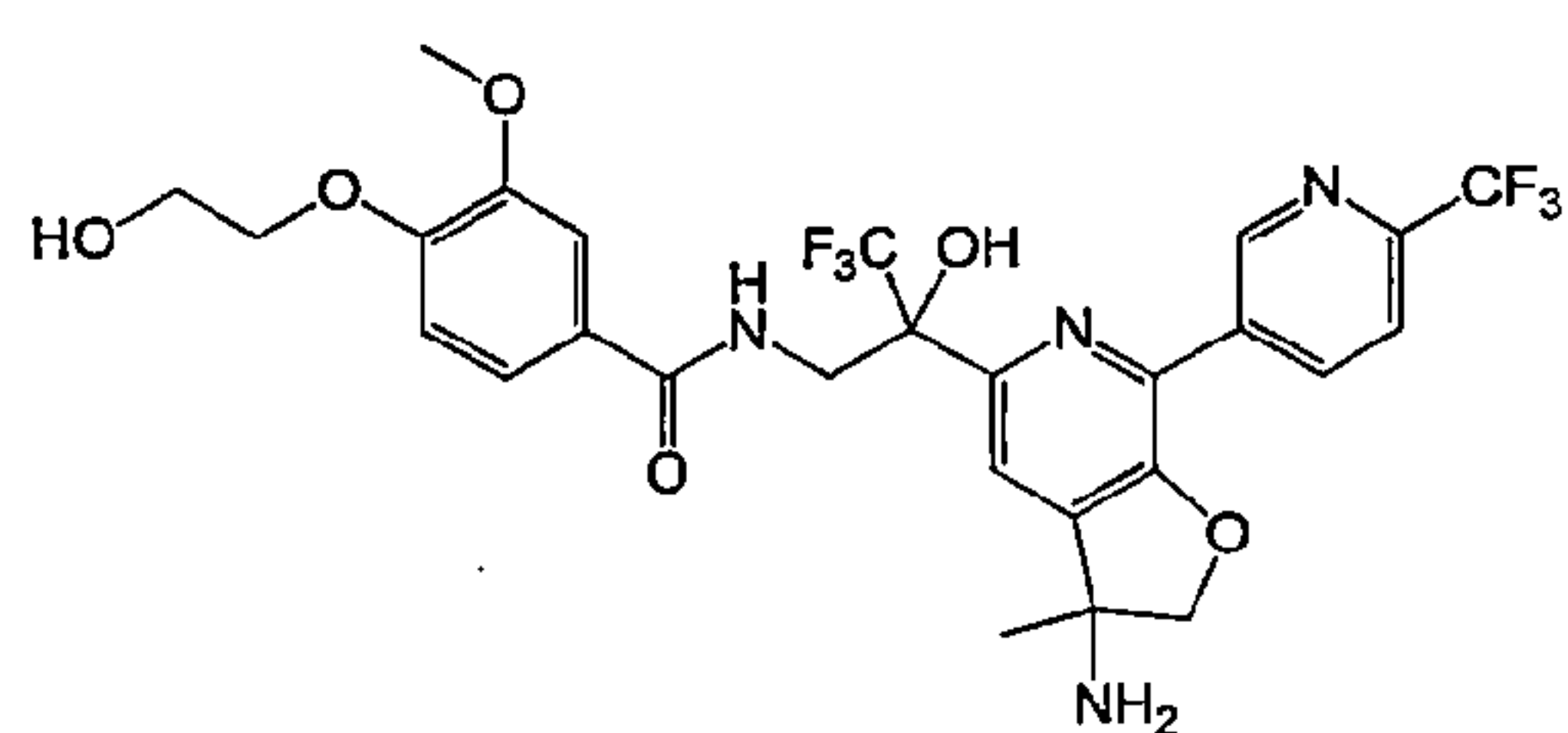
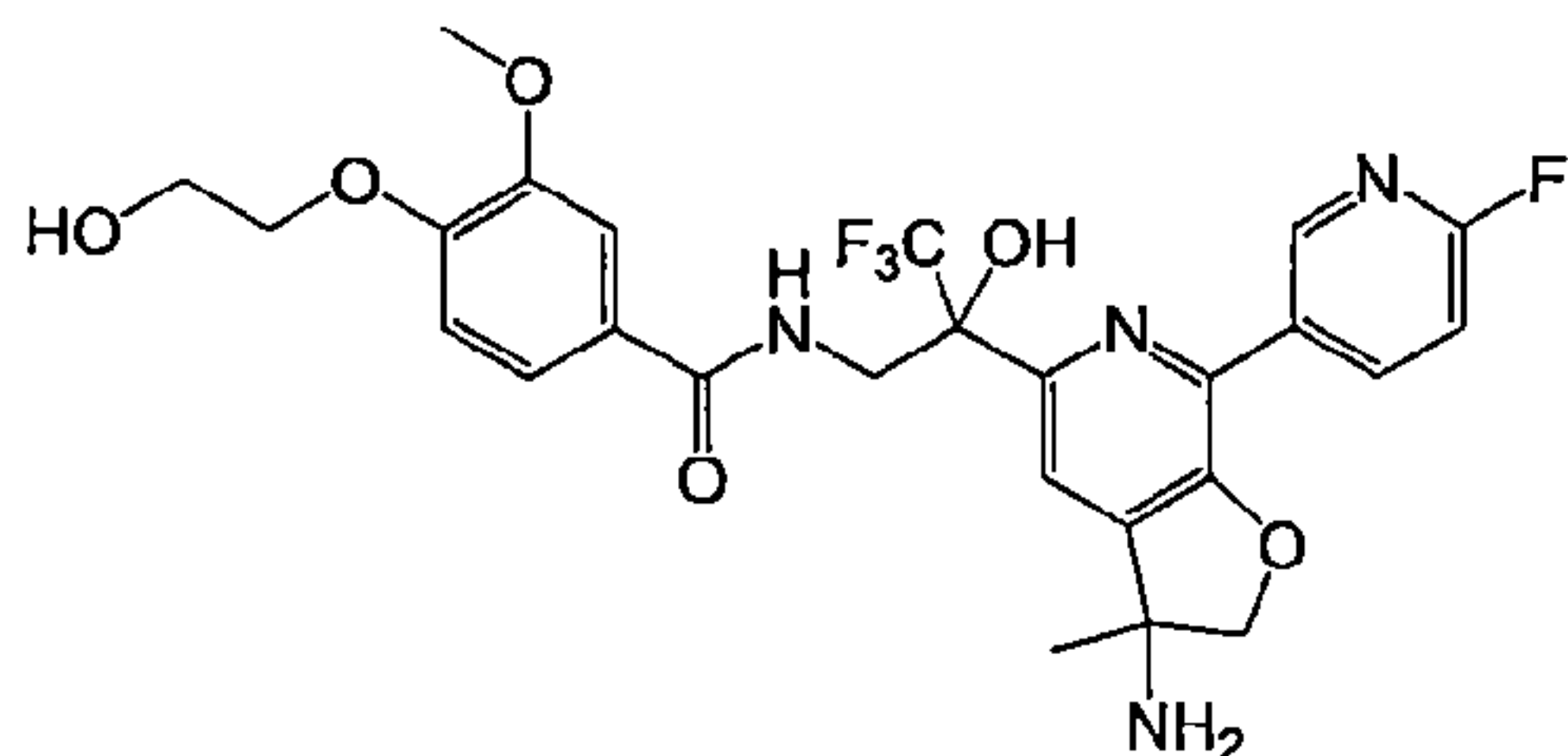
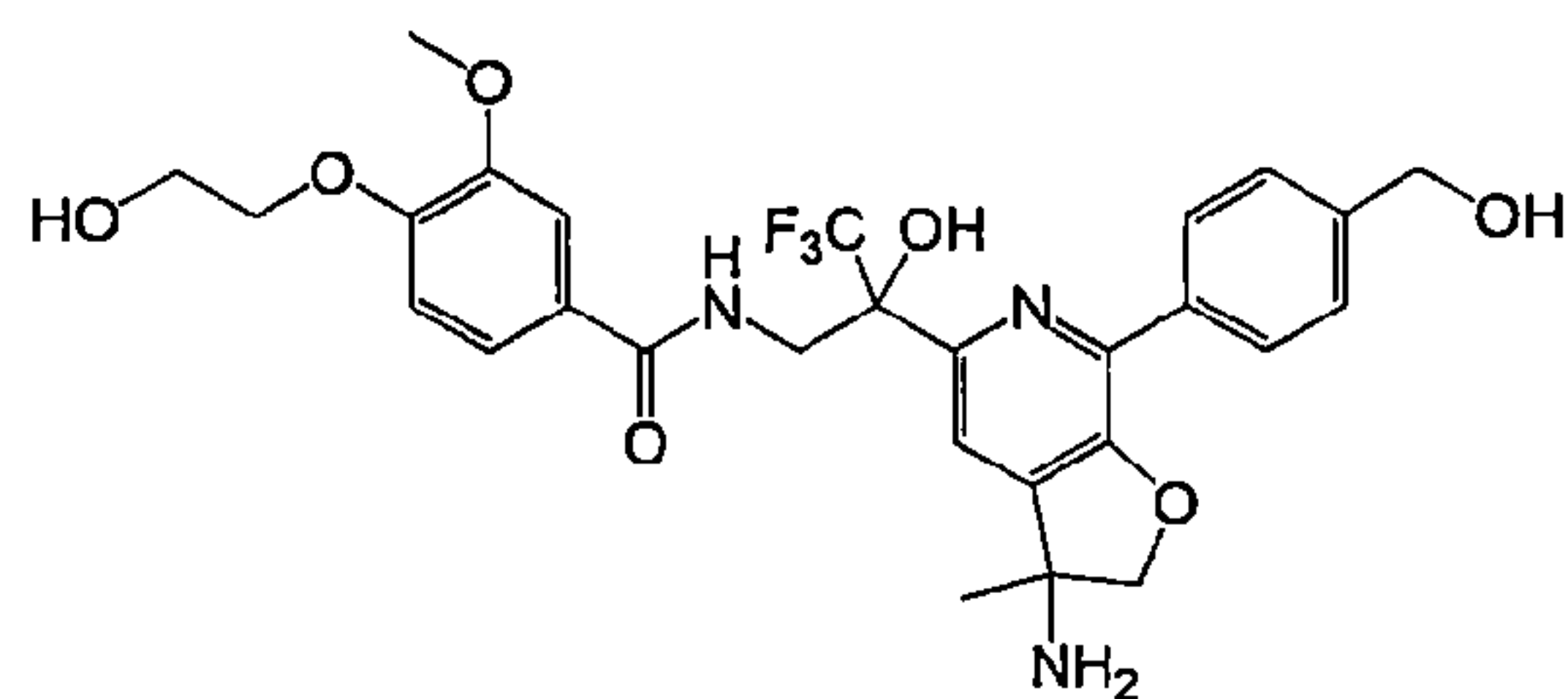
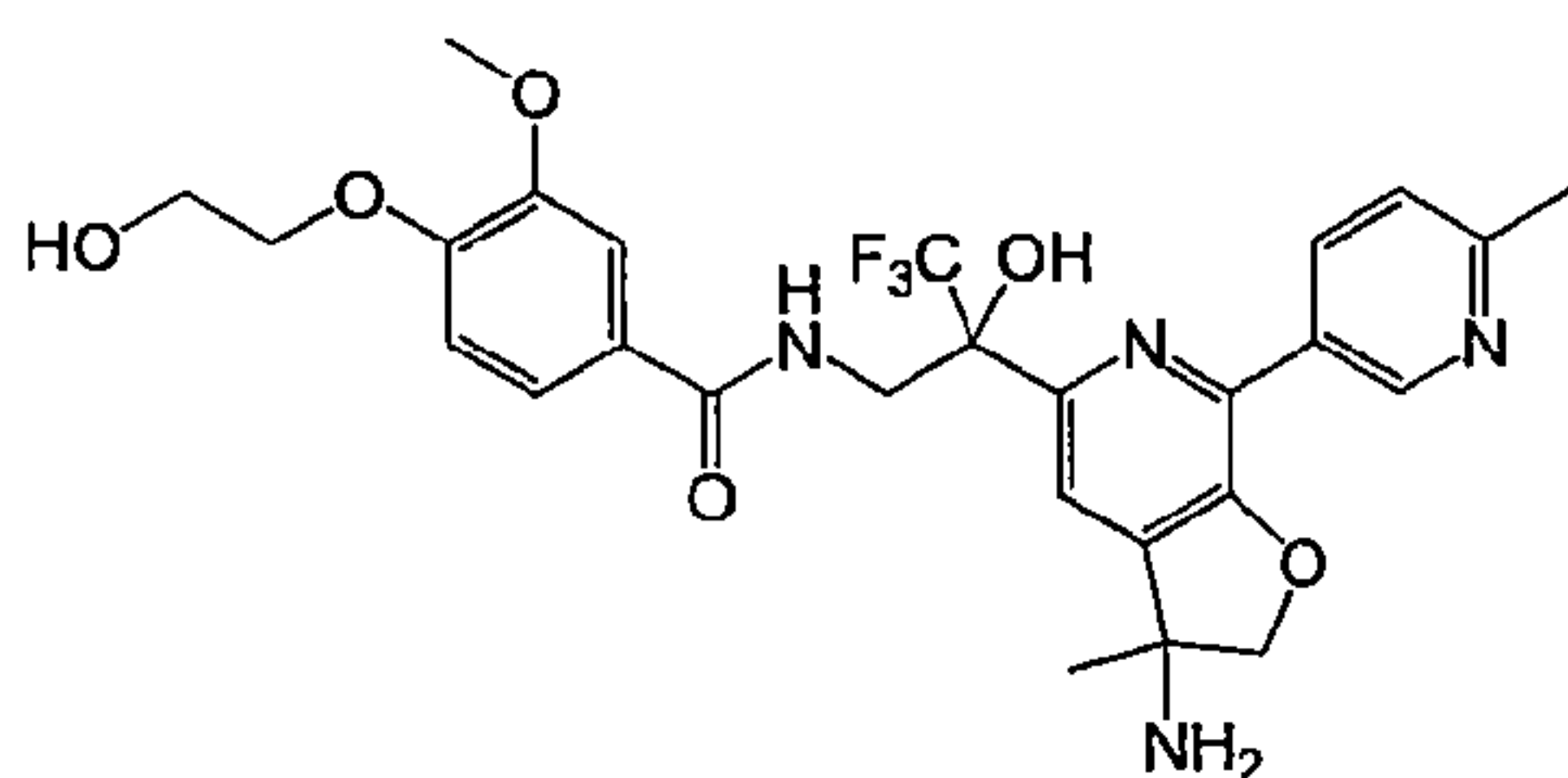
