I706941

(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 I706941 B**

(45)公告日： 中華民國 109 (2020) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：107135101　(22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 10 月 04 日

(51)Int. Cl.：　*C07D277/54 (2006.01)*　*C07D417/12 (2006.01)*

A61K31/426 (2006.01)　*A61P31/12 (2006.01)*

(30)優先權：2017/10/05　歐洲專利局　17195047.0

(71)申請人：德商創新分子有限責任公司 (德國) INNOVATIVE MOLECULES GMBH　(DE)

德國

(72)發明人：克里曼　吉拉德 KLEYMANN, GERALD (DE)；吉吉　克里斯汀 GEGE, CHRISTIAN (DE)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

WO　01/47904A1　WO　99/24416A1

WO　2012/061190A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：15 項　圖式數：6　共 112 頁

(54)名稱

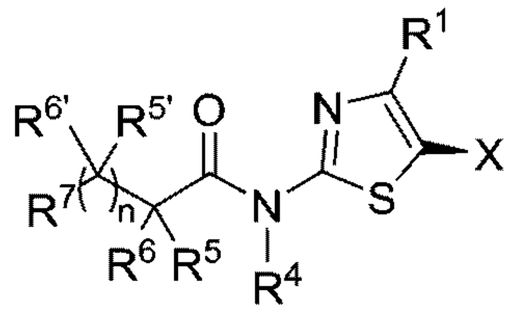
一系列抗病毒化合物之新穎鏡像異構物

(57)摘要

本發明相關於一種新穎的抗病毒化合物，其具有特定之立體構形，本發明尤其相關於一種特定之新穎鏡像異構物、其製備方法以及使用其作為藥物之用途，尤其是作為抗病毒藥物之用途。

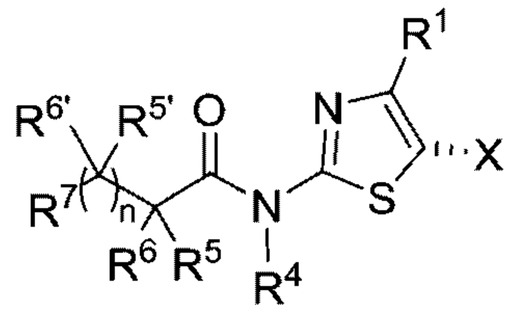
The present invention relates to novel antiviral compounds with specific stereoconfiguration, especially to specific novel enantiomers, to a process for their preparation and to their use as medicaments, in particular as antiviral medicaments.

特徵化學式：



(Ia)

;



(Ib)

式(Ia)　式(Ib)

專利案號：107135101

公告本

I706941

【發明摘要】

【中文發明名稱】

一系列抗病毒化合物之新穎鏡像異構物

【英文發明名稱】

NOVEL ENANTIOMERS OF A SERIES OF ANTIVIRAL COMPOUNDS

【中文】

本發明相關於一種新穎的抗病毒化合物，其具有特定之立體構形，本發明尤其相關於一種特定之新穎鏡像異構物、其製備方法以及使用其作為藥物之用途，尤其是作為抗病毒藥物之用途。

【英文】

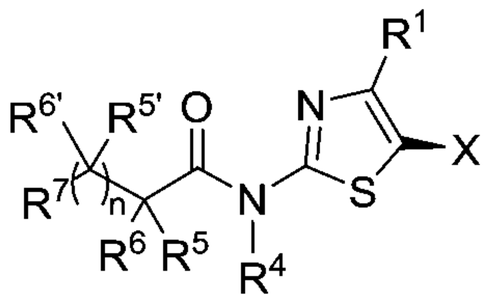
The present invention relates to novel antiviral compounds with specific stereoconfiguration, especially to specific novel enantiomers, to a process for their preparation and to their use as medicaments, in particular as antiviral medicaments.

【指定代表圖】　(無)

【代表圖之符號簡單說明】

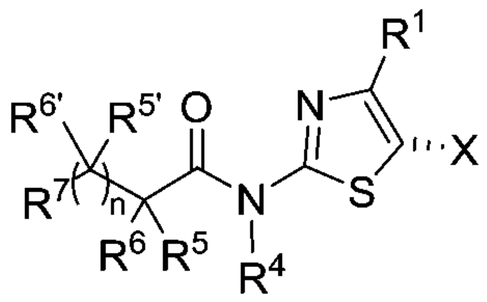
(無)

【特徵化學式】



(Ia)

;



(Ib)

式(Ia)　　式(Ib)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

一系列抗病毒化合物之新穎鏡像異構物

【英文發明名稱】

NOVEL ENANTIOMERS OF A SERIES OF ANTIVIRAL COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】發明領域

本發明相關於一種新穎的抗病毒化合物，其具有特定之立體構形，本發明尤其相關於一種特定之新穎鏡像異構物、其製備方法以及使用其作為藥物之用途，尤其是作為抗病毒藥物之用途。

【先前技術】

【0002】發明背景

自古以來，病毒感染大流行一直困擾著人類，引起了如唇皰疹和生殖器皰疹等黏膜皮膚感染。疾病症狀經常干擾日常活動，偶發性HSV感染是危及生命（腦炎）或視力受損疾病（角膜炎）的原因，特別是在新生兒、老年人和免疫功能低下，如移植或癌症患者，或患有遺傳性免疫缺陷症候群或疾病的患者群體中。在感染後，α 皰疹病毒會以潛伏形式在宿主的神經元中持續存活，週期性地重新啟動，且經常導致患者顯著的心理社會壓力。目前無法治癒。

【0003】到目前為止，具有特異性或非特異性作用模式的疫苗、介白素、幹擾素、治療性蛋白質、抗體、免

疫調節劑和小分子藥物，皆缺乏功效或所需的安全性，無法取代核苷類藥物阿昔洛韋(acyclovir)、伐昔洛韋(valacyclovir)和泛昔洛韋(famciclovir)作為治療的第一選擇。

【0004】已知噻唑醯胺為現今發展出的最有效藥物。與核苷類藥物相較，這些抗病毒藥物經由新的機制作用，並在動物模式中表現出體外低抗藥率和優異功效，然而，由於脫靶(off target)碳酸酐酶活性和不尋常的藥物動力學特徵，阻礙了其發展。

【0005】本專利申請案揭示一種新穎之抗病毒藥物，其缺乏(或至少明顯降低)碳酸酐酶活性，顯示出增進之溶解度與適當之藥物動力學，可使用作為藥物。

先前技藝

【0006】2-胺基噻唑-5-磺醯胺係揭示於C. Ziegler et al., *J. Org. Chem.* 1960:25,1454。此外，German Offenlegungsschrift 2101640描述*N*-噻唑-2-基-醯胺與-尿素具有除草劑作用。

【0007】WO97/24343相關於具有抗皰疹病毒特性之苯基噻唑衍生物。

【0008】WO99/42455同樣地相關於具有抗皰疹病毒特性之苯基噻唑衍生物。

【0009】WO99/47507相關於具有抗皰疹病毒特性之1,3,4-噻二唑衍生物。

【0010】WO0147904 (A1) 與 對 應 之

US2004/0006076相關於具有抗皰疹病毒特性之噻唑基醯胺。

【0011】WO2003/000259相關於噻唑基醯胺之局部應用。

【0012】WO2004060860 (A2)相關於一種抑制皰疹病毒複製之方法。

【0013】WO0220014 (A1)相關於解旋酶-導引酶非競爭性抑制劑。

【0014】WO0212211 (A1)相關於逆向噻唑基醯胺衍生物。

【0015】WO0053591 (A1)相關於噻唑基尿素衍生物與其使用作為抗病毒劑之用途。

【0016】WO03000260 (A1)相關於噻唑基醯胺與其使用作為抗病毒藥物之用途。

【0017】WO0196874 (A1)與EP1319185 (A1)相關於一種辨識具抗皰疹活性化合物之方法。

【0018】WO2004015416相關於辨識具抗微生物作用試劑之方法。

【0019】WO03007946相關於二級1,3-噻唑-5-基磺醯胺衍生物，以及其使用作為抗病毒試劑之用途。

【0020】WO0076966相關於吲哚醯胺衍生物。

【0021】DE19959958相關於新穎之2-脲基-噻唑-5-磺酸醯胺衍生物，可使用作為抗病毒試劑，尤其是對抗單純皰疹感染。

【0022】DE10210319相關於新穎之噻唑-5-磺醯胺衍生物，用於治療人類和動物的病毒感染，尤其是單純皰疹或人類巨細胞病毒感染。

【0023】DE10129717相關於含有核苷化合物和5-磺醯基-2-苯基乙醯胺基-噻唑衍生物之組合製劑，可使用作為抗病毒試劑，有效對抗皰疹病毒，尤其是單純皰疹。

【0024】DE10129716相關於一種包含乙醯水楊酸和5-磺醯基-2-苯基乙醯胺基 - 噻唑衍生物的組合製劑，可使用作為有效對抗皰疹病毒之抗病毒試劑，尤其是對抗單純皰疹。

【0025】DE10044358相關於一種新穎之噻唑-5-磺醯胺衍生物，可使用作為抗病毒試劑，尤其是用於控制單純皰疹感染。

【0026】DE10044328相關於一種新穎之噻唑-5-磺醯胺衍生物，可使用作為抗病毒試劑，尤其是用於控制單純皰疹感染。

【0027】DE10039265 相關於一種新穎之2-醯基胺基-5-胺基磺基-1,3-噻唑衍生物，可使用作為抗病毒試劑，用於治療或預防單純皰疹病毒感染。

【0028】HRP20140352相關於*N*-[5-胺基磺基)-4-甲基-1,3-噻唑-2-基]-*N*-甲基-2-[4-(2-吡啶基)苯基]乙醯胺甲磺酸鹽單水合物。

【0029】WO2006103011與EP1865921相關於一種*N*-[5-(胺基磺基)-4-甲基-1,3-噻唑-2-基]-*N*-甲基

-2-[4-(2-吡啶基)苯基]乙醯胺之醫藥製劑。

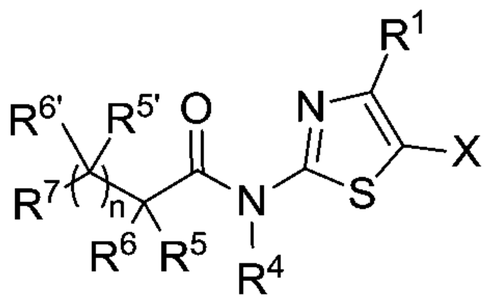
【0030】WO2005075435相關於ATP結合卡匣轉運蛋白調節劑之化合物，可用於治療如囊性纖維化和阿茲海默病(Alzheimer's disease)。

【0031】WO2018095576、WO2018096170與WO2018096177描述了皮特裡維(pritelivir)鹽類或游離鹼，以及皮特裡維(pritelivir)（例如游離鹼半水合物或馬來酸鹽）的新穎多晶形之局部藥物配方。

【0032】WO2018127207相關於其他噻唑-5-磺醯胺衍生物。

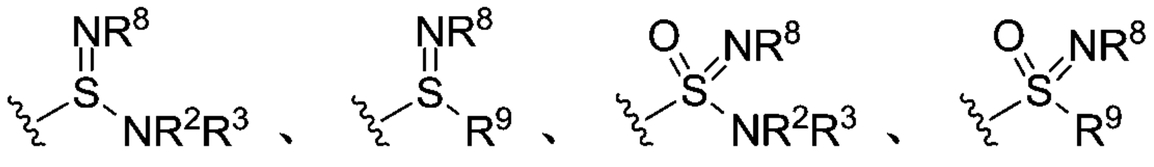
【0033】然而，並無先前技藝文獻涵蓋噻唑基乙醯胺系列的胺基磺亞醯胺基、甲基磺亞醯胺基、環丙基磺亞醯胺基或N-氰基-S-甲基-磺亞醯胺基衍生物。

【0034】未公開的國際申請案PCT/EP2017/058077描述新穎之式(I)抗病毒化合物



(I)

，其中X之意義為



，具有於此提供之取代基定義，然而，並未揭示任何特定的立體異構物或任何特定化合物的特定立體構形。

【0035】現在，本發明揭示一種新穎之抗病毒化合物，具有式(Ia)與(Ib)之特定立體構形、特定之新穎鏡像

異構物，以及令人驚訝的優異特性，並進一步提供由本文中所述式(Ia)之立體異構物的混合物中，製備該化合物之方法。

【0036】此外，與包含本發明化合物的立體異構物混合物類似，新穎之經單離鏡像異構物在溶解度增加時，並未顯示出或至少顯著降低脫靶碳酸酐酶活性，且已發現在治療病毒感染方面，特別是單純皰疹病毒，活性更高。

【0037】更令人驚訝的是，由特定掌性HPLC管柱中最先沖提出的鏡像異構物，其在旋光儀或CD光譜中具有逆時針比旋光度、左旋或負旋，與由特定掌性HPLC管柱中最後沖提出之相對應的鏡像異構物，其在旋光儀中顯示順時針、右旋或正旋光度，相較，其體外效用高至少2倍。

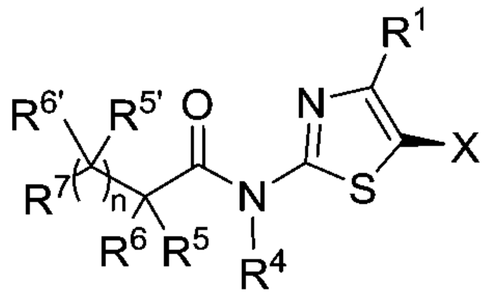
【0038】令人驚訝的是，具有負比旋光度的鏡像異構物，與相對應的空間異構物之混合物，或外消旋物，或與具正比旋光度之各鏡像異構物相較，在藥物動力學曲線中顯示出更高的暴露量(exposure)。

【0039】篩選出的立體異構物具最佳化藥物動力學，可於適用於人類臨床開發的經處理哺乳動物中，產生優異的抗病毒活性，並可使用作為藥物。

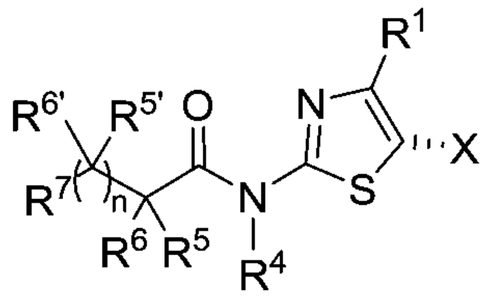
【發明內容】

【0040】發明概要

本發明相關於一種抗病毒化合物，具特定立體構形之下式

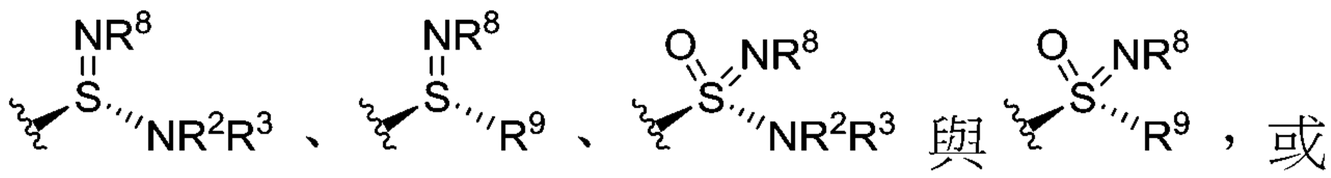

(Ia)

及/或

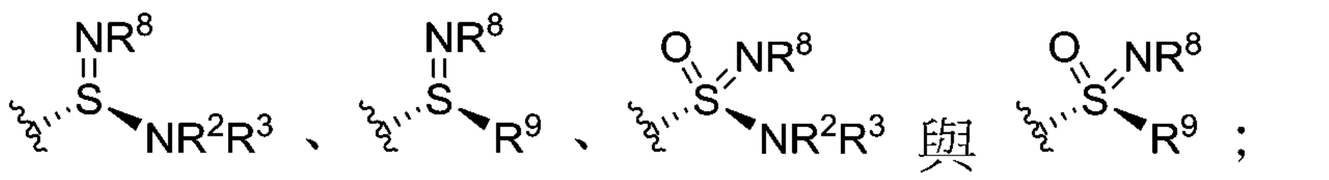

(Ib)，

其鏡像異構物、非對映異構體、互變異構體、N-氧化物、溶合物、配方及其醫藥上可接受的鹽類，其中式(Ia)與(Ib)中

X 分別選自於


與

，或


與

；

R^1 選自於 H、鹵素、C_{1-6}-烷基、鹵素-C_{1-6}-烷基、羥基-C_{1-6}-烷基、C_{3-6}-環烷基、鹵素-C_{3-6}-環烷基、-O-C_{1-6}-烷基、-O-鹵素-C_{1-6}-烷基以及-NH-C_{1-6}-烷基；

R^2 選自於 H、-CN、-NO_2、C_{1-10}-烷基、C_{2-10}-烯基、C_{2-10}-炔基、C_{0-10}-伸烷基-C_{3-10}-環烷基、C_{0-10}-伸烷基-C_{3-10}-雜環烷基、C_{0-10}-伸烷基-(5-至 10-元雜芳基)、C_{0-10}-伸烷基-(6-至 10-元芳基)、C_{0-10}-伸烷基-(6-至 10-元雜芳基)、C_{0-10}-伸烷基-OR^{11}、C_{0-10}-伸烷基-CO_2R^{11}、C_{0-10}-伸烷基-$C(=O)NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=S)NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=O)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=S)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-SR^{11}、C_{0-10}-伸烷基-SO_xR^{13}、C_{0-10}-伸烷基-SO_3R^{11}、C_{0-10}-伸烷基

$-SO_2NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基-$NR^{11}C(=O)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-$NR^{11}C(=S)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-$NR^{11}SO_2R^{13}$、C_{0-10}-伸烷基-$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基-$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基-$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基-$NR^{11}R^{12}$，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基以及雜芳基係未經取代或經 1 至 7 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由側氧、CN、$-NO_2$、OR^{11}、O-C_{2-6}-伸烷基-OR^{11}、C_{1-6}-烷基、鹵素-C_{1-6}-烷基、鹵素、CO_2R^{11}、$C(=O)NR^{11}R^{12}$、$C(=O)NR^{11}SO_2R^{11}$、$C(=O)R^{11}$、SR^{11}、SO_xR^{11}、SO_3R^{11}、$P(=O)(OR^{11})_2$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=O)R^{11}$、$NR^{11}SO_2R^{13}$、$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$、$C_{3-10}$-環烷基、O-$C_{3-10}$-環烷基、$C_{3-10}$-雜環烷基、O-$C_{3-10}$-雜環烷基以及 $NR^{11}R^{12}$ 組成之群組；

R^3　選自於 H、C_{1-6}-烷基、鹵素-C_{1-6}-烷基、-O-C_{1-6}-烷基、-O-鹵素-C_{1-6}-烷基、C_{3-6}-環烷基與 C_{3-6}-雜環烷基，其中烷基、環烷基與雜環烷基係任擇地經 1 至 5 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於鹵素、-CN、OH、側氧、C_{1-3}-烷基、鹵素-C_{1-3}-烷基、O-C_{1-3}-烷基、O-鹵素-C_{1-3}-烷基、SO_2-C_{1-3}-烷基、CO_2H；

或 R^2 與 R^3 共同與其上所連結之氮形成一 3-至 8-元環，該環含有碳原子且任擇地含有 1 或 2 個選自於 O、S 或 N 之雜原子，其中該環係未經取代或經 1 至 4 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由鹵素、-CN、$-NO_2$、OH、側

氧、C_{1-3}-烷基、鹵素-C_{1-3}-烷基、O-C_{1-3}-烷基、O-鹵素-C_{1-3}-烷基、SO_2-C_{1-3}-烷基、CO_2H 組成之群組；

R^4　　選自於 H、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-醯基、C_{2-6}-烯基、C_{3-8}-環烷基 與 C_{3-8}-雜環烷基，其中烷基、醯基、烯基、環烷基與雜環烷基係任擇地經 1 至 5 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於鹵素、-CN、OH、側氧、C_{1-3}-烷基、鹵素-C_{1-3}-烷基、O-C_{1-3}-烷基、O-鹵素-C_{1-3}-烷基；

R^5 與 R^6 與 $R^{5'}$ 與 $R^{6'}$ 係獨立地選自於 H、鹵素、C_{1-6}-烷基、NH_2、NHC_{1-6}-烷基、$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、C_{0-6}-伸烷基-$C(=O)NH_2$；

或 R^5 與 R^6 及 $R^{5'}$ 與 $R^{6'}$ 共同與其上所連結之碳形成一 3-至 8-元環，該環含有碳原子且任擇地含有 1 或 2 個選自於 O、S 或 N 之雜原子，其中該環係未經取代或經 1 至 4 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由鹵素、-CN、$-NO_2$、OH、側氧、C_{1-3}-烷基、鹵素-C_{1-3}-烷基、O-C_{1-3}-烷基、O-鹵素-C_{1-3}-烷基、SO_2-C_{1-3}-烷基、CO_2H 組成之群組；

或 R^5 與 $R^{5'}$ 及 R^6 與 $R^{6'}$ 獨立地與其上連結之相鄰二碳共同形成一 3-至 8-元環，該環含有碳原子且任擇地含有 1 或 2 個選自於 O、S 或 N 之雜原子，其中該環係未經取代或經 1 至 4 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由鹵素、-CN、$-NO_2$、OH、側氧、C_{1-3}-烷基、鹵素-C_{1-3}-烷基、O-C_{1-3}-烷基、O-鹵素-C_{1-3}-烷基、SO_2-C_{1-3}-烷基、CO_2H 組成之群組；

R^7　選自於一 6-元芳基與 5-或 6-元雜芳基，其中芳基與雜芳基係任擇地經 1 至 4 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於鹵素、-CN、$-NO_2$、OH、C_{1-6}-烷基、O-C_{1-6}-烷基、C_{3-6}-環烷基、O-C_{3-6}-環烷基、C_{3-6}-雜環烷基、O-C_{3-6}-雜環烷基、SO_y-C_{1-6}-烷基、CO_2H、C(=O)O-C_{1-6}-烷基、6-至 10-元芳基、5-或 10-元雜芳基、O-(6-至 10-元芳基)與 O-(5-或 10-元雜芳基)，其中

烷基、環烷基、雜環烷基、芳基與雜芳基係任擇地經1至5個取代基取代，該等取代基獨立地選自於鹵素、-CN、$-NO_2$、OH、R^{13}、OR^{13}、CO_2R^{11}、$NR^{11}R^{12}$、$C(=O)R^{11}$、$C(=S)R^{11}$、$C(=O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=O)OR^{13}$、$OC(=O)NR^{11}R^{12}$、$C(=S)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=S)OR^{13}$、$OC(=S)NR^{11}R^{12}$; SO_y-C_{1-6}-烷基、SO_y-鹵素-C_{1-6}-烷基、SR^{11}、SO_xR^{13}、SO_3R^{11}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{13}$、$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$；

R^8　選自於 H、-CN、$-NO_2$、C_{1-10}-烷基、C_{2-10}-烯基、C_{2-10}-炔基、C_{0-10}-伸烷基-C_{3-10}-環烷基、C_{0-10}-伸烷基-C_{3-10}-雜環烷基、C_{0-10}-伸烷基-(5 至 10-元雜芳基)、C_{0-10}-伸烷基-(6 至 10-元芳基)、C_{0-10}-伸烷基-(6 至 10-元雜芳基)、C_{0-10}-伸烷基-OR^{11}、C_{0-10}-伸烷基-CO_2R^{11}、C_{0-10}-伸烷基-$C(=O)NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=S)NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$、C_{0-10}-伸烷基

$-C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基$-C(=O)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基$-C(=S)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基$-SR^{11}$、C_{0-10}-伸烷基$-SO_x-R^{13}$、C_{0-10}-伸烷基$-SO_3R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基$-SO_2NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基$-NR^{11}C(=O)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基$-NR^{11}C(=S)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基$-NR^{11}SO_2R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基$-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基$-NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基$-NR^{11}-SO_2-NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基$-NR^{11}R^{12}$，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基與雜芳基係未經取代或經 1 至 7 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由側氧、CN、$-NO_2$、OR^{11}、$O-C_{2-6}$-伸烷基$-OR^{11}$、C_{1-6}-烷基、鹵素$-C_{1-6}$-烷基、鹵素、CO_2R^{11}、$CONR^{11}R^{12}$、$CONR^{11}SO_2R^{11}$、COR^{11}、SO_xR^{11}、SO_3H、$PO(OH)_2$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{11}$、$NR^{11}SO_2R^{11}$、$NR^{11}-CO-NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}-SO_2-NR^{11}R^{12}$、$C_{3-10}$-環烷基、$O-C_{3-10}$-環烷基、$C_{3-10}$-雜環烷基、$O-C_{3-10}$-雜環烷基與$NR^{11}R^{12}$組成之群組；

R^9 選自於 C_{1-10}-烷基、C_{2-10}-烯基、C_{2-10}-炔基、C_{0-10}-伸烷基$-C_{3-10}$-環烷基、C_{0-10}-伸烷基$-C_{3-10}$-雜環烷基、C_{0-10}-伸烷基-(5-至 10-元雜芳基)、C_{0-10}-伸烷基-(6-至 10-元芳基)、C_{0-10}-伸烷基-(6-至 10-元雜芳基)、C_{0-10}-伸烷基$-OR^{11}$、C_{0-10}-伸烷基$-CO_2R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基$-C(=S)NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基$-C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$、C_{0-10}-伸烷基

-C(=S)NR^{11}SO$_2$R^{11}、C$_{0-10}$-伸烷基-C(=O)R^{11}、C$_{0-10}$-伸烷基-C(=S)R^{11}、C$_{0-10}$-伸烷基-SR^{11}、C$_{0-10}$-伸烷基-SO$_x$R^{13}、C$_{0-10}$-伸烷基-SO$_3$R^{11}、C$_{0-10}$-伸烷基-SO$_2$NR^{11}R^{12}、C$_{0-10}$-伸烷基-NR^{11}C(=O)R^{11}、C$_{0-10}$-伸烷基-NR^{11}C(=S)R^{11}、C$_{0-10}$-伸烷基-NR^{11}SO$_2$R^{13}、C$_{0-10}$-伸烷基-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}、C$_{0-10}$-伸烷基-NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}、C$_{0-10}$-伸烷基-NR^{11}SO$_2$NR^{11}R^{12}、C$_{0-10}$-伸烷基-NR^{11}R^{12}，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基與雜芳基係未經取代或經 1 至 7 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由側氧、CN、-NO$_2$、OR^{11}、O-C$_{2-6}$-伸烷基-OR^{11}、C$_{1-6}$-烷基、鹵素-C$_{1-6}$-烷基、鹵素、CO$_2$R^{11}、C(=O)NR^{11}R^{12}、C(=O)NR^{11}SO$_2$R^{11}、C(=O)R^{11}、SR^{11}、SO$_x$R^{11}、SO$_3$R^{11}、P(=O)(OR^{11})$_2$、SO$_2$NR^{11}R^{12}、NR^{11}C(=O)R^{11}、NR^{11}SO$_2$R^{13}、NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}、NR^{11}SO$_2$NR^{11}R^{12}、C$_{3-10}$-環烷基、O-C$_{3-10}$-環烷基、C$_{3-10}$-雜環烷基、O-C$_{3-10}$-雜環烷基與 NR^{11}R^{12} 組成之群組；

R^{11}　獨立地選自於 H、C$_{1-6}$-烷基、C$_{0-6}$-伸烷基-C$_{3-10}$-環烷基與 C$_{0-6}$-伸烷基-C$_{3-10}$-雜環烷基，其中烷基、伸烷基、環烷基與雜環烷基係未經取代或經 1 至 6 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由鹵素、-CN、OH、側氧、C$_{1-3}$-烷基、鹵素-C$_{1-3}$-烷基、O-C$_{1-3}$-烷基、O-鹵素-C$_{1-3}$-烷基、NH$_2$、NH(C$_{1-3}$-烷基)、N(C$_{1-3}$-烷基)$_2$、C$_{3-6}$-雜環烷基、C$_{3-6}$-環烷基、SO$_2$-NHC$_{1-3}$-烷基、SO$_2$-N(C$_{1-3}$-烷基)$_2$ 與

SO_2-C_{1-3}-烷基組成之群組，其中環烷基與雜環烷基係未經取代或經 1 至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由 F、OH、側氧、CH_3、CHF_2 與 CF_3 組成之群組；

R^{12}　獨立地選自於 H、C_{1-6}-烷基、鹵素-C_{1-6}-烷基與 C_{3-6}-環烷基；

或 R^{11} 與 R^{12} 共同與其上所連結之氮形成一 3-至 8-元環，該環含有碳原子且任擇地含有 1 或 2 個選自於 O、S 或 N 之雜原子，其中該環係未經取代或經 1 至 4 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由鹵素、-CN、$-NO_2$、OH、側氧、C_{1-3}-烷基、鹵素-C_{1-3}-烷基、O-C_{1-3}-烷基、O-鹵素-C_{1-3}-烷基、SO_2-C_{1-3}-烷基、CO_2H 組成之群組；

R^{13}　獨立地選自於 C_{1-6}-烷基、C_{0-6}-伸烷基-C_{3-10}-環烷基與 C_{0-6}-伸烷基-C_{3-10}-雜環烷基，其中烷基、伸烷基、環烷基與雜環烷基係未經取代或經 1 至 6 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由鹵素、-CN、OH、側氧、C_{1-3}-烷基、鹵素-C_{1-3}-烷基、O-C_{1-3}-烷基、O-鹵素-C_{1-3}-烷基、NH_2、$NH(C_{1-3}$-烷基)、$N(C_{1-3}$-烷基$)_2$、C_{3-6}-雜環烷基、C_{3-6}-環烷基、SO_2-NHC_{1-3}-烷基、SO_2-$N(C_{1-3}$-烷基$)_2$ 與 SO_2-C_{1-3}-烷基組成之群組，其中環烷基與雜環烷基係未經取代或經 1 至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由 F、OH、側氧、CH_3、CHF_2 與 CF_3 組成之群組；

n　選自於 0 與 1；

x　獨立地選自於 1 與 2；

y　獨立地選自於 0、1 與 2；

以及其中任擇地 R^1 連結至一殘基，該殘基選自於 R^2、R^3、R^8、R^9 或 R^{12}，以形成一 5 至 8-元雜環，其任擇地經 1 至 4 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由鹵素、-CN、$-NO_2$、OH、側氧、C_{1-3}-烷基、鹵素-C_{1-3}-烷基、O-C_{1-3}-烷基、O-鹵素-C_{1-3}-烷基、SO_2-C_{1-3}-烷基、CO_2H 組成之群組。

【圖式簡單說明】

【0041】

圖1a: 範例7(–)與 7(+)混合物之掌性SFC 層析圖。

圖1b: 範例7(–)之掌性SFC層析圖。

圖1c: 範例7(+)之掌性SFC層析圖。

圖2a: 7a(–)與7a(+)外消旋混合物之掌性SFC層析圖。

圖2b: 7a(–)之掌性SFC層析圖。

圖2c: 7a(+)之掌性SFC層析圖。

圖3a: 7b(–)與7b(+)之掌性SFC層析圖 。

圖3b: 7b(–)之掌性SFC層析圖。

圖3c: 7b(+)之掌性SFC層析圖。

圖4a: 7c(–)與7c(+)混合物之掌性SFC 層析圖。

圖4b: 7c(–)之掌性SFC層析圖。

圖4c: 7c(+)之掌性SFC層析圖。

圖5: 範例8之具標記之Ortep-Plot (50%)。

圖6a: 10a與10b之掌性SFC層析圖。

圖6b: 10a(第一個沖提出的異構物)之掌性SFC層析圖 。

圖6c: 10b(第二個沖提出的異構物)之掌性SFC層析圖。

【實施方式】

【0042】較佳實施例之詳細說明

在本發明內文中，"C_{1-10}-烷基" 係指具 1 至 10 個碳原子之飽和烷基鏈，其可為直鏈或分支。其範例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三-丁基、正戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。較佳為“C_{1-6}-烷基”，更佳為 “C_{1-4}-烷基”，最佳為“C_{1-3}-烷基”。

【0043】術語 "鹵素-C_{1-10}-烷基" 或"鹵素-C_{1-6}-烷基" 分別代表在烷基鏈中有一或多個氫原子被如下定義之鹵素取代。其較佳範例為化學式 -CF_3 基。

【0044】術語"羥基-C_{1-6}-烷基” 代表在如上定義之烷基鏈中有一或多個氫原子被一羥基(-OH)取代。其範例包括羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1,2-二羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基-丙基、1-羥基丙基、1-羥基丙-2-基、2-羥基丙-2-基、2,3-二羥基丙基、1,3-二羥基丙-2-基、3-羥基-2-甲基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、1-羥基-2-甲基-丙基等。其較佳範例為羥基甲基 (-CH_2OH)。

【0045】"C_{2-10}-烯基"係指具1至10個碳原子之烷基鏈，其可為直鏈或支鏈，含有至少一個碳-碳雙鍵。其範

例包括乙烯基、丙烯基、癸烯基、2-伸甲基己基與(2*E*,4*E*)-己-2,4-二烯基。較佳為"C_{2-6}-烯基"。

【0046】"C_{2-10}-炔基"係指具1至10個碳原子之烷基鏈，其可為直鏈或支鏈，含有至少一個碳-碳參鍵。其範例包括乙炔基、丙炔基與癸炔基。較佳為 "C_{2-6}-炔基"。

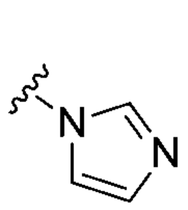
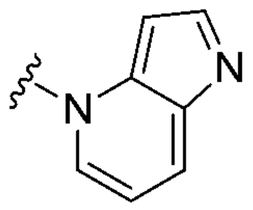
【0047】“C_{0-10}-伸烷基”係指各基團為二價，並將該連結之殘基與該分子之剩餘部分連接。此外，在本發明內文中，“C_0-伸烷基”係代表一鍵結。較佳為"C_{0-6}-伸烷基"。

【0048】C_{3-10}-環烷基或C_{3-10}-碳環係指含3至10個碳原子之飽和或部分不飽和單-、雙-、螺-或多環系統。範例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[2.2.1]庚基、金剛烷基與五環[$4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}$]辛基。較佳為$C_{3-6}$-環烷基。更佳為環丙基。

【0049】C_{3-10}-雜環烷基係指飽和或部分飽和3 至10元碳單-、雙-、螺-或多環，其中1、2 或3個碳原子分別被1、2 或3個雜原子取代，其中該雜原子獨立地選自於N、O、S、SO與SO_2。其範例包括環氧丙基、氧雜環丁烷基、吡咯烷基、四氫呋喃基、哌啶基、哌咔基四氫吡喃基、1,4-二噁烷基、嗎啉基、4-哌啶基、1,4-二氫吡啶基和3,6-二氫-2H-噻喃基。C_{3-10}-雜-環烷基可經由碳或氮原子連結。較佳為C_{3-6}-雜環烷基。

【0050】一含有至多5個雜原子之5-至10-元單-或雙

環雜芳環系統(在本申請案中稱之為雜芳基) 稱之為單環雜芳環，如芳環，如吡咯基、咪唑基、呋喃基、硫代苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、噁二唑基和噻二唑基。較佳為5- 至6-元單環雜芳環。其亦指雙環系統，其中雜原子可存在於包括橋頭原子的一個或兩個環中。其範例包括喹啉基、異喹啉基、喹噁啉基、苯並咪唑基、苯並異噁唑基、苯並二噁烷基、苯並呋喃基、苯並噁唑基、吲哚基、吲咔基和吡唑並[1,5-a]嘧啶基。雜芳基系統的氮或硫原子亦可任擇地被氧化成相對應的*N*-氧化物、*S*-氧化物或*S*,*S*-二氧化物。如果沒有另外說明，該雜芳基系統可經由碳或氮原子連結。*N*-連結雜環範例為


與

。

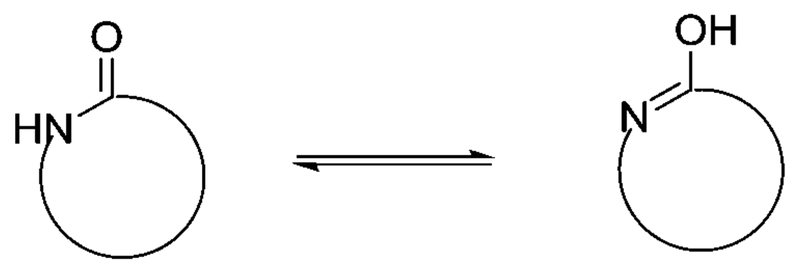
【0051】一6-至10-元單-或雙環芳環系統(在本申請案中稱之為芳基)係指一芳香碳環，如苯基或萘基。較佳為5-至6-元芳香環(芳基)，尤其是如苯基。

【0052】術語"*N*-氧化物" 表示一化合物，其中雜芳族系統（較佳為吡啶基）中的氮被氧化。這些化合物可以已知方式，將本發明化合物（如吡啶基）與過氧化氫或過氧酸，在惰性溶劑中反應而獲得。

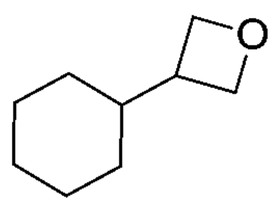
【0053】鹵素選自於氟、氯、溴和碘，較佳為氟和氯。

【0054】此外，本發明化合物會部分地進行互變異

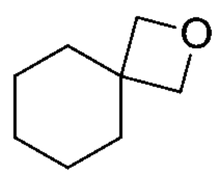
構。例如，如果雜芳基的環中含有氮原子，該氮原子隔壁的碳原子被羥基取代，則可能出現以下互變異構現象:



【0055】一C_{3-10}-環烷基或C_{3-10}-雜環烷基可為直線相連或呈螺環狀物，例如當環己烷被雜環烷基氧雜環丁烷(oxetane)取代時：



與



。

【0056】本領域技術人員將理解，當替代取代基的列表包括那些由於其價數要求或其他原因而不能用於替代特定群組的成員時，本領域技術人員應由背景知識來瞭解，該清單目的僅包括清單中適合替換特定群組的那些成員。

【0057】若未另外指出，用於化合物名稱中之旋光度(內文中以(–)或(+)表示)與範例數值，係相關於在 365 nm下之測量值。

【0058】在本發明中使用或製備的化合物可為醫藥上可接受的鹽類或溶合物形式。術語“醫藥上可接受的鹽類”是指由下列所製備的鹽類：醫藥上可接受的無毒鹼或酸，包括無機鹼或酸和有機鹼或酸。在本發明化合物含有一或多個酸性或鹼性基團的情況下，本發明亦包括其相對應的醫藥上或毒理學上可接受的鹽類，特別是其醫藥上可

利用的鹽類。因此，含有酸性基團的本發明化合物可根據本發明使用，例如，鹼金屬鹽類、鹼土金屬鹽類或銨鹽。這些鹽類的更精確範例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽或與氨或有機胺的鹽類，例如乙基胺、乙醇胺、三乙醇胺或胺基酸。含有一或多個鹼性基團(即可被質子化的基團)的本發明化合物可根據本發明以其與無機或有機酸的加成鹽類形式使用。適當的酸範例包括氯化氫、溴化氫、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水楊酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富馬酸、馬來酸、蘋果酸、胺基磺酸、苯丙酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、異菸酸、檸檬酸、己二酸和本領域技術人員已知的其他酸。若本發明化合物在分子中同時含有酸性和鹼性基團，則除了所提及的鹽類形式外，本發明還包括內鹽或甜菜鹼(betaines)（兩性離子）。各種鹽類皆可藉由本領域技術人員已知的常規方法獲得，例如，藉由將它們與有機或無機酸或鹼，在溶劑或分散劑中接觸，或藉由與其他鹽類進行陰離子交換或陽離子交換而達成。本發明亦包括本發明化合物的所有鹽類，由於其低生理相容性，它們不適合直接作為藥物，但可使用作為如化學反應的中間體或用於製備醫藥上可接受的鹽類。

【0059】取決於取代模式，本發明的特定化合物可以立體異構形式存在，其表現為圖像(image)和鏡像（鏡像異構物），或者不表現為圖像和鏡像(非對映異構體)。

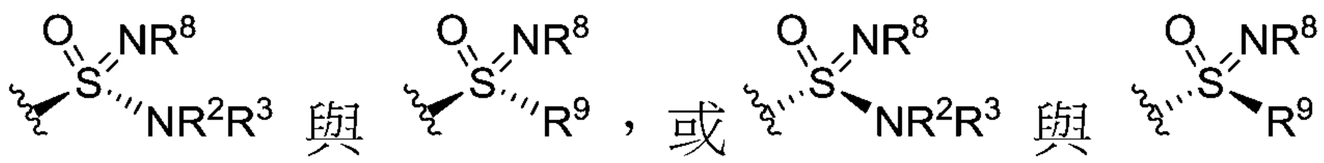
本發明相關於鏡像異構體或非對映異構體及其各自的混合物。類似於非對映異構體，外消旋形式可以已知方式分離為立體異構的均一成分。

【0060】本發明的範圍包括僅在體內轉化為式(Ia)、（Ib）、（IIa）和（IIb）的真正活性化合物者(稱之為前藥)。

【0061】本發明特別相關於下列實施例：

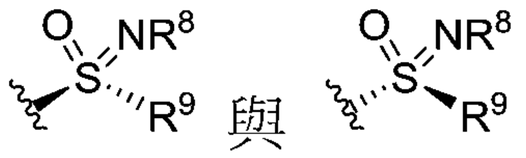
本發明尤佳之實施例係相關於式(Ia)及/或(Ib)化合物，

其中X分別選自於



且其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、$R^{5'}$、$R^{6'}$、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、n、x與y具有與本文中所述任一實施例中所定義之意義。

【0062】本發明尤佳之其他實施例係相關於式(Ia)及/或(Ib)化合物，其中 X分別選自於



且其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、$R^{5'}$、$R^{6'}$、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、n、x與y 具有如同本文中所述任一實施例中所定義之意義。

【0063】在與任何上述或以下實施例組合之另一較佳實施例中，

R^1 選自於H、鹵素、C_{1-6}-烷基、鹵素-C_{1-6}-烷基、羥

基-C_{1-6}-烷基、C_{3-6}-環烷基、鹵素-C_{3-6}-環烷基、-O-C_{1-6}-烷基、-O-鹵素-C_{1-6}-烷基與-NH-C_{1-6}-烷基。

【0064】在與任何上述或以下實施例組合之又一較佳實施例中，

R^1選自於H、鹵素、C_{1-6}-烷基、鹵素-C_{1-6}-烷基、C_{3-6}-環烷基、鹵素-C_{3-6}-環烷基、-O-C_{1-6}-烷基、-O-鹵素-C_{1-6}-烷基與-NH-C_{1-6}-烷基。

【0065】在與任何上述或以下實施例組合之又一較佳實施例中，R^1為C_{1-6}-烷基或C_{3-6}-環烷基。

【0066】在與任何上述或以下實施例組合之又一更佳實施例中，R^1為甲基或環丙基。

【0067】在與任何上述或以下實施例組合之另一較佳實施例中，

R^2選自於H、-CN、-NO_2、C_{1-10}-烷基、C_{2-10}-烯基、C_{2-10}-炔基、C_{0-10}-伸烷基-C_{3-10}-環烷基、C_{0-10}-伸烷基-C_{3-10}-雜環烷基、C_{0-10}-伸烷基-(5- to 10-元雜芳基)、C_{0-10}-伸烷基-(6- to 10-元芳基)、C_{0-10}-伸烷基-(6- to 10-元雜芳基)、C_{0-10}-伸烷基-OR^{11}、C_{0-10}-伸烷基-CO_2R^{11}、C_{0-10}-伸烷基-$C(=O)NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=S)NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=O)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=S)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-SR^{11}、C_{0-10}-伸烷基-SO_xR^{13}、C_{0-10}-伸烷基-SO_3R^{11}、C_{0-10}-伸烷基-$SO_2NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基

$-NR^{11}C(=O)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基$-NR^{11}C(=S)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基$-NR^{11}SO_2R^{13}$、C_{0-10}-伸烷基$-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基$-NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基$-NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基$-NR^{11}R^{12}$，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基與雜芳基係未經取代或經1至7個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由側氧、CN、$-NO_2$、OR^{11}、$O-C_{2-6}$-伸烷基$-OR^{11}$、C_{1-6}-烷基、鹵素$-C_{1-6}$-烷基、鹵素、CO_2R^{11}、$C(=O)NR^{11}R^{12}$、$C(=O)NR^{11}SO_2R^{11}$、$C(=O)R^{11}$、SR^{11}、SO_xR^{11}、SO_3R^{11}、$P(=O)(OR^{11})_2$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=O)R^{11}$、$NR^{11}SO_2R^{13}$、$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$、$C_{3-10}$-環烷基、$O-C_{3-10}$-環烷基、$C_{3-10}$-雜環烷基、$O-C_{3-10}$-雜環烷基與$NR^{11}R^{12}$組成之群組；

R^3選自於H、C_{1-6}-烷基、鹵素$-C_{1-6}$-烷基、$-O-C_{1-6}$-烷基、$-O-$鹵素$-C_{1-6}$-烷基、C_{3-6}-環烷基與C_{3-6}-雜環烷基，其中烷基、環烷基與雜環烷基任擇地經1至5個取代基取代，該等取代基獨立地選自於鹵素、-CN、OH、側氧、C_{1-3}-烷基、鹵素$-C_{1-3}$-烷基、$O-C_{1-3}$-烷基、O-鹵素$-C_{1-3}$-烷基、SO_2-C_{1-3}-烷基、CO_2H；

或R^2與R^3共同與其上所連結之氮形成一3-至8-元環，該環含有碳原子且任擇地含有1或2個選自於O、S或N之雜原子，其中該環係未經取代或經1至4個取代基取代，

該等取代基獨立地選自於由鹵素、-CN、$-NO_2$、OH、側氧、C_{1-3}-烷基、鹵素-C_{1-3}-烷基、O-C_{1-3}-烷基、O-鹵素-C_{1-3}-烷基、SO_2-C_{1-3}-烷基、CO_2H組成之群組；以及

R^{11}、R^{12}、R^{13}與x具有如同本文中所述任一實施例定義之意義。

【0068】在與任何上述或以下實施例組合之又一較佳實施例中，R^2 與R^3 獨立地選自於H或C_{1-3}-烷基，或R^2與R^3共同與其上所連結之氮形成一3-至8-元環。

【0069】在與任何上述或以下實施例組合之更佳實施例中，R^2 與 R^3為H。

【0070】在與任何上述或以下實施例組合之另一較佳實施例中，

R^8 選自於H、-CN、$-NO_2$、C_{1-10}-烷基、C_{2-10}-烯基、C_{2-10}-炔基、C_{0-10}-伸烷基-C_{3-10}-環烷基、C_{0-10}-伸烷基-C_{3-10}-雜環烷基、C_{0-10}-伸烷基-(5至10-元雜芳基)、C_{0-10}-伸烷基-(6 至10-元芳基)、C_{0-10}-伸烷基-(6至10-元雜芳基)、C_{0-10}-伸烷基-OR^{11}、C_{0-10}-伸烷基-CO_2R^{11}、C_{0-10}-伸烷基-$C(=O)NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=S)NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=O)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=S)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-SR^{11}、C_{0-10}-伸烷基-SO_x-R^{13}、C_{0-10}-伸烷基-SO_3R^{11}、C_{0-10}-伸烷基-$SO_2NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基-$NR^{11}C(=O)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-$NR^{11}C(=S)R^{11}$、C_{0-10}-

伸烷基-$NR^{11}SO_2R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基-$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基-$NR^{11}$-$SO_2$-$NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基-$NR^{11}R^{12}$，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基與雜芳基係未經取代或經1至7個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由側氧、CN、-NO_2、OR^{11}、O-C_{2-6}-伸烷基-OR^{11}、C_{1-6}-烷基、鹵素-C_{1-6}-烷基、鹵素、CO_2R^{11}、$CONR^{11}R^{12}$、$CONR^{11}SO_2R^{11}$、COR^{11}、SO_xR^{11}、SO_3H、$PO(OH)_2$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{11}$、$NR^{11}SO_2R^{11}$、NR^{11}-CO-$NR^{11}R^{12}$、NR^{11}-SO_2-$NR^{11}R^{12}$、C_{3-10}-環烷基、O-C_{3-10}-環烷基、C_{3-10}-雜環烷基、O-C_{3-10}-雜環烷基$NR^{11}R^{12}$組成之群組；以及

R^{11}、R^{12}、R^{13}與x具有如同本文中所述任一實施例中所定義之意義。

【0071】在與任何上述或以下實施例組合之一更佳實施例中，R^8選自於H、-CN、-NO_2、C_{1-3}-烷基、-$C(=O)R^{11}$或–$C(=O)$-O-R^{11}，且R^{11}為(直鏈或分支)C_{1-4}-烷基。

【0072】在與任何上述或以下實施例組合之最佳實施例中，R^8選自於H。

【0073】在與任何上述或以下實施例組合之另一較佳實施例中，

R^9選自於C_{1-10}-烷基、C_{2-10}-烯基、C_{2-10}-炔基、C_{0-10}-伸烷基-C_{3-10}-環烷基、C_{0-10}-伸烷基-C_{3-10}-雜環烷基、C_{0-10}-伸烷基-(5-至10-元雜芳基)、C_{0-10}-伸烷基-(6-至10-元芳基)、C_{0-10}-伸烷基-(6-至10-元雜芳基)、C_{0-10}-伸烷基-OR^{11}、C_{0-10}-伸烷基-CO_2R^{11}、C_{0-10}-伸烷基-$C(=O)NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=S)NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=O)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-$C(=S)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-SR^{11}、C_{0-10}-伸烷基-SO_xR^{13}、C_{0-10}-伸烷基-SO_3R^{11}、C_{0-10}-伸烷基-$SO_2NR^{11}R^{12}$、C_{0-10}-伸烷基-$NR^{11}C(=O)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-$NR^{11}C(=S)R^{11}$、C_{0-10}-伸烷基-$NR^{11}SO_2R^{13}$、C_{0-10}-伸烷基-$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基-$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基-$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$、$C_{0-10}$-伸烷基-$NR^{11}R^{12}$，其中烷基、烯基、炔基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基與雜芳基係未經取代或經1至7個取代基取代，該等取代基獨立選自於由側氧、CN、$-NO_2$、OR^{11}、O-C_{2-6}-伸烷基-OR^{11}、C_{1-6}-烷基、鹵素-C_{1-6}-烷基、鹵素、CO_2R^{11}、$C(=O)NR^{11}R^{12}$、$C(=O)NR^{11}SO_2R^{11}$、$C(=O)R^{11}$、SR^{11}、SO_xR^{11}、SO_3R^{11}、$P(=O)(OR^{11})_2$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=O)R^{11}$、$NR^{11}SO_2R^{13}$、$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$、$C_{3-10}$-環烷基、O-$C_{3-10}$-環烷基、$C_{3-10}$-雜環烷基、O-$C_{3-10}$-雜環烷基與$NR^{11}R^{12}$組成之群

組； 以及

R^{11}、R^{12}、R^{13}與x具有如同本文中所述任一實施例中所定義之意義。

【0074】在與任何上述或以下實施例組合之一更佳實施例中，

R^9選自於C_{1-10}-烷基、C_{0-10}-伸烷基-C_{3-10}-環烷基、C_{0-10}-伸烷基-C_{3-10}-雜環烷基，其中烷基、伸烷基、環烷基與雜環烷基係未經取代或經1至7個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由側氧、CN、$-NO_2$、OR^{11}、O-C_{2-6}-伸烷基-OR^{11}、C_{1-6}-烷基、鹵素-C_{1-6}-烷基、鹵素組成之群組；以及

R^{11}具有如同本文中所述任一實施例中所定義之意義。

【0075】在與任何上述或以下實施例組合之一更較佳實施例中，

R^9選自於C_{1-4}-烷基與C_{3-6}-環烷基，其中烷基與環烷基係未經取代或經1至3個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由氟或甲基組成之群組。

【0076】在與任何上述或以下實施例組合之一更較佳實施例中，R^9選自於甲基、 乙基、異丙基與環丙基。

【0077】在與任何上述或以下實施例組合之最佳實施例中，R^9選自於甲基與環丙基。

【0078】與任何上述或以下實施例組合之相關於前述式(Ia)及/或(Ib)化合物的本發明之又一實施例，其中

R^4選自於C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-醯基、C_{3-8}-環烷基與C_{3-8}-雜環烷基，其中烷基、醯基、烯基、環烷基與雜環烷基係任擇地經1至5個取代基取代，該等取代基係獨立地選自於鹵素、-CN、OH、側氧、C_{1-3}-烷基、鹵素-C_{1-3}-烷基、O-C_{1-3}-烷基、O-鹵素-C_{1-3}-烷基；

R^5與R^6及$R^{5'}$與$R^{6'}$係獨立地選自於H與C_{1-3}-烷基；

或R^5與R^6及$R^{5'}$與$R^{6'}$共同與其上所連結之碳形成一3-至8-元環，該環含有碳原子且任擇地含有1或2個選自於O、S或N之雜原子，其中該環係未經取代或經1至4個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由鹵素、OH、側氧、Me（$-CH_3$）、OMe（$-O-CH_3$）、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、OCF_3組成之群組；

或R^5與R^6及$R^{5'}$與$R^{6'}$共同與其上所連結之碳形成一3-至8-元環，該環含有碳原子且任擇地含有1或2個選自於O、S或N之雜原子，其中該環係未經取代或經1至4個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由鹵素、OH、側氧、Me（$-CH_3$）、OMe（$-O-CH_3$）、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、OCF_3組成之群組；

R^7選自於一6-元芳基與5-或6-元雜芳基，其中芳基與雜芳基係任擇地經1至3個取代基取代，該等取代基獨立地選自於鹵素、OH、Me（$-CH_3$）、OMe（$-O-CH_3$）、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、OCF_3，以及經 6-元芳基與5-或6-元雜芳基取代，其中芳基與雜芳基係任擇地經1至5個取代基取代，該等取代基獨立地選自於鹵素、-CN、

$-NO_2$、OH、R^{13}、OR^{13}、CO_2R^{11}、$NR^{11}R^{12}$、$C(=O)R^{11}$、$C(=S)R^{11}$、$C(=O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=O)OR^{13}$、$OC(=O)NR^{11}R^{12}$、$C(=S)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=S)OR^{13}$、$OC(=S)NR^{11}R^{12}$; SO_y-C_{1-6}-烷基、SO_y-鹵素-C_{1-6}-烷基、SR^{11}、SO_xR^{13}、SO_3R^{11}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{13}$、$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$;

以及剩餘取代基具有如同本文中所述任一實施例中所定義之意義。

【0079】在與任何上述或以下實施例組合之又一較佳實施例中，R^4選自於C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-醯基、C_{3-8}-環烷基與C_{3-8}-雜環烷基，其中烷基、醯基、烯基、環烷基與雜環烷基係任擇地經1至5個取代基取代，該等取代基獨立地選自於鹵素、-CN、OH、側氧、C_{1-3}-烷基、鹵素-C_{1-3}-烷基、O-C_{1-3}-烷基、O-鹵素-C_{1-3}-烷基。

【0080】在與任何上述或以下實施例組合之一更佳實施例中，R^4選自於C_{1-3}-烷基與鹵素-C_{1-3}-烷基。

【0081】在與任何上述或以下實施例組合之一更較佳實施例中，R^4選自於Me ($-CH_3$)。

【0082】在與任何上述或以下實施例組合之另一較佳實施例中，R^5 與R^6 及$R^{5'}$與$R^{6'}$係獨立地選自於H、鹵素、C_{1-6}-烷基、NH_2、NHC_{1-6}-烷基、$N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、C_{0-6}-伸烷基-$C(=O)NH_2$;

或 R^5 與 R^6 及 $R^{5'}$ 與 $R^{6'}$ 共同與其上所連結之碳形成一 3-至 8-元環，該環含有碳原子且任擇地含有 1 或 2 個選自於 O、S 或 N 之雜原子，其中該環係未經取代或經 1 至 4 個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由鹵素、-CN、$-NO_2$、OH、側氧、C_{1-3}-烷基、鹵素-C_{1-3}-烷基、O-C_{1-3}-烷基、O-鹵素-C_{1-3}-烷基、SO_2-C_{1-3}-烷基、CO_2H；

或R^5 與$R^{5'}$ 及R^6 與$R^{6'}$ 獨立地當與其上連結之鄰近二碳共同形成一3-至8-元環，該環含有碳原子且任擇地含有1或2個選自於O、S或N之雜原子，其中該環係未經取代或經1至4個取代基取代，該等取代基獨立地選自於由鹵素、-CN、$-NO_2$、OH、側氧、C_{1-3}-烷基、鹵素-C_{1-3}-烷基、O-C_{1-3}-烷基、O-鹵素-C_{1-3}-烷基、SO_2-C_{1-3}-烷基、CO_2H組成之群組。

【0083】在與任何上述或以下實施例組合之一更佳實施例中，R^5與R^6及$R^{5'}$與$R^{6'}$獨立地選自於H、C_{1-3}-烷基與鹵素-C_{1-3}-烷基。

【0084】在與任何上述或以下實施例組合之一更較佳實施例中，R^5與R^6及$R^{5'}$與$R^{6'}$為氫。

【0085】在與任何上述或以下實施例組合之另一較佳實施例中，n選自於0與1。

【0086】在與任何上述或以下實施例組合之另一更較佳實施例中，n為0。

【0087】在與任何上述或以下實施例組合之另一較佳實施例中，R^7選自於一6-元芳基與5-或6-元雜芳基，其

中芳基與雜芳基係任擇地經1至4個取代基取代 ，該等取代基選自於鹵素、-CN、$-NO_2$、OH、C_{1-6}-烷基、O-C_{1-6}-烷基、C_{3-6}-環烷基、O-C_{3-6}-環烷基、C_{3-6}-雜環烷基、O-C_{3-6}-雜環烷基、SO_y-C_{1-6}-烷基、CO_2H、C(=O)O-C_{1-6}-烷基、6-至10-元芳基、5-或10-元雜芳基、O-(6-至10-元芳基) 與O-(5-或10-元雜芳基)，其中烷基、環烷基、雜環烷基、芳基與雜芳基係任擇地經1至5個取代基取代，該等取代基獨立地選自於鹵素、-CN、$-NO_2$、OH、R^{13}、OR^{13}、CO_2R^{11}、$NR^{11}R^{12}$、$C(=O)R^{11}$、$C(=S)R^{11}$、$C(=O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=O)OR^{13}$、$OC(=O)NR^{11}R^{12}$、$C(=S)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=S)OR^{13}$、$OC(=S)NR^{11}R^{12}$; SO_y-C_{1-6}-烷基、SO_y-鹵素-C_{1-6}-烷基、SR^{11}、SO_xR^{13}、SO_3R^{11}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{13}$、$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$；以及

R^{11}、R^{12}、R^{13}、x與y具有如同本文中所述任一實施例中所定義之意義。

【0088】在與任何上述或以下實施例組合之一更佳實施例中，R^7選自於一6-元芳基與5-或6-元雜芳基，其中芳基與雜芳基係任擇地經1至3個取代基取代，該等取代基獨立地選自於鹵素、OH、Me (-CH_3)、OMe (-O-CH_3)、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、OCF_3 ，並經6-元芳基與5-或6-元雜芳基取代，其中芳基與雜芳基係任擇地經

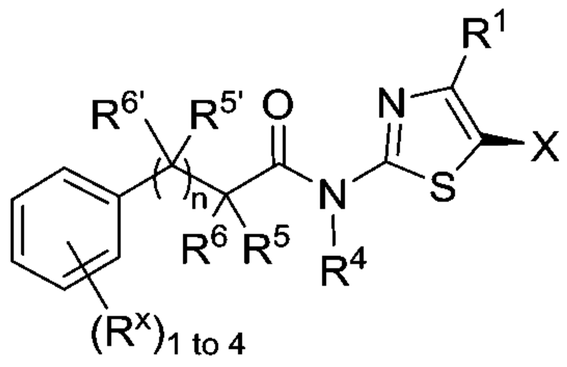
1至5個取代基取代，該等取代基獨立地選自於鹵素、-CN、$-NO_2$、OH、R^{13}、OR^{13}、CO_2R^{11}、$NR^{11}R^{12}$、$C(=O)R^{11}$、$C(=S)R^{11}$、$C(=O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=O)OR^{13}$、$OC(=O)NR^{11}R^{12}$、$C(=S)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}C(=S)OR^{13}$、$OC(=S)NR^{11}R^{12}$; SO_y-C_{1-6}-烷基、SO_y-鹵素-C_{1-6}-烷基、SR^{11}、SO_xR^{13}、SO_3R^{11}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{13}$、$NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$；以及

R^{11}、R^{12}、R^{13}、x與y具有如同本文中所述任一實施例中所定義之意義。

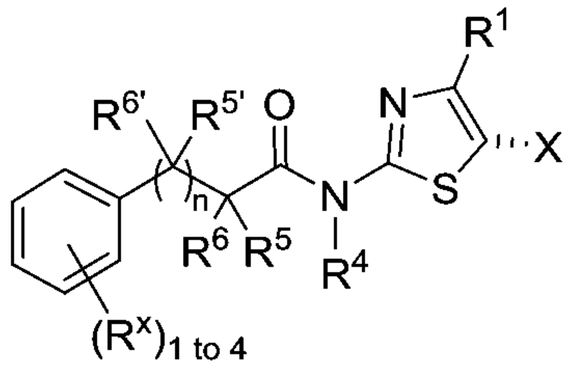
【0089】在與任何上述或以下實施例組合之另一更較佳實施例中，R^7選自於一6-元芳基與5-或6-元雜芳基，其中芳基與雜芳基係任擇地經1至3個取代基取代，該等取代基獨立地選自於鹵素、OH、Me(-CH_3)、OMe(-O-CH_3)、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、OCF_3，並經6-元芳基與5-或6-元雜芳基取代，其中芳基與雜芳基係任擇地經1至5個取代基取代，該等取代基獨立地選自於鹵素、OH、Me(-CH_3)、OMe (-O-CH_3)、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、OCF_3。

【0090】與任何上述或以下實施例組合之相關於前述式(Ia)及/或(Ib)化合物的本發明之又一實施例，其中R^7為任擇地經1至4個取代基(R^x)取代之苯基，該等取代基獨立地具有如同本文中所述任一實施例中針對R^7之可能

取代基所定義之意義，且其由下式 (IIa)與(IIb)代表：



(IIa)



(IIb)。

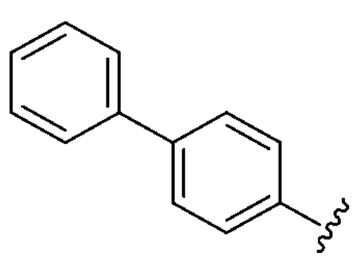
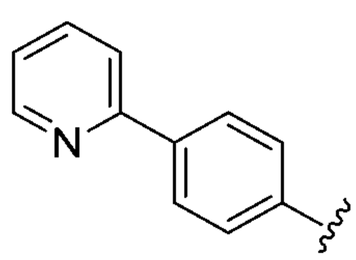
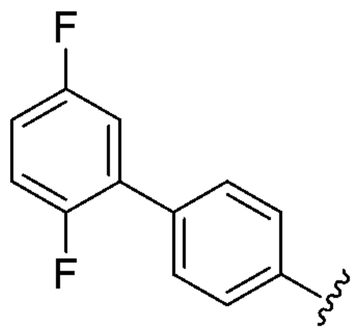
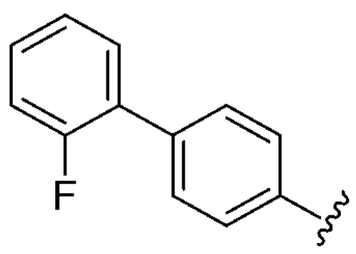
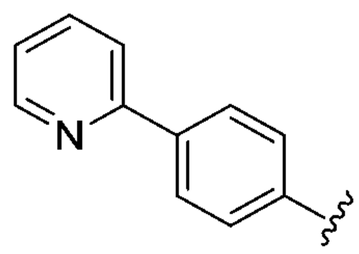
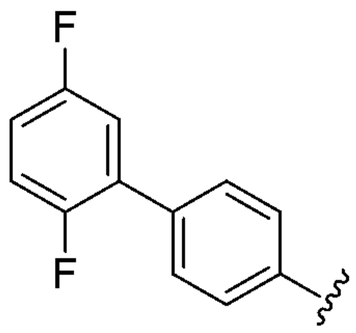
【0091】在與任何上述或以下實施例組合之更較佳實施例中，R^7選自於苯基，其任擇地經1至3個取代基取代，該等取代基獨立地選自於F、Cl、OH、Me (-CH_3)、OMe (-O-CH_3)、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、OCF_3 ，並經6-元芳基與5-或6-元雜芳基取代，其中芳基與雜芳基係任擇地經1至5個取代基取代，該等取代基獨立地選自於F、Cl、OH、Me (-CH_3)、OMe (-O-CH_3)、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、OCF_3。

【0092】在與任何上述或以下實施例組合之更較佳實施例中，R^7 選自於未經取代之苯基，其經苯基或吡啶基取代，其中苯基或吡啶基係任擇地經1至5個取代基取代，該等取代基獨立地選自於F、Cl、OH、Me (-CH_3)、OMe (-O-CH_3)、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、OCF_3。

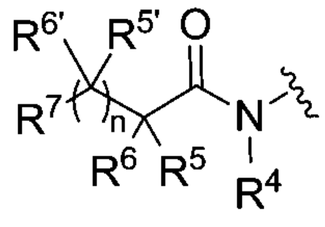
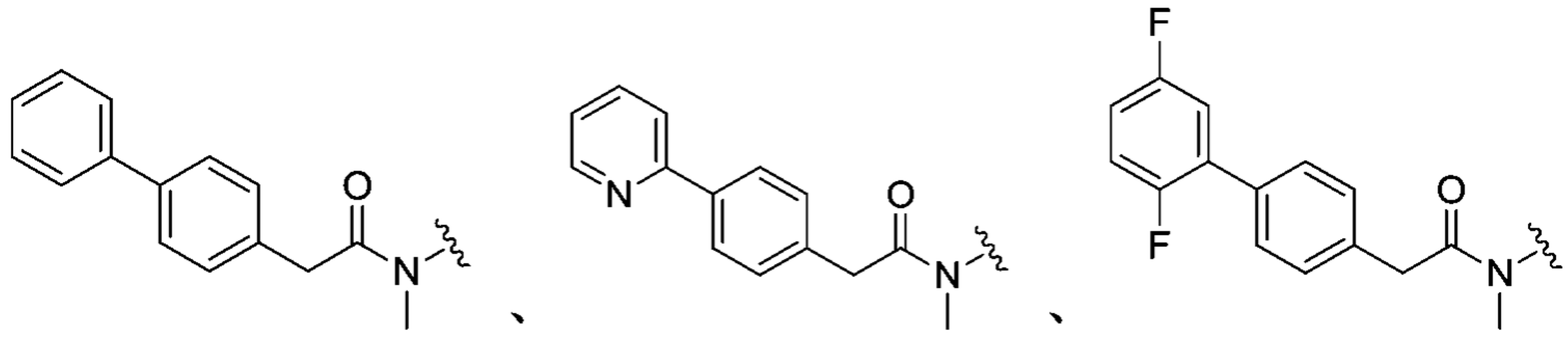
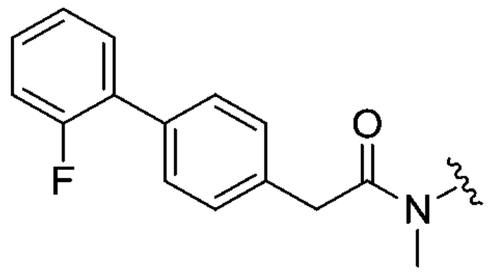
【0093】在與任何上述或以下實施例組合之最佳實施例中，R^7 選自於未經取代之苯基，其經苯基或吡啶基取代，其中苯基或吡啶基係任擇地經1至3個取代基取代，該等取代基獨立地選自於F、Me (-CH_3)、OMe (-O-CH_3)、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、OCF_3。