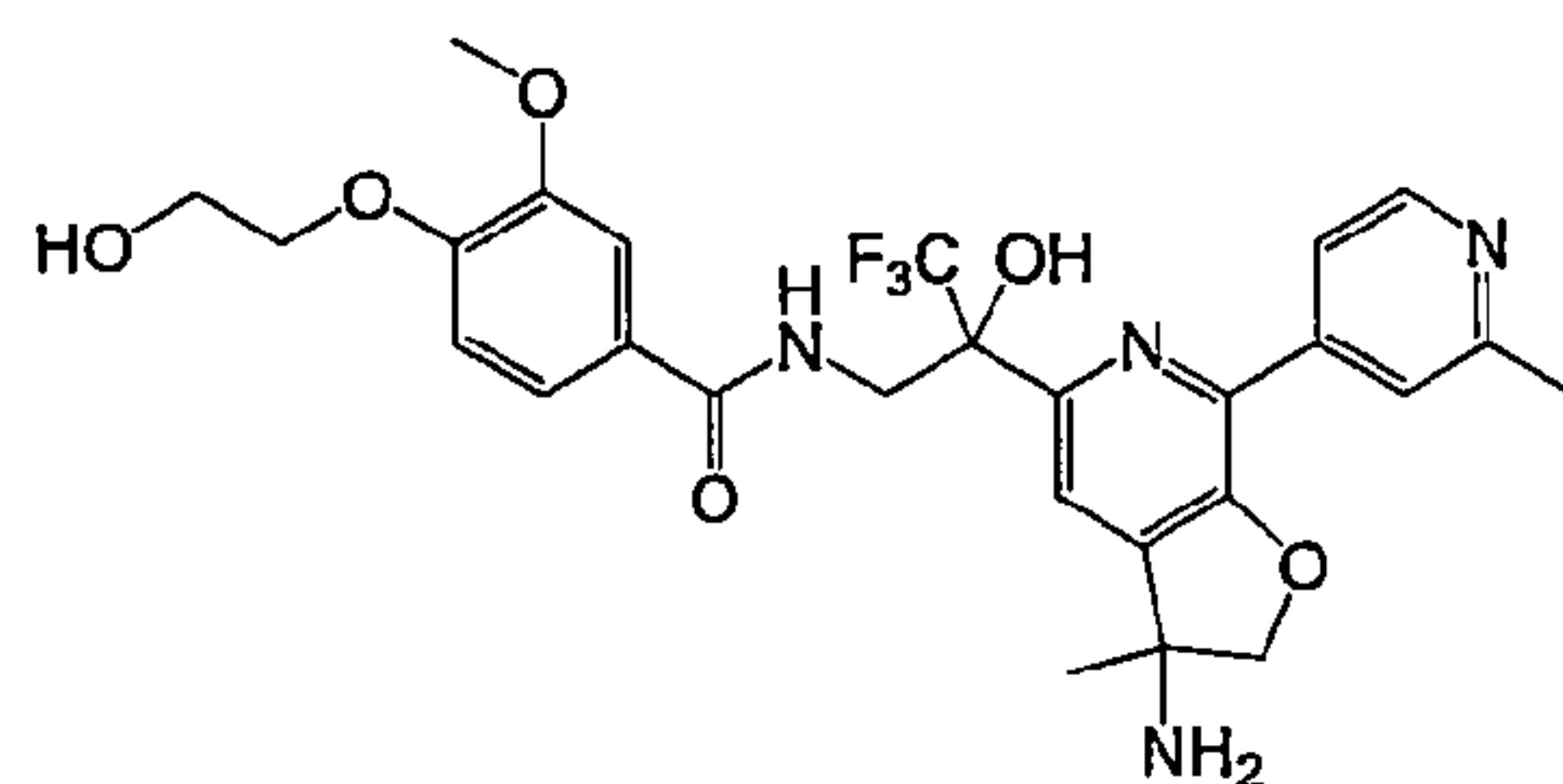
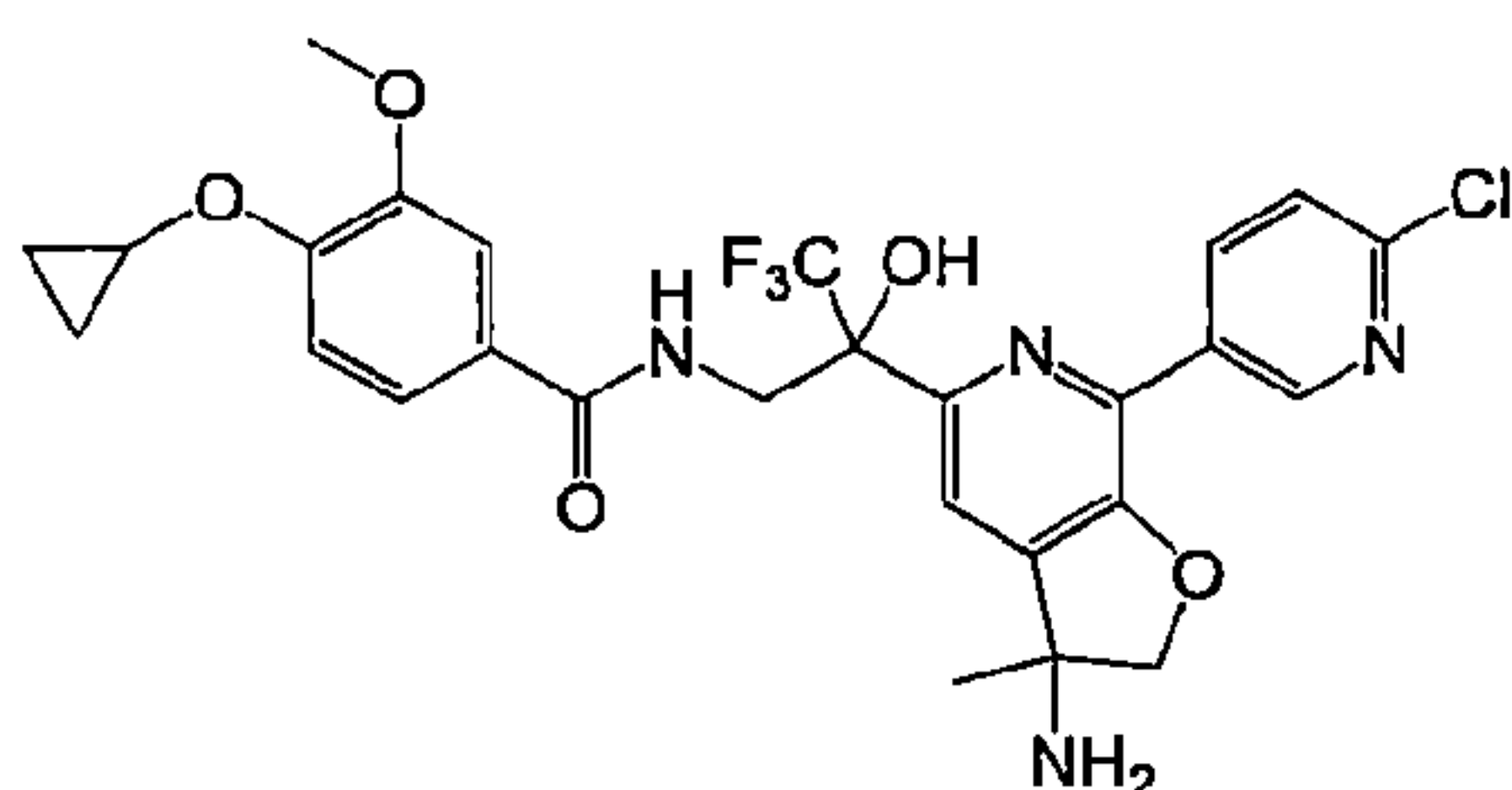
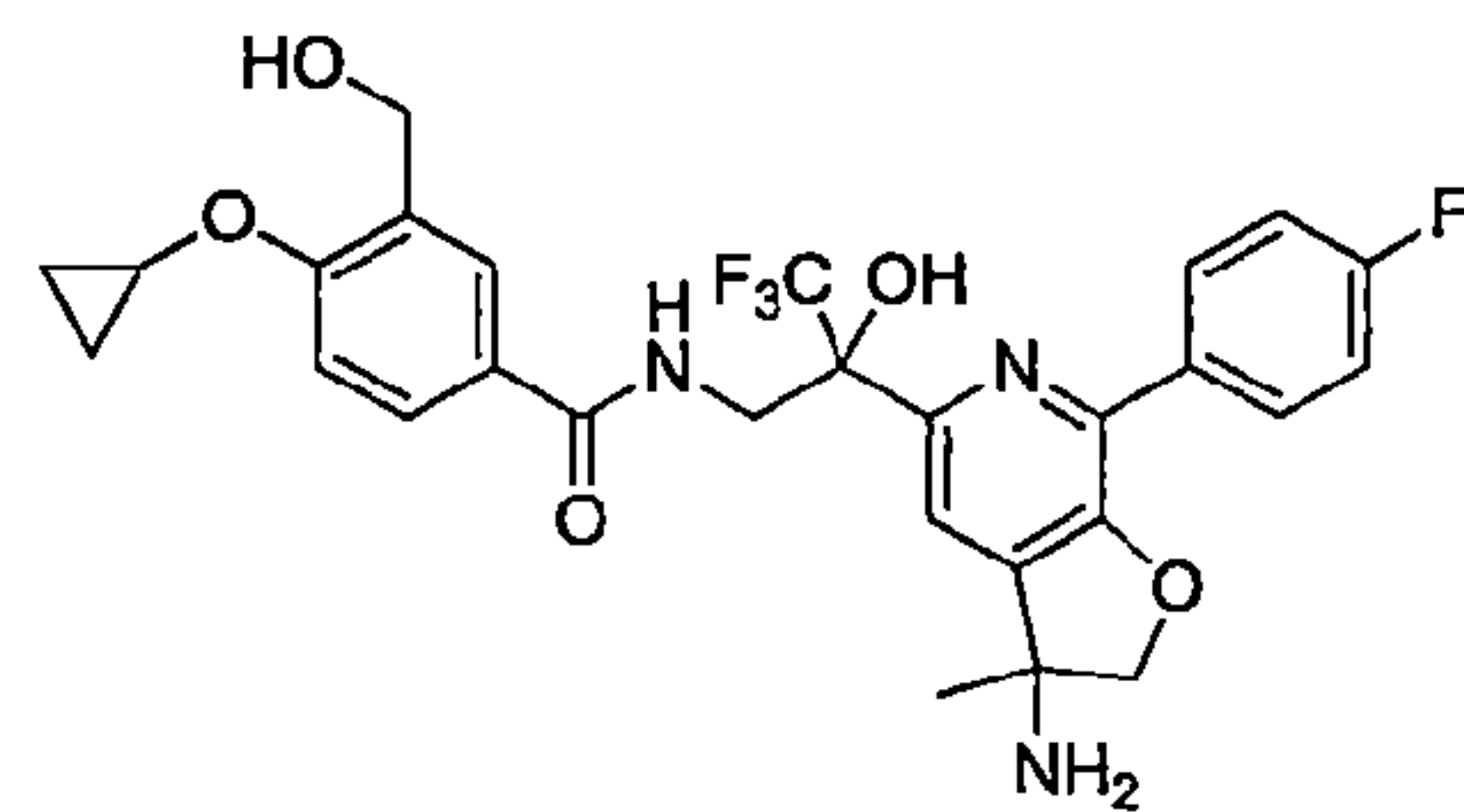