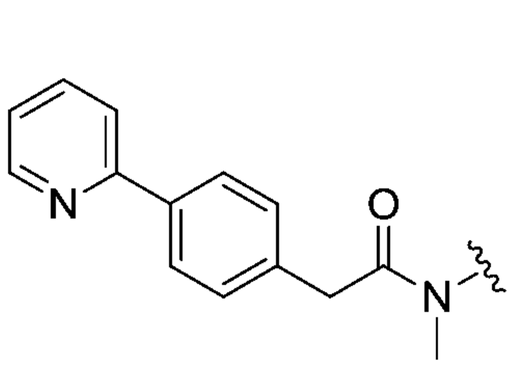
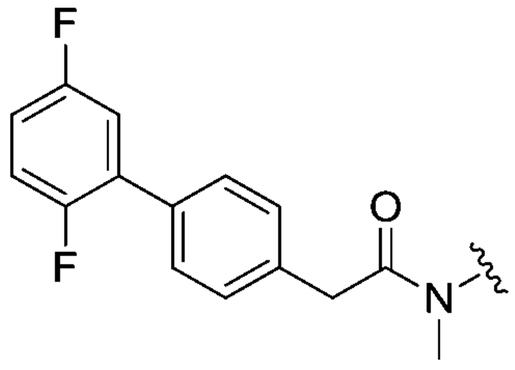
【0094】與任何上述或以下實施例組合之相關於前

述式(Ia)及/或(Ib)及/或(IIa)及/或(IIb)化合物的本發明之一更較佳實施例，其中 R^7 選自於由


、

、

與

組成之群組，如較佳選自

與

。

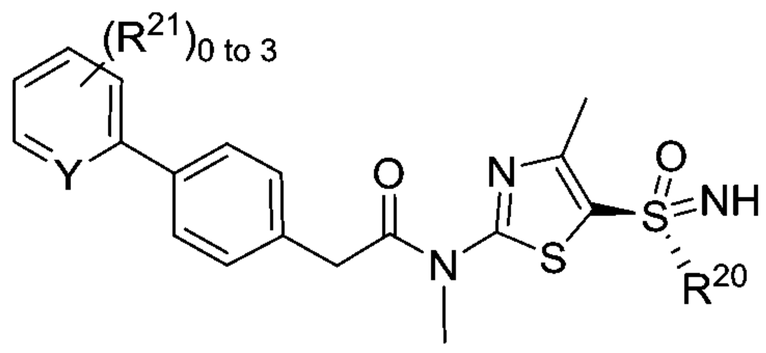
【0095】與任何上述或以下實施例組合之相關於前述式(Ia)及/或(Ib)化合物的本發明之另一較佳實施例，其中式(Ia)及/或(Ib)中之基團


選自於由

與

組成之群組，較佳選自

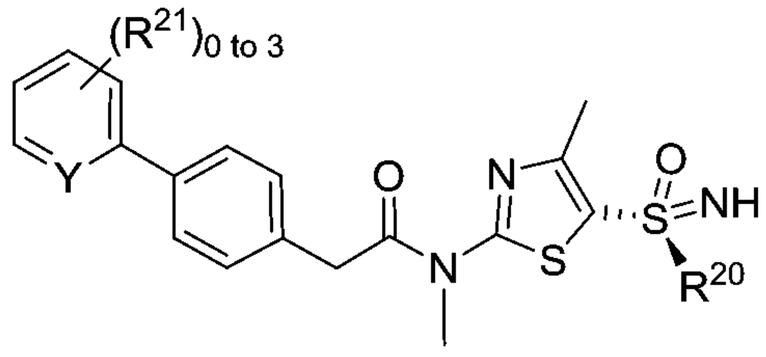



與。

【0096】在另一較佳實施例中，式(Ia)或(Ib)選自於



及/或



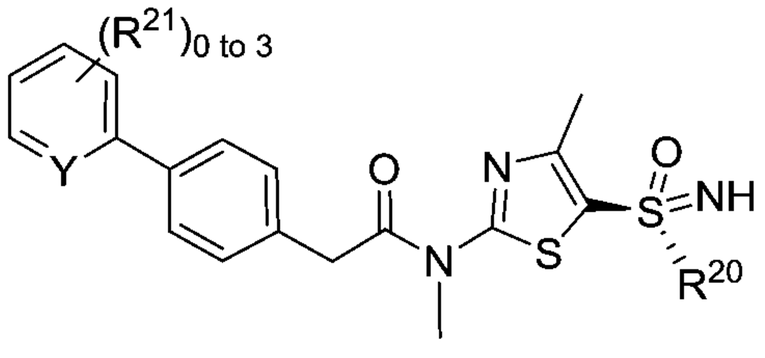
其中

R^{20} 選自於C_{1-4}-烷基與C_{3-6}-環烷基，其中烷基與環烷基係未經取代或經1 至3個取代基取代，該等取代基選自於由F或Me組成之群組；

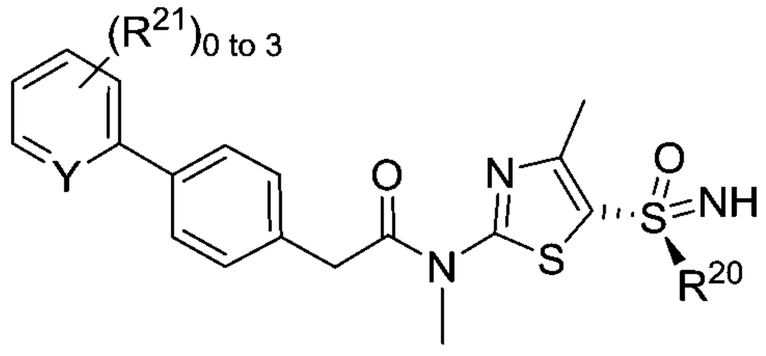
R^{21}選自於F、Cl、OH、Me、OMe、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、OCF_3；以及

Y 選自於氮或碳。

【0097】在一更佳實施例中，式(Ia)或(Ib)選自於



及/或



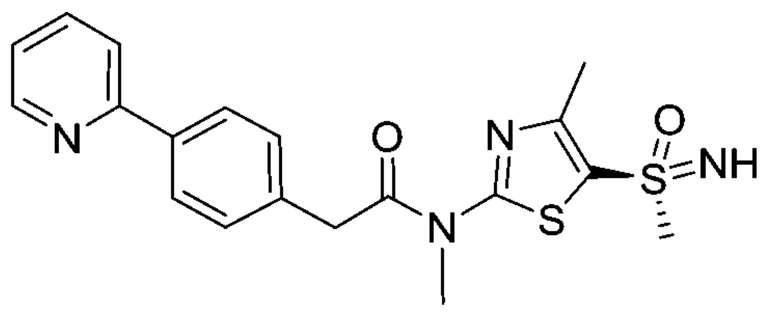
其中

R^{20} 選自於甲基、乙基、異丙基與環丙基；

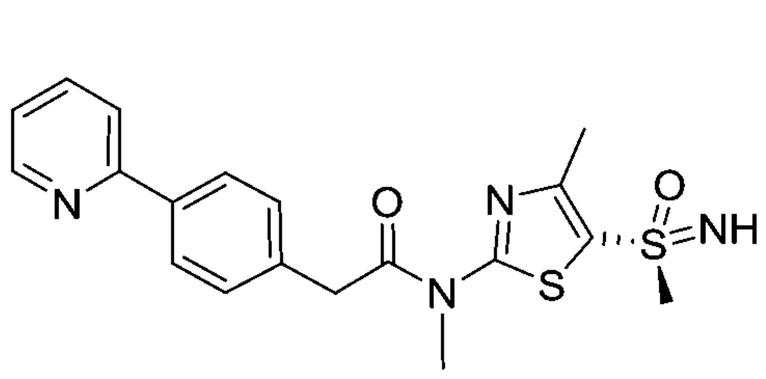
R^{21}選自於F、Cl、甲基、CHF_2、CF_3；以及

Y 選自於氮或碳。

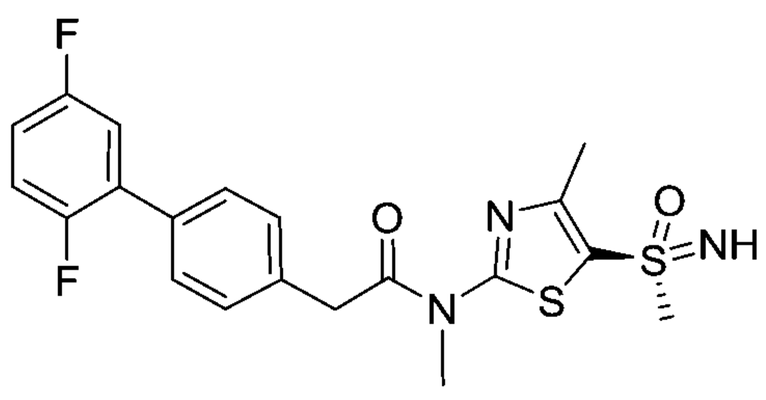
【0098】在另一較佳實施例中，如式(Ia)及/或(Ib)之化合物選自於



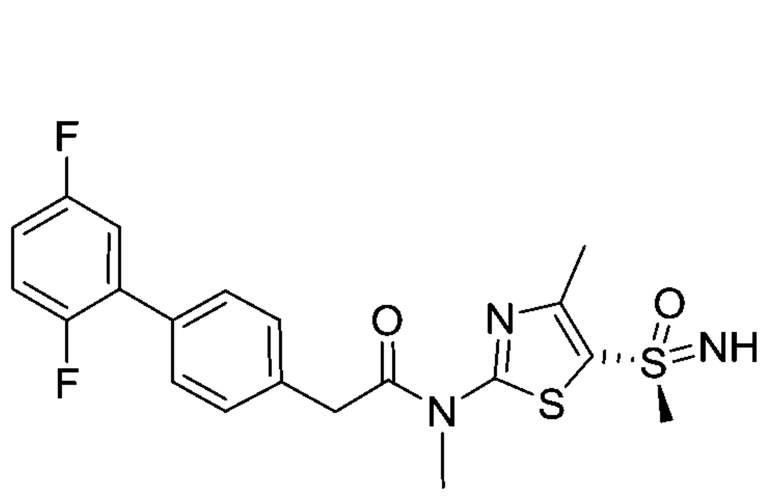
、



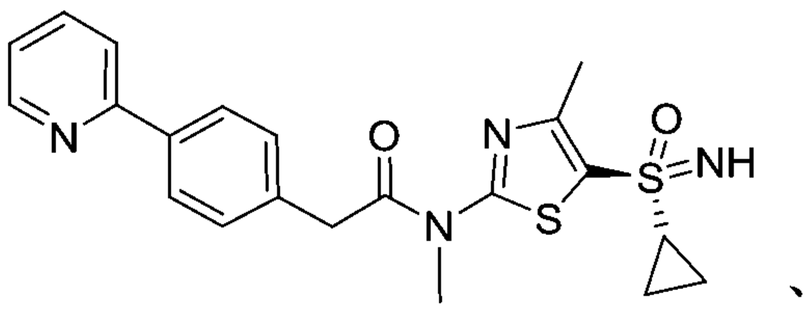
、



、

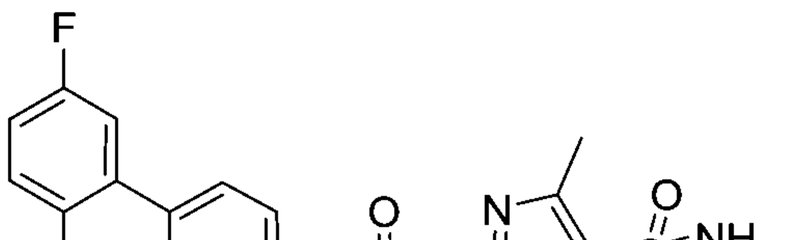


、

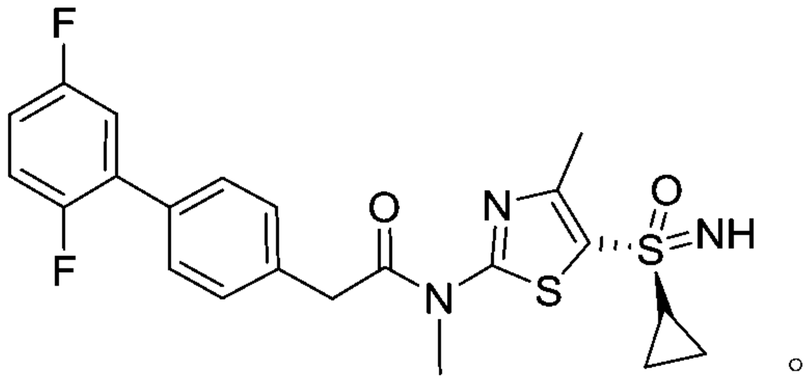


、

、



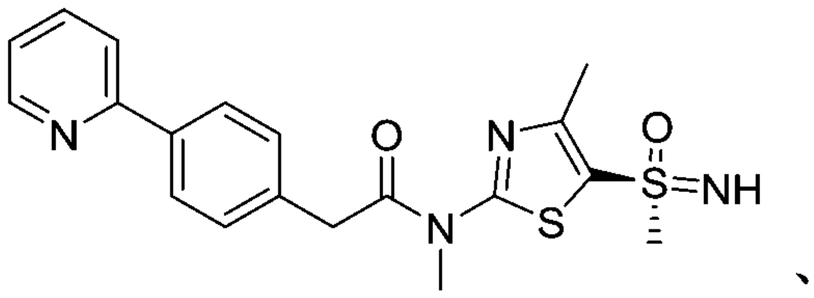
與



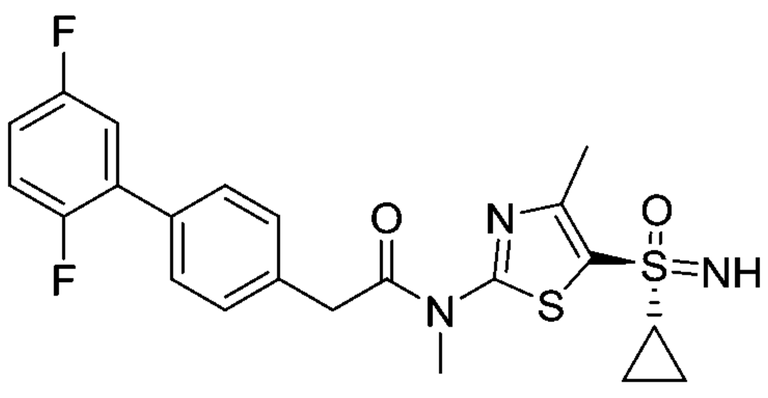
。

【0099】本發明之另一方面係相關於如式(Ia)之化合物，其選自於由

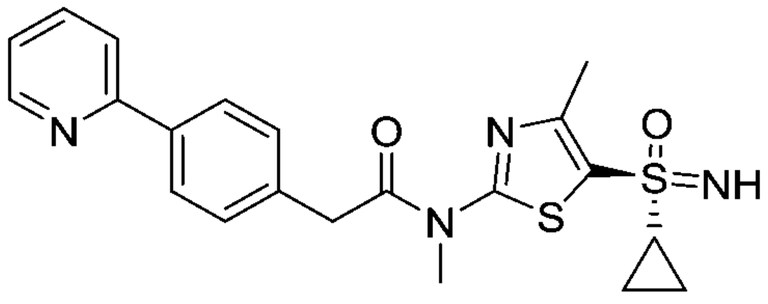
、



、

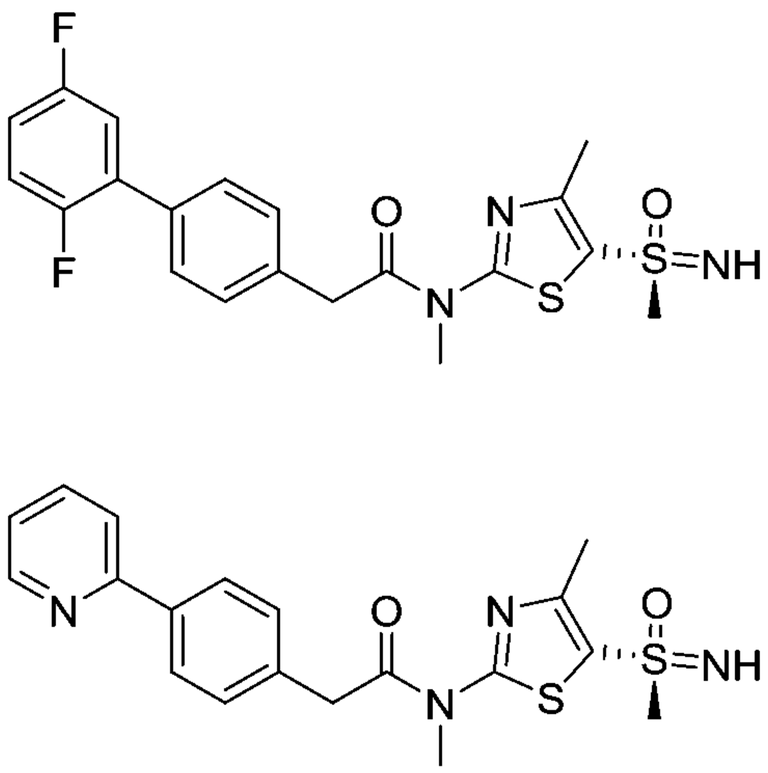


與

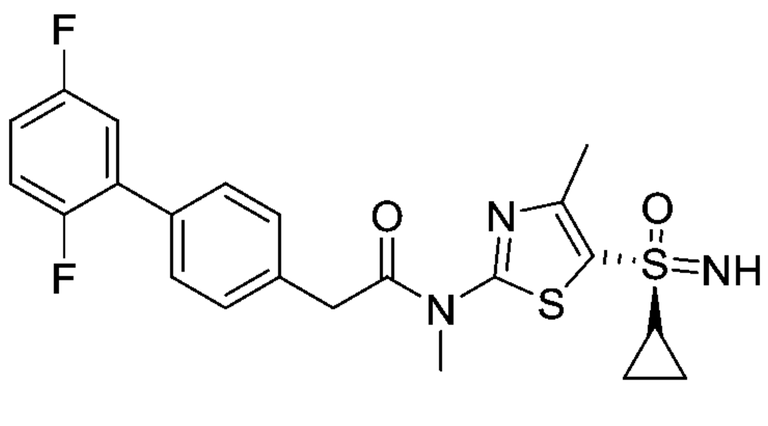


組成之群組。

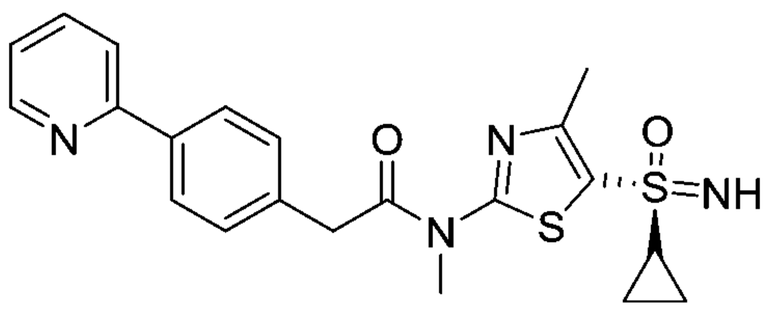
【0100】本發明之另一方面係相關於如式(Ib)之化合物，其選自於由



、



旗



組成之群組。

【0101】在另一較佳實施例中，如式(Ia)及/或(Ib)之

化合物係選自於

(–)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(*S*-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙醯胺、

(–)-(*S*)-2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(*S*-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)乙醯胺、

(–)-*N*-(5-(環丙烷磺醯亞胺基)-4-甲基噻唑-2-基)-*N*-甲基-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙醯胺，以及

(–)-*N*-(5-(環丙烷磺醯亞胺基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基乙醯胺。

【0102】在另一較佳實施例中，如式(Ia)及/或(Ib)之化合物係選自於(–)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(*S*-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙醯胺。

【0103】在另一較佳實施例中，如式(Ia)或(Ib)之化合物係選自於(–)-(*S*)-2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(*S*-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)乙醯胺.

【0104】在另一較佳實施例中，如式(Ia)或(Ib)之化合物係選自於(–)-*N*-(5-(環丙烷磺醯亞胺基)-4-甲基噻唑-2-基)-*N*-甲基-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙醯胺。

【0105】在另一較佳實施例中，如式(Ia)或(Ib)之化合物係選自於(–)-*N*-(5-(環丙烷磺醯亞胺基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基乙醯胺。

鏡像異構物之製備

【0106】如本發明之鏡像異構物可依下述來製備：從自非立體選擇性合成路線所產生的產物(因此包含各鏡像異構物的混合物)中分離和單離出各自的立體選擇性化合物，其係藉由於掌性管柱上進行製備型HPLC (preparative HPLC)，如下面的實施例7、7a、7b和7c中所描述。

【0107】此外，可藉由立體選擇性合成法，並視需要接續於掌性管柱上進行製備型HPLC或以掌性化合物進行沉澱，而製備本文中所述之鏡像異構物。

【0108】此外，可藉由立體選擇性路徑製備本文中所述的鏡像異構物。最常見的掌性、四配位硫化合物是磺醯亞胺(sulfoximines)，其形式上衍生自非掌性、不對稱的碸類，藉由將兩個氧原子之一者，以亞胺基之氮原子取代。之後，以不同的亞胺基取代不對稱碸中的兩個氧原子，而產生其他掌性、四配位結構，即磺二醯亞胺(sulfodiimides)。令人感興趣的是，同時亦獲得具掌性光學活性的磺醯亞胺基氯化物(sulfonimidoyl chlorides)。由於存在良好的離去基團，這些氯化物是用於親核取代反應的優異受質，並且以高立體選擇性方式提供相對應的酯類和醯胺。

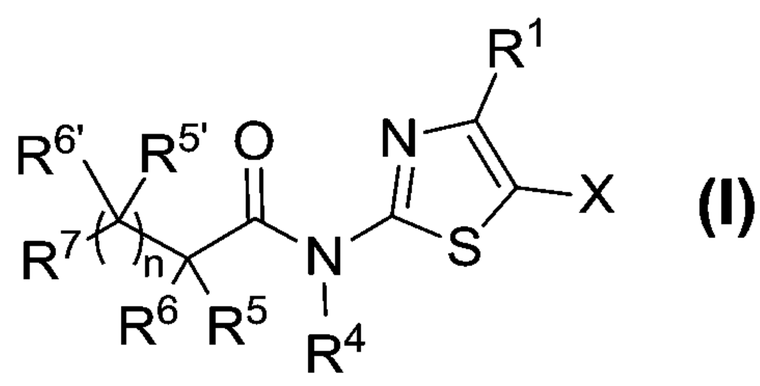
【0109】光學活性磺醯亞胺的合成亦可來自光學活性亞碸。

【0110】回顧文獻*Chem. Lett.* 2004:33,482摘錄磺醯亞胺合成路徑。最近的文獻*Angew. Chem. Int. Ed.* 2016:55,7203摘錄最新磺醯亞胺合成技術。

【0111】磺醯亞胺的掌性合成可藉由氧化而立即獲得的掌性亞碸來完成(如*Org. Lett.* 2006:8,2349)，或藉由酒石酸鹽(如WO2012038411)或樟腦磺酸(如*Tetrahedron: Asymm.* 2001:12,1255)掌性離析(resolution)出外消旋中間體或外消旋最終化合物。

【0112】因此，在本發明之另一方面中，係相關於一種製備式(Ia)及/或(Ib)化合物，例如，尤其是上述任一實施例之化合物之方法，該方法包含下列步驟

a) 提供一包含式(Ia)及(Ib)化合物之混合物，此混合物以一般式(I)代表：



(I)

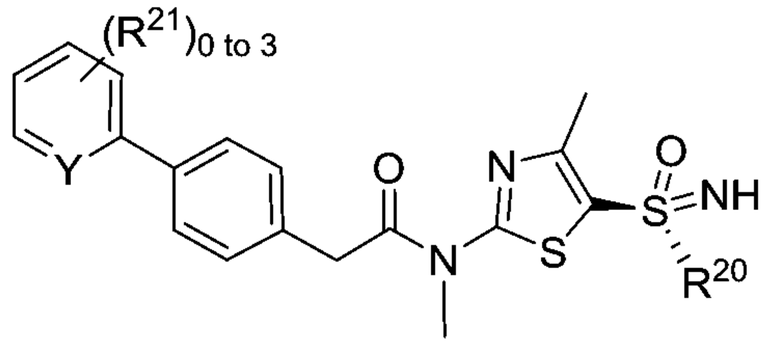
，以及

b) 使用HPLC，於掌性管柱上分離並單離出式(Ia)及/或(Ib)化合物；

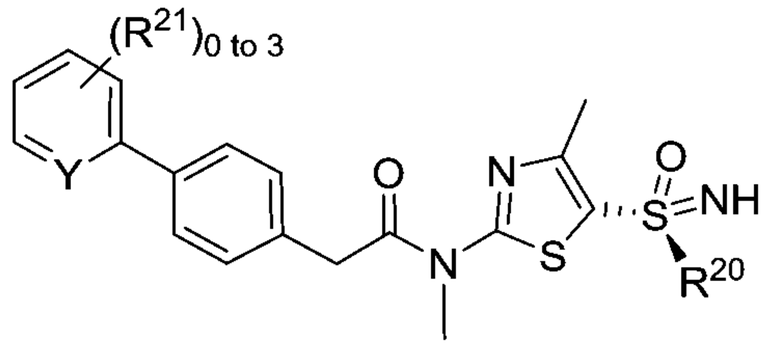
其中在式(I)中，該取代基具有前述實施例定義之意義。

【0113】對於本領域技術人員顯而易見的是，在本發明的方法中，式(I)的取代基具有特定意義，對應於如上述任何特定實施例中所定義的意義。

【0114】在更佳實施例中，式(Ia)及/或(Ib)化合物選自於



及/或



且在步驟b)中，於掌性管住上分離可得純(–)-鏡像異構物。

【0115】在本發明之另一方面中，係相關於一種製備如式(Ia)及/或(Ib)化合物之方法，例如，尤其是如上述任一實施例之化合物，係藉由立體選擇性合成法，並任擇地接續於掌性管柱上進行製備型HPLC或以掌性化合物進行沉澱。

【0116】因此，在本發明之另一方面中，係相關於由本文中所述任一方法所獲得之化合物。

【0117】在本發明之另一方面係相關於上述任一實施例之化合物，以及由本發明任一方法所獲得之化合物，係供使用作為藥物。

【0118】尤其是，本發明係相關於使用本發明所述之化合物用於治療或預防與病毒感染相關之疾病或病症之用途。

【0119】更特別的是，本發明相關於將本發明所述之化合物用於治療或預防與由野生型或經基因改造之病毒

所引起之病毒感染相關的疾病或病症，該病毒之核酸編碼解旋酶及/或導引酶，其係藉由抑制解旋酶及/或導引酶而達成。

【0120】更特別的是，本發明相關於使用本發明所述之化合物用於治療或預防與由野生型或經基因改造之病毒所引起之病毒感染相關的疾病或病症之用途，該病毒之核酸編碼解旋酶及/或導引酶，且相關之酵素可於體內被濃度低於100 μM 之該化合物抑制。

【0121】 更特別的是，本發明相關於使用本發明所述之化合物治療或預防一疾病或病症之用途，該疾病或病症與由皰疹病毒所引起的病毒感染相關，尤其是如單純皰疹病毒，或更特別的是HHV1，亦名為HSV-1 ，及/或HHV2，亦名為HSV-2。

【0122】在另一方面中，本發明相關於使用本發明所述之化合物治療或預防由病毒所引起的神經退化疾病之用途，如阿茲海默症(Alzheimer’s disease)。

【0123】在另一方面中，本發明相關於本發明所述之化合物供用於治療或預防在下列中之皰疹感染(尤其是單純皰疹感染)之用途：在呈現如唇皰疹、生殖器皰疹和皰疹相關角膜炎之皰疹疾病、阿茲海默症(Alzheimer’s disease)、腦炎、肺炎、肝炎或病毒脫落(viral shedding)的患者中；在免疫系統受抑制的患者中，如AIDS患者、癌症患者、具有基因或遺傳性免疫缺陷的患者、移植患者中；在新生兒和嬰兒中；在皰疹陽性患者，特別是單純皰

疹陽性患者中，用於抑制復發或病毒脫落（抑制治療）；對於如阿昔洛韋(acyclovir)、潘昔洛韋(penciclovir)、泛昔洛韋(famciclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、伐昔洛韋(valacyclovir)之核苷類抗病毒療法具有抗藥性或對於膦甲酸(foscarnet)或西多福韋(cidofovir)具有抗藥性之病患，特別是在皰疹陽性病患中，特別是單純皰疹病毒陽性病患。

【0124】在另一方面中，本發明相關於本發明所述之化合物之特徵為在於在體外活性選擇性試驗中，HSV-1 對於Vero 細胞之IC_{50}值(HSV-1/Vero) ，如本發明範例中所述，較佳IC_{50}低於100 μM，更佳IC_{50}低於10 μM ，尤佳 IC_{50} 低於1 μM。

【0125】在其他方面中，本發明相關於本發明所述之化合物之特徵為在體內動物模式之ED_{50}值，如本發明範例中所述，較佳HSV-1之ED_{50}小於10 mg/kg，更佳HSV-1之ED_{50}小於5 mg/kg，尤佳HSV-1之ED_{50}小於2 mg/kg。

【0126】在另一方面中，本發明相關於所描述之化合物，其特徵為顯示出無或降低之碳酸酐酶抑制，特別如碳酸酐酶I及/或碳酸酐酶II之抑制。在本發明意義上，尤其是根據R. Iyer et al. *J. Biomol. Screen.* 2006:11,782之碳酸酐酶II活性試驗中的定義IC_{50}值（抑制濃度），沒有或降低碳酸酐酶抑制，及/或A. R. Katritzky et al. *J. Med. Chem.* 1987:30,2058之碳酸酐酶I活性試驗， IC_{50} >

2.0 μM，較佳 > 3.0 μM，更佳 > 5.0 μM。尤佳為，在本發明中沒有或降低之碳酸酐酶抑制，尤其是本發明範例中詳細描述之人類碳酸酐酶II活性試驗中定義之IC_{50}-值(抑制濃度），IC_{50} > 2.0 μM，較佳> 3.0 μM，更佳> 5.0 μM ，最佳> 10 μM。

【0127】本發明化合物係用於預防與治療在人類以及動物中的各對應病症與疾病。

【0128】因此，本發明關於使用本文中所述之本發明化合物製備藥物之用途。

【0129】此外，本發明相關於一種治療與病毒感染相關之疾病或病症之方法，如與由皰疹病毒引起的病毒感染相關之疾病或病症，尤其是單純皰疹病毒，以及治療由病毒引起之神經退化疾病之方法，尤其如阿茲海默症(Alzheimer's disease)，該方法包含投予一有效劑量之本發明化合物或包含本發明該化合物之組成物至有需要之人類或動物。

【0130】在實際應用中，用於本發明中的化合物可作為活性成分，依據常規藥物混合(compounding)技術，與藥物載體組合成緊密混合物形式。載體可以採取多種形式，取決於投藥所需的製劑形式，例如口服或腸胃外（包括靜脈內）。在製備用於口服劑型組成物時，可以使用任何常用的藥物介質，例如，在如懸浮液、酏劑和溶液之口服液體製劑的情況下，可使用水、二醇類、油、醇類、調味劑、防腐劑、增色劑，以及類似物；或在如粉末、硬與

軟膠囊和藥錠之口服固體製劑的情況下，可使用載體如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、顆粒劑、潤滑劑、黏著劑、崩解劑及類似試劑，其中固體口服製劑優於液體製劑。

【0131】由於其易於投藥，藥錠與膠囊代表最佳之口服藥劑單位形式，在這種情況下，顯然要使用固體藥物載體。若希望，藥錠可經標準水性或非水性技術塗覆。此種組成物與製劑應含有至少0.1%之活性化合物。在這些組成物中之活性化合物百分比可變化，且可方便地介於該單位之約2%至約60%重。在這種治療上可使用的組合物中，活性化合物的量為可獲得有效劑量者。該活性化合物亦可鼻內投藥，如液體滴劑或噴霧或眼用滴劑。

【0132】藥錠、藥片、膠囊與類似物，亦可含有黏著劑，如黃耆膠、阿拉伯樹膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑如磷酸鈣；崩解劑如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸；潤滑劑如硬脂酸鎂；以及甜味劑如蔗糖、乳糖或糖精。當藥劑單位形式為膠囊時，除了上述形式之材料外，其可含有液體載體如脂肪油。

【0133】可存在各種其他材料，作為外衣或用以修飾該藥劑單位之物理形式。例如，藥錠可塗覆有蟲膠、糖或二者。除了活性成分之外，糖漿或酏劑可含有蔗糖作為甜味劑、甲基與丙基對羥基苯甲酸酯(paraben)作為防腐劑、色素與增味劑如櫻桃或柳橙香料。

【0134】用於本發明之化合物亦可經由腸胃外

(parenterally)投藥。這些活性化合物之溶液或懸浮劑可製備於水中，適當地與界面活性劑如羥基-丙基纖維素混合。分散劑亦可製備於甘油、液體聚乙二醇與其溶於油之混合物中。在一般儲存與使用條件下，這些製劑含有防腐劑，以防止微生物生長。