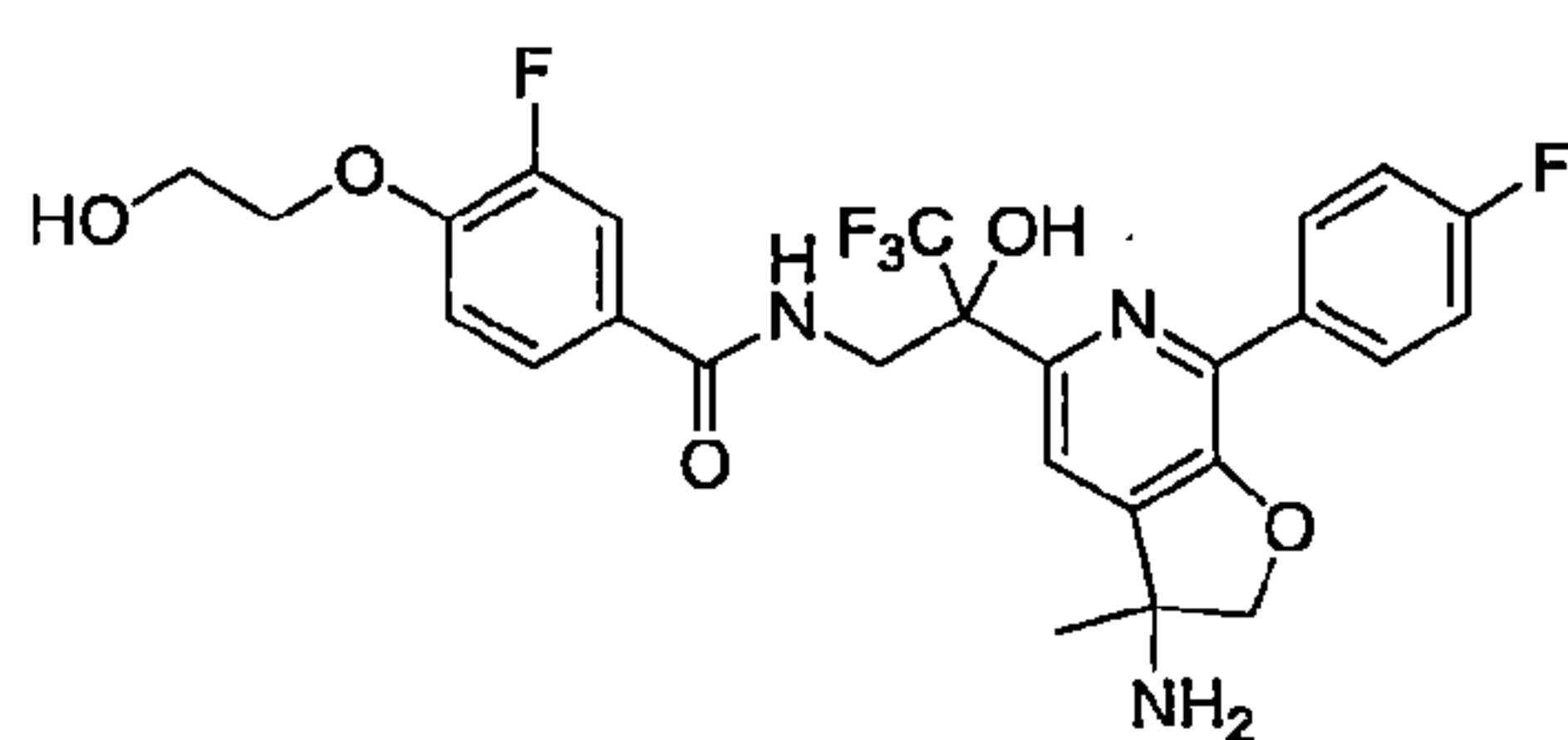
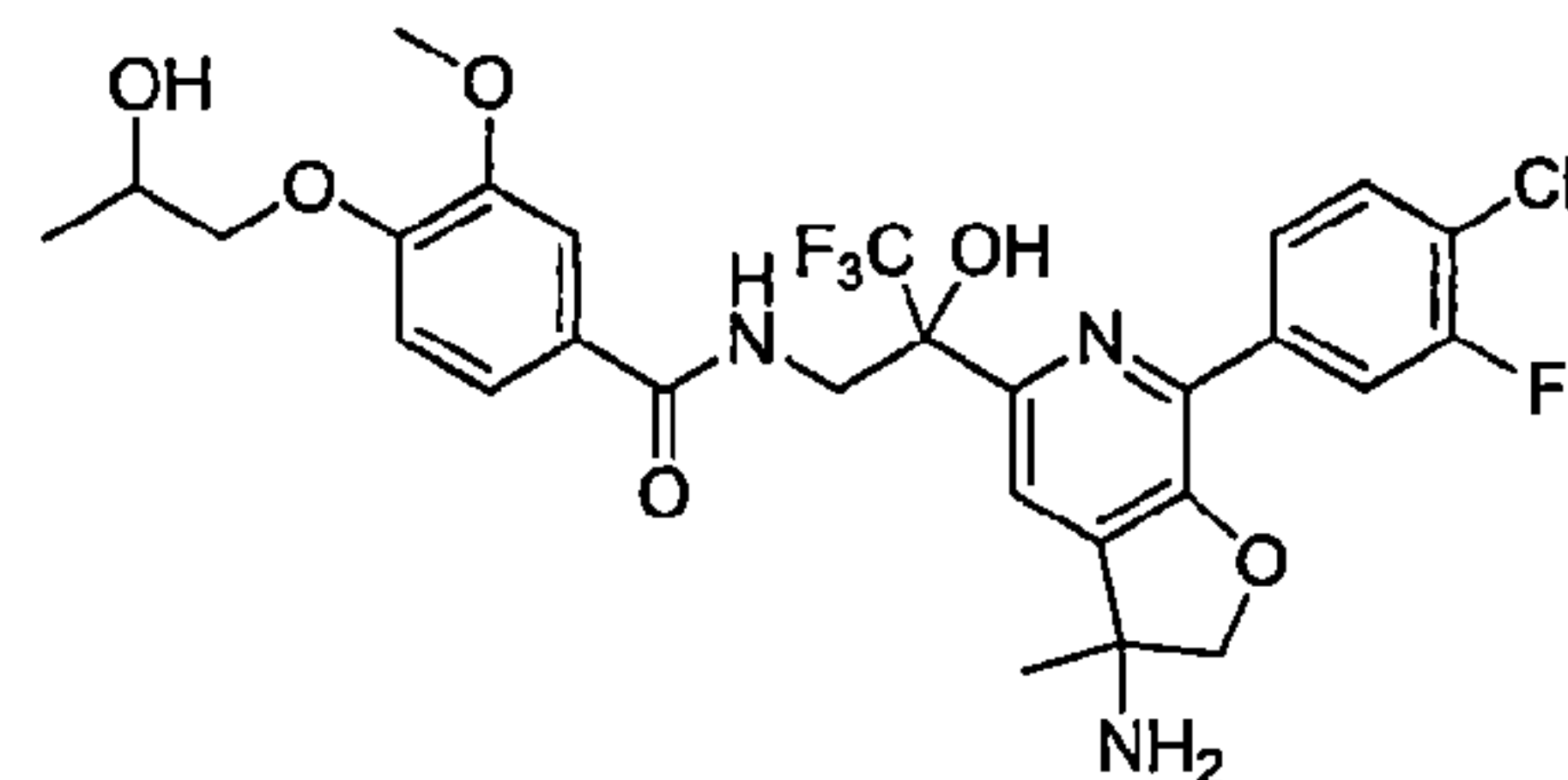
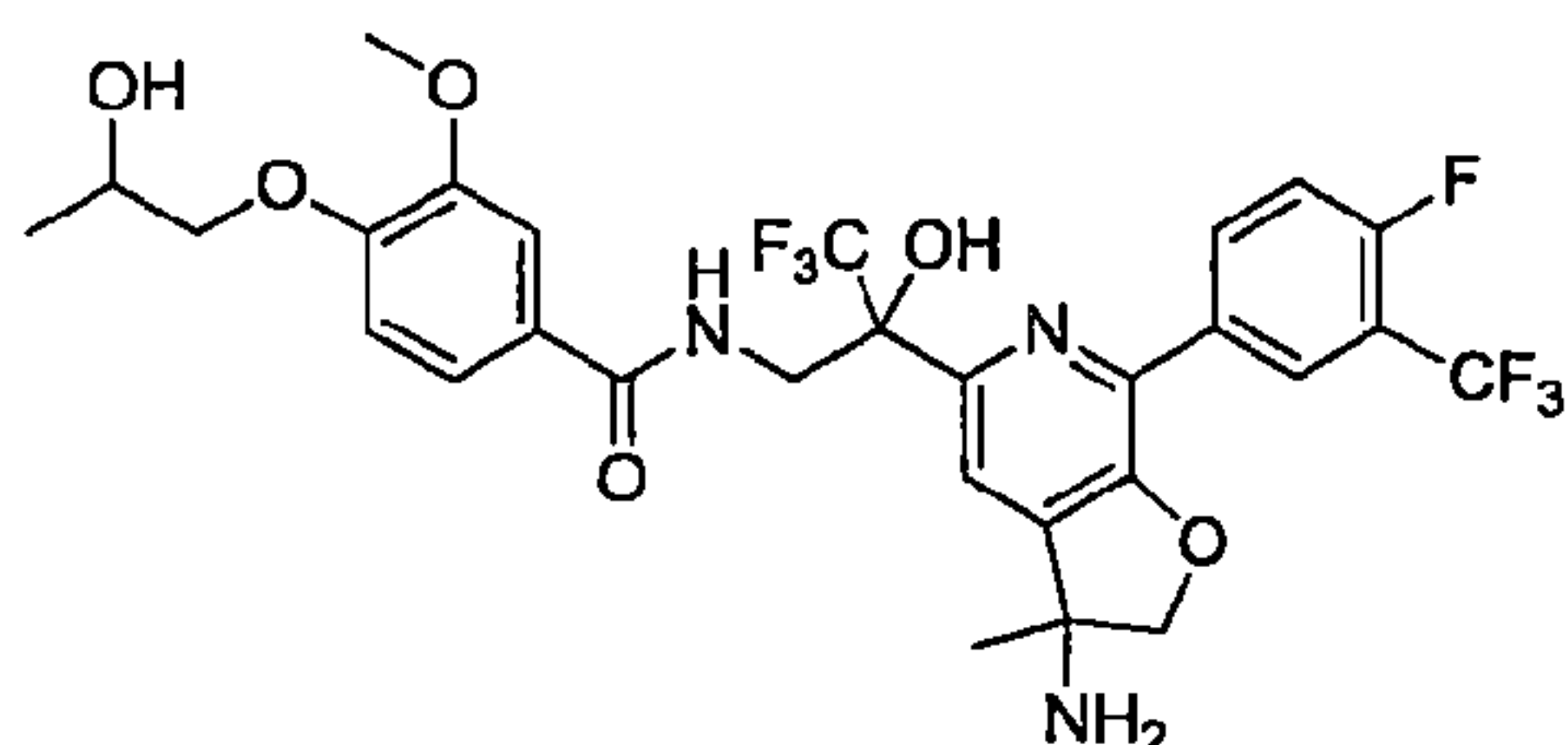
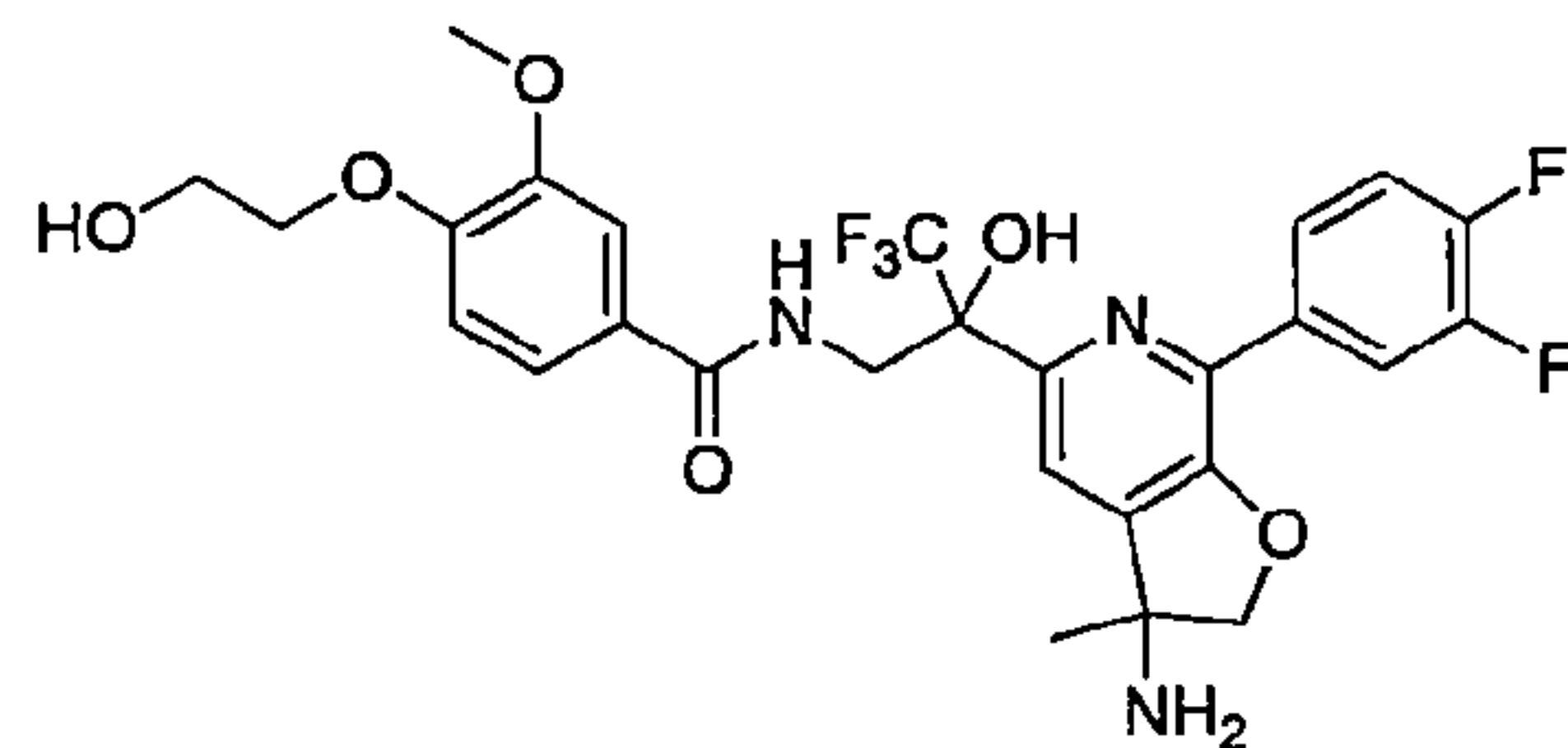