【0135】適用於注射用途之醫藥形式包括無菌水溶液或分散液，以及用於無菌注射用溶液或分散液之當場製備之無菌粉末。在所有情況下，該形式必須為無菌且必須為易於注射之流體形式。其必須在製造與儲存條件下穩定，且必須防止微生物如細菌與黴菌之汙染作用。該載體可為溶劑或分散介質，含有如水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇與液體聚乙二醇)、其適當之混合物，以及蔬菜油。

【0136】任一適當之投藥路徑皆可以有效劑量之本發明化合物提供於哺乳動物中，尤其是人類。例如，口服、直腸、局部、腸胃外(包括靜脈內)、眼、肺、鼻、及類似路徑皆可使用。劑型包括藥錠、片劑、分散液、懸浮液、溶液、膠囊、乳膏、軟膏、氣溶膠及類似劑型。本發明化合物較佳為口服投藥或作為眼用滴劑，更佳為，本發明化合物為口服投藥。

【0137】所使用活性成分之有效劑量可變化，取決於所使用之特定化合物、投藥模式、待治療症狀以及待治療症狀之嚴重度。此劑量可由本領域技術人員立即可知。

【0138】本發明化合物亦可與其他活性成分組合存

在，尤其是具備有利於本文中所述病症或疾病之治療之一或多種活性成分。尤佳為，本發明化合物與至少一種其他活性成分組合存在，該活性成分(抗病毒活性化合物)可有效治療與病毒感染相關之疾病或病症，較佳該疾病或病症與由皰疹病毒如特別由單純皰疹病毒所引起的病毒感染相關，因此相關於俗稱之組合療法。該可有效治療與病毒感染相關之疾病或病症之至少一種其他活性物質(抗病毒活性化合物)，較佳選自於由核苷類藥物如阿昔洛韋(acyclovir)、伐昔洛韋(valacyclovir)、潘昔洛韋(penciclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、泛昔洛韋(famciclovir)與曲氟尿苷(trifluridine)，以及化合物如膦甲酸(foscarnet)與西多福韋(cidofovir)或其酯類，帶有六個乙二醇片段之西多福韋(cidofovir) [(*S*)-HPMPC]，組成之群組。

【0139】因此，本發明更相關於一種醫藥組成物，包含一或多種本文中所述之本發明新穎化合物，以及至少一醫藥上可接受之載體及/或賦形劑，及/或至少一可有效治療與病毒感染相關之疾病或病症之其他活性物質(抗病毒活性化合物)。

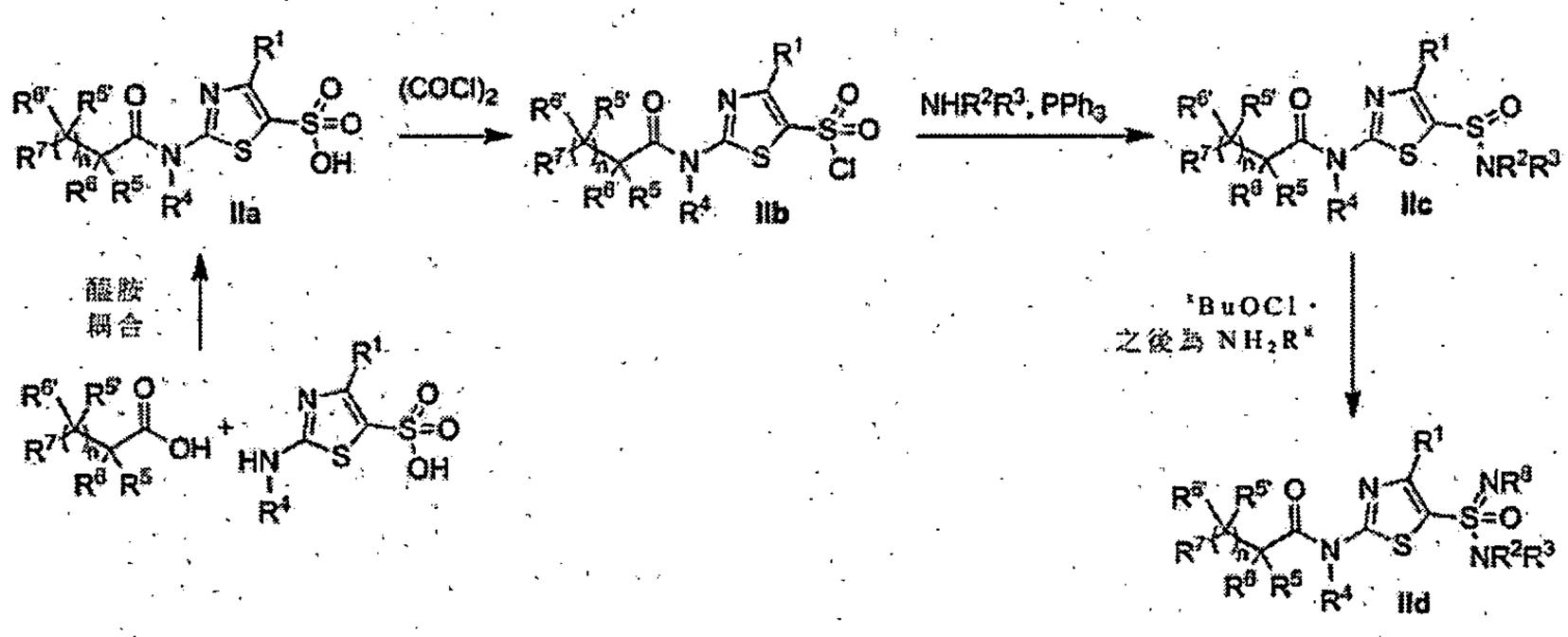
實驗部分

【0140】包含本發明之式 (Ia)與(Ib)化合物與上述任一實施例之混合物，使用於本發明方法之步驟a)中，可以技術上已知之方法組合製備，包括未公開國際專利申請案PCT/EP2017/058077 之流程I至III，並包含以下描述之

其他細節。

【0141】酸建構嵌段$R^7(CR^{5'}R^{6'})_nCR^5R^6COOH$之合成可如WO2001/47904所述達成，並耦合至適當之噻唑建構嵌段上。

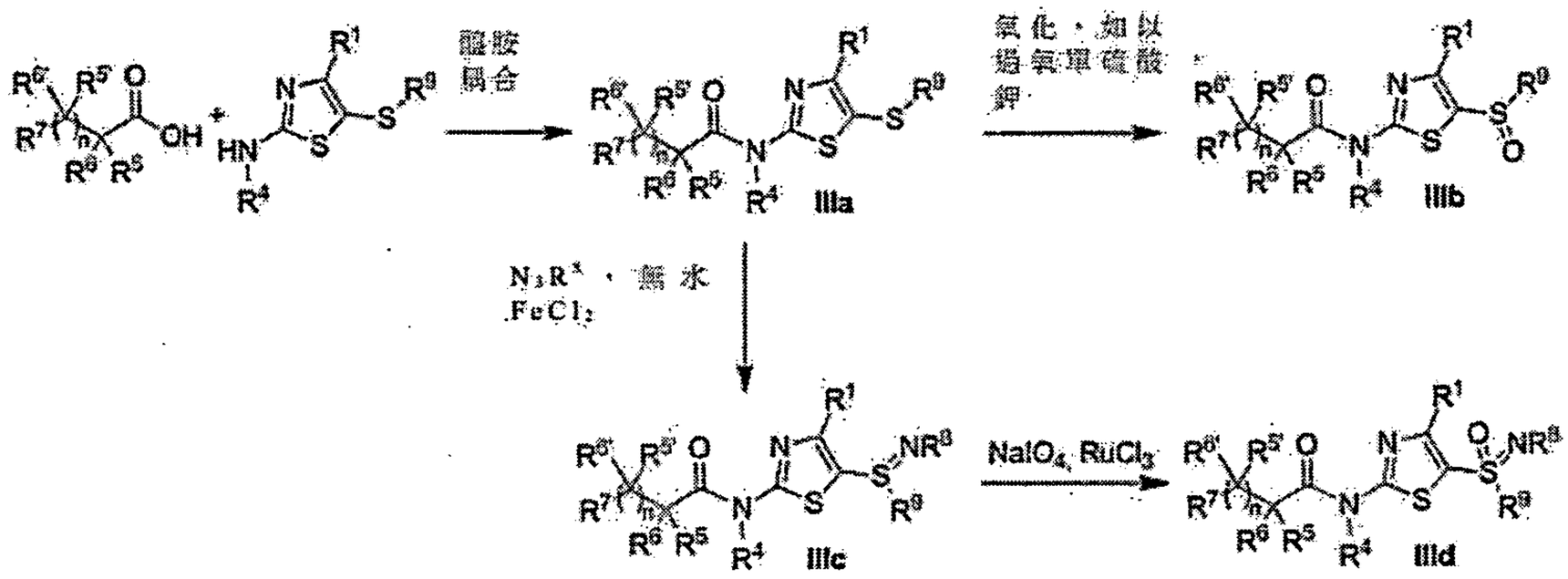
【0142】酸建構嵌段$R^7(CR^{5'}R^{6'})_nCR^5R^6COOH$與經5-磺酸取代之噻唑耦合，可得中間物IIa (流程II)，其可轉換為磺基氯化物IIb，藉由以草醯氯處理而得。此中間物與NHR^2R^3 及三苯基膦反應，得目標化合物IIc，其最終可被如第三-丁基次氯酸鹽氧化，在NH_2R^8 存在下，以得目標化合物IId。另一得衍生物 IId 之路徑係使用立即可得之磺醯亞胺，描述於Y. Chen et al. (*RSC Advances* 2015:5,4171)，經由磺醯亞胺氯之親核性取代 ，與不同胺類原位形成。衍生物 IId 之其他路徑描述於*Angew. Chem. Int. Ed.* 2013:52,9399 與 *ChemMedChem* 2013:8,1067。



流程 II

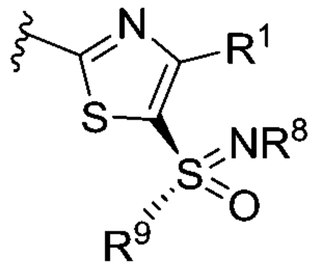
【0143】酸建構嵌段$R^7(CR^{5'}R^{6'})_nCR^5R^6COOH$ 與

經5-烷基硫取代之噻唑進行耦合，可提供中間物IIIa (流程III)，其可氧化為烷基亞磺醯基衍生物IIIb。同樣地，中間物IIIa以疊氮衍生物N_3R^8 與$FeCl_2$氧化，可得磺醯亞胺基衍生物IIIc，其可進一步以如$NaIO_4/RuCl_3$氧化，得磺醯亞胺基衍生物IIId。在R^8 代表氰基殘基之情況下，亦可使用另一如S. J. Park et al. (*ChemMedChem* 2013:8,217)所述之路徑(H_2NCN、$PhI(OAc)_2$，之後為*meta*CPBA)。

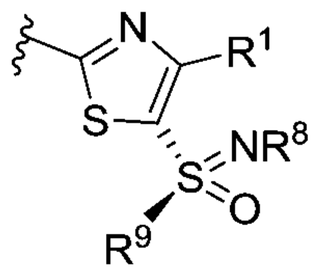


流程III

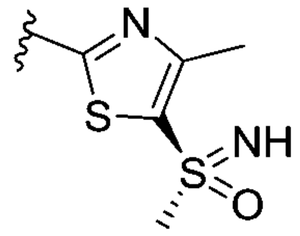
【0144】在所有情況下，R^2、R^3或R^8 可做為保護基，並可以類似於如Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (ISBN: 978-1-118-05748-3)所述之方法進行去保護。本發明化合物具有掌性硫原子連結至噻唑環上，導致有兩個鏡像異構物存在，在硫原子上具有*R*-或*S*-構型，且其為本發明目的 。尤其是，此為經*S*-取代之磺亞胺情況，如流程IV所示：



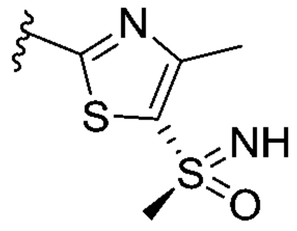
Ia



Ib



IIIa



IIIb

S-鏡像異構物　　*R*-鏡像異構物

流程IV

【0145】一般片段結構Ia與Ib為一對鏡像異構物。在R^9為烷基如甲基，且 R^8為質子的情況下，片段結構如IIIa與IIIb所示，IIIa具有*S*-構型，IIIb具有*R*-構型。

【0146】本發明之同掌性(Homochiral)化合物可以掌性靜相層析法分離該外消旋混合物，如使用具有適當掌性靜相(掌性管柱材料)與適當動相之HPLC或SCF技術，在適當條件下，如流速、壓力與溫度。

【0147】 此外，本發明的同掌性化合物可經由典型離析(resolution)技術，藉由形成適當的非對映體鹽類，之後進行再結晶，最後釋放游離鹼而製備。此外，掌性磺亞胺的外消旋混合物，可藉由有機催化動力學離析為其鏡像異構物，如*J. Am. Chem. Soc.* 2016:138,2166所描述。

【0148】此外，本發明的同掌性化合物可經由立體選擇性合成法製備，產生對映體富集的最終化合物，其可進行再結晶，得到對映純的同掌性化合物。

【0149】光學活性磺亞胺之合成亦可得自光學活性亞碸。

【0150】回顧文獻*Chem. Lett.* 2004:33,482摘錄磺亞胺之合成路徑。最近於最新的*Angew. Chem. Int. Ed.* 2016:55,7203 公開之文獻摘錄磺亞胺合成技術。

【0151】在反應流程圖中，剩餘之取代基可具有如本發明中定義之意義。

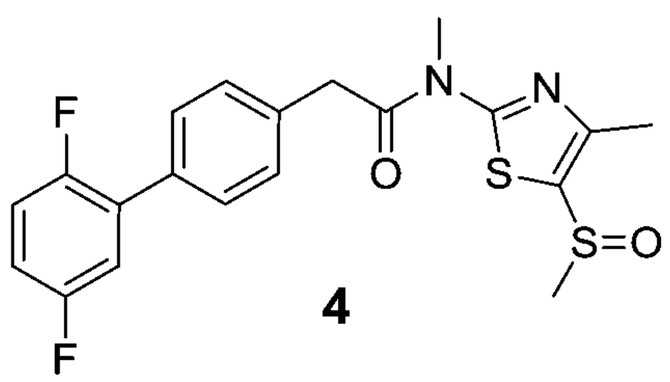
縮寫

ACN	乙腈
aq.	水性
DCM	二氯甲烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
EA	乙酸乙酯
h	小時
HPMC	羥基丙基甲基纖維素
IPA	異丙醇
THF	四氫呋喃
PE	石油醚
rt	室溫 (23°C ± 2°C)
sat.	飽和 (水性)

【0152】尤其是，下列起始化合物可如下製備，在每一情況下可以包含由本發明方法獲得之各特定立體異構物/鏡像異構物之混合物（或外消旋物）獲得。

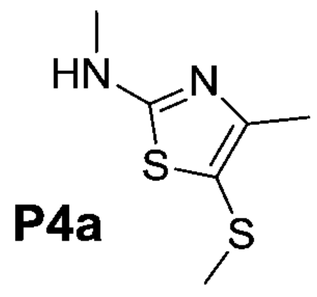
實驗部分

範例4: 2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(甲基亞磺醯基) 噻唑-2-基)乙醯胺



4

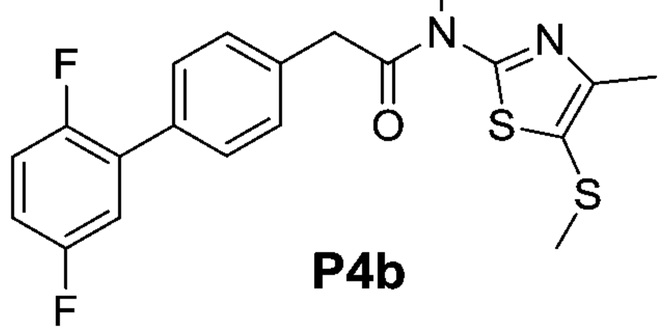
步驟1: *N*,4-二甲基-5-(甲基硫基)噻唑-2-胺 (P4a)



P4a

【0153】5-溴-*N*,4-二甲基噻唑-2-胺(2.06 g, 9.95 mmol)之MeOH溶液(20 mL) 係於冰浴中緩慢加入NaSMe (1.74 g, 24.9 mmol)之MeOH溶液 (15 mL)。混合物加熱至60°C並攪拌2 小時、揮發並懸浮於MeCN中。離心後，分離出上清液並揮發。所得之固體與Et_2O一同攪拌並離心，得中間物P4a。

步驟2：2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(甲基硫基)噻唑-2-基)乙醯胺(P4b)



P4b

【0154】胺類P4a(994 mg; 5.71 mmol) 與DIPEA (1.89 mL, 11.4 mmol)之DMF溶液 (3 mL)冷卻至–20°C，之後加入冷卻的2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)醋酸

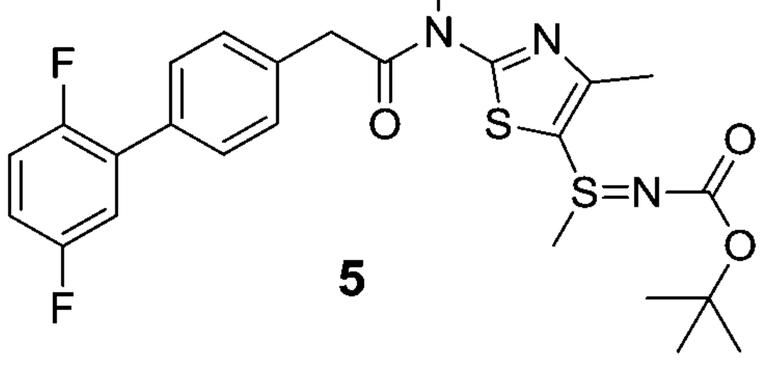
(1.56 g, 6.28 mmol; WO 2003/000259)與1-[雙(二甲基胺基)伸甲基]-1*H*-1,2,3-三唑[4,5-*b*]吡啶 3-氧化物六氟磷酸酯(2.39 g, 6.28 mmol)之DMF溶液 (5 mL)，混合物於室溫下攪拌至隔日，倒入水中，並以EtOAc (2x)萃取。合併之有機層以濃鹽水(2x) 與飽和$NaHCO_3$溶液清洗，以Na_2SO_4除水、揮發，並以管柱層析法純化 (PE/DCM = 1:0至1:1)，得中間物P4b (625 mg, 27%)。

步驟3：2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(甲基亞磺醯基)噻唑-2-基)乙醯胺 (4)

【0155】中間物 P4b (1.4 g, 3.46 mmol) 之MeOH溶液(35 mL)冷卻至 0°C，之後加入過氧單硫酸鉀(1.09 g, 1.77 mmol)之水溶液(18 mL)，該溶液於0°C攪拌20分鐘，以飽和$Na_2S_2O_3$-溶液中止反應，並以EtOAc (2x) 萃取。合併之有機層以水(2x)與濃鹽水萃取，並以Na_2SO_4除水、揮發並經管柱層析法純化(PE/DCM/MeOH = 1:0:0至1:1:0至0:19:1)，得範例4 (419 mg, 29%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 7.57-7.53 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.17-6.98 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。MS觀測值： 421.3 $[M+H]^+$, 841.5 $[2M+H]^+$。

【0156】所得產物包含各鏡像異構物/立體異構物之混合物，並可用於製備本發明特定之鏡像異構物，如於上述本發明方法之步驟a)中，藉由分離所得之鏡像異構物而達成。

範例5: 2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(*S*-甲基-*N*-((1,1-二甲基乙氧基)羰基)磺醯亞胺基)噻唑-2-基)乙醯胺

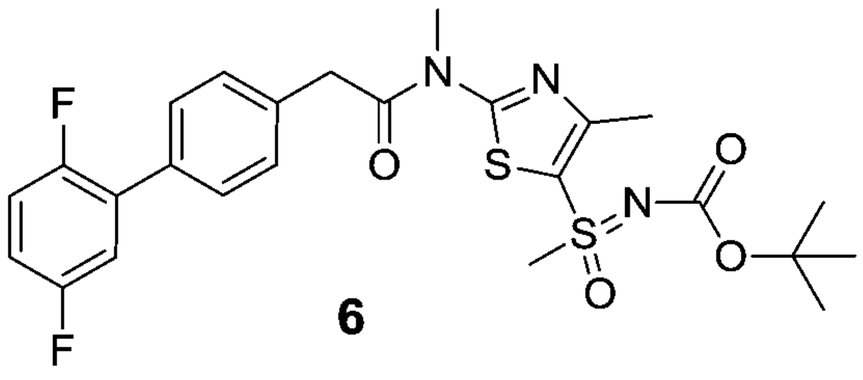


5

【0157】化合物P4b(197 mg, 390 μmol)與第三-丁基疊氮甲酸酯 (277 mg, 1.95 mmol)之無水、除氣DCM溶液(1.5 mL)，在氬氣下冷卻至–20°C。之後加入無水$FeCl_2$(49 mg, 390 μmol)，溶液回溫至室溫並攪拌4小時，以水稀釋，並以EtOAc (2x)萃取。合併之有機層以水與濃鹽水清洗、以Na_2SO_4 除水並揮發，得範例5。MS觀測值：520.4 $[M+H]^+$。

【0158】所得產物包含各鏡像異構物/立體異構物之混合物，並可用於製備本發明特定之鏡像異構物，如於上述本發明方法之步驟a)中，藉由分離所得之鏡像異構物而達成。

範例6: 2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(*S*-甲基-*N*-((1,1-二甲基乙氧基)羰基)磺醯亞胺基)噻唑-2-基)乙醯胺

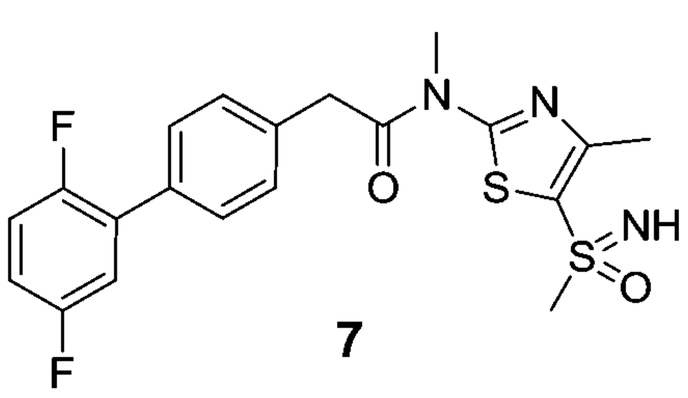


6

【0159】在化合物5 (100 mg, 193 μmol)之THF溶液(10 mL) 中加入$NaIO_4$ (206 mg, 963 μmol)之水溶液(3 mL)與氯化釕(III)水合物之水溶液(330 μL)。5分鐘後，混合物以水與EtOAc稀釋，並以EtOAc (3x)萃取。合併之有機層以水與濃鹽水清洗、以Na_2SO_4 除水、揮發，並以HPLC純化，得範例6。

【0160】所得產物包含各鏡像異構物/立體異構物之混合物，並可用於製備本發明特定之鏡像異構物，如於上述本發明方法之步驟a)中，藉由分離所得之鏡像異構物而達成。

範例7: 2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(*S*-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)乙醯胺



7

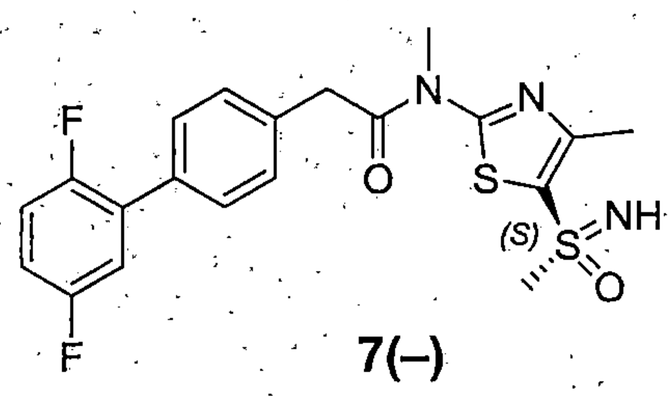
【0161】化合物6之DCM溶液係於–20°C加入50% 三氟醋酸水溶液，混合物於室溫下攪拌1小時、蒸發，並自*第三*-BuOH/H_2O(4:1) 中凍乾，得範例7。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.56-7.53 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.18-6.95 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). MS觀測值： 436.3 $[M+H]^+$。

【0162】所得產物包含各鏡像異構物/立體異構物之混合物，並可用於製備本發明特定之鏡像異構物，如於上述本發明方法之步驟a)中，藉由分離所得之鏡像異構物而

達成。

範例7之鏡像異構物的製備：

範例7(–): (–)-(*S*)-2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(*S*-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)乙醯胺



7(–)

【0163】係製備如標題產物，並進一步以掌性SFC層析法，使用靜相Chiralcel OJ-H與動相70/30 vol.% CO_2/MeOH，分離外消旋混合物7而鑑定。

【0164】係施加下列條件：

注射資訊：	
注射日期時間戳記：	6/26/2017 2:52:00 PM
注射體積：	5
共溶劑：	MeOH
管柱：	OJ-H (4.6*100*5um)
樣本：	ZFX-435-M
樣本井：	P1: 1D
管柱溫度：	39.3
CO_2流速：	2.8
共溶劑流速：	1.2
共溶劑%	30
總流速：	4
前壓：	157
背壓：	120
壓力下降：	37
PDA起始波長：	214
PDA終點波長：	359

【0165】範例7(–)為第一個沖提出的鏡像異構物(遲滯時間：2.4分鐘，圖1a與1b)。(*S*)-構型的指派(assignment)係經由範例8之X-光分析而達成。

【0166】該鏡像異構物進一步鑑定為具負比旋光度

$[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ −19° (c = 1 g/100 mL, $CHCl_3$)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 7.56-7.58 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.14 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H)。MS觀測值: 436.3 $[M+H]^+$。

範例7(–)之另一種鏡像異構物分離:

【0167】係製備如標題產物，並進一步以掌性SFC層析法，使用靜相OJ 20×250 mm, 10 μm (Daicel)與動相CO_2/IPA:ACN= 55/45，額外依照下列數據，分離外消旋混合物7而鑑定：

儀器： SFC-80 (Thar, Waters)

管柱溫度： 35°C

流速： 80 g/min

背壓： 100 bar

偵測波長： 254 nm

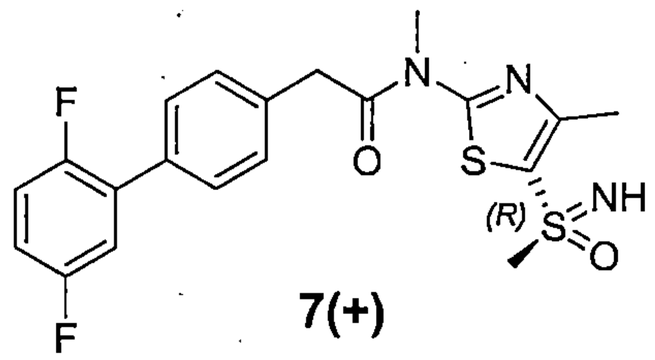
循環時間： 4 min

樣本溶液： 60 g溶於2000 mL IPA中

注射體積： 4.5 mL

【0168】範例7(–)為第一個沖提出的鏡像異構物(遲滯時間：3.1分鐘)。其具有正比旋光度$[\alpha]^{20}_{589\ nm}$ +3.4° (c = 0.9644 g/100 mL, ACN)。

範例7(+): (+)-(*R*)-2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(*S*-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)乙醯胺



7(+)

【0169】係製備如標題產物，並進一步以掌性SFC層析法，使用靜相Chiralcel OJ-H與動相70/30 vol.% CO_2/MeOH，分離得自範例7的外消旋混合物7而鑑定。

【0170】施加下列條件：

注射資訊：	
注射日期時間戳記：	6/26/2017 2:52:00 PM
注射體積：	5
共溶劑：	MeOH
管柱：	OJ-H (4.6*100*5um)
樣本：	ZFX-435-M
樣本井：	P1: 1D
管柱溫度：	39.3
CO_2流速：	2.8
共溶劑流速：	1.2
共溶劑%：	30
總流速：	4
前壓：	157
背壓：	120
壓力下降：	37
PDA起始波長：	214
PDA終點波長：	359

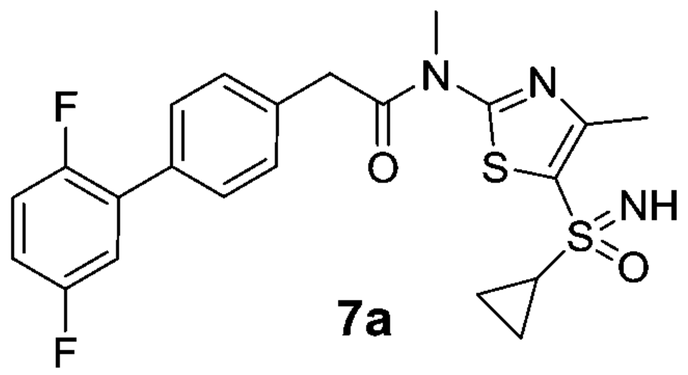
【0171】範例7(+) 為第二個沖提出的鏡像異構物 (遲滯時間：3.2分鐘，圖1a 與1c)。(*R*)-構型的指派(assignment)係經由範例8之X-光分析而達成。

該鏡像異構物進一步鑑定為具正比旋光度 $[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ +20° (c = 1 g/100 mL, $CHCl_3$)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 7.56-7.58 (m, 2H),), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.14 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 2.52 (s,

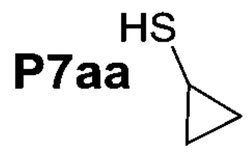
3H)。MS觀測值：436.3 $[M+H]^+$。

範例7a: *N*-[5-(環丙基磺醯亞胺基)-4-甲基-噻唑-2-基]-2-[4-(2,5-二氟苯基)苯基]-*N*-甲基-乙醯胺



7a

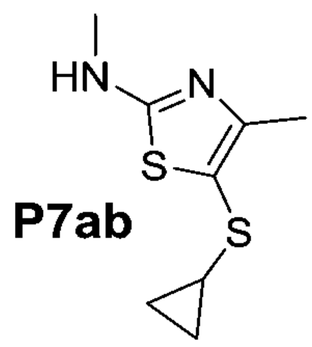
步驟1: 環丙烷硫醇(thiol)(P7aa)



P7aa

【0172】環丙基溴化鎂(80 mL, 80 mmol)之THF溶液(20 mL)中加入硫 (2.56 g, 80 mmol)，混合物在回流下攪拌1小時。冷卻至0°C後，加入$LiAlH_4$ (0.76 g, 80 mmol)，混合物於回流下攪拌1小時，之後冷卻至室溫，緩慢加入25% H_2SO_4水溶液，混合物以Et_2O萃取。有機相以水、飽和$NaHCO_3$溶液與濃鹽水清洗，並以Na_2SO_4除水。粗產物P7aa直接使用於下一步驟不需純化。

步驟2：5-(環丙基硫基)-*N*,4-二甲基噻唑-2-胺(P7ab)



P7ab

【0173】在5-溴-*N*,4-二甲基噻唑-2-胺之DMF溶液(20 mL) (2.5 g, 12.1 mmol)中，加入步驟1之粗產物P7aa (80 mmol, th.)與K_2CO_3(3.3 g, 24.2 mmol)，混合物於60°C攪拌16小時。混合物經Celite過濾，加入水，混合

物以EtOAc萃取。有機相以水與濃鹽水清洗，以Na_2SO_4除水、過濾並濃縮。殘餘物經矽膠管柱層析法純化，得如標題化合物 (0.60 g, 25%) 為固體。

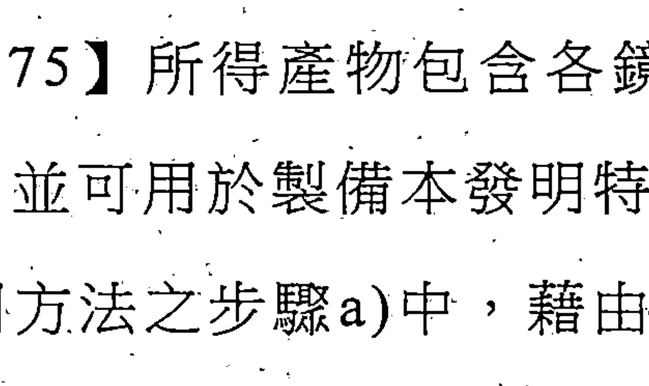
N-[5-(環丙基磺醯亞胺基)-4-甲基-噻唑-2-基]-2-[4-(2,5-二氟苯基)苯基]-*N*-甲基-乙醯胺 (7a)

【0174】範例7a係使用類似於範例7之方法製備，使用化合物P7ab作為起始材料。 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.56-7.54 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.22-2.84 (s, br, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 1.41-1.34 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 1H)。MS觀測值：461.1 $[M+H]^+$。

【0175】所得產物包含各鏡像異構物/立體異構物之混合物，並可用於製備本發明特定之鏡像異構物，如於上述本發明方法之步驟a)中，藉由分離所得之鏡像異構物而達成。

範例化合物7a之鏡像異構物的製備：

範例7a(–): (–)-*N*-(5-(環丙烷磺醯亞胺基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基乙醯胺



步驟a)

【0176】係提供得自範例7a之外銷旋混合物7a，包各鏡像異構物/立體異構物。

步驟 b)

【0177】如標題產物係以掌性SFC層析法，使用靜相Chiralcel OD-3與動相65/35 vol.% CO_2/(EtOH/ACN)，分離外消旋混合物7a而製備。