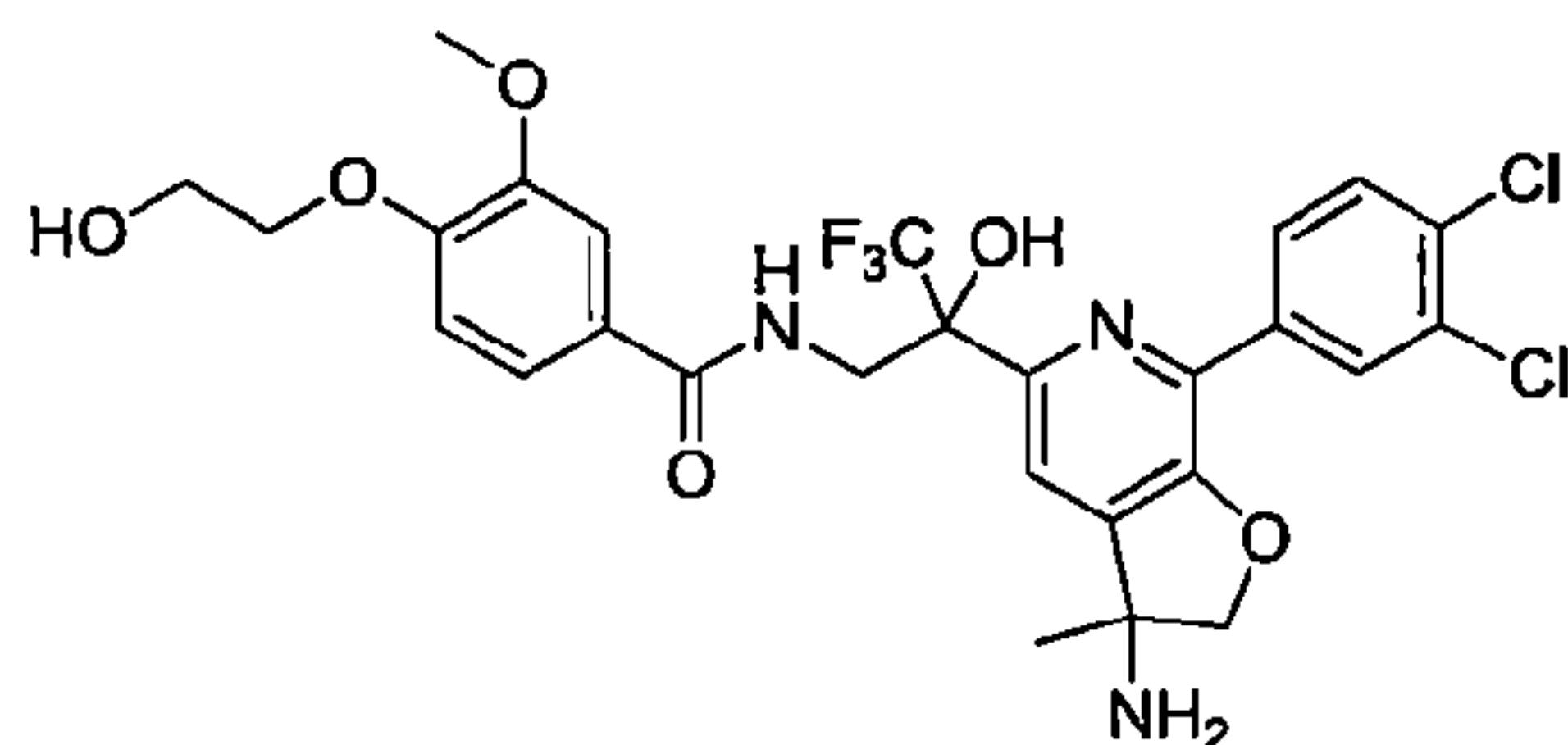
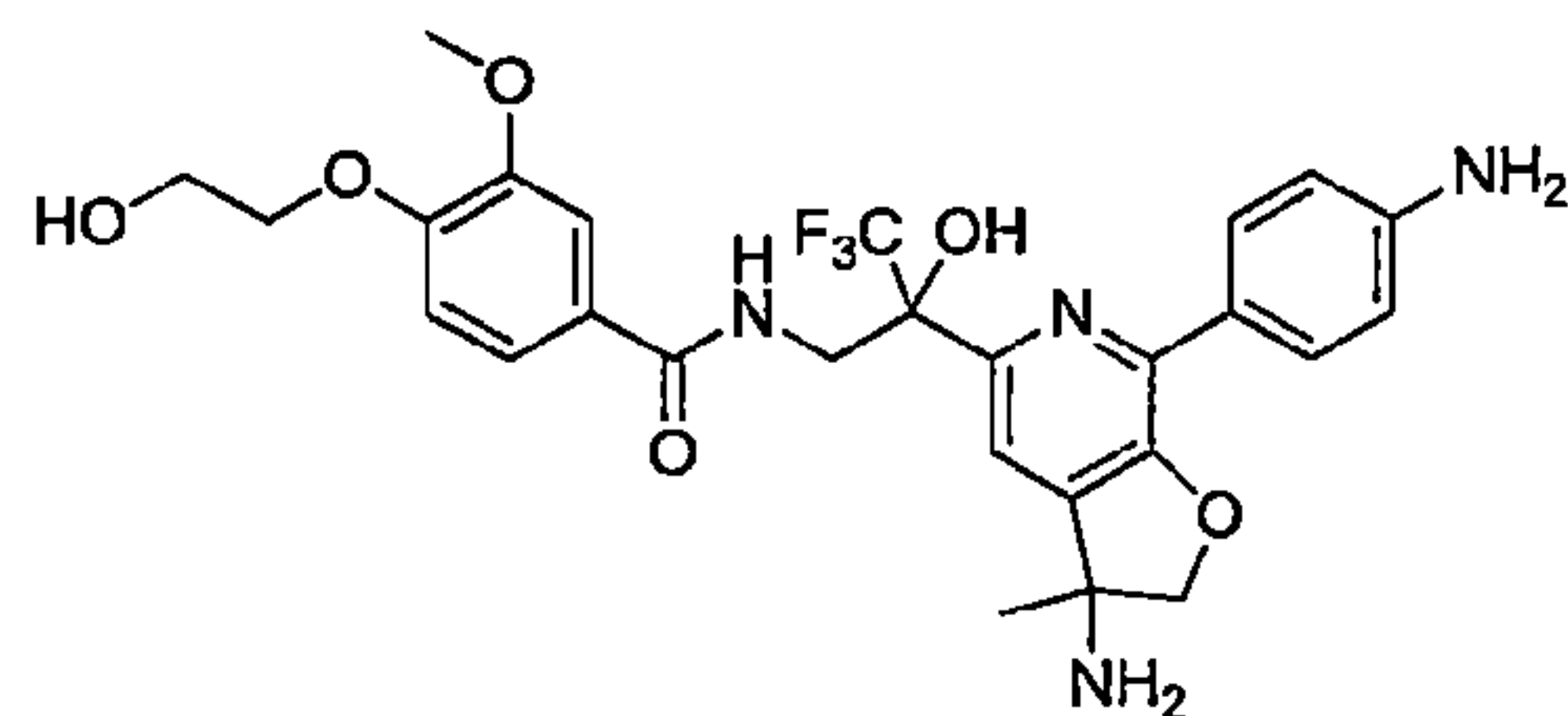
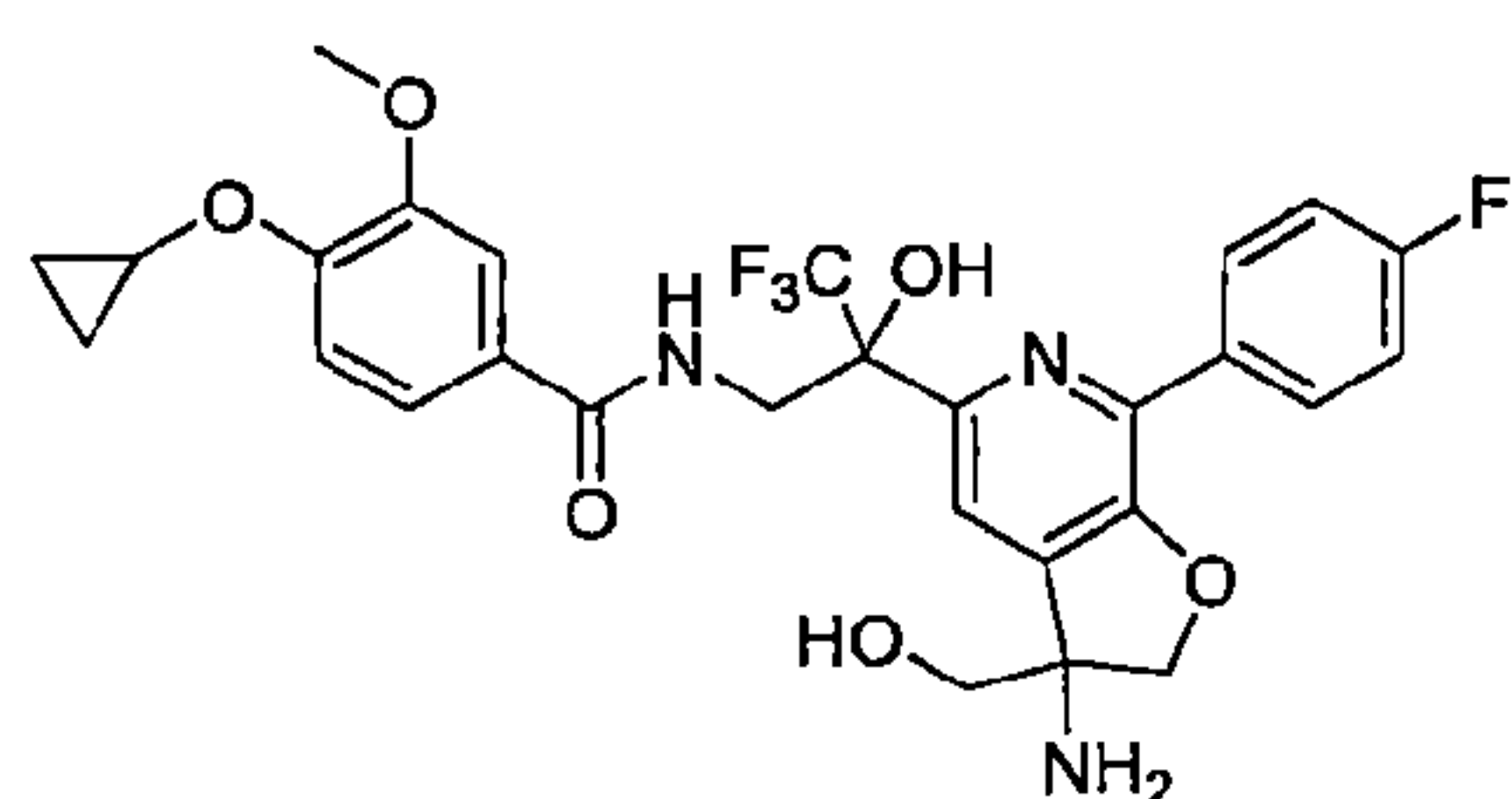
R^{7a} 及 R^{8a} 各自獨立地為未經取代之 C_{1-6} 烷基；