【0178】施加下列條件：

管柱：	CHIRALCEL OD-3(4.6*100mm,3um)
共溶劑：	EtOH/ACN
管柱溫度：	35
共溶劑%：	35
背壓：	2000psi
流速：	2mL/min
Proc. Chnl. Descr.：	PDA 280.5 nm (210-400)nm
PDA 起始波長：	200 nm
PDA 終點波長：	400 nm

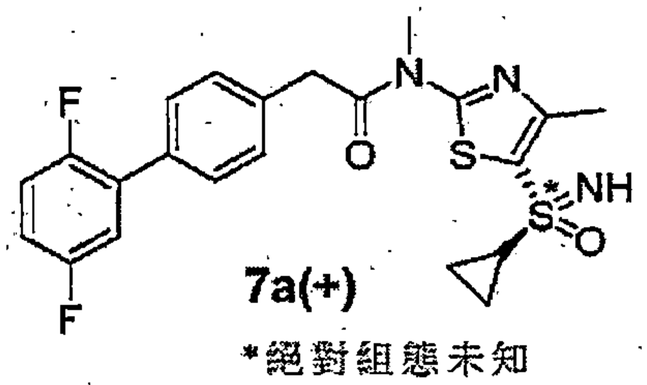
【0179】範例7a(–)為第一個沖提出的鏡像異構物(遲滯時間：1.8分鐘，圖2a與2b)。

該鏡像異構物進一步鑑定為具負比旋光度 $[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ −84° (c = 0.5 g/100 mL, $CHCl_3$), $[\alpha]^{20}_{Na589\ nm}$ −22° (c = 1 g/100 mL, $CHCl_3$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.54 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.06 (s, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 1H), 1.08-1.05 (m, 1H), 0.98-0.94-0.91 (m, 1H)。MS

觀測值：461.0 $[M+H]^+$。

範例7a(+): (+)-*N*-(5-(環丙烷磺醯亞胺基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基乙醯胺



步驟a)

【0180】係提供得自範例7a之外消旋混合物7a，包含各鏡像異構物/立體異構物之混合物。

步驟b)

【0181】如標題產物係以掌性SFC層析法，使用靜相Chiralcel OD-3與動相65/35 vol.% CO_2/(EtOH/ACN)，分離外消旋混合物7a而製備。

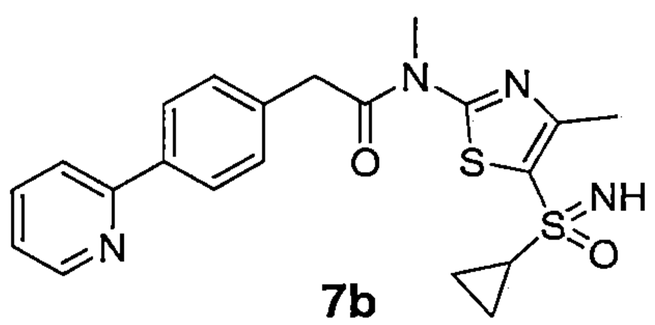
【0182】係施加下列條件：

管柱：	CHIRALCEL OD-3(4.6*100mm,3um)
共溶劑：	EtOH/ACN
管柱溫度：	35
共溶劑%：	35
背壓：	2000psi
流速：	2mL/min
Proc. Chnl. Descr.：	PDA 280.5 nm (210-400)nm
PDA起始波長：	200 nm
PDA終點波長：	400 nm

【0183】範例7a(+)為第二個沖提出的鏡像異構物(遲滯時間：2.3分鐘，圖2a與2c)。該鏡像異構物進一步鑑定

為具正比旋光度$[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ +83° (c = 0.5 g/100 mL, $CHCl_3$), $[\alpha]^{20}_{Na589\ nm}$ +23° (c = 1 g/100 mL, $CHCl_3$)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.06 (s, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 1H), 1.08-1.05 (m, 1H), 0.98-0.94-0.91 (m, 1H)。MS觀測值：461.0 $[M+H]^+$。

範例7b: *N*-[5-(環丙基磺醯亞胺基)-4-甲基-噻唑-2-基]-*N*-甲基-2-[4-(2-吡啶基)苯基]乙醯胺



7b

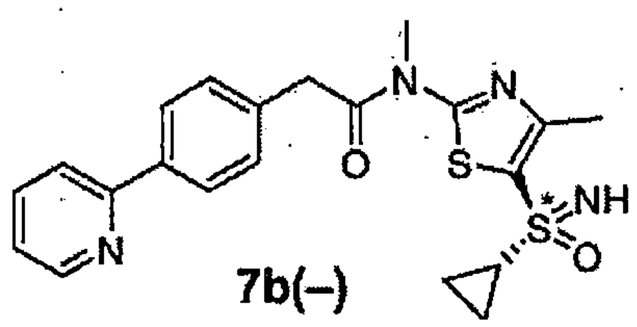
【0184】範例7b係以類似於範例7a之方法製備，使用2-(4-(吡啶-2-基)苯基)醋酸取代2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)醋酸。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.70-8.68 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80-7.65 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.21 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.06 (s, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.42-1.22 (m, 2H), 1.10-0.92 (m, 2H)。MS觀測值：427.2 $[M+H]^+$。

【0185】所得產物包含各鏡像異構物/立體異構物之混合物，並可用於製備本發明特定之鏡像異構物，如於上述本發明方法之步驟a)中，藉由分離所得之鏡像異構物而

達成。

範例化合物7b之鏡像異構物的製備:

範例7b(–): (–)-*N*-(5-(環丙烷磺醯亞胺基)-4-甲基噻唑-2-基)-*N*-甲基-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙醯胺



7b(–)

*絕對組態未知

步驟a)

【0186】提供得自範例7b 之外消旋混合物7b，包含各鏡像異構物/立體異構物。

步驟b)

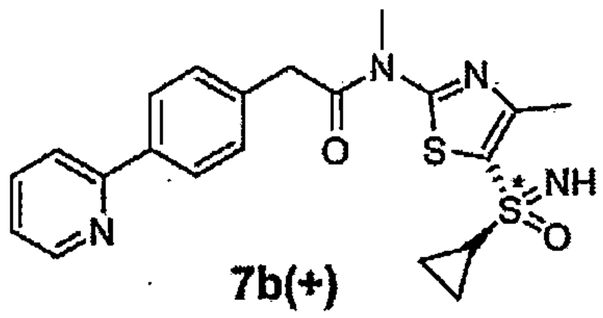
【0187】如標題產物係以掌性SFC層析法，使用靜相Chiralcel OZ-H與動相55/45 vol.% CO_2/(IPA/ACN, 3:2)，分離外消旋混合物7b而製備。

【0188】施加下列條件：

共溶劑：	IPA:ACN=3:2
管柱：	OZ-H 100*4.6mm 5um
樣本：	CD-MIX
樣本井：	P1: 5C
管柱溫度：	39.9
CO_2流速：	2.2
共溶劑流速：	1.6
共溶劑%	45
總流速：	4
前壓：	156
背壓：	117
壓力下降：	39
PDA 起始波長：	214
PDA 終點波長：	359

【0189】範例7b(–) 為第一個沖提出的鏡像異構物(遲滯時間：1.8分鐘，圖3a與3b)。該鏡像異構物進一步鑑定為具負比旋光度$[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ −171° (c = 1 g/100 mL, $CHCl_3$), $[\alpha]^{20}_{Na589\ nm}$ −24° (c = 1 g/100 mL, $CHCl_3$)。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 8.67-8.66 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.11-1.07 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 3H)。 MS觀測值：427.2 $[M+H]^+$。

範例7b(+): (+)-*N*-(5-(環丙烷磺醯亞胺基)-4-甲基噻唑-2-基)-*N*-甲基-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙醯胺



7b(+)

*絕對組態未知

步驟a)

【0190】提供得自範例7b之外消旋混合物7b，包含各鏡像異構物/立體異構物。

步驟b)

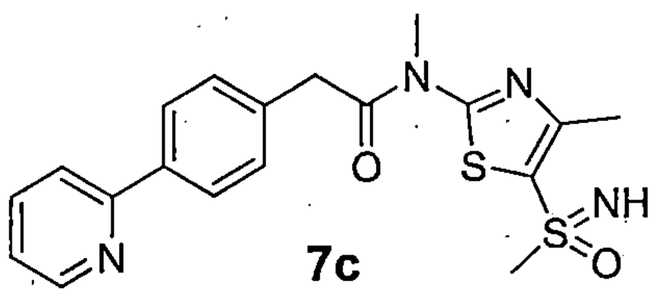
【0191】如標題產物係以掌性SFC層析法，使用靜相Chiralcel OZ-H與動相55/45 vol.% CO_2/(IPA/ACN, 3:2)，分離外消旋混合物7b而製備。

【0192】施加下列條件：

共溶劑：	IPA:ACN=3:2
管柱：	OZ-H 100*4.6mm 5um
樣本：	CD-P2
樣本井：	P1: 5B
管柱溫度：	40.1
CO_2流速：	2.2
共溶劑流速：	1.8
共溶劑%	45
總流速：	4
前壓：	157
背壓：	116
壓力下降：	39
PDA 起始波長：	214
PDA 終點波長：	359

【0193】範例7b(+) 為第二個沖提出的鏡像異構物(遲滯時間：2.8分鐘，圖3a與3c)。該鏡像異構物進一步鑑定為具正比旋光度$[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ +170° (c = 1 g/100 mL, $CHCl_3$), $[\alpha]^{20}_{Na589\ nm}$ +22° (c = 1 g/100 mL, $CHCl_3$)。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 8.67-8.66 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.11-1.07 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 3H)。 MS觀測值：427.2 $[M+H]^+$。

範例7c: *N*-甲基-*N*-[4-甲基-5-(甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基]-2-[4-(2-吡啶基)苯基]乙醯胺



7c

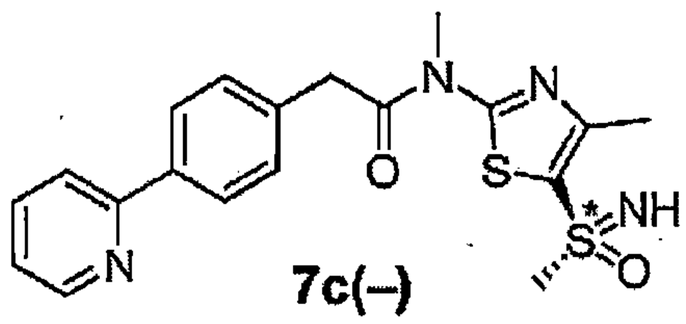
【0194】範例7c以類似於範例7之方法製備，使用

2-(4-(吡啶-2-基)苯基)醋酸取代2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)醋酸。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 8.67-8.66 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 4.67 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.52 (s, 3H)。MS觀測值：401.1 $[M+H]^+$。

【0195】所得產物包含各鏡像異構物/立體異構物之混合物，並可用於製備本發明特定之鏡像異構物，如於上述本發明方法之步驟a)中，藉由分離所得之鏡像異構物而達成。

範例化合物7c之鏡像異構物的製備：

範例7c(–): (–)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(*S*-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙醯胺



7c(–)

*絕對組態未知

【0196】如標題產物係以掌性SFC層析法，使用靜相Chiralcel OD-3與動相70/30 vol.% CO_2/(MeOH/ACN, 1:1)，分離外消旋混合物7c而製備。

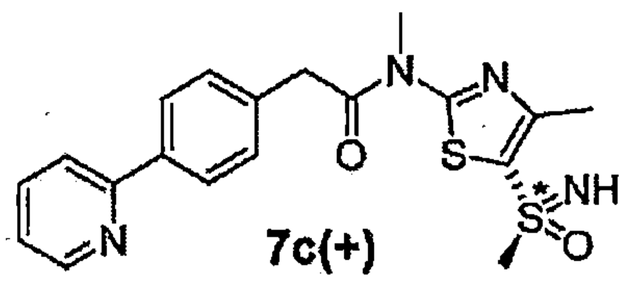
【0197】施加下列條件：

管柱：	CHIRALCEL OD-3(4.6*100mm,3um)
共溶劑：	ACN/MeOH(1:1)
管柱溫度：	35
共溶劑%：	30
背壓：	2000psi
流速：	2mL/min
Proc. Chnl. Descr.：	PDA 280.0 nm (200-600)nm
PDA 起始波長：	200 nm
PDA 終點波長：	400 nm

【0198】範例7c(–)為第一個沖提出的鏡像異構物(遲滯時間: 5.6分鐘，圖4a 與 4b)。該鏡像異構物進一步鑑定為具負比旋光度 $[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ −19° (c = 1 g/100 mL, $CHCl_3$)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 8.67-8.66 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 4.67 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.52 (s, 3H)。MS觀測值： 401.1 $[M+H]^+$。

範例7c(+): (+)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(*S*-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙醯胺



7c(+)

*絕對組態未知

步驟a)

【0199】提供得自範例7c 之外消旋混合物7c，其包含各鏡像異構物/立體異構物之混合物。

步驟b)

【0200】如標題產物係以掌性SFC層析法，使用靜相Chiralcel OD-3與動相70/30 vol.% CO_2/(MeOH/ACN, 1:1)，分離外消旋混合物7c而製備。

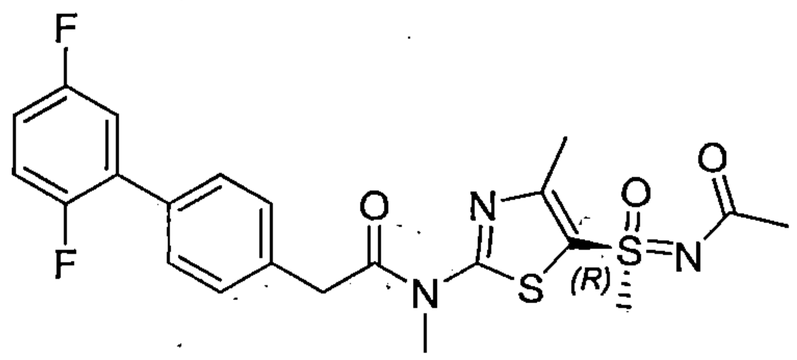
【0201】施加下列條件：

管柱：	CHIRALCEL OD-3(4.6*100mm,3um)
共溶劑：	ACN/MeOH(1:1)
管柱溫度：	35
共溶劑%：	30
背壓：	2000psi
流速：	2mL/min
Proc. Chnl. Descr.：	PDA 280.0 nm (200-600)nm
PDA 起始波長：	200 nm
PDA 終點波長：	400 nm

【0202】範例7c(+)為第二個沖提出的鏡像異構物(遲滯時間: 6.0分鐘，圖4a與4c)。該鏡像異構物進一步鑑定為具正比旋光度$[\alpha]^{20}_{Hg365\ nm}$ +18° (c = 1 g/100 mL, $CHCl_3$)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 8.67-8.66 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 4.67 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.52 (s, 3H)。MS觀測值： 401.1 $[M+H]^+$。

範例8: (*R*)-*N*-(5-(*N*-乙醯基-*S*-甲基磺醯亞胺基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基乙醯胺 (8)



8

【0203】範例7中第二個沖提出的異構物 (400 mg, 0.91 mmol)之DCM溶液 (10 mL) 中，加入NEt_3 (185 mg, 1.82 mmol)。反應攪拌10分鐘，之後加入一部分AcCl (107 mg, 1.35 mmol)。額外攪拌30分鐘後，混合物真空濃縮，並經製備型HPLC純化，得範例8 (280 mg, 63%)，為白色固體。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。MS觀測值： 478.1 $[M+H]^+$。

絕對立體化學之測定：

【0204】化合物8於室溫下自二異丙基醚中結晶出(緩慢揮發)，以獲得無色結晶(prism)。可適當地測定絕對構形，檢驗出結晶中的乙醯化磺醯亞胺片段為(*R*)-構形。範例8 的Ortep-Plot (50%) 標記處說明瞭這些發現(圖5)。

【0205】化合物8的結晶數據與結構精修(refinement)如下：

實驗式	C22 H21 F2 N3 O3 S2
分子量	477.54
溫度	110 K
波長	1.54178 Å
結晶系	Monoclinic
空間群	$P2_1$
單位晶格尺寸	a = 10.3167(5) Å　α= 90°. b = 8.3533(4) Å　β= 96.088(2)°. c = 13.1044(6) Å　γ = 90°.
體積	1122.95(9) $Å^3$
Z	2
密度(計算值)	1.412 Mg/m^3
吸收係數	2.557 mm^{-1}
F(000)	496
結晶大小	0.16 x 0.08 x 0.04 mm^3
數據收集之Θ範圍	5.765 to 65.122°.
指數範圍	-12 ≤ h ≤ 12, -9 ≤ k ≤ 9, -15 ≤ l ≤ 15
收集之反射數	15475
獨立反射	3791 [R(int) = 0.0190]
互補於Θ=65.122度	99.8 %
吸收修正	Semi-empirical from equivalents
最大與最小穿透度	0.90 and 0.77
精修法	Full-matrix least-squares on F^2
數據/ 限制/參數	3791 / 1 / 293
F^2 適合度	1.060
最終 R 指數[I>2sigma(I)]	R1 = 0.0213, wR2 = 0.0582
R 指數(所有數據)	R1 = 0.0214, wR2 = 0.0585
絕對結構參數	0.048(3)
消光係數	n/a
Largest diff. peak and hole	0.216 and -0.188 e.$Å^{-3}$

【0206】化合物8的鍵長 [Å] 與鍵角 [°] ：

S(1)-C(16)	1.735(2)	C(8)-C(9)	1.388(3)
S(1)-C(17)	1.736(2)	C(8)-H(8)	0.9500
S(2)-O(2)	1.4479(15)	C(9)-C(10)	1.389(3)
S(2)-N(3)	1.5655(18)	C(9)-H(9)	0.9500
S(2)-C(17)	1.749(2)	C(10)-C(11)	1.386(3)
S(2)-C(20)	1.758(2)	C(10)-C(13)	1.509(3)
F(1)-C(1)	1.363(4)	C(11)-C(12)	1.386(3)
F(2)-C(4)	1.356(3)	C(11)-H(11)	0.9500
O(1)-C(14)	1.220(3)	C(12)-H(12)	0.9500
O(3)-C(21)	1.221(3)	C(13)-C(14)	1.523(3)
N(1)-C(14)	1.375(3)	C(13)-H(13A)	0.9900
N(1)-C(16)	1.390(3)	C(13)-H(13B)	0.9900
N(1)-C(15)	1.474(3)	C(15)-H(15A)	0.9800
N(2)-C(16)	1.306(3)	C(15)-H(15B)	0.9800
N(2)-C(18)	1.368(3)	C(15)-H(15C)	0.9800
N(3)-C(21)	1.381(3)	C(17)-C(18)	1.362(3)
C(1)-C(2)	1.378(4)	C(18)-C(19)	1.496(3)
C(1)-C(6)	1.381(3)	C(19)-H(19A)	0.9800
C(2)-C(3)	1.385(4)	C(19)-H(19B)	0.9800
C(2)-H(2)	0.9500	C(19)-H(19C)	0.9800
C(3)-C(4)	1.381(3)	C(20)-H(20A)	0.9800
C(3)-H(3)	0.9500	C(20)-H(20B)	0.9800
C(4)-C(5)	1.388(3)	C(20)-H(20C)	0.9800
C(5)-C(6)	1.398(3)	C(21)-C(22)	1.499(3)
C(5)-C(7)	1.492(3)	C(22)-H(22A)	0.9800
C(6)-H(6)	0.9500	C(22)-H(22B)	0.9800
C(7)-C(12)	1.395(3)	C(22)-H(22C)	0.9800
C(7)-C(8)	1.401(3)		

C(16)-S(1)-C(17)	87.15(10)	N(3)-S(2)-C(20)	101.41(10)
O(2)-S(2)-N(3)	120.48(9)	C(17)-S(2)-C(20)	105.19(10)
O(2)-S(2)-C(17)	106.66(9)	C(14)-N(1)-C(16)	120.05(17)
N(3)-S(2)-C(17)	111.81(10)	C(14)-N(1)-C(15)	122.54(17)
O(2)-S(2)-C(20)	110.27(10)	C(16)-N(1)-C(15)	117.42(16)

C(16)-N(2)-C(18)	110.98(17)	C(11)-C(12)-C(7)	120.99(19)
C(21)-N(3)-S(2)	117.68(14)	C(11)-C(12)-H(12)	119.5
F(1)-C(1)-C(2)	119.1(2)	C(7)-C(12)-H(12)	119.5
F(1)-C(1)-C(6)	117.5(3)	C(10)-C(13)-C(14)	112.96(18)
C(2)-C(1)-C(6)	123.4(3)	C(10)-C(13)-H(13A)	109.0
C(1)-C(2)-C(3)	117.6(2)	C(14)-C(13)-H(13A)	109.0
C(1)-C(2)-H(2)	121.2	C(10)-C(13)-H(13B)	109.0
C(3)-C(2)-H(2)	121.2	C(14)-C(13)-H(13B)	109.0
C(4)-C(3)-C(2)	119.1(2)	H(13A)-C(13)-H(13B)	107.8
C(4)-C(3)-H(3)	120.4	O(1)-C(14)-N(1)	121.11(18)
C(2)-C(3)-H(3)	120.4	O(1)-C(14)-C(13)	122.83(19)
F(2)-C(4)-C(3)	117.0(2)	N(1)-C(14)-C(13)	116.06(18)
F(2)-C(4)-C(5)	119.0(2)	N(1)-C(15)-H(15A)	109.5
C(3)-C(4)-C(5)	123.9(2)	N(1)-C(15)-H(15B)	109.5
C(4)-C(5)-C(6)	116.3(2)	H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(4)-C(5)-C(7)	123.3(2)	N(1)-C(15)-H(15C)	109.5
C(6)-C(5)-C(7)	120.3(2)	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
C(1)-C(6)-C(5)	119.6(2)	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
C(1)-C(6)-H(6)	120.2	N(2)-C(16)-N(1)	120.74(18)
C(5)-C(6)-H(6)	120.2	N(2)-C(16)-S(1)	116.02(15)
C(12)-C(7)-C(8)	117.83(19)	N(1)-C(16)-S(1)	123.24(15)
C(12)-C(7)-C(5)	119.10(19)	C(18)-C(17)-S(1)	111.71(16)
C(8)-C(7)-C(5)	123.1(2)	C(18)-C(17)-S(2)	129.52(16)
C(9)-C(8)-C(7)	120.6(2)	S(1)-C(17)-S(2)	118.70(12)
C(9)-C(8)-H(8)	119.7	C(17)-C(18)-N(2)	114.13(17)
C(7)-C(8)-H(8)	119.7	C(17)-C(18)-C(19)	127.9(2)
C(8)-C(9)-C(10)	121.2(2)	N(2)-C(18)-C(19)	117.95(18)
C(8)-C(9)-H(9)	119.4	C(18)-C(19)-H(19A)	109.5
C(10)-C(9)-H(9)	119.4	C(18)-C(19)-H(19B)	109.5
C(11)-C(10)-C(9)	118.25(19)	H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
C(11)-C(10)-C(13)	119.9(2)	C(18)-C(19)-H(19C)	109.5
C(9)-C(10)-C(13)	121.9(2)	H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
C(10)-C(11)-C(12)	121.1(2)	H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
C(10)-C(11)-H(11)	119.4	S(2)-C(20)-H(20A)	109.5
C(12)-C(11)-H(11)	119.4	S(2)-C(20)-H(20B)	109.5

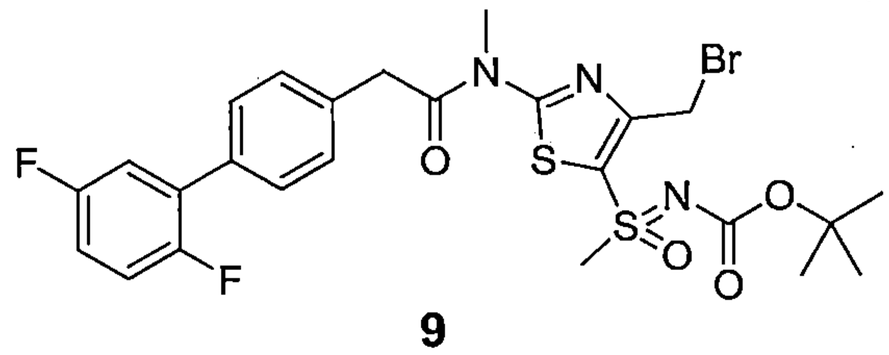
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5	C(21)-C(22)-H(22A)	109.5
S(2)-C(20)-H(20C)	109.5	C(21)-C(22)-H(22B)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5	H(22A)-C(22)-H(22B)	109.5
H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5	C(21)-C(22)-H(22C)	109.5
O(3)-C(21)-N(3)	125.8(2)	H(22A)-C(22)-H(22C)	109.5
O(3)-C(21)-C(22)	121.8(2)	H(22B)-C(22)-H(22C)	109.5
N(3)-C(21)-C(22)	112.37(18)		

【0207】化合物8的扭轉角 [°] ：

O(2)-S(2)-N(3)-C(21)	62.35(19)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.2(3)
C(17)-S(2)-N(3)-C(21)	-64.09(18)	C(13)-C(10)-C(11)-C(12)	-179.3(2)
C(20)-S(2)-N(3)-C(21)	-175.72(16)	C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	0.6(3)
F(1)-C(1)-C(2)-C(3)	179.8(2)	C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	-0.7(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.1(4)	C(5)-C(7)-C(12)-C(11)	-179.9(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.3(4)	C(11)-C(10)-C(13)-C(14)	-110.6(2)
C(2)-C(3)-C(4)-F(2)	179.1(2)	C(9)-C(10)-C(13)-C(14)	70.4(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.4(4)	C(16)-N(1)-C(14)-O(1)	1.7(3)
F(2)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.0(2)	C(15)-N(1)-C(14)-O(1)	-178.5(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.3(3)	C(16)-N(1)-C(14)-C(13)	-178.76(18)
F(2)-C(4)-C(5)-C(7)	-1.0(3)	C(15)-N(1)-C(14)-C(13)	1.1(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(7)	177.7(2)	C(10)-C(13)-C(14)-O(1)	-3.6(3)
F(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-179.7(2)	C(10)-C(13)-C(14)-N(1)	176.87(18)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.0(4)	C(18)-N(2)-C(16)-N(1)	-179.56(18)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.1(3)	C(18)-N(2)-C(16)-S(1)	-0.4(2)
C(7)-C(5)-C(6)-C(1)	-178.0(2)	C(14)-N(1)-C(16)-N(2)	177.30(19)
C(4)-C(5)-C(7)-C(12)	-145.5(2)	C(15)-N(1)-C(16)-N(2)	-2.5(3)
C(6)-C(5)-C(7)-C(12)	32.4(3)	C(14)-N(1)-C(16)-S(1)	-1.8(3)
C(4)-C(5)-C(7)-C(8)	35.3(3)	C(15)-N(1)-C(16)-S(1)	178.33(16)
C(6)-C(5)-C(7)-C(8)	-146.7(2)	C(17)-S(1)-C(16)-N(2)	-0.11(16)
C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	0.4(3)	C(17)-S(1)-C(16)-N(1)	179.05(18)
C(5)-C(7)-C(8)-C(9)	179.6(2)	C(16)-S(1)-C(17)-C(18)	0.56(16)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.1(3)	C(16)-S(1)-C(17)-S(2)	177.73(13)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	0.0(3)	O(2)-S(2)-C(17)-C(18)	-177.55(19)
C(8)-C(9)-C(10)-C(13)	179.0(2)	N(3)-S(2)-C(17)-C(18)	-43.9(2)

C(20)-S(2)-C(17)-C(18)	65.3(2)	S(1)-C(17)-C(18)-C(19)	177.80(18)
O(2)-S(2)-C(17)-S(1)	5.86(15)	S(2)-C(17)-C(18)-C(19)	1.0(3)
N(3)-S(2)-C(17)-S(1)	139.50(12)	C(16)-N(2)-C(18)-C(17)	0.8(3)
C(20)-S(2)-C(17)-S(1)	-111.27(13)	C(16)-N(2)-C(18)-C(19)	-178.03(18)
S(1)-C(17)-C(18)-N(2)	-0.9(2)	S(2)-N(3)-C(21)-O(3)	-0.3(3)
S(2)-C(17)-C(18)-N(2)	-177.69(16)	S(2)-N(3)-C(21)-C(22)	179.43(16)

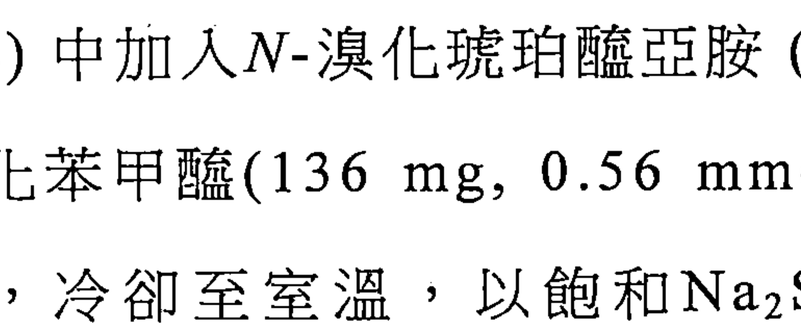
範例9: *第*三-丁基 ((4-(溴甲基)-2-(2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基乙醯胺基)噻唑-5-基)(甲基)(側氧)-16-亞硫醯基)胺基甲酸酯



9

【0208】範例6(1.50 g, 2.80 mmol)之$CHCl_3$溶液(50 mL) 中加入*N*-溴化琥珀醯亞胺 (524 mg, 2.94 mmol)與過氧化苯甲醯(136 mg, 0.56 mmol)。溶液於70°C攪拌2小時，冷卻至室溫，以飽和$Na_2S_2O_3$溶液(50 mL)中止反應，並以DCM(3 x 100 mL)萃取。合併之有機層濃縮，並以FCC(EA:PE = 1:2)純化，得範例9 ，為白色固體。

範例10: 2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-(4-(羥基甲基)-5-(*S*-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)-*N*-甲基乙醯胺



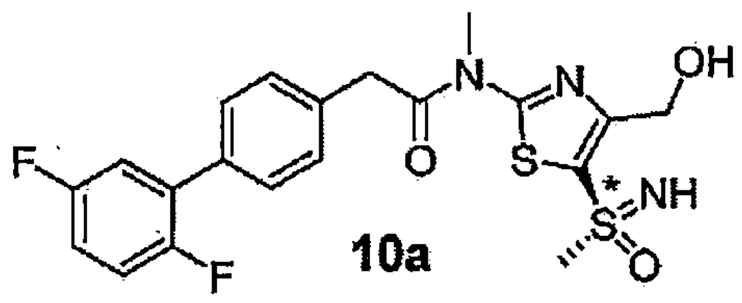
10

【0209】範例9(600 mg, 0.98 mmol)之1,4-二噁烷溶液(15 mL)加入H_2O(10 mL) (396 mg, 2.40 mmol)，之後

於100°C攪拌至隔日、冷卻並以EtOAc(3 x 100 mL)萃取。合併之有機層濃縮，並以FCC(EA:PE = 1:1)純化，得範例10，為白色固體。

範例化合物10之鏡像異構物的製備:

範例10a: 2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-(4-(羥基甲基)-5-(*S*-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)-*N*-甲基乙醯胺(第一個分離出的鏡像異構物)



10a

*絕對組態未知

【0210】如標題化合物係將得自範例10之外消旋混合物10，進行掌性SFC層析法分離而製備，使用以下儀器與條件：

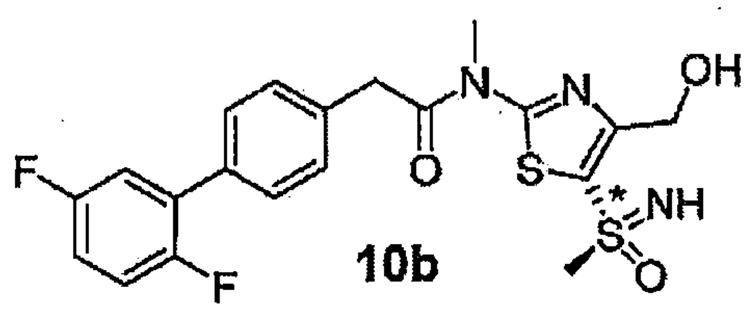
儀器:	SFC-80 (Thar, Waters)
管柱名稱:	OZ 20 x 250 nM, 10 μM (Daicel)
管柱溫度:	35°C
流速:	80 g/min
背壓:	100 bar
循環時間:	4 min
樣本溶液:	0.37 g 溶於30 mL MeOH
注射體積:	1 mL

【0211】範例10a 為第一個沖提出的鏡像異構物 (遲

滯時間: 2.3 分鐘，圖6a與 6b)。

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.57 (dd, J = 1.3, 7.8 Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 5.25 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.75-4.64 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.21 (d, J = 0.5 Hz, 3H)。MS觀測值：452.1 $[M+H]^+$。

範例10b: 2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-(4-(羥基甲基)-5-(*S*-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)-*N*-甲基乙醯胺(第二個分離出的鏡像異構物)



10b

*絕對組態未知

【0212】範例10b為第二沖提出的鏡像異構物 (遲滯時間:2.9分鐘，圖 6a 與6c)。^{1}H-NMR與MS對應於範例10a。

生物試驗

【0213】本發明的新穎化合物表現出超乎預期的作用譜。它們不僅表現出抗病毒作用，特別是對抗皰疹病毒族群的代表，尤其是單純皰疹病毒（HSV），同時具有增進的溶解性和降低的碳酸酐酶活性。這些化合物特徵導致本發明新穎化合物具有增進的藥物動力學特徵，因此具有深遠的體內抗病毒活性。因此，它們適用於治療和預防由病毒，尤其是皰疹病毒，引起的疾病，特別是由單純皰疹

病毒引起的疾病。

【0214】本發明之新穎化合物表現出超乎預期的碳酸酐酶活性降低。

【0215】因此，該新穎化合物未顯示或顯示至少降低的脫靶(off-target)活性，尤其是沒有或減少由碳酸酐酶活性引起的副作用，例如尿路上皮增生或利尿藥理活性(G. Durand-Cavagna et al. *Fund. Appl. Toxicol.* 1992:18,137)。