其限制條件為該式 (I) 化合物並非由以下組成之群中之任一者：

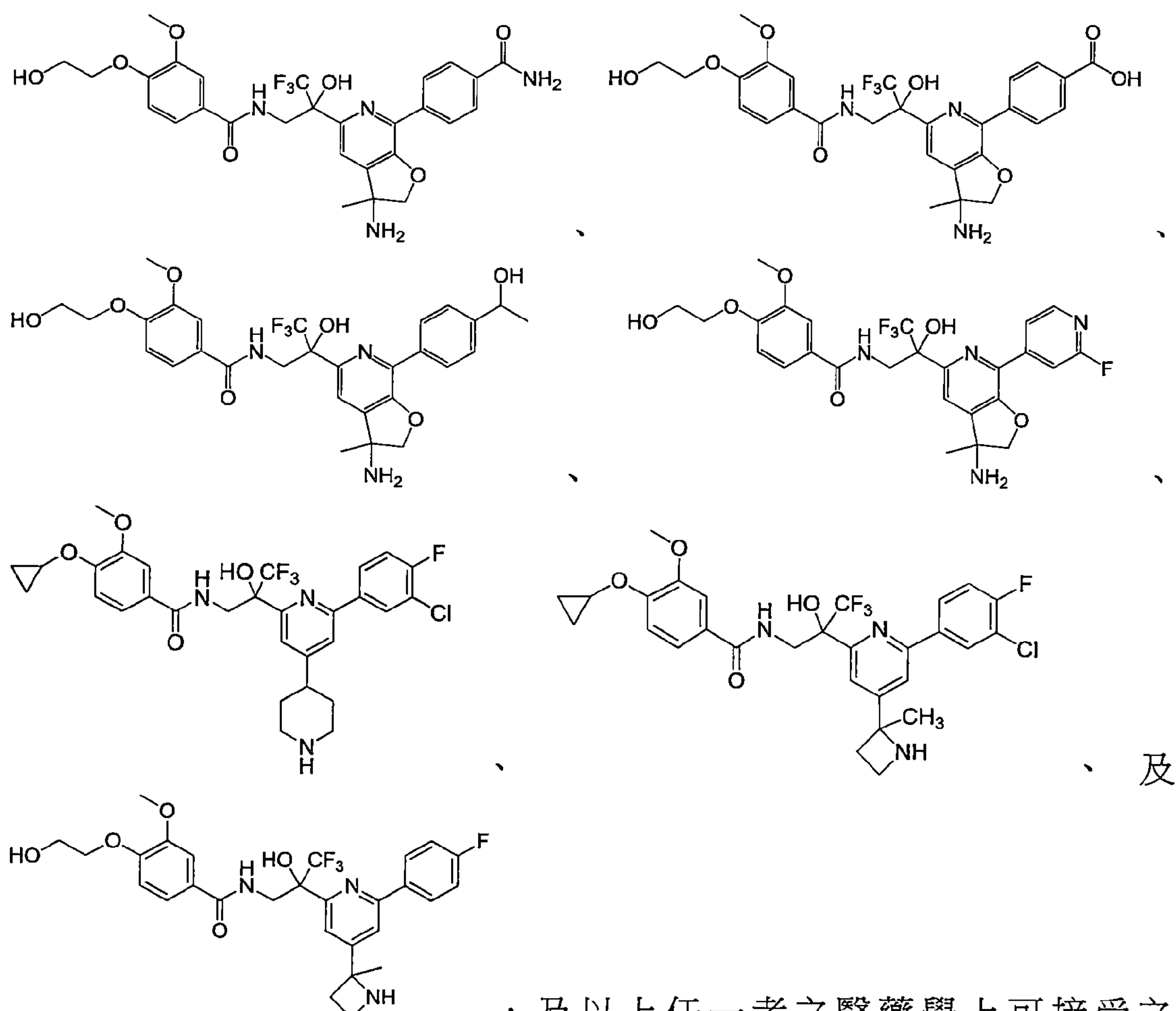


COc1cc(OC(=O)NCC(C)(O)C2=CN=C(C3=C2OC4(C)C(C)C(N)C4)C5=CC=C(C=C5)F)ccc(OCCO)c1

109 年 05 月 05 日修正



109 年 05 月 05 日 修正



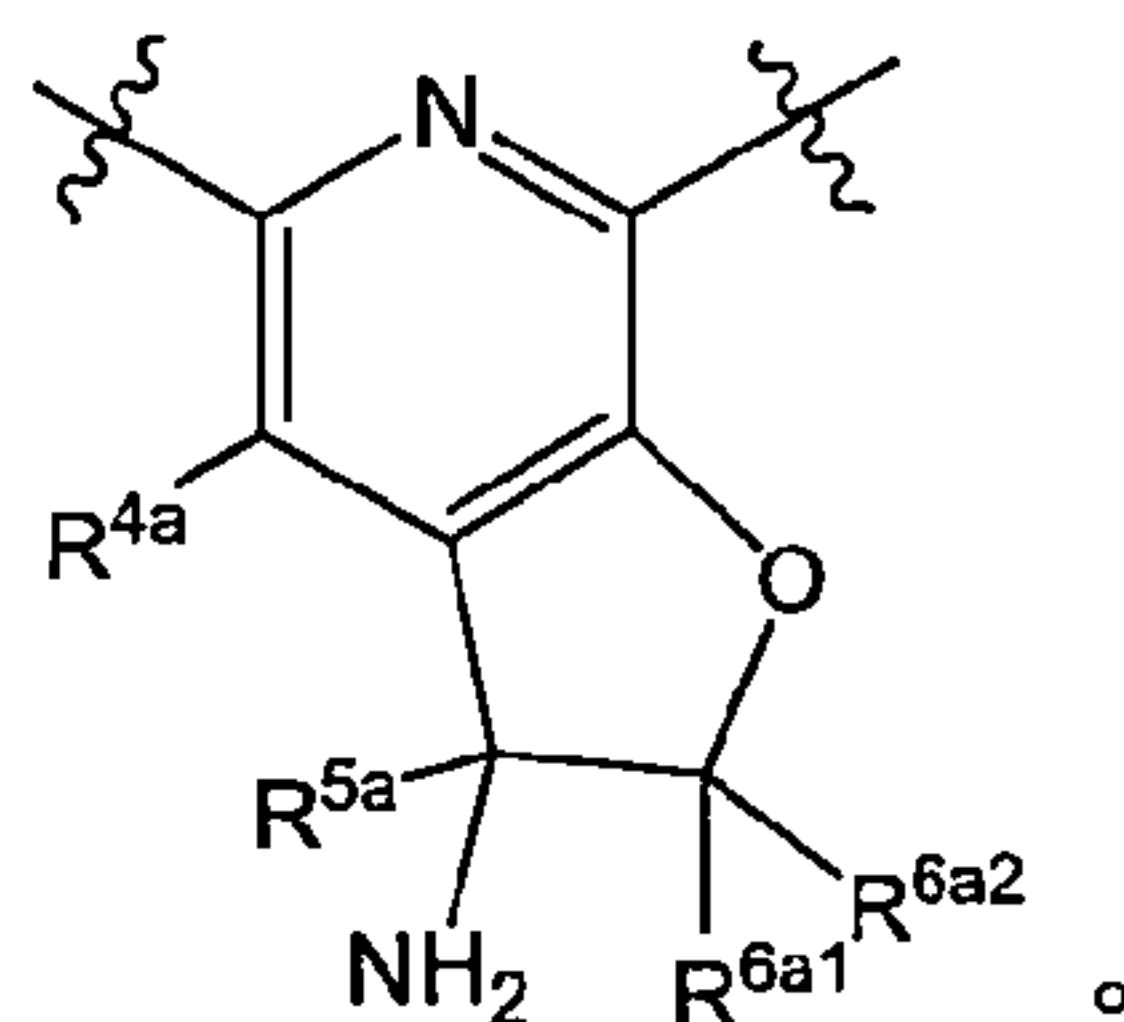
鹽。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{1a} 為氫。
3. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{1a} 為未經取代之 C_{1-4} 烷基。
4. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2a} 及 R^{2a1} 均為氫。
5. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2a} 為氫且 R^{2a1} 為未經取代之 C_{1-4} 烷基。
6. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2a} 及 R^{2a1} 均為未經取代之 C_{1-4} 烷基。
7. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其

中 R^{3a} 為羥基，且 R^{3a1} 為 CF_3 。

8. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{3a} 為羥基，且 R^{3a1} 為 CHF_2 。

9. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其



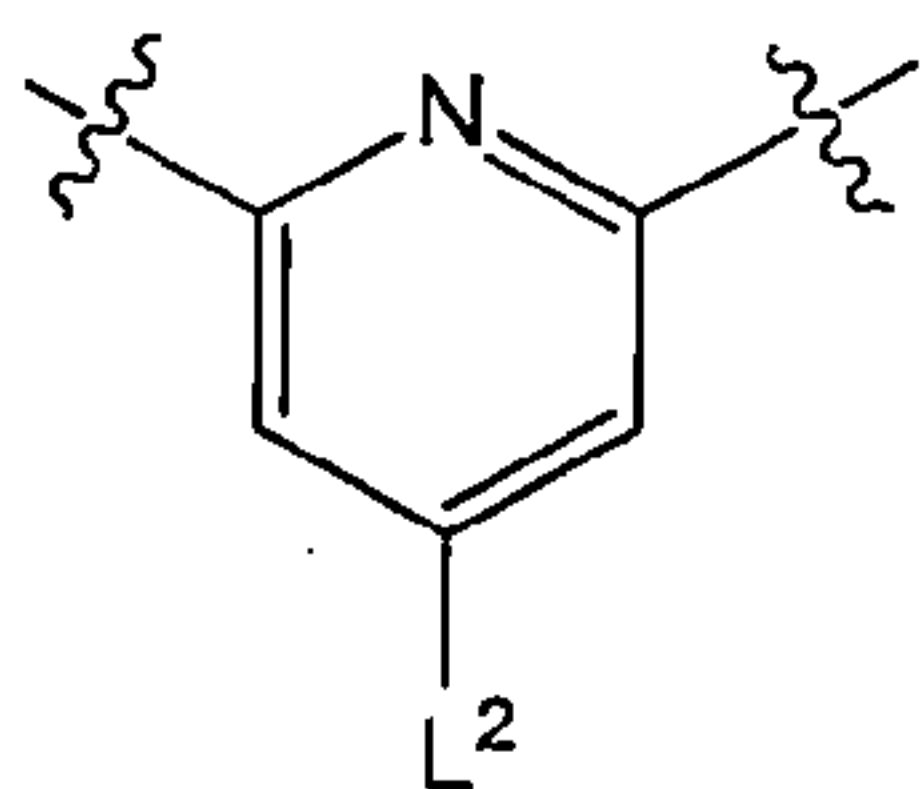
中 L^1 為

10. 如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5a} 為未經取代之 C_{1-6} 烷基。
11. 如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5a} 為 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 。
12. 如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{6a1} 及 R^{6a2} 各自為氫。
13. 如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{6a1} 及 R^{6a2} 中之至少一者為氫且 R^{6a1} 及 R^{6a2} 中之另一者選自由鹵素、未經取代之 C_{1-6} 烷基及羥基組成之群。
14. 如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4a} 為氫。
15. 如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4a} 為鹵素。
16. 如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4a} 為羥基。
17. 如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4a} 為視情況經取代之 C_{1-8} 烷基。
18. 如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4a} 為視情況經取代之 C_{1-8} 烷氧基。
19. 如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4a} 為鹵烷

109 年 05 月 05 日修正

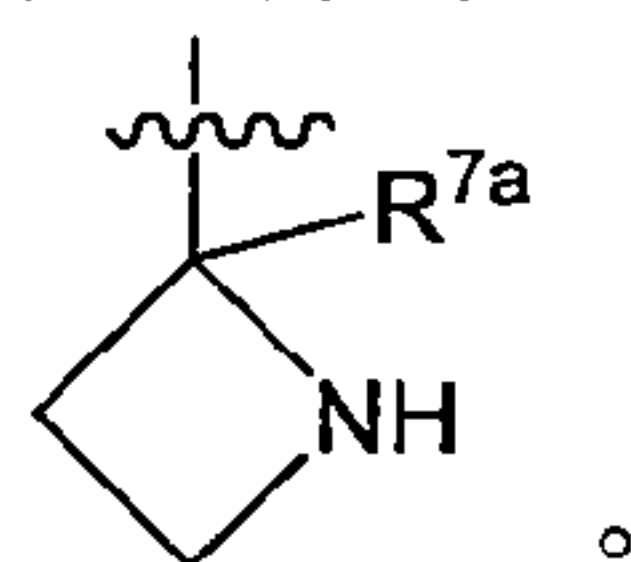
基。

20. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其

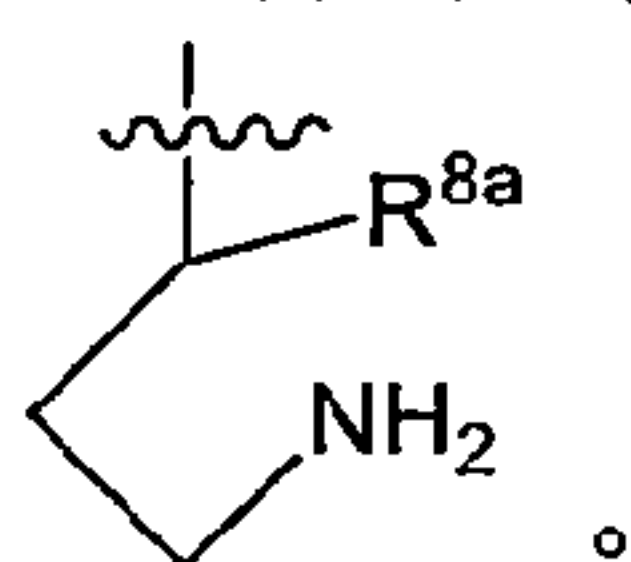


中 L^1 為

21. 如請求項20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L^2 為



22. 如請求項20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L^2 為

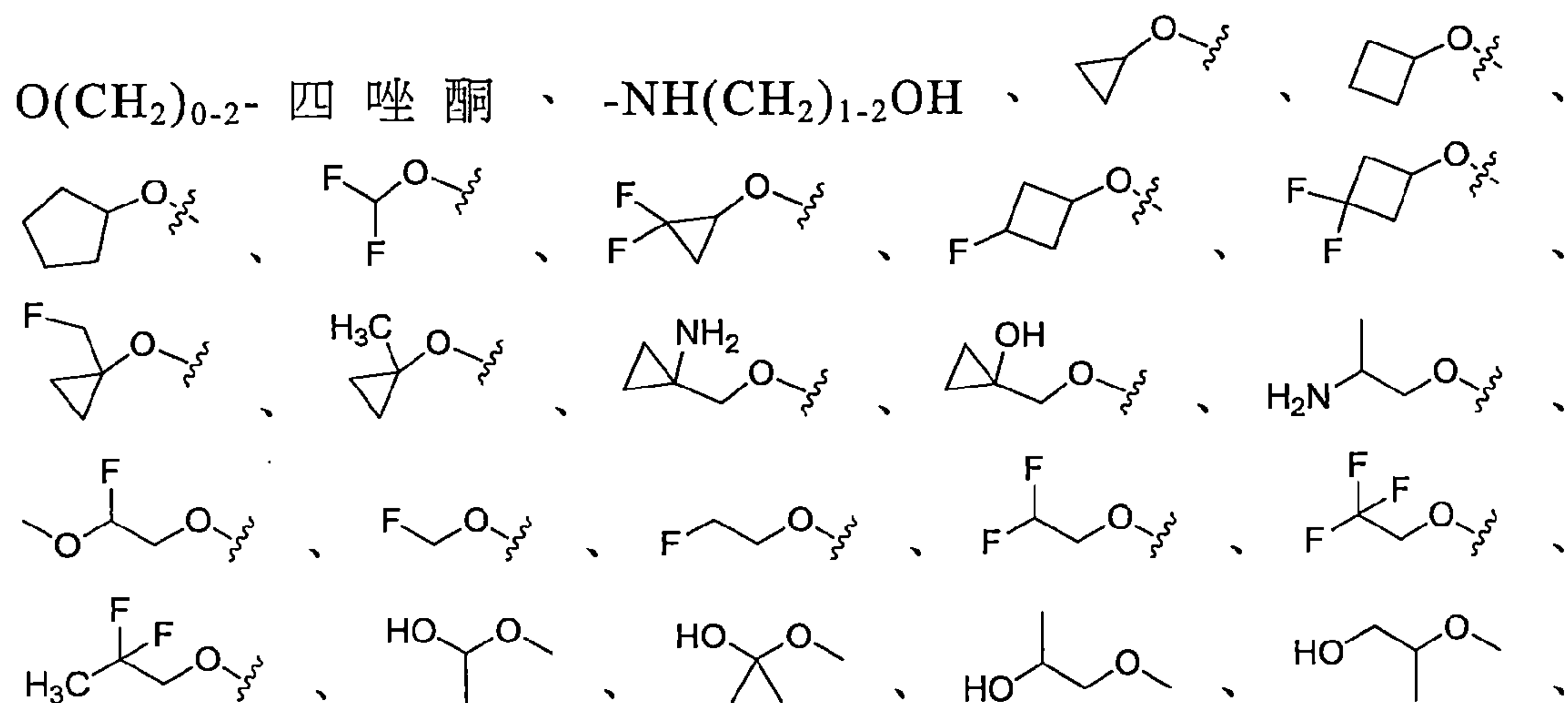


23. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為視情況經取代之苯基。

24. 如請求項23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代之苯基：未經取代之 C_{1-4} 烷基、經取代之 C_{1-4} 烷基、環烷基、羥基、經取代之 C_{1-4} 烷氧基、未經取代之 C_{1-4} 烷氧基、鹵素、鹵烷基、視情況經取代之鹵烷氧基、硝基、胺基、經單取代之胺、經二取代之胺、-O-醯胺基、次磺醯基、烷氧基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之單環雜芳基、視情況經取代之單環雜環基、視情況經取代之芳基(C_{1-4} 烷基)、視情況經取代之單環雜芳基(C_{1-4} 烷基)、視情況經取代之單環雜環基(C_{1-4} 烷基)、羥基烷基及胺基烷基。
25. 如請求項23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代之苯基：甲基、乙基、丙基、丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、

109 年 05 月 05 日修正

正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、苯氧基、溴基、氯基、氟基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氰基、N,N-二甲基-胺、N,N-二乙基-胺、N-甲基-N-乙基-胺、N-甲基-胺、N-乙基-胺、胺基、N-鹽胺基、N-磺鹽胺基、烷硫基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之咪唑、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之吡唑、視情況經取代之吡咯啉基、視情況經取代之吡啉基、視情況經取代之哌啉基、視情況經取代之哌啉酮、視情況經取代之吡咯啉酮、視情況經取代之嘧啉、視情況經取代之吡嗪、視情況經取代之1,2,4-噁二唑、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{-NH}(\text{CH}_3)$ 、視情況經取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -咪唑、視情況經取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -吡咯啉酮、視情況經取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -咪唑啉酮、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{-NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{-NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -環戊酮、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -吡咯啉酮、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -嗎啉基、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -三唑、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -咪唑、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -吡唑、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -四氫呋喃、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -吡咯啉酮、視情況經取代之 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -四唑、視情況經取代之-



Chemical structures of various compounds, including alcohols, amines, amides, sulfonamides, and cyclic ethers, are shown. The structures are arranged in a grid, with some compounds having a wavy line indicating a connection to another group.