【0216】增加的溶解度增進了化合物的配方、增進了ADME特性，尤其是用於靜脈內施加的配方。

【0217】水性溶解度(PBS, pH 7.4)係於Eurofins, Cerep, Panlabs ，依據C. A. Lipinski et al. *Adv. Drug Del. Rev.* 1997:46,3測定。

體外活性

病毒與細胞:

【0218】HSV(HSV-1 Walki 、 HSV-1F 、 HSV-2 MS、HSV臨床單離株與HSV抗藥株)係於下列條件培養於Vero細胞上(ATCC CCL-81)：該細胞生長於細胞培養瓶之M199培養液中(5%胎牛血清、2 mM 穀胺醯胺、100 IU/mL青黴素、100 μg/mL 鏈黴素)，於37°C 與5% CO_2 下培養。細胞每週分裂兩次 (1:4)。用於感染，培養液移除，細胞以Hank's溶液清洗，使用0.05%胰蛋白酶、0.02% EDTA分離，並以密度4×10^5 細胞/mL之密度，於上述條件下靜置24小時 。培養液移除，以每175 cm^2表面

積2mL體積內，m.o.i <0.05之量添加病毒溶液。 將感染的細胞在37°C，5% CO2下培養1小時，然後將培養液補充至體積為每175 cm^2 瓶50mL。感染後3天，培養物顯示出明顯的細胞病變效應特徵。病毒經由將感染的培養物冷凍(-80℃)和解凍(37℃)兩次而釋放。藉由離心(300g，10分鐘，4℃）移除細胞碎片，並將上清液等分，於-80℃冷凍。

【0219】使用噬斑測定法測定病毒滴度。為此，將Vero細胞以每孔4×10^5個細胞的密度接種於24孔盤中，培養24小時後（37°C, 5% CO_2），以100 µL接種物（病毒原液之稀釋物（10^{-2}至10^{-12}））感染。感染1小時後，移除培養液，細胞以1 mL覆蓋培養液(0.5% 甲基纖維素、0.22%碳酸氫鈉、2 mM 穀胺醯胺、 100 IU/mL青黴素、100 µg/mL鏈黴素、5%胎牛血清之MEM-Eagle 培養液，含有Earl's鹽類) 覆蓋，並於細胞培養箱中 (37°C, 5% CO_2)培養3天。之後以4%福馬林固定細胞1小時，以水洗滌，以吉姆薩(Giemsa)染色30分鐘，之後清洗並乾燥。使用斑塊觀察器確定病毒滴度。用於實驗的原液滴度為1×10^5/mL至多至1×10^8/mL。

【0220】抗病毒作用使用已獲得專利(DE10235967與WO2004/015416) 以及之後公開文獻之活性選擇性試驗(G. Kleymann et al. *J. Biomol. Screen.* 2004;9,578)測定，使用96-或384-孔盤，使用神經、淋巴和上皮來源之各種細胞株，如Vero（非洲綠猴腎細胞）、MEF（鼠胚

胎纖維母細胞）、HELF（人類胚胎纖維母細胞）、NT2（人類神經細胞株）或Jurkat（人類淋巴T細胞株）。 以下描述上述專利和文獻中，用於評估本發明抗病毒活性（所揭示化合物）之相關實驗細節。

【0221】這些物質對細胞病變效應擴散的影響，係與參考化合物阿昔洛韋鈉(acyclovir-sodium)（Zovirax™），其為一種臨床批准的抗皰疹化療藥物，比較而確定。

【0222】在微量滴定盤（如96孔平底細胞培養盤）上檢測化合物（溶於DMSO中的50 mM原液），最終濃度為250至0.5 μM，或者在強效抗病毒化合物的情況下，250至0.5 nM，進行 2至4次重複（每盤4至2種物質）。亦檢查化合物毒性和細胞抑制作用或沉澱。在微量滴定盤上，以適當培養液（100 μL）適當稀釋化合物（1：2）後，在每孔中加入細胞懸浮液，如M199（含有5%胎牛血清、2 mM穀胺醯胺，和任擇的100 IU / mL青黴素和100μg/ mL鏈黴素的培養液199）中之Vero細胞（50 μL，每孔1×10^4個細胞），或EMEM（Eagle's最低必需培養基，含10%胎牛血清、2 mM穀胺醯胺和任擇的100 IU / mL青黴素和100μg/ mL鏈黴素）中之MEF或HELF細胞，或DMEM（4.5 mg / L葡萄糖加吡哆醇，含10%胎牛血清、2 mM穀胺醯胺、1 mM丙酮酸鈉、非必需胺基酸，以及任擇的100 IU / mL青黴素和100μg/ mL鏈黴素）中的NT2-和Jurkat細胞，相對應孔中的細胞使用適量的病毒感染

（HSV-1或HSV-2對於Vero、HELF和MEF細胞，具有m.o.i.（感染複數）為0.0025，對於NT2和Jurkat細胞，m.o.i.為0.1）。之後將培養盤在37℃細胞CO_2培養箱（5% CO_2）中培養數天。之後，舉例而言，無物質病毒對照組中的Vero細胞集落，從25個感染中心開始，被皰疹病毒的致細胞病變效應(CPE)完全破壞或裂解(100% CPE)。培養盤首先用顯微鏡目視評估，然後以螢光染料分析。為此，吸出MTP所有孔的細胞上清液，並填充入250 μL PBS(磷酸鹽緩衝生理食鹽水)洗滌溶液。之後吸出PBS，並以200 μL螢光染料溶液（螢光素二乙酸酯，PBS中10 μg/mL）填充所有孔。培養30至90分鐘後，在螢光偵測器中以485 nm的激發波長和538nm的放射波長讀取測試盤。於此，IC_{50}為相對於未感染細胞對照組的半-最大螢光強度（100%值）。IC_{50}值[%]（（經化合物處理的感染細胞減去未經處理的病毒感染細胞）除以（細胞對照組或經Zovirax處理的感染細胞減去未處理的感染細胞）×100），亦可參考適當的活性化合物對照組（請參見試驗描述：在適當濃度抗病毒化合物（例如Zovirax 20 μM）存在下的經感染細胞。相對於未感染的細胞對照組，此活性化合物對照組達到約85至100%的螢光強度。某些範例化合物的結果，包括相對應的鏡像異構物的混合物（在表1中以 # 表示），以及上述範例7、7a、7b和7c中之分離和單離(+)與(–)鏡像異構物的混合物，總結於下表1中：

表 1

範例	IC50 (經 HSV-1 感染之 Vero)	IC50 (經 HSV-2 感染之 Vero)	IC50 (HSV-1 ACV 抗藥株)
7#	25-100 nM	25-100 nM	25-100 nM
7(–)	10-50 nM	10-50 nM	10-50 nM
7(+)	30-200 nM	30-200 nM	30-200 nM
7a#	30-100 nM	50-500 nM	30-100 nM
7a(–)	20-50 nM	30-300 nM	20-50 nM
7a(+)	250-750 nM	500-2000 nM	250-750 nM
7b#	100-400 nM	250-1000 nM	100-400 nM
7b(–)	75-250 nM	200-750 nM	75-250 nM
7b(+)	500-1500 nM	2000-8000 nM	500-1500 nM
7c#	150-600 nM	200-1500 nM	150-600 nM
7c(–)	75-300 nM	100-750 nM	75-300 nM
7c(+)	0.3-0.75 μM	0.5-1.5 μM	0.3-0.75 μM
8	10-50 μM	50-250 μM	10-50 μM
10a	50-250 nM	1-5 μM	50-250 nM
10b	1-5 μM	5-25 μM	1-5 μM
阿昔洛韋 (acyclovir)	0.5-3 μM	0.5-3 μM	>25 μM

【0223】較佳提供本發明抗病毒化合物，其在上述活性選擇性試驗中之IC_{50}(HSV-1/Vero) 較佳低於100

μM，更佳低於10 μM，尤佳低於1 μM。

【0224】如表1所示，範例7、7a、7b與7c顯示出抗病毒活性，即使是以各鏡像異構物之混合物形式存在。此外，範例7、7a、7b與7c單離出的鏡像異構物，亦顯示出抗病毒活性，其支持各鏡像異構物亦具有抗病毒活性的結果。

【0225】此結果進一步顯示，令人驚訝地，具逆時鐘左旋或負比旋光度的鏡像異構物具有更強效的抗病毒活性，與外消旋物及具順時鐘右旋或正比旋光度的鏡像異構物相較。

【0226】結果亦顯示，令人驚訝地，具絕對(S)-構型之7(–) 鏡像異構物具有更強效之抗病毒活性，與外消旋物及具對(R)-構型之7(+)鏡像異構物相較。

【0227】因此，本發明的新穎化合物為有用的活性化合物，可用於治療和預防由病毒引起的病症，特別是皰疹病毒，尤其是單純皰疹病毒。特別具活性的鏡像異構物為顯示出負比旋光度、在經定義之掌性管柱上第一個沖提出、絕對構型為（S）之7(–)案例，因為它們與具有相反絕對構型（R）、具正比旋光度，且在經定義之掌性管柱上第二個沖提出之相對應7（+）鏡像異構物相較，具有至少兩倍更高效力。

【0228】可涉及的用藥領域範例為：

1)在呈現如唇皰疹、生殖器皰疹和皰疹相關性角膜炎之皰疹疾病、阿茲海默症(Alzheimer’s disease)、腦炎、肺

炎、肝炎或病毒脫落(viral shedding)等的病患中治療和預防皰疹感染(特別是單純皰疹感染)。

2)在具有受抑制之免疫系統的患者(例如AIDS愛滋病患者、癌症患者、具有遺傳或遺傳性免疫缺陷的患者、移植患者)中治療和預防皰疹感染(特別是單純皰疹感染)。

3)在新生兒和嬰兒中治療和預防皰疹感染(特別是單純皰疹感染)。

4)在皰疹陽性患者(特別是單純皰疹陽性患者)中治療和預防皰疹感染(特別是單純皰疹感染)，以抑制復發或病毒脫落（抑制治療）。

5)在對於如阿昔洛韋(acyclovir)、潘昔洛韋(penciclovir)、泛昔洛韋(famciclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、伐昔洛韋(valacyclovir)等之核苷類抗病毒治療具有抗藥性的皰疹-陽性患者(特別是單純皰疹陽性患者)中治療和預防皰疹感染(特別是單純皰疹感染)。

碳酸酐酶活性

【0229】碳酸酐酶II活性與其相對應之抑制，係依據R. Iyer et al. *J. Biomol. Screen.* 2006:11,782進行，或酸酐酶I活性係依據A. R. Katritzky et al. *J. Med. Chem.* 1987:30,2058進行，以人類起始材料為基礎。

【0230】以下描述使用pH指示劑法，在室溫下測定碳酸酐酶酵素活性的流程：

1 μL 抑制劑(50 mM 之 DMSO 原液)係稀釋至最終測試濃度，範圍自 100 μM 降至 1 nM (或在控制組中為 1 μL

水)，並與 0.5 至 2 EU 之人類碳酸酐酶 I (180 U/mg)之 400 μL 水溶液與 200 μL 酚紅指示劑溶液(20 mg/L)一同靜置 2 分鐘。一酵素單位 (EU) 定義為達未催化速率兩倍時的量。水合反應係以加入 100 μL 之 0.5M 碳酸氫鹽緩衝液(0.3M Na_2CO_3；0.2M $NaHCO_3$)而起始，之後通過針頭(0.7×30 mm; 22G×1.25)注入二氧化碳至試驗溶液中，速率為 10 mL 氣體/分鐘。變色(pH 7.2)時間係以微時計或秒錶確定。

【0231】抑制百分比係計算如下：

(無酵素時之變色時間 – 有酵素與抑制劑時之變色時間) / (無酵素時之變色時間– 有酵素時之變色時間)。

【0232】IC_{50}-值(抑制濃度)反映出抑制劑的莫耳量，其降低測試系統的EU-活性達50%。

【0233】在測試系統中，在範例7、7(–)、7(+)、7c、7c(–)、7c(+)與7b中偵測到無或明顯降低的碳酸酐酶抑制現象。相對於此發現，範例87 (WO2001/047904)顯示在1至3 μM (IC_{50})範圍內之碳酸酐酶抑制現象。

【0234】範例化合物，包含各鏡像異構物之混合物，已列於表2，以 # 標示。

【0235】如表2所示，範例7、7b與7c 顯示出無或降低之碳酸酐酶抑制現象，即使在各鏡像異構物之混合物存在情況下。此外，範例7與7c 中單離出之鏡像異構物亦顯示出無或降低之碳酸酐酶抑制現象。此顯示出單獨的鏡像異構物亦具有無或降低之碳酸酐酶抑制現象(即使未在此

明確示出，如對於範例7b所示)。

結果顯示於下表2:

表2

範例	IC_{50} (μM) 人類碳酸酐酶 II
7#	>10
7(–)	>10
7(+)	>10
7c#	>10
7c(–)	>10
7c(+)	>10
7b#	>10
參考範例 87 (WO2001/47904)	1.7
乙醯唑醯胺	0.026

水溶性(PBS, pH 7.4)

【0236】水溶性之測量係依據Lipinski, C.A. et al. *Adv. Drug Del. Rev.* 1997:46,3進行。得自文獻的相關資訊描述於下。

【0237】化合物(於DMSO中的10 mM原液)之水溶性(μM，搖晃瓶，24小時靜置，室溫)，係以比較含有機溶劑(甲醇/水，60/40，v/v)之校正標準物(200 μM)主峰之尖峰下面積(HPLC-UV/VIS)，與在緩衝液樣本(PBS, pH 7.4)中之相對應尖峰相較而得。此外，層析純度(%)係以在校正標準品之HPLC 層析圖上之主峰的尖峰下面積相對於尖峰下總積分面積而定義。

【0238】在水溶性測試系統中，與範例87(WO2001/047904)相較，在範例7中偵測到顯著增加的溶解度（至少一個數量級）。

【0239】範例化合物，包含各鏡像異構物之混合物，列於表3，以 # 標記。

【0240】結果列於表 3：

表3

範例	溶解度 [μM] (PBS, pH 7.4, 200 μM 測試濃度)	偵測波長 [nm]	層析純度[%]
7#	5	260	100
參考範例 87 (WO2001/47904)	0.7	260	100
辛伐他丁 (Simvastatin)	18.7	230	100

【0241】在各鏡像異構物中亦預期有類似的良好溶解度。

作用機制

【0242】為了闡明作用機制，在如2 μM之範例7(–)或範例7c(–)存在下，根據G. Kleymann et al. *Nat. Med.* 2002;8,392，篩選化合物抗性皰疹病毒。

【0243】如上所述製備病毒DNA，並在隨後的PCR反應中作為模板，採用以下方法參數：95℃變性5分鐘，35個循環之95°變性30秒、60℃退火30秒、72℃倍增/延伸30秒，最後步驟72℃5分鐘，然後冷卻至4-5℃；PCR引子：Primer rev HSV1/2 (5’ atgagccgcgacaggaac

3’)、Primer fwd HSV1/2 (5’ ggtggatgattaacgccctg 3’)。倍增之產物(大小~849 bp)係於1% 瓊膠凝膠-電泳上分離出，並使用定序引子 (5’ ttaacgccctgtaccacacc 3’)。定序結果顯示出抗藥性來自HSV-1解旋酶基因之K356Q與K356R突變，與使用作為起始材料之敏感株相較，在該化合物範例7(–)與7c(–)存在下。突變K356R為新穎的，且至今未描述於HHV-1中。

體內活性

藥物動力學

【0244】範例7、7(–)、7(+)與7c之藥物動力學參數係於將雄性小鼠品系C57BL/6J進行靜脈注射(i.v.)，劑量為5 mg/kg（5%DMSO，在異源血漿中，2.5 mL/kg），以及口服劑量(p.o)為10 mg/kg（DMSO/ 0.5% HPMC (5:95), 5 mL/kg）下測定。

【0245】令人驚訝的是，具有負比旋光度的鏡像異構物可顯示出更好的藥物動力學特徵，例如範例7c(–)所示，其證明在小鼠品系C57BL/6J中，具有最高之暴露量，就C_{max} (6647 ng/mL)和AUC (38034 ng*h/mL)而言，在10 mg/kg p.o (DMSO/ 0.5% HPMC (5:95), 5 mL/kg)時，與外消旋物(範例7c，C_{max} 4289 ng/mL，AUC 22482 ng*h/mL)，及具正比旋光度之相反鏡像異構物 (範例7c(+), C_{max} 5704 ng/mL, AUC 31237 ng*h/mL)相較。此外，尤其是範例7 顯示出最高之大腦暴露量(~13-14 μM, 6000 ng/g大腦)，而可治療皰疹腦

炎。

動物模式

【0246】動物實驗係依據專利WO2001/047904或後續文獻(U. A. K. Betz et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002:46,1766 or G. Kleymann et al. *Nat. Med.* 2002;8,392)進行。上述專利與文獻中，評估本發明(揭示化合物)體內(動物模式)抗病毒活性之相關實驗細節描述於下 。

動物：

【0247】6周大雌鼠，BALB/cABom品系，得自飼售商。

感染：

【0248】動物以密封玻璃管中之Et_2O麻醉。50 μL之病毒原液稀釋物 (感染劑量為 5×10^4 PFU (噬斑形成單位))，使用微量吸管導入經麻醉之動物鼻中。90至100%的動物中，此感染劑量會由於呼吸和中樞神經症狀的廣泛感染，導致平均5至8天後死亡。

處理與評估：

【0249】感染6小時後，動物以0.1-150 mg/kg體重之劑量處理，每日於7 am、2 pm與7 pm處理三次(tid)，或於7 am與7 pm處理二次(bid)，或於1 pm每日處理一次(od)，為期五天。化合物預先溶於DMSO中，並重新懸浮於0.5% HPMC(羥基丙基甲基纖維素) 之水溶液或PBS中(DMSO/0.5% HPMC (最大 5:95，理論上為1.5%

DMSO、0.5% HPMC於水或PBS中))。在最後一次投藥後，動物繼續監控，並測定死亡時間。

【0250】範例7化合物顯示之存活曲線之比較，如HSV-1或HSV-2之ED_{50}小於10 mg/kg，其中 ED_{50} 代表在此劑量下有 50%之感染動物存活。尤其是鏡像異構物範例7(–)顯示出HSV-1之ED_{50}小於5 mg/kg。

【0251】然而，由範例7之體內數據得知，即使於此測試的是各鏡像異構物之混合物，仍可預期各鏡像異構物具活性。

【0252】本發明之新穎活性鏡像異構物可以已知方式轉換為常用配方，如藥錠、膠囊、糖衣藥錠、丸劑、顆粒劑、氣溶膠劑、糖漿劑、藥學上合適的載體和溶劑。於此，治療活性化合物在每種情況下應以總混合物重量之約0.1-90%的濃度存在，即以足以達到所示劑量範圍的量存在。

【0253】配方係以如溶劑及/或賦形劑製備，若合適的話，使用乳化劑及/或分散劑，若可能的話，例如，若使用的稀釋劑為水，則使用，如果合適的話，有機溶劑作為輔助溶劑，延展該活性化合物。

【0254】投藥以常規方式進行，較佳為口服、胃腸外或局部投藥，特別是舌外或靜脈內投藥。

【0255】在腸胃外投藥的情況下，可施用使用適當的液體載體材料之活性化合物溶液。

【0256】一般而言，已證明靜脈內投藥情況下，投

予約0.001至20 mg/kg，較佳約 0.01至10 mg/kg體重，可達到有效結果，而在口服投藥情況下，劑量約0.01至30 mg/kg，較佳0.1至20 mg/kg體重是有利的。

【0257】儘管如此，如果合適，可能有必要偏離所述量，即取決於體重或投藥途徑類型、對藥物的個體反應、其製劑的方式，和投藥的時間或間隔。因此，在某些情況下，以低於上述最小量進行投藥可能是適當的，而在其他情況下，則必須超過所述的上限。在投予相對大量的情況下，可能建議在一天中將其分成幾次單獨投藥。

【0258】如果合適，可將本發明化合物與其他活性物質，特別是抗病毒活性化合物組合，即所謂的組合療法。

序列表

<110> 德商創新分子有限責任公司

<120> 一系列抗病毒化合物之新穎鏡像異構物

<130> PI-67970-GE

<150> EP17195047.0
<151> 2017-10-05

<160> 3

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1
<211> 18
<212> DNA
<213> 單純皰疹病毒

<400> 1
atgagccgcg acaggaac 18

<210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> 單純皰疹病毒

<400> 2
ggtggatgat taacgccctg 20

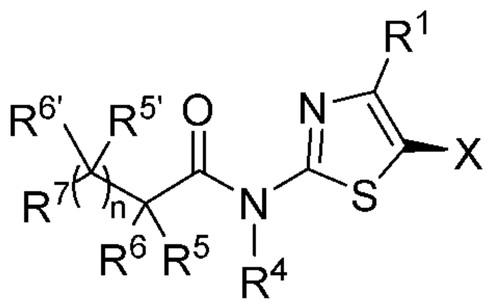
<210> 3
<211> 20
<212> DNA
<213> 單純皰疹病毒

<400> 3
ttaacgccct gtaccacacc 20

第 107135101 號專利申請案申請專利範圍修正本　修正日期：109 年 6 月 18 日

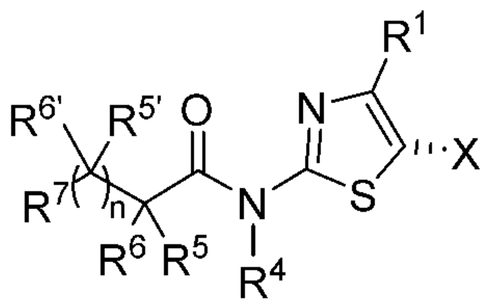
【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種如式(Ia)及/或(Ib)之化合物，



(Ia)

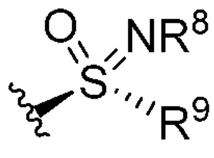
及/或



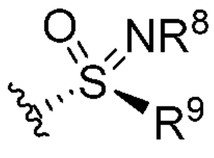
(Ib)

其中

X分別選自於



，或



；

R^1選自於C_{1-6}-烷基、鹵素-C_{1-6}-烷基以及羥基-C_{1-6}-烷基；

R^4為C_{1-6}-烷基；

R^5與R^6及$R^{5'}$與$R^{6'}$係H；

R^7為苯基，其中苯基係任擇地(optionally)經1至4個取代基取代，該等取代基獨立地選自於鹵素、苯基以及吡啶基，其中

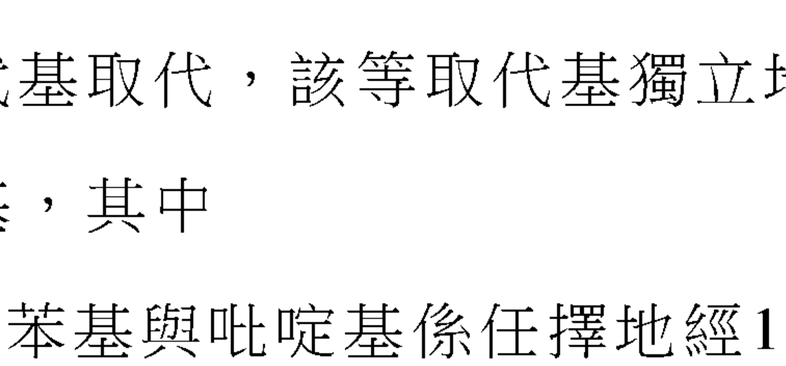
苯基與吡啶基係任擇地經1至4個鹵素取代；

R^8為H；

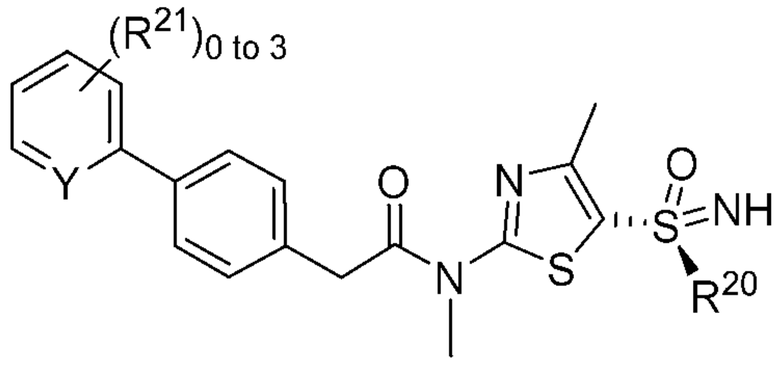
R^9選自於C_{1-4}-烷基以及C_{3-6}-環烷基；

n為0。

【請求項2】　如請求項1之化合物，其由下式代表



及/或



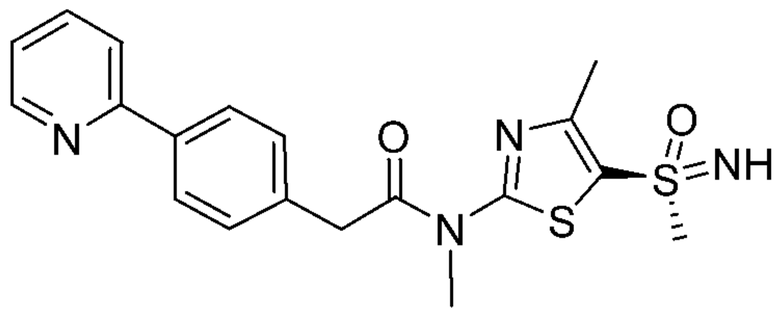
其中

R^{20}選自於甲基與環丙基；

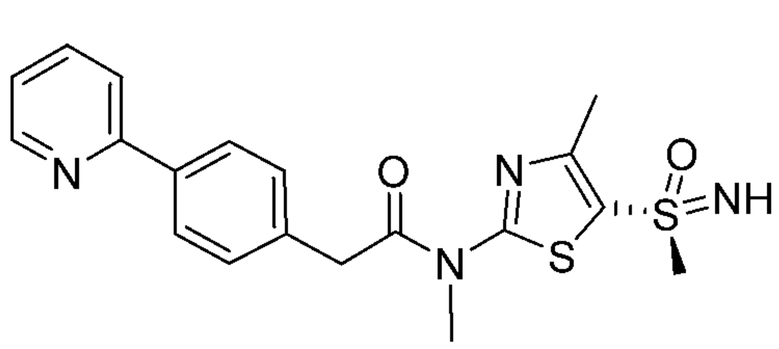
R^{21}為F；以及

Y選自於氮或碳。

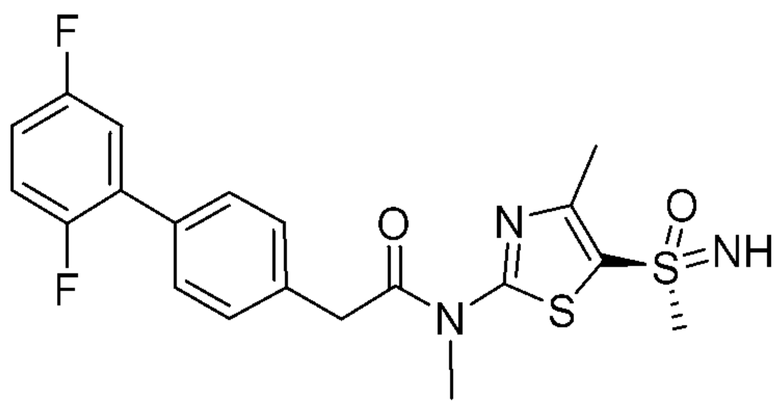
【請求項3】　如請求項1或2之化合物，其選自於由



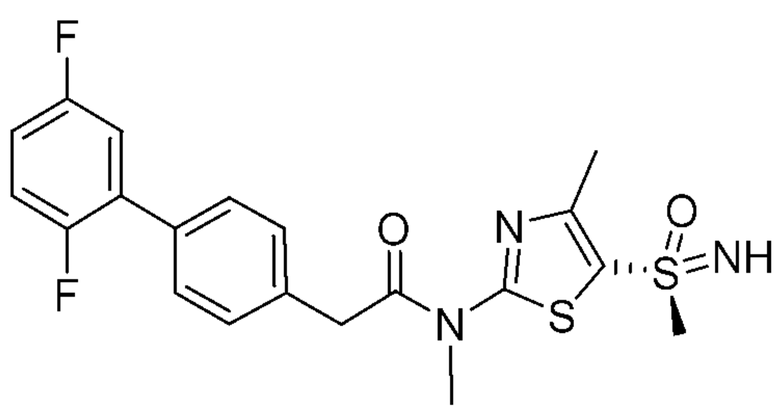
、



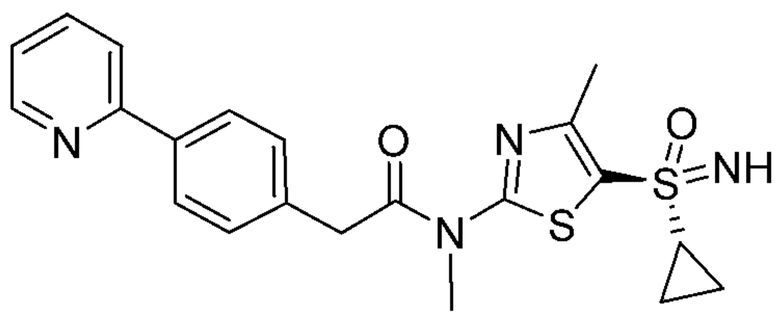
、



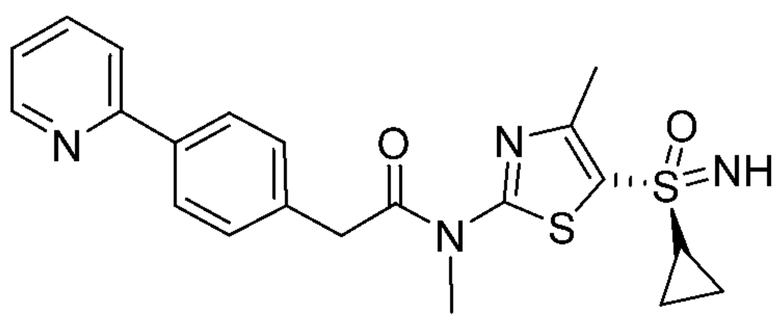
、



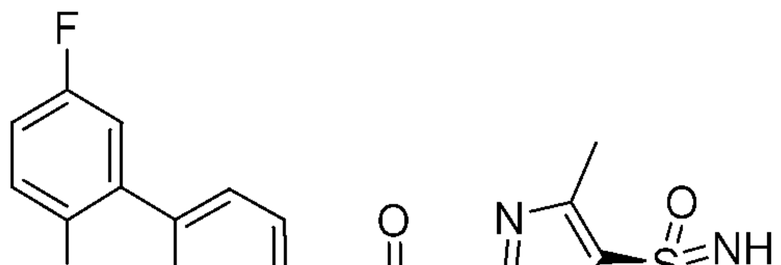
、



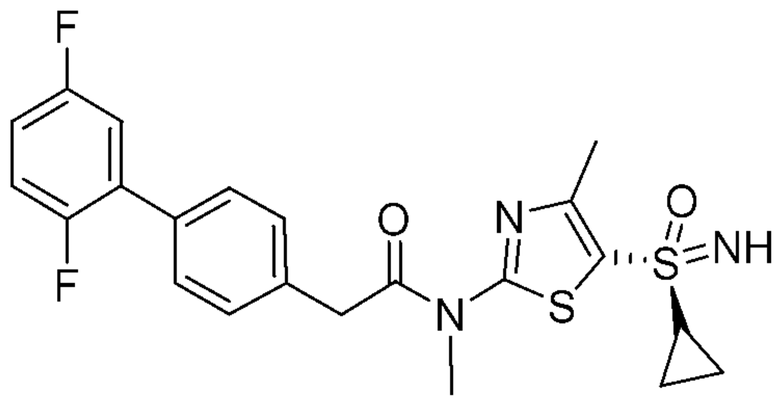
、



、



與



組成之群組。

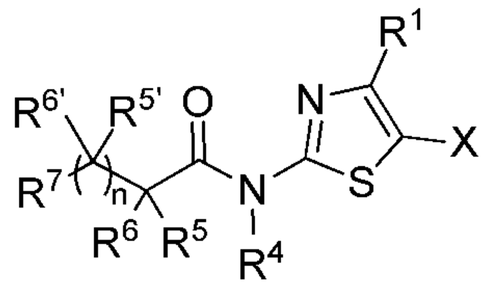
【請求項4】　如請求項1或2之化合物，其選自於(–)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(*S*-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙醯胺((–)-*N*-Methyl-*N*-(4-methyl-5-(*S*-methylsulfonimidoyl)thiazol-2-yl)-2-(4-(pyridin-2-yl)phenyl)acetamide)、(–)-(*S*)-2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基-*N*-(4-甲基-5-(*S*-甲基磺醯亞胺基)噻唑-2-基)乙醯胺((–)-(*S*)-2-(2',5'-Difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-methyl-*N*-(4-methyl-5-(*S*-methylsulfonimidoyl)thiazol-2-yl)acetamide)、

(–)-*N*-(5-(環丙烷磺醯亞胺基)-4-甲基噻唑-2-基)-*N*-甲基-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙醯胺((–)-*N*-(5-(Cyclopropanesulfonimidoyl)-4-methylthiazol-2-yl)-*N*-methyl-2-(4-(pyridin-2-yl)phenyl)acetamide)、以及

(–)-*N*-(5-(環丙烷磺醯亞胺基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(2',5'-二氟-[1,1'-雙苯基]-4-基)-*N*-甲基乙醯胺((–)-*N*-(5-(Cyclopropanesulfonimidoyl)-4-methylthiazol-2-yl)-2-(2',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-methylacetamide)。