Row 1: CC(C)(O)CO, CC(C)(O)CO, CC#CCO, NC(=O)CO, CN(C)C(=O)CO

Row 2: CN(C)C(=O)CO, NC(=O)C(C)CO, NC(=O)CO, OC(=O)CO, CC(=O)CO

Row 3: CS(=O)(=O)CO, NS(=O)(=O)CO, N#CCO, C1CC1CO, C1CCOC1

Row 4: C1CCOC1, C1CCNC1, C1CCOCC1, C1CCNCC1, C1CCN(C)CC1

Row 5: OC1CCC1, N1CCC1, OC1CCCC1, NC(C)C(=O)OCCO

Row 6: NC(C)C(=O)OC(C)CO, CCOC(=O)OC(C)CO, CC(C)OC(=O)OC(C)CO, CCOC(=O)CO

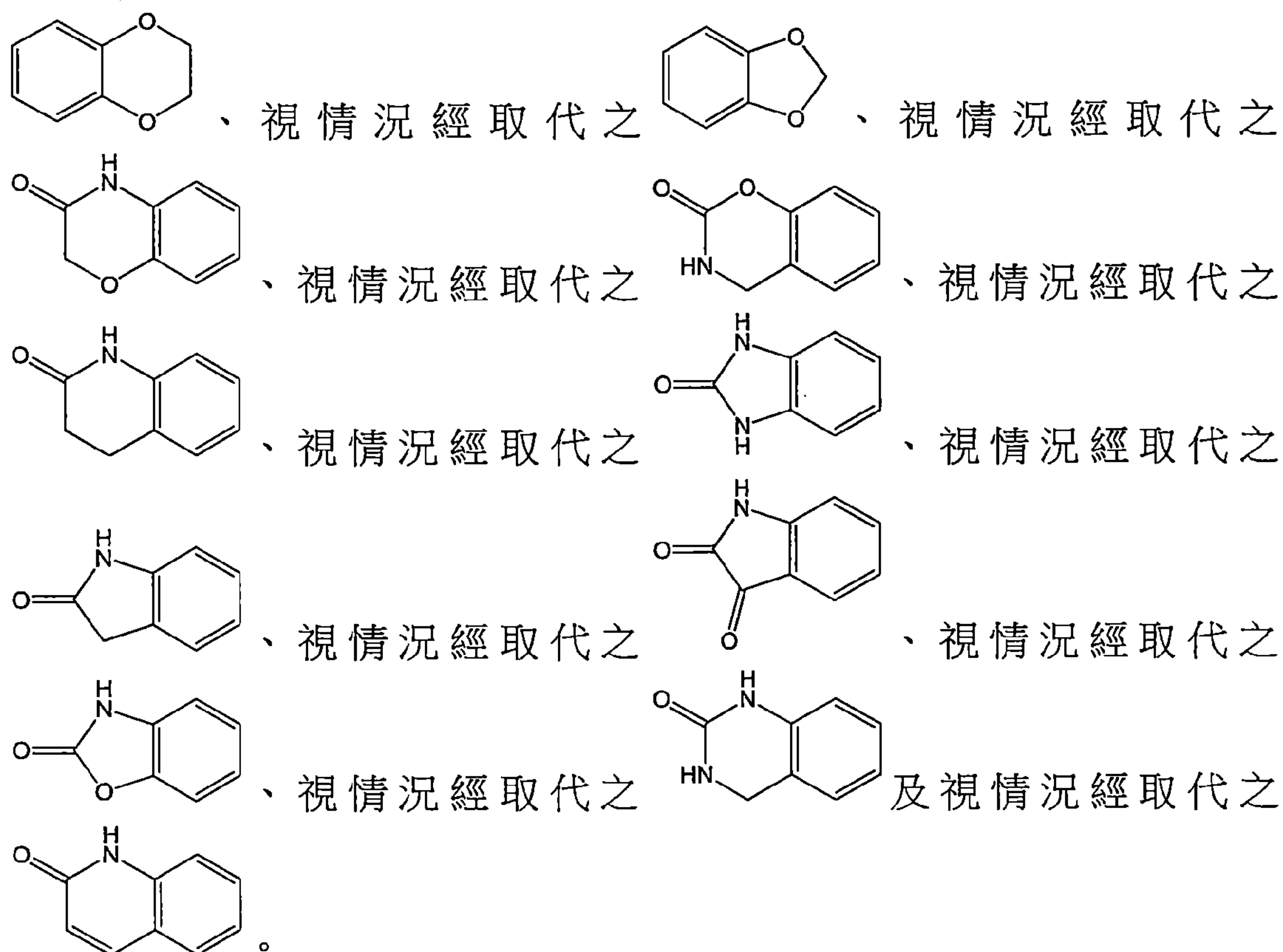
Row 7: CC(C)C(=O)OCCO, CS(=O)(=O)NC(=O)CO, NC(=O)CO, C1CC1N

- 9 -

109 年 05 月 05 日 修正

29. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為視情況經取代之雜環基。

30. 如請求項29之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該視情況經取代之雜環基係選自由以下組成之群：視情況經取代之



31. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為視情況經取代之芳基。

32. 如請求項31之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為經單取代之苯基。

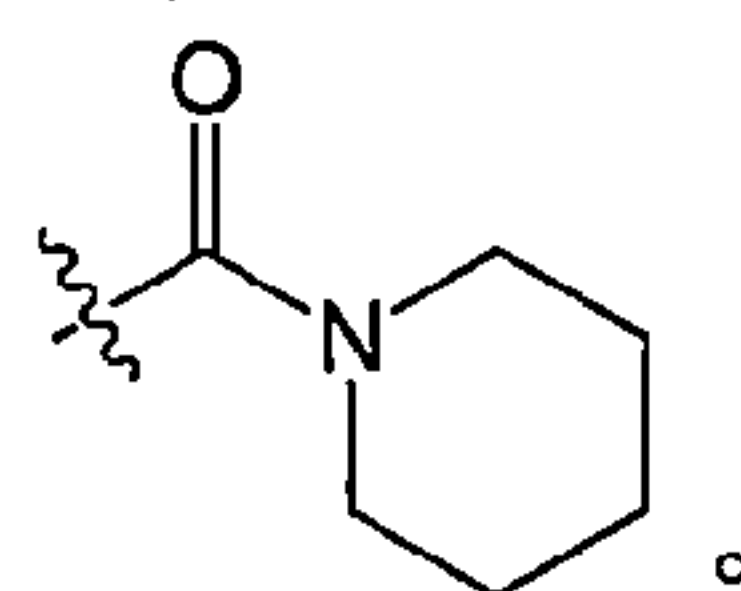
33. 如請求項31之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為經二取代之苯基。

34. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為視情況經取代之雜芳基。

35. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其

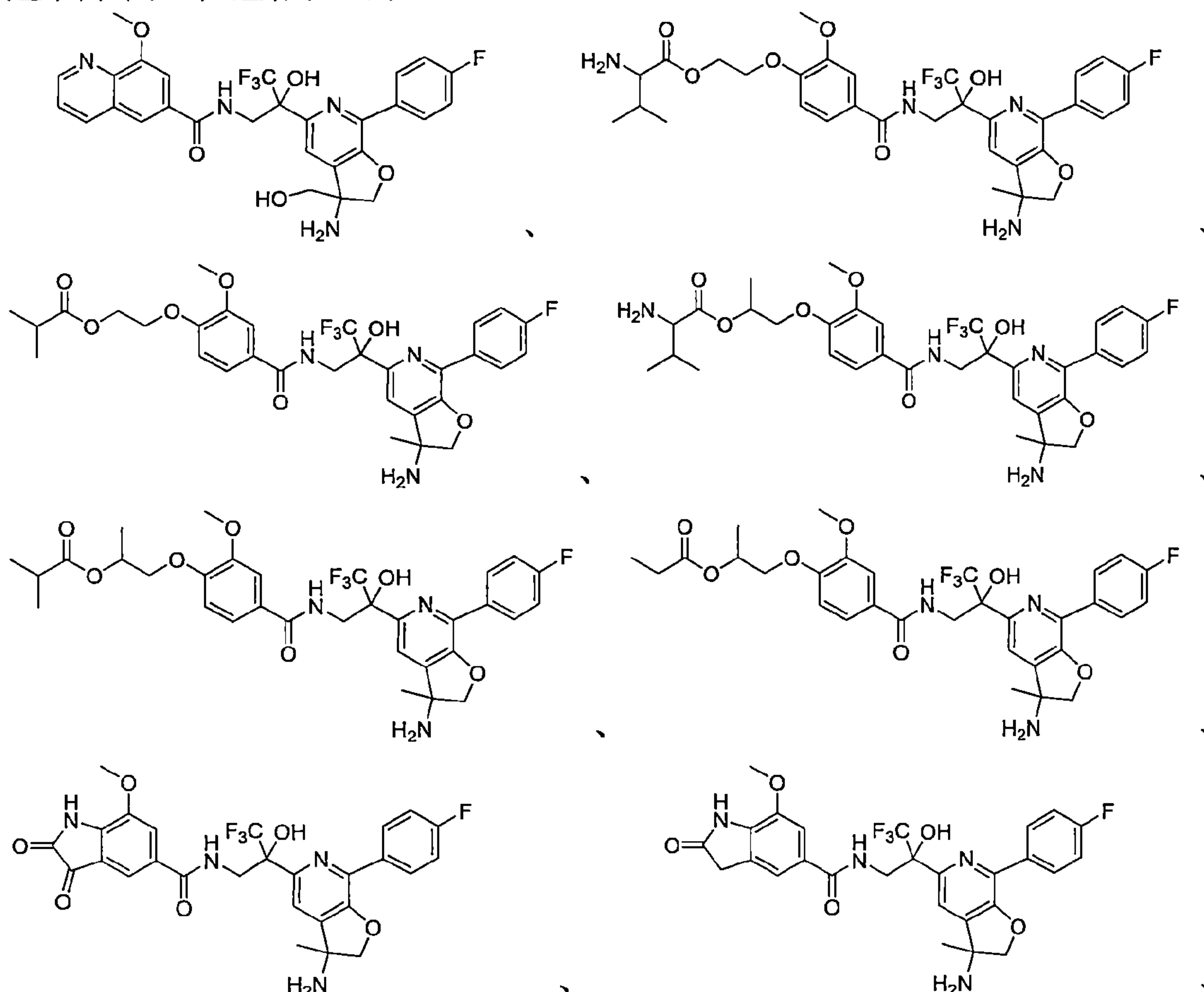
中Y為視情況經取代之雜環基。

36. 如請求項31之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y經一或多個R^B取代，其中各R^B獨立地選自由以下組成之群：氰基、鹵素、未經取代之C₁₋₄烷基、未經取代之C₂₋₄烯基、未經取代之C₂₋₄炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之5或6員雜芳基、視情況經取代之5或6員雜環基、羥基、C₁₋₄烷氧基、烷氧基烷基、C₁₋₄鹵烷基、鹵烷氧基、未經取代之醯基、視情況經取代之-C-羧基、視情況經取代之-C-醯胺基、磺醯基、羰基、胺基、經

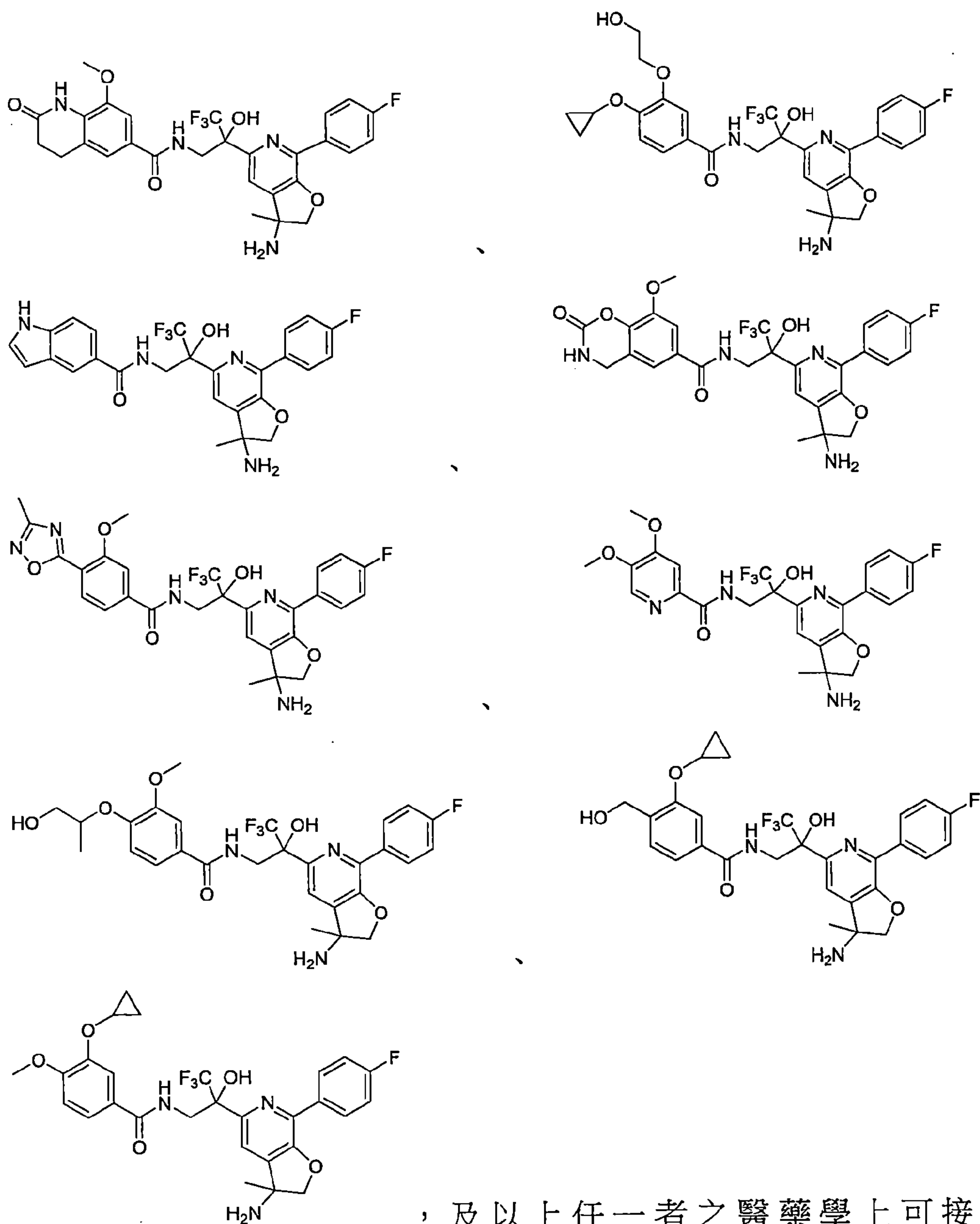


單取代之胺、經二取代之胺及

37. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：

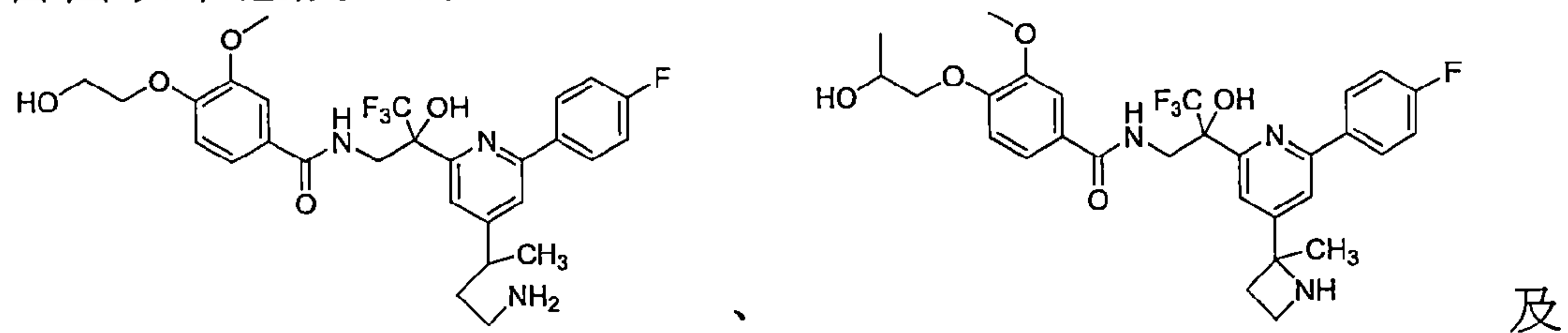


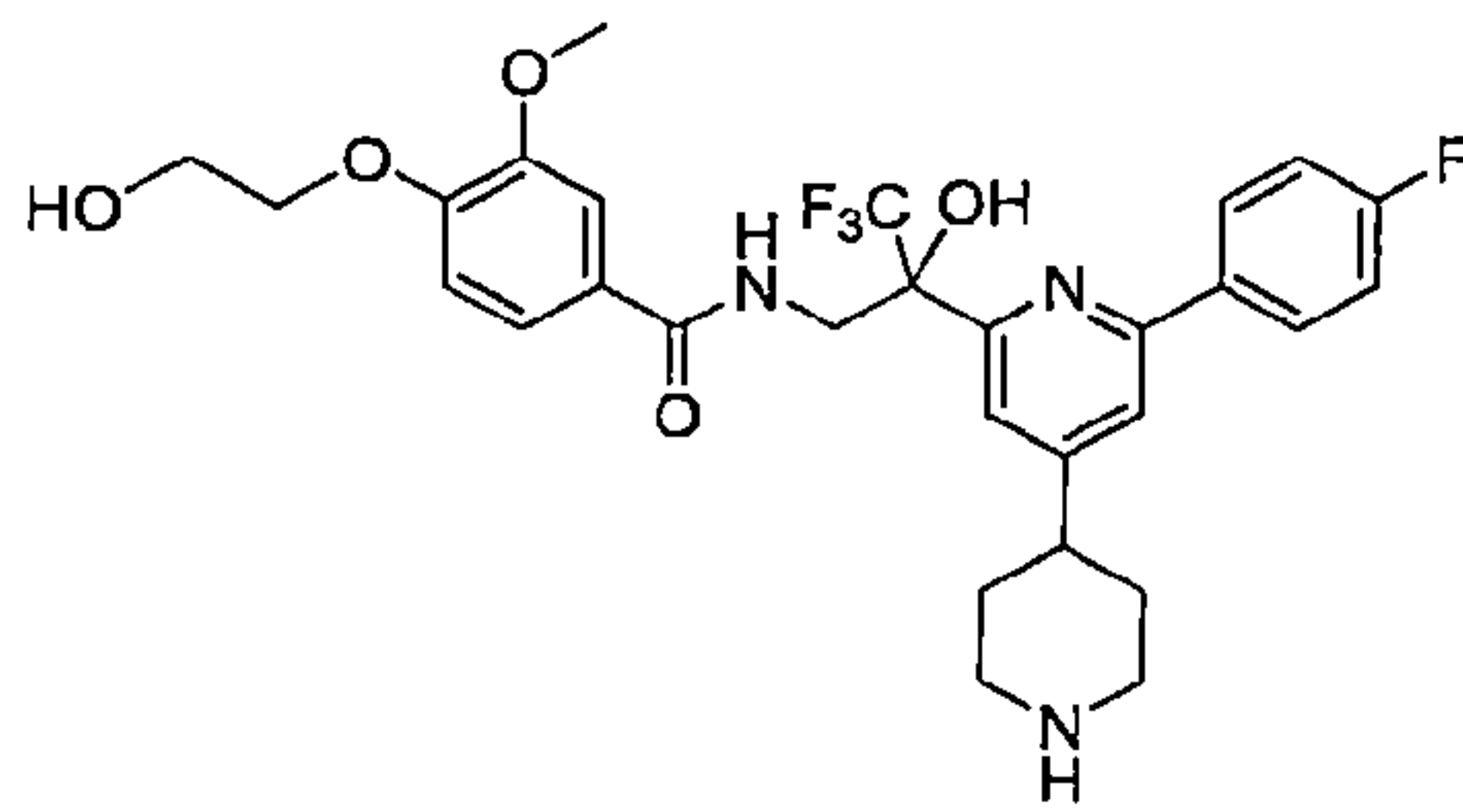
109 年 05 月 05 日 修正



鹽。

38. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：





，及以上任一者之醫藥學上可接受之

39. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至38中任一項之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、稀釋劑、賦形劑或其組合。
40. 一種有效量之如請求項1至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項39之醫藥組合物的用途，其用於製備供改善或治療副黏液病毒感染用之藥物。
41. 一種有效量之如請求項1至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項39之醫藥組合物的用途，其用於製備供抑制副黏液病毒之複製用之藥物。
42. 一種有效量之如請求項1至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項39之醫藥組合物的用途，其用於製備供接觸感染副黏液病毒之細胞用之藥物。
43. 如請求項40至42中任一項之用途，其中該副黏液病毒為人類呼吸道融合性病毒。
44. 如請求項40至42中任一項之用途，其進一步包含一或多種另外之抗病毒藥劑之使用。
45. 如請求項44之用途，其中該一或多種另外之抗病毒藥劑為選自由以下組成之群的抗RSV劑：抗RSV抗體、融合蛋白抑制劑、N蛋白抑制劑、RSV聚合酶抑制劑、IMPDH抑制劑、干擾素及抑制該RSV病毒之其他化合物，或以上任一者的醫藥學上可接受之

鹽。

46. 如請求項45之用途，其中該一或多種另外之抗病毒藥劑係選自由以下組成之群：RSV-IGIV、帕利珠單抗(palivizumab)、莫維珠單抗(motavizumab)、1-環丙基-3-[[1-(4-羥丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(BMS-433771)、4,4''-雙{4,6-雙[3-(雙胺甲醯基甲基-胺磺醯基)-苯胺基]-(1,3,5)三嗪-2-基胺基}-聯苯-2,2''-二磺酸(RFI-641)、4,4'-雙[4,6-二[3-胺基苯基-N,N-雙(2-胺甲醯基乙基)-磺醯亞胺基]-1,3,5-三嗪-2-基胺基]-聯苯-2,2'-二磺酸二鈉鹽(CL387626)、2-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-哌啶基]胺基]-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]-6-甲基-3-吡啶酚(JNJ-2408068)、2-[[6-[[[2-(3-羥丙基)-5-甲基苯基]胺基]甲基]-2-[[3-(嗎啉-4-基)丙基]胺基]苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基吡啶-3-醇(TMC-353121)、5,5'-雙[1-(((5-胺基-1H-四唑基)亞胺基)甲基)]2,2',4''-次甲基參苯酚(VP-14637, MDT-637)、N-(2-羥乙基)-4-甲氧基-N-甲基-3-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-a]酞嗪-3-基)苯磺醯胺(P13)、2-((2-((1-(2-胺乙基)哌啶-4-基)胺基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-6-甲基吡啶-3-醇(R170591)、1,4-雙(3-甲基吡啶-4-基)-1,4-二氮雜環庚烷(C15)、(R)-9b-(4-氯苯基)-1-(4-氟苯甲醯基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[1',2':1,2]吡咯并[3,4-c]吡啶-5(9bH)-酮(BTA9981)、[2,2-雙(二十二基氧基-氧基甲基)丙基-5-乙醯胺基-3,5-二去氧基-4,7,8,9-四-O-(鈉-氧基磺醯基)-D-甘油-D-半乳糖-2-九碳哌喃糖苷]酸鹽(MBX-300)、BTA-C286、N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-胺基吡咯啶-1-基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)-4-氯苯基)甲磺醯胺(GS-5806)、抗RSV奈米抗體、肽融合抑制劑(諸如具有序列DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL之肽(T-67)、具有序列

109 年 05 月 05 日修正

FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST 之 肽 (T-118))、(S)-1-(2-氟苯基)-3-(2-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-3-基)脲(RSV-604)、STP-92、iKT-041、6-{4-[(聯苯-2-基羰基)胺基]苯甲醯基}-N-環丙基-5,6-二氫-4H-噻吩并[3,2-d][1]苯并氮呋-2-甲醯胺(YM-53403)、N-環丙基-5-(4-(2-(吡咯啉-1-基)苯甲醯胺基)苯甲醯基)-5,6,7,10-四氫苯并[b]環戊并[d]氮呋-9-甲醯胺、6-(4-(2-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)菸鹼醯胺基)苯甲醯基)-N-環丙基-5,6-二氫-4H-苯并[b]噻吩并[2,3-d]氮呋-2-甲醯胺、4-胺基-8-(3-{[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]胺基}丙基)-6,6-二甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-1H-咪唑并[4,5-h]-異喹啉-7,9(6H,8H)-二酮、AZ27、病毒唑、5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲醯胺(EICAR)、4-羥基-3-β-D-呋喃核糖基吡唑-5-甲醯胺(吡唑呋喃菌素(pyrazofurin))、1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲脒(塔利韋林(Taribavirin)、韋拉咪定(viramidine))、異丁酸(2R,3R,4R,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-4-氟-2-((異丁醯氧基)甲基)四氫呋喃-3-基酯、異丁酸(2R,3R,4R,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-4-氟-2-(羥甲基)四氫呋喃-3-基酯、三磷酸((2R,3R,4R,5R)-5-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-4-氟-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲酯、4-胺基-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮、1,3,4-噻二唑-2-基氰胺(LY253963)、四氫呋喃-3-基-3-(3-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)脲基)苯甲基胺基甲酸酯(VX-497)、(4E)-6-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-側氧基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)-4-甲基己-4-烯酸(黴酚酸(Mycophenolic

109 年 05 月 05 日修正

acid))、2-嗎啉-4-基乙基-(E)-6-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-側氧基-1H-2-苯并呋喃-5-基)-4-甲基己-4-烯酸酯(黴酚酸嗎啉乙酯(Mycophenolate Mofetil))、1型干擾素、2型干擾素、3型干擾素、雙股RNA寡核苷酸、5-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]-異噁唑-4-甲醯胺(來氟米特(leflumomide))、N-(2-氯-4-甲基苯基)-2-((1-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)硫基)丙醯胺(JMN3-003)、重組人類CC10之氣管內調配物(CG-100)、高效價人類免疫球蛋白(RI-001)、針對G蛋白之非中和mAb (mAb 131-2G)、ALN-RSV01、ALN-RSV02、Medi-559、Medi-534及Medi-557，或以上任何一者之醫藥學上可接受之鹽。