【請求項5】　一種製備如請求項1至4中任一項之如式(Ia)及/或(Ib)之化合物之方法，該方法包含下列步驟：

a) 提供一包含式(Ia)及(Ib)化合物之混合物，此混合物以一般式(I)代表：



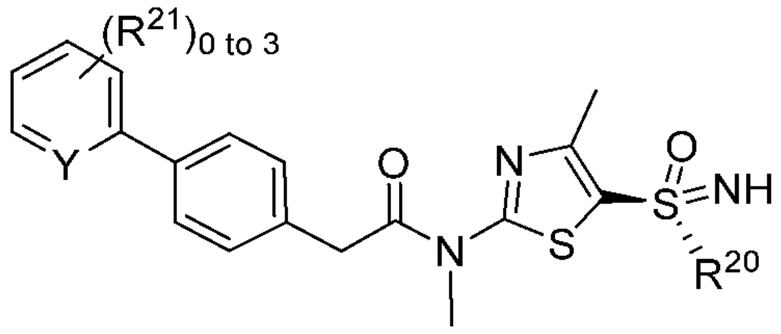
(I)

，以及

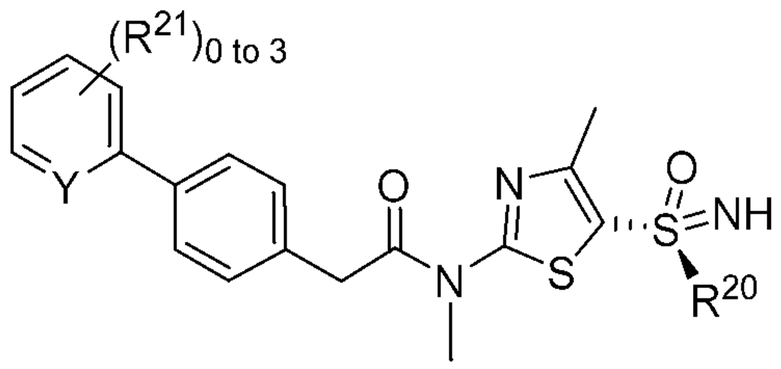
b) 使用 HPLC，於掌性管柱上分離並單離出如式(Ia)及/或(Ib)之化合物；

其中在式(I)中之取代基具有如請求項 1 或 2 中定義之意義。

【請求項6】　如請求項5之方法，其中式(Ia)及/或(Ib)選自於



及/或



以及於步驟b中，於掌性管柱上之該分離提供純(–)-鏡像異構物。

【請求項7】　一種製備如請求項1至4中任一項之如式(Ia)及/或(Ib)之化合物之方法，其係藉由立體選擇性合成法，且之後任擇地於掌性管柱上進行製備型HPLC (preparative HPLC)或以掌性化合物進行沉澱(precipitation)。

【請求項8】　一種如請求項1至4中任一項之如式(Ia)及/或(Ib)之化合物或由如請求項5至7中任一項之方法可獲得之如式(Ia)及/或(Ib)之化合物之用途，其係用於製備一藥物。

【請求項9】　一種如請求項1至4中任一項之如式(Ia)及/或(Ib)之化合物或由如請求項5至7中任一項之方法可獲得之如式(Ia)及/或(Ib)之化合物於製備一藥物之用途，該藥物係供用於治療或預防與病毒感染相關的疾病或病症。

【請求項10】　一種如請求項1至4中任一項之如式(Ia)及/或(Ib)之化合物或由如請求項5至7中任一項之方法

可獲得之如式(Ia)及/或(Ib)之化合物於製備一藥物之用途，該藥物係供用於治療或預防與由野生型或經基因改造之病毒所引起的病毒感染相關的疾病或病症，該病毒之核酸編碼解旋酶及/或導引酶，且基於該解旋酶及/或導引酶的作用機制，該病毒對於該化合物敏感。

【請求項11】 如請求項9或10之用途，其中該疾病或病症係與由皰疹病毒所引起的病毒感染相關。

【請求項12】 如請求項11之用途，其中該疾病或病症係與由單純皰疹病毒所引起的病毒感染相關。

【請求項13】 一種如請求項1至4中任一項之如式(Ia)及/或(Ib)之化合物或由如請求項5至7中任一項之方法可獲得之如式(Ia)及/或(Ib)之化合物於製備一藥物之用途，該藥物係供用於治療或預防由病毒所引起的神經退化疾病，或治療或預防阿茲海默症(Alzheimer's disease)。

【請求項14】 一種如請求項1至4中任一項之如式(Ia)及/或(Ib)之化合物或由如請求項5至7中任一項之方法可獲得之如式(Ia)及/或(Ib)之化合物於製備一藥物之用途，該藥物係供用於在呈現皰疹疾病、唇皰疹、生殖器皰疹或皰疹相關角膜炎、阿茲海默症、腦炎、肺炎、肝炎或病毒脫落(viral shedding)的患者中治療及預防皰疹感染；供用於在免疫系統受抑制的患者、AIDS患者、癌症患者、具有基因或遺傳性免疫缺陷的患者、移植患者中治療及預防皰疹感染；供用於在新生兒和嬰兒中治療及預防皰疹感染；供用於在皰疹陽性患者中治療及預防皰疹感

染，以在抑制治療中用於抑制復發或病毒脫落；供用於治療及預防對於核苷類抗病毒療法、阿昔洛韋(acyclovir)、潘昔洛韋(penciclovir)、泛昔洛韋(famciclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、伐昔洛韋(valacyclovir)及/或膦甲酸(foscarnet)或西多福韋(cidofovir)具有抗性之病患。

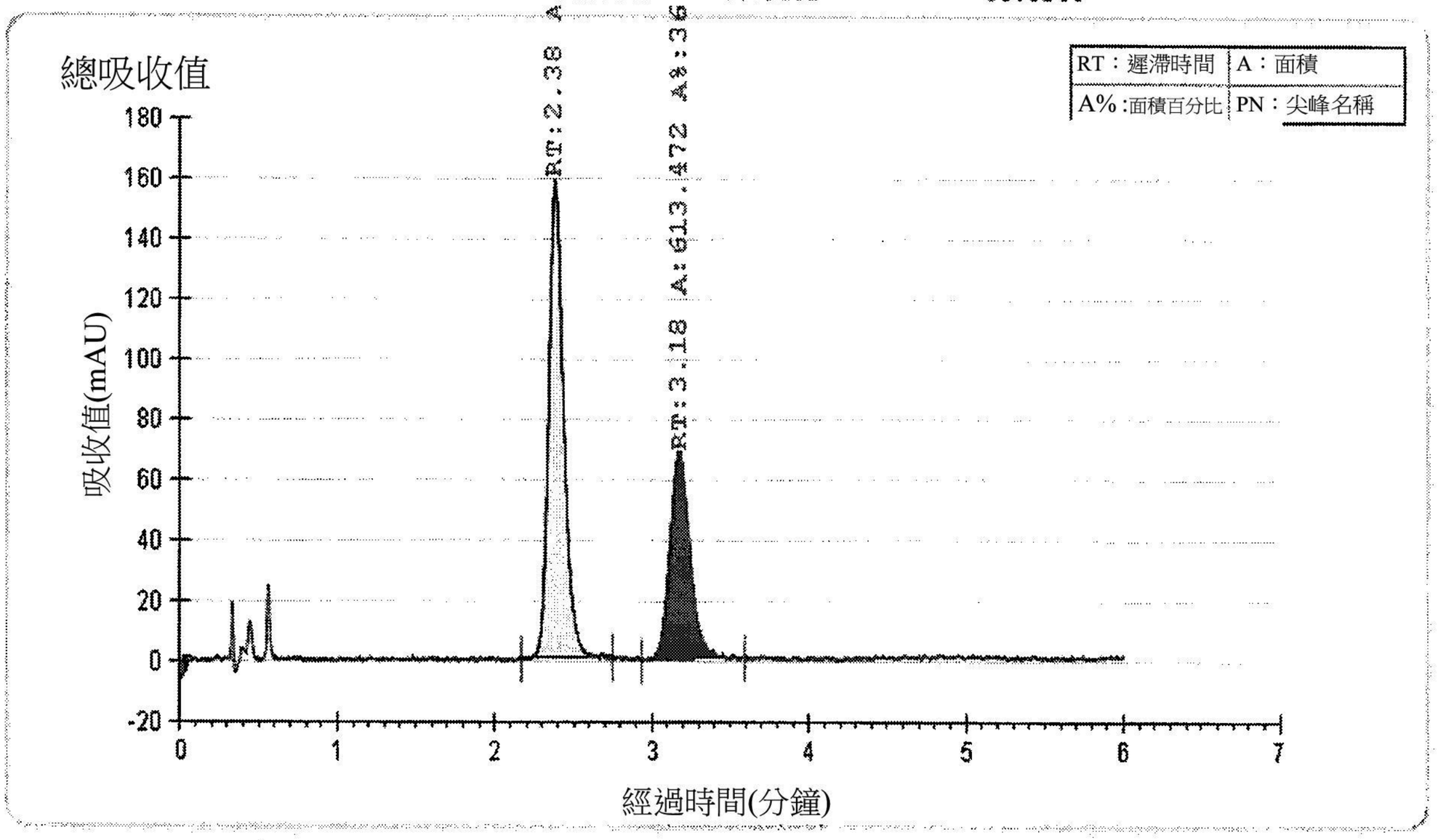
【請求項15】 一種醫藥組成物，包含如請求項1至4中任一項之如式(Ia)及/或(Ib)之化合物或由如請求項5至7中任一項之方法可獲得之如式(Ia)及/或(Ib)之化合物，以及至少一醫藥上可接受之載體及/或賦形劑及/或至少一其他可有效治療與病毒感染相關的疾病或病症之抗病毒或免疫調節活性物質。

【發明圖式】

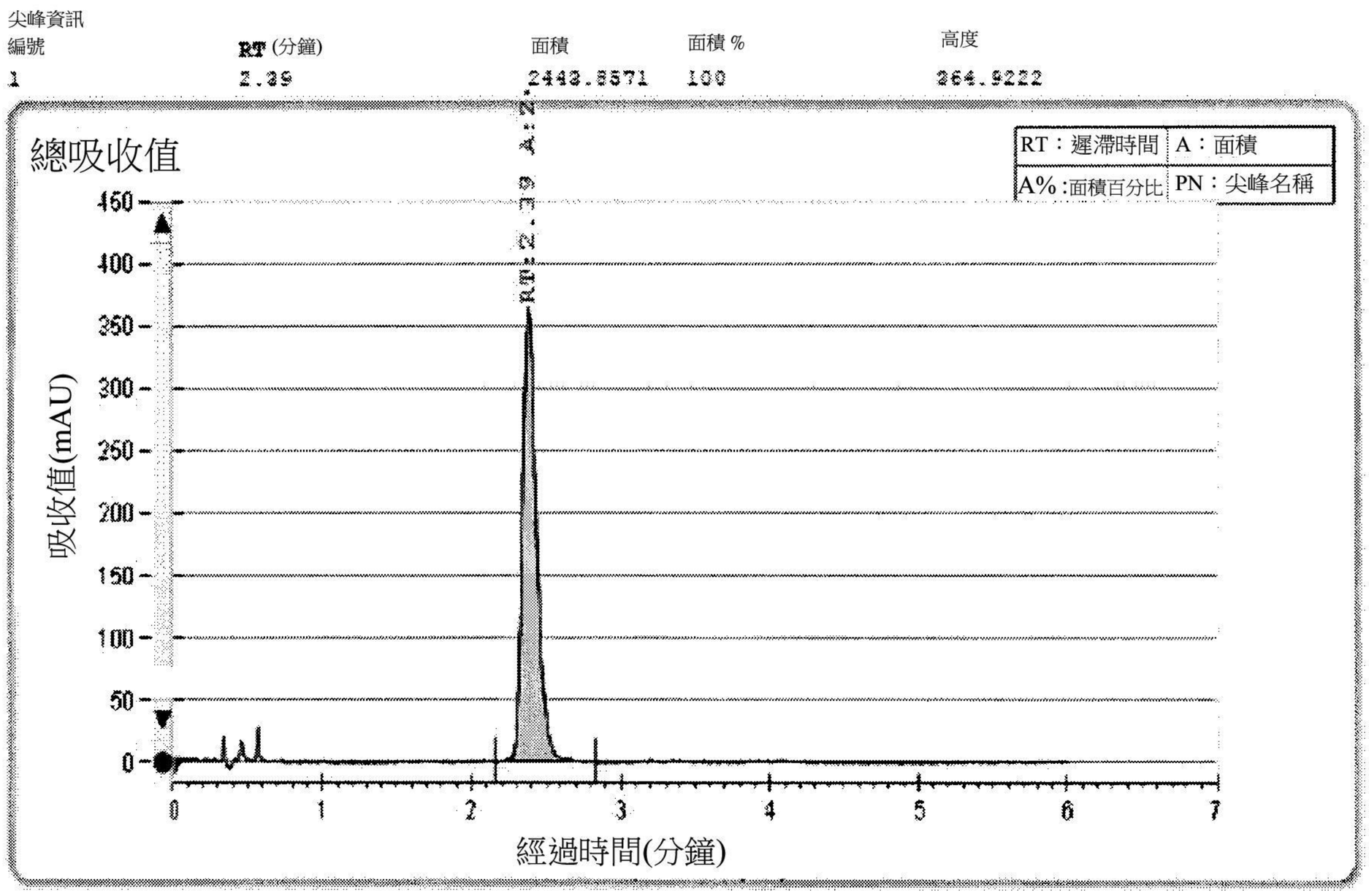
注射資訊：	
注射日期時間戳記：	6/26/2017 2:52:00 PM
注射體積：	5
共溶劑：	MeOH
管柱：	OJ-H (4.6*100*5um)
樣本：	ZFX-435-M
樣本井：	P1: 1D
管柱溫度：	39.3
CO_2流速：	2.8
共溶劑流速：	1.2
共溶劑%:	30
總流速：	4
前壓：	157
背壓：	120
壓力下降：	37
PDA起始波長：	214
PDA終點波長：	359

尖峰資訊

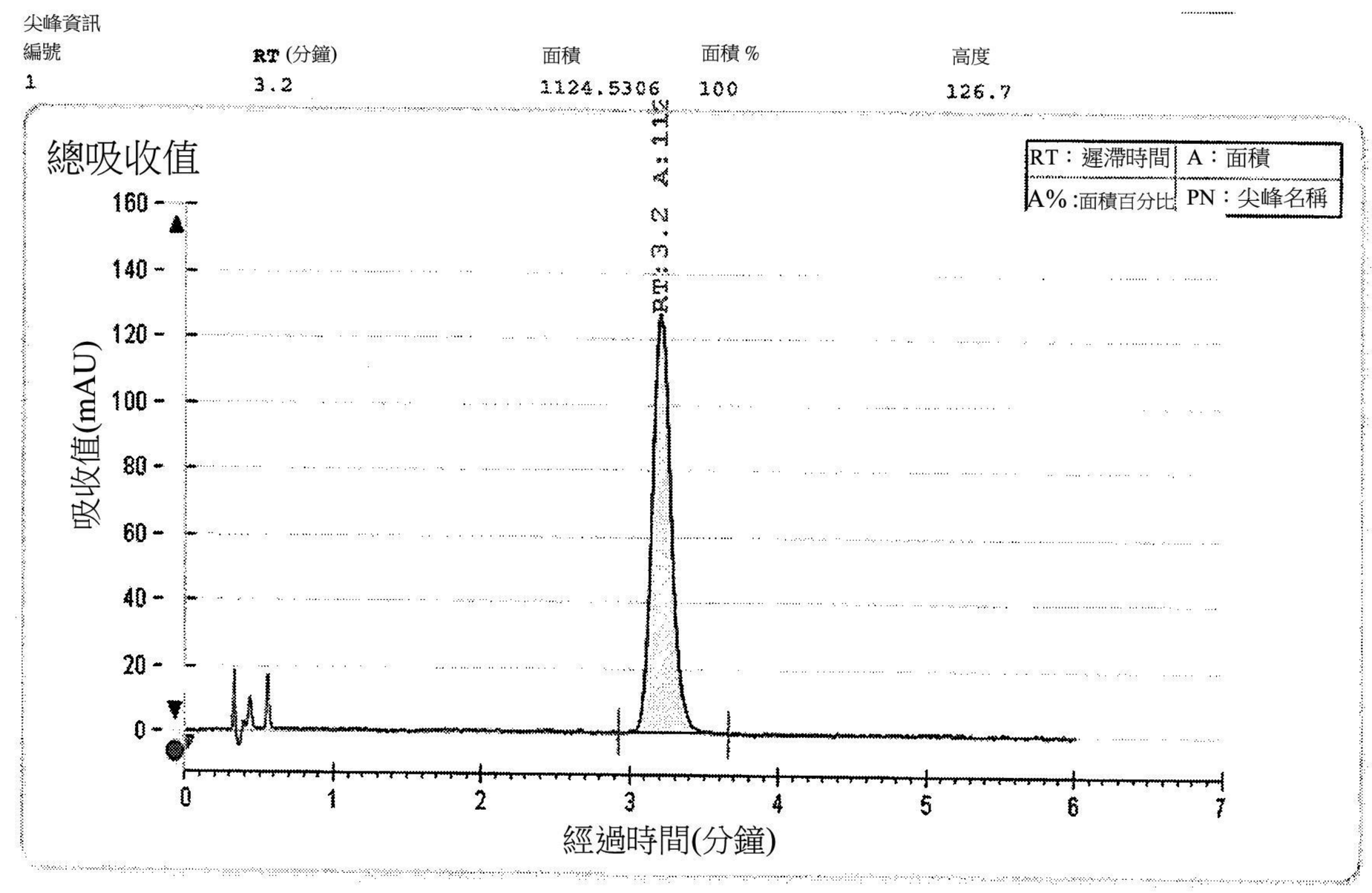
編號	**RT** (分鐘)	面積	面積 %	高度
1	2.38	1048.0079	63.0768	158.3687
2	3.18	613.472	36.9232	68.6344



【圖1a】

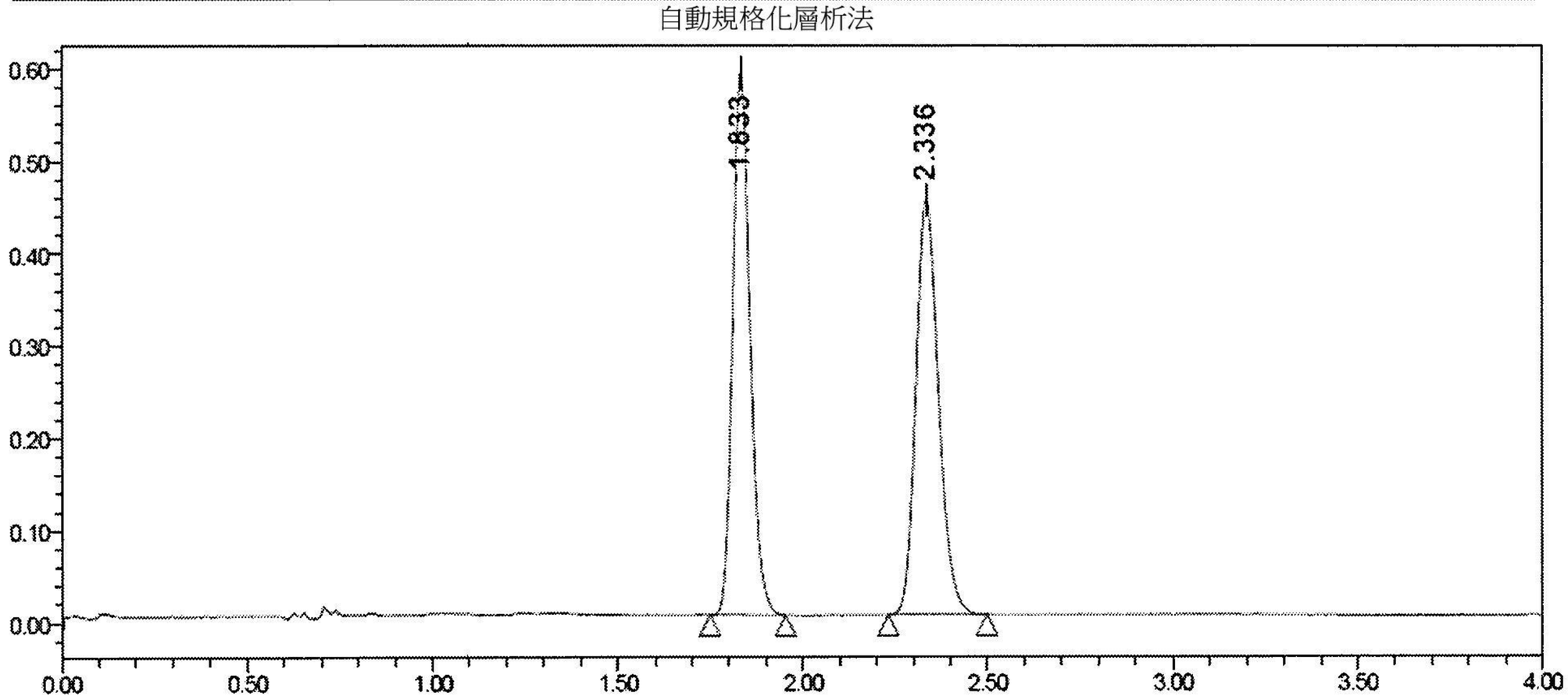

尖峰資訊
編號
RT (分鐘)
面積
面積 %
高度
1
2.39
2443.8571
100
264.9222
總吸收值
RT：遲滯時間
A：面積
A%：面積百分比
PN：尖峰名稱
RT:2.39 A:44.2
吸收值(mAU)
經過時間(分鐘)

【圖1b】

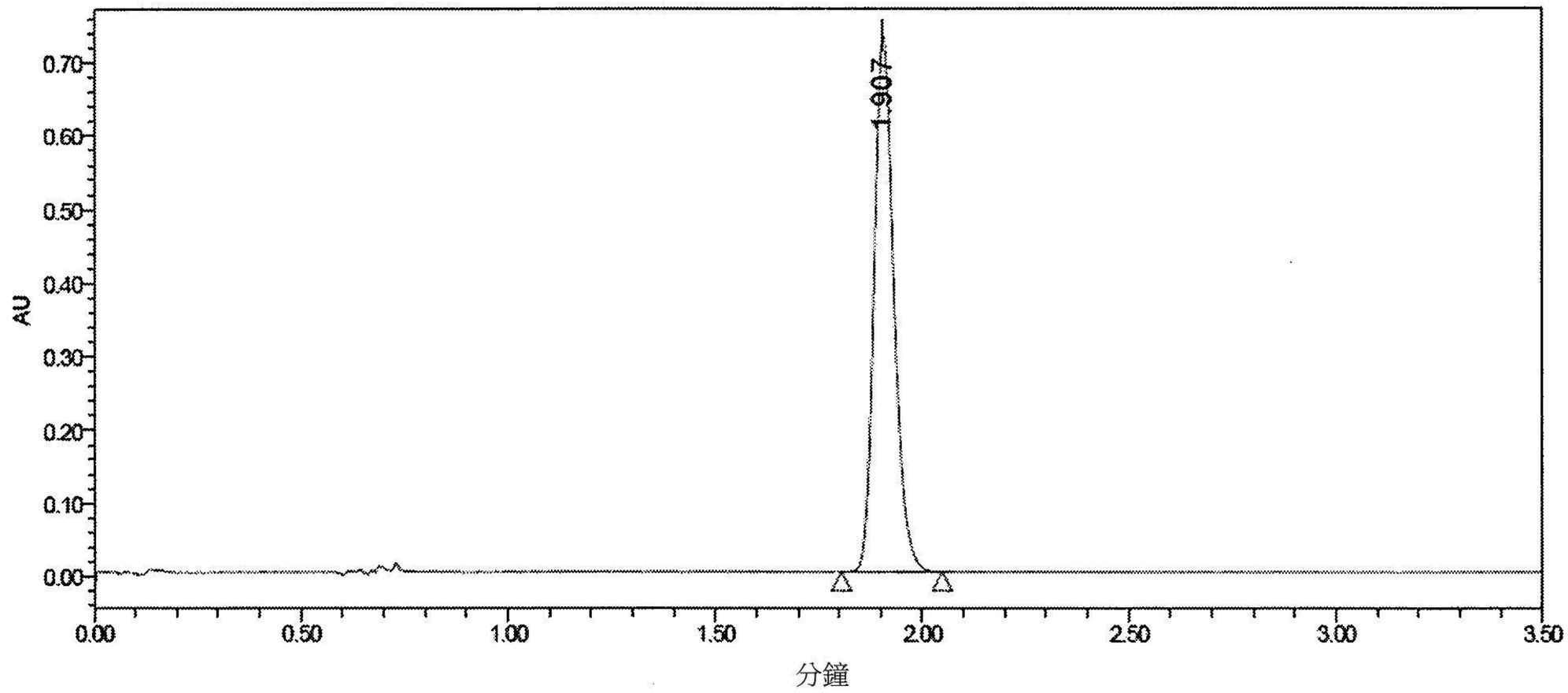

尖峰資訊
編號
RT (分鐘)
面積
面積 %
高度
1
3.2
1124.5306
100
126.7
總吸收值
RT：遲滯時間
A：面積
A%：面積百分比
PN：尖峰名稱
RT:3.2 A:11
吸收值(mAU)
經過時間(分鐘)

【圖1c】

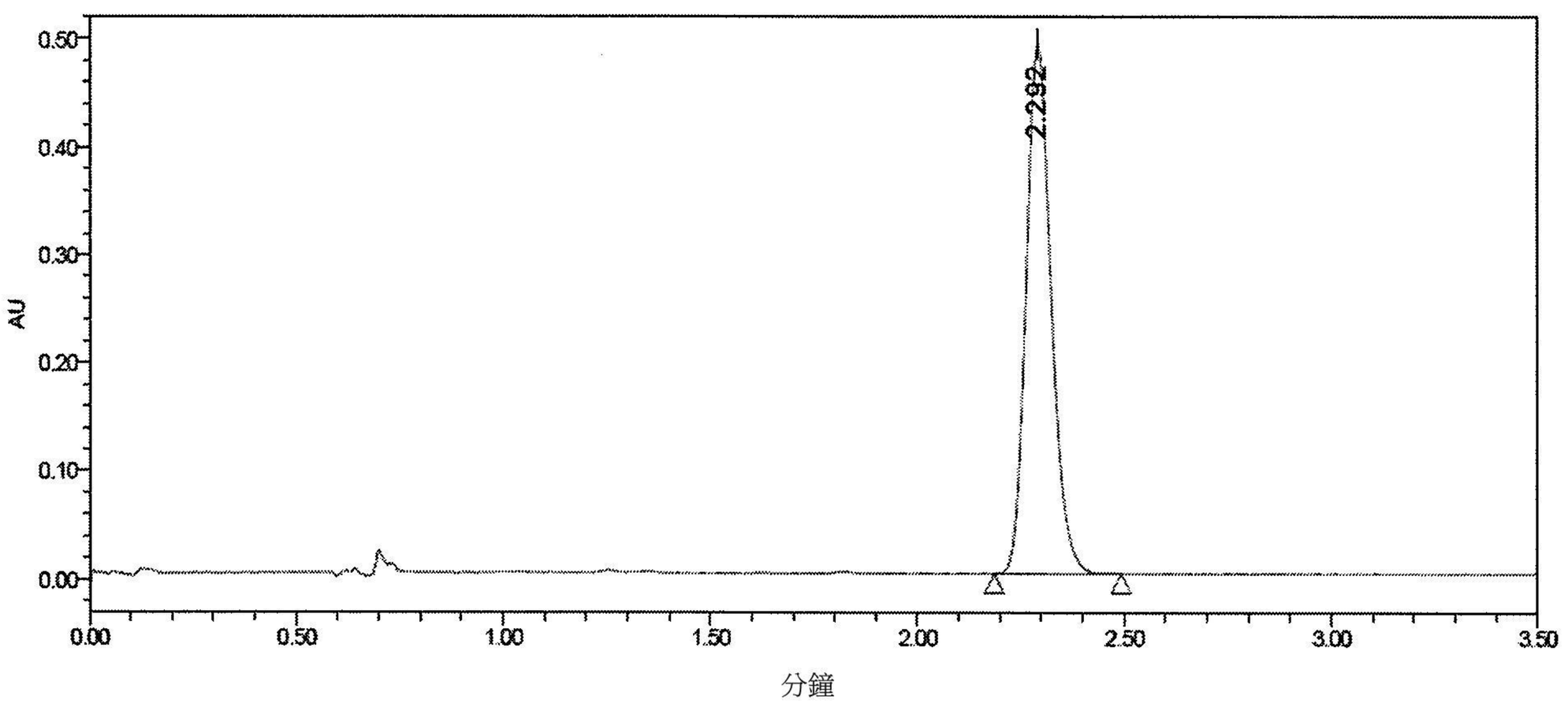
管柱：	CHIRALCEL OD-3(4.6*100mm,3um)
共溶劑：	EtOH/ACN
管柱溫度：	35
共溶劑%：	35
背壓：	2000psi
流速：	2mL/min
Proc. Chnl. Descr.:	PDA 280.5 nm (210-400)nm
PDA起始波長：	200 nm
PDA終點波長：	400 nm



【圖2a】

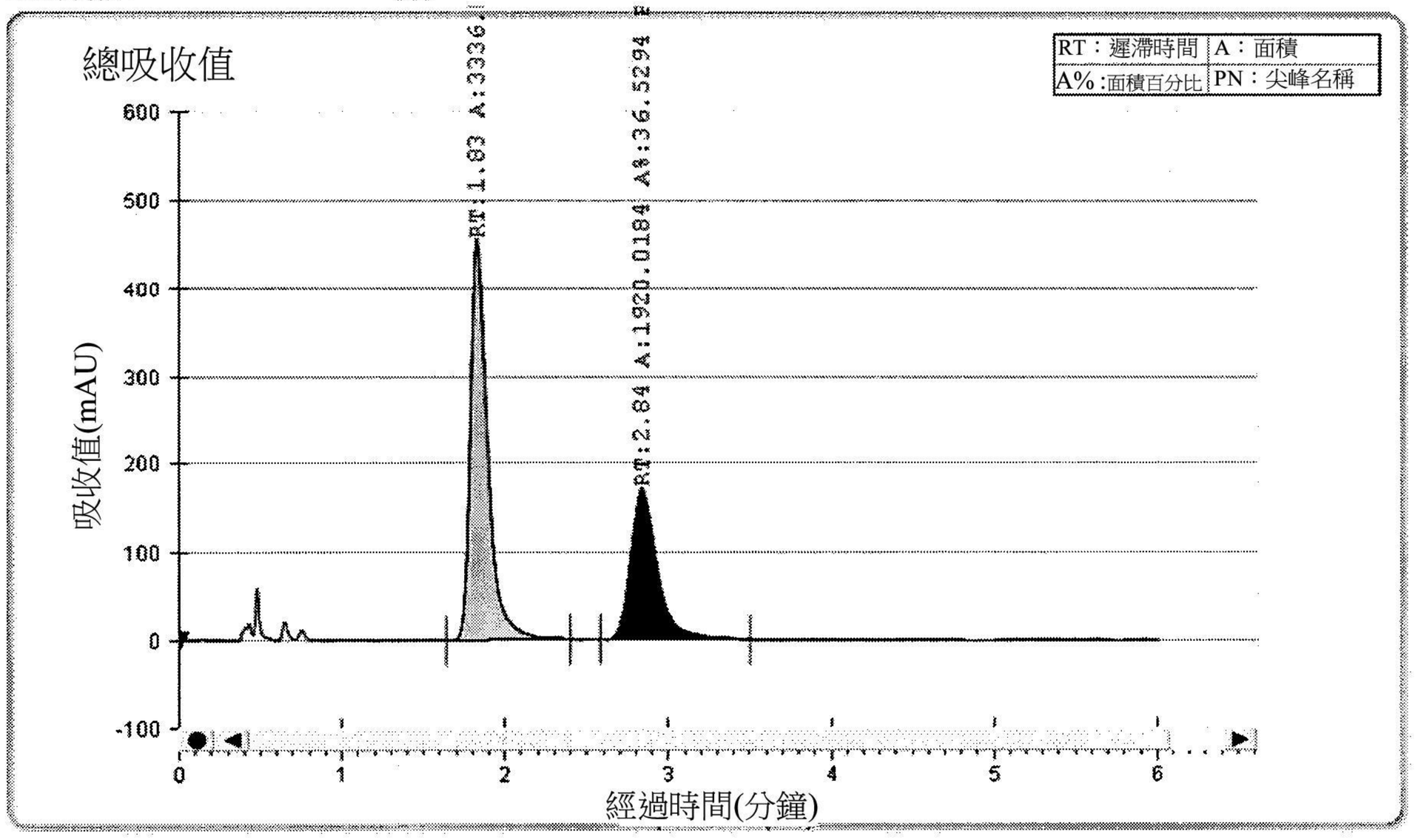

1-907
AU
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
2.50
3.00
3.50
分鐘

【圖2b】

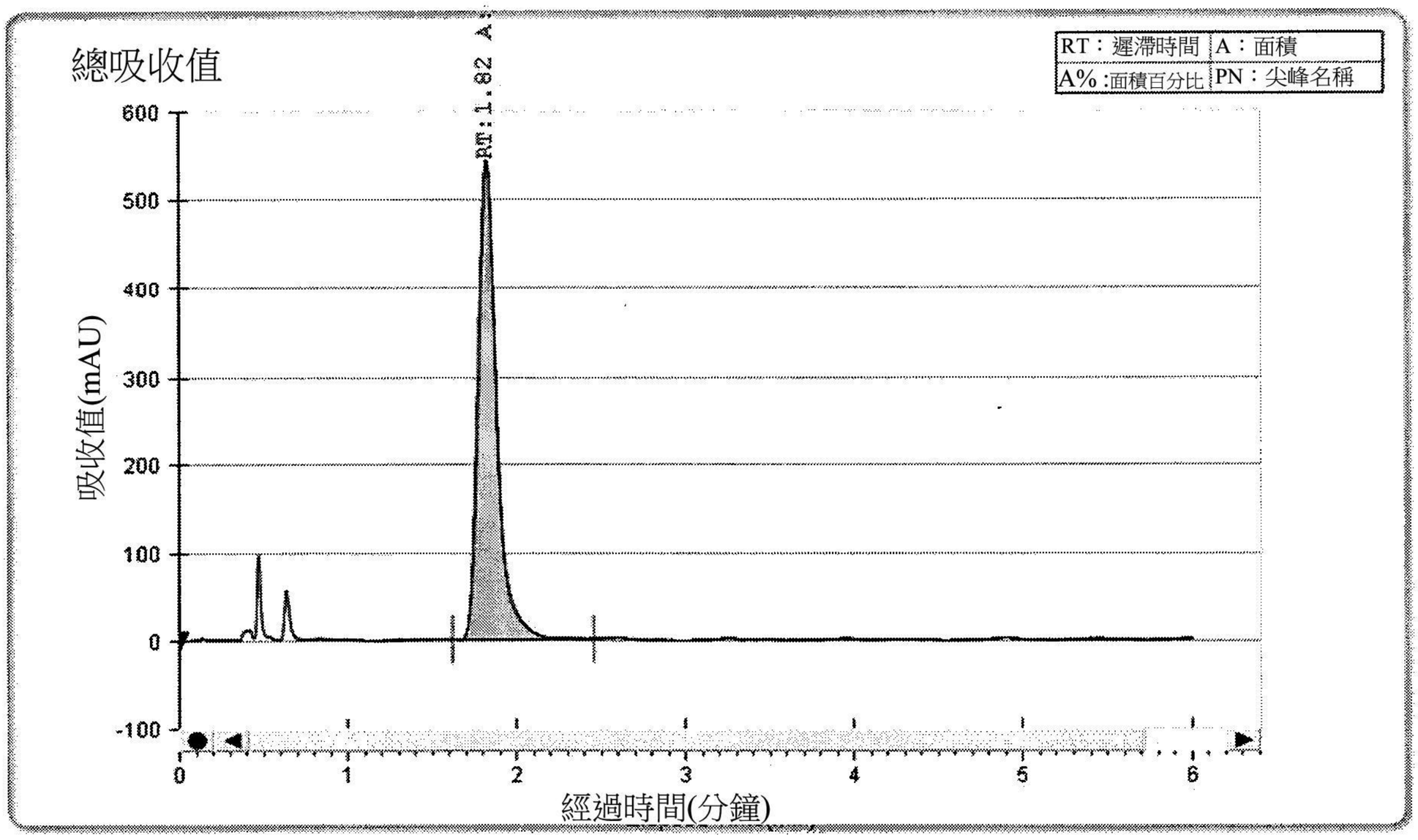

2-263
AU
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
2.50
3.00
3.50
分鐘

【圖2c】

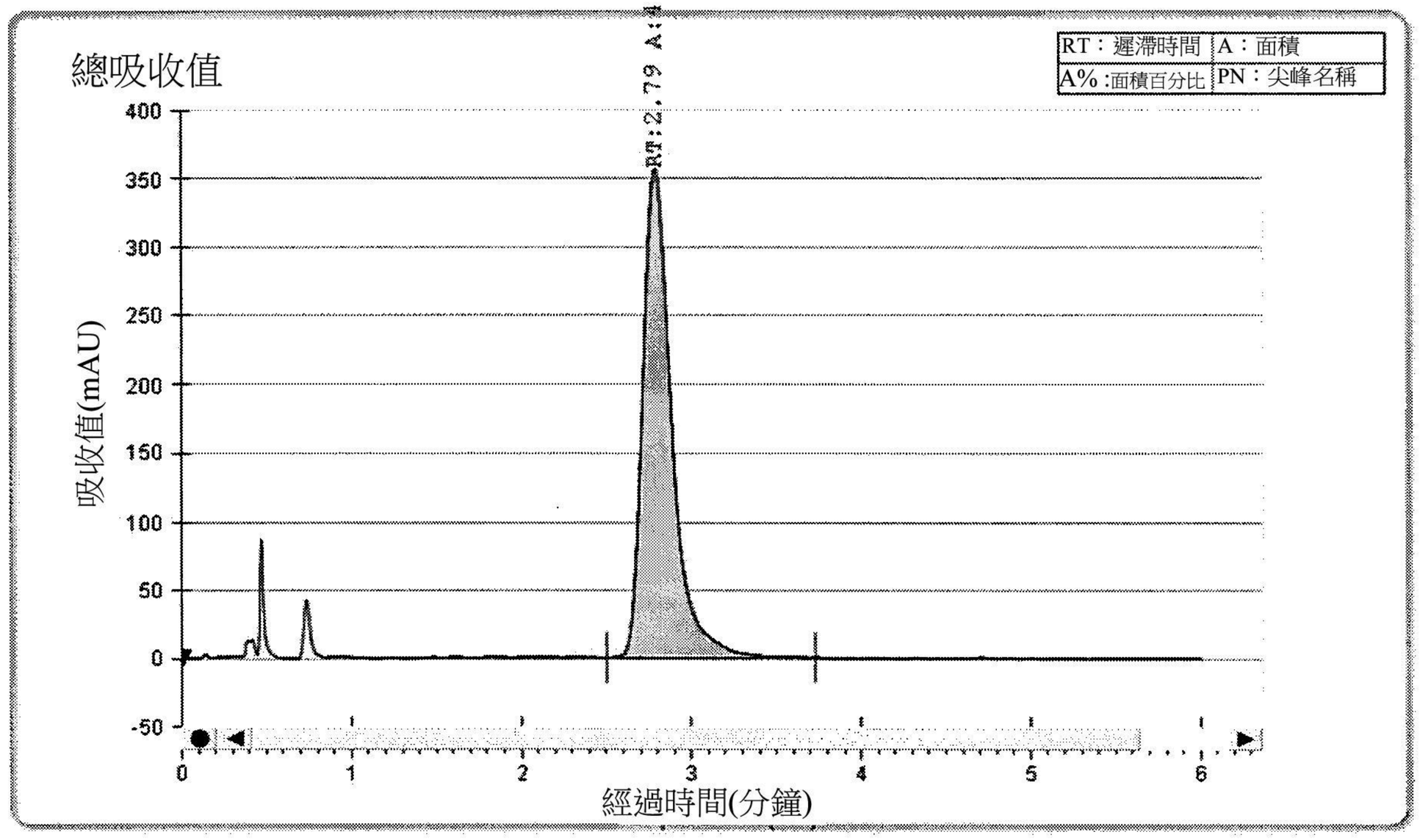
共溶劑：	IPA:ACN=3:2
管柱：	OZ-H 100*4.6mm 5um
樣本：	CD-MIX
樣本井：	P1: 5C
管柱溫度：	35.9
CO_2流速：	2.3
共溶劑流速：	1.8
共溶劑%：	45
總流速：	4
前壓：	156
背壓：	117
壓力下降：	39
PDA起始波長：	214
PDA終點波長：	359



【圖3a】


總吸收值
RT：遲滯時間
A：面積
A%：面積百分比
PN：尖峰名稱
RT:1.82 A:
600
500
400
300
200
100
0
-100
吸收值(mAU)
0
1
2
3
4
5
6
經過時間(分鐘)

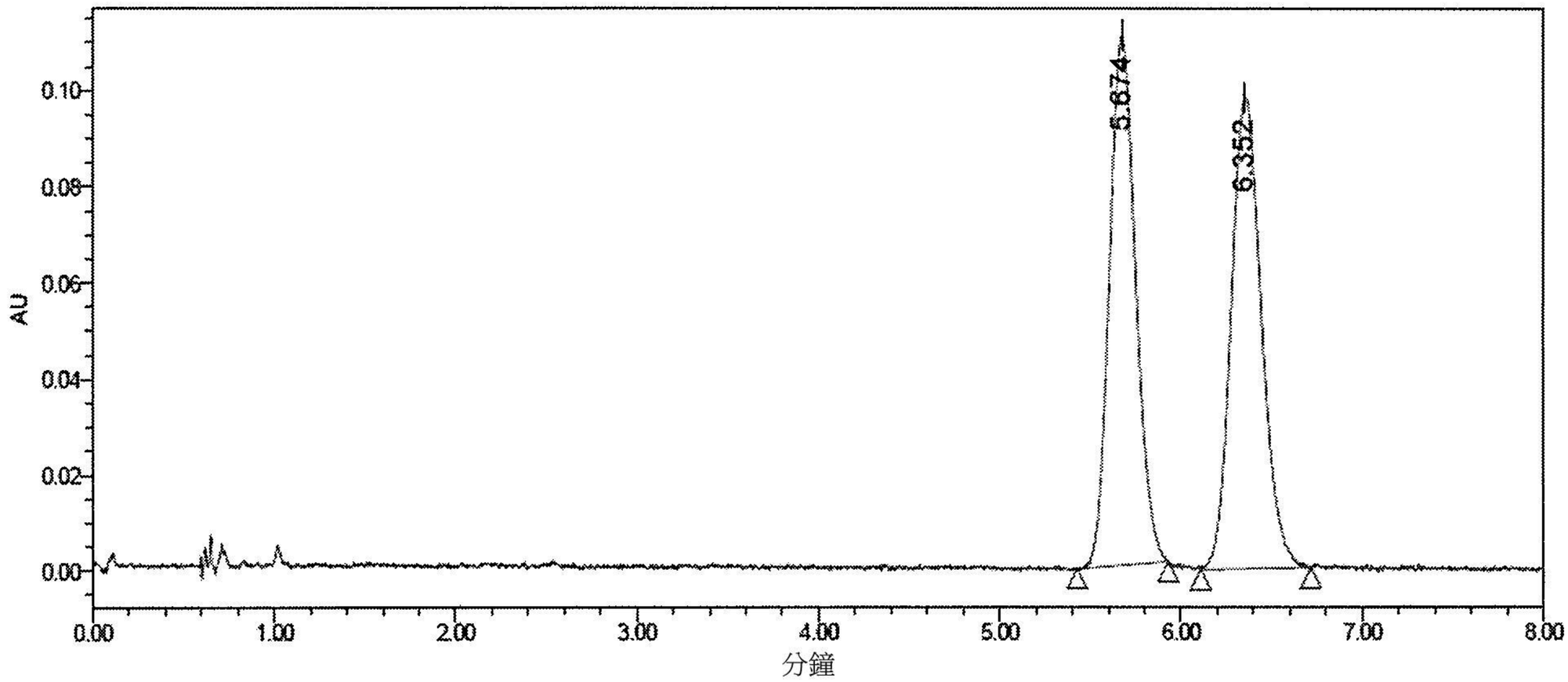
【圖3b】


總吸收值
RT：遲滯時間
A：面積
A%：面積百分比
PN：尖峰名稱
RT:2.79 A:
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
吸收值(mAU)
0
1
2
3
4
5
6
經過時間(分鐘)

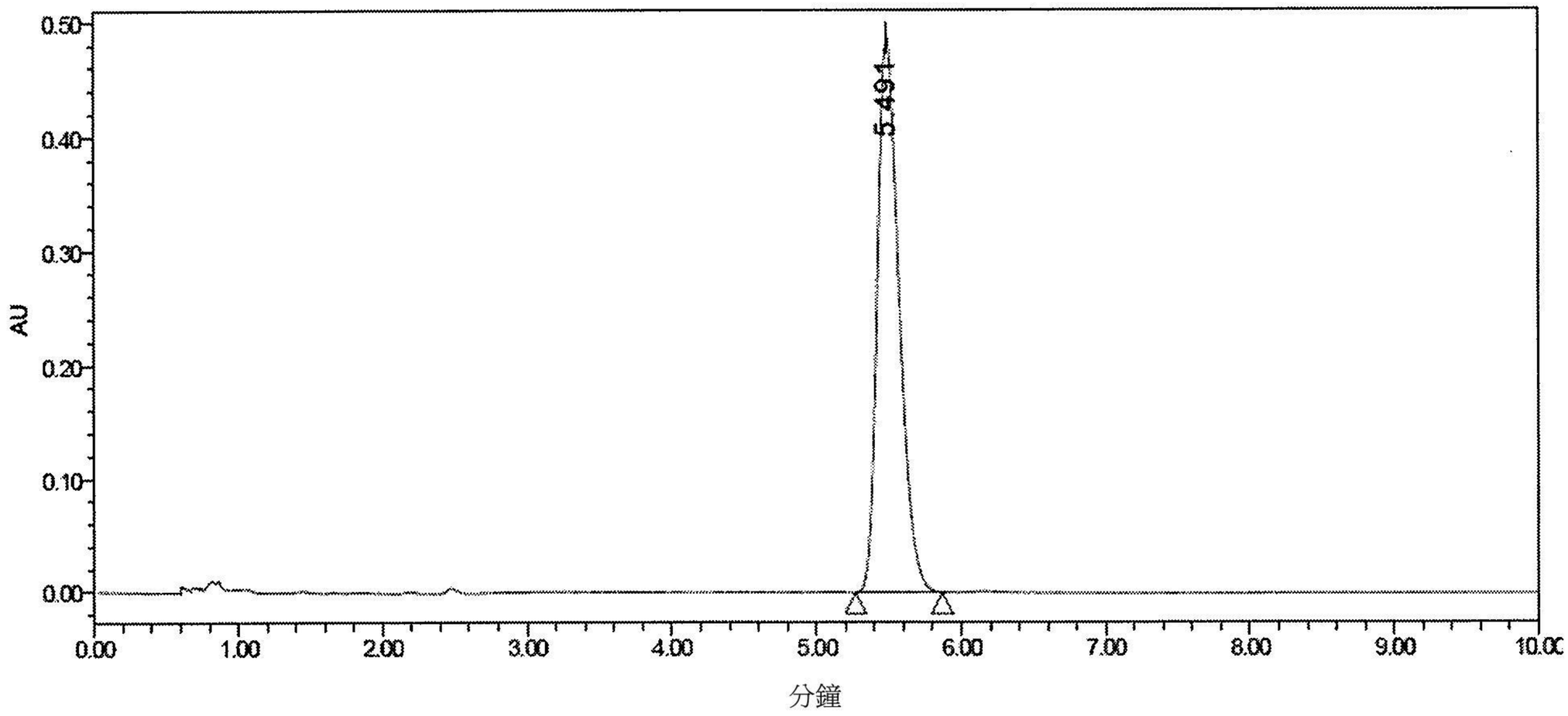
【圖3c】

管柱：	CHIRALCEL OD-3(4.6*100mm,3um)
共溶劑：	ACN/MeOH(1:1)
管柱溫度：	35
共溶劑%：	30
背壓：	2000psi
流速：	2mL/min
Proc. Chnl. Descr.:	PDA 280.0 nm (200-600)nm
PDA起始波長：	200 nm
PDA終點波長：	400 nm

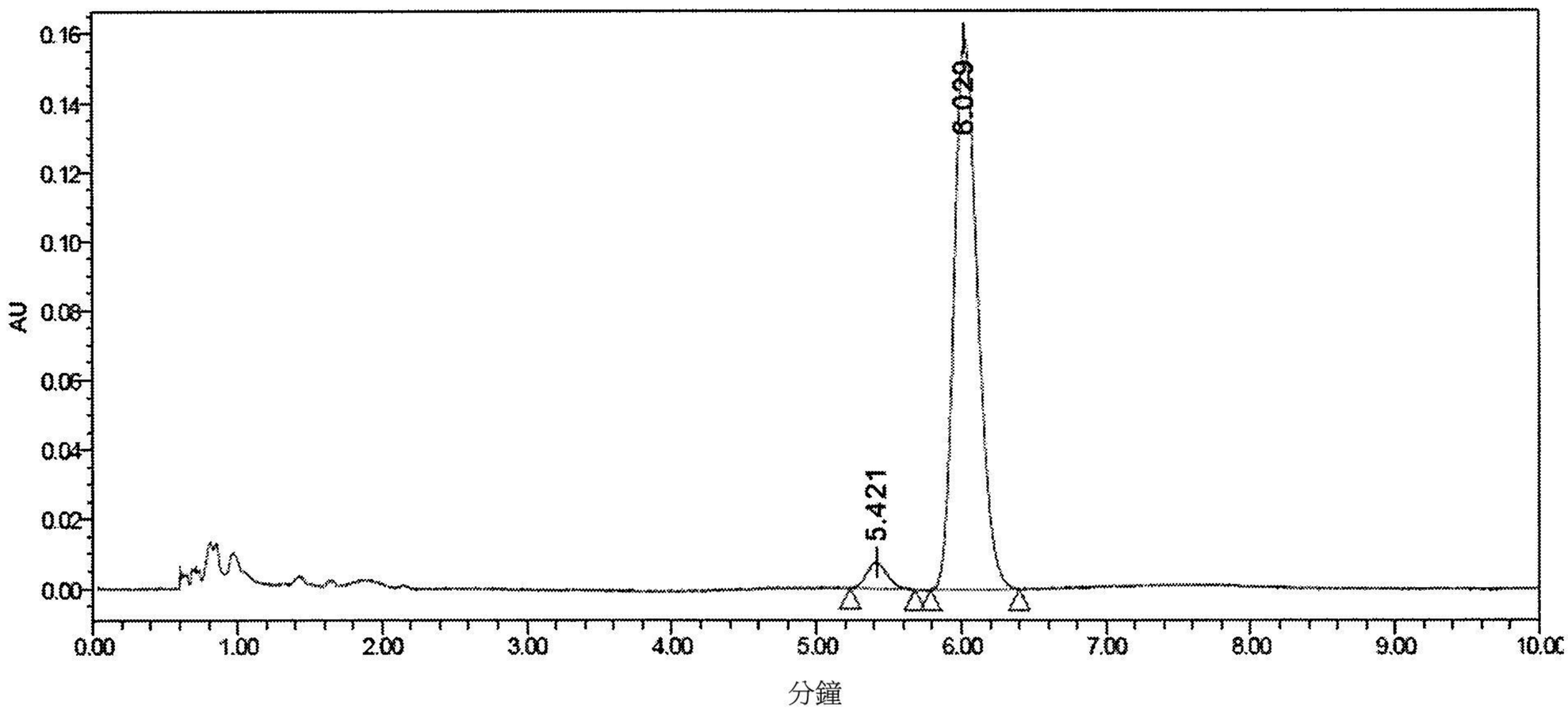
自動規格化層析法



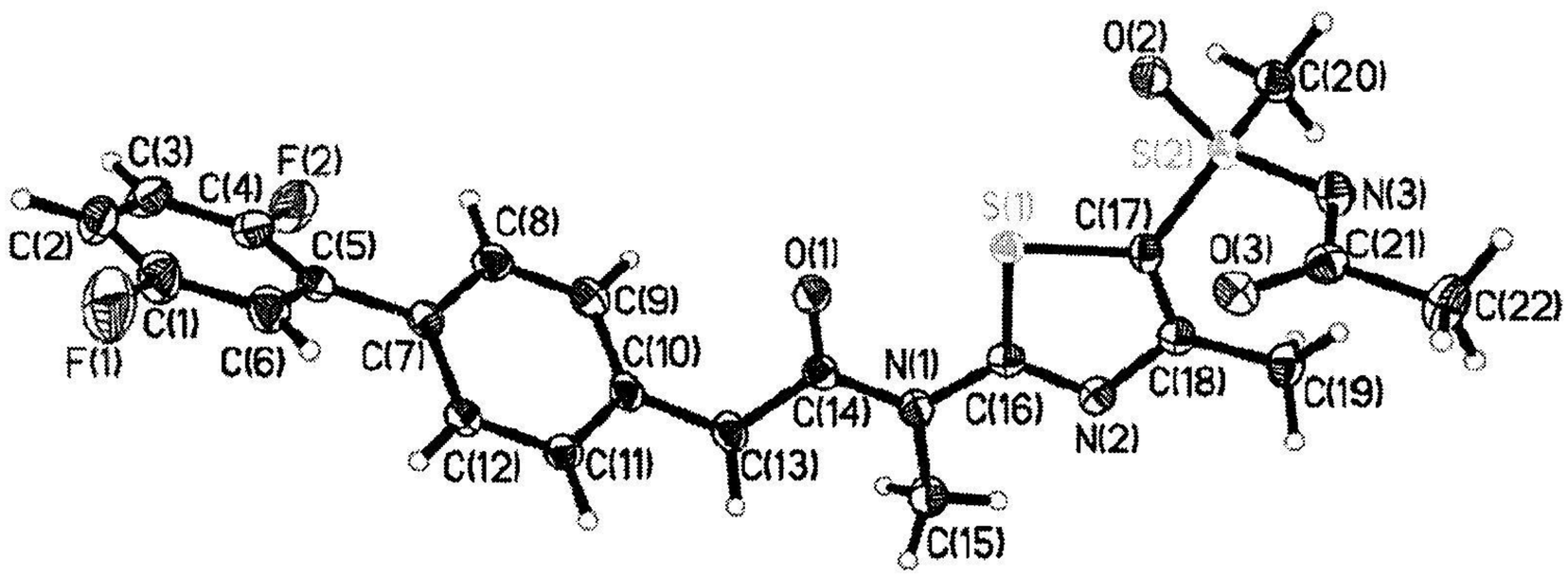
【圖4a】


0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
AU
5.491
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
分鐘

【圖4b】


0.16
0.14
0.12
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
AU
6.029
5.421
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
分鐘

【圖4c】

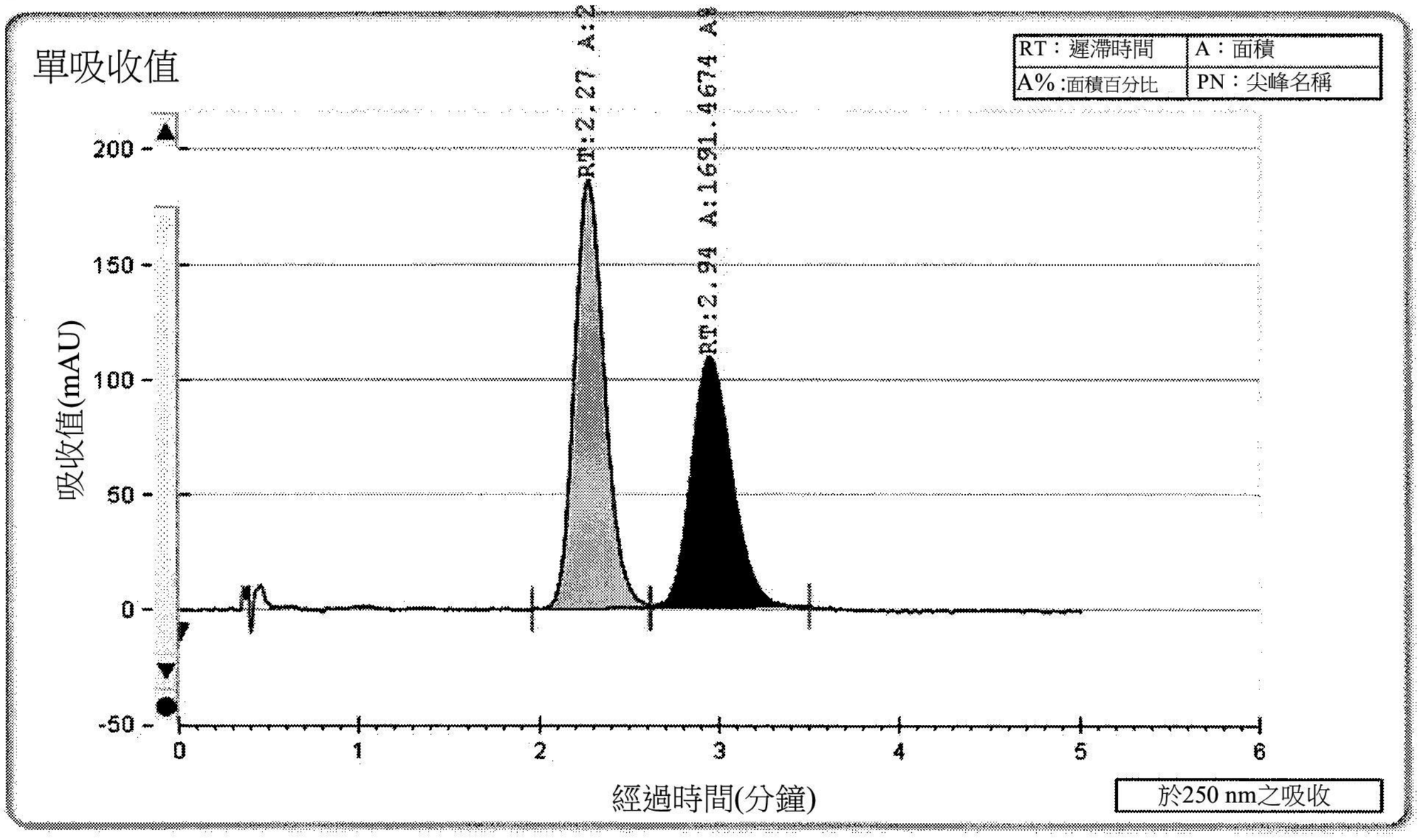

O(2)
C(20)
S(2)
N(3)
C(3)
F(2)
C(4)
S(1)
C(17)
C(8)
C(2)
C(5)
O(1)
O(3)
C(21)
C(9)
C(22)
C(1)
C(10)
N(1)
C(18)
C(19)
F(1)
C(6)
C(7)
C(14)
C(16)
N(2)
C(12)
C(11)
C(13)
C(15)

【圖5】

注射資訊：	
注射日期時間戳記：	6/2/2018 9:14:15 AM
注射體積：	5
共溶劑：	IPA
管柱：	OZ-H (4.6*100*5um)
樣本：	LCL-451-mix
樣本井：	P1: 7F
管柱溫度：	40.3
CO_2流速：	2.2
共溶劑流速：	1.8
共溶劑%：	45
總流速：	4
前壓：	162
背壓：	119
壓力下降：	43
PDA起始波長：	214
PDA終點波長：	359

尖峰資訊

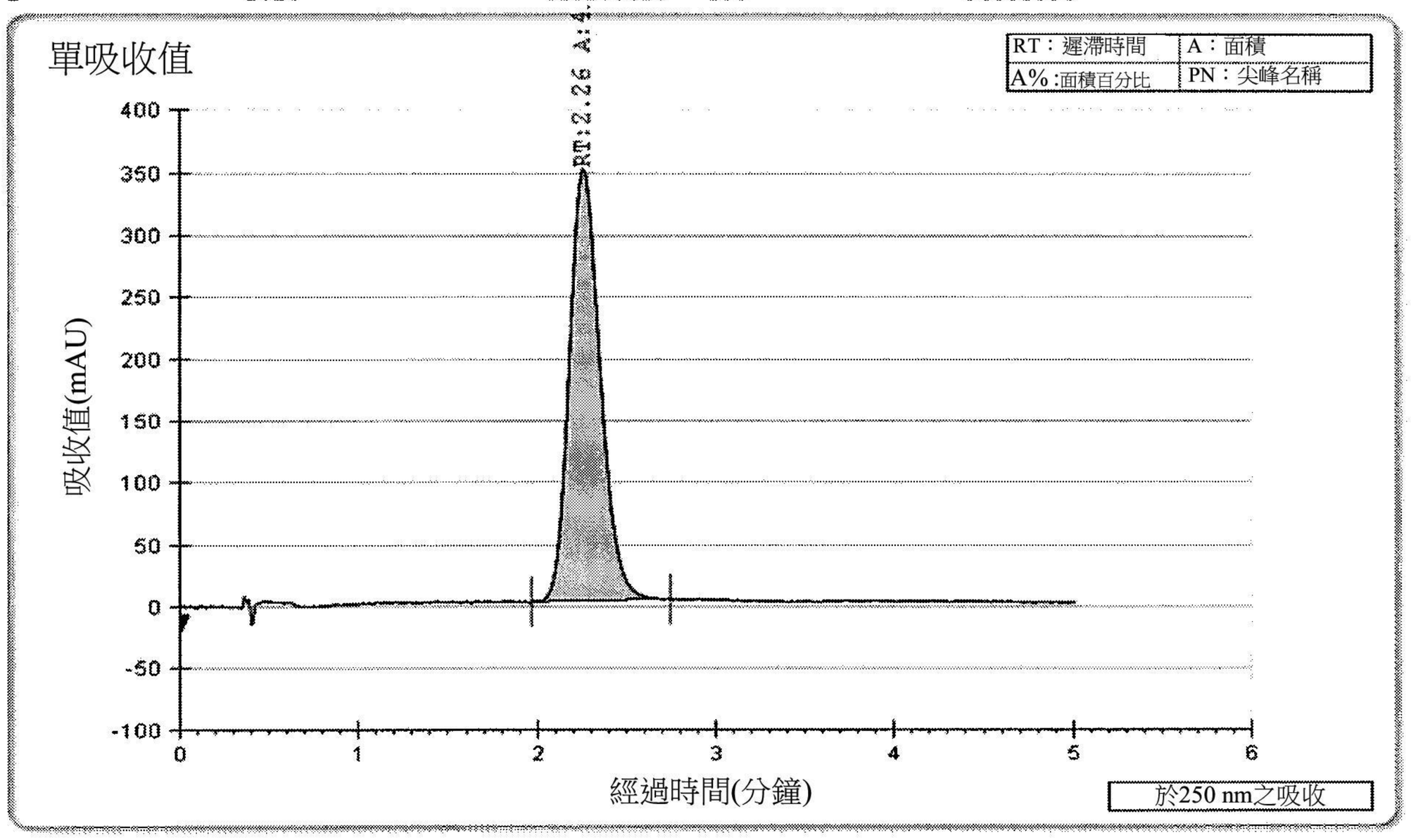
編號	RT (分鐘)	面積	面積 %	高度
1	2.27	2168.2049	56.1759	186.2829
2	2.94	1691.4674	43.8241	108.7862



【圖6a】

尖峰資訊

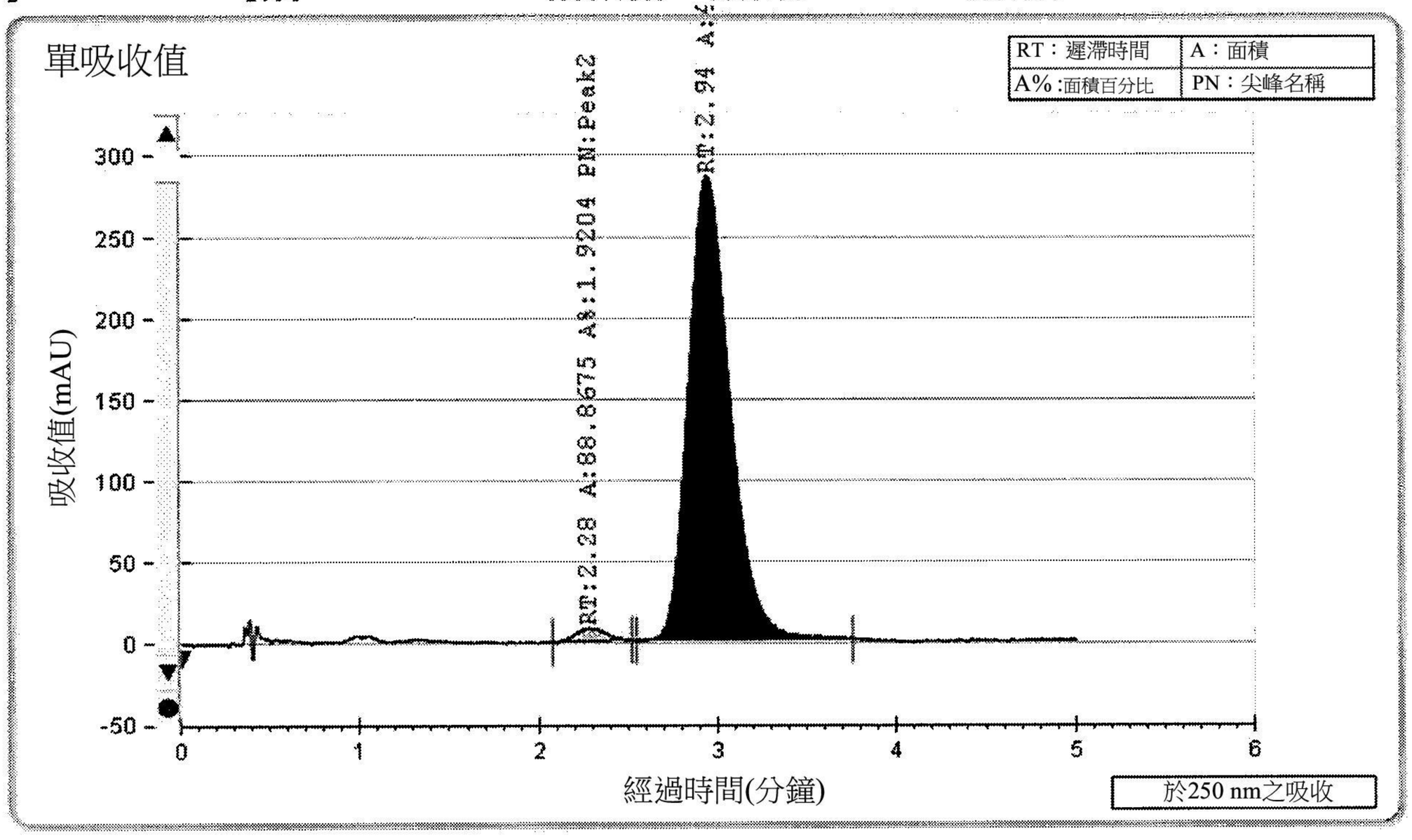
編號	RT (分鐘)	面積	面積%	高度
1	2.26	4182.8428	100	348.3004



【圖6b】

尖峰資訊

編號	RT (分鐘)	面積	面積%	高度
1	2.28	88.8675	1.9204	7.9958
2	2.94	4538.7139	98.0796	285.289



【圖6c】